

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างพลาสมาไฟเบอร์เลเซอร์ความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตร
ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนน กับ ยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวในการ
รักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2558

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างทูล์ยมไฟเบอร์เลเซอร์ความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตร
ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนน กับ ยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวในการ
รักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2558

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างพู่เลี่ยมไฟเบอร์เลเซอร์ความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตร
ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนน กับ ยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวในการ
รักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2558

พีริธิดา รัตตกุล. (2558). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์ความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตร ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน กับ ยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม ปริญญานิพนธ์ วท.ม. (ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ : รองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล, ดอกเตอร์นายแพทย์ เทพ เฉลิมชัย.

ภูมิหลัง: ฝ้าเป็นโรคความผิดปกติของสีผิวที่พบได้บ่อย การรักษาฝ้านั้นจะใช้ยาทาเป็นการรักษาหลัก อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก จำเป็นต้องใช้การรักษาหลายอย่างร่วมกัน เช่น การใช้สารเคมีลอกผิว หรือ การใช้เลเซอร์ ทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์มีความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตรซึ่งมีความสามารถจับทำลายน้ำได้ดีและส่งผลต่อผิวชั้นหนังกำพร้าได้ดี

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ ทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตรร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนในอาสาสมัครโรคฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม

วิธีการศึกษา: อาสาสมัครเพศหญิงที่เป็นฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม จำนวน 38 คนเข้าร่วมเข้าโครงการ และจับฉลากเพื่อเลือกครั้งหน้าที่จะได้รับการรักษาด้วยทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์ อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทา 4% ไฮโดรควิโนน โดยทาทั่วหน้าทั้งสองข้าง การรักษาด้วยทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์จะทำ 3 ครั้ง (ห่างกันทุก 4 สัปดาห์) ทำการประเมินฝ้าโดยวัดคะแนนด้วยวิธีโมดิฟายด์มาซีและวัดระดับเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่องแมกซามิเตอร์ในแต่ละครั้งที่มาตรวจ นอกจากนี้ยังได้ประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย คุณภาพชีวิต และ อาการไม่พึงประสงค์ของการศึกษาอีกด้วย

ผลการศึกษา: จากการประเมินโดยการให้คะแนนโมดิฟายด์มาซีพบว่ากลุ่มที่ทำเลเซอร์มีค่าคะแนนเฉลี่ยลดลง ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ($12.7.3 \pm 2.7$, 6.1 ± 2.9) มากกว่าด้านที่ทายาอย่างเดียว (9.3 ± 3.1 , 8.5 ± 3.2) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.004$, 0.002) รวมถึงระดับความพึงพอใจหลังการรักษาของอาสาสมัครและแพทย์พบว่ามีความพึงพอใจต่อด้านที่ได้รับเลเซอร์มากกว่า ($p = 0.001$, < 0.04) อย่างไรก็ตามเมื่อวัดระดับเม็ดสีเมลานินและระดับคุณภาพชีวิตกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม ผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์ ไม่รุนแรง ซึ่งประกอบไปด้วย อาการแดง (100%) , ผิวแห้ง (94%) , การตกสะเก็ด (91%)

สรุปผล: ทูลูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อการรักษาฝ้าแบบตื้นและแบบผสม

คำสำคัญ: โรคผ้า, โรคเม็ดสีเมลานินผิดปกติ, พู่เลียมไฟเบอร์เลเซอร์, 4% ไฮโดรควิโนน



Comparative Study for the Effectiveness between Topical 4% Hydroquinone Cream with or
without 1927 nm Thulium Fiber Fractional Laser for the Treatment of Epidermal or Mixed type
Melasma



Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Dermatology
at Srinakharinwirot University

April 2015

Bheerathida Rattakul. (2015). *Comparative Study for the Effectiveness between Topical 4% Hydroquinone Cream with or without 1927 nm Thulium Fiber Fractional Laser for The Treatment of Epidermal or Mixed type Melasma*. Master thesis, M.S. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University.
Thesis advisor : Assoc.Prof. Montree Udompataikul, Dr.Thep Chalermchai

Background: Melasma is an acquired, chronic hyperpigmentary disorder. Medical treatments are the mainstay for this disease. Combination treatment including chemical peel and lasers is an optional for refractory cases. Thulium fiber laser 1927 nm is a fractional laser which possesses high water absorption and greater ability to mainly target skin epidermis.

Objective: This study aimed to investigate a clinical efficacy and safety of 1,927-nm thulium fiber fractional laser in combination with 4% hydroquinone for the treatment of epidermal or mixed type melasma.

Materials and Methods: Thirty-eight female with facial epidermal / mixed type melasma enrolled and randomly assigned to receive either with 1,927-nm thulium fiber fractional laser on one side of the face or without laser on another side. All patients were treated with topical 4% hydroquinone cream daily at bedtime on both facial areas. Treatment with 1,927 nm thulium fiber fractional laser was performed for 3 sessions (at 4-week intervals). The modified MASI (Melasma area severity index) score and Mexameter Melanin index were measured at week 4, 8 and week 12. Patients and physician's satisfaction, Dermatology life quality index (DLQI score) and adverse effects were also evaluated.

Results: Combination with 1,927 nm thulium fiber fractional laser and topical 4% hydroquinone significantly demonstrated better percent reduction in modified MASI score (mean $\pm$ SD) at week 8 and (12 7.3 ± 2.7 , 6.1 ± 2.9 respectively) than topical 4% hydroquinone alone (9.3 ± 3.1 , 8.5 ± 3.2) ($p = 0.004$, 0.002). Treatment satisfaction by the patients and physicians also significantly revealed more favorable to the laser group than the controls ($p = 0.001$, < 0.04 respectively). However, the assessments of Mexameter melanin index and DLQI score did not demonstrate a significant difference between the two

groups. The adverse effects from Thulium laser were minimal, included skin erythema (100%), xerosis (94%), and skin desquamation (91%)

Conclusion: Thulium fiber fraction laser is efficient and safe as an additional modality apart from 4%hydroquinone to treat epidermal or mixed type melasma

Keywords: Melasma, 1,927 nm Thulium fiber, fractional Laser, 4% hydroquinone



งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย
จาก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ



ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำอย่างดียิ่งจาก คณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทยกุล ประธานควบคุมวิทยานิพนธ์ และ อาจารย์ ดร. นายแพทย์เทพ เฉลิมชัย ที่ได้ให้คำปรึกษาชี้แนะวิธีการ ศึกษาวิจัย รวมทั้งได้แนะนำแนวทางอธิบายและสรุปผลเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดอีกทั้งความเมตตา และกำลังใจที่มีให้ศิษย์ตลอดปีการศึกษา

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุวิภากร โอภาสงศ์ ประธานกรรมการ สอบปากเปล่า ที่ให้คำแนะนำและแกัดคิดอันเป็นประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัย กราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มาลัย ทวีโชติภักดิ์ ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่าพร้อมทั้งให้คำแนะนำและ กำลังใจต่อศิษย์ในการทำงาน

ทางผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์หญิงพัชมน สุภาพานิชย์ แพทย์หญิงมัชฌิมา ทองไช้รั แพทย์หญิงชนาทิพย์ ญาณอุบล แพทย์หญิงอาภากร เหล่าขุนสุวรรณ และ แพทย์หญิงณัฏฐา สามัคยานุสรณ์ ที่ให้การสนับสนุนอย่างดียิ่งรวมทั้งมิตรภาพที่หยิบยื่นให้แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเจ้า หน้าและแพทย์ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่านในความเป็นมิตรและการให้ความ ช่วยเหลือตลอดมา และขอบคุณคุณชินโชติ เดชธนาพงศ์ คู่ร่วมชีวิตที่ให้ความเข้าใจ ความช่วยเหลือ และสนับสนุนในทุกๆทาง

ทำนุนี้คุณค่าและประโยชน์ใดๆอันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดา มารดา ครอบครัวที่ให้การอุปการะและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดี

แพทย์หญิงพีรธิดา รัตกุล

สารบัญ

บทที่

หน้า

1 บทนำ.....	
ภูมิหลัง.....	1
ความสำคัญของการวิจัย.....	4
คำถามวิจัย.....	5
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	6
สมมุติฐานการวิจัย.....	7
ขอบเขตของการวิจัย.....	8
กรอบแนวคิด.....	9
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	
ผ้า.....	10
การรักษาผ้า.....	17
Fractional non-ablative thulium fiber laser.....	24
Thulium fiber laser และการรักษาผ้า.....	31
3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	
กลุ่มเป้าหมาย.....	37
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	37
อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย.....	39
ขั้นตอนการวิจัย.....	40
การประเมินผล.....	47
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	53
4 ผลการวิจัย.....	
ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	58
ผลการศึกษาการลดลงของผ้า.....	62

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4 ผลการวิจัย (ต่อ).....	
ผลการศึกษาข้อมูลคุณภาพชีวิตและความพึงพอใจ.....	67
ผลการศึกษาข้อมูลความสามารถในการรักษาร่องรอยความเสื่อมของผิว.....	73
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	
อภิปรายผล.....	83
ข้อดีและข้อเสียของการรักษาฝ้าด้วยการใช้ยาฉีดทรานแซมิก.....	91
ข้อเสนอแนะ.....	93
สรุป.....	94
บรรณานุกรม.....	95
ภาคผนวก.....	103
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	137

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงการประเมินความรุนแรงของฝ้า.....	16
2 แสดงการประเมินความรุนแรงของฝ้า.....	40
3 แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์.....	41
4 แบบบันทึกอาการข้างเคียงหลังการรักษา 7 วัน.....	44
5 สรุปขั้นตอนงานวิจัย.....	46
6 แสดงบริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยฝ้า.....	48
7 แสดงสีของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ.....	49
8 แสดงระดับความพึงพอใจของอาสาสมัคร.....	50
9 แสดงระดับผลกระทบต่อผู้ป่วยต่อคุณภาพชีวิต.....	50
10 แสดงแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิต.....	51
11 แสดงระดับความรุนแรงของผลข้างเคียง.....	53
12 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร.....	60
13 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score.....	63
14 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index.....	66
15 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย.....	68
16 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของร้อยละความเสื่อมของสภาพผิว.....	74
17 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของร้อยละรอยบนใบหน้า.....	76
18 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่เกิดผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์.....	82
19 ประเมินผลข้างเคียงของอาสาสมัครในวันที่ 7 หลังทำเลเซอร์.....	82
20 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษานี้และการศึกษาวิจัยอื่น.....	89

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงการกระจายตัวของฝ้าลักษณะต่างๆกัน.....	13
2 แสดงความรุนแรงของฝ้าเมื่อเปรียบเทียบสีของฝ้ากับสีผิวปกติ.....	16
3 แสดงความสามารถในการจับทำลายน้ำของคลื่นเลเซอร์ความยาวต่างๆ.....	27
4 เปรียบเทียบการทำงานของเลเซอร์ชนิดต่างๆต่อผิวชั้นหนังกำพร้า.....	28
5 แสดงกลไกการทำงานของ fractional thulium fiber laser.....	28
6 แสดงค่าเฉลี่ย MASI score ก่อนและหลังการรักษาในเวลา 2 และ 6 เดือน.....	34
7 แสดงผลการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	35
8 แสดงตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบด้วยเครื่อง Mexameter®.....	42
9 การคำนวณความรุนแรงของโรคฝ้าแบบ Modified Melasma Severity Index.....	48
10 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกและการสุ่มเลือกสีข้างของใบหน้าอาสาสมัคร.....	59
11 การเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าเมื่อประเมินด้วย MASI score.....	64
12 แสดงการเปรียบเทียบอาการทางคลินิกของอาสาสมัคร.....	65
13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index.....	67
14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย.....	69
15 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดความเข้มของฝ้า.....	70
16 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดการกระจายตัวของฝ้า.....	71
17 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการลดความเข้มของฝ้า.....	72
18 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการลดการกระจายตัวของฝ้า.....	73
19 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยร้อยละของความเสื่อมของสภาพผิว.....	75
20 แสดงการเปลี่ยนแปลงของริ้วรอยบนใบหน้า.....	76
21 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการลดขนาดรูขุมขน.....	77
22 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการลดความหยابกร้านของผิว.....	78
23 แสดงความพึงพอใจต่อผลการลดขนาดของรูขุมขนเมื่อประเมินโดยแพทย์.....	79
24 แสดงความพึงพอใจต่อผลการลดความหยابกร้านของผิวเมื่อประเมินโดยแพทย์.....	80

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

โรคฝ้า (melasma) เป็นโรคความผิดปกติของเม็ดสีที่ผิวหนังที่พบได้บ่อย มีลักษณะเป็นจุดหรือแผ่นปื้น (macule และ patch) วงสีเข้มกว่าผิวปกติ เช่น สีน้ำตาลอ่อนจนถึงสีดำเข้มที่บริเวณผิวหนังหรือใบหน้า โดยเฉพาะบริเวณที่โดนแสงแดดบ่อย เช่น แก้ม จมูก หน้าผาก และคาง รอยโรคมักเริ่มจากจุดสีน้ำตาลแล้วขยายขนาดเป็นผื่นหรือปื้นอย่างช้าๆ ขอบเขตชัดเจนและอาจมีลักษณะของขอบที่เป็นรอยหยัก (Geographic border) ได้ และมักพบทั้ง 2 ข้างของใบหน้าและ จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ

ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า โรคฝ้าพบได้ทั่วโลก พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ที่มีผิวสีเข้ม ตั้งแต่ Fitzpatrick skin type 3 -5 ทำให้มีอุบัติการณ์ของโรคฝ้าบ่อยกว่าโดยเฉพาะในแถบประเทศละตินอเมริกา (Hispanic) และ เอเชีย (Asia)⁽¹⁾ ความชุกของฝ้าในประเทศไทยที่มีรายงานไว้โดย Kotraja-R. et al (1984) ศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่างๆ พบประมาณร้อยละ 0.25-33⁽²⁾ และ การศึกษาของ Sivayathorn A. et al (1995) พบผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 30-40 ปี โดยเพศหญิงพบบ่อยกว่าเพศชายประมาณ 2-24 เท่า⁽³⁾ อย่างไรก็ตาม คาดว่าอุบัติการณ์โรคฝ้าในประเทศไทยน่าจะสูงกว่านี้เนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ซื้อยารักษาเองหรืออาจไปรับการรักษาที่คลินิกความงามทำให้ได้ข้อมูลที่น้อยกว่าความจริง⁽⁴⁾

แม้ว่าฝ้าจะเป็นโรคทางผิวหนังที่พบได้ทั่วไปและพบบ่อยในเพศหญิง แต่สาเหตุของการเกิดฝ้ายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากสาเหตุหลายปัจจัยร่วมกันทำให้ มีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสี เมลาโนไซต์ (melanocyte) ในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) มีการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น แต่จำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีมีจำนวนเท่าเดิม หรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเท่านั้น⁽⁵⁾ ปัจจัยที่กระตุ้นทำให้เกิดฝ้า ได้แก่ รังสียูวีจากแสงแดด (ultraviolet light) , ภาวะการตั้งครรภ์, การได้รับฮอร์โมนทดแทนจากภายนอก (oral contraceptive pills และ hormone replacement therapy), ปัจจัยด้านพันธุกรรม , ความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid disorder), ยาากลุ่มที่ทำให้เกิดภาวะผื่นแพ้แสงได้บ่อย (phototoxic medication) และ เครื่องสำอางบางชนิด เป็นต้น⁽¹⁾

ตำแหน่งของฝ้าที่พบบ่อย ได้แก่ บริเวณ หน้าผาก, โหนกแก้ม, จมูก, ริมฝีปากบน และคาง นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของฝ้าตามความลึกของเม็ดสีเมลานิน (melanin) ที่สะสมใต้ผิวหนังออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ฝ้าตื้น (epidermal type) ที่มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังกำพร้า, ชนิดฝ้าลึก (dermal

type) ที่มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังแท้ (dermis) และชนิดผสม (mixed type) ซึ่งเป็นผ้าที่มีพยาธิสภาพของชนิดที่ 1 และ 2 ร่วมกัน

การรักษาฝ้าโดยทั่วไปนั้นประกอบไปด้วย การป้องกันแสงยูวี (ultraviolet, UV protection), การหลีกเลี่ยงปัจจัยที่จะกระตุ้นการเกิดฝ้าและการใช้สารที่มีฤทธิ์ทำให้ผิวขาวขึ้น โดยสารแต่ละชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินหรือการยับยั้งการทำงานของเซลล์เมลานোসัยต์ (melanocyte) จากรายงานการวิจัย พบว่าการใช้สารตัวใดตัวหนึ่งหรือวิธีการใดอย่างหนึ่ง (monotherapy) ในการรักษาโรคฝ้ามีประสิทธิภาพในการรักษาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy)⁽⁵⁾ นอกจากนี้ยังได้มีการพัฒนาการรักษาฝ้าด้วยวิธีการลอกชั้นผิวด้วยกรดอ่อน เช่น chemical peels ได้แก่ กรด trichloroacetic acid และ กรด salicylic acid เป็นต้น หรือการใช้เลเซอร์บางชนิด เช่น เลเซอร์ Neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG laser) และ การใช้แสงชนิดความเข้มสูง (Intense pulsed light, IPL) ร่วมด้วย⁽⁵⁾

การรักษาฝ้าโดยใช้ยาทาเฉพาะที่ (topical therapy) เป็นทางเลือกแรกในการรักษา (First line therapy)⁽⁶⁾ โดยสารไฮโดรควิโนน (hydroquinone, HQ) เป็นยาทาเฉพาะที่ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดใน การรักษาฝ้าทั้งการรักษาแบบเดี่ยว (monotherapy) และ การรักษา ร่วมกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น หรือ ร่วมกับวิธีการอื่น (combination therapy)⁽⁵⁾ สารไฮโดรควิโนนสามารถลดการสร้างเม็ดสีเมลานินโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน โดยทั่วไปสารไฮโดรควิโนนจะมีความเข้มข้น 2-5 % ทั้งนี้ประสิทธิภาพของสารไฮโดรควิโนนจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยาเพิ่มสูงขึ้น⁽⁵⁾ สำหรับการใช้สารไฮโดรควิโนนแบบร่วมกับยาชนิดอื่น (combination therapy) ที่นิยมใช้ได้แก่ สารไฮโดรควิโนน 4 % ร่วมกับกรด retinoic acid 0.05 % และ triamcinolone acetonide 0.01 %⁽⁷⁾ โดยพบว่าการใช้ สารไฮโดรควิโนนแบบร่วมกับยาชนิดอื่นได้ผลการรักษาฝ้าที่ดีกว่าการใช้ยาไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงจากยาไฮโดรควิโนนนั้นพบได้บ่อยถึงประมาณร้อยละ 25⁽⁵⁾ โดยอาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ผิวระคายเคืองบริเวณที่ทายา , การเกิดสีผิวไม่สม่ำเสมอ, ภาวะสีผิวเป็นรอยต่างขาผิดปกติ นอกจากนี้การทายาที่ระดับความเข้มข้นสูงเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดภาวะ ochronosis ซึ่งเกิดจากการสะสมสาร ochronotic pigment ได้ผิวนั้น บริเวณที่ทาไฮโดรควิโนน ส่งผลให้สีผิวเข้มขึ้นมากกว่าเดิม และยากต่อการรักษา⁽⁸⁾

กรณีการรักษาด้วย first line therapy แล้วอาการไม่ดีขึ้น หรือเป็นผ้าที่มีความรุนแรงของโรคระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก (moderate to severe) จะแนะนำให้ใช้ยาทาเฉพาะที่ ควบคู่กับการรักษาด้วยวิธี

อื่นเสริมแบบ เช่น การรักษาด้วยกรดอ่อนเพื่อลอกผิว chemical peels, เลเซอร์กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยมีผลต่อเม็ดสีเมลานิน (pigmented lasers) และ การใช้แสงบางชนิด เช่น intense pulsed light (IPL)⁽⁶⁾

เลเซอร์ (Lasers) และ แสงความเข้มสูง Intense Pulsed Light (IPL) สามารถนำมาใช้ในการรักษาฝ้าได้ โดยเลเซอร์ที่ใช้รักษาฝ้า ได้แก่ เลเซอร์กลุ่ม Q-switch (QS) เช่น Q-switch ruby, Q-switch Nd:YAG (Neodymium-doped yttrium aluminum garnet) และ Q-switch alexandrite ซึ่งกลไกออกฤทธิ์มีผลโดยตรงกับการทำลายหรือลดปริมาณเม็ดสีเมลานินเพื่อให้สีผิวจางลง ซึ่งส่วนใหญ่ได้ผลใกล้เคียงกัน⁽⁵⁾ แต่มักมีผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ เช่น รอยด่างขาวหรือรอยคล้ำ ซึ่งเป็นอยู่นานหลายเดือนหรืออาจถึงปีกว่าจะหายไป⁽⁹⁾ และบางรายอาจได้ผลไม่แน่นอน ทำให้ฝ้าเข้มข้น สีผิวไม่สม่ำเสมอ และ กลับเป็นซ้ำอีกหลังหยุดการรักษา⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์ชนิด 2940 nm Erbium:YAG ซึ่งเป็น ablative laser resurfacing พบว่าผู้ป่วยเกือบทุกรายมีผลการรักษาที่ดีในช่วงอาทิตย์แรกๆ แต่หลังจากสัปดาห์ที่ 3 ถึงสัปดาห์ที่ 6 หลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายเกิดรอยด่างหลังเลเซอร์ ซึ่งต้องใช้ระยะเวลายาวนานถึง 6 เดือนกว่ารอยด่างจะหายไป⁽¹¹⁾

Fractional non หรือ semi-ablative laser ถือว่าเป็นแนวทางใหม่ในการรักษาด้วย laser โดยมีผลทำให้เกิดการลอกของชั้นผิวด้านนอกเพื่อที่จะปรับสภาพผิวชนิดไม่มีแผลหรือมีน้อยมาก⁽¹⁰⁾ โดยวิธีการในการรวมแสงเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่นต่างๆซึ่งขึ้นอยู่กับแหล่งกำเนิดแสงแต่ละชนิด ลำแสงจะส่องผ่านเลนส์ซึ่งมีช่องเปิดขนาดเล็กจำนวนมาก และเปลี่ยนเป็นความร้อนทำลายหนังกำพร้าและหนังแท้ เป็นลำขนาดเล็กจำนวนมาก เรียกส่วนของผิวหนังซึ่งถูกทำลายด้วยแท่งลำแสงนี้ว่า “Microscopic treatment zone , MTZ” ซึ่งมีขนาดเล็กมากจนไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า ผลการรักษาด้วยวิธีการนี้ขึ้นอยู่กับกระบวนการสร้างเซลล์ผิวใหม่โดยการสมานแผลของ MTZ โดยพบว่าในส่วนของ MTZ นั้น หนังกำพร้าจะเปลี่ยนแปลงเป็น Microscopic epidermal necrotic debris (MENDs) ซึ่งภายในมีเม็ดสีเมลานินอยู่ด้วย หลังจากนั้น เนื้อเยื่อ MENDs จะหลุดออกจากผิวหนังภายใน 1 สัปดาห์ ซึ่งกลไกในการลอกผิวที่มีเมลานินออกไปทำให้ฝ้าจางลงได้

Fractional thulium fiber laser เป็น non-ablative resurfacing laser ชนิดหนึ่งที่มีตัวต้นกำเนิดแสงจาก thulium fiber ซึ่งมีความยาวคลื่น (wave length) เท่ากับ 1,927 นาโนเมตร (nm)โดยเป้าหมายหลักคือน้ำในเซลล์ โดย thulium fiber laser มีความสามารถผ่านแสงเข้าสู่ผิวหนัง และเข้าไปได้ลึกมากที่สุดที่ 300 ไมครอนจากผิว⁽¹²⁾ จึงทำให้ laser ชนิดนี้มีผลต่อชั้นหนังกำพร้า และเชื่อว่าจะสามารถทำการรักษาความผิดปกติของสีผิวได้ดีกว่า fractional laser ชนิดอื่นๆ⁽¹³⁾

แม้ว่าจะมีวิธีในการรักษาฝ้ามากมาย แต่ผลการรักษาของฝ้านั้นยังไม่เป็นที่พึงพอใจ ทั้งนี้ เนื่องจากมีการกลับเป็นใหม่ของฝ้า และ ผลข้างเคียงจากยาและวิธีการรักษาอื่นที่ใช้ ทำให้ยังคงมี ผู้วิจัยพัฒนาด้านการรักษา การป้องกันหรือการยืดระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของโรค เพื่อให้ได้ประโยชน์ สูงสุดต่อผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

จากข้อมูลข้างต้นทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะศึกษางานวิจัยเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพของเลเซอร์ชนิด fractional thulium fiber laser ในการรักษาฝ้าแบบแบบตื้นหรือแบบผสม (epidermal หรือ mixed) ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก (moderate to severe melasma) ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน โดยเทียบกับ ยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว โดยการใช้การทดลองแบบ intra-individual, split-face technique โดยผู้วิจัยเชื่อว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้ จะเป็นประโยชน์ในการรักษาฝ้าโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของฝ้าระดับปานกลางถึงมาก ซึ่ง ผลงานวิจัยจะเป็นทางเลือกในการรักษาหลักหรือการรักษาทางเลือกเพื่อให้การรักษาฝ้ามีประสิทธิภาพ ยิ่งขึ้น

ความสำคัญของการวิจัย

เนื่องจาก เลเซอร์ Fractional thulium fiber laser เป็น non-ablative fractional resurfacing laser เป็นเทคโนโลยีใหม่ มีข้อมูลเบื้องต้นว่าช่วยลดปัญหาเม็ดสีได้ โดยมีงานวิจัยทางคลินิกว่ารักษาฝ้าได้ แต่เป็นข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลัง⁽¹³⁾ และ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่เป็นการศึกษาแบบไป ข้างหน้า แบบสุ่มเลือกที่เป็นงานวิจัยเชิงทดลองที่มีมาตรฐานงานวิจัยที่ดีที่จะสามารถยืนยันถึงประสิทธิผล ของเลเซอร์ชนิดนี้ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงวางแผนที่จะทำวิจัยเชิงทดลองเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของ เลเซอร์ Fractional thulium fiber laser ในการช่วยรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก เมื่อใช้ร่วมกับการทายาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน โดยเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการทายาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว เพื่อหวังว่าจะสามารถนำเสนอทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาฝ้า, ศึกษา ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น, คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษา และระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษา ซึ่งข้อมูลที่ได้รับนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการแพทย์และผู้ป่วยได้ในอนาคตต่อไป

คำถามวิจัย

คำถามวิจัยหลัก

Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมากโดยใช้การประเมินค่า Modified Melasma area and severity index, Modified MASI score ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว หรือไม่

คำถามวิจัยรอง

1. Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมากโดยใช้การประเมินค่า Mexameter melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter MX16 ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว หรือไม่
2. Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมากด้านการประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction, patient's / physicians) ดีกว่าเมื่อเทียบกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว หรือไม่
3. Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ด้านการประเมินระดับคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมของอาสาสมัคร (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ดีกว่าการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว หรือไม่
4. Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน คาดว่ามีอาการข้างเคียงจากทั้งสองกลุ่มทดลองไม่แตกต่างกันและส่วนใหญ่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเป็นระดับน้อยและไม่รุนแรง
5. Fractional Thulium fiber laser มีประสิทธิภาพในการรักษาร่องรอยที่เกิดจากการทำลายของแสงแดด เมื่อประเมินด้วย เครื่อง Visio® Scan และ จากการประเมินด้วยแพทย์ ได้ดีหรือไม่

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อศึกษาความเข้มของสีผิวโดยวัดค่าคะแนน Modified Melasma Area and Severity Index (MASI score) บริเวณที่เป็นฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser เมื่อใช้ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objectives)

1. เพื่อศึกษาความเข้มของสีผิวโดยวัดค่า Mexameter melanin index จากเครื่อง Mexameter MX16 บริเวณที่เป็นฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser เมื่อใช้ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว
2. เพื่อศึกษาระดับความพึงพอใจของแพทย์และอาสาสมัครบริเวณที่เป็นฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser เมื่อใช้ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว
3. เพื่อศึกษาถึงความสามารถในการรักษาร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวเมื่อรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser 1,927 นาโนเมตร
4. เพื่อศึกษาระดับคุณภาพชีวิตโดยรวมของอาสาสมัครบริเวณที่เป็นฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser เมื่อใช้ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เปรียบเทียบกับการใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว
5. เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser เมื่อใช้ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และกลุ่มที่ใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

สมมุติฐานการวิจัย

สมมุติฐานหลัก

กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser และ ทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน มีประสิทธิภาพการรักษาเมื่อประเมินด้วย Modified Me- lasma area and severity index, Modified MASI score ที่ดีกว่า การทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว โดยพบว่าค่า Modified MASI score ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser และ ทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน มีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

สมมุติฐานรอง

1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser และ ทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน บริเวณที่เป็นฝ้าที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก มีประสิทธิภาพดีกว่าโดยพบว่าการประเมินความเข้มของสีผิว Mexameter melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter MX16 มีค่าลดลงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว
2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย fractional thulium fiber laser มีร่องรอยการทำลายจากแสงแดดที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว
3. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser และ ทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน บริเวณที่เป็นฝ้าที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก มีประสิทธิภาพด้านการประเมินของระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction patient's / physicians) ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนร่วมกับ 0.01% ไตรแอมซิโนโลน อซิโตไนด์เพียงอย่างเดียว
4. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser และ ทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน บริเวณที่เป็นฝ้าที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก มีประสิทธิภาพด้านการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมของอาสาสมัคร (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว
5. อาการข้างเคียงจากทั้งสองกลุ่มทดลองคาดว่าจะไม่มีความแตกต่างกันและส่วนใหญ่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเป็นระดับน้อยและไม่รุนแรง

ขอบเขตของการวิจัย

1. กลุ่มประชากรเป้าหมายที่จะศึกษา (Targeted population)

1.1 อาสาสมัครที่มีฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้างชนิดตื้นหรือผสม (epidermal และ mixed type) ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก (Moderate to severe) ที่มารับรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร

1.2 เพศหญิงเท่านั้น

1.3 อายุระหว่าง 20-55 ปี

1.4 มีสีผิวระดับ 3-4 ตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type III-IV

2. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย (Sampling population)

อาสาสมัครที่เป็นเพศหญิง มีฝ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้างโดยเป็นฝ้าชนิดตื้นและผสม (epidermal และ mixed type) ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมากที่มารับรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร, อายุระหว่าง 20-55 ปี โดยมีระดับสีผิวระดับ 3-4 (Fitzpatrick's skin type III-IV) และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยและสามารถมาตรวจติดตามผลการรักษาได้ตามที่นัดหมาย โดยอาสาสมัครต้องไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง ได้แก่ โรคเมะเร็งที่ยังอยู่ในขั้นตอนที่ได้รับการรักษาอยู่ต่อเนื่อง, โรคความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด, กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผิวหนังภูมิแพ้ หรือ โรคลมชัก, ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ, ภาวะตั้งครรภ์, โรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิว หรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่าย ได้แก่ โรคเบาหวาน, โรคไทรอยด์ และ โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต นอกจากนี้ อาสาสมัครต้องไม่มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่ต้องการทดสอบมาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน, ไม่มีประวัติการรักษาด้วยวิธีการลอกชั้นผิวเอพิเดอมิสด้วยกรดอ่อน หรือ chemical peeling มาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน, ไม่มีประวัติรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสีผิวภายในระยะเวลา 30 วันก่อนเข้าร่วมงานวิจัย, ไม่มีประวัติทายาทาเฉพาะที่ที่มีส่วนผสมของสารที่มีผลต่อสีผิวมาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และต้องไม่มีกิจกรรมที่ออกแดดเป็นประจำ

โดยงานวิจัยนี้วางแผนดำเนินการวิจัยที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร ระหว่าง วันที่ 1 สิงหาคม 2557 – 1 เมษายน 2558 รวม 8 เดือน

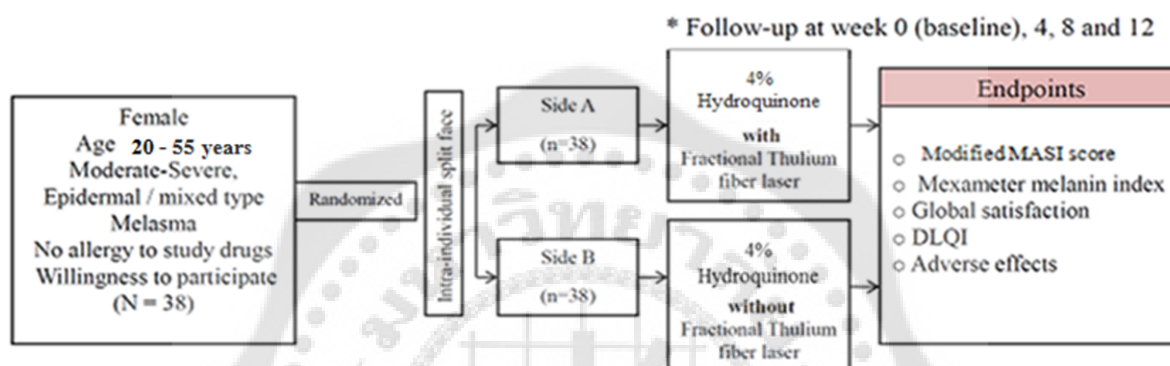
กรอบแนวคิด (Conceptual framework)

Experimental, prospective, randomized, assessor-blinded, intra-individual split face study

Intervention

Laser treatment : Scheduling at week 0, 4 and 8 for 3 visits

Study medication: Apply daily over affected facial area



** Clinical assessment at week 4, 8 and 12

Study schema

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำมาเสนอตามหัวข้อต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. โรคฝ้า (melasma)
2. การรักษาฝ้า (treatment of melasma)
3. Fractional non-ablative Thulium fiber laser
4. Fractional non-ablative Thulium fiber laser และการรักษาฝ้า (melasma)

1. โรคฝ้า (melasma)

โรคฝ้า (melasma) เป็นโรคความผิดปกติของเม็ดสีที่ผิวหนังที่พบได้ทั่วไป และพบมากในเพศหญิงที่มีผิวสีเข้มตั้งแต่ Fitzpatrick skin type 3-5 ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีลำแสงอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet light ,UV) ความเข้มข้นสูง โดยฝ้าจะมีลักษณะเป็นจุดหรือแผ่นปื้น (macule และ patch) วงสีเข้มกว่าผิวปกติ เป็น สีน้ำตาลอ่อนจนถึงสีดำเข้มบนผิวหนังที่โดนแสงแดดบ่อยๆ โดยเฉพาะใบหน้าบริเวณ แก้ม จมูก หน้าผาก และคาง รอยโรคจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ส่วนใหญ่มักเป็นทั้ง 2 ข้างของใบหน้า และมีส่วนน้อยที่เป็นเพียงข้างใดข้างหนึ่ง⁽¹⁾ สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดฝ้านั้นยังไม่ทราบแน่ชัดแต่พบว่า มีปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดรอยโรคได้หลายประการ รวมถึงการรักษาฝ้าในหลายวิธียังไม่ให้ผลที่ดีนัก ส่งผลต่อความมั่นใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย⁽¹⁴⁾ ทำให้ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาถึงสาเหตุที่แท้จริงรวมถึงการรักษาฝ้าเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดอย่างต่อเนื่อง

1.1 ระบาดวิทยา

ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าโรคฝ้าพบได้ทั่วโลก พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะผู้ที่มีผิวสีเข้ม ตั้งแต่ Fitzpatrick skin type 3 -5 ทำให้มีอุบัติการณ์ของโรคฝ้าในเพศหญิงแถบประเทศละตินอเมริกา (Hispanic) และ เอเชีย (Asia) โดยเฉพาะเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (South East Asia) สูงเป็นร้อยละ 8.8 และ 40⁽³⁾ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 41 ของเพศหญิงที่เป็นโรคฝ้านั้นเริ่มมีฝ้าหลังจากการตั้งครรภ์และมักเป็นก่อนวัยหมดประจำเดือน ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 8 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่หายจากโรคได้เอง⁽¹⁾

ความชุกของฝ้าในประเทศไทยที่มีรายงานไว้โดย Renoo Kotrajaras et al (1984) ศึกษาจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่างๆ พบประมาณร้อยละ 0.25-33⁽²⁾ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุระหว่าง 30-40 ปี พบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชายประมาณ 2-24 เท่า⁽³⁾ อย่างไรก็ตามเนื่องจากงานวิจัยดังกล่าวเป็นเชิงสำรวจแบบ cross-sectional study ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจเคยได้รับยามาก่อน หรือรักษาตามคลินิกนอกโรงพยาบาลหรือ ซื้อยามาใช้ทาเอง ทำให้การคาดการณ์ความชุกที่แท้จริงอาจต่ำกว่าเป็นจริงได้ จึงเชื่อได้ว่าความชุกของโรคฝ้าในประชากรไทยน่าจะสูงกว่าสถิติที่ได้รายงานไว้ก่อนหน้านี้⁽⁴⁾

1.2 สาเหตุและพยาธิกำเนิด

แม้ว่าฝ้าจะเป็นโรคทางผิวหนังที่พบบ่อยในเพศหญิง แต่สาเหตุของการเกิดฝ้ายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ามีสาเหตุหลายปัจจัยร่วมกันที่มีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) ในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ให้สร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น ในขณะที่จำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีมีจำนวนเท่าเดิมหรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเท่านั้น⁽⁵⁾ ปัจจัยที่กระตุ้นทำให้เกิดฝ้า ได้แก่

1. ผู้ที่มีสีผิวเข้มโดยเฉพาะ Fitzpatrick skin type 3 และ 4 มีความเสี่ยงในการเกิดฝ้ามากกว่าผู้ที่มีผิวสีอ่อนกว่า
2. ปัจจัยด้านพันธุกรรมโดยมีรายงานในหลายการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดฝ้าภายในสมาชิกครอบครัวเป็นอัตราที่สูง เป็นร้อยละ 48 จากการสำรวจทั่วโลก⁽¹⁾
3. รังสียูวีจากแสงแดด (ultraviolet light) เป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้าที่พบบ่อย โดยแสง UV ไปกระตุ้นการการแบ่งเซลล์และการทำงานของเซลล์ผลิตเม็ดสีเมลานินไซโตไคน์และกระตุ้นการหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) จากเซลล์เคอราติโนไซต์ (keratinocyte) ชนิดต่างๆ ได้แก่ IL-1, EN-1, α -MSH, และ ACTH ซึ่งสาร cytokine พวกนี้จะไปกระตุ้นการแบ่งตัวและการทำงานของเซลล์เมลานินไซโตไคน์ต่อไปด้วย⁽¹⁾
4. ภาวะการตั้งครรภ์ (pregnancy) และการได้รับฮอร์โมนทดแทนจากภายนอก (oral contraceptive pills และ hormone replacement therapy) เป็นปัจจัยอีกอย่างหนึ่งที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคฝ้า โดยพบว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเริ่มเป็นฝ้าหรือมีลักษณะของฝ้าที่มีสีเข้มขึ้นเมื่อตั้งครรภ์หรือเริ่มรับประทานยาคุมกำเนิด จากการศึกษามากมายพบว่า ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้ามีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor) มากกว่าผิวที่ไม่มีรอยโรค⁽¹⁵⁾ แต่ความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนและการเกิดฝ้าที่แท้จริงนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด
5. ความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid disorder) จากการศึกษาในประเทศอาร์เจนติน่าพบว่าผู้ป่วยโรคฝ้าที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนหรือตั้งครรภ์จะพบที่มีความผิดปกติของ

ระดับไทรอยด์ฮอร์โมนอยู่มากกว่าผู้ที่เป็นฝ้าโดยไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนหรือตั้งครรภ์ เป็นร้อยละ 70 และ 39 ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

6. ยากลุ่มที่ทำให้เกิดภาวะผื่นแพ้แสงได้บ่อย (phototoxic medication)

7. เครื่องสำอางบางชนิด

8. สเตม เซลล์ แฟคเตอร์ (stem cell factor) ได้รับความสนใจในงานวิจัยใหม่ๆ และพบว่าในบริเวณที่มีฝ้าจะมีการแสดงออกของ stem cell factor รอบๆไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ที่ชั้นหนังแท้ รวมถึงการแสดงออกของ c-kit ในชั้น basal layer ของเอพิดERMิส (epidermis)⁽¹⁷⁾ ซึ่งจากการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า stem cell factor มีผลเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานินไซต์ รวมถึงจำนวนเดนไดรต์ (dendrite) ของเซลล์ดังกล่าวด้วย

9. เซลล์ keratinocyte บริเวณที่เป็นฝ้ายังมีการแสดงออกของ nerve growth factor receptor (NGFR) และมีเส้นประสาทขนาดใหญ่ในชั้น superficial dermis เมื่อเทียบกับบริเวณที่ไม่มีรอยโรค⁽¹⁸⁾

10. สูดทำการเกิดฝ้ายังอาจเกี่ยวข้องกับระบบของเส้นเลือดใต้ผิวหนัง จากการศึกษาของ Kim et al ที่ทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคพบว่าการแสดงออกของ vascular endothelial growth factor ในเซลล์ keratinocyte มากกว่า บริเวณข้างเคียงที่ไม่มีรอยโรค รวมถึงเส้นเลือดที่บริเวณฝ้ายังมีขนาดใหญ่และปริมาณมากกว่าผิวหนังปกติ⁽¹⁹⁾

โดยสรุปแล้วสาเหตุการเกิดฝ้าเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนที่เกิดจากการรวมตัวกันของปัจจัยภายในร่างกายเช่นฮอร์โมนและปัจจัยของสภาวะแวดล้อมต่างๆที่ส่งผลให้เกิดฝ้าได้โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง

1.3 อาการแสดงของพยาธิวิทยาของฝ้า

ฝ้าจะมีลักษณะเป็นจุดหรือแผ่นปื้น (macule และ patch) วงสีเข้มกว่าผิวปกติ เช่น สีน้ำตาลอ่อนจนถึงสีดำเข้มที่บริเวณผิวหนังส่วนอื่นหรือใบหน้า โดยเฉพาะบริเวณที่โดนแสงแดดบ่อยๆ เช่น แก้ม จมูก หน้าผาก และคาง รอยโรคจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆมักเริ่มจากจุดสีน้ำตาลแล้วขยายขนาดเป็นผื่นหรือปื้นขอบเขตชัดเจนและอาจมีลักษณะของขอบที่เป็นรอยหยัก (Geographic border) ได้ ผื่นไม่คันไม่มีขุยและส่วนใหญ่พบทั้ง 2 ข้างของใบหน้า มีส่วนน้อยเท่านั้นที่เป็นเพียงข้างใดข้างหนึ่ง⁽¹⁾ ฝ้าสามารถแบ่งได้จากรูปแบบการกระจายตัวของผื่น ออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. Centrofacial pattern ซึ่งเป็นรูปแบบของการเกิดฝ้าที่พบได้มากที่สุด โดยผื่นจะอยู่ที่บริเวณ หน้าผาก, โหนกแก้ม, จมูก, ริมฝีปากบน และคาง

2. Malar pattern มีการกระจายตัวของผื่นที่ โหนกแก้มและจมูก

3. Mandibular pattern มีการกระจายตัวของเม็ดสีบริเวณ ramus ของ mandible



ภาพประกอบ 1 แสดงการกระจายตัวของฝ้า A: แสดงการกระจายตัวของฝ้าแบบ centrofacial pattern, B: แสดงการกระจายตัวของฝ้าแบบ malar pattern และ C : แสดงการกระจายตัวของฝ้าแบบ mandibular pattern ร่วมกับบริเวณ forehead

พยาธิวิทยาของฝ้าจะเห็นว่าเม็ดสีเมลานินและเมลานโซม (melanosome) จำนวนมากขึ้นและกระจายตัวอยู่ระหว่างเซลล์เคอราติโนไซต์ โดยมีปริมาณเมลานินเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เรายังสามารถแบ่งชนิดของฝ้าตามความลึกของเม็ดสีเมลานิน(melanin)ที่สะสมใต้ผิวหนัง ออกเป็น 3 ชนิด โดยใช้ wood lamp ในการตรวจ⁽¹⁾ ได้แก่

1. Epidermal type มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังกำพร้า กระจายตัวตั้งแต่ชั้น basal layer จนถึง stratum corneum เมื่อทำการส่องดูด้วย wood lamp แล้วจะเห็นพยาธิสภาพที่ชัดเจน
2. Dermal type มีเม็ดสีเมลานินที่ชั้นหนังแท้ (dermis) ซึ่งจะเห็น melanophages อยู่รอบหลอดเลือดในบริเวณ superficial ถึง mid dermis และเมื่อทำการส่องด้วย wood lamp แล้วพยาธิสภาพจะจางลง
3. Mixed type เป็นฝ้าที่มีพยาธิสภาพของชนิดที่ 1 และ 2 ร่วมกัน เมื่อทำการส่องด้วย wood lamp จะเห็นว่าบางส่วนของฝ้าชัดเจนขึ้นและบางส่วนของฝ้าจะจางลง

1.4 การวินิจฉัยแยกโรค

ผ้าต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคผิวหนังที่มีลักษณะสีผิวที่เข้มขึ้น (hypermelanosis disorder) หลายโรคที่คล้ายผ้า ได้แก่

- Postinflammatory hyperpigmentation
- Solar lentigene
- Ephelides
- Drug-induced pigmentation
- Facial acanthosis nigricans
- Frictional melanosis
- Hori's nevus
- Nevus of Ota

การซักประวัติอย่างละเอียดและการตรวจร่างกายรวมถึงการใช้ wood lamp ช่วยในการตรวจรอยโรคจะทำให้ได้รับการวินิจฉัยที่แม่นยำยิ่งขึ้นและทำให้วางแผนการรักษาได้ถูกต้องต่อโรคนั้นๆ

1.5 การประเมินความรุนแรงของผ้า

มีการแบ่งความรุนแรงของผ้าได้หลากหลายวิธีโดยวิธีที่ได้รับความนิยมสูงในงานวิจัยต่างๆ ได้แก่ Melasma Area and Severity Index (MASI score) เป็นการประเมินความรุนแรงของผ้าจาก 4 บริเวณของใบหน้า ได้แก่ หน้าผาก (forehead, F), โหนกแก้มด้านซ้ายและขวา (right and left malar, ML) และบริเวณคาง(chin, C) โดยคิดเป็นร้อยละ 30, 30, 30 และ 10 ของพื้นที่ผิวหนังตามลำดับโดยแต่ละบริเวณจะมีการประเมินผ้า 3 ตัวแปร⁽²⁰⁾ ได้แก่

1.5.1 บริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยผ้า (A: Area of involvement)

- 0 = ไม่มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าว
- 1 = มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวน้อยกว่าร้อยละ 10
- 2 = มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 10 ถึง 29
- 3 = มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 30 ถึง 49
- 5 = มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 50 ถึง 69
- 5 = มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 70 ถึง 89
- 6 = มีผ้าปกคลุมบริเวณดังกล่าวร้อยละ 90 ถึง 100

1.5.2 ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness)

- 1 = สีผิวไม่ต่างจากสีผิวปกติ
- 2 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตไม่เห็น (slightly)
- 3 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติเล็กน้อย (mild)
- 4 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติมาก (marked)
- 5 = สีผิวต่างจากสีผิวปกติมากที่สุด (severe)

1.5.3 ความสม่ำเสมอของฝ้า (H: Homogeneity)

- 0 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้าเล็กน้อยจนแทบสังเกตไม่เห็น (minimal)
- 1 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้าเล็กน้อย (slight)
- 2 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้าปานกลาง (mild)
- 3 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้ามาก (marked)
- 4 = มีความไม่สม่ำเสมอของสีผิวบริเวณฝ้ามากที่สุด (maximum)

จากนั้นคำนวณค่า MASI score ตามสูตรดังนี้

$$0.3 (DF+HF) AF + 0.3 (DMR+HMR) AMR + 0.3 (DML+HML) AML + 0.1 (DC+HC) AC$$

โดยมีค่า MASI score ต่ำสุดเท่ากับ 0 และมีค่าสูงสุดเท่ากับ 48 การใช้ MASI score มักจำกัดอยู่เฉพาะงานวิจัย และไม่ได้ใช้ในการประเมินคนไข้ในชีวิตประจำวัน อย่างไรก็ตามแม้จะใช้เฉพาะในงานวิจัยเป็นส่วนใหญ่ แต่จะเห็นได้ว่าการคำนวณค่า MASI score เป็นการคำนวณที่ค่อนข้างยุ่งยากและซับซ้อน จึงมีการใช้ Modified MASI score ที่ใช้สะดวกและซับซ้อนน้อยกว่าทั้งยังให้ผลการประเมินความรุนแรงของฝ้าได้ไม่แตกต่างจาก MASI score⁽²¹⁾ โดยมีสูตรการคำนวณดังนี้

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

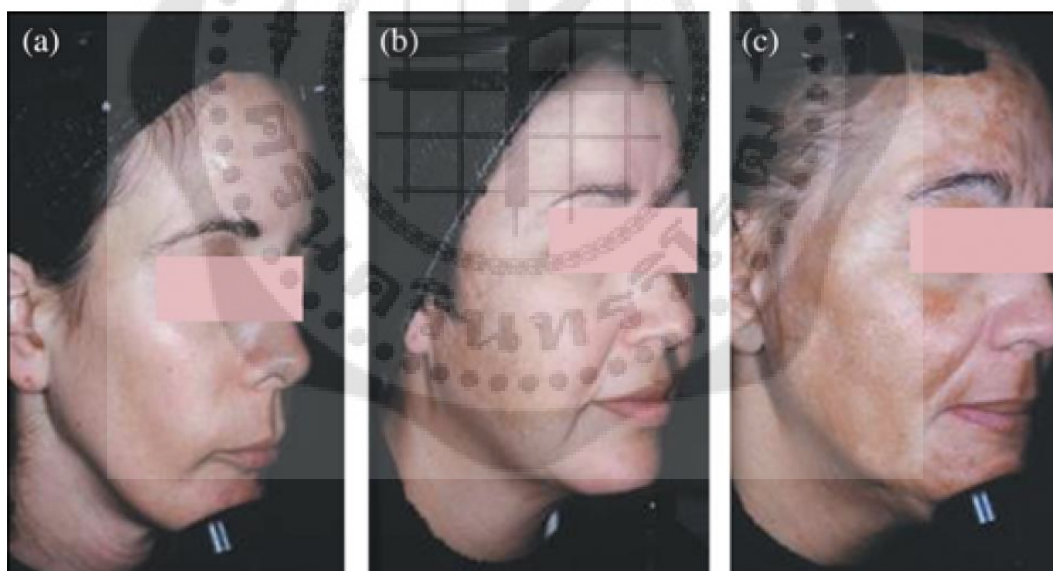
ค่า modified MASI score มีค่าระหว่าง 0-24 และจะเห็นได้ว่าการคำนวณแบบ Modified MASI score นั้นไม่มีการประเมินความสม่ำเสมอของฝ้า (Homogeneity) เหมือนใน MASI score ซึ่งทำให้ความซับซ้อนของการประเมินความรุนแรงของผ้านั้นน้อยลงและสะดวกมากขึ้น อย่างไรก็ตามทั้ง MASI score และ Modified MASI score นั้นไม่มีตัวเลขหรือเกณฑ์กำหนดที่บอกว่า ความรุนแรงของฝ้าเป็นแบบรุนแรงน้อยหรือรุนแรงมาก แต่เป็นเพียงการประเมินที่ชี้วัดเพื่อติดตามอาการของผู้ป่วยเท่านั้น

สำหรับการประเมินความรุนแรงที่ใช้ในทางปฏิบัติทั่วไปมักใช้วิธีการเทียบสีของฝ้ากับพื้นสีผิวปกติที่อยู่รอบๆ โดยที่ ความรุนแรงระดับน้อย จะมีสีของฝ้าที่มีความเข้มต่างจากผิวปกติเพียงเล็กน้อย ,

ระดับความรุนแรงปานกลาง จะมีสีของฝ้าที่มีความเข้มต่างจากผิวปกติระดับปานกลาง, และระดับความรุนแรงมาก จะมีสีของฝ้าที่มีความเข้มต่างจากผิวปกติมากอย่างชัดเจน⁽²²⁾ ดังตาราง 1 และภาพประกอบ 2

ตาราง 1 แสดงการประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยใช้การเปรียบเทียบระหว่างความเข้มของสีฝ้าและสีผิวปกติข้างเคียง⁽²³⁾

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



ภาพประกอบ 2 แสดงความรุนแรงของฝ้าเมื่อเปรียบเทียบสีของฝ้ากับสีผิวปกติ a) ฝ้าระดับความรุนแรงน้อย (mild), b) ฝ้าระดับความรุนแรงปานกลาง (moderate), และ c) ฝ้าระดับความรุนแรงมาก (severe)⁽⁶⁾

1.6 คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ฝ้าเป็นโรคที่มีผลกระทบต่อสภาวะจิตใจและชีวิตประจำวันของผู้ป่วยเนื่องจากรอยโรคเป็นผื่นสีคล้ำที่บริเวณใบหน้า , ยากต่อการรักษา และมักกลับมาเป็นซ้ำได้บ่อย ส่งผลต่อจิตใจรวมทั้งการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยจากการศึกษาของ Ali R et al (2013)⁽²⁴⁾ พบว่า คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค รวมทั้งอายุของผู้ป่วย นั่นคือผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมากจะส่งผลต่อสภาวะจิตใจของผู้ป่วยมากขึ้นและ ผู้ป่วยที่อายุน้อยโดยเฉพาะในช่วงอายุระหว่าง 20-30 ปี จะมีความกังวลและส่งผลต่อสภาวะจิตใจมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี ขึ้นไป โดยรอยโรคทำให้ผู้ป่วยมีความอับอายต่อใบหน้าของตนเอง, สูญเสียความมั่นใจ และมีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างตัวผู้ป่วยเองและคนรอบข้างรวมทั้งมีผลต่อการเข้าสังคมและพบปะผู้คนด้วย

การประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฝ้านั้นมักใช้แบบสอบถาม Melasma Quality of Life (MelasQOL) ซึ่งเป็นแบบสอบถามจำเพาะสำหรับฝ้า ถูกดัดแปลงมาจากแบบประเมินคุณภาพชีวิต SKINDEX-16 และ แบบประเมินสีผิว ซึ่งแบบประเมินดังกล่าวถูกปรับปรุงและเน้นปัญหาที่พบโดยตรงกับผู้ป่วยฝ้า ได้แก่ คำถามด้านกระทบในด้านการเข้าสังคม, ความคิดสร้างสรรค์, ความสุข และ สถานภาพทางอารมณ์ ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าแบบประเมิน Melas QOL สอดคล้องกันกับแบบสอบถาม SKINDEX-16 และ Dermatology Life Quality Index (DLQI)⁽¹⁾ แต่มีความจำเพาะมากกว่า ทำให้ Melas QOL เป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตที่มีความจำเพาะ, เป็นที่ยอมรับและใช้กันแพร่หลายมากอีกทั้งยังได้ถูกแปลเป็นหลายภาษาได้แก่ ภาษาฝรั่งเศส โปรตุเกส สเปน ตุรกี และ บราซิล⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตาม MelasQOL ยังไม่มีการแปลเป็นฉบับภาษาไทย การประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฝ้าในประเทศไทยจึงยังคงใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม DLQI อยู่⁽²⁶⁾

2. การรักษาฝ้า

การรักษาฝ้ามีหลายวิธีการ โดยหลักการแล้วจะแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงแสงแดดและยูวี, หลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่ทำให้มีการสร้างเม็ดสีเมลานินเพิ่มมากขึ้นหรือทำให้สีผิวเข้มขึ้นและเกิดฝ้า ดังปัจจัยที่กล่าวไปแล้วข้างต้น นอกจากนี้ยังมีการ ใช้ยาทาเพื่อทำให้สีผิวและฝ้าจางลง เช่น สารกลุ่ม topical bleaching, depigmented agents⁽⁵⁾, การใช้กรดอ่อนเพื่อให้เกิดการลอกชั้นผิวบริเวณเอพิเดอร์มิส (chemical peeling) และปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยีแสงความเข้มสูงและเลเซอร์ชนิดต่างๆ ในการรักษาฝ้าและโรคความผิดปกติของสีผิวด้วย

มีทางเลือกในการรักษาฝ้ามากมายดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่พบว่าการรักษาฝ้าด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งหรือยาเพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียว (mono/single therapy) นั้น ไม่ได้ทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีเท่ากับการใช้วิธีการรักษาหลายๆอย่างร่วมกัน (combination therapy)⁽⁵⁾ ซึ่งมีทางเลือกต่างๆดังจะกล่าวต่อไป

2.1 ยาทากันแดดและการปกปิดฝ้าด้วยเครื่องสำอาง

รังสีอัลตราไวโอเลต (ultraviolet light) และแสงที่มองเห็นได้ (visible light)⁽²⁷⁾ สามารถกระตุ้นการสร้างของเม็ดสีเมลานินได้ การใช้ sunscreen แบบครอบคลุมกว้าง (broad spectrum) อย่างสม่ำเสมอสามารถป้องกันการเกิดฝ้าและเป็นตัวช่วยทำให้ประสิทธิภาพของยารักษาฝ้าดีขึ้นด้วย โดยจากการศึกษาของ Lekhdar et al⁽²³⁾ ในปี 2007 ทำการศึกษาในผู้หญิงชาวโมร็อกโคจำนวน 200 คนที่ตั้งครรภ์ไม่เกิน 3 เดือน และให้ใช้ sunscreen SPF 50 ทาทุก 2 ชั่วโมงในช่วงกลางวันเป็นระยะเวลา 12 เดือน ผลการวิจัยพบว่ามีเพียงร้อยละ 2.7 ของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นฝ้า ในขณะที่อุบัติการณ์ของหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นฝ้าในประชากรเดียวกันนั้นสูงถึงร้อยละ 53 นอกจากนี้ยังพบว่าอาสาสมัครที่มีฝ้าอยู่ก่อนแล้ว 12 คน มีรอยโรคที่จางลงถึง 8 คนหลังจากเข้าร่วมงานวิจัยด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานของ Vazquez M. et al⁽²⁸⁾ พบว่า broad spectrum sunscreen ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ hydroquinone โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Hydroquinone ร่วมกับการทา broad spectrum sunscreen มีฝ้าดีขึ้นร้อยละ 96.2 ในขณะที่กลุ่มที่ได้เฉพาะ Hydroquinone เพียงอย่างเดียวมีฝ้าดีขึ้นเป็นร้อยละ 80.7 จากข้อมูลจนถึงปัจจุบันจึงแนะนำให้มีการใช้ broad spectrum sunscreen ที่สามารถป้องกันทั้ง UVA และ UVB โดยมี SPF อย่างน้อย 30 ร่วมกับส่วนผสมของ physical block เช่น titanium หรือ zinc oxide⁽⁵⁾ ทาในปริมาณ 2 mg/cm²⁽⁸⁾ ทวีปหน้า

2.2 ยาทารักษาฝ้า

เนื่องจากฝ้าเป็นโรคที่มีความผิดปกติของเม็ดสี ยาทาส่วนใหญ่ในการรักษาจึงเน้นไปที่การยับยั้งเอนไซม์ (enzyme) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเม็ดสีที่ผิวหน้า โดยเฉพาะเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน L-tyrosinase เป็น L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) ถูกใช้เป็นเอนไซม์เป้าหมายในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน นอกจากนี้ยังมีสารที่ใช้แย่งจับกับธาตุทองแดง ซึ่งถือเป็น co-factor สำคัญสำหรับการทำงานของ L-DOPA ด้วย

2.2.1 ยาไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) เป็นยาที่ได้รับความนิยมสูงสุดในการรักษาฝ้า รวมถึงมีงานวิจัยออกมามากมาย โดย 4% Hydroquinone เป็นขนาดความเข้มข้นที่ได้รับความนิยมมากที่สุด⁽²⁹⁾ hydroquinone ทำงานโดยการยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase โดยการจับกับเอนไซม์โดยตรงหรือจับกับ

โมเลกุลของทองแดงที่ enzyme's active site ทำให้รบกวนการสร้าง และเพิ่มการทำลาย melanosome ได้⁽³⁰⁾ จากงานวิจัยของ Spencer⁽³¹⁾ ทำการศึกษาการใช้ hydroquinone กับ- กระแดด (solar lentigene) ที่บริเวณหลังมือและ พบว่า hydroquinone จะทำงานได้ประสิทธิภาพดีแปรผันตรงกันกับเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของยาที่ใช้ และจะเห็นผลลัพธ์ของยาสูงที่สุดหลังจากใช้ยาที่ระยะเวลา 2 เดือนแต่พบว่าหลังจากหยุดใช้ยา รอยโรคจะกลับมาใหม่ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีการอักเสบระคายเคืองของผิวหนังบริเวณที่ทายา โดยเฉพาะ 2 สัปดาห์แรกหลังจากการใช้ยา⁽³¹⁾ ซึ่งจากการศึกษาต่อมาพบว่าผู้ป่วยที่ทา hydroquinone แล้วเกิดเป็นผื่นแพ้ระคายเคือง (irritant contact dermatitis) มากถึงร้อยละ 25⁽³²⁾

ประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าด้วย 4% hydroquinone เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกแล้วพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาให้รอยโรคหายได้ร้อยละ 38 ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ยาหลอกมีเพียงร้อยละ 8 เท่านั้น⁽³³⁾ และเมื่อใช้ hydroquinone ร่วมกับครีมกันแดด พบว่ามีประสิทธิภาพการรักษาฝ้าเพิ่มขึ้นส่งผลให้ผู้ป่วยมีรอยโรคที่จางลง ถึงร้อยละ 89.5⁽³⁴⁾ อย่างไรก็ตาม การใช้ hydroquinone ความเข้มข้นสูงโดยเฉพาะที่ความเข้มข้นสูงถึง 8%⁽⁵⁾ หรือการใช้ยาเป็นระยะเวลาดูติดต่อกันนานเกิน 6 เดือน⁽⁶⁾ จะเพิ่มโอกาสการสะสมของสาร hydroquinone ได้ผิวหนังทำให้สีผิวเปลี่ยนแปลงกลายเป็นสีเทาฟ้า เรียกว่าภาวะนี้ว่า exogenous ochronosis ซึ่งยากต่อการรักษา จากผลข้างเคียงดังกล่าวทำให้ hydroquinone ที่มีความเข้มข้นสูงกว่า 2% ในบางประเทศถูกจำกัดการใช้เฉพาะภายใต้วิจาณญานจากแพทย์ผิวหนังเท่านั้น⁽⁵⁾ นอกจากนี้ผลข้างเคียงจาก hydroquinone ยังมี การเกิด-สีผิวไม่สม่ำเสมอ ภาวะสีผิวด่างขาวบริเวณที่ทาอีกด้วย

2.2.2 ยาเรตินอยด์ (Retinoid) เป็นยาทารักษาฝ้าอีกตัวที่ให้ผลการรักษาที่ดีโดยมีกลไกการทำงาน เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น turnover rate ของเซลล์ keratinocyte กระตุ้นการผลิตผิว, ลดการกระจายของ melanosome ไปยัง keratinocyte, และช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาตัวอื่นๆที่ใช้ในการรักษาฝ้า⁽³⁵⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักมีผื่นระคายเคืองจากการทายาโดยมีรายงานสูงถึงร้อยละ 88⁽³⁶⁾ และต้องอาศัยเวลานานกว่า 24 สัปดาห์ ถึงจะเห็นผลการรักษา โดยลักษณะขึ้นเนื้อหลังการทายา retinoid พบว่า จำนวนเม็ดสีในชั้น epidermis นั้นลดลงหลังจากทายาแต่ ไม่มีผลกระทบต่อเม็ดสีในชั้น dermis⁽³⁶⁾

ในปัจจุบันมีการพัฒนาสารสังเคราะห์ของ retinoid ชื่อว่า Adapalene ซึ่งให้ประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าไม่แตกต่างจาก 0.05% retinoin แต่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ adapalene มีรายงานการเกิดผื่นระคายเคืองที่น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ retinoid⁽³⁵⁾

2.2.3 ยาทาแบบรวม (Combination therapy) ยาทาแบบรวมที่ได้รับการพัฒนาเป็นสูตรแรกในการรักษาฝ้าได้แก่ Kligman-Willis formular⁽³⁷⁾ ซึ่งประกอบไปด้วย 5% hydroquinone , 0.1% tretinoin, และ 0.1% dexamethasone โดยยาสูตร Kligman นี้จะทำให้เห็นผลการรักษาในอาทิตย์ที่ 3

อาทิตยเมือทาวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลาติดต่อกัน โดยเชื่อว่ากลไกในการทำงานของยาสูตรนี้คือการที่ tretinoin เป็นตัวป้องกันการ oxidized ของ hydroquinone และช่วยให้ hydroquinone ซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ดีขึ้น ในขณะที่ steroid จะช่วยลดการระคายเคืองของทั้ง hydroquinone และ retinoid อีกทั้งยังช่วยลดการเผาผลาญระดับเซลล์ (cellular metabolism) ซึ่งไปยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินได้⁽⁷⁾ ในปัจจุบันสูตรยาที่ได้รับความนิยมในการรักษาและเป็นสูตรยาที่ได้รับการวิจัยมากที่สุด⁽⁵⁾ ได้แก่ 4% hydroquinone, 0.05% tretinoin, และ 0.01% fluocinolone acetonide ใช้ 1 ครั้งก่อนนอนเท่านั้นโดยมีการทำวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาผื่นระหว่างการใช้ยาทั้ง 3 ตัว (triple combination cream) รวมกันกับการรวมตัวของยา 2 ชนิด (dual combination cream) ได้แก่ hydroquinone รวมกับ tretinoin, หรือ hydroquinone รวมกับ fluocinolone ,หรือ tretinoin รวมกับ fluocinolone พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ triple combination cream มีการหายของผื่นร้อยละ 26.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ dual combination therapy มีการหายของผื่นร้อยละ 9.5, 1.9, และ 2.5 ตามลำดับเท่านั้น⁽³⁸⁾

กล่าวโดยสรุปคือการใช้ triple combination therapy นั้นให้ผลการรักษาผื่นที่ดีกว่าการใช้ monotherapy หรือ dual therapy และแม้ว่าจะมีผลข้างเคียงจากการทา triple combination therapy ได้มาก เช่น อาการแดง, ผื่นลอก, อาการปวดแสบหรือร้อน, ความแห้ง, หรืออาการคันที่เกิดขึ้น แต่ก็ยังเป็นผลข้างเคียงที่มีความรุนแรงน้อยเป็นส่วนใหญ่⁽³⁸⁾

2.2.4 ยาทารักษาผื่นชนิดอื่นๆ

2.2.4.1 Azelaic acid เป็นสารสกัดจากเชื้อรา *Pityrosporum ovale* ซึ่งมีกลไกการทำงานในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแบบแข่งขันชนิดผันกลับได้ (weak reversible competitive inhibitor of tyrosinase) นอกจากนี้ยังมีผลที่เป็นพิษ (cytotoxic) และต้านการยับยั้งการแบ่งตัว (anti-proliferative) ของเซลล์เม็ดสีเมลานิน⁽³⁹⁾ และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระทำให้ผิวขาวขึ้นได้ โดยมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาเล็กน้อยได้แก่ อาการคัน แดงเล็กน้อย มีขุย และความรู้สึกร้อนผ่าวที่ผิวหนัง และมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ 20% Azelaic acid ในการรักษาผื่นเปรียบเทียบกับ Hydroquinoneพบว่า 20% Azelaic acid มีประสิทธิภาพการรักษาผื่นไม่ต่างกับ 4% hydroquinone ในการศึกษาในระยะเวลา 24 สัปดาห์⁽⁴⁰⁾ และให้ผลดีกว่า 2% Hydroquinone ในการศึกษา 6 เดือน⁽⁴¹⁾

2.2.4.2 Kojic acid เป็นสารสกัดจากเชื้อรา *Aspergilline oryzae* และ *Pennicillium* spp. ซึ่งมีกลไกการทำงานยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยไปจับกับทองแดงในตำแหน่ง enzyme's active site

ส่งผลทำให้ผิวขาวขึ้นได้ สาร Kojic acid มีขายทั่วไปในรูปแบบ 2% Kojic acid แต่พบมีรายงานผื่นแพ้ สัมผัสและการระคายเคืองอยู่ด้วย⁽⁴²⁾

2.2.4.3 Ascorbic acid หรือทราบในอีกชื่อคือวิตามินซี (vitamin C) มีกลไกการทำงานโดยไปจับกับทองแดงในตำแหน่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (enzyme's active site) และยับยั้ง dihydroquinindol-2-carboxyl acid oxidation มีผลทำให้เกิดสาร reduced dopaquinone ทำให้ผิวขาวขึ้น และมีความระคายเคืองน้อยกว่า hydroquinone อย่างไรก็ตาม Ascorbic acid นี้จะถูก oxidized อย่างรวดเร็วทำให้เป็นสารที่มีความไม่คงตัวสูง จึงมักถูกใช้ร่วมกับสารอื่นๆที่มีความคงตัวมากกว่า⁽⁴²⁾

2.2.4.4 Arbutin /deoxyarbutin เป็นอนุพันธ์หนึ่งของ hydroquinone ซึ่งสกัดมาจาก Uva ursi folium หรือ พืชในกลุ่มเบอรรี่ ได้แก่ ส่วนใบของบลูเบอรี่ และ แครนเบอรี่ มีกลไกยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส และยับยั้งการเจริญเติบโตของเมลานินโซม (melanosome) ทำให้มีผิวขาวขึ้นได้โดย deoxyarbutin จะเป็นสารที่มีประสิทธิภาพในการทำงานสูงกว่า arbutin⁽⁴²⁾

2.2.4.5 Licorice extract มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส และด้านการอักเสบ มีการศึกษาพบว่า licorice extract ให้ผลการรักษาได้ดีในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าชนิดตื้น⁽⁴³⁾

2.2.4.6 Soy สารสกัดจากถั่วเหลืองมีคุณสมบัติยับยั้งกระบวนการถ่ายโอนเม็ดสีเมลานิน (melanosome transfer) โดยป้องกันเซลล์เคอราติโนไซต์ (keratinocyte) จับกินเม็ดสีเมลานิน⁽⁴⁴⁾

2.3 การรักษาฝ้าด้วยการใช้สารเคมีลอกผิว (chemical peels)

สารเคมีหลายชนิดถูกนำมาใช้เพื่อเป็นการลอกผิวชั้นบนและกำจัดเม็ดสีเมลานินส่วนเกินออกไป พร้อมกันสารต่างๆที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ glycolic acid, salicylic acid, 1% tretinoin, Jesser solution (ส่วนประกอบของ salicylic acid, lactic acid, resorcinol, และ ethanol), และ 10% ถึง 50% trichloroacetic acid (TCA)⁽⁵⁾ จากการศึกษาพบว่าการใช้ chemical peel ให้ผลการรักษาฝ้าระยะสั้นได้ดี แต่ก็อาจทำให้เกิดการระคายเคือง ซึ่งจะนำไปสู่ post inflammatory hyperpigmentation ได้เช่นกัน ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีผิวสีคล้ำ ดังนั้นการรักษาฝ้าด้วย chemical peel จึงต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง และใช้ควบคู่ไปกับยาทาฟอกสีผิวอื่นๆดังที่กล่าวข้างต้น⁽⁵⁾

2.4 การรักษาฝ้าด้วยแสงความเข้มสูงและเลเซอร์ (Light and Laser therapies)

การรักษาฝ้าด้วยแสงความเข้มสูงและเลเซอร์ มีหลักการคือ

- เม็ดสีเมลานินสามารถดูดซับพลังงานแสงหลายช่วงคลื่นความถี่ (spectrum)

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

จากหลักการข้างต้นแสดงให้เห็นว่าลำแสงสามารถทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียงและทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ของผิวหนัง ซึ่งอาจนำไปสู่สีผิวที่เข้มขึ้นหลังจากเกิดกระบวนการอักเสบของผิวดังกล่าวตามมาได้ (post-inflammatory hyperpigmentation , PIH) ซึ่งยากต่อการรักษา ใช้ระยะเวลานาน และอาจเกิดภายหลังการรักษาด้วยเลเซอร์เป็นระยะเวลานานได้ (delayed onset) ดังนั้นในการรักษาฝ้าด้วยแสงความเข้มสูงและเลเซอร์จึงจำกัดการใช้ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีอื่นทั่วไปได้แก่ first line therapy แล้วไม่ดีขึ้นหรือเป็นฝ้าที่มีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป อีกทั้งยังต้องใช้ความระมัดระวังในการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีความเข้มของสีผิวสูงโดยเฉพาะใน Fitzpatrick skin type 4-6⁽⁵⁾

2.4.1 เลเซอร์ Q-switched

เป็นเลเซอร์ชนิดแรกๆที่ใช้ในการรักษาสีผิวที่ผิดปกติ มีการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าของ Q-switched พบว่า Q-switched ไม่ได้ทำให้ฝ้าจางลงแต่ในทางกลับกันในผู้ป่วยบางรายกลับทำให้ฝ้ามีสีเข้มขึ้นด้วย⁽⁴⁵⁾ ผลตัดชิ้นเนื้อก่อนและหลังจากการรักษาด้วย Q-switch ยังพบด้วยว่า หลังทำ laser ทันที เม็ดสีเมลานินจะออกจากเซลล์และในระยะเวลาหลายเดือนต่อมาพบว่าเม็ดสีเมลานินที่ชั้น epidermis กลับมาเท่าเดิมก่อนการรักษาและมีเมลานินที่ถูกจับกินด้วยเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นในชั้น dermis⁽⁴⁶⁾ จากข้อมูลดังกล่าวทำให้การใช้ Q-switched จึงไม่เป็นที่แนะนำในการรักษาฝ้า

2.4.2 Erbium: yttrium-aluminum-garnet

หรือที่เรียกว่า Erbium:YAG laser เป็นเลเซอร์ปรับสภาพผิวชนิดมีแผล (ablative resurfacing) ที่ปล่อยความยาวคลื่นที่ 2,940 นาโนเมตร โดยมีน้ำเป็นเป้าหมายของเลเซอร์ (target chromophore) มีการศึกษาของประสิทธิภาพของ erbium:YAG laser ในการรักษาฝ้าในผู้ป่วย Fitzpatrick skin type 2-5 ที่เป็นฝ้าชนิดยากต่อการรักษา (refractory melasma) และใช้ MASI score ในการประเมินผล พบว่าผู้ป่วยมีฝ้าที่จางลงทันทีหลังการรักษาแต่ในระยะเวลาการติดตาม 3-6 สัปดาห์กลับพบว่าผู้ป่วยทุกคนมีภาวะ PIH ทุกราย⁽⁴⁷⁾

2.4.3 Carbon dioxide and Q-switched alexandrite

Pulse CO₂ laser มีน้ำเป็นเป้าหมายการทำลายและมีความสามารถกำจัดเม็ดสีที่ชั้น epidermis ได้ ส่วน Q-switched alexandrite laser ปล่อยพลังงานคลื่นความถี่ 755 นาโนเมตร ซึ่งเป็นความยาวคลื่น

ที่ยาวกว่า Q-switched laser ทัวไปและมีความสามารถในการกำจัดเม็ดสีที่ชั้นหนังแท้ได้ ในทางทฤษฎี เชื่อว่าการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์ทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกันน่าจะให้ผลการรักษาที่ดี แต่มีการศึกษาในประเทศไทย⁽⁴⁸⁾ โดยศึกษาแบบ split-face ใช้ Q-switched alexandrite อย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับ ultrapulse CO₂ laser ในผู้ป่วย Fitzpatrick skin type 2-4 ที่เป็นฝ้าแบบรักษายาก (refractory melasma) พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม ทดลองมีผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันและพบว่าในผู้ป่วยที่มี skin type 4-5 จะมี PIH เกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2-4 และใช้เวลากว่า 3 เดือนกว่าที่ PIH จะหายไป และยังมีรายงานการเกิดรอยต่างขาว (transient hypopigmentation) ซึ่งใช้ระยะเวลากว่า 6 เดือนกว่าที่สีผิวจะกลับมาเป็นปกติ จากการศึกษาดังกล่าวจึง กล่าวได้ว่า laser ทั้งสองชนิดนี้ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อสีผิวไม่สม่ำเสมอหลังการรักษาได้ (postoperative dyspigmentation)

2.4.4 Fractional resurfacing

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ของ non ablative fractional laser (Fraxel) ซึ่งมีความยาวคลื่น 1,550 นาโนเมตรและมีน้ำเป็นเป้าหมายการทำลายของเลเซอร์⁽⁴⁹⁾ ในผู้ป่วยฝ้า 10 คนที่มี Fitzpatrick skin type 3-5 โดยทำเลเซอร์ 4-6 ครั้งห่างกันครั้งละ 1-2 สัปดาห์ ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วย ร้อยละ 60 มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีโดยสามารถทำให้ฝ้าจางลงได้ร้อยละ 75 -100 ในขณะที่พบว่าผู้ป่วยเพียง 1 คนที่เป็น PIH หลังการรักษา ทำให้ fractional resurfacing laser เป็นเลเซอร์อีกชนิดหนึ่งที่น่าจับตามอง สำหรับการรักษาฝ้าและเป็นเลเซอร์เพียงชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองในการรักษาฝ้าจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อโต้แย้งถึงประสิทธิภาพของเลเซอร์ชนิดนี้ในการรักษาฝ้าอยู่⁽⁵⁰⁾

2.4.5 Intense pulse light (IPL)

แสงความเข้มขั้นสูงหรือ IPL นี้เป็นแสงที่ไม่ได้มีต้นกำเนิดจากเลเซอร์ ให้แสงที่มีความยาวคลื่น ระหว่าง 515-1200 นาโนเมตร มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวเอเชีย⁽⁵¹⁾ ที่เป็นฝ้าชนิดผสมที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาและสารเคมีลอกผิว ให้ใช้ IPL ทุก 3 สัปดาห์ โดยทำทั้งหมด 4 ครั้งพบว่า IPL สามารถทำให้สีของฝ้าจางลงได้โดยจะลดฝ้าชนิดตื้นได้ดี ผลข้างเคียงของการใช้ IPL ได้แก่ อาการบวมแดงชั่วคราว, การตกสะเก็ดที่ใบหน้าซึ่งใช้เวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์กว่าจะหายเป็นปกติ อีกทั้งยังพบ PIH ร่วมด้วยได้บ่อย

กล่าวโดยสรุปคือปัจจุบันยังไม่มีเลเซอร์ใดที่ให้ผลการรักษาฝ้าได้ดีที่สุดและถาวร มีเพียง fractional resurfacing laser ได้แก่ erbium-doped fiber laser 1,550 นาโนเมตร ที่ดูมีความหวังที่สุดในการรักษาฝ้า ที่จะทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามยังมีรายงานการวิจัยบางฉบับที่ได้แย้งถึงประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์ชนิดนี้อยู่

3. Fractional non-ablative thulium fiber laser

ในปัจจุบันมีความสนใจในเรื่องปัญหาของผิวหนังที่มีอาการแสดงของการทำลายจากแสงแดด (photo aging) มากขึ้นเนื่องจากประชากรสูงอายุเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งการรักษาที่เป็นมาตรฐานได้แก่การใช้เลเซอร์ปรับสภาพผิวแบบมีแผล (ablative resurfacing) ได้แก่ carbon dioxide (CO_2 , 10,600 นาโนเมตร) หรือ erbium-doped yttrium aluminium garnet (Er:YAG, 2,970 นาโนเมตร) แต่การลอกผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ออกทั้งใบหน้านั้นจะเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ, การเกิดแผลเป็น, และสีผิวที่เข้มขึ้นหลังการอักเสบ (post inflammatory hyperpigmentation, PIH) ทำให้เกิดข้อจำกัดในการใช้เลเซอร์ดังกล่าวเนื่องจากต้องใช้ระยะเวลาในการดูแลรักษาผิวหลังทำเลเซอร์เป็นเวลานานหลายสัปดาห์⁽⁵²⁾ และเนื่องจากมีโอกาสเกิด PIH ได้ง่าย จึงจำกัดการใช้ในผู้ป่วยที่มี Fitzpatrick skin type น้อย เช่น type 1 หรือ 2 เท่านั้น⁽⁵³⁾ ทำให้มีการพัฒนาเลเซอร์ตัวอื่นๆ ขึ้นมาทดแทนเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าว จึงมีการพัฒนา non-ablative resurfacing ขึ้นมา ได้แก่ เลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น ใกล้ต่อแสงอินฟราเรดช่วงความยาวคลื่น 1,320, 1450, และ 1540 นาโนเมตร, คลื่นวิทยุความถี่สูง (radio frequency), pulse dye ชนิดความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ที่มีฮีโมโกลินเป็นตัวดูดแสง, Nd-YAG (ความยาวคลื่น 1,064 นาโนเมตร), การใช้อัลตราซาวด์จำเพาะ (focused ultrasonography) เป็นต้น ซึ่งเป็นเลเซอร์ที่มีเป้าหมายที่บริเวณชั้นหนังแท้ และรักษาชั้นหนังกำพร้าเอาไว้ ความร้อนที่ชั้นหนังแท้้นั้นมากเพียงพอที่จะทำลายโปรตีนและกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ได้ โดยที่ไม่ทำอันตรายต่อหนังกำพร้า ทำให้ผลข้างเคียงจากเลเซอร์น้อยกว่า ablative resurfacing⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามผลการรักษานั้นด้อยกว่า ablative resurfacing มาก⁽⁵²⁾ ทำให้ต่อมามีการพัฒนาเลเซอร์เป็น Fractional photothermolysis

Fractional photothermolysis เป็นแนวทางใหม่ในการใช้ laser⁽¹⁰⁾ เพื่อการปรับสภาพผิวที่มีทั้งแบบชนิดมีและไม่มีแผล (ablative and non-ablative fractional resurfacing laser) โดยกลไกการทำงานจากการรวมแสงเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่นชนิดต่างๆ กันซึ่งขึ้นอยู่กับแหล่งกำเนิดแสงแต่ละชนิด และให้ลำแสงส่องผ่านเลนส์ซึ่งมีช่องเปิดขนาดเล็กจำนวนมาก จากนั้นลำแสงจะเปลี่ยนเป็นความร้อนทำลายหนังแท้และ/หรือหนังกำพร้า เรียกว่าส่วนของผิวหนังซึ่งถูกทำลายด้วยแท่งลำแสงนี้ว่า “microscopic treatment zone (MTZ)” ซึ่งมีขนาดเล็กมากจนไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า มีความสามารถลงไปถึงผิวหนังได้ลึกสุด 1.5 มิลลิเมตรขึ้นกับชนิดของแหล่งกำเนิดแสง⁽⁵²⁾ การทำลายด้วยแท่งลำแสงดังที่กล่าวไปแล้วนี้ทำให้การทำลายผิวเฉพาะบริเวณ MTZ โดยความร้อนจะไม่กระจายออกไปที่ผิวบริเวณข้างเคียงทำให้ผิวหนังบริเวณดังกล่าวยังคงปกติหรือที่เรียกว่า skip areas ซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งอาหารและโครงสร้างให้กับบริเวณ MTZ ได้ต่อไป ซึ่งทำให้การหายของแผลได้อย่างรวดเร็ว จากนั้น MTZ จะเปลี่ยนไปเป็นจุด

เนื้อตายเล็กๆที่มีทั้งส่วนชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้รวมอยู่ เรียกว่า Microscopic Epidermal Necrotic Debris (MENDs) และ MENDs จะค่อยๆหลุดออกจากผิวหนังภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์พร้อมกับการสร้างผิวขึ้นมาใหม่ (re-epithelization) ภายใน MENDs นี้จะมีปริมาณของเม็ดสีเมลานินอยู่ปริมาณมาก จึงเชื่อว่า fractional photothermolysis สามารถรักษาผิวที่มีสีผิดปกติได้จากกลไกนี้ด้วย⁽⁵²⁾ นอกเหนือจากความสามารถในการกระตุ้นคอลลาเจน ซึ่งพบว่าหลังจากทำเลเซอร์แล้วยังมีการสร้าง collagen ใหม่อย่างต่อเนื่องได้ถึงระยะเวลาสูงสุด 3 เดือน และในทางทฤษฎีเลเซอร์ตัวนี้น่าจะทำให้ผิวหนังมีการอักเสบน้อยกว่าเลเซอร์ตัวอื่นๆส่งผลให้ความน่าจะเป็นที่จะเกิด PIH น้อยกว่าด้วย⁽⁵⁾

3.1 ข้อมูลการศึกษา Fractional Photothermolysis ในการรักษาโรคผิวหนังต่างๆ⁽⁵²⁾

3.1.1 ผิวหนังที่มีร่องรอยความเสื่อมของผิวจากแสงแดด (photoaging)

3.1.2 แผลเป็นจากสิว (Acne scar)

3.1.4 แผลเป็นชนิดอื่นๆ ได้แก่ hypopigmented scar, surgical scar, hypertrophic scar

3.1.4 โรคของสีผิวผิดปกติ ได้แก่ melasma, hemangioma, minocycline-induced hyperpigmentation, granuloma annulare, disseminated superficial actinic porokeratosis และ colloid millium

3.2 ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการรักษา

แม้ว่า Fractional resurfacing laser แบบมีแผลหรือไม่มีแผลจะได้รับการยอมรับว่ามีความปลอดภัยและผลข้างเคียงหลังการรักษาน้อยกว่าในกลุ่ม ablative resurfacing ก็ยังมีรายงานถึงผลข้างเคียงต่างๆได้ดังต่อไปนี้

3.2.1 การติดเชื้อ โดยเฉพาะ การติดเชื้อเริม (herpes simplex virus) ซึ่งมีรายงานเป็นการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดหลังจากการทำ fractional laser โดยพบได้ร้อยละ 2 และมักแสดงอาการให้เห็นเป็นแผลตื้นๆร่วมกับอาการเจ็บในสัปดาห์แรกหลังการรักษาผู้ป่วยที่เป็นเริมจะเพิ่มโอกาสเกิดแผลเป็นมากขึ้นด้วย⁽⁵⁴⁾ ในขณะที่การติดเชื้อราได้แก่เชื้อ candida และ pityrosporum มีรายงานร้อยละ 1.2 ส่วนการติดเชื้อแบคทีเรียพบได้น้อยโดยพบเพียงร้อยละ 0.1⁽⁵²⁾

3.2.2 การเกิดสิว มีรายงานการเกิดร้อยละ 2-10 ชนิดความรุนแรงของสิwapานกลางถึงมาก ซึ่งเป็นรายงานที่ต่ำกว่าการใช้ ablative resurfacing อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถรักษาด้วยการรับประทานยาฆ่าเชื้อ หรือสามารถให้ยาก่อนการรักษาด้วยเลเซอร์เพื่อป้องกันการเกิดสิวได้เช่นกัน⁽⁵⁴⁾

3.2.3 อาการแดงของผิวเป็นระยะเวลานาน (prolonged erythema) อาการแดงของผิวหลังทำเลเซอร์ทันทีเป็นปฏิกิริยาที่พบหลังทำการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ non-ablative fractional

resurfacing ได้อยู่แล้วและอาจใช้เวลา 3 วันกว่าอาการแดงจะหายไป และอาการแดงที่เป็นยาวนานกว่า 4 วันจะถือว่าเป็น prolong erythema ซึ่งได้รับรายงานน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันที⁽⁵⁴⁾ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ ablative fractional resurfacing จะถือว่ามีความ prolonged erythema เมื่อมีอาการแดงของผิวหนังเป็นระยะเวลาที่มากกว่า 1 เดือนขึ้นไปซึ่งพบเป็นร้อยละ 12.5 ของผู้ป่วย และมักหายได้เองโดยใช้เวลานานถึง 3 เดือน⁽⁵⁴⁾

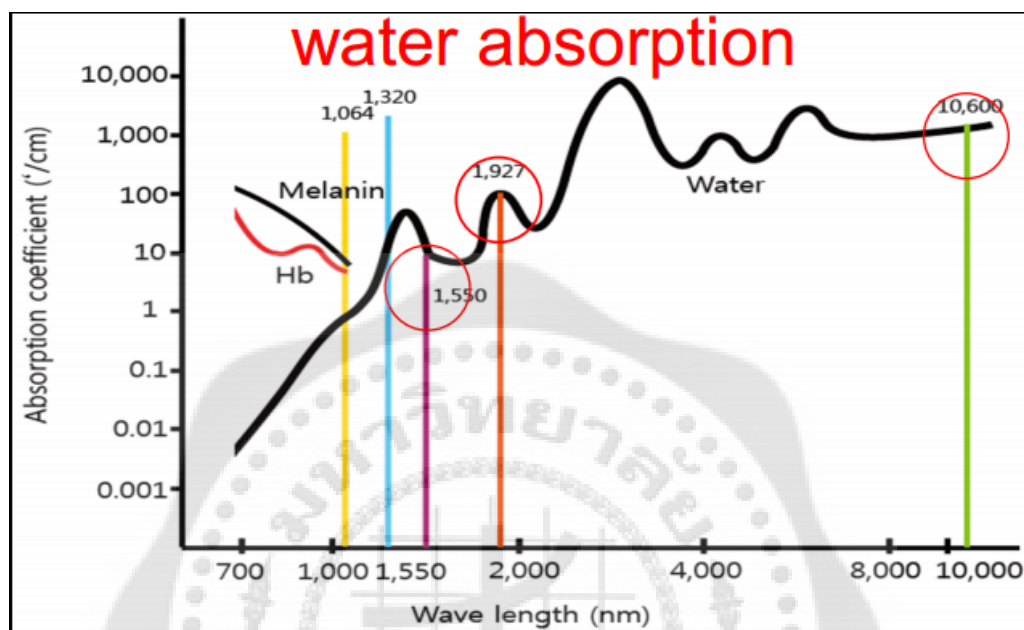
3.2.4 การเปลี่ยนแปลงของสีผิว (pigmentary alteration) การเกิดรอยด่างขาวแบบถาวร (permanent hypopigmentation) เป็นอาการข้างเคียงที่เจอได้น้อยมากในการทำ ablative fractional resurfacing เมื่อเปรียบเทียบกับ traditional resurfacing laser อื่นๆอย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดสีผิวด่างขาวกว่าผิวกปกติแบบชั่วคราว 15 วันหลังทำเลเซอร์ ในผู้ป่วย 1 ราย โดยมีประวัติการทาสารฟอกผิวก่อนเข้ารับการรักษ⁽⁵⁵⁾ การเกิดรอยดำหลังทำเลเซอร์ (hyperpigmentation) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้จากการรักษาด้วยเลเซอร์ทั้งแบบ ablative และ non-ablative fractional resurfacing อัตราการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวขึ้นกับระดับพลังงานของเลเซอร์และความเข้มของสีผิวของผู้ป่วย โดยพบอัตราดังกล่าวได้สูงถึงร้อยละ 12⁽⁵⁶⁾ ซึ่งยังคงเป็นอัตราที่ต่ำกว่าการใช้ traditional resurfacing ซึ่งพบอัตราการเกิด hyperpigmentation ผู้ที่มีสีผิวเข้ม (skin type 3) ได้สูงถึงร้อยละ 50⁽⁵⁷⁾

3.2.5 การเกิดแผลเป็น (scarring) มีรายงานการเกิดแผลเป็นนูน (hypertrophic scar) หลังทำเลเซอร์ปรับสภาพผิวแบบมีแผล⁽⁵⁸⁾ ที่มีการใช้พลังงานสูงบริเวณลำคอ จึงมีการแนะนำให้ใช้พลังงานต่ำในตำแหน่งที่ง่ายต่อการเกิดแผลเป็นได้แก่ รอบดวงตาหรือ บริเวณกระดูกกราม หรือการติดเชื้อหลังจากทำเลเซอร์ก็เพิ่มโอกาสการเกิดแผลเป็นสูงขึ้นได้⁽⁵²⁾ อย่างไรก็ตามการใช้ เลเซอร์ปรับสภาพผิวที่พลังงานต่ำจะสามารถรักษาแผลเป็นได้ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น

3.3 เลเซอร์ Thulium fiber laser

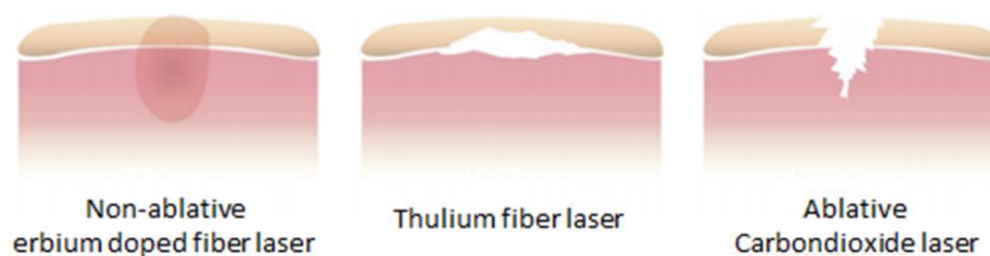
Thulium fiber laser เป็นเลเซอร์กลุ่ม fractional non-ablative ที่มีแหล่งกำเนิดแสงจากหลอดต้นกำเนิดพลังงานแสง thulium fiber ที่มีช่วงความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตร โดยมีน้ำเป็นตัวดูดแสง เดิมทีถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ร่วมกับ fractional 1,550 นาโนเมตร erbium-doped fiber laser (Fraxel®-dual) เนื่องจาก fractional erbium-doped fiber laser ไม่สามารถรักษาพยาธิสภาพที่บริเวณชั้นหนังกำพร้าได้ เช่น รอยโรคความผิดปกติของสีผิวที่อยู่ชั้นหนังกำพร้า จึงมีการใส่ thulium fiber laser 1,927 นาโนเมตรร่วมเข้าไปด้วย ซึ่งความยาวคลื่นดังกล่าวสามารถดูดซับโมเลกุลของน้ำที่อยู่ในเซลล์และหลอดเลือดได้มากกว่า erbium-doped fiber laser (Fraxel® laser) ถึง 10 เท่า และเนื่องจากชั้นหนังกำพร้ามีปริมาณน้ำมาก ทำให้เลเซอร์ชนิดนี้มีความสามารถในการจับกับผิวชั้นหนังกำพร้าได้ดีกว่า erbium-doped fiber

laser แต่น้อยกว่า CO₂ laser จึงทำให้ thulium fiber laser มีคุณสมบัติกึ่งกลางระหว่าง ablative และ non-ablative ดังภาพประกอบ 3



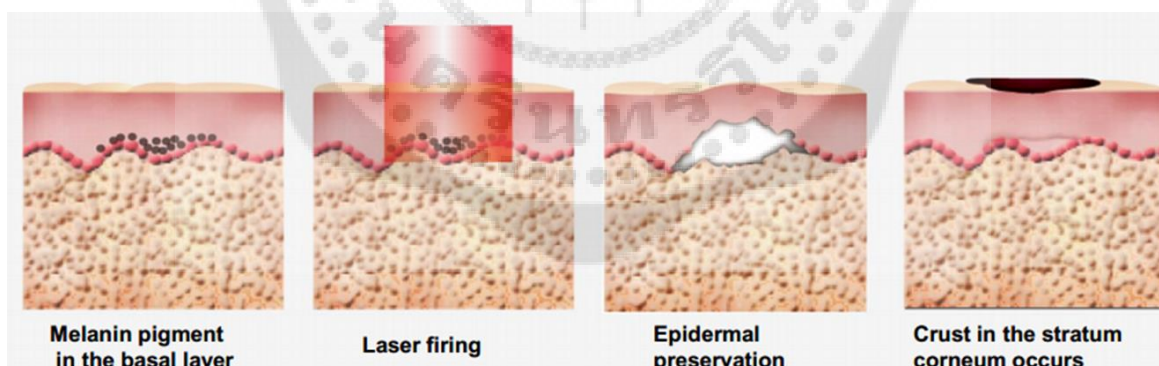
ภาพประกอบ 3 แสดงความสามารถในการจับทำลายน้ำของคลื่นเลเซอร์ความยาวต่างๆ จะเห็นได้ว่า CO₂ laser มีความสามารถในการจับกับน้ำได้สูงที่สุด รองลงมาคือ thulium fiber laser และ erbium-doped fiber laser มีความสามารถจับกับน้ำต่ำที่สุดเมื่อเทียบระหว่าง 3 คลื่นความถี่

Fractional Thulium fiber laser สามารถแก้จุดบกพร่องของ ablative laser อย่าง CO₂ laser และ non-ablative laser อย่าง erbium fractional laser 1,540-1,550 นาโนเมตร เนื่องจากมีคุณสมบัติระหว่าง ablative และ non-ablative laser ทำให้ไม่มีการทำลายผิวชั้นหนังกำพร้าส่วนบนแต่จะลงไปทำลายบริเวณระหว่างหนังกำพร้าส่วนล่างและหนังแท้ ส่วนบน คุณสมบัติดังกล่าวทำให้รักษารอยโรคที่ชั้นหนังกำพร้าได้โดยเฉพาะร่องของสิวที่ผิดปกติได้ดีกว่า erbium doped fiber laser อีกทั้งแผลที่เกิดจากการทำเลเซอร์จะหายเร็ว ผู้ป่วยมี downtime น้อยและโอกาสเกิด PIH น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ ablative laser ดังภาพประกอบ 4



ภาพประกอบ 4 เปรียบเทียบกลไกการทำงานของเลเซอร์ที่มีพลังงานต่างกันต่อผิวหนังกำพืด

กลไกการทำงานของ fractional thulium fiber laser 1,927 นาโนเมตร ไม่ได้แตกต่างจากหลักการของ fractional photothermolysis อื่นๆ คือการมีลำแสงขนาดเล็กจำนวนมากที่เรียกว่า “Microscopic treatment zone (MTZ)” ลงมาทำลายที่ส่วนต่อระหว่างหนังกำพืดส่วนล่างและหนังแท้ส่วนบน โดยลงลึกไม่เกิน 300 ไมโครเมตร จากนั้น MTZ จะเปลี่ยนไปเป็นจุดเนื้อตายเล็กๆ ที่เรียกว่า Microscopic Epidermal Necrotic Debris (MENDs) เป็นสะเก็ดเล็กๆ ให้เห็นบนผิวหนัง หลังจากนั้น MENDs ซึ่งมีส่วนของเม็ดสีเมลานินที่ถูกทำลายไปด้วย จะค่อยๆ หลุดออกภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์พร้อมกับกับการสร้างผิวหนังใหม่ (re-epithelization) จากอาหารและโครงสร้างของผิวหนังบริเวณที่ไม่ถูกความร้อนจากแสงเลเซอร์ทำลาย ดังภาพประกอบ 5



ภาพประกอบ 5 แสดงกลไกการทำงานของ fractional thulium fiber laser 1,927 นาโนเมตร

3.3.1 Thulium fiber laser กับการรักษาโรคทางผิวหนัง

มีการศึกษางานวิจัยแบบย้อนหลัง (retrospective) เกี่ยวกับการฟื้นฟูสภาพผิว (rejuvenation) บริเวณหน้าอก (chest wall) ของ WU DC et al 2014 เปรียบเทียบการฟื้นฟูสภาพผิวระหว่างการใช้อลูมิเนียม

fiber laser 1.927 นาโนเมตรแบบความหนาแน่นสูง (high density) ร่วมกับ Q-switched alexandrite laser และ long pulse dye laser เทียบกับการใช้ Intense pulse light (IPL) อย่างเดียว ผลการวิจัยโดยประเมินจากภาพถ่ายก่อนและหลังพบว่า รอยเหี่ยวย่น, สภาพผิวหยาบ, สีผิวที่ผิดปกติ, และเส้นเลือดฝอยเล็กๆ มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นหลังการรักษาด้วยวิธีทั้งสองแบบไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁹⁾

ยังมีงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ thulium fiber laser ในการรักษาผิวที่มีร่องรอยการทำลายจากแสงแดด (photodamage) แบบ pilot study โดย Kristel D. Polder, MD et al ทำการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ thulium fiber laser รักษาผิวที่มีร่องรอยการทำลายจากแสงแดดได้แก่ กระแดด (solar lentigene), ริ้วรอยแบบตื้น (fine wrinkle), ริ้วรอยแบบลึก (coarse wrinkle), สีผิวไม่สม่ำเสมอ (mottled hyperpigmentation), และ ความหยาบของผิวหยาบ (textural irregularities) ในบริเวณที่ไม่ใช่ใบหน้า มีผู้เข้าร่วมโครงการ 9 ราย ผ่านการทำเลเซอร์ 3 ครั้งโดยแต่ละครั้งใช้ระยะเวลาห่างกัน 3-4 สัปดาห์ ค่าพลังงาน 10-20 มิลลิจูล ทำ 4-8 รอบบริเวณรอยโรค และประเมินผลหลังสิ้นสุดการรักษา 1 เดือนโดยผู้ป่วยและแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทดลองใช้ระบบการให้คะแนน Quartile grading scale (0-4) (0 = none, 1 = 1-25%, 2 = 26-50%, 3 = 51-75%, and 4 = 76-100% improvement) ผลการวิจัยพบว่าผิวมีคุณภาพที่ดีขึ้นหลังการรักษาโดยมีค่าเฉลี่ย Quartile grading scale (0-4) เท่ากับ 3.25 ± 10 หน่วย หรือหมายถึงมีคุณภาพของผิวดีขึ้น เป็นร้อยละ 51-75 เมื่อเทียบกับค่า baseline ผู้เข้าวิจัยมีภาวะข้างเคียงหลังการรักษาได้แก่ ผิวแดงระดับปานกลาง มีอาการบวม คันและผิวลอกเล็กน้อย ไม่มีรายงานการเกิดแผลเป็นหรือภาวะผิวคล้ำหรือจางลงจากการอักเสบ (hypo-or hyperpigmentation)⁽¹²⁾

Polder KD, et al ทำการศึกษากการใช้ thulium fiber laser ในการรักษา กระเนื้อ (macular seborrheic keratoses) บริเวณผิวหนังที่ไม่ใช่ใบหน้า ได้แก่ บริเวณแขนขา คอ และหน้าอก ในผู้เข้าร่วมวิจัย 6 คน ทำการรักษาด้วย thulium fiber laser 3 ครั้งทุก 3-4 สัปดาห์ โดยตั้งค่าพลังงาน 10-20 มิลลิจูล ทำซ้ำ 4-8 รอบที่บริเวณรอยโรค ครอบคลุมพื้นที่ร้อยละ 30-55 ของพื้นที่ทั้งหมด จากนั้นจึงนัดติดตามคนไข้ในเดือนที่ 1, 3, และ 6 หลังทำการรักษา โดยนับจำนวนของกระเนื้อ ร่วมกับความหนาของกระ และผลข้างเคียงหลังการรักษาพบว่า ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการรักษามีจำนวนกระเนื้อลดลงถึงประมาณร้อยละ 50 และในเดือนที่ 3 และ 6 ก็ยังมีการลดลงของกระเนื้ออย่างต่อเนื่อง รวมถึงความหนาของกระเนื้อลดลงไปด้วย อีกทั้งผลข้างเคียงจากการทำเลเซอร์มีเพียงอาการบวมแดงเล็กน้อยเท่านั้น⁽⁶⁰⁾

Weiss ET, et al ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา Actinic keratosis ที่ใบหน้าซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่เกิดจากการโดนแสงแดดทำลายผิวหนังเรื้อรัง และสามารถเปลี่ยนแปลง

กลายเป็นมะเร็งผิวหนังได้ โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective clinical trial) ในผู้ป่วย 24 ราย ทำการรักษาด้วย thulium fiber laser 1,927 นาโนเมตร 4 ครั้ง และติดตามอาการในเวลา 6 เดือนหลังการรักษา พบว่าพยาธิสภาพมีปริมาณลดลงถึงร้อยละ 86.6 มีความปลอดภัยและผู้ป่วยมีความพอใจในการรักษาสูง ทำให้ thulium fiber laser เป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่ให้ผลการรักษา actinic keratosis ได้
อย่างดี⁽⁶¹⁾

3.3.2 การใช้ประโยชน์จาก Thulium laser ในการรักษาผู้ป่วยโรคอื่นๆ

3.3.2.1 โรคระบบทางเดินปัสสาวะ มีการใช้ thulium laser ในการรักษาอาการทางเดินท่อปัสสาวะอุดตันจากโรคต่อมลูกหมากโต พบว่าใช้ระยะเวลาการผ่าตัดน้อยกว่าวิธีการผ่าตัดแบบมาตรฐาน แพทย์สามารถเห็นพยาธิสภาพได้อย่างชัดเจน และผู้ป่วยเสียเลือดน้อยกว่า ผู้ป่วยสามารถเอาท่อสวนปัสสาวะออกหลังจากผ่าตัดด้วยวิธีนี้ได้เร็วกว่าอีกทั้งเวลาที่พักรักษาตัวที่อยู่ในโรงพยาบาลสั้นกว่า การผ่าตัดแบบปกติ การใช้ thulium laser นี้ถือว่าเป็นวิธีที่ปลอดภัยและได้ผลดีในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโต โดยไม่จำกัดขนาดของต่อมลูกหมากที่จะทำการผ่าตัด⁽⁶²⁾ นอกจากนี้ยังมีการทดลองใช้ thulium : yttrium-aluminum-garnet laser ในการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะอีกด้วย⁽⁶³⁾ ซึ่งพบว่าได้ผลการรักษาที่ดีและสามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้

3.3.2.2 โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ งานวิจัยเปรียบเทียบการรักษาหูดหงอนไก่ (condyloma accuminata) บริเวณอวัยวะเพศชายและภายในท่อปัสสาวะ (urethra) ระหว่าง Thulium และ Nd-YAG laser ผลการวิจัยพบว่า thulium laser ให้ผลการรักษาได้ดีและปลอดภัย โดยผู้ป่วยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคไม่แตกต่างจาก Nd-YAG laser มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาและแผลเป็นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁽⁶⁴⁾

3.2.2.3 ศัลยกรรมระบบประสาท โดยใช้ 2 ไมโครเมตร thulium laser ร่วมกับ bipolar forceps, cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) และ เครื่องมือพื้นฐานสำหรับการทำผ่าตัดขนาดเล็กอื่นๆ ในการผ่าตัดก้อนเนื้อ meningioma ในสมองออก ผลการศึกษาในผู้ป่วย 20 ราย พบว่า thulium laser เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการผ่าตัดได้ดีโดยเฉพาะในช่วงที่ทำให้ก้อนเนื้อมีขนาดเล็กลง และสามารถหยุดเลือดได้อย่างดี⁽⁶⁵⁾

3.2.2.4 โรคทางโสต ศอ นาสิก ในการผ่าตัดมะเร็งที่ทางเดินหายใจส่วนต้นผ่านทางช่องปากโดยใช้หุ่นยนต์พบว่า thulium : YAG laser มีความสามารถเอาก้อนเนื้อออกได้ดีและปลอดภัยไม่ต่างจากการใช้ electrocautery ทั่วๆไปแต่พบว่าการผ่าตัดโดยใช้ thulium: YAG นั้นมีความเที่ยงตรงในการตัดก้อนเนื้อมากกว่าและผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวดหลังผ่าตัดน้อยกว่า⁽⁶⁶⁾

4. Thulium fiber laser และการรักษาฝ้า

เนื่องจาก fractional photothermolysis เป็นเลเซอร์ที่น่าจับตามองในแง่ของการรักษาฝ้า โดยเป็นเลเซอร์ชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองในการรักษาฝ้าในประเทศอเมริกา อย่างไรก็ตาม erbium-doped fiber laser ซึ่งเป็น fractional photothermolysis ชนิดหนึ่งที่มีความยาวคลื่น 1,550 นาโนเมตรก็ยังให้ผลการรักษาที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ถึงประสิทธิภาพ⁽⁵⁰⁾ จึงมีผู้ให้ความสนใจต่อ thulium fiber laser ซึ่งมีความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตรที่สามารถจับกับเป้าหมายซึ่งเป็นน้ำได้มากกว่า erbium-doped fiber laser ถึง 10 เท่าและ ลดลึกได้มากที่สุด 200 นาโนเมตร คุณสมบัติดังกล่าวทำให้ thulium fiber laser น่าที่จะสามารถรักษารอยโรคที่ชั้นผิวหนังกำพืดและรอยโรคเกี่ยวกับความผิดปกติของสีผิวที่มีพยาธิสภาพอยู่บริเวณชั้นผิวหนังดังกล่าว

ฝ้าเป็นโรคผิวหนังที่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของโรคแน่ชัด จากพยาธิวิทยาของรอยโรคพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเมลานิน ซึ่งมีทั้งชนิดที่มีการสะสมบริเวณหนังกำพืด หนังแท้ และ แบบผสม แต่มี ปริมาณเซลล์เมลานินไซโตไม่ต่างจากเดิมหรือมีเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น และแม้ว่าจะมีวิธีในการรักษา ฝ้ามากมาย แต่ผลการรักษาของฝ้านั้นยังไม่เป็นที่น่าพอใจ ทั้งนี้เนื่องจากมีการกลับเป็นใหม่ของฝ้า และ ผลข้างเคียงจากยาและวิธีการรักษาอื่นที่ใช้ รวมถึงยังไม่มีเลเซอร์ตัวใดที่สามารถรักษาโรคฝ้าได้ถาวร อีกทั้งยังมีผลข้างเคียงจากการรักษาไม่มากนักน้อย จึงทำให้ยังคงมีผู้วิจัยพัฒนาการรักษา การป้องกันหรือการ ยืดระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของรอยโรค เพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง จาก การศึกษาการรักษาฝ้าที่ผ่านมาของ Fractional photothermolysis ที่ให้ผลที่น่าพึงพอใจมากกว่าเลเซอร์ ชนิดอื่นๆ ทำให้ thulium fiber laser ซึ่งจับกับน้ำที่หนังกำพืดได้มากกว่า erbium-doped fiber laser เป็น ที่น่าจับตามองในการรักษาฝ้าด้วย

Kristel D, et al. ในปี 2011⁽⁶⁷⁾ ได้ทำการศึกษาการรักษาฝ้าด้วย thulium fiber laser แบบการ ทดลองใช้กับกลุ่มย่อย (pilot study) ต่ออาสาสมัคร 14 คน อายุระหว่าง 30 ถึง 80 ปี เป็นเพศหญิง 13 คน และเพศชาย 1 คน มีฝ้าที่บริเวณใบหน้า สีผิว Fitzpatrick skin type 1-4 และไม่มีประวัติการใช้ยาทาสดีย รอยโรคหรือเรตินอยด์มา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้ง 14 คนผ่านการทำเลเซอร์ 3-4 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์โดยมีการตั้งค่าพลังงานดังต่อไปนี้

- ครั้งที่ 1 ใช้ พลังงาน 10 มิลลิจูลส์ ทำ 6-8 รอบ ครอบคลุมพื้นที่รอยละ 20-45 ความหนาแน่นรวม เท่ากับ 252-672 MTZ ต่อตารางเซนติเมตร พลังงานเฉลี่ยรวมเท่ากับ 1.42 กิโลจูลส์

- ครั้งที่ 2 ใช้พลังงาน 10-15 มิลลิจูลส์ ทำ 8 รอบ ความหนาแน่นรวมเท่ากับ 328-672 MTZ ต่อตารางเซนติเมตร พลังงานเฉลี่ยรวมเท่ากับ 1.61 กิโลจูลส์

- ครั้งที่ 3 ใช้พลังงาน 10-20 มิลลิจูลส์ ทำ 8 รอบ ความหนาแน่นรวมเท่ากับ 372-784 MTZ ต่อตารางเซนติเมตร พลังงานเฉลี่ยรวมเท่ากับ 1.77 กิโลจูลส์

- ครั้งที่ 4 ใช้พลังงาน 10-15 มิลลิจูลส์ ทำ 8 รอบ ความหนาแน่นรวมเท่ากับ 520-584 MTZ ต่อตารางเซนติเมตร พลังงานเฉลี่ยรวมเท่ากับ 2.44 กิโลจูลส์

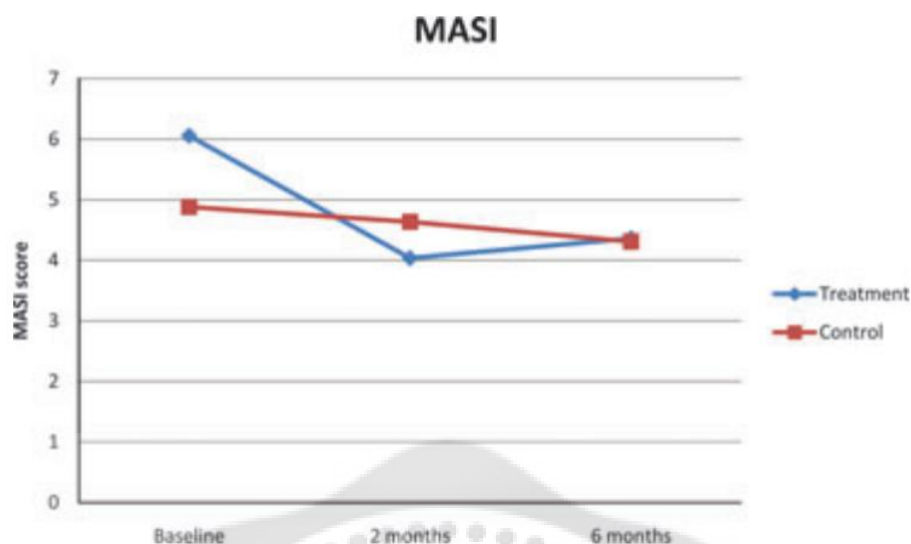
มีการถ่ายภาพบันทึกภาพของผู้ป่วยก่อนและหลังทำเลเซอร์ทุกครั้ง และแนะนำให้หลีกเลี่ยงแสงแดด 7-10 วันหลังการรักษา รวมทั้งใช้ยาทากันแดดที่สามารถป้องกัน UVA และ UVB ได้ SPF อย่างน้อยเท่ากับ 30 และหลังจากรักษาด้วยเลเซอร์ 4 วัน ให้ผู้ป่วยใช้ 4% hydroquinone พร้อมนัดติดตามอาการของผู้ป่วยในเดือนที่ 1, 3, และ 6 หลังการรักษาและถ่ายรูปใบหน้าของผู้ป่วยไว้ทุกการนัดหมาย เพื่อประเมิน MASI score โดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 3 ท่าน ผลการทดลองพบว่าในเดือนที่ 1 หลังการรักษาผู้ป่วยมีค่า MASI score ลดลงถึงร้อยละ 51, และในเดือนที่ 3 และ 6 ลดลงเป็นร้อยละ 33 และ 34 ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline MASI score มีรายงานถึงผลข้างเคียงหลังการรักษาเป็นความแดงของผิวหนังระดับปานกลาง บวมเล็กน้อย และไม่มีรายงานการเกิดรอยคล้ำหรือรอยด่างรวมถึงแผลเป็นหลังการรักษา

Goldman, Butterwick, et al. ในปี 2013⁽⁶⁸⁾ ทำการศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective study) ในการใช้ thulium fiber laser ในกลุ่มผู้ป่วยฝ้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา จำนวน 20 รายที่มี Fitzpatrick skin type 2-4 รักษาด้วย Thulium fiber laser ค่าพลังงาน 10-20 มิลลิจูลส์ต่อตารางเซนติเมตร ครอบคลุมพื้นที่ร้อยละ 60-70 ถ่ายรูปก่อนและหลังรักษาผู้ป่วยและให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ไม่มี ความเกี่ยวข้องกับงานวิจัย 4 รายประเมิน MASI score ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์, 3-6 เดือน, และ 6-12 เดือน หลังการรักษา พบว่าที่ 4 สัปดาห์หลังรักษาผู้ป่วยมีค่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 60) รายงานว่ามีรอยโรคลดลงมากกว่าร้อยละ 50 แต่มีรายงานการกลับเป็นซ้ำของฝ้า 7 รายจากผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 46.6) ที่มาติดตามการรักษาเมื่อเวลา 10.2 เดือนหลังทำเลเซอร์ และมีรายงานการเกิด PIH 2 ราย (ร้อยละ 2)

การศึกษาของ Ho, S.G.Y ในปี 2013⁽⁶⁹⁾ ทำการศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective study) ใช้ thulium fiber laser ในประชากรจีนที่เป็นฝ้า โดยประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ เครื่องเลเซอร์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาระหว่างปี 2009-2010 จำนวน 11 รายที่ได้รับการบันทึกภาพถ่าย ก่อนและหลังรักษาและได้รับการประเมิน MASI score โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทดลอง 2 ท่าน รวมถึงมีแบบสอบถามถึงความพึงพอใจของผู้ป่วยด้วย ผลการทดลองพบว่าการรักษาฝ้าด้วย เลเซอร์ลด MASI score ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ในสัปดาห์แรก, เดือนที่ 1 และ เดือนที่ 2 หลังการ

รักษา แต่ในเดือนที่ 3 หลังการรักษากลับพบว่าค่า MASI score กลับไม่ลดลง สำหรับระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษานั้นพบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจสูงผลข้างเคียงหลังการรักษามีผิวด่าง บวมและตกสะเก็ด หลังทำเลเซอร์และมี ผู้ป่วย 1 รายที่เกิด PIH

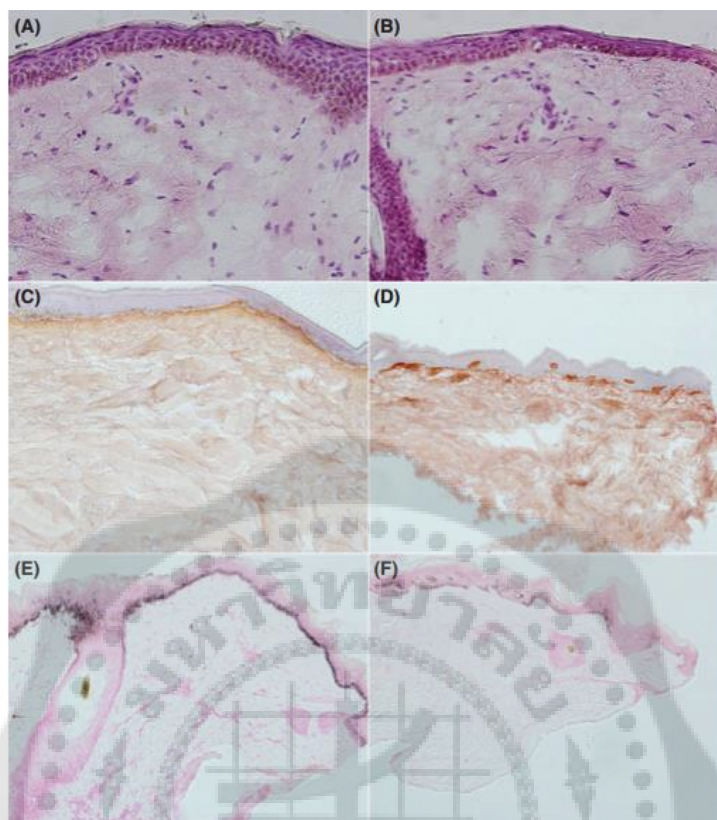
Hyung Min Lee, MD, et al. ในปี 2013⁽⁵⁰⁾ ทำการศึกษาการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องผิวด่างและใบหน้าที่มีร่องรอยการถูกทำลายจากแสงแดด (photoaging) ในผู้ป่วยชาวเอเชีย ซึ่งเป็นการทดลองแบบ clinical trial แบบ ไปข้างหน้า (prospective) มีผู้ป่วยเพศหญิงเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 25 ราย แบ่งออกเป็น ผู้ป่วยที่มีปัญหาผิวด่างแสงแดดทำลาย 25 ราย ในจำนวนดังกล่าวมีผู้ป่วยที่มีโรคผิวด่างร่วมด้วย 8 ราย (ร้อยละ 30) สีผิวของผู้เข้าร่วมวิจัย Fitzpatrick skin type 3 ทั้งหมด 23 รายและ type 4 อีก 2 ราย แบ่งใบหน้าของผู้ป่วยออกเป็น 2 ฝ่ายได้แก่ฝั่งทดลองซึ่งเป็นด้านที่มีความรุนแรงของรอยโรคมากกว่าอีกด้าน ให้ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ ส่วนอีกซีกของใบหน้าเป็นด้านควบคุมซึ่งไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใด ผู้ป่วยผ่านการทำเลเซอร์ระยะห่าง 3 สัปดาห์ ทั้งหมด 3 ครั้ง ตั้งค่าพลังงาน 10 มิลลิจูลส์ 10 รอบ ครอบคลุมพื้นที่เฉลี่ยร้อยละ 30 โดยหลังทำการรักษาผู้ป่วยถูกแนะนำให้เลี่ยงการโดนแดดและทายากันแดดแบบครอบคลุมกว้าง (board spectrum) ทุกวัน โดยระหว่างระยะเวลาของงานวิจัยผู้ป่วยไม่สามารถใช้ผลิตภัณฑ์ใดที่ทำให้สีผิวเปลี่ยนแปลง มีการติดตามผลการรักษาในเดือนที่ 2 และ 6 หลังการรักษาและประเมินอาการโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยโดยใช้ 6-point scale ในการประเมิน photoaging พบว่าในเดือนที่ 2 หลังการรักษาผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคในด้านการได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ไปในทิศทางที่ดีขึ้นกว่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในเดือนที่ 6 กลับพบว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากในเดือนที่ 2 ส่วนในฝั่งควบคุมนั้นมีการเปลี่ยนแปลงบริเวณรอยโรคกว่าร้อยละ 10 เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังมีการประเมิน MASI score ในผู้ป่วยที่มีผิวด่างทั้งหมด 8 รายพบว่า ในเดือนที่ 2 ค่าเฉลี่ย MASI score ในซีกที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีค่าลดลง คิดเป็นร้อยละ 33 และ ในระยะเวลา 6 เดือนมีการลดลงของ MASI score เป็นร้อยละ 28 เมื่อเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานก่อนการรักษา ในขณะที่ซีกควบคุมมี MASI score ลดลงเป็นร้อยละ 5 และ 12 ในระยะเวลา 2 และ 6 เดือนหลังการรักษาตามลำดับ ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 แสดงค่าเฉลี่ย MASI score ในผู้ป่วยโรคฝ้าตั้งแต่ก่อนและหลังการรักษาในเวลา 2 และ 6 เดือน

ซึ่งจะเห็นได้ว่าในระยะเวลาหลังการรักษา 6 เดือนรอยโรคฝ้าจะเริ่มกลับเป็นซ้ำขึ้นมา นอกจากนี้ยังได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อในอาสาสมัคร 2 ราย ก่อนและหลังทำการรักษาด้วยเลเซอร์ในเดือนที่ 2 ด้วยการย้อมสี H&E และการย้อมพิเศษ procollagen 3 immunostaining, Fontana-Masson staining, และ Mela-A immunostaining พบว่าหลังการรักษามีการสร้าง collagen ใหม่ขึ้นที่ชั้นหนังแท้ มีการลดลงของเม็ดสีเมลานินที่บริเวณชั้น basal layer ที่ชั้นหนังกำพร้า แต่มีปริมาณเซลล์เมลานินไซโตไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม ดังภาพประกอบ 7

จากการศึกษาเกี่ยวกับ thulium fiber laser และการรักษาฝ้าที่ผ่านมานั้นส่วนใหญ่แล้วเป็นงานวิจัยแบบ retrospective study และมี clinical trial เพียง 1 ฉบับของ Hyung Min Lee, MD, et al. ในปี 2013 เท่านั้น ที่ทำเป็น split-face แต่ปริมาณผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีฝ้านั้นมีจำนวนเพียง 8 รายเท่านั้น และงานวิจัยที่ผ่านมาให้ผลสนับสนุนว่า thulium fiber laser นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า โดยให้ชัดเจนหลังเลเซอร์ประมาณ 2-3 เดือน^(50,69) หลังจากนั้นฝ้าจะเริ่มกลับขึ้นมา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มี clinical trial ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาฝ้าระหว่าง standard treatment โดยการทา 4% Hydroquinone กับ การใช้เลเซอร์ร่วมกับ 4% Hydroquinone ว่ามีผลแตกต่างกันหรือไม่ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นฝ้าแบบต้นที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก จึงเป็นเหตุให้ผู้วิจัยมีความสนใจในหัวข้อดังกล่าวเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาและเป็นทางเลือกให้แก่ผู้ป่วยโรคฝ้าต่อไป



ภาพประกอบ 7 แสดงผลการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนและหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ โดยรูป A,C,E แสดงชิ้นเนื้อก่อนการรักษาที่ย้อมด้วย H&E, Procollagen-3, และ Fontana-masson staining เปรียบเทียบกับ B,D,F ซึ่งแสดงชิ้นเนื้อหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ 2 เดือน ย้อมด้วยสีต่างๆตามลำดับ จะเห็นได้ว่าหลังการรักษามีการสร้างคอลลาเจนใหม่มากขึ้นและมีการลดลงของเม็ดสีเมลานินอย่างเห็นได้ชัด

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าที่มีการสุ่มเลือกโดยปิดบังผู้ประเมินผลการทดลอง เปรียบเทียบระหว่างซีกหน้าทั้งสองข้างของอาสาสมัคร (Experimental, prospective, randomized, assessor-blinded, intra-individual split face study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

ผู้ป่วยเพศหญิงที่มีฝ้าบริเวณแก้ม ชนิดตื้นหรือผสม (epidermal or mixed) จำนวน 38 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยจะทำการเลือกกลุ่มตัวอย่าง แบบ simple random sampling โดยจะคัดเลือกผู้ป่วยเพศหญิงทุกคนที่มีฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้าง ชนิดตื้นหรือผสม (epidermal or mixed) มีจำนวน 38 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือก และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยเท่านั้น

การสุ่มเลือก (Randomization allocation)

ผู้วิจัยทำการแบ่งซีกของใบหน้าของอาสาสมัครออกเป็น 2 ด้าน (intra-individual split face study) โดยใบหน้าข้างหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน กับด้านฝั่งตรงข้ามจะได้รับการทายาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว และจะจับฉลากเลือกเฉพาะด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์เท่านั้น โดยใช้วิธีการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่าง แบบ blocked randomization ตามที่ได้เตรียมการได้ก่อนหน้าเรียบร้อยแล้วโดยที่ผู้วิจัยหลักที่เป็นผู้ทำเลเซอร์และอาสาสมัครจะทราบว่าใบหน้าข้างใดได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ แต่ ผู้ประเมินจะไม่ทราบว่าด้านใดได้รับการรักษาด้วยวิธีใด

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง (Sample size calculation)

การใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size formula)⁽⁷⁰⁾

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_\beta + Z_{\alpha/2})^2}{\text{difference}^2}$$

- ค่า α = type 1 error = 0.05 (5%)
- ค่า $Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96$ (จากตาราง Z)
- ค่า β = type 2 error = 0.20 (Power = 80 %)
- $Z_\beta = Z_{0.20} = 0.84$ (จากตาราง Z)
- ค่า mean 1 หรือ ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยที่โรคผ้าดีขึ้นเมื่อเทียบกับ baseline ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser เท่ากับ ร้อยละ 33
- ค่า mean 2 หรือ ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยที่โรคผ้าดีขึ้นเมื่อเทียบกับ baseline ในกลุ่มควบคุม เท่ากับ ร้อยละ 5
- เมื่อแทนค่าตามสูตร

$$n = 2 \times (1.96 + 0.84)^2 (38)^2 / (28)^2$$

$$n = 30 \text{ คน}$$

จากค่า n ที่คำนวณได้ ต้องใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 30 คน

กำหนดอัตราการถอนออกกลางคัน (dropout rate) เท่ากับร้อยละ 25 โดยคิดจากอัตราการเกิดผื่นระคายเคืองจากการใช้สารไฮโดรควิโนนซึ่งอาจจะจำเป็นต้องหยุดยาและออกจากโครงการวิจัยเท่ากับร้อยละ 25 ดังนั้น แทนค่าสูตรคำนวณ จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม เท่ากับ $30 / (1 - 0.25) = 38$ คนสรุปว่า แต่ละกลุ่มจะมีอาสาสมัคร เท่ากับ 38 คน

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. เพศหญิง
2. อายุระหว่าง 20-55 ปี
3. มีฝ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง
4. มีฝ้าชนิดตื้นหรือผสมเท่านั้น (epidermal and mixed) โดยการประเมินด้วย Wood's lamp มีความเข้มของฝ้าระดับปานกลางถึงมาก เมื่อประเมินโดยแพทย์จากการเปรียบเทียบระหว่างสีของฝ้าและสีผิวปกติ
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลายลักษณ์อักษรในเอกสารยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย (informed consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
2. มีกิจกรรมหรือการทำงานที่ไม่สามารถที่จะหลีกเลี่ยงแสงแดดได้หรือต้องอยู่กลางแจ้งตลอดเวลา มีประวัติหรืออาการที่สงสัยว่าแพ้ครีมกันแดด, ยาชาชนิดทา, ยา corticosteroid ชนิดทา, และ ไฮโดรควิโนนมาก่อน
3. มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่จะทำการทดสอบภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
4. มีประวัติการรักษาด้วยการ peeling ผิวหนังที่ใบหน้าภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
5. มีประวัติการรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิวภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
6. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิด เรตินอยด์ (retinoid), ไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย
7. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่อื่นๆที่มีผลต่อสีผิวได้แก่ Arbutin, Azelaic acid, Kojic acid, และ Ascorbic acid ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการ
8. มีประวัติการใช้เครื่องสำอางหรือเวชสำอางที่มีคุณสมบัติทำให้สีผิวกระจ่างขึ้นใน 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

9. มีโรคประจำตัวร้ายแรงหรือโรคประจำตัวที่ยังควบคุมไม่ได้ (Uncontrolled medical illness) ได้แก่ โรคมะเร็งที่ยังอยู่ในขั้นตอนที่ได้รับการรักษาอยู่ต่อเนื่อง, โรคความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด หรือ กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผื่นภูมิแพ้

10. ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ

11. มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวหรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่น โรคเบาหวาน , โรคไทรอยด์ และ โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต

12. มีประวัติรับประทานยาที่ต้านการแข็งตัวของเลือด

13. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ

14. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากยา หรือ fractional thulium fiber laser ในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษาโดยที่แพทย์หรือผู้ป่วย เห็นสมควรว่าต้องออกจากโครงการวิจัย เป็นความต้องการของอาสาสมัครโดยสมัครใจ

2. ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด หรือเกณฑ์ของงานวิจัยโดยผู้วิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ

3. ผู้ป่วยไม่มาตามนัดหมายเพื่อติดตามผลตามข้อกำหนดของงานวิจัยอย่างน้อย 2 ครั้งติดกัน หรือ ไม่มาเพียงครั้งเดียวในครั้งสุดท้าย

4. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วยเอง

5. เกิดภาวะตั้งครรภ์ระหว่างเข้าร่วมโครงการ

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. Non-ablative fractional thulium fiber laser 1,927 nm

2. เครื่อง Wood's lamp

3. เครื่องวัดค่าระดับความเข้มของผิว Mexameter® รุ่น MX 16 (Cologne, Germany)

4. เครื่องวัดความไม่สม่ำเสมอของผิว Visia® Scan

5. กล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) Canon รุ่น EOS D 450

6. อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (Urine pregnancy test)

7. ครีมทาเฉพาะที่ 4% Hydroquinone (4% HQ) ขนาด 7 กรัม
8. สบู่เหลวล้างหน้า physiogel® ขนาด 60 มิลลิลิตรต่อขวด
9. สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนึ่งขนาด 10 มิลลิกรัมต่อตลับ
10. ครีมกันแดดที่มี Spectraban® SPF 60 ขนาด 100 กรัม

ขั้นตอนการวิจัย

1. แพทย์ผู้วิจัยให้คำอธิบายถึงวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษาให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบโดยละเอียด
2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามในใบยินยอมเข้าโครงการวิจัย

วันคัดกรอง (Screening Visit, วันที่ -7 ถึงวันที่ 1)

1. อาสาสมัครแต่ละคนจะมีหมายเลขการคัดกรอง (Specific screening number)
2. ชักประวัติทั่วไปตรวจร่างกายโดยผู้วิจัยเพื่อประเมินลักษณะทางคลินิกตามความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติที่อยู่รอบๆตามเกณฑ์การคัดเลือกตามตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงการประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยใช้การเทียบระหว่างความเข้มของฝ้าและสีผิวปกติ⁽²²⁾

ความรุนแรง	ระดับ	ลักษณะฝ้า
None	0	Melasma lesions approximately equivalent to surrounding normal skin or with minimal residual hyperpigmentation
Mild	1	Slightly darker than the surrounding normal skin
Moderate	2	Moderately darker than the surrounding normal skin
Severe	3	Markly darker than the surrounding normal skin

3. ประเมินความลึกของฝ้าด้วยเครื่อง Wood's lamp ว่าเป็นแบบตื้น หรือ แบบผสม
4. ประเมินลักษณะชนิดของผิวหนังตามเกณฑ์มาตรฐาน (Fitzpatrick's skin type) โดยผู้วิจัยหลัก ซึ่งแบ่งเป็น 6 กลุ่มดังตารางที่ 3

ตาราง 3 แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์ (Functional skin types Fitzpatrick classification)⁽⁷¹⁾

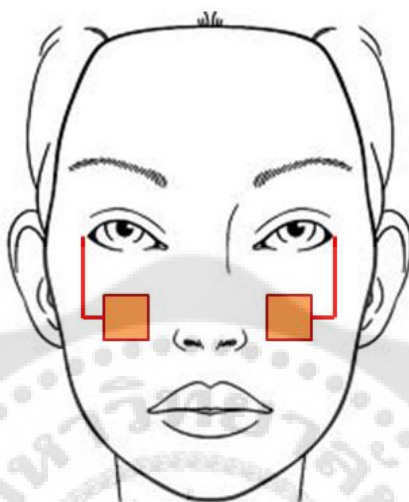
Skin types	History	Examples
I	Always burn, never tans	Celts, Scots : red hair and freckles
II	Always burn, tans minimally	Blue eyed Caucasians, Scandinavians
III	Burn moderately, tans gradually	Asians, Darker Caucasians
IV	Rarely burn, tans well	Asians, Hispanics, Mediterraneans
V	Burn minimally, tans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

5. ทำการซักประวัติทั่วไป ประวัติการใช้ยารับประทาน การใช้ยาทาเฉพาะที่และประวัติการแพ้ยา
6. ทำการคัดอาสาสมัครได้รับเข้าหรือออกจากงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ตามลำดับ
7. ตรวจการตั้งครรภ์โดยใช้อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) ยกเว้นผู้ที่ผ่าตัดมดลูกออกแล้ว, ทำหมัน ภาวะวัยทองและหมดประจำเดือนแล้ว
8. กรณีที่อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก อาสาสมัครจะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (Study ID number)
9. บันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline demographic data) ของอาสาสมัครแต่ละคน
10. การคัดกรองอาสาสมัครจะทำไม่เกิน 7 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

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

1. ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง 2 ท่าน ประเมิน modified MASI score และ บันทึกข้อมูลของอาสาสมัครเพื่อนำมาเป็นข้อมูลพื้นฐาน
2. ผู้วิจัยวัดระดับค่าความเข้มของผิวโดยใช้เครื่องวัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินด้วย Mexameter® รุ่น MX 16 บันทึกค่าตามลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร และตำแหน่งที่ใช้วัดระดับความเข้มของผิวในบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย ดังภาพประกอบที่ 8 เพื่อกำหนดตำแหน่งอ้างอิงเดิมในทุกๆ การติดตามอาการ วัดระดับความเข้ม 2 ตำแหน่ง ที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง ขนาดพื้นที่ข้างละ 2 ตารางเซนติเมตร โดย

ทำการวัดค่าความเข้มเม็ดสีเมลานินข้างละ 3 ครั้ง และนำมาหาค่าเฉลี่ยเพื่อเก็บเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)



ภาพประกอบ 8 แสดงตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 16 ที่ใช้ตำแหน่งอ้างอิงการวัดจากปลายหางตา (lateral canthus) ลากลงมาที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง

3. ผู้วิจัยประเมินระดับความรุนแรงความเสื่อมของสภาพผิว (photoaging)
4. ผู้วิจัยประเมินระดับความขรุขระของผิวด้วยเครื่อง Visio scan โดยวัดที่ตำแหน่ง 2 เซนติเมตร ได้ต่อบริเวณหางตาทั้ง 2 ข้าง โดยวัดซ้ำกัน 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย
5. ผู้วิจัยถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Canon EOS D450 เพื่อประเมินระดับความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าโดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย 1 ภาพ หน้าด้านขวา 1 ภาพ โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัครเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)
6. ผู้วิจัยจะต้องประเมินระดับคุณภาพชีวิตในการรักษาฝ้าที่ผ่านมาของอาสาสมัครก่อนเข้าโครงการวิจัยโดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)
7. แบ่งซีกหน้าของอาสาสมัครเป็น 2 ด้าน เป็นด้านที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วย thulium fiber laser และยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และ ด้านตรงข้ามเป็นด้านที่ได้รับเฉพาะการทายาครีมทาเฉพาะที่

4% ไฮโดรควิโนน อย่างเดียวโดยทำการสุ่มเลือกข้างที่จะทำเลเซอร์เป็นหลักโดยใช้วิธี blocked randomization

8. ด้านที่ได้รับการรักษาผิวด้วย thulium fiber laser จะได้รับการทาด้วยยาชาชนิดทาเฉพาะที่ Racer® (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) นาน 45 นาทีโดยใช้เทคนิค occlusive dressing ก่อนเริ่มทำเลเซอร์

9. การรักษาด้วยเลเซอร์ Non-ablative fractional thulium fiber laser 1,927 nm จะใช้ค่าระดับพลังงานเท่ากับ 10 มิลลิจูลต่อตารางเซนติเมตร, ความหนาแน่น 121 MTZ ต่อตารางเซนติเมตร จำนวน 1 รอบทั่วใบหน้าข้างที่สุ่มเลือกได้⁽²²⁾ โดยใช้ระยะเวลาประมาณ 20 นาที

10. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาชนิดทาเฉพาะที่ชนิดครีม 4% ไฮโดรควิโนนขนาด 10 กรัม ทาตามข้างที่ใบหน้า โดยบีบปริมาณยาให้มีความยาว 1 เซนติเมตรทาทั่วใบหน้าในแต่ละซีก วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน

11. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทากันแดด Spectraban® SPF 60 ขนาด 30 กรัม 1 ขวด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ข้อนิ้วชี้ของผู้ป่วยแล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

12. อาสาสมัครทุกคนได้รับสบู์เหลวล้างหน้า physiogel® ขนาด 60 มิลลิลิตรจำนวน 1 ขวด และสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง physiogel® เป็นขนาด 10 มิลลิกรัม 1 ตลับ

13. ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมวิจัย อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้งดการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดอื่น, ทำเลเซอร์, ทรีทเม้นท์บำรุงผิวหรือทำให้ผิวขาวขึ้น และการลอกผิวด้วยกรดวิตามินใด ๆ นอกจากยาทาเฉพาะและเลเซอร์ที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้เท่านั้น

วันนัดหมายติดตาม (follow-up visit สัปดาห์ที่ 1)

หลังการรักษาด้วยเลเซอร์ในครั้งแรก (baseline) ผู้ป่วยจะได้รับแบบบันทึกอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นใน 7 วันแรกหลังการรักษา ให้ผู้ป่วยบันทึกในแบบฟอร์มดังตาราง 4 และกลับมาพบแพทย์เพื่อประเมินอาการข้างเคียงอีกครั้งในวันที่ 7 หลังการรักษา

ตาราง 4 แบบบันทึกอาการข้างเคียงหลังการรักษา 7 วัน

ผลข้างเคียง	หน้าผั่งซ้าย				หน้าผั่งขวา			
	ระดับ ความ รุนแรง (0-4)	วันที่ เริ่มมี อาการ	วันที่ อาการ สิ้นสุด ลง	อาการ ยังไม่ สิ้นสุด	ระดับ ความ รุนแรง (0-4)	วันที่ เริ่มมี อาการ	วันที่ อาการ สิ้นสุด ลง	อาการ ยังไม่ สิ้นสุด
หน้าแดง								
ตกสะเก็ด								
อาการแสบ ร้อน								
อาการคัน								
การเกิดสิว								
ผิวแห้งลอก เป็นขุย								
รอยดำคล้ำ								
รอยด่างขาว								
อื่นๆระบุ.....								

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

อาสาสมัครจะได้รับการติดตาม ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยจะได้รับการดูแลดังนี้

1. ชักประวัติทั่วไป การเจ็บป่วย ประวัติผื่น การฉายยาทา และ อาการข้างเคียง ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
2. ประเมิน MASI score โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง 2 ท่าน บันทึกข้อมูลของอาสาสมัคร ใน สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
3. วัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 16 รวม 3 ครั้ง แล้วหาค่าเฉลี่ย โดยใช้ตำแหน่งอ้างอิงเดิมตามที่เคยวัดจากครั้งก่อนมาวัดซ้ำ จดบันทึกตำแหน่งที่ใช้วัด และค่าเฉลี่ยที่วัดได้ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

4. ผู้วิจัยประเมินระดับความรุนแรงของความเสื่อมของสภาพผิว (photoaging)
5. ผู้วิจัยประเมินระดับความขรุขระของผิวด้วยเครื่อง Visio scan โดยวัดที่ตำแหน่ง 2 เซนติเมตร ได้ต่อบริเวณหางตาทั้ง 2 ข้าง โดยวัดซ้ำกัน 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย
6. ถ่ายภาพรอยโรคของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Canon EOS D450 เพื่อประเมินระดับความชื้นและการกระจายตัวของฝ้าโดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย 1 ภาพ หน้าด้านขวา 1 ภาพ โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
7. ประเมินระดับคุณภาพชีวิตในการรักษาฝ้าที่ผ่านมาของอาสาสมัครโดยใช้แบบสอบถาม ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
8. ประเมินความพึงพอใจของผู้วิจัยและอาสาสมัครโดยใช้แบบสอบถามความพึงพอใจต่อการรักษาในเรื่องการลดความชื้นของฝ้า ลดการกระจายตัวของฝ้า ลดขนาดของรูขุมขน ลดความหยابกร้านของผิว และความกระจ่างใสของผิวหน้า ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
9. ด้านที่สุ่มได้การรักษาด้วยเลเซอร์ อาสาสมัครจะได้รับการรักษาทำ thulium fiber laser โดยจะทาด้วยยาชาชนิดทาเฉพาะที่ Racer[®] (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) 45 นาที และใช้วิธี occlusive dressing ก่อนทำเลเซอร์ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8
10. เลเซอร์ fractional thulium fiber laser 1,927 nm จะใช้พลังงานเท่ากับ 10 มิลลิจูล โดยจะทำที่บริเวณที่เป็นฝ้าข้างที่สุ่มเลือกได้ และจะทำซ้ำรวม 10 รอบ กรณีที่อาสาสมัครเกิดอาการข้างเคียงจากเลเซอร์ ผู้วิจัยจะตัดสินใจปรับค่าพลังงานและจำนวนครั้งตามความเหมาะสมได้โดยจะปรับลดพลังงานลดลง หรือจำนวนรอบลดลง ครั้งละไม่เกินร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับจากเดิม กรณีที่มีการปรับระดับพลังงานหรือจำนวนรอบแล้วต้องใช้เกณฑ์น้อยกว่าร้อยละ 60% เมื่อเทียบกับครั้งแรก อาสาสมัครรายนั้นจะไม่นำมาเพื่อการวิเคราะห์ในขั้นตอนสุดท้าย แต่จะมีการลงบันทึกข้อมูลในเอกสารการเก็บข้อมูล โดยเลเซอร์จะทำในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ตามลำดับ
11. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาและจากสาเหตุอื่นๆโดยจะบันทึกรายละเอียดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ
12. ประเมินความสม่ำเสมอของการใช้ยาทาเฉพาะที่โดยการสอบถามการใช้ยาทาที่ผ่านมาและโดยให้อาสาสมัครนำปริมาณยาที่เหลือมาทุกครั้งเมื่อมีการติดตามผล ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

13. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาชนิดทาเฉพาะที่ชนิดครีม 4% ไฮโดรควิโนนขนาด 10 กรัม ทาตามส่วนที่ทั่วใบหน้า โดยบีบปริมาณยาให้มีความยาว 1 เซนติเมตรทาทั่วใบหน้าในแต่ละสัปดาห์ วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

14. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทากันแดด Spectraban® SPF 60 ขนาด 30 กรัม 1 ขวด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ช้อนนิ้วของผู้ป่วยแล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้าในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

15. อาสาสมัครทุกคนได้รับสบูะเหลวล้างหน้า physiogel® ขนาด 60 มิลลิลิตรจำนวน 1 ขวด และสารให้ความชุ่มชื้นผิวหน้า physiogel® เป็นขนาด 10 มิลลิกรัม 1 ตลับ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

อาสาสมัครจะต้องมาตรวจติดตามที่ ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย (Baseline, วันที่ 1) และในสัปดาห์ที่ 1 (วันที่ 7, $\pm$ 7 วัน), สัปดาห์ที่ 4 (วันที่ 28, $\pm$ 7 วัน), สัปดาห์ที่ 8 (วันที่ 56, $\pm$ 7 วัน) และสัปดาห์ที่ 12 (วันที่ 84, $\pm$ 7 วัน) เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการอาการทางคลินิก (clinical outcome), ความปลอดภัย, ผลข้างเคียงของของยา และ ความพึงพอใจของการรักษา ตามตาราง 5

ตาราง 5 สรุปขั้นตอนงานวิจัย

	Screening	Baseline	Week1	Week 4	Week 8	Week 12
คัดเลือกอาสาสมัคร	x					
ประเมินความลึกของฝ้าด้วย Wood's lamp	x					
ประเมินความรุนแรงของฝ้า โดยเปรียบเทียบสีของฝ้ากับสีผิวปกติ	x					
ตรวจการตั้งครรภ์	x					
ซักประวัติ ตรวจร่างกาย	x	x	x	x	x	x
Modified MASI score		x		x	x	x
Mexameter รุ่น MX 16		x		x	x	x

ตาราง 5 (ต่อ)

ถ่ายภาพด้วย Digital camera		x		x	x	x
ประเมินคุณภาพชีวิต (DLQI)		x		x	x	x
การทำเลเซอร์		x		x	x	
บันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา			x	x	x	x
ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยและแพทย์				x	x	x
ประเมินความสม่ำเสมอในการใช้ยา				x	x	x
Photoaging		x		x	x	x
Visio scan_wrinkle		x		x	x	x

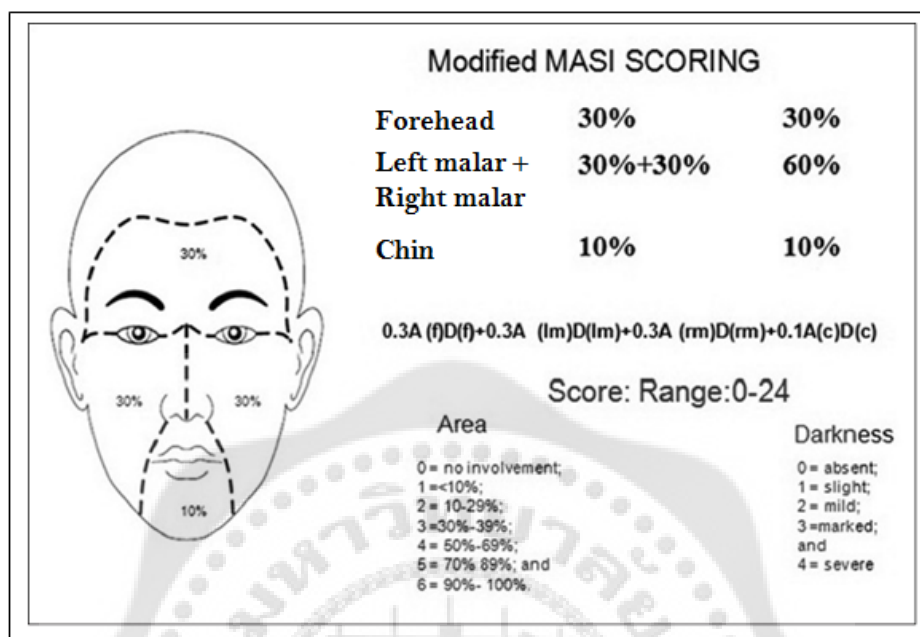
การประเมินผล (Study endpoints)

การประเมินผลของงานวิจัย (study endpoint) จะมีทั้งการประเมินโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง และการประเมินโดยอาสาสมัคร ดังนี้

1. ประเมิน Modified MASI score (modified Melasma Area and Severity Index)⁽²¹⁾

การประเมิน Modified MASI score จะทำโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย และไม่ทราบว่าเป็นหน้าแต่ละข้างของผู้เข้าวิจัยได้รับการรักษาด้วยวิธีใด (assessor-blinded) การประเมินค่า Modified MASI score จะประเมินรอยโรคจากภาพที่ถูกถ่ายด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Canon EOS D450 โดยจะประเมินตอนเริ่มการวิจัย, ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

การประเมิน Modified MASI score ประเมินจากแบ่งใบหน้าเป็น 4 บริเวณ ได้แก่ หน้าผาก (forehead, F), โหนกแก้มด้านซ้ายและขวา (right and left malar, ML) และบริเวณคาง (chin, C) โดยคิดเป็นร้อยละ 30, 30, 30 และ 10 ของพื้นที่ผิวหนังตามลำดับ ดังภาพประกอบที่ 9 โดยแต่ละบริเวณจะมีการประเมินผิว 2 ตัวแปร ได้แก่ บริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยผิว (A: Area of involvement) ดังแสดงในตารางที่ 6 และ ความเข้มของผิวเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness) ดังแสดงในตาราง 7



ภาพประกอบ 9 แสดง การคำนวณความรุนแรงของโรคฝ้าแบบ Modified Melasma Severity Index⁽¹⁸⁾

ตาราง 6 แสดงบริเวณที่ถูกครอบคลุมด้วยฝ้า (A: Area of involvement)

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

ตาราง 7 แสดงสีของผิวหนังเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ (D: Darkness)

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

จากนั้นคำนวณค่า Modified MASI score ตามสูตรดังนี้

$$0.3 A (f) D (f) + 0.3 A (lm) D (lm) + 0.3 A (rm) D (rm) + 0.1 A (c) D (c)$$

โดยมีค่า Modified MASI score ต่ำสุดเท่ากับ 0 และมีค่าสูงสุดเท่ากับ 24

2. ประเมินระดับค่าความเข้มของผิว

การประเมินระดับค่าความเข้มของผิวโดยใช้เครื่องวัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (Mexameter Melanin Index) ด้วยเครื่อง Mexameter[®] รุ่น MX 16 วัดระดับความเข้มของผิว โดยวัด 3 ตำแหน่ง ที่บริเวณโหนกแก้ม โดยกำหนดตำแหน่งอ้างอิงที่จะวัดเพื่อสามารถติดตามระดับความเข้มของผิวได้ในตำแหน่งเดิม ตั้งแต่ ตอนเริ่มงานวิจัย, สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

3. ประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ (Global patient's satisfaction)

ประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ หลังจากได้รับการรักษาโดยการใช้น้ำยาแบบสอบถาม ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจของแพทย์และอาสาสมัคร ใช้ในการประเมินความพึงพอใจต่อการรักษาในเรื่องการลดความเข้มของผิว ลดการกระจายตัวของผิว ลดขนาดของรูขุมขน ลดความหยابกร้านของผิวและความกระจ่างใสของผิวหน้า โดยแบ่งความระดับพึงพอใจเป็นดังตาราง 8

ตาราง 8 แสดงระดับความพึงพอใจของอาสาสมัคร

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

4. ประเมินคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป

ประเมินคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัครหลังจากได้รับยาโดยใช้แบบสอบถาม DLQI (Dermatology Life Quality Index) Thai version⁽⁷²⁾ ให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยประเมินคุณภาพชีวิตก่อนเข้ารับการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 โดยประเมินระดับคุณภาพชีวิตเป็นคะแนน ดังตารางที่ 9

ตาราง 9 แสดงระดับผลกระทบต่อผู้ป่วยต่อคุณภาพชีวิต

คะแนน	ผลกระทบต่อผู้ป่วยต่อคุณภาพชีวิต
0-1	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย
2-5	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเล็กน้อย
6-10	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยปานกลาง
11-20	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างมาก
21-30	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก

แบบประเมิน DLQI Thai version เป็นแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง ซึ่งประกอบด้วยคำถาม 1 ส่วน จำนวน 10 ข้อ ดังตาราง 10

ตาราง 10 แสดงแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิต

ข้อที่	คำถาม
1	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาคุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียวที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด
2	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจมากน้อยเพียงใด
3	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวนมากน้อยเพียงใด
4	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่มากน้อยเพียงใด
5	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่างมากน้อยเพียงใด
6	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด
7	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงาน หรือขาดเรียนหรือไม่ถ้า “ไม่มี” ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือการเรียน มากน้อยเพียงใด
8	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติ หรือเพื่อนสนิทมากน้อยเพียงใด
9	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด
10	ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการปะทะเพื่อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น

โดยการให้คะแนนในการตอบแบบถาม ดังนี้

มาก	= 3 คะแนน
ปานกลาง	= 2 คะแนน
น้อย	= 1 คะแนน
ไม่มีเลย	= 0 คะแนน
ไม่มีความเกี่ยวข้อง	= 0 คะแนน

คำถามข้อที่ 7 " ฝุ่นผิวหนึ่งมีผลทำให้คุณขาดงาน หรือขาดเรียน ตอบ ใช่ = 3 คะแนน

หลังจากผู้ป่วยตอบคำถามครบทุกข้อแล้วนำคะแนนของแต่ละข้อมารวมเป็นคะแนน DLQI score คะแนนสูงสุดคือ 30 คะแนน และต่ำสุดคือ 0 คะแนน

5. บันทึกระดับความรุนแรงของร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว (photoaging) จากการประเมินด้วยภาพถ่ายดิจิทัลด้วยเกณฑ์ของ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis⁽⁷³⁾

ให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 รายประเมินความรุนแรงของสภาพความเสื่อมของผิวโดยใช้เกณฑ์ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis ประเมินความไม่สม่ำเสมอของสีผิว , ขนาดรูขุมขน, ร่องรอยแบบลึก, และร่องรอยแบบตื้น ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยให้คะแนน 1-3 = ความเสื่อมของผิวเล็กน้อย, 4-6 = ความเสื่อมของผิวระดับปานกลาง, 7-9 = ความเสื่อมของผิวระดับรุนแรง

6. บันทึกร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวด้วยเครื่อง Visio scan

ให้แพทย์ประเมินความเสื่อมของผิวในแง่ของความหยาบผิวโดยใช้เครื่อง Visio Scan วัดที่ตำแหน่งใต้ตอหางตาลงมา 2 เซนติเมตรและทำการวัดซ้ำ 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย ก่อนเข้ารับการรักษา และในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

7. บันทึกผลข้างเคียงจากยาและเลเซอร์

ทุกครั้งที่อาสาสมัครมาตามนัดติดตามหรือระหว่างการนัดติดตามหากอาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงจากยาหรือเลเซอร์ สามารถมาพบผู้วิจัยได้ก่อนการนัดติดตาม และบันทึกผลข้างเคียงเหล่านั้นไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form) โดยประเมินเป็นคะแนน 5 ระดับ (5-score rating scale) ดังตาราง 11

ตาราง 11 แสดงระดับความรุนแรงของผลข้างเคียง

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

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา (Serious Adverse Events (SAEs), Serious Adverse Drug reaction) แพทย์ผู้วิจัยต้องเขียนอธิบายโดยละเอียดถึงผลการรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่น เรื่องผลข้างเคียงจากยา และผลลัพธ์จากผลข้างเคียงจากยาลงจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และรับการรักษาแล้ว และจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (The independent ethics committee of a SAE) โดยเร็วที่สุด

*ผลข้างเคียงที่รุนแรงมี ดังนี้

- ตาย (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)

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristic)

ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (Percentage)

สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ถ้ามีการกระจายปกติ (Normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ถ้าข้อมูลการกระจายไม่ปกติ (Not normal distribution) รายงานผลเป็น มัถฐาน (Median) และค่าค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range)

สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

เปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ใช้ Chi-square Test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์ Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนน กับ กลุ่มที่ทายาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน อย่างเดียว ได้แก่ การประเมินความพึงพอใจ, ความสม่ำเสมอของการทายา และ ผลข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม

การเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่องหลายช่วงเวลา (Continuous data) ใช้ Unpaired student t-test และ ใช้ repeated measurement เช่น Repeated Analysis of Covariance (ANOVA test) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน (the different of the mean value) ระหว่างข้อมูลที่ baseline เทียบกับ 4, 8, และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ระหว่าง 2 กลุ่ม ได้แก่ ข้อมูลด้านการประเมินค่าเฉลี่ยคะแนน Modified MASI score, ค่าเฉลี่ยคะแนน Mexameter melanin index, ค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิต (DLQI score)

การวิเคราะห์แบบพหุโดยวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis) จะใช้การวิเคราะห์ แบบ multiple logistic regression model ที่จะทำนายค่าสัดส่วนความเสี่ยงหรือ hazard ratio ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคผิวหนังขึ้นของกลุ่ม Fractional Thulium fiber laser และ ยาเฉพาะที่ 4 % ไฮโดรควิโนนเมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับการทายาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

กำหนดค่า P value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significant)

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for window version 17

งบประมาณที่ใช้ในงานวิจัย

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน
1. ค่าตอบแทนอาสาสมัคร(38 คน, คนละ 1000 บาท)	38,000 บาท
2. อุปกรณ์ตรวจสอบการตั้งครรภ์ (10 บาท/อัน ทั้งหมด 40 อัน)	400 บาท
3. ถุงมือ (100 บาท กล่อง ทั้งหมด 2 กล่อง)	200 บาท
4. ถุงยา (1 บาท/ซอง ทั้งหมด150ซอง)	150 บาท
5. ขวดสำหรับใส่สบู่ล้างหน้า ขนาด 60 มิลลิลิตร (10 บาท/อัน, ทั้งหมด 114 อัน)	1,140 บาท
6. ตลับขนาด 10 กรัม สำหรับยาทาเฉพาะที่และครีมทาหน้า (5 บาท/อัน, ทั้งหมด 228 อัน)	1,140 บาท
7. ขวดสำหรับใส่ครีมกันแดด ขนาด 30 กรัม (10 บาท/อัน, ทั้งหมด 114 อัน)	1,140 บาท
8. ค่ายาทาเฉพาะที่ (4% Hydroquinone ขนาด 300 กรัม กระปุกละ 300 บาท, ทั้งหมด 4 กระปุก)	1,200 บาท
9. ค่ายาชา (Racser® หลอดละ 280 บาท ,ทั้งหมด 15 หลอด)	4,200 บาท
10. ค่าครีมกันแดด (Spectraban SPF 60 ขนาด 100 กรัม , หลอดละ 525 บาท, ทั้งหมด 40 หลอด)	21,000 บาท
11. ค่าครีมทาหน้า (ขนาด 150 กรัม, กระปุกละ 60 บาท , ทั้งหมด 20 กระปุก)	1,200 บาท
12. ค่าสบู่ล้างหน้า (Physiogel®cleanser ขนาด 1000 มิลลิลิตร, อันละ 535 บาท, ทั้งหมด 7 อัน)	3,745 บาท
13. ค่าการจัดทำเอกสารรายงาน,ค่าถ่ายเอกสาร (1 บาท/แผ่น ทั้งหมด 2,000 แผ่น)	2,000 บาท
14. ค่าใช้จ่ายอื่นๆ	2,000 บาท
รวมงบประมาณทั้งสิ้น	77,515 บาท

บทที่ 4

ผลการวิจัย

หลังจากที่งานวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ระหว่างทูเลียมไฟเบอร์เลเซอร์ความยาวคลื่น 1,927 นาโนเมตรร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน กับ ยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้าแบบตื้นหรือแบบผสม ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 11 พฤศจิกายน 2557 จนถึงวันที่ 20 กุมภาพันธ์ 2558 โดยผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า เมื่อประเมินด้วยค่า modified Melasma Area and Severity Index (modified MASI score) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน แตกต่างจาก การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียวหรือไม่

2. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพการลดความเข้มของฝ้า เมื่อประเมินค่า melanin index โดยเครื่อง Mexameter MX16 เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน แตกต่างจาก การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียวหรือไม่

3. เพื่อศึกษาระดับความพึงพอใจของแพทย์และอาสาสมัครหลังได้รับการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน แตกต่างจาก การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียวหรือไม่

4. เพื่อศึกษาระดับคุณภาพชีวิตโดยรวมของอาสาสมัคร หลังได้รับการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน แตกต่างจาก การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียวหรือไม่

5. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว เปรียบเทียบ ระหว่างการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และ การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

6. เพื่อศึกษาถึงอาการข้างเคียงของอาสาสมัคร จากการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser 1,927 นาโนเมตร

การวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 4 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 : ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 : ผลการศึกษาข้อมูลการลดลงของฝ้า เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และการใช้ยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียว

ตอนที่ 3 : ผลการศึกษาข้อมูลคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครและความพึงพอใจที่ประเมินโดยอาสาสมัครและแพทย์เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และการใช้ยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

ตอนที่ 4 : ผลการศึกษาข้อมูลความสามารถในการรักษารอยความเสื่อมของสภาพผิว เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย fractional Thulium fiber laser ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และการใช้ยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

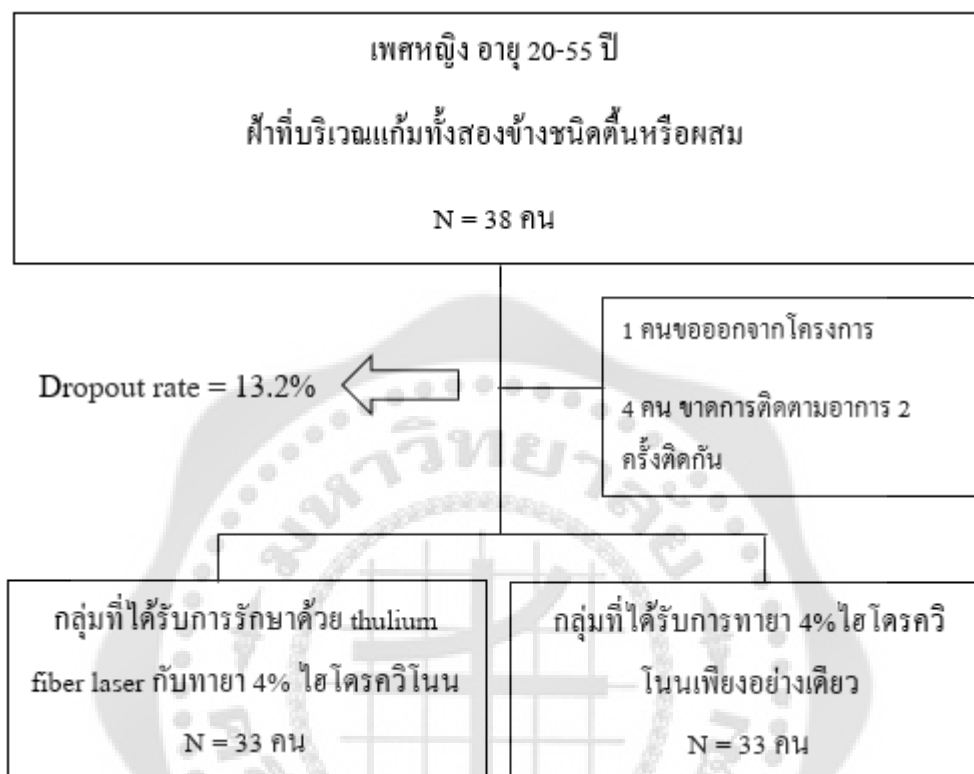
ตอนที่ 5 : ผลข้างเคียงของอาสาสมัครหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

ตอนที่ 1 : ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครเพศหญิงที่มีฝ้าที่แก้มทั้งสองข้าง ช่วงอายุระหว่าง 30-55 ปี จำนวนทั้งสิ้น 38 คน ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการ โดยตลอดระยะเวลาเข้าร่วมโครงการมีอาสาสมัคร 1 คนขอออกจากโครงการเนื่องจากไม่สามารถยอมรับสภาพของใบหน้าหลังทำเลเซอร์ได้ในช่วงที่มีสะเก็ดขึ้นและทำให้ใบหน้าดูคล้ำลงชั่วคราว และอาสาสมัครอีก 4 คนไม่สามารถมาติดตามอาการตามแพทย์นัดได้ 2 ครั้ง ติดกันจึงถูกคัดออกจากโครงการวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนด

ดังนั้นจึงเหลืออาสาสมัคร 33 คน (ออกจากโครงการ 5 คน) คิด drop out rate เป็นร้อยละ 13.2 ที่ติดตามอาการจนจบโครงการและเป็นจำนวนอาสาสมัครที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลในครั้งนี้ ดังแสดงในภาพประกอบ 10

ภาพประกอบ 10 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกและการสุ่มเลือกข้างของใบหน้าอาสาสมัคร



อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าโครงการมีจำนวนทั้งหมด 38 คน ถูกแบ่งซีกหน้าเป็น 2 ด้าน และทำการสุ่มเลือกด้านที่จะได้รับการรักษาฝ้าด้วย Fractional Thulium Fiber laser ร่วมกับ 4% hydroquinone และกำหนดให้ด้านตรงข้ามเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งใช้ 4% hydroquinone เพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า โดยมีข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครดังแสดงในตาราง 12

ตาราง 12 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐาน (n = 33)	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	46.4	6.9
ค่าดัชนีมวลกาย	22.9	3.9
ระยะเวลาการรักษาที่ผ่านมา (ปี)	1.8	0.8
ระยะเวลาที่อยู่กลางแสงแดด (ชั่วโมง/วัน)	1.4	0.4
	จำนวน(คน)	ร้อยละ
มีโรคประจำตัว	10	30.3
มีประวัติยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน	9	27.3
มีประวัติแพ้ยา	6	18.2
ประวัติหมดประจำเดือน (menopause)	10	30.3
ความเข้มของสีผิว (Fitzpatrick's skin type)		
3	17	51.5
4	16	48.5
ชนิดของฝ้า		
ฝ้าชนิดตื้น (epidermal type)	1	3
ฝ้าชนิดผสม (mixed type)	32	97
ประวัติการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์		
ไม่เคยรักษาด้วยเลเซอร์	23	69.7
เคยรักษาด้วยเลเซอร์	10	30.3
ประวัติการรักษาฝ้าที่ผ่านมา		
ไม่เคยได้รับการรักษา	12	36.4
ใช้ยาทาเฉพาะที่อย่างเดียว	10	30.3
ใช้วิธีการรักษาหลายวิธี (combination therapy)	11	33.3

ตาราง 12 (ต่อ)

ความพึงพอใจของผู้ป่วยในการรักษาฝ้าที่ผ่านมา		
ไม่เคยรับการรักษาฝ้า	12	36.4
เคยรับการรักษาฝ้ามาก่อน	21	63.6
ไม่พอใจ	5	23.8
เฉยๆ	10	47.6
พอใจ	5	23.8
พอใจมาก	1	4.8

จากตาราง 12 พบว่าอาสาสมัครเพศหญิงทั้งหมด 33 คนมีช่วงอายุระหว่าง 30-55 ปี และมีค่าเฉลี่ยอายุ (mean $\pm$ SD) เท่ากับ 46.4 ± 6.9 ปี มีค่าดัชนีมวลกายระหว่าง 17.4 – 38 กิโลกรัม/ตารางเมตร และมีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 22.9 ± 3.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร ซึ่งถือว่าเป็นค่าที่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน อาสาสมัครไม่ได้มีภาวะน้ำหนักเกินหรือน้อยกว่าปกติ มีอาสาสมัครที่หมดประจำเดือน (menopause) จำนวน 10 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 30.3 (หนึ่งในสาม) อาสาสมัครมีโรคประจำตัวทั้งหมด 10 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 30.3 ได้แก่ โรคกระเพาะจำนวน 3 คน, โรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 1 คน, โรคไขมันในเส้นเลือดสูง 3 คน, โรคความดันโลหิตสูง 2 คน, โรคภูมิแพ้ 2 คน, และโรคมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูกซึ่งได้รับการผ่าตัดและรักษาแล้ว 1 คน มีประวัติยาที่รับประทานเป็นประจำ จำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 27.3 ประกอบไปด้วยยาลดความดันโลหิต, ยาลดระดับไขมันในเส้นเลือด, ยาแก้ปวดหัวเข่าไม่ทราบชื่อยา และยาลดกรดในกระเพาะอาหาร มีประวัติแพ้ยาจำนวน 6 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 18.2 ซึ่งประกอบไปด้วย ceftriazone 1 คน, penicillin 2 คน, sulfa 1 คน, ยาลดกรดในกระเพาะไม่ทราบชนิด 1 คน และ ยา prednisolone ในรูปแบบรับประทานอีก 1 คน

สำหรับลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัครพบว่า อาสาสมัคร 17 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 51.5 มีความเข้มของสีผิว Fitzpatrick skin type ระดับ 3 และมี 16 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 48.5 ที่มีสีผิว Fitzpatrick skin type ระดับ 4 อาสาสมัครส่วนใหญ่มีฝ้าชนิดผสม โดยมีจำนวนถึง 32 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 97 ในขณะที่มีเพียง 1 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 3 เท่านั้นที่มีฝ้าชนิดตื้น

ประวัติการรักษาผิวหนังที่ผ่านมามีผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาฝ้าเลย 12 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 36.4 และเคยได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีต่างๆ 21 คนเป็นร้อยละ 63.6 โดยในกลุ่มที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ใช้ยาทาเฉพาะที่อย่างเดียว 10 คน หรือร้อยละ 30.3, และกลุ่มที่ใช้วิธีการรักษาแบบ combination therapy อีก 11 คนหรือร้อยละ 33.3 นอกจากนี้ยังพบว่ามีความเชื่อว่าเป็นจำนวน 23 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 70 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มาก่อนเลย

สำหรับความพึงพอใจต่อการรักษาที่ผ่านมานั้นพบว่า อาสาสมัครมีความพอใจต่อการรักษาที่ผ่านมา (ระดับพอใจและพอใจมาก) เพียง 6 คน (ร้อยละ 28.6) หรือคิดเป็นหนึ่งในสี่ของคนใช้เท่านั้น

ตอนที่ 2 : ผลการศึกษาข้อมูลการลดลงของฝ้า เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และ การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

2.1 การประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยวิธี modified MASI score

จากการประเมินอาการทางคลินิกเพื่อประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 ท่านด้วยวิธี modified MASI score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการลดลงของฝ้า โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนน มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD (mean % change from baseline) ของค่า modified MASI score บนใบหน้าทั้ง baseline เท่ากับ 11.4 ± 3.5 หน่วย และลดลงเป็น 9.0 ± 3.3 หน่วย ($20.7\% \pm 18.7$) , 7.3 ± 2.7 หน่วย ($34.9\% \pm 18$) , และ 6.1 ± 2.9 หน่วย ($46\% \pm 18.5$) ในสัปดาห์ที่ 4, 8 , และ 12 ตามลำดับ โดยเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 (p-value < 0.001)

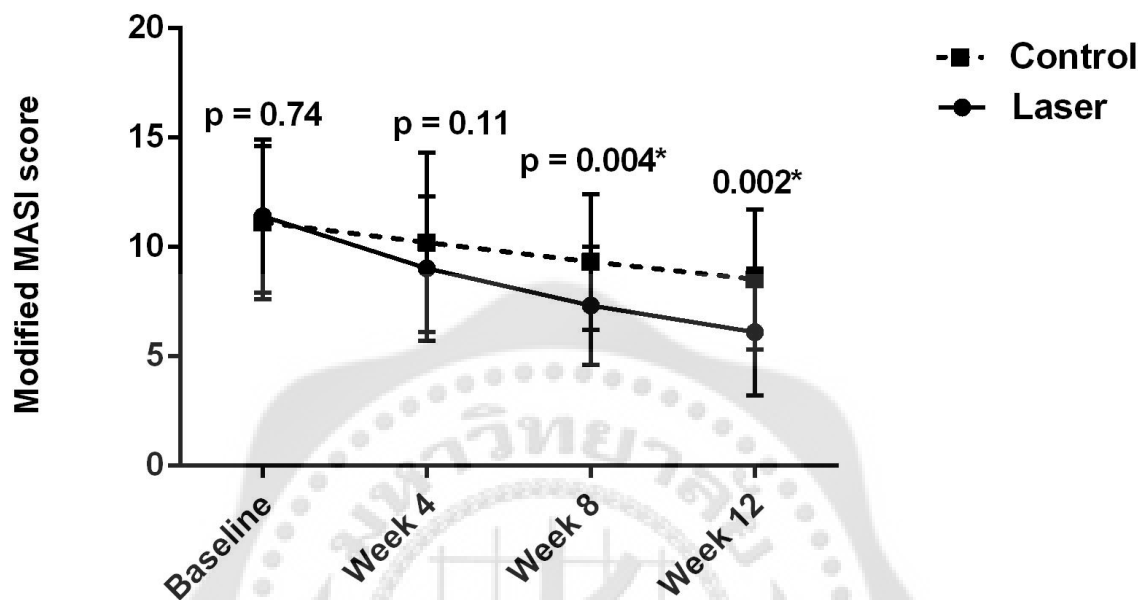
ในขณะที่หน้าผั่งควบคุมที่ใช้ 4% ไฮโดรควิโนนทาอย่างเดียวก็พบว่ามีค่า modified MASI score ลดลงเช่นกัน จากเฉลี่ยที่ baseline เท่ากับ 11.1 ± 3.5 หน่วย ลดลงเป็น 10.2 ± 4.1 หน่วย ($7.8\% \pm 24.7$) , 9.3 ± 3.1 หน่วย ($16.5\% \pm 12.8$) , และ 8.5 ± 3.2 หน่วย ($23.3\% \pm 13$) ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ และเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 (p-value = 0.01)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย modified MASI score ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์และกลุ่มควบคุมพบว่ากลุ่มเลเซอร์มีการลดลงของค่า modified MASI score มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 (p-value เท่ากับ 0.004 และ 0.002) โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันที่ 4 สัปดาห์ (p=0.11) ดังแสดงในตาราง 13 และภาพประกอบ 11

ตาราง 13 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของผื่นผิวหนังด้วย modified MASI score ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4 , สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา

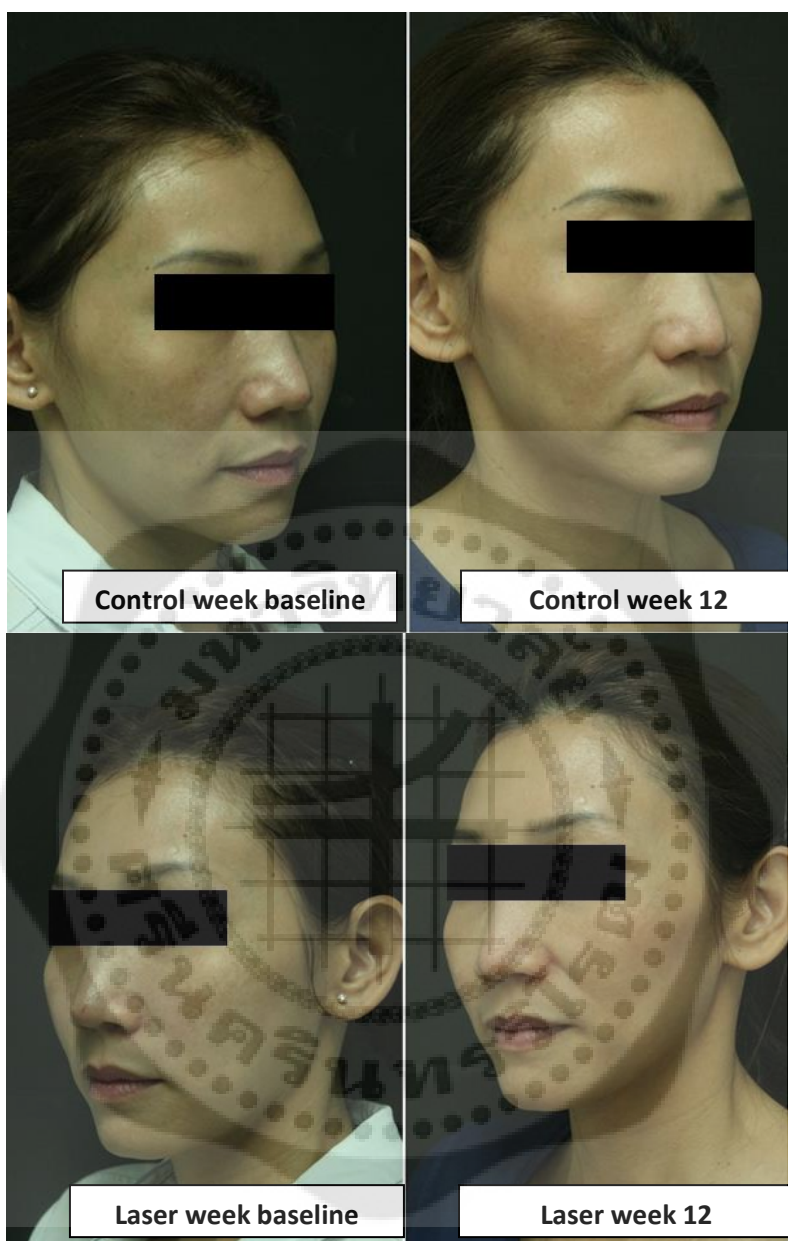
ระยะเวลา	modified MASI score		p-value
	กลุ่มเลเซอร์ Mean $\pm$ SD	กลุ่มควบคุม Mean $\pm$ SD	
ก่อนการรักษา	11.4 $\pm$ 3.5	11.1 $\pm$ 3.5	0.74
สัปดาห์ 4	9 $\pm$ 3.3	10.2 $\pm$ 4.1	0.11
สัปดาห์ 8	7.3 $\pm$ 2.7	9.3 $\pm$ 3.1	0.004*
สัปดาห์ 12	6.1 $\pm$ 2.9	8.5 $\pm$ 3.2	0.002*

*กลุ่มเลเซอร์หมายถึงซีกหน้าของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4%ไฮโดรควิโนน และกลุ่มควบคุมหมายถึงซีกหน้าของอาสาสมัครที่ได้รับการทายา 4%ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว



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

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 12 เปรียบเทียบอาการทางคลินิกของอาสาสมัครระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4%ไฮโดรควิโนน และ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 4%ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว ในสัปดาห์ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 หลังเข้าร่วมโครงการ จะเห็นได้ว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีฝ้าที่จางลงในสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองฝั่งใน สัปดาห์ที่ 12 พบว่า ฝั่งที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีการจางลงของฝ้ามากกว่าด้านที่ได้รับการทา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว

2.2 การประเมินค่าการเปลี่ยนแปลงของ melanin index เมื่อวัดด้วยเครื่อง Mexameter

จากการประเมินความเข้มของสีผิวด้วยการวัด melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter รุ่น MX 16 ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่าใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการลดลงเม็ดสีเมลานิน โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนน มีค่าเฉลี่ย melanin index บนใบหน้า baseline เท่ากับ 516.5 ± 23.6 หน่วย และลดลงเป็น 507.6 ± 24.9 หน่วย , 509.1 ± 24.2 หน่วย, และ 505.9 ± 24.2 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 , และ 12 ตามลำดับ

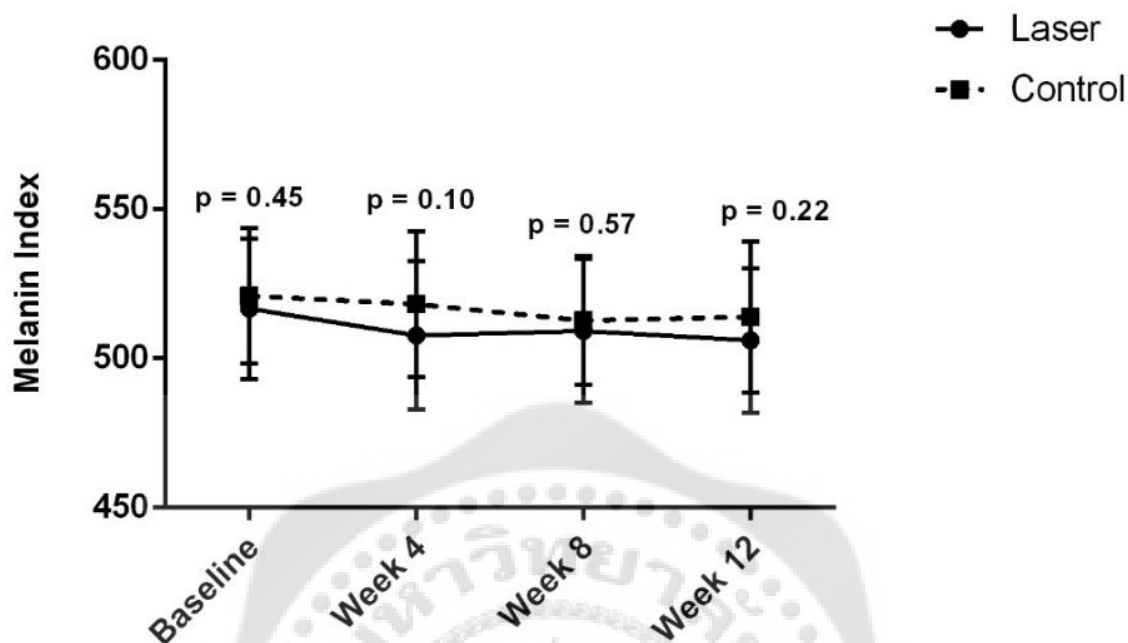
ในขณะที่หน้าผากควบคุมที่ใช้ 4% ไฮโดรควิโนนทาอย่างเดียวก็นับว่ามีค่า melanin index ลดลงเช่นกัน จากค่าเฉลี่ยที่ baseline เท่ากับ 520.8 ± 22.6 หน่วย ลดลงเป็น 518.1 ± 24.3 หน่วย , 512.6 ± 21.7 หน่วย , และ 513.8 ± 25.2 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบค่า melanin index ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์และกลุ่มควบคุมที่ก่อนการรักษาพบว่าค่า melanin index ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.45$) และเมื่อติดตามต่อไปที่ สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ก็พบว่าค่าเฉลี่ย melanin index เมื่อควบคุมตัวแปรที่ baseline พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.10, 0.57, 0.22$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 14 และภาพประกอบ 13

ตาราง 14 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ในก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ระยะเวลา	Mexameter Melanin Index		
	กลุ่มเลเซอร์ Mean $\pm$ SD	กลุ่มควบคุม Mean $\pm$ SD	p-value
ก่อนการรักษา	516.5 ± 23.6	520.8 ± 22.6	0.45
สัปดาห์ 4	507.6 ± 24.9	518.1 ± 24.3	0.10
สัปดาห์ 8	509.1 ± 24.2	512.6 ± 21.7	0.57
สัปดาห์ 12	505.9 ± 24.2	513.8 ± 25.2	0.22

*p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า melanin index เมื่อประเมินด้วยเครื่อง Mexameter ที่ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

*p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ตอนที่ 3 : ผลการศึกษาข้อมูลคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครและความพึงพอใจที่ประเมินโดยอาสาสมัครและโดยแพทย์เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และ การใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

3.1 การเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

จากการประเมินการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร พบว่าอาสาสมัครทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 4% ไฮโดรควิโนน มีแนวโน้มคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีค่าคะแนน

คุณภาพชีวิตเฉลี่ยจาก baseline เท่ากับ 7.8 ± 6.5 หน่วย และลดลงเหลือ เท่ากับ 4.2 ± 4.8 หน่วย, 2.3 ± 3.6 หน่วย และ 2.2 ± 4.2 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

ด้านกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการรักษาด้วยการทาครีม 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว พบว่า คะแนนค่าเฉลี่ย mean ที่ baseline เท่ากับ 7.3 ± 5.7 หน่วย และพบว่า มีค่าเฉลี่ยลดลงเช่นเดียวกัน เท่ากับ 2.8 ± 3.8 หน่วย, 2.1 ± 3.3 หน่วย และ 2.1 ± 3.9 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

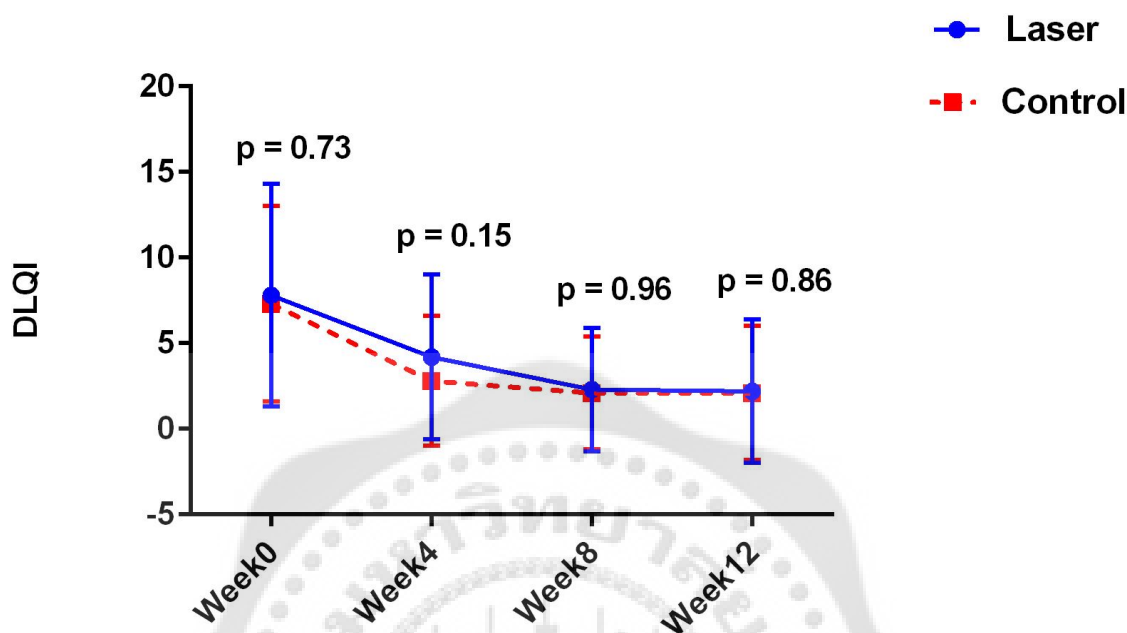
ค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มที่ดีขึ้นมาก โดยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างชัดเจนในสัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ($p = 0.15, 0.96$, และ 0.86) ดังตาราง 15 และ ภาพประกอบ 14

ตาราง 15 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในสัปดาห์ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์ ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ระยะเวลา	DLQI score		p-value
	กลุ่มเลเซอร์ Mean $\pm$ SD	กลุ่มควบคุม Mean $\pm$ SD	
ก่อนการรักษา	7.8 ± 6.5	7.3 ± 5.7	0.73
สัปดาห์ที่ 4	4.2 ± 4.8	2.8 ± 3.8	0.15
สัปดาห์ที่ 8	2.3 ± 3.6	2.1 ± 3.3	0.96
สัปดาห์ 12	2.2 ± 4.2	2.1 ± 3.9	0.86

*DLQI หรือ Dermatology Life Quality Index

**p-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในสัปดาห์ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**DLQI หรือ Dermatology Life Quality Index

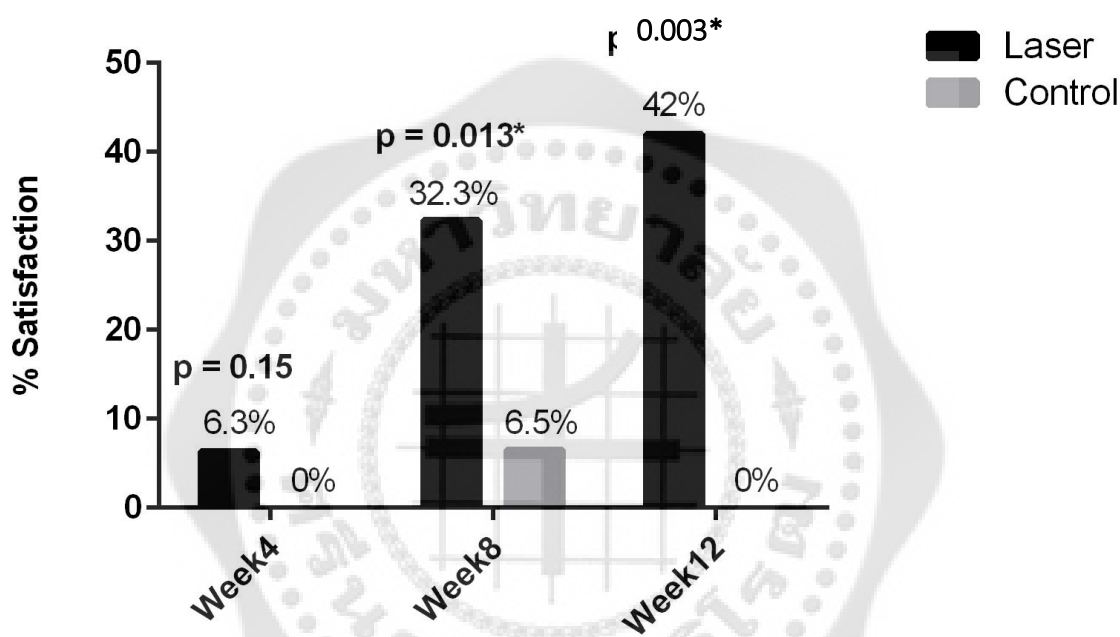
3.2 ความพึงพอใจในผลของการรักษาฝ้าของอาสาสมัครหลังการเข้าร่วมโครงการวิจัย

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

3.2.1 ความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดความเข้มของฝ้า

อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจมาก ถึงมากที่สุด (ระดับ 4-5) ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 6.3 , ร้อยละ 32.3 และร้อยละ 42 ตามลำดับ

ในขณะที่กลุ่มที่หายา 4% ไฮโรควิโนนอย่างเดียว พบว่าไม่มีอาสาสมัครรายใดเลยที่มีความพึงพอใจต่อผลการรักษาหลังทำเลเซอร์ที่ 4 สัปดาห์ , มีร้อยละ 6.5 ที่พึงพอใจต่อการรักษาที่ 8 สัปดาห์ , และ ไม่มีอาสาสมัครรายใดเลยที่มีความพึงพอใจต่อผลการรักษาหลังทำเลเซอร์ที่ 12 สัปดาห์ ทำให้มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ($p = 0.003$ และ <0.001 ตามลำดับ) ดังภาพประกอบที่ 15



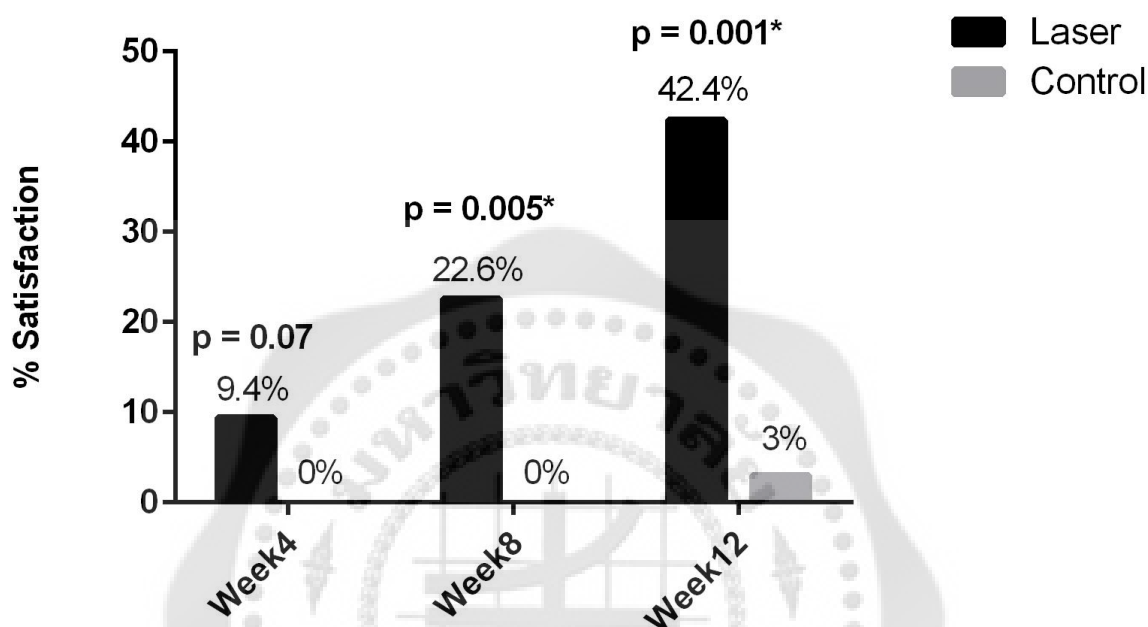
ภาพประกอบ 15 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ $p \text{ value} \leq 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3.2.2 ความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดการกระจายตัวของฝ้า

อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจมาก ถึงมากที่สุด (ระดับ 4-5) ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 9.4 , ร้อยละ 22.6, และร้อยละ 42.4 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่หายา 4% ไฮโรควิโนนอย่างเดียวไม่มีอาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อการรักษาเลยที่ สัปดาห์ที่ 4 และ 8 แต่ใน สัปดาห์ที่ 12 พบอาสาสมัครร้อยละ 3 ที่มีความพึงพอใจต่อผลการรักษา ทำให้มี

ความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ($p = 0.005, 0.001$) ดังภาพประกอบที่ 16



ภาพประกอบ 16 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดการกระจายตัวของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

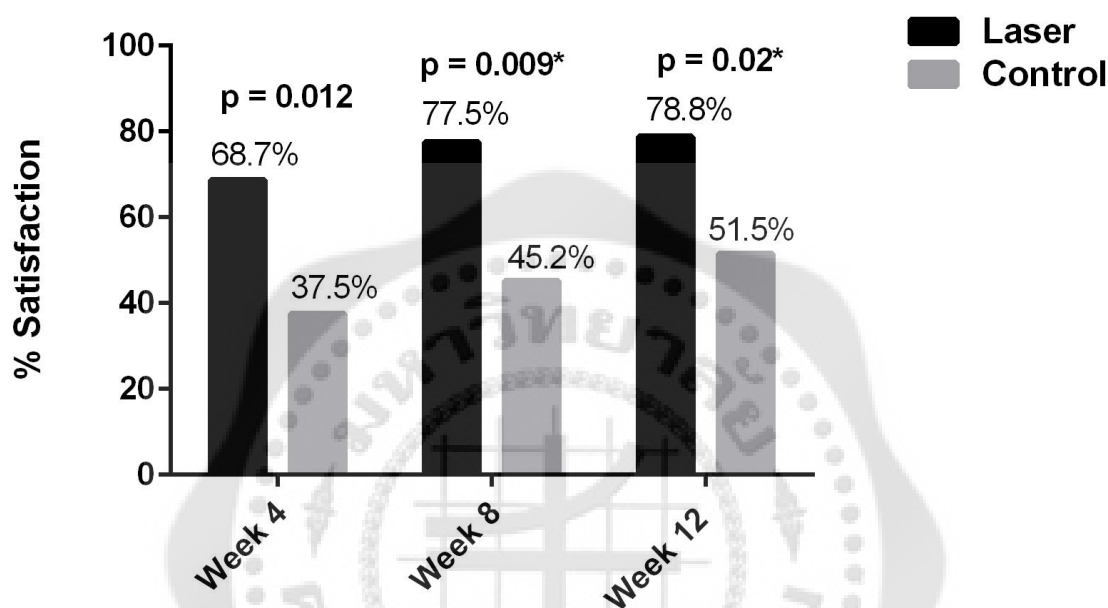
* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ $p \text{ value} \leq 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3.3 ความพึงพอใจในผลของการรักษาฝ้าประเมนโดยแพทย์

3.3.1 ความพึงพอใจในการลดความเข้มของฝ้าเมื่อประเมนโดยแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดให้ ความพึงพอใจ หมายถึง การประเมินระดับความพึงพอใจมาก และพึงพอใจมากที่สุด (4 และ 5) โดยความพึงพอใจเมื่อประเมนโดยแพทย์ต่ออาสาสมัคร ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจ ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 68.7 , ร้อยละ 77.5, และร้อยละ 78.8 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวยังพบว่าแพทย์มีความพึงพอใจระดับมากถึงมากที่สุดเท่ากับร้อยละ 37.5, ร้อยละ 45.2 ,และ ร้อยละ 51.5

ทำให้มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p = 0.012$, 0.009 และ 0.02 ตามลำดับ) ดังภาพประกอบ 17

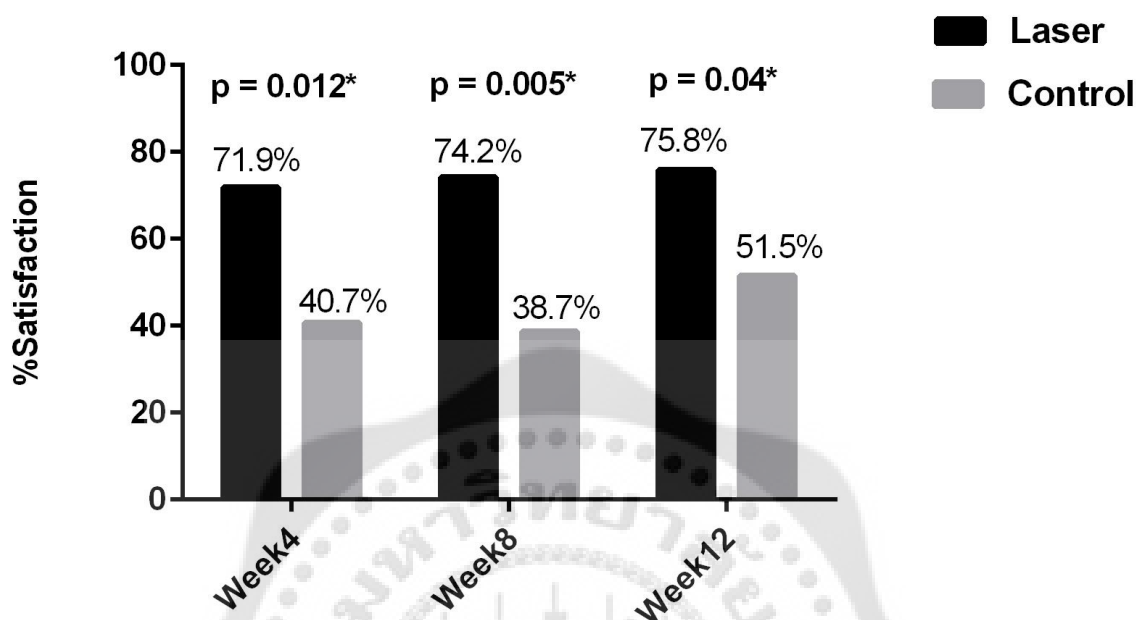


ภาพประกอบ 17 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการลดความเข้มของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ $p \text{ value} \leq 0.05$ ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

3.3.2 ความพึงพอใจในการลดการกระจายตัวของฝ้าเมื่อประเมินโดยแพทย์

ความพึงพอใจเมื่อประเมินโดยแพทย์ต่ออาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 71.9 , ร้อยละ 74.2, และร้อยละ 75.8 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวซึ่งพบว่ามีแพทย์มีความพึงพอใจเท่ากับร้อยละ 40.7, ร้อยละ 38.7 และ ร้อยละ 51.5 ทำให้มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p = 0.012$, 0.005 และ 0.04 ตามลำดับ) ดังภาพประกอบ



ภาพประกอบ 18 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการลดการกระจายตัวของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ตอนที่ 4 : ผลการศึกษาข้อมูลความสามารถในการรักษาร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน และการใช้ครีมทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว

4.1 การประเมินร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวจากภาพถ่ายดิจิทัลด้วยเกณฑ์ของ Fitzpatrick's classification of wrinkling and elastosis

จากการประเมินร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวด้วยเกณฑ์ของ Fitzpatrick's classification of wrinkling and elastosis โดย ประเมินความไม่สม่ำเสมอของสีผิว ริ้วรอยแบบลึก และ ริ้วรอยแบบตื้น ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยให้คะแนน 1-3 = ความเสื่อมของผิวเล็กน้อย, 4-6 = ความเสื่อมของผิวระดับปานกลาง, 7-9 = ความเสื่อมของผิวระดับรุนแรง โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังที่ไม่ทราบกลุ่มการ

รักษา พบว่า สภาพผิวหน้าผิวกึ่งที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนน มีสภาพผิวโดยรวมดีขึ้นโดยมีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD ที่เริ่มต้น (baseline) เท่ากับ 4.5 ± 1.8 หน่วย และลดลงจากเดิมเหลือ เท่ากับ 4.2 ± 1.2 หน่วย, 3.7 ± 1.3 หน่วย และ 3.8 ± 1.4 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

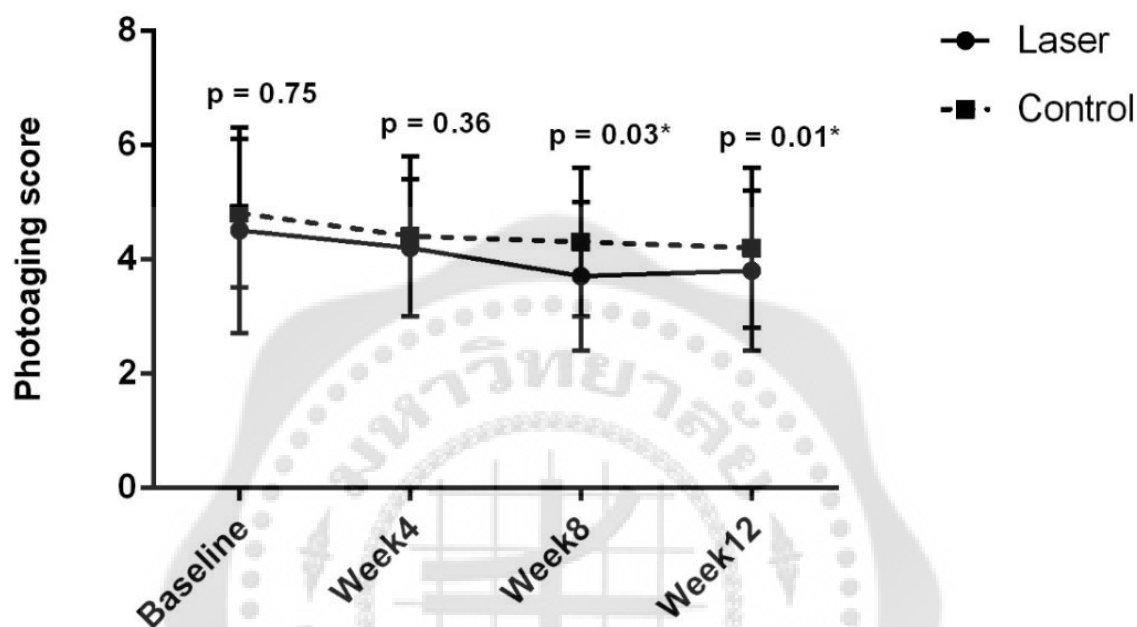
สำหรับด้านกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการรักษาด้วยการทาครีม 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว พบว่าคะแนนค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD ที่ baseline เท่ากับ 4.8 ± 1.3 หน่วย และพบว่า มีค่าลดลงเช่นเดียวกัน เท่ากับ 4.4 ± 1.4 หน่วย, 4.3 ± 1.3 หน่วย และ 4.2 ± 1.4 หน่วย ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าที่ก่อนการรักษาพบว่าค่า Fitzpatrick's score มีค่าใกล้เคียงกัน ($p = 0.75$) หลังจากนั้นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยความเสื่อมของสภาพผิวในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีค่าเท่ากับ 4.2 และด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.4 ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p = 0.36$) แต่เมื่อเปรียบเทียบที่ระยะเวลา 8 และ 12 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนมีค่าเฉลี่ยของร่องรอยการเสื่อมของสภาพผิวดำขึ้นหรือค่าเฉลี่ยลดลง มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้ทายา 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวที่สัปดาห์ที่ 8 และ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$ และ $p = 0.01$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 16 และภาพประกอบ 19

ตาราง 16 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวในสัปดาห์ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

ระยะเวลา	Fitzpatrick's score ค่าร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว		
	กลุ่มเลเซอร์ Mean $\pm$ SD	กลุ่มควบคุม Mean $\pm$ SD	p-value
ก่อนการรักษา	4.5 ± 1.8	4.8 ± 1.3	0.75
สัปดาห์ที่ 4	4.2 ± 1.2	4.4 ± 1.4	0.36
สัปดาห์ที่ 8	3.7 ± 1.3	4.3 ± 1.3	0.03*
สัปดาห์ที่ 12	3.8 ± 1.4	4.2 ± 1.4	0.01*

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 19 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis ก่อนการรักษา, ที่ 4 สัปดาห์, ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ของการรักษา

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

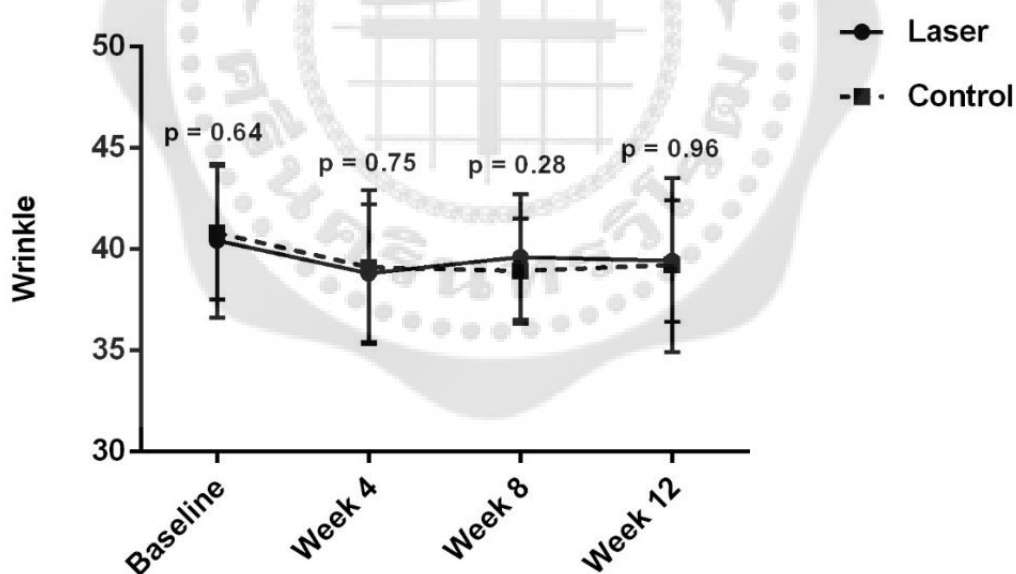
4.2 การประเมินค่าริ้วรอยที่ผิวหนัง (wrinkle) ด้วยเครื่อง Visio scan

เมื่อประเมินริ้วรอยบนใบหน้าด้วยเครื่อง Visio scan ที่ ก่อนการรักษาพบว่า ค่าเฉลี่ยริ้วรอยจากทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน (p = 0.64) และเมื่อติดตามประเมินริ้วรอยในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่า ใบหน้าทั้งสองฝั่งมีแนวโน้มการลดลงของริ้วรอย แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p = 0.75, 0.28 และ 0.96 ตามลำดับ) ตามตาราง 17 และภาพประกอบ 20

ตาราง 17 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของริ้วรอยบนใบหน้าเมื่อประเมินด้วยด้วยเครื่อง Visio scan ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา

ระยะเวลา	ค่าเฉลี่ยริ้วรอยโดย Visio scan		p-value
	กลุ่มเลเซอร์ Mean $\pm$ SD	กลุ่มควบคุม Mean $\pm$ SD	
ก่อนการรักษา	40.4 $\pm$ 3.8	40.8 $\pm$ 3.3	0.64
สัปดาห์ที่ 4	38.8 $\pm$ 3.4	39.1 $\pm$ 3.8	0.75
สัปดาห์ที่ 8	39.6 $\pm$ 3.1	38.9 $\pm$ 2.6	0.28
สัปดาห์ที่ 12	39.4 $\pm$ 3.0	39.2 $\pm$ 4.3	0.96

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value $\leq$ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 20 แสดงการเปลี่ยนแปลงของริ้วรอยบนใบหน้าเมื่อประเมินด้วยด้วยเครื่อง Visio scan ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา

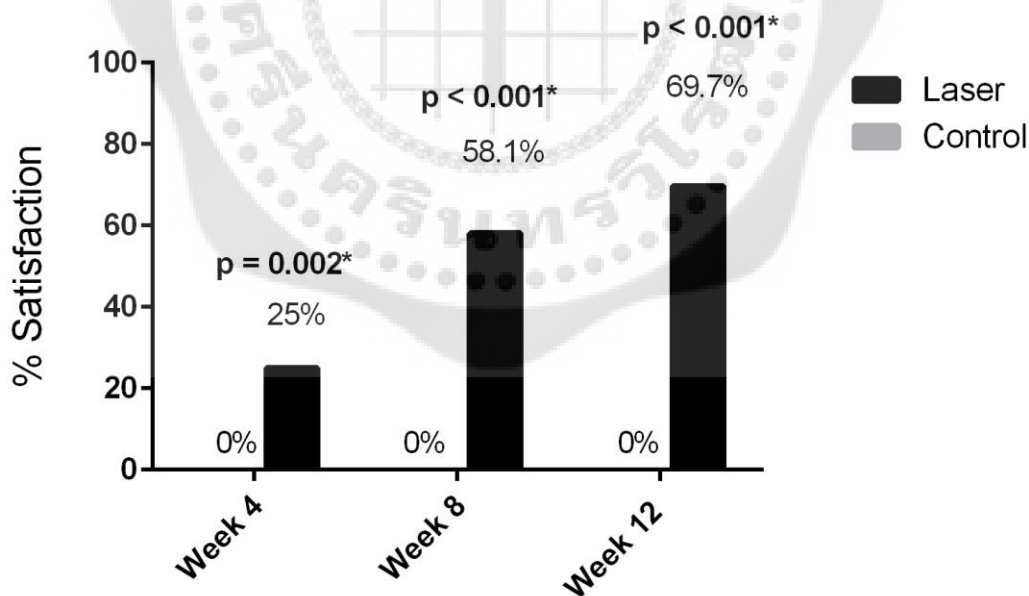
* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t test ที่ baseline และ ใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) test ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value $\leq$ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

4.3 ความพึงพอใจในผลการรักษาร่องรอยความเสื่อมของผิวของอาสาสมัครหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

จากการประเมินระดับความพึงพอใจในการรักษาผิวของอาสาสมัครโดยวัดค่าพึงพอใจแบ่งเป็นระดับ 1-5 โดยระดับ 1 หมายถึง ไม่พึงพอใจมาก, ระดับ 2 หมายถึง ไม่ค่อยพึงพอใจ, ระดับ 3 หมายถึง พึงพอใจเล็กน้อย, ระดับ 4 หมายถึง พึงพอใจมาก, และ ระดับ 5 หมายถึง พึงพอใจมากที่สุด และการวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดให้ ความพึงพอใจ หมายถึง การประเมินระดับความพึงพอใจมาก และพึงพอใจที่สุด โดยประเมินในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่า

4.3.1 ความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดขนาดรูขุมขน

อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจต่อผลการรักษา ด้านการลดขนาดรูขุมขน (พึงพอใจ-ระดับ 4-5) ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 25 , ร้อยละ 58.1 และร้อยละ 69.7 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทายา 4% ไฮโดรควิโนอย่างเดียวนั้น ไม่พบว่ามีอาสาสมัครรายใดที่มีความพึงพอใจต่อผลการรักษาการลดขนาดรูขุมขนเลย โดยมีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) ดังภาพประกอบ 21

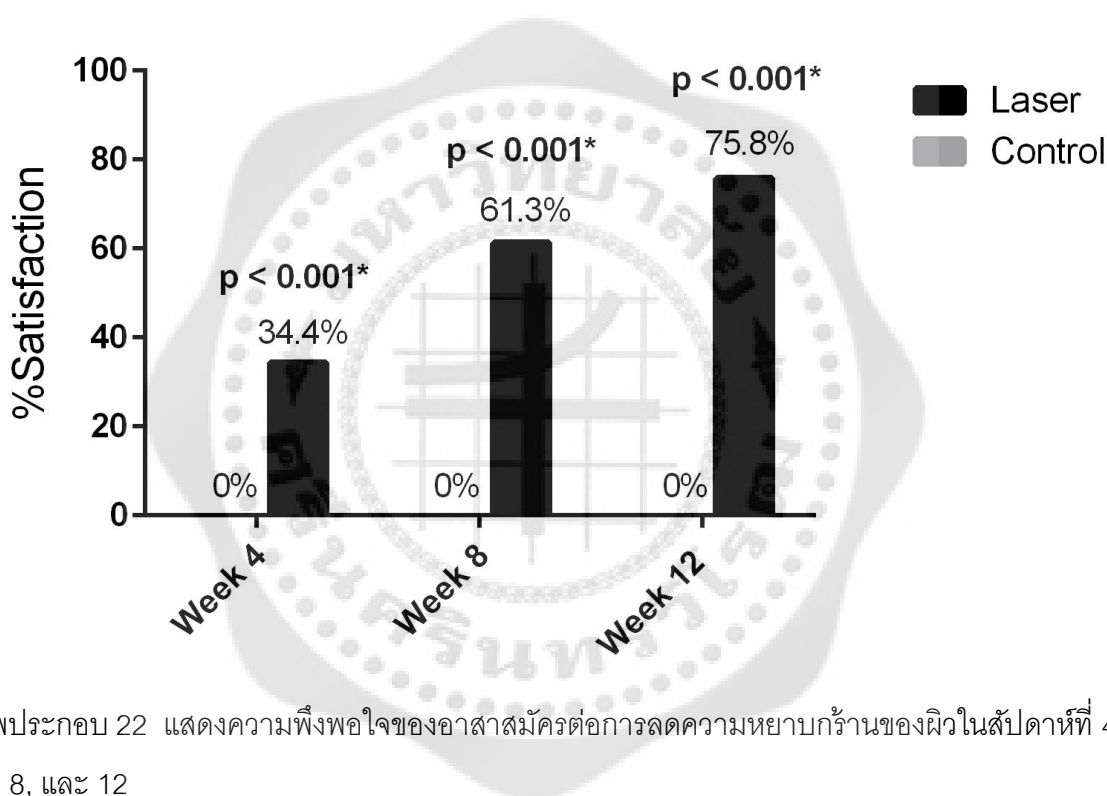


ภาพประกอบ 21 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการลดขนาดรูขุมขนในสัปดาห์ที่ 4 , 8, และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

4.3.2 ความพึงพอใจของอาสาสมัครในการลดความหยابกร้านของผิว

อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจต่อผลการรักษา ด้านการลดความหยابกร้านของผิว ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 34.4 , ร้อยละ 61.2 และ ร้อยละ 75.8 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวซึ่งไม่พบว่ามี อาสาสมัครรายใดที่มีความพึงพอใจต่อผลการรักษา ด้านความหยابกร้านของผิวเลย โดยมีความแตกต่าง ระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) ดังภาพประกอบ 22



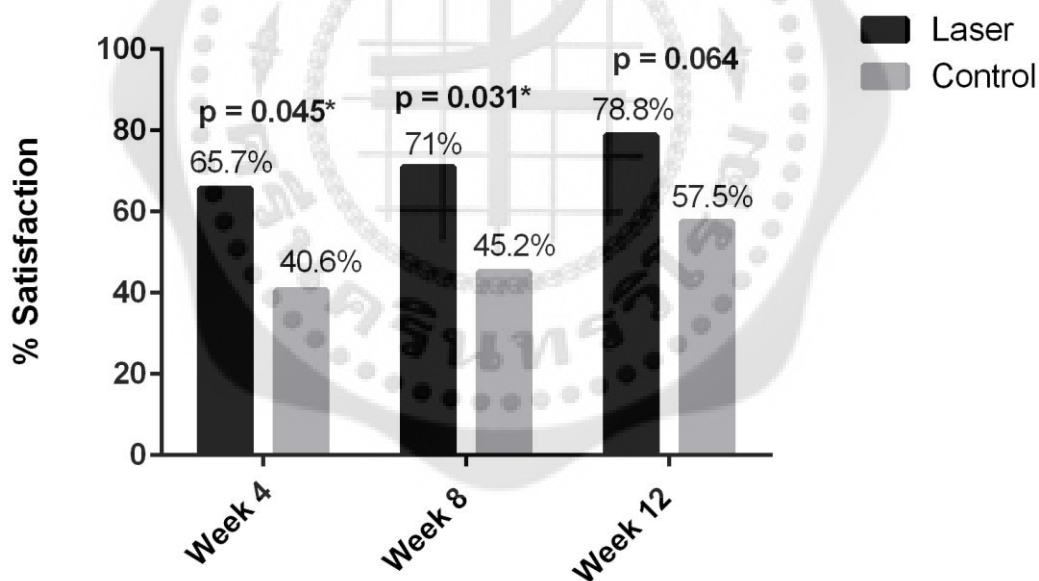
ภาพประกอบ 22 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการลดความหยابกร้านของผิวในสัปดาห์ที่ 4 , 8, และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยควบคุมตัวแปรที่ baseline เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ p value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

4.4 ความพึงพอใจในผลการรักษาสภาพร่องรอยความเสื่อมของผิวของอาสาสมัครเมื่อประเมินโดยแพทย์

4.4.1 ความพึงพอใจต่อผลการลดขนาดของรูขุมขนเมื่อประเมินโดยแพทย์

ประเมินความพึงพอใจของแพทย์ต่อผลการลดขนาดรูขุมขนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจต่อผลการรักษา (ระดับความพึงพอใจ 4-5 ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 65.7, ร้อยละ 71 และร้อยละ 78.8 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว พบว่ามีความพึงพอใจต่อผลการรักษาต้านลดขนาดรูขุมขน เท่ากับร้อยละ 40.6, ร้อยละ 45.2 และ ร้อยละ 57.5 และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ($p = 0.045$ และ 0.031 ตามลำดับ) โดยในสัปดาห์ที่ 12 แพทย์มีความพึงพอใจต่อการลดขนาดรูขุมขนในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มากกว่าด้านที่ได้รับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.06$) ดังภาพประกอบ 22

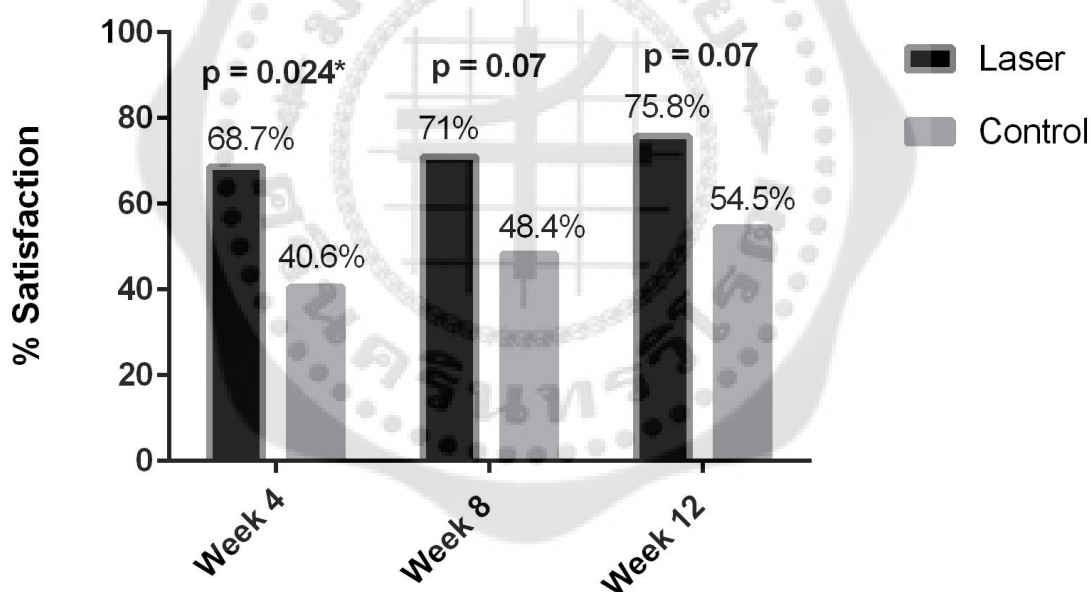


ภาพประกอบ 23 แสดงความพึงพอใจต่อผลการลดขนาดของรูขุมขนเมื่อประเมินโดยแพทย์ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ $p \text{ value} \leq 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

4.4.2 ความพึงพอใจต่อผลการลดความหยابกร้านของผิวเมื่อประเมินโดยแพทย์

ความพึงพอใจของแพทย์ต่อผลการลดความหยابกร้านของผิว กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser มีความพึงพอใจต่อผลการรักษา (ระดับความพึงพอใจ 4-5) ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ ร้อยละ 68.7 , ร้อยละ 71 และร้อยละ 75.8 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว พบว่ามีความพึงพอใจต่อผลการรักษาด้านการลดความหยابกร้านของผิว เท่ากับร้อยละ 40.6, ร้อยละ 48.4 และ ร้อยละ 54.5 และพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 4 ($p = 0.024$) โดยที่ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 แพทย์มีความพึงพอใจต่อผลการรักษาต่อด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มากกว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาอย่างเดียว แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.07$) ดังภาพประกอบ 23



ภาพประกอบ 24 แสดงความพึงพอใจต่อผลการลดความหยابกร้านของผิวเมื่อประเมินโดยแพทย์ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

* P-value วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม และ $p\text{ value} \leq 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ตอนที่ 5 : ผลข้างเคียงของอาสาสมัครหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

แพทย์ได้ทำการประเมินผลข้างเคียง หลังจากที่อาสาสมัครได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser โดยประเมินทันที พบว่า อาสาสมัครมีอาการแดงร้อยละ 100 และ อาการบวมเป็นร้อยละ 87.5 ซึ่งมีระดับความรุนแรงของอาการเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่มีรายงานการเกิดการไหม้หรือมีตุ่มน้ำ

เมื่อติดตามอาการผลข้างเคียงของอาสาสมัครภายในระยะเวลาใน 1 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนน อาสาสมัครมีอาการแดงของผิวหนังทุกคน (ร้อยละ 100) , มีอาการแสบของผิว 30 คน (ร้อยละ 94) , มีสะเก็ดเกิดขึ้น 30 คน (ร้อยละ 91) , มีอาการบวม 15 คน (ร้อยละ 46), มีผิวเกิดขึ้น 9 คน (ร้อยละ 28) โดยที่ไม่มีรายงานการเกิด สภาวะผิวหนังขาวหรือดำขึ้นหลังจากได้รับการรักษา ดังตาราง 18 และมีระยะเวลาการหายของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ดังต่อไปนี้

- อาสาสมัครหายจากอาการแดงทุกคน หลังทำเลเซอร์แล้ว 1 สัปดาห์ และมีระยะเวลาการหายจากอาการแดงเฉลี่ย median เท่ากับ 2 วัน (IQR , 1-3 วัน)
- มีอาสาสมัครที่ยังคงมีผิวแสบ 10 คน (ร้อยละ 30.3) โดยมีระยะเวลาการหายเฉลี่ย median เท่ากับ 5 วัน (IQR , 4-7 วัน)
- มีอาสาสมัครที่ยังคงมีสะเก็ดหลังทำเลเซอร์แล้ว 1 สัปดาห์ 14 คน (ร้อยละ 42.4) โดยมีระยะเวลาการหายเฉลี่ย median เท่ากับ 6 วัน (IQR , 5-7 วัน)
- มีอาสาสมัครที่ยังคงมีอาการบวมหลังทำเลเซอร์แล้ว 1 สัปดาห์ 1 คน (ร้อยละ 3) โดยมีระยะเวลาการหายเฉลี่ย median เท่ากับ 2 วัน (IQR , 1-6 วัน)
- มีอาสาสมัครที่ยังคงมีผิวหลังทำเลเซอร์แล้ว 1 สัปดาห์ 3 คน (ร้อยละ 9.1) โดยมีระยะเวลาการหายเฉลี่ย median เท่ากับ 5 วัน (IQR , 2-7 วัน)

สำหรับผลข้างเคียงจากกลุ่มที่ได้รับยาทาเฉพาะที่ 4%ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวพบอาการแสบร้อยละ 12, อาการแดงร้อยละ 9.1, พบสิ่วร้อยละ 9.1 และพบความบวมร้อยละ 3 ทั้งนี้ผลข้างเคียงจาก 4% ไฮโดรควิโนนที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากการที่อาสาสมัครไม่ได้ปฏิบัติตามที่แพทย์แนะนำในการทายา ได้แก่ การทายาบนเปลือกตาทำให้เปลือกตาบวม, การทายาในปริมาณมากเกินไปที่แพทย์กำหนด, และการที่หน้าไม่ได้แห้งสนิทก่อนทายา ส่งผลให้เกิดการระคายเคืองดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวไม่รุนแรง และไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม อาการหายได้เองเมื่ออาสาสมัครปรับยาใช้ยาตามที่แพทย์แนะนำ

ตาราง 18 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่เกิดผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์

จำนวนอาสาสมัครที่แสดงอาการของผลข้างเคียงหลัง เลเซอร์ภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์	กลุ่มเลเซอร์	Median (IQR)
ความแดง	33 (100%)	2 (1-3)
ความแห้ง	31 (94%)	5 (4-7)
สะเก็ด	30 (91%)	6 (5-7)
ความบวม	15 (46%)	2 (1-6)
สีม่วง	9 (28%)	5 (2-7)
รอยต่างขาวหรือดำ	0	0

เมื่อประเมินอาการในวันที่ 7 หลังจากทำเลเซอร์พบว่าอาสาสมัครที่ยังคงมีสะเก็ดบนใบหน้า เท่ากับร้อยละ 42.4 ที่ยังคงมีสะเก็ดบนใบหน้า , ผิวแห้งเท่ากับร้อยละ 30.3%, พบสีม่วงร้อยละ 9.1 ,และมี อาการบวมร้อยละ 3 ดังตาราง 19

ตาราง 19 ประเมินผลข้างเคียงของอาสาสมัครในวันที่ 7 หลังทำเลเซอร์

จำนวนอาสาสมัครที่แสดงอาการผลข้างในวันี่ 7 หลังทำเลเซอร์	n (%)
สะเก็ด	14 (42.4%)
ความแห้ง	10 (30.3%)
สีม่วง	3 (9.1)
ความบวม	1 (3%)

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

1. สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

ฝ้าเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในแถบเอเชียหรือละตินอเมริกาที่ประชากรมีสีผิวเข้ม Fitzpatrick skin type 3 - 5 โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ปัญหาโรคฝ้าสามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดความเครียดและความไม่มั่นใจในการเข้าสังคม⁽¹⁾ ในปัจจุบันการรักษาฝ้าโดยทั่วไปนั้นประกอบไปด้วย การป้องกันแสงยูวี (ultraviolet, UV protection), การหลีกเลี่ยงปัจจัยที่จะกระตุ้นการเกิดฝ้าและการทายาเฉพาะที่ ซึ่งเป็นทางเลือกแรกในการรักษา (First line therapy) โดยไฮโดรควิโนนเป็นยาทาเฉพาะที่ที่ได้รับ ความนิยมสูงสุด อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงจากยาไฮโดรควิโนนนั้นพบได้บ่อยถึงประมาณร้อยละ 25⁽⁵⁾ โดยอาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ผิวระคายเคืองบริเวณที่ทายา , การเกิดสีผิวไม่สม่ำเสมอ, ภาวะสีผิวเป็น รอยต่างขาวผิดปกติ นอกจากนี้การทายาที่ระดับความเข้มข้นสูงเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดภาวะ ochronosis ซึ่งเกิดจากการสะสมสาร ochronotic pigment ได้ผิวหนังบริเวณที่ทาไฮโดรควิโนน ส่งผลให้สี ผิวเข้มขึ้นมากกว่าเดิม และยากต่อการรักษา⁽⁶⁾ ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดนี้

กรณีการรักษาด้วย first line therapy ด้วยการทายาเฉพาะที่แล้วอาการไม่ดีขึ้น หรือเป็นฝ้าที่มีความรุนแรงของโรคระดับความรุนแรงปานกลางถึงมาก (moderate to severe) จะเริ่มการรักษาด้วยวิธีอื่นเสริม เช่น การรักษาด้วยกรดอ่อนเพื่อลอกผิว chemical peels, เลเซอร์กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยมีผลต่อเม็ดสีเมลานิน (pigmented lasers) และ การใช้แสงบางชนิด เช่น intense pulsed light (IPL)⁽⁶⁾ แม้ว่าจะมีวิธีในการรักษาฝ้ามากมาย แต่ผลการรักษาของผิวนั้นยังไม่เป็นที่พึงพอใจ ทั้งนี้เนื่องจากการกลับมาเป็นใหม่ของ ฝ้า และ ผลข้างเคียงจากยาและวิธีการรักษาอื่นที่ใช้ ทำให้ยังคงมีผู้วิจัยพัฒนาด้านการรักษา การป้องกัน หรือการยืดระยะเวลาในการกลับมาเป็นซ้ำของโรค เพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาประสิทธิภาพของของเลเซอร์ชนิด fractional thulium fiber laser ในการรักษาฝ้าแบบแบบตื้นหรือแบบผสม (epidermal หรือ mixed) ที่มีความรุนแรงระดับปาน กลางถึงมาก (moderate to severe melasma) ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนน โดยเทียบกับ ยา ทาเฉพาะที่ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียวโดยผู้วิจัยเชื่อว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ใน การรักษาฝ้าโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของฝ้าระดับปานกลางถึงมาก ซึ่งผลงานวิจัยจะเป็น ทางเลือกในการรักษาหลักหรือการรักษาทางเลือกเพื่อให้การรักษาฝ้ามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบ intra-individual, split-face technique แบบสุ่มและอำพราง แพทย์ผู้ประเมินอาการ ในอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าแบบตื้นหรือผสมเมื่อประเมินด้วยการส่อง wood lamp และมีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมากเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างความเข้มของฝ้าจากสียวปกติ รวมทั้งสิ้น 38 คนที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยระหว่างงานวิจัยมีอาสาสมัครออกจากโครงการและถูกคัดออกจากโครงการรวมทั้งหมด 5 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 13.2 โดยมีอาสาสมัคร 1 คนที่ไม่สามารถยอมรับสภาพของใบหน้าหลังรับการเลเซอร์ได้ โดยเฉพาะที่มีการตกสะเก็ด ส่วนอาสาสมัครอีก 4 คนถูกคัดออกจากโครงการวิจัยเนื่องจากไม่สามารถมาติดตามอาการตามที่แพทย์นัดได้ 2 ครั้งติดกัน ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ของ discontinuous criteria ที่กำหนดขึ้นก่อนหน้านี้อาสาสมัครทั้งหมดถูกแบ่งออกเป็น 2 ด้าน (กลุ่ม) คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนน และ กลุ่มที่ได้รับ 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว โดยทำเลเซอร์ 3 ครั้งห่างกันทุก 4 สัปดาห์ และติดตามอาการเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงของฝ้าหลังการรักษาด้วย Modified MASI score การวัดค่า melanin index ด้วยเครื่อง Mexameter การประเมินร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวด้วย Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis และการวัดด้วยเครื่อง Visio scan นอกจากนี้ยังได้ทำการประเมินคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัคร ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และความพึงพอใจของแพทย์และอาสาสมัครหลังการรักษา

2. สรุปผลการวิจัย

หลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่า อาสาสมัครมีความเข้มของฝ้าลดลงเมื่อประเมินด้วยแพทย์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser และ 4% ไฮโดรควิโนน มีค่า Modified MASI score ลดลง แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 แต่เมื่อใช้เครื่อง Mexameter วัดเม็ดสีเมลานินบริเวณที่เป็นฝ้า พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มของเม็ดสีเมลานินลดลง แต่กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม

ผลการประเมินฝ้าทางคลินิก ด้วยค่า modified MASI score สอดคล้องกับผลการศึกษาด้านความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ ซึ่งพบว่า อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับ thulium fiber laser ร่วมกับการทา 4% ไฮโดรควิโนนมีความพึงพอใจในด้านการลดความเข้มของฝ้า และ การลดการกระจายตัวของฝ้า มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังพบว่าคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครทั้งในกลุ่มที่ได้รับ Thulium fiber laser ร่วมกับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนมีค่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นกว่าเดิม เมื่อติดตามจาก สัปดาห์ baseline จนถึงสัปดาห์ที่ 12 อย่างไรก็ตามค่าคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวก็มีค่าลดลงเช่นกันและไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับเลเซอร์

เมื่อประเมินร่องรอยความเสื่อมสภาพของผิวโดยแพทย์จากการให้คะแนน Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับ 4% ไฮโดรควิโนน มีค่าร่องรอยความเสื่อมของผิวดีขึ้นจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 อย่างไรก็ตามเมื่อใช้เครื่องมือ Visio scan วัดความเสื่อมของผิวกลับไม่พบความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

การศึกษาความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อวิธรรอยความเสื่อมของผิว หลังการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับการทา 4% ไฮโดรควิโนนพบว่า อาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อการลดขนาดรูขุมขนและการลดความหยابกร้านของผิว ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ 4% ไฮโดรควิโนนทาอย่างเดียว แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มต่อความพึงพอใจในด้าน การลดขนาดรูขุมขนและ ความหยابกร้านของผิว เมื่อประเมินโดยแพทย์

ผลข้างเคียงจากเลเซอร์ได้แก่ อาการแดง บวม การแห้งของผิว การเกิดสะเก็ด และการเกิดสิ่ว โดยอาการดังกล่าวไม่รุนแรงและหายได้เองภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ เป็นส่วนใหญ่ ยกเว้น การเกิดสะเก็ดที่มีอาสาสมัครประมาณครึ่งหนึ่งที่ใช้เวลาเกินกว่า 1 สัปดาห์กว่าที่สะเก็ดจะหลุดออกหมดทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพผิวของอาสาสมัครโดยจากการสังเกตของแพทย์พบว่าสะเก็ดจะอยู่นานกว่าในอาสาสมัครที่มีผิวแห้ง

ในกลุ่มของอาสาสมัครที่ได้รับการทายา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียวพบว่ามีอาสาสมัครที่เกิดอาการแดง, บวม , และแห้งของผิวทั้งนี้อาการดังกล่าวเป็นอาการแสดงของการระคายเคือง เมื่อซักประวัติการใช้ยาอย่างละเอียดจึงพบว่าอาสาสมัครในกลุ่มดังกล่าว ไม่ได้ใช้ยาตามวิธีที่แพทย์แนะนำ และอาการดังกล่าวหายไปเมื่ออาสาสมัครใช้ยาอย่างถูกต้อง

3 การอภิปรายผลการวิจัย

จากข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครงานวิจัยนี้จะเห็นได้ว่าอาสาสมัครเพศหญิงมีช่วงอายุระหว่าง 33-50 ปี และมีอายุเฉลี่ยอยู่ในวัยกลางคน มีค่า Modified MASI score เมื่อประเมินที่ baseline ระหว่าง 3.6-19.5 หน่วย ในกลุ่มที่ทายาอย่างเดียว และ ระหว่าง 6.2- 20.7 หน่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย เลเซอร์ร่วมด้วย คิดเป็นค่าเฉลี่ย modifie MASI score เท่ากับ 11.4 ± 3.5 ซึ่งถือว่ามีความรุนแรงของผื่นที่ baseline มากกว่างานวิจัยของ Lee และคณะ⁽⁵⁰⁾ พบว่าประมาณ 2 ใน 3 ของอาสาสมัครทั้งหมดเคยได้รับการรักษาผื่นด้วยวิธีต่างๆและมีเพียง 1 ใน 4 ของอาสาสมัครที่พอใจต่อการรักษาผื่นที่ผ่านมา ทำให้เห็นว่าการรักษาผื่นด้วยวิธีในปัจจุบันยังคงให้ผลการรักษาที่ไม่ดีเท่าที่ควรที่ทำให้อาสาสมัครพึงพอใจได้

การทำเลเซอร์จะทำ 3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์ ด้วยระดับพลังงานที่อ้างอิงจาก งานวิจัยของ Lee และคณะ⁽⁵⁰⁾ ซึ่งใช้ระดับพลังงาน 10 mJ ทำซ้ำ 10 รอบ รวมเป็น 30% coverage โดยงานวิจัยของเราครั้งนี้ได้ตั้งค่าระดับพลังงาน 10 mJ เช่นเดียวกัน ใช้ spot size ขนาด 1.5×1.5 เซนติเมตร, 256 MTZ/spot แต่ทำเลเซอร์เพียง 1 รอบเท่านั้น

จากการประเมินทางคลินิกโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยสองท่านจากการให้คะแนน modified MASI score พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีผื่นที่ดีขึ้นมากกว่าด้านที่ได้รับยาทาอย่างเดียว ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 คิดเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของผื่นเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ในสัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ ร้อยละ 46 และในกลุ่มที่ได้รับยาทาอย่างเดียวเป็นร้อยละ 23.3 ซึ่งสอดคล้องกับงานของ Lee และคณะ⁽⁵⁰⁾ ที่พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาผื่นด้วย thulium fiber laser มีค่า MASI score ลดลงเปรียบเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของผื่นหลังการรักษา เท่ากับ ร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser และมีเพียงร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาใดๆ ในเดือนที่ 2 และมีแนวโน้มของค่า MASI score เพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 โดยมีค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของผื่น เท่ากับ ร้อยละ 28 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser และมีเพียงร้อยละ 12 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาใดๆ ในเดือนที่ 6 นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับงานวิจัยของ Polder และคณะ⁽⁶⁷⁾ ที่ทำการศึกษาแบบ pilot study ในการรักษาผื่นโดยใช้ thulium fiber laser ในอาสาสมัคร 14 คนที่ผ่านการทำ เลเซอร์ 3-4 ครั้งทุก 4 สัปดาห์และ

ติดตามอาการหลังทำเลเซอร์ครั้งสุดท้ายที่ 1 เดือน, 3 เดือน, และ 6 เดือน โดยพบว่า มีค่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ภายในเดือนแรกหลังการรักษา

เมื่อประเมินระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากการที่แพทย์ผู้วิจัยกำหนดให้มีการวัดค่าระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินเพียง 1 ตำแหน่งต่อ 1 กลุ่ม ซึ่งอาจไม่เพียงพอที่จะเป็นตัวแทนของรอยโรคทั้งหมด ทำให้ค่าระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินบริเวณรอยโรคขัดแย้งกับการประเมินทางคลินิก นอกจากนี้แพทย์ผู้วิจัยยังตั้งข้อสังเกตว่าฝ้าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ มักจะจางบริเวณขอบของพายิสภาพก่อน รวมถึงรอยโรคบริเวณหน้าผากจะจางลงเร็วกว่าบริเวณอื่นของใบหน้า อีกทั้งการประเมินด้วยค่า modified MASI score เป็นการประเมินทั่วใบหน้า และพิจารณาทั้งความเข้มและการกระจายตัวของฝ้า จึงสามารถอธิบายถึงผลของงานวิจัยที่ไม่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกันระหว่าง modified MASI score และ melanin index

ผลความพึงพอใจต่อการรักษาฝ้าทั้งด้านการลดความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าของอาสาสมัครและแพทย์ เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลการรักษาทางคลินิก คือมีความพึงพอใจต่อด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มากกว่าด้านที่ทายาอย่างเดียว อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่ามีจำนวนอาสาสมัครที่มีความพึงพอใจต่อการทายาอย่างเดียวน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับ การประเมินโดยแพทย์ อาจเนื่องมาจากการที่อาสาสมัครมีความเอนเอียง (bias) ในการตอบคำถามเพราะอาสาสมัครทุกคนทราบดีว่าหน้าซีกด้านไหนของตนเองได้รับการรักษาแบบใด ในขณะที่แพทย์ไม่ทราบ (assessor blind)

เมื่อประเมินระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครเมื่อเวลาผ่านไป 12 สัปดาห์พบว่าทั้งสองกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตที่ลดลง จากที่ baseline ที่มีค่าคุณภาพชีวิตที่บ่งบอกถึง รอยโรคมีผลต่อคุณภาพชีวิตคนไข้ระดับปานกลาง เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นโดยมีค่าคะแนนที่บ่งบอกว่ารอยโรคมีผลต่อคุณภาพชีวิตเพียงเล็กน้อยเท่านั้น อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ข้อมูลคุณภาพชีวิตนี้ขัดแย้งกับข้อมูลความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์ รวมถึง การประเมินอาการทางคลินิก ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่งานวิจัยนี้ถูกออกแบบให้เป็นการแบ่งกลุ่มแบบครึ่งหน้าของอาสาสมัคร (Intraindividual-split face) ทำให้ยากต่อการแบ่งแยกความรู้สึกของอาสาสมัคร อีกทั้งงานวิจัยนี้ใช้ค่า Dermatology Life Quality Index (DLQI) ในการประเมินค่าคุณภาพชีวิตซึ่งอาจไม่

สอดคล้องกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฝ้าซึ่งมีการประเมินค่า Melasma Quality of Life โดยตรง อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มี การแปลแบบสอบถาม Melasma Quality of life ดังกล่าวจึงทำให้จำเป็นต้องใช้ค่า DLQI ในงานวิจัยนี้

นอกจากนี้ยังได้ทำการประเมินร่องรอยความเสื่อมสภาพของผิวโดย คะแนน Fitzpatrick classification of wrinkling and elastosis ซึ่งพบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มีสภาพผิวดีขึ้นหรือมีค่าคะแนนความเสื่อมของสภาพผิวลดลงมากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาทาอย่างเดียวในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Polder และคณะ⁽¹²⁾ ที่ได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพการรักษาด้วย Thulium fiber laser ในการรักษาผิวนัยส่วนที่ไม่ใช่ใบหน้า ที่มีร่องรอยความเสื่อมสภาพของผิว (non facial-photodamaged skin) ซึ่งพบว่าสภาพผิวดีขึ้นหลังติดตามอาการในระยะเวลา 1 เดือนหลังได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ 3 ครั้ง และยังสอดคล้องกับงานวิจัยของ Lee และคณะ⁽⁵⁰⁾ ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาร่องรอยความเสื่อมสภาพของผิวและฝ้าบริเวณใบหน้า และพบว่ามีค่าคะแนนร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวลดลงเช่นกันเมื่อติดตามอาการที่ระยะเวลา 2 เดือนหลังได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ 3 ครั้ง รวมถึงมีการตัดขึ้นเนื้อที่บริเวณแก้มของอาสาสมัคร 2 รายที่ยืนยันถึงการสร้าง collagen ขึ้นมาใหม่ในบริเวณที่ได้ทำการรักษา

อย่างไรก็ตามเมื่อทำการประเมินร่องรอยของผิวด้วยเครื่อง Visio scan พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มค่าร่องรอยที่ลดลง แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกันระหว่างกลุ่มแล้วกลับไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ อาจเนื่องจาก thulium fiber laser มีความสามารถในการรักษาร่องรอยความเสื่อมของผิวโดยเน้นไปที่การรักษาความไม่สม่ำเสมอของสีผิวซึ่งเป็นความเสื่อมที่เกิดขึ้นกับชาวเอเชียมากกว่า จนทำให้การประเมินความเสื่อมของผิวโดยค่าคะแนน Fitzpatrick classification of wrinkling and elastosis แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ งานวิจัยของเรากำหนดให้มีการวัดค่าร่องรอยเพียงตำแหน่งเดียวต่อหนึ่งซีกหน้า ซึ่งอาจไม่ได้เป็นตัวแทนของร่องรอยความเสื่อมของผิวทั่วใบหน้า

ผลของการประเมินความพึงพอใจในแง่ของการลดขนาดรูขุมขนและความหยابกร้านของผิวของอาสาสมัครและแพทย์มีแนวโน้มเป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยพบว่าอาสาสมัครและแพทย์มีความพึงพอใจต่อด้านที่ได้รับ thulium fiber laser ร่วมกับ ยาทา 4% ไฮโดรควิโนน มากกว่า การทา 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว แต่จะสังเกตได้ว่า แพทย์ได้ประเมินความพึงพอใจต่อการที่อาสาสมัครมีคุณภาพผิวดีขึ้นด้วยในกลุ่มที่ได้รับยาทา 4% ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว ซึ่งยาดังกล่าวไม่ได้มีผลต่อการสร้างหรือกระตุ้น collagen ใหม่ได้ ดังนั้นสภาพผิวดีขึ้นในกลุ่มอาสาสมัครนี้อาจเนื่องมาจากการบำรุงผิวเป็นประจำทุก

วันและการหลบเลี่ยงแสงแดด ร่วมกับทายากันแดดตามที่แพทย์แนะนำ ทำให้สภาพผิวโดยรวมดีขึ้น โดยเฉพาะในด้านของความไม่สม่ำเสมอของสีผิวซึ่งยาทาไฮโดรควิโนนจะมีบทบาทได้

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย thulium fiber laser เป็นผลข้างเคียงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งไม่ต้องได้รับการรักษาอื่นๆเพิ่มเติม และสามารถหายจากอาการต่างๆได้เอง โดยส่วนใหญ่จะหายภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ ยกเว้น การหลุดของสะเก็ดที่อาจใช้เวลานานกว่า ซึ่งขึ้นอยู่กับสภาพผิวของอาสาสมัคร ซึ่งจากการสังเกตของผู้วิจัยพบว่าอาสาสมัครที่มีผิวแห้งจะมีการติดทนของสะเก็ดบนใบหน้าได้นานกว่าอาสาสมัครที่มีผิวมัน ไม่มีรายงานการเกิดแผลเป็น, รอยด่างหรือดำหลังทำเลเซอร์ หรือการติดเชื้อหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ ในขณะที่พบการระคายเคืองจากการทายา 4% ไฮโดรควิโนนประมาณร้อยละ 10 ของอาสาสมัครทั้งหมดโดยเป็นการระคายเคืองที่มีความรุนแรงเพียงเล็กน้อย และไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม ซึ่งเกิดจากการใช้ยาไม่ตรงตามที่แพทย์แนะนำ และอาการระคายเคืองหายไปเมื่ออาสาสมัครใช้ยาได้ถูกต้อง

ตาราง 20 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และการศึกษาวิจัยอื่นๆ

	Polder et al ⁽⁷⁴⁾	Lee et al ⁽⁵⁰⁾	Our study
วิธีการศึกษา	Pilot study	split-face, RCT	split-face, RCT
จำนวนอาสาสมัคร	14	25 photoaged, 8 melasma	33
เพศ	male , female	female	female
อายุ	30-80	30-60	20-55
ความรุนแรงของฝ้า	not specified	not specified	moderate to severe
Fitzpatrick skin type	1,2,3,4	3,4	3,4
ระยะเวลาการศึกษา	1,3,6 months after sessions	2,6 months after sessions	1 month after sessions
จำนวนครั้งในการทำเลเซอร์	3-4 sessions ,interval 4 weeks	3 sessions, interval 3 weeks	3 sessions, interval 4 weeks

ตาราง 20 (ต่อ)

	Polder et al ⁽⁷⁴⁾	Lee et al ⁽⁵⁰⁾	Our study
กลุ่มทดลอง	thulium + 4%HQ	thulium	thulium + 4%HQ
พลังงาน	1st- 10mJ, total energy 1.42KJ 2nd-10- 15mJ,total energy 1.61KJ 3rd- 10- 20mJ,total energy 1.77KJ 4th-10-15mJ, total energy 2.44KJ	10 mJ, 10 passes	10 mJ, 1 pass, 1.21 KJ/cm ² , 121 MTZ/cm ²
กลุ่มควบคุม	none	sunscreen	4% HQ
การประเมิน primary outcome	MASI score	MASI score	modified MASI score
2 nd Outcomes			
Melanin Mexameter	-	-	+
DLQI	-	-	+
การประเมินร่องรอยความเสื่อม ของสภาพผิว	Overall improvement score (0-4)	6- point scale	Fitzpatrick Classifi- cation of Wrinkling and Elastosis
Visio Scan	-	-	+
Side effect	+	+	+
Satisfaction	+	+	+

ตาราง 20 (ต่อ)

ผลการรักษา	MASI score ลดลง	MASI score ลดลง	modified MASI
	51%,33% และ 34%	33% และ 28%	score ในผื่น laser
	จากค่า baseline เดือนที่	เมื่อเทียบกับ	ลดลง มากกว่ากลุ่ม
	1 ,3 และ 6 ตามลำดับ	baseline ในเดือนที่	ควบคุมเท่ากับ
		2 และ 6 ตามลำดับ	34.9% และ 46%
			เมื่อเทียบกับ
			baseline ใน
			สัปดาห์ที่ 8 และ 12

*RCT = Randomized control trial *HQ = Hydroquinone

4. ข้อดีของการศึกษาวิจัยนี้คือ

4.1 เป็นการศึกษาวิจัยแบบการทดลองทางคลินิก แบบสุ่ม (randomization) เพื่อลดอคติที่เกิดจากการแบ่งกลุ่ม

4.2 เป็นการศึกษาแบบ split-face และแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย thulium fiber laser ร่วมกับ 4% ไฮโดรควิโนน และ กลุ่มที่ได้รับ 4% ไฮโดรควิโนนเพียงอย่างเดียว จึงทำให้มี ข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (balanced baseline characteristics)

4.3 มีการอำพรางผู้ประเมิน (accessor-blinded trial) คือแพทย์ผู้ประเมินผล 2 ท่านประเมินอาการแสดงทางคลินิกจากรูปถ่าย ทำให้ไม่ทราบ ผลการสุ่มเลือกวิธีการทดลอง เพื่อลดอคติที่เกิดจากการประเมินผล

4.4 เป็นการศึกษาแรกที่ทดสอบประสิทธิภาพของ thulium fiber laser เมื่อใช้ร่วมกับ 4% ไฮโดรควิโนนในการรักษาผื่น เพื่อเปรียบเทียบกับการใช้ 4%ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ปรับใช้กับการรักษาจริงได้

4.5 นอกเหนือจากยาที่ต้องการศึกษาวิจัย อาสาสมัครทุกคนได้ถูกกำหนดว่าให้ใช้สบู่อ่อนๆ, ครีมบำรุง, ครีมกันแดด และยาทา 4% ไฮโดรควิโนนของโครงการวิจัยนี้เท่านั้น และแนะนำ

ให้งดการใช้ยาอย่างอื่นจากภายนอกโครงการวิจัย ดังนั้นอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการรักษาที่เหมือนกัน

4.6 มีตัวชี้วัดในการบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการรักษา มากมาย ได้แก่ การประเมิน modified MASI score , การใช้ Mexameter วัดค่าความเข้มของผิว , การใช้ Visio scan เพื่อประเมินริ้วรอย , การประเมินร่องรอยความเสื่อมของผิวหนังด้วย Fitzpatrick classification of wrinkling and elastosis , การประเมินระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครและแพทย์, การประเมินค่าคะแนนคุณภาพชีวิต และการประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

5. ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ

5.1 ตัวแปรกวน : งานวิจัยนี้อาจมีปัจจัยตัวกวน หรือปัจจัยร่วมอื่นๆที่มีอิทธิพลต่อการศึกษาดังตัวอย่างเช่น ฮอริโมน ความเครียด ระยะเวลาการตากแดดต่อวัน เล่นกีฬา การรับประทานยาบางชนิดที่เป็นยาประจำตัวของอาสาสมัคร เช่นยาในกลุ่มยาแก้ปวด non-steroidal anti-inflammatory drugs บางตัว (propionic acid derivatives) หรือยาลดความดันบางชนิด (thiazide)

5.2 ระยะเวลาการติดตามผลวิจัย : งานวิจัยนี้ติดตามอาการที่ 4, 8, และ 12 สัปดาห์ ซึ่งเท่ากับการติดตามอาการเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยเลเซอร์ 1 เดือนซึ่งน้อยกว่างานวิจัยของ Lee และคณะ⁽⁵⁰⁾ ที่มีการติดตามอาการหลังสิ้นสุดการรักษา 2 เดือนและ 6 เดือน ทั้งนี้การติดตามผลการรักษาในระยะเวลาที่นานขึ้นอาจทำให้เห็นผลของการรักษาผิวและร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิวได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

5.3 Reliability and validity concern: เครื่องมือในการวัดค่าต่างๆ ทั้ง Mexameter® MX 16 และ Visio scan ซึ่งเป็นเครื่องมือที่วัดความเข้มบริเวณผิวและริ้วรอยบริเวณใบหน้าโดย ผลที่วัดจากเครื่องมือทั้งสองเป็นไปในทิศทางตรงกันข้ามกับการประเมินทางคลินิก ทั้งๆที่ เครื่องมือเหล่านี้ได้รับการตั้งค่า และการปรับค่าให้เป็นมาตรฐานและใช้แพทย์เพียงคนเดียวในการประเมินเพื่อให้เกิดความแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามตำแหน่งที่ใช้วัด ค่า melanin index นั้นมีความแตกต่างกัน ทำให้น้ำหนักในการกดเครื่องมือต่างกันด้วย อีกทั้งการวัดโดยใช้เครื่องมือทั้งสองชนิดนี้กระทำเพียงตำแหน่งเดียวซึ่งอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนเพื่อประเมินพยาธิสภาพเวลาวัดค่า อาจของใบหน้าทั้งหมดได้

5.4 Loss to follow up visit: ในงานวิจัยนี้พบว่าอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัยและถูกคัดออกจากโครงการวิจัยรวมทั้งหมด 5 คนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 13 และถือเป็นจำนวนที่มาก ทำให้มีข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ขาดหายซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อ การกระจายตัวของข้อมูล, การมี power น้อยลงซึ่งอาจทำให้งานวิจัยนี้ไม่ได้เป็นตัวแทนของข้อมูลประชากรทั้งหมด และอาจมีปัญหาการ balance ของข้อมูลทั้งสองกลุ่มการ

ทดลอง อย่างไรก็ตาม ในงานวิจัยนี้ยังมีการกระจายของข้อมูลแบบปกติ (normal distribution) และ ไม่มี ปัญหาเรื่องการ balance ของข้อมูลทั้งสองกลุ่มเนื่องจากการศึกษาวิจัยแบบ intraindividual split face

5.5 การประเมินคุณภาพชีวิต : คุณภาพชีวิตทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทั้งนี้อาจ เนื่องมาจากการศึกษาแบบแบ่งหน้าอาจทำให้อาสาสมัครสับสนและยากต่อการตอบคำถามเพื่อประเมิน คุณภาพชีวิต

6. ข้อเสนอแนะ

6.1 ควรเพิ่มระยะเวลาการติดตามอาการเพื่อดูผลการรักษาในระยะยาว ทั้งในเรื่องการรักษาฝ้า และ ร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว ทั้งนี้จากข้อมูลของ Lee และคณะ⁽⁵⁰⁾ ที่พบว่าเริ่มมีการกลับเป็นซ้ำ ของฝ้า (relapse) ในเดือนที่ 6 หลังการรักษา

6.2 ควรวัดใช้เครื่องมือ Mexameter และ Visio scan วัดในหลายๆตำแหน่งของพวยาสภาพบน ใบหน้าหรือใช้เครื่อง Visia เพื่อประเมินสภาพผิวทั้งใบหน้าเพื่อความแม่นยำมากขึ้น

6.3 ศึกษาถึงระดับพลังงานที่เหมาะสม ที่ระดับความแรงต่างๆ กัน ของ Fractional thulium fiber laser เพื่อประสิทธิภาพการรักษาที่ได้ผลมากยิ่งขึ้น

6.4 การไม่มาติดตามนัดของอาสาสมัครแก้ไขได้โดยการนัดอาสาสมัครในช่วงที่อาสาสมัคร สะดวกมาพบผู้วิจัยได้ มีการโทรติดต่ออาสาสมัครเพื่อยืนยันวันนัดติดตามผล มีช่องทางการติดต่อหลาย ช่องทาง ตัวอย่างเช่น ติดต่อทางเบอร์โทรศัพท์มือถือ เบอร์โทรศัพท์บ้าน อีเมล เพื่อติดต่อกับอาสาสมัคร และสอบถามจำนวนเม็ดยาที่เหลือ หากอาสาสมัคร ไม่สามารถนำยามาคืนได้ เป็นต้น

6.5 การตอบคำถามของอาสาสมัครในเรื่องของคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปนั้นทำได้โดยยาก เมื่อเป็นงานวิจัยแบบแบ่งหน้า ดังนั้นหากต้องการศึกษาถึงคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครควรออกแบบ งานวิจัยโดยแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มมิใช่ 2 ซีกหน้า และควรมีการทำ Melasma Quality of life Index แปลเป็นภาษาไทยเพื่อศึกษาถึงโรคฝ้าที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครโดยเฉพาะ เนื่องจากในบาง คำถามของ DLQI อาจไม่ตรงหรือไม่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคฝ้า

7. สรุป

การใช้ thulium fiber laser เสริมกับการใช้ยาทา 4% ไฮโดรควิโนนซึ่งเป็นยามาตรฐานในการรักษาฝ้า สามารถรักษาฝ้าที่ชนิด ตื้นหรือผสมได้ ดีกว่าการใช้ ยาทา 4%ไฮโดรควิโนนอย่างเดียว โดยที่อาสาสมัครไม่มีผลข้างเคียงร้ายแรงหลังการรักษา





บรรณานุกรม

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):689-97.
2. Renoo Kotrajaras CIDRCTIoD. The report on improvement of dermatological practices in Thailand. Bangkok: Institute of Dermatology; 1984.
3. Sivayathorn A. Melasma in Orientals. Clin Drug Invest. 1995;10(2):34-40.
4. ปรียา กุลละวณิชย์ ปพ, editor. Dermatology 2020. 1 ed. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพ็บลิชชิง; 2555.
5. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):699-714.
6. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(7):760-72.
7. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Skin Therapy Lett. 2006;11(9):1-6.
8. Goldsmith LA, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th ed: McGraw-Hill books; 2012.
9. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):1048-65.
10. มนัสเกียรติ ว, editor. skin laser therapy in clinical practice กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2552.
11. Manaloto RM, AT. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. Dermatol Surg. 2011;37(3):342-8.
12. Polder KD, Harrison A, Eubanks LE, Bruce S. 1,927-nm fractional thulium fiber laser for the treatment of nonfacial photodamage: A pilot study. Dermatologic Surgery. 2011;37(3):342-8.
13. Ho SGY, Yeung CK, Chan NPY, Shek SY, Chan HHL. A retrospective study of the management of Chinese melasma patients using a 1927 nm fractional thulium fiber laser. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2013;15(4):200-6.

14. Cho TH, Hong SB, Ryou JH, Lee MH. Quality of life in melasma. *Korean Journal of Dermatology*. 2007;45(3):232-6.
15. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2008;7(5):463-5.
16. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(1):28-31.
17. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1094-9.
18. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg*. 2009;35(8):1244-50.
19. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111-6.
20. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 54(5):S282-S90.
21. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):78-83.e2.
22. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67-72.
23. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seite S, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):738-42.
24. Ali R, Aman S, Nadeem M, Kazmi AH. Quality of life in patients of melasma. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2013;23(2).
25. Lieu TJ, Pandya AG. Melasma Quality of Life Measures. *Dermatologic clinics*. 2012;30(2):269-80.

26. Leeyaphan C, Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Kulthanan K. Measuring melasma patients' quality of life using willingness to pay and time trade-off methods in Thai population. *BMC Dermatol*. 2011;11(16):1471-5945.
27. Mahmoud BH, Ruvoilo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2092-7.
28. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis*. 1983;32(1):95-6.
29. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):369-73.
30. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *Journal of Investigative Dermatology*. 1974;62(4).
31. Spencer MC. Topical use of hydroquinone for depigmentation. *JAMA*. 1965;194(9):962-4.
32. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *International journal of dermatology*. 2003;42(2):153-6.
33. Ennes S, Paschoalick R, Alchorne MMDA. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *Journal of Dermatological Treatment*. 2000;11(3):173-9.
34. Amer M, Metwalli M. Topical hydroquinone in the treatment of some hyperpigmentary disorders. *International journal of dermatology*. 1998;37(6):449-50.
35. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatologic Therapy*. 2006;19(5):280-8.
36. Griffiths C, Finkel L, Ditre C, Hamilton T, Ellis C, Voorhees J. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 1993;129(4):415-21.

37. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Archives of Dermatology*. 1975;111(1):40-8.
38. Nordlund J, Grimes P, Ortonne J-P. The safety of hydroquinone. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20(7):781-7.
39. Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clinical therapeutics*. 1998;20(5):945-59.
40. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *International journal of dermatology*. 1991;30(12):893-5.
41. Verallo-Rowell V, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1988;143:58-61.
42. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy*. 2007;20(5):308-13.
43. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *International journal of dermatology*. 2000;39(4):299-301.
44. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(6):1048-65.
45. Taylor CR, Anderson R. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1994;20(9):592-7.
46. Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The Removal of Cutaneous Pigmented Lesions with the Q-switched Ruby Laser and the Q-switched Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1994;20(12):795-800.
47. Manaloto RMP, Alster T. Erbium: YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatologic Surgery*. 1999;25(2):121-3.

48. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined Ultrapulse CO₂ Laser and Q-Switched Alexandrite Laser Compared with Q-Switched Alexandrite Laser Alone for Refractory Melasma: Split-Face Design. *Dermatologic Surgery*. 2003;29(1):59-64.
49. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: A pilot study. *Dermatologic Surgery*. 2005;31(12):1645-50.
50. Lee HM, Haw S, Kim JK, Chang SE, Lee MW. Split-face study using a 1,927-nm thulium fiber fractional laser to treat photoaging and melasma in Asian skin. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(6):879-88.
51. LI YH, Chen JZ, WEI HC, Wu Y, Liu M, XU YY, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(5):693-701.
52. Saedi N, Jalian H, Petelin A, Zachary C, editors. Fractionation: past, present, future. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 2012: Elsevier.
53. Alster TS. Cutaneous resurfacing with CO₂ and erbium: YAG lasers: preoperative, intraoperative, and postoperative considerations. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;103(2):619-32.
54. Graber EM, Tanzi EL, Alster TS. Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(3):301-7.
55. Tan KL, Kurniawati C, Gold MH. Low risk of postinflammatory hyperpigmentation in skin types 4 and 5 after treatment with Fractional C [O. sub. 2] laser device. 2008.
56. Chan HH, Manstein D, Yu C, Shek S, Kono T, Wei W. The prevalence and risk factors of post-inflammatory hyperpigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2007;39(5):381-5.
57. West TB, Alster TS. Effect of pretreatment on the incidence of hyperpigmentation following cutaneous CO₂ laser resurfacing. *Dermatologic surgery*. 1999;25(1):15-7.
58. Fife DJ, Fitzpatrick RE, Zachary CB. Complications of fractional CO₂ laser resurfacing: four cases. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009;41(3):179-84.

59. Wu DC, Friedmann DP, Fabi SG, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Comparison of intense pulsed light with 1,927-nm fractionated thulium fiber laser for the rejuvenation of the chest. *Dermatol Surg.* 2014;40(2):129-33.
60. Polder KD, Mithani A, Harrison A, Bruce S. Treatment of macular seborrheic keratoses using a novel 1927-nm fractional thulium fiber laser. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):1025-31.
61. Weiss ET, Brauer JA, Anolik R, Reddy KK, Karen JK, Hale EK, et al. 1927-nm fractional resurfacing of facial actinic keratoses: a promising new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1):98-102.
62. Jiang Q, Xia S. Two-micron (Thulium) Laser Prostatectomy: An Effective Method for BPH Treatment: *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2014;9:142-144.
63. Muto G, Collura D, Giacobbe A, D'Urso L, Muto GL, Demarchi A, et al. Thulium:yttrium-aluminum-garnet laser for en bloc resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages. *Urology.* 2014;83(4):851-5.
64. Blokker RS, Lock TM, de Boorder T. Comparing thulium laser and Nd:YAG laser in the treatment of genital and urethral condylomata acuminata in male patients. *Lasers Surg Med.* 2013;45(9):582-8.
65. Passacantilli E, Anichini G, Lapadula G, Salvati M, Lenzi J, Santoro A. Assessment of the utility of the 2-micro thulium laser in surgical removal of intracranial meningiomas. *Lasers Surg Med.* 2013;45(3):148-54.
66. Van Abel KM, Moore EJ, Carlson ML, Davidson JA, Garcia JJ, Olsen SM, et al. Transoral robotic surgery using the thulium:YAG laser: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(2):158-66.
67. Polder KD, Bruce S. Treatment of melasma using a novel 1,927-nm fractional thulium fiber laser: A pilot study. *Dermatologic Surgery.* 2012;38(2):199-206.
68. Niwa Massaki AB, Eimpunth S, Fabi SG, Guiha I, Groff W, Fitzpatrick R. Treatment of melasma with the 1,927-nm fractional thulium fiber laser: a retrospective analysis of 20 cases with long-term follow-up. *Lasers Surg Med.* 2013;45(2):95-101.

69. Ho SG, Yeung C, Chan NP, Shek SY, Chan HH. A retrospective study of the management of Chinese melasma patients using a 1927 nm fractional thulium fiber laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2013;15(4):200-6.
70. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials*. 1998;19(6):589-601.
71. Cripps DJ. Natural and artificial photoprotection. *Journal of Investigative Dermatology*. 1981;77(1).
72. Basra M, Fenech R, Gatt R, Salek M, Finlay A. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(5):997-1035.
73. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Satur NM, Tope WD. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photo-aged facial skin. *Arch Dermatol*. 1996;132(4):395-402.
74. Polder KD, Bruce S. Treatment of Melasma Using a Novel 1,927-nm Fractional Thulium Fiber Laser: A Pilot Study. *Dermatologic Surgery*. 2012;38(2):199-206.



ภาคผนวก

ส่วนของแพทย์

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้ลงนามแสดงความยินยอมในเอกสารของโครงการวิจัยหรือไม่

ใช่ ☐

ไม่ใช่ ☐

ถ้าไม่, ต้องมีการลงนามแสดงความยินยอมก่อนเริ่มกระบวนการต่อไป

วันที่ให้ความยินยอม:
วัน/เดือน/ปี

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย – (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. เพศหญิง	☐	☐
2. อายุระหว่าง 25-55 ปี	☐	☐
3. มีผ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้างซึ่งเป็นผ้าชนิดต้นหรือผสมเมื่อประคบด้วย wood's lamp และมีความรุนแรงของผิวดำปานกลางถึงมากเมื่อประเมินจากการเปรียบเทียบความเข้มของผิวกับสีผิวปกติโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ	☐	☐
4. มีสีผิวชนิด Fitzpatrick skin type 3 หรือ 4	☐	☐
5. ผู้ป่วยยินดีจะปฏิบัติตามข้อกำหนดของงานวิจัยทั้งก่อนและระหว่างการวิจัย	☐	☐
6. ผู้ที่เข้าร่วมโครงการต้องสามารถมาตรวจติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 1, 4, 8, และ 12	☐	☐

เกณฑ์คัดออกจากโครงการวิจัย- (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. มีภาวะการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร	☐	☐
2. มีกิจกรรมหรือการทำงานที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงแสงแดดได้หรือต้องอยู่กลางแจ้งตลอดเวลาทั้งวัน	☐	☐
3. มีโรคประจำตัวร้ายแรงหรือโรคประจำตัวที่ยังควบคุมอาการของโรคไม่ได้ ได้แก่ โรคเมรังที่ยังได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง, โรคความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด, กลุ่มโรคที่มีความไวต่อแสง เช่น โรคผื่นภูมิแพ้, เอสแอลอี, โรคลมชัก	☐	☐
4. ผู้ป่วยใส่เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ	☐	☐
5. มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิว เช่น โรคเบาหวาน, โรคไทรอยด์, และโรคที่มีความผิดปกติของต่อมหมวกไต	☐	☐
6. มีประวัติการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด	☐	☐
7. ไม่สามารถมาติดตามอาการตามที่แพทย์นัดระหว่างงานวิจัยได้	☐	☐
8. มีประวัติทำเลเซอร์ทุกชนิดที่บริเวณใบหน้า ภายใน 3 เดือน	☐	☐
9. มีประวัติใช้กรดอ่อนลอกผิวชั้นหนังกำพวด(chemical peeling) ภายใน 3 เดือน	☐	☐
10. มีประวัติรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีผลต่อสีผิว ภายในเวลา 1 เดือนก่อนเข้าโครงการวิจัย	☐	☐
11. มีประวัติการใช้ยาเฉพาะที่ได้แก่ เรตินอยด์, ไฮโดรควิโนน, และ คอติโคสเตียรอยด์ ภายในเวลา 6 สัปดาห์	☐	☐
12. มีประวัติการใช้ยาเฉพาะที่อื่นๆที่มีผลต่อสีผิว ได้แก่ อาร์บูติน, อซีเลอิก เอซิด, โคจิก เอซิด, และ แอสคอร์บิก เอซิด ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์	☐	☐
13. มีประวัติใช้เครื่องสำอางค์หรือเวชสำอางที่มีคุณสมบัติทำให้ผิวกระจางขึ้น ภายในเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	☐	☐

ลงข้อมูลเกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออกเรียบร้อยแล้วใช่หรือไม่

ไม่ ☐ ผู้ป่วยไม่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ใช่ ☐ ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

วันเดือนปีเกิด วัน/เดือน/ปีค.ศ.

อายุ ปี

น้ำหนัก: . กิโลกรัม

ส่วนสูง: เซนติเมตร

ประวัติโรคประจำตัว

☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ _____

ประวัติโรคในครอบครัว

☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ _____

ยาที่ใช้กำลังอยู่

☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ _____

ระยะเวลา _____

ประวัติแพ้ยา

☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ _____

ประจำเดือน

☐ หหมดแล้ว

☐ ยังมีอยู่

ระบุวันที่มีประจำเดือนครั้งล่าสุด _____

1. ระยะเวลาที่เป็นไข้

ปี

2. ประวัติการรักษาที่ผ่านมา (ตอบได้มากกว่า 1)

☐ ทาสเตียรอยด์

☐ ทาเรตินอยด์

☐ ทาไฮโดรควิโนน

☐ ทายาอื่นๆ

☐ ใช้กรดอ่อนในการลอกผิวชั้นหนังกำพวด

☐ การใช้เลเซอร์รักษา

☐ ไม่เคยรักษา

3. ความพึงพอใจต่อการรักษาที่ผ่านมา

- ☐ พอใจมาก
☐ พอใจ
☐ เฉยๆ
☐ ไม่พอใจ

4. ระยะเวลาโดนแดดต่อวัน

- ☐ น้อยกว่า 1 ชั่วโมง
☐ 1-2 ชั่วโมง
☐ 3-4 ชั่วโมง
☐ มากกว่า 4 ชั่วโมง

การประเมินระดับของสีผิวโดย Fitzpatrick's skin type

- ☐ 3 ☐ 4

การประเมินชนิดของผิวหนังเมื่อประเมินด้วย wood's lamp

- ☐ ผิวชนิดตื้น (epidermal type)
☐ ผิวชนิดผสม (Mixed type)

การประเมินระดับความรุนแรงของผิวหนังเมื่อเปรียบเทียบกับสีผิวปกติ

- ☐ ระดับ 2
☐ ระดับ 3

ผลตรวจการตั้งครรภ์

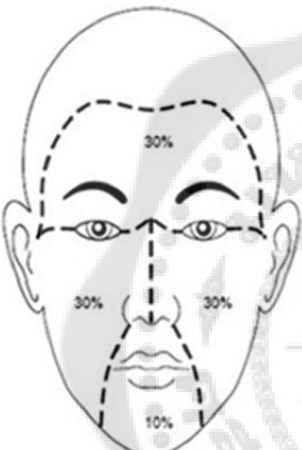
☐ ตั้งครรภ์☐ ไม่ตั้งครรภ์

* หมายเหตุ : ในกรณีที่อาสาสมัครอายุมากกว่า 50 ปี หรือประจำเดือนหมดแล้ว หรือได้ทำการผ่าตัดมดลูกแล้วไม่จำเป็นต้องตรวจการตั้งครรภ์

ส่วนของแพทย์- Baseline visit (Day 1) วันที่

การประเมินคะแนน Modified Melasma Severity Index score (Modified MASI score)

Modified MASI SCORING



Forehead	30%	30%
Left malar + Right malar	30%+30%	60%
Chin	10%	10%

$0.3A(l)D(l)+0.3A(lm)D(lm)+0.3A(rm)D(rm)+0.1A(c)D(c)$

Score: Range:0-24

Area

0 = no involvement;
1 = <10%;
2 = 10-29%;
3 = 30%-39%;
4 = 50%-69%;
5 = 70%-89%; and
6 = 90%-100%.

Darkness

0 = absent;
1 = slight;
2 = mild;
3 = marked;
and
4 = severe

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านซ้าย) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

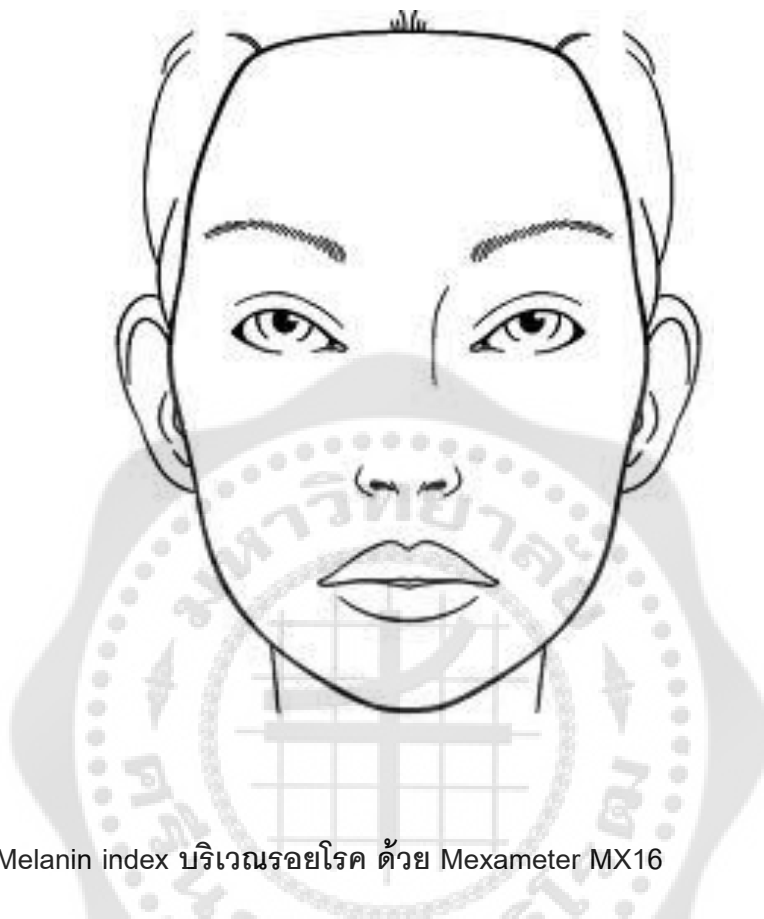
ค่า Modified MASI score (ด้านซ้าย) =

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านขวา) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านขวา) =

กำหนดตำแหน่งอ้างอิงในการวัด Melanin index ด้วย Mexameter



การประเมิน Melanin index บริเวณรอยโรค ด้วย Mexameter MX16

Melanin index	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

การประเมินความเสื่อมสภาพของผิวโดยแพทย์ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis

Class	Score	Wrinkling
I	1-3	Fine wrinkles, mild dyschromia
II	4-6	Fine-to-moderate deep wrinkles, moderate number of wrinkles and dyschromia
III	7-9	Fine-to-deep wrinkles, numerous lines, with or without redundant skin fold. Marked dyschromia

คะแนนร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว	Left	Right
แพทย์คนที่ 1		
แพทย์คนที่ 2		

การประเมินความเสื่อมของผิวด้วยเครื่อง Visio scan

*กำหนดตำแหน่งที่ใช้วัดคือ 2 เซนติเมตรใต้จากหางตา

Visio Scan	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

Side of Laser treatment

☐ ซ้าย

☐ ขวา

ค่าระดับพลังงานที่ใช้..... mJ

จำนวนรอบที่ทำซ้ำ รอบ

ประเมินผิวหลังทำ laser ทันที (โดยแพทย์) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	



ส่วนของอาสาสมัคร- Baseline visit (Day 1) วันที่

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งซ้าย)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหาของคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? 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 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 ทำให้มีการประอะเบื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

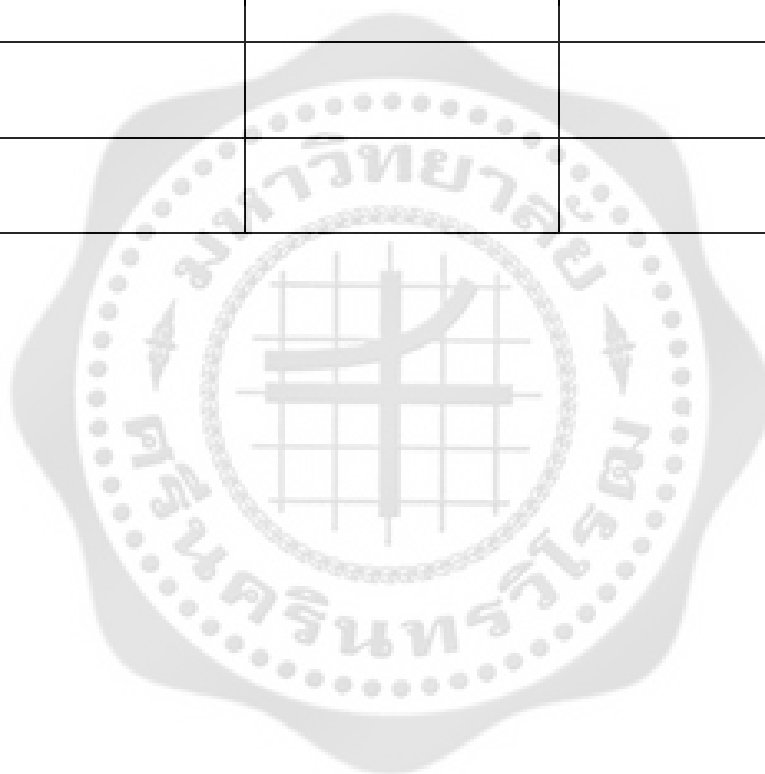
© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งขวา)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผืนผืนหนึ่งทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผืนหนึ่ง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มาก น้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไป จ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะ สวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือ ต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกาย ของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งทำให้คุณมีปัญหาในการ ทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือ ญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผืนผืนหนึ่งทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มาก น้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผืนผืนหนึ่งก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อย เพียงใด เช่น ทำให้มีการเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

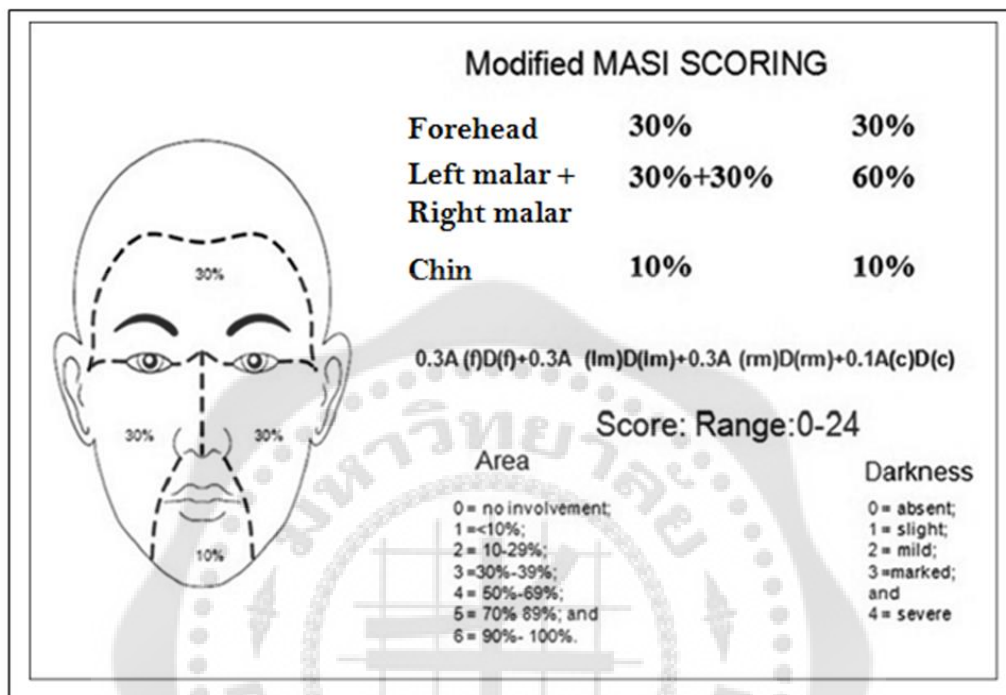
ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่เกิดขึ้น(ระบุวันเวลาที่เกิดโดยละเอียด)

อาการอื่น	วันที่เริ่มเกิดอาการ	วันที่อาการหาย



ส่วนของแพทย์- ติดตามผลสัปดาห์ที่ 4 วันที่

การประเมินคะแนน Modified Melasma Severity Index score (Modified MASI score)



ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านซ้าย) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านซ้าย) =

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านขวา) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านขวา) =

การประเมิน Melanin index บริเวณรอยโรค ด้วย Mexameter MX16 ในตำแหน่งอ้างอิงเดิม

Melanin index	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

การประเมินความเสื่อมสภาพของผิวโดยแพทย์ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis

Class	Score	Wrinkling
I	1-3	Fine wrinkles, mild dyschromia
II	4-6	Fine-to-moderate deep wrinkles, moderate number of wrinkles and dyschromia
III	7-9	Fine-to-deep wrinkles, numerous lines, with or without redundant skin fold. Marked dyschromia

คะแนนร่องรอยความเสื่อมของ สภาพผิว	Left	Right
แพทย์คนที่ 1		
แพทย์คนที่ 2		

การประเมินความเสื่อมของผิวหนังด้วยเครื่อง Visio scan

*กำหนดตำแหน่งที่ใช้วัดคือ 2 เซนติเมตรใต้จากหางตา

Visio Scan	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

ประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ (หน้าผั่งซ้าย)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อยพอใจ (2)	ไม่พอใจมาก (1)
ลดความเข้มของฝ้า					
ลดการกระจายตัวของฝ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยابกร้านของ ผิว					

ประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ (หน้าผั่งขวา)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อยพอใจ (2)	ไม่พอใจมาก (1)
ลดความเข้มของฝ้า					
ลดการกระจายตัวของฝ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยابกร้านของ ผิว					

ประเมินการทายา 4%HQ

☐ ทาทุกวัน ☐ ทามากกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ☐ ทาน้อยกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์

ประเมินการทายากันแดด

☐ ทาทุกวัน ☐ ทามากกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ☐ ทาน้อยกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์

Side of Laser treatment ☐ ซ้าย ☐ ขวา

ค่าระดับพลังงานที่ใช้..... mJ

จำนวนรอบที่ทำซ้ำ รอบ

ประเมินผิวหลังทำ laser ทันที (โดยแพทย์) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

ส่วนของอาสาสมัคร- ติดตามผลสัปดาห์ที่ 4 วันที่

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งซ้าย)

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 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 ทำให้มีการเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

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

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งขวา)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผืนผิวน้ำทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาคอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาคอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวน้ำมากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา, การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผิวน้ำก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

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

ประเมินระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย (หน้าฝั่งซ้าย)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูทูนขน					
ลดความหยวบกร้าน ของผิว					

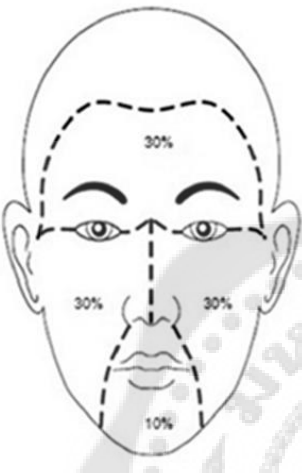
ประเมินระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย (หน้าฝั่งขวา)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูทูนขน					
ลดความหยวบกร้าน ของผิว					

ส่วนของแพทย์- ติดตามผลสัปดาห์ที่ 8 วันที่

การประเมินคะแนน Modified Melasma Severity Index score (Modified MASI score)

Modified MASI SCORING



Forehead 30% 30%

Left malar + 30%+30% 60%

Right malar

Chin 10% 10%

$0.3A(lm)D(lm) + 0.3A(lm)D(lm) + 0.3A(rm)D(rm) + 0.1A(c)D(c)$

Score: Range: 0-24

Area

0 = no involvement;

1 = <10%;

2 = 10-29%;

3 = 30%-39%;

4 = 50%-69%;

5 = 70%-89%; and

6 = 90%- 100%.

Darkness

0 = absent;

1 = slight;

2 = mild;

3 = marked;

and

4 = severe

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านซ้าย) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านซ้าย) =

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านขวา) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านขวา) =

การประเมิน Melanin index บริเวณรอยโรค ด้วย Mexameter MX16 ในตำแหน่งอ้างอิงเดิม

Melanin index	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

การประเมินความเสื่อมสภาพของผิวโดยแพทย์ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis

Class	Score	Wrinkling
I	1-3	Fine wrinkles, mild dyschromia
II	4-6	Fine-to-moderate deep wrinkles, moderate number of wrinkles and dyschromia
III	7-9	Fine-to-deep wrinkles, numerous lines, with or without redundant skin fold. Marked dyschromia

คะแนนร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว	Left	Right
แพทย์คนที่ 1		
แพทย์คนที่ 2		

การประเมินความเสี่ยงของผิวหนังด้วยเครื่อง Visio scan

*กำหนดตำแหน่งที่ใช้วัดคือ 2 เซนติเมตรใต้จากหางตา

Visio Scan	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

ประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ (หน้าผั่งซ้าย)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของฝ้า					
ลดการกระจายตัวของ ฝ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยابกร้าน ของผิว					
ความกระจ่างใสของผิว					

ประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ (หน้าผั่งขวา)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของฝ้า					
ลดการกระจายตัวของ ฝ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยابกร้าน ของผิว					
ความกระจ่างใสของผิว					

ประเมินการทายา 4%HQ

☐ ทาทุกวัน ☐ ทามากกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ☐ ทาน้อยกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์

ประเมินการทายากันแดด

☐ ทาทุกวัน ☐ ทามากกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ☐ ทาน้อยกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์

Side of Laser treatment

☐ ซ้าย☐ ขวา

ค่าระดับพลังงานที่ใช้..... mJ

จำนวนรอบที่ทำซ้ำ รอบ

ประเมินผิวหลังทำ laser ทันที (โดยแพทย์) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

ส่วนของอาสาสมัคร- ติดตามผลสัปดาห์ที่ 8 วันที่

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งซ้าย)

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 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 ทำให้มีการประอะเบื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

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

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งขวา)

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 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 ทำให้มีการประจบประแจงในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

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

ประเมินระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย (หน้าฝั่งซ้าย)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูชุมชน					
ลดความหยابกร้าน ของผิว					

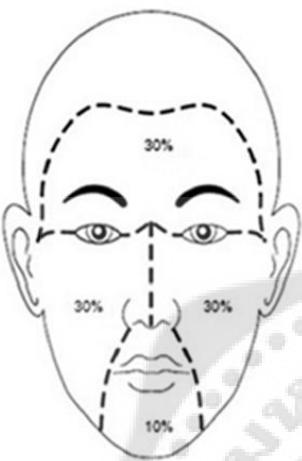
ประเมินระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย (หน้าฝั่งขวา)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูชุมชน					
ลดความหยابกร้าน ของผิว					

ส่วนของแพทย์- ติดตามผลสัปดาห์ที่ 12 วันที่

การประเมินคะแนน Modified Melasma Severity Index score (Modified MASI score)

Modified MASI SCORING



Forehead 30% 30%

Left malar + 30%+30% 60%

Right malar

Chin 10% 10%

$0.3A(lm)D(lm) + 0.3A(rm)D(rm) + 0.1A(c)D(c)$

Score: Range: 0-24

Area

0 = no involvement;
1 = <10%;
2 = 10-29%;
3 = 30%-39%;
4 = 50%-69%;
5 = 70%-89%; and
6 = 90%-100%.

Darkness

0 = absent;
1 = slight;
2 = mild;
3 = marked;
and
4 = severe

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านซ้าย) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านซ้าย) =

ค่า Modified MASI score (0-24) (หน้าด้านขวา) ประเมินโดยแพทย์

	Forehead		Lt.Malar		Rt.Malar		Chin		ค่าเฉลี่ย
	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	Area	Darkness	
แพทย์คนที่ 1									
แพทย์คนที่ 2									

ค่า Modified MASI score (ด้านขวา) =

การประเมิน Melanin index บริเวณรอยโรค ด้วย Mexameter MX16 ในตำแหน่งอ้างอิงเดิม

Melanin index	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

การประเมินความเสื่อมสภาพของผิวโดยแพทย์ Fitzpatrick Classification of Wrinkling and Elastosis

Class	Score	Wrinkling
I	1-3	Fine wrinkles, mild dyschromia
II	4-6	Fine-to-moderate deep wrinkles, moderate number of wrinkles and dyschromia
III	7-9	Fine-to-deep wrinkles, numerous lines, with or without redundant skin fold. Marked dyschromia

คะแนนร่องรอยความเสื่อมของสภาพผิว	Left	Right
แพทย์คนที่ 1		
แพทย์คนที่ 2		

การประเมินความเสี่ยงของผิวหนังด้วยเครื่อง Visio scan

*กำหนดตำแหน่งที่ใช้วัดคือ 2 เซนติเมตรใต้จากหางตา

Visio Scan	Left	Right
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

ประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ (หน้าฝั่งซ้าย)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความชื้นของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยابกร้าน ของผิว					

ประเมินระดับความพึงพอใจของแพทย์ (หน้าฝั่งขวา)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความชื้นของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยابกร้าน ของผิว					

ประเมินการทาสี 4%HQ

☐ ทาทุกวัน ☐ ทามากกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ☐ ทาน้อยกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์

ประเมินการทาสีกันแดด

☐ ทาทุกวัน ☐ ทามากกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์ ☐ ทาน้อยกว่า 4 ครั้งต่ออาทิตย์



ส่วนของอาสาสมัคร- ติดตามผลสัปดาห์ที่ 12 วันที่

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งซ้าย)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหาของคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? 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 ทำให้มีการเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

การประเมินคุณภาพชีวิต (หน้าฝั่งขวา)

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผืนผิวน้ำทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาคอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาคอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวน้ำมากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา, การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผิวน้ำทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผิวน้ำก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

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

ประเมินระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย (หน้าฝั่งซ้าย)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยาบกร้าน ของผิว					

ประเมินระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย (หน้าฝั่งขวา)

	พอใจมาก (5)	พอใจ (4)	พอใจ เล็กน้อย(3)	ไม่ค่อย พอใจ(2)	ไม่พอใจ มาก(1)
ลดความเข้มของผ้า					
ลดการกระจายตัวของ ผ้า					
ลดขนาดรูขุมขน					
ลดความหยาบกร้าน ของผิว					



ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล แพทย์หญิงพีรธิดา รัตตกุล
 วันเดือนปีเกิด 13 ธันวาคม พ.ศ. 2526
 สถานที่เกิด กรุงเทพมหานคร
 สถานที่อยู่ปัจจุบัน 235 หมู่บ้านปัญญา ถนนพัฒนาการ เขตสวนหลวง
 กรุงเทพมหานคร 10250
 ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน -
 สถานที่ทำงานปัจจุบัน -
 ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2542 มัธยมศึกษาตอนต้น จากโรงเรียนมาแตร์ เดอี วิทยาลัย
 พ.ศ. 2545 มัธยมศึกษาตอนปลาย จากโรงเรียนมาแตร์ เดอี วิทยาลัย
 พ.ศ. 2549 วิทยาศาสตร์บัณฑิต ชีววิทยา มหาวิทยาลัยมหิดล
 พ.ศ. 2555 แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง
 วิทยาลัยแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต
 พ.ศ. 2558 วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
 มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ