



การศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกแอซิดโดยวิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน
เปรียบเทียบกับการทายาทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียวในการรักษาฝ้า
**EFFICACY OF TRANSEPIDERMAL DELIVERY OF TRANEXAMIC ACID
USING THE ELECTROPORATION VERSUS TOPICAL TRANEXAMIC
ACID ALONE IN THE TREATMENT OF MELASMA**

ปิยนุช ศรีสุคนธ์

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกแอซิดโดยวิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน
เปรียบเทียบกับยาทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียวในการรักษาฝ้า
EFFICACY OF TRANSEPIDERMAL DELIVERY OF TRANEXAMIC ACID
USING THE ELECTROPORATION VERSUS TOPICAL TRANEXAMIC
ACID ALONE IN THE TREATMENT OF MELASMA

ปิยนุช ศรีสุคนธ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกแอซิดโดยวิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน
เปรียบเทียบกับยาทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียวในการรักษาฝ้า
EFFICACY OF TRANSEPIDERMAL DELIVERY OF TRANEXAMIC ACID
USING THE ELECTROPORATION VERSUS TOPICAL TRANEXAMIC
ACID ALONE IN THE TREATMENT OF MELASMA

ปิยนุช ศรีสุคนธ์

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

2554

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธาน

(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมวิทต์ นรรัตน์วันชัย)

.....กรรมการ

(ดร. กานต์ วงศ์สุกสวัสดิ์)

.....กรรมการ

(ดร. เอกราช บำรุงพืชน์)

.....กรรมการ

(อาจารย์ ศิริวรรณ กุระมสุวรรณ)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือ คำแนะนำอย่างดียิ่ง จากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. กานต์ วงศ์สุกสวัสดิ์ และอาจารย์ พญ.ศิริวรรณ กุระสุวรรณ ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัย ในทุกขั้นตอนจนวิทยานิพนธ์ ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.นพ.ธัมมทัตต์ นรารัตนวันชัย รองศาสตราจารย์ ดร. ประพีร์ เศรษฐรักษ์ และ ดร. เอกราช บำรุงพีชน์ กรรมการผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและเสนอแนะสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ นางสาววรรณ สำราญใจ ที่ให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำทางด้านสถิติ

ขอขอบคุณ นางประสงค์ ศรีสุคนธ์ และครอบครัว ที่เป็นกำลังใจให้ผู้ทำวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รุ่น 2 ของสำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงมาได้ ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณา และขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้ผู้คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่ บิดา มารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษา และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมาตลอด

ปิยนุช ศรีสุคนธ์

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกเอซิดโดยวิธี อิเล็กโตรโพเรชันเปรียบเทียบกับยาทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียวในการรักษาฝ้า
ชื่อผู้เขียน	ปิยนุช ศรีสุคนธ์
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ดงวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร. กานต์ วงศ์ศุภสวัสดิ์ อาจารย์ ศิริวรรณ กุรมะสุวรรณ

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง ฝ้าเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินที่ทำงานมากเกินไป ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ พบว่ายาทรานเนซามิกเอซิด สามารถยับยั้งการสร้าง และยับยั้งการทำงานของเซลล์เม็ดสีเมลานิน ทำให้ผิวขาวขึ้นได้ ร่วมกับการเพิ่มประสิทธิภาพการส่งผ่านยาทางผิวหนังโดยวิธี อิเล็กโตรโพเรชัน นั้นจะมีศักยภาพให้การรักษาฝ้าให้มากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ และภาวะแทรกซ้อนของการรักษาฝ้า โดย 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการนำส่งยาโดยวิธีอิเล็กโตรโพเรชัน เปรียบเทียบกับการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

วิธีดำเนินการวิจัย ทำการศึกษาในอาสาสมัคร จำนวน 17 ราย ที่ได้รับการตรวจความเข้มของฝ้าก่อนการรักษา หลังจากนั้นอาสาสมัครจะถูกสุ่มเลือกใบหน้าด้านซ้ายหรือด้านขวา โดยใบหน้าด้านหนึ่งจะได้รับการทำการรักษาด้วยวิธีการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดเจล แล้วทำการส่งผ่านยาบริเวณผิวหนังด้วยวิธีเปิดเครื่องอิเล็กโตรโพเรชัน บริเวณใบหน้าที่ได้รับการสุ่มเลือกด้านแล้ว ส่วนใบหน้าอีกด้านจะได้รับการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดเจล แต่ปิดเครื่องอิเล็กโตรโพเรชัน โดยใช้ระยะเวลาข้างละ 15 นาที การติดตามผลการรักษาโดยนักผู้ปวยมาทำการรักษาทุก 1 สัปดาห์ โดย

ผู้ป่วยแต่ละรายจะต้องมาทำการรักษาทั้งสิ้นเป็นจำนวน 5 ครั้ง การประเมินผลโดยการวัดค่าเฉลี่ยความเข้ม (Mean melanin index) ด้วยเครื่อง Mexamiter MX16 และประเมินผลโดยแพทย์ผู้วิจัยเป็นค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) หรือ (MASI) ในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5 และ 12 รวมทั้งสอบถามความพึงพอใจของผู้ป่วย และแพทย์ผู้ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย 2 ท่าน นอกจากนี้ศึกษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากผู้ป่วย และแพทย์ผู้วิจัย

ผลการวิจัย พบว่า การรักษาฝ้าด้วยวิธีการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการส่งยาโดยวิธี อิเล็กโตรโพรชั่น เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยความเข้ม (mean melanin index) สามารถช่วยลดฝ้าได้มากกว่าการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.023)

สรุปผล การรักษาฝ้าด้วยการใช้ยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการส่งยาโดยวิธีอิเล็กโตรโพรชั่นมีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

คำสำคัญ: ฝ้า/ยาทรานเนซามิกเอซิด/อิเล็กโตรโพรชั่น

Thesis Title	Efficacy of transepidermal delivery of tranexamic acid using the electroporation versus topical tranexamic acid alone in the treatment of melasma
Author	Piyanuch Srisukont
Degree	Master of Science (Dermatology)
Supervisory Committee	Dr. Karnt Wongsuphasawat Lecturer Siriwan Kooramasuwan

ABSTRACT

Background: Melasma is a diseases caused by abnormal overactive melanin cells. We found that tranexamic acid is able to suppress and slow down the activity of melanin cells which can whiten the skin. Cooperate with the transepdidermal delivery of Tranexmic acid using electroporation bring more efficiency to treatment of melasma

Objective: To compare the efficiency and and side-effect between “5% tranexamic acid with transepdidermal delivery by electroporation” and “only 5% tranexamic acid”

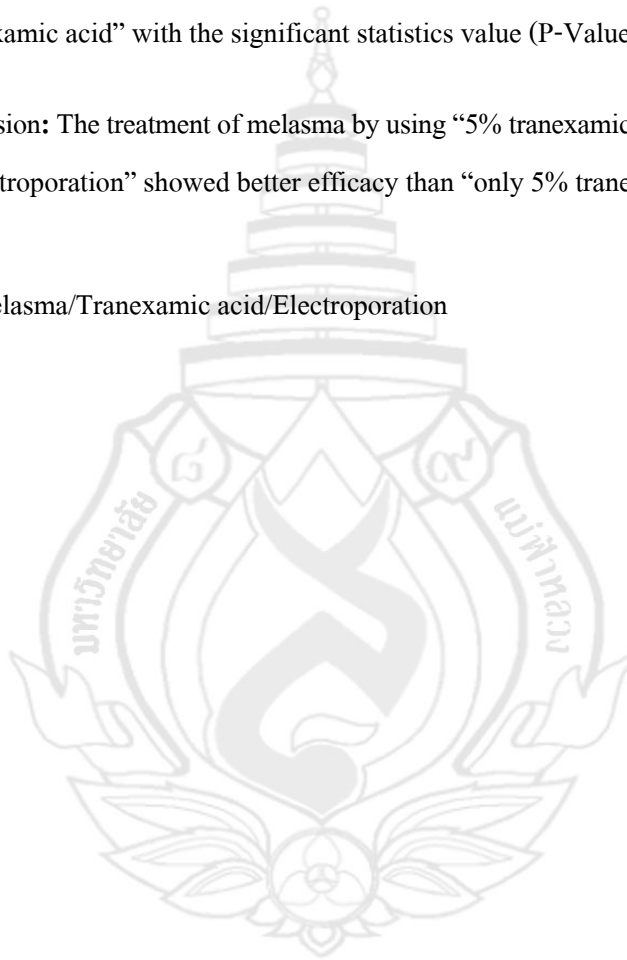
Materials and Methods: Research studies has been done in 7 volunteers. All volunteers were examined by using ‘mean melanin index’ and ‘melasma severity index’ prior treatment. Treatment by electroporation and non-electroporation 15 minutes each (On or Off electroporation machine) were randomly assigned to the left and right side of volunteer’s face. volunteers received weekly treatment for five consecutive weeks. Results were measured by Melasma area and Severity index (MASI) by Mexamiter MX16 and assessed by the researcher at the week of 1, 2, 3,

4, 5 and 12. In addition, patients' satisfaction survey was conducted together with two doctors who were not involve in this research to examine the side effect from the treatment

Result: It was found from this study that the treatment by using “5% tranexamic acid with transepidermal delivery by electroporation” demonstrated lower mean melanin index than “only 5% tranexamic acid” with the significant statistics value (P-Value = 0.023)

Conclusion: The treatment of melasma by using “5% tranexamic acid with transepidermal delivery by electroporation” showed better efficacy than “only 5% tranexamic acid” alone

Keywords: Melasma/Tranexamic acid/Electroporation



สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(17)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ	3
1.3 ความสำคัญของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย	5
2 แนวคิดทฤษฎีที่เกี่ยวข้องและกรอบผลงานวิจัย	8
2.1 ฝ้า	8
2.2 สีผิวของมนุษย์	10
2.3 แนวทางการรักษาฝ้า	13
2.4 โครงสร้างของผิวหนัง	14
2.5 Skin electroporation	17
2.6 ข้อมูลของยา tranexamic acid	19

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 วิธีการดำเนินการวิจัย	25
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	25
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	27
3.3 รูปแบบการวิจัย	27
3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	28
3.5 การติดตามผลการรักษา	29
3.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล	29
3.7 การประเมินผล	30
3.8 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	30
4 ผลการวิจัย	32
4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	32
4.2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	40
4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง	58
4.4 การประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา	62
5 สรุป อภิปรายและข้อเสนอแนะ	64
5.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไป	64
5.2 อภิปรายผลการทดลอง	65
5.3 สรุป	69
5.4 ข้อเสนอแนะ	70

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
รายการอ้างอิง	71
ภาคผนวก	77
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมในการเป็นผู้เข้าร่วมงานวิจัย	78
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	83
ภาคผนวก ค บันทึกผลการทดลอง	85
ประวัติผู้เขียน	92

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	32
4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัคร	33
4.3 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วง ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย ทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	36
4.4 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วง ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย ทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด อย่างเดียว	37
4.5 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการ รักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	38
4.6 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการ รักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว	39
4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการ รักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	40
4.8 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการ รักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว	41

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.9 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	42
4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว	43
4.11 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	45
4.12 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว	46
4.13 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	47
4.14 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ทำการทดสอบด้วย Paired t-test	48

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.15 ผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่รักษา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated Measurement ANOVA	49
4.16 เปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Generalized Estimating Equations	50
4.17 ผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement	51

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.18 เปรียบเทียบการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา) ของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Mean Melanin index) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Generalized Estimating Equations	52
4.19 ผลค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement	53
4.20 เปรียบเทียบดูการกลับมาซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 โดยใช้สถิติ Paired-t-test	53
4.21 ผลค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement	54

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.22 เปรียบเทียบดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ใช้สถิติ Paired t-test	55
4.23 ผลค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธี อิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement	56
4.24 เปรียบเทียบดูการกลับมาซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 โดยใช้สถิติ Paired t-test	56
4.25 ผลค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement	57

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.26 เปรียบเทียบดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ใช้สถิติ Paired t-test	58
4.27 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด	59
4.28 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว	59
4.29 ผลความพึงพอใจของแพทย์ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น	61
4.30 ผลความพึงพอใจของแพทย์ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว	61

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 กรอบแนวคิด	4
1.2 การคำนวณ MASI Score	7
2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน	13
2.2 ลักษณะ exogenous ochronosis	15
2.3 Brick and mortar model ของชั้นผิวหนัง stratum corneum	18
2.4 การเกิด electropore จากการใช้ electroporation	18
2.5 การเกิด electropore บริเวณเซลล์เมมเบรน ก่อน, ขณะ และหลัง การให้ electroporation	21
2.6 การสลายของ Fibrin	22
2.7 กลไกการยับยั้งระบบการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ของยาทรานเนซามิกเอสซิด	23
4.1 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Malanin index)	41
4.2 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอสซิดร่วมกับใช้วิธี อิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกเอสซิดอย่างเดียว	44

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
4.3 ผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5 % ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว	60
4.4 ผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของแพทย์ที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น และใบหน้าด้านที่ได้รับการทายา ด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว	62

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

ฝ้า (Melasma) เป็นผื่นสีน้ำตาลที่ใบหน้า บริเวณที่ถูกแสงแดด รอยโรคจะเกิดขึ้นช้า ๆ ผื่นมีสีคล้ำขึ้นเมื่อถูกแสงแดด ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 30-40 ปี โรคนี้พบบ่อยในผู้หญิง (กนกวลัย กุลทนต์, 2010) ลักษณะทางคลินิกจะพบเป็นปื้น (macules หรือ patch) มีลักษณะสีน้ำตาลเข้มจนถึงจาง ขอบเขตมักไม่ชัดเจน และพบบ่อยบริเวณที่รับแสงกระจายอยู่เท่ากันทั้ง 2 ข้างของใบหน้า ที่พบได้บ่อย คือ บริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง หน้าผาก บริเวณเหนือริมฝีปาก จมูก และคาง แต่ก่อนเคยเชื่อกันว่าฝ้าเกิดจากการสร้างเม็ดสีผิดปกติในชั้นผิวหนังกำพร้า (epidermis) โดยที่จำนวนเซลล์ปกติ แต่ระยะหลังมีรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของเซลล์สีในรอยโรค (นิวัติ พลนิกร, 2547)

ฝ้าพบในทุกเชื้อชาติ แต่พบเด่นในคนแถบเอเชียที่มีสีผิวค่อนข้างคล้ำ (Fitzpatrick skin phototypes IV ถึง VI) สาเหตุของฝ้าเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ แสงแดด, พันธุกรรม, ฮอร์โมน, ยาสำหรับรักษาโรคชัก, เครื่องสำอางค์, โรคความผิดปกติของต่อมไร้ท่อบางอย่าง, ภาวะโภชนาการ โดยเชื่อว่าปัจจัยเหล่านี้มีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีและทำให้เกิดฝ้า หลักการรักษาฝ้า ควรใช้ การป้องกัน ลดปัจจัยเสี่ยง และควบคุมการสร้างเม็ดสี ร่วมกัน ฝ้าแบ่งตามลักษณะทางคลินิกได้ 3 ประเภท คือ ฝ้าตื้น (Epidermal type) ฝ้าลึก (Dermal type) และฝ้าผสม (Compound type) ซึ่งเป็นฝ้าที่มีลักษณะของฝ้าตื้นและฝ้าลึกรวมกัน (กนกวลัย กุลทนต์, 2548)

สำหรับการใช้ยาทา ที่จัดเป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือยาไฮโดรควิโนน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสในกระบวนการสร้างเม็ดสี แต่ยาดังนี้จะมีผลระคายเคืองต่อผิวหนัง และอาจเกิดต่างขาวบริเวณที่ทาได้ นอกจากนี้การทาในระยะเวลาอันยาวนานอาจเกิดภาวะ ochronosis และ colloid millium ในบริเวณที่ทาได้ (Hardwick, 1989 & Findlay, 1995) ซึ่งเหล่านี้ล้วนแต่เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยจากการทาไฮโดรควิโนน จึงมีความพยายามหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว

Tranexamic acid เป็นยาที่มีใช้มานาน (Hardy, 1991 & Mahdy, 2004) ใช้ลดการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัด หลังการผ่าตัด รวมถึงภาวะอื่น ๆ เช่น เลือดกำเดาออกผิดปกติ, เลือดออกผิดปกติ

ทางช่องคลอดเป็นต้น โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนพลาสมิโนเจน (Plasminogen) ไปเป็นพลาสมิน (Plasmin) และมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ มีผลข้างเคียงน้อย

มีรายงานในสัตว์ทดลองพบว่า tranexamic acid ช่วยยับยั้งการทำงานของพลาสมิน ในการป้องกันการเกิดความเข้มของสีผิวจากการกระตุ้นของแสงอัลตราไวโอเลตในเซลล์ผิวหนังกำพว้า (Maeda & Tomita, 2007) ลด free arachidonic acids ลดการผลิตพรอสตาแกลนดิน และลดการทำงานของเมลาโนไซต์ ในการผลิตเม็ดสี ได้มีการศึกษาผลของ tranexamic ในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ผิวหนังกำพว้าและเซลล์สีของมนุษย์ พบว่า การสร้างเม็ดสีและการทำงานของเซลล์สีลดลง โดยพบว่า tranexamic acid ยับยั้งการทำงานของเซลล์สีผ่าน urokinase-type plasminogen activator (Jensen, John, Baird, 1990), (Hashimoto, et al., 1998) ในปัจจุบันยาทรานแนมิกเอซิดมีหลายรูปแบบทั้งในรูปแบบยารับประทาน ยาฉีด และยาทาเฉพาะที่ (Manosroi, Podjanasoonthon, Manosroi, 2002)

การใช้ skin electroporation เป็นการเพิ่ม ประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนัง โดย high-voltage pulsed electric fields เป็นระยะเวลาสั้น ๆ (10 microseconds – 10 milliseconds) ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง permeability ของผิวหนังอย่างมากแต่เกิดขึ้นเพียงชั่วขณะ Electroporation เป็นปรากฏการณ์ที่ lipid bilayers membranes ที่สัมผัสกับ electric pulses ที่มีความเข้มสูงในระยะเวลาสั้น ๆ แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง และคุณสมบัติของ lipid bilayers ให้เกิด aqueous pathways หรือ electropore ขึ้นใน lipid bilayers membrane และยอมให้สารที่มีคุณสมบัติ hydrophilic ทั้งสารที่มีประจุและไม่มีประจุผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น (Prausnitz, 1993)

ได้มีการนำยา tranexamic acid มาใช้ในการรักษาฝ้า ทั้งในรูปแบบรับประทาน และการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมาใช้ในการรักษาฝ้า (Pantep Angchaisuksiri et al., 2001; Lee et al., 2006) นอกจากนี้ยังมีในรูปแบบทาทั้งชนิดครีมหรือเจลซึ่งมีส่วนผสมของ tranexamic acid ในปัจจุบันนิยมนำ tranexamic มาใช้ในการรักษาฝ้าในหลายรูปแบบ ทั้งแบบรับประทาน ฉีด ทา และได้มีการพัฒนารูปแบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้หลายวิธี แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยการใช้ยา tranexamic acid ในรูปแบบเจลร่วมกับการใช้ skin electroporation เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนัง การศึกษานี้จึงได้ออกแบบมาเพื่อศึกษาว่าการรักษาฝ้าด้วยวิธีการใช้ยา tranexamic acid ร่วมกับ skin electroporation สามารถลดฝ้าได้มากน้อยเพียงใด เมื่อเทียบกับการทายา tranexamic acid อย่างเดียว รวมทั้งศึกษาผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย โดยหวังว่าข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ และเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้าในปัจจุบัน

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกแอซิดร่วมกับอิเล็กโตรโพรเซชันในการรักษาฝ้าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ทรานเนซามิกแอซิดทาเพียงอย่างเดียว

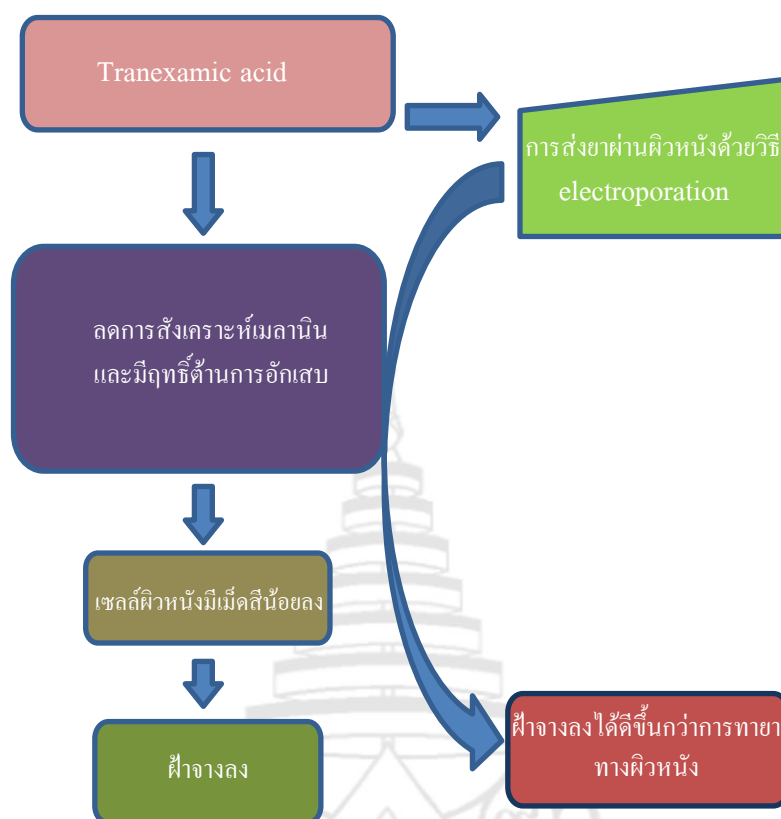
1.3 ความสำคัญของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกแอซิดร่วมกับ skin electroporation ในการรักษาฝ้าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ทรานเนซามิกแอซิดทาเพียงอย่างเดียว มีประโยชน์คือทำให้ทราบว่าวิธีการรักษาฝ้าด้วยวิธีการใช้ยา tranexamic acid ร่วมกับ skin electroporation มีประสิทธิภาพเพียงใด แตกต่างกับการรักษาโดยใช้ tranexamic acid ทาเพียงอย่างเดียวหรือไม่ Skin electroporation สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยการนำส่งยา tranexamic acid ได้มากขึ้นเพียงใด และทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา ประกอบปัจจุบันการฉีด tranexamic acid เข้าใต้ผิวหนังนั้นเป็นอีกวิธีหนึ่งในการรักษาฝ้า แต่การรักษาด้วยวิธีฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังนั้นจะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บจากการรักษาได้ การศึกษาประสิทธิภาพการนำส่งยา tranexamic acid ด้วย skin electroporation จึงเป็นทางเลือกหนึ่งเพื่อลดความรู้สึกเจ็บจากการรักษาโดยวิธีฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และผู้ป่วยในการรักษาฝ้า และอาจช่วยเพิ่มข้อมูลเพื่อใช้เป็นทางเลือกใหม่วิธีหนึ่งในการรักษาฝ้าต่อไป

1.4 สมมติฐานการวิจัย

การใช้ 5% tranexamic acid ร่วมกับการนำส่งยาโดยวิธี skin electroporation มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าดีกว่าการทา 5% tranexamic acid อย่างเดียวหรือไม่

โดยประเมินจากค่าที่วัดได้จากเครื่องมือวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความเข้มของฝ้าจากค่า Mean melanin index ซึ่งวัดจากเครื่อง Mexameter MX16 และระดับความรุนแรงของฝ้าจากการประเมิน MASI score โดยแพทย์



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิด

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

1.5.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครที่กรายที่เป็นฝ้าที่บริเวณใบหน้า

1.5.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดต้นและชนิดผสม (Epidermal type and compound type) ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลบ้านลาด จังหวัดเพชรบุรี และโรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรีและติดตามผลที่โรงพยาบาลบ้านลาด และโรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี

1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1.6.1 tranexamic acid หมายถึง ยาซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไลซีน (lysine analog) สูตรเคมี $C_8H_{15}NO_2$ มีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน plasminogen ไม่ให้เปลี่ยนเป็น plasmin

1.6.2 Skin electroporation หมายถึง เครื่องมือที่ให้กำเนิดและควบคุมแรงดันไฟฟ้าผ่าน electrode โดยจะให้กระแสไฟฟ้าที่มีความต่างศักย์สูง และปล่อยเป็นจังหวะ เพื่อทำการนำสารละลายยาซึมเข้าสู่ผิวหนัง

1.6.3 เครื่อง Mexameter MX 16 เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิว

1.6.4 Mean melanin index คือ ค่าที่ได้จากการใช้เครื่อง Mexameter วัดค่าความเข้มของสีผิว (melanin)

1.6.5 Melasma Area and Severity Index (MASI) การใช้ Melasma Area and Severity Index (MASI) เป็นการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า โดย การประเมินจาก จากบริเวณใบหน้า 4 บริเวณ ได้แก่ หน้าผากด้านขวา (right forehead (rf)), แก้มด้านขวา (right malar region (rm)), และ คางด้านขวา (right chin (rc)) โดยคิดเป็นร้อยละ 15, 30, 5 ของพื้นที่ผิวครึ่งหน้าตามลำดับ และวัดตำแหน่งเดียวกันที่ด้านซ้าย คิดพื้นที่ 50% เท่ากัน ซึ่งรวมพื้นที่ได้ 100% และจะประเมินจากตัวแปร 3 อย่างคือ

บริเวณที่ถูกครอบคลุม (Area of involvement) มีคะแนน 0-6 คะแนน

คะแนน 1 = 0%-9%

คะแนน 2 = 10%-29%

คะแนน 3 = 30%-49%

คะแนน 4 = 50%-69%

คะแนน 5 = 70%-89%

คะแนน 6 = 90%-100%

ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (Darkness) มีคะแนน 0-4 คะแนน

คะแนน 0 = indicates absent

คะแนน 1 = slight

คะแนน 2 = mild

คะแนน 3 = marked

คะแนน 4 = maximum

ความสม่ำเสมอของฝ้า (Homogeneity)มีคะแนน 0-4 คะแนน

คะแนน 0 = indicates absent

คะแนน 1 = slight

คะแนน 2 = mild

คะแนน 3 = marked

คะแนน 4 = maximum

จากนั้นคำนวณค่า MASI score ตามสูตรดังนี้

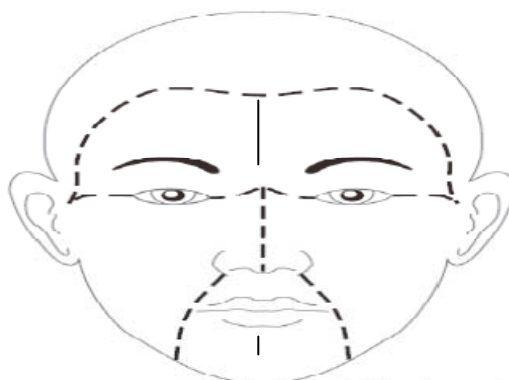
Right MASI score = Right Forehead $0.15 (D+H)A$ + Right Malar $0.3 (D+H)A$ + Right Chin $0.05 (D+H)A$

Left MASI score = Left Forehead $0.15 (D+H)A$ + Left Malar $0.3 (D+H)A$ + Left Chin $0.05 (D+H)A$

Maximum score ของในแต่ละข้างของใบหน้า= 24

Minimum score ของในแต่ละข้างของใบหน้า=0

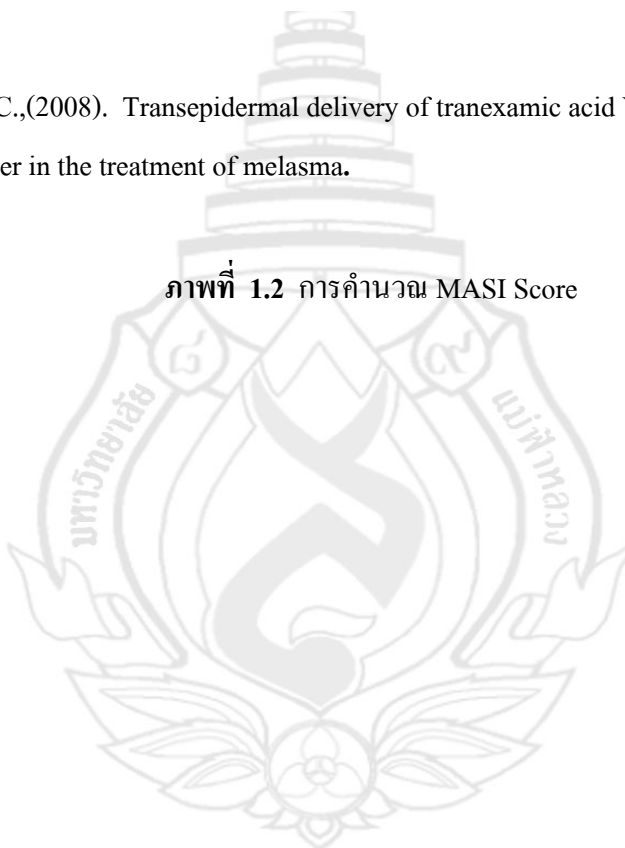
กรณีที่คำนวณได้ค่า MASI ออกมาสูง หมายถึงมีระดับความรุนแรงของฝ้ามาก



$$\text{MASI Treatment Arm 1} = 0.15 (A)(D+H) + 0.3 (A)(D+H) + 0.05 (A)(D+H) \\ \text{Vs} \\ \text{MASI Treatment Arm 2} = 0.15 (A)(D+H) + 0.3 (A)(D+H) + 0.05 (A)(D+H)$$

จาก Cristina, C.,(2008). Transepidermal delivery of tranexamic acid Vs placebo using the dermaroller in the treatment of melasma.

ภาพที่ 1.2 การคำนวณ MASI Score



บทที่ 2

แนวคิดทฤษฎีที่เกี่ยวข้องและกรอบงานวิจัย

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารที่เกี่ยวข้องและได้นำเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

- 2.1 ฝ้า
- 2.2 สีผิวของมนุษย์
- 2.3 แนวทางการรักษาฝ้า
- 2.4 โครงสร้างของผิวหนัง
- 2.5 ข้อมูลของการทำ skin electroporation
- 2.6 ข้อมูลของยา tranexamic acid

2.1 ฝ้า

ฝ้า (melasma) เป็นผื่นสีน้ำตาล มักพบบริเวณแก้ม จมูก หน้าผาก คาง ซึ่งเป็นบริเวณที่ถูกแสงแดด มักเป็นเหมือนกันทั้งสองข้างของใบหน้า

2.1.1 ระบาดวิทยา

ฝ้า ถือว่าเป็นภาวะความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในคนเอเชีย (Niwat Polnikorn, 2008) ส่วนใหญ่พบในเพศหญิง ในช่วงอายุ 30-55 ในชายพบร้อยละ 10 ฝ้าพบทุกเชื้อชาติ แต่มีอุบัติการณ์มากในกลุ่มคนผิวคล้ำ (skin type IV ถึง type VI) โดยเฉพาะในหญิง Hispanic ซึ่งอาศัยอยู่ในบริเวณที่มีแสงอัลตราไวโอเลตสูง ฝ้ายังพบได้บ่อยในประเทศแถบคาริเบียน และเอเชีย (Clarys & Barel, 1998) และมีรายงานพบการเกิดฝ้าใน 10% ของเพศชายที่อาศัยในแถบ Middle Eastern ,Caribbean, Asian descent (Baran & Maibach, 1998)

2.1.2 ลักษณะทางคลินิกที่พบ

ฝ้า มักพบเป็นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงเข้ม หรือสีเทาอมน้ำเงิน อาจพบรวมกันเป็นจุดหรือเป็นปื้น สีน้ำตาลหรือเทา ขอบไม่เรียบ มักกระจายตัวเท่ากันบริเวณใบหน้าทั้งสองด้านและมักพบบริเวณที่โดนแสงแดด

2.1.2.1 แบ่งตามลักษณะการกระจายตัว

1. Centrofacialหรือบริเวณ หน้าผาก, จมูก, คาง, ริมฝีปากด้านบน พบได้บ่อยสุด ประมาณ 63 %
2. Malar หรือบริเวณ จมูก,แก้ม2ข้าง พบประมาณ 21 %
3. Ramus mandibularหรือบริเวณ กราม,แนวกระดูกขากรรไกร พบประมาณ 16 % (Klaus, 2008)

นอกเหนือจากบริเวณใบหน้าแล้วบางรายยังอาจพบฝ้าได้ในบริเวณ หน้าอก หรือท่อนแขน ด้านนอกได้อีกด้วย

2.1.2.2 แบ่งชนิดของฝ้าตามตำแหน่งของเม็ดสี

สามารถแยกกันโดยใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้า (Wood's light) ดังนี้

1. ฝ้าชั้นหนังกำพร้า (epidermal type) หรือ ฝ้าตื้น โดยลักษณะทางคลินิกนั้นมักพบมีขอบเขตชัดเจนและมีสีเข้มขึ้นเมื่อส่องด้วย Wood's light
2. ฝ้าชั้นหนังแท้ (dermal melasma) หรือ ฝ้าลึก สีของบริเวณผิวหนังดังกล่าวมักไม่เปลี่ยนแปลง คือ ไม่เข้มขึ้น หรือ ไม่ชัดขึ้น เมื่อส่องด้วย Wood's light
3. ฝ้าที่พบรวมกันทั้งชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ (mixed type) เป็นการผสมผสานกันระหว่าง epidermal type และ dermal type

“wood light เป็นแสง UVA ความยาวช่วงคลื่น 365 นาโนเมตร”

2.1.3 ปัจจัยที่ก่อให้เกิดฝ้า

สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด เข้าใจว่าน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน มีผลทำให้เกิดภาวะความผิดปกติ ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสี (melanin) ในชั้นหนังกำพร้า ปัจจัยเหล่านี้ได้แก่

2.1.3.1 แสงแดด เชื่อว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด แสง UVA และ UVB รวมถึง visible light เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดฝ้า (Lerner & Fitzpatrick, 1995)

2.1.3.2 ฮอร์โมน มักพบในผู้ป่วยเป็นฝ้าขณะตั้งครรภ์ หรือรับประทานยาคุมกำเนิด หรือได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน (Resnik, 1967)

2.1.3.3 ยา พบว่ายากันชัก dephenylhydantoin, mesantoin รับประทานแล้วทำให้เป็น ผื่นด่างคล้ายฝ้าที่บริเวณใบหน้า จึงเชื่อกันว่ายานี้ น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้า

2.1.3.4 เครื่องสำอางค์ การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอางค์อาจทำให้เกิดรอยด่างแบบฝ้า ได้ ส่วนผสมเหล่านี้ อาจเป็นสารแต่งกลิ่นหรือแต่งสี (กนกวลัย กุลทนต์, 2548)

2.1.3.5 พันธุกรรม มีรายงานการเกิดฝ้าในครอบครัวได้ถึงร้อยละ 20-70% นอกจากนี้ ยังพบบ่อยในชาว Hispanics และชาวเอเชีย (Sanchez, 1981)

2.1.3.6 ภาวะโภชนาการ อาจมีส่วนเกี่ยวข้องเนื่องจากพบผื่นแบบฝ้าในผู้ป่วยที่มีการ ทำงานของตับผิดปกติ หรือในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 เป็นต้น

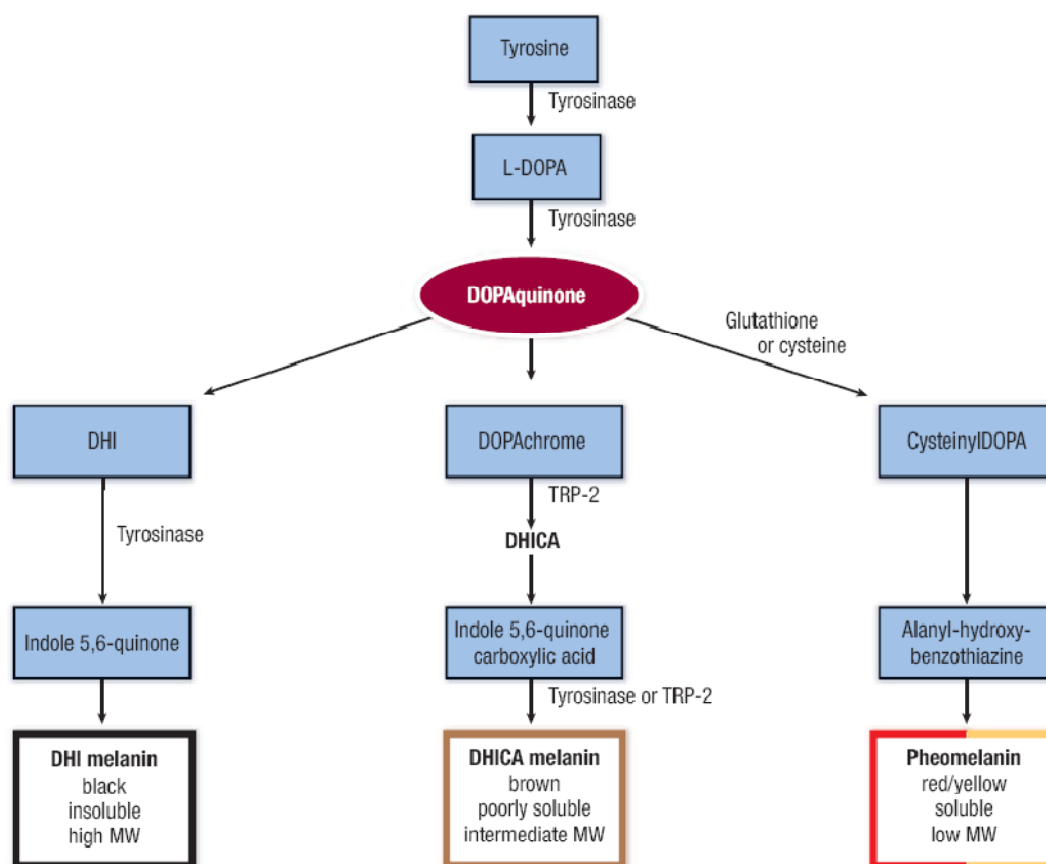
2.1.3.7 ภาวะเครียด (stress) พบว่ากระตุ้นการเกิดฝ้ามากขึ้น ได้ในผู้ป่วยบางราย Wolf และคณะพบว่าความเครียดจะกระตุ้นการหลั่ง melanocyte stimulating hormone เพิ่มขึ้น (Adiya, 2006)

2.1.4 พยาธิกำเนิดของฝ้า

ในผู้ที่เกิดฝ้า พบว่ามีการเพิ่มของจำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินที่ทำงานมากกว่าปกติ (hyperactive melanocytes) ทำให้เกิดการกระตุ้นขบวนการการสร้างเม็ดสีเมลานินทำให้เกิดสีผิวที่ เข้มขึ้น

2.2 สีผิวของมนุษย์

ผิวหนังของมนุษย์มี เมลаниนหรือเม็ดสี 2 ชนิดคือ pheomelanin และ eumelanin โดยตัวที่สำคัญ ต่อการกำหนดสีผิวคือ Eumelanin เนื่องจากเป็นเมลานินสีดำหรือน้ำตาล ส่วนเป็นเมลานินสีเหลือง แดง ในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินนั้น พบว่า เอนไซม์ที่เป็นตัวหลัก คือ เอนไซม์ไทโรซิเนส โดยขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี (melanogenesis) เริ่มจากสารตั้งต้น คือ L-tyrosine จะถูก oxidize ไป เป็นสาร L-3,4-dihydroxyphenyl-alanine (DOPA) หลังจากนั้นจะถูก oxidize ต่อไปเป็น DOPA quinone ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น leuco DOPA chrome และ Dopa chrome หลังจากนั้น Dopa chrome จะเปลี่ยนไปเป็น DHICA (5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid แต่หากอยู่ในภาวะที่มี oxygen DOPA chrome จะ เสีย carboxy group ไปเป็น DHI (5,6-dihydroxyindole) ต่อมาจะถูก oxidize ต่อไปเป็น indole-5,6-quinone และเป็น melanochrome ส่วนการเกิด pheomelanin ต้องใช้ glutathione หรือ cysteine เพื่อเปลี่ยน DOPA quinone ไปเป็น alanyl-hydroxy-benzothiazine subunits ต่อไป (Rendon, Berneburg, Arellano, & Picardo, 2006) ดังแสดงในภาพการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน



จาก Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller , David J. Leffell, (2008). **Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 7th edition volume 1**. New York: McGraw-Hill.

ภาพที่ 2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

สีผิวของมนุษย์แบ่งได้เป็น 6 ชนิด ขึ้นกับสีผิวพื้นฐานตามเชื้อชาติ (Constitution skin color) และสีผิวตามการตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Facultative skin color)

2.2.1 การตอบสนองของเม็ดสีต่อแสงแดด

รังสีอัลตราไวโอเล็ตมีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน 3 ขั้นตอน ดังนี้

พลังงานจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตจะเป็นตัวช่วย oxidize tyrosine ไปเป็น DOPA ซึ่งจะไม่มีผลต่อปฏิกิริยา tyrosine-tyrosinase ด้วย

2.2.1.1 พบว่าปริมาณของ sulfhydryl group ในผิวหนังกำพร้าลดลงหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเล็ต ทำให้ขบวนการยับยั้ง tyrosinase ตามธรรมชาติหมดไป

2.2.1.2 อุณหภูมิของผิวหนังจะสูงขึ้นหลังจากที่โดนรังสีอัลตราไวโอเล็ตและอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นนี้จะเป็นตัวเร่งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน สีผิวที่เข้มขึ้นเฉพาะที่จากการไหม้หรือการสัมผัสกับความร้อนซ้ำซากเป็นเวลานาน เกิดจากความร้อนกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดยตรง โดยจะไปเร่งปฏิกิริยา oxidation ของเอนไซม์ tyrosinase และไปเพิ่ม oxidation ของ sulfhydryl group

ในภาวะปกติเมื่อเรดาคแดดสีผิวจะเข้มขึ้น เป็นผลจากการกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้พบว่าไม่ได้ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของจำนวนเมลานินไซท์ในแต่ละคน แต่เกิดจากความต่างกันของการทำงานของเมลานินไซท์ (melanogenesis and proliferation) ขนาด และจำนวนของเมลานินไซท์ นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณของเอนไซม์ tyrosinase มีความสัมพันธ์โดยตรงกับสีผิว และจำนวนเม็ดสีเมลานิน (Kameyama, 1993)

รังสีอัลตราไวโอเล็ต (UV) มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสี โดยเฉพาะ รังสีอัลตราไวโอเล็ตเอ (UVA) ซึ่งมีความยาวคลื่นในช่วง 320-400 nm โดยกระตุ้นให้เกิดการจับกันของเซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) และเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanocytes) ซึ่งการจับกันนี้จะทำให้เกิดการหลั่ง epidermal cytokines (endothelins) โดยที่ endothelins นั้นจะไปจับ receptors บนผนังของเซลล์สร้างเม็ดสีและเป็นตัวกระตุ้นที่มีศักยภาพสูงในการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในขบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน จึงทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลานินไซท์เพิ่มมากขึ้น ต่อมา mature melanin granules จะถูกส่งต่อไปยัง keratinocytes (epidermal keratinocyte units) ซึ่ง melanin granules ใน keratinocytes นี้ จะมีการผลัดเปลี่ยนทุกวัน (Niwat Polnikorn, 2008)

พบว่าผิวหนังที่สัมผัสแสงจะมีปริมาณของ DOPA สูงกว่าบริเวณที่ไม่สัมผัสแสง และมีการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ คือ hormone, cytokines และ growth factor ของ epidermal cell เช่น มีการสังเคราะห์ interleukin-1 และ tumor necrosis factor α จากเคอราติโนไซท์หลังจากการโดนแสง (Cole, 1994)

2.3 แนวทางการรักษาฝ้า

หลักในการรักษาฝ้า ควรใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน คือ พยายามหาสาเหตุ และหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น เช่น การรับประทานยาคุม หรือ แสงแดด การทำให้สีผิวจางลง โดยการใช้ยา การลอกหน้า หรือเลเซอร์ ร่วมกับการใช้ยากันแดด เพื่อลดผลของแสงแดดที่กระตุ้นให้ฝ้านั้นเกิดมากขึ้น

ยา ที่เป็นมาตรฐานหลักในปัจจุบัน ได้แก่ ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) โดยออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและมีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และ RNA, ช่วยการทำลายเมลานินซึ่งบรรจุเม็ดสีรวมถึงทำลายเซลล์เมลานินไซท์ ปัจจุบันนิยมใช้ความเข้มข้น 2-5% เป็นยาที่นิยมใช้ที่สุดแต่ระคายเคืองต่อผิวหนังมาก หากใช้ความเข้มข้นสูงและระยะยาวอาจทำให้เกิดต่างขาวบริเวณที่ทาได้, มีรายงานพบ exogenous ochronosis ในหญิงชาวจีนเป็นฝ้า 2 คนที่รักษาด้วยครีมที่มีส่วนผสมของไฮโดรควิโนน 4% เป็นเวลา 5 และ 6 ปี (Siak-Kim Tan, Chee-Seng Sim & Chee-Leok Goh, 2008) และในหญิงชาวอินเดีย จากการได้รับรักษาด้วยการให้ 4% ไฮโดรควิโนน (Vijay, 2004) นอกจากนี้ยังมีผลไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่สำคัญเช่น colloid millium, postinflammatory pigmentation, nail bleaching (Rendon, Berneburg, Arellano & Picardo, 2006)



จาก Rendon, M., Berneburg, M., Arellano, I. & Picardo, M. (2006). Treatment of melasma, *Journal American Academy Dermatol*, 54, s272-s281.

ภาพที่ 2.2 ลักษณะ exogenous ochronosis

มีการศึกษาของ Bentley-Phillips and Bayles เกี่ยวกับความเข้มข้นที่เหมาะสมและความปลอดภัยของไฮโดรควิโนนโดยใช้เวลา 6 ปี ในอาสาสมัคร 840 คนโดยใช้การทดสอบผื่นแพ้ผิวหนังแบบปิดและแบบเปิด (open close และ closed patch test) รวมเป็น 7,000 ตำแหน่งที่ทดสอบพบว่าความเข้มข้น 3% เหมาะสมและปลอดภัยที่สุด (Bently-Phillips, 2008)

ในปัจจุบันมักนำยาหลายชนิดซึ่งออกฤทธิ์แตกต่างกันมาผสมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า อาทิ สูตร Kligman's formular ซึ่งประกอบไปด้วย 5% hydroquinone , 0.1% tretinoin และ 0.1% dexametasone แต่ก็ยังพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย

เพื่อหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จาก hydroquinone ได้มีการศึกษาการรักษาฝ้าโดยตัวยาอื่นมาใช้ในการรักษาฝ้า อาทิ kojic acid, glycolic acid, vit C, vit E, arbutin, licorice, mulberry extract, placental extract, green tea extract เพื่อหวังผลในการพัฒนาการรักษาฝ้าให้ได้ผลดี และผลข้างเคียงน้อย

2.4 โครงสร้างของผิวหนัง

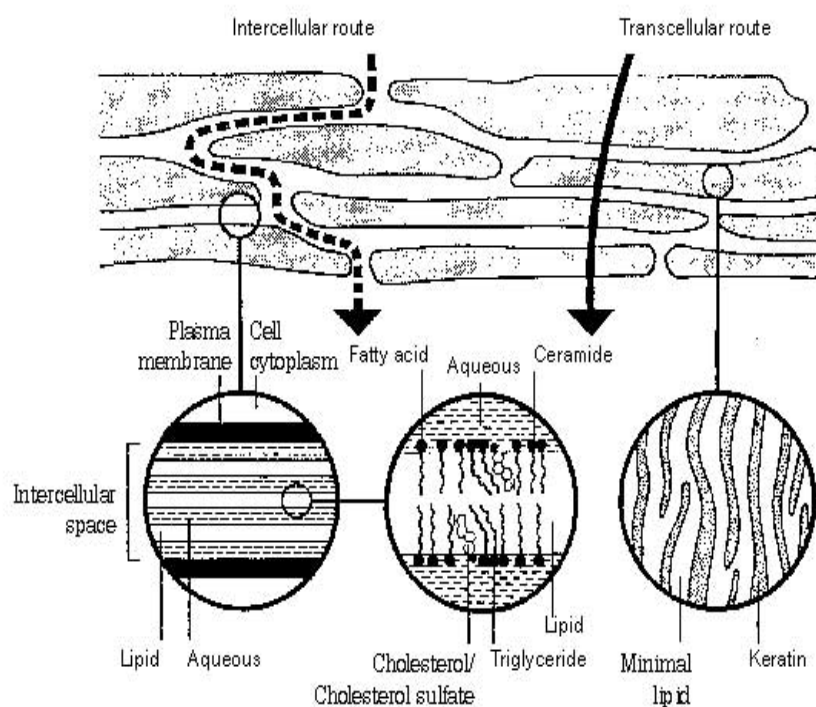
ผิวหนังแบ่งตามโครงสร้างได้เป็น 3 ชั้น คือ หนังกำพร้า (epidermis), หนังแท้ (dermis) และชั้นเนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fatty tissue)

ชั้นที่ 1 หนังกำพร้า (epidermis) เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด แบ่งเป็น 5 ชั้น ได้แก่

1. stratum corneum (SC) อยู่ชั้นนอกสุดมีความหนาประมาณ 10-20 μm เป็นชั้นที่มีความสำคัญที่สุดในการกีดกันการนำส่งยาผ่านผิวหนัง ประกอบด้วยกลุ่มของ keratinized cells รูปร่างแบน ไม่มีชีวิต เรียกว่า corneocytes สามารถดูดซับน้ำได้ถึง 60–70% w/w ของ SC keratinized cells เหล่านี้จะถูกแทนที่ตลอดเวลาจากการแบ่งเซลล์ของ epidermis ที่มีชีวิต ในที่สุดจะได้เซลล์ลักษณะแบน ๆ ซ้อนทับกันประกอบด้วย fibrous keratin (ซึ่ง fiber เหล่านี้มีประจุเป็นลบ) เมื่อ pH ของ physiological condition = 7.4 และ keratohyalin ล้อมรอบด้วย extracellular lipid matrix โครงสร้างลักษณะนี้อาจเรียกว่าเป็น Protien bricks เรียงตัวซ้อนกันอยู่ใน lipid mortar

โครงสร้างของ epidermal intercellular lipid matrix ค่อนข้างซับซ้อน ประกอบด้วยส่วนที่เป็น ส่วนไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และส่วนชอบน้ำ (hydrophilic) สลับกัน ส่วนใหญ่มักเรียงตัวเป็น bilayer ส่วนของ hydrophobic ใน SC ประกอบด้วย hydrocarbon chain ของ lipid ซึ่งเป็นบริเวณที่สารต่าง ๆ รวมทั้งน้ำผ่านได้ยาก lipid ในชั้น epidermis ประกอบด้วย ceramide type III 33%,

ceramide type II 22%, cholesterol 25%, cholesterol sulfate 5% , และ several fatty acids 15% อาจแตกต่างกันตามความลึกของชั้นผิวหนัง



จาก นันทกาญจน์ สุวรรณปิฎกุลกุล. (ม.ป.ป.). **Skin electroporation**. สืบค้นเมื่อ 15 มีนาคม 2553, จาก http://202.129.59.198/rdi/html/skin_electroporation1.html

ภาพที่ 2.3 Brick and mortar model ของผิวหนังชั้น stratum corneum

ที่บริเวณผิวหนังจะมี pH ประมาณ 5 ซึ่ง pKa ของ SC lipid เท่ากับ 8 นั่นคือ headgroups ของ lipid จะแตกตัว (ionized) ได้เล็กน้อย ในชั้น SC ที่ลึกลงไป pH จะเพิ่มขึ้นเป็น 7.4 ซึ่งทำให้ headgroups ของ lipid แสดงประจุลบ การแตกตัวของ headgroups นี้จะเพิ่มจาก 10% (ส่วนนอกของ SC) เป็น 90% (ส่วนด้านในของ SC) ความต้านทานของ SC จะเพิ่มขึ้นตามความยาวของ chain ของ sphingo-lipids ที่อุณหภูมิละย lipid เหล่านี้จะเป็น Quasicrystalline phase จึงมีผลทำให้ membrane แข็ง

2. Stratum lucidum พบเฉพาะตามฝ่ามือ ฝ่าเท้า เซลล์มีลักษณะแบน
3. Stratum granulosum ภายในเซลล์เกิดเป็นแกรนูล แล้วถูกขับออกมานอกเซลล์ กลายเป็นสารที่อยู่ระหว่างเซลล์ในชั้นบนสุด ส่วนเซลล์จะกลายเป็น SC

4. Stratum spinosum เป็นเซลล์ที่มีลักษณะกลม หรือหลายเหลี่ยม แล้วค่อย ๆ เปลี่ยนเป็น เซลล์แบน นิวเคลียสจะหดตัว เซลล์เชื่อมต่อกัน มีการสร้างโปรตีน keratohyalin

5. Stratum germinativum (Basal layer) เป็นเซลล์รูปไข่เรียงตัวเป็นแถวชั้นเดียว และมี เซลล์ melanocyte ทำหน้าที่สร้างเม็ดสี

ชั้นที่ 2 หนังแท้ (dermis) มีความหนา แตกต่างกันตามตำแหน่งของร่างกาย ประกอบด้วย เส้นใยโปรตีน คือ collagen (75% ของน้ำหนักแห้ง) ทำให้มีความเหนียว มี elastin 4% ทำให้มีความ ยืดหยุ่น และมี polysaccharide 20% ที่สำคัญคือ chondroitin sulfate, dermatan sulfate และ heparin ในชั้นนี้จะมีเส้นเลือดฝอย ท่อน้ำเหลือง ปลายประสาท และต่อมต่าง ๆ

ชั้นที่ 3 เนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutaneous fatty tissue) มีความยืดหยุ่นป้องกันแรง กระแทก และเป็นฉนวนป้องกันความร้อน ประกอบด้วยเซลล์ไขมันเป็นส่วนใหญ่ และมี collagen แทรกอยู่ประปราย

การดูดซึมทางผิวหนัง

เมื่อสารสัมผัสกับผิวหนังสารจะถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง โดยการแพร่ได้ 3 ทาง (route) คือ

1. ผ่านเซลล์ของผิวหนัง (transcellular, transcorneocytes หรือ intracellular route) โดย เซลล์ของ SC มีเส้นใยโปรตีนเป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งมีทั้งส่วนที่มีขี้ผึ้งและส่วนที่ไม่มีขี้ผึ้ง ดังนั้น สารที่จะแพร่ผ่านได้ดีควรจะละลายได้ทั้งในน้ำและน้ำมัน

2. ผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) ซึ่งในระหว่างเซลล์ในชั้น SC ประกอบด้วยของเหลวที่เป็นไขมัน สารที่จะซึมผ่านได้ดีจะต้องละลายได้บ้างในไขมัน แต่ต้องไม่ ละลายในไขมันดีจนเกินไป มิฉะนั้นตัวยาจะถูกจับไว้ในชั้นผิวหนัง ไม่ปล่อยให้ยาผ่านไปยังผิวหนัง ชั้นถัดไป สารที่ผ่านได้ดีควรจะมีความสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient) ใกล้เคียงหนึ่ง

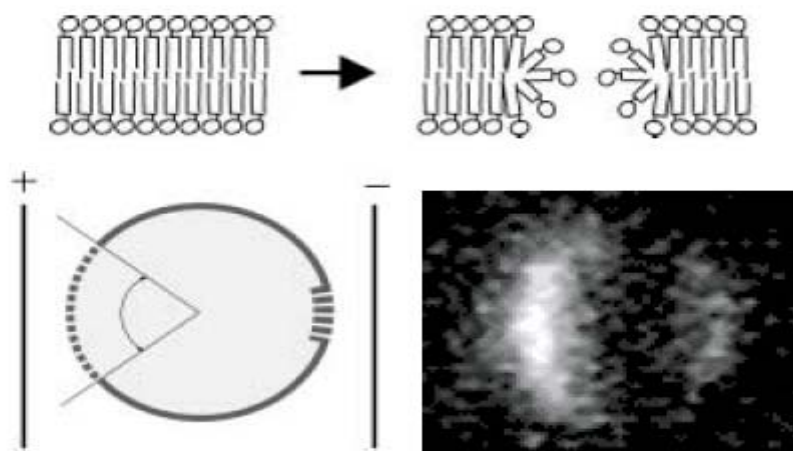
3. ผ่านทางรูเปิดหรือท่อบนผิวหนัง (transappendageal) ได้แก่ ต่อมไขมัน รูขุมขน และ ต่อมเหงื่อ ซึ่งจะยอมให้สารที่มีขี้ผึ้งและ โมเลกุลใหญ่ซึมผ่านได้ดี อย่างไรก็ตามพื้นที่ผิวของรูเปิด นับว่าน้อยมาก ประมาณ 0.1% จึงไม่ช่วยการดูดซึมมากนัก

2.5 Skin electroporation

2.5.1 หลักการของ skin electroporation

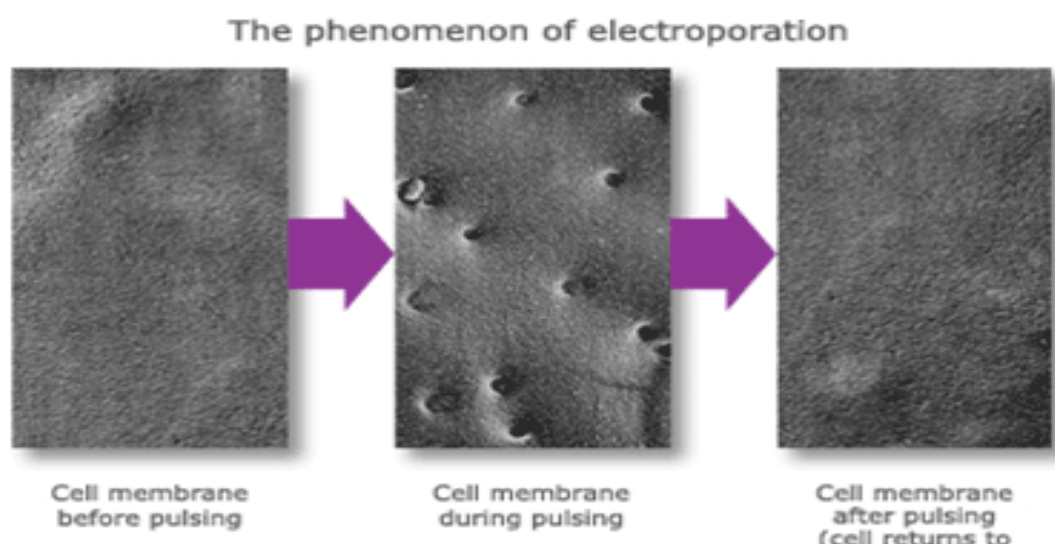
Skin electroporation เป็นการเพิ่ม ประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนัง โดย high-voltage pulsed electric fields เป็นระยะเวลาสั้น ๆ (10 microseconds – 10 milliseconds) ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง permeability ของผิวหนังแต่เกิดขึ้นเพียงชั่วขณะ Electroporation เป็นปรากฏการณ์ที่ lipid bilayers membranes ที่สัมผัสกับ electric pulses ที่มีความเข้มสูงในระยะเวลาสั้น ๆ แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง และคุณสมบัติของ lipid bilayers ให้เกิด aqueous pathways หรือ electropore ขึ้นใน lipid bilayers membrane และยอมให้สารที่มีคุณสมบัติ hydrophilic ทั้งสารที่มีประจุและไม่มีประจุผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น (Prausnitz, 1993) โดยที่โมเลกุลของสารละลายยาจะแพร่ซึมผ่านลงสู่ผิวหนังด้วยวิธีการ passive diffusion (เนื่องจาก skin permeability, กระบวนการ transport เมื่อโมเลกุลที่มีประจุได้รับความต่างศักย์จะเกิดการเคลื่อนที่ไปยัง electrode ขั้วตรงข้าม (electrophoresis), และ electrosmosis เป็นการเคลื่อนที่ของน้ำเมื่อให้กระแสไฟฟ้า ซึ่งจะเคลื่อนที่จากขั้วบวก ไปขั้วลบ ดังนั้นสารที่มีประจุบวก ก็จะเคลื่อนที่ได้ดียิ่งขึ้น หรือสารที่เป็น Pola แม้จะไม่มีประจุก็สามารถเคลื่อนที่ไปกับทิศทางการไหลของน้ำได้

และเนื่องจากกระแสไฟฟ้าที่ปล่อยออกมามีเพียงเล็กน้อยมาก ณ ความต่างศักย์และช่วงเวลา ที่ปล่อยกระแสไฟฟ้าที่คงที่ ซึ่งปรากฏการณ์ของ electropore สามารถคืนสู่สภาพเดิมอย่างสมบูรณ์เมื่อหยุดการปล่อยกระแสไฟฟ้า พบว่าโครงสร้างไขมันของโมเลกุลจะกลับคืนสู่สภาพเหมือนโครงสร้างเดิม โดย electrophoresis ที่เกิดขึ้นจะปิดในช่วงเวลาจาก milliseconds หรืออาจเป็นชั่วโมง (นันทกาญจน์ สุวรรณปิฎกกุล, ม.ป.ป.); (Anne-Rose, Rita & Veronique, 2004)



จาก Gehl, J. (2003). Review Electroporation: theory and method, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta physiol scand*, 177(4), 437-447.

ภาพที่ 2.4 การเกิด electropore จากการใช้ electroporation



จาก Jim H, (2008). DNA vaccine delivery program at NCI <http://fredcobio.wordpress.com/2008/03/18/dna-vaccine-delivery-program-at-nci/>

ภาพที่ 2.5 การเกิด electropore บริเวณเซลล์เมมเบรน ก่อน, ขณะ และหลัง การให้ electroporation

แม้ว่า electroporation จะทำให้เกิดการเพิ่ม flux ผ่าน stratum corneum ได้มาก แต่ อาจไม่มีผลต่อชั้น viable tissue ซึ่งอยู่ลึกลงไป เนื่องจากชั้น stratum corneum นั้นมีความต้านทานไฟฟ้าสูงกว่าชั้นอื่น ๆ ของผิวหนัง (นันทกาญจน์ สุวรรณปิฎกกุล, ม.ป.ป.)

2.5.2 การศึกษาในห้องทดลองและในมนุษย์ในการใช้ electroporation

ในครั้งแรกเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับ Electroporation ตั้งแต่ปี 1982 โดยนิวแมนและคณะได้นำทฤษฎีเกี่ยวกับ bilayer membranes มาพัฒนาในการส่งผ่าน gene เข้าสู่ murine cells โดยประดิษฐ์ electroporation chamber ขึ้น นอกจากนี้ ในช่วงปี 1980 ก็ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ electroporation อีกหลายงานวิจัย ซึ่งในช่วงแรก จะเป็นการศึกษาแบบ in vitro แต่ต่อมาในช่วงปี 1990 ก็ได้เริ่มมีการศึกษาแบบ in vivo เพิ่มมากขึ้น การศึกษาแรกที่ศึกษาใน in vivo คือการศึกษาโดยเบลราดิกและคณะ ในปี 1993 ได้นำเอา electroporation มาช่วยเพิ่มการ uptake ของยา chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง หลังจากนั้นก็มีการวิจัยอีกหลายงานวิจัยในการนำ electroporation ร่วมกับการรักษามะเร็งอีกหลายชนิด อาทิ การรักษา basal cell carcinoma โดยกลาสและคณะ ในปี 1997 การรักษา malignant melanoma โดยเฮลเลอร์และคณะ ในปี 1998 เกห์ลและเกิร์ตเชน ในปี 2002 และเชอซาและคณะ ในปี 2000 การรักษา Adenocarcinoma โดยเมอร์และคณะ ในปี 1993 แพนเจและคณะ ในปี 1998 พบว่าการรักษาโดยวิธี electrochemotherapy ได้ผลค่อนข้างดี ยกตัวอย่างในการวิจัยของเฮลเลอร์และคณะ ในปี 1998 ศึกษาการรักษาเนื้องอกที่ผิวหนังหลายชนิด พบว่าก้อนเนื้องอกหายไปจากการรักษาโดยวิธี electrochemotherapy ถึง 90% ดังได้กล่าวมาจึงเห็นได้ว่า electroporation ได้รับการศึกษามานาน มีการศึกษาทั้งในแบบ in vitro, in vivo และในผู้ป่วยจริง ซึ่งผู้ป่วยสามารถทนได้ดี จึงเป็นวิธีที่ปลอดภัยในการนำมาใช้ในมนุษย์ (Gehl, 2003)

2.6 ข้อมูลของยา tranexamic acid

Tranexamic acid (trans-4-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid) เป็นอนุพันธ์ของไลซีน (lysine analog) สูตรเคมี $C_8H_{15}NO_2$ มีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน plasminogen ไม่ให้เปลี่ยนเป็น plasmin

เป็นยาที่ใช้กันมานาน ในระยะแรกใช้เพื่อลดการเสียเลือดจากการผ่าตัด ลดอาการเลือดออกผิดปกติจากระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย เช่น เลือดออกภายในช่องคลอด อาการไอเป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น

กลไกการสลายลิ่มเลือด การเกิด Haemostasis ในการผ่าตัดหรือการเกิดการบาดเจ็บจะประสบความสำเร็จเมื่อมีความสมดุลของ 3 ระบบ คือ การแข็งตัวของเลือด ระบบคอมพลีเมนต์ และระบบการสลายลิ่มเลือดซึ่งระบบการสลายลิ่มเลือดมีระดับขั้นตอนดังนี้

1. เกล็ดเลือดจะเป็นตัวสำคัญในการเริ่มต้นของ haemostasis โดย Von Willibrand factor (VWF) จากหลอดเลือดที่มีการบาดเจ็บจะกระตุ้นให้เกิดการรวมตัวกันของเกร็ดเลือด โดยผ่านตัวรับ GPIb/IX (CD42) ที่อยู่บนเกร็ดเลือด ทำให้เกร็ดเลือดเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และหลังสารสื่อกลางหลายชนิดออกมาทำให้เกิดการเกาะกันของเกร็ดเลือด กระตุ้นให้เกิดการสร้าง fibrin และกระตุ้นให้เกิดการทำงานของ factor XII ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของ intrinsic pathway และการสร้าง thrombin ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด

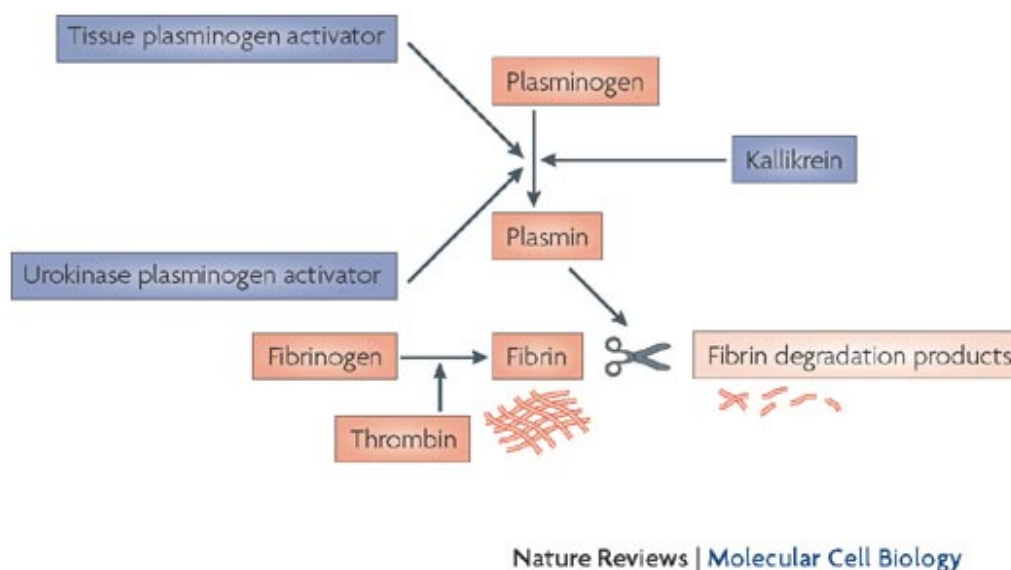
2. หลังจากที่มีการกระตุ้นการทำงานของ factor XII แล้ว factor XII จะไปเปลี่ยน prekallikretin ไปเป็น kallikretin ซึ่ง kallikretin จะทำหน้าที่กระตุ้นให้ factor XII ทำงานมากขึ้น และกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็นพลาสมิน

3. หน้าที่ของพลาสมิน

1) ลดการทำงานและการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด โดยลดจำนวนของตัวรับ GPIb/IX บนเกล็ดเลือด

2) กระตุ้นการสลายของ fibrin

การเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็นพลาสมินยังมีตัวกระตุ้นอีก 2 ชนิดซึ่งพบในกระแสเลือด คือ tissue type plasminogen activator (t-PA) ซึ่งสังเคราะห์และหลังจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด และ urokinase-type plasminogen activator (u-PA) ซึ่งจะจับกับตัวรับที่เฉพาะเจาะจงทำให้เกิดการกระตุ้นการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็นพลาสมิน และมีส่วนในการเกิด remodeling และการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (Hardy & Desroches, 1991) (Mahdy & Webster, 2004)

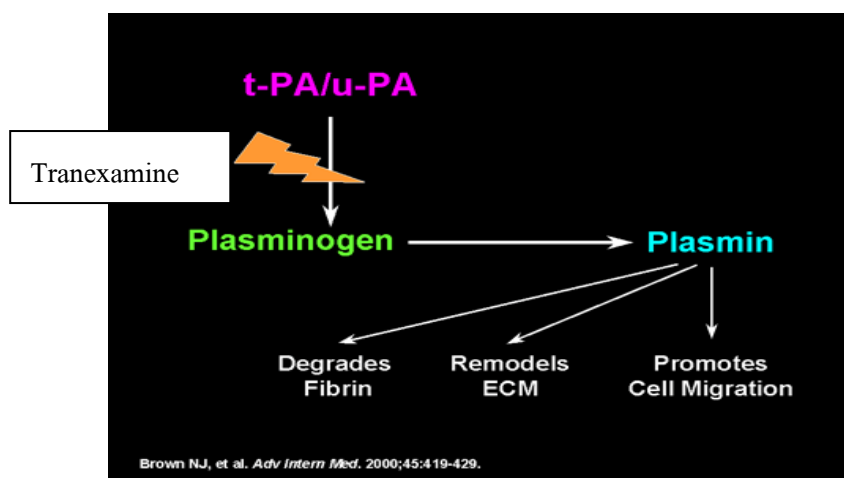


จาก Matthias, S. & Sabine, W. (2008). Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9 (August), 628-638.

ภาพที่ 2.6 การสลายของ fibrin

ทั้ง tissue type plasminogen activator (t-PA) และ urokinase-type plasminogen activator (u-PA) จะพบที่เซลล์ผิวหนังด้วย (Isseroff, Fusenig & Rifkin, 1983; Isseroff & Rifkin, 1983; Jensen et al., 1990; Jensen, 1990) แต่จะมีการหลั่งเฉพาะ u-PA (Hashimoto, 1988) โดย U-PA มีการทำงานคล้ายกับฮอร์โมน ทำให้เซลล์ผิวหนังมีการเจริญเติบโต มีการเปลี่ยนแปลงและการเคลื่อนที่ขึ้น (Green, 1977; Morioka, 1987) ในขณะที่เซลล์เม็ดสีมีการผลิต t-PA แต่ไม่ค่อยพบ u-PA (Hashimoto, 1986)

เมดาและโทมิตา พบว่าทรานเนซามิกเอซิด ยับยั้งการสังเคราะห์เมลานินจากเซลล์เมลานโนไซต์ โดยไปขัดขวางเมลานโนไซต์และเซลล์เคอราติโนไซต์ โดยขัดขวางระบบ plasminogen และ plasmin โดยการเข้าไปยับยั้ง uPA (urokinase-type plasminogen activator) ทำให้ลดการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและลดการเปลี่ยนแปลงทาง morphology ของเคอราติโนไซต์ (Maeda & Tomita, 2007)



จาก Douglas, E. (2001). **Angiotensin II, Fibrinolysis, and Vascular Homeostasis**, Medscape CME. Retrieved March 25, 2010, from http://cme.medscape.com/viewarticle/412889_4

ภาพที่ 2.7 กลไกการยับยั้งระบบการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ของยาทรานเนซามิกแอซิด

เมดาและนากามูมา ได้ศึกษาการใช้ tranexamic acid ในการป้องกันการเหนี่ยวนำให้เกิด pigmentation process จากการได้รับรังสี UV พบว่า tranexamic acid ซึ่งมีฤทธิ์เป็น plasmin inhibitor จะไปยับยั้งการหลั่งของ arachidonic acid และการสร้าง prostaglandins จึงทำให้ melanocyte tyrosinase activity ลดลง เป็นผลทำให้การสร้าง melanin ลดลง โดยการศึกษาทำใน guinea pigs เพศผู้จำนวน 7 ตัว ซึ่งจะได้รับรังสี UV 840 mJcm⁻² แล้วจึงสังเกตการสร้าง pigment หลังจากได้รับรังสี UV ไปแล้ว 7 วัน และสังเกตต่อจนครบ 29 วัน หลังจากนั้นจึงทา 2-3% tranexamic acid solution บริเวณที่ได้รับรังสี UV หลังจากนั้นจึงนำผิวหนังออกมาช้อมโดยวิธี Fontana-Masson method เพื่อไปหา melanin content ซึ่งพบว่าบริเวณที่ทา tranexamic acid มี melanin content ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Maeda & Naganuma, 1998)

เมดาและโทมิตา ศึกษาการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อของเซลล์เม็ดสี พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ ตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจน (Plasminogen activator) ในเซลล์ผิวหนังกำพร้าจากการให้ยาเม็ดคุมกำเนิด การตั้งครรภ์และการกระตุ้นด้วยแสงอัลตราไวโอเลต ซึ่งทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลง คือ เซลล์มีการสร้างเม็ดสีและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่แสดงถึงการทำงานที่มากขึ้น และเมื่อนำเซลล์มาเพาะเลี้ยง ในตัวยา tranexamic acid ที่ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ กัน พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ tranexamic acid การทำงานของเซลล์ก็ยิ่งลดลง แต่กระบวนการต่อไปนี้จะเกิดขึ้นในเซลล์เม็ดสีที่เพาะเลี้ยงใน เซลล์ผิวหนังเท่านั้น สรุปได้ว่า tranexamic acid สามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีได้มีกระบวนการ

อยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนึ่งกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยา พบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย (Maeda & Tomita, 2007)

พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ และคณะ ได้ทำการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา tranexamic acid ชนิดรับประทาน 1500 mg/day แล้วเจาะเลือดทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าระดับ plasminogen ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับ fibrinogen, fibrin degradation product (FbDP), plasmin inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) และ thrombin-antithrombin III complexes (TAT) ไม่เปลี่ยนแปลง ไม่พบหลักฐานทางคลินิกของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ระดับของ CBC, TT, PT, aPTT, creatinine phosphokinase, หน้าที่การทำงานของไต และตับอยู่ในระดับปกติ ตลอดช่วงเวลาในการรักษา คณะวิจัยสรุปว่า การให้ tranexamic acid ในการรักษาฝ้าในระยะยาวไม่พบว่าการกีดการทำงานของระบบการเกิดลิ่มเลือด และการสลายลิ่มเลือด และมีความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว และได้เสนอแนะว่ากลไกของ tranexamic acid ในการยับยั้งการสลายลิ่มเลือดจะเป็นกลไกที่เกิดเฉพาะที่ในเนื้อเยื่อ (Pantep Angchaisuksiri et al., 2001)

บุญทริกา จงไกรรัตนกุลและสุพิชชา วงศ์กลม (2543) ทำการศึกษากฤทธิ์ของ 3% tranexamic acid ในการลดรอยคล้ำที่ผิวหนัง ทดสอบฤทธิ์ในการลดรอยคล้ำบนแผ่นหลังอาสาสมัครชายสุขภาพดี อายุระหว่าง 20-25 ปี จำนวน 10 ราย โดยทาโลชั่นยาปริมาณ 2 ไมโครลิตร/ตารางเซนติเมตร เป็นเวลา 7 และ 3 วัน ทุกวัน เช้า-เย็น และ 30 นาที ก่อนฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (UV-A) ครึ่งเดียว ด้วยเครื่อง UVASUN 3000 unit นาน 26 นาที 40 วินาที เทียบกับผิวหนังเปล่า สังเกตรอยคล้ำทันที และหลังจากนั้นอีก 2 ชั่วโมง ผลการทดสอบฤทธิ์ลดรอยคล้ำของโลชั่นยาที่ทาแผ่นหลังไว้ล่วงหน้า 7, 3 วัน และ 30 นาที ก่อนฉายรังสี พบว่าจากการอ่านผลทันทีจะทำให้สีของผิวหนังแตกต่างกับช่องที่ไม่ได้ทายาอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.07, 0.07$ และ 0.08) ตามลำดับ และการอ่านผลหลังจากนั้นอีก 2 ชั่วโมง ช่องที่ทายาทั้งสามช่องทำให้สีของผิวหนังแตกต่างกับช่องที่ไม่ได้ทายาอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.40, 0.28$ และ 0.06) ตามลำดับ เช่นเดียวกัน จากการวิจัยครั้งนี้พบว่าโลชั่น tranexamic acid 3 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรมีผลลดรอยคล้ำจากแสง UV-A ที่ฉายจากเครื่อง ในผิวหนังของอาสาสมัครชายอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Lee JH และคณะได้รายงานการรักษาฝ้าในคนเอเชียด้วยการใช้ยา tranexamic acid ความเข้มข้น 4 mg/ml ฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยทำวิจัยในผู้เป็นฝ้า 100 คน โดยฉีดจุดละ 0.05 ml ห่างกันประมาณจุดละ 1 cm. ทำการรักษาทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลาทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ วัดผลโดยใช้ MASI score พบว่าฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบผลข้างเคียงน้อยมาก (Lee et al., 2006)

คริสติน่า ได้ศึกษาการรักษาฝ้าโดยใช้ยา tranexamic acid 4 mg/ml ส่งผ่านผิวหนังโดยวิธี dermaroller ในผู้เป็นฝ้า 10 ราย โดยทำการรักษาแบบ split face เทียบระหว่างการใช้ tranexamic acid ร่วมกับ dermaroller เทียบกับการใช้ dermaller ร่วมกับการให้ placebo วัดผลโดยใช้ melanin index และ MASI score โดยทำการรักษาทุกสัปดาห์เป็นเวลาทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ พบว่าทั้งการรักษาโดยใช้ tranexamic acid ร่วมกับ dermaroller และ placebo ร่วมกับ dermaroller สามารถทำให้ฝ้าจางลงได้ แต่ก็ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากวัดโดยใช้ erythema index พบว่าทั้งการรักษาโดย tranexamic acid ร่วมกับ dermaroller และ placebo ร่วมกับ dermaroller สามารถลด erythema index ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การรักษาด้วย tranexamic acid ให้ผลการรักษาดีกว่าใบหน้าซีกที่ได้รับ placebo แต่ก็ไม่ได้แตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (Cristina, 2008)

ดังนั้นเห็นได้ว่าได้มีการศึกษาการรักษาฝ้าโดยยา tranexamic acid ในหลายรูปแบบ ทั้งชนิดทา ทินท หรือ แม้แต่การรับประทาน พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาฝ้า และพบว่าผลข้างเคียงในการรักษาน้อย แต่เนื่องจากการรักษาฝ้าโดยวิธีการทานั้นอาจเห็นผลช้า และอาจเห็นผลได้น้อยจากข้อจำกัดในการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง จึงได้มีการพยายามในการนำยาส่งผ่านผิวหนังโดยวิธีการฉีด ซึ่งพบว่าได้ผลดีในการรักษา แต่เนื่องจากการฉีดนั้น มีข้อเสีย คือ ความเจ็บปวด นอกจากนี้ อาจเกิดการติดเชื้อจากการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังได้อีกด้วย ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาการนำส่งยาผ่านผิวหนังเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำยาผ่านชั้น stratum corneum ซึ่งเป็นชั้นบนสุดของผิวหนังทั้งวิธีทางเคมี (chemical method) เช่น liposomes, chemical enhancer หรือวิธีทางฟิสิกส์ (physical method) เช่น iontophoresis, ultrasound, or electroporation (Anne, Joke & Veronique, 1999)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครทุกรายที่เป็นฝ้าที่บริเวณใบหน้า

3.1.1 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดตื้นและชนิดผสม (Epidermal type and compound type) ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลบ้านลาด จังหวัดเพชรบุรี และโรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี และติดตามผลที่โรงพยาบาลบ้านลาด และ โรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี

3.1.2 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

3.1.2.1 อาสาสมัครที่มีอายุ 30-60 ปี ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้า 19 คน ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลบ้านลาด จังหวัดเพชรบุรี และ โรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี

3.1.2.2 ติดตามผลที่โรงพยาบาลบ้านลาด และ โรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี

3.1.3 เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

3.1.3.1 ผู้ป่วยหญิงและชาย อายุ 30-60 ปี ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิด epidermal และ mixed type

3.1.3.2 รับทราบข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

3.1.4 เกณฑ์คัดออกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

3.1.4.1 ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาโดยเครื่องมือต่างๆภายใน 4 สัปดาห์

1. การใช้เลเซอร์,
2. แสงความเข้มสูง(IPL),

3. skin needling
4. chemical peeling
5. iontophoresis

3.1.4.2 เคยได้รับการรักษามาก่อนและยังไม่หยุดยาทา 3% hydroquinone, tretinoin, combination therapy มาภายในระยะเวลา 12 เดือน

3.1.4.3 มีประวัติแพ้ยา tranexamic acid และ สารกันแดด

3.1.4.4 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน

3.1.4.5 ผู้ป่วยตั้งครรภ์, ให้นมบุตร

3.1.4.6 โรคประจำตัวมีประวัติเป็นโรคลมชัก, โรคเบาหวาน, โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูงและ HIV

3.1.4.7 ผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy, radiotherapy

3.1.4.8 ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

3.1.4.9 ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (Pacemaker)

3.1.4.10 ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนัง, หูด, สิวอักเสบบริเวณใบหน้า หรือมีการติดเชื้อที่ผิวหนังในร่างกาย เช่น herpes infections, impetigo

3.1.4.11 ผู้ที่มีประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และ atherosclerosis

3.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างนี้ คำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \sigma^2}{d^2} \quad \alpha=0.05$$

$$\sigma = 36.45$$

$$d = 15$$

$$\text{ได้ค่า } n = 16 \text{ คน}$$

เพื่อ drop out 20% ดังนั้นจึงใช้ตัวอย่างทั้งสิ้นคน

จากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง จะต้องใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 16 คน แต่เนื่องจากอาสาสมัครต้องมาทำการรักษาซ้ำ เป็นจำนวน 5 ครั้ง คือในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5 โดยในระหว่างนี้ต้องมาติดตามการรักษาต่อเนื่องที่สัปดาห์ที่ 0,1,2,3,4,5,6,12 อีกทั้งถ้าไม่ได้เป็นโรคที่อันตรายถึง

ชีวิต ดังนั้นอาจทำให้อาสาสมัครไม่มารับการรักษาหรือไม่มาตามกำหนดนัด จึงกำหนด drop out rate เป็น 20% เป็นจำนวน 19 คน

ตัวแปรที่ศึกษา

1. ตัวแปรอิสระ ได้แก่ วิธีการรักษาฝ้า
2. ตัวแปรตาม ได้แก่ การลดลงของฝ้า

3.1.6 วิธีการดำเนินการศึกษา

3.1.6.1 ศึกษาค้นคว้าหาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย เช่น ข้อมูลเกี่ยวกับฝ้า ยาทรานเนซามิก และ skin electroporation

3.1.6.2 ขออนุมัติทำการศึกษาในอาสาสมัคร จากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- 3.2.1 5% tranexamic acid gel
- 3.2.2 Skin electroporation device
- 3.2.3 ครีมกันแดด SPF30
- 3.3.4 กล้องถ่ายรูป Canon G10
- 3.3.5 MEXAMETER MX16
- 3.3.6 WOOD'S LAMP
- 3.3.7 แบบสอบถามประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจในการรักษาฝ้าสำหรับผู้ป่วย
- 3.3.8 แบบประเมินผล MASI SCORE สำหรับแพทย์
- 3.3.9 แบบประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจสำหรับแพทย์

3.3 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomized clinical trial)

3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.4.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตาม inclusion และ exclusion criteria ที่แจ้งวัตถุประสงค์วิธีการ และประโยชน์ที่ได้จากการวิจัย

3.4.2 ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยและจะถอนตัวออกจากการวิจัยเมื่อใดก็ได้ (Inform consent ICH GCP 4.8.10)

3.4.3 ชักประวัติข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครรวมถึงประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัว

3.4.4 การตรวจร่างกาย

3.4.4.1 บันทึกลักษณะชนิดของผิวหนัง (Skin type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick

3.4.4.2 จำแนกชนิดของฝ้าโดยการตรวจ Wood 's lamp คัดเลือกฝ้าเฉพาะฝ้าชนิดต้นและฝ้าชนิดผสม

3.4.5 ถ่ายรูปด้วยกล้องดิจิทัล Canon G10 บริเวณที่เป็นฝ้า 3 ภาพ

โดยภาพหน้าตรง 1 ภาพ ภาพหน้าข้างซ้าย 1 ภาพ และภาพหน้าข้างขวา 1 ภาพ

3.4.6 วัดความเข้มของสีผิว โดยเครื่อง Mexameter MX 18 ได้ออกมาเป็นค่า Mean melanin index

3.4.7 ประเมินค่า MASI score ตามสูตร โดยแพทย์ผู้วิจัย แปลผลออกมาเป็นตัวเลข

3.4.8 สุ่มเลือกข้างที่จะได้รับการเปิดเครื่องทำ skin electroporation. โดยวิธีจัดเรียงลำดับผู้ป่วย เช่น

คนที่ 1 ได้ทำ electroporation ข้างซ้าย

คนที่ 2 ได้ทำ electroporation ข้างขวา

คนที่ 3 ได้ทำ electroporation ข้างซ้าย

.....

คนที่ 18 ได้ทำ electroporation ข้างขวา

3.4.9 ทำการรักษาด้วยวิธีการทา 5% tranexamic acid gel ทับใบหน้าทั้ง 2 ด้าน

3.4.10 ทำการส่งผ่านยาบริเวณผิวหนังด้วยวิธี electroporation บริเวณใบหน้าที่ได้รับการสุ่มเลือกด้านแล้ว โดยเปิดเครื่อง electroporation ส่วนใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการสุ่มเลือกด้านจะปิดเครื่อง โดยใช้ระยะเวลาประมาณข้างละ 15 นาที

3.4.11 การติดตามผลการรักษาโดยนัดผู้ป่วยมาทำการรักษาทุก 1 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยแต่ละรายจะต้องมาทำการรักษาทั้งสิ้นเป็นจำนวน 5 ครั้ง โดยในวันทีมนัดมาทำการรักษาแต่ละครั้ง จะ

ได้รับการวัดค่า melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter MX16 ก่อนทำการรักษาทุกครั้ง คือในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5

3.4.12 ตลอดระยะเวลาการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับ Sunscreen SPF 30 โดยจะต้องทาทุกวัน ในตอนเช้าตลอดระยะเวลาการวิจัย คือ ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์

3.4.13 เมื่อได้รับการรักษาครบจำนวน 5 สัปดาห์แล้ว หยูดยาทุกชนิดยกเว้นครีมกันแดด ติดตามผลที่สัปดาห์ที่ 6 และ 12

3.5 การติดตามผลการรักษา

อาสาสมัครจะต้องมาติดตามผลการรักษา โดยประเมินผลจาก

3.5.1 ประเมินด้วย เครื่อง Mexameter MX16

โดยจะได้ค่าเป็นตัวเลข 3 หลัก (mean melanin index) โดยวัดที่รอยฝ้าเดิม นำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบในการติดตามผลการรักษาต่อไป

3.5.2 ประเมินด้วย Melasma Area and Severity Index (MASI) โดยแพทย์ผู้ทำวิจัย

3.5.3 ประเมินด้วย global evaluation ด้วยตัวผู้ป่วยเองและแพทย์ 2 ท่านที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย โดย ประเมินผลโดยรวมตลอดการรักษา โดยดูจากความเข้มของฝ้า ทั้งจากการตรวจผิวหนัง และภาพถ่ายโดย คิดเป็นเปอร์เซ็นต์เปรียบเทียบกับก่อนรักษา

3.5.4 บันทึกอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังการรักษา

3.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ อาชีพ ที่อยู่ สถานภาพสมรส ประวัติการรักษาฝ้า และทำการตรวจชนิดของฝ้าบนใบหน้าและวัดปริมาณเม็ดสีด้วยเครื่อง Mexameter MX16 ร่วมกับประเมินความเข้มของฝ้า (MASI score) บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็น

แพทย์ผู้ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย 2 ท่านประเมินความพึงพอใจ บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์

ผู้เข้าร่วมวิจัย ประเมินความพึงพอใจ บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์

3.7 การประเมินผล

3.7.1 ค่าที่วัดได้จากเครื่องมือ Mexameter MX16 โดยวัดเป็น Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5,6 และ 12 ตามลำดับ

3.7.2 ประเมินความเข้มของฝ้า (MASI score) โดยแพทย์ ผู้วิจัยในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5,6,12

3.7.3 ข้อมูลจากการประเมินความพึงพอใจโดยรวมโดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย และผู้ป่วย (global assessment) โดยประเมินดังนี้

ดีขึ้นมากที่สุด	81-100%
ดีขึ้นค่อนข้างมาก	61-80%
ปานกลาง	41-60%
ได้ผลน้อย	21-40%
ผลน้อยมาก	0-20%

3.7.5 ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผื่นแดง แสบ ลอก เป็นต้น

3.8 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.8.1 ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาได้แก่จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.8.1.1 ใช้สถิติในการประเมินการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษาด้วยการใช้ 5% tranexamic acid gel ร่วมกับการใช้ skin electroporation

3.8.1.2 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Pair T-test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา

3.8.1.3 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon Match Pair sign rank test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา

3.8.2 เปรียบเทียบผลการรักษารวมระหว่าง 5% tranexamic acid + electroporation และการทา 5% tranexamic acid อย่างเดียว

3.8.2.1 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Generalized Estimating Equations

3.8.2.2 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon match pair sign rank กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05%)

3.8.3 ประเมินผลการรักษาในแต่ละครั้ง (สัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5,6,12) ด้วยสถิติ Pair T-test

3.8.4 ประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาของอาสาสมัครและแพทย์ระหว่างการใช้ 5%tranexamic acid +electroporation และ การทา 5%tranexamic acid อย่างเดียวโดยใช้ MacNemar Test

3.8.5 เปรียบเทียบการกลับมาเป็นซ้ำของฝีระหว่างการรักษาด้วย 5% tranesamic acid + electroporation และการทา 5%tranexamic acid อย่างเดียวโดยใช้สถิติ Pair T-test



บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.1.1 ข้อมูลประชากรศาสตร์

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝีของยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น เปรียบเทียบกับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ศึกษาจากอาสาสมัครจำนวน 15 คน โดยแบ่งหน้าครึ่งด้านซ้ายและขวาในการทาโดย

4.1.1.1 ใบหน้าครึ่งด้านหน้าทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น

4.1.1.2 ใบหน้าครึ่งด้านหลังทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว
โดยอาสาสมัครทั้ง 15 คน มีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร

	N	%	Mean	Median	Min	Max
เพศ						
ชาย						
หญิง	17	100.00				
อายุ		100.00	47.86	42	31	52
อาชีพ						
ข้าราชการ	9	52.94				
พนักงาน	6	35.29				
แม่บ้าน	-	-				
นักเรียน/นักศึกษา	-	-				

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

	N	%	Mean	Median	Min	Max
เกษตรกร	-	-				
กิจการส่วนตัว	2	11.76				
อื่น ๆ	-	-				

จากตาราง 4.1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร พบว่า อาสาสมัครทั้งหมดเป็นเพศหญิง มีค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่ม 47.86 ปี โดยอายุที่มากที่สุดคือ 52 ปี และน้อยที่สุดคือ 31 ปี อาชีพของอาสาสมัครส่วนใหญ่มีอาชีพรับราชการ ร้อยละ 52.94 รองลงมาเป็นอาชีพพนักงานราชการ คิดเป็นร้อยละ 35.29

ตารางที่ 4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฟ้าของอาสาสมัคร

ลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฟ้า	จำนวน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	มัธยฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ระยะเวลาที่เป็นฟ้า (ปี)	-	-	6.5 ปี			5 เดือน	20 ปี
ประวัติคนในครอบครัวเป็นฟ้า							
ไม่มี	10	58.82					
มี	7	41.18					
ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฟ้า							
ตั้งครรภ์	3	17.64					
การได้รับฮอร์โมน	5	29.42					
การได้รับแสงแดด	15	88.23					
การใช้เครื่องสำอางค์	3	17.64					
ขากันชัก	-	-					
ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง	-	-					

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฝ้า	จำนวน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	มัธยฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ประวัติการรักษาที่เคยได้รับ							
มาก่อน							
ไม่เคย	7	41.18					
เคยใช้ยาทา Treatment ที่	10	58.82					
คลินิก laser							
ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการ							
ตรวจ wood's lamp							
epidermal type	14	82.35					
compound type	3	17.65					
จำแนกชนิดของฝ้าตาม							
บริเวณที่เป็น							
Centrofacial type	-	-					
Malar type	15	88.24					
Mandibular type	2	11.76					
จำแนกชนิดของสีผิวตาม skin							
photo type							
II	-	-					
III	1	5.88					
IV	12	70.59					
V	4	23.53					
VI	-	-					

จากตารางที่ 4.2 แสดงลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัคร พบว่า ส่วนใหญ่อาสาสมัคร มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เป็นฝ้าเท่ากับ 6.5 ปี โดยระยะเวลาที่มากที่สุดคือ 20 ปี และน้อยที่สุดคือ 6 เดือน

ประวัติฝ้าในครอบครัว พบว่า ไม่มีประวัติฝ้าในครอบครัว ร้อยละ 58.82 และมีประวัติฝ้าในครอบครัวร้อยละ 41.18

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า พบว่า ส่วนใหญ่อาสาสมัคร เกิดจากการได้รับแสงแดดร้อยละ 88.23 รองลงมาคือ การได้รับฮอร์โมน 29.42 ปัจจัยการใช้เครื่องสำอางและปัจจัยการตั้งครรภ์ร้อยละ 17.64

ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน พบว่า ส่วนใหญ่ไม่เคยรักษามาก่อนร้อยละ 41.18 และ
เคยรักษาโดยใช้ยาทาร้อยละ 58.82

ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp พบว่า ส่วนใหญ่เป็นฝ้าแบบ epidermal type
ร้อยละ 82.35 และเป็นฝ้าแบบ mixed type (epidermal – dermal) type ร้อยละ 17.65

ชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น พบว่า ส่วนใหญ่เป็นฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้าง (malar type)
ร้อยละ 88.24 รองลงมาเป็นฝ้าบริเวณกราม (mandibular type) ร้อยละ 11.76

จำแนกชนิดของสีผิวตาม skin photo type พบว่า ส่วนใหญ่มี skin type 4 ร้อยละ 70.59
รองลงมามี skin type 5 ร้อยละ 23.53 และมี skin type 3 ร้อยละ 5.88

ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) และค่าระดับความรุนแรง
ของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายใน
ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เปรียบเทียบ
กับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ค่าข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ
ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับ
ใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น แสดงในตารางที่ 4.3

ค่าข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ
ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่าง
เดียว แสดงในตารางที่ 4.4

ค่าข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วง
ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% ทรานเน
ซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น แสดงในตารางที่ 4.5

ค่าข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ในช่วง
ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% ทรานเน
ซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น แสดงในตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index)						
		ก่อนทำ การรักษา	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 12
1	47	534.0	534.0	520.7	517.3	520.0	478.7	510.7
2	31	581.0	569.0	560.7	555.7	544.7	542.0	590.7
3	51	585.7	581.3	576.3	568.3	559.0	558.3	545.7
4	47	523.0	523.0	522.0	521.3	518.7	499.3	515.7
5	42	513.3	512.3	512.0	511.5	511.0	510.3	514.7
6	42	534.0	527.0	526.0	523.7	521.0	520.0	528.7
7	52	606.0	557.7	550.3	548.7	542.3	538.0	593.0
8	34	523.0	523.0	518.0	517.0	513.3	509.3	537.7
9	45	580.7	571.0	570.3	542.0	540.3	539.0	548.7
10	37	516.0	515.0	514.3	510.7	507.7	501.7	513.7
11	35	547.0	547.0	534.0	532.0	530.7	528.7	516.0
12	40	573.3	570.3	565.0	554.3	551.3	551.0	559.7
13	39	551.0	540.7	538.3	532.7	530.0	528.0	541.3
14	36	562.7	550.7	545.3	545.0	539.3	538.7	556.7
15	49	560.5	557.7	520.0	508.3	502.7	472.7	488.0
16	48	534.0	531.0	514.7	512.3	505.7	502.0	544.0
17	43	540.3	530.0	528.7	523.7	513.3	511.0	534.7

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกแอซิด อย่างเดียว

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index)						
		ก่อนทำการ รักษา	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 12
1	47	534.0	534.0	520.0	510.7	507.0	505.0	504.7
2	31	581.0	580.7	578.3	575.0	571.3	570.7	609.0
3	51	585.7	573.0	564.7	560.0	558.0	553.7	555.7
4	47	523.0	523.0	522.0	515.7	512.3	511.0	523.0
5	42	513.3	512.3	510.3	508.3	507.0	504.0	507.3
6	42	534.0	533.7	530.7	528.0	525.0	522.0	531.0
7	52	606.0	591.0	586.7	570.0	568.0	560.0	547.0
8	34	523.0	514.7	511.7	511.3	510.7	509.7	522.7
9	45	580.7	576.0	573.0	564.0	557.7	550.7	553.3
10	37	516.0	515.0	514.5	512.0	511.3	510.7	516.7
11	35	547.0	545.7	542.0	540.3	540.0	539.3	547.0
12	40	573.3	570.3	564.7	562.0	553.7	551.7	565.7
13	39	551.0	549.7	548.3	543.0	540.7	538.0	545.0
14	36	562.7	554.7	554.0	548.3	546.0	539.3	555.0
15	49	560.5	550.0	526.3	487.7	532.0	517.3	525.7
16	48	534.0	534.0	530.0	527.0	526.3	520.7	537.7
17	43	540.3	535.7	535.0	534.0	532.3	531.0	532.7

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วง
ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา
5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index)						
		ก่อนทำการ รักษา	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 12
1	47	5.4	5.4	5.4	4.5	4.5	4.5	5.4
2	31	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
3	51	8.4	8.4	8.4	8.4	6.0	6.0	7.2
4	47	2.4	2.4	2.4	1.2	1.2	1.2	1.8
5	42	4.4	4.4	4.4	3.5	3.5	3.5	3.5
6	42	6.0	6.0	4.1	3.9	3.9	3.9	5.0
7	52	4.5	4.5	4.5	2.7	2.7	2.7	3.6
8	34	3.6	3.6	3.6	3.6	1.8	1.8	2.7
9	45	9.0	9.0	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
10	37	2.4	2.4	1.8	1.2	1.2	1.2	1.8
11	35	5.4	5.4	5.4	4.5	4.5	4.5	4.5
12	40	7.2	7.2	7.2	6.0	4.8	4.8	6.0
13	39	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
14	36	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
15	49	5.4	5.4	5.4	5.4	4.2	4.2	4.5
16	48	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
17	43	7.2	7.2	7.2	4.8	4.8	4.8	6.0

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วง
ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 %
ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index)						
		ก่อนทำการ รักษา	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 12
1	47	3.0	3.0	3.0	2.4	2.4	2.4	3.0
2	31	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4
3	51	8.4	8.4	8.4	8.4	7.2	7.2	8.4
4	47	2.4	2.4	2.4	2.4	1.2	1.2	1.8
5	42	4.4	4.4	4.4	4.4	3.5	3.5	3.5
6	42	6.0	6.0	6.0	3.9	3.9	3.9	5.0
7	52	4.5	4.5	4.5	2.7	2.7	2.7	3.6
8	34	3.6	3.6	3.6	3.6	1.8	1.8	2.7
9	45	9.0	9.0	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
10	37	2.4	2.4	2.4	1.2	1.2	1.2	1.8
11	35	5.4	5.4	5.4	5.4	4.5	4.5	4.5
12	40	7.2	7.2	6.0	6.0	4.8	4.8	6.0
13	39	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
14	36	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
15	49	5.4	5.4	5.4	5.4	4.2	4.2	4.5
16	48	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
17	43	7.2	7.2	7.2	7.2	4.8	4.8	6.0

4.2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.2.1 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส

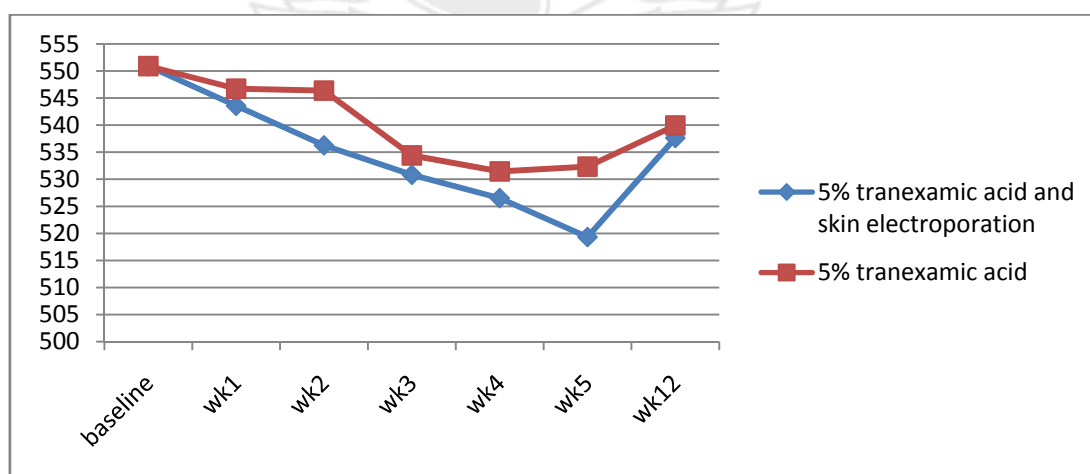
Duration	Minimum	Maximum	Mean	SD
BASELINE	513.30	606.00	550.91	27.33
WK1	512.30	581.30	543.57	22.44
WK2	512.00	576.30	536.27	21.23
WK3	508.30	568.30	530.85	18.40
WK4	502.70	559.00	526.53	17.16
WK5	472.70	558.30	519.34	24.24
WK12	488.00	593.00	537.63	27.72

จากตารางที่ 4.7 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean melanin index) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษา โดยสามารถวัดค่าระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 1 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 543.57 และลดลงอีกในสัปดาห์ที่ 2,3,4 และ 5 มีค่าเท่ากับ 536.27, 530.85, 526.53 และ 519.34 ตามลำดับ โดยพบว่าค่าระดับความเข้มของฝ้ามีค่าเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 12 หลังหยุดการรักษา คือ 537.63

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วง
ระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 %
ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว

Duration	Minimum	Maximum	Mean	SD
BASELINE	513.30	606.00	550.91	27.33
WK1	512.30	591.00	546.74	24.54
WK2	512.00	591.00	546.39	24.55
WK3	487.70	575.00	534.42	25.21
WK4	507.00	571.30	531.45	21.51
WK5	504.00	570.70	532.34	20.88
WK12	504.70	609.00	539.95	24.98

จากตารางที่ 4.8 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean melanin index) ของใบหน้า
ด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษา
โดยสามารถวัดค่าระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 1 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 546.68 และลดลงอีก
ในสัปดาห์ที่ 2,3,4 และ 5 มีค่าเท่ากับ 542.36, 536.88, 535.84 และ 532.34 ตามลำดับ โดยพบว่าค่า
ระดับความเข้มของฝ้ามีค่าเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 12 หลังหยุดการรักษาคือ 539.95



ภาพที่ 4.1 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean melanin index)

ในช่วงเวลาต่าง ๆ ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายาทรานเนซามิกเอซิดและวิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษา โดยทายาทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

จากภาพที่ 4.1 เป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงการเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษา โดยทายา 5 % ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่า ใบหน้าทั้งสองด้านมีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 1 ถึง สัปดาห์ที่ 5 และหลังจากหยุดรักษา พบว่า มีค่าระดับความเข้มของฝ้า เพิ่มขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 12 ในใบหน้าทั้งสองด้าน

4.2.2 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ตารางที่ 4.9 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity Index)

ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น

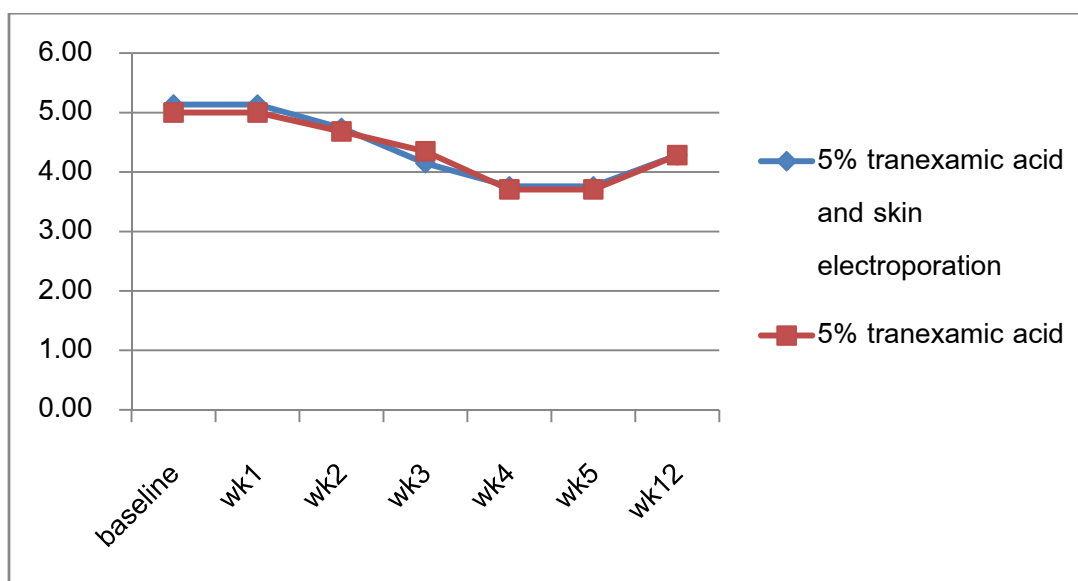
Duration	Minimum	Maximum	Mean	SD
BASELINE	0.40	10.80	5.14	2.84
WK1	0.40	10.80	5.14	2.84
WK2	0.40	10.80	4.74	2.69
WK3	0.40	10.80	4.15	2.68
WK4	0.40	10.80	3.76	2.48
WK5	0.40	10.80	3.76	2.48
WK12	0.40	10.80	4.28	2.54

จากตารางที่ 4.9 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น มีค่าคงที่ในสัปดาห์ที่ 1 เท่ากับ 5.14 และมีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 2,3,4 และ 5 มีค่าเท่ากับ 4.74 ,4.15 ,3.76 และ 3.76 โดยพบว่าค่าระดับความรุนแรงของฝ้า มีค่าเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 12 หลังหยุดการรักษา คือ 4.28

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว

Duration	Minimum	Maximum	Mean	SD
BASELINE	0.50	10.80	5.00	2.88
WK1	0.50	10.80	5.00	2.88
WK2	0.50	10.80	4.68	2.63
WK3	0.50	10.80	4.35	2.75
WK4	0.40	10.80	3.71	2.58
WK5	0.40	10.80	3.71	2.58
WK12	0.40	10.80	4.28	2.54

จากตารางที่ 4.10 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว มีค่าคงที่ในสัปดาห์ที่ 1 เท่ากับ 5.00 และลดลงในสัปดาห์ที่ 2, 3, 4 และ 5 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.68, 4.35, 3.74 และ 3.71 ตามลำดับ โดยพบว่าค่าระดับความรุนแรงของฝ้า มีค่าเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 12 หลังหยุดการรักษา คือ 4.28



ภาพที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

จากภาพเป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงการเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่า ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษา โดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน มีค่าคงที่ในสัปดาห์ที่ 1 และลดลงในสัปดาห์ที่ 2,3,4 และคงที่ในสัปดาห์ที่ 5 ส่วนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่ามีค่าคงที่ในสัปดาห์ที่ 2 และเริ่มลดลงในสัปดาห์ที่ 3,4 และคงที่ในสัปดาห์ที่ 5 หลังจากหยุดการรักษา พบว่า มีค่าระดับความเข้มของฝ้าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 12 ในใบหน้าทั้งสองด้าน

4.2.3 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ที่เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น ทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.11 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น

กลุ่มที่ทำการ เปรียบเทียบ	Mean $\pm$ SD	Paired Differences	t	p-value
BASELINE - WK1	550.90 $\pm$ 27.33 543.57 $\pm$ 22.44	1.44 $\pm$ 13.24	2.64	0.018
BASELINE – WK2	550.90 $\pm$ 27.33 536.27 $\pm$ 21.23	7.38 $\pm$ 21.90	4.28	<0.001
BASELINE – WK3	550.90 $\pm$ 27.33 530.85 $\pm$ 18.40	11.88 $\pm$ 28.23	5.20	<0.001
BASELINE – WK4	550.90 $\pm$ 27.33 526.53 $\pm$ 17.16	15.50 $\pm$ 33.26	5.82	<0.001
BASELINE – WK5	550.90 $\pm$ 27.33 519.34 $\pm$ 24.24	20.50 $\pm$ 42.66	6.04	<0.001
BASELINE - WK12	550.90 $\pm$ 27.33 537.63 $\pm$ 27.72	2.23 $\pm$ 24.34	2.55	<0.022

จากตารางที่ 4.11 แสดงให้เห็นค่าเฉลี่ยความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ภายหลังจากการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เทียบกับ baseline ในแต่ละสัปดาห์พบว่าการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในสัปดาห์แรก มีการลดลงในระดับ p-value = 0.018 และระดับ (p-value < 0.0001) เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนถึงสัปดาห์ที่ 5 และหลังจาก

หยุดการรักษาแล้วในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่าความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ยังคงลดลงเมื่อเทียบกับ baseline (P-value=0.022)

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว ทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 4.12 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยทายา 5 % ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean	Paired Differences	t	p-value
BASELINE - WK1	550.91±27.33 546.73±24.54	1.64±6.71	3.49	0.03
BASELINE – WK2	550.90±27.33 546.39±24.55	2.00±7.04	3.81	0.002
BASELINE – WK3	550.90±27.33 534.42±25.21	7.39±24.99	3.90	<0.001
BASELINE – WK4	550.90±27.33 531.45±21.51	10.58±20.73	6.54	<0.001
BASELINE – WK5	550.90±27.33 532.34±20.88	13.01±25.88	6.40	<0.001
BASELINE - WK12	550.90±27.33 539.95±24.98	-1.72±15.29	1.69	0.11

จากตารางที่ 4.12 แสดงให้เห็นค่าเฉลี่ยความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ภายหลังจากการรักษาโดยทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียวเทียบกับก่อนรักษา ในแต่ละสัปดาห์พบว่าการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในสัปดาห์แรก มีการลดลงในระดับ p-value = 0.03 และในสัปดาห์ที่ 2 เทียบกับก่อนรักษา มีการลดลง (p-value =0.002) ส่วนในสัปดาห์ที่ 3จนถึงสัปดาห์ที่ 5

มีการลดลง ($p\text{-value} < 0.001$) และหลังจากหยุดการรักษาแล้วในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่าความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับก่อนรักษา

4.2.4 ผลการวิจัยเชิงสังเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น โดยการทดสอบด้วย Paired t –test มีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 4.13 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น

กลุ่มที่ทำการ เปรียบเทียบ	Mean	Paired Differences	t	p-value
BASELINE - WK1	5.14±2.84	-	-	-
	5.14±2.84			
BASELINE – WK2	5.14±2.84	-0.17±0.95	1.49	0.16
	4.74±2.69			
BASELINE – WK3	5.14±2.84	0.40±1.58	3.54	<0.001
	4.15±2.68			
BASELINE – WK4	5.14±2.84	0.80±1.96	5.03	<0.001
	3.76±2.48			
BASELINE – WK5	5.14±2.84	0.80±1.96	5.03	<0.001
	3.76±2.48			
BASELINE - WK12	5.14±2.84	0.35±1.36	3.59	<0.002
	4.28±2.54			

จากตารางที่ 4.13 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ภายหลังจากการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น พบว่าในสัปดาห์ที่ 3,4,5 มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) เมื่อเทียบกับก่อนรักษา และหลังหยุดการรักษา พบว่าในสัปดาห์ที่ 12 ระดับความรุนแรงของฝ้ายังคงลดลงต่ำกว่าก่อนทำการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} < 0.002$)

ตารางที่ 4.14 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียวก่อนทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียดดังนี้

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean	Paired Differences	t	p-value
BASELINE - WK1	5.72±2.28	-	-	-
	5.72±2.28			
BASELINE – WK2	5.72±2.28	-0.22±0.85	1.26	0.227
	5.53±2.22			
BASELINE – WK3	5.72±2.28	0.06±1.25	2.33	0.033
	5.08±2.25			
BASELINE – WK4	5.72±2.28	0.73±1.86	4.85	<0.001
	4.61±2.13			
BASELINE – WK5	5.72±2.28	0.73±1.86	4.85	<0.001
	4.45±2.10			
BASELINE - WK12	5.72±2.28	0.08±1.36	2.38	0.030
	5.40±2.32			

จากตาราง 4.14 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ภายหลังจากการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียวก่อนทำการทดสอบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ($P\text{-value} = 0.033$), และในสัปดาห์

ที่ 4 และ 5 ($P\text{-value} < 0.001$) และเมื่อหยุดการรักษา พบว่าในสัปดาห์ที่ 12 ระดับความรุนแรงของฝ้ายังคงลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} = 0.03$)

4.2.5 ผลการวิจัยเชิงเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการรักษาโดยรวมของค่ารับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่รักษา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว

ตารางที่ 4.15 ผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่รักษา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียวก โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement ANOVA

วิธีการ	ก่อนการ รักษา	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	p- value
5% tranexamic and electro	550.90±27.33	543.57±22.44	536.27±21.23	530.85±18.40	526.53±17.16	519.34±24.24	<0.001
5% tranexamic	550.91±27.33	546.73±24.54	546.39±24.55	534.42±25.21	531.45±21.51	532.34±20.88	<0.001

จากตารางที่ 4.15 ผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่รักษา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียวก มีการลดลงของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) ทั้งสองด้าน

ตารางที่ 4.16 เปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Generalized Estimating Equations

Duration	5% tranexamic and electro	5% tranexamic	Mean Differences	p-value
Baseline	550.90±27.33	550.91±27.33	3.046	0.023
Wk1	543.57±22.44	546.73±24.54		
Wk2	536.27±21.23	546.39±24.55		
Wk3	530.85±18.40	534.42±25.21		
Wk4	526.53±17.16	531.45±21.51		
Wk5	519.34±24.24	532.34±20.88		

จากตารางที่ 4.16 เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 5% ทรานเนซามิก ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น มีการลดลงของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) มากกว่าการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.023)

ตารางที่ 4.17 ผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement

วิธีการ	ก่อนการ รักษา	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	p-value
5% tranexamic acid and electroporation	5.14±2.84	5.14±2.84	4.74±2.69	4.15±2.68	3.76±2.48	3.76±2.48	<0.001
5% tranexamic acid	5.00±2.28	5.00±2.28	4.68±2.63	4.35±2.75	3.71±2.58	3.71±2.58	<0.001

จากตารางที่ 4.17 พบว่า ผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว มีการลดลงของ ค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity index) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) ทั้งสองด้าน

ตารางที่ 4.18 เปรียบเทียบการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา) ของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Generalized Estimating Equations

Duration	5% tranexamic and electro	5% tranexamic	Mean Differences	p-value
Baseline	5.14±2.84	5.00±2.28	0.788	0.4641
Wk1	5.14±2.84	5.00±2.28		
Wk2	4.74±2.69	4.68±2.63		
Wk3	4.15±2.68	4.35±2.75		
Wk4	3.76±2.48	3.71±2.58		
Wk5	3.76±2.48	3.71±2.58		

จากตารางที่ 4.18 เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของทั้งสองวิธี

4.2.6 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ตารางที่ 4.19 ผลค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement

วิธีการ	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 12	p-value
5% tranexamic and electro	519.34±24.24	537.63±27.72	<0.001
5% tranexamic	532.34±20.88	539.95±24.98	<0.001

จากตารางที่ 4.19 พบว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว มีการเพิ่มขึ้นของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) ทั้งสองด้าน

ตารางที่ 4.20 เปรียบเทียบดูการกลับมาซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 โดยใช้สถิติ Paired-t-test

Duration	5% tranexamic and electro	5% tranexamic	Mean Differences	p-value
Wk5	519.34±24.24	532.34±20.88	7.66±3.05	0.324
Wk12	537.63±27.72	539.95±24.98		

จากตารางที่ 4.20 เมื่อเปรียบเทียบดูการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น เทียบกับใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า

(Mean Melanin Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่า การเพิ่มขึ้นของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของทั้งสองวิธี ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.324)

4.2.7 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพเรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ตารางที่ 4.21 ผลค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพเรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement

วิธีการ	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 12	p-value
5% tranexamic and electro	3.76±2.48	4.28±2.54	<0.001
5% tranexamic	4.45±2.10	5.40±2.32	<0.001

จากตารางที่ 4.21 พบว่า ค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพเรชั่น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว พบว่าทั้ง 2 วิธี มีการเพิ่มขึ้นของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001)

ตารางที่ 4.22 เปรียบเทียบผลการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ใช้สถิติ Paired t-test

Duration	5% tranexamic and electro	5% tranexamic	Mean Differences	p-value
Wk5	3.76±2.48	4.45±2.10	0.90±0.30	0.017
Wk12	4.28±2.54	5.40±2.32		

จากตารางที่ 4.22 เมื่อเปรียบเทียบผลการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน เทียบกับใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่าการเพิ่มขึ้นของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของวิธีการทั้งสอง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.017$) โดยใบหน้าด้านที่ทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด มีการเพิ่มขึ้นของระดับความรุนแรง (Melasma Area and Severity Index) น้อยกว่าด้านที่ทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

4.2.8 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ตารางที่ 4.23 ผลค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement

วิธีการ	Baseline	สัปดาห์ที่ 12	p-value
5% tranexamic and electro	550.90±27.33	537.63±27.72	0.519
5% tranexamic	550.91±27.33	539.95±24.98	0.366

จากตารางที่ 4.23 พบว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส มีการลดลงของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว มีการลดลงของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ตารางที่ 4.24 เปรียบเทียบผลการกลับมาซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 โดยใช้สถิติ Paired t-test

Duration	5% tranexamic and electro	5% tranexamic	Mean Differences	p-value
Baseline	550.90±27.33	550.91±27.33	1.17±1.37	0.003
Wk12	537.63±27.72	539.95±24.98		

จากตารางที่ 4.24 เมื่อเปรียบเทียบผลการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส เทียบกับใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า

(Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 พบว่าการเพิ่มขึ้นของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของใบหน้าที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น มีการเพิ่มขึ้นของฝ้า (Mean Melanin index) น้อยกว่าใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.003$)

4.2.9 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ตารางที่ 4.25 ผลค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยใช้สถิติ One-way Repeated measurement

วิธีการ	Baseline	สัปดาห์ที่ 12	p-value
5% tranexamic and electro	5.14±2.84	4.28±2.54	0.286
5% tranexamic	5.27±2.28	5.40±2.32	0.310

จากตารางที่ 4.25 พบว่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซ้น และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.26 เปรียบเทียบดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ใช้สถิติ Paired t-test

Duration	5% tranexamic and electro	5% tranexamic	Mean Differences	p-value
Baseline	5.14±2.84	5.27±2.28	0.63±0.39	0.165
Wk12	4.28±2.54	5.40±2.32		

จากตารางที่ 4.26 เมื่อเปรียบเทียบดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ตั้งแต่ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 12 พบว่าการเพิ่มขึ้นของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของวิธีการทั้งสอง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.165)

4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง

การประเมินความพึงพอใจที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าระหว่างใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ซึ่งจะประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม และให้ตอบหลังจากการรักษาครบโครงการที่ 12 สัปดาห์ โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เปรียบเทียบกับก่อนรักษา (Percent of improvement) ดังนี้

81 – 100 %	=	ดีมาก (ฝ้าหาย)
61 – 80 %	=	ดีขึ้นค่อนข้างมาก
41 – 60 %	=	ปานกลาง
21 – 40 %	=	ได้ผลน้อย
0 – 20 %	=	ผลน้อยมาก

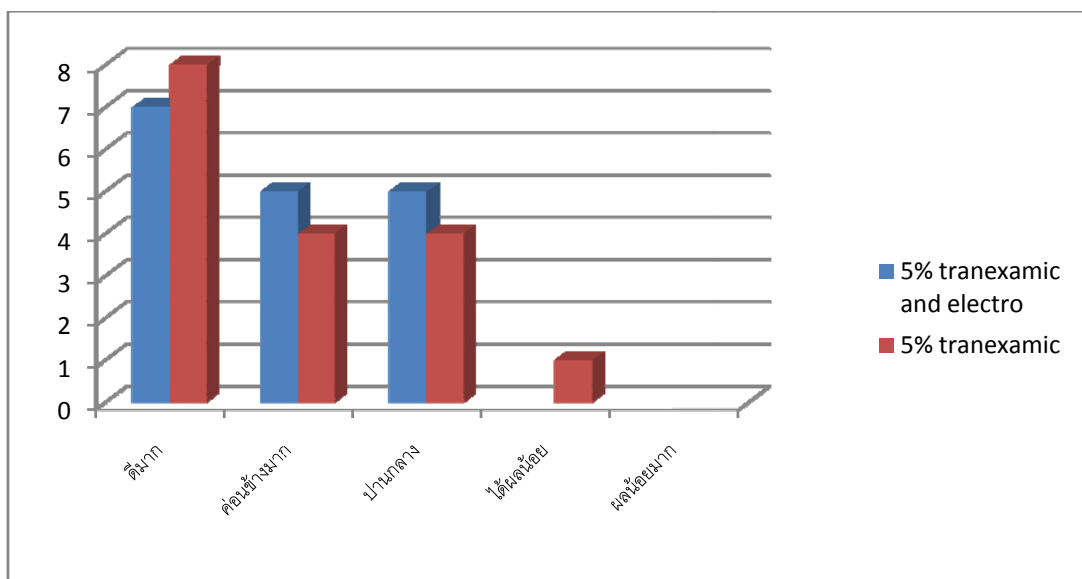
ตารางที่ 4.27 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5%ทรานเนซามิกเอซิด

ความพึงพอใจ 5% tranexamic and electro	N	%
ผลน้อยมาก	0	0.00
ได้ผลน้อย	0	0.00
ปานกลาง	5	29.41
ดีขึ้นค่อนข้างมาก	5	29.41
ดีมาก (ฝ่าหาย)	7	41.18

ตารางที่ 4.28 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ความพึงพอใจ 5% tranexamic	N	%
ผลน้อยมาก	0	0.00
ได้ผลน้อย	1	5.88
ปานกลาง	4	23.53
ดีขึ้นค่อนข้างมาก	4	23.53
ดีมาก (ฝ่าหาย)	8	47.06

จากตาราง 4.27 และตาราง 4.28 พบว่า ใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส ส่วนใหญ่มีความที่พึงพอใจดีมากทำให้ฝ่าหาย คิดเป็นร้อยละ 41.18 และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจดีมากทำให้ฝ่าหายเช่นกัน คิดเป็นร้อยละ 47.06



ภาพที่ 4.3 ผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษา ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

จากภาพที่ 4.3 พบว่า ความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษา ระหว่างใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซส และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 เมื่อประมวลผลโดยใช้สถิติ McNemar Test

ตารางที่ 4.29 ผลความพึงพอใจของแพทย์ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์

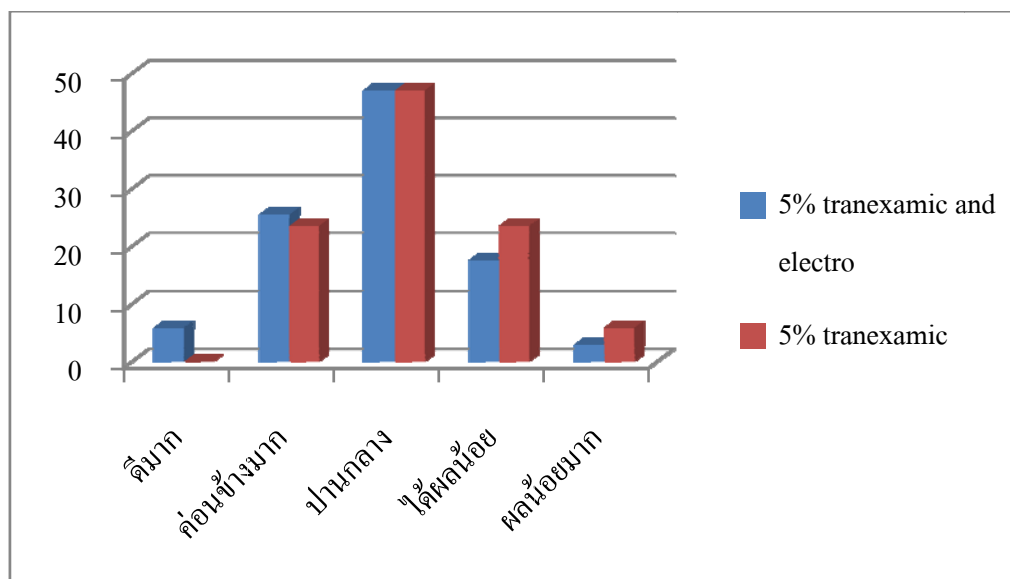
ความพึงพอใจ	แพทย์คนที่ 1	แพทย์คนที่ 2	ร้อยละ
ผลน้อยมาก	1	0	2.94
ได้ผลน้อย	3	3	17.65
ปานกลาง	8	8	47.06
ดีขึ้นค่อนข้างมาก	4	5	25.53
ดีมาก (ฝ่าหาย)	1	1	5.88

จากตารางที่ 4.29 พบว่า ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ แพทย์ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับปานกลาง ร้อยละ 47.06

ตารางที่ 4.30 ผลความพึงพอใจของแพทย์ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

ความพึงพอใจ	แพทย์คนที่ 1	แพทย์คนที่ 2	ร้อยละ
ผลน้อยมาก	2	0	5.88
ได้ผลน้อย	4	4	23.53
ปานกลาง	8	8	47.06
ดีขึ้นค่อนข้างมาก	3	5	23.53
ดีมาก (ฝ่าหาย)	0	0	0

จากตารางที่ 4.30 พบว่า ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว แพทย์ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับปานกลาง ร้อยละ 47.06



ภาพที่ 4.4 ผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของแพทย์ที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาระหว่าง
ไบหน้าด้านที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพเรชั่น
และไบหน้าด้านที่ได้รับการทายา ด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว

จากภาพที่ 4.3 พบว่า ความพึงพอใจของแพทย์ที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาระหว่าง
ไบหน้าด้านที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพเรชั่นและไบหน้า
ด้านที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติที่ระดับ 0.05 เมื่อประมวลผลโดยใช้สถิติ McNemar Test

4.4 การประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา

4.4.1 จากอาสาสมัคร

พบว่า ในไบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตร
โพเรชั่น ไม่พบผลข้างเคียง 15 คน คิดเป็นร้อยละ 88.24 พบผลข้างเคียง 2 คน คิดเป็นร้อยละ 11.76
โดยมีอาการแสบเล็กน้อย 2 คน ส่วนไบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว
ไม่พบผลข้างเคียง

4.2.2 จากแพทย์

พบว่า ในใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น ไม่พบ Adverse effects จำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 76.47 พบ Adverse effects 4 คน คิดเป็นร้อยละ 23.53 โดยมีอาการแสบเล็กน้อย 4 คน ส่วนใบหน้าที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์โพเรชั่น ส่วนใบหน้าด้านที่ใช้ 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ไม่พบ Adverse effects



บทที่ 5

สรุป อภิปรายและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม มีรายละเอียด ดังนี้

5.1.1 เพศ ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ อาสาสมัครทั้งหมดเป็นเพศหญิง

5.1.2 อายุ การศึกษาครั้งนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่มเท่ากับ 47.86 โดยอายุที่มากที่สุดคือ 52 ปี และอายุน้อยที่สุดคือ 31 ปี

5.1.3 อาชีพ อาสาสมัครส่วนใหญ่มีอาชีพรับราชการ รองลงมาเป็นอาชีพพนักงาน และอาชีพกิจการส่วนตัว

5.1.4 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เป็นฝ้าเท่ากับ 6.5 ปี โดยระยะเวลาที่มากที่สุดคือ 20 ปี และน้อยที่สุดคือ 6 เดือน

5.1.5 ชนิดของสีผิว ส่วนใหญ่เป็น Fitzpatrick skin type 4 และ 5 เนื่องจากสีผิวของคนไทยส่วนใหญ่มีสีผิวขาวเหลืองจนถึงคล้ำ

5.1.6 บริเวณใบหน้าที่เป็นฝ้า ส่วนมากอาสาสมัครจะเป็นบริเวณแก้มทั้งสองข้าง (Malar type) รองลงมาเป็นบริเวณกราม (Mandibular type)

5.1.7 ชนิดของฝ้าโดยการตรวจ Wood lamp อาสาสมัครส่วนมากจะเป็นฝ้าชนิดตื้น (Epidemal type) และรองลงมาเป็นฝ้าชนิดผสม (Compound type)

5.1.8 ประวัติฝ้าในครอบครัว พบว่าโดยส่วนมากอาสาสมัครจะไม่มีประวัติฝ้าในครอบครัวคือ 58.82% และมีประวัติฝ้าในครอบครัว คือ 41.18 %

5.1.9 ประวัติการรักษาฝ้ามาก่อน ส่วนใหญ่อาสาสมัครเคยมีประวัติรักษาฝ้ามาก่อน 58.82 % และไม่เคยมีประวัติรักษาฝ้ามาก่อน 41.18 %

5.1.10 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า พบว่าปัจจัยส่วนใหญ่คือการได้รับแสงแดด รองลงมาคือ การได้รับฮอร์โมน การตั้งครรภ์และการใช้เครื่องสำอางค์เท่ากัน

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.2.1 การเปรียบเทียบความแตกต่างของ Mean melanin index และ Melasma Area and Severity Index ก่อนการรักษาในแต่ละครั้งด้านของใบหน้าที่ยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เปรียบเทียบกับการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว

เนื่องจากงานวิจัยนี้ ออกแบบการทดลองให้ทำการรักษาในวิธีการที่แตกต่างกัน 2 แบบในคน ๆ เดียวกัน ดังนั้น จึงต้องคำนึงถึงอิทธิพลของเรื่องข้างของใบหน้า รวมถึงค่าตั้งต้นก่อนการรักษาของ Mean melanin index และ Melasma Area and Severity Index ที่ไม่เท่ากันในแต่ละด้านข้างของใบหน้าก่อน ว่ามีผลต่อการทดลองหรือไม่ โดยทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Paired t- test พบว่า ผลออกมาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

5.2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า Mean Melanin index และระดับความรุนแรงของฝ้า Melasma Area and Severity Index ของการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เปรียบเทียบกับการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างการรักษา พบว่า การรักษาฝ้าด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น สามารถลดความเข้มของฝ้าได้ดีกว่าการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว โดยเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) พบว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของใบหน้าที่รักษาด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เปรียบเทียบกับใบหน้าที่รักษาด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น มีการลดลงของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) มากกว่าการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.023$) จึงอาจสรุปได้ว่าการนำส่งยาด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรชั่น สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาทางผิวหนังได้มากกว่าการทาอย่างเดียว

อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวม ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) ของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ของใบหน้าที่รักษาด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เทียบกับใบหน้าที่รักษาด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะการประเมินค่าระดับความรุนแรง เป็นการประเมินโดย

บุคคล ซึ่งเป็นการประเมินด้วยสายตา จึงไม่สามารถประเมินได้อย่างละเอียด และอาจไม่แม่นยำเท่าที่ควร

การเปรียบเทียบผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่รักษา) เปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ของทั้งใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และ ใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว พบว่ามีการลดลงของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) ทั้งสองด้านของใบหน้า อาจเป็นเพราะตัวยา ทรานเนซามิกเอซิด มีกลไกทำให้ melanocyte tyrosinase activity ลดลง ทำให้การสร้าง melanin ลดลง นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ จึงทำให้มีการลดลงของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของทั้ง 2 ด้านของใบหน้า นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับครีมกันแดดทาบริเวณ 2 ด้านของใบหน้า จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการลดลงของระดับความเข้มของฝ้าทั้ง 2 ด้าน

สอดคล้องกับการศึกษาของ Ji Ho Lee และคณะ ที่ได้ศึกษาถึงการรักษาฝ้าในผู้ป่วยชาวเอเชีย 100 คน ด้วยการฉีดยา tranexamic acid (4mg/ML) เข้าใต้ชั้นผิวหนัง (Localized Intradermal Microinjection) โดยทำการฉีดทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แล้วทำการวัดผลเป็นค่า ระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) หรือ (MASI) โดยวัดผลในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ผลการวิจัยพบว่า ระดับความรุนแรงของฝ้า มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับ ค่าระดับความรุนแรงก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น $p < 0.05$ ตั้งแต่การวัดที่สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ซึ่งสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยา tranexamic acid ด้วยวิธีฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง สามารถรักษาฝ้าได้ (Lee JH et al., 2006) เมื่อทำการเปรียบเทียบกับการศึกษาของข้าพเจ้า พบว่าการนำส่งยา 5% tranexamic acid ด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน พบว่าได้สามารถลดฝ้าได้ดีเช่นเดียวกัน โดยพบว่า ใบหน้าทั้ง 2 ด้าน ทั้งด้านที่ใช้ 5% tranexamic acid ร่วมกับวิธี electroporation และด้านที่ทา 5% tranexamic acid อย่างเดียว โดยค่า mean melanin index และค่า MASI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง 2 ด้านของใบหน้า นั้นแสดงให้เห็นว่า ยา 5% tranexamic acid สามารถ รักษาฝ้าได้ และหากมีการใช้ร่วมกับวิธีส่งผ่านยาด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน ก็จะสามารถทำให้ 5% tranexmic acid มีประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น ทั้งนี้ข้อดีของการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชันมีข้อดีกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง คือ สามารถลดความเจ็บปวดจากการฉีดยา อีกทั้ง ช่วยลดโอกาสการติดเชื้อจากการฉีดยาได้อีกด้วย

เมื่อเปรียบเทียบดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน เทียบกับใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิก

เอชิตอย่างเดียวน โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 พบว่าการเพิ่มขึ้นของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของใบหน้าที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน มีการเพิ่มขึ้นของฝ้า (Mean Melanin index) น้อยกว่าใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.003$)

5.2.3 การวิเคราะห์เปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (หยุดการทายา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) และระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index)

จากผลการศึกษา พบว่า หลังหยุดทายาเป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ ความเข้มของฝ้ากลับมาเพิ่มขึ้น ทั้งในใบหน้าฝั่งที่ทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน และใบหน้าฝั่งที่ทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว โดยค่าความเข้มของฝ้า (Mean Melanin index) และระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองค่า

การวิเคราะห์เปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทำการรักษา) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่าเมื่อหยุดการรักษาไปเป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ พบว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) และระดับความรุนแรง (Melasma Area and Severity Index) มีการกลับเป็นซ้ำทั้ง 2 ด้านของใบหน้า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$)

แต่หากเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ของใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน เทียบกับใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียวน โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 พบว่าการเพิ่มขึ้นของความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ของใบหน้าที่ได้รับการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน มีการเพิ่มขึ้นของฝ้า (Mean Melanin Index) น้อยกว่าใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียวน โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.003$)

จึงอาจกล่าวได้ว่าถึงแม้จะมีการกลับเป็นซ้ำของฝ้าทั้ง 2 ข้างของใบหน้า แต่การรักษาฝ้าด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชัน ทำให้มีความเข้มของฝ้า (Mean melanin Index) หรือการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียวน เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงระยะเวลาของการมีประสิทธิภาพของวิธีการใช้อิเล็กโตรโพรเซสส์ร่วมกับ 5% ทรานเนซามิกแอซิด ว่ามีประสิทธิภาพของการรักษายังคงอยู่ได้ยาวนานอยู่เท่าใด อาทิเช่น ควรตรวจประเมินระดับความเข้มของฝ้า (Mean melanin index) และประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ในสัปดาห์ที่ 8 และ 10 ด้วย

ความแตกต่างระหว่างการประเมินผลการวิจัยด้วยวิธีการวัดระดับความเข้มของฝ้า (Mean melanin index) และการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) อาจพบได้ว่ามีความแตกต่างกันอยู่บ้างอันเนื่องมาจากการประเมินระดับความเข้มของฝ้า (Mean melanin index) เป็นการประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ซึ่งเป็นการประเมินโดยเครื่องมือวัด ค่าที่ได้จะมีความเที่ยงตรงกว่าในด้านการประเมินความเข้ม ค่าที่ได้จะเป็นตัวเลข แต่ข้อด้อยของการวัดด้วยวิธีนี้ก็มิ อาทิเช่น อาจประเมินได้แค่ระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน แต่ไม่อาจประเมินความเรียบเนียน รวมถึงความกว้างของบริเวณพื้นที่ที่เป็นฝ้าได้ ส่วนการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) เป็นการประเมินโดยใช้สายตาซึ่งอาจมีข้อเสียคือ ค่าระดับความเข้มที่ได้ อาจไม่มีความเที่ยงตรงเท่ากับใช้เครื่องมือวัด แต่ข้อดีของวิธีนี้ก็มิ อาทิเช่น สามารถประเมินความกว้างของพื้นที่การเป็นฝ้า รวมถึงสามารถประเมินความเรียบเนียนของฝ้าได้

ในการวิจัยของฟิรส์กั นาคัซซาระ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยวิธีการใช้ยาทรานเนซามิกแอซิด 10mg/ml และ 15mg/ml ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และการทายา 3% ไฮโดรควิโนน ในปี 2008 ในอาสาสมัคร 60 คน พบว่า ยาฉีดทรานเนซามิก เข้าใต้ผิวหนังสามารถลดความเข้มและความรุนแรงของฝ้าได้ใกล้เคียงกับการใช้ยาทา 3% ไฮโดรควิโนน และพบว่าการเพิ่มขึ้นของฝ้าเพียงเล็กน้อยหลังจากหยุดยาไปประมาณ 6 สัปดาห์ แต่จากการวิจัยของข้าพเจ้าพบว่ามีอัตราการเกิดฝ้าที่เพิ่มขึ้นหลังจากหยุดการรักษาไป โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของฝ้าใกล้เคียงกับค่าความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ก่อนการรักษา ทั้งวิธีการทา 5% ทรานเนซามิกแอซิด ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซสส์ และวิธีการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว แต่เมื่อเปรียบเทียบอัตราการกลับเป็นซ้ำของทั้ง 2 วิธีคือการใช้ 5% ทรานเนซามิกแอซิดร่วมกับวิธีอิเล็กโตรโพรเซสส์ เทียบกับการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดแล้ว ก็ยังพบว่าการใช้ 5% ทรานเนซามิกแอซิดร่วมกับวิธีอิเล็กโตรโพรเซสส์มีการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกแอซิดอย่างเดียว จึงอาจสรุปได้ว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำในการรักษาฝ้า หากใช้วิธีการฉีดใต้ผิวหนัง ก็อาจสามารถช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่าวิธีการใช้อิเล็กโตรโพรเซสส์ และการทาเพียงอย่างเดียวตามลำดับ ในอีกทางหนึ่งอาจเป็นเพราะความเข้มขึ้นที่แตกต่างกันที่อาจเป็นสาเหตุในผลการรักษาแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในแง่การเทียบผลการรักษาระหว่างการฉีด

เข้าได้ผิวหนัง กับการใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ และในแง่ความเข้มข้นของยาทรานเนซามิกเอซิดที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษาต่อไป

5.2.5 การเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษา ระหว่างใบหน้าที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ และใบหน้าที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว

ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร พบว่าความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาความเข้มข้นของฝ้าที่ลดลงระหว่างใบหน้าทั้งสองด้าน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อประมวลผลโดยใช้สถิติ Macnemar Test โดยส่วนมากความพึงพอใจของอาสาสมัครจะอยู่ในเกณฑ์ระดับดีมาก (ฝ้าหาย) ของใบหน้าทั้งสองด้าน รองลงมาคือมีความพึงพอใจในใบหน้าที่ทั้งสองด้านค่อนข้างมากและปานกลางเท่ากัน และมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่มีความพึงพอใจในใบหน้าที่ด้านค่อนข้างน้อย

5.2.6 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของการทาระหว่างใบหน้าที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ และใบหน้าที่รักษาด้วยการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว

พบว่า ผลข้างเคียงจะพบในใบหน้าที่ทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ มากกว่า การทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว มีอาการผิวหนังแห้งเล็กน้อย ในขณะที่ใบหน้าที่ทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ อย่างไรก็ตามอาการผิวแห้งเล็กน้อยก็ไม่ได้เป็นผลข้างเคียงที่รุนแรง และไม่ได้เป็นอุปสรรคของการรักษา นอกจากนี้ หากใช้ครีมที่ให้ความชุ่มชื้นก็จะสามารถแก้ไขผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้

5.3 สรุป

จากข้อมูลทั้งหมดสามารถสรุปได้ ดังนี้

การทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว สามารถช่วยลดความเข้มข้นของฝ้าได้อย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการลดความเข้มข้นของฝ้าจะน้อยกว่า การทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ รวมถึงการกลับมาเข้มข้นของฝ้าหลังหยุดการรักษา พบว่าการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด อย่างเดียว มีการกลับมาเข้มข้นของฝ้ามากกว่าการทายา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์ และเนื่องจากฝ้าเป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้

ยาก รวมถึงต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา มีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำได้อีก การใช้จ่าย 5% ทรานเนซามิกเอสซิด ร่วมกับใช้วิธีอิเล็กโตรโพรชัน ถึงแม้จะมีประสิทธิผลโดยรวมดีกว่า แต่ก็อาจทำให้ผิวหนังเล็กน้อยได้ การทายา 5% ทรานเนซามิกเอสซิด อย่างเดียว จึงอาจเป็นอีกแนวทางหนึ่งในการรักษาฝ้าได้ ในกรณีต้องการหลีกเลี่ยงการรักษาฝ้าด้วยการใช้ยาไฮโดรควิโนน ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่า มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ทั้งนี้ทั้งนั้นยังมีความจำเป็นในการใช้ครีมกันแดดก็ยังเป็นสิ่งเพื่อป้องกันฝ้าที่อาจเกิดขึ้นใหม่ โดยเราสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาฝ้าให้ดียิ่งขึ้นโดยการใช้หลาย ๆ วิธีร่วมกัน เช่น การทา Whitening, การปกป้องแสงแดดและความร้อนโดยหลายวิธีร่วมกัน และการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ก็จะทำให้การรักษาฝ้ามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

5.4 ข้อเสนอแนะ

5.4.1 ควรทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาในระยะเวลาที่ยาวนานมากขึ้นกว่าเดิมว่าสามารถลดระดับความเข้มและความรุนแรงของฝ้าได้มากขึ้นหรือไม่ และติดตามผลการรักษาในระยะเวลาที่นานขึ้นเพื่อดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า

5.4.2 ควรมีการศึกษานาดความเข้มข้นที่แตกต่างกันมากกว่านี้ของสาร เพื่อจะได้ทราบว่าความเข้มข้นสูงสุดที่จะได้ผลดีในการรักษาโดยที่ไม่เกิดผลข้างเคียงของยา

5.4.3 ควรมีการศึกษาประสิทธิผลของการส่งผ่านยาชนิดอื่น ๆ ด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรชันในการรักษาฝ้า

5.4.4 ควรทำการศึกษาในเพศชาย เพื่อดูประสิทธิผลของการรักษาว่าแตกต่างจากในเพศหญิงหรือไม่อย่างไร

5.4.5 ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาทรานเนซามิกร่วมกับวิธีอิเล็กโตรโพรชัน เปรียบเทียบกับวิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง



รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

- กนกวลัย กุลทันทน์. (2548). Pigmentary disorder. ใน ปรียา กุลละวณิช, ประวีตร พิศาลบุตร, (บรรณาธิการ) โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน **Dermatology 2010** (หน้า 100-119). กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง.
- นันทกาญจน์ สุวรรณปัญกุลกุล. (ม.ป.ป.). **Skin electroporation**. สืบค้นเมื่อ 15 มีนาคม 2553, จาก http://202.129.59.198/rdi/html/skin_electroporation1.html
- นิวัติ พลนิกร. (2547). การรักษาฝ้าด้วยแสงเลเซอร์. ใน นิวัติ พลนิกร (บรรณาธิการ), **เลเซอร์ในเวชสำอางค์** (หน้า 143-149). กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง.
- พิรศักดิ์ นาควัชร. (2552). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยวิธีการใช้ยาทรานแนมิกแอซิดเข้าใต้ผิวหนัง และการทายา 3% ไฮโดรควิโนน. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร. มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรุงเทพฯ.
- บุณทริกา จงไกรรัตนกุล และสุพิชชา วงศ์กลม. (2543). การพัฒนาตำรับ **tranexamic acid** เพื่อเตรียมเป็น **whitening agent**. สืบค้นเมื่อ 15 มีนาคม 2553, จาก http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/thai/research_special_abstract.php?num=9&year=2543
- Aditya K., Gupta, Melissa, D., Nouri, K & S Taylor, S. (2006). The treatment of melasma: Review of clinical trials. **J Am Acad Dermatol** 55(6), 1048-1065.
- Anne, J., Joke, B., & Veronique, P. (2004). Effects of iontophoresis & electroporation on the stratum corneum, Review of the biophysical studies. **Advanced drug delivery reviews**, 35, 89-105.
- Anne-Rose, D., Rita, V. & Veronique, P. (2004). Skin electroporation for transdermal and topical delivery. **Advanced drug delivery review**, 56(5), 659-674.

- Baran, R., Maibach H.I. (Eds.). (1998). **Textbook of Cosmetic Dermatology** (2nd ed.). London; Dunitz Martin, p.396.
- Bently-Phillips, B., Bayles, M.A. (1975). Cutaneous reaction to topical application of hydroquinone; results of a 6-year investigation. **S Afr Med J.**, **49**(34), 1391-1395.
- Clays, P. & Barel. (1998). Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorders color analysis. **J Dermatol**; **25**(6), 412-414.
- Cole, C. (1994). Multicenter evaluation of sunscreen UVA protectiveness with the protection factor test method. **J Am Acad Dermatol**, **30**(5), 729-736.
- Cristina, C. (2008). **Transepidermal delivery of tranexamic acid Vs placebo using the dermaroller in the treatment of melasma**. Retrieved March 16, 2010, from http://www.dermarollercaribbean.com/assets/applets/etude_melasma_english.pdf
- Douglas, E. (2001). **Angiotensin II, Fibrinolysis, and Vascular Homeostasis, Medscape CME**. Retrieved March 25, 2010, from http://cme.medscape.com/viewarticle/412889_4
- Gehl, J. (2003). Review Electroporation: theory and method, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. **Acta physiol scand**, **177**(4), 437-447.
- Green H. (1997). Terminal differentiation of cultured human epidermal cells. **Cell**, **1977**, **11**(2), 405-416.
- Hardy, J. F, (1991). Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. **Canadian Journal of anaesthesia**, **39**(4), 353-365.
- Hashimoto, K., Horikoshi, T., Nishioka, K., Yoshikawa, K., Carter, D. M. (1986). Plasminogen activator secreted by cultured human melanocytes. **The British journal of dermatology**, **115**(2), 205-209.
- Hashimoto, K., Prystowsky, J. H., Baird, J., Lazarus, G. S & Jensen, P. J. (1998). Keratinocyte urokinase-type plasminogen activator is secreted as a single chain precursor. **The Journal of investigative dermatology**, **90**(6), 823-828.

- Isseroff, R. R., Fusenig, N. E. & Rifkin, D. B. (1983). Plasminogen activator in differentiating mouse keratinocytes. **The Journal of investigative dermatology**, **80**(4), 217-222.
- Isseroff, R. R. & Rifkin D. B. (1983). Plasminogen is present in the basal layer of the epidermis. **The Journal of investigative dermatology**, **80**(4), 297-299.
- Jensen, P. H., Baird, J., Belin, D., Vassalli, J. D., Busso, N., Gubler, P. & Lazarus G.S. (1990). Tissue plasminogen activator in psoriasis. **The Journal of investigative dermatology**, **95**(5), 13S-14S.
- Jensen, P. J., John, M. & Baird, J. (1990). Urokinase and tissue type plasminogen activators in human keratinocyte culture. **Experimental cell research**, **187**(1), 162-169.
- Kameyama, K., Takemura, I., Hamada, Y., Sakai, C., Kondoh, S., Nishiyama, S., Urabe, K. & Hearing, V. (1993). Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase-related protein 1 (TRP1), DOPAchrome tautomerase (TRP2) and a melanogenic inhibitor. **J invest Dermatol**, **100**, 126-131.
- Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, (2008). **Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 7th edition volume 1**. New York: McGraw-Hill.
- Lee, J. H., Park, J. G., Lim, S. H., Kim, J. Y., Ahn, K. Y., Kim, M. Y., Kim, J. Y. & Park, Y.M. (2006). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. **Dermatol Surg**, **32**(5), 626-631.
- Lerner, A. B. & Fitzpatrick, T. B. (1995). Biochemistry of melanin formation. **J invest Dermatol**, **30**, 91-125.
- Matthias, S. & Sabine, W. (2008). Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, **9** (August), 628-638.

- Maeda, K. & Naganuma, M. (1998). Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. **Journal of photochemistry and photobiology**, **47**(2-3), 136-141.
- Maeda, K. & Tomita, Y. (2007). Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte conditioned medium. **Journal of health science**, **53**(4), 389-396.
- Mahdy, A. M., & Webster, N. R. (2004). Perioperative systemic haemostatic agents. **British journal of anaesthesia**, **93**(6), 842-858.
- Manosroi, A., Podjanasoonthon, K. & Manosroi, J. (2002). Development of novel topical tranexamic acid liposome formulation. **International journal of pharmaceutics**, **235**(1-2), 61-70.
- Morelli, J. G. & Norris, D. A. (1993). Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function. **The Journal of investigative dermatology**, **100**(2 suppl), 191s-195s.
- Mori, K., Hasegawa, T., Sato, S. & Sugibayashi, K. (2003). Effect of electric field on the enhanced skin permeation of drug by electroporation. **Journal of Controlled Release**, **90**(2), 171-179.
- Morioka, S., Lazarus, G. S., Baird, J. L. & Jensen, P. J. (1987). Migrating keratinocytes express urokinase-type plasminogen activator. **The Journal of investigative dermatology**, **88**(4), 418-423.
- Niwat Polnikorn .(2008). Treatment of refractory dermal melasma with the Medlite C6 Q switch Nd:YAG laser:two case report. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, **10**, 167-173.

- Pantep Angchaisuksiri, Katcharin Aryuchai, Wilai Thanasarnaksorn, Vorravee Tantibhaedhyangkul, Patra Pimolsarnti, Somyot Charuwichitratana, Somsak Tanratanakorn & Vichai Atichartakarn. (2001). Fibrinolytic activity, thrombin generation and the safety during long term treatment with tranexamic acid in Thai patients with melasma. **Blood**, **98**(11), 3977.
- Prausnitz, M. R., Bose, V. G., Langer, R. & Weaver, J. (1993). Electroporation of mammalian skin: A mechanism to enhance transdermal drug delivery. **Proceedings of the National Academy of sciences**, **90**(22), 10504-10508.
- Rendon, M., Berneburg, M., Arellano, I. & Picardo, M. (2006). Treatment of melasma, **Journal American Academy Dermatol**, **54**, s272-s281.
- Resnik, S. (1967). Melasma induced by oral contraceptive drugs. **JAMA**, **199**(9), 601-605.
- Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S. S., Sanchez, J. L., Mihm, M. C. & Fitzpatrick, T. B. (1981). Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. **J Am Acad Dermatol**, **4**(6), 698-710.
- Siak-Kim Tan, Chee-Seng Sim & Chee-Leok Goh. (2008). Hydroquinone-induced exogenous ochronosis in Chinese-two case reports and a review. **International journal of dermatology . International Journal of dermatol**, **47**(6). 639-640.
- Vijay, P., Zawar & Mhaskar. S. T. (2004). Exogenous ochronosis following hydroquinone for melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, **3**(4), 234–236
- Zhang, L. & Rabussay, D. P. (2002). Clinical evaluation of safety and human tolerance of electrical sensation induce by electric fields with non invasive electrodes. **Bioelectrochemistry**, **56**(1-2), 233-236.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

หนังสือยินยอมในการเป็นผู้เข้าร่วมงานวิจัย

จุดประสงค์และภูมิหลัง

แพทย์หญิง ปิยนุช ศรีสุคนธ์ กำลังทำการศึกษาเพื่อที่จะประเมินผลของการรักษาฝ้าโดยการฉายา 5% ทรานเนซามิก เอสซิดเจล ร่วมกับการนำยาผ่านผิวหนังโดยวิธีอิเล็กโตรโพรเซชั่นเปรียบเทียบกับ การทายา 5% ทรานเนซามิกเอสซิดเจลอย่างเดียว ข้าพเจ้าถูกถามให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้ เพราะข้าพเจ้าเป็นฝ้า มันไม่อาจทราบได้ว่าการใช้ 5% ทรานเนซามิกเอสซิดเจล ร่วมกับการใช้วิธีอิเล็กโตรโพรเซชั่น หรือการทา 5% ทรานเนซามิกเอสซิดเจลจะสามารถทำให้ฝ้าของข้าพเจ้าจางลงหรือไม่

จะมีผู้เข้าร่วมทดลองในการศึกษานี้ประมาณ 18 คน

วิธีดำเนินการวิจัย

หากข้าพเจ้าตกลงเข้าร่วมการศึกษานี้ สิ่งดังต่อไปนี้จะเกิดขึ้น :

ข้าพเจ้าจะได้รับคัดเลือกเพื่อดูว่าข้าพเจ้ามีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการรักษาหรือไม่

ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาฝ้า โดยทาหน้าด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอสซิดเจลทั้งสองด้านของใบหน้า และได้รับการทำอิเล็กโตรโพรเซชั่นด้านใดด้านหนึ่งของใบหน้า ซึ่งเป็นด้านที่ได้รับการจับฉลากเลือกแล้ว ก่อนเข้ารับการรักษาในครั้งแรก และจะได้รับการรักษาทุกสัปดาห์ เป็นจำนวน 5 ครั้ง คือในการรักษาครั้งที่ 1,2,3,4,5 โดยใบหน้าด้านที่ได้รับการทำอิเล็กโตรโพรเซชั่น จะเป็นใบหน้าด้านเดียวกันทุกครั้ง

ข้าพเจ้าจะได้รับครีมกันแดด SPF 30 เพื่อใช้ทาใบหน้าทุกเช้า จนถึงสิ้นสุดการวิจัย 12 สัปดาห์

ข้าพเจ้าจะได้รับการตรวจด้วยเครื่องมือและถ่ายภาพเพื่อประเมินความเข้มและลักษณะของฝ้าบนใบหน้า ในครั้งแรกก่อนการทดลองและหลังการทดลองในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,5,6 และ 12

ข้าพเจ้าจะได้รับการตรวจฝ้าโดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัยเพื่อประเมินความพึงพอใจในการรักษา

ข้าพเจ้าจะถูกขอให้กรอกแบบสอบถามเพื่อประเมินความพึงพอใจในการรักษาโดยรวมของข้าพเจ้า และผลข้างเคียงของการรักษา หลังทำการรักษาครบ 12 สัปดาห์

ข้าพเจ้าจะถูกขอให้ไม่ให้ใช้วิธีการรักษาฝ้าอื่น ๆ เช่น ทำทรีทเมนต์ลอกหน้า ไอออนโต, เลเซอร์ หรือแสงความเข้มขั้นสูง (IPL) หรือทาครีม หรือยา ใดที่บริเวณใบหน้า นอกเหนือจากยาและครีมกันแดด SPF30 ที่ทำเป็นประจำเท่านั้น แต่ข้าพเจ้าสามารถแต่งหน้าได้ตามปกติ

ข้าพเจ้าจะแจ้งให้แพทย์ของข้าพเจ้าทราบทันทีว่าข้าพเจ้าได้ใช้วิธีการรักษาอื่น ๆ ทาครีม หรือยา ใดที่บริเวณใบหน้า นอกเหนือจากยาและครีมกันแดดที่ทำเป็นประจำเท่านั้น และข้าพเจ้าอาจถูกเพิกถอนออกจากการวิจัย

แพทย์มีสิทธิที่จะเพิกถอนข้าพเจ้าออกจากการวิจัยได้ทุกเมื่อแล้วแต่แพทย์เห็นสมควร

การศึกษาเป็นการแจกจ่ายแบบสุ่ม (เหมือนกับการกลั้วเหรียญ) ไปยังใบหน้าด้านใดด้านหนึ่ง การรักษาใบหน้าด้านหนึ่งจะเป็นจะเป็นการรักษาด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดเจล ร่วมกับการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรชั่น ส่วน การรักษาใบหน้าอีกด้านหนึ่งจะเป็นการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดเพียงอย่างเดียว

การทำแบบสุ่มหมายความว่าทั้งแพทย์ของข้าพเจ้าและข้าพเจ้าไม่ได้เป็นผู้กำหนดการรักษาที่ข้าพเจ้าจะได้รับ โอกาสที่จะได้รับการรักษาอันใดอันหนึ่งในใบหน้าด้านใดด้านหนึ่งเกือบเท่ากัน

ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาดังต่อไปนี้

ข้าพเจ้าจะได้รับการตรวจความเข้มของเม็ดสีด้วยเครื่องตรวจวัดเม็ดสีก่อนทำการรักษาทุกครั้ง

ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาด้วยการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดเจล ร่วมกับการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรชั่น ในใบหน้าซีกหนึ่ง ส่วน การรักษาใบหน้าอีกด้านหนึ่งจะเป็นการทา 5% ทรานเนซามิกเอซิดเพียงอย่างเดียว

ทั้งแพทย์ที่ทำการรักษาและข้าพเจ้าจะไม่ทราบมาก่อนว่าข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาด้วยยา 5% ทรานเนซามิกเอซิด ร่วมกับการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยวิธีอิเล็กโตรโพรชั่น ในใบหน้าด้านใดของข้าพเจ้า

การตรวจประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัยที่เป็นผู้ประเมินฝ้าจะไม่ทราบว่าข้าพเจ้าได้รับการรักษาด้วยวิธีใด

ข้าพเจ้าจะมาพบแพทย์ทุกครั้งตามกำหนดนัดโดยแพทย์จะนัดมารับการรักษาทุก 1 สัปดาห์ เป็นจำนวน 5 ครั้ง หลังจากนั้นจะนัดมาทำการติดตามการรักษาในสัปดาห์ที่ 6 และในสัปดาห์ที่ 12 เพื่อติดตามผลครั้งสุดท้าย รวมทั้งสิ้น 7 ครั้ง

ข้าพเจ้าจะได้รับการบอกกล่าวถึงการค้นพบใหม่ ๆ ในระหว่างการศึกษาวิจัยนี้ ที่มีผล เกี่ยวพันกับความสนใจในการร่วมการศึกษาวิจัยต่อไป

ความเสี่ยงและอาการไม่สบาย

การรักษาอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่ระบุทั้งหมด บางส่วน หรือ ไม่มี นอกจากนี้โดย ปกติจะมีความเสี่ยงที่อาจมีอาการข้างเคียงที่ผิดปกติหรือที่ไม่ทราบมาก่อนเกิดขึ้น

มีรายงานพบผลข้างเคียง คือ ผื่นคัน แดง แสบร้อน แห้ง หรือลอกเป็นสะเก็ด นอกเหนือจากอาการที่ได้แสดงนี้อาจเป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน แพทย์ของข้าพเจ้าจะตรวจ ข้าพเจ้าอย่างใกล้ชิดเพื่อดูว่าอาการข้างเคียงเหล่านี้เกิดขึ้นใหม่ ข้าพเจ้าจะแจ้งแพทย์ผู้วิจัยให้ทราบ ทันทีหากมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นกับข้าพเจ้า และจะรีบมาพบแพทย์ทันทีแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาที่เหมาะสมโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ อาจจะทำให้ฝ้าของข้าพเจ้าจางลงได้ หรืออาจไม่ได้ผลในการรักษาเลย

ความเสี่ยงทางการเงิน

ข้าพเจ้าไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในส่วนที่เป็นยาทา, ครีมกันแดดหรือ ค่าเครื่องมือตรวจวัด ความเข้มฝ้าใด ๆ ทั้งสิ้นตลอดระยะเวลาการวิจัย

ผลประโยชน์

แนวโน้มในการรักษาที่ข้าพเจ้าได้รับอาจพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการจางลงของฝ้าได้ โดยที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าวิธีอื่น แม่นี่จะเป็นสิ่งที่ไม่สามารถรับประกันได้ แต่การรักษาด้วยท รานเนซามิกเอซิดเจล ร่วมกับการส่งผ่านผิวหนังด้วยอิเล็กโตรโพรเซชัน หรือการทาทรานเนซามิกเอ ซิดเจล อาจทำให้ ฝ้าจางลง โดยขึ้นกับว่าข้าพเจ้าได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มใด ดังนั้นข้าพเจ้าอาจ ไม่ได้รับผลประโยชน์ใดเลยก็ได้ อย่างไรก็ตามการทาครีมกันแดดช่วยป้องกันการเกิดใหม่ของฝ้าได้

ทางเลือก

ข้าพเจ้าอาจเลือกหยุดการรักษา ณ จุดใดของการศึกษาวิจัย ข้าพเจ้าอาจเลือกวิธีการรักษาได้ด้วยวิธีอื่นแทน

ค่าตอบแทน

ข้าพเจ้าจะได้ค่าตอบแทนสำหรับการร่วมศึกษาครั้งนี้เมื่อสิ้นสุดโครงการ เป็นจำนวนเงิน 200 บาท

คำถาม

แพทย์ที่ได้ลงนามทำนี้ได้พูดคุยกับข้าพเจ้าเกี่ยวกับการศึกษานี้ และข้าพเจ้าได้รับโอกาสในการถามคำถาม ข้าพเจ้าเข้าใจถึงความเกี่ยวข้องที่จะเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้ หากข้าพเจ้ามีคำถามอื่นเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าจะติดต่อ

แพทย์หญิง ปิยนุช ศรีสุขนซ์ ที่ 085-2156808 หรือ

Email: nuch1808@hotmail.com

การปกปิดความลับ

การเข้าร่วมงานวิจัยทำให้สูญเสียความเป็นส่วนตัว แต่ข้อมูลเกี่ยวกับข้าพเจ้าจะถูกปกปิดไว้เป็นความลับ ความเป็นส่วนตัวส่วนบุคคลจะไม่ถูกเปิดเผยแก่สาธารณะชน ในกรณีที่ผลงานวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของข้าพเจ้าจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ ผู้กำกับดูแลการวิจัยจะได้รับอนุญาตให้ตรวจสอบเวชระเบียนต้นฉบับของข้าพเจ้าโดยตรง เพื่อตรวจสอบ ความถูกต้องของวิธีการดำเนินวิจัยทางคลินิก และ/หรือข้อมูลอื่น ๆ โดยไม่ละเมิดสิทธิของข้าพเจ้าในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายอนุญาตไว้ โดยข้าพเจ้าได้ลงนามในเอกสารใบยินยอมอนุญาตให้บุคคลต่างๆ ข้างต้นมีสิทธิตรวจสอบเวชระเบียนของข้าพเจ้าโดยตรง

การยินยอม

การเข้าร่วมในงานวิจัยเป็นไปตามความสมัครใจของข้าพเจ้า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะถอนตัวจากการศึกษา ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง และการเพิกถอนดังกล่าวจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาทางการแพทย์ของข้าพเจ้าในอนาคต การเข้าร่วมของข้าพเจ้าอาจสิ้นสุดเวลาใดก็ได้ ด้วยหรือไม่ด้วยความสมัครใจของข้าพเจ้ารวมถึง แพทย์มีสิทธิ์ที่จะเพิกถอนข้าพเจ้าออกจากการศึกษาได้ทุกเมื่อแล้วแต่แพทย์เห็นสมควร

หากต้องการเข้าร่วมข้าพเจ้าจะลงชื่อข้างล่างนี้ ข้าพเจ้าจะได้รับสำเนาที่ลงชื่อเอกสารนี้เพื่อเก็บรักษาไว้

.....
ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมงานวิจัย

.....
วันที่

.....
ลายมือชื่อแพทย์ผู้ขอคำยินยอม

.....
วันที่



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของยาทรานเนซามิกเอซิด โดยวิธีอิเล็กโตรโพรชั่น เปรียบเทียบกับการทายาทรานเนซามิกเอซิดอย่างเดียว ในการรักษาฝ้า

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล.....

2. ชื่อ นามสกุล.....

3. บ้านเลขที่.....

เบอร์โทรศัพท์.....

4. เพศ1.ชาย2. หญิง

5. อายุ.....ปี

6. อาชีพ.....1. ข้าราชการ2. พนักงาน

.....3. แม่บ้าน4. นักเรียน/นักศึกษา

.....5. กิจการส่วนตัว6. อื่น ๆ

7. ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (yr.).....

8. ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า

.....1.มี2. ไม่มี

9. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า

.....1. ตั้งครรภ์

.....2. การได้รับฮอร์โมน

.....ยาเม็ดคุมกำเนิด.....รักษาอาการวัยทอง

.....ฮอร์โมนไทรอยด์.....อื่น ๆ (โปรดระบุ.....)

.....3. การได้รับแสงแดด

.....4. การใช้เครื่องสำอาง

.....5. ยากันชัก

.....6. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง

10. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน

.....1. เคย2. ไม่เคย

11. ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp

.....1. epidermal type

.....2. mixed type (epidermal – dermal) type

12. จำแนกชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น

.....1. centrofacial type

.....2. malar type

.....3. mandibular type

13. จำแนกชนิดของสีผิวตามskin photo type2,....3,....4,....5

ภาคผนวก ค

บันทึกผลการทดลอง

บันทึกผลการทดลอง

ตารางที่ ก1 การประเมินประสิทธิภาพการรักษา

1. MASI score Rt.=.....Lt.=.....

Melasma area (A)

%area involvement	right			left		
	Frontal(f) 15%	Malar(m) 30%	Clin(c) 5%	Frontal(f) 15%	Malar(m) 30%	Clin(c) 5%
no involvement = 0						
0%-9% = 1						
10%-29% =2						
30%-49% =3						
50%-69% = 4						

Melasma area (A)

%area involvement	right			left		
	Frontal(f) 15%	Malar(m) 30%	Clin(c) 5%	Frontal(f) 15%	Malar(m) 30%	Clin(c) 5%
70%-89% =5						
90%-100% =6						

Severity indexHomogeneity(H)

Homogeneity (H)	right			left		
	Frontal(f)	Malar(m)	Chin (c)	Frontal(f)	Malar(m)	Chin (c)
Absent=0						
Slight=1						
Mild=2						
Marked=3						
Maximum/ severe=4						

Darkness (D)

Darkness (D)	right			left		
	Frontal(f)	Malar(m)	Frontal(f)	Malar(m)	Frontal(f)	Malar(m)
Absent=0						
Slight=1						
Mild=2						
Marked=3						
Maximum/ Severe=4						

2.melanin index(MI).....(by mexameter)

Right malar			Left malar		

ตารางที่ ก2 แบบฟอร์มประเมินผลการรักษาโดยรวม(global evaluation)

โดยผู้ป่วย

ความพึงพอใจจาก ผลการรักษาโดยรวม	น้อยมาก (1) Very poor 0-20%	ค่อนข้าง น้อย (2) Poor 21-40%	ปานกลาง (3) Fair 41-60%	ค่อนข้างมาก (4) Good 61-80%	มากที่สุด (5) Excellent >81%
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

โดยแพทย์คนที่ 1

ความพึงพอใจจาก ผลการรักษาโดยรวม	น้อยมาก (1) Very poor 0-20%	ค่อนข้าง น้อย (2) Poor 21-40%	ปานกลาง (3) Fair 41-60%	ค่อนข้างมาก (4) Good 61-80%	มากที่สุด (5) Excellent >81%
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

โดยแพทย์คนที่ 2

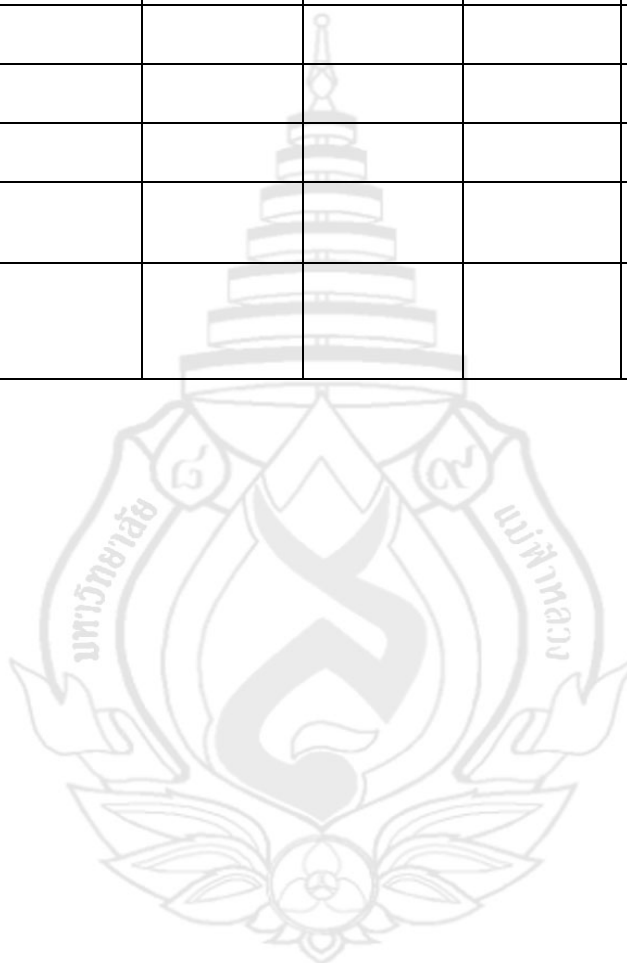
ความพึงพอใจจาก ผลการรักษาโดยรวม	น้อยมาก (1) Very poor 0-20%	ค่อนข้าง น้อย (2) Poor 21-40%	ปานกลาง (3) Fair 41-60%	ค่อนข้างมาก (4) Good 61-80%	มากที่สุด (5) Excellent >81%
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

ตารางที่ ก3 การประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา : โดยผู้ป่วย....1.มี ...2. ไม่มี Adverse effect

ประเมินผล ข้างเคียง	ไม่มีเลย (0)	น้อยมาก (1)	ค่อนข้าง น้อย(2)	ปานกลาง (3)	ค่อนข้าง มาก(4)	มากที่สุด (5)
แสบร้อน						
คัน						
แดง						
แห้ง						
ลอก						
ผื่น						
อื่นๆ (ระบุ.....)						

โดยแพทย์(physician evaluation)

Adverse effect	right			left		
	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
Erythema						
Scaling						
Edema						
Vesicles						
Crusting						
Erosions						
Rash						
Others(....)						





ภาพที่ ก1 เครื่อง Mexameter MX16



ภาพที่ ก2 เครื่อง Electroporation



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวปิยนุช ศรีสุคนธ์
วัน เดือน ปีเกิด	11 กรกฎาคม 2522
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	9 หมู่ที่ 13 ตำบลหัวสะพาน อำเภอเมือง จังหวัดเพชรบุรี 76000
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ประวัติการทำงาน	รักษาการผู้อำนวยการ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า โรงพยาบาลพระจอมเกล้าจังหวัดเพชรบุรี
2552-ปัจจุบัน	แพทย์ปฏิบัติงาน โรงพยาบาลเขาย้อย จังหวัดเพชรบุรี
2551	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี
2547	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลหนองหญ้าปล้อง จังหวัดเพชรบุรี
2546	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี