

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์
ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียในระดับพลังงานต่ำร่วมกับ
การทำผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% Oxyresveratrol ในการรักษาฝ้า



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
มิถุนายน 2559

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ตัวผิวด้วยเลเซอร์
ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการ
การทำผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% Oxyresveratrol ในการรักษาฝ้า



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

มิถุนายน 2559

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์
ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียในระดับพลังงานต่ำร่วมกับ
การทำผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% Oxyresveratrol ในการรักษาฝ้า



บทคัดย่อ
ของ
ชวพร สุตโนรีกุล

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

มิถุนายน 2559

ชวพร สุดโนรีกุล. (2559). การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% Oxyresveratrol ในการรักษาฝ้า. วิทยานิพนธ์ วท.ม. (ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนตรีอุดม เพทายกุล, อาจารย์ ดร. นายแพทย์ เทพ เฉลิมชัย

ภูมิหลัง: ฝ้าเป็นความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อย ปัจจุบันการรักษาใช้กลุ่มยาทาเป็นหลัก แต่ยังไม่ได้ดี ยังคงมีการกลับมาเป็นใหม่ และในบางรายยังไม่ได้เป็นผลที่น่าพึงพอใจ จึงมีการพัฒนาวิธีการต่างๆ เพื่อการนำส่งผ่านยาภายใต้ผิวหนังชั้นกำพร้าได้ดีมากขึ้น เช่น การใช้เลเซอร์แฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทากลุ่มสมุนไพรไทย พวสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ซึ่งเป็นกลุ่มสมุนไพรที่หาได้ในประเทศไทยและมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ไทโรซิเนส ทำให้ปริมาณเม็ดสีเมลานินน้อยลง จึงมาใช้ในการรักษาฝ้าได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ในการรักษาฝ้า

วิธีการศึกษา: อาสาสมัครเพศหญิงที่เป็นฝ้าทั้งแบบตื้น ลึก และผสม จำนวน 37 คน เข้าร่วมโครงการ และจับฉลากครึ่งหน้าที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อาสาสมัครทุกคนจะได้รับสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) โดยทาทั้งสองข้าง การรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ จำนวน 3 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ ที่ตอนเริ่มต้น, สัปดาห์ที่ 4 และ สัปดาห์ที่ 8 บนใบหน้าข้างที่จับฉลากเลือกและจะทำการประเมินฝ้า โดยวัดคะแนนด้วยวิธี modified MASI score ความพึงพอใจ และผลข้างเคียงในแต่ละครั้งที่มาตรวจ และนัดติดตามผลในสัปดาห์ที่ 12

ผลการวิจัย: ผลการศึกษาข้อมูลการลดลงของฝ้า เมื่อประเมินความรุนแรงของฝ้าด้วยวิธี modified MASI score ในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) มีค่า modified MASI score ลดลงแต่กลับไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการ

รักษาด้วยการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อย่างเดียว และพบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งด้วยเลเซอร์ ดีกว่าด้านที่ได้รับการทาสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) เพียงอย่างเดียวถึง 2.65 เท่า ในแง่การดีขึ้นของค่า modified MASI score เกินร้อยละ 50 ที่สัปดาห์ที่ 12 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.12$) ทางด้านความพึงพอใจของแพทย์และอาสาสมัคร พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาด้วยเลเซอร์ มีความพึงพอใจมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียงจากทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์เปิดผิวร่วมกับการทาด้วย สารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) และการทาด้วย สารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) เพียงอย่างเดียว

สรุปผลการวิจัย: วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยนำส่งยาด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625 % ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูง ในการรักษาฝ้า โดยมีแนวโน้มดีกว่าเมื่อเทียบกับการทาด้วยสารสกัด 0.625 % ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) เพียงอย่างเดียว ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาฝ้า

คำสำคัญ: โรคฝ้า, การนำส่งยาผ่านผิว, ออกซีเรสเวอราทรอล, สารสกัดมะหาด, เลเซอร์แฟรกชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม

**A COMPARATIVE STUDY BETWEEN MELASMA PATIENTS TREATED WITH OR
WITHOUT TRANSDERMAL DRUG DELIVERY METHOD BY LOW
FLUENCE, FRACTIONAL 1550 NM ERBIUM FIBER LASER WITH
DAILY APPLICATION OF 0.625% OXYRESVERATROL
EXTRACT FROM ARTOCARPUS LAKOOCHA**



**Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
master of science degree in dermatology
at Srinakarinwirot university**

June 2016

Chawaporn Sudnoreekul. (2016). M.D. A Comparative study Between Melasma patients treating with or without Transdermal drug delivery method by low fluence, Fractional 1550 nm Erbium fiber laser with daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoocha*. Master thesis, M.S. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Montree Udompataikul M.D., Thep Chalermchai, M.D., Ph.D.

Background: Melasma is an acquired, chronic pigmentary disease. Topical agents are the main treatments for this disorder; however the treatment outcome is not promising with high recurrence rate. Transdermal drug delivery is a new technique to deliver a topical agent to the skin. One is low fluence, fractional 1550 nm Erbium fiber laser, using Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoocha* commonly used as a Thai herbal medicine. It inhibits tyrosinase enzyme and reduces melanin pigment that can be applied for the treatment of melasma.

Objectives: The study aimed to determine the clinical efficacy and safety of the delivery method in combination with daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoocha* for treating melasma and compared with a daily application.

Materials and Methods: Thirty-seven female patients with facial melasma were enrolled and randomly assigned to receive the drug delivery method on one side of the face. All patients were also treated with daily facial application of 0.625% Oxyresveratrol extract on both sides of the face. The treatments were performed for 3 sessions, at 4-week intervals, at baseline week 4 and week 8. The Melasma Area and Severity Index (MASI) subjective physician/patient overall satisfaction improvement score and side effect were evaluated on each visit. All outcome measurements were recorded every 4 weeks during the treatment period and at four weeks after the last treatment.

Results: An evaluation of the effect of melasma treatment by modified MASI score, gradual improvement without statistically significant differences between the 2 groups. Treatment with low fluence, fractional 1,550 nm Erbium fiber laser group demonstrated 2.65 times better in terms of a 50% MASI score reduction from the baseline to 12-week visit than 0.625% Oxyresveratrol extract alone; however, without significant differences between the 2 groups, ($p=0.12$). (Treatment with low fluence, fractional 1550 nm Erbium fiber laser group was statistically significantly better by the physician's and patient's

satisfaction score for melasma treatment than 0.625% Oxyresveratrol extract alone group .
No adverse effects were reported.

Conclusions: Transdermal drug delivery method by low fluence, Fractional 1550 nm erbium fiber laser with daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoochawas* effective and safe for melasma treatment and tended to demonstrate the better improvement than daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract alone .This can be applied as an alternative treatment for melasma

Key Word: Melasma, Transdermal drug delivery method, 0.625% Oxyresveratrol extract, *Artocarpuslakoochawas*, Fractional 1550 nm Erbium fiber laser



ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์รีอุดม เพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ และอาจารย์ ดร. นายแพทย์เทพ เฉลิมชัย รองประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยรวมทั้งได้แนะนำแนวทางอภิปรายและสรุปผลเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่า ผู้ให้คำแนะนำและแง่คิดอันเป็นประโยชน์ในการคิดค้นงานวิจัย และเพื่อปรับปรุงงานวิจัย ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ ดร. มาลัย ทวีโชติภักดิ์ ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่ารวมทั้งให้คำปรึกษาและช่วยเหลืออย่างมีเมตตาโดยตลอด

ขอขอบคุณ แพทย์หญิง จณา ประวังสุข แพทย์หญิงสาริศา กล่อมจิตเจริญ แพทย์หญิงณัฐวรรณ ลิ้มเจริญวิริยะกุล และเพื่อนแพทย์ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่านที่ให้การสนับสนุนอย่างดียิ่งแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนังทุกท่านในความเป็นมิตรและการให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดามารดา และครอบครัวที่ให้การอุปการะและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีตลอดมา

ชวพร สุดโนรีกุล

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ	1
ภูมิหลัง.....	1
ความสำคัญของการวิจัย	5
คำถามการวิจัย.....	5
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	6
สมมติฐานงานวิจัย.....	7
ขอบเขตของงานวิจัย	8
กรอบแนวคิด.....	8
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	9
โรคฝ้า (Melasma).....	9
การรักษาฝ้า (treatment of melasma).....	15
การรักษาฝ้าแบบอื่นๆ.....	42
แฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม (Fractional 1550 nm erbium Fiber laser)	50
การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery).....	63
เลเซอร์กับการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง	75
3 วิธีดำเนินงานวิจัย	77
รูปแบบงานวิจัย	77
ประชากรศึกษา	77
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	78
การสุ่มเลือกกลุ่ม.....	79
การปกปิดแบ่งกลุ่ม	79
การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง.....	79
อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย	80
ขั้นตอนการวิจัย	80
การประเมินผล	87

สารบัญ(ต่อ)

บทที่	หน้า
3 (ต่อ)	
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	90
ระยะเวลาการทำวิจัย	92
4 ผลการวิจัย.....	93
ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	94
ตอนที่ 2 ผลการศึกษาการลดลงของฝ้า เปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้ วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม พลังงานต่ำร่วมกับการการทำผิวหนังทุกวันร่วมกับสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด	97
ตอนที่ 3 ผลการศึกษาข้อมูลความพึงพอใจที่ประเมินโดยอาสาสมัครและโดย แพทย์เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วย เลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม พลังงานต่ำ ร่วมกับการการทำผิวหนังทุกวันร่วมกับสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด	105
ตอนที่ 4 ผลข้างเคียงของอาสาสมัครหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	108
5 สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ.....	109
สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย	109
สรุปผลการวิจัย.....	110
อภิปรายผลงานวิจัย.....	111
ข้อดีของการศึกษาวิจัย	113
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	114
ข้อเสนอแนะ	114
สรุป.....	115
บรรณานุกรม.....	116
ประวัติย่อผู้วิจัย	134

บัญชีตาราง

ตาราง		หน้า
1	แสดงการประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยใช้การเปรียบเทียบระหว่าง ความเข้มของสีฝ้าและสีผิวปกติข้างเคียง	15
2	แสดงการศึกษากการประเมินผลของยาทาที่ผ่านมาในการรักษาฝ้า.....	20
3	การประเมินการรักษาฝ้ามากกว่า 1 ตัว หรือแบบผสม.....	37
4	แสดงการศึกษากการประเมินผลการรักษาฝ้าด้วยการใช้สารเคมีผลัดเซลล์ผิว เป็นการรักษาเพียงอย่างเดียว, ร่วมกับ หรือเปรียบเทียบกับ การรักษาฝ้าโดยวิธีการอื่น	43
5	แสดงค่าเลเซอร์พารามิเตอร์แนะนำตามลักษณะของโรค.....	54
6	แสดงการศึกษากการประเมินผลการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์และลำแสงเป็นการรักษา เพียงทางเดียวร่วมกับหรือเปรียบเทียบกับ การรักษาฝ้า โดยวิธีอื่น	55
7	แสดงการเปรียบเทียบการนำส่งยาในรูปแบบต่างๆ	68
8	แสดงถึงลำดับปีของการพัฒนาการนำส่งสารผ่านทางผิวหนัง	69
9	แสดงการศึกษากเกี่ยวกับการใช้เลเซอร์ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง	70
10	แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์ (Functional skin types Fitzpatrick classification)	81
11	แบบบันทึกอาการข้างเคียงหลังการรักษา 7 วัน	84
12	สรุปขั้นตอนงานวิจัย	86
13	แสดงบริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยฝ้า (A: Area of involvement)	87
14	แสดงสีของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness)	88
15	แสดงการประเมินระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร	88
16	แสดงการประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์	89
17	แสดงระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงของยา	89
18	แสดงระดับความรุนแรงของเลเซอร์และการทาสารสกัดมะหาด	89
19	แสดงระยะเวลาการวิจัย	92
20	ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร	95
21	ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าเมื่อประเมินด้วย modified MASI score ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา.....	98
22	ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score เทียบกับก่อน การรักษาที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา.....	100

บัญชีตาราง(ต่อ)

ตาราง		หน้า
23	ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score ที่มีค่าดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline และค่า odds ratio ระหว่างสองกลุ่ม.....	102
24	ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ใน ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา.....	103
25	ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เทียบกับ baseline เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameterที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา.....	104
26	ตารางแสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังจากเข้าร่วมโครงการ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12.....	106
27	ตารางแสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการรักษา ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12.....	107

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงลักษณะต้นมะหาด.....	20
2 แสดงถึงดอกมะหาด และ ผลมะหาด	30
3 แสดงเปลือกต้นมะหาด.....	31
4 ภาพแสดงลักษณะทางคลินิกเทียบกับจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วย skin type VI	51
5 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา จากผิวหนังบริเวณต้นแขนที่ได้รับ การทำเลเซอร์ A-C ย้อม : LDH staining แสดงการหายของแผลที่ 1 ซม.	52
6 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผิวหลังทำเลเซอร์ทันที	55
7 แสดงการผ่านของสารในรูปแบบต่างๆ	68
8 แสดงตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบด้วยเครื่อง Mexameter [®] รุ่น MX 16.....	82
9 แสดงการคำนวณความรุนแรงของโรคฝ้าแบบ Modified Melasma Severity Index for spill-face.....	87
10 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าโครงการวิจัยเพื่อแบ่งกลุ่ม	94
11 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าเมื่อประเมินด้วย MASI score ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา.....	98
12 เปรียบเทียบอาการทางคลินิกของอาสาสมัครระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิว	99
13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score เทียบกับ baseline เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา	101
14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index	103
15 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เทียบกับ baseline.....	105
16 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการลดการกระจายตัวของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12.....	106
17 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการรักษาของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12	107

บทที่ 1

บทนำ

1. ภูมิหลัง

โรคฝ้า (melasma) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย ซึ่งไม่ได้มีมาแต่กำเนิดไม่ใช่โรคหรือภาวะอันตราย แต่ก่อให้เกิดปัญหาทางสุขภาพจิตได้ สาเหตุที่แท้จริงของฝ้านั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดตามทฤษฎีเชื่อว่าฝ้าเกิดจากการที่เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocytes) ที่อยู่ใต้ผิวหนังทำงานมากกว่าปกติ จึงทำให้การสร้างเม็ดสี (melanin) เพิ่มขึ้นโดยมีลักษณะเป็นปื้นหรือแผ่นสีน้ำตาลอ่อนถึงเข้มมักพบบริเวณที่มีโอกาสสัมผัสกับแสงแดดมากๆ เช่น โหนกแก้ม หน้าผากจมูกเหนือคิ้ว และบริเวณเหนือริมฝีปากโดยฝ้านี้มักเป็นทั้งสองข้างของบริเวณที่เกี่ยวข้อง คือ ข้างซ้ายและขวา นอกจากนี้ยังอาจพบฝ้าใต้ที่บริเวณแขนส่วนล่าง และหน้าอกส่วนบนโดยฝ้าสามารถขยายขนาดอย่างช้าๆ ขอบเขตไม่ชัดเจน จนถึงลักษณะรอยหยักฝ้ามีลักษณะตั้งแต่สีน้ำตาลอ่อนจนถึงสีน้ำตาลเข้ม⁽¹⁾ โดยมักพบบริเวณใบหน้ามากที่สุด แต่มีลักษณะรูปแบบแตกต่างกันออกไป โดยแบ่งออกเป็น 3 แบบ คือ centro-facial pattern, malar pattern และ mandibular pattern โดยชนิดที่พบมากที่สุดจะเป็น centro-facial pattern ซึ่งมักพบที่ แก้ม จมูก หน้าผาก ริมฝีปากบนและคาง ชนิดที่สองคือบริเวณ malar pattern มักพบที่แก้มและจมูก ชนิดที่สามคือ mandibular pattern พบที่ด้านข้างของคางและขากรรไกร⁽²⁾ นอกจากนี้อาจแบ่งตามลักษณะของเม็ดสี โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Wood's lamp สามารถแบ่งชนิดของฝ้าตามความลึกของเม็ดสีเมลานิน (melanin) ที่สะสมใต้ผิวหนัง ออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ฝ้าแบบตื้น (epidermal type) ที่มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังกำพร้า, ชนิดฝ้าแบบลึก (dermal type) ที่มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังแท้ (dermis) และชนิดผสม (mixed type)⁽³⁾ ซึ่งเป็นฝ้าที่มีพยาธิสภาพของชนิดที่ 1 และ 2 ร่วมกันอาจแบ่งตามการดำเนินโรคของฝ้าแบบไม่ถาวร สามารถหายได้เองภายใน 1 ปี มักเกิดจากถูกฮอร์โมนกระตุ้นในภาวะตั้งครรภ์หรือทานยาคุมกำเนิด แบบถาวร เป็นฝ้าที่อยู่นานมากกว่า 1 ปี ส่วนใหญ่กลุ่มนี้มาจากแสงแดด

ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า โรคฝ้าพบได้ทั่วโลก ประมาณ 1.5% - 33.3%⁽⁴⁾ ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติส่วนใหญ่เป็นสีผิวที่เข้ม เช่น Fitzpatrick skin type 3 - 5 พบในชนชาติไทยหรือฝั่งลาตินอเมริกา ฝั่งตะวันออกกลาง โดยเฉพาะในคนที่ต้องพบฝ้ามากขึ้นร้อยละ 50 - 70⁽⁵⁾ พบได้ทั้งเพศหญิงและเพศชาย แต่ในเพศชายพบได้น้อยกว่า เช่น การศึกษาในคนอินเดียที่มีผิวเข้ม โดย Sarkar และคณะพบว่าฝ้าในเพศชาย พบร้อยละ 20.5 - 25.83⁽⁴⁾ มีลักษณะ centro-facial และ mandibular pattern ส่วนความชุกของฝ้าในประเทศไทยที่มีรายงานไว้โดย Kotrajaras R และคณะ ในปี 1984 ศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่างๆ พบประมาณร้อยละ 0.25 - 33⁽⁶⁾ และ การศึกษาของ Sivayathorn และคณะ ในปี 1995 พบผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 30 - 40 ปี โดยเพศหญิงพบบ่อยกว่าเพศชายประมาณ 2 - 24 เท่า⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม คาดว่าอุบัติการณ์โรค

ฝ้าในประเทศไทยน่าจะสูงกว่านี้เนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ซื้อยารักษาเองหรืออาจไปรับการรักษาที่คลินิกความงามทำให้ได้ข้อมูลที่น้อยกว่าความจริง⁽⁸⁾

สาเหตุของฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด เกิดจากหลายสาเหตุ อาทิเช่น พันธุกรรม, รังสียูวี (ultraviolet radiation), ความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์, การตั้งครรภ์, การรับประทานยาคุมกำเนิด, การได้รับยาชนิดต่างๆ, การใช้เครื่องสำอางบางชนิดส่วนหนึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน เช่น การเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนลูทีไนซิง (Luteinizing หรือ LH) และการลดลงของระดับเอสตราไดออล (estradiol) ตามภาวะโรคต่างๆ เป็นต้น⁽⁹⁾

การรักษาฝ้า เริ่มต้นด้วยการป้องกันเป็นเรื่องสำคัญที่สุด เช่น การหลีกเลี่ยงแสงแดด ควรทาครีมกันแดดเพื่อป้องกันผิวจากรังสียูวี ควรทาครีมกันแดดอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง เพื่อให้แน่ใจว่าครีมกันแดดยังมีประสิทธิภาพดีพอต่อการป้องกันแสงแดด นอกจากนี้ไอร้อนจากเตา รังสีจากหน้าจอคอมพิวเตอร์ ก็เป็นเหตุทำให้เกิดฝ้าได้เช่นกัน หลีกเลี่ยงการรับประทานยาที่เสี่ยงต่อการเกิดฝ้า เช่น ยาคุมกำเนิด ยาที่ไวต่อแสงแดด (photosensitizer)⁽¹⁰⁾

ด้านการรักษาโรคที่ทำให้เม็ดสีผิดปกติ เช่น โรคผื่นนั้นประกอบด้วยใช้ยาทาเฉพาะที่ (topical therapy) เป็นทางเลือกแรกในการรักษา (first line therapy) เช่น สารไฮโดรควิโนน (hydroquinone, HQ) มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินหรือการยับยั้งการทำงานของเซลล์เมลานินไซต์ (melanocyte) ดังนั้นเม็ดสีเมลานินจึงกลายมาเป็นกุญแจหลักสำคัญในการป้องกันแสงแดด โดยที่เอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme)⁽¹¹⁾ มีบทบาทในการสร้างเม็ดสีอย่างมาก เอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) สามารถที่เปลี่ยนเมลานินออกเป็น 2 ชนิด คือยูเมลานิน (eumelanin) และ พีโอเมลานิน (pheomelanin) และผ่านขบวนการสร้างเม็ดสีอย่างสมบูรณ์ ดังนั้นถ้าเราสามารถยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) จะทำให้ขบวนการสร้างเม็ดสีจะไม่เกิดขึ้นจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับยาที่ลดการสร้างเอนไซม์ตัวนี้กันอย่างแพร่หลาย จากรายงานการวิจัย พบว่าการใช้สารตัวใดตัวหนึ่งหรือวิธีการใดอย่างหนึ่ง (monotherapy) ในการรักษาโรคฝ้า มีประสิทธิภาพในการรักษาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy) ตัวอย่างยาทาในการรักษา เช่น สารไฮโดรควิโนน ซึ่งเป็นสารตัวหลักในการใช้เรื่องการยับยั้งขบวนการสร้างเมลานิน⁽¹²⁾ แต่ผลข้างเคียงที่พบ คือภาวะ ochronosis⁽¹³⁾ ส่งผลให้สีผิวเข้มขึ้นมากกว่าเดิม และยากต่อการรักษานอกจากนี้ก็ยังมีการพัฒนารูปแบบยาอื่นๆหรือวิธีการอื่นๆ เพื่อลดปัญหาผลข้างเคียงและรักษาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น สาร oligopeptides, Silymarin4-n-Butylresorcinol และ tranexamic acid มีทั้งแบบฉีด แบบทาและแบบรับประทาน⁽²⁾ มีวิธีการลอกชั้นผิวด้วยกรดอ่อน เช่น chemical peels ได้แก่ กรด trichloroacetic acid และ กรด salicylic acid เป็นต้น หรือการใช้เลเซอร์บางชนิด เช่น เลเซอร์ Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG laser) และ การใช้แสงชนิดความเข้มสูง (Intense pulsed light, IPL) ร่วมด้วย⁽¹¹⁾ เป็นต้น

ปัจจุบัน การใช้สมุนไพรรักษาฝ้าเริ่มเป็นที่น่าสนใจอย่างมาก⁽²⁾ โดยประเทศไทยมีภูมิอากาศที่เหมาะสมต่อการเจริญงอกงามของพืชนานาชนิด โดยเฉพาะพืชสมุนไพรที่อยู่มาหลายชนิด อีกทั้งยังมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางโดยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

เพื่อหาสาระสำคัญของสมุนไพรที่มีพิษทางเภสัชศาสตร์เป็นยาแทนยาสังเคราะห์ที่ใช้กันในปัจจุบัน เพื่อลดต้นทุนการผลิตไม่ต้องใช้ยาที่มาจากต่างประเทศ สมุนไพรในการรักษาฝ้าที่มีการศึกษามากก่อนหน้า เช่น ดอกกล้วยไม้ (orchid) ซึ่งมีสารกลุ่มต้านอนุมูลอิสระ ชนิด สาร flavonoids, โคจิก (kojic acid) หรือ กรดอะซีละอิก (azelaic acid)⁽²⁾ สารสกัดเปลือกสน สารสกัดเมล็ดองุ่น สารสกัดเมล็ดลำไย สารสกัดเมล็ดลิ้นจี่ สารสกัดรังไหม สารสกัดใบหม่อน สารสกัดผลมะขามป้อม และสารสกัดรากชะเอมเทศ (licorice extract) และสารสกัดแก่นมะหาด เป็นต้น

สมุนไพรไทย “แก่นมะหาด” สามารถลดความเข้มของเมลานินโดยจำนวนของเมลานินจะลดลง โดยเป็นสารสกัดจากธรรมชาติที่มีศักยภาพสูง มีการศึกษา Tengamnuay P และคณะในปี 2541 พบว่า แก่นมะหาดที่มีสาร *Artocarpus lakoocha* heartwood extract มีผลทำให้ฝ้าขาวได้จาก in vivo study โดยมีความปลอดภัยสูงและไม่ทำให้ระคายเคืองผิว⁽¹⁴⁾ จึงเริ่มมีความสนใจนำสมุนไพรมะหาดมาใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับเม็ดสีที่ผิดปกติ เช่น รักษาฝ้าหน้าค้ำ รอยดำ และ โรคฝ้า เป็นต้น

สำหรับต้นมะหาดนั้น มีชื่ออังกฤษว่า Lakoocha หรือ Monkey Jack มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Artocarpus lacucha* เป็นไม้ยืนต้นในวงศ์ *Moraceae* มีต้นกำเนิดจากในเอเชียตอนใต้เป็นไม้ยืนต้น มีขนาดปานกลางถึงลำต้นใหญ่ ลำต้นตั้งตรง มีความสูงประมาณ 15 - 20 เมตร มีเปลือกสีน้ำตาลไหม้ และเป็นลายแตกละเอียด โดยส่วนปลายยอดนั้นเป็นพุ่มหนาและทึบใบไม้จะเป็นใบเดี่ยววงรีจนถึงรูปไข่ กว้าง 5 - 20 เซนติเมตร ยาว 10 - 30 เซนติเมตร ที่ขอบใบมีริ้วขึ้นโดยรอบ มีขนขึ้นทั้ง 2 ด้านของใบดอกจะออกในช่วงเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนเมษายน และกลายเป็นผลในเดือนมีนาคมถึงเดือนพฤษภาคม ลักษณะดอกจะมีสีขาวอมเหลืองมีขนาดเล็กผลมีสีเขียว เมื่อสุกจะมีสีเหลือง รัศมีจากจุดศูนย์กลางยาว 2.5 - 5 เซนติเมตร รูปร่างกลมแบนใหญ่ มีทรงบิดเบี้ยวเป็นบางลูก เปลือกนอกผิวขรุขระ เนื้อผลค่อนข้างนุ่ม แต่ละผลมีเมล็ด 1 เมล็ด รูปทรงรี⁽¹⁵⁾

Mongkulsuk-Robertson และคณะ ศึกษาวิจัยในปี 1957 พบว่าสมุนไพรไทยจากแก่นมะหาดมีสารประกอบหลักจากแก่นมะหาด คือ 2, 4, 3, 5 -tetrahydroxystibene (oxyresveratrol)⁽¹⁶⁾ ซึ่งสารตัวนี้ได้มีการศึกษาต่อโดยในปี 2541 โดย Kittisak และคณะ โดยได้นำสารชนิดนี้มาศึกษาแล้วพบว่าสาร oxyresveratrol เป็นสารที่มีคุณสมบัติปริมาณสีผิวเมลานินและช่วยทำให้ฝ้าขาวขึ้นได้ โดยยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) ได้ โดยค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสของสารสกัดมะหาดและสาร oxyresveratrol มีค่าเท่ากับ 0.76 และ 0.83 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับทำให้น่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการนำมาใช้เพื่อรักษาปัญหาสีผิวที่ผิดปกติได้ และ จะช่วยลดการนำเข้าสารเหล่านี้จากต่างประเทศได้อีกด้วย

กรณีที่รักษาด้วยยาทาในการรักษาครั้งแรก หรือ firstline therapy แล้วอาการไม่ดีขึ้น จะแนะนำให้ใช้ยาทาเฉพาะที่ควบคู่กับการรักษาด้วยการรักษาแบบอื่น เช่น การรักษาด้วยกรดอ่อนเพื่อลอกผิว chemical peels, เลเซอร์กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยมีผลต่อเม็ดสีเมลานิน (pigmented lasers) และการใช้แสงบางชนิด เช่น intense pulsed light (IPL) หรือใช้วิธีการเปิดผิวด้วยวิธีต่าง ๆ เพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาทาและประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า^(1,9)

เนื่องจากหนังกำพร้าชั้นบนสุด(stratum corneum) ทำหน้าที่เป็นตัวกีดขวางของผิวหนัง ทำให้การส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drugdelivery) อาจไม่ได้ประสิทธิภาพเท่าที่ควร เริ่มมีการศึกษาต่างๆเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า มีหลายวิธีเช่นการลอกผิว (removal of stratum corneum) การใช้เครื่องมือช่วยในการนำส่ง (physical enhancement) ได้แก่ phonophoresis, iontophoresis, electroporation หรือการใช้สารเคมีเพื่อนำส่งยา เช่น liposomal encapsulation ปัจจุบันเริ่มมีการนำเลเซอร์มาใช้เพื่อนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยการยิงเลเซอร์ด้วยพลังงานต่ำเพื่อเพิ่มการซึมผ่านยาเข้าสู่ผิวหนังมากขึ้น⁽¹⁷⁾

การใช้แฟรกชันแนลเลเซอร์ ชนิด fractional 1,550 nm erbium fiber laser หรือที่เรียกว่า fine scan® เป็นเทคโนโลยีในการสร้างผิวใหม่ด้วยการยิงเลเซอร์ลำแสงแคบพิเศษ เป็นจุดเล็กๆจำนวนมากบนผิวหนัง โดยเว้นผิวหนังส่วนใหญ่ไว้ เพื่อทำหน้าที่ช่วยสนับสนุนการสร้างผิวหนังใหม่ทดแทนส่วนที่ถูกทำลายไป สามารถฟื้นฟูสภาพผิวหนังแบบค่อยเป็นค่อยไปและลดความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงในการรักษา จึงมีประโยชน์ในการฟื้นฟูสภาพผิว ฝ้า กระ จุดด่างดำ และสภาพผิวที่เสื่อมโทรมตามวัยด้วยนวัตกรรม semi-ablative fractional laser สามารถทำการรักษาแบบปราศจากการเปิดปากแผล โดยไม่ตัดเจาะทำลายผิวหนัง แต่ใช้หลักการถ่ายเทพลังงาน ทำให้เซลล์ผิวหนังแห้งตายโดยไม่หลุดออกทันที ด้วยแสงเลเซอร์ จำนวนหลายร้อยถึงหลายพันจุดต่อตารางเซนติเมตร ผ่านการควบคุมระดับความลึกอย่างเที่ยงตรงในระดับไมโครเมตร เช่นหากต้องการรักษาฝ้า จุดด่างดำ ก็จะปล่อยแสงลงไปใต้ผิวหนังระดับตื้น แต่หากต้องการรักษาแผลเป็นจากสิวหรือริ้วรอยเหี่ยวย่น ก็จะต้องปล่อยแสงลงไปในระดับลึกถึงชั้นโครงสร้างคอลลาเจนโดย fractional 1,550 nm erbium fiber laser สามารถส่งเลเซอร์ผ่านผิวหนังลงไปได้ลึกถึง 1.5 มิลลิเมตร⁽¹⁸⁾ เมื่อแสงเลเซอร์สัมผัสกับผิว จะเกิดปรากฏการณ์ Fractional Photothermolysis (FP) ขึ้น โดยการปล่อยพลังงานรวมแสงผ่านช่องเปิดขนาดเล็กจำนวนมาก โดยไปทำลายที่ชั้นหนังแท้หรือ/และหนังกำพร้าเป็นลำแสงขนาดเล็กจนไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าเรียกว่าmicroscopic treatment zones หรือ MTZs และ ณ ตำแหน่งนั่นเอง เซลล์จะแปรสภาพเป็นเซลล์ที่เสื่อมสภาพแล้วจึงผลัดและหลุดลอกออกไปภายใน 1 - 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นจึงมีการสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นมาทดแทน⁽¹⁹⁾

จะเห็นได้ว่า มีรูปแบบการรักษาฝ้าที่หลากหลาย เช่น การรับประทานยา การฉีดยา การใช้เลเซอร์ในรูปแบบต่างๆ ในการรักษาฝ้าให้มีประสิทธิภาพมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาที่ยังไม่ครอบคลุมถึงการป้องกันหรือการยืดระยะเวลาในการกลับมาเป็นซ้ำของโรค อีกทั้งการรักษาในแต่ละรูปแบบก็มีผลข้างเคียงของการรักษา รวมถึงการรักษาส่วนใหญ่ยาและเลเซอร์ต้องนำเข้าจากต่างประเทศทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษามีราคาสูง การนำสมุนไพรไทยที่รู้จักกันในชื่อ มะหาด จึงเป็นสิ่งที่นักวิจัยให้ความสนใจและนำมาใช้ร่วมกับการทำเลเซอร์ fractional 1,550 nm erbium fiber laser ในการเปิดผิวด้วยพลังงานระดับต่ำขนาดพลังงาน เท่ากับ 15 - 20 จูล ระดับความลึก 625 - 800 ไมโครเมตร ตามเลเซอร์พารามิเตอร์⁽²⁰⁾ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านของยาเข้าสู่ผิวที่ใช้ในการรักษาฝ้าเพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

จากข้อมูลข้างต้นผู้วิจัยสนใจที่จะทำการศึกษาเชิงทดลองเกี่ยวกับประสิทธิผลของเลเซอร์ชนิด Fractional 1,550 nm erbium fiber laser ด้วยพลังงานต่ำเพื่อใช้ในการเปิดผิว เพื่อที่จะนำส่งสาร 0.625% oxyresveratrol extract ที่ได้จากแก่นสมุนมะหาดในการใช้รักษาฝ้า โดยจะทำการเปรียบเทียบกับการทำแก่นสมุนมะหาดที่มีสาร 0.625% oxyresveratrol extract อย่างเดียว เพื่อที่จะนำผลการศึกษามาเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยฝ้าต่อไป

2. ความสำคัญของการวิจัย

ปัจจุบันมีการรักษาฝ้ามากมาย แต่ผลการรักษาของผ้านั้นยังไม่เป็นที่พึงพอใจจึงมีการศึกษาเพิ่มเติมมากมาย ร่วมกับสมุนไพรมะหาด เป็นสมุนไพรมะหาดที่ได้รับความนิยมและสามารถหาได้ในประเทศไทย มีการศึกษาวิจัยมากมายเกี่ยวกับสมุนไพรมะหาดว่ามีคุณสมบัติการยับยั้งเม็ดสีจึงนำมาใช้ในการรักษาฝ้า ร่วมกับผลที่ได้การใช้เลเซอร์แฟรคชันแนล 1,550 nm erbium fiber laser ซึ่งเป็น non-ablative fractional resurfacing laser เป็นเทคโนโลยีใหม่ มีข้อมูลว่าช่วยลดปัญหาเม็ดสีได้ ร่วมกับการใช้พลังงานต่ำขนาดพลังงาน 15 - 20 จูล เพื่อเพิ่มผลในการเปิดผิวช่วยให้สารสกัดจากแก่นมะหาดซึมลงไปถึงบริเวณที่ผู้ป่วยเป็นฝ้า เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้มากขึ้นโดยมีงานวิจัยทางคลินิกว่าสามารถรักษาฝ้าได้แต่เป็นข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลัง⁽⁶⁾ และ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มเลือกที่เป็นงานวิจัยเชิงทดลองที่มีมาตรฐานงานวิจัยที่ดีที่จะสามารถยืนยันถึงประสิทธิผลของการใช้สารสกัดจากแก่นมะหาดโดยใช้เลเซอร์แฟรคชันแนล 1,550 nm erbium fiber laser พลังงานต่ำขนาดพลังงาน 15 - 20 จูล ในการเปิดผิวเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า ดังนั้น ผู้วิจัยจึงวางแผนที่จะทำวิจัยเชิงทดลองเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของสารสกัดจากแก่นมะหาด ในการช่วยรักษาฝ้า เมื่อใช้ร่วมกับเลเซอร์แฟรคชันแนล 1,550 nm erbium fiber laser พลังงานต่ำขนาดพลังงาน 15 - 20 จูล ในการช่วยให้สารสกัดจากต้นมะหาดออกฤทธิ์ได้มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการรักษาฝ้าเพื่อหวังว่าจะสามารถนำเสนอทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาฝ้า, ศึกษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น, คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษา และระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษา ซึ่งข้อมูลที่ได้รับนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อด้านการแพทย์และผู้ป่วยได้ในอนาคตต่อไป

3. คำถามวิจัย

คำถามวิจัยหลัก

ประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการประเมินจาก Modified Melasma area and severity index หรือ Modified MASI ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับการทำสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว หรือไม่

คำถามวิจัยรอง

1. การรักษาฝ้าโดยการประเมินจากวัดค่าดัชนีระดับเมลานิน หรือ Mexameter melanin index ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียวหรือไม่

2. ระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์วิจัย(Global satisfaction, patient's/ physicians) ในการรักษาฝ้าด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำดีกว่าเมื่อเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียวหรือไม่

3. การรักษาฝ้าด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำมีผลข้างเคียงแตกต่างกันเมื่อเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียวหรือไม่

4. วัตถุประสงค์การวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการประเมินจาก Modified MASI ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาการรักษาฝ้า โดยการประเมินจากวัดค่าดัชนีระดับเมลานิน หรือ Mexameter melanin index ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เปรียบเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

2. เพื่อศึกษาระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction, patient's/ physicians) ในการรักษาฝ้า ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใย

เออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เปรียบเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

3. เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงของการรักษาฝ้า ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เมื่อเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

5. สมมติฐานงานวิจัย

สมมติฐานหลัก

กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้า ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ มีประสิทธิภาพการรักษาเมื่อประเมินด้วย Modified MASI score ที่ดีกว่าโดยมีค่าลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

สมมติฐานรอง

1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ บริเวณที่เป็นฝ้า มีประสิทธิภาพดีกว่าโดยพบว่าการประเมินความเข้มของสีผิว Mexameter melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter MX16 โดยมีค่าลดลงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ มีระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction patient's / physicians) ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

3. อาการข้างเคียงจากทั้งสองกลุ่มทดลองคาดว่าไม่มีความแตกต่างกันและส่วนใหญ่ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเป็นระดับน้อย ไม่รุนแรง

6. ขอบเขตของการวิจัย

กลุ่มประชากรเป้าหมายที่จะศึกษา (Targeted population)

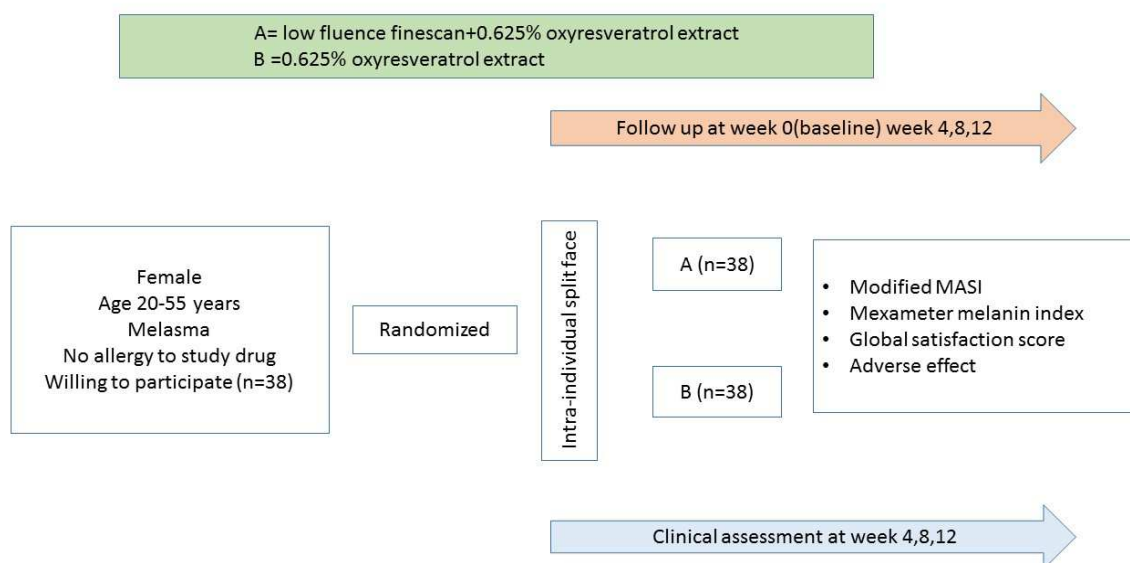
อาสาสมัครที่มีฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้าง ที่มารับรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตรเพศหญิงอายุระหว่าง 20 - 55 ปี ที่มีระดับสีผิวระดับ 3 - 4 ตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type

การเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย (Sampling population)

ผู้วิจัยจะทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ Simple random sampling โดยจะคัดเลือกผู้ป่วยเพศหญิงทุกคนที่มีฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้าง จำนวน 38 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร โดยต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือก และ ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยเท่านั้น

7. กรอบแนวคิด (Conceptual framework)

เป็นงานวิจัยแบบ Experimental, prospective, randomized, rater-blind, intra-individual split face study



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำมาเสนอตามหัวข้อต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. โรคฝ้า (Melasma)
2. การรักษาฝ้า (treatment of melasma)
3. การรักษาฝ้าแบบอื่นๆ
4. แฟรคชันแนลเลเซอร์ 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม (Fractional 1,550 nm erbium fiber laser)
5. การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery)
6. เลเซอร์กับการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง

1. โรคฝ้า (melasma)

คำว่า melasma หรือ ฝ้า ย่อจากคำว่า“melas”มาจากภาษากรีก แปลว่าสีดำ หรือสีน้ำตาลหรือ เรียกอีกชื่อ ว่า chloasma มาจากภาษาลาตินและกรีกรวมกัน

โรคฝ้า (melasma) เป็นความผิดปกติของการสร้างเม็ดสี ทั้ง 2 ข้าง ส่วนใหญ่จะเป็นบริเวณที่โดนแสงแดด โดยเฉพาะในเพศหญิง⁽²¹⁾

ฝ้ามีการวินิจฉัยครั้งแรกในยุค ฮิปโปเครติส (470-360 BC) ซึ่งจะหมายถึงความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีหรือเมลานิน จากแสงแดด ความร้อน การอักเสบของผิวหรือ การตั้งครรภ์⁽²²⁻²³⁾ สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดฝ้านี้ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่พบว่ามีปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดรอยโรคได้หลายประการ รวมถึงการรักษาฝ้ามีหลายวิธีแต่ยังไม่ให้ผลที่ดีนัก มักส่งผลต่อความมั่นใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย⁽²⁴⁾ ทำให้ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาถึงสาเหตุที่แท้จริงรวมถึงการรักษาฝ้าเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดอย่างต่อเนื่อง

1.1 ระบาดวิทยา

ฝ้าเป็นโรคที่พบได้บ่อย แต่อาจขึ้นอยู่กับ เชื้อชาติ ลักษณะสีผิว แสงแดด พบว่าอุบัติการณ์ของโรคฝ้ามักพบในเพศหญิงแถบประเทศละตินอเมริกา (Hispanic) และ เอเชีย (Asia) โดยเฉพาะเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (South East Asia) สูงเป็นร้อยละ 8.8 และ 40⁽⁷⁾ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 41⁽²²⁾ ของเพศหญิงที่เป็นโรคนั้นเริ่มมีฝ้าหลังจากการตั้งครรภ์และมักเป็นก่อนวัยหมดประจำเดือน โดยพบร้อยละ 8 - 34⁽²²⁾ มักพบการเกิดฝ้าจากการทาครีมกันแดด ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 8 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่หายจากโรคได้เอง⁽¹⁾ความชุกของฝ้าในประเทศไทยที่มี

รายงานไว้โดย Renoo Kotrajaras et al (1984) ศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่างๆพบประมาณร้อยละ 0.25 - 33⁽⁶⁾ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุระหว่าง 30 - 40 ปี พบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชายประมาณ 2 - 24 เท่า⁽⁷⁾

โรคผื่นเองเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสีเฉพาะที่ โดยเฉพาะ Fitzpatrick's skin types III-V การดำเนินของตัวโรคผื่นเองยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัด แต่พบว่าหลังจากอายุ 50 ปี อุบัติการณ์การเกิดลดลง อาจเนื่องมาจากวัยหมดประจำเดือน หรือ การลดการทำงานของเมลาโนไซต์เนื่องมาจากอายุที่มากขึ้นส่วนการเป็นผื่นในช่วงตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่สามารถหายไปได้เอง 1 ปีหลังจากมีบุตร และร้อยละ 6 สามารถหายไปได้เอง บางรายอาจเหลือรอยโรคบ้าง ส่วนการตั้งครรภ์ต่อไปอาจเป็นมากขึ้น แต่กรณีเป็นผื่นมาจากการรับประทานยาคุมกำเนิด ส่วนใหญ่จะไม่หายและอาจมีสีผื่นที่เข้มขึ้นเรื่อยๆ⁽²⁵⁻²⁸⁾

1.2 สาเหตุและพยาธิกำเนิด

สาเหตุของผื่นยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นจากหลายสาเหตุ เช่น แสงแดด การตั้งครรภ์ การรับประทานยาคุมกำเนิด การได้รับยากลุ่มสเตอรอยด์ (Steroid) อาหารบางชนิด มะเร็งรังไข่ การได้รับฮอร์โมนทดแทน การใช้เครื่องสำอาง หรือความเครียด

แสงแดด เป็นปัจจัยสำคัญที่สุดในการกระตุ้นในการเกิดผื่น เนื่องมาจากรังสียูวี (Ultraviolet radiation) เป็นตัวกระตุ้นให้เมลาโนไซต์ (Melanocyte) ทำงานมากขึ้น เกิดเป็นเม็ดสีที่ผิดปกติ⁽²⁹⁾

แสงแดดจะลดอาการเกิดโรคได้ถึงร้อยละ 50 และลดการเกิดผื่นในช่วงตั้งครรภ์ได้ถึงร้อยละ 90 โดยพบว่าแสงยูวีเอ (UVA) และยูวีบี (UVB) จะเป็นตัวหลักในการเกิดผื่นถ้าเทียบกับรังสีอินฟราเรด (Infrared radiation) หรือแสงที่มองเห็นได้ (visible light)^(30,31) มีการศึกษาพบว่าอาชีพที่ต้องสัมผัสกับความร้อนจะมีแนวโน้มในการเป็นผื่นมากกว่า

ด้านพันธุกรรม มีรายงานในหลายการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดผื่นภายในสมาชิกครอบครัวเดียวกันเป็นอัตราที่สูงขึ้นร้อยละ 48 จากการสำรวจทั่วโลก⁽¹⁾

ฮอร์โมนที่มีผลเช่น เอสโตรเจน (Estrogen), โปรเจสติน (Progesterin) เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับผื่น โดยเฉพาะช่วงการตั้งครรภ์ การได้รับยาคุมกำเนิด การได้รับฮอร์โมนทดแทน^(32,33) มีการศึกษาในผู้หญิงอเมริกันจำนวน 61 คนในปี 1967 พบว่าร้อยละ 87 เกิดผื่นในช่วงตั้งครรภ์⁽³⁴⁾ รวมกับการศึกษาในคนอินเดียที่เป็นผื่นทั้งหมด 36 คน เปรียบเทียบระหว่างฟอลลิเคิล สติมิวเลติงฮอร์โมน (Follicle stimulating hormone หรือ FSH), ลูทีไนซิงฮอร์โมน (Luteinizing hormone หรือ LH), โพรแลกติน (Prolactin), เอสโตรเจน (Estrogen) และโปรเจสเตอโรน (Progesterone) พบว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen) เป็นปัจจัยหลักในการกระตุ้นในการเกิดผื่น โดยจะไปกระตุ้นที่นิวเคลียสของเมลาโนไซต์ (Melanocyte) เกิดลักษณะเม็ดสีทำให้มีการเพิ่มของ MC1R (Melanocortin

type 1receptor), PDZK1 (PDZ domain containing 1) และเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) จึงมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคฝ้า^(35,36,37)

ในคนท้องโดยเฉพาะในช่วงไตรมาสที่3มีการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นเนื่องจากการเพิ่มของระดับ MSH (Melanocytic-stimulating hormones), เอสโตรเจน (Estrogen) และโพรเจสเตอโรน (Progesterone) ไปกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase)⁽³⁸⁾

ปัจจัยด้านพันธุกรรม เชื่อว่ามีส่วนในการเกิดฝ้า ในปี 2010 มีการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ มีการลดของยีนH19 ในคนไข้ที่เป็นโรคฝ้า บทบาทของยีนตัวนี้จะเกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานินที่เพิ่มขึ้นบริเวณชั้นหนังกำพร้า นอกจากนี้เชื่อว่า การเพิ่มของ TYRP1 (Tyrosinase-related protein1) ซึ่งทำให้เกิดการทำงานที่มากกว่าปกติของepidermal-melanin unitยังมียีนอื่นๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการเพิ่มเม็ดสีในโรคฝ้า เช่น WIF1, SERP2, Wnt5a⁽³⁹⁾

ปัจจัยจากการอักเสบของผิว เช่น การลอกผิว การใช้แสงหรือเลเซอร์ เช่น IPL (Intense pulse light) พบว่ามีสารกลุ่ม Endothelin-1, Stem cell factor, C-kit, GM-CSF, Inos และ VEGF ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีการอักเสบของผิวร่วมกับการพบโรคฝ้า^(40,41)

ยาต่างๆ เช่น ยาแก้น้ำกัด ยากลุ่มที่ไวต่อแสง (photosensitizer) เช่น ยากลุ่มต้านมาลาเรีย เตตราไซคลิน (Tetracyclines), อมิโอดาโรน (Amiodarone), ซัลโฟนิลยูเรีย (Sulfonyleurea) กลุ่มสารต่างๆ เช่น สารหนู(Arsenic), เหล็ก (Iron), ทองแดง (Copper), บิสมัท (Bismuth), เงิน (Silver) และทอง (Gold)^(22,42)

ความเครียด เป็นส่วนหนึ่งในการกระตุ้นให้เกิดโรคฝ้า เชื่อว่าเมื่อมีภาวะเครียดจะเกิดการกระตุ้น ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) และ MSH (Melanocyte stimulating hormone) ทำให้มีการเพิ่มเม็ดสีเมลานินในคนที่เป็นโรคฝ้า^(1,43,44)

สารสื่อประสาทที่มีผลต่อการเกิดโรคฝ้า จากการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ในปี 2009 พบว่า สาร NGFR (Nerve growth factor receptor), neuroendopeptidase, เส้นใยประสาทในชั้นหนังแท้จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคฝ้า⁽⁴⁵⁾

ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยในการเกิดฝ้าในคนอิหร่านปี 2013พบว่า คนไข้ที่เป็นโรคฝ้าจะเกิดรอยดำหลังจากที่มีการอักเสบของผิวถึง 6 เท่า⁽⁴⁶⁾

โดยสรุปแล้วสาเหตุการเกิดฝ้าเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนที่เกิดจากการรวมตัวกันของปัจจัยภายในร่างกายเช่นฮอร์โมนและปัจจัยของสภาวะแวดล้อมต่างๆที่ส่งผลให้เกิดฝ้าได้โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง

1.3 อาการแสดงของฝ้า

ฝ้ามีลักษณะแผ่นปื้นเล็กๆสีน้ำตาล ขอบไม่ชัดเจน ขรุขระ เป็นรอยหยัก(Geographic border) ส่วนใหญ่อยู่บริเวณที่โดนแสงแดดโดยเฉพาะที่ใบหน้า แก้ม จมูก หน้าผากและคาง โดย

เกิดขึ้นอย่างซ้ำๆพบได้ทั้ง 2 ข้างหรือข้างเดียว ไมคัน ไม่มีขุย⁽¹⁾ ผ่าสามารถแบ่งได้จากรูปแบบการกระจายตัวของผื่น ออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. Centrofacial pattern พบได้มากที่สุดโดยผื่นจะอยู่ที่บริเวณหน้าผาก, โหนกแก้ม, จมูก, ริมฝีปากบน และคาง ในปี 2013 มีการศึกษาในบราซิล พบ centrofacial pattern ถึง 51.7 % ส่วนในประเทศอินเดียพบถึง 55%⁽⁴⁷⁾

2. Malar pattern มีการกระจายตัวของผื่นที่ โหนกแก้มและจมูก

3. Mandibular pattern มีการกระจายตัวของผื่นบริเวณ ramus ของขากรรไกรล่าง (Mandible) ส่วนใหญ่พบน้อย มักพบในวัยหมดประจำเดือนที่โดนแดด อาจพบในโรคที่ชื่อว่า Poikiloderma of Civatte หรือเกี่ยวข้องกับโรคต่อมพาราไทรอยด์ (Parotid gland)

นอกจากนี้อาจพบโรคผื่นได้จากตำแหน่งอื่นๆ เช่น แขน ต้นแขน คอ หน้าอก หลัง ซึ่งมักพบในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

พยาธิวิทยาของผื่นจะเห็นว่า มีเม็ดสีเมลานิน (Melanin) และเมลานินโซม (Melanosome) จำนวนมากขึ้นและกระจายตัวอยู่ระหว่างเซลล์เคอราติโนไซต์ (Keratinocyte) โดยมีปริมาณเมลานินไซต์ (Melanocyte) เท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เรายังสามารถแบ่งชนิดของผื่นตามความลึกของเม็ดสีเมลานิน (Melanin) ที่สะสมใต้ผิวหนัง ออกเป็น 3 ชนิด โดยใช้ wood lamp ในการตรวจ⁽²¹⁾ ได้แก่

1. Epidermal type มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) กระจายตัวตั้งแต่ชั้น basal layer จนถึง stratum corneum เมื่อทำการส่องดูด้วย wood lamp แล้วจะเห็นพยาธิสภาพที่ชัดขึ้น

2. Dermal type มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังแท้ (Dermis) ซึ่งจะเห็น melanophage อยู่รอบหลอดเลือดในบริเวณ superficial ถึง mid dermis และเมื่อทำการส่องด้วย wood lamp แล้วพยาธิสภาพจะจางลง

3. Mixed type เป็นผื่นที่มีพยาธิสภาพของชนิดที่ 1 และ 2 ร่วมกัน เมื่อทำการส่องด้วย wood lamp จะเห็นว่าบางส่วนของผื่นชัดเจขึ้นและบางส่วนของผื่นจะจางลง

1.4 การวินิจฉัยแยกโรค

ผื่นต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคผิวหนังที่มีลักษณะสีผิวที่เข้มขึ้น (Hypermelanosis disorder) หลายโรคที่คล้ายผื่น ได้แก่

- Ephelides
- Solar lentigo
- Toxic melanoderma
- Riehl's melanosis
- Post-inflammatory hyperpigmentation

- Friction melanosis
- Ochronosis (endogenous and exogenous)
- Cutaneous erythematosus lupus
- Nevus of Ota
- Café au lait
- Seborrheic keratosis
- Hori's nevus
- Drug induce pigmentation (เช่น amiodarone)

การซักประวัติอย่างละเอียดและการตรวจร่างกายรวมถึงการใช้ wood lamp ช่วยในการตรวจรอยโรคจะทำให้ได้รับการวินิจฉัยที่แม่นยำยิ่งขึ้นและทำให้วางแผนการรักษาได้ถูกต้องต่อโรคนั้นๆ

1.5 การประเมินความรุนแรงของฝ้า

สามารถประเมินได้จาก Colorimetry, Mexametry, MASI SCORE (Melasma Area and Severity Index)⁽⁵⁰⁾

Colorimetry เป็นการใช้แสงไปบริเวณฝ้า โดยวัดจากความแดง

Melasma Area and Severity Index (MASI score) เป็นการประเมินความรุนแรงของฝ้าจาก 4 บริเวณของใบหน้าได้แก่ หน้าผาก (forehead, F), โหนกแก้มด้านซ้ายและขวา (right and left malar, ML) และบริเวณคาง (chin, C) โดยคิดเป็นร้อยละ 30, 30, 30 และ 10 ของพื้นที่ผิวหน้าตามลำดับโดยแต่ละบริเวณจะมีการประเมินฝ้า 3 ตัวแปร⁽⁵¹⁾ ได้แก่

1.5.1 บริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยฝ้า (A: Area of involvement)

0 = ไม่มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าว

1 = มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวน้อยกว่าร้อยละ 10

2 = มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 10 ถึง 29

3 = มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 30 ถึง 49

4 = มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 50 ถึง 69

5 = มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 70 ถึง 89

6 = มีฝ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 90 ถึง 100

1.5.2 ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness)

1 = สีผิวไม่ต่างจากสีผิวปกติ

2 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตเห็น (slightly)

3 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติเล็กน้อย (mild)

4 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติมาก (marked)

5= สีผิวต่างจากสีผิวปกติมากที่สุด (severe)

1.5.3 ความสม่ำเสมอของฝ้า (H: Homogeneity)

0 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้าเล็กน้อยจนแทบสังเกตเห็น (minimal)

1 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้าเล็กน้อย (slight)

2 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้าปานกลาง (mild)

3 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้ามาก (marked)

4 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้ามากที่สุด (maximum)

จากนั้นคำนวณค่า MASI score ตามสูตรดังนี้

$0.3 (DF+HF) AF + 0.3 (DMR+HMR) AMR+0.3 (DML+HML) AML+0.1 (DC+HC) AC$
โดยมีค่าMASI score ต่ำสุดเท่ากับ 0 และมีค่าสูงสุดเท่ากับ 48 มักใช้อยู่ในงานวิจัยไม่ได้นำมาใช้จริงในชีวิตประจำวัน เนื่องจากความซับซ้อนยุ่งยากที่เกิดขึ้น จึงนิยมใช้เป็น modified MASI score จะซับซ้อนน้อยกว่า สามารถนำมาใช้ในชีวิตประจำวัน

$$0.3A(F)D(F) + 0.3A(LM)D(LM)+0.3A(RM)D(RM)+0.1A(C)D(C)$$

ค่า Modified MASI score มีค่าระหว่าง 0 - 24 และจะเห็นได้ว่าการคำนวณแบบ Modified MASI score นั้นไม่มีการประเมินความสม่ำเสมอของฝ้า (Homogeneity) เหมือนใน MASI score ซึ่งเป็นข้อดี สะดวกในการประเมิน ลดความซับซ้อน อย่างไรก็ตามทั้ง MASI score และ Modified MASI score นั้นไม่มีตัวเลขหรือเกณฑ์กำหนดที่บอกว่า ความรุนแรงของฝ้าเป็นแบบ รุนแรงน้อยหรือรุนแรงมาก แต่เป็นเพียงการประเมินที่ชีวิตเพื่อติดตามอาการของผู้ป่วยเท่านั้น

สำหรับการประเมินความรุนแรงที่ใช้ในทางปฏิบัติทั่วไปมักใช้วิธีการเทียบสีของฝ้ากับพื้นสีผิวปกติที่อยู่รอบๆ โดยที่ ความรุนแรงระดับน้อย จะมีสีของฝ้าที่มีความเข้มต่างจากผิวปกติเพียงเล็กน้อยระดับความรุนแรงปานกลาง จะมีสีของฝ้าที่มีความเข้มต่างจากผิวปกติระดับปานกลาง, และระดับความรุนแรงมาก จะมีสีของฝ้าที่มีความเข้มต่างจากผิวปกติมากอย่างชัดเจน⁽⁵¹⁾ ดังตาราง 1

ตาราง 1 แสดงการประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยใช้การเปรียบเทียบระหว่างความเข้มของสีฝ้า และสีผิวปกติข้างเคียง⁽⁵²⁾

ระดับ ความ รุนแรง		อาการแสดง
None	0	Melasma lesion approximately equivalent to surrounding normal skin or with minimal residual hyperpigmentation
Mild	1	Slightly darker than the surrounding normal skin
Moderate	2	Moderately darker than the surrounding normal skin
Severe	3	Markedly darker than the surrounding normal skin

1.6 คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ถึงแม้ว่าโรคฝ้าจะไม่เป็นอันตรายในชีวิตแต่เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบต่อสภาวะจิตใจและอารมณ์ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของคนไข้ ร่วมกับผลการรักษาอาจไม่ทันใจต่อการคาดหวังของคนไข้ โรคฝ้ามักพบบริเวณใบหน้าจึงเป็นที่สังเกตได้ง่ายต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ผู้ป่วยมักรู้สึกอาย ไม่เชื่อมั่นในตัวเอง ไม่พอใจ ในบางรายไม่กล้าออกจากบ้าน ถึงขั้นมีรายงานว่าฆ่าตัวตาย ในปี 2003 มีการศึกษาของ Balkrishnan และคณะได้สร้าง MelasQoL (Melasma Quality of Life scale) เป็นแบบสอบถาม 10 ข้อที่ประเมินสถานะทางอารมณ์ (Emotional state), สถานะทางอารมณ์ (Social relationship), การใช้ชีวิตประจำวัน (Daily activity) ซึ่งถ้าเทียบกับ DLQI และ SKINDEX-16 ถือว่ามีคุณภาพ consistency และ validity⁽⁵³⁻⁵⁸⁾

2. การรักษาฝ้า

หลักการโดยทั่วไป เนื่องจากโรคฝ้า การรักษาค่อนข้างยากเนื่องจากการกลับมาเป็นใหม่ ส่วนใหญ่การศึกษาต่างๆ เพื่อลดความรุนแรงของโรคในการกลับมาเป็นใหม่ สามารถรักษาให้หายขาด ลดบริเวณที่เป็นโรคฝ้าให้เก็ดย่นลง โดยหลักการในการรักษา คือ หลบเลี่ยงแสงแดด ยับยั้งการทำงานของเมลานোসัยต์ (Melanocyte) ลดการสร้างเม็ดสีหรือเมลานิน (Melanin) หลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้น เช่น ยาคุมกำเนิด ยาที่กระตุ้นจากแสง การใช้ครีมกันแดด ที่ปกป้องได้ทั้ง ยูวีเอ ยูวีบี และแสงที่มองเห็นได้ (SPF มากกว่า 30) เพื่อลดการทำงานจากการกระตุ้นการทำงานของเมลานোসัยต์จากแสงแดด⁽⁵⁸⁾

ยาทาต่าง ๆ ในการรักษาฝ้า

2.1 ยาไฮโดรควิโนน (Hydroquinone)

เป็นยารักษาหลักในการรักษาฝ้าโดยเฉพาะ epidermal type ตอบสนองดีกับยาไฮโดรควิโนนแต่ในกลุ่ม dermal type อาจต้องรวมกับการรักษาอื่นๆ เช่นกลุ่มการลอกผิว (Chemical peeling) และเลเซอร์ (Laser)

หลักการทำงาน

ไฮโดรควิโนน หรือ 1, 4-dihydroxybenzene เป็นกลุ่ม hydroxyphenol เป็นส่วนหนึ่งของสารตั้งต้นกลุ่ม DOPA ป้องกันการoxidation ของการเปลี่ยนไทโรซีน (Tyrosine) เป็น DOPA จึงไม่เกิดการสร้างเมลานิน (Melanin) หรือการทำลายเมลานโซม (Melanosome)

ประสิทธิภาพ

จากการศึกษาของ Amer และ Metwalli พบว่า 4% hydroquinone เป็นความเข้มข้นที่ใช้ได้ผลในการรักษาโรคฝ้าหรือโรคที่มีเม็ดสีผิวปกติยังมีการศึกษาต่อว่า ความเข้มข้นของไฮโดรควิโนนแปรผันตรงกับเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของยาที่ใช้ โดยตอบสนองดีที่สุดประมาณ 2 เดือน บางรายอาจต้องใช้นานถึง 6 เดือน แต่ยังคงพบการกลับมาของโรคยังมีอยู่⁽⁶⁰⁾ นอกจากนี้ยังเกิดการระคายเคืองด้วยอีก ผู้ป่วยอาจเกิดอาการแดง คัน (irritant contact dermatitis) พบได้ประมาณร้อยละ 25 บางรายอาจเกิดการสะสมของสาร ไฮโดรควิโนน ได้ผิวหนึ่ง ทำให้เกิด ภาวะ exogenous ochronosis (>5%) และ โรค colloid millium มีการศึกษาเปรียบเทียบ ระหว่างสารกลุ่มที่ช่วยให้ขาว skin whitening complex การรักษาดีขึ้นจาก ไฮโดรควิโนนร้อยละ 76.9 เมื่อ กับกลุ่มสารที่ทำให้ผิวขาว⁽⁶¹⁾

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการระคายเคือง และแสบแดงร้อนคัน ซึ่งมีรายงานว่า พบใน 4% hydroquinone มากกว่า 2% hydroquinone และการใช้ความเข้มข้นที่สูงมาเป็นเวลานานอาจเกิดผลข้างเคียง เช่น เกิด ภาวะ exogenous ochronosis (>5%) และ โรค colloid millium ตามที่ได้กล่าวมา ในบางประเทศมีการจำกัดความเข้มข้น หรืออาจต้องได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผิวหนังเท่านั้น

2.2 ยาเรตินอยด์ (Tretinoin)

หลักการทำงาน

กลุ่ม เรตินอยด์ เช่น วิตามินเอ และ กรดเรติโนอิก เริ่มแรกมีการศึกษาโดยใช้ร่วมกับไฮโดรควิโนน เพื่อเพิ่มการดูดซึมของไฮโดรควิโนน จึงเริ่มสนใจว่าตัวยาเรตินอยด์เองสามารถลดการเกิดเม็ดสี โดยเกี่ยวข้องกับกระบวนการ turnover rate ของเซลล์ keratinocyte กระตุ้นการผลิตผิว, ลดการกระจายของ melanosome ไปยัง keratinocyte, ยับยั้งไทโรซิเนส (Tyrosinase), การเปลี่ยนแปลง DOPAchrome factor และการสร้างเมลานิน (Melanin)^(62,63)

ประสิทธิภาพ

Griffith และคณะ มีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาฝ้าโดยเปรียบเทียบกับ Tretinoin และ placebo พบว่าอาสาสมัครที่ได้ Tretinoin ดีขึ้นถึงร้อยละ 68 ($p=0.003$) ทางพยาธิวิทยา พบว่าเม็ดสีลดลงร้อยละ 36 แต่ใน placebo มีเม็ดสีเพิ่มขึ้นร้อยละ 50⁽⁶⁴⁾ เนื่องจาก Tretinoin มีอยู่รูป เจล ครีม โลชั่น ความเข้มข้น อยู่ระหว่าง 0.01% - 0.1% Tretinoin มีการนำมาใช้ในสิ่ว และ photoaging แต่สำหรับในฝ้า เป็นที่ยอมรับกันในการใช้ร่วมกับสารชนิดอื่นๆ การศึกษาของ Galderma มีการใช้ Tretinoin ร่วมกับ ไฮโดรควิโนน และ Fluocinolone acenide cream⁽⁶⁵⁾

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ แสบ แดงคัน ผิวแห้ง และผิวยระคายเคือง (Irritant contact dermatitis) ซึ่งอาจต้องระวังภาวะนี้เนื่องจาก การระคายเคืองอาจทำให้เกิดภาวะอักเสบ⁽⁶⁶⁾ ทำให้เกิดรอยดำ อาจใช้เวลาหายหลายเดือนตามมามากภายหลังได้ การได้รับยาในกลุ่มนี้ ไม่ถือว่าเป็นสารก่อมะเร็ง (Carcinogen) จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ (Teratogenic) ดังนั้นแนะนำไม่ให้ใช้ยากกลุ่มนี้ ในกลุ่มคนท้อง หรือเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี⁽⁶⁷⁾

2.3 Corticosteroid

หลักการทำงาน

ผลโดยตรงต่อการสร้างเมลานิน เนื่องจากเชื่อว่า เมลาโนไซต์ จะตอบสนองต่อพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandin) และลิโคไทอีน (Leukotrienes) สารกลุ่มสเตอรอยด์ไปยับยั้งสาร 2 ตัวนี้ จึงมีผลต่อการสร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ

ประสิทธิภาพ

การใช้สเตอรอยด์ส่วนใหญ่มักใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น Tretinoin และ ไฮโดรควิโนน มีการศึกษาของ Neering โดยใช้ 0.2% Bethamethasone 17-valerate ทาเช้าและเย็น เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าสามารถสร้างเม็ดสีลดลง ($p<0.05$)⁽⁶⁸⁾ นอกจากนี้มีการเพิ่มการศึกษา Kanwar และคณะโดยใช้ 0.05% Clobetasol propionate 8 สัปดาห์พบว่า สามารถลดการเกิดเม็ดสีได้ถึงร้อยละ 80⁽⁶⁹⁾

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

การใช้สเตอรอยด์มักทำให้เกิด Rosacea (การมี ผื่นแดง ตุ่มหนอง ตุ่มแดง) ได้ที่ใบหน้า แต่เมื่อหยุดยาสเตอรอยด์แล้วสามารถดีขึ้น 1-3 เดือน หรือทำให้เกิดอาการผื่นแพ้ (perioral dermatitis) หรือภาวะที่รักษาอาการแพ้จากสเตอรอยด์ (paradox) และผลข้างเคียงต่างๆจากสเตอรอยด์ เช่น ผิวหนังบางเป็นรอยแตกและมีลักษณะเป็นมัน เห็นเป็นเส้นเลือดฝอยชัดเจนโดยเฉพาะการใช้สเตอรอยด์ที่สูตรโครงสร้างมีฟลูออไรด์เป็นองค์ประกอบ⁽⁷⁰⁾

2.4 ยาทารักษาฝ้าชนิดอื่น ๆ

2.4.1 Azelaic acid

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการทำงานในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแบบแข่งขันชนิดผันกลับได้ (Weak reversible competitive inhibitor of Tyrosinase) ออกฤทธิ์ที่เมลานินไซต์ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการยับยั้งการoxidative ของการสร้างเมลานิน (Melanin)⁽⁷¹⁾

ประสิทธิภาพ

มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยการใช้ 20% Azelaic acid กับ vehicle โดยพบว่า 20% Azelaic acid สามารถลดเม็ดสีได้อย่างมีนัยสำคัญ และมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ 2% ไฮโดรควิโนน⁽⁷²⁾ ได้ผลดีกว่าในระยะ 6 เดือนรวมกับการศึกษาเทียบกับ 4% ไฮโดรควิโนน โดยพบว่า ประสิทธิภาพไม่ต่างกัน ใน 24 สัปดาห์⁽⁷³⁾

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

จากการใช้ยาเล็กน้อยได้แก่ อาการคัน แดงเล็กน้อย มีขุย และความรู้สึกร้อน ผ่าวที่ผิวหนัง พบได้ 1 - 5% และอาจพบภาวะหลอดเลือดอักเสบ ต่างขาว ภาวะขนขึ้นผิดปกติ กระตุ้น การเกิดไวรัส herpes และ หนองได้ ⁽⁷⁴⁾

2.4.2 Kojic acid

เป็นสารสกัดจากเชื้อรา *Aspergilline oryzae* และ *Penicillium* spp. ซึ่งมีกลไกการทำงานยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยไปจับกับทองแดง⁽⁷⁵⁾

ประสิทธิภาพ

การศึกษาของ Garcia และ Fulton และคณะ เปรียบเทียบ 2% Kojic acid รวมกับ 5% Glycolic acid และ 2% ไฮโดรควิโนนรวมกับ 5% Glycolic acid พบว่าประสิทธิภาพการรักษาเท่าเทียมกับ⁽⁷⁶⁾

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

อาจพบผิวแดง ร้อน ระคายเคือง ผิวลอก

2.4.3 Four –isopropylcatechol (4-IPC)

ส่วนประกอบของ phenolic ออกฤทธิ์ต่อเมลานินไซต์โดยตรง ทำให้ลดการสร้างสีผิว ประสิทธิภาพมีการศึกษาเปรียบเทียบ 1% และ 3% Four-isopropylcatechol พบว่าความเข้มข้น 3% สามารถลดเม็ดสีที่ผิดปกติ

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

พบว่า ความเข้มข้นที่ 3% อาจทำให้เกิดอาการระคายเคือง แดงคัน ได้ในปี 1976 พบว่า ทำให้เกิดจุดผิวขาวที่ผิดปกติ (Confetti-like depigmentation) จึงไม่แนะนำการใช้สารนี้ในการรักษาต่อไป

2.4.4 Ascorbic acid

วิตามินซี (vitamin C) มีกลไกการทำงานโดยไปจับกับทองแดงในตำแหน่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (enzyme's active site) และยับยั้ง dihydrochinindol-2-carboxyl acid oxidation มีผลทำให้เกิดสาร reduced dopaquinone ทำให้ผิวขาวขึ้น

ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

มีความระคายเคืองน้อยกว่าไฮโดรควิโนน อย่างไรก็ตาม ascorbic acid นี้จะถูก oxidized อย่างรวดเร็วทำให้เป็นสารที่มีความไม่คงตัวสูง จึงมักถูกใช้ร่วมกับสารอื่น ๆ ที่มีความคงตัวมากกว่า มีรายงานการใช้ 10% vitamin C ในรูปแบบทา โดยทา 2 ครั้งต่อวัน 55% พบว่าการลดเม็ดสีดีขึ้น⁽⁷⁵⁾

2.4.5 Arbutin /Deoxyarbutin

เป็นอนุพันธ์หนึ่งของไฮโดรควิโนน ซึ่งสกัดมาจากพืชในกลุ่มเบอรรี่ได้แก่ส่วนใบของบลูเบอรรี่ และ แครนเบอรรี่ มีกลไกยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) และยับยั้งการเจริญเติบโตของเมลานโซโซม (melanosome) ทำให้มีผิวขาวขึ้นได้โดย deoxy-arbutin จะเป็นสารที่มีประสิทธิภาพในการทำงานสูงกว่า arbutin⁽⁷⁵⁾

2.4.6 Licorice extract

อีกชื่อหนึ่งคือ กรดชะเอมมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) และต้านการอักเสบ การศึกษาพบว่า licorice extract ให้ผลการรักษาได้ดีในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าชนิดต้น⁽⁷⁸⁾ ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับยาทาชนิดต่างๆที่ใช้ในการรักษาฝ้า ดังสรุปไว้ในตาราง 2

ตาราง 2 แสดงการศึกษาการประเมินผลของยาทาที่ผ่านมาในการรักษาฝ้า

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Vazquez และ Sanchez et al., 1983 ⁽⁷⁹⁾	Randomized, double-blind, placebo- controlled	ทา 3%ไฮโดรควิ โนน (hydroquinone, HQ) 2 ครั้งต่อวัน ร่วมกับยาหลอก เทียบกับ ทา 3% ไฮโดรควิโนน (hydroquinone, HQ)ร่วมกับครีมกัน แดด เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์	53	การประเมิน ผลการรักษาโดย แพทย์ พบว่า 96.2% ของ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ใช้ ครีมกันแดดมี อาการดีขึ้น เทียบ กับ 80.7% ใน กลุ่มที่ใช้ยาหลอก	การ ประเมินผล ขึ้นอยู่กับ ผู้ทำการวิจัย และ ผู้เข้าร่วม วิจัยไม่ระบุ SPF ของ ครีมกันแดด
Griffiths et al., 1993 ⁽⁸⁰⁾	Randomized, double-blind,, vehicle controlled	ทา Tretinoin 0.1% เทียบกับ ทา vehicle cream วัน ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 40 สัปดาห์; ทั้งสอง กลุ่มทาครีมกันแดด SPF 15	38	68% ของกลุ่มที่ใช้ tretinoin มีอาการ ของโรคดีขึ้น หรือ ดีขึ้นมาก เทียบกับ 5% ของกลุ่มที่ใช้ vehicle cream ประเมิน	ผลการรักษา ดีขึ้นอย่างมี นัยสำคัญ ภายหลัง 24 สัปดาห์ของ การรักษา โดยการใช้
Kimbroug h-Green et al., 1994 ⁽⁸¹⁾	Randomized, double-blind, vehicle controlled	ทา Tretinoin 0.1% เทียบกับ ทา vehicle cream วัน ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 40 สัปดาห์; ทั้งสอง กลุ่มทาครีมกันแดด SPF 15	28	ผลการรักษาโดย แพทย์; เครื่อง colorimetry และ การตรวจทางจุล กายวิภาคศาสตร์ เนื้อเยื่อของรอย โรคสัมพันธ์กับ	Tretinoin; สังเกตเห็น ผื่นแดง และ ลอก ใน 88% ของ ผู้เข้าร่วม วิจัย

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
				การประเมินผลทางคลินิกของแพทย์ 32% ของกลุ่มที่ใช้ Tretinoin มีค่า MASI score ลดลง เทียบกับ 10% ของกลุ่มที่ใช้ vehicle cream ; เครื่อง colorimetry และการตรวจทางจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อสัมพันธ์กับการประเมินผลทางคลินิกของแพทย์	ผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ภายหลัง 24 สัปดาห์โดยการใช้ Tretinoin; สังเกตพบผื่นแดง และลอก ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาโดยใช้ Tretinoin ส่วนใหญ่ [67%] ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดเป็นชาวแอฟริกา-อเมริกา; ไม่มีการประเมินผลความพึงพอใจต่อการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Sivaya thon et al., 1995 (82)	Randomized, double-blind, multicenter	ทา 2% ไฮโดรควิ โนน (hydroquinone, HQ) 2 ครั้งต่อวัน เทียบกับทา 20% Azelaic acid cream 2 ครั้งต่อ วันเป็นเวลา 24 สัปดาห์; ทั้งสองกลุ่มทา ครีมกันแดด	300	68.9% ของกลุ่ม ที่ใช้ Azelaic acid ได้ผลเป็น 'good' หรือ 'excellent' เทียบ กับ 43.7% ใน กลุ่มที่ใช้ ไฮโดร ควิโนน (hydroquinone, HQ) ซึ่งมี นัยสำคัญทาง สถิติ การ ประเมิน ผลการรักษา โดยรวมโดย แพทย์	อัตราการ เกิดผล ข้างเคียงเป็น 36.5% ในกลุ่ม ที่ใช้ Azelaic acid เทียบกับ 12.7% ในกลุ่ม ที่ใช้ไฮโดรควิ- โนน (hydroquinon e, HQ) มี ผลข้างเคียงไม่ รุนแรงและเป็น การชั่วคราว ไม่ระบุค่า SPF ของครีมกัน แดดและการ ความถี่ในการ ใช้รายวัน ไม่มี การประเมินผล ต่อการรักษา ความพึงพอใจ

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Leenuta phong et al., 1999 (83)	Randomized, double-blind,, vehicle controlled	ทา 0.05% Isotretinoin gel เทียบกับ ทา vehicle cream วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 40 สัปดาห์; ทั้งสอง กลุ่มทาครีมกัน แดด SPF 28 ทุกวัน	23	ค่า MASI score ลดลง 68.2% ใน กลุ่มที่ใช้ Isotretinoin เทียบกับ 60% ในกลุ่มที่ใช้ vehicle cream; เครื่อง colorimetry แสดงผลการ ลดลง 47% ใน กลุ่มที่ใช้ isotretinoin เทียบกับ การ ลดลง 34% ใน กลุ่มที่ใช้ vehicle cream; อย่างไรก็ตาม ก็ตาม ไม่มีความ แตกต่างอย่างมี นัยสำคัญทาง สถิติใน ผลการรักษาของ ทั้งสองกลุ่ม ทดลอง	ของผู้เข้าร่วม วิจัย ผิวหนังอักเสบ ระดับไม่รุนแรง และเป็นการ ชั่วคราว 27% ของกลุ่มที่ใช้ Isotretinoin เทียบกับ 0% ในกลุ่มที่ใช้ vehicle cream

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบการศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Ennes et al., 2000 (84))	Randomized, double-blind, placebo-controlled	ทา 4% ไฮโดรควิโนน และ ครีมกันแดด 2 ตัว SPF 15 วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์; ทั้งสองกลุ่มทาครีมกันแดดที่มี SPF 30 ทุกวันในตอนเช้า	45	38% ของกลุ่มที่ใช้ ไฮโดรควิโนน (hydroquinone, HQ) รักษาฝ้าได้ อย่างสมบูรณ์ เทียบกับ 8% ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอก	การประเมินผลการรักษาโดยแพทย์แต่ละคนไม่สามารถใช้เป็นสเกลการวัดผลการรักษาได้; ผลข้างเคียง เช่น การระคายเคืองในระดับไม่รุนแรงและผื่นแดง; ไม่มีการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย; ไม่มีความแตกต่างในความสามารถในการทนต่อยา

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
HUH et al., 2003 (85)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face	ใช้กระแสไฟฟ้า นำ vitamin c เข้าสู่ผิวหนัง (iontophoresis) เป็นเวลา 8 นาที สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยทำบนหน้าข้างหนึ่ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เทียบกับ ใช้กระแสไฟฟ้า นำน้ำกลั่นเข้าสู่ผิวหนังเป็นเวลา 8 นาที สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทั้งสองกลุ่มทาครีมกันแดดทุกวัน	29	จากการวัด colorimetry พบว่า ค่า luminance value ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 4.60 ไป 2.78 ในกลุ่มที่รักษาโดยใช้ vitamin C เทียบกับ หน้าอีกข้างที่ลดลงจาก 4.45 ไป 3.78	ไม่ระบุค่า SPF
Francisco Diaz et al., 2004 (86)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face	ทา Gigawhite ^R 5% solution วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เทียบกับ การทายาหลอก วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์; ทั้งสองกลุ่มใช้ครีมกันแดด SPF 60 ทุกวัน	26	ค่า MASI score ลดลง 18.5% ในข้างที่ใช้ Gigawhite ^R และจากการวัดจากเครื่อง colorimetry พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่า luminance	ไม่มีการรายงานเกี่ยวกับผลข้างเคียง

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
		16, 20 และ 24 สัปดาห์ทั้งสอง กลุ่มทาครีมกัน แดด		รักษาโดยใช้ rucinol	- ข้างที่รักษา โดยใช้ rucinol มีผลข้างเคียง ลดลง เมื่อ เปรียบเทียบกับ ข้างvehicle
Huh et al., 2010 (89)	Randomized, double- blind, vehicle- controlled, split-face	ทา Liposome- encapsulated 4n- butylresorcinol 0.1% cream บน ใบหน้าข้างหนึ่ง วันละ 2 ครั้ง และ อีกข้างทาครีมที่ไม่ มีสารออกฤทธิ์ วัน ละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 8 สัปดาห์	23	ค่าดัชนีเมลานิน ลดลงอย่างมี นัยสำคัญในข้างที่ รักษาด้วย 4-n- butylresorcinol เมื่อเทียบกับข้าง ที่รักษาโดยใช้ vehicle cream	-ไม่มีการ รายงาน ผลข้างเคียง -ผู้เข้าร่วมวิจัย มากกว่า 60% เห็น ประสิทธิภาพ การรักษา ภายหลัง 8 สัปดาห์
Alvin et al., 2011 (90)	Randomized, single-blind, placebo- controlled	ทา น้ำมันสกัดจาก mulberry 75% ทุกวันเทียบกับ การทายาหลอก ทุกวัน และ ประเมินผล ใน สัปดาห์ที่ 4 และที่ 8	50	ค่า MASI score และ mexameter score ลดลงใน สัปดาห์ที่ 8 จาก พื้นฐานในกลุ่มที่ รักษาโดยน้ำมัน สกัดจาก mulberry เมื่อ เทียบกับกลุ่มที่ใช้ ยาหลอก, ลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ	-ในกลุ่มที่รักษา โดยน้ำมันสกัด จาก mulberry พบผลข้างเคียง น้อยและมี อาการคันระดับ ไม่รุนแรงมาก สังเกตพบในเข้า ร่วมวิจัยส่วน น้อย 4 คน เทียบกับกลุ่มที่ ใช้ยาหลอก 12 คนค่า

ตาราง 2 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้าร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Alta et al, 2012 ⁽⁹²⁾	Randomized, double-blind, placebo- controlled	กลุ่มที่ 1 (silymarin cream 7 mg/ml) เทียบกับ กลุ่มที่ 2 (silymarin cream 14 mg/ml) เทียบ กับ กลุ่มที่ 3 ใช้ยา หลอกทาบนหน้า วันละ 2 ครั้ง เป็น ระยะเวลา 4 สัปดาห์; ทุกกลุ่ม การทดลองใช้ครีม กันแดด SPF 15 ทุกวัน	96	ค่า MASI score ในกลุ่มที่รักษา ด้วย silymarin ลดลงอย่างมี นัยสำคัญตั้งแต่ สัปดาห์แรก และมี รายงานว่า ผู้ป่วย มีความพึงพอใจ 100% ในการ รักษาด้วย silymarin	ไม่มีการ รายงาน ผลข้างเคียง MELASQO L score ดี ขึ้น ในกลุ่ม ที่รักษาด้วย น้ำมันสกัด จาก mulberry เทียบกับ กลุ่มที่ใช้ยา หลอก
Kane chorn et al., 2012 ⁽⁹¹⁾	Randomized, double-blind, vehicle- controlled, split-face	ทา transxamic acid บนหน้าข้าง หนึ่งวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ทา vehicle cream บน หน้าอีกข้างหนึ่ง วันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 12 สัปดาห์; ทั้งสองกลุ่มทาครีม กันแดดวันละ 2 ครั้ง	21	ค่า MASI score และค่าดัชนีเมลานินบนใบหน้าทั้ง สองด้านลดลงใน 12 สัปดาห์ เมื่อ เปรียบเทียบกับ พื้นฐาน, ไม่มี ความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่ม	อาการผื่น แดงเพิ่มขึ้น อย่างมี นัยสำคัญ บนใบหน้า ข้างที่รักษา โดยใช้ transxamic acid

Gigawhite R ตัวขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase สกัดจากพืช (Pentapharm/ DSM, Basel, Switzerland), MASI = ดัชนีชี้วัดบริเวณและความรุนแรงของฝ้า, MELASQOL = สเกลวัด

ปริมาณของผ้า, SPF=ส่วนประกอบป้องกันแสงแดด, ThiospotR=ครีมเข้มข้น ประกอบด้วยสาร thioctic acid, ethyl linoleate, octadecenedioic acid, lactic acid, UVB filter (Synchroline, Salo, Italy)

2.4.7 สมุนไพรมะหาด

มะหาด ชื่อวิทยาศาสตร์ *Artocarpus lakoocha* Roxb. (ชื่อพ้องวิทยาศาสตร์ *Artocarpus lacucha* Roxb. Ex Buch-Ham., *Artocarpus ficifolius* W. T. Wang, *Artocarpus yunnanensis* Hu.) จัดอยู่ในวงศ์ MORACEAE เป็นพืชสมุนไพรขนาดใหญ่ที่เกิดตามท้องถื่น ยังมีชื่อท้องถิ่นอื่นๆ เช่น ปวกหาด (เชียงใหม่), มะหาดใบใหญ่ (ตรัง), หาดขหนูน (ภาคเหนือ), ฮัด (ภาคตะวันตกเฉียงเหนือ), หาด (ทั่วไป-ภาคกลาง), เซยาสู้กระเหรียง-กำแพง, กาแยง, ตาแปง(มลายู-นราธิวาส), ขหนูนป่า เป็นต้น

ต้นมะหาด จัดเป็นไม้ยืนต้นขนาดใหญ่ไม่ผลัดใบ ที่มีความสูงของต้นประมาณ 15 - 30 เมตร ลำต้นมีลักษณะตรง ทรงพุ่มกลมหรือแผ่กว้าง เปลือกลำต้นเป็นสีดำ สีเทาแกมน้ำตาล หรือสีน้ำตาลอมแดงถึงน้ำตาลเข้ม ต้นแก่ผิวเปลือกจะค่อนข้างหยาบ ขรุขระและแตกเป็นสะเก็ดเล็กๆ บริเวณเปลือกของลำต้นมักมีรอยแตกและมียางไหลซึมออกมาแห้งติด ตามกิ่งอ่อนและยอดอ่อนมีขนปกคลุม ขยายพันธุ์ด้วยวิธีการเพาะเมล็ดหรือวิธีการตอนกิ่ง เจริญเติบโตได้ดีในดินเกือบทุกประเภท (แม้ในช่วงที่มีฝนตกน้อย) ต้องการน้ำและความชื้นปานกลาง พรรณไม้ชนิดนี้มักพบขึ้นทั่วไปในที่กึ่งโล่งแจ้งตามป่าดงดิบ ป่าเต็งรัง ป่าเบญจพรรณ ป่าคันทนา ป่าหินปูน ที่ความสูงจากระดับน้ำทะเลประมาณ 100 - 1,800 เมตร ทางภาคตะวันออกเฉียงใต้ ภาคตะวันตกเฉียงใต้และภาคใต้ของประเทศไทย ต้นมะหาดยังเป็นพันธุ์ไม้มงคลพระราชทานประจำจังหวัดกาฬสินธุ์อีกด้วย ดังภาพประกอบ 1

ใบมะหาด ใบเดี่ยว ออกเรียงสลับในระนาบเดียวกัน ลักษณะของใบเป็นรูปรี ไม่สมมาตรกัน ส่วนขอบใบเรียบเป็นคลื่นเล็กน้อย ใบมีขนาดกว้างประมาณ 5 - 20 เซนติเมตร และความยาวประมาณ 10 - 30 เซนติเมตร ผิวใบด้านบนมีขนหยาบเล็กน้อย ส่วนด้านล่างเป็นสีเขียวอมเทา มีขนหยาบสีเหลืองเล็กน้อย ใบอ่อนมีขนแต่พอแก่ขึ้น ขนเหล่านั้นจะหลุดไปทำให้ใบเรียบเกลี้ยง ใบแก่เป็นสีเขียวเข้ม เหนียวคล้ายหนัง มีเส้นใบข้างประมาณ 8 - 20 คู่ จรดกันที่ขอบใบ เส้นใบย่อยเห็นชัดเจนที่ด้านท้องใบ ก้านใบยาว 2 - 3 เซนติเมตร มีขนแข็งสีเหลืองอยู่หนาแน่น และหูใบขนาดเล็กบาง รูปหอกหลุดร่วงง่ายและมีขนปกคลุมหนาแน่น ขนาดประมาณ 4 - 5 เซนติเมตร ส่วนกึ่งก้านค่อนข้าง อ้วน และหนาประมาณ 3 - 6 มิลลิเมตร



ภาพประกอบ 1 แสดงลักษณะต้นมะหาด

ดอกมะหาด ลักษณะเป็นช่อกระจุก สีเหลืองถึงสีชมพูอ่อน โดยจะออกตามซอกใบ ดอกเป็นแบบแยกเพศอยู่ในต้นเดียวกัน แต่อยู่คนละช่อ ช่อดอกเพศผู้กลม ช่อดอกเพศเมียเป็นช่อเดี่ยวตามซอกหรือช่วงล่างของกิ่งก้าน โดยเชื่อมติดกันเป็นหลอด กลีบเลี้ยงมี 4 พู มีเกสรเพศผู้จำนวนมาก ส่วนช่อดอกเพศเมียเป็นรูปไข่ หรือรูปขอบขนานสีเหลืองอ่อน ออกตามกลีบช่วงบน มีขนาดกว้างประมาณ 0.8 - 1.2 เซนติเมตร และยาวประมาณ 1.2 - 2.3 เซนติเมตร ปลายกลีบดอกหยัก ก้านช่อดอกยาวประมาณ 2.5 - 3.5 เซนติเมตร มีกลีบเลี้ยง 4 กลีบ โดยออกดอก เดือนกุมภาพันธ์ถึงเมษายนดังภาพประกอบ 2

ผลมะหาด ผลเป็นสดและมีเนื้อ เป็นผลรวมสีเหลือง ลักษณะของผลเป็นรูปทรงกลมค่อนข้างบิดเบี้ยว ผลมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 5 - 8 เซนติเมตร ก้านผลยาวประมาณ 1.2 - 3.8 เซนติเมตร ผิวขรุขระมีขนคล้ายกำมะหยี่ ผลเป็นสีเขียวถึงเหลืองอ่อนส้ม เนื้อผลนุ่มเป็นสีเหลืองถึงสีชมพู มีเมล็ดอยู่ภายใน ลักษณะเมล็ดเป็นแนวขนานหรือรูปรางกลม สีน้ำตาล ขนาดประมาณ 1.2 เซนติเมตร ออกผลในช่วงมีนาคมถึงพฤษภาคม ผลสุกสามารถรับประทานได้ มีรสหวานอมเปรี้ยวดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 แสดงถึงดอกมะหาด (ซ้าย) และ ผลมะหาด (ขวา)

ผงบวกหาด คือ การนำเอาเนื้อไม้หรือแก่นไม้มะหาดที่มีอายุ 5 ปีขึ้นไป มาสับแล้วนำไปเคี่ยวต้มเอากากออกแล้วเอาผ้ากรองน้ำออก ทำให้แห้งได้ผลเป็นสีขาวนวลจับกันเป็น

ก่อน แล้วนำไปย่างไฟให้เหลือง หลังจากนั้นนำมาบดให้เป็นผง ผงที่ได้เรียกว่า “ผงปวกหาด” มีรส ร้อน วิธีการใช้ให้นำเอาผงมาชงกับน้ำเย็นรับประทาน



ภาพประกอบ 3 แสดงเปลือกต้นมะหาด

เปลือกต้นมะหาด พบไตรเทอร์ปีนอยด์ ได้แก่ beta-amyrin acetate, lupeol acetate, tannin ส่วนรากมะหาด พบสติลบินอยด์ ได้แก่ lakoochin A, lakoochin B มีการนำ สารต่าง ๆ ที่ค้นพบมาใช้ในการรักษาทางการแพทย์มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อวัณโรค Mycobacterium tuberculosis⁽¹⁰³⁾ ดังนั้นจึงเห็นได้ว่า *Artocarpus spp* ทั้งในแง่การใช้ตามแผน โบราณและข้อค้นพบจากงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ชีวภาพสมัยใหม่ ความสัมพันธ์ระหว่างยาแผน บัจุบันและงานวิจัยช่วงหลังในสาขาต่าง ๆ นั้นเป็นที่ยอมรับแล้วในพืชชนิดอื่นๆ ซึ่งช่วยให้สามารถ ระบุงการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากพืชได้ง่ายขึ้นดังภาพประกอบ 3 ทั้งนี้

เป็นที่ทราบกันดีว่าพืชในงานวิจัยนี้มีชีวโมเลกุลที่สำคัญในทางเภสัชวิทยา หลายชนิดดังที่กล่าวไปข้างต้น และมีงานวิจัยทางชีวเคมีและเภสัชวิทยารับรองว่ามีประสิทธิภาพ เช่น

ก. ฤทธิ์ต้านไวรัส

มีการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของไวรัส herpes simplex virus (HSV) ของ *Artocarpus lakoocha Roxburgh* ไวรัสชนิดนี้แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ HSV-1 และ HSV-2 ไวรัสชนิด HSV-1 เป็นสาเหตุของการติดเชื้อบนใบหน้า ในอวัยวะภายใน ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน บกพร่องและก่อให้เกิดสมองอักเสบจากเชื้อ HSV ในผู้ใหญ่ ส่วนประเภท HSV-2 สัมพันธ์กับการติด เชื้อในระบบสืบพันธุ์และโรคในเด็กแรกเกิดที่เกี่ยวข้องกัน⁽¹⁰⁴⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาฤทธิ์การ ต้านไวรัส HIV ของ stilbene oxyresveratrol (2,4,3',5'- tetrahydroxystilbene) ด้วย stilbene oxyresveratrol มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV ทั้งสองชนิด นอกจากนั้น

ยังมีการประเมินฤทธิ์ต้าน HIV ชนิด wild-type type 1 (HIV-1/LAI) ของ oxyresveratrol พบว่าสารนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง HIV พอสมควร (EC₅₀ 28.2 mM) และไม่ปรากฏความ

เป็นพืชในเซลล์ PBM, CEM และ Vero ที่ปริมาณ 100mM ส่วนแก่นไม้ *Artocarpus lakoocha* ซึ่งมีoxyresveratrolอยู่มาก อาจนำมาใช้เป็นแหล่งตั้งต้นในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจำพวกยาต้าน HSV และต้าน HIV ⁽¹⁰⁵⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาฤทธิ์ต้านเริ่มของสารสกัดเมทาโนลิกจากแก่นไม้ *Artocarpus gomezianus* และ พบว่ามีสารสกัดนี้มีฤทธิ์ต้าน HSV-1 และ HSV-2 ได้ 90% และ 80% ที่ความเข้มข้น 100µg/ml ตามลำดับ ในระหว่างการแยก มีการพบสารประกอบใหม่ชื่อ artogomezianone และสารประกอบอื่น รู้จักอยู่แล้วอื่นๆ ได้แก่ cycloartocarpin, isocyclomorusin, artocarpin, norcycloartocarpin, norartocarpetin และ oxyresveratrol สารประกอบเหล่านี้มีการนำมาประเมินฤทธิ์ยับยั้งไวรัส herpes simplex virus (HSV) ชนิดที่ 1 และ 2 ด้วยวิธีการทำให้หมดฤทธิ์ โดยใช้ acyclovir(ACV) เป็นตัวควบคุมผลทางบวกในการทดลองเดียวกัน พบว่าสารประกอบ cycloartocarpin, isocyclomorusin, norartocarpetin และ oxyresveratrol มีฤทธิ์ต่อต้านไวรัส HSV ทั้งสองชนิดในระดับปานกลาง ในขณะที่ artogomezianone, artocarpin and norcycloartocarpin ไม่ปรากฏฤทธิ์ยับยั้ง ⁽¹⁰⁶⁾

Oxyresveratrol เป็นสารประกอบหลักที่สกัดจาก *Artocarpus lakoocha* ซึ่งเป็นพืชที่ใช้เป็นยาตามการแพทย์แผนไทย สารนี้ถูกนำมาประเมินเพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพในการรักษาผิวหนังติดเชื้อ HSV ในหนูเพื่อทดสอบหาความเข้มข้นของoxyresveratrol ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดไวรัส HSV - 150% จึงทดสอบแยกสามครั้งกับไวรัส thymidine kinase (TK)-deficient และ phosphonoacetic acid (PAA)-resistant HSV-1 ที่ความเข้มข้น 19.8, 23.3, 23.5, 24.8, 25.5 and 21.7 µg/ml ตามลำดับ พบว่า oxyresveratrol มีฤทธิ์ยับยั้งในช่วงแรกและช่วงท้ายระยะการทำสำเนาไวรัสและยับยั้งการทำสำเนาไวรัสได้ด้วยการรักษาล่วงหน้าในการสอบปริมาณการเติบโตขึ้นเดียวของ HSV - 1 และ HSV - 2 นอกจากนี้ oxyresveratrol ยังสามารถยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในช่วงท้ายได้ที่ความเข้มข้น 30µg/ml ส่วนผสมระหว่าง oxyresveratrol และ acyclovir(ACV) มีฤทธิ์ร่วมต้านไวรัส HSV-1 effect ตามกราฟ isobologram ของการยับยั้ง หนูที่ได้รับ oxyresveratrol (500 mg/kg/dose) ทางปากห่างกัน 8 ชั่วโมง 3 ครั้งต่อวันเกิดแผลเริ่มบนผิวหนังข้างล่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) การทาขี้ผึ้งoxyresveratrol 30% เฉพาะจุด 5 ครั้งต่อวันช่วยชะลอแผลบนผิวหนังและป้องกันไม่ให้หนูตายได้อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.0001$) ⁽¹⁰⁸⁾

ข. ฤทธิ์ขับพยาธิ

ฤทธิ์ของสารสกัดดิบ *Artocarpus lakoocha* (มีองค์ประกอบ 70% เป็น 2, 4, 3', 5' -tetrahydroxystilbene - THS) ในพยาธิตับใบไม้ในผู้ใหญ่ได้รับการประเมินหลังจากนำพยาธิไปปมในตัวกลาง M - 199 ที่มีสารสกัดดิบเข้มข้น 250, 500, 750 และ 1000 µg/ml หรือมี triclabendazole (TCZ) เข้มข้น 80 และ 175 µg/ml เป็นตัวควบคุมเชิงบวกเป็นเวลา 3, 6, 12 และ 24 ชั่วโมง โดยใช้การสอบปริมาณการเคลื่อนที่สัมพัทธ์ (RM) และการสังเกตด้วยกล้องจุลทรรศน์

อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) เริ่มสังเกตเห็นได้ว่าพยาธิบีบตัวและเคลื่อนไหวช้าลงเมื่อบ่มใน TCZ เข้มข้น 80 และ 175 $\mu\text{g/ml}$ หลังผ่านไป 3 ชั่วโมง TCZ ลดการเคลื่อนไหวของพยาธิได้อย่างมากที่ ความเข้มข้น 175 $\mu\text{g/ml}$ เมื่อผ่านไป 6 ชั่วโมง และฆ่าพยาธิหลังผ่านไป 12 ชั่วโมง ส่วนสารสกัดดิบ จาก *Artocarpus lakoocha* ที่ทุกความเข้มข้นลดการเคลื่อนไหวของพยาธิคล้าย TCZ เมื่อบ่มได้ 3 ชั่วโมง ในสารสกัดดิบเข้มข้น 250 และ 500 $\mu\text{g/ml}$ ค่าการเคลื่อนที่ลดลงจากตอน 3 ชั่วโมงเมื่อผ่านไป 12 ชั่วโมงและคงที่ระหว่างชั่วโมงที่ 12 และ 24 เหลือประมาณ 30 - 40% เมื่อเทียบกับกลุ่ม ควบคุม ส่วนที่ความเข้มข้น 750 และ 1000 $\mu\text{g/ml}$ สารสกัดดิบลดค่าการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงชั่วโมงที่ 12 และฆ่าพยาธิระหว่างชั่วโมงที่ 12 และ 24 ของการบ่ม นอกจากนี้ สารสกัดดิบยังยับยั้งการย้ายที่ตัวอ่อนได้ 75% และ 100% ที่ความเข้มข้น 250 - 500 และ 750 - 1000 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ ทั้งนี้ TCZ และสารสกัดดิบก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหนังหุ้ม ตามลำดับ จากเริ่มบวม หดแฟบและแตกออก ตามด้วยการกร่อนและหลุดลอกของเซลล์หนังชั้นในไซ เทียม ดังนั้น จึงเกิดแผลและ basal lamina โดยเกิดความเสียหายที่ผิวหนังชั้นหลังรุนแรงกว่าด้าน ท้อง และเกิดที่ด้านหน้าและขอบด้านข้างเร็วกว่าด้านหลัง ความรุนแรงและรวดเร็วนี้ยิ่งเพิ่มขึ้นเมื่อ เพิ่มความเข้มข้นของสารสกัดดิบ ดังนั้น สารสกัดดิบของ *Artocarpus lakoocha* จึงอาจมีฤทธิ์ฆ่า พยาธิตับใบไม้ในผู้ใหญ่โดยทำลายหนังหุ้มในตอนแรก⁽¹⁰⁹⁾ ผลการศึกษานี้สนับสนุนการ ใช้ *Artocarpus lakoocha* Roxb. ในการแพทย์แผนโบราณโดยชนท้องถิ่นในประเทศไทยและลาวเป็น ยาขับพยาธิ⁽¹¹⁰⁾

สารสกัดจากแก่นมะหาด เชื่อว่ามีสารสำคัญในกลุ่มสติลบินอยด์ ได้แก่ 2, 3, 4, 5 tetrahydroxystilbene (oxyresveratrol), resveratrol, สารฟลาโวนอยด์ ได้แก่ artocarpin, cycloartocarpin, norartocarpin, norcycloartocarpin นอกจากนี้มีฤทธิ์ขับพยาธิใบไม้ใน หลอดทดลอง โดยสารที่ออกฤทธิ์เป็นยาถ่ายพยาธิของผงปกหวาด ยังพบว่าสาร 2, 3, 4, 5 tetrahydroxystilbene (oxyresveratrol) ยังมีผลช่วยลดความเข้มข้นของเม็ดสีเมลานินในผิวหนังได้ โดยการไปยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) จึงช่วยทำให้ผิวขาว จากการศึกษาดังกล่าว สารสกัดมะหาดมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) และมีประสิทธิภาพต่อการยับยั้งการ สร้างเมลานินในอาสาสมัครโดยพบว่า ความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส (tyrosinase) และสารสกัดมะหาดของค่า oxyresveratrol มีค่าเท่ากับ 0.76 และ 0.83 ไมโครกรัมต่อ มิลลิลิตร ตามลำดับ และผลการยับยั้งการสร้างเมลานินในอาสาสมัคร โดยใช้สารสกัดที่มีความ เข้มข้น 0.25% w/v ในสารละลาย propylene glycol โดยทำการเปรียบเทียบกับสารที่มีคุณสมบัติใน การยับยั้งการสร้างเมลานิน เช่นกัน ได้แก่ กรดโคจิก (kojic acid) ที่ความเข้มข้น 3% w/v และกรด ชะเอม (licorice) เข้มข้น 0.25% w/v ในสารละลายเดียวกัน โดยให้อาสาสมัครทาสารสกัดบริเวณต้น แขนข้างใดข้างหนึ่ง ส่วนอีกข้างให้ใช้สารละลาย propylene glycol เพื่อใช้เป็นตัวเปรียบเทียบ ปริมาณของเมลานินที่ลดลง ผลการทดลองพบว่า สารสกัดมะหาดสามารถช่วยทำให้ผิวขาวขึ้นได้ เมื่อทาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ในขณะที่ กรดโคจิก (kojic acid) และกรดชะเอม

(licorice)จะต้องใช้ระยะเวลา นานกว่า 6 และ 10 สัปดาห์ ตามลำดับ จึงจะเห็นความแตกต่างของสีผิว ส่วนเครื่องสำอางที่เป็นโลชั่นชนิดไขมันในน้ำจะสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของสารสกัดมะหาดในการทำให้ผิวขาวได้ดียิ่งขึ้น เมื่อใช้ติดต่อกันนาน 2-3 สัปดาห์⁽¹⁴⁾

เปลือกรากมะหาด พบฟลาโวนอยด์ เช่น 5,-7dihydroxyflavone-3O-alpha-L-rhamnoside, galangin-3 O-alpha-L-rhamnoside, kaempferol-3 O-beta-L-xyloside, quercetin-3O-alpha-L-rhamnoside, ไตรเทอร์ปีนอยด์ lupeol เป็นต้นจึงมี มีการศึกษาสาร lakoochin A และ B พบว่ารากมะหาดสดหรือแห้งนำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาแก้พิษร้อนใน

ประโยชน์ของมะหาดตามตำราสมุนไพรมะหาด⁽¹¹¹⁾

- แก่นมะหาดมีสรรพคุณช่วยแก้โรคลมพานไส้ กระจายทำให้ท้องผูก
- ช่วยแก้อาการเบื่ออาหาร, ผงปวกหาด
- ช่วยแก้ตานขโมย
- แก่นมะหาดมีสรรพคุณเป็นยาแก้ดวงจิตชุ่มมัว ระวังระสาย แก้อาการนอนไม่หลับ (แก่นเนื้อไม้, ผงปวกหาด)
- เปลือกต้นสดนำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาแก้ไข้ หรือจะใช้รากสดหรือแห้ง นำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาแก้ไข้ก็ได้ เปลือกต้น หรือ รากแก่นมีรสร้อน สรรพคุณเป็นยาแก้ไข้ต่าง ๆ
- รากมะหาดสดหรือแห้งนำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาแก้พิษร้อนใน (แก่นมะหาด)
- ช่วยแก้อาการกระหายน้ำ (แก่น ผงปวกหาด)
- ช่วยแก้เสมหะช่วยแก้หอบหืด(แก่นมะหาด)
- ช่วยแก้อาการท้องอืดท้องเฟ้อ(แก่นมะหาด) ผงปวกหาดส่วนแก่นเนื้อไม้มีสรรพคุณแก้จุกแน่น แก้ท้องขึ้นอดเฟ้อ ช่วยขับลม ผายลม (แก่นมะหาด)
- ช่วยแก้ฝีในท้อง (แก่นมะหาด) ผงปวกหาด
- ช่วยแก้ท้องโรพุงโต แก่จุกผวม้ามย่อย (แก่นมะหาด)
- แก่นเนื้อไม้มีสรรพคุณเป็นยาระบาย แก้ท้องผูกไม่ถ่าย (แก่นมะหาด) ส่วนยางและเมล็ดก็มีสรรพคุณเป็นยาถ่ายเช่นกัน ยาง, เมล็ด
- เปลือกต้นสดนำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาช่วยขับพยาธิ ถ่ายพยาธิ พยาธิตัวดี หรือจะใช้รากสดหรือแห้ง นำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาขับพยาธิก็ได้, แก่น, รากแก่นมะหาด
- ช่วยขับปัสสาวะกะปริดกะปรอย, แก่นมะหาด ผงปวกหาด
- ช่วยขับโลหิต แก่น, แก่นเนื้อไม้, ผงปวกหาด
- ใบมะหาดมีสรรพคุณช่วยแก้โรคบวมน้ำ (ใบ)
- ช่วยแก้หน้าเหลืองเสียว (แก่นมะหาด)

- เปลือกต้นมีสรรพคุณเป็นยาฝาดสมาน
- ผงปวกหาด ใช้ละลายน้ำทาแก้ผื่นคัน ส่วนแก่นมีสรรพคุณช่วยแก้ประดวงทุกชนิด (แก่นมะหาด)

- แก่นมะหาดมีสรรพคุณเป็นยาแก้เส้นเอ็นพิการแก่นเนื้อไม้
- รากสดหรือแห้งนำมาต้มกับน้ำกินเป็นยาแก้กระษัยในเส้นเอ็น
- รากเป็นยาบำรุง
- แก่นมะหาดมีรสร้อน มีสรรพคุณเป็นยาแก้กระษัย ละลายเลือด กระจายโลหิต ผงปวกหาด

- ชาวมังจะใช้ใบมะหาดอ่อนนำมาหุงเป็นผักจิ้มกับน้ำพริกรับประทาน
- เปลือกต้นมะหาดมีรสฝาด สามารถนำมาเคี้ยวกับหมากแทนสีเสียดได้
- ที่ประเทศเนปาลจะใช้ใบมะหาดเป็นอาหารสัตว์ เพื่อช่วยเพิ่มการขับน้ำนมของสัตว์เลี้ยง

- ในประเทศอินเดียและเนปาลจะใช้เปลือกต้นมะหาด นำมาต้มกับน้ำทาร์กษาสิว
- ชาวกะเหรี่ยงจะใช้ใบมะหาดแทนการใช้กระดาษทราย
- ใบจากเปลือกต้นมะหาด สามารถนำมาใช้ทำเชือกได้
- รากมะหาด สามารถนำมาสกัดเป็นสีสำหรับย้อมผ้าได้ โดยจะให้สีเหลือง
- เนื้อไม้มะหาดเป็นสีน้ำตาลแกมเหลืองอ่อน เสี้ยนสน เนื้อไม้หยาบ แข็ง มีความเหนียวและทนทานมาก สามารถเลื่อยยกบไสตบแต่งได้ง่าย ปลูกและมอดไม่ชอบทำลาย นิยมใช้ทำเสา สร้างบ้าน ทำสะพาน ทำหมอนรองรางรถไฟ ตั้มเครื่องมือทางการเกษตร

ค. ฤทธิ์ในการรักษารอยคล้ำ

จากการศึกษาปี 2006 พบว่าสารสกัดจากแก่นมะหาดพบว่าในหลอดทดลอง มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) โดยได้จากสาร oxyresveratrol ค่าความเข้มข้นที่ 0.83 ไมโครกรัมต่อ มิลลิลิตร ด้วยคุณสมบัติดังกล่าว จึงเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้แก่นมะหาดในการรักษาโรคที่สีผิวปกติ หรือโรคฝ้า หรือนำมาใช้ในเรื่องwhitening เพื่อช่วยเพิ่มความขาวให้กับสีผิว ⁽¹⁴⁾

การศึกษาในปี 2006 นำสมุนไพรมะหาด 0.25% ในอาสาสมัคร 60 คน เพื่อเปรียบเทียบการทามะหาดกับ 3% kojic (โคจิก) และ 0.25% licorice extract (สารสกัดชะเอม) โดยให้ทาบริเวณแขน 2 ข้าง โดยอีกด้านทาแต่ propylene glycolเป็นตัวควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยวัดค่า melanin index จากเครื่องmexameter พบว่า สามารถลดรอยคล้ำบริเวณแขนข้างที่ทาด้วยสารสกัดมะหาด โดยลดลงจาก 0.18% ในสัปดาห์ที่ 2 และในสัปดาห์ที่ 12 ลดลงเพิ่มขึ้นเป็น2.78%ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ(p<0.05) ส่วน licorice extract (สาร

สกัดชะเอม) และ kojic (โคจิก) ลดความเข้มสีผิวในอัตราเร็วและปริมาณที่น้อยกว่าสารสกัดมะหาด โดย licorice extract (สารสกัดชะเอม) ให้ผลสูงสุดเท่ากับ 1.7% ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ทาด้วย kojic (โคจิก) ลดความคล้ำสูงกว่าแขนข้างควบคุมในสัปดาห์ที่ 8 และให้ค่าสูงสุดเท่ากับ 2.23%⁽¹⁴⁾

มีการศึกษาของ ดร. จุฑามาศ สารสกัดมะหาดในหลอดทดลองมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) โดยสารที่ออกฤทธิ์ได้แก่ oxyresveratrol และ resveratrol โดย oxyresveratrol ยับยั้ง เอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ได้มากกว่า สาร resveratrol⁽¹¹²⁾

มีการศึกษาว่าค่าความเข้มข้นของมะหาดที่ 0.25% ไม่แตกต่างกับค่าความเข้มข้นที่ 0.1% โดยให้อาสาสมัครทามะหาดที่แขน เปรียบเทียบกับอีกข้างที่ไม่ได้ทา พบว่าความเข้มข้นของค่าเมลานินที่ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งอาการแพ้ซึ่งไม่พบในอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มการนำสารสกัดมะหาดที่ความเข้มข้นที่ 0.1% มาทาบริเวณแก้ม โดยเปรียบเทียบกับ 0.1% Licorice extract (สารสกัดชะเอม) พบว่าที่สัปดาห์ที่ 4 สารสกัดมะหาด วัด% ความขาว 1.85% ในระหว่างที่ Licorice extract (สารสกัดชะเอม)% whitening เพิ่มขึ้นเป็น 1.63 ที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่า oxyresveratrol ที่สกัดจากแก่นของมะหาด ซึ่งเป็นไม้ยืนต้นที่สามารถพบได้โดยทั่วไปในประเทศไทย สามารถยับยั้งการเกิดของเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ได้มากถึง 10 เท่า จากการทดลองในสัตว์และมนุษย์ในระยะสั้นพบว่า สามารถทำให้ผิวขาวได้มากขึ้นและเร็วกว่าสารสกัดจากชะเอมที่ใช้ในเครื่องสำอางโดยทั่วไปและไม่เกิด ผลกระทบต่อผิวหนัง⁽¹⁴⁾

จากการศึกษาของ Prisinee et al. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้เซรั่มที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากต้นมะหาดในการรักษาโรคแฉับดำประณ โดยลดของระดับเม็ดสีเมลานินที่ใต้ผิวแขน รวมถึงศึกษาผลข้างเคียงของเซรั่มที่มี ส่วนประกอบของสารสกัดจากต้นมะหาด (ความเข้มข้น 5%) และความพึงพอใจของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย 30 คน สุ่มเลือกข้างรักแร้ที่จะใช้เซรั่มมะหาด อีกข้างใช้เซรั่มที่ไม่มีมะหาด ผสม ทาเช้าและเย็น เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ติดตามอาสาสมัครใน สัปดาห์ ที่ 1, 4, 8 และสัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ใช้เซรั่มที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากต้นมะหาดรักแร้ขาวขึ้นมากกว่าและเร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ด้านไม่ใช้มะหาดเริ่มขาวในสัปดาห์ที่ 8 และในด้านความพึงพอใจ ต่อการรักษาด้วยสารสกัดมะหาดมีคะแนนความพึงพอใจสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยเซรั่มหลอกอย่างชัดเจน โดยที่ทั้งสองกลุ่มไม่พบอาการข้างเคียง จากการศึกษานี้พบว่าสารสกัดมะหาด มีประสิทธิผลที่ดี และปลอดภัยใน การนำมา รักษาภาวะรักแร้ดำ⁽¹¹³⁾

2.5 ยาทาแบบรวม (Combination therapy)

ยาทาแบบรวมที่ได้รับการพัฒนาเป็นสูตรแรกในการรักษาฝ้าได้แก่ Kligman-Willis formula ซึ่งประกอบไปด้วย 5% hydroquinone , 0.1% tretinoin, และ 0.1% dexamethasone โดยยาสูตร Kligman นี้จะทำให้เห็นผลการรักษาในอาทิตย์ที่ 3 อาทิตย์เมื่อทายาวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 5 - 7 สัปดาห์ สามารถลดการระคายเคือง tretinoin และ ไฮโดรคอร์ติซอล

นอกจากนี้ tretinoin ยังเป็นตัวป้องกันการ oxidized ของ hydroquinone และช่วยให้ hydroquinone ซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ดีขึ้น ในปัจจุบันสูตรยาที่ได้รับความนิยมในการรักษาและเป็นสูตรยาที่ได้รับการวิจัยมากที่สุด⁽⁵⁾ ได้แก่ 4% hydroquinone, 0.05% tretinoin, และ 0.01% fluocinolone acetonide ใช้ 1 ครั้งก่อนนอน มีการศึกษาในการรักษาฝ้า โดยใช้ยาทั้ง 3 ตัว (triple combination cream) รวมกัน กับการรวมตัวของยา 2 ชนิด (dual combination cream) ได้แก่ hydroquinone รวมกับ tretinoin, หรือ hydroquinone รวมกับ fluocinolone หรือ tretinoin รวมกับ fluocinolone พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ triple combination cream มีการหายของฝ้าเป็นร้อยละ 26.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ dual combination therapy มีการหายของฝ้าเป็นร้อยละ 9.5, 1.9, และ 2.5 ตามลำดับเท่านั้น⁽⁹³⁾

มีการศึกษาต่างมากมายเกี่ยวกับการทาฝ้าโดยใช้กลุ่มยามากกว่า 1 ชนิด ดังสรุปในตาราง 3

ตาราง 3 การประเมินการรักษาฝ้ามากกว่า 1 ตัว หรือแบบผสม

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้าร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Lim et al, 1999 ⁽⁹⁴⁾	Randomized, split-face	ทา kojic acid 2% ,glycolic acid 10% และ hydroquinone 2% ซ้ำหนึ่งของ ใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ซ้ำ หนึ่งทา glycolic acid 10 %,hydroquinone 2% วันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์; ทา ครีมกันแดด	40	60% ของ ผู้ป่วยในกลุ่ม ที่ใช้ kojic acid ฝ้าจางลง มากกว่า 50% เทียบกับ 47.5% ใน กลุ่มที่ใช้ glycolic acid 10% และ hydroquinone 2%	-ทั้งสองกลุ่มพบ ผลข้างเคียงใน ระดับไม่รุนแรง และเป็นการ ชั่วคราว - รอยฝ้าจางลงจน หมดในผู้ป่วย 2 คน ในกลุ่มที่ใช้ kojic acid - การประเมิน ผลการรักษา ขึ้นอยู่กับค่าบอก เล่าของผู้ป่วย

ตาราง 3 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Lee et al.2002 (95)	Randomized , double- blind	ทาvehicle creamกลุ่ม A เทียบกับ lycomycin 2% ผสมกับ betamethasone valerate (กลุ่ม B) เทียบกับ lincomycin 2% ผสมกับ betamethasone valerate 0.05% และ linoleic acid 2% กลุ่ม C ใช้บนผิวหนัง เป็นเวลา 6 สัปดาห์และใช้ ครีมกันแดดSPF 15 ทุกวัน	47	ค่า MASI score ของ กลุ่ม C ลดลง ไป 31.1% เปรียบเทียบ กับ เพียง 2% ในกลุ่ม A และ14.6% ในกลุ่ม B, ไม่ ปรากฏความ แตกต่างอย่าง มีนัยสำคัญ ระหว่าง กลุ่ม A และ กลุ่ม B, จากการ ตรวจ 43.7% ของผู้ป่วยใน กลุ่ม c มี ผลการรักษา ดีขึ้นมากกว่า ระดับปาน กลาง เทียบ กับ 0% ใน กลุ่ม A และ 12.5% ใน กลุ่ม B	ความถี่ในการ ใช้ครีมกันแดด ไม่ชัดเจน

ตาราง 3 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Guevara et al, 2003 ⁽⁹⁶⁾	Randomized, double-blind, vehicle- controlled	ทา hydroquinone 4%, buffered glycolic acid 10%, vitamin C และ E, ครีม กันแดด วันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 12 สัปดาห์ เทียบ กับ ทาครีมกัน แดด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์	35	ผลการวัดจาก เครื่อง mexameter พบความ แตกต่างอย่าง มีนัยสำคัญใน การลดลงของ เม็ดสี, 75% ใน กลุ่มที่ทาครีมที่ ศึกษามีอาการ ดีขึ้น เทียบกับ 13% ในกลุ่มที่ ใช้ครีมกันแดด เพียงอย่าง เดียว	ไม่ปรากฏ SPF ของครีมกันแดด
Taylor et al., 2003 ⁽⁹⁷⁾	Randomized, investigator- blinded	ทา TC (hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetoneid 0.01%) ทุกวัน เทียบกับ การ ทายา 2 ชนิดที่ มีส่วนประกอบ ของสารข้างต้น ทุกวัน เป็น เวลา 8 สัปดาห์	641	26.1% ของ กลุ่มที่รักษา โดยใช้ TC รอยผ้าหายไ อย่างสมบูรณ์ เทียบกับ สูงสุด 4.6% ในกลุ่ม อื่น, มากกว่า 70% ของกลุ่ม ที่รักษาด้วย TC อาการดีขึ้น 75% หรือ	- ผลการรักษา ขึ้นอยู่กับ การประเมินผล ของแพทย์ - สังเกตเห็น ผลข้างเคียง ระดับไม่รุนแรง และเป็น การ ชั่วคราว เช่น ผื่น แดง การระคาย เคือง และผิว ไหม้ ในทุกกลุ่ม การทดลอง

ตาราง 3 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้าร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
				มากกว่า เทียบ กับ เพียง30% ในผู้ป่วยที่ รักษาด้วยอีก วิธี	
Espinal- Perez et al., 2003 (98)	Randomized , double- blind, split- face	ทา L-ascorbic acid บนหน้า ข้างหนึ่ง เทียบ กับ ทา hydroquinone 4% บนหน้าอีก ข้างหนึ่ง เป็น ระยะเวลา 16 สัปดาห์; ใช้ ครีมกันแดดทุก เช้า	16	อาการดีขึ้น 93% บนข้างที่ รักษาโดย hydroquinone เทียบกับ 62.5% บนข้าง ที่รักษาโดย ascorbic acid, เครื่อง colorimetry แสดงผลไม่มี นัยสำคัญทาง สถิติ	ข้างที่รักษาโดย ใช้ hydroquinone พบผลข้างเคียง มากกว่า (68.7%) เทียบ กับ ข้างที่ใช้ ascorbic acid (6.2%); ไม่ ปรากฏ SPF ของครีมกันแดด
Chan et al., 2008 (99)	Randomized, investigator- blinded	ทา TC (hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%) ก่อน นอน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เทียบกับ ทา	260	ค่า melasma global severity score แสดงว่า มีฝ้า ระดับไม่รุนแรง หรือ ไม่มีฝ้า ใน 64.2% ของ ผู้เข้าร่วมวิจัย ใน,กลุ่มที่ใช้ TC	- การประเมิน ผลการรักษา ขึ้นอยู่กับทั้ง ผู้เข้าร่วมวิจัย และผู้วิจัย - สังเกตพบ ผลข้างเคียงใน กลุ่มผู้ใช้ TC แต่ มีแนวโน้มไม่ รุนแรงและเป็น การชั่วคราว

ตาราง 3 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
		hydroquinone 4% cream วัน ละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 8 สัปดาห์		เปรียบเทียบ กับ 39.4% ใน กลุ่มที่ใช้ hydroquinone ความพึงพอใจ 70.8% ในกลุ่ม ที่ใช้ TC เทียบ กับ 49.6% ใน กลุ่มที่ใช้ hydroquinone	
Arellano et al., 2012 ⁽¹⁰⁰⁾	Randomize d investigator- blinded	การรักษาฝ้า ด้วยวิธีการ ทา TC (hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide	242	- 53% ของ ผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่กลับมาเป็น ฝ้าซ้ำอีก - กลุ่มที่ใช้ TC 2 ครั้งต่อ สัปดาห์มีอัตรา การกลับมา เป็นฝ้าซ้ำอีก ต่ำเปรียบเทียบ กับกลุ่มที่ ค่อยๆลดการ ใช้ TC	-เวลาเฉลี่ยของ การกลับมาเป็น ฝ้าซ้ำอีกของทั้ง สองกลุ่ม คือ 190 วัน - ไม่มีการ รายงาน ผลข้างเคียง ระดับรุนแรง
Farshi et al, 2011 ⁽¹⁰¹⁾	Randomize d, open- label	ทา hydroquinone 4% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ทา azelaic	29	-ความแตกต่าง อย่างมี นัยสำคัญของ ค่า MASI หลัง 8 สัปดาห์ โดย	

ตาราง 3 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
		acid 20% วัน ละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 8 สัปดาห์; ทา ครีมกันแดด		กลุ่มที่ใช้ azelaic acid มี ค่า MASI score ต่ำกว่า	-ไม่มีผลการวัด แบบปรนัย -ไม่มีการชี้ เฉพาะค่า SPF และความถี่ใน การใช้ครีมกัน แดด

MA SI = ดัชนีบริเวณและระดับความรุนแรงของฝ้า, SPF = สารป้องกันแสงแดด, TC = ครีมที่ประกอบด้วยสาร 3 ชนิด

3. การรักษาฝ้าแบบอื่น ๆ

3.1 กลุ่มยารับประทาน (Oral therapy)

Pyonogenol หรือสารสกัดจากเปลือกสน ที่มาจากประเทศฝรั่งเศส สารสกัดเชิงซ้อน bioflavonoid มีฤทธิ์ต่อต้านและกำจัดอนุมูลอิสระ เมื่อเข้าสู่ร่างกายเปลี่ยนเป็นสารแอนโทไซยานิน มีการศึกษาพบว่าทาน 25 mg ทาน 3 ครั้งต่อวัน พบว่าลดความเข้มของโรคฝ้า และไม่มีผลข้างเคียง⁽¹¹⁴⁾ Proanthocyanidin-rich grape seed ทานทุกวัน เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าค่า melanin index ลดลง⁽¹¹⁵⁾

3.2 การรักษาฝ้าด้วยการใช้สารเคมีลอกผิว (chemical peels)

สารเคมีหลายชนิดถูกนำมาใช้เพื่อเป็นการลอกผิวชั้นบนและกำจัดเม็ดสีเมลานิน ส่วนเกินออกไปพร้อมกันสารต่างๆที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ glycolic acid, salicylic acid, 1% tretinoin, Jesser solution (ส่วนประกอบของ salicylic acid, lactic acid, resorcinol, และ ethanol), และ 10% ถึง 50% trichloroacetic acid (TCA)⁽⁵⁾ จากการศึกษาพบว่าการใช้ chemical peel ให้ผลการรักษาฝ้าระยะสั้นได้ดี แต่ก็อาจทำให้เกิดการระคายเคืองโดยเฉพาะในคนสีผิวคล้ำ ซึ่งจะนำไปสู่ post inflammatory hyperpigmentation ได้ ในเรื่อง การติดเชื้อ พบได้น้อย เรื่องแผลเป็น อาจพบได้บ้างแต่น้อย ดังนั้นการรักษาฝ้าด้วย chemical peel จึงต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง และใช้ควบคู่ไปกับยาทาฟอกสีผิวอื่นๆ ดังที่กล่าวข้างต้น⁽¹¹⁶⁾

ตาราง 4 แสดงการศึกษาการประเมินผลการรักษาฝ้าด้วยการใช้สารเคมีผลัดเซลล์ผิวเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียว, ร่วมกับ หรือเปรียบเทียบกับ การรักษาฝ้าโดยวิธีการอื่น

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Lim และ Tham et al , 1997 (117)	Randomized, investigator- blinded, split-face	Hydroquinone 2 %, glycolic acid 10% gel วันละ 2 ครั้ง ตามด้วยการ ผลัดเซลล์ผิวด้วย glycolic acid 20- 70% ทุก 3 สัปดาห์ เป็น ระยะเวลา 24 สัปดาห์ เทียบกับ ทา glycolic acid acid 8% cream วันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 2 สัปดาห์ ต่อจากนั้นทา hydroquinone 2%, glycolic acid 10% gel วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์	10	-รอยฝ้าจางลง และสังเกตเห็น รอยบาง ๆ บน ผิวหนังทั้งสองข้าง - ไม่มีความ แตกต่างอย่างมี นัยสำคัญระหว่าง สองกลุ่ม	-ไม่มีการชี้ เฉพาะค่า SPF และความถี่ใน การใช้ครีมกัน แดด - ขนาดของ ตัวอย่างการ ทดลองเล็ก
Ejaz et al., 2008 (118)	Randomized, double- blinded	การผลัดเซลล์ผิว ด้วย Jessner's solution (salicylic acid 14%, lactic acid 14%, resorcinol 14% ใน alcohol) เป็น เวลา 5 นาที ทุกๆ 2 สัปดาห์ เป็น ระยะเวลา 12	60	ติดตาม ผลการรักษาทุกๆ 4 สัปดาห์ จนถึง 12 สัปดาห์ หลังจากหยุดการ รักษา; ไม่มีความ แตกต่างอย่างมี นัยสำคัญระหว่าง สองกลุ่ม; ค่า MASI score	-ผู้วิจัยแจก moisturizer ให้ ผู้เข้าร่วมวิจัย แต่ผู้เข้าร่วม วิจัยต้องซื้อ ครีมกันแดดเอง -ผู้เข้าร่วมวิจัย ทา tretinoin 0.05% เป็น ระยะเวลา 2

ตาราง 4 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Azzam et al., 2009 (119)	Randomized	สัปดาห์ เทียบกับ การผลัดเซลล์ผิว ด้วย salicylic acid 30% เป็น เวลา 5 นาที ทุกๆ 2สัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์; ทา ครีมกันแดด SPF 40 ทุกวัน การผลัดเซลล์ผิว ด้วย Jessner's solution เทียบกับ การทำ hydroquinone 2% และ kojic acid 2% เป็นเวลา 16 สัปดาห์	45	ลดลงอย่างมี นัยสำคัญจากการ ติดตามผลทั้งสอง กลุ่ม หลังการรักษา พบว่า ค่า MASI score ลดลงอย่าง มีนัยสำคัญในกลุ่ม ที่ใช้ trichloroacetic acid 20% เทียบ กับกลุ่มอื่น	สัปดาห์ก่อน เข้ารับการ รักษา-ทั้งสอง กลุ่มพบ ผลข้างเคียง ในระดับไม่ รุนแรง และเป็นการ ชั่วคราว พบจุดต่างดำ ที่เกิดหลัง การอักเสบ ของผิวใน กลุ่มที่ใช้ trichloroacetic acid มากกว่า ในกลุ่มที่ใช้ Jessner's solution
Ilknur et al., 2010 (120)	Randomized , single- blind, split- face	การผลัดเซลล์ผิว แบบ12 serial peels โดยใช้ glycolic acid ห้าง กันทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับ การผลัด เซลล์ผิวแบบ12- week serial peels โดยใช้	24	-ค่า MASI score ในเดือนที่ 3 และ เดือนที่ 6 ลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งสองกลุ่มและไม่มี ความแตกต่าง ระหว่างสองกลุ่ม ทดลอง	การผลัด เซลล์ผิวด้วย amino fruit acid มี รายงานการ เกิดผล ข้างเคียงน้อย กว่าการผลัด

ตาราง 4 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
		amino fruit acid ห่างกันทุก 2 สัปดาห์			เซลล์ผิวด้วย glycolic acid
Kodali et al., 2010 (121)	Randomized, split-face	การผลัดเซลล์ผิว แบบ 4 serial peels โดยใช้ salicylic acid 20- 30% ทุกๆ 2 สัปดาห์ บน ใบหน้าข้างหนึ่ง พร้อมกับทา hydroquinone 4% บนใบหน้าทั้ง สองข้าง วันละ 2 ครั้ง	18	-เครื่อง narrowband reflectance spectrophotometry แสดงการลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ของเม็ดสีบน ผิวหนังทั้งสองข้าง -ไม่มีความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างข้างที่มีการ ผลัดเซลล์ผิวและ ข้างที่ไม่มีการผลัด เซลล์ผิว	-ผู้เข้าร่วม วิจัยเป็น ผู้หญิงชาว ละติน- อเมริกา - ขนาดของ ตัวอย่างใน การทดลอง เล็ก
Faghihi et al., 2011 (122)	Randomized, double- blinded, split-face	หน้าข้างหนึ่ง รักษาโดยการ ผลัดเซลล์ผิวด้วย glycolic acid 70% เทียบกับ อีกข้างผลัดเซลล์ ผิวด้วย tretinoin 1%; แต่ละกลุ่ม รักษา 4 ครั้ง ห่าง กันครั้งละ 2 สัปดาห์	63	-ไม่พบความ แตกต่างอย่างมี นัยสำคัญของค่า MASI score ระหว่างสองกลุ่ม -กลุ่มที่ใช้ tretinoin 1% มีความสามารถ ต้านฤทธิ์ยามากกว่า กลุ่มที่ใช้ glycolic acid 70%	ไม่มีการ กล่าวถึงการ ใช้ครีมกัน แดด

ตาราง 4 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Hurley et al., 2002 (123)	Randomized, investigator-blinded, split-face	ทา hydroquinone 4% วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เทียบกับ ทา hydroquinone 4% วันละ 2 ครั้ง และผลัดเซลล์ผิวด้วย glycolic acid 20% ทุกๆ 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วย การผลัดเซลล์ผิว โดย ใช้ glycolic acid 30% เหมือนกัน	18	-ค่า MASI score และผลการวัดจาก เครื่อง mexameter ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง สองกลุ่ม เมื่อเทียบกับ พื้นฐาน -ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง สองกลุ่ม	-ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ moisturizers เพื่อใช้ ภายหลังจาก ทา hydroquinone cream และ ครีมกันแดด SPF 25 ทา หลังจากทา hydroquinone cream -ขนาดของ ตัวอย่างใน การทดลอง เล็ก

MA SI= ดัชนีความรุนแรงและบริเวณผิว ,SPF= สารป้องกันแสงแดด

3.3 Dermablation

มีการศึกษาของ Kunachak พบว่า สามารถรักษาฝ้าได้โดยอาสาสมัคร 53 คน ผลของการรักษาดีขึ้น 97% และไม่เกิดการกลับมาเป็นซ้ำ พบว่าบางราย post inflammatory hyperpigmentation และ hyperemia เนื่องมาจาก โดรนแสงอาทิตย์ นอกจากนี้อาจต้องระวัง ผลเป็นคิลอยด์ อาการคัน ระคายเคืองเป็นรอยแดงชั่วคราว (temporary erythema) แห้ง (dryness) บริเวณที่ทำ หรือทำให้เกิด granuloma ได้⁽¹²⁴⁾

3.4 การรักษาฝ้าด้วยแสงความเข้มสูงและเลเซอร์ (Light and Laser therapies)

การรักษาด้วยแสงหรือเลเซอร์อาศัยหลักการดังต่อไปนี้

- เม็ดสีเมลานินสามารถดูดซับพลังงานแสงหลายช่วงคลื่นความถี่ (spectrum)
- เมลาโนโซม (melanosome) มี thermal relaxing time ที่สั้นเป็นระยะเวลาประมาณระหว่าง 50 ถึง 500 นาโนวินาที
- แสงที่มีความยาวคลื่นสูงจะสามารถทะลุผ่านชั้นผิวหนังได้ลึกและไปทำลายเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังแท้ได้

3.4.1 Intense pulsed light therapy

เทคนิคในการใช้แสงที่มีความเข้มสูง และความยาวคลื่นในช่วง 515 - 1200 nm มาใช้รักษาคล้ายแสงแฟลช ใช้ในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใต้ผิวหนัง และรักษารอยที่เกิดจากแสงแดดทำร้ายและทำลายเซลล์ผิวหนัง ช่วยฟื้นฟูสภาพผิว โดยไม่ทำให้ผิวหนังบาดเจ็บและไม่ต้องพักฟื้น โดยมีอุปกรณ์พิเศษทำหน้าที่คัดกรองแสงที่ไม่ต้องการออกโดยใช้ (cutoff filter) ทำให้แพทย์สามารถ เลือกส่งผ่านลำแสงเฉพาะช่วงคลื่นที่ต้องการมาที่ผิวหนัง IPL สามารถใช้รักษาโรคหรือภาวะผิดปกติทางผิวหนังได้หลายชนิด ขึ้นกับการเลือกใช้นิตของกระจกกรองแสงให้ถูกต้อง เช่น รักษารอยคล้ำที่เกิดจากเม็ดสีเมลานินที่มีปริมาณ มากกว่าปกติในชั้นหนังกำพรั (เช่น กระ แดง และฝ้า) หรือเม็ดสีเมลานินที่มีสะสมมากกว่าปกติในชั้นหนังแท้ (เช่น ปานดำ กระลึก) ทำให้ผิวขาวขึ้น ซึ่งอาจต้องระวังอาการแดง เจ็บ แต่ยังไม่พบการติดเชื้อหรือรอยแผลเป็น ดังนั้นอาจใช้ร่วมกับยาทา⁽¹²⁵⁾

3.4.2 Laser treatment

หลักการรักษา Laser skin resurfacing

เลเซอร์เป็นส่วนหนึ่งในเครื่องมือในการรักษาของโรคด้านผิวหนัง โดยหลักการคือการกระตุ้นโมเลกุลอะตอมและปล่อยกระแสเป็นลำแสงเพื่อส่งต่อพลังงานไปที่เป้าหมาย เริ่มในปี 1990 มีการศึกษาเลเซอร์สามารถแบ่งออกเป็น หลายชนิด คือ ablative และ non-ablative resurfacing laser, ablative fractional laser, nonablative fractional laser เป็นเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่นต่างๆ โดยมีข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกันในด้านการรักษาเรื่องฝ้า หรือ สีผิวที่ผิดปกติ กลุ่ม ablative resurfacing laser เช่น CO_2 , erbium(Er) : YAG มีการใช้ต่อเนื่องมาหลายปีโดยใช้หลักการทำลายบริเวณผิวหนังชั้นบน ปล่อยพลังงานแสงแต่เนื่องจากผลข้างเคียง เช่น ผิวสีส้มดำเสมอ (dyspigmentation) 26 - 36%, สีผิวแดง (erythema) บางรายยาว 1 - 3 เดือน, มีแนวโน้มต่อการติดเชื้อ (infections), การเกิดสิว (acneiform) หรือ milia (84%), การเกิดรอยแผลเป็น (scarring) นอกจากนี้ระยะเวลาการหายของผิว(downtime) ดังนั้นจึงเริ่มมีการพัฒนา Nonablative resurfacing laser ลดผลข้างเคียงและยังคงใช้ในการรักษาได้ต่อไป ตัวอย่างกลุ่ม ablative laser ที่นิยมใช้เช่น

3.4.3 Carbondioxide laser (co₂) laser⁽¹²⁶⁻²⁸⁾

เริ่มมีการศึกษาในปี 1964 มีความยาวคลื่น 10600 nm ตัวรับแสงหรือ chromophore คือ น้ำ (water) ใช้หลักการของ defocus mode ในการทำลายผิว (tissue ablation) และสร้างเซลล์ผิวใหม่ นอกจากนี้นำมาใช้ในการส่งยาเข้าสู่เซลล์ผิว โดยใช้หลักการ การสร้างรูที่ผิวหนังหนึ่งกำพรวด เพื่อให้ยาสามารถซึมผ่านได้ เช่น MAL, ALA, 5-FU, TRIAMCINOLONE ACETONIDE, Vitamin C,

ข้อดีของ co₂ laser

- เห็นผลลัพธ์ได้อย่างชัดเจน มีการเปลี่ยนสีของเนื้อเยื่อ (endpoint of thermal injury) เป็นสีน้ำตาล
- ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากเลือด เช่น ไวรัสตับอักเสบบี, บี, human immunodeficiency virus (HIVS)
- สามารถควบคุมความลึกและพื้นที่ที่ใช้ ทำให้เกิดผลต่อ collagen เกิดการกระชับ (tightening effect)

ข้อเสียของ co₂ laser

- ในการเลเซอร์ของเครื่องมือชนิดนี้ ระหว่างทำจะเกิดควันเกิดขึ้น ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องระวังควัน ซึ่งเชื่อว่าอาจทำให้เกิดเป็นตัวกระตุ้นการก่อมะเร็ง ร่วมกับ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าอาจเกิด pulmonary fibrosis
- ผลข้างเคียงจากเลเซอร์กลุ่มนี้ เช่น การเกิดแผลเป็น เกิดการอักเสบของผิวทำให้เกิดเม็ดสีที่ผิดปกติ (post inflammatory hypo-hyperpigmentation) อาการบวม แดง แสบ, น้ำเหลืองไหล อาการเจ็บแสบ รอยแดง 6 - 12 สัปดาห์, การเกิดผื่นผิวหนังอักเสบ, เกิดสิวหรือ milia
- หลังจากการทำเลเซอร์อาจต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อ bacteria virus , yeast ชนิดต่าง ๆ

3.4.4 Erbium : YAG Laser⁽¹²⁹⁻³¹⁾

เลเซอร์ที่มีความยาวคลื่นประมาณ 2940 นาโนเมตร ซึ่งเป็นในช่วงรังสีอินฟราเรด ตัวรับแสง หรือ chromophore คือ น้ำ สามารถทำลายผิวหนึ่งได้ความลึกประมาณ 15 - 20 μm โดยมีชั้น thermal damage เพียง 5 μm การเกิด penetration น้อยกว่าในกลุ่ม co₂ laser แผลหายเร็วกว่า ผิวหนังหลังทำจะแดงน้อยกว่า และแดงอยู่นานน้อยกว่า ประมาณ 1 - 2 สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับว่าทำลึกแค่ไหน อาการแทรกซ้อนน้อยกว่า ปลอดภัยกว่า ถ้าวรอยโรคไม่ลึกมาก ภาวะแทรกซ้อนก็จะน้อยกว่า เลเซอร์ตัวนี้มีข้อดีอยู่มากมาย ราคาถูกกว่า co₂ ข้อเสียคือมีเลือดออก และไม่มี endpoint ทำให้ไม่รู้ว่าความลึกถึงระดับใด สำหรับอาการข้างเคียงที่พบได้เหมือน co₂ laser เนื่องจากเป็น ablative resurfacing laser

3.4.5 Non-ablative fractional laser

ในปี 2003 เริ่มมีการศึกษา non-ablative fractional lasers นำมาใช้ photorejuvenation เพื่อลด ผลข้างเคียงของablative laser โดยใช้ fractional method ใช้หลักการปล่อยความร้อนเป็นคอลัมน์ย่อยๆ เล็กๆ ลงไปโดยไม่ทำลายผิวปกติหรือ⁽¹³²⁾ โดยกลุ่ม Nonablativefractional photothermolysis ได้รับการรับรองจากองค์กร อาหารและยา (US Food and Drug Administration (FDA) ในการรักษาเม็ดสีที่ผิดปกติ(pigmented lesions), ริ้วรอยรอบดวงตา (periorbital rhytides), skin resurfacing, ฝ้า (melasma), สิวและรอยแผลเป็นสิว, actinic keratoses⁽¹³³⁾ โดยถ้าแบ่งตามหลักการเทคนิค fractional สามารถแบ่งได้ตามความยาวคลื่นและความสามารถในการโดยตัวรับแสงหรือ chromophore คือ น้ำพัฒนาเลเซอร์ชนิดไม่มีแผล (non-ablative dermal remodeling ; NDR) ซึ่งจะมีการทำลายในชั้นหนังแท้เพื่อกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซมบาดแผลและเกิดการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน⁽¹³³⁾ โดย 95% ของวิธีไม่มีการทำลายผิวชั้นหนังกำพร้า จึงทำให้ลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงลงอย่างมาก เลเซอร์ชนิดไม่มีแผลจะมีความยาวแสงที่ยาวกว่าสามารถลงลึกสู่ผิวได้มากกว่าเลเซอร์ชนิดมีแผลที่จะลงสู่ชั้นผิวดำบนเท่านั้น แม้เลเซอร์ชนิดไม่มีแผลนี้จะสามารถหลีกเลี่ยงการทำลายผิวชั้นหนังกำพร้า ลดการเกิดผลข้างเคียงได้ แต่ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของประสิทธิภาพในการกระตุ้นคอลลาเจนที่น้อยกว่านั่นเอง

True nonablative fractional skin resurfacing (NFSR) requires three criteria:

- (1) เมื่อปรับเป็นระบบnonablative modeหลักสำคัญคือผิวหนังชั้นบนต้องไม่เกิดผลกระทบ
- (2) มีการให้ความร้อนแบบ microthermal zones โดยเนื้อเยื่อบริเวณอื่นต้องไม่โดนทำลาย
- (3) ต้องมีการสร้างเนื้อเยื่อใหม่มาทดแทนภายใน 24 ชั่วโมง⁽¹³⁴⁾

สามารถแบ่งชนิดได้ออกเป็น 3 แบบ คือ

1. Mid infrared laserจะลงได้ถึงชั้นหนังแท้ตัวอย่างเลเซอร์ในกลุ่มนี้เช่น fractional nonablative resurfacing
2. Visible light เช่น กลุ่มเลเซอร์ที่ลงบริเวณเส้นเลือด (Vascular lasers) เช่น Pulsed dye 585-nm, PDL 595-nm, Pulsed KTP 532-nm สามารถนำมาใช้ในการรักษาเกี่ยวกับริ้วรอยหรือ เม็ดสีได้แต่อาจไม่ลงถึงชั้นหนังแท้ (dermis) หรือ Intense pulsed light devices เช่น Quantum SR 515-1200 nm นำมาใช้ในการรักษาผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดด (photodamaged skin)⁽¹³⁵⁾ โดยสามารถรักษาได้ทั้งเส้นเลือดที่ผิดปกติและสีผิวที่ผิดปกติ⁽¹³⁶⁾

3. Yttriumaluminum-garnet(Nd: YAG) laser; and intense pulsed light sources (IPL)มีการฟื้นฟูชั้นผิวหนังแท้ มีการศึกษาโดยใช้ 1,064-nm Q-switched Nd: YAG laser ด้วยพลังงาน 5.5 J/cm² และ spot size 3-mm spot size มีการนำมาศึกษาในด้านริ้วรอย (rhytids)ซึ่งความยาวคลื่น1,064-nm สามารถลงไปได้ลึก และไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของผิวหนังชั้นบน จึงทำให้สามารถแก้ไขเม็ดสีที่ผิดปกติ โดยอาจใช้ร่วมกับผงคาร์บอนหรือไม่ก็ได้⁽¹³⁷⁻⁴⁰⁾

กลุ่ม non ablative laser จะช่วยใน skin texture ผิวสีที่ผิดปกติ (discoloration), รอยแผลเป็น (scarring) ลดการเกิดdowntimeหลังจากการทำ laser คนไข้อาจพบอาการแดงและบวม 1 - 3 วัน ในทางกลับกัน กลุ่มablative fractional อาจมีทั้งอาการ บวมแดง มีเลือดออก อาจพบว่ามีเลือด น้ำเหลืองได้ ซึ่งระยะเวลาการหายของผิวหนัง (downtime)สามารถอยู่ได้นานถึง 14วัน^(141,142)หรือสามารถแบ่งตาม Chromophore หรือตัวรับพลังงานหลักคือ น้ำ และ คอลลาเจนบริเวณผิวหนังแท้ และเส้นเลือด^(143,144) ได้ดังนี้

กลุ่มแรก ความสามารถในการดูดซึมพลังงานแสงโดย chromophore คือ น้ำได้ดี เช่น erbium yttrium aluminium garnet (Er:YAG; 2,940 nm)หรือ yttrium yttrium gallium garnet (YSGG; 2,790 nm) และ carbon dioxide (CO₂; 10,600 nm)

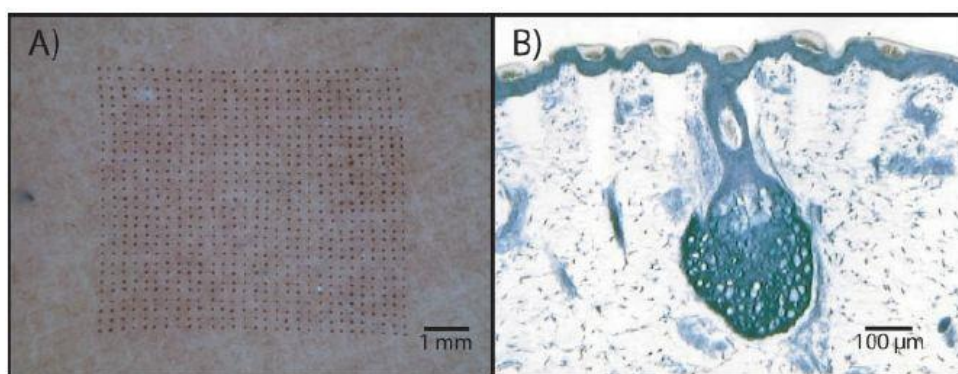
กลุ่มที่สองความสามารถในการดูดซึมพลังงานแสงโดยchromophore คือ น้ำได้น้อยกว่ากลุ่มแรก เช่นกลุ่ม nonablative (1410 nm, 1440 nm, 1540 nm, 1550 nm)ตัวที่เป็นที่นิยมของกลุ่มนี้ คือ NFSR technology คือ1550-nm erbium-doped mid-infrared fiber laser

4. แฟรคชันแนลเลเซอร์ 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม (fractional 1,550 nm erbium fiber laser)

แฟรคชันแนลเลเซอร์ 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม (fractional 1,550nm erbium fiber laser) คือ เลเซอร์ที่มีแหล่งกำเนิดแสงเป็น Erbium fiber ให้ลำแสงเลเซอร์อยู่ในช่วง mid-infrared มีความยาวคลื่น 1,550 นาโนเมตร ซึ่งจะถูกลดซับได้ดีด้วยโมเลกุลของน้ำที่อยู่ในเนื้อเยื่อชั้นหนังแท้ (tissue water) มีหลักการในการทำงานของเลเซอร์ตามหลักของ fractional photothermolysis

หลักของ fractional photothermolysis เป็นเทคโนโลยีใหม่ล่าสุด เป็นการปล่อยคลื่นแสงในช่วง Mid-Infrared ที่มีความยาวช่วงคลื่นที่ 1,550 นาโนเมตร ลงไปที่ผิวหนัง บริเวณที่มีปัญหา โดยจะทำงานแตกต่างจากเลเซอร์รุ่นก่อนๆ ซึ่งเดิมจะใช้เลเซอร์คลื่นแสงเดี่ยว วิ่งเป็นเส้นตรงไปยังเป้าหมายที่ต้องการรักษา แต่เทคนิค FP จะปล่อยพลังงาน ออกมาเป็นอนุภาคเล็กมากๆ แต่ละจุดที่ปล่อยจะเรียกว่า Microthermal Treatment Zone (MTZ) โดยจะปล่อยประมาณ 1,250 - 2,500 จุดต่อบริเวณผิว 1 ตร.ซม. ทำให้มีการทำลายเซลล์ผิวที่ผิดปกติออกไปเป็นจุดเล็กๆ มากๆ จนตาเปล่ามองไม่เห็น เซลล์ผิวดีที่อยู่รอบข้าง จะเป็นตัวซ่อมแซมให้เกิดเซลล์ผิวใหม่ ขึ้นมาแทนที่ภายใน 24 ชั่วโมง โดยไม่พบรอยดำ และตกสะเก็ดให้เห็น โดยผลลัพธ์ของเลเซอร์ ขึ้นอยู่กับเปอร์เซ็นต์ของผิว และลักษณะความผิดปกติที่รักษา ต้องทำอย่างน้อย 4 - 6 ครั้ง โดยห่างกัน 7 - 10 วัน เป็นอย่างน้อย

มีการศึกษาเรื่องfractional photothermolysis เพื่อดูระดับจุลพยาธิวิทยาโดยการย้อม lactate dehydrogenase viability (LDH viability) พบการตายของทั้งชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ ในบริเวณ microthermal zones (MTZs)⁽¹⁴⁵⁾ เศษชิ้นส่วนผิวที่ตาย (necrotic debris) มีชื่อเรียกว่า microscopic epidermal necrotic debris (MENDs) จะถูกขับออกจากผิวอย่างรวดเร็วเสร็จสมบูรณ์ภายในระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ การลอกหลุดของ MENDs จะเกิดขึ้นไปพร้อมกับการสร้างชั้นผิวหนังขึ้นใหม่ นอกจากนี้พบว่า MENDs มีเม็ดสี เป็นส่วนประกอบจำนวนมากด้วย ดังนั้นเลเซอร์ fractional photothermolysis จึงมีประสิทธิภาพในการรักษาปัญหาโรคของเม็ดสีผิดปกติ (pigmentary disorder) ได้⁽¹⁴⁶⁾ นั้นเองดังภาพประกอบ 4

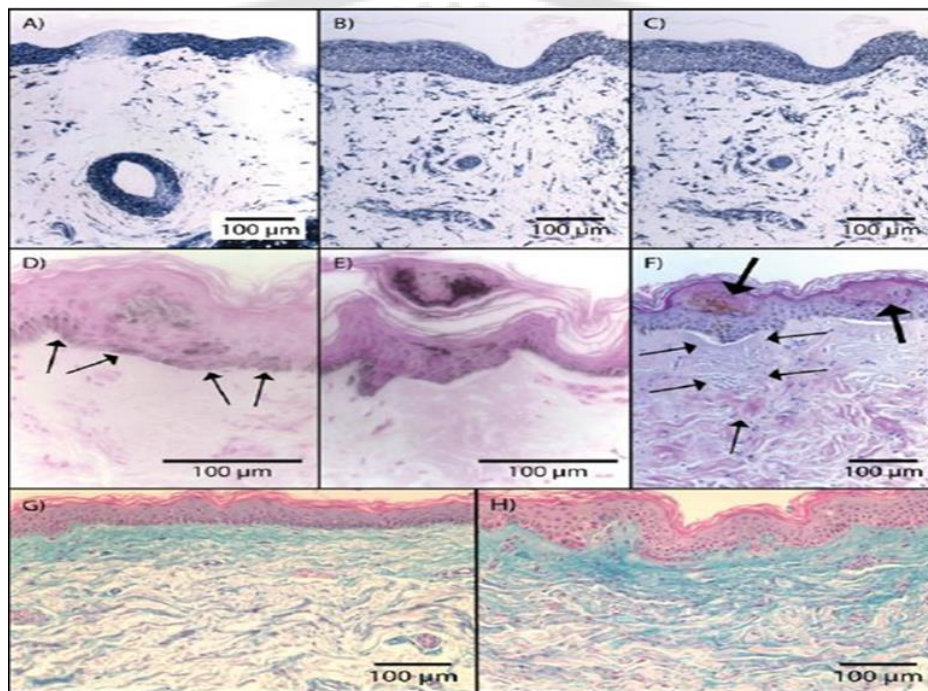


ภาพประกอบ 4 ภาพแสดงลักษณะทางคลินิกเกี่ยวกับจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วย skin type VI

จากภาพประกอบ 4 แสดงลักษณะทางคลินิกเกี่ยวกับจุลพยาธิวิทยาที่ได้รับการทำเลเซอร์ fractional photothermolysis เป็นเวลา 1 วันหลังทำ โดยมี; MTZs spaced on a 250 mmgrid., A = Cross-polarized photomicrographs of skin surface , B = LDH viability stain.⁽¹⁴⁵⁾

ทันทีหลังการทำเลเซอร์ จะเกิดขึ้นภายในบริเวณประมาณเส้นผ่านศูนย์กลาง 100 ไมโครเมตรและลึกถึง 400 ไมโครเมตรนอกจากนี้ 1 วันภายหลังการรักษา ไม่พบการถูกทำลายของชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษาจะมีการซ่อมแซมชั้นผิวหนังได้อย่างรวดเร็วจากกระบวนการขับชิ้นส่วนผิวหนังที่ถูกทำลายโดยเซลล์ผิวหนังที่ยังมีชีวิตที่อยู่บริเวณผิวหนังปกติข้างเคียงบริเวณที่ถูกรักษา (MTZs) ซึ่งกระบวนการขับดังกล่าวขึ้นอยู่กับการสร้างเศษชิ้นส่วนผิวที่ตาย (MENDs) นั้นเองดังภาพประกอบ 5 ภาพ B จะเห็นช่องว่างในรูปทรงกระบอกในชั้นหนังแท้ แสดงถึงการสูญเสียเมตาบอลิซึมของเซลล์ในบริเวณเลเซอร์ MTZs นั้น จุดสีน้ำตาลในภาพ A เกิดจากการสะสมของเม็ดสี และ MENDs ซึ่งมีขนาดประมาณ 40 x 80 micrometre อยู่ใต้ผิวหนังปกติชั้นบนสุด (stratum corneum) และ MENDs หลุดลอกออกไปภายหลัง 1 - 2 สัปดาห์ ดังภาพที่ 5F, large arrows. การย้อมพิเศษ Fontana–Masson ทำให้ทราบว่า MENDs มีเม็ดสี (melanin) เป็นส่วนประกอบด้วย ซึ่งจะเห็นสีเข้มในคนผิวสีเข้มกว่า ดังภาพ 5 D, E เปรียบเทียบกัน

นอกจากนี้พบว่า บริเวณผิวชั้น basal layer มีการจัดเรียงตัวเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์ผิวหนัง ดังภาพที่ 5D, ลูกศรจะเห็นว่าเปลี่ยนจากรูปสี่เหลี่ยม cuboidal เปลี่ยนเป็นเซลล์รูปกระสวย (spindle) ที่เคลื่อนที่ได้^(147,148) พบช่องว่าง อยู่ใต้เยื่อชั้นฐาน(basement membrane) ภายในบริเวณ MTZs ดังรูป 5F ซึ่งจะเกิดขึ้นทันทีภายหลังการรักษา และอยู่นานได้ถึง 2 สัปดาห์ บริเวณชั้นหนังแท้ ของ MTZs จะถูกซ่อมแซมภายในเดือนแรก สำหรับเลเซอร์ที่มีความหนาแน่นของ MTZ ต่ำหรือปานกลาง จะไม่พบหรือพบเซลล์อักเสบ (inflammatory cell) และเนื้อเยื่อหยาบ (granulation tissue) ได้เล็กน้อย ซึ่งต่างจากเลเซอร์ที่มีความหนาแน่นของ MTZ สูงจะพบเซลล์ดังกล่าวมาก แม้ว่าจะไม่พบการเปลี่ยนแปลงในการย้อม LDH เกิดขึ้นในการตัดชั้นเนื้อภายใน 3 เดือน แต่ในการย้อม mucin (colloidal iron) จะพบการย้อมติดในชั้นหนังแท้ papillary และ superficial reticular dermis เมื่อเปรียบเทียบกับผิวก่อนการรักษา ดังภาพประกอบ 5H, G



ภาพประกอบ 5 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา จากผิวหนังบริเวณต้นแขนที่ได้รับการทำเลเซอร์
A-C: ย้อม LDH staining แสดงการหายของแผลที่ 1 ซม.

จากภาพประกอบ 5 พบว่า A, (1 สัปดาห์) B ,(และ 3 เดือน)C, D, E ย้อม Fontana-Masson stain แสดงการเกิด MEND และบริเวณ MTZ ภาพ D ลูกศรสีดำชี้รูปร่างของ keratinocyte ที่เปลี่ยนแปลงไป 1 วันหลังทำการรักษา และแสดงเมลานิน, F ย้อม H & E แสดง MTZ , ภาพ G, H ย้อม Colloidal iron stain ; G ก่อนการรักษา ,H 3เดือนหลังการรักษา⁽¹⁴⁵⁾

ข้อควรระวังก่อนการรักษา

1. การหยุดยาในกลุ่มยาทา tretinoin อย่างน้อย 5 - 7 วัน⁽¹⁴⁹⁾ และเริ่มใช้ได้หลังจากการได้ยาทาในกลุ่มเลเซอร์ 5 วัน⁽¹³⁴⁾

2. การติดเชื้อ herpes simplex infection เนื่องจากในการทำเลเซอร์อาจทำให้เกิดกลับมาเป็น พบได้ร้อยละ 2.2 ส่วนการติดเชื้อแบบอื่น เช่น candida พบได้ร้อยละ 1.8 เป็นอันดับสองของการเกิดผลข้างเคียง⁽¹⁴¹⁾

3. อาการบวมแดงของผิว ปกติ 100% ผู้ป่วยจะมีอาการบวมแดงของผิวแบบชั่วคราว (temporary erythema), มีการศึกษาพบว่า อาการบวมแดงของผิวในผู้ชายหายได้เร็วกว่าในผู้หญิง เนื่องจากความหนาของชั้นผิวหนังกำพร้าและผิวหนังแท้ รวมกับมีต่อมไขมันที่มีขนาดใหญ่กว่า⁽¹³³⁾ 82% อาจมีอาการบวม(edema), อาจพบ 86.6% มีผิวแห้ง 60% อาจพบผิวลอกถึง 26.6%^(141,150)

4. มีการศึกษา Graber et al พบว่า 7.6% อาจเกิด สิวหลังจากการทำเลเซอร์ ซึ่งพบได้เป็นอันดับหนึ่ง^(141,150)

5. การเกิดสิ่วที่ผิวดปกติ โดยเฉพาะรอยตำจะเพิ่มโอกาสให้คนที่ผิวดำ skin type 4^(141,150)

6. อาจให้ทายาชาก่อนการทำเลเซอร์เพื่อลดอาการเจ็บปวด

ข้อบ่งชี้ในการรักษาสำหรับ Nonablative fractional laser skin resurfacing (NFSR)⁽¹³⁴⁾

1. ริ้วรอยบริเวณใบหน้า (facial and extra-facial wrinkles)
2. ผิวที่ถูกทำลายจากแสงแดด (photodamage)
3. รอยแผลเป็นจากหลุมผิว หรือแผลเป็นชนิดต่างๆ (acne scars, surgical / traumatic scars)

4. โรคของสิ่วที่ผิวดปกติ เช่น ผื่น, กระจ

ข้อห้ามในการรักษาเลเซอร์

ส่วนใหญ่แล้วจะปลอดภัยแต่อย่างไรก็ตามอาจต้องระวังตามประวัติให้ละเอียด เพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น แผลเป็น อาจป้องกันโดยปรับค่าพลังงานที่เหมาะสมการใช้แฟรคชั่นแนลเลเซอร์ 1,550 นาโนเมตรเส้นใยเออร์เบียมกับการรักษาผื่น

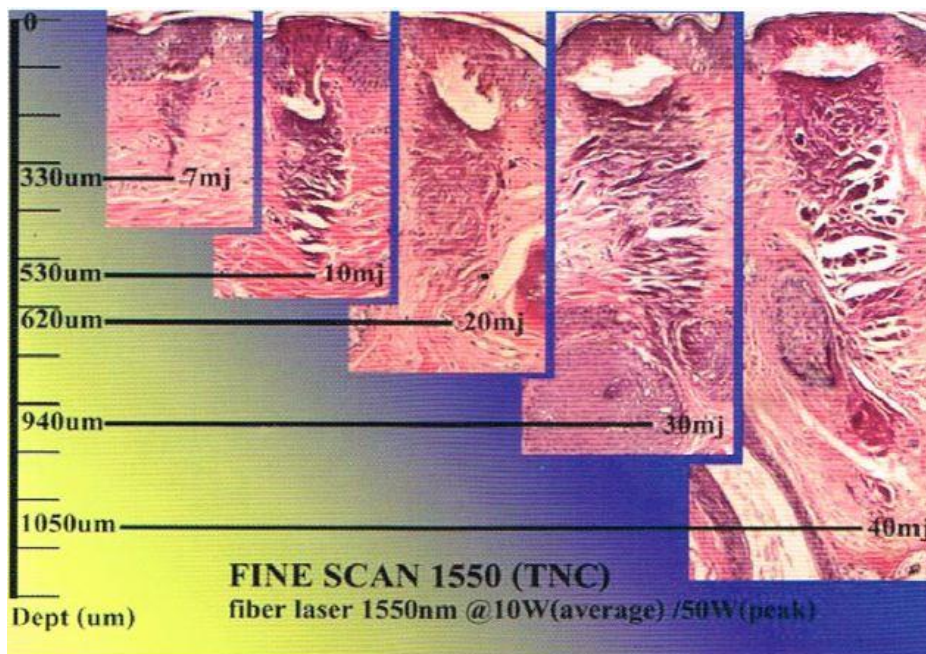
เนื่องจาก fractional photothermolysis เป็นเลเซอร์ที่น่าจับตามองในแง่ของการรักษาผื่น โดยเป็นเลเซอร์ชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองในการรักษาผื่นในประเทศอเมริกา อย่างไรก็ตาม erbium-doped fiber laser ซึ่งเป็น fractional photothermolysis ชนิดหนึ่งที่มีความยาวคลื่น 1,550 นาโนเมตรก็ยังให้ผลการรักษาที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ถึงประสิทธิภาพจึงมีการศึกษาอย่างมากมายเกี่ยวกับเลเซอร์ชนิดต่างๆ ในการรักษาเรื่องผื่น

4.1 วิธีการทำเลเซอร์พารามิเตอร์

สำหรับแฟรกชันแนลเลเซอร์ 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม fractional 1550-nm Ytterbium /Erbium fiber laser (Finescan™; TNC Medditron Co. , Ltd. , Thailand) มี การศึกษาค่าพลังงานและการลงลึกสู่ชั้นผิวที่แตกต่างกัน

ตาราง 5 แสดงค่าเลเซอร์พารามิเตอร์แนะนำตามลักษณะของโรค

ลักษณะทาง คลินิก	size	mode	density	energ y	power	Accumulated energy	Accumulat ed dot
ฝ้า	7	shot	1750	7	4	0	100000
รูขุมขน	7	shot	1500	10	4	0	85000
ริ้วรอย	7	shot	1100	15	4	0	62500
แผลเป็นที่ระดับ ความลึก 625 ไมโครเมตร	7	shot	1100	15	4	0	62500
แผลเป็นที่ระดับ ความลึก 800 ไมโครเมตร	7	shot	825	20	4	0	47500
แผลเป็นที่ระดับ ความลึก1000 ไมโครเมตร	7	shot	575	30	4	0	32500
แผลเป็นที่ระดับ ความลึก 1200 ไมโครเมตร	7	shot	425	40	4	0	25000
ยกกระชับ	7	shot	575	30	4	0	32500
แผลเป็นนูน	7	shot	575	30	4	0	32500
รอยแตกลาย	7	shot	575	30	4	0	32500
ผิวรอบดวงตา	7	shot	200	15	4	0	20000



ภาพประกอบ 6 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผิวหลังทำเลเซอร์ทันที

จากภาพประกอบ 6 แสดงให้เห็นถึงระดับความลึกของ microthermal necrotic zones ซึ่งแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับระดับพลังงาน (fluence) ตั้งแต่ 300 ไมครอน จากพลังงาน 7 มิลลิจูล ถึง มากกว่า 1000 ไมครอน จากพลังงาน 40 มิลลิจูลที่มา : Polnikorn N, Jerasuthas S. unpublished data, 2008

จากการศึกษาที่ผ่านมามากมายเกี่ยวกับการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์ ดังสรุปไว้ในตาราง 6

ตาราง 6 แสดงการศึกษาการประเมินผลการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์และลำแสงเป็นการรักษาเพียงทางเดียวร่วมกับหรือเปรียบเทียบกับ การรักษาฝ้า โดยวิธีอื่น

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Wang et al., 2004 (151)	Randomized	ทา hydroquinone 4% cream เป็น เวลา 16 สัปดาห์ เทียบกับ ทา hydroquinone 4% cream และ	31	-กลุ่มที่รักษา ร่วมกับ IPL พบว่าค่าดัชนีเม ลานินลดลง 39.8% เทียบกับ 11.6% ในกลุ่มที่	- พบผู้ป่วย 2 คนในกลุ่มที่ รักษาร่วมกับ IPL มีจุดต่างดำ เกิดขึ้น - ความถี่ของ

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
		รักษาด้วย IPL ทุกๆ 4 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 ครั้ง (16 สัปดาห์); ทั้ง สองกลุ่มทาครีม กันแดด		ใช้ hydroquinone รักษาเพียงอย่าง เดียว -35% ในกลุ่มที่ รักษาโดยใช้ IPL ร่วม รักษารอย ฝ้าได้อย่าง สมบูรณ์ เทียบ กับ 14% ในกลุ่ม ที่รักษาโดยใช้ hydroquinone เพียงอย่างเดียว - 24 สัปดาห์ ภายหลังการ รักษา พบว่า กลุ่มที่รักษาโดย IPL มีอาการของ ฝ้าที่ดีขึ้นลดลง ไปเป็น 24.2%	การ ใช้hydroquinone ในการรักษาฝ้า ยังไม่ชัดเจน - ไม่มีการชี้ เฉพาะค่า SPF ของครีมกันแดด และความถี่ใน การใช้

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Wattanakrai et al., 2010 ⁽¹⁵²⁾	Randomize d, observer- blind, split- face	ข้างหนึ่งใช้ 1,064 nm QS-Nd laser ทุกๆ สัปดาห์ จำนวน 5 ครั้ง เทียบกับ ทา hydroquinone บน ผิวอีกข้างหนึ่ง, ระยะเวลา การศึกษา 5 สัปดาห์, ใช้กันแดด SPF 60 ทุกวัน, มีระยะติดตามผลหลังการรักษา 12 สัปดาห์	22	ข้างที่รักษาโดย เลเซอร์มีค่า lightness index ดีขึ้น 92.5% และค่า mMASI ดีขึ้น 19.7% เทียบกับ 19.7% และ 24% ตามลำดับ ในอีกข้างหนึ่ง	-พบผลข้างเคียง เช่น รอยต่าง ขาว การกลับมาเป็นฝ้าซ้ำอีก -ผู้ป่วยทุกคนมี ฝ้าเกิดขึ้นซ้ำอีก
Wind et al., 2010 ⁽¹⁵³⁾	Randomize d, observer- blind, split- face	non-ablative 1,550nm FLT session เทียบกับการทา TC(hydroquinone 5%, tretinoin 0.05%, triamcinolone acetate 0.01%) ทุกวัน เป็นระยะเวลา 15 สัปดาห์; ผู้ป่วยทา TC บนผิวหนังทั้ง สองข้าง สัปดาห์ ละ 2 ครั้ง ระหว่าง การติดตามผล	29	- จากการวัดโดยใช้ PGA, PhGA, melanin index, และ luminance value พบว่าข้างที่รักษาโดย FLT จุดต่างดำน้อยลง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่สังเกตได้จากข้างที่รักษาโดย TC -จากการติดตามผล 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยชอบการรักษาโดยใช้ TC มากกว่า	-การรักษาโดยใช้ FLT ทำให้เกิดผลข้างเคียงเช่น ผิวนุ่ม ระคายเคือง ผดผื่น - 31% ของผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มที่รักษาโดย FLT พบจุดต่างดำหลังการใช้ เลเซอร์ตั้งแต่ครั้งที่ 2 เป็นต้นไป

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้าร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Kroon et al., 2011 (154)	Randomized, observer-blind, split-face	Four serial non-ablative 1,550 mm FLT session ทุกๆ 2 สัปดาห์ เทียบกับ (hydroquinone 5%, tretinoin 0.05%, triamcinolone acetonide 0.01%) วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์	22	-ค่า PhGA ดีขึ้น ในสัปดาห์ที่ 3 แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม-ในสัปดาห์ที่ 6 ผู้ป่วย 5 คนในทั้งสองกลุ่ม กลับมาเกิดฝ้าซ้ำอีก	ขนาดตัวอย่างของกลุ่มทดลองเล็ก
Goldman et al., 2011 (155)	Randomized, split-face	ทา TC บนผิวหนังข้างหนึ่งและทำ IPL ในสัปดาห์ที่ 2, 6 เทียบกับการทายาหลอกบนผิวหนังอีกข้าง และทำ IPL ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 10	56	ประเมินผลโดยใช้ IGA พบว่า 57% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ TC รอยฝ้าจางลงหมดหรือเกือบหมด เทียบกับ 23% ในvehicle	การตรวจประเมินผลขึ้นอยู่กับผู้วิจัย

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Passeron et al., 2011 ⁽¹⁵⁶⁾	Randomized, single-blind, split-face	ทา TC (hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, และ fluocinolone acetonide 0.01%) วันละ 1 ครั้ง และ ทำ three PDL serial sessions บนผิวหนังข้างหนึ่ง ทุกๆ 3 สัปดาห์ โดยเริ่มทำหลังจาก 1 เดือนที่เริ่มทา กันแดด SPF อย่าง น้อย 50 ทุกวัน	18	พบว่า ค่า MASI score ลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่รักษา โดยการทา TC และทำ PDL หลังจบการรักษา และหลังจากฤดู ร้อนหลายเดือน หลังจากการศึกษา เสร็จสิ้นเทียบกับ กลุ่มที่รักษาโดย ใช้ TC รักษา เพียงอย่างเดียว	-ไม่ชัดเจน เกี่ยวกับครีม กันแดดที่แจก ให้กับผู้ป่วย -สังเกตพบจุด ต่างดำน หน้าข้างที่ รักษาโดยใช้ PDL -เป็น การศึกษา ครั้งแรกที่ แสดงการ ป้องกันการ กลับมาเป็น ฝ้าซ้ำอีก
Park et al., 2011 (157)	Randomized, observer- blind, split- face	ทำ 1,064 mm QS-Nd: YAG laser ทุกๆ 1-2 สัปดาห์ จำนวน 6 ครั้ง ทัวหน้า และ ผลัดเซลล์ผิวด้วย glycolic acid 30% ทุกๆ 2 สัปดาห์ จำนวน 3 ครั้ง	16	จากการวัดด้วย เครื่อง mexametre พบว่า ข้างที่ รักษาด้วย QS- Nd: YAG และ ผลัด เซลล์ผิว ด้วย glycolic acid มีค่าเฉลี่ยดี ขึ้น 32.6%	-ไม่มีประเด็น เรื่องการใช้ ครีมกันแดด -พบ ผลข้างเคียง เช่น ผิวไหม้ และผิวบวม น้ำในระดับไม่ รุนแรง

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อ วิจารณ์
		บนผิวหน้าข้างหนึ่ง เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์มีการ , ติดตามผล 5 เดือน ภายหลังการรักษา		และค่า mMASI ดีขึ้น 37.4% เทียบกับ 22% และ 16.7% ตามลำดับ บน หน้าอีกข้างหนึ่ง ที่รักษาด้วย เลเซอร์เพียง อย่างเดียวการ , ตรวจประเมิน ผลการรักษาโดย แพทย์และ ผู้เข้าร่วมวิจัยมี ความสอดคล้อง กับค่า mMASI และ mexameter	
Hong et al., 2012 (158)	Randomize d, split-face	Single-session of 1,550 mm FLT session บนผิวหน้า ข้างหนึ่ง เทียบกับ การผลัดเซลล์ผิวด้วย trichloroacetic acid 5% บนผิวหน้าอีกข้าง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์	18	-สังเกตพบการ เปลี่ยนแปลง อย่างมี นัยสำคัญ ในการ ติดตาม ผลการรักษา สัปดาห์ที่ 4 ใน ทั้งสองกลุ่ม -สังเกตพบการ กลับมาเป็นฝ้า ซ้ำอีกในสัปดาห์ ที่ 12	ไม่มีการ กล่าวถึง การใช้ ครีมกัน แดด

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อ วิจารณ์
				-ไม่มีความ แตกต่างกันทาง สถิติของค่า MASI score หรือการ ประเมิน ผลการรักษา โดยผู้เข้าร่วม วิจัยระหว่าง สองกลุ่ม	
Kar et al., 2012 ⁽¹⁵⁹⁾	Randomized	กลุ่ม A: low fluence QS-Nd:YAG ห่างกัน ทุก 1 สัปดาห์ เทียบ กับ กลุ่ม B: การผลัด เซลล์ผิวด้วย glycolic acid ห่างกันทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับ กลุ่ม C: high fluence QS- Nd:YAG ทุก 2 สัปดาห์ระยะเวลา , การรักษา 12 สัปดาห์ และมีการ ติดตามผลการรักษา 12 สัปดาห์	60	ค่า MASI score แสดง อาการที่ดีขึ้น อย่างมี นัยสำคัญทาง สถิติ ในกลุ่มที่ รักษาด้วย low fluence QS- Nd:YAG เมื่อ เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ใช้ high fluence QS-Nd:YAG และการผลัด เซลล์ผิวด้วย glycolic acid	-ค่า MASI score เพิ่มขึ้นทั้ง สามกลุ่ม ใน สัปดาห์ที่ 12 ที่ ติดตามผล -สังเกตเห็น ผลข้างเคียง ง เช่น รอย ต่างขาว เกิดขึ้นใน กลุ่มที่ รักษาโดย high fluence QS- Nd:YAG มากที่สุด

ตาราง 6 (ต่อ)

งานวิจัย, ปี	รูปแบบ การศึกษา	วิธีการรักษา	จำนวนผู้ เข้า ร่วมวิจัย	ผลการรักษา	ข้อวิจารณ์
Figueiredo และ Trancoso et al., 2012 ⁽¹⁶⁰⁾	Randomized, single-blind, open-label	IPL และ TC เทียบ กับ การใช้ TC เพียง อย่างเดียวติดตาม ผลการรักษาในเดือน ที่ 6 และ 12	62	-ค่า MASI ใน กลุ่มที่รักษา ด้วย IPL ลดลง 49.4% ใน เดือนที่ 6 และ 44.9% ใน เดือนที่ 12 จากพื้นฐาน -ในกลุ่ม ควบคุม ค่า MASI ไม่มีการ ลดลงจาก พื้นฐานจนถึง เดือนที่ 6	-ในกลุ่มที่ รักษาโดย low fluence QS- Nd:YAG พบ ผลข้างเคียง น้อยที่สุด -ผู้วิจัยใช้ สเกลการวัด ของตัวเอง -ไม่พบ ระยะเวลา การรักษา ด้วย IPL - ไม่มีการ บ่งชี้ความถี่ ของการใช้ TC -พบ ขุยและ จุดต่างดำ ในกลุ่มที่ รักษาด้วย IPL

FLT= fractional laser therapy, IGA= Investigator's Global Assessment, IPL= intense pulsed light, MASI= ดัชนีความรุนแรงและบริเวณฝ้า, mMASI= modified MASI, PDL= pulsed dye laser, PGA= PATIENT Global Assessment, PhGA= Physician' Global Assessment, PIH= post-inflammatory hyperpigmentation, QS-Nd:YAG= Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet, SPF= สารป้องกันแสงแดด, TC= ครีมที่ประกอบด้วยตัวยา 3 ชนิด

ปัจจุบันเลเซอร์ชนิดนี้สามารถนำมารักษาโรคอื่นๆ ได้อีกมากมาย เช่น ภาวะสีผิวไม่สม่ำเสมอหรือความเสื่อมของผิวหนังที่เกิดจากอายุหรือแสงแดด, ภาวะสีผิวเข้มขึ้นจากยา minocycline, nevus of Ota, telangiectasia matting, residual hemangioma, granuloma annulare, colloid milium, androgenetic alopecia, alopecia areata และ dissiminated superficial actinic porokeratosis, actinic keratosis

5. การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery)

การนำส่งยาผ่านผิวหนังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ นอกจากทางการกิน (oral route) หรือ การฉีด (injection) การทายาบนผิวหนังเพียงอย่างเดียวโอกาสการซึมผ่านของยาจะเกิดขึ้นเพียง 1 - 5%⁽¹⁶¹⁾ บางตัวยาเองไม่สามารถซึมผ่านได้ เนื่องมาจากการส่งยาผ่านทางผิวหนัง^(162,163) ในบางครั้งสามารถทำได้ด้วยตัวผู้ป่วยเอง ลดผลข้างเคียงจากการกินยา รวมทั้ง ยาอาจถูกทำลายในกระเพาะอาหารลำไส้ และตับ ในขณะที่เดียวกันเป็นการหลีกเลี่ยงการถูกทำลายยาจากกรดและน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งเป็นการหลีกเลี่ยง hepatic first pass metabolism หรือ ลดความเจ็บปวดจากการฉีด ลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อ การส่งผ่านยาทางผิวหนังเช่น กลุ่มวัคซีน ช่วยเพิ่มระบบภูมิคุ้มกัน langerhan cell มีการศึกษาเกี่ยวกับการนำส่งยาทางผิวหนัง แบ่งออกเป็น 3 รูปแบบ⁽¹⁶⁴⁾

1. กลุ่มที่ 1 (First generation) การส่งยาผ่านทางผิวหนังจะนำยาของโมเลกุลเล็ก <500 Da>, ละลายได้ดีในไขมัน lipophilic, ปริมาณสารน้อย (มิลลิกรัม) เช่น นิโคติน ออกซิบูตินิก
2. กลุ่มที่ 2 (Second generation) เริ่มมีการพัฒนาระบบ โดยการเริ่มใช้ ultrasound, chemical enhancer, iontophoresis มีบทบาทในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตามผิวหนังยังเป็นอุปสรรคต่อการส่งผ่านโมเลกุล จึงมีการค้นคว้าวิธีการเปิดผิวหนังต่อ
3. กลุ่มที่ 3 (Third generation) เป้าหมายการส่งผ่านยา โดยพัฒนาให้สามารถผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น มีการใช้ microneedle, thermal ablation เช่น เลเซอร์, electroporation, cavitation ultrasound, microdermablation เพื่อเพิ่มการส่งโมเลกุลที่ใหญ่ขึ้น เช่น vaccine, อินซูลิน, พาราไทรอยด์ฮอร์โมน

เนื่องมาจากการส่งผ่านยาทางผิวหนังข้อจำกัดที่ต้องคำนึงถึงคือ ผิวหนัง ซึ่งจัดเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดของร่างกาย หน้าที่ของผิวหนังมีหลายประการเช่นป้องกันอวัยวะภายในจากสิ่งแวดล้อมภายนอกเช่น ความร้อนสารเคมีหรือแสงรังสีเป็นต้น ในปี 1924 เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ในชั้นผิวหนัง เริ่มด้วยชั้นผิวหนังนอกสุด (stratum corneum) เป็นส่วนหนึ่งของหนังกำพร้า (epidermis), มีความหนา 10 - 20 ไมครอน ส่วนที่ลึกลงไปกว่านี้จะไม่มียเส้นเลือดมาเลี้ยง 50 - 100 ไมครอนและใช้ป้องกันการผ่านเข้าออกของสารผิวหนังที่ลึกลงไปจะเป็นชั้นหนังแท้ (dermis) ความหนา 1 - 2 มิลลิเมตร⁽¹⁶³⁾ ชั้นนี้จะมีเส้นเลือดมาเลี้ยงจำนวนมาก เป็นที่ดูดซึมยาต่างๆ dermis มี

ความสำคัญต่อการลำเลียงยาหรือสารเข้าสู่หลอดเลือดตลอดจนการรับรู้ความรู้สึกต่าง ๆ ผ่านทางปลายประสาทสัมผัสที่ฝังตัวอยู่ในชั้น dermis ผิวหนังใต้ชั้นไขมัน (subcutaneous tissue) ซึ่งเป็นชั้นในสุดของผิวหนังถึงแม้จะเป็นชั้นที่มีบทบาทน้อยต่อกระบวนการนำส่งยาสู่ผิวหนังแต่ก็มีหน้าที่สำคัญในการเป็นฉนวนป้องกันความร้อนและควบคุมอุณหภูมิร่างกายให้ปกติตลอดจนป้องกันอันตรายจากภายนอก

นอกจากนี้ยังประกอบด้วยอวัยวะที่เกิดมาจากผิวหนัง (Skin appendages) เช่น hair follicles, sweat ducts, apocrine glands เป็นต้น

ช่องทางการซึมผ่านผิวหนัง (Route of penetration)

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย และยังทำหน้าที่ป้องกันสารพิษหรือป้องกันการสูญเสียน้ำจากร่างกาย เนื่องมาจากความหนาของผิวหนังชั้นนอกสุดที่เต็มไปด้วย corneocyte เชื่อมต่อกันทำหน้าที่เป็นผนังป้องกัน corneocyte เชื่อมต่อกันด้วย corneodesmosome มีความหนา 0.2-0.4 ไมครอน⁽¹⁶⁵⁾ มีการเชื่อมโยงภายใน ช่วยในการคงรูปของชั้น stratum corneum มีไขมันเป็นส่วนประกอบหลัก เช่น ceramides, cholesterol, fatty acid เรียงตัวกันหลายชั้น เชื่อมต่อกับ corneocyte ผิวหนังชั้นนอก หรือ stratum corneum มีการหลุดลอกทุก 2 - 4 สัปดาห์ ดังนั้นเมื่อสารเข้าสู่เซลล์มีการซึมผ่าน 3 ทางดังนี้

1. ผ่านเซลล์ของผิวหนัง (transcellular, transcorneocytes หรือ intracellular route) ผ่านทาง corneocyte เป็นส่วนประกอบ ทั้งแบบมีขั้วและไม่มีขั้ว ดังนั้นสารที่ผ่านต้องละลายได้ดีทั้งในน้ำและในไขมัน ถึงแม้ว่าการละลายในไขมันจะสามารถผ่านได้มากกว่า

2. ผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) ซึ่งในระหว่างเซลล์ในชั้น Stratum corneum ประกอบด้วยของเหลวที่เป็นไขมัน สารที่จะซึมผ่านได้ดีจะต้องละลายได้บ้างในไขมัน แต่ห้ามละลายได้มากจนเกินไปจนไม่สามารถนำพาต่อไปได้ มีการศึกษาของ Pott and guy พบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient) ใกล้เคียงหนึ่ง การละลายได้ดีในน้ำอาจผ่านเข้าทางอื่น ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการละลายได้ดีในน้ำให้ผ่านได้ดีเท่ากับในไขมัน

3. ผ่านทางรูเปิดหรือท่อบนผิวหนัง (transappendageal) ได้แก่ ต่อมไขมัน รูขุมขน และต่อมเหงื่อ ซึ่งจะยอมให้สารที่มีขั้วและโมเลกุลใหญ่ซึมผ่านได้ดี อย่างไรก็ตามพื้นที่ผิวของรูเปิดนั้นว่าน้อยมาก ประมาณ 0.1% จึงไม่ช่วยการดูดซึมมากนัก

5.1 วิธีการเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง (Techniques for transdermal drug penetration enhancement)

Drug or vehicle interactions⁽¹⁶⁶⁾

5.1.1 Drug or prodrug

คุณสมบัติจะเหมือนในกลุ่ม first generation คือโมเลกุลขนาดเล็กกว่า 600 Dalton ละลายในไขมันได้ดี ตัวยาสามารถซึมผ่านเข้าไปในผิวหนังและออกฤทธิ์ได้ดี

5.1.2 วิธีการทางเคมี (Chemical potential)

โดยเตรียมยาให้อยู่ในรูปความเข้มข้นสูงเป็น supersaturated solutions โดยใช้หลักการที่ว่ายาที่มีการละลายสูงจะมีการซึมผ่านสูงกว่าปกติหรือการเติมสารเคมีเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพเช่น surfactant เช่น tween 20 ช่วยทำลายพวกเคราติน และละลายได้ในไขมันได้เพิ่มมากขึ้นหรือ fatty acid/ester เช่น oleic acid เพิ่มคุณสมบัติการละลายในไขมันเพิ่มมากขึ้นหรือ solvent เช่น dimethyl sulphoxide, ethanol หรือ พวก colloidal carrier เช่น micelle, liposome ในกลุ่มนี้ต้องระวังการระคายเคืองเนื่องมาจากการเพิ่มความเข้มข้นสูง จึงมีการผลิต -2n-nonyl-1,-3 dioxolane (SEPA) ลดการระคายเคืองที่อาจพบได้

5.1.3 Ion pair or complex coacervation

เป็นการปรับปรุงการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง โดยเตรียมยาที่เป็นพวกมีประจุให้เกิด Ion pair หรือ complex กับสารอื่นที่มีประจุตรงกันข้าม ทำให้อยู่ในรูปที่ไม่มีประจุ ทำให้สามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น

5.1.4 Eutecic system

เป็นเทคนิคผสมสารสองชนิดเข้าด้วยกันแล้วมีผลทำให้จุดหลอมเหลวของสารลดลง ทำให้ช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้

5.2 การดัดแปลงชั้น Stratum corneum)stratum corneum modification(

5.2.1 Skin hydration การทำให้ผิวหนังมีความชื้น

5.2.2 สารเร่งการซึมผ่านผิวหนัง (Chemical enhancer) เพื่อเพิ่มการซึมผ่านให้มากขึ้น terpene เช่น limonene

5.2.3 Stratum corneum bypassed or removed

5.2.4 Microneedle array การซึมผ่านโดยการสร้างรูขนาดใหญ่เพียงพอที่จะให้โมเลกุลสามารถซึมผ่านเข้าไปได้มีการนำมาประยุกต์ใช้สำหรับวัคซีน โปรตีน ดีเอ็นเอ ในบางครั้งมีการนำยาติดไว้ที่ปลายเข็มค่อยๆ ปลดปล่อยออกมาเมื่อเข็มผ่านลงสู่ผิวหนัง เป็นเทคนิคที่เริ่มใช้ตั้งแต่ปี 1970 โดยเข็มที่ใช้อาจเป็นทั้งซิลิโคน โลหะ ส่วนใหญ่มีขนาดเป็นมิลลิเมตร

5.2.5 การลอกผิว (ablation) ใช้สารเคมี aluminium oxides เลเซอร์ หรือเทป ในการลอกชั้น stratum corneum ออก

5.2.6 การนำส่งยาทางรูขุมขน (follicular delivery) คือการนำส่งยาทางอ้อมผ่านทาง pilosebaceous unit โดยไม่เปลี่ยนแปลง stratum corneum สามารถซึมไปลึกถึงชั้น dermis โดยผ่าน hair follicle ได้

5.3 การใช้เครื่องมือช่วยในการนำส่ง (electrically assisted method)

5.3.1 โฟโนโฟเรซิสหรือโซโนโฟเรซิส (phonophoresis /sonophoresis)

คือการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) เพื่อเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง เริ่มขึ้นตั้งแต่ปี 1950 ต่อมาได้พัฒนามาใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังเข้าสู่ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังและติดตามระดับสารในเลือด

5.3.2 กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียง⁽¹⁶⁷⁾

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาโดยใช้คลื่นเหนือเสียงความถี่ในช่วง 20 กิโลเฮิร์ตซ์ถึง 16 เมกะเฮิร์ตซ์เรียกว่า sonophoresis โดยในระยะแรกนิยมใช้ therapeutic ultrasound ในช่วงความถี่ 0.75 - 3 เมกะเฮิร์ตซ์เป็นลักษณะ high frequencies ($>1\text{MHz}$) และช่วงความเข้ม 0-2.4 วัตต์/ตารางเซนติเมตร Fellingner และ Schmidt ทำการศึกษาปี 1950 รักษาข้อนิ้วอักเสบโดยใช้คลื่นอัลตราซาวด์และ hydrocortisone สำหรับคลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำ (ต่ำกว่า 100 กิโลเฮิร์ตซ์) พบว่าได้ผลเพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังมากที่สุด Tachibana และคณะ (37, 38) รายงานการเพิ่มการนำส่งของอินซูลินผ่านผิวหนังหนูที่เป็นเบาหวานด้วยคลื่นเหนือเสียงความถี่ 48 กิโลเฮิร์ตซ์ส่วน Merino และคณะ⁽¹⁶⁵⁾ รายงานว่าคลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำ (20 กิโลเฮิร์ตซ์) เพิ่มการซึมผ่านของกลูโคสได้อย่างมีนัยสำคัญขณะที่ช่วงความถี่สูง (10 กิโลเฮิร์ตซ์) ไม่สามารถเพิ่มการซึมผ่านได้อย่างมีนัยสำคัญโดยใช้หลักในการซึมผ่านของยา ดังนี้

- โดยใช้ความร้อน (thermal effect) เพื่อให้คลื่นอัลตราซาวด์สามารถผ่านไปผิวหนังได้
- ใช้คลื่นเสียงเพื่อให้คลื่นอัลตราซาวด์สามารถผ่านลงไปได้
- cavitation effect เพื่อให้ผ่านรูเกิด bubbles จากผลของแรงดัน pressure effect ผ่านเข้าสู่ผิวหนัง
- Non ultrasound shock wave (ความดัน 300-1000 บาร์ และ duration 0.1-10 ไมครอนวินาที ผ่านผิวหนังไปที่ชั้นไขมัน สามารถที่ส่งโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ เช่น อินซูลิน

5.3.3 Iontophoresis

เนื่องจาก ionto แปลว่า ประจุ phoresis หมายถึง การนำพาโดยใช้หลักการของขั้วประจุไฟฟ้าในการผ่านของผิวหนังเพื่อแตกตัวเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้าโดยตรง (น้อยกว่า 0.5 มิลลิแอมแปร์/ตารางเซนติเมตร) สามารถผลึกยาด้วยแรงผลึกของไฟฟ้า มักพบในสารลดอาการอักเสบ (anti-inflammatory), pilocarpine ในการวินิจฉัยโรค cystic fibrosis หรือ

ใช้ในการรักษา hyperhidrosis, lidocaine, glucose โดยใช้พลังงานเป็นมิลลิแอมแปร์ ผิวน้ำอาจมีสีแดงขึ้นแต่ไม่เกิดความเจ็บปวดหรือระคายเคือง ปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการผ่านยาของผิวน้ำชนิดนี้ เช่น dexamethasone, ketorolac LH hormone, calcitonin สามารถปรับเปลี่ยนกระแสไฟเพื่อเพิ่มพลังงานในการผลึกยา ผลข้างเคียงอาจต้องระวัง ผิวน้ำใหม่, การระคายเคืองอาจปรับเปลี่ยนจากการลดกระแสไฟ ความหนาแน่นของกระแสไฟ ความแรงของสนามไฟฟ้า (ไม่ควรเกิน 1.0 มิลลิแอมแปร์ต่อตารางเซนติเมตร), ขนาดของขั้วไฟฟ้า (ควรเพิ่มขนาดของแรงไฟฟ้าเพื่อลดความเสี่ยงของการไหม้), ความเข้มข้นของสารละลาย โดยไม่ควรสูงเกินไป มีการศึกษาประมาณ 1 - 5% เป็นค่าความเข้มข้นที่เหมาะสม, ลักษณะของผิว

5.3.4 อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation)

เป็นวิธีการลดความต้านทานของผิวน้ำ โดยการให้กระแสไฟฟ้า (50-1000volt) เพื่อให้เกิดรู ซึ่งสามารถกลับมาเป็นลักษณะเดิมได้ โดยใช้เวลาสั้น 0.0001 - 1วินาที เกิดลักษณะที่เรียกว่า aqueous pathway โดยขึ้นกับ voltageที่ใช้ เกิดelectrodeขึ้นใหม่ เป็น electropore เกิดขึ้นและขยายขนาด จึงเกิดการเคลื่อนที่ของโมเลกุลผ่าน ส่วนใหญ่ใช้กับโมเลกุลเล็ก ๆ (< 10kDa) แต่มีการศึกษาว่าใช้โมเลกุลใหญ่ เช่น heparin, insulin, vaccine, oligonucleotide DNA ใช้หลักการดังต่อไปนี้ คือ

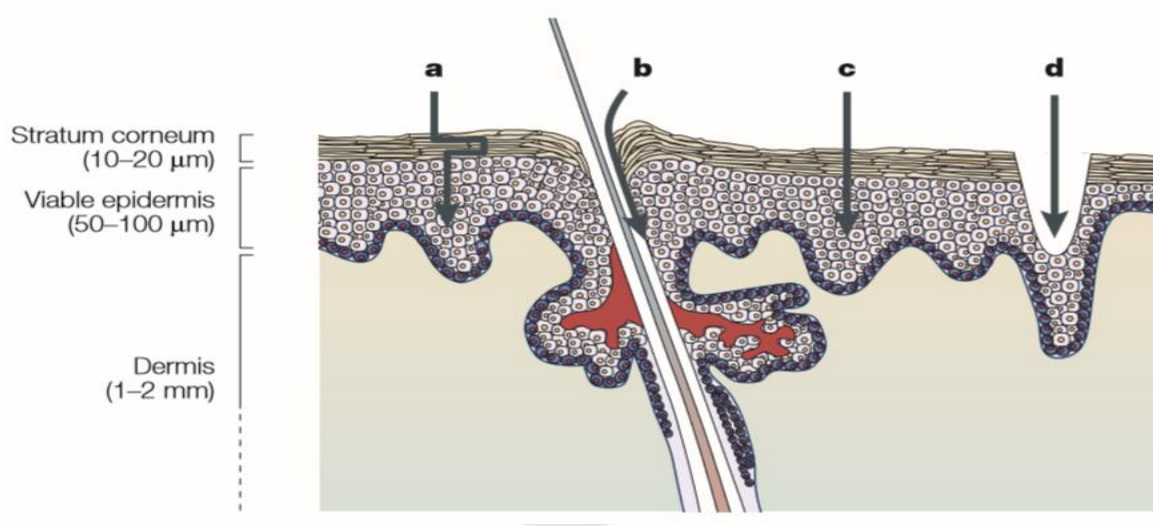
1. การเกิด electroporation ระหว่างเซลล์ชั้นไขมันของผิวน้ำชั้นกำพำร้ำ
ด้านบนสุด

2. การเกิด electroporationบนรอยร้ำวของ corneocyte cell

ระบบนำส่งยาในรูปแบบคอลลอยด์หรือ (colloidal or particulate carrier system)เริ่มมีการศึกษามากขึ้นโดยเฉพาะช่วงนาโนและกลุ่มลิพิด เช่น liposome มีการหลอมรวมของถุงลิโพโซมกับชั้นผิวน้ำกำพำร้ำชั้นบนสุด เพิ่มการซึมผ่านผิวน้ำได้ โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้สามารถแทรกตัวผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ของผิวน้ำ, solid lipid nanoparticle, nanostructure lipid carrier

ตาราง 7 แสดงการเปรียบเทียบการนำส่งยาในรูปแบบต่างๆ⁽¹⁶⁸⁾

Delivery method	Increased delivery	Sustained delivery	no pain / irritation	Low cost/ complexity
Hypodermic needle	XXX	XX	X	XXX
Chemical enhancer	x	xxx	xx	xxx
Iontophoresis	xx	xxx	xxx	X
Electroporation	xx	xxx	xx	X
Ultrasound	xx	xxx	xxx	X
Microneedles	xx	xxx	xxx	X
Jet injection	xxx	x	x	X
Thermal poration	xx	xxx	xxx	X



ภาพประกอบ 7 แสดงการผ่านของสารในรูปแบบต่างๆ

- A. Transdermal diffusion ส่วนใหญ่เป็นการผ่านทางผิวหนังโดยใช้สารเคมีเป็นตัวพา(chemical enhancer)
- B. Low-voltage electrical enhancement by iontophoresis ผ่านทางรูขุขนและต่อมเหงื่อ
- C. High-voltage enhancement by electroporation ผ่านทางชั้นไขมัน
- D. Microneedles and thermal poration โดยการสร้างรูเล็กทางผิวหนัง

ตาราง 8 แสดงถึงลำดับปีของการพัฒนาการนำส่งสารผ่านทางผิวหนัง

year	Event in transdermal drug delivery
1900	Iontophoresis, demonstration of enhanced skin transport
1954	Sonophoresis, demonstration on enhanced skin transport
1976	Microneedle, iontophoresis
1979	Transdermal scopolamine patch
1981	Transdermal-nitro, nitroglycerin patch
1983	Pilocarpine iontophoresis
1984	Fentanyl patch
1986	17beta-oestradiol patch
1990	Clonidine patch
1991-1992	Nicotine patch
1991-1995	Low frequency sonophoresis demonstration of transdermal protein
1993	Skin electroporation demonstration of enhanced skin transport Testosterone patch
1995	Epinephrine/lidocaine iontophoresis patch for dermal anesthesia
1998	CombiPatch (oestradiol/norethindrone) patch, FDA approval for hormone replacement Microneedles, demonstration of enhanced skin transport ⁸¹ Photoacoustic waves, demonstration of enhanced skin transport ¹¹⁹
1999	Lidoderm (lidocaine) patch, FDA approval for post-herpetic neuralgia
2001	Ortho-Evra (ethinyl oestradiol, norelgestromin) patch, FDA approval for birth control GlucoWatch Biographer (glucose extraction), FDA approval for glucose monitoring
2003	Thermal poration, demonstration of enhanced skin transport ⁹¹ Oxytrol (oxybutynin) patch, FDA approval for overactive bladder

ตาราง 9 แสดงการศึกษาเกี่ยวกับการใช้เลเซอร์ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง

Study	Topical drug	Laser	Study model	Finding
Forster et al. ⁽¹⁶⁹⁾	ALA	Fractional Er: YAG	Porcine skin	การซึมผ่านเพิ่มขึ้น 13.8 เท่า
Forster et al. ⁽¹⁶⁹⁾	ALA	Conventional Er: YAG	Porcine skin	การซึมผ่านเพิ่มขึ้น 7.3 เท่า
Lee et al. ⁽¹⁷⁰⁾	ALA	Fractional Er: YAG	Porcine skin	เพิ่มการนำเข้าของสาร จาก 3 เท่าเป็น 260 เท่า
Lee et al. ⁽¹⁷⁰⁾	ALA	Fractional Er: YAG	Nude mouse skin	เพิ่มการนำเข้าของสาร จาก 27 เท่าเป็น 124 เท่า
Haedersdal et al. ^(171,172)	MAL	Fractional CO ₂	Porcine skin	ลดลงไปถึงชั้นลึกของผิวหนัง (dermis)
Togsverd-Bo et al. ⁽¹⁷³⁾	MAL	Fractional CO ₂	Human skin (15 patients with a total of 212 AKs, severity grade I-III)	หลังจากเดือนที่ 3 พบว่า รอยโรคดีขึ้น 100% และ 88% ตามลำดับ โดยเทียบกับการใช้ สารทา PDT เพียง อย่างเดียวจะดีขึ้น 80% และ 59% โดย แบ่งเกรด และ เกรด 2-3
Helsing et al. ⁽¹⁷⁴⁾	MAL	Fractional CO ₂	Human skin transplant recipients with a total of 680 AKs, severity grade I-III	หลังจากเดือนที่ 4 พบว่า รอยโรคดีขึ้น 73% และ 82% เมื่อ เปรียบเทียบกับการใช้ เลเซอร์เพียงอย่างเดียว จะดีขึ้น 31% และ 52%

ตาราง 9 (ต่อ)

Study	Topical drug	Laser	Study model	Finding
Yoo et al. ⁽¹⁷⁵⁾	MAL	Fractional CO2	Human skin (12 Korean patients with a total of 40 periungualwarts)	หลังจากได้รับการรักษาไป 2.2 ครั้ง พบว่า อาการของหูดดีขึ้น 100%
Kim et al. ⁽¹⁷⁶⁾	MAL	Fractional CO2	Human skin(10patients with Bowen's disease)	อาการของรอยโรคดีขึ้น 50% แสดงให้เห็นว่าการได้PDT รวมกับการฉายแสงได้ผลที่ดีเร็วกว่า
Lippert et al. ⁽¹⁷⁷⁾	ALA	Fractional CO2	Human skin	คนไข้ 52 จาก 56 คน อาการขึ้นอย่างชัดเจน หลังจากได้ เลเซอร์รวมด้วย
Haak et al. ⁽¹⁷⁸⁾	MAL	Fractional CO2	Porcine skin	การใช้การเปิดผิวจะลดระยะเวลาในการฉายแสง
Baron et al. ⁽¹⁷⁹⁾	Lidocaine	Conventional Er:YAG	Human skin (320 patients)	ลดอาการเจ็บจากการถูกเข็มทิ่ม 61% ภายใน 5นาที
Singer et al. ⁽¹⁸⁰⁾	Lidocaine	Conventional Er:YAG	Human skin (61patients)	ลดอาการปวดขึ้นได้อย่างชัดเจน
Oni et al. ⁽¹⁸¹⁾	Lidocaine	Fractional Er: YAG	Porcine skin	ความลึกจะเพิ่มขึ้น หลังจากการเปิดผิวด้วยเลเซอร์ 250 mm ไปเป็น 500mm

ตาราง 9 (ต่อ)

Study	Topical drug	Laser	Study model	Finding
Koh et al. ⁽¹⁸²⁾	Lidocaine	Fractional Er: YAG	Human skin (30patients)	ใช้พลังงานเพียง 2.0 and 3.5 จูล/cm ² ก็ สามารถช่วยให้ยา สามารถซึมผ่านไปได้ รวดเร็ว
Bachhav et al. ⁽¹⁸³⁾	Lidocaine	Fractional Er: YAG	Porcineskin	การเพิ่มความลึกไม่ได้ เพิ่มการดูดซึม โดยดู จากการเพิ่มจำนวนรูที่ แตกต่าง
Yun et al. ⁽¹⁸⁴⁾	Lidocaine	Conventional Er:YAG	Human skin (12patients)	กลุ่มที่ได้รับเลเซอร์จะ ช่วยให้ยาสามารถ ซึมผ่านได้ดีขึ้น ลด อาการเจ็บของ อาสาสมัครได้ถึง 42%
Lee et al. ⁽¹⁸⁶⁾	Opioids	Conventional Er:YAG	Porcine skin	เพิ่มการซึมผ่านของยา ได้ถึง 10 ถึง 35 เท่า morphine, nalbuphine, และ buprenorphine
Lee et al. ⁽¹⁸⁷⁾	5FU	Q-switched ruby (594nm)	Nude mouse skin	เพิ่มการซึมผ่าน 5-10 เท่า
Lee et al. ⁽¹⁸⁷⁾	5-FU	Conventional Er:YAG	Nude mouse skin	เพิ่มการซึมผ่าน 53 ถึง133 เท่า
Lee et al. ⁽¹⁸⁷⁾	5-FU	Conventional CO ₂	Nude mouse skin	เพิ่มการซึมผ่าน 36 ถึง41 เท่า
Gomez et al. ⁽¹⁸⁸⁾	5-FU	Q-switched Nd: YAG (1,064nm)	Rabbit ear	การซึมผ่านของยาดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ

ตาราง 9 (ต่อ)

Study	Topical drug	Laser	Study model	Finding
Waibel et al. ⁽¹⁸⁹⁾	5-FU versus triamcinolone acetonide	Fractional CO ₂	Human patients with hypertrophic scars	ทั้ง 5FU และ triamcinolone ลดความยาวของรอยแผลเป็นและความกว้าง
Lee et al. ⁽¹⁹⁰⁾	MTX	Conventional Er:YAG	Nude mouse skin	เพิ่มการซึมผ่าน 3 ถึง 80 เท่า
Yu et al. ⁽¹⁹¹⁾	Prednisone	Fractional Er:YAG	Porcine skin	เพิ่มการซึมผ่านของยา ขึ้นกับ
Waibel et al. ⁽¹⁹²⁾	Triamcinolone acetonide	Fractional CO ₂	Human skin (15 patients with hypertrophic scars)	อาการดีขึ้น 2.73 ถึง 3.0 เท่า
Issa et al. ⁽¹⁹³⁾	Triamcinolone acetonide	Fractional laser acoustic pressure ultrasound	Human skin (4 patients with hypertrophic scars)	หลังจากได้รับการรักษาเพียงหนึ่งครั้ง บริเวณจมูกและคาง รอยแผลเป็นดีขึ้นชัดเจน ส่วนบริเวณเข้าดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษา 4 ครั้ง
Lee et al. ⁽¹⁹⁴⁾	Lysozyme vaccine (Henegg lysozyme antigen)	Conventional Er:YAG	Nude mouse skin	มีการผลิต antibody เพิ่มขึ้นอีก 3 เท่า

ตาราง 9 (ต่อ)

Study	Topical drug	Laser	Study model	Finding
Chen et al. (195)	Ovalbumin vaccine	Fractional CO ₂	Nude mouse skin	การส่งสารเพิ่มขึ้น 8 ถึง 15 เท่า และมี การเพิ่มของ antibodies ถึง 28 ถึง 538 เท่า ภายในสัปดาห์ที่ 2
Lee et al. (196)	Imiquimod	Fractional Er: YAG	Porcine and nude mouse skin	การใช้ยาลดลง จาก 5% ลดลง เหลือเพียง 0.4% imiquimod เมทอได้รับการเปิด ผิดด้วยเลเซอร์
Trelles et al. (199)	Cosmeceuticals	Fractional CO ₂ acoustic pressure ultrasound	Human skin (14 patients)	ในสัปดาห์ที่ 6 ว่า กลุ่มที่ได้รับการ รักษาด้วย ultrasound ดีขึ้น 69% และกลุ่มที่ ได้รับการรักษาด้วย เลเซอร์ดีขึ้น 79%
Waibel et al. (200)	Allogenic mesenchymal cutaneous stem cells	Fractional CO ₂		ในสัปดาห์ที่ 3 พบว่า donor อากการดีขึ้น 28.5%

Er: YAG, erbium: yttrium-aluminum-garnet; CO₂, carbon dioxide; PDT, photodynamic therapy; AK, actinic keratosis; BCC, basal cell carcinoma; ALA, 5-aminolevulinic acid; MAL, methylaminolevulinate; 5FU, 5-fluorouracil; MTZ, microthermal zone

6. เลเซอร์กับการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง⁽²⁰¹⁾

จากที่กล่าวมาผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีส่วนสำคัญในการในการนำส่งยา เนื่องจากการททายาเป็นส่วนหนึ่งของแพทย์ผิวหนังที่ใช้ในการรักษาคนไข้ ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการนำส่งยาด้วย ablative fractional resurfacing มากขึ้น เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมา ดังตารางที่ 8 พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น ประกอบกับ ablative fractional resurfacing ใช้หลักการของ fractional photothermolysis ตามที่กล่าวมา จึงสามารถควบคุมความร้อนที่เกิดขึ้นมีลักษณะของ microscopic treatment zone (MTZs) สามารถลดการเกิดผลข้างเคียง และส่งความร้อนไปผ่านผิวหนังชั้นกำพร้า (stratum corneum) โดยปกติแล้วการปล่อยพลังงานแบบ microscopic treatment zone (MTZs) สามารถปล่อยพลังงานลงไปถึง 300 μm เส้นผ่านศูนย์กลาง 100 μm ส่วนการปรับพลังงาน ต้องขึ้นอยู่กับว่า ต้องการให้ตัวยาที่นำส่งลงไปถึงชั้นใดของผิวหนัง เช่น ถ้าต้องการให้ลงสู่ชั้นส่งผ่านความร้อนไปผ่านผิวหนังชั้นกำพร้า (stratum corneum) หรือ ชั้นหนังแท้ส่วนบน (upper dermis) อาจเปิดเพียงช่องตื้นๆ ในขณะที่ถ้าต้องการให้ยาไปดูดซึมกระจายไปสู่ส่วนอื่นๆ อาจต้องใช้ช่องที่ลึกพอไปสู่ระบบเลือด (vascular system)

6.1 อัตราการเปิดช่องเพื่อการนำส่งยา (Channel density effect on rate and extent of drug delivery)

จากการศึกษาของ Bachhav และคณะพบว่า การเพิ่ม channel density ไม่ได้เพิ่มการส่งผ่านยาเข้าสู่ผิวหนัง โดยค่าการใช้ channel density น้อยที่สุด เพื่อให้ได้การส่งผ่านยามากที่สุด พบว่า channel density 300 channel/3 cm^2 ที่ 6 ซม. เป็นค่าที่สามารถส่งผ่านยาได้มากที่สุด หรือที่ 24 ซม. channel density 150 channel/3 cm^2 ก็ยังสามารถส่งยาได้มากที่สุดเช่นกัน การเปิด channel density มากกว่าค่านี้ไม่ได้ช่วยทำให้การส่งผ่านยาดีขึ้นนอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่ม MTZ เกิน 100 MTZ/ cm^2 ไม่ได้เพิ่มการดูดซึมของยามากขึ้น

6.2 ความลึกต่ออัตราการส่งผ่านยา (Channel depth effects on rate and extent of drug delivery)

จากการศึกษาของ Bachhav และคณะโดยใช้กล้อง Confocal laser scanning พบว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของ channel density เท่ากับ 150-200 μm และพบว่าการเพิ่มพลังงานจะทำให้ได้ค่าความลึกที่มากขึ้น (channel depth) แต่ถ้า พลังงานที่มากขึ้นไม่ได้เพิ่มการส่งผ่านยาได้มากขึ้นจากการศึกษาพบว่า การใช้พลังงานต่ำในการเปิดผิวเพียงพอต่อการส่งผ่านยา พบว่ายาสสามารถซึมได้มากที่สุดเมื่อความลึกเท่ากับ 250 μm

พบว่าการส่งผ่านยาด้วย ablative fractional resurfacing ควรมีการปรับความลึกของ channel แต่การเพิ่มพลังงานที่มากเกินไปไม่ได้ช่วยให้การส่งผ่านยาดีขึ้น ควรปรับให้

เหมาะสมต่อความลึกของรอยโรค เพื่อให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพที่เหมาะสมอย่างไรก็ตามการส่งผ่านยาอาจขึ้นอยู่กับ คุณสมบัติของยา พยาธิสภาพของโรค ค่าใช้จ่าย

จากเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่าการรักษาฝ้าในปัจจุบันมีการศึกษาอย่างแพร่หลายแต่โอกาสการกลับมาเป็นใหม่หรือการรักษาให้หายขาด เป็นไปได้ยากเนื่องจากผลข้างเคียงของการรักษาและลักษณะการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น การป้องกันปัจจัยกระตุ้นในการเกิดฝ้า รวมไปถึงการใช้ยาต่างๆยังมีข้อจำกัด ถึงแม้ว่าจะมีการวิจัยวิธีต่างๆ เช่นการนำสมุนไพรไทยเข้ามารักษา เพื่อลดผลข้างเคียงของยา ราคาถูก สามารถหามาใช้ได้ง่ายแต่ผลที่ได้ยังไม่เป็นที่พึงพอใจ อาจมาจากโครงสร้างทางผิวหนังที่มีผิวหนังชั้นกำพร้าที่ทำให้การส่งผ่านยาไม่เป็นที่พึงพอใจ ผู้วิจัยจึงสนใจการรักษาฝ้า โดยใช้สมุนไพรไทย คือ มะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าให้เป็นประโยชน์มากขึ้น



บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

1. รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าที่มีการสุ่มเลือกโดยปิดบังผู้ประเมินผล โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบแบ่งครึ่งหน้าสองข้าง (Experimental, prospective, randomized, rater-blinded, intra-individual split face, comparative study)

2. ประชากรศึกษา (Study population)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

เพศหญิงที่มีฝ้าบริเวณแก้ม ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. เพศหญิง
2. อายุ 20 - 55 ปี
3. มีฝ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้างโดยเป็นฝ้า โดยการประเมินด้วย Wood's lamp เมื่อประเมินโดยแพทย์จากการเปรียบเทียบระหว่างสีของฝ้าและสีผิวปกติ
4. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลายลักษณ์อักษรในเอกสารยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย (informed consent form)
5. มีสีผิวทั้ง Fitzpatrick skin type 3 และ type 4

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ตั้งครรภ์หรืออยู่ในระหว่างการให้นมบุตร
2. มีกิจกรรมหรือการทำงานที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงแสงแดดได้
3. มีประวัติหรืออาการที่สงสัยว่าแพ้ครีมกันแดด, ยาชาชนิดทา, ยา corticosteroid ชนิดทา, และ ออกซีเรสเวอราทรอลมาก่อน
4. มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่จะทำการทดสอบภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
5. มีประวัติการรักษาด้วยการ peeling ผิวหนังที่ใบหน้าภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

6. มีประวัติการรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิวภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
7. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิด เรตินอยด์ (retinoid), ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย
8. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่อื่นๆที่มีผลต่อสีผิวได้แก่ arbutin, azelaic acid, kojic acid, และ ascorbic acid ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการ
9. มีประวัติการใช้เครื่องสำอางหรือเวชสำอางที่มีคุณสมบัติทำให้สีผิวกระจ่างขึ้นใน 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
10. กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผื่นภูมิแพ้หรือ โรคแพ้แสงอื่นๆ
11. ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ
12. มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวหรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่ายเช่นโรคเบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง และ โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต
13. มีประวัติรับประทานยาที่ต้านการแข็งตัวของเลือด
14. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ
15. มีประวัติรับประทานยาคุมกำเนิด
16. มีประวัติการติดเชื้อไวรัสเริม (Herpes simplex) และไวรัสซงูสวัด (Herpes zoster) บริเวณใบหน้า

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากยา หรือเลเซอร์แฟรคชั่นแนล 1,550 nm erbium fiber laser ในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษาโดยที่แพทย์หรือผู้ป่วย เห็นสมควรว่าต้องออกจากโครงการวิจัย เป็นความต้องการของอาสาสมัครโดยสมัครใจ
2. ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด หรือเกณฑ์ของงานวิจัยโดยผู้วิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ
3. ผู้ป่วยไม่มาตามนัดหมายเพื่อติดตามผลตามข้อกำหนดของงานวิจัยอย่างน้อย 2 ครั้ง ติดกัน หรือ ไม่มาเพียงครั้งเดียวในครั้งสุดท้าย
4. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วยเอง
5. ตั้งครรภ์ระหว่างเข้าร่วมโครงการ

3. การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยจะทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ simple random sampling โดยจะคัดเลือกจากผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามลำดับ จำนวนทั้งหมด 38 คน กรณีที่มีผู้เข้าร่วม

วิจัยทุกคนมากกว่าจำนวนที่กำหนด ผู้วิจัยจะให้วิธีการจับฉลากเพื่อเลือกอาสาสมัครตามจำนวนที่กำหนดไว้

4. การสุ่มเลือกกลุ่ม (Randomization and allocation)

ผู้วิจัยทำการแบ่งซีกของใบหน้าของอาสาสมัครออกเป็น 2 ด้าน (intra-individual split face) โดยการสุ่มเลือกแบบ block randomization ในการเลือกกลุ่มที่ใบหน้าข้างใดข้างหนึ่ง เพื่อเลือกด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดทุกวัน ส่วนอีกด้านหนึ่ง จะได้รับการรักษาด้วยการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract ทุกวันบริเวณใบหน้าอีกข้างหนึ่งเพียงอย่างเดียว

5. การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (Blinding technique)

ผู้วิจัยและอาสาสมัครจะทราบว่าใบหน้าข้างใดได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (un-blinded) แต่จะทำการปกปิดฝ่ายเดียว โดยที่ผู้ที่ประเมินผลงานวิจัยจะไม่ทราบว่าใบหน้าข้างใด รักษาด้วยวิธีใด (Rater-blinded)

6. การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง (Sample size calculation)

การใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size formula)⁽²⁰²⁾

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

ค่า α = type 1 error = 0.05 (5%)

ค่า $Z_{\alpha/2}$ = $Z_{0.05/2}$ = 1.96

ค่า β = type 2 error = 0.20 (power = 80%)

Z_{β} = $Z_{0.20}$ = 0.84

รายงานการวิจัยของ พญ. พีรธิดา รัตตกุลและคณะ เรื่อง“การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยาทาด้วย 4 % สารไฮโดรควิโนนและFractional Thulium fiber laser กับการทาด้วย4%สารไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า⁽²⁰³⁾”ได้ข้อสรุปดังนี้:

- สัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคฝ้าดีขึ้นของค่า MASI ที่ 12 สัปดาห์ เกิน 50% ในกลุ่มที่ทาด้วย4% สารไฮโดรควิโนนเท่ากับร้อยละ 15 หรือ ค่า $P_0 = 0.15$

- สัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคฝ้าดีขึ้นของค่า MASI ที่ 12 สัปดาห์ เกิน 50% ในกลุ่มที่ Fractional Thulium fiber laser และ ทา 4% สารไฮโดรควิโนนเท่ากับ ร้อยละ 48หรือ ค่า $P_1 = 0.48$

- ค่าเฉลี่ยของสัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคผิวหนังขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม

$$\bar{p} = (P_0 + P_1) / 2 = (0.15 + 0.48) / 2 = 0.315$$

เมื่อแทนค่าลงไปตามสูตร

$$N = 2 \times (0.315) \times (1 - 0.315) \times (1.96 + 0.84)^2 / (0.48 - 0.15)^2$$

$$N = 30 \text{ คน}$$

จากค่า N ที่คำนวณได้ ต้องใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 30 คน

กำหนดอัตราการถอนออกกลางคัน (Drop-out rate) เท่ากับร้อยละ 20 โดยคิดจากอัตราการเกิดผื่นระคายเคืองจากการใช้สารไฮโดรควิโนนซึ่งอาจจะจำเป็นต้องหยุดยาและออกจากโครงการวิจัย เท่ากับร้อยละ 20

$$\text{ดังนั้น แทนค่าสูตรคำนวณ จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม เท่ากับ } 30 / (1 - 0.20) = 38 \text{ คน}$$

สรุปว่า แต่ละกลุ่มจะมีอาสาสมัคร เท่ากับ 38 คน

7. อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. Semi-ablative fractional 1550-nm erbium fiber laser
2. เครื่อง Wood's lamp
3. เครื่องวัดค่าระดับความเข้มของผิว Mexameter[®] รุ่น MX 16 (Cologne, Germany)
4. กล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) Sony NEX 3
5. สารสกัดแก่นมะหาด (oxyresveratrol 0.625mg/100g) ขนาด 60 มิลลิลิตร ต่อขวด
6. สบู่เหลวล้างหน้า ขนาด 30 มิลลิลิตร ต่อขวด
7. สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนึ่งขนาด 10 กรัม ต่อตลับ
8. ครีมกันแดดที่มี Sun protection factor (SPF) 50 ขนาด 30 กรัม

8. ขั้นตอนการวิจัย

1. แพทย์ผู้วิจัยให้คำอธิบายถึงวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษาให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบโดยละเอียด
2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามในใบยินยอมเข้าโครงการวิจัย
3. ประเมินความลึกของฝ้าด้วยเครื่อง Wood's lamp ว่าเป็นแบบตื้น หรือ แบบผสม
4. ประเมินลักษณะชนิดของผิวหนังตามเกณฑ์มาตรฐาน (Fitzpatrick's skin type) โดยผู้วิจัยหลัก ซึ่งแบ่งเป็น 6 กลุ่มดังตาราง 10

ตาราง 10 แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์ (Functional skin types Fitzpatrick classification)⁽²⁰⁴⁾

Skin types	History	Examples
I	Always burn, never tans	Celts, Scots : red hair and freckles
II	Always burn, tans minimally	Blue eyed Caucasians, Scandinavians
III	Burn moderately, tans gradually	Asians, Darker Caucasians
IV	Rarely burn, tans well	Asians, Hispanics, Mediterranean
V	Burn minimally, tans well	East Indian, Mediterranean
VI	Never burn, deeply brown	Africans, native Australians

5. ทำการซักประวัติทั่วไป ประวัติการใช้ยาต้านทาน การใช้ยาทาเฉพาะที่และประวัติการแพ้ยา

6. ทำการคัดอาสาสมัครได้รับเข้าหรือออกจากงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ตามลำดับ

7. ซักประวัติการตั้งครรภ์ และ ประวัติประจำเดือน ยกเว้นผู้ที่ผ่าตัดมดลูกออกแล้ว, ทำหมัน ภาวะวัยทองและหมดประจำเดือนแล้ว

8. กรณีที่อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก อาสาสมัครจะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (Study ID number)

9. บันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline demographic data) ของอาสาสมัครแต่ละคน

10. การคัดกรองอาสาสมัครจะทำไม่เกิน 7 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

วันเริ่มวิจัย (Enrollment visit), วันที่ 1 (Baseline visit)

1. ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง ประเมินค่า modified MASI score ประเมินตามอาการที่อาสาสมัครมาตามจริง และบันทึกข้อมูลของอาสาสมัครเพื่อนำมาเป็นข้อมูลพื้นฐาน โดยจะประเมินคนเดียว ตลอดโครงการวิจัย

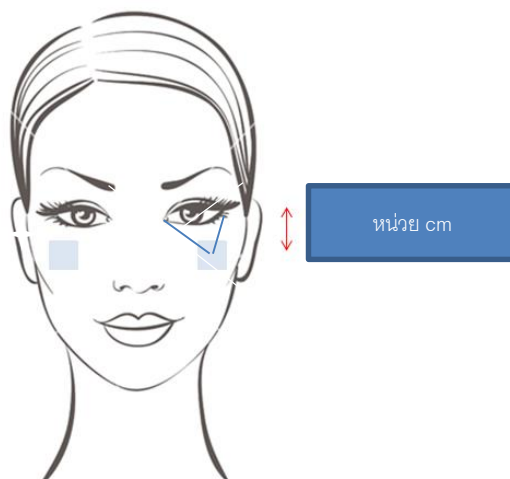
2. ระบุตำแหน่งที่ใช้วัดระดับความเข้มข้นของฝ้าโดยใช้วิธีการดังต่อไปนี้

○ ใช้แผ่นพลาสติกใสขนาด 2x2 เซนติเมตร วางทาบบนโหนกแก้ม 2 ข้าง (malar area) โดยให้มุมขวาบนของแผ่นพลาสติกอยู่ต่ำกว่าปลายหางตา (lateral canthus) 2 เซนติเมตร

○ ใช้จุดตัดของเส้นทแยงมุมเป็นตำแหน่งอ้างอิงที่ใช้ในการติดตามการรักษา ดังรูปที่ 1

○ วัดระดับความเข้มของฝ้าที่ตำแหน่งอ้างอิงโดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 16 เป็นจำนวนข้างละ 3 ครั้ง จากนั้นจึงนำค่าที่ได้มาหาค่าเฉลี่ยเพื่อเก็บเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)

3. ใช้แผ่นพลาสติกใสขนาด 2x2 เซนติเมตร วางทาบบนโหนกแก้ม 2 ข้าง (malar area) โดยมุมขวาบนของแผ่นพลาสติกอยู่ต่ำกว่าปลายหางตา (Lateral canthus) 2 เซนติเมตร ใช้จุดตัดของเส้นทแยงมุมเป็นตำแหน่งอ้างอิงที่ใช้ในการติดตามการรักษา



ภาพประกอบ 8 แสดงตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบด้วยเครื่อง Mexameter[®] รุ่น MX 16

จากภาพประกอบ 8 แสดงตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบที่ใช้ตำแหน่งอ้างอิงการวัดจากปลายหางตา (lateral canthus) และขอบตาด้านใน (medial canthus) ลากลงมาที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง

4. ผู้วิจัยถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) SONY NEX 3 เพื่อประเมินระดับความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าด้วยกล้องถ่ายภาพรูปดิจิทัลความคมชัดสูงโดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย หัน 45 องศาจากหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านขวา หัน 45 องศาจากหน้าตรง 1 ภาพ และภาพหน้าตรงระยะใกล้บริเวณจุดที่ต้องการประเมินความเข้มของฝ้า โดยมีจุดตำแหน่งให้อาสาสมัครยื่นพร้อมตำแหน่งที่แสดงทิศทางการหันให้ได้องศาที่กำหนดไว้ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัครถ้าต้องมีการนำเสนอผลงานเป็นรูปถ่ายนั้นจะมีการปิดแถบสีดำที่ตา และเป็นการนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น โดยผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครก่อน ข้อมูลทั้งหมดของอาสาสมัครจะเก็บไว้เป็นระยะเวลา 10 ปี ก่อนจะถูกทำลาย โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัครเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)

5. แบ่งซีกหน้าของอาสาสมัครเป็น 2 ด้าน เป็นด้านที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วย fractional 1,550 nm erbium fiber laser ด้วยพลังงานเปิดผิว 15 จูลล์แล้วทาด้วยสารสกัดแก่นมะหาด และ ด้านตรงข้ามเป็นด้านที่ได้รับการทาสารสกัดแก่นมะหาดทาเฉพาะที่อย่างเดียว

6. ด้านที่ได้รับการรักษาผิวด้วยfractional 1550-nm erbium fiber laser จะได้รับการทาด้วยยาชาชนิดทาเฉพาะที่ Racser® (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) นาน 45 นาที โดยใช้เทคนิค occlusive dressing ก่อนเริ่มทำเลเซอร์

7. การรักษาด้วยเลเซอร์fractional 1550-nm erbium fiber laser จะใช้ค่าระดับพลังงานเท่ากับ 15 มิลลิจูลต่อตารางเซนติเมตรจำนวน 2 รอบบริเวณครึ่งใบหน้าข้างที่สุ่มเลือกได้โดยใช้ระยะเวลาประมาณ 10 นาที หลังจากการทำเลเซอร์จะทาสารสกัดมะหาดให้อาสาสมัครทันที ทาบริเวณใบหน้าที่ทำเลเซอร์ทันที ส่วนด้านที่ไม่ได้ทำเลเซอร์ ผู้วิจัยจะทาสารสกัดมะหาดให้ทันทีเพียงอย่างเดียว แล้วให้อาสาสมัครกลับไปทาสารสกัดมะหาดที่บ้าน วันละ 2 ครั้ง หลังล้างหน้า เข้า-เย็นทุกวัน ตลอดโครงการ

8. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการทาเฉพาะที่ชนิดสารสกัดแก่นมะหาดขนาด 60 มิลลิตร ทายาบางๆ ทัวใบหน้า โดยบีบปริมาณยาให้มีความยาว 2 ข้อนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือ ประมาณครึ่งละ 1 กรัมหรือครึ่งช้อนชาทาทั่วใบหน้าในแต่ละซีก วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น

9. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทากันแดด SPF 50 ขนาด 30 กรัม 1 ขวด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ข้อนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือปริมาณ 1 กรัมแล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

10. อาสาสมัครทุกคนได้รับสบู์เหลวล้างหน้า ขนาด 30 มิลลิตรจำนวน 2 ขวด และ สารให้ความชุ่มชื้นผิวหน้า เป็นขนาด 10 กรัม 1 ตลับ

11. ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมวิจัย อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้งดการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดอื่น, ทำเลเซอร์, ทรีทเม้นท์บำรุงผิวหรือทำให้ผิวขาวขึ้นและ การลอกผิวด้วยกรดวิตามินใด ๆ นอกจากยาทาเฉพาะและเลเซอร์ที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้เท่านั้น

วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit สัปดาห์ที่ 1)

หลังการรักษาด้วยเลเซอร์ในครั้งแรก (baseline) ผู้ป่วยจะได้รับแบบบันทึกอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นใน 7 วันแรกหลังการรักษา ให้ผู้ป่วยบันทึกในแบบฟอร์มดังตาราง 11 และกลับมาพบแพทย์เพื่อประเมินอาการข้างเคียงอีกครั้งในวันที่ 8 หลังการรักษา

ตาราง 11 แบบบันทึกอาการข้างเคียงหลังการรักษา 7 วัน

ผลข้างเคียง	หน้าฝั่งซ้าย				หน้าฝั่งขวา			
	ระดับ	วันที่	วันที่	อาการ	ระดับ	วันที่	วันที่	อาการ
	ความ	เริ่มมี	อาการ	ยังไม่	ความ	เริ่มมี	อาการ	ยังไม่
	รุนแรง	อาการ	สิ้นสุด	สิ้นสุด	รุนแรง	อาการ	สิ้นสุด	สิ้นสุด
	(0-4)		ลง		(0-4)		ลง	
หน้าแดง								
ตกสะเก็ด								
อาการแสบร้อน								
อาการคัน								
การเกิดสิ่ว								
ผิวหนังลอกเป็นขุย								
รอยดำคล้ำ								
รอยต่างขาว								
อื่นๆระบุ.....								

วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12)

อาสาสมัครจะได้รับการติดตาม ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยจะได้รับการดูแลดังนี้

1. ชักประวัติทั่วไปการเจ็บป่วย ประวัติผื่น การใช้ยาทา และ อาการข้างเคียง ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
2. ประเมิน Modified MASI score โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง บันทึกข้อมูลของอาสาสมัคร ใน สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
3. วัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 16 รวม 3 ครั้ง แล้วหาค่าเฉลี่ย โดยใช้ตำแหน่งอ้างอิงเดิมตามที่เคยวัดจากครั้งก่อนมาวัดซ้ำ จดบันทึกตำแหน่งที่ใช้วัด และ ค่าเฉลี่ยที่วัดได้ใน สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
4. ถ่ายภาพรอยโรคของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) SONY NEX 3 เพื่อประเมินระดับความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าโดยเป็นภาพด้วยกล้องถ่ายภาพดิจิทัลความคมชัดสูงโดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย หัน 45 องศาจากหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านขวา หัน 45 องศาจากหน้าตรง 1 ภาพ และภาพหน้าตรงระยะใกล้ บริเวณจุดที่ต้องการประเมินความเข้มของฝ้า โดยมีจุดตำแหน่งให้อาสาสมัครยืนพร้อมตำแหน่งที่

แสดงทิศทางการหันให้ได้องศาที่กำหนดไว้ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline) ถ้าต้องมีการนำเสนอผลงานเป็นรูปถ่ายนั้นจะมีการปิดแถบสีดำที่ตา และเป็นการนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น โดยผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครก่อน ข้อมูลทั้งหมดของอาสาสมัครจะเก็บไว้เป็นระยะเวลา 10 ปี ก่อนจะถูกทำลาย และ ใช้ในการประเมิน Modified MASI score ต้องประเมินด้วยวิธีเดียวกันทั้งก่อน และ หลังการรักษา รวมถึงการประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (global patient's satisfaction) ในภายหลัง

5. ประเมินความพึงพอใจของผู้วิจัยและอาสาสมัครโดยใช้แบบสอบถามความพึงพอใจต่อการรักษาในเรื่องการลดความเข้มของฝ้า ลดการกระจายตัวของฝ้า และความกระจ่างใสของผิวหนังในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

6. ด้านที่ได้การรักษาด้วยเลเซอร์ จะทำด้วยยาชาชนิดทาเฉพาะที่ Racer® (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) 45 นาที และใช้วิธี occlusive dressing ก่อนทำเลเซอร์ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

7. เลเซอร์ fractional 1550-nm erbium fiber laser ใช้พลังงานเท่ากับ 15 - 20 มิลลิจูล โดยจะทำทั่วบริเวณที่เป็นฝ้าข้างที่สุ่มเลือกได้ และจะทำซ้ำรวม 2 รอบ กรณีที่อาสาสมัครเกิดอาการข้างเคียงจากเลเซอร์ ผู้วิจัยจะตัดสินใจปรับค่าพลังงานและจำนวนครั้งตามความเหมาะสมได้โดยจะปรับลดพลังงานลดลง หรือจำนวนรอบลดลง ครั้งละไม่เกินร้อยละ 20 เมื่อเทียบจากเดิม โดยเลเซอร์จะทำในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ตามลำดับรวมทั้งหมด 3 ครั้ง

8. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาและจากสาเหตุอื่นๆ โดยจะบันทึกรายละเอียดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

9. ประเมินความสม่ำเสมอของการใช้ยาทาเฉพาะที่โดยการสอบถามการใช้ยาทาที่ผ่านมาและโดยให้อาสาสมัครนำปริมาณยาที่เหลือมาทุกครั้งและประเมิน โดยขวดที่บรรจุสารสกัดมะหาดจะเป็นแบบใส และเรียกขวดที่บรรจุสารให้นำมาคืนทุกครั้งเพื่อนำสารที่เหลือมาวัดปริมาณ คาดว่าจำนวนยาที่เหลือโดย 1 กรัมที่เหลือจะเท่ากับ 1 ครั้ง ที่คนไข้ไม่ได้ทายา เมื่อมีการติดตามผล ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

10. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการทาเฉพาะที่ชนิดสารสกัดแก่นมะหาดขนาด 60 มิลลิลิตร ทายาบางๆ ทั่วใบหน้า โดยบีบปริมาณยาให้มีความยาว 2 ข้อนิ้วชี้ของอาสาสมัคร หรือ 1 กรัมหรือครึ่งช้อนชาทาทั่วใบหน้าในแต่ละข้างของใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เข้าเย็น ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

11. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทากันแดด SPF 50 ขนาด 30 กรัม 1 ขวด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ข้อนิ้วชี้หรือเท่ากับ 1 กรัม แล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้าตลอดโครงการ

12. อาสาสมัครทุกคนได้รับสบู์เหลวล้างหน้า ขนาด 30 มิลลิลิตรจำนวน 1 ขวด และ สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง เป็นขนาด 10 กรัม 1 ตลับ ตลอดโครงการวิจัย

อาสาสมัครจะต้องมาตรวจติดตามที่ ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย (Baseline, วันที่ 1) และในสัปดาห์ที่ 1 (วันที่ 8, \pm 3 วัน), สัปดาห์ที่ 4 (วันที่ 29, \pm 7 วัน), สัปดาห์ที่ 8 (วันที่ 57, \pm 7 วัน) และสัปดาห์ที่ 12 (วันที่ 85, \pm 7 วัน) เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการอาการทางคลินิก (clinical outcome), ความปลอดภัย, ผลข้างเคียงของของยา และ ความพึงพอใจของการรักษา ตามตาราง 12

ตาราง 12 สรุปขั้นตอนงานวิจัย

	Screening	Baseline	Week1	Week 4	Week 8	Week 12
คัดเลือกอาสาสมัคร	x					
ประเมินความลึกของฝ้าด้วย Wood's lamp	x					
ประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยเปรียบเทียบสีของฝ้ากับสีผิวปกติ	x					
ซักประวัติตรวจร่างกาย Modified MASI score	x	x	x	x	x	x
Mexameter รุ่น MX 16		x		x	x	x
ถ่ายภาพด้วย Digital camera		x		x	x	x
การทำเลเซอร์		x		x	x	
บันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา			x	x	x	x
ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยและแพทย์				x	x	x
ประเมินความสม่ำเสมอในการใช้ยา				x	x	x

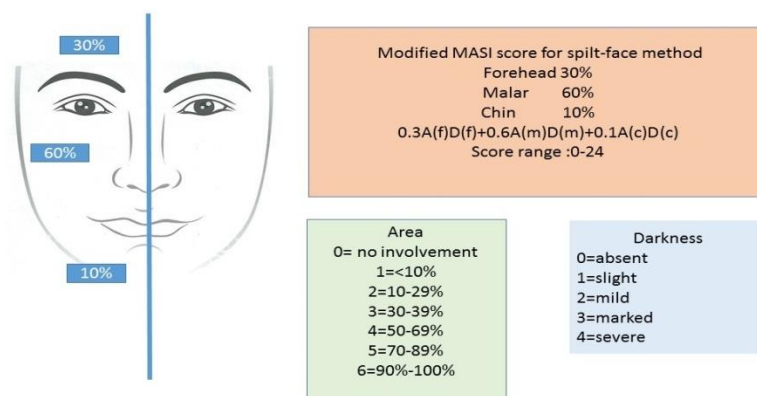
9. การประเมินผล (Study endpoints)

การประเมินผลของงานวิจัย (study endpoint) จะมีทั้งการประเมินโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง และการประเมินโดยอาสาสมัคร ดังนี้

1. การประเมินผลลัพธ์การรักษาโดยใช้ Modified MASI score (modified Melasma Area and Severity Index) ⁽⁵²⁾

การประเมิน Modified MASI score จะทำโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง 1 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย การประเมินค่า Modified MASI score จะประเมินรอยโรคจากภาพที่ถูกถ่ายด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) SONY NEX 3 โดยจะประเมินตอนเริ่มการวิจัย, ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

การประเมิน Modified MASI score for split-face ประเมินจากแบ่งใบหน้าเป็น 2 ฝั่ง คำนวณเพียงครึ่งหน้า โดยแบ่ง 3 บริเวณ ได้แก่ หน้าผาก (forehead, F), โหนกแก้ม (malar, ML) และบริเวณคาง (chin, C) โดยคิดเป็นร้อยละ 30, 60 และ 10 ของพื้นที่ผิวหนังตามลำดับ ดังภาพประกอบที่ 9 โดยแต่ละบริเวณจะมีการประเมินค่า 2 ตัวแปร ได้แก่ บริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยฝ้า (A: Area of involvement) ดังแสดงในตารางที่ 6 และ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness) ดังแสดงในภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 แสดงการคำนวณความรุนแรงของโรคฝ้าแบบ Modified Melasma Severity Index For split-face⁽¹⁸⁾

ตาราง 13 แสดงบริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยฝ้า (A: Area of involvement)

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า
0	ไม่มีฝ้าปกคลุม
1	มีฝ้าปกคลุมน้อยกว่าร้อยละ 10
2	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 10 ถึง 29
3	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 30 ถึง 49
4	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 50 ถึง 69
5	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 70 ถึง 89
6	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 90 ถึง 100

ตาราง 14 แสดงสีของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness)

ระดับ	สีของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ
0	สีผิวไม่ต่างจากสีผิวปกติ
1	สีผิวต่างจากสีผิวปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตเห็น (slightly)
2	สีผิวต่างจากสีผิวปกติเล็กน้อย (mild)
3	สีผิวต่างจากสีผิวปกติมาก (marked)
4	สีผิวต่างจากสีผิวปกติมากที่สุด (severe)

จากนั้นคำนวณค่า Modified MASI score ตามสูตรดังนี้

เนื่องจากรายงานวิจัยนี้ ทำการวิจัยแบบแบ่งซีกหน้า จึงได้ปรับสูตรเป็น

ค่า Split face, Modified MASI score = $2 \times [0.15A (f) D (f) + 0.30A (m)D (m) + 0.05A (c) D(c)]$

โดยมีค่า Split face, Modified MASI score ต่ำสุดเท่ากับ 0 และมีค่าสูงสุดเท่ากับ 24

2. ประเมินระดับค่าความเข้มของสีผิว

โดยใช้เครื่องวัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (Mexameter Melanin Index) ด้วยเครื่อง Mexameter[®] รุ่น MX 16 โดยวัดที่ตำแหน่งอ้างอิงบริเวณโหนกแก้ม (malar area) เป็นจำนวน 3 ครั้งแล้วหาค่าเฉลี่ย จากนั้นติดตามระดับความเข้มของสีผิวที่ตำแหน่งเดิมตั้งแต่ ตอนเริ่มงานวิจัย, สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3. ประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ (Global patient's satisfaction)

ประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ต่อการรักษาในเรื่องการลดความเข้มของฝ้าโดยใช้แบบสอบถามดังตารางที่ 15 และตารางที่ 16 เพื่อใช้ประเมินในสัปดาห์ที่ 4,8 และ 12 ตามลำดับ ในเรื่องการลดความเข้มของฝ้า ลดการกระจายตัวของฝ้า ความกระจ่างใสของผิวหน้า

ตาราง 15 แสดงการประเมินระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ
1	ไม่พึงพอใจมาก (Very dissatisfied)
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ (Not very satisfied)
3	พึงพอใจเล็กน้อย (Slightly satisfied)
4	พึงพอใจ (Satisfied)
5	พึงพอใจมาก (Very satisfied)

ตาราง 16 แสดงการประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ
-1	ไม่ค่อยพึงพอใจ (Not very satisfied)
0	เฉยๆ (indifferent)
1	พึงพอใจ (Satisfied)

6. ประเมินผลข้างเคียงจากยาและเลเซอร์

ผู้วิจัยจะทำการประเมินผลข้างเคียงจากยาและเลเซอร์ในสัปดาห์ที่ 1,4,8 และ 12 ตามลำดับ โดยประเมินเป็นคะแนน 5 ลำดับตามตาราง 19

ตาราง 17 แสดงระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงของยา

ระดับ	ผลข้างเคียง
4	ผลข้างเคียงมีความรุนแรงมาก*
3	ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา และมีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน ผลข้างเคียงมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา แต่ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อ
2	ชีวิตประจำวัน
1	ผลข้างเคียงมีความรุนแรงน้อย และไม่ต้องได้รับการรักษาใดๆ
0	ไม่มีผลข้างเคียง

ตาราง 18 แสดงระดับความรุนแรงของเลเซอร์และการทำสารสกัดมะหาด

	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day 7
อาการแสบร้อน	เลเซอร์						
	สารสกัดมะหาด						
อาการคัน	เลเซอร์						
	สารสกัดมะหาด						
การเกิดสิ่ว	เลเซอร์						
	สารสกัดมะหาด						
ผิวแห้งลอก	เลเซอร์						
เป็นขุย	สารสกัดมะหาด						

ตาราง 18 (ต่อ)

	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day 7
รอยดำคล้ำ	เลเซอร์						
		สารสกัดมะหาด					
รอยต่างขา	เลเซอร์						
		สารสกัดมะหาด					
อื่นๆระบุ.....							

โดยให้อาสาสมัครเขียนเครื่องหมายถูกลงหรือเขียนอาการอื่นๆนอกจากในตารางลงในช่องที่มีอาการต่างๆที่แสดงในตารางที่ 20 เพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้วิจัยเก็บข้อมูลในการแยกผลข้างเคียงว่าเกิดจากเลเซอร์หรือเกิดมาจากสารสกัดมะหาด

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงมากจากยา (Serious Adverse Events (SAEs), Serious Adverse Drug reaction) แพทย์ผู้วิจัยจะต้องคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษาโดยทันที รวมทั้งเขียนอธิบายโดยละเอียดถึงผลการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่น เรื่องผลข้างเคียงจากยา และผลลัพธ์จากผลข้างเคียงจากยาหลังจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และรับการรักษาแล้ว และจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (The independent ethics committee of a SAE) โดยเร็วที่สุด

ผลข้างเคียงที่รุนแรงมาก (ระดับ 4) มีดังนี้

1. ตาย (Death)
2. เป็นอันตรายต่อชีวิต (Life-threatening condition)
3. ทำให้อาสาสมัครต้องนอนโรงพยาบาล (Requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)
4. ทำให้อาสาสมัครเกิดความพิการ (Results in persistent or significant disability/incapacity)
5. ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (Congenital anomaly/birth defect)

10. สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for window version 17
2. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristic)

2.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และ ร้อยละ (Percentage)

2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data)

2.2.1 ถ้ามีการกระจายปกติ (distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

2.2.2 กระจายไม่ปกติ (Non-normal distribution) รายงานผลเป็น มัธยฐาน (Median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range)

3. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

3.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ใช้ chi square Test กับ ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ระหว่างกลุ่มที่ใช้วิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว ได้แก่ ร้อยละของผู้ที่มี Modified MASI score ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50, สัดส่วนคะแนนค่าความพึงพอใจมาก และ มากที่สุด (คะแนน 4 และ 5) โดยแพทย์ และ อาสาสมัคร

3.2 ข้อมูลต่อเนื่องหลายช่วงเวลา (continuous data) ใช้ unpaired student t-test และใช้ repeated measurement เช่น Repeated Analysis of Variance (ANOVA test) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน (difference of the mean value) ระหว่างข้อมูลที่ baseline เทียบกับ 4, 8, และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ระหว่าง 2 กลุ่มได้แก่ ข้อมูลด้านการประเมินค่าเฉลี่ยคะแนน Modified MASI score, ค่าเฉลี่ยคะแนน Mexameter melanin index

3.3 การวิเคราะห์แบบพหุโดยวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis) จะใช้การวิเคราะห์ แบบ multiple logistic regression model ที่จะทำนายค่าสัดส่วนความเสี่ยงหรือ hazard ratio ระหว่างกลุ่มที่ใช้วิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว ได้แก่ ร้อยละของผู้ที่มี Modified MASI ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 50 กรณีที่ Univariate analysis มีนัยสำคัญทางสถิติ

4. กำหนดค่า p-value <0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significant)

11.ระยะเวลาการทำวิจัย

ตาราง 19 แสดงระยะเวลาการวิจัย

ขั้นตอน	Sep 15	Oct 15	Nov 15	Dec 15	Jan 16	Feb 16	Mar 16	Apr 16	Jun 16
1.คิดหัวข้อวิจัย, ค้นคว้า เอกสารและงานวิจัยที่ เกี่ยวข้อง, ตั้งคำถามวิจัย, ตั้งสมมติฐานงานวิจัย, เสนอ โครงร่างงานวิจัย, ขออนุมัติ คณะกรรมการจริยธรรมการ วิจัยในมนุษย์	x	x	x						
2.คัดเลือกอาสาสมัครเข้า ร่วมงานวิจัย, เริ่มทำงานวิจัย, เก็บข้อมูลงานวิจัย				x	X	x			
3.วิเคราะห์ข้อมูลวิจัย, แปล ผลข้อมูลวิจัย							x	x	x

บทที่ 4

ผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาประสิทธิผลของวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดในการรักษาฝ้า โดยเทียบกับการทาผิวด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียว และได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒเรียบร้อยแล้วตั้งแต่วันที่ 15 มีนาคม 2559

ผู้วิจัยได้ดำเนินงานวิจัยตั้งแต่วันที่ 15 มีนาคม 2559 จนถึงวันที่ 15 พฤษภาคม 2559 โดยผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการประเมินจาก Modified MASI ด้วยวิธีการ นำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวด้วยเลเซอร์ ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เทียบกับการทา สารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

2. เพื่อศึกษาการรักษาฝ้า โดยการประเมินจากวัดค่าดัชนีระดับเมลานินหรือ Mexameter melanin index ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เปรียบเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

3. เพื่อศึกษาระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction, patient's/physicians) ในการรักษาฝ้า ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เปรียบเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

4. เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงของการรักษาฝ้า ด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำเมื่อเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

การวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 4 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 : ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 : ผลการศึกษาข้อมูลการลดลงของฝ้า เปรียบเทียบระหว่างด้วยวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่านทางการเปิดผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล

รกชั้นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เปรียบเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

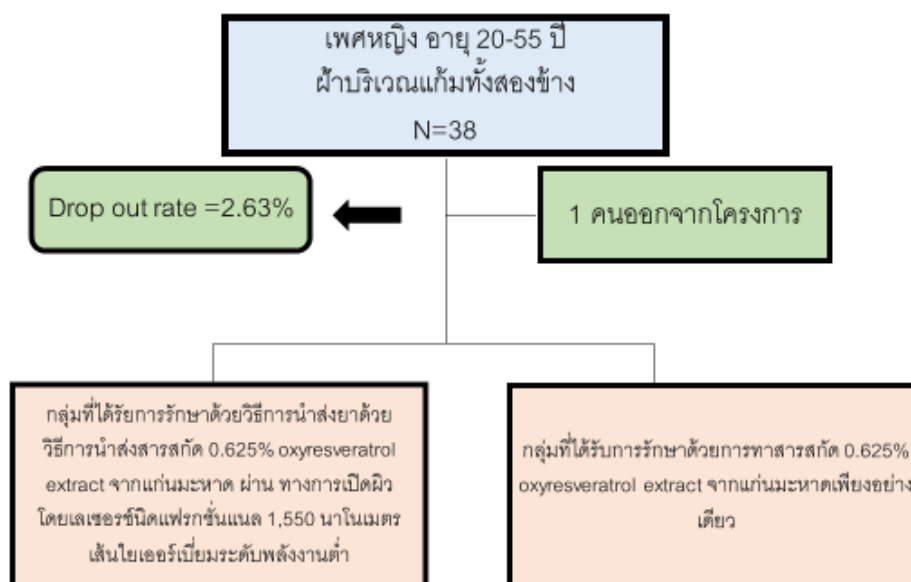
ตอนที่ 3 : ผลการศึกษาข้อมูลความพึงพอใจที่ประเมินโดย อาสาสมัครและแพทย์ เปรียบเทียบระหว่างการวิธีการนำส่งสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาด ผ่าน ทางการเปิดผิวโดยเลเซอร์ชนิดแฟรกชั้นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ เปรียบเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% oxyresveratrol extract จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว

ตอนที่ 4: ผลข้างเคียงของอาสาสมัครหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

ตอนที่ 1: ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครเพศหญิงที่มีฝ้าที่แก้มทั้งสองข้าง ช่วงอายุระหว่าง 20 - 55 ปี จำนวนทั้งสิ้น 38 คน ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการ โดยตลอดระยะเวลาเข้าร่วมโครงการมีอาสาสมัคร 1 คนขอออกจากโครงการเนื่องจากไม่สามารถมาติดตามอาการตามแพทย์นัดได้ 2 ครั้งติดกันจึงถูกตัดออกจากโครงการวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนด

ดังนั้นจึงเหลืออาสาสมัคร 37 คน (ออกจากโครงการ 1 คน) คิด drop out rate เป็นร้อยละ 2.63 ที่ติดตามอาการจนจบโครงการและเป็นจำนวนอาสาสมัครที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลในครั้งนี้นำแสดงในภาพประกอบ 10



ภาพประกอบ 10 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าโครงการวิจัยเพื่อแบ่งกลุ่ม

อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าโครงการมีจำนวนทั้งหมด 38 คน ถูกแบ่งซีกหน้าเป็น 2 ด้านและทำการสุ่มเลือกด้านที่จะได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด และกำหนดให้ด้านตรงข้ามเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งใช้การทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า โดยมีข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครดังแสดงในตาราง 20

ตาราง 20 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐาน n = 37	ค่าเฉลี่ย mean	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	42.7	7.1
ระยะเวลาการรักษาที่ผ่านมา (ปี)	1.5	1.3
ระยะเวลาที่ถูกแสงแดด(ชั่วโมง/วัน)	1.6	0.6
	จำนวน (คน)	ร้อยละ
มีโรคประจำตัว	7	18.9
มีประวัติยาที่ใช้ในปัจจุบัน	7	18.9
มีประวัติแพ้ยา	4	10.8
ประวัติหมดประจำเดือน	8	21.6
	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ความเข้มของสีผิว Fitzpatrick's skin type		
3	25	67.6
4	12	32.4
	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ชนิดของฝ้า		
ฝ้าชนิดตื้น (Epidermal type)	5	13.5
ฝ้าชนิดลึก (Dermal type)	9	24.3
ฝ้าชนิดผสม (Mixed type)	23	62.2

ตาราง 20 (ต่อ)

ประวัติการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เคย	5	13.9
ไม่เคย	32	86.1
ประวัติการรักษาฝ้าที่ผ่านมา		
ไม่เคย	14	37.8
ใช้ยาทาอย่างเดียว	10	27.0
ใช้วิธีการรักษาหลายวิธี	13	35.2
ความพึงพอใจของผู้ป่วยใน การรักษาฝ้าที่ผ่านมา (n=38)		
ไม่พอใจ	11	29.7
เฉยๆ	16	43.2
พอใจ	8	21.6
พอใจมาก	2	5.5

จากตาราง 20 พบว่าอาสาสมัครเพศหญิงทั้งหมด 37 คนมีช่วงอายุระหว่าง 20 - 55 ปี และมีค่าเฉลี่ยอายุ (mean \pm SD) เท่ากับ 42.7 ± 7.1 ปี อาสาสมัครทั้งหมดประจำเดือน (menopause) จำนวน 8 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 21.6 อาสาสมัครมีโรคประจำตัวทั้งหมด 7 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 18.9 ได้แก่ โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคข้อเข่าเสื่อมและ โรคไขมันในเส้นเลือดสูง, มีประวัติยาที่รับประทานเป็นประจำ จำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 18.9 ประกอบไปด้วยยาลดความดันโลหิต, ยาลดระดับไขมันในเส้นเลือด, ยาแก้ปวดหัวเข้าไม่ทราบชื่อยา ประวัติแพ้ยาจำนวน 4 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 10.8 ซึ่งประกอบไปด้วย ceftriazone 1 คน (ร้อยละ 2.7), penicillin 2 คน (ร้อยละ 5.4) และ sulfadiazine 1 คน (ร้อยละ 2.7)

ลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัครพบว่า อาสาสมัครจำนวน 25 คน หรือร้อยละ 67.6 มีความเข้มของสีผิว Fitzpatrick's skin type ระดับ 3 และ 13 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 32.4 ที่มีสีผิว Fitzpatrick's skin type ระดับ 4 อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นฝ้าชนิดผสมที่พบมากที่สุดจำนวน 23 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 62.2 รองลงมาเป็น ฝ้าชนิดลึก 9 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 24.3 และที่น้อยที่สุดเป็น ฝ้าชนิดตื้น จำนวน 5 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 13.5

ประวัติการรักษาฝ้าที่ผ่านมาพบว่า มีผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาฝ้าเลย 14 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 37.8 และเคยรับการรักษาฝ้าด้วยวิธีต่างๆ มาก่อนจำนวน 23 คน เป็นร้อยละ 62.1 โดยในกลุ่มที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ใช้ยาทาเฉพาะที่อย่างเดียว 10 คน หรือร้อยละ

27.0 และกลุ่มที่ใช้วิธีการรักษาแบบผสมหรือ combinationtherapy อีก 13 คน หรือร้อยละ 35.2 นอกจากนี้ยังพบว่ามียาเสพติดส่วนใหญ่ ร้อยละ 86.1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มาก่อนเลย และมียาเสพติดที่เคยได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มาก่อนจำนวน 5 คน หรือร้อยละ 13.9

สำหรับความพึงพอใจต่อการรักษาที่ผ่านมานั้นพบว่า อาสาสมัครมีความพอใจต่อการรักษาที่ผ่านมา ระดับพอใจเพียง 8 คน (ร้อยละ 21.6) และพบว่ามียาเสพติดทำนุได้ที่พอใจต่อการรักษาเพียง 2 คน (ร้อยละ 5.5) ส่วนที่ไม่พอใจและเฉยๆต่อการรักษาอีก จำนวน 11 คน (ร้อยละ 29.7) และ จำนวน 16 คน (ร้อยละ 43.2) ตามลำดับ

ตอนที่ 2: ผลการศึกษาข้อมูลการลดลงของฝ้า เปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด

2.1 การประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยวิธี modified MASI score

จากการประเมินอาการทางคลินิกเพื่อประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนังที่ด้วยวิธี modified MASI score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการลดลงของฝ้า โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีค่าเฉลี่ย mean \pm SD ของค่า modified MASI score บนใบหน้า baseline เท่ากับ 13.02 ± 3.02 หน่วย และลดลงเป็น 11.80 ± 2.70 หน่วย, 9.59 ± 2.9 หน่วย, และ 8.80 ± 3.2 หน่วยในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้นก่อนการรักษา (p-value < 0.001)

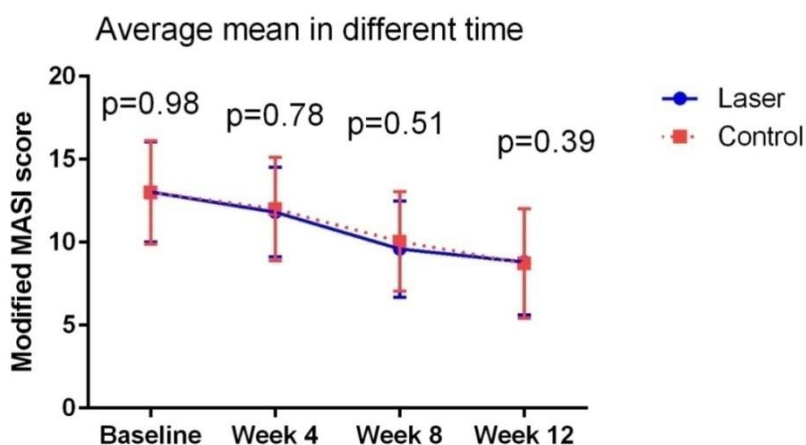
ในขณะที่หน้าผั่งควบคุมที่ใช้ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด ทาอย่างเดียวกัพบว่ามีค่า modified MASI score ลดลงเช่นกัน จากเฉลี่ยที่ baseline เท่ากับ 13.02 ± 3.1 หน่วย ลดลงเป็น 12.0 ± 3.1 หน่วย, 10.04 ± 3.0 หน่วย, และ 8.73 ± 3.3 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้นก่อนการรักษาเช่นเดียวกัน (p-value < 0.001)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Modified MASI score ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์และกลุ่มควบคุมพบว่ากลุ่มเลเซอร์มีการลดลงของค่า modified MASI score ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมในสัปดาห์ที่ baseline, 4, 8 และ 12 (p-value เท่ากับ 0.98, 0.78, 0.51 และ 0.39 ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 21 และภาพประกอบ 11

ตาราง 21 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าเมื่อประเมินด้วย modified MASI score ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา

modified MASI score			
ระยะเวลา	กลุ่มเลเซอร์ Mean \pm SD	กลุ่มควบคุม Mean \pm SD	p - value
ก่อนการรักษา	13.02 \pm 3.0	13.02 \pm 3.1	0.98
สัปดาห์ที่ 4	11.80 \pm 2.7	12.01 \pm 3.1	0.78
สัปดาห์ที่ 8	9.59 \pm 2.9	10.04 \pm 3.0	0.51
สัปดาห์ที่ 12	8.80 \pm 3.2	8.73 \pm 3.3	0.39

*กลุ่มเลเซอร์หมายถึงซีกหน้าของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วย สารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด และกลุ่มควบคุมหมายถึงซีกหน้าของอาสาสมัคร ที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด



ภาพประกอบ 11 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าเมื่อประเมินด้วย MASI score ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา



ภาพประกอบ 12 เปรียบเทียบอาการทางคลินิกของอาสาสมัครระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง

จากภาพประกอบ 12 เปรียบเทียบอาการทางคลินิกของอาสาสมัครด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด และ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียว ในสัปดาห์ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 หลังเข้าร่วมโครงการ จะเห็นได้ว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีผื่นที่จางลงในสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองฝั่งในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ฝั่งที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีการจางลงของผื่นมากกว่าด้านที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด

2.2 การประเมินการลดลงของผื่นจากตอนเริ่มต้นโดยวิธี modified MASI score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

จากการประเมินอาการทางคลินิกเพื่อประเมินประเมินการลดลงของผื่นจากตอนเริ่มต้นโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ด้วยวิธี modified MASI score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่า ใบหน้าทั้งสองข้างมีแนวโน้มการลดลงของผื่น โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่

ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีค่าเฉลี่ยการลดลงของฝ้าจากตอนเริ่มต้น (meanchange from baseline) ของmodified MASI score บนใบหน้าที่ baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 4 เท่ากับ -1.2 ± 1.5 หน่วย และลดลงในสัปดาห์ที่ 8 เทียบกับ baseline เท่ากับ -3.4 ± 1.7 หน่วย และในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ลดลง -4.9 ± 2.6 ตามลำดับ

ในขณะที่หน้าผั่งควบคุมที่ใช้การทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียวกัพบว่าค่าเฉลี่ยการลดลงของฝ้าจากตอนเริ่มต้นมีค่าลดลงเช่นกัน จากค่าเฉลี่ยเทียบกับ baseline เท่ากับ -1.0 ± 1.2 หน่วย, -2.9 ± 2.3 หน่วย และเท่ากับ -4.2 ± 2.0 หน่วย ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

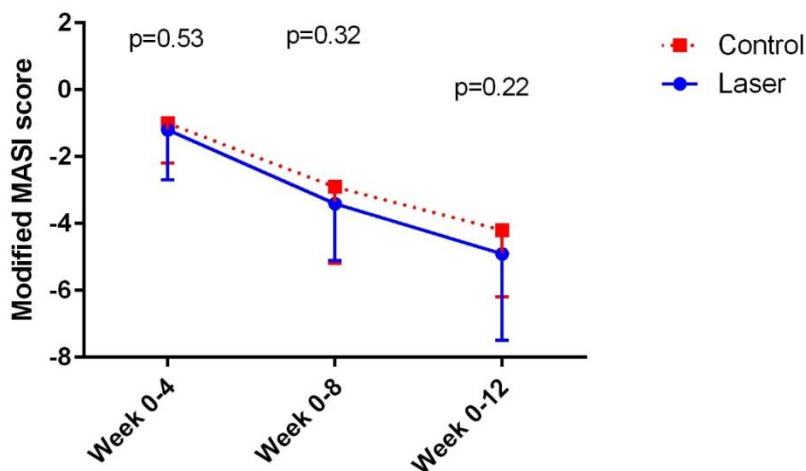
เมื่อเปรียบเทียบค่าการลดลงของฝ้าเทียบกับตอนเริ่มต้นโดยค่าModified MASI score ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวเลเซอร์และกลุ่มควบคุมพบว่า ที่สัปดาห์ที่ 4 ค่าการลดลงของฝ้าจากตอนเริ่มต้นของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (p value= 0.53) และเมื่อติดตามต่อไปที่สัปดาห์ที่ 8, และ 12 ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน (p value =0.32, 0.22 ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 22 และภาพประกอบที่ 13

ตาราง 22 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าmodified MASI scoreเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ระยะเวลา	ระดับค่าการเปลี่ยนแปลงของ MASI เทียบกับค่าพื้นฐาน		
	กลุ่มเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	p - value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
สัปดาห์ที่ 4	-1.2 ± 1.5	-1.0 ± 1.2	0.53
สัปดาห์ที่ 8	-3.4 ± 1.7	-2.9 ± 2.3	0.32
สัปดาห์ที่ 12	-4.9 ± 2.6	-4.2 ± 2.0	0.22

p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t-test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p-value > 0.05 ถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Different change of modified MASI score



ภาพประกอบ 13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score เทียบกับ baseline เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

2.3 การประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยวิธี modified MASI score เมื่อเทียบกับ baseline ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ โดยพิจารณาจากอาสาสมัครที่มีค่า modified MASI score ดีขึ้นจากเดิมร้อยละ 50

จากการประเมินอาการทางคลินิกเพื่อประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ด้วยวิธี modified MASI score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยเทียบการเปลี่ยนแปลงจากอาสาสมัครที่มีค่า modified MASI score ดีขึ้นจากเดิม 50% พบว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการดีขึ้นของฝ้า โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทำผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีจำนวน 9 คน หรือร้อยละ 24.3 ที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงจากอาสาสมัครที่มีค่า modified MASI score ดีขึ้นจากเดิม 50% ซึ่งพบมากกว่าด้านควบคุมที่ใช้ทำผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียวที่พบจำนวน 4 คน หรือร้อยละ 10.8 ที่สัปดาห์ที่ 12 และเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการดีขึ้นมากกว่า 50% ระหว่างสองกลุ่มก็พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทำผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดนั้นดีกว่าถึง 2.65 เท่า ในแง่ของการดีขึ้นของค่า modified MASI score เกินร้อยละ 50 ที่สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับด้านทำผิวด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio, OR = 2.65; 95%CI, 0.74-9.54, p-value = 0.12) ดังแสดงในตาราง 23

ตาราง 23 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score ที่มีค่าดีขึ้นมากกว่า ร้อยละ 50 ในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline และค่า odds ratio ระหว่างสองกลุ่ม

ค่า MASI ดีขึ้นร้อยละ 50 ที่สัปดาห์ที่ 12	กลุ่มเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	p-value
จำนวน (ร้อยละ)	9(24.3)	4(10.8)	
Odds ratio (95% CI)	2.65 (0.74-9.54)		0.12

2.4 การประเมินค่าการเปลี่ยนแปลงของ melanin index เมื่อวัดด้วยเครื่อง

Mexameter

จากการประเมินความเข้มของสีผิวด้วยการวัด melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter รุ่น MX 16 ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการลดลงเม็ดสีเมลานิน โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีค่าเฉลี่ย melanin index บนใบหน้า baseline เท่ากับ 517.5 ± 34.3 หน่วย และลดลงเป็น 510.2 ± 23.9 หน่วย, 509.2 ± 25.8 หน่วย และเท่ากับ 510.5 ± 21.9 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ตามลำดับ

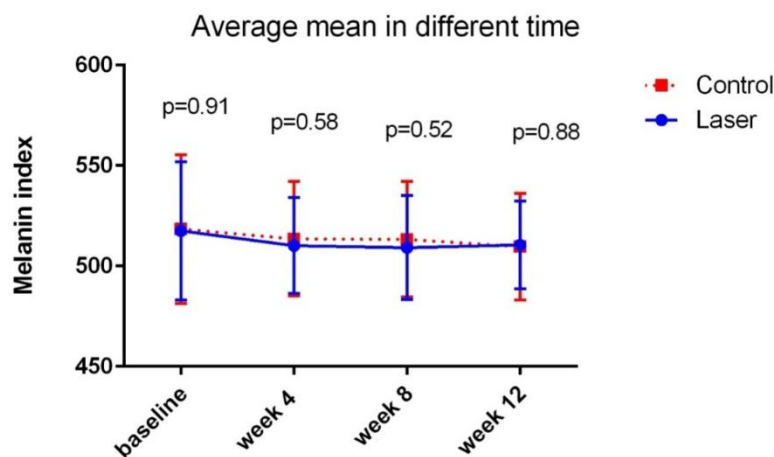
ในขณะที่หน้าฝั่งควบคุมที่ใช้ ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด อย่างเดียวกันก็พบว่ามีค่า melanin index ลดลงเช่นกัน จากค่าเฉลี่ยที่ baseline เท่ากับ 518.4 ± 37.0 หน่วย ลดลงเป็น 513.6 ± 28.4 หน่วย, 513.3 ± 28.8 หน่วย, และ 509.7 ± 26.5 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบค่า Melanin index ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวเลเซอร์และกลุ่มควบคุมที่ก่อนการรักษาพบว่าค่า melanin index ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.91$) และเมื่อติดตามต่อไปที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ก็พบว่ามีค่าเฉลี่ย melanin index เมื่อควบคุมตัวแปรที่ baseline พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.58, 0.52, 0.88$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 24 และภาพประกอบ 14

ตาราง 24 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ในก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ระยะเวลา	Melanin Index		p - value
	กลุ่มเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
ก่อนการรักษา	517.5 \pm 34.3	518.4 \pm 37.0	0.91
สัปดาห์ที่ 4	510.2 \pm 23.9	513.6 \pm 28.4	0.58
สัปดาห์ที่ 8	509.2 \pm 25.8	513.3 \pm 28.8	0.52
สัปดาห์ที่ 12	501.5 \pm 21.9	509.7 \pm 26.5	0.88

p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent t-test ที่ baseline ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p-value > 0.05 ถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index

จากภาพประกอบ 14 ค่า melanin index เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ที่ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

2.5 การประเมินค่าการเปลี่ยนแปลงของ melanin index เมื่อวัดด้วยเครื่อง Mexameter โดยเปรียบเทียบความแตกต่างจากค่าพื้นฐานในสัปดาห์เริ่มต้น

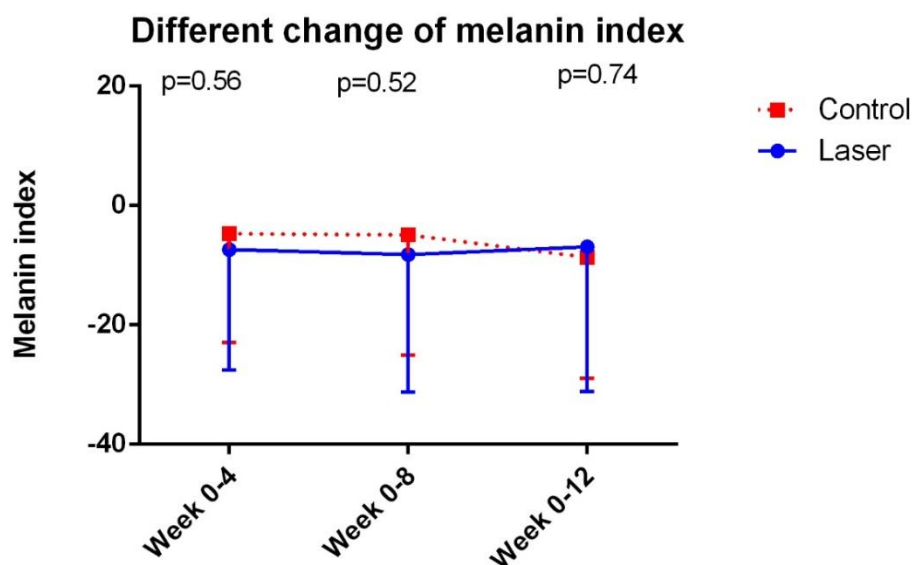
จากการประเมินความเข้มของสีผิวด้วยการวัด melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter รุ่น MX 16 ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการลดลงเม็ดสีเมลานิน โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index ที่สัปดาห์ที่ 4 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้น baseline มีค่าการเปลี่ยนแปลงลดลง เท่ากับ -7.4 ± 20.2 หน่วย และลดลงที่สัปดาห์ที่ 8 โดยมีค่าการเปลี่ยนแปลงลดลง เท่ากับ -8.3 ± 23.0 หน่วย, สัปดาห์ที่ 12 มีค่าการเปลี่ยนแปลงลดลง เท่ากับ -7.0 ± 24.2 หน่วย ตามลำดับ

ในขณะที่หน้าผั่งควบคุมที่ใช้ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด อย่างเดียวกันพบว่ามีค่า melanin index ลดลงเช่นกัน จากค่าเฉลี่ยเทียบกับ baseline เท่ากับ -4.8 ± 18.2 หน่วย ลดลงเป็น -5.0 ± 20.1 หน่วย และเท่ากับ -8.7 ± 20.3 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบค่าการเปลี่ยนแปลงของค่า Melanin index เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้นระหว่างสองกลุ่ม พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ในสัปดาห์ที่ 4 ($p = 0.56$) และเมื่อติดตามต่อไปที่ สัปดาห์ที่ 8 และ 12 ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.52, 0.74$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 25 และภาพประกอบที่ 15

ตาราง 25 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เทียบกับ baseline เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ระยะเวลา	ค่าการเปลี่ยนแปลงของ melanin index เทียบกับค่าพื้นฐาน		
	กลุ่มเลเซอร์ Mean \pm SD	กลุ่มควบคุม Mean \pm SD	p - value
สัปดาห์ที่ 4	-7.4 \pm 20.2	- 4.8 \pm 18.2	0.56
สัปดาห์ที่ 8	-8.3 \pm 23.0	- 5.0 \pm 20.1	0.52
สัปดาห์ที่ 12	-7.0 \pm 24.2	-8.7 \pm 20.3	0.74

p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t-test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p-value >0.05 ถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 15 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เทียบกับ baseline

จากภาพประกอบ 15 ค่า melanin index เทียบกับ baseline เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ตอนที่ 3: ผลการศึกษาข้อมูลความพึงพอใจที่ประเมินโดยอาสาสมัครและโดยแพทย์เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ได้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด

3.1 ความพึงพอใจในผลของการรักษาฝ้าของอาสาสมัครหลังการเข้าร่วมโครงการวิจัย

จากการประเมินระดับความพึงพอใจในการรักษาฝ้าของอาสาสมัคร โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็นระดับที่ 1-5 โดยระดับ 1 หมายถึง ไม่พึงพอใจมาก, ระดับ 2 หมายถึง ไม่ค่อยพึงพอใจ, ระดับ 3 หมายถึง พึงพอใจเล็กน้อย, ระดับ 4 หมายถึง พึงพอใจมาก, และ ระดับ 5 หมายถึง พึงพอใจมากที่สุด โดยการวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดให้ ความพึงพอใจ หมายถึง การประเมินระดับความพึงพอใจมาก (ระดับ 4) และพึงพอใจที่สุด (ระดับ 5) และได้ทำการประเมินความพึงพอใจต่อผลการรักษาหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 รวม 3 ครั้ง โดยให้ผลดังนี้

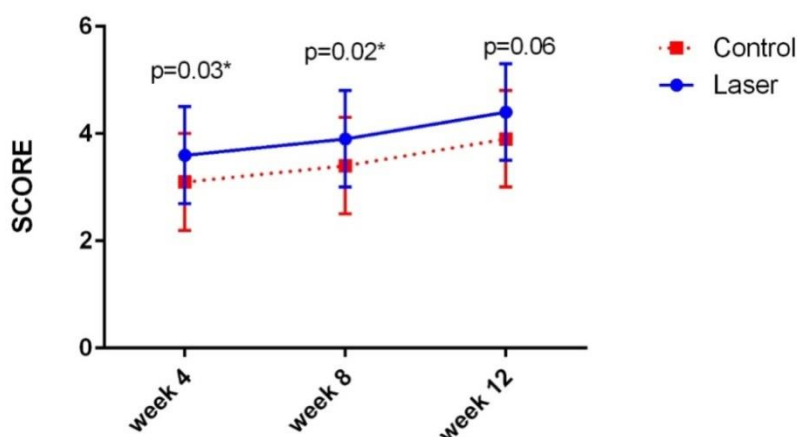
3.1.1 ความพึงพอใจของอาสาสมัคร

คะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ไตผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด ที่มีความพึงพอใจเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ 3.6 ± 0.9 , 3.9 ± 0.9 และ 4.4 ± 0.9 คะแนน ตามลำดับ ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดยาอย่างเดียวที่มีคะแนนความพึงพอใจต่อผลการรักษาที่สัปดาห์ 4, 8 และ 12 เท่ากับ 3.1 ± 0.9 , 3.4 ± 0.9 และ 3.9 ± 0.9 คะแนน และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ตามลำดับ ($p = 0.03$, 0.02) ส่วนสัปดาห์ที่ 12 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.06$) ดังในตาราง 26 และภาพประกอบที่ 16

ตาราง 26 ตารางแสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังจากเข้าร่วมโครงการ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

ระยะเวลา	ระดับความพึงพอใจของอาสาสมัคร		
	กลุ่มเลเซอร์ Mean \pm SD	กลุ่มควบคุม Mean \pm SD	p - value
สัปดาห์ที่ 4	3.6 ± 0.9	3.1 ± 0.9	0.03*
สัปดาห์ที่ 8	3.9 ± 0.9	3.4 ± 0.9	0.02*
สัปดาห์ที่ 12	4.4 ± 0.9	3.9 ± 0.9	0.06

p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t-test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p-value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 16 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการลดการกระจายตัวของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

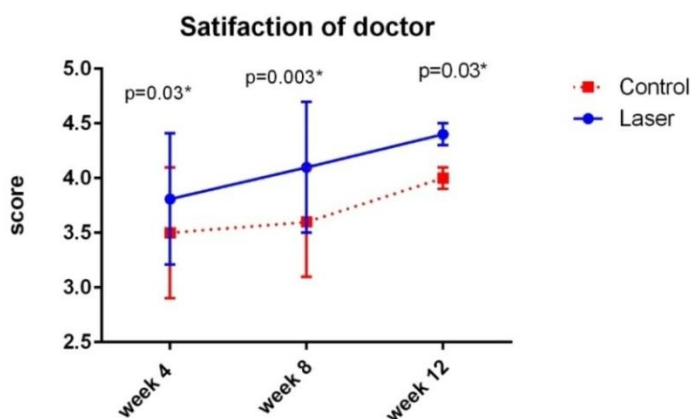
3.1.2 ความพึงพอใจของแพทย์

เมื่อประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีคะแนนเฉลี่ยความพึงพอใจโดยแพทย์เท่ากับ 3.81 ± 0.6 , 4.1 ± 0.6 และ 4.4 ± 0.1 คะแนน ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียว โดยมีคะแนนความพึงพอใจต่อผลการรักษาเท่ากับ 3.5 ± 0.6 , 3.6 ± 0.5 และ 4.0 ± 0.1 คะแนน ที่สัปดาห์ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ และความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p = 0.03$, 0.003 และ 0.03 ตามลำดับ) ดังในตาราง 27 และภาพประกอบ 17

ตาราง 27 ตารางแสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการรักษา ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

ระยะเวลา	ระดับความพึงพอใจของแพทย์		
	กลุ่มเลเซอร์ Mean \pm SD	กลุ่มควบคุม Mean \pm SD	p - value
สัปดาห์ที่ 4	3.8 ± 0.6	3.5 ± 0.6	0.03*
สัปดาห์ที่ 8	4.1 ± 0.6	3.6 ± 0.5	0.003*
สัปดาห์ที่ 12	4.4 ± 0.1	3.9 ± 0.9	0.03*

P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent -t test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ $p\text{-value} \leq 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 17 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการรักษาของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

ตอนที่ 4: ผลข้างเคียงของอาสาสมัครหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

แพทย์ได้ทำการประเมินผลข้างเคียง หลังจากทีอาสาสมัครได้รับการรักษาด้วย วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด โดยประเมินทันทีพบว่า ไม่มีรายงานที่อาสาสมัครที่มีอาการบวม การเกิดการไหม้หรือมีตุ่มน้ำ แต่มีเพียงอาการแดงเล็กน้อยทั่วบริเวณที่ทำเลเซอร์ ซึ่งพบได้ตามปกติหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมทุกราย

เมื่อติดตามอาการผลข้างเคียงของอาสาสมัครภายในระยะเวลาใน 1 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดไม่มี อาสาสมัครไม่มีอาการแดงของผิว, อาการแห้ง, สะเก็ด, อาการบวม หรือ สิว และไม่พบว่ามีปัญหาผิวหนังต่างขาหรือดำขึ้นหลังจากได้รับการรักษา ซึ่งสรุปว่ามีความปลอดภัยสูงหลังทำการรักษา

สำหรับผลข้างเคียงจากกลุ่มที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% Oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียพบว่ามี ไม่มีรายงานใดๆ เลยจากการรักษา

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

1. สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

ฝ้าเป็นโรคที่พบได้บ่อยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และยังคงเป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตโดยตรงต่อผู้ป่วยแม้ว่าไม่ได้อันตรายถึงชีวิตแต่มีผลต่อภาวะความเครียดและจิตใจ ปัจจุบันการรักษาฝ้าโดยทั่วไปนั้นประกอบด้วย การป้องกันแสงยูวี หลีกเลี่ยงปัจจัยที่จะกระตุ้นการเกิดฝ้าและการทายาเฉพาะที่ ซึ่งเป็นทางเลือกแรกในการรักษา (First line therapy) โดยเฉพาะยาไฮโดรควิโนนเป็นยาทาเฉพาะที่ที่ได้รับความนิยมสูงสุด แต่มีผลข้างเคียงมาก เช่น การเกิด colloid milium, สิวที่ไม่สม่ำเสมอ, ระคายเคืองต่อผิว แสบแดงอาจทำให้เกิดภาวะ ochronosis ทำให้การรักษายากยิ่งขึ้น จึงทำให้การรักษายังไม่เป็นที่น่าพึงพอใจ

มีการพัฒนาการรักษาในรูปแบบอื่นไม่ว่าจะเป็น การใช้เลเซอร์, การใช้ลอกผิวด้วยกรดอ่อน chemical peel, การใช้แสงบางชนิด เช่น intense pulsed light (IPL) แต่เนื่องจากการกลับมาเป็นซ้ำ และผลข้างเคียงจากยาและวิธีการรักษาอื่นที่ใช้ ทำให้ยังคงมีผู้วิจัยพัฒนาด้านการรักษา การป้องกันหรือการยืดระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของโรค เพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาประสิทธิผลเปรียบเทียบระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดในการรักษาฝ้า โดยผู้วิจัยเชื่อว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ในการรักษาฝ้า ซึ่งผลงานวิจัยจะเป็นทางเลือกในการรักษาหลักหรือการรักษาทางเลือกเพื่อให้การรักษาฝ้ามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบ intra-individual, split-face technique แบบสุ่มและอำพรางแพทย์ผู้ประเมินอาการในอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าเมื่อประเมินด้วยการส่อง wood lamp เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างความเข้มของฝ้าจากสีผิวปกติ รวมทั้งสิ้น 38 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยเริ่มโครงการวิจัยตั้งแต่ 16 มีนาคม 2559 ถึง 15 พฤษภาคม 2559 รวมระยะเวลา 9 สัปดาห์ งานวิจัยนี้รับอาสาสมัคร 38 คนโดยมีอาสาสมัครออกจากโครงการและถูกคัดออกจากโครงการรวมทั้งหมด 1 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 2.63 โดยมีอาสาสมัคร 1 คน ที่ถูกคัดออกจากโครงการวิจัยเนื่องจากไม่สามารถมาติดตามอาการตามที่แพทย์นัดได้ 2 ครั้งติดกัน ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ของ discontinuation criteria ที่กำหนดขึ้นก่อนหน้านี้ ใบหน้าของอาสาสมัครทั้งหมดถูกแบ่งออกเป็น 2 ด้าน (กลุ่ม) คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625%

oxyresveratrol จากแก่นมะหาด และกลุ่มที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียว โดยทำเลเซอร์ 3 ครั้งห่างกันทุก 4 สัปดาห์ และติดตามอาการเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงของฝ้าหลังการรักษาด้วย Modified MASI score การวัดค่า melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และความพึงพอใจของแพทย์และอาสาสมัครหลังการรักษา

2. สรุปผลการวิจัย

หลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีค่า Modified MASI score ลดลงแต่กลับไม่พบความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียว และเมื่อใช้เครื่องวัดค่าระดับความเข้มของฝ้า Mexameter รุ่น MX 16 วัดเม็ดสีเมลานินบริเวณที่เป็นฝ้า พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มของเม็ดสีเมลานินลดลง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้พบว่าการประเมินฝ้าด้วยค่าความแตกต่างของ melanin index เมื่อเทียบกับ baseline กับสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่ามีการลดลงของค่า melanin index ทั้งในสองกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งการประเมินฝ้าด้วยค่า modified MASI score เมื่อเทียบกับ baseline ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่ามีการลดลงของค่า modified MASI score ทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการเปรียบเทียบค่าการลดลงของค่า modified MASI score โดยพิจารณาจากอาสาสมัครที่ดีขึ้นมากกว่า 50% พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดมีความเข้มของฝ้าดีขึ้นมากกว่า 50% ที่ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline ถึง 2.65 เท่า ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการประเมินฝ้าทางคลินิก ด้วยค่า modified MASI score สอดคล้องกับผลการศึกษาด้านความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ ซึ่งพบว่า อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีความพึงพอใจในด้านการลดความเข้มของฝ้า และการลดการกระจายตัวของฝ้า มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้มีความปลอดภัยสูงเนื่องจากไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดๆเลย ทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์เปิดผิวร่วมกับการทาด้วย สารสกัด 0.625% Oxyresveratro จากแก่นมะหาด และ การทาด้วย สารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด เพียงอย่างเดียว

3. อภิปรายผลการวิจัย

จากข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครงานวิจัยนี้จะเห็นได้ว่าอาสาสมัครเพศหญิงมีช่วงอายุระหว่าง 20 - 55 ปี และมีอายุเฉลี่ยอยู่ในวัยกลางคน มีค่า Modified MASI score เมื่อประเมินที่ baseline ระหว่าง 5.8 - 16.8 หน่วย ในกลุ่มที่ทายาอย่างเดียว และ ระหว่าง 5.8 - 19.5 หน่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ร่วมด้วย คิดเป็นค่าเฉลี่ย modified MASI score เท่ากับ 13.02 ± 3.06 หน่วย ซึ่งถือว่ามีความรุนแรงของฝ้าที่ baseline มากกว่างานวิจัยของ Tournalaki และคณะ⁽²⁰⁵⁾ พบว่าประมาณ 2 ใน 3 ของอาสาสมัครทั้งหมดเคยได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีต่างๆ และมีเพียง 1 ใน 4 ของอาสาสมัครที่พอใจต่อการรักษาฝ้าที่ผ่านมา โดยสรุปว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่ติดต่อการรักษามาก่อนและมีอาการมาก

การศึกษานี้ทำการศึกษาโดยวางแผนทำเลเซอร์รวม 3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์ ด้วยระดับพลังงานขนาดมาตรฐานตามงานวิจัยที่อ้างอิงของ Bloom และคณะ⁽²⁰¹⁾ ซึ่งใช้ระดับพลังงานเปิดผิวขนาด 15 - 20 mJ โดยทำ 1 รอบ 100 MTZ/spot งานวิจัยของเราครั้งนี้ได้ตั้งค่าระดับพลังงาน 15 - 20 mJ เช่นเดียวกัน ใช้ spot size ขนาด 7x7 เซนติเมตร, 100 MTZ/spot และทำเลเซอร์เพียง 1 รอบ

จากการประเมินทางคลินิกโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยให้คะแนน modified MASI score พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดมีฝ้าที่ดีขึ้นมากกว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติสอดคล้องจากการศึกษาของ Tournalaki และคณะ⁽²⁰⁵⁾ ในปี 2014 โดยทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มคนที่เป็นฝ้าแบบต้อยาฝ้ามามาก่อน จำนวน 76 คน โดยศึกษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ โดยเปรียบเทียบระหว่างเลเซอร์ fractional erbium-glass ความยาวคลื่น 1540 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาสูตริยา 3 ชนิด (triple regimens) ได้แก่ 4% hydroquinone, 0.03% retinoic acid และ 0.1% hydrocortisone butyrate เมื่อเทียบกับสุตริยาทา 3 ชนิดเพียงอย่างเดียว พบว่า ค่า modified MASI score ที่ 1 เดือน หลังจากการทำเลเซอร์ 4 ครั้ง ทุก 3 สัปดาห์ ค่า modified MASI score ดีขึ้นระดับมาก (>75%) เท่ากับร้อยละ 67.1 และดีขึ้นระดับปานกลาง เท่ากับร้อยละ 21 สรุปว่าการใช้เลเซอร์เปิดผิวเพื่อการนำส่งยาในกลุ่ม 4% hydroquinone, 0.03% retinoic acid และ 0.1% hydrocortisone butyrate หรือ triple combination cream มีประโยชน์จริง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ ที่พบว่าค่า modified MASI score ดีขึ้นมากกว่าในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด

งานวิจัยของ Kim และคณะ⁽²⁰⁶⁾ ในปี 2012 ทำการศึกษาวิจัยในประเทศเกาหลีใต้ จากอาสาสมัครเพศหญิง จำนวน 12 คน ที่เป็นฝ้าที่ติดต่อการรักษาอื่นมาก่อน โดยวิธีการนำส่งยาทาฝ้าเข้าสู่ใต้ผิวโดยใช้เลเซอร์ 2,940 nm Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet (Er-YAG)

เปรียบเทียบ 2 ข้างใบหน้า โดยการแบ่งครึ่งหน้า พบว่า ด้านที่ทำเลเซอร์ควบคุมกับยาทาฝ้าชนิดทาที่มีส่วนผสมของกรดวิตามินซี ascorbic acid กับสาร 0.45 arbutin และ 0.4% Glycyrrhizauralensis root extract ได้ผลดีกว่า โดยพบว่าฝ้าจากลงมากกว่า และค่า modified MASI score ลดลง, ความพอใจของแพทย์และอาสาสมัคร ดีกว่าเมื่อเทียบกับการทายา whitening เพียงอย่างเดียว และ ด้านที่ทำเลเซอร์ก็มีความปลอดภัยสูง ซึ่งสอดคล้องไปทางเดียวกับงานวิจัยของผู้วิจัยเช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยของ Rattakul⁽²⁰³⁾ และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยาทาด้วย 4% สารไฮโดรควิโนน และ Fractional Thulium fiber laser กับการทำด้วย 4% สารไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า แบบแบ่งครึ่งหน้า โดยมีอาสาสมัครทั้งหมด 33 คน ด้วย Fractional Thulium fiber laser ขนาดพลังงาน 10 mJ, 1 pass, 1.21 kJ/cm², 121 MTZ/cm² โดยมีการทำเลเซอร์ทุก 4 สัปดาห์ รวม 3 ครั้ง สรุปว่าฝ้าลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ทำเลเซอร์ร่วมกับการทายาฝ้า ด้วย 4% สารไฮโดรควิโนน โดยค่า modified MASI score ในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์ลดลงมากกว่า 50% เท่ากับร้อยละ 46 ในสัปดาห์ที่ 12 และดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ทายาฝ้าเพียงอย่างเดียว เท่ากับร้อยละ 23.3 และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่พบว่าการใช้เลเซอร์เปิดผิวมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า แต่ต่างจากงานวิจัยนี้เพราะใช้เลเซอร์ชนิด Thulium fiber laser และสาร whitening ด้วย สารไฮโดรควิโนน

ผลความพึงพอใจต่อการรักษาฝ้าประเมินโดยอาสาสมัครและแพทย์ เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลการรักษาทางคลินิก คือมีความพึงพอใจต่อด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดมากกว่าด้านที่ทำผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างเดียว อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่ามีจำนวนอาสาสมัครที่มีความพึงพอใจต่อการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดอย่างน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง ซึ่งประเมินจากอาสาสมัครจริงและเปรียบเทียบกับรูปถ่ายของอาสาสมัครถ่ายไว้เป็น baseline และอาจเนื่องมาจากการที่อาสาสมัครมีความเอนเอียง (bias) ในการตอบคำถามเพราะอาสาสมัครทุกคนทราบดีว่าหน้าซีกด้านไหนของตนเองได้รับการรักษาแบบใด

อย่างไรก็ตาม ผลการประเมินระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Rattakul และคณะ⁽²⁰³⁾ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มเช่นเดียวกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่แพทย์ผู้วิจัยกำหนดให้มีการวัดค่าระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินเพียง 1 ตำแหน่ง ซึ่งอาจไม่เพียงพอที่จะเป็นตัวแทนของรอยโรคทั้งหมด ทำให้ค่าระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินบริเวณรอยโรคขัดแย้งกับการประเมินทางคลินิก นอกจากนี้แพทย์ผู้วิจัยยังตั้งข้อสังเกตว่าฝ้าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดมักจะจางบริเวณขอบของพยาธิสภาพก่อน รวมถึงรอยโรคบริเวณหน้าผากจะจางลงเร็วกว่าบริเวณอื่นของใบหน้า อีกทั้งการประเมิน

ด้วยค่าความเข้มของเม็ดสี เป็นการประเมินทั่วไปหน้า และพิจารณาทั้งความเข้มและการกระจายตัวของฝ้า การลดลงจึงอาจเห็นไม่ชัดเจน นอกจากนี้ วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดมีความปลอดภัยสูงมาก เพราะ ไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาเลย

4. ข้อดีของการศึกษาวิจัยนี้คือ

1. เป็นการศึกษาแบบ split-face และแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด และ กลุ่มที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด เพียงอย่างเดียว จึงทำให้มีข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (balanced baseline characteristics)

2. มีการอำพรางผู้ประเมิน (accessor-blinded trial) คือแพทย์ผู้ประเมินผล ประเมินอาการแสดงทางคลินิกจากรูปถ่าย ทำให้ไม่ทราบ ผลการสุ่มเลือกวิธีการทดลอง เพื่อลดอคติที่เกิดจากการประเมินผล

3. เป็นการศึกษาแรกที่ทดสอบประสิทธิภาพของการเปิดผิวด้วยด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดในการรักษาฝ้า เพื่อเปรียบเทียบกับทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดซึ่งเป็นงานวิจัยที่ปรับใช้กับการรักษาจริงได้

4. ยาที่ต้องการศึกษาวิจัย อาสาสมัครทุกคนได้ถูกกำหนดว่าให้ใช้สบู่ล้างหน้า, ครีมบำรุง, ครีมกันแดด และทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด ของโครงการวิจัยนี้เท่านั้น และแนะนำให้งดการใช้ยาอย่างอื่นจากภายนอกโครงการวิจัย ดังนั้นอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการรักษาที่เหมือนกัน มีการควบคุมตัวแปรกวน (confounding variable)

5. มีตัวชี้วัดในการบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ได้แก่ การประเมิน modified MASI score, การใช้ Mexameter วัดค่าความเข้มของฝ้า, การประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ และ การประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

5. ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ

1. ตัวแปรกวน : งานวิจัยนี้อาจมีปัจจัยตัวกวนที่ควบคุมไม่ได้ แต่น้อย หรือปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อการรักษา ตัวอย่างเช่น ฮอร์โมน ความเครียด ระยะเวลาการตากแดดต่อวัน เล่นกีฬา การใช้ยาทาบางชนิดที่คนไข้ไม่ได้แจ้ง

2. ระยะเวลาการติดตามผลวิจัย: งานวิจัยนี้ติดตาม 12 สัปดาห์ ซึ่งอาจจะน้อยเกินไป โดยควรจะติดตามด้วยระยะเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์ อาจทำให้เห็นผลของการรักษาฝ้าได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

3. Contamination/co- intervention: ระหว่างงานวิจัยอาสาสมัครอาจซื้อยาอื่นมาทา หรือใช้ยาอื่นที่เกี่ยวข้องกับการรักษาฝ้า

4. Reliability and validity concern: เครื่องมือในการวัดค่าต่างๆ ทั้ง Mexameter® MX 16 ซึ่งเป็นเครื่องมือที่วัดความเข้มบริเวณผิวหนังบริเวณใบหน้าโดย ทั้งๆที่ เครื่องมือเหล่านี้ได้รับการตั้งค่าและการปรับค่าให้เป็นมาตรฐานและใช้แพทย์เพียงคนเดียวในการประเมินเพื่อให้เกิดความแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามตำแหน่งที่ใช้วัด ค่า melanin index นั้นมีความแตกต่างกัน ทำให้น้ำหนักในการกดเครื่องมือต่างกันด้วย อีกทั้งการวัดโดยใช้เครื่องมือทั้งสองชนิดนี้กระทำเพียงตำแหน่งเดียวซึ่งอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนเพื่อประเมินพยาธิสภาพเวลาวัดค่า อาจของใบหน้าทั้งหมดได้

5. Loss to follow up visit: ในงานวิจัยนี้พบว่าอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัยและถูกคัดออกจากโครงการวิจัยรวมทั้งหมด 1 คนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 2.63 ทำให้มีข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ ขาดหายซึ่งอาจส่งผลต่อ การกระจายตัวของข้อมูล, การมี power น้อยลงซึ่งอาจทำให้งานวิจัยนี้ ไม่ได้เป็นตัวแทนของข้อมูลประชากรทั้งหมด และอาจมีปัญหาการ balance ของข้อมูลทั้งสองกลุ่ม การทดลอง อย่างไรก็ตาม ในงานวิจัยนี้ยังมีการกระจายของข้อมูลแบบปกติ (normal distribution) และ ไม่มีปัญหาเรื่องการ balance ของข้อมูลทั้งสองกลุ่มเนื่องจากการศึกษาวิจัยแบบ intra-individual split face

6. จำนวนของอาสาสมัครที่อาจน้อยไป ทำให้การแปลผลอาจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

6. ข้อเสนอแนะ

1. ควรเพิ่มระยะเวลาการติดตามอาการเพื่อดูผลการรักษาในระยะยาว
2. ควรวัดใช้เครื่องมือ Mexamete r และ Visio scan วัดในหลายๆตำแหน่งของพยาธิสภาพบนใบหน้าหรือใช้เครื่อง Visia เพื่อประเมินสภาพผิวทั้งใบหน้าเพื่อความแม่นยำมากขึ้น
3. ศึกษาถึงระดับพลังงานที่เหมาะสม ที่ระดับความแรงต่างๆ กัน ของ เลเซอร์ชนิดแฟรคชั่นแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดเพื่อประสิทธิภาพการรักษาที่ได้ผลมากยิ่งขึ้น
4. การไม่มาติดตามนัดของอาสาสมัครแก้ไขได้โดยการนัดอาสาสมัครในช่วงที่อาสาสมัครสะดวกมาพบผู้วิจัยได้ มีการโทรติดต่ออาสาสมัครเพื่อยืนยันวันนัดติดตามผล มีช่องทางการติดต่อหลายช่องทาง ตัวอย่างเช่น ติดต่อทางเบอร์โทรศัพท์มือถือ เบอร์โทรศัพท์บ้าน อีเมล เพื่อติดต่อกับอาสาสมัคร และสอบถามจำนวนเม็ดยาที่เหลือ หากอาสาสมัคร ไม่สามารถนำยามาคืนได้ เป็นต้น

5. อาจเพิ่มจำนวนของอาสาสมัครเพื่อประเมินผลการรักษาให้ดีขึ้นและแม่นยำในการวิจัยมากขึ้น

7. สรุป

วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ไตด้วยนำส่งยาด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาด มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้ โดยมีแนวโน้มดีกว่าเมื่อเทียบกับการทาด้วยสารสกัด 0.625% oxyresveratrol จากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาฝ้าโดยเฉพาะกลุ่มที่ต่อต้านการทายาฝ้าเพียงอย่างเดียวมาก่อน และมีความปลอดภัยสูง





บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4): 689-97.
2. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55(6):1048-65.
3. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *The British journal of dermatology*. 2002; 146(2): 228-37.
4. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014; 89(5): 771-82.
5. Corsi H. Chloasma Virginum Periorale. *Proc R Soc Med*. 1935; 28: 1169.
6. Renoo Kotrajaras CIDRCTloD RK. The report on improvement of dermatological practices in Thailand: Institute of Dermatology; 1984.
7. Sivayathorn A. Melasma in Orientals. *Clin Drug Invest*. 1995; 10(2): 34-40.
8. ปรียา กุลละวณิชย์ ปพ, editor. *Dermatology 2020*. 1 ed. กรุงเทพฯ: โอลิสติก พับลิชชิ่ง; 2555.
9. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65(4): 689-97; quiz 98.
10. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatology and therapy*. 2014; 4(2): 165-86.
11. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(7): 760-72.
12. Thirion L, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Whitening effect of a dermocosmetic formulation: a randomized double-blind controlled study on melasma. *International journal of cosmetic science*. 2006; 28(4): 263-7.
13. Goldsmith LA, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th ed*: McGraw-Hill books; 2012.

14. Tengamnuay P, Pengrungruangwong K, Pheansri I, Likhitwitayawuid K. Artocarpus lakoocha heartwood extract as a novel cosmetic ingredient: evaluation of the in vitro anti-tyrosinase and in vivo skin whitening activities. *International journal of cosmetic science*. 2006; 28(4): 269-76.
15. Jagtap UB, Bapat VA. Artocarpus: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*. 2010; 129(2): 142-66.
16. Mongkolsuk, S.; Robertson, Alexander; Towers, R. 2,3',4,5'-Tetrahydroxystilbene from *Artocarpus lakoocha*. *J. Chem. Soc.* 1957, 2231-2233.
17. Daniels R. Strategies for skin penetration enhancement. *Strategies*. 2010;.14 :10
18. Saedi N, Jalian HR, Petelin A, Zachary C. Fractionation: past, present, future. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012; (2)31 .9-105:
19. Khan MH, Sink RK, Manstein D, Eimerl D, Anderson RR. Intradermally focused infrared laser pulses: thermal effects at defined tissue depths. *Lasers in surgery and medicine*. 2005;. 80-270:(4)36
20. Polnikorn N, Jerasuthas S. unpublished data,2008
21. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84:623-35.
22. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tuckar N, Herman R, et al 4..Chloasma-the mask of pregnancy. *Coll Antropol*. 2008;32:139-41.
23. Plenck JJ. *Doctrina de Morbis Cutaneis. Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingtur*. Vienna, J.F: Van Overbeke; 1776.
24. Cho TH, Hong SB, Ryou JH, Lee MH. Quality of life in melasma. *Korean Journal of Dermatology*. 2007;45(3):232-6.
25. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al 29. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:1254-62.
26. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol*. 2006;45:285-8.
27. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA*. 1967;199:601-5.
28. Alves GF, Nogueira LSC, Varella TCN. Dermatologia e gestação. *An Bras Dermatol*. 2005;80:179-86.

29. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al .Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24:1060-9.
30. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al . Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130:2092-7.
31. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol*. 2008; 84:450-62
32. Wu IB, Lambert C, Lotti TM, Hercogová J, Sintim-Damoa A, Schwartz RA.Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147:413-8.
33. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA*. 1967;199:601-5.
34. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:655-62.
35. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2622-31.
36. Ediger TR, Kraus WL, Weinman EJ, Katzenellenbogen BS. Estrogen receptor regulation of the Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor. *Endocrinology*. 1999;140:2976-82.
37. Stemmer-Rachamimov AO, Wiederhold T, Nielsen GP, James M, PinneyMichalowski D, Roy JE, et al . NHE-RF, a merlin-interacting protein, is primarily expressed in luminal epithelia, proliferative endometrium, and estrogen receptorpositive breast carcinomas. *Am J Pathol*. 2001;158:57-62.
38. Martin AG, Leal-Khoury S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol*. 1992;31:375-8.
39. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al .Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011; 131:1692-700.
40. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:5-6.
41. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46:111-6.

42. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:698-710.
43. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:151-6.
44. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol.* 1991; 125:192-3.
45. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg.* 2009;35:1244-50.
46. Adalatkah H, Sadeghi-bazargani H, Amini-sani N, Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: A case-control study. *BMC Dermatol.* 2008;8:3.
47. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:151-6.
48. Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical casecontrol study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1088-94.
49. O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol.* 1999;141:592-3.
50. O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the forearms. *Australas J Dermatol.* 1997;38:35-7.
51. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 54(5):S282-S90.
52. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64(1):78-83.e2.
53. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003;149:572-7.

54. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:59-66. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al . 55.Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L,Hassun K, Almeida AR, et al .Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol*. 2006; 156:13-20.
56. Misery L, Schmitt AM, Boussetta S, Rahhali N, Taieb C. Melasma: measure of the impact on quality of life using the French version of MELASQOL after cross-cultural adaptation. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:331-2.
57. Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R. Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: the MelasQoL-TR study. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:95-9.
58. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37:897-903.
59. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Prota G. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochim Biophys Acta* 1991;1073:85-90.
60. Amer M, Metwalli M. Topical hydroquinone in the treatment of some hyperpigmentary disorders. *Int J Dermatol* 1998;37:449-50.
61. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists Inc; 2004. pp. 3415, 3463-6.
62. Halder R, Nordlund JJ. Topical treatment of pigmentary disorders.In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP,editors. The pigmentary system physiology and pathology New York: Oxford University Press; 1998. pp. 969-75.
63. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975;111:40-8.
64. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: a vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-21.
65. Murray L, editor. Physicians' desk reference. 57th ed.Montvale, NJ: Thomson PDR; 2003. p. 545, 945, 1387.
66. Thomas JR III, Doyle JA. The therapeutic uses of topical vitamin A acid. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:505-13.

67. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists Inc; 2004. pp. 3415, 3463-6.
68. Neering H. Treatment of melasma (chloasma) by local application of a steroid cream. *Dermatologica* 1975;151:349-53.
69. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Treatment of melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology* 1994;188:170.
70. Robertson DB, Maibach HI. Topical corticosteroids. *Int J Dermatol* 1982;21:59-67.
71. Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clinical therapeutics*. 1998;20(5):945-59.
72. Verallo-Rowell V, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1988;143:58-61.
73. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *International journal of dermatology*. 1991;30(12):893-5.
74. Murray L, editor. Physicians' desk reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2003. p. 545, 945, 1387
75. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy*. 2007;20(5):308-13.
76. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996;22:443-7.
77. Bleehen SS. The treatment of hypermelanosis with 4-isopropylcatechol. *Br J Dermatol* 1976;94:687-94.
78. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *International journal of dermatology*. 2000;39(4):299-301.
79. Va ´zquez M, Sa ´nchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis*. 1983;32:92-6.
80. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993; 129:415-21.
81. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol*. 1994;130:727-33.

82. Sivayathorn A, Verallo-Rowell V, Graupe K. 20% azelaic acid cream in the topical treatment of melasma: a double-blind comparison with 2% hydroquinone. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:680–4.
83. Leenutaphong V, Nettakul A, Rattanasuwon P. Topical isotretinoin for melasma in Thai patients: a vehicle-controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 1999;82:868–74.
84. Ennes SBP, Paschoalick RC, De Avelar Alchorne MM. A double-blind comparative placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat.* 2000;11:173–9.
85. Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology.* 2003;206:316–20.
86. Francisco-Diaz J, Cristi-Cataluna I, Cruz DD, Verallo-Rowell VM. A double-blind randomized placebo controlled trial on the efficacy and safety of botanical extract (Gigawhite 5% solution) in the treatment of melasma. *J Phil Dermatol Soc.* 2004; 13:18–23.
87. Thirion L, Pierard-Franchimont C, Pierard G. Whitening effect of a dermocosmetic formulation: a randomized double-blind controlled study on melasma. *Int J Cosmet Sci.* 2006;28:263–7.
88. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007; 156:997–1004.
89. Huh SY, Shin JW, Na JI, et al. Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face trial. *J Dermatol.* 2010;37:311–5.
90. Alvin G, Catambay N, Vergara A, Jamora MJ. A comparative study of the safety and efficacy of 75% mulberry (*Morus alba*) extract oil versus placebo as a topical treatment for melasma: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:1025–31.
91. Kanechorn NA, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2012;14:150–4.
92. Altaei T. The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC Dermatol.* 2012;12:18
93. Nordlund J, Grimes P, Ortonne J-P. The safety of hydroquinone. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2006;20(7):781-7.

94. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999;25(4):282–4.
95. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, et al. Therapeutic effect of topical of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci.* 2002;17:518–23.
96. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003;42(12):966–72.
97. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis.* 2003;72(1):67–72.
98. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castaneda-Cazares JP. A doubleblind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol.* 2004;43(8):604–7.
99. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol.* 2008;159:697–703.
100. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-lasting clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):611–8.
101. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2011;10:282–7.
102. Wetwitayaklung P. chemical constituents from the heartwood of *Artocarpus lakoocha*: chulalongkorn; 2537.
103. Namdaung, U., Aroonrerk, N., Suksamram, S., Danwisetkanjana, K., Saenboonrueng, J., Arjchomphu, W., Suksamram, A., 2006. Bioactive constituents of the root bark of *Artocarpus rigidus* subsp. *rigidus*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 54, 1433–1436.
104. Jensen, M.M., Wright, D.N., Robison, R.A., 1977. *Microbiology for the Health Sciences*. Prentice Hall, International Inc., London.

105. Likhitwitayawuid, K., Chaiwiriya, S., Sritularak, B., Lipipun, V., 2006. Antiherpetic flavones from the heartwood of *Artocarpus gomezianus*. *Chemistry&Biodiversity* 3, 1138–1143.
106. Likhitwitayawuid, K., Sritularak, B., Benchanak, K., Lipipun, V., Mathew, J., Schinaz, R.F., 2005. Phenolics with antiviral activity from *Millettia erythrocalyx* and *Artocarpus lakoocha*. *Natural Product Research* 19, 177–182.
108. Chuanasa, T., Jurairatana, P.J., Lipipun, V., Likhitwitayawuid, K., Suzuki, M., Pramyothin, P., Hattori, M., Shiraki, K., 2008. Anti-herpes simplex virus (HSV-1) activity of oxyresveratrol derived from Thai medicinal plant: mechanism of action therapeutic efficacy on cutaneous HSV-1 infection in mice. *Antiviral Research* 80, 62–70.
109. Saowakon, N., Tansatit, T., Wanichanon, C., Chaakul, W., Reutrakul, V., Sobhan, P., 2009. *Fasciola gigantica*: anthelmintic effect of the aqueous extract of *Artocarpus lakoocha*. *Experimental Parasitology* 122, 289–298.
110. Salguero, C.P., 2003. *A Thai Herbal Traditional Recipes for Health and Harmony*. Findhorn Press, Scotland, pp. 119.
111. มหาวิทยาลัยมหิดล ค. “มหาด”. . หนังสือสมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. p. 57-60.
112. Aftab N, Likhitwitayawuid K, Vieira A. Comparative antioxidant activities and synergism of resveratrol and oxyresveratrol. *Natural product research*. 2010;24(18):1726-33.
113. Suwannarat P. Efficiency of *Artocarpus lakoocha* Heartwood extract in the treatment of axillary hyperpigmentation: Mae Fah Luang University; 2013.114.
114. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res* 2002;16:567-71.
115. Yamakoshi J, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, Kubota Y, et al. Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grapeseeds improves chloasma. *Phytother Res* 2004;18:895-9.
116. Cuce LC, Bertino MC, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peeling. *Dermatol Surg* 2001;27:12-4.
117. Lim JT, Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg*. 1997;23:177–9.
118. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Muzzafar F. Comparison of 30% salicylic acid with Jessner’s solution for superficial chemical peeling in epidermal melasma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:205–8.

119. Azzam OA, Leheta TM, Naqui NA, Shaarawy E, Hay RM, Hilal RF. Different therapeutic modalities for the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8(4):275–81.
120. Iknur T, Bicak MU, Demirtasoglu M, et al. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma. *Dermatol Surg*. 2010;36(4):490–5.
121. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR, et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1030–5.
122. Faghihi G, Shahingohar A, Siadat AH. Comparison between 1% tretinoin peeling versus 70% glycolic acid peeling in the treatment of female patients with melasma. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1439–42.
123. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol*. 2002;138:1578–82.
124. Kunachak S, Leelaudomlipi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment for melasma. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25:114-7.
125. LI YH, Chen JZ, WEI HC, Wu Y, Liu M, XU YY, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(5):693-701.
126. anni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1998;24(3):315-20.
127. Bernstein LJ, Kauvar AN, Grossman MC, Geronemus RG. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1997;519:(7)23 .25
128. Alster TS, Lupton JR. Prevention and treatment of side effects and complications of cutaneous laser resurfacing. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;-308:(1)109 16
129. Jeong JT, Kye YC. Resurfacing of pitted facial acne scars with a long-pulsed Er:YAG laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2001;.10-107:(2)27
130. Manuskiatti W, lamphonrat T, Wanitphakdeedecha R, Eimpunth S. Comparison of fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet and carbon dioxide lasers in resurfacing of atrophic acne scars in Asians. *Dermatologic surgery: official*

- publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2013;1)39 Pt .20-111:(1
131. Tanzi EL, Alster TS. Treatment of Atrophic Facial Acne Scars with a Dual-Mode Er:YAG Laser. *Dermatologic Surgery*. 2002;.5-551:(7)28
 132. Komaroff AL (ed). *Skin Care and Repair, Special Health Report*. Harvard Medical School 36.
 133. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis-an update. *Lasers Med Sci*. 2010 Jan;25(1):137-44.
 134. Narurkar VA. Nonablative fractional resurfacing in the male patient. *Dermatol Ther*. 2007 Nov-Dec;20(6):430-5.
 135. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002. Aug;28(8):742-4.
 136. Goldberg D. New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source. *J Cutan Laser Ther*. 2000 Jun;2(2):59-61.
 137. Atiyeh BS, Dibo SA. Nonsurgical—Nonablative Treatment of Aging Skin: Radiofrequency Technologies Between Aggressive Marketing and Evidence-Based Efficacy. *Aesth Plast Surg*. 2009 May;33(3):283-94.
 138. Goldberg DJ, Cutler KB. Nonablative treatment of rhytids with intense pulsed light. *Lasers Surg Med*. 2000;26(2):196-200.
 139. Goldberg DJ, Whitworth J. Laser skin resurfacing with the Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg*. 1997 Oct;23(10):903-6.
 140. Helfrich YR, Sachs DL, Voorhees JJ. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatol Nurs*. 2008 Jun;20(3):177-83.
 141. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis—an update. *Lasers Med Sci*. 2010 Jan;25(1):137-44.
 142. Bodendorf MO, Grunewald S, Wetzig T, Simon JC, Paasch U. Fractional laser skin therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Apr;7(4):301-8.
 143. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*. 2004;34(5):426-38.
 144. Laser-induced transepidermal elimination of dermal contents by fractional photothermolysis. *J Biomed Opt*. 2006 Jul-Aug;11(4):041115.

145. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers in surgery and medicine*. 2004;.38-426:(5)34
146. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B, Rahman Z, Jiang K, Tanner H, et al. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;.107-96:(2)39
147. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *The New England journal of medicine*. 1999; .46-738:(10)341
148. Gillman T, Penn J, Bronks D, Roux M. A re-examination of certain aspects of the histogenesis of the healing of cutaneous wounds; a preliminary report. *The British journal of surgery*. 1955;.53-141:(178)43
149. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Fractional photothermolysis: a novel treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Archives of dermatology*. 2007;.2-1450:(11)143
150. Fisher GH, Geronemus RG. Short-term side effects of fractional photothermolysis. *Dermatol Surg*. 2005 Sep;31(9 Pt 2):1245-9.
151. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg*. 2004;30(9):1196–200.
152. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimputh S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg*. 2012;36:76–87.
153. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA, et al. Non-ablative 1,550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face study. *Lasers Surg Med*. 2010;42:607–12.
154. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, et al. Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:516–23.
155. Goldman MP, Gold MH, Palm MD, et al. Sequential treatment with triple combination cream and intense pulsed light is more efficacious than sequential treatment with

- an inactive (control) cream and intense pulsed light in patients with moderate to severe melasma. *Dermatol Surg*. 2011;37(2):224–33.
156. Passeron T, Fontas E, Kang HY, et al. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol*. 2011;147:1106–8.
 157. Park KY, Kim DH, Kim HK, et al. A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:864–70.
 158. Hong SP, Han SS, Choi SJ, et al. Split-face comparative study of 1550 nm fractional photothermolysis and trichloroacetic acid 15% chemical peeling for facial melasma in Asian skin. *J Cosmet Laser Ther*. 2012;14:81–6.
 159. Kar HK, Gupta L, Chauhan A. A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:165–71.
 160. Figueiredo SL, Trancoso SS. Single-session intense pulsed light combined with stable fixed-dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. *Dermatol Ther*. 2012;25:477–80.
 161. Nino M, Calabro G, Santoianni P. Topical delivery of active principles: The field of dermatological research. *Dermatol Online J* 2010;16(1):4.
 162. Sandberg C, Halldin CB, Ericson MB, Larko O, Krogstad AL, Wennberg AM. Bioavailability of aminolaevulinic acid and methylaminolaevulinate in basal cell carcinomas: A perfusion study using microdialysis in vivo. *Br J Dermatol* 2008;159(5): 1170–1176.
 163. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001;145(3): 467–471.
 164. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*. 2008;8-1261:(11)26
 165. Sklar LR, Burnett CT, Waibel JS, Moy RL, Ozog DM. Laser assisted drug delivery: a review of an evolving technology. *Lasers in surgery and medicine*. 2014;46(4):249-62.

166. Smith NB. Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery. *International journal of nanomedicine*. 2007;.585:(4)2
167. Polat BE, Hart D, Langer R, Blankschtein D. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends. *Journal of Controlled Release*. 2011;.48-330:(3)152
168. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(2):115-24.
169. Forster B, Klein A, Szeimies RM, Maisch T. Penetration enhancement of two topical 5-aminolevulinic acid formulations for photodynamic therapy by erbium:YAG laser ablation of the stratum corneum: Continuous versus fractional ablation. *Exp Dermatol* 2010;19(9):806–812.
170. Lee WR, Shen SC, Pai MH, Yang HH, Yuan CY, Fang JY. Fractional laser as a tool to enhance the skin permeation of 5-aminolevulinic acid with minimal skin disruption: A comparison with conventional erbium:YAG laser. *J Control Release* 2010;145(2):124–133.
171. Haedersdal M, Katsnelson J, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO₂ laser pretreatment. *Lasers Surg Med* 2011; 43(8):804–813.
172. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med* 2010;42(2):113–122.
173. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Hædersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: A randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012;167(2):461.
174. Helsing P, Togsverd-Bo K, Veierød MB, Mørk G, Haedersdal M. Intensified fractional CO₂ laser-assisted photodynamic therapy vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: A randomized half-side comparative trial on dorsal hands. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1087–1092.
175. Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Enhanced efficacy of photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinic acid in recalcitrant periungual warts after ablative carbon dioxide fractional laser: A pilot study. *Dermatol Surg* 2009;35(12): 1927–1932.

176. Kim SK, Park JY, Song HS, Kim YS, Kim YC. Photodynamic therapy with ablative carbon dioxide fractional laser for treating Bowen disease. *Ann Dermatol* 2013;25(3):335–339.
177. J Lippert RS, Vic M. Fractional carbon dioxide laser improves nodular Basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl-5-aminolevulinate. *Dermatol Surg* 2013;39(8):1202–1208.
178. Haak CS, Farinelli WA, Tam J, Doukas AG, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med* 2012;44(10):787–795.
179. Baron ED, Harris L, Redpath WS, Shapiro H, Hetzel F, Morley G, Bar-Or D, Stevens SR. Laser-assisted penetration of topical anesthetic in adults. *Arch Dermatol* 2003;139(10):1288–1290.
180. Singer AJ, Weeks R, Regev R. Laser-assisted anesthesia reduces the pain of venous cannulation in children and adults: A randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2006;13(6): 623–628.
181. Oni G, Brown SA, Kenkel JM. Can fractional lasers enhance transdermal absorption of topical lidocaine in an in vivo animal model? *Lasers Surg Med* 2012;44(2):168–174.
182. Koh JL, Harrison D, Swanson V, Norvell DC, Coomber DC. A comparison of laser-assisted drug delivery at two output energies for enhancing the delivery of topically applied LMX-4 cream prior to venipuncture. *Anesth Analg* 2007;104(4): 847–849.
183. Bachhav YG, Summer S, Heinrich A, Bragagna T, Bohler C, Kalia YN. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J Control Release* 2010;146(1):31–36.
184. Yun PL, Tachihara R, Anderson RR. Efficacy of erbium: yttrium-aluminum-garnet laser-assisted delivery of topical anesthetic. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 542–547.
185. Bachhav YG, Summer S, Heinrich A, Bragagna T, Bohler C, Kalia YN. Using laser microporation to improve transdermal delivery of diclofenac: Increasing bioavailability and the range of therapeutic applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;78(3): 408–414.

186. Lee WR, Shen SC, Fang CL, Liu CR, Fang JY. Skin pretreatment with an Er:YAG laser promotes the transdermal delivery of three narcotic analgesics. *Lasers Med Sci* 2007;22(4):271–278.
187. Lee WR, Shen SC, Wang KH, Hu CH, Fang JY. The effect of laser treatment on skin to enhance and control transdermal delivery of 5-fluorouracil. *J Pharm Sci* 2002;91(7):1613–1626.
188. Gomez C, Costela A, Garcia-Moreno I, Llanes F, Teijon JM, Blanco D. Laser treatments on skin enhancing and controlling transdermal delivery of 5-fluorouracil. *Lasers Surg Med* 2008;40(1):6–12.
189. Waibel JS, Wulkan AJ, Shumaker PR. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Lasers Surg Med* 2013;45(3):135–140.
190. Lee WR, Pan TL, Wang PW, Zhuo RZ, Huang CM, Fang JY. Erbium:YAG laser enhances transdermal peptide delivery and skin vaccination. *J Control Release* 2008;128(3):200–208.
191. Yu J, Bachhav YG, Summer S, Heinrich A, Bragagna T, Bohler C, Kalia YN. Using controlled laser-microporation to increase transdermal delivery of prednisone. *J Control Release* 2010;148(1):e71–e73.
192. Waibel JS, Wulkan AJ, Shumaker PR. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Lasers Surg Med* 2013;45(3):135–140.
193. Issa MC, Kassuga LE, Chevrand NS, Pires MT. Topical delivery of triamcinolone via skin pretreated with ablative radiofrequency: A new method in hypertrophic scar treatment. *Int J Dermatol* 2013;52(3):367–370.
194. Lee WR, Pan TL, Wang PW, Zhuo RZ, Huang CM, Fang JY. Erbium:YAG laser enhances transdermal peptide delivery and skin vaccination. *J Control Release* 2008;128(3):200–208.
195. Chen X, Shah D, Kosiratna G, Manstein D, Anderson R R, Wu MX. Facilitation of transcutaneous drug delivery and vaccine immunization by a safe laser technology. *J Control Release* 2012;159(1):43–51.
196. Lee WR, Shen SC, Al-Suwayeh SA, Yang HH, Yuan CY, Fang JY. Laser-assisted topical drug delivery by using a low-fluence fractional laser: Imiquimod and macromolecules. *J Control Release* 2011;153(3):240–248.
197. Hsiao CY, Huang CH, Hu S, Ko YS, Sung HC, Chen CC, Huang SY. Fractional carbon dioxide laser treatment to enhance skin permeation of ascorbic acid 2-glucoside with minimal skin disruption. *Dermatol Surg* 2012;38(8): 1284–1293.

198. Waibel J, Wulkan A. Split face comparison of the effects of vitamin CE ferulic formula serum to decrease post-operative recovery and increase neocollagenesis in fractional ablative laser resurfacing for photodamage. *Laser Surg Med* 2013;45 (Suppl 25):1–93.
199. Trelles MA, Lecle`re FM, Marti´nez-Carpio PA. Fractional carbon dioxide laser and acoustic-pressure ultrasound for transepidermal delivery of cosmeceuticals: A novel method of facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37(5):965–972.
200. Waibel JDS, Badiavas E. A pilot study of laser assisted delivery of allogenic mesenchymal cutaneous stem cells resulting in functional chimeric mouse model. *Laser Surg Med* 2012;44(Suppl 24):1–94.
201. Bloom BS, Brauer JA, Geronemus RG. Ablative fractional resurfacing in topical drug delivery: an update and outlook. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2013;39(6):839-48.
202. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials*. 1998;19(6):589-601.
203. Rattakul B. Comparative, Split-Face Study Using a 1,927 nm Thulium Fiber Fractional Laser with 4% Hydroquinone and 4% Hydroquinone alone to Treat Epidermal or Mixed, Moderate to Severe Melasma in Thai population, Unpublish data. 2014.
204. Cripps DJ. Natural and artificial photoprotection. *Journal of Investigative Dermatology*. 1981; 77(1).
205. Turlaki A, Galimberti MG, Pellacani G, Bencini PL. Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream. *The Journal of dermatological treatment*. 2014; 25(3): 218-22.
206. JeongEun Kim, Jae Kyung Kim, JooYeonKo, Young Suck Ro, Chang SE. Topical Application of Whitening Agents after Erbium-doped Yttrium Aluminum Garnet Fractional Laser Treatment for Melasma in Asians: A Randomized Controlled Split-face Study. *Medical Lasers*. 2012; 1(1): 3-10.

ประวัติย่อผู้วิจัย



ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	ชวพร สุดโนรีกุล
วัน เดือน ปี เกิด	14 เมษายน พ.ศ. 2529
สถานที่เกิด	จังหวัดกรุงเทพมหานคร
ที่อยู่ปัจจุบัน	546 ซอยลาดพร้าว 94 ถนนลาดพร้าว แขวงวังทองหลาง เขตพลับพลา กรุงเทพมหานคร 10310
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานในปัจจุบัน	-
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2545	ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 3 จาก โรงเรียนบดินทรเดชา (สิงห์ สิงหเสนีย์) กรุงเทพมหานคร
พ.ศ. 2548	ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 6 จาก โรงเรียนโรงเรียนบดินทรเดชา (สิงห์ สิงหเสนีย์) กรุงเทพมหานคร
พ.ศ. 2554	แพทยศาสตรบัณฑิตมหาวิทยาลัยรังสิต กรุงเทพมหานคร
พ.ศ. 2559	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ