



การศึกษานำร่องถึงผลของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิม แบบแฟรกชันนอล
คิวสวิตช์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการทาครีม
เพียงอย่างเดียว ในการรักษาฝ้าบริเวณแก้มในชาวเอเชีย

COMPARISON OF FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER COMBINED
WITH A FIXED HYDROQUINONE COMBINATION VERSUS THE CREAM
ALONE IN THE TREATMENT OF MALAR OR MANDIBULAR MELASMA
IN ASIANS: A PILOT STUDY

นवलนภา สันติไชยกุล

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษานำร่องถึงผลของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิม แบบแฟร็กชันนอล
คิววิตซ์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการทาครีม
เพียงอย่างเดียว ในการรักษาฝ้าบริเวณแก้มในชาวเอเชีย

COMPARISON OF FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER COMBINED
WITH A FIXED HYDROQUINONE COMBINATION VERSUS THE CREAM
ALONE IN THE TREATMENT OF MALAR OR MANDIBULAR MELASMA
IN ASIANS: A PILOT STUDY

นวลภา สันติไชยกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษานำร่องถึงผลของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิม แบบแฟร็กชันนอล
คิววิตซ์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการทาครีม
เพียงอย่างเดียว ในการรักษาฝ้าบริเวณแก้มในชาวเอเชีย

COMPARISON OF FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER COMBINED
WITH A FIXED HYDROQUINONE COMBINATION VERSUS THE CREAM
ALONE IN THE TREATMENT OF MALAR OR MANDIBULAR MELASMA
IN ASIANS: A PILOT STUDY

นวนทนา สันติไชยกุล

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2554

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธาน
(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทิวัณธ์ นรารัตน์วันชัย)

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

.....กรรมการ
(อาจารย์ ไพศาล ร่มนิษฐ์ธร)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือ คำแนะนำอย่างดียิ่ง จากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ นายแพทย์ ไพศาล รัชนีธร ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอน จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ และมอบโอกาสที่ดีให้ได้ไปนำเสนอในที่ประชุมสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ นางฐมาพร สันติไชยกุล มารดา ที่ช่วยเหลือในการดูแลติดตามผู้เข้าร่วมวิจัย และเป็นกำลังใจให้ผู้ทำวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณ นายศุภยง สันติไชยกุล น้องชาย ที่ช่วยในเรื่องการทำสื่อแนะนำการวิจัยต่อที่ประชุมสมาคมแพทย์ผิวหนัง ขอขอบคุณ นางสาวรินรดา เจริญวิรัชสกุล ผู้ที่ช่วยเหลือข้าพเจ้าในการดูแลผู้เข้าร่วมการวิจัย ทั้งถ่ายภาพ ดูแลและให้คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยตลอดระยะเวลาการรักษา

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รุ่นที่ 2 ของสำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงมาได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอพระขอบคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดามารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมาตลอด

นवलภา สันติไชยกุล

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษานำร่องถึงผลของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอล
คิววิตซ์ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการทา
ครีมเพียงอย่างเดียว ในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในชาวเอเชีย

ชื่อผู้เขียน นवलนภา สันติไชยกุล

หลักสูตร วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ตจวิทยา)

อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ ไพศาล รัชนีษฐ์

บทคัดย่อ

การรักษาฝ้าส่วนใหญ่ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ และต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาด้วยยา
ยาวนาน การทายาบางชนิดอาจมีผลไม่พึงประสงค์ การรักษาด้วยเลเซอร์แม้จะได้ผลเร็วแต่ก็ยังเป็นที่
ถกเถียงกันอยู่ถึงประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า และบางครั้งก่อให้เกิดภาวะที่ไม่พึงประสงค์ เช่นรอยดำ
ตามมา ปัจจุบันมีเทคโนโลยีเลเซอร์ทับทิม แบบแฟรกชันนอลคิววิตซ์ ที่มีความจำเพาะในการทำลายเม
ลานินที่ดีที่สุดในทางทฤษฎี และทำให้พลังงานสม่ำเสมอ เท่ากันทุกจุดที่ทำการรักษา เพื่อเพิ่ม
ประสิทธิภาพการรักษาและลดโอกาสเกิดรอยดำหลังจากการรักษา วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ
และผลข้างเคียงของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอลคิววิตซ์ในการรักษาฝ้าบนใบหน้าใน
ชาวเอเชีย โดยอาสาสมัครที่มีฝ้าบริเวณแก้ม 40 ราย ได้รับการรักษาฝ้าโดยการใช้เลเซอร์ทับทิมแบบ
แฟรกชันนอลคิววิตซ์ร่วมกับการทายาสีขาวสูตรผสมไฮโดรควิโนนในใบหน้าที่ด้านหนึ่งเป็นจำนวน 3 ครั้ง
ห่างกันครั้งละ 1 เดือน เปรียบเทียบกับใบหน้าที่อีกข้างที่ได้รับการทายาสีขาวสูตรผสมไฮโดรควิโนนเพียงอย่าง
เดียว และติดตามผลหลังการรักษาอีก 1 เดือน ประเมินผลการรักษาโดยใช้ภาพถ่ายจากกล้อง Reveal[®],
เครื่องมือวัดเม็ดสีของผิว Mexameter MX18, และประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยโดยตอบแบบสอบถาม
ผลสรุปจากการศึกษานี้พบว่า เลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอลคิววิตซ์มีบทบาทในการรักษาฝ้าและ
เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าเลเซอร์ชนิดอื่นๆ จึงอาจใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้า อย่างไรก็ตาม
ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประเมินประสิทธิภาพของเลเซอร์นี้ต่อการรักษาฝ้าต่อไป และควรมีการ

ติดตามผลในระยะยาวว่า การรักษาด้วยเลเซอร์สามารถคงผลการรักษาได้ยาวนานกว่าการใช้ครีมเพียง
อย่างเดียวนหรือไม่ และสามารถช่วยลดการใช้ยา ไฮโดรควิโนนลงได้หรือไม่

คำสำคัญ: ฝ้า/ไฮโดรควิโนน/เลเซอร์ทับทิม



The Title Thesis	Comparison of Fractional Q-switched Ruby Laser Combined with A Fixed Hydroquinone Combination Versus the Cream Alone in the Treatment of Malar or Mandibular Melasma in Asians: A Pilot Study
Author	Nuannapa Suntichaiyakul
Degree	Master of Science (Dermatology)
Supervisory committee	Lecturer Paisal Rummaneethorn

ABSTRACT

Treatments for melasma nowadays have some therapeutic effects but are often unsuccessful for refractory melasma. The use of laser in the treatment of melasma is still controversial. The newest technology of Q-switched ruby laser (QSRL) is the fractional mode QSRL, the theoretically nearly-ideal for targeting melanin, and is expected to have homogeneous energy to produce less adverse effects. Our objective is to study the efficacy and adverse effect of Fractional Mode Q-switched Ruby Laser in the treatment of malar or mandibular melasma in Asians. 40 patients with malar or mandibular melasma were treated using fractional QSRL combined with a topical fixed hydroquinone combination on one side during 3 treatment sessions at 1-month interval, compared with a fixed hydroquinone combination alone on the other side. Patients were followed up for 1-month after last treatment. Clinical outcomes were evaluated by photographs from Reveal[®] camera, Melanin index by Mexameter MX 18, and patient satisfaction questionnaire. From our study that was done in a larger number of patients compares to other studies, fractional QSRL therapy proved to be a safe and effective with less PIH than other laser uses in melasma, and may be an alternative treatment for melasma in Asians. Additional FQSRL sessions are required to see whether FQSRL provides more improvement. Long-term follow-up may need to compare the repigmentation rate between laser and non-laser sides, and to find out whether FQSRL may reduce the use of hydroquinone.

Keywords: Melasma/Hydroquinone/Ruby Laser/Fractional Q-switched Ruby Laser

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(5)
สารบัญตาราง	(9)
สารบัญภาพ	(12)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	3
1.3 ความสำคัญของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานของการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ	4
2 แนวคิดทฤษฎีที่เกี่ยวข้องและกรอบงานวิจัย	5
2.1 ลักษณะทางคลินิกที่พบ	5
2.2 สาเหตุการเกิดฝ้า	6
2.3 พยาธิกำเนิดของฝ้า	7
2.4 การรักษาฝ้า	9
2.5 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์	10

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
3 วิธีดำเนินการวิจัย	15
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	15
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	17
3.3 รูปแบบงานวิจัย	17
3.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	18
3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)	20
3.6 การประเมินผล	20
3.7 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	20
4 ผลการวิจัย	22
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	22
4.2 ผลการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูล	28
4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจจากการรักษา	37
4.4 การประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา	39
5 อภิปราย สรุปผล และข้อเสนอแนะ	41
5.1 อภิปรายผลการวิจัย	41
5.2 สรุปผลการวิจัย	44
5.3 ข้อเสนอแนะ	44
รายการอ้างอิง	45

สารบัญ(ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	50
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	51
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	53
ภาคผนวก ค ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย	55
ประวัติผู้เขียน	63



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร	22
4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัคร	23
4.3 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination	25
4.4 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว	27
4.5 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination	28
4.6 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (Mean Melanin Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว	29
4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination โดยใช้สถิติ Paired T-test	30
4.8 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Paired T-test	31

สารบัญตาราง(ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.9 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อประเมินความแตกต่างของผลการรักษาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ โดยประเมินจากค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination โดยใช้สถิติ Repeated ANOVA	31
4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อประเมินความแตกต่างของผลการรักษาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ โดยประเมินจากค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Repeated ANOVA	33
4.11 การเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบกันในแต่ละสัปดาห์ ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 14 (หลังทำการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์) โดยใช้สถิติ Paired T-test	34
4.12 การเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มสัมพัทธ์ของฝ้า (Relative Melanin Index; RMI) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบกันในแต่ละสัปดาห์ ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 14 (หลังทำการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์) โดยใช้สถิติ Paired T-test	35

สารบัญตาราง(ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.13 อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าระดับความเข้มของฝ้า (improvement rate) ที่คำนวณได้จากค่า Mean Melanin Index โดยประเมินในสัปดาห์สุดท้ายคือสัปดาห์ที่ 14 เทียบกับก่อนการรักษา ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination (laser side) เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว (non-laser side)	36
4.14 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination	37
4.15 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว	38
4.16 ข้อมูลเชิงพรรณนาถึงผลข้างเคียงในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว	39

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน	8
2.2 การดูดซับพลังงานในแต่ละช่วงคลื่นของอีโมโกลบิน เมลานิน และโมเลกุลน้ำ	11
2.3 Fractional Q-switched Ruby Laser; Tattoostar®, Asclepion, Germany	14
4.1 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มสัมพัทธ์ของฝ้า (relative melanin index)	36
4.2 ระดับความพึงพอใจของผลการรักษา ประเมินโดยอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 14	38



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

ภาวะผิวเสื่อมสภาพเนื่องจากแสงแดด ในคนเอเชียมักจะพบว่าเป็นเรื่องของเม็ดสีที่ผิดปกติ ผิดคล้าจากแสงแดด มากกว่าการเกิดริ้วรอย ซึ่งต่างจากคนผิวขาวแถบยุโรปและอเมริกา ซึ่งปัญหาสำคัญและสร้างความกังวลในคนเอเชียที่พบได้บ่อยที่สุดคือภาวะฝ้า โดยเฉพาะใน เพศหญิง วัยกลางคน และกลุ่มที่มีสีผิวเข้ม (Niwat Polnikorn, 2008)

ฝ้า เป็นภาวะที่ เกิดจากความผิดปกติของของเซลล์สร้างเม็ดสีที่ผลิตเม็ดสีเมลานิน (melanin) มากกว่าปกติ ลักษณะพบเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงน้ำตาลเข้ม หรือสีเทาอมน้ำเงินที่ใบหน้าบริเวณที่ถูกแสงแดด มักเกิดบริเวณบริเวณแก้ม, หน้าผาก และริมฝีปากด้านบน การกระจายตัวพบเท่ากันทั้ง 2 ข้างของใบหน้า ประเภทของฝ้ายังแบ่งออกเป็นหลายชนิด ตามตำแหน่งของฝ้า ตามลักษณะทางพยาธิวิทยา และตามระดับความเข้ม ความตื้นลึกของฝ้าที่ประเมินได้จากการใช้ Wood's Lamp ฝ้ามีสาเหตุเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันเช่น พันธุกรรม ฮอร์โมน รังสี UV ในแสงแดด ความเครียด เป็นต้น นอกจากนี้ ปัจจัยอื่น ๆ ก็อาจพบว่าเป็นตัวกระตุ้นการเกิดฝ้าได้ เช่น การใช้ยาคุมกำเนิด ยาวางอย่าง เช่น ยากันชัก นอกจากนี้ภาวะตั้งครรภ์อาจเป็นสาเหตุของฝ้าได้ (mask of pregnancy) โดยรอยโรคที่เกิดจากการตั้งครรภ์หรือรับประทานยาคุมกำเนิดนี้อาจหายไปได้เองหรือยังคงอยู่แม้หลังคลอดบุตร หรือหยุดรับประทานยา

เนื่องจากฝ้ามักปรากฏรอยโรคบนใบหน้า เป็นปื้นสีเข้ม จึงเห็นได้ชัดเจน รวมถึงอาจกระจายตัวออกเป็นปื้นที่ใหญ่ กว้างขึ้น ส่วนใหญ่ไม่หายไปเอง และมีสีเข้มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อไม่ได้รับการรักษา ทำให้เกิดปัญหาต่อสภาพจิตใจ ทำให้สูญเสียความมั่นใจในตนเอง อาจส่งผลกระทบต่อบุคลิกภาพและการเข้าสังคมได้

การรักษาฝ้าในปัจจุบันมีหลายวิธี เช่นการใช้ยาทาเพื่อลดการสร้างเม็ดสี เช่น ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) อะเซเลอิก แอซิด (azelaic acid) โคจิด แอซิด (kojic acid) อาร์บูติน (arbutin) เป็นต้น การใช้สารผลัดเซลล์ผิว เช่น ไกลโคลิก แอซิด (glycolic acid) เบต้าไฮดรอกซีแอซิด (beta-Hydroxy acid; BHA) ไตรคลอโรอะซิติก แอซิด (trichloroacetic acid) การใช้ครีมกันแดด หรือการใช้เลเซอร์

และแสงความเข้มสูงเพื่อทำลายเม็ดสีในชั้นผิวหนัง ซึ่งการรักษาเหล่านี้พบว่าได้ผลดีในฝ้าที่เป็นชนิดตื้น ๆ (epidermal melasma) เท่านั้น และยังไม่มีวิธีใดที่ได้ผลดีแน่นอน (Wang, Hui, & Sue, 2004) ซึ่งพบว่าฝ้าบางชนิด เช่น ฝ้าลึก Dermal Melasma หรือฝ้าผสม Mixed melasma ส่วนใหญ่มักคือต่อการรักษา (refractory melasma) พบการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษา หรือบริเวณที่รักษามีสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) หรือขาวมากกว่าผิวปกติ (hypopigmentation) หลังการรักษาได้ ดังนั้น ในปัจจุบัน วิธีการรักษาฝ้าที่ได้ผลดีและปลอดภัย จึงเป็นสิ่งที่ยังท้าทายแพทย์ผิวหนังให้ค้นคว้าวิจัยต่อไป

การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์นั้น ปัจจุบันผลที่ได้ยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ หลักการของเลเซอร์เพื่อใช้รักษาฝ้านั้น อธิบายด้วยหลัก “Selective Photothermolysis” คือการใช้พลังงานเลเซอร์เปลี่ยนเป็นความร้อนเพื่อทำลายเม็ดสีเมลานิน และเซลล์ที่มีเมลานิน อย่างเฉพาะเจาะจง ซึ่งในทางทฤษฎีแล้ว เลเซอร์พัลส์แบบ Q-switched ถือเป็นเลเซอร์ที่เหมาะสมที่สุดในการทำลายเม็ดสีเมลานินในฝ้า ประการแรกคือ ช่วงคลื่นแสงสีแดงที่ 694 nm สามารถถูกดูดซับได้ดีโดยเมลานิน ประการที่สองคือ ช่วงคลื่นนี้ การดูดซับพลังงานโดยฮีโมโกลบินมีค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับช่วงคลื่นที่สั้นกว่า ซึ่งจะถูกแย่งจับโดยฮีโมโกลบินด้วย ซึ่งจะทำให้การทำลายเมลานินนั้นไม่ได้ประสิทธิภาพที่น่าพอใจ และประการสุดท้ายคือ ความยาวคลื่น 694 nm สามารถลงได้ลึกถึงชั้นหนังแท้ (Taylor & Anderson, 1994) ดังนั้นโดยหลักการแล้ว จึงเหมาะกับการกำจัดเม็ดสีทั้งแบบตื้นและลึกในผิวหนัง ต่างกับความยาวคลื่นที่น้อยกว่านี้ที่มีประสิทธิภาพเฉพาะบริเวณผิวชั้นบนๆ เท่านั้น ซึ่งก็พบว่ามีรายงานที่สนับสนุนการใช้ Q-switched Ruby Laser ร่วมกับการใช้ IPL ในการรักษาความผิดปกติของเม็ดสี รวมถึงฝ้า ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย (Park, Tsao & Tsao, 2008)

ปัจจุบัน เทคโนโลยีล่าสุดของเครื่องเลเซอร์พัลส์แบบ Fractional Q-switched mode ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่าง คลื่นของเลเซอร์พัลส์ที่เหมาะสมที่สุดในการทำลายเม็ดสีเมลานินในทางทฤษฎี และ Fractional mode ที่สามารถทำให้พลังงานที่ถูกปล่อยออกมานั้นมีความสม่ำเสมอและเท่ากันทุกจุดที่ทำการรักษา ซึ่งต่างจากแบบเดิม (conventional mode) ที่พลังงานที่ถูกปล่อยออกมา จะสูงที่สุดบริเวณตรงกลาง spot size และพลังงานจะลดต่ำลงมาในบริเวณโดยรอบ ซึ่งอาจจะทำให้เกิด Hot spot หรือจุดที่พลังงานสูงเกินไปตรงกลางได้ ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื่องบริเวณที่ทำการรักษา ต้องใช้เวลาพักผิวนาน และเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ตามมาได้ เช่น PIH รอยจ้ำ Hypopigmentation เป็นต้น ซึ่งเราคาดหวังว่า Fractional mode จะช่วยลดโอกาสเสี่ยงลงได้ และให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้ ทางผู้วิจัยจึงได้นำเครื่อง Fractional QSRL มาทดลองรักษาฝ้า ร่วมกับ Standard treatment คือการทาครีมสูตรผสมไฮโดรควิโนน (0.01% Fluocinolone acetonide, 4% Hydroquinone, 0.05% Tretinoin) เปรียบเทียบกับการทาครีมเพียงอย่างเดียว ซึ่งการวิจัยนี้อาจ

นำไปสู่การรักษาฝ้าวิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพในอนาคต หรืออาจนำไปใช้รักษาควบคู่กับการใช้ยาทา เพื่อเร่งประสิทธิภาพในการรักษา หรืออาจช่วยลดปริมาณการทายาสีขาวไฮโดรควิโนนลง ซึ่งจะช่วยให้ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาลดลงไปด้วย และสามารถนำผลการวิจัยนี้ไปเป็นพื้นฐานการศึกษาวิจัยในเรื่องการรักษาฝ้าต่อในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอลควิสวิตช์ (Fractional Q-switched Ruby Laser ; Fractional QSRL) ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า

1.2.2 เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอลควิสวิตช์

1.2 ความสำคัญของการวิจัย

ข้อสรุปของการวิจัยนี้ จะเป็นข้อมูลในการใช้เลเซอร์เทคโนโลยีใหม่นี้เพื่อการรักษาฝ้าอย่างมีประสิทธิภาพ และได้ผลรวดเร็ว โดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษา โดยมีภาวะแทรกซ้อนหรือภาวะไม่พึงประสงค์น้อยกว่าการใช้เลเซอร์แบบเดิม และยังอาจลดการใช้ยาทาบางชนิด เช่น ไฮโดรควิโนน ที่มีผลข้างเคียงลงได้ และเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการศึกษาวิจัยในอนาคต

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

การใช้เลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอลควิสวิตช์ในการรักษาฝ้าร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าดีกว่าการทาครีมเพียงอย่างเดียว

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

1.4.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรหญิงและชายชาวเอเชียที่มีฝ้าบนใบหน้า

1.4.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงกรุงเทพมหานคร

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 Fractional Mode Q-switched Ruby Laser คือเลเซอร์ทับทิม ที่เป็นแบบแฟรคชันนอลคิววิตซ์ เป็นเทคโนโลยีใหม่ของเลเซอร์ทับทิมที่ใช้ในการกำจัดเม็ดสีเมลานิน ซึ่งสามารถปล่อยพลังงานออกมาอย่างสม่ำเสมอ เท่ากันทุกจุด

1.5.2 A Fixed Hydroquinone Combination คือยารักษาฝ้าที่มีสารออกฤทธิ์หลัก 3 อย่าง คือ 4%Hydroquinone, 0.01% Fluocinolone acetonide, 0.05% Tretinoin

1.5.3 Tyrosinase คือ เอนไซม์หลัก ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน

บทที่ 2

แนวคิดทฤษฎีที่เกี่ยวข้องและกรอบผลงานวิจัย

ฝ้า คือภาวะความผิดปกติที่เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีผลิตเม็ดสีเมลานิน (melanin) มากกว่าปกติ ทำให้เกิดลักษณะเป็นสีน้ำตาลมักพบที่ใบหน้าโดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด ซึ่งส่วนใหญ่มักไม่หายไปเอง และอาจมีสีเข้มขึ้นเรื่อยๆเมื่อไม่ได้รับการรักษา ฝ้า ถือเป็นภาวะความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในคนเอเชีย (Niwat Polnikorn, 2008) ถือเป็นภาวะเรื้อรังและยากต่อการรักษา ทำให้สูญเสียความมั่นใจ และเกิดความยุ่งยากในการดูแล รักษา และป้องกัน ในผู้ที่มีฝ้า โดยเฉพาะบริเวณใบหน้า

ในจำนวนผู้ป่วยที่เป็นฝ้าทั้งหมด พบว่า 90% เป็นเพศหญิง (Zoccali, Piccolo , & Allegra, 2010) และมักพบในช่วงวัยเจริญพันธุ์-วัยกลางคน และในคนผิวคล้ำ (Fitzpatrick skin phototypes IV ถึง VI) ซึ่งได้รับแสงแดดมาก (Clarys & Barel, 1998)

2.1 ลักษณะทางคลินิกที่พบ

ฝ้า เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของของเซลล์สร้างเม็ดสีที่ผลิตเม็ดสีเมลานินมากกว่าปกติ ลักษณะที่พบ อาจพบรวมกันเป็นจุดหรือเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงน้ำตาลเข้ม หรือสีเทาอม น้ำเงิน ขอบไม่เรียบ มักพบบริเวณใบหน้าโดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด เช่น โหนกแก้ม หน้าผาก จมูก เหนือคิ้ว และบริเวณเหนือริมฝีปาก การกระจายตัวของฝ้าทั่วทั้ง 2 ข้างของใบหน้า ประเภทของฝ้ายังแบ่งออกเป็นหลายชนิด ตามตำแหน่งการกระจายตัวของฝ้า ตามลักษณะทางพยาธิวิทยา และตามระดับความเข้ม ความตื้นลึกของฝ้าที่ประเมินได้จากการใช้ Wood's Lamp (Victor, Gelber, & Rao, 2004; Zoccali et al, 2010)

ฝ้า แบ่งตามลักษณะการกระจายตัวได้ดังนี้ (Kameyama et al, 1993)

1. Centrofacial พบบริเวณหน้าผาก จมูก โหนกแก้มทั้ง 2 ข้าง และเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยฝ้า

2. Malar พบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย โดยจะพบอยู่เฉพาะบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และจมูก

3. Mandibular พบบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และตามแนวของกระดูกขากรรไกร โดยจะพบประมาณร้อยละ 15

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของฝ้าได้ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาอีกเป็น 3 ประเภท ซึ่งสามารถแยกกันได้ว่า ๓ จากลักษณะภายนอก โดยใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้า (Wood's lamps) (Sanchez et al, 1981) ดังนี้

1. Epidermal type เกิดจากการเพิ่มเม็ดสีเมลานินในชั้นหนังกำพร้า โดยอาจกระจายอยู่ตั้งแต่ชั้น basal layer ขึ้นไปถึงชั้น Stratum corneum โดยลักษณะทางคลินิกนั้นมักพบมีขอบเขตชัดเจนและมีสีเข้มขึ้นเมื่อส่องด้วย Wood's lamp

2. Dermal type เกิดจากเม็ดสีเมลานินอยู่ในชั้นหนังแท้ ซึ่งจะเห็นเซลล์ Melanophage อยู่โดยรอบหลอดเลือดในบริเวณ Superficial และ Mid dermis โดยสีของบริเวณผิวหนังดังกล่าวมักไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อส่องด้วย Wood's lamp

3. Mixed type มีพยาธิสภาพของฝ้าชนิด Epidermal และ Dermal รวมกัน เมื่อส่องดูด้วย Wood's lamp จะเห็นบางบริเวณที่ชัดเจน และบางบริเวณก็ไม่มีเปลี่ยนแปลง

โดยการแบ่งตามลักษณะนี้ จะช่วยในการพยากรณ์การรักษาได้ดียิ่งขึ้น โดยฝ้าชนิด Epidermal type จะรักษาได้ง่ายกว่าชนิด Dermal type และ Compound type (Taylor & Anderson, 1994)

2.2 สาเหตุการเกิดฝ้า

ฝ้ามีสาเหตุเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ทำให้เกิดการกระตุ้นของการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น โดยเชื่อว่าปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญที่สุดคือ รังสีอัลตราไวโอเลต (Sivayathorn, 1995) รังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอและบี รวมทั้งแสงธรรมชาติ ล้วนแต่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดฝ้า หรือทำให้ฝ้าเป็นมากขึ้นทั้งนั้น โดยมีรายงานที่สนับสนุนพบว่าฝ้าสามารถจางลงได้ในฤดูหนาวเนื่องจากมีปริมาณแสงแดดน้อย (Freedberg et al, 1999)

ส่วนฮอร์โมนก็มีความสำคัญเป็นลำดับถัดมา โดยเฉพาะฮอร์โมน เอสโตรเจน โดยมีการศึกษาของ McLeod และคณะพบว่า ฮอร์โมน 17- β -estradiol สามารถเร่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสในเซลล์สร้างเม็ดสีที่ทำการเพาะเลี้ยงในห้องทดลอง (McLeod, Ranson, & Mason, 1994) ซึ่งเอนไซม์ไทโรซิเนสถือเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสี นอกจากนี้ยัง

พบว่าฝ้าสามารถพบได้บ่อยในหญิงสาวที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (Baran & Maibach, 1998) และหญิงตั้งครรภ์ แม้ว่าจะเชื่อกันว่าฮอร์โมน เช่น เอสโตรเจนนั้นมีบทบาทสำคัญในการเกิดฝ้า แต่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดฝ้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนนั้นกลับมีน้อย (Freedberg et al, 1999)

สาเหตุอื่น ๆ ที่พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้าเช่นปัจจัยทางพันธุกรรม, การขาดสารอาหารบางอย่าง การใช้เครื่องสำอางบางชนิด, ฮอร์โมนตัวอื่น ๆ เช่น โพรเจสเตอโรน แม้ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน นอกจากนี้ยังพบฝ้าเกิดร่วมกับโรคความผิดปกติของรังไข่ได้ (Freedberg et al, 1999) และยากันชักบางชนิดเช่น ไฮแดนโทอิน (hydantoin) และ ไดแลนติน (dilatant) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าที่พบทั้งในเพศหญิงและเพศชายได้ (Champion, Burton, & Ebling, 1992) นอกจากนี้ยาที่ใช้รักษาในกลุ่มโรคแพ้แสง (phototoxic drugs) พบว่าอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าได้เช่นกัน

ฝ้าอาจลดน้อยลงได้หลังหยุดปัจจัยกระตุ้นเช่นหลังคลอดบุตรหยุดรับประทานยาคุมกำเนิดหรือหลีกเลี่ยงแสงแดด แม้พบว่าฝ้าอาจหายได้เองหลังหมดประจำเดือน แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดฝ้าแล้วหากไม่ได้รับการรักษามักปรากฏรอยโรคคงอยู่ตลอด นอกจากนี้ยังพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยหลังการรักษา (Niwat Polnikorn, 2008)

2.3 พยาธิกำเนิดของฝ้า

ในผู้ที่เป็ฝ้า พบว่ามีการเพิ่มของจำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินที่ทำงานมากกว่าปกติ (hyperactive melanocytes) ทำให้เกิดการกระตุ้นขบวนการการสร้างเม็ดสีเมลานินทำให้เกิดสีผิวที่เข้มขึ้น ซึ่งรังสีอัลตราไวโอเลต (UV) มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสี โดยเฉพาะรังสีอัลตราไวโอเลตชนิด A (UVA) ซึ่งมีความยาวคลื่นในช่วง 320-400 nm นอกจากนี้รังสีอัลตราไวโอเลตยังกระตุ้นให้เกิดการจับกันของเซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) และเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanocytes) ซึ่งการจับกันนี้จะทำให้เกิดการหลั่ง Epidermal cytokines (endothelins) โดยที่ Endothelins นั้นจะไปจับ Receptors บนผนังของเซลล์สร้างเม็ดสีและเป็นตัวกระตุ้นที่มีศักยภาพสูงในการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในขบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ดังนั้นทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลานินโซมเพิ่มมากขึ้น ต่อมา Mature melanin granules จะถูกส่งต่อไปยัง Keratinocytes (epidermal keratinocyte units) ซึ่ง Melanin granules ใน Keratinocytes นี้ จะมีการผลัดเปลี่ยนทุกวัน (Niwat Polnikorn, 2008)

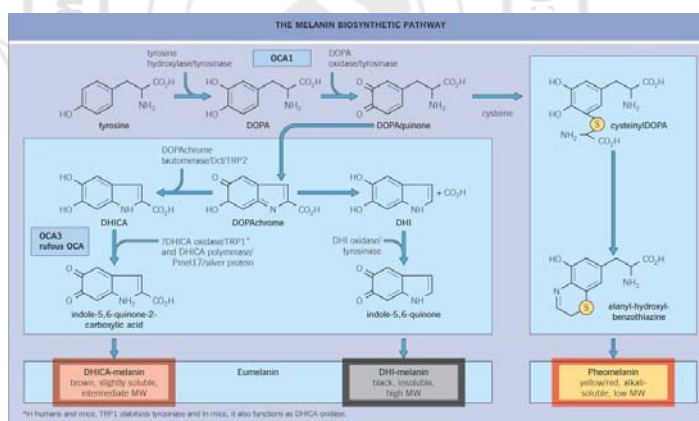
การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (melanogenesis)

ผิวหนังของมนุษย์มีเม็ดสีเมลานินอยู่สองชนิดมี 2 ชนิดคือ Pheomelanin และ Eumelanin โดยตัวที่สำคัญต่อการกำหนดสีผิวคือ Eumelanin เนื่องจากเป็นเมลานินสีดำหรือน้ำตาล ส่วนเป็นเมลานินสีเหลืองแดง ในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินนั้น พบว่า เอนไซม์ที่เป็นตัวหลักคือ เอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) โดยขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี (melanogenesis) เริ่มจากสารตั้งต้นคือ L-tyrosine จะถูก oxidize ไปเป็น L-3,4-dihydroxyphenyl-alanine (DOPA) แล้วถูก oxidize ต่อเป็น DOPA-quinone และกลายเป็น Leuco DOPA chrome และ DOPA chrome ตามลำดับ จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงไปในสองทิศทางคือ

1. Decolorization อย่างช้า ๆ ไปเป็น DHICA (5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid) และจะเป็น DHICA-melanin ซึ่งมีสีน้ำตาล

2. DOPA chrome จะเสีย Carboxy group ไปเป็น DHI (5,6-dihydroxy indole) แล้วถูก oxidize ต่อไปเป็น Indole-5, 6quinone และ DHI-melanin ตามลำดับ ซึ่งจะเป็นเม็ดสีที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก และมีสีดำ

ส่วนการเกิด Pheomelanin จะต้องการ Glutathione หรือ Cysteine เพื่อจะเปลี่ยน DOPA quinone เป็น Alanyl-hydroxy-benzothiazine subunits (Mosher, Fitzpatrick, Ortonne & Hori, 1999) ดังภาพประกอบต่อไปนี้



จาก Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hori, Y. (1999). Disorder of pigmentation. (eds), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine** (5th ed.). Newyork: McGraw-Hill.

ภาพที่ 2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

โดยสีผิวของมนุษย์ จะแบ่งได้เป็นหกชนิด ขึ้นกับ สีผิวพื้นฐานตามเชื้อชาติ (constitution skin color) และสีผิวตามการตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเลต (facultative skin color) (Mosher, et al,1999)

2.4 การรักษาฝ้า

การรักษาหลักประกอบไปด้วยการป้องกันตนเองจากแสงแดดหรือรังสีอัลตราไวโอเลต การยับยั้งการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีหรือเมลานินไซท์และการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินรวมถึง การกำจัดเม็ดสีออก (removal of melanin granules) นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น การหยุดรับประทานยาคุมกำเนิด การหยุดใช้เครื่องสำอางและยาบางชนิดที่อาจเป็นสาเหตุของฝ้า รวมถึงการป้องกันตนเองจากแสงแดดโดยใช้ครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้าง (broad-spectrum) ที่ ป้องกันได้ทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตทั้งชนิด A และชนิด B (Piamphongsant, 1998) และควรทาครีม กันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้างนี้ทุกวันต่อเนื่องเพื่อลดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เมลานินไซท์ เมื่อต้องเผชิญแสงแดด

การรักษาฝ้าในปัจจุบันยังยาก (Yoshimura, et al.,2006) และไม่มีวิธีการใดได้ผลดีแน่นอน (Lee et al, 2002) มีการศึกษาของ Pigmentary Disorder Academy (PDA) เกี่ยวกับการรักษาฝ้าโดยวิธีต่าง ๆ และมีการสรุปการรักษาได้ดังนี้ การรักษาหลัก (First line therapy) ควรประกอบด้วยยาทาในกลุ่มทำให้สีผิวจางลง ยับยั้งการสร้างเม็ดสี เช่นไฮโดรควิโนน (HQ) ซึ่งเป็น Standard treatment ในการรักษาฝ้า นอกจากนั้นยังมียาอื่น ๆ เช่น กลุ่มวิตามิน A หรือ tretinoin, โคจิก แอซิด (kojic acid) อะเซเลอิก แอซิด (azelaic acid) เป็นต้น หรือสารสกัดจากธรรมชาติอื่น ๆ ที่ช่วยทำให้ผิวขาว ขึ้น ซึ่งแม้ว่าสารออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เหล่านี้ จะมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการใช้ไฮโดรควิโนน แต่ก็ยังไม่มี สารใดที่สามารถให้ผลการรักษาที่รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพได้เทียบเท่าการใช้ไฮโดรควิโนน ต่อมา มีการนำยารักษาฝ้าหลายตัวมาผสมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงของการรักษาและ สะดวกในการทา มีการนำมาใช้ครั้งแรกในปี 1975 คือ Kligman's formula ซึ่งพบว่าให้ผลดีและ นำมาใช้แพร่หลาย ประกอบไปด้วย 0.1% Tretinoin 5Hydroquinone และ 0.1% Dexamethasone (Kligman & Willis, 1975) แต่เนื่องจากพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยและมีการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี หากใช้เป็นเวลานานและต่อเนื่อง ปัจจุบันจึงมีผู้ปรับสูตรเพื่อลดผลข้างเคียงแต่ยังคงให้ผลดี คือยาสูตร ผสมไฮโดรควิโนน (A fixed hydroquinone combination, or Triple combination) ที่ประกอบด้วย 0.05% Tretinoin, 0.01% Fluocinolone acetate และ 4%Hydroquinone cream (Triluma®, Galderma, Switzerland) ซึ่งพบว่าให้ผลในเรื่องการจางลงของฝ้าดีกว่าเมื่อเทียบกับ 4% ไฮโดรควิโนน (ได้ผลดีขึ้น

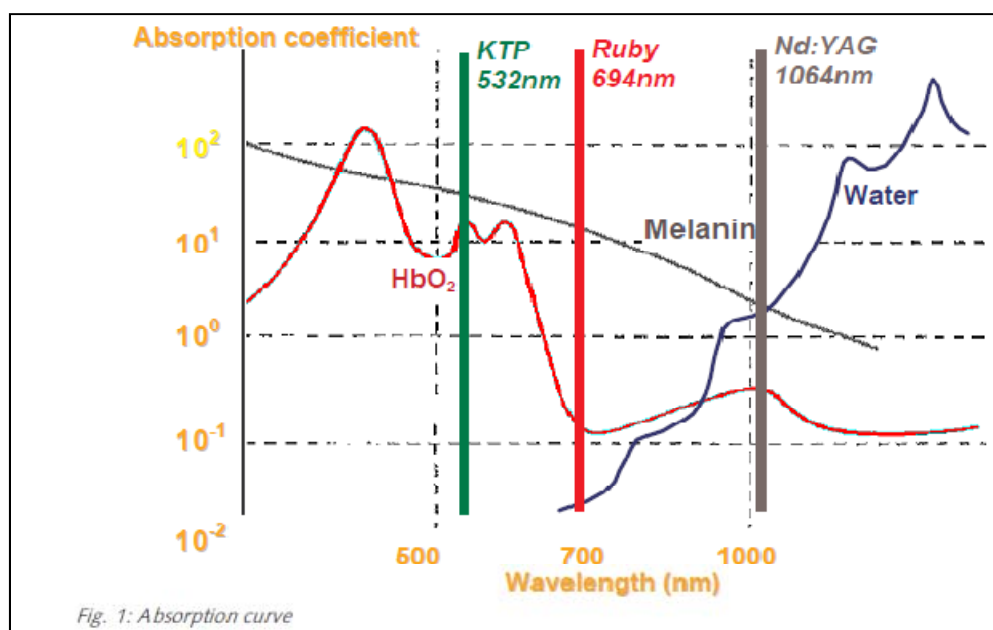
64% และ 39% ตามลำดับ) แต่ยังพบผลข้างเคียงได้ เช่น ผิวแดง ลอกเป็นขุย แสบร้อน แห้งและคัน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงเล็กน้อย ไม่มีอาการรุนแรง (Chan et al., 2008) และไม่พบผลข้างเคียงในเรื่องของภาวะ Ochronosis ในผู้เข้าร่วมวิจัย เมื่อใช้ยานี้ต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 24 สัปดาห์ (Grimes et al., 2010)

ส่วนการรักษารอง (second line) คือการรักษาโดยวิธีอื่น ๆ ประกอบไปด้วยการผลัดผิวที่หน้า โดยสารเคมี (chemical peeling) เช่น การใช้ Glycolic acid (GA) Trichloroacetic acid (TCA) หรือ การผลัดผิวร่วมกับทายา ส่วนการรักษาอื่น ๆ เช่น การใช้เลเซอร์และแสงความเข้มสูง (intense pulse light; IPL) หรือการกรอหน้า (dermabrasion) ซึ่งการรักษาเหล่านี้ยังไม่มีวิธีใดที่ได้ผลดีแน่นอน พบว่าฝ้าบางชนิดคือต่อการรักษา (refractory melasma) พบการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษา หรือบริเวณที่รักษามีสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) หรือขาวมากกว่าผิวปกติ (hypopigmentation) หลังการรักษาได้ ดังนั้น ในปัจจุบัน วิธีการรักษาฝ้าที่ได้ผลดี รวดเร็ว และปลอดภัย จึงเป็นสิ่งที่ยังท้าทายแพทย์ผิวหนังให้ ค้นคว้าวิจัยต่อไป

2.5 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์

การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์นั้น ปัจจุบันผลที่ได้ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ หลักการของเลเซอร์เพื่อใช้รักษาฝ้านั้น อธิบายด้วยหลัก “Selective Photothermolysis” คือการใช้พลังงานเลเซอร์เปลี่ยนเป็นความร้อนที่เป้าหมาย ในที่นี้คือเม็ดสีเมลานิน เพื่อทำลายเม็ดสีเมลานิน และเซลล์ที่มีเมลานินอยู่ อย่างเฉพาะเจาะจง (Anderson & Parish, 1983) โดยไม่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์หรือเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง

ปัจจุบัน การใช้เลเซอร์ในการรักษาฝ้า เริ่มเข้ามามีบทบาทมากขึ้น จากความต้องการของผู้ป่วยที่ต้องการรักษาฝ้าที่ได้ผลรวดเร็ว และมีประสิทธิภาพมากขึ้น ไม่ต้องการทายาเป็นเวลานาน ที่มักจะเห็นผลการรักษาช้า ต้องรักษาต่อเนื่องเป็นเวลานาน และเสี่ยงต่อผลข้างเคียงจากการทายาบางชนิด



ภาพที่ 2.2 การดูดซับพลังงานในแต่ละช่วงคลื่นของฮีโมโกลบิน เมลานิน และโมเลกุลน้ำ

ในทางทฤษฎีแล้ว เลเซอร์พัลส์แบบ Q-switched ถือเป็นเลเซอร์ที่เหมาะสมที่สุดในการทำลายเม็ดสีเมลานินในผิวหนัง (Taylor & Anderson, 1994) ประการแรกคือ ช่วงคลื่นแสงสีแดงที่ 694 nm สามารถถูกดูดซับได้ดีโดยเมลานิน ประการที่สองคือ ช่วงคลื่นนี้ การดูดซับพลังงานโดยฮีโมโกลบินมีค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับช่วงคลื่นที่สั้นกว่า เช่น 510-nm dye laser ซึ่งจะถูกระงับโดยฮีโมโกลบินด้วย (Anderson & Parrish, 1987) (ภาพที่ 2) และประการสุดท้ายคือ ความยาวคลื่น 694 nm สามารถลงได้ลึกถึงชั้นหนังแท้ (Everett, Yeagers, Sayre & Olson, 1966) ต่างกับความยาวคลื่นที่สั้นกว่านี้ที่มีประสิทธิภาพเฉพาะบริเวณผิวชั้นบน ๆ เท่านั้น โดยเลเซอร์กลุ่มนี้มีหลายรายงานที่ได้ผลดีในการรักษาภาวะที่เกิดจากเม็ดสี ทั้งในเรื่องของ Benign pigmented lesion ต่าง ๆ รวมถึงการลบรอยสัก (24-28) (Levin, Margolis, Hruza, Dover & Anderson, 1988; Taylor et al, 1990; Taylor & Anderson, 1993; Taylor, Flotte, Gange & Anderson, 1994; Schneiber, Kenny, Applebaum, 1990) และงานวิจัยของ Yardy Tse และคณะ ยังแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ QS Ruby laser ที่เหนือกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ QS ND YAG laser ในการรักษาภาวะความผิดปกติของเม็ดสีในผิวหนังชนิดต่าง ๆ (cutaneous pigmented lesions) (Tse, Levine, McClain & Ashinoff, 1994)

อย่างไรก็ตาม ในปี 1994 มีวิจัยโดย Charles R. Taylor และคณะ พบว่าการใช้ QS Ruby Laser ในการรักษาผิวหนัง ไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจนัก และยังทำให้เกิดภาวะ Postinflammatory Hyperpigmentation ด้วย (Taylor & Anderson, 1994) อย่างไรก็ตาม รายงานการวิจัยฉบับดังกล่าวก็

ยังมีข้อจำกัดตรงที่มีผู้เข้าร่วมวิจัยเพียงแค่ 8 คน โดยที่ 4 คนมีภาวะฝ้า และอีก 4 คนมีภาวะ Postinflammatory hyperpigmentation และครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นคนสีผิวเข้ม (Fitzpatrick skin type IV-VI) ที่น่าสนใจคือเครื่อง QS Ruby Laser ที่นำมาใช้ในงานวิจัยนั้น ก็ได้เลิกผลิตไปในเวลาต่อมา ส่วนการเลเซอร์ก็ใช้พลังงานที่ค่อนข้างสูงคือ หลังทำการเลเซอร์แล้วพบว่าผิวยบริเวณดังกล่าวของผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการแดงอยู่หลายวัน และบางรายเกิดเป็นตุ่มน้ำ (vesiculation) รวมถึงระยะห่างระหว่างการทำแต่ละครั้งค่อนข้างสั้นคือเพียงแค่ 2 สัปดาห์ต่อครั้ง และการศึกษาของ Yardy Tse ในปีเดียวกันนั้น ที่ประเมินผลการรักษาภาวะความผิดปกติของเม็ดสีในผิวหนังชนิดต่าง ๆ (cutaneous pigmented lesions) ซึ่งในจำนวนผู้ที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 20 คน มีผู้ที่เป็ฝ้า 3 ราย เมื่อทำการรักษาด้วย QS Ruby และ QS NDYAG Laser พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าไม่เป็นที่น่าพอใจ คือฝ้าจางลงน้อยมาก (Tse et al, 1994) ในขณะที่ภาวะอื่น ๆ เช่น กระแดด (solar lentigo) Nevus of Ota, Café-au-lait macule, PIH ได้ประสิทธิภาพเป็นที่น่าพอใจมาก โดยเฉพาะในหน้าข้างที่เลเซอร์ด้วย QS Ruby laser แต่เมื่อลองดูที่วิธีการวิจัยของรายงานนี้ พบว่าการเลเซอร์นั้น ทำเพียงแค่ครั้งเดียวเท่านั้น และ ไม่มีการควบคุมพฤติกรรมของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ชัดเจน โดยเฉพาะการใช้ครีมป้องกันแสงแดด แล้วกลับมาประเมินผลที่ 1 เดือนหลังการเลเซอร์ ซึ่งขัดกับหลักการรักษาฝ้าโดยทั่วไป

หลังจากปี 1994 ไม่มีการศึกษาใดที่นำ QS Ruby Laser มาใช้ในการรักษาฝ้าอีกเลย และเป็นที่เข้าใจต่อกันมาว่า การใช้เครื่อง QS Ruby laser ในการรักษาฝานั้นไม่ได้ผล จนกระทั่งในปี 2008 จึงเริ่มมีรายงานของ Jong Min Park และคณะในปี 2008 ที่สนับสนุนการใช้ Q-switched Ruby Laser ร่วมกับการใช้ IPL ในการรักษาความผิดปกติของเม็ดสี รวมถึงฝ้าในผู้เข้าร่วมวิจัย 25 ราย ได้อย่างมีประสิทธิภาพเป็นที่น่าพอใจ และมีความปลอดภัยสูง (Park et al, 2008)

การใช้แสงความเข้มสูง (IPL) ก็มีหลายการวิจัยที่สนับสนุนว่าได้ผลดี (Wang, et al., 2004; Park et al, 2008; Li, Chen, & Wei, 2008; Zoccali, Piccolo, Allegra, & Giuliani, 2010) โดยในรายงานของ Wang Chia Chen และคณะในปี 2004 ในผู้เข้าร่วมวิจัยรวม 43 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาด้วยแสงความเข้มสูงร่วมกับการใช้ 4% Hydroquinone เทียบกับ กลุ่มที่ใช้ยาทาเพียงอย่างเดียว พบว่าผลการรักษาฝ้าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงความเข้มสูง ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Wang et al, 2004) อย่างไรก็ตามมักพบว่า หลังหยุดการรักษาด้วยแสงความเข้มสูง ฝ้าก็กลับมาเกิดซ้ำในไม่กี่เดือน หากเทียบการรักษากับเลเซอร์แล้ว จะพบว่าการใช้แสงความเข้มสูงนั้น พลังงานที่ถูกปล่อยออกมาจะน้อยกว่ามาก ไม่ต้องมีระยะที่ต้องพักหน้าหลังการทำ (downtime) ซึ่งนั่นอาจหมายถึง ประสิทธิภาพที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับเลเซอร์ และจากรายงานดังกล่าวรวมทั้งรายงานการวิจัยโดย Moreno Aries & Ferrando พบว่าการใช้แสงความเข้ม

สูงได้ผลดีกับฝ้าที่เป็นชนิดตื้นเท่านั้น (epidermal melasma) ส่วนฝ้าชนิดผสม (mixed melasma) หรือฝ้าลึก (dermal melasma) พบว่าส่วนใหญ่ฝ้าจะจางลงน้อยกว่า 25% รวมทั้งยังเกิด PIH อีกด้วย (Moreno, Arias & Ferrando, 2001)

ส่วนการใช้เลเซอร์แบบอื่น ๆ เช่น การทำ Facial resurfacing ด้วย Erbium laser, Pulsed CO2 laser, and Ultrapulsed CO2 laser ไม่ว่าจะเป็นการใช้แบบเดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับ Q-switched Alexandrite laser ก็มีงานวิจัยว่าได้ผลดีในระดับหนึ่ง Nouri K และคณะ ในปี 1999 ทดลองรักษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ CO2 laser ร่วมกับ Q switched alexandrite laser กับการใช้ Q switched alexandrite laser อย่างเดียว ในผู้ป่วย 8 คน พบว่า การใช้ CO2 laser ร่วมกับ Q switched alexandrite laser ได้ผลมากกว่าทำ Q switched alexandrite laser อย่างเดียว (Nouri, Bowes, Chartier, Romagosa & Spencer, 1999) แต่ต้องใช้ระยะเวลาพักฟื้นนาน (significant downtime) ต้องดูแลเรื่องแผลหลังการรักษา และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการทำได้มาก เช่น Hypo-, Hyperpigmentation, แผลเป็น (scar) แผลเป็นนูน (keloid) การติดเชื้อ (infection) เป็นต้น (Manaloto & Alster, 1999; Nouri et al, 1999; Suthattaya Angsuwarangsee & Niwat Polnikorn, 2003)

ต่อมา การใช้เลเซอร์ในการรักษาฝ้าเริ่มมีหลักฐานที่สนับสนุนมากขึ้น โดยในปี 2005 ได้มีการศึกษานำร่องของ Rokhsar CK และคณะ โดยใช้ Fractional 1,550-nm Erbium Laser รักษาฝ้าของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 10 คน พบว่าได้ผลดี โดยในจำนวนนี้พบว่าฝ้าดีขึ้นถึง 75% ถึง 6 คน และเกิดภาวะ Postinflammatory Hyperpigmentation (PIH) เพียง 1 คนเท่านั้น (Rokhsar & Fitzpatrick, 2005) ซึ่งมีรายงานสนับสนุนการใช้ Fractional 1,550-nm Erbium Laser ในการรักษาฝ้า โดยมีการตัดชิ้นเนื้อก่อนและหลังการรักษาประเมินด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Light microscope) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope) พบว่าปริมาณของเม็ดสีเมลานินหลังได้รับการเลเซอร์ลดลงอย่างชัดเจนเทียบกับก่อนการรักษา (Goldberg, Berlin, & Phelps, 2008) ซึ่งแตกต่างจากผลที่ได้จากการวิจัยของ Rhesa May P. Manaloto และคณะ ในปี 1999 ที่มีการใช้ Erbium Laser ที่ไม่ใช่แบบ Fractional mode รักษาฝ้า ที่พบว่าเกิด PIH ในผู้ป่วยทั้งหมด 10 ราย ที่ทำการทดลอง และต้องรับการรักษาโดยการผลัดเซลล์ผิวด้วย Glycolic acid 2 ครั้งต่อสัปดาห์จนกระทั่งรอยดำจาก PIH จางลงไปในบางรายต้องใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน (Manaloto & Alster, 1999) ซึ่งเมื่อเทียบกันแล้วอาจชี้ให้เห็นถึงข้อดีของเลเซอร์แบบ Fractional mode ที่ให้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดีกว่า และผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เกิดน้อยกว่า

ปัจจุบัน เทคโนโลยีล่าสุดของเครื่องเลเซอร์ที่นิยมคือ Fractional Q-switched mode ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่าง คลื่นของเลเซอร์ที่พิกัดที่เหมาะสมที่สุดในการทำลายเม็ดสีเมลานินในทางทฤษฎี และ Fractional mode ที่สามารถทำให้พลังงานที่ถูกปล่อยออกมานั้นเป็นแบบ Top hat คือ

มีความสม่ำเสมอและเท่ากันทุกจุดที่ทำการรักษา ซึ่งต่างจากแบบเดิม (conventional mode) ที่พลังงานที่ถูกปล่อยออกมาจะสูงที่สุดบริเวณตรงกลาง และพลังงานจะลดต่ำลงมาในบริเวณโดยรอบ ซึ่งอาจจะทำให้เกิด Hot spot หรือจุดที่พลังงานสูงเกินไปตรงกลางได้ ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อบริเวณที่ทำการรักษา ต้องใช้เวลาพักฟื้นนาน และเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ตามมาได้ เช่น PIH รอยข้ำ Hypopigmentation เป็นต้น ซึ่งเราคาดหวังว่า Fractional mode จะช่วยลดโอกาสเสี่ยงลงได้ และให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้ ทางผู้วิจัยจึงได้นำเครื่อง Fractional QSRL มาทดลองรักษา ผ่าร่วมกับการทาครีมสูตรผสมไฮโดรควิโนน (0.01% Fluocinolone acetonide, 4% Hydroquinone, 0.05% Tretinoin) เปรียบเทียบกับการทาครีมเพียงอย่างเดียว โดยการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนนนี้ จุดประสงค์หลักคือเพื่อลดโอกาสเกิด Postinflammatory hyperpigmentation จากการเลเซอร์ (Wang et al, 2004) เพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการรักษาด้วยเลเซอร์แก่ผู้ร่วมวิจัยมากที่สุด ซึ่งการวิจัยนี้อาจนำไปสู่การรักษาผิวยุติใหม่ที่มีประสิทธิภาพในอนาคต หรืออาจนำไปใช้รักษาควบคู่กับการใช้ยาทาเพื่อเร่งประสิทธิภาพในการรักษา หรืออาจช่วยลดปริมาณการทายาสูตรไฮโดรควิโนนลง ซึ่งจะช่วยให้ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาลดลงตามไปด้วย และสามารถนำผลการวิจัยนี้ไปเป็นพื้นฐานการศึกษาวิจัยในเรื่องการรักษาผิวยุติใหม่ในอนาคต



ภาพที่ 2.3 Fractional Q-switched Ruby Laser; Tattoostar®, Asclepion, Germany

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรหญิงและชายชาวเอเชียที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่กำหนด

3.1.1 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในงานวิจัย

ประชากรที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.1.2 เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (inclusion criteria)

3.1.2.1 ผู้ป่วยหญิงและชาย อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไป ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง

3.1.2.2 สุขภาพโดยทั่วไปแข็งแรงดี

3.1.2.3 รับประทานข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

3.1.3 เกณฑ์คัดออกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (exclusion criteria)

3.1.3.1 ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหนังโดยเครื่องมือต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์

1. การใช้เลเซอร์ทุกชนิด
2. แสงความเข้มสูง (Intense pulse light ; IPL)
3. Skin needling
4. Chemical peeling
5. Iontophoresis

3.1.3.2 มีประวัติแพ้ยา Hydroquinone, Tretinoin, Fluocinolone acetate สารกันแดด
สบู่ล้างหน้าที่กำหนดให้ใช้

3.1.3.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน

3.1.3.4 ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ให้นมบุตร

3.1.3.5 มีประวัติโรคประจำตัวที่สำคัญ เช่น โรคลมชัก โรคประจำตัวที่มีความผิดปกติ
ของฮอร์โมนเพศ เช่นกลุ่มอาการผิดปกติของถุงน้ำในรังไข่ โรคเบาหวาน โรคทางระบบหัวใจและ
หลอดเลือด โรคไตวาย หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

3.1.3.6 ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด

3.1.3.7 ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

3.1.3.8 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดมาก ๆ ได้

3.1.4 เกณฑ์การให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษาวิจัย (discontinuation criteria)

3.1.4.1 อาการแพ้ยาต่าง ๆ

3.1.4.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา

3.1.4.3 ไม่สามารถมาติดตามผลการรักษาได้

3.1.4.4 ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากการศึกษาวิจัย

3.1.5 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างนี้ เนื่องจากการทดลองด้วยเครื่องที่ยังไม่มีการทดลองมาก่อน
การคำนวณหาขนาดตัวอย่างจึงใช้สูตร

$$\text{ในการวิจัย} \quad n = \frac{Z_{\alpha}^2}{4d^2} \quad ; \alpha = 0.05$$

$$d = 0.2 \text{ (ค่าความคลาดเคลื่อนที่มากที่สุดที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ = 20\%)}$$

$$\text{ได้ค่า} \quad n = 24 \text{ คน}$$

เพื่อ drop out 20% ดังนั้นจึงใช้ตัวอย่างทั้งสิ้นประมาณ 30 คน

3.1.6 ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรอิสระ ได้แก่ วิธีการรักษาฝ้า

ตัวแปรตาม ได้แก่ การลดลงของฝ้า

3.1.7 วิธีการดำเนินการศึกษา

3.1.7.1 ศึกษาค้นคว้าข้อมูลเรื่องที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ในเรื่องของสาเหตุการเกิดฝ้า ปัจจัยกระตุ้น หลักการวิธีการรักษาต่างๆ โดยเฉพาะเรื่องการใช้เลเซอร์ในการรักษาฝ้า รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจพบได้

3.1.7.2 ขออนุมัติทำการศึกษาในอาสาสมัคร จากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟร็กชันนอลควิวิตซ์ (Fractional Mode Q-switched Ruby Laser; Tattoostar®, Asclepion, Germany)

3.2.2 ครีมรักษาฝ้าสูตรไฮโดรควิโนน (fixed hydroquinone combination) ที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์หลัก 3 อย่างคือ 4%Hydroquinone, 0.01% Fluocinolone acetonide, 0.05% Tretinoin

3.2.3 ครีมกันแดด SPF50, PA +++

3.2.4 สบู่ล้างหน้าอย่างอ่อน ปราศจากสารที่ทำให้ผิวขาว (mild facial cleanser)

3.2.5 ครีมให้ความชุ่มชื้น ปราศจากสารที่ทำให้ผิวขาว (aloe vera cream)

3.2.6 ยาชาเฉพาะที่ (EMLA® : lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%)

3.2.7 ยาปฏิชีวนะชนิดทาภายนอก (antibiotic cream/ointment)

3.2.8 กล้องถ่ายภาพ Reveal® camera

3.2.9 เครื่องวัดความเข้มของสีผิว Mexameter MX18

3.2.10 Wood's lamp

3.2.11 แบบสอบถามประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจในการรักษาฝ้าสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

3.3 รูปแบบงานวิจัย

A Prospective, randomized, split-face, open-label clinical study

3.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

3.4.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดเบื้องต้น ชี้อาชีพ วัตถุประสงค์ วิธีการ และประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัยอย่างละเอียด จากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการรักษา

3.4.2 ชักประวัติข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยรวมถึงประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัว

3.4.3 การตรวจร่างกาย

3.4.3.1 บันทึกลักษณะชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์ ของ Fitzpatrick

3.4.3.2 ตรวจวินิจฉัยฝ้าด้วย Wood's lamps

3.4.4 ถ่ายรูปด้วยกล้อง Reveal camera บริเวณที่เป็นฝ้า 3 ภาพ

3.4.4.1 หน้าตรง 1 ภาพ

3.4.4.2 หน้าข้างซ้าย 1 ภาพ

3.4.4.4 หน้าข้างขวา 1 ภาพ

ถ่ายภาพ Baseline ก่อนเริ่มการรักษา และทุกครั้งที่มา ก่อนรับการรักษาด้วยเลเซอร์ และติดตามผล ด้วยกล้องตัวเดียวกัน สภาวะแวดล้อมเดียวกัน ตลอดการทดลอง

3.4.5 การวัดใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิว Mexameter MX18 ได้เป็นค่า Mean melanin index และนำมาคำนวณค่า Relative melanin index และ Improvement rate โดย

$$\text{Improvement rate} = [(\text{RMI}_{\text{pretreatment}} - \text{RMI}_{\text{posttreatment}}) / \text{RMI}_{\text{pretreatment}}] * 100\%$$

(Relative Melanin Index(RMI) = MI of melasma – MI of normal skin)

3.4.6 ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการสุ่มเลือกใบหน้าด้านที่จะได้รับการเลเซอร์โดยวิธีจับฉลาก (มี 2 ฉลากคือ ซ้าย และขวา โดยจะได้รับการเลเซอร์ในใบหน้าข้างที่จับฉลากได้)

3.4.7 ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคน จะต้องใช้ยาต่อไปนี โดยใช้เป็นประจำทุกวันตั้งแต่ 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มเลเซอร์ และช่วงการทดลองต่อไปอีกอย่างน้อย 14 สัปดาห์

3.4.7.1 ยาทาฝ้าสูตรผสมไฮโดรควิโนน (ทาบางๆก่อนนอน เฉพาะบริเวณฝ้า บน ใบหน้าทั้งสองข้าง)

3.4.7.2 ครีมกันแดด SPF 50 PA+++ (ทาทั่วหน้าทุกเช้า หรือก่อนออกแดด 30 นาที)

3.4.7.4 สบู่ล้างหน้าสูตรอ่อนโยนที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว (ทำความสะอาดใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น)

3.4.7.5 ครีมชุ่มชื้นที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว Aloe vera cream (ทาทั่วหน้า เช้า-เย็น)

และแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยใช้ครีมหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ เช่น ครีมที่ผสมสารที่ทำให้ผิวขาว หรือครีมลดริ้วรอย และพยายามหลีกเลี่ยงแสงแดดตลอดช่วงที่ทำการวิจัย หากเกิดอาการระคายเคืองจากการใช้ยา ให้หยุดทายาทันที

3.4.8 การเลเซอร์ด้วยเครื่อง Fractional Q-switched 694-nm Ruby Laser (Tattoostar®, Asclepion, Germany) ในใบหน้าข้างที่จับฉลากได้ โดยจะทำการเลเซอร์รวมทั้งสิ้น 3 ครั้ง ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ (เลเซอร์ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 10) โดยใช้พลังงานและค่าพารามิเตอร์เท่ากันในผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายคือ Fluence 2.5 J/cm², 2 passes, Frequency 2 Hz, Spot size 4 mm

3.4.9 การประเมินลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2, 6, 10, 14

การประเมินโดยรวมมีดังนี้

3.4.9.1 การวัดใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิว Mexameter MX18 ได้เป็นค่า Mean melanin index

3.4.9.2 ภาพถ่ายจากกล้องReveal camera

3.4.10 การประเมินผลข้างเคียง

3.4.10.1 โดยแพทย์ บันทึกผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

3.4.10.2 โดยผู้ป่วย ประเมินผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

โดยจะเริ่มประเมินตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6, 10, 14 ทุกครั้ง (ตลอดการทดลอง) ในกรณีที่สงสัยหรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรง สามารถแจ้งแพทย์ได้ทุกเมื่อ

3.4.11 ให้ผู้ป่วยกรอกแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้า (global evaluation) ในสัปดาห์ที่ 14 โดยใช้ Patients' Global Assessment คือ 0=No change or darker, 1=Slightly improved, 2=Moderately improved, 3=Good, 4=Excellent

3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)

แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้ทำการตรวจชนิดของฝ้าบนใบหน้าและวัดปริมาณเม็ดสีด้วยเครื่อง Mexameter MX18 และการถ่ายภาพโดยกล้อง Reveal® โดยบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์

3.5.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ อาชีพ ที่อยู่ สถานภาพสมรส ประวัติการรักษาฝ้า

3.5.2 ค่าที่วัดได้จากเครื่องมือ Mexameter MX18 ก่อนทำการทดลองในสัปดาห์ที่ 0, 2, 6, 10, 14 ตามลำดับ

3.5.3 ประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ในแต่ละกลุ่ม หลังทำการรักษา

3.5.4 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผื่นแดง แสบ ลอก เป็นต้น

3.6 การประเมินผล

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับการประเมินประสิทธิผลของการรักษา โดย

3.6.1 ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าด้วยเครื่อง Mexameter MX18

3.6.2 ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าจากภาพถ่ายจากกล้อง Reveal® ก่อนและหลังการรักษา

6.3.3 ประเมินความพึงพอใจในการลดลงของความเข้มของฝ้าบนใบหน้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย

3.7 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.7.1 ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.7.2 ใช้สถิติในการประเมินการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษาในใบหน้าข้างที่ใช้เลเซอร์ทับทิมแบบแฟร็กชันนอลคิววิตซ์ ร่วมกับ ยาสูตรไฮโดรควิโนน

3.7.2.1 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Pair T-test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวก่อนและหลังการรักษา

3.7.2.2 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon Match Pair sign rank test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05%)

3.7.3 ใช้สถิติในการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างใบหน้าข้างที่ใช้เลเซอร์ทับทิม แบบแฟรกชันนอลคิววิตซ์ ร่วมกับยาสูตรไฮโดรควิโนน เทียบกับผลการรักษาในใบหน้าข้างที่ได้ทายาสูตรไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

3.7.3.1 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Pair T-test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา

3.7.3.2 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon Match Pair sign rank test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวกัน ก่อนและหลังการรักษา โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05%)

3.7.4 ประเมินผลการรักษาในแต่ละครั้ง (สัปดาห์ที่ 2, 6, 10, 14)

3.7.4.1 ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Repeated ANOVA

3.7.4.2 ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Friedman โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05%)

3.7.5 ประเมินภาวะแทรกซ้อน และความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.1.1 ข้อมูลประชากรศาสตร์

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟร็กชันนอลควิสวิตช์ (Fractional Q-switched Ruby Laser ; Fractional QSRL) ในการรักษาฝ้าบนใบหน้าศึกษาจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ป่วยหญิงและชาย จำนวน 38 คน อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไป ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง โดยแบ่งหน้าครึ่งด้านซ้ายและด้านขวาในการรักษาโดย

4.1.1.1 ใบหน้าครึ่งด้านแรก ทำการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination (4%Hydroquinone + 0.05%Tretinoin + 0.01%Fluocinolone acetamide)

4.1.1.2 ใบหน้าครึ่งด้านหลังทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียวโดยอาสาสมัครทั้ง 38 คนมีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร

ลักษณะทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วน			
				เบี่ยงเบน	มัธยฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
มาตรฐาน							
เพศ							
ชาย	4	10.53					
หญิง	34	89.47					
อายุ	-	-	40.73	9.39		25	63

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วน			
				เบี่ยงเบน	มัธยฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
มาตรฐาน							
อาชีพ							
ข้าราชการ	2	5.26					
พนักงาน	20	52.63					
แม่บ้าน	10	26.32					
นักเรียน/นักศึกษา	-	-					
กิจการส่วนตัว	5	13.16					
อื่นๆ	1	2.63					

จากตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร พบว่า อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง คือ 34 คน และเพศชาย 4 คน มีค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่ม 40.73 ปี โดยอายุที่มากที่สุดคือ 63 ปี และน้อยที่สุดคือ 25 ปี อาชีพของอาสาสมัครส่วนใหญ่มีอาชีพเป็นพนักงาน ร้อยละ 52.63 รองลงมาเป็นอาชีพแม่บ้าน ร้อยละ 26.32

ตารางที่ 4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัคร

ลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฝ้า	จำนวน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วน	มัธยฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
				เบี่ยงเบน มาตรฐาน			
ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (ปี)	-	-	6.83	4.13	5.00	2	20
ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า							
ไม่มี	24	63.16					
มี	14	38.84					
ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า							
ตั้งครรภ์	11	15.49					
การได้รับฮอร์โมน	11	15.49					
การได้รับแสงแดด	40	56.34					
การใช้เครื่องสำอางค์	9	12.68					
ยาต้านชัก	-						
ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง	-	-					

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฝ้า	จำนวน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วน เบี่ยงเบน มาตรฐาน	มัธยฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ประวัติการรักษาที่เคย							
ได้รับมาก่อน							
เคย	10	26.32					
ไม่เคย	28	73.68					
ชนิดของฝ้าจำแนกด้วย							
การตรวจ wood's lamp							
Epidermal type	6	15.79					
Mixed type	18	47.37					
Dermal type	14	36.84					
จำแนกชนิดของฝ้าตาม							
บริเวณที่เป็น							
Centrofacial type	-	-					
Malar type	28	73.68					
Mandibular type	10	26.32					
จำแนกชนิดของสีผิวตาม							
skin photo type							
2	-	-					
3	10	26.32					
4	23	60.52					
5	5	13.16					
6	-	-					

จากตารางที่ 4.2 แสดงลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของอาสาสมัคร พบว่า ส่วนใหญ่อาสาสมัครมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เป็นฝ้าเท่ากับ 6.83 ปี โดยระยะเวลาที่มากที่สุดคือ 20 ปี และน้อยที่สุดคือ 2 ปี

ประวัติฝ้าในครอบครัว พบว่า ไม่มีประวัติฝ้าในครอบครัว ร้อยละ 34.15 และมีประวัติฝ้าในครอบครัวร้อยละ 65.85

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า พบว่า ส่วนใหญ่อาสาสมัคร เกิดจากการได้รับแสงแดดร้อยละ 56.34 รองลงมาคือปัจจัยการตั้งครรภ์และการได้รับฮอร์โมน คือ ร้อยละ 15.49 เท่ากัน

ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน พบว่า ส่วนใหญ่ไม่เคยรักษามาก่อนร้อยละ 75.61 และเคยรักษาโดยวิธีต่าง ๆ ร้อยละ 24.39

ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ Wood's lamp พบว่า ส่วนใหญ่เป็นฝ้าแบบ Mixed type ร้อยละ 47.37 รองลงมาคือแบบ Dermal type ร้อยละ 36.84 และเป็นฝ้าแบบ Epidermal type ร้อยละ 15.79

ชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น พบว่า ส่วนใหญ่เป็นฝ้าบริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้าง (malar) ร้อยละ 73.68 และบริเวณกรามล่าง (mandibular) ร้อยละ 26.32

จำแนกชนิดของสีผิวตาม Fitzpatrick's skin type พบว่า ส่วนใหญ่มี Skin type 4 ร้อยละ 60.52 รองลงมามี Skin type 3 ร้อยละ 26.32 และมี Skin type 5 ร้อยละ 13.16

ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination และในใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

ค่าข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination แสดงในตารางที่ 4.3

ค่าข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว แสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination

อาสาสมัคร	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)				
		ก่อนทำการรักษา	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 10	สัปดาห์ที่ 14
1	25	385.8	277.8	269.4	213.2	219.3
2	45	263.5	251	199.6	160	163
3	34	347	260	299.7	264.2	196
4	29	233	282.2	261.4	263.8	238.7
5	40	429	363	302.4	292.8	268.7
6	40	310.5	295.2	303	302.2	250
7	46	198.2	175.8	164.4	168	140.5

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

อาสาสมัคร	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)				
		ก่อนทำการรักษา	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 10	สัปดาห์ที่ 14
8	38	193	210.8	185	181	167.2
9	56	250.8	219	119	101.3	122.5
10	51	216.2	205	192	164	205
11	37	465.8	440.4	411.6	355.8	348.3
12	40	389.4	367	202.3	190.7	206.4
13	30	266	249	223.4	236.3	216.2
14	63	379.3	308	237.8	228	203
15	50	315.8	297.4	285.2	424.8	356.5
16	45	282.8	206.6	166	133	124
17	40	232.6	243.4	237.4	209.6	250.3
18	39	289.5	254.6	213	246	248.4
19	47	268	249.7	204.8	177.4	154
20	40	323	242	161.4	212	218
21	37	250	241.8	186.8	177.3	203.4
22	43	286	218	194.4	188.5	149
23	35	275.8	250.4	246.2	316.7	247.2
24	63	247	225.2	195.6	216.8	197.2
25	27	285	266.2	178	177.6	170
26	38	263.4	220	185	230.6	212
27	34	226	213	192.4	234.7	235
28	48	253.5	252.8	217.8	180.2	285.4
29	49	325.8	285	253.4	241	213.2
30	37	227.4	205	213.5	166.4	127
31	30	307.2	283.8	272	384	314.7
32	55	161	148	125.4	100	108.3
33	43	184	147	126	233.8	173
34	40	434.4	331.2	228.6	245.3	341.6
35	40	265.8	277.2	188	143.3	112
36	31	204.4	185	140.8	122	138
37	38	449.3	434.4	367.6	302.5	319.3
38	52	353.4	316	239.2	224	258.4

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลอายุและค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

อาสาสมัคร	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)				
		ก่อนทำการรักษา	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 10	สัปดาห์ที่ 14
1	25	361.4	261.4	263.6	224.3	214
2	45	241.2	223	180.4	166	169
3	34	321	242.8	212.2	219.2	194
4	29	240	255	239.8	255.8	248.3
5	40	447	402.8	294.6	331.3	293.2
6	40	283.5	275.4	270.2	277	249
7	46	192.7	183.5	160.6	184.5	175.4
8	38	213.8	237.3	227	225	205
9	56	244.8	200.2	153.2	152.4	183
10	51	219.8	198.3	207.8	165	219
11	37	437.6	425.3	404.6	384	363.4
12	40	375.6	341.3	215.7	237.7	243.8
13	30	269	243	206.6	214	218.9
14	63	352	305	200.5	213.3	189.3
15	50	292.8	277.4	272.8	379.3	367.7
16	45	350	296.4	292.4	202	211.5
17	40	235.4	226.6	193.2	218.9	249
18	39	286.3	236.8	222	234	257
19	47	253	251	186.8	200.5	212.8
20	40	287.6	284.6	244.2	290	296.3
21	37	259	233.2	185.2	180.2	178.3
22	43	304	220	185.8	156	159.7
23	35	263.3	244.8	232.8	187.8	184
24	63	238	229	194.5	188.13	203.5
25	27	277.2	266	216	190.25	195.3
26	38	242.7	231	192	191.7	186.5

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

อาสาสมัคร	อายุ	ค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index)				
		ก่อนทำการรักษา	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 10	สัปดาห์ที่ 14
27	34	257	252	192.2	233.8	230
28	48	267.3	234	223	193.6	294
29	49	344.3	318.5	315.6	292	278.8
30	37	221	205	131.8	133	131.3
31	30	337.4	331.2	340.3	361	310.3
32	55	143	130.4	111.2	119.6	110
33	43	187	174.6	155.4	130.6	126
34	40	412.5	340.3	240.3	292	355
35	40	275.2	264	176.2	146.6	131
36	31	228	198	152.4	134.5	150.7
37	38	440.3	390.3	339.2	323	344.8
38	52	362.7	358	252.6	267	315.3

4.2 ผลการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูล

4.2.1 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination

Fractional QSRL + Fixed HQ	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ก่อนการรักษา	290.49	76.62	265.31	315.67
สัปดาห์ที่ 2	260.47	65.70	238.88	282.07

ตารางที่ 4.5 (ต่อ)

Fractional QSRL + Fixed HQ	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
สัปดาห์ที่ 6	220.78	62.90	200.10	241.45
สัปดาห์ที่ 10	221.28	72.86	197.34	245.23
สัปดาห์ที่ 14	213.18	66.96	191.17	235.19

จากตารางที่ 4.5 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination มีค่าลดลงจากก่อนการรักษา โดยค่าลดลงเรื่อยๆจนถึง สัปดาห์ที่ 12 โดยสามารถวัดค่าระดับความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 2 และ 6 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 260.47 และ 220.78 ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 10 ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 221.28 เพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 6 เล็กน้อย และลดลงอีกในสัปดาห์ที่ 14 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 213.18 จากเดิมก่อนการรักษาที่มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 290.49

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

Fixed HQ only	ค่าเฉลี่ย	ส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าสูงสุด	ค่าต่ำสุด
ก่อนการรักษา	288.54	72.94	264.56	312.51
สัปดาห์ที่ 2	262.83	64.43	241.65	284.01
สัปดาห์ที่ 6	223.28	61.34	203.12	243.45
สัปดาห์ที่ 10	223.55	69.44	200.73	246.38
สัปดาห์ที่ 14	227.48	68.59	204.93	250.02

จากตารางที่ 4.6 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความเข้มของฝ้า ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว มีค่าลดลงจากเดิมก่อนการรักษา ที่มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 288.54 โดยสามารถวัดค่าระดับความเข้มของฝ้า ลดลงเรื่อยๆในสัปดาห์ที่ 2 และ 6 มี

ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 262.83 และ 223.28 ตามลำดับ แล้วเพิ่มขึ้นอีกเพียงเล็กน้อย อีกในสัปดาห์ที่ 10 และ 14 ที่มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 223.55 และ 227.48 ตามลำดับ

4.2.2 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้าในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของหน้าผากที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทำการรักษา มีรายละเอียด ดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าผากที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination โดยใช้สถิติ Paired T-test

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean	Paired Difference	t	p-value
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	290.49±76.62 260.47±65.70	30.02±32.98	5.610	0.000
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 6	290.49±76.62 220.78±62.90	69.71±52.24	8.227	0.000
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 10	290.49±76.62 221.28±76.86	69.21±73.15	5.832	0.000
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 14	290.49±76.62 213.18±66.96	77.31±62.97	7.568	0.000

จากตารางที่ 4.7 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยความเข้มของฝ้า ภายหลังการรักษาโดย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination พบว่า มีการลดลงเมื่อเทียบกับก่อนทำการรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.01) เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 14

ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้าในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของหน้าผากที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทำการรักษา มีรายละเอียด ดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละรายในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Paired T-test

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean	Paired Difference	t	p-value
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	288.54±72.94 262.83±64.43	25.71±26.56	5.968	0.000
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 6	288.54±72.94 223.28±61.34	65.26±46.17	8.713	0.000
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 10	288.54±72.94 223.55±69.44	64.98±54.27	7.381	0.000
ก่อนทำการรักษา-สัปดาห์ที่ 14	288.54±72.94 227.48±68.59	61.06±55.83	6.742	0.000

จากตารางที่ 4.8 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยความเข้มของฝ้า ภายหลังจากการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว พบว่า ในแต่ละสัปดาห์ ค่าระดับความเข้มของฝ้า ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.01) เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 14

4.2.3 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ความแตกต่างของผลการรักษาในแต่ละสัปดาห์

ตารางที่ 4.9 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อประเมินความแตกต่างของผลการรักษาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ โดยประเมินจากค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination โดยใช้สถิติ Repeated ANOVA

(I) TEST	(J) TEST	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.(a)	95% Confidence Interval for Difference(a)	
					Lower Bound	Upper Bound
Baseline	Week 2	30.018(*)	5.351	.000	14.045	45.992
	Week 6	69.713(*)	8.474	.000	44.416	95.010

ตารางที่ 4.9 (ต่อ)

(I) TEST	(J) TEST	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.(a)	95% Confidence Interval for Difference(a)	
					Lower Bound	Upper Bound
Week 2	Week 10	69.205(*)	11.867	.000	33.781	104.630
	Week 14	77.313(*)	10.216	.000	46.817	107.809
	Baseline	-30.018(*)	5.351	.000	-45.992	-14.045
	Week 6	39.695(*)	6.154	.000	21.324	58.066
	Week 10	39.187(*)	10.375	.006	8.214	70.160
Week 6	Week 14	47.295(*)	8.458	.000	22.046	72.543
	Baseline	-69.713(*)	8.474	.000	-95.010	-44.416
	Week 2	-39.695(*)	6.154	.000	-58.066	-21.324
	Week 10	-.508	7.617	1.000	-23.246	22.230
Week 10	Week 14	7.600	7.612	1.000	-15.124	30.324
	Baseline	-69.205(*)	11.867	.000	-104.630	-33.781
	Week 2	-39.187(*)	10.375	.006	-70.160	-8.214
	Week 6	.508	7.617	1.000	-22.230	23.246
	Week 14	8.108	6.496	1.000	-11.284	27.500
Week 14	Baseline	-77.313(*)	10.216	.000	-107.809	-46.817
	Week 2	-47.295(*)	8.458	.000	-72.543	-22.046
	Week 6	-7.600	7.612	1.000	-30.324	15.124
	Week 10	-8.108	6.496	1.000	-27.500	11.284

จากตารางที่ 4.9 พบว่าการลดลงของระดับความเข้มของฝ้า ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 10, 14 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.01$) เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ในด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 6 เทียบกับสัปดาห์ที่ 2 ($p\text{-value} < 0.01$) แต่หลังจากสัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป (สัปดาห์ที่ 6, 10, 14) การเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มฝ้ายังคงลดลง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในแต่ละสัปดาห์ที่ประเมิน

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อประเมินความแตกต่างของผลการรักษาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ โดยประเมินจากค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยใช้สถิติ Repeated ANOVA

(I) TEST	(J) TEST	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.(a)	95% Confidence Interval for Difference(a)	
					Lower Bound	Upper Bound
Baseline	Week 2	25.711(*)	4.308	.000	12.849	38.572
	Week 6	65.255(*)	7.489	.000	42.898	87.612
	Week 10	64.985(*)	8.804	.000	38.703	91.266
	Week 14	61.061(*)	9.057	.000	34.024	88.098
Week 2	Baseline	-25.711(*)	4.308	.000	-38.572	-12.849
	Week 6	39.545(*)	5.721	.000	22.465	56.624
	Week 10	39.274(*)	6.625	.000	19.496	59.052
	Week 14	35.350(*)	7.359	.000	13.382	57.318
Week 6	Baseline	-65.255(*)	7.489	.000	-87.612	-42.898
	Week 2	-39.545(*)	5.721	.000	-56.624	-22.465
	Week 10	-.271	5.455	1.000	-16.554	16.013
	Week 14	-4.195	6.691	1.000	-24.168	15.779
Week 10	Baseline	-64.985(*)	8.804	.000	-91.266	-38.703
	Week 2	-39.274(*)	6.625	.000	-59.052	-19.496
	Week 6	.271	5.455	1.000	-16.013	16.554
	Week 14	-3.924	4.639	1.000	-17.774	9.926
Week 14	Baseline	-61.061(*)	9.057	.000	-88.098	-34.024
	Week 2	-35.350(*)	7.359	.000	-57.318	-13.382
	Week 6	4.195	6.691	1.000	-15.779	24.168
	Week 10	3.924	4.639	1.000	-9.926	17.774

จากตารางที่ 4.10 พบว่าการลดลงของระดับความเข้มของฝ้า ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 10, 14 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.01$) เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ในด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 6 เทียบกับสัปดาห์ที่ 2 ($p\text{-value} < 0.01$) แต่หลังจากสัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป (สัปดาห์ที่ 6, 10, 14) การเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มฝ้ายังคงลดลง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในแต่ละสัปดาห์ที่ประเมิน

4.2.4 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของผลการรักษาโดยรวมของค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) และค่าความเข้มสัมพัทธ์ของฝ้า (relative melanin index) ในใบหน้าด้านที่ได้รับการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.11 การเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบกันในแต่ละสัปดาห์ ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 14 (หลังทำการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์) โดยใช้สถิติ Paired T-test

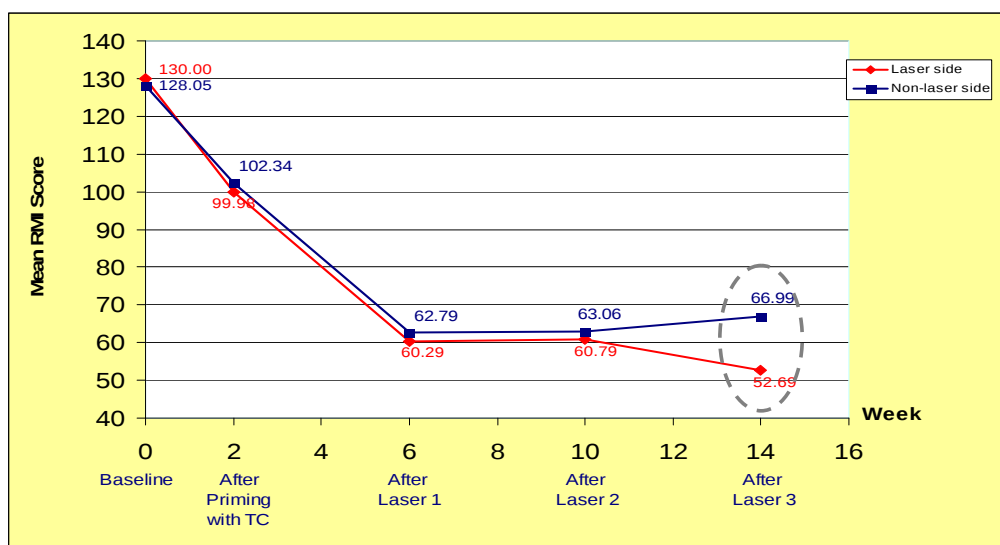
ช่วงเวลา	Fractional QSRL + Fixed HQ	Fixed HQ only	Mean Difference	P-value
ก่อนการรักษา	290.49±76.62	288.54±72.94	1.95 (-5.04 - 8.94)	0.575
สัปดาห์ที่ 2	260.47±65.70	262.83±64.43	-2.36 (-11.32 - 6.61)	0.598
สัปดาห์ที่ 6	220.78±62.90	223.28±61.34	-2.51 (-15.66 - 10.66)	0.702
สัปดาห์ที่ 10	221.28±72.86	223.55±69.44	-2.27 (-16.22 - 11.68)	0.744
สัปดาห์ที่ 14	213.18±66.96	227.48±68.59	-14.30 (-24.56 - 4.04)	0.008

จากตารางที่ 4.11 เมื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของฝ้า ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบกันในแต่ละสัปดาห์ ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 14 (หลังทำการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์) พบว่า ใบหน้าทั้งสองด้าน มีการลดลงของความเข้มของฝ้า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึง 10 แต่ในสัปดาห์ที่ 14 พบว่าด้านที่ทำการเลเซอร์ Fractional QSRL เริ่มมีค่าระดับความเข้มของฝ้าลดลงมากกว่าด้านที่ไม่เลเซอร์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.01$)

ตารางที่ 4.12 การเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มสัณพัทธ์ของฝ้า (Relative Melanin Index; RMI) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบกันในแต่ละสัปดาห์ ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 14 (หลังทำการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์) โดยใช้สถิติ Paired T-test

ช่วงเวลา	Fractional QSRL + Fixed HQ	Fixed HQ only	Mean Difference	P-value
ก่อนการรักษา	130.00±52.36	128.05±52.39	1.95 (-5.04 - 8.94)	0.575
สัปดาห์ที่ 2	99.98±40.53	102.34±43.64	-2.36 (-11.32 - 6.61)	0.598
สัปดาห์ที่ 6	60.29±34.87	62.79±41.90	-2.51 (-15.66 - 10.66)	0.702
สัปดาห์ที่ 10	60.79±47.32	63.06±44.17	-2.27 (-16.22 - 11.68)	0.744
สัปดาห์ที่ 14	52.69±43.78	66.99±51.74	-14.30 (-24.56 - 4.04)	0.008

จากตารางที่ 4.12 เมื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มสัณพัทธ์ของฝ้า (relative melanin index) ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยเปรียบเทียบกันในแต่ละสัปดาห์ ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 14 (หลังทำการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์) พบว่า ใบหน้าทั้งสองด้าน มีการลดลงของความเข้มสัณพัทธ์ของฝ้า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}>0.05$) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึง 10 แต่ในสัปดาห์ที่ 14 พบว่าด้านที่ทำการเลเซอร์ Fractional QSRL เริ่มมีค่าระดับความเข้มของฝ้าลดลงมากกว่าด้านที่ไม่เลเซอร์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}<0.01$)



ภาพที่ 4.1 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มสัมพัทธ์ของฝ้า (relative melanin index)

ตารางที่ 4.13 อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าระดับความเข้มของฝ้า (improvement rate) ที่คำนวณได้จากค่า Mean Melanin Index โดยประเมินในสัปดาห์สุดท้ายคือสัปดาห์ที่ 14 เทียบกับก่อนการรักษา ของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination (laser side) เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว (non-laser side)

Improvement Rate Assessment	Treatment Side	
	Laser side	Non-laser side
	(n=38)	(n=38)
76% - 100% (Excellent)	17 (45%)	10 (26%)
51% - 75% (Good)	6 (16%)	8 (21%)
26% - 50% (Fair)	7 (18%)	9 (24%)
0% - 25% or darker (poor)	8 (21%)	11 (29%)

จากตารางที่ 4.13 พบว่าอัตราการลดลงของฝ้าดีขึ้นมากกว่า 75% (Excellent) ในด้านที่ทำการเลเซอร์ถึง 45% เมื่อเทียบกับ ด้านที่ไม่ได้รับการเลเซอร์ คือ 26% ส่วนในรายที่อัตราการลดลงของฝ้าน้อยกว่า 25% ในใบหน้าด้านที่ทำการเลเซอร์และไม่เลเซอร์ มีค่าเท่ากับ 21% และ 29% ตามลำดับ

4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจจากการรักษา

การประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว โดยให้อาสาสมัครประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม หลังการรักษาครบโครงการที่ 14 สัปดาห์

ตารางที่ 4.14 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination

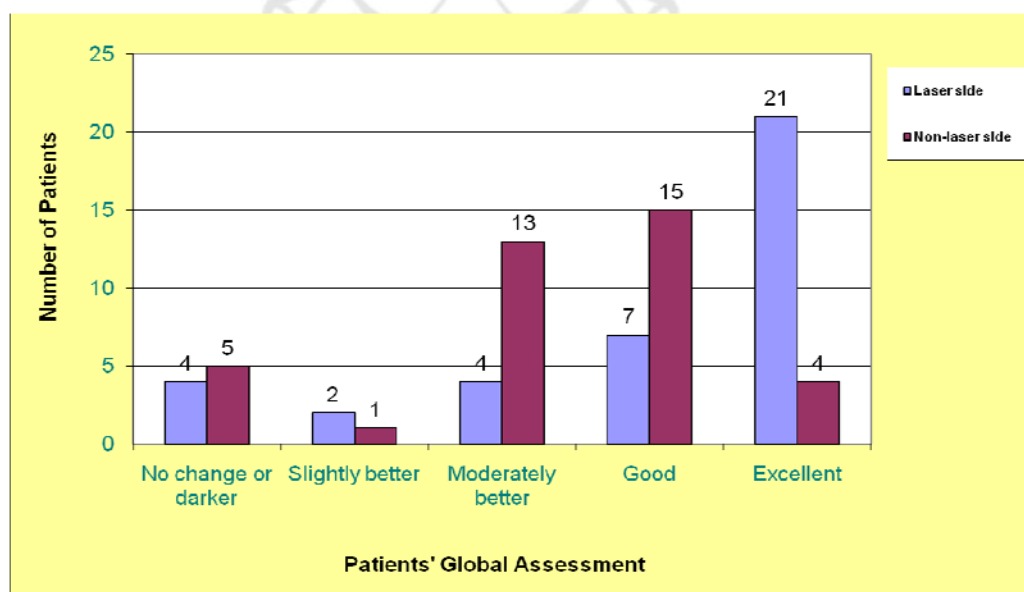
ความพึงพอใจ	จำนวน	ร้อยละ
ไม่เปลี่ยนแปลงหรือแย่ลง (no change or darker)	4	10.53
ดีขึ้นเล็กน้อย (slightly improved)	2	5.26
ดีขึ้นปานกลาง (moderately improved)	4	10.53
ดีขึ้นค่อนข้างมาก (good)	7	18.42
ดีขึ้นมากที่สุด (excellent)	21	55.26

จากตารางที่ 4.14 พบว่า ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination อาสาสมัครส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมากที่สุด (excellent) ถึงร้อยละ 55.26

ตารางที่ 4.15 ผลความพึงพอใจของอาสาสมัครในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

ความพึงพอใจ	จำนวน	ร้อยละ
ไม่เปลี่ยนแปลงหรือแย่ลง (no change or darker)	5	13.16
ดีขึ้นเล็กน้อย (slightly improved)	1	2.63
ดีขึ้นปานกลาง (moderately improved)	13	34.21
ดีขึ้นค่อนข้างมาก (good)	15	39.47
ดีขึ้นมากที่สุด (excellent)	4	10.53

จากตารางที่ 4.15 พบว่า ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว อาสาสมัครส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับค่อนข้างมาก (Good) ร้อยละ 39.47



ภาพที่ 4.2 ระดับความพึงพอใจของผลการรักษา ประเมินโดยอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 14

4.4 การประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา

การประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา ตลอดระยะเวลา 14 สัปดาห์ พบว่า ผลข้างเคียงที่อาสาสมัครส่วนใหญ่รายงาน และจากการประเมินโดยแพทย์ คือ เรื่องอาการแดงเล็กน้อย คิดเป็น 18.42% ทั้งในใบหน้าด้านที่เลเซอร์และไม่เลเซอร์ ทั้งสองข้างเท่าๆกัน รองลงมา คือ อาการแสบร้อน คิดเป็น 13.15% เท่าๆกันในใบหน้าทั้งสองข้าง และอาการไม่รุนแรง ซึ่งอาการทั้งสองดีขึ้นภายหลังจากลดปริมาณ Fixed hydroquinone ลง ส่วนรอยดำหลังการรักษา 3 ราย (7.89%) เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ทำ Fixed hydroquinone combination ปริมาณมากเกินไป ร่วมกับไม่หลีกเลี่ยงแสงแดด โดยเกิดรอยดำทั้งสองข้างเท่าๆกันบนใบหน้า โดยค่อยๆจางลง เมื่อเวลาผ่านไป และทำการรักษาโดยการทายาต่ออย่างถูกวิธี และพยายามเลี่ยงการถูกแสงแดด

มีเพียง 1 ราย ที่ในสัปดาห์ที่ 10 พบว่าใบหน้าข้างที่ทำการเลเซอร์ เกิดรอยดำชัดเจนเมื่อเทียบกับใบหน้าอีกข้าง ซึ่งค่อยๆดีขึ้นหลังจากทำการรักษาด้วยเลเซอร์และการทายาต่อเนื่อง ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 4.16

ตารางที่ 4.16 ข้อมูลเชิงพรรณนาถึงผลข้างเคียงในใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์ ด้วย Fractional QSRL ร่วมกับ Fixed hydroquinone combination และใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

ผลข้างเคียง		Fractional QSRL + Fixed HQ	Fixed HQ only
แสบร้อน	มี	5	5
	ไม่มี	33	33
คัน	มี	1	-
	ไม่มี	37	38
แดง	มี	7	7
	ไม่มี	31	31
แห้ง	มี	1	2
	ไม่มี	37	36
ลอก	มี	3	1
	ไม่มี	35	37

ตารางที่ 4.16 (ต่อ)

ผลข้างเคียง		Fractional QSRL + Fixed HQ	Fixed HQ only
พื้น	มี	-	-
	ไม่มี	38	38
รอยดำ	มี	4	3
	ไม่มี	34	35
อื่นๆ	มี	-	-
	ไม่มี	38	38



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

5.1.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไป

5.1.1.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มมีรายละเอียดดังนี้

1. เพศ ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงคือ 34 คน และเพศชาย 4 คน

2. อายุ การศึกษาครั้งนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่มเท่ากับ 40.73 โดยอายุที่มากที่สุดคือ 63 ปีและอายุน้อยที่สุดคือ 23 ปี

3. อาชีพ อาสาสมัครส่วนใหญ่มีอาชีพพนักงาน รองลงมาคือแม่บ้าน

5.1.1.2 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 5 ปี โดยระยะเวลาที่เป็นฝ้าที่มากที่สุดของอาสาสมัครคือ 20 ปี และน้อยที่สุดคือ 2 ปี

5.1.1.3 ชนิดของสีผิว ส่วนใหญ่เป็น Fitzpatrick skin types 4 เนื่องจากสีผิวของคนไทยส่วนใหญ่เป็นสีผิวขาวเหลืองจนถึงคล้ำ

5.1.1.4 บริเวณใบหน้าที่เป็นฝ้า ส่วนมากอาสาสมัครจะเป็นบริเวณแก้มทั้งสองข้าง (malar type) มากกว่าใบหน้าบริเวณกราม (mandibular type)

5.1.1.5 ชนิดของฝ้าโดยการตรวจ Wood lamp อาสาสมัครส่วนมากจะเป็นฝ้าชนิดผสม (compound type) และรองลงมาเป็นฝ้าลึก (dermal type) และพบ Epidermal type น้อยที่สุดในการศึกษาครั้งนี้

5.1.1.6 ประวัติฝ้าในครอบครัว พบว่าโดยส่วนมากอาสาสมัครจะมีประวัติฝ้าในครอบครัวคือร้อยละ 65.85

5.1.1.7 ประวัติการรักษามาก่อน ส่วนใหญ่อาสาสมัครไม่เคยมีประวัติรักษาฝ้ามาก่อนถึง 75.61%

5.1.1.8 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า พบว่าปัจจัยส่วนใหญ่คือการได้รับแสงแดด รองลงมาคือการได้รับฮอร์โมน การตั้งครรภ์และการใช้เครื่องสำอางตามลำดับ

5.1.2 อภิปรายผลการวิจัย

5.1.2.1 การวิเคราะห์ผลจากค่าระดับความเข้มของฝ้า ในใบหน้าด้านที่ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination และในใบหน้าด้านที่ทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว ในแต่ละสัปดาห์

พบว่าค่า ความเข้มของฝ้า ของใบหน้าทั้งสองด้าน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในสัปดาห์ที่ 2, 6, 10, 14 เทียบกับก่อนการรักษา และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 เทียบกับสัปดาห์ที่ 2 โดยหลังจากสัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป ยังคงมีการลดลงของค่า ความเข้มของฝ้า อยู่ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละครั้ง ผลที่ได้คล้ายคลึงกันทั้งในใบหน้าด้านที่ได้รับการเลเซอร์ และในด้านที่ไม่ได้รับการเลเซอร์ โดยไม่สามารถนำข้อมูลนี้ไปสรุปผลได้ว่า การทำเลเซอร์เพียงครั้งเดียวเพียงพอ หรือทายาเพียงแค่ 6 สัปดาห์ แล้วควรหยุด เนื่องจากยังเห็นว่ายังคงมีการลดลงของค่า Melanin อยู่ ซึ่งควรมีการติดตามผลต่ออีกระยะว่ายังคงมีการลดลงของค่า Melanin หรือไม่ หรือศึกษาต่อว่า หากทำการเลเซอร์และ/หรือทายาต่อไปอีก ค่า Melanin Index จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้หรือไม่

5.1.2.2 วิเคราะห์ผลการเปรียบเทียบการลดลงของระดับความเข้มของฝ้า และค่าระดับความเข้มสัมพัทธ์ของฝ้า (relative melanin index) ในใบหน้าด้านที่ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ Fractional QSRL ร่วมกับการทา Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ทา Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

จากผลการศึกษาครั้งนี้ พบว่า การลดลงของค่า Melanin index เปรียบเทียบระหว่างใบหน้าทั้งสองด้าน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 6, 10 แต่ในสัปดาห์ที่ 14 ใบหน้าด้านที่ได้รับการเลเซอร์มีการลดลงของค่า Melanin index มากกว่า ด้านที่ไม่ได้รับการเลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจวิเคราะห์ถึงสาเหตุ ได้หลายแนวทาง เช่น การใช้เลเซอร์ร่วมกับการทายา อาจมีผลที่ดีขึ้นกว่าทายาเพียงอย่างเดียว หรือทำให้การกลับเป็นของฝ้า ช้าลงกว่าทายาเพียงอย่างเดียว หรืออาจมีเรื่อง Confounding effect ระหว่างการทดลอง มีผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายที่โดนแสงแดด เลี่ยงไม่ได้ดีเท่าที่ควร รายงานเรื่องของการกลับมาคล้ำของผิวหนัง แต่รู้สีกว่าด้านที่เลเซอร์คล้ำน้อยกว่าด้านที่ไม่ได้เลเซอร์ ซึ่งเมื่อวัดผลจาก Mexameter, และภาพถ่าย พบว่าเป็นเช่นนั้นจริง ซึ่งควรมีการติดตามผล ประเมินว่าด้านที่เลเซอร์ยังแตกต่างกับด้านที่ไม่เลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ และในเรื่องของอัตรา และระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของฝ้าเปรียบเทียบกันระหว่างใบหน้าทั้งสองด้าน

5.1.2.3 วิเคราะห์อัตราความเปลี่ยนแปลงของฝ้า โดย Improvement rate assessment ในใบหน้าด้านที่ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ Fractional QSRL ร่วมกับการทำ Fixed hydroquinone combination เปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ทำการรักษาด้วย Fixed hydroquinone combination เพียงอย่างเดียว

การประเมิน Improvement rate ใน สัปดาห์ที่ 14 เทียบกับก่อนการรักษาพบว่า ด้านที่ได้รับการเลเซอร์ ส่วนใหญ่มีอัตราการดีขึ้นของฝ้ามากที่สุด (excellent) คือมากกว่า 75% ถึง 17 คน คิดเป็น 45% เทียบกับ ด้านที่ไม่ได้รับการเลเซอร์ คือมีระดับ Excellent เพียง 26% ซึ่งการคำนวณจาก Improvement rate จะเป็นการดูอัตราการลดลงจริงของฝ้า โดยเทียบกับ Baseline เดิมในแต่ละด้านของใบหน้า จึงน่าจะเชื่อถือ และไม่จำเป็นต้องเทียบค่า Melanin index ก่อนทำการรักษาว่ามีค่าเหมือนกันทางสถิติหรือไม่ ซึ่งผลที่ได้ก็เข้ากันได้กับการลดลงของค่า Melanin index ในด้านที่เลเซอร์ที่ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 14

ส่วนระดับ Improvement rate ที่น้อยกว่า 25% พบว่าผลที่ได้ในใบหน้าทั้งสองข้างไม่แตกต่างกัน มีจำนวนพอๆกัน แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของเลเซอร์ที่ใช้ในการทดลองนี้ เมื่อใช้รักษาร่วมกับยาสูตรไฮโดรควิโนน และปฏิบัติตามเงื่อนไขที่กำหนดในการวิจัยนี้

1. อภิปรายผลความพึงพอใจของอาสาสมัคร โดย Patients' satisfaction score

จากการประเมินในสัปดาห์ที่ 14 พบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่ถึง 55% ให้คะแนนความพึงพอใจในระดับมากที่สุด (excellent) ในใบหน้าด้านที่ทำการเลเซอร์ เมื่อเทียบกับ 10.5% ที่ให้คะแนนระดับ excellent ในใบหน้าข้างที่ไม่ได้รับการเลเซอร์ ซึ่งผลเข้ากันได้กับเรื่องของ Improvement rate ระดับ excellent ที่เท่ากับ 45% และ 26% ในใบหน้าด้านที่เลเซอร์ และ ไม่ได้เลเซอร์ ตามลำดับ

2. อภิปรายผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ คืออาการแดง รองลงมาคืออาการแสบร้อน ที่เกิดจากการทำสูตรไฮโดรควิโนน เนื่องจากเป็นทั้งสองข้างของใบหน้า และอาการแดง แสบร้อนหลังทำเลเซอร์ จะหายไปในไม่กี่ครั้งวัน ผลข้างเคียงที่พบเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้โดยการลดปริมาณยาที่ทา

ในผู้ป่วยบางรายที่มีเรื่องของ ฝ้า กระ ฝ้าเล็ก ๆ บนใบหน้า พบว่าดีขึ้นมากในด้านที่เลเซอร์ และมีผลเรื่องของผิวขาวขึ้นด้วย

เรื่องของรอยดำหลังการรักษา โดยเฉพาะจากการทำเลเซอร์ เป็นปัจจัยที่คำนึงถึงมากที่สุดในการรักษาด้วยเลเซอร์ เนื่องจาก การวิจัยในอดีตที่ผ่านมา พบการเกิดรอยดำหลังทำเลเซอร์ค่อนข้างมาก แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า ในการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งใช้จำนวนอาสาสมัครถึง 40 คน ซึ่งถือว่ามาก เมื่อเทียบกับการวิจัยในอดีตที่เคยตีพิมพ์ แต่พบเพียง 1 รายเท่านั้น ที่เป็นรอยดำเฉพาะในข้างที่ทำการเลเซอร์ ในสัปดาห์ที่ 10 และดีขึ้นหลังจากทำเลเซอร์ในครั้งที่ 3 และทายาไฮโดรควิโนนต่อ ส่วนรายที่เกิดรอยดำ

ที่เหลือ เกิดจากการถูกแสงแดดจัด หรือทายาหนาเกินไป ทำให้ผิวหนังเกิดการอักเสบ เกิดรอยดำตามมา ซึ่งพบว่าเป็นทั้งสองข้างของใบหน้า ซึ่งถือว่าเลเซอร์ Fractional QSRL นี้ปลอดภัยมากภายใต้เงื่อนไขการวิจัย และเมื่อเทียบกับ เลเซอร์ชนิดอื่นๆ

5.2 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าเลเซอร์ Fractional Q-Switched Ruby มีประสิทธิภาพที่ดี และปลอดภัย ในการรักษาฝ้าในชาวเอเชีย แม้ในรายที่มีผิวคล้ำ (Skin type IV-V) โดยพบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย และเกิดรอยดำน้อยมากเมื่อเทียบกับการใช้เลเซอร์ชนิดอื่นๆในการรักษาฝ้า จึงเป็นทางเลือกหนึ่ง หรือเป็นการรักษาร่วมกับการทายาสีขาวไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีต่อไป

5.3 ข้อเสนอแนะ

5.3.1 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการทำการเลเซอร์ในจำนวนครั้งที่มากขึ้น เพื่อประเมิน ประสิทธิภาพของเลเซอร์ว่ายังสามารถทำให้ฝ้าดีขึ้นได้อีกหรือไม่ และควรหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์นี้ต่อไป

5.3.2 ควรมีการติดตามผลในระยะยาว เพื่อประเมินประสิทธิภาพของเลเซอร์ในการรักษา ฝ้าว่ายังดีกว่าด้านที่ไม่เลเซอร์เหมือนเดิมหรือไม่ และประเมินอัตราการกลับเป็นซ้ำเทียบกับระหว่าง ใบหน้าด้านที่ทำเลเซอร์ กับด้านที่ไม่ได้ทำเลเซอร์

5.3.3 ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลของการรักษาด้วยเลเซอร์ว่า สามารถลด ปริมาณ และระยะเวลาในการใช้ยาสูตรไฮโดรควิโนน ในผู้ป่วยที่รักษาฝ้า ได้หรือไม่

รายการอ้างอิง



รายการอ้างอิง

- Anderson, R. R. & Parish, J. A. (1983). Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. **Science**, **220**, 524-527.
- Anderson, R. R. & Parrish, J. A. (1987). The optics of human skin. **J Invest Dermatol**, **77**, 13-19.
- Baran, R. & Maibach, H. I. (Eds.). (1998). **Textbook of cosmetic dermatology** (2nd ed.) London: Dunitz Martin. #
- Champion, R. H., Burton, J. L. & Ebling, F. J. G. (Eds.). (1992). **Rook, Wilkinson, Ebling: Textbook of dermatology** (5th ed). London: Blackwell Science. #
- Chan, R., Park, K. C., Lee, M. H., Lee, E. S., Chang, S. E., Leow, Y. H., Tay, Y. K., Legarda-Montinola, F., Tsai, R. Y., Tsai, T. H., Shek, S., Kerrouche, N., Thomas, G. & Verallo-Rowell, V. (2008). A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. **Br J Dermatol**, **159**(3), 697-703.
- Clarys, P. & Barel, P. (1998). Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorder color analysis. **J dermatol**, **25**(6), 412-414.
- Everett, M. A., Yeagers, E., Sayre, R. M. & Olson, R. L. (1966). Penetration of epidermis by ultraviolet rays. **Photochem Photobiol**, **5**, 533-542.
- Freedberg, I. M., Eisen A. Z. & Wolff, K. (Eds.). (1999). **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** (5th ed). Newyork: McGraw-Hill. #

- Goldberg, D. J., Berlin, A. L. & Phelps, R. (2008). Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. **Lasers Surg Med**, **40**(2), 134-138.
- Grimes, P. E., Bhawan, J., Guevara, I. L., Colón, L. E., Johnson, L. A., Gottschalk, R. W. & Pandya, A. G. (2010). Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. **J Am Acad Dermatol**, **62**(6), 962-967.
- Kameyama, K., Takemura, L., Hamada, Y., Sakai, C., Kondoh, S. & Nishiyama, S. (1993). Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase-related protein 1 (TRP1), dopachrome tautomerase (TRP2) and a melanogenic inhibitor. **J invest dermatol**, **100**, 126-131.
- Kligman, A. M. & Willis, I. (1975). A new formula for depigmenting human skin. **Arch Dermatol**, **111**, 40-48.
- Lee, G. Y., Kim, H. J. & Whang, K. K. (2002). The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. **Dermatol Surg**, **28**(12), 1120-1123, discussion 1123.
- Levin, J. A., Margolis, R., Hruza, G., Dover, J. & Anderson, R. R. (1988). Q-switched ruby laser irradiation of lentigines. **Laser Surg Med**, **8**, 185.
- Li, Y. H., Chen, J. Z. & We, H. C. (2008). Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. **Dermatol Surg**, **34**(5), 693-700.
- Manaloto, R. M. & Alster, T. (1999). Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. **Dermatol Surg**, **25**, 121-123.
- McLeod, S. D., Ranson, M. & Mason, R. S. (1994). Effects of estrogens on human melanocytes in Vitro. **J Steroid Biochem Mol Biol**, **9**(1), 9.
- Moreno, Arias, G. A. & Ferrando, J. (2001). Intense pulsed light for melanocytic lesions. **Dermatol Surg**, **27**, 397-400.

- Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hori, Y. (1999). Disorder of pigmentation. In I. M. Freedberg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, (Eds), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine** (5th ed.). Newyork: McGraw-Hill.
- Nouri, K., Bowes, L., Chartier, T., Romagosa, R. & Spencer, J. (1999). Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: A pilot study. **Dematol Surg**, **25**(2), 494-497.
- Park, J. M., Tsao, H. & Tsao, S. (2008). Combined use of intense pulsed light and Q-switched ruby laser for complex dyspigmentation among Asian patients. **Lasers Surg Med**, **40**(2), 128-133.
- Piamphongsant, T. (1998). Treatment of melasma: A review with personal experience. **Int J Dermatol**, **37**, 897-903.
- Niwat Polnikorn. (2008). Treatment of refractory dermal melasma with the Medlite C6 Q-switched Nd : YAG laser: Two case report. **J Cosmet Laser Ther**, **10**, 167-173.
- Rokhsar, C. K. & Fitzpatrick, R. E. (2005). The treatment of melasma with fractional photothermolysis: A pilot study. **Dermatol Surg**, **31**, 1645-1650.
- Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S., Fitzpatrick, T. B., Sanchez, I. L. & Mihm, M. (1981). A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescent study. **J Am Acad Dermatol**, **4**, 698-710.
- Schneiber, A., Kenny, G., Applebaum, J. (1990). Removal of tattoos and benign pigmented lesions using the ruby laser. **J dermatol Surg Oncol**, **16**, 80-81.
- Sivayathorn, A. (1995). Melasma in orientals. **Clin Drug Invest**, **10**(Suppl 2), 34-40
- Suthattaya Angsuwarangsee & Niwat Polnikorn. (2003). Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: Split face design. **Dermatol Surg**, **29**, 59-64.

- 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**(9), 592-597.
- Taylor, C. R. & Anderson, R. R. (1993). Treatment of benign epidermal lesions by Q-switched ruby laser. **J Dermatol Surg Oncol**, **32**, 908-912.
- Taylor, C. R., Flotte, T. J., Gange, R. W. & Anderson, R. R. (1994). Treatment of Nevus of Ota by Q-switched ruby laser. **J Am Acad Dermatol**, **30**, 743-751.
- Taylor, C. R., Gange, R. W., Dover, J. S., Flotte, T. J., Gonzalez, E., Michaud, N. & Anderson, R. R. (1990). Treatment of tattoos by Q-switched ruby laser: A dose-response study. **Arch Dermatol**, **126**, 893-899.
- Tse, Y., Levine, V. J., McClain, S. A. & Ashinoff, R. (1994). The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser. A comparative study. **J Dermatol Surg Oncol**, **20**(12), 795-800.
- Victor, F. C., Gelber, J. & Rao, B. (2004). Melasma: A review. **J Cutan Med Surg**, **8**, 97-102.
- Wang, C. C., Hui, C. Y. & Sue, Y. M. (2004). Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. **Dermatol Surg**, **30**(9), 1196-1200.
- Yoshimura, K., Sato, K., Aiba-Lojima, E., Matsumoto, D., Machino, C., Nagase, T., Gibda, K. & Koshima, I. (2006). Repeated treatment protocols for melasma and acquired dermal melanocytosis. **Dermatol Surg**, **32**(3), 356-371.
- Zoccali, G., Piccolo, D., Allegra, P. & Giuliani, M. (2010). Melasma treated with intense pulsed light. **Aesthetic Plast Surg**, **34**(4), 486-493.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย



REH 3

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว)..... อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....

หมู่ที่.....ถนน.....ตำบล.....อำเภอ.....

จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์..... ขอทำหนังสือแสดงความ

ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

1. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยของ พญ.นวลนภา สันติไชยกุล

เรื่อง การศึกษานำร่องถึงผลของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟรกชันนอลคิววิตซ์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการทาครีมเพียงอย่างเดียว ในการรักษาฝ้าบริเวณแก้มในชาวเอเชีย ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับ หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

2. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายและตอบข้อสงสัยจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์การวิจัย วิธีการวิจัย ความปลอดภัย อาการ หรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย โดยละเอียดแล้วตามเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยแนบท้าย

3. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบของการสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

4. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่เป็นผลสืบเนื่องจากการวิจัยนี้

5. ข้าพเจ้าได้รับทราบ ว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการวิจัยครั้งนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อการรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ข้าพเจ้าควรได้รับ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้แล้ว จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและพยาน

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

ลงชื่อ..... หัวหน้าโครงการ
(พญ.นวลนภา สันติไชยกุล)

ลงชื่อ..... พยาน
(.....)

ลงชื่อ..... พยาน
(.....)



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง : การศึกษานำร่องถึงผลของการใช้เครื่องเลเซอร์ทับทิมแบบแฟรคชั่นนอลคิวสวิตซ์ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการทาครีมเพียงอย่างเดียว ในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในชาวเอเชีย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล.....
2. ชื่อ นามสกุล.....
3. บ้านเลขที่.....
เบอร์โทรศัพท์.....
4. เพศ1.ชาย2. หญิง
5. อายุ.....ปี
6. อาชีพ1.ข้าราชการ2. พนักงาน
.....3. แม่บ้าน4. นักเรียน/นักศึกษา
.....5. กิจการส่วนตัว6. อื่นๆ
7. ระยะเวลาที่เป็นฝ้า(ปี).....
8. ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า
.....1. มี2. ไม่มี

9. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า

.....1. ตั้งครรภ์

.....2. การได้รับฮอร์โมน

....ยาเม็ดคุมกำเนิด

.....รักษาอาการวัยทอง

....ฮอร์โมนไทรอยด์

.....อื่นๆ(โปรดระบุ.....)

.....3. การได้รับแสงแดด

.....4. การใช้เครื่องสำอาง

.....5. ขากันชัก

.....6. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง

10. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน

.....1.เคย

.....2.ไม่เคย

11. ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp

.....1. Epidermal type

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

.....3. Dermal type

12. จำแนกชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น

.....1. Centrofacial type

.....2. Malar type

.....3. Mandibular type

13. จำแนกชนิดของสีผิวตามSkin typeI,....II,....III,....IV,....V,....VI

ภาคผนวก ค

ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย

ถ่ายด้วยกล้อง Reveal ด้านซ้าย : ภาพถ่ายธรรมดา ด้านขวา : ภาพถ่าย Polarized



ภาพที่ ค1 ก่อนทำการรักษา (วันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค2 ก่อนทำการรักษา (วันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ.2553) ใบหน้าด้านซ้าย



ภาพที่ ค3 ก่อนทำการรักษา (วันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ.2553) ใบหน้าด้านขวา



ภาพที่ ค4 หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 1 (ถ่ายภาพทันทีหลังจากการเลเซอร์) (วันที่ 21 ตุลาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค5 หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 1 ด้านซ้าย (ถ่ายภาพทันทีหลังจากการเลเซอร์) (วันที่ 21 ตุลาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค6 หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 1 ด้านขวา (ถ่ายภาพทันที
หลังจากการเลเซอร์) (วันที่ 21 ตุลาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค7 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 1 (วันที่ 18 พฤศจิกายน
พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค8 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 1 ด้านซ้าย (วันที่ 18 พฤศจิกายน พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค9 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 1 ด้านซ้าย (วันที่ 18 พฤศจิกายน พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค10 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 2 (วันที่ 16 ธันวาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ ค11 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 2 ด้านขวา (วันที่ 16 ธันวาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ 12 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 2 ด้านซ้าย (วันที่ 16 ธันวาคม พ.ศ.2553)



ภาพที่ 13 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 3 (วันที่ 3 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2554)



ภาพที่ ค14 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 3 ด้านซ้าย (วันที่ 3 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2554)



ภาพที่ ค15 1 เดือน หลังการรักษาด้วย Fractional Q-switched Ruby Laser ครั้งที่ 3 ด้านขวา (วันที่ 3 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2554)



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวนวนลภา สันติไชยกุล
วัน เดือน ปีเกิด	20 กันยายน 2526
สถานที่ปัจจุบัน	89/360 หมู่บ้านนันทวัน ถนนราชพฤกษ์ เขตภาษีเจริญ กรุงเทพมหานคร 10160
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ประวัติการทำงาน	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

