



การศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของกรดทราแนมิก
ระหว่างความเข้มข้น 4 และ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
ในการรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดผ่านใต้ผิวหนัง

COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS OF INTRADERMAL
INJECTION OF TRANSNEXAMIC ACID AT BETWEEN
CONCENTRATION 4 MG/ML AND 10 MG/ML
FOR MELASMA TREATMENT

ปาริชาติ สุนทรสรรพ

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2555

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของกรดทรานเนซามิก
ระหว่างความเข้มข้น 4 และ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
ในการรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดผ่านใต้ผิวหนัง
COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS OF INTRADERMAL
INJECTION OF TRANSNEXAMIC ACID AT BETWEEN
CONCENTRATION 4 MG/ML AND 10 MG/ML
FOR MELASMA TREATMENT

ปาริชาติ สุกนธสรรพ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2555

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของกรดทรานเนซามิก
ระหว่างความเข้มข้น 4 และ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
ในการรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดผ่านใต้ผิวหนัง
COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS OF INTRADERMAL
INJECTION OF TRANSNEXAMIC ACID AT BETWEEN
CONCENTRATION 4 MG/ML AND 10 MG/ML
FOR MELASMA TREATMENT

ปาริชาติ สุคนธสรพ์

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2555

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทัตต์ นรรัตน์วันชัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุนิสา ไทยจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(อาจารย์ ศิริวรรณ กุระมะสุวรรณ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ ดร. ประพีย์ เศรษฐ์รักษ์)

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความเมตตาช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์สุนิสา ไทยจินดา และอาจารย์ศิริวรรณ ทุมระสุวรรณ ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษาตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอน จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ศาตราจารย์ ดร. ธีรภัฏ ธีรภัฏ นรรัตน์วันชัย และรองศาสตราจารย์ ดร. ประไพร์ เศรษฐกิจ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์รุ่นที่ 4 ของสำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา บริษัทวิฑูรย์ จำกัด ที่สนับสนุนครีมนันเดด และ บริษัทเซตาฟิล ที่สนับสนุนสบู่ล้างหน้า ขอขอบคุณนักสถิติที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัยนี้ รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงมาได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดามารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมาตลอด

ปาริชาติ สุคนธสรพ์

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของกรดทรานเนซามิก ระหว่าง ความเข้มข้น 4 และ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในการ รักษาฝ้าโดยวิธีการฉีด ผ่านใต้ผิวหนัง
ชื่อผู้เขียน	ปาริชาติ สุกนธสรพ์
หลักสูตร	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ตจวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุนิสา ไทยจินดา
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ ศิริวรรณ กุระสุวรรณ

บทคัดย่อ

ฝ้าเป็นความผิดปกติทางเม็ดสีที่พบได้บ่อยในหญิงเอเชีย รวมทั้งประเทศไทย และในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ การวิจัยนี้จึงนำเสนออีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้าด้วยการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิดเข้าใต้ผิวหนัง

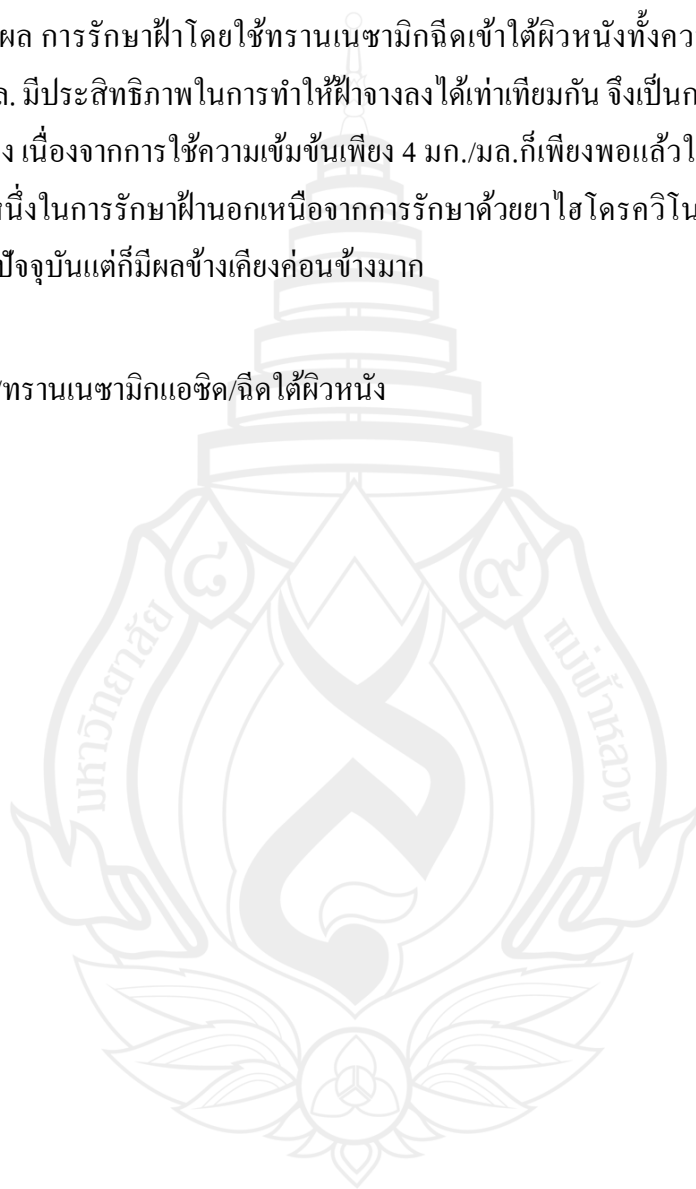
วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าด้วยการฉีดยาทรานเนซามิกใต้ผิวหนังระหว่างความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล.

วิธีการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างทั้งหมด 25 คน ได้รับการแบ่งสุ่มครึ่งหน้าซ้ายขวา โดยได้รับการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิด 10 มก./มล. เข้าใต้ผิวหนังครึ่งหน้า ส่วนอีกครึ่งหน้ารักษาโดยฉีดยาทรานเนซามิกแอซิด 4 มก./มล. ทำทั้งหมด 5 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ ประเมินผลทุก 2 สัปดาห์จนครบ 8 สัปดาห์ และติดตามผลครั้งสุดท้ายในสัปดาห์ที่ 12 เพื่อดูการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ประเมินโดยใช้เครื่องวัดปริมาณเม็ดสี คะแนนมาซี รูปถ่ายจากกล้องวิซิโอเฟส ความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยและผลข้างเคียงเฉพาะที่ผลการรักษา ฝ้าทั้งสองข้างมีค่าเฉลี่ยเม็ดสี และคะแนนมาซี ลดลงจากสัปดาห์เริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างข้างที่ทำการรักษาด้วยความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. ไม่

พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระดับความเชื่อมั่น 95% และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีดยา

สรุปผล การรักษาฝ้าโดยใช้ทรานเนซามิกนิตเข้าใต้ผิวหนังทั้งความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. มีประสิทธิภาพในการทำให้ฝ้าจางลงได้เท่าเทียมกัน จึงเป็นการลดปริมาณยาที่ใช้ในการรักษาฝ้าลง เนื่องจากการใช้ความเข้มข้นเพียง 4 มก./มล.ก็เพียงพอแล้วในการรักษาฝ้าและเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้านอกเหนือจากการรักษาด้วยยาไฮโดรควิโนน ซึ่งใช้อย่างค่อนข้างแพร่หลายในปัจจุบันแต่ก็มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก

คำสำคัญ: ฝ้า/ทรานเนซามิกแอซิด/ฉีดใต้ผิวหนัง



Thesis Title	Comparative Study of Effectiveness of Intradermal Injection of Transnexamamic Acid at Between Concentration 10 mg/ml and 4 mg/ml for Melasma Treatment
Author	Parichart Sukonthasarn
Degree	Master of Science (Dermatology)
Advisor	Asst. Prof. Sunisa Thaijinda
Co-Advisor	Lecturer Siriwan Kuramasuwan

ABSTRACT

Background: Melasma is a common dermatological problem in Asians, including Thais. There is currently no effective therapy to completely eradicate melasma. Intradermal transnexamamic acid is an effective way of melasma treatment. We compared the efficacy of melasma treatment between different concentrations of intradermal transnexamamic acid.

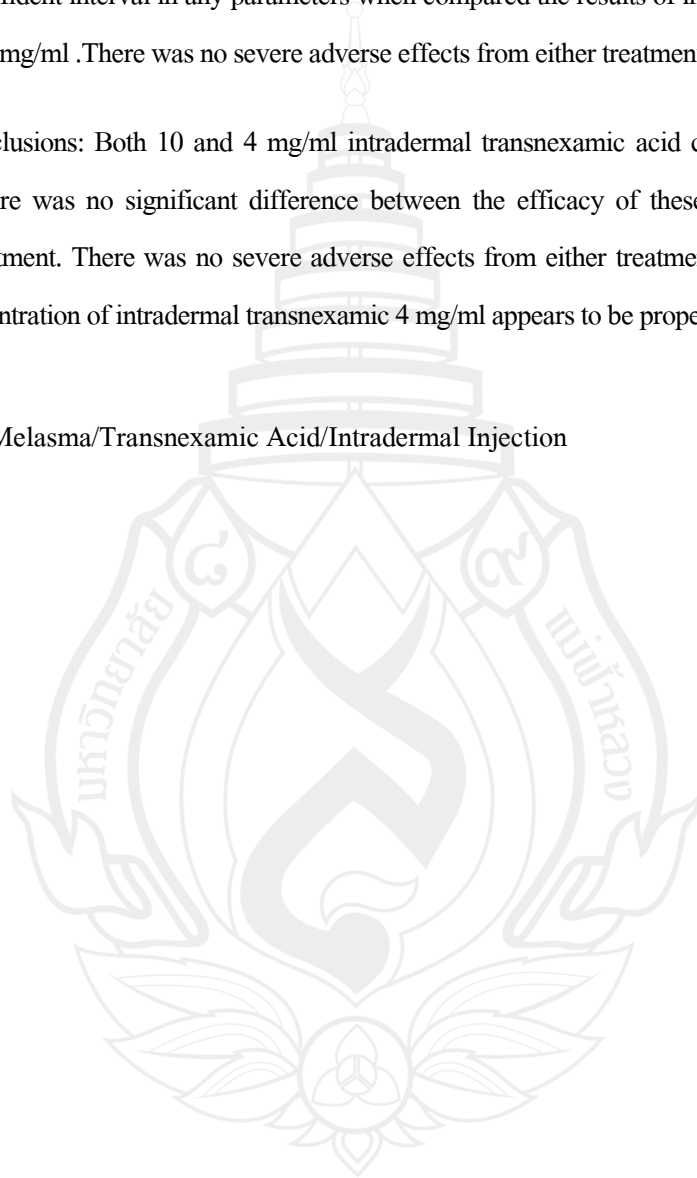
Objective: We sought to compare efficacy of different concentrations of intradermal transnexamamic acid between concentration 10 and 4 mg/ml in melasma treatment

Material and Methods: Twenty five patients with melasma were recruited in this study. Each patient was randomly selected to be treated with intradermal transnexamamic acid 10 mg/ml on one side of their face and 4 mg/ml on the other side. The intradermal treatment was performed 5 times, each was 2 weeks apart. The assessments were performed every two weeks after the first treatment. The final assessments were done 4 weeks after the last injection to assess recurrence of melasma. All assessments were performed by using mean melanin index, MASI score, pictures from visioface, patients' satisfaction and local adverse effects.

Results: The melasma on left and right side of patients' faces showed a significant reduction in mean melanin index and MASI score. However, there was no statistically significant difference with 95% confident interval in any parameters when compared the results of intradermal transnexamic acid 10 and 4 mg/ml .There was no severe adverse effects from either treatments.

Conclusions: Both 10 and 4 mg/ml intradermal transnexamic acid could improve melasma .However there was no significant difference between the efficacy of these two concentrations in melasma treatment. There was no severe adverse effects from either treatments. This study suggests that the concentration of intradermal transnexamic 4 mg/ml appears to be proper for melasma therapy.

Keywords: Melasma/Transnexamic Acid/Intradermal Injection



สารบัญ

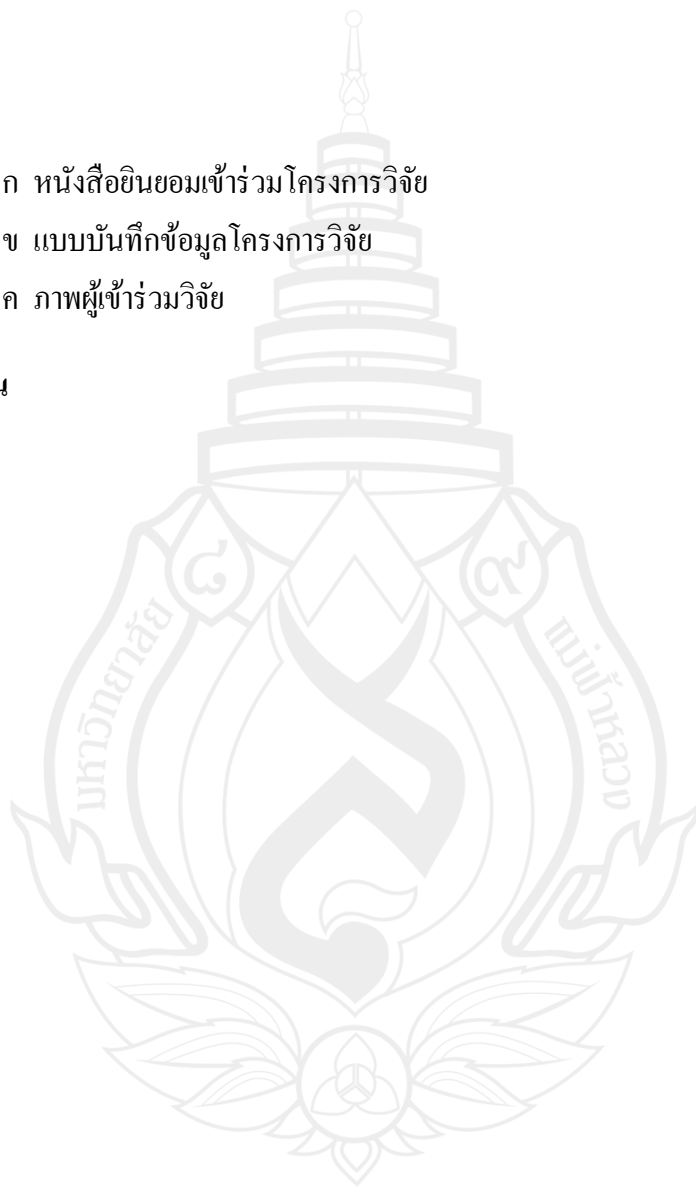
	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(12)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 คำถามงานวิจัย (Research Question)	3
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย	3
1.4 ความสำคัญของการวิจัย	4
1.5 สมมติฐานของการวิจัย	4
1.6 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย	4
1.8 นิยามศัพท์เฉพาะ	5
2 ทบทวนวรรณกรรม	9
2.1 ฝ้า (Melasma)	9
2.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)	17
2.3 การตอบสนองของเม็ดสีต่อแสงแดด	21

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
2.4 ทรานเนซามิก เอซิด (Tranexamic Acid)	22
2.5 การรักษาฝ้าด้วยยาทรานเนซามิก	27
3 ระเบียบวิธีวิจัย	30
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย	30
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	32
3.3 ขั้นตอนการวิจัย	33
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	35
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	36
4 รายงานผลการวิจัย	37
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	50
5.1 อภิปรายผล	50
5.2 อภิปรายผลการทดลอง	51
5.3 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีหรือการศึกษาเดิม	53
5.4 สรุป	56
5.5 ข้อเสนอแนะ	56
รายการอ้างอิง	57

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	70
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	71
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	73
ภาคผนวก ค ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย	77
ประวัติผู้เขียน	78



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 การแบ่งกลุ่มของสีผิว 6 ระดับ	5
2.1 ชนิดของผิวหนัง (Skin Type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน ของ Fitzpatrick	20
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=25 ราย)	38
4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score และค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.	40
4.3 ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)	42
4.4 ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin Index ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)	43
4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีด ทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.	44
4.6 จำนวน ร้อยละที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษาจำแนกตาม ความเข้มข้นเข้มข้น ของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)	46
4.7 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาในสัปดาห์ต่าง ๆ จำแนกตาม ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)	47
5.1 เปรียบเทียบผลการรักษาฝ้าด้วยทรานเนซามิกเอซิดฉีดได้ผิวหนังในงานวิจัยในอดีต	53

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
2.1 การสร้างเม็ดสีเมลานิน	19
2.2 หน่วยของเม็ดสีเมลานินและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน	20
2.3 สูตรเคมีของยาทราเนซามิก	21
2.4 การทำงานของยาทราเนซามิก ตามภาพประกอบ	22
4.1 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทราเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.	41
4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทราเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.	41
4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษาของ MASI Score ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทราเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.	45
4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษาของ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทราเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.	45
4.5 เปรียบเทียบร้อยละที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทราเนซามิก 4 มก./มล. และ 10 มก./มล.	46
4.6 ร้อยละความพึงพอใจในการรักษาจำแนกตามความเข้มข้นของกรดทราเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.) ในระดับดีขึ้นมากกว่า 50%	48

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

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

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

โดยทั่วไปฝ้าจะมีลักษณะเป็นผื่นเรียบสีน้ำตาลหรือเทา ขอบเขตหยัก มักพบบริเวณที่โดนแสงแดดบ่อยเช่น หน้าผาก โหนกแก้ม และบริเวณหูก (Grimes et al, 2006; Kauh & Zachian, 1999) การป้องกันและรักษาในปัจจุบันนั้นมีหลายวิธีเช่นการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น ป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลต ใช้อาหาเพื่อลดการทำงานของเซลล์เม็ดสี การผลัดเซลล์ผิว รวมไปถึงเลเซอร์ แต่ยังไม่มียาใดที่ได้ผลอย่างมีประสิทธิภาพและรักษาหายขาด (Lee, Kim, & Whang, 2002; Rendon & Berneburg, 2006; Rusciani, A., Motta, Rusciani & Alfano, 2005) เพราะฉะนั้นฝ้าจึงยังเป็นปัญหาที่

เรื้อรังและแก้ไขได้ยาก การค้นคว้าหาข้อมูลรวมถึงการวิจัยเรื่องฝ้า ด้วยาใหม่ ๆ วิธีใหม่ ๆ ในการรักษา ยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่อง

การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้เทคนิค localized microinjection หรืออาจเรียกว่า เมโสเธอราปี (Pistor, 1979) คือการให้ยาที่มีปริมาณที่พอเหมาะเข้าสู่ชั้นผิวหนังที่ต้องการรักษาได้โดยตรง จุดประสงค์เพื่อหลีกเลี่ยงการให้ยารับประทานหรือการให้ยาในรูปแบบอื่นที่อาจจะต้องใช้ปริมาณยาที่มากเกินไปจนจำเป็นเพื่อต้องการผลการรักษาเฉพาะจุดซึ่งอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ได้ นอกจากนี้ยังเป็นการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้อีกด้วย หลักการคือการฉีดสารเข้าในชั้นหนังแท้ หรือชั้นใต้ผิวหนังเป็นจุดเล็ก ๆ ประมาณ 0.05-0.1 มล. จุดประสงค์เพื่อการรักษาโรค หรือ เพื่อความสวยงาม สารที่ฉีดต้องขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพของโรคที่เป็น อาจจะเป็นสารที่ฉีดเข้าเส้นเลือดก็ได้ แต่ต้องไม่ใช่สารประกอบของแอลกอฮอล์หรือน้ำมัน (Lee et al., 2006)

กรดทรานเนซามิก (Tranexamic acid, trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid, trans-AMCHA, tranexamic acid [TA]) เป็นตัวยับยั้งการเปลี่ยนพลาสมีโนเจนเป็นพลาสมีน ซึ่งจะช่วยยับยั้งพลาสมีนที่ถูกกระตุ้นโดยรังสียูวี โดยป้องกันการจับของพลาสมีโนเจนกับเซลล์ผิวหนัง ส่งผลให้อิทธิพลของรังสียูวีลดลง และโปรตีนที่ผลิตขึ้นน้อยลง การทำงานของไทโรซิเนสจึงน้อยลงตามไปด้วย (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบมีรายงานการใช้กรดทรานเนซามิกในสัตว์ทดลอง สามารถป้องกันการถูกกระตุ้นการสร้างเม็ดสีโดยยูวี (Maeda & Naganuma, 1998) ต่อมาการศึกษาโดยการใช้กรดทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ (Lee et al, 2006; Li, D., Shi, Li, M., Liu & Feng, 2010) แต่เนื่องจากกลไกการทำงานของกรดทรานเนซามิกยังไม่แน่ชัด จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าสามารถยับยั้งการสร้างเมลานินจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ผิวหนังกำพร้าและเซลล์สีของมนุษย์ (Maeda & Tomita, 2007) โดยยับยั้งการทำงานของเซลล์สีผ่านตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto, Prystowsky, Baird, Lazarus & Jensen, 1988; Jensen, John & Baird, 1990) ต่อมาการศึกษาในประเทศไทยในการเปรียบเทียบการรักษาฝ้าโดยใช้กรดทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังกับการใช้ยา 3% ไฮโดรควิโนน พบว่าการใช้กรดทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับการใช้ยา 3% ไฮโดรควิโนน โดยพบว่าการใช้กรดทรานเนซามิกความเข้มข้น 10 มก./มล.มีประสิทธิภาพการรักษาเทียบเท่ากับ 15 มก./มล. (พิรศักดิ์ นาควัชร, 2552) และการศึกษาใช้กรดทรานเนซามิกเอซิดฉีดความเข้มข้น 10 มก./มล.ร่วมกับการใช้ครีมรักษาฝ้าสูตรผสม (5% ไฮโดรควิโนน, 0.1% เด็กซามิทาโซน และ 0.1% เทรติโนอิน) เทียบกับการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่าการรักษาร่วมกันมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าดีกว่า (ฉันทน์ ศรีปรัชญากุล, 2554)

จากข้อมูลเบื้องต้น จะเห็นได้ว่าฝ้านั้นเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย และที่เรื้อรัง ถึงแม้ว่าโรคนี้จะไม่ได้อันตรายเป็นอันตรายร้ายแรงต่อระบบอื่น ๆ หรือต่อชีวิตแต่อย่างใด แต่ผู้ป่วยที่เป็นฝ้านั้นจะได้รับผลกระทบที่สำคัญกว่าทางร่างกายคือทางด้านจิตใจและอาจจะส่งผลกระทบต่อถึงคุณภาพชีวิตที่ลดลง (Balkrishnan et al, 2003; Cestari et al., 2007; Pawaskar et al, 2007) เนื่องจากความเชื่อต่าง ๆ ของแต่ละวัฒนธรรม เช่น ในชาวเอเชียเชื่อกันว่าผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีที่ใบหน้ามักจะโชคร้าย หรือในชาวลาตินอเมริกัน ผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีจะถูกมองว่าเป็นผู้ที่เสียโฉม และผู้ที่เป็ฝ้านั้นจะบ่งบอกถึงสุขภาพที่ไม่ดีและภาวะทุพโภชนาการ (Rendon, 2004) เพราะฉะนั้นปัญหานี้จะเป็นปัญหาที่สำคัญและรอการแก้ไขอยู่ในปัจจุบัน ส่วนในการรักษานั้นยังไม่มีวิธีใดที่หายขาด แต่ในปัจจุบันการรักษาที่เป็นหลักคือการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม (Piamphongsant, 1998) ซึ่งเป็นส่วนผสมของไฮโดรควิโนน กรดวิตามินเอและสเตียรอยด์ และการรักษาที่พบบ่อยที่ใช้รักษาฝ้าในปัจจุบันโดยเฉพาะในประเทศไทย คือการใช้ตัวยาทรานเนซามิกในการรักษาฝ้า ทั้งในรูปแบบการรับประทาน การทา และการฉีดได้ผิวหนัง ผู้วิจัยจึงออกแบบการวิจัยนี้มาเพื่อค้นหาวิธีรักษาฝ้าที่มีประสิทธิภาพที่มากขึ้นกว่าวิธีการที่มีในปัจจุบัน คือศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังความเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. รวมทั้งศึกษาผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

1.2 คำถามงานวิจัย (Research Question)

การใช้ทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังความเข้มข้น 4 มก./มล. มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าบนใบหน้าในหญิงชาวเอเชีย ได้เท่ากับความเข้มข้น 10 มก./มล.หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาฝ้าและผลข้างเคียงของการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล.

เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล.

เพื่อศึกษาปริมาณเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้าหลังจากหยุดการรักษาฝ้าเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย) โดยการฉีดทรานเนซามิกทั้ง 2 ความเข้มข้น

1.4 ความสำคัญของการวิจัย

การศึกษาประสิทธิภาพทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของการรักษาฝ้าบนใบหน้า โดยการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิดเข้าใต้ผิวหนังด้วยความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. ทำให้ทราบว่าการฉีดทรานเนซามิกแอซิดเข้าใต้ผิวหนังทั้งความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้เท่าเทียมกันหรือไม่ และทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิดเข้าใต้ผิวหนัง เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาฝ้าอีกวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่ดีขึ้นกว่าวิธีที่มีอยู่เดิม และสามารถลดผลข้างเคียงจากการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอีกด้วย

1.5 สมมติฐานของการวิจัย

การฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล. มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้เท่ากัน

1.6 ขอบเขตของการวิจัย

1.6.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรหญิงชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า

1.6.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรหญิงชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

1.7 ข้อยกักัดในการวิจัย

1.7.1 ข้อยกักัดด้านประชากรและตัวอย่าง

1.7.2 ข้อยกักัดในเรื่องเวลาที่ใช้ในการทำวิจัย

1.8 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.8.1 ฝ้า (Melasma)

เป็นความผิดปกติของสีผิว เกิดจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (Hyperpigmentation)

1.8.2 Tyrosinase

คือ เอนไซม์หลัก ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

1.8.3 Fitzpatrick Skin Phototype

คือ การแบ่งกลุ่มของสีผิวโดยจะแบ่งเป็น 6 ระดับ คือ

ตารางที่ 1.1 การแบ่งกลุ่มของสีผิว 6 ระดับ

ชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์ มาตรฐาน ของ Fitzpatrick Skin phototype	สีผิว	การตอบสนอง ต่อ UV	ประวัติการเกิด ผิวไหม้	การมีผิวสีแทน
1	ขาวซีด	แพ้ง่ายมาก , ++++	เกิดง่าย	ไม่มี
2	ขาว	ง่าย, +++	เกิดง่าย	มีเล็กน้อย
3	ขาว	ง่าย, +++	ปานกลาง	ปานกลาง
4	น้ำตาลอ่อน	ปานกลาง, ++	เล็กน้อย	ง่าย
5	แทน	เล็กน้อย, +	น้อยมาก	ง่ายและกระจาย (สีน้ำตาลดำ)
6	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก, 0 - +	ไม่เคย	ง่ายและกระจาย หรือ ดำ (สีดำ)

1.8.4 Transnaxamic Acid

คือ ยาที่ใช้ในการสลายลิ่มเลือด ออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนเป็นพลาสมิน และยับยั้งการสลายไฟบริน ใช้ในการรักษาฝ้าและจุดด่างดำ

1.8.5 Intradermal Injection

คือ การฉีดสารหรือยาเข้าไปในชั้นผิวหนัง ชั้นหนังแท้ หรือชั้นไขมันบริเวณที่เป็นรอยโรค เพื่อรักษา หรือจุดประสงค์เพื่อความสวยงาม โดยปริมาณที่ฉีดแต่ละครั้งคือ 0.05- 0.1 มล.

1.8.6 Global Satisfactory

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

1.8.7 Visioface

คือ การถ่ายภาพทั้งใบหน้าด้วยแสงสีขาวหรือแสงยูวี โดยถ่ายภาพก่อนและหลังการทำการรักษา ใช้เพื่อประเมินผลการรักษา

1.8.8 Mexameter MX 18

คือ เครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิวโดยวัดได้ทั้งเม็ดสีเมลานิน และ ความแดง (จากฮีโมโกลบิน) ซึ่งทั้งสองอย่างนี้เป็นตัวหลักในการกำหนดสีผิวของมนุษย์ โดย mexameter สามารถบอกความแตกต่างระหว่างความเข้มของสีได้แม่นยำกว่าตาเปล่า

1.8.9 Mean melanin index

คือ ค่าที่ได้จากการใช้เครื่อง Mexameter วัดค่าเม็ดสีเมลานิน แสดงถึงความเข้มของสีผิว อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1,000 (1 = ขาว, 1,000 = ดำ) โดยวัดบริเวณจุดกึ่งกลางรอยโรค วัด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิม และนำมาหาค่าเฉลี่ย

1.8.10 Melasma Area and Severity Index (MASI)

การใช้ 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 ของพื้นที่ผิวบนใบหน้าตามลำดับ การประเมินฝ้าแต่ละบริเวณ จะประเมิน 3 ตัวแปร ได้แก่ D คือ ความเข้มของฝ้า (darkness), H คือ ความสม่ำเสมอ (homogeneity), A คือ พื้นที่บริเวณที่ถูกครอบคลุม (area of involvement) และจะประเมินคะแนนของตัวแปรแต่ละอย่าง ดังต่อไปนี้

1.8.10.1 บริเวณที่ถูกครอบคลุม (Area of involvement) มีคะแนน 0-6 คะแนน

คะแนน 0 = No area of involvement

คะแนน 1 = 0%-9%

คะแนน 2 = 10%-29%

คะแนน 3 = 30%-49%

คะแนน 4 = 50%-69%

คะแนน 5 = 70%-89%

คะแนน 6 = 90%-100%

1.8.10.2 ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (Darkness) มีคะแนน 0-4 คะแนน

คะแนน 0 = indicates absent

คะแนน 1 = slight

คะแนน 2 = mild

คะแนน 3 = marked

คะแนน 4 = maximum

1.8.10.3 ความสม่ำเสมอของฝ้า (Homogeneity) มีคะแนน 0-4 คะแนน

คะแนน 0 = indicates absent

คะแนน 1 = slight

คะแนน 2 = mild

คะแนน 3 = marked

คะแนน 4 = maximum

แล้วนำมาคำนวณค่า MASI ตามสูตรดังนี้

Right MASI score = Right Forehead 0.15 (D+H)A + Right Malar 0.3 (D+H)A + Right Chin 0.05 (D+H)A

Left MASI score = Left Forehead 0.15 (D+H)A + Left Malar 0.3 (D+H)A + Left Chin 0.05 (D+H)A

*คะแนนแต่ละข้างมีได้ตั้งแต่ 0-24 คะแนน

กรณีที่คำนวณได้ค่า MASI ออกมาสูง หมายถึงมีระดับความรุนแรงของฝ้ามาก และค่า MASI น้อย หมายถึงระดับความรุนแรงของฝ้าน้อย โดยการประเมินจะทำโดยแพทย์ 2 ท่าน ที่ไม่เกี่ยวข้องกัน

การวิจัยและผ่านการอบรมวิธีสังเกตลักษณะทางคลินิกของไข้เรื้อบรื้อย การประเมินจะทำที่ Baseline
ก่อนการทดลอง และสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 12 (รวม 3 เดือน)



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ฝ้า (Melasma)

ฝ้าหรือที่รู้จักกันในชื่อของ mask of pregnancy เป็นความผิดปกติของการเม็ดสีที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีผิวสีเข้ม (Fitz's Patrick skin type III-IV ขึ้นไป) ลักษณะคือเป็นรอยโรคสีเข้ม อาจเป็นสีเทา หรือน้ำตาล ขอบเขตชัดเจนแต่ไม่เรียบ พบเป็นจุดเล็ก กระจาย หรืออาจรวมเป็นปื้นใหญ่ มักเป็นบริเวณที่โดนแสงแดดบ่อย เช่น โหนกแก้ม จมูก ริมฝีปาก และหน้าผาก เป็นต้น การรักษาฝ้าในปัจจุบันมีหลายวิธี แต่ยังไม่มียาใดที่ประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงน้อยที่สุด

2.1.1 ระบาดวิทยา

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

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

2.1.2 พยาธิกำเนิดและพยาธิวิทยาของฝ้า

ในผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้าจะตรวจพบไมโทคอนเดรีย กอลจิ แอพพาราตัส เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดหยาบ และ ไรโบโซม ในเมลานโนไซต์มากกว่าผิวหนังปกติ (Kang et al, 2002) นอกจากนี้เมลานโนไซต์ยังมีเดนไดรต์ ยาวขึ้นและเมลานโนโซม ระยะ III & IV มีจำนวนมากขึ้นในทั้งเซลล์ผิวหนังแท้และหนังกำพร้า แต่ขนาดของเมลานโนโซมปกติ (Jimbow, Quevedo, Prota & Fitzpatrick, 1999) ซึ่งหมายความว่าผิวหนังบริเวณที่เกิดฝ้า เมลานโนไซต์จะทำงานมากกว่าปกติ เมื่อเมลานโนไซต์ผลิตเม็ดสีได้มากกว่าปกติแล้ว จะส่งไปที่เซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) ทำให้ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้ามีสีเข้มขึ้น (Morgan et al., 1975) อย่างไรก็ตามสาเหตุที่กระตุ้นเมลานโนไซต์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน กรรมพันธุ์ และ ฮอร์โมนเพศหญิงเป็นส่วนสำคัญของการเกิดฝ้า ร่วมกับการมีแสงยูวีเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่ายาคุมกำเนิด ฮอร์โมนเอสโตรเจน การทำงานของรังไข่ และไทรอยด์ที่ผิดปกติ ฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีที่มากผิดปกติ (melanocyte stimulating hormone) เนื่องจากรังไข่ มีรายงานพบว่าฝ้าเป็นอาการอย่างหนึ่งของ Addison's disease เรียกว่าเป็น Melasma Suprarenale ซึ่งเกิดเมื่อมีแรงดันหรือการบาดเจ็บต่อผิวหนัง เครื่องสำอาง อาหาร ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้แสงแดด และยากันชัก ยังเป็นตัวกระตุ้นการเกิดฝ้าอีกด้วย (Victor et al., 2004)

รายงานวิจัยที่มีข้อมูลสนับสนุนสาเหตุที่กระตุ้นการเกิดฝ้าดังนี้

1. รังสีอัลตราไวโอเลต เป็นสาเหตุที่สำคัญในการกระตุ้นการเกิดฝ้า (Lerner & Fitzpatrick, 1995) รังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอและบี รวมทั้งแสงธรรมชาติเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดฝ้า หรือทำให้ฝ้าเป็นมากขึ้น รังสีอัลตราไวโอเลต (UV) ทั้ง UVA และ UVB มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดสี (ความยาวคลื่น 320-400 nm และ 290-320 nm ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่าแสงอัลตราไวโอเลตบี (UVB) กระตุ้นทำให้มีการสร้าง α melanocyte stimulating hormone (α -MSH) ใน keratinocyte ซึ่ง α MSH จะกระตุ้นการทำงานของ tyrosinase และกระตุ้นการสร้าง melanin ทำให้สีผิวเข้มขึ้น (นิวัติ พลนิกร, 2551) มีการรายงานพบว่าแสงแดดเป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้าในเพศหญิงชาวตูนิเซีย ถึง 51 % (Guinot, 2010) นอกจากนี้ยังมีรายงานที่สนับสนุนพบว่าฝ้าสามารถจางลงได้ในฤดูหนาวเนื่องจากมีปริมาณแสงแดดน้อย (Mosher, Fitzpatrick, Ortonne & Hori, 1999)

2. ฮอร์โมนต่าง ๆ โดยเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจน ในปีค.ศ. 1994 การศึกษา พบว่าฮอร์โมน 17-เบต้า-เอสตราไดออล สามารถเร่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสในเซลล์สร้างเม็ดสีที่ทำการเพาะเลี้ยงในห้องทดลอง (McLeod, Ranson & Mason, 1994) ซึ่งเอนไซม์ไทโรซิเนสถือเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสี ในผู้ที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานและหญิงตั้งครรภ์ จะพบอุบัติการณ์ของฝ้าได้บ่อย (Baran & Maibach, 1998) แม้ว่าจะเชื่อกันว่าฮอร์โมน เช่นเอสโตรเจนนั้นมีบทบาทสำคัญในการเกิดฝ้าแต่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดฝ้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการ

รักษาด้วยฮอร์โมนนั้นกลับมีน้อย (Mosher et al, 1999) มีรายงานการเกิดฝ้าในสตรีตั้งครรภ์ชาวคูนิเซียพบได้ถึง 51% พบในผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิดถึง 38% และมีรายงานเพิ่มเติมว่าหลังจากผู้ป่วยคลอดบุตรหรือหยุดยาคุมกำเนิด ฝ้าอาจจางลง (Resnik, 1967) นอกจากนี้ยังมีฮอร์โมนตัวอื่น ๆ เช่น โปรเจสเตอโรน แต่ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน และความผิดปกติของรังไข่เป็นสาเหตุของฝ้าได้เช่นกัน (Mosher et al, 1999)

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

4. เครื่องสำอางบางชนิด การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอางทำให้เกิดรอยดำแบบฝ้าได้ โดยส่วนผสมเหล่านี้จะเป็นน้ำหอมหรือสีที่ผสมอยู่ และฝ้าที่เกิดขึ้นมักเป็นชนิดลึก (dermal type) (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548)

5. ยาต่าง ๆ เช่นยากันชักบางชนิดเช่น ไฮแดนโทอิน (Hydantoin) และ ไดแลนติน (Dilantin) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าที่พบทั้งในเพศหญิงและเพศชายได้ (Champion, Burton & Ebling, 1992) และยาที่ใช้รักษาในกลุ่มโรคแพ้แสง (phototoxic drugs) พบว่าอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของฝ้าได้เช่นกัน

6. อื่น ๆ เช่นการขาดสารอาหารบางอย่าง เช่น วิตามินบี 12 หรือมีการทำงานของตับผิดปกติ (กนกวลัย กุลทันทน์, 2548)

ฝ้าอาจลดน้อยลงได้หลังหยุดปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ เช่นหลังคลอดบุตร, หยุดรับประทานยาคุมกำเนิดหรือหลีกเลี่ยงแสงแดด แม้พบว่าฝ้าอาจหายได้เองหลังหมดประจำเดือนแต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดฝ้าแล้วหากไม่ได้รับการรักษามักปรากฏรอยโรคคงอยู่ตลอด นอกจากนี้ยังพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยหลังการรักษา (Niwat Polnikorn, 2008) ฝ้าจึงเป็นปัญหาต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งสภาวะทางจิตใจและสังคม มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นฝ้ามีคุณภาพชีวิตที่แย่ลงโดยวัดจาก Melasma Quality of Life Scale (MELASQoL) (Freitag, Cestari, Leopoldo, Paludo & Boza, 2008)

มีการศึกษาพบว่าการเกิดฝ้ายังอาจสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของหลอดเลือดบริเวณรอยโรค โดยได้ตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่เป็นฝ้า ส่งย้อมพิเศษพบว่าการเพิ่มของ VEGF ในปริมาณที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $p=0.034$ และ มีการเพิ่มขึ้นของ factor VIII ถึง 68.75% ในบริเวณที่เป็นฝ้า เมื่อเทียบกับบริเวณผิวหนังปกติ (Kim, E. H., Kim, Y. C., Lee & Kang, 2007)

2.1.3 ลักษณะทางคลินิก

มักพบรวมกันเป็นจุดหรือเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อนจนถึงน้ำตาลเข้ม หรือสีเทอมันน้ำเงิน ขอบชัด แต่ไม่เรียบ อาจพบลักษณะที่เป็นร่างแหได้บ่อย บริเวณที่โคนแดดจะมีสีเข้มมากกว่าบริเวณอื่น มักพบบริเวณใบหน้าโดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด เช่น โหนกแก้ม หน้าผาก จมูก เหนือคิ้ว และบริเวณเหนือริมฝีปาก การกระจายตัวพบเท่ากันทั้ง 2 ข้างของใบหน้า ประเภทของฝ้ายังแบ่งออกเป็นหลายชนิด ตามตำแหน่งการกระจายตัวของฝ้า ตามลักษณะทางพยาธิวิทยา และตามระดับความเข้ม ความตื้นลึกของฝ้าที่ประเมินได้จากการใช้ Wood's Lamp (Victor et al., 2004; Zoccali, Piccolo, Allegra & Giuliani, 2010)

ฝ้า แบ่งตามลักษณะการกระจายตัวได้ดังนี้ (Kameyama, Takemura, Hamada, Sakai, Kondoh, & Nishiyama, 1993)

1. Centrofacial-พบบริเวณหน้าผาก จมูก โหนกแก้มทั้ง 2 ข้าง และเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยฝ้า
2. Malar-พบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย โดยจะพบอยู่เฉพาะบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และจมูก
3. Mandibular-พบบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และตามแนวของกระดูกขากรรไกร โดยจะพบประมาณร้อยละ 15

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของฝ้าได้ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาอีกเป็น 3 ประเภท ซึ่งสามารถแยกกันได้คร่าว ๆ จากลักษณะภายนอก โดยใช้อุปกรณ์การตรวจฝ้า (Wood's lamps 340-400nm) ภายใต้ Wood's lamp เมลานินส่วนเกินในชั้น epidermis จะสามารถแยกออกจากชั้น dermis ได้ (Sanchez et al., 1981) ดังนี้

1. Epidermal type-เกิดจากการเพิ่มเม็ดสีเมลานินในชั้นหนังกำพร้า โดยอาจกระจายอยู่ตั้งแต่ชั้น เบซอลชั้น ไปถึงชั้นสตราตัม คอร์เนียม โดยลักษณะทางคลินิกนั้นมักพบมีขอบเขตชัดและมีสีเข้มขึ้นเมื่อส่องด้วยอุปกรณ์ตรวจฝ้า
2. Dermal type-เกิดจากเม็ดสีเมลานินอยู่ในชั้นหนังแท้ ซึ่งจะเห็นเซลล์เมลานินฟาจ อยู่โดยรอบหลอดเลือดในบริเวณผิวหนังแท้ชั้นบนและชั้นกลาง โดยสีของบริเวณผิวหนังดังกล่าวมักไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อส่องด้วยอุปกรณ์ตรวจฝ้า
3. Mixed type-มีพยาธิสภาพของฝ้าชนิดตื้นและลึก รวมกัน เมื่อส่องดูด้วยอุปกรณ์ตรวจฝ้าจะเห็นบางบริเวณที่ชัดขึ้น และบางบริเวณก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

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

2.1.4 การรักษา

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

2.1.4.1 การหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ เช่น แสงแดด ยาฮอร์โมน ยา เครื่องสำอาง

2.1.4.2 ใช้ครีมกันแดดที่สามารถกันได้ทั้งยูวีเอและบี (Piamphongsant, 1998) และควรทาครีมกันแดดที่มีฤทธิ์ป้องกันกว้างนี้ทุกวันต่อเนื่องเพื่อลดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เมลาโนไซท์เมื่อต้องเผชิญแสงแดด

2.1.4.3 การทาลดการสร้างของเม็ดสี ซึ่งการใช้ยาทาจะเหมาะสมกับฝ้าชนิดตื้น (ฝ้าชั้นหนังกำพร้า) เช่น การใช้ไฮโดรควิโนน อนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ อะซาเลอิก เอซิด รุซินอล โคจิก เอซิด หรือสารสกัดจากธรรมชาติอื่น ๆ ที่ช่วยทำให้ผิวขาวขึ้น ซึ่งแม้ว่าสารออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เหล่านี้ จะมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการใช้ไฮโดรควิโนน แต่ก็ยังไม่มีสารใดที่สามารถให้ผลการรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพได้เทียบเท่าการใช้ไฮโดรควิโนน

ยาที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

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

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

การศึกษาค้นคว้าความเข้มข้นที่เหมาะสมในการใช้ไฮโดรควิโนน การทดลองใช้ 2% เทียบกับ 5% ไฮโดรควิโนน ในการรักษาภาวะสีผิวเข้มผิดปกติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพของยาในการลดความเข้มของสีผิว (Arndt & Fitzpatrick, 1965) เช่นเดียวกับการทดลองใช้ 3% กับ 6% ก็ให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่ให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก และพบว่าตัวยาไฮโดรควิโนน สามารถทำให้สีของฝ้าจางลงได้ประมาณร้อยละ 80 ถึงแม้ว่าไฮโดรควิโนนค่อนข้างจะปลอดภัยแต่ก็ยังพบผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้หลายประการทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น พบเป็นผื่นแพ้

สัมผัสในบริเวณที่ทายา สีเลื้บผิดปกติไป เป็นต้น นอกจากนี้แล้วยังมีผลต่อผิวหนังปกติข้างเคียงทำให้ ผิวข้างเคียงมีสีจางลงไปด้วย ส่วนผลในระยะยาวนั้นจะพบเป็นออโครโนซิส (เป็นภาวะผิดปกติทางกรรมพันธุ์ เกิดจากร่างกายขาดเอนไซม์ย้อยกรด Homogentistic ทำให้เกิดการสะสมกรดของเสียชนิดนี้ ซึ่งจะเป็นเม็ดสีน้ำเงินดำ สะสมอยู่ตามผิวหนังและส่วนอื่นของร่างกาย) และคอลลอยด์มีเลียม (ผื่นนูนที่ผิวหนังขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 1 ซม ที่สารคอลลอยด์สะสมอยู่ภายใน) (กนกวลัย กุลทนต์, 2548; Hardwick, Gelder & Merwe, 1998; Findlay, Morrison & Simson, 1995) ซึ่งมักจะพบในผู้ที่ใช้ยาในความเข้มข้นสูง ๆ เป็นเวลานานหลายปีต่อเนื่องกัน

2. เตรีโนอิน : สามารถนำมาใช้ในการรักษาสีผิวเข้มชนิดนี้ เนื่องจากออกฤทธิ์เร่งให้เซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นและยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสี (Pathak, Fitzpatrick, Jraus, 1986) ทำให้สีผิวจางประมาณร้อยละ 68 และพบผลข้างเคียง เช่น ผิวแดงในบริเวณที่ทายาและลอกเป็นขุย (Kimbrough-green et al., 1994) หรืออาจเกิดเป็นรอยดำหลังการรักษา (post inflammatory hyperpigmentation) ซึ่งมักพบในผู้ป่วยผิวคล้ำ โดยสามารถลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้โดยใช้ความเข้มข้นน้อยลง หรือใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่น (Geria, Lawson & Halder, 2011)

3. สเตียรอยด์ชนิดทา: ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัด แต่เชื่อว่ามีผลโดยตรงต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน และมีผลต่อการทำหน้าที่ของเมลานोไซต์ (Kanwar, Dhar, Kaur, 1994) มักนิยมใช้ร่วมกับยาตัวอื่น เช่น เตรีโนอิน และ ไฮโดรควิโนน เพื่อลดผลข้างเคียง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยเช่น ผิวบางลง ผิว หรือหลอดเลือดฝอยใต้ผิวหนังชัดเจนขึ้น (Mosher et al., 1999)

4. อะซีเลอิกแอซิด: เป็นโคคาร์บอซิลิกแอซิด ซึ่งสังเคราะห์มาจากเชื้อรา (Malassezia furfur)

5. เป็นหลักฐานสนับสนุนว่าทำไมเกลื่อนจึงมีรอยโรคสีขาวด้วย ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และมีฤทธิ์ทำลายและลดการแบ่งเซลล์เมลานोไซท์อีกด้วย (Nazzaro-Porro & Passi, 1978) มีการศึกษาการยาทาอะซีเลอิกแอซิดในความเข้มข้น 20% พบว่าได้ผลในการรักษาฝ้าใกล้เคียงกับ 4% ไฮโดรควิโนน แต่ใช้เวลานานอาจถึง 6 เดือน (Verallo-Rowell et al., 1989) มีการศึกษาโดยใช้อะซีเลอิกแอซิด (Azelaic acid) และ อะแดปทาเลน (Adaptalene) ร่วมกับการลอกหน้าด้วยไกลโคลิกแอซิด เปรียบเทียบกับไม่ลอกหน้า พบว่าหลังการรักษา 20 สัปดาห์ กลุ่มที่ไม่ได้ลอกหน้าด้วยไกลโคลิกแอซิดมีค่าคะแนนมาซีตลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) (Munoz-Munoz, et al., 2009) ผลข้างเคียงที่พบคืออาการคัน ผื่นแดง ผิวลอกเป็นขุย แต่ไม่พบผลต่อระบบอื่นของร่างกาย

6. โคจิกเอซิด: ออกฤทธิ์ยับยั้งหน้าที่ของไทโรซิเนส เช่นเดียวกับ ไฮโดรควิโนน ในกรณีที่ใช้ไฮโดรควิโนน และไกลโคลิกเอซิดแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา การใช้ โคจิกเอซิดทาร่วมจะทำให้ฝ้าจางลงยิ่งขึ้น (Garcia & Fulton, 1996)

7. อาร์บูติน: เป็นสารสกัดจากพืชพวกแบร์เบอร์รี่ ซึ่งจะมีสารประกอบคือ เบตา ดี กลูโคไพราโนไซด์ (beta-D glucopyranoside) ซึ่งเป็นสารที่ถูกเปลี่ยนรูปมาจากไฮโดรควิโนนอีกทีหนึ่ง

8. มีการศึกษา เปรียบเทียบการรักษาฝ้าของอาร์บูติน (1% Arbutin) กับเอลาจิกแอซิด พบว่าอาร์บูตินทำให้ฝ้าจางลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 ($p=0.05$) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม (Ertam et al., 2008)

9. เอลาจิกแอซิด: เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ชนิดหนึ่ง ซึ่งสังเคราะห์มาจากผักและผลไม้บางชนิด เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ไทโรซิเนส มีผลยับยั้งการสร้างเมลานิน มีการศึกษาผลของเอลาจิกแอซิดแบบสังเคราะห์ และที่ได้จากธรรมชาติ พบว่า คนไข้มีการสร้างเม็ดสีลดลง 8 จาก 9 คน คิดเป็น 88.88% (แบบสังเคราะห์) และ 10 จาก 10 คน คิดเป็น 100% (แบบธรรมชาติ) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.04$ และ $p=0.05$ ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 6 (Ertam et al., 2008)

10. เอ็น-อะซีติล-5 ซิสตามินิลฟีนอล: จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ดีมาก และเมื่อนำมาศึกษาในคนพบว่าคนที่เปื้อนฝ้า 9 คน จาก 12 คน ฝ้าจางลงและผลข้างเคียงจากยาพบน้อยมาก นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวนของเมลานินโซมและจำนวนของเม็ดสีเมลานินในเซลล์ผิวหนังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Jimbow, 1991)

11. รูซินอล: เป็นอนุพันธ์ของริซอร์ซินอล (resorcinol) ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส และไทโรซิเนสรีเลทเปปไทด์ (TRP-1) มีการศึกษาโดยใช้ครีม 3% รูซินอล เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย 32 คน พบว่าข้างที่ใช้ครีมรูซินอลมีค่าคะแนนมาซีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) (Khemis, Kaiafa, Queille-Roussel, Duteil & Ortonne, 2007)

12. โอลิโกเปปไทด์: เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสอีกชนิดหนึ่ง ใช้เป็นอีกทางเลือกสำหรับผู้ที่ต้องการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ไฮโดรควิโนน มีการศึกษาโดยใช้สาร 0.01% decapeptide-12 (Lumixy® cream) ในผู้ป่วย 5 คน พบว่ามีประสิทธิภาพทำให้ฝ้าจางลงได้มากกว่า 50 % เมื่อทำการรักษาไปแล้ว 6 สัปดาห์ โดยมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย ($p<0.001$) (Hantash & Jimenez, 2009)

13. วิตามินซี: เป็นส่วนสำคัญในการสังเคราะห์เส้นใยคอลลาเจน (collagen) และ เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) มีการศึกษาพบว่าวิตามินซีมีผลในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย (Pinnel, 2003)

การรักษาแบบผสม: จากรายงานของ Pigmentary disorders Academy (Rendon & Berneburg, 2006) พบว่าการรักษาหลักของฝ้าคือทริปเปิลคอมบิเนชันครีม(4% ไฮโดรควิโนน, 0.05% เตรีโนอิน, 0.01% ฟลูออซิโนโลน อะซีโตนด์) ซึ่งเป็นสูตรยาผสมไฮโดรควิโนนเพียงสูตรเดียวที่ FDA รับรองผลในการใช้รักษาฝ้า หรือ คูโอคอมบิเนชัน (ไฮโดรควิโนน & ไกลโคลิกเอซิด) หรือ ไฮโดรควิโนน, เตรีโนอิน หรืออะซีเลอิกเอซิด นอกจากนี้ยังมีการวิจัยสนับสนุนจาก กุบต้า, นัวร์รี และทอยเลอร์ (Gupta, Gover, Nouri & Taylor, 2006) ในปี ค.ศ. 2006 พบว่าการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสม ร่วมกับการใช้ครีมกันแดดนั้น เป็นการรักษาหลักของฝ้า

ปัจจุบันสูตรผสมที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือ สูตรคลิกแมน (Kligman & Willis, 1975) ประกอบด้วย 5% ไฮโดรควิโนน, 0.1% เด็กซาเมทาโซน และ 0.1% เตรีโนอิน เนื่องจากยับยั้ง การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้อย่างดี และได้ผลดีกับการรักษาฝ้าชนิดอื่น แต่ผลข้างเคียงก็ยังคงพบอย่างต่อเนื่อง จึงมีการปรับปรุงสูตรยาอีก

มีการทดลองระหว่างทาครีมรักษาฝ้าสูตรทริปเปิลคอมบิเนชันผสมเปรียบเทียบกับ การทา 4% ไฮโดรควิโนน เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาพบว่าครีมทาฝ้าสูตรทริปเปิลคอมบิเนชันช่วยให้ฝ้าจางลงและได้ผลที่ดีกว่า 4% ไฮโดรควิโนนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ในสัปดาห์ที่ 8 ของการศึกษา โดยที่ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน (Cestari et al., 2007; Chan et al., 2008)

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

14. ทรานเนซามิกเอซิด: ออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนพลาสมีโนเจนเป็นพลาสมีน ทำให้การหลั่งของอะแรชีไดนิคเอซิด และการสร้างพรอสตาแกลนดินลดลง จึงทำให้เอนไซม์ไทโรซิเนส ทำงานลดลง เป็นผลให้การสร้างเม็ดสีลดลง จึงทำให้ฝ้าจางลง (รายละเอียดจะกล่าวในหัวข้อยาทรานเนซามิกต่อไป)

2.1.4.4 การผลัดเซลล์ผิว (Chemical peeling) หลักการคือการทำให้ผิวหนังกำพร้าที่มีเม็ดสีเมลานินหลุดลอกออก เช่น การใช้ ไกลโคลิกเอซิด (glycolic acid), ไตรคลอโรอะซิติก เอซิด (TCA), ซาลิซิลิก เอซิด (salicylic acid), เจสเนอร์ โซลูชัน (Jessner's solution) หรือการผลัดผิวร่วมกับ ทายา (Katsambas & Syngros, 1997)

2.1.4.5 การกรอหน้า (Dermabrasion): คือการใช้เกร็ดอณูมณีนขนาดเล็กละเอียดผ่านศูนย์กลาง ประมาณ 80-100 μm ซึ่งผลึกคริสตัลที่นิยมใช้ ได้แก่ อะลูมิเนียมออกไซด์โดยให้วิ่งตามการพ่นของเครื่องปั๊มในกระบอกสุญญากาศที่ ปลอดเชื้อ (air flow in sterile closed system) โดยมีการปรับความแรง ความเร็วในการพ่นผลึกดังกล่าวได้ตามต้องการของผู้ใช้ ผลการรักษา มักจะได้ผลดีสำหรับฝ้าบริเวณหน้าแก้ม ขอบคิ้ว ขอบตา ข้อดีของการกรอหน้า คือ ฝ้าจางได้เร็ว ราคาไม่แพง เห็นความแตกต่างในทันทีที่ทำการเสร็จผิวหน้าขาวขึ้นหลังทำผิวหน้าไม่ลอกเป็นขุย แต่ผลข้างเคียงที่พบคืออาจทำให้เกิดจุดที่คล้ำขึ้นกว่าเดิมหลังการรักษาได้ (Kunachak, Leelaudomlapi & Wongwaisayawan, 2001)

2.1.4.6 Skin needling: เป็นการใช้เครื่องมือที่เรียกว่า เดอร์มาโรลเลอร์ มีลักษณะเป็นลูกกลิ้งที่มีเข็มเล็ก ๆ จำนวนมาก ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.25 มม. ยาว 1.5 มม. กลิ้งไปบนผิวหนัง เข็มจะลงได้ลึกถึงชั้นหนังแท้ (Camirand & Doucet, 1997) เพื่อกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใหม่ นอกจากนี้ผิวหนังจะมีรูขนาดเล็กจำนวนมากทำให้เมื่อทายาลงไป จะสามารถซึมสู่ชั้นผิวหนังได้ดี และได้ผลกว่าการทายาธรรมดาทั่วไปถึง 40 เท่า ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษามีมากยิ่งขึ้น

2.1.4.7 การรักษาอื่น ๆ เช่น การใช้เลเซอร์ เช่น Q-switch และแสงความเข้มสูง (Intense pulse light; IPL) แต่อาจทำให้เกิดจุดที่คล้ำขึ้นกว่าเดิมหลังการรักษาได้ ซึ่งการรักษาเหล่านี้ยังไม่มีวิธีใดที่ได้ผลดีแน่นอนพบว่าฝ้าบางชนิดคือต่อการรักษา (refractory melasma) พบการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษา หรือบริเวณที่รักษามีสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) หรือขาวมากกว่าผิวปกติ (hypopigmentation) หลังการรักษาได้ (Bedavanija & Suthamjariya, 2006)

2.2 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)

เมลานोไซท์ (melanocyte) มีต้นกำเนิดมาจาก neural crest ต่อมาจะเคลื่อนที่มายู่ระหว่างชั้นมิโซเดิร์ม และเอ็กโตเดิร์ม ส่วนตัวอ่อนของเมลานอไซท์จะอยู่ที่รูกุมขน เมลาโนไซท์ส่วนมากจะพบที่ผิวหนังและรูกุมขน โดยจะผลิตเม็ดสีซึ่งเรียกว่าเมลานิน (melanin) บรรจุอยู่ในถุงซึ่งเรียกว่าเมลานโซม (melanosome) เมลาโนไซท์จะส่งเมลานโซมเข้าสู่เซลล์ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากเซลล์ผิวหนังจะหลุดไปอย่างต่อเนื่องเช่นกัน โดยเซลล์ผิวหนังจะมีหน้าที่ควบคุมการทำงาน การสังเคราะห์เมลานิน และการมีชีวิตของเมลานอไซท์และปัจจัยที่กระตุ้นเซลล์ผิวหนังมากที่สุดคือรังสียูวี (Park, Pongpudpunth, Lee, Yaar, 2008)

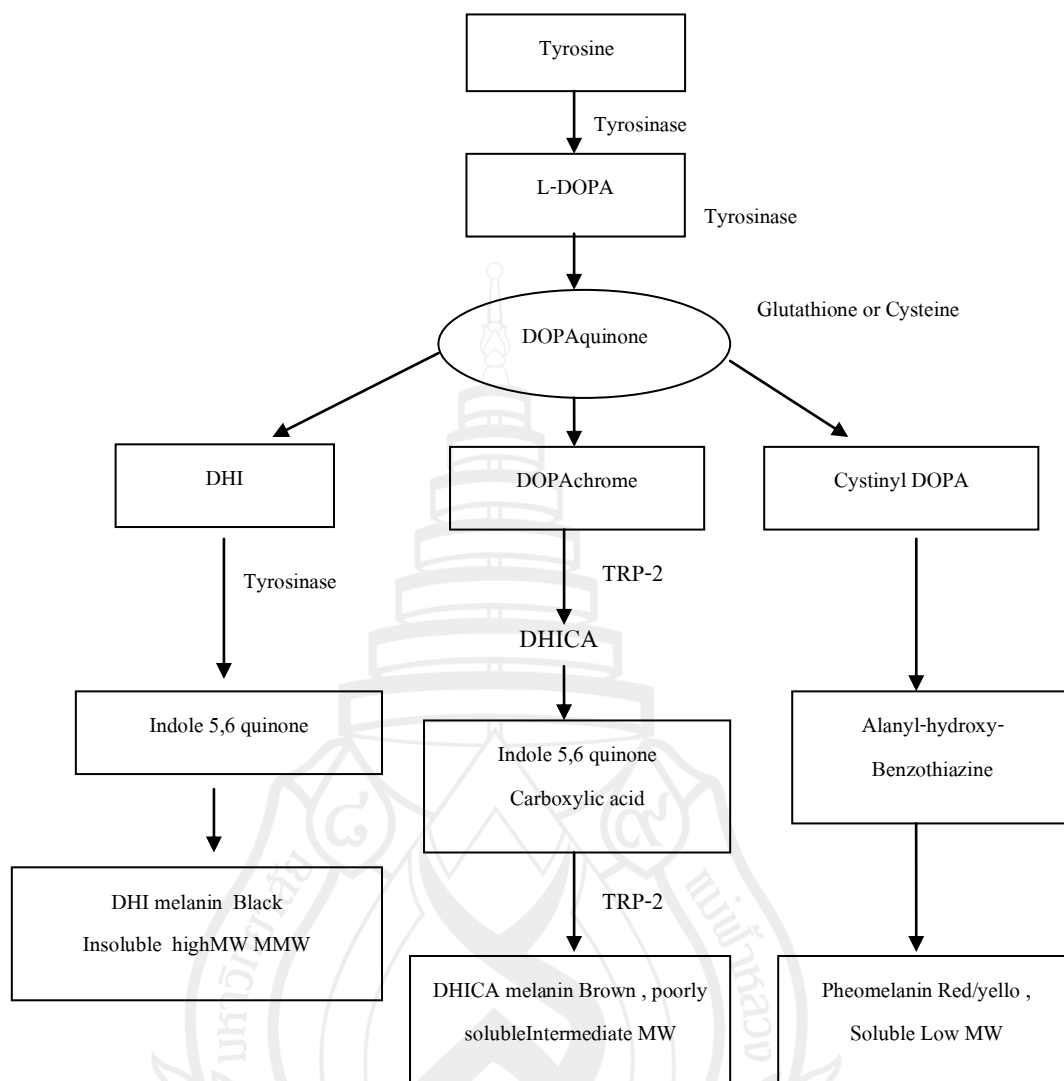
เม็ดสี หรือเมลานิน มี 2 ชนิด ยูเมลานิน (Eumelanin) และฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) ยูเมลานิน มีสีดำหรือน้ำตาลดำ ละลายน้ำไม่ได้ ส่วน ฟีโอเมลานินมีสีอ่อนกว่า สามารถละลายน้ำได้

เมลานินเป็นสารที่สังเคราะห์จากโดปา (DOPA) และผ่านกระบวนการออกซิเดชันหลายขั้นตอนจนเป็นเมลานโนโซม

กระบวนการสร้างเมลานินต้องอาศัยสารตั้งต้นและเอนไซม์ เอนไซม์ที่สำคัญและเป็นตัวควบคุมกระบวนการสร้างทั้งหมดคือเอนไซม์ ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) ซึ่งจะออกซิไดซ์ไทโรซีน (tyrosine) เป็นแอล โดปา (L-DOPA) กระบวนการนี้เรียกว่า Paper-Mason pathway การยับยั้งกระบวนการนี้จะเป็นการยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานิน

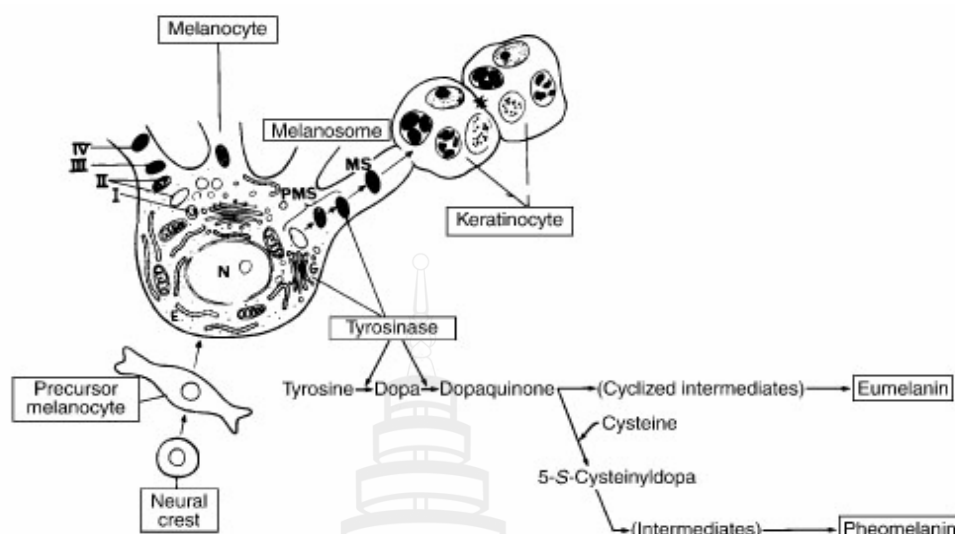
แอลโดปา (L-DOPA) เป็นโคแฟกเตอร์ และเป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ไทโรซิเนส แต่อย่างไรก็ดีกระบวนการนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แอลโดปา (L-DOPA) ถูกออกซิไดซ์เป็นโดปาคิวโนน (DOPA-quinone) โดปาคิวโนนถูกเปลี่ยนเป็นโดปาโครม (DOPA-chrome) และ โดปาโครมเปลี่ยนเป็นได (5,6- dihydroxyindole; DHI) หรือ ไดคา (5,6-dihydroxy-indole-2-carboxylic acid, DHICA) ซึ่งการเปลี่ยนโดปาโครมเป็นไดคา ต้องอาศัยโดปาโครมโทโทเมอเรสเอนไซม์ (DOPA chrome tautomerases or TRP-2 enzyme) ความเข้มของสียูเมลานินขึ้นอยู่กับสัดส่วนของไดต่อไดคา (DHI/DHICA ratio) ถ้าสัดส่วนมากจะมีสีเข้ม ถ้าสัดส่วนน้อยจะมีสีอ่อน

โดปาคิวโนน (DOPA-quinone) ยังสามารถจับกับกลูตาไทโอน (glutathione) หรือ ซิสทีอิน (cysteine) ในการสร้างซิสทีนิลโดปา (cystinyl DOPA) ซึ่งต่อมาจะถูกเปลี่ยนเป็นฟีโอเมลานิน นอกจากนี้ เอนไซม์ไทโรซิเนสยังมีอีกบทบาทในการเปลี่ยนได (DHI) เป็น indole 5,6-quinone อีกด้วย (Park et al., 2008) (ตามภาพที่ 2.1 และ 2.2)



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

ภาพที่ 2.1 การสร้างเม็ดสีเมลานิน



ภาพที่ 2.2 หน่วยของเม็ดสีเมลานินและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

โดยจำนวนเมลานินไซท์จะพบเท่ากันในทุกเชื้อชาติ แต่จะต่างกันความสามารถของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและเมลานินไซท์ ทั้งในสภาวะปกติและสภาพที่ถูกกระตุ้นด้วยแสงแดด เช่น เมลานินไซท์ในคนสีผิวเข้ม สีผิวจะเข้มขึ้นได้ง่ายกว่าเมื่อสัมผัสแสงเพราะสามารถสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและส่งเม็ดสีเมลานินต่อไปยังเซลล์รอบได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าสีผิวจะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุและการสัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยจะพบว่าผิวหนังที่ไม่สัมผัสรังสีอัลตราไวโอเล็ต จำนวนของเมลานินไซท์จะลดลงร้อยละ 8-10 ทุก ๆ อายุที่เพิ่มขึ้น 10 ปี (Grimes et al, 2010)

โดยสีผิวของมนุษย์ จะแบ่งได้เป็นหกชนิด ขึ้นกับ สีผิวพื้นฐานตามเชื้อชาติ (Constitution skin color) และสีผิวตามการตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Facultative skin color) (Mosher et al., 1999) (ตามตารางที่ 2.1)

ตารางที่ 2.1 ชนิดของผิวหนัง (Skin Type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน ของ Fitzpatrick

	History	Examples
I	Always burns, never tans	Celts, Scots; red hair and freckles
II	Always burns, tans minimally	Blue eyed Caucasians, Scandinavians
III	Burns moderately, tans gradually	Asians
IV	Rarely burns, tans wel	Darker Caucasians

ตารางที่ 2.1 (ต่อ)

	History	Examples
V	Burns minimally, tans well	Mediterranean peoples, Middle Eastern, Latin
VI	Never burns, deeply brown	Americas African peoples, Australian natives

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

2.3 การตอบสนองของเม็ดสีต่อแสงแดด

สีผิวที่เข้มขึ้นหลักจากผิวหนังสัมผัสกับแสงแดด เกิดเนื่องจากการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินจะถูกกระตุ้น การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้พบว่าเกิดจากความต่างกันของการทำงานของเมลานोไซท์ (melanogenesis and proliferation) ขนาดและจำนวนของเมลานินไซท์ ไม่ได้ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของจำนวนเมลานินไซท์ในแต่ละคน แต่มีเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการนี้ และพบว่าปริมาณของเอนไซม์ไทโรซิเนสมีความสัมพันธ์โดยตรงกับสีผิวและจำนวนของเม็ดสี เมลานิน (Kameyama et al., 1993) เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผิวหนังบริเวณที่สัมผัสแสงพบว่าจะมีปริมาณของโดปา สูงกว่าบริเวณที่ไม่สัมผัสแสงอย่างชัดเจน และพบว่าหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเล็ตจะเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างต่อฮอร์โมน ไฮโดรโครีน และโกรวท์ แฟกเตอร์ ของเซลล์ผิวหนัง เช่น มีการสังเคราะห์อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1) และ ทูเมอร์ เนโครซิส แฟกเตอร์ แอลฟา (tumor necrosis factor α) จากเซลล์ผิวหนังหลังจากการโดนแสง (Cole, 1994) รังสีอัลตราไวโอเล็ตมีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

2.3.1 พลังงานจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตจะเป็นตัวช่วยออกซิไดซ์ไทโรซินไปเป็นโดปาซึ่งจะไปมีผลต่อปฏิกิริยาไทโรซิน-ไทโรซิเนส

2.3.2 ปริมาณของกลุ่มซัลไฟไฮดริลในผิวหนังกำพร้าลดลงหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเล็ต ทำให้ขบวนการยับยั้งไทโรซิเนสตามธรรมชาติหมดไป

2.3.3 อุณหภูมิของผิวหนังจะสูงขึ้นหลังจากที่โดนรังสีอัลตราไวโอเล็ตและอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นนี้จะเป็นตัวเร่งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน สีผิวที่เข้มขึ้นเฉพาะที่จากการไหม้หรือการสัมผัสกับความ

ร้อนซ้ำซากเป็นเวลานาน ๆ เกิดจากความร้อนกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดยตรงโดยจะไปเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอนไซม์ไทโรซิเนสและไปเพิ่มอัตราออกซิเดชันของกลุ่มซัลฟ์ไฮดริล

2.4 ทรานแนซามิก เอซิด (Tranexamic Acid)

2.4.1 ชื่อเหมือน

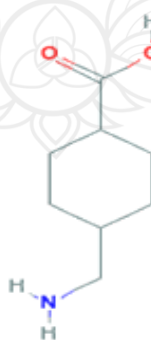
1. Tranexamic acid
2. trans-4-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid
3. AMCHA

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

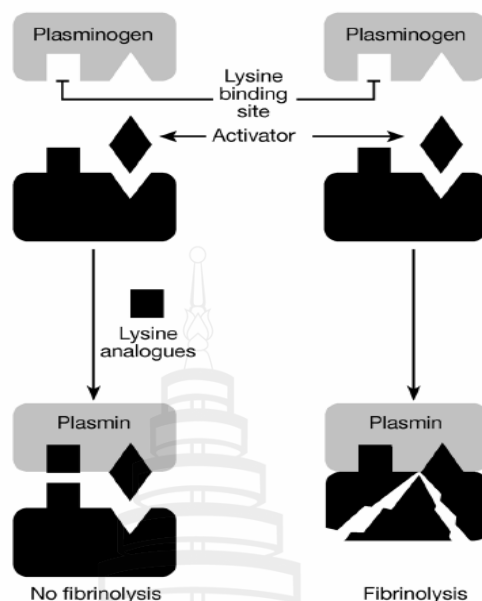
แอลกอฮอล์ได้เล็กน้อย แต่ไม่ละลายในอีเทอร์ (MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001X

2.4.2 เกสัชวิทยาคลินิก

ทรานแนซามิกเอซิดเป็นอนุพันธ์ของไลซีน (lysine analog) มีฤทธิ์ยับยั้งพลาสมิน (plasmin) โดยการจับกับตัวรับที่เป็นไลซีนของพลาสมิโนเจน (plasminogen) การจับกับตัวรับเป็นแบบไม่ถาวร (reversible) ส่งผลให้พลาสมิโนเจนไม่สามารถเปลี่ยนเป็นพลาสมินได้ ซึ่งพลาสมินจะทำหน้าที่ลดการเกาะตัวของเกร็ดเลือด โดยลดจำนวนของตัวรับจีพีไอบี/IX (GPIb/IX) บนเกร็ดเลือด และกระตุ้นการสลายตัวของไฟบริน (fibrin) (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001) เมื่อยับยั้งการสลายตัวของไฟบริน ก็จะทำให้เกล็ดเลือดเกาะตัวเป็นก้อน (ภาพประกอบ 2.3, 2.4)



ภาพที่ 2.3 สูตรเคมีของยาทรานแนซามิก



จาก Hashimoto, K., Horikoshi, T., Nishioka, K., Yoshikawa, K. & Carter, D. M. (1986).

Plasminogen activator secreted by cultured human melanocytes. **The British journal of dermatology**, 115(2), 205-209.

ภาพที่ 2.4 การทำงานของยาทรานเนซามิก ตามภาพประกอบ

การเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็นพลาสมิน ยังมีตัวกระตุ้นอีก 2 ชนิดซึ่งพบในกระแสเลือดคือ ตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดเนื้อเยื่อ (tissue-type plasminogen activator, t-PA) ซึ่งจะสังเคราะห์และหลั่งจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด และตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส (urokinase-type plasminogen activator, u-PA) ซึ่งจะจับกับตัวรับที่เฉพาะเจาะจงทำให้เกิดการกระตุ้นการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนไปเป็น พลาสมิน และมีส่วนในการเกิดสร้างใหม่และการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001)

ทั้งตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดเนื้อเยื่อ และตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส จะพบที่เซลล์ผิวหนังด้วย (Isseroff, Fusenig & Rifkin, 1983; Isseroff & Rifkin, 1983; Jensen, Christensen, Ebbesen, Gliemann & Andreasen, 1990; Jensen et al., 1990) แต่จะมีการหลั่งเฉพาะตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto, et al., 1988) โดยตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส มีการทำงานคล้ายกับฮอร์โมน ทำให้เซลล์ผิวหนังมีการเจริญเติบโต มีการเปลี่ยนแปลงและการเคลื่อนที่ (Green, 1977; Morioka, Lazarus, Baird, Jensen, 1987) ในขณะที่เซลล์เม็ดสีมีการผลิต t-PA แต่ไม่บ่อย

พบตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto, Horikoshi, Nishioka, Yoshikawa & Carter, 1986) ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจนชนิด ยูโรไคเนส การสร้างเม็ดสีและการยับยั้งการทำงานของเม็ดสีของทรานเนซามิกยังไม่ทราบแน่ชัด (Maeda & Tomita, 2007) แต่มีการศึกษาพบว่าทรานเนซามิกสามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีได้มีกระบวนการอยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนังกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยาจะพบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย

มีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า tranexamic acid ช่วยยับยั้งการทำงานของพลาสมินในการป้องกันการเกิดความเข้มของสีผิวจากการกระตุ้นของแสงอัลตราไวโอเลตในเซลล์ผิวหนังกำพริบ (Maeda & Naganuma, 1998) ลด free arachidonic acids ลดการผลิตพรอสตาแกลนดินและลดการทำงานของเมลานินไซท์ในการผลิตเม็ดสี เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาผลของ tranexamic acid ในการยับยั้งการสร้างเมลานินจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ผิวหนังกำพริบและเมลานินไซท์ของมนุษย์ (Maeda & Tomita, 2007) พบว่า การสร้างเม็ดสีและการทำงานของเมลานินไซท์ลดลง โดยพบว่า tranexamic acid ยับยั้งการทำงานของเซลล์เม็ดสีผ่าน urokinase-type plasminogen activator (Jensen, et al 1990; Hashimoto et al., 1988) ได้มีการนำ tranexamic acid ทั้งในรูปของการรับประทานและการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมาใช้

2.4.3 เกณฑ์จลศาสตร์

ความเข้มข้นของยาที่ยับยั้งการละลายลิ่มเลือดคือ 5-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับความเข้มข้นของยารับประทานสูงสุดคือ 13.83-16.41 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ยารับประทาน 1300 มิลลิกรัม-3900 มิลลิกรัม) และระดับความเข้มข้นของยาฉีดทางหลอดเลือดสูงสุดคือ 81-86 มิลลิกรัม (ยาฉีดทางหลอดเลือด 1 กรัม) โดยความเข้มข้นของยาในขนาดที่เกิดการละลายลิ่มเลือดจะคงอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้นานแตกต่างกันได้ถึง 17 ชั่วโมง แต่จะอยู่ในกระแสเลือดได้เพียง 7-8 ชั่วโมงเท่านั้น ตัวยาจะจับกับพลาสมิโนเจนร้อยละ 3 จะไม่จับกับอัลบูมิน ยาสามารถผ่านไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้หลายชนิด ได้แก่ น้ำไขข้อ น้ำไขสันหลัง น้ำในลูกตาและน้ำอสุจิ รวมทั้งยังผ่านรกและน้ำนมด้วย (MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001)

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

2.4.4 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา

2.4.4.1 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาที่ผ่านองค์การอาหารและยาแห่งประเทศอเมริกา (MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001)

1. ฮีโมฟีเลีย เพื่อลดการเสียเลือดในการผ่าตัด โดยให้ก่อนและหลังผ่าตัด
2. ประจำเดือนมามากกว่าปกติ

2.4.4.2 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาที่ไม่ผ่านองค์การอาหารและยาแห่งประเทศอเมริกา

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

2. ใช้เพื่อลดการเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัดอื่น ๆ เช่น

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

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

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

2.1.1 ข้อห้ามของการใช้ยา

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

2.1.1.1 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการมองเห็นสี ไม่ควรให้ยาทรานเนซามิกทางหลอดเลือด

2.1.1.2 ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของเรตินาเนื่องจากมีรายงานการเกิดเรตินาเสื่อมเฉพาะจุด (focal retinal degeneration) ในสัตว์ทดลองเมื่อให้ยาในขนาดที่สูง (250-1600 มก./กก./วัน) โดยไม่มีการตามขนาดของยา แต่อาการเป็นแบบหายเองได้ (reversible)

2.1.1.3 ผู้ป่วยที่แพ้ยาทรานเนซามิก

2.1.1.4 ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดแข็งตัวภายในหลอดเลือด หรือลิ่มเลือดอุดตัน ที่อาการยังดำเนินอยู่

2.1.1.5 ผู้ป่วยที่มีอาการของเลือดออกในเยื่อหุ้มสมองชนิดได้ชั้นอะแรนอยด์เพราะอาจทำให้เกิดการบวมและการขาดเลือดของสมองได้

2.1.2 ข้อควรระวังในการใช้ยา

มีข้อควรระวังในการใช้ยา ดังนี้ (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001)

2.1.2.1 ต้องลดขนาดยาลงในคนไข้ที่มีการเสียหายที่การทำงานของไต

2.1.2.2 ในคนไข้ที่มีการเลือดออกของทางเดินปัสสาวะ อาจเกิดการแข็งตัวของเลือดทำให้มีอาการของการอุดตันของทางเดินปัสสาวะได้

2.1.2.3 อาจเกิดการอุดตันของลิ่มเลือดได้ โดยมีรายงานการเกิด การอุดตันของเส้นเลือดเซนทรัล เรตินอล (central retinal artery และ vein) ได้ รวมทั้งเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดในคนไข้ที่เคยมีประวัติของการเกิดการอุดตันของเส้นเลือด

2.1.2.4 ในคนไข้ที่มีอาการการแข็งตัวของเลือดผิดปกติทั่วร่างกาย (disseminated intravascular coagulation, DIC) ต้องอยู่ในความควบคุมของแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเท่านั้น

2.1.2.5 ในขนาดยาที่สูง 5 กรัม/กก./วัน โดยการกินทำให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในหนูทดลองได้ รวมถึงมีรายงานการเกิดไฮเปอร์พลาเซีย (hyperplasia) ของทางเดินน้ำดี รวมถึงมะเร็งของทางเดินน้ำดีได้ในหนูทดลองที่ได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าที่กำหนดเป็นระยะเวลานานกว่า 22 เดือนได้ แต่ไม่มีรายงานของการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ใด ๆ ในระบบอื่น

2.1.2.6 ยาอยู่ในยาที่ควรระวังการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ประเภทบี (pregnancy Category B) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ใน ตัวอ่อนของสัตว์ทดลอง การให้ยาในสตรีที่ให้นมบุตร ยาสามารถพบได้ในน้ำนมประมาณ 1 ใน 100

2.1.3 ผลข้างเคียงของยา

มีผลข้างเคียงของยา ดังนี้ (Hardy & Desroches, 1991; Mahdy & Webster, 2004; MICROMEDEX[®] Healthcare Series, 2001)

2.1.3.1 การแพ้รุนแรง

2.1.3.2 จอประสาทตาตายเฉียบพลัน

2.1.3.3 หลอดเลือดบริเวณจอประสาทตาอุดตัน

2.1.3.4 การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

2.1.3.5 การมองเห็นผิดปกติ

2.1.3.6 อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาจเกิดได้ตั้งแต่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

2.1.3.7 มีอาการของความดันโลหิตต่ำได้ ถ้าฉีดยาเข้าหลอดเลือดเร็วเกินไป

2.1.3.8 อาการอื่นที่สามารถพบได้ เช่น ปวดศีรษะ เป็นต้น

2.1.4 อาการของยาเกินขนาด

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

2.2 การรักษาผู้ป่วยยาทรานเนซามิก

การรักษาผู้ป่วยโดยการให้ยาทรานเนซามิก มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายทั้งในรูปแบบของการรับประทาน การทา การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ส่วนมากการรักษาที่มีอยู่ทั่วไปจะอาศัยจากประสบการณ์ของแพทย์ผู้ให้การรักษาเป็นส่วนใหญ่ สำหรับเรื่องการปรับขนาดของยา หรือรูปแบบการให้ยา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยที่พบยังมีค่อนข้างน้อย

ปี ค.ศ. 2001 อังชัยสุขศิริ และคณะ (Angchaisuksiri et al., 2001) ได้ทำการศึกษาความปลอดภัยในการให้ยา ทรานเนซามิก เอซิด ชนิดรับประทานระยะยาวในการรักษาผู้ป่วยโดยการเจาะเลือดผู้ป่วยยา ทรานเนซามิก เอซิด 1500 mg/day โดยเจาะเลือดทุกเดือนเป็นระยะเวลาหกเดือน พบว่าระดับพลาสมาโนเจน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับของไฟบริโนเจน ไฟบริน ดีเกรเดชัน โพรดักต์ (fibrin degradation product, FbDP), สารต่อต้านพลาสมาโนเจน (plasmin inhibitor) สารต่อต้านตัวกระตุ้นพลาสมาโนเจน (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) และ ทรอมบิน-แอนติทรอมบิน III (thrombin-antithrombin III complexes, TAT) ไม่เปลี่ยนแปลง ไม่พบหลักฐานทางคลินิกของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ระดับของเม็ดเลือด (Complete blood count) ทรอมบินทาม (Thrombin time) โปรทรอมบินทาม (Prothrombin time), ตัวกระตุ้นบางส่วนของโปรทรอมบินทาม (Activated Partial Thromboplastin Time) ครีเอตินิน (creatinine) ฟอสโฟไคเนส (phosphokinase) หน้าที่การทำงานของไตและตับ อยู่ในระดับปกติตลอดช่วงเวลาในการรักษา คณะผู้วิจัยสรุปว่าการให้ยาทรานเนซามิก เอซิดในการรักษาผู้ป่วยระยะยาวไม่พบว่าการกีดขวางการทำงานของระบบการเกิดลิ่มเลือดและการสลายลิ่มเลือด (hemostasis system) และมีความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว และได้เสนอแนะว่ากลไกของยาทรานเนซามิก เอซิด ในการยับยั้งการสลายลิ่มเลือดจะเป็นกลไกที่เกิดเฉพาะที่ในเนื้อเยื่อ

ปี ค.ศ. 2006 ได้ศึกษานำร่องเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยในคนเอเชียด้วยการให้ยา ทรานเนซามิก เอซิด ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นไข้ 100 คน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นไข้ชนิดเฉียบพลันและชนิดผสมเท่านั้นผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนได้รับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณที่เป็นไข้โดยใช้ความ

เข้มข้นของยา 4 มก./มล. ฉีดจุดละ 0.05 มล. ห่างกันประมาณจุดละ 1 ซม. ทำการรักษาทุก 1 สัปดาห์เป็นเวลาจำนวน 12 สัปดาห์ ติดตามผลที่ 4, 8, 12 สัปดาห์ วัดผลโดยใช้คะแนนมาซิพบว่าฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ($p<0.05$) โดยที่พบผลข้างเคียงน้อยมาก

ปี ค.ศ. 2007 เมดา และ โทมิตะ (Maeda & Tomita, 2007) ได้ศึกษาเกี่ยวกับกลไกการทำงานของทรานเนซามิก เอซิด ในการยับยั้งการผลิตเมลานิน โดยการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อของเซลล์เม็ดสีพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของตัวกระตุ้นพลาสมิโนเจน (plasminogen activator) ในเซลล์ผิวหนังกำพร้าจากการให้ยาเม็ดคุมกำเนิด การตั้งครรภ์และการกระตุ้นด้วยแสงอัลตราไวโอเลต ซึ่งทำให้เซลล์สีมีการเปลี่ยนแปลงคือ เซลล์สีมีการสร้างเม็ดสีและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่แสดงถึงการทำงานที่มากขึ้น และเมื่อนำเซลล์มาเพาะเลี้ยงในตัวยาทรานเนซามิก เอซิด ที่ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ กัน พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ ทรานเนซามิก เอซิด การทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลง แต่กระบวนการต่อไปนี้จะเกิดขึ้นเฉพาะในเซลล์เม็ดสีที่เพาะเลี้ยงในเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte conditioned medium) เท่านั้นสรุปว่าทรานเนซามิก เอซิด สามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีโดยมีกระบวนการอยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนังกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยาจะพบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย

ปี ค.ศ. 2009 พิศศักดิ์ นาควัชร (2552) ได้ทำการวิจัยเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการใช้ ทรานเนซามิก เอซิด ฉีดใต้ผิวหนัง เทียบกับการทา 3% ไฮโดรควิโนนครีมในผู้ป่วยอาสาสมัคร 60 คน แบ่งกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม ตามความสนใจ กลุ่มที่ 1 รักษาโดยฉีดทรานเนซามิก เอซิด 10 มก./มล. เข้าใต้ผิวหนัง กลุ่มที่ 2 โดยฉีดทรานเนซามิก เอซิด 15 มก./มล. เข้าใต้ผิวหนัง กลุ่มที่ 3 ทา 3% ไฮโดรควิโนน โดยกลุ่มที่ฉีดทรานเนซามิก เอซิดเข้าใต้ผิวหนัง จะฉีดจุดละ 0.05 มล. ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษาด้วยค่าเฉลี่ยเม็ดสี (mean melanin index) และคะแนนมาซิ (MASI) และมีการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงทางระบบเลือดโดยเจาะเลือดตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (PT, PTT, Cr, Fibrinogen level, Hb, Hct, WBC, Plt, Total protein, Albumin, TB/DB, SGOT/PT, ALP, fibrin degradation product) ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 3 กลุ่มมีการลดลงของฝ้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างในการลดลงของฝ้าระหว่าง 3 กลุ่มตัวอย่าง ผลการเจาะเลือดที่มีค่าเปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ Fibrinogen level ($p=0.009$) Hematocrit ($p=0.011$) SGPT ($p=0.041$) แต่ทั้ง 3 ค่ายังอยู่ในค่าปกติ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่อันตรายจากการใช้ยาทรานเนซามิก เอซิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังทั้งเฉพาะจุด และทางระบบเลือด

ปี ค.ศ. 2010 ไถ และคณะ (Li et al., 2010) ได้ทำการศึกษาการใช้ยาทรานเนซามิก เอซิดฉีดใต้ผิวหนังในสัตว์ทดลอง (guinea pigs) ในสัตว์ทดลองเพศเมีย 20 ตัว ฉายแสงยูวีบีทุกวัน วันละ 60 นาทีเป็นเวลา 30 วัน หลังจากนั้นนำยาทรานเนซามิกมาฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 3 วัน ใช้ยาความเข้มข้น

5 มก./มล. จุติละ 0.5 มล./ชม. จนถึงวันที่ 60 แล้วตัดชิ้นเนื้อบริเวณผิวหนังที่ฉีดยาทรานเนซามิก เอซิด เทียบกับผิวหนังบริเวณที่ไม่ได้ฉีดยา พบว่าจำนวนเซลล์เม็ดสีของสองบริเวณไม่แตกต่างกัน แต่แตกต่างกันที่จำนวนเม็ดสีในสองบริเวณ โดยบริเวณที่ฉีดยาทรานเนซามิก เอซิดจะมีจำนวนเม็ดสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี ค.ศ. 2012 ฉินนันท์ ศรีปรัชญากุล (2554) ได้ทำการศึกษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิก เอซิดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอย่างเดียว ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของตัวยาสองตัวนี้อยู่ที่ตำแหน่งต่างกัน กล่าวคือการออกฤทธิ์ของยาทรานเนซามิกเอซิดอยู่ระหว่างเซลล์ผิวหนังและเซลล์เม็ดสี (Maeda & Tomita, 2007) ส่วนยาทารักษาฝ้าสูตรผสมจะอยู่ที่การยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยไฮโดรควิโนน การเพิ่มการผลัดเซลล์ผิวโดยเรติโนอิก เอซิด (Pathak et al., 1986) ในอาสาสมัคร 22 คน รักษาโดยฉีดทรานเนซามิก เอซิด 10 มก./มล. เข้าใต้ผิวหนังในใบหน้าด้านหนึ่งของผู้ป่วยร่วมกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม (5% Hydroquinone + 0.1% tretinoin + 0.1% dexamethasone) อีกด้านหนึ่งรักษาโดยทายารักษาฝ้าสูตรผสม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสี (mean melanin index) ในสัปดาห์ที่ 1 ถึง สัปดาห์ที่ 6 และในสัปดาห์ที่ 12 ระหว่างใบหน้าทั้ง 2 ข้างมีค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกันทางสถิติ ส่วนค่าคะแนนมาซี (MASI score) ของการใช้ ทรานเนซามิกเอซิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีคะแนนมาซีลดลงมากกว่าการทายารักษาฝ้าสูตรผสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.041$) ในสัปดาห์ที่ 2 เช่นเดียวกันกับในสัปดาห์ที่ 3 ($p=0.011$)

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงได้นำวิธีการฉีดยาทรานเนซามิกเอซิดเข้าใต้ผิวหนังที่มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้ผลเท่าเทียมกับการทายารักษาฝ้าชนิดไฮโดรควิโนน (พีรศักดิ์ นาควัชร, 2552) มาใช้ในการรักษาฝ้าโดยใช้ทรานเนซามิกเอซิดความเข้มข้น 10 มก./มล. เนื่องจากการศึกษาพบว่าการฉีดความเข้มข้น 10 และ 15 มก./มล. ไม่มีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พีรศักดิ์ นาควัชร, 2552) โดยเทียบกับ ทรานเนซามิกเอซิดความเข้มข้น 4 มก./มล. เนื่องจากการศึกษาพบว่าการฉีด ทรานเนซามิกเอซิดความเข้มข้นเพียง 4 มก./มล. ทำให้คะแนนมาซีลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแล้ว ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 (Lee et al., 2006) จึงคาดว่าประสิทธิผลของการรักษาฝ้าในการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. น่าจะมีประสิทธิผลที่ใกล้เคียงกัน เพื่อจะได้ใช้ความเข้มข้นของทรานเนซามิกที่ต่ำลงเป็นการประหยัดยาและลดผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้น

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

3.1.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรหญิงชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า

3.1.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรหญิงชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้า ที่มารับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.1.2.1 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

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

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

n = จำนวนขนาดตัวอย่าง

Z_{α} = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อ ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$ คือ

1.96

Z_{β} = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนด ระดับอำนาจในการทดสอบ 99%

β = 0.1 คือ 2.326

σ_1^2, σ_2^2 = ค่าความแปรปรวนของประชากรกลุ่มที่ 1 และ 2 แทนค่าด้วย SD_1^2, SD_2^2 (SD1 และ SD2 คือค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเมลานิน อินเด็กซ์ในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉีดทรานเนซามิก เอซิดความเข้มข้น 4 มก./มล. และการฉีดทรานเนซามิก เอซิดความเข้มข้น 10 มก./มล. ตามลำดับ)

μ_1, μ_2 = ค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่ลดลงในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉีดทรานเนซามิก เอซิด ความเข้มข้น 4 มก./มล. และการฉีดทรานเนซามิก เอซิดความเข้มข้น 10 มก./มล. ตามลำดับ

อ้างอิงจากการศึกษานำร่องพบว่าค่าเฉลี่ยที่ลดลงและค่าความแปรปรวนของคะแนนมาซีของการฉีดทรานเนซามิกความเข้มข้น 4 มก./มล. คือ 4.20 ± 2.62 (Lee et al, 2006) และของความเข้มข้น 10 มก./มล. คือ 1.672 ± 0.324 (พีรศักดิ์ นาควัชร, 2552)

ดังนั้นสามารถคำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างได้ดังนี้

$$N = \frac{(1.96 + 2.326)^2 (2.62^2 + 0.324^2)}{(4.20 - 1.672)^2}$$

$$= 21 \text{ ราย}$$

Drop out ประมาณ 20% = 4

ดังนั้นในการศึกษารั้งนี้จะใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 25 คน

3.1.2.2 เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิง อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง และเป็นฝ้าชนิดลึกหรือชนิดผสม

2. สุขภาพโดยทั่วไปแข็งแรงดี

3. รับประทานข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

3.1.2.3 เกณฑ์คัดออกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหนังด้วยเครื่องมือต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์

1) การใช้เลเซอร์ทุกชนิด

2) แสงความเข้มสูง (Intense pulse light ; IPL)

3) การกรอหน้า

4) การลอกหน้า

5) ไอออนโตโฟรีซิส

6) ผลิตภัณฑ์ที่มีสารทำให้ผิวขาวขึ้นทุกชนิด

2. มีประวัติแพ้ยาไฮโดรควิโนน เตรติโนอิก เอซิด ไตรแอมซิโนโลน สารกันแดด

ยาเฉพาะที่

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน

4. ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ให้นมบุตร

5. มีประวัติโรคประจำตัวที่สำคัญ เช่น โรคลมชัก โรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เช่นกลุ่มอาการผิดปกติของถุงน้ำในรังไข่ โรคเบาหวาน โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวาย หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

6. มีประวัติเป็นเลือดออกหรือเลือดแข็งตัวผิดปกติ เช่น เลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง ชนิดใต้ชั้น อะแรนอยด์ มีภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือด หรือลิ่มเลือดอุดตัน, ภาวะเลือดออกผิดปกติทั่วร่างกาย

7. มีการมองเห็นผิดปกติของเรตินาและการมองเห็นสีผิดปกติ

8. ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง หรือเคมีบำบัด

9. ผู้ป่วยที่รับประทานยาคุมกำเนิด

10. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนัง หูด โซล่าเคอราโตซิส ลิวอิกเสปบริเวณใบหน้า หรือมีการติดเชื้อที่ผิวหนังในร่างกายเช่น เริม ติดเชื้อทางผิวหนัง

11. ผู้ป่วยได้รับยาแอสไพริน ยาละลายลิ่มเลือด เช่น วาฟาริน (warfarin) เฮปาริน (heparin) หรือมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดเนื่องจากอาจทำให้เกิดเลือดออกมากผิดปกติได้

12. ผู้ป่วยมีประวัติมีแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์

13. รอยคำที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ผิวไหม้ ผื่นแพ้แสง เป็นต้น

14. ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

3.1.2.4 เกณฑ์การให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษาวิจัย (Discontinuation Criteria)

1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาผิดวิธีอื่น ๆ

2. อาการแพ้ยาต่าง ๆ

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา

4. ไม่สามารถมาติดตามผลการรักษาได้

5. ตั้งครรภ์

6. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากการศึกษาวิจัย

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 ทรานเนซามิก เอซิด ชนิดฉีด (บริษัท Daiichi ประเทศญี่ปุ่น)

3.2.2 เข็มเบอร์ 30 และ กระบอกฉีดยาชนิดเปลี่ยนเข็ม (ขนาด 1 ml)

3.2.3 น้ำเกลือ (Normal saline)

3.2.4 กล้องถ่ายภาพ VISIA

3.2.5 แผ่นใส, ไม้บรรทัด

3.2.6 เมกซามีเตอร์ 18

3.2.7 ยาชา EMLA (บริษัท AstraZeneca ประเทศสวีเดน : 2.5% lidocaine HCl and 2.5% prilocaine

3.2.8 ครีมกันแดด SPF 60, ครีมให้ความชุ่มชื้น, สบู่ล้างหน้า

3.2.9 Wood's lamp

3.2.10 แบบสอบถามประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจในการรักษาฝ้าสำหรับผู้เข้าร่วม
วิจัย

3.2.11 แบบประเมินผลคะแนนมาซีสำหรับแพทย์

3.2.12 แบบประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจสำหรับแพทย์

3.2.13 เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย

3.2.14 ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ

3.3 ขั้นตอนการวิจัย

3.3.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดเบื้องต้น,ชี้แจง วัตถุประสงค์ วิธีการ และประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัยอย่างละเอียด จากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการรักษา

3.3.2 ชักประวัติและบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยรวมถึงประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัว

3.3.3 การตรวจร่างกาย

3.3.3.1 บันทึกลักษณะชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์ โดยเอาเฉพาะ skintype 3-4 ของฟิตแพทริกซ์ Fitzpatrick

3.3.3.2 ตรวจวินิจฉัยฝ้าด้วย Wood's lamps

3.3.4 ถ่ายรูปด้วยกล้องดิจิทัลบริเวณที่เป็นฝ้า 3 ภาพ

3.3.4.1 หน้าตรง 1 ภาพ

3.3.4.2 หน้าข้างซ้าย 1 ภาพ

3.3.4.3 หน้าข้างขวา 1 ภาพ

ถ่ายภาพก่อนเริ่มการทดลอง และทุกครั้งที่นัดมารับการนัดยาทราเนซามิกโดยจะถ่ายภาพใน
สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 12 และติดตามผล ด้วยกล้องตัวเดียวกัน สภาวะแวดล้อมเดียวกัน ตลอดการ
ทดลอง

3.3.5 ก่อนการรักษาจะการใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิว โดยเมกซามิเตอร์ (เมกซามิเตอร์ 18) ได้เป็นค่าเม็คสีเมลานินและนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยเม็คสี และอัตราการดีขึ้น

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

3.3.7 ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการสุ่มเลือกใบหน้าด้านที่จะได้รับการฉีดทรานเนซามิกได้ ผิวหนึ่งโดยวิธีจับฉลาก (มี 2 ฉลากคือ ชาย และหญิง โดยจะได้รับการฉีดทรานเนซามิกความเข้มข้น 4 มก./มล. หรือ 10 มก./มล. ได้ผิวหนังในบริเวณที่เป็นฝ้าบนใบหน้าแต่ละข้าง โดยฉีดข้างละ 1 ความเข้มข้นเท่านั้น)

3.3.8 ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคน จะต้องใช้ยาต่อไปนี โดยใช้เป็นประจำทุกวันตั้งแต่สัปดาห์แรกของการทดลองและใช้ต่อเนื่องต่อไปอีกอย่างน้อย 12 สัปดาห์

3.3.8.1 ครีมกันแดด Solar protection SPF 60 (UVA UVB protection) (ทาทั่วหน้าทุกเช้า)

3.3.8.2 ครีมชุ่มชื้นที่ไม่มีสารที่ทำให้ผิวขาว (ทาทั่วหน้า เช้า-เย็น)

3.3.8.3 สบู่ล้างหน้า

และแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยใช้ครีมหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ เช่น ครีมที่ผสมสารที่ทำให้ผิวขาว หรือครีมลดริ้วรอย และพยายามหลีกเลี่ยงแสงแดดตลอดช่วงที่ทำการวิจัย หากเกิดอาการระคายเคืองจากการใช้ยา ให้หยุดทายาทันที

3.3.9 ทายาเฉพาะที่บริเวณที่ทำการรักษา เป็นเวลาอย่างน้อย 45 นาที ก่อนเริ่มการรักษา

3.3.10 เมื่อทราบผลการสุ่มเลือกครึ่งหน้าแล้ว ครึ่งหน้าจะรักษาโดยฉีดทรานเนซามิกได้ ผิวหนึ่ง ความเข้มข้น 10 มก./มล. จดละ 0.05 มล. ในพื้นที่ 1 ตร.ซม. ทุกสัปดาห์ อีกครึ่งหน้าฉีดทรานเนซามิกได้ผิวหนึ่ง ความเข้มข้น 4 มก./มล. จดละ 0.05 มล. ในพื้นที่ 1 ตร.ซม. ผู้วิจัยเป็นผู้ฉีดยาทั้ง 2 ชนิดเอง ทั้งนี้ผู้วิจัยและผู้ป่วยจะไม่ทราบชนิดของยาที่ฉีดในระหว่างการรักษา รวมระยะเวลาการรักษา 8 สัปดาห์ (ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา 5 ครั้ง)

3.3.11 จะเฝ้าติดตามตรวจ complete blood count, creatinine, liver function test, PT, PTT, fibrinogen level, fibrin degradation product ในครั้งแรกที่ทำการรักษาและที่สัปดาห์ที่ 8 เพื่อเฝ้าระวังเรื่อง systemic effect ของยา

3.3.12 การประเมินลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 12 ตามลำดับ ประเมินการกลับมาของฝ้า เมื่อไม่ได้รับการรักษาแล้วในสัปดาห์ที่ 12

การประเมินโดยรวมมีดังนี้

3.3.12.1 การวัดใช้เครื่องวัดความเข้มของสีผิวเมซามิเตอร์ 18 ได้เป็นค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean melanin index)

3.3.12.2 ลักษณะทางคลินิก บันทึกโดยใช้คะแนนมาซี โดยแพทย์ 2 ท่าน

3.3.12.3 ภาพถ่ายจากกล้องดิจิทัล และใช้โปรแกรมรูปภาพยูวี เพื่อให้เห็นรอยโรคชัดเจนยิ่งขึ้น

3.3.13 การประเมินผลข้างเคียง

3.3.13.1 โดยแพทย์ บันทึกผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

3.3.13.2 โดยผู้ป่วย ประเมินผลข้างเคียงลงในแบบฟอร์ม

โดยจะประเมินในทุกสัปดาห์ที่เข้ารับการรักษาสัปดาห์ที่ 12 คือสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 12 แต่ในกรณีที่สงสัย หรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรง สามารถแจ้งแพทย์ได้ทุกเมื่อ

3.3.14 ให้ผู้ป่วยและแพทย์กรอกแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้า (global evaluation) ในสัปดาห์ 8 และ 12 โดยใช้ global satisfactory

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้ทำการตรวจชนิดของฝ้าบนใบหน้าและวัดปริมาณเม็ดสีด้วยเครื่องเมซามิเตอร์ 18 และการถ่ายภาพ UV โดยบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็น

3.4.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ อาชีพ ที่อยู่ สถานภาพสมรส ประวัติการรักษาฝ้า

3.4.2 ค่าที่วัดได้จากเครื่องมือเมซามิเตอร์ 18 ก่อนทำการทดลอง และในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.4.2.1 ค่า MASI score ที่ได้จากการประเมินความเข้มของฝ้าบนใบหน้าจากการตรวจผิวหนังโดย แพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8, 12 ตามลำดับ

3.4.2.2 ค่าความเข้มของสีผิว (Mean melanin index) ที่วัดได้จากเครื่องมือ Mexameter MX18 สัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8, 12 ตามลำดับ

3.4.3 ความพึงพอใจในการรักษา จากการประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของฝ้า โดย ผู้เข้าร่วมวิจัย ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 12 ตามลำดับ

3.4.4 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผิวหนังแดง แสบ คัน หรือชาเป็นต้น

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.5.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics)

3.5.1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ อาชีพ ความพึงพอใจต่อการรักษา สรุปข้อมูลในรูปแบบความถี่ ร้อยละ

3.5.1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ค่า MASI Score และ Mean melanin index สรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.5.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

3.5.2.1 เปรียบเทียบข้อมูล ค่า MASI Score และ Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ Repeated Measure ANOVA และทำการเปรียบเทียบรายคู่ (multiple comparison) ด้วยวิธี Bonferoni

3.5.2.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ ก่อนการรักษาค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. ด้วยสถิติ paired t-test

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

การรายงานผลการวิจัยในครั้งนี้จะรายงานเป็น 7 ส่วนดังต่อไปนี้

1. ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
2. เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score และค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.
3. ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)
4. ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)
5. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาของ ค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.
6. จำนวน ร้อยละที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษาจำแนกตาม ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)
7. จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาในสัปดาห์ต่าง ๆ จำแนกตาม ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=25 ราย)

คุณลักษณะทั่วไป		จำนวน	ร้อยละ
1. อายุ (ปี)			
	Mean+SD	40.52±10.29	
	Min-Max	25-61	
2. อาชีพ			
	รับราชการ	2	8.0
	พนักงาน	13	52.0
	แม่บ้าน	2	8.0
	กิจการส่วนตัว	5	20.0
	อื่น ๆ	3	12.0
3. ประวัติในครอบครัวเป็นฝ้า		12	48.0
4. ประวัติรักษาฝ้ามาก่อน		10	40.0
5. ระยะเวลาการเป็นฝ้า (เดือน) Median (Min-Max)		24(6-360)	
6. ชนิดฝ้า			
	ชนิดผสม	14	56.0
	ชนิดลึก	5	20.0
	ชนิดตื้น	6	24.0
7. การกระจาย			
	Centrofacial	2	8.0
	Malar	12	48.0
	Mandibular	2	8.0
	Centro+Malar	5	20.0
	Centro+Malar+Mandibular	4	16.0
8. skin type			
	III	10	40.0
	IV	15	60.0

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

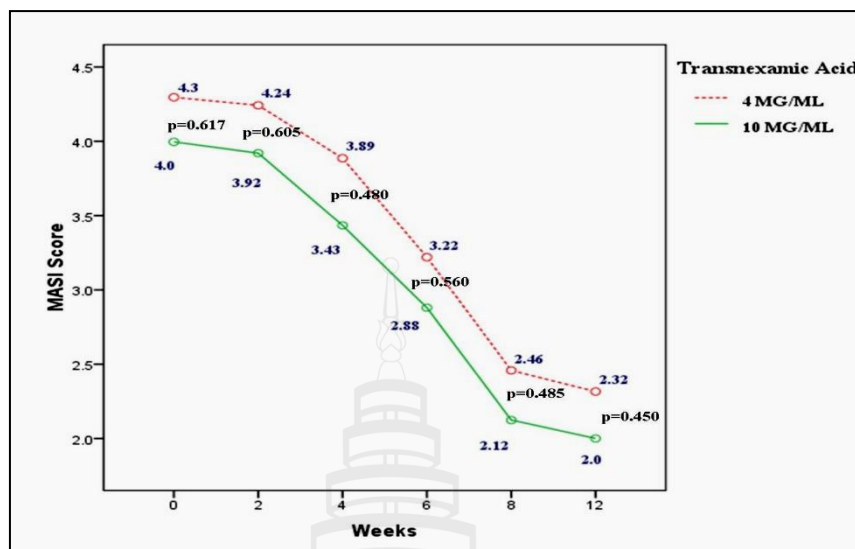
คุณลักษณะทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
9. สาเหตุของการเกิดฝ้า		
Stress	6	24.0
Pregnancy	1	4.0
Brestfeed	0	0.0
OCP	4	16.0
Mens	2	8.0
Hormones	4	16.0
Cosmetics	5	20.0
Anticonvulsants	0	0.0
Sun	18	72.0
Others	1	4.0

จากตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ย 40.52 ± 10.29 ปี โดยอายุน้อยที่สุดคือ 25 ปี และมากที่สุดคือ 61 ปี ส่วนใหญ่มีอาชีพเป็นพนักงาน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.0 มีประวัติในครอบครัวเป็นฝ้า และเคยรักษาฝ้ามาแล้ว คิดเป็นร้อยละ 48.0 และ 40.0 ตามลำดับ มัธยฐานของการเป็นฝ้าอยู่ที่ 24 เดือน ระยะเวลาสั้นที่สุดคือ 6 เดือน สูงสุดคือ 360 เดือน ในด้านชนิดของฝ้าเป็นชนิดผสม 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.0 และลักษณะการกระจายเป็นแบบ Malar มากที่สุด ร้อยละ 48.0 skin type เป็น type IV 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 60 และ type III 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 ตามลำดับ ส่วนในด้านของสาเหตุของการเกิดฝ้าพบว่าเป็นสาเหตุมาจากแสงแดดสูงที่สุด คือ 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.0

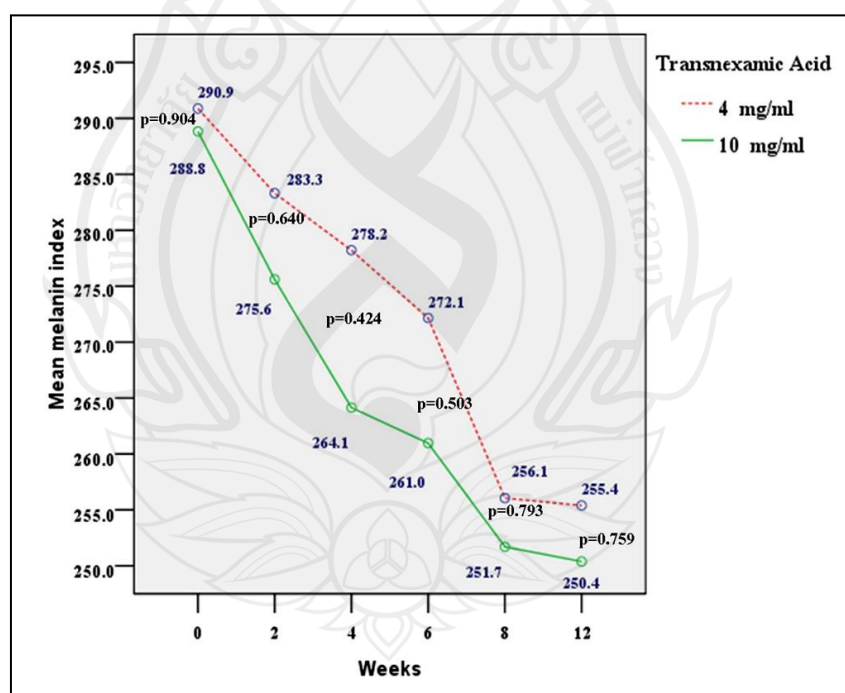
ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score และค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.

Factors	Transnexamic Acid				p-value
	4 mg/ml		10 mg/ml		
	Mean	SD	Mean	SD	
MASI Score					
Week 0	4.30	2.10	4.00	2.11	0.617
Week 2	4.24	2.19	3.92	2.18	0.605
Week 4	3.89	2.19	3.43	2.31	0.480
Week 6	3.22	2.15	2.88	1.94	0.560
Week 8	2.46	1.59	2.12	1.76	0.485
Week 12	2.32	1.53	2.00	1.40	0.450
Mean melanin index					
Week 0	290.88	59.88	288.83	59.90	0.904
Week 2	283.31	60.37	275.60	55.32	0.640
Week 4	278.21	60.18	264.14	63.07	0.424
Week 6	272.15	59.62	260.97	57.59	0.503
Week 8	256.05	57.77	251.70	58.94	0.793
Week 12	255.39	56.97	250.38	57.87	0.759

จากตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score และค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. พบว่าทั้งในส่วนของ ค่าเฉลี่ย MASI Score และค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. ไม่แตกต่างกันทางสถิติ กับในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยความเข้มข้น 10 มก./มล.



ภาพที่ 4.1 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.



ภาพที่ 4.2 เปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.

ตารางที่ 4.3 ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล)

p-value between time	Transnexamic Acid	
	4 mg/ml	10 mg/ml
Week 0 VS 2	1.000	1.000
Week 0 VS 4	0.106	0.005*
Week 0 VS 6	<0.001*	<0.001*
Week 0 VS 8	<0.001*	<0.001*
Week 0 VS 12	<0.001*	<0.001*
Week 2 VS 4	0.157	0.010*
Week 2 VS 6	<0.001*	<0.001*
Week 2 VS 8	<0.001*	<0.001*
Week 2 VS 12	<0.001*	<0.001*
Week 4 VS 6	0.007*	0.044*
Week 4 VS 8	<0.001*	<0.001*
Week 4 VS 12	<0.001*	<0.001*
Week 6 VS 8	<0.001*	0.001*
Week 6 VS 12	<0.001*	0.001*
Week 8 VS 12	1.000	1.000

จากตารางที่ 4.3 ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย MASI Score ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล) พบว่าในกลุ่มความเข้มข้น 4 มก./มล. นั้น ค่าเฉลี่ย MASI Score แตกต่างกันเกือบทุกช่วงสัปดาห์ ยกเว้น สัปดาห์ที่ 0 กับ 2, 0 กับ 4, 2 กับ 4 และ สัปดาห์ที่ 8 กับ 12 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยมีค่า p=1.000, 0.106, 0.157 และ 1.000 ตามลำดับ เช่นเดียวกับกลุ่มความเข้มข้น 10 มก./มล. ซึ่งพบว่า ค่าเฉลี่ย MASI Score แตกต่างกันเกือบทุกช่วงสัปดาห์ มีเพียง 2 คู่เท่านั้นที่พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ คือ สัปดาห์ที่ 0 กับ 2 และ สัปดาห์ที่ 8 กับ 12 ซึ่งพบว่า โดยมีค่า p=1.000, และ 1.000 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.4 ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin Index ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)

p-value between time	Transnexamic Acid	
	4 mg/ml	10 mg/ml
Week 0 VS 2	1.000	0.049*
Week 0 VS 4	0.820	0.005*
Week 0 VS 6	0.150	0.003*
Week 0 VS 8	0.001*	<0.001*
Week 0 VS 12	<0.001*	<0.001*
Week 2 VS 4	1.000	0.247
Week 2 VS 6	0.497	0.090
Week 2 VS 8	0.001*	0.006*
Week 2 VS 12	<0.001*	0.001*
Week 4 VS 6	1.000	1.000
Week 4 VS 8	0.001*	0.276
Week 4 VS 12	0.011*	0.514
Week 6 VS 8	0.001*	0.262
Week 6 VS 12	0.022*	0.572
Week 8 VS 12	1.000	1.000

จากตารางที่ 4.4 ค่า p-value แสดงการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ระหว่างสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ของการรักษา จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.) พบว่าในกลุ่มความเข้มข้น 4 มก./มล. นั้น ค่าเฉลี่ย Mean melanin index ส่วนใหญ่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น สัปดาห์ที่ 0 กับ 2, 0 กับ 4, 0 กับ 6, 2 กับ 4, 2 กับ 6, 4 กับ 6 และ สัปดาห์ที่ 8 กับ 12 ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ย Mean melanin index ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยมีค่า $p=1.000, 0.820, 0.150, 1.000, 0.497$ และ 1.000 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มความเข้มข้น 10 มก./มล. ซึ่งพบว่า ค่าเฉลี่ย Mean melanin index แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประมาณครึ่งหนึ่ง โดยพบว่ามีค่าแตกต่างกันใน สัปดาห์ที่ 0 กับ 2, 0 กับ 4, 0 กับ 6, 0 กับ 8, 0 กับ 12, 2 กับ

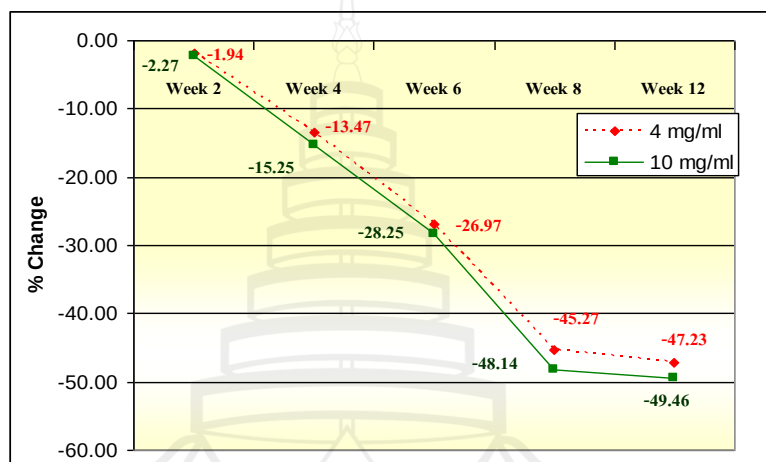
8 และ สัปดาห์ที่ 2 กับ 12 ซึ่งพบว่า โดยมีค่า $p=0.049, 0.005, 0.003, <0.001, <0.001, 0.006$ และ 0.001 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.

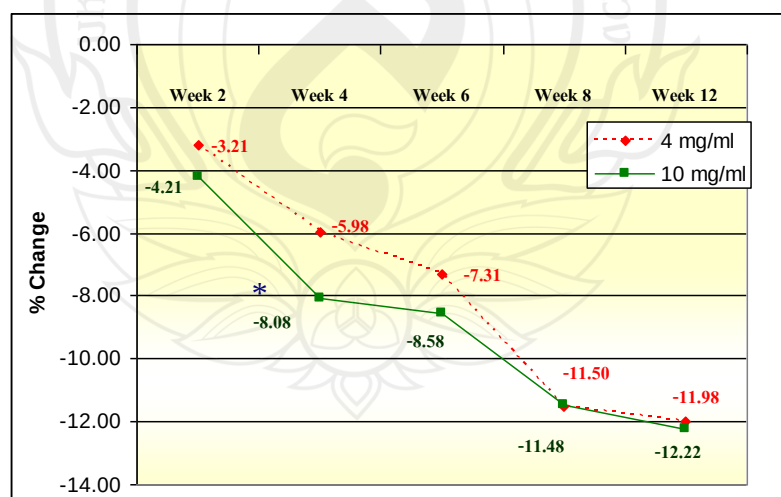
% Chang from Week0	Transnexamnic Acid				p-value
	4 mg/ml		10 mg/ml		
	Mean	SD	Mean	SD	
MASI Score					
Week 2	-1.94	10.41	-2.27	9.90	0.782
Week 4	-13.47	18.83	-15.25	21.37	0.397
Week 6	-26.97	23.36	-28.25	22.42	0.640
Week 8	-45.27	20.93	-48.14	19.84	0.115
Week 12	-47.23	20.36	-49.46	17.59	0.243
Mean melanin index					
Week 2	-3.21	7.69	-4.21	6.18	0.231
Week 4	-5.98	11.67	-8.08	12.48	0.027*
Week 6	-7.31	13.50	-8.58	15.74	0.310
Week 8	-11.50	15.67	-11.48	19.27	0.992
Week 12	-11.98	14.07	-12.22	16.41	0.859

จากตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษาของ MASI Score และ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. พบว่า ในด้านของค่า MASI Score ที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษา ทุกสัปดาห์ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ในขณะที่ ในด้านของค่า Mean melanin index ที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษาเกือบทุกสัปดาห์ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิก

เข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ยกเว้นในสัปดาห์ที่ 4 ที่พบว่า ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปของ ค่า Mean melanin index นั้นในกลุ่มความเข้มข้น 4 มก./มล. ลดลงเฉลี่ย ร้อยละ 5.98 ± 11.67 ซึ่งลดลงน้อยกว่ากลุ่มความเข้มข้น 10 มก./มล. ที่พบว่าลดลงเฉลี่ย 8.08 ± 12.48 ความแตกต่างดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า $p=0.027$



ภาพที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษาของ MASI Score ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดทรานแนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.

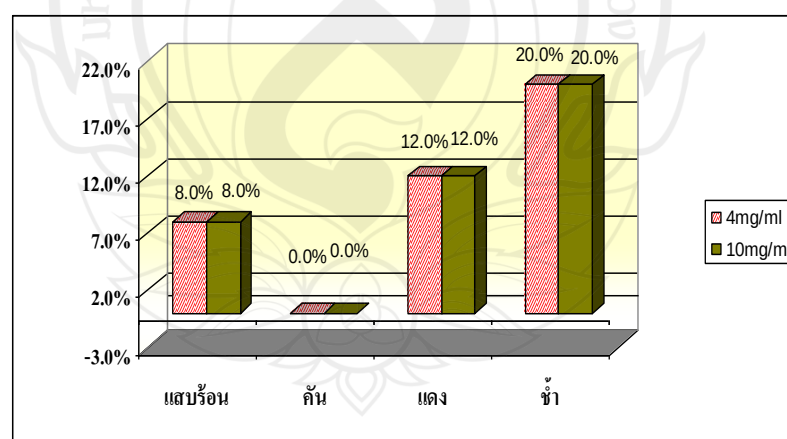


กราฟที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการรักษาของ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดทรานแนซามิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล.

ตารางที่ 4.6 จำนวน ร้อยละที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษาจำแนกตาม ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)

อาการข้างเคียง	Transnexamic Acid			
	4mg/ml		10mg/ml	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
แสบร้อน	2	8.0%	2	8.0%
คัน	0	0.0%	0	0.0%
แดง	3	12.0%	3	12.0%
ซ้ำ	5	20.0%	5	20.0%

จากตารางที่ 4.6 จำนวน ร้อยละที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษาจำแนกตาม ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.) พบว่า ทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล. นั้นมีผลข้างเคียงเท่ากันคือ มีอาการแสบร้อน จำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 8.0 แดง 3 รายคิดเป็นร้อยละ 12.0 และ ซ้ำ 5 รายคิดเป็นร้อยละ 20.0 ส่วนอาการคันทั้งสองกลุ่มไม่พบอาการดังกล่าว



กราฟที่ 4.5 เปรียบเทียบร้อยละที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา ความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก 4 มก./มล. และ 10 มก./มล.

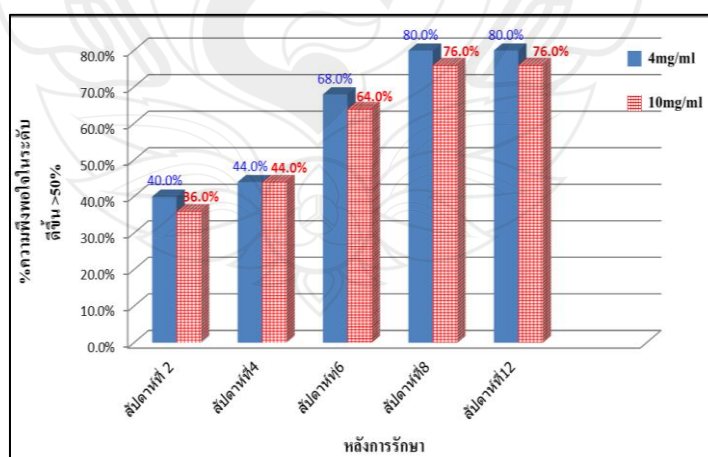
ตารางที่ 4.7 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาในสัปดาห์ต่าง ๆ จำแนกตาม ความเข้มข้น
เข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.)

ความพึงพอใจในสัปดาห์ที่	Transnexamic Acid			
	4mg/ml		10mg/ml	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สัปดาห์ที่ 2				
0	0	0.0	0	0.0
1-25%	1	4.0	1	4.0
26-50%	14	56.0	15	60.0
51-75%	10	40.0	9	36.0
76-100%	0	0.0	0	0.0
สัปดาห์ที่ 4				
0	0	0.0	0	0.0
1-25%	1	4.0	1	4.0
26-50%	13	52.0	13	52.0
51-75%	11	44.0	11	44.0
76-100%	0	0.0	0	0.0
สัปดาห์ที่ 6				
0	0	0.0	0	0.0
1-25%	1	4.0	1	4.0
26-50%	7	28.0	8	32.0
51-75%	14	56.0	13	52.0
76-100%	3	12.0	3	12.0
สัปดาห์ที่ 8				
0	0	0.0	0	0.0
1-25%	1	4.0	1	4.0
26-50%	4	16.0	5	20.0
51-75%	16	64.0	15	60.0
76-100%	4	16.0	4	16.0

ตารางที่ 4.7 (ต่อ)

ความพึงพอใจในสัปดาห์ที่	Transnexamic Acid			
	4mg/ml		10mg/ml	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สัปดาห์ที่ 12				
0	0	0.0	0	0.0
1-25%	1	4.0	1	4.0
26-50%	4	16.0	5	20.0
51-75%	16	64.0	15	60.0
76-100%	4	16.0	4	16.0

จากตารางที่ 4.7 จำนวน ร้อยละ ความพึงพอใจจากการรักษาในสัปดาห์ต่าง ๆ จำแนกตามความเข้มข้นเข้มข้นของ กรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.) พบว่า ทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล. นั้นมีความพึงพอใจต่อการรักษาในแต่ละสัปดาห์ใกล้เคียงกัน โดยในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจ ต่อการรักษาในระดับที่คิดว่าดีขึ้น 26-50% มากที่สุด และในสัปดาห์ที่ 6, 8 และ 12 ทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจ ต่อการรักษาในระดับที่คิดว่าดีขึ้น 51-75% มากที่สุด



ภาพที่ 4.6 ร้อยละความพึงพอใจในการรักษาจำแนกตามความเข้มข้นของกรดทรานเนซามิก (4 มก./มล. และ 10 มก./มล.) ในระดับดีขึ้นมากกว่า 50%

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

- 1) ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่อาชีพ ความพึงพอใจต่อการรักษา สรุปข้อมูลในรูปแบบความถี่ ร้อยละ
- 2) ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ค่า MASI Score และ Mean melanin index สรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

- 1) เปรียบเทียบข้อมูล ค่า MASI Score และ Mean melanin index ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ Repeated Messure ANOVA และทำการเปรียบเทียบรายคู่ (multiple comparison) ด้วยวิธี Bonferoni
- 2) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาของค่า MASI Score และ Mean melanin index ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานแซมิกเข้มข้น 4 มก./มล. เทียบกับ 10 มก./มล. ด้วยสถิติ paired t-test

* ทุกการทดสอบกำหนดระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างมีลักษณะดังนี้

5.1.1 เพศ ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ อาสาสมัครทั้งหมดเป็นเพศหญิง ตรงตามวัตถุประสงค์ที่มักพบฝ้าในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (Zoccali et al., 2010)

5.1.2 อายุ การศึกษาครั้งนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่มเท่ากับ 40.52 ซึ่งเป็นอายุที่อยู่ในช่วงของอุบัติการณ์การเกิดฝ้า (Clarys & Barel, 1998)

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

5.1.4 ประวัติการรักษามาก่อน 40 % ของอาสาสมัครเคยมีประวัติรักษาฝ้ามาก่อน

5.1.5 อาชีพ อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นพนักงานบริษัท รองลงมาทำกิจการส่วนตัว รับราชการ และแม่บ้าน

5.1.6 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า มีค่ากลางเท่ากับ 24 เดือน

5.1.7 บริเวณที่เป็นฝ้าบนใบหน้า ส่วนใหญ่เป็นบริเวณแก้มทั้งสองข้าง (malar) และบริเวณกลางใบหน้า (centrofacial) โดยมีคนใช้ส่วนน้อยที่เป็นบริเวณกรามและเป็นหลายบริเวณ

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

5.1.9 ประวัติฝ้าในครอบครัว มีประวัติเป็นฝ้าในครอบครัวร้อยละ 48

5.1.10 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า พบว่าปัจจัยส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับแสงแดด รองลงมาเป็นเรื่องของความเครียด การใช้เครื่องสำอาง รองลงมาคือการได้รับฮอร์โมนและยาคุมกำเนิด

เนื่องจากงานวิจัยนี้มีการออกแบบการวิจัยโดยใช้การรักษา 2 วิธีโดยรักษาแต่ละซีกของหน้าในคนเดียวกัน เพราะฉะนั้นลักษณะทั่วไป จึงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกปัจจัย จึงสามารถนำผลที่ได้จากการวิจัยในกลุ่มอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มนี้มาเปรียบเทียบกันได้ โดยไม่มีปัจจัยพื้นฐานอื่นใดมารบกวน

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.2.1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมดส์และคะแนนมาซีในแต่ละข้าง ระหว่างการรักษาไฟฟ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังระหว่างความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล.

เนื่องจากงานวิจัยนี้ ออกแบบการวิจัยให้ศึกษาทรานเนซามิก 2 ความเข้มข้น ในคนเดียวกัน ดังนั้นจึงต้องคำนึง ถึงอิทธิพลของเรื่องข้างของใบหน้า รวมถึงค่าตั้งต้นก่อนการรักษาของค่าเฉลี่ยเมดส์และคะแนนมาซี ที่ไม่เท่ากันในแต่ละซีกของใบหน้าก่อน ว่ามีผลต่อการทดลองหรือไม่ โดยวิเคราะห์ผลด้วยสถิติ paired t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับของไฟฟ้าแต่ละข้าง แสดงว่าผลการรักษาที่เกิดจากงานวิจัยนี้ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ได้รับอิทธิพลมาจากการรักษาที่ทางผู้วิจัยเป็นคนกำหนดให้เท่านั้น ไม่ได้เกิดจากความแตกต่างของความเข้มของไฟฟ้าตั้งแต่ก่อนการรักษา

5.2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 0 ของ ค่าเฉลี่ยเมดส์และคะแนนมาซี ระหว่างการรักษาไฟฟ้าโดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. ในแต่ละสัปดาห์

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบการทดลองของไฟฟ้าโดยเปรียบเทียบจากค่าเฉลี่ยเมดส์ และคะแนนมาซี จะพบว่าทั้ง 2 ข้าง มีค่าเฉลี่ยเมดส์และคะแนนมาซีลดลงตามลำดับ โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มไม่พบว่าการลดลงของค่าเฉลี่ยเมดส์และคะแนนมาซีที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถวิเคราะห์ได้ว่าการรักษาไฟฟ้าโดยการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิดใต้ผิวหนังสามารถไปป้องกันการกระตุ้นของแสงยูวีที่มากกระตุ้นเซลล์ผิวหนังที่ไปสามารถส่งสัญญาณไปที่เซลล์เมดส์เพื่อเพิ่มการสร้างเมดส์ (Maeda & Tomita, 2007) ความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาไฟฟ้าที่ 4 มก./มล. ก็ได้ผลดีเช่นเดียวกับ 10 มก./มล. ดังนั้นการรักษาไฟฟ้าจึงควรใช้ความเข้มข้นเพียง 4 มก./มล. ก็เพียงพอแล้วเพื่อที่จะได้ไม่สิ้นเปลืองยาโดยเปล่าประโยชน์ แต่ถ้าต้องการผลที่รวดเร็วในการรักษาก็ควรใช้ความเข้มข้นที่ 10 มก./มล. เนื่องจากทำให้ไฟฟ้าลงอย่างรวดเร็วกว่า (ค่าเฉลี่ยเมดส์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ค่าคะแนนมาซีลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4)

5.2.3 การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับค่าเฉลี่ยเมล็ดสี และคะแนนมาซี ระหว่าง สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 12 จำแนกตามกลุ่มที่ใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้น 10 มก./มล.และ 4 มก./มล.

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมล็ดสีและคะแนนมาซีของฝ้ายแต่ละสัปดาห์ในช่วงที่รักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังความเข้มข้น 4 มก./มล.พบว่าการเฉลี่ยเมล็ดสีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ส่วนคะแนนมาซีลดลงอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ 6, 8 และ 12 ตามลำดับ ส่วนช่วงที่รักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังความเข้มข้น 10 มก./มล.พบว่าการเฉลี่ยเมล็ดสีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 12 ตามลำดับ ส่วนคะแนนมาซีลดลงอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ 4, 6, 8 และ 12 ตามลำดับ โดยยาทรานเนซามิกเอชดีที่สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์เมล็ดสี โดยกลไกที่แท้จริงยังไม่สามารถทราบแน่ชัด แต่คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ผ่านกลไกระหว่างเซลล์ผิวหนังและเซลล์เมล็ดสี (Maeda & Tomita, 2007)

5.2.4 การวิเคราะห์การกลับเป็นซ้ำของฝ้าย ระหว่างช่วงที่ฉีดยาทรานเนซามิกเอชดีใต้ผิวหนังความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล.

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า เมื่อหยุดการรักษา 8 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยเมล็ดสีและคะแนนมาซีในสัปดาห์ที่ 12 ช่วงที่ได้รับการรักษาโดยการฉีดยาทรานเนซามิกเอชดีเข้าใต้ผิวหนังทั้ง ความเข้มข้น 10 และ 4 มก./มล. ยังคงลดลงอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าฝ้ายไม่กลับมาเป็นซ้ำหลังการรักษา 4 สัปดาห์

5.2.5 การวิเคราะห์การเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการรักษาฝ้ายด้วยการ ฉีดยาทรานเนซามิกใต้ผิวหนังความเข้มข้น 4 มก./ มล. และ 10 มก./มล.

จากผลการวิจัย พบผลข้างเคียงคือ อาการแสบร้อน แดงและอาการชา อาการแสบร้อนและอาการแดงสืบเนื่องมาจากผลข้างเคียงจากตัวยาทรานเนซามิกซึ่งมีฤทธิ์เป็นกรดซึ่งอาการแสบร้อนและแดงจะหายไปภายใน 1-2 วัน แรกหลังการรักษา ส่วนอาการชาเกิดจากการฉีดยาเข้าในชั้นใต้ผิวหนังซึ่งอาจจะทำให้เส้นเลือดฝอยใต้ผิวหนังได้รับอันตรายได้ มักหายสนิทภายในไม่เกิน 1 สัปดาห์

ผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ราย มีฝ้ายเข้มข้นทั้ง 2 ช่วงที่ทำการรักษา แต่ฝ้ายค่อย ๆ จางลงเองได้ภายใน 2 เดือน และจางลงมากกว่าก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยในที่สุดเมื่อไปซักรับประทานอาหารที่ไปเที่ยวทะเล 1 ราย และไปเข้าโยคะร้อน 1 ราย)

5.2.6 การวิเคราะห์การเปรียบเทียบความพึงพอใจของการรักษาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง ที่มีต่อการรักษาของฝ้าด้วยการฉีดทรานเนซามิกใต้ผิวหนังความเข้มข้น 10 มก./มล.และ 4 มก./มล.

พบว่า ทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยความเข้มข้น 4 มก./มล. และ 10 มก./มล. นั้นมีความพึงพอใจต่อการรักษาในแต่ละสัปดาห์ใกล้เคียงกัน โดยในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจต่อการรักษาในระดับที่คิดว่าดีขึ้น 26-50% มากที่สุด และในสัปดาห์ที่ 6, 8 และ 12 ทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจ ต่อการรักษาในระดับที่คิดว่าดีขึ้น 51-75% มากที่สุด

5.3 อภิปรายผลที่เกี่ยวข้องกับทฤษฎีหรือการศึกษาเดิม

การรักษาฝ้าโดยการฉีดทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังทั้งความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. มีประสิทธิภาพในการลดความเข้มของฝ้าได้อย่างไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่ม 10 มก./มล. พบว่าความเข้มของฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 เฉพาะที่เดียว ส่วนในกลุ่มความเข้มข้น 4 มก./มล.พบว่าความเข้มของฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ตามลำดับ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อหยุดการรักษาไปแล้ว 4 สัปดาห์ (หลังจากสัปดาห์ที่ 8) ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของฝ้าในการรักษาทั้ง 2 ความเข้มข้น

ตารางที่ 5.1 เปรียบเทียบผลการรักษาฝ้าด้วยทรานเนซามิกฉีดใต้ผิวหนังในงานวิจัยในอดีต

งานวิจัยในอดีต	วิธีการรักษา	ระยะเวลาการรักษา	ระยะห่าง	ผลการรักษา	งานวิจัยนี้
Lee et al., 2006	ทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 4 มก./มล.	12 สัปดาห์	1 สัปดาห์	1. คะแนนมาซีพบว่า ฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 2. ผลข้างเคียงน้อยมาก	1. ความต่างของคะแนนมาซีลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 2. มีผลข้างเคียงเฉพาะที่และหายได้เอง

ตารางที่ 5.1 (ต่อ)

งานวิจัยในอดีต	วิธีการรักษา	ระยะเวลาการรักษา	ระยะห่าง	ผลการรักษา	งานวิจัยนี้
พิรสกั นาควัชร (2552)	1. ทรานเนซามิก ฉีดใต้ผิวหนัง 10 มก./มล. 2. ทรานเนซามิก ฉีดใต้ผิวหนัง 15 มก./มล. 3.3% ไฮโดรควิ โนน	12 สัปดาห์	1 สัปดาห์	1. ทั้ง 3 กลุ่มมีการ ลดลงของฝ้าอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ 2. ไม่มีความแตกต่าง ในการลดลงของฝ้า ระหว่าง 3 กลุ่ม 3. ไม่พบผลข้างเคียงที่ อันตรายจากการใช้ ยาทรานเนซามิก ทั้ง เฉพาะจุด และทาง ระบบเลือด	1. ทั้ง 2 กลุ่มมีการ ลดลงของฝ้าอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ 2. ไม่พบความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติของค่าเฉลี่ย เม็ดสีและคะแนนมา ซีในกลุ่มความ เข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. ใน ทุกสัปดาห์ที่ทำการ วิจัย
Li et al., (2010)	ยาทรานเนซามิก เอซิดฉีดใต้ ผิวหนัง 5 มก./มล. ในสัตว์ทดลอง. +UVB	30 วัน	3 วัน	ผลดีขึ้นเมื่อพบว่า บริเวณที่ฉีดยา ทราน เนซามิก เอซิดจะมี จำนวนเม็ดสีน้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ เมื่อเทียบกับ บริเวณที่ไม่ได้ฉีดยา	คาดว่าน่าจะเกิด ลักษณะทางพยาธิ วิทยาเช่นนี้ในงานวิจัย นี้เช่นกัน
ฉันทน์ ศรีปรัชญกุล (2554)	1. ทรานเนซามิก ฉีดใต้ผิวหนัง 10 มก./มล. 2. ทรานเนซามิก ฉีดใต้ผิวหนัง 10 มก./มล. + ยา ทาฝ้าสูตรผสม	12 สัปดาห์	1 สัปดาห์	1. ค่าเฉลี่ยเม็ดสีไม่มี ความแตกต่างอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง 2 กลุ่ม 2. ค่าคะแนนมาซี (MASI score) ของ การใช้ ทรานเนซามิก เอซิดฉีดเข้าใต้ ผิวหนังควบคู่กับการ ทายารักษาฝ้าสูตร ผสมมีคะแนนมาซี ลดลงมากกว่าการ ทายารักษาฝ้าสูตร ผสมอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 2 และ 3	1. ทั้ง 2 กลุ่มมีการ ลดลงของฝ้าอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ 2. ไม่พบความ แตกต่างอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ของค่าเฉลี่ยเม็ดสี และคะแนนมาซีใน กลุ่มความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. ในทุก สัปดาห์ที่ทำการ วิจัย

เมื่อทบทวนเกี่ยวกับการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่ายาทรานเนซามิกเอนซินั้น สามารถนำมาใช้ในการรักษาฝ้าได้ผลดีเทียบเท่ากับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมที่มีอยู่ในปัจจุบัน (ฟิรส์กัก นาควิระ, 2552) และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อทั้งระบบเลือดและผลข้างเคียง (Lee et al., 2006) แต่สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของทรานเนซามิกนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ากลไกที่ด้วยยาทรานเนซามิกสามารถออกฤทธิ์ลดความเข้มของฝ้าได้เกิดจากการไปยับยั้งการทำงานของ พลาสมีโนเจนที่จะเปลี่ยนเป็นพลาสมีน ซึ่งที่ผิวหนังจะมีตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจน 2 ชนิด คือตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจน ชนิดเนื้อเยื่อ และตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Isseroff et al., 1983; Isseroff & Rifkin, 1983; Jensen et al., 1990) แต่จะมีการหลั่งเฉพาะตัวกระตุ้น พลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto et al., 1988) โดยตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส มีการทำงานคล้ายกับฮอร์โมน ทำให้เซลล์ผิวหนังมีการเจริญเติบโต มีการเปลี่ยนแปลงและการเคลื่อนที่ (Green, 1977; Morioka et al., 1987) ในขณะที่เซลล์เม็ดสีมีการผลิต α -PA แต่ไม่ค่อยพบตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส (Hashimoto et al., 1986) ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างตัวกระตุ้นพลาสมีโนเจนชนิดยูโรไคเนส การสร้างเม็ดสีและการยับยั้งการทำงานของเม็ดสีของ ทรานเนซามิกยังไม่ทราบแน่ชัด (Maeda & Tomita, 2007) แต่มีการศึกษาพบว่าทรานเนซามิกสามารถลดการทำงานของเซลล์เม็ดสีได้มีกระบวนการอยู่ที่การทำงานระหว่างเซลล์ผิวหนังกับเซลล์เม็ดสี โดยไม่มีผลต่อเซลล์เม็ดสีโดยตรง และเมื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับยาจะพบว่าการทำงานของเซลล์สีก็ยิ่งลดลงด้วย

จากงานวิจัยในการตัดชิ้นเนื้อเพื่อศึกษาใน ปี ค.ศ. 2010 ไล และคณะ (Li et al., 2010) พบว่า การใช้ยาทรานเนซามิกฉีดใต้ผิวหนังของสัตว์ทดลองที่ถูกฉายรังสียูวีบีจะมีปริมาณเม็ดสีที่น้อยลง แต่เซลล์เม็ดสี มีปริมาณเท่าเดิม ถึงอย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียาที่สรุปเกี่ยวกับการกลไกของทรานเนซามิกที่แน่ชัด

จากผลการวิจัยฉบับนี้จะสังเกตเห็นได้ว่าการลดลงของความรุนแรงของฝ้าในการรักษาโดยการฉีดทรานเนซามิกทั้ง 2 ความเข้มข้นคือ 10 และ 4มก./มล. อย่างต่อเนื่อง แสดงให้เห็นว่าการรักษาทั้งการฉีดยาทรานเนซามิกใต้ผิวหนังสามารถนำมาใช้ในการรักษาฝ้าได้ดีทั้ง 2 ความเข้มข้นโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประเมินจากค่าเฉลี่ยเม็ดสี คะแนนมาซี และความพึงพอใจ โดยยาทรานเนซามิกนั้นจะไปยับยั้งการกระตุ้นของพลาสมีโนเจนในผิวหนังไม่ให้เปลี่ยนเป็นพลาสมีน จึงไม่มีพลาสมีนที่จะมากระตุ้นเซลล์ผิวหนังให้ไปกระตุ้นเซลล์เม็ดสี จึงมีการผลิตเม็ดสีได้น้อยลง (Maeda & Tomita, 2007)

เนื่องจากฝ้าเป็นความผิดปกติของเม็ดสีที่รักษาได้ยากและยังเป็นรอยโรคที่ส่งผลกระทบต่อทางด้านคุณภาพชีวิต (Balkrishnan et al., 2003; Pawaskar et al., 2007; Cestari et al., 2007) อันเนื่องมาจากความเชื่อต่าง ๆ และความกังวลใจในแต่ละบุคคล ศึกษาวิจัยในการรักษาฝ้าที่ผ่านมาจึงมีวิธีการรักษา

ฝ้ายหลายประเภท ซึ่งมีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงแตกต่างกันออกไปตามการกลไกของวิธีการรักษา แต่ก็ยังไม่มีวิธีใดที่จะรักษาฝ้ายให้หายขาดได้ จึงยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อประสิทธิภาพในการรักษาฝ้ายที่ดี ซึ่งงานวิจัยนี้อาจจะเป็นอีกหนึ่งงานวิจัยหนึ่งที่เป็นหนึ่งในคำตอบของการรักษาฝ้ายที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากสามารถลดความรุนแรงของฝ้ายได้อย่างรวดเร็ว จึงอาจนำมาพิจารณาใช้ในการเริ่มต้นการรักษา โดยใช้วิธีการฉีดยาทรานเนซามิกเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทาครีมกันแดด แล้วรักษาต่อเนื่องด้วยการทายารักษาฝ้ายหรือวิธีอื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาในระยะยาวต่อไป

5.4 สรุป

การรักษาฝ้ายโดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้นทั้ง 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้ายได้เท่าเทียมกัน โดยพิจารณาจากทั้งข้อมูลจากค่าเฉลี่ยเม็ดสีจากเครื่องเมกซามิเตอร์ และคะแนนมาซี รวมทั้งความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย นอกจากนี้ผลข้างเคียงของการรักษาไม่อันตรายและพบน้อยมาก เพราะฉะนั้นการรักษาฝ้ายโดยใช้ยาทรานเนซามิกฉีดเข้าใต้ผิวหนังทำให้ระดับของฝ้าลดลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาเพียง 4 มก./มล.ก็เพียงพอแล้วในการรักษาฝ้ายแต่ละครั้งแล้ว

5.5 ข้อเสนอแนะ

5.5.1 เนื่องจากหลังจากทำการฉีดยาทรานเนซามิกครบทั้งหมด 5 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 8 ของการวิจัยแล้ว และทำการติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่าเฉลี่ยเม็ดสี และ คะแนนมาซี ยังคงลดลงอย่างต่อเนื่อง จึงคิดว่าควรทำการนัดติดตามผลคนไข้ต่อเนื่องจนกว่าจะพบการกลับเป็นซ้ำของฝ้าย คือมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีและคะแนนมาซีที่เพิ่มขึ้น

5.5.2 ควรมีการตัดชิ้นเนื้อตรวจในบริเวณที่เป็นฝ้า เพื่อยืนยันพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นว่าการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิดสามารถทำให้ฝ้าจางลงได้อย่างแท้จริง

5.5.3 ควรมีการศึกษาในผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นฝ้าเพศชายด้วย เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาของการฉีดยาทรานเนซามิกแอซิดว่าแตกต่างจากเพศหญิงหรือไม่



รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

- กนกวลัย กุลทันทน์. (2548). **Dermatology 2010**. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง.
- พิรศักดิ์ นาควัชร. (2552). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยวิธีการใช้ยาทรานแนมิกนิตเข้าใต้ผิวหนังและการทายา 3 % ไฮโดรควิโนน. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรุงเทพฯ.
- ณิชนันท์ ศรีปรัชญากุล. (2554). การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้ยาทรานแนมิกนิตเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมใน ชาวเอเชีย. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาดงวิทยา. มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง, กรุงเทพฯ.
- Angchaisuksiri, P., Aryuchai, K., Thanasarnakorn, W., Tantibhaedhyangkul, V., Phimolsarnti, P., Charuwichitratana, S., Tanratanakorn, S. & Atichartakarn, V. (2001). Fibrinolytic activity, thrombin generation and the safety during long term treatment with tranexamic acid in Thai patients with melasma. **Blood**, 98(11), 3977.
- Arenas, R. (1996). Melasma. In **Dermatologia: Atlas, Diagnostico Y Tratamiento**. Mexico: Interamericana-McGraw-Hill.
- Arndt, K. & Fitzpatrick, T. B. (1965). Topical use of hydroquinone as a depigmentation agent. **JAMA**, 194, 965-967.
- Balkrishnan, R., McMichael, A. J., Camacho, F. T., Saltzberg, F., Housman, T. S., Grummer, S., Feldman, S. R., & Chren, M. M. (2003). Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. **Br J Dermatol**, 149, 572-577.
- Baran, R. & Maibach, H. I. (Eds.). (1998). Textbook of cosmetic Dermatology (2nd ed). London: Dunitz Martin.

- Bedavanija, S. & Suthamjariya, K. (2006). Comparative spilt face study using different cutoff filters of intense pulsed light for the treatment of refractory melasma. **Thai J dermatol**, **22**, 51-60.
- Boylan, J. F., Klinck, J. R., Sandler, A. N., Arellano, R., Greig, P. D., Nierenberg, H., Roger, S. L. & Glynn M. F. (1996). Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. **Anesthesiology**, **85**(5), 1043-1048
- Camirand, A. & Doucet J. (1997). Needle dernabrasion. **Aesthetic Plast Surg**, **21**, 48-51.
- Cestari, T., Hexsel, D., Viegas, M., Azulay, L., Hassun, K., Almeida, A. R., Rêgo, V. R., Mendes, A. M., Filho, J. W. & Junqueira H. (2007). Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. **Br J Dermatol** **2007**, **156**(1), 13-20.
- Champion, R. H., Burton J. L. & Ebling F. J. G. (1992). In Rook, Wilkinson & Ebling, (Eds.), **Textbook of dermatology** (5th ed.). London: Blackwell Science.
- Chan, R., Park, K. C., Lee, M. H., Lee, E. S., Chang, S. E., Leow, Y. H., Tay, Y. K., Legarda-Montinola, F., Tsai, R. Y., Tsai, T. H., Shek, S., Kerrouche, N., Thomas, G. & Verallo-Rowell, V. (2008). A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. **Br J Dermatol**, **159**(3), 697-703.
- Clarys, P. & Barel. (1998). Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorders color analysis. **J Dermatol**, **25**(6), 412-414.
- Cole, C. (1994). Multicenter evaluation of sunscreen UVA protectiveness with the protection factor test method. **J Am Acad Dermtol**, **30**(5 pt1), 729-736.

- Cormack, F., Chakrabarti, R. R., Jouhar, A. J. & Fearnley, G. R. (1973). Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. **Lancet**, **1**(7814), 1207-1208.
- Cripps, D. J. (1981). Natural and artificial photoprotection. **J Invest Dermatol**, **77**(1), 154-157.
- Dalmau, A., Sabate, A., Acosta, F., Garcia-Huete, L., Koo, M., Sansano, T., Rafecas, A., Figueras, J., Jaurrieta, E. & Parrilla, P. (2000). Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. **Anesthesia and analgesia**, **91**(1), 29-34.
- Dunn, C. J., & Goa, K. L. (1999). Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. **Drugs**, **57**(6), 1005-1032.
- Ertam, I., Mutlu, B., Unal, I., Alper, S., Kivçak, B. & Ozer, O. (2008). Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. **J Dermatol**, **35**(9), 570-574.
- Estev, E. (1994). Physiological cutaneous sign in normal pregnancy. **Ann Dermatol**, **211**(3), 227-231.
- Findlay, G., Morrison, J. & Simson, J. (1995). Exogenous ochronosis and pigmentd colloid millium from hydroquinone bleaching creams. **Br J Dermatol**, **93**(6), 613-622.
- Freitag, F. M., Cestari, T. F., Leopoldo, L. R., Paludo, P. & Boza, J. C. (2008). Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. **J Am Acad Dermatol**, **22**(6), 655-662.
- Fremes, S. E., Wong, B. I., Lee, E., Mai, R., Christakis, G. T., McLean, R. F., Goldman, B. S. & Naylor, C. D. (1994). Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. **The Annals of thoracic surgery**, **58**(6), 1580-1588.
- Garcia, A. & Fulton J. E. (1996). The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. **Dermatol Surg**, **22**(5), 443-447.

Geria, A. N., Lawson, C. N. & Halder, R. M. (2011). Topical retinoids for pigmented skin.

J Drugs Dermatol, **10**(5),483-489.

Green, H. (1977). Terminal differentiation of cultured human epidermal cells. **Cell**, **11**(2), 405-416.

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

Grimes, P. E. (2003, July 25-29). **Incidence and psychosocial implications of melasma**. In **american academy of dermatology**, Summer Meeting. New York.

Grimes, P. E., Bhawan, J., Guevara, I. L., Colon, L. E., Johnson, L. A., Gottschalk, R. W. & Pandya, A. G. (2010). Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. **J Am Acad Dermatol**, **62**(6), 962-967.

Grimes, P. E., Kelly, A. P., Torok, H. & Willis, I. (2006). Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma. **Cutis**, **77**, 177-184

Grimes, P. E., Yamada, N. & Bhawan, J. (2005). Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. **Am J Dermatopathol**, **27**(2), 96-101.

Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K. & Taylor, S. (2006). The treatment of melasma: A review of the clinical trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**, **55**(6), 1048-1065.

Hantash, B. M. & Jimenez, F. (2009). A split-face, double-blind, randomized and placebo-controlled pilot evaluation of a novel oligopeptide for the treatment of recalcitrant melasma. **J Drugs Dermatol**, **8**(8), 732-735.

Hardwick, N., Gelder, L. & Merwe, C. (1998). Exogenous ochronosis. **Br J Dermatol**, **120**, 229-238.

Hardy, J. F. & Desroches, J. (1991). Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery.

Canadian Journal of anaesthesia, **39**(4), 353-365.

Hashimoto, K., Horikoshi, T., Nishioka, K., Yoshikawa, K. & Carter, D. M. (1986).

Plasminogen activator secreted by cultured human melanocytes. **The British journal of dermatology**, **115**(2), 205-209.

Hashimoto, K., Horikoshi, T., Nishioka, K., Yoshikawa, K. & Carter, D. M. (1986).

Plasminogen activator secreted by cultured human melanocytes. **The British journal of dermatology**, **115**(2), 205-209.

Hashimoto, K., Prystowsky, J. H., Baird, J., Lazarus, G. S. & Jensen, P. J. (1988). Keratinocyte urokinase-type plasminogen activator is secreted as a single chain precursor.

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

Hedlund, P. O. (1969). Antifibrinolytic therapy with Cyklokapron in connection with prostatectomy: a double blind study. **Scand J Urol Nephrol**, **3**(3), 177-182.

Hiippala, S. T., Strid, L. J., Wennerstrand, M. I., Arvela, J. V., Niemela, H. M., Mantyla, S. K., Kuisma, R. P. & Ylinen, J. E. (1997). Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. **Anesthesia and analgesia**, **84**(4), 839-844.

Iraji, F. (1998). Studying skin changes in 235 pregnant women. **Isfahan Med Univ J**, **54**, 13-17.

Isseroff, R. R. & Rifkin, D. B. (1983). Plasminogen is present in the basal layer of the epidermis.

The Journal of investigative dermatology, **80**(4), 297-299.

Isseroff, R. R., Fusenig, N. E. & Rifkin, D. B. (1983). Plasminogen activator in differentiating mouse keratinocytes. **The Journal of investigative dermatology**, **80**(4), 217-222.

- Jansen, A. J., Andreica, S., Claeys, M., D'Haese, J., Camu, F. & Jochmans, K. (1999). Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. **British journal of anaesthesia**, **83**(4), 596-601.
- Jensen, P. H., Christensen, E. I., Ebbesen, P., Gliemann, J. & Andreasen P. A. (1990). Lysosomal degradation of receptor-bound urokinase-type plasminogen activator is enhanced by its inhibitors in human trophoblastic choriocarcinoma cells. **Cell regulation**, **1**(13), 1043-1056.
- Jensen, P. J., Baird, J., Belin, D., Vassalli, J. D., Busso, N., Gubler, P. & Lazarus G. S. (1990). Tissue plasminogen activator in psoriasis. **The Journal of investigative dermatology**, **95**(5), 13S-14S.
- Jensen, P. J., John, M. & Baird, J. (1990). Urokinase and tissue type plasminogen activators in human keratinocyte culture. **Experimental cell research**, **187**(1), 162-169.
- Jimbow, K. (1991). N-acetyl-4-5 cysteaminyphenol as a new type of depigmenting agent for patients with melasma. **Arch Dermatol**, **127**, 1528-1534.
- Jimbow, K., Quevedo, W. C. Jr., Prota, G. & Fitzpatrick, T. B. (1999). Biology of Melanocytes. In I. M. Freedberg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz & T.B. Fitzpatrick, (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine** (5th ed.) (pp.192-219). New York: McGraw-Hill.
- Kameyama, K., Takemura, L., Hamada, Y., Sakai, C., Kondoh, S. & Nishiyama, S. (1993). Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase-related protein1 (TRP1), dopachrome tautomerase (TRP2) and a melanogenic inhibitor. **J invest dermatol**, **100**, 126-131.
- Kang, W. H., Yoon, K. H., Lee, E. S., Kim, J., Lee, K. B., Yim, H., Sohn, S. & Im, S. (2002). Melasma: Histopathological characteristics in 56 Korean patients. **Br J Dermatol**, **146**(2), 2228-2237.

- Kanwar, A. J., Dhar, S. & Kaur, S. (1994). Treatment of melasma with patient topical corticosteroids. **Dermatology**, **198**, 170.
- Katsambas, A. D. & Syngros, A. (1997). Chemical peelings for the treatment of melasma. **J AM Acad Dermatol and Venereology**, **9**, 102.
- Kauh, Y. C. & Zachian, T. F. (1999). Melasma. **Adv Exp Med Biol**, **455**, 491–499.
- Khemis, A., Kaiafa, A., Queille-Roussel, C., Duteil, L. & Ortonne, J. P. (2007). Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. **J Dermatol**, **156**(5), 997-1004.
- Kim, E. H., Kim, Y. C., Lee, E. S. & Kang, H. Y. (2007). The vascular characteristics of melasma. **Journal of Dermatological Science**, **46**(2), 111-116.
- Kimbrough-green, C. K., Giffiths, C. E., Finkel, L. J., Hamilton, T. A., Bulengo-Ransby, S. M., Ellis, C. N. & Voorhees, J. J. (1994). Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma I black patient. **Arch Dermatol**, **130**(6), 727-730.
- Kligman, A. M. & Willis, I. (1975). A new formula for depigmenting human skin. **Arch Dermatol**, **111**(1), 40-48.
- Kunachak, S., Leelaudomlipi, P. & Wongwaisayawan, S. (2001). Dermabrasion: a curative treatment for melasma. **Aesthetic Plas Surg**, **25**(2), 114-117.
- Lee, G. Y., Kim, H. J. & Whang, K. K. (2002). The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. **Dermato Surg**, **28**(12), 1120-1123.
- Lee, H. J., Park, J. G., Lim, S. H., Kim, J. Y., Ahn, K. Y., Kim, M. Y. & Park, Y. M. (2006). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of nelasma in asian patients: A preliminary clinical trial. **Dermatol Surg**, **32**(5), 626-631.

- Lemeshow, S., Hosmer, D. W., Klar, J. L. & Wanga, S. K. (1990). **Adequacy of Sample Size in Health Studies. Statistics in Medicine**, **9**(11), 1382.
- Lerner, A. B. & Fitzpatrick T. B. (1995). Biochemistry of melanin formation. **J Invest Dermatol**, **30**(1), 91-125.
- Levi, M., Cromheecke, M. E., de Jonge, E., Prins, M. H., de Mol, B. J., Briët, E., & Büller, H. R. (1999). Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. **Lancet**, **354**(9194), 1940-1947.
- Li, D., Shi, Y., Li, M., Liu, J. & Feng, X. (2010). Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. **Eur J Dermatol**, **20**(3), 289-292.
- Maeda, K. & Naganuma, M. (1998). Topical *trans*-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation induced pigmentation. **J Photochem Photobiol**, **47**(2-3), 130-141.
- Maeda, K. & Naganuma, M. (1998). Topical *trans*-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, **47**(2-3), 136-141.
- Maeda, K. & Tomita, Y. (2007). Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. **Journal of health science**, **53**(4), 389-396.
- Mahdy, A. M. & Webster, N. R. (2004). Perioperative systemic haemostatic agents. **British journal of anaesthesia**, **93**(6), 842-858.
- McLeod, S. D., Ranson, M. & Mason, R. S. (1994). Effects of estrogens on human melanocytes in Vitro. **J Steroid Biochem Mol Biol**, **9**(1), 9.

- MICROMEDEX[®] Healthcare Series. (2001, April 25). **Tranexamic acid**. Retrieved June 19, 2011, From http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/4E2E7A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3F5B1B/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0848/ContentSetId/31/SearchTerm/tranexamic%20acid%20/SearchOption/BeginWith
- Moin, A., Jabery, Z. & Fallah, N. (2006). Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. **Int J Dermatol**, **45**(3), 285-288.
- Morgan, J. E., Gilcherest, B. & Goldway, R. (1975). Skin pigmentation. **Plast Reconstr Surg**, **56**(6), 617.
- Morioka, S., Lazarus, G. S., Baird, J. L. & Jensen, P. J. (1987). Migrating keratinocytes express urokinase-type plasminogen activator. **The Journal of investigative dermatology**, **88**(4), 418-423.
- Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hori, Y. (1999). Disorder of pigmentation. In I. M. Freedberg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz & T. B. Fitzpatrick, (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine** (5th ed.) (pp. 936-1017). New York: McGraw-Hill.
- Munoz-Munoz, J. L., García-Molina, F., Varón, R., Tudela, J., García-Cánovas, F. & Rodríguez-López, J. N. (2009). Generation of hydrogen peroxide in the melanin biosynthesis pathway. **Biochim Biophys Acta**, **1794**(7), 1017-1029.
- Muzaffar, F., Hussain, I. & Haroon, T. S. (1998). Physiologic skin changes during pregnancy. **Int J Dermatol**, **37**(6), 429-431.
- Nazzaro-Porro, M., & Passi, S. (1987). Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. **J Invest Dermatol**, **71**(3), 205-208.

- Nilsson, L. & Rybo, G. (1967). Treatment of menorrhagia with an antifibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA), a double-blind investigation. **Acta Obstet Gynecol Scand**, **46**, 572-580.
- Niwat Polnikorn. (2008). Treatment of refractory dermal melasma with the Medlite C6 Q-switched Nd :YAG laser:two case report. **J Cosmet Laser Ther**, **10**, 167-173.
- Ortonne, J. P., Arellano, I., Berneburg, M., Cestari, T., Chan, H., Grimes, P., Hexsel, D., Im, S., Lim, J., Lui, H., Pandya, A., Picardo, M., Rendon, M., Taylor, S., Van Der Veen, J. P. & Westerhof, W. (2009). A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, **23**(11), 1254-1262.
- Park, H. Y., Pongpudpunth, M., Lee, J. & Yaar, M. (2008). Disorder of melanocytes. In K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, B.A. Gilchrest, A. S. Paller & A. J. Leffell, (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine** (7th ed.) (pp. 936-1017). New York: McGraw-Hill.
- Pathak, M. A., Fitzpatrick, T. B. & Jraus, E. W. (1986). Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol**, **15**(4), 894-899.
- Pawaskar, M., Parikh, P., Markowski, T. McMichael, A. J., Feldman, S. R. & Balkrishnan, R. (2007). Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic Women. **J Dermatolog Treatment**, **18**(1), 5-9.
- Piamphongsant, T. (1998). Treatment of melasma: a review with personal experience. **International journal of dermatology**, **37**(12), 897-903.
- Pinnel, S. H. (2003). Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. **J Am Acad Dermatol**, **48**(1), 1-19.
- Pistor, M. (1979). **Un defi therapeutiche: La mesotherapie** (3rd ed.). Paris: Maloine.

- Rendon, M. (2004). Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. **J Drugs Dermatol**, 3(5), S27-34.
- Rendon, M. & Berneburg, M. (2006). Treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol**, 54 (5 suppl 2), 272-281.
- Resnik, S. (1967). Melasma induced by oral contraceptive drugs. **The Journal of the American Medical Association**, 199, 601-605.
- Rusciani, A., Motta, A., Rusciani, L. & Alfano, C. (2005). Q-switched alexandrite laser-assisted treatment of melasma: 2-year follow-up monitoring. **J Drugs Dermatol**, 4(62), 770-774.
- Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S., Fitzpatrick, T. B., Sanchez, I. L. & Mihm, M. (1981). A Clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescent study. **J Am Acad Dermatol**, 4, 698-710.
- Suvanprakorn, P. (1982). Special problems among Orientals with the use of cosmetic products. In P. Frost & S. N. Horwitz (Eds.), **Principles of cosmetics for dermatologists (305-309)**. St Louis: CV Mosby.
- Taylor, C. R. & Anderson, R. R. (1994). Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. **J Dermatol Surg Oncol**, 20(9), 592-597.
- Taylor, S. C. (2003). Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. **Dermatol Clin**, 21(4), 601-607.
- Tovi, D., Nilsson, I. M., & Thulin, C-A. (1972). Fibrinolysis and subarachnoid hemorrhage: inhibitory effect of tranexamic acid: A clinical study. **Acta Neurol Scand**, 48(4), 393-402.
- Vazquez, M. & Sanchez, J. L. (1983). The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. **Cutis**, 32(1), 92, 95-96.

- Veien, M., Sorensen, J. V., Madsen, F. & Juelsgaard, P. (2002). Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, **46**(10), 1206-1211.
- Verallo-Rowell, W. M., Verallo, V., Graupe, K., Lopez-villafuente, L. & Garcia-Lopez, M. (1989). Double blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. **Acta Derm Venerol**, **143**, 58-61.
- Victor, F. C., Gelber, J. & Rao, B. (2004). Melasma: A review. **J Cutan med surg**, **8**(2), 97-102.
- Wong, R. C. & Ellis, C. N. (1984). Physiologic changes in pregnancy. **J Am Acad Dermatol**, **10**, 929-940.
- Yoshimura, K., Sato, K., Aiba-Kojima, E., Matsumoto, D., Machino, C., Nagase, T., Gonda, K., & Koshima, I. (2006). Repeated treatment protocols for melasma and acquired dermal melanocytosis. **Dermatol Surg**, **32**(3), 356-371.
- Young, K. H. & Ortonne, J. P. (2009). Melasma update. **Actas Dermosifiliogr**, **100**(2), 110-113.
- Zoccali, G., Piccolo, D., Allegra, P. & Giuliani, M. (2010). Melasma treated with intense pulsed light. **Aesthetic Plast Surg**, **34**(4), 486-493.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย



REH_3

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

เขียนที่

วันที่.....

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

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของแพทย์หญิงปาริชาติ สุคนธสรณ์ และ อาจารย์ แพทย์หญิง ศิริวรรณ กุระมสุวรรณ เรื่อง การเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาฝ้าด้วยการฉีด ทรานเนซามิกผ่านได้ผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้น 10 มก./มล. และ 4 มก./มล. ในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการ รักษาที่รพ.มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง (The Effectiveness of Transnexamic Injection Concentration of 10 mg/ml and 4 mg/ml for Melasma Treatment in Female Patients at MAE FAH LUANG University Hospital)

ข้อ 2 ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับ ชูเชิญ หลอกลวงแต่ประการใดและจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ

ข้อ 3 ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ผลความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัย โดยละเอียดแล้ว จากเอกสารคำอธิบาย โครงการวิจัย

ข้อ 4 ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับจะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5 ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากมีอันตรายใด ๆ อันเกิดขึ้นจากการวิจัย ดังกล่าว ข้าพเจ้า จะได้รับ การรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัย โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจน มีสิทธิได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร

ข้อ 6 ข้าพเจ้าได้รับทราบในการติดต่อกับ แพทย์หญิงปาริชาติ สุคนธสรณ์ หัวหน้าโครงการวิจัย ด้วยหมายเลขโทรศัพท์ 081-0249325 แล้ว

ข้อ 7 ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัย จะไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้อ 8 แพทย์หญิง ปาริชาติ สุคนธสรณ์ หัวหน้าโครงการวิจัย ได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในการเข้าร่วม โครงการนี้ ให้ข้าพเจ้าทราบและตกลงรับผิชอบตามคำ รับรองในข้อ 5 ทุกประการข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ ผู้ยินยอม
(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย
(แพทย์หญิง ปาริชาติ สุคนธสรณ์)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง : การศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของกรดทรานเนซามิกะหว่างความเข้มข้น 4 และ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในการรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดผ่านได้ผิวหนัง

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 | |
|ฮอร์โมนไทรอยด์อื่น ๆ (โปรดระบุ.....) | |

.....3. การได้รับแสงแดด

.....4. การใช้เครื่องสำอาง

.....5. ยาแก้แพ้

.....6. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง

10. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน

Prev Tx

.....1. เคย

.....2. ไม่เคย

11. ชนิดของฝ้าจำแนกด้วยการตรวจ wood's lamp

Type

.....1. Epidermal type

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

.....3. Dermal type

12. จำแนกชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น

Pattern

.....1. Centrofacial type

.....2. Malar type

.....3. Mandibular type

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

Skin type

แบบบันทึกผลการทดลอง

การประเมินประสิทธิภาพการรักษา

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

Melasma area (A)

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

Homogeneity (H)

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

Darkness (D)

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

melanin index (MI) by mexameter

Right Malar					Left Malar				
ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5

Global satisfactory โดยผู้เข้าร่วมวิจัย

คะแนนความพึงพอใจในการรักษา: กรณาวางกลมตัวเลขตามความเป็นจริง

-1 แย่ลง หรือ ผลไม่เปลี่ยนแปลง

+1 ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%)

+2 ดีขึ้นน้อย (26-50%)

+3 ดีขึ้นปานกลาง (51-75%)

+4 ดีขึ้นมาก (76-100%)

แบบประเมินผลข้างเคียง

1. การประเมินผลข้างเคียงโดยผู้ป่วย

..... 1. มี

..... 2. ไม่มี

ผลข้างเคียง	ไม่มีเลย (1)	น้อยมาก (2)	ค่อนข้างน้อย (3)	ปานกลาง (4)	ค่อนข้างมาก (5)	มากที่สุด (6)
บวม						
คัน						
แดง						
อาการซ้ำ						

อื่น ๆ.....

2. โดยแพทย์ (Physician evaluation)

..... 1. Yes

..... 2. No

Adverse effects	Right			Left		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Erythema						
Edema						
Echymosis						

Other.....

ภาคผนวก ค

ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย



สัปดาห์ที่ 0

สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8

สัปดาห์ที่ 12

ภาพที่ ค1 ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	ปาริชาติ สุกนธสรรพ์
วัน เดือน ปีเกิด	18 ธันวาคม 2527
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	เลขที่ 50/391 นิติบุคคลอาคารชุด ลุมพินีวิลล์ ลาดพร้าว-โชคชัย4 แขวง สะพานสอง เขต วังทองหลาง กรุงเทพฯ 10310
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ประวัติการทำงาน	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลลำพูน