

การศึกษาประสิทธิผลของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในการรักษาสิว



ปริญญานิพนธ์
ของ
ณัฐชาติ จุไรรัตนภรณ์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2559

การศึกษาประสิทธิผลของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในการรักษาสิว



ปริญญานิพนธ์
ของ
ณัฐชาติ จุไรรัตนภรณ์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2559

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาประสิทธิผลของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในการรักษาสิว



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2559

ณัฐชาติ จุไรรัตนภรณ์. (2559). การศึกษาประสิทธิผลของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในการรักษาสิว ปริญญานิพนธ์ วท.ม.กรุงเทพฯ(ตจวิทยา). : บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม : รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล , อาจารย์ ดร. นายแพทย์ เทพ เฉลิมชัย.

ภูมิหลัง: สิวเป็นโรคผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมไขมันและรูขุมขน การรักษาสิวส่วนใหญ่ ประกอบด้วย ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน และยาทาเฉพาะที่ เช่น ยาเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์, อีรีโทรมัยซิน, คลินดามัยซิน และ เรตินอยด์ ปัจจุบันพบว่า ยาปฏิชีวนะชนิดทาโดยเฉพาะยาทาคลินดามัยซิน เริ่มพบอัตราการดื้อยาสูงขึ้น ปัจจุบันมีการศึกษายาใหม่ซึ่งเป็นยาทางเลือกโดยมีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลินทรีย์ เช่น แร่เงิน ที่ผ่านกระบวนการผลิตทำให้มีอนุภาคขนาดเล็กระดับนาโนเมตร เป็นที่น่าสนใจ มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* (P. acnes) ได้ และสามารถลดอาการอักเสบได้ด้วย โดยยังไม่เคยมีการศึกษาทางคลินิกในการนำอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในการรักษาสิวมามาก่อน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเจลทาเฉพาะที่อนุภาคระดับนาโนของแร่เงินร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง โดยเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะชนิดทาคลินดามัยซิน ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

วิธีการศึกษา: งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบ และอำพรางทั้งสองฝ่าย ผู้วิจัยได้คัดเลือกอาสาสมัครที่มีความรุนแรงของสิวะระดับปานกลาง จำนวน 64 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่มเลือก กลุ่มละ 32 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยาทาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และกลุ่มที่ได้รับยาทาคลินดามัยซินร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยติดตามและเปรียบเทียบผลการรักษาของทั้งสองกลุ่ม โดยเปรียบเทียบจำนวนเม็ดสิ้วอักเสบ จำนวนสิ้วอุดตัน ระดับความแดงของสิ้ว ระดับค่าความแดงของสิ้วโดยวัดจากเครื่อง Mexameter ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยา และคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครที่เปลี่ยนแปลงไป ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

ผลการศึกษา: หลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 8 สัปดาห์ พบว่าเม็ดสิ้วอุดตัน, สิ้วอักเสบ และจำนวนสิ้วโดยรวมของทั้งสองกลุ่มมีจำนวนลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดสิ้วอุดตันในกลุ่มแร่เงิน พบว่า มีค่าลดลงร้อยละ 61.1 และในกลุ่มคลินดามัยซินลดลงร้อยละ 66.8 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้น โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.22$) เมื่อเปรียบเทียบจำนวนสิ้วอักเสบในกลุ่มแร่เงิน พบว่ามีค่าลดลงร้อยละ 79.7 และในกลุ่มคลินดามัยซินลดลงร้อยละ 72.6 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.18$) และเมื่อเปรียบเทียบจำนวนสิ้วโดยรวมในกลุ่มแร่เงิน พบว่ามีค่าลดลงร้อยละ 69.5 และในกลุ่มคลินดามัยซินลดลงร้อยละ 70.7 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.71$) นอกจากนี้ผลการศึกษาด้านระดับความแดงของสิ้วของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน การศึกษาเกี่ยวกับระดับ

ความพึงพอใจของอาสาสมัคร และคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มดีขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่าง ยกเว้นความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวที่ 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มแร่เงินมีความพึงพอใจดีขึ้นมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซินอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.01$) ผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อยที่สุด คือ ผื่นแพ้ และระคายเคือง จากยา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากยาที่ศึกษา

สรุปผล: เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาสิวระดับปานกลางได้ดีเทียบเท่ากับ 1% คลินดามัยซิน เมื่อใช้ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

คำสำคัญ: อนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน, 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์, คลินดามัยซิน, สิว



THE STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF SILVER NANOPARTICLE GEL
IN THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS



AN ABSTRACT
BY
NATTHACHAT JURAIRATTANAPORN

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Dermatology
At Srinakharinwirot University
April 2016

Natthachat Jurairattanaporn. (2016). *The study on the effectiveness of silver nanoparticle gel in the treatment of acne vulgaris*. Master thesis, M.Sc. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Assoc.Prof. Montree Udompataikul, Dr.Thep Chalermchai.

Background: Treatments for acne vulgaris commonly use antimicrobials and comedolytic agents. Considering bacterial resistance to topical antibiotics, an alternative treatment such as silver manufactured into nanoparticles has been receiving attention. Silver nanoparticles have an antibacterial effect against *Propionibacterium acnes* and are also anti-inflammatory. Clinical study of silver nanoparticle gel for the treatment of acne vulgaris is limited.

Objective: This study compares the efficacy and safety between silver nanoparticle gel and 1% clindamycin gel when each is combined with 2.5% benzoyl peroxide for the treatment of moderately severe acne vulgaris

Methods: This is an experimental, double-blinded, randomized-controlled study. Sixty-four moderately severe acne patients were enrolled. They were randomized to receive either silver nanoparticle gel with 2.5% benzoyl peroxide or clindamycin gel with 2.5% benzoyl peroxide (32 patients each). The clinical outcomes were evaluated for inflammatory and non-inflammatory acne count, acne redness, the patients' satisfaction and patients' Dermatology Life Quality Index (DLQI) at the baseline and at 2, 4, 6 and 8-week visits.

Results: After 8 weeks of follow-up, the average mean percent change from the baseline non-inflammatory and inflammatory acne count gradually declined in both silver nanoparticle and clindamycin groups. At the study endpoint (8-week visit), the average mean percent change from the baseline of inflammatory acne count was slightly better reduced in the silver nanoparticle group (79.7%) than the clindamycin group (72.6 %) with no significant difference ($p=0.18$). The average mean percent reduction from the baseline of non-inflammatory acne count reduction was also not different in the two groups (61.1% and 66.8% respectively, $p=0.22$). Clinical erythema score and Mexameter erythema evaluating acne redness gave no statistical differences between the two groups. Moreover, the patients' satisfaction to study medication and their quality of life of patients (DLQI score) reported better improvement from the baseline in both groups but there was no statistically significant difference. Apart from the average mean, patients' satisfaction to acne severity at 6-week visit showed that the silver nanoparticle group had better satisfaction scores than the

clindamycin group (4.6 ± 0.6 vs. 4.2 ± 0.6) with statistical significance ($p=0.01$). Common adverse effects were skin dryness (28.1 %) and skin irritation (4.7%) which might be from the 2.5% benzoyl peroxide. There were no reported adverse effects from the silver nanoparticle gel in this study.

Conclusions: Silver nanoparticle gel is effective with a good safety profile for the treatment of acne vulgaris. This study demonstrated that there were no clinically significant differences with topical clindamycin for the treatment of moderate severity acne vulgaris. Clinical application as an alternative treatment for acne is advised.

Key Word(s): Silver nanoparticle, 2.5% Benzoyl peroxide, Clindamycin, Acne vulgaris



งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย
จาก
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ



ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ และอาจารย์ ดร. นายแพทย์เทพ เจริญชัย รองประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาแนะนำวิธีการศึกษาวิจัยรวมทั้งได้แนะนำแนวทางอภิปรายและสรุปผลเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่า ผู้ให้คำแนะนำและแกัดคิดอันเป็นประโยชน์ ในการคิดค้นทำงานวิจัย และ เพื่อปรับปรุงงานวิจัย ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. มัลลย์ ทวีโชติภักดิ์ ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่า รวมทั้งให้คำปรึกษาและช่วยเหลืออย่างมีเมตตาโดยตลอด ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ ดร. ยามาระติ จัยสิน ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบพิจารณาเค้าโครงและให้คำปรึกษาอันเป็นประโยชน์ต่อผู้วิจัยเสมอมา

ขอขอบคุณ แพทย์หญิง จณา ประวังสุข แพทย์หญิงสาริตา กล่อมจิตเจริญ แพทย์หญิงณัฐวรรณ ลิ้มเจริญวิริยะกุล และเพื่อนแพทย์ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนอย่างดียิ่งแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนังทุกท่าน ในความเป็นมิตรและการให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ขอขอบคุณบริษัทสเปเชียลตี้เทค จำกัด และบริษัทโปรแอ็กทีฟแคร์ จำกัด ที่ให้การสนับสนุนเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (ASAP®) ขอขอบคุณบริษัทกัลเดอร์มา ฟาร์มา เอสเอ ที่ให้การสนับสนุนยาทาเฉพาะที่ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และขอขอบคุณบริษัท บีริช (ประเทศไทย) จำกัด ที่ให้การสนับสนุนยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% คลินดามัยซิน

ท้ายนี้ผู้ค้นค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดามารดา และครอบครัวที่ให้การอุปการะและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีตลอดมา

นายแพทย์ณัฐชาติ จุไรรัตนารณ

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามวิจัยและวัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	3
สมมติฐานงานวิจัย.....	4
ขอบเขตของงานวิจัย.....	5
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	8
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	9
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการศึกษา.....	10
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	11
สิว (acne vulgaris).....	11
การรักษาสิว.....	21
เชื้อก่อโรค <i>Propionibacterium acnes</i> กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว.....	30
เงิน (silver) และอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle).....	31
อนุภาคนาโนของแร่เงิน กับเชื้อ <i>Propionibacterium acnes</i>	42
อนุภาคนาโนของแร่เงิน กับการลดการอักเสบ.....	43
อนุภาคนาโนของแร่เงิน กับการรักษาสิว.....	44
3 วิธีการดำเนินการวิจัย	46
รูปแบบการวิจัย.....	46
การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	46
อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา.....	48
ขั้นตอนการวิจัย.....	49
การรวบรวมข้อมูลและการประเมินผล.....	54
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	59
ระยะเวลาของการวิจัย.....	61
งบประมาณการทำวิจัย.....	62

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4 ผลการวิจัย.....	63
ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	64
ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบวิธีต่าง ๆ ภายในกลุ่มเดียวกันที่ระยะเวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์.....	68
ตอนที่ 3 ผลการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของ ข้อมูลที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยมีการควบคุมค่าที่ baseline ซึ่งเป็นตัวแปรร่วม (covariance) ของ ตัวแปรที่ศึกษาที่เวลาต่าง ๆ กัน (Analysis of variance, ANOVA test).....	87
ตอนที่ 4 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการทำวิจัย.....	104
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	107
สรุปความมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีการดำเนินการวิจัย.....	107
สรุปผลการวิจัย.....	108
การอภิปรายผลการวิจัย.....	109
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	117
ข้อเสนอแนะ.....	119
บรรณานุกรม.....	122
ภาคผนวก.....	131
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	154

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาสิว.....	29
2 แสดงค่า MIC และ MBC ของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน.....	39
3 แสดงค่า MIC/MBC ของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น.....	40
4 แสดงผลการตรวจเลือดในอาสาสมัครที่ศึกษาบริโภคอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน	41
5 แสดงตัวอย่างการบันทึกการใช้ยาของอาสาสมัครในสมุดบันทึก (log book).....	52
6 แสดงเกณฑ์การประเมินความพึงพอใจ.....	58
7 แสดงคำถามประเมินระดับคุณภาพชีวิต.....	58
8 แสดงการแปลผลคะแนนระดับคุณภาพชีวิต (DLQI).....	59
9 แสดงระยะเวลาการทําวิจัย.....	61
10 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย.....	62
11 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	65
12 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	66
13 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิवादุดัน ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวกักเสบชนิดตุ่มแดงขนาดเล็ก (papule) และตุ่มหนอง (pustule) ค่าเฉลี่ยของตุ่มแดงขนาดเล็กใหญ่ (nodule) และค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิว ที่เวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์.....	68
14 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter วัดระดับความแดงของผิวที่ baseline, ที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์.....	78
15 แสดงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา, ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยา, ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของผิว และค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (Dermatology Life Quality Index, DLQI).....	82
16 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิवादุดันเป็นร้อยละในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	87
17 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิวกักเสบขนาดเล็กและตุ่มหนองเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	90

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง		หน้า
18	แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิวตุ่ม แดงขนาดใหญ่มากเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	92
19	แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิวตุ่ม แดงขนาดเล็กและตุ่มหนองตำแหน่งเดิมเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	94
20	แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิว โดยรวมเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	96
21	แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของสิว (erythema score) เป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	98
22	แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดง ของสิวอักเสบเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และที่ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ ค่าที่ baseline.....	100
23	แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) เป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	102
24	แสดงจำนวนอาสาสมัครที่เกิดผลข้างเคียง โดยแบ่งเป็นกลุ่ม.....	106
25	แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และการศึกษาวิจัยอื่น ๆ.....	115

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ <i>P. acnes</i> กับกลไกการเกิดสิว.....	13
2 แสดงสิหัวปิด (closed comedone).....	15
3 แสดงสิหัวเปิด (open comedone).....	15
4 แสดงสิอักเสบแดง (papule).....	16
5 แสดงสิหัวหนอง (pustule).....	16
6 แสดงสิอักเสบขนาดใหญ่ (nodule).....	17
7 แสดงแผลเป็นนูนจากสิชนิด keloid บริเวณหน้าอก.....	17
8 แสดงลักษณะสิระดับเล็กน้อย (mild acne).....	18
9 แสดงลักษณะสิระดับปานกลาง (moderate acne).....	18
10 แสดงลักษณะสิระดับรุนแรง (severe acne).....	19
11 แสดงผู้ป่วยที่มีการสะสมของแร่เงินบริเวณผิวหนัง (argyria).....	34
12 แสดงการสะสมของแร่เงินในระดับจุลพยาธิวิทยาที่ชั้น basement membrane ของต่อมเหงื่อ (eccrine gland) ที่ผิวหนัง (H&E stain).....	34
13 แสดงก่อนและหลังการรักษา Argyria ด้วยเลเซอร์ 1,064 nm QS Nd:YAG.....	36
14 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ silver nanoparticle.....	38
15 แสดงระดับแร่เงินในซีรัมในผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้ ภายหลังให้การรักษาโดยแผ่นปิดแผลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน.....	42
16 แสดงการระบุตำแหน่งของรอยโรคชนิดต่าง ๆ บนแผ่นพลาสติก.....	51
17 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร.....	64
18 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิอุดตันในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8.....	71
19 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิอักเสบชนิด papule และ pustule ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8.....	72
20 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิอักเสบชนิด nodule ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8.....	73
21 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิชนิด papule และ pustule เม็ดเดิมที่เปลี่ยนไปในสัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4.....	74
22 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิอักเสบชนิด nodule เม็ดเดิมที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4.....	75
23 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิชนิด papule และ pustule ที่เกิดขึ้นใหม่ ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8.....	76
24 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิชนิด nodule ที่เกิดขึ้นใหม่ ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8.....	77

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
25 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดโดยรวมในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8.....	78
26 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงผิวในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8.....	80
27 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8.....	81
28 แสดงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8...	83
29 แสดงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8.....	84
30 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของผิวในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8.....	85
31 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8	86
32 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดผิวหนังจุดตันเป็นร้อยละที่ ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	89
33 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดผิว papule และ pustule เป็น ร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	91
34 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดผิวหนังชนิด nodule เป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	93
35 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดผิว papule และ pustule เม็ด เดิมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline..	95
36 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดผิวโดยรวมเป็นร้อยละที่ ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	97
37 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิว (erythema score) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	99
38 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดง ของผิวเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	101
39 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline.....	103

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สิวเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย เกิดจากความผิดปกติของรูขุมขน และ ต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) การสะสมของเชื้อก่อโรคสิว *Propionibacterium acnes* ร่วมกับการอักเสบ สิวเป็นโรคที่ พบได้ทุกเพศ ทุกเชื้อชาติ และทุกวัย ¹ โดยเฉพาะตั้งแต่ช่วงวัยรุ่น จนถึงวัยผู้ใหญ่ ปัญหาสิวทำให้ผู้ป่วยเกิดผลกระทบทั้งทางร่างกาย และจิตใจ ในด้านร่างกาย อาจทำให้เกิดความเจ็บปวด หรือแผลเป็นในบริเวณที่เป็นสิว ทางด้านจิตใจ อาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยขาดความมั่นใจในการดำรงชีวิต² หรือการเข้าสังคม ทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง ส่งผลให้เกิดความเครียดสะสมในระยะยาว ³ ดังนั้นสิวจึงเป็นปัญหาสำคัญที่แพทย์ควรมีความรู้ครบทุกด้าน ตั้งแต่พยาธิกำเนิด พยาธิสภาพ ตลอดจนการรักษาที่ถูกต้อง เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมทั้งในแง่ของการรักษา การให้ความรู้ ตลอดจนถึงการป้องกันการเกิดสิวในอนาคต¹

ปัจจุบันใช้การแบ่งระดับความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของ Leeds revised acne grading system⁴ โดยอาศัยการประเมินจากปริมาณรอยโรคชนิดตุ่มหนอง (papules), ตุ่มหนอง (pustules) และตุ่มขนาดใหญ่ (nodule) หากมีหัวสิวไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่หรือมีสิวก่อน (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด จัดเป็นสิวละดับน้อย (mild acne vulgaris) หากมี papules หรือ pustules ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือมี nodule น้อยกว่า 5 จุด จัดเป็นสิวละดับปานกลาง (moderate acne vulgaris) หากมี papule หรือ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมากกว่า 5 จุด จัดเป็นสิวละดับรุนแรง (severe acne vulgaris) การรักษาใช้เป็นยาทา⁵ ร่วมกับยารับประทาน โดย ยาทามีหลายกลุ่มให้เลือกใช้ ได้แก่ topical retinoids, benzoyl peroxide หรือ topical antibiotics เป็นต้น ส่วนยารับประทาน เลือกใช้ยากกลุ่ม second generation tetracycline (doxycycline, lymecycline หรือ minocycline) ปัจจุบันมีการใช้ยาทารักษาสิวในกลุ่ม topical antibiotics มากขึ้น⁶ เช่น topical erythromycin และ topical clindamycin โดยเฉพาะยาทา clindamycin ซึ่งถูกนำมาใช้มากขึ้นหลังจากเริ่มมีการดื้อยา topical erythromycin มากขึ้น ผลข้างเคียงที่พบได้หลังใช้ยาทา clindamycin มีตั้งแต่ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น อาการแสบแดง หรือ ผิวแห้งลอก เป็นต้น ⁷ หรือผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ภาวะ pseudomembranous enterocolitis^{8, 9} ทำให้ยาทา clindamycin เป็นยาที่ห้ามใช้ในบุคคลที่เคยมีภาวะลำไส้อักเสบมาก่อน เช่น โรค regional enterocolitis, ulcerative colitis และ antibiotic-

associated colitis นอกจากนี้ยา clindamycin สามารถหาซื้อได้ตามท้องตลาด แพทย์ทั่วไปหรือแพทย์ผิวหนังบางส่วนสั่งจ่ายเป็นยาเดี่ยว (monotherapy)¹⁰ ในการรักษาสิวโดยไม่ได้ใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น benzoyl peroxide ทำให้ปัจจุบันอัตราการดื้อยา clindamycin ต่อเชื้อ *Propionibacterium acnes* เพิ่มขึ้นทั่วโลก¹¹ ส่งผลให้การรักษาสิวได้ผลไม่ดีเทียบเท่าในอดีต ทำให้ปัจจุบันต้องมีการพัฒนาหาแนวทางการรักษาใหม่สำหรับผู้ป่วยสิว

ในอดีตมีการใช้เงินซึ่งอยู่ในรูปเกลือของเงิน¹² ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งจุลชีพ มาใช้รักษาแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก ทั้งในรูปของครีม หรือยาที่เคลือบอยู่บนแผ่นปิดแผล แต่การใช้เกลือของเงินในปริมาณมากและเป็นเวลานาน อาจส่งผลให้เกิดการสะสมของแร่เงินตามผิวหนัง (argyria) ได้¹³ ปัจจุบันมีการพัฒนาองค์ความรู้ทางด้านนาโนเทคโนโลยี ซึ่งนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตยาให้ดูดซึมได้ดีขึ้น โดยใช้ปริมาณยาน้อยลง เพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาปริมาณมาก ดังนั้นจึงมีการผลิตอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน ซึ่งความเข้มข้นเพียงเล็กน้อย ก็ส่งผลยับยั้งเชื้อจุลชีพได้ดี¹⁴ มีการศึกษานำเอาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมาใช้ในการรักษาแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก ซึ่งได้ผลดี ในปี ค.ศ. 2014 Gupta และคณะ ได้ทำการศึกษานำเอาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมาทดสอบพบว่า มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *Propionibacterium acnes* ได้¹⁵

เนื่องจาก การใช้ยา clindamycin อาจมีผลข้างเคียง เช่น อาการแสบแดง หรือผิวหนังลอก มีรายงานพบว่าอาจเกิดผลข้างเคียงรุนแรงหลังการใช้ยา clindamycin ทำให้เกิดภาวะลำไส้อักเสบ (pseudomembranous enterocolitis) ประกอบกับปัจจุบันมีปัญหาดื้อยา clindamycin มากขึ้น ทำให้สิวไม่ตอบสนองต่อยาที่ใช้ ทำให้ต้องมีการพยายามที่จะพัฒนายาในรูปแบบใหม่ที่ช่วยให้ผลการรักษาสิวดียิ่งขึ้น การพัฒนาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน อาจนำมาใช้เป็นยาปฏิชีวนะทางเลือกสำหรับผู้ป่วยสิวในอนาคตได้ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของโครงการวิจัยทดสอบประสิทธิภาพของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินร่วมกับเจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide เปรียบเทียบกับการรักษาสิวในปัจจุบัน ซึ่งใช้ยาปฏิชีวนะ clindamycin ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ผลที่ได้จะทำให้มีทางเลือกใหม่ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาสิว ช่วยลดผลข้างเคียงรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา clindamycin ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในอนาคต จากการใช้ยา clindamycin เป็นระยะเวลานาน

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

1. การใช้เจล (gel) ทาที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับยาทา 2.5% benzoyl peroxide (2.5% BP) ดีกว่าการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหรือไม่

คำถามรอง (secondary research questions)

1. การใช้เจล (gel) ทา ที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับยาทา 2.5% benzoyl peroxide (2.5% BP) มีความแตกต่างด้านผลข้างเคียงของการรักษา เมื่อเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหรือไม่

2. การใช้เจล (gel) ทา ที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับยาทา 2.5% benzoyl peroxide (2.5% BP) มีคุณภาพชีวิตดีกว่า การใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหรือไม่

3. การใช้เจล (gel) ทา ที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับยาทา 2.5% benzoyl peroxide (2.5% BP) มีประสิทธิผลในการลดความแดง (erythema) ของสิวกักเสบชนิดตุ่มแดงนูน (inflammatory papule) ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหรือไม่

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เมื่อเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% clindamycin ชนิดเจลร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง ในผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่ศูนย์ผิวหนังนวมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

วัตถุประสงค์รอง (secondary objectives)

1. เพื่อเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากการรักษาสิวด้วยการทา

เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP กับการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

2. เพื่อเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหลังจากใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

3. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดความแดง (erythema) ของผิวหนังอักเสบชนิดตุ่มแดงนูน (inflammatory papule) ด้วยการทาเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เทียบกับการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง Mexameter MX16® และประเมินความแดงของผิวหนังโดยใช้ erythema score

สมมติฐานงานวิจัย

สมมติฐานหลัก (primary hypothesis)

1. การใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP มีประสิทธิผลในการรักษาผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง ดีกว่าการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

สมมติฐานรอง (secondary hypothesis)

1. เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP มีผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดเจลทา 1% clindamycin ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

2. การใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ทำให้ผู้ป่วยมีระดับความพึงพอใจและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดเจลทา 1% clindamycin ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

3. การใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP มีประสิทธิผลในการลดความแดง (erythema) ของผิวหนังอักเสบชนิดตุ่มแดงนูน (inflammatory papule) ได้ดีกว่าการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจล

ทาเฉพาะที่ 2.5% BP ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง Mexameter MX16® และประเมินความแดงของผิวหนังอักเสบโดยใช้ erythema score

ขอบเขตของงานวิจัย

การศึกษาประสิทธิผลของอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) โดยการใช้เจลทาที่มีอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง ในผู้ป่วย เพศชายหรือหญิง อายุมากกว่า 18 ปี จำนวน 64 คน ที่มาใช้บริการที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษาเป็นเวลาทั้งสิ้น 8 สัปดาห์ การวัดประสิทธิผลของเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาผิวหนัง ได้จากการตรวจติดตามจำนวนที่เม็ดสีที่ลดลงในตำแหน่งเดิมหลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 เปรียบเทียบกับจำนวนเม็ดสีก่อนได้รับยา โดยพิจารณาแยกจากสีผิวที่ขึ้นใหม่

นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาประสิทธิผลของเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง โดยการวัดจากภาพถ่ายใบหน้าจากกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony® NEX-5 เพื่อประเมินความแดงของผิวหนังอักเสบ และความพึงพอใจต่อการรักษา หลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 เปรียบเทียบกับจำนวนเม็ดสี ก่อนได้รับยา และการใช้เครื่องวัดค่าความแดงของผิวหนัง Mexameter MX16® เพื่อประเมินความแดง (erythema) ของผิวหนัง บริเวณที่เป็นผิวหนังอักเสบชนิดตุ่มแดงนูน (inflammatory papule) และประเมินความแดงของผิวหนังอักเสบโดยใช้ erythema score หลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 เปรียบเทียบกับความแดงของผิวหนังก่อนได้รับยา

การศึกษาถึงผลข้างเคียงที่ได้รับจากการใช้เจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครต่อเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) จากการประเมินของแพทย์และอาสาสมัคร

รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า แบบสุ่ม มีการปิดบังผู้เกี่ยวข้องทั้งสองข้าง โดยมีกลุ่มควบคุม (Experimental, prospective, randomized, double-blinded, controlled study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย

ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลางจำนวน 64 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

การใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size formula): *Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations (1990)*

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

อ้างอิงจาก Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. J Am Acad Dermatol. 2010 Jul; 63(1):52-62.¹⁶

ประเภทของงานวิจัย:

- ตัวอย่าง 2 กลุ่ม (dichotomous)
- เป็นอิสระต่อกัน (independent)
- ใช้ข้อมูลตัววัดเป็นสัดส่วน (proportions)
- สถิติที่ใช้: Uncorrected chi-square
- Alpha = 0.05, power = 80%, P0 (CML+BP) = 0.55, P1 (AgNP+BP) = 0.88, สิวดีขึ้นจากเดิมร้อยละ 33 โดยกำหนดสัดส่วนเท่ากับ 1:1
- สรุป ได้จำนวนขนาดตัวอย่าง (sample size for uncorrected chi-squared test)=28 คน
- อัตราการถอนออกกลางคัน (dropout rate) = ร้อยละ 10
- ดังนั้น จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม = $28/(1-0.1) = 31.1$ คน = 32 คน
- สรุป ในแต่ละกลุ่มจะมีอาสาสมัคร 32 คน
- สรุป อาสาสมัครทั้งหมด (total enrollment) เท่ากับ 64 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มจากอาสาสมัครที่เป็นสิ่วระดับปานกลาง จำนวน 2 กลุ่ม กลุ่มละ 32 คน รวมทั้งสิ้น 64 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศชายหรือหญิง
2. อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
3. มีสิ่วระดับปานกลาง (สิ่วอักเสบแดงมากกว่า 10 เม็ด และสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือ ซิสต์ น้อยกว่า 5 เม็ด) ตามเกณฑ์ของลีตส์ (moderate acne vulgaris (inflammatory papules > 10 lesions, nodules < 5) by the Leeds revised acne grading system)
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. อาสาสมัครทายาเฉพาะที่ต่างๆ เหล่านี้มาก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยภายใน 2 สัปดาห์ ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาทุกชนิด (topical corticosteroids) ยาทาที่มีส่วนผสมของแร่เงิน ยาทาที่มีส่วนผสมของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ยาทาเฉพาะที่อีริโทรไมซิน (topical erythromycin) ยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ทุกความเข้มข้น (benzoyl peroxide) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ร่วมกับยาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical 5% benzoyl peroxide with clindamycin) ยาทาเฉพาะที่เรตินอยด์ (topical retinoid) กรดอัลฟาไฮดรอกซีแอซิด (alpha hydroxy acid, AHA) กรดเบตาไฮดรอกซีแอซิด (beta hydroxy acid, BHA) ยาทาเฉพาะที่วิตามิน อี (topical vitamin E) หรือ ยาทาเฉพาะที่วิตามิน ซี (topical vitamin C)
2. อาสาสมัครรับประทานยาต่างๆ ได้แก่ อาหารเสริมธาตุสังกะสี (oral zinc supplementation) วิตามินซีชนิดรับประทาน (oral vitamin C supplementation), วิตามินอีชนิดรับประทาน (oral vitamin E supplementation), ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (oral antibiotics) ทุกชนิด, ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroids) ภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย และยารับประทานเรตินอยด์ (oral retinoid) ภายใน 6 เดือนก่อนการเริ่มวิจัย

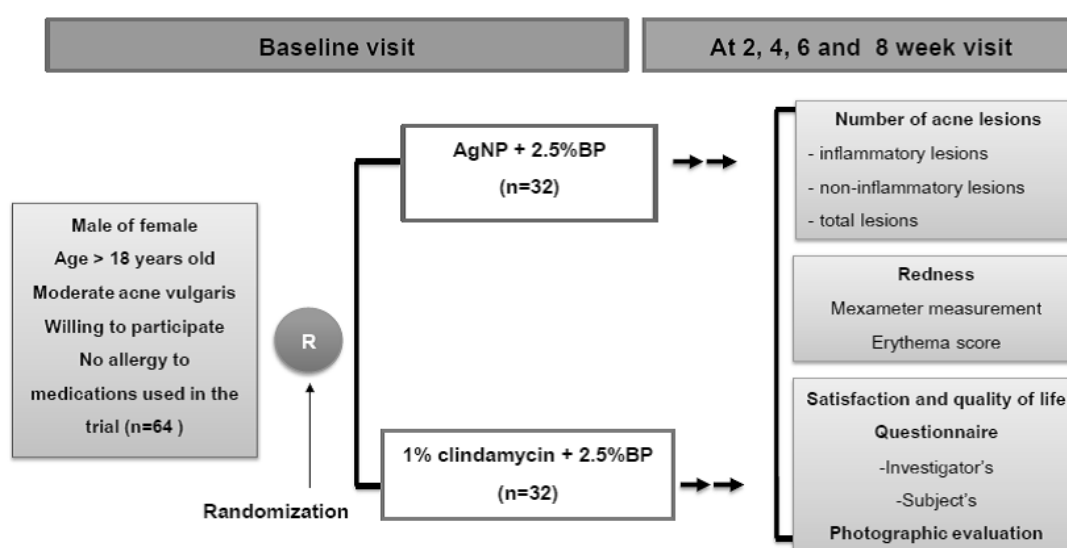
3. มีประวัติแพ้ยาที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (benzoyl peroxide) หรือยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin)
4. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
5. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ
6. ผู้ป่วยไม่สามารถให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

เกณฑ์การตัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

อาสาสมัครจะถูกตัดออกเมื่อ

1. มีผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากยาในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษา (serious adverse events, SAEs)
2. มีผลข้างเคียงจากยา (adverse drug reaction) ที่จำเป็นต้องหยุดยาที่ใช้ในการวิจัย
3. ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด หรือเกณฑ์ของงานวิจัย หรือไม่มาตามนัดหมายเพื่อติดตามผลตามข้อกำหนดในงานวิจัยได้
4. ผู้ป่วยมีอาการของโรคที่แย่ลงกว่าเดิม
5. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วย
6. ผู้ทำวิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ

กรอบแนวคิดงานวิจัย



AgNP: silver nanoparticle, BP: benzoyl peroxide

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. สิวระดับปานกลาง (moderate acne vulgaris) ตามเกณฑ์การจัดระดับความรุนแรงของสิวของลีตส์ (Leeds revised acne grading system)¹⁷ หมายถึง มีสิวกักเสบแดง (papules or pustules) มากกว่า 10 เม็ด และสิวกักเสบขนาดใหญ่ หรือ ซีสต์ (nodules or cysts) น้อยกว่า 5 เม็ด

2. เครื่องมือที่ใช้วัดความแดงของสิวกักเสบ Mexameter MX16® คือเครื่องมือที่ใช้วัดสีผิว(colorimeter) ผลิตโดย บริษัท Courage-Khazaka ประเทศเยอรมนี ซึ่งอาศัยหลักการ การสะท้อนของแสง (narrow-band simple reflectance) ในการตรวจวัด พื้นที่ผิวสำหรับการตรวจวัดอยู่ที่ 20 ตารางมิลลิเมตร (mm²) เครื่องประกอบด้วยไดโอด (diode) 16 ตัวประกอบอยู่ที่ขอบของตัวตรวจจับแสง (photodetector) โดยที่ไดโอดจะปล่อยลำแสงออกมาที่ 568, 660 และ 880 นาโนเมตร ซึ่งตรงกับแสงสีเขียว แดง และอินฟราเรด (infrared) ตามลำดับ โดยการตรวจจับแสงที่เกิดขึ้นหลังจากไดโอดปล่อยแสงสีแดงและสีเขียว ใช้ในการตรวจวัดระดับฮีโมโกลบินในพื้นผิวที่ตรวจ (cutaneous hemoglobin content) ส่วนแสงที่เกิดขึ้นหลังจากไดโอดปล่อยแสงสีแดงและอินฟราเรด ใช้ในการตรวจวัดระดับเมลานินในพื้นผิวที่ตรวจ (cutaneous melanin content)

3. คุณภาพชีวิต (quality of life, QOL) องค์การอนามัยโลก (World Health Organisation, WHO) ได้ให้นิยามไว้ในปี ค.ศ. 1997¹⁸ ว่าคุณภาพชีวิตเป็นการรับรู้ความพึงพอใจ และสถานะของบุคคลในการดำรงชีวิตในสังคม โดยจะสัมพันธ์กับเป้าหมาย และความคาดหวังของตนเอง ภายใต้บริบทของวัฒนธรรม ค่านิยม มาตรฐานของสังคม และสิ่งอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเช่น สวัสดิการ และบริการในด้านต่างๆตลอดจนลักษณะทางการเมืองการปกครองในสังคมที่อาศัยอยู่และสามารถประเมิน คุณภาพชีวิตในด้านวัตถุวิสัย (objective approach) และด้านจิตวิสัย (subjective approach)การวัดคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคผิวหนังใช้แบบสอบถามวัดค่าคุณภาพชีวิต dermatology life quality index (DLQI)¹⁹ ซึ่งเป็นแบบสอบถามภาษาอังกฤษ ที่เข้าใจง่าย มีคำถาม 10 ข้อ ในประเทศไทยได้มีการทำการแปลแบบสอบถามเป็นภาษาไทย และได้มีการทดสอบความเที่ยงตรง (validity และ reliability) โดย Kulthanan K และคณะ พบว่าแบบสอบถาม DLQI ภาษาไทย มีความเที่ยงตรง (validity และ reliability) สูง สามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังคนไทยที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว²⁰

4. ความพึงพอใจของผู้ป่วย (patient satisfaction) เป็นประเด็นสำคัญ มักใช้เป็นตัวชี้วัดคุณภาพของการดูแลสุขภาพ (health care) ของแพทย์ หรือโรงพยาบาล ความพึงพอใจของผู้ป่วยส่งผลต่อ ผลการรักษา (clinical outcomes) การประเมินความพึงพอใจ อาศัยการประเมินด้วย

patient global satisfaction score โดยจะประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังจากได้รับการรักษา โดยการใช้แบบสอบถามประเมินในสัปดาห์ที่ 8 โดยการใช้แบบสอบถามประเมินความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยแบ่งระดับความพึงพอใจออกเป็น 5 ระดับ (5-rating scale) ได้แก่ ไม่พึงพอใจมาก (very dissatisfied), ไม่ค่อยพึงพอใจ (not very satisfied), พึงพอใจเล็กน้อย (slightly satisfied), พึงพอใจ (satisfied) และพึงพอใจมาก (very satisfied)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิผลของอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เพื่อใช้ในการรักษาสิวระดับปานกลาง ข้อมูลที่ได้จะนำมาเป็นแนวทางในการรักษาทางเลือก (alternative treatment) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นสิ่วที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง หรือผู้ป่วยสิ่วที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทั้งชนิดทา และรับประทาน
2. ลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ (oral antibiotics) และยาเรตินอยด์ชนิดรับประทาน (oral retinoids) สำหรับการรักษาสิวในอนาคต
3. ทำให้ทราบถึงความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนไปของอาสาสมัครต่อเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP
4. ทำให้ทราบถึงผลข้างเคียงของการใช้เจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำมาเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. สิว (acne vulgaris)
2. การรักษาสิว (treatment of acne)
3. เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes* กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว
4. เงิน (silver) และอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle)

สิว (Acne vulgaris)

1. บทนำ

สิว หมายถึง การอักเสบของรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) บริเวณหน้า คอและลำตัวส่วนบน สิวเป็นโรคผิวหนังที่พบบ่อย เกิดได้ในทุกเพศและทุกวัย^{21, 22} โดยเฉพาะวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ เป็นโรคผิวหนังที่สามารถหายได้เอง แต่ส่งผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจต่อผู้ป่วยได้²³ อาจทำให้เกิดความเครียด ภาวะซึมเศร้า ถึงแม้กระทั่งเกิดความคิดในการฆ่าตัวตาย³ ดังนั้นปัญหาเรื่อง สิวจึงเป็นปัญหาที่สำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ และตระหนักถึงความสำคัญ

2. ระบาดวิทยา

สิวเป็นโรคที่พบได้ในทุกเพศ ทุกวัย แต่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคพบได้บ่อยมากสุด ในช่วงวัยรุ่น โดยผู้หญิงจะมีความชุกของการเกิดสิวได้มากกว่าผู้ชายในวัยเดียวกันสิวมักคงอยู่ได้จนถึงช่วงอายุ 30 ปี หรือมากกว่า²²

3. สาเหตุและพยาธิกำเนิด

การเกิดสิวมียสาเหตุมาจากปัจจัยหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactorial factors) มีทั้งปัจจัยกระตุ้นจากภายนอก เช่น การกินยาบางชนิด การแต่งหน้า และปัจจัยกระตุ้นจากภายในร่างกาย ตัวอย่างเช่น พันธุกรรม หรือความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เป็นต้น¹ ปัจจัยทางพันธุกรรมพบว่าสิพบ่อยในผู้ป่วยที่มีประวัติบิดา มารดา หรือบุคคลในครอบครัวเป็นสิว²⁴ ในปี ค.ศ. 2006 He และคณะ ศึกษาพบว่ายีน CYP17-34T/C เกี่ยวข้องกับการสร้าง androgen ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดสิวที่รุนแรง²⁵ โดยปัจจัยต่างๆเหล่านี้เป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดสิวขึ้น โดยการเกิดสิวมียพยาธิกำเนิด 4 ขั้นตอน ได้แก่

3.1 หนึ่งกำพร้าบริเวณรูขุมขนแบ่งตัวมากผิดปกติ (Follicular epidermal hyperproliferation)

ตามปกติ keratinocyte บริเวณปากรูขุมขนจะหลุดไป แต่ในผู้ป่วยสิวจะมีระยะที่มีการแบ่งตัวในชั้นหนึ่งกำพร้าของรูขุมขนมากกว่าปกติ ทำให้มีการอุดตันเล็กๆของต่อมไขมันเกิดขึ้น (microcomedone) และเกิดการอุดตันของรูเปิดของรูขุมขนและต่อมไขมัน (follicular ostium) ไขมันที่อุดตันรูขุมขนนี้ทำให้เกิดการสะสมของหนึ่งกำพร้าที่หลุดลอก (keratin) ไขมัน (sebum) และเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* ที่บริเวณรูขุมขนมากขึ้น ทำให้เกิดเป็นสิ่วอุดตัน (comedone) ขึ้นซึ่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า²⁶

3.2 การแบ่งเซลล์ผิดปกติของต่อมไขมันและการผลิตไขมันเพิ่มสูงขึ้น (Sebaceous gland hyperplasia and excess sebum production)

จากการศึกษาพบว่าในประชากรที่เป็นสิ่วจะมีการผลิตซีบัม (sebum) มากกว่าประชากรที่ไม่เป็นสิ่ว โดยส่วนประกอบของซีบัมที่ต่อมไขมันผลิตขึ้นที่มีผลโดยตรงต่อการเกิดสิ่วมีสองชนิดคือ ไขมันชนิด triglycerides และไขมันชนิด lipoperoxides²⁷

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ในรูขุมขน ทำให้ไขมันชนิด triglycerides แตกตัวเป็น free fatty acid โดย free fatty acid จะทำให้เกิดการสะสมและเพิ่มจำนวนของแบคทีเรีย *P. acnes* เพิ่มขึ้น กระตุ้นให้เกิดการอักเสบและเกิดสิ่วอุดตันขึ้น ส่วนไขมันชนิด lipoperoxides ทำให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) และกระตุ้นวงจรการเกิด peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR pathway) ส่งผลให้มีการสร้างไขมันซีบัมเพิ่มมากขึ้น²⁸

ฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen hormones) มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของการสร้างซีบัมจากต่อมไขมัน โดยฮอร์โมนแอนโดรเจนจะกระตุ้นให้เซลล์ไขมัน (sebocyte) มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และมีการเปลี่ยนแปลงเซลล์ (differentiation) เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงทำให้มีการผลิตซีบัม เพิ่มมากขึ้น²⁷

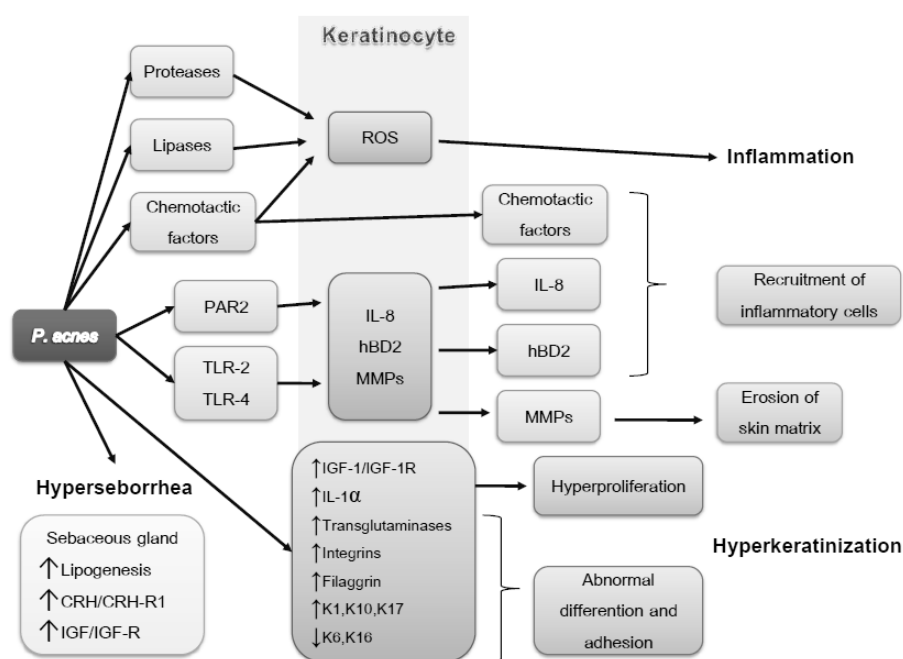
3.3 การพบเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* บริเวณผิวหนัง (Presence of *Propionibacterium acnes* activity)

P. acnes เป็นแบคทีเรียแกรมบวก (gram positive bacteria) ไม่พึ่งออกซิเจนในการหายใจ (anaerobe bacteria) มีสายโครโมโซมเป็นวงกลม (circular chromosome) ประกอบด้วย 2,333 จิน โดย *P. acnes* ทำให้เกิดการอักเสบต่อผิวหนังโดยทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดที่ 4 (delayed-type hypersensitivity response) ขึ้นในร่างกาย²⁹ และกระตุ้นให้ร่างกายสร้างเอ็นไซม์

หลายชนิด เช่น เอ็นไซม์ไลเปส (lipase), โปรติเอส (protease), ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase), พอร์ไฟริน (porphyrin) และคีโมแทคติกแฟกเตอร์ (chemotactic factors) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่ร่างกายใช้เพื่อกระตุ้นการชุมนุมของเซลล์อักเสบ³⁰ และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) ให้เข้ามาบริเวณผิวหนัง หลังจากนั้นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะปล่อยอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ขึ้น โดยจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นสิวจะมีปริมาณเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* มากกว่าประชากรที่ไม่เป็นสิว³¹

P. acnes สามารถกระตุ้น innate immunity ต่าง ๆ ได้ เช่น toll-like receptor (TLR), antimicrobial peptides (AMP), protease-activated receptors (PAR) และ matrix metalloproteinase (MMP) ในผู้ป่วยสิวพบว่ามีจำนวน TLR-2 และ TLR-4 สูงขึ้นจากการกระตุ้นโดย *P. acnes* ในหนังกำพร้าส่วนบน (superficial epidermis) นอกจากนี้ *P. acnes* สามารถกระตุ้น PAR-2 ทำให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines ได้แก่ interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-8 (IL-8) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α), human β -defensin 2 (hBD2) และ matrix metalloproteinase (MMP-1,2,3,9 และ 13)³²

P. acnes สามารถกระตุ้นการสร้าง interleukin-1 (IL-1) ส่งผลทำให้เกิดการสร้างสิวดุดัน (comedo) นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการสร้างซีสต์ผ่าน corticotropin-releasing hormone/CRH-receptor (CRH/CRH-R) และ insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1/IGF-1R)³² ดังภาพประกอบ 1



ภาพประกอบ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *P. acnes* กับกลไกการเกิดสิว³²

3.4 การเกิดการอักเสบของผิวหนัง (Inflammatory response)

หลังจากการที่มีการอุดตันของรูขุมขน (follicular hyperkeratinization) ทำให้เกิดสิ่วอุดตันเม็ดเล็ก (microcomedone) เกิดขึ้นโดย เคอราติน (keratin) ซีบุม (sebum) และเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* จะมีการสะสมเพิ่มขึ้นในรูขุมขน (hair follicle) ทำให้มีการขยายขนาดของสิ่วอุดตันจนแตกออก ทำให้เคอราติน ซีบุม และ *P. acnes* แทรกเข้าสู่ผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) ร่างกายจึงกระตุ้นการรวมตัวเซลล์อักเสบ (inflammatory cells) ต่างๆ เพื่อตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบเกิดขึ้นตามมา (inflammatory response)¹

เซลล์ที่พบมากที่สุดภายใน 24 ชั่วโมงแรกคือ helper T cell ซึ่งจะอยู่บริเวณหน่วยรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) และ cytotoxic T cell พบมากบริเวณรอบเส้นเลือด (perivascular area) ภายหลังจาก 24 ชั่วโมงแรกจะมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) เข้ามา³³

4. อาการทางคลินิก

4.1 จากประวัติผู้ป่วย

ผู้ป่วยส่วนมากจะเริ่มมีสิ่วเมื่อเข้าสู่ช่วงวัยรุ่นโดยสิ่วจะค่อยๆเป็นมากขึ้น (gradual onset) แต่ถ้าหากผู้ป่วยมีสิ่วที่ขึ้นจำนวนมากอย่างรวดเร็ว (abrupt onset of acne) โดยไม่เคยมีสิ่วขึ้นในลักษณะนี้มาก่อน ต้องสงสัยว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน

ในกรณีผู้ป่วยหญิง ที่มีสิ่วชนิดรุนแรง (severe acne vulgaris) และขึ้นพร้อมกันอย่างรวดเร็ว (abrupt onset) ร่วมกับมีภาวะขนขึ้นมากผิดปกติ (hirsutism) มีประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (irregular menstrual period) มีความต้องการทางเพศมากกว่าปกติ (hyperlibido) หรือเสียงแหบ (hoarseness of voice) ต้องสงสัยภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนมากผิดปกติ (hyperandrogenism) เช่นอาจเกิดจากโรคถุงน้ำในรังไข่จำนวนมาก (polycystic ovarian syndrome, PCOS) เป็นต้น

ยาบางชนิดมีผลกระตุ้นการเกิดสิ่ว เช่น ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน หรือชนิดทาเฉพาะที่ (anabolic steroid, corticosteroid) ยาคอติโคโทรปิน (corticotropin) ยาต้านชักฟีไนโตอิน (phenytoin) ยาลิเทียม (lithium) ยาต้านวัณโรคไอโซไนอาซิด (isoniazid) วิตามินบีรวม (vitamin B complex) สารประกอบฮาโลเจน (halogenated compound) และยาเคมีบำบัด (chemotherapy) บางชนิดโดยเฉพาะยา epidermal growth factor receptor inhibitor ซึ่งสิ่วที่เกิดขึ้นจากยานี้จะมีลักษณะเป็นแบบเตี้ยวกันทั้งหมด (monomorphous) โดยไม่พบสิ่วอุดตัน (comedo) ร่วมด้วย และมักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังจากได้รับยา³⁴

4.2 ลักษณะของผื่นผิวหนัง³⁴

ตำแหน่งของสิวนั้น มักพบสิบบริเวณใบหน้ามากที่สุด รองลงมาคือบริเวณ หน้าอก หลัง และไหล่ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการทำงานของต่อมไขมันมาก โดยสิวมียหลายรูปแบบดังนี้

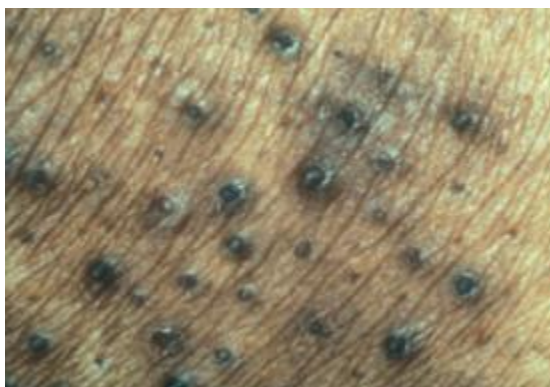
4.2.1 สิวชนิดไม่อักเสบ (non-inflammatory lesions) คือ สิวที่เกิดจากการอุดตันของรูขุมขนแบ่งเป็น 2 ชนิดดังนี้

4.2.1.1 สิวหัวปิด, สิวหัวขาว (closed comedone, white head comedone) เป็นตุ่มนูนขนาดเล็ก มีสีเดียวกับผิวหนัง ไม่มีรูเปิดเห็นชัดเจนด้วยการดึงผิวหนังให้ตึง หรือโดยการคลำ ดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 แสดงสิวหัวปิด (closed comedone)³⁴

4.2.1.2 สิวหัวเปิด, สิวหัวดำ (open comedone, black head comedone) ตุ่มราบหรือนูนเล็กน้อย มีจุดสีดำอยู่ตรงกลางของรูขุมขน (punctum) เนื่องจากเป็นผิวหนังชั้นขี้ไคล (keratin) เมลานิน (melanin) และไขมัน (lipid) โดยเมื่อเกิดภาวะ oxidation ของ melanin ทำให้มองเห็นเป็นสีดำเกิดขึ้น ดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 แสดงสิวหัวเปิด (open comedone)³⁵

4.2.2 สิวอักเสบ (inflammatory lesions) แบ่งเป็น 3 ชนิดคือ

4.2.2.1 สิวอักเสบแดง (papules) เป็นตุ่ม หนอง แดง ขนาดเล็ก กด

เจ็บ ดังภาพประกอบ 4



ภาพประกอบ 4 แสดงสิวอักเสบแดง (papule)³⁶

1.2.2.2 สิวหัวหนอง (pustules) มีลักษณะเป็นตุ่มหนอง แดง ขนาด

เล็ก กดเจ็บ และมีหนองอยู่ภายใน ดังภาพประกอบ 5



ภาพประกอบ 5 แสดงสิวหัวหนอง (pustule)³⁴

1.2.2.3 สิวอักเสบขนาดใหญ่ (nodules) ตุ่มหนอง ใหญ่ แดง มีหนองอยู่

ข้างใต้ คลำได้เป็นลักษณะคล้ายถุงน้ำ (cyst) แต่ไม่ใช่ถุงน้ำจริง (not true cyst) เนื่องจากไม่มีผนังของถุงน้ำ (cystic wall) ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 แสดงสิวอักเสบขนาดใหญ่ (nodule)³⁵

4.2.3 รอยแผลเป็นจากสิว (scar) เป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดจากทั้งสิวอักเสบและสิวไม่อักเสบ แบ่งเป็น 4 ชนิดดังนี้

- แผลเป็นหลุมไอซ์พิก (ice pick scar) เป็นหลุมแคบลึก ลักษณะเหมือนน้ำแข็งที่ถูกเหล็กเจาะน้ำแข็งเจาะโดยความลึกของแผลจะมากกว่าความกว้างของแผล
- แผลเป็นหลุมโรลลิ่ง (rolling scar) แผลหลุมกว้างตื้นขอบเขตไม่ชัดเจน
- แผลเป็นหลุมบ็อกซ์คาร์ (box-car scar) แผลหลุมกว้างลึก ขอบเขตชัดเจนโดยความกว้างของแผลจะมากกว่าความลึกของแผล
- แผลเป็นนูน (hypertrophic scar) แผลเป็นนูน ไม่โตเกินขอบแผล
- แผลเป็นนูนคีลอยด์ (keloidal scar) แผลเป็นนูน ที่โตเกินขอบเขตของแผล ดังภาพประกอบ 7



ภาพประกอบ 7 แสดงแผลเป็นนูนจากสิวนชนิด keloid บริเวณหน้าอก³⁵

5. การจัดลำดับความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ (Leeds revised acne grading system)⁴

5.1 สิวระดับเล็กน้อย (mild acne) มีหัวสิวไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่หรือมีสิวกักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด ดังภาพประกอบ 8



ภาพประกอบ 8 แสดงลักษณะสิวะระดับเล็กน้อย (mild acne)³⁷

5.2 สิวระดับปานกลาง (moderate acne) มี papule หรือ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือมี nodule หรือ cyst น้อยกว่า 5 จุด ดังภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 แสดงลักษณะสิวะระดับปานกลาง (moderate acne)³⁷

5.3 สิวระดับรุนแรง (severe) มี papule หรือ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมากกว่า 5 จุด หรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหลมี sinus tract ดังภาพประกอบ 10



ภาพประกอบ 10 แสดงลักษณะสิวะระดับรุนแรง (severe acne)³⁷

6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นไม่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยสิวะ อย่างไรก็ตามกรณีที่สงสัยสิวะที่เกิดจากการทำงานของต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ (hyperandrogenism) จำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจปริมาณฮอร์โมนแอนโดรเจน ในผู้ป่วยสิวะส่วนใหญ่พบว่าฮอร์โมนแอนโดรเจนอยู่ในระดับปกติ แต่ปริมาณฮอร์โมนดีไฮโดรอีพีแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) เพิ่มขึ้น³⁸

นอกจากนี้ฮอร์โมนแอนโดรเจนที่เพิ่มมากขึ้นนั้น อาจสร้างมาจากต่อมหมวกไต (adrenal gland) หรือรังไข่ (ovary) ซึ่งสามารถตรวจได้จากปริมาณฮอร์โมน DHEAS ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (Testosterone), สัดส่วนของฮอร์โมนลูทีไนซิง (Luteinizing hormone) ต่อฮอร์โมนฟอลลิเคิลสติมูเลตติง (follicle-stimulating hormone) (LH:FSH ratio), ฮอร์โมน 17-ไฮดรอกซีโปรเจสเตอโรน (serum 17-hydroxyprogesterone) เป็นต้น³⁸

หากตรวจพบฮอร์โมน DHEAS มากกว่า 8,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต้องสงสัยโรคเนื้องอกของต่อมหมวกไต ถ้าปริมาณฮอร์โมน testosterone มากกว่า 150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร สงสัยภาวะรังไข่ผลิตฮอร์โมนแอนโดรเจนมากกว่าปกติ ถ้าสัดส่วนของฮอร์โมน LH:FSH ratio มากกว่า 2 เท่าขึ้นไป ต้องสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovary disease)³⁴

7. การวินิจฉัยโรค³⁴

การวินิจฉัยโรคจะได้จากการซักประวัติ การตรวจร่างกายโดยพบสิวะ ระยะต่างๆ เช่น สิวะอุดตันหัวเปิด หัวปิด สิวะอักเสบ สิวะหัวหนอง สิวะหัวช้าง บริเวณ ใบหน้า หลัง หรือ หน้าอก

8. การวินิจฉัยแยกโรค³⁴

สิวะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคผิวหนังคล้ายสิวะที่พบบ่อย ได้แก่

8.1 รุขุมขนอักเสบ (folliculitis) เช่น รุขุมขนอักเสบจากเชื้อเกลื้อน (pityrosporum folliculitis), รุขุมขนอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative folliculitis), รุขุมขนอักเสบชนิดที่เกิดจากการการสะสมของเซลล์ชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophilic pustular folliculitis หรือ Ofuji's disease) เป็นต้น

8.2 Rosacea มักพบผื่นบริเวณส่วนกลางของใบหน้า (centrofacial area) ร่วมกับ มีเส้นเลือดฝอยใต้ผิว (telangiectasia) มีประวัติหน้าแดงง่าย (flushing) เมื่อสัมผัสความร้อน อาหารเผ็ดร้อน หรือจากการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

8.3 Acneiform drug eruption ผื่นมีลักษณะเป็นแบบเดียวกันทั้งหมด (monomorphic) ไม่พบสิ่วุดตันและเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ภายหลังจากได้รับยาตามที่กล่าวไว้ข้างต้น

8.4 Perioral dermatitis ผื่นมีเป็นตุ่มแดงนูน บริเวณ รอบตา รอบจมูก หรือรอบ ปาก โดยมีบริเวณที่เว้นไม่มีผื่นจากขอบปากประมาณ 5 มิลลิเมตร

8.5 Milia (epidermal cyst) ซึ่งจะมีสีขาวนูน และมีขนาดเล็กกว่า

8.6 Sebaceous gland hyperplasia ลักษณะจะเป็นตุ่มสีเหลือง และมักพบรอย บวมตรงกลางรอยโรค

8.7 Adenoma sebaceum (facial angiofibroma) ซึ่งพบในโรค tuberous sclerosis รอยโรคมักพบบริเวณจมูกและข้างจมูก โดยจะพบผื่นอื่น ๆ ที่พบในโรค tuberous sclerosis เช่น hypopigmented macules (ash-leaf macule), ungual fibroma (Koenen's tumor) หรือ Shagreen patch เป็นต้น

9. ภาวะแทรกซ้อน³⁴

สิ่วทุกระยะสามารถทำให้เกิดผลแทรกซ้อนตามมาได้ ตัวอย่างเช่น รอยแดงจากสิ่ว (post-inflammatory erythema) หรือรอยดำจากสิ่ว (post-inflammatory hyperpigmentation) โดยเฉพาะในผู้ป่วยสิ่วที่มีผิวคล้ำ หรือแผลเป็นจากสิ่ว (permanent scarring)

นอกจากนี้สิ่วยังทำให้เกิดผลแทรกซ้อนทาง จิตใจได้ ตัวอย่างเช่นทำให้ ผู้ป่วยสูญเสีย ความมั่นใจในตนเอง ไม่กล้าเข้าสังคม เกิดความบกพร่องในการทำงาน มีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง เกิด ความเครียด ถึงแม้กระทั่งเกิดความคิดในการตัวตาย เป็นต้น³

10. การพยากรณ์โรค (Prognosis)³⁴

สิ่วเป็นโรคผิวหนังที่สามารถพบได้ในทุกเพศ ทุกเชื้อชาติและทุ่วัย โดยเฉพาะในวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ สิ่วเป็นโรคที่สามารถหายเองได้ (spontaneous remission) ซึ่งในผู้ป่วยส่วนใหญ่สิ่ว เริ่มหายเองตั้งแต่อายุประมาณสี่สิบปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนมีสิ่วจนถึงอายุสามสิบถึงสี่

ลิปปี³⁹ ในผู้ป่วยหญิงสาวมักขึ้นแปรผันตามประจำเดือนโดยจะมีอาการสิวเห่อช่วงก่อนที่ประจำเดือนมาและในผู้ป่วยหญิงที่มีปริมาณฮอร์โมน DHEAS เป็นฮอร์โมนที่บ่งบอกถึงภาวะสิวแบบรุนแรง (severe acne) หรือมีสิวยาว (long-standing acne)³⁸

การรักษาสิว

การให้คำแนะนำผู้ป่วยสิว⁴⁰

1. อธิบายถึงสาเหตุของการเกิดสิวและปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดสิว
2. อธิบายถึงการดำเนินโรคของสิว และแนะนำถึงระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาสิว โดยสิวจะเริ่มดีขึ้นในเวลาประมาณ 2-3 เดือนและจะดีขึ้นมากในเวลา 4-8 เดือน
3. แนะนำวิธีปฏิบัติตัวระหว่างการรักษา เช่น การทำความสะอาดใบหน้าด้วยสบู่ไร้ด่าง หลีกเลี่ยงการใช้เครื่องสำอาง ตัวอย่างเช่น งดใช้รองพื้น แป้งผสมรองพื้น เป็นต้น

การรักษาเฉพาะที่ (topical treatment)³⁴

1. เจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide)⁷

เป็นยาทาเฉพาะที่ ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาสิวมากที่สุด สกัดได้จากคลอรีไฮดรอกซีควิโนลิน (chlorhydroxyquinolin) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์พลอยได้ (byproduct) ของ coal tar มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) สามารถซึมผ่านผิวหนังชั้น stratum corneum และเข้าสู่ pilosebaceous follicle ได้ดี ตัวยามีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium capitis*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus hominis* และเชื้อยีสต์ *Pityrosporum ovale*⁴¹ หลังจากทา benzoyl peroxide จะเกิดการสลายตัวเป็น benzoic acid และ hydrogen peroxide และเกิดการสร้าง oxidative free radicals ขึ้น จากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาเคมีที่มีการรวมตัวของออกซิเจนกับ *P. acnes* (oxidative reaction) และทำให้ *P. acnes* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนในการหายใจ (anaerobic bacteria) ตายจากการได้รับออกซิเจน นอกจากนี้ตัวยายังมีฤทธิ์ทำให้ไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์แตกตัว (hydrolysis of triglyceride) ลดการเปลี่ยนไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เป็นไขมันชนิดกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ทำให้การเกิดสิวลดลงโดยไม่ทำให้เกิดการอักเสบของ *P. acnes* มีฤทธิ์ comedolytic บ้างแต่ผลไม่ดีเทียบเท่า retinoids ชนิดทาเฉพาะที่²⁶

เจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide) มีในรูปแบบของครีม (cream), โลชั่น (lotion), เจล (gel) การทายาให้ผู้ป่วยสิวยาวในบริเวณที่เป็นสิว เวลาเช้าและเย็น 5-15 นาทีแล้วล้างออกด้วยน้ำยาทำความสะอาดผิว อย่างไรก็ตามเจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล

เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide) มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการแห้ง (dryness) และการระคายเคือง (irritating effect) ในบริเวณที่สัมผัสสารได้ จากการศึกษาของ Cunliffe WJ และคณะ ในปี ค.ศ. 1982 ซึ่งศึกษาผลข้างเคียงของการใช้ topical benzoyl peroxide ในการรักษาสิว พบอาการแดง (erythema) และลอก (scaling) ได้ร้อยละ 14.2 และ 24.1 หลังจากการทายา 2 เดือน เมื่อใช้ยาต่อไปจนถึงระยะเวลา 6 เดือน พบอาการแดง และลอก ลดลงเหลือ ร้อยละ 4.2 และ 6.1 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถเกิดการแพ้ benzoyl peroxide (allergic contact dermatitis) ได้ โดยมีอัตราการเกิดอยู่ที่ร้อยละ 0.2⁴²

2. ยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (clindamycin lotion)

เป็นยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่ในรูปแบบของโลชั่น การทายาให้ผู้ป่วยสิวทนายาในบริเวณที่เป็นสิว เวลาเช้าและเย็น ปัจจุบันมีการรายงานถึงการเกิดเชื้อสิวดื้อยามากขึ้น ดังนั้นหากต้องใช้ยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (clindamycin lotion) ควรใช้ร่วมกับเจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide) เพื่อลดการดื้อยาต่อเชื้อ *P. acne*²⁶

ผลข้างเคียงที่พบได้ในการทานยาปฏิชีวนะคลินดาไมซิน (oral clindamycin) คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ท้องเสีย (diarrhea) ภาวะเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และภาวะลำไส้อักเสบชนิดซูโดเมมเบรน (pseudomembranous enterocolitis) ผลข้างเคียงของยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซินที่พบได้ คือ อาการแดง หรือผื่นแห้ง⁷ อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดซูโดเมมเบรน (pseudomembranous enterocolitis) ภายหลังการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา clindamycin ดังนั้นข้อห้ามในการใช้ยาปฏิชีวนะคลินดาไมซินชนิดทา คือผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็น ลำไส้อักเสบชนิดท้องถื่น (regional enteritis) ลำไส้อักเสบชนิดอับเชอเรทีฟ (ulcerative colitis) หรือ ภาวะลำไส้อักเสบชนิดซูโดเมมเบรนที่เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated colitis หรือ pseudomembranous enterocolitis) มาก่อน^{8, 9}

3. ยาทาเฉพาะที่กรดวิตามินเอ (topical retinoid)

เป็นยาทาเฉพาะที่ มีฤทธิ์ในการละลายหัวสิว (comedolytic) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) เหมาะในการใช้เพื่อทาเพื่อละลายหัวสิวอุดตัน และป้องกันการเกิดของสิว การทายาให้ผู้ป่วยสิวทนายาในบริเวณที่เป็นสิwtัวหน้า ก่อนนอน เว้นรอบตา รอบจมูกและรอบปาก เนื่องจากเป็นบริเวณที่สามารถเกิดการระคายเคืองได้ง่าย อย่างไรก็ตามยามีผลข้างเคียงคือ ทำให้หน้าแดง และลอกจากปฏิกิริยาการแพ้สัมผัสแบบระคายเคือง (irritant contact dermatitis) ได้ นอกจากนี้ในระยะเวลา 1-2 อาทิตย์แรกของการใช้ยาอาจทำให้เกิดสิwtเห่อมากขึ้นได้³⁴

การรักษาโดยยารับประทาน³⁴

1.1 ยารับประทานกลุ่มเตตราไซคลิน (tetracycline) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

1.1 ยาเตตราไซคลิน (tetracycline) จัดเป็น first generation tetracycline ซึ่งได้ผลดี ราคาถูก แต่มีปัญหาเรื่องเชื้อดื้อยา ขนาดยาที่ใช้เริ่มจาก 1 กรัมต่อวัน และปรับลดขนาดยาเป็น 500 กรัมต่อวัน เมื่ออาการดีขึ้น มีข้อจำกัดเรื่องวิธีการทานยา ผู้ป่วยต้องทานยาก่อนอาหารประมาณ 1 ชั่วโมง และไม่ควรรับประทานร่วมกับยาเคลือบกระเพาะ, นม และธาตุเหล็ก มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ หรือเด็กอายุน้อยกว่า 8-10 ปี เนื่องจากส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตของกระดูก และส่งผลทำให้ฟันผุผิดปกติได้³⁴

1.2 ยาโดกซีไซคลิน (doxycycline) จัดเป็น second generation tetracycline ขนาดยาที่ใช้เริ่มจาก 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน จากนั้นลดลงเหลือ 50-100 มิลลิกรัมต่อวันเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น ยาี้สามารถทานพร้อมอาหารได้ โดยไม่ส่งผลต่อการดูดซึมของยา ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน อาจพบภาวะไวต่อแสงแดด (photosensitivity) และ photoonycholysis ได้³⁴

1.3 ยาไลมีไซคลิน (lymecycline) ขนาดยารับประทาน 150-300 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลข้างเคียงเรื่องไวต่อแสงแดด แต่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนน้อยกว่ายา doxycycline โดยสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดีกว่ายา tetracycline อีกด้วย^{43, 44}

1.2 ยารับประทานกลุ่มแมโครไลด์ (macrolides) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

ขนาดยาที่ใช้คือ 500 มิลลิกรัม ถึง 1 กรัมต่อวัน แต่ปัจจุบันใช้น้อยเนื่องจากมีภาวะดื้อยาสูง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือท้องเสีย เป็นยาที่พิจารณาเลือกใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 8-10 ปี หรือสตรีมีครรภ์³⁴

1.3 ยารับประทาน Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

เป็น first generation ของยากลุ่ม retinoids ออกฤทธิ์ยับยั้งทุกกลไกของการเกิดสิว ได้แก่ การลดขนาดต่อมไขมันและลดการผลิตไขมัน ลดความหนาตัวของชั้น stratum corneum บริเวณรูขุมขน ลดปริมาณเชื้อก่อสิว *P. acnes* และลดการอักเสบผ่านการยับยั้ง leukotriene B4^{5, 45} ขนาดยาที่ใช้รักษา คือ 0.1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยต้องรักษาจนได้ขนาดยาสะสม (cumulative dose) 120-150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จึงจะลดการกลับเป็นซ้ำ การใช้ขนาดต่ำ (0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือน้อยกว่านั้น) จะมีโอกาสการเป็นซ้ำสูงกว่า⁴⁵ มีข้อบ่งชี้ในการรักษา

สิวอักเสบชนิดรุนแรง (severe acne) หรือสิวอักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน, มีผลเป็นมาก หรือส่งผลต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วย หรือสิวที่เป็นเรื้อรังและกลับมาเป็นซ้ำบ่อย โดยยา isotretinoin จัดเป็นยาในกลุ่ม pregnancy category X โดยห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ สตรีที่ให้นมบุตร และผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ ผิวแห้งหรือเยื่อบุแห้ง (ร้อยละ 75-95)⁴⁵, ภาวะไวต่อแสงแดด, ผดผื่น, ไขมันในโลหิตสูง (ไขมันชนิด cholesterol และ triglyceride), อาการต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูกเป็นต้น ยา isotretinoin ห้ามใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม tetracycline เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการปวดศีรษะจากภาวะ pseudotumor cerebri³⁴

การรักษาด้วยยากลุ่มใหม่สำหรับผู้ป่วยสิว (novel treatment for acne)⁴⁶

การออกแบบและผลติยารักษาสิวในปัจจุบันมุ่งเน้นการออกฤทธิ์เจาะจงต่อกลไกการเกิดสิวทั้ง 4 ปัจจัย และทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด ซึ่งส่วนมากยังอยู่ในขั้นตอนการทดลองศึกษาความปลอดภัยของยาก่อนนำออกจำหน่ายสู่ท้องตลาด

1. ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไขมันจากต่อมไขมัน (sebum)

1.1 ยาที่ออกฤทธิ์ต้านแอนโดรเจน (antiandrogens) ปัจจุบันมีการพัฒนานำเอา ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของแอนโดรเจน (antiandrogens) ในรูปแบบทา เพื่อหวังผลออกฤทธิ์ ลดการสร้างไขมัน (sebum) จากต่อมไขมัน (sebaceous gland) ได้แก่ cortexolone 17 α -propionate (CB-03-01), ASC-J9 cream และ NVN 1000 เป็นต้น⁴⁷

1.2 ยาที่ออกฤทธิ์ต้านตัวจับของเมลานোকอร์ทีน (melanocortin receptor antagonists) เซลล์สร้างไขมัน (sebocyte) พบว่ามี melanocortin receptor 1 และ 5 (MCR-1 และ 5) สูงขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยสิวจะมี MCR-1 สูงขึ้น⁴⁸ ปัจจุบันมีการพัฒนายา JNJ 10229570 ในรูปแบบครีม ซึ่งออกฤทธิ์ต้าน MCR-1 และ 5 ส่งผลให้ต่อมไขมันมีขนาดเล็กลง ส่งผลให้การสร้างไขมัน (sebum) ลดลง อย่างไรก็ตามยานี้ยังอยู่ในขั้นตอนศึกษาทดลองด้านประสิทธิภาพและผลข้างเคียง⁴⁹

1.3 ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง insulin-like growth factor-1 (IGF-1 inhibitors) ปัจจุบันค้นพบว่า IGF-1 กระตุ้นการสร้างไขมันจากต่อมไขมัน นอกจากนี้ยังกระตุ้นการสร้าง inflammatory cytokines ชนิด IL-1, IL-6 และ IL-8 ส่งผลให้เกิดสิว⁵⁰ ปัจจุบันพบว่าสาร epigallocatechin-3-gallate (EGCG) ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในชาเขียว (green tea) มีฤทธิ์ในการยับยั้ง IGF-1 ส่งผลให้ต่อมไขมันมีขนาดเล็กลงได้⁵¹

1.4 ยาออกฤทธิ์ผ่าน PPARs (PPARs modulators) ยา PPARS มีหลาย isoform ได้แก่ PPAR-alpha, PPAR-beta และ PPAR-gamma ซึ่งในผู้ป่วยสิวจะพบ PPAR-alpha ในเซลล์สร้างไขมันสูงขึ้น⁵² ปัจจุบันมียาในกลุ่ม leukotriene inhibitors ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วยหอบหืด (asthma) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-lipoxygenase (5-LOX inhibitors) ชื่อ Zileuton® ทำให้ลดการสร้าง interleukin-6 (IL-6) และ leukotriene B4 (LTB4) ซึ่ง LTB4 คือตัวจับ (ligand) ของ PPAR-alpha⁵³

1.5 ยาออกฤทธิ์ยับยั้งอะเซทิลโคลีน (acetylcholine inhibitors) ในต่อมไขมัน พบว่ามีตัวรับของอะเซทิลโคลีน (acetylcholine receptor) ซึ่งพบว่าระดับ acetylcholine ที่สูงขึ้นจะส่งผลให้การสร้างไขมันเพิ่มสูงขึ้นตามปริมาณของ acetylcholine (dose-dependent manner) ซึ่งยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการปล่อย acetylcholine ที่มีใช้ในปัจจุบันก็คือ botulinum toxin ในรูปแบบฉีด ปัจจุบันมีการศึกษาและพัฒนา botulinum toxin type A ในรูปแบบทา (ANT-1207) เพื่อหวังผลนำมาใช้รักษาสิวผ่านกลไกการลดการสร้างไขมัน^{46, 54}

2. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดการอุดตันของรูขุมขน (abnormal keratinization)

2.1 Retinoic acid metabolism-blocking agents ปัจจุบันมีการพัฒนายา Talarozole (Rambazole) ซึ่งเป็นยากลุ่ม azole ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P26 (CYP26) ซึ่งส่งผลให้ระดับของ retinoic acid สูงขึ้น ออกฤทธิ์คล้ายยาทาในกลุ่ม topical retinoids ทำให้ลดการเกิด follicular keratinization ในผู้ป่วยสิว แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาทา topical retinoids⁵⁵

2.2 Monoclonal antibodies ต่อ IL-1 α ในผู้ป่วยสิว เชื้อ *P. acnes* กระตุ้นการหลั่ง IL-1 α ผ่าน TLR-2 ปัจจุบันมีการพัฒนาสาร RA-18C3 ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ IL-1 α โดยใช้เป็นรูปแบบฉีดเข้าชั้นไขมัน (subcutaneous injection) ในผู้ป่วยสิว⁴⁶

3. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes*

3.1 Antimicrobial peptides (AMPs) มีการพัฒนา MBI 226 ในรูปแบบทา เป็นเปปไทด์ที่สังเคราะห์จาก indolicidin ซึ่งเป็น antimicrobial peptide ชนิดหนึ่ง มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และแกรมลบ โดยหวังผลออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *P. acnes* ทำให้สิวลดขึ้น⁵⁶

3.2 Antioxidants มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *P. acnes* ได้ โดยมีการนำ vitamin C มาใช้ในรูปแบบ lotion ในผู้ป่วยสิว⁵⁷

4. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ (inflammation)

ปัจจุบันมีการนำยาอนุพันธ์ของวิตามิน ดี (vitamin D analogues) มาใช้ในการรักษาสิว โดย vitamin D analogues สามารถยับยั้งการสร้าง TNF- α , IL-6 และ IL-8 ซึ่งสร้างจาก *P. acnes* ได้ ซึ่งยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัยความปลอดภัย ภัย^{46, 58}

การรักษาสิวแบ่งตามความรุนแรงของสิวตาม **clinical practice guideline** ของสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย⁵⁹

1. สิวระดับเล็กน้อย (mild acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ โดยสามารถเลือกยาเฉพาะที่ตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ที่เป็นหลักฐานระดับ 1 คำแนะนำระดับ A หรืออาจใช้ยาทาเฉพาะที่ร่วมกันหลายตัวเพื่อเพิ่มผลการรักษา ได้แก่

- Benzoyl peroxide 2.5%-5% (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Topical retinoid 0.01%-0.1% (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Clindamycin 1% solution (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

*ตัวอย่างของการเลือกใช้ยาเพียงตัวเดียว คือ การเลือกใช้ยาทาเฉพาะที่ topical retinoid 0.01-0.1% ทาทั่วหน้าก่อนนอน สำหรับผู้ที่เป็นสิวระดับเล็กน้อย และสิวส่วนใหญ่เป็นสิวลุดตันแต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของยาทาเฉพาะที่ topical retinoid นั้นในช่วง 1-2 อาทิตย์แรกจะทำให้เกิดหน้าลอก และสิวเห่อได้

*ตัวอย่างของการใช้ยาหลายตัว (combination therapy) เพื่อรักษาสิวระดับเล็กน้อย ที่เป็นสิวลักเสบแดง คือการใช้ยาทาเฉพาะที่ benzoyl peroxide 2.5%-5% ทาก่อนล้างหน้าเวลาเช้าและเย็น 5-15 นาทีแล้วล้างออก ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ clindamycin 1% solution ทาหลังล้างหน้าเวลาเช้าและเย็น

*หมายเหตุ ไม่ควรใช้ clindamycin หรือ erythromycin ทาอย่างเดียว (monotherapy) เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยา ควรใช้ร่วมกับ benzoyl peroxide (combination therapy)

2. สิวระดับปานกลาง (moderate acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ดังที่กล่าวไว้ในการรักษาสิวระดับน้อย (mild acne) ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานคือ ยาในกลุ่ม tetracycline โดยยาที่แนะนำคือ doxycycline 100 มิลลิกรัม ต่อเม็ด รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเวลาเช้าและเย็น (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ในกรณีที่แพ้ยาในกลุ่ม oral tetracycline ให้ใช้ oral erythromycin แทน

*หมายเหตุ ไม่ควรใช้ ยาทาเฉพาะที่ clindamycin หรือ erythromycin ทาร่วมกับการให้ ยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทาน เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาได้

3. สิวระดับรุนแรง (severe acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ ร่วมกับให้ยา isotretinoin ชนิดรับประทาน ขนาดยา 0.5 ถึง 1 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ต่อ วัน (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ร่วมกับการรักษาเสริม (adjunctive therapy) เช่น การกดสิว (comedo extraction), การฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าที่รอยโรค (intralesional corticosteroid), และการรักษาด้วยเลเซอร์หรือแสง (laser therapy and light therapy)

งานวิจัยการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาสิว

ยาทา benzoyl peroxide เป็นยารักษาสิวที่ได้รับความนิยมสูง มีความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 2.5-10 ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คืออาการแสบ แดง ระคายเคือง จากการศึกษานี้ของ Mill OH และคณะ ในปี ค.ศ. 1986 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ benzoyl peroxide ความเข้มข้น 2.5, 5 และ 10% โดยให้อาสาสมัครทาวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า ทุกความเข้มข้นสามารถลดจำนวนสิวกักเสบได้ไม่แตกต่างกัน แต่ความเข้มข้น 10% มีผลข้างเคียงแสบ แดง และผิวหนังลอกได้มากกว่าความเข้มข้น 2.5% จากข้อมูลนี้พบว่า สามารถใช้ยาทา benzoyl peroxide ความเข้มข้นต่ำในการรักษาสิวได้ดีไม่แตกต่างจาก benzoyl peroxide ความเข้มข้นสูง โดยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่า⁶⁰

ในปัจจุบัน มีการใช้ topical benzoyl peroxide สำหรับสิวระดับน้อย ถึงปานกลาง (mild to moderate acne vulgaris) ส่วนยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานจะใช้ในกรณีเป็นสิวระดับปานกลาง (moderate acne vulgaris)⁵⁹ มีการศึกษาของ Mareledwane LG และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะรับประทาน doxycycline เปรียบเทียบกับยาทา 5% benzoyl peroxide ในการรักษาสิวระดับน้อยถึงปานกลาง เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน doxycycline ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เทียบกับการทา benzoyl peroxide วันละ 2 ครั้ง พบว่า clinical improvement (วัดจากจำนวนรอยโรคสิวลดลง) กลุ่ม doxycycline (ร้อยละ 93.3) ดีกว่ากลุ่ม benzoyl peroxide (ร้อยละ 83.3) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.381$)⁶¹

หลังจากที่มีการพัฒนา adapalene ซึ่งเป็น topical retinoid กลุ่มใหม่ขึ้น ผลดีขึ้นเพื่อลดผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น อาการแสบ แดง หรือลอก ภายหลังการใช้ topical retinoid รุ่นแรก ได้แก่ topical retinoic acid เป็นต้น³⁴ มีการศึกษาของ do Nascimento LV และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 0.1% adapalene ชนิดเจล เปรียบเทียบกับ 4%

benzoyl peroxide ชนิดโลชั่นในผู้ป่วยสิวเป็นระยะเวลา 11 สัปดาห์ พบว่าในสัปดาห์ที่ 2 ภายหลังการรักษา กลุ่ม 4% benzoyl peroxide มีจำนวนรอยโรคลดลงมากกว่ากลุ่ม 0.1% adapalene ทั้งรอยโรคชนิด inflammatory (BP ร้อยละ 37.4, adapalene ร้อยละ 22.8, $p=0.0033$) และ non-inflammatory (BP ร้อยละ 22.4, adapalene ร้อยละ 7.1, $p<0.0001$) เมื่อติดตามไปถึงสัปดาห์ที่ 11 พบว่าจำนวนรอยโรคที่ลดลงในกลุ่ม 4% benzoyl peroxide และ 0.1% adapalene ไม่แตกต่างกัน โดยรอยโรคชนิด inflammatory ในกลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 58.1 และกลุ่ม adapalene ลดลงร้อยละ 65.8 ($p=0.0683$) รอยโรคชนิด non-inflammatory ในกลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 46.3 และกลุ่ม adapalene ลดลงร้อยละ 50.2 ($p=0.7984$)⁶²

ปัจจุบันนิยมการใช้ยาทา benzoyl peroxide ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทา (topical antibiotics) เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดเชื้อ *P. acnes* ด้วย⁵⁹ มีการศึกษาของ Thiboutot D และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาผสม 2.5% benzoyl peroxide (BP) กับ 1.2% clindamycin (CML) เทียบกับยาเดี่ยว 2.5% benzoyl peroxide, 1.2% clindamycin และ gel vehicle พบว่า ยาผสม 2.5% benzoyl peroxide กับ 1.2% clindamycin เห็นผลในการรักษาสิวได้ดีกว่าการรักษาด้วยยาเดี่ยว ทั้งสิวชนิดอักเสบ (กลุ่ม BP+CML ลดลงร้อยละ 54.6, กลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 47.5%, $p<0.001$; กลุ่ม CML ลดลงร้อยละ 46.2, $p<0.001$) และสิวชนิดไม่อักเสบ (กลุ่ม BP+CML ลดลงร้อยละ 43.2%, กลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 37.4, $p<0.001$; กลุ่ม CML ลดลงร้อยละ 36.2, $p<0.001$)⁶³

มีการศึกษาของ Thiboutot D และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาผสม 0.1% adapalene กับ 2.5% benzoyl peroxide (adapalene-BP) เทียบกับยา 0.1% adapalene gel, 2.5% benzoyl peroxide (BP) gel และ gel vehicle เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ยาผสม 0.1% adapalene กับ 2.5% benzoyl peroxide มีประสิทธิผลดี และออกฤทธิ์เร็วกว่ายาเดี่ยว ทั้งจำนวนสิวโดยรวม (total lesion reduction) (กลุ่ม adapalene-BP ลดลงร้อยละ 51, กลุ่ม adapalene ลดลงร้อยละ 35.4, $p<0.001$; กลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 35.6, $p<0.001$) สิวชนิดอักเสบ (กลุ่ม adapalene-BP ลดลงร้อยละ 62.9, กลุ่ม adapalene ลดลงร้อยละ 45.7, $p<0.001$; กลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 43.6, $p<0.001$) สิวชนิดไม่อักเสบ (กลุ่ม adapalene-BP ลดลงร้อยละ 51.2, กลุ่ม adapalene ลดลงร้อยละ 33.3, $p<0.001$; กลุ่ม BP ลดลงร้อยละ 36.4, $p<0.001$) โดยผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มยาผสมและยาเดี่ยว⁶⁴

ตาราง 1 แสดงตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาสิว

Author	Journal/ Year	N	Study	Compare	Result
Cunliffe WJ, et al. ⁴²	Acta Derm Venereol 1982	445	Prospective study	Side-effect profile of BP (12 months)	หลังใช้ยาวันละ 2 ครั้งทุกวัน ที่ 2 เดือน พบอาการแดง (erythema) ร้อยละ 14.2, อาการลอก (scaling) ร้อยละ 24.1 ที่ 6 เดือน พบอาการแดง ร้อยละ 4.2, อาการลอก ร้อยละ 6.1 จากการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ยาต่อเนื่อง อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาจะลดลง
Mill OH, et al. ⁶⁰	Int J Dermatol 1986	153	Randomized, double-blinded study Mild to Moderate acne	Efficacy of 2.5, 5 and 10% benzoyl peroxide gel, use twice daily (8 weeks)	ความเข้มข้น 2.5, 5 และ 10% BP มีประสิทธิภาพผลเท่ากันในการรักษาสิว ผลข้างเคียงเรื่องแสบและแดงของ 2.5%BP และ 5%BP เทียบเท่ากัน และพบน้อยกว่า 10%BP
Do Nascimento LV, et al. ⁶²	J Dermatolog Treat 2003	178	Single-blinded study	Efficacy and safety of 4% BP vs 0.1% adapalene gel (11 weeks)	กลุ่ม BP มีการลดลงของจำนวนรอยโรคสิวโดยรวม (total lesion) ที่ 2 สัปดาห์เร็วกว่ากลุ่ม adapalene แต่ที่ 11 สัปดาห์พบว่าจำนวนรอยโรคของสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน
Mareledwane NG, et al. ⁶¹	Int J Dermatol 2006	40	Randomized, comparative study Mild to Moderate acne	Efficacy of oral doxycycline 100 mg vs 5% BP (16 weeks)	Clinical improvement ของกลุ่ม BP เท่ากับร้อยละ 83.3 และกลุ่ม doxycycline เท่ากับร้อยละ 93.3 (p=0.381). ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม
Thiboutot D, et al. ⁶⁴	J Am Acad Dermatol 2007	517	Randomized, multicenter, double-blinded study	Efficacy and tolerability of combination 0.1% adapalene and 2.5%BP vs. 0.1% adapalene, 2.5%BP and vehicle gel (12 weeks)	ยาผสม 0.1% adapalene และ 2.5% BP มีประสิทธิภาพดี และออกฤทธิ์เร็วกว่ายาเดี่ยว 0.1% adapalene และ 2.5% BP มีผลลดจำนวนสิวโดยรวม (mean total lesion) (adapalene+BP 51%, adapalene 35.4%, p<0.001; BP 35.6%, p<0.001), จำนวนสิวนิดอักเสบ (median inflammatory lesion) (adapalene+BP 62.9%, adapalene 45.7%, p<0.001; BP 43.6%, p<0.001) และจำนวนสิวนิดไม่อักเสบ (median non-inflammatory lesion) (adapalene+BP 51.2%, adapalene 33.3%, p<0.001; BP 36.4%, p<0.001)
Thiboutot D, et al. ⁶³	J Am Acad Dermatol 2008	2,813	Randomized, multicenter, double-blinded study Moderate to severe acne	Efficacy and tolerability of 2.5%BP+1.2% clindamycin gel (Combination treatment) vs. 2.5%BP, 1.2%clindamycin and gel vehicle (12 week)	ยาผสม 2.5%BP กับ 1.2% clindamycin มีประสิทธิภาพดีกว่ายาเดี่ยว 2.5%BP และ 1.2% clindamycin ในการลดจำนวนสิวนิดอักเสบ (BP+CM 54.6% reduction; BP 47.5%, p<0.001; CM 46.2%, p<0.001) และจำนวนสิวนิดไม่อักเสบ (BP+CM 43.2%, BP 37.4%, p<0.001; CM 36.2%, p<0.001)

เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes* กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว

ตั้งแต่มีการผลิตยาปฏิชีวนะในปี ค.ศ. 1940 มีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้รักษาโรคต่าง ๆ มากขึ้น เช่น การรักษาแผลติดเชื้อ เป็นต้น สิวเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ *P. acnes* จึงมีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้รักษาสิว⁶ โดยหวังผลการยับยั้งเชื้อมากกว่า ทำให้ผู้ป่วยสิวมียาปฏิชีวนะ (inflammatory lesions) ซึ่งบางครั้งแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยสิวมักจ่ายยาปฏิชีวนะชนิดทาในการรักษาสิวเพียงตัวเดียว (monotherapy) โดยไม่ได้ใช้ร่วมกับยารักษาสิวชนิดอื่น¹⁰ เช่น ยาทาเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ หรือ ยาทากลุ่มเรตินอยด์ เป็นต้น ทำให้เกิดอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาสิวเพิ่มขึ้น¹¹

มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาของ Noguchi และคณะ ค้นพบว่า เชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide หรือ clindamycin (macrolide-clindamycin resistant *P. acnes*) มียีน erm(X) ซึ่งทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ domain V ของ 23s rRNA ทำให้เกิดการดื้อยาขึ้น⁶⁵

ตั้งแต่เริ่มมีการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทาในการรักษาสิว มีบุคลากรทางการแพทย์ให้ความสนใจเกี่ยวกับการเกิดภาวะดื้อยาและมีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาจำนวนมากการศึกษา systematic review ของ Cooper ในปี ค.ศ. 1998 ศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยา พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 20 ในปี ค.ศ. 1978 เป็นร้อยละ 62 ในปี ค.ศ. 1996⁶⁶ การศึกษาของ Song M และคณะในปี ค.ศ. 2010 ซึ่งศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดทาเป็นเวลานานมีโอกาสพบอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาสูงกว่า ซึ่งเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาสามารถตรวจพบได้ภายในเวลาเพียง 12-24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดทาเท่านั้น และยังคงตรวจพบอยู่ถึงแม้หยุดให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะไปแล้วก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดทานานกว่า 2 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย topical erythromycin และ topical clindamycin⁶⁷ การศึกษาของ Ross Ji และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 พบอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาเพิ่มขึ้นในประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป โดยประเทศที่พบอุบัติการณ์สูงสุด คือ ประเทศสเปน, กรีซ และอิตาลี ตามลำดับ (ร้อยละ 91, 76 และ 60)⁶⁸

ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะมีการรณรงค์ให้ใช้ยาปฏิชีวนะควบคู่กับยาทารักษาสิวอื่น (combination treatment) เช่น benzoyl peroxide หรือ topical retinoids แล้วก็ตาม แต่จากการสำรวจด้านพฤติกรรมกรรมการสั่งจ่ายยารักษาสิวในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990-2002⁶⁹ พบว่าแม้จะมี

การใช้ยาในกลุ่มที่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะ (non-antibiotic treatment) เพิ่มขึ้นก็ตาม แต่อุบัติการณ์การเกิดเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะก็ยังคงเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในทวีปเอเชีย เช่น ประเทศญี่ปุ่น สิงคโปร์ และเกาหลีใต้ เป็นต้น

เงิน (silver) และอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle)

แร่เงิน (silver, Ag) เป็นแร่ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติ มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อจุลชีพ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย¹² แร่เงินถูกนำมาใช้ประโยชน์ตั้งแต่สมัย 1,000 ปีก่อนคริสตกาล โดยนำมาใช้ฆ่าเชื้อโรคในน้ำดื่ม แร่เงินถูกนำมาใช้เป็นยารักษาโรคครั้งแรกในปี ค.ศ. 1700 ในรูปของ silver nitrate ใช้รักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (venereal disease), การติดเชื้อในกระดูก (bone infection) และการรักษาหนองบริเวณทวารหนัก (perianal abscess) ในปี ค.ศ. 1881 มีการนำ silver nitrate มาใช้ในรูปยาหยอดตาในทารกแรกเกิด เพื่อรักษาการติดเชื้อโกโนคอคคัสที่ตาในเด็กทารก (ophthalmia neonatorum)

ต่อมาใน ค.ศ. 1940 เริ่มมีการผลิต penicillin ใช้เป็นยาปฏิชีวนะรักษาโรคติดเชื้อ ทำให้ความนิยมในการใช้แร่เงินในการรักษาโรคลดลง¹² จนต่อมาในปี ค.ศ. 1965 มีการนำแร่เงินกลับมาใช้อีกครั้งโดย Moyer และคณะ ได้นำ silver nitrate ความเข้มข้น 0.5% มาใช้รักษาแผลไฟไหม้ได้ผลดี ทำให้ความนิยมในการใช้แร่เงินเพิ่มขึ้น ค.ศ. 1968 Fox และคณะ นำ silver nitrate มาผสมร่วมกับ sulfadiazine เกิดเป็นยาชนิดใหม่คือ silver sulfadiazine ในการใช้รักษาแผลไฟไหม้⁷⁰

หลังจากที่มีการผลิตยา penicillin และยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ออกมาใช้ในวงกว้างทำให้เกิดอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้น บุคลากรทางการแพทย์เริ่มให้ความสนใจในการนำแร่เงินกลับมาใช้ในการดูแลแผลไหม้มากขึ้น

รูปแบบของแร่เงินที่ใช้ในการรักษาโรค¹²

แร่เงินที่นำมาใช้รักษาโรคมีอยู่หลายรูปแบบ ดังนี้

1. สารละลายคอลลอยด์ของแร่เงิน (colloidal silver solutions)

เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมสูงก่อนปี ค.ศ. 1960 ประกอบไปด้วยอนุภาคของแร่เงิน ความเข้มข้น 3-5 ส่วนในล้านส่วน (part per million, ppm) แชนลอยอยู่ในรูปสารละลาย นำมาใช้ในการรักษาแผลไฟไหม้¹²

2. โปรตีนของแร่เงิน (silver proteins)

ประกอบด้วยอนุภาคของแร่เงินที่จับกับโปรตีนเพื่อเพิ่มความคงสภาพเมื่ออยู่ในรูปสารละลายในรูปแบบที่ไม่ได้รับความนิยมและถูกทดแทนด้วยเกลือของแร่เงินในช่วงปี ค.ศ. 1960¹²

3. เกลือของแร่เงิน (silver salts)

เป็นรูปแบบที่เกิดจากการจับกันของแร่เงินซึ่งมีประจุบวก กับเกลือซึ่งมีประจุลบ ได้แก่ silver chloride (AgCl), silver nitrate (AgNO_3) และ silver sulfate (AgSO_4) โดยที่ silver nitrate เป็นเกลือของแร่เงินที่ได้รับความนิยมสูงสุด นำมาใช้ในรูปแบบ silver nitrate ความเข้มข้น 0.5% ในการรักษาแผลไฟไหม้ ข้อควรระวังคือ เมื่อ nitrate เกิดปฏิกิริยา reduction เป็น nitrite จะทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ข้างเคียงได้ (oxidant-induced cellular damage) ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการหายของแผลได้ (re-epithelialization)¹²

4. สารประกอบของแร่เงิน (silver compounds)

ใน ค.ศ. 1968 โดย Fox และคณะ นำ silver nitrate มารวมกับ ยาปฏิชีวนะ sulfadiazine เกิดเป็นสารประกอบ silver sulfadiazine (Flammazine®, Silvadene®) นำมาใช้รักษาแผลไฟไหม้ และแผลเปิด และนำมาใช้รักษาจนปัจจุบัน โดยสารประกอบ silver complex จะไปจับกับผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้เชื้อแบคทีเรียตาย¹²

5. อนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles)

ในยุคที่มีการพัฒนาขององค์ความรู้ทางด้านนาโนเทคโนโลยี (nanotechnology) เมื่อนำมาผนวกกับองค์ความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (biomedical science) ทำให้เกิดการพัฒนารูปแบบการขนส่งยาที่ทำให้ใช้ปริมาณยาเพียงเล็กน้อย แต่สามารถออกฤทธิ์ได้นาน ผลข้างเคียงของยาลดลง ทำให้เกิดการพัฒนานาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles) ซึ่งถูกนำมาใช้เป็น 2 รูปแบบ คือ

5.1 เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles gel)

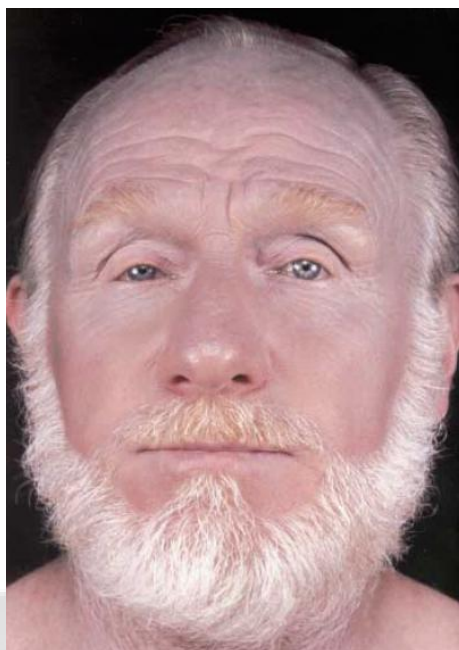
5.2 แผ่นปิดแผลที่ฉาบด้วยอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (nanocrystalline silver dressing)¹²

ผลข้างเคียงของการใช้แร่เงินในการรักษาโรค

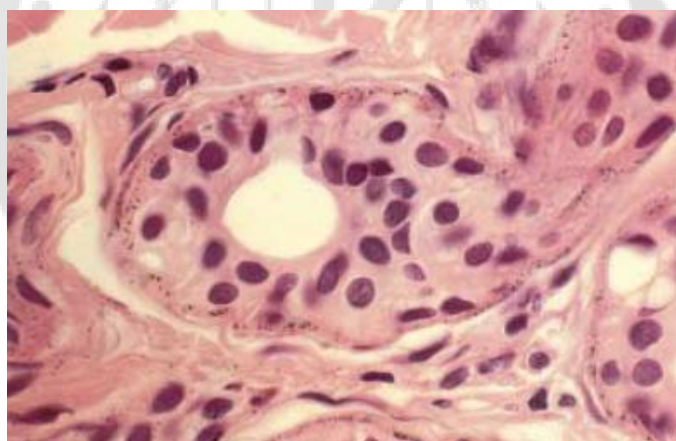
ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีการนำแร่เงินมาใช้ในชีวิตประจำวัน ตั้งแต่การทำอุตสาหกรรม ตลอดจนถึงการรักษาโรคจำนวนมาก รูปแบบของแร่เงินที่ใช้ในการรักษาอยู่ในรูปแบบน้ำใช้หยอดตา หรือจมูก รูปแบบกิน หรือรูปแบบทา⁷¹ เป็นต้น ในปัจจุบันรูปแบบของแร่เงินที่ยังเป็นที่นิยมใช้คือการนำ silver sulfadiazine cream มาใช้ทาแผลผู้ป่วยไฟไหม้ น้ำร้อนลวก ผลข้างเคียงที่สามารถ

เกิดขึ้นได้หลังการใช้แร่เงินในรูปแบบต่าง ๆ โดยเฉพาะการใช้แร่เงินชนิดรับประทานในการรักษาโรค ภาวะที่มีการสะสมของแร่เงินในร่างกายเรียกว่า อาใจเรีย (argyria) ซึ่งจะพบในกรณีที่มีการสัมผัสแร่เงิน เช่น จากการประกอบอาชีพ หรือการใช้แร่เงินในการรักษาโรคปริมาณสูง และเป็นเวลานาน¹³ มีรายงานการเกิดภาวะ generalized argyria จากการใช้ silver sulfadiazine cream ในการรักษาผู้ป่วยโรค severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) ซึ่งเกิดจากการใช้ยาเป็นเวลานานหลายปีบนผิวหนังที่ไม่สมบูรณ์ ทำให้ยาดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจนเกิดการสะสมขึ้น⁷²

อาใจเรีย (argyria) คือภาวะที่มีการสะสมของแร่เงินส่วนเกินในร่างกาย ซึ่งอาจเป็นการสะสมเฉพาะที่ (localized argyria) หรือสะสมทั่วร่างกาย (generalized argyria) กรณีที่มีการสะสมของแร่เงินแบบเฉพาะที่ (localized argyria) การตรวจร่างกายผิวหนังภายนอกสามารถพบเห็นการสะสมของแร่เงินได้ที่ผิวหนัง (skin) และเยื่อต่าง ๆ (mucous membranes) โดยสีผิวจะมีการเปลี่ยนแปลงของสี ทำให้เห็นเป็นสีน้ำเงินปนเทา (blue-gray discoloration) พบบ่อยบริเวณใบหน้า ลำหน้า และหน้าอกด้านบนเป็นรูปตัววี (V-shaped area) ดังภาพประกอบ 11 ซึ่งเป็นบริเวณที่สัมผัสแสงแดด (sun-exposed area) สาเหตุที่พบรอยโรคบริเวณที่สัมผัสกับแสงคือ แสงกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยารีดักชัน (photoreduction) คล้ายกับขั้นตอนการล้างฟิล์มรูป ทำให้เกิด metallic silver ในชั้นหนังแท้ จากจะถูก oxidized โดยเนื้อเยื่อโดยรอบ ทำให้เกิด silver sulfide ซึ่งมีสีดำ โดย silver sulfide ยังสามารถกระตุ้นการสร้างเมลานิน (melanogenesis) ทำให้สีผิวบริเวณนั้นมีสีเข้มขึ้น¹³ นอกจากนี้กรณีที่มีการสะสมของแร่เงินแบบทั่วร่างกาย (generalized argyria) ผู้ป่วยจะตรวจพบมีแร่เงินในซีรัมสูงขึ้น ร่วมกับตรวจพบแร่เงินที่ผิวหนัง (skin), ตับ (liver), ม้าม (spleen) หรือต่อมหมวกไต (adrenal glands) เป็นต้น หากนำผิวหนังบริเวณที่มีการสะสมของแร่เงินมาตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) โดยการย้อม Hematoxylin-eosin stain (H&E stain) จะพบเม็ดสีขนาดเล็กซึ่งมีสีน้ำตาลดำ (brown-black granules) สะสมแบบเดี่ยว (singular deposition) และกลุ่ม (cluster deposition) อยู่บริเวณชั้น basement membrane บริเวณต่อมเหงื่อที่ผิวหนัง (eccrine glands), อีลาสติกไฟเบอร์ (elastic fibers) ในชั้นหนังแท้, เยื่อไฟบรัส (fibrous sheath) ที่อยู่ล้อมรอบ pilosebaceous unit, ผนังของหลอดเลือด (blood vessel walls), กล้ามเนื้อออราเรคเตอร์ฟิลไล (arrector pili muscle) และ รอบเนื้อเยื่อประสาท (perineural tissue)⁷³ ดังภาพประกอบ 12



ภาพประกอบ 11 แสดงผู้ป่วยที่มีการสะสมของแร่เงินบริเวณผิวหนัง (argyria)⁷⁴



ภาพประกอบ 12 แสดงการสะสมของแร่เงินในระดับจุลพยาธิวิทยาที่ชั้น basement membrane ของต่อมเหงื่อ (eccrine gland) ที่ผิวหนัง (H&E stain)⁷⁴.

การวินิจฉัยแยกโรคของโรค argyria ต้องนึกถึงภาวะที่ทำให้เกิดความผิดปกติของสีผิวเป็นแบบสีน้ำเงินเทา (blue-gray discoloration) ได้แก่ ภาวะที่มีการสะสมของโลหะหนักชนิดอื่น (ทอง (gold), ปรอท (mercury), สารหนู (arsenic) และ ตะกั่ว (lead)), ภาวะ hemochromatosis, ภาวะ methemoglobinemia, Addison's disease และความผิดปกติของสีผิวที่เกิดจากยาต้านมะเร็ง (chlorpromazine, amiodarone หรือ antimalarial therapy)⁷³

หลังการบริโภคแร่เงินทางปาก พบว่า มีเพียงร้อยละ 10 ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และมีเพียงร้อยละ 2-4 ที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อ จากนั้นจะถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ หน่วยงาน United States Environmental Protection Agency (US EPA) ได้กำหนดระดับการบริโภคแร่เงินต่อวัน (oral reference dose, RfD) ที่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการสะสมของแร่เงิน ไว้ที่ 0.005 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน¹³ ส่วนปริมาณของยาทาที่ทำให้เกิด argyria ไม่มีการศึกษาชัดเจน แต่มีรายงานผู้ป่วยตีพิมพ์ในวารสาร Lancet ปี ค.ศ. 1992⁷⁵ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ silver sulfadiazine ในการรักษา chronic venous ulcer พบว่า ผู้ป่วยใช้ยา 1% silver sulfadiazine ชนิดทา หลอดขนาด 50 กรัม ทาทุก 2 วัน เป็นเวลา 5 เดือน ก่อนเกิดภาวะ localized argyria บริเวณที่ผู้ป่วยทายา

ภาวะ argyria ทำให้เกิดปัญหาเรื่องความสวยงาม (cosmetic concern) โดยไม่ส่งผลกระทบต่อชีวิตของผู้ป่วย ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานชัดเจน เคยมีการทดลองใช้การรักษาหลายชนิด แต่ยังไม่ได้ผล เช่น chelation therapy โดยใช้ British anti-Lewisite (2,3-dimercaptopropanol), sodium thiosulphate หรือ potassium ferrocyanide, การใช้ไฮโดรควิโนนชนิดทา (topical hydroquinone) และ การทำ dermabrasion ปัจจุบันมุ่งเน้นการรักษาโดยให้ผู้ป่วยทาครีมกันแดด เพื่อป้องกันสีผิวเข้มขึ้นจากการกระตุ้นการสร้างเมลานิน ร่วมกับการใช้เครื่องสำอางปกปิด

เมื่อพิจารณาแนวทางการรักษาด้วยเลเซอร์พบว่า ปัจจุบันมีการนำเครื่องเลเซอร์ Q-switch Nd:YAG ความยาวคลื่น 1,064 นาโนเมตร มาทดลองใช้ในการรักษาผู้ป่วย Argyria โดยมีการตั้งค่าพลังงาน (fluence) อยู่ในช่วง 0.7-8.0 Joule (J)/cm², ค่า spot size อยู่ในช่วง 2 ถึง 8 มิลลิเมตร และค่า pulse duration อยู่ในช่วง 5-50 nanosecond (ns) โดยแบ่งรอยโรคเป็นส่วน แยกทำหลายครั้ง โดยแต่ละส่วนยิงเลเซอร์จำนวน 1 รอบ (pass) ผลข้างเคียงที่พบ คือ ความเจ็บปวดระหว่างทำเลเซอร์ และอาการบวมหลังทำเลเซอร์ ผลที่ได้พบว่าผู้ป่วยบางส่วนมีรอยโรคจางลง หลังทำเลเซอร์เพียง 1 ครั้ง⁷⁶ ในปี ค.ศ. 2013 Gottesman และคณะ ใช้เลเซอร์ Q-switch Ruby ความยาวคลื่น 694 นาโนเมตร, Q-switch Alexandrite ความยาวคลื่น 755 นาโนเมตร และ Q-switch Nd:YAG ความยาวคลื่น 1,064 นาโนเมตร (three staged) ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยหญิงอายุ 73 ปีที่มีภาวะ Argyria บริเวณหน้า คอและแขน พบว่า เลเซอร์ Q-switch Nd:YAG มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา โดยตั้งค่าพลังงาน 5 J/cm², spot size 4 mm และ pulse duration 50 ns ยิงจำนวน 1 pass⁷⁷ ดังภาพประกอบ 13



ภาพประกอบ 13 แสดงก่อนและหลังการรักษา Argyria ด้วยเลเซอร์ 1,064 nm QS Nd:YAG⁷⁷
(Fluence 5 J/cm², Spot size 4 mm, pulse duration 50 ns จำนวน 1 pass)

นาโนเทคโนโลยีกับการผลิตอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles)

นาโนเทคโนโลยี หมายถึงเทคโนโลยีประยุกต์ ที่เกี่ยวกับการจัดการ การสร้าง การสังเคราะห์วัสดุหรืออุปกรณ์ในระดับของอะตอม โมเลกุลหรือชิ้นส่วนที่มีขนาดเล็กในช่วงประมาณ 1 ถึง 100 นาโนเมตร⁷⁸ ส่งผลให้วัสดุหรืออุปกรณ์ต่างๆ มีคุณสมบัติที่พิเศษขึ้นทั้งทางด้านกายภาพ เคมี และชีวภาพ ทำให้มีประโยชน์ต่อผู้ใช้สอยและเพิ่มมูลค่าทางเศรษฐกิจได้ คำว่า “นาโน (nano)” เป็นคำที่มีรากศัพท์มาจากคำในภาษากรีกว่า Nanos ซึ่งแปลว่าแคระหรือเล็ก คำว่านาโนเมตร มาจากคำ 2 คำมารวมกัน คือ คำว่า “นาโน” กับ “เมตร” ดังนั้นคำว่านาโนเมตรจึงหมายถึงหน่วยวัดที่มีขนาดเท่ากับ “เศษหนึ่งส่วนพันล้านส่วนของหนึ่งเมตร” นั่นคือ หนึ่งนาโนเมตร (1 nm) มีค่าเท่ากับ 10⁻⁹ เมตร

ขนาด 1 นาโนเมตร มีขนาดเล็กกว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นผมมนุษย์ประมาณ 1 แสนเท่า โดยขนาดสิ่งของที่เล็กที่สุดที่มนุษย์สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่ามี ขนาดประมาณ 10,000 นาโนเมตร ดังนั้นขนาดหนึ่งนาโนเมตรจึงเป็นสิ่งที่เราไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือแม้แต่การใช้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา ดังนั้นการที่นักวิทยาศาสตร์จะสามารถมองเห็นขนาดเล็ก ระดับหนึ่งนาโนเมตรได้ นั้นจะต้องใช้กล้องจุลทรรศน์ที่มีกำลังขยายสูงมาก เช่น กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope) หรือ กล้องจุลทรรศน์ชนิดใหม่ๆ ที่ถูกสร้างขึ้นมาเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยด้านนาโนเทคโนโลยีโดยเฉพาะ ประโยชน์ของการนำนาโนเทคโนโลยีมาใช้คือ การ

ช่วยเพิ่มมูลค่าให้กับผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่เดิมให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น และสร้างนวัตกรรมใหม่ๆ ที่ยังไม่เคยมีมาก่อน เพื่อตอบสนองต่อความต้องการของตลาดและผู้บริโภค

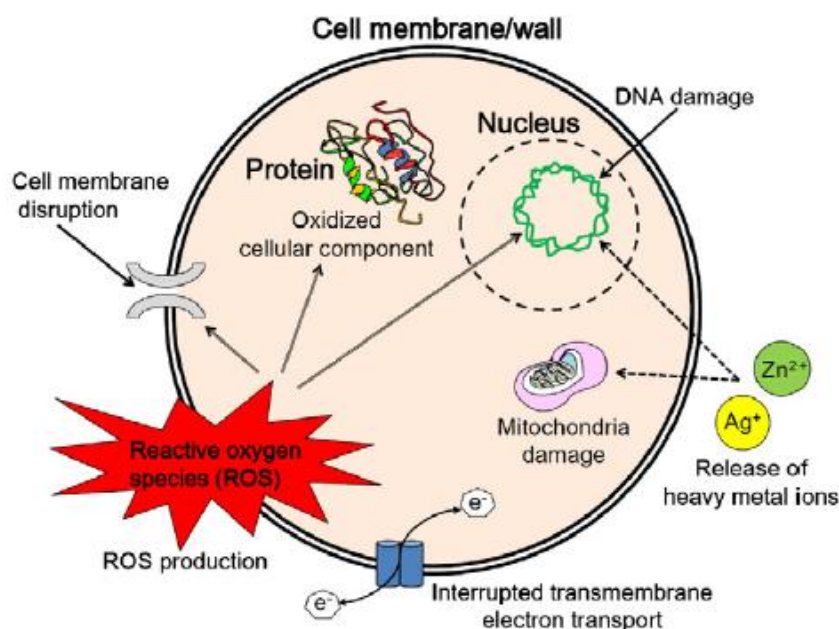
การนำนาโนเทคโนโลยีมาประยุกต์ใช้นั้น สามารถแบ่งออกเป็น 3 ประเภท ด้วยกันคือนาโนเทคโนโลยีชีวภาพ (nanobiotechnology), วัสดุนาโน (nanomaterial) และ นาโนอิเล็กทรอนิกส์ (nanoelectronic) การพัฒนาในปัจจุบันมุ่งเน้นการนำนาโนเทคโนโลยีชีวภาพ (nanobiotechnology) มาประยุกต์ใช้ เพื่อพัฒนาประสิทธิภาพ และลดผลข้างเคียงของยา^{78, 79}

อนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles)

การสังเคราะห์อนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน ทำโดยปฏิกิริยารีดักชัน (chemical reduction) โดยสาร reductant ที่ใช้ในการสังเคราะห์ได้แก่ borohydride, citrate, ascorbate และ elemental hydrogen ในขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์ไอออนของแร่เงิน (silver ion, Ag^+) ทำปฏิกิริยารีดักชัน (chemical reduction) จนเกิดอะตอมของแร่เงิน (silver atoms, Ag^0) จับตัวกันเป็นกลุ่มของแร่เงินแขวนลอยในสารละลาย (colloidal silver) ซึ่งมีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร

กลไกการออกฤทธิ์ของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles)

กลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัดของแร่เงิน และอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินนั้นยังไม่ชัดเจน แต่มีการศึกษาคาดว่า กลไกการออกฤทธิ์คือ แร่เงินไปจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ ของเชื้อจุลชีพ ทำให้เกิดการรั่วของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane disruption) สามารถเข้าไปในเซลล์ของเชื้อจุลชีพ และรบกวนการหายใจระดับเซลล์ของเชื้อจุลชีพ โดยทำให้เกิดการทำลายสารดีเอ็นเอ (DNA damage) การทำลายไมโทคอนเดรีย (mitochondrial damage) ร่วมกับการทำให้เกิด reactive oxygen species (ROS) ส่งผลทำให้เกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane disruption), การทำลาย DNA (DNA damage) และ การทำลายโปรตีนภายในเซลล์ (protein damage) เพิ่มมากขึ้น โดยอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles) ที่มีขนาดเล็กจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อจุลชีพได้ดีกว่าอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ เนื่องจากมีพื้นที่ผิวในการจับกับเชื้อจุลชีพมากกว่า (large surface area)¹⁴



ภาพประกอบ 14 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ silver nanoparticle⁸⁰

จากการศึกษาพบว่าอนุภาคนาโนของแร่เงินมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโต¹⁴ และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ โดยเชื้อที่นำมาทดสอบได้แก่ *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* (VRE), *Klebsiella pneumonia* (ESBL-positive) โดยอนุภาคนาโนของแร่เงินที่ใช้ในการทดลองได้มาจากการทำปฏิกิริยา reduction ของ $Ag(NH_3)_2^+$ โดยใช้น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว (monosaccharide) ได้แก่ กลูโคส (glucose) และกาแลคโตส (galactose) และน้ำตาลโมเลกุลคู่ (disaccharide) ได้แก่ น้ำตาลมอลโตส (maltose) และแลคโตส (lactose) โดยพบว่าอนุภาคนาโนของแร่เงินที่มีขนาดเล็กซึ่งเกิดจากการสังเคราะห์โดยใช้น้ำตาลโมเลกุลคู่จะมีความสามารถในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่าอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่าซึ่งสังเคราะห์โดยใช้น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว โดยอนุภาคนาโนของแร่เงินที่สังเคราะห์โดยใช้ maltose มีขนาดอนุภาค 25 นาโนเมตร มีความสามารถสูงสุดในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ส่วนอนุภาคนาโนของแร่เงินที่สังเคราะห์โดยใช้ galactose มีขนาดอนุภาค 50 นาโนเมตร มีความสามารถน้อยที่สุดในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ดังที่แสดงไว้ในตาราง 2

ตาราง 2 แสดงค่า MIC และ MBC ของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน¹⁴

Bacteria	Minimum inhibition and bactericidal concentrations (µg/mL)					
Saccharide (AgNP size)	Glucose (44 nm)	Galactose (50 nm)	Maltose (25 nm)	Lactose (35 nm)	Cont ^a	Cont ^b
<i>E. faecalis</i> (CCM 4224)	-	-	13.5	54.0	6.75	-
<i>S. aureus</i> (CCM 3953)	6.75	54.0	6.75	6.75	6.75	-
<i>E. coli</i> (CCM 3954)	27.0	-	3.38	27.0	1.69	-
<i>P. aeruginosa</i> (CCM 3955)	13.5	27.0	3.38	13.5	0.84	-
<i>S. epidermidis</i> ¹	13.5	6.75	1.69	6.75	0.84	-
<i>S. epidermidis</i> ²	6.75	54.0	1.69	6.75	1.69	-
<i>S. aureus</i> (MRSA)	27.0	54.0	6.75	27.0	6.75	-
<i>E. faecium</i> (VRE)	-	-	13.5	54.0	3.38	-
<i>K. pneumonia</i> (ESBL-positive)	27.0	-	6.75	54.0	3.38	-

¹ (Methicillin-susceptible); ² (Methicillin-resistant); “-” growth inhibition of bacteria unsubstantiated

*MIC and MBC of silver had same values

^a control sample containing all initial reaction components without reducing saccharides

^b control sample containing all initial reaction components without silver nitrate

จากการศึกษาวิจัยของ Revelli DA และคณะ ได้ทำการศึกษาการออกฤทธิ์ของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles, ASAP®) เปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มต่าง ๆ ในการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ ยากลุ่ม tetracyclines, ofloxacin, penicillin G, cefoperazone และ erythromycin โดยทำการศึกษาวัดค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ หรือค่า Minimal inhibitory concentration (MIC) และวัดค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ใช้ในการฆ่าเชื้อจุลชีพ หรือค่า Minimal bactericidal activity (MBC) พบว่า อนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพหลายชนิด ดังตาราง โดยค่า MIC ในการยับยั้งเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ อยู่ระหว่าง 1.25-2.5 ppm ส่วนค่า

MBC อยู่ระหว่าง 1.25-5 ppm จากการศึกษาสรุปว่าอนุภาคนาโนของแร่เงินมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยได้หลายชนิดทั้งแกรมบวกและแกรมลบ⁸¹

ตาราง 3 แสดงค่า MIC/MBC ของอนุภาคนาโนของแร่เงินเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะอื่น⁸¹

Organism	Antimicrobial Agents					
	Tetracycline	Ofloxacin	Penicillin G	Cefaperazone	Erythromycin	AgNP
<i>S.pyogenes</i>	0.625/>5	1.25/2.5	>5.0	0.313/1.25	0.003/0.019	2.5/5.0
<i>S.mutans</i>	0.625/>5	2.5/>5.0	0.521/>5	1.25/>5	0.009/0.019	2.5/10.0
<i>S.gordonii</i>	0.156/0.625	2.5/5.0	0.009/0.039	1.25/1.25	0.005/0.019	2.5/10.0
<i>S.pneumoniae</i>	0.078/0.625	2.5/2.5	0.019/0.019	0.313/0.313	0.002/0.004	2.5/2.5
<i>S.faecalis</i>	0.313/>5	1.25/5.0	5.0/>5.0	>5.0	0.009/1.25	10.0/10.0
<i>S.aureus</i>	0.313/>5	0.417/0.625	2.5/>5.0	5.0/5.0	0.039/>5.0	5.0/5.0
<i>P.aeruginosa</i>	0.078/5	0.156/0.313	0.13/>5.0	2.5/5.0	2.5/>5.0	1.67/5.0
<i>E.coli</i>	1.67/>5	0.104/0.156	>5.0	0.625/>5.0	5.0/>5.0	2.5/2.5
<i>E.aerogenes</i>	>5	0.078/0.156	>5.0	2.92/>5.0	>5.0	2.5/2.5
<i>E.cloacae</i>	1.67/>5	0.156/0.156	>5.0	>5.0	>5.0	2.5/5.0
<i>S.arizona</i>	0.625/>5	0.078/0.078	>5.0	0.833/>5.0	4.17/>5.0	2.5/5.0
<i>K.pneumoniae</i>	2.5/>5	0.417/0.625	>5.0	>5.0	>5.0	2.5/2.5

ความปลอดภัยของอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle)

ตั้งแต่มีการผลิตอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) มีการศึกษาของ Munger และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 ได้ทำการทดลองเกี่ยวกับความปลอดภัยของอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) โดยใช้แร่เงินไร้ประจุ (zero-valent elemental silver, Ag⁰) ที่เคลือบด้วยซิลเวอร์ออกไซด์ (silver oxide) โดยขนาดอนุภาคของแร่เงินอยู่ในช่วง 5-10 นาโนเมตร (ความเข้มข้น 10 ppm) และ 25-40 นาโนเมตร (ความเข้มข้น 32 ppm) มาศึกษาความปลอดภัยโดยให้อาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง (in-vivo study) บริโภคอนุภาคนาโนของแร่เงิน ทั้งความเข้มข้น 10 และ 32 ppm จากนั้นเว้นระยะ 72 ชั่วโมง (wash out period) แล้วสลับความเข้มข้นระหว่างกลุ่ม (cross-over design) แล้วทำการตรวจเพื่อศึกษาเมตาบอลิก (metabolic profile), ตรวจเลือด (blood counts), ตรวจปัสสาวะ (urinalysis), ตรวจเสมหะ (sputum analysis) และตรวจ Magnetic resonance imaging (MRI) ในทรวงอกและช่องท้อง พบว่าหลังบริโภคโดยติดตามนานสุดเป็นระยะเวลา 14 วัน พบว่าไม่พบความเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติของ ระบบเมตาบอลิก (metabolic profile), ระบบเลือด (hematologic profile) และการตรวจ

ทางปัสสาวะ (urinalysis) ตรวจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจ MRI ทั้งในปอด หัวใจ และอวัยวะต่าง ๆ ในช่องท้อง⁸²

ตาราง 4 แสดงผลการตรวจเลือดในอาสาสมัครที่ศึกษาบริเวณผิวหนังระดับนาโนของแร่เงิน⁸²

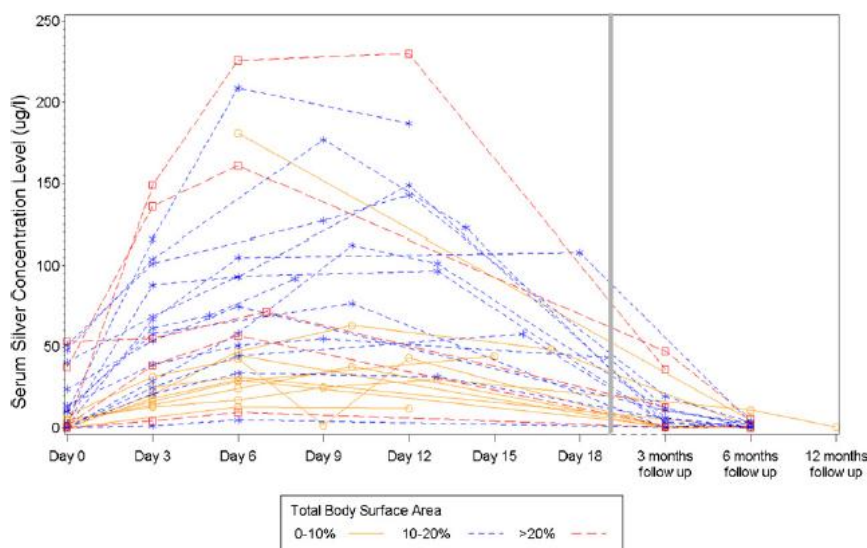
Comprehensive Metabolic Panel and Complete Blood Cell Count with Differential	10 ppm Mean Change [95% CI: min, max] (P value)	32 ppm Mean Change [95% CI: min, max] (P value)	Total Sample Mean Change [95% CI: min, max] (P value)
Sodium [mmol/L]	-0.1 [-0.7, 0.6] (0.87)	0.2 [-0.7, 1.0] (0.71)	0.03 [-0.5, 0.6] (0.90)
Potassium [mmol/L]	-0.1 [-0.3, 0.02] (0.10)	-0.03 [-0.2, 0.1] (0.74)	-0.08 [-0.2, 0.03] (0.13)
Chloride [mmol/L]	-0.4 [-1.2, 0.3] (0.23)	0.04 [-1.1, 1.2] (0.94)	-0.3 [-0.9, 0.4] (0.44)
Carbon Dioxide [mmol/L]	0.5 [-0.5, 1.6] (0.33)	-0.04 [-1.1, 1.0] (0.94)	0.3 [-0.5, 1.1] (0.44)
BUN [mg/dL]	-0.9 [-1.7, -0.1] (0.03)*	0.5 [-0.08, 1.8] (0.41)	-0.3 [-1.1, 0.4] (0.37)
Creatinine [mg/dL]	0.01 [-0.02, 0.03] (0.60)	-0.02 [-0.04, 0.01] (0.21)	-0.003 [-0.02, 0.01] (0.74)
Glucose [mg/dL]	3.6 [-1.6, 8.7] (0.17)	-0.7 [-4.2, 2.9] (0.71)	1.9 [-1.5, 5.3] (0.28)
ALP [U/L]	-1.4 [-3.9, 1.1] (0.28)	2.0 [-1.0, 5.0] (0.18)	-0.03 [-2.0, 1.9] (0.97)
AST [U/L]	-0.44 [-2.1, 1.2] (0.60)	2.0 [-2.6, 6.5] (0.40)	0.5 [-1.5, 2.5] (0.61)
ALT [U/L]	-2.6 [-4.8, -0.3] (0.03)*	2.3 [-1.6, 6.3] (0.25)	-0.6 [-2.7, 1.5] (0.58)
Total Protein [g/dL]	-0.02 [-0.3, 0.2] (0.87)	0.2 [-0.001, 0.4] (0.051)	0.1 [-0.1, 0.3] (0.45)
Total Bilirubin [mg/dL]	-0.02 [-0.08, 0.3] (0.43)	-0.03 [-0.11, 0.05] (0.49)	-0.02 [-0.07, 0.02] (0.29)
Albumin [g/dL]	-0.07 [-0.1, 0.0004] (0.06)	0.11 [-0.01, 0.23] (0.09)	0.002 [-0.07, 0.07] (0.96)
Calcium [mg/dL]	-0.1 [-0.2, 0.04] (0.20)	0.1 [-0.003, 0.2] (0.06)	0.0 [-0.1, 0.1] (0.99)
WBC Count [k/ μ L]	-0.17 [-0.53, 0.19] (0.35)	-0.09 [-0.68, 0.49] (0.75)	-0.14 [-0.46, 0.17] (0.38)
RBC Count [M/ μ L]	-0.08 [-0.17, -0.001] (0.047)*	0.06 [-0.03, 0.14] (0.23)	-0.03 [-0.09, 0.03] (0.37)
Hemoglobin [gm/dL]	-0.2 [-0.4, 0.03] (0.08)	0.1 [-0.2, 0.4] (0.41)	-0.1 [-0.3, 0.1] (0.41)
Hematocrit [%]	-0.7 [-1.5, 0.07] (0.075)	0.8 [-0.1, 1.7] (0.095)	-0.1 [-0.8, 0.5] (0.68)
MCV [fL]	0.1 [-0.6, 0.8] (0.80)	0.5 [-0.1, 1.2] (0.12)	0.3 [-0.2, 0.7] (0.29)
MCH [pg]	0.1 [-0.1, 0.3] (0.48)	-0.1 [-0.4, 0.2] (0.38)	-0.01 [-0.2, 0.2] (0.96)
MCHC [gm/dL]	0.1 [-0.3, 0.4] (0.72)	-0.3 [-0.7, 0.1] (0.12)	-0.1 [-0.3, 0.2] (0.53)
Platelets [k/ μ L]	5 [-6, 15] (0.39)	-4 [-16, 8] (0.53)	1.3 [-6.8, 9.4] (0.76)
Granulocytes [%]	-0.9 [-3.0, 1.1] (0.36)	-0.7 [-4.0, 2.7] (0.70)	-0.9 [-2.8, 1.0] (0.36)
Lymphocytes [%]	0.7 [-1.2, 2.6] (0.46)	1.3 [-1.5, 4.1] (0.36)	1.0 [-0.8, 2.7] (0.27)
Monocytes [%]	-0.1 [-0.6, 0.4] (0.70)	-0.3 [-0.8, 0.3] (0.34)	-0.2 [-0.5, 0.2] (0.38)
Basophils [%]	0.04 [-0.1, 0.2] (0.58)	0.001 [-0.1, 0.1] (0.99)	-0.02 [-0.1, 0.1] (0.61)
Eosinophils [%]	-0.06 [-0.3, 0.2] (0.69)	-0.2 [-0.7, 0.2] (0.36)	-0.1 [-0.4, 0.1] (0.35)

BUN: Blood Urea Nitrogen; ALP: Alkaline Phosphatase; AST: Aspartate Aminotransferase; ALT: Alanine Aminotransferase; WBC: White Blood Cells; RBC: Red Blood Cells; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin; MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration.

* $P \leq 0.05$, comparison of 10 ppm or 32 ppm active solution vs. placebo solution, controlling for baseline value, in a mixed effects linear regression model.

ประเด็นเรื่องความปลอดภัยของอนุภาคระดับนาโนในรูปแบบทานัน จากกรณีศึกษาการตรวจระดับแร่เงินจากการใช้ silver sulfadiazine ชนิดทาในการทำแผลไฟไหม้ พบว่าระดับของแร่เงินจะขึ้นสูงในช่วงแรกหลังใช้ และจะเข้าสู่ระยะ plateau หลังทา 4-7 วัน และระดับแร่เงินจะลดต่ำลงเมื่อลดการใช้ หรือหยุดยา ระดับแร่เงินสูงสุดที่พบหลังใช้ silver sulfadiazine คือ 440 μ g/L นอกจากนี้พบว่ามีการศึกษาของ Vlachou และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้อนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในรูปแบบแผ่นปิดแผลในการใช้รักษาแผลไฟไหม้ โดยมุ่งเน้นศึกษาเกี่ยวกับการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) ผู้วิจัยทำการศึกษาโดยเลือกผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้ชนิด partial และ full thickness burn ที่ต้องทำ skin graft จากนั้นใช้แผ่นปิดแผลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินปิดแผลบริเวณที่ทำ skin graft และ donor site โดยแปะนานที่สุดเป็นเวลา 28 วัน จากนั้นมีการตรวจติดตามโดยการตรวจเลือดดูระดับแร่เงินในซีรัม (serum silver concentration), ระบบเลือด (hematologic panel) และ ระบบชีวเคมี (biochemistry panel) ในวันแรก, วันที่ 3, วันที่ 6, วันที่สิ้นสุดการรักษา, เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 หลังให้การรักษา

พบว่าค่ามัธยฐาน (median) ของวันที่ระดับแร่เงินสูงสุดอยู่วันที่ 9 หลังจากแปะแผ่นปิดแผล โดยระดับของแร่เงินในซีรัมสูงสุด อยู่ที่ 56.8 (4.8-230.0) ไมโครกรัม/ลิตร ($\mu\text{g/L}$) โดยผู้ป่วยที่มีพื้นที่ผิวของแผลไฟไหม้กว้าง จะยังมีระดับของแร่เงินในกระแสเลือดสูง จากนั้นระดับแร่เงินค่อย ๆ ลดลง หลังให้การรักษา จนระดับแร่เงินในเดือนที่ 6 อยู่ที่ 0.8 $\mu\text{g/L}$ การตรวจในระบบเลือด และการตรวจทางชีวเคมี ไม่พบความผิดปกติหลังให้การรักษา ดังภาพประกอบ 15⁸³



ภาพประกอบ 15 แสดงระดับแร่เงินในซีรัมในผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้
ภายหลังให้การรักษาโดยแผ่นปิดแผลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน⁸³

อนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticles) กับเชื้อ *Propionibacterium acnes*

การศึกษาเกี่ยวกับอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน ส่วนมากจะมุ่งเน้นศึกษาการออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อผิวหนังที่พบได้บ่อย⁷⁹ เช่น *S. pyogenes* หรือ *S. aureus* เป็นต้น แต่การศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *P. acnes* มีจำนวนไม่มาก

ในปี ค.ศ. 2014 โดย Gupta และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินที่สังเคราะห์จาก *Lawsonia inermis* หรือ เฮนน่า (Henna) โดยใช้ disc diffusion method พบว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง *Candida albicans*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* และ *Propionibacterium acnes* ได้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง *P. acnes* ได้ดีที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการวัด zone of inhibition (มิลลิเมตร) ได้ค่าเท่ากับ 25 มิลลิเมตร ส่วนเชื้อ *C. albicans*, *M. canis* และ *T. mentagrophytes* มีค่า zone of inhibition เท่ากับ 20, 15 และ 13 มิลลิเมตร ตามลำดับ¹⁵

ในปี ค.ศ. 2015 Pandit และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลชีพของอนุภาคนาโนของแร่เงินที่สังเคราะห์จาก *Brassica nigra* โดยใช้ disc diffusion method พบว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumonia* โดยใช้การวัดการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียโดยการวัด zone of inhibition (มิลลิเมตร) พบว่าอนุภาคนาโนของแร่เงินมีค่า zone of inhibition ต่อเชื้อ *P. acnes*, *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* อยู่ที่ 8 ± 0.50 , 6 ± 0.71 และ 5 ± 0.21 มิลลิเมตรตามลำดับ⁸⁴

อนุภาคนาโนของแร่เงิน กับการลดการอักเสบ (Inflammation)

แร่ทองคำ (gold, Au) มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โดยพบว่าเมื่อเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative reaction) เปลี่ยน Au^+ เป็น Au^{3+} ภายในร่างกายจะเกิดการสร้าง Au^0 ขึ้น ซึ่ง Au^0 มีผลลดการสร้าง interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) ทำให้การอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบลดลง มีการตั้งข้อสังเกตว่าแร่เงิน (silver, Ag) ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาการสร้าง Ag^0 ได้เช่นเดียวกับแร่ทองคำ และ Ag^0 มีโครงสร้างทางกายภาพคล้ายกับ Au^0 จึงมีการตั้งข้อสังเกตว่าอาจมีฤทธิ์ลดการอักเสบได้เช่นเดียวกับแร่ทองคำ⁸⁵

จากการศึกษาของ Nadworny PL และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 ได้ทำการศึกษาทดลองฤทธิ์การต้านอักเสบของอนุภาคนาโนของแร่เงิน โดยทำการทดลองกระตุ้นให้เกิดผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัส (contact dermatitis) โดยใช้สารไดไนโตรคลอโรเบนซีน (dinitrochlorobenzene, DNCB) บนผิวหนังของหนู พบว่าผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสสาร DNCB (DNCB-induced contact dermatitis) จะมีการหลั่ง proinflammatory cytokines เพิ่มขึ้น ได้แก่ TNF- α , IL-1 และ interferon- γ (IFN- γ) ออกมาเพิ่มขึ้น หนูกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคนาโนของแร่เงิน พบว่ามีระดับการสร้าง TNF- α , IL-8, TGF- β , MMP-2 และ MMP-9 ลดลง⁸⁵

จากการศึกษาของ David L และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 ได้ทำการศึกษาฤทธิ์การต้านอักเสบของอนุภาคนาโนของแร่เงิน โดยทำการทดลองในหลอดทดลอง (in-vitro study), ในสัตว์ทดลอง (in-vivo study) และในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (human experiment) ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาในหลอดทดลอง (in-vitro study) โดยการนำเซลล์เคอราติโนไซต์ (keratinocyte) ที่เป็นอมตะ (HaCaT cell) มาฉายแสง UV-B พบว่าจะมีการสร้าง interleukin-1 α (IL-1 α) และ interleukin-6 (IL-6) ออกมาเพิ่มขึ้น แต่ภายหลังการนำเซลล์ HaCaT ไปบ่ม (incubate) ในอนุภาคนาโนของแร่เงินพบว่า การสร้าง IL-1 α และ IL-6 ลดลง แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ 48 ชั่วโมง

การศึกษาในสัตว์ทดลอง (in-vivo study) ทำโดยการนำอุ้งเท้า (paw) ของหนูวิสตาร์ (Wistar rat) มาฉีดสารคาร์ราจีแนน (Carrageenan) ทำให้เกิดอาการบวมที่อุ้งเท้า (paw edema) อาการบวมเกิดขึ้นสูงสุดภายใน 2 ชั่วโมงหลังฉีด ซึ่งตรงกับช่วงที่มีการหลั่ง inflammatory cytokine (IL-1 α และ IL-6) ออกมาสูงที่สุด และจะอยู่นานจนถึง 48 ชั่วโมง ทำการทดลองโดยทาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินที่อุ้งเท้าหนูก่อนฉีดสารคาร์ราจีแนน จากนั้นนำชิ้นเนื้อบริเวณเท้าหนูที่ทดลองมาตรวจวัดภายหลังฉีดสารแล้ว โดยใช้ multiplex cytokine kit พบว่า กลุ่มที่ทาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินก่อนฉีด มีระดับการสร้าง inflammatory cytokine (IL-1 α และ IL-6) ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ที่ 2 และ 48 ชั่วโมงหลังฉีด การทดลองในมนุษย์ (human experiment) ทำโดยการทาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินบนผื่นผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เปรียบเทียบกับการทาด้วย 1% hydrocortisone โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 2 ครั้งทั้งสองกลุ่ม ผู้วิจัยทำการวัดการอักเสบโดยการวัดความหนาของผื่นโดยใช้เครื่อง ultrasound ดูภาพตัดขวางของผื่นหนัง (cross-sectional image) ภายหลังการรักษา 2 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วยอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีความหนาของผื่นลดลงร้อยละ 50.78 และกลุ่มที่รักษาด้วย 1% hydrocortisone มีความหนาของผื่นลดลงร้อยละ 42.21% ($p < 0.05$)⁸⁶

เมื่อพิจารณาถึงกลไกการเกิดสิวเชื้อ *P. acnes* สามารถกระตุ้น PAR-2 ทำให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines ได้แก่ interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-8 (IL-8) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α), human β -defensin 2 (hBD2) และ matrix metalloproteinase (MMP-1,2,3,9 และ 13) จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น พบว่าอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีฤทธิ์ในการลดการอักเสบโดยการลดการสร้าง TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-6, IL-8, TGF- β , MMP-2 และ MMP-9 ดังนั้นอนุภาคนาโนของแร่เงินอาจมีบทบาทในการลดการอักเสบของผิวหนังผ่านกลไกการยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines ได้³²

อนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน กับการรักษาสิว

อนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีฤทธิ์ในการยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด โดยออกฤทธิ์โดยการจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้เซลล์แตก และรบกวนการหายใจระดับเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย มีการศึกษาล่าสุดในปี ค.ศ. 2014-2015 พบว่า อนุภาคระดับนาโนของแร่เงินสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *P. acnes* ได้

จากการศึกษาที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยพบว่ายาปฏิชีวนะชนิดทาที่ใช้ในการรักษาสิวที่ใช้บ่อยได้แก่ ยาทา clindamycin โดยพบผลข้างเคียงได้แก่ อาการผิวแดงหรือลอก นอกจากนี้มี

รายงานการเกิดลำไส้อักเสบชนิด pseudomembranous enterocolitis ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยา clindamycin ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็น regional enteritis, ulcerative colitis และ pseudomembranous colitis มาก่อน ประกอบกับปัจจุบันเริ่มมีการดื้อยาของเชื้อ *P. acnes* ต่อ topical clindamycin เพิ่มขึ้นทั่วโลก ทำให้ปัจจุบันมีการนำนาโนเทคโนโลยีมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยาให้มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ขึ้น โดยหวังผลให้มีผลข้างเคียงจากยาลดลง ทำให้ความนิยมของการใช้แร่เงิน โดยเฉพาะอนุภาคนาโนของแร่เงินได้รับความสนใจนำมารักษาสิวเพิ่มมากขึ้นด้วย

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทดลองในมนุษย์เกี่ยวกับการนำอนุภาคนาโนของแร่เงินมาใช้ในการยับยั้งเชื้อ *P. acnes* ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดสิว จึงเป็นเหตุที่มาของการทำวิจัยที่สนใจการนำอนุภาคนาโนของแร่เงินมาใช้รักษาสิว ในกลุ่มผู้ป่วยสิวมที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง



บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า แบบสุ่มเลือกโดยปิดบังผู้เกี่ยวข้องทั้งสองข้าง และมีกลุ่มควบคุม (Experimental, prospective, randomized, double-blinded, controlled study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลางจำนวน 64 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยใช้วิธี block randomization ในการแจกแจงยาให้แก่อาสาสมัครในโครงการวิจัย เรียงตามลำดับหมายเลขอาสาสมัคร โดยมีแต่ผู้ช่วยวิจัยเท่านั้นที่รู้ว่าอาสาสมัครได้รับยากลุ่มใดโดยอาสาสมัครจะได้รับยา 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 32 คน รวมทั้งสิ้น 64 คน ใช้อาสาสมัคร ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศชายหรือหญิง
2. อายุ 18 ปีขึ้นไป
3. มีสิ่วระดับปานกลาง (สิ่วอักเสบแดงมากกว่า 10 เม็ด และสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์ น้อยกว่า 5 เม็ด) ตามเกณฑ์ของลีดส์ (Moderate acne vulgaris (inflammatory papules > 10 lesions, nodules < 5) by the Leeds revised acne grading system)
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลือกลำโสมสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ลำโสมสมัครทาลาเฉพาะที่ต่างๆ เหล่านี้มาก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยภายใน 2 สัปดาห์ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาทุกชนิด (topical corticosteroids) ยาทาที่มีส่วนผสมของแร่เงิน ยาทาที่มีส่วนผสมของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ยาทาเฉพาะที่อีริโทรไมซิน (topical erythromycin) ยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ทุกความเข้มข้น (benzoyl peroxide) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์รวมกับยาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical 5% benzoyl peroxide with clindamycin) ยาทาเฉพาะที่เรตินอยด์ (topical retinoid) กรดอัลฟาไฮดรอกซีแอซิด (alpha hydroxy acid, AHA) กรดเบตาไฮดรอกซีแอซิด (beta hydroxy acid, BHA) ยาทาเฉพาะที่วิตามิน อี (topical vitamin E) หรือ ยาทาเฉพาะที่วิตามิน ซี (topical vitamin C)
2. ลำโสมสมัครรับประทานยาต่างๆ ได้แก่ อาหารเสริมธาตุสังกะสี (oral zinc supplementation), วิตามินซีชนิดรับประทาน (oral vitamin C supplementation), วิตามินอีชนิดรับประทาน (oral vitamin E supplementation), ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (oral antibiotics) ทุกชนิด, ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroids) ภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย และรับประทานเรตินอยด์ (oral retinoid) ภายใน 6 เดือนก่อนการเริ่มวิจัย
3. มีประวัติแพ้ยาที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (benzoyl peroxide) หรือยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin)
4. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
5. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ
6. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

เกณฑ์การคัดลาลำโสมสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

ลาลำโสมสมัครจะถูกคัดออกเมื่อ

1. มีผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากยาในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษา (serious adverse events, SAEs)
2. มีผลข้างเคียงจากยา (adverse drug reaction) ที่จำเป็นต้องหยุดยาที่ใช้ในการวิจัย
3. ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด หรือเกณฑ์ของงานวิจัย หรือไม่มาตามนัดหมายเพื่อติดตามข้อกำหนดในงานวิจัยได้
4. ผู้ป่วยมีอาการของโรคที่แย่ลงกว่าเดิม

5. เป็นความสนใจของผู้ป่วย
6. ผู้ทำวิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. ยาทาชนิดเจลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ความเข้มข้น 24 ppm ขนาด 10 กรัมต่อ 2 สัปดาห์
2. ยาปฏิชีวนะ 1% clindamycin ชนิดเจลทาขนาด 10 กรัมต่อ 2 สัปดาห์
3. เจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide อยู่ในรูปแบบเจล สีขาว ประกอบด้วยสารที่ออกฤทธิ์ (active ingredient) คือยา 2.5% benzoyl peroxide และสารที่ไม่ออกฤทธิ์คือ น้ำ (Water base) ขนาด 10 กรัมต่อ 2 สัปดาห์
4. สบู่เหลวล้างหน้าไร้ด่าง ขนาดขวดละ 50 มิลลิลิตรต่อ 1 เดือน
5. เครื่องวัดค่าระดับความแดงของผิว Mexameter® รุ่น MX 16
6. กล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony® รุ่น NEX-5
7. อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์โดยปัสสาวะ (urine pregnancy test)

ขั้นตอนการเตรียมยาสำหรับการทำวิจัย

ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยเป็นผู้บรรจุยา โดยมีการแบ่งยาออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ซึ่งการบรรจุยาแบ่งออกเป็น

1. ยาทาสีก่อนล้างหน้า ให้ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยบรรจุยา 2.5% benzoyl peroxide ลงในตลับขนาด 10 กรัม
2. ยาทาสีหลังล้างหน้า โดยบรรจุยา silver nanoparticle gel (ASAP®) ในยาากลุ่มทดลอง และบรรจุ 1% clindamycin gel ในยาากลุ่มควบคุม โดยหลอดของยาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะภายนอกเหมือนกันทุกประการ เพื่อลดอคติที่อาจเกิดขึ้น โดยใช้หลอดสีขาวขนาด 10 กรัม
3. สบู่เหลวล้างหน้าไร้ด่าง ให้ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยบรรจุในขวดพลาสติก ขนาด 50 มิลลิลิตร หลังจากบรรจุยาเสร็จ ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยนำยาทาสีก่อนล้างหน้า ขนาด 10 กรัม จำนวน 1 ตลับ, ยาทาสีหลังล้างหน้ากลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม ขนาด 10 กรัม จำนวน 1 หลอด และสบู่เหลวล้างหน้าไร้ด่างขนาด 50 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด ใส่ในซองยา จากนั้นแยกใส่กล่องยาทดลองหรือยาควบคุม

ผู้ช่วยวิจัย จัดยาโดยเรียงตาม block randomization ที่สร้างโดยคอมพิวเตอร์ เรียงตามลำดับหมายเลขอาสาสมัคร ทั้งหมด 3 ชุดต่ออาสาสมัคร 1 คน เพื่อเตรียมจำหน่ายให้แก่อาสาสมัครในสัปดาห์แรก, สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 8 โดยขั้นตอนนี้ไม่อนุญาตให้ผู้วิจัยเข้าช่วย

ขั้นตอนการวิจัย

1. วันคัดกรอง (screening Visit, วันที่ -14 ถึงวันที่ 1)

หลังจากที่ได้คัดอาสาสมัครเข้า หรือออกจากงานวิจัย โดยใช้ เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา ตามลำดับแล้ว อาสาสมัครแต่ละคนจะมีหมายเลขการคัดกรอง ตามลำดับผู้วิจัยจะทำการซักประวัติทั่วไป ประวัติการใช้ยารับประทานและยาทาเฉพาะที่ ประวัติการแพ้ยาตรวจร่างกาย ประเมินความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ และบันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน ของอาสาสมัครแต่ละคนตามลำดับเลขที่ตามหมายเลขการคัดกรอง หากอาสาสมัครเป็นเพศหญิง ผู้วิจัยต้องทำการซักประวัติเรื่องการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร และตรวจการตั้งครรภ์โดยใช้อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์ จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) ทุกราย ทั้งนี้ การคัดกรองอาสาสมัครจะทำไม่เกิน 14 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

2. วันเริ่มวิจัย (enrollment visit, วันที่ 1)

เมื่ออาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดกรองแล้ว ผู้วิจัยจะถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony® รุ่น NEX-5 เพื่อประเมินความแดงของผิวหนังบริเวณที่เป็นสิวกักเสบ และความพึงพอใจต่อยา โดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย หัน 45 องศาจากหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านขวา หัน 45 องศาจากหน้าตรง 1 ภาพ และภาพถ่ายระยะใกล้บริเวณที่ใช้วัดความแดงของสิวกักเสบ 1 ภาพ โดยมีจุดตำแหน่งให้อาสาสมัครยืนพร้อมตำแหน่งที่แสดงทิศทางการหันให้ได้องศาที่กำหนดไว้ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร ถ้าต้องมีการนำเสนอผลงานเป็นรูปถ่ายนั้นจะมีการปิดแถบ สีดำที่ตา และเป็นการนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น โดยผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครก่อน ข้อมูลทั้งหมดของอาสาสมัครจะเก็บไว้เป็นระยะเวลา 10 ปี ก่อนจะถูกทำลาย

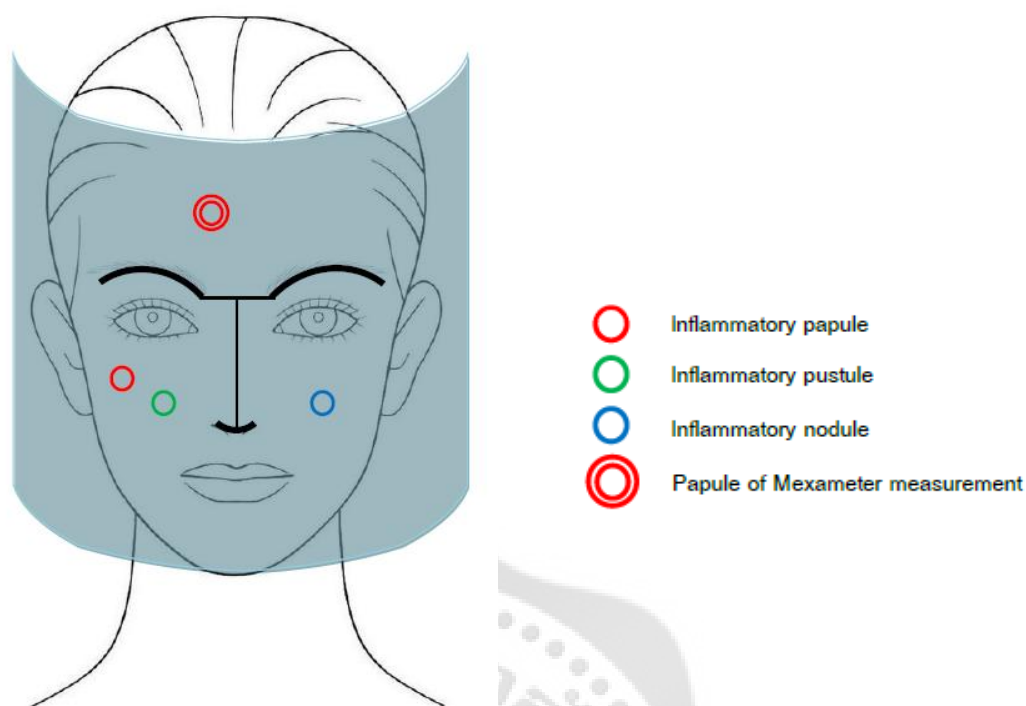
ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัย เขียนหมายเลขอาสาสมัคร อักษรย่อชื่ออาสาสมัคร และวันที่ทำไว้ที่มุมขวาล่างของแผ่นพลาสติกใส จากนั้นนำแผ่นพลาสติกใสวางทาบบนใบหน้าของอาสาสมัคร โดย

เว้นช่องว่างของแผ่นพลาสติกให้อาสาสมัครสามารถหายใจได้ตามปกติ ใช้ปากกาขีดตำแหน่งขอบล่างของคิ้ว 2 ข้าง ลากเส้นเชื่อมต่อระหว่างหัวคิ้วทั้ง 2 ค้าง จากนั้นลากเส้นจากจุดกึ่งกลางของเส้นเชื่อมระหว่างคิ้วมาที่ปลายจมูก (tip of nose) แล้ววาดเส้นโค้งของปลายจมูกลงบนแผ่นพลาสติกเพื่อสร้างตำแหน่งอ้างอิงสำหรับใบหน้าของอาสาสมัครแต่ละคน จากนั้นทำการจุดตำแหน่งของสิวอักเสบชนิดต่าง ๆ ที่มีในวันที่เริ่มทำวิจัยโดยใช้ปากการะบุตำแหน่งโดยวาดเป็นวงกลมรอบรอยโรค ได้แก่ papule (ใช้ปากกาสีแดง) pustule (ใช้ปากกาสีเขียว) หรือ nodule (ใช้ปากกาสีน้ำเงิน) ส่วนสิวนิดไม่อักเสบ เช่น สิวอุดตัน รอยดำหรือรอยแดงสิว และหลุมสิว จะถูกบันทึกลักษณะและจำนวนไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัยโดยละเอียด โดยไม่ได้ระบุตำแหน่งไว้ในแผ่นพลาสติก ดังภาพประกอบ 16

ต่อจากนั้นผู้วิจัยจะวัดค่าความความแดงของผิวหนังบริเวณที่เป็นสิวกอักเสบ โดยใช้เครื่องวัดค่าความแดง Mexameter® รุ่น MX 16 โดยเลือกตำแหน่งของสิวกอักเสบชนิดตุ่มแดงนูน (inflammatory papule) ที่แดงที่สุด โดยอาศัยหลักการว่า การรักษาด้วยอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินส่งผลทำให้เชื้อ *P. acnes* ลดลง ทำให้การอักเสบของสิวลดลง ส่งผลให้มองเห็นจากภายนอกโดยการตรวจติดตามความแดงของสิวกอักเสบในเม็ดเดิม ทำให้รอยแดงบริเวณสิวกอักเสบจางลง ทำการระบุตำแหน่งที่วัดไว้บนแผ่นพลาสติกใส่โดยทำเครื่องหมายเป็นวงกลมสีแดงสองวงซ้อนกัน สำหรับการวัดค่าติดตามในครั้งต่อไป บันทึกค่าตามลำดับเลขที่ของอาสาสมัครโดยในการวัด ความแดงของผิวหนังวัดค่า 3 ครั้ง และนำมา หาค่าเฉลี่ย นอกจากนี้ผู้วิจัยประเมินความแดงของตุ่มสิวกอักเสบโดยใช้ erythema score วัดระดับความแดงโดยแบ่งออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่ “0” หมายถึง ไม่แดง, “1” หมายถึง แดงเล็กน้อย, “2” หมายถึง แดงมาก และ “3” หมายถึง แดงมากที่สุด

ผู้วิจัยจะต้องประเมินระดับผลความพึงพอใจต่อเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน และเจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินความพึงพอใจโดยผู้วิจัย และอาสาสมัคร เป็นข้อมูลพื้นฐาน

ผู้วิจัยจะต้องประเมินระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครต่ออาการสิวะระดับปานกลาง ก่อนใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน และเจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินคุณภาพชีวิต เป็นข้อมูลพื้นฐาน



ภาพประกอบ 16 แสดงการระบุตำแหน่งของรอยโรคชนิดต่าง ๆ บนแผ่นพลาสติก

หลังจากนั้น ผู้วิจัยจะทำการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (randomization and allocation) โดยใช้การสุ่มแบบที่สร้างจากคอมพิวเตอร์แบบ block randomization ผู้วิจัยและอาสาสมัครจะไม่ทราบว่อาสาสมัครคนไหนได้ยาใด เป็นการปิดบังทั้งสองฝ่าย (double-blinded) เพื่อป้องกันอคติ (bias) ที่เกิดขึ้นในการทำวิจัย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือกลุ่มที่ใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินทาเฉพาะที่ ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP และกลุ่มที่สอง คือ กลุ่มที่ใช้ยาปฏิชีวนะ clindamycin ทาเฉพาะที่ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

โดยในวันเริ่มวิจัย (enrollment visits, วันที่ 1) ผู้วิจัยอธิบายวิธีการทายาที่ถูกต้องให้แก่อาสาสมัคร อธิบายวิธีการสังเกตผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้หลังการใช้ยา โดยมีภาพประกอบให้อาสาสมัครดูเพื่อความเข้าใจ และมอบซองยาตามหมายเลขอาสาสมัคร โดยในซองยาประกอบไปด้วย

2.1 ยาทดลองเป็น ยาทาชนิดเจลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน เป็นหลอดขนาด 10 กรัม 1 หลอด โดยทาเจลบริเวณที่เป็นสิวนบนใบหน้า เข้า และ เย็น หลังล้างหน้า

2.2 ยาเปรียบเทียบกับ ยาปฏิชีวนะ clindamycin ทาเฉพาะที่ชนิดเจล ความเข้มข้น 1% เป็นหลอดขนาด 10 กรัม 1 หลอด โดยทายาบริเวณที่เป็นสิวนบนใบหน้า เข้า และ เย็น หลังล้างหน้า

2.3 เจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide 10 กรัม 1 ตลับ โดยให้ทาบริเวณที่เป็น สิวบนใบหน้า ก่อนล้างหน้า ทิ้งไว้ 5-15 นาที แล้วล้างออก

2.4 สบู่เหลวไร้ด่าง ใช้ล้างหน้าเวลาเช้าและเย็นเป็นจำนวน 50 มิลลิลิตรต่อเดือน

2.5 สมุดบันทึกประจำตัวอาสาสมัคร สำหรับบันทึกการใช้ยาที่อาสาสมัครได้รับ และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย ดังแสดงในตาราง 5

ตาราง 5 แสดงตัวอย่างการบันทึกการใช้ยาของอาสาสมัครในสมุดบันทึก (log book)

สัปดาห์ที่	เช้า		เย็น		อาการผิดปกติ				
	ยาทา ก่อน ล้าง หน้า	ยาแต้ม สิว หลัง ล้าง หน้า	ยาทา ก่อน ล้าง หน้า	ยาแต้ม สิว หลัง ล้าง หน้า	แสบ	แดง	ลอก	ผิวหนังผิดปกติ	อื่นๆ
จันทร์									
อังคาร									
พุธ									
พฤหัสบดี									
ศุกร์									
เสาร์									
อาทิตย์									

3. วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit สัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8)

อาสาสมัครจะต้องมาตรวจติดตามที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย (baseline, วันที่ 1), สัปดาห์ที่ 2 (วันที่ 14+/- 7 วัน), สัปดาห์ที่ 4 (วันที่ 28+/- 7 วัน), สัปดาห์ที่ 6 (วันที่ 42+/- 7 วัน) และสัปดาห์ที่ 8 (วันที่ 56+/- 7 วัน) เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการอาการทางคลินิกหลังจากได้รับยา, ความปลอดภัยของยา, ผลข้างเคียงของยา, และความพึงพอใจต่อยา ตลอดการทำวิจัย อาสาสมัครจะต้องไม่ทายาเฉพาะที่อย่างอื่นบนใบหน้า นอกจากเจลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน, ยาปฏิชีวนะ clindamycin ทาชนิดเจล, เจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide และสบู่เหลวไร้ด่างล้างหน้า โดยผู้วิจัยจะซักประวัติถามทุกครั้งที่อาสาสมัครมาตรวจติดตาม

อาสาสมัครจะได้รับยาเพิ่มในวันนัดสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 6 โดยกลุ่มทดลองจะได้รับ เจลที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน ขนาด 10 กรัม 1 หลอด, เจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide

ขนาด 10 กรัม 1 ตลับ ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้รับ 1% clindamycin ชนิดเจลทา ขนาด 10 กรัม 1 หลอด, เจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide ขนาด 10 กรัม 1 ตลับ ส่วนสบู์เหลวไร้ด่างล้างหน้า จะให้อาสาสมัครที่สัปดาห์ที่ 4 จำนวน 1 ขวด

ผู้วิจัยนัดหมายอาสาสมัครให้มาติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 มีการบันทึกข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีโดยละเอียด โดยการนำแผ่นพลาสติกสีที่มีการจุดตำแหน่งของสีชนิดต่าง ๆ ไว้ในวันแรกที่เข้าโครงการวิจัย มาทาบบนใบหน้าของอาสาสมัคร ตามตำแหน่งของคิ้วและปลายจมูกที่ทำไว้ จากนั้นตรวจนับการเปลี่ยนแปลงของสีอีกเสบชนิดต่าง ๆ ได้แก่ papule pustule และ nodule ในจุดเดิม ร่วมกับตรวจนับสีที่เกิดขึ้นใหม่ ทั้งสีชนิดอีกเสบและไม่อีกเสบ รอยดำ รอยแดง และหลุมสิว โดยบันทึกไว้โดยละเอียดในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย จากนั้นผู้วิจัยถ่ายรูปอาสาสมัคร ด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony® รุ่น NEX-5 โดยให้อาสาสมัครยืนในตำแหน่งเดิม ภายใต้แสงไฟในห้องเดิม ถ่ายภาพหน้าตรง 1 ภาพ ภาพหันข้าง 45 องศา 2 ภาพ และภาพถ่ายตุ่มสีอีกเสบระยะใกล้ 1 ภาพ เพื่อประเมินความแดงของผิวหนัง วัด ค่าความแดงของผิวหนังโดยใช้เครื่องวัด ค่าความแดง ของผิวหนัง Mexameter® รุ่น MX 16 วัดบนตำแหน่งเดิมที่เคยทำเครื่องหมายระบุไว้ในวันแรกของการทำวิจัย และประเมินความแดงของตุ่มสีอีกเสบโดยผู้วิจัยโดยใช้ erythema score

นอกจากนี้ ผู้วิจัยจะต้องประเมินระดับผลความพึงพอใจ ร่วมกับคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนไป หลังจากได้เจลอนุภาคนาโนของแร่เงินทาเฉพาะที่ (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจล ทาเฉพาะที่ 2.5% BP โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินความพึงพอใจโดยผู้วิจัย และอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 8 เทียบกับความพึงพอใจในครั้งแรกก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit)

ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา ใน สัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย โดยอาศัยการสอบถามจากอาสาสมัคร ร่วมกับดูในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร จากนั้นบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างละเอียดในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

ประเมินความสม่ำเสมอของการใช้ยาโดยวิธีการสอบถาม ร่วมกับการให้อาสาสมัครนำ ตลับ, หลอดบรรจุยา และขวดสบู่ที่ได้ไปกลับมาคืนทุก 2 สัปดาห์ที่มาทำการติดตามผลการวิจัย เพื่อแลกกับยาใหม่ที่จะได้รับ ตรวจสอบปริมาณยาที่เหลือในหลอดหรือกระปุก และตรวจสอบบันทึกการ ใช้ยาในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้งในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ผู้วิจัยจะให้ อาสาสมัครบันทึกอาการผิดปกติไว้ในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร ร่วมกับให้โทรติดต่อผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมงเพื่อสอบถามอาการ จากนั้นผู้วิจัยจะนัดอาสาสมัครเข้ามาพบในศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัย

ศรินครินทร์โรธ ประสานมิตร ก่อนถึงวันนัดในครั้งต่อไป เพื่อซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด กรณีที่เกิดผลข้างเคียงเป็น อาการแสบ แดง ระคายเคือง โดยตรวจร่างกายยังไม่พบผื่นแดงรุนแรง ผู้วิจัยจะซักประวัติถามถึงวิธีการใช้ยาทา ก่อนล้างหน้า 2.5% benzoyl peroxide หากพบว่า อาสาสมัครทายนานกว่าเวลาที่กำหนดไว้ จะใช้วิธีปรับระยะเวลาการทายาให้สั้นลง เป็น 5 นาที แล้วล้างออก หากอาสาสมัครทายาก่อนล้างหน้า 2.5% benzoyl peroxide ถูกต้องแล้ว ร่วมกับลด ระยะเวลาการทาเหลือ 5 นาทีแล้ว หรือสงสัยอาการแสบ แดง จากการใช้ เจลทาสิวหลังล้างหน้า ทั้ง เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน หรือเจลทาคลิเนดามัยซิน ผู้วิจัยจะให้ cream base ไปทาตอนเช้า และตอนเย็น เพื่อบรรเทาอาการ และจะนัดมาติดตามอาการเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ กรณีที่เกิด ผลข้างเคียงเป็น อาการแสบ แดง ระคายเคือง ร่วมกับตรวจพบผื่นแดงบริเวณที่ทายา ผู้วิจัยจะ พิจารณาให้หยุดยาทดลองที่สงสัยว่าเป็นต้นเหตุของผื่นผิวหนังอักเสบชั่วคราว และส่งจ่ายยาไตรแอมซิโนโลน อะเซโทไนด์ ครีม (triamcinolone acetonide cream, TA cream) ความเข้มข้น 0.02% ให้อาสาสมัครทาบริเวณที่มีผื่น ตอนเช้าและตอนเย็น เป็นระยะเวลา 7 วัน หรือจนกว่าผื่นจะหายเป็น ปกติดี โดยจะนัดอาสาสมัครมาดูอาการภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ หลังให้การรักษา กรณีที่เกิด ผลข้างเคียงเป็น สิวที่ผิดปกติบริเวณที่ทายา ผู้วิจัยจะให้อาสาสมัครเข้ามาพบแพทย์เพื่อซักประวัติ และตรวจร่างกาย และถ่ายรูปรอยโรคบริเวณที่เป็นโดยละเอียดทันที จากนั้นผู้วิจัยจะปรึกษากับ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย หากมีความเห็นว่าเป็นความผิดปกติของสิวจากภาวะการสะสมของ แร่เงิน (argyria) จะพิจารณาให้อาสาสมัครผู้นั้นหยุดยาทันทีตั้งแต่มีความผิดปกติของสิวเพียง เล็กน้อย เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดความผิดปกติของสิवरุนแรงจากการสะสมของแร่เงิน

การประเมินผล

การประเมินผลของงานวิจัย (study endpoint) จะมีทั้งการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านโรคผิวหนัง และการประเมินโดยอาสาสมัคร ดังนี้

1. การประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง ประเมินจำนวนเม็ด

สิวทั้งหมด ทั้งสิวกอักเสบ (inflammatory papules) สิวไม่อักเสบ (non-inflammatory papules), และ ประเมินความแดงของผิวหนังบริเวณที่เป็นสิวกอักเสบ (erythema) ดังนี้

1.1 เปรียบเทียบจำนวนเม็ดสิวกอักเสบที่ลดลง (Inflammatory lesions) เฉพาะจุด เดิมตามตำแหน่งที่ระบุไว้ในแผ่นพลาสติกใส ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 เปรียบเทียบกับจำนวนสิวก อักเสบจุดเดิมที่มีในสัปดาห์แรก (baseline information)

1.2 ประเมินจำนวนสิวกอักเสบ (inflammatory lesions) ที่เกิดขึ้นใหม่หลังจากได้รับ

ยาในสัปดาห์ที่ 2 เปรียบเทียบกับจำนวนเม็ดสีอักเสบก่อนได้รับยา

1.3 ประเมินจำนวนสิวโดยรวม (total lesions), สิวชนิดอักเสบโดยรวม (total inflammatory lesions), สิวชนิดไม่อักเสบโดยรวม (total non-inflammatory lesions) ที่เปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

1.4 เปรียบเทียบความต่างของค่าความแดงของผิวหนังบริเวณที่เป็นสิวอักเสบ (erythema, skin redness) โดยใช้เครื่องมือวัดค่าความแดงของผิวหนัง Mexameter® รุ่น MX 16 ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 เปรียบเทียบกับข้อมูลพื้นฐาน โดยผู้วิจัยจะทำการซักประวัติและตรวจตำแหน่งที่วัดค่าความแดงก่อนทุกครั้งว่าไม่มีอาการแสบ แดง ระคายเคือง ร่วมกับตรวจพบผิวหนังแดงอักเสบ ซึ่งสงสัยว่าเกิดจากการใช้ยาในงานวิจัย นอกจากนี้ผู้วิจัยประเมินความแดงของตุ่มสิวอักเสบโดยใช้ erythema score วัดระดับความแดงโดยแบ่งออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่ “0” หมายถึง ไม่แดง, “1” หมายถึง แดงเล็กน้อย, “2” หมายถึง แดงมาก และ “3” หมายถึง แดงมากที่สุด

1.5 ประเมินความพึงพอใจของผู้วิจัย ในเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินทาเฉพาะที่ (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจล ทาเฉพาะที่ 2.5% BP โดยการใช้แบบสอบถาม *ในสัปดาห์ที่ 8 เทียบกับความพึงพอใจในครั้งแรกก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit) โดยประเมินเป็นคะแนน 5 ระดับ (5-scores rating scale) คือ

- 1.5.1 ไม่พึงพอใจมาก (very dissatisfied)
- 1.5.2 ไม่ค่อยพึงพอใจ (not very satisfied)
- 1.5.3 พึงพอใจเล็กน้อย (slightly satisfied)
- 1.5.4 พึงพอใจ (satisfied)
- 1.5.5 พึงพอใจมาก (very satisfied)

1.6 บันทึกผลข้างเคียงจากยา (adverse effect) ทุกครั้งที่อาสาสมัครมาตามนัดติดตาม หรือระหว่างการจัดติดตามหากอาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงจากยา สามารถมาพบผู้วิจัยได้ก่อนการนัดติดตาม และบันทึกผลข้างเคียงเหล่านั้นไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form) โดยประเมินตาม common toxicity criteria (CTC, version 4.0) โดยผู้วิจัยได้เลือกแนวทางการประเมินที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยได้แก่ อาการผิวแห้ง (dry skin), อาการแสบระคายเคืองหรือเจ็บบริเวณผิวหนัง (pain/irritation) และภาวะสีผิวเข้มขึ้น (hyperpigmentation)

1.6.1 อาการผิวแห้ง (dry skin) แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่
ระดับ 1 หมายถึง พื้นที่ผิวที่มีอาการแห้ง (total body surface area) น้อยกว่าร้อยละ 10 โดยไม่มีอาการแดง หรือคันร่วมด้วย

ระดับ 2 หมายถึง พื้นที่ผิวที่มีอาการแสบมีพื้นที่ตั้งแต่ร้อยละ 10-30 ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน

ระดับ 3 หมายถึง พื้นที่ผิวที่มีอาการแสบมากกว่าร้อยละ 30 ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน

1.6.2 อาการแสบระคายเคืองหรือเจ็บบริเวณผิวหนัง (pain/irritation)

แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่

ระดับ 1 หมายถึง มีอาการแสบระคายเคืองหรือเจ็บเพียงเล็กน้อย

ระดับ 2 หมายถึง มีอาการแสบระคายเคืองหรือเจ็บระดับปานกลาง

ระดับ 3 หมายถึง มีอาการแสบระคายเคืองหรือเจ็บอย่างรุนแรง

1.6.3 ภาวะสีผิวเข้มขึ้น (hyperpigmentation) แบ่งออกเป็น 2 ระดับ

ระดับ 1 หมายถึง พื้นที่ผิวที่มีภาวะสีผิวเข้มขึ้น (total body surface area) น้อยกว่าร้อยละ 10 และไม่มีผลกระทบต่อจิตใจของผู้ป่วย

ระดับ 2 หมายถึง พื้นที่ผิวที่มีภาวะสีผิวเข้มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 10 หรือส่งผลกระทบต่อจิตใจของผู้ป่วย

1.6.4 ความผิดปกติอื่น ๆ ของผิวหนัง หากมีจะให้ระบุเพิ่มเติมในแบบ

บันทึกข้อมูลโครงการวิจัย โดยแบ่งออกเป็น 5 ระดับได้แก่

ระดับ 1 หมายถึง ไม่มีอาการ (asymptomatic effect) หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย (mild symptomatic effect)

ระดับ 2 หมายถึง มีอาการปานกลาง (moderate, minimal or local effect)

ระดับ 3 หมายถึง มีอาการรุนแรง (severe effect)

ระดับ 4 หมายถึง มีอาการซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening events)

ระดับ 5 หมายถึง เสียชีวิต (death)

โดยผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา (serious adverse events (SAEs), serious adverse drug reaction) ผู้วิจัยต้องเขียนอธิบายโดยละเอียดถึงผลการรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่นเรื่องผลข้างเคียงจากยา และผลลัพธ์จากผลข้างเคียงจากยาหลังจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และรับการรักษาแล้วและจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (the independent ethics committee of a SAE) โดยเร็วที่สุด

ผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา ได้แก่

- เสียชีวิต (death)
- เป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening condition)

- ทำให้อาสาสมัครต้องนอนโรงพยาบาล (requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)
- ทำให้อาสาสมัครเกิดความพิการ (results in persistent or significant disability/incapacity)
- ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (congenital anomaly/birth defect)

1.7 บันทึกผลประเมินความเกี่ยวข้องของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น (causality assessment) โดยผู้วิจัย ทำการประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นว่าเกี่ยวข้องกับยาทาสีก่อนล้างหน้า, หลังล้างหน้า หรือยาทั้ง 2 ชนิด จากนั้นประเมินความเกี่ยวข้องของผลข้างเคียงกับยา โดยแบ่งออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่

1.7.1 ไม่น่าใช่ (unlikely) หมายถึง ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่ สอดคล้องกับการใช้ยา และสามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมีอื่น อย่างชัดเจน

1.7.2 อาจจะใช้ (possible) หมายถึง เกิดในช่วงระยะเวลาที่ สอดคล้องกับการใช้ยา แต่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ และไม่มี ข้อมูลเกี่ยวกับการหยุดใช้ หรือมีแต่ข้อมูลไม่สมบูรณ์

1.7.3 น่าจะใช้ (probable) หมายถึง เกิดในช่วงระยะเวลาที่ สอดคล้องกับการใช้ยา และไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมี และเมื่อหยุดใช้ ยา อาการดีขึ้นหรือหายจากอาการ แต่ไม่มีข้อมูลของการให้ยาซ้ำ

1.7.4 ใช้นั่นเอง (certain) หมายถึง เกิดในช่วงระยะเวลาที่ สอดคล้องกับการใช้ยา และไม่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมี และเมื่อหยุดใช้ ยาที่สงสัยแล้วอาการดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้นอย่างเห็นได้ชัด และหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา ซ้ำ จะต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้น

2. การประเมินโดยอาสาสมัคร

2.1 ประเมินความพึงพอใจที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัคร (patient global satisfaction score) หลังจากได้เจลอนุภาคนาโนของแร่เงินทาเฉพาะที่ (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP โดยการใช้แบบสอบถาม ประเมินความพึงพอใจ ของผู้วิจัยและอาสาสมัคร ใช้ในการประเมินความพึงพอใจต่อยาในเรื่องการลดลงของสิ่วอักเสบ และ สิ่วไม่อักเสบ การลดความแดงของสิ่วอักเสบ ในสัปดาห์ที่ 8 เทียบกับความพึงพอใจในครั้งแรก

ก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit) โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็น 5 ระดับ (5-rating scale) ดังแสดงในตาราง 6

ตาราง 6 แสดงเกณฑ์การประเมินความพึงพอใจ

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ	แปลผล
1	ไม่พึงพอใจมาก (very dissatisfied)	แย่มาก
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ (not very satisfied)	แย่น้อย
3	พึงพอใจเล็กน้อย (slightly satisfied)	เหมือนเดิม
4	พึงพอใจ (satisfied)	ดีขึ้นเล็กน้อย
5	พึงพอใจมาก (very satisfied)	ดีขึ้นมาก

2.1 ประเมินคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัคร (quality of life, QOL) โดยให้อาสาสมัครทำแบบสอบถามวัดค่าคุณภาพชีวิต dermatology life quality index (DLQI) ซึ่งเป็นแบบสอบถามสากลและได้มีการแปลเป็นภาษาไทยแล้ว^{19, 20} โดยให้อาสาสมัครทำแบบสอบถามในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 เทียบกับคุณภาพชีวิตก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit) DLQI Thai version เป็นแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังที่ผ่านการทดสอบความเที่ยงตรง (validity และ reliability) แล้ว ประกอบด้วยคำถาม 1 ส่วน จำนวน 10 ข้อ ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 7 แสดงคำถามประเมินระดับคุณภาพชีวิต

ข้อที่	คำถาม
1	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาคุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียวที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด
2	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจมากน้อยเพียงใด
3	ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้านหรือดูแลสวนมากน้อยเพียงใด
4	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่มากน้อยเพียงใด
5	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่างมากน้อยเพียงใด
6	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด
7	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงาน หรือขาดเรียนหรือไม่ ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือการเรียนมากน้อยเพียงใด
8	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติ หรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด
9	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด
10	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการประอะเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น

โดยการให้คะแนนในการตอบแบบสอบถาม ดังนี้

- มาก เท่ากับ 3 คะแนน
- ปานกลาง เท่ากับ 2 คะแนน
- น้อย เท่ากับ 1 คะแนน
- ไม่มีเลย เท่ากับ 0 คะแนน
- ไม่มีความเกี่ยวข้อง เท่ากับ 0 คะแนน

หลังจากผู้ปวยตอบคำถามครบทุกข้อแล้ว ให้นำคะแนนของแต่ละข้อมารวมเป็นคะแนน DLQI Score โดย คะแนนสูงสุดเท่ากับ 30 คะแนน และคะแนนต่ำสุด เท่ากับ 0 คะแนน จากนั้นแปลผลคะแนนดังแสดงในตาราง 8

ตาราง 8 แสดงการแปลผลคะแนนระดับคุณภาพชีวิต (DLQI)

คะแนน	ระดับคุณภาพชีวิต
0-1	โรคผิวหนังที่ผู้ปวยเป็นไม่มีผลกระทบต่อผู้ปวย
2-5	โรคผิวหนังที่ผู้ปวยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ปวยเล็กน้อย
6-10	โรคผิวหนังที่ผู้ปวยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ปวยปานกลาง
11-20	โรคผิวหนังที่ผู้ปวยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ปวยค่อนข้างมาก
21-30	โรคผิวหนังที่ผู้ปวยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ปวยอย่างมาก

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19 for Windows

2. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristic)

2.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และ ปริมาณร้อยละ (percentage)

2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)

2.2.1 การกระจายปกติ (normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean, $\bar{X}$) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

2.2.2 การกระจายไม่ปกติ (not normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน

(median) และค่าค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter-quartile range)

3. สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics)

3.1 Chi-square test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data)

ระหว่าง AgNP+BP กับ topical clindamycin+BP

3.2 Unpaired student t-test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) 2 กลุ่ม ระหว่างค่าเฉลี่ยต่างๆ (difference of the mean value between 2 groups) ที่ระยะเวลา baseline, 2, 4, 6, และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ

3.3 Analysis of variance (ANOVA test) ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ที่มีระยะเวลาต่าง ๆ กัน ระหว่างที่ baseline, 2, 4, 6, และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ

3.4 กำหนดค่า $p\text{-value} \leq 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance)



งบประมาณ

ตาราง 10 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
1. หมวดค่าตอบแทน	65,000
1.1 ค่าตอบแทนคณะผู้วิจัย	-
1.2 ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย	6,000
1.3 ค่าตอบแทนผู้ช่วย (200 บาท/ครั้ง/คน คนละ 5 ครั้ง เป็นเงิน 1,000 บาท/คนทั้งหมด 59 คน)	59,000
2. หมวดค่าใช้สอย	2,000
2.1 ค่าจ้างเหมาพิมพ์แบบสอบถาม/รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ (50 แผ่น แผ่นละ 20 บาท)	1,000
2.2 ค่าจ้างสำเนาแบบสอบถาม/แบบทดสอบ (1,000 แผ่น แผ่นละ 1 บาท)	1,000
3. หมวดค่าวัสดุและอุปกรณ์	24,084
3.1 ค่ายา silver nanoparticle gel (ASAP®)* หลอดละ 118 กรัม หลอดละ 1,800 บาท จำนวน 11 หลอด	-
3.2 ค่ายา 1% clindamycin gel (หลอด 15 กรัม จำนวน 63 หลอด) หลอดละ 47.88 บาท	3,017
3.3 ค่ายา 2.5% benzoyl peroxide (2.5% BP) (หลอด 60 กรัม จำนวน 33 หลอด) หลอดละ 249.31 บาท	8,228
3.4 ค่าสบู่อล้างหน้าไร้ด่าง (ขวด 1,000 มล. จำนวน 9 ขวด) ขวดละ 662.67 บาท	5,964
3.5 ค่าครีมทาผิวลดอาการระคายเคือง (physio® cream) (หลอด 75 กรัม จำนวน 5 หลอด) หลอดละ 423 บาท	2,115
3.6 ตลับใส่ยาขนาด 10 กรัม ตลับละ 2 บาท จำนวน 300 ตลับ	600
3.7 หลอดใส่ยาขนาด 10 กรัม หลอดละ 3 บาท จำนวน 300 หลอด	900
3.7 ขวดบรรจุสบู่ 60 มล. ขวดละ 2.8 บาท จำนวน 200 ขวด = 560 บาท	560
3.8 พลาสติกใส่สำหรับระบุตำแหน่งบนใบหน้าผู้ป่วย (แพ็คเกจ 100 แผ่น ราคา 100 บาท)	100
3.9 ค่าอุปกรณ์ตรวจสอบการตั้งครรภ์(15 บาท/ชิ้น ทั้งหมด 40 ชิ้น เป็นเงิน 600 บาท)	600
3.10 ค่ากระดาษ A4 สำหรับพิมพ์เอกสาร (แพ็คเกจ 500 บาท จำนวน 4 แพ็ค)	2,000
4. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ	30,000
4.1 ค่าตีพิมพ์ในวารสาร และ การนำเสนอผลงานวิจัย	30,000
รวมงบประมาณทั้งสิ้น	121,084

* เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทโปรแอ็กทีฟแคร์ จำกัด (Proactive Care CO, LTD.) และบริษัท สเปเชียลตี้เทค คอร์ปอเรชั่น จำกัด (Specialty tech CO, LTD.)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

หลังจากที่งานวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของเจลอนุภาคนาโนของแร่เงินในการรักษาสิว ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เมื่อวันที่ 15 ธันวาคม พ.ศ. 2558 ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 15 ธันวาคม พ.ศ. 2558 จนถึงวันที่ 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 โดยผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ

1. ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เมื่อเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% clindamycin ชนิดเจลร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง ในผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2. ศึกษาเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากการรักษาสิวด้วยการทาเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP กับการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

3. ศึกษาเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหลังจากใช้เจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP

4. ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความแดง (erythema) ของสิวกักเสบชนิดตุ่มแดงนูน (inflammatory papule) ด้วยการทาเจลอนุภาคนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle, ASAP®) ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP เทียบกับการใช้ยาทา 1% clindamycin ชนิดเจล ร่วมกับการใช้เจลทาเฉพาะที่ 2.5% BP ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง Mexameter MX16® และประเมินความแดงของสิวกักเสบโดยใช้ erythema score

ซึ่งผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 3 ตอน ได้แก่

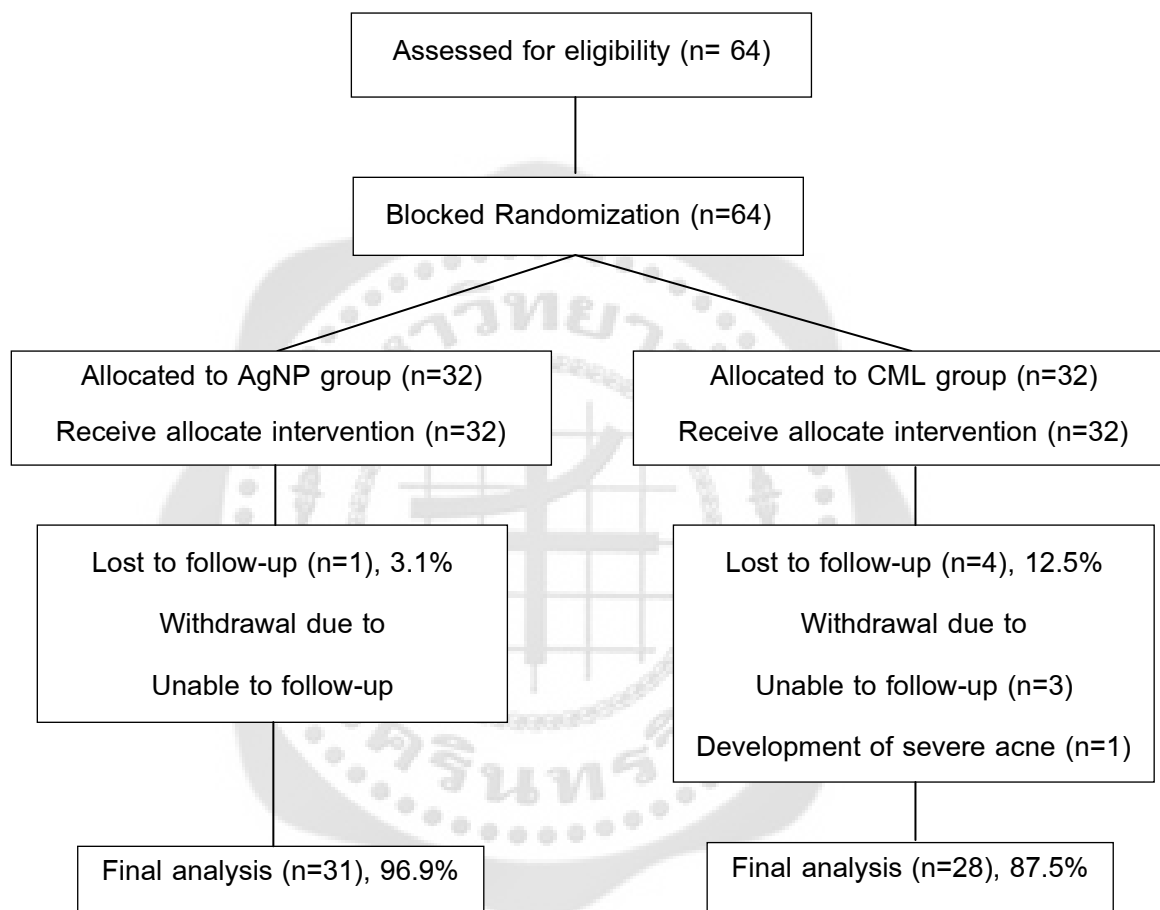
ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่ม และเปรียบเทียบวิธีต่างๆ ภายในกลุ่มเดียวกันที่ระยะเวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

ตอนที่ 3 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลที่ระยะเวลา 2, 4, 6, และ 8 สัปดาห์ เมื่อควบคุมค่าตัวแปรเริ่มต้นก่อนเริ่มยา

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ the Leeds revised acne grading system⁴ จำนวนทั้งสิ้น 64 คน ที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการซึ่งมีแผนภาพขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มอาสาสมัคร ดังภาพประกอบ 17



AgNP: 24 ppm silver nanoparticle gel, CML: 1% clindamycin gel

ภาพประกอบ 17 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร

อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าโครงการมีจำนวนทั้งหมด 64 คน แบ่งเป็นเพศหญิง 44 คน เพศชาย 20 คนอายุระหว่าง 18-38 ปี โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับเจลทาอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ จำนวน 32 คนและกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดทาคลินดามัยซิน ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ จำนวน 32 คน โดยวิธีการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มเลือก และมีข้อมูลพื้นฐานในแต่ละกลุ่มดังแสดงในตาราง 11 และ 12

ตาราง 11 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มแร่เงิน (n = 32)	กลุ่มคลินตามัยซิน (n = 32)	p-value
เพศหญิง (จำนวน, ร้อยละ)	22 (68.8)	22 (68.8)	1.00
เพศชาย (จำนวน, ร้อยละ)	10 (31.2)	10 (31.2)	1.00
ค่าเฉลี่ยของอายุ (ปี) ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)	22.6 ± 4.9	22.0 ± 5.0	0.62
อายุสูงสุด-ต่ำสุด (ปี)	18-36	18-38	N/A
มีประวัติโรคประจำตัว (จำนวน, ร้อยละ)	3 (9.4)	3 (9.4)	1.00*
มีประวัติยาที่ใช้ประจำ (จำนวน, ร้อยละ)	0 (0)	1 (3.1)	1.00*
มีประวัติแพ้ยา (จำนวน, ร้อยละ)	0 (0)	0 (0)	N/A

*p-value from Fisher's exact test, unpaired t-test, Chi-square test

N/A: non-applicable, SD: standard deviation

จากตาราง 11 พบว่า กลุ่มที่ได้รับแร่เงิน เป็นเพศหญิงร้อยละ 68.8 และเพศชายร้อยละ 31.2 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซิน เป็นเพศหญิงร้อยละ 68.8 และเพศชายร้อยละ 31.2 โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางด้านปัจจัยเพศ ($p = 1.00$) (ผู้วิจัยกำหนดค่า $p \leq 0.05$ หมายถึงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)

ค่าเฉลี่ย (mean ± SD, standard deviation) ของอายุในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 22.6 ± 4.9 ปี ส่วนค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซินเท่ากับ 22.0 ± 5.0 ปี โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของอายุ ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.62$) ส่วนช่วงอายุ (ต่ำสุด - สูงสุด) ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 18-36 ปี และช่วงอายุในกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซิน เท่ากับ 18-38 ปี

กลุ่มที่ได้รับแร่เงิน มีประวัติเป็นโรคประจำตัว 3 คน คิดเป็นร้อยละ 9.4 โดยโรคประจำตัวของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน ได้แก่ โรคภูมิแพ้ทางอากาศ และกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซิน มีประวัติเป็นโรคประจำตัว 3 คน คิดเป็นร้อยละ 9.4 โดยโรคประจำตัวของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซิน ได้แก่ โรคภูมิแพ้ทางอากาศ และโรคหอบหืด ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องประวัติโรคประจำตัว ($p = 1.00$)

กลุ่มที่ได้รับแร่เงิน ไม่มีประวัติยาที่ใช้ประจำ คิดเป็นร้อยละ 0 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซิน มีประวัติการใช้ยาประจำในผู้ป่วยโรคหอบหืด โดยใช้ยาพ่นสำหรับโรคหอบหืด ใช้เฉพาะตอน

มีอาการหอบ ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องประวัติยาที่ใช้ประจำ ($p = 1.00$) ไม่พบประวัติการแพ้ยาทั้งในกลุ่มแร่เงิน และกลุ่มยาคลินดามัยซิน

ตาราง 12 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มแร่เงิน (n = 32)	กลุ่มยาคลินดามัยซิน (n = 32)	p-value
ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตัน (comedone) $\pm$ SD	26.2 $\pm$ 14.3	32.1 $\pm$ 15.7	0.12
ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวกักเสบ (inflammatory papules and pustules) $\pm$ SD	14.9 $\pm$ 3.8	15.3 $\pm$ 4.3	0.73
ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวนูน (nodular acne) $\pm$ SD	0.4 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 1.2	0.56
ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวโดยรวม (total lesion) $\pm$ SD	41.5 $\pm$ 16.2	47.9 $\pm$ 16.5	0.12
ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิว จาก การประเมินโดยรูปถ่าย $\pm$ SD	2.2 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.6	0.81
ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter (วัดระดับ ความแดงของผิว) $\pm$ SD	643.4 $\pm$ 25.2	656.5 $\pm$ 33.1	0.08
ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของ อาสาสมัคร (DLQI) $\pm$ SD	10.2 $\pm$ 5.1	11.0 $\pm$ 5.8	0.58

DLQI: Dermatology Life Quality Index, SD: standard deviation

จากตาราง 12 พบว่าในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตัน ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 26.2 $\pm$ 14.3 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันในกลุ่มที่ได้รับ ยาคลินดามัยซินเท่ากับ 32.1 $\pm$ 15.7 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่ม ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.12$) ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวกักเสบ ชนิดตุ่มแดงนูน (papule) และตุ่มหนอง (pustule) ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 14.9 $\pm$ 3.8 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวกักเสบในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 15.3 $\pm$ 4.3 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวกักเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.73$) ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวนูน ชนิดตุ่มแดงนูนขนาดใหญ่ (nodule) ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 0.4 $\pm$ 0.9 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวนูน ชนิดตุ่มแดงนูนขนาดใหญ่ ในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 0.6 $\pm$ 1.2 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวนูน

ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.56$) และสุดท้าย ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวมในกลุ่มที่ได้แร่เงินเท่ากับ 41.5 ± 16.2 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวมในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 47.9 ± 16.5 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.12$)

ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวจากการประเมินโดยรูปถ่ายในกลุ่มที่ได้แร่เงินเท่ากับ 2.2 ± 0.4 ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวจากการประเมินโดยรูปถ่ายในกลุ่มที่ได้ยาคลินดามัยซินเท่ากับ 2.1 ± 0.6 โดยที่ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังจากการประเมินโดยรูปถ่ายของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.81$) ผู้วิจัยยังได้วัดค่าระดับความแดงของผิวโดยใช้เครื่อง Mexameter® MX 16 (Cologne, Germany) พบว่าค่าเฉลี่ยของ ค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของผิวหนังในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเท่ากับ 643.4 ± 25.2 หน่วย ส่วนค่าเฉลี่ยของ กลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 656.5 ± 33.1 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของผิวหนังไม่แตกต่างกัน ($p = 0.08$)

นอกจากนี้ ผู้วิจัยให้อาสาสมัครประเมิน ระดับคุณภาพชีวิต (Dermatology Life Quality Index, DLQI) พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าคะแนนเฉลี่ย เท่ากับ 10.2 ± 5.1 คะแนน และกลุ่มที่ได้รับ ยาคลินดามัยซินมีค่าคะแนนเฉลี่ย เท่ากับ 11.0 ± 5.8 คะแนน โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครไม่แตกต่างกัน ($p = 0.58$)

จากตาราง 11 และ 12 ได้ข้อสรุปว่า ข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย (baseline characteristics) ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งในข้อมูลด้านอายุ เพศ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติยาที่ใช้ประจำ ประวัติแพ้ยา ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีจุดด่างดำ ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบชนิดตุ่มแดงนูนขนาดเล็กและตุ่มหนอง ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิดตุ่มแดงนูนขนาดใหญ่ ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวจากการประเมินโดยรูปถ่าย ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวจากการวัดโดย Mexameter® และค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบวิธีต่าง ๆ ภายในกลุ่มเดียวกันที่ระยะเวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

2.1 ผลการศึกษาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลทางคลินิกด้านต่าง ๆ ได้แก่

2.1.1 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีจุดดั้น, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบ

ชนิดตุ่มแดงนูนขนาดเล็กและตุ่มหนองโดยรวม, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิดตุ่มแดงขนาดใหญ่โดยรวม, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบเม็ดเดิมที่เปลี่ยนแปลง, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบเม็ดใหม่, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวมที่เปลี่ยนแปลง และค่าเฉลี่ยของระดับความแดง

จากข้อมูลอาสาสมัครกลุ่มแร่เงิน และอาสาสมัครกลุ่มยาคลินดามัยซิน มีข้อสรุปข้อมูลของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีจุดดั้น, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบ ชนิดตุ่มแดงนูนขนาดเล็ก และตุ่มหนอง, ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบชนิดตุ่มแดงนูนขนาดใหญ่ และค่าเฉลี่ยของระดับความแดงผิวจากการประเมินจากภาพถ่าย ดังแสดงในตาราง 13

ตาราง 13 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีจุดดั้น ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบชนิดตุ่มแดงนูนขนาดเล็ก (papule) และตุ่มหนอง (pustule) ค่าเฉลี่ยของตุ่มแดงนูนขนาดใหญ่ (nodule) และค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิว ที่เวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	
1 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีจุดดั้น					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	26.2 $\pm$ 14.3	32	32.1 $\pm$ 15.7	32	0.12
ที่ 2 สัปดาห์	26.2 $\pm$ 15.4	32	28.4 $\pm$ 10.2	29	0.52
ที่ 4 สัปดาห์	21.0 $\pm$ 12.9	32	25.6 $\pm$ 13.5	28	0.18
ที่ 6 สัปดาห์	15.0 $\pm$ 9.9	32	14.8 $\pm$ 10.3	28	0.94
ที่ 8 สัปดาห์	9.6 $\pm$ 6.4	31	9.6 $\pm$ 5.4	28	0.96

ตาราง 13 (ต่อ)

ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินิกตามยัชชิน		p-value
	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	
2 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว อักเสบ papule และ pustule					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	14.9 $\pm$ 3.8	32	15.3 $\pm$ 4.3	32	0.73
ที่ 2 สัปดาห์	13.0 $\pm$ 7.1	32	13.6 $\pm$ 8.0	29	0.75
ที่ 4 สัปดาห์	6.1 $\pm$ 4.9	32	6.9 $\pm$ 5.5	28	0.57
ที่ 6 สัปดาห์	4.6 $\pm$ 3.9	32	4.7 $\pm$ 4.0	28	0.93
ที่ 8 สัปดาห์	3.1 $\pm$ 2.8	31	4.2 $\pm$ 3.6	28	0.20
3 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิด nodule					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	0.4 $\pm$ 0.9	32	0.6 $\pm$ 1.2	32	0.56
ที่ 2 สัปดาห์	0.4 $\pm$ 0.9	32	0.5 $\pm$ 1.0	29	0.74
ที่ 4 สัปดาห์	0.3 $\pm$ 0.8	32	0.1 $\pm$ 0.4	28	0.50
ที่ 6 สัปดาห์	0.1 $\pm$ 0.4	32	0.2 $\pm$ 0.5	28	0.30
ที่ 8 สัปดาห์	0.1 $\pm$ 0.4	31	-	28	0.18
4 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว อักเสบชนิด papule/pustule เม็ด เดิมที่เปลี่ยนแปลง					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	14.9 $\pm$ 3.8	32	15.3 $\pm$ 4.3	32	0.73
ที่ 2 สัปดาห์	1.6 $\pm$ 1.1	32	2.0 $\pm$ 1.1	29	0.13
ที่ 4 สัปดาห์	0.1 $\pm$ 0.3	32	0.2 $\pm$ 0.5	28	0.41
ที่ 6 สัปดาห์	-	32	-	28	N/A
ที่ 8 สัปดาห์	-	31	-	28	N/A

ตาราง 13 (ต่อ)

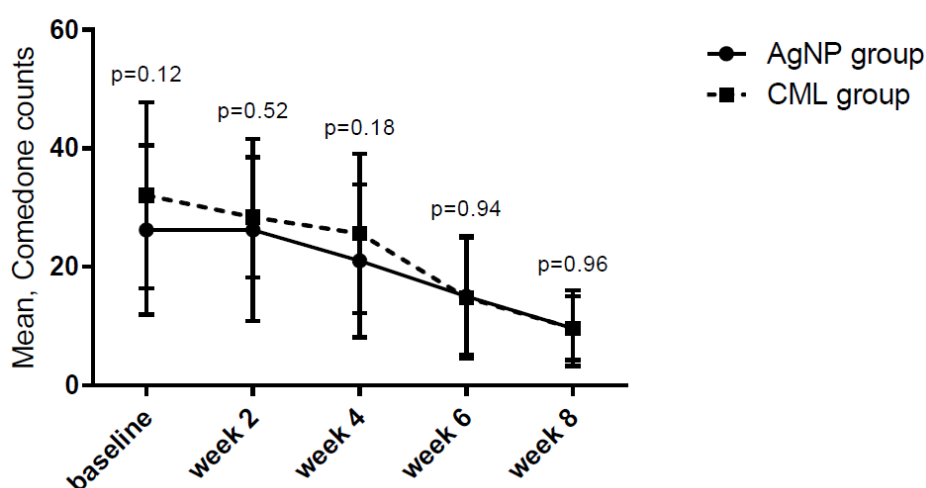
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินิกตามยัชชิน		p-value
	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	
5 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี อักเสบชนิด nodule เม็ดเดิมที่ เปลี่ยนแปลง					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	0.4 $\pm$ 0.9	32	0.6 $\pm$ 1.2	32	0.56
ที่ 2 สัปดาห์	0.1 $\pm$ 0.3	32	0.1 $\pm$ 0.4	29	0.88
ที่ 4 สัปดาห์	0.1 $\pm$ 0.2	32	-	28	0.16
ที่ 6 สัปดาห์	-	32	-	28	N/A
ที่ 8 สัปดาห์	-	31	-	28	N/A
6 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี อักเสบชนิด papule/pustule เม็ด ใหม่ที่เกิดขึ้น					
ที่ 2 สัปดาห์	11.4 $\pm$ 6.7	32	11.6 $\pm$ 7.7	29	0.92
ที่ 4 สัปดาห์	6.0 $\pm$ 4.9	32	6.6 $\pm$ 5.4	28	0.61
ที่ 6 สัปดาห์	5.0 $\pm$ 4.0	32	5.0 $\pm$ 4.0	28	0.93
ที่ 8 สัปดาห์	3.0 $\pm$ 3.0	31	4.0 $\pm$ 4.0	28	0.20
7 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวม (total lesion)					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	41.5 $\pm$ 16.2	32	47.9 $\pm$ 16.5	32	0.12
ที่ 2 สัปดาห์	39.6 $\pm$ 19.3	32	42.5 $\pm$ 15.7	29	0.53
ที่ 4 สัปดาห์	27.3 $\pm$ 15.7	32	32.6 $\pm$ 16.3	28	0.20
ที่ 6 สัปดาห์	19.8 $\pm$ 12.1	32	19.8 $\pm$ 12.0	28	1.00
ที่ 8 สัปดาห์	12.8 $\pm$ 8.1	31	13.8 $\pm$ 7.3	28	0.65

จำนวนเม็ดสีหลุดออก จากการประเมิน ที่เวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากตาราง 13 พบว่าในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีหลุดออกใน
กลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 26.2 ± 14.3 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีหลุดออกในกลุ่มที่ได้รับยาคลิน
ตามยัชชินเท่ากับ 32.1 ± 15.7 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีหลุดออกไม่มีความ
แตกต่างกัน ($p = 0.12$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline เช่นเดียวกับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน ที่มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.52, 0.18, 0.94$ และ 0.96 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับอาการทางคลินิกที่พบว่าจำนวนเม็ดสิวอุดตันที่ลดลงไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ภาพประกอบ 18)

Mean, comedone counts at each visit between groups



ภาพประกอบ 18 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

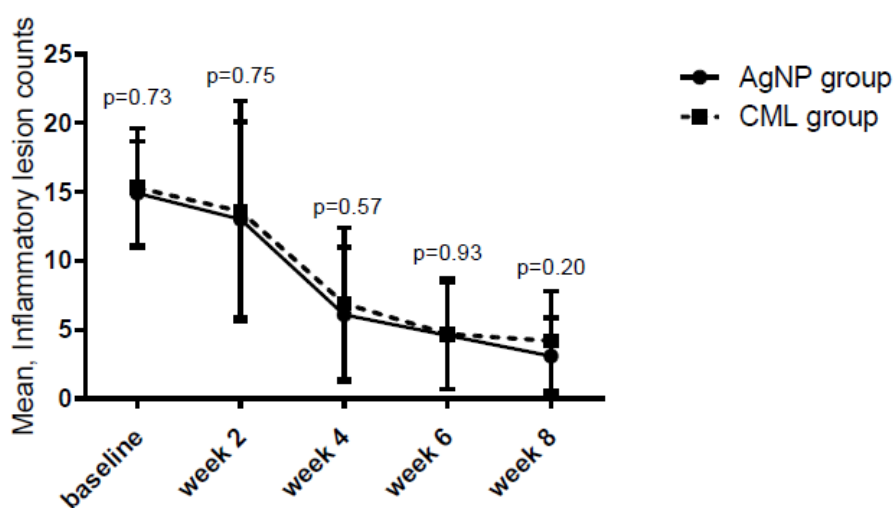
จำนวนเม็ดสิวอักเสบชนิด papule และ pustule จากการประเมิน ที่เวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากตาราง 13 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอักเสบชนิด papule และ pustule ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 14.9 ± 3.8 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอักเสบในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 15.3 ± 4.3 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอักเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.73$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอักเสบลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline เช่นเดียวกับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน ที่มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอักเสบลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ

baseline ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.75, 0.57, 0.93$ และ 0.20 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับอาการทางคลินิกที่พบว่าจำนวนเม็ดสีอักเสบชนิด papule และ pustule ที่ลดลงไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ภาพประกอบ 19)

Mean, Inflammatory lesion counts at each visit between groups



ภาพประกอบ 19 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบชนิด papule และ pustule ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

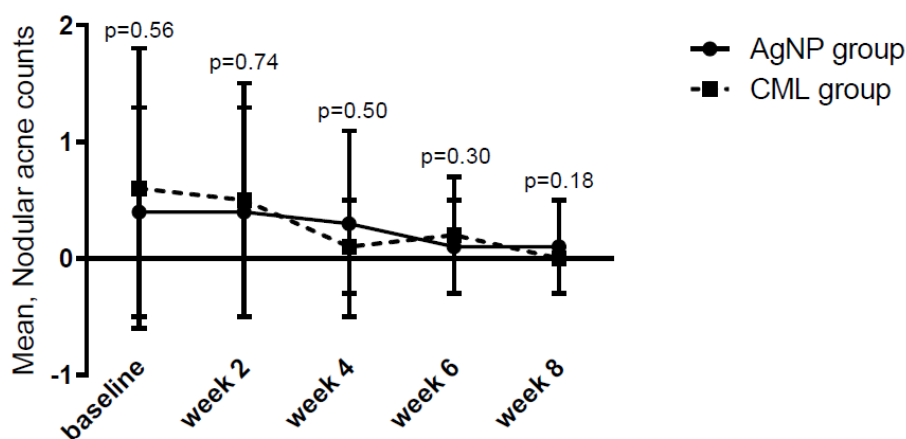
จำนวนเม็ดสีชนิด nodule จากการประเมิน ที่เวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากตาราง 13 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี ชนิด nodule ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 0.4 ± 0.9 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิด nodule ในกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซินเท่ากับ 0.6 ± 1.2 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.56$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิด nodule ลงอย่างต่อเนื่อง ที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิด nodule ลดลงต่อเนื่องที่ 2 และ 4 สัปดาห์ จากนั้นพบว่าสัปดาห์ที่ 6 มีค่าสูงขึ้นเล็กน้อย ก่อนที่จะลดลงในสัปดาห์ที่ 8 แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.74, 0.50, 0.30$ และ 0.18 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 20)

Mean, Nodular acne counts at each visit between groups



ภาพประกอบ 20 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอักเสบชนิด nodule ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

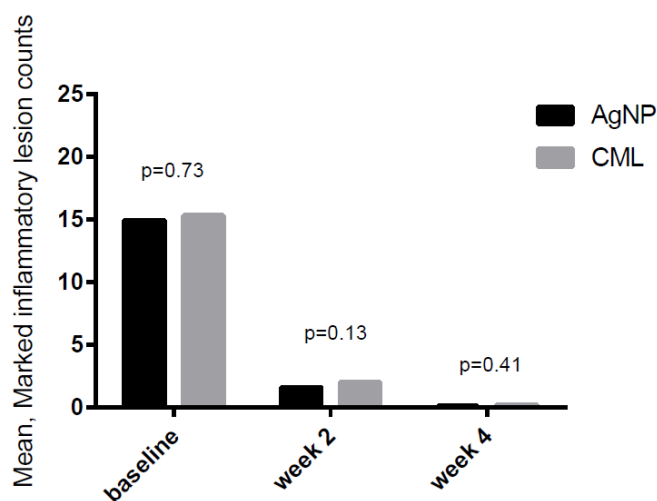
จำนวนเม็ดสิวชนิด papule และ pustule เม็ดเดิมที่เปลี่ยนไป จากการประเมินที่ 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากตาราง 13 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว ชนิด papule และ pustule ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 14.9 ± 3.8 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว ชนิด papule และ pustule ในกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน เท่ากับ 15.3 ± 4.3 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่ม ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.73$)

ผู้วิจัยได้ตรวจติดตามเม็ดสิวอักเสบเม็ดเดิม โดยอาศัยการระบุตำแหน่งสิวเม็ดเดิม ชนิด papule และ pustule ไว้ด้วยปากกาสีแดงและสีน้ำเงินบนแผ่นพลาสติกใสตามลำดับ จากนั้นตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสัปดาห์ พบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวน เม็ดสิวชนิด papule และ pustule ลงอย่างต่อเนื่องที่ 2 และ 4 สัปดาห์ จากนั้นจำนวนเม็ดสิวอักเสบ เม็ดเดิมได้ลดลงจนหมดที่สัปดาห์ที่ 6 และ 8 เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ ได้รับยาคลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิด papule และ pustule ลดลงต่อเนื่องที่ 2 และ 4 สัปดาห์ จากนั้นจำนวนเม็ดสิวอักเสบเม็ดเดิมได้ลดลงจนหมดที่สัปดาห์ที่ 6 และ 8 เมื่อเทียบกับ baseline เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวะระหว่างกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเทียบกับกลุ่มที่

ได้รับยาคลินิกตามยัชชินที่ระยะเวลา 2 และ 4 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.13$ และ 0.41 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 21)

Mean, Marked inflammatory lesion counts at each visit between groups



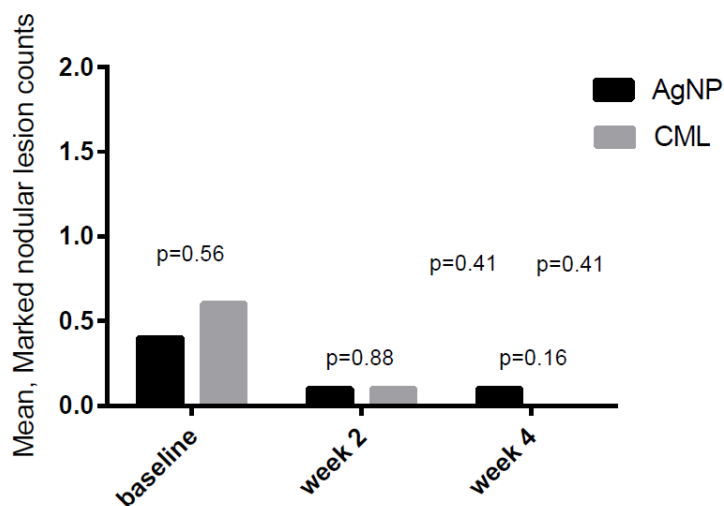
ภาพประกอบ 21 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิด papule และ pustule เม็ดเดิมที่เปลี่ยนไปในสัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4

จำนวนเม็ดสิวชนิด **nodule** เม็ดเดิมที่เปลี่ยนไป จากการประเมินที่ 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากตาราง 13 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว ชนิด nodule ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 0.4 ± 0.9 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว ชนิด nodule ในกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซินเท่ากับ 0.6 ± 1.2 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.56$)

ผู้วิจัยได้ตรวจติดตามเม็ดสิวอักเสบเม็ดเดิม โดยอาศัยการระบุตำแหน่งสิวชนิด nodule เม็ดเดิมไว้ด้วยปากกาสีน้ำเงินบนแผ่นพลาสติกใสแล้วตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสัปดาห์ พบว่า อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว เม็ดเดิมชนิด nodule ลงอย่างต่อเนื่องที่ 2 และ 4 สัปดาห์ จากนั้นสิวเม็ดเดิมได้ลดลงจนหมดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวเม็ดเดิม ชนิด nodule ลดลงที่ 2 สัปดาห์ จากนั้นสิวเม็ดเดิมได้ลดลงจนหมดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซินที่ระยะเวลา 2 และ 4 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.88$ และ 0.16 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 22)

Mean, Marked nodular lesion counts at each visit between groups

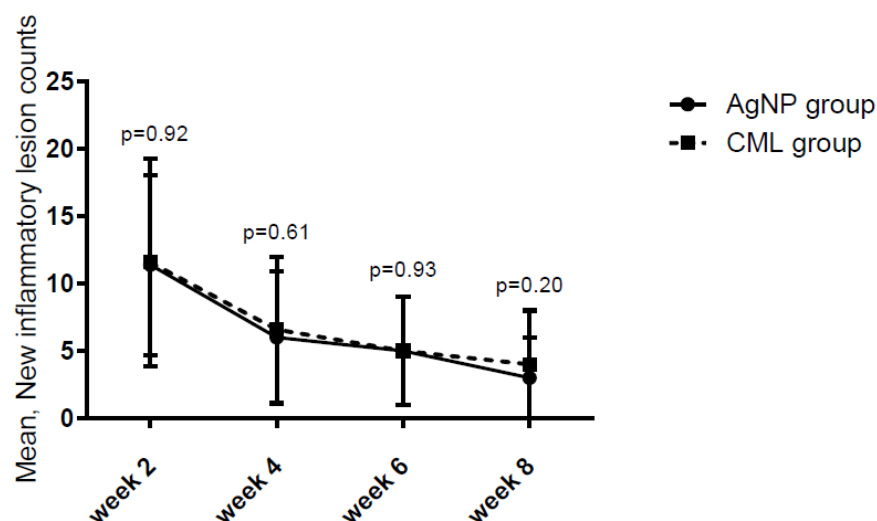


ภาพประกอบ 22 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบนodule เม็ดเดิมที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4

จำนวนเม็ดสีชนิด papule และ pustule ที่เกิดขึ้นใหม่จากการประหมื่นที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

หลังจากผู้วิจัยได้ตรวจติดตามเม็ดสีอักเสบบ papule และ pustule เม็ดเดิมแล้ว ได้ตรวจนับสี papule และ pustule เม็ดใหม่ที่เกิดขึ้นในแต่ละสัปดาห์ จากตาราง 13 พบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิด papule และ pustule ที่เกิดขึ้นใหม่ลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิด papule และ pustule ที่เกิดขึ้นใหม่ ลดลงต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีที่เกิดขึ้นใหม่ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.92, 0.61, 0.93$ และ 0.20 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 23)

Mean, New inflammatory lesion counts at each visit between groups

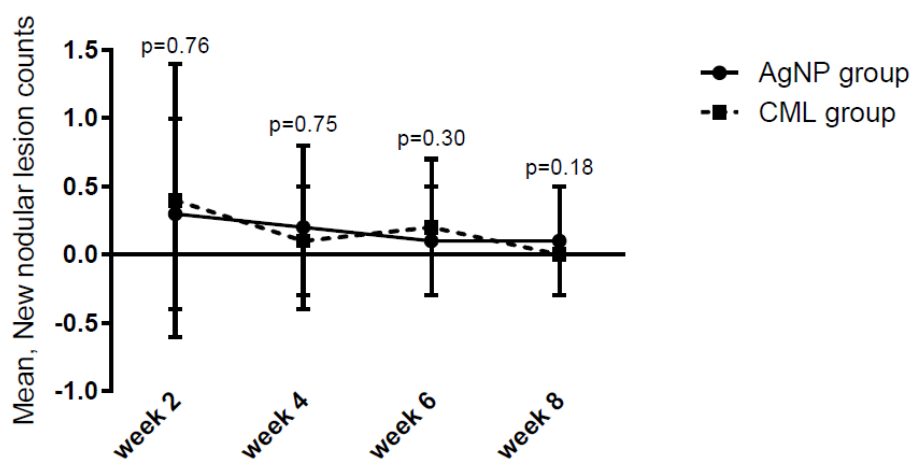


ภาพประกอบ 23 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิด papule และ pustule ที่เกิดขึ้นใหม่ ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

จำนวนเม็ดสิวชนิด nodule ที่เกิดขึ้นใหม่ จากการประเมินที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

หลังจากผู้วิจัยได้ตรวจติดตามเม็ดสิว nodule เม็ดเดิมแล้ว ได้ตรวจนับสิว nodule เม็ดใหม่ที่เกิดขึ้นในแต่ละสัปดาห์ จากตาราง 13 พบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิด nodule ที่เกิดขึ้นใหม่ลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิด nodule ที่เกิดขึ้นใหม่ลดลงต่อเนื่องที่ 2, 4 และ 6 สัปดาห์ จากนั้นสิวเม็ดเดิมได้หายจนหมดที่ 8 สัปดาห์ ซึ่ง เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวที่เกิดขึ้นใหม่ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.76, 0.75, 0.30$ และ 0.18 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 24)

Mean, New nodular lesion counts at each visit between groups



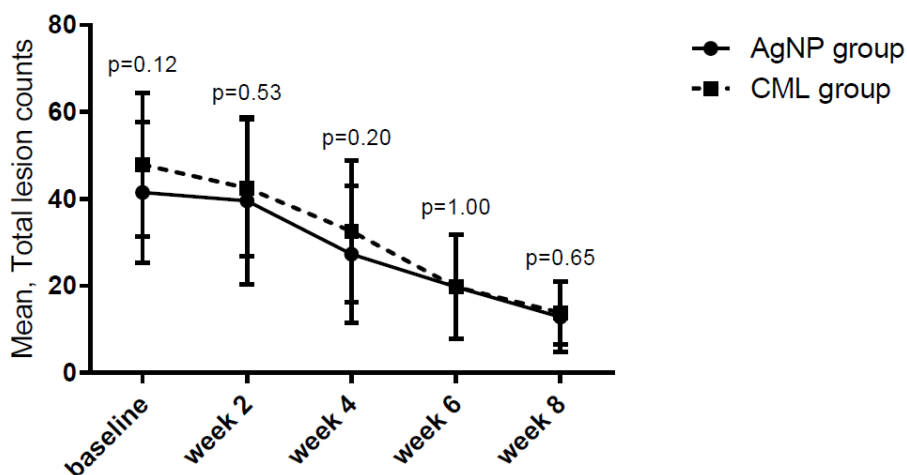
ภาพประกอบ 24 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิด nodule ที่เกิดขึ้นใหม่ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

จำนวนเม็ดสิวโดยรวม (total lesion count) จากการประเมินที่ 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากตาราง 13 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว โดยรวม (สิวชนิด comedo, papules, pustules และ nodules) ในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 41.5 ± 16.2 เม็ด ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวโดยรวมในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 47.9 ± 16.5 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.12$)

ผู้วิจัยได้ตรวจติดตามจำนวนเม็ดสิวโดยรวม พบว่า อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว โดยรวม ลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เช่นเดียวกับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวโดยรวม ลดลงที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว โดยรวมระหว่างกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.53, 0.20, 1.00$ และ 0.65 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 25)

Mean, Total lesion counts at each visit between groups



ภาพประกอบ 25 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดโดยรวมในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

ระดับความแดงของผิวหนังจากการประเมินโดยรูปถ่าย ที่เวลา 0, 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

จากข้อมูลอาสาสมัครกลุ่ม แร่เงิน และอาสาสมัครกลุ่มคลินิกตามยัชชีมีข้อมูลภาพรวมของค่าเฉลี่ยของระดับความแดง (erythema score) และค่า Mexameter® (วัดระดับความแดงของผิว) ที่เวลาต่างๆ ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 14 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter วัดระดับความแดงของผิวที่ baseline, ที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

ค่าเฉลี่ย ± SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินิกตามยัชชี		p-value
	mean ± SD	n	mean ± SD	n	
1 ค่าเฉลี่ยของระดับความแดง (erythema score) ของผิว					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	2.2 ± 0.4	32	2.1 ± 0.6	32	0.81
ที่ 2 สัปดาห์	1.6 ± 0.6	32	1.6 ± 0.6	29	0.69
ที่ 4 สัปดาห์	1.2 ± 0.4	32	1.1 ± 0.4	28	0.91
ที่ 6 สัปดาห์	0.9 ± 0.5	32	0.9 ± 0.4	28	0.84
ที่ 8 สัปดาห์	1.0 ± 0.3	31	1.0 ± 0.3	28	0.97

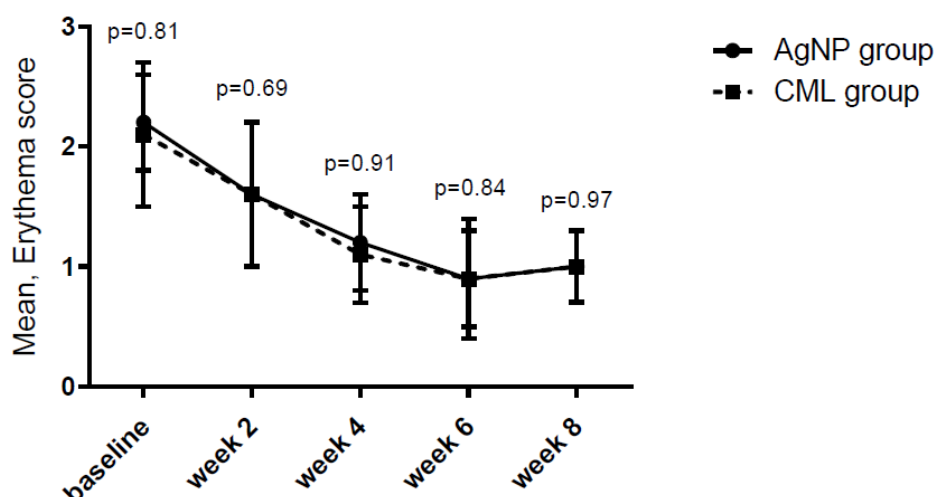
ตาราง 14 (ต่อ)

ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	
2 ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิว					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	643.4 $\pm$ 25.2	32	656.5 $\pm$ 33.1	32	0.08
ที่ 2 สัปดาห์	645.3 $\pm$ 19.7	32	647.3 $\pm$ 26.1	29	0.74
ที่ 4 สัปดาห์	637.7 $\pm$ 23.0	32	642.8 $\pm$ 27.2	28	0.43
ที่ 6 สัปดาห์	639.0 $\pm$ 22.0	32	647.2 $\pm$ 27.7	28	0.20
ที่ 8 สัปดาห์	638.3 $\pm$ 20.7	31	642.7 $\pm$ 27.6	28	0.50

จากตาราง 14 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของ ผิว (erythema score) จากการประเมินโดยรูปถ่ายในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเท่ากับ 2.2 ± 0.4 คะแนน ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังจากการประเมินโดยรูปถ่ายในกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน เท่ากับ 2.1 ± 0.6 คะแนน โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของ ผิวจากการประเมินโดย รูปถ่ายไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.81$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของ ผิวจากการประเมินโดย รูปถ่ายในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 6 ลดลงอย่างต่อเนื่อง และสูงขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 8 ส่วน อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังจากการประเมิน โดยรูปถ่ายในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 6 ลดลงอย่างต่อเนื่อง และสูงขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 8 เช่นเดียวกับกลุ่มแร่เงิน เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังจากการประเมิน โดยรูปถ่ายระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.69, 0.91, 0.84$ และ 0.97 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 26)

Mean, Erythema score at each visit between groups



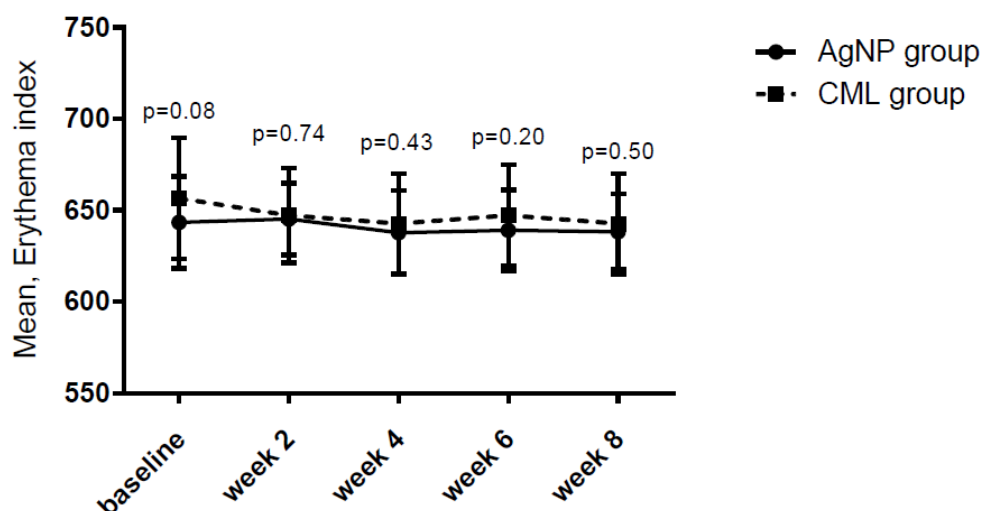
ภาพประกอบ 26 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงผิวในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

2.1.2 ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® (วัดระดับความแดงของผิว)

จากตาราง 14 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของผิวในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 643.4 ± 25.2 หน่วย และ ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของผิวในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 656.5 ± 33.1 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของ ผิวไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.08$)

เมื่อติดตามอาสาสมัครในแต่ละสัปดาห์พบว่า อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของผิว สูงขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 2 ก่อนที่จะลดลงในสัปดาห์ที่ 4, 6 และ 8 เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงผิวลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากนั้นสูงขึ้นในสัปดาห์ที่ 6 แล้วลดลงอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 8 แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® ในการวัดระดับความแดงของผิวระหว่างกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน ที่ระยะเวลา 2, 4, 6, และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.74, 0.43, 0.20$ และ 0.50 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับอาการทางคลินิกที่พบว่าระดับความแดงของผิวหนังจากการประเมินทางคลินิกไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ภาพประกอบ 27)

Mean, Erythema index at each visit between groups



ภาพประกอบ 27 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

2.1.3 ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยา, ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยา, ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวและค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI)

จากข้อมูลอาสาสมัครกลุ่ม แร่เงิน และกลุ่มคลินดามัยซิน ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยา ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวและค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ที่เวลาต่างๆ ดังแสดงในตาราง 15

ตาราง 15 แสดงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา, ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยา, ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิว และค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินตามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	
1 ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา					
ที่ 2 สัปดาห์	3.8 $\pm$ 0.7	32	3.8 $\pm$ 0.6	29	0.93
ที่ 4 สัปดาห์	4.2 $\pm$ 0.6	32	4.0 $\pm$ 0.7	28	0.25
ที่ 6 สัปดาห์	4.3 $\pm$ 0.6	32	4.1 $\pm$ 0.8	28	0.25
ที่ 8 สัปดาห์	4.4 $\pm$ 0.6	31	4.6 $\pm$ 0.5	28	0.28
2 ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยา					
ที่ 2 สัปดาห์	4.0 $\pm$ 0.5	32	3.9 $\pm$ 0.6	29	0.61
ที่ 4 สัปดาห์	4.2 $\pm$ 0.7	32	4.2 $\pm$ 0.6	28	0.81
ที่ 6 สัปดาห์	4.6 $\pm$ 0.6	32	4.2 $\pm$ 0.6	28	0.02
ที่ 8 สัปดาห์	4.8 $\pm$ 0.4	31	4.8 $\pm$ 0.4	28	0.61
3 ค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวที่เปลี่ยนไป					
ที่ 2 สัปดาห์	3.8 $\pm$ 0.6	32	3.8 $\pm$ 0.5	29	0.92
ที่ 4 สัปดาห์	4.2 $\pm$ 0.7	32	4.2 $\pm$ 0.6	28	0.81
ที่ 6 สัปดาห์	4.6 $\pm$ 0.6	32	4.2 $\pm$ 0.6	28	0.01
ที่ 8 สัปดาห์	4.8 $\pm$ 0.4	31	4.8 $\pm$ 0.4	28	0.83
4 ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI)					
ที่ 0 สัปดาห์ (baseline)	10.2 $\pm$ 5.1	32	11.0 $\pm$ 5.8	32	0.58
ที่ 2 สัปดาห์	5.2 $\pm$ 3.4	32	5.9 $\pm$ 4.4	29	0.55
ที่ 4 สัปดาห์	3.1 $\pm$ 2.9	32	3.4 $\pm$ 3.9	28	0.74
ที่ 6 สัปดาห์	3.1 $\pm$ 3.7	32	3.8 $\pm$ 3.9	28	0.53
ที่ 8 สัปดาห์	2.9 $\pm$ 3.2	31	2.8 $\pm$ 3.6	28	0.90

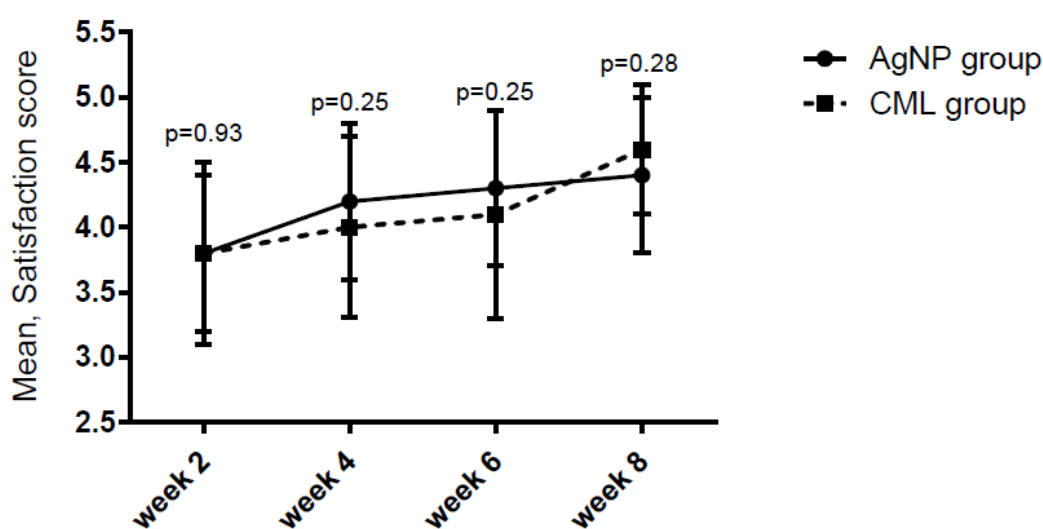
ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

จากตาราง 15 ผู้วิจัยเริ่มเก็บข้อมูลความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาในสัปดาห์ที่ 2 พบว่าค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเท่ากับ 3.8 ± 0.7 คะแนน ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาในกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซิน เท่ากับ 3.8 ± 0.6 คะแนน โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.93$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาเพิ่มมากขึ้นต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 6 และ 8 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซินมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาเพิ่มมากขึ้น ต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 6 และ 8 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 เช่นเดียวกัน

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซินที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.93, 0.25, 0.25$ และ 0.28 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับอาการทางคลินิกที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ภาพประกอบ 28)

Mean, Satisfaction to medication score (patients) at each visit between groups



ภาพประกอบ 28 แสดงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

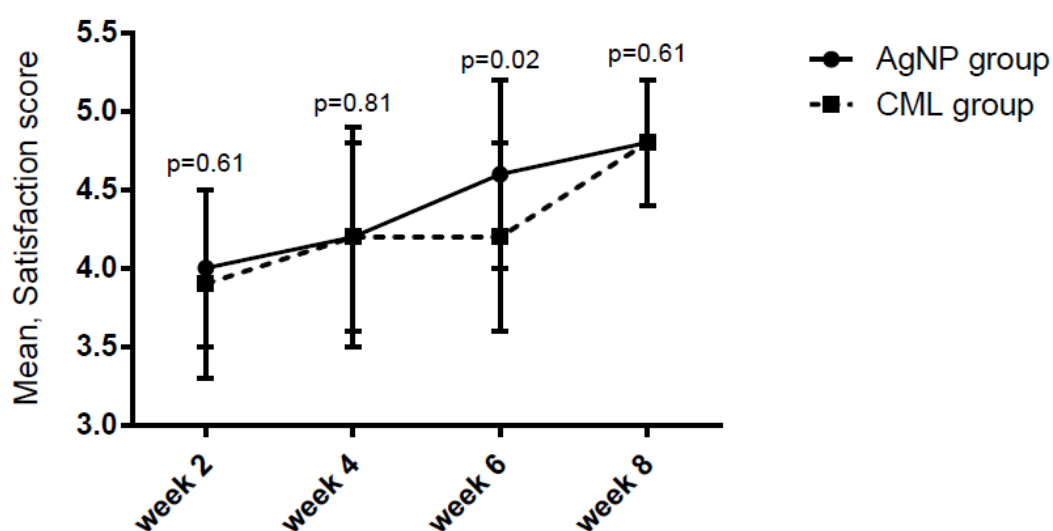
ความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

จากตาราง 15 ผู้วิจัยเริ่มเก็บข้อมูลความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยาในสัปดาห์ที่ 2 พบว่า ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเท่ากับ 4.0 ± 0.5 คะแนน ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาในกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซินเท่ากับ 3.9 ± 0.6 คะแนน โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.61$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยา เพิ่มขึ้นต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 6 และ 8 สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซินมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยา เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ระดับคงที่ในสัปดาห์ที่ 6 จากนั้นเพิ่มขึ้นสูงสุดในสัปดาห์ที่ 8

แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซิน ที่ระยะเวลา 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่า ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจในสัปดาห์ที่ 6 ของกลุ่มแร่เงินมากกว่ากลุ่มคลินตามัยซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ส่วนค่าเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.81$ และ 0.61 ตามลำดับ) (ภาพประกอบ 29)

Mean, Satisfaction to medication score (physician) at each visit between groups



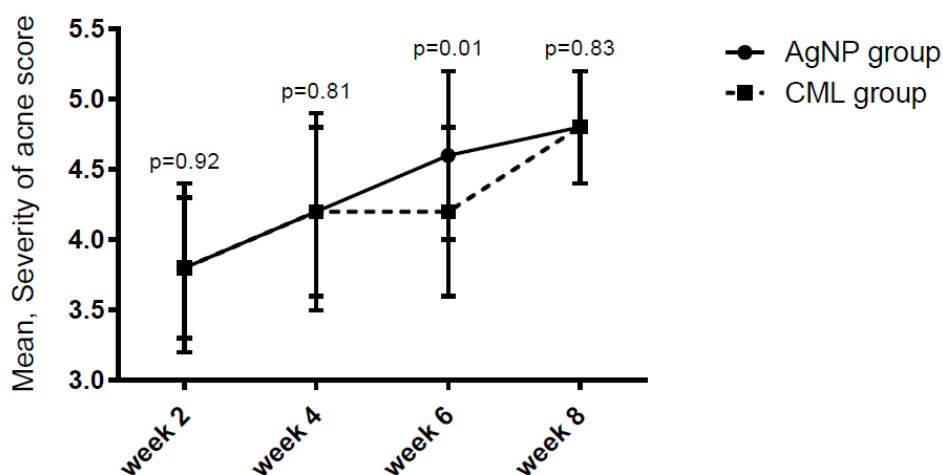
ภาพประกอบ 29 แสดงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิว ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

จากตาราง 15 ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 2 พบว่าค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 3.8 ± 0.6 คะแนน ค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 3.8 ± 0.5 คะแนน โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.92$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวเพิ่มอย่างต่อเนื่องที่ 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline ซึ่งหมายถึงอาสาสมัครมีอาการสิวดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง ส่วนอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องที่ 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline โดยค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวมียค่าเท่ากันในสัปดาห์ที่ 4 และ 6 ซึ่งหมายความว่าอาสาสมัครมีอาการสิวะเท่าเดิมในสัปดาห์ที่ 4 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวะระหว่างกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน พบว่าที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงสิวะของกลุ่มแร่เงินมีค่าสูงกว่ากลุ่มคลินดามัยซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ซึ่งหมายความว่า กลุ่มแร่เงินมีอาการสิวดีขึ้นมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซิน ส่วนที่ระยะเวลา 4 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.81$ และ 0.83 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับอาการทางคลินิกที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ภาพประกอบ 30)

Mean, Severity of acne score at each visit between groups



ภาพประกอบ 30 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของสิวในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

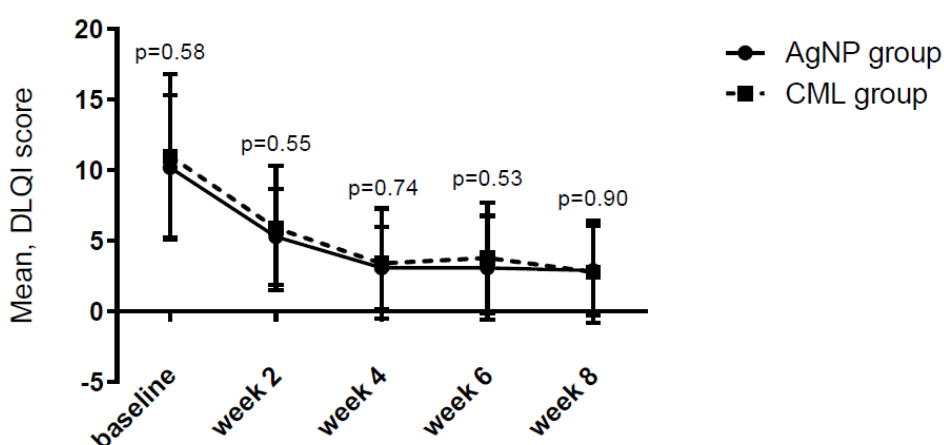
ระดับคุณภาพชีวิต (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

จากตาราง 15 พบว่าการวัดระดับคุณภาพชีวิต DLQI ของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิต (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินเท่ากับ 10.2 ± 5.1 คะแนน ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินเท่ากับ 11.0 ± 5.8 คะแนน โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.58$)

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline หมายความว่า อาสาสมัครในกลุ่มแร่เงินมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง ส่วน อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน ที่มีค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 2 และ 4 สัปดาห์ ต่อมาที่สัปดาห์ที่ 6 มีค่าเฉลี่ยสูงขึ้นเล็กน้อย จากนั้นลดต่ำลงในสัปดาห์ที่ 8 เมื่อเทียบกับ baseline ซึ่งหมายความว่าอาสาสมัคร ในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 มีคุณภาพชีวิตแย่ลงเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 6 จากนั้นคุณภาพชีวิตดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 8

แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิต ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.55, 0.74, 0.53$ และ 0.90 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับอาการทางคลินิก ที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ภาพประกอบ 31)

Mean, DLQI score at each visit between groups



ภาพประกอบ 31 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 6 และ 8

ตอนที่ 3 ผลการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยมีการควบคุมค่าที่ baseline ซึ่งเป็นตัวแปรร่วม (covariance) ของตัวแปรที่ศึกษาที่เวลาต่างๆ กัน (Analysis of variance, ANOVA test)

3.1 การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีอุดฟัน, จำนวนเม็ดสีอักเสบ ชนิดตุ่มแดงขนาดเล็กละตุ่มหนึ่ง , จำนวนเม็ดสี อักเสบ ชนิดตุ่มแดงขนาดใหญ่ , จำนวนเม็ดสีอักเสบเม็ดเดิมที่เปลี่ยนแปลง, จำนวนเม็ดสี อักเสบเม็ดใหม่ , จำนวนเม็ดสีโดยรวม และ ระดับความแดง ของสี เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์

ผู้วิจัยได้เปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลง โดยนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละสัปดาห์เป็นร้อยละเมื่อเทียบกับ baseline การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีอุดฟันที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดฟันเป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 16

ตาราง 16 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีอุดฟัน

เป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดฟัน ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินตามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	+6.6 $\pm$ 38.0 [-6.6,19.7]	32	+2.7 $\pm$ 37.7 [-11,16.5]	29	0.69
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 14.6 $\pm$ 36.5 [-27.3,-2.0]	32	- 10.5 $\pm$ 44.3 [-26.9,6.0]	28	0.69
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	-40.2 $\pm$ 31.8 [-51.2,-29.1]	32	-51.0 $\pm$ 22.0 [-59.2,-42.9]	28	0.12
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 61.1 $\pm$ 18.4 [-67.6,-54.6]	31	- 66.8 $\pm$ 16.3 [-72.8,-60.7]	28	0.22

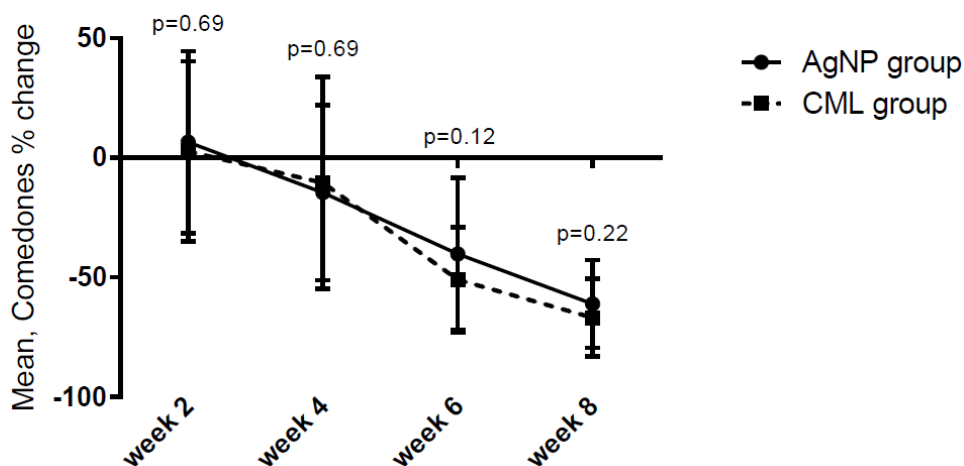
จากตาราง 16 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันมีค่าสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน ร้อยละ 6.6 [-6.6, 19.7] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซินมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.7 [-11, 16.5] โดยทั้งสองกลุ่มค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.69$)

ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลงทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลง ร้อยละ 14.6 [-27.3, -2.0] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินตามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลงร้อยละ 10.5 [-26.9, 6.0] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.69$)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันยังคงลดลงทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลง ร้อยละ 40.2 [-51.2, -29.1] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลง ร้อยละ 51.0 [-59.2, -42.9] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.12$)

ที่ 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันยังคงลดลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลงร้อยละ 61.1 [-67.6, -54.6] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันลดลงร้อยละ 66.8 [-72.8, -60.7] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอุดุดันไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.22$) (ภาพประกอบ 32)

Mean, Comedones percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 32 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอุดตันเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิวนิดตุ่มแดงขนาดเล็กและตุ่มหนองที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวนิดตุ่มแดงขนาดเล็กและตุ่มหนองเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 17

ตาราง 17 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิวตุ่ม

แดงขนาดเล็กลงและตุ่มหนองเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว papule และ pustule ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	- 13.8 $\pm$ 40.0 [-27.6,0]	32	- 10.0 $\pm$ 50.5 [-28.4,8.4]	29	0.74
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 60.5 $\pm$ 29.8 [-70.9,-50.2]	32	- 57.2 $\pm$ 30.0 [-68.3,46.1]	28	0.67
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 69.0 $\pm$ 25.6 [-77.9,-60.2]	32	- 68.7 $\pm$ 23.9 [-77.6,-59.9]	28	0.96
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 79.7 $\pm$ 17.5 [-85.9,-73.6]	31	- 72.6 $\pm$ 22.6 [-81.0,-64.2]	28	0.18

จากตาราง 17 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว papule และ pustule มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินร้อยละ 13.8 [-27.6, 0] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าลดลงร้อยละ 10.0 [-28.4, 8.4] โดยทั้งสองกลุ่มค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอีกเสบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.74$)

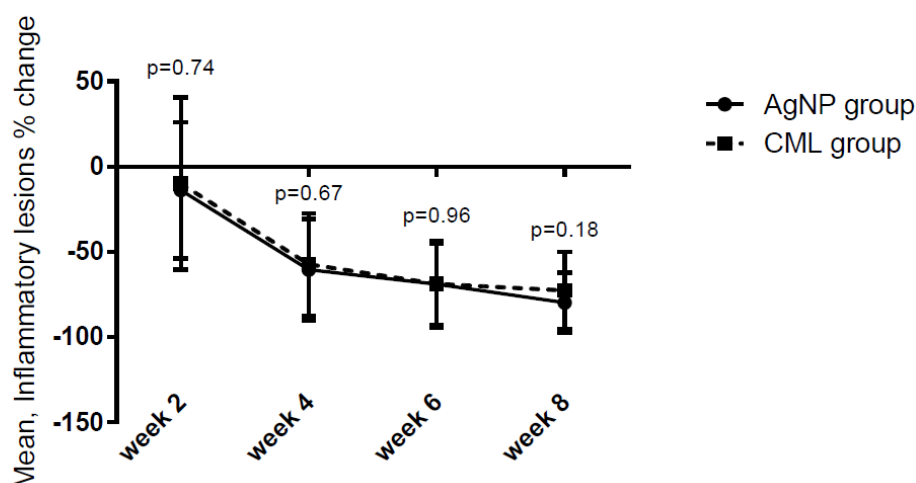
ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว อีกเสบลดลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว อีกเสบลดลงร้อยละ 60.5 [-70.9,-50.2] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอีกเสบลดลงร้อยละ 57.2 [-68.3, 46.1] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอีกเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.67$)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว อีกเสบยังคงลดลงทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวอีกเสบลดลงร้อยละ 69.0 [-77.9, -60.2] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการ

เปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิว อีกเสบ ลดลงร้อยละ 68.7 [-77.6, -59.9] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิว อีกเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.96$)

ที่ 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิวอีกเสบยังคงลดลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิว อีกเสบลดลงร้อยละ 79.7 [-85.9, -73.6] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิว อีกเสบลดลงร้อยละ 72.6 [-81.0, -64.2] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิว อีกเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.18$) (ภาพประกอบ 33)

Mean, Inflammatory lesions percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 33 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีผิว papule และ pustule เป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีชนิดตุ่มแดงขนาดใหญ่ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีชนิดตุ่มแดงขนาดใหญ่เป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 18

ตาราง 18 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีตุ่ม
 แดงขนาดใหญ่มากเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อ
 เทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี nodule ที่เปลี่ยนแปลงไป เป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินตามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	- 52.1 $\pm$ 71.0 [-101.3,-2.9]	32	- 37.9 $\pm$ 46.0 [-65.1,-10.7]	29	0.60
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 68.8 $\pm$ 59.4 [-109.9,-27.6]	32	- 96.7 $\pm$ 10.5 [-103.2,-90.1]	28	0.23
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 87.5 $\pm$ 35.4 [-112.0,-63.0]	32	- 76.7 $\pm$ 63.0 [-115.7,-37.6]	28	0.67
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 87.5 $\pm$ 35.4 [-112.0,-63.0]	31	- 100.0 $\pm$ 0 [N/A]	28	0.35

จากตาราง 18 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี
 nodule มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินร้อยละ 52.1 [-101.3, -2.9] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่ม
 ที่ได้รับยาคลินตามัยซินมีค่าลดลงร้อยละ 37.9 [-65.1, -10.7] โดยทั้งสองกลุ่มค่าการเปลี่ยนแปลง
 ของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอีกเสบชนิด nodule ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=
 0.60)

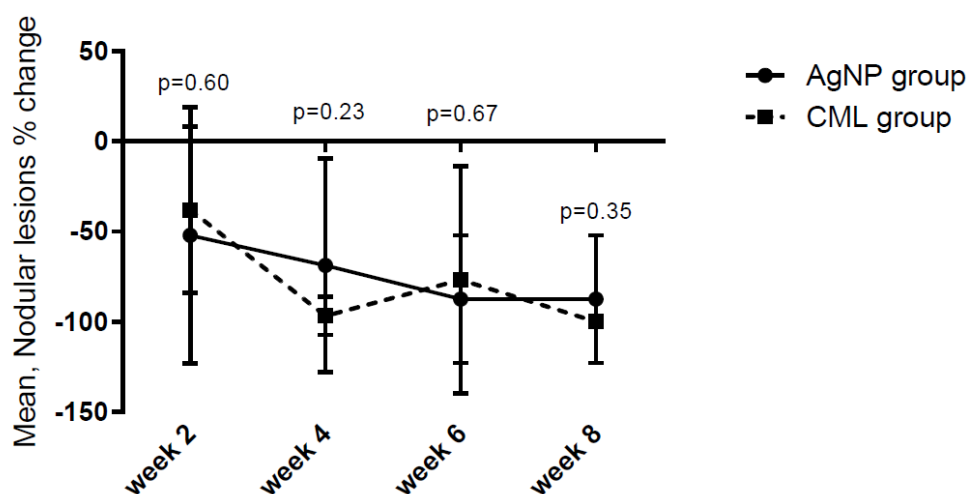
ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี อีกเสบชนิด
 nodule ลดลงต่อเนื่อง ทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ
 จำนวนเม็ดสีอีกเสบลดลงร้อยละ 68.8 [-109.9, -27.6] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา
 คลินตามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอีกเสบลดลงร้อยละ 96.7 [-103.2, -
 90.1] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี
 อีกเสบไม่มีความแตกต่างกัน (p = 0.23)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี อีกเสบชนิด
 nodule ยังคงลดลงทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวน

เม็ดสีอักเสบนodule ลดลงร้อยละ 87.5 [-112.0, -63.0] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซินมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบลดลงร้อยละ 76.7 [-115.7, -37.6] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบนodule ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.67$)

ที่ 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบนodule ยังคงลดลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบลดลงร้อยละ 87.5 [-112.0, -63.0] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบลดลงร้อยละ 100 เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี อักเสบ ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.35$) (ภาพประกอบ 34)

Mean, Nodular lesions percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 34 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีขุ่นนodule เป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิวชนิดตุ่มแดงนูนขนาดเล็กและตุ่มหนองเม็ดเดิมที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิวชนิดตุ่มแดงนูนขนาดเล็กและตุ่มหนอง จากการติดตามสิวตำแหน่งเดิมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 19

ตาราง 19 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสิว ตุ่มแดงนูนขนาดเล็กและตุ่มหนองตำแหน่งเดิมเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว papule และ pustule ตำแหน่งเดิม ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	- 89.0 $\pm$ 8.6 [-92.0,-86.0]	32	- 86.4 $\pm$ 8.0 [-89.3,-83.5]	29	0.24
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 99.0 $\pm$ 2.7 [-99.9,-98.1]	32	- 98.8 $\pm$ 3.0 [-99.9,-97.6]	28	0.74
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 100.0 $\pm$ 0 [N/A]	32	- 100.0 $\pm$ 0 [N/A]	28	N/A
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 100.0 $\pm$ 0 [N/A]	31	- 100.0 $\pm$ 0 [N/A]	28	N/A

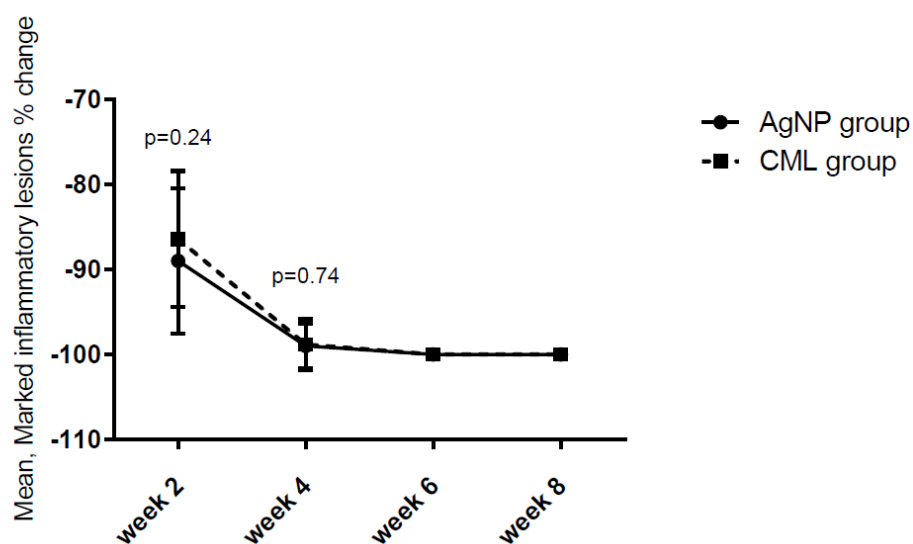
จากตาราง 19 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว papule และ pustule เม็ดเดิม มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน 13.4 $\pm$ 3.9 เม็ด เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าลดลง 13.2 $\pm$ 4.2 เม็ด โดยทั้งสองกลุ่มค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดอีกเสบเม็ดเดิมไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.24)

ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว อีกเสบเม็ดเดิม ลดลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสิว

อักเสบลดลง 14.8 ± 3.9 เม็ดเมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว อักเสบเม็ดเดิม ลดลง 15.0 ± 4.4 เม็ด เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว อักเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.74$)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว อักเสบเม็ดเดิม ลดลงจนหายสนิท ทั้งกลุ่มแร่เงิน และกลุ่มคลินดามัยซิน (ร้อยละ 100) (ภาพประกอบ 35)

Mean, Marked inflammatory lesions percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 35 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว papule และ pustule เม็ดเดิมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีวโดยรวมที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีว โดยรวมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงใน ตาราง 20

ตาราง 20 แสดงการเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีโดยรวมเป็นร้อยละ ในช่วงเวลาทุก 2 สัปดาห์ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวมที่เปลี่ยนแปลงไป เป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	- 4.5 $\pm$ 25.4 [-13.3, 4.3]	32	- 6.3 $\pm$ 26.0 [-15.8, 3.2]	29	0.79
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 34.8 $\pm$ 26.1 [-43.9, -25.8]	32	- 30.2 $\pm$ 27.1 [-40.2, -20.1]	28	0.50
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 53.1 $\pm$ 22.0 [-60.7, -45.5]	32	- 58.3 $\pm$ 17.2 [-64.7, -51.9]	28	0.32
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 69.5 $\pm$ 14.6 [-74.7, -64.4]	31	- 70.7 $\pm$ 11.4 [-75.0, -66.5]	28	0.73

จากตาราง 20 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวม มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินร้อยละ 4.5 [-13.3, 4.3] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าลดลงร้อยละ 6.3 [-15.8, 3.2] โดยทั้งสองกลุ่มค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.79$)

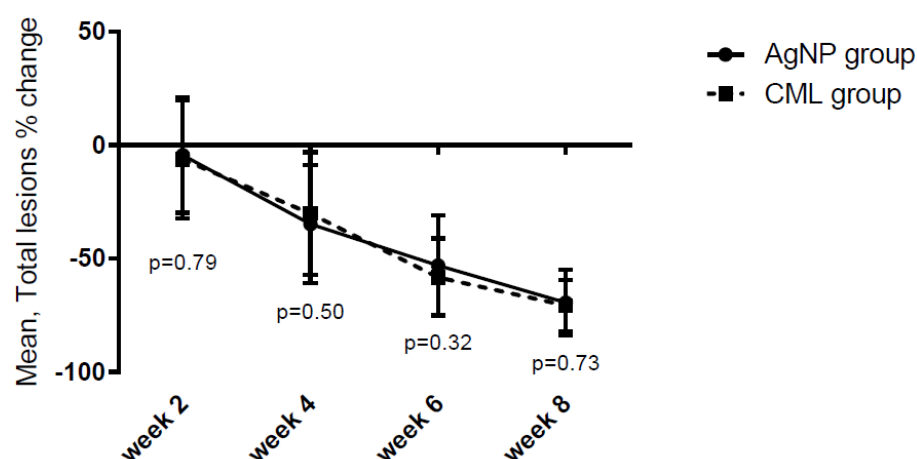
ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวม ลดลงต่อเนื่อง ทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอีกเสบลดลงร้อยละ 34.8 [-43.9, -25.8] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวม ลดลงร้อยละ 30.2 [-40.2, -20.1] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่ม มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวม ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.50$)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวม ยังคงลดลงทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวมลดลงร้อยละ 53.1 [-60.7, -45.5] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวม ลดลงร้อยละ 58.3 [-64.7, -51.9] เมื่อ

เทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวม ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.32$)

ที่ 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวม ยังคงลดลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวมลดลงร้อยละ 69.5 [-74.7, -64.4] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสี โดยรวมลดลงร้อยละ 70.7 [-75.0, -66.5] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวม ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.73$) (ภาพประกอบ 36)

Mean, Number of total lesions percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 36 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีโดยรวมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับความแดงของผิว (erythema score) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิว (erythema score) จากการประเมินที่ผิวในตำแหน่งเดิมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 21

ตาราง 21 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง (erythema score) เป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง (erythema score) ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	- 25.5 $\pm$ 28.4 [-35.4,-15.7]	32	- 19.5 $\pm$ 36.5 [-32.8,-6.3]	29	0.48
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 44.8 $\pm$ 22.6 [-52.6,-37.0]	32	- 42.9 $\pm$ 25.4 [-52.3,-33.4]	28	0.76
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 55.7 $\pm$ 25.6 [-64.6,-46.9]	32	- 55.4 $\pm$ 19.8 [-62.7,-48.0]	28	0.95
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 52.7 $\pm$ 19.3 [-59.5,-45.9]	31	- 50.0 $\pm$ 22.7 [-58.4,-41.6]	28	0.62

จากตาราง 21 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง (erythema score) มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับแร่เงินร้อยละ 25.5 [-35.4,-15.7] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าลดลงร้อยละ 19.5 [-32.8,-6.3] โดยทั้งสองกลุ่มค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.48$)

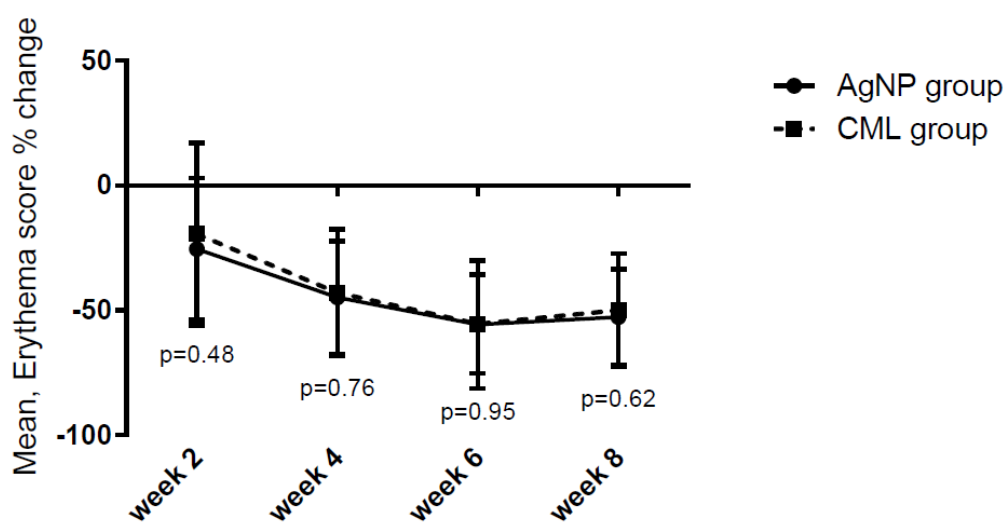
ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง (erythema score) ลดลงต่อเนื่อง ทั้งสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของ ผิวหนัง (erythema score) ลดลงร้อยละ 44.8 [-52.6, -37.0] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง (erythema score) ลดลงร้อยละ 42.9 [-52.3, -33.4] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.76$)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของ ค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของ ผิวหนัง (erythema score) ของกลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังลดลงร้อยละ 55.7 [-64.6, -46.9] เมื่อเทียบกับ baseline ซึ่งไม่แตกต่างจากสัปดาห์ที่ 4 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของ ค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของ ผิวหนังลดลงร้อยละ

55.4 [-62.7, -48.0] เมื่อเทียบกับ baseline ทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดสีอักเสบนี้อีกไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.95$)

ที่ 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของ สี (erythema score) กลุ่มที่ได้รับแร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของ ค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของ สี ลดลงร้อยละ 52.7 [-59.5, -45.9] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของ สี (erythema score) ลดลงร้อยละ 50.0 [-58.4, -41.6] เมื่อเทียบกับ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงของสี (erythema score) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.62$) (ภาพประกอบ 37)

Mean, Erythema score percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 37 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของสี (erythema score) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

3.2 การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของค่า Mexameter® (วัดระดับความแดงของสีอักเสบนี้อีก) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของสีอักเสบนี้อีกในตำแหน่งเดิมเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 22

ตาราง 22 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิวหนังเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และที่ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิวหนัง ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินดามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	0.4 $\pm$ 3.3 [-0.8,1.5]	32	- 1.3 $\pm$ 3.4 [-2.6,-0.1]	29	0.05
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 0.8 $\pm$ 4.2 [-2.2,0.7]	32	- 2.2 $\pm$ 3.3 [-3.4,-0.9]	28	0.17
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 0.6 $\pm$ 4.3 [-2.1,0.9]	32	- 1.5 $\pm$ 3.7 [-2.9,-0.1]	28	0.39
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 0.6 $\pm$ 4.1 [-2.0,0.8]	31	- 2.2 $\pm$ 3.5 [-3.5,-0.9]	28	0.11

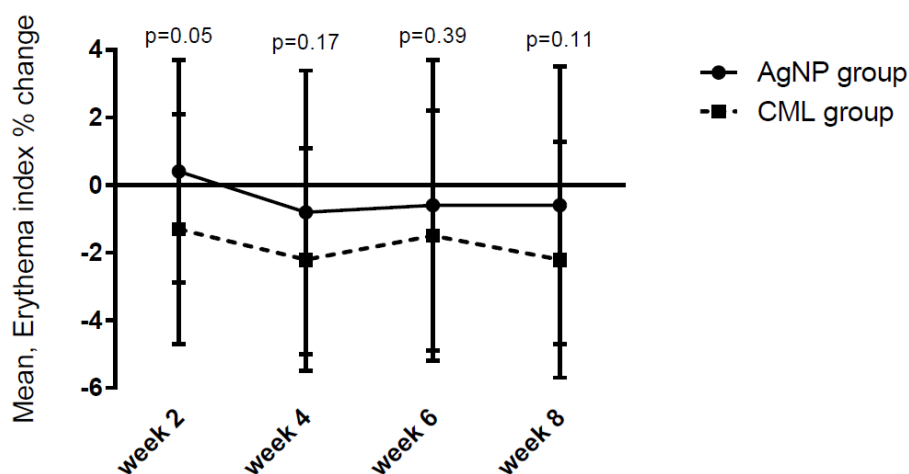
จากตาราง 22 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิวหนังในตำแหน่งเดิม ในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิวหนังเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.4 [-0.8,1.5] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline และกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ ผิวลดลงร้อยละ 1.3 [-2.6,-0.1] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ ผิวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.05$)

ที่ 4 สัปดาห์พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ ผิวลดลงทั้งสองกลุ่มเมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยกลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ ผิวลดลงร้อยละ 0.8 [-2.2, 0.7] เมื่อเทียบกับ baseline ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิวลดลงร้อยละ 2.2 [-3.4,-0.9] เมื่อเทียบกับ baseline โดยกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของผิวหนังลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.17$)

ที่ 6 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ สิวลดลงร้อยละ 0.6 [-2.1, 0.9] เมื่อเทียบกับที่ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ สิวลดลง ร้อยละ 1.5 [-2.9, -0.1] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline แต่ทั้ง สองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของสิวไม่แตกต่างกัน ($p = 0.39$)

ที่ 8 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ สิวลดลงร้อยละ 0.6 [-2.0, 0.8] เมื่อเทียบกับที่ baseline ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซินมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของ สิวลดลง ร้อยละ 2.2 [-3.5, -0.9] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline แต่ทั้ง สองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของสิวไม่แตกต่างกัน ($p = 0.11$) (ภาพประกอบ 38)

Mean, Erythema index percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 38 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter® วัดระดับความแดงของสิวเป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

3.3 การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับความพึงพอใจของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

การเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์ของการเปลี่ยนแปลงของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) เป็นร้อยละ ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และที่ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline ดังแสดงในตาราง 23

ตาราง 23 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) เป็นร้อยละที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิต ของอาสาสมัคร (DLQI) ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละ $\pm$ SD	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มยาคลินตามัยซิน		p-value
	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	mean $\pm$ SD [95% CI]	n	
เปรียบเทียบ week 2 กับ baseline	- 44.8 $\pm$ 31.5 [-55.9,-33.7]	32	- 46.0 $\pm$ 30.7 [-57.2,-34.9]	29	0.88
เปรียบเทียบ week 4 กับ baseline	- 66.5 $\pm$ 38.2 [-80.0,-53.1]	32	- 69.6 $\pm$ 29.6 [-80.5,-58.6]	28	0.74
เปรียบเทียบ week 6 กับ baseline	- 65.0 $\pm$ 40.2 [-79.2,-50.9]	32	- 65.5 $\pm$ 36.2 [-78.9,-52.1]	28	0.96
เปรียบเทียบ week 8 กับ baseline	- 66.8 $\pm$ 33.4 [-78.8,-54.8]	31	- 73.2 $\pm$ 33.3 [-85.5,-60.9]	28	0.47

จากตาราง 23 พบว่า ที่ 2 สัปดาห์พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) มีค่าลดลง หรือ คุณภาพชีวิตดีขึ้นกว่าเดิมทั้งสองกลุ่มเมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยในกลุ่มที่ได้รับ แร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 44.8 [-55.9, -33.7] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline และในกลุ่มที่ได้รับยา คลินตามัยซิน ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 46.0 [-57.2, -34.9] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.88$)

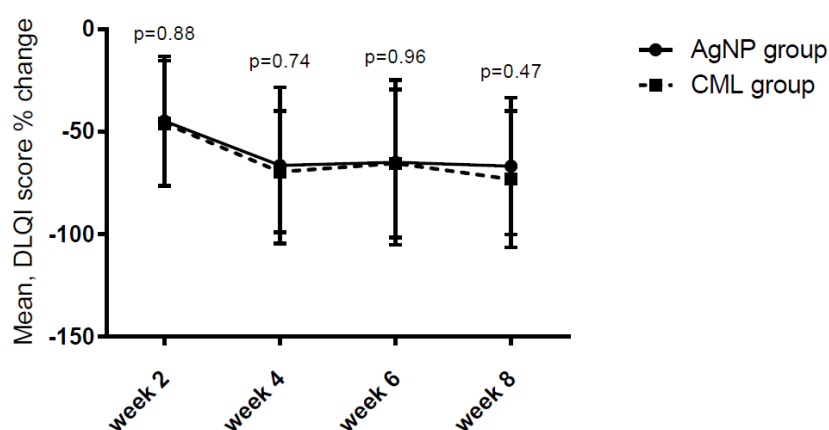
ที่ 4 สัปดาห์พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงทั้งสองกลุ่มเช่นเดียวกันเมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 66.5

[-80.0, -53.1] เทียบกับค่าที่ baseline และกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 69.6 [-80.5, -58.6] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.74$)

ที่ 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงทั้งสองกลุ่มเช่นเดียวกันเมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 65.0 [-79.2, -50.9] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline และกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 65.5 [-78.9, -52.1] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.96$)

ที่ 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงทั้งสองกลุ่มเช่นเดียวกันเมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 66.8 [-78.8, -54.8] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline และกลุ่มที่ได้รับยา คลินดามัยซิน มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ลดลงร้อยละ 73.2 [-85.5, -60.9] เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.47$) (ภาพประกอบ 39)

Mean, DLQI score percent change at each visit from the baseline



ภาพประกอบ 39 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร (DLQI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการทำวิจัย

ผู้วิจัยได้ทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการทำวิจัย เช่น อาการแสบแดงระคายเคือง (irritation), อาการผิวแห้ง (dryness), สีผิวเข้มขึ้นผิดปกติบริเวณที่ทายา (hyperpigmentation) เป็นต้น โดยได้บันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นใน case record form ร่วมกับประเมินความเกี่ยวข้องระหว่างยากับอาการ โดยการประเมิน causality assessment

ในสัปดาห์ที่ 2 มีจำนวนอาสาสมัครอยู่ในโครงการทั้งหมด 61 คน พบว่ามีอาสาสมัครมีอาการผิวแห้ง (dryness) จำนวน 10 คน พบว่ากลุ่มแร่เงินมีอาการผิวแห้งจำนวน 8 คน (ร้อยละ 25.0) ซึ่งสูงกว่ากลุ่มคลินดามัยซินที่มีอาการผิวแห้งจำนวน 2 คน (ร้อยละ 6.9) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.08$) โดยอาสาสมัครทุกคนที่มีอาการผิวแห้งคิดว่าอาการเกิดจากยาทาหน้า 2.5% benzoyl peroxide อาสาสมัคร 9 คนในกลุ่มแร่เงินและกลุ่มคลินดามัยซิน มีอาการผิวแห้งระดับเล็กน้อย ในขณะที่มี 1 คนในกลุ่มแร่เงินมีอาการผิวแห้งระดับปานกลาง นอกจากนี้พบว่ามีอาสาสมัครมีอาการผิวแสบระคายเคือง (irritation) จำนวน 3 คน เป็นกลุ่มแร่เงินจำนวน 2 คน (ร้อยละ 6.3) และกลุ่มคลินดามัยซินจำนวน 1 คน (ร้อยละ 3.4) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.00$) โดยอาสาสมัครทุกคนที่มีอาการผิวแสบระคายเคืองคิดว่าอาการเกิดจากยาทาหน้า 2.5% benzoyl peroxide (ตาราง 24)

ในสัปดาห์ที่ 4 มีจำนวนอาสาสมัครอยู่ในโครงการทั้งหมด 60 คน ไม่พบอาสาสมัครมีอาการแสบแดงระคายเคือง แต่ยังมีอาสาสมัครมีอาการผิวแห้ง (dryness) จำนวน 3 คน โดยกลุ่มแร่เงินมีอาการผิวแห้งจำนวน 1 คน (ร้อยละ 3.1) และกลุ่มคลินดามัยซินมีอาการผิวแห้งจำนวน 2 คน (ร้อยละ 7.1) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.59$) โดยอาสาสมัคร 2 คนคิดว่าอาการเกิดจากยาทาหน้า 2.5% benzoyl peroxide และมี 1 คนคิดว่าเกิดจากยาทาหลังล้างหน้า ซึ่งในอาสาสมัครรายนี้ได้ยาทาผิวหลังล้างหน้าเป็น ยาปฏิชีวนะคลินดามัยซิน อาสาสมัคร 2 คนในกลุ่มแร่เงิน และกลุ่มคลินดามัยซินมีอาการอยู่ในระดับเล็กน้อย และมี 1 คนในกลุ่มคลินดามัยซิน มีอาการผิวแห้งระดับปานกลาง (ตาราง 24)

ในสัปดาห์ที่ 6 มีจำนวนอาสาสมัครอยู่ในโครงการทั้งหมด 60 คน ไม่พบอาสาสมัครมีอาการแสบแดงระคายเคือง แต่ยังมีอาสาสมัครมีอาการผิวแห้ง (dryness) จำนวน 5 คน เป็นกลุ่มแร่เงิน 3 คน (ร้อยละ 9.4) และกลุ่มคลินดามัยซิน 2 คน (ร้อยละ 7.1) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.00$) โดยอาสาสมัครทุกคนคิดว่าอาการเกิดจากยาทาหน้า 2.5% benzoyl peroxide ทุกคนมีอาการผิวแห้งอยู่ในระดับเล็กน้อย (ตาราง 24)

ในสัปดาห์ที่ 8 มีจำนวนอาสาสมัครอยู่ในโครงการทั้งหมด 60 คน ไม่พบความผิดปกติเกิดขึ้นกับอาสาสมัคร อาสาสมัครที่เคยมีอาการผิวหนังแห้งหายเป็นปกติดี

ตลอดระยะเวลาการทําวิจัย นอกเหนือจากอาการผิวหนังแห้ง และแสบแดงระคายเคือง ผู้วิจัยไม่พบความผิดปกติอื่นใด เช่นอาการผิวหนังอักเสบขึ้นผื่นคันบริเวณที่ทายา โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาทาหลังล้างหน้าเป็นเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน เมื่อพิจารณาการเกิดผลข้างเคียงโดยรวมตลอดระยะเวลาการทําวิจัย โดยไม่แบ่งแยกกลุ่ม และคำนวณจากจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 61 คน ที่เข้าร่วมโครงการ พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้แก่ อาการผิวหนังแห้ง (dryness) จำนวน 11 คน (ร้อยละ 34.4) ในกลุ่มแร่เงิน และจำนวน 6 คน (ร้อยละ 20.7) ในกลุ่มคลินดามัยซิน และอาการระคายเคือง (irritation) จำนวน 2 คน (ร้อยละ 6.3) ในกลุ่มแร่เงิน และจำนวน 1 คน (ร้อยละ 3.4) ในกลุ่มคลินดามัยซิน โดยไม่พบความแตกต่างอย่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความผิดปกติอื่น ๆ เช่น ภาวะผิวหนังอักเสบขึ้นผื่นคันบริเวณที่ทายา เป็นต้น

มีอาสาสมัครในกลุ่มคลินดามัยซิน 1 คน มีอาการเห่อของสิ่วรุนแรง เป็น severe acne ทำให้ต้องออกจากโครงการ ผู้วิจัยได้รักษาโดยการสั่งยารับประทาน isotretinoin ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าในรอยโรค ผู้วิจัยนัดอาสาสมัครติดตามอาการทุก 2 สัปดาห์หลังจากออกจากโครงการ พบว่าอาสาสมัครมีสิ่วอักเสบลดลง

ผู้วิจัยได้ให้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้น (physiogel cream®) แก้อาสาสมัครที่มีอาการผิวหนังแห้ง โดยให้ทาบริเวณที่มีอาการ วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้าและเย็น และนัดตรวจประเมินที่ 2 สัปดาห์ พบว่าอาสาสมัครมีอาการผิวหนังแห้งดีขึ้น จนหายสนิท ยกเว้นอาสาสมัครเพียง 1 คนในกลุ่มที่ได้รับอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินที่เกิดอาการผิวหนังแห้งที่สัปดาห์ที่ 4 หลังให้การรักษายังเหลืออาการผิวหนังอยู่เล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 6 ผู้วิจัยจึงให้ทาครีมต่อเนื่องอีก 2 สัปดาห์ พบว่าอาการผิวหนังแห้งหายสนิทที่สัปดาห์ที่ 8

อาสาสมัครที่เกิดอาการแสบแดงในสัปดาห์ที่ 2 หลังใช้ยา เมื่อตรวจบริเวณผิวหนังที่มีอาการ ไม่พบผื่นแดง หรือผื่นชัดเจน จึงให้การรักษาแบบ subjective irritation โดยให้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้น (physiogel cream®) ทาบริเวณที่มีอาการแสบแดง วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้าและเย็น เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เมื่อนัดตรวจซ้ำพบว่าไม่มีอาการแสบแดงอีก ตรวจติดตามผิวหนังที่มีอาการแสบแดง ไม่พบความผิดปกติ ตลอดงานวิจัยไม่ได้ใช้ยาทา 0.02% triamcinolone acetonide ชนิดครีม เนื่องจากตรวจไม่พบ objective irritation หรือผื่นคันบริเวณที่ทายา

เมื่อซักประวัติอาสาสมัครที่เกิดอาการผิวหนังแห้ง และระคายเคือง พบว่าคนไข้ที่คิดว่าอาการข้างเคียงเกิดจากยาทา ก่อนล้างหน้า 2.5% benzoyl peroxide คิดว่าเกิดจากการทายา สัมผัสทั้งไว้นาน

เกินไป เมื่อปรับวิธีการทายาให้ทายาก่อนล้างหน้าสั้ลง ร่วมกับใช้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้น อาการดังกล่าวก็ดีขึ้นตามลำดับ ส่วนคนไข้ที่คิดว่าอาการข้างเคียงผิวหนังแห้งที่เกิดจากยาทาหลังล้างหน้า เมื่อให้ใช้สารเพิ่มความชุ่มชื้นร่วมด้วย ก็มีอาการผิวหนังดีขึ้น

ตาราง 24 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่เกิดผลข้างเคียง โดยแบ่งเป็นกลุ่ม

ผลข้างเคียง	กลุ่มแร่เงิน		กลุ่มคลินตามัยซิน		N*	p-value
	N	n (%)	N	n (%)		
สัปดาห์ที่ 2						
อาการแห้ง	32	8 (25)	29	2 (6.9)	61	0.08*
อาการแสบแดง	32	2 (6.3)	29	1 (3.4)	61	1.00*
สัปดาห์ที่ 4						
อาการแห้ง	32	1 (3.1)	28	2 (7.1)	60	0.59*
สัปดาห์ที่ 6						
อาการแห้ง	32	3 (9.4)	28	2 (7.1)	60	1.00*
รวม						
อาการแห้ง	32	11 (34.4)	29	6 (20.7)	61	0.23
อาการแสบแดง	32	2 (6.3)	29	1 (3.4)	61	1.00*

*p-value by Fisher's exact test

N: จำนวนอาสาสมัครในกลุ่ม, n: จำนวนอาสาสมัครที่มีอาการ, N*: จำนวนอาสาสมัครรวม 2 กลุ่ม

บทที่ 5

สรุปอภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

สิวเป็นโรคผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมไขมันและรูขุมขน การรักษาสิวส่วนใหญ่ ประกอบด้วย ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน และยาทาเฉพาะที่ เช่น ยาเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์, อีรีโทรมัยซิน, คลินดามัยซิน และ เรตินอยด์ ปัจจุบันพบว่า ยาปฏิชีวนะชนิดทาโดยเฉพาะยาทาคลินดามัยซิน เริ่มพบอัตราการดื้อยาสูงขึ้น⁶⁸ ปัจจุบันมีการศึกษาใหม่ซึ่งเป็นยาทางเลือกโดยมีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลินทรีย์ เช่น แร่งเงิน ที่ผ่านกระบวนการผลิตทำให้มีอนุภาคขนาดเล็กระดับนาโนเมตรเป็นที่น่าสนใจ มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ได้¹⁵ และสามารถลดอาการอักเสบได้ด้วย⁸⁵ โดยยังไม่เคยมีการศึกษาทางคลินิกในการนำอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินในการรักษาสิวมามาก่อน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ เจลทาเฉพาะที่อนุภาคระดับนาโนของแร่เงินร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง โดยเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะชนิดทาคลินดามัยซิน ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยเป็นการศึกษาวิจัยแบบทดลองทางคลินิก กรณีที่ได้ผลดีก็จะสามารถใช้เป็นข้อมูลที่เป็นยาทางเลือกในการนำมารักษาโรคผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางได้

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมและอำพรางทั้งสองฝ่าย (Randomized, controlled, double-blinded trial) ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสิวที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Leeds-revised acne grading system⁴ รวม 64 คนที่ได้รับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย แบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินจำนวน 32 คน และกลุ่มที่ได้รับยา ปฏิชีวนะชนิดทาคลินดามัยซิน จำนวน 32 คน โดยที่ผู้วิจัยให้อาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มใช้ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์เป็นเวลาทั้งสิ้น 8 สัปดาห์ จากนั้นผู้วิจัยประเมินประสิทธิผลของยา โดยดูจากจำนวนเม็ดสิว ระดับความแดงที่เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้ยังประเมินจากระดับความโดยใช้เครื่องวัดระดับค่าความแดง (Mexameter®) วัดระดับความพึงพอใจต่อ ยาของอาสาสมัคร ระดับความพึงพอใจต่อยาของแพทย์ ระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิว และระดับคุณภาพชีวิต (DLQI) ของอาสาสมัครที่เปลี่ยนแปลงไป

สรุปผลการวิจัย

หลังสิ้นสุดการวิจัยที่ 8 สัปดาห์ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดสีอักเสบ ชนิด papule และ pustule ในกลุ่มแร่เงินพบว่ามีค่าลดลงร้อยละ 79.7 และในกลุ่มที่ได้ยาคลินดามัยซินมีจำนวนลดลงร้อยละ 72.6 โดยเทียบกับวันที่เริ่มต้นวิจัย (baseline) ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.18$) เมื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดสี อักเสบชนิด nodule ในกลุ่มแร่เงิน พบว่า มีค่าลดลงร้อยละ 87.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มยา คลินดามัยซิน ที่พบว่าลดลง ร้อยละ 100 โดยเทียบกับตอนเริ่มต้นวิจัย (baseline) โดยทั้งสองกลุ่มไม่พบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.35$) เมื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดสีอุดตันในกลุ่มแร่เงิน พบว่ามีค่าลดลงร้อยละ 61.1 และกลุ่มคลินดามัยซินมีค่าลดลงร้อยละ 66.8 โดยทั้งสองกลุ่มไม่พบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.22$) นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ตรวจติดตามสิวอักเสบชนิด papule และ pustule ในตำแหน่งเดิมทุก 2 สัปดาห์พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีการหายของสิวในตำแหน่งเดิมจนหมดที่ 6 สัปดาห์ โดยที่ 2 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มแร่เงินมีจำนวนสิวอักเสบชนิด papule และ pustule ในตำแหน่งเดิมลดลง ร้อยละ 89 ส่วนกลุ่มคลินดามัยซินพบว่ามีจำนวนสิวในตำแหน่งเดิมลดลง ร้อยละ 86.4 ทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.24$) ในสัปดาห์ที่ 4 พบว่ากลุ่มแร่เงินมีจำนวนสิวอักเสบในตำแหน่งเดิมลดลง ร้อยละ 99 และกลุ่มคลินดามัยซิน ลดลงร้อยละ 98.8 โดยที่ทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.74$) เมื่อเปรียบเทียบจำนวนสิวอักเสบชนิดที่เกิดขึ้นใหม่ (พิจารณาแยกจากตำแหน่งเดิมที่ระบุตำแหน่งไว้ตั้งแต่ baseline) ทั้งกลุ่มแร่เงิน และกลุ่มคลินดามัยซินพบว่ามีจำนวนสิวที่เกิดขึ้นใหม่ลดลงทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ ($p = 0.92, 0.61, 0.93$ และ 0.20 ตามลำดับ)

นอกจากนี้ผลการศึกษาด้านค่าเฉลี่ยของระดับความแดง ของสิวอักเสบในตำแหน่งเดิม ซึ่งประเมินจาก erythema score และค่าเฉลี่ยของ ระดับความแดงผิวโดยวัดจาก ค่า Mexameter® พบว่ามีค่าเฉลี่ยของระดับความแดงลดลงของทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งโดยการวัดด้วย erythema score และ Mexameter® ($p = 0.57$ และ 0.11 ตามลำดับ)

การศึกษาเกี่ยวกับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา ความพึงพอใจของแพทย์ต่อตัวยา ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิว และคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร อยู่ในเกณฑ์ดีขึ้นทั้งสองกลุ่มแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นค่าเฉลี่ยของระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงของสิวที่ 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มแร่เงินมีค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซิน หมายถึงมีอาการของสิวลดขึ้น อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อยสุดคือ ผิวงแดง (ร้อยละ 8.5) และอาการระคายเคือง (ร้อยละ 4.9) ซึ่งพบมากที่สุดที่ 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นอาการผิวงแดงค่อย ๆ ลดลงที่ 4 และ 6 สัปดาห์ จนตรวจไม่พบอาการผิวงแดงที่ 8 สัปดาห์ ไม่พบอาการแสบระคายเคืองที่ 4, 6 และ 8 สัปดาห์ จากการประเมิน causality assessment พบว่าอาสาสมัครมีความเห็นว่าอาการผิวงแดงและแสบระคายเคืองมาจากยาทาที่ก่อนล้างหน้า 2.5% benzoyl peroxide จากการประเมิน ตลอดจนการวิจัยไม่พบผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น ภาวะสีผิวเข้มขึ้นชนิดสีน้ำเงินอมเทา (argyria) จากยาที่ศึกษา

จากการวิจัย สรุปว่าเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีประสิทธิภาพผลดี และความปลอดภัย เทียบเท่ากับยาปฏิชีวนะชนิดทาตามยัชชิน เมื่อใช้ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ในการรักษาสิวอักเสบระดับปานกลาง

การอภิปรายผลการวิจัย

ด้านรูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่ม เปรียบเทียบ และอำพรางทั้งสองฝ่าย (Randomized, controlled, double-blinded study) การสุ่มมีเพื่อลดอคติที่เกิดจากการแบ่งกลุ่ม มีกลุ่มควบคุมเพื่อใช้เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ต้องการศึกษา และมีการอำพรางทั้งสองฝ่าย คือฝ่ายอาสาสมัครและฝ่ายผู้ประเมินผลเพื่อลดอคติที่เกิดจากการประเมินผล วิธีการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Leyden และคณะ⁸⁷ และการศึกษาของ Thiboutot และคณะ⁶³ ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมและอำพรางทั้งสองฝ่ายเช่นเดียวกัน ดังในตาราง 27 แต่เนื่องจากตลอดระยะเวลาการศึกษามีอาสาสมัครออกจากโครงการทั้งสิ้น 5 คน ซึ่งอาจส่งผลต่อ block randomization ที่สร้างไว้ตอนแรก ทำให้เกิด attrition bias ได้

ผลการประเมินในด้านลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัยนี้ มีจำนวนอาสาสมัครในการศึกษาทั้งหมด 64 คน ซึ่งมีจำนวนใกล้เคียงกับจำนวนอาสาสมัครในการศึกษาของ Gonzalez และคณะ⁸⁸ โดยมีอาสาสมัครทั้งหมด 48 คน แต่จำนวนอาสาสมัครแตกต่างจากจำนวนในการศึกษาของ Leyden และคณะ⁸⁷ และของ Thiboutot และคณะ⁶³ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบพหุสถาบัน (multicenter study) โดยมีจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 480 คน และ 2,813 คนตามลำดับ ดังตาราง 27 ช่วงอายุของกลุ่มอาสาสมัครในการศึกษานี้ คือ 18 - 38 ปี ซึ่งเป็นประชากรในกลุ่มวัยรุ่น ถึงวัยผู้ใหญ่ ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่น ๆ ที่เน้นการศึกษาในกลุ่มวัยรุ่นจนถึงวัยผู้ใหญ่ เช่นกัน โดยการศึกษาของ Leyden และคณะ⁸⁷

มีช่วงอายุของกลุ่มอาสาสมัคร คือ 13 – 30 ปี งานวิจัยของ Thiboutot และคณะ⁶³ มีช่วงอายุของกลุ่มอาสาสมัคร คือ 12 – 70 ปี และงานวิจัยของ Gonzalez และคณะ⁸⁸ มีช่วงอายุของกลุ่มอาสาสมัคร คือ 21 – 45 ปี การศึกษาวิจัยนี้มีกลุ่มประชากร คือผู้ป่วยสิ่วระดับปานกลาง (moderate acne vulgaris) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มประชากรในการศึกษาวิจัยของ Leyden และคณะ⁸⁷ และการศึกษาวิจัยของ Thiboutot และคณะ⁶³ ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสิ่วระดับปานกลางถึงมาก (moderate to severe acne vulgaris) การศึกษาของ Gonzalez และคณะ⁸⁸ ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสิ่วระดับน้อยถึงปานกลาง (mild to severe acne vulgaris) ดังในตาราง 27 การศึกษาวิจัยนี้มีระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 8 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gonzalez และ คณะ⁸⁸ แต่แตกต่างจากการศึกษาวิจัยของ Leyden และคณะ⁸⁷ และการศึกษาของ Thiboutot และคณะ⁶³ ที่มีระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ดังในตาราง 27

ผลการประเมินในด้านการประเมินผลทางคลินิก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลของเจลอนุภาครระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ในการรักษาสิ่ว โดยใช้ร่วมกับยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน โดยเฉพาะการศึกษาเปรียบเทียบกับยารักษาสิ่วในปัจจุบัน ในกรณีนี้ได้นำมาศึกษาเปรียบเทียบกับ ยาปฏิชีวนะชนิดทาคลินิกตามยี่ห้อ เมื่อใช้ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ การศึกษาในอดีตที่ได้นำมายกตัวอย่างในการอภิปราย เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยารักษาสิ่วที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ การศึกษาของ Leyden และคณะ⁸⁷ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาผสม 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% คลินดามัยซิน เทียบกับยาเดี่ยว 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์, ยาปฏิชีวนะชนิดทา 1% คลินดามัยซิน และยาหลอก การศึกษาของ Thiboutot และคณะ⁶³ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาผสม 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทา 1.2% คลินดามัยซิน เทียบกับยาเดี่ยว 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์, 1.2% คลินดามัยซิน และยาหลอก การศึกษาของ Gonzalez และคณะ⁸⁸ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้ 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ร่วมกับ 1% คลินดามัยซิน เทียบกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ร่วมกับ 0.1% อาดาพาลีน (adapalene)

จากผลการศึกษาหลังจากติดตามอาสาสมัครจนสิ้นสุดการศึกษาที่ 8 สัปดาห์ พบว่าจำนวนเม็ดสิ่วอักเสบ เม็ดสิ่วอุดตัน และจำนวนสิ่วโดยรวมลดลงอย่างต่อเนื่องทั้งสองกลุ่ม เมื่อเทียบกับค่าตอนเริ่มต้นวิจัย (baseline visit) โดยพบว่ากลุ่มแร่เงินมีจำนวนสิ่วอักเสบ (inflammatory

acne) ลดลงร้อยละ 79.7 ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีจำนวนสิ่วอักเสบลดลง ร้อยละ 72.6 เมื่อเทียบกับค่า baseline แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.18$) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกับการศึกษาวิจัยของ Seidler และคณะ¹⁶ ที่ใช้ในการคำนวณขนาด ตัวอย่างของอาสาสมัคร พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทาคาลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนสิ่วอักเสบ (inflammatory lesion) ลดลงร้อยละ 55.6 เมื่อเทียบกับยาเดี่ยวเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ลดลงร้อยละ 43.7 และยาปฏิชีวนะชนิดทาคาลินดามัยซิน ลดลงร้อยละ 45.9 เมื่อเทียบกับค่า baseline ในขณะที่การศึกษาของ Thiboutot และคณะ⁶³ พบว่า กลุ่มที่ได้ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ร่วมกับคลินดามัยซิน มีค่าเฉลี่ยของจำนวนสิ่วอักเสบลดลงร้อยละ 54.6 ที่ 12 สัปดาห์ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Leyden และคณะ⁸⁷ และการศึกษาของ Gonzalez และคณะ⁸⁸ ต่างพบว่าค่าเฉลี่ยของสิ่วอักเสบลดลงหลังให้การรักษาลดลงเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะการใช้ยาผสมเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทาคาลินดามัยซินเมื่อเทียบกับยาเดี่ยว เมื่อพิจารณาถึงผลการรักษาในแง่สิ่วชนิดอักเสบ ทั้ง ๆ ที่แร่เงินและยาคลินดามัยซินต่างเป็นยาปฏิชีวนะ มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *P. acnes* และลดการอักเสบได้ทั้งคู่ แต่กลับพบว่ากลุ่มแร่เงินดีกว่ากลุ่มคลินดามัยซิน อาจเป็นเพราะแร่เงินดีกว่าโดยแท้จริง หรืออาจเป็นเพราะมีจำนวนอาสาสมัครออกจากโครงการในกลุ่มคลินดามัยซินเยอะกว่า ทำให้ผลในแง่ของการลดสิ่วอักเสบในกลุ่มคลินดามัยซินด้อยกว่ากลุ่มแร่เงิน นอกจากนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เข้าโครงการบางส่วนอาจมีภาวะดื้อต่อยาปฏิชีวนะชนิดคลินดามัยซินอยู่แล้ว ทำให้ได้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร เมื่อพิจารณาผลการรักษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิ่วอุดตัน พบว่าในกลุ่มแร่เงินมีค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ 61.1 ซึ่งลดลงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มยาคลินดามัยซินที่มีค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ 66.8 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.22$) เมื่อพิจารณาถึงกลไกของการเกิดสิ่วอุดตัน พบว่าเชื้อก่อโรค *P. acnes* สามารถกระตุ้น keratinocyte ที่รูขุมขน ทำให้หลัง IL-1 ซึ่งส่งผลทำให้เกิด microcomedo ได้⁸⁹ ดังนั้นเมื่อมีการนำยาปฏิชีวนะชนิดทา clindamycin หรือ แร่เงิน ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *P. acnes* ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *P. acnes* และมีฤทธิ์ลดสิ่วอุดตันได้อีกด้วย จึงอธิบายได้ว่า เมื่อใช้ยาาร่วมกันทำให้จำนวนสิ่วอุดตันลดลงได้ในทั้งสองกลุ่ม ผ่านกลไกการลดเชื้อ *P. acnes* และผลโดยตรงของการลดสิ่วอุดตันของ 2.5% benzoyl peroxide ส่วนผลของการศึกษาในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ากลุ่มคลินดามัยซินมีจำนวนสิ่วอุดตันลดลงมากกว่ากลุ่มแร่เงิน สาเหตุอาจอธิบายได้จากการศึกษาของ Seidler และคณะ¹⁶ พบว่าเมื่อใช้ยา benzoyl peroxide ร่วมกับ clindamycin สามารถลดจำนวนสิ่วอุดตันได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว benzoyl peroxide หรือ clindamycin ซึ่งอาจอธิบายได้จากการเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) นอกจากนี้

สาเหตุที่กลุ่มแร่เงินด้อยกว่า อาจเป็นเพราะมีการต้านฤทธิ์กันเมื่อใช้ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ทำให้ผลในการลดสิวอุดตันลดลง แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับประเด็นดังกล่าวมาก่อน และผลการศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิวโดยรวม (total lesion) พบว่ากลุ่มที่ได้แร่เงินมีค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ 69.5 ซึ่งลดลงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มยาคลินดามัยซินที่มีค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ 70.7 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.71$)

ผลการศึกษาดิตตามสิวอักเสบเม็ดเก่าพบว่า ทั้งกลุ่มแร่เงินและกลุ่มคลินดามัยซิน ตรวจพบว่าสิวเม็ดเก่าหายสนิทโดยสมบูรณ์ที่ 6 สัปดาห์ โดยพบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยสิวเม็ดเก่าที่ 4 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาดิตตามจำนวนสิวเม็ดใหม่ที่เกิดขึ้นในแต่ละสัปดาห์พบว่าจำนวนสิวเม็ดใหม่ขึ้นน้อยลงต่อเนื่องทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลการศึกษาประเมินจำนวนรอยโรคสิวที่เปลี่ยนแปลงไปหลังการรักษา ได้ข้อสรุปว่า ประสิทธิภาพของ silver nanoparticle gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ไม่ดีไปกว่าการใช้ 1% clindamycin gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide

ส่วนข้อมูลด้านค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิว ทั้งที่ประเมินด้วย erythema score และเครื่อง Mexameter® พบว่าที่ 8 สัปดาห์ ค่า erythema score ในกลุ่มแร่เงินลดลงดีกว่ากลุ่มคลินดามัยซิน แต่ค่า erythema index ที่วัดโดย Mexameter ในกลุ่มคลินดามัยซินมีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มแร่เงิน สาเหตุที่ผลไม่สอดคล้องกัน อาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยส่วนใหญ่มีสีผิวค่อนข้างเข้ม (Fitzpatrick's skin type III-IV) ทำให้ในขั้นตอนการประเมินอาจแปลผลรอยดำที่เกิดจากการหายของสิว (post-inflammatory hyperpigmentation) เป็นรอยแดงของสิวอักเสบ ซึ่งอาจส่งผลให้การประเมินคะแนน erythema score ในผู้ป่วยบางรายสูงกว่าความเป็นจริง ส่วนประเด็นเรื่อง erythema index ในสัปดาห์แรก (baseline) พบว่าค่า Mexameter พื้นฐานของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก ถึงแม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม และในประเด็นเรื่องการวัด ถึงแม้จะใช้ผู้วัดเครื่อง Mexameter เพียงคนเดียว แต่ความหนาของชั้นไขมันบริเวณที่วัดบนใบหน้าของอาสาสมัคร ส่งผลให้ผู้วัดต้องออกแรงในการกดมากขึ้น ทำให้น้ำหนักแต่ละครั้งอาจไม่เท่ากันได้ (intra-rater validity) ทั้งสองปัจจัยอาจส่งผลทำให้การประเมินค่า erythema index ในงานวิจัยมีข้อจำกัด

จากผลการศึกษาประเมินรอยแดงสิวอักเสบที่เปลี่ยนแปลงไปหลังการรักษา ได้ข้อสรุปว่า ประสิทธิภาพของ silver nanoparticle gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ไม่ดีไปกว่าการใช้ 1% clindamycin gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ในการลดความแดงของสิวอักเสบชนิดตุ่มแดงนูน

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่า การใช้เจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์มีประสิทธิภาพในการรักษาสิว ในแง่ของการลดจำนวนเม็ดสิวชนิดต่าง ๆ ได้ดีไม่แตกต่างจากการใช้ 1% คลินดามัยซินร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ซึ่งเป็นยารักษาสิวมาตรฐานในปัจจุบัน และอาจนำมาพิจารณาใช้เป็นการรักษาทางเลือกในอนาคต สำหรับผู้ป่วยสิวที่มีปัญหาต่อต้านยาปฏิชีวนะได้ เมื่อพิจารณาปัจจัยที่เกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัย นั่นคืออาสาสมัครบางส่วนล้มหายเป็นบางวัน ทำให้ใช้ยาไม่ต่อเนื่อง ร่วมกับจำนวนอาสาสมัครที่อาจยังไม่มาก จึงทำให้ไม่สามารถพิสูจน์สมมติฐานที่ตั้งไว้ว่าเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีประสิทธิภาพดีกว่ายาปฏิชีวนะชนิดทาคลินดามัยซินในการรักษาสิว เมื่อใช้ร่วมกับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ นอกจากนี้เมื่อพิจารณาในเรื่องอาสาสมัครไม่มาติดตามผลตามนัด พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดทาคลินดามัยซิน มีจำนวนอาสาสมัครที่ไม่มาตามนัด (3 คน) และออกจากโครงการเพราะเป็นสิวรุนแรงขึ้น (1 คน) รวมเป็น 4 คน ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (1 คน) ประกอบกับระยะเวลาการติดตามอาสาสมัครคือ 8 สัปดาห์ ซึ่งค่อนข้างสั้น ปัจจัยดังที่กล่าวมาอาจส่งผลให้ผลสรุปงานวิจัยออกมาว่าเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยาปฏิชีวนะคลินดามัยซิน ซึ่งในความเป็นจริง ยาคลินดามัยซินอาจได้ผลในการรักษาสิวดีกว่าแร่เงิน นอกจากนี้อาจมีปัจจัยอื่น เช่น อาสาสมัครบางรายอาจได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ได้รับจากโครงการวิจัยทั้งที่ตั้งใจ (co-intervention) และไม่ตั้งใจ (contamination) หรือปัจจัยกวนอื่น ๆ (confounding factors) เช่น ฮอร์โมน ความเครียดช่วงสอบ การนอนดึก หรือการปฏิบัติตัวต่าง ๆ ของอาสาสมัครที่อาจส่งผลต่อการเกิดสิว เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลต่องานวิจัย ทำให้ผลสรุปออกมาเป็นดังที่ได้กล่าวไว้

ผลการประเมินในด้านการประเมินความพึงพอใจและคุณภาพชีวิต

ส่วนการศึกษาถึงค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยา ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยา ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงสิว และค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร พบว่าที่ 8 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยลดลงทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงสิวที่ 6 สัปดาห์ของกลุ่มแร่เงินพบว่ามีค่าเฉลี่ยของคะแนนเพิ่มขึ้นร้อยละ 24.7 ซึ่งพบว่ามีค่าสูงกว่ากลุ่มคลินดามัยซินที่มีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 เมื่อเทียบกับค่าที่ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.04$) และค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาที่ 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มแร่เงินมีความพึงพอใจมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) อย่างไรก็ตาม

ก็ตามค่าเฉลี่ยนี้เป็นการประเมินโดยบุคคลเดียว (subjective measurement) ซึ่งอาสาสมัครแต่ละคนอาจมีมุมมองความพึงพอใจต่อยา และอาการของสิว ในแง่มุมมองของการส่งผลต่อชีวิตแตกต่างกัน ดังนั้นผลการประเมินที่เป็น subjective evaluation อาจมี cognitive bias ซึ่งถึงแม้ว่าผลจะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในความเป็นจริงแล้วอาจไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิกก็เป็นได้ จากผลการศึกษาประเมินระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิต ได้ข้อสรุปว่า ประสิทธิภาพของ silver nanoparticle gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide ไม่ดีขึ้นมากกว่าการใช้ 1% clindamycin gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide

ผลการประเมินในด้านการประเมินผลข้างเคียง

จากการศึกษานี้พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ ผิวแห้ง (dryness) และค้อย ๆ ลดลงจนหายภายในสัปดาห์ที่ 8 รองลงมาคืออาการแสบแดงระคายเคือง (irritation) พบเฉพาะสัปดาห์ที่ 2 ซึ่งอาสาสมัครและผู้วิจัยมีความเห็นว่าอาจเป็นผลจากยาทาหน้า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และเมื่อพิจารณาแยกการเกิดผลข้างเคียงของแต่ละกลุ่มการศึกษา พบว่าที่ 2 สัปดาห์ กลุ่มแรกเงินมีอาการผิวแห้งมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซินค่อนข้างมาก แต่ยังไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อซักประวัติอาสาสมัครที่เกิดอาการผิวแห้งส่วนมากเกิดจากการทายาทั้งวันนานเกินไป เมื่อให้คำแนะนำอาการผิวแห้งก็ดีขึ้น แต่ในสัปดาห์ที่ 4 และ 6 อาการผิวแห้ง ค้อย ๆ ดีขึ้น และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม อาการระคายเคืองพบในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มเฉพาะที่สัปดาห์ที่ 2 และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตลอดระยะเวลาการศึกษา ผู้วิจัยตรวจไม่พบความผิดปกติอื่น เช่น ภาวะสีผิวเข้มขึ้นเป็นสีน้ำเงินอมเทา (argyria) หรือผื่นแดงคันบริเวณที่ทายา (allergic contact dermatitis) เป็นต้น เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Leyden และคณะ⁸⁷ พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ร่วมกับ 1% คลินดามัยซินคือ อาการแห้ง (ร้อยละ 9.2) และอาการแสบแดงระคายเคือง (ร้อยละ 2.5) ซึ่งนอกจากปัจจัยเรื่องวิธีการใช้ยาแล้ว สาเหตุที่พบอาการผิวแห้งในกลุ่มแรกเงินมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซิน อาจเป็นเพราะปัจจัยเรื่องความแห้งของยาซึ่งอยู่ในรูปแบบเจลของยาในกลุ่มอนุภาคนาโนของแรกเงิน หรืออาจเป็นเพราะอาสาสมัครในกลุ่มแรกเงินมีการสร้างไขมันที่ปกป้องผิวบริเวณใบหน้าลดลงมากกว่ากลุ่มคลินดามัยซิน นอกจากนี้กับการทำวิจัยในฤดูหนาวซึ่งอากาศค่อนข้างแห้งและเย็น ส่งผลให้การศึกษานี้พบอาสาสมัครมีผิวแห้งมากกว่าการศึกษาอื่น ในขณะที่การศึกษาของ Gonzalez และ คณะ⁸⁸ พบว่า ยาผสม 0.1% อาดาพาลีน (adapalene) กับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ มีผลข้างเคียงแสบแดงระคายเคืองมากกว่า ยาผสม 1% คลินดามัยซิน กับ 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยเฉพาะภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังใช้

จากผลการศึกษาประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา ได้ข้อสรุปว่า การใช้ silver nanoparticle gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide มีผลข้างเคียงในเรื่องอาการผิวแห้ง และอาการระคายเคืองมากกว่าการใช้ 1% clindamycin gel ร่วมกับ 2.5% benzoyl peroxide โดยเฉพาะในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังใช้ยา แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตาราง 25 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และการศึกษาวิจัยอื่น ๆ

	Leyden et al ⁸⁷	Thiboutot et al ⁶³	Gonzalez et al ⁸⁸	Our study
ปีที่ศึกษาวิจัย (ค.ศ.)	2001	2008	2012	2016
วิธีการศึกษาวิจัย	RCT*, multicenter Double-blinded	RCT*, multicenter Double-blinded	RCT*, multicenter Single-blinded	RCT*, Double-blinded
จำนวน (n)	480	2,813	48	64
อายุ (ปี)	13 – 30	12 - 70	21 - 45	18 - 38
ระดับความรุนแรงสิว	ปานกลางถึงมาก	ปานกลางถึงมาก	น้อยถึงปานกลาง	ปานกลาง
ระยะเวลาศึกษา	10 สัปดาห์	12 สัปดาห์	8 สัปดาห์	8 สัปดาห์
ยาที่ใช้ในการวิจัย	Topical 5%BP [†] +1%CML ^{††} VS. 5%BP [†] VS. 1%CML ^{††} VS. vehicle	Topical 2.5%BP [†] +1.2%CML ^{††} VS. 2.5%BP [†] VS. 1.2%CML ^{††} VS. vehicle	Topical 5%BP [†] + 1%CML ^{††} VS 2.5%BP [†] + 0.1%adapalene	Topical 2.5%BP [†] + AgNP** VS. Topical 2.5%BP [†] + 1%CML ^{††}

ตาราง 25 (ต่อ)

	Leyden et al ⁸⁷	Thiboutot et al ⁶³	Gonzalez et al ⁸⁸	Our study
ตัวแปรตาม				
- inflammatory lesions	+	+	+	+
- noninflammatory lesions	+	+	+	+
- erythema score	+	+	+	+
- oiliness score	+	-	-	-
- dryness score	+	+	+	+
- peeling score	+	+	+	+
- mexameter index	-	-	-	+
- patients' global evaluation scores	+	+	-	-
- physicians' global evaluation scores	+	+	-	-
- patients satisfaction score	-	-	+	+
- DLQI	-	-	+	+
Result	กลุ่มที่ได้รับยา 5%BP[†]+1%CML^{††} มีจำนวนสิวลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.009) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว 5%BP[†], 1%CML^{††} และ vehicle	กลุ่มที่ได้รับยา 2.5%BP[†]+1.2%CML^{††} มีจำนวนสิวลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว 2.5%BP[†], 1.2%CML^{††} และ vehicle	กลุ่มที่ได้รับยา 5%BP[†]+1%CML^{††} มีผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ 2.5%BP[†]+0.1% Adapalene ในขณะที่ผลในแง่การรักษาที่ 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม (p>0.05)	กลุ่มที่ได้รับยา 2.5%BP[†]+AgNP^{**} มีสิวลลดลงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ 2.5%BP[†]+1%CML^{††}

*RCT = Randomized controlled trial, **AgNP = silver nanoparticle,

†BP = topical benzoyl peroxide, ††CML = topical clindamycin

ข้อจำกัดของการศึกษา

ข้อดีของการศึกษาวิจัยนี้คือ

1. เป็นการศึกษาวิจัยแบบการทดลองทางคลินิก แบบสุ่ม (randomization) เพื่อลดอคติที่เกิดจากการแบ่งกลุ่ม โดยใช้วิธี block randomization
2. หลังจากทำการสุ่มเลือกกลุ่มอาสาสมัครแล้ว อาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม คือทั้งกลุ่มที่ได้รับแร่เงิน และกลุ่มที่ได้รับยาคลินดามัยซิน มีข้อมูลข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม (balanced baseline characteristics)
3. งานวิจัยนี้มีกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อใช้เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ต้องการศึกษา
4. มีการอำพรางทั้งสองฝ่าย (double-blinded trial) คือทั้งแพทย์ผู้ ประเมินผลและอาสาสมัครไม่ทราบผลการสุ่มเลือกวิธีการทดลอง เพื่อลดอคติที่เกิดจากการประเมินผล
5. การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์แบบ Per-protocol analysis คือนำข้อมูลของอาสาสมัครที่เข้าร่วมตลอดโครงการมาวิเคราะห์โดยตัดข้อมูลของอาสาสมัครที่ออกจากโครงการไปก่อน
6. นอกเหนือจากยาที่ต้องการศึกษาวิจัย อาสาสมัครทุกคนได้ถูกกำหนดว่าให้ใช้สบู่ล้างหน้า ที่ได้จากงานวิจัย เท่านั้น ห้ามมีการใช้ยาอย่างอื่นจากภายนอกโครงการวิจัย ดังนั้นอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการรักษาที่เหมือนกัน ยกเว้นยาที่ต้องการศึกษาวิจัย ซึ่งจะมีกลุ่มที่ได้รับเจลทาที่มีส่วนผสมเป็นเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน และกลุ่มที่ได้รับเจลทาที่มียาปฏิชีวนะคลินดามัยซิน โดยหลอดที่บรรจุเจลทั้ง 2 ชนิด มีลักษณะภายนอกเหมือนกันทุกประการ
7. การศึกษานี้ มีการกำหนดความถี่ในการตรวจติดตามเร็วกว่างานวิจัยอื่น (ทุก 2 สัปดาห์) ทำให้ตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของสิวอักเสบซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วได้ทัน
8. การศึกษานี้มีตัวชี้วัดในการบอกถึงประสิทธิผลของยาที่ต้องการนำมาทดสอบ เช่น การนับจำนวนเม็ดสิว ทั้งสิวลุดตัน สิวอักเสบ ชนิด papule, pustule และ nodule โดยพิจารณาจำนวนโดยรวม, จำนวนสิวมืดเก่า และจำนวนสิวมืดใหม่ที่เกิดขึ้น ระดับความแดงของสิวโดยประเมินจาก erythema score ระดับความแดงของสิวโดยใช้เครื่องวัดระดับค่าความแดง Mexameter® การประเมินระดับความพึงพอใจต่อยาของอาสาสมัคร ระดับความพึงพอใจต่อยาของแพทย์ ระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อระดับความรุนแรงสิว และระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครที่เปลี่ยนแปลงไป
9. การศึกษานี้มีความแม่นยำ (precision) สูง เนื่องจากการศึกษานี้แปลผลโดยใช้ point estimate ดูว่าผลของสิวลดลงนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่จากค่า 95% confidence interval ดังนั้นผลสรุปที่ได้จากงานวิจัยนั้นจึงน่าจะเป็นสรุปที่มีความแม่นยำดี

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ

1. **Study population:** งานวิจัยนี้มีกลุ่มอาสาสมัครมีระดับความรุนแรงของสิ่วระดับปานกลาง(moderate acne) เพียงอย่างเดียว ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่จำกัดเกินไป เนื่องจากในการรักษาคนไข้สิ่วจริงมีความรุนแรงมีหลากหลายระดับตั้งแต่น้อยจนถึงมาก ดังนั้น อาจมีข้อจำกัดในการนำผลการของการศึกษาวิจัยนี้ไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มประชากรที่มีความรุนแรงสิ่วน้อย (mild acne) หรือความรุนแรงมาก (severe acne) ได้ และมีอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยที่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยมีอัตราส่วน 2.2 ต่อ 1 ทำให้อาจมีข้อจำกัดในการนำไปประยุกต์ใช้ในกลุ่มประชากรสิ่วเพศชาย
2. **Sample size:** งานวิจัยนี้มีจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 64 คน ซึ่งถือว่าค่อนข้างน้อย อาจส่งผลให้ไม่สามารถทดสอบสมมติฐานที่ตั้งไว้ตอนแรกได้ ทำให้ไม่สามารถตรวจวัดความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มที่อาจพบในกรณีที่มีจำนวนอาสาสมัครเพิ่มขึ้น ทั้งในแง่ของประสิทธิผลในการรักษาสิ่ว, การลดความแดงของสิ่ว, ผลข้างเคียง, ความพึงพอใจ และคุณภาพชีวิต
3. **Compliance:** การที่ผลของงานวิจัยครั้งนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม บางส่วนไม่ได้ใช้ยาทาต่อเนื่อง (poor compliance) ถึงแม้ผู้วิจัยจะอธิบายถึงความสำคัญของการใช้ยาต่อเนื่อง ร่วมกับให้อาสาสมัครบันทึกการใช้ยาในสมุดบันทึกประจำตัวอาสาสมัครแล้วก็ตาม แต่ก็ยังมีอาสาสมัครบางส่วนลืมใช้ยาในบางวัน ซึ่ง อาจทำให้ไม่เห็นผลที่แท้จริงของยาที่นำมาใช้ศึกษา
4. **Contamination and co-intervention:** อาสาสมัคร ได้รับยาอย่างอื่น นอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ที่มีผลต่อผลการวิจัยโดยไม่ตั้งใจ (contamination) และปัญหาได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัยที่มีผลต่อผลการศึกษาโดยความตั้งใจของอาสาสมัคร (co-intervention) ซึ่งอาสาสมัครอาจไม่ได้แจ้งให้กับผู้วิจัยทราบ และอาจส่งผลรบกวนต่อการออกฤทธิ์ของยาที่ทำการศึกษาได้ ในการศึกษาครั้งนี้มีการสั่ง moisisurizing cream เป็น physiogel cream ซึ่งอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวิจัยเช่นกัน
5. **Confounding factors:** งานวิจัยนี้อาจมีปัจจัยตัวกวน หรือปัจจัยร่วมอื่นๆที่มีอิทธิพลต่อการรักษา ตัวอย่างเช่น ฮอร์โมน ความเครียดช่วงสอบ การนอนดึก การบริโภคอาหารบางชนิดที่ส่งผลกระตุ้นสิ่ว หรือการปฏิบัติตัวต่างๆของอาสาสมัครที่มีผลต่อสิ่ว เป็นต้น โดยเฉพาะปัจจัยความเครียดช่วงสอบ เนื่องจากวันนัดในช่วงสัปดาห์ที่ 8 ตรงกับช่วงที่มีการสอบของอาสาสมัครจำนวนมาก ทำให้จำนวนอักเสบเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครบางคน ซึ่งส่งผลอย่างมากต่อการประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อตัวยา และระดับความรุนแรงของสิ่วในสัปดาห์ที่ 8

6. **Reliability and validity concern:** เครื่องมือที่ใช้ในการวัดค่าความแดงของผิวหนัง Mexameter® MX 16 (Cologne, Germany) ได้รับการตั้งค่า และการปรับค่าให้เป็นมาตรฐานแล้ว อย่างไรก็ตามเวลาวัดค่า ถึงแม้ผู้วิจัยเป็นผู้วัดค่าเพียงผู้เดียว แต่ก็อาจมีปัญหาระหว่างหน้ามือในการกดเครื่องเพื่อวัดค่าของแต่ละครั้งอาจไม่เท่ากัน ทำให้การวัดค่าอาจมีค่าไม่เท่ากัน โดยเฉพาะในกลุ่มอาสาสมัครที่วัดรอยแดงผิวหนังบริเวณแก้ม เนื่องจากอาสาสมัครแต่ละคนมีความหนาของชั้นไขมันไม่เท่ากัน ทำให้ผู้วิจัยต้องออกแรงกดมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้ค่าไม่เท่ากันในแต่ละครั้งที่วัด นอกจากนี้การประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยา หรือการประเมินระดับคุณภาพชีวิตของผิว แต่ละคนมีความตระหนักถึงความรุนแรงของผิวแตกต่างกัน และเมื่อได้รับการรักษาก็มีการประเมินความพึงพอใจต่อยาที่แตกต่างกัน

7. **Loss to follow-up visit:** ปัญหาการไม่มาติดตามผลตามนัดของอาสาสมัคร ผู้วิจัยไม่สามารถติดต่ออาสาสมัครได้ ทำให้มีข้อมูลบางส่วนขาดหาย โดยเฉพาะในกลุ่มคลินิกตามยี่สิบที่มีอาสาสมัครไม่มาติดตามผลจำนวน 3 คน ในขณะที่กลุ่มแร่เงินมีอาสาสมัครไม่มาติดตามผลจำนวน 1 คน รวมไม่มาตามนัดทั้งหมด 4 คน ร่วมกับมีอาสาสมัครในกลุ่มคลินิกตามยี่สิบ 1 คนมีความรุนแรงของผิวเพิ่มขึ้นเป็น severe acne ทำให้ต้องออกจากโครงการ แต่จำนวนอาสาสมัครที่ไม่มาตรวจติดตามผลตามนัดและอาสาสมัครที่หยุดการทำวิจัย ยังไม่เกินอัตราการถอนกลางคัน (drop out rate) ที่คำนวณไว้ตอนคำนวณจำนวนตัวอย่างอาสาสมัคร (sample size calculation) เท่ากับ 8 คน (ไม่เกินร้อยละ 10) การที่มีจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มคลินิกตามยี่สิบออกจากโครงการไปมากกว่ากลุ่มแร่เงิน อาจส่งผลต่อการประเมินผลได้ โดยเฉพาะกรณีที่ผลในการลดจำนวนสิ่วอักเสบของกลุ่มคลินิกตามยี่สิบที่น้อยกว่ากลุ่มแร่เงินในสัปดาห์ที่ 8

ข้อเสนอแนะ

1. ควรเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร ที่เข้าร่วมโครงการวิจัย และทำการวิจัยเป็นแบบพหุสถาบัน (multicenter trial) เพื่อเพิ่มโอกาสในการตรวจวัดความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มที่อาจตรวจได้หากมีจำนวนอาสาสมัครเพิ่มขึ้น และยังเพิ่มโอกาสในการทำหงานวิจัยนี้ตรวจพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในอนาคตอาจออกแบบการศึกษาวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้อนุภาคนาโนของแร่เงินเป็นยารักษาต่อเนื่องในระยะยาว, การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยสิ่วดื้อยา หรือการใช้ยาเป็นการรักษารองสำหรับผู้ป่วยดื้อยาในอนาคต นอกจากนี้กลไกการออกฤทธิ์ของแร่เงินเป็นการรบกวนการหายใจในระดับเซลล์ ทำให้เกิดการตายของเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal property) ซึ่งคล้ายกับการออกฤทธิ์ของ benzoyl peroxide ที่ออกฤทธิ์โดยการปล่อย

ออกซิเจนทำให้เชื้อแบคทีเรียตาย จึงอาจออกแบบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน เปรียบเทียบกับยา benzoyl peroxide โดยการใช้เป็นยาเดี่ยว

ประเด็นการศึกษาเรื่องผลข้างเคียงที่พบว่า กลุ่มอนุภาคระดับนาโนของแร่เงินมีอาการผิวหนังมากกว่ากลุ่มยาปฏิชีวนะคลินดามัยซิน ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่กลุ่มแร่เงินมีการสร้างไขมันบริเวณใบหน้าลดลง ทำให้ผิวแห้งขึ้น ดังนั้นการศึกษาในอนาคต อาจเพิ่มการศึกษาเรื่องบทบาทการลดไขมันบริเวณใบหน้าของเจลอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน

2. ควรรับอาสาสมัครที่ความรุนแรงของ สิวความรุนแรงระดับน้อย (mild acne) หรือมาก (severe acne) ด้วย เพื่อที่งานวิจัยนี้จะสามารถนำไปใช้กับกลุ่มประชากร ผู้ป่วยสิวได้หลากหลายมากขึ้นควรรับอาสาสมัครเพศชายในสัดส่วนที่เพิ่มขึ้น เพื่อลดข้อจำกัดในการนำผลไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยสิเพศชาย

3. ปัญหาการใช้ยาที่ไม่สม่ำเสมอ (poor compliance) ของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม ถึงแม้ผู้วิจัยจะเน้นตั้งแต่ครั้งแรกที่นัดอาสาสมัคร เรื่องความสำคัญของการใช้ยาต่อเนื่อง และมีสมุดบันทึกให้อาสาสมัครแล้วก็ตาม แต่การให้ความรู้เรื่องความสำคัญของการใช้ยาต่อเนื่อง แก่อาสาสมัครทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด หรือการใช้ระบบส่งข้อความเตือนอาสาสมัครเรื่องการใช้ยา อาจทำให้ปัญหาการใช้ยาที่ไม่สม่ำเสมอลดลงได้

4. ปัญหาเรื่อง อาสาสมัครได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ที่มีผลทำให้จำนวนเม็ดสีลดลง โดยไม่ตั้งใจ (contamination) ผู้วิจัยควรสอบถามเรื่องการใช้ยา หรือได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัยทุกครั้งทีนัดอาสาสมัครมาติดตามผล และให้ความรู้แก่อาสาสมัครเกี่ยวกับการใช้ยาต่างๆ ทั้งยาชนิดทาและรับประทาน ที่มีผลต่อโครงการวิจัย แนะนำให้อาสาสมัครติดต่อสอบถามผู้วิจัยทุกครั้งก่อนได้รับยาอื่นๆ ที่อยู่นอกเหนือ ยาที่ได้รับ จากโครงการวิจัย และอาจเปลี่ยนการใช้สารเพิ่มความชุ่มชื้นเป็น cream base ที่ไม่มีสารออกฤทธิ์ตัวอื่น ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อฤทธิ์ของยาที่ต้องการศึกษา

5. ปัญหาเรื่อง อาสาสมัครได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ที่มีผลทำให้จำนวนเม็ดสีลดลงโดยตั้งใจ (co-intervention) แก่โดยผู้วิจัยสอบถามเรื่องการใช้ยา หรือ การได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ทุกครั้งที่นัดอาสาสมัครมาติดตามผล ให้ความรู้อาสาสมัครเรื่องยาต่างๆ ที่อาจมีผลต่อโครงการวิจัย แจ้งให้ทราบถึงผลเสียหากอาสาสมัครนำยาภายนอกโครงการวิจัยมาใช้ร่วมกับยาโครงการวิจัย ขอความร่วมมือของอาสาสมัคร สอบถามความต้องการของอาสาสมัครในการหยุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย และแนะนำให้อาสาสมัครติดต่อสอบถามผู้วิจัยทุกครั้งก่อนได้รับยาอื่นๆ ที่นอกเหนือจากโครงการวิจัย

6. ปัญหาเรื่องปัจจัยซ่อนเร้นที่มีอิทธิพลต่อการศึกษา (confounding factors) สามารถแก้ไขได้โดยการที่ผู้วิจัยควรศึกษาถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิดสิวทั้งหมด เช่น การบริโภคอาหาร ความเครียด การพักผ่อนไม่เพียงพอ เป็นต้น และออกแบบงานวิจัยให้ตัดปัจจัยซ่อนเร้นต่างๆเหล่านี้ออกไปให้ได้มากที่สุด เช่น ในอนาคตหากมีการทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคสิว อาจแนะนำให้อาสาสมัครจำกัดปริมาณอาหารที่กระตุ้นสิวได้ ได้แก่ อาหารหวาน หรือนม เป็นต้น

7. เครื่องมือในการวัดค่า รอยแดงของสิว หากเป็นไปได้ ควรเลือกสิ่วที่อยู่บนผิวหนังบริเวณกระดูก ที่มีชั้นไขมันน้อย เพื่อความสะดวกในการวัด และลดความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นได้

8. การไม่มาติดตามนัดของอาสาสมัคร แก้ไขได้โดยการนัดอาสาสมัครในช่วงที่อาสาสมัครสะดวกมาพบผู้วิจัยได้ มีการโทรติดต่ออาสาสมัครเพื่อยืนยันวันนัดติดตามผล เพิ่มช่องทางการติดต่อ เช่น เบอร์โทรศัพท์บ้าน อีเมล เพื่อติดต่อกับอาสาสมัคร





บรรณานุกรม

1. Webster GF. Acne vulgaris. BMJ (Clinical research ed). 2002;325(7362):475-9.
2. Do JE, Cho SM, In SI, Lim KY, Lee S, Lee ES. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. Annals of dermatology. 2009;21(2):125-9.
3. Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. Journal of cosmetic dermatology. 2010;9(1):59-63.
4. O'Brien S LJ, Cunliffe W. The Leeds Revised Acne Grading System. Dermatol Treat 9. 1998:215-20.
5. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(5 Suppl):S1-50.
6. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. The British journal of dermatology. 2005;153(2):395-403.
7. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. American journal of clinical dermatology. 2003;4(7):473-92.
8. Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF, Jr. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. Archives of dermatology. 1981;117(3):154-5.
9. Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. Archives of dermatology. 1986;122(5):583-4.
10. Hoover WD, Davis SA, Fleischer AB, Feldman SR. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris. The Journal of dermatological treatment. 2014;25(2):97-9.
11. Sardana K, Garg VK. Antibiotic resistance in acne: is it time to look beyond antibiotics and Propionobacterium acnes? International journal of dermatology. 2014;53(7):917-9.
12. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2007;33(2):139-48.

13. Drake PL, Hazelwood KJ. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. *The Annals of occupational hygiene*. 2005;49(7):575-85.
14. Sharma VK, Yngard RA, Lin Y. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Advances in colloid and interface science*. 2009;145(1-2):83-96.
15. Gupta A, Bonde SR, Gaikwad S, Ingle A, Gade AK, Rai M. Lawsonia inermis-mediated synthesis of silver nanoparticles: activity against human pathogenic fungi and bacteria with special reference to formulation of an antimicrobial nanogel. *IET nanobiotechnology / IET*. 2014;8(3):172-8.
16. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(1):52-62.
17. O'Brien S, Lewis J, Cunliffe W. The Leeds Revised Acne Grading System. *Dermatol Treat*. 1998;9:215–20.
18. World Health Organization. WHOQOL measuring quality of life. In: Division of mental health and prevention of substance abuse, editor. USA: World Health Organization; 1997. p. 1-12.
19. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994;19(3):210-6.
20. Kulthanan K, Jiamton S, Wanitpakdeedecha R, Chantarujikaphong S. The validity and reliability of dermatology life quality index (DLQI) in Thais. *Thai J Dermatol*. 2004;20(3):113-23.
21. Yentzer BA, Hick J, Reese EL, Uhas A, Feldman SR, Balkrishnan R. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology. *Cutis*. 2010;86(2):94-9.
22. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *The British journal of dermatology*. 2013;168(3):474-85.
23. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, Danopoulou I, Katsambas A, et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in

- Greece. Results of a population survey. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(6):862-9.
24. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2003;206(1):7-10.
 25. He L, Yang Z, Yu H, Cheng B, Tang W, Dong Y, et al. The relationship between CYP17 -34T/C polymorphism and acne in Chinese subjects revealed by sequencing. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2006;212(4):338-42.
 26. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
 27. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):360-6.
 28. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. What is the pathogenesis of acne? *Experimental dermatology*. 2005;14(2):143-52.
 29. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;121(1):20-7.
 30. Bruggemann H. Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2005;24(2):67-72.
 31. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. *The Journal of investigative dermatology*. 1975;65(4):382-4.
 32. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(3):271-8.
 33. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *The British journal of dermatology*. 1988;118(5):651-9.
 34. Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. USA: McGraw-Hill; 2012. p. 897-917.

35. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37 Suppl 1:1-6.
36. Zaenglein A, Thiboutot D. Acne Vulgaris. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 1. 2nd ed. Spain: Elsevier; 2008. p. 495-508.
37. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. *American family physician*. 2012;86(8):734-40.
38. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Archives of dermatology*. 1994;130(3):308-14.
39. Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 1. 8th ed. USA: McGraw-Hill 2012. p. 897-917.
40. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35(4):351-4.
41. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009;10(15):2555-62.
42. Cunliffe WJ, Burke B. Benzoyl peroxide: lack of sensitization. *Acta dermatovenereologica*. 1982;62(5):458-9.
43. Bossuyt L, Bosschaert J, Richert B, Cromphaut P, Mitchell T, Al Abadie M, et al. Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. *European journal of dermatology : EJD*. 2003;13(2):130-5.
44. Dubertret L, Alirezai M, Rostain G, Lahfa M, Forsea D, Niculae BD, et al. The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *European journal of dermatology : EJD*. 2003;13(1):44-8.
45. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 2003;206(1):37-53.
46. Valente Duarte de Sousa IC. Novel pharmacological approaches for the treatment of acne vulgaris. *Expert opinion on investigational drugs*. 2014;23(10):1389-410.

47. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Archives of dermatological research*. 2012;304(7):499-510.
48. Garcia-Borrón JC, Olivares C. Melanocortin 1 receptor and skin pathophysiology: beyond colour, much more than meets the eye. *Experimental dermatology*. 2014;23(6):387-8.
49. Eisinger M, Li WH, Anthonavage M, Pappas A, Zhang L, Rossetti D, et al. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids. *Journal of dermatological science*. 2011;63(1):23-32.
50. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of investigative dermatology*. 2008;128(5):1286-93.
51. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B₄ and prostaglandin E₂ are active in sebaceous glands. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2006;84(1):75-87.
52. Elmongy NN, Shaker O. Expression of peroxisome proliferator activator receptor beta/delta (PPARbeta/delta) in acne vulgaris. *European journal of dermatology : EJD*. 2012;22(1):42-5.
53. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Archives of dermatology*. 2003;139(5):668-70.
54. Cartlidge M, Burton JL, Shuster S. The effect of prolonged topical application of an anticholinergic agent on the sebaceous glands. *The British journal of dermatology*. 1972;86(1):61-3.
55. Pavez Lorie E, Cools M, Borgers M, Wouters L, Shroot B, Hagforsen E, et al. Topical treatment with CYP26 inhibitor talarozole (R115866) dose dependently alters the expression of retinoid-regulated genes in normal human epidermis. *The British journal of dermatology*. 2009;160(1):26-36.

56. Sader HS, Fedler KA, Rennie RP, Stevens S, Jones RN. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(8):3112-8.
57. Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. Sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5% lotion for the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of cosmetic dermatology*. 2010;9(1):22-7.
58. Lee WJ, Choi YH, Sohn MY, Lee SJ, Kim do W. Expression of Inflammatory Biomarkers from Cultured Sebocytes was Influenced by Treatment with Vitamin D. *Indian journal of dermatology*. 2013;58(4):327.
59. Noppakun N, Timpatanamongkol P, Sindhuphak W, Wattanakrai P, Akaraphanth R. Clinical practice guideline in acne. *Clinical practice guideline*. 2010:58-80.
60. Mills OH, Jr., Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *International journal of dermatology*. 1986;25(10):664-7.
61. Mareledwane NG. A randomized, open-label, comparative study of oral doxycycline 100 mg vs. 5% topical benzoyl peroxide in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *International journal of dermatology*. 2006;45(12):1438-9.
62. do Nascimento LV, Guedes AC, Magalhaes GM, de Faria FA, Guerra RM, de CAF. Single-blind and comparative clinical study of the efficacy and safety of benzoyl peroxide 4% gel (BID) and adapalene 0.1% Gel (QD) in the treatment of acne vulgaris for 11 weeks. *The Journal of dermatological treatment*. 2003;14(3):166-71.
63. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(5):792-800.
64. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of

- a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(5):791-9.
65. Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M. First report of high levels of clindamycin-resistant *Propionibacterium acnes* carrying *erm(X)* in Japanese patients with acne vulgaris. *The Journal of dermatology*. 2012;39(9):794-6.
 66. Cooper AJ. Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics. *The Medical journal of Australia*. 1998;169(5):259-61.
 67. Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, et al. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris in Korea. *The Journal of dermatology*. 2011;38(7):667-73.
 68. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *The British journal of dermatology*. 2003;148(3):467-78.
 69. Thevarajah S, Balkrishnan R, Camacho FT, Feldman SR, Fleischer AB, Jr. Trends in prescription of acne medication in the US: shift from antibiotic to non-antibiotic treatment. *The Journal of dermatological treatment*. 2005;16(4):224-8.
 70. Fox CL, Jr. Silver sulfadiazine--a new topical therapy for *Pseudomonas* in burns. *Therapy of Pseudomonas infection in burns*. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1968;96(2):184-8.
 71. Kim Y, Suh HS, Cha HJ, Kim SH, Jeong KS, Kim DH. A case of generalized argyria after ingestion of colloidal silver solution. *American journal of industrial medicine*. 2009;52(3):246-50.
 72. Flohr C, Heague J, Leach I, English J. Topical silver sulfadiazine-induced systemic argyria in a patient with severe generalized dystrophic epidermolysis bullosa. *The British journal of dermatology*. 2008;159(3):740-1.
 73. Brandt D, Park B, Hoang M, Jacobe HT. Argyria secondary to ingestion of homemade silver solution. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(2 Suppl 1):S105-7.

74. White JM, Powell AM, Brady K, Russell-Jones R. Severe generalized argyria secondary to ingestion of colloidal silver protein. *Clinical and experimental dermatology*. 2003;28(3):254-6.
75. Payne CM, Bladin C, Colchester AC, Bland J, Lapworth R, Lane D. Argyria from excessive use of topical silver sulphadiazine. *Lancet*. 1992;340(8811):126.
76. Griffith RD, Simmons BJ, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Yazdani Abyaneh MA, Nouri K. 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of Argyria: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015.
77. Gottesman SP, Goldberg GN. Immediate successful treatment of argyria with a single pass of multiple Q-switched laser wavelengths. *JAMA dermatology*. 2013;149(5):623-4.
78. Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2012;8(2):147-66.
79. Cevc G, Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2010;141(3):277-99.
80. Huh AJ, Kwon YJ. "Nanoantibiotics": a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2011;156(2):128-45.
81. Revelli DA, Wall D, Leavitt RW. Antimicrobial activity of American Silver's ASAP solution. 2000.
82. Munger MA, Radwanski P, Hadlock GC, Stoddard G, Shaaban A, Falconer J, et al. In vivo human time-exposure study of orally dosed commercial silver nanoparticles. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2014;10(1):1-9.
83. Trop M. The safety of nanocrystalline silver dressing on burns: a study of systemic silver absorption. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2009;35(2):306; author reply 7.
84. Pandit R. Green synthesis of silver nanoparticles from seed extract of *Brassica nigra* and its antibacterial activity. *Nusantara bioscience*. 2015;7(1):15-9.

85. Nadworny PL, Wang J, Tredget EE, Burrell RE. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2008;4(3):241-51.
86. David L, Moldovan B, Vulcu A, Olenic L, Perde-Schrepler M, Fischer-Fodor E, et al. Green synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of silver nanoparticles using European black elderberry fruits extract. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2014;122:767-77.
87. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *American journal of clinical dermatology*. 2001;2(1):33-9.
88. Gonzalez P, Vila R, Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of a randomized, single-blind, split-face study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2012;11(4):251-60.
89. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(3 Suppl):S200-10.



ภาคผนวก



ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้ลงนามแสดงความยินยอมในเอกสารของโครงการวิจัยหรือไม่

ใช่ ☐

ไม่ใช่ ☐

ถ้าไม่, ต้องมีการลงนามแสดงความยินยอมก่อนเริ่มกระบวนการต่อไป

วันที่ให้ความยินยอม:

วัน/เดือน/ปี

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย – (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. เพศชายหรือหญิง	☐	☐
2. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป	☐	☐
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสิ่วระดับปานกลาง (สิ่วอักเสบแดงมากกว่า 10 เม็ด และสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์ น้อยกว่า 5 เม็ด) ตามเกณฑ์ของลีดส์ (the Leeds revised acne grading system)	☐	☐
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)	☐	☐

เกณฑ์คัดออกจากโครงการวิจัย- (ต้องตอบ ไม่ใช่ อย่างน้อย 1 ข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. อาสาสมัครทายาเฉพาะที่ต่างๆ เหล่านี้มาก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยภายใน 2 สัปดาห์ ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาทุกชนิด (topical corticosteroids) ยาทาที่มีส่วนผสมของแร่เงิน ยาทาที่มีส่วนผสมของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ยาทาเฉพาะที่อีริโทรไมซิน (topical erythromycin) ยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin) ยา ทาเฉพาะที่เบนโซอิล เปอร์ออกไซด์ทุกความเข้มข้น (benzoyl peroxide) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิล เปอร์ออกไซด์รวมกับยาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical 5% benzoyl peroxide with clindamycin) ยาทาเฉพาะที่เรตินอยด์ (topical retinoid) กรดอัลฟาไฮดรอกซีแอซิด (alpha hydroxy acid, AHA) กรดเบตาไฮดรอกซีแอซิด (beta hydroxy acid, BHA) ยาทาเฉพาะที่วิตามิน อี (topical vitamin E) หรือ ยาทาเฉพาะที่วิตามิน ซี (topical vitamin C)	☐	☐

2. อาสาสมัครรับประทานยาต่างๆ ได้แก่ อาหารเสริมธาตุสังกะสี (oral zinc supplementation), วิตามินซีชนิดรับประทาน (oral vitamin C supplementation), วิตามินอีชนิดรับประทาน (oral vitamin E supplementation), ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (oral antibiotics) ทุกชนิด, ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroids) ภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัยและยารับประทานเรตินอยด์ (oral retinoid) ภายใน 6 เดือนก่อนการเริ่มวิจัย	☐	☐
3. มีประวัติแพ้ยาที่มีอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle) ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (benzoyl peroxide) หรือยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin)	☐	☐
4. หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร	☐	☐
5. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ	☐	☐
6. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้	☐	☐

ลงข้อมูลเกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออกเรียบร้อยแล้วใช่หรือไม่

ไม่ ☐ ผู้ป่วยไม่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ใช่ ☐ ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

7. วันเดือนปีเกิด วัน/เดือน/ปี ค.ศ.

เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง

อายุ ปี

ประวัติโรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

ประวัติโรคในครอบครัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

ยาที่ใช้กำลังอยู่ ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____
 ระยะเวลา _____

ประวัติแพ้ยา ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

การตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

การตรวจการตั้งครรภ์ ☐ ไม่ตั้งครรภ์ ☐ ตั้งครรภ์

สัญญาณชีพ

น้ำหนัก: . กิโลกรัม

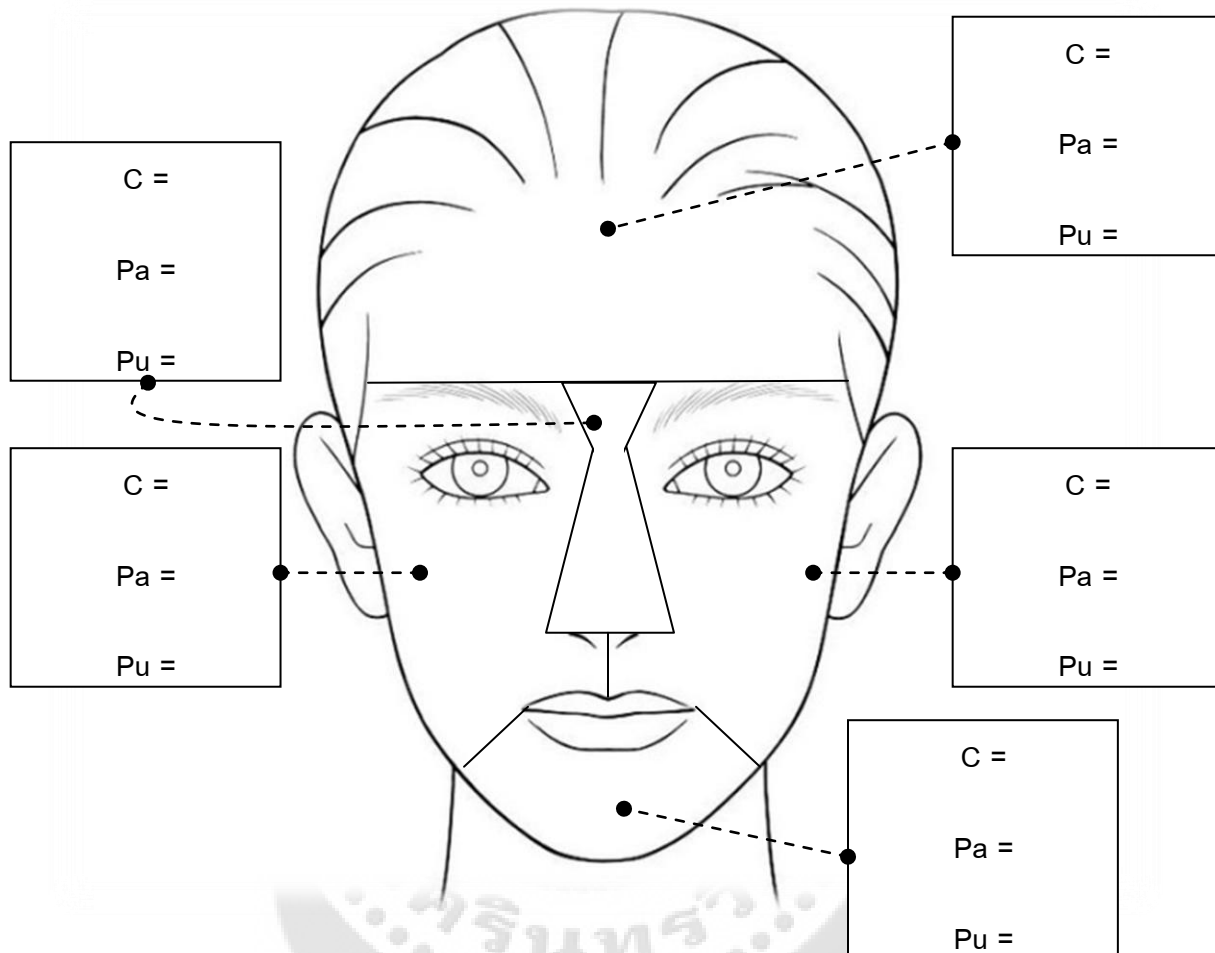
ส่วนสูง: . เซนติเมตร

ตรวจผิวหนังทั่วไป ☐ ปกติ ☐ ไม่ปกติ

การประเมินระดับความรุนแรงของสิวตาม the Leeds revised acne grading system

- ☐ สิวระดับรุนแรงน้อย (mild: สิวอุดตันเป็นส่วนใหญ่ และ papules, pustules <10 เม็ด)
- ☐ สิวระดับรุนแรงปานกลาง (moderate: papules, pustules <10 เม็ด และ nodules <5 เม็ด)
- ☐ สิวระดับรุนแรงมาก (severe: papules, pustules > 10 เม็ด และ nodules > 5 เม็ด)

นัดครั้งที่ 0 วันที่.....



Lesion type	Area	Result 1	Result 2	Result 3	Average
Comedo (C)					
Inflammatory papule (Pa)					
Inflammatory pustule (Pu)					
Inflammatory nodule (N)					
Total lesion count					
Acne Redness 	Mexameter				
	Erythema score	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

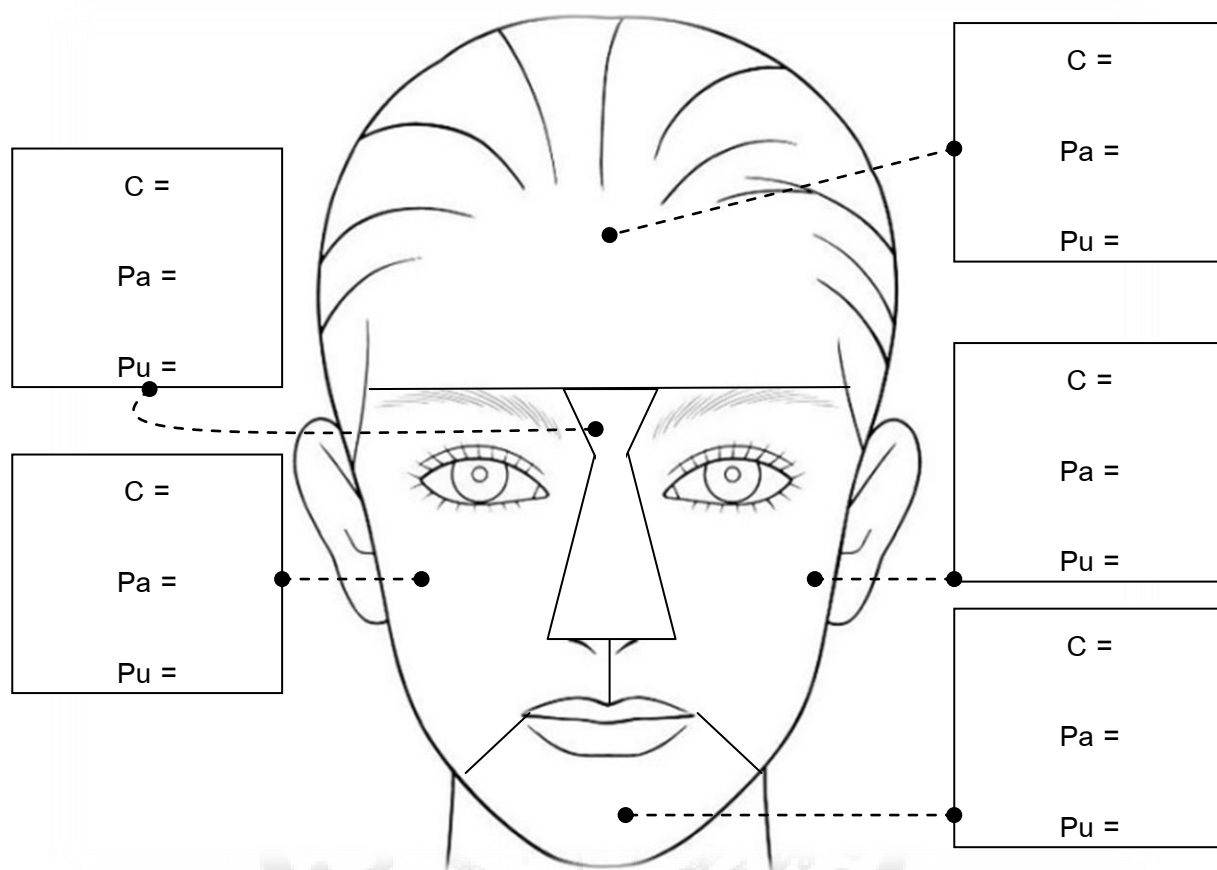
แบบประเมินคุณภาพชีวิตครั้งที่ 0 (สัปดาห์ที่ 0)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้มีคุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการเปื้อนเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

Total DLQI score

นัดครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 2) วันที่.....



Lesion type	Area	Result 1	Result 2	Result 3	Average
Comedo (C)					
Inflammatory papule (Pa)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory pustule (Pu)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory nodule (N)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Total lesion count	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Acne redness 	Mexameter				
	Erythema score	0	1	2	3

บันทึกผลข้างเคียง นัดครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 2) วันที่.....

1. อาการแห้ง (dry skin)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีอาการแดง หรือคัน	พื้นที่ผิว 10-30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน	พื้นที่ผิว >30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสิวก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาสีหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

2. อาการเจ็บระคายเคือง (irritation/pain)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
น้อย	ปานกลาง	รุนแรง

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสิวก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาสีหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

3. สีผิวเข้มขึ้น (skin hyperpigmentation)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีผลกระทบต่อจิตใจ	พื้นที่ผิว >10% มีผลกระทบต่อจิตใจ

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสิวก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาสีหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

4. ความผิดปกติทางผิวหนังอื่น ๆ ถ้ามีโปรดระบุ _____

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3	☐ ระดับ 4	☐ ระดับ 5
ไม่มีอาการ หรือมี อาการเล็กน้อย	มีอาการปานกลาง	มีอาการรุนแรง	เป็นอันตรายต่อชีวิต	ตาย

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสิวก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาสีหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

นัดครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 2) วันที่.....

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยาที่ได้รับ (ครั้งที่1, สัปดาห์ที่ 2)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาที่อาสาสมัครได้รับ(ครั้งที่1,สัปดาห์ที่ 2)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบสอบถามประเมินอาการของสิวจากการรักษา (ครั้งที่ 1)

..... คะแนน 1 = อาการของโรคแย่ลงมาก

.....คะแนน 2 = อาการของโรคแย่ลง

.....คะแนน 3 = อาการของโรคปานกลางหรือเท่าเดิม

.....คะแนน 4 = อาการของโรคดีขึ้น

.....คะแนน 5 = อาการของโรคดีขึ้นมาก

ยาอื่นที่ใช้ร่วมในงานวิจัย (Concurrent medication)

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

แบบประเมินคุณภาพชีวิตครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 2)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา?
กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)

1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนัง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไป จักรยซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการเปราะเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

Total DLQI score

นัดครั้งที่ 3 (สัปดาห์ที่ 4) วันที่.....

Diagram of a human face with five boxes for recording lesion counts. Each box contains 'C =', 'Pa =', and 'Pu ='. Dashed lines connect the boxes to specific areas on the face: forehead, left cheek, right cheek, chin, and a central forehead area.

Lesion type	Area	Result 1	Result 2	Result 3	Average
Comedo (C)					
Inflammatory papule (Pa)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory pustule (Pu)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory nodule (N)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Total lesion count	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Acne redness 	Mexameter				
	Erythema score	0	1	2	3

บันทึกผลข้างเคียง นัดครั้งที่ 3 (สัปดาห์ที่ 4) วันที่.....

1. อาการแห้ง (dry skin)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีอาการแดง หรือคัน	พื้นที่ผิว 10-30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน	พื้นที่ผิว >30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน
ระดับความเกี่ยวข้อง	☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า	☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า
☐ ไม่น่าใช้	☐ อาจจะใช่	☐ น่าจะใช่
		☐ ใช่แน่นอน

2. อาการเจ็บระคายเคือง (irritation/pain)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
น้อย	ปานกลาง	รุนแรง
ระดับความเกี่ยวข้อง	☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า	☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า
☐ ไม่น่าใช้	☐ อาจจะใช่	☐ น่าจะใช่
		☐ ใช่แน่นอน

3. สีผิวเข้มขึ้น (skin hyperpigmentation)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีผลกระทบต่อจิตใจ	พื้นที่ผิว >10% มีผลกระทบต่อจิตใจ
ระดับความเกี่ยวข้อง	☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า
☐ ไม่น่าใช้	☐ อาจจะใช่
	☐ น่าจะใช่
	☐ ใช่แน่นอน

4. ความผิดปกติทางผิวหนังอื่น ๆ

☐ ไม่มี

☐ มี

ถ้ามีโปรดระบุ _____

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3	☐ ระดับ 4	☐ ระดับ 5
ไม่มีอาการ หรือมี อาการเล็กน้อย	มีอาการปานกลาง	มีอาการรุนแรง	เป็นอันตรายต่อชีวิต	ตาย
ระดับความเกี่ยวข้อง	☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า	☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า		
☐ ไม่น่าใช้	☐ อาจจะใช่	☐ น่าจะใช่		☐ ใช่แน่นอน

นัดครั้งที่ 3 (สัปดาห์ที่ 4) วันที่.....

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยาที่ได้รับ (ครั้งที่ 3, สัปดาห์ที่ 4)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาที่อาสาสมัครได้รับ(ครั้งที่ 3, สัปดาห์ที่ 4)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบสอบถามประเมินอาการของสิวจากการรักษา(ครั้งที่ 3, สัปดาห์ที่ 4)

..... คะแนน 1 = อาการของโรคแย่ลงมาก

.....คะแนน 2 = อาการของโรคแย่ลง

.....คะแนน 3 = อาการของโรคปานกลางหรือเท่าเดิม

.....คะแนน 4 = อาการของโรคดีขึ้น

.....คะแนน 5 = อาการของโรคดีขึ้นมาก

ยาอื่นที่ใช้ร่วมในงานวิจัย (Concurrent medication)

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

แบบประเมินคุณภาพชีวิตครั้งที่ 3 (สัปดาห์ที่ 4)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหาของคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา?
 กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ☒ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)

1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนัง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มาก น้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไป จับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อทางเลือกเสื้อผ้าที่จะ สวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการใช้สังคม หรือ ต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกาย ของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการ ทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือ ญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มาก น้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อย เพียงใด เช่น ทำให้มีการเปราะโผล่ในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

Total DLQI score

นัดครั้งที่ 4 (สัปดาห์ที่ 6) วันที่.....

Diagram of a human face with six boxes for acne lesion counting. Each box contains 'C =', 'Pa =', and 'Pu ='. Dashed lines connect the boxes to specific areas on the face: forehead, left cheek, right cheek, chin, and two boxes on the temples.

Lesion type	Area	Result 1	Result 2	Result 3	Average
Comedo (C)					
Inflammatory papule (Pa)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory pustule (Pu)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory nodule (N)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Total lesion count	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Acne redness 	Mexameter				
	Erythema score	0	1	2	3

บันทึกผลข้างเคียง นัดครั้งที่ 4 (สัปดาห์ที่ 6) วันที่.....

1. อาการแห้ง (dry skin)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีอาการแดง หรือคัน	พื้นที่ผิว 10-30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน	พื้นที่ผิว >30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

2. อาการเจ็บระคายเคือง (irritation/pain)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
น้อย	ปานกลาง	รุนแรง

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

3. สีผิวเข้มขึ้น (skin hyperpigmentation)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีผลกระทบต่อจิตใจ	พื้นที่ผิว >10% มีผลกระทบต่อจิตใจ

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

4. ความผิดปกติทางผิวหนังอื่น ๆ ถ้ามีโปรดระบุ _____

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3	☐ ระดับ 4	☐ ระดับ 5
ไม่มีอาการ หรือมี อาการเล็กน้อย	มีอาการปานกลาง	มีอาการรุนแรง	เป็นอันตรายต่อชีวิต	ตาย

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาลูกก่อนล้างหน้า

☐ ยาทาลูกหลังล้างหน้า

☐ ไม่น่าใช้

☐ อาจจะใช่

☐ น่าจะใช่

☐ ใช่แน่นอน

นัดครั้งที่ 4 (สัปดาห์ที่ 6) วันที่.....

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยาที่ได้รับ (ครั้งที่ 4, สัปดาห์ 6)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาที่อาสาสมัครได้รับ(ครั้งที่ 4, สัปดาห์ 6)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบสอบถามประเมินอาการของสิวจากการรักษา(ครั้งที่ 4,สัปดาห์ที่ 6)

..... คะแนน 1 = อาการของโรคแย่ลงมาก

.....คะแนน 2 = อาการของโรคแย่ลง

.....คะแนน 3 = อาการของโรคปานกลางหรือเท่าเดิม

.....คะแนน 4 = อาการของโรคดีขึ้น

.....คะแนน 5 = อาการของโรคดีขึ้นมาก

ยาอื่นที่ใช้ร่วมในงานวิจัย (Concurrent medication)

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

แบบประเมินคุณภาพชีวิตครั้งที่ 4 (สัปดาห์ที่ 6)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้มีคุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการเปื้อนอะไบนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

Total DLQI score

นัดครั้งที่ 5 (สัปดาห์ที่ 8) วันที่.....

Diagram of a human face with six boxes for acne assessment. Each box contains fields for Comedo (C), Inflammatory papule (Pa), and Inflammatory pustule (Pu). Dashed lines connect the boxes to specific areas on the face: forehead, left cheek, right cheek, chin, and two boxes on the temples.

Lesion type	Area	Result 1	Result 2	Result 3	Average
Comedo (C)					
Inflammatory papule (Pa)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory pustule (Pu)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Inflammatory nodule (N)	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Total lesion count	จุดเดิม		รวม		
	จุดใหม่				
Acne redness 	Mexameter				
	Erythema score	0	1	2	3

บันทึกผลข้างเคียง นัดครั้งที่ 5 (สัปดาห์ที่ 8) วันที่.....

1. อาการแห้ง (dry skin)

☐ ไม่มี
 ☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีอาการแดง หรือคัน	พื้นที่ผิว 10-30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน	พื้นที่ผิว >30% ร่วมกับมีอาการแดงหรือคัน

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสีวก่อนล้างหน้า
 ☐ ยาทาสีวหลังล้างหน้า
 ☐ ไม่น่าใช้
 ☐ อาจจะใช่
 ☐ น่าจะใช้
 ☐ ใช่แน่นอน

2. อาการเจ็บระคายเคือง (irritation/pain)

☐ ไม่มี
 ☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3
น้อย	ปานกลาง	รุนแรง

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสีวก่อนล้างหน้า
 ☐ ยาทาสีวหลังล้างหน้า
 ☐ ไม่น่าใช้
 ☐ อาจจะใช่
 ☐ น่าจะใช้
 ☐ ใช่แน่นอน

3. สีผิวเข้มขึ้น (skin hyperpigmentation)

☐ ไม่มี
 ☐ มี

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2
พื้นที่ผิว <10% ไม่มีผลกระทบต่อจิตใจ	พื้นที่ผิว >10% มีผลกระทบต่อจิตใจ

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสีวก่อนล้างหน้า
 ☐ ยาทาสีวหลังล้างหน้า
 ☐ ไม่น่าใช้
 ☐ อาจจะใช่
 ☐ น่าจะใช้
 ☐ ใช่แน่นอน

4. ความผิดปกติทางผิวหนังอื่น ๆ ถ้ามีโปรดระบุ _____

ระดับความรุนแรง

☐ ระดับ 1	☐ ระดับ 2	☐ ระดับ 3	☐ ระดับ 4	☐ ระดับ 5
ไม่มีอาการ หรือมี อาการเล็กน้อย	มีอาการปานกลาง	มีอาการรุนแรง	เป็นอันตรายต่อชีวิต	ตาย

ระดับความเกี่ยวข้อง

☐ ยาทาสีวก่อนล้างหน้า
 ☐ ยาทาสีวหลังล้างหน้า
 ☐ ไม่น่าใช้
 ☐ อาจจะใช่
 ☐ น่าจะใช้
 ☐ ใช่แน่นอน

นัดครั้งที่ 5 (สัปดาห์ที่ 8) วันที่.....

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อยาที่ได้รับ (ครั้งที่ 5, สัปดาห์ 8)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบบันทึกประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ต่อยาที่อาสาสมัครได้รับ(ครั้งที่ 5, สัปดาห์ 8)

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อยา	ไม่พึงพอใจ มาก (1)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจมาก (5)

แบบสอบถามประเมินอาการของสิวจากการรักษา(ครั้งที่ 5, สัปดาห์ที่ 8)

..... คะแนน 1 = อาการของโรคแย่ลงมาก

.....คะแนน 2 = อาการของโรคแย่ลง

.....คะแนน 3 = อาการของโรคปานกลางหรือเท่าเดิม

.....คะแนน 4 = อาการของโรคดีขึ้น

.....คะแนน 5 = อาการของโรคดีขึ้นมาก

ยาอื่นที่ใช้ร่วมในงานวิจัย (Concurrent medication)

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

_____ ปริมาณที่ใช้ _____

แบบประเมินคุณภาพชีวิตครั้งที่ 5 (สัปดาห์ที่ 8)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนัง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มาก น้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไป จับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะ สวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือ ต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกาย ของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการ ทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือ ญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มาก น้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อย เพียงใด เช่น ทำให้มีการเปื้อนรอยในบ้น, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

Total DLQI score



ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ-นามสกุล ฤๅชาต จุไรรัตนภรณ์

วัน เดือน ปี เกิด

19 สิงหาคม พ.ศ. 2530

สถานที่เกิด จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ที่อยู่ปัจจุบัน

1253/26 ซอยจันทน์ 18/8 ถนนจันทน์ แขวงทุ่งวัดดอน

เขต

สาทร กรุงเทพมหานคร 10120

ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน

-

สถานที่ทำงานในปัจจุบัน

-

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2545 ชั้นมัธยมศึกษาปีที่

3

จาก

โรงเรียนอัสสัมชัญ กรุงเทพฯ

พ.ศ. 2548 ชั้นมัธยมศึกษาปีที่

6

จาก

โรงเรียนอัสสัมชัญ กรุงเทพฯ

พ.ศ. 2554 แพทยศาสตรบัณฑิต

จาก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2558

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาดิจิตา

จาก

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ