



การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานแนมิกฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับ

การทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย

A COMPARISON OF INTRADERMAL TRANEXAMIC ACID COMBINED
WITH A FIXED TRIPLE COMBINATION CREAM VERSUS THE CREAM
ALONE IN THE TREATMENT OF MELASMA IN ASIANS

ณิชนันท์ ศรีปรัชญากุล

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาคจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับ
การทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย

A COMPARISON OF INTRADERMAL TRANEXAMIC ACID COMBINED
WITH A FIXED TRIPLE COMBINATION CREAM VERSUS THE CREAM
ALONE IN THE TREATMENT OF MELASMA IN ASIANS

ณิชนันท์ ศรีปรัชญากุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกกรดเข้าใต้ผิวหนัง
ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับ
การทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย

A COMPARISON OF INTRADERMAL TRANEXAMIC ACID COMBINED
WITH A FIXED TRIPLE COMBINATION CREAM VERSUS THE CREAM
ALONE IN THE TREATMENT OF MELASMA IN ASIANS

ณิชนันท์ ศรีปรัชญากุล

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2554

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมัทวัฒน์ นารัตน์วันชัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ ไพศาล รมณีชัยธร)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. ประไพร์ เสรมฐารักษ์)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความเมตตาช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ไพศาล รัชนีธร ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษาตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอน จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ศาตราจารย์ ดร. ชัมมวิวัฒน์ นรรัตน์วันชัย และรองศาสตราจารย์ ดร. ประทีร เศรษฐรักษ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รุ่นที่ 3 ของสำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา และบริษัทไวทอล บิวตี้ จำกัด ที่สนับสนุนครีมกันแดด กับครีมให้ความชุ่มชื้น รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงมาได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้ผู้คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดามารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมาตลอด

ณิชนันทน์ ศรีปรัชญากุล

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย
ชื่อผู้เขียน	ณิชนันท์ ศรีปรัชญากุล
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ดงวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ไพศาล รัมย์ชัยธร

บทคัดย่อ

ฝ้าเป็นความผิดปกติทางเม็ดสี ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่มีประสิทธิภาพ จึงนำการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าใต้ผิวหนังมาใช้รักษาฝ้า

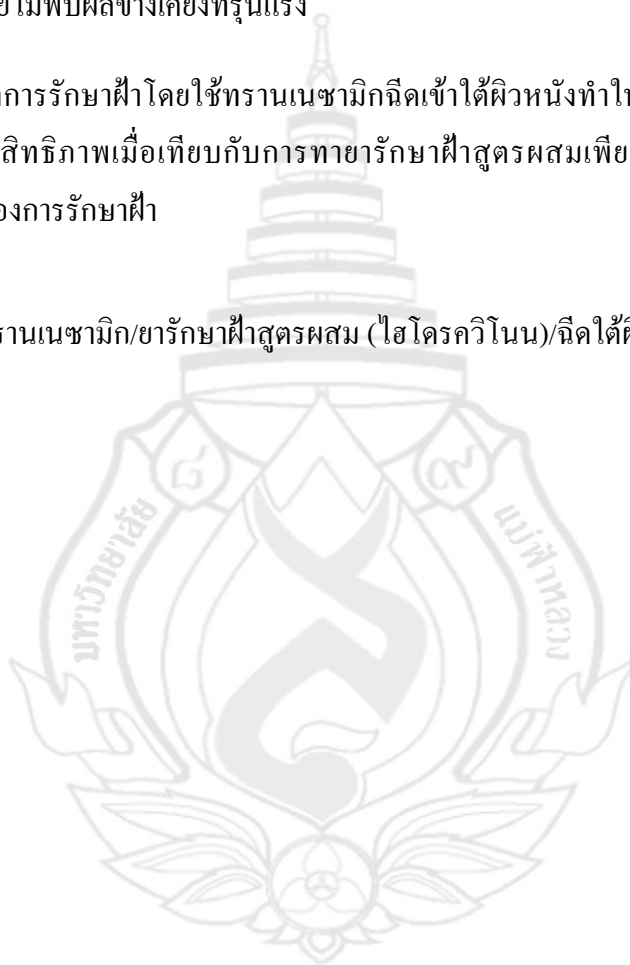
วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

วิธีการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างทั้งหมด 26 คน ทายารักษาฝ้าสูตรผสม (4% ไฮโดรควิโนน 0.025% เรตินอยิก เอซิด และ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน อะเซโตนายด์) บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง และได้รับการสุ่มแบ่งครึ่งหน้า โดยได้รับการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิด 10 มก./มล. เข้าใต้ผิวหนังครึ่งหน้า ส่วนอีกครึ่งหน้ารักษาโดยฉีดน้ำเกลือเข้าใต้ผิวหนัง ทั้งหมด 6 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 1 สัปดาห์ ประเมินผลทุก 1 สัปดาห์จนครบ 6 สัปดาห์ และติดตามผลในสัปดาห์ที่ 12 ประเมินโดยใช้เครื่องวัดปริมาณเม็ดสี คะแนนมาซี รูปถ่ายจากกล้องวิซีโอเฟส ความพึงพอใจของแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย และผลข้างเคียงเฉพาะที่

ผลการรักษาฝ้าทั้ง 2 ข้าง มีค่าเฉลี่ยเม็ดสี และคะแนนมาซี ลดลงจากสัปดาห์ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ ข้างที่ฉีดยาทรานเนซามิกควบคู่กับการทาการรักษาฝ้าสูตรผสมมีระดับของฝ้าลดลงมากกว่าการทาเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบโดยค่าเฉลี่ยเม็ดสี ในสัปดาห์ที่ 6 ($p=0.023$) และเมื่อเปรียบเทียบโดยคะแนนมาซี ในสัปดาห์ที่ 2, 3 ($p=0.041$, $p=0.011$) ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

สรุปผลการรักษาฝ้าโดยใช้ทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังทำให้ระดับของฝ้าลดลงได้เร็วกว่า และมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับการทาการรักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาฝ้า

คำสำคัญ: ฝ้า/ทรานเนซามิก/การรักษาฝ้าสูตรผสม (ไฮโดรควิโนน)/ฉีดใต้ผิวหนัง



Thesis Title	A Comparison of Intradermal Tranexamic Acid Combined with a Fixed Triple Combination Cream Versus the Cream Alone in the Treatment of Melasma in Asians
Author	Nichanun Sriprachyakul
Degree	Master of Science (Dermatology)
Advisor	Lecturer Paisal Rummaneethorn

ABSTRACT

Background: Melasma is common hyperpigmented problem in Asians, especially Thailand. The ordinary treatment is to use a cream which is Kligman formula but long term side effects are found. As a matter of fact, nowadays, melasma is not curable therefore Intradermal tranexamic acid is the one for fading melasma.

Objective: In the Treatment of Melasma, the study design to compare efficacy of intradermal tranexamic acid together with a fixed triple combination cream and the cream alone.

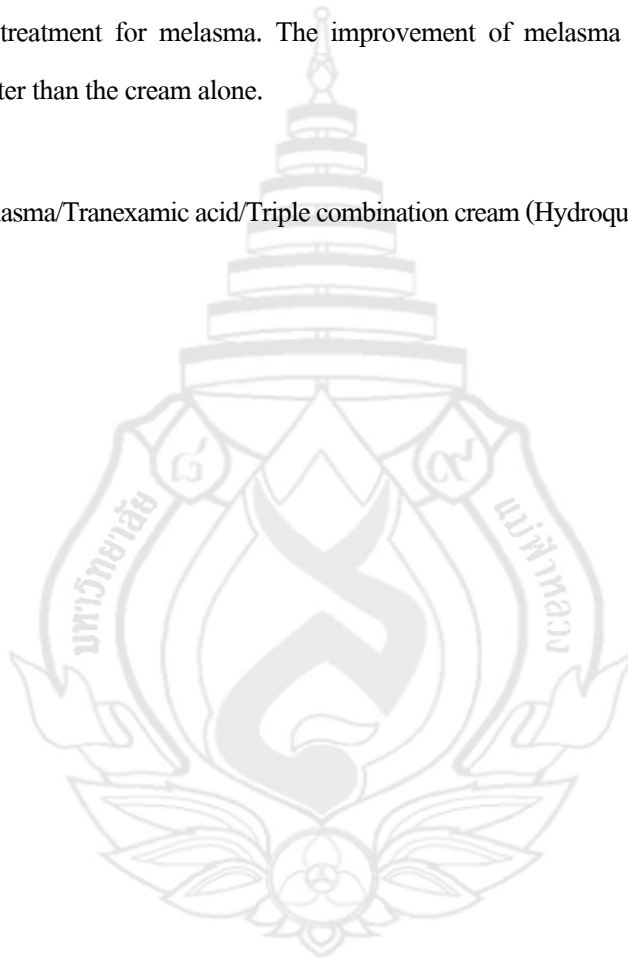
Materials and Method: Twenty-six Thai patients who had bilateral facial melasma were treated with intradermal tranexamic acid (10 mg/ml) combined with a fixed triple combination cream (4% Hydroquinone, 0.025% retinoic acid, 0.1% triamcinolone acetonide) in split-face mode and another side were treated with intradermal normal saline together with the cream every week for six weeks. After twelve weeks, the improvement was evaluated by Mexameter MX18, MASI score, photograph from Visio Face quick, round, global satisfactory score and local side effect.

Result: Twenty-two patients completed the study. Both sides had significant reduction from baseline in mean melanin index and MASI score from the first week. A significant improvement in

Tranexamic injection side was greater than another side which used cream alone, MASI Score at 2nd, 3rd week ($p=0.041$, $p=0.011$) and Mean melanin index at 6th week ($p=0.023$). Side effects were minimal.

Conclusion: Intradermal tranexamic injection combined with fixed triple combination cream is the valuable treatment for melasma. The improvement of melasma by this treatment is more effective and faster than the cream alone.

Keywords: Melasma/Tranexamic acid/Triple combination cream (Hydroquinone)/Intradermal injection



สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(14)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย	3
1.3 ความสำคัญของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานของการวิจัย	4
1.5 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.6 ข้อยกเว้นการวิจัย	4
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ	4
2 ทบทวนวรรณกรรม	8
2.1 ฝ้า (melasma)	8
2.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (melanogenesis)	15
2.3 การตอบสนองของเม็ดสีต่อแสงแดด	17
2.4 ทรานเนซามิก เอซิด (Tranexamic acid)	18
2.5 การรักษาฝ้าด้วยยาทรานเนซามิก	25

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
3 ระเบียบวิธีวิจัย	28
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย	28
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	31
3.3 ขั้นตอนการวิจัย	31
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)	33
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	34
4 ผลการวิจัย	35
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	35
4.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนัง ควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	41
4.3 การเปรียบเทียบคะแนนมาซี Melasma Area and Severity Index (MASI) ระหว่าง การรักษาฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	46
4.4 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนัง ควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	52
4.5 การเปรียบเทียบการประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างที่มีต่อการรักษา ของฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	53

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	57
5.1 อภิปรายผล	57
5.2 อภิปรายผลการทดลอง	58
5.3 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีหรือการศึกษาเดิม	61
5.4 สรุป	64
5.5 ข้อเสนอแนะ	65
รายการอ้างอิง	66
ภาคผนวก	79
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	80
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	82
ภาคผนวก ค ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย	87
ประวัติผู้เขียน	88

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
2.1 ชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน ของ Fitzpatrick	17
2.2 การปรับยาชนิดรับประทานตามหน้าที่การทำงานของไต	22
2.3 การปรับยาชนิดฉีด ตามหน้าที่การทำงานของไต	23
4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	36
4.2 ค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean melanin Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	38
4.3 ค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean melanin Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	39
4.4 ค่าคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	39
4.5 ค่าคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้การทายารักษาฝ้าสูตรผสม	40
4.6 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของข้างที่ได้รับการรักษาโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ได้รับการรักษาโดยการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	41
4.7 การเปรียบเทียบ ระดับของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	42

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.8 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 1 ของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	43
4.9 การเปรียบเทียบระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสี Mean Melanin index ระหว่าง สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และ สัปดาห์ที่ 12 กับ สัปดาห์ที่ 1 จำแนกตามกลุ่มที่ใช้ยาทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	45
4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของข้างที่ได้รับการรักษาวิธีใช้ยาทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายาสูตรผสม และข้างที่รักษาได้รับการรักษาโดยวิธีทายารักษาฝ้าสูตรผสม	46
4.11 การเปรียบเทียบคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	47
4.12 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 1 ของคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	49
4.13 การเปรียบเทียบระดับคะแนนมาซีระหว่าง สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 กับสัปดาห์ที่ 1 จำแนกตามกลุ่มที่ใช้ยาทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	51
4.14 การเปรียบเทียบการภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างการฉีดทราเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	52

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.15 การประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง (ประเมินโดยอาสาสมัคร) ที่มีต่อการรักษาของผ้าด้วยการฉีดทราเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	54
4.16 การประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง (ประเมินโดยแพทย์) ที่มีต่อการรักษาของผ้าด้วยการฉีดทราเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม	55
5.1 การเปรียบเทียบผลการรักษาผ้าด้วยทราเนซามิกเอสซีแอลได้ผิวหนังในงานวิจัยในอดีต	62



สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน	16
2.2 สูตรเคมีของยาทรานเนซามิก	19
2.3 การทำงานของยาทรานเนซามิก	20
4.1 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป (Difference of Mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	44
4.2 ค่าเฉลี่ยของคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	48
4.3 ค่าเฉลี่ยคะแนนมาซีที่เปลี่ยนแปลงไป (Difference of MASI score) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	50

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

ฝ้าเป็นความผิดปกติของการผลิตของเม็ดสีที่สะสมอยู่ในชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ (Grimes, Yamada & Bhawan, 2005) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้หญิงโดยเฉพาะชาวเอเชียและแอฟริกัน-อเมริกัน (Arenas, 1996; Taylor, 2003) และผู้ที่มีสีผิวเข้ม (Fitzpatrick skin types IV, V, VI) (Grimes, 2003) ในการสำรวจในประเทศอิหร่าน ปากีสถานและฝรั่งเศส พบว่าฝ้านั้นสามารถพบได้ในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 5-46 (Estev, 1994; Iraj, 1998; Moin, Jabery & Fallah, 2006; Muzaffar, Hussain & Haroon, 1998) ในหญิงตั้งครรภ์พบการเกิดฝ้าได้ร้อยละ 50-70 (Wong & Ellis, 1984) ส่วนในประเทศไทยพบประมาณร้อยละ 0.25-33 (Pichit Suvanprakorn, 1982) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แน่นอนในเรื่องความชุกของการเกิดฝ้า

สาเหตุการเกิดฝ้าที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากผลการตัดชิ้นเนื้อพบว่า บริเวณผิวหนังที่เป็นฝ้ามีเซลล์เม็ดสีเท่าเดิมแต่มีการทำงานที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีเม็ดสีที่บริเวณนั้นมากขึ้น (Morgan, Gilcherest & Goldway, 1975) ซึ่งคาดว่าเกิดจากปัจจัยกระตุ้นหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน เช่น แสงแดด รังสียูวี ฮอร์โมน การตั้งครรภ์ กรรมพันธุ์ เครื่องสำอาง อาหาร โรคประจำตัว (Grimes, 1995; Grimes, Kelly, Torok & Willis, 2006; Ortonne et al., 2009; Victor, Gelber & Rao, 2004) เพราะฉะนั้นการรักษาจึงจำเป็นต้องควบคุมปัจจัยที่เกี่ยวข้องให้ได้มากที่สุด

โดยทั่วไปฝ้าจะมีลักษณะเป็นผื่นเรียบสีน้ำตาลหรือเทา ขอบเขตหยัก มักพบบริเวณที่โดนแสงแดดบ่อยเช่น หน้าผาก โหนกแก้ม และบริเวณหวาด (Grimes, Kelly, Torok & Willis, 2006; Kauh & Zachian, 1999) การป้องกันและรักษาในปัจจุบันนี้มีหลายวิธีเช่นการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น ป้องกันรังสียูวี ใช้ยาทาเพื่อลดการทำงานของเซลล์เม็ดสี การผลัดเซลล์ผิว รวมไปถึงเลเซอร์ แต่ยังไม่มียาใดที่ได้ผลอย่างมีประสิทธิภาพและรักษาหายขาด (Lee, Kim & Whang, 2002; Rendon & Berneburg, 2006; Rusciani, Motta, Rusciani & Alfano, 2005) เพราะฉะนั้นฝ้าจึงยังเป็นปัญหาที่เรื้อรังและแก้ไขได้ยาก การค้นคว้าหาข้อมูลรวมถึงการวิจัยเรื่องฝ้า ด้วยยาใหม่ ๆ วิธีใหม่ ๆ ในการรักษายังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่อง

การฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้เทคนิค Localized microinjection หรืออาจเรียกว่า เมโสเธราปี (Pistor, 1979) คือการให้ยาที่มีปริมาณที่พอเหมาะเข้าสู่ชั้นผิวหนังที่ต้องการรักษาได้โดยตรง จุดประสงค์เพื่อหลีกเลี่ยงการให้ยารับประทานหรือการให้ยาในรูปแบบอื่นที่อาจต้องใช้ปริมาณยาที่มากเกินไปจนจำเป็นที่จะต้องพิจารณาผลการรักษาเฉพาะจุดซึ่งอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ได้ นอกจากนี้ยังเป็นการสลับเปลี่ยนยาที่ใช้อีกด้วย หลักการคือการฉีดสารเข้าในชั้นหนังแท้ หรือชั้นใต้ผิวหนังเป็นจุดเล็ก ๆ ประมาณ 0.05-0.1 มล. สารที่ฉีดต้องขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพของโรคที่เป็น อาจจะเป็นสารที่ฉีดเข้าเส้นเลือดก็ได้ แต่ต้องไม่ใช่สารประกอบของแอลกอฮอล์หรือน้ำมัน

ทรานเนซามิก (Tranexamic acid, trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid, trans-AMCHA, tranexamic acid [TA]) เป็นตัวยับยั้งการเปลี่ยนพลาสมีโนเจนเป็นพลาสมีน ซึ่งจะช่วยยับยั้งพลาสมีนที่ถูกกระตุ้นโดยรังสียูวี โดยป้องกันการจับของพลาสมีโนเจนกับเซลล์ผิวหนัง ส่งผลให้อิทธิพลของรังสียูวีลดลง และโปรตีนที่ผลิตขึ้นลดลง การทำงานของไทโรซิเนสจึงลดลงตามไปด้วย (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบมีรายงานการใช้การทายาทรานเนซามิกในสัตว์ทดลอง สามารถป้องกันการถูกกระตุ้นการสร้างเม็ดสีโดยยูวี (Maeda & Naganuma, 1998) ต่อมาการศึกษาโดยการใช้ทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ (Lee et al., 2006; Li, Shi, Li, Liu & Feng, 2010) แต่เนื่องจากกลไกการทำงานของทรานเนซามิกยังไม่แน่ชัด จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าสามารถยับยั้งการสร้างเมลานินจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ผิวหนัง กำพริ้วและเซลล์สีของมนุษย์ (Maeda & Tomita, 2007) โดยยับยั้งการทำงานของเซลล์สีผ่านตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto, Prystowsky, Baird, Lazarus & Jensen, 1988; Jensen, John & Baird, 1990) ต่อมาการศึกษาในประเทศไทยในการเปรียบเทียบการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังกับการใช้ยา 3% ไฮโดรควิโนน พบว่าการใช้ ทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับการใช้ยา 3% ไฮโดรควิโนน (พิรศักดิ์ นาควัชร, 2552)

จากข้อมูลเบื้องต้น จะเห็นได้ว่าฝ้านั้นเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย และที่เรื้อรัง ถึงแม้ว่าโรคนี้จะได้ไม่ได้เป็นอันตรายร้ายแรงต่อระบบอื่น ๆ หรือต่อชีวิตแต่อย่างใด แต่ผู้ป่วยที่เป็นฝ้านั้นจะได้รับผลกระทบที่สำคัญกว่าทางร่างกายคือทางด้านจิตใจและอาจจะส่งผลต่อเนื่องถึงคุณภาพชีวิตที่ลดลง (Balkrishnan et al., 2003; Cestari et al., 2007; Pawaskar et al., 2007) เนื่องจากความเชื่อต่าง ๆ ของแต่ละวัฒนธรรม เช่น ในชาวเอเชียเชื่อกันว่าผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีที่ใบหน้ามักจะโชคร้าย หรือในชาวลาตินอเมริกัน ผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีจะถูกมองว่าเป็นผู้ที่เสียโฉม และผู้ที่เป็นฝ้า นั้นจะบ่งบอกถึงสุขภาพที่ไม่ดีและภาวะทุพโภชนาการ (Rendon, 2004) เพราะฉะนั้นปัญหานี้จะเป็นปัญหาที่สำคัญและรบกวนจิตใจอยู่ในปัจจุบัน ส่วนในการรักษานั้นยังไม่มีวิธีใดที่หายขาด แต่ในปัจจุบันการรักษาที่เป็นหลักคือการให้ยาทาฝ้าสูตรผสม (Thada Piamphongsant, 1998) ซึ่งเป็น

ส่วนผสมของไฮโดรควิโนน กรดวิตามินเอและสเตียรอยด์ และการรักษาที่พบบ่อยที่ใช้รักษาฝ้าในปัจจุบัน โดยเฉพาะในประเทศไทยคือการใช้ตัวยาทรานเนซามิกในการรักษาฝ้า ทั้งในรูปแบบการรับประทาน การทา และการฉีดได้ผิวหนัง ผู้วิจัยจึงออกแบบการวิจัยนี้มาเพื่อค้นหาวิธีการรักษาฝ้าที่มีประสิทธิภาพที่มากขึ้นกว่าวิธีการที่มีในปัจจุบัน คือศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมร่วมกับการใช้ทรานเนซามิกฉีดเข้าได้ผิวหนังเปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว รวมทั้งศึกษาผลข้างเคียง

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการทายาสูตรผสม และการทายาสูตรผสม

1.2.2 เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม

1.2.3 เพื่อศึกษาปริมาณเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้าหลังจากหยุดการรักษาฝ้าเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย) โดยเปรียบเทียบวิธีฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม

1.2.4 เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยการฉีดยาทรานเนซามิกได้ผิวหนังร่วมกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

1.3 ความสำคัญของการวิจัย

การศึกษาประสิทธิผลทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของการรักษาฝ้าบนใบหน้า โดยการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม มีประโยชน์คือทำให้ทราบว่าวิธีการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม สามารถรักษาฝ้าในระยะสั้นและระยะยาวดีกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอย่างเดียวหรือไม่ และทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาฝ้าอีกวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่ดีขึ้นกว่าวิธีที่มีอยู่เดิม และสามารถลดผลข้างเคียงจากการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอีกด้วย

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

การรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานแนมิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

1.5.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรหญิงและชายชาวเอเชียที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่กำหนด

1.5.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรอายุมากกว่า 20 ปีขึ้นไป ที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

1.6 ข้อจำกัดการวิจัย

ไม่สามารถทำการรักษาและติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานได้เนื่องจากปัจจัยทางด้านเวลาที่มีกำหนด นอกจากนี้ยังไม่สามารถตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่เป็นฝ้ามาตรวจได้ เนื่องจากเป็นบริเวณใบหน้าและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ยินยอม

1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.7.1 Intradermal injection

หมายถึง การฉีดตัวยาเข้าผิวหนังในชั้นผิวหนังแท้ โดยฉีดจุดละ 0.05 มล. ของยาฉีด ฉีด 1 จุดต่อพื้นที่ผิวหนัง 1 ตารางเซนติเมตร ความลึกประมาณ 1 มม. เท่ากันทุกจุด

1.7.2 Tranexamic acid

หมายถึง ยาทรานแนมิก ชนิดฉีด ความเข้มข้น 250 มก./5 มล. นำมาเจือจางด้วย น้ำเกลือ (0.9% normal saline solution) ให้มีความเข้มข้นเป็น 10 มก./มล.

1.7.3 Fixed triple combination cream

คือยาทารักษาฝ้าที่มีสารออกฤทธิ์หลัก 3 อย่างคือ 4% Hydroquinone, 0.025% retinoic acid, 0.1% triamcinolone acetonide

1.7.4 Tyrosinase

คือ เอนไซม์หลัก ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน

1.7.5 เครื่องเมกซามิเตอร์ 18 (Mexameter MX 18)

เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิว โดยหัววัดของเครื่องจะปล่อยแสงออกไปยังผิวหน้า เมื่อเกิดหัววัดลงผิวหน้าเบา ๆ ในทิศทางที่ตั้งฉาก จากนั้นแล้วหัววัดก็จะรับแสงสะท้อนกลับมา แล้วจะคำนวณโดยใช้สูตร

$$MX = 500 \log \text{INFRARED} - \text{REFLECTION} + \text{LOG } 5$$

ออกมาเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก นำค่าเหล่านี้มาเปรียบเทียบในการติดตามผลการรักษาต่อไป

1.7.6 Mean melanin index

คือ ค่าที่ได้จากการใช้เครื่อง Mexameter วัดค่าความเข้มของสีผิว (melanin) โดยมีความแม่นยำ $\pm 5\%$ อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1,000 (1=white, 1,000=black) โดยวัดบริเวณจุดกึ่งกลางรอยโรค วัด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิม และนำมาหาค่าเฉลี่ย

1.7.7 Melasma Area and Severity Index (MASI)

การใช้ Melasma Area and Severity Index (MASI) เป็นการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้าโดยแบ่งบริเวณใบหน้าออกเป็น 4 บริเวณ คือ หน้าผาก (forehead) โหนกแก้มขวา (right malar) โหนกแก้มซ้าย (left malar) คาง (chin) ทำการประเมินฝ้าแต่ละบริเวณโดยอาศัย 3 ตัวแปร คือ

1.7.7.1 บริเวณที่ถูกครอบคลุม (Area of involvement = A) มีคะแนน 0-6 คะแนน

คะแนน 0 = No area of involvement

คะแนน 1 = 0%-9%

คะแนน 2 = 10%-29%

คะแนน 3 = 30%-49%

คะแนน 4 = 50%-69%

คะแนน 5 = 70%-89%

คะแนน 6 = 90%-100%

1.7.7.2 ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (Darkness = D) มีคะแนน 0-4 คะแนน

คะแนน 0 = indicates absent

คะแนน 1 = slight

คะแนน 2 = mild

คะแนน 3 = marked

คะแนน 4 = maximum

1.7.7.3 ความสม่ำเสมอของฝ้า (Homogeneity) มีคะแนน 0-4 คะแนน

คะแนน 0 = indicates absent

คะแนน 1 = slight

คะแนน 2 = mild

คะแนน 3 = marked

คะแนน 4 = maximum

คำนวณค่า MASI ตามสูตรดังนี้

$$\text{MASI} = 0.3(\text{DF}+\text{HF}) A_F + 0.3(\text{DMR}+\text{HMR}) A_{MR} + 0.3(\text{DML}+\text{HML}) A_{ML} + 0.1(\text{DC}+\text{HC}) A_C$$

แต่เนื่องจากการวิจัยเป็นการแบ่งครึ่งหน้า จึงปรับสูตรเป็นดังนี้

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

คะแนนแต่ละข้างมีได้ตั้งแต่ 0-24 คะแนน

กรณีที่คำนวณได้คะแนนมาซียกมาสูง หมายถึงมีระดับความรุนแรงของฝ้ามาก โดยจะประเมินโดยแพทย์ 2 ท่าน ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยและผ่านการอบรมวิธีสังเกตลักษณะทางคลินิกของฝ้าเรียบรอย ประเมินที่ ก่อนการทดลองในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12

D คือ ความเข้ม (darkness)

H คือ ความสม่ำเสมอ (homogeneity)

A คือ พื้นที่ (area)

F คือ หน้าผาก (forehead)

MR คือ แก้มขวา (right malar)

ML คือ แก้มซ้าย (left malar)

C คือ คาง (chin)

1.7.8 คะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global satisfactory)

ประเมินความพอใจในผลการรักษาโดยผู้เข้าร่วมวิจัย มีค่าตั้งแต่ -1 ถึง +4 โดยที่ -1 คือ แย่ลง, 0 คือ ไม่ได้ผล, +1 คือ ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%), +2 คือ ดีขึ้นน้อย (26-50%), +3 คือ ดีขึ้นปานกลาง (51-75%), +4 คือ ดีขึ้นมาก (76-100%)



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ฝ้า (Melasma)

ฝ้าหรือที่รู้จักกันในชื่อของ mask of pregnancy เป็นความผิดปกติของการเม็ดสีที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีผิวสีเข้ม มีลักษณะเป็นปื้นสีน้ำตาล หรือเทา มักพบในบริเวณที่สัมผัสกับแสงแดดมาก เช่น หน้าผาก โหนกแก้ม และเหนือริมฝีปาก การรักษาฝ้าในปัจจุบันมีหลายประเภท แต่ยังไม่มียาใดที่ประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงน้อยที่สุด

2.1.1 ระบาดวิทยา

ฝ้า สามารถพบได้ในทุกเชื้อชาติ (Clarys & Barel, 1998) แต่พบบ่อยในชนเชื้อชาติเอเชียและแอฟริกัน-อเมริกัน (Arenas, 1996; Taylor, 2003) มักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 2-24 : 1 พบมากในวัยกลางคน ช่วงอายุประมาณ 30-55 ปี (Young & Ortonne, 2009) และพบมากในคนสีผิวเข้ม (สีผิวระดับ 4, 5, 6) นอกจากนี้ยังถือว่าฝ้าเป็นภาวะความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในคนเอเชีย (Niwat Polnikorn, 2008)

ในการสำรวจการเกิดฝ้าในประเทศอิหร่าน ปากีสถานและฝรั่งเศสพบได้ในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 5-46 (Estev, 1994; Iraji, 1998; Moin et al., 2006; Muzaffar et al., 1998) ในหญิงตั้งครรภ์พบการเกิดฝ้าได้ถึงร้อยละ 50-70 (Wong & Ellis, 1984) ในประเทศอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์ของฝ้ามีประมาณ 5-6 ล้านคน ในประเทศไทยอุบัติการณ์ของฝ้ามีประมาณร้อยละ 0.25-33 โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหน่วยโรคผิวหนังตามจังหวัดต่าง ๆ (Pichit Suvanprakorn, 1982) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนอาจรักษาตามคลินิก สถานเสริมความงาม หรือซื้อยารักษาเอง จึงคาดว่าอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าที่แท้จริงในประชากรน่าจะมากกว่าสถิติที่ได้จากโรงพยาบาลต่าง ๆ (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548)

2.1.2 พยาธิกำเนิดและพยาธิวิทยาของฝ้า

ในผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้าจะตรวจพบไมโทคอนเดรีย กอลจิ แอพพาราตัส เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดหยาบ และไลโซโซม ในเมลาโนไซต์มากกว่าผิวหนังปกติ (Kang et al., 2002) นอกจากนี้เม

ลาโนไซต์ยังมีเดนไดรต์ ยาวขึ้นและเมลานोโซม ระยะ III & IV มีจำนวนมากขึ้นในทั้งเซลล์ผิวหนังแท้และหนังกำพร้า แต่ขนาดของเมลานोโซมปกติ (Jimbow, Quevedo, Prota & Fitzpatrick, 1999) ซึ่งหมายความว่าผิวหนังบริเวณที่เกิดฝ้าเมลานไซต์จะทำงานมากกว่าปกติ เมื่อเมลานไซต์ผลิตเม็ดสีได้มากกว่าปกติแล้ว จะส่งไปที่เซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) ทำให้ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้ามีสีเข้มขึ้น (Morgan et al., 1975) อย่างไรก็ตามสาเหตุที่กระตุ้นเมลานไซต์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน กรรมพันธุ์ และ ฮอร์โมนเป็นส่วนสำคัญของการเกิดฝ้า ร่วมกับการมีแสงยูวีเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่ายาคุมกำเนิด ฮอร์โมนเอสโตรเจน การทำงานของรังไข่และไทรอยด์ที่ผิดปกติ เนื่องจากรังไข่ เครื่องสำอาง อาหาร ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้แสงแดด และยากันชัก ยังเป็นตัวกระตุ้นการเกิดฝ้าอีกด้วย (Victor et al., 2004) โดยพบงานวิจัยที่มีข้อมูลสนับสนุนสาเหตุที่กระตุ้นการเกิดฝ้าดังนี้

2.1.2.1 รังสีอัลตราไวโอเลต เป็นสาเหตุที่สำคัญในการกระตุ้นการเกิดฝ้า (Lerner & Fitzpatrick, 1995) รังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอและบี รวมทั้งแสงธรรมชาติเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดฝ้าหรือทำให้ฝ้าเป็นมากขึ้น รังสีอัลตราไวโอเลต (UV) มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสี โดยเฉพาะรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ (UVA) ซึ่งมีความยาวคลื่นในช่วง 320-400 นาโนเมตร นอกจากนี้รังสีอัลตราไวโอเลต ยังกระตุ้นให้เกิดการจับกันของเซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) และเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanocytes) ซึ่งการจับกันนี้จะทำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ของผิวหนังกำพร้า (เอนโดรีลินส์) โดยที่เอนโดรีลินส์ นั้นจะไปจับ ตัวรับบนผนังของเซลล์สร้างเม็ดสีและเป็นตัวกระตุ้นที่มีศักยภาพสูงในการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ดังนั้นทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลานโซมเพิ่มมากขึ้น ต่อมาเมลานินแกรนูลส์ระยะโตเต็มที่จะถูกส่งต่อไปยังเซลล์ผิวหนัง (epidermal keratinocyte units) ซึ่งเมลานินแกรนูลส์ในเซลล์ผิวหนังนี้ จะมีการผลิตเปลี่ยนทุกวัน (Niwat Polnikorn, 2008) นอกจากนี้ยังมีรายงานที่สนับสนุนพบว่าฝ้าสามารถจางลงได้ในฤดูหนาวเนื่องจากมีปริมาณแสงแดดน้อย (Mosher, Fitzpatrick, Ortonne & Hori, 1999)

2.1.2.2 ฮอร์โมนต่าง ๆ โดยเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจน ในปี ค.ศ. 1994 การศึกษาของแมคลอยด์, เรนสัน และเมสัน (McLeod, Ranson & Mason, 1994) พบว่า ฮอร์โมน 17-เบต้า-เอสตราไดออล สามารถเร่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสในเซลล์สร้างเม็ดสีที่ทำการเพาะเลี้ยงในห้องทดลอง ซึ่งเอนไซม์ไทโรซิเนสถือเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสี ในผู้ที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานและหญิงตั้งครรภ์ จะพบอุบัติการณ์ของฝ้าได้บ่อย (Baran & Maibach, editors, 1998) แม้ว่าจะเชื่อกันว่าฮอร์โมน เช่นเอสโตรเจนนั้นมีบทบาทสำคัญในการเกิดฝ้าแต่พบว่ายูบัตการณ์การเกิดฝ้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนนั้นกลับมีน้อย

(Mosher et al., 1999) และมีรายงานเพิ่มเติมว่าหลังจากผู้ป่วยคลอดบุตรหรือหยุดยาคุมกำเนิด ฝ้าอาจจางลง (Resnik, 1967) นอกจากนี้ยังมีฮอร์โมนตัวอื่น ๆ เช่น โปรเจสเตอโรน แต่ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน และความผิดปกติของรังไข่เป็นสาเหตุของฝ้าได้เช่นกัน (Mosher et al., 1999)

2.1.2.3 พันธุกรรม มีรายงานการเกิดฝ้าในครอบครัวถึงร้อยละ 10-20 แต่อุบัติการณ์นี้ยังไม่ทราบแน่ชัดว่ามีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเกี่ยวข้องด้วยหรือไม่ (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548)

2.1.2.4 เครื่องสำอางบางชนิด การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอางอาจทำให้เกิดรอยดำบนฝ้าได้ โดยส่วนผสมเหล่านี้จะเป็นสารให้กลิ่นหอมหรือสี และฝ้าที่เกิดมักเป็นชนิดลึก (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548)

2.1.2.5 ยาต่าง ๆ เช่นยากันชักบางชนิดเช่น ไฮแดนโทอิน (Hydantoin) และไดแลนติน (Dilantin) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าที่พบทั้งในเพศหญิงและเพศชายได้ (Champion, Burton, & Ebling, 1992) และยาที่ใช้รักษาในกลุ่มโรคแพ้แสง (phototoxic drugs) พบว่าอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าได้เช่นกัน

2.1.2.6 อื่น ๆ เช่นการขาดสารอาหารบางอย่าง หรือมีการทำงานของตับผิดปกติ (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548)

ฝ้าอาจลดน้อยลงได้หลังหยุดปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ เช่นหลังคลอดบุตร, หยุดรับประทานยาคุมกำเนิดหรือหลีกเลี่ยงแสงแดด แม้พบว่าฝ้าอาจหายได้เองหลังหมดประจำเดือนแต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดฝ้าแล้วหากไม่ได้รับการรักษามักปรากฏรอยโรคคงอยู่ตลอด นอกจากนี้ยังพบว่าการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยหลังการรักษา (Niwat Polnikorn, 2008)

2.1.3 ลักษณะทางคลินิก

มักพบรวมกันเป็นจุดหรือเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงน้ำตาลเข้ม หรือสีเทาอมน้ำเงิน ขอบชัดแต่ไม่เรียบ อาจพบลักษณะที่เป็นร่างแหได้บ่อย บริเวณที่โดนแดดจะมีสีเข้มมากกว่าบริเวณอื่น มักพบบริเวณใบหน้าโดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด เช่น โหนกแก้ม หน้าผาก จมูก เหนือคิ้ว และบริเวณเหนือริมฝีปาก การกระจายตัวพบเท่ากันทั้ง 2 ข้างของใบหน้า ประเภทของฝ้ายังแบ่งออกเป็นหลายชนิด ตามตำแหน่งการกระจายตัวของฝ้า ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาและตามระดับความเข้ม ความตื้นลึกของฝ้าที่ประเมินได้จากการใช้ Wood's Lamp (Victor et al., 2004; Zoccali, Piccolo, Allegra & Giuliani, 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 ซึ่งสามารถแยกกันได้คร่าว ๆ จากลักษณะภายนอก โดยใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้า (Wood's lamps) (Sanchez et al., 1981) ดังนี้

1. Epidermal type เกิดจากการเพิ่มเม็ดสีเมลานินในชั้นหนังกำพร้า โดยอาจกระจายอยู่ตั้งแต่ชั้นเบซอลขึ้นไปถึงชั้นสตราตัม คอร์เนียม โดยลักษณะทางคลินิกนั้นมักพบมีขอบเขตชัดเจนและมีสีเข้มขึ้นเมื่อส่องด้วยอุปกรณ์ตรวจฝ้า

2. Dermal type เกิดจากเม็ดสีเมลานินอยู่ในชั้นหนังแท้ ซึ่งจะเห็นเซลล์เมลานินฟาจ อยู่โดยรอบหลอดเลือดในบริเวณผิวหนังแท้ชั้นบนและชั้นกลาง โดยสีของบริเวณผิวหนังดังกล่าวมักไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อส่องด้วยอุปกรณ์ตรวจฝ้า

3. Mixed type มีพยาธิสภาพของฝ้าชนิดตื้นและลึก รวมกัน เมื่อส่องดูด้วยอุปกรณ์ตรวจฝ้าจะเห็นบางบริเวณที่ชัดเจน และบางบริเวณก็ไม่มีเปลี่ยนแปลง

โดยการแบ่งตามลักษณะนี้ จะช่วยในการพยากรณ์การรักษาได้ดียิ่งขึ้น โดยฝ้าชนิดตื้นจะรักษาได้ง่ายกว่าชนิดลึกและผสม (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548; Taylor & Anderson, 1994)

2.1.4 การรักษา

อย่างไรก็ตามการรักษาฝ้าในปัจจุบันยังไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร (Yoshimura et al., 2006) และไม่มีวิธีการใดได้ผลดีแน่นอน (Lee et al., 2002; Rendon & Berneburg, 2006; Rusciani et al., 2005) มีการศึกษาของ Pigmentary Disorder Academy (PDA) เกี่ยวกับการรักษาฝ้าโดยวิธีต่าง ๆ และมีการสรุปการรักษาได้ดังนี้

2.1.4.1 การหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ เช่น แสงแดด ยาฮอร์โมน ยา เครื่องสำอาง

2.1.4.2 ใช้ครีมกันแดดที่สามารถกันแดดทั้งยูวีเอและบี (Thada Piamphongsant, 1998) และควรทาครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้างนี้ทุกวันต่อเนื่องเพื่อลดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เมลานินไซท์เมื่อต้องเผชิญแสงแดด

2.1.4.3 การทายาลดการสร้างของเม็ดสี ซึ่งการใช้ยาทาจะเหมาะสมกับฝ้าชนิดตื้น (ฝ้าชั้นหนังกำพร้า) เช่น การใช้ไฮโดรควิโนน อนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ อะซาเลอิก เอซิด รุซินอล โคจิก เอซิด หรือสารสกัดจากธรรมชาติอื่น ๆ ที่ช่วยทำให้ผิวขาวขึ้น ซึ่งแม้ว่าสารออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เหล่านี้ จะ

มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการใช้ ไฮโดรควิโนน แต่ก็ยังไม่มีสารใดที่สามารถให้ผลการรักษาที่รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพได้เทียบเท่าการใช้ไฮโดรควิโนน

ยาที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

1. ไฮโดรควิโนน (HQ) เป็นสารประกอบไฮดรอกซีฟีนอลิกถูกค้นพบมานานกว่า 50 ปี เป็นสารเคมีฟอกสีที่รู้จักกันดีและได้รับความนิยมมากที่สุด (Grimes, 1995; Rendon & Berneburg, 2006) โดยสารนี้จะยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ทำให้การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินน้อยลง นิยมใช้ความเข้มข้นตั้งแต่ 2-5% ทาติดต่อกันนาน 3-6 เดือนจึงจะเริ่มเห็นผล

ในปี ค.ศ. 1983 วาสเควซ และซานเชซ (Vazquez & Sanchez, 1983) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา 3% ไฮโดรควิโนน และครีมกันแดด เทียบกับทายา 3% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว ในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าจำนวน 53 คน พบว่ากลุ่มที่ทาทั้งไฮโดรควิโนนและครีมกันแดดชนิดป้องกันกว้าง ให้ผลที่ดีกว่าคือมีฝ้าจางลงร้อยละ 96.2 ส่วนกลุ่มที่ทาเฉพาะยาไฮโดรควิโนนมีฝ้าจางลงร้อยละ 80.7

การศึกษาความเข้มข้นที่เหมาะสมในการใช้ไฮโดรควิโนน การทดลองใช้ 2% เทียบกับ 5% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาภาวะสีผิวเข้มผิดปกติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพของยาในการลดความเข้มของสีผิว (Amdt & Fitzpatrick, 1965) เช่นเดียวกับการทดลองใช้ 3% กับ 6% ก็ให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่ให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก และพบว่าตัวยาไฮโดรควิโนน สามารถทำให้สีของฝ้าจางลงได้ประมาณร้อยละ 80 ถึงแม้ว่าไฮโดรควิโนนค่อนข้างจะปลอดภัย แต่ก็ยังพบผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้หลายประการทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น พบเป็นผื่นแพ้สัมผัสในบริเวณที่ทายา สีเลื้บผิดปกติไป เป็นต้น นอกจากนี้แล้วยังมีผลต่อผิวหนังปกติข้างเคียงทำให้ผิวหนังข้างเคียงมีสีจางลงไปด้วย ส่วนผลในระยะยาวนั้นจะพบเป็นออโครโนซิส และคอลลอยด์มีเลียม (กนกวลัย กุลทันท, 2548; Hardwick, Gelder & Merwe, 1998; Findlay, Morrison & Simson, 1995) ซึ่งมักจะพบในผู้ที่ใช้ยาในความเข้มข้นสูงๆ เป็นเวลานานหลายปีต่อเนื่องกัน

2. เตรีดีโนอิน สามารถนำมาใช้ในการรักษาสีผิวเข้มชนิดต้น เนื่องจากออกฤทธิ์เร่งให้เซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นและยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสี (Pathak, Fitzpatrick & Jraus, 1986) ทำให้สีฝ้าจางประมาณร้อยละ 68 และพบผลข้างเคียงเล็กน้อยเท่านั้น เช่น ผิวแดงในบริเวณที่ทายาและลอกเป็นขุย (Kimbrough-green et al., 1994) แต่ผลการรักษาจะค่อนข้างช้าจึงมักใช้ร่วมกับยาตัวอื่น

3. สเตียรอยด์ชนิดทา ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัด แต่เชื่อว่ามีผลโดยตรงต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน และมีผลต่อการทำหน้าที่ของเมลานोไซต์ (Kanwar, Dhar & Kaur, 1994)

มักนิยมใช้ร่วมกับยาตัวอื่น เช่น เทรติโนอิน และไฮโดรควิโนน เพื่อลดผลข้างเคียง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยเช่นผิวหนังบางลง สีผิว หรือเส้นเลือดฝอยใต้ผิวหนังเห็นชัดเจนขึ้น (Mosher et al., 1999)

4. อะซีเลอิกเอซิด เป็นโคคาร์บอซัลลิกเอซิด ซึ่งสังเคราะห์มาจากเชื้อรา ออกฤทธิ์เฉพาะต่อเซลล์เม็ดสีที่ทำงานเพิ่มขึ้น หรือที่ผิดปกติ โดยไปยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอ และยับยั้งเอนไซม์ไมโทคอนเดรียล ออกซิโดรีดักเตส มีการศึกษาการยาทาอะซีเลอิกเอซิดในความเข้มข้น 20% พบว่าได้ผลในการรักษาฝ้าใกล้เคียงกับ 4% ไฮโดรควิโนน แต่ใช้เวลานานอาจถึง 6 เดือน (Verallo-Rowell, Verallo, Graupe, Lopez-Villafuente & Garcia-Lopez, 1989) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือการคัน ผื่นแดง ผิวลอกเป็นขุย แต่ไม่พบผลต่อระบบอื่นของร่างกาย

5. โคจิกเอซิด ออกฤทธิ์ยับยั้งหน้าที่ของไทโรซิเนส เช่นเดียวกับ ไฮโดรควิโนน ในกรณีที่ใช้ไฮโดรควิโนน และไกลโคลิกเอซิดแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา การใช้ โคจิกเอซิดมาร่วมจะทำให้ฝ้าจางลงยิ่งขึ้น (Garcia & Fulton, 1999)

6. เอ็น-อะซีติล-5 ซิสตามินิลฟีนอล จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ดีมาก และเมื่อนำมาศึกษาในคนพบว่าคนที่เปื้อนฝ้า 9 คน ใน 12 คนฝ้าจางลงและผลข้างเคียงจากยาพบน้อยมาก นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวนของเมลานินโซมและจำนวนของเม็ดสีเมลานินในเซลล์ผิวหนังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Jimbow, 1991)

7. วิตามินซี เป็นส่วนสำคัญในการสังเคราะห์เส้นใยคอลลาเจน (collagen) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) มีการศึกษาพบว่าวิตามินซีมีผลในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย (Pinnel, 2003)

8. การรักษาแบบผสม จากการทบทวนของ Pigmentary disorders Academy (Rendon & Berneburg, 2006) พบว่าการรักษาหลักของฝ้าคือทริปเปิลคอมบิเนชันครีมหรือ ดูโอคอมบิเนชัน (ไฮโดรควิโนน & ไกลโคลิกเอซิด) หรือไฮโดรควิโนน, เทรติโนอิน หรืออะซีเลอิกเอซิด นอกจากนี้ยังมีการวิจัยสนับสนุนจาก ในปี ค.ศ. 2006 กุปตะ, โกลเวอร์, โนวรี และเทเลอร์ (Gupta, Gover, Nouri & Taylor, 2006) พบว่าการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมร่วมกับการใช้ครีมกันแดดนั้น เป็นการรักษาหลักของฝ้า

ปัจจุบันสูตรผสมที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือ สูตรคลิกแมน (Kligman & Willis, 1975) ประกอบด้วย 5% ไฮโดรควิโนน, 0.1% เด็กซามิทาโซน และ 0.1% เทรติโนอิน เนื่องจากยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้อย่างดี และได้ผลดีกับการรักษาฝ้าชนิดอื่น แต่ผลข้างเคียงก็ยังพบอย่างต่อเนื่อง จึงมีการปรับปรุงสูตรยาอีก เช่น ครีมรักษาฝ้าสูตรผสม (4% ไฮโดรควิโนน, 0.05% เทรติโนอิน, 0.01% ฟลูออซิโนโลน อะซีโตเนต)

ในปี ค.ศ. 2007 เฟร์ไรรา, ฮัสสัน, ซิททาร์ท และลอร์เดส (Ferreira, Hassun, Sittart & Lourdes, 2007) ได้ทำการทดลองระหว่างทาครีมทาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับทา 4% ไฮโดรควิโนน

ในคนที่เป็นฝ้าระดับปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 120 คน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาพบว่าครีมทาฝ้าสูตรผสมช่วยให้ฝ้าจางลงและได้ผลที่ดีกว่า 4% ไฮโดรควิโนน ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการทดลอง โดยที่ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน

ผลข้างเคียงที่พบส่วนมากจะเป็นอาการผิวแดง ลอกเป็นขุย แสบร้อน แห้งและคัน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงเล็กน้อย ไม่มีอาการรุนแรง (Chan et al., 2008) ส่วนผลข้างเคียงในเรื่องของภาวะโอโรโรโนซิสพบได้น้อยหรือไม่พบเลย โดยมีข้อมูลจาก กริมเมส และคณะ ในปี ค.ศ. 2010 (Grimes et al., 2010) ที่ไม่พบผลข้างเคียงภาวะโอโรโรโนซิสเลยในผู้เข้าร่วมวิจัย เมื่อใช้ยานี้ต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 24 สัปดาห์

9. ทรานเนซามิกเอซิด ออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนพลาสมีโนเจนเป็นพลาสมีน ทำให้การหลั่งของอะเรชีไดนิคเอซิด และการสร้างพรอสตาแกลนดินลดลง จึงทำให้เอนไซม์ไทโรซิเนสทำงานลดลง เป็นผลให้การสร้างเม็ดสีลดลง จึงทำให้ฝ้าจางลง (รายละเอียดจะกล่าวในหัวข้อยาทรานเนซามิกต่อไป)

10. การผลัดเซลล์ผิว หลักการคือการทำให้ผิวหนังกำพร้าที่มีเม็ดสีเมลานินหลุดลอกออก เช่น การใช้ ไกลโคลิกเอซิด (GA) ไตรคลอโรอะซิติก เอซิด (TCA) หรือการผลัดผิวร่วมกับทายา (Katsambas & Syngros, 1997)

11. การกรอหน้า (dermabrasion) คือการใช้เกร็ดอัญมณีขนาดเล็กมากเสี้ยนผ่านศูนย์กลาง ประมาณ 80-100 μm ซึ่งผลึกคริสตัลที่นิยมใช้ ได้แก่ อะลูมิเนียมออกไซด์โดยให้วิ่งตามการพ่นของเครื่องปั๊มในกระบอกสุญญากาศที่ ปิดดเชื้อ (air flow in sterile closed system) โดยมีการปรับความแรง ความเร็วในการพ่นผลึกดังกล่าวได้ตามต้องการของผู้ใช้ ผลการรักษามักจะได้ผลดีสำหรับฝ้าบริเวณหน้าแก้ม ข้อดีของการกรอผิวแบบไมโครเดอร์มาเบรชันคือ ฝ้าจางได้เร็ว ราคาไม่แพง เห็นความแตกต่างในทันทีที่ทำการเสร็จผิวหน้าขาวขึ้นหลังทำผิวหน้าไม่ลอกเป็นขุย แต่ผลข้างเคียงที่พบคืออาจทำให้เกิดจุดที่คล้ำขึ้นกว่าเดิมหลังการรักษาได้ (Somyos Kunachak, Panadda Leelaudomlipi & Sansanee Wongwaisayawan, 2001)

12. Skin needling เป็นการใช้อุปกรณ์ที่เรียกว่าเดอร์มาโรลเลอร์ มีลักษณะเป็นลูกกลิ้งที่มีเข็มเล็ก ๆ จำนวนมาก ขนาดเสี้ยนผ่านศูนย์กลาง 0.25 มม. ยาว 1.5 มม. กลิ้งไปบนผิวหนัง เข็มจะลงได้ลึกถึงชั้นหนังแท้ (Camirand & Doucet, 1997) เพื่อกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใหม่ นอกจากนี้ผิวหนังจะมีรูขนาดเล็กจำนวนมากทำให้เมื่อยาทาลงไป จะสามารถซึมสู่ชั้นผิวหนังได้ลึก และได้ผลดีกว่าการทายาธรรมดาทั่วไปถึง 40 เท่า ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษามีมากยิ่งขึ้น

13. การรักษาอื่น ๆ เช่น การใช้เลเซอร์และแสงความเข้มสูง (Intense Pulse Light: IPL) แต่อาจทำให้เกิดจุดที่คล้ำขึ้นกว่าเดิมหลังการรักษาได้ ซึ่งการรักษาเหล่านี้ยังไม่มีวิธีใดที่ได้ผลดี

แน่นอนพบว่าฝ้าบางชนิดคือต่อการรักษา (Refractory melasma) พบการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษา หรือบริเวณที่รักษามีสีเข้มขึ้น (Hyperpigmentation) หรือขาวมากกว่าผิวปกติ (Hypopigmentation) หลังการรักษาได้ (Sermsub Bedavanija & Kittisak Suthamjariya, 2006; Niwat Polnikorn, 2001)

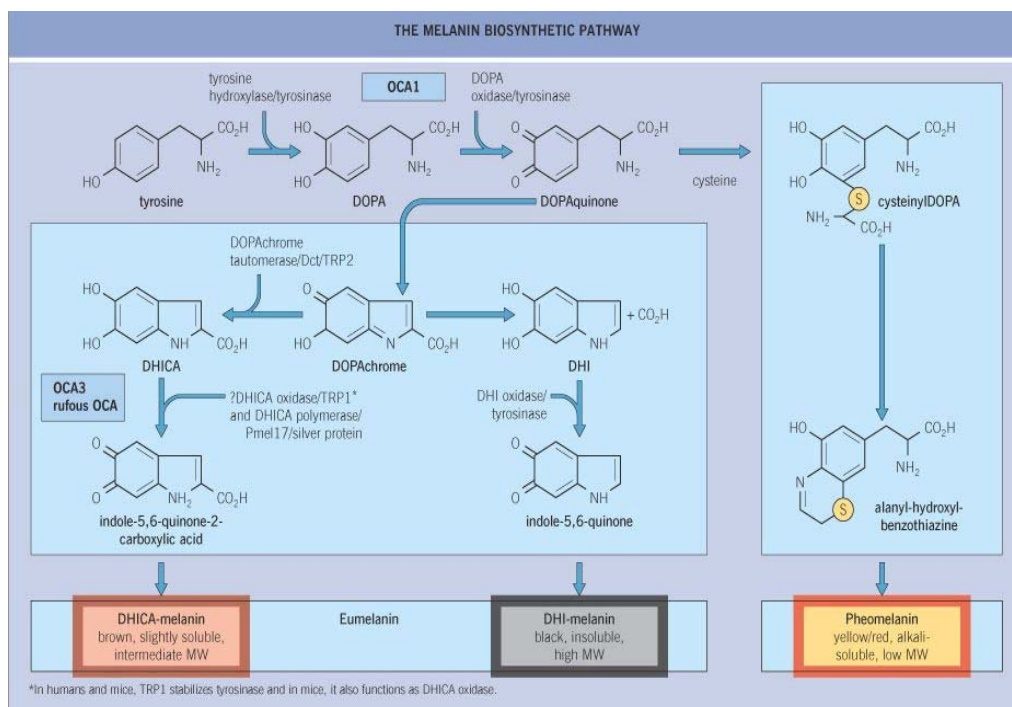
2.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)

เมลานินไซต์มีต้นกำเนิดมาจากส่วนล่างของการปิดของท่อประสาท ต่อมาจะเคลื่อนที่มาอยู่ระหว่างชั้นมิโซเดิร์ม และเอ็กโตเดิร์ม ส่วนตัวอ่อนของเมลานินไซต์จะอยู่ที่รูขุมขน เมลาโนไซต์ส่วนมากจะพบที่ผิวหนังและรูขุมขน โดยจะผลิตเม็ดสีซึ่งเรียกว่าเมลานิน บรรจุอยู่ในถุงซึ่งเรียกว่าเมลานินโซม เมลาโนไซต์จะส่งผ่านเมลานินโซมไปสู่เซลล์ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากเซลล์ผิวหนังจะหลุดไปอย่างต่อเนื่องเช่นกัน โดยการเซลล์ผิวหนังจะมีหน้าที่ควบคุมการทำงาน การสังเคราะห์เมลานิน และการมีชีวิตของเมลานินไซต์และปัจจัยที่กระตุ้นเซลล์ผิวหนังมากที่สุดคือรังสียูวี (Park, Pongpudpunth, Lee & Taar, 2008)

เม็ดสีเมลานินของผิวหนังมนุษย์แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ ฟิโอมเมลานิน (เมลานินสีเหลืองแดง) และ ยูเมลานิน (เมลานินสีดำหรือน้ำตาล) โดยตัวที่สำคัญต่อการกำหนดสีผิวคือยูเมลานิน ในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินนั้น พบว่า เอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) เป็นเอนไซม์หลักในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเริ่มจากสารตั้งต้น คือ แอล-ไทโรซีน จะถูกออกซิไดซ์ ไปเป็น แอล-3,4-ไดไฮดรอกซีฟีนิล-อะลานีน (โดปา) แล้วถูกออกซิไดซ์ต่อไปเป็น โดปา-ควิโนน และกลายเป็นลิวโคโดปาโครม (Leuco DOPA chrome) และโดปาโครม (DOPA chrome) ตามลำดับ จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงไปใน 2 ทิศทางคือ

1. ดีคัลเลอร์ไรเซชัน (decolorization) อย่างช้า ๆ ไปเป็น ไดคา (DHICA) 5,6-ไดโครซีอินโดล-2 คาบอกไซลิกแอซิด (5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid) และจะเป็น ไดคาซึ่งมีสีน้ำตาล
2. โดปาโครม (DOPA chrome) จะเสียกลุ่มคาร์บอกซี (Carboxy group) ไปเป็น ได (DHI) 5,6-ไดไฮดรอกซีอินโดล (5,6-dihydroxy indole) แล้วถูกออกซิไดซ์ ต่อไปเป็นอินโดล-5,6 ควิโนน (Indole-5,6 quinone) และได ตามลำดับ ซึ่งจะเป็นเม็ดสีที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก และมีสีดำ

ส่วนการเกิดฟิโอมเมลานินจะต้องการกลูต้าไทโอน หรือซิสทีอินเพื่อจะเปลี่ยนโดปาควิโนนเป็น อะลานิล-ไฮดรอกซี-เบนโซไทอะซีน (Alanyl-hydroxy-benzothiazine) (Pawelek & Chakrabort, 1998; Mosher et al., 1999) ดังภาพประกอบต่อไปนี้



จาก 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 & T. B. Fitzpatrick (Eds.), **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** (5th ed., pp. 936-1017). New York: McGraw-Hill.

ภาพที่ 2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

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

ตารางที่ 2.1 ชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน ของ Fitzpatrick

Skin phenotype	สีผิว	การตอบสนองต่อ UV	ประวัติการเกิดผิวไหม้	การมีผิวสีแทน
1	ขาวซีด	แพ้ง่ายมาก, ++++	เกิดง่าย	ไม่มี
2	ขาว	ง่าย, +++	เกิดง่าย	มีเล็กน้อย
3	ขาว	ง่าย, +++	ปานกลาง	ปานกลาง
4	น้ำตาลอ่อน	ปานกลาง, ++	เล็กน้อย	ง่าย
5	แทน	เล็กน้อย, +	น้อยมาก	ง่ายและ กระจาย (สีน้ำตาลดำ)
6	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก, 0 - +	ไม่เคย	ง่าย และ กระจายหรือ ดำ (สีดำ)

จาก Cripps, D. J. (1981). Natural and artificial photoprotection. **J Invest Dermatol**, 77, 154-157.

2.3 การตอบสนองของเม็ดสีต่อแสงแดด

สีผิวที่เข้มขึ้นหลักจากผิวหนังสัมผัสกับแสงแดด เกิดเนื่องจากการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินจะถูกกระตุ้น การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้พบที่เกิดจากความต่างกันของการทำงานของเมลานินocytes (melanogenesis and proliferation) ขนาดและจำนวนของเมลานินโซม ไม่ได้ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของจำนวนเมลานินocytes ในแต่ละคน แต่มีเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการนี้ และพบว่าปริมาณของเอนไซม์ไทโรซิเนสมีความสัมพันธ์โดยตรงกับสีผิวและจำนวนของเม็ดสี เมลานิน (Kameyama et al., 1993) เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผิวหนังบริเวณที่สัมผัสแสงพบว่าจะมีปริมาณของโดปา สูงกว่าบริเวณที่ไม่สัมผัสแสงอย่างชัดเจน และพบว่าหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเล็ตจะเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างต่อฮอร์โมน ไซโตไคน์ และโกรทแฟกเตอร์ ของเซลล์ผิวหนัง เช่น มีการสังเคราะห์อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1) และทูเมอร์ เนโครซิส แฟกเตอร์ แอลฟา (tumor

necrosis factor α) จากเซลล์ผิวหนังหลังจากการโดนแสง (Cole, 1994) รังสีอัลตราไวโอเลตมีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

1. พลังงานจากรังสีอัลตราไวโอเลตจะเป็นตัวช่วยออกซิไดซ์ไทโรซีนไปเป็นโดปาซึ่งจะไปมีผลต่อปฏิกิริยาไทโรซีน-ไทโรซิเนส
2. ปริมาณของกลุ่มซัลโฟไฮดริลในผิวหนังกำพร้าลดลงหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเลต ทำให้ขบวนการยับยั้งไทโรซิเนสตามธรรมชาติหมดไป
3. อุณหภูมิของผิวหนังจะสูงขึ้นหลังจากที่โดนรังสีอัลตราไวโอเลตและอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นนี้จะเป็นตัวเร่งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน สีผิวที่เข้มขึ้นเฉพาะที่จากการไหม้หรือการสัมผัสกับความร้อนซ้ำๆ เป็นเวลานาน ๆ เกิดจากความร้อนกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดยตรง โดยจะไปเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอนไซม์ไทโรซิเนสและไปเพิ่มอัตราออกซิเดชันของกลุ่มซัลโฟไฮดริล

2.4 ทรานเนซามิก เอซิด (Tranexamic acid)

2.4.1 ชื่อเหมือน

2.4.1.1 Tranexamic acid

2.4.1.2 trans-4-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid

2.4.1.3 AMCHA

มีสูตรเคมี $C_8H_{15}NO_2$ น้ำหนักโมเลกุล 157.2 ดาลตัน pH 6.5-8 ละลายน้ำได้ดี ละลายใน

แอลกอฮอล์ได้เล็กน้อย แต่ไม่ละลายในอีเทอร์ (MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

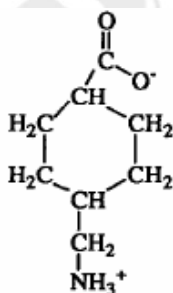
2.4.2 เกสัชวิทยาคลินิก

ทรานเนซามิกเอซิดเป็นอนุพันธ์ของไลซีน (lysine analog) มีฤทธิ์ยับยั้งพลาสมิน (plasmin) โดยการจับกับตัวรับที่เป็นไลซีนของพลาสมิโนเจน (plasminogen) การจับกับตัวรับเป็นแบบไม่ถาวร (reversible) ส่งผลให้พลาสมิโนเจนไม่สามารถเปลี่ยนเป็นพลาสมินได้ ซึ่งพลาสมินจะทำหน้าที่ลดการเกาะตัวของเกร็ดเลือด โดยลดจำนวนของตัวรับจีพีบี/IX (GP1b/IX) บนเกร็ดเลือด และกระตุ้นการสลายตัวของไฟบริน (fibrin) (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

การเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็นพลาสมิน ยังมีตัวกระตุ้นอีก 2 ชนิดซึ่งพบในกระแสเลือด คือตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดเนื้อเยื่อ (tissue-type plasminogen activator, t-PA) ซึ่งจะสังเคราะห์

และหลังจากเซลล์เยื่อหลอดเลือด และตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส (urokinase-type plasminogen activator, u-PA) ซึ่งจะจับกับตัวรับที่เฉพาะเจาะจงทำให้เกิดการกระตุ้นการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็นพลาสมิน และมีส่วนในการเกิดสร้างใหม่และการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

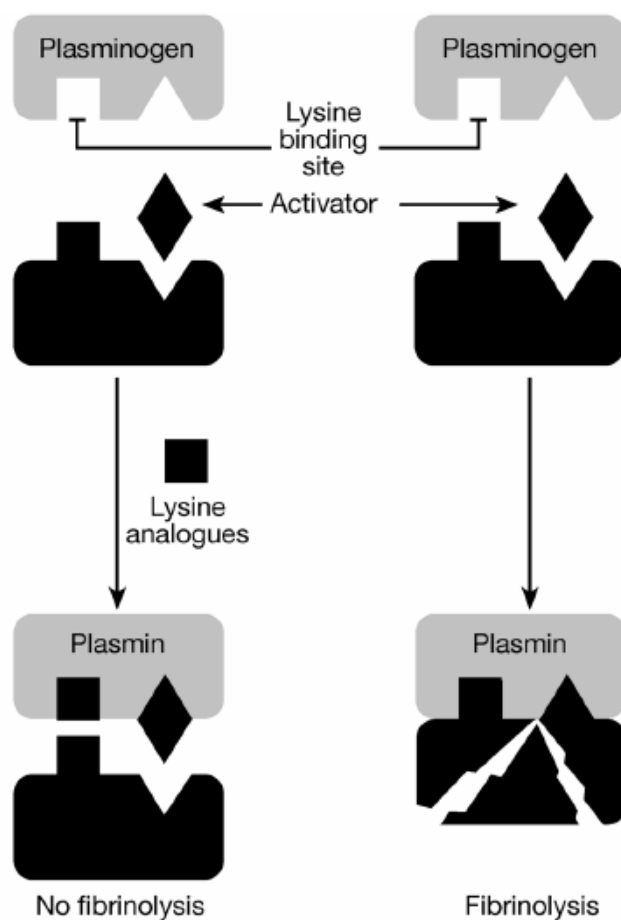
ทั้งตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดเนื้อเยื่อ และตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส จะพบที่เซลล์ผิวหนังด้วย (Isseroff, Fusenig & Rifkin, 1983; Isseroff & Rifkin, 1983; Jensen, Christensen, Ebbesen, Gliemann & Andreassen, 1990; Jensen, Baird et al., 1990) แต่จะมีการหลั่งเฉพาะตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto, Prystowsky, Baird, Lazarus & Jensen, 1988) โดยตัวกระตุ้น พลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส มีการทำงานคล้ายกับฮอร์โมน ทำให้เซลล์ผิวหนังมีการเจริญเติบโตมีการเปลี่ยนแปลงและการเคลื่อนที่ (Green, 1977; Morioka, Lazarus, Baird & Jensen, 1987) ในขณะที่เซลล์เม็ดสีมีการผลิต t-PA แต่ไม่ค่อยพบตัวกระตุ้น พลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto et al., 1986) ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส การสร้างเม็ดสีและการยับยั้งการทำงานของเม็ดสีของทรานเนซามิกยังไม่ทราบแน่ชัด (Maeda & Tomita, 2007) แต่มีการศึกษาพบว่าทรานเนซามิกสามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีได้มีกระบวนการอยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนังกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยาจะพบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย



จาก Lee, H. J., Park, J. G., Lim, S. H., Kim, J. Y., Ahn, K. Y., Kim, M. Y. & Park, Y. M.

(2006). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in asian patients: A preliminary clinical trial. **Dermatol Surg**, 32(5), 626-631.

ภาพที่ 2.2 สูตรเคมีของยาทรานเนซามิก



จาก Hashimoto, K., Prystowsky, J. H., Baird, J., Lazarus, G. S. & Jensen, P. J. (1988).

Keratinocyte urokinase-type plasminogen activator is secreted as a single chain precursor.

The Journal of investigative dermatology, 90(6), 823-828.

ภาพที่ 2.3 การทำงานของยาทรานเนซามิก

2.4.3 เกณฑ์จลศาสตร์

ความเข้มข้นของยาที่ยับยั้งการละลายลิ่มเลือดคือ 5-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับความเข้มข้นของยาที่รับประทานสูงสุดคือ 13.83-16.41 (ยาที่รับประทาน 1300 มิลลิกรัม-3900 มิลลิกรัม) และระดับความเข้มข้นของยานี้ทางหลอดเลือดสูงสุดคือ 81-86 มิลลิกรัม (ยานี้ทางหลอดเลือด 1 กรัม) โดยความเข้มข้นของยาในขนาดที่เกิดการสลายลิ่มเลือดจะคงอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ได้นานแตกต่างกันได้ถึง 17 ชั่วโมง แต่จะอยู่ในกระแสเลือดได้เพียง 7-8 ชั่วโมงเท่านั้น ตัวยาจะจับกับพลาสมิโนเจนร้อยละ 3

จะไม่จับกับอัลบูมิน ยาสามารถผ่านไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้หลายชนิด ได้แก่ น้ำไขข้อ น้ำไขสันหลัง น้ำในลูกตา และน้ำอสุจิ รวมทั้งยังผ่านรกและน้ำนมด้วย (MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

การให้ยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะดูดซึมได้ 100% การรับประทานดูดซึมได้ 45% การทาดูดซึมได้น้อยมาก การขับออกของยาจะผ่านทางไต โดยจะถูกเปลี่ยนรูปน้อยมาก เพราะฉะนั้นจำเป็นต้องปรับขนาดของยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคไต (Cormack, Chakrabarti, Jouhar & Fearnley, 1973; Tovi, Nilsson & Thulin, 1972; Hedlund, 1969; Nilsson & Rybo, 1967)

2.4.4 ข้อบ่งชี้ในการให้ยา

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาที่ผ่านองค์การอาหารและยาแห่งประเทศอเมริกา (MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

1. ฮีโมฟีเลีย เพื่อลดการเสียเลือดในการผ่าตัด โดยให้ก่อนและหลังผ่าตัด
2. ประจำเดือนมามากกว่าปกติ

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาที่ไม่ผ่านองค์การอาหารและยาแห่งประเทศอเมริกา

1. ลดการเสียเลือดในการผ่าตัดหัวใจ โดยสามารถลดการเสียเลือดในการทำการผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจ (cardiopulmonary bypass) ได้ 30-40% และไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดลิ่มเนื้อหัวใจขาดเลือดหลังการผ่าตัด (Fremes et al., 1994; Levi et al., 1999)

2. ใช้เพื่อลดการเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัดอื่น ๆ เช่น

1) สามารถลดการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข้าได้ถึง 50% และช่วยลดอัตราการให้เลือดทดแทนได้โดยไม่มีหลักฐานการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดในร่างกาย (Hiippala et al., 1997; Jansen et al., 1999; Veien, Sorensen, Madsen & Juelsgaard, 2002)

2) ในการผ่าตัดเปลี่ยนถ่ายตับ การให้ยาในขนาดสูง 10-40 มก./กก./ชม. สามารถลดการเกิดการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic activity) ทำให้ลดการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัดและการให้เลือดทดแทนหลังการผ่าตัดได้ (Boylan et al., 1996; Dalmau et al., 2000)

3) หลังการผ่าตัดต่อมลูกหมาก การให้ยาทรานเนซามิกชนิดรับประทานขนาด 1000 มก./วัน สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกซ้ำ (secondary bleeding) หลังการผ่าตัดและลดอัตราการเข้าโรงพยาบาลจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดได้ (Dunn & Goa, 1999)

2.4.5 ขนาดของยาและวิธีการใช้

ขนาดของยาและวิธีการใช้ (MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

2.4.5.1 การให้ยาก่อนนอนฟันในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

1. ก่อนถอนฟัน 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือด ให้ก่อนถอนฟันทันที
2. หลังถอนฟัน 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือด 3-4 ครั้งต่อวัน ให้ต่อได้อีกประมาณ 2-8 วัน
3. ประจำเดือนมามากกว่าปกติ รับประทานยา 1300 มิลลิกรัม 3 ครั้ง ติดต่อกันได้มากที่สุด 5 วัน
4. การผ่าตัดหัวใจ
 - 1) 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดก่อนผ่าตัด และ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หลังผ่าตัด
 - 2) 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือด และตามด้วย 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ประมาณ 5-6 ชั่วโมงก่อนการทำโคโรนารีบายพาส (coronary bypass) แต่ขนาดอาจต่ำกว่านี้ในกรณีที่ผ่าตัดอย่างอื่น และต้องลดขนาดยาลงตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของไตให้ปรับลดขนาดดังนี้

ตารางที่ 2.2 การปรับขนาดรับประทานตามหน้าที่การทำงานของไต

Serum Creatinine (mg/dL)	Adjusted Dose	Total Daily Dose
above 1.4 to 2.8	1300 mg (two 650 mg tablets) twice daily, maximum of 5 days during menstruation	2600 mg
above 2.8 to 5.7	1300 mg (two 650 mg tablets) once daily, maximum of 5 days during menstruation	1300 mg
above 5.7	650 mg (one 650 mg tablet) once daily, maximum of 5 days during menstruation	650 mg

mg: milligrams; dL: deciliter

จาก Xanodyne Pharmaceuticals, Inc. (2009). **LYSTEDA(TM) oral**

tablets, tranexamic acid oral tablets [Product Information]. Newport, KY: Xanodyne Pharmaceuticals, Inc.

ตารางที่ 2.3 การปรับขนาดฉีด ตามหน้าที่การทำงานของไต

Serum creatinine (mcmol/L)	Intravenous dose
120 to 250 (1.36 to 2.83 mg/dL)	10 mg/kg twice daily
250 to 500 (2.83 to 5.66 mg/dL)	10 mg/kg once daily
over 500 (over 5.66 mg/dL)	10 mg/kg every 48 hours or 5 mg/kg every 24 hours
mcmol/L: micromole/liter; mg/dL: milligrams/deciliter; mg/kg: milligrams/kilogram	

หมายเหตุ. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่ป็นโรคตับ

จาก Pfizer & Upjohn Company. (2008). **CYKLOKAPRON(R) injection, tranexamic acid injuction** [Product Information]. New York: Pfizer & Upjohn Company.

Pilbrant, A., Schannong, M. & Vessman, J. (1981). Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. **Eur J Clin Pharmacol**, **20**(1), 65-72.

Andersson, L., Erikson, O., Hedlund, P. O., Kjellman, H. & Lindqvist, B. (1978). Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases. **Urol Res**, **6**(2), 83-88.

ข้อห้ามของการใช้ยา (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

1. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการมองเห็นสี ไม่ควรให้ยาทรานเนซามิกทางหลอดเลือด
2. ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของเรตินาเนื่องจากมีรายงานการเกิดเรตินาเสื่อมเฉพาะจุด (focal retinal degeneration) ในสัตว์ทดลองเมื่อให้ยาในขนาดที่สูง (250-1600 มก./กก./วัน) โดยมีอาการตามขนาดของยา แต่อาการเป็นแบบหายเองได้
3. ผู้ป่วยที่แพ้ยาทรานเนซามิก
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดแข็งตัวภายในหลอดเลือด หรือลิ่มเลือดอุดตัน ที่อาการยังดำเนินอยู่
5. ผู้ป่วยที่มีอาการของเลือดออกในเยื่อหุ้มสมองชนิดได้ชั้นอะแรนชอยด์เพราะอาจทำให้เกิดการบวมและการขาดเลือดของสมองได้

ข้อควรระวังในการใช้ยา (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

1. ต้องลดขนาดยาลงในคนไข้ที่มีการเสียหน้าที่การทำงานของไต
2. ในคนไข้ที่มีการเลือดออกของทางเดินปัสสาวะ อาจเกิดการแข็งตัวของเลือดทำให้มีอาการของการอุดตันของทางเดินปัสสาวะได้
3. อาจเกิดการอุดตันของลิ่มเลือดได้ โดยมีรายงานการเกิด การอุดตันของเส้นเลือด เซนทรัล เรตินอล (central retinal artery และ vein) ได้ รวมทั้งเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดในคนไข้ที่เคยมีประวัติของการเกิดการอุดตันของเส้นเลือด
4. ในคนไข้ที่มีอาการการแข็งตัวของเลือดผิดปกติทั่วร่างกาย (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) ต้องอยู่ในความควบคุมของแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเท่านั้น
4. ในขนาดยาที่สูง 5 กรัม/กก./วัน ทำให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในหนูทดลองได้ รวมถึงมีรายงานการเกิดไฮเปอร์พลาเซีย (hyperplasia) ของทางเดินน้ำดี รวมถึงมะเร็งของทางเดินน้ำดีได้ในหนูทดลองที่ได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าที่กำหนดเป็นระยะเวลานานกว่า 22 เดือนได้ แต่ไม่มีรายงานของการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ใด ๆ ในระบบอื่น
5. ยายู่ในยาที่ควรระวังการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ประเภทบี (pregnancy Category B) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ใน ตัวอ่อนของสัตว์ทดลอง การให้ยาในสตรีที่ให้นมบุตร ยาสามารถพบได้ในน้ำนมประมาณ 1 ใน 100

ผลข้างเคียงของยา (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2001)

1. การแพ้รุนแรง
2. จอประสาทตาตายเฉียบพลัน
3. หลอดเลือดบริเวณจอประสาทตาอุดตัน
4. การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ
5. การมองเห็นผิดปกติ
6. อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาจเกิดได้ตั้งแต่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย
7. มีอาการของความดันโลหิตต่ำได้ ถ้าฉีดยาเข้าหลอดเลือดเร็วเกินไป
8. อาการอื่นที่สามารถพบได้ เช่น ปวดศีรษะ เป็นต้น

อาการของยาเกินขนาด (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004) มีอาการของคลื่นไส้ อาเจียนและอาการแสดงของความดันโลหิตต่ำ

2.5 การรักษาฝ้าด้วยยาทรานเนซามิก

การรักษาฝ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิก มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายทั้งในรูปแบบของการรับประทาน การทา การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ส่วนมากการรักษาที่มีอยู่ทั่วไปจะอาศัยจากประสบการณ์ของแพทย์ผู้ให้การรักษาเป็นส่วนใหญ่ สำหรับเรื่องการรักษาขนาดของยา หรือรูปแบบการใช้ยา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยที่พบยังมีค่อนข้างน้อย

ปี ค.ศ. 2001 พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ และคณะ (Pantep Angchaisuksiri et al., 2001) ได้ทำการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา ทรานเนซามิก เอสซิด ชนิดรับประทานระยะยาวในการรักษาฝ้า โดยการเจาะเลือดผู้ป่วยทานยา ทรานเนซามิก เอสซิด 1500 mg/day โดยเจาะเลือดทุกเดือนเป็นระยะเวลาหกเดือน พบว่าระดับพลาสมิโนเจน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับของไฟบริโนเจน ไฟบริน ดีเกรเดชัน โพรดักต์ (fibrin Degradation Product: FbDP) สารต่อต้านพลาสมิน (plasmin inhibitor) สารต่อต้านตัวกระตุ้น พลาสมิโนเจน (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) และ ทรอมบิน-แอนติทรอมบิน III (thrombin-antithrombin III complexes, TAT) ไม่เปลี่ยนแปลง ไม่พบหลักฐานทางคลินิกของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ระดับของเม็ดเลือด (CBC) ทรอมบินทาม (TT) โพรทรอมบินทาม (PT), ตัวกระตุ้นบางส่วนของโปรทรอมบินทาม (aPTT) ครีเอตินิน (creatinine) ฟอสโฟไคเนส (phosphokinase) หน้าที่การทำงานของไตและตับ อยู่ในระดับปกติตลอดช่วงเวลาในการรักษา คณะผู้วิจัยสรุปว่าการให้ทรานเนซามิก เอสซิดในการรักษาฝ้าในระยะยาวไม่พบว่าการกีดขวางการทำงานของระบบการเกิดลิ่มเลือดและการสลายลิ่มเลือด (hemostasis system) และมีความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว และได้เสนอแนะว่ากลไกของ ทรานเนซามิก เอสซิด ในการยับยั้งการสลายลิ่มเลือดจะเป็นกลไกที่เกิดเฉพาะที่ในเนื้อเยื่อ

ปี ค.ศ. 2006 ลี และคณะ (Lee et al., 2006) ได้ศึกษานำร่องเกี่ยวกับการรักษาฝ้าในคนเอเชียด้วยการใช้ยา ทรานเนซามิก เอสซิด ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นฝ้า 100 คน ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนได้รับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้าโดยใช้ความเข้มข้นของยา 4 มก./มล. ฉีดจุดละ 0.05 มล. ห่างกันประมาณจุดละ 1 ซม. ทำการรักษาทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลาจำนวน 12 สัปดาห์ ติดตามผลที่ 4, 8, 12 สัปดาห์ วัดผลโดยใช้คะแนนมาซีพบว่าฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่พบผลข้างเคียงน้อยมาก

ปี ค.ศ. 2007 มาเอะดะ และโทมิตะ (Maeda & Tomita, 2007) ได้ศึกษาเกี่ยวกับกลไกการทำงานของทรานเนซามิก เอสซิด ในการยับยั้งการผลิตเมลานิน โดยการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อของเซลล์เม็ดสีพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจน (plasminogen activator) ในเซลล์ผิวหนัง กำพร้าจากการให้ยาเม็ดคุมกำเนิด การตั้งครรภ์และการกระตุ้นด้วยแสงอัลตราไวโอเลต ซึ่งทำให้

เซลล์สีมีการเปลี่ยนแปลงคือ เซลล์สีมีการสร้างเม็ดสีและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่แสดงถึงการทำงานที่มากขึ้น และเมื่อนำเซลล์มาเพาะเลี้ยงในด้วยาทรานเนซามิก เอซิด ที่ระดับความเข้มข้นต่างกัน พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ ทรานเนซามิก เอซิด การทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลง แต่กระบวนการต่อไปนี้จะเกิดขึ้นในเซลล์เม็ดสีที่เพาะเลี้ยงในเซลล์ผิวหนังเท่านั้น สรุปว่าทรานเนซามิก เอซิด สามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีโดยมีกระบวนการอยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนังกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยาจะพบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย

ปี พ.ศ. 2552 พริสติก นาควัระ ได้ทำการวิจัยเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการใช้ ทรานเนซามิก เอซิด จี๊ดได้ผิวหนัง เทียบกับการทา 3% ไฮโดรควิโนนครีม โดยทำการศึกษาผู้ป่วย อาสาสมัคร 60 คน เป็นทั้งฝ้าชนิดบนผิวหนังกำพร้า ชนิดฝ้าในชั้นหนังแท้ และฝ้าชนิดผสม แบ่งกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน โดยเลือกเข้ารับการรักษาดตามความสมัครใจของผู้ป่วยเอง กลุ่มที่ 1 รักษาโดยจี๊ดทรานเนซามิก เอซิด 10 มก./มล. เข้าได้ผิวหนัง กลุ่มที่ 2 โดยจี๊ดทรานเนซามิก เอซิด 15 มก./มล. เข้าได้ผิวหนัง กลุ่มที่ 3 ทา 3% ไฮโดรควิโนน โดยกลุ่มที่จี๊ดทรานเนซามิก เอซิดเข้าได้ผิวหนัง จะจี๊ดจุดละ 0.05 มล. ห่างกันจุดละ 1 ซม. ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่ทา ไฮโดรควิโนน รักษาโดยการทาทั่วหน้าก่อนนอนทุกวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษา ด้วยค่าเฉลี่ยเม็ดสี (mean melanin index) และคะแนนมาซี (MASI) โดยในกลุ่มที่จี๊ดทรานเนซามิก เอซิดเข้าได้ผิวหนังได้รับการประเมินทุก 1 สัปดาห์ระหว่างการรักษา จนถึงสัปดาห์ ที่ 6 สำหรับ กลุ่มที่ทายาไฮโดรควิโนนได้รับการประเมินทุก 2 สัปดาห์ จนถึงสัปดาห์ที่ 6 และประเมินการกลับ เป็นซ้ำในสัปดาห์ที่ 12 ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม นอกจากนี้มีการประเมินโดยความพึงพอใจ และมีการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงทางระบบเลือดโดยเจาะเลือดตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (PT, PTT, Cr, Fibrinogen level, Hb, Hct, WBC, Plt, Total protein, Albumin, TB/DB, SGOT/PT, ALP, fibrin degradation product) ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 3 กลุ่มมีการลดลงของฝ้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างในการลดลงของฝ้าระหว่าง 3 กลุ่มตัวอย่าง และไม่พบผลข้างเคียงที่อันตรายจากการใช้ยาทรานเนซามิก เอซิดจี๊ดเข้าได้ผิวหนังทั้งเฉพาะจุด และทางระบบเลือด

ปี ค.ศ. 2010 หลี่ และคณะ (Li et al., 2010) ได้ทำการศึกษาการใช้ยาทรานเนซามิก เอซิด จี๊ดได้ผิวหนังในสัตว์ทดลอง (guinea pigs) โดยใช้สัตว์ทดลองเพศเมีย 20 ตัว ฉายแสงยูวีบีทุกวัน วันละ 60 นาที เป็นเวลา 30 วัน หลังจากนั้นนำยาทรานซามิกมาจี๊ดเข้าได้ผิวหนังทุก 3 วัน ใช้ยา ความเข้มข้น 5 มก./มล. จุดละ 0.5 มล./ซม. จนถึงวันที่ 60 แล้วตัดชิ้นเนื้อบริเวณผิวหนังที่จี๊ดยา ทรานเนซามิก เอซิด เทียบกับผิวหนังบริเวณที่ไม่ได้จี๊ดยา พบว่าจำนวนเซลล์เม็ดสีของสองบริเวณไม่

แตกต่างกัน แต่แตกต่างกันที่จำนวนเมล็ดสีในสองบริเวณ โดยบริเวณที่ฉีดยาทรานเนซามิก เอสซีจะมีจำนวนเมล็ดสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจึงได้นำวิธีการฉีดยาทรานเนซามิกเอสซีเข้าใต้ผิวหนังที่มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้ผลเท่าเทียมกับการทายารักษาฝ้าชนิดไฮโดรควิโนน (พีรศักดิ์ นาควัชร, 2552) มาใช้ในการรักษาฝ้าร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของตัวยาสองตัวนี้อยู่ที่ตำแหน่งต่างกัน กล่าวคือการออกฤทธิ์ของยาทรานเนซามิกเอสซีอยู่ระหว่างเซลล์ผิวหนังและเซลล์เมดสี (Maeda & Tomita, 2007) ส่วนยาทารักษาฝ้าสูตรผสมจะอยู่ที่การยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยไฮโดรควิโนน การเพิ่มการผลิตเซลล์ผิวโดยเรตินอยิกเอสซี (Pathak et al., 1986) จึงคาดว่าประสิทธิผลของการรักษาฝ้าในการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมจะมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังอาจนำไปสู่วิธีการใช้การรักษาแบบผสมเพื่อลดผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นอีกด้วย



บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

3.1.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรหญิงและชายชาวเอเชียที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝีabanใบหน้าทั้งสองข้าง และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกรตามที่กำหนด

3.1.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรที่มีฝีabanใบหน้าทั้งสองข้าง ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.1.2.1 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ในการวิจัยนี้คำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม (Lemeshow, Hosmer, Klar & Lwanga, 1990)

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

n = จำนวนขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อ ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$ คือ 1.96

Z_{β} = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนด ระดับอำนาจในการทดสอบ 80% $\beta = 0.2$ คือ 0.842

σ_1^2, σ_2^2 = ค่าความแปรปรวนของประชากรกลุ่มที่ 1 และ 2 แทนค่าด้วย SD_1^2, SD_2^2

(SD1 และ SD2 คือค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเมลานิน ในเด็กซ์ในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉีดทรานเนซามิก เอซิดร่วมกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม และการทายาฝ้าสูตรผสมอย่างเดียว ตามลำดับ)

μ_1, μ_2 = ค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่ลดลงในกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีการฉีดทรานเนซามิก
เอซิดร่วมกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม และการทายาฝ้าสูตรผสมอย่างเดียว ตามลำดับ

อ้างอิงจากการศึกษานำร่อง พบว่าค่าเฉลี่ยและค่าความแปรปรวนของเม็ดสีเมลานิน
ของการทายาฝ้าสูตรผสมคือ $2.9 + 1$ (Kroon et al., 2011) ส่วนกลุ่มที่รักษาโดยการฉีดทรานเนซามิก
เอซิดร่วมกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมนั้น ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนซึ่งคาดว่าค่าเฉลี่ยของเมลานิน
อินเด็กซ์ จะน้อยกว่าการทาครีมอย่างเดียว (คาดว่าน้อยกว่าประมาณ 30%) สำหรับส่วนเบี่ยงเบน
มาตรฐานนั้นคาดว่าเท่ากับกลุ่มที่ใช้ครีมอย่างเดียว

ดังนั้นสามารถคำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างดังนี้

$$n = \frac{(1.96 + 0.842)^2 \times (1^2 + 1^2)}{(2.9 - 2.03)^2}$$

$$n = 20.745 \sim 21$$

$$\text{Drop out ประมาณ } 20\% = 4.2$$

ดังนั้นในการศึกษารั้งนี้จะใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 26 คน

3.1.2.2 เกณฑ์คัดเลือกอสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงและชาย อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า
2. สุขภาพโดยทั่วไปแข็งแรงดี
3. รับประทานข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์

อักษร

3.1.2.3 เกณฑ์คัดออกอสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหนังด้วยเครื่องมือต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา
4 สัปดาห์

- 1) การใช้เลเซอร์ทุกชนิด
- 2) แสงความเข้มสูง (Intense Pulse Light: IPL)
- 3) การกรอหน้า
- 4) การลอกหน้า
- 5) ไอออนโตโฟรีซิส
- 6) ผลัดกันที่มีสารทำให้ผิวขาวขึ้นทุกชนิด

2. มีประวัติแพ้ยาไฮโดรควิโนน เทรติโนอิก เอซิด ไตรแอมซิโนโลน สารกันแดด

ยาเฉพาะที่

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสอร์โอมิน
 4. ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ให้นมบุตร
 5. มีประวัติโรคประจำตัวที่สำคัญ เช่น โรคลมชัก โรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของสอร์โอมินเพศ เช่นกลุ่มอาการผิดปกติของถุงน้ำในรังไข่ โรคเบาหวาน โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวาย หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
 6. มีประวัติเป็นเลือดออกหรือเลือดแข็งตัวผิดปกติ เช่น เลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง ชนิดใต้ชั้นอะแรนอยด์ มีภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือด หรือลิ่มเลือดอุดตัน ภาวะเลือดออกผิดปกติทั่วร่างกาย
 7. มีการมองเห็นผิดปกติของเรตินาและการมองเห็นสีผิดปกติ
 8. ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด
 9. ผู้ป่วยที่รับประทานยาคุมกำเนิด
 10. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนัง หูด โซล่าเคอราโตซิส ลิวอิกเสบบริเวณใบหน้า หรือมีการติดเชื้อที่ผิวหนังในร่างกายเช่น เริม ติดเชื้อทางผิวหนัง
 11. ผู้ป่วยได้รับยาเอสไพริน ยาละลายลิ่มเลือด เช่น วาฟาริน (warfarin) เฮปาริน (heparin) หรือมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดเนื่องจากอาจทำให้เกิดเลือดออกมากผิดปกติได้
 12. ผู้ป่วยมีประวัติมีแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์
 13. รอยดำที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ผิวกุ๋ม ผื่นแพ้แสง เป็นต้น
 14. ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่
- 3.1.2.4 เกณฑ์การให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษาวิจัย (discontinuation criteria)
1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาผิดวิธีอื่น ๆ
 2. อาการแพ้ยาต่าง ๆ
 3. ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา
 4. ไม่สามารถมาติดตามผลการรักษาได้
 5. ตั้งครรภ์
 6. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากการศึกษา

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- 3.2.1 ทรานเนซามิก เอสซีดี ชนิดฉีด
- 3.2.2 เจ็มเบอร์ 30 และ กระบอกฉีดยาชนิดเปลี่ยนเข็ม
- 3.2.3 น้ำเกลือ (Normal saline)
- 3.2.4 ครีมรักษาฝ้าสูตรผสม
- 3.2.5 กล้องถ่ายภาพ Visio Face Quick, Round
- 3.2.6 แผ่นใส ไม้บรรทัด
- 3.2.7 เมกซามิเตอร์ 18
- 3.2.8 ยาชา
- 3.2.9 ครีมกันแดด SPF 58 ครีมให้ความชุ่มชื้น สบู่ล้างหน้า
- 3.2.10 Wood's lamp
- 3.2.11 แบบสอบถามประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจในการรักษาฝ้าสำหรับ
ผู้เข้าร่วมวิจัย
- 3.2.12 แบบประเมินผลคะแนนมาซีสำหรับแพทย์
- 3.2.13 แบบประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจสำหรับแพทย์
- 3.2.14 เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย
- 3.2.15 ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ

3.3 ขั้นตอนการวิจัย

- 3.3.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดเบื้องต้น ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ วิธีการ
และประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัยอย่างละเอียด จากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการรักษา
- 3.3.2 ชักประวัติและบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยรวมถึงประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัว
- 3.3.3 การตรวจร่างกาย
 - 3.3.3.1 บันทึกลักษณะชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์ ของฟิตแพทริกซ์
Fitzpatrick
 - 3.3.3.2 ตรวจวินิจฉัยฝ้าด้วย Wood's lamps

3.3.4 ถ่ายรูปด้วยกล้องดิจิทัลบริเวณที่เป็นฝ้า 3 ภาพ

3.3.4.1 หน้าตรง 1 ภาพ

3.3.4.2 หน้าข้างซ้าย 1 ภาพ

3.3.4.3 หน้าข้างขวา 1 ภาพ

ถ่ายภาพก่อนเริ่มการทดลอง และทุกครั้งที่นั่งมารับการเลเซอร์โดยจะถ่ายภาพในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 และติดตามผล ด้วยกล้องตัวเดียวกัน สภาวะแวดล้อมเดียวกัน ตลอดการทดลอง

3.3.5 ก่อนการรักษาจะการใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิว โดยเมกซามิเตอร์ (เมกซามิเตอร์ 18) ได้เป็นค่าเม็ดสีเมลานินและนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยเม็ดสี และอัตราการดีขึ้น

3.3.6 มีการประเมินคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index: MASI) โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย ซึ่งผ่านการอบรมวิธีสังเกตลักษณะทางคลินิกของฝ้า

3.3.7 ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการสุ่มเลือกใบหน้าด้านที่จะได้รับการฉีดทรานเนซามิกได้ ผิวหนึ่งโดยวิธีจับสลาก (มี 2 ฉลากคือ ซ้าย และขวา โดยจะได้รับการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังในใบหน้าที่จับสลากได้)

3.3.8 ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคน จะต้องใช้ยาต่อไปนี โดยใช้เป็นประจำทุกวันตั้งแต่สัปดาห์แรกของการทดลองและใช้ต่อเนื่องต่อไปอีกอย่างน้อย 12 สัปดาห์

3.3.8.1 ครีมกันแดด Solar protection SPF 58 (UVA UVB protection) (ทาทั่วหน้าทุกเช้า)

3.3.8.2 ครีมชุ่มชื้นที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว (ทาทั่วหน้า เช้า-เย็น)

3.3.8.3 สบู่ล้างหน้า

และแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยใช้ครีมหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ เช่น ครีมที่ผสมสารที่ทำให้ผิวขาวหรือครีมลดริ้วรอย และพยายามหลีกเลี่ยงแสงแดดตลอดช่วงที่ทำการวิจัย หากเกิดอาการระคายเคืองจากการใช้ยา ให้หยุดทายานั้น ๆ ทันที

3.3.9 ผู้เข้ารับการวิจัยทุกคนต้องยาทาฝ้าสูตรผสม (ทาก่อนนอน เฉพาะบริเวณที่เป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง) ตั้งแต่สัปดาห์แรก และหยุดใช้ยาเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6

3.3.10 ทายาเฉพาะที่บริเวณที่ทำการรักษา เป็นเวลาอย่างน้อย 45 นาที ก่อนเริ่มการรักษา

3.3.11 เมื่อทราบผลการสุ่มเลือกครั้งหน้าแล้ว ครั้งหน้าจะรักษาโดยฉีดทรานเนซามิกได้ ผิวหนึ่ง ความเข้มข้น 10 มก./มล. จดละ 0.05 มล. ในพื้นที่ 1 ตร.ซม. ทุกสัปดาห์ อีกครั้งหน้าฉีดน้ำเกลือ ได้ผิวหนังจดละ 0.05 มล. ในพื้นที่ 1 ตร.ซม. ทุกสัปดาห์ ผู้วิจัยเป็นผู้ฉีดยาทั้ง 2 ชนิดเอง ทั้งนี้ผู้วิจัยและผู้ป่วยจะไม่ทราบชนิดของยาที่ฉีดในระหว่างการรักษา รวมระยะเวลาการรักษา 6 สัปดาห์ (ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา 6 ครั้ง)

3.3.12 การประเมินลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6 และ 12

การประเมินโดยรวมมีดังนี้

3.3.12.1 การวัดใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิวเมซามิเตอร์ 18 ได้เป็นค่าเฉลี่ยเม็ดสี (mean melanin index)

3.3.12.2 ลักษณะทางคลินิก บันทึกโดยใช้คะแนนมาซี โดยแพทย์ 2 ท่าน

3.3.12.3 ภาพถ่ายจากกล้องดิจิทัล และใช้โปรแกรมรูปภาพยูวี เพื่อให้เห็นรอยโรคชัดเจนยิ่งขึ้น

3.3.13 การประเมินผลข้างเคียง

3.3.13.1 โดยแพทย์ บันทึกผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

3.3.13.2 โดยผู้ป่วย ประเมินผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

โดยจะประเมินในทุกสัปดาห์ที่เข้ารับการรักษาสัปดาห์ที่ 12 คือสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6 และ 12 แต่ในกรณีที่สงสัย หรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรง สามารถแจ้งแพทย์ได้ทุกเมื่อ

3.3.14 ให้ผู้ป่วยและแพทย์กรอกแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้า (global evaluation) ในสัปดาห์ 6 และ 12 โดยใช้ global satisfactory

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้ทำการตรวจชนิดของฝ้าบนใบหน้าและวัดปริมาณเม็ดสีด้วยเครื่องเมซามิเตอร์ 18 และการถ่ายภาพ UV โดยบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็น

3.4.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ อาชีพ ที่อยู่ สถานภาพสมรส ประวัติการรักษาฝ้า

3.4.2 ค่าที่วัดได้จากเครื่องมือเมซามิเตอร์ 18 ก่อนทำการทดลองในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 ตามลำดับ

3.4.3 ข้อมูลจากการประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าจากการตรวจผิวหนังและการประเมินค่าคะแนนมาซีโดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย ในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 ตามลำดับ

3.4.4 ประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ในแต่ละกลุ่มหลังทำการรักษา

3.4.5 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผื่นแดง คัน หนอง เป็นต้น

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.5.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด

3.5.2 ใช้สถิติเป็น Pair T-test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% ($P\text{-value}=0.05$) ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษา โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลาโนอินเด็กซ์และคะแนนมาซีในกลุ่มเดียวกัน คือ

3.5.2.1 กลุ่มที่ 1 นิตยาทรานเนซามิกได้ผิวหนังร่วมกับการทายรักษาฝ้าสูตรผสม

3.5.2.2 กลุ่มที่ 2 ทายรักษาฝ้าสูตรผสม

3.5.3 ใช้สถิติเป็น Student t-test ในการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่ม โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลาโนอินเด็กซ์และคะแนนมาซีเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ กลุ่มที่ 2 โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% ($P\text{-value}=0.05$)

3.5.4 ประเมินภาวะแทรกซ้อนโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างกลุ่ม กลุ่มที่ 1 นิตยาทรานเนซามิกได้ผิวหนังร่วมกับการทายรักษาฝ้าสูตรผสมและกลุ่มที่ 2 ทายรักษาฝ้าสูตรผสม โดยใช้สถิติ chi-square test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% ($P\text{-value}=0.05$)

3.5.5 ประเมินผลการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา และเปรียบเทียบผลการประเมินระหว่างกลุ่ม กลุ่มที่ 1 นิตยาทรานเนซามิกได้ผิวหนังร่วมกับการทายรักษาฝ้าสูตรผสมและกลุ่มที่ 2 ทายรักษาฝ้าสูตรผสม โดยใช้สถิติ Fisher exact test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% ($P\text{-value}=0.05$)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองครั้งนี้ มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิกได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย การวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งออกเป็น 5 ส่วนดังนี้

1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
2. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสี Mean melanin index ระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการนิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม
3. การเปรียบเทียบคะแนนมาซี Melasma Area and Severity Index (MASI) ระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการนิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม
4. การเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการนิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม
5. การเปรียบเทียบผลการประเมินการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างที่มีต่อการรักษาฝ้าด้วยการนิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม

4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.1.1 ข้อมูลประชากรศาสตร์

การศึกษาเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของการรักษาฝ้า โดยการนิกได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยศึกษาจากอาสาสมัครชาวเอเชีย ชายและหญิงอายุ 20 ปีขึ้นไป ที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง จำนวน 26 คน โดยอาสาสมัคร 4 คน ออกจากโครงการก่อนเสร็จสิ้นงานวิจัยด้วยเหตุผลวิกฤตการณ์น้ำท่วม เหลืออาสาสมัครที่เข้าร่วม

โครงการงานเสร็จสิ้นงานวิจัยทั้งหมด 22 คน โดยมีรายละเอียดของลักษณะโดยทั่วไป ดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	ร้อยละ
อายุ (ปี)		
Mean (SD)		45.82 ± 6.51
Min-max		33-61
เพศ		
หญิง	22	100.0
อาชีพ		
รับราชการ	3	13.6
พนักงาน	9	40.9
แม่บ้าน	3	13.6
กิจการส่วนตัว	5	22.7
อื่น ๆ	2	9.1
ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า	13	59.1
ประวัติการรักษาฝ้ามาก่อน	11	50.0
ระยะเวลาการเป็นฝ้า		
Median (เดือน)		12 (4-180)
จำแนกชนิดของฝ้าโดยจุดแลมป์		
ชนิดผสม	14	63.6
ชนิดลึก	4	18.2
ชนิดตื้น	4	18.2
melasma type		
Centrofacial	2	9.1
Malar	17	77.3
Mandibular	1	4.5
centro+malar	1	4.5
centro+malar+mandibular	1	4.5

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	ร้อยละ
skin type		
3	7	31.8
4	15	68.2
Stress	6	27.3
Pregnancy	1	4.5
Breastfeed	0	0.0
OCP	4	18.2
Menstruation	2	9.1
Hormone	5	22.7
Cosmetics	5	22.7
Anticonvulsant	2	9.1
sun	17	77.3
Other	1	4.5

จากตารางที่ 4.1 พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 45.82 ± 6.51 ปี โดยกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุน้อยสุดคือ 33 ปี และมากที่สุดคือ 61 ปี โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดเป็นเพศหญิง ในด้านอาชีพพบว่า เป็นอาชีพพนักงานสูงที่สุด 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.9 รองลงมาคือประกอบกิจการส่วนตัว 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.7 รับราชการและแม่บ้าน คิดเป็นร้อยละ 13.6 และอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 9.1 ในด้านประวัติครอบครัวพบว่า มีประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้าสูงถึงร้อยละ 59.1 กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 50 เคยได้รับการรักษาฝ้ามาก่อน ค่ากลางของระยะเวลาการเป็นฝ้ามีค่าเท่ากับ 12 เดือน การจำแนกชนิดของฝ้าโดยใช้จุดแลมปี ชนิดของฝ้าของกลุ่มตัวอย่างพบว่าเป็นชนิดผสมมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 63.6 รองลงมาเป็นชนิดลึก และชนิดตื้น คิดเป็นร้อยละ 18.2 และ 18.2 ตามลำดับ ลักษณะของฝ้าของกลุ่มตัวอย่างพบว่าเป็นแบบมัลารี่มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 77.3 รองลงมาคือแบบเซนโทรเฟเซียลคิดเป็นร้อยละ 9.1 แบบแมนดิบูลาร์คิดเป็นร้อยละ 4.5 แบบเซนโทรเฟเซียลร่วมกับมัลารี่ คิดเป็นร้อยละ 4.5 และแบบเซนโทรเฟเซียลมัลารี่ร่วมกับแมนดิบูลาร์ คิดเป็นร้อยละ 4.5 ชนิดของสีผิวของกลุ่มตัวอย่างพบว่า ส่วนมากเป็นชนิดที่ 4 คิดเป็นร้อยละ 68.2 และชนิดที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 31.8 ในเรื่องปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดฝ้าพบว่าเกิดจากแสงแดดสูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 77.3 รองลงมาคือความเครียดคิดเป็นร้อยละ 27.3 สอร์โมนคิดเป็น

ร้อยละ 22.7 เครื่องสำอางคิดเป็นร้อยละ 22.7 ยาคุมกำเนิดคิดเป็นร้อยละ 18.2 ประจำเดือนคิดเป็นร้อยละ 9.1 ยากันชักคิดเป็นร้อยละ 9.1 การตั้งครรภ์คิดเป็นร้อยละ 4.5 และอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 4.5

ข้อมูลค่าระดับความเข้มของฝ้า (mean melanin index) และค่าระดับความรุนแรงของฝ้า (melasma area and severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในแต่ละข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิกเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอย่างเดียว

ตารางที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean melanin Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิกเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	ค่าเฉลี่ยเม็ดสี						
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12
1	341.33	238.67	232	220.67	222	211	367.33
2	255.67	205	242.67	238.67	276.67	281.67	276.5
3	305	270	244.67	257	267	272.33	285
4	274	249	235	220	213	210	267
5	274	230	230	286	298.67	290	338.33
6	193.67	193.33	168.67	169	168	137.33	190
7	280	252.33	226	247.33	249.33	243	226.33
8	299	300.33	267.67	240.67	273	285.67	308.67
9	482	533	463	490.33	439	448.33	476
10	296	304	272.33	268.33	285	287.33	290.67
11	316.67	284	240	293.67	289.33	290.67	327
12	319	316	288.33	312.67	297.33	259.67	398
13	228	199.67	264.25	204	160.33	180.33	196
14	257.75	197.33	219.33	240	237.67	220	280.33
15	175	188.67	201.5	182	152.33	172	161
16	216	222	222.63	265.67	248.33	248.67	248.33
17	425.33	312.67	341	346.67	350.67	357	350.67
18	284.33	239.33	216.67	230.67	265	264	264
19	366.67	335.67	297.67	296.67	284.67	291.33	289.67
20	257	210	229.67	217.67	191.67	180.67	180.33
21	272.67	245.67	266.33	287.33	249	248.33	250.33
22	411.67	286.67	268	282.66	278.67	285.67	276

ตารางที่ 4.3 ค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean melanin Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้การรักษาด้วยวิธีการทายรักษาฝ้าสูตรผสม

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	ค่าเฉลี่ยเม็ดสี						
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12
1	267.67	294.00	212.00	190.33	212.33	236.67	344.67
2	242.00	234.67	210.33	219.00	280.67	271.67	250.00
3	358.33	338.33	316.33	391.33	390.67	358.33	358.67
4	261.00	257.67	243.67	229.33	222.67	266.00	248.33
5	301.33	279.33	268.66	304.67	305.33	291.00	297.00
6	163.33	191.00	173.00	136.33	135.33	131.33	150.00
7	291.00	241.00	226.00	245.67	254.00	267.67	230.00
8	304.00	298.67	294.33	280.67	281.00	279.00	309.33
9	549.00	515.00	474.00	445.00	450.00	460.67	564.00
10	268.67	278.00	280.33	300.00	291.00	312.00	311.33
11	302.33	296.33	280.00	330.67	294.00	301.33	302.00
12	288.33	315.67	266.00	289.33	255.67	312.67	425.33
13	224.67	211.33	228.00	213.67	182.33	198.33	203.67
14	238.67	215.67	218.33	209.00	222.00	211.67	277.67
15	157.67	177.33	204.00	205.33	175.33	214.33	194.00
16	206.67	201.67	218.67	230.00	235.67	259.00	240.00
17	405.33	296.00	352.33	327.33	338.00	334.00	352.33
18	257.67	228.67	219.00	210.00	238.00	266.00	254.67
19	333.67	336.33	288.00	291.50	281.67	280.33	291.50
20	204.00	190.00	188.33	196.67	208.00	196.00	210.33
21	254.33	233.67	225.67	255.33	233.33	245.67	255.33
22	353.67	333.67	314.33	280.00	264.00	299.00	298.67

ตารางที่ 4.4 ค่าคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้การรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกกรดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายรักษาฝ้าสูตรผสม

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	คะแนนมาซี						
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12
1	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.9
2	5.4	2.4	1.8	1.8	1.8	1.8	5.4
3	8.2	8.2	5.5	6.4	6.45	4.65	5.5

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	คะแนนมาซี						
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12
4	4.5	3.6	2.4	2.4	3.6	4.5	2.7
5	10.35	7.95	6.15	6.15	6.15	4.95	5.1
6	6.3	5.4	3	3	2.4	1.2	1.2
7	3.3	2.1	1.5	1.35	1.4	1.2	1.2
8	16.2	12	8.25	5.25	5.4	7.8	3.6
9	17.8	14.5	10.8	8.4	8.4	5.4	12.95
10	3.6	3.6	1.2	2.4	1.8	0.6	0.6
11	4.5	3.6	3.6	4.5	4.2	4.2	4.2
12	5.4	3.6	3.6	2.7	2.7	1.2	4.8
13	7.2	4.5	3.6	3.6	2.4	0.6	1.8
14	5.4	3	3	3	0.6	0.6	0.6
15	4.5	1.8	1.8	0.6	0.9	0.6	0.6
16	12.75	11.7	9.6	9.3	7.8	7.8	9.6
17	8.1	5.4	1.8	2.4	1.5	1.5	1.5
18	3	3	2.4	1.8	2.4	1.8	2.4
19	9.6	9	4.8	3.6	6	4.8	4.8
20	4.8	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	4.8
21	7.2	5.4	3.6	3.6	2.4	2.4	2.4
22	7.2	7.2	3.6	3.6	3.6	1.8	3.6

ตารางที่ 4.5 ค่าคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยแต่ละรายในข้างที่ได้การรักษาด้วยวิธีใช้การทายารักษาฝ้าสูตรผสม

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	คะแนนมาซี						
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12
1	0.9	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.9
2	5.4	2.4	1.2	1.2	2.4	2.4	5.4
3	10	10	9.1	9.1	7.35	6.45	9.1
4	3.6	2.4	2.4	2.4	3.6	3.6	2.7
5	10.05	10.05	9.3	7.8	7.8	6.9	7.5
6	5.4	5.4	3	3	2.4	1.2	0.6
7	1.8	1.8	1.5	1.35	2	1.2	1.5
8	16.2	12.3	10.8	9	6	9.9	8.7

ตารางที่ 4.5 (ต่อ)

ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย	คะแนนมาซี						
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12
9	19.3	19.3	16.1	13.7	9.8	9.9	14
10	3.6	3.6	3.6	3	3	1.8	1.8
11	4.2	4.2	4.2	4.5	3.9	3.9	3.9
12	5.4	4.5	3.6	2.7	2.7	1.2	3.6
13	7.2	5.4	4.5	2.7	1.8	0.6	2.7
14	5.4	3	3	1.2	0.6	0.6	1.2
15	4.5	2.4	1.8	0.6	0.9	0.6	0.6
16	8.25	7.8	6	7.8	6.6	10.8	10.8
17	4.2	3.3	2.1	2.4	1.8	1.8	2.4
18	5.4	5.4	3	1.8	2.4	2.4	3
19	9.6	9	7.2	4.8	6	6	6
20	3	2.4	1.2	1.8	1.8	0.6	0.6
21	6.3	5.4	5.4	3.6	3	2.4	2.4
22	5.4	5.4	3.6	3	3.6	2.4	3.6

4.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนัง ควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของข้างที่ได้รับการรักษาโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายา รักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ได้รับการรักษาโดยการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

ค่าเฉลี่ยเม็ดสี	ทรานเนซามิกร่วมกับยาทาฝ้าสูตรผสม				ยาทาฝ้าสูตรผสม			
	Mean $\pm$	SD	Min	Max	Mean $\pm$	SD	Min	Max
สัปดาห์ที่ 1	296.85 $\pm$	74.14	175.00	482.00	283.33 $\pm$	85.00	157.67	549.00
สัปดาห์ที่ 2	264.24 $\pm$	74.63	188.67	533.00	271.09 $\pm$	74.22	177.33	515.00
สัปดาห์ที่ 3	256.25 $\pm$	58.56	168.67	463.00	259.15 $\pm$	66.43	173.00	474.00
สัปดาห์ที่ 4	263.53 $\pm$	66.29	169.00	490.33	262.78 $\pm$	70.79	136.33	445.00
สัปดาห์ที่ 5	258.94 $\pm$	63.72	152.33	439.00	261.41 $\pm$	70.08	135.33	450.00
สัปดาห์ที่ 6	257.50 $\pm$	66.46	137.33	448.33	272.39 $\pm$	66.32	131.33	460.67
สัปดาห์ที่ 12	283.98 $\pm$	74.24	161.00	476.00	289.49 $\pm$	87.49	150.00	564.00

จากตารางที่ 4.6 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin index) ของช้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเริ่มต้น 296.85 และมีค่าลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 264.24 และ 256.25 ตามลำดับ หลังจากสัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 263.53 และค่อย ๆ ลดลงอีกครั้งที่สัปดาห์ที่ 5 และ 6 มีค่าเท่ากับ 258.94 และ 257.50 ตามลำดับ และเพิ่มมากขึ้นหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 คือมีค่าเท่ากับ 283.98 ส่วนในช้างที่ได้รับการรักษาโดยการทายาสูตรผสมมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเริ่มต้นเท่ากับ 283.33 และเริ่มลดลงในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 271.09 และ 259.15 ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 4 5 และ 6 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าเท่ากับ 262.78, 261.41 และ 272.39 หลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าเท่ากับ 289.49

ตารางที่ 4.7 การเปรียบเทียบ ระดับของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin Index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับ การทายารักษาฝ้าสูตรผสม

ค่าเฉลี่ยเม็ดสีในสัปดาห์ต่าง ๆ	ทรานเนซามิกนิตร่วมกับยาทาฝ้าสูตรผสม		ยาทาฝ้าสูตรผสม		p-value
	Mean ±	SD	Mean ±	SD	
สัปดาห์ที่ 1	296.85 ±	74.14	283.33 ±	85.00	0.577
สัปดาห์ที่ 2	264.24 ±	74.63	271.09 ±	74.22	0.762
สัปดาห์ที่ 3	256.25 ±	58.56	259.15 ±	66.43	0.878
สัปดาห์ที่ 4	263.53 ±	66.29	262.78 ±	70.79	0.971
สัปดาห์ที่ 5	258.94 ±	63.72	261.41 ±	70.08	0.903
สัปดาห์ที่ 6	257.50 ±	66.46	272.39 ±	66.32	0.461
สัปดาห์ที่ 12	283.98 ±	74.24	289.49 ±	87.49	0.823

หมายเหตุ. ใช้สถิติ student t-test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

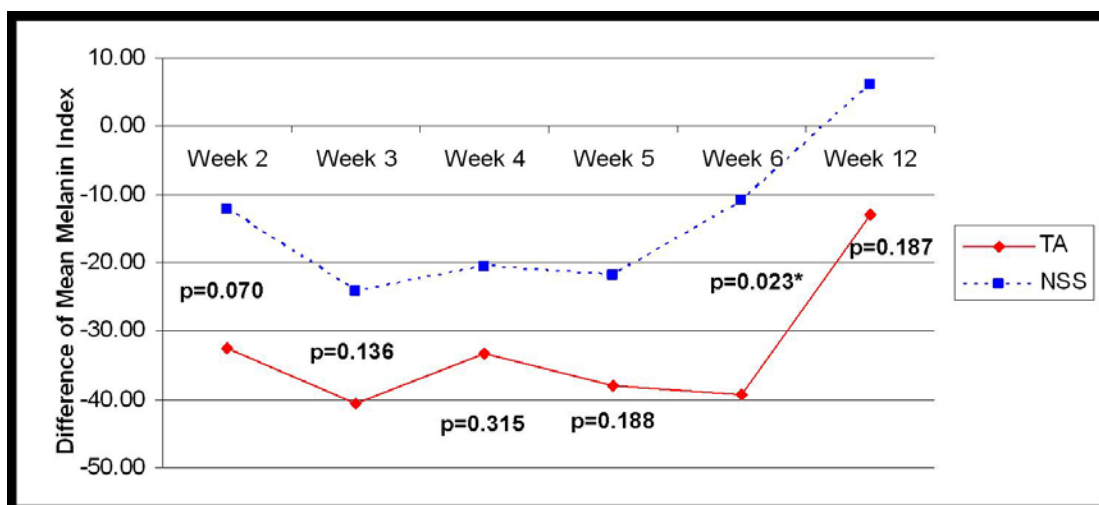
จากตารางที่ 4.7 พบว่าระดับของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (mean melanin index) ในสัปดาห์ที่ 1 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และในสัปดาห์ที่ 12 ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับ การทายารักษาฝ้าสูตรผสม มีค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกันทางสถิติโดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.577, 0.762, 0.878, 0.971, 0.903, 0.461 และ 0.823 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.8 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 1 ของค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin Index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

ค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป	ทรานเนซามิกนิตร่วมกับยาทาฝ้าสูตรผสม		ยาทาฝ้าสูตรผสม		p-value
	Mean ±	SD	Mean ±	SD	
สัปดาห์ที่ 2	-32.61 ±	41.93	-12.24 ±	29.77	0.070
สัปดาห์ที่ 3	-40.61 ±	41.76	-24.18 ±	28.67	0.136
สัปดาห์ที่ 4	-33.32 ±	42.56	-20.55 ±	40.64	0.315
สัปดาห์ที่ 5	-37.91 ±	41.42	-21.92 ±	37.78	0.188
สัปดาห์ที่ 6	-39.35 ±	41.95	-10.94 ±	37.99	0.023*
สัปดาห์ที่ 12	-12.88 ±	49.24	6.16 ±	44.79	0.187

หมายเหตุ. *ใช้สถิติ student t-test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.8 พบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสี (mean melanin index) ที่เปลี่ยนแปลงไป จากสัปดาห์ที่ 1 ของสัปดาห์ที่ 2 ในการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมลดลงเฉลี่ย 32.61 ± 41.93 ในขณะที่ การใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้น ค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงเฉลี่ย 12.24 ± 29.77 แต่อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.070$) เช่นเดียวกันกับในสัปดาห์ที่ 3 ถึงสัปดาห์ที่ 5 ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป จากสัปดาห์ที่ 1 นั้นในกลุ่มที่ รักษาโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้นค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงมากกว่า การใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมแต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ามีค่า $p = 0.136, 0.315$ และ 0.188 ตามลำดับ ส่วนในสัปดาห์ที่ 12 นั้นพบว่า การรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงเฉลี่ย 39.35 ± 41.95 ในขณะที่ การใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้น ค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าเพิ่มขึ้น 6.16 ± 44.79 แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.187$) ในการศึกษาครั้งนี้มีเพียงในสัปดาห์ที่ 6 เท่านั้นที่พบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป จากสัปดาห์ที่ 1 นั้นในกลุ่มที่ รักษาโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมลดลงมากกว่า การใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี ค่า $p=0.023$



ภาพที่ 4.1 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป (Difference of Mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

จากภาพที่ 4.1 เป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป (difference of mean melanin index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่า มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 3, 4, 5 และ 6 แต่หลังจากหยุดการรักษา ในสัปดาห์ที่ 12 นั้น พบว่าการรักษาฝ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีลดลง ในขณะที่การใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้น ค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าตลอดช่วงระยะเวลาต่าง ๆ กันระหว่างการรักษาค่าเฉลี่ยเม็ดสีของฝ้ามีค่าลดลงและเพิ่มขึ้นในระดับที่ใกล้เคียงกัน ในสัปดาห์ที่ 1 ถึง 5 และสัปดาห์ที่ 12 แต่จะพบว่าในสัปดาห์ที่ 6 ค่าเฉลี่ยค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนไปของข้างที่ได้รับการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังมีค่าความเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยเม็ดสีมากกว่าข้างที่ได้รับการทายาสูตรผสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.023$)

ตารางที่ 4.9 การเปรียบเทียบระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสี Mean Melanin Index ระหว่าง สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และ สัปดาห์ที่ 12 กับ สัปดาห์ที่ 1 จำแนกตามกลุ่มที่ใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทาการรักษาฝ้าสูตรผสมกับการทาการรักษาฝ้าสูตรผสม

ค่าเฉลี่ยเม็ดสี	ทรานเนซามิกร่วมกับ			ยาทาฝ้าสูตรผสม				
	ยาทาฝ้าสูตรผสม							
	Mean	±	SD	p-value	Mean	±	SD	p-value
สัปดาห์ที่ 1	296.85	±	74.14	Reference	283.33	±	85.00	Reference
สัปดาห์ที่ 2	264.24	±	74.63	0.002*	271.09	±	74.22	0.067
สัปดาห์ที่ 3	256.25	±	58.56	<0.001*	259.15	±	66.43	0.001*
สัปดาห์ที่ 4	263.53	±	66.29	0.001*	262.78	±	70.79	0.027*
สัปดาห์ที่ 5	258.94	±	63.72	<0.001	261.41	±	70.08	0.01*
สัปดาห์ที่ 6	257.50	±	66.46	<0.001*	272.39	±	66.32	0.191
สัปดาห์ที่ 12	283.98	±	74.24	0.234	289.49	±	87.49	0.526

หมายเหตุ. *ใช้สถิติ Pair T-test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.9 พบว่าทั้งกลุ่มที่ใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทาการรักษาฝ้าสูตรผสมมีระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2, 3, 4, 5 และ 6 ($p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$ และ $p<0.001$ ตามลำดับ) แต่หลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 นั้น ระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่ทาการรักษาฝ้าสูตรผสมพบว่า ระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสีในสัปดาห์ที่ 2 และ 6 ลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 3, 4 และ 5 พบว่าระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$, $p=0.027$ และ $p=0.013$ ตามลำดับ) แต่เมื่อหยุดการรักษาพบว่าระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสีมีค่าเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 1 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

4.3 การเปรียบเทียบคะแนนมาซี Melasma Area and Severity Index (MASI) ระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของข้างที่ได้รับการรักษาวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายาสูตรผสม และข้างที่รักษาได้รับการรักษาโดยวิธีทายารักษาฝ้าสูตรผสม

คะแนนมาซี	ทรานเนซามิกร่วมกับยาทาฝ้าสูตรผสม				ยาทาฝ้าสูตรผสม			
	Mean $\pm$	SD	Min	Max	Mean $\pm$	SD	Min	Max
สัปดาห์ที่ 1	7.10 $\pm$	4.17	0.90	17.80	6.60 $\pm$	4.37	0.90	19.30
สัปดาห์ที่ 2	5.50 $\pm$	3.69	0.60	14.50	5.74 $\pm$	4.28	0.90	19.30
สัปดาห์ที่ 3	3.86 $\pm$	2.70	0.60	10.80	4.69 $\pm$	3.78	0.60	16.10
สัปดาห์ที่ 4	3.58 $\pm$	2.29	0.60	9.30	4.00 $\pm$	3.39	0.60	13.70
สัปดาห์ที่ 5	3.40 $\pm$	2.32	0.60	8.40	3.64 $\pm$	2.53	0.60	9.80
สัปดาห์ที่ 6	2.84 $\pm$	2.29	0.60	7.80	3.51 $\pm$	3.31	0.60	10.80
สัปดาห์ที่ 12	3.59 $\pm$	3.25	0.60	12.95	4.42 $\pm$	3.83	0.60	14.00

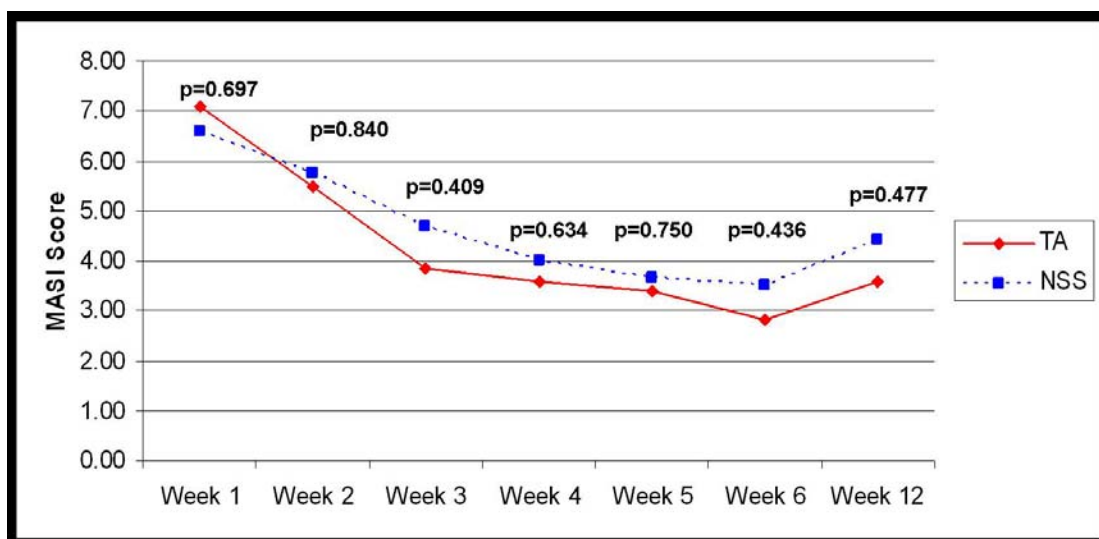
จากตารางที่ 4.10 แสดงให้เห็นว่าค่าคะแนนมาซี (melasma area and severity index) ของข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม มีค่าลดลงจากสัปดาห์ที่ 1 จนถึงสัปดาห์ที่ 6 ตามลำดับ โดยมีค่าเท่ากับ 7.10, 5.50, 3.86, 3.58, 3.40 และ 2.84 หลังจากหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 คะแนนมาซีมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย มีค่าเท่ากับ 3.59 ส่วนข้างที่ได้รับการรักษาโดยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีค่าลดลงอย่างต่อเนื่องเช่นเดียวกัน โดยมีค่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ถึงสัปดาห์ที่ 6 เท่ากับ 6.60, 5.74, 4.69, 4.00, 3.64 และ 3.51 ตามลำดับ หลังจากหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 ค่าคะแนนมาซีมีค่าสูงขึ้นเท่ากับ 4.42

ตารางที่ 4.11 การเปรียบเทียบคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกกรดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

คะแนนมาซี	ทรานเนซามิกกรดกับยาทาสูตรผสม			ยาทาสูตรผสม			p-value
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	
สัปดาห์ที่ 1	7.10	±	4.17	6.60	±	4.37	0.697
สัปดาห์ที่ 2	5.50	±	3.69	5.74	±	4.28	0.840
สัปดาห์ที่ 3	3.86	±	2.70	4.69	±	3.78	0.409
สัปดาห์ที่ 4	3.58	±	2.29	4.00	±	3.39	0.634
สัปดาห์ที่ 5	3.40	±	2.32	3.64	±	2.53	0.750
สัปดาห์ที่ 6	2.84	±	2.29	3.51	±	3.31	0.436
สัปดาห์ที่ 12	3.59	±	3.25	4.42	±	3.83	0.477

หมายเหตุ. ใช้สถิติ Student t-test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.11 พบว่าคะแนนมาซีในสัปดาห์ที่ 1 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และในสัปดาห์ที่ 12 ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกกรดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกันทางสถิติโดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.697, 0.840, 0.409, 0.634, 0.750, 0.436 และ 0.477 ตามลำดับ



ภาพที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยของคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังร่วมกับการทายา รักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

จากภาพที่ 4.2 เป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนมาซี (melasma area and severity index) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่า มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6 และหลังจากหยุดการรักษา พบว่าค่าคะแนนมาซีในข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังร่วมกับการ ทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว จะมีค่าเฉลี่ยคะแนนมาซี เพิ่มขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 12

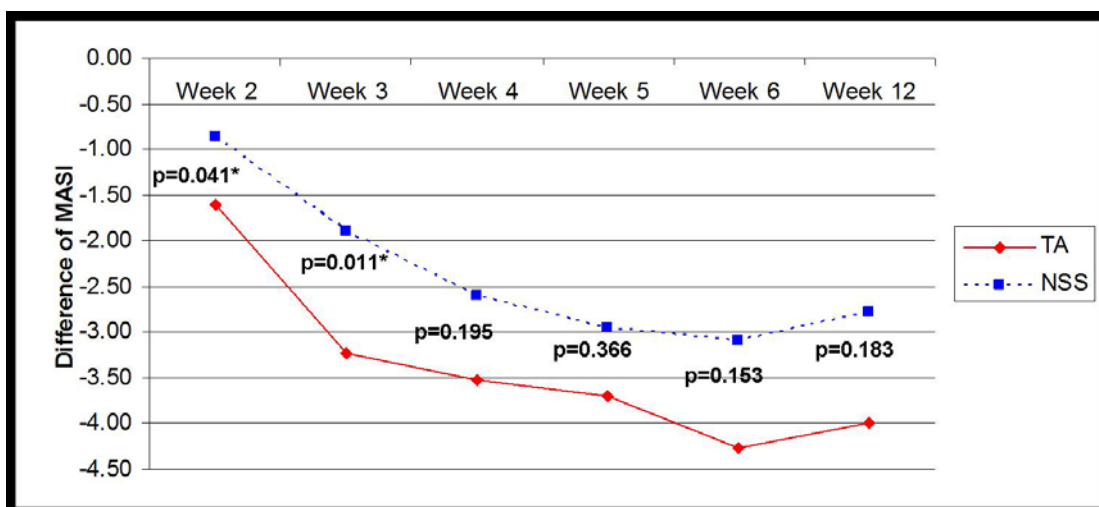
อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าตลอดช่วงระยะเวลาต่าง ๆ กันระหว่างการรักษามีค่าเฉลี่ยคะแนน มาซีที่ลดลงและเพิ่มขึ้นในระดับที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 4.12 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 1 ของคะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนัง ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

คะแนนมาซี ที่เปลี่ยนไป	ทรานเนซามิกนิตร่วมกับยาทาฝ้าสูตรผสม			ยาทาฝ้าสูตรผสม			p-value
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	
สัปดาห์ที่ 2	-1.60	±	1.24	-0.85	±	1.12	0.041*
สัปดาห์ที่ 3	-3.24	±	1.94	-1.90	±	1.34	0.011*
สัปดาห์ที่ 4	-3.52	±	2.63	-2.59	±	1.96	0.195
สัปดาห์ที่ 5	-3.70	±	2.68	-2.96	±	2.68	0.366
สัปดาห์ที่ 6	-4.26	±	2.83	-3.08	±	2.54	0.153
สัปดาห์ที่ 12	-4.00	±	3.16	-2.78	±	2.80	0.183

หมายเหตุ. *ใช้สถิติ Student t-test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.12 พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนมาซีที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 1 ของสัปดาห์ที่ 2 ในการรักษาฝ้าโดยใช้ ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมลดลงเฉลี่ย 1.60 ± 1.24 ในขณะที่การใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้น คะแนนมาซีลดลงเฉลี่ย 0.85 ± 1.12 ซึ่งค่าคะแนนมาซี ของการใช้ทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีคะแนนมาซีลดลงมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.041$) เช่นเดียวกันกับในสัปดาห์ที่ 3 ($p=0.011$) แต่ในสัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 นั้น พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนมาซี ที่เปลี่ยนแปลงไป จากสัปดาห์ที่ 1 นั้นในกลุ่มที่รักษาโดยใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้นค่าคะแนนมาซีลดลงมากกว่าการใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมแต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ามีค่า $p=0.195, 0.366, 0.153$ และ 0.183 ตามลำดับ



ภาพที่ 4.3 ค่าเฉลี่ยคะแนนมาซีที่เปลี่ยนแปลงไป (Difference of MASI score) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยา ทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังร่วมกับการทายา รักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

จากภาพที่ 4.3 เป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนมาซีที่เปลี่ยนแปลงไป (Difference of MASI score) ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยา ทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่า มีคะแนนมาซีมีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 หลังจากหยุดการรักษา ในสัปดาห์ที่ 12 นั้น พบว่า คะแนนมาซีมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าตลอดช่วงระยะเวลาต่าง ๆ กันระหว่างการรักษา การนิตทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังมีคะแนนมาซีที่ลดลงมากกว่าการทายารักษาฝ้าอย่างเห็นได้ชัดในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 ส่วนในสัปดาห์ที่ 4 ถึง 6 คะแนนมาซีของทั้ง 2 ข้างนั้น ลดลงไปในทิศทางเดียวกัน และเมื่อหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 คะแนนมาซีเพิ่มขึ้นเล็กน้อยไปในทิศทางเดียวกันทั้ง 2 ข้าง

ตารางที่ 4.13 การเปรียบเทียบระดับคะแนนมาซิระหว่าง สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 กับสัปดาห์ที่ 1 จำแนกตามกลุ่มที่ใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

คะแนนมาซิ	ทรานเนซามิกร่วมกับยาทาฝ้าสูตรผสม				ยาทาฝ้าสูตรผสม			p-value
	Mean	±	SD	p-value	Mean	±	SD	
สัปดาห์ที่ 1	7.10	±	4.17	Reference	6.60	±	4.37	Reference
สัปดาห์ที่ 2	5.50	±	3.69	<0.001*	5.74	±	4.28	0.002*
สัปดาห์ที่ 3	3.86	±	2.70	<0.001*	4.69	±	3.78	<0.001*
สัปดาห์ที่ 4	3.58	±	2.29	<0.001*	4.00	±	3.39	<0.001*
สัปดาห์ที่ 5	3.40	±	2.32	<0.001*	3.64	±	2.53	<0.001*
สัปดาห์ที่ 6	2.84	±	2.29	<0.001*	3.51	±	3.31	<0.001*
สัปดาห์ที่ 12	3.59	±	3.25	<0.001*	4.42	±	3.83	0.001*

หมายเหตุ. * ใช้สถิติ Pair T-test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.13 พบว่าทั้งกลุ่มที่ใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และกลุ่มที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้นให้ผลการรักษาเหมือนกันกล่าวคือ ทำให้ระดับของ คะแนนมาซิลดลงเมื่อเทียบกับ สัปดาห์ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป

4.4 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการรักษาฝีด้วยการฉีดทรานแนซามิกใต้ผิวหนัง ควบคู่กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม

ตารางที่ 4.14 การเปรียบเทียบการภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างการฉีดทรานแนซามิก ใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม

ผลข้างเคียง	ทรานแนซามิกร่วมกับยาทาฝีสูตรผสม		ยาทาฝีสูตรผสม		p-value
	Mean	Percent	Mean	Percent	
แดง	14	63.6%	14	63.6%	1.000
ซำ	3	13.6%	4	18.2%	1.000
แสบร้อน	8	36.4%	8	36.4%	1.000
คัน	6	27.3%	6	27.3%	1.000
ลอก	12	54.5%	11	50.0%	0.763

หมายเหตุ. ใช้สถิติ chi-square test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.14 พบว่าภาวะแทรกซ้อนของข้างที่รักษาโดยการฉีดยาทรานแนซามิกเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายาฝีสูตรผสมพบอาการแดงร้อยละ 63.6 อาการซำร้อยละ 13.6 อาการแสบร้อนร้อยละ 36.4 อาการคันร้อยละ 27.3 และอาการลอกร้อยละ 54.5 ส่วนในข้างที่รักษาโดยการทายาฝีสูตรผสมพบอาการแดงร้อยละ 63.6 อาการซำร้อยละ 18.2 อาการแสบร้อนร้อยละ 36.4 อาการคันร้อยละ 27.3 และอาการลอกร้อยละ 50 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างการฉีดทรานแนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสมไม่แตกต่างกันทางสถิติทั้งในด้านของแดง ซำ แสบร้อน คัน และลอก

4.5 การเปรียบเทียบการประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างที่มีต่อการรักษาของฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม

การประเมินความพึงพอใจที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าระหว่างข้างที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกเอซิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและข้างที่ได้รับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว แบ่งเป็น

4.5.1 การประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมโครงการ

ประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม ผลการรักษาให้ตอบหลังจากการรักษาครบที่ 6 และ 12 สัปดาห์ โดยประเมินผลดังนี้

76-100%	=	ฝ้าหาย
51-75%	=	ดีขึ้นมาก
26-50%	=	ดีขึ้นปานกลาง
1-25%	=	ดีขึ้นเล็กน้อย
0%	=	ไม่เปลี่ยนแปลง
<0%	=	ฝ้าแย่ลง

4.5.2 การประเมินผลโดยแพทย์

ประเมิน Global evaluation ประเมินผลโดยรวมตลอดการรักษา โดยดูจากความเข้มของฝ้าทั้งจากการตรวจผิวหนังและภาพถ่ายโดย คิดเป็นเปอร์เซ็นต์เปรียบเทียบกับก่อนรักษา (percentage of improvement)

76-100%	=	ฝ้าหาย
51-75%	=	ดีขึ้นมาก
26-50%	=	ดีขึ้นปานกลาง
1-25%	=	ดีขึ้นเล็กน้อย
0%	=	ไม่เปลี่ยนแปลง
<0%	=	ฝ้าแย่ลง

ตารางที่ 4.15 การประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง (ประเมินโดยอาสาสมัคร) ที่มีต่อการรักษาของฝีด้วยการฉีดยาทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝีสูตรผสม

ผลการประเมิน	ทรานเนซามิกร่วมกับ		ยาทาฝีสูตรผสม		p-value
	ยาทาฝีสูตรผสม				
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
สัปดาห์ที่ 6					0.273
0	0	0.0%	2	9.1%	
1-25%	1	4.5%	4	18.2%	
26-50%	9	40.9%	6	27.3%	
51-75%	6	27.3%	7	31.8%	
76-100%	6	27.3%	3	13.6%	
สัปดาห์ที่ 12					0.023*
แย่ลง	2	9.1%	2	9.1%	
0	0	0.0%	3	13.6%	
1-25%	2	9.1%	6	27.3%	
26-50%	6	27.3%	8	36.4%	
51-75%	6	27.3%	3	13.6%	
76-100%	6	27.3%	0	0.0%	

หมายเหตุ. *ใช้สถิติ Fisher exact test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางพบว่าในสัปดาห์ที่ 6 ไม่มีอาสาสมัครคนใดประเมินความพึงพอใจในการรักษาฝีข้างที่ฉีดยาทรานเนซามิกอยู่ที่ระดับแย่ลง หรือไม่เปลี่ยนแปลงเลย อาสาสมัครประเมินอยู่ที่ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 1 คน (ร้อยละ 4.5) ระดับดีขึ้นปานกลาง 9 คน (ร้อยละ 40.9) ระดับดีขึ้นมาก 6 คน (ร้อยละ 27.3) และระดับฝีหาย 6 คน (ร้อยละ 27.3) ส่วนข้างที่ทายาอย่างเดียว การประเมินความพึงพอใจอยู่ที่ระดับไม่เปลี่ยนแปลง 2 คน (ร้อยละ 9.1) ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 4 คน (ร้อยละ 18.2) ระดับดีขึ้นปานกลาง 6 คน (ร้อยละ 27.3) ระดับดีขึ้นมาก 7 คน (ร้อยละ 31.8) และระดับฝีหาย 3 คน (ร้อยละ 13.6)

ในสัปดาห์ที่ 12 อาสาสมัครประเมินข้างที่ฉีดยาทรานเนซามิกอยู่ที่ระดับแย่ง 2 คน (ร้อยละ 9.1) ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 2 คน (ร้อยละ 9.1) ระดับดีขึ้นปานกลาง 6 คน (ร้อยละ 27.3) ระดับดีขึ้นมาก 6 คน (ร้อยละ 27.3) และระดับฝ่าหาย 6 คน (ร้อยละ 27.3) ส่วนข้างที่ทายาอย่างเดียว การประเมินความพึงพอใจอยู่ที่ระดับแย่ง 2 คน (ร้อยละ 9.1) ระดับไม่เปลี่ยนแปลง 3 คน (ร้อยละ 13.6) ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 6 คน (ร้อยละ 27.3) ระดับดีขึ้นปานกลาง 8 คน (ร้อยละ 36.4) ระดับดีขึ้นมาก 3 คน (ร้อยละ 13.6) และไม่มีอาสาสมัครคนใดประเมินอยู่ในระดับฝ่าหาย

ในสัปดาห์ที่ 6 อาสาสมัครทำการประเมินผลการรักษาโดยภาพรวม ไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่าง การรักษาของฝ่าด้วยการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ่าสูตรผสมกับการใช้ยาทาฝ่าสูตรผสม ($p=0.273$) ส่วนในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าอาสาสมัครประเมินแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.023$) โดยพบว่าอาสาสมัครประเมินผลการรักษาหายตั้งแต่ระดับ 51% ขึ้นไปในกลุ่มที่ได้รับการรักษา โดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ่าสูตรผสมสูงกว่าในกลุ่มที่ทายารักษาฝ่าสูตรผสม

ตารางที่ 4.16 การประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง (ประเมินโดยแพทย์) ที่มีต่อการรักษาของฝ่าด้วยการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ่าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ่าสูตรผสม

ผลการประเมิน	ทรานเนซามิกร่วมกับยาทาฝ่าสูตรผสม		ยาทาฝ่าสูตรผสม		p-value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
สัปดาห์ที่ 6					0.001*
0	0	0.0%	3	13.6%	
1-25%	1	4.5%	4	18.2%	
26-50%	3	13.6%	5	22.7%	
51-75%	8	36.4%	10	45.5%	
76-100%	10	45.5%	0	0.0%	
สัปดาห์ที่ 12					0.010*
0	3	13.6%	9	40.9%	
1-25%	2	9.1%	5	22.7%	
26-50%	5	22.7%	4	18.2%	
51-75%	4	18.2%	4	18.2%	
76-100%	8	36.4%	0	0.0%	

หมายเหตุ. *ใช้สถิติ Fisher exact test, กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

จากตารางที่ 4.16 พบว่าในสัปดาห์ที่ 6 ไม่มีแพทย์ท่านใดประเมินความพึงพอใจในการรักษา ฟันข้างที่ฉีดยาทรานเนซามิกอยู่ที่ระดับแย่ลง หรือไม่เปลี่ยนแปลงเลย แพทย์ประเมินอยู่ที่ระดับดีขึ้น เล็กน้อย 1 คน (ร้อยละ 4.5) ระดับดีขึ้นปานกลาง 3 คน (ร้อยละ 13.6) ระดับดีขึ้นมาก 8 คน (ร้อยละ 36.4) และระดับฟันหาย 10 คน (ร้อยละ 45.5) ส่วนข้างที่ทายาอย่างเดียว การประเมินความพึงพอใจอยู่ที่ระดับไม่เปลี่ยนแปลง 3 คน (ร้อยละ 13.6) ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 4 คน (ร้อยละ 18.2) ระดับดีขึ้นปานกลาง 5 คน (ร้อยละ 22.7) ระดับดีขึ้นมาก 10 คน (ร้อยละ 45.5) และไม่มีแพทย์ท่านใดเลยที่ประเมินอยู่ในระดับฟันหาย

ในสัปดาห์ที่ 12 แพทย์ประเมินข้างที่ฉีดยาทรานเนซามิกอยู่ที่ระดับไม่เปลี่ยนแปลง 3 คน (ร้อยละ 13.6) ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 2 คน (ร้อยละ 9.1) ระดับดีขึ้นปานกลาง 5 คน (ร้อยละ 22.7) ระดับดีขึ้นมาก 4 คน (ร้อยละ 18.2) และระดับฟันหาย 8 คน (ร้อยละ 36.4) ส่วนข้างที่ทายาอย่างเดียว การประเมินความพึงพอใจอยู่ที่ระดับไม่เปลี่ยนแปลง 9 คน (ร้อยละ 40.9) ระดับดีขึ้นเล็กน้อย 5 คน (ร้อยละ 22.7) ระดับดีขึ้นปานกลาง 4 คน (ร้อยละ 18.2) ระดับดีขึ้นมาก 4 คน (ร้อยละ 18.2) และไม่มีแพทย์ท่านใดประเมินอยู่ในระดับฟันหาย

จากตารางที่ 4.16 พบว่าทั้งในสัปดาห์ที่ 6 และในสัปดาห์ที่ 12 แพทย์ทำการประเมินผลการรักษาที่มีต่อการฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$ และ 0.010 ตามลำดับ) โดยพบว่าอาสาสมัครประเมินผลการรักษาหายตั้งแต่ระดับ 76-100% ขึ้นไปในกลุ่มที่ได้รับการรักษา โดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมสูงกว่าในกลุ่มที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสม

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างมีรายละเอียด ดังนี้

5.1.1 เพศ ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ อาสาสมัครทั้งหมดเป็นเพศหญิง ตรงตามวัตถุประสงค์ที่มักพบฝ้าในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (Zoccali, Piccolo, Allegra & Giuliani, 2010)

5.1.2 อายุ การศึกษาครั้งนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่มเท่ากับ 45.82 ซึ่งเป็นอายุที่อยู่ในช่วงของอุบัติการณ์การเกิดฝ้า (Clarys & Barel, 1998)

5.1.3 ชนิดของสีผิว ส่วนใหญ่เป็น Fitzpatrick skin types 4 รองลงมาเป็น Fitzpatrick skin types 3 เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นคนไทยทั้งหมด สีผิวของคนไทยส่วนใหญ่เป็นสีผิวขาวเหลืองจนถึงคล้ำ

5.1.4 ประวัติการรักษามาก่อน ครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครเคยมีประวัติรักษาฝ้ามาก่อน

5.1.5 อาชีพ อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นลูกจ้าง รองลงมาประกอบธุรกิจส่วนตัว รับราชการ และแม่บ้าน

5.1.6 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า มีค่ากลางเท่ากับ 12 เดือน

5.1.7 บริเวณที่เป็นฝ้าบนใบหน้า ส่วนใหญ่เป็นบริเวณแก้มทั้งสองข้าง (malar) และบริเวณกลางใบหน้า (centrofacial) โดยมีคนใช้ส่วนน้อยที่เป็นบริเวณกรามและเป็นหลายบริเวณ

5.1.8 ชนิดของฝ้าโดยการตรวจดูแลมปีส่วนมากเป็นชนิดผสม (mixed type) และมีเล็กน้อยที่เป็นชนิดลึก (dermal type) และตื้น (epidermal type)

5.1.9 ประวัติฝ้าในครอบครัว มีประวัติเป็นฝ้าในครอบครัวร้อยละ 59.1

5.1.10 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า พบว่าปัจจัยส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับแสงแดด รองลงมาเป็นเรื่องของความเครียด การได้รับฮอร์โมนและการใช้เครื่องสำอาง

เนื่องจากงานวิจัยนี้มีการออกแบบการวิจัยโดยใช้การรักษา 2 วิธีโดยรักษาแต่ละซี่ของหน้าในคนเดียวกัน เพราะฉะนั้นลักษณะทั่วไป จึงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกปัจจัย จึงสามารถนำผลที่ได้จากการวิจัยในกลุ่มอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มนี้มาเปรียบเทียบกันได้ โดยไม่มีปัจจัยพื้นฐานอื่นใดมารบกวน

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.2.1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีในแต่ละข้าง ระหว่างการรักษาฝ้ายโดยใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

เนื่องจากงานวิจัยนี้ ออกแบบการวิจัยให้ทาสาร 2 ชนิดในคนเดียวกัน ดังนั้นจึงต้องคำนึงถึงอิทธิพลของเรื่องข้างของใบหน้า รวมถึงค่าตั้งต้นก่อนการรักษาของค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีที่ไม่เท่ากันในแต่ละซี่ของใบหน้าก่อน ว่ามีผลต่อการทดลองหรือไม่ โดยวิเคราะห์ผลด้วยสถิติ Student t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับของฝ้าแต่ละข้าง แสดงว่าผลการรักษาที่เกิดจากงานวิจัยนี้ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ได้รับอิทธิพลมาจากการรักษาที่ทางผู้วิจัยเป็นคนกำหนดให้เท่านั้น ไม่ได้เกิดจากความแตกต่างของความเข้มของฝ้าตั้งแต่ก่อนการรักษา

5.2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 1 ของ ค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซี ระหว่างการรักษาฝ้ายโดยใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ในแต่ละสัปดาห์

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบการลดลงของฝ้าโดยเปรียบเทียบจากค่าเฉลี่ยเม็ดสี และคะแนนมาซี จะพบว่าทั้ง 2 ข้าง มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีลดลงตามลำดับ แต่จะลดลงแตกต่างกันโดยมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 สำหรับค่าเฉลี่ยเม็ดสี ส่วนคะแนนมาซีลดลงแตกต่างกันโดยมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 จึงสามารถวิเคราะห์ได้ว่าการรักษาฝ้ายโดยการฉีดยาทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมสามารถลดฝ้าได้เร็วกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว เนื่องจากการทำงานของทรานเนซามิกนิตที่สามารถไปป้องกันการกระตุ้นของแสงยูวีที่มากกระตุ้นเซลล์ผิวหนังที่ไปสามารถส่งสัญญาณไปที่เซลล์เม็ดสีเพื่อเพิ่มการสร้างเม็ดสี (Maeda & Tomita, 2007) และด้วยยาทาฝ้าสูตรผสมที่ยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Arndt & Fitzpatrick, 1965) ผลจากการออกฤทธิ์ 2 อย่างร่วมกัน จึงเห็นความเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนในสัปดาห์แรก ๆ ส่วนการที่เห็นการความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงจากการวัดคะแนนมาซีก่อนหน้านี้

อาจจะเป็นไปได้ว่าด้วยาทรานเนซามิกเอซิด ช่วยลดความรุนแรงของฝ้าโดยทำให้การกระจายของเม็ดสีให้สม่ำเสมอขึ้น และให้มีความกว้างของฝ้าลดลงก่อน แล้วจึงช่วยลดปริมาณความเข้มของเม็ดสี เนื่องจากการคิดคะแนนมาซี จะคิดจากความสม่ำเสมอของเม็ดสี ขนาดของฝ้า และปริมาณเม็ดสี แต่ค่าเฉลี่ยเม็ดสีวัดเพียงแค่ปริมาณเม็ดสีเพียงอย่างเดียว

5.2.3 การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสี และคะแนนมาซี ระหว่าง สัปดาห์ 2 ถึง สัปดาห์ 6 และสัปดาห์ 12 กับ สัปดาห์ 1 จำแนกตามกลุ่มที่ใช้ยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีของฝ้าแต่ละสัปดาห์ในช่วงที่รักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมพบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีลดลงอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ส่วนช่วงที่ทายารักษาฝ้าเพียงอย่างเดียว นั้น ค่าเฉลี่ยเม็ดสี เริ่มลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 จนถึงสัปดาห์ที่ 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจสรุปได้ว่าการใช้ยาทรานเนซามิกเอซิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมสามารถลดความรุนแรงของฝ้าได้เร็วและชัดเจนกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของตัวยาทั้ง 2 ตัวที่ร่วมกันทำงาน ทั้งทรานเนซามิกเอซิดที่สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์เม็ดสี โดยกลไกที่แท้จริงยังไม่สามารถทราบแน่ชัด แต่คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ผ่านกลไกระหว่างเซลล์ผิวหนังและเซลล์เม็ดสี (Maeda & Tomita, 2007) และยาทาฝ้าสูตรผสมที่ประกอบด้วยไฮโดรควิโนนซึ่งเป็นยาตัวหลักในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส เพื่อไม่ให้เกิดการสร้างเม็ดสี ด้วยาริโนอิกเอซิด ที่เพิ่มการหลุดลอกของเซลล์ผิว (Pathak et al., 1986) และไตรแอมสิโนโลนอะเซตไนด์ที่ช่วยลดผลข้างเคียงของยาไฮโดรควิโนนและริโนอิกเอซิด (Chan et al., 2008) แต่ในการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ตัวยาที่ออกฤทธิ์มีเพียง 3 ตัวดังที่กล่าวมาเท่านั้น จึงทำให้ผลการรักษาต่างกัน นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสนใจว่าเหตุใดกลไกของยาทรานเนซามิกเอซิดเพียงตัวเดียวสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาของฝ้าได้มากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นที่น่าสนใจในการค้นคว้าวิจัยต่อไปเกี่ยวกับกลไกในการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของด้วยาทรานเนซามิกเอซิดในการรักษาฝ้า

5.2.4 การวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้า ระหว่างช่วงที่ฉีดทรานเนซามิกเอซิดใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าและการทายารักษาฝ้าเพียงอย่างเดียว

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า เมื่อหยุดการรักษา 6 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีในสัปดาห์ที่ 12 ช่วงที่ได้รับการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีค่าลดลงมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทาง

สถิติ ซึ่งตรงกับการดำเนินโรคของฝ้ายที่เมื่อหยุดการรักษาแล้วสามารถกลับเป็นซ้ำได้อีก (Niwat Polnikorn, 2008) และตัวยาทรานเนซามิกก็ไม่สามารถที่จะยับยั้งกระบวนการนี้ ซึ่งอธิบายได้จากการที่ทรานเนซามิกเป็นเพียงตัวจับที่มีลักษณะคล้ายไลซีนที่ไม่ถาวร (reversible lysine analog) (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2011) ทำให้กระบวนการในการยับยั้งการสร้างเมดสีไม่ต่อเนื่อง เมื่อหยุดการรักษาจึงมีการผลิตเมดสีตามปกติ จึงทำให้ฝ้ายมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นตามลำดับ

5.2.5 การวิเคราะห์การเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการรักษาฝ้ายด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสม กับการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสม

จากผลการวิจัย พบผลข้างเคียงคือผิวหนังน้ำแดง ลอกเป็นขุย แสบร้อน คัน อันเนื่องมาจากการเป็นผลข้างเคียงของสารประกอบในตัวยารักษาฝ้ายสูตรผสม (กนกวลัย กุลทนต์, 2548; Kimbrough-green et al., 1994) และผลข้างเคียงส่วนที่เหลือคืออาการชาเกิดจากการฉีดยาเข้าไปในชั้นใต้ผิวหนังซึ่งอาจจะทำให้เส้นเลือดฝอยใต้ผิวหนังได้รับอันตรายได้อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ไม่รุนแรง อาสาสมัครสามารถทนได้ และอาการจะดีขึ้นเองภายใน 1 สัปดาห์

ในการติดตามอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 12 พบว่ามีอาสาสมัครจำนวน 2 คน มีรอยโรคที่มีสีคล้ำขึ้นเป็นรอยกว้างตามบริเวณที่ทายาทั้ง 2 ข้างของใบหน้า คาดว่าเกิดจากการระคายเคืองจากตัวยารักษาฝ้าย ทำให้ผิวหนังบริเวณที่ทายาไวต่อสิ่งกระตุ้นมากขึ้น เมื่อสอบถามอาสาสมัคร พบว่าเมื่ออาสาสมัครหยุดการรักษา อาสาสมัครได้สัมผัสกับแสงแดดที่มากกว่าปกติ ประกอบกับเมื่ออาสาสมัครหยุดการรักษาทุกชนิด ทำให้ไม่มีกลไกที่หยุดการผลิตเมดสี จึงพบว่าอาสาสมัครมีรอยคล้ำบนใบหน้าทั้ง 2 ข้างตามบริเวณที่ทายา

5.2.6 การวิเคราะห์การเปรียบเทียบความพึงพอใจของการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง และแพทย์ที่มีต่อการรักษาของฝ้ายด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสมในสัปดาห์ที่ 6

จากผลการวิจัย พบว่าความพึงพอใจของแพทย์ต่อการรักษาของฝ้ายด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสมมีมากกว่าการใช้ยาทาเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างความพึงพอใจของกลุ่มตัวอย่างระหว่างการรักษาฝ้ายด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสมและการใช้ยาทาฝ้ายสูตรผสม ซึ่งความพึงพอใจที่ต่างกันนี้อาจเกิดจากที่อาสาสมัครมีการคาดการณ์ความรุนแรงของฝ้ายที่ขึ้นต่างกับแพทย์ และการประเมินลักษณะของฝ้ายที่แตกต่างกัน เนื่องจากหลังจากสอบถามอาสาสมัครบางท่านที่เข้าร่วมโครงการพบว่า บางท่านคาดการณ์ว่าวิธีการรักษานี้ สามารถทำให้ฝ้าย

หายไปเลย ไม่ใช่เพียงจางลงเท่านั้น และอาสาสมัครประเมินความรุนแรงของฝ้าในความเข้มและความกว้างที่น้อยลงเท่านั้น ไม่คำนึงถึงความไม่สม่ำเสมอของฝ้าที่น้อยลง

5.2.7 การวิเคราะห์การเปรียบเทียบความพึงพอใจของการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง และแพทย์ที่มีต่อการรักษาของฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม ในสัปดาห์ที่ 12 (การกลับเป็นซ้ำของฝ้า)

จากผลการประเมินความพึงพอใจพบว่า ทั้งแพทย์และกลุ่มตัวอย่างมีความพึงพอใจต่อการรักษาของฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมมีมากกว่าการใช้ยาทาเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 12 สามารถอธิบายได้จากการที่ฝ้าในด้านที่รักษาด้วยตัวยาทรานเนซามิกเอซิดร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีความรุนแรงที่น้อยลงมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมที่น้อยลงอย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับในระหว่างการรักษาการรักษาในด้านที่ฉีดยาทรานเนซามิกควบคู่ไปด้วยนั้นมีความเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีลดลงมากกว่าด้านที่ทายาเพียงอย่างเดียว

5.3 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีหรือการศึกษาเดิม

การรักษาฝ้าโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของสามารถช่วยลดความเข้มของฝ้าได้เร็วกว่าการทายารักษาฝ้าเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสังเกตได้ว่าความเข้มของฝ้าในช่วงที่รักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ลดลงจากสัปดาห์ที่ 1 ได้อย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่รับได้การรักษาเพียงครั้งแรก และความเข้มของฝ้าสามารถลดลงได้เรื่อย ๆ จนถึงสัปดาห์สุดท้ายที่รักษา กล่าวคือสัปดาห์ที่ 6 ทั้งการวัดจากค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซี โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อหยุดการรักษาไปแล้ว 6 สัปดาห์ การกลับเป็นซ้ำของฝ้าในการรักษาทั้ง 2 แบบไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 5.1 การเปรียบเทียบผลการรักษาฝ้าด้วยทรานเนซามิกเอซิดนิกได้ผิวหนังในงานวิจัยในอดีต

ผู้วิจัย	วิธีการรักษา	ระยะเวลา การรักษา	ระยะห่าง ของการรักษา	จำนวนผู้เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ผลงานวิจัยนี้
ลี และคณะ (Lee et al., 2006)	ทรานเนซามิกนิกเข้า ได้ผิวหนัง 4 มก./มล.	12 สัปดาห์	1 สัปดาห์	100 คน	1. คะแนนมาซี พบว่าฝ้าลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติที่ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 2. ผลข้างเคียง น้อยมาก	1. ความต่าง ของคะแนนมา ซีลดลงตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 2 2. มีผลข้าง เคียงเฉพาะที่ และหายได้เอง
พิรศักดิ์ นาควัชร (2552)	1. ทรานเนซามิกนิก ได้ผิวหนัง 10 มก./มล. 2. ทรานเนซามิกนิก ได้ผิวหนัง 15 มก./มล. 3.3% ไฮโดรควิโนน	12 สัปดาห์	1 สัปดาห์	60 คน	1. ทั้ง 3 กลุ่มมี การลดลงของฝ้า อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ 2. ไม่มีความ แตกต่างในการ ลดลงของฝ้า ระหว่าง 3 กลุ่ม 3. ไม่พบ ผลข้างเคียงที่ อันตรายจากการ ใช้ยาทรานเนซ ามิก ทั้งเฉพาะจุด และทางระบบ เลือด	1. ความต่าง ของทั้งค่าเฉลี่ย เม็ดสีและ คะแนนมาซีใน กลุ่มที่ฉีดยา ทรานเนซามิก เข้าได้ผิวหนัง ควบคู่กับการ ทายามีค่า มากกว่าการ ทายาเพียง อย่างเดียวอย่าง มีนัยสำคัญทาง สถิติตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 2 2. พบรอยดำ จากการระคาย เคืองจากยาทา ฝ้าสูตรผสม 3 คน

เมื่อทบทวนเกี่ยวกับการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่ายาทรานเนซามิกเอซิดนั้น สามารถนำมาใช้
ในการรักษาฝ้าได้ผลดีเทียบเท่ากับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมที่มีอยู่ในปัจจุบัน (พิรศักดิ์ นาควัชร,
2552) และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อทั้งระบบเลือดและผลข้างเคียงเฉพาะที่ (Pantep Angchaisuksiri
et al., 2001; Lee, 2006) แต่สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของทรานเนซามิกนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่า

กลไกที่ตัวยาทรานเนซามิกสามารถออกฤทธิ์ลดความเข้มของฝ้าได้เกิดจากการไปยับยั้งการทำงานของพลาสติกโมโนเจนที่จะเปลี่ยนเป็นพลาสติก ซึ่งที่ผิวหนังจะมีตัวกระตุ้นพลาสติกโมโนเจน 2 ชนิด คือ ตัวกระตุ้นพลาสติกโมโนเจนชนิดเนื้อเยื่อ และตัวกระตุ้นพลาสติกโมโนเจนชนิดยูโรโคเนส (Isseroff et al., 1983; Isseroff & Rifkin, 1983; Jensen et al., 1990) แต่จะมีการหลั่งเฉพาะตัวกระตุ้น พลาสติกโมโนเจนชนิดยูโรโคเนส (Hashimoto et al., 1988) โดยตัวกระตุ้นพลาสติกโมโนเจนชนิดยูโรโคเนส มีการทำงานคล้ายกับฮอร์โมน ทำให้เซลล์ผิวหนังมีการเจริญเติบโต มีการเปลี่ยนแปลงและการเคลื่อนที่ (Green, 1977; Morioka et al., 1987) ในขณะที่เซลล์เม็ดสีมีการผลิต e-PA แต่ไม่ค่อยพบตัวกระตุ้นพลาสติกโมโนเจนชนิดยูโรโคเนส (Hashimoto et al., 1986) ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างตัวกระตุ้นพลาสติกโมโนเจนชนิดยูโรโคเนส การสร้างเม็ดสีและการยับยั้งการทำงานของเม็ดสีของทรานเนซามิกยังไม่ทราบแน่ชัด (Maeda & Tomita, 2007) แต่มีการศึกษาพบว่าทรานเนซามิกสามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีได้มีกระบวนการอยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนังกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยาจะพบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย

จากงานวิจัยในการตัดชิ้นเนื้อเพื่อศึกษาในปี ค.ศ. 2010 ลิ และคณะ พบว่าการใช้ยาทรานเนซามิกฉีดใต้ผิวหนังของสัตว์ทดลองที่ถูกฉายรังสียูวีบีจะมีปริมาณเม็ดสีที่น้อยลง แต่เซลล์เม็ดสีมีปริมาณเท่าเดิม ถึงอย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีบทสรุปเกี่ยวกับการกลไกของทรานเนซามิกที่แน่ชัด

จากผลการวิจัยฉบับนี้จะสังเกตเห็นได้ว่าการลดลงของความรุนแรงของฝ้าในการรักษาทั้ง 2 แบบ อย่างต่อเนื่อง แสดงให้เห็นว่าการรักษาทั้งการฉีดยาทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการรักษาโดยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวสามารถนำมาใช้ในการรักษาฝ้าได้ดี แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการรักษาทั้งสองแบบนี้ จะพบว่าการลดลงของความรุนแรงของฝ้าข้างที่ฉีดยาทรานเนซามิกใต้ผิวหนังควบคู่กับทายาฝ้าสูตรผสมจะมากกว่าข้างที่ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยประเมินจากค่าเฉลี่ยเม็ดสี คะแนนมาซี และความพึงพอใจ ซึ่งคาดว่าจะเป็นเกิดจากการทำงานร่วมกันของยาทรานเนซามิกและยาทาฝ้าสูตรผสม โดยยาทรานเนซามิกนั้นจะไปยับยั้งการกระตุ้นของพลาสติกโมโนเจนในผิวหนังไม่ให้เปลี่ยนเป็นพลาสติก จึงไม่มีพลาสติกที่จะมากระตุ้นเซลล์ผิวหนังให้ไปกระตุ้นเซลล์เม็ดสี จึงมีการผลิตเม็ดสีได้น้อยลง (Maeda & Tomita, 2007) และยารักษาฝ้าสูตรผสมซึ่งประกอบไปด้วยไฮโดรควิโนน เรตินอยิก เอซิด และไตรแอมซิโนโลน อะซีเตด โดยตัวยาหลักในการลดการสร้างเม็ดสีคือไฮโดรควิโนน โดยไฮโดรควิโนนจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส เรตินอยิก เอซิดจะเพิ่มการผลิตเปลี่ยนเซลล์ผิว (Pathak et al., 1986) และไตรแอมซิโนโลน อะซีเตดจะลดการสร้างของเมลานินแต่กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด และลดการระคายเคืองจากส่วนผสมของยา

เมื่อวิเคราะห์ผลการวิจัยโดยเปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าในด้านระยะเวลา พบว่าในการประเมินโดยใช้คะแนนมาซี จะสังเกตเห็นระดับความรุนแรงของฝ้าที่ลดลงในการรักษาฝ้าโดยการใช้อาทรานเนซามิกเอซิดนิกเข้าได้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมได้ก่อนการประเมินโดยใช้ค่าเฉลี่ยเม็ดสี กล่าวคือจะสังเกตเห็นความเปลี่ยนแปลงของคะแนนมาซีในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 แต่สังเกตเห็นความเปลี่ยนแปลงจากค่าเฉลี่ยเม็ดสีได้ในสัปดาห์ที่ 6 จึงอาจสรุปได้ว่าการใช้อาทรานเนซามิกเข้ามาในการรักษานั้นมีบทบาทในการทำให้ขยายวงกว้างของฝ้าลดลงและความสม่ำเสมอของเม็ดสีมีมากขึ้น ก่อนที่จะลดปริมาณความเข้มของเม็ดสี

เนื่องจากฝ้าเป็นความผิดปกติของเม็ดสีที่รักษาได้ยากและยังเป็นรอยโรคที่ส่งผลกระทบทางด้านคุณภาพชีวิต (Balkrishnan et al., 2003; Pawaskar et al., 2007; Cestari et al., 2007) อันเนื่องมาจากความเชื่อต่าง ๆ และความกังวลใจในแต่ละบุคคล ศึกษาวิจัยในการรักษาฝ้าที่ผ่านมามีวิธีการรักษาฝ้าหลายประเภท ซึ่งมีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงแตกต่างกันออกไปตามการกลไกของวิธีการรักษา แต่ก็ยังไม่มีวิธีใดที่จะรักษาฝ้าให้หายขาดได้ จึงยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าที่ดี ซึ่งงานวิจัยนี้อาจจะเป็นอีกหนึ่งงานวิจัยหนึ่งที่เป็นหนึ่งในคำตอบของการรักษาฝ้าที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากสามารถลดความรุนแรงของฝ้าได้อย่างรวดเร็ว จึงอาจนำมาพิจารณาใช้ในการเริ่มต้นการรักษา โดยใช้วิธีการนวดยาทรานเนซามิกเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในระยะแรกเพื่อให้ความรุนแรงของฝ้าลดลงก่อน แล้วรักษาต่อเนื่องด้วยการทายารักษาฝ้าหรือวิธีอื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาในระยะยาวต่อไป

5.4 สรุป

จากการศึกษาครั้งนี้สามารถสรุปได้ดังนี้

การรักษาฝ้าโดยใช้อาทรานเนซามิกเอซิดนิกเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวโดยประเมินจากการจางลงของฝ้า โดยพิจารณาจากทั้งข้อมูลจากค่าเฉลี่ยเม็ดสีจากเครื่องเมกซามิเตอร์ และคะแนนมาซี รวมทั้งความพึงพอใจของแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย นอกจากนี้ผลข้างเคียงของการรักษาไม่อันตรายและพบน้อยมาก เพราะฉะนั้นการรักษาฝ้าโดยใช้อาทรานเนซามิกนิกเข้าได้ผิวหนังทำให้ระดับของฝ้าลดลงได้เร็วกว่า และมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาฝ้าในปัจจุบัน

5.5 ข้อเสนอแนะ

5.5.1 ควรทำการศึกษาระยะห่างของการฉีดยาในระยะเวลาต่าง ๆ กัน เพื่อพิจารณาระยะห่างในการรักษาที่ได้ผลการรักษาที่ดี โดยผู้ป่วยมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

5.5.2 ควรทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาในระยะเวลาที่ยาวนานมากขึ้นกว่าเดิมว่าสามารถลดระดับความเข้มข้นและความรุนแรงของไข้ได้มากขึ้นหรือไม่ และติดตามผลการรักษาในระยะเวลาที่นานขึ้นเพื่อดูการกลับเป็นซ้ำของไข้

5.5.3 ควรมีการตัดชิ้นเนื้อเพื่อศึกษาถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาของผิวหนังบริเวณที่ทำการรักษาว่ามีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะใด เพื่อเป็นการอธิบายกลไกทางพยาธิสภาพที่ทำให้ไข้อาจลงอย่างแท้จริง

5.5.4 ควรทำการศึกษาในเพศชายเพื่อดูประสิทธิผลของการรักษาว่าแตกต่างจากในเพศหญิงหรือไม่ อย่างไร

5.5.5 ควรทำการศึกษาในโรคผิวหนังที่มีการสร้างเม็ดสีผิดปกติชนิดอื่นเช่น รอยดำหลังการอักเสบ เป็นต้น

5.5.6 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการนำวิธีการฉีดยารักษาฝ้าสูตรผสมควบคู่กับครีมทาฝ้าชนิดอื่น ๆ ที่ไม่มีส่วนผสมของไฮโดรควิโนน เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากไฮโดรควิโนนทั้งระยะสั้นและระยะยาว



รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

- กนกวลัย กุลทนต์. (2548). **Dermatology 2010** (หน้า 100-119). กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง.
- พีรศักดิ์ นาควัชร. (2552). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยวิธีการใช้ยาท รานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการทายา 3 % ไฮโดรควิโนน. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัย สาขาวิชาดงวิทยา. มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรุงเทพฯ.
- Andersson, L., Erikson, O., Hedlund, P. O., Kjellman, H. & Lindqvist, B. (1978). Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases. **Urol Res**, 6(2), 83-88.
- Arenas, R. (1996). Melasma. In **Dermatologia: Atlas, diagnostico Y tratamiento** (p. 96). Mexico City: Interamericana-McGraw-Hill.
- Arndt, K. & Fitzpatrick, T. B. (1965). Topical use of hydroquinone as a depigmentation agent. **JAMA**, 194(9), 965-967.
- Balkrishnan, R., McMichael, A. J., Camacho, F. T., Saltzberg, F., Housman, T. S., Grummer, S., Feldman, S. R. & Chren M. M. (2003). Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. **Br J Dermatol**, 149(3), 572-577.
- Baran, R. & Maibach, H. I. (Eds). (1998). **Textbook of cosmetic dermatology** (2nd ed.). London: Dunitz Martin.
- Boylan, J. F., Klinck, J. R., Sandler, A. N., Arellano, R., Greig, P. D., Nierenberg, H., Roger, S. L. & Glynn M. F. (1996). Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. **Anesthesiology**, 85(5), 1043-1048.

- Camirand, A. & Doucet J. (1997). Needle dermabrasion. **Aesthetic Plast Surg**, **21**(1), 48-51.
- Cestari, T., Hexsel, D., Viegas, M., Azulay, L., Hassun, K., Almeida, A. R., Rêgo, V. R., Mendes, A. M., Filho, J. W. & Junqueira H. (2007). Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: The MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. **Br J Dermatol** **2007**, **156**(Suppl 1), 13-20.
- Champion, R. H., Burton, J. L. & Ebling, F. J. G. (1992). In W. Rook, & Ebling, (Eds.), **Textbook of dermatology** (5th ed., p.1596). 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. (1998). Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorders color analysis. **J Dermatol**, **25**(6), 412-414.
- Cole, C. (1994). Multicenter evaluation of sunscreen UVA protectiveness with the protection factor test method. **J Am Acad Dermatol**, **30**(5 Pt 1), 729-736.
- Cormack, F., Chakrabarti, R. R., Jouhar, A. J. & Fearnley, G. R. (1973). Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. **Lancet**, **1**(7814), 1207-1208.
- Cripps, D. J. (1981). Natural and artificial photoprotection. **J Invest Dermatol**, **77**(1), 154-157.
- Dalmau, A., Sabate, A., Acosta, F., Garcia-Huete, L., Koo, M., Sansano, T., Rafecas, A., Figueras, J., Jaurieta, E. & Parrilla, P. (2000). Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. **Anesthesia and analgesia**, **91**(1), 29-34.

- Dunn, C. J. & Goa, K. L. (1999). Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. **Drugs**, **57**(6), 1005-1032.
- Estev, E. (1994). Physiological cutaneous sign in normal pregnancy. **Ann Dermatol**, **21**(3), 227-231.
- Ferreira, C. T, Hassun, K., Sittart, A. & de Lourdes, V. M. (2007). A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, **6**(1), 36-39.
- Findlay, G., Morrison, J. & Simson J. (1995). Exogenous ochronosis and pigmentd colloid millium from hydroquinone bleaching creams. **Br J Dermatol**, **93**(6), 613-622.
- Fremes, S. E., Wong, B. I., Lee, E., Mai, R., Christakis, G. T., McLean, R. F., Goldman, B. S. & Naylor, C. D. (1994). Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. **The Annals of thoracic surgery**, **58**(6), 1580-1588.
- Garcia, A. & Fulton, J. E., Jr. (1996). The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. **Dermatol Surg**, **22**(5), 443-447.
- Green, H. (1977). Terminal differentiation of cultured human epidermal cells. **Cell**, **11**(2), 405-416.
- Grimes, P. E. (1995). Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. **Arch Dermatol**, **131**(12), 1453-1457.
- Grimes, P. E. (2003, July 25-29). Incidence and psychosocial implications of melasma. In **American Academy of Dermatology, Summer Meeting**, New York.
- Grimes, P. E., Bhawan, J., Guevara, I. L., Colon, 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.

- Grimes, P. E., Kelly, A. P., Torok, H. & Willis, I. (2006). Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma. **Cutis**, **77**(3), 177-184 .
- Grimes, P. E., Yamada, N. & Bhawan, J. (2005). Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. **Am J Dermatopathol**, **27**(2), 96-101.
- Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K. & Taylor, S. (2006). The treatment of melasma: A review of the clinical trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**, **55**(6), 1048-1065.
- Hardwick, N., Gelder, L. & Merwe C. (1998). Exogenous ochronosis. **Br J Dermatol**, **120**(2), 229-238.
- Hardy, J. F. & Desroches, J. (1991). Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. **Canadian Journal of anaesthesia**, **39**(4), 353-365.
- Hashimoto, K., Horikoshi, T., Nishioka, K., Yoshikawa, K. & Carter D. M. (1986). Plasminogen activator secreted by cultured human melanocytes. **The British journal of dermatology**, **115**(2), 205-209.
- Hashimoto, K., Prystowsky, J. H., Baird, J., Lazarus, G. S. & Jensen, P. J. (1988). Keratinocyte urokinase-type plasminogen activator is secreted as a single chain precursor. **The Journal of investigative dermatology**, **90**(6), 823-828.
- Hedlund, P. O. (1969). Antifibrinolytic therapy with Cyklokapron in connection with prostatectomy: A double blind study. **Scand J Urol Nephrol**, **3**(3), 177-182.
- Hiipala, S. T., Strid, L. J., Wennerstrand, M. I., Arvela, J. V., Niemela, H. M., Mantyla, S. K., Kuisma, R. P. & Ylinen, J. E. (1997). Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. **Anesthesia and analgesia**, **84**(4), 839-844.

- Iraji, F. (1998). Studying skin changes in 235 pregnant women. **Isfahan Med Univ J**, **54**, 13-17.
- Isseroff, R. R. & Rifkin, D. B. (1983). Plasminogen is present in the basal layer of the epidermis. **The Journal of investigative dermatology**, **80**(4), 297-299.
- Isseroff, R. R., Fusenig, N. E. & Rifkin, D. B. (1983). Plasminogen activator in differentiating mouse keratinocytes. **The Journal of investigative dermatology**, **80**(4), 217-222.
- Jansen, A. J., Andreica, S., Claeys, M., D'Haese, J., Camu, F. & Jochmans, K. (1999). Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. **British journal of anaesthesia**, **83**(4), 596-601.
- Jensen, P. H., Christensen, E. I., Ebbesen, P., Gliemann, J. & Andreasen, P. A. (1990). Lysosomal degradation of receptor-bound urokinase-type plasminogen activator is enhanced by its inhibitors in human trophoblastic choriocarcinoma cells. **Cell regulation**, **1**(13), 1043-1056.
- Jensen, P. J., Baird, J., Belin, D., Vassalli, J. D., Busso, N., Gubler, P. & Lazarus, G. S. (1990). Tissue plasminogen activator in psoriasis. **The Journal of investigative dermatology**, **95**(5), 13S-14S.
- Jensen, P. J., John, M. & Baird, J. (1990). Urokinase and tissue type plasminogen activators in human keratinocyte culture. **Experimental cell research**, **187**(1), 162-169.
- Jimbow, K. (1991). N-acetyl-4-5 cysteaminyphenol as a new type of depigmenting agent for patients with melasma. **Arch Dermatol**, **127**(10), 1528-1534.
- Jimbow, K., Quevedo, W. C., Jr., Prota, G. & Fitzpatrick, T. B. (1999). Biology of melanocytes. In I. M. Freedberg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz & T. B. Fitzpatrick (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine** (5th ed., pp.192-219). New York: McGraw-Hill.

- Kameyama, K., Takemura, L., Hamada, Y., Sakai, C., Kondoh, S. & Nishiyama, S. (1993). Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase-related protein1 (TRP1), dopachrome tautomerase (TRP2) and a melanogenic inhibitor. **J invest dermatol**, **100**(2), 126-131.
- Kang, W. H., Yoon, K. H., Lee, E. S., Kim, J., Lee, K. B., Yim, H., Sohn, S. & Im S. (2002). Melasma: Histopathological characteristics in 56 Korean patients. **Br J Dermatol**, **146**(2), 2228-2237.
- Kanwar, A. J., Dhar, S. & Kaur, S. (1994). Treatment of melasma with patient topical corticosteroids. **Dermatology**, **198**, 170.
- Katsambas, A. D. & Syngros, A. (1997). Chemical peelings for the treatment of melasma. **J AM Acad Dermatol and Venereology**, **9**, 102.
- Kauh, Y. C. & Zachian, T. F. (1999). Melasma. **Adv Exp Med Biol**, **455**, 491-499.
- Kimbrough-green, C. K., Giffiths, 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 I black patient. **Arch Dermatol**, **130**(6), 727-730.
- Kligman, A. M. & Willis, I. (1975). A new formula for depigmenting human skin. **Arch Dermatol**, **111**(1), 40-48.
- Kroon, M. W., Wind, B. S., Beek, J. F., van der Veen, J. P., Nieuweboer-Krobotová, L., Bos, J. D. & Wolkerstorfer, A. (2011). Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. **J Am Acad Dermatol**, **64**(3), 516-523.
- 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. **Dermato Surg**, **28**(12), 1120-1123, discussion 1123.

- Lee, H. J., Park, J. G., Lim, S. H., Kim, J. Y., Ahn, K. Y., Kim, M. Y. & Park, Y. M. (2006). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in asian patients: A preliminary clinical trial. **Dermatol Surg**, **32**(5), 626-631.
- Lemeshow, S., Hosmer, D. W., Klar, J. & Lwanga, S. K. (1990). **Adequacy of sample size in health studies**. New York: John Wiley & Sons.
- Lerner, A. B. & Fitzpatrick, T. B. (1995). Biochemistry of melanin formation. **J Invest Dermatol**, **30**(1), 91-125.
- Levi, M., Cromheecke, M. E., de Jonge, E., Prins, M. H., de Mol, B. J., Briët, E. & Büller, H. R. (1999). Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: A meta-analysis of clinically relevant endpoints. **Lancet**, **354**(9194), 1940-1947.
- Li, D., Shi, Y., Li, M., Liu, J. & Feng, X. (2010). Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. **Eur J Dermatol**, **20**(3), 289-292.
- Maeda, K. & Naganuma, M. (1998). Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation induced pigmentation. **J Photochem Photobiol**, **47**(2-3), 130-141.
- Maeda, K. & Tomita, Y. (2007). Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. **Journal of Health Science**, **53**(4), 389-396.
- Mahdy, A. M. & Webster, N. R. (2004). Perioperative systemic haemostatic agents. **British journal of anaesthesia**, **93**(6), 842-858 .
- 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.

- MICROMEDEX® Healthcare Series. (2001, April 25). **Tranexamic acid**. Retrieved June 19, 2011, from http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/4E2E7A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3F5B1B/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0848/ContentSetId/31/SearchTerm/ tranexamic%20acid%20/SearchOption/BeginWith
- Moin, A., Jabery, Z. & Fallah, N. (2006). Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. **Int J Dermatol**, **45**(3), 285-288.
- Morgan, J. E., Gilcherest, B. & Goldway, R. (1975). Skin pigmentation. **Plast Reconstr Surg**, **56**(6), 617.
- Morioka, S., Lazarus, G. S., Baird, J. L. & Jensen, P. J. (1987). Migrating keratinocytes express urokinase-type plasminogen activator. **The Journal of investigative dermatology**, **88**(4), 418-423.
- 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 & T. B. Fitzpatrick (Eds.), **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** (5th ed., pp. 936-1017). New York: McGraw-Hill.
- Muzaffar, F., Hussain, I. & Haroon, T. S. (1998). Physiologic skin changes during pregnancy. **Int J Dermatol**, **37**(6), 429-431.
- Nilsson, L. & Rybo, G. (1967). Treatment of menorrhagia with an antifibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA), a double-blind investigation. **Acta Obstet Gynecol Scand**, **46**(4), 572-580.
- Niwat Polnikorn. (2001). Preliminary report of study of plasmalite in Thai patients. **Thai J Cosmet Dermatol Surg**, **2**, 11-16.
- 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.

Ortonne, J. P., Arellano, I., Berneburg, M., Cestari, T., Chan, H., Grimes, P., Hexsel, D., Im, S., Lim, J., Lui, H., Pandya, A., Picardo, M., Rendon, M., Taylor, S., Van Der Veen, J. P. & Westerhof, W. (2009). A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, **23**(11), 1254-1262.

Pantep Angchaisuksiri, P., Aryuchai, K., Thanasarnaksorn, W., Tantibhaedhyangkul, V., Phimolsarnti, P., Charuwichitratana, S., Tanratanakorn, S. & Atichartakarn, V. (2001). Fibrinolytic activity, thrombin generation and the safety during long term treatment with tranexamic acid in Thai patients with melasma. **Blood**, **98**(11), 3977.

Park, H. Y., Pongpudpunth, M., Lee, J. & Yaar, M. (2008). Disorder of melanocytes. In K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, B. A. Gilchrest, A. S. Paller & A. J. Leffell (Eds.), **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** (7th ed., pp. 936-1017). New York: McGraw-Hill.

Pathak, M. A., Fitzpatrick, T. B. & Jraus, E. W. (1986). Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol**, **15**(4), 894-899.

Pawaskar, M., Parikh, P., Markowski, T. McMichael, A. J., Feldman, S. R. & Balkrishnan, R. (2007). Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic Women. **J Dermatolog Treatment**, **18**(1), 5-9.

Pawelek, J. M. & Chakraboty, A. K. (1998). The enzymology of melanogenesis. In J. J. Nordlund, R. E. Boissy, V. J. Hearing, R. A. King, J-P. Ortonne (Eds.), **The pigmentary system: Physiology and pathophysiology** (pp. 391-400). New York: Oxford University Press.

Pfizer & Upjohn Company. (2008). **CYKLOKAPRON(R) injection, tranexamic acid injuction** [Product Information]. New York: Pfizer & Upjohn Company.

- Pichit Suvanprakorn. (1982). Special problems among orientals with the use of cosmetic products. In P. Frost, S. N. Horwitz (Eds.), **Principles of cosmetics for dermatologists** (pp. 305-309). St Louis: CV Mosby.
- Pilbrant, A., Schannong, M. & Vessman, J. (1981). Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. **Eur J Clin Pharmacol**, **20**(1), 65-72.
- Pinnel, S. H. (2003). Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. **J Am Acad Dermatol**, **48**(1), 1-19.
- Pistor, M. (1979). **Un defi therapeutique: La mesotherapie** (3rd ed., pp. 1-50). Paris: Maloine.
- Rendon, M. (2004). Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. **J Drugs Dermatol**, **3**(5), S27-S34.
- Rendon, M. & Berneburg, M. (2006). Treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol**, **54**(5 supp 2), 272-281.
- Resnik, S. (1967). Melasma induced by oral contraceptive drugs. **The Journal of the American Medical Association**, **199**(9), 601-605.
- Rusciani, A., Motta, A., Rusciani, L. & Alfano C. (2005). Q-switched alexandrite laser-assisted treatment of melasma: 2-year follow-up monitoring. **J Drugs Dermatol**, **4**(62), 770-774.
- 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**(6), 698-710.
- Sermsub Bedavanija & Kittisak Suthamjariya. (2006). Comparative split face study using different cutoff filters of intense pulsed light for the treatment of refractory melasma. **Thai J dermatol**, **22**, 51-60.
- Somyos Kunachak, Panadda Leelaudomlipi & Sansanee Wongwaisayawan. (2001). Dermabrasion: A curative treatment for melasma. **Aesthetic Plas Surg**, **25**(2), 114-117.

- 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, S. C. (2003). Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. **Dermatol Clin**, **21**(4), 601-607.
- Thada Piamphongsant. (1998). Treatment of melasma: A review with personal experience. **International journal of dermatology**, **37**(12), 897-903.
- Tovi, D., Nilsson, I. M. & Thulin, Carl-Axel. (1972). Fibrinolysis and subarachnoid hemorrhage. Inhibitory effect of tranexamic acid: A clinical study. **Acta Neurol Scand**, **48**(4), 393-402.
- Vazquez, M. & Sanchez, J. L. (1983). The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of malasma. **Cutis**, **32**(1), 92, 95-96
- Veien, M., Sorensen, J. V., Madsen, F. & Juelsgaard, P. (2002). Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: A randomized, controlled study. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, **46**(10), 1206-1211.
- Verallo-Rowell, V. M., Verallo, V., Graupe, K., Lopez-Villafuente, L. & Garcia-Lopez, M. (1989). Double blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. **Acta Derm Venerol**, **143**(Suppl), 58-61.
- Victor, F. C., Gelber, J. & Rao, B. (2004). Melasma: A review. **J Cutan med surg**, **8**(2), 97-102.
- Wong, R. C. & Ellis, C. N. (1984). Physiologic changes in pregnancy. **J Am Acad Dermatol**, **10**(6), 929-940.
- Xanodyne Pharmaceuticals, Inc. (2009). **LYSTEDA(TM) oral tablets, tranexamic acid oral tablets** [Product Information]. Newport, KY: Xanodyne Pharmaceuticals, Inc.

- 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.
- Young, K. H. & Ortonne, J. P. (2009). Melasma update. **Actas Dermosifiliogr**, **100**(Suppl 2), 110-113.
- 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 (หัวหน้าโครงการ) พญ. ฉันทันท์ ศรีปรัชญา
 กุล เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝีโดยวิธีใช้ยาทรานเนซามิกนิตเข้าได้ผิวหนังควบคู่กับ
 การทายารักษาฝีสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝีสูตรผสม ในชาวเอเชีย ด้วยความ
 สม่ักรใจ โดยมีได้มีการบังคับ หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

2. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายและตอบข้อสงสัยจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์การวิจัย
 วิธีการวิจัย ความปลอดภัย อาการ หรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการ
 วิจัย โดยละเอียดแล้วตามเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยแนบท้าย

3. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะ
 เปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบของการสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

4. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ผู้วิจัยจะ
 รับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่เป็นผลสืบเนื่องจากการวิจัยนี้

5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการวิจัยครั้งนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบใด ๆ ต่อการรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ข้าพเจ้าควรได้รับ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้แล้ว จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและพยาน

ผู้ปกครอง

ลงชื่อ..... ผู้ยินยอม/

(.....)

ลงชื่อ..... หัวหน้าโครงการ
(พญ. ฉันทนันทน์ ศรีปรัชญากุล)

ลงชื่อ..... พยาน
(.....)

ลงชื่อ..... พยาน
(.....)



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง : การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยา ทรานเนซามิก เอสซีดี นิดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล..... date
2. ชื่อ นามสกุล..... name
3. Hospital number..... HN
4. บ้านเลขที่.....Address
5. เบอร์โทรศัพท์.....Tel
6. เพศ1.ชาย2. หญิง sex
7. อายุ.....ปี Age
8. อาชีพ1. ข้าราชการ2. พนักงาน3. แม่บ้าน Occupational
.....4. นักเรียน/นักศึกษา5. กิจการส่วนตัว6. อื่นๆ
9. ระยะเวลาที่เป็นฝ้า(เดือน)..... duration
10. ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า1. มี2. ไม่มี FH
11. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน1.เคย2.ไม่เคย Hx
12. ระยะเวลาสัมผัสแสงแดดในช่วงเวลา 10.00 ถึง 16.00 น. โดยเฉลี่ยต่อวัน นาที Time
13. ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp Wood's lamp
.....1. Mixed type(epidermal – dermal) type
.....2. Dermal type

14. จำแนกชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น

Type

.....1. Centrofacial type

.....2. Malar type

.....3. Mandibular type

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

skin type

16. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้ามากขึ้น(ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

aggravating

.....1. ความเครียด

.....2. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์

.....3. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับการให้นมบุตร

.....4. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับการใช้ยาคุม

.....5. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับประจำเดือน

.....6. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับการได้รับฮอร์โมน

.....7. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องสำอาง

.....8. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับยาแก้น้ำ

.....9. ประวัติฝ้าที่สัมพันธ์กับการได้รับแสงแดด

.....10. อื่นๆ (โปรดระบุ.....)

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%
None = 0						
0%-9% = 1						
10%-29% = 2						
30%-49% = 3						
50%-69% = 4						
70%-89% = 5						
90%-100% = 6						

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						

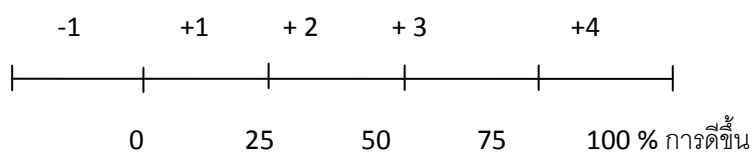
Darkness (D)

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

Mexameter 18

สปีด	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2		ครั้งที่ 3		ค่าเฉลี่ย	
	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.
1								
2								
3								
4								
5								
6								
12								

แบบฟอร์มประเมินการรักษาโดยรวม (global evaluation)



ผู้ป่วย

ความพึงพอใจ	ฝ่าแยลง (-1)		ไม่เปลี่ยนแปลง (0)		ดีขึ้นเล็กน้อย (1)		ดีขึ้น ปานกลาง (2)		ดีขึ้นมาก (3)		ฝ่าหาย (4)	
	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt
สัปดาห์ที่ 6												
สัปดาห์ที่ 12												

แพทย์

ความพึงพอใจ	ฝ่าแยลง (-1)		ไม่เปลี่ยนแปลง (0)		ดีขึ้นเล็กน้อย (1)		ดีขึ้น ปานกลาง (2)		ดีขึ้นมาก (3)		ฝ่าหาย (4)	
	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt
สัปดาห์ที่ 6												
สัปดาห์ที่ 12												

การประเมินผลข้างเคียงมีไม่มี

ผู้ป่วย

อาการ	น้อยมาก		ค่อนข้างน้อย		ปานกลาง		ค่อนข้างมาก		มากที่สุด	
	ซ้าย	ขวา	ซ้าย	ขวา	ซ้าย	ขวา	ซ้าย	ขวา	ซ้าย	ขวา
แดง										
ช้า										
แสบร้อน										
คัน										
ลอก/แห้ง										

อื่นๆ.....

แพทย์

Side effect	Left			Right		
	mild	moderate	Severe	mild	moderate	severe
Scaling						
Edema						
Ecchymosis						
Erosion						
Erythema						

อื่นๆ.....



ภาคผนวก ค

ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้างที่รักษาด้วย
ยาทารักษาฝ้าสูตรผสม

ข้างที่รักษาด้วยยาทรานเนซามิกกรดเข้าใต้ผิวหนัง
ร่วมกับยาทารักษาฝ้าสูตรผสม



สัปดาห์ที่ 1



สัปดาห์ที่ 6



สัปดาห์ที่ 12

ภาพแสดงผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา



ข้างที่รักษาโดยการทาการรักษาฝ้าสูตรผสม

ข้างที่รักษาด้วยยาทรานเนซามิกกรดเข้าใต้
ผิวหนังร่วมกับยาทารักษาฝ้าสูตรผสม

ภาพที่ ค1 ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวณิชนันท์ ศรีปรัชญากุล
วัน เดือน ปีเกิด	7 มิถุนายน 2528
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	111/17 ซอยรามอินทรา 5 ถนนรามอินทรา แขวงอนุสาวรีย์ เขตบางเขน กรุงเทพฯ 10220
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยมหิดล
ประวัติการทำงาน	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลเมืองตะเชิงเตรา