



การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิผลทางคลินิกระหว่างไตรฟารอทีน 0.005%
ชนิดทา กับครีมหลอก ในการรักษาโรคขนคุด

A COMPARATIVE STUDY FOR CLINICAL EFFICACY BETWEEN TOPICAL
TRIFAROTENE 0.005% VERSUS PLACEBO CREAM FOR
THE TREATMENT OF KERATOSIS PILARIS

ดวงกมล ไกรลาศ

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2568

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิผลทางคลินิกระหว่างไตรฟารอทีน 0.005%

ชนิดทา กับครีมหลอก ในการรักษาโรคขนคุด

A COMPARATIVE STUDY FOR CLINICAL EFFICACY BETWEEN TOPICAL
TRIFAROTENE 0.005% VERSUS PLACEBO CREAM FOR
THE TREATMENT OF KERATOSIS PILARIS

ดวงกมล ไกรลาศ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2568

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง



หน้าอนุมัติวิทยานิพนธ์
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

วิทยานิพนธ์เรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิผลทางคลินิกระหว่างไตรฟารอทีน 0.005%
ชนิดทา กับครีมหลอก ในการรักษาโรคขนคุด
A Comparative Study for Clinical Efficacy between Topical Trifarotene
0.005% Versus Placebo Cream for the Treatment of Keratosis Pilaris

ผู้ประพันธ์ ดวงกมล ไกรลาส

คณะกรรมการสอบ

ศาสตราจารย์ ดร.ธัมมทิวัตต์ นรารัตน์วันชัย

ประธานกรรมการ

รองศาสตราจารย์ เรือโท ดร.เทพ เฉลิมชัย

กรรมการ

รองศาสตราจารย์ ดร.วงเดือน ปั่นดี

กรรมการ

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

(รองศาสตราจารย์ เรือโท ดร.เทพ เฉลิมชัย)

คณบดี

.....
(อาจารย์จรัสพล รินทระ)

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความอนุเคราะห์และการสนับสนุนจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงต่อ รองศาสตราจารย์ เรือโท ดร.นพ.เทพ เฉลิมชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ซึ่งได้กรุณาใช้เวลาอันมีค่าในการให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะ ตลอดจนชี้แนะแนวทางในการดำเนินการวิจัย การวิเคราะห์ อภิปราย และสรุปผลอย่างต่อเนื่อง อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อความสมบูรณ์ของงานวิจัยฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.นพ.ธัมมวิวัฒน์ นรารัตน์วันชัย ที่ให้เกียรติเป็นประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์ ดร.วงเดือน บันดี ที่ให้เกียรติเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ผู้วิจัยขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่าน เจ้าหน้าที่ของสำนักวิชา และเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่าน ที่ได้ให้ความช่วยเหลือ ให้คำแนะนำตลอดระยะเวลาของการดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่สละเวลา และให้ความร่วมมือในการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ที่ได้ให้การสนับสนุนทุนวิจัย อันเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยให้การดำเนินงานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัวและเพื่อนสนิท ผู้เป็นแรงสนับสนุนอันสำคัญทั้งทางด้านการศึกษาและกำลังใจอย่างเต็มมาโดยตลอด เป็นพลังสำคัญที่เกื้อหนุนให้ผู้วิจัยสามารถก้าวข้ามอุปสรรคทั้งปวง และบรรลุผลสำเร็จของการศึกษาในครั้งนี้ได้อย่างสมบูรณ์

ดวงกมล ไกรลาศ

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิผลทางคลินิกระหว่าง
ไตรฟารोटิน 0.005% ชนิดทากับครีมหลอก ในการรักษา
โรคขนคุด

ผู้ประพันธ์

ดวงกมล ไกรลาศ

หลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ตจวิทยา)

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ เรือโท ดร.เทพ เฉลิมชัย

บทคัดย่อ

โรคขนคุดเป็นโรคผิวหนังที่พบบ่อย มีลักษณะเด่นคือภาวะผิวหนังหนาตัวจากเคราติน ทำให้เกิดตุ่มนูนขนาดเล็กบริเวณรูขุมขน ส่งผลให้ผิวหนังหยาบและอาจมีผื่นแดงหรือรอยดำร่วมด้วย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของครีมไตรฟารोटิน (trifarotene) 0.005% ซึ่งเป็นยาทาในกลุ่มเรตินอยด์เปรียบเทียบกับครีมหลอก โดยทาครีมไตรฟารोटิน ที่ต้นแขนข้างหนึ่งและครีมหลอกอีกข้าง ประเมินผลสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยใช้เกณฑ์ Investigator's global assessment scale (IGAS), ค่าความขรุขระ (skin roughness, R3), ค่าความแดง (erythema index), ค่าความดำ (melanin index) ของผื่นโรคขนคุด ประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัคร และผลข้างเคียง ผลงานวิจัยพบว่ากลุ่มที่ทาครีมไตรฟารोटินมีการตอบสนองทางคลินิก (IGAS ≥ 3) ดีกว่าครีมหลอกในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.004$, 0.039 ตามลำดับ) ค่าความแดงมีความแตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ($p=0.017$, 0.009 ตามลำดับ) แต่ไม่แตกต่างในสัปดาห์ที่ 12 ($p=0.378$) ขณะที่ค่าความขรุขระ ค่าความดำ และความพึงพอใจของอาสาสมัคร ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ผลข้างเคียงของกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟารोटินมีอาการผิวหนังแดง ผื่นแห้งลอก และอาการคัน อยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง สรุปว่าครีมไตรฟารोटินมีประสิทธิผลดีกว่าครีมหลอก โดยเฉพาะด้าน IGAS และมีความปลอดภัยในระดับยอมรับได้

คำสำคัญ: โรคขนคุด, ครีมไตรฟารोटิน 0.005%, ยาทาในกลุ่มเรตินอยด์

Thesis Title A Comparative Study for Clinical Efficacy between Topical Trifarotene 0.005% Versus Placebo Cream for the Treatment of Keratosis Pilaris

Author Duangkamon Krailas

Degree Master of Science (Dermatology)

Advisor Associate Professor Lieutenant Junior Grade Thep Chalermchai, Ph. D.

ABSTRACT

Keratosis pilaris is a common dermatologic condition characterized by keratin-induced thickening of the skin, leading to small papules around hair follicles (follicular hyperkeratosis). This results in rough skin and may be accompanied by erythema or hyperpigmentation. This study aimed to compare the efficacy and safety of a topical retinoid cream, trifarotene 0.005% cream with a placebo cream. Trifarotene was applied to one upper arm and a placebo to the contralateral side. Assessments were conducted at weeks 4, 8, and 12 using the Investigator's global assessment scale (IGAS), skin roughness (R3), erythema index, melanin index, patient satisfaction, and adverse effects. The results showed that the trifarotene-treated side achieved significantly greater clinical improvement (IGAS ≥ 3) compared with placebo at weeks 8 and 12 ($p=0.004$, 0.039 , respectively). Erythema index differed significantly at weeks 4 and 8 ($p=0.017$, 0.009 , respectively), but not at week 12 ($p=0.378$). No significant differences were observed in skin roughness, melanin index, or patient satisfaction between groups. Adverse effects in the trifarotene group, including erythema, dryness, and pruritus. No severe adverse events were observed. In conclusion, trifarotene demonstrated superior efficacy compared with placebo, particularly in IGAS outcomes, with an acceptable safety profile.

Keywords: Keratosis Pilaris, Trifarotene 0.005% Cream, Topical Retinoids

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามวิจัย (Research Questions)	3
1.3 วัตถุประสงค์ (Objectives)	4
1.4 สมมติฐาน (Hypotheses)	5
1.5 ขอบเขตงานวิจัย (Research Framework)	6
1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definitions)	6
1.7 ตัวแปรที่ศึกษา	10
1.8 กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual Framework)	11
2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	12
2.1 โรคขุ่นคุด (Keratosis Pilaris)	12
2.2 โครงสร้างและวงจรของผิวหนัง	23
2.3 การรักษาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Treatment and Review Literatures)	25
2.4 พื้นฐานและหลักการของ Topical Retinoids	30
2.5 หลักการทำงานของ Trifarotene (New Generation Retinoids)	35
3 ระเบียบวิธีวิจัย	38
3.1 รูปแบบงานวิจัย (Study Design)	38
3.2 กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted Population)	39
3.3 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง และวิธีสุ่มเลือก (Sampling Population and Sampling Technique)	39
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)	39
3.5 เกณฑ์ในการเลือกอาสาสมัคร (Selected Criteria)	41
3.6 สถานที่ทำการศึกษาวิจัย (Study Location)	42
3.7 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย (Materials and Equipment)	42
3.8 วิธีการดำเนินการวิจัย (Study Procedure)	43

สารบัญ

บทที่	หน้า
3.9 การเก็บรวบรวมข้อมูลและประเมินผล (Data Collection and Outcomes)	49
3.10 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)	51
3.11 ความเสี่ยงหรือความไม่สบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้นกับอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย	53
3.12 การพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)	54
4 ผลการวิจัย	57
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (General Characteristic of the Sample)	57
4.2 ผลงานวิจัยหลัก (Primary Outcome)	59
4.3 ผลงานวิจัยรอง (Secondary Outcomes)	61
5 อภิปรายผล สรุปผล และข้อเสนอแนะ	72
5.1 อภิปรายผล	72
5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย	74
5.3 สรุปผลการวิจัย	74
5.4 ข้อเสนอแนะ	74
รายการอ้างอิง	76
ภาคผนวก	82
ภาคผนวก ก หนังสือรับรองจริยธรรมงานวิจัย	82
ภาคผนวก ข หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย สำหรับอาสาสมัคร	88
ภาคผนวก ค เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย	90
ภาคผนวก ง แบบบันทึกข้อมูล	100
ประวัติผู้ประพันธ์	113

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 Investigator's global assessment scale (IGAS)	9
1.2 Fitzpatrick skin phototypes	9
2.1 วินิจฉัยแยกโรคขนคุด	20
2.2 แสดงสรุปของเรตินอยด์ในแต่ละรุ่น ชื่อทางการค้า และข้อควรพิจารณาที่สำคัญทางคลินิก	33
2.3 แสดงผลลัพธ์สำคัญจากการทดลองทางคลินิกของ Trifarotene ในการรักษาสิว	36
3.1 แสดงการดำเนินงานวิจัย (study procedure)	48
4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (อาสาสมัคร, n = 20)	58
4.2 เปรียบเทียบร้อยละของ Investigator's global assessment scale (IGAS) ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟารอทีน 0.005% เทียบกับการทาครีมหลอก	60
4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความขรุขระของผิวโรคขนคุด (mean roughness, R3) ที่วัดด้วย เครื่อง Visioscan® VC 98 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟารอทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก	62
4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีความแดงผิว (mean erythema index) ที่วัดด้วย เครื่อง Mexameter®MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟารอทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก	64
4.5 ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความแดงผิว (mean difference of erythema index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter®MX18 ในกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟารอทีน 0.005% และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก	66
4.6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีความดำผิว (mean melanin index) ที่วัดด้วย เครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟารอทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก	67
4.7 ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความดำผิว (mean difference of melanin index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter®MX18 ในกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟารอทีน 0.005% และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก	69

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
4.8 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร	70
4.9 เปรียบเทียบผลข้างเคียงจากอาสาสมัครที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และครีมหลอก	71



สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดงานวิจัย	11
2.1 ลักษณะโรคขนคุดบริเวณต้นแขนด้านนอกในเด็ก	16
2.2 Keratotic follicular papules บริเวณด้านนอกของปลายแขนทั้งสองข้าง	16
2.3 โรคขนคุดชนิด keratosis pilaris rubra ที่มีลักษณะทับซ้อนของโรค erythromelanosus follicularis faciei et colli ในวัยรุ่นที่มีผิวคล้ำ	17
2.4 Ulerythema ophryogenes ที่บริเวณหน้าผากและคิ้ว ในเด็กที่เป็นโรค Noonan syndrome	18
2.5 Atrophoderma vermiculatum บนแก้มของวัยรุ่นเพศหญิง	19
2.6 แสดงภาพจากกล้อง Dermoscopy ของรูป B, C, D	20
2.7 แสดงลักษณะรอยโรค Lichen spinulosus ที่มีลักษณะเป็นกลุ่มของตุ่มนูนขนาดเล็กการอุดตันบริเวณรูขุมขนที่บริเวณของต้นแขนด้านนอก	21
2.8 แสดงชั้นผิวหนัง	24
3.1 แสดงการวาดรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 5 x 5 เซนติเมตร	45
3.2 ภาพตัวอย่างบรรจุภัณฑ์	46
4.1 ลักษณะโดยรวมของผื่นโรคขนคุดที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาข้างที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟาโรทีน 0.005%	61
4.2 ลักษณะโดยรวมของผื่นโรคขนคุดที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาข้างที่ทาครีมลอก	61
4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความแดงผิว (mean erythema index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟาโรทีน 0.005% และกลุ่มครีมลอก ที่เวลาต่าง ๆ	64
4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความดำผิว (mean melanin Index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟาโรทีน 0.005% และกลุ่มครีมลอกที่เวลาต่าง ๆ	68

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)

โรคขนคุด หรือ Keratosis pilaris (KP) เป็นภาวะผิดปกติของผิวหนังที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทางตจวิทยา โดยมีลักษณะสำคัญคือการเกิดตุ่มขนาดเล็กบริเวณรูขุมขน ส่งผลให้พื้นผิวหนังมีลักษณะหยาบคล้ายหนังไก่ อาจพบร่วมกับรอยแดงหรือรอยคล้ำได้ ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ ต้นแขน ต้นขา แก้ม และก้น โดยพบได้บ่อยในเพศหญิงและในช่วงวัยรุ่น ความชุกของโรคมีรายงานว่าสูงถึงร้อยละ 50–80 ในวัยรุ่น และประมาณร้อยละ 40 ในผู้ใหญ่ อาการของโรคอาจเปลี่ยนแปลงตามสภาพแวดล้อม โดยมีแนวโน้มดีขึ้นในช่วงอากาศร้อน และแย่ลงในสภาพอากาศแห้ง (Hwang & Schwartz, 2008; Bruckner, 2019; Alai & Elston, 2022; Kodali et al., 2023)

ลักษณะทางคลินิกของโรคขนคุดสังเกตได้ด้วยตุ่มที่มีความหนาแน่นและหยาบกระด้างจำนวนมากที่อยู่เป็นกลุ่มหรืออยู่กระจายตามผิวหนัง พบการอักเสบของบริเวณรอบรูขุมขนที่มีรอยแดงในระดับความรุนแรงต่างกัน มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1-2 มม. โดยทั่วไปจะมีขนที่ม้วนเป็นเกลียว (twist hair) ขดอยู่ภายใต้ผิวหนัง จากทางพยาธิสภาพยังไม่มีการทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่กลไกหลักที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคขนคุด คือภาวะการสร้างเคราตินที่ผิดปกติ (defective keratinization) ของเยื่อรูขุมขน ทำให้เกิดการอุดตันจากเคราตินในรูขุมขน (keratotic plug) และนำไปสู่การเกิดตุ่มนูนจากขนที่ไม่สามารถแทงผ่านผิวหนังออกมาได้และเกิดการอักเสบ นอกจากนี้ข้อสันนิษฐานอีกอย่างหนึ่งเชื่อว่า อาจเป็นเพราะความผิดปกติของเส้นขน (hair shaft abnormalities) ที่มีลักษณะขดงอ (coiled hair) อยู่ใต้ชั้นผิวหนัง หรืออาจเกิดจากการที่ต่อมไขมัน (sebaceous gland) ทำงานผิดปกติ เป็นสาเหตุของโรคนี้ (Thomas & Khopkar, 2012; Panchaprateep et al., 2015; Pennycook & McCready, 2023)

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันโรคขนคุดจะยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่มีการพบว่าตัวโรคมีความสัมพันธ์กับโรคหนังเกล็ดปลา (ichthyosis vulgaris) และโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) (Hwang & Schwartz, 2008) อีกทั้งยังมีการศึกษาที่พบว่า โรคขนคุดนั้นมีความสัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักเกิน (obesity), ผิวที่ขาแห้ง (leg skin dryness) และผู้ที่มีประวัติภูมิแพ้ (atopic condition) (Yosipovitch et al., 2000)

แม้ว่าโรคขนคุดจะไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพโดยรวม แต่ทางด้านความสวยงามของผิวหนัง อาจจะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่มั่นใจต่อภาพลักษณ์ ความมั่นใจ หรือมีผลกระทบต่อจิตใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ

แนวทางการรักษาในปัจจุบันมีความหลากหลาย ตั้งแต่การใช้สารให้ความชุ่มชื้น (emollients) ไปจนถึงสารในกลุ่ม keratolytic เช่น urea, lactic acid และ salicylic acid ซึ่งช่วยลดการสะสมของเคราตินในรูขุมขน นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาในกลุ่ม topical retinoids ซึ่งออกฤทธิ์โดยปรับกระบวนการแบ่งตัวและการหลุดลอกของเซลล์ผิวหนัง ส่งผลให้ลดการอุดตันของรูขุมขนและการอักเสบของผิวหนัง (Motamedi et al., 2022) รวมถึงการรักษาด้วยเทคโนโลยีทางแสงและเลเซอร์ เช่น fractional CO₂ laser, Q-switched Nd:YAG laser และ intense pulsed light (IPL) ซึ่งมียุทธศาสตร์ว่าสามารถช่วยปรับปรุงความเรียบเนียนของผิวและลดรอยแดงได้ อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยเครื่องมือดังกล่าวยังมีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย ความจำเป็นในการทำซ้ำหลายครั้ง และความเสี่ยงต่อผลข้างเคียง เช่น post-inflammatory hyperpigmentation โดยเฉพาะในผู้ที่มีผิวคล้ำ (Hwang & Schwartz, 2008; Ibrahim et al., 2015; Vachiramon et al., 2016)

กลไกการออกฤทธิ์ของ topical retinoids ช่วยปรับกระบวนการสร้างและการหลุดลอกของเซลล์เคราติน (keratinocytes) ทำให้ลดการก่อตัวของการอุดตันของเคราติน (keratin plug) ตรงบริเวณรูขุมขนทำให้ผิวเรียบขึ้น และลดการอักเสบที่เกิดบริเวณรอยโรคได้ (Motamedi et al., 2022) จากการศึกษาเกี่ยวกับ พยาธิสภาพ อาการทางคลินิก และแนวทางการจัดการโรคขนคุด ได้กล่าวถึงเรตินอยด์ทาเฉพาะที่ (topical retinoids) เช่น เทรติโนอิน (tretinoin) และทาซาโรทีน (tazarotene) ที่จัดเป็นการรักษาแนวทางที่สอง (second line treatment) พบว่าให้ผลลัพธ์ที่ดีในการรักษา (Kodali et al., 2023) โดยอ้างอิงจากการศึกษาแบบสอบถามย้อนหลังกับผู้ป่วย 49 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 14 รายตอบแบบสอบถามว่าได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยเรตินอยด์ทาเฉพาะที่ โดยผู้ป่วย 8 รายจาก 14 รายนี้ รายงานว่า ครีมทาเตรติโนอินมีประโยชน์ (Poskitt & Wilkinson, 1994) และการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกด้วยวิธีการปกปิดได้รายงานการใช้ครีมทาซาโรทีน 0.05% กับผู้ป่วย 33 ราย โดยการทาครีมทุกวัน เป็นเวลา 3 เดือน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในเรื่องความแดง (erythema) อาการคัน (pruritus) และความขรุขระของผิวหนัง (Bogle et al., 2004) นอกจากนี้การทดลองแบบเปิดที่ประเมินผู้ป่วย 20 ราย การใช้ครีมทาซาโรทีน 0.01% (0.01% tazarotene emulsion) ทุกวันตลอดระยะเวลา 4-8 สัปดาห์สามารถกำจัดรอยโรคขนคุดได้เร็วถึง 2 สัปดาห์ (Gerbig, 2002)

ไตรฟารอทีน (Trifarotene) เป็นยาในกลุ่มเรตินอยด์เฉพาะที่ (topical retinoids) รุ่นใหม่ (fourth-generation retinoid) ที่ออกฤทธิ์จำเพาะกับ retinoic acid receptor- γ (RAR- γ) ซึ่งพบ

มากในผิวหนังชั้น epidermis ทำให้มีประสิทธิภาพเฉพาะจุด และก่อให้เกิดการระคายเคืองน้อยกว่า กลุ่มเรตินอยด์ดั้งเดิม (Blume-Peytavi et al., 2020) ยานี้ได้รับการรับรองในการรักษาสิว โดยออกฤทธิ์ทำให้มี Gene expression และการเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลให้เกิดการแสดงฤทธิ์สลายสิวอุดตัน (comedolytic) ลดการอักเสบ และลดรอยดำ แต่ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคขนคุด ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิสภาพที่ใกล้เคียงกันกับสิว โดยเฉพาะการอุดตันของรูขุมขนและการอักเสบไทรฟาริทิน จึงอาจเป็นทางเลือกที่น่าสนใจในการรักษาขนคุด

ด้วยเหตุนี้การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของครีม ไทรฟาริทิน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับครีมหลอกในการรักษาโรคขนคุด โดยมุ่งหวังว่าผลลัพธ์ที่ได้จะสามารถสนับสนุนการใช้อย่างกว้างขวางเป็นทางเลือกในการรักษาที่มีประสิทธิภาพเหมาะสมในเชิงปฏิบัติ และเข้าถึงได้ง่ายมากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการรักษาด้วยเลเซอร์หรือแสงได้ อีกทั้งยังช่วยเพิ่มองค์ความรู้ทางคลินิกเกี่ยวกับบทบาทของ RAR- γ selective retinoid ในโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ follicular keratinization

1.2 คำถามวิจัย (Research Questions)

1.2.1 คำถามหลัก (Primary Research Question)

การใช้ครีมไทรฟาริทิน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีร้อยละของลักษณะโดยรวมของ ผื่นขนคุดดีขึ้นตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป ($\geq 25\%$) ตาม Investigator's global assessment scale (IGAS) จากภาพถ่ายบริเวณผื่นมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับครีมหลอก ที่ระยะเวลา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หรือไม่

1.2.2 คำถามรอง (Secondary Research Questions)

1.2.2.1 การใช้ครีมไทรฟาริทิน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุดมีประสิทธิภาพในการ ลดค่าเฉลี่ยความขรุขระของผื่น (roughness, R3) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยครีม หลอก เมื่อประเมินโดยใช้เครื่อง Visioscan® VC 98 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือไม่

1.2.2.2 การใช้ครีมไทรฟาริทิน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีประสิทธิภาพในการ ลดความแดงของผื่นขนคุด (erythema) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยครีมหลอก โดย ประเมินค่า mean erythema index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือไม่

1.2.2.3 การใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีประสิทธิภาพในการลดความดำของผิวนูน (hyperpigmentation) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยครีมลอก โดยประเมินค่า mean melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือไม่

1.2.2.4 การใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีร้อยละของระดับความพึงพอใจโดยรวมของระดับมากหรือมากที่สุด (ระดับ 4-5) ในการรักษาของอาสาสมัคร มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาด้วยครีมลอก ประเมินที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือไม่

1.2.2.5 การใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีร้อยละของผลข้างเคียงจากการรักษาแตกต่าง จากการรักษาด้วยครีมลอก ประเมินจากสัดส่วนของอาสาสมัคร ที่มีผลข้างเคียงที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ (Objectives)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรคขนคุดในการใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาด้วยครีมลอก โดยประเมินจากร้อยละของลักษณะผิวนูนโดยรวมทั้งที่ขึ้นตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ($\geq 25\%$) ตาม Investigator's global assessment scale (IGAS) จากภาพถ่ายบริเวณผิวนูน ที่ระยะเวลา 4, 8 และ 12 สัปดาห์

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objectives)

1.3.2.1 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรคขนคุดในการใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา ในการลดค่าเฉลี่ยความขรุขระของผิว (roughness, R3) เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาด้วยครีมลอก เมื่อประเมินโดยใช้เครื่อง Visioscan® VC 98 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.3.2.2 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรคขนคุดในการใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา ในการลดค่าเฉลี่ยความแดงของผิวนูน (erythema) เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาด้วยครีมลอก โดยประเมินค่า mean erythema index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.3.2.3 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรคขนคุดในการใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา ในการลดค่าเฉลี่ยความดำของผิวนูน (hyperpigmentation) เมื่อเปรียบเทียบกับ

การรักษาด้วยครีมลอก โดยประเมินค่า mean melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.3.2.4 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของระดับความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร ระดับมากหรือมากที่สุด (ระดับ 4-5) ในการรักษาโรคขนคุดด้วยการใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยครีมลอก ประเมินระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.3.2.5 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบร้อยละผลข้างเคียงที่พบจากการรักษาโรคขนคุดด้วยการ ใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยครีมลอก ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.4 สมมติฐาน (Hypotheses)

1.4.1 สมมติฐานหลัก (Primary Hypothesis)

การใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีร้อยละของลักษณะโดยรวมของ ผื่นขนคุดดีขึ้นตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป ($\geq 25\%$) ประเมินตาม Investigator's global assessment scale (IGAS) จากภาพถ่ายบริเวณผื่น มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับครีมลอก ที่ระยะเวลา 4, 8 และ 12 สัปดาห์

1.4.2 สมมติฐานรอง (Secondary Hypotheses)

1.4.2.1 การใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีประสิทธิผลในการ ลดค่าเฉลี่ยของความขรุขระของผื่น (roughness, R3) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยครีมลอก เมื่อประเมินโดยใช้เครื่อง Visioscan® VC 98 ที่ระยะเวลา ก่อนการรักษา, 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.4.2.2 การใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีประสิทธิผลในการ ลดค่าเฉลี่ยของความแดงของขนคุด (erythema) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยครีมลอก โดยประเมินค่า mean erythema index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ระยะเวลาก่อน การรักษา, 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.4.2.3 การใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีประสิทธิผลในการ ลดค่าเฉลี่ยของความดำของขนคุด (hyperpigmentation) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยครีมลอก โดยประเมินค่า mean melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ระยะเวลาก่อนการรักษา, ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.4.2.4 การใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีร้อยละของระดับความพึงพอใจโดยรวมในการรักษาของอาสาสมัคร ระดับมากหรือมากที่สุด (ระดับ 4-5) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยครีมหลอก ประเมินระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.4.2.5 การใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา รักษาโรคขนคุด มีผลข้างเคียงที่พบจากการรักษาไม่แตกต่าง จากการรักษาด้วยครีมหลอก ประเมินจาก สัดส่วนของอาสาสมัครที่มีผลข้างเคียง ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา

1.5 ขอบเขตงานวิจัย (Research Framework)

1.5.1 ประชากรที่ใช้ในงานวิจัย

อาสาสมัครชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขนคุดบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง มีอายุระหว่าง 18-45 ปี และมีสุขภาพแข็งแรง

1.5.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในงานวิจัย

อาสาสมัครชาวไทย เพศชายหรือหญิง อายุระหว่าง 18-45 ปี มีสุขภาพแข็งแรง โดยเป็นอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขนคุดบริเวณแขนทั้งสองข้าง มีระดับสีผิวที่ระดับ 3 หรือระดับ 4 ที่ยินดีเข้าร่วมโครงการ สามารถรับการรักษาสอดคล้องตามอาการได้ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร จำนวน 20 คน

1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definitions)

1.6.1 โรคเคอราโตซิสพิลาริส (Keratosis Pilaris)

โรคเคอราโตซิสพิลาริส หรือ โรคขนคุด เป็นภาวะของโรคผิวหนังพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทางตจวิทยา เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสร้างเคราตินในรูขุมขน โดยพบผู้ป่วยมีลักษณะของผิวหนังที่เป็นตุ่มนูนขนาดเล็ก ผิวสัมผัสหยาบ คล้ายหนังไก่ อาจมีผื่นแดงหรือรอยด่างร่วมด้วย ส่วนใหญ่มักพบบริเวณต้นแขน ต้นขา แก้ม หรือก้น (Hwang & Schwartz, 2008; Bruckner, 2019; Alai & Elston, 2022; Kodali et al., 2023) ลักษณะทางคลินิกของโรคขนคุดสังเกตได้จากตุ่มที่มีความหนาแน่นและหยาบกระด้างจำนวนมากที่อยู่เป็นกลุ่มหรืออยู่กระจายตามผิวหนัง พบการอักเสบของบริเวณรอบรูขุมขนที่มีรอยแดงในระดับความรุนแรงต่างกัน มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1-2 มม. กลไกหลักที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคขนคุด คือภาวะการสร้างเคราตินที่ผิดปกติ (defective keratinization) ของเยื่อรูขุมขน ทำให้เกิดการอุดตันจากเคราตินในรูขุมขน (keratotic

plug) และนำไปสู่การเกิดตุ่มนูนจากขนที่ไม่สามารถแทงผ่านผิวหนังออกมาได้และเกิดการอักเสบ (Thomas & Khopkar, 2012; Panchaprateep et al., 2015)

1.6.2 ประสิทธิภาพในการรักษา

หมายถึง ระดับการเปลี่ยนแปลงของลักษณะผื่นบนผิวหนังหลังการรักษา โดยประเมินจากร้อยละของการดีขึ้นของผื่นโดยรวมตั้งแต่ร้อยละ 25 ขึ้นไป ($\geq$ grade 2) ตามเกณฑ์ Investigator's Global Assessment Scale (IGAS) จากการประเมินภาพถ่ายมาตรฐาน และเปรียบเทียบผลระหว่างด้านที่ได้รับครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา และด้านที่ได้รับครีมหลอก

1.6.3 Trifarotene (Topical Retinoids)

ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เป็นยาในกลุ่มเรตินอยด์เฉพาะที่ (Topical retinoids) รุ่นใหม่ (Fourth-generation retinoid) ที่ออกฤทธิ์จำเพาะกับ Retinoic acid receptor- γ (RAR- γ) ซึ่งพบมากในผิวหนังชั้น epidermis ทำให้มีประสิทธิภาพเฉพาะจุด และก่อให้เกิดการระคายเคืองน้อยกว่ากลุ่มเรตินอยด์ดั้งเดิม (Blume-Peytavi et al., 2020) ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา ยี่ห้อ AKLIEF® (Trifarotene cream, 0.005%) ผลิตจากบริษัท Galderma ขนาด 30 กรัม ต่อ 1 ขวด รวม 20 ขวด

1.6.4 ครีมหลอก (Placebo Cream)

ครีมหลอก หมายถึง ครีมที่ไม่มีส่วนประกอบออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive ingredients only) โดยมีลักษณะภายนอก เช่น สี กลิ่น และเนื้อสัมผัส คล้ายเคียงกับครีมที่ใช้ในการทดลอง เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างครีมที่มีตัวยา (active treatment) กับครีมหลอก ภายใต้การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและปกปิด (randomized controlled trial) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของครีมที่มีตัวยานั้นอย่างเป็นกลาง โดยควบคุมผลกระทบจากปัจจัยทางจิตวิทยา หรือความคาดหวังของผู้รับการรักษา (placebo effect) ให้เกิดขึ้นในระดับเท่าเทียมกันระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่เปรียบเทียบกัน (ส่วนประกอบคือ Aqua, disodium EDTA, allantoin, propylene glycol, phenoxyethanol, chlorphenesine, glycerin, hydroxyethyl acrylate, isohexadecane, polysorbate 60, capric triglyceride ผลิตจากบริษัท สกิน อินทิเมท จำกัด ขนาด 30 กรัม ต่อ 1 ขวด รวม 20 ขวด)

1.6.5 ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง (Cream Base)

ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง หรือ cream base หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทาผิวที่มีส่วนประกอบหลักเป็นสารเพิ่มความชุ่มชื้น (moisturizers) โดยมีหน้าที่ลดการสูญเสียน้ำผ่านผิวหนัง (transepidermal water loss) รักษาสมดุลความชุ่มชื้น ปรับสภาพผิวให้เนียนนุ่ม และเป็นตัวนำส่งสารออกฤทธิ์ในกรณีที่ใช้เป็นพื้นฐานของยาทาภายนอก โดยไม่ก่อให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างมีนัยสำคัญในตัวเอง (ส่วนประกอบคือ Water, propylene glycol, paraffinum liquidum, stearyl

alcohol, cetyl alcohol, sodium lauryl sulfate, DMDM hydantoin ผลิตจากบริษัท ลักส์มิน จำกัด ขนาด 30 กรัม ต่อ 1 ขวด รวม 60 ขวด)

1.6.6 สบู่อ่อน ค่า pH5.5

สบู่อ่อนค่า pH5.5 หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวสูตรอ่อนโยนที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างใกล้เคียงกับผิวหนังตามธรรมชาติ ช่วยคงสมดุลของเกราะปกป้องผิว ลดการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง ช่วยลดความแห้งตึงและการระคายเคือง เหมาะสำหรับใช้ในงานวิจัยเพื่อควบคุมตัวแปรจากการทำความสะอาดผิวและลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาหรือสารทดสอบ (ส่วนประกอบ คือ DI Water, disodium EDTA, glycerin, carbomer, triethanolamine, disodium cocoyl glutamate, butylene glycol, PEG-60 almond glycerides, nordihydroguaiaretic acid, oleanolic acid, centella asiatica, aloe barbadensis leaf extract, DMDM hydantoin, iodopropynyl butylcarbamate ผลิตจากบริษัท สกิน อินทิเมท จำกัด ขนาด 100 กรัม ต่อ 1 ขวด รวม 20 ขวด)

1.6.7 เครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดลักษณะทางกายภาพของผิวหนัง Visioscan® VC 98

Visioscan® VC 98 เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความขรุขระบริเวณรอยโรคบนผิวหนัง โดยอาศัย video sensor ชนิดพิเศษที่ให้การขยายภาพในระดับสูง พร้อมแหล่งกำเนิดแสง UVA ผังในกล่องพลาสติก ซึ่งภายในติดตั้ง Halogenated lamp ที่มีแสง 2 ชนิด วางตรงกันข้ามกัน ส่งแสงสว่างกระจายอย่างทั่วถึง จากนั้นระบบกรองแสงจะเลือกจับเฉพาะการสะท้อนจากผิวหนังกำพร้าชั้นบนสุด (stratum corneum) เท่านั้น ลดการรบกวนจากชั้นผิวที่ลึกกว่านี้ จึงได้ภาพผิวหนังและเส้นขนที่คมชัด มี กล้อง CCD (charge-coupled device) จะรับแสงสะท้อนแล้วแปลงเป็นค่าดัชนี (index) ด้วยความกว้าง-ความลึกของพื้นผิว จากนั้นเชื่อมต่อกับโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งจะคำนวณค่าเฉลี่ยและค่าการเบี่ยงเบน (deviation) ของ Parameter จากรูปถ่ายที่ถ่ายติดต่อกัน 6 รูปต่อเนื่องกัน จากบริเวณเดียวกัน มี reproducibility function คือวัดกี่ครั้งก็ได้ค่าไปในแนวทางเดียวกัน

1.6.8 Mexameter® MX18

Mexameter® MX18 เป็นเครื่องมือที่อาศัยหลักการวัดระดับเมลานินและความแดงโดยใช้แหล่งกำเนิดแสงที่มีความยาวคลื่นเฉพาะ 3 ช่วง ได้แก่ 568 นาโนเมตร, 660 นาโนเมตร และ 870 นาโนเมตร เมื่อรังสีเหล่านี้ตกกระทบผิวหนัง จะถูกดูดซับและสะท้อนกระจัดกระจายออกมา ตัวตรวจจับภาพจะวิเคราะห์การสะท้อนแบบกระจายดังกล่าวเพื่อตีค่าปริมาณเมลานินและฮีโมโกลบิน ในกรณีที่ผิวหนังมีการไหลเวียนเลือดดี ค่าฮีโมโกลบินก็จะปรากฏสูงขึ้น ผลลัพธ์จะถูกคำนวณตามสมการ

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

ได้ออกมาเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก นำค่าเหล่านี้มาเปรียบเทียบกับในการติดตามผลการรักษาต่อไป

1.6.9 คะแนนประเมินผลการรักษา (Investigator's Global Assessment Scale (IGAS))

ในหัวข้อนี้ รอยโรคโดยรวม ความขรุขระ ความดำ และความแดงของรอยโรค โดยมีเกณฑ์การให้คะแนนดังนี้

ตารางที่ 1.1 Investigator's global assessment scale (IGAS)

คะแนน	ร้อยละคะแนนการดีขึ้น	การแปลผล
0	0 หรือ แ่ลง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง หรือแ่ลง
1	1-25	ดีขึ้นเพียงเล็กน้อย
2	26-50	ดีขึ้นในระดับปานกลาง
3	51-75	ดีขึ้นค่อนข้างมาก
4	76-100	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน หรือหายเกือบสมบูรณ์

1.6.10 Fitzpatrick's Skin Phototypes

เป็นการประเมินสีผิวตามความไวแสงว่ามีสีผิวคล้ำขึ้นหรือมีอาการไหม้แดงง่ายเพียงใด ถูกกล่าวถึงครั้งแรกโดย Fitzpatrick แบ่งเป็น 6 กลุ่ม (ตารางที่ 1.2)

ตารางที่ 1.2 Fitzpatrick skin phototypes

Skin phototypes	สีผิว		สีผม/สีตา	การตอบสนองต่อ UV
	เมื่อไม่สัมผัสแสงแดด	เมื่อสัมผัสแสงแดด		
I	ขาวซีด	ผิวไหม้แดดบ่อยครั้ง ไม่พบผิวสีเข้ม	ผมสีแดง/ ตาสีฟ้า	แพ้ง่ายมาก
II	ขาว	ผิวไหม้แดดบ่อยครั้ง ผิวสีเข้มบางครั้ง	ผมสีแดงน้ำตาล/ ตาสีฟ้า/เขียว	ง่าย
III	ขาว-เหลือง	ผิวไหม้แดดบางครั้ง ผิวสีเข้มบางครั้ง	ผมสีน้ำตาลทอง/ ตาสีเขียวออกฟ้า	ง่าย
IV	เหลือง-น้ำตาล	ผิวไหม้แดดบางครั้ง ผิวสีเข้มบ่อยครั้ง	ผมสีน้ำตาล/ ตาสี น้ำตาลออกเขียว	ปานกลาง
V	น้ำตาล-ดำ	ผิวไหม้แดดน้อยมาก ผิวสีเข้มถึงดำ	ผมสีดำ/ ตาสีน้ำตาลเข้ม	เล็กน้อย
VI	ดำ	ไม่พบผิวไหม้แดด ผิวสีเข้มถึงดำ	ผมสีดำเข้ม/ ตาสีดำเข้ม	น้อยมาก

1.6.11 ความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร

คะแนนระดับความพึงพอใจของอาสาสมัคร หลังทำการรักษา จากแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจ โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 1 = พึงพอใจน้อยที่สุด
- 2 = พึงพอใจเล็กน้อย
- 3 = พึงพอใจปานกลาง
- 4 = พึงพอใจมาก
- 5 = พึงพอใจมากที่สุด

1.6.12 ผลข้างเคียง (Side Effects)

คะแนนผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น อาการเจ็บแสบ อาการคัน รอยแดงหรือรอยดำ การติดเชื้อที่ผิวหนัง เป็นต้น โดยแบ่งผลข้างเคียง เป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 0 = ไม่มีผลข้างเคียง
- 1 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงน้อย และไม่ต้องได้รับการรักษาใด ๆ
- 2 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา แต่ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
- 3 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา และมีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
- 4 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงมาก

ผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษา (serious adverse events (SAEs) ได้แก่

- 1. ตาย (death)
- 2. เป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening condition)
- 3. ต้องนอนโรงพยาบาล (requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)
- 4. เกิดความพิการ (results in persistent or significant disability/incapacity)
- 5. เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (congenital anomaly/birth defect)

1.7 ตัวแปรที่ศึกษา

1.7.1 ตัวแปรอิสระ (Independent Variable)

ปัจจัยที่กำลังศึกษา คือ กลุ่มที่รักษาด้วยการใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา (กลุ่มที่มีสิ่งแทรกแซง) และกลุ่มที่รักษาด้วยครีมหลอก (กลุ่มเปรียบเทียบ)

1.7.2 ตัวแปรตาม (Dependent Variable)

1.7.2.1 สัดส่วนหรือร้อยละของลักษณะโดยรวมของผื่นที่ดีขึ้น ประเมินโดยแพทย์จากภาพถ่าย ตาม Investigator's global assessment scale (IGAS)

1.7.2.2 ค่าเฉลี่ยคะแนนความขรุขระของผื่น (average roughness, R3) ประเมินด้วยเครื่อง Visioscan® VC 98

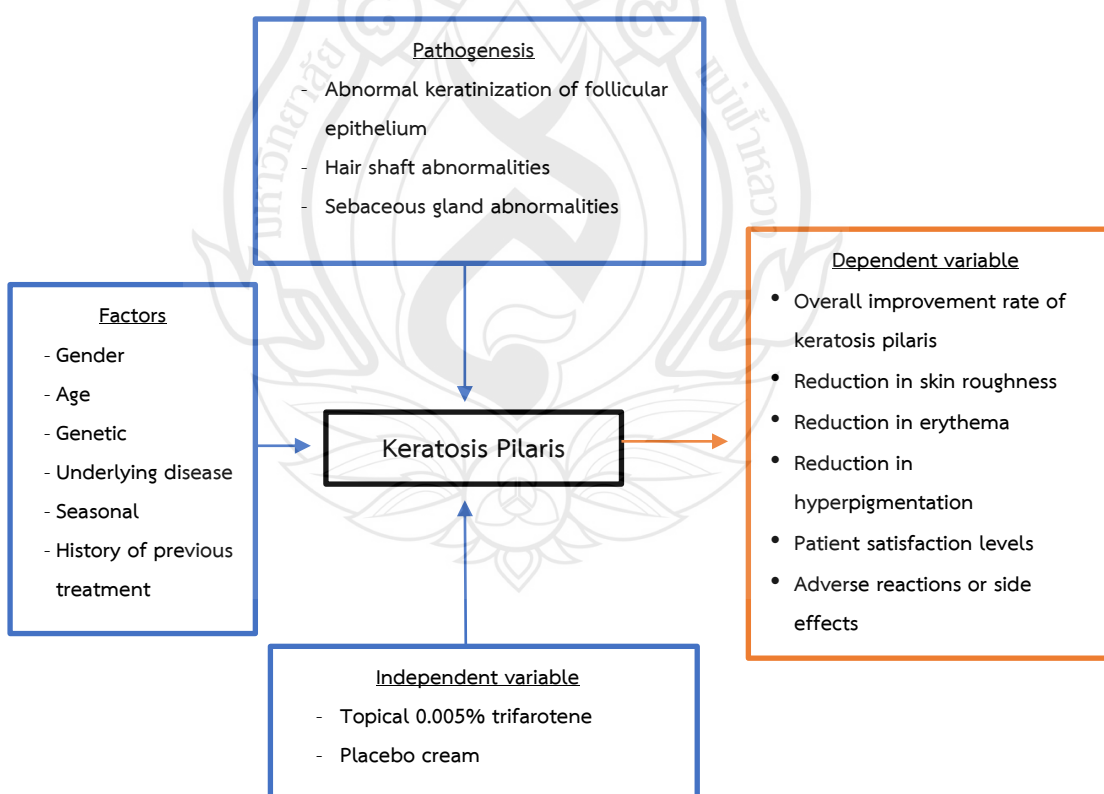
1.7.2.3 ค่าเฉลี่ยของความแดงของผื่น (erythema) ที่ลดลงหรือดีขึ้น โดยประเมินค่า mean erythema index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18

1.7.2.4 ค่าเฉลี่ยของความดำของผื่น (hyperpigmentation) ที่ลดลงหรือดีขึ้น โดยประเมินค่า mean melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18

1.7.2.5 สัดส่วนหรือร้อยละระดับความพึงพอใจโดยรวมประเมินโดยอาสาสมัคร

1.7.2.6 สัดส่วนหรือร้อยละของผลข้างเคียง

1.8 กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual Framework)



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้มีการรวบรวมเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. โรคขนคุด (keratosis pilaris)
2. โครงสร้างและวงจรของผิวหนัง
3. การรักษาโรคขนคุดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (treatment and review literatures)
4. พื้นฐานและหลักการของ topical retinoids
5. หลักการทำงานของ trifarotene (new generation retinoids)

2.1 โรคขนคุด (Keratosis Pilaris)

โรคขนคุด (keratosis pilaris: KP) เป็นภาวะของโรคผิวหนังพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทางตจวิทยา เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสร้างเคราตินในรูขุมขน โดยพบผู้ป่วยมีลักษณะของผิวหนังที่เป็นตุ่มนูนขนาดเล็ก ผิวสัมผัสหยาบ คล้ายหนังไก่ (chicken skin) อาจมีผื่นแดงหรือรอยดำร่วมด้วย ส่วนใหญ่มักพบบริเวณต้นแขน ต้นขา แก้ม หรือก้น และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะในวัยรุ่น ซึ่งความชุกของโรคพบได้ถึงร้อยละ 50–80 ในวัยรุ่น และร้อยละ 40 ในผู้ใหญ่ อาการของโรคอาจเปลี่ยนแปลงตามสภาพแวดล้อม โดยมีแนวโน้มดีขึ้นในช่วงอากาศร้อน และแย่ลงในสภาพอากาศแห้ง (Hwang & Schwartz, 2008; Bruckner, 2019; Alai & Elston, 2022; Kodali et al., 2023) จากการสำรวจและวิจัยพบว่า อายุที่เริ่มเป็นขนคุด ได้แก่ ในช่วง 10 ปีแรก (51%), อายุ 10-20 ปี (35%), อายุ 21-30 ปี (12%) และในอายุ 30-40 ปี (2%) (Poskitt & Wilkinson, 1994)

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันโรคขนคุดจะยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่พบว่าตัวโรคขนคุดมีความสัมพันธ์กับโรคหนังเกล็ดปลา (ichthyosis vulgaris) และโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) (Hwang & Schwartz, 2008) อีกทั้งยังมีการศึกษาที่พบว่าโรคขนคุดนั้นมีความสัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักเกิน (obesity), ผิวที่ขาแห้ง (leg skin dryness) และผู้ที่มีประวัติภูมิแพ้ (atopic condition) (Yosipovitch et al., 2000)

2.1.1 ระบาดวิทยา (Epidemiology)

โรคขนคุดเป็นโรคที่พบได้พบได้บ่อย การศึกษาพบว่าโรคขนคุด 16% - 44% ในผู้ป่วยโรคผิวหนัง และพบว่าเป็นเพศหญิง 61% และ เพศชาย 39% (Panchaprateep et al., 2015) พบว่าอายุที่เริ่มเป็นขนคุด ได้แก่ ในช่วง 10 ปีแรก (51%), อายุ 10-20 ปี (35%), อายุ 21-30 ปี (12%) และในอายุ 30-40 ปี (2%) (Poskitt & Wilkinson, 1994)

โรคขนคุดเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) โดยมีการแสดงออกของยีนที่ไม่สมบูรณ์ (incomplete penetrance) (Thomas & Khopkar, 2012) จากการศึกษาผู้ป่วย 49 คน พบว่าผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวที่เป็นโรคขนคุด 19 คน (39%) ขณะที่ผู้ป่วย 27 คน (55%) ไม่มีประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคขนคุด (Hwang & Schwartz, 2008)

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่พบยีนใดที่ได้รับการยืนยันอย่างแน่ชัดว่ามีความเกี่ยวข้องโดยตรง โดยกลไกทางพยาธิกำเนิดที่คาดว่าอาจมีบทบาท และอยู่ระหว่างการศึกษ ได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีนโพรฟิลาแกริน (pro-filaggrin gene: FLG) รวมถึงความผิดปกติของการส่งสัญญาณในกลุ่มยีน RAS (ras signaling cascade) และยีน ABCA12 (Pennycook & McCready, 2023)

2.1.2 พยาธิกำเนิด (Etiology and Pathology)

ปัจจุบันแม้โรคขนคุด (keratosis pilaris) จะยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดได้ แต่มีสมมติฐานหลายประการที่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรค ได้แก่

1. ภาวะการสร้างเคราตินที่ผิดปกติ (defective keratinization) ของเยื่อรูขุมขน ทำให้เกิดการอุดตันจากเคราตินในรูขุมขน (keratotic plug) ทำให้การเกิดตุ่มนูนจากขนที่ไม่สามารถแทงผ่านผิวหนังออกมาได้และเกิดการอักเสบ (Thomas & Khopkar, 2012; Pennycook & McCready, 2023)

2. อีกสันนิษฐานหนึ่งเชื่อว่า อาจเป็นเพราะความผิดปกติของเส้นขน (hair shaft abnormalities) ที่มีลักษณะขดงอ (coiled hair) อยู่ใต้ชั้นผิวหนัง หรืออาจเกิดจากต่อมไขมัน (sebaceous gland) ที่ทำงานผิดปกติ ที่เป็นสาเหตุของโรคนี้ (Thomas & Khopkar, 2012; Panchaprateep et al., 2015)

3. โรคขนคุดมีการเชื่อมโยงกับอาการของ ichthyosis vulgaris และ atopic dermatitis ซึ่งบ่งชี้ได้ว่า ความบกพร่องที่เกิดขึ้นกับรูขุมขนอาจมีสาเหตุมาจากภาวะขาดโพรตีนฟิลาแกริน (filaggrin) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ทำหน้าที่ดูดซับน้ำเพื่อสร้างความชุ่มชื้นแก่ชั้น stratum corneum และยังช่วยป้องกันผิวจากรังสียูวี ตลอดจนรักษาสภาพความเป็นกรดอ่อน ๆ ของพื้นผิวผิวหนังไว้ได้ (Gruber et al., 2015)

4. งานวิจัยโดย Gruber และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยโรคขนคุดจำนวน 20 ราย มีผู้ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนฟิลาแกริน (filaggrin gene) ถึง 7 ราย อีกทั้งจาก

การตรวจทางพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อ พบลักษณะผิวหนังชั้นนอกหนาขึ้นผิดปกติ (hyperkeratosis) ร่วมกับภาวะ hypergranulosis และการอักเสบเฉพาะที่ ที่มีลักษณะของ T-helper cell type 1 เป็นหลัก ในขณะที่เดียวกันยังพบว่ารูขุมขนถูกอุดตันและไม่มีต่อมไขมัน (absence of sebaceous glands) อยู่ในบริเวณที่ตรวจ ซึ่งถือเป็นลักษณะเบื้องต้นของโรคนี้ ผลลัพธ์เหล่านี้สอดคล้องกับการอุดตันของรูขุมขน การผิดปกติรูปร่างของเส้นขน (hair shaft abnormalities) ตลอดจนความผิดปกติของเกราะป้องกันเยื่อบุผิว (epithelial barrier defect) ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่การเกิดโรคขนคุดในระยะเริ่มต้น (Gruber et al., 2015)

5. จากการศึกษาของ Thomas และ Khopkar ในปี ค.ศ. 2012 พบว่า โรคขนคุดมีความสัมพันธ์กับภาวะต่าง ๆ เช่น atopy (55%) ichthyosis vulgaris, scarring alopecia, cardio-fascio-cutaneous syndrome, ectodermal dysplasia, KID syndrome, obesity, prolidase deficiency และ Down's syndrome (Thomas & Khopkar, 2012)

6. การกลายพันธุ์ชนิด missense loss-of-function ในยีน ABCA12 อาจมีบทบาทต่อการเกิดโรคขนคุดด้วยเช่นกัน จากงานวิจัยของ Salava และคณะ ในปี ค.ศ. 2022 พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน ABCA12 นี้พบเฉพาะในสมาชิกครอบครัวที่มีอาการของโรคขนคุดเท่านั้น ไม่พบในสมาชิกที่ไม่มีอาการหรือในกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพปกติ นอกจากนี้รายงานวิจัยยังกล่าวถึงบทบาทของการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม โดยเฉพาะในยีน FLG (Filaggrin) และ ABCA12 ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องในเชิงสาเหตุของโรคขนคุด ซึ่งบ่งชี้ว่าโรคนี้อาจมีพื้นฐานจากพันธุกรรมที่ถ่ายทอดภายในครอบครัว (Salava et al., 2022)

7. โรคขนคุดมักพบร่วมกับปัจจัยหลายประการ โดยเฉพาะภาวะดัชนีมวลกาย (BMI) สูง (High body mass index) ซึ่งสัมพันธ์กับโรคอ้วน (García-Hidalgo et al., 1999) และภาวะที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ เช่น ภาวะเบาหวาน การตั้งครรภ์ รวมถึงความผิดปกติของระบบฮอร์โมน (hormonal abnormalities) (Gruber et al., 2015) สำหรับผู้ที่มีภาวะโรคอ้วน ความสัมพันธ์กับการเกิดโรคขนคุดคาดว่าจะมาจากภาวะ hyperinsulinemia ร่วมกับความต้านทานต่ออินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งเกิดขึ้นในการอ้วน (obesity-related hyperinsulinemia and insulin resistance) ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus) สามารถสังเกตพบรอยโรคขนคุดได้บ่อย เนื่องจากระดับอินซูลินหรืออินซูลินเหมือนฮอร์โมนเจริญเติบโตชนิดที่ 1 (insulin-like growth factor 1) ลดต่ำลง จึงส่งผลให้ sebocyte proliferation ลดลง ทำให้โครงสร้างรูขุมขนเปลี่ยนแปลงจนเกิดโรคขนคุดได้ (Barth et al., 1988)

8. ขณะเดียวกันเมื่อเกิดภาวะตั้งครรภ์ จะมีการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนหลายชนิด โดยเฉพาะฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) ที่เพิ่มสูงขึ้นพร้อมกับภาวะความต้านทานต่ออินซูลิน (insulin resistance) ทำให้ฮอร์โมนแอนโดรเจนไปกระตุ้นบริเวณส่วนล่างของรูขุมขน

(pilosebaceous infundibulum) เกิด hyperkeratinization มากขึ้น จนเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคขนคุดในช่วงตั้งครรภ์ได้ (Barth et al., 1988; Gruber et al., 2015)

9. จากการวิจัยโดย Yosipovitch และคณะ เมื่อปี ค.ศ. 2000 ซึ่งทำการศึกษาความเชื่อมโยงระหว่างโรคขนคุดกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่ ภาวะน้ำหนักเกิน (high body mass index) ภาวะผิวแห้งลอกบริเวณขา (dry scaly leg skin) และประวัติภูมิแพ้ (atopic conditions) โดยมีการเก็บข้อมูลจากกลุ่มประชากรวัยรุ่นชาวยิว จำนวน 202 คน ผลการวิจัยพบว่า 33 คน คิดเป็น 16% มีอาการของโรคขนคุด จากการวิเคราะห์ข้อมูลนั้นพบว่า วัยรุ่นที่มีประวัติผิวแห้งลอกบริเวณขา ภูมิแพ้ หรือค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยเกิน 25 มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคขนคุดมากกว่าผู้ที่ไม่มียปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ อย่างมีนัยสำคัญ (Yosipovitch et al., 2000)

10. นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าโรคขนคุดสามารถเกิดร่วมกับภาวะหรือกลุ่มอาการทางคลินิกหลายชนิด เช่น ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism), กลุ่มอาการ cushing syndrome, insulin-dependent diabetes, Noonan Syndrome และ Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC) อีกทั้งยังพบว่า การเกิดโรคขนคุดแบบกระจายทั่วร่างกาย (generalized keratosis pilaris-like eruption) อาจเป็นผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่มยา RAF Inhibitors (Macdonald et al., 2015)

2.1.3 ลักษณะทางคลินิก (clinical manifestation)

อาการทางคลินิกมักสังเกตได้ชัดเจนจากตุ่มที่มีความหนาแน่นและหยาบกระด้างจำนวนมาก ที่อยู่เป็นกลุ่มหรืออยู่กระจายตามผิวหนัง พบการอักเสบของบริเวณรอบรูขุมขนที่มีรอยแดงในระดับความรุนแรงต่างกัน มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1-2 มม. โดยทั่วไปจะมีขนที่ม้วนเป็นเกลียว (twist hair) ขดอยู่ภายใต้ผิวหนัง จากทางพยาธิสภาพยังไม่มีการทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่กลไกหลักที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคขนคุด คือภาวะการสร้างเคราตินที่ผิดปกติ (defective keratinization) ของเยื่อรูขุมขน ทำให้เกิดการอุดตันจากเคราตินในรูขุมขน (keratotic plug) และนำไปสู่การเกิดตุ่มนูนจากขนที่ไม่สามารถแทงผ่านผิวออกมาได้ และเกิดการอักเสบ

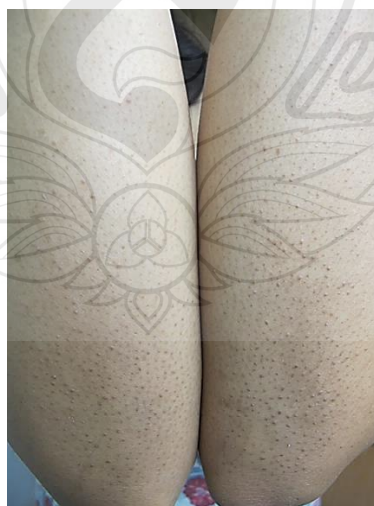
อีกสันนิษฐานหนึ่งเชื่อว่า อาจเป็นเพราะความผิดปกติของเส้นขน (hair shaft abnormalities) ที่มีลักษณะขดอ (coiled hair) อยู่ใต้ชั้นผิวหนัง หรืออาจเกิดจากต่อมไขมัน (sebaceous gland) ที่ทำงานผิดปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคนี้ (Thomas & Khopkar, 2012; Panchaprateep et al., 2015; Pennycook & McCready, 2023)



ที่มา Bruckner (2019)

ภาพที่ 2.1 ลักษณะโรคผื่นคันบริเวณต้นแขนด้านนอกในเด็ก

รอยโรคส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการ แต่อาจมีอาการคันร่วมด้วยได้ ตำแหน่งที่พบได้บ่อย ได้แก่ ต้นแขนด้านนอก (92%), ต้นขา (59%) และก้น (30%) (Thomas & Khopkar, 2012) ส่วนตำแหน่งอื่น ๆ เช่น ใบหน้า คอ ลำตัว และส่วนปลายของร่างกายอาจมีผลกระทบในระดับที่น้อยกว่า (Marqueling et al., 2006)



ที่มา Thomas and Khopkar (2012)

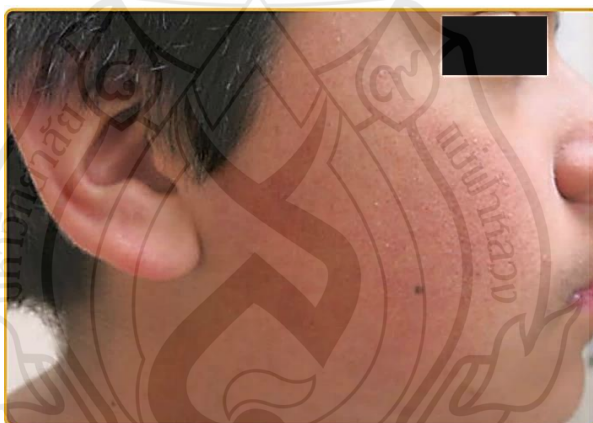
ภาพที่ 2.2 Keratotic follicular papules บริเวณด้านนอกของปลายแขนทั้งสองข้าง

โรคขนคุด หรือ keratosis pilaris สามารถแบ่งออกได้หลายชนิด ดังนี้

1. Keratosis pilaris rubra (KPR)

Keratosis pilaris rubra (KPR) หรือ keratosis follicularis rubra เป็นชนิดย่อยของโรคขนคุดที่มีลักษณะเด่น คือ รอยแดงที่แผ่กว้างเกินรูขุมขน มักพบบริเวณแก้ม หน้าผาก และคอ ภาวะที่คล้ายกันคือ Erythromelanosus follicularis faciei et colli (EFFC) ซึ่งแสดงรอยแดง ตุ่มรูขุมขน และรอยดำ (hyperpigmentation) พบมากบริเวณหน้าใกล้หู โหนกแก้ม และคอ โดยเฉพาะในวัยรุ่นชาย ผิวคล้ำมักแสดงรอยคล้ำเด่นชัดกว่า (Bruckner, 2019) KPR นั้น มีความถี่เพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุ 20-40 ปี และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึง 2 เท่า (Marqueling et al., 2006)

ขณะเดียวกันเมื่อพบตุ่มนูนที่มีลักษณะสีขาวหรือเทา โดยไม่มีรอยแดง จะเรียกภาวะนี้ว่า Keratosis Pilaris Alba โดยชนิดนี้มักพบบ่อยในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี และมีแนวโน้มลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น โดยพบได้ในเพศชายและหญิงในอัตราใกล้เคียงกัน (Marqueling et al., 2006; Kodali et al., 2023)



ที่มา Bruckner (2019)

ภาพที่ 2.3 โรคขนคุดชนิด keratosis pilaris rubra ที่มีลักษณะทับซ้อนของโรค erythromelanosus follicularis faciei et colli ในวัยรุ่นที่มีผิวคล้ำ

2. Erythromelanosus follicularis faciei et colli (EFFC)

เป็นโรคผิวหนังผิดปกติที่พบได้น้อยนี้มักเกิดบริเวณแก้มด้านข้าง และบางครั้งอาจลามไปถึงลำคอ โดยมีลักษณะเด่นคือแผ่นผิวสีแดงน้ำตาลที่มีตุ่มนูนเล็กๆ (multiple tiny follicular papules) กระจายอยู่ ซึ่งตุ่มเหล่านี้มักมีสีจาง (hypopigmented) กว่าผิวโดยรอบ และในบางรายอาจพบร่วมกับโรคขนคุด (keratosis pilaris) โรคนี้สามารถเกิดได้ในคนทุกเชื้อชาติและทั้งเพศชาย

และหญิง อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่า มีแนวโน้มที่จะพบบ่อยในผู้ที่มีเชื้อสายเอเชีย สำหรับกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัดในขณะนี้ (Bologna et al., 2024)

3. Keratosis pilaris atrophicans (KPA)

เป็นกลุ่มของโรคที่พบได้ยาก ซึ่งมีลักษณะเด่นคือการเกิดเคราตินสะสมบริเวณรูขุมขน (follicular keratosis) การอักเสบของผิวหนัง และมีผลตามมาคือการเกิดแผลเป็นหลุม (atrophic scarring), ผมร่วง (alopecia) หรือทั้งสองร่วมกัน (Bruckner, 2019) จากการศึกษาทางพันธุศาสตร์ถึงลำดับจีโนมส์ (genomic analysis) พบว่าการกลายพันธุ์ (mutation) ของ Desmoglein 4 ในคนไข้ autosomal recessive Keratosis pilaris atrophicans (Cohen-Barak et al., 2018)

ภาวะ KPA มักครอบคลุมกลุ่ม clinical KP variants 3 ชนิด (Bruckner, 2019) ได้แก่

1. Keratosis pilaris atrophicans faciei (KPAF)

KPRF หรือ Ulerythema ophryogenes (UO) หรือ Keratosis rubra pilaris faciei atrophicans เริ่มแสดงตั้งแต่วัยเด็กและดำเนินโรคอย่างช้า ๆ มักพบบริเวณแก้มและด้านข้างคิ้ว (lateral eyebrows) มีลักษณะแดง มีการอุดตันรูขุมขน (follicular plugging) นำไปสู่รอยแผลเป็นแบบหลุมลึก (pitted scarring) และผมร่วง (alopecia) การดำเนินโรคมักหยุดหลังจากเข้าสู่วัยรุ่นแต่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจะยังคงอยู่ถาวร



ที่มา Bruckner (2019)

ภาพที่ 2.4 Ulerythema ophryogenes ที่บริเวณหน้าผากและคิ้ว ในเด็กที่เป็นโรค Noonan syndrome

2. Atrophoderma vermiculatum (AV)

โรคนี้มักเริ่มแสดงอาการในช่วงวัยเด็กตอนปลาย โดยพบบ่อยบริเวณแก้มและผิวหนังบริเวณหน้าใบหู (preauricular skin) ลักษณะทางคลินิกประกอบด้วยตุ่มนูนแข็งตามรูขุมขน (follicular keratotic papules), ผื่นแดง (erythema), ตุ่มไขมัน (milia), และการอุดตันของรูขุมขน (follicular plugging) ลักษณะผิว มีลักษณะคล้ายถูกหนอนกัดกิน (worm-eaten) หรือ ลักษณะ

คล้ายรังผึ้ง (honeycomb) สะท้อนรูปลักษณ์ของรอยโรคได้อย่างเหมาะสม เมื่อโรคดำเนินไป อาจพัฒนาเป็นแผลเป็นชนิดหลุมและมีลักษณะเป็นตาข่าย (reticular atrophic scarring)



ที่มา Bruckner (2019)

ภาพที่ 2.5 Atrophoderma vermiculatum บนแก้มของวัยรุ่นเพศหญิง

3. Keratosis follicularis spinulosa decalvans (KFSD)

มักเริ่มแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก โดยมีตุ่มนูนแข็งคล้ายหนาม (spiny lesions) ปรากฏในบริเวณที่มีเส้นผม โดยเฉพาะที่หนังศีรษะลักษณะเป็นผมร่วงที่มีแผลเป็น (scarring alopecia) และต่อมาอาจลุกลามไปยังบริเวณคิ้ว ขนตา และส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ระดับของการอักเสบที่พบอาจแตกต่างกันในแต่ละราย

2.1.4 ลักษณะทางคลินิก (Clinical manifestation)

โรคชนิดนี้สามารถวินิจฉัยจากการซักประวัติ และตรวจร่างกายของลักษณะรูปร่างและการกระจายของโรค (lesion morphology and distribution)

2.1.4.1 Dermoscopic examination (Panchaprateep et al., 2015)

การใช้ dermoscopy เป็นวิธีที่รวดเร็ว และไม่รุกรานร่างกาย (non-invasive) สามารถช่วยวินิจฉัยความผิดปกติของขนตามร่างกายได้

ลักษณะที่พบจาก dermoscopy (dermoscopic findings)

1. โรคชนิดนี้ระดับไม่รุนแรง (mild case)

1) เส้นขนเวลัส (vellus hair) มักมีลักษณะบิดเกลียวหรือขาด ล้อมรอบด้วย peri-pillar cast

2) เส้นขนเวลัส (vellus hairs) 1-3 เส้น โผล่ออกมารูขุมขนเดี่ยว (single opening)

2. โรคขนคุดระดับรุนแรง (severe case)

- 1) เส้นขนเวลัส (vellus hair) 1-3 เส้น โผล่ออกมาจากรูขุมขนเดียว (single opening)
- 2) เส้นขนเวลัส (vellus hair) ม้วนงอ (coiled hairs) ฝังตัวอยู่ในผิวหนังชั้น horny layer
- 3) ผื่นแดงรอบรูขุมขน (perifollicular erythema)
- 4) ผื่นดำรอบรูขุมขน (perifollicular hyperpigmentation)



- หมายเหตุ B. เป็นลักษณะของ Irregularly coiled vellus hairs ที่อยู่ภายใน Horny layer
- C. เป็นลักษณะของโรคขนคุดที่ถ่ายจากกล้อง Dermoscopy (high magnification) แสดง coiled hair ที่อยู่ภายใน Horny layer
- D. แสดง Twisted vellus hair และ Thin peripilar casts

ที่มา Panchaprateep et al. (2015)

ภาพที่ 2.6 แสดงภาพจากกล้อง Dermoscopy ของรูป B, C, D

2.1.5 การวินิจฉัยแยกโรค (Differential Diagnosis)

โรคขนคุด มีลักษณะคล้ายคลึง และสามารถทำการวินิจฉัยแยกโรคได้ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2.1)

ตารางที่ 2.1 วินิจฉัยแยกโรคขนคุด

Differential diagnosis of KP
Lichen spinulosus
Pityriasis rubra pilaris (PRP)
Phrynoderma
Trichostasis spinulosa
Ichthyosis follicularis
Eruptive vellus hair cysts
Darier disease

ตารางที่ 2.1 (ต่อ)

Differential diagnosis of KP
Kyrle disease
Graham-Little Syndrome

ที่มา Kodali et al. (2023)

Lichen spinulosus

อาจมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิสภาพที่คล้ายกับโรคขนคุด โดยโรคนี้มีลักษณะเด่นคือ ตุ่มนูนแข็งที่รูขุมขนซึ่งมีหนามเคราตินเล็กๆ รวมตัวกันเป็นปื้นขนาดใหญ่ที่มีสีผิวจางลง

อย่างไรก็ตามโรคขนคุด มักมีการกระจายตัวอย่างกว้างบริเวณต้นแขนและต้นขา ในขณะที่ Lichen spinulosus มักจำกัดอยู่ในบางบริเวณของร่างกาย โดยเฉพาะบริเวณปลายมือปลายเท้า (acral areas) และไม่พบอาการแดงร่วมด้วย (Friedman, 1990; Kodali et al., 2023) แม้ว่า Lichen spinulosus จะไม่เป็นอันตรายและมักไม่ต้องการการรักษาเฉพาะเจาะจง แต่ในบางกรณีที่ย่อยโรคก่อให้เกิดความรำคาญหรือผลกระทบทางจิตใจ อาจพิจารณาการดูแลแบบประคับประคอง เช่น การให้ยาทาผิวเพื่อช่วยลดความหยาบกระด้างของผิวหนัง (Bolognia et al., 2024)



ที่มา Bolognia et al. (2024)

ภาพที่ 2.7 แสดงลักษณะรอยโรค Lichen spinulosus ที่มีลักษณะเป็นกลุ่มของตุ่มนูนขนาดเล็ก การอุดตันบริเวณรูขุมขนที่บริเวณของต้นแขนด้านนอก

Ichthyosis follicularis

เป็นโรคที่แสดงลักษณะเป็นตุ่มนูนคล้ายหนามบริเวณรูขุมขนร่วมกับรอยแดงรอบ ๆ รูขุมขน อาการเหล่านี้เกิดจากการกลายพันธุ์แบบสูญเสียหน้าที่ (loss-of-function) ในยีน FLG โรคนี้พบได้น้อยกว่าโรคผิวหนังอื่น ๆ และบางครั้งอาจพบร่วมกับภาวะส่วนสูงต่ำกว่าปกติ (short stature) ความบกพร่องทางสติปัญญา (intellectual disability) และอาการผมร่วง (alopecia) โรคนี้เป็นโรค

ที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive (XLR) จากการกลายพันธุ์ของ MBTPS2 gene (Kodali et al., 2023; Bologna et al., 2024)

Phrynoderma

ซึ่งมีความหมายว่า ผิวหนังคางคก (toad skin) เป็นภาวะที่พบได้น้อยมากในประเทศที่พัฒนาแล้ว ยกเว้นในบางกรณี เช่น ภาวะดูดซึมอาหารผิดปกติในลำไส้ที่เกิดหลังการผ่าตัดลดน้ำหนัก (bariatric surgery) หรือภาวะขาดสารอาหารจากโรค Anorexia nervosa หรือการรับประทานอาหารตามกระแสแฟชั่นที่ไม่สมดุล (fad diets) (Bologna et al., 2024)

ลักษณะทางคลินิกเป็นภาวะเคราตินหนาตัวบริเวณรูขุมขน (follicular hyperkeratosis) และอาจพบรอยแดงรอบรูขุมขน (perifollicular erythema) ร่วมด้วย โดยโรคนี้นักเกี่ยวข้องกับภาวะขาดสารอาหาร โดยเฉพาะวิตามินเอ ซึ่งอาจเกิดจากการรับประทานอาหารไม่เพียงพอ หรือภาวะการดูดซึมผิดปกติที่เกิดจากโรคหรือการผ่าตัดทางเดินอาหาร รอยโรคของ phrynoderma มักมีขนาดใหญ่กว่าโรคขุยและกระจายกว้างกว่าภาวะที่คล้ายกัน และอาจพัฒนาไปเป็นแผ่นผื่น (plaques) ได้ (Di Stefani et al., 2007)

Trichostasis spinulosa and Eruptive vellus hair cysts

Trichostasis spinulosa และ eruptive vellus hair cysts ก็แสดงลักษณะทางคลินิกเป็นตุ่มแข็งที่รูขุมขนจากเคราตินหนาตัว ซึ่งกระจายกว้างตามร่างกายเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ทั้งสองภาวะนี้มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histology) ที่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยที่โรคขุยหรือ Keratosis Pilaris มีลักษณะเด่นคือ รูขุมขนที่ขยายตัวและมีเคราตินสะสมอยู่จำนวนมาก ส่วน Trichostasis spinulosa แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นหนังกำพร้าที่หนาตัวผิดปกติ (acanthosis) ล้อมรอบรูขุมขนที่ขยายตัวและมีเคราตินคล้ายกับใน KP และ Eruptive vellus hair cysts แสดงลักษณะหนังกำพร้าปกติ แต่มีถุงน้ำเล็ก ๆ ที่มีเยื่อบุผิวหนัง (epithelial-lined cysts) ร่วมกับรูขุมขนที่ขยายตัวและมีขนอ่อนงอกอยู่ภายใน พร้อมด้วยเคราตินจำนวนมาก

กลุ่มโรคที่อาจพิจารณาเพิ่มเติมในการวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ Pityriasis rubra pilaris, Darier disease, Kyrle disease, และ Graham-Little syndrome (Kodali et al., 2023)

2.1.6 การดำเนินและการพยากรณ์โรค (Disease Course and Prognosis)

ส่วนใหญ่มักประสบกับปัญหาทางด้านความงามที่ไม่รุนแรง และอาการมักค่อย ๆ ดีขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น อย่างไรก็ตาม อาจมีผลแทรกซ้อน เช่น การเกิดรอยด่างขาว (hypopigmentation) รอยดำ (hyperpigmentation) หรือแผลเป็นหลงเหลืออยู่บนผิวหนังในบางราย (Chu & Teixeira, 2016)

2.2 โครงสร้างและวงจรของผิวหนัง

2.2.1 โครงสร้างของผิวหนัง (Mahidol University, 2022)

ผิวหนังประกอบด้วย 3 ชั้น คือ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis), ชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นไขมัน (subcutaneous tissue)

1. ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) เป็นชั้นที่มีความหนาประมาณ 0.5–1.5 มิลลิเมตร ขึ้นอยู่กับตำแหน่งบนร่างกาย (เช่น เปลือกตามีความหนาประมาณ 0.5 มม. ส่วนฝ่ามือและฝ่าเท้ามีความหนาประมาณ 1.5 มม.) ผิวชั้นนี้ ไม่มีเส้นเลือด หรือ เรียกว่า avascular และประกอบด้วยเซลล์ keratinized stratified squamous cells หรือเซลล์ผิวหนังหลายชั้นที่ผ่านกระบวนการผลิตเซลล์ผิว (Keratinization) ประกอบด้วย 5 ชั้นย่อย (Lottfolahi, 2024)

1) Stratum corneum คือ ชั้นบนสุดของหนังกำพร้า มีหน้าที่เป็นเกราะป้องกันสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรค ประกอบด้วย keratinocytes ที่ไม่มีนิวเคลียสและอุดมไปด้วยเคราติน มีค่า pH ที่เป็นกรดอ่อน หากถูกเปลี่ยนแปลงอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อ ชั้นนี้ผลิตเซลล์ทุก 4 สัปดาห์ แต่ในผู้สูงอายุการผลิตเซลล์จะช้าลงและผิวหนังจะหนาขึ้นเพื่อต้านรังสี UV

2) Stratum lucidum คือ ชั้นใสของหนังกำพร้า มีเพียง 2–3 ชั้นของ keratinocytes เป็นชั้นที่บางและใส และพบเฉพาะใน บริเวณผิวหนังหนา เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า

3) Stratum granulosum ชั้นนี้มี ประมาณ 3–5 ชั้น เป็นชั้นที่พัฒนามาจากชั้น spinous layer เป็นชั้นที่ประกอบไปด้วย keratohyalin granules ที่มีสารตั้งต้นของเคราติน โดยจะรวมตัวและเชื่อมโยงกันเป็นมัด และ lamellar granules มี ไกลโคลิพิด (glycolipids) ทำหน้าที่เป็น กาวยึดเซลล์เข้าด้วยกัน และทำให้ผิวมีคุณสมบัติ กันน้ำ (hydrophobic)

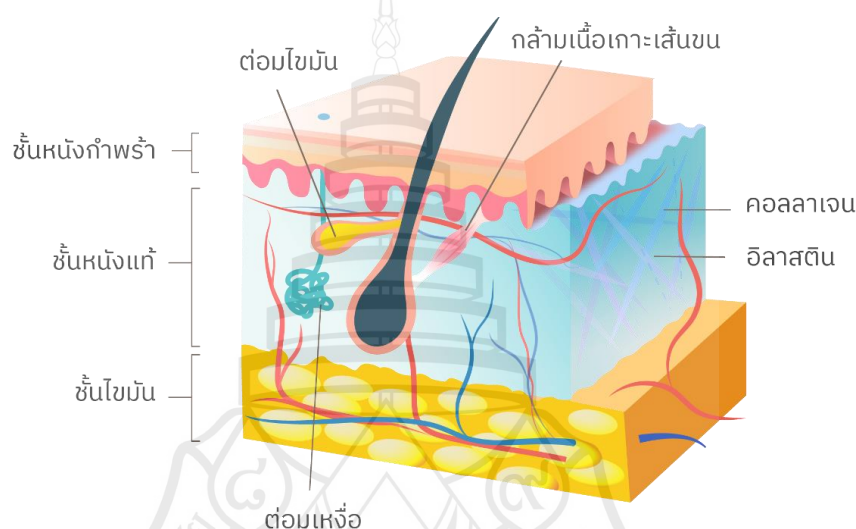
4) Stratum spinosum คือ ชั้นที่อยู่เหนือชั้นฐาน ประกอบด้วยเซลล์ keratinocyte รูปร่างหลายเหลี่ยมที่เชื่อมกันด้วย desmosomes เป็นชั้นที่เซลล์ยังคงพัฒนาไปสู่ชั้นผิวด้านบน และมี dendritic cells คอยช่วยด้านภูมิคุ้มกันเมื่ออายุมากขึ้น ชั้นนี้จะ บางลง

5) Stratum basale (germinativum) ชั้นนี้เป็น ชั้นลึกที่สุดของหนังกำพร้า ประกอบด้วย เซลล์ต้นกำเนิดของผิวหนัง ที่แบ่งตัวเพื่อสร้าง keratinocyte ใหม่ มี melanocytes ที่ให้สีผิวและป้องกันรังสี UV ชั้นนี้ยึดกับเยื่อฐานและเป็นจุดเริ่มต้นของการเจริญเติบโตของผิวหนังชั้นบน

2. ชั้นหนังแท้ (dermis) คือ ชั้นผิวหนังที่มีองค์ประกอบสำคัญ คือ คอลลาเจน (collagen) และอีลาสติน (elastin) ซึ่งมีหน้าที่เสริมสร้างความแข็งแรงและความยืดหยุ่นให้แก่ผิว ช่วยให้ผิวดูมีสุขภาพดีและอ่อนเยาว์ เส้นใยเหล่านี้ถูกยึดตรึงไว้ด้วยกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic

acid) ซึ่งทำหน้าที่เป็นโครงสร้างรองรับสำหรับเส้นเลือด เส้นประสาท กล้ามเนื้อที่ยึดเกาะกับเส้นขน รวมถึงต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ และชุมชนที่กระจายอยู่ทั่วบริเวณ

3. ชั้นไขมัน (subcutaneous tissue) คือ ชั้นในสุด ประกอบด้วยเซลล์ไขมัน โปรตีน คอลลาเจน และหลอดเลือดจำนวนมากที่ทำหน้าที่หล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อโดยรอบ มีบทบาทสำคัญในการกักเก็บพลังงาน และทำหน้าที่เสมือนเบาะรองรับแรงกระแทกเพื่อปกป้องอวัยวะภายใน ทั้งนี้ ปริมาณของเซลล์ไขมันในชั้นนี้จะแตกต่างกันไปในแต่ละบริเวณของร่างกาย



ที่มา Mahidol University (2022)

ภาพที่ 2.8 แสดงชั้นผิวหนัง

ผิวหนังชั้นนอกสุด (epidermis) ประกอบด้วยเซลล์หลัก ได้แก่ เคราติโนไซต์ (keratinocyte),

เมลานोไซต์ (melanocyte), เซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans cells) และเซลล์เมอร์เคิล (Merkel's cells) โดยชั้นล่างสุดของ epidermis คือชั้น stratum basale ซึ่งมี basal cells ทำหน้าที่แบ่งตัวเพื่อสร้าง keratinocyte ใหม่

2.2.2 กระบวนการผลิตเซลล์ผิว (Keratinization)

Keratinocyte ที่สร้างขึ้นใหม่จะเริ่มกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและหน้าที่ หรือที่เรียกว่า differentiation โดยมีการสะสมเคราตินเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ขณะเคลื่อนตัวจากชั้นล่างของผิวหนังขึ้นสู่ชั้นบน เมื่อเซลล์เหล่านี้เดินทางมาถึงชั้นซีไคล (stratum corneum) จะถูกเรียกว่า คอร์นีโอไซต์ (corneocyte) ซึ่งเป็นเซลล์ที่หมดอายุการทำงานแล้ว

กระบวนการตั้งแต่การสร้าง keratinocyte จนถึงการเปลี่ยนแปลงเป็น corneocyte นี้ เรียกว่า กระบวนการสร้างเคราติน (keratinization) โดยใช้เวลาที่ประมาณ 14 วัน จากนั้น

corneocyte จะหลุดลอกออกจากผิวหนังในรูปของเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้ว (shedding as dead skin cells) ผ่านกระบวนการที่เรียกว่า desquamation

ดังนั้น โดยรวมแล้ว วงจรการผลัดเซลล์ผิวหนังตามธรรมชาติ (natural epidermal turnover cycle) จะใช้เวลาทั้งสิ้นประมาณ 28 วัน (Faculty of Medicine Chulalongkorn University, n.d.)

2.3 การรักษาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Treatment and Review Literatures)

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาใดที่ได้รับการยอมรับว่ามีผลอย่างมีประสิทธิภาพในระดับสากล แม้ว่าโรคขนคุด หรือ Keratosis Pilaris นั้นมีแนวโน้มดีขึ้นจากอายุที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่ได้เป็นเช่นนั้นในผู้ป่วยทุกราย บางรายอาจหายได้เองโดยไม่ต้องรับการรักษาใด ๆ อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปแล้ว โรคนี้จัดอยู่ในกลุ่มภาวะเรื้อรังที่สามารถควบคุมอาการได้แต่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้อย่างแท้จริง อีกทั้งยังมีแนวโน้มกลับมาเป็นซ้ำเมื่อหยุดการรักษา (Alai & Elston, 2022; Kodali et al., 2023)

แนวทางการดูแลพื้นฐานที่สำคัญคือ การป้องกันไม่ให้ผิวหนังแห้งเกินไป ซึ่งประกอบด้วยการเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดชนิดที่เป็นสูตรอ่อนโยน หลีกเลี่ยงการอาบน้ำอุ่นเกินไป และใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิว (moisturizer) อย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ การลดแรงเสียดสีต่อผิวหนัง ก็เป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมอาการในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อีกหนึ่งแนวทางที่มีประโยชน์คือการผลัดเซลล์ผิว (exfoliation) ซึ่งช่วยขจัดคราตินที่อุดตันในรูขุมขน และส่งเสริมการเรียบเนียนของผิวหนัง (Alai & Elston, 2022)

แม้ว่าปัจจุบันจะมีแนวทางการรักษาหลากหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาทาเฉพาะที่ การใช้สารผลัดเซลล์ผิว หรือแม้แต่การใช้เลเซอร์และเทคโนโลยีใหม่ ๆ แต่ผลการรักษายังคงจำกัดอยู่ในระดับที่ไม่สม่ำเสมอและยังไม่น่าพึงพอใจในระยะยาว โดยเฉพาะเมื่อพิจารณาจากข้อเท็จจริงที่ว่า ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาส่วนใหญ่มาจากกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก และยังไม่มีแนวทางใดที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้อย่างชัดเจน (Alai & Elston, 2022)

การดูแลรักษาโรคขนคุดจึงควรมีลักษณะ ต่อเนื่องและผสมผสาน การใช้วิธีการรักษาหลายรูปแบบร่วมกัน โดยเฉพาะการใช้ยาทา ร่วมกับการดูแลผิวอย่างเหมาะสม อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการ ลดความขรุขระของผิว ลดรอยดำ รอยแดง และลดโอกาสในการกลับมาเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญ

แนวทางการรักษาโรคขนคุดในปัจจุบันครอบคลุมตั้งแต่การใช้ผลิตภัณฑ์บำรุงผิว (emollients), ยาในกลุ่ม keratolytic agents เช่น urea, lactic acid, salicylic acid, ไปจนถึงการ

ใช้ topical retinoids เป็นการช่วยลดการอุดตันของเคราติน รวมไปถึง การใช้ vitamin D3 analogues, oral isotretinoin, steroids, การลอกผิวโดย chemical or mechanical peels หรือ การรักษาด้วยแสงและเลเซอร์ เช่น Fractional CO₂ laser, Q-switched Nd:YAG laser, และ Intense pulsed light (IPL) ซึ่งมีรายงานการวิจัยว่า สามารถช่วยลดความขรุขระและรอยแดงของผิว รวมถึงปรับสภาพผิวให้เรียบเนียนขึ้นได้ (Hwang & Schwartz, 2008; Ibrahim et al., 2015; Vachiramon et al., 2016) อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยเครื่องมือ ยังคงมีข้อจำกัด เช่น ราคาสูง ต้องทำหลายครั้ง และอาจมีผลข้างเคียง เช่น ผิวไหม้ รอยดำ หรือรอยแดงถาวร โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีผิวคล้ำ

การรักษาในกลุ่มกรดซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถช่วยให้รูขุมขนเปิดออก (unclog pores) ทำลายพันธะระหว่างผิวหนังชั้นนอกสุดซึ่งประกอบด้วยเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วและชั้นหนังแท้ (dermis) ส่งผลให้ช่วยผลัดเซลล์ผิวที่ตายแล้ว และลดความมันในรูขุมขน ส่งผลให้ผิวดูเรียบเนียนและกระจ่างใสขึ้น

จากแนวทางปฏิบัติของ Norvick ในปี ค.ศ. 1984 (practical management) ที่พบว่า ยาทาในกลุ่มเพิ่มความชุ่มชื้นและการปฏิบัติดูแลทางผิวหนังได้แนะนำ การใช้ 2-3% Salicylic acid in 20% urea cream ทาวันละครั้งหลังอาบน้ำในขณะที่ผิวชุ่มชื้น (moist skin) ต่อเนื่องเป็นเวลาหลายสัปดาห์และเมื่อพบว่า ผลการรักษาดีขึ้นเป็นที่น่าพอใจ หลังจากนั้นแนะนำให้ใช้ 20% Urea cream ต่อเนื่อง ผลการรักษาพบว่าคนไข้จำนวน 30 คน มีรอยโรคขนคุดดีขึ้น (75-100% clearance) ใน 2-3 สัปดาห์และหลังจากนั้นควรปฏิบัติต่อเนื่อง 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ (maintenance) (Norvick, 1984)

ในปี ค.ศ. 2015 Kootiratrakarn และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ 10% lactic acid เปรียบเทียบกับ 5% salicylic acid ซึ่งมีผลต่อ epidermal permeability barrier ในการรักษาโรคขนคุด โดยให้ทายาวันละ 2 ครั้งต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ใช้ 10% lactic acid มีการลดลงของรอยโรคร้อยละ 66 และมีประสิทธิภาพเหนือกว่า 5% salicylic acid ซึ่งลดลงร้อยละ 52 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ผลข้างเคียงที่พบในทั้งสองกลุ่มเป็นเพียงการระคายเคืองเล็กน้อยเฉพาะบริเวณที่ทา โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในระบบอื่น (Kootiratrakarn et al., 2015)

จากการศึกษาของ Wiegmann และ Haddad ในปี ค.ศ. 2020 ศึกษาประสิทธิภาพการใช้ เซรั่มที่ประกอบด้วย glycolic acid ร่วมกับ salicylic acid ในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่มีสิวในระดับต่ำและปานกลาง folliculitis และ keratosis pilaris จำนวน 66 คนอายุ 17-46 ปี ให้ทาเซรั่มตอนกลางคืนที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่ามากกว่า 90% comedone cystic acne ลดลง และ 70-80% ของผู้ป่วยมีความมันลดลง ผิวเรียบขึ้น (Wiegmann & Haddad, 2020)

จากการศึกษาของ Yang และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ศึกษาประสิทธิภาพในการทา 20% azelaic acid cream เทียบกับทา Cetaphil cream ในผู้ป่วยโรคขนคุด จำนวน 45 คน โดยทาครีมบริเวณแขน แก้ม และข้างในข้างที่ต่างกันทุกวัน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน พบว่า 92% ของกลุ่ม 20% azelaic acid cream และ 83% ของกลุ่มที่ทา Cetaphil cream มีการลดลงของ hyperkeratosis และ รอยแดง หลังจากการรักษา 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และ ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (Yang et al., 2012)

จากการศึกษาของ Kim และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ศึกษาการใช้ Tacalcitol ointment (vitamin D3 analogues) ในการรักษาผู้ป่วย Erythromelanosus follicularis faciei et colli (EFFC) ซึ่งเป็น variant ของ Keratosis pilaris จำนวน 11 คน โดยทาวันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 10 ใน 11 คน (90.9%) มีอาการโดยรวมดีขึ้นโดยประเมินจาก total clinical score ($p < 0.001$) ซึ่งคะแนนของความขรุขระ (roughness) และ ความเป็นขุย (scaling) ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในทางกลับกัน คะแนนความแดง (erythema) ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p = 0.058$) (Kim et al., 2012)

การศึกษาของ Baden และ Byers ในปี ค.ศ. 1994 ได้มีการนำยาในกลุ่มสเตียรอยด์มาใช้ในการรักษา Keratosis pilaris atrophicans ได้แก่ 0.05% betamethasone dipropionate, 0.05% clobetasol propionate, 0.05% fluocinolone acetonide, 0.01% และ 0.025% betamethasone valerate รวมถึง 1% hydrocortisone โดยใช้ในรูปแบบสารละลายสำหรับทาบริเวณหนังศีรษะ และรูปแบบครีมสำหรับผิวหนัง ผลการศึกษาพบว่าสามารถช่วยให้อาการดีขึ้นได้เพียงบางส่วน (partial improvement) และมักเกิดการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดใช้ยา (Baden & Byers, 1994)

การใช้ยารับประทาน ได้แก่ low dose Isotretinoin 20 mg วันเว้น วัน เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบ 3 คน มีอาการไม่ดีขึ้น ถึงอาการดีขึ้นเพียงเล็กน้อย และพบว่ามี 1 คนมี อาการโรคกำเริบขึ้น (Baden & Byers, 1994)

ยาในกลุ่มวิตามินเอ (topical retinoids) มีกลไกช่วยปรับกระบวนการสร้าง และหลุดลอกของเซลล์เคราติน (keratinocytes) ทำให้ลดการก่อตัวของการอุดตันของเคราติน (keratin plug) ในรูขุมขน ส่งผลให้ผิวเรียบขึ้น ลดการอักเสบที่ร่วมเกิดได้ (Motamedi et al., 2022) Topical retinoids นั้นได้จัดว่าเป็นการรักษาแนวทางที่สอง (second line treatment)

จากการศึกษาของ Gerbig ในปี ค.ศ. 2002 ศึกษาการใช้ 0.01% tazarotene ในการรักษาผู้ป่วยขนคุดที่มีประวัติภูมิแพ้ (atopy) จำนวน 20 คน โดยให้ทาทุกวัน พบว่า หลังจากทายาทุกวัน ช่วงเย็น พบว่าภายใน 2 สัปดาห์ รอยโรคขนคุดจะค่อย ๆ ดีขึ้น และรอยโรคหายหลังจากผ่านไป 4-8 สัปดาห์ ซึ่ง tazarotene เป็นยาในกลุ่ม retinoid มีการดูดซึมผ่านผิวหนังได้ดีและถูกกำจัดออกอย่างรวดเร็ว และมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative effect)

จึงอาจมีประโยชน์ต่อการรักษาโรคขนคุด โดยช่วยแก้ไขความผิดปกติของกระบวนการ keratinization ในชั้นผิวหนัง (Gerbig, 2002)

ในปี ค.ศ. 2004 มีรายงานของ Bogle และคณะ ในการใช้ ครีมทาซาโรทีน 0.05% (tazarotene) ศึกษาแบบในผู้ป่วย 33 ราย เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยในกลุ่มที่ใช้ครีมทาซาโรทีน 0.05% (tazarotene) ทุกวัน นาน 3 เดือน แสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในเรื่องความแดง (erythema) อาการคัน (pruritus) และความขรุขระของผิวหนัง (Bogle et al., 2004)

การรักษาโรคขนคุดด้วยการใช้เลเซอร์มีอยู่หลายชนิด ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการรักษา การรักษาด้วยแสงและเลเซอร์ เช่น Fractional CO₂ laser, Q-switched Nd:YAG laser, และ Intense pulsed light (IPL) ซึ่งมีรายงานการวิจัยว่าสามารถช่วยลดความขรุขระและรอยแดงของผิว รวมถึงปรับสภาพผิวให้เรียบเนียนขึ้นได้ (Hwang & Schwartz, 2008; Ibrahim et al., 2015; Vachiramon et al., 2016)

จากการศึกษาของ Ismail และ Omar ในปี ค.ศ. 2020 ศึกษาการใช้ fractional CO₂ laser ในการรักษาโรคขนคุดที่ต้นแขนทั้งสองข้าง ในชาวอียิปต์ Fitzpatrick skin type III-IV จำนวน 60 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ “A” ต้นแขนทั้งสองข้าง “B” ต้นขาทั้งสองข้าง โดยใช้ Power 12 W, time on 3 ms, PPI 5 ทำทั้งหมด 2 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ ซึ่งต้นแขนและต้นขาในฝั่งตรงข้ามเป็นกลุ่มควบคุม ให้ทายาในกลุ่ม keratolytic 10% Urea cream หลังการรักษาพบว่าการทางคลินิก และจากการดูด้วย Dermatoscope ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับข้างที่รักษาด้วย keratolytic ไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา (Ismail & Omar, 2020)

จากการศึกษาของ Vachiramon และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 ได้ประเมินประสิทธิภาพของ fractional carbon dioxide laser (10,600 nm) ในการรักษาโรคขนคุดในผู้ป่วย Fitzpatrick skin type III-V จำนวน 20 ราย โดยมุ่งเน้นการลด keratotic component และ brown pigmentation ของรอยโรค ใช้พลังงาน pulse energy 24–30 mJ ความหนาแน่น 300 spots/cm² ในโหมด static ทำ 2 passes ด้วยหัว 300 density และให้ทา petroleum บริเวณแขนทั้งสองข้างวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ผลการศึกษาพบว่า ที่สัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยร้อยละ 30 ที่มีอาการดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ในด้านที่ได้รับการรักษาด้วย fractional CO₂ laser เมื่อประเมินด้วย global improvement score ($p = 0.02$) นอกจากนี้ยังพบว่า เลเซอร์มีประสิทธิภาพในการลด keratotic papules และ hyperpigmentation ได้ดีกว่า erythema (Vachiramon et al., 2016)

จากการศึกษาของ Saelim และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 มีการศึกษาการรักษาโรคขนคุดด้วยการใช้ Long pulsed Nd:YAG laser 1064 nm ที่ต้นแขนด้านนอกด้านนอกทั้งสองข้าง ใช้ค่า

พลังงาน 34 J/cm² , 30 msec ทำการรักษาทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3 ครั้ง หลังจากการรักษาพบว่า Long pulsed Nd:YAG สามารถลดรอยโรคขนคุด ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมในด้านความแดงและจำนวนโดยรวมของผื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านความขรุขระของรอยโรค สรุปได้ว่าเลเซอร์นี้ ทั้งสะดวกและค่อนข้างปลอดภัยในการรักษาโรคขนคุด (Saelim et al., 2013)

การศึกษาของ Alcántara และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา keratosis pilaris rubra (KPR) and keratosis pilaris atrophicans faciei (KPAF) โดยใช้ PDL at 595-nm wavelength spot size of 7 or 10mm, a pulse duration of 0.5 or 1.5ms and a fluence from 5 to 9J/cm² หลังการรักษาพบว่าผู้ป่วย 3 คน มีรอยแดง (erythema) ลดลงอย่างสมบูรณ์ (100% clearance) และอีก 7 คน รอยแดง (erythema) ลดลง (>75% clearance) ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ผู้ป่วยทุกรายมีจ้ำชั่วคราว (transient purpura) นานประมาณ 2 สัปดาห์ และผู้ป่วย 1 คน รอยดำหลังการอักเสบ (postinflammatory hyperpigmentation) เป็นเวลานาน 7 เดือน (Alcántara et al., 2011)

การศึกษาของ Clark และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 มีการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษา keratosis pilaris atrophicans (KPA) โดยใช้ pulsed dye laser (PDL) ทั้งในการลดรอยแดง (erythema) ความขรุขระ (roughness) ความทนทานต่อการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา โดยใช้ PDL (585 nm); 5mm spot size energy 6.0–7.5 J/cm² โดยรักษาจำนวน 2-8 ครั้ง จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทุกคนมีคะแนนความแดง (erythema score) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และความขรุขระของผิวหนังดีขึ้น จำนวน 10 คน และพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ ผู้ป่วยสามารถทนการรักษาได้ และผลข้างเคียงจากการรักษา นอกจากอาการเจ็บขณะทำการรักษามีเพียงเล็กน้อย จึงสรุปได้ว่า PDL เป็นการรักษาที่ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการรักษารอยแดง (erythema) ใน KPA แต่ในด้านการรักษาความขรุขระ (roughness) ไม่ได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญใน KPA (Clark et al., 2000)

การศึกษาของ Park และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ได้ประเมินการใช้ Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser ในการรักษาโรคขนคุด โดยพิจารณาผลต่อ follicular plugging, erythema และ pigment ในผู้ป่วยชาวเกาหลีจำนวน 12 ราย พร้อมทั้งมีการตรวจชิ้นเนื้อใน 2 ราย ผลการศึกษาก่อนการรักษาพบลักษณะ mild hyperkeratosis, perivascular mononuclear cell infiltration และ follicular plugging ภายหลังการรักษา พบว่าโครงสร้างของชั้น epidermis มีแนวโน้มกลับสู่ภาวะปกติ และการอุดตันของรูขุมขนลดลงอย่างชัดเจน เลเซอร์ชนิดนี้จึงช่วยปรับปรุงความขรุขระของผิวได้ดี โดยพบว่าร้อยละ 41.7 ของผู้ป่วยมี dyspigmentation ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 รวมถึงมีการลดลงของทั้ง erythema และรอยดำของรอยโรค อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วย 1 รายเกิดรอยดำภายหลัง

การรักษา แต่สามารถหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์โดยไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม (Park et al., 2011)

จากการศึกษาของ Maitriwong และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 มีการศึกษาเรื่องการใช้ IPL (Intense pulse light) ในการรักษาโรคขนคุด ในด้านการลดความขรุขระ (skin roughness) รอยแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) ของผู้ป่วยไทยจำนวน 24 คน ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าให้ผลการรักษาดีในด้านการลดความขรุขระ (skin roughness) แต่พบว่า การลดลงในด้านของรอยแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา (Maitriwong et al., 2019)

อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยเครื่องมือยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง ความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษากลับมาหลายครั้ง และความเสี่ยงต่อผลข้างเคียง เช่น ผิวไหม้ ภาวะรอยดำหลังการอักเสบ รอยแดงถาวร หรือแม้กระทั่งการเกิดแผลเป็นจากพลังงานเลเซอร์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีผิวคล้ำ

2.4 พื้นฐานและหลักการของ Topical Retinoids

2.4.1 ประวัติและความเป็นมา (Motamedi et al., 2022)

ยาเรตินอยด์เฉพาะที่ หรือ ชนิดทา (topical retinoids) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติด้านผิวหนัง โดยเฉพาะสำหรับภาวะ Acne และ Photoaging ยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติโดดเด่นในการเร่งการผลัดเซลล์ผิว ลดการอุดตันในรูขุมขน ควบคุมการสร้างน้ำมัน และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ยาเรตินอยด์มีหลายชนิดและหลายรูปแบบทางเภสัชกรรม ซึ่งแตกต่างกันในแง่ของ กลไกการออกฤทธิ์, ประสิทธิภาพ, ความเข้มข้นที่เหมาะสม, และ ความทนต่อยา

Topical retinoids ได้มีพัฒนาการอย่างต่อเนื่องตลอดช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา และถูกนำมาใช้ในโรคทางผิวหนังหลากหลายประเภท โดยข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการบางส่วน ได้แก่ สิวชนิดรุนแรง (acne vulgaris), โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis), ภาวะผิวหนังเสื่อมจากแสงและริ้วรอย (photoaging/rhytides), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T-cell ที่ผิวหนัง (cutaneous T-cell lymphoma) และ Kaposi's sarcoma.

นอกจากนี้ ยังมีการนำยาเรตินอยด์มาใช้ในภาวะอื่น ๆ ที่อยู่นอกเหนือจากข้อบ่งใช้ที่รับรอง (off-label) เช่น keratosis pilaris และ ภาวะผิวหนังสีคล้ำไม่สม่ำเสมอ (hyperpigmentation).

โดยทั่วไป เรตินอยด์จะถูกแบ่งออกเป็น 4 รุ่น (generations) ตามโครงสร้างโมเลกุลและความจำเพาะในการจับกับ receptor ต่าง ๆ ส่วนยาเรตินอยด์เฉพาะที่ (topical retinoids) จะแบ่งออกเป็น 6 กลุ่มหลัก ได้แก่

1. Tretinoin (หรือ all-trans retinoic acid)
2. Adapalene
3. Tazarotene
4. Trifarotene
5. Alitretinoin
6. Bexarotene

โดยยา alitretinoin และ bexarotene ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ 5 และ 6 นั้น สามารถใช้ได้ทั้งในรูปแบบยาทาเฉพาะที่และยารับประทาน โดยมักใช้ในโรค Kaposi's sarcoma และ cutaneous T-cell lymphoma แต่ใช้ไม่บ่อยนัก ทั้งนี้ ความพร้อมในการใช้ยา alitretinoin และ bexarotene ในรูปแบบเฉพาะที่ยังคงจำกัด

2.4.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเรตินอยด์เฉพาะที่ (Topical Retinoids)

เรตินอยด์ (retinoids) เป็นโมเลกุลที่สามารถจับกับตัวรับเรติโนอิกแอซิด (retinoic acid receptors: RARs) และกระตุ้นการทำงานของตัวรับเหล่านี้ผ่านกลไกการจับแบบตรงระหว่าง ligand กับ receptor ซึ่งส่งผลให้เกิดการแสดงออกของยีนที่ตอบสนองต่อกรดเรติโนอิก (retinoic acid-responsive genes)

เรตินอยด์มีอิทธิพลต่อการแบ่งตัว (proliferation) และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ (differentiation) โดยผลทางชีววิทยาเหล่านี้มีการควบคุมผ่าน cytosolic binding proteins และ nuclear hormones receptors

ในภาวะสิว (acne) เรตินอยด์มีบทบาทในการทำให้กระบวนการผลิตเซลล์ที่ผิดปกติกลับมาเป็นปกติ โดยการเพิ่มอัตราการผลิตเซลล์เยื่อรูขุมขน (follicular epithelial turnover) และเร่งการหลุดลอกของเซลล์ชั้นซีไคล (corneocytes) ซึ่งช่วยขจัดสิวหัวปิดที่เจริญเต็มที่ออกจากรูขุมขน และยับยั้งการก่อตัวของ Microcomedone ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของสิว (Thielitz et al., 2008)

สำหรับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ยาเรตินอยด์เฉพาะที่ชนิดเดียวที่ได้รับการระบุให้ใช้คือ tazarotene โดยยานี้จะผ่านกระบวนการ hydrolysis ภายในเนื้อเยื่อเพื่อเปลี่ยนเป็น tazarotenic acid ซึ่งสามารถจับกับ retinoic acid receptors ได้ และการจับระหว่าง tazarotenic acid กับ receptor จะกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่ตอบสนองต่อเรตินอยด์ โดยเฉพาะยีนที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์และการอักเสบ ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรคสะเก็ดเงินที่มีการแบ่งตัวของผิวหนังมากผิดปกติร่วมกับการอักเสบอย่างต่อเนื่อง (Chandraratna, 1996)

สำหรับภาวะ ผิวหนังเสื่อมจากแสง (photoaging) และ ริ้วรอย (rhytides) ยาเรตินอยด์ชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการคือ tretinoin โดยกลไกการออกฤทธิ์ของ tretinoin ในระดับโมเลกุลนั้นมี 2 แนวทางซึ่งทำงานร่วมกันแบบเสริมฤทธิ์ (synergistically) (Darlenski et al., 2010)

1. การใช้ Tretinoin ก่อนการสัมผัสรังสี UV จะช่วย ยับยั้งการทำงานของ activator-protein 1 (AP-1) ซึ่งเป็นปัจจัยที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ที่มีหน้าที่ย่อยสลายคอลลาเจน จึงสามารถ ลดการสลายตัวของคอลลาเจนได้.
2. นอกจากนี้ การทา all-trans retinoic acid ยังช่วย กระตุ้นการสังเคราะห์คอลลาเจน โดยการแสดงออกของ procollagen ชนิดที่ 1 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างคอลลาเจนของชั้นหนังแท้ ส่งผลให้ผิวหนังมีความยืดหยุ่นและลดเลือนริ้วรอยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ในการรักษา cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) จะมีการใช้ bexarotene ซึ่งเป็นเรตินอยด์ที่มีความจำเพาะต่อ retinoid X receptor (RXR) โดยเฉพาะ Bexarotene ทำงานโดยจับและกระตุ้นตัวรับ RXR ภายในนิวเคลียสของเซลล์ ซึ่งส่งผลให้มีการยับยั้งวงจรเซลล์ในช่วง G1, G2 และ M phase ส่งผลให้การแบ่งตัวของเซลล์ลดลง และเกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) เพิ่มขึ้น (Wolverton & Wu, 2020)

เนื่องจากกลไกในการออกฤทธิ์ของยาเรตินอยด์เฉพาะที่ (topical retinoids) นั้นช่วยปรับกระบวนการสร้างและหลุดลอกของเซลล์เคราติน (keratinocytes) ทำให้ลดการก่อตัวของการอุดตันของเคราติน (keratin plug) ในรูขุมขนส่งผลให้ผิวเรียบขึ้น ลดการอักเสบที่ร่วมเกิดได้ (Motamedi et al., 2022) Topical retinoids นั้นได้จัดว่าเป็นการรักษาแนวทางการที่สอง (Second line treatment) ในการรักษาโรคหูด

แม้ว่าเรตินอยด์ในแต่ละคลาสจะมีกลไกที่คล้ายกัน แต่เรตินอยด์แต่ละชนิดยังคงมีโครงสร้างและตำแหน่งการจับตัวรับเฉพาะตัว ซึ่งทำให้มีข้อบ่งชี้และผลที่แตกต่างกัน (Motamedi et al., 2022)

2.4.3 การประยุกต์ใช้เรตินอยด์ทางคลินิก

การเลือกใช้เรตินอยด์ชนิดทา (topical retinoids) ของแพทย์ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ภาวะผิวหนังที่ต้องรักษา ลักษณะผิวของผู้ป่วย ประวัติการรักษาก่อนหน้านี้ เรตินอยด์ชนิดทาที่จะกล่าวถึงดังต่อไปนี้ จะแบ่งออกเป็นรุ่นที่หนึ่ง สอง สาม และสี่ ซึ่งสามารถนำมาใช้ในคลินิก พร้อมข้อบ่งชี้ในการใช้ที่ได้รับการรับรองแล้ว โดยใน ตารางที่ 2.2 ได้สรุปข้อมูลสำคัญของเรตินอยด์แต่ละชนิดไว้ รวมถึงชื่อการค้า และจุดเด่นทางคลินิกของแต่ละตัว (Motamedi et al., 2022)

ตารางที่ 2.2 แสดงสรุปของเรตินอยด์ในแต่ละรุ่น ชื่อทางการค้า และข้อควรพิจารณาที่สำคัญทางคลินิก

Retinoids (monotherapy)	Health Canada indications	Plasma half-life	Ligand-receptor binding sites	Side effects	Contraindications	Pregnancy	Trade name/ Available formulations
Tretinoin (all-trans retinoic acid)	Acne Vulgaris	Normally present in plasma	RAR- α , RAR- β , RAR-	Irritation, local dryness	Hypersensitivity to tretinoin Pregnancy Nursing	Advised not to be used in pregnant women or planning to become pregnant	Stieva-A [®] cream (tretinoin 0.01%, 0.025%, 0.05%) Retin-A [®] cream (tretinoin 0.05%) Retin-A [®] gel (tretinoin 0.025%) Retin-A Micro [®] gel (tretinoin 0.04%, 0.1%)
Adapalene	Acne Vulgaris	7–51 hours (gel)	RAR- β , RAR-	Irritation, Erythema, Peeling of the skin, Local dryness	Hypersensitivity Patients with eczema, seborrheic dermatitis Pregnancy/ Planning to become pregnant	Category C (Contraindicated in Canada)	Differin [®] gel (adapalene 0.1%) Differin [®] cream (Adapalene 0.1%) Differin XP [®] gel (Adapalene 0.3%)
Tazarotene	Plaque Psoriasis, Acne Vulgaris	18 hr (cream, gel)	RAR- β , RAR-	Irritation of skin, Local dryness, Erythema, Pruritus, Worsening of psoriasis	Hypersensitivity Pregnancy/ Planning to become pregnant	Category X (contraindicated)	Tazorac [®] cream (tazarotene 0.05%, 0.1%) Tazorac [®] gel (tazarotene 0.05%, 0.1%)
Trifarotene	Acne Vulgaris	2–9 hours	RAR-	Irritation of skin, Pruritus	Hypersensitivity Patients with eczema, seborrheic dermatitis, Pregnancy/ Planning to become pregnant	Contraindicated in Canada	Aklief [®] cream (trifarotene 0.005%)

ที่มา Motamedi et al. (2022)

1. First-generation retinoids

เรตินอยด์รุ่นแรก ได้แก่ Tretinoin (all-trans retinoic acid) มีความสามารถในการจับกับตัวรับ RAR ทั้งสามชนิด (α , β , γ) และได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาสิวอักเสบ (acne vulgaris) รวมถึงรอยเหี่ยวย่นจากแสง (photoaging) นอกจากนี้ ยังมีการนำมาใช้ off-label ในการรักษาโรคขนคุด (keratosis pilaris) เนื่องจากมีฤทธิ์กระตุ้นการผลิตเซลล์ผิวและลดการอุดตันของรูขุมขน (Motamedi et al., 2021)

2. Second-generation retinoids

เรตินอยด์รุ่นที่สองมักใช้ในระบบทั่วร่างกาย (systemic) ได้แก่ Etretinate และ Acitretin ซึ่งแม้มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคผิวหนังบางชนิด เช่น psoriasis (Motamedi et al., 2022)

3. Third-generation retinoids

1) Tazarotene เป็นเรตินอยด์ชนิดทาภายนอกที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาสิวอักเสบ (acne vulgaris) และเป็นเรตินอยด์เพียงชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาแผลงักเกิลสะเกิดเงิน (plaque psoriasis) ช่วยปรับกระบวนการแบ่งตัวและลดการอักเสบของเซลล์ผิวหนัง จึงเหมาะสำหรับโรคที่เกี่ยวข้องกับการผลิตเซลล์ผิดปกติ จากการศึกษาของ Gerbig พบว่าการใช้ทาชาโรทีน 0.01% สามารถปรับปรุงลักษณะผิวในโรคขนคุดได้อย่างชัดเจนภายใน 4–8 สัปดาห์ (Gerbig, 2002; Motamedi et al., 2022)

2) Adapalene เป็นเรตินอยด์ชนิดทาที่มีข้อบ่งใช้รับรองในการรักษาสิวอักเสบ (acne vulgaris) นอกเหนือจากนี้ ยังใช้ off-label ในการรักษาภาวะเม็ดสีผิดปกติ (hyperpigmentation) และหลุดจากแสงแดด (actinic keratosis) และเนื่องจากมีความทนทานต่อการระคายเคือง จึงมักนำมาใช้ off-label ในการลดริ้วรอยและฟื้นฟูผิวที่ถูกทำลายจากแสง (photoaging/rhytides) ได้อีกด้วย ด้วยคุณสมบัติที่ก่อการระคายเคืองน้อยที่สุดและไม่เสื่อมสลายเมื่อโดนแสงแดด จึงสามารถทาในเวลากลางวันได้อย่างปลอดภัย (Motamedi et al., 2022)

4. Fourth-generation retinoids

Trifarotene เป็นยาเรตินอยด์เฉพาะที่รุ่นใหม่ ซึ่งมีความจำเพาะสูงในการจับกับ ตัวรับ RAR (retinoic acid receptor) ที่อยู่ในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ยานี้ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับรักษา สิวบริเวณใบหน้าและลำตัว (face and trunk acne vulgaris) และมีจำหน่ายในรูปแบบ ครีม (cream formulation) มีการสันนิษฐานว่าการที่ Trifarotene ได้รับการระบุให้ใช้ได้ทั้งที่ใบหน้าและลำตัวนั้น มาจากข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า ยานี้มี ความเสี่ยงในการดูดซึมเข้าสู่ระบบต่ำ (low systemic absorption) (Motamedi et al., 2022)

2.5 หลักการทำงานของ Trifarotene (New Generation Retinoids)

Trifarotene เป็นยาในกลุ่มเรตินอยด์ รุ่นที่สี่ (fourth-generation retinoid) ซึ่งได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปีค.ศ. 2019 สำหรับการรักษาสิว (acne vulgaris) ทั้งบริเวณใบหน้าและลำตัว โดยมีความจำเพาะต่อตัวรับเรตินอยด์ชนิด RAR- γ ซึ่งเป็นชนิดที่พบมากที่สุดบนผิวหนังของมนุษย์ (Cosio et al., 2021) Trifarotene 0.005% cream ได้รับการพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดผลข้างเคียงเมื่อเทียบกับเรตินอยด์ชนิดก่อนหน้า (Wagner et al., 2020)

2.5.1 กลไกการออกฤทธิ์ของ Trifarotene

Trifarotene มีความจำเพาะต่อตัวรับ RAR- γ สูง (มากกว่าตัวรับ RAR- α ถึง 65 เท่า และ RAR- β ถึง 16 เท่า) ซึ่งเป็นตัวรับที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแบ่งตัวและการแยกตัวของ keratinocytes ในผิวหนัง (Cosio et al., 2021) โดยเมื่อยาจับกับตัวรับดังกล่าว จะกระตุ้นการถอดรหัสยีนที่ควบคุมการอักเสบและกระบวนการ comedolysis ทำให้ช่วยลดการเกิดการอุดตันและลดการอักเสบของสิวได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Tan et al., 2023)

Trifarotene มีอิทธิพลต่อกระบวนการทางชีวภาพหลัก 3 เส้นทาง ซึ่งได้รับการยืนยันจากการวิเคราะห์การแสดงออกของยีนในระดับกว้าง (large-scale gene expression analysis) ได้แก่

1. การคงความชุ่มชื้นของผิว (Skin hydration):

Trifarotene มีบทบาทในการกระตุ้นการสร้าง peptidyl arginine deiminase 1 (PAD1) และ aquaporin 3 (AQP3) ภายในผิวหนัง ซึ่งมีผลต่อการทำงานของ skin barrier หรือเกราะป้องกันผิว ช่วยให้ผิวรักษาความชุ่มชื้นและคงสภาพสมดุลได้ดีขึ้น

2. การยึดเกาะระหว่างเซลล์ (Cell adhesion):

Trifarotene ทำให้โครงสร้าง hemidesmosomes ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่ช่วยให้เซลล์ยึดติดกันอ่อนแอลง ส่งผลให้แรงยึดเหนี่ยวระหว่างเซลล์ keratinocytes ลดลง ลักษณะนี้ช่วยอธิบายคุณสมบัติ comedolytic ของ Trifarotene ได้ กล่าวคือช่วยในการสลายหัวสิวอุดตันได้ดี

3. กระบวนการย่อยสลายโปรตีน (Proteolysis):

Trifarotene มีผลในการ ลดการแสดงออกของเอนไซม์กลุ่ม matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายเส้นใยอีลาสตินและคอลลาเจน การลดลงของ MMPs นี้ช่วย ปรับปรุงพื้นผิวของผิวหนัง (skin texture) ให้เรียบเนียนและแข็งแรงขึ้น (Cosio et al., 2021)

2.5.2 ประสิทธิภาพทางคลินิก

การศึกษาแบบสุ่มควบคุมขนาดใหญ่ 2 การศึกษา ได้แก่ PERFECT 1 และ PERFECT 2 พบว่า Trifarotene มีประสิทธิภาพสูงในการลดจำนวนรอยโรคสิว (Acne) ทั้งแบบอักเสบและไม่อักเสบบนใบหน้าและลำตัวเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (vehicle) (Tan et al., 2023)

ตารางที่ 2.3 แสดงผลลัพธ์สำคัญจากการทดลองทางคลินิกของ Trifarotene ในการรักษาสิว

Phase 3 trials: PERFECT 1 and PERFECT 2 (12 weeks)				
All endpoints significantly in favor of trifarotene vs vehicle (<i>P</i> <.001)				
	PERFECT 1		PERFECT 2	
	Trifarotene (n=612)	Vehicle (n=596)	Trifarotene (n=602)	Vehicle (n=610)
IGA success ^a (face)	29.4%	19.5%	42.3%	25.7%
PGA success ^b (trunk)	35.7%	25.0%	42.6%	29.9%
SATISFY Long-term study (52 weeks,n=453)	Week12	Week 26	Week52	
IGA success (face)	26.6%	50.1%	65.1%	
PGA success (trunk)	38.6%	58.4%	66.9%	
Pt reported marked/complete improvement (face)	41.8%	54.8%	66.6%	
Abbreviations: IGA, Investigator’s global assessment; PGA, Physician’s global assessment (trunk).				
^a IGA rating of clear/almost clear (0/1) plus improvement of at least 2 grades				
^b PGA rating of clear/almost clear (0/1) plus ≥grade improvement				

ที่มา Tan et al. (2023)

การศึกษาในระยะยาว (SATISFY study) พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้งานได้ต่อเนื่องนานถึง 52 สัปดาห์ โดยมีอัตราการประสบความสำเร็จในการรักษาทั้งบริเวณใบหน้าและลำตัวเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา และผลข้างเคียงลดลงเมื่อใช้ยาในระยะเวลาที่นานขึ้น (Tan et al., 2023)

2.5.3 ความปลอดภัยและผลข้างเคียง

การศึกษาทางเภสัชวิทยาในปัจจุบันได้ยืนยันว่า ครีม Trifarotene ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อกรัม (50 $\mu\text{g/g}$) มีความปลอดภัยและสามารถทนต่อยาได้ดีในระดับระบบ (systemically well tolerated and safe) แม้จะใช้ภายใต้ สภาวะที่มีการใช้งานสูงสุด (maximized conditions) ทั้งในกลุ่ม ผู้ใหญ่และเด็กที่เป็นสิว รวมถึงใน ผู้ป่วยที่เป็นสิवरุนแรง (severe acne) การใช้ครีม Trifarotene เป็นประจำทุกวัน ไม่พบความเกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เลือด (cardiovascular effects) และ ไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (DDI: drug–drug interaction) ใน สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ใช้ยาคุมกำเนิด (Wagner et al., 2020)

ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการระคายเคืองบริเวณทวารที่มักเกิดขึ้นในช่วงแรกของการใช้ และ ลดลงเมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง (Tan et al., 2023)

2.5.4 การประยุกต์ทางคลินิกอื่น

แม้ Trifarotene จะได้รับอนุมัติหลักสำหรับการรักษาสิว แต่ยังมีการศึกษาที่น่าร่งถึง ศักยภาพในการใช้รักษาโรคผิวหนังอื่น เช่น lamellar ichthyosis และ mycosis fungoides (primary cutaneous T-cell lymphoma) รวมถึงบทบาทในโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการแบ่งตัวของ Keratinocytes ในอนาคต (Cosio et al., 2021)

ถึงแม้จะยังไม่มีการศึกษาโดยตรงในโรค Keratosis pilaris ที่ใช้ Trifarotene เป็นหลัก แต่ จากข้อมูลเชิงกลไก และผลทางชีวภาพในการควบคุมการสร้างและหลุดลอกของ keratinocyte รวมถึงการลดการอักเสบ ทำให้ Trifarotene ถือเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจสำหรับแนวทางรักษาเสริม สำหรับโรคนี้

สรุป

จากข้อมูลข้างต้น แม้ว่าจะมีแนวทางการรักษาภาวะขนคุดอยู่หลากหลายวิธี แต่ก็ยังไม่มี การรักษาหรือวิธีใดที่ได้รับการพิสูจน์ทางวิชาการว่าสามารถรักษาให้หายขาดได้อย่างสมบูรณ์ในระยะยาว นอกจากนี้ ยังไม่มีงานวิจัยที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์เพียงพอ ซึ่งสามารถสนับสนุนได้อย่างชัดเจนว่า วิธีการใดเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาภาวะดังกล่าวอย่างแท้จริง ซึ่งโรคขนคุดนั้น เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการสร้างเคราตินภายในรูขุมขน ส่งผลให้เกิดการอุดตันจากการ สะสมของเคราติน และขนไม่สามารถงอกขึ้นได้ตามธรรมชาติ ลักษณะของผื่นมักพบว่ามีขนอ่อนฝังอยู่ ภายในรูขุมขน พร้อมกับอาการรอยแดงและรอยดำโดยรอบ และถึงแม้ว่าโรคขนคุดจะไม่เป็นอันตราย ต่อสุขภาพโดยรวม แต่ส่งผลกระทบต่อความสวยงามของผิวหน้า ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่มั่นใจในรูปลักษณ์ ผิวของตน มีผลกระทบต่อจิตใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาประสิทธิภาพของครีมไตรฟารอทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับครีมลอก ในการรักษาโรคขนคุด เพื่อประเมินว่าแนวทางการรักษานี้สามารถเป็น ทางเลือกที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และเหมาะสมในเชิงปฏิบัติ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถ เข้าถึงการรักษาด้วยเลเซอร์หรือ Intense pulsed light (IPL) ได้

นอกจากนี้ ยังเป็นการเพิ่มองค์ความรู้ทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยาไตรฟารอทีนในโรคที่ เกี่ยวข้องกับ Follicular keratinization และอาจนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการรักษาโรคขนคุดที่มี ประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

การรักษาโรคขนคุดมีการรักษาด้วยกันหลายวิธี แต่ในข้อมูลการศึกษาส่วนมากมาจากการศึกษากลุ่มเล็กและยังไม่มีวิธีใดวิธีหนึ่งที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ พบว่าการรักษาด้วยการทายาร่วม กับวิธีอื่น ๆ สามารถเพิ่มประสิทธิผลการรักษาได้ และลดโอกาสกลับมาเป็นซ้ำ ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาการรักษาโรคขนคุดด้วยการใช้ยาากลุ่มเรตินอยด์เฉพาะที่ เช่น ไตรฟาโรทีน ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเรตินอยด์รุ่นใหม่ (fourth-generation retinoid) ยังมีไม่มาก การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการรักษาโรคขนคุดด้วยครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมลอก โดยประเมินจากร้อยละของลักษณะโดยรวมของผื่นที่ดีขึ้น ความขรุขระ ความแดงผิว และความดำผิวของผื่นขนคุด ประเมินคะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัคร และบันทึกผลข้างเคียง ซึ่งผู้วิจัยได้ดำเนินการตามขั้นตอน ดังนี้

การดำเนินงานวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การกำหนดกลุ่มประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง
2. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย
3. การเก็บรวบรวมข้อมูลและการวัดผลการวิจัย
4. การวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 รูปแบบงานวิจัย (Study Design)

เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยเป็นการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มแบบไปข้างหน้าด้วยวิธีสุ่มเลือก ปกปิดทั้งอาสาสมัคร ผู้ประเมิน และมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ (prospective, double-blinded, randomized controlled trail) และศึกษาแบบสองด้านในอาสาสมัครคนเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบ (intra-individual split side study)

3.2 กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted Population)

อาสาสมัครชาวไทย ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขนคุดบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง จำนวน 20 คน มีอายุระหว่าง 18 - 45 ปี

3.3 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง และวิธีสุ่มเลือก (Sampling Population and Sampling Technique)

ผู้วิจัยจะทำการคัดเลือกอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขนคุดบริเวณต้นแขนทั้งสองข้างจากอาสาสมัคร จำนวน 20 คน ที่ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย อาสาสมัครจะต้องเป็นผู้ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร และทำการสุ่มเลือกด้วยวิธี simple random sampling

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

การคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ Maghfour และคณะ โดยการเปรียบเทียบระหว่าง 20% azelaic acid cream และ 5% salicylic cream ในการรักษาโรคขนคุด ผลการศึกษาพบว่าการประเมินภาพถ่ายก่อนและหลังจาก 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ใช้ 20% azelaic acid cream มีอาการของผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้ชนิด ตื่นจากภาพถ่าย เท่ากับร้อยละ 92 และกลุ่มที่ใช้ 5% salicylic cream มีอาการของผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้ชนิด ตื่นจากภาพถ่าย เท่ากับร้อยละ 52 (Maghfour et al., 2020)

คำนวณหาค่า sample size จากสูตร test for difference in 2 dependent proportions ดังนี้

P = response rate per each group

$$H_0 = P_1 \leq P_2$$

$$H_A = P_1 > P_2$$

จากการประเมินประสิทธิภาพการรักษาจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษา (global photographic assessment)

P_1 = ค่าร้อยละของการดีขึ้นของการใช้ 20% azelaic acid cream เท่ากับร้อยละ 92

P_2 = ค่าร้อยละของการดีขึ้นของการใช้ 5% salicylic cream เท่ากับร้อยละ 52

ค่า α acceptable false positive

ค่า β acceptable false negative

n จำนวนขนาดตัวอย่างที่จะใช้การรักษาแต่ละวิธี

p_1 และ p_2 อัตราส่วนการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ค่า $Z_{\alpha/2}$ ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน two-tailed เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ α เท่ากับ 0.05 มี

ค่าเท่ากับ 1.960 ($Z_{0.05} = 1.960$)

ค่า Z_β ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐานที่ β เท่ากับ 0.20 (power = 80%) มีค่าเท่ากับ 0.842 ($Z_{0.20} = 0.842$)

$p = (p_1 + p_2) / 2 = (0.92 + 0.52) / 2 = 0.72$, $q = 1 - 0.72 = 0.28$

แทนค่าในสูตร โดยใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน (two dependent samples) และใช้ข้อมูลตัววัดเป็นแบบชนิดสัดส่วน

$$n = \frac{(\bar{p})(1 - \bar{p})(Z_\beta + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

แทนค่าการใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง

ตั้งสมมติฐานเป็นแบบ two-tailed, dependent groups of sample (split-side)

$$n/\text{group} = \frac{(\bar{p})(1 - \bar{p})(Z_\beta + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n/\text{group} = \frac{(0.72)(1 - 0.72)(1.960 + 0.842)^2}{(0.92 - 0.52)^2}$$

$$n/\text{group} = 17.4$$

จากค่า n ที่คำนวณได้ ต้องใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 18 คน

1. กำหนดอัตราการถอนออกกลางคัน (drop-out rate) เท่ากับร้อยละ 10

2. ดังนั้น แทนค่าสูตรคำนวณ จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม $18 / (1 - 0.20) = 20$ คน

3. จากการใช้สูตร ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มจากผู้ป่วยโรคชนิด จำนวน 2 กลุ่มข้างละ 20 รวมเป็น 20 คน ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงและสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.5 เกณฑ์ในการเลือกอาสาสมัคร (Selected Criteria)

3.5.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)

3.5.1.1 อาสาสมัครชาวไทย เพศชายหรือเพศหญิง อายุ 18-45 ปี

3.5.1.2 ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขนคุด บริเวณต้นแขนด้านนอก ลักษณะสมมาตรกัน โดยมีพื้นที่ของรอยโรคขนาดอย่างน้อย 4×4 เซนติเมตร ทั้งสองข้าง

3.5.1.3 มีสภาพผิวตามเกณฑ์ Fitzpatrick's Skin Phototype ที่ระดับ 3 หรือ 4

3.5.1.4 รับประทานยาละลายเย็ดของงานวิจัย และยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ ร่วมกับลงนามในหนังสือยินยอมรับการรักษา

3.5.1.5 สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย และสามารถมาตรวจติดตามการรักษาได้ต่อเนื่องตามที่นัดหมาย

3.5.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

3.5.2.1 มีประวัติแพ้รุนแรงของยาในกลุ่มของอนุพันธ์กรดวิตามินเอ หรือเรตินอยด์ชนิดทา

3.5.2.2 มีบาดแผลหรือมีการติดเชื้อบริเวณรอยโรคที่จะทำการรักษา ได้แก่ แผลเป็น โรคเรื้อรัง หรือมีรอยสักบริเวณที่จะทำการรักษา

3.5.2.3 มีภาวะผิวไหม้เกรียมจากแดด (sunburn) ในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.5.2.4 มีภาวะแพ้แสง (photosensitization)

3.5.2.5 มีประวัติการใช้ยาที่มีผลกับการผลิตเปลี่ยนเซลล์ผิวหนัง หรือกลุ่มยาเฉพาะที่ ได้แก่ เรตินอยด์, คอติโคสเตียรอยด์, กรดซาลิไซลิก, กรดแลกติก ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

3.5.2.6 มีประวัติการรับประทานยา กลุ่มอนุพันธ์กรดวิตามินเอ หรือสเตียรอยด์ ภายใน 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

3.5.2.7 มีประวัติการรักษาด้วยเลเซอร์ ในบริเวณที่จะทำการรักษาในช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

3.5.2.8 มีประวัติการถอนหรือแว็กซ์ขนบริเวณทั้งสองข้าง ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างน้อย 4 สัปดาห์

3.5.2.9 สตรีตั้งครรภ์ ให้นมบุตร หรือมีแผนจะตั้งครรภ์ระหว่างระยะการศึกษา (12สัปดาห์) และ ภายในอย่างน้อย 1 เดือนหลังหยุดยา

3.5.2.10 มีโรคประจำตัวที่ไวต่อแสงที่มีอาการไวต่อแสงที่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำ ในระยะเวลา 12 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย เช่น โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (connective tissue disease) เป็นต้น

3.5.3 เกณฑ์ในการคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

3.5.3.1 เป็นความสมัครใจของอาสาสมัครเอง

3.5.3.2 เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนจากการวิจัย และผู้วิจัยเห็นสมควรว่าต้องออกจากโครงการเพื่อความปลอดภัย เช่น มีอาการข้างเคียงระดับรุนแรงจากการทายาเรตินอยด์ (trifarotene 0.005% cream) ได้แก่ อาการระคายเคือง แสบ แห้งลอก อย่างรุนแรงบริเวณที่ทายา ผิวน้ำหรือผิวด่างอย่างรุนแรง เป็นลมพิษ เวียนศีรษะ มีอาการบวมที่ปาก ลิ้น หน้า คอ และหายใจลำบาก เป็นต้น

3.5.3.3 อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของแนวทางการวิจัย ได้แก่ ใช้ผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น หรือการทำหัตถการอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย บริเวณต้นแขนทั้งสองข้างที่จะทำการรักษา

3.5.3.4 อาสาสมัครเกิดภาวะตั้งครภ์ระหว่างการวิจัย

3.5.4 เกณฑ์ในการเลิกจากโครงการวิจัยก่อนกำหนด (Early termination criteria)

เกิดอาการข้างเคียงระดับรุนแรงจากการทายาเรตินอยด์ (trifarotene 0.005% cream) หรือสารทดสอบอื่น ๆ ในงานวิจัย ได้แก่ อาการระคายเคือง แสบ แห้งลอก อย่างรุนแรงบริเวณที่ทายา ผิวน้ำหรือผิวด่างอย่างรุนแรง เป็นลมพิษ เวียนศีรษะ มีอาการบวมที่ปาก ลิ้น หน้า คอ และหายใจลำบาก เป็นต้น มากกว่าร้อยละ 10 หรือจำนวน ตั้งแต่ 2 คน ขึ้นไป

3.6 สถานที่ทำการศึกษาวิจัย (Study Location)

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร อาคารอโรคยาภิบาล ถนนอโศก สุขุมวิท 21 แขวงวัฒนา เขตคลองเตยเหนือ กรุงเทพมหานคร

3.7 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย (Materials and Equipment)

1. ครีมไตรฟารอทีน 0.005% (ยี่ห้อ AKLIEF® Trifarotene Cream, 0.005% ผลิตโดยบริษัท Galderma) ขนาด 30 กรัม ต่อ 1 ขวด รวม 20 ขวด

2. ครีมหลอก (placebo cream) (ส่วนประกอบ aqua, disodium EDTA, allantoin, propylene glycol, phenoxyethanol, chlorphenesine, glycerin, hydroxyethyl acrylate, isohehexadecane, polysorbate 60, capric triglyceride) ผลิตโดยบริษัท สกิน อินทิเมท จำกัด ขนาด 30 กรัม ต่อ 1 ขวด รวม 20 ขวด

3. เครื่อง Mexameter® MX18 ผลิตโดยบริษัท CK Electronic GmbH

4. เครื่องถ่ายภาพ Visioscan® VC98 ผลิตโดยบริษัท CK Electronic GmbH

5. ครีมเพิ่มความชุ่มชื้น (cream base) (ส่วนประกอบ water, propylene glycol, paraffinum liquidum, stearyl alcohol, cetyl alcohol, sodium lauryl sulfate, DMDM hydantoin) ผลิตโดยบริษัท LUXMIN laboratories

6. สบู่เหลวสูตรอ่อนโยน pH 5.5 ผลิตจากบริษัท สกิน อินทิเมท จำกัด

7. ใบกรอกประวัติส่วนตัวและข้อมูลทั่วไป (source document)

8. เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย (patient information sheet)

9. ใบยินยอมรับการรักษา (informed consent form)

10. แบบประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังการรักษา

11. แบบบันทึกข้อมูลวิจัยและผลข้างเคียงของการรักษา (case record form)

12. ใบนัดหมายและการติดตาม

13. กล่องดิจิทัลดบันทึกภาพรอยโรค

3.8 วิธีการดำเนินการวิจัย (Study Procedure)

3.8.1 วันคัดกรอง (screening day-7 ถึง day 0, screening visit)

3.8.1.1 คัดกรองอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจากเกณฑ์ในการคัดเลือกเพื่อเข้ามาศึกษา และเกณฑ์ในการคัดเลือกเพื่อออกจากการศึกษา

3.8.1.2 ผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย ขั้นตอนการปฏิบัติในช่วงระหว่างการเข้าร่วมโครงการวิจัยและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงให้แก่อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยละเอียดและให้อาสาสมัครช้กถามถึงรายละเอียดของโครงการวิจัย และข้อสงสัย

3.8.1.3 ผู้วิจัยทำการทดสอบอาการแพ้ด้วยวิธี repeat open application test (ROAT) หรือ use test โดยให้อาสาสมัครไปทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% (ทาแขนซ้าย) และครีมหลอก (ทาแขนขวา) ขนาดปริมาณ 0.5 กรัม หรือ 1 ข้อนิ้วมือ โดยให้อาสาสมัครทาตรงจุดบริเวณข้อ

พับของท่อนแขน หรือ บริเวณด้านล่างข้อพับข้อศอก (Flexural area of the forearm below the antecubital fossa) (McFadden et al., 2020) โดยให้ทาวันละครั้งก่อนนอน และไม่ต้องล้างออกเป็นเวลา 7 วัน และนัดอาสาสมัครกลับมาอ่านผลในวันที่ 8 อาการที่พบ คะแนนความระคายเคือง; คะแนน 0 = ไม่แสดงการระคายเคือง ไม่มีรอยแดงบวม , คะแนน 1+ = มีรอยแดงจางหรือเพียงเล็กน้อย ไม่มีตุ่มใส, คะแนน 2+ = มีรอยแดงบวมชัดเจน ตุ่มน้ำใส , คะแนน 3+ = มีรอยแดงบวมชัดเจนมาก ตุ่มน้ำขนาดใหญ่ , คะแนน IR (Irritant reaction) = อาการระคายเคืองอื่นๆ เช่น ตุ่มน้ำพองขนาดใหญ่ (bulla) เนื้อตาย (necrosis) (Johansen et al., 2015) กรณีที่อาสาสมัคร ไม่มีอาการระคายเคือง หรือ แดงเล็กน้อย หรือ คะแนนความระคายเคือง เท่ากับ 0 หรือ 1+ จะสามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

3.8.1.4 อาสาสมัครลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

3.8.2 วันเริ่มการวิจัย (Enrollment visit, day0)

3.8.2.1 ผู้วิจัยทำการชักประวัติเพิ่มเติมจากอาสาสมัครที่สามารถเข้าร่วมวิจัย อ้างอิงตามแบบบันทึกข้อมูลในภาคผนวก

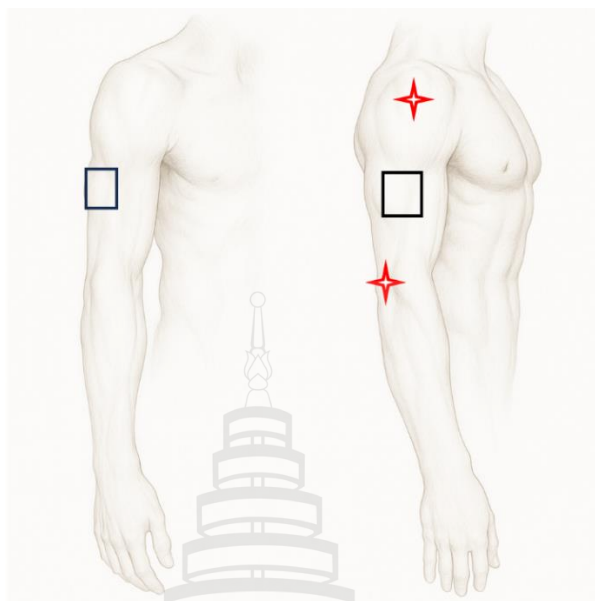
3.8.2.2 ผู้วิจัยเลือกต้นแขนข้างใดข้างหนึ่งในการทำวิจัย ซึ่งสุ่มเลือกวิธีการรักษา โดยใช้การสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (simple randomization) ด้วยวิธีการจับสลาก โดยมี 2 ทางเลือก ระหว่าง A และ B โดยอาสาสมัครจะได้รับหมายเลขประจำตัวตามลำดับ การเข้าโครงการวิจัย เช่น 01, 02, ... ตามลำดับ หลังจากนั้นทำการสุ่มเลือก โดยกำหนดให้

“A” คือ ต้นแขนข้างขวาทำการรักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% และต้นแขนข้างซ้ายทำการรักษาด้วยการทาครีมหลอก

“B” คือ ต้นแขนข้างซ้ายทำการรักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% และต้นแขนข้างขวาทำการรักษาด้วยการทาครีมหลอก

ข้อมูลการสุ่มนี้ถูกเก็บไว้เป็นความลับจากอาสาสมัครและแพทย์ผู้ประเมินภาพถ่าย

3.8.2.3 เลือกบริเวณผิวหนังที่มีรอยโรคอยู่มากที่สุด วาดรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 5 x 5 เซนติเมตร ให้อยู่ในแนวเส้นตรงที่ลากจากปุ่มกระดูกหัวไหล่ (acromial process) มายังปุ่มปลายข้อศอก (olecranon) และจดตำแหน่งที่วัดไว้ว่าต่ำจากปุ่มกระดูกหัวไหล่ลงมาเป็นกี่เซนติเมตร เพื่อใช้เป็นตำแหน่งอ้างอิงในการรักษาและติดตามผลการรักษาในครั้งต่อไป โดยจะวาดลงไปบนแผ่นพลาสติกใส ซึ่งจะใช้แผ่นพลาสติกใสนี้ในการกำหนดตำแหน่งที่จะทำการรักษาเพื่อให้ได้ตำแหน่งและขนาดที่เท่ากันทุกครั้งในการทำวิจัย นอกจากนี้จะใช้รอยโรคที่พบบริเวณผิวหนัง เช่น รอยแผลเป็น ไฟ เป็นจุดกำหนดตำแหน่งในการทำการรักษาร่วมด้วยเช่นกัน (ภาพที่ 3.1)



ภาพที่ 3.1 แสดงการวาดรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 5 x 5 เซนติเมตร

3.8.2.4 ถ่ายภาพรอยโรคบนจุดด้วยกล้องดิจิทัลบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง ซึ่งจะถ่ายเป็นภาพต้นแขนด้านหน้า ต้นแขนด้านข้าง และต้นแขนด้านหลัง

3.8.2.5 ผู้วิจัยตรวจร่างกายอาสาสมัครและตรวจประเมินรอยโรคบนจุดที่จะทำการรักษาบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง

1. วัดค่าเฉลี่ยความขรุขระของบนจุด โดยใช้เครื่อง Visioscan® VC98 โดยวัด 3 ครั้ง และนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยแล้วบันทึกค่าที่วัดได้ โดยวัดที่ 4 ช่วงเวลา ได้แก่ สัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

2. ประเมินลักษณะความแดงผิว (erythema) ของบนจุด โดยประเมินค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิว ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 โดยวัดบริเวณกึ่งกลางของบริเวณที่ทำการรักษา ซึ่งวัด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย โดยวัดที่ 4 ช่วงเวลา ได้แก่ สัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

3. ประเมินลักษณะความดำผิว (hyperpigmentation) ของบนจุด โดยประเมินค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิว ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 โดยวัดบริเวณกึ่งกลางของบริเวณที่ทำการรักษา ซึ่งวัด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย โดยวัดที่ 4 ช่วงเวลา ได้แก่ สัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

3.8.2.6 อาสาสมัครได้รับครีมทั้งสองชนิด (ครีมไตรฟาริทีน 0.005% และครีมลอก) โดยครีมทั้งสองชนิดมีบรรจุภัณฑ์ที่มีลักษณะเหมือนกัน (ภาพที่ 3.2) และเขียนแบ่งแยกการทาแขนซ้ายและแขนขวา ขนาดหลอดละ 30 กรัม อย่างละ 1 ขวด ในสัปดาห์ที่ 0 โดยให้อาสาสมัครทาปริมาณ 0.5 กรัม (เท่ากับหนึ่งบีบ) ต่อครั้ง หรือประมาณ 1 ข้อนิ้วมือทั่วบริเวณรอยโรคบนจุดที่ต้น

แขนทั้งสองข้าง วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน โดยทาหลังครีมเพิ่มความชุ่มชื้นทุกวันติดต่อกันระยะเวลา 8 สัปดาห์ และทำการนัดติดตามอาการในสัปดาห์ที่ 12 หรือ อีก 4 สัปดาห์หลังจากทาครีม



ภาพที่ 3.2 ภาพตัวอย่างบรรจุภัณฑ์

3.8.2.7 อาสาสมัครได้รับครีมให้ความชุ่มชื้น ที่มีส่วนประกอบคือ Water, propylene glycol, paraffinum liquidum, stearyl alcohol, cetyl alcohol, sodium lauryl sulfate, DMDM hydantoin) ที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ ขนาด 30 กรัม ต่อ 1 ขวด โดยจะแบ่งให้อาสาสมัครเป็นจำนวน 3 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0,4 และ 8 โดยทาครั้งละ 0.5 กรัม ต่อครั้งหรือประมาณ 1 ช้อนนิ้วมือ ทาหลังอาบน้ำ บริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง วันละ 2 ครั้ง โดยทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นก่อนทาครีมทดสอบทั้งสอง โดยทาตลอดโครงการวิจัยเป็นเวลา 12 สัปดาห์

3.8.2.8 อาสาสมัครได้รับผลิตภัณฑ์อาบน้ำที่เป็นสบู่เหลวสูตรอ่อนโยน pH5.5 ทำความสะอาดต้นแขนทั้งสองข้างตลอดโครงการวิจัย และให้งดการใช้ผลิตภัณฑ์ทาผิวหรือทำหัตถการอื่น ที่บริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง ที่ไม่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยทุกชนิด หลีกเลี่ยงการแช่หรืออาบน้ำอุ่น และเลี่ยงการแกะเกาบริเวณรอยโรคหรือการใส่เสื้อผ้าที่รัดเกินไปเพื่อลดการเสียดสี

3.8.2.9 แนะนำให้อาสาสมัครหลีกเลี่ยงแสงแดด และแนะนำให้อาสาสมัครทาครีมกันแดดที่มีระดับการป้องกันแสงแดด อย่างน้อย SPF 50 โดยทา ก่อนออกแดด 20 นาที หากอาสาสมัครจะต้องทำกิจกรรมกลางแจ้ง

3.8.2.10 หากอาสาสมัครสังเกตเห็นความผิดปกติ โดยอาจเป็นผลข้างเคียงของการรักษา สามารถติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมวิจัย

3.8.3 วันนัดหมายติดตาม (follow-up visit, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12)

3.8.3.1 ผู้วิจัยตรวจลักษณะผื่นรอยโรคบนผิวหนังของอาสาสมัคร และบันทึกผลการตรวจร่างกาย

3.8.3.2 อาสาสมัครได้รับการวาดรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสที่ต้นแขนทั้งสองข้าง ขนาด 5 x 5 เซนติเมตร โดยใช้แผ่นใสที่ใช้ในครั้งแรก ในการวาดตำแหน่งที่ทำการรักษาเพื่อให้ได้ตำแหน่งและขนาดที่เท่ากันทุกครั้งที่การทำวิจัย

3.8.3.3 ถ่ายภาพรอยโรคบนผิวหนังด้วยกล้องดิจิทัล บริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง ซึ่งถ่ายเป็นภาพต้นแขนด้านหน้า ต้นแขนด้านข้าง และต้นแขนด้านหลัง โดยถ่ายภาพรอยโรคก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และในวันนัดติดตามหลังสิ้นสุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12

3.8.3.4 ตรวจประเมินรอยโรคบนผิวหนังโดยรวมจากรูปภาพที่ถ่ายด้วยกล้องดิจิทัลบริเวณต้นแขนทั้งสองข้างตาม Investigator's global assessment scale โดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย จำนวน 3 ท่าน ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

3.8.3.5 วัดค่าเฉลี่ยความขรุขระ (mean roughness) ของผิวหนังที่ต้นแขนทั้งสองข้าง โดยใช้เครื่อง Visioscan® VC98 โดยวัด 3 ครั้งและนำมาหาค่าเฉลี่ย บันทึกผลในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

3.8.3.6 ประเมินลักษณะความแดง (erythema) ของผิวหนัง โดยประเมินค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิว ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 โดยวัดบริเวณกึ่งกลางของบริเวณที่ทำการรักษา วัด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย บันทึกผลในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

3.8.3.7 ประเมินลักษณะความดำ (hyperpigmentation) ของผิวหนัง โดยประเมินค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิว ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 โดยวัดบริเวณกึ่งกลางของบริเวณที่ทำการรักษา วัด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย บันทึกผลในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

3.8.3.8 อาสาสมัครประเมินความพึงพอใจ หลังสิ้นสุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 จากแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจ โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 1 = พึงพอใจน้อยที่สุด
- 2 = พึงพอใจเล็กน้อย
- 3 = พึงพอใจปานกลาง
- 4 = พึงพอใจมาก
- 5 = พึงพอใจมากที่สุด

3.8.3.9 อาสาสมัครมาตรวจติดตามอาการที่โรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย สัปดาห์ที่ 0 (baseline), สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.8.3.10 หากผู้เข้าร่วมงานวิจัยสังเกตเห็นความผิดปกติ โดยอาจเป็นผลข้างเคียงของการรักษา สามารถติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมงานวิจัย

3.8.3.11 รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

3.8.3.12 อภิปรายและสรุปผลการรักษา

ตารางที่ 3.1 แสดงการดำเนินงานวิจัย (study procedure)

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
	วันคัดกรอง	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12
1. อธิบายวัตถุประสงค์และกระบวนการทำ โครงการวิจัย, ลงนามยินยอมการเข้าร่วม โครงการ	/				
2. คัดเลือกอาสาสมัครตามเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria	/				
3. ชักประวัติทั่วไป โรคประจำตัว ประวัติการ รักษาก่อนหน้า	/				
4. ตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจผิวหนังบริเวณผื่น ชนิดของอาสาสมัคร	/	/	/	/	/
5. ถ่ายภาพต้นแขนทั้งสองข้างโดยใช้กล้อง ดิจิทัล		/	/	/	/
6. วัดค่าเฉลี่ยความขรุขระของขนคุด (roughness, R3) โดยใช้เครื่อง Visioscan® VC 98		/	/	/	/
7. ประเมินลักษณะความแดง (erythema) ของขนคุด โดยประเมินค่า mean erythema index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18		/	/	/	/
8. ประเมินลักษณะความดำ (hyperpigmentation) ของขนคุด โดย ประเมินค่า mean erythema index ด้วย เครื่อง Mexameter® MX18		/	/	/	/
9. ทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% ปริมาณ 0.5 กรัม ต่อครั้ง ทาบริเวณรอยโรคขนคุดที่ต้น แขนข้างที่ถูกกำหนด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน		/	/	/	
10. ทาครีมลอก ปริมาณ 0.5 กรัม ต่อครั้ง ทาบริเวณรอยโรคขนคุดที่ต้นแขน-ข้างที่ถูก กำหนด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน		/	/	/	
11. ทาครีมที่ให้ความชุ่มชื้น ปริมาณ 0.5 กรัม ต่อครั้ง ทาบริเวณรอยโรคขนคุดที่ต้นแขนทั้ง สองข้าง วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็นหลังอาบน้ำ		/	/	/	/
12. ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา		/	/	/	/

ตารางที่ 3.1 (ต่อ)

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
	วันคัดกรอง	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12
13. อาสาสมัครประเมินความพึงพอใจโดย ตอบแบบสอบถาม					/

3.9 การเก็บรวบรวมข้อมูลและประเมินผล (Data Collection and Outcomes)

3.9.1 ผลลัพธ์งานวิจัยหลัก (Primary Outcome)

ประเมินลักษณะโดยรวมของผื่นโรคขนคุด โดยใช้เกณฑ์การให้คะแนนจาก Investigator's global assessment scale (ตารางที่ 1.1) เป็นการเปรียบเทียบรอยโรคขนคุดของบริเวณต้นแขน โดยประเมินจากรูปภาพที่ถ่ายด้วยกล้องดิจิทัล วัดจากบริเวณที่มีรอยโรคอยู่มากที่สุด และวัดจากตำแหน่งเดิมทุกครั้ง โดยมีแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนังจำนวน 3 ท่าน ที่ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับงานวิจัย และไม่ทราบว่าจะละข้างรักษาด้วยวิธีใด โดยนำข้อมูลสัดส่วนหรือร้อยละของกลุ่มที่มีลักษณะของผื่นที่ดีขึ้นตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป หรือ มากกว่า 25% และทำการเปรียบเทียบกันระหว่างข้อมูลสองกลุ่ม ของสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.9.2 ผลลัพธ์งานวิจัยรอง (Secondary Outcomes)

3.9.2.1 การประเมินค่าเฉลี่ยความขรุขระ (roughness)

ประเมินความขรุขระของผื่นโรคขนคุด โดยวัดค่าความขรุขระของผื่นต้นแขนทั้งสองข้าง โดยใช้เครื่อง Visioscan® VC98 วัด 3 ครั้ง และนำมาคำนวณโดยใช้โปรแกรม multi-image analysis หาค่าเฉลี่ยแล้วบันทึกค่าที่วัดได้ เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม โดยวัดที่ก่อนการรักษาสัปดาห์ที่ 0 (baseline), 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.9.2.2 การประเมินลักษณะความแดงทางคลินิก (erythema)

ประเมินลักษณะความแดงของโรคขนคุด โดยประเมินค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิว ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 วัดบริเวณกึ่งกลางของบริเวณที่ทำการรักษา วัด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม โดยวัดที่ก่อนการรักษาสัปดาห์ที่ 0 (baseline), 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.9.2.3 การประเมินลักษณะรอยดำ (hyperpigmentation)

ประเมินลักษณะความดำของโรคขนคุด โดยประเมินค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิว ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 วัดบริเวณกึ่งกลางของบริเวณที่ทำการรักษา วัด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม โดยวัดที่ก่อนการรักษาสัปดาห์ที่ 0 (baseline), 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.9.2.4 การประเมินความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร

บันทึกระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังทำการรักษาสัปดาห์ที่ 12 จากแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจ โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 1 = พึงพอใจน้อยที่สุด
- 2 = พึงพอใจเล็กน้อย
- 3 = พึงพอใจปานกลาง
- 4 = พึงพอใจมาก
- 5 = พึงพอใจมากที่สุด

การประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัคร จะนำข้อมูลสัดส่วนหรือร้อยละของความพึงพอใจตั้งแต่ระดับที่ 4 ขึ้นไป มาเปรียบเทียบกัน ระหว่างข้อมูลสองกลุ่ม

3.9.2.5 การประเมินด้านอาการข้างเคียงจากการรักษา (adverse effect)

บันทึกอาการไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียงจากการรักษา โดยประเมินตั้งแต่หลังการรักษาครั้งแรกต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 12

ผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น อาการแสบ แดง แห้ง หรือลอก เป็นต้น โดยแบ่งผลข้างเคียง เป็น 5 ระดับ ดังนี้

- 0 = ไม่มีผลข้างเคียง
- 1 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงน้อย และไม่ต้องได้รับการรักษาใด ๆ
- 2 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา แต่ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
- 3 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา และมีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
- 4 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงมาก

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา (serious adverse events (SAEs), serious adverse drug reaction) ผู้วิจัยต้องเขียนอธิบายโดยละเอียดถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และมีการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่น เรื่องผลข้างเคียงจากยา และผลข้างเคียงที่สามารถเกิดได้หลังจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และรับการรักษาแล้ว และรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (The independent ethics committee of a SAE) โดยเร็วที่สุด

หากเกิดความผิดปกติรุนแรงจากการรักษา ให้อาสาสมัครมาพบแพทย์ได้ทุกเมื่อเพื่อประเมินระดับความรุนแรงและทำการรักษา กรณีอาการรุนแรงจำเป็นต้องให้เลิกจากการศึกษา โดยที่ผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่

1. ตาย (death)
2. เป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening condition)
3. ต้องนอนโรงพยาบาล (requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)
4. เกิดความพิการ (results in persistent or significant disability/incapacity)
5. เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (congenital anomaly/birth defect)

3.10 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

3.10.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics)

ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ, โรคประจำตัว, ประวัติครอบครัว, สีผิวตาม Fitzpatrick's skin phototypes, ประวัติการรักษาในอดีต, ร้อยละของ Investigator's global assessment scale เปรียบเทียบต้นแขนก่อนและหลังการรักษาโดยใช้ภาพถ่ายดิจิทัล ร้อยละความพึงพอใจของตั้งแต่ระดับที่ 4 ขึ้นไป มาเปรียบเทียบกับระหว่างข้อมูลสองกลุ่ม และผลข้างเคียงจากการรักษา รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) หรือปริมาณร้อยละ (percentage)

ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง อายุ ระยะเวลาที่เป็นโรคขนคุด ค่าความขรุขระของผิวของโรคขนคุด (roughness, R3) กรณีข้อมูลแจกแจงปกติ (normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ในกรณีที่ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ (non-normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบน ควอร์ไทล์ (inter-quartile range)

3.10.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

3.10.2.1 ทดสอบสมมติฐานหลัก

เปรียบเทียบร้อยละของ Investigator's global assessment scale เปรียบเทียบต้นแขนก่อนและหลังการรักษาโดยใช้ภาพถ่ายดิจิทัลของผื่นที่ดีขึ้นตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป (มากกว่า 25% ขึ้นไป) ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วย

การทาครีมหลอก ที่ระยะเวลาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 มาเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (baseline) โดยใช้สถิติ McNemar และ Cochran Q test ระหว่างสองกลุ่ม

3.10.2.2 ทดสอบสมมติฐานรอง

1. การเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ยความขรุขระ (roughness, R3) โดยใช้เครื่อง Visioscan® VC98 บริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมหลอก ที่ระยะเวลาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในการรักษาโรคขนคุด โดยใช้สถิติ two-way, repeated measure analysis of variance (ANOVA) test ถ้าแจกแจงแบบปกติ และ non-parametric, repeated measure, Friedman test ถ้าแจกแจงแบบไม่ปกติ ทดสอบด้วย Kolmogorov-Smirnov test กรณีที่ไม่นัยสำคัญว่าแตกต่างกัน โดยมีค่า $p < 0.05$, จะทำการทดสอบต่อ post hoc test ด้วย least square difference (LSD) test ต่อไป

2. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (erythema) ของขนคุดบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง โดยประเมินค่า mean erythema index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมหลอก ที่ระยะเวลาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในการรักษาโรคขนคุด โดยใช้สถิติ two-way, repeated measure analysis of variance (ANOVA) test ถ้าแจกแจงแบบปกติ และ non-parametric, repeated measure, Friedman test ถ้าแจกแจงแบบไม่ปกติ ทดสอบด้วย Kolmogorov-Smirnov test กรณีที่ไม่นัยสำคัญว่าแตกต่างกัน โดยมีค่า $p < 0.05$, จะทำการทดสอบต่อ post hoc test ด้วย least square difference (LSD) test ต่อไป

3. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความดำ (hyperpigmentation) ของขนคุดบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง โดยประเมินค่า mean melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมหลอก ที่ระยะเวลาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในการรักษาโรคขนคุด โดยใช้สถิติ two-way, repeated measure analysis of variance (ANOVA) test ถ้าแจกแจงแบบปกติ และ non-parametric, repeated measure, Friedman test ถ้าแจกแจงแบบไม่ปกติ ทดสอบด้วย Kolmogorov-Smirnov test กรณีที่ไม่นัยสำคัญว่าแตกต่างกัน โดยมีค่า $p < 0.05$, จะทำการทดสอบต่อ post hoc test ด้วย least square difference (LSD) test ต่อไป

4. เปรียบเทียบร้อยละความพึงพอใจต่อการรักษา ระดับพอใจมาก หรือ มากที่สุด (ระดับที่ 4-5) ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมหลอก ที่สัปดาห์ 12 ในการรักษาโรคขนคุด โดยใช้สถิติ McNemar test

5. เปรียบเทียบร้อยละผลข้างเคียงจากการรักษา ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยครีม ไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมลอก โดยใช้สถิติ McNemar test

3.10.3 กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ

กำหนดให้ $p \text{ value} < 0.05$ มีนัยสำคัญทางสถิติ (statistically significant)

3.10.4 โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for window version 28.0

3.11 ความเสี่ยงหรือความไม่สบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้นกับอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย

เพื่อเป็นการป้องกันและลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาที่อยู่ในการศึกษาวิจัย ได้แก่ ครีมที่มีส่วนผสมของกรดอนุพันธ์วิตามินเอ หรือ ไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา ผู้วิจัยได้วางแผนทางในการปฏิบัติที่ชัดเจนและเป็นระบบเพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดแก่อาสาสมัคร ดังต่อไปนี้

1. ในการศึกษา อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้ทายาเพียงวันละ 1 ครั้งในช่วงเวลา ก่อนนอนเท่านั้น เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาเกินความจำเป็น และลดโอกาสเกิดการระคายเคืองผิวหนัง โดยเฉพาะในช่วงระยะแรกของการรักษา ซึ่งเป็นช่วงที่ผิวหนังอาจยังไม่ปรับตัวกับตัวยาได้ดี

2. เพื่อป้องกันอาการระคายเคืองที่อาจเกิดขึ้นจาก topical retinoids อาทิ อาการแสบ แดง แห้ง หรือลอก อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้ทาครีมบาง ๆ เฉพาะบริเวณที่มีรอยโรค และหลีกเลี่ยงการทายาบริเวณที่มีแผลเปิด หรือผิวหนังที่อักเสบรุนแรง แจ้งอาสาสมัครว่าอาจมีอาการระคายเคืองเล็กน้อยถึงปานกลางในช่วงแรก (2-4 สัปดาห์) เป็นปกติ โดยในกรณีที่พบอาการระคายเคืองมากขึ้น อาจพิจารณาหยุดยาเป็นการชั่วคราว และให้ใช้ผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่ไม่มีน้ำหอมและไม่มีส่วนผสมที่ก่อให้เกิดการระคายเคือง ร่วมด้วยเพื่อเสริมสร้างความชุ่มชื้นให้แก่ผิว หากมีผื่นแพ้จากการทายาจะได้รับการรักษาด้วยยาทา สเตียรอยด์ เช่น 0.02% triamcinolone acetonide cream ทา วันละ 2 ครั้ง 5-7 วัน โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้ที่จัดยาทาให้อาสาสมัครโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

3. อาสาสมัครจะได้รับครีมให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง ที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ โดยทาครั้งละ 0.5 กรัม ต่อครั้ง หรือประมาณ 1 ช้อนนิ้วมือ วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น หลังอาบน้ำทุกวัน บริเวณแขนทั้งสองข้างตลอดโครงการวิจัย

4. อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการเผชิญแสงแดดโดยตรงในระหว่างวัน และควรสวมเสื้อผ้าที่ปกปิดบริเวณที่ทำการศึกษามืออยู่กลางแจ้ง ถึงแม้จะมีการใช้ยาทาเฉพาะเวลากลางคืนเท่านั้น เพื่อเป็นการป้องกันการสะสมของความไวต่อแสงในผิว และแนะนำให้ทาครีมกันแดดที่มี Sun protection factor (SPF) อย่างน้อยหรือเท่ากับ 50 ในกรณีที่ต้องทำกิจกรรมกลางแจ้ง

5. แนะนำให้อาสาสมัครใช้ผลิตภัณฑ์อาบน้ำที่เป็นสบู่อ่อน โดยเป็นสบู่ที่ไม่มีสารก่อการระคายเคือง เช่น พาราเบน สีเติมแต่ง น้ำหอม หรือ แอลกอฮอล์ และมีค่า pH อยู่ประมาณ 5.5 ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย โดยผู้วิจัยจะสนับสนุนผลิตภัณฑ์อาบน้ำที่มีความอ่อนโยนให้แก่อาสาสมัครทุกคน แนะนำให้หลีกเลี่ยงการอาบน้ำหรือแช่น้ำอุ่น การแกะเกาบริเวณรอยโรค และเลี่ยงการใส่เสื้อผ้าที่รัดเกินไปเพื่อป้องกันการเสียดสี

6. ในกรณีที่อาสาสมัครเกิดการแพ้หรืออักเสบที่ไม่สามารถควบคุมได้ ผู้วิจัยจะมีแนวทางการส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง เพื่อวินิจฉัยและรักษาตามมาตรฐานวิชาชีพ โดยจะดำเนินการภายใต้กรอบจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์อย่างเคร่งครัด

แนวทางที่วางไว้ข้างต้นนี้ เป็นมาตรการเพื่อป้องกันและแก้ไขปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาอย่างรอบคอบและเป็นระบบ โดยมีเป้าหมายหลักในการรักษาความปลอดภัยและความสบายของอาสาสมัคร ตลอดระยะเวลาของการวิจัย พร้อมทั้งยังคงประสิทธิภาพในการประเมินผลลัพธ์ของการรักษาอย่างแม่นยำ

3.12 การพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)

3.12.1 โครงการนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ (declaration of Helsinki) รายงานเบลมอนต์ (Belmont report) แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH-GCP)

3.12.2 กระบวนการขอความยินยอมอาสาสมัคร

ให้แพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยเป็นผู้ขอความยินยอมจากอาสาสมัครแทนแพทย์เจ้าของโครงการวิจัย โดยแพทย์ผู้ทำหน้าที่นี้ได้รับการอบรม GCP/HSP (Good clinical practice /Human subject protection) และได้รับการมอบหมายอย่างเป็นทางการในเอกสารโครงการวิจัย ให้อาสาสมัครลงนามยินยอมและเข้าใจถึงสิ่งต่อไปนี้ โดยแพทย์ผู้วิจัยจะเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย และหากอาสาสมัครมีข้อสงสัยเกี่ยวกับขั้นตอนการวิจัย สามารถสอบถามแพทย์ผู้วิจัยได้

โดยตรง โดยเริ่มดำเนินการภายหลังได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ทั้งนี้ ไม่มีการบังคับหรือเสนอประโยชน์ที่ไม่เหมาะสม

1. วัตถุประสงค์ของงานวิจัยและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย
2. วิธีการทำงานวิจัย
3. ผู้สนับสนุนงานวิจัย
4. ประโยชน์และความเสี่ยงของงานวิจัย
5. มีการเซ็นต์เอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)
6. สิทธิในการยินยอมออกจากงานวิจัยนำไปสู่การจัดการความเสี่ยงอย่างเหมาะสมจากผู้ทำการวิจัยที่ได้รับการรับรอง

7. ปกป้องและรักษาความเป็นส่วนตัวและความลับของอาสาสมัคร สอดคล้องกับกฎหมายไทยและมาตรฐานสากล

8. ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่เกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยต้องถูกรายงานไปยังคณะกรรมการจริยธรรมฯ

9. ผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ตลอดระยะเวลาการเข้าร่วมวิจัยและจะได้รับค่าตอบแทนทางจริยธรรมที่เหมาะสม

ไม่มีการศึกษาในกลุ่มอ่อนแอและเปราะบาง (vulnerable subjects)

3.12.3 การวางแผนป้องกันและแก้ไขปัญหาความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับอาสาสมัคร

การวางแผนป้องกันและแก้ไขปัญหาที่อาจเกิดขึ้น เช่น คั้น ระบายเคือง แดง แห้ง ลอก เป็นขุย เป็นต้น

ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงขึ้นให้อาสาสมัคร แจ้งแพทย์ผู้วิจัยในทันที เพื่อให้แพทย์ผู้วิจัย ประเมินผลข้างเคียง ให้คำแนะนำ และวางแผนการรักษา หรือนัดหมายอาสาสมัครมาติดตามอาการ ก่อนวันนัดติดตามได้

แนะนำการปฏิบัติตัวในระหว่างการใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา แก้อาสาสมัคร โดยมีข้อควรปฏิบัติ ดังนี้

1. อาสาสมัครได้รับคำแนะนำให้ทาครีมบาง ๆ เฉพาะบริเวณที่มีรอยโรค และหลีกเลี่ยงการทายาบริเวณที่มีแผลเปิด หรือผิวหนังที่อักเสบรุนแรง แจ้งอาสาสมัครว่าอาจมีอาการระคายเคืองเล็กน้อยถึงปานกลางในช่วงแรก (2-4 สัปดาห์) เป็นปกติ
2. แนะนำให้อาสาสมัครงดใช้ผลิตภัณฑ์ หรือการทำหัตถการที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยทุกชนิด

3. แนะนำให้อาสาสมัครใช้ครีมให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง และผลิตภัณฑ์อาบน้ำสบู่อ่อน pH5.5 ตามที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ ตลอดระยะเวลาการวิจัย หลีกเลี่ยงการอาบหรือแช่น้ำอุ่น การแกะเกาบริเวณรอยโรค และเลี่ยงการใส่เสื้อผ้าที่รัดเกินไปเพื่อป้องกันการเสียดสี

4. แนะนำให้อาสาสมัครหลีกเลี่ยงแสงแดด และใช้ครีมกันแดดที่มี SPF อย่างน้อย 50 ในกรณีที่ต้องทำกิจกรรมกลางแจ้ง

อาการผื่นลอกแห้งเป็นขุยหรือสะเก็ด ให้อาสาสมัครใช้สารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวและอาบน้ำด้วยสบู่อ่อน กรณีที่อาการลอกรุนแรง แดง แสบให้มาพบแพทย์ทันที เนื่องจาก อาจเป็นภาวะผื่นแพ้ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาทา สเตียรอยด์ เช่น 0.02% triamcinolone acetonide cream ทาวันละ 2 ครั้ง 5-7 วัน โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้ที่จัดยาทาให้อาสาสมัครโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆ และดูแลรักษาจะหายเป็นปกติ ส่วนอาการแห้ง ลอกนั้น อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้ทาครีมให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง ที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ เพื่อลดโอกาสเกิดการระคายเคืองผิวหนัง ในกรณีที่อาสาสมัครเกิดอาการแพ้หรืออักเสบที่ไม่สามารถควบคุมได้ ผู้วิจัยจะแนะนำให้หยุดการใช้สารทดสอบ และ นัดมาพบแพทย์ผู้วิจัย เพื่อประเมินการดูแลรักษาต่อไป

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา แพทย์ผู้วิจัยต้องเขียนอธิบาย โดยละเอียดถึงผลการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่นเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และผลลัพธ์จากผลข้างเคียงดังกล่าวหลังจากที่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัยได้หยุดการใช้และได้รับการรักษาแล้ว และจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นดังกล่าวให้แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ทราบ โดยเร็วที่สุด

หากอาสาสมัครเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง แพทย์ผู้ทำวิจัยจะดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดตามมาตรฐานการแพทย์แผนปัจจุบันจนผู้เข้าร่วมวิจัยหาย เป็นปกติโดยปราศจากค่าใช้จ่ายใด ๆ

3.12.4 การรักษาความลับของข้อมูลของอาสาสมัคร

การถ่ายภาพรูปแขนของอาสาสมัครได้รับการรักษาไว้เป็นความลับโดยผู้ที่สามารถเข้าถึงภาพถ่ายเป็นเพียงผู้วิจัยเท่านั้น โดยไม่ระบุตัวตนของอาสาสมัคร ด้วยการดำเนินการวิจัยและการนำเสนอข้อมูลผลการศึกษาเพื่อประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้น จะไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ เป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัว โดยมีการใส่รหัสในการเข้าถึงระบบคอมพิวเตอร์ที่จัดเก็บข้อมูลและมีผู้วิจัยเท่านั้นที่เข้าถึงข้อมูลได้ และจะทำลายข้อมูลทั้งหมดเมื่อเสร็จสิ้นโครงการวิจัยและเผยแพร่งานวิจัย โดยจะเก็บข้อมูลศึกษาไว้ระยะเวลา 5 ปีก่อนทำลาย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

หลังจากโครงการวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิผลทางคลินิกระหว่าง ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา กับครีมลอก ในการรักษาโรคขนคุด ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงเรียบร้อยแล้ว ตั้งแต่วันที่ 30 ตุลาคม 2568 ตามเลขรหัสอนุมัติที่ COA: 211/2025 EC 25192-20 ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 17 ธันวาคม 2568 จนถึงวันที่ 20 มีนาคม 2569 มีอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยจำนวน 20 คน

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (General Characteristic of the Sample)

อาสาสมัครผู้ร่วมวิจัยจำนวน 20 คน อายุเฉลี่ยเท่ากับ 30.9 ± 5.2 ปี ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร ได้แก่ เพศชาย จำนวน 13 คน (ร้อยละ 65) และเพศหญิง จำนวน 7 คน (ร้อยละ 35) สีสผิวตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type 3 จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) และ type 4 จำนวน 17 คน (ร้อยละ 85) ค่าเฉลี่ย BMI เท่ากับ $27.2 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ โดยมีค่าเฉลี่ย BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45) และ ค่าเฉลี่ย BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ จำนวน 11 คน (ร้อยละ 55) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคขนคุด ได้แก่ มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคขนคุด จำนวน 5 คน (ร้อยละ 25) และไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคขนคุด จำนวน 15 คน (ร้อยละ 75) มีภาวะที่สัมพันธ์กับโรคขนคุด ได้แก่ อาการคันที่ผื่นจำนวน 1 คน (ร้อยละ 5) ภาวะผิวแห้ง จำนวน 14 คน (ร้อยละ 70) โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) มีประวัติการรักษาโรคขนคุดในอดีต จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) ได้แก่ การใช้สารผลัดเซลล์ผิว เช่น alpha hydroxy acid peel, long-pulse ND YAG laser และครีมทาให้ความชุ่มชื้นผิว เป็นต้น (ตารางที่ 4.1)

อาสาสมัครทั้งหมด 20 คน ได้ผ่านการคัดกรองโดยการทดสอบอาการแพ้ด้วยวิธี repeat open application test (ROAT) หรือ use test ตามแนวทางที่กำหนดไว้ในระเบียบวิธีวิจัย ผลการทดสอบพบว่า อาสาสมัครทั้ง 20 คน ไม่พบอาการแพ้จากการใช้สารทดสอบ โดยไม่พบอาการระคายเคืองที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2+ คะแนน หรือไม่พบลักษณะของอาการแพ้ผิวหนัง เช่น ผื่นแดงบวม ชัดเจน ตุ่มน้ำ หรือปฏิกิริยาการระคายเคืองรุนแรง

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (อาสาสมัคร, n = 20)

ข้อมูลทางคลินิก	ผลวิจัย (n=20)
อายุ (ปี) (min=24 , max=43)	
อายุ ,ปี, ค่าเฉลี่ย (SD)	30.9 (5.2)
อายุ < = 35 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	17 (85.0)
อายุ > 35 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	3 (15.0)
เพศ	จำนวน (ร้อยละ)
ชาย	13 (65.0)
หญิง	7 (35.0)
สีผิวตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type	จำนวน (ร้อยละ)
3	3 (15.0)
4	17 (85.0)
ค่าเฉลี่ย BMI (kg/m^2)	mean (SD)
(min=18.8 , max=37.9)	27.2 (5.8)
BMI <25 kg/m^2 , จำนวน (ร้อยละ)	9 (45.0)
BMI >25 kg/m^2 , จำนวน (ร้อยละ)	11 (55.0)
ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคชนิด,	จำนวน (ร้อยละ)
มี	5 (25.0)
ไม่มี	15 (75.0)
ภาวะที่สัมพันธ์กับโรคชนิด	จำนวน (ร้อยละ)
อาการคันที่ผิวหนัง	1 (5.0)
ภาวะผิวแห้ง	14 (70.0)
โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ (allergic rhinitis)	3 (15.0)
โรคผื่นแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis)	0
โรคหอบหืด (asthma)	0
ประวัติโรคผิวหนังแห้งเกล็ดปลา	0
ประวัติการรักษาโรคชนิดก่อนเริ่มการศึกษา	จำนวน(ร้อยละ)
มี	3 (15.0)
ไม่มี	17 (85.0)

4.2 ผลงานวิจัยหลัก (Primary Outcome)

เปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิก ด้วยเกณฑ์ คะแนน Investigator's global assessment scale (IGAS)

การประเมินประสิทธิผลทางคลินิกเปรียบเทียบจากภาพถ่ายของสัปดาห์ที่ 0 กับภาพถ่ายของสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และกลุ่มครีมหลอก ได้ผลดังนี้

สัปดาห์ที่ 4 พบว่าอาสาสมัครกลุ่มครีมไตรฟาริทีนไม่มีการเปลี่ยนแปลงมีจำนวน 10 คน (ร้อยละ 50) ใน และกลุ่มครีมหลอก จำนวน 12 คน (ร้อยละ 60) กลุ่มครีมไตรฟาริทีนมีอาการดีขึ้นน้อยกว่า 25% จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) กลุ่มครีมหลอก จำนวน 5 คน (ร้อยละ 25) และกลุ่มครีมไตรฟาริทีนอาการดีขึ้นระดับ 25–50% จำนวน 2 คน (ร้อยละ 10) กลุ่มครีมหลอก จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15)

สัปดาห์ที่ 8 พบว่าอาสาสมัครกลุ่มครีมไตรฟาริทีนที่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงมีจำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) และกลุ่มครีมหลอก จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) กลุ่มครีมไตรฟาริทีนมีอาการดีขึ้นน้อยกว่า 25% จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) กลุ่มครีมหลอก จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) และอาการดีขึ้นระดับ 25–50% พบเฉพาะในกลุ่มครีมหลอก จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45) อาการดีขึ้นระดับ 50–75% พบในกลุ่มครีมไตรฟาริทีน จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45) ขณะที่ไม่พบในกลุ่มครีมหลอก เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.004$)

สัปดาห์ที่ 12 กลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ครีมไตรฟาริทีน อาการดีขึ้นน้อยกว่า 25% จำนวน 6 คน (ร้อยละ 30) กลุ่มครีมหลอก จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45) อาการดีขึ้นระดับ 25–50% พบในกลุ่มครีมไตรฟาริทีน จำนวน 4 คน (ร้อยละ 20) กลุ่มครีมหลอก จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) และอาการดีขึ้นระดับ 50–75% พบในกลุ่มครีมไตรฟาริทีน จำนวน 7 คน (ร้อยละ 35) กลุ่มครีมหลอก จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) สำหรับที่มีอาการดีขึ้นมากกว่า 75% พบเฉพาะในกลุ่มครีมไตรฟาริทีน จำนวน 3 คน (ร้อยละ 15) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.039$)

สรุปการประเมินอาการดีขึ้นทางคลินิกโดยใช้เกณฑ์ Investigator's Global Assessment Scale (IGAS) เปรียบเทียบจากภาพถ่ายระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และกลุ่มครีมหลอก อาการดีขึ้นทางคลินิกในระดับ 3-4 (ดีขึ้น $\geq 50\%$) กลุ่มครีมไตรฟาริทีนมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มครีมหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วงสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ($p = 0.004$, $p = 0.039$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.2, ภาพที่ 4.1-4.2)

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบร้อยละของ Investigator's global assessment scale (IGAS) ระหว่าง
กลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% เทียบกับการทาครีมหลอก

IGAS	กลุ่มครีมไตรฟาริทีน	กลุ่มครีมหลอก	p value
	(n=20)	(n=20)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
สัปดาห์ที่ 4			
0 - ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	10 (50)	12 (60)	N/A
1 - ดีขึ้น น้อยกว่า 25%	8 (40)	5 (25)	
2 - ดีขึ้น 25-50%	2 (10)	3 (15)	
3 - ดีขึ้น 50-75%	0	0	
4 - ดีขึ้นมากกว่า 75%	0	0	
สัปดาห์ที่ 8			
0 - ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	3 (15)	3 (15)	0.004
1 - ดีขึ้น น้อยกว่า 25%	8 (40)	8 (40)	
2 - ดีขึ้น 25-50%	0	9 (45)	
3 - ดีขึ้น 50-75%	9 (45)	0	
4 - ดีขึ้นมากกว่า 75%	0	0	
สัปดาห์ที่ 12			
0 - ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	0	0	0.039
1 - ดีขึ้น น้อยกว่า 25%	6 (30)	9 (45)	
2 - ดีขึ้น 25-50%	4 (20)	8 (40)	
3 - ดีขึ้น 50-75%	7 (35)	3 (15)	
4 - ดีขึ้นมากกว่า 75%	3 (15)	0	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ McNemar test เปรียบเทียบร้อยละของ Investigator's global assessment scale (IGAS) ที่ระดับ 2 ขึ้นไป ระหว่าง 2 กลุ่ม

**N/A = non-applicable (ประเมินไม่ได้)



ภาพที่ 4.1 ลักษณะโดยรวมของผื่นโรคขนคุดที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาซึ่งที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005%



ภาพที่ 4.2 ลักษณะโดยรวมของผื่นโรคขนคุดที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาซึ่งที่ทาครีมหลอก

4.3 ผลงานวิจัยรอง (Secondary Outcomes)

4.3.1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยค่าความขรุขระของผื่นโรคขนคุด (mean roughness, R3) โดยใช้เครื่อง Visioscan® VC 98 ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% เปรียบเทียบกับการทาครีมหลอก

การประเมินความขรุขระของผื่นโรคขนคุดจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และครีมหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (เริ่มวิจัย) สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ได้ผลดังนี้

ผลการตรวจค่าความขรุขระของผิวนิโรคขนคุดของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยครีมไตรฟาโรทีน ในวันก่อนทำการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) เท่ากับ 78.2 ± 9.8 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 77.1 ± 8.8 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความขรุขระไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.252)

สัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ยความขรุขระในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาโรทีน มีค่าเท่ากับ 79.8 ± 12.6 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 77.4 ± 9.7 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความขรุขระไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.276)

สัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ยความขรุขระในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาโรทีน มีค่าเท่ากับ 78.4 ± 10.2 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 76.4 ± 9.9 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความขรุขระไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.183)

สัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ยความขรุขระในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาโรทีน มีค่าเท่ากับ 75.9 ± 10.3 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 74.9 ± 9.0 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความขรุขระไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.516)

สรุปค่าเฉลี่ยความขรุขระของผิวนิโรคขนคุดจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาโรทีน และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.276, 0.183 และ 0.516 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความขรุขระของอาสาสมัครในแต่ละกลุ่ม ระหว่างสัปดาห์ที่เริ่มวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงสัปดาห์สุดท้าย (สัปดาห์ที่ 12) พบว่าค่าเฉลี่ยความขรุขระลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value (within group) = 0.224, 0.194 ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.3)

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความขรุขระของผิวนิโรคขนคุด (mean roughness, R3) ที่วัดด้วยเครื่อง Visioscan® VC 98 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟาโรทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก

เวลา	mean roughness (SD)		p value
	กลุ่มครีมไตรฟาโรทีน (n=20)	กลุ่มครีมหลอก (n=20)	
สัปดาห์ที่ 0 (เริ่มวิจัย)	78.2 (9.8)	77.1 (8.8)	0.252
สัปดาห์ที่ 4	79.8 (12.6)	77.4 (9.7)	0.276
สัปดาห์ที่ 8	78.4 (10.2)	76.4 (9.9)	0.183
สัปดาห์ที่ 12	75.9 (10.3)	74.9 (9.0)	0.516
p value (within group)	0.224	0.194	

หมายเหตุ วิเคราะห์สถิติโดยใช้ paired t test และ two-way, repeated measure ANOVA test

4.3.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิว (mean erythema index) โดยใช้เครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% และครีมหลอก

การประเมินความแดงของผื่นโรคบนคุดจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และครีมหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (เริ่มวิจัย) สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ได้ผลดังนี้

ผลการประเมินค่าความแดงของผื่นโรคบนคุดของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยครีมไตรฟาริทีน ในวันก่อนทำการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) มีค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) เท่ากับ 259.2 ± 60.8 หน่วย และกลุ่มที่ทาครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 249.5 ± 53.3 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.171)

สัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเท่ากับ 266.2 ± 59.6 หน่วย ซึ่งมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ครีมหลอกที่มีค่าเท่ากับ 237.4 ± 53.7 หน่วย พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.017)

สัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเท่ากับ 255.9 ± 63.5 หน่วย ซึ่งมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ครีมหลอกที่มีค่าเท่ากับ 231.6 ± 53.8 หน่วย พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.009)

สัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเท่ากับ 214.4 ± 58.2 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 219.3 ± 60.6 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.378)

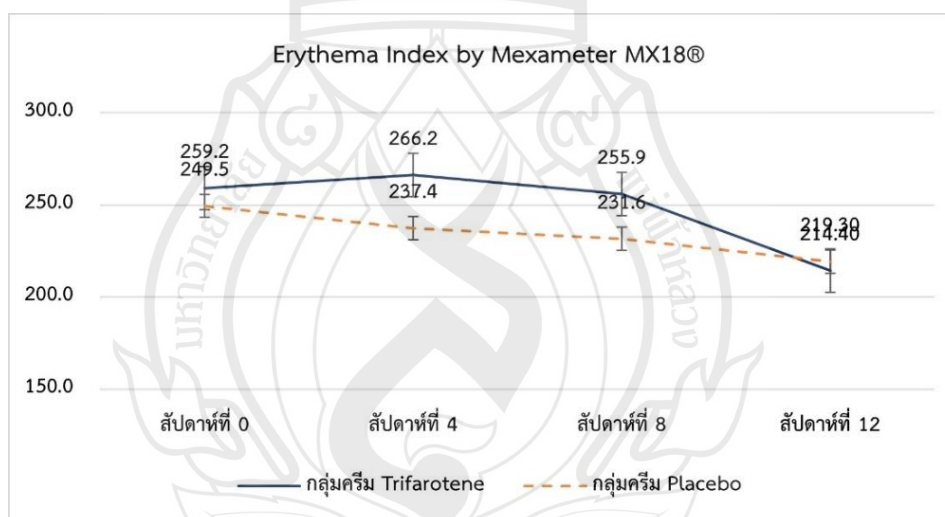
สรุปค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก สัปดาห์ที่ 4 และ 8 พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.017 และ 0.009 ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มในสัปดาห์ที่ 12 (p value = 0.378)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวของอาสาสมัครในกลุ่มเดียวกัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 และมีค่าเฉลี่ยลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่เริ่มวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value (within group) < 0.001) และกลุ่มที่ทาครีมหลอก มีค่าเฉลี่ยลดลงอย่างต่อเนื่องที่สัปดาห์ 4, 8 และ 12 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่เริ่มวิจัย โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value (within group) = 0.003) (ตารางที่ 4.4, ภาพที่ 4.3)

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีความแดงผิว (mean erythema index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter®MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟารโทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก

เวลา	mean erythema index (SD)		p value
	กลุ่มครีมไตรฟารโทีน (n=20)	กลุ่มครีมหลอก (n=20)	
สัปดาห์ที่ 0 (เริ่มวิจัย)	259.2 (60.8)	249.5 (53.3)	0.171
สัปดาห์ที่ 4	266.2 (59.6)	237.4 (53.7)	0.017
สัปดาห์ที่ 8	255.9 (63.5)	231.6 (53.8)	0.009
สัปดาห์ที่ 12	214.4 (58.2)	219.3 (60.6)	0.378
p value (within group)	<0.001	0.003	

หมายเหตุ วิเคราะห์สถิติโดยใช้ paired t test และ two-way, repeated measure ANOVA test



ภาพที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความแดงผิว (mean erythema index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟารโทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก ที่เวลาต่าง ๆ

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความแดงผิวของผื่นโรคขนคุด (mean difference of erythema index) โดยใช้เครื่อง Mexameter® MX18 ในกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟารโทีน 0.005% และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก ในระยะเวลาต่าง ๆ

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าดัชนีความแดงผิว (mean difference of erythema index) ของผื่นโรคขนคุด ในกลุ่มที่ทาครีมไตรฟารโทีนในระยะเวลาต่าง ๆ จากสัปดาห์

เริ่มต้นจนถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา พบว่าความแตกต่างค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวและค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean $\pm$ SE) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0-4 มีค่าเท่ากับ -6.9 ± 9.5 หน่วย (p value = 1.00) สัปดาห์ที่ 0-8 มีค่าเท่ากับ 3.3 ± 11.8 หน่วย (p value = 1.00) สัปดาห์ที่ 0-12 มีค่าเท่ากับ 44.8 ± 10.1 หน่วย (p value = 0.002) สัปดาห์ที่ 4-8 มีค่าเท่ากับ 10.3 ± 7 หน่วย (p value = 0.947) สัปดาห์ที่ 4-12 มีค่า 51.8 ± 9.1 หน่วย (p value < 0.001) และสัปดาห์ที่ 8-12 มีค่า 41.5 ± 9.4 หน่วย (p value = 0.002)

สรุปผลการศึกษาในกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาโรทีน มีการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงผิวลดลง พบว่าในช่วงต้นของการรักษา สัปดาห์ที่ 0-4, 0-8 และ 4-8 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 1.000, 1.000 และ 0.947 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามพบว่าดัชนีค่าความแดงผิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบที่สัปดาห์ 0-12, 4-12 และ 8-12 (p value = 0.002, p < 0.001 และ p = 0.002 ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.5)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าดัชนีความแดงผิว (mean difference of erythema index) ของผื่นโรคขunks ในกลุ่มที่ทาครีมหลอกในระยะเวลาต่าง ๆ จากสัปดาห์เริ่มต้นจนถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา พบว่าความแตกต่างค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวและค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean $\pm$ SE) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0-4 มีค่าเท่ากับ 12.1 ± 6.6 หน่วย (p value = 0.489) สัปดาห์ที่ 0-8 มีค่าเท่ากับ 17.9 ± 8.5 หน่วย (p value = 0.294) สัปดาห์ที่ 0-12 มีค่าเท่ากับ 30.2 ± 7.9 หน่วย (p value = 0.007) สัปดาห์ที่ 4-8 มีค่าเท่ากับ 5.8 ± 9.5 หน่วย (p value = 1.000) สัปดาห์ที่ 4-12 มีค่า 18.1 ± 9.1 หน่วย (p value = 0.372) และสัปดาห์ที่ 8-12 มีค่า 12.3 ± 8.0 หน่วย (p value = 0.854)

สรุปในกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยดัชนีความแดงผิวลดลง โดยพบว่าเป็นช่วงระยะต้นถึงกลางของการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0-4, 0-8, 4-8, 4-12 และ 8-12) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.4889, 0.294, 1.000, 0.372 และ 0.854 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม พบว่าสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับ baseline (สัปดาห์ที่ 0-12) มีการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงผิวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.007) (ตารางที่ 4.5)

ตารางที่ 4.5 ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความแดงผิว (mean difference of erythema index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter®MX18 ในกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก

สัปดาห์ที่ เปรียบเทียบ	กลุ่มครีมไตรฟาริทีน (n=20)			กลุ่มครีมหลอก (n=20)		
	Mean	Standard	p	Mean	Standard	p
	Difference	error	value*	Difference	error	value*
สัปดาห์ที่ 0-4	-6.9	9.5	1.000	12.1	6.6	0.489
สัปดาห์ที่ 0-8	3.3	11.8	1.000	17.9	8.5	0.294
สัปดาห์ที่ 0-12	44.8	10.1	0.002	30.2	7.9	0.007
สัปดาห์ที่ 4-8	10.3	7.0	0.947	5.8	9.5	1.000
สัปดาห์ที่ 4-12	51.8	9.1	<0.001	18.1	9.1	0.372
สัปดาห์ที่ 8-12	41.5	9.4	0.002	12.3	8.0	0.854

หมายเหตุ *วิเคราะห์สถิติโดยทดสอบ post hoc test ด้วย Bonferroni test

4.3.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิว (mean melanin Index) โดยใช้เครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีมไตรฟาริทีน 0.005% และครีมหลอก

การประเมินความดำของผิวนโรคชนคุตจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และครีมหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (เริ่มวิจัย) สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ได้ผลดังนี้

ผลการประเมินค่าความดำของผิวนโรคชนคุตจากกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยครีมไตรฟาริทีน ในวันก่อนทำการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) มีค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) เท่ากับ 134.6 ± 53.3 หน่วย และกลุ่มที่ทาครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 129.3 ± 46.2 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความดำไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.306)

สัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเท่ากับ 112.5 ± 56.5 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 109.5 ± 45.1 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความดำไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.530)

สัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเท่ากับ 83.6 ± 42.8 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 76.1 ± 44.3 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความดำไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.106)

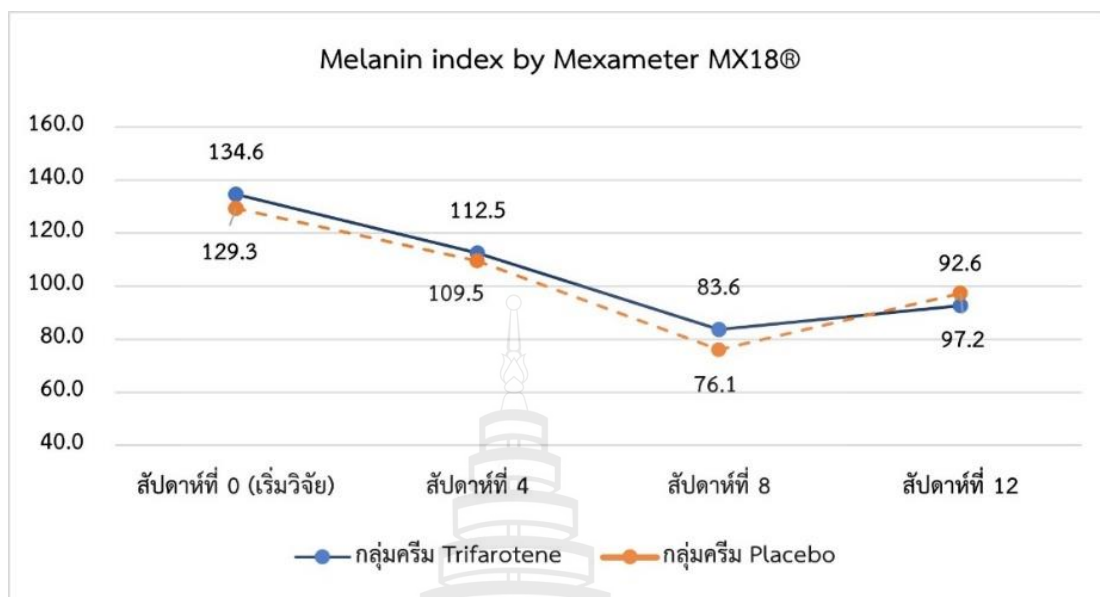
สัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวในกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน มีค่าเท่ากับ 92.6 ± 45.0 หน่วย และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีค่าเท่ากับ 97.2 ± 43.2 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มพบค่าเฉลี่ยความดำไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.347)

สรุปเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับครีมไตรฟาริทีน และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.530 , 0.106 และ 0.347 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวของอาสาสมัครในกลุ่มเดียวกัน ระหว่างสัปดาห์ที่เริ่มวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) และสัปดาห์สุดท้าย (สัปดาห์ที่ 12) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.001) (ตารางที่ 4.6, ภาพที่ 4.4)

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีความดำผิว (mean melanin index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟาริทีน 0.005% และกลุ่มครีมหลอก

เวลา	mean melanin index (SD)		p value
	กลุ่มครีมไตรฟาริทีน	กลุ่มครีมหลอก	
	(n=20)	(n=20)	
สัปดาห์ที่ 0 (เริ่มวิจัย)	134.6 (53.3)	129.3 (46.2)	0.306
สัปดาห์ที่ 4	112.5 (56.5)	109.5 (45.1)	0.530
สัปดาห์ที่ 8	83.6 (42.8)	76.1 (44.3)	0.106
สัปดาห์ที่ 12	92.6 (45.0)	97.2 (43.2)	0.347
p value (within group)	<0.001	<0.001	

หมายเหตุ วิเคราะห์สถิติโดยใช้ paired t test และ two-way, repeated measure ANOVA test



ภาพที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความดำผิว (mean melanin Index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ระหว่างกลุ่มครีมไตรฟารोटิน 0.005% และกลุ่มครีมหลอกที่เวลาต่าง ๆ

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความดำผิวของผื่นโรคขนคุด (mean difference of melanin Index) โดยใช้เครื่อง Mexameter® MX18 ในกลุ่มที่รักษาด้วยการทาครีม ไตรฟารोटิน 0.005% และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก ในระยะเวลาต่าง ๆ

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าดัชนีความดำผิว (mean difference of melanin index) ของผื่นโรคขนคุด ในกลุ่มที่ทาครีมไตรฟารोटินในระยะเวลาต่าง ๆ จากสัปดาห์เริ่มต้นจนถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา พบว่าความแตกต่างค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวและค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean $\pm$ SE) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0-4 มีค่าเท่ากับ 22.1 ± 5.6 หน่วย (p value = 0.005) สัปดาห์ที่ 0-8 มีค่าเท่ากับ 51.0 ± 3.9 หน่วย (p<0.001) สัปดาห์ที่ 0-12 มีค่าเท่ากับ 42.0 ± 5.7 หน่วย (p value <0.001) สัปดาห์ที่ 4-8 มีค่าเท่ากับ 28.9 ± 4.8 หน่วย (p value <0.001) สัปดาห์ที่ 4-12 มีค่าเท่ากับ 19.9 ± 6.1 หน่วย (p value=0.024) สัปดาห์ที่ 8-12 มีค่าเท่ากับ -9.1 ± 3.8 หน่วย (p value=0.160)

สรุปผลการศึกษาในกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟารोटินมีการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความดำผิวลดลงโดยมีค่าดัชนีความดำลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 0-4 , 0-8 , 0-12 , 4-8 และ 4-12 (p value = 0.005 , <0.001 , <0.001 , <0.001 และ 0.024 ตามลำดับ) แต่ในสัปดาห์ที่ 8-12 ค่าดัชนีความดำผิวของผื่นโรคขนคุดลดลงแบบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ (p value = 0.160) (ตารางที่ 4.7)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของค่าดัชนีความดำผิว (mean difference of melanin index) ของผิวนิโรคชนคุด ในกลุ่มที่ทาครีมหลอกในระยะเวลาต่าง ๆ จากสัปดาห์เริ่มต้นจนถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา พบว่าความแตกต่างค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวและค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean $\pm$ SE) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0-4 มีค่าเท่ากับ 19.7 ± 5.1 หน่วย (p value = 0.006) สัปดาห์ที่ 0-8 มีค่าเท่ากับ 53.2 ± 4.1 หน่วย (p value = <0.001) สัปดาห์ที่ 0-12 มีค่าเท่ากับ 32.0 ± 5.9 หน่วย (p value = <0.001) สัปดาห์ที่ 4-8 มีค่าเท่ากับ 33.5 ± 4.0 หน่วย (p value = <0.001) สัปดาห์ที่ 4-12 มีค่าเท่ากับ 12.3 ± 5.3 หน่วย (p value=0.185) สัปดาห์ที่ 8-12 มีค่าเท่ากับ -21.2 ± 4.9 หน่วย (p value=0.002)

สรุปในกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวลดลง พบว่าระหว่างสัปดาห์ที่ 0-4, 0-8, 0-12 , 4-8 และ 8-12 มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยดัชนีความดำผิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.006 , <0.001 , <0.001 , <0.001 และ 0.002 ตามลำดับ แต่ในสัปดาห์ที่ 4-12 ค่าดัชนีความดำผิวของผิวนิโรคชนคุดลดลงแบบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ (p value = 0.185) (ตารางที่ 4.7)

ตารางที่ 4.7 ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของดัชนีความดำผิว (mean difference of melanin index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter®MX18 ในกลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% และกลุ่มที่ใช้ครีมหลอก

สัปดาห์ที่ เปรียบเทียบ	กลุ่มครีมไตรฟาริทีน (n=20)			กลุ่มครีมหลอก (n=20)		
	Mean Difference	Standard error	p value*	Mean Difference	Standard error	p value*
สัปดาห์ที่ 0-4	22.1	5.6	0.005	19.7	5.1	0.006
สัปดาห์ที่ 0-8	51.0	3.9	<0.001	53.2	4.1	<0.001
สัปดาห์ที่ 0-12	42.0	5.7	<0.001	32.0	5.9	<0.001
สัปดาห์ที่ 4-8	28.9	4.8	<0.001	33.5	4.0	<0.001
สัปดาห์ที่ 4-12	19.9	6.1	0.024	12.3	5.3	0.185
สัปดาห์ที่ 8-12	-9.1	3.8	0.160	-21.2	4.9	0.002

หมายเหตุ วิเคราะห์สถิติโดย ทดสอบ post hoc test ด้วย Bonferroni test

4.3.4 ความพึงพอใจของอาสาสมัคร

จากการประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัคร ในสัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา พบว่ากลุ่มที่ทาครีมไตรฟาริทีน มีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 2 จำนวน 2 คน (ร้อยละ10) กลุ่มที่ทาครีม

หลอก มีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 2 จำนวน 1 คน (ร้อยละ 5) กลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาริทีนมีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 3 จำนวน 2 คน (ร้อยละ 10) กลุ่มที่ใช้ครีมหลอกมีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 3 จำนวน 4 คน (ร้อยละ 20) กลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาริทีนมีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 4 จำนวน 7 คน (ร้อยละ 35) กลุ่มที่ใช้ครีมหลอกมีคะแนนความพึงพอใจ ที่ระดับ 4 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45) กลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาริทีนมีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 5 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45) กลุ่มที่ใช้ครีมหลอกมีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 5 จำนวน 6 คน (ร้อยละ 30) เมื่อเปรียบเทียบ ร้อยละคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 4-5 ระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$)

สรุปการประเมินค่าความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังการรักษา (สัปดาห์ที่ 12) พบว่ากลุ่มที่ใช้ครีมไตรฟาริทีนมีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 4-5 (มากหรือมากที่สุด) จำนวน 16 คน (ร้อยละ 80) กลุ่มที่ใช้ครีมหลอก มีคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 4-5 จำนวน 15 คน (ร้อยละ 75) เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) (ตารางที่ 4.8)

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร

คะแนนระดับความพึงพอใจ	กลุ่มครีมไตรฟาริทีน (n=20)	กลุ่มครีมหลอก (n=20)	p value*
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
1 = พึงพอใจน้อยที่สุด			
2 = พึงพอใจเล็กน้อย	2 (10)	1 (5)	
3 = พึงพอใจปานกลาง	2 (10)	4 (20)	
4 = พึงพอใจมาก	7 (35)	9 (45)	1.000
5 = พึงพอใจมากที่สุด	9 (45)	6 (30)	

หมายเหตุ *วิเคราะห์สถิติโดย McNemar test เปรียบเทียบร้อยละคะแนนความพึงพอใจที่ระดับ 4-5 ระหว่าง 2 กลุ่ม

4.3.5 การประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา (Adverse Effects)

จากการประเมินผลข้างเคียงที่เกิดกับอาสาสมัคร โดยใช้ระดับการเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ประเมินผลได้ดังนี้ กลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาริทีนมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น คือ ผิวหนังแดงบริเวณต้นแขน ระดับ 1 จำนวน 5 คน (ร้อยละ 25) ระดับ 2 จำนวน 5 คน (ร้อยละ 25) พบอาการผิวน้ำลอก ระดับ 1 จำนวน 1 คน (ร้อยละ 5) ระดับ 2 จำนวน 5 คน (ร้อยละ 25) มีอาการคันที่ต้นแขน ระดับ 1 จำนวน 4 คน (ร้อยละ 20) ระดับ 2 จำนวน 5 คน (ร้อยละ 25) และมีอาการแสบ ระดับ 1 จำนวน 1

คน (ร้อยละ 5) ระดับ 2 จำนวน 2 คน (ร้อยละ 10) โดยมีอาสาสมัครที่มีกลุ่มอาการร่วม เช่น อาการ ผิวน้ำแดง แห้ง และคัน เป็นจำนวน 5 คน กลุ่มที่ได้รับครีมลอก ไม่พบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น เมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างสองกลุ่ม พบอาการผิวน้ำแดง ผิวน้ำแห้ง และคัน ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไตรฟาโรทีน ($p = 0.002, 0.031$ และ 0.004 ตามลำดับ) ขณะที่อาการแสบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.250$) โดยอาการดังกล่าวเป็นเพียงเล็กน้อย และดีขึ้นได้โดยการทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นเพิ่มขึ้น และอาสาสมัครที่มีอาการข้างเคียงที่ ระดับ 2 ได้รับการรักษาโดยการทายาสเตียรอยด์ (0.02% triamcinolone acetonide cream) ทำให้อาการดีขึ้นภายใน 2-3 วัน และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงหลังการรักษา (ตารางที่ 4.9)

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบผลข้างเคียงจากอาสาสมัครที่ได้รับครีมไตรฟาโรทีน และครีมลอก

ผลข้างเคียง (adverse effect)	กลุ่มครีมไตรฟาโรทีน (n=20)	กลุ่มครีมลอก (n=20)	P value*
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
ผิวน้ำแดง (redness)			
0	10 (50)	20 (100)	0.002
1	5 (25)		
2	5 (25)		
ผิวน้ำแห้ง/ลอก (dryness/scale)			
0	14 (70)	20 (100)	0.031
1	1 (5)		
2	5 (25)		
คัน (pruritus)			
0	11 (55)	20 (100)	0.004
1	4 (20)		
2	5 (25)		
แสบร้อน (burn)			
0	17 (85)	20 (100)	0.250
1	1 (5)		
2	2 (10)		

หมายเหตุ *วิเคราะห์สถิติโดย McNemar test เปรียบเทียบร้อยละผลข้างเคียง (adverse effect) ระหว่าง 2 กลุ่ม (ระดับผลข้างเคียง 0 = ไม่มีผลข้างเคียง, 1 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงน้อยและไม่ต้องการรักษาใด ๆ, 2 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาแต่ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน)

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% สามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยโรคขนคุดได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์ที่ 8 และ 12 เมื่อประเมินด้วย IGAS ซึ่งสะท้อนถึงประสิทธิภาพของยาในระยะกลางถึงระยะยาว ผลลัพธ์ดังกล่าวสอดคล้องกับกลไกของยาในกลุ่มเรตินอยด์ (topical retinoids) ที่ต้องใช้เวลาในการปรับสมดุลของ epidermal turnover และ follicular keratinization (Motamedi et al., 2022)

การศึกษากการใช้ครีมทาซาโรทีน 0.01% ในการรักษาผู้ป่วยขนคุดที่มีประวัติภูมิแพ้ จำนวน 20 คน โดยให้ทาทุกวัน พบว่าหลังจากทายาทุกวันช่วงเย็นภายใน 2 สัปดาห์ รอยโรคขนคุดจะค่อย ๆ ดีขึ้น และรอยโรคหายหลังจากผ่านไป 4-8 สัปดาห์ ซึ่งครีมทาซาโรทีนเป็นยาในกลุ่มเรตินอยด์มีการดูดซึมผ่านผิวหนังได้ต่ำและถูกกำจัดออกอย่างรวดเร็ว และมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative effect) จึงอาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคขนคุด โดยช่วยแก้ไขความผิดปกติของกระบวนการ keratinization ในชั้นผิวหนัง (Gerbig, 2002)

การศึกษากการใช้ครีมทาซาโรทีน 0.05% ศึกษาในผู้ป่วย 33 ราย เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยในกลุ่มที่ใช้ครีมทาซาโรทีน 0.05% ทุกวัน นาน 3 เดือน แสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในเรื่องความแดง อาการคัน และความขรุขระของผิวหนัง (Bogle et al., 2004)

แม้ว่าปัจจุบันยาในกลุ่มเรตินอยด์ เช่น เตรติโนอิน (tretinoin) และ ทาซาโรทีน (tazarotene) จะถูกจัดเป็น second-line treatment สำหรับโรคขนคุด และมีรายงานว่าสามารถช่วยลด keratin plugging และปรับผิวให้เรียบขึ้น (Kodali et al., 2023) แต่ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโดยไตรฟาโรทีนยังมีจำกัด งานวิจัยนี้จึงเป็นหนึ่งในหลักฐานเชิงคลินิกที่สนับสนุนว่าครีมไตรฟาโรทีนซึ่งมีความจำเพาะต่อ RAR- γ สามารถให้ผลลัพธ์ที่ดีในโรคที่มีพื้นฐานจาก follicular hyperkeratinization ได้ เช่นเดียวกับโรคสิว (acne vulgaris) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในโรคสิพบว่าไตรฟาโรทีนมีประสิทธิภาพในการลดทั้ง comedones และ inflammatory lesions ผ่านกลไกการเพิ่ม keratinocyte differentiation และลด proliferation รวมทั้งมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ (Tan et al., 2023) ซึ่งสอดคล้องกับผลลัพธ์ในงานวิจัยนี้ที่พบว่าการตอบสนองทางคลินิกของโรคขน

คุต ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากโรคขนคุตและโรคผิวหนัง pathophysiology ร่วมกันในเรื่อง follicular plugging และ perifollicular inflammation

อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลลัพธ์ทางด้านคลินิกจะดีขึ้นอย่างชัดเจน แต่การประเมินสภาพผิวด้าน ความชุ่มชื้นและความดำ ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจสะท้อนถึงลักษณะ พหุปัจจัย (multifactorial) ของโรคขนคุตที่ไม่ได้เกิดจาก keratinization เพียงอย่างเดียว แต่ยัง เกี่ยวข้องกับ skin barrier dysfunction และ xerosis ร่วมด้วย (Kootiratrakarn et al., 2015) ดังนั้นการใช้ยาเรตินอยด์เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการเปลี่ยนแปลงลักษณะพื้นผิวของผิวหนัง อย่างมีนัยสำคัญในระยะเวลา 12 สัปดาห์

ผลการศึกษาด้าน erythema index พบรูปแบบที่น่าสนใจ โดยในกลุ่มครีมไตรฟาริทีน มีค่า ความแดงเพิ่มขึ้นในระยะแรกก่อนจะลดลงในระยะต่อมา ซึ่งสอดคล้องกับลักษณะของ retinoid-induced irritation ที่มักพบในช่วงเริ่มต้นของการรักษา และจะดีขึ้นเมื่อผิวเกิดการปรับตัว (retinization) (Motamedi et al., 2022) ในขณะที่กลุ่มครีมหลอก มีค่าความแดง ลดลงต่อเนื่อง อาจเกิดจากผลของ moisturizer base ที่ช่วยฟื้นฟูพื้นผิวของผิวหนังซึ่งมีบทบาทสำคัญในโรคขนคุต เช่นเดียวกัน

ในด้านความปลอดภัย ผลการศึกษานี้พบว่าครีมไตรฟาริทีน มีอัตราการเกิดอาการข้างเคียง เช่น ผิวหนังแดงแห้งลอก และคัน สูงกว่ากลุ่มครีมหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นไปตามปฏิกิริยาของ ยาในกลุ่มเรตินอยด์ อย่างไรก็ตาม อาการโดยรวมอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และสามารถ ควบคุมได้ด้วยการทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้น และ ยาทาสเตียรอยด์ โดยไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง หรือถาวร สอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานว่าครีมไตรฟาริทีน มี safety profile ที่ดีและ tolerability สูงเมื่อเทียบกับเรตินอยด์รุ่นก่อน (Blume-Peytavi et al., 2020; Cosio et al., 2021)

จุดเด่นสำคัญของงานวิจัยนี้ คือการออกแบบงานวิจัยแบบ intra-individual split-side randomized controlled trial ซึ่งช่วยลดความแปรปรวนระหว่างบุคคล (inter-individual variability) และเพิ่มความแม่นยำในการเปรียบเทียบผลการรักษา นอกจากนี้ยังมีการใช้ทั้ง clinical scoring (IGAS) และ objective measurements (Visioscan®, Mexameter®) ทำให้สามารถ ประเมินผลได้รอบด้าน ซึ่งเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับงานวิจัยก่อนหน้านี้หลายฉบับที่มักใช้การ ประเมินทางคลินิก (clinical assessment) เพียงอย่างเดียว

เมื่อพิจารณาในภาพรวม ผลการศึกษานี้สนับสนุนว่าครีมไตรฟาริทีน เป็นทางเลือกที่มี ศักยภาพในการรักษาโรคขนคุต โดยเฉพาะผลลัพธ์ทางด้านคลินิก อย่างไรก็ตามการที่ objective parameters บางตัวไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม แสดงให้เห็นว่าการรักษาโรคขนคุตอาจจำเป็นต้องใช้

combination therapy เช่น การร่วมกับ keratolytics หรือ moisturizers เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในด้าน skin texture และ pigmentation

5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย

ปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลการศึกษา เช่น สภาพอากาศช่วงที่ทำการศึกษามีช่วงที่อากาศเย็นลง ทำให้อาสาสมัครบางรายที่มีภาวะผิวแห้ง ภูมิแพ้หรือผื่นแพ้ผิวหนัง มีรอยโรคกำเริบมากขึ้น และงานวิจัยนี้มีระยะเวลาการรักษาจำนวนค่อนข้างจำกัด อาจทำให้ไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคได้อย่างชัดเจน อีกทั้งการศึกษานี้ไม่ได้มีการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา (histopathology) เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของโรคที่เกิดขึ้นหลังการรักษาด้วยครีมไตรฟาริทีน 0.005% และครีมลอก

5.3 สรุปผลการวิจัย

การใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ในการรักษาโรคขนคุดบริเวณต้นแขนให้ผลการตอบสนองทางคลินิกโดยรวมดีกว่าครีมลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 นอกจากนี้ยังสามารถลดความแดงของผื่นได้ดีกว่าในช่วงสัปดาห์ที่ 4 และ 8 แต่ไม่พบความแตกต่างในสัปดาห์ที่ 12 ขณะที่ค่าความขรุขระ ค่าความดำของผื่น และระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มอาการหรือผลข้างเคียงพบได้มากกว่าในกลุ่มครีมไตรฟาริทีน แต่ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ดังนั้น ครีมไตรฟาริทีน 0.005% จึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคขนคุดได้

5.4 ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีความหลากหลายของประชากร ทั้งด้านอายุ เพศ และชนิดผิว เพื่อเป็นการเพิ่มความสามารถในการประยุกต์ใช้ผลการศึกษาในวงกว้าง และเสริมความน่าเชื่อถือทางสถิติของผลลัพธ์ที่ได้

2. หากในอนาคตมีการพัฒนาในเรื่องของสูตรตำรับ (formulation) ในด้านของระดับความเข้มข้นของครีมไตรฟาริทีน ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเข้มข้นที่เหมาะสมในการรักษาโรคขนคุด



รายการอ้างอิง

- Alai, N. N., & Elston, D. M. (2022). *Keratosis pilaris*. Medscape.
<http://emedicine.medscape.com/article/1070651-overview>
- Alcántara González, J., Boixeda, P., Truchuelo Díez, M. T., & Fleta Asín, B. (2011). Keratosis pilaris rubra and keratosis pilaris atrophicans faciei treated with pulsed dye laser: report of 10 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(6), 710–714. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03772.x>
- Baden, H. P., & Byers, H. R. (1994). Clinical findings, cutaneous pathology, and response to therapy in 21 patients with keratosis pilaris atrophicans. *Archives of Dermatology*, 130(4), 469–475.
- Barth, J. H., Ng, L. L., Wojnarowska, F., & Dawber, R. P. (1988). Acanthosis nigricans, insulin resistance and cutaneous virilism. *British Journal of Dermatology*, 118(5), 613–619. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02561.x>
- Blume-Peytavi, U., Fowler, J., Kemény, L., Draelos, Z., Cook-Bolden, F., Dirschka, T., . . . Tanghetti, E. (2020). Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(1), 166–173.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15794>
- Bogle, M. A., Ali, A., & Bartel, H. (2004). Tazarotene 0.05% cream for the treatment of keratosis pilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 50, 39.
- Bolognia, J. L., Schaffer, J. V., & Cerroni, L. (2024). *Dermatology* (5th ed., 2-Volume Set). Elsevier.
- Bruckner, A. L. (2019). Keratosis pilaris and other follicular keratotic disorders. In S. Kang, M. Amagai, A. L. Bruckner, A. H. Enk, D. J. Margolis, A. J. McMichael, & J. S. Orringer (Eds.), *Fitzpatrick's Dermatology* (9th ed., pp. 867–876). McGraw-Hill Education.

- Chandraratna, R. A. (1996). Tazarotene: first of a new generation of receptor-selective retinoids. *British Journal of Dermatology*, 135(Suppl. 49), 18-25.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb15662.x>
- Chu, A. C., & Teixeira, F. (2016). Acquired disorders of epidermal keratinization. In C. Griffiths, J. Barker, T. Bleiker, R. Chalmers, & D. Creamer (Eds.), *Rook's Textbook of Dermatology* (9th ed., Vol. 87.8–11). John Wiley & Sons.
- Clark, S. M., Mills, C. M., & Lanigan, S. W. (2000). Treatment of keratosis pilaris atrophicans with the pulsed tunable dye laser. *Journal of Cutaneous Laser Therapy*, 2, 151–156. <https://doi.org/10.1080/14628830050516416>
- Cohen-Barak, E., Danial-Farran, N., Hammad, H., Aleme, O., Krauz, J., Gavish, E., . . . Shalev, S. (2018). Desmoglein 4 mutation underlies autosomal recessive keratosis pilaris atrophicans. *Acta Dermato-Venereologica*, 98(8), 809–810.
<https://doi.org/10.2340/00015555-2976>
- Cosio, T., Di Prete, M., Gaziano, R., Lanna, C., Orlandi, A., Di Francesco, P., . . . Campione, E. (2021). Trifarotene: A Current Review and Perspectives in Dermatology. *Biomedicines*, 9, 237. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030237>
- Darlenski, R., Surber, C., & Fluhr, J. W. (2010). Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *British Journal of Dermatology*, 163(6), 1157–1165.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09936.x>
- Di Stefani, A., Orlandi, A., Chimenti, S., & Bianchi, L. (2007). Phrynoderma: a cutaneous sign of an inadequate diet. *Canadian Medical Association Journal*, 177, 855–856. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070086>
- Faculty of Medicine Chulalongkorn University. (n.d.). *Skin*. Retrieved June 3, 2025, from <http://cai.md.chula.ac.th/lesson/lesson4410/data/skins.htm>
- Friedman, S. J. (1990). Lichen spinulosus. Clinicopathologic review of thirty-five cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 22, 261–264.
- García-Hidalgo, L., Orozco-Topete, R., Gonzalez-Barranco, J., Villa, A. R., Dalman, J. J., & Ortiz-Pedroza, G. (1999). Dermatoses in 156 obese adults. *Obesity Research*, 7(3), 299–302. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00410.x>

- Gerbig, A. W. (2002). Treating keratosis pilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47, 457. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.122733>
- Gruber, R., Sugarman, J. L., Crumrine, D., Hupe, M., Mauro, T. M., Mauldin, E. A., . . . Elias, P. M. (2015). Sebaceous gland, hair shaft, and epidermal barrier abnormalities in keratosis pilaris with and without filaggrin deficiency. *American Journal of Pathology*, 185(4), 1012–1021. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.12.012>
- Hwang, S., & Schwartz, R. A. (2008). Keratosis pilaris: a common follicular hyperkeratosis. *Cutis*, 82(3), 177–180.
- Ibrahim, O., Khan, M., Bolotin, D., Dubina, M., Nodzenski, M., Disphanurat, W., . . . Alam, M. (2015). Treatment of keratosis pilaris with 810-nm diode laser: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 151(2), 187–191. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2211>
- Ismail, S., & Omar, S. S. (2020). Clinical and dermoscopic evaluation of fractional carbon dioxide laser in management of keratosis pilaris in Egyptian type skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(5), 1110–1120. <https://doi.org/10.1111/jocd.13140>
- Johansen, J.D., Aalto-Korte, K., Agner, T., Andersen, K.E., Bircher, A., Bruze, M., Cannavó, A., Giménez-Arnau, A., Gonçalo, M., Goossens, A., John, S.M., Lidén, C., Lindberg, M., Mahler, V., Matura, M., Rustemeyer, T., Serup, J., Spiewak, R., Thyssen, J.P., . . . Uter W. (2015). European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*, 73(4), 195–221. <https://doi.org/10.1111/cod.12432>
- Kim, W. J., Song, M., Ko, H. C., Kim, B. S., & Kim, M. B. (2012). Topical tacalcitol ointment can be a good therapeutic choice in erythromelanos follicularis faciei et colli. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(2), 320–321. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.03.008>
- Kodali, N., Patel, V. M., & Schwartz, R. A. (2023). Keratosis pilaris: an update and approach to management. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 158, 217–223. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.23.07594-1>

- Kootiratrakarn, T., Kampirapap, K., & Chunhasewee, C. (2015). Epidermal permeability barrier in the treatment of keratosis pilaris. *Dermatology Research and Practice*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2015/205012>
- Lotfollahi, Z. (2024). The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. *Wound Practice and Research*, 32(1), 6–10. <https://doi.org/10.33235/wpr.32.1.6-10>
- Macdonald, J. B., Macdonald, B., Golitz, L. E., LoRusso, P., & Sekulic, A. (2015). Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part II: inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(2), 221–236. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.07.033>
- Maghfour, J., Ly, S., Haidari, W., Taylor, S. L., & Feldman, S. R. (2020). Treatment of keratosis pilaris and its variants: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1818678>
- Mahidol University. (2022). *Acne therapark*. Retrieved June 3, 2025, from <https://www.si.mahidol.ac.th/metc/met/th/images/exhibition/METex2022/Acne/causes.html>
- Maitriwong, P., Tangkijngamvong, N., & Asawanonda, P. (2019). Intense pulsed-light therapy significantly improves keratosis pilaris: a randomized, double-blind, sham irradiation-controlled trial. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12(10), E53–E57.
- Marqueling, A. L., Gilliam, A. E., Prendiville, J., Zvulunov, A., Antaya, R.J., Sugarman, J., . . . Frieden, I.J. (2006). Keratosis pilaris rubra: a common but underrecognized condition. *Archives of Dermatology*, 142, 1611–1616. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.12.1611>
- McFadden, J., Puangpet, P., Pongpairroj, K., Thaiwat, S., & Lee, S. X. (Eds.). (2020, January). *Common contact allergens: A practical guide to detecting contact dermatitis* (1st ed.). Wiley-Blackwell.
- Motamedi, M., Chehade, A., Sanghera, R., & Grewal, P. (2022). A clinician's guide to topical retinoids. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 26(1), 71–78. <https://doi.org/10.1177/12034754211035091>

- Novick, N. L. (1984). Practical management of widespread, atypical keratosis pilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 11(2 Pt 1), 305–306.
[https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(84\)80522-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(84)80522-8)
- Panchaprateep, R., Tanus, A., & Tosti, A. (2015). Clinical, dermoscopic, and histopathologic features of body hair disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(5), 890–900.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.024>
- Park, J., Kim, B. J., Kim, M. N., et al. (2011). A pilot study of Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser treatment in keratosis pilaris. *Annals of Dermatology*, 23(3), 293–298.
- Pennycook, K. B., & McCready, T. A. (2023). *Keratosis pilaris*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK546708/>
- Poskitt, I., & Wilkinson, J. D. (1994). Natural history of keratosis pilaris. *British Journal of Dermatology*, 130, 711–713.
- Saelim, P., Pongprutthipan, M., Pootongkam, S., Jariyasethavong, V., & Asawanonda P. (2013). Long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser significantly improves keratosis pilaris: a randomized, evaluator-blind study. *Journal of Dermatological Treatment*, 24(4), 318–22. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.660518>
- Salava, A., Salo, V., Leppänen, J., Lauerma, A., & Remitz, A. (2022). Factors associated with severity of atopic dermatitis: a Finnish cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36, 2130–2139.
- Tan, J., Chavda, R., Baldwin, H., & Dreno, B. (2023). Management of Acne Vulgaris with Trifarotene. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 27(4), 368–374.
<https://doi.org/10.1177/12034754231163542>.
- Thielitz, A., Abdel-Naser, M. B., Fluhr, J. W., Zouboulis, C. C., & Gollnick, H. (2008). Topical retinoids in acne – an evidence-based overview. *Journal of the German Society of Dermatology*, 6(12), 1023–1031.
<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x>
- Thomas, M., & Khopkar, U. S. (2012). Keratosis pilaris revisited: is it more than just a follicular keratosis? *International Journal of Trichology*, 4, 255–258.
<https://doi.org/10.4103/0974-7753.111215>

- Vachiramon, V., Anusaksathien, P., Kanokrungrsee, S., & Chanprapaph, K. (2016). Fractional carbon dioxide laser for keratosis pilaris: a single-blind, randomized, comparative study. *Biomedical Research International*, 3, 1-6.
<https://doi.org/10.1155/2016/1928540>
- Wagner, N., Benkali, K., Alió Sáenz, A., Poncet, M., & Graeber, M. (2020). Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RAR γ -Selective Topical Retinoid. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 60(5), 660-668.
<https://doi.org/10.1002/jcph.1566>
- Wiegmann, D., & Haddad, L. (2020). Two is better than one: the combined effects of glycolic acid and salicylic acid on acne-related disorders. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19, 2349–2351. <https://doi.org/10.1111/jocd.13387>
- Wolverton, S., & Wu, J. (2020). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy* (4th ed., p. 535). Elsevier.
- Yang, G., Bordeaux, J., & Ou, J. C. (2012). Prospective right/left comparison of azelaic acid and cetaphil for treatment of keratosis pilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(4). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.702>
- Yosipovitch, G., Mevorah, B., Mashiach, J., Chan, Y. H., & David, M. (2000). High body mass index, dry scaly leg skin and atopic conditions are highly associated with keratosis pilaris. *Dermatology*, 201(1), 34–36.
<https://doi.org/10.1159/000018425>

ภาคผนวก ก

หนังสือรับรองจริยธรรมงานวิจัย



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

หนังสือรับรองด้านจริยธรรมการวิจัย

COA: 211/2025

รหัสโครงการวิจัย: EC 25192-20

ชื่อโครงการวิจัย:

การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่าง ครีมีไตรฟาโรทีน 0.005%
ชนิดทา กับครีมีหลอก ในการรักษาโรคขนคุด

ชื่อผู้วิจัยหลัก:

แพทย์หญิงดวงกมล ไกรลาศ

สำนักวิชา:

เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

ผู้สนับสนุนการวิจัย:

ทุนส่วนตัว

การรับรอง :

- | | |
|---|----------------------------------|
| (1) โครงการวิจัย | ฉบับที่ 2 วันที่ 15 ตุลาคม 2568 |
| (2) เอกสารข้อมูลและขอความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย | ฉบับที่ 2 วันที่ 15 ตุลาคม 2568 |
| (3) แบบบันทึกข้อมูล และแบบประชาสัมพันธ์ | ฉบับที่ 2 วันที่ 15 ตุลาคม 2568 |
| (4) แบบคัดกรอง และแบบสอบถาม | ฉบับที่ 2 วันที่ 15 ตุลาคม 2568 |
| (5) คำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ 1 วันที่ 15 สิงหาคม 2568 |
| (6) ผู้วิจัย และผู้วิจัยร่วม | |

- แพทย์หญิงดวงกมล ไกรลาศ

- รองศาสตราจารย์ เรือโท ดร.นพ.เทพ เจริญชัย

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
ในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration
of Helsinki) รายงานเบลมอนต์ (Belmont Report) แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภา
องค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH-GCP)

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย:

30 ตุลาคม 2568

วันสิ้นสุดการรับรอง:

29 ตุลาคม 2569

ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย:

1 ปี



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

(อาจารย์ นพ.จุลพงศ์ อจลพงศ์)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

ผู้วิจัยที่โครงการวิจัยผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง
ต้องปฏิบัติตามต่อไปนี้

- (1) ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุในโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัด
- (2) ใช้เอกสารข้อมูลและขอความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย / แบบสอบถาม / แบบบันทึกข้อมูล / เอกสาร
ประชาสัมพันธ์ ที่มีตราประทับของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง เท่านั้น
- (3) ผู้วิจัยต้องส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย (AP 05/2024) ตามระยะเวลาที่คณะกรรมการฯ กำหนด และ
ภายใน 30 วัน ก่อนหมดอายุการรับรอง ในกรณีที่การวิจัยยังไม่เสร็จสิ้น ผู้วิจัยต้องส่งจดหมายขอต่ออายุ
การรับรอง
- (4) เมื่อมีการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย ผู้วิจัยต้องส่งรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (AP 06/2024) และ
โครงการวิจัยที่มีการแก้ไขเพิ่มเติม เพื่อแจ้งให้คณะกรรมการฯ พิจารณารับรองก่อนดำเนินการตามที่ได้แก้ไข
เพิ่มเติม (ยกเว้นในกรณีที่การแก้ไขเพิ่มเติมนั้นกระทำเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร)
- (5) เมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง “ในสถาบัน” ผู้วิจัยต้องส่งรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้าย
แรง (AP 07/2024) ตามข้อกำหนดของ ICH-GCP
- (6) เมื่อมีการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรอง ผู้วิจัยต้องส่งรายงานการเบี่ยงเบนหรือ
ไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด (AP 08/2024)
- (7) เมื่อการวิจัยเสร็จสิ้น หรือ มีการยุติโครงการวิจัยก่อนกำหนดเวลาที่กำหนด ผู้วิจัยต้องส่งรายงาน
ปิดโครงการวิจัย (AP 09/2024)

หมายเหตุ สามารถ Download แบบรายงานต่าง ๆ ได้ที่ <https://ethic.mfu.ac.th>



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
 333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
 Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

ข้าพเจ้าในฐานะ ผู้วิจัย ยินยอมที่จะปฏิบัติตามข้อกำหนดดังกล่าว

ดวงกมล ไกรลาศ

(แพทย์หญิงดวงกมล ไกรลาศ)

วันที่ 1 / 12 / 2025



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

CERTIFICATE OF APPROVAL

COA: 211/2025

Protocol No: EC 25192-20

Title: A comparative study for clinical efficacy between Topical Trifarotene versus Placebo cream for the treatment of Keratosis Pilaris

Principal investigator: Duangkamon Krailas, M.D.

School: Anti Aging and Regenerative Medicine

Funding support: Personal budget

Approval:

- | | |
|---|---------------------------------|
| 1) Research protocol | Version 2 Date October 15, 2025 |
| 2) Information sheet and informed consent documents | Version 2 Date October 15, 2025 |
| 3) Case Record form and Advertising information sheet | Version 2 Date October 15, 2025 |
| 4) Screening form and Questionnaire | Version 2 Date October 15, 2025 |
| 5) Recommendation sheet | Version 1 Date August 15, 2025 |
| 6) Principal investigator and Co-investigators | |
| - Duangkamon Krailas, M.D. - Associate Professor Thap Chalermschai, M.D., Ph.D. | |

The aforementioned documents have been reviewed and approved by the Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research in compliance with international guidelines such as Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice (ICH - GCP)

Date of Approval: October 30, 2025

Date of Expiration: October 29, 2026

Frequency of Continuing Review: 1 year



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
 333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
 Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

(Jullapong Achalapong, M.D.)

Chairperson of the Mae Fah Luang Ethics Committee on Human Research



For research protocol approved by the Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research (MFU EC), the investigators must comply with the followings:

1. Strictly conduct the research as required by the protocol.
2. Use only the information sheet, consent form, questionnaire, case record form and advertisement bearing the MFU EC stamp of approval.
3. Submit a progress report (AP 05/2024) for continuing review and for renewing the approval within 30 days before expiration date.
4. When there are changes of the protocol, the investigator must submit an amendment report (AP 06/2024) with amended protocol for MFU EC approval before implementing any changes in the research (unless those changes are required urgently for the safety of the research subjects).
5. When there is any unanticipated problem or serious adverse event, the investigator must submit a safety report (AP 07/2024) as set forth in the ICH-GCP.
6. When there is any deviation or non-compliance with the approved protocol, the investigator must submit a protocol deviation/non-compliance report (AP 08/2024).
7. When the research is complete or terminated, the investigator must submit a closing report (AP 09/2024).

Please go to <https://ethic.mfu.ac.th> to download MFU EC forms for reporting.

I, as an investigator, agree to comply with the above obligation.

ចានកម្ព ២០១៧

(Duangkamon Krailas, M.D.)

Date 1 / 12 / 2025

ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย สำหรับอาสาสมัคร

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568



หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า _____ ตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา กับครีมหลอก ในการรักษาโรคขนคุด ซึ่งข้าพเจ้าได้รับข้อมูลและคำอธิบายเกี่ยวกับการวิจัยนี้แล้ว และได้มีโอกาสซักถามและได้รับคำตอบเป็นที่พอใจแล้ว ข้าพเจ้ามีเวลาเพียงพอในการอ่านและทำความเข้าใจข้อมูลในเอกสารให้ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างถี่ถ้วน และได้รับเวลาเพียงพอในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมการวิจัยนี้

ข้าพเจ้ารับทราบว่าข้าพเจ้าสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยนี้ได้โดยอิสระ และระหว่างการเข้าร่วมการวิจัย ข้าพเจ้ายังสามารถถอนตัวออกจากกรวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา หรือสิทธิที่ข้าพเจ้าพึงมี

โดยการลงนามนี้ ข้าพเจ้าไม่ได้สละสิทธิใด ๆ ที่ข้าพเจ้าพึงมีตามกฎหมาย และหลังจากลงนามแล้ว ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารข้อมูลและขอความยินยอมไว้จำนวน 1 ชุด

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

..... (กรณีที่มีผู้เข้าร่วมการวิจัยอ่านหนังสือไม่ออกแต่พึงเข้าใจ)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในเอกสารข้อมูลและขอความยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วมือของข้าพเจ้าในหนังสือนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม/พิมพ์ลายนิ้วมือผู้เข้าร่วมการวิจัย _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

ลายมือชื่อผู้ขอความยินยอม _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025

APPROVED

คำรับรองของพยานผู้ไม่มีส่วนได้เสียกับการวิจัย (กรณีที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยอ่านหนังสือไม่ออกแต่ฟังเข้าใจ)

ข้าพเจ้าได้อยู่ร่วมในกระบวนการขอความยินยอมและยืนยันว่า ผู้ขอความยินยอมได้อ่าน/อธิบาย เอกสารข้อมูลให้แก่ _____ ซึ่งผู้มีชื่อข้างต้นมีโอกาสซักถามข้อสงสัยต่าง ๆ และได้ให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยอิสระ หลังจากรับทราบข้อมูลที่มีอยู่ตรงตามที่ปรากฏในเอกสารนี้แล้ว

ลายมือชื่อพยาน _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)



ภาคผนวก ค

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024
30 Oct 2025



APPROVED

เอกสารข้อมูลและขอความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย	: การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่าง
	ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา กับครีมลอก ในการรักษาโรคขนคุด
ผู้วิจัยหลัก	: แพทย์หญิงดวงกมล ไกรลาศ
สังกัด	: สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง
แหล่งทุนวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย	: ทุนส่วนตัว

1. บทนำส่วนต้น สรุปสาระหลักของโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับครีมลอกในการลดความรุนแรงของรอยโรคขนคุดบริเวณต้นแขน โดยการเข้าร่วมวิจัยเป็นไปโดยสมัครใจ อาสาสมัครสามารถถอนตัวได้ทุกเมื่อโดยไม่กระทบต่อการดูแลสุขภาพอื่น ๆ การวิจัยมีระยะเวลา 12 สัปดาห์ และนัดติดตาม 5 ครั้ง ได้แก่ วันคัดกรอง, สัปดาห์ที่ 0 (วันที่เริ่มเก็บข้อมูล), 4, 8 และ 12 ผู้เข้าร่วมจะได้รับ การทดสอบการแพ้ครีม 1 สัปดาห์ ก่อนทำการสุ่มเลือกต้นแขนข้างหนึ่งให้ใช้ครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา และอีกข้างใช้ครีมลอก (ครีมลอก คือ ครีมเบสที่มีสูตรคล้ายกับครีมทดสอบ โดยมีลักษณะทางกายภาพ เช่น สี กลิ่น และเนื้อสัมผัสใกล้เคียงกัน) โดยครีมทั้งสองจะบรรจุภาชนะเหมือนกันเพื่อปกปิดทั้งอาสาสมัครและผู้ประเมิน

อาสาสมัครจะต้องทาครีมทดสอบทั้งสองตามคำแนะนำ วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ทาแยกต้นแขนซ้าย และขวา โดยทาหลังครีมเพิ่มความชุ่มชื้น ติดต่อกัน 8 สัปดาห์ และใช้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้น วันละ 2 ครั้ง หลังอาบน้ำเช้า-เย็น รวมถึงใช้สบู่อ่อนค่า pH 5.5 ขณะอาบน้ำ บริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง ตลอดโครงการวิจัย 12 สัปดาห์ การติดตามผลประกอบด้วย การถ่ายภาพต้นแขน, วัดค่าความขรุขระ, วัดค่ารอยแดงและรอยดำ ตลอดจนการประเมินความพึงพอใจและการบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้ ทางเลือกอื่น หากกรณีท่านไม่เข้าร่วมการวิจัย ท่านยังสามารถเลือกการดูแลภาวะขนคุดตามมาตรฐานทางการแพทย์ เช่น การใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้น, ยาละลายขุยลดการอุดตันของเคราติน, อนุพันธ์วิตามินเอชนิดอื่น หรือการรักษาด้วยแสง (IPL) และเลเซอร์ ได้ตามความเหมาะสมร่วมกับแพทย์ผู้ดูแล

2. ข้อมูลระบุว่าเป็นการวิจัยและความเป็นอิสระในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัย โปรดใช้เวลาในการอ่านเอกสารฉบับนี้ ซึ่งจะช่วยให้ท่านรับทราบสิ่งต่าง ๆ ที่ท่านจะมีส่วนร่วมในการวิจัยนี้ การตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยนี้ขึ้นอยู่กับความสมัครใจของท่าน หากท่านไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย จะไม่มีผลใด ๆ ต่อการดูแลรักษาหรือสิทธิที่ท่านพึงมี

การเข้าร่วมการวิจัยนี้ขึ้นอยู่กับความสมัครใจ

- ท่านสามารถตัดสินใจได้อย่างอิสระว่าจะเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมการวิจัยนี้

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024
30 Oct 2025

- ท่านสามารถปรึกษาครอบครัวหรือแพทย์ผู้รักษาก่อนตัดสินใจ และสามารถซักถามข้อสงสัยเกี่ยวกับโครงการวิจัยได้ ซึ่งผู้วิจัยจะอธิบายเพิ่มเติมแก่ท่านและตอบข้อซักถามจนท่านเข้าใจ
- หากท่านสมัครใจเข้าร่วมการวิจัยนี้แล้ว ท่านยังคงสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้ทุกเมื่อ

3. เหตุผลและความสำคัญของการวิจัย

โรคขมคุดเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่พบได้บ่อย มีลักษณะที่เป็นตุ่มนูนขนาดเล็ก ผิวสัมผัสหยาบ คล้ายหนังไก่แต่ไม่อันตราย แต่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่มั่นใจในรูปลักษณ์ผิวของตน อาจส่งผลกระทบต่อจิตใจ และคุณภาพชีวิต แนวทางดูแลปัจจุบันมีทั้งครีมเพิ่มความชุ่มชื้น ครีมช่วยผลัดเซลล์ ตลอดจนการใช้แสงและเลเซอร์ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบว่าการรักษาโรคขมคุดนี้ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้โดยวิธีใดวิธีหนึ่ง บางการรักษาต้องใช้เวลานาน และการรักษาด้วยเครื่องมือมีค่าใช้จ่ายสูงและเสี่ยงต่อรอยดำ โดยเฉพาะในผู้ที่มีผิวเข้ม

ในปัจจุบันการศึกษาในการใช้ออนุพันธ์วิตามินเอเฉพาะที่ สามารถนำมารักษาภาวะทางผิวหนังได้หลายข้อบ่งชี้ รวมทั้งการนำมารักษาโรคขมคุดที่จัดเป็นการรักษาแนวทางที่สอง พบว่าให้ผลลัพธ์ที่ดีในการรักษา และปัจจุบันไตรฟาริทีน ซึ่งเป็นอนุพันธ์วิตามินเอเฉพาะที่รุ่นใหม่ ที่พัฒนามามีประสิทธิภาพในการรักษาเฉพาะจุด และลดการเกิดการระคายเคืองมากกว่าอนุพันธ์วิตามินเอดั้งเดิม อีกทั้งมีงานวิจัยรับรองถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ใช้งานได้เองที่บ้านและเข้าถึงได้มากกว่าเครื่องมือแพทย์ งานวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา เปรียบเทียบกับครีมหลอก ในการดูแลภาวะขมคุด และสามารถเป็นทางเลือกใหม่แก่ผู้ป่วยในอนาคตได้

4. คุณสมบัติของผู้ที่สามารถเข้าร่วมการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย

อาสาสมัครได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ทั้งหมด 20 คน โดยมีเกณฑ์คัดเลือกดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามศึกษา

1. เพศหญิงหรือชาย
2. อายุระหว่าง 18-45 ปี
3. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขมคุดที่บริเวณต้นแขนด้านนอก ลักษณะสมมาตรกัน โดยมีพื้นที่ของรอยโรคขนาดอย่างน้อย 4x4 เซนติเมตร ทั้งสองข้าง
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ ร่วมกับลงนามในหนังสือยินยอมรับการรักษา
5. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย และสามารถมาตรวจติดตามการรักษาได้ต่อเนื่องตามที่นัดหมาย

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025

APPROVED

เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา

1. มีประวัติแพ้รุนแรงของยาในกลุ่มของอนุพันธ์วิตามินเอหรือเรตินอยด์ชนิดทา
2. มีบาดแผลหรือมีการติดเชื้อบริเวณรอยโรคที่จะทำการวิจัย ได้แก่ แผลเป็น, โรคเรื้อรัง หรือมีรอยสักบริเวณที่จะทำการรักษา
3. มีภาวะผิวหนังไหม้เกรียมจากแดด ในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการวิจัย
4. มีภาวะแพ้แสง หรือภาวะผิวหนังไวต่อแสงแดด
5. มีประวัติการใช้ยาที่มีผลกับการผลิตเปลี่ยนเซลล์ผิวหนัง หรือ กลุ่มทาเฉพาะที่ ได้แก่ อนุพันธ์วิตามินเอ, คอติโคสเตียรอยด์, กรดซาลิไซลิก, กรดแลกติก ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
6. มีประวัติการรับประทานยา อนุพันธ์วิตามินเอ หรือ สเตียรอยด์ ภายใน 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
7. มีประวัติการรักษาด้วยเลเซอร์ ในบริเวณที่จะทำการรักษาในช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
8. มีประวัติการถอนหรือแกว่งแขนบริเวณทั้งสองข้าง ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างน้อย 4 สัปดาห์
9. สตรีตั้งครรภ์, ให้นมบุตร หรือมีแผนจะตั้งครรภ์ระหว่างระยะการศึกษา (12สัปดาห์) และภายในอย่างน้อย 1 เดือนหลังหยุดยา
10. เป็นผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่ไวต่อแสงที่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 12 เดือน ก่อนการวิจัย เช่น โรคแพ้ภูมิตัวเอง โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โรคผื่นแพ้แสง เป็นต้น

สถานที่ทำการวิจัย

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร อาคาร โอโศกเพลส ถนน โอโศก สุขุมวิท 21 แขวงวัฒนา เขตคลองเตยเหนือ กรุงเทพมหานคร

5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา กับ ครีมหลอกในการลดความรุนแรงของรอยโรคบนผิวหนังที่รุนแรงจากภาพถ่าย การลดลงของความขรุขระ, ค่าเฉลี่ยความแดงและความดำของผิวหนังหรือไม่ นอกจากนี้ยังศึกษาผลข้างเคียงและระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครที่ได้รับการทดสอบด้วยครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา เมื่อเปรียบเทียบกับใช้ครีมหลอก ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

6. รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง จำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 20 คน โดยให้อาสาสมัครแต่ละคนเข้าร่วมการทดสอบทั้งสองด้านของร่างกาย คือต้นแขนซ้ายและขวา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและใช้วิธีการสุ่มเลือก การสุ่ม หมายถึง ท่านจะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง คล้ายกับการทอยเหรียญหัวก้อยหรือทอย

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 03_1/2024

30 Oct 2025

THE MAE FAH LUANG UNIVERSITY
ETHICS COMMITTEE ON HUMAN RESEARCH

APPROVED

ลูกเต๋า ทั้งท่านและผู้วิจัยไม่สามารถเลือกได้ว่าจะอยู่ในกลุ่มใด โดยกลุ่มหนึ่งจะทาครีมไตรฟาริโน 0.005% ชนิดทาที่ต้นแขนด้านขวา และทาครีมลอกที่ต้นแขนด้านซ้าย ส่วนอีกกลุ่มจะสลับด้านตรงกันข้าม การวิจัยนี้ใช้วิธีปกปิดทั้งอาสาสมัครและผู้ประเมิน โดยผู้ประเมินผลไม่ทราบว่าท่านใช้ครีมใดที่ต้นแขนข้างไหน ซึ่งช่วยลดความลำเอียงและทำให้ผลการประเมินมีความน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น

หมายเหตุ : ครีมลอก คือ ครีมเบสที่มีสูตรคล้ายกับครีมทดสอบ โดยมีลักษณะทางกายภาพ เช่น สี กลิ่น และเนื้อสัมผัสใกล้เคียงกัน

7. ขั้นตอนการวิจัยและระยะเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะใช้ระยะเวลาในโครงการทั้งหมดประมาณ 12 สัปดาห์ โดยอาสาสมัครจะต้องมาพบแพทย์ทั้งหมด 5 ครั้ง โดยมีขั้นตอนโดยสังเขปดังนี้

- ครั้งที่ 1: วันคัดกรอง
- ครั้งที่ 2: สัปดาห์ที่ 0 (วันที่เริ่มเก็บข้อมูล)
- ครั้งที่ 3: สัปดาห์ที่ 4
- ครั้งที่ 4: สัปดาห์ที่ 8
- ครั้งที่ 5: สัปดาห์ที่ 12 (สิ้นสุดการวิจัย)

แผนภาพแสดงระยะเวลาของสัปดาห์การดำเนินงานวิจัย



ครั้งที่ 1 : วันคัดกรอง

- การคัดกรองและการให้ความยินยอม โดยแพทย์ที่ได้รับการอบรมหรือทราบข้อมูลของโครงการวิจัย และไม่มีส่วนเกี่ยวข้องหรือเป็นผู้มีส่วนได้เสียกับโครงการ โดยที่อาสาสมัครจะไม่ใช่ผู้ป่วยของผู้วิจัยมาก่อน
- แพทย์ผู้วิจัยจะเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย และหากอาสาสมัครมีข้อสงสัยเกี่ยวกับขั้นตอนการวิจัย สามารถสอบถามแพทย์ผู้วิจัยได้โดยตรง
- อาสาสมัครจะได้รับการตรวจร่างกายเบื้องต้น และได้รับตัวอย่างสารทดสอบ เพื่อเป็นการทดสอบอาการแพ้ (ROAT test) โดยให้กลับไปทาครีมบริเวณข้อพับของท่อนแขน หรือ

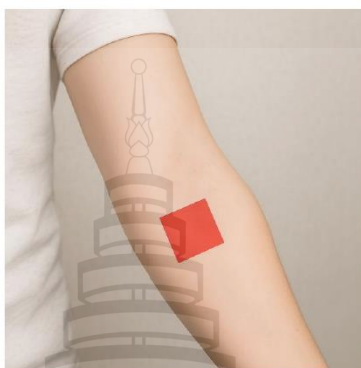
Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025



ด้านล่างข้อพับข้อศอก วันละครั้งก่อนนอน เป็นเวลา 7 วัน และกลับมาตรวจ ทดสอบอาการ
แพ้ จะไม่สามารถเข้าร่วมได้



(ภาพแสดงบริเวณที่ทำการทดสอบอาการแพ้ หรือ ROAT test)

ครั้งที่ 2 : สัปดาห์ที่ 0 (วันที่เริ่มเก็บข้อมูล)

- อาสาสมัครทำการกรอกแบบสอบถาม ประวัติทั่วไป
- ผู้วิจัยจะทำการตรวจร่างกาย วัดตำแหน่ง ถ่ายภาพ วัดค่าความขรุขระ ด้วยเครื่อง Visioscan® VC 98 (วิซีไอสแกน วีซี 98) วัดค่าความแดงและความดำด้วยเครื่อง Mexameter MX18® (เมซเมทีเตอร์ เอ็มเอ็กซ์ 18) ของรอยโรคบนผิวหนังบริเวณต้นแขนทั้งสองข้างเพื่อใช้ประเมินผล
- อาสาสมัครกลับไปทาครีมทดสอบ ตามข้อกำหนด วันละ 1 ครั้งก่อนนอน โดยทาหลังครีมเพิ่มความชุ่มชื้น ทุกวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์
- อาสาสมัครจะได้รับครีมเพิ่มความชุ่มชื้น ทาหลังอาบน้ำบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง วันละ 2 ครั้ง โดยทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นก่อนครีมทดสอบ เป็นเวลา 12 สัปดาห์
- อาสาสมัครจะได้รับสบู่อ่อนค่า pH 5.5 ฟอกบริเวณต้นแขนวันละ 2 ครั้ง เช้าเย็น ขณะอาบน้ำ เป็นเวลา 12 สัปดาห์

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025



หมายเหตุ : การปฏิบัติตัวที่บ้าน

- อาสาสมัครจะต้องทาครีมตามเอกสารคำแนะนำการปฏิบัติตัวในช่วงเข้าร่วมการวิจัย
- โปรดงดเว้นการใช้ยาอื่น หรือการทำหัตถการใดๆ บริเวณต้นแขนทั้งสองข้างโดยไม่ปรึกษาผู้วิจัยก่อน



(ตัวอย่างวิธีการวัดค่าเมลานินด้วยเครื่อง Visioscan® VC 98 (วีซีไอสแกน วีซี 98))



(ตัวอย่างวิธีการวัดค่าความแดง/ความดำ ด้วยเครื่อง Mexameter MX18® (เมซเมเตอร์ เอ็มเอ็กซ์ 18))

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 03_1/2024

30 Oct 2025

APPROVED



(ภาพแสดงตัวอย่างตำแหน่งที่ทาครีมทดสอบ หรือ บริเวณต้นแขนด้านนอกทั้งสองข้าง)

ครั้งที่ 3, 4 และ 5 : การนัดหมายเพื่อติดตามผล (ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12)

- ในแต่ละครั้งที่มาตามนัด ผู้วิจัยจะทำการประเมินอาการ
- มีการถ่ายภาพ วัดค่าความขรุขระ ค่าความดำและความแดง ของรอยโรคที่ต้นแขนเพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลง
- อาสาสมัครประเมินผลการวิจัย ความพึงพอใจ และผลข้างเคียง
- อาสาสมัครจะได้รับคำตอบแทนสำหรับการเดินทางมาตามนัดหมายในแต่ละครั้ง

8. ความเสี่ยงและความไม่สะดวกสหายจากการเข้าร่วมการวิจัย

- **อาการแสบ หรือ ระคายเคือง** เล็กน้อยถึงปานกลางในช่วงแรก อาจจะมีได้โดยเฉพาะในช่วง 2-4 สัปดาห์แรก อาสาสมัครยังคงสามารถใช้สารทดสอบต่อได้ โดยแนะนำให้ทาครีมบาง ๆ วันละครั้งก่อนนอน เฉพาะบริเวณที่มีรอยโรค และหลีกเลี่ยงการทายาบริเวณที่มีแผลเปิด หรือผิวหนังที่อักเสบรุนแรง กรณีที่พบอาการระคายเคืองมากขึ้น พิจารณาหยุดยาเป็นการชั่วคราว รักษาโดยทายาสเตียรอยด์ และมาพบแพทย์เพื่อประเมินอาการ
- **อาการผิวลอกแห้งเป็นขุย** อาจจะมีได้ หากผิวชุ่มชื้นไม่เพียงพอ อาสาสมัครยังคงสามารถใช้สารทดสอบต่อได้ โดยแนะนำให้ทาสารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวและอาบน้ำด้วยสบู่อ่อนค่า pH5.5 โดยที่ผู้วิจัยได้จัดเตรียมไว้ให้
- **หากมีผื่นแพ้** จากการทาสารทดสอบโดยมีอาการ อาทิเช่น ผื่นแดงคันลามเร็ว, ตุ่มน้ำ/ตุ่มใส, บวมร้อน เจ็บผิดปกติ ให้หยุดใช้สารทดสอบทันทีและให้มาพบแพทย์ เพื่อพิจารณาการรักษาโดยทายาทาสเตียรอยด์ หรือตามแนวทางการรักษาอื่นที่เหมาะสม

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025

THE MAE FAH LUANG UNIVERSITY
ETHICS COMMITTEE ON HUMAN RESEARCH

APPROVED

- **สีผิวเปลี่ยนแปลงชั่วคราว** มีโอกาสเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะกรณีอาสาสมัครออกแดดจัดภายใน 1 เดือน หลังการทาครีมไทรฟาริโนน ควรหลีกเลี่ยงการโดนแดดโดยตรงกับผิวบริเวณต้นแขน แนะนำให้ใช้ครีมกันแดดที่มีค่า SPF มากกว่าหรือเท่ากับ 50

เพื่อความปลอดภัยของท่าน หากมีอาการข้างเคียงใดๆ ท่านควรแจ้งผู้วิจัยโดยเร็ว และอาจมาพบแพทย์นอกตารางนัดหมาย

หากมีอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้วิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทั้งหมด รวมทั้งการชดเชยการสูญเสียเวลาและรายได้ตามความเหมาะสม

9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในระหว่างการเข้าร่วมการวิจัย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้อาจให้ประโยชน์โดยตรงแก่อาสาสมัครในด้านเปลี่ยนแปลงของรอยโรคบนผิวหนัง เช่น การลดลงของความขรุขระ รอยแดง หรือรอยดำของผิว ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณภาพผิวและระดับความพึงพอใจของอาสาสมัคร อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ดังกล่าวยังไม่สามารถยืนยันได้จนกว่าการวิจัยจะเสร็จสิ้นและมี การวิเคราะห์ข้อมูลครบถ้วน

นอกจากประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นกับตัวท่านโดยตรงแล้ว ผลการวิจัยนี้ยังอาจเป็นประโยชน์ต่อการเพิ่มพูนองค์ความรู้ทางวิชาการด้านการดูแลภาวะบนผิวหนัง โดยสามารถนำไปเผยแพร่เพื่อสร้างประโยชน์ต่อวงการแพทย์ซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาวิธีการดูแลภาวะบนผิวหนังที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยและต่อยอด การศึกษาทางคลินิกในอนาคต

10. ทางเลือกอื่น หากไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย

กรณีที่ท่านไม่ได้เข้าร่วมโครงการนี้ ท่านยังสามารถมารับบริการ การรักษาตามมาตรฐานการรักษาโรคบนผิวหนังได้ และมีทางเลือกการรักษาอื่น เช่น การใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้น, ยาละลายขุยที่ช่วยลดการอุดตันของเคราติน, อนุพันธ์วิตามินเอชนิดอื่น หรือ การรักษาด้วยแสง(IPL)และเลเซอร์ ดังนั้นท่านควรปรึกษากับแพทย์เจ้าของไข้ของท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ได้

11. แนวทางการจัดการเมื่อมีสถานการณ์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

สถานการณ์	แนวทางการปฏิบัติ
■ หากท่านถอนตัวระหว่างการวิจัย	อาสาสมัครจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษา และจะไม่มีการบันทึกข้อมูลการรักษาในงานวิจัยต่อ และข้อมูลของอาสาสมัครในงานวิจัยจะเก็บเป็นความลับ 5 ปี หลังจากนั้นจะถูกทำลาย

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025

THE MAE FAH LUANG UNIVERSITY
ETHICS COMMITTEE ON HUMAN RESEARCH

APPROVED

	อาสาสมัครไม่สามารถกลับเข้างานวิจัยได้หลังจากถอนตัวจากงานวิจัย ■ หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยหรือความปลอดภัยของท่าน ■ หากอาสาสมัครเกิดอาการแพ้หรือภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากสารทดสอบที่ใช้ในการวิจัย ■ อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของแนวทางวิจัย เช่น ใช้ผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น หรือการทำหัตถการอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ■ เกิดภาวะตั้งครรภ์ระหว่างการวิจัย	ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบโดยเร็ว และท่านสามารถตัดสินใจได้ว่า ท่านจะร่วมอยู่ในการวิจัยนี้ต่อหรือไม่ หากเกิดอาการดังกล่าว ท่านจะได้รับคำแนะนำให้หยุดใช้สารทดสอบทันที พร้อมทั้งได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาและพิจารณาค่าชดเชยตามความเหมาะสม หากมีเหตุผลทางวิชาการที่ทำให้ไม่สามารถดำเนินการวิจัยต่อไปได้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันทีและจัดการดูแลสุขภาพของท่านตามความเหมาะสม การยุติการเข้าร่วมโครงการจะกระทำด้วยความระมัดระวัง เพื่อให้มั่นใจว่าท่านได้รับการดูแลที่ดีที่สุด
--	--	---

12. ประโยชน์หรือสิ่งที่คุณเข้าร่วมการวิจัยอาจได้รับ หลังเสร็จสิ้นการวิจัย

- 1) หลังจบการวิจัย จะมีการแจ้งประสิทธิภาพในการรักษาในครั้งนี้ให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยทุกราย
- 2) อาสาสมัครจะได้รับยาหลังสิ้นสุดการวิจัยเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในกรณีที่ผลการวิจัยด้วยครีมไตรฟาริทีน 0.005% ชนิดทา ได้ผลดี

13. การรักษาความลับของข้อมูลและข้อจำกัดในการรักษาความลับของข้อมูล

การถ่ายภาพรูปแขนของท่านจะรักษาไว้เป็นความลับโดยผู้ที่สามารถเข้าถึงภาพถ่ายจะเป็นเพียงผู้วิจัยเท่านั้น จะไม่ระบุตัวตนของท่าน ด้วยการดำเนินการวิจัยและการนำเสนอข้อมูลผลการศึกษาเพื่อประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้น จะไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ ของท่านเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัว โดยมีการใส่รหัสในการเข้าถึงระบบคอมพิวเตอร์ที่จัดเก็บข้อมูลและมีผู้วิจัยเท่านั้นที่เข้าถึงข้อมูลได้ และเมื่อเสร็จสิ้นโครงการวิจัยและเผยแพร่งานวิจัย โดยจะเก็บข้อมูลศึกษาไว้ระยะเวลา 5 ปีก่อนทำลาย

อย่างไรก็ตาม อาจมีบุคคลบางกลุ่มที่ขอเข้าถึงข้อมูลส่วนบุคคลของท่านได้ ได้แก่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ผู้ประสานงานวิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัย และเจ้าหน้าที่จากสถาบันหรือองค์กรของรัฐที่มีหน้าที่ตรวจสอบ เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย

Version 2.0 Date 15 ตุลาคม 2568

AP 08_1/2024

30 Oct 2025

APPROVED

14. ค่าตอบแทนการเข้าร่วมในการวิจัย

ค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมการวิจัยแต่ละครั้ง ครั้งละ 200 บาท รวมทั้งหมด 5 ครั้ง ตลอดทั้งโครงการ

15. ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องรับผิดชอบ

อาสาสมัครไม่เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาในงานวิจัยใดๆทั้งสิ้น

16. แนวทางการดูแลรักษาและจ่ายค่าชดเชย กรณีที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับอันตรายหรือผลกระทบจากการเข้าร่วมการวิจัย

ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมดจนอาสาสมัครหายเป็นปกติ กรณีที่อาสาสมัครได้รับอันตรายหรือได้รับผลกระทบจากการวิจัย

17. บุคคลที่สามารถติดต่อได้ กรณีที่มีปัญหาหรือข้อสงสัย

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยหรือมีความกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยระหว่างเข้าร่วมโครงการ ท่านสามารถสอบถามข้อมูลได้โดยตรงจากบุคคลดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยหลัก : พญ.ดวงกมล ไกรลาศ

เบอร์ติดต่อ 093-554-8498 อีเมล 6752001031@lamduan.mfu.ac.th

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย : รองศาสตราจารย์ เรือโท ดร. นายแพทย์ เทพ เฉลิมชัย

เบอร์ติดต่อ 081-555-2552 อีเมล thep.cha@mfu.ac.th

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับสิทธิของท่าน ท่านสามารถติดต่อสอบถามได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง อาคารบริการวิชาการ (AS) ชั้น 4 มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง โทรศัพท์ 053-917-170 ถึง 71 หรือ 053-916-551 หรืออีเมล rec.human@mfu.ac.th เพื่อให้มั่นใจว่า สิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของท่าน ได้รับความคุ้มครองตามมาตรฐานจริยธรรมการวิจัยในคนระดับสากล

ภาคผนวก ง

บันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

Case Record Form

วันคัดกรอง

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้ลงนามแสดงความยินยอมในเอกสารของโครงการวิจัยหรือไม่

☐ ใช่

☐ ไม่ใช่

ถ้าใช่ ☒ ต้องมีการนามแสดงความยินยอมก่อนเริ่มกระบวนการต่อไป

วันที่ให้การยินยอม _____

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. อาสาสมัครชาวไทยเพศชายหรือเพศหญิง อายุ 18-45 ปี		
2. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคขนคุด บริเวณต้นแขนด้านนอก ลักษณะสมมาตรกัน โดยมีพื้นที่ของรอยโรคขนาดอย่างน้อย 4x4 เซนติเมตร ทั้งสองข้าง		
3. มีสภาพผิวตามเกณฑ์ Fitzpatrick's Skin Phototype ที่ระดับ 3 หรือ 4		
4. รับทราบรายละเอียดของงานวิจัย และยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ ร่วมกับลงนามในหนังสือยินยอมรับการรักษา (informed consent form)		
5. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย และสามารถมาตรวจติดตามการรักษาได้ต่อเนื่องตามที่นัดหมาย		

เกณฑ์คัดออกโครงการวิจัย (ต้องตอบ ไม่ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. มีประวัติแพ้รุนแรงของยาในกลุ่มของอนุพันธ์กรดวิตามินเอหรือเรตินอยด์ชนิดทา(Topical retinoids)		
2. มีบาดแผลหรือมีการติดเชื้อบริเวณรอยโรคที่จะทำการรักษา ได้แก่ โรคเรื้อรังหรือมีรอยสักบริเวณที่จะทำการรักษา		
3. มีภาวะผิวไหม้เกรียมจากแดด (Sunburn) ในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการวิจัย		
4. มีภาวะแพ้แสง (Photosensitization)		
5. มีประวัติการใช้ยาที่มีผลกับการเปลี่ยนแปลงเซลล์ผิวหนัง หรือ กลุ่มยาเฉพาะที่ ได้แก่ เรตินอยด์, คอติโคสเตียรอยด์, กรดซาลิไซลิก, กรดแลกติก ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย		
6. มีประวัติการรับประทานยา กลุ่มอนุพันธ์กรดวิตามินเอ หรือ สเตียรอยด์ ภายใน 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย		
7. มีประวัติการรักษาด้วยเลเซอร์ ในบริเวณที่จะทำการรักษาในช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย		
8. มีประวัติการถอนหรือแกวชขนบริเวณทั้งสองข้าง ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย อย่างน้อย 4 สัปดาห์		
9. ตั้งครรภ์ หรือ กำลังให้นมบุตร		
10. มีโรคประจำตัวที่ไวต่อแสงที่มีอาการไวต่อแสงที่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำ ในระยะเวลา 12 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย เช่น โรคผื่นรูปัส (SLE) โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue disease) โรคผื่นแพ้แสง (Photosensitive dermatosis) เป็นต้น		

ลงข้อมูลเกณฑ์คัดเลือกเข้า / เกณฑ์คัดออกเรียบร้อยแล้วใช่หรือไม่

☐ ใช่

☐ ไม่ใช่

วันเริ่มโครงการ

การทดสอบการแพ้

การทดสอบการแพ้ของผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาได้และ control base ด้วยวิธี Repeated open application test (ROAT) หรือ USE test ในผิวหนังของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย ตามเกณฑ์การคัดเลือกข้างต้น จำนวน 20 คน โดยให้อาสาสมัครทาตัวอย่างครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทาและครีมลอก ทาตรงจุดบริเวณข้อพับของท่อนแขน หรือ บริเวณด้านล่างข้อพับข้อศอก ขนาดขนาดปริมาณ 0.5 กรัม หรือ 1 ข้อนิ้วมือ โดยให้ทาวันละครั้งก่อนนอน โดยไม่ต้องล้างออกเป็นเวลา เป็น 7 วันแล้วสังเกตดูปฏิกิริยา

สารทดสอบ	ผลการทดสอบ
ครีมไตรฟาโรทีน 0.005% ชนิดทา (แขนซ้าย)	
ครีมลอก (แขนขวา)	

****การแปลผล** การอ่านผลทำภายใต้สภาวะเดียวกันโดยใช้แสงในห้องสว่างแบบปกติ การให้คะแนนความระคายเคือง ภายหลังจากการทดสอบผลิตภัณฑ์ โดยคะแนนความระคายเคือง; คะแนนความระคายเคือง; คะแนน 0 = ไม่แสดงการระคายเคือง ไม่มีรอยแดงบวม , คะแนน 1+ = มีรอยแดงจางหรือเพียงเล็กน้อย ไม่มีตุ่มใส, คะแนน 2+ = มีรอยแดงบวมชัดเจน ตุ่มน้ำใส , คะแนน 3+ = มีรอยแดงบวมชัดเจนมาก ตุ่มน้ำใหญ่ (ขยายออกบริเวณ), คะแนน IR (Irritant reaction) = อาการระคายเคืองอื่นๆ เช่น ตุ่มน้ำพองขนาดใหญ่ (bulla) เนื้อตาย (necrosis)

ข้อมูลทั่วไป

วันเริ่มโครงการ

เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง

อายุ _____ ปี _____ เดือน

น้ำหนัก _____ กิโลกรัม ส่วนสูง _____ เซนติเมตร BMI _____ กิโลกรัมต่อตารางเมตร

อาชีพ ☐ นักเรียน, นักศึกษา, ☐ รับราชการ ☐ พนักงานบริษัท ☐ ธุรกิจส่วนตัว☐ รับจ้าง ☐ อื่นๆ (โปรดระบุ).....โรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี (โปรดระบุ).....ประวัติการแพ้ยาหรือแพ้อาหาร ☐ ไม่เคย☐ เคย ชื่อยาหรืออาหารที่แพ้อาการแพ้ประวัติยาใช้ประจำ ☐ ไม่มี ☐ มี (โปรดระบุชื่อยา)

สำหรับเพศหญิง

วันแรกของการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย วันที่

ประวัติการคุมกำเนิด ☐ ไม่ได้คุมกำเนิด ☐ คุมกำเนิด โดยวิธี (โปรดระบุ)ท่านกำลังตั้งครรภ์หรือไม่ ☐ ไม่ใช่ ☐ ใช่ท่านกำลังให้นมบุตรหรือไม่ ☐ ไม่ใช่ ☐ ใช่

ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคชนิด

- อาการร่วมอื่นๆ เช่น

มีอาการคันที่ผิวหนัง ☐ ไม่มี ☐ มีมีภาวะผิวแห้ง ☐ ไม่มี ☐ มีมีประวัติโรคภูมิแพ้ ☐ ไม่มี ☐ มีโรคผิวหนังแพ้ผิวหนัง ☐ ไม่มี ☐ มีโรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ ☐ ไม่มี ☐ มีโรคหอบหืด ☐ ไม่มี ☐ มีประวัติโรคผิวหนังแห้งเกล็ดปลา ☐ ไม่มี ☐ มี

● ประวัติการรักษาโรคของคุณในอดีต

- ☐ ไม่มี
- ☐ มี ได้แก่
- ☐ ทายา ระบุชื่อยา
- ☐ ยารับประทาน ระบุชื่อยา
- ☐ เลเซอร์ ระบุชนิดเลเซอร์ที่ทำ
- ☐ อื่นๆ ระบุ

จับสลากได้เป็นกลุ่ม

☐ A

☐ B



วันเริ่มโครงการ , สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่12

ซักประวัติและการตรวจร่างกายที่สำคัญ:

ประวัติ

.....

.....

ตรวจร่างกาย บริเวณต้นแขน

.....

.....

.....

อื่นๆ ระบุ

.....

.....



สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่ 12

แพทย์ผู้ประเมินคนที่.....

ประเมินผลการดีขึ้นของรอยโรค (Investigator's Global Assessment Scale : IGAS)

IGAS	ระดับ	ต้นแขนด้านซ้าย	ต้นแขนด้านขวา
0	ไม่ดีขึ้นเลย (0%)		
1	ดีขึ้นเล็กน้อย (0%–25%)		
2	ดีขึ้นปานกลาง (26%–50%)		
3	ดีขึ้นมาก (51%–75%)		
4	ดีขึ้นมากที่สุด (76%–100%)		

อื่น ๆ

.....

.....

.....

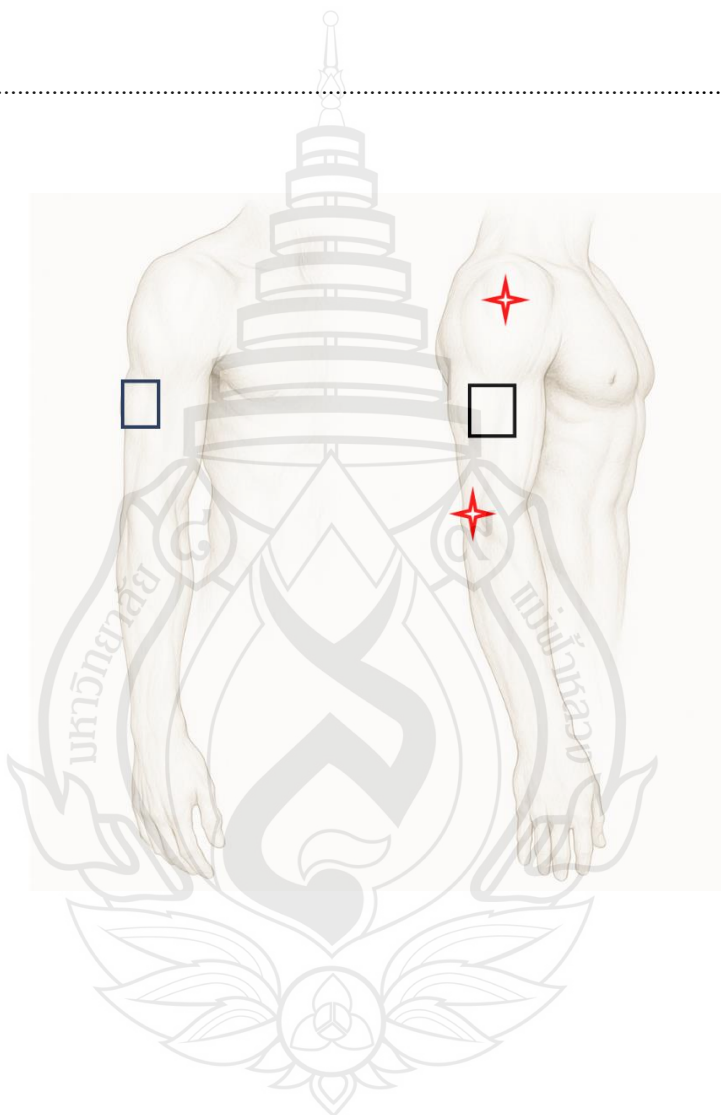


วันเริ่มโครงการ , สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่ 12

วัดค่าความขรุขระ ของโรคชนิดจากต้นแขนทั้งสองข้าง Visioscan® VC 98

ซ้าย ตำแหน่ง

ขวา ตำแหน่ง



วันเริ่มโครงการ , สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่ 12

วัดค่าความขรุขระ ของโรคชนิดจากต้นแขนทั้งสองข้าง Visioscan® VC 98

ข้างต้นแขน	ต้นแขนด้านซ้าย					ต้นแขนด้านขวา			
การวัด	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
Roughness,R3									

อื่นๆ

.....

.....

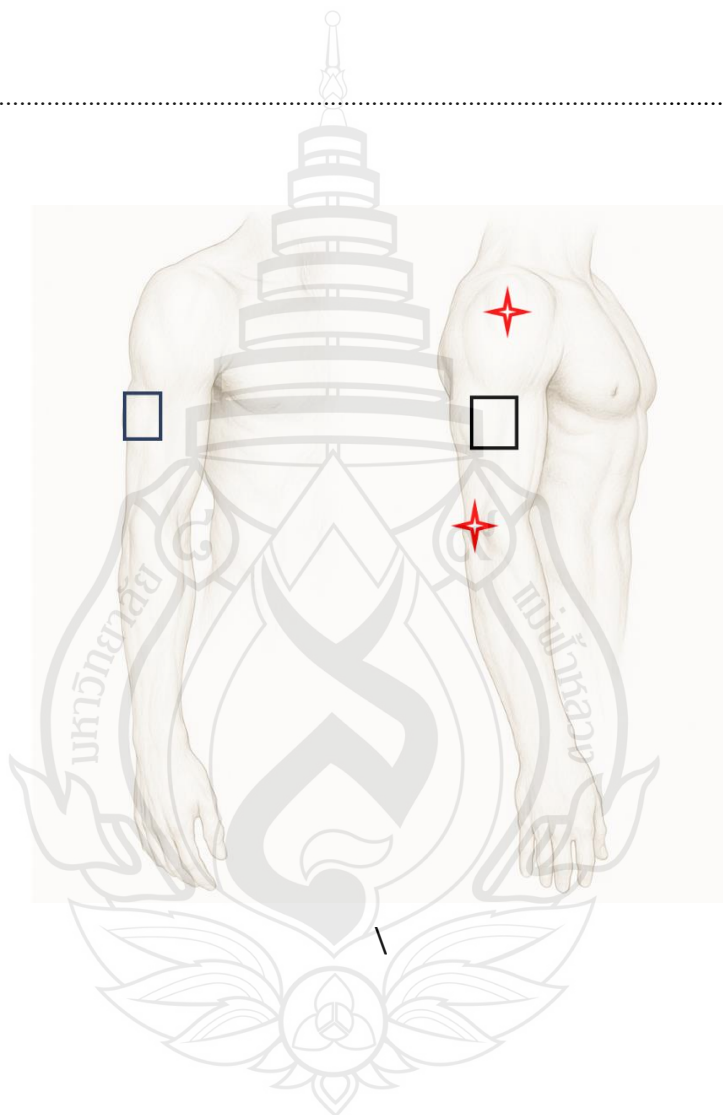


วันเริ่มโครงการ , สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่ 12

วัดความแดง และ ความเข้มของโรคบนจุดจากต้นแขนทั้งสองข้าง Mexameter MX18®

ซ้าย ตำแหน่ง

ขวา ตำแหน่ง



วันเริ่มโครงการ , สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่ 12

วัดค่าความแดง และ ความเข้มของโรคบนคุดจากต้นแขนทั้งสองข้าง Mexameter MX18®

ข้างต้นแขน	ต้นแขนด้านซ้าย					ต้นแขนด้านขวา			
การวัด	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
Erythema index									
Melanin index									

อื่นๆ



สัปดาห์ที่ 12

แบบบันทึกประเมินความพึงพอใจโดยรวมต่อผลการรักษาโรคของคุณของต้นแขนทั้ง 2 ข้าง
ที่สัปดาห์ที่ 12

คะแนน	ความพึงพอใจ	ต้นแขนด้าน	
		ขวา	ซ้าย
1	พึงพอใจน้อยที่สุด		
2	พึงพอใจเล็กน้อย		
3	พึงพอใจปานกลาง		
4	พึงพอใจมาก		
5	พึงพอใจมากที่สุด		

หมายเหตุ

.....

.....

.....



สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 , สัปดาห์ที่ 12

อาการข้างเคียงที่พบ

ระยะเวลา อาการ	ต้นแขนด้านซ้าย			ต้นแขนด้านขวา		
	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด
แสบ						
คัน						
รอยแดง						
รอยดำ						
แห้ง ลอก						
อื่นๆ ระบุ ...						

0 = ไม่มีผลข้างเคียง / 1 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงน้อยและไม่ต้องการรักษาใด ๆ / 2 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา แต่ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน / 3 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาและมีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน / 4 = ผลข้างเคียงมีความรุนแรงมาก

ประวัติผู้ประพันธ์

ชื่อ

ดวงกมล ไกรลาศ

ประวัติการศึกษา

2563

Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery
(MBBS)

Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, P.R.C.

ประวัติการทำงาน

2563-2564

หลักสูตรแพทย์ฝึกหัด

โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

