การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง

A COMPARISON OF INTRADERMAL GLUTATHIONE COMBINED WITH A FIXED TRIPLE COMBINATION CREAM VERSUS THE CREAM ALONE IN THE TREATMENT OF FACIAL MELASMA IN ASIANS: A PILOT STUDY

เอกภพ มลิทอง

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2555

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง

A COMPARISON OF INTRADERMAL GLUTATHIONE COMBINED WITH A FIXED TRIPLE COMBINATION CREAM VERSUS THE CREAM ALONE IN THE TREATMENT OF FACIAL MELASMA IN ASIANS: A PILOT STUDY

เอกภพ มลิทอง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2555

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง

A COMPARISON OF INTRADERMAL GLUTATHIONE COMBINED WITH A FIXED TRIPLE COMBINATION CREAM VERSUS THE CREAM ALONE IN THE TREATMENT OF FACIAL MELASMA IN ASIANS: A PILOT STUDY

เอกภพ มลิทอง

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2555

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. ธัมม์ทิวัตถ์ นรารัตน์วันชัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุนิสา ไทยจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ ศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร. ประพีร์ เศรษฐรักษ์)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุนิสา ไทยจินดา และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์แพทย์หญิง ศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอน จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ธัมม์ทิวัตถ์ นรารัตน์วันชัย และศาสตราจารย์ ดร. ประพีร์ เศรษฐรักษ์ ผู้ให้คำปรึกษาและแนะนำสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รุ่นที่ 4 ของภาควิชาตจวิทยา สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพและเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา รวมทั้งผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงมาได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้ คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่ บิดา มารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมาโดยตลอด

เอกภพ มลิทอง

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง
ชื่อผู้เขียน	เอกภพ มลิทอง
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ตจวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุนิสา ไทยจินดา
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ

บทคัดย่อ

ฝ้าเป็นความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในชาวเอเชีย อีกทั้งการดูแลรักษายังเป็นเรื่องยาก เพราะในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่มีประสิทธิภาพชัดเจน ดังนั้นในงานวิจัยนี้ จึงนำเสนอการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมาเป็นวิธีการทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาฝ้า

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

วิธีการศึกษา: ได้ทำการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยเพศหญิงที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างทั้งหมด 26 คน ทำการเก็บข้อมูลประวัติผู้ร่วมวิจัยเกี่ยวกับการได้รับแสงแดด การใช้เครื่องสำอาง การได้รับฮอร์โมนและยาต่าง ๆ ประวัติการรักษาฝ้า ประวัติการเป็นฝ้าในครอบครัว และอาชีพ จากนั้นทำการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน การรักษาเริ่มต้นโดยการยาทารักษาฝ้าสูตรผสม (4% ไฮโดรควิโนน 0.025% เรติโนอิก แอซิด และ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน อะแซโตนายด์) บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง และทำการสุ่มแบ่งครึ่งหน้าโดยได้รับการรักษาด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังครึ่งหน้า และอีกครึ่งหน้าได้รับการฉีดน้ำเกลือเข้าใต้ผิวหนัง ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุก 1 สัปดาห์ โดยมีการประเมิน

ผลการรักษาทุก 1 สัปดาห์จนครบ 4 สัปดาห์ และติดตามผลในสัปดาห์ที่ 8 โดยประเมินผลด้วยเครื่องวัดปริมาณเม็ดสีเมลานิน ภาพถ่ายจากกล้องวิซีโอเฟส ความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: จากผลการรักษาพบว่า ฝ้าทั้ง 2 ข้าง ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีที่แตกต่างกัน มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์แรกและลดลงทุก ๆ สัปดาห์ของการรักษา และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองวิธีที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

สรุปผลการทดลอง: การรักษาฝ้าโดยใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการรักษาฝ้าโดยการทายาสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

คำสำคัญ: ฝ้า/กลูต้าไธโอน/ยาทารักษาฝ้าสูตรผสม (ไฮโดรควิโนน เรติโนอิก แอซิด และไตรแอมซิโนโลน อะแซโตนายด์)/ฉีดใต้ผิวหนัง

Thesis Title	A Comparison of Intradermal Glutathione Combined with a Fixed Triple Combination Cream versus the Cream Alone in the Treatment of Facial Melasma in Asians: A Pilot Study
Researcher	Aekapob Malithong
Degree	Master of Science (Dermatology)
Advisor	Asst. Prof. Sunisa Thaichinda
Co-advisor	Lecturer Siriwan Krulmasuwan.

ABSTRACT

Background: Melasma, a facial hypermelanosis, is more common problem in Asians. Nowadays, there are difficultly any studies delineating the treatment because there have no any methods showed enough efficiency for the treatments. Therefore, in this research, the intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream was proposed as an new alternative treatment for fading melasma.

Objective: For the treatment of melasma, the study was designed by comparing the results obtained from the use of intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream and the combination cream alone.

Materials and methods: A total of 26 patients with melasma were screened for only women having melasma on two sides of face. Data including sun-light exposure, use of cosmetics, use of hormone or medication, family history and occupation were collected. Laboratory investigations including mean melanin index were performed. Of 26 patients were treated by using combination cream (4% hydroquinone, 0.025% retinoic acid, 0.1% triamcinolone acetonide) on two sides of face.

Then, one side of face by randomness was injected by intradermal glutathione and another was injected by intradermal normal saline. The treatment was performed every week in totally 4 weeks. The investigation was continuously carried out in every week after treatment until 4 weeks. After that in the 8th week, the treatment was evaluated by Mexameter MX18, Photograph from Visio Face Quick, global satisfactory score from patients and doctor, and local side effects.

Results: Using the statistics, it can be observed that the mean melanin index obtained from two side of face, using different methods, is significantly reduced from the first week to the end of the treatment. On comparing the mean melanin index from using intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream and the combination cream alone, there have no significant difference at 95% confidence.

Conclusions: The use of intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream has no more efficiency than using the combination cream alone.

Keywords: Melasma/Glutathione/Combination Cream (4% Hydroquinone, 0.025% Retinoic Acid, 0.1% Triamcinolone Acetonide)/Intradermal

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	**(3)**
บทคัดย่อภาษาไทย	**(4)**
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	**(6)**
สารบัญตาราง	**(11)**
สารบัญภาพ	**(12)**
บทที่	
1 บทนำ (Introduction)	**1**
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามวิจัย (Research Question)	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Scope of Research)	3
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	4
2 การรวบรวมตรวจเอกสาร ทฤษฎี แนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review of Related Literatures)	**6**
2.1 ฝ้า (Melasma)	6
2.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)	10
2.3 การรักษาฝ้า	12
2.4 ยารักษาฝ้าสูตรผสม	17
2.5 กลูต้าไธโอน (Glutathione)	17

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

3 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology) **21**

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design) 21

3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง 21

3.3 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย 24

3.4 ขั้นตอนการวิจัย 25

3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection) 27

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis) 27

3.7 งบประมาณ 29

3.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม 29

3.9 ระยะเวลาการทำวิจัย 30

4 รายงานผลการวิจัย (Results) **31**

4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง 32

4.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin Index) ระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว 34

4.3 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว 36

4.4 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว 37

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

4.5 การเปรียบเทียบการประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างและของแพทย์ที่มีต่อการรักษาฝ้าด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว 39

5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ (Conclusion Discussion and Suggestion) 42

5.1 สรุปข้อมูลประชากรศาสตร์ 42

5.2 อภิปรายผลการทดลอง 43

5.3 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องและ/หรือการศึกษาเดิม 45

5.4 สรุปผลการทดลอง 47

5.5 ข้อเสนอแนะ 47

รายการอ้างอิง 48

ภาคผนวก 57

ภาคผนวก ก การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition) 58

ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย 60

ภาคผนวก ค แบบบันทึกผลการทดลอง 62

ภาคผนวก ง แบบประเมินผลข้างเคียง 63

ภาคผนวก จ ข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร 64

ภาคผนวก ฉ หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย 69

ภาคผนวก ช สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล 71

ประวัติผู้เขียน 72

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
2.1 การแบ่งสีผิวของมนุษย์ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของฟิตซ์แพทริก	12
3.1 งบดำเนินงานรวม	29
3.2 ระยะเวลาการทำวิจัย	30
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=22 ราย)	32
4.2 เปรียบเทียบ Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	34
4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไปและค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	36
4.4 จำนวน ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้า ด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	37
4.5 จำนวน ร้อยละ ของความพึงพอใจที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าประเมินโดยกลุ่มตัวอย่างและแพทย์จำแนกตามการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	39

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัย	4
2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน	11
2.2 การดูดซับพลังงานในแต่ละช่วงคลื่นของฮีโมโกลบิน เมลานิน และ โมเลกุลของน้ำ	16
4.1 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลนิน (Mean melanin index) ในสัปดาห์ที่ 0 , 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	35
4.2 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	37
4.3 กราฟเปรียบเทียบ ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว	39

บทที่ 1

บทนำ (Introduction)

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and Rationale)

ฝ้า (Melasma) เป็นปัญหาผิวหนังที่พบได้ในประชากรทั่วโลก พบได้บ่อยในชาวเอเชีย แอฟริกันอเมริกันและผู้ที่มีสีผิวเข้ม (Arenas, 1996; Taylor 2003) และผู้ที่ต้องสัมผัสแสงแดดเป็นประจำ สำหรับทวีปเอเชียพบว่าฝ้าเป็นภาวะความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุด (Polnikorn, 2008) และฝ้ายังเป็นภาวะที่มีผลต่อความสวยงาม ก่อให้เกิดปัญหาต่อสภาพจิตใจ อารมณ์ และการเข้าสังคมของผู้เป็นฝ้าอย่างมาก (Cho, Hong, Ryou & Lee, 2007) อีกทั้งการดูแลรักษายังเป็นเรื่องยาก โดยในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่ได้ผลชัดเจนและหายขาด

ฝ้า คือ ภาวะความผิดปกติที่เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีผลิตเม็ดสีเมลานินออกมามากกว่าปกติ ทำให้เกิดรอยโรคเป็นปื้นสีน้ำตาลหรือเทา ขอบเขตหยัก โดยมักเกิดที่บริเวณสองข้างของใบหน้าโดยเฉพาะตำแหน่งที่ถูกแสงแดด ได้แก่ โหนกแก้ม จมูก หน้าผากและคาง (Grimes, Kelly, Torok, & Wilis, 2006; Kauh & Zachian, 1999) ส่วนใหญ่พบในเพศหญิง ช่วงวัยเจริญพันธุ์ถึงวัยกลางคน โดยเฉพาะในคนผิวคล้ำ ที่มีประวัติได้รับแสงแดดมาก ประเภทของฝ้ายังแบ่งออกเป็นหลายชนิด ตามตำแหน่งการกระจายตัวของฝ้า หรือตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกที่ประเมินได้จากการใช้ วูดส์ แลมป์ (Wood's Lamp) (Victor, Gelber & Rao, 2004; Zoccali, Piccolo, Allegra & Giuliani, 2010) สำหรับสาเหตุของการเกิดฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเป็นเรื่องของหลายปัจจัยร่วมกัน ซึ่งก่อให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีให้ผลิตเม็ดสีเพิ่มมากขึ้น โดยปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญที่สุดคือ แสงแดด (Lerner & Fitzpatrick, 1995) สาเหตุที่เป็นปัจจัยร่วมอื่น ๆ ได้แก่ ฮอร์โมน การตั้งครรภ์ พันธุกรรม ภาวะโภชนาการ เครื่องสำอาง และยาบางชนิด (กนกวลัย กุลทนันทน์, 2548)

การรักษาฝ้าประกอบไปด้วย (1) การหลีกเลี่ยงแสงแดด เช่น การใช้ครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้าง สวมหมวก กางร่ม (2) การหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจก่อให้เกิดฝ้า และ (3) ทำให้สีของฝ้าจางลง โดยอาจใช้ในรูปยาทารักษาฝ้า ยากินรักษาฝ้า การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง การผลัดเซลล์ผิว

การใช้แสงความเข้มสูง หรือการใช้เลเซอร์ ซึ่งการรักษาฝ้าในปัจจุบันยังเป็นเรื่องค่อนข้างยาก (Yoshimura et al., 2006) และยังไม่มีวิธีการใดที่มีประสิทธิภาพดีและรักษาฝ้าให้หายขาดได้ (Lee et al., 2002)

การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเทคนิคเมโสเธอราปี (Mesotherapy) หรือ Localized microinjection (Pistor, 1979) คือ การฉีดยาเข้าสู่บริเวณใต้ผิวหนังในบริเวณที่ต้องการรักษาเพื่อหวังผลการรักษาเฉพาะจุด โดยสารที่ใช้ฉีดนั้นต้องขึ้นกับพยาธิสภาพของโรคที่เป็น ต้องไม่ใช่สารประกอบของน้ำมันหรือแอลกอฮอล์ จุดประสงค์ของเทคนิคนี้เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทานหรือการฉีดยาเข้าหลอดเลือด ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในปริมาณที่มากเกินความจำเป็น นอกจากจะสิ้นเปลืองยาแล้วยังอาจส่งผลต่อการเกิดผลข้างเคียงกับร่างกายในระบบอื่น ๆ ได้

กลูต้าไธโอน (Glutathione) เป็นพันธะเปปไทด์ของกรดอะมิโน 3 ชนิด ได้แก่ ซีสเตอีน กลูตาเมท และไกลซีน กลูต้าไธโอนสามารถพบได้ 2 รูป คืออยู่ในรูปรีดิวซ์ (Reduced [GSH]) และรูปออกซิไดซ์ (Oxidized (GSSG)) เป็นสารที่เซลล์ในร่างกายเราสามารถสังเคราะห์ขึ้นได้เอง มีคุณสมบัติเป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง มีหน้าที่ปกป้องเนื้อเยื่อของอวัยวะทุกส่วน โดยการต่อต้านอนุมูลอิสระที่สะสมอยู่ตามส่วนต่าง ๆ และกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่ากลูต้าไธโอนมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย (Prota, 1980) โดยผ่านกระบวนการต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ เช่น การยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) โดยจับที่ Copper-containing active site ของเอนไซม์ (Rothman, Krysa, Smiljanic, 1946; Flesch, 1949) เปลี่ยนจากเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลดำ (Eumelanin) เป็นเม็ดสีเมลานินสีเหลืองแดง (Pheomelanin) ส่งผลให้สีผิวอ่อนลง (Sanchez-Ferrer, 1995; Jara, 1988) นอกจากนี้ยังทำหน้าที่กำจัดสารอนุมูลอิสระและเปอร์ออกไซด์ซึ่งอาจไปมีส่วนกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนสและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย (Karg, Odh, Wittbjer, Rosengren & Rorsman, 1993)

จากข้อมูลเบื้องต้นจะพบว่า ฝ้าเป็นปัญหาเรื้อรังที่รักษาให้หายขาดได้ยาก การรักษาในปัจจุบันก็ยังไม่มีประสิทธิภาพดีนัก นอกจากนี้ยังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยซึ่งส่งผลต่อความสวยงามสภาพจิตใจและอารมณ์ของผู้ป่วยและอาจส่งผลต่อเนื่องทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง (Balkrishnan et al., 2003; Pathak, Fitzpatrick & Kraus, 1986) ในปัจจุบันการรักษาหลักของฝ้านั้นยังคงเป็นยาทาสูตรผสม (Piamphongsant, 1988) ซึ่งประกอบด้วยไฮโดรควิโนน กรดวิตามินเอ และสเตรียรอยด์ ผู้วิจัยจึงออกแบบงานวิจัยนี้มาเพื่อค้นหาวิธีการรักษาฝ้าที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นกว่าวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบันและอาจช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของฝ้า คือการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมควบคู่กับการฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีเปรียบเทียบกับการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว และยังศึกษาถึงการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษาและผลข้างเคียงอีกด้วย

1.2 คำถามวิจัย (Research Question)

1.2.1 คำถามงานวิจัยที่หนึ่ง (Primary Question)

การใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในชาวเอเชียได้ดีกว่าการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวหรือไม่

1.2.2 คำถามงานวิจัยที่สอง (Secondary Question)

การใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสม มีอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาต่างจากการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1.3.1 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังในการรักษาฝ้าบนใบหน้าควบคู่กับการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสม

1.3.2 เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

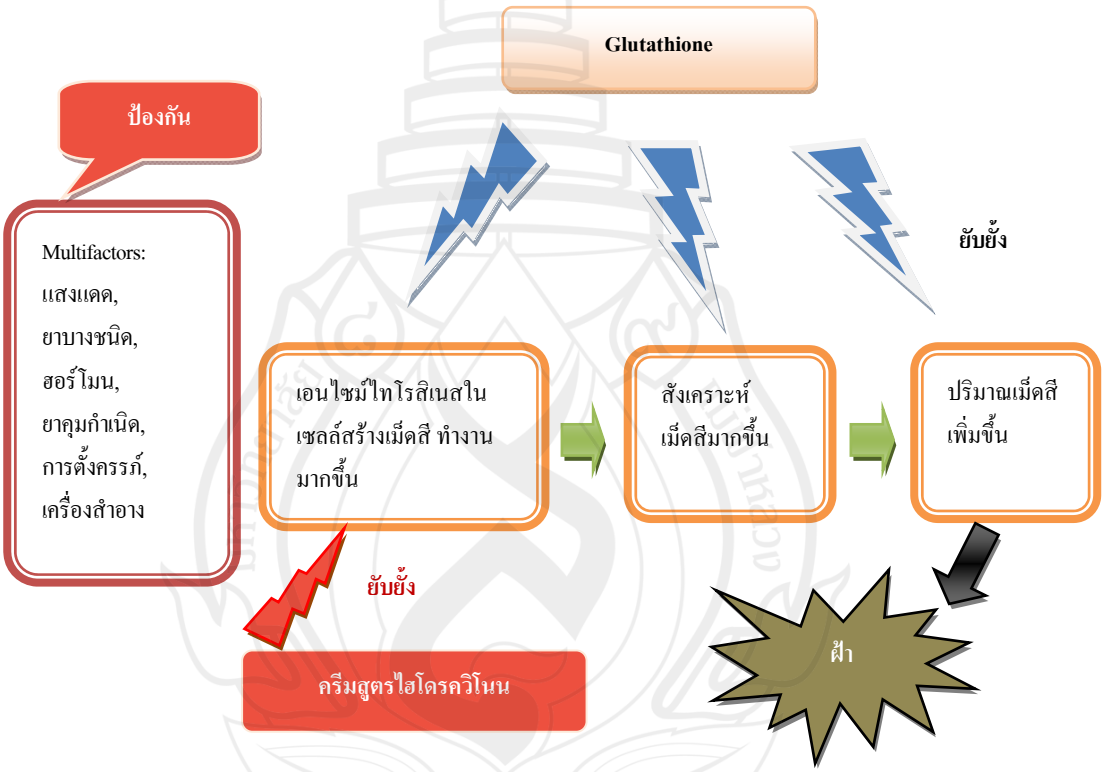
การใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในชาวเอเชียได้ดีกว่าการทาครีมรักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Scope of Research)

เนื่องจากสารกลูต้าไธโอนมีคุณสมบัติสามารถลดการสร้างเม็ดสีเมลานินได้ในหลายขั้นตอน เช่น ยับยั้งเอนไซม์ไทโรสิเนส โดยการจับที่บริเวณออกฤทธิ์ของเอนไซม์ซึ่งมีทองแดงเป็นส่วนประกอบ เปลี่ยนกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสี จากเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลดำไปเป็นเม็ดสีเมลานินสีเหลืองแดง กำจัดสารอนุมูลอิสระและเปอร์ออกไซด์ ซึ่งอาจไปกระตุ้นเอนไซม์ไทโรสิเนสและกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้

ดังนั้นถ้าใช้สารกลูต้าไธโอนควบคู่กับครีมสูตรไฮโดรควิโนนไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรสิเนส (Tyrosinase) ที่ต้นทางของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน ก็จะนำมาซึ่งวิธีการทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาฝ้า นอกจากนี้ การป้องกันปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดฝ้าก็เป็นสิ่งที่ต้องทำควบคู่กันไป น่าจะส่งผลเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าให้มากยิ่งขึ้น และยังอาจช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของฝ้าอีกด้วย

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1.7.1 เพื่อนำผลการวิจัยนี้ไปใช้เป็นข้อมูลในการรักษาฝ้าด้วยกลูต้าไธโอน เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด

1.7.2 เพื่อนำผลการวิจัยที่ได้ไปเป็นข้อมูลในการพิจารณาใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับยาทารักษาฝ้าอื่น ๆ เช่น ไฮโดรควิโนน ซึ่งการนำกลูต้าไธโอนมาใช้ร่วมอาจช่วยให้สามารถลดขนาดการใช้ยาทาตามปกติลง โดยที่ผลการรักษาเท่าเดิมหรือดีกว่าเดิม เป็นการลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาทา นอกจากนี้ยังอาจช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำใหม่ของฝ้าอีกด้วย

1.7.3 เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต

บทที่ 2

การรวบรวมตรวจเอกสาร ทฤษฎี แนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

(Review of Related Literatures)

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. ฝ้า
2. การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน
3. การรักษาฝ้า
4. ยารักษาฝ้าสูตรผสม
5. กลูต้าไธโอน

2.1 ฝ้า (Melasma)

ฝ้า (melasma) คือ ภาวะความผิดปกติหรือความแปรปรวนที่เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) ผลิตเม็ดสีเมลานิน (melanin) ออกมาจำนวนมากกว่าปกติ ทำให้เกิดลักษณะเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงสีน้ำตาลเข้ม หรือสีเทาอมน้ำเงิน กระจายเป็นแผ่นกว้างบนผิวหนัง โดยเฉพาะที่บริเวณใบหน้าและมักพบได้บ่อยในบริเวณที่มีโอกาสสัมผัสกับแสงแดดโดยตรง เช่น บริเวณแก้ม จมูก หน้าผากและคาง การเกิดฝ้าส่วนใหญ่เมื่อเกิดขึ้นแล้วมักไม่หายไปเอง และอาจมีสีเข้มขึ้นเรื่อย ๆ หากไม่ได้รับการรักษา หรือแม้แต่ผู้ที่ได้รับการรักษาก็ยังพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ฝ้าจัดเป็นภาวะความผิดปกติที่พบบนผิวหนังที่ดูแลรักษาได้ยาก อีกทั้งยังมีโอกาสของการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยหลังการรักษา ดังนั้นอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าโดยเฉพาะฝ้าบริเวณใบหน้า จึงมีผลกระทบต่อสภาพจิตใจและอารมณ์ของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก (Cho et al., 2007)

จากการศึกษาข้อมูล พบว่าฝ้าเป็นอุบัติการณ์ของภาวะความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในคนเอเชีย (Polnikorn, 2010) และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (Zoccali et al., 2010) ช่วงวัยที่เริ่มพบอาการฝ้าคือในช่วงวัยเจริญพันธุ์ถึงวัยกลางคน และพบในคนผิวคล้ำมากกว่าคนผิวขาว (ชนิดผิวหนังตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของฟิตซ์แพทริก 4-6) โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติได้รับ

แสงแดดมาก (Clarys & Barel, 1998) ก็จะมีโอกาสเกิดฝ้าได้ง่าย สำหรับการศึกษาในประเทศไทย ได้มีการรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาฝ้าจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่าง ๆ พบผู้ป่วยที่เป็นฝ้าประมาณร้อยละ 0.25-33 อย่างไรก็ตามบุคคลากรทางการแพทย์และผู้เกี่ยวข้องคาดว่าอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าที่แท้จริงในประชากรน่าจะสูงกว่านี้ แต่ที่ไม่มีการรายงานเนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนอาจซื้อยามารักษาเอง หรือไปรักษาตามคลินิกต่าง ๆ จึงไม่มีหลักฐานการบันทึกข้อมูลที่แน่ชัด (Kotrajaras, 1984; Suvanprakorn, 1982)

2.1.1 ลักษณะทางคลินิกที่พบ

การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดสีเมลานินที่ผิวหนังส่งผลให้มีอาการแสดงที่บริเวณนั้นเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงน้ำตาลเข้ม หรือสีเทาอมน้ำเงิน โดยมักเริ่มจากอาการเป็นจุดก่อนแล้วจึงขยายเป็นผื่นหรือปื้นในวงกว้าง ลักษณะผิวของผื่นปกติ แต่ขอบไม่เรียบ มักพบที่บริเวณใบหน้าโดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด ได้แก่ โหนกแก้ม จมูก หน้าผากและคาง โดยการกระจายตัวจะพบเหมือนกันทั้ง 2 ข้างของใบหน้า

การแบ่งประเภทของฝ้า สามารถแบ่งออกได้หลายชนิด ตามตำแหน่งการกระจายตัวของฝ้าหรือตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกที่ประเมินได้จากการใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้าวูดส์ แลมป์ (Victor et al., 2004; Zoccali, et al., 2010)

ฝ้า แบ่งตามลักษณะการกระจายตัวได้ 3 แบบ ดังนี้ (Kameyama et al., 1993)

1. เซนโทรเฟเชียล (Centrofacial) – พบการกระจายตัวที่บริเวณหน้าผาก จมูก โหนกแก้มทั้ง 2 ข้าง และเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่เป็นฝ้า

2. มาลาร์ (Malar) – พบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย โดยจะพบการกระจายตัวอยู่เฉพาะบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้างและจมูก

3. แมนดิบูลาร์ (Mandibular) – พบประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วย โดยจะพบการกระจายตัวที่บริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และตามแนวของกระดูกขากรรไกร

นอกจากบริเวณดังกล่าวแล้วข้างต้น ยังสามารถพบฝ้าในบริเวณอื่นร่วมกับบริเวณข้างต้นได้อีกด้วย เช่น บริเวณแขน หรือ คอ เป็นต้น แต่มีโอกาสการพบน้อยกว่ามาก

สำหรับการแบ่งชนิดของฝ้าตามลักษณะทางพยาธิวิทยานั้น สามารถแยกได้คร่าว ๆ จากลักษณะทางคลินิก โดยใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้าวูดส์ แลมป์ (Sanchez et al., 1981) โดยสามารถแบ่งฝ้าได้อีก 3 ชนิด ดังนี้

1. ชนิดตื้น (Epidermal type) – เกิดจากการเพิ่มจำนวนเม็ดสีเมลานินในชั้นหนังกำพร้า โดยอาจพบการกระจายตัวอยู่ตั้งแต่ชั้นเบซอล (Basal layer) ขึ้นไปถึงชั้นสแตรตรัม คอร์เนียม

(Stratrum corneum) ลักษณะทางคลินิกมักพบปื้นเป็นสีคล้ำที่มีขอบเขตชัดเจนและมีสีเข้มขึ้นเมื่อส่องด้วยอุปกรณ์การตรวจฝ้าวูดส์ แลมป์

2. ชนิดลึก (Dermal type) – เกิดจากการเพิ่มจำนวนเม็ดสีเมลานินในชั้นหนังแท้ ซึ่งจะเห็นเซลล์เมลาโนฟาจ (Melanophage) อยู่โดยรอบหลอดเลือดในบริเวณหนังแท้ทั้งด้านบนและตรงกลาง (Superficial และ Mid-dermis) โดยสีของบริเวณผิวหนังดังกล่าวมักไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อส่องด้วยอุปกรณ์การตรวจฝ้าวูดส์ แลมป์

3. ชนิดผสม (Mixed type) – ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบว่ามีสภาพของฝ้าชนิดตื้นและลึกรวมอยู่ด้วยกัน เมื่อส่องดูด้วยอุปกรณ์การตรวจฝ้าวูดส์ แลมป์ จะเห็นบางบริเวณที่ชัดขึ้น และบางบริเวณก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

จากการแบ่งตามลักษณะนี้ จะช่วยให้การพยากรณ์การรักษาอาการฝ้าทำได้ดียิ่งขึ้น โดยฝ้าชนิดตื้นจะรักษาได้ง่ายกว่าชนิดลึกและชนิดผสม (กนกวลัย กุลทนันทน์, 2548; Taylor & Anderson, 1994)

2.1.2 สาเหตุการเกิดฝ้า

สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยปัจจัยทั้งหลายนี้ส่งผลทำให้กระบวนการสร้างเซลล์เม็ดสีถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้น โดยปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญที่สุดคือ แสงแดด โดยรังสีอัลตร้าไวโอเลตชนิดเอและบี รวมทั้งแสงธรรมดาที่มีอยู่ในแสงแดด ล้วนแต่เป็นตัวกระตุ้นที่ดีที่ทำให้เกิดฝ้า หรือทำให้ฝ้าที่เป็นอยู่มีสีคล้ำมากขึ้น จากรายงานของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การเกิดฝ้าพบว่า ฝ้าสามารถจางลงได้ในฤดูหนาวเนื่องจากมีปริมาณแสงแดดน้อย (Lerner & Fitzpatrick, 1995)

สาเหตุสำคัญต่อมาที่ทำเกิดฝ้าได้ คือ ฮอร์โมน โดยเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจน จากรายงานการวิจัยของแมกเลียด (McLeod) และคณะ พบว่า ฮอร์โมน 17-เบตา-เอสตราไดออล (17-β-estradiol) มีความสามารถในการเร่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรสิเนส (Tyrosinase) ในเซลล์สร้างเม็ดสีที่ทำการเพาะเลี้ยงในห้องทดลอง (McLeod, Ranson & Mason, 1994) ซึ่งเอนไซม์ไทโรสิเนสเป็นเอนไซม์หลักของกระบวนการสร้างเม็ดสี นอกจากนี้ยังพบว่า ฝ้าสามารถพบได้บ่อยในผู้หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานและผู้หญิงที่อยู่ในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์ โดยอาการของฝ้าจากสาเหตุนี้จะสามารถหายขาดหรือจางลงไปได้เองเมื่อหยุดการใช้ยาคุมกำเนิดหรือหลังจากคลอดบุตร (Resnik, 1967) แม้ว่าจะมีการศึกษาและเชื่อกันว่าฮอร์โมน เช่น เอสโตรเจนนั้นมีบทบาทสำคัญในการเกิดฝ้า แต่กลับพบอุบัติการณ์การเกิดฝ้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนนั้นจำนวนน้อย นอกจากนี้ ฮอร์โมนตัวอื่น ๆ เช่น โปรเจสเตอโรน ก็พบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดฝ้าได้เช่นกัน แต่ยังไม่ทราบกลไกการกระตุ้นที่ชัดเจน

สาเหตุอื่น ๆ ที่พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้า (กนกวลัย กุลทนันทน์, 2548) ได้แก่

1. พันธุกรรม พบรายงานการเกิดฝ้าในครอบครัวได้ถึงร้อยละ 10-20

2. ภาวะโภชนาการ ในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 หรือ มีการทำงานของตับที่ผิดปกติก็สามารถพบผื่นแบบฝ้าได้เช่นกัน

3. เครื่องสำอาง การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอางอาจทำให้เกิดรอยดำแบบฝ้าได้ โดยส่วนผสมเหล่านั้นอาจเป็นสารให้กลิ่นหอมหรือสี และฝ้าที่เกิดขึ้นมักเป็นฝ้าชนิดลึก

4. โรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของรังไข่

5. ยากันชักบางชนิด เช่น ไฮแดนโทอีน (Hydantoin) และ ไดแลนติน (Dilantin) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าที่พบได้ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย

6. ยาที่ใช้รักษาในกลุ่มโรคแพ้แสง (Phototoxic drug)

2.1.3 พยาธิกำเนิดของฝ้า

ในผู้ที่เป็นฝ้าพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีที่ทำงานมากกว่าปกติ (Hyperactive melanocytes) และเกิดการกระตุ้นของกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ทำให้เกิดสีผิวที่เข้มขึ้นตามมา รังสีอัลตราไวโอเลต (Ultraviolet) มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการกระตุ้นนี้ โดยไปกระตุ้นให้เกิดการจับกันของเซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) และเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanocytes) ซึ่งการจับกันนี้จะทำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ของชั้นหนังกำพร้า (epidermal cytokine) ที่เรียกว่า เอนโดธีลินส์ (Endothelins) โดยหน้าที่ของเอนโดธีลินส์ คือ เป็นตัวกระตุ้นการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรสิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ก่อให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลาโนโซม (Melanosome) เพิ่มมากขึ้น จากนั้นเม็ดสีเมลานินเหล่านี้จะถูกส่งต่อไปยังเซลล์ผิวหนังผ่านทางเดนไดรต์ (Dendrite) ของเซลล์สร้างเม็ดสี และเรียกการอยู่รวมกันของเซลล์สร้างเม็ดสีกับกลุ่มของเซลล์ผิวหนังนี้ว่าเป็น ‘หน่วยของการสร้างเม็ดสีเมลานิน’ (Epidermal melanin units) โดยพบว่าเซลล์สร้างเม็ดสี 1 เซลล์ สามารถส่งเม็ดสีเมลานินที่อยู่ในเมลาโนโซมให้เซลล์ผิวหนังที่อยู่ล้อมรอบได้ถึง 36 เซลล์ ซึ่งเม็ดสีเมลานินที่อยู่ในเซลล์ผิวหนังเหล่านี้จะมีการผลัดเปลี่ยนทุกวัน (Polnikorn, 2001)

นอกจากเซลล์สร้างเม็ดสีจะมีการทำงานเพิ่มขึ้นแล้ว ยังพบว่าเซลล์สร้างเม็ดสีเหล่านี้มีจำนวนและความยาวของเดนไดรต์เพิ่มมากขึ้นด้วย การที่เดนไดรต์มีการเปลี่ยนแปลงเช่นนี้ ส่งผลให้เกิดการส่งผ่านเม็ดสีเมลานินจากเซลล์สร้างเม็ดสีเข้าสู่เซลล์ผิวหนังเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าในบริเวณที่เป็นฝ้าจะมีการทำลายเมลาโนโซมลดลงด้วย (Jimbow et al., 1991)

2.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)

เม็ดสีเมลานินมีบทบาทสำคัญในการกำหนดสีผิวมนุษย์หรือก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสีผิวได้ โดยขึ้นอยู่กับปริมาณ ชนิดและโครงสร้างทางเคมีของเม็ดสีเมลานิน ไม่ใช่จำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสี (Bose & Ortonne, 1998)จากการศึกษาพบว่าเซลล์สร้างเม็ดสีมีจำนวนเท่ากันในทุกเชื้อชาติ แต่จะมีความต่างกันในความสามารถของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและลักษณะของเมลาโนโซม ทั้งในสภาวะปกติและสภาพที่ถูกกระตุ้นด้วยแสงแดด เช่น ในคนสีผิวเข้ม สีผิวจะเข้มขึ้นได้ง่ายเมื่อสัมผัสแสงเพราะสามารถสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและส่งเม็ดสีเมลานินต่อไปยังเซลล์ผิวหนังโดยรอบได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าสีผิวจะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุและการสัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเลต โดยพบว่าผิวหน้าที่ไม่สัมผัสรังสีอัลตราไวโอเลตจะมีจำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีลดลงร้อยละ 8-10 ทุก ๆ อายุที่เพิ่มขึ้น 10 ปี (Epstein, 1997)

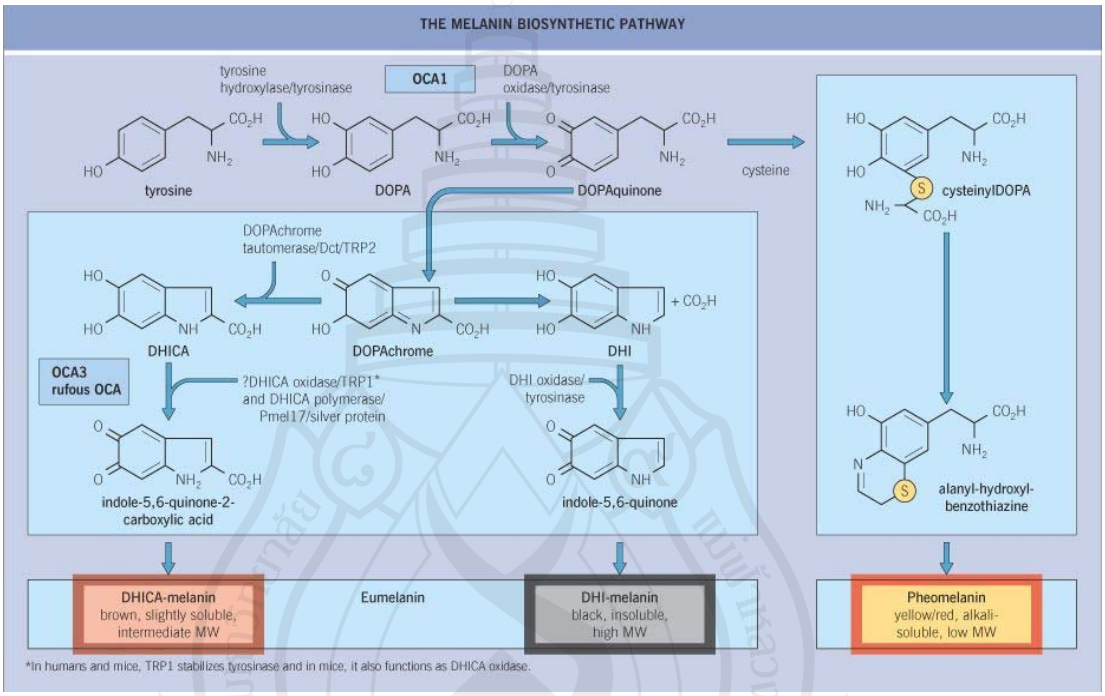
เม็ดสีเมลานินที่พบในมนุษย์ มีอยู่ 2 ชนิด คือ ฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) และ ยูเมลานิน (Eumelanin) โดย ยูเมลานิน จะเป็นเม็ดสีสีน้ำตาล-ดำ คนเอเชียและคนที่ผิวคล้ำทั้งหลายจะมีเม็ดสีนี้มากกว่าคนที่เป็นชนชาติผิวขาว สำหรับฟีโอเมลานิน เป็นเม็ดสีสีแดงหรือที่เรียกว่า ออกซิฮีโมโกลบิน (Oxyhemoglobin) หรือสีเหลือง ที่เรียกว่าแคโรทีน (Carotene) ในคนผิวขาวจะมีเม็ดสีนี้มากกว่าคนผิวคล้ำ โดยเม็ดสีเมลานินตัวที่สำคัญต่อการกำหนดสีผิว คือ ยูเมลานิน ในกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินนั้น พบว่าต้องการเอนไซม์เป็นตัวกระตุ้น โดยเอนไซม์ตัวหลักที่สำคัญคือเอนไซม์ไทโรสิเนส กระบวนการสังเคราะห์เม็ดสี (Melanogenesis) เริ่มจากสารตั้งต้น คือ แอล-ไทโรซีน (L-tyrosine) จะถูกออกซิไดซ์ (Oxidized) ไปเป็นแอล-3,4-ไดไฮดรอกซีฟีนิลอะลานีน (L-3,4-dihydroxyphenyl-alanine) หรือโดปา (DOPA) จากนั้นโดปาจะถูกออกซิไดซ์ต่อเป็นโดปาควิโนน (DOPA-quinone) และกลายเป็นลิวโคโดปาโครม (Leuco DOPA chrome) และโดปาโครม (DOPA chrome) ตามลำดับ จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงไปใน 2 ทิศทาง คือ

1. ดีคัลเลอร์ไรเซชัน (Decolorization) เป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างช้า ๆ ไปเป็น 5,6-ไดดรอกซีอินโดล-2-คาร์บอกซีลิกแอซิด (5,6-didroxyindole-2-carboxylic acid) หรือไดกา (DHICA) และจะเป็นไดกาเมลานิน (DHICA-melanin) ซึ่งมีสีน้ำตาล

2. โดปาโครม (DOPA chrome) เกิดจากการสูญเสียหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) ไปเป็น 5,6-ไดไฮดรอกซีอินโดล (5,6-dihydroxyindole) หรือได (DHI) แล้วถูกออกซิไดซ์ต่อไปเป็นอินโดล-5,6-ควิโนน (Indole-5,6-quinone) และไดเมลานิน (DHI-melanin) ตามลำดับ ซึ่งเป็นเม็ดสีที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากและมีสีดำ

ส่วนการเกิดฟีโอเมลานินจะต้องการกลูตาไธโอน (Glutathione) หรือซิสเตอีน (Cysteine) เพื่อจะเปลี่ยนโดปาควินิน (DOPA quinine) เป็นอะลานิลไฮดรอกซีเบนโซไธเอซีน ซับยูนิตส์ (Alanyl-hydroxy-benzothiazine subunits) (Pawelek & Chakraborty, 1998; Mosher, Fitzpatrick, Ortonne, & Hod, 1999)

ดังภาพประกอบต่อไปนี้



จาก Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hod, Y. (1999). Hypomelanoses and hypermelanoses. In I. M. Freedburg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, T. B. (Eds.), **Dermatology in general medicine** (5th ed., pp. 945-1017). United States of America: MaGrew-Hill.

ภาพที่ 2.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

โดยทั่วไปสีผิวของมนุษย์จะแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด ตามตัวแปรมาตรฐาน 2 ตัว คือ สีผิวพื้นฐานตามเชื้อชาติ (constitution skin color) และสีผิวจากการตอบสนองต่อรังสีอัตราไวโอเลต (Facultative skin color) (Mosher et al., 1999) (ตารางที่ 2.1)

ตารางที่ 2.1 การแบ่งสีผิวของมนุษย์ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของฟิตซ์แพทริก

ชนิดของผิวหนัง ตามหลักเกณฑ์ มาตรฐานของฟิตซ์แพทริก	สีผิว	การตอบสนองต่อรังสียูวี(UV)	ประวัติการเกิดผิวไหม้	การมีผิวสีแทน
1	ขาวซีด	ง่ายมาก , ++++	เกิดง่าย	ไม่มี
2	ขาว	ง่าย, +++	เกิดง่าย	มีเล็กน้อย
3	ขาว	ง่าย, +++	ปานกลาง	ปานกลาง
4	น้ำตาลอ่อน	ปานกลาง, ++	เล็กน้อย	ง่าย
5	แทน	เล็กน้อย, +	น้อยมาก	ง่ายและกระจาย (สีน้ำตาลดำ)
6	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก, 0 - +	ไม่เคย	ง่ายและกระจาย (สีดำ)

จาก Cripps, D. J. (1981). Natural and artificial photoprotection. **J. Invest. Dermatol, 77**(1)**,** 154-157.

2.3 การรักษาฝ้า

การรักษาฝ้าในปัจจุบัน พบว่ายังเป็นเรื่องค่อนข้างยาก (Yoshimura et al., 2006) โดยเฉพาะอย่างยิ่งฝ้าชนิดผสมและฝ้าชนิดลึก และยังไม่พบวิธีการใดที่ให้ผลการรักษาที่ได้ผลดีแน่นอน (Lee, Kim & Whang, 2002) ฝ้าบางชนิดดื้อต่อการรักษา (refractory melasma) และพบการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษาหรือรักษาแล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา เช่น บริเวณที่รักษามีสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) หรือขาวมากกว่าผิวปกติ (hypopigmentation) ดังนั้น ในปัจจุบันวิธีการรักษาฝ้าที่ได้ผลดี รวดเร็ว และปลอดภัย จึงเป็นสิ่งที่ยังคงท้าทายความสามารถของแพทย์ผิวหนังให้ค้นคว้าวิจัยต่อไป (Kang & Ortonne, 2010)

จากการศึกษาพบว่าการรักษาฝ้าที่ถูกต้องควรประกอบไปด้วย

1. การป้องกันตนเองจากแสงแดดหรือรังสีอัลตราไวโอเลต รวมไปถึงการใช้ครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้าง (broad-spectrum) ที่สามารถป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตได้ทั้งชนิดเอและชนิดบี (Piamphongsant, 1998) และควรทาครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้างนี้ทุกวันต่อเนื่องเพื่อลดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเมื่อต้องเผชิญแสงแดด

2. หลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น การหยุดรับประทานยาคุมกำเนิด การหยุดใช้เครื่องสำอางและยาบางชนิดที่อาจเป็นสาเหตุของฝ้า

3. ทำให้สีฝ้าจางลง โดยอาจใช้การรักษาในรูปยาทารักษาฝ้า (topical) การลอกหน้า (chemical peeling) การกรอหน้า (dermabrasion) การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (mesotherapy) การใช้แสงความเข้มสูง (IPL) หรือการใช้เลเซอร์ (laser)

2.3.1 ยาทารักษาฝ้า

เป็นยาทาเพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดสี ทำให้สีผิวจางลง ปัจจุบันมีหลายชนิด ได้แก่

2.3.1.1 ไฮโดรควิโนน (hydroquinone [HQ]) ไฮโดรควิโนนยังคงเป็นยาหลักที่เป็นยามาตรฐานในการรักษาฝ้า (standard treatment) (Grimes,1995; Rendon & Berneburg, 2006) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรสิเนส ยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA) และอาร์เอ็นเอ (RNA) ช่วยการทำลายเมลาโนโซม รวมไปถึงการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีด้วย ปัจจุบัน การรักษานิยมใช้ที่ระดับความเข้มข้น 2-5% ทาติดต่อกัน 3-6 เดือนจึงจะเริ่มเห็นผล แต่การรักษาด้วยไฮโดรควิโนนอาจเกิดผลข้างเคียง คือ เกิดผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis) เกิดการระคายเคืองผิวหนัง และเล็บเปลี่ยนสี ซึ่งเป็นผลข้างเคียงแบบเฉียบพลัน และหากใช้ความเข้มข้นสูงในระยะยาวอาจทำให้เกิดด่างขาวบริเวณที่ทาได้

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการเกิดเอ็กโซจีนัส โอโครโนซิส (Exogenous ochronosis) ในหญิงชาวบราซิล ที่เป็นฝ้า 4 ราย ซึ่งทำการรักษาด้วยครีมที่มีส่วนผสมของไฮโดรควิโนน 2% เป็นเวลา 5 ปี 2-6% เป็นเวลา 8 ปี 2-5% เป็นเวลา 10 ปี และ 2-4% เป็นเวลา 3 ปี ตามลำดับ (Ribas, Pedro & Schettini, 2010)

2.3.1.2 กลุ่มวิตามินเอ (Vitamin A) หรือ เตรติโนอิน (Tretinoin) ช่วยเร่งการผลัดเซลล์ผิว (Increase epidermal turnover) รวมถึงยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินได้อีกด้วย การรักษามักใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เนื่องจากสารกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ค่อนข้างช้า (Pathak et al., 1986) ระดับความเข้มข้นที่นิยมคือ 0.05-0.1% ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ เกิดการระคายเคืองค่อนข้างมาก ทำให้หน้าแดง ผิวแห้งตึงและลอกเป็นขุยได้

2.3.1.3 สเตียรอยด์ชนิดทา (Topical steroid) กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ายานี้น่าจะมีผลรบกวนต่อการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสี โดยไปยับยั้งการหลั่งสารต่าง ๆ จากเซลล์สร้างเม็ดสี (Kanwar, Dhar, & Kaur, 1994) และมักนิยมใช้ร่วมกับยาตัวอื่น เช่น เตรติโนอิน หรือไฮโดรควิโนน แต่อาจพบเรื่องของผิวหนังบางลง (atrophy) ทำให้เกิดสิว (steroid acne) และเห็นเส้นเลือดฝอยใต้ผิวหนังได้ (telangiectasias)

2.3.1.4 อะซีเลอิก แอซิด (Azelaic acid) มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ (Anti-inflammation) ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial) และมีฤทธิ์ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีด้วย (Rendon & Berneburg, 2006) ระดับความเข้มข้นที่ใช้มีตั้งแต่ 15-20% ทาวันละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ เกิดผื่นคันบริเวณที่ทายาและผิวลอกเป็นขุยได้

2.3.1.5 โคจิก แอซิด (Kojic acid) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Lim, 1999) มักใช้ควบคู่กับไฮโดรควิโนน เพราะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ตัวเดียวกัน

2.3.1.6 เอ็น-อะซีติล-4-เอส-ซิสเตียมินิลฟีนอล (N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol) เชื่อว่าสารตัวนี้ช่วยลดจำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีและเมลาโนโซมได้ จากการศึกษาของจิมโบว์ (Jimbow) และคณะ ในปี ค.ศ. 1991 โดยทำการรักษาคนเป็นฝ้าจำนวน 12 คน และทำการทายานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน 6 เดือน พบว่า 8 คน มีอาการดีขึ้นและไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ แต่ก็มีรายงานการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยา 1 คน (Jimbow, 1991)

2.3.1.7 วิตามินซี (Vitamin C) มีฤทธิ์สามารถยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินได้ มักใช้ควบคู่กับวิธีการไอออนโตโฟรีซิส (Iontophoresis) เพื่อช่วยในการผลักยาเข้าสู่ผิวหนัง ซึ่งจะทำให้เห็นผลดีมากขึ้น (Huh et al., 2003)

2.3.1.8 ทรานเนซามิกแอซิด มีฤทธิ์ยั้งการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนเป็นพลาสมิน ส่งผลลดการหลั่งของอะแรชิโดนิกแอซิดและลดการสร้างพรอสตาแกลนดิน ทำให้การทำงานของเอนไซม์ไทโรสิเนสลดลง

2.3.1.9 กลูต้าไธโอน เป็นสารที่ร่างกายสังเคราะห์ได้เอง เป็นพันธะเปปไทด์ของกรดอะมิโน 3 ชนิด ได้แก่ ซีสเตอีน กลูตาเมท และไกลซีน มีหน้าที่สำคัญหลายอย่างในร่างกาย ได้แก่ เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ช่วยตับในการทำลายและขจัดสารพิษออกจากร่างกาย สังเคราะห์โปรตีน ช่วยให้เม็ดเลือดแดงมีความแข็งแรง ช่วยเร่งการซึมผ่านของสารอาหารเข้าสู่เซลล์ ช่วยปกป้องดีเอ็นเอของเซลล์ไม่ให้ถูกทำลาย และยังมีฤทธิ์ในการต่อต้านกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย (ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดในหัวข้อกลูต้าไธโอนต่อไป)

2.3.1.10 ยาอื่น ๆ เช่น อาร์บูติน (Arbutin) 3-7% ลิโคไรซ์ (Licorice) 0.1% สารสกัดจากผลมัลเบอร์รี (mulberry extract) สารสกัดจากรก (placental extract) สารสกัดจากชาเขียว (green tea extract) เป็นต้น

แม้ว่าสารออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เหล่านี้ จะมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการใช้ ไฮโดรควิโนน แต่ก็ยังไม่มีสารตัวใดที่ให้ประสิทธิภาพผลการรักษาที่รวดเร็ว และดีได้เทียบเท่าการใช้ไฮโดรควิโนน ต่อมาจึงมีการนำยารักษาฝ้าหลาย ๆ ตัวมาผสมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา ลดผลข้างเคียงของการรักษาและเพิ่มความสะดวกในการทายาอีกด้วย

2.3.2 การลอกหน้า (Chemical Peeling)

เป็นการรักษาสีผิวที่ผิดปกติด้วยการผลัดผิวหน้าด้วยสารเคมี (chemical peeling) เช่น การใช้ไกลโคลิก แอซิด (Glycolic acid: GA) ไตรคลอโรแอซิติก แอซิด (Trichloroacetic acid: TCA) โดยผลการรักษาที่ได้ขึ้นกับวิธี ความเข้มข้นของสารที่ใช้ และระยะเวลาที่ทายาทิ้งไว้ แต่โดยรวมแล้วยังได้ผลในการรักษาไม่ค่อยดีนัก รวมทั้งยังพบผลข้างเคียงได้บ่อย เช่น ภาวะสีผิวคล้ำขึ้นหลังการลอกหน้า (postinflammatory hyperpigmentation) หรือ การติดเชื้อ เป็นต้น (Katsambas & Syngros,1997)

2.3.3 การกรอหน้า (Dermabrasion)

การรักษาด้วยวิธีการนี้ได้ผลดีระดับหนึ่งสำหรับฝ้าชนิดตื้น ส่วนฝ้าชนิดลึกมักได้ผลไม่ค่อยดีและมักพบผลข้างเคียง เช่น สีผิวคล้ำขึ้นหลังการกรอหน้า หรือ เกิดแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) ได้ วิธีนี้จึงไม่ค่อยเป็นที่นิยมนัก (Kunachak, Leelaudomlipi & Wongwaisayawan, 2001)

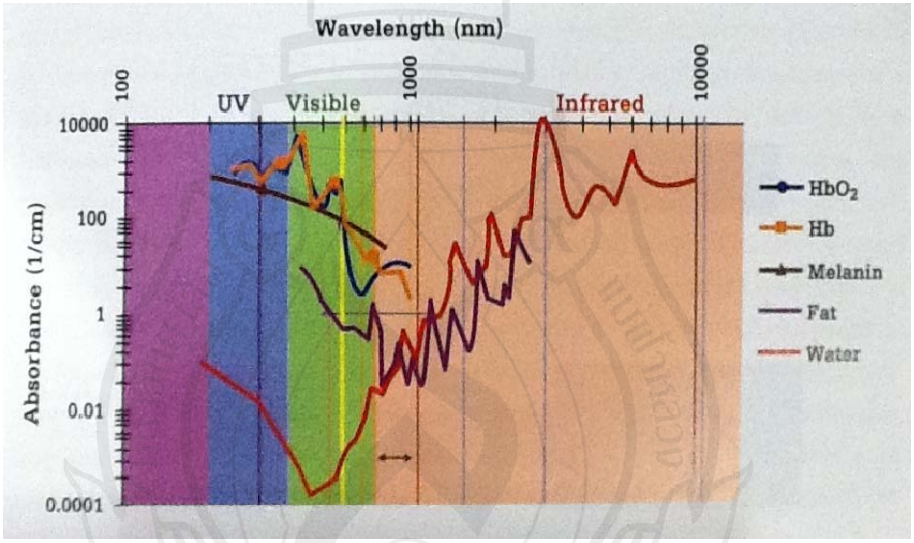
2.3.4 การใช้แสงความเข้มสูง (Intense Pulse Light; IPL)

ในปัจจุบัน พบการนำแสงความเข้มสูง มาใช้เพื่อรักษาโรคผิวหนังอย่างแพร่หลาย สำหรับการนำแสงความเข้มสูงเพื่อการรักษาฝ้านั้น ถูกรายงานโดย เจอร์ราโด (Gerrado) และคณะ ในปี ค.ศ. 2001 โดยใช้กระจกกรองแสง (filter) ความยาวคลื่น 615 นาโนเมตร ทำการรักษาฝ้าชนิดผสมในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย พบว่าได้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาน้อย จึงอาจยังไม่สามารถบอกผลการรักษาที่แน่ชัดได้ (Gerrado, Arias & Ferrando, 2001) ต่อมา แวง และคณะได้ทำการศึกษาการใช้แสงความเข้มสูงรักษาฝ้าในชาวเอเชีย โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยรวม 43 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่หนึ่งได้รับการรักษาด้วยแสงความเข้มสูงร่วมกับการใช้ 4% ไฮโดรควิโนน เทียบกับอีกกลุ่มที่ใช้ยาไฮโดรควิโนนทาเพียงอย่างเดียว พบว่าผลการรักษาฝ้าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงความเข้มสูง ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบการกลับเป็นฝ้าซ้ำหลังการรักษา 6 เดือน (Wang, Hui & Sue, 2004) ส่วนผลการรักษาในคนไทยนั้น พบว่าผลการรักษาไม่แน่นอน สามารถเกิดสีผิวคล้ำขึ้นหลังการรักษา และฝ้ากลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษาได้ (Bedavanija & Suthamjariya, 2006; Polnikorn, 2001)

หากเทียบกับการรักษาด้วยเลเซอร์แล้ว จะพบว่าการใช้แสงความเข้มสูงนั้น พลังงานที่ถูกปล่อยออกมาจะน้อยกว่ามาก ไม่ต้องมีระยะพักหน้าหลังการทำ (down time) ซึ่งนั่นอาจหมายถึงประสิทธิภาพที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับเลเซอร์ และพบว่าการใช้แสงความเข้มสูงได้ผลดีกับฝ้าที่เป็นชนิดตื้นเท่านั้น

2.3.5 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์

การใช้เลเซอร์รักษาฝ้าอาศัยหลักการ “ซีเลกทีฟ โฟโตเธอร์โมไลซิส” (Selective photothermolysis) คือ การเลือกใช้พลังงานเลเซอร์ที่มีความจำเพาะต่อกลุ่มสีเป้าหมาย (Target chromophore) ที่ต้องการรักษา ซึ่งเป้าหมายของการรักษาฝ้าก็คือเม็ดสีเมลานิน แล้วทำการเปลี่ยนพลังงานจากเลเซอร์นั้นเป็นพลังงานความร้อน (thermal effect) และการสั่นสะเทือน (photoacoustic) ไปทำลายเม็ดสีเมลานินเป้าหมายให้แตกกระจาย นอกจากนี้ยังส่งผลให้เมลาโนโซมแตกออกมาจากเซลล์สร้างเม็ดสีและถูกเก็บกินโดยเมลาโนฟาจในที่สุด (Ogata, 1997) ซึ่งการเลือกใช้พลังงานที่มีความจำเพาะต่อเม็ดสีเมลานินจะช่วยลดการทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียง และลดผลข้างเคียงจากการรักษาตามมา (Anderson & Parish, 1983)



จาก วรพงษ์ มนัสกียรติ. (2552). พื้นฐานและหลักการของเลเซอร์ผิวหนัง. ใน วรพงษ์ มนัสกียรติ (บรรณาธิการ), **เลเซอร์ผิวหนังในเวชปฏิบัติ (หน้า 3)**. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน.

ภาพที่ 2.2 การดูดซับพลังงานในแต่ละช่วงคลื่นของฮีโมโกลบิน เมลานิน และ โมเลกุลของน้ำ

พบว่าฝ้าบางชนิดดื้อต่อการรักษาและมีการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษาได้ นอกจากนี้ยังพบว่าบริเวณที่รักษามีสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) หรือขาวมากกว่าปกติ (hypopigmentation) หลังการรักษาได้ (Bedavanija & Suthamjariya, 2006; Polnikorn, 2001)

2.4 ยารักษาฝ้าสูตรผสม

จากการทบทวนวรรณกรรม พบการนำสูตรยาผสมมาใช้ครั้งแรกในปีค.ศ. 1975 ได้แก่ ยาทาฝ้าสูตรของคลิกแมน (Kligman's formula) ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาที่ดีและมีการนำมาใช้แพร่หลาย สูตรยาประกอบไปด้วย 0.1% เตรติโนอิน 5%ไฮโดรควิโนน และ 0.1% เดกซาเมทธาโซน (Dexamethasone) (Kligman & Willis, 1975) ซึ่งสารทั้งสามตัวนี้สามารถยับยั้งการสังเคราะห์หรือการขนส่งเม็ดสีเมลานินด้วยกระบวนการต่าง ๆ กันไป อีกทั้งเตรติโนอินยังช่วยเพิ่มการซึมผ่านของไฮโดรควิโนนเข้าสู่ผิวหนัง และสเตียรอยด์ช่วยลดการระคายเคืองที่อาจเกิดจากไฮโดรควิโนนและเตรติโนอินได้ แต่เนื่องจากพบว่าการใช้ยาสูตรนี้มีการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีและเกิดภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยหากใช้เป็นเวลานานและต่อเนื่อง เช่น การเกิดสีคล้ำคล้ายเขม่าหรือเอ็กโซจีนัส โอโครโนซิส ปัจจุบันจึงมีผู้ปรับสูตรเพื่อลดผลข้างเคียงแต่ยังคงให้ผลการรักษาที่ดี คือ ยาสูตรผสมไฮโดรควิโนน (A fixed hydroquinone combination, or Triple combination) ที่ประกอบด้วย 0.05% เตรติโนอิน 0.01% ฟลูโอซิโนโลน แอซีเตด (Fluocinolone acetate) และ 4%ไฮโดรควิโนน ซึ่งพบว่าให้ผลในเรื่องการจางลงของฝ้าดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ 4% ไฮโดรควิโนน (ได้ผลดีขึ้น 64% และ 39% ตามลำดับ) แต่ยังพบผลข้างเคียงได้ เช่น ผิวแดง ลอกเป็นขุย แสบร้อน แห้งและคัน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงเล็กน้อย ไม่มีอาการรุนแรง (Chan, et al., 2008) และไม่พบผลข้างเคียงในเรื่องของภาวะโอโครโนซิสในผู้เข้าร่วมวิจัย เมื่อใช้ยานี้ต่อเนื่องเป็นเวลานานต่อเนื่องอย่างน้อย 24 สัปดาห์ (Grimes et al., 2010)

ในปัจจุบัน พบว่าการใช้ยาสูตรผสมไฮโดรควิโนนซึ่งประกอบไปด้วยไฮโดรควิโนน เรติโนอิก แอซิด และสเตียรอยด์ให้ผลการรักษาที่ดีและเป็นยาทาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาฝ้า (Kang et al., 2009)

2.5 กลูต้าไธโอน (Glutathione)

กลูต้าไธโอนเป็นสารที่ร่างกายสังเคราะห์ได้เอง ประกอบด้วยพันธะเปปไทด์ของกรดอะมิโน 3 ชนิด ได้แก่ ซีสเตอีน กลูตาเมท และไกลซีน และมีหน้าที่สำคัญหลายอย่างในร่างกาย ได้แก่

1. การกำจัดพิษ (Detoxification) กลูต้าไธโอนช่วยสร้างเอ็นไซม์ชนิดต่าง ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะ Glutathion-S-transferase ที่ช่วยในการกำจัดพิษออกจากร่างกาย โดยมีส่วนร่วมในกระบวนการเปลี่ยนสารพิษชนิดไม่ละลายในน้ำ (ละลายในน้ำมัน) เช่น โลหะหนัก สารระเหย ยาฆ่าแมลง หรือแม้แต่ยาบางชนิดให้เป็นสารที่ละลายน้ำได้ดีขึ้นและง่ายต่อการกำจัดออกจากร่างกาย

นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันตับจากการถูกทำลายโดยแอลกอฮอล์ (สุรา) สารพิษจากบุหรี่ ยาพาราเซตามอลเกินขนาด (Overdose) เป็นต้น

2. การต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) กลูต้าไธโอนมีคุณสมบัติเป็นสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidation) ที่มีความสำคัญตัวหนึ่งในร่างกาย และหากร่างกายขาดกลูต้าไธโอนจะส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของวิตามินซีและวิตามินอีบกพร่องไป

3. การเพิ่มระบบภูมิคุ้มกัน (Immune enhancer) กลูต้าไธโอนมีความสามารถช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายโดยกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์หลายชนิดเพื่อให้ร่างกายต่อต้านสิ่งแปลกปลอมรวมถึงเชื้อแบคทีเรียและไวรัส นอกจากนี้กลูตาไธโอนยังช่วยสร้างและซ่อมแซม DNA รวมทั้งการสร้างโปรตีน และ prostaglandin

นอกจากนี้ยังพบรายงานการวิจัยที่อ้างถึงฤทธิ์ของกลูต้าไธโอนในการต่อต้านกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน โดยสามารถยับยั้งกระบวนการต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. ยับยั้งเอนไซม์ไทโรสิเนสโดยการจับที่บริเวณออกฤทธิ์ของเอนไซม์ซึ่งมีทองแดงเป็นส่วนประกอบ

2. เปลี่ยนกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสี จากเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลดำไปเป็นเม็ดสีเมลานินสีเหลืองแดง

3. กำจัดสารอนุมูลอิสระและเปอร์ออกไซด์ ซึ่งอาจไปกระตุ้นเอนไซม์ไทโรสิเนสและกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้

4. ปรับเปลี่ยนประสิทธิผลของสารที่มีพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน

2.5.1 กระบวนการสังเคราะห์กลูต้าไธโอน

กลูต้าไธโอนประกอบด้วยพันธะเปปไทด์ของกรดอะมิโน 3 ชนิด คือ กลูตาเมท ซิสเตอีน และไกลซีน จัดเป็นสารในตระกูลไธออล (Thiol) กลูต้าไธโอนที่พบในเซลล์ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของตัวรีดิวซ์ (Reduced form: GSH) นอกจากนี้ยังพบในรูปของตัวออกซิไดซ์ (Oxidized form: GSSH) การสังเคราะห์กลูต้าไธโอนจะถูกควบคุมโดยเอนไซม์กลูต้าไธโอนรีดักเตส (Glutathione reductase: GR) โดยสัดส่วนของกลูต้าไธโอนทั้งสองฟอร์มนี้จะเปลี่ยนแปลงไป โดยขึ้นกับทั้งปัจจัยภายใน อันได้แก่ ฮอร์โมน หรือภาวการณ์การอักเสบ (Figge & Allen, 1944) และปัจจัยภายนอก ได้แก่ รังสียูวี ความร้อน และสารเคมีต่าง ๆ (Wheeler, Aswad, Connor & Lowe, 1986)

2.5.2 ผลของไธออลต่อเอนไซม์ไทโรสิเนส

ไทโรสิเนสเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการแรกของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน โดยทำการเปลี่ยนแอล-ไทโรซีน (L-tyrosine) เป็นแอล-โดพา (L-dopa) และโดพาควิโนน (Dopaquinone) ตามลำดับ โดยที่เซลล์เมลาโนไซต์จะถูกนำเข้าสู่กระบวนการ Classical pathway ได้เป็นยูเมลานิน (Eumelanin); เม็ดสีน้ำตาลดำ) หรืออาจผ่านขั้นตอน Alternative pathway โดย thiol-dopa มารวมตัวกันและได้เป็นฟีโอเมลานิน Pheomelanin); เม็ดสีเหลืองแดง) ส่งผลให้สีผิวอ่อนลง

กลูต้าไธโอนจะออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ไทโรสิเนสโดยตรง โดยไธออลจะไปเกิดคีเลตกับทองแดง (chelate copper) ของเอนไซม์ไทโรสิเนส ส่งผลให้มีฤทธิ์ยังยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรสิเนส (Lerner, et.al., 1950) นอกจากนี้ กลูต้าไธโอนยังรบกวนกระบวนการขนส่งเอนไซม์ไทโรสิเนสเข้าสู่เซลล์ โดยการยับยั้งเอนไซม์ไม่ให้เข้าสู่ Premelanosome (Korner& Pawelek, 1982) และจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ามีงานวิจัยหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่าภาวะการพร่องกลูต้าไธโอน จะส่งผลให้เอนไซม์ไทโรสิเนสสามารถทำงานได้มากขึ้นและส่งผลให้ปริมาณของเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นด้วย (Prota, 1980)

2.5.3 ผลของกลูต้าไธโอนต่อ Pheomelanin Pathway

เม็ดสีเมลานินของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโดยส่วนใหญ่แล้วจะเป็นแบบผสม คือ มีทั้งเม็ดสียูเมลานิน (Eumelanin) และฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) (Ito, 1993) จากการศึกษาพบว่า สารจำพวกไธออล เช่น ซีสเตอีน (Cysteine) และกลูต้าไธโอน จะสามารถเกิดปฏิกิริยากับโด-พาควิโนน (Dopaquinone) ได้ ส่งผลให้เปลี่ยนจากกระบวนการสร้างยูเมลานินไปเป็นกระบวนการสร้างฟีโอเมลานิน ซึ่งส่งผลทำให้สีผิวอ่อนลง (Jara, Aroca, Solano, Martinez & Lozano,1988; Sanchez-Ferrer, Rodriguez-Lopez & Garcia-Carmona, 1995)

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างซีสเตอีนและโดพาควิโนน เป็นกระบวนการที่ไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ได้ผลิตภัณฑ์เป็นซีสธินิลโดพา (Cysteinyldopa) เมตาบอไลต์ของเบนโซไธอะซีน (Benzothiazine metabolites) และฟีโอเมลานิน ตามลำดับ (Ito, 1993; Benathan, 1996)

สำหรับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกลูต้าไธโอนและโดพาควิโนน เป็นได้ทั้งกระบวนการที่ไม่ต้องอาศัยเอนไซม์และ/หรือกระบวนการที่ใช้เอนไซม์กลูต้าไธโอน-เอส-ทรานเฟอร์เรส (Glutathione-s-transferase) (Miranda et al., 1987) ได้เป็นกลูต้าไธโอนิลโดพา (Glutathionyldopa) (Carstam et al., 1986) หลังจากนั้นจะถูกส่งผ่านกระบวนการไฮโดรไลซีส (Hydrolysis) โดยเอนไซม์ 8-กลูตามิล ทรานเปปทิเดส (8-Glutamyl transpeptidase) ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น ซีสธินิลโดพา (Cysteinyldopa) เมตาบอไลต์ของเบนโซไธอะซีน (Benzothiazine metabolites) และฟีโอเมลานิน ตามลำดับ (Prota, 1993)

และจากการศึกษา พบว่าระดับความเข้มข้นของทั้งซีสเตอีนและกลูต้าไธโอนจะส่งผลโดยตรงต่อกระบวนการเปลี่ยนเม็ดสีเมลานินเป็นแบบฟีโอเมลานิน (Ozeki, Ito, Wakamatsu & Ishiguro, 1997)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

รูปแบบการวิจัยเป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยแบบ A Prospective, Open-label Clinical Trial

3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรหญิงชาวเอเชียที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า

3.2.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรหญิงชาวเอเชียที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.2.3 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

3.2.3.1 เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงชาวเอเชีย อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างจากอาการทางคลินิกโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง และเข้ารับการรักษารวมไปถึงการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร
2. สุขภาพแข็งแรงดี
3. รับทราบข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา

3.2.3.2 เกณฑ์คัดออกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหน้าโดยเครื่องมือต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์

1) เลเซอร์ทุกชนิด

2) แสงความเข้มสูง (IPL)

3) การกรอหน้า

4) การลอกหน้า

5) ไอออนโตโฟรีซิส

6) ยาทารักษาฝ้าทุกชนิด

2. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน หรือยาที่มีผลต่อการเกิดฝ้า เช่น ยาคุมกำเนิด ยากันชัก

3. มีประวัติแพ้ยาไฮโดรควิโนน เรติโนอิก แอซิด สเตียรอยด์ชนิดทา สารกันแดด รวมไปถึงสารอื่น ๆ ที่กำหนดให้ใช้

4. ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

5. ผู้ที่มีประวัติแผลเป็นนูนคีลอยด์

6. ผู้ที่มีผิวหนังบริเวณใบหน้าผิดปกติ เช่น ผื่นผิวหนังอักเสบ ติดเชื้อ มะเร็งผิวหนัง

7. ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคเบาหวาน โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไต หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

8. ผู้ที่มีโรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เช่น กลุ่มอาการผิดปกติของถุงน้ำในรังไข่

9. ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด

10. ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

11. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดมาก ๆ ได้

12. รอยดำที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น รอยดำจากสิวอักเสบ ผิวไหม้ทั้งจากแสงแดดหรือสารเคมี

3.2.3.3 เกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษาวิจัย (Discontinuation criteria)

1. เกิดผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้หรือเป็นอันตรายร้ายแรง

2. ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาหรือไม่สามารถมาติดตามผลการรักษาได้

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากการวิจัย
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กำหนดให้
5. ตั้งครรภ์

3.2.3.4 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

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

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

n = จำนวนขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อระดับนัยสำคัญทางสถิติ α = 0.05 คือ 1.96

Z_{β} = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับอำนาจในการทดสอบ 80%

β = 0.2 คือ 0.842

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

(SD_1 และ SD_2 คือ ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean melanin index) ในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีควบคู่กับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมและการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวตามลำดับ)

μ_1, μ_2 = ค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่ลดลงในกลุ่มที่รักษาโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีร่วมกับการทายาฝ้าสูตรผสมและการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวตามลำดับ

อ้างอิงจากการศึกษาการรักษาฝ้าด้วยการทายาฝ้าสูตรผสม (Kroon et al, 2011) พบว่ามีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเมลานิน อินเด็กซ์ ในกลุ่มที่รักษาฝ้าโดยการทายาสูตรผสมอย่างเดียว คือ 2.9 $\pm$ 1 ส่วนกลุ่มที่รักษาโดยการใช้การฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีร่วมกับการทายาสูตรผสมนั้นยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน ซึ่งคาดว่าค่าเฉลี่ยของเมลานิน อินเด็กซ์ จะน้อยกว่าการทาครีมอย่างเดียว (คาดว่าน้อยกว่าประมาณ 30%) สำหรับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานนั้นคาดว่าเท่ากันกับกลุ่มที่ใช้ครีมอย่างเดียว

ดังนั้นสามารถคำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างดังนี้

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

$n =$ 20.745 (21)

Drop out 20% = 4.2

ดังนั้นในการศึกษานี้ใช้กลุ่มตัวเอย่างทั้งสิ้น 26 คน

3.3 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

3.3.1 กลูต้าไธโอน ชนิดฉีดโดยเทคนิคเมโสเธอราปี

3.3.2 น้ำเกลือ (Normal saline)

3.3.3 เข็มเบอร์ 30 และกระบอกฉีดยาชนิดเปลี่ยนเข็ม

3.3.4 ครีมรักษาฝ้าสูตรไฮโดรควิโนน ที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์หลัก 3 อย่างคือ 4% ไฮโดรควิโนน 0.1%ไตรแอมซิโนโลน แอซิโตไนด์ 0.025% เรติโนอิก แอซิด

3.3.5 ครีมกันแดด เอสพีเอฟ (SPF) 50 พีเอ (PA) +++

3.3.6 วูดส์ แลมป์ (Wood's Lamp)

3.3.7 กล้องถ่ายรูปวิสิโอเฟสควิก, ราวด์ (VisioFace®Quick, round) (Courage-Khazaka Electronic, Koln, Germany)

3.3.8 เครื่องวัดความเข้มของสีผิวเมกซามิเตอร์ เอ็มเอ็กซ์ 18 (Mexameter MX18®) (Courage-Khazaka Electronic, Koln, Germany) และแบบฟอร์มบันทึกผลเป็นค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean melanin index)

3.3.9 แบบกรอกประวัติสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย และใบยินยอมเข้ารับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.3.10 แบบประเมินความพึงพอใจในการรักษาฝ้าและแบบประเมินผลข้างเคียงสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

3.4.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดข้างต้น โดยให้ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ ขั้นตอนวิธีการปฏิบัติ ประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการวิจัยอย่างละเอียด จากนั้นให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วมการรักษา

3.4.2 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยกรอกประวัติส่วนตัวในแบบสอบถาม รวมไปถึงโรคประจำตัวและประวัติการแพ้ยา

3.4.3 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยล้างหน้าให้สะอาดแล้วตรวจร่างกาย โดย

3.4.3.1 บันทึกลักษณะชนิดของผิวหนัง (Skin type) ตามหลักเกณฑ์ของฟิตซ์แพทริก

3.4.3.2 ตรวจวินิจฉัยฝ้าด้วยวูดส์ แลมป์

3.4.4 ถ่ายรูปด้วยกล้องวิสิโอเฟสดวิก, ราวด์ บริเวณที่เป็นฝ้า 3 ภาพ

3.4.4.1 หน้าตรง 1 ภาพ

3.4.4.2 หน้าข้างซ้าย 1 ภาพ

3.4.4.3 หน้าข้างขวา 1 ภาพ

การถ่ายรูปจะถ่ายเพื่อเป็นรูปพื้นฐาน (Baseline) ก่อนเริ่มการทดลอง และถ่ายทุกครั้งที่นัดมารับการรักษา หรือติดตามผลในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4 และ 8 ด้วยกล้องตัวเดียวกัน สภาวะแวดล้อมเดียวกัน ตลอดการทดลอง

3.4.5 ก่อนและในระหว่างการรักษาจะทำการวัดค่าความเข้มของสีผิว โดยเครื่องมือเมกซามิเตอร์ (Mexameter 18) ได้เป็นค่าเม็ดสีเมลานินแล้วนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยเม็ดสีเพื่อศึกษาอัตราการดีขึ้นของรอยโรค

3.4.6 ผู้เข้าร่วมทำการวิจัยจะได้รับการสุ่มเลือกใบหน้าด้านที่จะได้รับการฉีดกลูต้าไธโอนแบบเมโสเธอราปีโดยวิธีการจับฉลาก (มีฉลาก 2 แบบ คือ ขวา และ ซ้าย โดยจะได้รับการฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีในข้างที่จับฉลากได้)

3.4.7 ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนจะต้องใช้ยาที่ผู้ทำการวิจัยกำหนดให้เป็นประจำทุกวันในระหว่างการทดลองและใช้ต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 8 สัปดาห์ ได้แก่

3.4.7.1 ใช้ครีมกันแดดเอสพีเอฟ 50 (SPF 50) พีเอ +++ (PA +++) ทาทั่วใบหน้าทุกเช้าตลอดการทดลอง

3.4.7.2 ครีมบำรุงผิวให้ความชุ่มชื้นโดยปราศจากสารที่ทำให้ผิวขาว ทาทั่วใบหน้าเช้าและเย็น

แนะนำไม่ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ครีมหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ เช่น ครีมที่ผสมสารที่ทำให้ผิวขาว หรือครีมลดริ้วรอย และพยายามหลีกเลี่ยงแสงแดดตลอดช่วงที่ทำการวิจัย หากเกิดอาการระคายเคือง จากการใช้ยา ให้หยุดทายานั้น ๆ และแจ้งให้แพทย์ทราบทันที

3.4.8 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนต้องทายาฝ้าสูตรผสมที่กำหนดให้ โดยทาก่อนนอนเท่านั้น เฉพาะบริเวณที่เป็นฝ้าของใบหน้าทั้งสองข้าง โดยเริ่มทาตั้งแต่สัปดาห์แรกและหยุดทายาเมื่อครบสัปดาห์ที่ 4

3.4.9 ทายาชาเฉพาะที่ในบริเวณที่จะทำการรักษา เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที ก่อนเริ่มการรักษาด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนแบบเมโสเธอราปี

3.4.10 เมื่อทราบผลการสุ่มเลือกครึ่งใบหน้าแล้ว ครึ่งหน้าที่ทำการจับฉลากได้จะได้รับการรักษาโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปี ความเข้มข้น 2% ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ส่วนอีกครึ่งใบหน้าจะได้รับการฉีดน้ำเกลือเทคนิคเมโสเธอราปี ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์เช่นกัน โดยผู้วิจัยจะทำการฉีดยาทั้งสองชนิดนี้ด้วยตนเอง โดยทั้งผู้วิจัยและผู้รับการวิจัยจะไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้ฉีดในระหว่างการรักษา รวมระยะเวลาการรักษาทั้งสิ้นนาน 4 สัปดาห์

3.4.11 การประเมินลักษณะทางคลินิก

นัดผู้เข้าร่วมวิจัยมาติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4 และ 8

การประเมินโดยรวมมีดังนี้

3.4.11.1 การวัดความเข้มของฝ้า ใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิวเมกซามิเตอร์18 ได้เป็นค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน

3.4.11.2 ภาพถ่ายจากกล้องวิสิโอเฟสควิก, ราวด์

3.4.12 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยกรอกแบบประเมินความพึงพอใจในการรักษา (Global satisfactory) ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ของการรักษา

3.4.13 การประเมินผลข้างเคียง

3.4.13.1 โดยแพทย์ บันทึกผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

3.4.13.2 โดยผู้เข้าร่วมวิจัย ประเมินผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

การประเมินจะทำในทุกสัปดาห์ที่เข้ารับการรักษา คือ สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4 และ 8 แต่ในกรณีที่สงสัย หรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรง สามารถแจ้งแพทย์ได้ทุกเมื่อ

3.4.14 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูล ตรวจชนิดของฝ้าบนใบหน้า วัดปริมาณเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่องเมกซามิเตอร์ 18 ถ่ายภาพด้วยกล้องวิสิโอเฟสควิก, ราวด์ บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มและคอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็น

3.5.1 ข้อมูลทั่วไป

3.5.1.1 อายุ อาชีพ ที่อยู่ สถานภาพสมรส ประวัติครอบครัวของการเป็นฝ้า

3.5.1.2 ประวัติการเป็นฝ้า ได้แก่ ระยะเวลาที่เป็นและการรักษาที่เคยได้รับ

3.5.1.3 ประวัติปัจจัยเสี่ยงที่อาจกระตุ้นให้เกิดฝ้า ได้แก่ การตั้งครรภ์ การใช้ฮอร์โมน การสัมผัสแสงแดด การใช้เครื่องสำอาง การใช้ยา

1. ชนิดของผิว
2. ชนิดของฝ้า

3.5.2 ประเมินความพึงพอใจในการรักษา จากการประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4 และ 8 ตามลำดับ

3.5.3 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผิวหนังแดง ผิวลอก หรืออาการแสบร้อน เป็นต้น

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับการประเมินประสิทธิผลของการรักษา โดย

1) ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าด้วยเครื่องเมกซามิเตอร์ 18

2) ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาด้วยกล้องวิสิโอเฟสควิก, ราวด์

3) ประเมินความพึงพอใจในการจางลงของฝ้าบนใบหน้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย

2. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทุกครั้งที่มาตรวจติดตาม

3.6.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.6.1.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าสูงสุด และค่าต่ำสุด

3.6.1.2 ใช้สถิติเป็น Pair T-test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (P-value=0.05) ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงของก่อนและหลังการรักษา โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน อินเด็กซ์ในกลุ่มเดียวกัน คือ

กลุ่มที่1: ฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

กลุ่มที่ 2: ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

3.6.1.3 ใช้สถิติเป็น Student t-test ในการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่ม โดยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน อินเด็กซ์ เทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95 % (P-value=0.05)

3.6.1.4 ประเมินภาวะแทรกซ้อนโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่

เกิดขึ้นระหว่าง กลุ่มที่ 1: ฉีดกลูต้าไธโอนด้วยเทคนิคเมโสเธอราปีร่วมกับการทายาฝ้าสูตรผสม และกลุ่ม ที่ 2: ทายารักษาฝ้าสูตรผสม โดยใช้สถิติ Chi-square test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (P- value=0.05)

3.6.1.5 ประเมินผลการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา และเปรียบเทียบผลการ ประเมินระหว่างกลุ่ม กลุ่มที่ 1: ฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีร่วมกับการทายา รักษาฝ้าสูตรผสม และกลุ่มที่ 2: ทายารักษาฝ้าสูตรผสม โดยใช้สถิติ Fisher exact test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (P-value=0.05)

3.7 งบประมาณ

ไม่มีแหล่งเงินทุนวิจัย

ตารางที่ 3.1 งบดำเนินงานรวม

งบดำเนินงานรวม	จำนวนเงิน (บาท)
1. ค่าครีมกันแดดและครีมทาฝ้า (ครั้งละ 300 บาทต่อคน)	40,000
2. ค่ากลูต้าไธโอน (Glutamax)	-
3. ค่าเวชระเบียนผู้ป่วยและค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล (คนละ 100 บาท)	3000
4. ค่าใช้สอยอื่น ๆ เช่น	15,000
1) การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ	
2) การจัดทำเอกสารรายงาน	
3) ค่าถ่ายเอกสาร และอื่น ๆ	
รวม	**58,000**

3.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

ในการศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการตามหลักของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) ซึ่งเป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและด้านวิชาการสำหรับใช้ในการวางรูปแบบการดำเนินงาน การบันทึกข้อมูลและการเขียนรายงานการศึกษาวิจัยในมนุษย์ การปฏิบัติตามเกณฑ์มาตรฐานนี้เป็นการรับประกันต่อสาธารณชนว่า สิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการคุ้มครองตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และผลการวิจัยทางคลินิกที่เชื่อถือได้ โดยมีแนวทางในการปฏิบัติ ดังนี้

3.8.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะต้องได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยนี้ก่อนการลงนามยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย และระหว่างที่เข้าร่วมการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนมีสิทธิ์ที่จะถอนตัวทุกเมื่อ ไม่ว่าเหตุผลใด ๆ ก็ตาม

3.8.2 จะมีการติดตามผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนจากผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนในทุกครั้งที่มาทำการรักษา หากมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถออกจากการทดลองได้ทันที หรือใน

กรณีที่เกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ผู้ทำการวิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่มีผลสืบเนื่องจากการทดลองโครงการนี้

3.8.3 ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ แต่ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาอาจถูกเปิดเผยต่อสาธารณะเพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่มีการระบุชื่อของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.9 ระยะเวลาการทำวิจัย

ใช้เวลาทั้งหมด 12 เดือน ตั้งแต่ เมษายน 2555 – มีนาคม 2556

ตารางที่ 3.2 ระยะเวลาการทำวิจัย

กิจกรรม	2555									2556		
	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.
1. ศึกษาค้นคว้าหาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา	←	—	—	→								
2. วางแผนการดำเนินงานและออกแบบการศึกษา			←	—	→							
3. ดำเนินงานวิจัยและ ประเมินประสิทธิผลของการรักษาในผู้เข้าร่วมวิจัย					←	—	—	—	—	→		
4. เก็บรวบรวมข้อมูล ผลการศึกษาและวิเคราะห์หาความแตกต่างด้วยสถิติ								←	—	→		
5. จัดทำรายงาน										←	—	→
6. นำเสนอผลงานวิจัยและตีพิมพ์												↔

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย (Results)

จากการศึกษาวิจัยเรื่อง “การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง” นี้ เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในอาสาสมัครโดยมี การแบ่งครึ่งหน้าในการรักษาฝ้า โดยแบ่งเป็นข้างที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับยาทาฝ้าสูตรผสม และข้างอีกข้างหนึ่งได้รับการใช้ทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยเลือกให้การรักษาแบบสุ่ม โดยทั้งผู้ทำการทดลองและผู้เข้าร่วมทดลองไม่ทราบว่าได้รับการรักษาใด (Randomized double-blind controlled trial) การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในการรักษาฝ้า

ซึ่งได้ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการประเมินจากแพทย์ว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างและ ติดตามผลการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร จำนวนทั้งสิ้น 22 ราย

การรายงานผลการวิจัยในครั้งนี้จะรายงานเป็น 5 ส่วนดังต่อไปนี้

1. ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
2. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean melanin index) ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับยาทาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว
3. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว
4. เปรียบเทียบจำนวน ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้า ด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และ การทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

5. เปรียบเทียบจำนวน ร้อยละ ของความพึงพอใจที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าประเมินโดยกลุ่มตัวอย่างและแพทย์จำแนกตามการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.1.1 ข้อมูลประชากรศาสตร์

การศึกษาเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยทำการศึกษาจากอาสาสมัครเพศหญิงชาวเอเชีย อายุ 20 ปีขึ้นไป ที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง จำนวน 26 คน โดยอาสาสมัคร 4 คนออกจากโครงการก่อนเสร็จสิ้นงานวิจัยด้วยเหตุผลไม่สะดวกในการมาตรวจติดตามผล เหลืออาสาสมัครทั้งสิ้น 22 คน ที่เข้าร่วมโครงการจนเสร็จสิ้นงานวิจัย โดยมีรายละเอียดลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=22 ราย)

คุณลักษณะทั่วไป		จำนวน	ร้อยละ
อายุ (ปี)			
	Mean ± SD	49.05±9.12	
	Min-Max	26-60	
อาชีพ			
	กิจการส่วนตัว	1	4.5
	มัคคุเทศก์	2	9.1
	ข้าราชการ	9	40.9
	พนักงานบริษัท	1	4.5
	พยาบาล	1	4.5
	แม่บ้าน	8	36.4
ประวัติในครอบครัวเป็นฝ้า		16	72.7
ประวัติรักษาฝ้ามาก่อน		10	45.5

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

คุณลักษณะทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
ระยะเวลาการเป็นฝ้า (เดือน) Median (Min-Max)	5(2-10)	
จำแนกชนิดของฝ้าโดยวูด แลมป์		
Dermal	1	4.5
Epidermal	1	4.5
Mixed	20	90.9
Melasma type		
Centrofacial +Malar	3	13.6
Malar	19	86.4
ปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้า		
แสงแดด	15	68.2
แสงแดด ความเครียด	1	4.5
แสงแดด เครื่องสำอาง	1	4.5
แสงแดด สารเคมีลอกหน้า	1	4.5
แสงแดด ฮอร์โมน	2	9.1
แสงแดด ฮอร์โมน เครื่องสำอาง	2	9.1
Fitzpatrick skin type		
III	11	50.0
IV	11	50.0

จากตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษามีอายุเฉลี่ย 49.05 ± 9.12 ปี อายุน้อยสุด 26 ปี และมากสุดคือ 60 ปี ในด้านอาชีพเป็นข้าราชการมากที่สุด 9 รายคิดเป็นร้อยละ 40.9 มีประวัติในครอบครัวเป็นฝ้าร้อยละ 72.7 และเคยรักษาฝ้ามาก่อน 10 ราย (ร้อยละ 45.5) มัธยฐานของระยะเวลาการเป็นฝ้าอยู่ที่ 5 ปี ต่ำสุด 2 ปี และสูงสุด 10 ปี ชนิดของฝ้าจำแนกตามชนิดโดยวูด แลมป์พบแบบผสม (Mixed type) มากที่สุดร้อยละ 90.9 โดยมีการกระจายตัวของฝ้าเป็นแบบ Malar 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.4 และสำหรับปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้า พบว่าเกิดจากแสงแดดมากที่สุด และสุดท้ายชนิดของสีผิว Fitzpatrick skin type ของผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่าเป็นแบบ type III และ IV เท่ากันคือกลุ่มละ 11 ราย

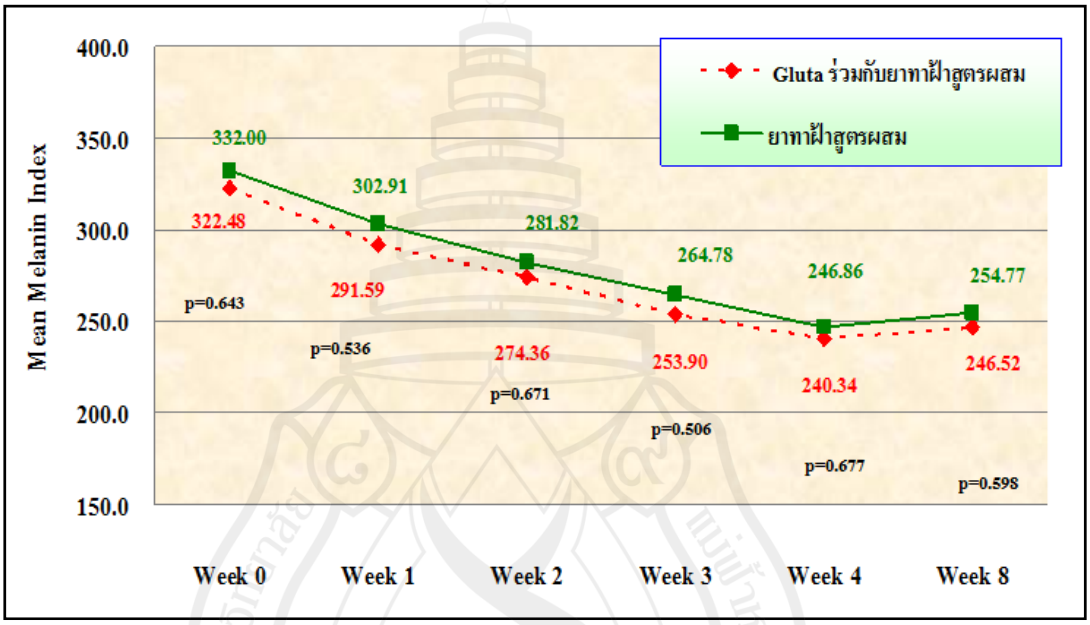
4.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin Index) ระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบ Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

Mean Melanin Index	Group		p-value (between group)
	การใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม	การทายารักษาฝ้าสูตรผสม	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Week 0	322.48 ± 64.36	332.00 ± 70.84	0.643
Week 1	291.59 ± 55.89	302.91 ± 64.01	0.536
Week 2	274.36 ± 55.11	281.82 ± 60.46	0.671
Week 3	254.15 ± 52.45	264.78 ± 52.53	0.506
Week 4	240.34 ± 48.10	246.86 ± 54.81	0.677
Week 8	246.52 ± 49.87	254.77 ± 53.11	0.598
p-value (with in group)			
Week 0 vs. Week 1	<0.001*	<0.001*	
Week 0 vs. Week 2	<0.001*	<0.001*	
Week 0 vs. Week 3	<0.001*	<0.001*	
Week 0 vs. Week 4	<0.001*	<0.001*	
Week 0 vs. Week 8	<0.001*	<0.001*	

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน ในสัปดาห์ที่ 0 , 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน ในสัปดาห์ที่ 0 , 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วย การใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้นไม่แตกต่างกันทางสถิติในทุกสัปดาห์ โดยมีค่า p-value = 0.643, 0.536 , 0.671, 0.506, 0.677 และ 0.598 ตามลำดับ ส่วนของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลา

นิน ระหว่างการรักษาที่สัปดาห์ต่าง ๆ ภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วย การใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้นค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 เป็นต้นไป เช่นเดียวกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว ซึ่งก็พบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 หลังการรักษาเป็นต้นไปโดยทั้งหมดมีค่า$p<0.001$



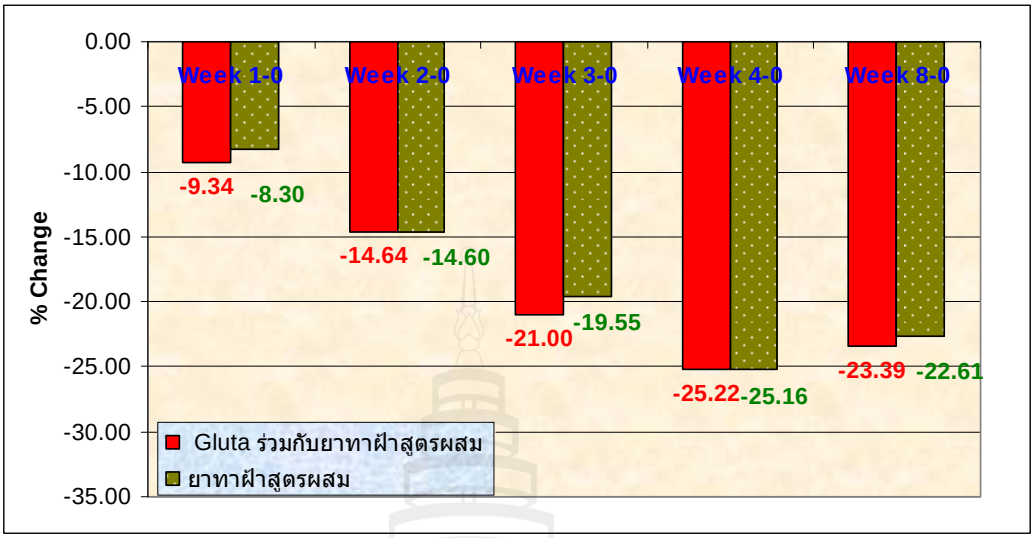
ภาพที่ 4.1 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลนิน (Mean melanin index) ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

4.3 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไปและค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

การประเมิน	Group				p-value
	การใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม		การทายารักษาฝ้าสูตรผสม		
	Change	% Change	Change	%Change	
ความเข้มของสีผิววัดโดยเครื่อง Mexameter MX18					
Week 1-0	-30.89±20.83	-9.34±5.43	-29.09±32.27	-8.30±8.46	0.769
Week 2-0	-48.12±28.48	-14.64±7.09	-50.18±36.63	-14.60±9.06	0.734
Week 3-0	-68.33±28.73	-21.00±6.86	-67.22±40.08	-19.55±8.78	0.847
Week 4-0	-82.15±29.30	-25.22±6.12	-85.14±44.14	-25.16±9.99	0.699
Week 8-0	-75.97±25.99	-23.39±5.40	-77.23±42.93	-22.61±9.91	0.869

จากตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่า ค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองวิธีในทุกสัปดาห์



ภาพที่ 4.2 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

4.4 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

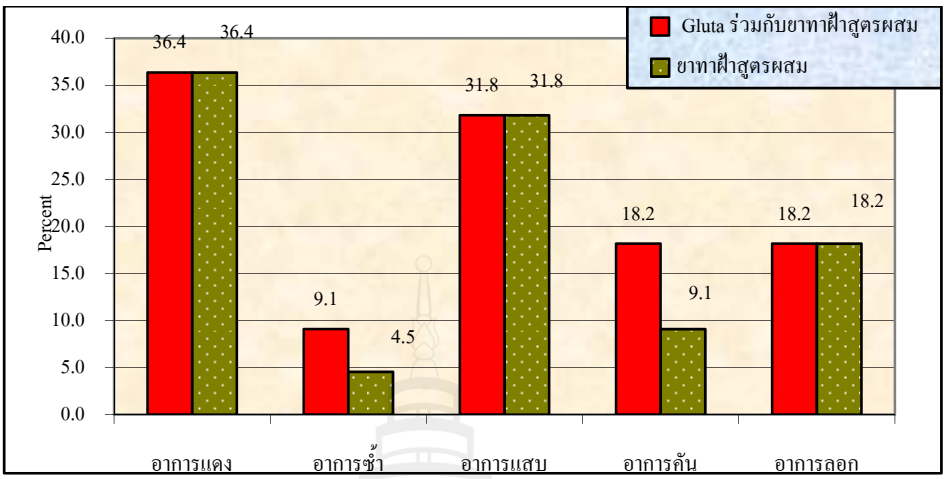
ตารางที่ 4.4 จำนวน ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้า ด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

ผลข้างเคียง	Group			
	การใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม		การทายารักษาฝ้าสูตรผสม	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อาการแดง	8	36.4	8	36.4
อาการซ้ำ	2	9.1	1	4.5

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

ผลข้างเคียง	Group			
	การใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม		การทายารักษาฝ้าสูตรผสม	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อาการแสบ	7	31.8	7	31.8
อาการคัน	4	18.2	2	9.1
อาการลอก	4	18.2	4	18.2

ตารางที่ 4.4 จำนวน ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้า ด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่าในกลุ่มที่ใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม นั้นพบอาการข้างเคียงเป็นอาการแดงมากที่สุดจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.4 รองลงมาคือ อาการแสบ คัน ลอก และช้ำตามลำดับคิดเป็นร้อยละ 31.8 , 18.2 , 18.2 และ 9.1 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่ามีอาการข้างเคียง เป็นอาการแดงมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 36.4 เช่นเดียวกัน แต่รองลงมาคือ อาการแสบ ลอก คัน และ ช้ำ คิดเป็นร้อยละ 31.8 , 18.2 , 9.1 และ 4.5 ตามลำดับ



ภาพที่ 4.3 กราฟเปรียบเทียบ ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

4.5 การเปรียบเทียบการประเมินผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างและของแพทย์ที่มีต่อการรักษาฝ้าด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.5 จำนวน ร้อยละ ของความพึงพอใจที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าประเมินโดยกลุ่มตัวอย่างและแพทย์จำแนกตามการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

Mean Melanin Index	Group			
	การใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม		การทายารักษาฝ้าสูตรผสม	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
ประเมินผลการรักษาโดยกลุ่มตัวอย่าง สัปดาห์ที่ 4				
0	0	0.0	0	0.0
1-25%	2	9.1	2	9.1

ตารางที่ 4.5 (ต่อ)

Mean Melanin Index		Group			
		การใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม		การทายารักษาฝ้าสูตรผสม	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
	26-50%	11	50.0	11	50.0
	51-75%	9	40.9	9	40.9
	76-100%	0	0.0	0	0.0
สัปดาห์ที่ 8					
	0	0	0.0	0	0.0
	1-25%	7	31.8	7	31.8
	26-50%	6	27.3	6	27.3
	51-75%	9	40.9	9	40.9
	76-100%	0	0.0	0	0.0
ประเมินผลการรักษาโดยแพทย์					
สัปดาห์ที่ 4					
	0	0	0.0	0	0.0
	1-25%	1	4.5	1	4.5
	26-50%	13	59.1	13	59.1
	51-75%	7	31.8	7	31.8
	76-100%	1	4.5	1	4.5
สัปดาห์ที่ 8					
	0	0	0.0	0	0.0
	1-25%	4	18.2	4	18.2
	26-50%	11	50.0	11	50.0
	51-75%	7	31.8	7	31.8
	76-100%	0	0.0	0	0.0

จากตารางที่ 4.5 จำนวน ร้อยละ ของความพึงพอใจที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าประเมินโดยกลุ่มตัวอย่างและแพทย์จำแนกตามการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม และการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวในการรักษา พบว่า กลุ่มตัวอย่างมีความพึงพอใจต่อการรักษาฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา พอใจต่อการรักษาโดยใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม โดยคิดว่าอาการดีขึ้นในระดับ 26-50% มากที่สุด คือ ร้อยละ 50.0 รองลงมาคือ ดีขึ้นร้อยละ 51-75% และ 1-25% คิดเป็นร้อยละ 40.9 และ 9.1 ตามลำดับ ซึ่งความพอใจเท่ากันกับการรักษาด้วยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกับในสัปดาห์ที่ 8 ซึ่งก็พบว่าอาสาสมัครมีความพอใจต่อผลการรักษาฝ้าทั้งสองวิธีเท่ากัน คือประเมินว่าดีขึ้นร้อยละ 51-75% มากที่สุด จำนวน 9 รายคิดเป็นร้อยละ 40.9 รองลงมาคือ 1-25% และ 26-50% คิดเป็นร้อยละ 31.8 และ 27.3 ตามลำดับ สำหรับการประเมินผลโดยแพทย์พบว่า การรักษาฝ้าทั้งสองวิธี แพทย์ให้ผลการประเมินเท่ากันทั้งในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8

บทที่ 5

สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ

(Conclusion Discussion and Suggestion)

5.1 สรุปข้อมูลประชากรศาสตร์

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างมีรายละเอียดดังนี้ คือ

5.1.1 เพศ: ในงานวิจัยนี้อาสาสมัครทั้งหมดเป็นเพศหญิง

5.1.2 อายุ: ในงานวิจัยนี้พบว่าค่าเฉลี่ยของอายุกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 49 ปี ซึ่งเป็นอายุที่อยู่ในช่วงอายุของอุบัติการณ์การเกิดฝ้า (Clarys & Barel, 1998)

5.1.3 ชนิดของสีผิว: ในงานวิจัยนี้พบว่าอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการมีชนิดของสีผิวเป็น Fitzpatric skin types 3 และ Fitzpatric skin types 4 เท่ากัน คือ อย่างละ 11 ราย ซึ่งเป็นชนิดของสีผิวที่พบโดยทั่วไปในคนไทย

5.1.4 ประวัติการรักษาฝ้ามาก่อน: มีอาสาสมัคร 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 46 ที่เคยมีประวัติการรักษาฝ้ามาก่อน

5.1.5 อาชีพ: อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นข้าราชการ รองลงมาเป็นแม่บ้าน

5.1.6 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า: มีค่ากลางเท่ากับ 5 ปี

5.1.7 บริเวณที่เป็นฝ้าบนใบหน้า: พบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 86 มีฝ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง (malar) รองลงมาคือ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 14 มีฝ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้างควบคู่กับบริเวณกลางใบหน้า (centrofacial+malar)

5.1.8 ชนิดของฝ้าโดยการตรวจวูด แลมป์: พบว่าอาสาสมัครเกือบทั้งหมดคือ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 91 เป็นฝ้าชนิดผสม (mixed type) และพบว่าเป็นฝ้าชนิดตื้น (epidermal type) กับฝ้าชนิดลึก (dermal type) อย่างละ 1 ราย

5.1.9 ประวัติฝ้าในครอบครัว: พบมีประวัติฝ้าในครอบครัวถึงร้อยละ 73

5.1.10 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า: พบว่าปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้าส่วนใหญ่คือแสงแดด รองลงมาเป็นฮอร์โมน เครื่องสำอางและความเครียด

เนื่องด้วยงานวิจัยนี้ออกแบบให้มีการรักษาฝ้า 2 วิธี โดยทำการรักษาแต่ละซีกของใบหน้าในคนเดียวกัน เพราะฉะนั้นลักษณะทั่วไปจึงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุก ๆ ปัจจัย จึงสามารถนำผลที่ได้จากการวิจัยในทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่างนี้มาทำการเปรียบเทียบกันได้โดยไม่มีปัจจัยอื่นใดมารบกวน

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean melanin index) ในแต่ละข้าง ระหว่างการรักษาฝ้าโดยใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

เนื่องด้วยงานวิจัยนี้ออกแบบการวิจัยโดยให้การรักษาฝ้าด้วยสาร 2 ชนิดในคนคนเดียวกัน ดังนั้นสิ่งที่มีอิทธิพลต่อผลการวิจัยที่ต้องคำนึงถึง คือ เรื่องข้างของใบหน้าด้านซ้าย-ขวา ในคนคนเดียวกันและค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน ก่อนทำการรักษาที่ไม่เท่ากันในแต่ละซีกของใบหน้าว่ามีผลต่อการทดลองหรือไม่ โดยทำการวิเคราะห์ผลด้วยสถิติ student t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับความเข้มฝ้าในแต่ละข้างของใบหน้า ดังนั้นจึงแสดงว่าผลการรักษาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ที่เกิดจากงานวิจัยนี้ได้รับอิทธิพลมากจากการรักษาที่ผู้วิจัยกำหนดให้เท่านั้น ไม่ได้เกิดจากความเข้มฝ้าที่แตกต่างกันของใบหน้าในแต่ละข้างตั้งแต่ก่อนการรักษา

การวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษา (week 0) ระหว่างการรักษาฝ้าโดยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในแต่ละสัปดาห์

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบการลดลงของฝ้าโดยเปรียบเทียบจากค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน พบว่าทั้ง 2 ข้างของใบหน้ามีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินลดลงตามลำดับในทุก ๆ สัปดาห์ โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ของการรักษาเป็นต้นไป เช่นเดียวกับกลุ่มที่ใช้การทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว ซึ่งพบว่ามีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ของการรักษาเป็นต้นไปเช่นกัน โดยผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาทั้ง 2 แบบในทุก ๆ สัปดาห์ของการรักษา จากผลการวิจัยนี้จึงสามารถวิเคราะห์ได้ว่าการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมไม่ได้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาฝ้าให้เพิ่มมากขึ้นแต่อย่างใดเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาฝ้าโดยการทายาสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

การวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้าระหว่างข้างที่ฉีดกลูต้าไธโอนใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายาสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าเมื่อหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 แล้วทำการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินของข้างที่ได้รับการรักษาโดยวิธีการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายาฝ้าสูตรผสมและค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินของข้างที่ได้รับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเข้าได้กับการดำเนินโรคของฝ้าที่เมื่อหยุดการรักษาแล้วสามารถกลับเป็นซ้ำได้อีก นอกจากนี้ กลูต้าไธโอนยังเป็นสารที่สลายตัวได้อย่างรวดเร็วภายในร่างกาย โดยพบว่าอัตราการสลายตัวของกลูต้าไธโอนในคนที่มีสุขภาพดีจะอยู่ที่ 65% ต่อวัน ซึ่งหมายความว่า กลูต้าไธโอนจะสลายตัวหมดไปภายใน 1.5 วัน (Wu et al., 1998) จึงอาจเป็นเหตุผลที่เมื่อหยุดทำการรักษาแล้วมีการกลับเป็นซ้ำของฝ้าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการรักษาโดยการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการรักษาฝ้าด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนใต้เข้าผิวหนังควบคู่กับการทายาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

จากผลการวิจัยพบมีผลข้างเคียงคือ อาการแดง แสบ ผิวลอก คัน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงมาจากสารประกอบที่อยู่ในยาทาฝ้าสูตรผสม (กนกวลัย กุลทนันท์, 2548; Kimbrough-green et al., 1994) นอกจากนี้ยังพบมีอาการช้ำเล็กน้อยซึ่งเป็นผลจากการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง แต่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนี้ไม่รุนแรงและสามารถหายได้เองภายในระยะเวลาประมาณ 1 สัปดาห์

การวิเคราะห์เปรียบเทียบความพึงพอใจของผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างและแพทย์ที่มีต่อผลการรักษาฝ้าด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวในสัปดาห์ที่ 4

จากผลการวิจัยพบว่ากลุ่มตัวอย่างมีความพึงพอใจต่อผลการรักษาฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 ไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายาฝ้าสูตรผสมและในกลุ่มที่ใช้ยารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยคิดว่าอาการดีขึ้นอยู่ในระดับ 26-50% มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 50 รองลงมาคืออาการดีขึ้นในระดับ 51-75% คิดเป็นร้อยละ 40.9 ตามลำดับ

สำหรับการประเมินโดยแพทย์พบว่าการรักษาฝ้าทั้งสองวิธี แพทย์ให้ผลการประเมินเท่ากัน จากการประเมินความพึงพอใจของทั้งกลุ่มตัวอย่างและแพทย์ที่มีต่อ 2 วิธีการรักษาฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 ไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลการรักษาที่ได้จากการวิจัยที่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาฝ้าทั้ง 2 วิธี

การวิเคราะห์เปรียบเทียบความพึงพอใจของผลการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างและแพทย์ที่มีต่อผลการรักษาฝ้าด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวในสัปดาห์ที่ 8 (การกลับเป็นซ้ำของฝ้า)

จากผลการวิจัยพบว่าการประเมินความพึงพอใจของทั้งกลุ่มตัวอย่างและแพทย์ที่มีต่อผลการรักษาฝ้าทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 8 ซึ่งก็สอดคล้องกับผลการรักษาฝ้าที่ได้จากการวิจัยที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างวิธีการรักษาฝ้าทั้ง 2 วิธี

5.3 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องและ/หรือการศึกษาเดิม

จากผลการวิจัยนี้พบว่าการรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพช่วยลดความเข้มของฝ้าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยพบว่าผลการรักษาทั้ง 2 วิธีให้ค่าการลดลงของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรกของการศึกษาและในทุก ๆ สัปดาห์ของการศึกษา และเมื่อหยุดทำการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินเล็กน้อยจากการรักษาทั้ง 2 แบบ และผลการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินจากการรักษาทั้ง 2 แบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากรายงานการวิจัยที่อ้างอิงถึงการออกฤทธิ์ของกลูต้าไธโอนในการต่อต้านกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน พบว่ากลูต้าไธโอนสามารถยับยั้งกระบวนการต่าง ๆ ได้ ดังต่อไปนี้

1. ยับยั้งเอนไซม์ไทโรสิเนส โดยการจับที่บริเวณออกฤทธิ์ของเอนไซม์ซึ่งมีทองแดงเป็นองค์ประกอบ
2. เปลี่ยนกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสี จากเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลดำไปเป็นเม็ดสีเมลานินสีเหลืองแดง
3. กำจัดสารอนุมูลอิสระและเปอร์ออกไซด์ ซึ่งอาจไปกระตุ้นเอนไซม์ไทโรสิเนสและกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้
4. ปรับเปลี่ยนประสิทธิผลของสารที่มีพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน

จากการออกฤทธิ์ของกลูต้าไธโอนในการปรับเปลี่ยนประสิทธิผลของสารที่มีพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน จึงอาจเป็นไปได้ว่าเมื่อนำกลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ฤทธิ์ของกลูต้าไธโอนอาจมีผลไปลดประสิทธิภาพการเกิดพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของสารไฮโดรควิโนน

จากการศึกษางานวิจัยในอดีตเพิ่มเติมพบว่า มีสารเคมีหลายตัวที่มีพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน โดยสารเคมีเหล่านี้จะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันภายในเซลล์ เกิดเป็นสารที่มีพิษต่อเซลล์และสามารถทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีส่งผลให้สีผิวที่ผิดปกตินั้นจางลง (Jimbow, Obata, Pathak & Fitzpatrick, 1974)

จากข้อมูลข้างต้น ทำให้เชื่อว่า กลูต้าไธโอนซึ่งมีฤทธิ์ปกป้องเซลล์สร้างเม็ดสีเมลาโนไซต์เนื่องจากมีคุณสมบัติของสารต้านอนุมูลอิสระ (Tyrrell & Pidoux, 1986) ดังนั้นสารใด ๆ ก็ตามที่มีฤทธิ์ลดระดับของกลูต้าไธโอนภายในเซลล์ จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพความเป็นพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสี ส่งผลให้การลดลงของเม็ดสีเพิ่มขึ้นได้ (Hanada, Grange & Connor, 1991)

Griffith et al., 1979 พบว่าสารบิวไธโอนีน ซัลฟอกซิมีน (Buthionini sulfoxamine; BSO) และซีสตามีน (Cystamine) เป็นสารที่มีฤทธิ์ลดระดับของกลูต้าไธโอนภายในเซลล์ (Bolognia, Sodi, Osber & Pawelek, 1995) ดังนั้น จึงนำสารทั้งสองชนิดมาใช้ควบคู่กับการใช้ไฮโดรควิโนน เพื่อช่วยเสริมประสิทธิภาพในการลดเม็ดสี โดยได้ทำการทดลองในหนูทดลองชนิดไม่มีขน (black and yellow hairless mice)

นอกจากนี้ สารในกลุ่มของเรตินอยด์ (Retinoid) เช่น All-trans-retionic acid (ATRA) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์กลูต้าไธโอน-เอส-ทรานส์เฟอเรส (Glutathione-S-transferase (GST)) และสามารถลดระดับของกลูต้าไธโอนภายในเซลล์ (Teixeira, Shapiro, Hatori, Rajpurohit & Koch,1996) นอกเหนือจากฤทธิ์ของสารที่ทราบกันดีแล้ว คือ สารในกลุ่มนี้สามารถเพิ่มการผลัดเปลี่ยนเซลล์ผิวซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดเม็ดสีของสารไฮโดรควิโนนแล้วยังอาจจะเพิ่มการลดระดับของกลูต้าไธโอนภายในเซลล์อีกด้วย (Kasraee, Handjani, & Aslani, 2003)

จากผลการวิจัยฉบับนี้ จะสังเกตได้ว่าระหว่างการรักษาฝ้าด้วยวิธีการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่าประสิทธิภาพการรักษาฝ้าให้ผลที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งทางด้านการลดลงของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมาลานิน ความพึงพอใจของผู้ป่วยและความพึงพอใจของแพทย์ ถึงแม้ว่ากลูต้าไธโอนจะมีฤทธิ์ลดเม็ดสีเมลานินได้ในหลายขั้นตอน แต่เมื่อนำมาใช้ควบคู่กับยาทารักษาฝ้าสูตรผสมซึ่งประกอบด้วยไฮโดรควิโนน เรติโนอิก แอซิด และไตรแอมซิโนโลน อะแซโตนายด์ อาจส่งผลให้เกิดการลดประสิทธิภาพในการเกิดพิษต่อเซลล์ร้างเม็ดสีของทั้งไฮโดรควิโนนและเรติโนอิก แอซิด ทำให้ภาพรวมของผลการรักษาจึงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

5.4 สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่า การรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว ทั้งในด้านการจางลงของฝ้าที่วัดได้จากค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่องเมกซามิเตอร์ รวมทั้งด้านความพึงพอใจของผู้ร่วมวิจัยและความพึงพอใจของแพทย์ ดังนั้นการนำเอากลูต้าไธ-โอนมาฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมจึงอาจเป็นวิธีการที่ไม่ได้ให้ผลในการรักษาที่ดีขึ้นเมื่อนำมาใช้ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

5.5 ข้อเสนอแนะ

5.5.1 ควรทำการศึกษาถึงประสิทธิผลการรักษาในระยะเวลาที่ยาวนานมากขึ้นกว่าเดิม ว่ามีความสามารถในการลดเม็ดสีของฝ้าได้มากขึ้นหรือไม่ รวมทั้งตรวจติดตามผลการรักษาในระยะเวลาที่นานขึ้นเพื่อดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า

5.5.2 ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมว่า การใช้กลูต้าไธโอนเพียงอย่างเดียวฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รวมทั้งการใช้กลูต้าไธโอนโดยวิธีอื่น ๆ เช่น ยาทา ยากิน โดยที่ไม่มีการใช้ควบคู่กับยารักษาฝ้าสูตรผสม จะให้ประสิทธิผลในการรักษาฝ้าเป็นอย่างไร

5.5.3 ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมว่า การใช้กลูต้าไธโอนเพียงอย่างเดียวฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับยาทาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ลดเม็ดสีผิดปกติที่ไม่ใช่ยาในกลุ่มที่มีพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลาโนไซต์ จะให้ประสิทธิภาพในการเสริมการรักษาฝ้าหรือไม่ เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ไฮโดรควิโนนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

5.5.4 ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของกลูต้าไธโอนในโรคผิวหนังที่มีการสร้างเม็ดสีผิดปกติอื่น ๆ เช่น รอยดำจากการอักเสบ เป็นต้น

5.5.5 ศึกษาถึงการใช้สารประกอบอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ลดระดับกลูต้าไธโอนภายในเซลล์ ว่าเมื่อใช้ร่วมกับสารลดเม็ดสีที่รู้จักกันเป็นอย่างดี เช่น ไฮโดรควิโนน แล้วจะให้ผลเสริมการรักษาฝ้าหรือไม่ เพื่อพัฒนาเป็นยาทารักษาฝ้าต่อไป

5.5.6 ควรมีการตัดชิ้นเนื้อเพื่อศึกษาถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาของผิวหนังในบริเวณที่ทำการรักษาว่ามีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะใด

5.5.7 ควรทำการศึกษาในเพศชายเพื่อดูประสิทธิผลของการรักษาว่าแตกต่างกับในเพศหญิงหรือไม่

รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

กนกวลัย กุลทนันทน์. (2548). Pigmentary disorders ใน ปรียา กุลละวณิช และ ประวิตร พิศาลบุตร บรรณาธิการ), **โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน Dermatology 2010** (หน้า100-119). กรุงเทพฯ: โฮลิสติก พับลิชชิ่ง.

วรพงษ์ มนัสกียรติ. (2552). พื้นฐานและหลักการของเลเซอร์ผิวหนัง. ใน วรพงษ์ มนัสกียรติ (บรรณาธิการ), **เลเซอร์ผิวหนังในเวชปฏิบัติ (หน้า 3)**. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน.

Anderson, R. R. & Parish, J. A. (1983). Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. **Science, 220**(4596), 524-527.

Arenas, R. (1996). **Melasma, In dermatologia: Atlas, diagnostico Y Tratamiento.** Maxico City: Interamericana-McGraw-Hill.

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.

Bedavanija, S. & Suthamjariya, K. (2006). Comparative spilt face study using different cutoff filters of intense pulsed light for the treatment of refractory melasma. **Thai J. dermatol, 22**, 51-60.

Benathan, M. (1996). Cysteinyldopa formation by tyrosinase activity and intracellular thiols in human melanoma cells. **Melanoma Res, 6**(3), 183-189.

Bolognia, J., Sodi, S., Osber, M. & Pawelek, J. (1995). Enhancement of Depigmenting effect of hydroquinone by cystamine and buthionine sulfoximine. **Br. J. Dermatol, 104**, 792-797.

Bose, S. K. & Ortonne, J. P. (1998). Pigmentation. In Robert B. & Howard I.M. (Eds.), **Textbook of cosmetic dermatology** (2nd ed., pp. 391-416). United Kingdom: Martin Dunitz.

Carstam, R., Edner, C., Hansson, C., Lindbladh, C., Rorsman, H. & Rosengren, E. (1986). Metaboism of 5-S-glutathionyldopa. **Acta Derm. Venereol**, **126,** 1-12.

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%, hydroquinone4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. **Br. J. Dermatol, 159**(3), 697-703.

Cho, T. H., Hong, S. B., Ryou, J. H. & Lee, M. H. (2007). Quality of life in melasma. **Korean J Dermatol, 45,** 232-236.

Clarys, P. & Barel, P. (1998). Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorder color analysis. **J. Dermatol,** 25(6), 412-414.

Cripps, D. J. (1981). Natural and artificial photoprotection. **J. Invest. Dermatol, 77**(1)**,** 154-157.

Epstein, J. H. (1997). Biological effects of sunlight. In N. J. Lowe, N. A. Shaath & M. A. Pathk (Eds.), **Sunscreens** (2nd ed., pp.83-100). New York: Marcel Dekker.

Figge, F. & Allen, E. (1944). Release of glutathione inhibition of melanin formation by esterone. **Endocrinology, 29,** 262-266.

Flesch, P. (1949). Inhibitory action of extracts of mammalian skin on pigment formation. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 70**(1), 136-140.

Gerrado, A., Arias, M. & Ferrando, J. (2001). Intense pulsed light for melanocytic lesions. **Dermatol. Surg, 27**(4)**,** 397-400.

Grimes, P. E. (1995). Melasma etiologic and therapeutic considerations. **Arch. Dermatol, 131**(12)**,** 1453-1457.

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. & Wilis I. (2006). Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma. **Cutis, 77**(3), 177-184.

Hakozaki, T., Minwalla, L., Zhuang, J., Chhoa, M., Matsubara, A., Miyamoto, K., Greatens, A., Hillebrand, G. G., Bissett, D. L., Boissy, R. E. (2002). The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. **Br J Dermatol, 147**(1), 20-31.

Hanada, K., Grange, R. W. & Connor, M. J. (1991). Effect of glutathione depletion on sunburn cell formation in the hairless mouse. **J. Invest. Dermatol, 96**(6), 838–840.

Huh, C. H., Seo, K. I., ParK, J. Y., Lim, J. G., Eun, H. C. & Park, K. C. (2003). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C Iontophoresis in melasma. **Dermatology, 206**(4), 316-320.

Ito, S. (1993). High-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of eu- and pheomelanin in melanogenesis control. **J. Invest. Dermatol,** 100 (2 Suppl), 166S-171S.

Jara, J. R., Aroca, P., Solano, F., Martinez, J. H. & Lozano, J. A. (1988). The role of sulhydryl compound in mammalian melanogenesis: the effect of cysteine and glutathione upon tyrosinase and the intermediates of the pathway. **Biochim. Biophys. Acta**, **967**(2), 296-303.

Jimbow, K. (1991). N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. **Arch. Dermatol, 127**(10), 1528-1534.

Jimbow, K., Obata, H., Pathak, M. A. & Fitzpatrick, T. B. (1974). Mechanism of depigmentation by hydroquinone. **J. Invest. Dermatol,** 62, 436-449.

Kameyama, K., Takemura, L., Hamada, Y., Sakai, C., Kondoh, S. & Nishiyama, S. (1993). Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase-relate protein1 (TRP1), dopachrome tautomerase (TRP2) and a melanogeric inhibitor. **J. Invest. Dermatol,** 100, 126-131.

Kang, H. Y. & Ortonne, J. P. (2010). What should be considerd in treatment of melasma. **Ann. Dermatol, 22**(4), 373-378.

Kanwar, A. J., Dhar, S. & Kaur, S. (1994). Treatment of melasma with patient topical corticosteroids. **Dermatology, 198,** 170.

Karg, E., Odh, G., Wittbjer, A., Rosengren, E. & Rorsman, H. (1993). Hydrogen peroxide as an inducer of elevated tyrosinase level in melanoma cells. **J. Invest. Dermatol,** 100(2), 209s-213s.

Kasraee, B., Handjani, F. & Aslani, F. (2003). Enhancement of the depigmenting effect of hydroquinone and 4-hydroxyanisole by all-trans-retinoic acid (tretinoin): the impairment of glutathione-dependent cytoprotection?. **Dermatology, 206**(4), 289-291.

Katsambas, A. D. & Syngros, A. (1997). Chemical peelings for the treatment of melasma. **J. Am. Acad. Dermatol, 9,** 102-102.

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. & Willis, I. (1975). A new formula for depigmenting human skin. **Arch. Dermatol**, **111**(1), 40-48.

Korner, A. & Pawelek, J. (1982). Mammalian tyrosinase catalized three reactions in melanin biosynthesis. **Science, 217**(4565), 1163-1165.

Kotrajaras, R. (1984). **The report on improvement of dermatological practice in Thailand**: submitted to international development center, Ottawa, Canada. Bangkok: Institute of dermatology.

Kroon, M. W., Wind, B. S., Beek, J. F., Veen, J. P., Nieuweboer-Krobotova, 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.

Kunachak, S., Leelaudomlipi, P. & Wongwaisayawan, S. (2001). Dermabrasion: a curative treatment for melasma. **Aesthetic Plas. Surg, 25**(2), 114-117.

Lee, G. Y., Kim, H. J. & Whang, K. K. (2002). The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. **Dermatol. Surg, 28**(12), 1120-1123, discussion 1123.

Lemeshow, S., Hosmer, D. W., Klar, J. & Lwanga, S. K. (1990). Adequacy of sample size in health studies. World Health Organization. In W. John & Sons (Eds), **Adequacy of sample size in health studies.** W.H.O.

Lerner, A. B. & Fitzpatrick, T. B. (1995). Biochemistry of melanin formation. **J. Invest. Dermatol, 30**(1), 91-125.

Lerner, A., Fitzpatrick, E., Calkins, E. & Summerson, W. Mammalian tyrosinase. (1950). The relationship of copper to enzymatic activity. **J. Biol. Chem, 187,** 793-802.

Lim, J. T. (1999). Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. **Dermatol Surg, 25**(4), 282-284.

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.

Miranda, M., di Ilio, C., Bonfigli, A., Arcadi, A., Pitari, G., Dupre, S., Federici. G. & del Boccio, G. (1987). A study on the in vitrointeraction between tyrosinase and glutathione-S-transferase. **Biochim. Biophys. Acta**, **913**(3), 396-394.

Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hod, Y. (1999). Hypomelanoses and hypermelanoses. In I. M. Freedburg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, T. B. (Eds.), **Dermatology in general medicine** (5th ed., pp. 945-1017). United States of America: MaGrew-Hill.

Nouri, J., Mahvi, A. H., Babaei, A. A., Jahed, G. R. & Ahmadpour, E. (2006). Investigation of heavy metals in groundwater. **Pak. J. Biol. Sci., 9,** 377-384.

Ogata, H. (1997). Evaluation of the effect of Q-switch ruby and Q-switch Nd-YAG laser irradiation on melanosomes in dermal melanocytosis. **Keio J Med., 46**(4), 188-195.

Ozeki, H., Ito, S., Wakamatsu, K. & Ishiguro, I. (1997). Chemical characterization of pheomelanogenesis starting from dihydroxyphenylalanine or tyrosine and cysteine; Effects of tyrosinase and cysteine concentrations and reaction time. **Biochim. Biophys. Acta**, **1336**(3), 539-548.

Pathak, M. A., Fitzpatrick, T. B. & Kraus, E. W. (1986). Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. **J. Am. Acad. Dermatol, 15**(4 Pt 2), 894-899.

Pawelek, J. M. & Chakraborty, A. K. (1998). The enzymology of melanogenesis. In J. J Norlund,. 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.

Piamphongsant, T. (1998). Treatment of melasma: a review with personal experience. **Int. J. Dermatol, 37,** 897-903.

Pistor, M. (1979). **Un defi therapeutiche: La mesotherapie** (3 ed.). Paris: Maloine.

Polnikorn, N. (2001). Preliminary report of study of plasmalite in Thai patients. **Thai J. Cosmet Dermatol. Surg, 2,** 11-16.

Polnikorn, N. (2010). Treatment of refractory melasma with the Medlite C6 Q-switched Nd:YAG laser and alpha arbutin: A prospective study. **J. Cosmet. Laser Ther, 12**(3), 126-131.

Prota, G. (1980). Recent advances in the chemistry of melanogenesis in mammals. **J. Invest. Dermatol, 75**(1), 122-127.

Prota, G. (1993). Regulatory mechanisms of melanogenesis: beyond the tyrosinase concept. **J. Invest. Dermatol, 100**(2), 156S-161S.

Rendon, M. & Berneburg, M. (2006). Treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol, 54**(5 supp 2), 272-281.

Rendon, M. & Berneburg, M. (2006). Treatment of melasma. **J. Am. Acad. Dermatol, 54**, S272-S281.

Resnik, S. (1967). Melasma induced by oral contraceptive drugs. **JAMA, 199**(9), 601-605.

Ribas, J., Pedro, A. & Schettini, M. (2010). Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases. **An. Bras. Dermatol, 85**(5), 699-703.

Rothman, S., Krysa H. F. & Smiljanic, A. (1946). Inhibitory action of human epidermis on melanin formation. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 62**(2), 208-209.

Rothman, S., Krysa H. F. and Smiljanic, A. (1946). Inhibitory action of human epidermis on melanin formation. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med**, **62**(2), 208-209.

Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S., Fitpatrick, T. B., Sanchez, I. L. & Mihm, M. (1981). A clinical, light microscopic, ultrastructral, and immunofluorescent study. **J. Am. Acad. Dermatol, 4**(6), 698-710.

Sanchez-Ferrer, A., Rodriguez-Lopez, J. N. & Garcia-Carmona, F. (1995). Tyrosinase: a comprehensive review of its mechanism. **Biochim. Biophys. Acta, 1247**(1), 1-11.

Suvanprakorn, P. (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.

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.

Taylor, C. (1994). **The Politics of Recognition.** ***Multiculturalism: Examining the Politics of Recognition*****, Ed. Amy Gutmann.** Princeton: Princeton University Press.

Teixeira, C., Shapiro, I., Hatori, M., Rajpurohit, R. & Koch, C. (1996). Retinoic acid modulation of glutathione and cysteine metabolism in chondrocytes. **Biochem J, 314**(1), 21-26.

Tyrrell, R. & Pidoux, M. (1986). Correlation between endogenous glutathione content and sensitivity of cultures human skin cells to radiation at defined wavelength in the solar ultraviolet range. Photochem. **Photobiol, 47**(3), 561-564.

Victor, F. C., Gelber, J. & Rao, B. (2004). Melasma: a review. **J. Cutan. Med. Surg, 8**(2), 97-102.

Wang, C. C., Hui, C. Y. & Sue, Y. M. (2004). Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. **Dermatol. Surg, 30**(9), 1196-1200.

Wheeler, L., Aswad, A., Connor, M. & Lowe, N. (1986). Depletion of cutaneous glutathione and the induction of inflammation by 8-methoxypsoralen plus UVA radiation. **J. Invest. Dermatol, 87**(5), 658-662.

Wu, M. N., Littleton, J. T., Bhat, M. A., Prokop, A., Bellen, H. J. (1998). ROP, the Drosophila Sec1 homolog, interacts with syntaxin and regulates neurotransmitter release in a dosage-dependent manner. **EMBO J. 17**(1), 127-139.

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.

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

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1. ฝ้า (Melasma) เป็นความผิดปกติของสีผิว เกิดจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (Hyperpigmentation)

2. ไทโรสิเนส (Tyrosinase) คือ เอ็นไซม์หลัก ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

3. Fitzpatrick skin phototype คือ การแบ่งกลุ่มของสีผิวโดยจะแบ่งเป็น 6 ระดับ คือ

ชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์ มาตรฐาน ของ Fitzpatrick Skin phototype	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	ง่ายและกระจาย (สีน้ำตาลดำ)
6	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก, 0 - +	ไม่เคย	ง่ายและกระจาย หรือดำ (สีดำ)

4. Fixed Hydroquinone Combination คือยารักษาฝ้าที่มีสารออกฤทธิ์หลัก 3 อย่างคือ 4%Hydroquinone, 0.01% Fluocinolone acetonide, 0.05% Tretinoin

5. Glutathione กลูต้าไธโอนเป็นสารที่ร่างกายสังเคราะห์ได้เอง และมีหน้าที่สำคัญหลายอย่างในร่างกายรวมทั้งยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในหลายขั้นตอน

6. Mesotherapy การฉีดยาเข้าผิวหนังในชั้นหนังแท้ โดยฉีดจุดละ 0.05 มิลลิลิตร ของยาฉีดหนึ่งจุดต่อพื้นที่ผิวหนัง 1 ตารางเซนติเมตร ความลึกประมาณ 1 มิลลิเมตร เท่ากันทุกจุด

7. Global Satisfactory คือ คะแนนความพึงพอใจในการรักษา 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%) และประสิทธิผลในการรักษาดูจากค่าความพึงพอใจที่ดีขึ้นมาอย่างน้อยหนึ่งขั้น

8. Mexameter MX 18 คือ เครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิวโดยวัดได้ทั้งเม็ดสีเมลานิน และ ความแดง (จากฮีโมโกลบิน) ซึ่งทั้งสองอย่างนี้เป็นตัวหลักในการกำหนดสีผิวของมนุษย์ โดย mexameterสามารถบอกความแตกต่างระหว่างความเข้มของสีได้แม่นยำกว่าตาเปล่า

9. Mean melanin index คือ ค่าที่ได้จากการใช้เครื่อง Mexameter วัดค่าเม็ดสีเมลานิน แสดงถึงความเข้มของสีผิว อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1,000 (1 = ขาว , 1,000 = ดำ) โดยวัดบริเวณจุดกึ่งกลางรอยโรค วัด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิมและนำมาหาค่าเฉลี่ย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง: การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล..... Date
2. ชื่อ นามสกุล..... Name
3. บ้านเลขที่..... Address

   เบอร์โทรศัพท์..... Tel
4. เพศ ……..1.ชาย .....2. หญิง Sex
5. อายุ .....ปี Age
6. อาชีพ .....1. ข้าราชการ .....2. พนักงาน Occupation

   .....3. แม่บ้าน .....4. นักเรียน/นักศึกษา

   .....5. กิจการส่วนตัว .....6. อื่น ๆ
7. ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (ปี)…..……

   Duration
8. ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า FH

   .....1. มี .....2. ไม่มี

9. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า Aggravate

……..1. ตั้งครรภ์

…….....2. การได้รับฮอร์โมน

....ยาเม็ดคุมกำเนิด .....รักษาอาการวัยทอง

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

.....3. การได้รับแสงแดด

……...4. การใช้เครื่องสำอาง

.....5. ยากันชัก

…….6. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง

10. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน Prev Tx

.....1.เคย .....2. ไม่เคย

11. ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp Type

…….1. Epidermal type

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

…….3. Dermal type

12. จำแนกชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น

Pattern

…….1. Centrofacial type

…….2. Malar type

…….3. Mandibular type

13. จำแนกชนิดของสีผิวตามSkin type ….I,….II,.…III,….IV,….V,….VI Skin type

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกผลการทดลอง

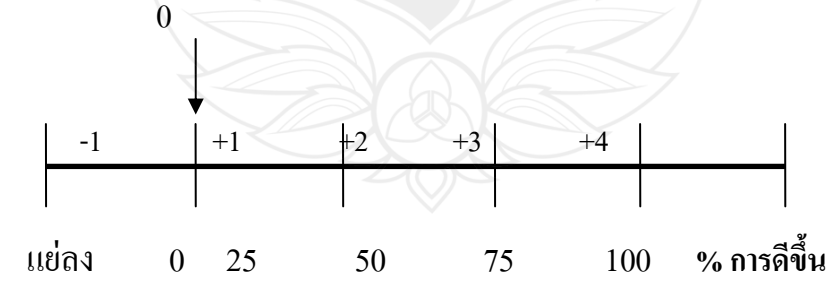
การประเมินประสิทธิภาพการรักษา

1. **Mean melanin index (MI) by Mexameter**

Right Malar			**Left Malar**		
ครั้งที่ 1	**2**	**3**	**ครั้งที่ 1**	**2**	**3**

2. **Global satisfactory โดยผู้เข้าร่วมวิจัย**

คะแนนความพึงพอใจในการรักษา : กรุณาวงกลมตัวเลขตามความเป็นจริง



*คะแนนความพึงพอใจในการรักษา 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%)

ภาคผนวก ง

แบบประเมินผลข้างเคียง

1. การประเมินผลข้างเคียงโดยผู้ป่วย

…… 1. มี ..... 2. ไม่มี

ผลข้างเคียง	ไม่มีเลย (1)	น้อยมาก (2)	ค่อนข้างน้อย (3)	ปานกลาง (4)	ค่อนข้างมาก (5)	มากที่สุด (6)
แสบร้อน						
คัน						
แดง						
อาการช้ำ						
ลอก, แห้ง						

อื่นๆ .....

2. โดยแพทย์ (Physician evaluation)

…… 1. Yes ..... 2. No

Adverse effects	Right			Left		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Erythema						
Scaling						
Edema						
Echymosis						
Crusting						
Erosions						

Other .....

ภาคผนวก จ

ข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร

การวิจัยเรื่อง: การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง

เรียน อาสาสมัครทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ควบคู่กับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าเทียบกับการทาครีมเพียงอย่างเดียว ก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ชื่อโครงการ

การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย

ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย

1. นายแพทย์เอกภพ มลิทอง
2. อาจารย์แพทย์หญิงสุนิสา ไทยจินดา
2. อาจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้กลูต้าไธโอนแบบฉีดเข้าผิวหนังในการรักษาฝ้าบนใบหน้า

2. เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนแบบฉีดเข้าผิวหนัง

ประโยชน์ของการวิจัย

1. เพื่อนำผลการวิจัยนี้ไปใช้เป็นข้อมูลในการรักษาฝ้าด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนัง เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด และเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด

2. เพื่อนำผลการวิจัยที่ได้ไปเป็นข้อมูลในการพิจารณาใช้กลูต้าไธโอนควบคู่กับยาทารักษาฝ้าอื่น ๆ เช่นไฮโดรควิโนน ซึ่งการนำกลูต้าไธโอนมาใช้ร่วมอาจช่วยให้สามารถลดขนาดการใช้ยาทาตามปกติลง โดยที่ผลการรักษาเท่าเดิมหรือดีกว่าเดิม เป็นการลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาทา นอกจากนี้ยังอาจช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของฝ้าได้ด้วย

3. เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยหญิงชาวเอเชีย อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง และเข้ารับการรักษารวมไปถึงการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

2. สุขภาพแข็งแรงดี

3. รับทราบข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา

4. ผู้ป่วยต้องไม่เคยได้รับการรักษาผิวหน้าโดยเครื่องมือต่างๆดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์

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

5. ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน หรือ ยาที่มีผลต่อการเกิดฝ้า เช่น ยากันชัก ในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

6. ผู้ป่วยต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มเรตินอยด์ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

7. ไม่มีประวัติแพ้ยา Hydroquinone, Tretinoin, Fluocinolone acetonide, สารกันแดดที่กำหนดให้ใช้

8. ไม่ได้กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

9. ไม่เคยมีประวัติแผลเป็นคีลอยด์

10. ไม่มีผิวหนังบริเวณใบหน้าผิดปกติ เช่น ผื่นผิวหนังอักเสบ ติดเชื้อ มะเร็งผิวหนัง

11. ไม่มีโรคประจำตัวเรื้อรังที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไต หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

12. ไม่มีโรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เช่น กลุ่มอาการผิดปกติของถุงน้ำในรังไข่

13. ไม่เป็นโรคผื่นแพ้แสง หรือ ทานยาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคผื่นแพ้แสง

14. ไม่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด

15. ไม่สูบบุหรี่

16. สามารถหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดมากๆได้

17. ให้ความร่วมมือในการรักษาและสามารถมาติดตามผลการรักษาได้

18. ไม่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นๆนอกเหนือจากที่กำหนดให้ ในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

วิธีการศึกษา

โรคฝ้า (Melasma) เป็นโรคที่เกิดจากการสร้างเม็ดสีเมลานินมากกว่าปกติ ทำให้สีผิวเข้มขึ้น เป็นรอยปื้นสีน้ำตาลหรือน้ำตาลเข้ม พบบ่อยบริเวณใบหน้าในผู้หญิงวัยกลางคน การรักษาในโครงการนี้อยู่ในรูปแบบการใช้สารกลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการใช้ยาทาเพื่อลดการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีส่งผลให้ปริมาณเม็ดสีน้อยลง

ในงานวิจัยนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มเลือกใบหน้าด้านที่จะได้รับการฉีดสารกลูต้าไธโอนใต้ผิวหนังโดยวิธีจับฉลาก (มี 2 ฉลากคือ ซ้ายและขวา โดยจะได้รับการฉีดกลูต้าไธโอนใต้ผิวหนังในใบหน้าข้างที่จับฉลากได้) โดยผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมตัวเดียวกัน และเริ่มทายา

ฝ้าสูตรผสมบริเวณที่เป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างก่อนนอนทุกคืนตั้งแต่สัปดาห์แรกของการทดลองและหยุดใช้ยาเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 4

หลังจากที่ทราบผลการสุ่มเลือกครึ่งหน้าแล้ว

ครึ่งหน้า จะรักษาโดยการฉีดกลูต้าไธโอนใต้ผิวหนัง ความเข้มข้น 2 มก./ มล. จุดละ 0.05 มิลลิลิตรในพื้นที่ 1 ตารางเซนติเมตร ทุกสัปดาห์ร่วมกับการทายาฝ้าสูตรผสมก่อนนอนทุกคืน ในวันที่ท่านเข้ามารับการรักษา แพทย์จะทำการตรวจติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงด้วย

อีกครึ่งหน้า จะได้รับการฉีดน้ำเกลือใต้ผิวหนัง จุดละ 0.05 มิลลิลิตร ในพื้นที่ 1 ตารางเซนติเมตร ทุกสัปดาห์ร่วมกับใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมก่อนนอนทุกคืนเช่นกัน

นอกจากนี้ท่านจะได้รับสารกันแดดชนิดออกฤทธิ์ป้องกันกว้าง (Physical sunscreen SPF 50, PA+++) สำหรับทาตอนเช้าก่อนออกจากบ้าน และครีมบำรุงผิวให้ความชุ่มชื้นที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับวิธีการศึกษาวิจัย แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบและยินดีตอบคำถามต่าง ๆ ที่ท่านสงสัยโดยละเอียด

หากท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับครีมกันแดด และ การรักษาฝ้า (ด้วยกลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังและยาทาฝ้า) โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้นตลอดการวิจัย

2. ท่านจะต้องเข้ามารับการรักษาและตรวจติดตาม ตามที่แพทย์นัดทุกครั้ง

3. กรณีเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้นจนกว่าผลข้างเคียงจะดีขึ้น

4. ในกรณีที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยจนครบระยะเวลาที่กำหนดแต่ฝ้ายังไม่ดีขึ้นหรือแย่ลง จะได้รับการพิจารณาจากแพทย์ในการให้ผลิตภัณฑ์รักษาฝ้าที่เหมาะสมเป็นรายๆไป โดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมเป็นเวลา 3 เดือน

5. หลังให้การรักษาแล้ว แพทย์จะให้ใบประเมินผลการรักษากับท่าน ท่านกรุณากรอกใบประเมินตามความเป็นจริง เพื่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยจะได้นำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

6. ข้อมูลต่างๆของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะข้อมูลที่ได้สรุปผลหลังเสร็จสิ้นโครงวิจัยเท่านั้น

7. การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์ประการสำคัญที่ท่านควรทราบคือ ผลการศึกษานี้ใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลส่วนบุคคลต่างๆจะ

ถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์และไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชน ขอรับรองว่าจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ฉ

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Inform Consent Form)

เขียนที่ ……..……..

วันที่……..……

ข้าพเจ้า……..……อายุ……..ปี

อยู่บ้านเลขที่…...……ถนน…….....หมู่ที่…….แขวง/ตำบล……..…….

เขต/อำเภอ …...……..... จังหวัด…….....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของ นายแพทย์เอกภพ มลิทอง อาจารย์แพทย์หญิงสุนิสา ไทยจินดาและอาจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย

(Comparison of intradermal Glutathione Combined with a Fixed Triple Combination Cream versus the Cream Alone in the Treatment of Facial Melasma in Asians: A Pilot Study)

ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยมิได้มีการบังคับขู่เข็ญหลอกลวงแต่ประการใดและจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิผล ความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยโดยละเอียดแล้ว จากเอกสารคำอธิบาย โครงการวิจัย

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากมีอันตรายใด ๆ **อันเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว** ข้าพเจ้า จะได้รับ การรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัย โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจน มีสิทธิ์ได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร

ข้อ 6. ข้าพเจ้าได้รับทราบในการติดต่อกับนายแพทย์เอกภพ มลิทอง หัวหน้าโครงการวิจัย ด้วยหมายเลขโทรศัพท์ 080-6992745 แล้ว

ข้อ 7. ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัย จะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้อ 8. นายแพทย์เอกภพ มลิทอง หัวหน้าโครงการวิจัย ได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในการเข้าร่วม โครงการนี้ ให้ข้าพเจ้าทราบและตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ …….. ผู้ยินยอม

(…….)

ลงชื่อ ……..… หัวหน้าโครงการวิจัย

(นายแพทย์เอกภพ มลิทอง)

ลงชื่อ ……. พยาน

(…….)

ลงชื่อ …….. พยาน

(…….)

หมายเหตุ

กรณีผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ความยินยอมนี้ให้แก่ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยฟังจนเข้าใจแล้ว และให้ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยลงนาม หรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบ ในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย

ภาคผนวก ช

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. สถิติเชิงพรรณา (Descriptive statistics)

1) ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ อาชีพ ประวัติการรักษาเป็นฝ้า ชนิดของฝ้า ความพึงพอใจ และอาการข้างเคียง สรุปข้อมูลในรูปแบบความถี่ และร้อยละ

2) ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ระยะเวลาที่เป็นฝ้า ค่า Mean Melanin Index สรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

1) เปรียบเทียบข้อมูล ค่า Mean Melanin Index ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับยาทาฝ้าสูตรผสม และ ยาทาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า ด้วยสถิติ Repeated Messure ANOVA และทำการเปรียบเทียบก่อนหลังการรักษาในกลุ่มเดียวกันรายคู่ (Multiple comparison) ด้วยวิธี Bonferoni

2) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่างๆกับก่อนการรักษาของค่า Mean Melanin Index ระหว่างการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับยาทาฝ้าสูตรผสม และ ยาทาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า ด้วยสถิติ paired t-test

* ทุกการทดสอบกำหนดระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.05$

ประวัติผู้วิจัย

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ	นายเอกภพ มลิทอง
วัน เดือน ปี เกิด	2 กันยายน 2520
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	เลขที่187 หมู่ที่ 5 ตำบลบ้านหม้อ อำเภอเมือง จังหวัดเพชรบุรี 76000
ประวัติการศึกษา	
2544	แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ประวัติการทำงาน	
2550-2553	แพทย์ประจำโรงพยาบาลกรุงเทพ-สมุย
2547-2549	แพทย์ประจำโรงพยาบาลบ้านแหลม จังหวัดเพชรบุรี
2544-2546	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์