



การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% อันดีซิลิโนอิด ฟีนิลอลานิน
และ 2% ไฮโดรควิโนนในการรักษาฝ้า

A COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF
MELASMA BETWEEN 2% UNDECYLYNOYL PHENYLALANINE
AND 2% HYDROQUINONE

ชาคริต ปิณฑนากร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% อันดีซิลิโนอิด ฟีนิลอลานิน
และ 2% ไฮโดรควิโนนในการรักษาฝ้า

A COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF
MELASMA BETWEEN 2% UNDECYLYNOYL PHENYLALANINE
AND 2% HYDROQUINONE

ชาคริต ปิณฑนากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% อันดีซิลิโนอิด ฟีนิลอลานิน
และ 2% ไฮโดรควิโนนในการรักษาฝ้า

A COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF
MELASMA BETWEEN 2% UNDECYLYNOYL PHENYLALANINE
AND 2% HYDROQUINONE

ชาคริต ปิณฑนกร

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาดงวิทยา
2554

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธาน

(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทัตต์ นรรัตน์วันชัย)

.....กรรมการ

(ดร. กานต์ วงศ์สุกสวัสดิ์)

.....กรรมการ

(ดร. เอกราช บำรุงพีชน์)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ดร. กานต์ วงศ์สุภสวัสดิ์ กรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำปรึกษาและแนะนำข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ รวมถึงวิธีการศึกษาวิจัยแก่ผู้วิจัยในทุกขั้นตอนตลอดการวิจัยเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด ตลอดจนแนะนำแนวทางการสรุปผล จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทีวัฒน์ นรรัตน์วันชัย และ ดร. เอกราช บำรุงพีชน์ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและเสนอแนะสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่าน และขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รุ่นที่ 2 สาขาวิชาตจวิทยา ของสำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ที่ช่วยเหลือผู้วิจัยตลอดการวิจัยด้วยดีเสมอ รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้กำลังใจให้แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอดจนสำเร็จการศึกษา

ชาคริต ปิณฑนากร

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 2% อันติซิคลีโนล ฟีนอล ลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า
ชื่อผู้เขียน	ชาคริต ปิณฑนากร
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ดงวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร. กานต์ วงศ์สุกสวัสดิ์

บทคัดย่อ

ฝ้า เป็นภาวะความผิดปกติที่เกิดจากเซลล์เม็ดสีบนใบหน้าผลิตเม็ดสีมากเกินไปผิดปกติ เป็นภาวะที่เรื้อรังและรักษาได้ยาก ไฮโดรควิโนนเป็นยาทารักษาฝ้าที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน แต่เนื่องจากพบว่ามีความเสี่ยงสูง ทำให้ไม่สามารถใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสารอันติซิคลีโนล ฟีนอลานิน ออกฤทธิ์ด้านตัวรับกระตุ้นเซลล์เม็ดสี ทำให้ลดการสร้างเม็ดสี เป็นสารที่ช่วยทำให้ผิวขาวขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาของสารอันติซิคลีโนล ฟีนอลานิน ในการรักษาฝ้าเนื้อหา

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของครีม 2 % อันติซิคลีโนล ฟีนอลานิน และครีม 2% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า

วิธีการศึกษา อาสาสมัครที่เป็นฝ้าจำนวน 19 คน ได้รับการสุ่มเลือกกลุ่มการรักษานบนใบหน้า ด้านซ้ายหรือขวา โดยใบหน้าด้านหนึ่งจะทาครีมเบสในตอนเช้าและ 2% ไฮโดรควิโนนครีมตอนก่อนนอน ส่วนใบหน้าด้านตรงข้ามจะทา 2% อันติซิคลีโนล ฟีนอลานินครีม ทั้งตอนเช้าและก่อนนอน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยประเมินผลการรักษาด้วย Mexameter® MX 18 เป็นค่า Mean Melanin Index และ ประเมิน Melasma Area and Severity Index (MASI) โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และศึกษาการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้าโดยประเมินค่า

Mean Melanin Index และ MASI อีกครั้งในสัปดาห์ที่ 14 รวมทั้งศึกษาความพึงพอใจ และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยใช้แบบสอบถาม

ผลการศึกษา กลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานินครีม พบระดับความเข้มและความรุนแรงของฝ้าบนใบหน้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 บนใบหน้าแต่ละข้าง อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบประสิทธิผลระหว่างกลุ่ม พบว่าประสิทธิผลของ 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานินครีม น้อยกว่า 2% ไฮโดรควิโนนครีม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้าหลังหยุดยาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มของฝ้าของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานินครีม น้อยกว่า 2% ไฮโดรควิโนน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อตรวจด้วยเครื่อง Mexameter[®] MX 18 ที่สัปดาห์ที่ 14th การประเมินความพึงพอใจของการทาครีม 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานิน อยู่ในระดับปานกลางถึงค่อนข้างดี ส่วนผลข้างเคียงของการทาครีม 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานินครีมพบน้อยกว่าไฮโดรควิโนน

สรุปผล ผลการศึกษาพบว่าครีม 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานิน สามารถลดการเกิดฝ้าได้ถึงแม้ว่าครีมไฮโดรควิโนน 2% จะมีประสิทธิผลที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามครีมสาร 2% อันติซิโคนอล ฟินิลอลานิน อาจจะช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้าและผลข้างเคียงที่พบน้อยกว่าไฮโดรควิโนน จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่ใช้ในการรักษาฝ้า

คำสำคัญ: อันติซิโคนอล ฟินิลอลานิน/ไฮโดรควิโนน/ฝ้า

Thesis Title	A comparative study of effectiveness in treatment of melasma between 2% Undecelnoyl Phenylalanine and 2%Hydroquinone
Author	Chakrit Pilanthnakorn
Degree	Master of Science (Dermatology)
Supervisory Committee	Dr. Karnt Vongsupasawas

ABTRACT

Background: Melasma is a common acquired multifactorial pigmented disorder resulting from the hyperactive melanocyte function. It's the chronic condition and difficult to treat. Although Hydroquinone is the current standard topical treatment but it cannot be used continuously for a long period of time because of its side effects. The study found that Undecelnoyl Phenylalanine compounds inhibit α -MSH receptor on Melanocyte which can reduce the skin's pigmentation.

Objective: To study the effectiveness and side effects of 2% Undecelnoyl Phenylalanine creamVS 2% Hydroquinone in the treatment of melasma.

Material and Method: 19 volunteers with melasma were doubled-blinded randomly spilt face treatment with 12-weeks of treatment. One side of the face was applied cream base in the morning and 2% hydroquinone cream in the night. The opposite side of the face was applied 2% Undecelnoyl Phenylalanine cream twice in the morning and night. All volunteers were assessed clinical outcomes by the Mean Melanin Index by Mexameter[®] MX 18 and the Melasma Area and Severity Index (MASI) by the doctors who did not involving the study at week 0, 2,4,8,12. Then,

the studies of recurrence of Melasma after stop using cream were assessed at week 14, as well as volunteers' satisfaction and side effects by the query.

Result: The results from the patients who received 2% Undecelnyoyl Phenylalnine have given the statistically significant improvement of melasma compare to baseline since 2 weeks ($p < .01$) even though the effectiveness was statistically lesser than 2% Hydroquinone ($p < .05$). Rebound of melasma was statistically lesser in 2% Undecelnyoyl Phenylalanine compared with 2% Hydroquinone after stop using the cream measured by Mexameter[®] MX 18 at week 14th ($p < .05$). The questionnaire indicated that the most satisfactory of using 2% Undecelnyoyl Phenylalanine cream were moderate to good score and its side effects were lower than hydroquinone.

Conclusion: The results showed 2% Undecelnyoyl Phenylalnine cream has some roles in treatment of melasma. However, the effectiveness of 2% Undecelnyoyl Phenylalnine cream is lesser than 2% Hydroquinone cream but 2% Undecelnyoyl Phenylalnine cream may reduce rebound of melasma after stop using and little side effects So, it would be the another alternative treatment for Melasma.

Keywords: Undecelnyoyl Phenylalnine/Hydroquinone/Melasma

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(15)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.3 ความสำคัญของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตของโครงการวิจัย	3
1.6 ข้อยกเว้นของการวิจัย	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	4
2 ทบทวนวรรณกรรม	6
2.1 สรีรวิทยาของมนุษย์	6
2.2 ฝ่า	8
2.3 การรักษาฝ่า	12
2.4 สารอันติซิทีโนอิด ฟีนิลอลานีน (Undecelynoyl Phenylalanine)	17

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 ระเบียบวิธีวิจัย	20
3.1 รูปแบบงานวิจัย(research design)	20
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย	20
3.3 การรักษาฝ้า	21
3.4 ขั้นตอนการวิจัย	22
3.5 การประเมินผลการรักษา	23
3.6 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	24
4 ผลการวิจัย	25
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	25
4.2 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูล	33
4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง	49
5 สรุปผล อภิปราย และข้อเสนอแนะ	52
5.1 อภิปรายผล	52
5.2 สรุปผลการวิจัย	56
5.3 ข้อเสนอแนะ	57
รายการอ้างอิง	59

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	67
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	68
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัยโดยแพทย์	69
ภาคผนวก ค บันทึกผลการทดลอง	71
ภาคผนวก ง แบบประเมินหลังการรักษาโดยผู้เข้าร่วมวิจัย	76
ภาคผนวก จ ตัวอย่างผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	77
ประวัติผู้เขียน	80



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	25
4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย	26
4.3 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% ไฮโดรควิโนน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย	28
4.4 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย	29
4.5 ข้อมูลอายุและค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% ไฮโดรควิโนน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย	31
4.6 ข้อมูลอายุและค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย	32
4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณาค่าระดับความเข้มข้นของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครภายในกลุ่ม บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน	33
4.8 ข้อมูลเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครภายในกลุ่ม บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน	34

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.9 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาค่าระดับความเข้มข้นของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลายบนใบหน้าของอาสาสมัครแต่ละรายที่ได้รับการรักษาโดย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน	36
4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความเข้มข้นของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครภายในกลุ่มบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน	36
4.11 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน	38
4.12 ข้อมูลวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน	39
4.13 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน	40
4.14 ข้อมูลวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดย 2 % อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน	41
4.15 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์ค่าความแตกต่างระดับความเข้มข้นของฝ้า (mean melanin index) เปรียบเทียบการลดลงของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของฝ้าระหว่างกลุ่มทดลองที่ทำ 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทำ 2% ไฮโดรควิโนน ตั้งแต่เริ่มเข้าร่วมงานวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้าย ที่ 12 (สัปดาห์ที่ 12)	42

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.16 ข้อมูลค่าเชิงวิเคราะห์ความแตกต่างระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) เปรียบเทียบการลดลงของค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้าระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิคลิโนอิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ตั้งแต่เริ่มเข้าร่วมงานวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12)	44
4.17 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของอาสาสมัครภายในแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับสัปดาห์ที่ 14	45
4.18 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิคลิโนอิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับสัปดาห์ที่ 14	46
4.19 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ของอาสาสมัครภายในแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับสัปดาห์สุดท้ายของการวิจัย (สัปดาห์ที่ 14)	47
4.20 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิคลิโนอิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับสัปดาห์ที่ 14	48

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.21 ข้อมูลผลเปรียบเทียบความพึงพอใจต่อประสิทธิผลของการรักษาฝีระหว่างกลุ่ม ทดลอง 2% อันติชีลิโนอิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน	49
4.22 ข้อมูลผลการวิจัยเปรียบเทียบผลข้างเคียงของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัย ระหว่าง 2% อันติชีลิโนอิด ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน	51



สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
2.1 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (melanogenesis)	7
2.2 ขบวนการกระตุ้นการสร้างเม็ดสีผ่านทาง MC1-R โดย α -MSH	10
2.3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของสาร Undecylcynoyl Phenylalanine	18
4.1 ระดับความเข้มของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษา โดย 2% ไฮโดรควิโนน	35
4.2 ระดับความเข้มของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับ การรักษาโดย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน	37
4.3 ระดับความรุนแรงของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับ การรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน	39
4.4 ระดับความรุนแรงของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับ การรักษาโดย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน	41
4.5 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ตั้งแต่ เข้าร่วมงานวิจัย กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา ระหว่างกลุ่ม ที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน	43
4.6 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ตั้งแต่เข้า ร่วมงานวิจัย กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน	44
4.7 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) สัปดาห์ สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12) จนถึงสัปดาห์ที่ 14 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน	46

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพ	หน้า
4.8 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของไฟ (Melasama Area and Severity Index) สัปดาห์สุดท้ายที่ทวาย (สัปดาห์ที่ 12) จนถึงสัปดาห์ที่ 14 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนอิด ฟินิโดลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน	48
4.9 ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาไฟระหว่างกลุ่มทดลอง 2%อันติซิคลิโนอิด ฟินิโดลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน	50



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

ฝ้า (melasma) เป็นความผิดปกติของเม็ดสีที่บริเวณใบหน้า ที่เกิดจากการผลิตเม็ดสี (melanin) ที่มากกว่าปกติของเซลล์สร้างเม็ดสี รอยโรคที่พบลักษณะเป็นแผ่นราบ สีน้ำตาลอ่อนจนถึงน้ำตาลเข้ม หรือสีเทอม่น้ำเงิน โดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด บริเวณแก้ม จมูก หน้าผาก คาง และริมฝีปาก ด้านบน โดยการกระจายมักพบเท่ากันทั้ง 2 ข้างของใบหน้า และการดำเนินโรคของฝ้ามักเกิดขึ้นแบบช้า ๆ สาเหตุในการเกิดฝ้ามีสาเหตุจากหลายปัจจัยร่วมกันเช่น กรรมพันธุ์, ฮอร์โมน, รังสี UV ในแสงแดด นอกจากนี้ อาจพบว่าปัจจัยอื่น ๆ สามารถเป็นตัวกระตุ้นการเกิดฝ้าได้ เช่น การแพ้เครื่องสำอาง , ยาบางชนิด เช่น ยากันชัก หรือการใช้ยาคุมกำเนิด นอกจากนี้ภาวะตั้งครรภ์อาจเป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดฝ้าได้ (mask of pregnancy) ฝ้าที่มีปัจจัยกระตุ้นโดยการตั้งครรภ์หรือการรับประทานยาคุมกำเนิดนี้อาจยังคงอยู่หรืออาจจะหายไปเองภายหลังคลอดบุตรหรือหลังหยุดรับประทานยาคุมกำเนิด ฝ้าพบได้ในทุกเชื้อชาติ แต่พบบ่อยในคนที่มีสีผิวค่อนข้างคล้ำเข้าได้กับการแบ่งลักษณะสีผิวตามการจำแนกโดยฟิทซ์แพทริกประเภทที่ 4 ถึง 6 (Fitzpatrick's skin type IV-VI)

กลไกและพยาธิกำเนิดที่แท้จริงในการเกิดฝ้ายังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แม้เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน แต่ปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญคือรังสีอัลตราไวโอเลตในแสงแดด ฝ้าเป็นภาวะความผิดปกติที่พบได้บ่อยในคนแถบภูมิภาคเอเชีย ดังนั้นประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศที่อยู่ในแถบเส้นศูนย์สูตรที่ปริมาณแสงแดดมากตลอดเกือบทั้งปี จึงพบว่าฝ้าเป็นปัญหาที่รบกวนคุณภาพชีวิตที่สำคัญอย่างหนึ่งในประชากรของประเทศไทย

ฝ้าสามารถแบ่งได้ตามการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาและมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกโดยการตรวจจากเครื่อง Wood's lamp ออกเป็น 3 ชนิดคือ

1. Epidermal type
2. Dermal type
3. Compound หรือ Mixed type

ลักษณะที่ปรากฏทางคลินิก จะพบเป็นปื้นสีน้ำตาลเข้มบริเวณใบหน้า อาจมีกระจายตัว ออกเป็นปื้นที่ใหญ่และกว้างขึ้น ตามระยะเวลาของการดำเนินโรค ทำให้มองเห็นได้ชัดเจนขึ้น อาจ มีสีเข้มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อไม่ได้รับการรักษา อีกทั้งส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่สามารถหายได้เอง ทำให้เกิด ปัญหาการบวกรบกวนคุณภาพชีวิต ส่งผลต่อจิตใจ ทำให้ผู้ป่วยขาดความมั่นใจในการเข้าสังคม

วิธีการรักษาฝ้าในปัจจุบัน ยังไม่มีวิธีการที่เป็นมาตรฐานที่ให้ผลการรักษาที่ดีและแน่นอน อีกทั้งยังพบผลข้างเคียงจากการรักษาได้ และอาจมีอัตราการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยแม้ผู้ป่วยได้รับการรักษา ทำให้รอยโรคอาจลงในช่วงแรก ในปัจจุบันยารักษาฝ้าที่ใช้เป็นมาตรฐานเช่น ไฮโดรควิโนน พบว่าไม่สามารถใช้ต่อเนื่องระยะยาว จัดกับการดำเนินโรคของฝ้าที่เป็นอย่างช้า ๆ และนาน และไม่สามารถใช้ ไฮโดรควิโนนในความเข้มข้นระดับสูง เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยจะเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงเช่นกัน และ แม้จะมีการทำวิจัยเกี่ยวกับสารทำให้ขาวเช่น อาร์บูติน, สารสกัดจากชะเอมเทศ แต่ยังไม่พบว่ามีสาร ตัวใดที่มีประสิทธิผลเทียบเคียงกับยาหลักไฮโดรควิโนน ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงประสิทธิผล ของสารอันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน และยาหลักที่ใช้ในการรักษาเช่นไฮโดรควิโนน โดยจากการ ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับสารอันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน พบว่าสารนี้ออกฤทธิ์เป็นสาร ด้านตัวรับฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์เมลาโนไซต์ (α -MSH receptor antagonist) ซึ่งจะทำให้ลดจำนวน การสร้างเอนไซม์ไทโรซิเนสซึ่งลดการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็น เอนไซม์หลักในการสร้างเม็ดสี ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีที่ลดลงตั้งแต่ขบวนการเริ่มต้นในการสร้าง เอนไซม์หลักที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดสี โดยได้มีการทดลองใช้สารอันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน ในมนุษย์ในการรักษาลดเม็ดสีของโรค Solar lentigo โดยเทียบกับสารหลอก ได้ผลการทดลองเป็นที่ น่าพอใจ แต่ปัจจุบันยังไม่มีผลการทดลองในโรคฝ้าเทียบกับยามาตรฐาน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงหวังว่าข้อมูล ในการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ในแง่เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาฝ้าและผลข้างเคียงน้อยกว่าการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบันแก่ผู้ป่วย

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของครีมสาร 2 % อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน เทียบกับ 2% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า

1.2.2 เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนของครีมสาร 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน เทียบกับ 2% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า

1.3 ความสำคัญของการวิจัย

การศึกษาถึงประสิทธิผลของครีม 2% อันติซิคลีโนล ฟินิลอลานิน และครีม 2% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า มีประโยชน์คือทำให้ทราบว่า ครีม 2% อันติซิคลีโนล ฟินิลอลานิน สามารถทำให้ฝ้า จางลงได้หรือไม่ และเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่เป็นยาหลักในการรักษาฝ้าอย่างไฮโดรควิโนน สารตัวใดให้ประสิทธิผลดีกว่า และทราบถึงผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ครีม 2% อันติซิคลีโนล ฟินิลอลานิน เพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษาฝ้าอีกวิธีหนึ่ง ซึ่งข้อมูลที่ได้นี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และผู้ป่วยในการรักษาฝ้า

1.4 สมมติฐานการวิจัย

ประสิทธิผลการรักษาฝ้าโดยการทาครีมสาร 2 % อันติซิคลีโนล ฟินิลอลานินในการรักษา ฝ้าดีกว่า 2% ไฮโดรควิโนน (โดยประเมินจากค่าที่วัดได้จากเครื่องมือวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความเข้ม ของฝ้าจากค่า Mean melanin index ซึ่งวัดจากเครื่อง Mexameter® MX18 และระดับความรุนแรง ของฝ้าจากการประเมิน MASI score โดยแพทย์ 2 ท่าน)

1.5 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1.5.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครเพศชายและหญิงที่เป็นฝ้าบริเวณใบหน้า

1.5.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดตื้นและชนิดผสม (epidermal type and compound type) อายุ 25-55 ปี ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

1.6 ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการให้ยาอาสาสมัครกลับไปหาเองที่บ้านจึงไม่สามารถทราบได้ว่าอาสาสมัครจะหายากหรือไม่ แต่ทางผู้วิจัยได้พยายามจะอธิบายวิธีการทายาโดยละเอียด และติดตามผลเป็นระยะเพื่อลดความผิดพลาดในการใช้ยา นอกจากนี้ การวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของหลักสูตรการศึกษา ดังนั้น จึงมีระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยจำกัด

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1.7.1 2 % Undecylonoyl Phenylalanine cream (Sepiwhite[®] MSH cream) หมายถึงสารตั้งเคราะห์ออกฤทธิ์ต้านตัวรับฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีแอลฟา (synthetic α -MSH receptor antagonist) บนเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte)

1.7.2 เครื่อง Mexameter[®] MX 18 เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของเม็ดสีเมลานิน และความแดงของผิว

1.7.3 Mean melanin index คือ ค่าที่ได้จากการใช้เครื่อง Mexameter วัดค่าความเข้มของสีผิว (melanin)

1.7.4 Melasma Area and Severity Index (MASI) เป็นการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า โดยประเมินจากใบหน้า 4 บริเวณ คือ หน้าผาก (forehead) แก้มข้างขวา (right malar region), แก้มข้างซ้าย (left malar region) และ คาง (chin) โดยคิดเป็น 30, 30, 30 และ 10 เปอร์เซนต์ของพื้นที่ผิวหนังตามลำดับ และทำการประเมินจากตัวแปร 3 อย่าง ได้แก่

1.7.4.1 บริเวณที่ถูกครอบคลุม (area of involvement) มีคะแนน 0-6 คะแนน

1.7.4.2 ความสม่ำเสมอของฝ้า (homogeneity) มีคะแนน 0-4 คะแนน

1.7.4.3 ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (darkness) มีคะแนน 0-4 คะแนน

คำนวณค่า MASI score ในแต่ละครั้งของใบหน้า ได้จากสูตร

$$\text{MASI (Rt)} = 0.15[\text{D(rf)}+\text{H(rf)}]\text{A(rf)}+0.3[\text{D(rm)}+\text{H(rm)}]\text{A(rm)}+0.05[\text{D(rf)}+\text{H(rf)}]\text{A(rf)}$$

และ/หรือ

$$MASI (L_t) = 0.15[D(l_f)+H(l_f)]A(l_f)+0.3[D(l_m)+H(l_m)]A(l_m)+0.05[D(l_f)+H(l_f)]A(l_f)$$

โดยจะประเมินที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 8, 12, และ 14 กรณีที่คำนวณได้ค่า MASI สูง หมายถึง
ค่าระดับความรุนแรงของไฟไหม้



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 สีผิวของมนุษย์

2.1.1 สีผิวของมนุษย์สามารถแบ่งได้เป็น

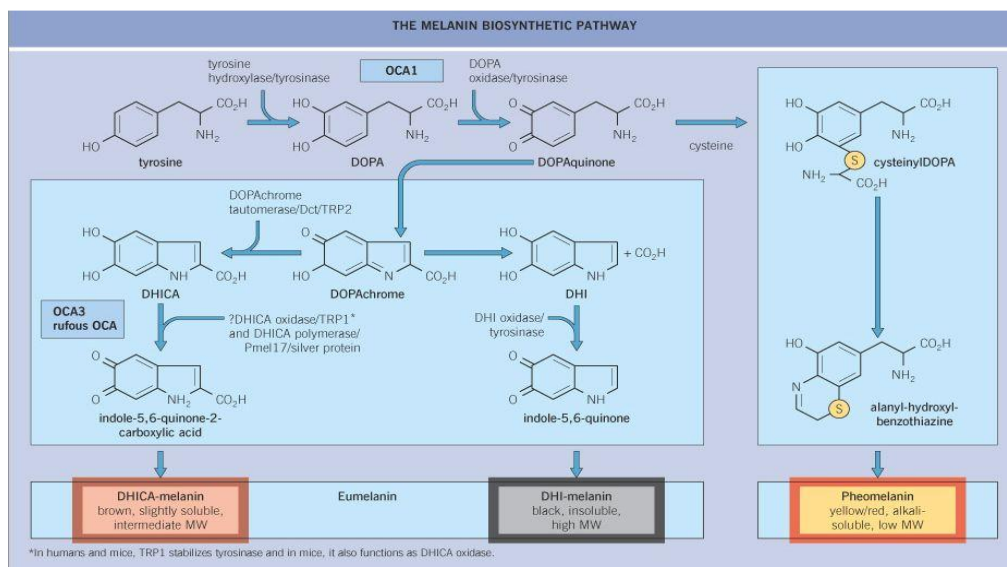
2.1.1.1 สีผิวตามเชื้อชาติ (constitutive, intrinsic skin color)

จำแนกเป็นคนผิวขาว ผิวเหลือง และผิวดำ โดยเซลล์เม็ดสี (melanosome) ซึ่งทำงานสร้างเม็ดสีในคนผิวดำมีปริมาณมากกว่าคนผิวขาว แต่จำนวนเซลล์เม็ดสี (melanocyte) เท่ากันในทุกเชื้อชาติ

2.1.1.2 สีผิวที่ขาวหรือคล้ำเนื่องจากเกิดการกระตุ้นให้เซลล์เม็ดสีทำงานมากขึ้น และเพิ่มการกระจายตัวของเมลานินโซม โดยมีปัจจัยที่มากกระตุ้น เช่น รังสี UV หรือ ฮอร์โมน melanocyte stimulating hormone (MSH) และ adrenocorticosteroid stimulating hormone (ACTH) หรือ facultative skin color, tanning

จะเห็นได้ว่า เม็ดสีมีบทบาทสำคัญในการกำหนดสีผิวมนุษย์ (กนกวลัย กุลทนันทน์, 2548) สีผิว สามารถจำแนกได้เป็น 6 แบบ ตาม Fitzpatrick Classification Scale โดยแบ่งตามลักษณะสีผิว และปฏิกิริยาตอบสนองต่อแสงแดด

2.1.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (melanogenesis)



จาก Bologna, J., L. & Orlow, S., J. (2003). Melanocyte Biology. In Bologna, J., L., Jorizzo, J., L. & Rapini, R., P. (Eds.), **Dermatology** (p. 907), CA: Mosby-Elsevier.

ภาพที่ 2.1 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (melanogenesis)

เม็ดสีที่สร้างจากเซลล์เมลานोไซต์ที่พบในผิวหนังของมนุษย์มี 2 ชนิด คือ Pheomelanin หรือเมลานินสีเหลืองหรือแดง และ Eumelanin หรือ เมลานินสีดำหรือน้ำตาล โดยจะพบว่าเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) เป็นเอนไซม์ตัวหลักในกระบวนการสร้างเม็ดสี (melanogenesis) นี้ เริ่มจากสารตั้งต้น คือ L-tyrosine จะถูก oxidize ไปเป็นสาร L-3,4-dihydroxyphenyl-alanine (DOPA) หลังจากนั้น DOPA จะถูก oxidize ต่อเป็น DOPA quinone จากนั้นกระบวนการสร้างเม็ดสีจะมีการเปลี่ยนแปลงไปในสองทิศทาง คือ

2.1.2.1 การสร้างเม็ดสี Eumelanin

DOPA quinone จะเปลี่ยนเป็น leuco DOPA chrome และ Dopa chrome หลังจากนั้น Dopa chrome จะเปลี่ยนไปเป็น

DHICA (5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid) แต่หากอยู่ในภาวะที่มี oxygen DOPA chrome จะ ไปเป็น

DHI(5, 6-dihydroxyindole) โดยจะเสีย carboxy group ในภาวะที่มี oxygen ต่อมาจะถูก oxidize ต่อไปเป็น indole-5, 6-quinone และเป็น Melanochrome

2.1.2.2 การสร้างเม็ดสี Pheomelanin

DOPA quinone จะเปลี่ยนไปเป็น alanyl-hydroxy-benzothiazine subunits ต่อไป โดยต้องการ Glutathione หรือ Cysteine เป็นโคแฟกเตอร์

2.2 ฝ้า

เป็นภาวะความผิดปกติที่เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีทำงานมากกว่าปกติโดยผลิตเม็ดสี (melanin) มากกว่าปกติที่บริเวณใบหน้า ทำให้พบรอยโรคเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อน ถึงน้ำตาลเข้มดำแห่งที่พบได้บ่อยเช่น โหนกแก้ม หน้าผาก จมูก บริเวณเหนือริมฝีปาก และคาง ได้แก่ บริเวณใบหน้าที่ถูกแสงแดดมาก ๆ มีข้อสังเกตในการศึกษาพบว่า 78.7% ฝ้าจะอยู่บริเวณส่วนกลางหน้า และ 21.3% จะอยู่บริเวณด้านข้างของใบหน้า (Sanchez et. al.,1981) ฝ้าจะพบได้บ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มักพบฝ้าได้บ่อยในช่วงวัยกลางคน และคนผิวคล้ำ (Fitzpatrick's skin type IV-VI) (Niwat Polnikorn, 2008) ถือว่าเป็นภาวะความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในคนไทย ฝ้าถือเป็นภาวะเรื้อรังและยากต่อการรักษาทำให้เกิดปัญหาารบกวนคุณภาพชีวิตในประชากร

2.2.1 ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของโรคฝ้าในประเทศไทยที่รายงานไว้โดยศึกษาเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่าง ๆ พบประมาณร้อยละ 0.25-33 (Renoo Kotrajaras, 1984) แต่อย่างไรก็ตามคาดว่าอุบัติการณ์น่าจะสูงกว่านี้ เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่ซื้อยารักษาเองหรือไปรักษาตามคลินิกต่าง ๆ

2.2.2 สาเหตุของการเกิดฝ้า

เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันกระตุ้นให้การทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น โดยเชื่อว่าปัจจัยที่สำคัญได้แก่ รังสีอัลตราไวโอเลตทั้ง UVA และ UVB ในแสงแดด (Lerner & Fitzpatrick, 1995) และฮอร์โมน โดยเฉพาะ เอสโตรเจน พบว่าฝ้าสามารถพบได้บ่อยในหญิงสาวที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (Resnik,1967) และหญิงตั้งครรภ์ (Wong & Ellis, 1984) ฝ้าอาจลดน้อยลงได้หลังหยุดปัจจัยกระตุ้น เช่น หลังคลอดบุตร หยุดรับประทานยาคุมกำเนิด หรือหลีกเลี่ยงแสงแดด ฮอร์โมนตัวอื่น ๆ ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้อง เช่น โพรเจสเตอโรน แม้ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน แต่มีรายงานพบฝ้าเกิดร่วมกับโรคความผิดปกติของรังไข่ได้

สาเหตุอื่น ๆ ที่พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้าเช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม มีรายงานการเกิดฝ้าในครอบครัวได้ถึงร้อยละ 20-70, การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอางบางชนิด ยา โดยพบว่า ยากันชัก เช่นไฮแดนโทอิน และ ไดแลนดิน อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าที่พบทั้งในเพศหญิงและเพศชายได้เช่นกัน (Kushe & Krebs, 1964) นอกจากนี้ยาที่ใช้รักษาในกลุ่มโรคแพ้แสง (phototoxic drugs) พบว่าอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าได้เช่นกันในกระบวนการกระตุ้นการสร้างเม็ดสี

นอกจากปัจจัยต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังพบถึงรายงานของฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสี หรือ เมลาโนไซตส์ติมูเลตติ้งฮอร์โมน (Melanocyte Stimulating Hormone, MSH) โดยเฉพาะ α -MSH ที่มาจาก Proopiomelanocortin (POMC) ซึ่งแหล่งผลิตหลักมาจากต่อมใต้สมอง ซึ่งการเรียงตัวของกรดอะมิโน α -MSH จะเหมือนกับการเรียงตัวของกรดอะมิโน 13 ตัวแรกของฮอร์โมนอะดรีนาคอร์ทิโคโทรปิน (Adrenocorticotropin hormone, ACTH) ทั้งนี้สามารถพบฮอร์โมน α -MSH ได้ในเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) เอง ในเซลล์ผิวหนังชั้นกำพร้า (keratinocyte) ข้างเคียงและใน Langerhans cells อีกด้วย (Voisey, Carroll & Van, 2003) พบว่าระดับของฮอร์โมน α -MSH ในกระแสเลือดที่ต่ำมาก พบว่าฮอร์โมนนี้สามารถสร้างได้เองจากเมลาโนไซตส์หรือมาจากเซลล์ผิวหนังชั้นกำพร้าที่อยู่ข้างเคียง โดยออกฤทธิ์ในแบบ autocrine และ paracrine หลังจากได้รับการกระตุ้น (Schauer et al., 1994) (Wintzen, Yaar, Burbach & Gilchrest, 1996) โดยปัจจัยกระตุ้นให้มีการสร้าง α -MSH ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่สำคัญคือรังสีอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดด โดยเฉพาะ ยูวีบี (UVB) (Bolognia, Murray & Pawelek, 1989 ; Chakraborty, Slominski, Ermak, Hwang & Pawelek, 1995) นอกจากนี้พบว่ารังสีอัลตราไวโอเล็ตช่วยเพิ่มการยึดจับของฮอร์โมน α -MSH ต่อเซลล์สร้างเม็ดสีของมนุษย์ในเซลล์เม็ดสีที่ทำการเพาะเลี้ยง (Thody, Hunt, Donatien & Todd, 1993)

ฮอร์โมน α -MSH นี้จะออกฤทธิ์ต่อเซลล์สร้างเม็ดสี โดยผ่านทาง เมลาโนคอร์ตินวันรีเซปเตอร์ (Melanocortin-1 Receptor, MC-1R) ซึ่งเป็นชนิดเดียวของตัวรับกลุ่มนี้ที่อยู่บนผิวเซลล์เมลาโนไซตส์ (Mountjoy, Robbins, Mortrud & Cone, 1992) และ MC-1R ของมนุษย์มีความสามารถในการจับกับฮอร์โมน ACTH และ α -MSH ที่เท่าเทียมกัน (Malek, Suzuki, Tada, Im & Akcali, 1998) โดยหลังจากที่เอนไซม์ α -MSH จับกับตัวรับบนผิวเซลล์สร้างเม็ดสี จะกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ cAMP ภายในเมลาโนไซตส์โดยผ่านทาง Adenylate Cyclase ซึ่ง cAMP จะทำหน้าที่เหมือนเป็น 2nd messenger ในเซลล์จะไปกระตุ้นให้เอนไซม์ไทโรซิเนสทำงานเพิ่มขึ้น (Hunt, Todd, Cresswell & Thody, 1994) โดยผ่านทาง Protein Kinase A ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีโดยเฉพาะ Eumelanin มากขึ้น ทำให้สัดส่วนของ Eumelanin ต่อ Pheomelanin เพิ่มขึ้น ส่งผลให้สีผิวเข้มขึ้น (Hunt, Kyne, Wakamatsu, Ito & Thody, 1995) นอกจากนี้ยังพบว่าการจับกันของ α -MSH และ MC-1R ของมนุษย์มีผลทำให้

เกิดการกระตุ้นการสร้าง cAMP เพิ่มขึ้นต่อเนื่องอีกอย่างน้อยเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และทำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ไทโรซิเนสเพิ่มขึ้นอีกด้วย (Suzuki, Cone, Im, Nordlund & Malek, 1996)

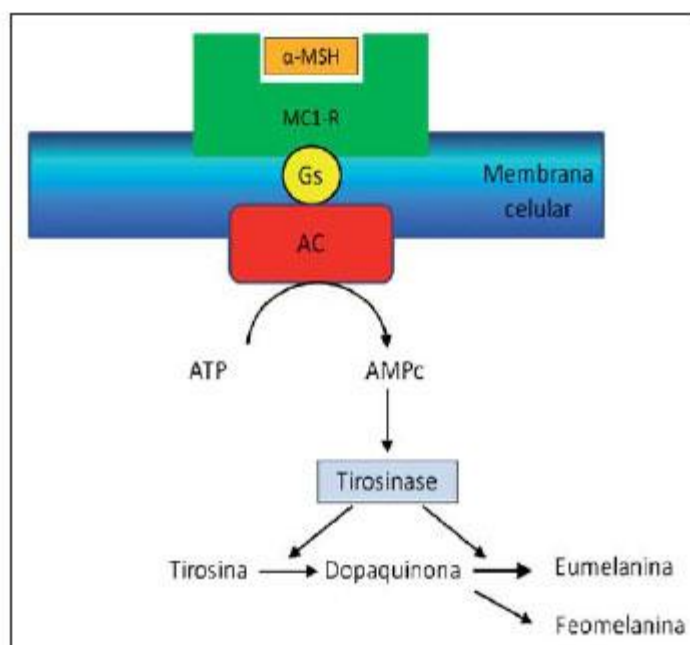


Figure 6: Signaling pathway of α -MSH via MC1-R, leading to the formation of eumelanin and pheomelanin

จาก Paper Miot, L., D., B., Miot, H. A., Silva, M., G. & Marques, M., E., A. (2009). Pathophysiology of Melasma (Review). *An Bras Dermatol*, 84, 623-635.

ภาพที่ 2.2 ขบวนการกระตุ้นการสร้างเม็ดสีผ่านทาง MC1-R โดย α -MSH

อีกทั้งยังพบว่า ในเซลล์เม็ดสีของมนุษย์ที่ทำการเพาะเลี้ยงโดยทั่วไปจะพบเดนไดรต์ (dendrites) ที่มีขนาดเล็กและจำนวนน้อยกว่าในร่างกายมนุษย์ แต่เมื่อมีการกระตุ้นด้วย α -MSH พบว่าจะมีการเพิ่มทั้งขนาดและจำนวนให้ใกล้เคียงกับร่างกายมนุษย์ (Hunt et al., 1994) ซึ่ง dendrites ที่ขยายขนาดและเพิ่มจำนวนโดยการกระตุ้นของ α -MSH นี้จะช่วยเพิ่มการขนส่งเม็ดสีที่สร้างแล้วไปยังเซลล์ผิวหนังได้เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน (Jimbow, Pathak & Fitzpatrick, 1973) มีรายงานที่น่าสนใจโดยวูล์ฟ ทาเมอร์ และ โพลิตีต (Wolf, R., Wolf, D., Tamir & Politiet, 1991) ว่าฝ้าอาจมีสาเหตุเกิดจากความเครียด เพราะพบว่า ในภาวะเครียดจะพบการหลั่งของฮอร์โมน MSH ออกมา อีกทั้งยังมีหลักฐานว่า α -MSH ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ไทโรซิเนสเพิ่มขึ้นนอกเหนือจากกระตุ้นการทำงาน ซึ่งผลลัพธ์คือทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น

ไมออต, โพลเลทินี, ซิลวา และ มาร์เกียส (Miot, Poletini, Silva & Marques, 2010) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโดยการตัดชิ้นเนื้อในผู้ป่วยที่เป็นฝ้า จำนวน 44 คน ในตำแหน่งที่เป็นฝ้า และตำแหน่งผิวหนังปกติบริเวณข้างเคียง แล้วนำชิ้นเนื้อมาข้อมด้วยวิธีฮีมาทอกซิลินและอีโอซิน, ฟอนทานา-มาซซอน และทำการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (hematoxylin and eosin, Fontana-Masson & Electron Microscopy) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเมลานโนโซมที่โตเต็มที่ทั้งในเซลล์สร้างเม็ดสีและเซลล์ผิวหนังกำพร้าและพอร์แกนเนล (organelle) ไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ที่มากขึ้นของผิวหนังในบริเวณที่เป็นฝ้า แต่ไม่พบความแตกต่างกันของจำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีของทั้งสองบริเวณ

อีกทั้งได้ทำการตรวจ Immunohistochemistry ด้วย Melan-A, α -MSH และ MC1-R พบว่ามีการเพิ่มขึ้น α -MSH และ MC-1R อย่างมีนัยสำคัญบริเวณผิวหนังชั้นกำพร้าที่เป็นฝ้าเมื่อเทียบกับผิวหนังปกติ ซึ่งน่าจะเป็นหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า ทั้ง α -MSH และ MC-1R ที่เพิ่มขึ้นน่าจะเป็นตัวการสำคัญอย่างหนึ่งในกระบวนการเกิดฝ้าในผู้ป่วย

2.2.3 พยาธิกำเนิดของฝ้า

กลไกที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จะพบว่าการเพิ่มการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีที่มากกว่าปกติ (hyperactive melanocytes) โดยจะมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีบริเวณรอยโรคหรือไม่ก็ได้ โดยจะพบสีผิวที่เข้มขึ้นบริเวณรอยโรคจากการสร้างเม็ดสีเมลานินที่เพิ่มขึ้น ซึ่งรังสีอัลตราไวโอเลต (UV light) มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสี โดยเฉพาะ รังสีอัลตราไวโอเลตชนิด A (UVA) ซึ่งมีความยาวคลื่นในช่วง 320-400 nm นอกจากนี้รังสี อัลตราไวโอเลต ยังกระตุ้นให้เกิดการจับกันของเซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) และเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanocytes) ซึ่งการจับกันนี้จะทำให้เกิดการหลั่ง epidermal cytokines (endothelins) โดยที่ endothelins นั้นจะไปจับ receptors บนผนังของเซลล์สร้างเม็ดสีและเป็นตัวกระตุ้นที่มีศักยภาพสูงในการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในขบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ดังนั้นทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลานโนโซมเพิ่มมากขึ้น ต่อมา mature melanin granules จะถูกส่งต่อไปยัง keratinocytes (epidermal keratinocyte units) ซึ่ง melanin granules ใน keratinocytes นี้ จะมีการผลัดเปลี่ยนทุกวัน

2.2.4 พยาธิวิทยา

ลักษณะพยาธิวิทยาที่พบในฝ้า คือ จะพบเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานโนไซต์ (melanocyte) เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติอย่างเป็นกลุ่มในชั้นผิวหนังกำพร้า และพบเมลานโนโซม (melanosome) ในชั้น stratum corneum มากกว่าในผิวหนังปกติ อีกทั้งยังพอร์แกนเนล (organelle) ต่าง ๆ ในเมลานโนไซต์เพิ่มจำนวน

ขึ้นกว่าในผิวหนังปกติ (Kang et al., 2002) อีกทั้งยังพบว่าในเซลล์เมลานोไซต์มีเมลานินในกระเพาะ 3 หรือ 4 ซึ่งเป็นเมลานินที่โตเต็มที่ กระจายออกจากไซโทพลาสซึม (cytoplasm)

2.2.5 ลักษณะทางคลินิก

ฝ้า โดยปกติมักพบฝ้าบริเวณที่โดนแสงแดด อาจพบรวมกันเป็นจุดหรือเป็นปื้นน้ำตาลหรือเทาอมน้ำเงิน ลักษณะขอบของรอยโรคฝ้ามักจะไม่มีเรียบ บริเวณใบหน้าซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดในร่างกาย มักพบมีกระจายตัวเท่ากันทั้งสองด้าน แบ่งตามลักษณะการกระจายตัวดังนี้

2.1.5.1 Centrofacial หรือบริเวณ หน้าผาก จมูก คาง ริมฝีปากด้านบนและโหนกแก้ม ทั้ง 2 ข้าง พบได้บ่อยสุดประมาณ 63%

2.1.5.2 Malar หรือบริเวณ จมูก,แก้ม2ข้าง พบประมาณ 21 %

2.1.5.3 Ramus mandibular หรือบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง ตามแนวกราม แนวกระดูกขากรรไกรพบประมาณ 16 %

มีรายงานพบฝ้าบริเวณอื่นเช่น หัวนม (nipples) บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (external genitalia) สามารถพบฝ้าในบริเวณอื่นร่วมด้วยเช่นแขน หรือคอ นอกจากนี้ยังแบ่งชนิดของฝ้าได้ตามตำแหน่งของพยาธิวิทยาของเม็ดสีที่อยู่ในแต่ละชั้นของผิวหนัง ซึ่งสามารถใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้า (Wood's lamps) มาใช้หาความสัมพันธ์ในการแบ่งชนิดฝ้าทางคลินิกดังนี้

1. ฝ้าชั้นหนังกำพร้า (epidermal melasma) ลักษณะทางคลินิกนั้นเมื่อส่องด้วย Wood's lamp จะพบฝ้าชนิดนี้มีขอบเขตชัดและมีสีเข้มขึ้น

2. ฝ้าชั้นหนังแท้ (dermal melasma) อาจมองเห็นเป็นปื้นน้ำตาลจาง ๆ และเมื่อส่องด้วย Wood's lamp สีของบริเวณผิวหนังดังกล่าวมักไม่เปลี่ยนแปลง

3. ฝ้าที่พบร่วมกันทั้งชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ (mixed type) เมื่อส่องด้วย Wood's lamp จะพบทั้งตำแหน่งที่มีสีเข้มขึ้นและตำแหน่งที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง มักไม่พบอาการร่วมอื่น ๆ นอกจากอาการแสดงที่บริเวณผิวหนัง

2.3 การรักษาฝ้า

การรักษาฝ้าให้ได้ผลดีในปัจจุบันยังทำได้ยาก (Yoshimura et al., 2006) และไม่มีวิธีการใดที่ได้ผลดีแน่นอน (Lee, Kim & Whang, 2002; Rusciani, Motta & Alfano, 2005) แต่แนวทางการรักษาหลักประกอบไปด้วย

หลีกเลี่ยงปัจจัยที่จะกระตุ้นให้เกิดฝ้า เช่น หยุดรับประทานยาคุมกำเนิด หยุดใช้เครื่องสำอาง และยาบางชนิด

ป้องกันตนเองจากแสงแดดหรือรังสีอัลตราไวโอเลต โดยใช้ครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันได้ ทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตทั้งชนิด A และชนิด B และควรทาครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้างนี้ทุกวัน ต่อเนื่องเพื่อลดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เมลาโนไซท์เมื่อต้องเผชิญแสงแดด

ยับยั้งการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินรวมถึงการกำจัดเม็ดสีออก (removal of melanin granules) (Thada Piamphongsant, 1998)

มีการศึกษาของ Pigmentary Disorder Academy (PDA) เกี่ยวกับการรักษาฝ้าโดยวิธีต่าง ๆ และมีการสรุปการรักษาได้ดังนี้

การรักษาหลัก (first line therapy) ควรประกอบด้วยยาทาในกลุ่มทำให้สีผิวจางลง

การรักษารอง (second line) ประกอบไปด้วยการผลัดผิวที่หน้า (peels) โดยสารเคมี เช่น AHA (Alpha-hydroxylic acid) หรือ trichloroacetic acid (TCA) หรือผลัดผิวร่วมกับทายา

การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การใช้เลเซอร์หรือการกรอหน้า (micromabrasion) นั้นผลการรักษา ยังไม่แน่นอน (Palumbo, d'Ischia, Misuraca, & Prota, 1991)

การรักษาโดยใช้ยาทาในปัจจุบัน ซึ่งปัจจุบันมีหลายชนิดได้แก่

2.3.1 ยาทารักษาฝ้า

2.3.1.1 ไฮโดรควิโนน ค้นพบและมีการใช้ในการรักษาฝ้ามานานกว่า 50 ปี เป็นสารกลุ่ม Hydroxyphenolic compound ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และ RNA ของเซลล์สร้างเม็ดสี ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ไทโรซิเนสลดลง และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส อีกทั้งช่วยทำลายเมลานินโซมซึ่งบรรจุเม็ดสี ปัจจุบันนิยมใช้ความเข้มข้นตั้งแต่ 2-5% เป็นสารที่นิยมใช้ในการลดเม็ดสีที่สุดสารหนึ่ง แต่เนื่องจากพบผลข้างเคียงต่อผิวหนังได้บ่อย ซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงแบบเฉียบพลัน คือ ภาวะผื่นแพ้ สัมผัส หรือเล็บบเปลี่ยนสี หรือผลข้างเคียงแบบเรื้อรัง คือ exogenous ochronosis นอกจากนี้ยังมีผลไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่สำคัญเช่น คอลลอยด์ มิลเลียม (colloid millium) ซึ่งเป็นภาวะที่รักษาได้ยาก

มีการศึกษาของเบนทลี-ฟิลลิป และ เบย์ส (Bentley-Phillips and Bayles) เกี่ยวกับความเข้มข้นที่เหมาะสมและความปลอดภัยของไฮโดรควิโนนโดยใช้เวลา 6 ปี ในอาสาสมัคร 840 คน โดยใช้การทดสอบผื่นแพ้ผิวหนังแบบปิดและแบบเปิด (open close และ closed patch test) รวมเป็น 7,000 ตำแหน่งที่ทดสอบ พบว่าความเข้มข้น 3% เหมาะสมและปลอดภัยที่สุด (Bentley-Phillips & Bayles, 1975)

ปัจจุบันในสหรัฐอเมริกา ไฮโดรควิโนนความเข้มข้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2% สามารถซื้อได้จากร้านขายยาทั่วไปโดยไม่ต้องมีใบสั่งจากแพทย์ (AHFS drug information, 2004) ส่วนการใช้ไฮโดรควิโนนที่มีความเข้มข้นมากกว่า 2% ต้องมีใบสั่งจากแพทย์เท่านั้น (Gupta, Gover, Nouri & Taylor, 2006)

2.3.1.2 กรดวิตามินเอ (retinoic acid, RA)

Tretinoin ออกฤทธิ์โดย ช่วยให้เซลล์ผิวหนังเพิ่มการแบ่งตัวช่วยให้สีผิวจางลง และยับยั้งยั้งขบวนการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส (inhibit enzyme transcription) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างเม็ดสี (Romero, Aberdam, Lamier & Ortonne, 1994) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ระคายเคือง, ผิวแห้งตึงลอกเป็นขุย รวมถึงมีรายงานพบรอยดำหลังใช้ (post inflammatory hyperpigmentation) (Rendon, Berneburg, Arellano & Picardo, 2006) มีการศึกษาของคิมบรูกกรีนและคณะ (Kimbrough-Green et. al., 1994) พบว่าใช้ RA 0.1% ในการรักษาฝ้าในชาวผิวดำ 30 คน เมื่อประเมินฝ้าด้วย MASI score พบว่าลดลง 32% เมื่อเทียบกับก่อนรักษา นอกจากนี้มีการศึกษาของ กริฟฟิท และคณะ (Griffiths et al., 1993) โดยใช้ 0.1% RA ทาวันละครั้งในผู้เป็นฝ้าชาวคอเคเซียน (caucasian) 38 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นคิดเป็น 68% แต่เนื่องจากสารนี้ออกฤทธิ์ช้าและก่อให้เกิดความระคายเคืองได้ง่ายจึงนิยมใช้ร่วมกับยาอื่น ความเข้มข้นที่นิยมคือ 0.025%-0.1%

Isotretinoin มีการศึกษาโดยใช้ 0.05% Isotretinoin ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นฝ้าชาวไทย 30 คน ร่วมกันกับการใช้ครีมกันแดดเป็นเวลา 40 สัปดาห์ พบว่ามีการลดลงของ MASI score และ Melanin Index ในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Vichit Leenutaphong, Apiyut Nettakul & Pakamas Rattanasuwon, 1999)

Adapalene เป็นอนุพันธ์ที่ได้จากเรตินอยด์ มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ การควบคุมการผลิตของเซลล์ผิว (proliferation and differentiation) (Shroot, 1998) ได้มีการศึกษาการรักษาฝ้าในผู้ป่วยชาวอินเดีย 30 คน เปรียบเทียบระหว่าง 0.1% adapalene และ 0.05% tretinoin พบว่าในผู้ที่ใช้ 0.1% adapalene อาการดีขึ้น 41% เมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ 0.05% tretinoin ที่ดีขึ้นเพียง 37% และพบผลข้างเคียงในการใช้ 0.05% tretinoin ที่มากกว่า (Dogra, Kanwar & Parasad, 2002)

2.3.1.3 Topical steroid

ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าจะทำให้เซลล์เมลาโนไซต์สลายตัวเร็วขึ้น จากการไปยับยั้งการหลั่งของ metabolic products ต่าง ๆ ของเซลล์เมลาโนไซต์ มักนิยมใช้ร่วมกับไฮโดรควิโนนและกลุ่มวิตามินเอ (tretinoin) เพื่อรักษาฝ้า (Rendon, 2002) แต่จะพบผลข้างเคียงเรื่องผิวหนังบางลง (skin atrophy) เส้นเลือดฝอยใต้ผิวหนังขยายตัว (telangiectasia), สิว (steroid acne) ผิวหนังอักเสบจากการแพ้สเตียรอยด์เองหรือสารกันบูดที่ผสมในสเตียรอยด์ (Mosher, Fitzpatrick, Ortonne & Hori, 1999)

2.3.1.4 Azeleic acid เป็น dicarboxylic acid กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สาร Azeleic acid มีฤทธิ์ anti-inflammation, anti-bacterial, antikeratinizing effects และมีฤทธิ์ cytotoxic effect ต่อเซลล์เมลานोไซต์ (Rendon et al., 2006) นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งและยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแบบอ่อน (weak competitive inhibitor) ในห้องทดลองด้วย (Dogra et al., 2002) มีการศึกษาของบาลินาและกราเป (Balina & Graupe, 1991) พบว่า 20% azeleic acid มีผลเทียบเท่า 4% ไฮโดรควิโนน อาจพบผลข้างเคียงคือผื่นแดงคัน ผิวดอกในบริเวณที่ทา แต่ไม่พบผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย

2.3.1.5 การรักษาแบบยาสังเคราะห์หรือยาหลายตัว โดยใช้สารหลักเป็นไฮโดรควิโนน ร่วมกับสารอื่น โดยเริ่มนำมาใช้ครั้งแรกในปี 1975 คือ Kligman's formula ประกอบไปด้วย 5% hydroquinone, 0.1% tretinoin และ 0.1% dexamethasone โดยมีหลักการคือเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของสารที่ทำงานร่วมกันในการลดการสร้างเม็ดสี ซึ่งพบว่าให้ผลดีและสะดวกในการทา และมีการใช้อย่างแพร่หลาย แต่เนื่องจากต้องใช้เวลาเป็นเวลานานและต่อเนื่องจึงพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย ปัจจุบันจึงมีผู้ปรับสูตรเพื่อลดผลข้างเคียง เช่น Triple combination (triluma) โดยลดความเข้มข้นของ hydroquinone และ tretinoin เหลือ 4% และ 0.05% ตามลำดับ และเปลี่ยนสเตียรอยด์เป็น 0.01 % Fluocinolone acetonide

2.3.1.6 ยาทาอื่น ๆ ปัจจุบันมีการสารเคมีใหม่ ๆ ที่ให้ผลในการรักษาฝ้าได้ค่อนข้างดี และมีผลข้างเคียงน้อยกว่าสารเดิม เช่น

Arbutin โดยใช้ความเข้มข้นที่ 3-7% ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยแข่งกับ DOPA จับกับ receptor site (Bleehen, 1976)

Glycolic acid ทำให้เกิดการแยกตัวของเซลล์ผิวหนังชั้นกำพร้าตรงรอยต่อระหว่างชั้น stratum granulosum และ stratum corneum ทำให้เกิดการหลุดลอกของผิวหนังชั้นกำพร้า ทำให้สีผิวบริเวณนั้นจางลงไปได้

Kojic acid เป็นสารที่ได้จากเชื้อรา *Aspergillus oryzae* ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส มักนิยมใช้ควบคู่กับ Hydroquinone และ Glycolic acid ในการรักษาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผลข้างเคียงที่พบได้จาก Kojic acid คือ ผิวด่าง ปวดแสบปวดร้อน ผิวดอกเป็นขุย (Lim, 1999)

Vitamin C ทั้งที่อยู่ในรูปของ L-ascorbic acid ที่เป็น active form หรือ L-ascorbic-2 phosphate (magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate; VC-PMG) ที่เป็นวิตามินซีที่เสถียร โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน อาจใช้กับการทำ Iontophoresis เพื่อช่วยผลักยาเข้าผิวหนัง

Licorice สารออกฤทธิ์หลักคือ glabridin ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส มีผลข้างเคียงเป็นอาการระคายเคืองเล็กน้อย

N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol เชื่อว่าช่วยลดจำนวนเซลล์เม็ดสีที่ทำงาน และลดเมลานินที่เก็บเม็ดสีเมลานิน แต่ผลการศึกษายังมีน้อย โดยการศึกษาที่ใช้สารนี้ เป็นการศึกษาของจิมโบล (Jimbol, 1991) ให้ทา N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol ในอาสาสมัครที่เป็นฝ้าจำนวน 12 คน เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 6 เดือน พบว่าฝ้าในผู้เข้าร่วมงานวิจัยดีขึ้นมาก 1 คน และดีขึ้น 8 คน โดยไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ แต่พบรายงานการกลับเป็นซ้ำของฝ้า 1 คน หลังจากหยุดทายา

2.3.1.7 สารอื่น ๆ เช่น สารในกลุ่มทำให้สีผิวจางลง (depigment agents) เช่น bearberry extract, mulberry extract, leukocyte extract, placental extract แต่ยังคงอยู่ในช่วงการศึกษาเพิ่มเติม

2.3.2 การรักษาฝ้าวิธีอื่น ๆ

2.3.2.1 Chemical peeling เป็นการทำให้ผิวหนังลอกตัวออกรวมทั้งลอกสีผิวที่ไม่สม่ำเสมอออกไปด้วย โดยใช้สารเคมีต่าง ๆ เช่น กรดผลไม้ (alpha-hydroxylic acid) หรือ กรดไตรคลอโรอะซิติก (trichloroacetic acid) แต่สามารถกลับมาเป็นใหม่เนื่องจากเป็นการลอกผิวออกชั่วคราว ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ รอยดำที่เกิดหลังการอักเสบ (postinflammatory hyperpigmentation), เกิดการติดเชื้อ ผิวบางลง (atrophy) เป็นต้น

2.3.2.2 การกรอผิว (microdermabrasion) มักได้ผลดีระดับหนึ่งกับฝ้าชนิดตื้น อาจพบผลข้างเคียง เช่น แผลเป็นนูน หรือ รอยดำหลังภาวะอักเสบ

2.3.2.3 การรักษาด้วยเลเซอร์ (laser therapy) หรือการใช้แถบคลื่นแสงในการรักษาฝ้า (Intense pulse light, IPL)

เลเซอร์กลุ่มคิวสวิตช์ (q-switch laser) ซึ่งให้ผลดีในการรักษาโรคในกลุ่มเม็ดสี แต่จากการศึกษาพบว่าเลเซอร์คิวสวิตช์รูบี้ (q-switched Ruby), คิวสวิตช์เอ็นดีแยะค (q-switched Nd:YAG) มีผลทำให้เกิดรอยดำหลังการรักษาหรือบางรายพบรอยขาวจางถาวรหลังการรักษา (postinflammatory hypopigmentation) (Christopher, 1998; Taylor & Anderson, 1994; Koppera & Hohenleutner, 1995)

เลเซอร์ลอกผิว (Ablative laser) ไม่สามารถบอกผลในการรักษาฝ้าที่แน่นอน (Grekin, Shelton, Grisse & Friden, 1993) การใช้เออร์เบียมแยะคเลเซอร์ (erbium: YAG laser) มีรายงานว่าได้ผลดีแต่พบรอยดำหลังทำได้ (Manaloto & Alster, 1999) ส่วนคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ (CO₂ laser) มีรายงานการเกิดแผลเป็นนูนและรอยสีจาง (Christopher, 1998)

ไอพีแอล (IPL) การรักษายังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร มีรายงานการกลับเป็นซ้ำ และพบรอยดำหลังการรักษาได้

สรุป ฝ้า เป็นภาวะที่รักษาได้ยาก และการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือการใช้ไฮโดรควิโนนที่เป็นยาทาในการรักษา แต่การใช้ไฮโดรควิโนนมีผลข้างเคียงมาก ทำให้ไม่สามารถใช้ต่อเนื่องกัน เป็นเวลานานซึ่งไม่สอดคล้องต่อสภาพการดำเนินโรคของฝ้าที่มีระยะเวลาต่อเนื่อง แต่จากหลักฐานใหม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ α -MSH และ MC1-R ที่เพิ่มขึ้นตำแหน่งเป็นฝ้าเมื่อเทียบกับตำแหน่งผิวหนังปกติจากการตัดชิ้นเนื้อและตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry และปัจจุบันมีการสังเคราะห์สารที่ออกฤทธิ์ต้านตัวรับของฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีแอลฟา (α -MSH receptor antagonist) ซึ่งจะออกฤทธิ์ด้านการเม็ดสีในกลไกการสร้างเม็ดสีตั้งแต่เริ่มต้นยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และมีผลข้างเคียงน้อย มาเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้า สารดังกล่าวนี้คือ

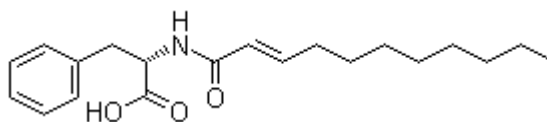
2.4 สารอันดีซิลโนอิล ฟินิลอลานิน (undecelnyl phenylalanine)

สารออกฤทธิ์ต้านตัวรับของฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีแอลฟา (α -MSH receptor antagonist) ได้มีรายงานสารธรรมชาติอะโกไทด์ซิกแนลิ่งโปรตีน (agouti-signaling protein, ASIP) ที่พบในเซลล์เม็ดสีของรากผมของหนู ที่ออกฤทธิ์ต้าน α -MSH ที่ตัวรับของเซลล์สร้างเม็ดสี โดยจะทำการเข้าแย่งจับที่ MC-1R บนเซลล์เม็ดสี (Lu et al., 1994) ผลลัพธ์ที่ได้คือขัดขวางผลของการทำงานของ α -MSH ในการกระตุ้นเซลล์เมลานोไซต์ทำให้ระดับ cAMP ที่จำเป็นในการกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนสไม่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เอนไซม์ไทโรซิเนสทำงานลดลง จึงทำให้มีการสร้างเม็ดสี Eumelanin ลดลง และเพิ่มสัดส่วนของเม็ดสี Pheomelanin

ซูซูกิและคณะ (Suzuki et al., 1997) ได้ทำการศึกษาผลของ ASIP ต่อเซลล์เม็ดสีของมนุษย์พบว่าทำให้ระดับการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสลดลงในภาวะปกติที่ไม่มีการกระตุ้นโดยเอนไซม์ α -MSH อีกทั้งยังลดทั้งจำนวนและระดับการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสในเซลล์เม็ดสีที่ถูกกระตุ้นด้วย α -MSH โดยทำการประเมินด้วยวิธีเวสเทิร์นบロット (Western Blot) อีกทั้งยังลดการแบ่งตัวของเซลล์เม็ดสีเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ASIP ซึ่งกุญแจสำคัญที่ช่วยให้ ASIP จับกับตัวรับ MC-1R บนผิวของเมลานोไซต์ก็คืออะมิโนแอซิดฟินิลอลานิน (phenylalanine) (Katoulis et al., 2009) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์สารต้านตัวรับของเซลล์สร้างเม็ดสี Lipoamino structure ที่มี phenylalanine เป็นส่วนประกอบ โดยจะทำให้การสร้างเม็ดสีลดลงหลังจากทาสารนี้

Undecelnyl Phenylalanine หรือ สารต้านตัวรับฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์เมลานอไซต์ที่สังเคราะห์ขึ้น โครงสร้างจะมีส่วนประกอบของกรดอะมิโนจำแนกเป็น ฟินิลอลานินที่เป็นส่วนที่ละลาย

น้ำ (hydrophilic) และส่วนที่ละลายในไขมัน (lipophilic) ซึ่งก็คือ Undecylenic acid (C_{11}) ที่จะช่วยให้สารนี้จับและออกฤทธิ์ที่ผิวหนังได้ดี



จาก Molecular Structure. (n.d.). Retrieved March 28, 2011, from <http://www.chemblink.com/products/175357-18-3.htm>

ภาพที่ 2.3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของสาร Undecelnyl Phenylalanine

เนื่องจากมีส่วนประกอบสองส่วน ส่วนแรกคือกรดอะมิโนจำเป็นฟีนิลอลานิน ที่เป็นกุญแจสำคัญในการจับแบบเฉพาะกับตัวรับ MC-1R ที่พบบนผิวของเซลล์สร้างเม็ดสี และออกฤทธิ์เป็นสารต้านตัวรับฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสี MSH โดยทำการแย่งจับ MC-1R ทำให้ไม่มีการกระตุ้นโปรตีนจี (G protein) ที่บนผิวของเซลล์เมลานोไซต์ ส่งผลให้ลดการกระตุ้น Adenylate Cyclase ลดการสะสมของ cAMP ที่จะเป็นตัวกระตุ้นให้ Protein Kinase A ทำงาน ทำให้ผลลัพธ์ที่ได้คือเอนไซม์ไทโรซิเนสไม่ถูกกระตุ้น จึงทำให้การสร้างเม็ดสีลดลง โดยเฉพาะเม็ดสี Eumelanin อีกทั้งยังทำให้ลดทั้งการสร้างเอนไซม์ไทโรซิเนส

ส่วนที่สอง คือ Undecylenic acid คือ ไขมันไม่อิ่มตัวธรรมชาติ ที่ได้จากน้ำมันระหุ่ง (castor oil) ซึ่งสามารถจะทำให้สารนี้จับกับผนังของเซลล์ผิวหนังที่มีส่วนประกอบเป็นไขมันได้ดี สารนี้มีคุณสมบัติเป็นยาฆ่าเชื้อราโดยธรรมชาติ และองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อราที่สามารถซื้อได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ อีกทั้ง Undecylenic acid นี้เองก็สามารถนำมาเป็นส่วนประกอบในการผลิตเครื่องสำอาง หรือน้ำหอม

โดยสารอันติซิคลีโนล ฟีนิลอลานิน นี้จะอยู่ในรูปผงสีขาว ที่คงตัวและบริสุทธิ์ โดยความเข้มข้นสูงสุดที่ปลอดภัยโดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่แนะนำให้ใช้ได้ ในมนุษย์คือ 2% ได้มีการศึกษานำสารนี้มารักษาโรค Solar Lentigines (Katoulis et al., 2009) ที่บริเวณหลังมือในแง่ของการลดเม็ดสีเทียบกับยาหลอก โดยผลลัพธ์ที่ได้จากอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยนี้ ให้ผลลัพธ์ที่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) ในแง่ของประสิทธิภาพในการลดเม็ดสีของยาเทียบกับยาหลอก และอาสาสมัครกว่า 80% ที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้มีความพึงพอใจต่อผลการรักษาของสาร 2% อันติซิคลี

โนอิล ฟินิลอลานิน ในการรักษานี้พบผลข้างเคียงเพียงแค่อาการแดงหรือคันในบริเวณที่ทายาเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

ในอีกการศึกษาของการเป็นสารที่ช่วยลดเม็ดสี บิชเซทและคณะ (Bisett et al., 2009) ได้ทำการศึกษาในประชากรหญิงชาวญี่ปุ่นในการรักษาภาวะ hyperpigmentation ซึ่งประกอบด้วย Solar lentigines, Cholasma และ Freckles โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการทายาหลอกเทียบกับ 5% ในอาซินามายด์ (vitamin B₃) โดยแบ่งทาครึ่งหน้า กลุ่มที่สองจะได้รับการทา 5% ในอาซินามายด์ครึ่งหน้าเทียบกับ สาร 5% ในอาซินามายด์ผสมกับ 1% อันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานินในอีกครึ่งหน้าที่เหลือ เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า สารที่มีส่วนผสมของ 1% อันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานินกับ 5% ในอาซินามายด์ ให้ผลในการรักษารอยดำได้ดีกว่ายาหลอกและ 5% ในอาซินามายด์ตัวเดียว ซึ่งสอดคล้องกันว่าสารอันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานินนี้มีความสามารถในการลดเม็ดสีที่ผิดปกติ

ในแง่ของความปลอดภัยจากสารอันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานินนี้ ได้ผ่านการทดสอบในด้านความปลอดภัยในการใช้ในมนุษย์ในงานวิจัยทั้งสองโดยมีผลข้างเคียงคืออาการคัน และแดงเล็กน้อย และผู้ทำการวิจัยได้ทดสอบอาการระคายเคืองบนผิวหนังโดยการทาครีม 2% อันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานิลที่บริเวณแขนของอาสาสมัครจำนวน 20 คน (Irritation test) เป็นเวลา 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มงานวิจัย โดยไม่พบอาการผิดปกติบริเวณผิวหนังที่ทาสารนี้ จึงพอสรุปได้ว่าครีม 2% อันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานิน มีความปลอดภัยเพียงพอตามเกณฑ์ของ Series of toxicological test

จากการศึกษาที่ผ่านมา จะเห็นได้ว่าสารอันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานิน มีคุณสมบัติที่ดีในการยับยั้งการสร้างของเม็ดสีเมลานิน โดยผ่านขบวนการยับยั้งการทำงานของยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส และลดการสร้างเอนไซม์ไทโรซิเนสที่เป็นเอนไซม์หลักในการสร้างเม็ดสี ซึ่งล้วนแต่เป็นขบวนการที่สำคัญในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน ดังนั้น สารอันติซิลิโนอิล ฟินิลอลานินจึงน่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ดีในการเป็นยาตัวใหม่ที่ได้ผลดี และผลข้างเคียงน้อย ที่จะนำมาใช้รักษาฝ้าต่อไป

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย (research design)

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกโดยให้การรักษาแบบสุ่มปกปิดสองทางโดยมีกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง (experimental study, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial)

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครเพศหญิงและชายที่เป็นฝ้าบนใบหน้า

3.2.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดตื้นและชนิดผสม (epidermal type and compound type) ช่วงอายุ 25-55 ปี ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกดังนี้

3.1.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้ารับการรักษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงและชายอายุ 25-55 ปี ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิด epidermal และ mixed type

2. รับประทานข้อมูลกระบวนการวิจัยและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

3.1.2.2 เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาโดยเครื่องมือต่าง ๆ ภายใน 4 สัปดาห์

1) การใช้เลเซอร์,

2) การใช้แสงความเข้มสูง (IPL)

3) Skin needling

4) Chemical peeling

5) Iontophoresis

2. อาสาสมัครมีประวัติแพ้ยา hydroquinone และ สารกันแดด

3. อาสาสมัครที่กำลังรับการรักษาด้วยฮอร์โมน

4. อาสาสมัครตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร

5. โรคประจำตัว

1. ประวัติเป็นโรคลมชัก

2. โรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เช่น กลุ่มอาการผิดปกติ

ของถุงน้ำในรังไข่

3. โรคเบาหวาน

4. โรคหัวใจ

5. โรคความดันโลหิตสูง

6. HIV

6. ผู้ป่วยที่กำลังได้รับ chemotherapy, radiotherapy หรือสูบบุหรี่

3.3 การรักษาฝ้า

3.3.1 แบบฟอร์มประกอบการวิจัย (รายละเอียดตาม ผนวก ก)

3.3.1.1 แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

3.3.1.2 แบบบันทึกข้อมูลโดยแพทย์ผู้วิจัย

3.3.1.3 หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

3.3.1.4 แบบบันทึกผลข้างเคียงของการรักษา

3.3.1.5 แบบฟอร์มประเมินความพึงพอใจประสิทธิผลการรักษาฝ้าสัปดาห์ที่ 14 เมื่อ

สิ้นสุดโครงการ

3.3.2 อุปกรณ์ประกอบการวิจัย

3.3.2.1 เครื่อง Mexameter® MX18

3.3.2.2 กล้องถ่ายรูป Samsung

3.3.2.3 Wood's Lamp

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

3.4.1 คัดเลือกอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดเบื้องต้น

3.4.2 ชี้แจง วัตถุประสงค์ วิธีการ ประโยชน์ที่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึง ผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด จากนั้นให้ผู้ปวยลงนามยินยอมเข้าร่วมการรักษาโดยสมัครใจ

3.4.3 ชักประวัติข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยรวมถึงโรคประจำตัวและประวัติแพ้ยาในอดีต

3.4.4 ทำการตรวจร่างกายและบันทึกผลของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยเบื้องต้น โดยมีรายละเอียดดังนี้คือ

3.4.4.1 ลักษณะชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์ ของ Fitzpatrick

3.4.4.2 ตรวจวินิจฉัยและแยกชนิดรอยโรคฝ้าด้วยเครื่องมือ wood's lamps

3.4.5 ทำการบันทึกภาพ ถ่ายรูปด้วยกล้องดิจิทัลบริเวณที่เป็นฝ้า 3ภาพ

3.4.5.1 หน้าตรง 1 ภาพ

3.4.5.2 หน้าข้างซ้าย 1 ภาพ

3.4.5.3 หน้าข้างขวา 1 ภาพ

3.4.6 การวัดเม็ดสีฝ้าโดยใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิว Mexameter MX18 ได้เป็นค่า mean melanin index ในครั้งแรกที่อาสาสมัครมาตรวจที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.4.7 การประเมิน Melasma Area and Severity Index (MASI) โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัยและผู้ป่วยซึ่งผ่านการอบรมวิธีสังเกตลักษณะทางคลินิกของฝ้า ในครั้งแรก

3.4.8 ผู้เข้าร่วมการวิจัย 20 คน จะได้รับ

3.4.8.1 ครีม 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน 2 กระปุก (1 กระปุกทาครึ่งหน้าในตอนเช้าอีก 1 กระปุก ทาครึ่งหน้าด้านด้านเดียวกับที่ทาตอนเช้าโดยทาก่อนนอน)

3.4.8.2 ครีมเบส ทาครึ่งหน้าด้านตรงข้ามกับ 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน โดยทาในตอนเช้า

3.4.8.3 ครีม 2% ไฮโดรควิโนน 1 กระปุก ทาครึ่งใบหน้าก่อนนอน โดยทาครึ่งหน้าด้านเดียวกับครีมเบสในตอนเช้า

3.4.8.4 ครีมกันแดด SPF 30 1 หลอด โดยครีมที่ตลับติดป้าย “ซ้าย” ทาใบหน้าซีกซ้าย โดยครีมที่ตลับติดป้าย “ขวา” ทาใบหน้าซีกขวา

โดยยาที่ทาหน้าแต่ละด้านอาจจะเป็นครีม 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน 2 กระปุก หรือ ครีมเบสและครีม 2% ไฮโดรควิโนน อย่างละ 1 กระปุก ผู้เข้าร่วมวิจัยจะใช้ยาใด ทาหน้าทางด้านใด จะเป็นไปตามการสุ่มที่ทีมผู้วิจัยตั้งไว้ โดยแพทย์ผู้ทำการวิจัยและผู้เข้าร่วมทำการวิจัย ไม่ทราบว่า หน้าด้านใดใช้ยาชนิดใด โดยทำการเรียงลำดับอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการตั้งแต่หมายเลขหนึ่งถึง ยี่สิบเรียงตามลำดับเวลาที่อาสาสมัครเข้าสู่โครงการ

3.5 การประเมินผลการรักษา

3.5.1 ติดตามการประเมินลักษณะทางคลินิก โดยนักอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยมาติดตาม การรักษาที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12, 14 การประเมินโดยรวมมีดังนี้

3.5.1.1 การวัดความเข้มของสีผิว โดยใช้เครื่อง Mexameter® MX18 ได้เป็นค่า Mean melanin index

3.5.1.2 ลักษณะทางคลินิก ประเมินโดยใช้ MASI score โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่เกี่ยวข้อง กับงานวิจัย

3.5.2 การประเมินผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการวิจัย

3.5.2.1 โดยแพทย์บันทึกผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

3.5.2.2 โดยผู้ป่วย ประเมินผลข้างเคียง

3.5.3 ให้ผู้ป่วยกรอกแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้า (global evaluation) ในสัปดาห์ที่ 12 โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เปรียบเทียบกับก่อนรักษา (percentage of improvement) ดังนี้ดีขึ้น

มากที่สุด 81-100%

ดีขึ้นค่อนข้างมาก 61-80%

ปานกลาง 41-60%

ได้ผลน้อย 21-40%

ผลน้อยมาก 0-20%

3.6 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.6.1 ใช้สถิติเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษาของสารตัวเดียวกัน

3.6.1.1 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น pair T-test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในผู้ป่วยคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา

3.6.1.2 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon Match Pair sign rank test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในผู้ป่วยคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา

3.6.2 ใช้สถิติเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาระหว่าง 2% อันติชีลิโนล ฟินิลอลานิน กับ 2% ไฮโดรควิโนน

3.6.2.1 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Paired T-test

3.6.2.2 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ Wilcoxon Match Pair sign rank test กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05%)

3.6.3 ประเมินการกลับเป็นซ้ำของฝ้าหลังหยุดทายา ระหว่าง 2% อันติชีลิโนล ฟินิลอลานิน กับ 2% ไฮโดรควิโนน โดยใช้สถิติ Paired T-test กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.01%)

3.6.4 ประเมินความพึงพอใจในการรักษาฝ้าของผู้ป่วยโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และเปรียบเทียบผลความพึงพอใจโดยใช้สถิติ Wilcoxon Match Pair sign rank test

3.6.5 ประเมินผลข้างเคียงในการรักษาโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.1.1 ข้อมูลประชากรศาสตร์

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% อันติซิทีโนล ฟีนีลอลานิน และ ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า โดยแบ่งทาครึ่งหน้าด้านซ้ายและครึ่งหน้าด้านขวา โดยศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 20 คน โดยมี 1 รายที่ออกจากการวิจัยเนื่องจากเหตุการณ์เจ็บป่วยส่วนตัวที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย คงมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ติดตามครบ 19 คน คิดเป็น 38 ตัวอย่าง แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 19 ตัวอย่าง และกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 19 ตัวอย่าง ผลการศึกษา ดังนี้แบ่งเป็น

4.1.1.1 ใบหน้าครึ่งหน้าแรกทาครีมเบสในตอนเช้าและ 2% ไฮโดรควิโนนตอนก่อนนอน

4.1.1.2 ใบหน้าครึ่งหน้าด้านตรงข้ามทา 2% อันติซิทีโนล ฟีนีลอลานิน ในตอนเช้าและก่อนนอน

โดยข้อมูลลักษณะของอาสาสมัครทั้ง 19 คน มีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย

ตัวแปร	N	%	Mean	SD	Median	Min	Max
เพศ							
ชาย	1	5.26					
หญิง	18	94.74					
อายุ			40.42	6.16	40	31	50
อาชีพ							
ข้าราชการ							
พนักงาน	12	63.16					

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

ตัวแปร	N	%	Mean	SD	Median	Min	Max
แม่บ้าน	6	31.58					
นักเรียน/นักศึกษา							
กิจการส่วนตัว							
อื่นๆ	1	5.26					

จากตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัครงานวิจัย พบว่า อาสาสมัครเป็นเพศหญิง 18 คน เพศชาย 1 คน คิดเป็นร้อยละ 94.74 และ 5.26 ตามลำดับ โดยช่วงอายุของผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีอายุระหว่าง 31 ถึง 50 ปี อาชีพส่วนใหญ่เป็นพนักงานบริษัท โดยพบ 12 คน คิดเป็น 63.16% รองลงมาเป็นแม่บ้าน และอาชีพอื่นๆ โดยพบ 6 คน และ 1 คน คิดเป็นร้อยละ 31.58 และ 5.26 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฟ้าของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย

ตัวแปร	N	%	Mean	SD	Median	Min	Max
ระยะเวลาเป็นฟ้า (ปี)			5.00	3.06	4	1	10
ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นฟ้า							
มี	11	57.89					
ไม่มี	8	42.11					
ปัจจัยกระตุ้น							
ตั้งครรภ์	4	21.05					
การได้รับฮอร์โมน	5	26.32					
การได้รับแสงแดด	10	52.63					
การใช้เครื่องสำอาง							
ยากันชัก							
ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง							

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

ตัวแปร	N	%	Mean	SD	Median	Min	Max
ประวัติการรักษา							
เคย	10	52.63					
ไม่เคย	9	47.37					
ชนิดของฝ้าจำแนก							
ด้วยการตรวจ							
Epidermal type	6	31.58					
Compound type	13	68.42					
ชนิดของฝ้าตาม							
บริเวณที่เป็น							
Centrofacial type	6	31.58					
Malar type	9	47.37					
Mandibular type	4	21.05					
จำแนกชนิดของสีผิว							
3	8	42.11					
4	10	52.63					
5	1	5.26					

จากตารางที่ 4.2 แสดงลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัคร พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นฝ้าในกลุ่มอาสาสมัคร คือ 5 ปี โดยระยะเวลาที่มากที่สุดคือ 10 ปี และระยะเวลาที่น้อยที่สุด คือ 1 ปี

ประวัติการเป็นฝ้าในครอบครัว พบว่าอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีสมาชิกในครอบครัวเป็นฝ้าจำนวน 11 คน คิดเป็นร้อยละ 57.89 และไม่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นฝ้าจำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 42.11

ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดฝ้า พบว่าการได้รับแสงแดด เป็นปัจจัยที่พบได้บ่อยที่สุดในอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย คือ 10 คน คิดเป็น ร้อยละ 52.63 และการได้รับฮอร์โมนและการตั้งครรภ์เป็นปัจจัยที่พบได้รองลงมาเป็นลำดับ โดยพบ 5 และ 4 คน ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 26.32 และ 21.05

ประวัติการรักษา พบว่าในอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีประวัติเคยรับการรักษามาก่อนมีอัตราส่วนใกล้เคียงกับการไม่เคยได้รับการรักษา คือ ร้อยละ 52.63 และ 47.37 ตามลำดับ

การจำแนกชนิดของฝ้าโดยการตรวจด้วยเครื่องมือ wood's lamp พบว่าส่วนใหญ่ของอาสาสมัครเป็นฝ้าแบบ compound type ร้อยละ 68.42 และ epidermal type ร้อยละ 31.58

ชนิดของฝ้าตามจำนวนที่เป็น พบฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้างหรือ malar area มากที่สุดในอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย คือ ร้อยละ 47.37 รองลงมาเป็นบริเวณ Centrofacial หรือ กลางใบหน้า โดยพบร้อยละ 31.58 และพบในตำแหน่งแนวกรามน้อยที่สุด ร้อยละ 21.05

การจำแนกสีผิวตาม Fitzpatrick skin type พบ skin type 4 จำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 52.63 รองลงมามี skin type 3 8 คน คิดเป็นร้อยละ 42.11 และมี skin type 5 1 คน คิดเป็นร้อยละ 5.26

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% ไฮโดรควิโนน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย

อาสาสมัคร โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)					
		ก่อนการ รักษา	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 14
1	46	314	286.3333	273.3333	251.6667	220.6667	267.6667
2	48	249	180.6667	181.3333	173.3333	159	179
3	33	285	252.6667	241.3333	233.6667	230.6667	249
4	34	236.3333	233.6667	231.3333	225.3333	220.3333	233
5	34	328.6667	306	278	264.3333	240	299
6	50	291.3333	266.6667	251	243.3333	227	251.3333
7	43	332	309.6667	301	275.3333	256	258.3333
8	43	360.3333	339	336	335	332	353.3333
9	31	350	316.6667	311	304	299	322.6667
10	44	252.3333	244.3333	241.3333	230.3333	204.3333	221.3333
11	46	291	266.6667	202	199	197.3333	236.6667

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

อาสาสมัคร โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)					
		ก่อนการ	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่
		รักษา	2	4	8	12	14
12	39	212.3333	199.3333	203.3333	198.6667	166.6667	200.3333
13	37	196	187	180.6667	166.6667	148.3333	177.6667
14	39	228.3333	212	209	198.6667	196.3333	224.3333
15	45	355	307.6667	283.3333	278.3333	245.3333	292.3333
16	49	231.6667	206.3333	178.6667	170	171.3333	207.6667
17	36	284.3333	252	218.6667	205.6667	195.6667	212
18	31	238	226.3333	208.3333	207.6667	208.6667	222
19	40	231.3333	214	198	179.6667	172.6667	204.3333

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% อันติซิคลีโนอิล ฟีนอลานิน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย

อาสาสมัคร โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index)					
		ก่อนการ	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่
		รักษา	2	4	8	12	14
1	46	294.6667	274.6667	267	238	234	259.3333
2	48	215.6667	205.3333	202.3333	179	151.6667	184.6667
3	33	270.3333	251.6667	241.6667	238.3333	227.3333	252.6667
4	34	244	232	228.3333	224.3333	213.3333	226.6667
5	34	325.6667	315.3333	295.6667	260.3333	245.6667	308.3333
6	50	294.6667	309	283.3333	264	258.6667	268.3333
7	43	310.6667	304	308.3333	294.6667	278.3333	275.3333

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

อาสาสมัคร โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index)					
		ก่อนการ	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่
		รักษา	2	4	8	12	14
8	43	379	355.3333	351.6667	352.6667	351.3333	360
9	31	356	334.3333	331.6667	322.6667	309.6667	326.6667
10	44	274	266.6667	263	258.3333	242.6667	242
11	46	217.6667	213.6667	211.3333	206.3333	183.6667	219.3333
12	39	233.3333	212.6667	201	182.3333	167.3333	189
13	37	206	197	189	171.3333	164.6667	187.6667
14	39	230	223.3333	208.3333	204	203.3333	220.6667
15	45	333.6667	314.3333	306.3333	303.3333	259.3333	283
16	49	216	207.6667	201	195.3333	188	201.3333
17	36	338.3333	282	272.3333	257.6667	237.3333	243
18	31	258.3333	244.3333	244.6667	234.6667	225.6667	232.3333
19	40	255	220.3333	209	190.6667	179.3333	208

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลอายุและค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% ไฮโดรควิโนนในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย

อาสาสมัคร โครงการวิจัย	อายุ	ค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index)					
		ก่อนการ	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่
		รักษา	2	4	8	12	14
1	46	10.05	6.80	6.05	2.80	1.90	2.50
2	48	8.40	4.05	1.80	1.20	1.05	1.20
3	33	8.70	7.35	5.10	2.10	2.10	2.95
4	34	2.70	2.40	1.20	1.20	0.90	1.05
5	34	8.25	7.80	4.50	4.20	1.80	1.80
6	50	9.85	5.50	4.45	3.25	2.20	2.80
7	43	11.40	9.00	7.50	4.80	4.65	4.65
8	43	15.25	10.80	6.00	4.20	3.60	4.80
9	31	9.20	6.40	5.80	4.30	2.50	2.65
10	44	7.35	4.40	4.00	2.20	1.60	1.90
11	46	7.40	4.40	2.95	2.80	1.90	2.20
12	39	2.40	1.80	1.50	1.20	1.20	1.50
13	37	6.90	4.725	3.15	2.70	1.50	1.50
14	39	7.60	5.80	4.15	4.15	2.50	2.50
15	45	3.45	2.10	1.50	0.90	0.90	1.50
16	49	3.75	3.00	1.70	1.50	1.50	1.50
17	36	10.90	7.90	4.60	2.20	1.90	2.20
18	31	5.40	4.20	4.05	3.90	2.25	2.70
19	40	4.20	3.30	2.10	1.50	1.50	1.80

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลอายุและค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity Index) ของอาสาสมัครแต่ละรายบนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา 2% อันติซิทีโนอิล ฟีนอลานิน ในช่วงระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย

อาสาสมัคร	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)					
		ก่อนการ	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่	สัปดาห์ที่
		รักษา	2	4	8	12	14
1	46	7.65	6.20	5.00	2.20	1.90	2.50
2	48	5.60	4.05	4.05	2.70	1.50	1.50
3	33	7.95	7.35	5.10	2.10	2.10	2.95
4	34	2.70	2.40	1.20	1.20	0.90	0.90
5	34	8.25	8.25	5.40	4.20	2.10	2.10
6	50	9.85	7.55	6.05	4.60	2.80	2.80
7	43	10.90	9.00	7.50	4.80	4.65	4.65
8	43	15.25	12.60	6.00	4.80	4.80	4.80
9	31	9.20	7.00	6.40	4.30	2.50	2.65
10	44	7.80	5.00	4.00	2.80	2.20	2.50
11	46	6.80	4.40	2.35	1.60	1.60	1.60
12	39	2.40	2.05	1.50	1.20	1.20	1.50
13	37	6.90	4.905	3.15	2.70	1.50	1.50
14	39	6.70	5.80	3.70	3.70	2.20	2.20
15	45	3.45	2.70	1.50	1.20	0.90	1.50
16	49	3.75	3.00	2.30	2.10	1.50	2.10
17	36	10.90	10.30	6.40	4.60	3.40	3.85
18	31	7.80	5.40	5.40	3.90	2.55	2.70
19	40	4.20	3.30	2.10	1.50	1.50	1.80

4.2 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูล

4.2.1 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

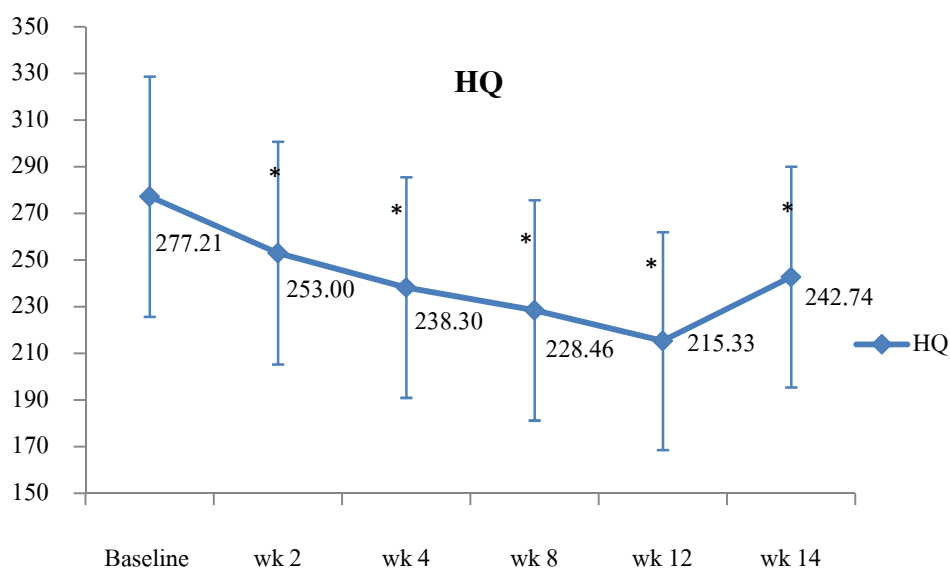
ตารางที่ 4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครภายในกลุ่ม บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน

Duration	Mean	SD	Max	Min
Baseline	277.21	51.51	328.67	196.00
Wk2	253.00	47.70	339.00	180.67
Wk4	238.30	47.29	336.00	178.67
Wk8	228.46	47.19	335.00	166.67
Wk12	215.33	46.68	332.00	148.33
Wk14	242.74	47.33	353.33	177.67

จากตารางที่ 4.7 พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน มีค่าลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการททาย (สัปดาห์ที่ 12) เป็นลำดับ โดยสามารถวัดค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, และ 12 เท่ากับ 253.00, 238.30, 228.46, 215.33 ตามลำดับ หลังหยุดททาย พบว่าค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้ามีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 คือ 242.74

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครภายในกลุ่ม บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน

	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
Baseline - wk 2	277.21±51.51 253.00±47.70	24.21±15.05	7.014	<0.001*
Baseline - wk 4	277.21±51.51 238.30±47.29	38.91±23.15	7.328	<0.001*
Baseline - wk 8	277.21±51.51 228.46±47.19	48.75±23.51	9.039	<0.001*
Baseline - wk 12	277.21±51.51 215.33±46.68	61.88±26.61	10.137	<0.001*
Baseline - wk 14	277.21±51.51 242.74±47.33	34.47±23.10	6.505	<0.001*



หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .01$ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

ภาพที่ 4.1 ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.8 และภาพที่ 4.1 แสดงให้เห็น ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการทายา (สัปดาห์ที่ 12) และเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 หลังจากหยุดทายาไป 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินก็ยังลดลงต่ำกว่าก่อนเข้ารับการรักษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.9 ข้อมูลเชิงพรรณาค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลาบนใบหน้าของอาสาสมัครแต่ละรายที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลีโนอิล ฟินิลอลานิน

Duration	Mean	SD	Max	Min
Baseline	276.47	52.64	379.00	206.00
Wk2	261.25	49.32	355.33	197.00
Wk4	253.47	49.32	351.67	189
Wk8	240.95	51.13	352.67	171.33
Wk12	227.44	51.24	351.33	151.67
Wk14	246.75	48.37	360.00	184.67

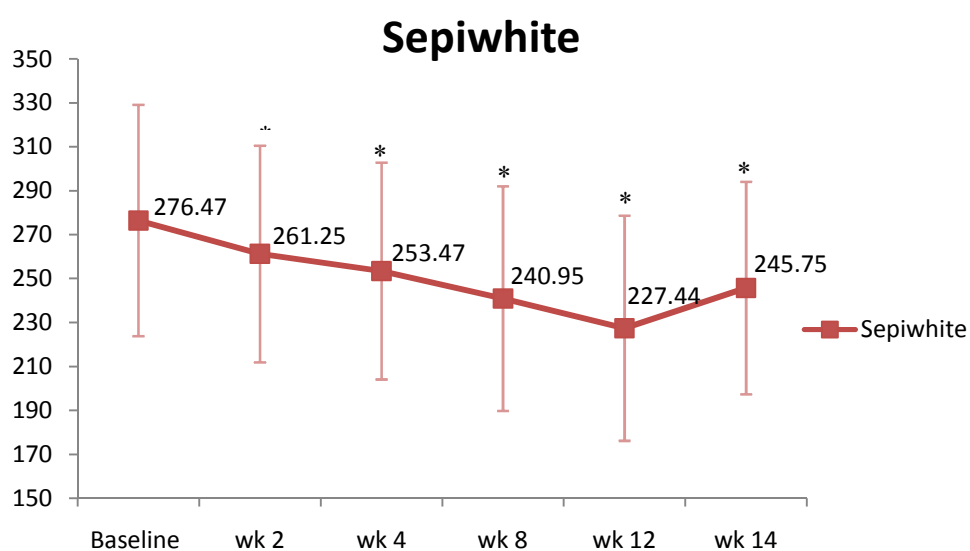
จากตารางที่ 4.9 พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลีโนอิล ฟินิลอลานิน มีค่าลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการทายา (สัปดาห์ที่ 12) เป็นลำดับ โดยสามารถวัดค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, และ 12 เท่ากับ 261.25, 253.47, 240.95, 227.44 ตามลำดับ หลังหยุดทายา พบว่าค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้ามีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 คือ 246.75

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในแต่ละช่วงเวลารักษาบนใบหน้าของอาสาสมัครภายในกลุ่ม ที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลีโนอิล ฟินิลอลานิน

	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
Baseline - wk 2	276.47±52.64 261.25±49.32	15.23±14.17	4.683	<0.001
Baseline - wk 4	276.47±52.64 253.47±49.32	23.00±14.77	6.786	<0.001
Baseline - wk 8	276.47±52.64 240.95±51.13	35.53±19.24	8.050	<0.001

ตารางที่ 4.10 (ต่อ)

	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
Baseline – wk 2	276.47±52.64 261.25±49.32	15.23±14.17	4.683	<0.001
Baseline – wk 4	276.47±52.64 253.47±49.32	23.00±14.77	6.786	<0.001
Baseline – wk 8	276.47±52.64 240.95±51.13	35.53±19.24	8.050	<0.001
Baseline – wk 12	276.47±52.64 227.44±51.24	49.04±22.05	9.693	<0.001
Baseline – wk 14	276.47±52.64 246.75±48.37	29.72±20.65	6.273	<0.001



หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .01$ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

ภาพที่ 4.2 ระดับความเข้มของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 2% อันดีซัลโนอิล ฟีนอลานิน

จากตารางที่ 4.9 และภาพที่ 4.2 แสดงให้เห็น ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟีนอลานิน มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการททายา (สัปดาห์ที่ 12) และเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าก็ยังลดลงต่ำกว่าก่อนเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.2.2 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

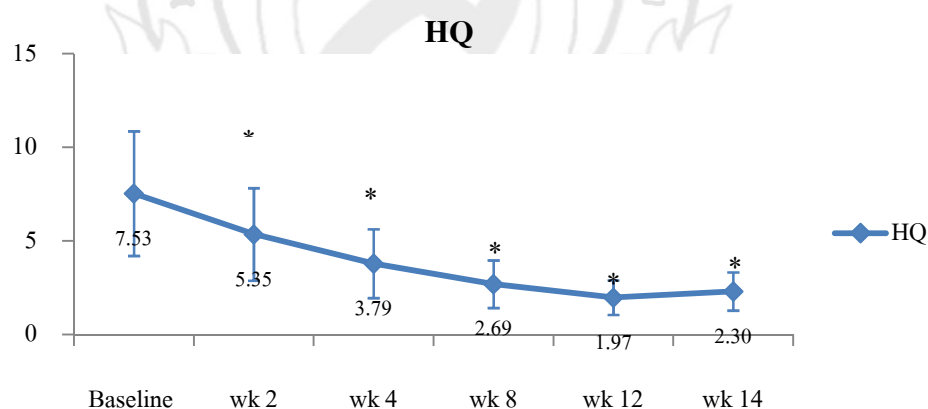
ตารางที่ 4.11 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน

Duration	Baseline	SD	Max	Min
Baseline	7.53	3.33	15.25	2.40
Wk2	5.35	2.47	10.80	1.80
Wk4	3.79	1.84	7.50	1.20
Wk8	2.69	1.27	4.80	0.90
Wk12	1.97	0.92	4.65	0.90
Wk14	2.30	1.02	4.80	1.05

จากตารางที่ 4.11 แสดง ค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของฝ้า บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน มีค่าลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการททายา (สัปดาห์ที่ 12) เป็นลำดับ โดยสามารถวัดค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 2,4,8, และ 12 เท่ากับ 5.35, 3.79, 2.69, 1.97 ตามลำดับ หลังหยุดททายา พบว่าค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้ามีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 คือ 2.30

ตารางที่ 4.12 ข้อมูลวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัคร บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน

Peroid	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
Baseline - wk 2	7.53±3.33 5.35±2.47	2.18±1.36	6.990	<0.001*
Baseline - wk 4	7.53±3.33 3.79±1.84	3.74±2.06	7.914	<0.001*
Baseline - wk 8	7.53±3.33 2.69±1.27	4.84±2.68	7.878	<0.001*
Baseline - wk 12	7.53±3.33 1.97±0.92	5.56±2.74	8.847	<0.001*
Baseline - wk 14	7.53±3.33 2.30±1.02	5.23±2.62	8.714	<0.001*



หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .01$ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

ภาพที่ 4.3 ระดับความรุนแรงของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.12 และภาพที่ 4.3 แสดงให้เห็น ค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของฝ้าเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการทายา (สัปดาห์ที่ 12) และเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 ค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของฝ้ายังลดลงต่ำกว่าก่อนเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

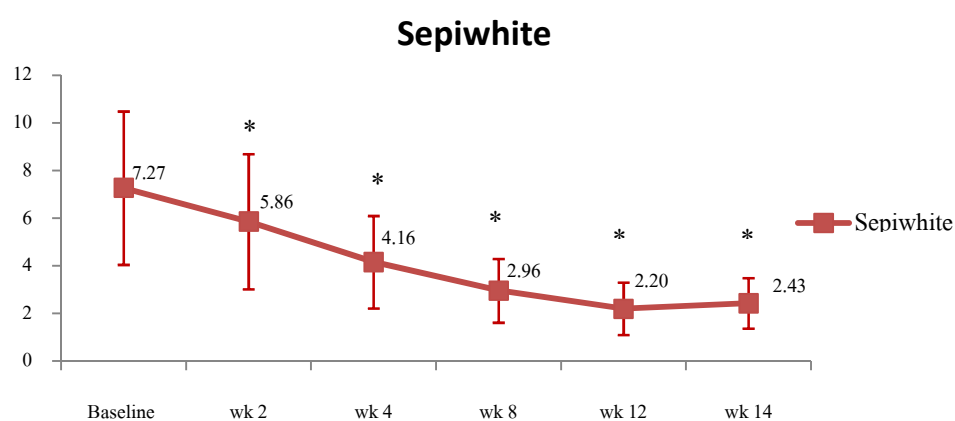
ตารางที่ 4.13 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนอิล ฟินิลอลานิน

Duration	Baseline	SD	Max	Min
Baseline	7.27	3.22	15.25	2.40
Wk2	5.86	2.84	12.60	2.05
Wk4	4.16	1.94	7.50	1.20
Wk8	2.96	1.34	4.80	1.20
Wk12	2.20	1.10	4.80	0.90
Wk14	2.43	1.06	4.80	0.90

จากตารางที่ 4.13 พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนอิล ฟินิลอลานิน มีค่าลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการทายา (สัปดาห์ที่ 12) เป็นลำดับ โดยสามารถวัดค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, และ 12 เท่ากับ 5.86, 4.16, 2.96, 2.20 ตามลำดับ หลังหยุดทายา พบว่าค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้ามีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 คือ 2.43

ตารางที่ 4.14 ข้อมูลวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในแต่ละช่วงเวลาของอาสาสมัครบนใบหน้าด้าน ที่ได้รับการรักษาโดย 2 % อันติซีลีโนล ฟินิลอลานิน

Peroid comparison	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
Baseline - wk 2	7.27±3.22 5.86±2.84	1.41±0.90	6.850	<0.001*
Baseline - wk 4	7.27±3.22 4.16±1.94	3.10±1.81	7.479	<0.001*
Baseline - wk 8	7.27±3.22 2.96±1.34	4.31±2.19	8.568	<0.001*
Baseline - wk 12	7.27±3.22 2.20±1.10	5.07±2.27	9.749	<0.001*
Baseline - wk 14	7.27±3.22 2.43±1.06	4.84±2.34	9.012	<0.001*



หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .01$ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

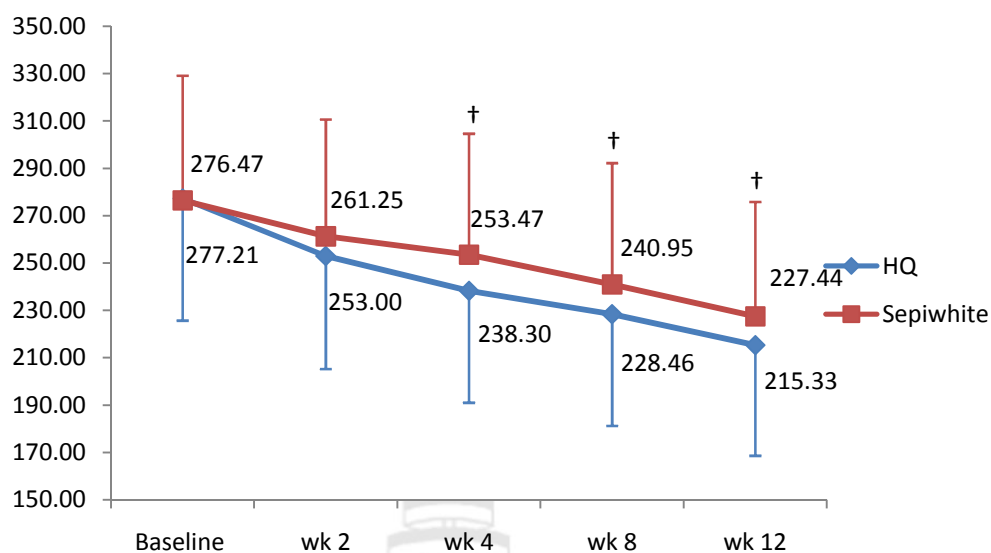
ภาพที่ 4.4 ระดับความรุนแรงของฝ้าในแต่ละช่วงเวลา บนใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดย 2% อันติซีลีโนล ฟินิลอลานิน

จากตารางที่ 4.14 และภาพที่ 4.4 แสดงให้เห็น ค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของฝ้าเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา บนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนกระทั่งสัปดาห์สุดท้ายของการททายา (สัปดาห์ที่ 12) และเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 14 ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าก็ยังลดลงกว่าก่อนเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.2.3 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาของระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน

ตารางที่ 4.15 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์ค่าความแตกต่างระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) เปรียบเทียบการลดลงของค่าเฉลี่ยความเข้มของฝ้าระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ตั้งแต่เริ่มเข้าร่วมงานวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12)

Peroid comparison	HQ	Sepiwhite	Paired Differences	t	p-value
Baseline - wk 2	24.21±15.05	15.23±14.17	8.98±19.36	2.023	0.058
Baseline - wk 4	38.91±23.15	23.00±14.77	15.91±26.01	2.667	0.016 [†]
Baseline - wk 8	48.75±23.51	35.53±19.24	13.23±26.68	2.161	0.044 [†]
Baseline - wk 12	61.88±26.61	49.04±22.05	12.84±22.14	2.528	0.021 [†]



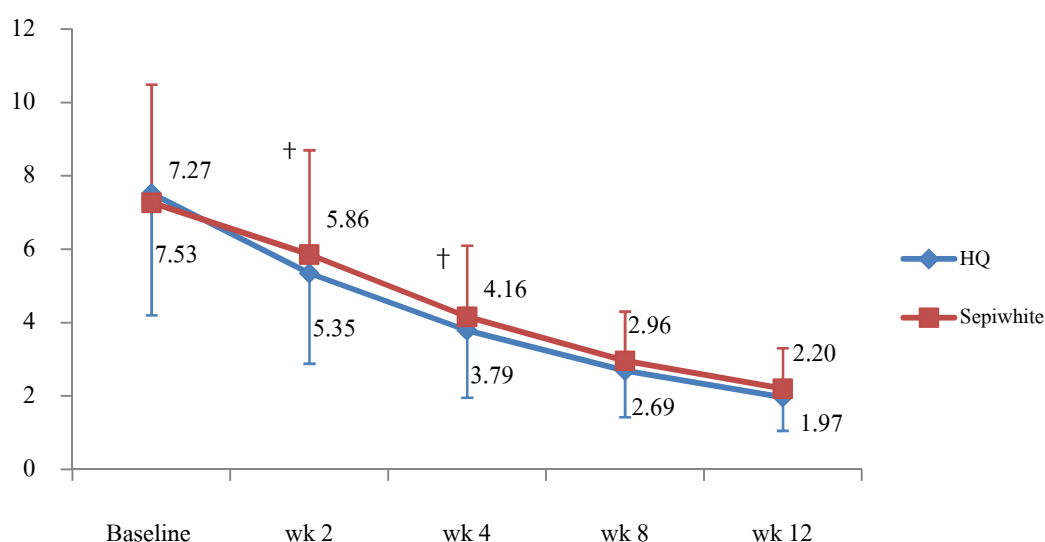
หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

ภาพที่ 4.5 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ตั้งแต่เข้าร่วมงานวิจัยกับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซีลีโนอิด ฟีนอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.15 และ ภาพที่ 4.5 พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ที่ลดลงในช่วงเวลาต่างเทียบกับก่อนการรักษา ของอาสาสมัครกลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ 2 % อันติซีลีโนอิด ฟีนอลานิน และกลุ่มทดลองที่ใช้ 2% ไฮโดรควิโนน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ 2 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา)

ตารางที่ 4.16 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์ค่าความแตกต่างระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) เปรียบเทียบการลดลงของค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้าระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ตั้งแต่เริ่มเข้าร่วมงานวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12)

Peroid comparison	HQ	Sepiwhite	Paired Differences	t	p-value
Baseline - wk 2	2.18±1.36	1.41±0.90	0.77±0.99	3.406	0.003 [†]
Baseline - wk 4	3.74±2.06	3.10±1.81	0.64±1.28	2.177	0.043 [†]
Baseline - wk 8	4.84±2.68	4.31±2.19	0.54±1.33	1.760	0.095
Baseline - wk 12	5.56±2.74	5.07±2.27	0.50±1.09	1.986	0.063



หมายเหตุ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

ภาพที่ 4.6 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ตั้งแต่เข้าร่วมงานวิจัย กับระยะทดลองต่าง ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.16 และ ภาพที่ 4.6 ในการประเมินระหว่างกลุ่ม พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของฝ้า (Melasma Area and Severity Index) ที่ลดลงในระยะเวลาต่างๆเทียบกับก่อนการรักษา ของอาสาสมัครกลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ 2 % อันติซิคลีโนอิล ฟินิลอลานิน และกลุ่มทดลองที่ใช้ 2% ไฮโดรควิโนน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ 2 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา)

4.2.4 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้า

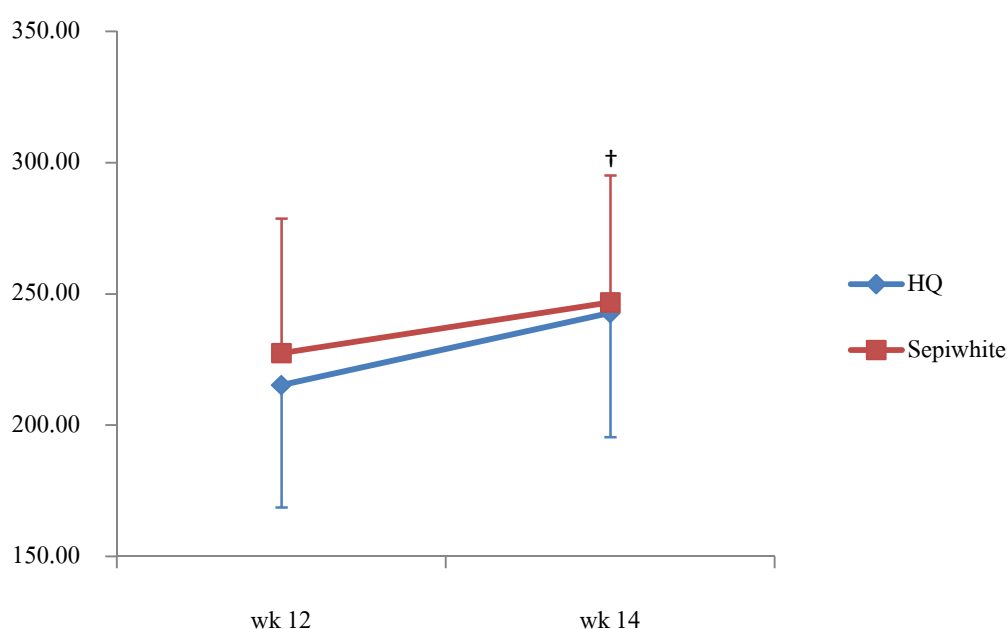
ตารางที่ 4.17 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของอาสาสมัครภายในแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่12) กับสัปดาห์ที่ 14

Period comparison	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
HQ			-	
wk 12 - wk 14	215.33±46.68 242.74±47.33	-27.4±13.99	8.539728	<0.001*
Sepiwhite			-	
wk 12 - wk 14	227.44±51.24 246.75±48.37	-19.32±15.02	5.604209	<0.001*

จากตารางที่ 4.17 พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของฝ้าโดยเปรียบเทียบค่าความแตกต่างระดับความเข้มของฝ้าภายในสารแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายากับสัปดาห์ที่ 14 พบว่าการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของระดับความเข้มของฝ้าภายในสารแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 4.18 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ระหว่างกลุ่มทดลองที่ทา 2% อันติซิธิโนลิล ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่12) กับสัปดาห์ที่ 14

กลุ่มที่ทำการ เปรียบเทียบ	Mean±SD		Paired Differences	t	p-value
	HQ	Sepiwhite			
wk 12 - wk 14	-27.4±13.99	-19.32±15.02	-8.09±9.92	-3.554025	0.002 [†]



หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

ภาพที่ 4.7 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12) จนถึงสัปดาห์ที่ 14 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิธิโนลิล ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.18 และ ภาพที่ 4.7 การประเมินการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ช่วงเวลาที่หยุดทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับ สัปดาห์ที่ 14 ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองที่ใช้ 2 % อันติซิธิโนล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ 2% ไฮโดรควิโนน พบว่า ความแตกต่างของระดับค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.19 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ของอาสาสมัครภายในแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่12) กับสัปดาห์สุดท้ายของการวิจัย (สัปดาห์ที่ 14)

	Peroid	Mean±SD	Paired Differences	t	p-value
HQ	wk 12 - wk 14	1.97±0.92	-0.33±0.33	-4.405671	<0.001*
		2.30±1.02			
Sepiwhite	wk 12 - wk 14	2.20±1.10	-0.23±0.27	-3.606364	0.002†
		2.43±1.06			

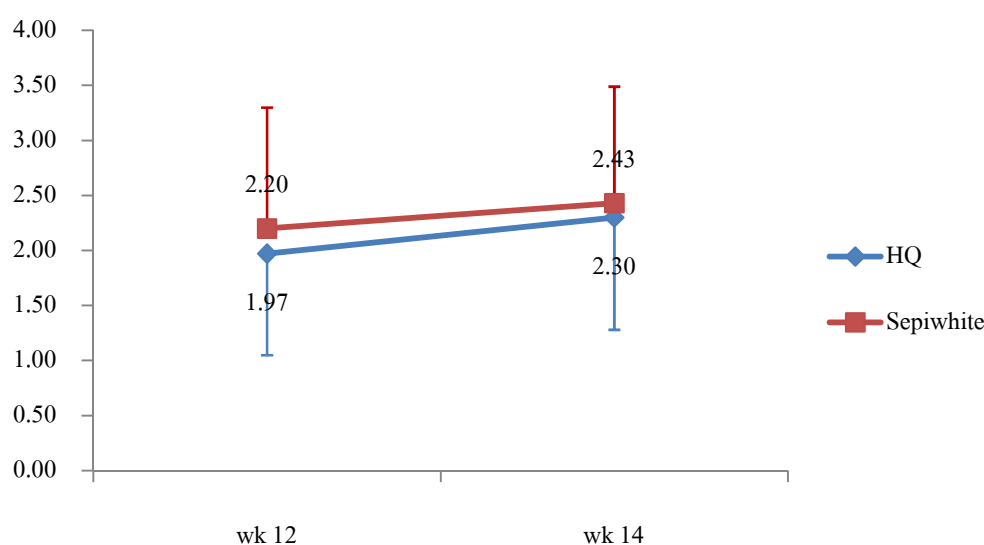
หมายเหตุ. มีนัยสำคัญทางสถิติ $p < .01$

มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

จากตารางที่ 4.18 อัตราการกลับเป็นซ้ำของฝ้าโดยเปรียบเทียบค่าความแตกต่างระดับความรุนแรงของฝ้าภายในสารแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายากับสัปดาห์ที่ 14 พบว่าการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของระดับความรุนแรงของฝ้าภายในสารแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 4.20 ข้อมูลเชิงวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยเปรียบเทียบค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ระหว่างกลุ่มทดลองที่ใช้ 2% อันติซิทีโนล ฟินิลอลานินและกลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ 2% ไฮโดรควิโนน ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายที่หยุดการทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับสัปดาห์ที่ 14

กลุ่มที่ทำการ เปรียบเทียบ	Mean±SD		Paired Differences	t	p-value
	HQ	Sepiwhite			
wk 12 - wk 14	-0.33±0.33	-0.23±0.27	-0.10±0.35	-1.277487	0.218



ภาพที่ 4.8 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12) จนถึงสัปดาห์ที่ 14 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิทีโนล ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.20 และ ภาพที่ 4.8 การประเมินการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ช่วงเวลาที่หยุดทายา (สัปดาห์ที่ 12) กับ สัปดาห์ที่ 14 ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองที่ใช้ 2 % อันติซิทีโนล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ 2% ไฮโดรควิโนน พบว่า ไม่มีความแตกต่างของระดับค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ของทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

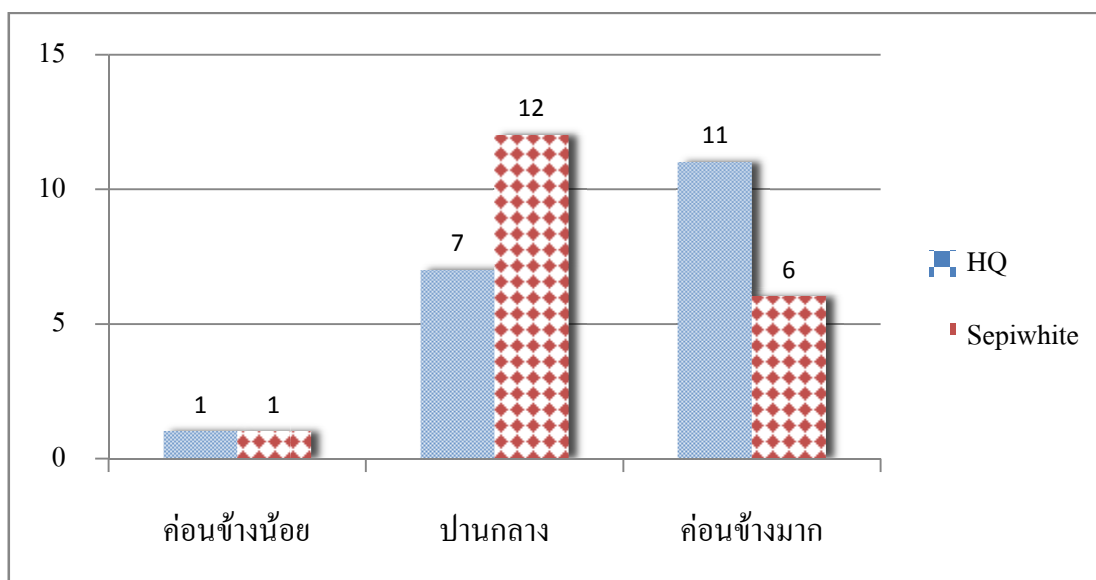
4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง

การประเมินความพึงพอใจที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝีระหว่างกลุ่มทดลอง ครึ่งหนึ่งที่ทา 2% อันติซิติโนอิล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบ ครึ่งหนึ่งที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน ซึ่งจะประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม โดยให้ตอบแบบสอบถามหลังจากการรักษาครบที่ 14 สัปดาห์ โดยประเมินผลดังนี้ คือ

- 81-100% = พอใจมากที่สุด
- 61-80% = พอใจค่อนข้างมาก
- 41-60% = พอใจปานกลาง
- 21-40% = พอใจค่อนข้างน้อย
- 1-20% = พอใจน้อยที่สุด

ตารางที่ 4.21 ข้อมูลผลเปรียบเทียบความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝีระหว่างกลุ่มทดลอง 2% อันติซิติโนอิล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน

	ค่อนข้างน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	Mean±SD	Median(Min-Max)	p-value
HQ	1(5.26)	7(36.84)	11(57.89)	3.53±0.61	4(2-4)	0.302
Sepiwhi						
te	1(5.26)	12(63.16)	6(31.58)	3.26±0.56	3(2-4)	



ภาพที่ 4.9 ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าระหว่างกลุ่มทดลอง 2% อันติซิคลีโนอิล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน

จากตารางที่ 4.21 และ ภาพที่ 4.9 พบว่าระดับความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน ในเกณฑ์ค่อนข้างมาก 11 คน คิดเป็น 57.89% ส่วนระดับความพึงพอใจปานกลาง พบอาสาสมัครในกลุ่มทดลอง 2% อันติซิคลีโนอิล ฟินิลอลานิน เป็นกลุ่มที่มากที่สุดคือ 12 คน คิดเป็น 63.16% และพบระดับความพึงพอใจค่อนข้างน้อยที่ 1 คน เท่ากันในทั้งสองกลุ่ม แต่เมื่อนำข้อมูลมาเปรียบเทียบ โดยใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบระดับความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าในทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 4.22 ข้อมูลผลการวิจัยเปรียบเทียบผลข้างเคียงของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัย ระหว่าง 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน

อาการข้างเคียง	HQ		Sepiwhite	
	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี
แสบร้อน	17(89.47)	2(10.53)	19(100.00)	0
คัน	15(78.95)	4(21.05)	16(84.21)	3(15.79)
แดง	11(57.89)	8(42.11)	14(73.68)	5(26.32)
แห้ง	10(52.63)	9(47.37)	17(89.47)	2(10.53)
ลอก	16(84.21)	3(15.79)	17(89.47)	2(10.53)
ผื่น	18(94.74)	1(5.26)	19(100.00)	0
อื่น ๆ	19(100.00)	0	19(100.00)	0

จากตารางที่ 4.22 เปรียบเทียบผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 ชนิด พบว่า

อาการแสบร้อน พบอาการแสบร้อน 2 คน คิดเป็น 10.53% ในอาสาสมัครที่ได้รับ 2% ไฮโดรควิโนน แต่ไม่พบอาการนี้ในอาสาสมัครที่ทา 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน

อาการคัน อาสาสมัครที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน พบอาการคัน 4 คน คิดเป็น 21.05% ส่วนอาสาสมัครที่ทา 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน พบอาการนี้ 3 คน คิดเป็น 15.79%

อาการแดง อาสาสมัครที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน พบอาการแดง 8 คน คิดเป็น 42.11% ขณะที่อาสาสมัครที่ทา 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน พบอาการนี้ 5 คน คิดเป็น 26.32%

อาการแห้ง อาสาสมัครที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน พบอาการแดง 9 คน คิดเป็น 47.37% ในอาสาสมัครที่ทา 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน พบอาการนี้ 2 คน คิดเป็น 10.53 %

อาการลอก อาสาสมัครที่ทา 2% ไฮโดรควิโนนพบ พบอาการลอก 3 คน คิดเป็น 15.79% และ อาสาสมัครที่ทา 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน พบพบอาการ 2 คน คิดเป็น 10.53 %

ผื่น พบอาการแสบร้อน 1 คน คิดเป็น 5.26 % ในอาสาสมัครที่ได้รับ 2%ไฮโดรควิโนน แต่ไม่พบอาการนี้ในอาสาสมัครที่ทา 2% อันติซิทีโนอิด ฟินิลอลานิน

อาการอื่น ไม่พบอาการอื่น ๆ จากอาสาสมัครที่ได้ยาทั้งสองในงานวิจัยนี้

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุป และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผล ระหว่าง 2% อันติซิทีโนอล ฟินิลอลานิน และ 2% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้า รวมถึงเพื่อศึกษาถึงความพึงพอใจในการรักษาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างและภายหลังการรักษา โดยการศึกษาเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดปิดสองทาง (a double blind randomized controlled trial) เพื่อจะทำให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือและสามารถช่วยลดอคติที่อาจจะเกิดจากงานวิจัยได้

5.1.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย มีรายละเอียดดังนี้ คือ

5.1.1.1 อายุ

พบว่าผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยมีอายุเฉลี่ย 40 ปี โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่มีอายุน้อยที่สุดมีอายุ 31 ปี และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่มีอายุมากที่สุด 50 ปี

5.1.1.2 เพศ

ในโครงการศึกษาวิจัยนี้ มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพศหญิง 18 คน คิดเป็น 94.74 % และผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยเพศชาย 1 คน คิดเป็น 5.26 %

5.1.1.3 อาชีพ

พบว่าอาชีพส่วนใหญ่ในแต่ละกลุ่มตัวอย่างเป็นพนักงานบริษัทเนื่องจากคนใช้ส่วนใหญ่ ที่มาได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงเป็นพนักงานบริษัท และกลุ่มรองลงมาเป็นบุคคลในอาชีพแม่บ้าน และอื่น ๆ

5.1.1.4 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า

พบว่าอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยมีระยะเวลาที่เป็นฝ้าเฉลี่ยที่ 4 ปี โดยอาสาสมัครที่ระยะเวลาเป็นฝ้านานมากที่สุดคือ 10 ปี และน้อยที่สุดคือ 1 ปี

5.1.1.5 ชนิดของสีผิว

อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้ พบว่ามีสีผิวส่วนใหญ่เป็น Fitzpatrick skin types 3 และ 4 จำนวน 10 คน และ 8 คน ตามลำดับ เนื่องจากเป็นสีผิวของประชากรในแถบเอเชียซึ่งมีสีผิวเหลือง ส่วนอาสาสมัครอีก 1 คน มีสีผิวตาม Fitzpatrick skin types ที่ 5

5.1.1.6 บริเวณใบหน้าที่พบว่าเป็นฝ้า

อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้ พบตำแหน่งรอยโรคฝ้าที่มากที่สุดคือบริเวณแก้มทั้งสอง (malar type) และ พบบริเวณกลางใบหน้า (centrofacial type) เป็นตำแหน่งรองลงมา และ ตำแหน่งกราม (Mandibular type) น้อยที่สุด

5.1.1.7 ชนิดของฝ้า ที่รับการตรวจโดย wood lamp

อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย พบฝ้าชนิดผสม (compound type) มากที่สุด และพบฝ้าตื้น (Epidermal type) รองลงมา

5.1.1.8 ประวัติฝ้าในครอบครัว

พบว่า อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีสมาชิกในครอบครัวเป็นฝ้า และไม่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นฝ้า ในอัตราส่วนที่ค่อนข้างใกล้เคียงกันคือ ประมาณร้อยละ 50

5.1.1.9 ประวัติการรักษาในอดีต

อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยเคยมีประวัติการรักษาฝ้า 10 คน และที่ไม่เคยรักษาฝ้า 9 คน

5.1.1.10 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า

พบว่าแสงแดดเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ก่อให้เกิดฝ้า 10 คน รองลงมาคือ การได้รับฮอร์โมน คือ การกินยาคุมกำเนิด 5 คน และปัจจัยที่พบเป็นลำดับสุดท้ายในงานวิจัยนี้ คือการตั้งครรภ์ จำนวน 4 คน

5.1.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.1.2.1 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (melanin index) และระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในระหว่างการรักษาและหลังการรักษาเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาภายในกลุ่ม ของกลุ่มทดลองที่ได้ 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้ 2% ไฮโดรควิโนน

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า และค่าระดับความรุนแรงของฝ้า ในระหว่างการรักษาเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาภายในกลุ่ม บนใบหน้าแต่ละด้านที่ได้สารตัวเดียวกัน โดยใช้สถิติ Paired t-test พบว่าครีม 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน และครีม 2% ไฮโดรควิโนน สามารถลดระดับความเข้มของฝ้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 99% ($p < .01$) ตั้งแต่สัปดาห์ที่สองหลังเข้าร่วมการรักษา จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่ทายา (สัปดาห์ที่ 12)

จากผลระดับความเข้มของฝ้าและระดับความรุนแรงของฝ้าในระยะหลังจากหยุดทายา สัปดาห์ที่ 14 ก็พบว่าแม้ค่าระดับความเข้มของฝ้าและระดับความรุนแรงของฝ้าในทั้งสองกลุ่ม ในระยะหลังหยุดยาจะมีค่าเพิ่มขึ้นในทุกค่าของทั้งสองกลุ่ม แต่เมื่อนำค่าในระยะหลังจากหยุดยา สัปดาห์ที่ 14 มาเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ก็ยังพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 99% ($p < .01$)

5.1.2.2 เปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษาฝ้าระหว่างกลุ่ม โดยเทียบจากค่าเฉลี่ย ความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (melanin index) และระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ตั้งแต่เริ่มรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงสัปดาห์ที่หยุดทายา (สัปดาห์ที่ 12) ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้ 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้ 2% ไฮโดรควิโนน

จากการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้าในช่วงการรักษาเทียบกับก่อนการรักษา พบว่าประสิทธิผลของ 2% ไฮโดรควิโนน ในการลดความเข้มของฝ้าได้มากกว่า 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 จนถึงสัปดาห์ 12 สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา โดยใช้สถิติ Paired T-test

ส่วนผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้าในช่วงการรักษา เทียบกับก่อนการรักษา พบว่าประสิทธิผลในการลดระดับความรุนแรงของฝ้าโดย 2% ไฮโดรควิโนน มากกว่า 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 และเริ่มมีประสิทธิผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดระดับความรุนแรงของฝ้าจากสารทั้งสองตัวนี้นับจากสัปดาห์ที่ 8 จนถึงสัปดาห์สุดท้ายของการทายา (สัปดาห์ที่ 12) ผลการวิจัยนี้ สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ (Bissett et al., 2009) ที่ประเมินรูปภาพโดยผู้สังเกตส่วนที่ลดลงของ เม็ดสีบนใบหน้าของหญิงชาวญี่ปุ่น โดยใช้ 1% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน ร่วมกับ 5% ไนอาซินามายด์ เปรียบเทียบกับ 5% ไนอาซินามายด์ และ ยาหลอก พบว่า ใบหน้าด้านที่มีส่วนผสมของอันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน จะพบสัดส่วนเม็ดสีที่ลดลงโดยการประเมินจากรูปภาพอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ ไนอาซินามายด์และยาหลอก ที่สัปดาห์ที่ 8

ซึ่งในการทดลองนี้การเปรียบเทียบค่าความแตกต่างระดับความเข้มของฝ้าและระดับ ความรุนแรงของฝ้าระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ มีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่แตกต่างกัน อาจเป็นไปได้ว่า การประเมินระดับความรุนแรงของฝ้าของการทดลองนี้ นั้น ใช้แพทย์ผิวหนัง 2 คน ประเมินความรุนแรงของฝ้าที่ลดลงด้วย Melasma Area and Severity Index แตกต่างกับการประเมินความเข้มของฝ้า ที่ใช้การประเมินด้วยเครื่องมือ Mexameter® MX18 ซึ่งค่าที่ได้จะออกมาเป็นตัวเลข จึงทำให้ผลทดลองออกมาแตกต่างกัน แต่ทั้งนี้เมื่อดูจากผลการวิจัย

โดยรวม ลักษณะกราฟแนวโน้มของทั้งระดับความเข้มของฝ้าและความรุนแรงของฝ้ามีแนวโน้มลดลงไปในทิศทางเดียวกัน

5.1.2.3 เปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้าหลังจากหยุดทายาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 จนถึงสัปดาห์ที่ 14 ภายในแต่ละกลุ่ม โดยวิเคราะห์จากค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Melanin Index) และระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในกลุ่มทดลองที่ได้ 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้ 2% ไฮโดรควิโนน

จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของระดับความเข้มของฝ้า และระดับความรุนแรงของฝ้าภายในกลุ่ม บนครึ่งในหน้าของกลุ่มทดลองที่ได้ 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน เทียบกันหลังจากหยุดทายาในสัปดาห์ที่ 12 จนถึงสัปดาห์ที่ 14 โดยใช้สถิติ Paired t-test ในการคำนวณ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของทั้งระดับความเข้มของฝ้าและระดับความรุนแรงของฝ้าภายในกลุ่มที่ได้รับการทายาแต่ละด้านอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ทั้งนี้ระดับความเข้มของฝ้าและระดับความรุนแรงของฝ้าในช่วงติดตามผลหลังจากหยุดทายาในอาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัยยังมีค่าที่ต่ำกว่าก่อนการรักษา

5.1.2.4 เปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้าหลังจากหยุดทายาในสัปดาห์ที่ 12 จนถึงสัปดาห์ที่ 14 ในระหว่างกลุ่ม โดยวิเคราะห์จากค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า (melanin index) และระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity Index) ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้ 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน และกลุ่มเปรียบเทียบ 2% ไฮโดรควิโนน

จากการเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้าเทียบกันระหว่างกลุ่ม 2% ไฮโดรควิโนน และ 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน โดยใช้สถิติ Paired t-test วิเคราะห์จากค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าระดับความเข้มของฝ้า ในสัปดาห์ที่ 12 (สัปดาห์สุดท้ายที่ทายา) กับสัปดาห์ที่ 14 (สัปดาห์สุดท้ายของโครงการวิจัย) โดยพบว่าค่าเฉลี่ยระดับความเข้มของฝ้าบนใบหน้าด้านที่ทา 2% ไฮโดรควิโนน มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับด้านที่ทา 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน ซึ่งค่าเฉลี่ยความแตกต่างของระดับค่าความเข้มของฝ้าที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าในกลุ่มทดลองนี้

ส่วนผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าระดับความรุนแรงของฝ้าระหว่าง 2% ไฮโดรควิโนน และ 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน หลังจากหยุดทายาสองสัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.1.2.5 การเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าระหว่างครึ่งใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน และครึ่งใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนลิด ฟินิลอลานิน

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อประสิทธิภาพในการรักษาฝ้ายระหว่างใบหน้าทั้งสองด้าน โดยผลรวมส่วนใหญ่ของเกณฑ์ระดับคะแนนของสารทั้งสองจะอยู่ในระดับปานกลางถึงค่อนข้างมาก โดยพบว่าอาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพในการรักษาฝ้ายบนใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน ผลส่วนใหญ่จะพบในระดับเกณฑ์ค่อนข้างมาก แต่ในขณะที่ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน ผลระดับความพึงพอใจส่วนใหญ่จะอยู่ในระดับเกณฑ์ปานกลาง แต่เมื่อนำข้อมูลทั้งหมดของระดับความพึงพอใจในการรักษาฝ้าย มาวิเคราะห์ประมวลผลโดยสถิติ wilcoxon sign rank test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสารทั้งสองนี้

5.1.2.6 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่พบในอาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัย ระหว่างครั้งใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนน และครั้งใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน

ผลข้างเคียงที่พบได้ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วย 2% ไฮโดรควิโนนจะพบผลข้างเคียงที่มากกว่าใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน โดยพบอาการแดง, คัน, ผื่นแพ้ และลอกบนใบหน้าอาสาสมัครทั้งสองด้าน แต่จะพบอาการข้างเคียงทั้ง 4 ชนิดบนใบหน้าที่ได้รับ 2% ไฮโดรควิโนนเป็นจำนวนที่มากกว่า อีกทั้งพบอาการแสบร้อนและผื่นบนใบหน้าด้านที่ได้รับ 2% ไฮโดรควิโนน จำนวน 2 และ 1 คน ตามลำดับ ในขณะที่ไม่พบอาการทั้งสองนี้บนใบหน้าของอาสาสมัครที่ได้รับ 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน ซึ่งอาการข้างเคียงในการศึกษาครั้งนี้สามารถหายได้เองโดยไม่ต้องทำการรักษาหลังจากสิ้นสุดการทายาในสัปดาห์ที่ 12 ไป

5.2 สรุปผลการวิจัย

5.2.1 ในแง่ผลการรักษาฝ้ายและระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ 2% อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน

การทาครีม 2 % อันติซิคลิโนล ฟินิลอลานิน มีความสามารถในการรักษาฝ้ายโดยลดทั้งระดับความชื้นและระดับความรุนแรงของฝ้าย อีกทั้งระยะเวลาในการออกฤทธิ์ในการลดระดับความชื้นของฝ้ายและระดับความรุนแรงของฝ้ายที่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระยะเวลาตั้งแต่ในสัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา

5.2.2 ในแง่ประสิทธิผลในการรักษาฝ้ายและการกลับเป็นซ้ำของฝ้ายหลังหยุดยา 2% อันติซิธิโนล ฟินิลอลานิน เมื่อเทียบกับ 2% ไฮโดรควิโนน

พบว่า ประสิทธิภาพของ 2%อันติซิธิโนล ฟินิลอลานิน ในการรักษาฝ้ายนั้นน้อยกว่า 2% ไฮโดรควิโนน ส่วนผลการกลับเป็นซ้ำของฝ้าย พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มฝ้ายและระดับความรุนแรงของฝ้ายทั้งสองกลุ่มหลังจากหยุดยา แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของฝ้ายระหว่างกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ 2% อันติซิธิโนล ฟินิลอลานินมีการเพิ่มขึ้นระดับความเข้มของฝ้ายน้อยกว่ากลุ่ม 2% ไฮโดรควิโนนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.2.3 ในแง่ผลข้างเคียงในการรักษาฝ้าย

พบว่าผลข้างเคียงที่พบได้น้อยกว่าในด้านที่ได้รับการรักษาด้วย 2% อันติซิธิโนล ฟินิลอลานิน จากข้อมูลทั้งหมด การทาครีม 2% อันติซิธิโนล ฟินิลอลานิน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าย แต่พบว่าน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ 2% ไฮโดรควิโนน แต่พบว่ามีข้อดีในการช่วยชะลอการกลับเป็นซ้ำของฝ้าย เมื่อเทียบระดับความเข้มของฝ้ายที่เพิ่มขึ้นหลังหยุดยากับ 2% ไฮโดรควิโนน อีกทั้งพบผลข้างเคียงที่น้อยกว่าไฮโดรควิโนนที่เป็นการรักษามาตรฐานปัจจุบัน เนื่องจากฝ้ายเป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ยาก ต้องใช้เวลาในการรักษานาน และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำบ่อย จึงกล่าวได้ว่าการทาครีม 2% อันติซิธิโนล ฟินิลอลานินอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งหรืออาจนำมาเป็นการรักษาร่วมเพื่อช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของฝ้ายที่มีระยะเวลาการดำเนินโรคที่ยาวนาน

5.3 ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษางานวิจัยในครั้งนี้ พบว่ามีข้อเสนอแนะที่สามารถนำไปศึกษาต่อเพื่อก่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ ได้แก่

5.3.1 กลุ่มประชากร ควรทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อประสิทธิผลการรักษาที่ชัดเจน

5.3.2 ระยะเวลาในการวิจัย

5.3.2.1 เพิ่มระยะเวลาในการศึกษา เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาฝ้ายที่เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาหรือไม่

5.3.2.2 เพิ่มระยะติดตามผลการรักษาในระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อศึกษาถึงการกลับเป็นซ้ำของฝ้าย

5.3.3 วิธีการศึกษาวิจัย โดยศึกษาวิจัย

5.3.3.1 ควรทำการศึกษา อันติซิลิโนอิด ฟินิลอลานิล โดยการเปรียบเทียบการใช้ อันติซิลิโนอิด ฟินิลอลานิน ร่วมกับ ไฮโดรควิโนน ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน เทียบกับ ไฮโดรควิโนน อย่างเดียว เพื่อศึกษาผลการรักษาฝ้าให้ชัดเจนยิ่งขึ้น

5.3.3.2 ควรทำการศึกษาวิจัยโดยใช้ความเข้มข้นของ อันติซิลิโนอิด ฟินิลอลานิน ที่แตกต่างกันเพื่อผลการศึกษาที่ชัดเจนขึ้น





รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

- กนกวลัย กุลทันทน์. (2548). Pigmentary disorder. ใน ปรียา กุลละวณิช, ประวิตร พิศาลบุตร, (บรรณาธิการ) โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน **Dermatology 2010** (หน้า 100-119). กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง.
- AHFS drug information. (2004). American Society of Health-System. **Pharmacists Inc, 3415**, 3463-3466.
- Balina, L. M & Graupe, K. (1991). The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% Hydroquinone cream. **Int J Dermatol, 30**, 893-895.
- 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**, 1391-1395.
- Bissett, D. L., Robinson, L., Raleigh, P. S., Miyamoto, K., Hakoziaki, T., Li, J., & Kelm, G. R., (2009). Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-undecyl-10-enoyl-L-phenylalanine and its combination with niacinamide. **Cosm Dermatol, 8**, 260-266
- Bleehen, S. S. (1976). The treatment of hypermelanosis with 4-isopropylcatechol. **Br J dermatol 94**, 687-694.
- Bolognia, J., Murray, M., & Pawelek, J. (1989). UVB-induced melanogenesis may be mediated through the MSH-receptor system. **J Invest Dermatol, 92**, 651-656.
- Bolognia, J., L. & Orlow, S., J. (2003). Melanocyte Biology. In Bolognia, J., L., Jorizzo, J., L. & Rapini, R., P. (Eds.), **Dermatology** (p. 907), CA: Mosby-Elsevier.

- Chakraborty, A., Slomonski, A., Ermak G., Hwang, J. & Pawelek, J. (1995). Ultraviolet B and melanocyte-stimulating hormone (MSH) stimulate mRNA production for alpha MSH receptors and proopiomelanocortin-derived peptides in mouse melanoma cells and transformed keratinocytes. **J Invest Dermatol**, **105**, 655-659.
- Christopher, N. (1998). Complications of cutaneous laser surgery. **Dermatol Surg**, **24**, 209-219.
- Dogra, S., Kanwar, A. J. & Parasad, D. (2002). Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. **Dermatol**, **29**, 539-540.
- Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K. & Taylor, S. (2006). The treatment of melasma : A review of clinical trials. **J Am Acad Dermatol**, **55**(6), 1048-1065.
- Griffiths, C. E., Finkel, L. J., Ditre C. M., Hamilton, T. A., Ellis C. N., & Voorhees, J. J. (1993). Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. **Br J Dermatol**, **129**(4), 415-421.
- Hunt, G., Donatien, P. D., Lunec, J., Todd, C., Kyne, S. & Thody, A. J. (1994). Cultured human melanocytes respond to MSH peptides and ACTH. **Pigment Cell Res**, **7**, 217-221.
- Hunt, G., Kyne, S., Wakamatsu, K., Ito, S., & Thody, J. A. (1995). Nle⁴DPhe⁷ α -Melanocyte-Stimulating Hormone Increases the Eumelanin:Phaeomelanin Ratio in Cultured Human Melanocytes. **J Invest Dermatol**, **104**, 83-85.
- Hunt, G., Todd, C., Cresswell, J. E. & Thody, A. J. (1994). Alpha-melanocyte stimulating hormone and its analogue Nle⁴DPhe⁷ alpha-MSH affect morphology, tyrosinase activity and melanogenesis in cultured human melanocytes. **J Cell Sci**, **107**, 205-211.
- Jimbow, K., Pathak, M. A. & Fitzpatrick, T. B. (1973). Effect of ultraviolet on the distribution pattern of microfilaments and microtubules and in the nuclues in human melanocytes. **Yale J Biol Med**, **46**(5), 411- 426.

- Jimbol, K. (1991). N-acetyl-4-s-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma patients with melasma. **Arch Dermatol**, **127**, 1528-1534
- Kang, W. H., Yoon, K. H., Lee, E. S., Kim, J., Lee, K. B. & Yim, H. (2002). Histopathology in 56 korean patients. **Br J Dermatol**, **146**(2), 2228-2237.
- Katoulis, A. C., Alevizou, A., Bozi E., Makris, M., Zafeiraki A., Mantas N., Kousta F., Mistidou M., Kanlleas A. & Stavrianeas, N. G. (2009). A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a preparation containing undecelnyl phenylalanine 2% in the treatment of solar lentigines. **Clin and Exp Dermatol**, **35**, 473-476.
- Kimbrough-Green, C. K., Griffiths, C. E., Finkel, L. J., Hamilton, T. A., Bulengo-Ransby, S. M., Ellis, C. N. & Voorhees, J. J. (1994). Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. **Arch Dermatol**, **130**, 727-733
- Kopera, D. & Hohenleutner, U. (1995). Ruby laser treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. **Dermatol Surg**, **21**, 990-995.
- Kushe, H. & Krebs, A. (1964). Hyperpigmentation of chloasma-type after treatment with hydantoin preparations. **Dermatologica**, **129**, 121.
- Lapeere, H., Boone. B. & Schepper, S.D. (2008). Hypomelanoses and hypermelanoses. In K. Wolff, L. A., Goldsmith, S. I., Katz, B. A. Gilchrest, A. S., Paller & D. J, Leffell (Eds.) **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**, (7th ed) (p 629). New York: McGraw-Hill.
- Lee, G. Y., Kim, H. J. & Hwang, K. Y. (2002). The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. **Dermatol Surg**, **28**(12), 1120-1123.
- Lerner, A. B. & Fitzpatrick, T. B. (1995). Biochemistry of melanin formation. **J Invest Dermatol**, **30**, 91-125.

- Lim, J. T. (1999). Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. **Derm Surg**, **25**, 282-284.
- Lu, D., Willard, D., Patel, I. R., Kadwell, S., Overton, L., Kost, T., Luther, M., Chen, W., Woychik, R. P., Wilkison, W. O. & Cone, R. D. (1994). **Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor**. **Nature**, **371**, 799-802.
- Malek, Z. A., Suzuki, I., Tada, A., Im, S. & Akcali, C. (1999). The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. **ANN N Y Acad Sci**, **885**, 117-133.
- Manaloto, R. & Alster, T. (1999). Erbium:YAG Laser Resurfacing for refractory melasma. **Dermatol Surg**, **25**, 121-123.
- Miot, L. D., Miot, H. A., Polettini, J., Silva, M. G. & Marques, M. E. (2010). Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. **Am J Dermatopathol**, **32**(7), 676-682.
- Molecular Structure. (n.d.). Retrieved March 28, 2011, from <http://www.chemblink.com/products/175357-18-3.htm>
- Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hori, Y. (1999). Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In I. M. Freedburg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, I. S. Katz & T. B. Fitzpatrick (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (5th ed)** (pp. 936-944). New York: McGraw Hill.
- Mountjoy, K. G., Robbins, L. S., Mortrud, M. T. & Cone, R. D. (1992). The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. **Science**, **257**, 1248-1251.
- Niwat Polnikorn. (2008). Treatment of refractory dermal melasma with the Medlite C6 Q-switch Nd:YAG laser: two case reports. **J Cosmet Laser Ther**, **10**, 167-173.

- Palumbo, A., d'Ischia, M., Misuraca, G. & Prota, G. (1991). Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. **Biochem Biophys Acta**, **1073**(1), 85-90.
- Paper Miot, L. D. B., Miot, H. A., Silva, M., G. & Marques, M. E. A. (2009). Pathophysiology of Melasma (Review). **An Bras Dermatol**, **84**, 623-635.
- Rendon, M. (2002). Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. **J Drugs Dermatol**, **3**(5 Suppl), 27-34.
- Rendon, M., Berneburg, M., Arellano, I. & Picardo, M. (2006). Treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol**, **54** (5 Suppl 2), 272-281.
- Renoo Kotrajaras. (1984). **The report on improvement of dermatological practice in Thailand**. Bangkok: Institute of Dermatology.
- Resnik, S. (1967). Melasma induced by oral contraceptive drugs. **JAMA**, **199**, 601-605.
- Romero, C., Aberdam, E., Larnier, C. & Ortonne, J. P. (1994). Retinoic acid as modulator of UVB-induced melanocyte differentiation. Involvement of the melanogenic enzymes expression. **J cell Sci**, **107**, 1095-1103.
- Rusciani, A., Motta, A., Rusciani, L. & Alfano, C. (2005). Q-switch alexandrite laser-assisted treatment of melasma:2-year follow up monitoring. **J Drugs Dermatol**, **62**, 770-774.

- Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S., Fitzpatrick, T. B., Sanchez, J. L. & Mihm, M. C. (1981). Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. **J Am Acad Dermatol**, **4**, 698-710.
- Schauer, E., Trautinger, F., Kock, A., Schwarz, A., Bhardwaj, R., Simon, M., Ansel, J. C. & Luger, T. A. (1994). Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. **J Clin Invest**, **93**, 2258-2262.
- Shroot, B. (1998). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of topical adapalene. **J Am Acad Dermatol**, **39**(2 Pt 3), 17-24.
- Suzuki, I., Cone, R. D., Im, S., Nordlund, J. & Abdel-Malek, Z. A. (1996). Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. **Endocrinology**, **137**, 1627-1633.
- Suzuki, I., Tada, A., Ollmann, M., Barsh, G. S., Im, S., Lamoreux, M. L., Hearing, H. J., Nordlund, J. J. & Abdel-Malek, Z. A. (1997). Agouti Signaling Protein Inhibits Melanogenesis and the Response of Human Melanocytes to α -Melanotropin. **J Invest Dermatol**, **108**, 838-842.
- Taylor, C. R. & Anderson, R. R. (1994). Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. **J Dermatol Surg Oncol**, **20**, 592-597.
- Thada Piamphongsant, T. (1998). Treatment of melasma: a review with personal experience. **Int J Dermatol**, **37**, 897-903.
- Thody, A. J., Hunt, G., Donatien, P. D. & Todd, C. (1993). Human melanocytes express functional melanocyte-stimulating hormone receptors. **Ann. N. Y. Acad Sci**, **680**, 381-390.

- Wintzen, M., Yaar, M., Burbach, J. P. & Gilchrest, B. A. (1996). Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes. **J Invest Dermatol**, **106**, 673-678.
- Vichit Leenutaphong, Apiyut Nettakul & Pakamas Rattanasuwon. (1999). Topical isotretinoin for melasma in patients: A vehicle-control clinical trial. **J Med Assoc Thai**, **82**, 868-875.
- Voisey, J., Carroll, L. & Van, D. A. (2003). Melanocortins and their receptors and antagonists. **Curr Drug Targets**, **4(6)**, 587-597.
- Wolf, R., Wolf, D., Tamir, A. & Politi, Y. (1991). Melasma: A mask of stress. **Br J Dermatol**, **125**, 192-193.
- Wong, R. C. & Ellis, C. N. (1984). Physiologic skin change in pregnancy. **J Am Acad Dermatol**, **10**, 930-931.
- Yoshimura K., Sato K., Aiba-Kojima E., Matsumoto, D., Machino C., Nagase T., Gonda K. & Koshima, I. (2006). Repeated treatment protocols for melasma and acquired dermal melanocytosis. **Dermatol Surg**, **32(3)**, 356-371.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย



หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent form)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

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

1. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยของ นายแพทย์ชาคริต ปิณฑนากร (หัวหน้าโครงการ) เรื่องการศึกษาเปรียบเทียบ
ประสิทธิผลของ 2% อันติซิทีโนลีน ฟินิลอลานีน และ 2% ไฮโดรควิโนนในการรักษาฝ้าด้วยความสนใจ โดยมีได้มีการบังคับ
หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

2. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายและตอบข้อสงสัยจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์การวิจัย วิธีการวิจัย ความปลอดภัย รวมถึง
อาการ หรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น อีกทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย โดยละเอียดแล้วตามเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมงานวิจัย

3. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า จะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบของ
การสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า หากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่เป็นผล
สืบเนื่องจากการวิจัยนี้

5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการวิจัยครั้งนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบใดๆต่อการ
รักษาพยาบาลตามสิทธิที่ข้าพเจ้าควรได้รับ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้แล้ว จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและ
พยาน

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

ลงชื่อ.....หัวหน้าโครงการ
(นายแพทย์ ชาคริต ปิณฑนากร)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบสอบถามในวันแรกที่มาทำการรักษา

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล
2. ชื่อ/นามสกุล.....อายุ.....ปี
3. เลขที่โรงพยาบาล/ HN.....
4. บ้านเลขที่.....เบอร์โทรศัพท์.....
5. เพศชายหญิง
6. อาชีพ1.ข้าราชการ2.พนักงานเอกชน3. แม่บ้าน
.....4.นักเรียน/นักศึกษา5. กิจการส่วนตัว6. อื่น ๆ
- 7.ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (ปี).....
8. ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า1. มี2. ไม่มี
9. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า
.....1. ตั้งครรภ์2. การได้รับฮอร์โมน3. การได้รับแสงแดด
.....4. การใช้เครื่องสำอาง5. ยาคุมชก6. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง
10. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน.....1. เคย2. ไม่เคย
11. ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp
.....1.epidermal type
.....2.mixed type(epidermal – dermal) type

แบบสอบถามในวันแรกที่มาทำการรักษา (ต่อ)

12. จำแนกชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น

.....1.centrofacial type

.....2.malar type

.....3.mandibular type

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



ภาคผนวก ค

บันทึกผลการทดลอง

การประเมินประสิทธิภาพการรักษา

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

Melasma area (A)

%Area Involvement	right			left		
	Frontal(f)	Malar(m)	Chin(c)	Frontal(f)	Malar(m)	Chin(c)
	15%	30%	5%	15%	30%	5%
No involvement=0						
0%-9% = 1						
10%-29% =2						
30%-49% =3						
50%-69% = 4						
70%-89% =5						
90%-100% =6						

Severity index

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

Melanin index(MI).....(by mexameter)

Right malar			Left malar		

แบบฟอร์มประเมินผลการรักษาโดยรวม (global evaluation)

โดยแพทย์คนที่ 1

ความพึงพอใจ จากผลการรักษา โดยรวม	อย่างมาก (1) Very poor 0-20%	ค่อนข้างน้อย (2) Poor 21-40%	ปานกลาง (3) Fair 41-60%	ค่อนข้างมาก (4) Good 61-80%	มากที่สุด (5) Excellent >81%
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

โดยแพทย์คนที่ 2

ความพึงพอใจ จากผลการรักษา โดยรวม	น้อยมาก (1) Very poor 0-20%	ค่อนข้างน้อย (2) Poor 21-40%	ปานกลาง (3) Fair 41-60%	ค่อนข้างมาก (4) Good 61-80%	มากที่สุด (5) Excellent >81%
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

การประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา

โดยแพทย์ (physician evaluation)

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

ภาคผนวก ง

แบบประเมินหลังการรักษาโดยผู้เข้าร่วมวิจัย

แบบฟอร์มประเมินผลการรักษาโดยรวม(global evaluation)

โดยผู้ป่วย

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

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

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

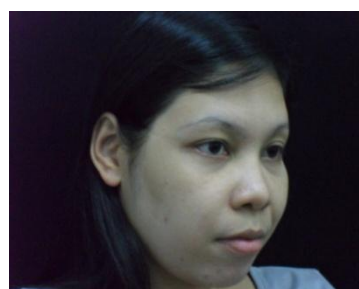
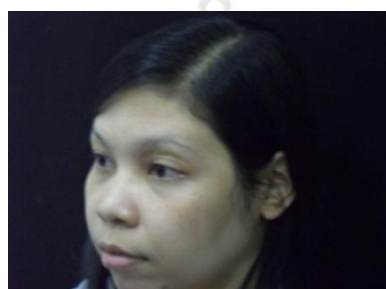
ภาคผนวก จ

ตัวอย่างผู้เข้าร่วมงานวิจัย

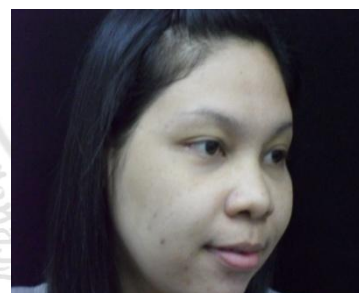
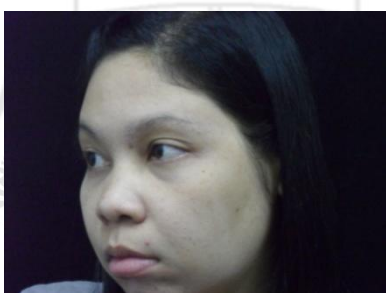
อันดีซิลิโนลิด ฟินิลอลานิน

ไฮโดรควิโนน

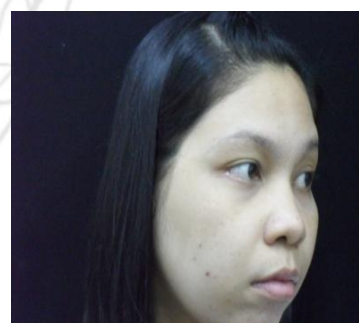
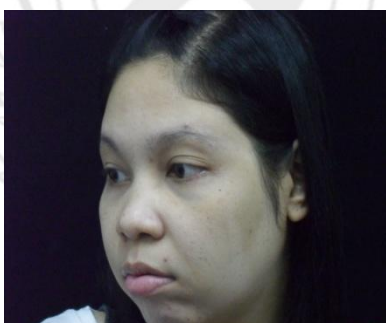
ก่อนเข้ารับการรักษา



สัปดาห์ที่ 12

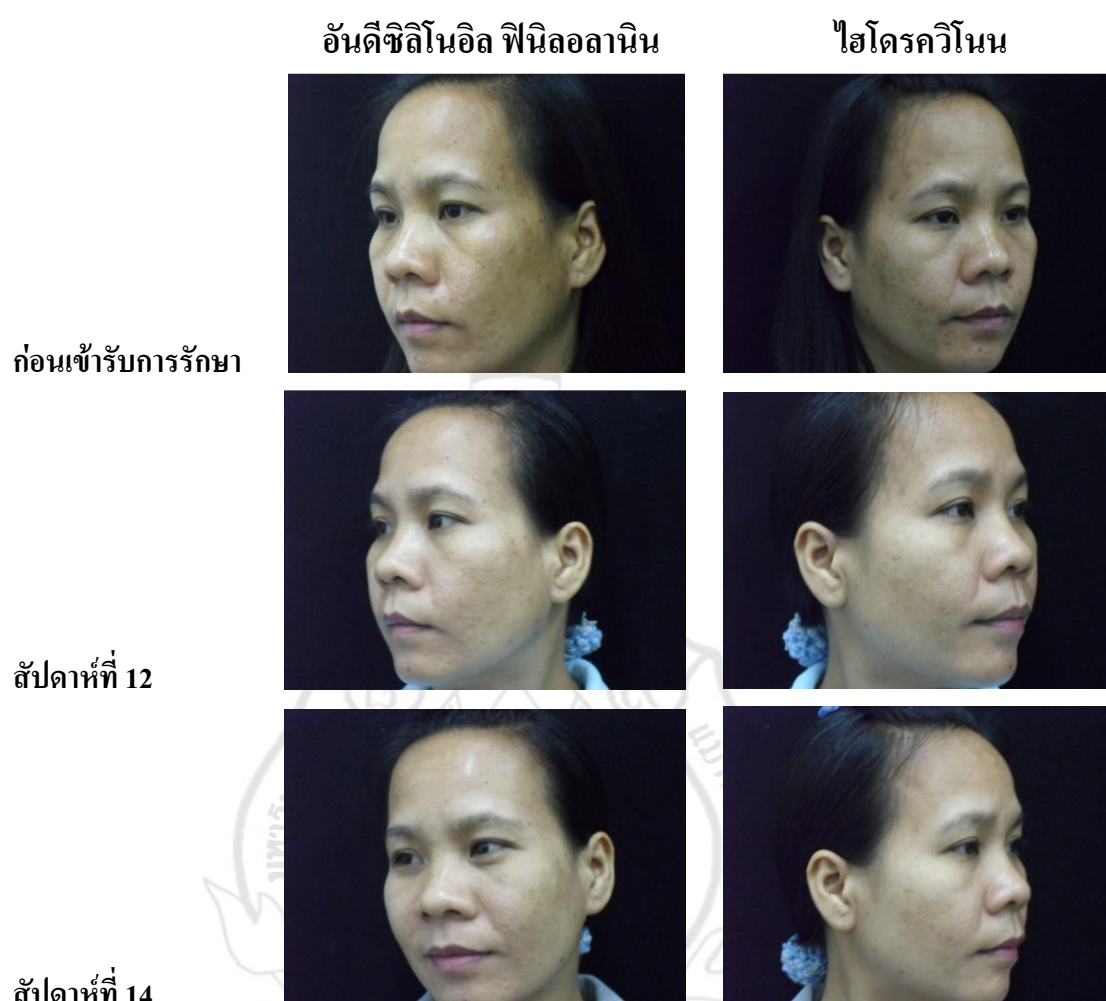


สัปดาห์ที่ 14



ภาพที่ จ1 ตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยบนใบหน้าแต่ละด้านที่ได้รับการรักษาด้วย
อันดีซิลิโนลิด ฟินิลอลานิน หรือไฮโดรควิโนน

ตัวอย่างผู้เข้าร่วมงานวิจัย



ภาพที่ ๑๒ ตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยบนใบหน้าแต่ละด้านที่ได้รับการรักษาด้วย
อันติซิลิโนลิด ฟินิลอลานิน หรือไฮโดรควิโนน



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นายชาคริต ปิณฑนากร
วัน เดือน ปีเกิด	12 ธันวาคม 2520
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	100/212 ถนนประชาอุทิศ/ซอยประชาอุทิศ 33 แยก 7 แขวงบางมด เขตทุ่งครุ กรุงเทพ ฯ 10140
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ประวัติการทำงาน	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลปากเกร็ด จังหวัดนนทบุรี
	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลเสลภูมิ จังหวัดร้อยเอ็ด
	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลจังหวัดร้อยเอ็ด