



การศึกษาประสิทธิผลของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟร็กชันนอลความยาวคลื่น
1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน
ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน
เพียงอย่างเดียว

THE EFFECTIVENESS OF FRACTIONAL 1927-NM THULIUM
FIBER LASER WITH A FIXED HYDROQUINONE CREAM
VERSUS A FIXED HYDROQUINONE CREAM ALONE
IN MELASMA PATIENTS

จรรยา ทรงโฉม

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2555

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟร็กชันนอลความยาวคลื่น
1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน
ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน
เพียงอย่างเดียว

THE EFFECTIVENESS OF FRACTIONAL 1927-NM THULIUM
FIBER LASER WITH A FIXED HYDROQUINONE CREAM
VERSUS A FIXED HYDROQUINONE CREAM ALONE
IN MELASMA PATIENTS

จรรยา ทรงโฉม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2555

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟร็กชันนอลความยาวคลื่น
1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน
ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน
เพียงอย่างเดียว

THE EFFECTIVENESS OF FRACTIONAL 1927-NM THULIUM
FIBER LASER WITH A FIXED HYDROQUINONE CREAM
VERSUS A FIXED HYDROQUINONE CREAM ALONE
IN MELASMA PATIENTS

จริยา ทรงโฉม

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาดุษฎีวิทยา
2555

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทิวัฒน์ นารัตน์วันชัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ จรัสศักดิ์ เรืองพีระกุล)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. วิสูตรี ประดิษฐ์อาชีพ)

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้จะสำเร็จลงไม่ได้เลย หากไม่ได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. ธัมมทัตถ์ นรรัตน์วันชัย ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ นายแพทย์ จรัสศักดิ์ เรืองพีระกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาแก่ผู้วิจัยตลอดการวิจัย และแนะนำแนวทางการอภิปราย สรุปผลตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัย เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด รวมถึงแนะนำข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย ตลอดจนขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. ประทีป เศรษฐรักษ์ และ รองศาสตราจารย์ ดร. วิสุทธิ ประดิษฐ์อาชีพ กรรมการสอบโครงร่างและสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ ผู้ที่ช่วยแนะนำและแก้ไขงานวิจัยนี้ให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณบริษัท ฟิลเทค เอ็นเตอร์ไพรส์ (1994) จำกัด ที่สนับสนุนหัวเลเซอร์เฟรกเซล บางส่วนสำหรับใช้ในงานวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ที่เอื้อเฟื้อสถานที่และอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ใช้ในงานวิจัย รวมทั้งเจ้าหน้าที่ในโรงพยาบาลและเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและให้คำปรึกษาผู้วิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณครอบครัวที่เป็นกำลังใจ คอยสนับสนุนทุกทาง จนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงมาได้ด้วยดี

จริยา ทรงโถม

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

ชื่อผู้เขียน

จริยา ทรงโฉม

หลักสูตร

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ดงวิทยา)

อาจารย์ที่ปรึกษา

อาจารย์ จรัสศักดิ์ เรืองพีระกุล

บทคัดย่อ

ฝ้า คือ ภาวะความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin) ที่บริเวณใบหน้า จะพบลักษณะเป็นปื้นสีน้ำตาลถึงเข้ม พบบ่อยที่บริเวณโหนกแก้ม หน้าผาก มักพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ส่วนมากจะพบในช่วงอายุวัยกลางคน โดยมีปัจจัยกระตุ้นหลายอย่างที่สำคัญคือแสงแดด การรักษาที่ได้ตั้งแต่การทายา ใช้สารเคมีลอกหน้า และการใช้เลเซอร์ เพื่อลดความเข้มฝ้าและลดการกลับมาเป็นซ้ำในอนาคต

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

วิธีการรักษา มีผู้ร่วมวิจัยที่มีฝ้าจำนวน 40 คน สุ่มแบ่งกลุ่มรับการรักษาด้วยยาทา 12 คน เลเซอร์ 14 คน และวิธีผสม 14 คน รักษาเดือนละหนึ่งครั้งเป็นเวลา 3 เดือนและติดตามผลที่ 0, 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังรักษาครบด้วยการประเมินคะแนนมาซีจากภาพถ่ายโดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่าน คะแนนเมลานินอินเด็กซ์จากเครื่องเมกซามิเตอร์ แบบสอบถามความพึงพอใจและประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา

ผลการศึกษา จากจำนวนผู้ร่วมวิจัย 40 ราย ออกจากการวิจัยก่อนกำหนด 7 ราย เหลือจำนวน 33 ราย พบว่ารอยโรคดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจากการประคบด้วยคะแนนมาซีและคะแนนเมลานินอินเด็กซ์ในกลุ่มของเลเซอร์และกลุ่มวิธีผสมเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบค่าร้อยละคะแนนมาซีที่ลดลงพบว่ากลุ่มวิธีผสมมีความแตกต่างกับกลุ่มยาทาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่พอใจต่อผลการรักษาด้วยเลเซอร์และกลุ่มวิธีผสมค่อนข้างสูง โดยมีผลข้างเคียงเรื่องของผิวหนังคล้ำลงหลังทำเลเซอร์เพียง 1 คน

สรุปผล การใช้เลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนนในการรักษาฝ้าบนใบหน้าให้ผลการรักษาที่ดี มีความพึงพอใจสูง และไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงใด ๆ

คำสำคัญ: ฝ้า/เลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์/ครีมสูตรไฮโดรควิโนน/คะแนนมาซี/คะแนนเมลานินอินเด็กซ์เด็กซ์

Thesis Title	The Effectiveness of Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser with A Fixed Hydroquinone Cream Versus A Fixed Hydroquinone Cream Alone in Melasma Patients
Author	Jariya Songchome
Degree	Master of Science (Dermatology)
Advisor	Lecturer Jaratsak Ruangpeerakul

ABSTRACT

Melasma is an acquired increased pigmentation of the skin, characterized by gray-brown symmetrical patches, mostly in the sun-exposed areas of the skin such as cheek, forehead. Commonly found in female more than male. The pathogenesis is unknown, but genetic or hormonal influences with UV radiation are important. The common treatment of melasma is topical agents, chemical peeling and laser.

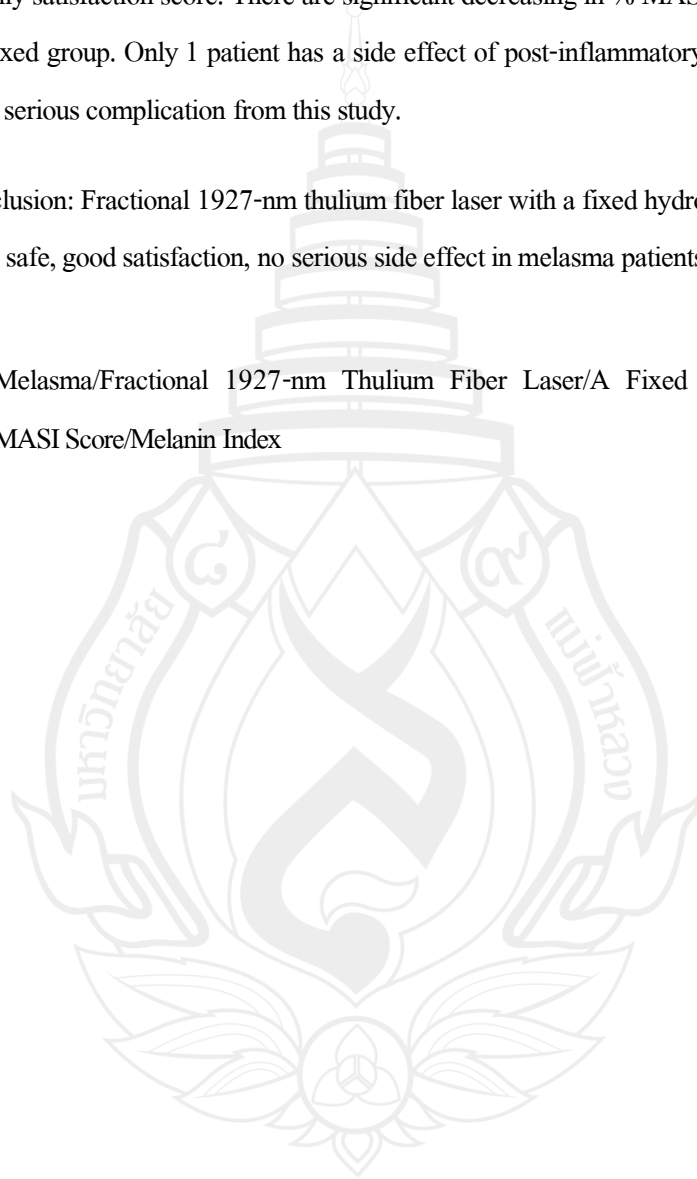
Objective: This study decided to compare the effectiveness of fractional 1927-nm thulium fiber laser with a fixed hydroquinone cream versus a fixed hydroquinone cream alone in melasma patients.

Materials and methods: Forty patients with melasma on both cheek were enrolled. Patients were randomly divided into 3 groups ; HQ cream, laser and mixed groups then encountered 3 consecutive sessions at 4-week intervals and followed up at 0, 4, 8 and 12 weeks. The outcome consisted of the evaluation of MASI score by 2 dermatologists, melanin index score by mexameter, satisfactory score by the patients and side effect evaluation by doctor.

Results: Thirty-three patients completed the study. There were significant decrease in MASI score and melanin index score compare with the baseline in laser and mixed groups. These 2 groups also have highly satisfaction score. There are significant decreasing in % MASI score reduction in HQ cream and mixed group. Only 1 patient has a side effect of post-inflammatory hyperpigmentation but no one have a serious complication from this study.

Conclusion: Fractional 1927-nm thulium fiber laser with a fixed hydroquinone cream showed improvement, safe, good satisfaction, no serious side effect in melasma patients.

Keywords: Melasma/Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser/A Fixed Hydroquinone Cream/
MASI Score/Melanin Index



สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(12)
สารบัญภาพ	(14)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background & Rationale)	1
1.2 คำถามงานวิจัย (Research Question)	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)	4
1.5 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)	5
1.8 ข้อจำกัดในการทำวิจัย	8
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	9
2 ทบทวนวรรณกรรม	10
2.1 ฝ้าและการแบ่งชนิดของฝ้า	10
2.2 สาเหตุการเกิดฝ้า	11
2.3 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)	11

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
2.4 พยาธิกำเนิดของฝ้า	13
2.5 การรักษาฝ้า	14
3 ระเบียบวิธีวิจัย	20
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)	20
3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	20
3.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	22
3.4 ขั้นตอนการวิจัย	23
3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	25
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)	26
3.7 ปัญหาทางจริยธรรม	27
3.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย	28
4 รายงานผลการวิจัย	29
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	30
4.2 เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม	32
4.3 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4 , 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียว	34

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4.4 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4 , 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ การรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่ครั้ง ต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน	37
4.5 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	42
4.6 จำนวน ร้อยละ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	43
4.7 จำนวน ร้อยละ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาโดยการประเมินของแพทย์ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	45
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	47
5.1 อภิปรายผล	47
5.2 อภิปรายข้อมูลทั่วไป	47
5.3 อภิปรายผลการทดลอง	49
5.4 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีหรือการศึกษาเดิม	53
5.5 สรุป	54
5.6 ข้อเสนอแนะ	54

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
รายการอ้างอิง	56
ภาคผนวก	61
ภาคผนวก ก ตัวอย่างผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	62
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	65
ภาคผนวก ค เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	70
ประวัติผู้เขียน	76

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 ชนิดของผิวหนัง ตามหลักเกณฑ์ มาตรฐานของพีตซ์แพทริก	5
1.2 การประเมินความรุนแรงของคะแนนมาซี ตามลักษณะของฝ้า	7
1.3 การประเมินความรุนแรงของคะแนนมาซี ตามความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับผิวปกติ	7
1.4 การประเมินความรุนแรงของคะแนนมาซี ตามความสม่ำเสมอของฝ้า	8
2.1 การแบ่งชนิดของฝ้าจากลักษณะทางคลินิก	10
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=33 ราย)	30
4.2 เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม	32
4.3 ข้อมูลผลการรักษาของทั้ง 3 กลุ่ม และค่า MASI Score	34
4.4 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน	35
4.5 ข้อมูลผลการรักษาของทั้ง 3 กลุ่ม และค่า Melanin Index	37
4.6 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน	38
4.7 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป (สัปดาห์ที่ 0 - 12) ของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	41

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.8 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ รักษาด้วยวิธีผสมและการรักษาฝีด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	42
4.9 จำนวน ร้อยละ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วย เลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝีด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	43
4.10 จำนวน ร้อยละ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาโดยการประเมินของแพทย์ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝีด้วย ยาทาเพียงอย่างเดียว	45

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัย	5
2.1 ขั้นตอนการสร้างเม็ดสีเมลานิน	12
2.2 การศึกษาการทำงานของสารให้ความขาวทั้งในห้องทดลองและการทดลองในมนุษย์	16
2.3 การดูดซับพลังงานของเป้าหมายต่าง ๆ (Chromophore) ที่ความยาวคลื่นแตกต่างกัน	18
4.1 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว	40
4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียง อย่างเดียว	40
4.3 ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา	42
4.4 ร้อยละ การเกิดอาการข้างเคียงในแต่ละกลุ่มงานวิจัย	44
5.1 ผลค่าคะแนนมาซีและร้อยละของการลดลงของคะแนนมาซีเมื่อเทียบกับก่อนเริ่ม งานวิจัย	50
5.2 ร้อยละของการลดลงของคะแนนมาซีเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มงานวิจัยของงานวิจัยนี้	51

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background & Rationale)

ฝ้า (melasma) เป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้คนไข้เข้ามาพบแพทย์ผิวหนัง โดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชียที่มีลักษณะผิวตามการจำแนกโดยฟิตซ์แพทริกที่ 4 ถึง 6 (Fitzpatrick's skin type IV-VI) เพราะนอกจากจะเป็นโรคที่เรื้อรังและรักษาไม่หายขาดแล้ว ยังพบอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าขึ้นซ้ำได้บ่อย จึงส่งผลกระทบต่อทั้งคุณภาพชีวิตและทางด้านจิตใจของคนไข้อย่างมาก

ฝ้า (melasma) คือ ภาวะความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin) ที่บริเวณใบหน้า เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีที่ผิวหนังเมลาโนไซต์ (Melanocyte) ทำงานผิดปกติ ส่งเม็ดสีขึ้นมาที่ผิวหนังด้านบนปริมาณมาก จึงทำให้ความเข้มของสีผิวไม่สม่ำเสมอ เห็นเป็นลักษณะเป็นสีน้ำตาลที่มีขนาดไม่เท่ากัน มักพบที่บริเวณที่สัมผัสกับแดด ได้แก่ แก้ม จมูก หน้าผากและคาง ส่วนใหญ่พบในเพศหญิง ช่วงอายุ 30-40 ปีขึ้นไป โดยเฉพาะในคนที่มีสีผิวคล้ำ หรือมีประวัติสัมผัสแสงแดดบ่อย ๆ สาเหตุของการเกิดฝ้ายังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่ในปัจจุบันนี้เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ไม่ว่าจะเป็นจากแสงแดด ฮอร์โมน พันธุกรรม ภาวะโภชนาการ เครื่องสำอาง และยาบางชนิด

ฝ้าสามารถแบ่งได้ตามการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยา และตามความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกโดยการตรวจจากเครื่อง Wood's lamp ออกเป็น 3 ชนิดคือ

1. ฝ้าที่บริเวณผิวหนังชั้นกำพร้า, Epidermal Type
2. ฝ้าที่บริเวณผิวหนังชั้นแท้, Dermal Type
3. ฝ้าที่มีในผิวหนังทั้ง 2 ชั้น, Compound หรือ Mixed Type

การรักษาฝ้าในปัจจุบันนี้ยังไม่มีการรักษาใดที่ให้ผลได้ 100% ที่สำคัญยังพบเรื่องของการเกิดฝ้าซ้ำ และปัญหาผลข้างเคียงของวิธีการรักษา โดยเฉพาะกลุ่มยาทาไฮโดรควิโนนซึ่งใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาฝ้า พบว่าการใช้ยาที่มีความเข้มข้นสูงและใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง เช่น การเกิดภาวะโอโครโนซิส (ochronosis) และคอลลอยด์ มิลเลียม (colloid millium) ในบริเวณที่ทายาได้ จึงมีการใช้ยาในกลุ่มอื่น ๆ มาช่วยในการรักษาฝ้า ได้แก่ ยาที่

ช่วยลดการสร้างเม็ดสี เช่น อะเซเลอิก แอซิด (Azelaic acid) โคจิก แอซิด (Kojic acid) อาร์บูติน (Arbutin) เป็นต้น หรือสารที่ใช้ผลัดเซลล์ผิว เช่น ไกลโคลิก แอซิด (glycolic acid) ไตรคลอโรอะซิติก แอซิด (Trichloroacetic acid) เป็นต้น

การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่มีการศึกษาวิจัยแล้วว่าได้ผลดีในการช่วยลดความเข้มฝ้า โดยอาศัยหลักการเลือกใช้พลังงานเลเซอร์ที่มีความจำเพาะต่อเป้าหมายที่เราต้องการ ซึ่งเป้าหมายของการรักษาฝ้าก็คือเม็ดสีเมลานิน การเลือกใช้พลังงานที่มีความจำเพาะนี้จะช่วยลดการทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียง และลดผลข้างเคียงจากการรักษาได้ (Anderson & Parish, 1983) พบว่าเม็ดสีเมลานินดูดซับพลังงานในช่วงหลายความยาวคลื่น ตั้งแต่ 250-1,200 นาโนเมตร ณ ปัจจุบันมีเลเซอร์หลายตัวที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาฝ้า ไม่ว่าจะเป็น เลเซอร์แสงไอพีแอล (Intense Pulsed Light: IPL) เลเซอร์คิวสวิตช์เอ็นดี แยก (Q-switched neodymiumdoped yttrium aluminum garnet [1,064-nm]) เลเซอร์คิวสวิตช์อเล็กซานไดท์ (Q-switched alexandrite [755-nm]) เลเซอร์เออเปียม แยก (erbium-doped yttrium aluminum garnet [2,940nm]) และเลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ (carbon dioxide [10,600-nm]) แต่ก็มีรายงานเรื่องของผลแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่สำคัญและพบได้บ่อยคือ การเกิดสิรอยโรคที่เพิ่มขึ้น (Post Inflammatory Hyperpigmentation: PIH) รวมถึงรายงานของการเกิดต่างขาว (Hypopigmentation) และการเกิดซ้ำของรอยโรคขึ้นได้

ปัจจุบันนี้มีการนำกลุ่มเลเซอร์ที่เรียกว่าแฟรกชันนอล เลเซอร์ (Fractional Laser) มาใช้ในการศึกษาวิจัยเพื่อรักษาฝ้ามากขึ้น เมื่อนำเทียบกับเลเซอร์กลุ่มรีเซอเฟสซิง (Resurfacing Laser) พบว่าแฟรกชันนอล เลเซอร์โดยเฉพาะชนิดที่ทำให้ไม่เกิดบาดแผล (Fractional Non-ablative Laser) สามารถควบคุมให้พลังงานลงไปสู่ชั้นผิวลึกและกระตุ้นให้มีการสร้างคอลลาเจนใหม่ (Neocollagenesis) ได้ดี โดยแฟรกชันนอล เลเซอร์จะทำให้ผิวหนังโดนความร้อนเป็นส่วน ๆ เรียกว่า ไมโครสโคปิก ทรีทเมนต์ โซน (Microscopic Treatment Zones: MTZs) ซึ่งมีข้อดีคือมีการหายเป็นปกติของผิวหนังเกิดขึ้นเร็วและใช้เวลาพักหลังทำการรักษาน้อย (Rapid healing and less downtime) ส่วนการนำแฟรกชันนอล เลเซอร์มาใช้ในการลดเม็ดสี เชื่อว่าเกิดจากการที่เลเซอร์กระตุ้นให้เกิดการส่งเม็ดสีออกสู่ผิวหนังชั้นนอก (Microscopic Epidermal Necrotic Debris: MENDs) และมีการหลุดลอกออกไป (Goldberg, Berlin & Phelps, 2008) มีการศึกษาโดยใช้เลเซอร์ 1,550-nm erbium-doped fiber ในการรักษาฝ้าซึ่งก็ได้ผลดีและมีความปลอดภัย ล่าสุดมีการศึกษาโดยใช้เลเซอร์ 1927-nm thulium fiber มาใช้รักษาฝ้าเช่นกัน โดยเลเซอร์ชนิดนี้มีความสามารถในการดูดซับด้วยน้ำสูงกว่ากลุ่ม 1550-nm laser ทำให้เหมาะสำหรับใช้กับผิวหนังชั้นกำพวด (epidermis) ในการรักษาเกี่ยวกับเรื่องความผิดปกติของเม็ดสี ซึ่งผลการศึกษพบว่าเลเซอร์ 1927-nm thulium fiber สามารถนำมาใช้รักษาฝ้าได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยเช่นกัน (Polder & Bruce, 2012)

จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะนำเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ซึ่งเป็นเลเซอร์ชนิดใหม่ที่มีมีการนำมาศึกษาและใช้ในการรักษาฝ้าตามที่ได้กล่าวข้างต้น โดยมีความสนใจที่จะนำเลเซอร์มาใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาสูตรผสมไฮโดรควิโนนซึ่งยังคงเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาฝ้าเพื่อดูผลของการรักษา และเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างเลเซอร์และยาทา เพื่อค้นหาแนวทางใหม่ ๆ ในการรักษาฝ้าให้ได้ผลดียิ่งขึ้นโดยที่มีความปลอดภัยและเกิดผลแทรกซ้อนกับผู้ป่วยน้อยที่สุด จึงจัดทำโครงการวิจัยนี้ขึ้น

1.2 คำถามงานวิจัย (Research Question)

1.2.1 คำถามงานวิจัยที่หนึ่ง (Primary Question)

การใช้เลเซอร์เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน มีประสิทธิผลในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในชาวเอเชีย ได้ดีกว่าการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวหรือไม่

1.2.2 คำถามงานวิจัยที่สอง (Secondary Question)

การใช้เลเซอร์เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน มีอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาต่างจากการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า

1.3.2 เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยเครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์

1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

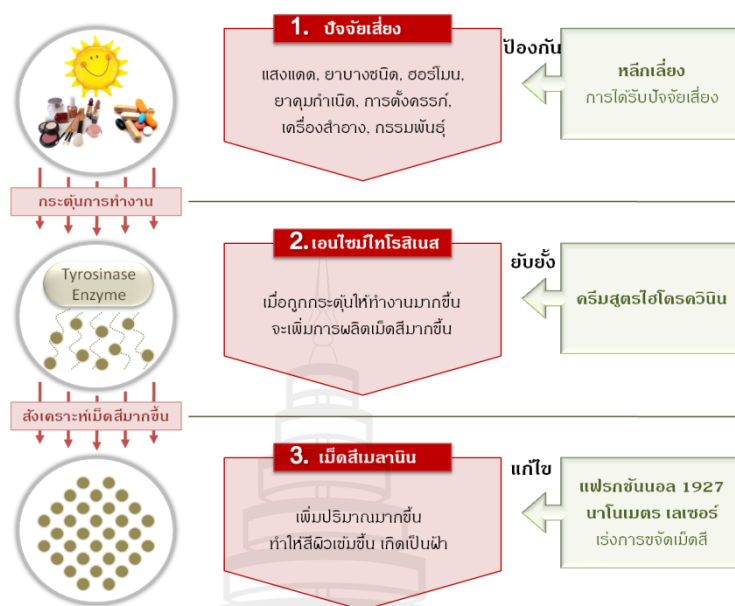
การใช้เลเซอร์แฟร็กชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในชาวเอเชีย ได้ดีกว่าการทาครีม สูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ป่วยซึ่งเข้ารับบริการในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้างจำนวน 40 ราย ได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่มโดยมีกลุ่มที่รักษาด้วยครีมทาสูตรไฮโดรควิโนน, เลเซอร์เครื่องเลเซอร์แฟร็กชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ และวิธีผสม จากนั้นทำการรักษาและติดตามผลในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 โดยใช้การประเมินคะแนนมาซีจากภาพถ่ายโดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินค่าเมลานินอินเด็กซ์ซึ่งวัดจากเครื่องเมกซามิเตอร์ รวมระยะเวลาการเก็บข้อมูลวิจัย 4 เดือน ตั้งแต่เดือนสิงหาคม ถึง เดือนธันวาคม 2555

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

การนำเลเซอร์แฟร็กชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) มาทำการรักษาฝ้า โดยใช้พลังงานเลเซอร์ไปทำลายเม็ดสีเมลานินโดยตรงที่ปลายทางของการสังเคราะห์เมลานิน (Transepidermal melanin elimination) ร่วมกับการใช้ครีมสูตรไฮโดรควิโนน ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) ที่ต้นทางของการสังเคราะห์ซึ่งสารไฮโดรควิโนนเองยังถือเป็นยาหลักของการรักษาฝ้า ช่วยให้ฝ้าจางลงและลดการเกิดฝ้าซ้ำ อีกทั้งแนะนำให้มิป้องกันการเกิดฝ้าจากสาเหตุอื่น เช่น การทาครีมกันแดด เป็นต้น



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1.7.1 ฝ้า (Melasma) เป็นความผิดปกติของสีผิว ที่เกิดจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้นมากรกว่าปกติ (hyperpigmentation)

1.7.2 ชนิดของผิวหน้าตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของฟิตซ์แพทริก (Fitzpatrick skin phototype) คือ การแบ่งกลุ่มของสีผิวโดยจะแบ่งเป็น 6 ระดับ คือ

ตารางที่ 1.1 ชนิดของผิวหน้า ตามหลักเกณฑ์ มาตรฐานของฟิตซ์แพทริก

Fitzpatrick skin type	สีผิว	การตอบสนองต่อรังสียูวี (UV)	ประวัติการเกิดผิวไหม้	การมีผิวสีแทน
I	ขาวซีด	ง่ายมาก, ++++	เกิดง่าย	ไม่มี
II	ขาว	ง่าย, +++	เกิดง่าย	มีเล็กน้อย
III	ขาว	ง่าย, +++	ปานกลาง	มีเล็กน้อย
IV	น้ำตาลอ่อน	ปานกลาง, ++	ง่าย	ปานกลาง

ตารางที่ 1.1 (ต่อ)

Fitzpatrick skin type	สีผิว	การตอบสนองต่อรังสี ยูวี (UV)	ประวัติการเกิดผิวไหม้	การมีผิวสีแทน
V	แทน	เล็กน้อย, +	น้อยมาก	ง่ายและกระจาย (สีน้ำตาลดำ)
VI	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก, 0 - +	ไม่เคย	ง่ายและกระจาย (สีดำ)

1.7.3 เลเซอร์แฟรคชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) คือ เทคโนโลยีใหม่ของเลเซอร์ทูเลียมไฟเบอร์ที่มีความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ที่ใช้ในการกำจัดเม็ดสีเมลานินในผิวหนังชั้นกำพำ โดยจะมีการปล่อยพลังงานเลเซอร์ออกมาในลักษณะเป็นลำแสงเล็ก ๆ หลายลำแสง และพลังงานที่ได้ออกมาจะสม่ำเสมอ เท่ากันทุกจุด

1.7.4 เอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) คือ เอนไซม์ที่เป็นส่วนประกอบของ melanocyte ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์เม็ดสี (melanin)

1.7.5 ครีมสูตรไฮโดรควิโนน (Fixed Hydroquinone Combination) คือ ยารักษาฝ้าที่มีสารออกฤทธิ์หลัก 3 อย่าง คือ 4% Hydroquinone, 0.01% Fluocinolone acetonide, 0.05% Tretinoin

1.7.6 คะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory) เป็นคะแนนที่ประเมินความพอใจในผลการรักษาโดยผู้เข้าร่วมวิจัย 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%)

1.7.7 เมกซามิเตอร์ (Mexameter MX 18) คือ เครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิวโดยวัดได้ทั้งเม็ดสีเมลานินและความแดง (จากฮีโมโกลบิน) ซึ่งทั้งสองสิ่งนี้เป็นปัจจัยหลักในการกำหนดสีผิวของมนุษย์ โดยเมกซามิเตอร์สามารถบอกความแตกต่างระหว่างความเข้มของสีได้แม่นยำกว่าตาเปล่า

1.7.8 ค่าเฉลี่ยเมลานิน อินเด็กซ์ (Mean melanin index) คือ ค่าที่ได้จากการใช้เครื่องเมกซามิเตอร์ วัดค่าเม็ดสีเมลานิน แสดงถึงความเข้มของสีผิว อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-999 (1 = ขาว และ 999 = ดำ) โดยวัดบริเวณรอยโรค 3 ตำแหน่งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

1.7.9 คะแนนมาซี (Melasma Area and Severity Index [MASI]) เป็นการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า โดยแบ่งบริเวณใบหน้าออกเป็น 4 บริเวณ คือ หน้าผาก (forehead) แก้มขวา (right malar) แก้มซ้าย (left malar) และคาง (chin) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 30, 30, 30, และ 10 ของพื้นที่ผิวบนใบหน้า

ตามลำดับ การประเมินฝ้าแต่ละบริเวณ จะประเมิน 3 ตัวแปร ได้แก่ ดี (D) คือ ความเข้มของฝ้า (darkness), เอช (H) คือ ความสม่ำเสมอ (homogeneity) , เอ (A) คือ พื้นที่บริเวณที่ถูกครอบคลุม (area of involvement) และจะประเมินคะแนนของตัวแปรแต่ละอย่าง ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1.2 การประเมินความรุนแรงของคะแนนฝ้า ตามลักษณะของฝ้า

คะแนน	ลักษณะฝ้า
0	ไม่มีพื้นที่ที่มีฝ้า
1	มีฝ้าน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่
2	มีฝ้าร้อยละ 10-29 ของพื้นที่
3	มีฝ้าร้อยละ 30-49 ของพื้นที่
4	มีฝ้าร้อยละ 50-69 ของพื้นที่
5	มีฝ้าร้อยละ 70-89 ของพื้นที่
6	ฝ้าร้อยละ 90-100 ของพื้นที่

หมายเหตุ. บริเวณที่ถูกครอบคลุมมีคะแนน 0-6 คะแนน

ตารางที่ 1.3 การประเมินความรุนแรงของคะแนนฝ้า ตามความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับผิวปกติ

คะแนน	ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับผิวปกติ
0	ไม่แตกต่างจากผิวปกติ (absent)
1	เข้มกว่าผิวปกติน้อยมาก (slight)
2	เข้มกว่าผิวปกติน้อย (mild)
3	เข้มกว่าผิวปกติมาก (marked)
4	เข้มกว่าผิวปกติมากที่สุด (severe)

หมายเหตุ. ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ มีคะแนน 0-4 คะแนน

ตารางที่ 1.4 การประเมินความรุนแรงของคะแนนมาซี ตามความสม่ำเสมอของฝ้า

คะแนน	ความสม่ำเสมอของฝ้า
0	ค่อนข้างสม่ำเสมอ (minimal)
1	ไม่สม่ำเสมอเล็กน้อย (slight)
2	ไม่สม่ำเสมอ (mild)
3	ไม่สม่ำเสมอมาก (marked)
4	ไม่สม่ำเสมอมากที่สุด (maximum)

หมายเหตุ. ความสม่ำเสมอของฝ้า มีคะแนน 0-4 คะแนน

จากนั้นคำนวณค่า MASI score ตามสูตรดังนี้

$$\text{MASI score} = \text{Forehead } 0.3(D+H)A + \text{Right Malar } 0.3(D+H)A + \text{Left Malar } 0.3(D+H)A + \text{Chin } 0.1(D+H)A$$

คะแนนมีได้ตั้งแต่ 0-48 คะแนน

การแปลผล ค่า MASI score ที่สูง หมายถึง มีระดับความรุนแรงของฝ้ามาก
 ค่า MASI score ที่ต่ำ หมายถึง ระดับความรุนแรงของฝ้าน้อย

โดยการประเมินจะทำโดยแพทย์ 2 ท่าน ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยและผ่านการอบรมวิธีสังเกต
 ลักษณะทางคลินิกของฝ้าเรียบร้อยแล้ว การประเมินจะทำก่อนการทดลอง (สัปดาห์ที่ 0) เพื่อเป็นค่า
 พื้นฐาน (baseline) และประเมินซ้ำในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12

1.8 ข้อกำหนดในการทำวิจัย

1.8.1 ข้อกำหนดด้านประชากรและตัวอย่าง

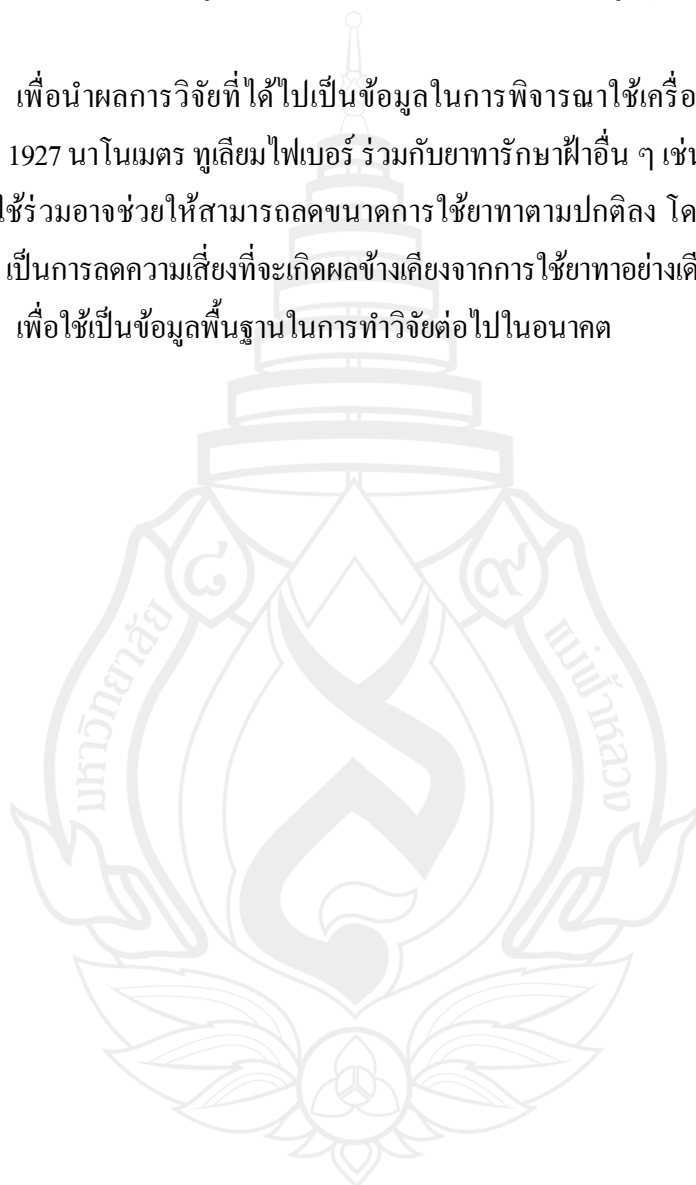
1.8.2 ข้อกำหนดในเรื่องเวลาที่ใช้ในการทำวิจัย

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1.9.1 เพื่อนำผลการวิจัยนี้ไปใช้เป็นข้อมูลในการรักษาฝ้าด้วยเครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอล ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด และเกิดภาวะแทรกซ้อน น้อยที่สุด

1.9.2 เพื่อนำผลการวิจัยที่ได้ไปเป็นข้อมูลในการพิจารณาใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอล ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับยาทารักษาฝ้าอื่น ๆ เช่นไฮโดรควิโนน ซึ่งการ นำเลเซอร์มาใช้ร่วมอาจช่วยให้สามารถลดขนาดการใช้ยาตามปกติลง โดยที่ผลการรักษาเท่าเดิม หรือดีกว่าเดิม เป็นการลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาทาอย่างเดียวในระยะเวลานาน

1.9.3 เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ฝ้าและการแบ่งชนิดของฝ้า

ฝ้า (melasma) คือ ภาวะความผิดปกติที่เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) ที่ทำหน้าที่ผลิตเม็ดสีเมลานิน (Melanin) ออกมาในจำนวนมากกว่าปกติ ทำให้พบเป็นลักษณะเป็นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงสีน้ำตาลเข้ม ขอบไม่เรียบ มักพบกระจายตัวทั้งสองข้างของใบหน้า โดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดดได้แก่ แก้ม จมูก หน้าผากและคาง ฝ้าพบได้บ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และมักพบในช่วงวัยกลางคนขึ้นไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนเอเชีย โดยฝ้าส่วนใหญ่มักไม่หายไปเอง หากปล่อยทิ้งไว้โดยไม่รักษาก็มีแนวโน้มที่ฝ้าจะเข้มข้น การรักษาฝ้าเองยังไม่มียาใดที่ให้ผลการรักษาอย่างดีเยี่ยม และพบมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

การแบ่งชนิดของฝ้าตามลักษณะทางพยาธิวิทยานั้น สามารถแบ่งได้อีก 3 ประเภท ซึ่งสามารถแยกกันได้คร่าว ๆ จากลักษณะทางคลินิก โดยใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้าวูดส์ แลมป์ (Sanchez et al., 1981) ดังนี้

ตารางที่ 2.1 การแบ่งชนิดของฝ้าจากลักษณะทางคลินิก

ชนิดของฝ้า	ลักษณะ
Epidermal Type (ผิวหนังชั้นกำพร้า)	ขอบชัด มักมีสีน้ำตาล-สีน้ำตาลเข้ม เห็นชัดขึ้นเมื่อส่องด้วยวูดส์ แลมป์ ตอบสนองดีต่อการรักษา
Dermal Type (ผิวหนังชั้นแท้)	ขอบไม่ชัด มีสีน้ำตาลอ่อน-สีออกน้ำเงิน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อส่อง ด้วยวูดส์ แลมป์ ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา
Mixed Type (มีในผิวหนังทั้ง2ชั้น)	มีได้หลายสี น้ำตาล-น้ำตาลเข้ม น้ำเงิน บางตำแหน่งเห็นชัดขึ้นเมื่อส่อง ด้วยวูดส์ แลมป์ ตอบสนองต่อการรักษาบ้าง

โดยการแบ่งตามลักษณะนี้ จะช่วยในการพยากรณ์การรักษาได้ดียิ่งขึ้น โดยฝ้าชนิดนี้ จะรักษาได้ง่ายกว่าชนิดลึกและชนิดผสม (Taylor & Anderson, 1994)

2.2 สาเหตุการเกิดฝ้า

สาเหตุของการเกิดฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยมีกลไกหลักได้แก่ มีการเคลื่อนที่ของเม็ดสีมาผิวหนังชั้นนอกมากขึ้น (increased melanocytosis) หรือเกิดจากที่มีการผลิตเม็ดสีมากกว่าปกติ (increased melanogenesis) ซึ่งมีสาเหตุกระตุ้นที่สำคัญคือ แสงแดด (ultraviolet radiation) ไม่ว่าจะเป็นชนิด A หรือ B ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดฝ้าได้ ซึ่งสัมพันธ์กับการศึกษาที่พบว่า คนไข้ฝ้ามีอาการทางคลินิกดีขึ้นในช่วงฤดูหนาวเทียบกับในช่วงฤดูร้อน (Sanchez et al., 1981) นอกจากนี้พบว่าแสงแดดกระตุ้นระดับของเดอมอล สเต็มเซลล์ แฟกเตอร์ (dermal stem cell factor) และ ฮอร์โมนที่กระตุ้นอัลฟาเมลานโอไซต์ (alpha-melanocyte stimulating hormone) ในผิวหนัง ทำให้มีการทำงานและเคลื่อนที่อย่างผิดปกติของเม็ดสีตามที่ได้กล่าวข้างต้น

ฮอร์โมน ก็เป็นอีกสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดฝ้า มีการศึกษาพบว่าในผู้หญิงตั้งครรภ์มีการเกิดใหม่และเพิ่มขึ้นของฝ้าได้มากกว่า 75% รวมถึงมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในผู้หญิงที่รับประทานการคุมกำเนิดด้วย พบมีการเพิ่มขึ้นของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen Receptor) ในบริเวณผิวหนังที่มีรอยโรค อีกทั้งยังพบความสัมพันธ์ของระดับเอสตราไดโอด (Estradiol) ต่อการสร้างเม็ดสีที่ผิวหนัง รวมถึงการเกิดฝ้ามากขึ้นในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่รับประทานฮอร์โมนทดแทน (Lieberman & Loy, 2008)

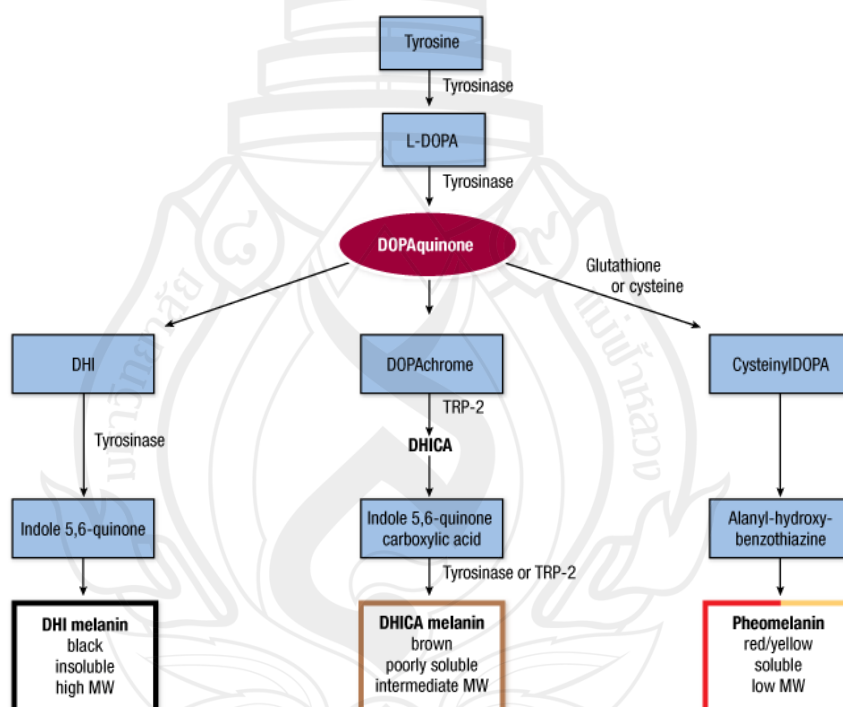
สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดฝ้าได้แก่ พันธุกรรม เครื่องสำอาง ภาวะโภชนาการ โรคที่มีความผิดปกติของรังไข่ ภาวะผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่น ต่อมไทรอยด์ ยาต้านชักบางชนิด เช่น dilantin เป็นต้น

2.3 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)

ผิวหนังชั้นกำพร้าเป็นผิวหนังที่อยู่ชั้นนอกสุด นอกจากรับหน้าที่ปกป้องร่างกายจากสิ่งแวดล้อมแล้ว หน้าที่ที่สำคัญอีกอย่างคือการผลิตเม็ดสี (melanin) โดยเซลล์ที่เรียกว่า เมลาโนไซต์ (melanocyte) เมื่อร่างกายได้รับการกระตุ้นจากแสงอัลตราไวโอเล็ต จะมีการกระตุ้นเอนไซม์ที่สำคัญคือเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) ซึ่งผลิตจากเมลาโนไซต์ให้เกิดการสร้างเมลานิน โดยจะมี

เมลานิน 2 ชนิดที่ถูกสร้างขึ้น ได้แก่ ยูเมลานิน (Eumelanin) เป็นโพลิเมอร์สีน้ำตาลเข้ม-ดำ และฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) เป็นโพลิเมอร์ที่มีส่วนประกอบของซัลเฟอร์มีสีออกแดงสว่าง-เหลือง

ในขั้นตอนแรกของการสร้างเมลานิน ไทโรซิเนสจะทำให้เกิดกระบวนการไฮดรอกซิเลชัน (Hydroxylation) ของ L-tyrosine ไปเป็น L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) ซึ่งมี L-phenylalanine (Essential Amino Acid) เป็นสารตั้งต้นของ L-tyrosine จากนั้น L-DOPA จะถูกเปลี่ยนเป็น L-dopaquinone แล้วจึงเริ่มต้นที่จะแยกออกไปเป็น ยูเมลานินหรือฟีโอเมลานิน โดยการเกิดฟีโอเมลานิน จะต้องการกลูตาไทโอน (glutathione) หรือซิสเทอีน (cysteine) เพื่อจะเปลี่ยน L-dopaquinone ไปเป็น Alanyl-hydroxy-benzothiazine subunits (Mosher, Fitzpatrick, Ortonne & Hod, 1999) ดังภาพประกอบต่อไปนี้



จาก Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hod, Y. (1999). Hypomelanoses and hypermelanoses. In L. Goldsmith, S. Katz, B. Gilchrist, A. Paller, D. Leffell, K. Wolff, (Eds.), **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** (5th ed., pp. 945-1017). Newyork: McGraw-Hill.

ภาพที่ 2.1 ขั้นตอนการสร้างเม็ดสีเมลานิน

ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ α -MSH (Alpha-melanocyte stimulating hormone) ซึ่งผลิตมาจากต่อมพิทูอิทารี (pituitary gland) และพบที่ผิวหนังเช่นกัน องค์ประกอบเป็น POMC-peptides ทำหน้าที่เกี่ยวกับการทำงานของเม็ดสีที่ผิวหนัง ผ่านทาง Melanocortin-1 Receptor (MC1R) ซึ่งมีอยู่ที่เมลาโนไซท์ นอกจากนี้ยังพบบทบาทของ ACTH (Adrenocorticotrophin) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ POMC-peptides โดย ACTH เองเป็น precursor ของ α -MSH และเป็น agonist กับ MC1R เราพบ α -MSH ใน Human skin ไม่ว่าจะเป็นที่ keratinocytes พบมากที่ melanocytes พบส่วนน้อยที่ Langerhans cells (Kasumasa, Alison & Dario, 2006) มีการศึกษาพบว่าในประชากรที่มี red hair phenotype มักพบ mutation ของ POMC gene หรือ MC1R gene ร่วมด้วย ซึ่งเป็นการบ่งบอกถึงความเสี่ยงในการเกิด Skin cancer ต่าง ๆ เพราะ α -MSH ทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิด Human melanocyte survival โดยการยับยั้งการเกิด UV-induced apoptosis ในระหว่างกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Ana, Hiromi & Renny, 2006) มีการศึกษาโดยการตัดชิ้นเนื้อผู้ป่วย 44 ราย ในบริเวณที่เป็นฝ้าและบริเวณผิวหนังปกติ จากนั้นนำมาย้อม H&E, Fontana-Masson staining, Immunohistochemistry ด้วย Melan-A, α -MSH, MC1R และส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่าในส่วนของผู้ที่เป็นฝ้า พบมีการเพิ่มขึ้นของ Lymphohistiocyte, Solar elastosis, จำนวน Epidermal melanin ที่มากขึ้น ใน Immunohistochemistry ที่ย้อมด้วย α -MSH, MC1R พบมี Significant labeling ใน Melasma epidermis (Luciane, Helio & Poletini, 2010)

2.4 พยาธิกำเนิดของฝ้า

ฝ้าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเมลานินในชั้นผิวหนังกำพร้าและผิวหนังชั้นลึก มีผลการตัดชิ้นเนื้อพบว่าในคนไข้ฝ้ามีจำนวนของเมลาโนไซท์ (Melanocytes) และเมลาโนฟาจ (Melanophages; melanin-laden macrophages) เพิ่มขึ้น โดยต่อมาจะพบเมลาโนโซม (Melanosome) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเมลาโนไซท์ที่มีหน้าที่ที่สำคัญในการผลิตเม็ดสีเมลานินเพิ่มจำนวนขึ้นเช่นกัน ในเคอราติโนไซท์ (Keratinocyte) พบมีการหลั่งของ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเชื่อว่า VEGF นั้นส่งผลต่อการทำงานที่มากขึ้นของเมลาโนไซท์ การเกิดฝ้าพบว่ารังสีอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet) มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการนี้ โดยเฉพาะอัลตราไวโอเล็ตชนิดเอ (UVA) ซึ่งมีความยาวคลื่นในช่วง 320-400 มีการหลั่งไซโตไคน์ของชั้นหนังกำพร้า (epidermal cytokine) ที่เรียกว่า เอนโดธีลีนส์ (Endothelins) หน้าที่ของเอนโดธีลีนส์ คือ เป็นตัวกระตุ้นการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน เกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลาโนโซมเพิ่มขึ้น ต่อมาเม็ดสีที่โตสมบูรณ์ (mature melanin granules) จะถูกส่งต่อไปยังเคอราติโนไซท์ ทำให้ผิวหนังมีสีเข้มขึ้น

2.5 การรักษาฝ้า

การรักษาฝ้าให้ได้ผลดีนั้นขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ที่สำคัญคือความรุนแรงของรอยโรคของคนไข้ รวมถึงขนาดของฝ้า ความเข้มของฝ้า เป็นต้น เนื่องจากฝ้าเป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ยาก และพบการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย การรักษาฝ้าจึงต้องคำนึงถึงปัจจัยหลัก 3 อย่างคือ

1. ป้องกันและลดการสัมผัสแสงแดด
2. ยับยั้งการทำงานของเมลานินไซท์
3. ต้องมีการรักษาอื่น ๆ ร่วมด้วยอย่างต่อเนื่อง

ยาที่ใช้ในการรักษาฝ้า มีดังต่อไปนี้

2.5.1 กลุ่มยาทาเพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดสี

2.5.1.1 ไฮโดรควิโนน (Hydroquinone: HQ) ยังเป็นยาหลักในการรักษาฝ้ามากกว่า 40 ปี (Arndt & Fitzpatrick, 1965) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และส่งผลต่อการสร้าง DNA, RNA ทำให้เมลานินไซท์โดนทำลาย แต่การใช้ไฮโดรควิโนนในระยะเวลานานก็ส่งผลให้เกิดผลเสียที่สำคัญคือเรื่องของอาการเกิดด่างขาวถาวร (permanent depigmentation) หรือมีเม็ดสีผิดปกติสะสมที่ผิวหนัง (exogenous ochronosis)

ไฮโดรควิโนน (1, 4 dihydroxybenzene) ที่มีความเข้มข้น 4% มีการนำมาศึกษาเทียบกับยาหลอก (placebo) โดยให้ทาในเวลากลางวันเป็นระยะเวลาดูติดต่อกันนาน 3 เดือน พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้าได้ (Haddad et al., 2003) ยาไฮโดรควิโนนเองสามารถทำให้เกิดการระคายเคืองและผื่นแพ้สัมผัส ได้มีการผสมสเตียรอยด์อ่อน ๆ เพื่อลดการระคายเคืองที่อาจเกิดจากยานี้ ได้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้หญิงแอฟริกันจำนวนมากใช้ยาไฮโดรควิโนนเป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางเพื่อหวังผลให้สีผิวขาวขึ้น (Adebajo, 2002) ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด เอ็กโซจีนัส โอโครโนซิส (Exogenous Ochronosis) ลักษณะทางคลินิกจะเห็นสีผิวเข้มขึ้น อาจเห็นมีสีออกบรอนซ์ น้ำตาลเข้ม ไปจนถึงดำ เมื่อส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์จะเห็นเม็ดสีที่มีสีเหลือง หรือน้ำตาลสะสมอยู่ในชั้นผิวหนัง ในขณะที่เอนโดจีนัส โอโครโนซิส (Endogenous Ochronosis) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมตั้งแต่กำเนิดที่มีการขาดเอนไซม์ ไฮโมเจนทิซิก แอซิด ออกซิเดส (Homogentisic Acid Oxidase) ก่อให้เกิดการสะสมของสาร ไฮโมเจนทิซิก แอซิด (Homogentisic Acid) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของไทโรซีน (Tyrosine) และฟีนิลอลานีน (Phenylalanine) ผลผลิตของไฮโมเจนทิซิก แอซิด ที่ผ่านการออกซิเดชันจะเกิดเป็นเม็ดสีไปสะสมที่ผิวหนัง กระดูกอ่อน (cartilage) และส่วนอื่น ๆ ของร่างกายต่อไป

เม็ดสีที่เกิดในผู้ป่วยเอ็กโซจีนัส โอโรโนซิสคล้ายกับที่เกิดในชนิดเอนโดจีนัส อาจเกิดจากการที่ไฮโดรควิโนน ไปยับยั้งเอนไซม์ ไฮโมเจนทิซิก แอซิด ออกซิเดส โดยในผู้ป่วยที่เป็นไม่มาก อาจพบเพียงปื้นเล็ก ๆ สีเข้มตลอดจนรอยที่เป็นมากสามารถพบแถบสีเข้มจนถึงลักษณะนูนเป็นเม็ด และมักพบสัมพันธ์กับตำแหน่งที่สัมผัสแสงแดด ลักษณะทางจุลทรรศน์จะเห็นเม็ดสีสะสมที่ผิวหนังแท้ชั้นแปปิลารี และเรติคิวลา (Papillary and Reticular Dermis) อาจพบคอลลาเจนมีการสลายตัวบางส่วน ในบางประเทศมีการกำหนดความเข้มข้นของไฮโดรควิโนนให้อยู่ที่ 2% หวังผลเพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงโอโรโนซิสนี้ อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาใดที่ยืนยันว่าการเกิดโอโรโนซิสนั้นมีสัมพัทธ์กับความเข้มข้นของ ไฮโดรควิโนน (Williams, 1992)

คลิกแมน ครีม (Kligman Cream) เป็นครีมสูตรที่ประกอบด้วย 5% ไฮโดรควิโนน 0.1% เตรีดีโนอิน และ 0.1% เดกซาเมทาโซน ในรูปของสารจีฟี่ง (ointment) ถูกใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาฝ้า เป็นยาผสมที่ใช้ได้ผลดี มีการปรับเปลี่ยนสูตรผสมบางชนิดเพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ตัวนี้

2.5.1.2 อาร์บูติน (Arbutin) เป็นอนุพันธ์ของไฮโดรควิโนน พบใน แครนเบอร์รี่ บลูเบอร์รี่ ลูกแพร์ ปัจจุบันอาร์บูตินใช้ในการรักษาเรื่องเม็ดสีได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าไฮโดรควิโนน โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส แต่ไม่มีผลต่อ mRNA transcription ได้มีการสังเคราะห์ไดออกซีอาร์บูติน (Deoxyarbutin) ซึ่งมีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้นกว่าสารตั้งต้นเดิม มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของ ไฮโดรควิโนน อาร์บูติน และไดออกซีอาร์บูติน พบว่าในแง่ของการทำงานยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสได้ผลที่ไม่แตกต่างกัน แต่ไดออกซีอาร์บูตินส่งผลในเรื่องความเป็นพิษต่อเมลาโนไซท์ (Melanocyte Cytotoxicity) น้อยกว่ายาอีก 2 ตัว (Hu, Zhou & Lei, 2009)

2.5.1.3 อะเซเลอิก แอซิด (Azelaic Acid) เป็นกรดไขมันอิ่มตัว (Saturated Dicarboxylic Acid) ที่พบในเมล็ดธัญญาหารจำพวก ข้าวไรน์ ข้าวบาร์เลย์ โดยตัวสารถูกสร้างจากยีสต์ชื่อว่า *Pityrosporum ovale* อะเซเลอิก แอซิดถูกนำมาใช้ในการรักษาสิว กระ ฝ้าและความผิดปกติของเม็ดสีอื่น ๆ (Kim & Uyama, 2005) โดยไปยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส แบบในลักษณะการแย่งจับแบบแข่งขัน (competitive inhibitor)

2.5.1.4 ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide) เป็นรูปแบบหนึ่ง (Active Form) ของไนอะซิน (Niacin; vitamin B3) พบในยีสต์และรากของผักบางชนิด (Zhu & Gao, 2008) ซึ่งไนอะซินาไมด์นี้เป็นสารตั้งต้นของ NADH และ NADPH ที่มีอยู่ในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด มีการศึกษาถึงประโยชน์ที่มีทางผิวหนังไม่ว่าจะเป็นเรื่องเสริมความแข็งแรงของผิวหนัง ลดความมัน ลดริ้วรอย รวมถึงผิวที่ถูกทำลายจากการโดนแดด (Bissett, Miyamoto & Sun, 2004) ในเรื่องของกรดเม็ดสีเชื่อว่าเกิดจากการไปขัดขวางการขนส่งเม็ดสีเมลานิน (Hakozaki et al., 2002)

2.5.1.5 โคจิก แอซิด (Kojic Acid) เป็นสารที่เกิดจากการสังเคราะห์ของเชื้อราจำพวก *Aspergillus* and *Penicillium* (Nordlund, Grimes & Ortonne, 2006) ออกฤทธิ์โดยการไปกำจัดอนุพันธ์ของเมลานินที่อยู่ในเอนไซม์ไทโรซิเนส มีการศึกษาทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับกระบวนการที่โคจิกแอซิดออกฤทธิ์ต่อเมลานินไซท์ พบว่าเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสผ่านไฮโดรไลม์หลายชนิด เช่น Interleukin (IL)-6 , Interleukin (IL)-8 เป็นต้น ปัจจุบันมีการใช้ โคจิก แอซิดในทางเวชสำอางรวมถึงในเครื่องสำอางต่าง ๆ เพื่อหวังผลของการลดเม็ดสีและทำให้ผิวกระจ่างใส

Skin-Lightening Ingredient	<i>In Vitro</i> studies	<i>In Vivo</i> studies
Hydroquinone	Inhibition of tyrosinase activity and melanin inhibition [128] and inhibition of cellular metabolism by affecting both DNA and RNA syntheses [61].	Clinical studies in patients with melasma shows reduction of pigmentation [54, 55].
Arbutin/deoxyarbutin	Inhibition of tyrosinase activity and melanin production [129], [66]. Inhibition of tyrosine hydroxylase and DOPAoxidase activities [130].	Clinical trial showed overall skin lightness and improvement in solar lentigines after 12 -week treatment [70].
Kojic Acid/Kojic acid tripeptides	Inhibition of catecholase activity of tyrosinase [74]. Comparative studies with kojic acid-tripeptides and unconjugated kojic acid [75].	Comparative study on skin-lightening effect of hydroquinone and kojic acid showed similar effects [131].
Azelaic acid	Melanin inhibition in melanoma cells [132].	Clinical study on patients with facial hyperpigmentation showed an improvement in pigment intensity by one or more grades [133]. Comparative study showed 20% azelaic acid is more effective than 2% hydroquinone in patients with melasma [128].
Aloesin	Inhibition of tyrosinase, tyrosine hydroxylase and DOPA oxidase activities. Also synergistic action with arbutin shown [78, 134].	Clinical study showed suppressed pigmentation by 34% in volar forearm [135].
Resveratrol	Reduction in MITF and tyrosinase promoter activities (transfection studies in melanoma cells) [79, 136].	No trials in humans. Dark-skinned Yucatan swine treated with resveratrol showed visible skin lightening, which was confirmed histologically [79].
Glabridin (Liquirice)	Glabrene and isoliquiritigenin in the licorice extract can inhibit both mono- and diphenolase tyrosinase activities [81].	Trial for melasma treatment using liquiritin cream showed good to excellent results in 90% of the patients [137].
Soyabean	Soyabean inhibits protease-activated receptor 2 cleavage, affects cytoskeletal and cell surface organization, and reduces keratinocyte phagocytosis [88].	Study on facial photodamage showed that soyabean is more efficient than the vehicle in improving mottled pigmentation [89].
Niacinamide	No catalytic activity of mushroom tyrosinase or on melanogenesis in monocultures of melanocytes. 35–68% inhibition of melanosome transfer in the coculture model [91].	Clinical study showed significant improvements versus control in end points: fine lines/wrinkles, hyperpigmentation spots, texture, and red blotchiness [92].
α -Hydroxyacid	Glycolic acid and lactic acid inhibited melanin formation in human melanoma cells. Tyrosinase activity was inhibited. No effect on tyrosinase, TRP-1 and TRP-2 mRNA [98].	Study on topical application of a 10% glycolic acid for melasma showed improvement in 91% of patients [138]. Comparative study with hydroquinone showed that glycolic acid is not more efficient than hydroquinone [139].
Retinoic acid	Inhibition of tyrosinase/TRP-1 protein expression concomitant with melanin synthesis [99].	Study on overall skin lightening in face showed lighter pigmentation in 68% of the patients [140]. Clinical trial on melasma showed only marginal significant pigment reduction compared to vehicle [141].
Vitamin C (magnesium ascorbyl phosphate)	Suppression of melanin formation on purified tyrosinase and in melanocytes [108].	Clinical study using magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate cream resulted in lightening effect in 19 of 34 patients with chloasma or senile freckles [108].
octadecenedioic acid	Reduction in tyrosinase mRNA and protein expression concomitant with inhibition of melanogenesis [101].	Studies on octadecenedioic acid resulted in a more even skin tone and overall lighter skin colour [102, 142].

จาก Gillbro, J. M., Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents-existing and new approaches. **International J of Cosmetic Science**, 33(3), 210-221.

ภาพที่ 2.2 การศึกษาการทำงานของสารให้ความขาวทั้งในห้องทดลองและการทดลองในมนุษย์

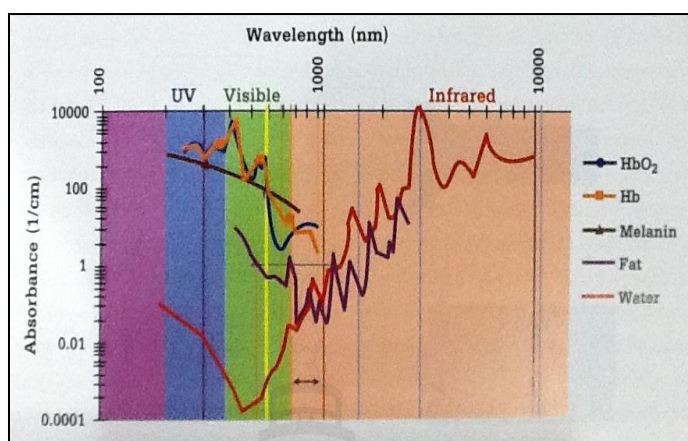
2.5.2 การใช้สารเคมีลอกผิวหน้า (Chemical Peeling)

เป็นการใช้สารเคมี เช่น ไกลโคลิก แอซิด (Glycolic acid) ไตรคลอโรแอซิดิก แอซิด (Trichloroacetic acid: TCA) เอเอชเอ (Alpha Hydroxyl Acids: AHA) ไปกระตุ้นให้มีการผลัดเซลล์ผิว ทำให้สีผิวดูขาวขึ้น แต่ผลการรักษายังไม่เป็นที่แน่นอนนัก ขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น ความเข้มข้นของสาร ระยะเวลาที่ทิ้งไว้ และพบมีผลข้างเคียงในเรื่อง ภาวะสีผิวคล้ำขึ้นหลังการลอกหน้า (Postinflammatory Hyperpigmentation) หรือ การติดเชื้อ เป็นต้น (Katsambas & Syngros, 1997)

2.5.3 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์

การใช้เลเซอร์รวมถึงแสงไอพีแอล (Intense Pulse Light: IPL) มาใช้ในการรักษาฝ้ายังเป็นที่ถกเถียงกันถึงผลของการรักษาและผลข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้น มีการศึกษาโดยลองใช้เลเซอร์หลายชนิดไม่ว่าจะเป็นเลเซอร์เพ้าส่ายที่มีความยาวคลื่น 510 นาโนเมตร (510-nm Pulse Dye Laser) เลเซอร์คิวสวิตช์รูบี้ (Q-switched Ruby Laser) (Taylor, 1994) IPL (Li, John & Wu, 2008) และมีการใช้เลเซอร์กลุ่มรีเซอเฟสซึ่งหรือเลเซอร์ที่ทำให้เกิดแผล (resurfacing) โดย นูร์รี และคณะ ได้ศึกษาในปี ค.ศ. 2006 (Nouri, Mahvi, Babaei, ahed & Ahmadpour, 2006) โดยใช้เลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ (Pulse CO₂ Laser) เพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการใช้เลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ (Pulse CO₂ Laser) ร่วมกับการใช้เลเซอร์คิวสวิตช์ อเล็กซานดไรต์ (Q-switched Alexandrite Laser) มาทำการรักษาฝ้าพบว่าใช้ลดความเข้มฝ้าได้แต่ก็มีผลข้างเคียงในเรื่องของสีผิวเข้มขึ้น (PIH) ในคนไข้บางคน

การใช้เลเซอร์ในการรักษาฝ้า นั้น เราใช้หลักการที่เรียกว่า ซีเลกทีฟ โฟโตเทอโมไลซิส (Selective Photothermolysis) คือการใช้พลังงานที่เกิดจากเลเซอร์ซึ่งก็คือความร้อน โดยส่งต่อไปยังวัตถุเป้าหมายในระยะเวลาที่เหมาะสม ซึ่งในที่นี้คือเม็ดสีเมลานิน เพื่อที่จะทำลายเม็ดสีเมลานิน อย่างจำเพาะเจาะจงโดยไม่เกิดความเสียหายหรือเกิดความเสียหายน้อยที่สุดต่อเนื้อเยื่อและเซลล์รอบข้าง (Anderson & Parish, 1983) เม็ดสีเมลานินดูดซับพลังงานในช่วงหลายความยาวคลื่น ตั้งแต่ 250-1,200 นาโนเมตร จึงได้มีการนำเครื่องเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่นต่าง ๆ มาใช้รักษาฝ้า เช่น เลเซอร์คิวสวิตช์รูบี้ (Q-switched Ruby Laser) (Yoshimura et al., 2006) เลเซอร์คิวสวิตช์เอ็นดี แยก (Q-switched Nd-YAG) (Suh, Sung, Roh & Jeon, 2010) เป็นต้น



ภาพที่ 2.3 การดูดซับพลังงานของเป้าหมายต่าง ๆ (Chromophore) ที่ความยาวคลื่นแตกต่างกัน

ล่าสุดมีการนำกลุ่มเลเซอร์แฟรกชันนอลชนิดนอนอะเบรทีฟ (Non-ablative Fractional Laser) มาใช้ในการรักษาฝ้า (Rokhsar & Fitzpatrick, 2005) เช่น เลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 1550 นาโนเมตร ซึ่งอยู่ในช่วงคลื่นที่ดูดกลืนได้โดยน้ำ การใช้เลเซอร์แฟรกชันนอล (Fractional Laser) จะทำให้เกิดบริเวณ Coagulated Zones เล็ก ๆ ที่แทรกด้วยบริเวณที่เนื้อเยื่อเป็นปกติ โดยตำแหน่งที่โดนเลเซอร์จะมีการขนส่งชิ้นส่วนที่เรียกว่าเม็นส์ (Microscopic Epidermal Necrotic Debris: MENDs) ซึ่งก็คือชิ้นส่วนของเซลล์และสารประกอบอื่น ๆ ที่โดนความร้อนจากเลเซอร์ทำลายรวมถึงเม็ดสีเมลานินที่ได้จากเมลานินโซท์ที่ถูกทำลายไปยังบริเวณส่วนต่อของชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ (dermoepidermal junction) และมีการกำจัดออกไป (Manstein, Herron, Sink, Tanner & Anderson, 2004) ปกติแล้วการใช้เลเซอร์กลุ่มนี้ไม่ก่อให้เกิดบาดแผลที่มองเห็นด้วยตาเปล่า เนื่องจากตำแหน่งที่โดนเลเซอร์เป็นบริเวณที่เล็กมากมีเส้นผ่านศูนย์กลางไม่ถึง 100 ไมครอน ส่วนผิวหนังกำพร้าชั้นนอก (stratum corneum) จะปิดเป็นปกติภายใน 24 ชั่วโมง และการรักษาตัวของบาดแผลจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเพราะผิวหนังมีการถูกทำลายเป็นส่วน ๆ เท่านั้น (Laubach, Tannous, Anderson & Manstein, 2006)

ครูน และคณะ (Kroon et al., 2011) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาฝ้าระหว่างการใช้ Non-ablative 1550-nm Fractional Laser และการใช้ Triple Topical Therapy (5% HQ, 0.05% Tretinoin, 0.1% Triamcinolone Acetonide) ในผู้หญิง 20 คนที่มีฝ้ารุนแรงปานกลางถึงมาก และมี Fitzpatrick Skin Types 2-5 เป็นการศึกษาแบบ Randomized Controlled Observer-blinded เป็นระยะเวลารวม 8 สัปดาห์ โดยวัดผลจากค่า Physician Global Assessment พบว่าในสัปดาห์ที่ 3 ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาในทั้ง 2 กลุ่มโดยที่ผลความพึงพอใจในกลุ่มของการรักษาด้วยเลเซอร์สูงกว่าในกลุ่มที่รักษาด้วยยาทา อย่างไรก็ตามที่เวลา 6 เดือนพบว่าการกลับมาเป็นฝ้าซ้ำได้ในทั้งสองกลุ่มการรักษา

ผลข้างเคียงที่พบในกลุ่มการรักษาด้วยเลเซอร์คือรอยแดง ความรู้สึกแสบร้อนหลังทำ หน้าบวมและอาการปวด ส่วนในกลุ่มยาทาพบอาการ รอยแดง ผิวไหม้ และลอกเป็นสะเก็ดได้

ล่าสุดในต้นปี ค.ศ. 2012 โพลเดอร์ และบรัช (Polder & Bruce, 2012) ได้ทำการศึกษาการรักษาคนไข้ฝ้าด้วยเครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลนอนอะเบอร์ทิฟไฟเบอร์ ทูเลียมที่มีความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร โดยทำเป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) การเลือกใช้เลเซอร์ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร (1927-nm laser) เพราะต้องการที่จะจำเพาะเป้าหมายให้ในชั้นผิวหนังกำพว้า (epidermis) อีกทั้งเลเซอร์ชนิดนี้สามารถลึกแค่เพียงไม่เกิน 200 ไมครอน เมื่อเปรียบเทียบกับเลเซอร์ความยาวคลื่น 1550 นาโนเมตร ที่ลึกถึง 1400-1500 ไมครอน การศึกษาทำในคนไข้ฝ้า 14 คน ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร รวม 3-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์ ใช้ค่าพลังงาน (Pulse Energy) 10-20 มิลลิจูล ใช้ความหนาแน่นของเลเซอร์ที่ 252-784 Microscopic Treatment Zone Per cm² (6-8 passes) ติดตามและวัดผลคนไข้ที่ 1, 3, 6 เดือนหลังจากรักษาด้วยเลเซอร์ครบกอร์ส โดยใช้ observer-blinded ประเมินค่าคะแนนมาซี (MASI score) พบว่า ในช่วง 1 เดือนหลังทำการรักษาครบ คนไข้มีการลดลงของฝ้าประมาณ 51% ที่ 3 เดือนลดลง 33% และที่ 6 เดือนลดลง 34% ผลข้างเคียงของการรักษาที่พบได้แก่ รอยแดง บวมที่ใบหน้าเล็กน้อย แต่ไม่พบเรื่องรอยดำหลังการรักษา (PIH)

ในงานวิจัยนี้ ทางผู้วิจัยจึงได้นำเครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลนอนอะเบอร์ทิฟที่มีความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ซึ่งมีการศึกษาแล้วว่าสามารถใช้ในการรักษาฝ้าได้โดยเกิดผลข้างเคียงน้อย โดยนำมารักษาร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน โดยนำผลการรักษาที่ได้มาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทำการรักษาด้วยการทาครีมอย่างเดียว เพื่อใช้เป็นการรักษาร่วมที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและอาจสามารถลดการใช้ยาทาไฮโดรควิโนนในระยะเวลานาน ๆ โดยคาดหวังว่างานวิจัยนี้จะนำไปสู่การรักษาฝ้าวิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพ เห็นผลการรักษาได้เร็ว และลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้ นอกจากนี้ ยังสามารถนำผลการวิจัยที่ได้นี้ไปเป็นพื้นฐานเพื่อการศึกษาวิจัยอื่น ๆ ต่อไปในอนาคตได้

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโดยมีกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองแยกกันให้การรักษาแบบสุ่มและปกปิดข้อมูลฝ่ายเดียว (A Prospective, Single-blinded Clinical Controlled Trial)

3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรหญิงและชายซึ่งมาที่โรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวงและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า และมารับการรักษาติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.2.2 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษานำร่องของ โพลเดอร์ และบรูซ (Polder & Bruce, 2012) พบว่า ค่า MASI ที่วัดได้จากการศึกษานำร่องการรักษาฝ้าด้วยการยิงเลเซอร์แฟรคชั่นนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ที่ Baseline เท่ากับ 10.1 ± 5.0 และติดตามผลที่ 6 เดือนมีค่า MASI เท่ากับ 6.7 ± 3.9

กำหนดค่า

$$\alpha = 0.05 \text{ (two-tail)} \quad \text{ค่า } Z_{0.025} = 1.96$$

$$\beta = 0.20 \quad Z_{0.20} = 0.84$$

$$\begin{aligned} n &= \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\mu_d^2} \\ &= \frac{(1.96 + 0.84)^2 (5.0^2 + 3.9^2)}{(10.1 - 6.7)^2} \\ &= 27.27 \end{aligned}$$

$$\approx 28$$

ดังนั้น จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนอย่างน้อย 28 ราย แต่เนื่องจากการติดตามผลการวิจัย จึงคิด loss follow up 20% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด ดังนั้นจึงใช้ตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้ทั้งสิ้นจำนวน 36 ราย

หมายเหตุ

n = ขนาดตัวอย่างที่ต้องใช้ศึกษา

σ = เป็นค่าคาดคะเนของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่พบในประชากร ในการศึกษาครั้งนี้ได้จากการ ทบทวนวรรณกรรม โดยค่า $\sigma_1 = 5.00$ และค่า $\sigma_2 = 3.9$

μ_u = ค่าความแตกต่างของคะแนนเฉลี่ย MASI ที่ Baseline และติดตามผลที่ 6 เดือน
= 10.1-6.7

3.2.3 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (inclusion criteria)

3.2.3.1 ผู้ป่วยหญิงและชายชาวเอเชีย อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างจากอาการทางคลินิกโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง และเข้ารับการรักษารวมไปถึงการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.2.3.2 สุขภาพแข็งแรงดี

3.2.3.3 รับทราบข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา

3.2.4 เกณฑ์คัดออกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Exclusion Criteria)

3.2.4.1 ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหนังโดยเครื่องมือต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์

1. เลเซอร์ทุกชนิด
2. แสงความเข้มสูง (Intense Pulse Light: IPL)
3. การกรอหน้า
4. การลอกหน้า (Chemical Peeling)
5. ไอออนโตโฟรีซิส (Iontophoresis)

3.2.4.2 ผู้ป่วยที่กำลังรับการรักษาด้วยฮอร์โมน หรือยาที่มีผลต่อการเกิดฝ้า เช่น ยากันชัก

3.2.4.3 ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มเรตินอยด์ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.2.4.4 ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาไฮโดรควิโนน สารกันแดดรวมไปถึงสารอื่น ๆ ที่กำหนดให้
ใช้

3.2.4.5 ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

3.2.4.6 ผู้ที่มีประวัติแผลเป็นคีลอยด์

3.2.4.7 ผู้ที่มีผิวหนังบริเวณใบหน้าผิดปกติ เช่น ผื่นผิวหนังอักเสบ ติดเชื้อ มะเร็งผิวหนัง

3.2.4.8 ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิต
สูง โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไต หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

3.2.4.9 ผู้ที่มีโรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เช่น กลุ่มอาการผิดปกติของ
ถุงน้ำในรังไข่

3.2.4.10 ผู้ที่เป็นโรคผิวหนังแพ้แสง หรือ ผู้ที่ทานยาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคผิวหนังแพ้แสง

3.2.4.11 ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด

3.2.4.12 ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

3.2.4.13 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดมาก ๆ ได้

3.2.5 เกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษาวิจัย (Discontinuation Criteria)

3.2.5.1 เกิดผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้หรือเป็นอันตรายร้ายแรง

3.2.5.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาหรือไม่สามารถมาติดตาม
ผลการรักษาได้

3.2.5.3 ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากการศึกษาวิจัย

3.2.5.4 ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กำหนดให้

3.2.5.5 ดั้งครรภ์

3.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

3.3.1 เครื่องเลเซอร์แฟร็กเซล ดูอัล (Fraxel Dual) ซึ่งประกอบด้วยเลเซอร์แฟร็กชันนอล 2
ความยาวคลื่นคือ เลเซอร์ เออเบียม กลาส ความยาวคลื่น 1550 นาโนเมตร (1550-nm Erbium Glass
Laser) และ เลเซอร์ทูลีเนียม ไฟเบอร์ ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร (1927-nm Thulium Fiber Laser)
ของบริษัทโซลตา จำกัด (Solta Medical corp.) โดยเลือกใช้เพียงเลเซอร์ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร
เพียงชนิดเดียว

3.3.2 ครีมรักษาฝ้าสูตรไฮโดรควิโนน

- 3.3.3 ครีมกันแดด เอสพีเอฟ (SPF) 50 พีเอ (PA) +++
- 3.3.4 สบู่ล้างหน้าอย่างอ่อน ปราศจากสารที่ทำให้ผิวขาว (mild facial cleanser)
- 3.3.5 ครีมให้ความชุ่มชื้น ปราศจากสารที่ทำให้ผิวขาว (moisturizing cream)
- 3.3.6 วูดส์ แลมป์ (Wood's lamp)
- 3.3.7 กล้องถ่ายภาพวีลีโอเฟสคิว, ราวด์ (VisioFace®Quick, round) (Courage-Khazaka Electronic, Koln, Germany)
- 3.3.8 เครื่องวัดความเข้มของสีผิวเมกซามิเตอร์ เอ็มเอ็กซ์ 18 (Mexameter MX18®) (Courage-Khazaka Electronic, Koln, Germany) และแบบฟอร์มบันทึกผลเป็นค่าเฉลี่ยเมลานิน อินเด็กซ์
- 3.3.9 แบบกรอกประวัติสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย และใบยินยอมเข้ารับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย
- 3.3.10 แบบประเมินความพึงพอใจในการรักษาฝ้าและแบบประเมินผลข้างเคียงสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย
- 3.3.11 แบบประเมินผลคะแนนมาซี และแบบประเมินผลข้างเคียงสำหรับแพทย์

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

- 3.4.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดข้างต้น ให้ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ ขั้นตอนในการปฏิบัติ ประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการวิจัยอย่างละเอียด เปิดโอกาสให้ซักถามข้อสงสัย จากนั้นให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วมการรักษา
- 3.4.2 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยกรอกประวัติส่วนตัวในแบบสอบถาม รวมไปถึงประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัว
- 3.4.3 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยล้างหน้าให้สะอาดแล้วตรวจร่างกาย โดย
 - 3.4.3.1 บันทึกลักษณะชนิดของผิวหนังตามหลักเกณฑ์ของฟีตซ์แพทริก
 - 3.4.3.2 ตรวจวินิจฉัยฝ้าด้วยวูดส์ แลมป์ (Wood's lamp)
 - 3.4.3.3 ถ่ายรูปด้วยกล้องวีลีโอเฟสคิว, ราวด์ บริเวณที่เป็นฝ้า 3 ภาพ
 1. หน้าตรง 1 ภาพ
 2. หน้าข้างซ้าย 1 ภาพ
 3. หน้าข้างขวา 1 ภาพ

การถ่ายภาพจะถ่ายเพื่อเป็นรูปพื้นฐาน (baseline) ก่อนเริ่มการทดลอง และถ่ายทุกครั้งทีมนัดมารับการเลเซอร์ หรือติดตามผล ด้วยกล้องตัวเดียวกัน สภาวะแวดล้อมเดียวกัน ตลอดการทดลอง

3.4.4 ให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคน ใช้ครีมกันแดดเอสพีเอฟ 50 พีเอ +++ ทาทั่วใบหน้าทุกเช้าตลอดการทดลอง สำหรับสบู่อ่อนและครีมบำรุงผิวให้ใช้เฉพาะที่ผู้วิจัยกำหนดให้เท่านั้น

แนะนำไม่ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ครีมหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ เช่น ครีมที่ผสมสารที่ทำให้ผิวขาวหรือครีมลดริ้วรอย และพยายามหลีกเลี่ยงแสงแดดตลอดช่วงที่ทำการวิจัย หากเกิดอาการระคายเคืองจากการใช้ยา ให้หยุดยาค้นหาสาเหตุ และแจ้งให้แพทย์ทราบทันที

3.4.5 ผู้เข้าร่วมวิจัย จะถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยการทาเลเซอร์เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ 3 ได้รับการรักษาด้วยการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนนอย่างเดียว

ทำการสุ่มด้วยวิธีการจับสลาก โดยเตรียมซองจดหมายที่ใช้กระดาษทึบแสงและปิดผนึกรวมทั้งสิ้น 36 ซอง ซึ่งจะมีหมายเลขกำกับที่หน้าซอง คือ 1-36 ภายในแต่ละซองจะมีกระดาษเขียนหมายเลข 1, 2 หรือ 3 บรรจุอยู่ ในแต่ละซองจะมีหมายเลขใดบรรจุอยู่นั้นขึ้นกับการสุ่มด้วยโปรแกรมกราฟแพด ซอฟต์แวร์ (Graphpad Software [Graphpad Software Inc, La Jolla, CA]) ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการสุ่มหยิบสลากซึ่งมีหมายเลข 1-40 หากจับได้ฉลากหมายเลขใด ก็จะได้ซองจดหมายเลขเดียวกัน และหากในซองจดหมายมีหมายเลข 1 จะได้อยู่กลุ่มที่ 1 หมายเลข 2 ได้อยู่กลุ่มที่ 2 และหมายเลข 3 ได้อยู่กลุ่มที่ 3 โดยแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นจำนวนประมาณ 14 คนต่อกลุ่ม

ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 1 ทำการเลเซอร์ด้วยเครื่องแฟร็กเซิล ดูอัล (Fraxel Dual) โดยเลือกเลเซอร์ชนิดเลเซอร์แฟร็กชันนอลทูลีียม ไฟเบอร์ ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) ในใบหน้าข้างทั้ง 2 ข้าง โดยจะทำการเลเซอร์รวมทั้งสิ้น 3 ครั้ง ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ (เลเซอร์ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8) โดยใช้พลังงานและค่าพารามิเตอร์ในผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายอยู่ในช่วงที่กำหนดคือ pulse energy 10 mJ, treatment level 40% coverage โดยยิง 6 passes ในการทำเลเซอร์แต่ละครั้ง และให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ครีมสูตรไฮโดรควิโนนทา ก่อนนอนเป็นประจำทุกวัน โดยให้ทาบาง ๆ บริเวณแก้มที่เป็นฝ้าทั้ง 2 ข้างของใบหน้า

ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 2 ทำการเลเซอร์ด้วยเครื่องแฟร็กเซิล ดูอัล (Fraxel Dual) โดยเลือกเลเซอร์ชนิดเลเซอร์แฟร็กชันนอลทูลีียม ไฟเบอร์ ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) ในใบหน้าข้างทั้ง 2 ข้าง โดยจะทำการเลเซอร์รวมทั้งสิ้น 3 ครั้ง ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ (เลเซอร์ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8) วิธีการเลเซอร์จะปฏิบัติแบบเดียวกับผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 1

ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 3 ใช้ครีมสูตรไฮโดรควิโนนทา ก่อนนอนเป็นประจำทุกวัน วิธีการทาครีมให้ปฏิบัติแบบเดียวกับผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 1

3.4.6 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะต้องใช้ยาต่อไปนี้ โดยใช้เป็นประจำทุกวันตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 และช่วงการทดลองต่อไปอีกอย่างน้อย 12 สัปดาห์

3.4.6.1 ครีมกันแดด SPF 50 PA+++ (ทาทั่วใบหน้าทุกเช้า หรือก่อนออกแดด 30 นาที)

3.4.6.2 สบู่ล้างหน้าสูตรอ่อนโยนที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว (ทำความสะอาดใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น)

3.4.6.3 ครีมชุ่มชื้นที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว (moisturizer cream ทาทั่วหน้า เช้า-เย็น)

3.4.7 การประเมินลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12

การประเมินโดยรวมมีดังนี้

3.4.7.1 ลักษณะทางคลินิก บันทึกโดยใช้คะแนนมาซี

3.4.7.2 การวัดความเข้มของฝ้า ใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิวเมกซามิเตอร์ เอ็มเอ็กซ์ 18 ได้เป็นค่าเฉลี่ยเมลานิน อินเด็กซ์

การประเมินคะแนนมาซี และ ค่าเฉลี่ยเมลานิน อินเด็กซ์ จะกระทำโดยแพทย์ 2 ท่าน ที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย ซึ่งผ่านการอบรมวิธีสังเกตลักษณะทางคลินิกของฝ้า และแพทย์ทั้งสองท่านนี้ ไม่ทราบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละรายได้รับการรักษาด้วยวิธีใด

3.4.7.3 ภาพถ่ายจากกล้องวิดีโอเฟสคิวราวด์

3.4.8 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยกรอกแบบประเมินความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory) ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ของการรักษา โดยใช้ Patients' Global Assessment คือ 0=No change or darker, 1=Slightly improved, 2=Moderately improved, 3=Good, 4=Excellent

3.4.9 การประเมินผลข้างเคียง

3.4.9.1 โดยแพทย์ บันทึกผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

3.4.9.2 โดยผู้เข้าร่วมวิจัย ประเมินผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

การประเมินจะทำในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ทุกครั้ง (ตลอดการวิจัย) แต่ในกรณีที่สงสัย หรือ เกิดผลข้างเคียงรุนแรง สามารถแจ้งแพทย์ได้ทุกเมื่อ

3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูล ตรวจสอบชนิดของฝ้าบนใบหน้า ถ่ายภาพด้วยกล้องวิดีโอเฟสคิวราวด์ บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มและคอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็น

3.5.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่

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

3.5.1.4 ชนิดของผิว

3.5.1.5 ชนิดของฝ้า

3.5.2 ค่าคะแนนมาซี ที่ได้จากการประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้า และค่าเฉลี่ยเมลานินอินเด็กซ์ ที่วัดได้จากเครื่องเมกซะมิเตอร์ (Mexameter MX18) วัด 3 ตำแหน่งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย (โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย และแพทย์ทั้งสองท่านนี้ ไม่ทราบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละรายได้รับการรักษาด้วยวิธีใด) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 ตามลำดับ

3.5.3 ความพึงพอใจในการรักษา จากการประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้า โดยผู้เข้าร่วมวิจัย ในสัปดาห์ที่ 12

3.5.4 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผิวหนังแดง แสบ ลอก เป็นต้น

ประเมินผล

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับการประเมินประสิทธิผลของการรักษา โดย
 - 1) ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าจากการตรวจผิวหนังและประเมินค่ามาซี (MASI) โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย
 - 2) ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าด้วยเครื่องเมกซะมิเตอร์ (Mexameter MX18)
 - 3) ประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษา
 - 4) ประเมินความพึงพอใจในการจ้างลงของฝ้าบนใบหน้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย
2. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทุกครั้งที่มาตรวจติดตาม

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

3.6.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics)

3.6.1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ อาชีพ สีผิว ระยะเวลาการเป็นฝ้า ความพึงพอใจ และอาการข้างเคียงจากการรักษา ต่อการรักษา สรุปข้อมูลในรูปแบบความถี่ ร้อยละ

3.6.1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ระยะเวลาการเป็นฝ้า ค่า MASI Score และ Mean melanin index ค่า Percent Chang ของ MASI Score และ Mean melanin index สรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด

3.6.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

3.6.2.1 เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม กรณีข้อมูลเชิงปริมาณ ใช้ Kruskal Wallis Test และข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ Fisher exact test

3.6.2.2 เปรียบเทียบข้อมูล ค่า MASI Score และ Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างการรักษา 3 วิธี ด้วยสถิติ Repeated Messure ANOVA และทำการเปรียบเทียบรายคู่ (Multiple comparison) ด้วยวิธี Bonferoni

3.6.2.3 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป (สัปดาห์ที่ 12 – 0) ของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมกับการรักษาด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว ด้วยสถิติ Mann Withney U test

ทุกการทดสอบกำหนดระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

3.7 ปัญหาทางจริยธรรม

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

3.7.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะต้องได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยนี้ก่อนการลงนามยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย และระหว่างที่เข้าร่วมการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนมีสิทธิ์ที่จะถอนตัวทุกเมื่อ ไม่ว่าเหตุผลใด ๆ ก็ตาม

3.7.2 จะมีการติดตามผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนจากผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนในทุกครั้งที่มาทำการรักษา หากมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถถอนจากการทดลองได้ทันที หรือในกรณีที่เกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ผู้ทำการวิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่มีผลสืบเนื่องจากการทดลองโครงการนี้

3.7.3 ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ แต่ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาอาจถูกเปิดเผยต่อสาธารณะเพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่มีการระบุชื่อของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

3.8.1 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอาจไม่เพียงพอตามที่คำนวณขนาดตัวอย่างไว้ แก้ไขโดยการประกาศเชิญชวนผู้ที่มีปัญหาและสนใจเข้าร่วมโครงการตามสถานที่ต่าง ๆ

3.8.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับ บัณฑิตที่มีผลต่อการดีขึ้นหรือเลวลงของผ้า เช่น แสงแดดทั้งโดยตั้งใจและไม่ตั้งใจ แก้ไขโดยการอธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจและยินยอมที่จะปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด

3.8.3 เนื่องจากระยะเวลาการทำวิจัยรวมทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมวิจัยบางคนอาจมาติดตามการรักษาได้ไม่ครบเวลา ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานวิจัยโดยรวม แก้ไขโดยเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยที่สามารถมาติดตามการรักษาได้ และมีความเข้าใจ เห็นความสำคัญในการมาติดตามและการรักษาอย่างต่อเนื่อง



บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

จากการศึกษาวิจัยเรื่อง “การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรคชั่นนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว (The Effectiveness of Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser with a Fixed Hydroquinone Cream versus a Fixed Hydroquinone Cream Alone in Melasma Patients) การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในอาสาสมัคร โดยเลือกให้การรักษาฝ้าแบบสุ่มเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาฝ้า ผลข้างเคียง และความพึงพอใจต่อการรักษาระหว่างการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม โดยได้ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร จำนวนทั้งสิ้น 40 ราย แต่ออกจากโครงการวิจัยก่อนเวลา 7 ราย เหลือจำนวน 33 ราย โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 7 ราย รักษาด้วยเลเซอร์ 14 ราย และรักษาด้วยวิธีผสม จำนวน 12 ราย การรายงานผลการวิจัยในครั้งนี้จะรายงานเป็น 7 ส่วน ดังต่อไปนี้

1. ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
2. เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม
3. เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม เทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน
4. เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม เทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และ

เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน

5. จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

6. จำนวน ร้อยละ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

7. จำนวน ร้อยละ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาโดยการประเมินของแพทย์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

แรกเริ่มมีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 40 ราย แต่ออกจากการวิจัยไปก่อน 7 ราย เหลือ 33 ราย

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=33 ราย)

คุณลักษณะทั่วไป		จำนวน	ร้อยละ
อายุ (ปี)	Mean±SD	42.82±8.94	
	Min-Max	24-60	
อาชีพ	กิจการส่วนตัว/ค้าขาย	4	12.1%
	รับราชการ	5	15.2%
	พนักงาน	15	45.5%
	แม่บ้าน	9	27.3%
ระยะเวลาการเป็นฝ้า	< 5 ปี	17	51.5%
	5-10 ปี	9	27.3%
	> 10 ปี	7	21.2%
	Median (Min-Max)	4(1-30)	

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

คุณลักษณะทั่วไป		จำนวน	ร้อยละ
ประวัติในครอบครัวเป็นฝ้า		22	66.7%
ประวัติรักษาฝ้ามาก่อน		18	54.5%
ปัจจัยกระตุ้น			
ตั้งครรภ์		4	12.1%
ได้รับฮอร์โมน		13	39.4%
ได้รับแสงแดด		32	97.0%
ใช้เครื่องสำอาง		10	30.3%
Type			
	dermal	1	3.0%
	epidermal	8	24.2%
	mixed	24	72.7%
Area			
	Centrofacial	13	39.4%
	Malar	33	100.0%
Skin Type			
	III	3	9.1%
	IV	26	78.8%
	V	4	12.1%

จากตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 42.82 ± 8.94 ปี โดยอายุน้อยที่สุดคือ 24 ปี และมากที่สุดคือ 60 ปี

ส่วนใหญ่มีอาชีพเป็นพนักงาน 15 รายคิดเป็นร้อยละ 45.5 รองลงมาเป็นแม่บ้าน 9 รายคิดเป็นร้อยละ 27.3%

ระยะเวลาที่เป็นฝ้า มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 4 ปี ระยะเวลาสั้นสุดคือ 1 ปี สูงสุดคือ 30 ปี

มีประวัติในครอบครัวเป็นฝ้าและเคยรักษาฝ้ามาแล้ว คิดเป็นร้อยละ 66.7 และ 54.5 ตามลำดับ

ในด้านปัจจัยกระตุ้นให้เกิดฝ้า พบว่ามีสาเหตุมาจากแสงแดดสูงสุด คือ 32 รายคิดเป็นร้อยละ 97.0 รองลงมาคือการได้รับฮอร์โมน เช่น จากการรับประทานยาคุมกำเนิดมีจำนวน 13 รายคิดเป็นร้อยละ 39.4

ในด้านชนิดของฝ้าเป็นชนิด mixed type มี 24 รายคิดเป็นร้อยละ 72.7 รองลงมาคือชนิด epidermal type มี 8 รายคิดเป็นร้อยละ 24.2

สำหรับในด้าน Area พบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งหมดเป็นแบบ Malar และมีบางส่วนเป็นแบบ Centrofacial จำนวน 13 รายคิดเป็นร้อยละ 39.4

skin type ของกลุ่มตัวอย่าง เป็น skin type IV มากที่สุด เป็นจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 78.8 และ skin type V จำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.1 และ skin type III จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.1 ตามลำดับ

4.2 เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม

คุณลักษณะทั่วไป		Treatment						p-value
		ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)		
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
อายุ (ปี)								
	Mean±SD	41.00±7.72		41.64±7.09		45.25±11.40		0.556 (K)
	Min-Max	35-58		32-53		24-60		
อาชีพ								0.484(F)
	กิจการส่วนตัว/ค้าขาย	1	14.3%	2	14.3%	1	8.3%	
	รับราชการ	2	28.6%	2	14.3%	1	8.3%	
	พนักงาน	3	42.9%	4	28.6%	8	66.7%	
	แม่บ้าน	1	14.3%	6	42.9%	2	16.7%	
ระยะเวลาการเป็นฝ้า								
	Median	5(3-10)		3(1-15)		9(1-30)		0.100(K)
	< 5 ปี	2	28.6%	10	71.4%	5	41.7%	
	5-10 ปี	5	71.4%	2	14.3%	2	16.7%	
	> 10 ปี	0	0.0%	2	14.3%	5	41.7%	

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

คุณลักษณะทั่วไป	Treatment						p-value
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ประวัติในครอบครัวเป็นฝ้า	6	85.7%	9	64.3%	7	58.3%	0.566(F)
ประวัติการรักษามาก่อน	4	57.1%	8	57.1%	6	50.0%	1.000(F)
ปัจจัยกระตุ้น							
ตั้งครรภ์	1	14.3%	1	7.1%	2	16.7%	0.813(F)
ได้รับฮอร์โมน	2	28.6%	4	28.6%	7	58.3%	0.276(F)
ได้รับแสงแดด	7	100.0%	14	100.0%	11	91.7%	0.576(F)
ใช้เครื่องสำอาง	2	28.6%	3	21.4%	5	41.7%	0.772(F)
Type							0.288(F)
dermal	0	0.0%	1	7.1%	0	0.0%	
epidermal	2	28.6%	5	35.7%	1	8.3%	
mixed	5	71.4%	8	57.1%	11	91.7%	
Area							
Centrofacial	2	28.6%	9	64.3%	2	16.7%	0.046*(F)
Malar	7	100.0%	14	100.0%	12	100.0%	-
Skin Type							0.297(F)
III	0	0.0%	2	14.3%	1	8.3%	
IV	5	71.4%	12	85.7%	9	75.0%	
V	2	28.6%	0	0.0%	2	16.7%	

จากตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบคุณลักษณะทั่วไประหว่าง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม

จากตาราง ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของคุณลักษณะทั่วไประหว่างการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม มีเพียงคุณลักษณะด้าน Area ที่เป็น Centrofacial เพียงอย่างเดียวที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.046$) กล่าวคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเลเซอร์ นั้นมี Area ที่เป็น Centrofacial มากที่สุด คือร้อยละ 64.3 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาและ รักษาด้วยวิธีผสม ซึ่งพบว่ามีเพียงร้อยละ 28.6 และ 16.7 เท่านั้น

4.3 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4 , 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ การรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่าง เดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่ม ที่ได้รับการรักษาแบบเดียว

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลผลการรักษาของทั้ง 3 กลุ่ม และค่า MASI Score

No.	กลุ่ม	MASI			
		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
1	ยาทา	18	18	16.2	16.2
2	ยาทา	10.8	10.8	10.8	10.8
3	ยาทา	7.2	7.2	7.2	7.2
4	ยาทา	7.8	7.8	7.2	7.2
5	ยาทา	4.8	4.8	4.8	2.4
6	ยาทา	11	11	11	9.2
7	ยาทา	14.6	14.6	14.6	13.4
8	เลเซอร์	7.8	4.2	4.2	4.2
9	เลเซอร์	4.4	4.4	2.6	2.6
10	เลเซอร์	10.2	7.8	7.8	5.4
11	เลเซอร์	16.8	13.8	13.8	11.4
12	เลเซอร์	7.2	7.2	4.8	4.8
13	เลเซอร์	9	5.4	5.4	5.4
14	เลเซอร์	10.8	9	9	7.2
15	เลเซอร์	9.6	7.8	7.8	7.8
16	เลเซอร์	13.8	12.3	12.3	12.3
17	เลเซอร์	19.8	16.2	16.2	16.2
18	เลเซอร์	3.6	3.6	3	3
19	เลเซอร์	12.6	12.6	10.2	10.2
20	เลเซอร์	7.2	3.6	3.6	3.6

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

No.	กลุ่ม	MASI			
		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
21	เลเซอร์	7.2	6.3	6.3	7.2
22	ผสม	14.4	12	12	9.6
23	ผสม	15	12.6	12.6	10.2
24	ผสม	5.4	4.8	4.8	4.8
25	ผสม	7.8	7.2	6.3	6.3
26	ผสม	16.6	15	13.8	11.4
27	ผสม	7.2	3.6	3.6	3
28	ผสม	19.2	10.2	11.4	16.2
29	ผสม	7.8	6	6	5.1
30	ผสม	8.1	7.2	5.4	5.4
31	ผสม	4.8	2.4	2.4	2.4
32	ผสม	3.6	2.4	2.4	2
33	ผสม	32.4	24.6	24.9	24.6

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาไฟฟ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน

MASI Score	Treatment						p-value	
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)		เลเซอร์ VS	ผสม VS
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	ยาทา	ยาทา
ครั้งที่ 1	10.60	4.55	10.00	4.52	11.86	8.22	1.000	1.000
ครั้งที่ 2	10.60	4.55	8.16	4.09	9.00	6.41	0.939	1.000
ครั้งที่ 3	10.26	4.15	7.64	4.22	8.80	6.51	0.849	1.000
ครั้งที่ 4	9.49	4.53	7.24	3.99	8.42	6.61	1.000	1.000

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

MASI Score	Treatment						p-value	
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)		เลเซอร์ VS ยาทา	ผสม VS ยาทา
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
p-value								
ครั้งที่ 1 VS 2	1.00		0.010*		<0.001*			
ครั้งที่ 1 VS 3	1.00		0.007*		<0.001*			
ครั้งที่ 1 VS 4	0.49		<0.001*		<0.001*			
ครั้งที่ 2 VS 3	1.00		0.17		1.00			
ครั้งที่ 2 VS 4	0.55		0.30		1.00			
ครั้งที่ 3 VS 4	0.95		1.00		1.00			

จากตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน

พบว่า ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว นั้น ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการวัดทั้ง 4 สัปดาห์ดังกล่าว

ในส่วนของ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างการรักษาที่สัปดาห์ต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกันพบว่า ในกลุ่ม ที่ได้รับการรักษาด้วย ยาทา นั้น ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการวัดแต่ละครั้งที่มาติดตามผล ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบวิธีเลเซอร์พบว่าค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ลดลงจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value = 0.010, 0.007 และ < 0.001 ตามลำดับ เช่นเดียวกันกับการรักษาด้วยวิธีผสมที่พบว่า ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ลดลงจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value < 0.001 ทั้ง 3 ครั้งที่วัดผล

4.4 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4 , 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ การรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่างๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลผลการรักษาของทั้ง 3 กลุ่ม และค่า Melanin Index

No.	กลุ่ม	Melanin index			
		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
1	ยาทา	299.0	334.3	320.0	325.2
2	ยาทา	261.0	275.8	264.5	270.0
3	ยาทา	221.2	226.2	225.0	220.2
4	ยาทา	253.2	248.0	244.4	247.0
5	ยาทา	218.5	203.0	201.5	193.0
6	ยาทา	403.3	402.0	387.0	395.3
7	ยาทา	294.5	293.0	299.6	296.0
8	เลเซอร์	269.4	266.1	256.5	257.0
9	เลเซอร์	402.0	370.0	359.0	370.5
10	เลเซอร์	277.8	267.0	277.8	252.5
11	เลเซอร์	235.0	215.5	195.8	199.0
12	เลเซอร์	191.8	191.0	180.0	181.0
13	เลเซอร์	271.0	258.8	258.8	228.0
14	เลเซอร์	231.0	219.5	225.1	209.0
15	เลเซอร์	214.5	199.3	225.0	215.0
16	เลเซอร์	268.8	259.8	244.8	250.0
17	เลเซอร์	329.5	301.2	336.0	308.2
18	เลเซอร์	201.5	182.0	185.0	200.0
19	เลเซอร์	231.0	207.5	204.5	202.0
20	เลเซอร์	310.5	305.0	321.0	308.0

ตารางที่ 4.5 (ต่อ)

No.	กลุ่ม	Melanin index			
		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
21	เลเซอร์	203.0	193.0	220.5	222.0
22	ผสม	315.0	290.8	324.0	318.0
23	ผสม	242.3	228.0	199.5	193.5
24	ผสม	246.5	223.8	213.5	213.5
25	ผสม	183.8	180.7	192.0	192.6
26	ผสม	211.0	179.0	173.0	188.0
27	ผสม	230.0	208.7	222.5	214.3
28	ผสม	344.5	336.5	321.5	303.0
29	ผสม	260.8	244.6	238.5	239.0
30	ผสม	195.5	183.2	193.1	190.8
31	ผสม	269.5	253.7	265.5	257.4
32	ผสม	188.2	184.0	177.6	182.5
33	ผสม	432.8	458.5	435.0	442.7

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน

MASI Score	Treatment						p-value	
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)		เลเซอร์ VS	ผสม VS
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	ยาทา	ยาทา
ครั้งที่ 1	278.67	63.35	259.77	58.08	259.98	73.26	1.000	1.000
ครั้งที่ 2	283.19	68.07	245.41	54.30	247.61	82.10	0.848	1.000
ครั้งที่ 3	277.43	63.35	249.27	56.49	246.31	78.30	1.000	1.000
ครั้งที่ 4	278.10	68.19	243.01	53.34	244.59	77.10	0.881	1.000

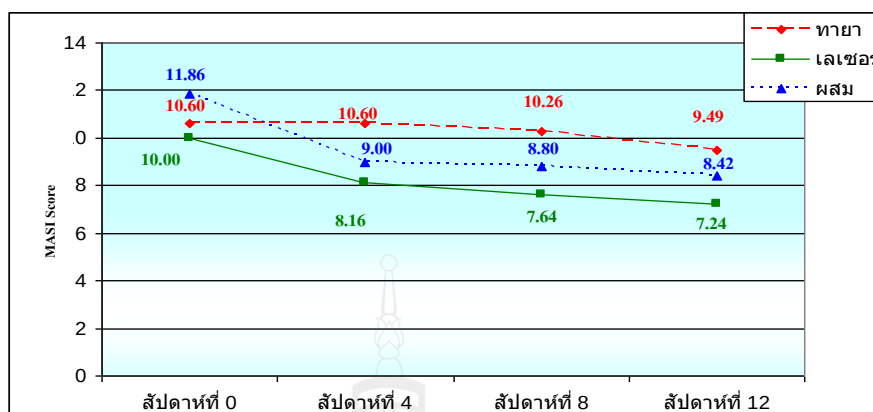
ตารางที่ 4.6 (ต่อ)

MASI Score	Treatment						p-value	
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)		เลเซอร์ VS	ผสม VS
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	ยาทา	ยาทา
p-value								
ครั้งที่ 1 VS 2	1.000		0.002*		0.015*			
ครั้งที่ 1 VS 3	1.000		0.187		0.064			
ครั้งที่ 1 VS 4	1.000		0.007*		0.028*			
ครั้งที่ 2 VS 3	1.000		1.000		1.000			
ครั้งที่ 2 VS 4	1.000		1.000		1.000			
ครั้งที่ 3 VS 4	1.000		0.279		1.000			

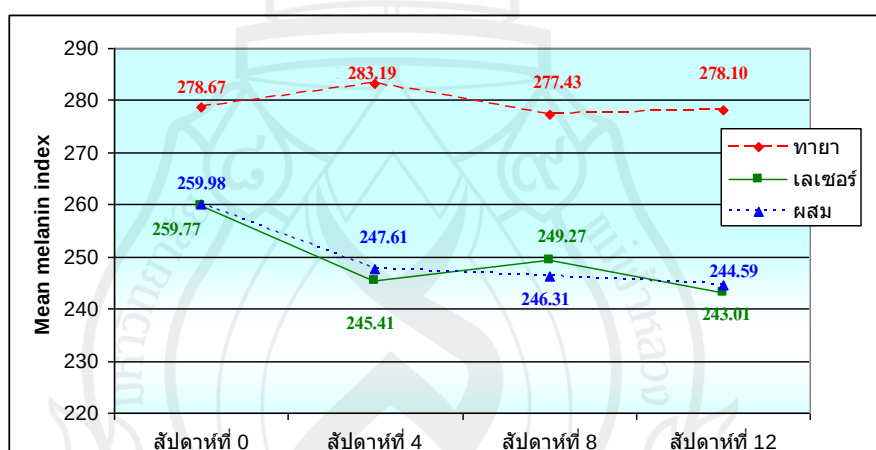
จากตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว และเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่ครั้งต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกัน

พบว่า ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว นั้น ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการวัดทั้ง 4 สัปดาห์ที่มาติดตามผลดังกล่าว

ในส่วนของ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างการรักษาที่สัปดาห์ต่าง ๆ ภายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดียวกันพบว่า ในกลุ่ม ที่ได้รับการรักษาด้วย การทายาเพียงอย่างเดียว นั้น ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการวัดแต่ละสัปดาห์ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบวิธีเลเซอร์พบว่า ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 ลดลงจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value = 0.002 และ 0.007 ตามลำดับ เช่นเดียวกันกับการรักษาด้วยวิธีผสมที่พบว่า ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 ลดลงจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value = 0.015 และ 0.028 ตามลำดับ



ภาพที่ 4.1 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว



ภาพที่ 4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป (สัปดาห์ที่ 0 - 12) ของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสม เทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

Percent Change	Treatment			p-value	
	ยาทา (n=7)	เลเซอร์ (n=14)	ผสม (n=12)	เลเซอร์ VS ยาทา	ผสม VS ยาทา
MASI Score					
Mean±SD	13.18±17.21	29.03±15.23	32.29±13.86	0.025*	0.010*
Min-Max	8.22 (-50-0)	32.74 (-50-0)	32.67 (-58.33-11.00)		
Mean melanin index					
Mean+SD	0.55±6.23	6.13±6.71	6.13±7.25	0.067	0.120
Min-Max	0.45 (-11.67-8.76)	6.72 (-15.87-9.36)	5.66 (-20.14-4.76)		

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป (สัปดาห์ที่ 0 - 12) ของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

พบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์มีค่าเฉลี่ยของ MASI Score ในสัปดาห์ที่ 12 ลดลงจากสัปดาห์ที่ 0 คิดเป็นร้อยละ 29.03±15.23 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่รักษาด้วยการทาอย่างเดียวซึ่งมีค่าเฉลี่ยของ MASI Score ที่ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 13.18±17.21 โดยมีค่า p=0.025

เช่นเดียวกับในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสมที่พบว่าโดยเฉลี่ยแล้วค่าในสัปดาห์ที่ 12 ลดลงจากสัปดาห์ที่ 0 เฉลี่ยร้อยละ 32.29±13.86 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่รักษาด้วยการทา โดยค่า p=0.010

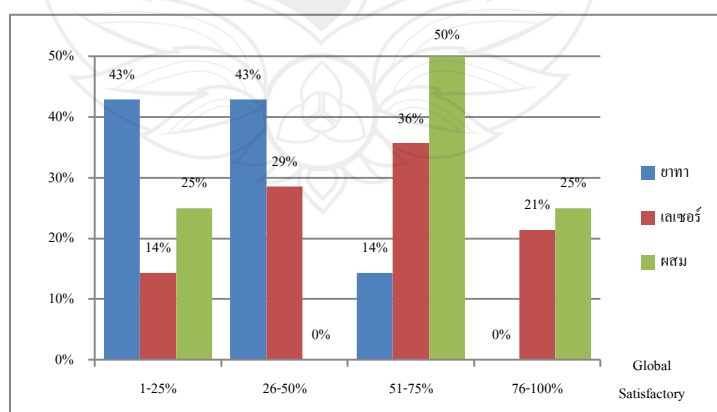
ส่วนในด้าน Mean melanin index พบว่าค่าเฉลี่ยและ ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป (สัปดาห์ที่ 12 - 0) นั้นไม่แตกต่างกันระหว่าง 3 กลุ่ม

4.5 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.8 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ รักษาด้วยวิธีผสมและการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

Global Satisfactory	Treatment					
	ยาทา(n=7)		เลเซอร์(n=14)		ผสม(n=12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
1-25%	3	42.9%	2	14.3%	3	25.0%
26-50%	3	42.9%	4	28.6%	0	0.0%
51-75%	1	14.3%	5	35.7%	6	50.0%
76-100%	0	0.0%	3	21.4%	3	25.0%

จาก ตารางที่ 4.8 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ รักษาด้วยวิธีผสมและการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาเพียงอย่างเดียว นั้นส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ที่ ระดับ 1-25% ถึง 26-50%รวมกันคือ ร้อยละ 85.8 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทำเลเซอร์นั้น ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ที่ระดับ 51-75% จนถึงระดับ 76-100% รวมแล้วร้อยละ 57.1 เช่นเดียวกันกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสมซึ่งพบว่าส่วนใหญ่พอใจในระดับตั้งแต่ 51 % ขึ้นไป ร้อยละ 75.0



ภาพที่ 4.3 ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา

4.6 จำนวน ร้อยละ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาไฟด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.9 จำนวน ร้อยละ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาไฟด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

อาการ	Treatment					
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
แสบร้อน						
1	7	100.0%	0	0.0%	1	8.3%
2	0	0.0%	4	28.6%	1	8.3%
3	0	0.0%	3	21.4%	5	41.7%
4	0	0.0%	4	28.6%	1	8.3%
5	0	0.0%	3	21.4%	3	25.0%
6	0	0.0%	0	0.0%	1	8.3%
คัน						
1	7	100.0%	12	85.7%	6	50.0%
2	0	0.0%	1	7.1%	1	8.3%
3	0	0.0%	1	7.1%	2	16.7%
4	0	0.0%	0	0.0%	3	25.0%
แดง						
1	7	100.0%	5	35.7%	1	8.3%
2	0	0.0%	1	7.1%	1	8.3%
3	0	0.0%	2	14.3%	4	33.3%
4	0	0.0%	6	42.9%	3	25.0%
5	0	0.0%	0	0.0%	3	25.0%
ช้ำ						
1	7	100.0%	14	100.0%	6	50.0%
2	0	0.0%	0	0.0%	3	25.0%
3	0	0.0%	0	0.0%	2	16.7%
4	0	0.0%	0	0.0%	1	8.3%

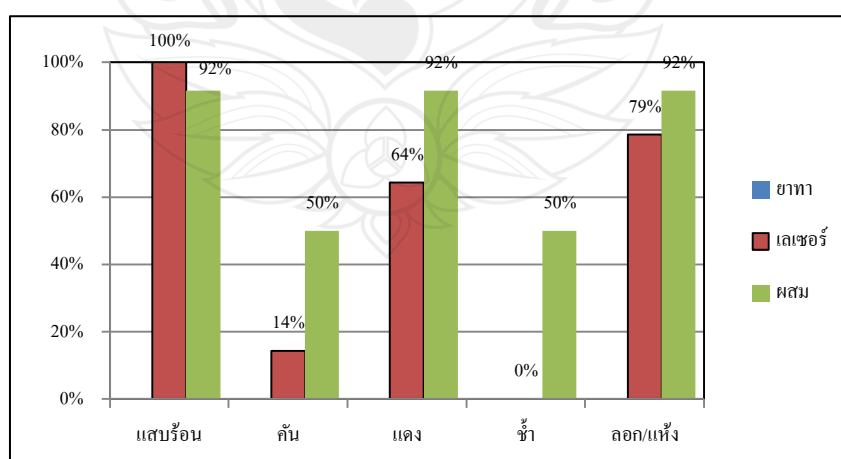
ตารางที่ 4.9 (ต่อ)

อาการ	Treatment					
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
ลอก/แห้ง						
1	7	100.0%	3	21.4%	1	8.3%
2	0	0.0%	4	28.6%	4	33.3%
3	0	0.0%	2	14.3%	2	16.7%
4	0	0.0%	5	35.7%	4	33.3%
5	0	0.0%	0	0.0%	1	8.3%

การประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มการรักษาด้วยยาทาไม่มีอาการของผลข้างเคียงใด ๆ

กลุ่มการรักษาด้วยเลเซอร์ทั้ง 14 รายพบว่าทุกคนในกลุ่มมีอาการข้างเคียงแสบร้อนมากที่สุด ซึ่งมี 4 รายหรือคิดเป็น 28.6% ที่มีอาการแสบร้อนเพียงเล็กน้อย และ 3 รายหรือคิดเป็น 21.4% ที่มีอาการแสบร้อนมาก รองลงมาเป็นการลอกแห้ง มี 11 ราย โดยมี 5 รายหรือคิดเป็น 35.7% ที่มีอาการลอกแห้งมาก และมีอาการแดง 9 ราย โดยมี 6 รายหรือคิดเป็น 42.9% ที่มีอาการแดงมาก

กลุ่มการรักษาแบบผสมจำนวน 12 ราย พบอาการข้างเคียงในเรื่องแสบร้อน แดงและลอกแห้ง ในจำนวนเท่า ๆ กัน คือ 11 รายหรือคิดเป็น 91.7%



ภาพที่ 4.4 ร้อยละ การเกิดอาการข้างเคียงในแต่ละกลุ่มงานวิจัย

4.7 จำนวน ร้อยละ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาโดยการประคบของแพทย์ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.10 จำนวน ร้อยละ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาโดยการประคบของแพทย์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ รักษาด้วยเลเซอร์ และรักษาด้วยวิธีผสมเทียบกับการรักษาฝ้าด้วยยาทาเพียงอย่างเดียว

อาการ	Treatment					
	ยาทา (n=7)		เลเซอร์ (n=14)		ผสม (n=12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Erythema						
1	7	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
2	0	0.0%	14	100.0%	12	100.0%
Scaling						
1	7	100.0%	14	100.0%	12	100.0%
Edema						
1	7	100.0%	12	85.7%	12	100.0%
2	0	0.0%	2	14.3%	0	0.0%
Echymosis						
1	7	100.0%	14	100.0%	12	100.0%
Crusting						
1	7	100.0%	14	100.0%	12	100.0%
Erosions						
1	7	100.0%	14	100.0%	12	100.0%

การประคบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาโดยการประคบของแพทย์ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มการรักษาด้วยยาทาไม่พบมีอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ

การรักษาด้วยเลเซอร์ทั้ง 14 รายพบว่าทุกคนในกลุ่มมีอาการ erythema คิดเป็น 100% และอาการ edema จำนวน 2 รายคิดเป็น 14.3% กลุ่มการรักษาแบบผสมจำนวน 12 รายพบว่าทุกคนในกลุ่มมีอาการ erythema คิดเป็น 100%



บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความพึงพอใจและผลข้างเคียง จากการรักษาฝ้าโดยการใช้อุปกรณ์เลเซอร์แฟรคชั่นนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทายาทาสุตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทายาทาสุตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

ในขั้นตอนงานวิจัยได้แบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาฝ้า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการยิงเลเซอร์ และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสม จากนั้นเริ่มต้นการรักษาและติดตามผลจนครบระยะเวลา 12 สัปดาห์ ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ร่วมประเมินผลการรักษา ความพึงพอใจและผลข้างเคียง

5.2 อภิปรายข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 3 กลุ่ม มีรายละเอียด ดังนี้

5.2.1 เพศ

ผู้เข้าร่วมวิจัยในโครงการวิจัยนี้มีทั้งหมด 33 ราย ซึ่งเป็นเพศหญิงอย่างเดียวเท่านั้น

5.2.2 อายุ

อายุของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสามกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาอย่างเดียว มีอายุเฉลี่ย 41 ปี กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ มีอายุเฉลี่ย 41.64 ปี กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีผสม มีอายุเฉลี่ย 45.25 ปี และอายุเฉลี่ยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัยรวมทุกกลุ่มคือ 42.82 ปี ซึ่งเป็นอายุที่อยู่ในช่วงของอุบัติการณ์การเกิดฝ้า

5.2.3 อาชีพ

ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีอาชีพพนักงาน รองลงมาคือแม่บ้าน

5.2.4 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า

มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 5, 3, 9 ปี ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา เลเซอร์ และแบบผสม ตามลำดับ

5.2.5 ชนิดของสีผิว

ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีสีผิวคล้ำ ส่วนใหญ่เป็นสีผิวชนิด Fitzpatrick skin types 4 (26 ราย) type 5 (4 ราย) และมี type 3 เพียง 3 รายเท่านั้น ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ทั่วไปในสีผิวของคนไทย

5.2.6 ชนิดของฝ้า

พบว่าในทั้งสามกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน คือ ส่วนมากเป็นฝ้าชนิดผสม มีเพียงส่วนน้อยที่เป็นฝ้าชนิดตื้น และชนิดลึก

5.2.7 ลักษณะการกระจายตัวของฝ้า

ฝ้าชนิด Malar มีจำนวนมากที่สุด คล้ายคลึงกัน ในทั้งสามกลุ่ม นั่นคือผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายมีฝ้าที่บริเวณ Malar area และมีกลุ่มเลเซอร์ที่พบฝ้าบริเวณ Centrofacial เป็นจำนวน 9 ราย ในขณะที่กลุ่มยาทาและกลุ่มผสมมีฝ้าตำแหน่งนี้เพียงกลุ่มละ 2 ราย

5.2.8 ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา มีประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า 85.7% ในกลุ่มเลเซอร์มี 64.3% และในกลุ่มผสมมี 58.3% ซึ่งถือว่ามีความใกล้เคียงกัน

5.2.9 ปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้า

ปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้าที่สำคัญ คือ แสงแดด โดยผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และยาทา และผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาอย่างเดียวทุกคนเกิดฝ้าจากแสงแดด ส่วนผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีผสม เกิดฝ้าจากแสงแดด 91.7%

5.2.10 การรักษาที่เคยได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 3 กลุ่ม เคยได้รับการรักษาฝ้ามาก่อนในจำนวนใกล้เคียงกัน กลุ่มยาทา และกลุ่มเลเซอร์ มีจำนวนเท่ากันคือ 57.1% และกลุ่มผสมมีจำนวน 50%

จากข้อมูลพื้นฐานข้างต้น สรุปได้ว่ากลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 3 กลุ่ม มีลักษณะโดยทั่วไป คล้ายคลึงกัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเกือบทุก ๆ ปัจจัย ซึ่งเกิดจากระบบการ สุ่มที่มีประสิทธิภาพ จึงสามารถนำผลที่ได้จากการวิจัยในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 3 กลุ่มนี้มาเปรียบเทียบ กันได้ โดยไม่มีปัจจัยพื้นฐานอื่นใดมารบกวน

5.3 อภิปรายผลการทดลอง

5.3.1 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนมาซี (MASI Score) และคะแนนเม ลานิน อินเด็กซ์ (Melanin Index) ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง ในช่วงก่อนการรักษา (Baseline)

ในช่วงก่อนการรักษาพบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนนมาซีและค่าเฉลี่ยคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์, ยาทา และ วิถีผสม แสดง ว่าผลการรักษาที่เกิดจากงานวิจัยนี้ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ได้รับอิทธิพลมาจากการรักษาที่ทางผู้วิจัย เป็นคนกำหนดให้เท่านั้น ไม่ได้มีปัจจัยกวนจากความเข้มของฝ้าตั้งต้นเดิม ตั้งแต่ก่อนการรักษา

5.3.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนมาซี (MASI Score) ในแต่ละกลุ่ม ตัวอย่างที่รักษาแบบเดียวกัน และเปรียบเทียบในระหว่างกลุ่มการรักษา

จากการเปรียบเทียบคะแนนมาซี ที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ หลังการรักษา โดยเปรียบเทียบใน วิธีการรักษาเดียวกัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และการรักษาด้วยวิถีผสม มีค่าเฉลี่ย ของคะแนนมาซีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งน่าจะเป็นผล จากการใช้เลเซอร์รักษาทำให้ความเข้มของฝ้าลดลง อีกทั้งผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการทำเลเซอร์จะได้รับการ แนะนำวิธีปฏิบัติตัวทั่วไปหลังทำเลเซอร์ซึ่งรวมถึงการหลบแดดจัด และทาครีมกันแดด ที่อาจเป็น ปัจจัยที่ทำให้ความเข้มฝ้าลดลงได้ดี

เมื่อแยกประเมินจะพบว่า ในกลุ่มยาทา พบการลดลงเล็กน้อยของค่าเฉลี่ยคะแนนมาซีใน สัปดาห์ที่ 8 และ 12 ซึ่งเป็นไปอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะการทายาแน่นต้องอาศัย ระยะเวลาในการวัดผลที่นานกว่านี้ จึงควรมีการติดตามผลต่ออีกระยะว่าจะมีลดลงของค่าคะแนนมาซี หรือไม่ แต่ในกลุ่มยาทาเองก็ได้รับการแนะนำเรื่องการหลีกเลี่ยงแดด และทาครีมกันแดดเช่นกัน อีกเหตุผล ที่อาจเป็นสาเหตุทำให้การรักษาด้วยยาทาได้ผลที่ไม่ดีในการศึกษารั้งนี้ นั่นคือคุณภาพของยาที่ใช้ เนื่องจากยาทาสูตรผสมไฮโดรควิโนนนี้ผู้วิจัยได้จัดให้บริษัทยาผลิตขึ้นมาเป็นสูตรเฉพาะ ไม่ได้ใช้ยา ที่มีขายอยู่ทั่วไปตามท้องตลาด จึงทำให้การควบคุมคุณภาพของยาอาจไม่ได้มาตรฐานเท่าที่ควร ทำให้ กลุ่มที่ใช้ยาทานั้นมีการลดลงของฝ้าไม่ดี

ส่วนการเปรียบเทียบในระหว่างกลุ่มการรักษาโดยใช้กลุ่มยาทาเป็นกลุ่มคอนโทรล จะพบว่าในแต่ละสัปดาห์ที่วัดผลนั้น ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนมาซี นั่นคือแต่ละครั้งที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมาทำการวัดผลคะแนนมาซี ค่าที่ได้เฉลี่ยระหว่างกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะคะแนนมาซีของทั้ง 3 กลุ่มของแต่ละครั้งที่มาติดตามผลมีการลดลงเกือบทุกครั้ง ทำให้ค่าคะแนนมาซีไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มมากนัก

5.3.3 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนมาซี (MASI Score) โดยคิดค่าเฉลี่ย และร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป เทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ในระหว่างกลุ่มการรักษา

เมื่อนำคะแนนมาซี ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 12 มาคิดส่วนต่างและทำเป็นร้อยละ เพื่อมาใช้ในการเปรียบเทียบโดยใช้กลุ่มยาทาเป็นกลุ่มคอนโทรล พบว่า ทั้งกลุ่มเลเซอร์และกลุ่มผสมนั้นมีการลดลงของคะแนนมาซีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีผสม หลังจบการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 พบว่ามีการลดลงของความเข้มฝ้าซึ่งประเมินผ่านคะแนนมาซีอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับก่อนเข้าร่วมวิจัย ซึ่งก็ช่วยสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าเลเซอร์แฟรกชันนอลทุเลียมสามารถลดความเข้มฝ้าลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ส่วนในกลุ่มยาทา การลดลงของฝ้าเมื่อเทียบ ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 12 ได้เพียง 13.18% ซึ่งน้อยกว่าอีก 2 กลุ่มอย่างชัดเจน อาจเป็นเพราะระยะเวลาที่น้อยเกินกว่าที่ยาทาจะออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ หรืออาจเกิดจากปัจจัยอื่น ๆ เช่น การทายาไม่สม่ำเสมอ การโดนแสงแดดจัด เป็นต้น

TABLE 1. Blinded Evaluator Melasma Assessment Severity Index (MASI) Scoring

<i>Time Point</i>	<i>MASI Score, Mean ± SD (p-value)</i>	<i>Reduction in MASI Score from Baseline, %</i>
Baseline	10.1 ± 5.0	—
1-month follow-up	5.0 ± 3.1 (<.05)	51
3-month follow-up	6.7 ± 4.0 (.06)	33
6-month follow-up	6.7 ± 3.9 (.07)	34

จาก Polder, K. D. & Bruce, S. (2012). Treatment of melasma using a novel 1,927-nm fractional thulium fiber laser: A pilot study. **Dermatol Surg**, 38(2), 342-348.

ภาพที่ 5.1 ผลค่าคะแนนมาซีและร้อยละของการลดลงของคะแนนมาซีเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มงานวิจัย

Percent Change	Treatment		
	ยาทา(n=7)	เลเซอร์(n=14)	ผสม(n=12)
MASI Score			
Mean±SD	13.18±17.21	29.03±15.23	32.29±13.86

ภาพที่ 5.2 ร้อยละของการลดลงของคะแนนมาซีเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มงานวิจัยของงานวิจัยนี้

จะเห็นว่าเมื่อเทียบดูการลดลงของคะแนนมาซีเป็นร้อยละ ณ สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 จะเห็นว่าจากตาราง 1 มีค่าลดลง 33% เทียบกับตารางที่ 2 ซึ่งเป็นผลของงานวิจัยครั้งนี้ ในกลุ่มเลเซอร์ มีค่าลดลง 29.03% และในกลุ่มผสมมีค่า 32.29% ซึ่งค่าที่ได้นั้นมีความใกล้เคียงกันทั้ง 2 งานวิจัย จึงอาจกล่าวได้ว่างานวิจัยนี้มีความน่าเชื่อถือได้ และการใช้เลเซอร์แฟรกชันนอลทุเลียมสามารถลดความเข้มฝ้าลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

5.3.4 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ (Melanin Index) ในแต่ละกลุ่มตัวอย่างที่รักษาแบบเดียวกัน และเปรียบเทียบในระหว่างกลุ่มการรักษา

จากการเปรียบเทียบคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ ที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ หลังการรักษา โดยเปรียบเทียบในวิธีการรักษาเดียวกัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และการรักษาด้วยวิธีผสม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 ทั้ง 2 กลุ่ม

เมื่อแยกประเมินจะพบว่า ในกลุ่มยาทา พบการลดลงเล็กน้อยของค่าเฉลี่ยคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ซึ่งเป็นไปอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มเลเซอร์มีการลดลงของค่าที่วัดได้ในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 12 แต่ในช่วงสัปดาห์ที่ 8 ค่าที่วัดได้เพิ่มขึ้นจากครั้งก่อนเล็กน้อย อาจเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ฝ้ามีความเข้มขึ้นจากปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ หรือ เกิดจากความผิดพลาดในการวัด ในกลุ่มรักษาแบบผสมพบว่าคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ที่วัดได้แต่ละครั้งมีการลดลงอย่างสม่ำเสมอ

คะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ซึ่งเปรียบเทียบในระหว่างกลุ่มการรักษาโดยใช้กลุ่มยาทาเป็นกลุ่มคอนโทรลจะพบว่าในแต่ละสัปดาห์ที่วัดผลนั้น ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ นั่นคือแต่ละครั้งที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมาทำการวัดผลคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ ค่าที่ได้เฉลี่ยระหว่างกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.3.5 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ (Melanin Index) โดยคิดค่าเฉลี่ย และร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป เทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ในระหว่างกลุ่มการรักษา

เมื่อนำคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 12 มาคิดส่วนต่างและทำเป็นร้อยละ เพื่อมาใช้ในการเปรียบเทียบโดยใช้กลุ่มยาทาเป็นกลุ่มคอนโทรล พบว่า ทั้งกลุ่มเลเซอร์และกลุ่มผสมนั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือไม่พบความแตกต่างกันของค่าคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ที่เปลี่ยนแปลงไปในช่วงระยะเวลา 12 สัปดาห์ของทั้ง 3 กลุ่มอาจเป็นเพราะการวัดค่านี้ต้องอาศัยการวัดด้วยเครื่อง mexameter ซึ่งถือว่ามีความแม่นยำค่อนข้างสูง แต่การวัดให้ได้ค่าที่น่าเชื่อถือ จำเป็นต้องวัดในตำแหน่งเดียวกันทุกครั้งซึ่งอาจจะมีข้อผิดพลาดในการวัดบางครั้งที่ทำให้ค่าที่ได้อาจเป็นคนละตำแหน่งกัน แม้ว่าคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ โดยเฉลี่ย ณ สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มงานวิจัยของทุกกลุ่มจะลดลงก็ตาม แต่เป็นการลดลงที่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ

5.3.6 การเปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยหลังสัปดาห์ที่ 12 พบว่าในกลุ่มยาทา มีเพียง 1 รายหรือ 14.3% มีระดับความพึงพอใจมากกว่า 50% ที่เหลือ 6 รายหรือ 85.8% มีระดับความพึงพอใจน้อยกว่า 50% อาจเป็นเพราะการทายาต้องใช้เวลานานกว่าจะเห็นผลที่ชัดเจน จากผลวิจัยเบื้องต้นจะเห็นว่าทั้งคะแนนมาซีและคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ของกลุ่มยาดานั้น ไม่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มนี้จึงมีความพึงพอใจค่อนข้างน้อย

ในขณะที่กลุ่มเลเซอร์และกลุ่มผสม จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีระดับความพึงพอใจมากกว่า 50% นั้น คือ 8 ราย (57.1%) และ 9 ราย (75%) ตามลำดับ จะเห็นว่าทั้งคะแนนมาซีและคะแนนเมลานิน อินเด็กซ์ของทั้ง 2 กลุ่มนี้ มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะการใช้เลเซอร์ร่วมด้วยในการรักษาฝ้า ทำให้ความเข้มของฝ้าลดลงได้เร็วขึ้น จึงทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มนี้จึงมีความพึงพอใจค่อนข้างมาก

นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์และกลุ่มผสมทุกรายยังให้ความพึงพอใจเพิ่มเติมในส่วนของการลดลงของริ้วรอยเล็ก ๆ รุขุมขนกระชับขึ้น ความมันบนใบหน้าลดลง ซึ่งเหล่านี้เป็นประโยชน์ที่ทราบโดยทั่วไปของเลเซอร์กลุ่มแฟรคชันนอลอยู่แล้ว

5.3.7 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการรักษา ประเมินโดยแพทย์และประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

5.3.7.1 ผลการเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการรักษา ประเมินโดยแพทย์ พบว่าผลข้างเคียงจากการรักษาทั้ง 3 วิธี มีความแตกต่างกัน โดยในกลุ่มยาทาซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มคอนโทรลนั้น ไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาใด ๆ ไม่ว่าจะเป็นอาการแดง บวม ช้ำหรือตกสะเก็ด

ในขณะที่กลุ่มเลเซอร์และกลุ่มผสมนั้นพบเรื่องอาการแดงทุกคน บางคนพบมีตกสะเก็ดเล็กน้อย ซึ่งก็เป็นไปตามกลไกการทำงานของเลเซอร์แฟรกชันนอลที่ทำให้เกิดความร้อนเป็นจุดเล็ก ๆ กระตุ้นให้มีการอักเสบและซ่อมแซมผิว โดยทั่วไปผิวจะกลับมาเป็นปกติใน 1-2 สัปดาห์หลังยิงเลเซอร์

5.3.7.2 ผลการเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการรักษา ประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าผลข้างเคียงจากการรักษาทั้ง 3 วิธี มีความแตกต่างกัน โดยในกลุ่มยาทาซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มคอนโทรลนั้น ไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาใด ๆ ไม่ว่าจะเป็นอาการแสบร้อน แดง บวม คัน ช้ำหรือลอกแห้ง

ในขณะที่กลุ่มเลเซอร์และกลุ่มผสมนั้นมีอาการแสบร้อนเกือบทุกคน รองลงมาคืออาการแดง ลอกแห้ง คัน และไข้ตามลำดับ อาการจะเป็นประมาณ 1-2 สัปดาห์หลังยิงเลเซอร์ จากนั้นผิวหนังจะกลับสู่สภาพปกติ

5.4 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีหรือการศึกษาเดิม

กลไกการนำกลุ่มแฟรกชันนอล เลเซอร์ (Fractional Laser) มาใช้ในการศึกษาวิจัยเพื่อรักษาฝ้า โดยในที่นี้เลือกใช้แฟรกชันนอล เลเซอร์ชนิดที่ทำให้ไม่เกิดบาดแผล (Fractional Non-Ablative Laser) ซึ่งเราสามารถควบคุมให้พลังงานลงไปสู่ชั้นผิวหนังลึกและกระตุ้นให้มีการสร้างคอลลาเจนใหม่ (Neocollagenesis) ได้ดี โดยแฟรกชันนอล เลเซอร์จะทำให้ผิวหนังโดนความร้อนเป็นส่วน ๆ เรียกว่า ไมโครสโคปิก ทรีทเม้นท์ โซน (Microscopic Treatment Zones: MTZs) ซึ่งมีข้อดีคือมีการหายเป็นปกติของผิวหนังเกิดขึ้นเร็วและใช้เวลาพักหลังทำการรักษาน้อย (rapid healing and less downtime) ส่วนการนำแฟรกชันนอล เลเซอร์มาใช้ในการลดเม็ดสี เชื่อว่าเกิดจากการที่เลเซอร์กระตุ้นให้เกิดการส่งเม็ดสีออกสู่ผิวหนังชั้นนอก (Microscopic Epidermal Necrotic Debris: MENDs) และมีการหลุดลอกออกไป (Goldberg et al., 2008) มีการศึกษาโดยใช้เลเซอร์ 1927-nm thulium fiber มาใช้รักษาฝ้า โดยเลเซอร์ชนิดนี้มีความสามารถในการดูดซับด้วยน้ำสูงกว่ากลุ่ม 1550-nm laser ทำให้เหมาะสำหรับใช้กับผิวหนังชั้นกำพวด (epidermal) ในการรักษาเกี่ยวกับเรื่องความผิดปกติของเม็ดสี ซึ่งผลการศึกษา

พบว่าเลเซอร์ 1927-nm thulium fiberสามารถนำมาใช้รักษาฝ้าได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยเช่นกัน

ส่วนกลไกการจางลงของฝ้าที่เกิดจากยาทาสูตรผสมไฮโดรควิโนนนั้น เกิดจากสารไฮโดรควิโนน สเตียรอยด์ (steroid) และเรตินอยิก แอซิด (retinoic acid) ที่อยู่ในยาทาช่วยกันยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน อีกทั้งเรตินอยิก แอซิด ยังช่วยเร่งการผลัดเปลี่ยนเซลล์ผิว ผลคือ มีการซึมผ่านของไฮโดรควิโนนเพิ่มขึ้น และสเตียรอยด์ยังช่วยลดอาการระคายเคืองจากไฮโดรควิโนนและเรตินอยิก แอซิดด้วย (Dwan et al., 2008)

เมื่อเรานำเลเซอร์กลุ่มแฟรกชันนอลนี้มารักษาฝ้าร่วมกับการยาทาสูตรผสมไฮโดรควิโนน เพื่อหวังผลให้เกิดผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น มีการยับยั้งการสร้างเม็ดสีจากยาทา และมีการทำลายเม็ดสีเดิมจากเลเซอร์ไปพร้อม ๆ กัน และหวังให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด

5.5 สรุป

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าเลเซอร์แฟรกชันนอลทุเลียม 1927 นาโนเมตร มีประสิทธิภาพที่ดีและปลอดภัยในการนำมารักษาฝ้า และสามารถใช้ร่วมกับการทาไฮโดรควิโนนได้ โดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงใด ๆ มากขึ้น แต่อาการข้างเคียงจากตัวเลเซอร์เองที่พบได้ชัดเจนคืออาการแสบร้อนและอาการแดงของผิวหนังซึ่งจำเป็นต้องอธิบายให้ผู้ป่วยทราบและเข้าใจก่อนเริ่มการรักษาทุกครั้ง ดังนั้นการใช้เลเซอร์ชนิดนี้จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้าให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีต่อไป

5.6 ข้อเสนอแนะ

5.5.1 ควรศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น เพื่อที่จะได้ทราบผลการรักษาและผลข้างเคียงในระยะยาว รวมไปถึงการกลับเป็นซ้ำของฝ้าหลังหยุดการรักษาด้วย

5.5.2 ควรศึกษาเพิ่มเติมโดยมีการตัดชิ้นเนื้อเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาในบริเวณที่ทำการรักษา

5.5.3 ควรมีการศึกษาวิจัยโดยตั้งค่าพลังงานเลเซอร์ ความถี่และจำนวนครั้งในการทำเลเซอร์ที่แตกต่างกันไป เพื่อหาค่าที่เกิดประสิทธิผลสูงสุด และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

5.5.4 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการนำเอาเครื่องเลเซอร์เฟรกซ์ขนาด 1927 นาโนเมตร มาทำการรักษาฝ้าร่วมกับยาทาฝ้าชนิดอื่น ๆ ที่ไม่มีส่วนผสมของไฮโดรควิโนน เพื่อลดผลข้างเคียง ที่อาจเกิดจากไฮโดรควิโนนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว





รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

- Adebajo, S. B. (2002). An epidemiology survey of the use of skin lightening cosmetics among traders in Lagos, Nigeria. **West Afr J Med**, **21**(1), 51-55
- Ana L. K., Hiromi, K. & Renny, K. (2006). Significance of melanocortin-1 receptor in regulating human melanocyte pigmentation proliferation and survival. **J Annals of New York Academy of Sciences**, **994**, 359-365.
- Anderson, R. R. & Parish, J. A. (1983). Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. **Science**, **220**(4596), 524-527.
- Arndt, K. A. & Fitzpatrick, T. B. (1965). Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. **JAMA**, **194**(9), 965-967.
- Bissett, D. L., Miyamoto, K. & Sun, P. (2004). Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkles, red blotchiness and hyperpigmented spots in aging facial skin. **IJCS**, **26**(5), 231-238.
- Dwan, K., Altman, D. G., Arnaiz, J. A., Bloom, J., Chan, A. W., Cronin, E., Decullier, E., Easterbrook, P. J., Von Elm, E., Gamble, C., Ghera, D., Ioannidis, J. P., Simes, J., Williamson, P. R. (2008). Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. **PLoS One**, **3**(8), e3081.
- Gillbro, J. M. & Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents-existing and new approaches. **International J of Cosmetic Science**, **33**(3), 210-221.
- Goldberg, D. J., Berlin, A. L. & Phelps, R. (2008). Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. **Lasers Surg Med**, **40**(2), 134-138.

- Haddad, A. L., Matos, L. F., Brunstein, F., Ferreira, L. M., Silva, A. & Costa, D. (2003). A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. **Int J Dermatol**, **42**(2), 153-156.
- Hu, M., Zhou, Q. & Lei, T. (2009). Effect of Hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidant: Biosafety as skin whitening agents. **J of Derm Science**, **55**(3), 179-184
- Kasumasa, W., Alison, G. & Dario, C. (2006). Characterisation of ACTH peptides in human skin and their activation of the melanocortin-1 receptor. **J of Pigment Cell Reserch**, **10**(5), 288-297.
- Katsambas, A. D. & Syngros, A. (1997). Chemical peelings for the treatment of melasma. **J AM Acad Dermatol**, **9**, 102-102.
- Kim, Y. J. & Uyama, H. (2005). Tyrosinase inhibitors of natural and synthetic sources structure, inhibition mechanism and perspective for the future. **CMLS**, **62**, 1707-1723
- 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.
- Laubach, H. J., Tannous, Z., Anderson, R. R. & Manstein, D. (2006). Skin responses to fractional photothermolysis. **Lasers Surg Med**, **38**(2), 142-149.
- Li, Y. H., John, Z. S. & Wu, H. C. (2008). Efficacy and safety of Intense Pulsed Light in treatment of Melasma in Chinese patients. **Derm Surg**, **34**(5), 693-701.
- Lieberman, R. & Loy L. (2008). Estrogen receptor expression in melasma: Results from facial skin of affected patients. **J Drugs Dermatol**, **7**(5), 463-465.

- Luciane, D., Helio, A. & Poletini L. (2010). Morphologic changes and the expression of alpha-melanocytic stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: A comparative study. **American J of dermatopathology**, **32**, 676-682.
- Manstein, D., Herron, G. S., Sink, R. K., Tanner, H. & Anderson, R. R. (2004). Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. **Laser Surg Med**, **34**(5), 426-438.
- Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hod, Y. (1999). Hypomelanoses and hypermelanoses. In L. Goldsmith, S. Katz, B. Gilchrist, A. Paller, D. Leffell & K. Wolff, (Eds.), **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** (5th ed., pp. 945-1017). New York: McGraw-Hill.
- Nordlund, J. J., Grimes, P. E. & Ortonne, J. P. (2006). The safety of hydroquinone. **JEADV**, **20**, 781-787.
- Polder, K. D. & Bruce, S. (2012). Treatment of melasma using a novel 1,927-nm fractional thulium fiber laser: A pilot study. **Dermatol Surg**, **38**(2), 342-348.
- Rokhsar, C. K. & Fitzpatrick, R. E. (2005). The treatment of melasma with fractional photothermolysis: A pilot study. **Dermatol Surg**, **31**(12), 1645-50.
- Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S., Fitzpatrick, T. B., Sanchez, I. L. & Mihm, M. (1981). A Clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescent study. **J Am Acad Dermatol**, **4**(6), 698-710.
- Suh, K. S., Sung, J. Y., Roh, H. J. & Jeon, Y. S. (2010). Efficacy of the 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma. **J Dermatol Treat**, **21**, 1-6.
- 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.
- Williams, H. (1992). Skin lightening creams containing hydroquinone. **BMJ**, **305**, 903-904.

- 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.
- Zhu, W. & Gao, J. (2008). The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. **JIDSYMP**, **13**(1), 20-24





ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ตัวอย่างผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ก่อนเข้ารับการรักษา

หลังเข้ารับการรักษา



ภาพที่ ก1 ผู้เข้าร่วมโครงการคนที่ 1: กลุ่มรักษาด้วยเลเซอร์

เข้ารับการรักษา

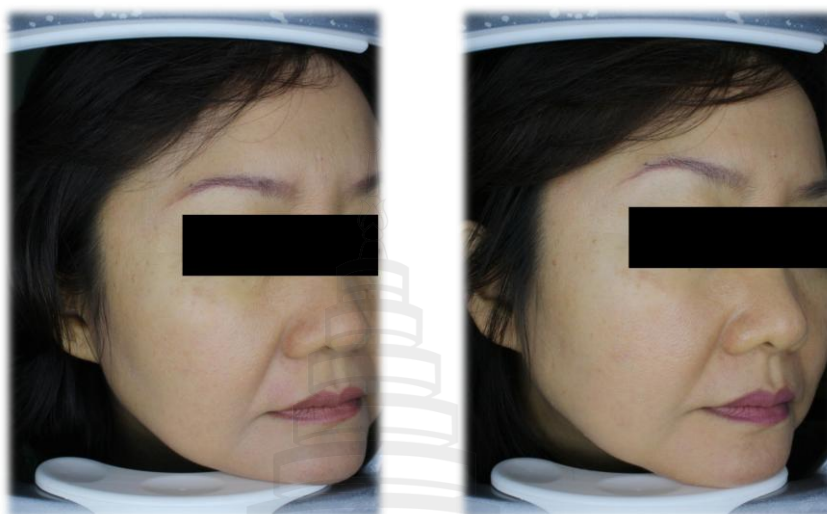
หลังเข้ารับการรักษา



ภาพที่ ก2 ผู้เข้าร่วมโครงการคนที่ 2: กลุ่มรักษาด้วยเลเซอร์

ก่อนเข้ารับการรักษ

หลังเข้ารับการรักษ



ภาพที่ ก3 ผู้เข้าร่วมโครงการ: กลุ่มรักษาด้วยครีม

ก่อนเข้ารับการรักษ

หลังเข้ารับการรักษ



ภาพที่ ก4 ผู้เข้าร่วมโครงการคนที่ 1: กลุ่มรักษาด้วยวิธีผสม

ก่อนเข้ารับการรักษา



หลังเข้ารับการรักษา



ภาพที่ ก5 ผู้เข้าร่วมโครงการคนที่ 2: กลุ่มรักษาด้วยวิธีผสม



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง: การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันลดความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร
ทุเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับ
การทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

- | | |
|--|------------|
| 1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล..... | Date |
| 2. ชื่อ นามสกุล..... | Name |
| 3. บ้านเลขที่..... | Address |
| เบอร์โทรศัพท์..... | Tel |
| 4. เพศ1.ชาย2. หญิง | Sex |
| 5. อายุปี | Age |
| 6. อาชีพ1. ข้าราชการ2. พนักงาน | Occupation |
|3. แม่บ้าน4. นักเรียน/นักศึกษา | |
|5. กิจการส่วนตัว6. อื่นๆ | |
| 7. ระยะเวลาที่เป็นฝ้า(ปี)..... | Duration |
| 8. ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า | FH |
|1. มี2. ไม่มี | |

9. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า Aggravate
-1. ตั้งครรภ์
-2. การได้รับฮอร์โมน
-ยาเม็ดคุมกำเนิดรักษาอาการวัยทอง
-ฮอร์โมนไทรอยด์ อื่นๆ(โปรดระบุ.....)
-3. การได้รับแสงแดด
-4. การใช้เครื่องสำอาง
-5. ขากันชัก
-6. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง
10. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน Prev Tx
-1.เคย2.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 typeI,....II,....III,....IV,....V,....VI Skin type

แบบบันทึกผลการทดลอง

การประเมินประสิทธิภาพการรักษา

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

Melasma area (A)

% Area Involvement	Right			Left		
	Frontal	Malar	Chin	Frontal	Malar	Chin
	(f) 15%	(m) 30%	(c) 5%	(f) 15%	(m) 30%	(c) 5%
None = 0						
0% - 9% = 1						
10% - 29% = 2						
30% - 49% = 3						
50% - 69% = 4						
70% - 89% = 5						
90% - 100% = 6						

Homogeneity(H)

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

Darkness (D)

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

1. Melanin Index (MI) by mexameter

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

2. Global satisfactory โดยผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นคนให้คะแนนด้วยตนเอง ✕คะแนนความพึงพอใจในการรักษา : กรณาลเลือกโดยใช้เครื่องหมายตามความเป็นจริง

ความพึงพอใจ	-1 แย่มาก	0 ไม่ได้ผล	+1 (1-25%)	+2 (26-50%)	+3 (51-75%)	+4 (76-100%)

*คะแนนความพึงพอใจในการรักษา มีค่าตั้งแต่ -1 ถึง +4 โดยที่

- 1 คือ แย่มาก
- 0 คือ ไม่ได้ผล
- +1 คือ ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%)
- +2 คือ ดีขึ้นน้อย (26-50%)
- +3 คือ ดีขึ้นปานกลาง (51-75%)
- +4 คือ ดีขึ้นมาก (76-100%)

แบบประเมินผลข้างเคียง

1. การประเมินผลข้างเคียงโดยผู้ป่วย

..... 1. มี

..... 2. ไม่มี

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

อื่นๆ (โปรดระบุ)

.....

2. โดยแพทย์ (Physician evaluation)

..... 1. Yes

..... 2. No

Adverse Effects	Right				Left			
	none	Mild	Moderate	severe	none	Mild	Moderate	severe
Erythema								
Scaling								
Edema								
Echymosis								
Crusting								
Erosions								

Other

.....

ภาคผนวก ค

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง: การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

เรียน อาสาสมัครทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว ก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ชื่อโครงการ: การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย

1. แพทย์หญิงจริยา ทรงโฉม
2. อาจารย์ นายแพทย์จรัสศักดิ์ เรืองพีระกุล

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ (Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser) ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า
2. เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยเครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์

ประโยชน์ของการวิจัย

1. เพื่อนำผลการวิจัยนี้ไปใช้เป็นข้อมูลในการรักษาฝ้าด้วยเครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอล ความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด และเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด
2. เพื่อนำผลการวิจัยที่ได้ไปเป็นข้อมูลในการพิจารณาใช้เครื่องเลเซอร์แฟรกชันนอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับยาทารักษาฝ้าอื่นๆ เช่น ไฮโดรควิโนน ซึ่งการนำเลเซอร์มาช่วยร่วมอาจช่วยให้สามารถลดขนาดการใช้ยาตามปกติลง โดยที่ผลการรักษาเท่าเดิม หรือดีกว่าเดิม เป็นการลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาทาอย่างเดียวในระยะเวลาอันยาวนาน
3. เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยหญิงและชายชาวเอเชีย อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง และเข้ารับการรักษารวมไปถึงการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร
2. สุขภาพแข็งแรงดี
3. รับประทานข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา
4. ผู้ป่วยต้องไม่เคยได้รับการรักษาผิวหนังโดยเครื่องมือต่างๆดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์
 - 1) เลเซอร์ทุกชนิด
 - 2) แสงความเข้มสูง (Intense pulse light ; IPL)
 - 3) การกรอหน้า
 - 4) การลอกหน้า (Chemical Peeling)
 - 5) ไอออนโตโฟรีซิส (Iontophoresis)
5. ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน หรือ ยาที่มีผลต่อการเกิดฝ้า เช่น ยากันชัก ในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
6. ผู้ป่วยต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มเรตินอยด์ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
7. ไม่มีประวัติแพ้ยา Hydroquinone, Tretinoin, Fluocinolone acetate, สารกันแดดที่กำหนดให้ใช้
8. ไม่ได้กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

9. ไม่เคยมีประวัติแผลเป็นคัลลอยด์
10. ไม่มีผิวหนังบริเวณใบหน้าผิดปกติ เช่น ผื่นผิวหนังอักเสบ , คัดเชื้อ , มะเร็งผิวหนัง
11. ไม่มีโรคประจำตัวเรื้อรังที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด, โรคไต หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
12. ไม่มีโรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เช่น กลุ่มอาการผิดปกติของถุงน้ำในรังไข่
13. ไม่เป็นโรคผื่นแพ้แสง หรือ ทานยาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคผื่นแพ้แสง
14. ไม่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด
15. ไม่สูบบุหรี่
16. สามารถหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดมากๆ ได้
17. ให้ความร่วมมือในการรักษาและสามารถติดตามผลการรักษาได้
18. ไม่ได้ได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นนอกเหนือจากที่กำหนดให้ ในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

วิธีการศึกษา

โรคฝ้า (Melasma) เป็น โรคที่เกิดจากการความผิดปกติของเม็ดสีเมลานินมาสะสมที่ผิวหนัง จะเห็นลักษณะเป็นปื้นสีน้ำตาลเข้ม-ดำ รูปร่างไม่สม่ำเสมอ มักพบที่บริเวณสัมผัสแสง เช่น โหนกแก้ม ขอบหน้า และมักพบบ่อยในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ช่วงอายุมักพบในวัยกลางคน

งานวิจัยครั้งนี้เลือกใช้การรักษาฝ้าโดยการทายา ร่วมกับการใช้เลเซอร์ หวังผลให้เกิดการกำจัดเม็ดสีเมลานินและยับยั้งการผลิตเมลานินเพิ่ม เพื่อให้การรักษาฝ้าเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ในงานวิจัยนี้ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการสุ่มเลือกวิธีการรักษาฝ้าโดยวิธีการจับฉลาก โดยแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา, กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทาเลเซอร์ และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาและเลเซอร์ร่วมกัน จะมีการนัดติดตามอาการและวัดผลบริเวณใบหน้าในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 ของการวิจัย

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับวิธีการศึกษาวิจัย แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบและยินดีตอบคำถามต่างๆ ที่ท่านสงสัยโดยละเอียด

หากท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับครีมกันแดด สบู่ล้างหน้า ครีมให้ความชุ่มชื้น และ การรักษาฝ้า (ด้วยเลเซอร์และยาทาฝ้า) โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้นตลอดการวิจัย
2. ท่านจะต้องเข้ามารับการรักษาและตรวจติดตามตามที่แพทย์นัดทุกครั้ง

3. กรณีเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้นจนกว่าผลข้างเคียงจะดีขึ้น

4. ในกรณีที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยจนครบระยะเวลาที่กำหนดแต่ฝ่ายยังไม่ดีขึ้นหรือแย่ลง จะได้รับการพิจารณาจากแพทย์ในการให้ผลิตภัณฑ์รักษาฝ้าที่เหมาะสมเป็นรายๆไป โดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมเป็นเวลา 3 เดือน

5. หลังให้การรักษาแล้ว แพทย์จะให้ใบประเมินผลการรักษากับท่าน ท่านกรุณากรอกใบประเมินตามความเป็นจริง เพื่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยจะได้นำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

6. ข้อมูลต่างๆของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะข้อมูลที่ได้สรุปผลหลังเสร็จสิ้นโครงการวิจัยเท่านั้น

7. การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์

ประการสำคัญที่ท่านควรทราบคือ ผลการศึกษานี้ใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลส่วนบุคคลต่างๆจะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์และไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชน ขอรับรองว่าจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

เขียนที่

วันที่.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....
ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....
เขต/อำเภอ..... จังหวัด.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของแพทย์หญิงจริย ทรงโถมและอาจารย์นายแพทย์ จรัสศักดิ์ เรืองพีระกุล เรื่อง: การศึกษาประสิทธิผลของการใช้เครื่องเลเซอร์แฟรคชั่นอลความยาวคลื่น 1927 นาโนเมตร ทูเลียมไฟเบอร์ ร่วมกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน ในการรักษาฝ้าบนใบหน้า เทียบกับการทาครีมสูตรไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว (The Effectiveness of Fractional 1927-nm Thulium Fiber Laser with a Fixed Hydroquinone Cream versus a Fixed Hydroquinone Cream Alone in Melasma Patients)

ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับขู่เข็ญ หลอกลวงแต่ประการใดและจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ผลความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัยโดยละเอียดแล้ว จากเอกสารคำอธิบาย โครงการวิจัย

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากมีอันตรายใด ๆ อันเกิดขึ้นจากการวิจัย ดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับ การรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัย โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับ ค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจน มีสิทธิ์ได้รับค่าทดแทน ความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร

ข้อ 6 ข้าพเจ้าได้รับทราบในการติดต่อกับ แพทย์หญิงจริยา ทรงโถม หัวหน้าโครงการวิจัย ด้วยหมายเลขโทรศัพท์ 081-430-4495 แล้ว

ข้อ 7 ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ ในระยะเวลาใดก็ตามระหว่างการดำเนินงานวิจัย โดยจะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้อ 8 แพทย์หญิงจรียา ทรงโฉม หัวหน้าโครงการวิจัย ได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในการเข้าร่วมโครงการนี้ให้ข้าพเจ้าทราบและตกลงรับผิชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ ผู้ยินยอม
(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย
(แพทย์หญิง จรียา ทรงโฉม)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

หมายเหตุ

กรณีผู้ยินยอมคนให้ทำวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ ความยินยอมนี้ให้แก่ผู้ยินยอมคนให้ทำวิจัยฟังจนเข้าใจแล้ว และให้ผู้ยินยอมคนให้ทำวิจัยลงนาม หรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบ ในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวจริยา ทรงโฉม
วัน เดือน ปีเกิด	21 สิงหาคม 2526
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	เลขที่ 1026/144 อาคารลุมพินีปาร์ควิว แขวงทุ่งมหาเมฆ เขตสาทร กรุงเทพฯ 10120
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยมหิดล (ศิริราช)
ประวัติการทำงาน	แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลคามิลเลียน กรุงเทพฯ
2551-2552	แพทย์ใช้ทุน สถานีอนามัยที่ 3 จังหวัดชลบุรี
2550-2551	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี