

ประสิทธิภาพของยา 0.05 % เทอร์บิโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจาก  
แสงแดด ในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง



นาย พงศ์วัช ธีรฉนวนิช

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**EFFICACY OF 0.05% TRETINOIN CREAM FOR TREATMENT OF WRINKLE IN  
PHOTOAGED SKIN OF THE FOREARM IN THAI PATIENTS, A RANDOMIZED  
DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL**



**Mr. Pongtawat Cheeranavanit**

**สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

**Department of Medicine**

**Faculty of Medicine**

**Chulalongkorn University**

**Academic year 2008**

**Copyright of Chulalongkorn University**

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิผลของยา 0.05 % เทรทีโนอินซนิคครีมในการลดรอยเหี่ยวบนบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

โดย

นาย พงศ์รัช ธีรณวณิช

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

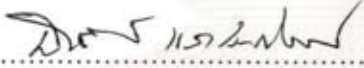
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นกมล นพคุณ


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


  
..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติสร ภัทราคุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นกมล นพคุณ)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทร โยธิน)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(นายแพทย์ จินดา โรจนเมธินทร์)

พงศรัวัช ชีรณวามิช : ประสิทธิภาพของยา 0.05 % เททรีโนอินชนิดครีมในการลดรอยที่ขย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง (Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream for Treatment of Wrinkle in Photoaged Skin of the Forearm in Thai Patients, A Randomized Double-Blind Placebo Control Trial.) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. นพ. นกคต นพคุณ, 96 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย : ยาเททรีโนอิน เป็นยาที่ใช้ในการรักษาผิวหนังเสื่อมจากแสงแดดอย่างแพร่หลาย. การศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในคนตะวันตกซึ่งเป็นคนผิวขาวแต่การศึกษาในคนเอเชียยังมีไม่มากโดยเฉพาะในคนไทย

วัตถุประสงค์ : เพื่อจะประเมินประสิทธิผลของยา 0.05%เททรีโนอินชนิดครีมในการรักษารอยที่ขย่นบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของผิวหนังบนแขนจากแสงแดดจำนวน 38 คน ได้รับการรักษาด้วยยา 0.05% เททรีโนอินทาบนแขนด้านนอกหนึ่งข้างวันละครั้ง และ ทายาหลอกในแขนด้านนอกอีกข้างวันละครั้งเป็นเวลา 24 สัปดาห์. ประเมินทางคลินิกใช้การ ให้คะแนน(0=ไม่มี , 4= มีความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดรุนแรงมาก) , ประเมินโดยใช้เครื่องมือวัดรอยขย่นและความขรุขระ(visioscan) ทีผิว (mexameter) ประเมินโดยภาพถ่ายจากแพทย์ผิวหนัง และประเมินความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลการศึกษา : ผู้เข้าร่วมการศึกษา 38 คนเข้าร่วมการวิจัยครบ อายุระหว่าง 44 ถึง 85 ปี มีแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดระดับรุนแรงปานกลางถึงปานกลางมาก พบว่า0.05% tretinoin cream มีประสิทธิภาพในการรักษาวิ้วรอยบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อวัดด้วย visioscanอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p value = 0.037)เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ทายาค่อเนื่องนาน 6 เดือน ความหยาบผิว(วัดด้วยvisioscan) และเม็ดสีบนแขน(วัดด้วยmexameter) ลดลงแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p value = 0.013, p value = 0.025 ตามลำดับ)

สรุปผล : ในการศึกษาวิจัยระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่า 0.05% tretinoin cream สามารถลดวิ้วรอย ความหยาบผิว และเม็ดสีบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยดีกว่ากลุ่มควบคุม

ภาควิชา \_\_\_\_\_ อายurvedศาสตร \_\_\_\_\_ ลายมือชื่อนิติศ \_\_\_\_\_ พศิศาร์ ชีรณวามิช \_\_\_\_\_  
 สาขาวิชา \_\_\_\_\_ อายurvedศาสตร \_\_\_\_\_ ลายมือชื่อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก \_\_\_\_\_ นกคต นพคุณ ✓  
 ปีการศึกษา \_\_\_\_\_ 2551 \_\_\_\_\_

## 5074802630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : TRETINOIN / WRINKLE / PHOTOAGED / FOREARM / THAI

PONGTAWAT CHEERANAVANIT : EFFICACY OF 0.05% TRETINOIN CREAM FOR TREATMENT OF WRINKLE IN PHOTOAGED SKIN OF THE FOREARM IN THAI PATIENTS, A RANDOMIZED,DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED TRIAL. ADVISOR : ASSOC. PROF. NOPADON NOPPAKUN, MD., 96 pp

**Background:** Tretinoic acid is one of the most popular and well-documented drug in the treatment of photoaged skin. The subjects in the previous studies,most of them are Caucasoid skin but there are few reports about tretinoin cream for treatment of wrinkle in photoaged skin in Asian skin especially Thais.

**Objectives:** To determine the efficacy of 0.05% tretinoin cream in the Treatment of Wrinkle in photoaged skin of the forearm in Thai patients.

**Materials and Methods:** 38 Thai-patients with photoaged forearms completed a randomized, double-blind, vehicle-controlled, left and right comparison study. Topical 0.05% tretinoin cream or its vehicle was applied once daily to either the right or the left forearm for 24 weeks. Clinical assessment using semiquantitative scale(0=none ,4=severe photoaged forearm) , objective measurement of wrinkle , roughness by visioscan and pigmentation by mexameter. A global clinical assessment by a panel of dermatologists as well as patients satisfaction score were done for evaluation of the outcomes.

**Result:** 38 Thai patients with moderate to moderately severe photoaged forearm completed study and age between 44 to 85 years old. Treatment with 0.05% tretinoin cream decreased wrinkle at 24 weeks (p value = 0.037) VS placebo. Roughness and pigment also decreased ,compared with placebo(p value = 0.013, p value = 0.025 respectively)

**Conclusion:** 0.05% tretinoin cream has been shown to decrease wrinkle, roughness, pigment of photoaged forearm in Thai patients when compare to placebo

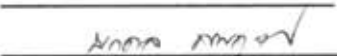
Department : Medicine

Student's Signature



Field of Study : Medicine

Advisor's Signature



Academic Year : 2008

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่งของ รองศาสตราจารย์นายแพทย์นภค  
นพคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ในการวิจัยด้วยดี  
มาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณอาจารย์แผนกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่สั่งสอนอบรมความรู้  
ในเรื่องโรคผิวหนังแก่ผู้ทำการวิจัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา และคุณวสันต์ ปัญญาแสง เจ้าหน้าที่ฝ่ายสถิติใน  
การวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัย และ  
การใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแก่ผู้ทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงจิตต์ธิดา ชูแสงเลิศจิตร, และเจ้าหน้าที่บริษัทหน้าเชิง จักัด ทุกท่าน ที่  
ช่วยเหลือในเรื่องตัวยา เครื่องมือในการวัด รวมทั้งอำนวยความสะดวกแก่ผู้ทำวิจัยและผู้ป่วย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่, พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาลแผนกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุก  
ท่าน ในการเตรียมอุปกรณ์และคัดกรองผู้ป่วยที่มารับการรักษา

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งผู้ป่วย มาเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณ  
ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาตลอดจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุน  
สนับสนุนงานวิจัยนี้ หมายเลขที่ของกองทุน RA 49/51(2)

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณ / ขอขอบคุณสมาชิกในครอบครัวทุกคนที่เป็นกำลังใจ ให้การสนับสนุน  
แก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ค
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำสำคัญ.....	5
1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	5
1.9 รูปแบบการวิจัย.....	6
1.10 วิธีที่จะดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.11 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.12 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	8
1.13 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	8
1.14 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	8
1.15 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน.....	9
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
3. ความชราของผิวหนัง.....	13
4. ยาในกลุ่มวิตามินเอ.....	25

	หน้า
5.วิธีการดำเนินการวิจัย.....	30
5.1 ประชากรและตัวอย่าง.....	30
5.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	33
5.3 การรวบรวมข้อมูล.....	36
5.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	37
6. รายงานผลการวิจัย.....	38
7. อภิปรายผลการวิจัย.....	69
8. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	73
รายการอ้างอิง.....	74
ภาคผนวก.....	79
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	96

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	9
ตารางที่ 2 แสดงพยาธิสภาพของความชราตามวัย.....	19
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะผิวหนังที่มีความชราจากแสงแดด.....	22
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของตัวอย่างกลุ่ม Pilot ที่ได้ Tretinoin.....	31
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของตัวอย่างกลุ่ม Pilot ที่ได้ Placebo.....	32
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	38
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin.....	40
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo.....	41
ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	42
ตารางที่ 10 แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin.....	44
ตารางที่ 11 แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo.....	45
ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	46
ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin .....	48
ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo.....	49
ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	50
ตารางที่ 16 แสดงข้อมูล Roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin.....	52

ตารางที่ 17 แสดงข้อมูล Roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo.....	53
ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กุ่มวิจัย.....	54
ตารางที่ 19 แสดงข้อมูลการประเมิน pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin.....	56
ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลการประเมิน pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo.....	57
ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กุ่มวิจัย.....	58
ตารางที่ 22 แสดงข้อมูล Pigment ที่วัดจาก mexameter เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin.....	60
ตารางที่ 23 แสดงข้อมูล Pigment ที่วัดจาก mexameter เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo.....	61
ตารางที่ 24 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กุ่มวิจัย.....	62
ตารางที่ 25 แสดงข้อมูลการประเมิน overall photoaging ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin.....	64
ตารางที่ 26 แสดงข้อมูลการประเมิน overall photoaging ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo .....	65
ตารางที่ 27 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Overall photoaging ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กุ่มวิจัย.....	66
ตารางที่ 28 แสดงระดับการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังโดยรวมหลังใช้ยาโดย แพทย์ผิวหนัง 3 ท่านของกุ่มที่ได้ tretinoin และ placebo.....	68
ตารางที่ 29 แสดงระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของผู้ป่วยกุ่มที่ได้ tretinoin และ placebo.....	68
ตารางที่ 30 แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรที่เข้าร่วมวิจัย.....	94

## สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	43
แผนภูมิที่ 2	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	47
แผนภูมิที่ 3	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	51
แผนภูมิที่ 4	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	55
แผนภูมิที่ 5	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	59
แผนภูมิที่ 6	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	63
แผนภูมิที่ 7	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Overall photoaging ทางคลินิก เดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	67

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดง การเรียกชื่อของวิตามินเอ.....	26
รูปที่ 2 แสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของวิตามินเอ.....	27
รูปที่ 3 แสดงการออกฤทธิ์ของวิตามินเอ.....	29
รูปที่ 4 แสดงเครื่อง Visioscan VC 98.....	35
รูปที่ 5 แสดงเครื่อง Mexameter.....	36
รูปที่ 6 แสดงการลดลงของ wrinkle ก่อนและหลังใช้ยา tretinoin 6 เดือน.....	91
รูปที่ 7 แสดงการลดลงของ roughness ก่อนและหลังใช้ยา tretinoin 6 เดือน.....	92
รูปที่ 8 แสดงการลดลงของ pigment ก่อนและหลังใช้ยา tretinoin 6 เดือน.....	93

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังตามอายุนั้นเกิดกับทุกคน โดยมีปัจจัยภายใน (intrinsic factor) เป็นตัวกำหนดที่อาจจะควบคุม โดยพันธุกรรมและยังมีการเสื่อมของผิวหนังอีกลักษณะหนึ่งที่เกิดจากปัจจัยภายนอก (extrinsic factor) ซึ่งเกิดขึ้นที่อายุเท่าใดก็ได้ ปัจจัยภายนอกคือ แสงแดด และการสูบบุหรี่ ตัวการที่สำคัญคือแสงแดด (photoaging) [1]. การเสื่อมของผิวหนังจากพันธุกรรม (intrinsically aged skin) มีลักษณะทางคลินิกดังนี้ ผิวหนังบางลง, ความยืดหยุ่นลดลง ผิวมักจะเรียบและมีสีผิวสม่ำเสมอ บริเวณที่อาจสังเกตการเปลี่ยนแปลงนี้ได้ชัดคือบริเวณที่ไม่ได้รับแสงเป็นประจำ เช่น หน้าท้อง ก้น ต้นขา. การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photoaging) ทำให้ผิวหนังเปลี่ยนแปลงเพิ่มไปบนผิวหนังที่เสื่อมจากปัจจัยภายใน โดยจะมีลักษณะดังนี้ รอยเหี่ยวย่น (wrinkle), ความหยาบ (roughness), สีผิวจะมีการเปลี่ยนแปลง ทำให้เห็นรอยต่างดำนบนผิวหนัง. ลักษณะพยาธิสภาพของการเสื่อมของผิวหนังจากปัจจัยภายในประกอบไปด้วย epidermal atrophy [2], retraction of rete ridge with flattening of the dermoepidermal interface และ dermal atrophy. ลักษณะพยาธิของการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดประกอบไปด้วย epidermal dysplasia, dermal damage with marked elastosis, loss of collagen, increase in glycosaminoglycans (GAGs) [3,4].

การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดส่วนใหญ่สามารถป้องกันได้ โดยการหลีกเลี่ยงรังสีอัลตราไวโอเล็ต หรือการใช้ครีมกันแดด จากการทดลองในคนพบว่าครีมกันแดดสามารถชะลอการเสื่อมของผิวหนังได้ [5] นอกจากการใช้ครีมกันแดด และหลีกเลี่ยงแสงแดดเพื่อที่จะให้ผิวหนังสามารถซ่อมแซมตนเองได้นั้น ยังพบว่าการใช้ยาทากรดวิตามินเอ (topical all-trans-retinoic acid, tretinoin) ในหนู

ทดลอง สามารถซ่อมแซมการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดโดยผลนั้นขึ้นกับความเข้มข้นของยา tretinoin[6]. ต่อมามีการศึกษาการใช้ยาทา tretinoin ในรูปครีมเพื่อรักษาการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดในคน โดยมีการใช้ยาหลายขนาดทั้งในรูปของ 0.1%, 0.05%, 0.01% ผลการรักษาล้วนยืนยันความสามารถของยาทา tretinoin ว่าช่วยในการรักษาการเสื่อมของผิวหนังเช่น รอยเหี่ยวย่นลดลง, ความผิดปกติของสีผิวลดลง, และความหยาบของผิวหนังลดลงได้[7,8]. การทดลองส่วนใหญ่มีการทดลองในคนคอเคเซียนซึ่งมีผิวหนังค่อนข้างขาว เช่น ในปี1988 Weiss และคณะได้มีการทดลองโดยใช้ครีม 0.05% tretinoin ทาบนใบหน้าและบนแขนที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photoaging) วันละครั้ง นาน 16 สัปดาห์ปรากฏว่าได้ผลดีสามารถลดการเสื่อมของผิวหนัง[9]. การศึกษาในคนเอเชียซึ่งผิวก่อนข้างคล้ำ ได้ผลดีเช่นเดียวกัน เช่นที่ Singapore[10], Hong Kong[11], Taiwan[12], Philippines[13]. ส่วนรายงานในคนไทยนั้นมีการทำการศึกษาเช่นกันในปี 1993 โดยทำการศึกษาใช้ครีม 0.05% tretinoin ทาบนใบหน้าที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photoaging) ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน[14]. แต่ยังไม่ได้มีการทำการทดลองการใช้ยากรดวิตามินเอ เพื่อรักษารอยเหี่ยวย่นของผิวหนังที่แขนในคนเอเชีย

เนื่องจากลักษณะผิวหนังที่แขนมีความแตกต่างจากใบหน้า และมีโอกาสในการถูกแสงแดดติดต่อกันมากกว่า ดังนั้นจึงเกิดแนวคิดของงานวิจัยนี้ในการศึกษา 0.05 % เททรีโนอินชนิดครีมในการรักษารอยเหี่ยวย่นจากแสงแดดบริเวณแขนในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

### คำถามหลัก (primary research question)

ยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดรอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย เมื่อทาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่

### คำถามรอง (secondary research question)

ยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดความหยาบบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่

ยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดสีผิวบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่

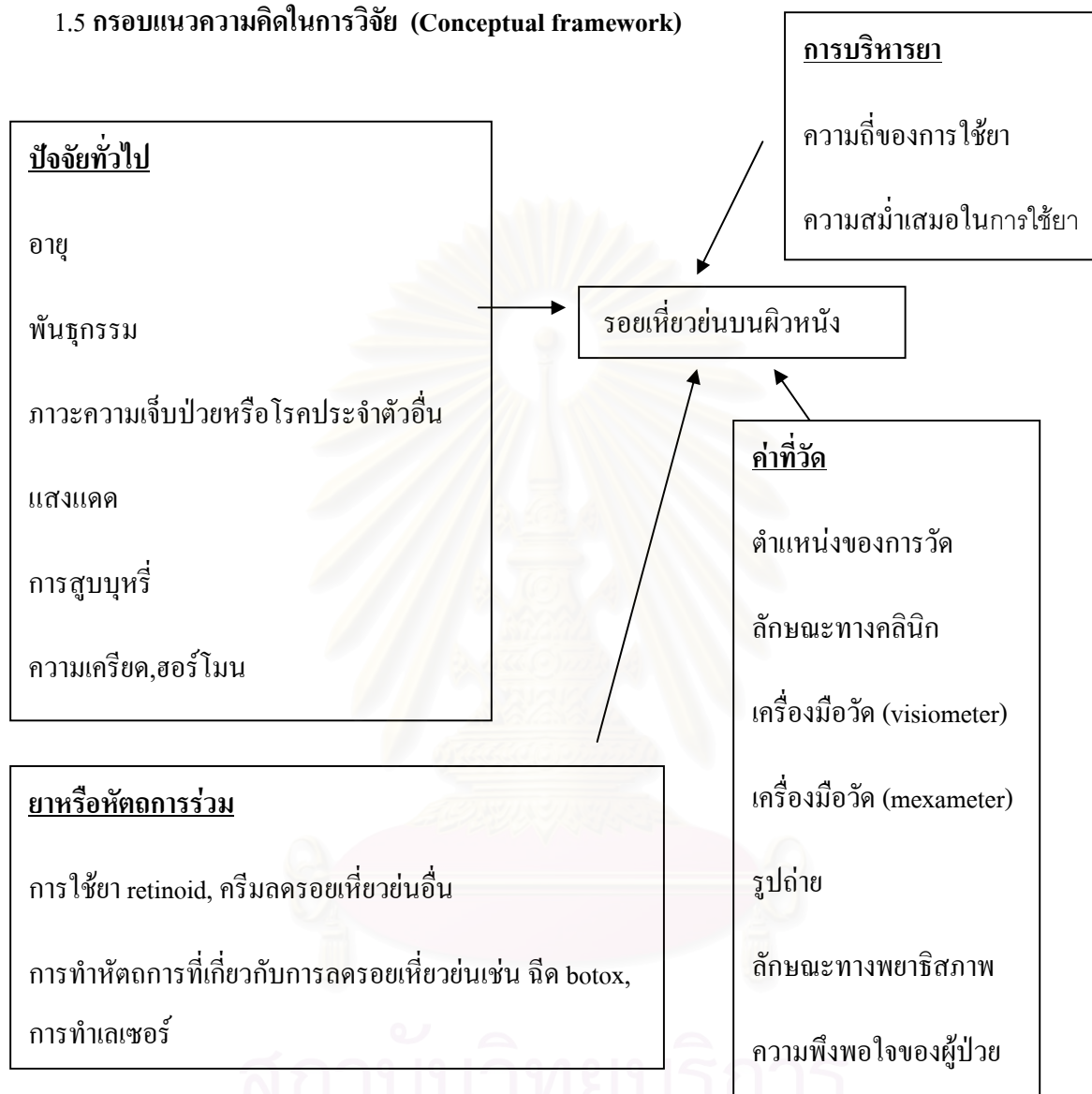
### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดรอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกโดยวิธีการประเมินลักษณะทางคลินิกและวัดรอยเหี่ยวย่นด้วยเครื่อง visiometer
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดความหยาบบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกโดยวิธีการประเมินลักษณะทางคลินิกและวัดความหยาบด้วยเครื่อง visiometer
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดสีผิวบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกโดยวิธีการประเมินลักษณะทางคลินิกและวัดสีผิวด้วยเครื่อง mexameter

### 1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดรอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอกโดยปิดสองข้าง

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



### 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยต้องมีลักษณะทางคลินิกบนแขนที่เข้าได้กับการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (รอยหย่อน, ความผิดปกติของสีผิว, ความหยาบ)



- แขนสองข้างมีความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดเท่ากัน
- ในระหว่างการทำวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่ใช้ยาทา,ครีมลดรอยเหี่ยวย่น,หรือทำหัตถการอื่นเกี่ยวกับ บริเวณแขน นอกจากที่ผู้วิจัยให้เท่านั้น

### 1.7 คำสำคัญ (Key words)

0.05% Tretinoin cream

Wrinkle

Photoaged skin of the forearm

Thai patients

### 1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

ตำแหน่งที่ใช้ในการประเมินทางคลินิก ใช้พื้นที่ขนาด 3x5 เซนติเมตร โดยใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่าน radial styloid และ ulnar styloid ขึ้นมาทาง proximal 7.5 เซนติเมตร โดยวางมือคว่ำลงบนโต๊ะราบตั้งฉากกับลำตัวให้จุดนั้นอยู่ตรงกลางของด้าน 3 เซนติเมตร

ตำแหน่งที่ใช้ในการตรวจรอยเหี่ยวย่น,ความหยาบ เพื่อให้ได้ตำแหน่งเดิมทุกครั้ง คือใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่าน radial styloid และ ulnar styloid ขึ้นมาทาง proximal 7.5 เซนติเมตร โดยวางมือคว่ำลงบนโต๊ะราบตั้งฉากกับลำตัว เนื่องจากพื้นที่ใช้ในการวัดมีขนาด 6x8 มิลลิเมตรจึงให้จุดนั้นอยู่ตรงกลางของด้าน 6 มิลลิเมตร

ตำแหน่งที่ใช้ในการตรวจ ความผิดปกติของสีผิวซึ่งได้แก่ รอยดำ(solar lentigene), รอยต่าง (Idiopathic guttate hypomelanosis), สีผิวที่เข้มขึ้นทั่วไป คือบริเวณตำแหน่งที่ใช้วัดรอยเหี่ยวย่น ส่วนการประเมินโดยเครื่องมือ mexameter มีพื้นที่ในการวัด 19.6 ตารางมิลลิเมตร เพื่อให้ได้ตำแหน่งเดิมในการวัด จะมีการถ่ายรูปและกำหนดตำแหน่งความผิดปกติของสีผิวบนรูป

## 1.9 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น Randomized double-blind placebo controlled trial

### 1.10 วิธีที่จะดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ตัวแปรอิสระคือ ยา 0.05 % tretinoin ชนิดครีม และยาหลอก

ตัวแปรตามคือ รอยเหี่ยวย่นบนใบหน้า, ความหยาบของผิว, ความผิดปกติของสีผิว

ตัวแปรที่ควบคุมคือ การใช้ยาหรือหัตถการลดรอยเหี่ยวย่นชนิดอื่น, แสงแดด, การสูบบุหรี่

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, ประเมินจากรูปถ่ายโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน, การประเมินทางคลินิกโดยผู้วิจัย, เครื่องมือที่ใช้วัดรอยเหี่ยวย่นใช้เครื่อง visiometer (visioscan), เครื่องมือที่ใช้วัดระดับสีเมลานิน (mexameter) การประเมินความพึงพอใจโดยผู้ป่วย

### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล
3. กำหนดค่าน้ำหนักในการทายา A or B ให้ผู้ป่วยจับฉลาก ทายาที่แขนท่อนล่างด้านนอก ทาปริมาณครึ่งละ 0.5 กรัม วันละ 1 ครั้งก่อนนอน (ปริมาณยา 0.5 กรัมจะประมาณ 1 ช้อนนิ้วส่วนปลาย (finger tip))
4. เนื้อครีมยาจะเหมือนกัน
5. ผู้ป่วยทุกคนจะไม่สามารถใช้ครีมทาอื่นได้ นอกจากจะได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย
6. การประเมินทางคลินิกมีดังนี้ รอยเหี่ยวย่น (wrinkle), ความหยาบผิว (roughness), ความผิดปกติของสีผิว (mottled hyperpigmentation) และความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดโดยรวม (overall

photodamaged skin) โดยใช้ semiquantitative scale จาก 0-4 (0:none; 1=mild; 2=moderate; 3=moderately severe, 4=severe) ประเมินทุกเดือน ในพื้นที่ขนาด 3x5 เซนติเมตร โดยใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่าน radial styloid และ ulnar styloid ขึ้นมาทาง proximal 7.5 เซนติเมตร โดยวางมือคว่ำลงบนโต๊ะราบตั้งฉากกับลำตัวให้จุดนั้นอยู่ตรงกลางของด้าน 3 เซนติเมตร

7. วัดความลึกของรอยเหี่ยวย่น, ความหยาบด้วยเครื่องมือ visiometer (วัดโดยใช้พื้นที่ขนาด 6\*8 มิลลิเมตร) และวัดรอยดำด้วยเครื่องมือ mexameter (วัดโดยใช้พื้นที่ขนาด 19.6 ตารางมิลลิเมตร) ใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่าน radial styloid และ ulnar styloid ขึ้นมาทาง proximal 7.5 เซนติเมตร โดยวางมือคว่ำลงบนโต๊ะราบตั้งฉากกับลำตัว วัดที่ก่อน ,2 ,4 และ 6 เดือนหลังการใช้ยา
8. ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษา ดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยา โดย (-2 =แย่มาก , -1 =แย่น้อย , 0 =เหมือนเดิม, 1 =ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 =ดีขึ้นมาก) และสอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยา ถ้ามีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยาเกิดขึ้นให้พิจารณาหยุดใช้ยา
9. ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยาโดย(-2=แย่มาก -1 =แย่น้อย , 0 =เหมือนเดิม, 1 =ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 =ดีขึ้นมาก) ถ้าความเห็นของแพทย์ผิวหนังไม่ตรงกันจะเลือกเอา score เหมือนกัน 2 คน
10. เกณฑ์การหยุดใช้ยา คือ มีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยา , มีการระคายเคืองบริเวณที่ทายามาก

### 1.11 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อตัวอย่าง ผู้ป่วยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นซึ่งคาดว่าไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

หลังจากทำวิจัยเสร็จแล้วจะมีการทำลายภาพถ่ายของผู้ป่วย

### 1.12 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

การวิจัยนี้ต้องให้ยาผู้ป่วยกลับไปทาเองที่บ้าน จึงไม่สามารถทราบว่ายผู้ป่วยจะหายถูกต้อง สม่ำเสมอหรือไม่ แต่การแนะนำ พุดคุยทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด การติดตามผลเป็นระยะและ การเช็คปริมาณยาที่เหลือว่าใช้ในปริมาณตามที่กำหนดอาจช่วยแก้ปัญหาจุดนี้ได้บ้าง

### 1.13 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบประสิทธิภาพของยา 0.05 % tretinoin ชนิดครีมว่าใช้ในการลดรอยเหี่ยวย่นจาก แสงแดดบนแขนในคนไทยได้หรือไม่ เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้

### 1.14 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้การติดตามผู้ป่วยเพื่อดูแลการรักษาเป็นเวลานาน อาจทำให้ไม่สามารถหา ผู้ป่วยได้ตามจำนวนที่ต้องการ และอาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษา การแก้ไขคือ ต้องมีการ ประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างความสัมพันธ์ แรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย ตรวจสอบติดตามและ โทรศัพท์สอบถามต่อเนื่อง เป็นระยะ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1.15 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

#### ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน

กิจกรรม	พ.ศ. 2550				พ.ศ. 2551												พ.ศ. 2552			
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1.ศึกษาเตรียมงาน	X	X	X	X	X	X	X													
2.รวบรวมข้อมูล								X	X	X	X	X	X	X	X					
3.วิเคราะห์ข้อมูล																X	X			
4.รายงาน ผลการวิจัย																		X	X	X

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

- ในปี 1986 Klingman และคณะ[15] ทำการศึกษาแบบสุ่มในประสิทธิภาพของยาทา 0.05% tretinoin cream เปรียบเทียบกับยาหลอก ในคนสูงอายุ 14 คน อายุ 68-77 ปี หลังจากทายาบนใบหน้าที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดวันละครั้งเป็นเวลา 6-12 เดือน โดยเน้นดูการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างพบว่า
  - ยา tretinoin สามารถทำให้ epidermal atrophy และ dysplasia ดีขึ้น ,ทำให้จำนวน melanin และ melanophage ลดลง, มีการสร้าง collagen in papillary dermis เพิ่มขึ้น, มีสร้างหลอดเลือดใหม่, ช่วยในการลดการอุดตันของรูขุมขน.
  - จะเห็นว่าในการศึกษานี้ไม่ได้เป็นการศึกษาแบบ double-blind และไม่ได้มีการประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก
- ในปี 1988 Weiss และคณะ[9] ทำการศึกษาแบบสุ่ม และปิดทั้งสองข้าง(randomized, double-blind) ในประสิทธิภาพของยาทา 0.1% tretinoin cream เปรียบเทียบกับยาหลอกในคน 30 คน อายุ 35-70 ปี หลังจากทายาบนใบหน้าและแขนที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดวันละครั้งเป็นเวลา 4 เดือนพบว่า
  - ผลประเมินทางคลินิก(วัดโดยใช้คะแนนจากสายตา) พบว่ารอยเหี่ยวย่นและการประเมินโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
  - ผลประเมินทางชิ้นเนื้อ(วัดโดยใช้ light microscopy and calibrated optical micrometer ) พบว่า ความหนาของepidermis และความหนาของชั้น granular cell เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ.
- ในปี 1991 Weinsein และคณะ[7] ทำการศึกษา multicenter , แบบสุ่ม และปิดทั้งสองข้าง (randomized, double-blind) เพื่อประเมินผลทางคลินิก และ ผลทางชิ้นเนื้อของยาทา 0.05% and

0.01% tretinoin emollient cream)เปรียบเทียบกับยาหลอกในคน 299 คน อายุระหว่าง 29-50 ปี(mean 41 ปี)หลังจากทายาบนใบหน้าที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนพบว่า

- ผลประเมินทางคลินิก(วัดโดยให้คะแนนจากสายตา )พบว่าประสิทธิภาพในการลดรอยเหี่ยวย่น, ความผิดปกติของสีผิว, ความหยาบคื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยยา 0.05% tretinoin emollient cream มีประสิทธิภาพเหนือกว่าขนาด 0.01% tretinoin emollient cream
- ผลประเมินทางชิ้นเนื้อ(วัดโดยใช้ light microscopy and computerized video image analysis) พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของความหนาชั้นหนังกำพร้า, ลดลงปริมาณเม็ดสี melanin ,และ มีการเพิ่มขึ้นของความหนาชั้น granular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยยา 0.05% tretinoin emollient cream มีประสิทธิภาพเหนือกว่าขนาด 0.01% tretinoin emollient cream.

- ในปี 1993 R. Kotrajaras and A.M.Kligman[14] ได้ทำการศึกษาผลของยาทา 0.05% tretinoin cream ในคนไทย 35 คน อายุ 41-78 ปี (mean 63) หลังจากทายาบนใบหน้าที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดวันละครั้งเป็นเวลา 6-12 เดือนพบว่า

- ผลประเมินทางคลินิก(วัดโดยให้คะแนนจากสายตา )พบว่าประสิทธิภาพในการลดรอยเหี่ยวย่น, ความผิดปกติของสีผิวดีขึ้นหลังทายา tretinoin ตั้งแต่ 6 เดือน และเห็นชัดมากขึ้นตอน 12 เดือน
- ผลประเมินทางชิ้นเนื้อ(วัดโดยใช้ light microscopy) พบว่า หลังทายา 6 เดือน epidermal atypia and atrophy ลดลง, ปริมาณเม็ดสีในkeratinocyte ลดลงอย่างมาก แต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนใน dermis หลังทายา 12 เดือน มีการเพิ่มขึ้นของ collagenเส้นบางๆใต้ epidermis , มีการสร้างเส้นเลือดใหม่.
- เห็นว่าในการศึกษานี้ไม่ได้เป็นการศึกษาแบบ double-blind และไม่ได้มี placebo-controlled

- ในปี 1994 Griffiths CE, Goldfarb MT, Finkel LJ และคณะ[20] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่ม และปิดทั้งสองข้าง(randomized, double-blind) เพื่อประเมินผลทางคลินิก และ ผลทางชิ้นเนื้อของยาทา 0.1% tretinoin cream เปรียบเทียบกับยาหลอกในคนจีนและคนญี่ปุ่น ทั้งหมด 45 คน หลังจากทายาวันละ

ครั้งที่บริเวณใบหน้า และ/หรือ หลังมือที่มีรอยดำที่เกิดจากแสงแดด(actinic lentigenes) เป็นเวลา 40 อาทิตย์ พบว่า

- ผลประเมินทางคลินิก(วัดโดยใช้คะแนนจากสายตา และใช้เครื่องมือวัดสี,colorimeter) พบว่าความเข้มของรอยดำบริเวณใบหน้าจางลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังทายา tretinoin เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในบริเวณรอยดำที่แขน
  - ผลประเมินทางชิ้นเนื้อ(วัดโดยใช้ light microscopy) พบว่ามีการลดลงของความเข้มของชั้นหนังกำพร้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ใช้ยาทา tretinoin(ในรายงานไม่ได้แยกผลจากใบหน้า กับที่บริเวณหลังมือ)
  - จะเห็นว่าในการศึกษานี้เป็นการวัดรอยดำอย่างเดียว ไม่มีการวัดรอยเหี่ยวย่น
- ในอดีตได้มีการใช้ silicone gel replica ในการประเมินรอยเหี่ยวย่นซึ่งต้องใช้เวลาในการประเมิน ต่อมาได้มีการศึกษาถึงวิธีประเมินผิวหนังแบบใหม่ใช้เวลาน้อยกว่าโดยใช้การถ่ายภาพโดยใช้เครื่องมือ visiometer (visioscan VC98), ในการวัดความเรียบของผิวหนัง, รอยเหี่ยวย่น พบว่าเครื่องมือดังกล่าวใช้ได้ผลดีมีความถูกต้องแม่นยำ[16,17]รวมถึงมีการศึกษาการใช้ยาต่างๆในการประเมินรอยดำของผิวหนังด้วยเครื่องมือ Mexameter[18,19,21,22]

แนวคิดของงานวิจัยนี้เป็นการศึกษา 0.05 % เทรติโนอินชนิดครีมในการรักษารอยเหี่ยวย่น จากแสงแดดบริเวณแขนในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 3

### ความชราของผิวหนัง(Aging of the skin)

อายุที่มากขึ้นทำให้การทำงานของอวัยวะต่างๆในร่างกายลดประสิทธิภาพลงไปซึ่งรวมไปถึงผิวหนังด้วย ความชราเกิดในระดับเซลล์แสดงถึง การทำลายทั้งจากกระบวนการพันธุกรรมและสภาพแวดล้อม ความชราเกิดขึ้นทั่วร่างกาย ผิวหนังเป็นสิ่งบ่งชี้ความชราดีที่สุด เพราะสามารถประเมินได้ด้วยตาเปล่า เซลล์ในชั้นผิวหนังประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด เมื่อเซลล์ทำงานเสื่อมลงก็จะเห็นการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังอย่างชัดเจน เช่น เซลล์ผิวหนังเมื่อมีการเสื่อมการสร้างผิวหนังจะไม่สม่ำเสมอผิวจึงหยาบกระด้างไม่เรียบ เซลล์สร้างเม็ดสีจะสร้างสีไม่สม่ำเสมอจึงเห็นเป็นรอยดกกระดากกระด่าง เซลล์ไฟโบร بلاสต์ในชั้นหนังแท้จะสร้างใยคอลลาเจนและ อิลาสติคได้ไม่เหมือนเดิมจึงทำให้ความยืดหยุ่นลดลง การสร้าง glycosaminoglycan ลดลงจึงทำให้ความเต่งตึงของผิวหนังลดลง

ความเสื่อมของผิวหนังมี 2 แบบคือความเสื่อมที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ตามเวลาที่ผ่านไป (intrinsic aging) และความเสื่อมจากปัจจัยภายนอก(extrinsic aging)คือ แสงแดด และการสูบบุหรี่ ด้วการที่สำคัญคือแสงแดด(photoaging) โดยความชราที่เกิดจากปัจจัยภายนอกนั้นจะเกิดขึ้นกับการเสื่อมที่เกิดจากธรรมชาติ

#### 1. ความชราตามวัย (intrinsic aging)

ลักษณะผิวหนังจากความเสื่อม คือผิวแห้งหยาบ มีริ้วรอย ผิวหนังห้อยย้อยและมีเนื้องอกตามวัยหลายแบบ ผิวหนังในผู้สูงอายุเมื่อเกิดแผลจะหายยาก

รอยเหี่ยวย่นจะเริ่มปรากฏเมื่ออายุ 25 ปีโดยจะเริ่มเห็นได้ที่บริเวณใบหน้า ริ้วรอยเหี่ยวย่นนี้เกิดเนื่องจากเซลล์ fibroblast ในชั้นหนังแท้ทำงานเสื่อมลง การสร้างเส้นใยคอลลาเจน เส้นใยอิลาสติค และ

สาร glycosaminoglycan ลดลง และยังพบว่าเส้นใยและสารดังกล่าวในผู้สูงอายุจะด้อยคุณภาพทำให้ความยืดหยุ่น และความตึงตัวของผิวหนังลดลง พยาธิสภาพเมื่อเข้าสู่วัยชรา กล่าวโดยสรุปคือ

ชั้นหนังกำพร้า(epidermis) มีการแบนราบลงระหว่างรอยต่อชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า, ความหนาลดลงหรือแตกต่างจากเดิม, ขนาดของเซลล์รูปร่างแตกต่างกัน, พบมีนิวเคลียสผิดปกติได้, จำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีลดลง, langerhans cell ลดลง

ชั้นหนังแท้(dermis) พบมีการแบนราบลง, fibroblast ลดลง, mast cell ลดลง, หลอดเลือดลดลง, ขดหลอดเลือดขนาดเล็กสั้นลง(shortened capillary loop), ระบบประสาทที่ผิวหนังผิดปกติ.

Appendage พบสีผมหายไป, ปริมาณผมและขนหายไป, มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของเส้นผมจาก terminal hair เป็น villus hair, nail plate ผิดปกติ และต่อมต่างๆลดลง

ลักษณะสำคัญของผิวหนังคือ แห้ง หยาบกร้าน มีริ้วรอย หย่อนคล้อย เกิดเนื้องอกผิวหนังมากขึ้น ผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นและแผลหายช้าเมื่อได้รับบาดเจ็บ[23]

หน้าที่การทำงานของผิวหนังที่ลดลงเมื่อเข้าสู่ชรา เช่น เกราะป้องกันผิวหนัง(barrier function), cell replacement, chemical clearance, กระบวนการซ่อมแซม DNA, ความชุ่มชื้นของชั้นหนังกำพร้า, กระบวนการภูมิคุ้มกันของร่างกาย, mechanical protection, การผลิต sebum, ประสาทรับความรู้สึก, การผลิตเหงื่อ, การควบคุมอุณหภูมิ, การสร้างวิตามินดี, การหายของแผลจากการบาดเจ็บ[24]

### กลไกเกิดความชราของผิวหนังจากภายในร่างกาย

ในทฤษฎีของความชรา[25]พบว่า การทำลายโดยรวมต่อชีวโมเลกุล รวมถึง DNA ซึ่งเป็นผลจากการสร้างอนุมูลอิสระนั้น ทำให้เซลล์มีความเปราะบางมากขึ้น เกิดเหตุการณ์แบ่งตัวและตายไปในที่สุด ผิวหนังก็เหมือนกับบ่อวัยอะอื่นๆของร่างกาย คือ จะสัมผัสกับ reactive oxygen species (ROS) ซึ่งสร้าง

ระหว่าง aerobic metabolism ถึงแม้ร่างกายจะมีเอนไซม์ต่อต้านอนุมูลอิสระเช่น วิตามินอี, coenzyme Q10, ascorbate และ carotenoid แต่กระบวนการนี้มีน้อยและลดลงเมื่ออายุมากขึ้น[26]

การทำลายโดย oxidation มีผลกระทบต่อ cellular protein ทำให้เกิดการสร้าง carbonyl groups (C=O) นำไปสู่การสะสมของโปรตีนที่ถูกทำลาย และมีผลต่อการทำงานของเซลล์[27]

กลไกอื่นที่มีความสำคัญคือ cellular senescence คือเซลล์สามารถแบ่งตัวได้ในจำนวนจำกัด, amino acid racemization คือกระบวนการแทนที่ D-amino acid ด้วย L-amino acid ภายในโปรตีน ส่งผลต่อการทำงานของโปรตีน, มีการถูกทำลายน้อยลง สุดท้ายคือ กระบวนการ nonenzymatic glycosylation ของโปรตีน ทำให้เกิดการเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล, สูญเสียการทำงานและเปลี่ยนแปลงกระบวนการถูกทำลาย

### ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)

ลักษณะที่เด่นชัดที่สุด คือ การแบนราบลงของต่อระหว่างชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า (dermal-epidermal junction) มีการแบนลงของ dermal papillae และ epidermal rete pegs[28] ส่งผลให้เกิดการติดต่อดูดสาร การส่งผ่านสารอาหารระหว่างชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ลดลง

ชั้นหนังกำพร้าบางลง 10-15% โดยสัมพันธ์กับอายุระหว่าง 30-80 ปี[29] ชั้นหนังกำพร้ามีความหนาได้หลากหลาย และขนาดของ keratinocyte แต่ละตัวเพิ่มขึ้น keratinocyte ที่เกิดกระบวนการ senescent ทนทานต่อการตายมากขึ้น เกิดการกลายพันธุ์ และเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้

การดูดซึมสารต่างๆ ในวัยชราจะขึ้นกับ โครงสร้างของยานั้น สารละลายน้ำ เช่น hydrocortisone, benzoic acid จะดูดซึมผ่านผิวหนังได้น้อยลงในวัยชรา แต่สารพวกที่ละลายในไขมัน เช่น testosterone, estradiol จะดูดซึมเท่ากันในทุกวัย[30] เมื่อเข้าสู่วัยชราจะทำให้ stratum corneum ที่มีหน้าที่เป็นเกราะป้องกันชั้นผิวหนังพื้นตัวได้ช้าด้วย เนื่องจากการทดแทน neutral lipids ในชั้น stratum corneum เป็นไปได้ช้า ทำให้มีการลดลงของปริมาณไขมันที่มาสสร้าง lamellar bodies การสร้างไขมันและการทำงานของเอนไซม์ก็จะลดลงด้วย[31]

ในวัยชราผิวหนังจะแห้งมากขึ้น โดยเฉพาะบริเวณขา, เท้า เนื่องจากเป็นบริเวณที่มี epidermal filagrin ลดลงอย่างมากสัมพันธ์กับอายุ ซึ่ง filagrin นี้มีส่วนสำคัญในการจับ keratin filament กับ microfibril และยังทำหน้าที่เกาะป้องกันชั้นผิวหนังลดลงจากโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงด้วย[32]

จำนวน enzymatic active melanocyte ต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนังจะลดลง 10-20% ต่อจำนวนเซลล์ที่มากที่สุด 15-40 ตัว ในช่วงอายุ 30-40 ปี เหลือเฉลี่ยประมาณ 4 ตัว ในคนอายุ 50 ปีขึ้นไป และพบ nevi ได้น้อยมากในคนอายุมากกว่า 80 ปี

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็มีการเปลี่ยนแปลงเช่นกัน langerhans cell ที่มีส่วนสำคัญในการนำเสนอแอนติเจนลดลง 20-50% เซลล์ที่เหลืออยู่ก็มีรูปร่างผิดปกติไป เช่น dendrites ลดลงหรือสั้นลง และลดความสามารถในการนำเสนอแอนติเจน มีการสร้าง cytokine จาก keratinocyte และ lymphocyte ลดลง ไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปยังระบบท่อน้ำเหลืองได้

ระบบต่อมไร้ท่อในชั้นหนังกำพร้ามีการลดลงของการสร้างวิตามินดีสัมพันธ์กับอายุเช่นกัน การขาด วิตามินดีทำให้เกิดภาวะ osteoporosis, diabetes, hypertension, prevalent tumors ตามมาได้ ระดับของ 7-dehydrocholesterol ในชั้นหนังกำพร้าต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนัง แสดงการลดลงเป็นกราฟเส้นตรงเฉลี่ย 75% ระหว่างช่วง early และ late adolescent แสดงถึงการขาดตัวการสร้างวิตามินดีอย่างชัดเจน ในปัจจุบันการสังเกตที่พบนี้ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ ถึงการให้วิตามินดีทดแทนในผู้สูงอายุ[33]

ภาวะการทำงานโดย oxidation ส่งผลให้เกิดการกั่งของ โปรตีนในเซลล์ที่ถูกทำลายไปและไขมัน นอกจากนี้อนุมูลอิสระที่ต่อต้านกระบวนการต่างๆ ก็ลดลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา กระบวนการซ่อมแซม DNA ลดการทำงานลง ผลจากภาวะเหล่านี้ ทำให้มีการกลายพันธุ์ของเซลล์มากขึ้น หรือเกิดแนวโน้มนำหุุดการแบ่งตัว หรือเกิดทั้งสองอย่างร่วมกัน[29]

## ชั้นหนังแท้(Dermis)

ชั้นหนังแท้จะบางลง 20% เมื่อเข้าสู่วัยชรา บริเวณผิวหนังที่มีการป้องกันแสงแดดจะลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเข้าอายุ 80 ปี มีการสูญเสีย elastic fiber และ collagen ที่ปกติไป[34]

ปฏิกิริยาการอักเสบลดลง เนื่องจากการสร้างและส่งผ่าน cytokine และ inflammatory mediator จาก keratinocyte ลดลง การตอบสนองของเซลล์ผนังหลอดเลือดลดลง หลอดเลือดในชั้นหนังแท้จะมีผนังบางมากขึ้น โดยเฉพาะส่วนล่าง ซึ่งเป็นผลจากแรงโน้มถ่วง หลอดเลือดประสาทยิ่งมากขึ้นจากการขาด elastin พบว่า elastin ถูกทำลายในหลอดเลือดแดงชั้นหนังแท้. จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่า มีการลดลงที่ชัดเจนของแขนงหลอดเลือดสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น โดยเฉพาะแขนงในแนวตั้งที่เลี้ยง dermal papillae และเพิ่มระยะห่างระหว่างชั้นหนังกำพร้ากับแขนงหลอดเลือดห่างกันมากขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผิวหนังในวัยชราหลายอย่าง เช่น ชิด, อุณหภูมิที่ผิวหนังลดลง[35]

เซลล์หลอดเลือดมีการซึมผ่านสารต่างๆลดลง ลดความสามารถในการเรียกเซลล์เม็ดเลือดขาวมารวมตัวกัน ส่งผลถึงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย. เมื่อพบกับอากาศร้อนหรืออากาศเย็น หลอดเลือดจะลดความสามารถในการหดหรือขยายตัว ลดความสามารถในการปรับตัวเข้ากับอุณหภูมิที่ทำให้เกิด heat stroke, hypothermia, จนเสียชีวิตได้. มีการลดลงของเครือข่ายเส้นเลือดรอบ hair bulbs, eccrine, apocrine และต่อมไขมัน[36] ซึ่งอาจทำให้เกิด atrophy, fibrosis ตามมา

ความชรายังทำให้มีการลดลงของความหนาแน่นและขนาดของท่อน้ำเหลือง ซึ่งสำคัญในการส่งผ่านน้ำเหลือง จากการลดลงของ elastic fibers. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีใน collagen, elastin และ ground substance ในชั้นหนังแท้ ทำให้ความแข็งแรงของผิวหนังลดลง ปริมาณ collagen ต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนังลดปริมาณลด 1% ต่อปีตลอดช่วงอายุ. Collagen fibers ที่เหลือจะไม่เป็นระเบียบ, อัดกันแน่น และเพิ่ม collagen cross-links ซึ่งเป็นผลจากการลดการสร้าง collagen type I และ collagen type III มีการลดลงของ enzymatic processing of collagen และ nonenzymatic glycosylation ทำให้เกิดการทำลายโมเลกุลของโปรตีน เช่น collagen และเพิ่มระดับ collagenase. กระบวนการเหล่านี้ทำให้เกิดกระบวนการซ่อมแซมแผลขนาดใหญ่ในคนชราเสียการทำงานไป[37]

เมื่อเข้าสู่วัยกลางคน elastic fibers จะลดลงทั้งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางและปริมาณ. เมื่อเข้าวัยชรา elastic fibers จะแตกหักกลายเป็นส่วนเล็กๆ มี cyst และ lacunae โดยเฉพาะบริเวณรอบต่อระหว่างชั้นหนังแท้และชั้นหนังกำพร้า ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจาก enzymatic degradation of elastin. Elastic fibers จะมี cross linkage และ calcification เพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอายุ มีการลดลงของส่วนประกอบใน elastic fibers เช่น elastin, fibrillin และ fibulin-2 ที่สังเคราะห์ได้ชัดเจน คือ fibulin-5 ซึ่งเป็น extracellular matrix protein ตัวหลักของ elastic fibers จะมีการลดลงได้ก่อนการเปลี่ยนแปลงอื่น แสดงว่าการสูญเสีย fibulin-5 เป็นตัวแสดงผิวหนังในวัยชรา[38]

Ground substance คือ mucopolysaccharides, glycosaminoglycans(GAGs) และ proteoglycans ลดจำนวนลงจากน้ำหนักรวมที่แห้ง และปริมาณ collagen ในผิวหนัง โดยเฉพาะ hyaluronic acid จากการที่มีการสร้าง hyaluronan ลดลง หรือมีความสามารถในการปล่อย hyaluronic acid ของเซลล์ออกมาลดลง[39] นอกจากนี้ความชรายังมีผลกับองค์ประกอบภายใน GAGs และการจับกับ elastin ด้วย

การเปลี่ยนแปลงอื่นในด้านโครงสร้าง เช่น มีสูญเสียการพัวพันตัวของ elastin, มีการทำลายโครงข่าย elastin มากขึ้น เป็นต้น

### **ชั้นไขมัน, กล้ามเนื้อ และกระดูก(Subcutaneous tissue, muscle and bone)**

กล้ามเนื้อบนใบหน้าจะมีการรวมตัวของ “age pigment” หรือ lipofuscin ซึ่งเป็นตัวแสดงการทำลายของเซลล์ ร่วมกับการควบคุมระบบประสาทและกล้ามเนื้อลดลง ทำให้เกิดริ้วรอยตามมา[40] นอกจากนี้ชั้นไขมันก็ลดจำนวนลงจากบริเวณใบหน้า รวมถึงหน้าผาก, รอบตา, แก้ม, ขมับ และรอบปาก ในทางตรงข้ามมีการเพิ่มขึ้นของไขมันบริเวณอื่น เช่น ใต้คาง, กราม, ร่องแก้ม และ โหนกแก้มด้านนอก ตรงกันข้ามกับใบหน้าวัยเด็กที่ไขมันกระจายทั่วไป ไขมันในวัยชราจะหย่อนคล้อยไปตามแรงโน้มถ่วง

ในที่สุดกระดูกบนใบหน้าก็จะคล้ายกับส่วนอื่นในร่างกาย คือลดมวลลงตามอายุที่มากขึ้น ภาวะ Resorption ของกระดูกมีผล โดยเฉพาะต่อ mandible, maxilla และ frontal bone การสูญเสียกระดูกใน

บริเวณเหล่านี้ ทำให้ผิวหนังห่อหุ้มคล้อย และมีการสูญเสียเส้นแบ่งสภาพผิวที่แตกต่างกันของบริเวณ  
 กรามกับคอไป[41]

Histologic Features of Aging Human Skin		
EPIDERMIS	DERMIS	APPENDAGES
Flattened dermal-epidermal junction	Atrophy (loss of dermal volume)	Depigmented hair
Variable/decreased thickness	Fewer fibroblasts	Loss of hair
Variable cell size and shape	Fewer mast cells	Conversion of terminal to vellus hair
Occasional nuclear atypia	Fewer blood vessels	Abnormal nail plates
Fewer melanocytes	Shortened capillary loops	Fewer glands
Fewer Langerhans cells	Abnormal nerve endings	

**ตารางที่ 2** แสดงพยาธิสภาพของความชราตามวัย (intrinsic aging)[23]

### ผม(Hair)

เมื่ออายุย่างเข้า 60 ปี ประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรจะมีผมหงอกประมาณ 50% จากที่มีการลดลงของ melanocyte จาก hair bulb. การสูญเสีย melanocyte นี้ เกิดเร็วในผมมากกว่าในผิวหนัง เนื่องจากการแบ่งตัวของเซลล์และการสร้าง melanin อัตราสูงที่สุดในช่วงระยะ anagen ของวงจรชีวิตผม แต่ melanocyte ของชั้นหนังกำพร้าเปรียบเทียบกับแล้ว ไม่อยู่ในภาวะตื่นตัวตลอดช่วงชีวิต กล่าวให้เจาะจงคือ กระบวนการผมหงอกนี้แสดงถึงการสูญเสียจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดของ melanocyte ใน hair follicle bulge

ผมที่หนังศีรษะจะเกิดกระบวนการเปลี่ยนเป็นผมหงอก สีเทาหรือขาวได้เร็วกว่าส่วนอื่น เพราะอัตราส่วนระหว่างระยะ anagen ต่อ telogen มากกว่าบริเวณอื่นในร่างกาย. อายุที่มากขึ้นทำให้เกิดการลดลงของ hair follicle จากการที่ atrophy และมี fibrosis. นอกจากนี้วัยชรายังทำให้เกิดการเพิ่มสัดส่วน telogen hair follicles ผมที่เหลืออยู่ก็จะมีขนาดเล็กและงอกช้าขึ้น. มีสมมุติฐานว่าการสูญเสีย

melanocyte และ ขาดการส่งต่อ melanosome ทำให้เพิ่มระดับ oxidative stress ใน hair follicle keratinocyte ที่มี metabolism สูง เกิดผลต่อการทำงานและการมีชีวิตอยู่ของ hair follicle melanocyte[42]

กระบวนการเกิดศีรษะล้านก็เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยข้องกับฮอร์โมน androgen ทำให้ผมในระยะ terminal hair ที่หนา สีเข้ม เปลี่ยนไปเป็นระยะ villus hair ที่สั้น บางเช่นเดียวกับขนบริเวณแขน. ผู้ชายจะมีผลกระทบรุนแรงกว่าผู้หญิง อย่างไรก็ตามในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ภาวะผมร่วงจะเป็นผลมาจากการลดลงของระดับ estrogen และอัตราส่วนระหว่าง estrogen ต่อ androgen.

### ต่อมบนผิวหนังและเส้นประสาท (Cutaneous glands and nerves)

ต่อม eccrine จะลดลงประมาณ 15% โดยเฉลี่ยเมื่อเข้าวัยกลางคน. การขับเหงื่อจะลดลงมากกว่า 70% ในวัยชราจากการที่มีการลดลงของปริมาณสารที่ออกจากต่อม ทำให้เป็นวัยชราเสี่ยงต่อการเกิด heat stroke. ต่อม apocrine จะลดลงทั้งขนาดและการทำงานเมื่ออายุมากขึ้น. ต่อมไขมันทั้งขนาดและปริมาณจะไม่ลดลง แต่จะลดปริมาณการผลิต sebum ทั้งเพศชายและหญิง จากการลดการสร้างแอนโดรเจนจาก gonad และ adrenal gland.

Pacinian และ Meissner's corpuscles ซึ่งมีหน้าที่รับสัมผัสเบาๆและความดันบริเวณผิวหนังจะมีความหนาแน่นลดลงโดยเฉลี่ย 1 ใน 3 มีขนาดที่แตกต่างกันขึ้นมากขึ้นและมีโครงสร้างที่ผิดปกติมากขึ้น.

มีการลดลงของสัมผัสรับความรู้สึกของผิวหนังวัยชรา. มีระกับการเริ่มรู้สึกเจ็บปวดสูงขึ้นจนถึง 20% ตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น. มีการตอบสนองต่อระบบประสาท sympathetic ลดลง.

### 2. ความชราจากแสงแดด (Photoaging)

ลักษณะสำคัญของความชราของผิวหนังจากแสงแดด คือ มี elastosis ซึ่งเป็นกระบวนการที่ผิวมีลักษณะพื้นผิวไม่เรียบ เป็นเม็ดเล็ก (pebbly), ลี้ออกเหลือง โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาจะมีการทำลายของ



elactic fibers ซึ่งต่อมารวมกันเป็น amorphous mass ประกอบด้วย tropoelastin และ fibrillin ที่เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ นอกจากนี้ปริมาณ ground substance ซึ่งประกอบด้วย GAGs และ proteoglycan จะเพิ่มขึ้นในผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดดในขณะที่ collagen ลดลง. จะมีการเพิ่มขึ้นของ hyperplastic fibroblast และ mononuclear cells เกิดคำเรียกว่า “Heliodermitis” หรือผิวหนังที่เกิดการอักเสบจากแสงแดด. การศึกษาทาง Immunohistology พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ CD4+ T cell ในชั้นหนังแท้หลอดเลือดดำมีผนังหนาขึ้น. ในรายที่ถูกแสงแดดทำลายอย่างรุนแรงจนพบว่าผนังหลอดเลือดบางลง หลอดเลือดขยาย ทำให้เกิด telangiectasia.

ความชราของผิวหนังจากแสงแดดสามารถเกิดได้ในทุกช่วงอายุและทุกสีผิว มักพบบ่อยบริเวณที่สัมผัสแสงแดดมาก เช่น หน้า, คอ, extensor surface ของแขน ซึ่งมีอาการแสดงที่แตกต่างกันในแต่ละลักษณะสีผิวกล่าวคือ ในผิวหนัง phototype I, II จะพบ atrophic, dysplastic skin, actinic keratoses และมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้น แต่ในคนผิวสีเข้มจะพบการเปลี่ยนแปลงลักษณะ hypertrophic คือพบริ้วรอย, ร่องลึก, กระแดด และผิวหนังหยาบกร้าน อาการแสดงที่แตกต่างกันใน แต่ละเชื้อชาตินี้มาจากที่มีระบบป้องกันแสง UV ที่แตกต่างกัน คือ ในคนผิวดำ melanin จะเป็นส่วนสำคัญในการป้องกันแสง แต่ในคนขาว melanin จะมีผลน้อยกว่าซึ่งตัวป้องกันที่สำคัญคือความหนาของผิวหนังชั้น stratum corneum[43]

ลักษณะสำคัญของผิวหนังคนเอเชียที่เกิดความชราจากแสงแดด คือ กระแดด (solar lentigines), mottle pigmentation, ฝ้า(melasma) และมีริ้วรอยรุนแรงปานกลางถึงมากในช่วงอายุประมาณ 60ปีขึ้นไป

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ตารางที่ 3 แสดงลักษณะผิวหนังที่มีความชราจากแสงแดด[23]

Features of Photoaged Skin <sup>a</sup>	
CLINICAL	HISTOLOGIC
Dryness (roughness)	Increased compaction of stratum corneum, increased thickness of granular cell layer, reduced epidermal thickness, reduced epidermal mucin content
Actinic keratoses	Nuclear atypia, loss of orderly, progressive keratinocyte maturation; irregular epidermal hyperplasia and/or hypoplasia; occasional dermal inflammation
Irregular pigmentation	
Freckling	Reduced or increased number of hypertrophic, strongly DOPA-positive melanocytes
Lentigines	Elongation of epidermal rete ridges; increases in number and melanization of melanocytes
Guttate hypomelanosis	Reduced number of atypical melanocytes
Diffuse irreversible hyperpigmentation (bronzing)	Increased number of DOPA-positive melanocytes and increased melanin content per unit area and increased number of dermal melanophages
Wrinkling	
Fine surface lines	None detected
Deep furrows	Contraction of septae in the subcutaneous fat
Stellate pseudoscars	Absence of epidermal pigmentation, altered fragmented dermal collagen
Elastosis (fine nodularity and/or coarseness)	Nodular aggregations of fibrous to amorphous material in the papillary dermis
Inelasticity	Elastotic dermis
Telangiectasia	Ectatic vessels often with atrophic walls
Venous lakes	Ectatic vessels often with atrophic walls
Purpura (easy bruising)	Extravasated erythrocytes and increased perivascular inflammation
Comedones (maladie de Favre et Racouchot)	Ectasia of the pilosebaceous follicular orifice
Sebaceous hyperplasia	Concentric hyperplasia of sebaceous glands

### กลไกการเกิดความชราของผิวหนังจากแสงแดด

กระบวนการเกิดความชราจากภายในร่างกายก็มีส่วนที่ทำให้เกิดความชราจากแสงแดดเช่นกัน และยังมีกลไกอื่นๆ ร่วมอีกด้วยคือ จากการกระตุ้นโดย membrane และ nuclear signaling, การทำลาย mitochondria และ protein oxidation.

### ช่วงคลื่นของแสงที่มีผลต่อความชราที่ผิวหนัง (action spectrum)

ยังไม่มีมีการระบุชัดเจนถึงช่วงคลื่นที่มีผลต่อความชราจากแสงแดดในมนุษย์ แต่มีการศึกษาว่า UVB เป็นสาเหตุสำคัญของการทำลาย DNA โดยตรง, เป็นตัวกระตุ้นกระบวนการอักเสบ, กดภูมิคุ้มกัน, การสร้างและการปล่อย prostaglandin(PGs) โดยเฉพาะ PGE<sub>2</sub>, มีการเพิ่มกระบวนการสร้างหลอดเลือดที่ผิวหนัง และกระตุ้นกระบวนการ elastase-producing leukocyte ที่ผิวหนังทำให้เกิดการทำลาย elastin

UVA มีส่วนสำคัญในความชราจากผิวหนังมากกว่า UVB คือสามารถทะลุเข้าไปในผิวหนังได้ลึกกว่า UVB ถึงชั้นหนังแท้ ทำให้เกิด epidermal hyperplasia, stratum corneum หนาขึ้น, Langerhans cell ลดจำนวนลง และมีเซลล์อักเสบมาแทรกสะสมร่วมกับมี lysozyme บน elastic fibers[44] UVA ยังกระตุ้นการสร้างและการปล่อย cytokine, MMPs โดยเฉพาะ collagenase(MMP-1) และ elastase ยังกระตุ้นการกลายพันธุ์ของ DNA ทั้ง UVA และ UVB นำไปสู่การสร้าง reactive oxygen species (ROS) เกิดการทำลายไขมัน โปรตีน และ DNA ในเซลล์

แสงแดดยังสามารถส่งผ่าน infrared radiation(IR) (760nm ถึง 1mm) โดยที่ความยาวคลื่น 760-1400 nm จะสามารถทะลุผิวหนังไปถึงชั้นไขมันได้โดยไม่ทำให้อุณหภูมิที่ผิวหนังเพิ่มขึ้น ความยาวคลื่น 1400 nm ถึง 1nm จะดูดซึมที่ชั้นหนังกำพร้าและเพิ่มอุณหภูมิของผิวหนังได้[45] จะช่วยกระตุ้นกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากรังสี UVA มากขึ้น เกิด elastase มากขึ้น.

### การสูบบุหรี่และความชราของผิวหนัง

การสูบบุหรี่จะกระตุ้นความชราจากแสงแดดมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้หญิง พบความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างการสูบบุหรี่กับความรุนแรงของริ้วรอยและสีผิวที่เปลี่ยนเป็นสีเทา[46] ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบ elastase fiber หนาขึ้น แตกเป็นชิ้นเล็กๆ เช่นเดียวกับผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดด[47] เป็นผลจากการเพิ่มการทำงานของ elastase ใน neutrophil , มีการขาดเลือดในชั้นผิวหนังแท้เป็นระยะเวลานาน, มี

pro-oxidant effect จากการสูบบุหรี่ ร่วมกับการลดลงของระดับวิตามินเอ ทำให้ทำลายอนุมูลอิสระของออกซิเจนไม่ได้และมีการทำลาย DNA มากขึ้น.

การสูบบุหรี่ยังทำให้น้ำใน stratum corneum ลดลงและกระตุ้นภาวะ hydroxylation ของ estradiol ทำให้ฮอร์โมน estrogen ลดระดับลง เกิดผิวหนังแห้งและบางได้อีก[46] การสูบบุหรี่ยังทำให้บาดแผลหายช้าลง เพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งผิวหนังและเพิ่มความรุนแรงของผิวหนังชราจากแสงแดดได้อีกด้วย

### โรคผิวหนังวัยชรา

วัยชราทำให้เกิดโรคผิวหนังและการบาดเจ็บได้ง่ายขึ้น ส่วนใหญ่เป็นผลจากการสูญเสียการทำงานของเซลล์ผิวหนังเมื่ออายุมากขึ้น และอาจแสดงถึงโรคอื่นๆของร่างกาย เช่น เบาหวาน ภาวะเส้นเลือดอุดตันแบบเรื้อรัง โรคทางเดินระบบประสาท เป็นต้น

โรคที่พบบ่อยในวัยชรา คือ

- กลุ่มเนื้องอก เซรั seborrheic keratoses, มะเร็งผิวหนัง
- โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis)
- Xerosis and asteatotic dermatitis
- คันที่ผิวหนัง
- โรคติดเชื้อแบคทีเรีย, เชื้อรา, ยีสต์, ปรสิต, ไวรัส

## บทที่ 4

### ยาทาในกลุ่มวิตามินเอ(topical retinoid)

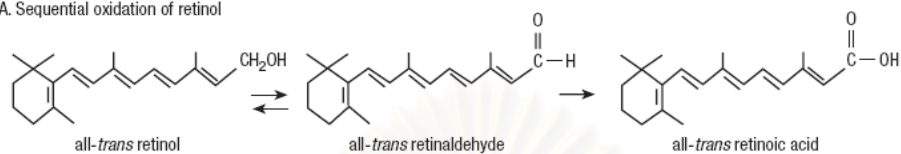
ยาทาในกลุ่มวิตามินเอ นั้นเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคทางผิวหนังมานาน และกว้างขวาง วิตามินเอ นั้นมีทั้งเกิดจากเองตามธรรมชาติ หรืออาจเกิดจากการสังเคราะห์เช่น tretinoin, adapalene, tazarotene เป็นต้น. ยาทาในกลุ่มวิตามินเอหมายถึงสารใดก็ตามที่มีฤทธิ์ในการออกฤทธิ์เหมือนกับวิตามินเอคือสามารถกระตุ้นการทำงานของ retinoic acid-responsive gene ได้

#### การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชของวิตามินเอ

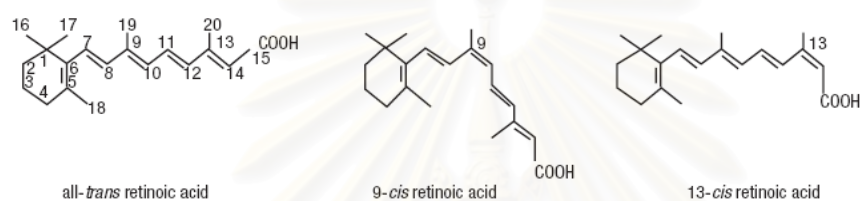
All-trans retinoic acid(tretinoin) นั้นได้มาจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของ all-trans retinol(vitamin A) และ all-trans retinaldehyde. All-trans retinoic acid(tretinoin) นั้นประกอบด้วย carbon 20 โมเลกุลซึ่งมี cyclohexenyl ring , side chain with 4 double bonds และ carboxylic acid end group ตามรูปที่ ส่วนชื่อ 9-cis , 13-cis retinoic acid นั้นเป็นการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง โดยมีโครงสร้างแบบ cis ที่โมเลกุล carbon ที่ 9 ,13 ตามลำดับ. กระบวนการ hydroxylation โมเลกุล carbon ที่ 4 ใน cyclohexanyl ring ของ all-trans retinoic acid นั้นทำให้โมเลกุลนั้น(4-Hydroxy-all-trans retinoic acid)สามารถกำจัดออกจากเซลล์ได้.  $\beta$ -carotene เป็นสารที่พบในผักผลไม้สีเขียวยหรือสีเหลืองส้ม โดยหนึ่งโมเลกุลของ  $\beta$ -carotene สามารถสร้าง retinol ได้สองโมเลกุลจากการตัดครึ่งโมเลกุล.

**รูปที่ 1** แสดง การเรียกชื่อของวิตามินเอ[23]

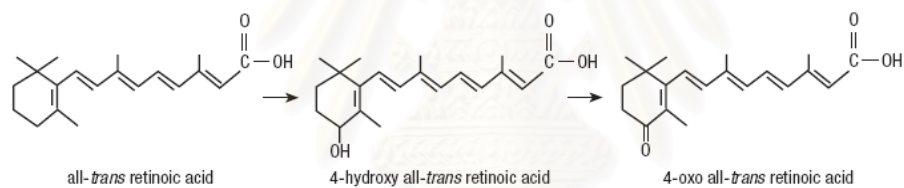
A. Sequential oxidation of retinol



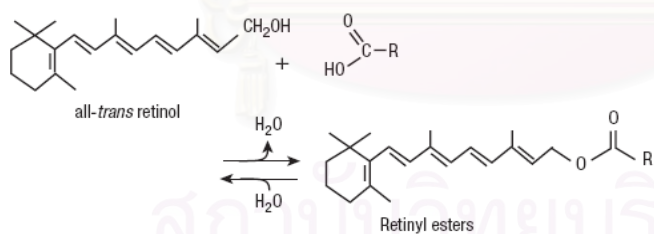
B. All-*trans* retinoic acid and its stereoisomers



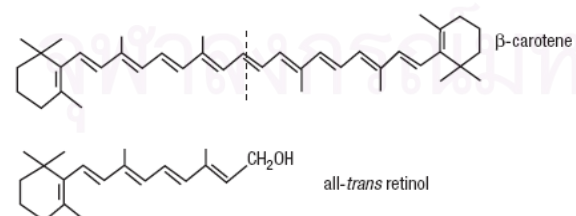
C. Hydroxylation of all-*trans* retinoic acid and subsequent oxidation

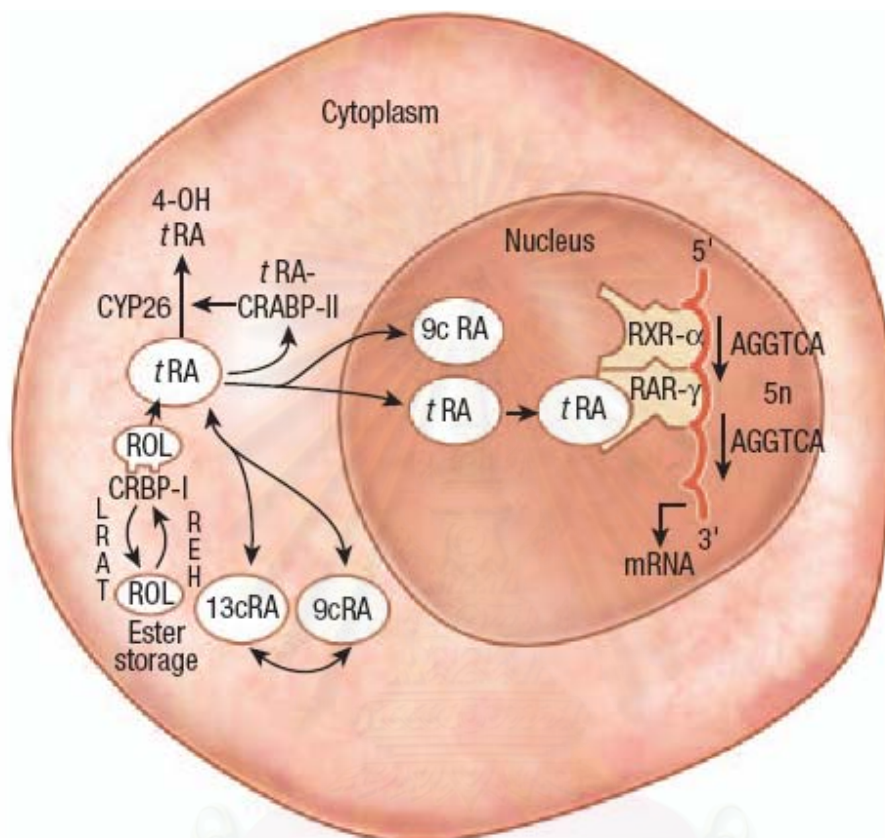


D. Esterification of retinol



E. Structural relationship of  $\beta$ -carotene and 14-hydroxy 4, 14-*retro*-retinol to retinol





**รูปที่ 2** แสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของวิตามินเอ[23]

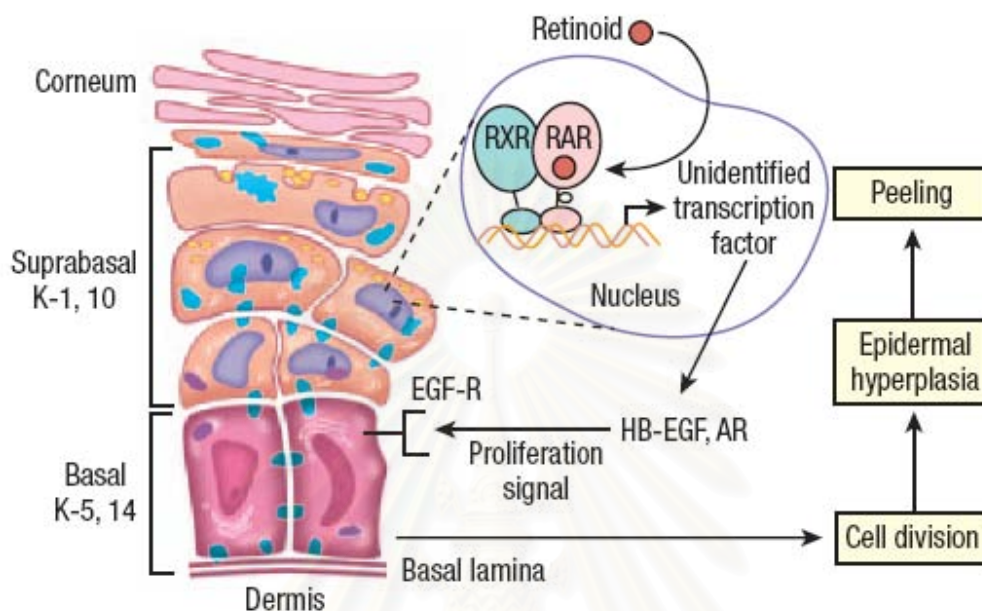
กระบวนการเมตาบอลิซึมของ retinoids และกลไกทางโมเลกุลของการกระตุ้นยีนของ retinoid นั้นอาจสรุปได้ว่า retinol (ROL) นั้นเข้าสู่เซลล์แล้วเข้าไปจับกับ cellular retinol binding protein (CRBP-I), ซึ่ง retinol สามารถ esterify ผ่าน lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) และเก็บไว้ในรูป ROL ester ตามรูป โดยร่างกายสามารถนำ ROL ester มาใช้ใหม่โดย hydrolysis ทำให้ได้ free ROL. หลังจากนั้น ROL จะถูกออกซิเดชันกลายเป็น retinoic acid (RA) ซึ่งจะจับกับ cellular retinoic acid binding protein (CRABP). All-trans RA (tRA) สามารถเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น 9-cis RA (9c RA) การทำลายฤทธิ์ของ t RA โดย cytochrome-P450 enzyme CYP26 ทำให้เกิด 4-OH RA ซึ่งทำให้ร่างกายสามารถจับ

ออกจากเซลล์ได้. Trans RA จะออกฤทธิ์ผ่าน RARs และ RXRs ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานผ่าน RA-response element.

### กลไกการออกฤทธิ์

การออกฤทธิ์ของวิตามินเอนั้นคล้ายกับยากลุ่มสเตียรอยด์คือตัวยาต้องไปจับกับตัวรับในนิวเคลียส (intranuclear retinoid receptor) ซึ่งจะรวมกันเป็น complex และทำตัวเป็น transcription factor ไปกระตุ้นการทำงานของบริเวณ DNA ที่เรียกว่า retinoic acid-responsive element (RARE). ตัวรับของวิตามินเอนั้นมีอยู่ 2 แบบคือ retinoic acid receptors (RARs) และ retinoic X receptor (RXRs) ซึ่งแต่ละชนิดนั้นสามารถแบ่งย่อยได้เป็น  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  โดยปกติในตัวรับจะประกบกันเป็น heterodimer ซึ่งในผิวหนังของคนโดยส่วนมากจะประกอบด้วย RAR $\gamma$  จับคู่กับ RXR $\alpha$ . เมื่อวิตามินเอออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ retinoic acid-responsive element (RARE) จะมีการสร้าง heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), amphiregulin (AR) ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นการแบ่งตัวและพัฒนาของ basal keratinocytes ทำให้ผิวหนังกำพร้าหนาขึ้นและเร่งการผลิตเซลล์ผิวหนังส่วนบนลดปริมาณเม็ดสีในผิวทำให้ผิวดูใสขึ้นดังรูปที่ 3 นอกจากนี้วิตามินเอยังมีรายงานว่าสามารถกระตุ้นการเติบโตของ fibroblast, มีการผลิตคอลลาเจนและมีการสร้างสาร hyaluronic acid มากขึ้นในชั้นหนังแท้ รวมถึงช่วยในการยับยั้ง matrix metalloproteinase enzymes ซึ่งทำหน้าที่ในการทำลายเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสตินในชั้นผิวหนัง จากกลไกเหล่านี้จึงทำให้ผิวเรียบตึงขึ้น ริวรอยลดลง.





รูปที่ 3 แสดงการออกฤทธิ์ของวิตามินเอ[23]

ยาในกลุ่มวิตามินเอมีหลายชนิดเช่น tretinoin, tazarotene, adapalene ซึ่งสามารถใช้รักษา สิว, photoaging skin, psoriasis และอีกหลายโรคทางผิวหนัง. แต่ตัวที่มีการศึกษามากที่สุดและใช้มากที่สุดคือ tretinoin โดยเฉพาะกับการรักษาภาวะความชราจากแสงแดด มีการศึกษาพบว่าในผิวของคนที่ไม่โดนรังสี UV นั้นจะทำให้ retinoid receptor ลดลง แต่เมื่อใช้ tretinoin จะทำให้เซลล์ผิวหนังสร้าง retinoid receptor กลับคืนมาได้.

นอกจากนี้ tretinoin ยังสามารถป้องกันการสร้าง C-jun ที่เกิดขึ้นหลังจากผิวหนังโดนแสงแดด. C-jun เป็น proto-oncoprotein และเป็นส่วนประกอบสำคัญของ AP-1 transcription factor. ดังนั้นจากฤทธิ์ดังกล่าวจึงทำให้ tretinoin สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวและการพัฒนาของผิวหนังรวมถึงกระตุ้นการสร้างสารนอกเซลล์ต่างๆจาก fibroblast ในชั้นหนังแท้เช่น คอลลาเจน, Hyaluronic acid รวมถึงการสร้างเส้นเลือดด้วย.

## บทที่ 5

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 5.1 ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. เป็นคนไทยมีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดบนแขนทั้งสองข้างอายุ 30-85 ปี
2. ไม่มีประวัติใช้ยาทา retinoid บริเวณแขน หรือ ทานยา retinoid มาก่อนการวิจัย 1 เดือน
3. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
4. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรับจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยหรือโรคประจำตัวที่ส่งผลให้เกิดรอยเหี่ยวย่นแห้งวัย, ความยืดหยุ่นของผิวหนังผิดปกติ เช่น Cutis laxa, morphea บริเวณตำแหน่งที่ใช้วัด เป็นต้น
2. ตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร
3. สูดบุหรี่
4. มีการผิดปกติบริเวณแขนอย่างชัดเจน
5. มีความจำเป็นต้องยาในกลุ่ม retinoid ทั้งชนิดกินหรือทา
6. ผู้ป่วยแพ้ครีม tretinoin
7. ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา ถ้าระหว่างเข้าร่วมการศึกษากินยาในกลุ่ม retinoid, ทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดรอยเหี่ยวย่นบนแขน เช่น ฉีด botulinum toxin A, ใช้ครีมบำรุงอื่นลดรอยเหี่ยวย่นบนแขน หรือขาดการทายาที่ผู้วิจัยกำหนด ( tretinoin ครีม หรือยาหลอด) 2 สัปดาห์ขึ้นไป

- เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

-Target population ประชากรที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดบนแขนทั้งสองข้างในประเทศไทย

-Sample population ประชากรที่มีการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดบนแขนทั้งสองข้างในประเทศไทยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เป็นการศึกษาทำในผู้ป่วยประมาณ 46 คน โดยจะดึงข้อมูล 5 คนมาทำ pilot study เพื่อคำนวณหาขนาดตัวอย่าง ตัวอย่าง โดยใช้สูตร  $n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$ ,  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.1$

$d^2$

$d = |\text{mean1} - \text{mean2}|$ ,  $\sigma$  = ค่าความแปรปรวนของผลต่าง 2 กลุ่ม

**ตารางที่ 4** แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของตัวอย่างกลุ่ม Pilot ที่ได้ Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	37.67	39.18	37.25	37.38	-0.28
2	35.51	33.96	31.99	29.73	-5.78
3	38.05	39.2	37.5	39.06	1.01
4	36.03	34.41	36.18	35.84	-0.19
5	38.26	32.14	31.09	30.75	-7.51
mean					-2.55

**ตารางที่ 5** แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของตัวอย่างกลุ่ม Pilot ที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	37.98	37.85	38.74	37.53	-0.45
2	35.20	37.52	32.26	31.18	-4.02
3	38.01	36.84	34.89	42.26	4.25
4	35.80	36.24	43.67	34.28	-1.51
5	33.03	28.81	31.37	34.49	1.47
mean					-0.05

จากข้อมูลที่ได้ดึงมาจากผู้ป่วยกลุ่ม pilot 5 รายดังตารางที่

$$\text{Mean1} = -2.55, \text{Mean2} = -0.05, \sigma = 16.18$$

$$\text{แทนค่า} : n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 * 16.8}{2.5^2} = 30 \text{ คน}$$

ดังนั้นจำนวนตัวอย่างที่ควรจะเป็น = 30 คน ซึ่งในงานวิจัยนี้รวบรวมคนไข้ได้หมด 46 ราย ตัดข้อมูลคนไข้ที่นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างทิ้งเหลือข้อมูลคนไข้ที่นำมาวิเคราะห์ 46-5 = 41 คน

#### การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ ยา 0.05 % tretinoin ชนิดครีม และยาหลอก

ตัวแปรตามคือ รอยเหี่ยวย่นบนใบหน้า, ความหยาบของผิว, ความผิดปกติของสีผิว

ตัวแปรที่ควบคุมคือ การใช้ยาหรือหัตถการลดรอยเหี่ยวย่นชนิดอื่น, แสงแดด, การสูบบุหรี่

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, ประเมินจากรูปถ่ายโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน,การประเมินทางคลินิกโดยผู้วิจัย, เครื่องมือที่ใช้วัดรอยเหี่ยวย่นใช้เครื่อง visiometer (visioscan),เครื่องมือที่ใช้วัดระดับสีเมลานิน(mexameter) และ การประเมินความพึงพอใจโดยผู้ป่วย

## 5.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล
3. กำหนดด้านแขนในการทายา A or B ให้ผู้ป่วยจับฉลาก ทายาที่แขนท่อนล่างด้านนอก ทาปริมาณ ครั้งละ 0.5 กรัม วันละ 1 ครั้งก่อนนอน (ปริมาณยา 0.5 กรัมจะประมาณ 1 ข้อนิ้วส่วนปลาย(finger tip))
4. เนื้อครีมยาจะเหมือนกัน
5. ผู้ป่วยทุกคนจะไม่สามารถใช้ครีมทาอื่นได้ นอกจากจะได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย
6. การประเมินทางคลินิกมีดังนี้ รอยเหี่ยวย่น(wrinkle),ความหยาบผิว(roughness) , ความผิดปกติของสีผิว(mottled hyperpigmentation),และความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดโดยรวม(overall photodamaged skin) โดยใช้ semiquantitative scale จาก 0-4 (0,none; 1=mild; 2=moderate; 3=moderately severe, 4=severe) ประเมินทุกเดือน ในพื้นที่ขนาด 3x5 เซนติเมตร โดยใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่าน radial styloid และ ulnar styloid ขึ้นมาทาง proximal 7.5 เซนติเมตร โดยวางมือคว่ำลงบนโต๊ะราบตั้งฉากกับลำตัวให้จุดนั้นอยู่ตรงกลางของด้าน 3 เซนติเมตร
7. วัดความลึกของรอยเหี่ยวย่น,ความหยาบด้วยเครื่องvisiometer(วัดโดยใช้พื้นที่ 48 ตารางมิลลิเมตร) และวัดรอยดำด้วยเครื่อง mexameter (วัดโดยใช้พื้นที่ขนาด 19.6 ตารางมิลลิเมตร) ใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่าน radial styloid และ ulnar styloid ขึ้นมาทาง proximal 7.5 เซนติเมตร โดยวางมือคว่ำลงบนโต๊ะราบตั้งฉากกับลำตัว วัดที่ก่อน ,2 ,4 และ 6 เดือนหลังการใช้ยา

**Visiometer(visioscan VC 98)** เป็นเครื่องมือที่สามารถวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความลึกของ ริ้วรอยได้โดยตรง เครื่องมือนี้ประกอบด้วย video sensor chip ชนิดพิเศษที่มีกำลังขยายสูงมาก

โดยใช้ UVA เป็นแหล่งแสง ซึ่งอยู่ในกล่องพลาสติกเล็ก โดยในกล่องพลาสติกประกอบด้วย halogenated lamp ซึ่งมีแสง halogen 2 ชนิด อยู่ในทิศตรงกันข้ามกันที่ช่วยให้ความสว่างแก่ผิวหนังเท่าทั่วถึง แสงนี้ได้ตัดการสะท้อนของแสงที่ไม่ต้องการออกไป ทำให้ได้ภาพที่คมชัดของผิวหนัง หลังจากนั้น CCD camera จะถ่ายภาพของผิวหนังไว้

หลักการของ visioscan VC 98 คือความเข้มของแสงที่ความกว้างและความลึกต่างกันจะไม่เท่ากัน หลังจากแสงกระทบพื้นผิว CCD camera จะรับแสงที่สะท้อนออกมาแล้วนำไปแปลเป็นความกว้างและความลึกโดยมีหน่วยเป็นดัชนี(index)

Visioscan VC 98 ถูกนำมาเชื่อมกับเครื่องคอมพิวเตอร์ซึ่งใช้ image digitalization unit 256 gray level โดย 0 คือสีดำ และ 225 คือสีขาว ภาพที่เกิดขึ้นสามารถแสดงออกมาเป็นรูปพื้นผิวได้ หลังจากนั้นจะใช้ SELS program (surface evaluation of living skin) เพื่อการคำนวณ surface parameter เพื่อนำไปคำนวณค่าตัวแปรต่างๆต่อไป[48]

- Skin wrinkle(SE w) เป็นค่าที่คำนวณจากอัตราส่วนค่าเฉลี่ยของรีวรอยของความกว้างและจำนวนในแนวนอนและแนวตั้ง
- Skin roughness(SE r) เป็นค่าที่คำนวณจากค่าจุดดำจากการสะท้อน(dark pixels)

ค่าตัวแปรเหล่านี้ได้ถูกศึกษาในหลายการศึกษา เพื่อให้ได้ค่าที่เหมาะสมสำหรับการใช้ประเมิน skin surface และ ในงานวิจัยนี้ได้ใช้ program นี้ได้คำนวณค่าต่างๆโดยใช้ค่าเฉลี่ยจากการรูปถ่ายที่ถ่ายติดต่อกัน 3 รูปต่อเนื่องกันในบริเวณเดียวกัน เครื่องมือนี้มี reproducibility function คือวัดกี่ครั้งก็ได้ค่าใกล้เคียงกัน เครื่องมือนี้มีข้อดีคือ

- สามารถทำการวัดบนผิวหนังได้โดยตรง โดยไม่ต้องใช้ skin replica แบบเครื่องรุ่นเดิมซึ่งมีความยุ่งยากในการเตรียม silicon และค่าใช้จ่ายสูง
  - สามารถเก็บข้อมูลไว้ใน database และนำมาวิเคราะห์ที่หลังได้โดยค่าตัวแปรต่างๆสามารถคำนวณได้ในเวลาเดียวกันซึ่งไม่เสียเวลา
  - สามารถพิมพ์ข้อมูลออกมาได้
  - สามารถสร้างเป็นภาพ 3 มิติได้ในเวลา 2-3 วินาที
- มีการใช้เครื่องมือนี้ในการศึกษาต่างๆดังนี้

ในปี ค.ศ. 1998 Professor H. Tronnier[48] ได้ศึกษาถึงผลของการใช้ครีมที่ประกอบด้วย betahydroxy acid โดยมีการวัดความขรุขระและรีวรอยด้วยเครื่อง Visioscan VC 98 ซึ่งค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือมีความสอดคล้องกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 1999 Barel และคณะ[49] ได้ศึกษาถึงการประเมิน photoaging เช่นความลึกของริ้วรอยด้วยเครื่อง Visioscan VC 98 ซึ่งค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือมีความสอดคล้องกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2000 Pagnoni และคณะ[50] ได้ศึกษาถึงการประเมิน photoaging เช่นความลึกของริ้วรอยความขรุขระ ด้วยเครื่อง Visioscan VC 98 ซึ่งค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือมีความสอดคล้องกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2000 ดวงกมล ทศนพงศากุล[51] ศึกษาความลึกของหลุมผิวหนังจากการรักษาโดยใช้กรดไตรคลอโรอะซิติก 50% โดยใช้เครื่อง visioscan VC 98 เป็นเครื่องวัด

ในปี ค.ศ. 2003 R.Pena Ferreira และคณะ[52] ศึกษาประสิทธิภาพของเครื่อง visioscan VC 98 เปรียบเทียบระหว่างผิวหนังและผิวหนังละเอียด พบว่าค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือ

ในปี ค.ศ. 2005 H. Dobrev [53] ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ Rooibos extract ในเรื่องการลดริ้วรอยโดยใช้เครื่อง visioscan VC 98 เป็นเครื่องวัด

ในการศึกษานี้ได้เลือก visioscan VC 98 เพราะค่าที่วัดได้น่าจะใช้อ้างอิงถึงริ้วรอยและความหยابผิวได้ โดยใช้ SE w เป็นตัวแปรเปรียบเทียบริ้วรอย และ Ser เป็นตัวแปรเปรียบเทียบความหยابผิว โดยวัดซ้ำบริเวณเดียวกัน



รูปที่ 4 แสดงเครื่อง Visioscan VC 98

**Mexameter** เป็นเครื่องมือที่สามารถวัดความเข้มของเมลานินได้โดยใช้หลักการของการสะท้อนและดูดซับแสง โดยเครื่องนี้จะปล่อยแสงออกมา 3 คลื่นแสงและมีตัวรับแสงสะท้อนจาก

พื้นผิวมาคำนวณค่าออกมาเป็นตัวเลข เครื่องมือนี้มี accuracy  $\pm 5\%$  โดยค่าที่วัดออกมาเป็นค่า 1-1000 ซึ่ง 1 หมายถึงสีขาว และ 1,000 หมายถึงสีดำ

มีผู้ใช้เครื่องมือนี้ในการวัดความเข้มของสีผิวหลายการศึกษา เช่น Hurley EM และคณะ [21] ได้ศึกษาถึงผลของ Glycolic acid ร่วมกับ hydroquinone cream เปรียบเทียบกับการใช้ hydroquinone cream อย่างเดียว ในการรักษาฝ้าโดยใช้เครื่อง mexameter ในการประเมินความเข้มของสีผิว พบว่าผลที่ได้ไม่แตกต่างกัน.



**รูปที่ 5** แสดงเครื่อง Mexameter

8. ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษาหลังการใช้ยาโดย (-2 = แย่มาก , -1 = แย่ลงเล็กน้อย , 0 = เหมือนเดิม, 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 = ดีขึ้นมาก)
9. ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยาโดย (-2 = แย่มาก , -1 = แย่ลงเล็กน้อย , 0 = เหมือนเดิม, 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 = ดีขึ้นมาก) ถ้าความเห็นของแพทย์ผิวหนังไม่ตรงกันจะเลือกเอา score เหมือนกัน 2 คน
10. เกณฑ์การหยุดใช้ยา คือ มีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยา , มีการระคายเคืองบริเวณที่ทายามาก



### 5.3 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

### 5.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

-ข้อมูลที่เป็น continuous วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มสรุปเป็น mean ทดสอบโดย Paired t-test

-ข้อมูลที่เป็น ordinal scale วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มใช้ Wilcoxon sign-rank test



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 6

### รายงานผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ทำ pilot study 5 คนเพื่อนำข้อมูลมาคำนวณหาขนาดตัวอย่าง จากการคำนวณต้องการจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 30 คน ในงานวิจัยนี้ได้มีผู้เข้าร่วมวิจัย 41 คน ได้มีการคัดออกจากงานวิจัย 3 คนเนื่องจากมีอาการแพ้บริเวณที่ทายาทั้งสองข้าง จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยจนครบโครงการ 38 คน

#### ข้อมูลทั่วไปของประชากร

รายละเอียดข้อมูลแสดงในตาราง

**ตารางที่ 6** แสดงจำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย

	จำนวน(N=41)	เปอร์เซ็นต์
1 เพศ		
-ชาย	11	27%
-หญิง	30	63%
2 อายุเฉลี่ย(ปี)	60.4 (min= 44,max=85)	
3 การสัมผัสแสงแดด		
-น้อย	4	10%
-ปานกลาง	20	49%
-มาก	17	41%

**ตารางที่ 6** (ต่อ)แสดงจำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย

	จำนวน(N=41)	เปอร์เซ็นต์
<b>4 ครีมกันแดด</b>		
- ใ้	6	15%
- ใ้บางครั้ง	13	32%
- ไม่ใ้	22	53%
<b>5 ความรุนแรงของ photoaged</b>		
กลุ่ม tretinoin		
- None(0)	0	0%
- Mild(1)	0	0%
- Moderate(2)	20	52.6%
- Moderately severe(3)	12	31.6%
- Severe(4)	6	15.8%
- Mean	2.63(moderate – moderately severe)	
กลุ่ม placebo		
- None(0)	0	0%
- Mild(1)	0	0%
- Moderate(2)	20	52.6%
- Moderately severe(3)	13	34.2%
- Severe(4)	5	13.2%
- mean	2.61(moderate – moderately severe)	
<b>6 ด้านของแขน(ขวา:ซ้าย)</b>		
กลุ่ม tretinoin	22 : 16	58% : 42%
กลุ่ม placebo	16 : 22	42% : 58%

**ตารางที่ 7** แสดงข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	3	2	2	2	2	1	1	-2
2	3	3	3	3	3	3	2	-1
3	3	3	4	3	2	1	1	-2
4	4	4	2	3	2	2	2	-2
5	3	3	3	4	3	2	3	0
6	3	3	3	4	2	1	1	-2
7	3	3	4	3	3	3	2	-1
8	2	3	2	3	2	3	1	-1
9	4	3	4	3	2	2	2	-2
10	2	3	3	3	2	1	1	-1
11	2	3	3	3	2	1	2	0
12	2	3	2	2	2	2	2	0
13	3	3	3	3	2	2	1	-2
14	2	2	2	3	2	1	2	0
15	4	3	3	3	2	2	2	-2
16	3	3	2	3	3	2	2	-1
17	3	4	4	2	1	1	1	-2
18	3	3	2	2	1	1	1	-2
19	3	3	3	3	3	3	2	-1
20	4	3	3	2	2	2	1	-3
21	3	4	2	2	2	1	1	-2
22	3	3	4	3	2	1	1	-2
23	2	3	2	2	1	1	1	-1
24	2	2	2	2	1	1	1	-1
25	4	4	4	3	2	2	2	-2
26	3	2	3	2	1	1	1	-2
27	2	3	2	3	2	1	1	-1
28	3	3	3	2	2	1	1	-2
29	2	3	2	2	1	1	1	-1
30	3	2	2	3	1	1	1	-2
31	3	2	2	3	1	1	1	-2
32	2	2	2	2	1	1	1	-1
33	2	2	2	3	2	1	2	0
34	2	2	2	2	2	1	2	0

**ตารางที่ 7** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
35	3	3	3	2	2	1	1	-2
36	2	2	2	2	3	2	2	0
37	3	3	2	3	3	1	2	-1
38	3	3	3	2	2	2	2	-1

**ตารางที่ 8** แสดงข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	3	2	2	3	2	2	2	-1
2	3	3	3	3	3	2	2	-1
3	3	3	4	4	3	3	3	0
4	4	4	3	3	3	3	3	-1
5	3	3	3	4	3	2	3	0
6	3	3	3	4	3	3	2	-1
7	3	3	4	3	3	3	2	-1
8	2	2	2	2	2	1	2	0
9	4	3	4	3	2	3	2	-2
10	2	2	3	2	3	1	1	-1
11	2	3	3	3	3	1	2	0
12	2	3	3	4	4	3	3	1
13	3	3	3	4	3	3	2	-1
14	2	2	2	3	2	1	2	0
15	4	3	3	2	3	1	2	-2
16	3	3	3	3	3	1	2	-1
17	3	4	4	3	3	3	2	-1
18	3	3	2	3	1	2	2	-1

**ตารางที่ 8** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

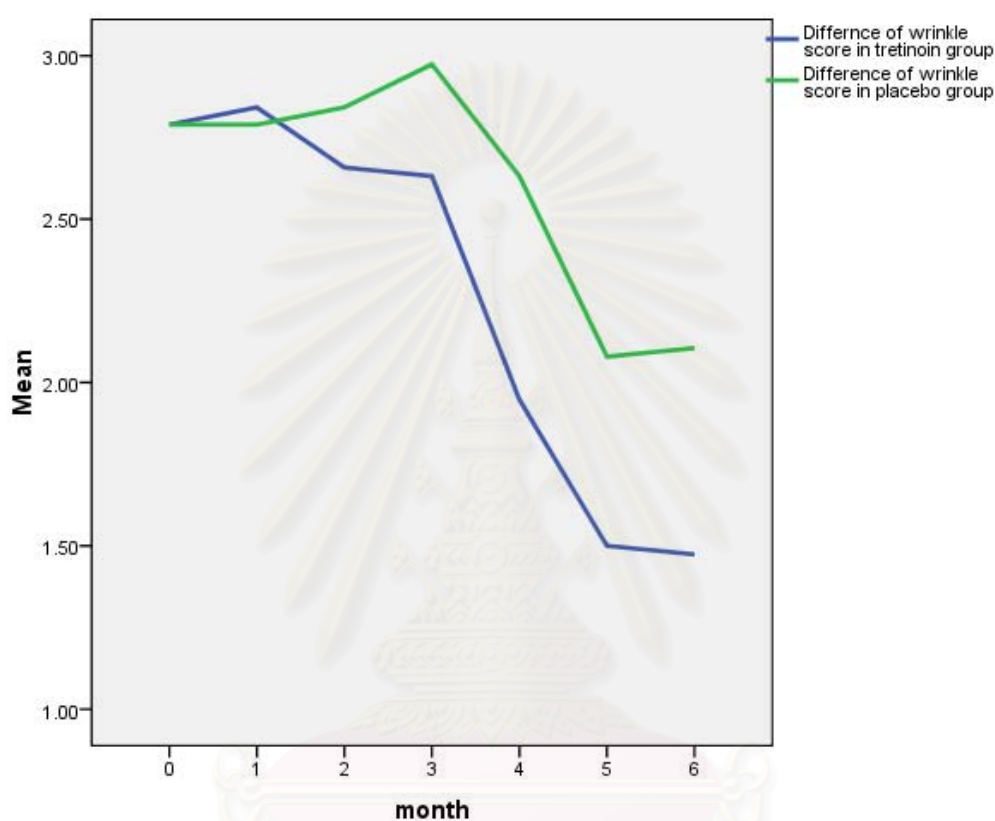
Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
19	3	3	2	3	2	2	1	-2
20	4	3	3	3	3	3	3	-1
21	3	4	3	3	3	2	2	-1
22	3	3	4	3	3	2	2	-1
23	2	3	2	3	2	2	1	-1
24	2	2	2	3	2	2	2	0
25	4	4	4	3	3	3	4	0
26	3	2	2	3	3	2	1	-2
27	2	3	3	4	3	3	3	1
28	3	3	4	3	4	2	3	0
29	2	3	3	3	2	2	3	1
30	3	2	2	2	1	1	1	-2
31	3	2	2	2	3	2	2	-1
32	2	2	2	2	2	2	2	0
33	2	2	2	2	2	1	1	-1
34	2	2	2	2	2	1	1	-1
35	3	3	3	3	2	2	2	-1
36	2	2	2	3	3	2	2	0
37	3	3	3	4	3	2	2	-1
38	3	3	4	3	3	3	3	0

**ตารางที่ 9** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
Tretinoin	2.79	2.84	2.66	2.63	1.95	1.50	1.47	-1.32
Placebo	2.79	2.79	2.84	2.97	2.63	2.08	2.11	-0.68

**แผนภูมิที่ 1** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle ทางคลินิกดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินทางคลินิกที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=1.00$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยาระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี Wilcoxon sign-rank test พบว่ากลุ่ม tretinoin ลด wrinkle ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลในกลุ่ม tretinoin ที่ baseline พบว่าจะเริ่มเห็นความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังใช้ยา 4 เดือน ( $p<0.001$ )

**ตารางที่ 10** แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	36.50	32.86	35.99	34.61	-1.89
2	40.29	36.59	35.29	32.02	-8.27
3	38.53	36.74	36.73	33.26	-5.27
4	35.36	41.03	36.68	36.09	0.73
5	36.35	36.97	35.28	33.74	-2.61
6	40.00	37.56	36.89	34.69	-5.31
7	37.37	36.47	40.38	34.29	-3.08
8	34.49	35.82	35.20	33.63	-0.86
9	36.05	36.44	32.93	36.37	0.32
10	50.68	38.38	35.32	31.18	-19.50
11	32.34	36.33	35.85	33.54	1.20
12	35.74	37.91	39.22	34.74	-1.00
13	36.00	34.54	38.43	37.00	1.00
14	32.24	32.66	31.99	31.79	-0.45
15	35.91	38.14	32.49	33.78	-2.13
16	41.89	40.52	43.88	39.52	-2.37
17	38.55	35.06	37.36	34.27	-4.28
18	38.61	31.75	31.74	30.17	-8.44
19	32.09	33.97	34.29	35.95	3.86
20	37.37	35.91	29.89	33.34	-4.03
21	37.73	34.35	31.33	44.22	6.50
22	38.98	41.47	32.34	33.88	-5.10
23	32.59	33.71	32.73	30.77	-1.82
24	36.84	31.30	34.11	29.70	-7.14
25	33.79	36.27	37.94	34.06	0.27
26	35.74	39.97	35.83	33.54	-2.20
27	34.29	31.35	30.87	34.28	-0.01
28	37.77	37.48	37.95	33.22	-4.55
29	36.17	34.33	42.21	33.56	-2.61
30	42.42	32.73	31.49	36.40	-6.01
31	36.15	42.97	36.40	34.78	-1.37
32	35.94	35.06	32.07	27.05	-8.89
33	35.47	33.10	33.86	31.92	-3.55
34	36.68	36.38	37.37	30.88	-5.79



**ตารางที่ 10** (ต่อ)แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
35	36.73	28.67	31.33	27.53	-9.20
36	36.32	42.98	39.43	35.59	-0.73
37	35.68	38.27	34.78	36.88	1.20
38	39.54	39.40	35.45	34.32	-5.22

**ตารางที่ 11** แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	37.34	31.72	34.34	31.11	-6.23
2	37.45	41.16	37.04	34.78	-2.67
3	41.19	44.89	38.23	39.09	-2.10
4	34.97	32.14	35.75	40.15	5.18
5	37.34	37.73	43.11	37.52	0.18
6	41.08	40.58	38.68	40.21	-0.88
7	40.84	41.54	39.34	33.79	-7.06
8	37.95	39.13	38.49	36.47	-1.48
9	38.14	34.74	33.13	34.36	-3.78
10	41.84	34.13	39.14	34.76	-7.07
11	35.36	36.24	35.45	34.82	-0.54
12	37.37	40.37	40.11	38.88	1.52
13	34.32	35.78	36.29	38.71	4.39
14	31.83	30.59	33.04	29.12	-2.71
15	36.77	39.82	37.74	35.26	-1.50
16	36.81	40.29	33.68	37.79	0.98
17	34.32	35.09	39.72	34.97	0.65
18	34.09	36.00	34.35	28.28	-5.81

**ตารางที่ 11** (ต่อ)แสดงข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

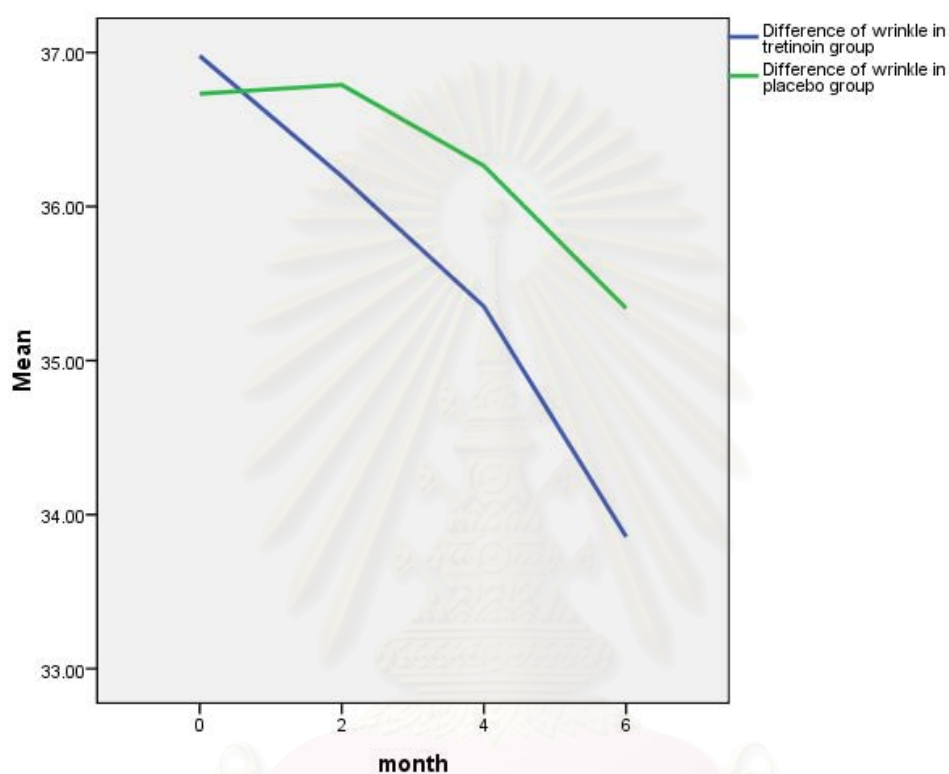
Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
19	37.82	33.79	30.11	31.60	-6.22
20	36.16	35.87	33.35	40.15	3.99
21	37.17	34.35	34.23	34.90	-2.27
22	37.68	41.07	38.22	35.59	-2.09
23	33.60	37.42	34.34	35.84	2.25
24	35.79	35.45	33.73	30.37	-5.42
25	34.99	39.94	35.42	34.96	-0.03
26	36.18	33.59	37.51	36.78	0.60
27	34.63	37.83	37.31	38.80	4.17
28	39.61	34.40	39.30	29.83	-9.78
29	36.26	38.35	36.04	37.71	1.45
30	31.65	32.04	34.17	38.88	7.24
31	40.46	36.69	38.08	38.69	-1.77
32	35.78	32.53	35.05	33.26	-2.53
33	33.04	34.75	33.82	34.62	1.57
34	32.39	33.81	36.19	32.33	-0.06
35	42.19	37.11	31.58	34.68	-7.51
36	38.00	41.96	40.87	33.40	-4.60
37	36.29	38.38	37.24	35.33	-0.96
38	37.13	36.71	33.82	35.10	-2.04

**ตารางที่ 12** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
Tretinoin	36.98	36.20	35.35	33.86	-3.12
Placebo	36.73	36.79	36.26	35.34	-1.39

**แผนภูมิที่ 2** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle ที่วัด โดยvisioscan ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.664$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยา ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี paired t-test พบว่ากลุ่ม tretinoin ลด wrinkle ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.037$ )

**ตารางที่ 13** แสดงข้อมูลการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	2	1	2	1	1	1	2	0
2	1	2	2	2	2	2	2	1
3	2	2	3	3	2	2	2	0
4	4	3	3	3	2	2	2	-2
5	1	2	2	2	2	2	2	1
6	2	2	2	2	2	2	2	0
7	2	2	3	3	2	2	2	0
8	1	1	2	1	2	2	1	0
9	4	3	3	2	2	2	2	-2
10	2	1	2	3	2	2	1	-1
11	2	2	2	2	2	1	2	0
12	1	1	2	2	2	2	2	1
13	2	2	2	2	2	2	2	0
14	1	2	2	2	2	1	1	0
15	3	3	2	2	2	2	2	-1
16	1	3	2	2	2	2	1	0
17	3	3	2	2	2	2	2	-1
18	1	2	2	2	2	2	2	1
19	3	3	2	2	2	3	2	-1
20	4	3	3	3	3	3	2	-2
21	4	3	1	2	2	2	2	-2
22	3	2	3	2	1	2	2	-1
23	2	2	2	2	2	2	1	-1
24	1	1	2	2	2	2	2	1
25	3	3	3	3	2	2	2	-1
26	1	1	1	2	2	2	2	1
27	1	1	1	2	2	2	1	0
28	2	2	2	2	2	2	2	0
29	1	2	1	2	1	2	1	0
30	2	2	2	2	1	1	1	-1
31	1	1	1	1	1	2	1	0
32	2	1	1	2	1	1	2	0
33	1	2	1	2	2	1	1	0
34	2	1	1	1	1	1	1	-1

**ตารางที่ 13** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
35	3	3	3	2	2	1	2	-1
36	2	1	1	1	1	1	2	0
37	2	2	1	2	1	1	1	-1
38	2	2	2	1	1	2	2	0

**ตารางที่ 14** แสดงข้อมูลการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	2	1	2	1	2	2	2	0
2	1	2	2	2	2	2	1	0
3	2	2	3	2	2	2	2	0
4	4	3	1	2	2	3	2	-2
5	1	2	2	2	2	2	2	1
6	2	2	2	2	2	2	2	0
7	2	2	3	2	2	2	2	0
8	1	1	1	1	2	2	2	1
9	4	3	3	3	2	3	3	-1
10	2	1	2	1	2	2	2	0
11	2	2	2	1	2	1	2	0
12	1	1	2	2	2	2	2	1
13	2	2	2	2	2	2	2	0
14	1	2	2	1	2	2	2	1
15	3	3	2	1	2	2	2	-1
16	1	3	2	2	2	2	2	1
17	3	3	2	3	2	3	2	-1
18	1	2	2	1	1	2	1	0

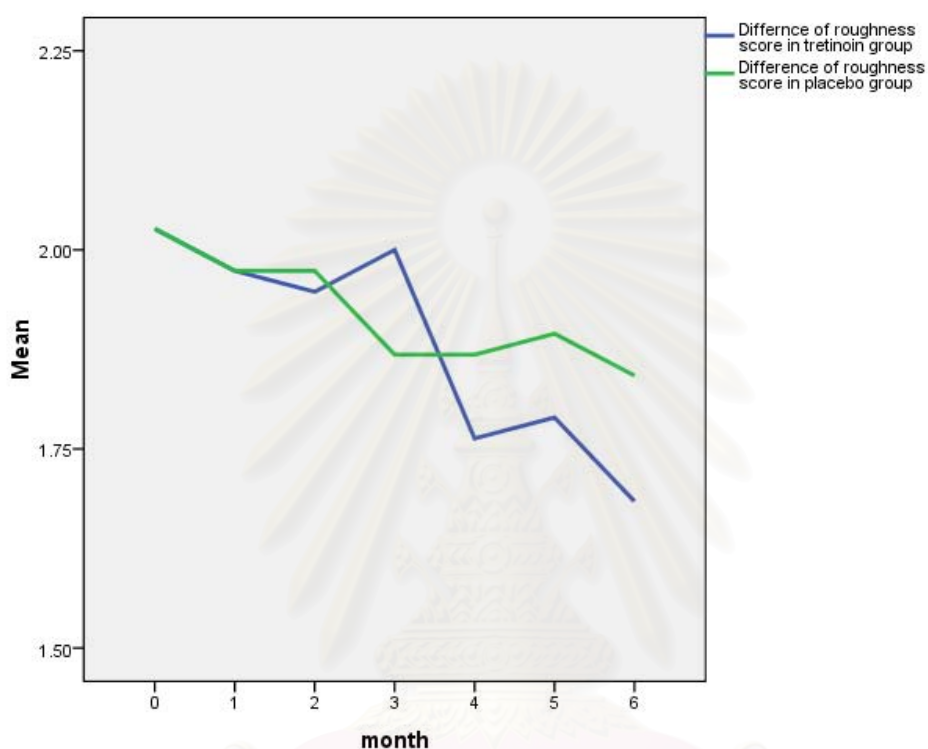
**ตารางที่ 14** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
19	3	3	2	2	2	2	1	-2
20	4	3	3	4	4	4	3	-1
21	4	3	2	3	3	3	3	-1
22	3	2	3	2	2	2	2	-1
23	2	2	2	2	3	2	2	0
24	1	1	2	2	1	2	1	0
25	3	3	3	3	2	3	3	0
26	1	1	1	2	1	1	1	0
27	1	1	2	2	2	0	2	1
28	2	2	2	2	2	3	3	1
29	1	2	2	2	1	1	1	0
30	2	2	2	1	1	0	1	-1
31	1	1	1	1	1	2	2	1
32	2	1	1	2	2	1	1	-1
33	1	2	1	1	2	1	1	0
34	2	1	1	1	1	1	1	-1
35	3	3	3	3	2	2	3	0
36	2	1	1	1	1	1	1	-1
37	2	2	2	2	1	1	1	-1
38	2	2	2	2	2	2	2	0

**ตารางที่ 15** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
Tretinoin	2.03	1.97	1.95	2.00	1.76	1.79	1.68	-0.35
Placebo	2.03	1.97	1.97	1.87	1.87	1.89	1.84	-0.17

**แผนภูมิที่ 3** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ใน ทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ roughness ทางคลินิكدังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินทางคลินิกที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=1.00$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยาระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี Wilcoxon sign-rank test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.180$ ) ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo แต่เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลในกลุ่ม tretinoin ที่ baseline และสิ้นสุดการศึกษาพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.022$ )

**ตารางที่ 16** แสดงข้อมูล Roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	2.90	2.49	2.20	2.77	-0.13
2	3.38	2.89	2.17	2.31	-1.07
3	3.26	2.98	2.76	2.51	-0.75
4	3.13	4.37	3.71	2.11	-1.02
5	2.70	4.29	3.45	2.36	-0.34
6	2.65	3.74	2.42	2.70	0.04
7	2.51	3.14	2.82	3.27	0.77
8	3.20	3.41	3.43	2.89	-0.31
9	4.05	3.29	2.97	2.39	-1.67
10	4.61	3.72	3.45	1.87	-2.74
11	2.50	2.38	2.51	2.89	0.39
12	3.33	2.96	3.66	3.14	-0.19
13	3.42	2.59	4.47	3.75	0.34
14	1.74	2.57	1.80	1.80	0.06
15	4.22	2.96	3.44	3.01	-1.22
16	2.88	3.02	3.61	2.12	-0.77
17	5.70	4.73	2.94	1.66	-4.04
18	4.99	2.93	2.63	2.40	-2.59
19	3.13	3.01	3.00	3.10	-0.03
20	5.60	3.67	3.27	2.50	-3.10
21	5.12	3.86	3.20	2.70	-2.42
22	3.74	3.69	3.27	2.65	-1.09
23	4.50	3.93	3.24	2.62	-1.87
24	5.30	2.67	2.18	1.70	-3.60
25	3.14	4.16	3.59	3.43	0.29
26	2.94	2.92	2.52	2.52	-0.42
27	3.15	4.14	3.55	3.16	0.01
28	5.08	2.80	5.90	2.56	-2.52
29	2.82	2.77	3.78	1.96	-0.86
30	3.33	2.71	2.01	1.49	-1.84
31	2.08	2.59	3.11	3.22	1.13
32	3.17	3.03	2.53	1.50	-1.67
33	2.18	2.82	2.40	1.84	-0.34
34	3.19	3.10	1.63	1.63	-1.56



**ตารางที่ 16** (ต่อ)แสดงข้อมูล Roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
35	6.20	4.40	3.23	2.80	-3.40
36	2.55	3.62	2.17	1.85	-0.70
37	2.98	3.25	2.04	2.53	-0.45
38	3.05	3.08	2.37	2.67	-0.38

**ตารางที่ 17** แสดงข้อมูล Roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	2.82	2.93	5.58	3.10	0.28
2	2.89	5.05	2.72	2.49	-0.40
3	3.81	4.27	3.13	4.50	0.69
4	2.39	3.03	4.14	4.62	2.22
5	4.22	3.11	3.38	3.78	-0.44
6	5.46	5.15	3.69	4.58	-0.88
7	2.68	4.63	2.44	2.26	-0.42
8	3.89	2.81	3.86	3.12	-0.76
9	4.69	4.24	4.70	2.50	-2.19
10	3.56	2.27	2.80	2.34	-1.22
11	3.91	2.90	3.17	2.97	-0.94
12	2.86	3.17	3.01	2.72	-0.14
13	3.09	2.28	4.69	4.80	1.71
14	2.94	2.53	2.53	2.12	-0.82
15	4.61	4.07	3.13	6.25	1.64
16	3.16	4.18	5.46	3.78	0.62
17	2.47	3.02	2.80	3.25	0.78
18	4.05	4.28	2.70	2.30	-1.75

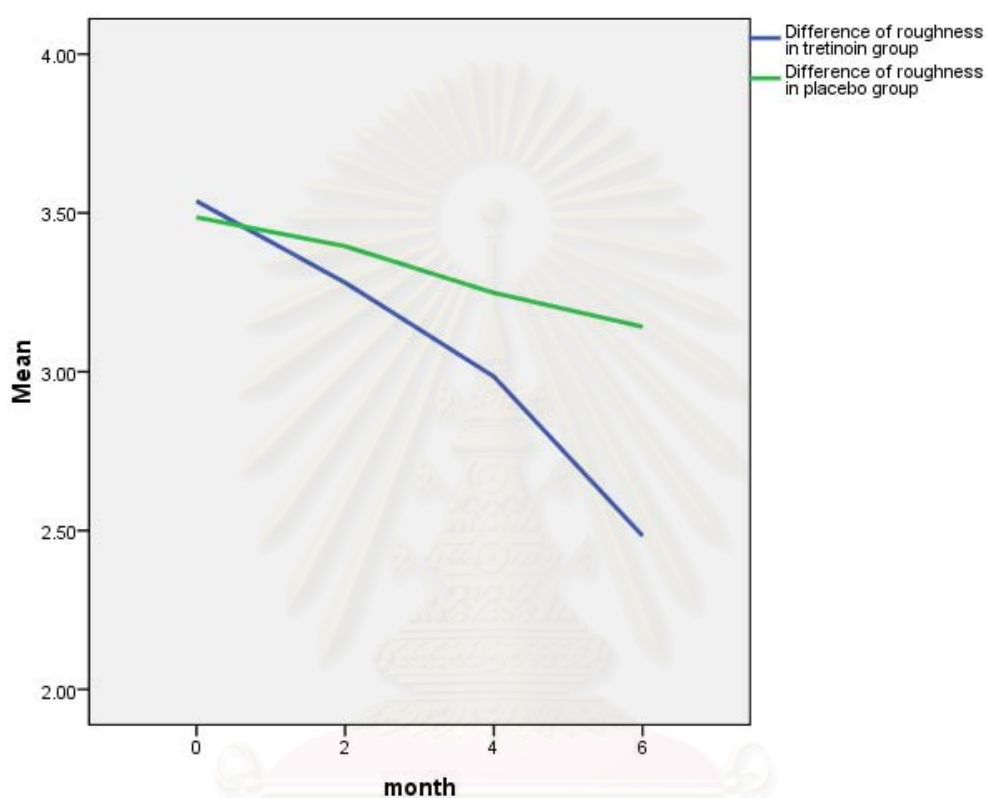
**ตารางที่ 17** (ต่อ)แสดงข้อมูล Roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
19	4.13	3.20	4.04	2.50	-1.63
20	4.56	3.13	3.70	5.63	1.07
21	4.91	4.12	4.05	4.86	-0.05
22	3.74	4.82	3.69	2.94	-0.80
23	2.80	2.85	3.07	2.29	-0.51
24	2.54	2.38	2.50	2.62	0.09
25	3.68	2.97	4.49	2.27	-1.40
26	2.99	3.64	3.20	2.96	-0.02
27	3.16	2.99	2.13	2.19	-0.97
28	4.49	3.18	2.60	2.46	-2.04
29	3.73	2.48	2.50	3.66	-0.07
30	2.78	2.76	2.60	1.91	-0.87
31	2.77	2.44	2.23	2.47	-0.29
32	3.02	3.36	2.46	1.96	-1.06
33	3.66	3.86	2.09	1.61	-2.05
34	2.83	2.71	2.27	1.44	-1.39
35	3.83	3.64	2.17	4.04	0.21
36	3.08	3.27	2.87	2.67	-0.41
37	3.14	4.19	4.37	3.42	0.28
38	3.13	3.10	2.49	4.01	0.87

**ตารางที่ 18** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
Tretinoin	3.54	3.28	2.98	2.48	-1.05
Placebo	3.49	3.40	3.25	3.14	-0.34

**แผนภูมิที่ 4** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน roughness ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ roughness ที่วัดโดยvisioscan ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.791$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยาระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี paired t-test พบว่ากลุ่ม tretinoin ลด roughness ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.013$ )

**ตารางที่ 19** แสดงข้อมูลการประเมิน pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	3	2	3	1	2	2	2	-1
2	1	2	2	2	1	2	1	0
3	1	2	2	2	1	1	1	0
4	4	3	3	2	3	2	2	-2
5	1	1	2	2	1	2	2	1
6	3	3	3	3	3	3	2	-1
7	3	3	3	3	3	3	2	-1
8	2	2	3	2	2	3	2	0
9	4	4	4	3	3	3	2	-2
10	3	3	2	3	2	2	2	-1
11	3	2	2	2	2	1	2	-1
12	1	1	1	1	1	1	1	0
13	3	2	2	2	2	2	1	-2
14	2	2	2	2	2	2	2	0
15	3	3	3	3	3	3	3	0
16	2	2	1	3	2	2	2	0
17	3	3	3	2	2	1	1	-2
18	2	2	2	2	2	2	2	0
19	4	4	3	3	3	3	2	-2
20	3	4	3	3	3	3	2	-1
21	4	4	3	2	3	2	2	-2
22	3	2	3	2	2	1	2	-1
23	3	2	3	2	3	2	2	-1
24	2	3	2	3	2	3	3	1
25	3	3	3	3	3	3	2	-1
26	2	2	3	2	2	2	1	-1
27	1	2	2	2	2	1	2	1
28	3	4	3	3	2	2	2	-1
29	3	2	2	2	2	1	2	-1
30	2	2	2	3	2	2	2	0
31	2	2	2	2	1	1	1	-1
32	1	2	1	1	1	1	1	0
33	2	2	2	3	2	2	2	0
34	2	2	1	2	2	1	2	0

**ตารางที่ 19** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
35	3	3	3	2	3	1	2	-1
36	2	1	2	2	2	1	1	-1
37	2	3	2	3	2	2	2	0
38	2	3	2	2	2	2	2	0

**ตารางที่ 20** แสดงข้อมูลการประเมิน pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	3	2	3	2	2	3	2	-1
2	1	2	2	2	1	2	1	0
3	1	2	2	2	1	1	1	0
4	4	3	3	2	2	3	3	-1
5	1	1	2	2	1	2	2	1
6	3	2	3	2	2	2	2	-1
7	3	3	3	3	3	3	2	-1
8	2	2	2	2	1	1	1	-1
9	4	4	4	3	2	2	2	-2
10	2	2	2	2	1	1	1	-1
11	3	2	2	2	2	1	2	-1
12	1	1	1	2	1	1	2	1
13	3	2	2	2	2	2	2	-1
14	2	2	2	2	2	2	2	0
15	3	3	3	2	3	2	2	-1
16	2	2	2	2	1	1	3	1
17	3	3	3	3	3	3	3	0
18	2	2	2	3	3	2	2	0

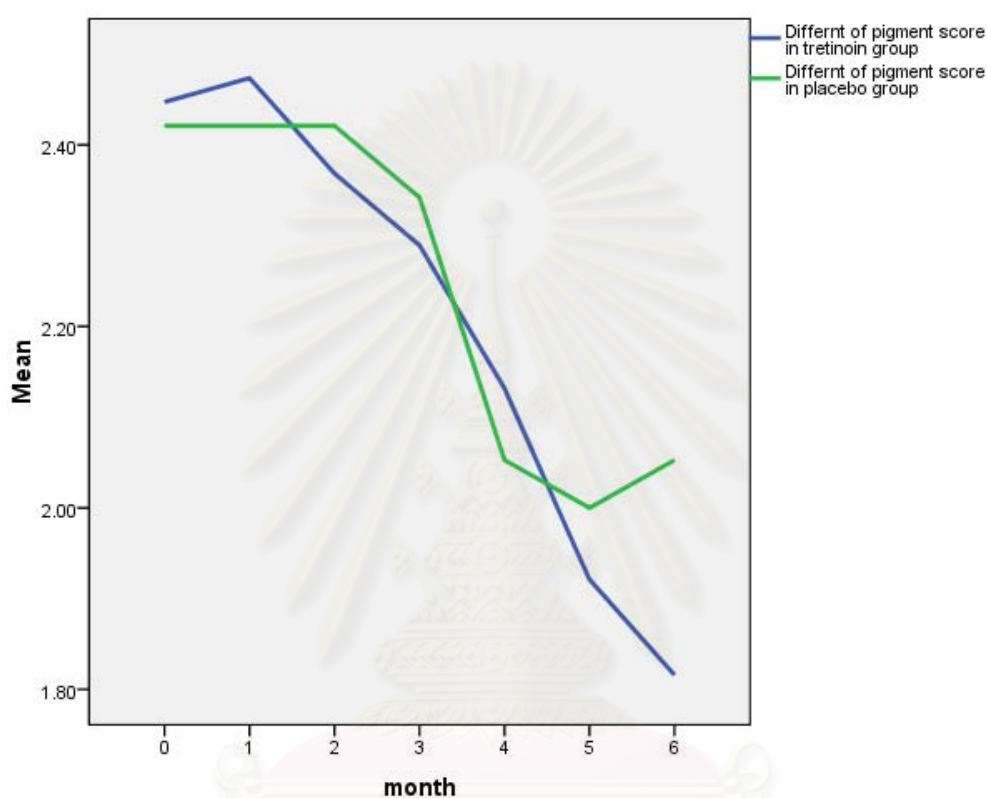
**ตารางที่ 20** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
19	3	4	3	3	2	2	1	-2
20	4	4	3	3	3	3	3	-1
21	4	4	3	3	4	3	3	-1
22	3	2	3	2	3	2	2	-1
23	3	3	3	3	3	2	3	0
24	2	2	2	3	1	2	2	0
25	3	3	3	3	2	3	3	0
26	3	2	2	2	2	2	2	-1
27	1	2	2	2	2	3	2	1
28	3	4	4	3	3	2	2	-1
29	3	2	2	2	2	2	3	0
30	2	2	2	2	2	1	1	-1
31	2	2	2	2	2	2	2	0
32	1	2	2	2	1	2	2	1
33	2	2	2	2	2	2	1	-1
34	1	2	1	2	2	1	2	1
35	3	3	3	3	3	2	3	0
36	2	1	2	2	2	1	1	-1
37	2	3	2	3	2	2	2	0
38	2	3	3	2	2	3	3	1

**ตารางที่ 21** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
Tretinoin	2.45	2.47	2.37	2.29	2.13	1.92	1.82	-0.63
Placebo	2.42	2.42	2.42	2.34	2.05	2.00	2.05	-0.37

**แผนภูมิที่ 5** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ใน ทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ pigment ทางคลินิكدังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินทางคลินิกที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.655$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี Wilcoxon sign-rank test พบว่ากลุ่ม tretinoin ลด pigment ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.033$ ) และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลในกลุ่ม tretinoin ที่ baseline พบว่า จะเริ่มเห็นความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังใช้ยา 4 เดือน( $p=0.001$ )

**ตารางที่ 22** แสดงข้อมูล Pigment ที่วัดจาก mexameter เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	418	361	334	297	-121
2	222	220	167	193	-29
3	248	244	188	201	-47
4	300	279	226	180	-120
5	400	400	353	381	-19
6	398	360	297	308	-90
7	339	327	394	314	-25
8	296	291	262	212	-84
9	448	498	421	410	-38
10	287	279	256	248	-39
11	313	333	291	285	-28
12	242	272	236	253	11
13	345	342	287	304	-41
14	281	315	261	263	-18
15	284	280	211	196	-88
16	307	314	282	263	-44
17	368	331	280	281	-87
18	331	334	249	261	-70
19	430	391	348	365	-65
20	305	330	279	246	-59
21	454	431	245	250	-204
22	359	346	335	342	-17
23	431	412	371	328	-103
24	350	301	225	185	-165
25	441	455	390	400	-41
26	301	303	277	259	-42
27	392	369	278	292	-100
28	436	436	430	430	-6
29	300	320	247	233	-67
30	312	321	264	277	-35
31	126	156	105	99	-27
32	264	240	209	181	-83
33	242	216	182	200	-42
34	159	181	119	112	-47



**ตารางที่ 22** (ต่อ)แสดงข้อมูล Pigment ที่วัดจาก mexameter เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Tretinoin

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
35	475	425	405	379	-96
36	237	239	180	166	-71
37	586	546	496	466	-120
38	317	265	281	264	-53

**ตารางที่ 23** แสดงข้อมูล Pigment ที่วัดจาก mexameter เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
1	408	360	322	296	-112
2	208	237	169	190	-18
3	266	258	214	217	-49
4	285	279	228	216	-69
5	390	390	370	377	-13
6	374	367	310	372	-2
7	318	314	396	305	-13
8	258	285	242	228	-30
9	428	482	472	400	-28
10	260	252	225	218	-42
11	314	320	306	283	-31
12	291	301	268	273	-18
13	393	357	309	327	-66
14	281	327	275	291	10
15	264	264	189	212	-52
16	311	275	268	256	-55
17	378	354	357	290	-88
18	340	365	296	285	-55

**ตารางที่ 23** (ต่อ)แสดงข้อมูล Pigment ที่วัดจาก mexameter เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

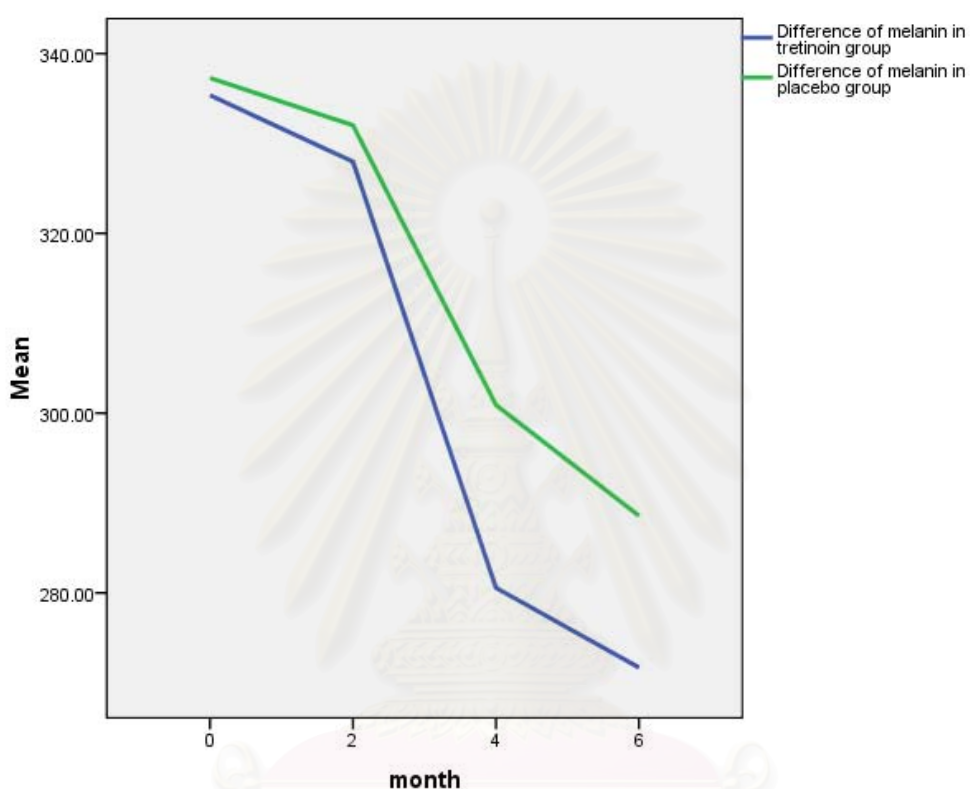
Placebo

คนที่	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
19	357	375	339	315	-42
20	361	335	307	332	-29
21	462	443	389	400	-62
22	362	348	312	271	-91
23	464	451	419	387	-77
24	271	281	234	215	-56
25	391	388	409	406	15
26	371	365	350	328	-43
27	423	373	342	328	-95
28	454	454	440	440	-14
29	335	311	248	259	-76
30	313	328	282	257	-56
31	130	172	117	136	6
32	276	271	288	248	-28
33	258	244	196	202	-56
34	153	163	102	108	-45
35	510	437	421	387	-123
36	230	227	172	158	-72
37	580	580	550	472	-108
38	349	284	301	281	-68

**ตารางที่ 24** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่				Mo 6 – Mo 0
	0	2	4	6	
Tretinoin	335.37	327.97	280.55	271.68	-63.68
Placebo	337.29	332.03	300.89	288.58	-48.71

**แผนภูมิที่ 6** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Pigment ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 2, 4, และ 6 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ pigment ที่วัดโดย mexameter ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.707$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี paired t-test พบว่ากลุ่ม tretinoin ลด pigment ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.025$ )

**ตารางที่ 25** แสดงข้อมูลการประเมิน overall photoaging ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้

Tretinoin

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
1	3	2	2	2	2	2	1	-2
2	2	2	2	3	2	3	1	-1
3	2	2	4	2	2	2	1	-1
4	4	4	3	3	2	2	2	-2
5	2	2	2	3	2	2	2	0
6	3	3	3	3	3	2	2	-1
7	3	3	4	3	3	3	2	-1
8	3	2	2	3	2	2	1	-2
9	4	3	4	3	3	2	2	-2
10	2	3	2	3	2	2	1	-1
11	3	2	2	3	2	1	2	-1
12	3	2	2	1	2	1	2	-1
13	3	2	2	3	2	2	1	-2
14	2	2	2	3	2	1	2	0
15	3	3	3	3	2	3	2	-1
16	2	3	2	3	2	2	2	0
17	3	4	4	2	2	1	1	-2
18	2	2	2	2	2	2	2	0
19	4	4	3	3	3	3	2	-2
20	4	3	3	3	3	3	2	-2
21	4	4	2	2	2	2	2	-2
22	3	3	4	3	2	2	2	-1
23	2	3	3	2	2	2	2	0
24	2	2	2	2	2	1	2	0
25	4	4	4	2	2	2	2	-2
26	2	2	3	2	1	2	1	-1
27	2	2	2	2	1	1	1	-1
28	3	3	3	2	2	2	2	-1
29	2	2	3	2	1	2	2	0
30	2	2	2	3	1	1	1	-1
31	2	2	2	2	1	1	1	-1
32	2	2	2	1	1	1	1	-1
33	2	2	2	3	2	1	2	0
34	2	2	2	2	1	1	2	0



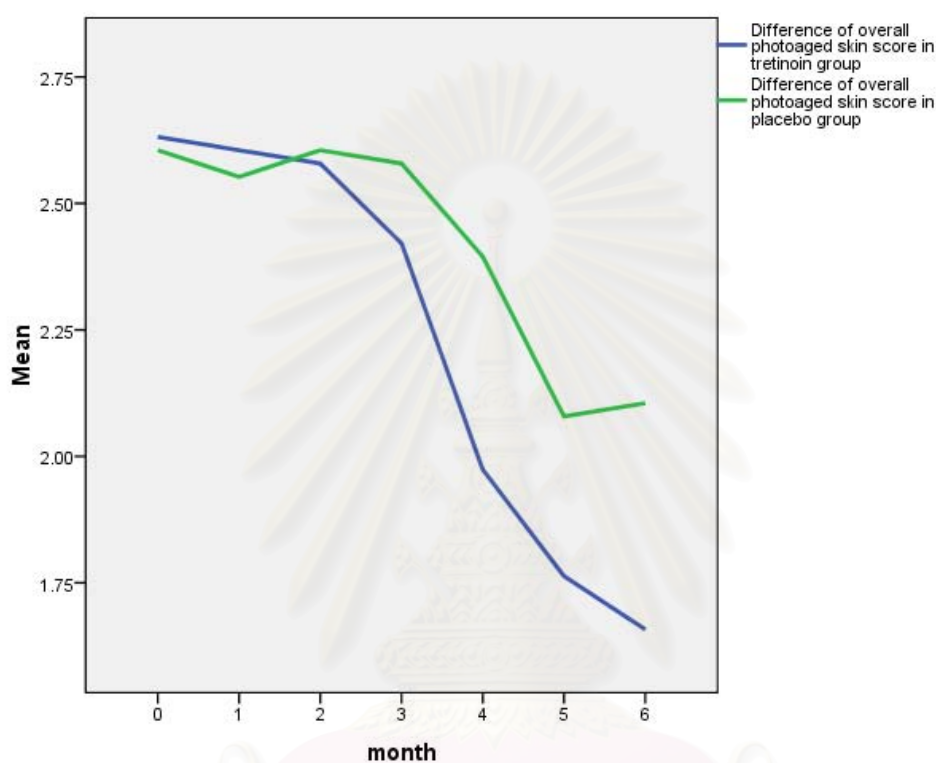
**ตารางที่ 26** (ต่อ)แสดงข้อมูลการประเมิน overall photoaging ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Placebo

คนที่	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
19	3	4	3	3	2	2	1	-2
20	4	3	3	3	4	4	3	-1
21	4	4	2	2	3	3	3	-1
22	3	3	4	3	3	2	2	-1
23	2	3	3	3	3	2	3	1
24	2	2	2	3	2	2	2	0
25	4	4	4	3	3	3	4	0
26	2	2	2	3	2	2	2	0
27	2	2	3	3	2	2	2	0
28	3	3	3	3	3	2	3	0
29	2	2	3	3	2	2	3	1
30	2	2	2	3	1	1	1	-1
31	2	2	2	2	2	2	2	0
32	2	2	2	2	2	2	2	0
33	2	2	2	2	2	1	1	-1
34	2	2	2	2	1	1	1	-1
35	3	3	3	2	3	2	3	0
36	2	2	2	2	2	1	1	-1
37	2	3	2	2	3	2	2	0
38	2	3	3	2	2	3	3	1

**ตารางที่ 27** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Overall photoaging ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่							Mo 6 – Mo 0
	0	1	2	3	4	5	6	
Tretinoin	2.63	2.61	2.58	2.42	1.97	1.76	1.66	-0.97
Placebo	2.61	2.55	2.61	2.58	2.39	2.08	2.11	-0.50

**แผนภูมิที่ 7** แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Overall photoaging ทางคลินิกเดือนที่ 0,1,2,3,4,5,6,7 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ overall photoaging ทางคลินิกดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินทางคลินิกที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ placebo พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.317$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี Wilcoxon sign-rank test พบว่ากลุ่ม tretinoin ลด overall photoaging ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลในกลุ่ม tretinoin ที่ baseline พบว่าจะเริ่มเห็นความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังใช้ยา 4 เดือน ( $p<0.001$ )

เมื่อประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยาโดยให้คะแนน (-2 = แย่ลงมาก , -1 = แย่ลงเล็กน้อย , 0 = เหมือนเดิม, 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 = ดีขึ้นมาก)

**ตารางที่ 28** แสดงระดับการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังโดยรวมหลังใช้ยาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านของกลุ่มที่ได้ tretinoin และ placebo

Group	Degree of overall change					Mean	Standard deviation	Mode
	-2	-1	0	1	2			
Tretinoin	0	0	14	24	0	0.63	0.489	1
Placebo	0	2	21	15	0	0.34	0.582	0

จะเห็นว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังแย่ลงเลยหลังจากการใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่ม แต่เมื่อนำผลมาเปรียบเทียบกัน โดย Wilcoxon sign-rank test พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา tretinoin ให้ผลการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังดีกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.022$ )

เมื่อประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษาหลังการใช้ยาโดยให้คะแนน (-2 = แย่ลงมาก , -1 = แย่ลงเล็กน้อย , 0 = เหมือนเดิม, 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 = ดีขึ้นมาก)

**ตารางที่ 29** แสดงระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ tretinoin และ placebo

Group	satisfaction					Mean	Standard deviation	Mode
	-2	-1	0	1	2			
Tretinoin	0	0	7	16	15	1.21	0.741	1
Placebo	0	0	14	18	6	0.79	0.704	1

จะเห็นว่าผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีใครเลวู้สึกว่าผิวหนังแย่ลงหลังการใช้ยา แต่เมื่อนำผลมาเปรียบเทียบกัน โดย Wilcoxon sign-rank test พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา tretinoin ให้ผลความพอใจดีกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.019$ )



## บทที่ 7

### อภิปรายผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษา 0.05 % เทรติโนอินชนิดครีมในการรักษารอยเหี่ยวย่น จากแสงแดด บริเวณแขนในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง โดยมี การประเมินผลทางคลินิกโดยผู้ทำวิจัย การประเมินการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาใช้รูปถ่ายโดยแพทย์ ผิวหนัง 3 ท่าน การใช้เครื่องมือวัดประเมินริ้วรอยและความหยาบผิวด้วยเครื่องvisioscan ประเมินเม็ดสี ด้วยเครื่องmexameter และความพึงพอใจของผู้ป่วย ซึ่งทั้งผู้ทำการวิจัย ผู้ป่วย และแพทย์ผิวหนังไม่ทราบว่าแขนข้างใดทา tretinoin หรือ placebo (randomized , placebo-controlled , double-blind ,left and right forearm study)

สำหรับขนาดตัวอย่างในงานวิจัยนี้ได้ทำ pilot study 5 คนเพื่อนำข้อมูลมาคำนวณหาขนาด ตัวอย่าง จากการคำนวณต้องการจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 30 คน ในงานวิจัยนี้ได้มีผู้เข้าร่วมวิจัย 41 คน ได้มีการคัดออกจากการวิจัย 3 คนเนื่องจากมีอาการแพ้บริเวณที่ทายาทั้งสองข้าง จึงเหลือผู้เข้าร่วม วิจัยจนครบโครงการ 38 คน โดยกลุ่มที่แพ้ก็จะมีประวัติการแพ้ยาอื่นร่วมอยู่ด้วย

จากข้อมูลประชากรพบว่า ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศชาย 11 คน (27%) และเป็นเพศ หญิง 30 คน (63%) อายุเฉลี่ยของประชากร 60.4 ปี (ต่ำสุด 44 ปี ,สูงสุด 85ปี) ของประชากรส่วนใหญ่ (90%)มีประวัติการสัมผัสแดดปานกลางถึงมาก มีประวัติการใช้ครีมกันแดดอย่างสม่ำเสมอเพียง 15 % และส่วนใหญ่มีความรุนแรงของ photoaged บนแขนทั้ง 2 ข้างระดับ moderate ถึง moderately severe

เนื่องจากว่าในการศึกษานี้เป็นการทำวิจัยโดยศึกษาเปรียบเทียบผลการทา tretinoin หรือ placebo ในประชากรคนเดียวกันโดยใช้วิธีสุ่มในการเลือกแขนข้างซ้ายหรือขวา สำหรับทายา จึงทำให้ลดผล

confounding factor ไปได้ และเมื่อเริ่มทำการวิจัยแล้วประชากรจะไม่อนุญาตให้ใช้ครีมอื่นใดบริเวณที่  
แขนทั้งสองข้างนอกจากที่ผู้วิจัยจัดให้เท่านั้นเพื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ

จากคำถามหลักที่ว่ายา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดรอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีการเสื่อม  
จากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่ ผลจากการวิจัยพบว่า หลังใช้ยา 6  
เดือนริ้วรอยลดลงในกลุ่ม tretinoin มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p < 0.001$ ). เมื่อนำ  
ประชากรมาประเมินริ้วรอยโดย visioscan หลังใช้ยา 6 เดือนพบว่ากลุ่ม tretinoin ลดริ้วรอยดีกว่า placebo  
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p = 0.037$ ) ซึ่งช่วยในการยืนยันถึงประสิทธิภาพของ tretinoin ในการลดริ้วรอย.  
จากข้อมูลวิจัยเมื่อใช้ยา tretinoin และพบว่าจะเริ่มเห็นริ้วรอยลดลงอย่างชัดเจนทางคลินิก( $p < 0.001$ )หลังใช้  
ยา tretinoin 4 เดือน. โดยสรุปยา tretinoin สามารถลดริ้วรอยสามารถลดรอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีการเสื่อม  
จากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน

จากคำถามรองที่ว่ายา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดความหยابบนแขนที่มีการเสื่อมจาก  
แสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่ ผลจากการวิจัยพบว่าเมื่อประเมินผล  
ความหยابทางคลินิกหลังใช้ยา 6 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p = 0.180$ )  
ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ placebo แต่เมื่อนำประชากรมาประเมินความหยابที่วัดโดย visioscan พบว่า  
กลุ่ม tretinoin ลดความหยابดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p = 0.013$ )ซึ่งช่วยยืนยันประสิทธิภาพ  
ของ tretinoin ในการลดความหยاب. การที่ไม่เห็นผลต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก่อนหลังใช้ยาระหว่าง  
กลุ่ม tretinoin และ placebo หลังใช้ยา 6 เดือนเมื่อประเมินทางคลินิกอาจจะเป็นเพราะการประเมินทาง  
คลินิกยังมีความไว(sensitivity)น้อยกว่าใช้เครื่อง visioscan. โดยสรุปยา tretinoin สามารถลดความหยاب  
บนแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน

จากคำถามรองที่ว่ายา 0.05% tretinoin ชนิดครีมสามารถลดสีผิวบนแขนที่มีการเชื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่ ผลการวิจัยเรื่องสีผิว,เมื่อประเมินผลทางคลินิกหลังใช้ยา 6 เดือนพบว่ากลุ่ม tretinoin ลดสีผิวดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.033$ )และ เมื่อประเมินโดย mexameter พบว่ากลุ่ม tretinoin ลดสีผิวดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.025$ )ซึ่งช่วยในการยืนยันถึงประสิทธิภาพของ tretinoin ในการลดสีผิวและพบว่าจะเริ่มเห็นสีผิวลดลงอย่างชัดเจนทางคลินิก( $p=0.001$ )หลังใช้ยา tretinoin 4 เดือน โดยสรุปยา tretinoin สามารถลดสีผิวบนแขนที่มีการเชื่อมจากแสงแดดในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน

เมื่อประเมินผล overall photoaging ทางคลินิก หลังใช้ยา 6 เดือนพบว่ากลุ่ม tretinoin ลด overall photoaging ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p<0.001$ ) และพบว่าจะเริ่มเห็น overall photoaging ดีขึ้นอย่างชัดเจนทางคลินิก( $p=0.001$ )หลังใช้ยา tretinoin 4 เดือน ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Weiss และคณะ [9] ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของ 0.1% tretinoin cream เปรียบเทียบกับ placebo ในการรักษา photoaged skin บนแขนศึกษาในประชากรcaucasian 30 คน อายุ 35-70 ปี หลังทายาบนแขนเป็นเวลา 4 เดือน พบว่ายา tretinoin สามารถลด photoaged skin ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อประเมินผลทางคลินิกเปรียบเทียบกับ placebo. เมื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นของยา tretinoin ซึ่งการศึกษานี้ใช้ 0.05% แต่ในของ Weiss และคณะ[9] ใช้ความเข้มข้น 0.1% จะเห็นว่าผลวิจัยสอดคล้องไปในทางเดียวกันสามารถเห็นความแตกต่างเมื่อเทียบกับ placebo ถึงแม้ว่าจะมีความเข้มข้นลดลงแต่ยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษา photoaged skinบนแขน และในงานวิจัยนี้ไม่มีผู้ร่วมวิจัยขอถอนตัวออกจากงานวิจัยเลยในขณะที่งานวิจัยก่อนมีผู้ร่วมวิจัยขอถอนตัวออกเนื่องจากทนผลข้างเคียงของ tretinoin ไม่ได้ถึง 7.5%

ในงานวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการแพ้ยา 3 คนโดยมีอาการคัน แดง ร้อน เกิดกับแขนทั้งสองข้างหลังใช้ยาไป 1-2 เดือน ซึ่งน่าจะเกิดจากตัว cream base ที่เป็นส่วนประกอบของ placebo และ tretinoin cream. ผลข้างเคียงจากยา tretinoin มีรายงานทั้งหมด 7 ราย(18%) โดย 6 คน(16%)มีอาการคันเล็กน้อยและแห้ง ในแขนด้านที่ทา tretinoin และอาการดังกล่าวดีขึ้นได้เองหลังทายาต่อเป็นเวลา 1-2 อาทิตย์มี 1

คนเท่านั้นได้ใช้ 0.1% triamcinolone acetonide cream ทาเพื่อรักษาเป็นเวลา 1 อาทิตย์ และ 1 คน (2%) รายงานว่ารู้สึกร้อนง่ายขึ้นเมื่อสัมผัสแสงแดด.

เมื่อประเมินผล โดยแพทย์ผิวหนังจากการดูรูปถ่ายก่อนและหลังการรักษาพบว่าแขนด้านที่ทา tretinoin มีผลดีขึ้นมากกว่าด้านที่ทา placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.022$ ) และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังแห้งลงเลยหลังจากการใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มซึ่งอาจจะเป็น moisturizing effect ของ placebo ได้ซึ่งทำให้ผิวหนังชุ่มชื้นเรียบขึ้นได้.

เมื่อประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษาหลังการใช้ยาโดยให้คะแนน (-2 = แย่มาก, -1 = แย่เล็กน้อย, 0 = เหมือนเดิม, 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 2 = ดีขึ้นมาก) พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา tretinoin ให้ผลความพอใจดีกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.019$ ) และผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีใครเลยรู้สึกผิวหนังแห้งลงหลังการใช้ยา.

งานนี้มีข้อจำกัดในงานวิจัย เช่น ระยะเวลาในการศึกษาควรมีการศึกษานานขึ้นเพื่อดูผลของ tretinoin ในระยะยาวเนื่องจากข้อมูลที่ได้มาแนวโน้มของการรักษาดีขึ้นเรื่อยๆตามระยะการใช้ยา และติดตามผลการรักษาหลังหยุดใช้ยาว่าผลในการรักษานั้นอยู่นานเท่าใด, การให้ประชากรที่ศึกษาไปใช้ยาทาเองที่บ้านเป็นเวลานาน 6 เดือนอาจทำให้บางคนทยาไม่สม่ำเสมอ แต่ลดข้อจำกัดนี้ด้วยการซักถามประชากรทุกครั้งที่นัดมาประเมินผล โทรศัพท์ติดตามผลเป็นระยะและ ให้นำหลอดยาเก่ามาเพื่อดูทุกครั้ง.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 8

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า 0.05% tretinoin cream สามารถลดริ้วรอย ความหยาบผิว และเม็ดสีบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยดีกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อทาอย่างต่อเนื่องนาน 6 เดือน โดยเริ่มเห็นผลโดยรวมดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 4 หลังทาและชัดเจนมากขึ้นเมื่อทานานขึ้น. เมื่อศึกษาผลข้างเคียงของยาพบว่า มีผลข้างเคียงเล็กน้อยไม่รุนแรง และไม่พบการแพ้ยาเกิดขึ้น.

อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลที่ได้มาแนวโน้มของการรักษาดีขึ้นเรื่อยๆตามระยะเวลาใช้ยา จึงน่าจะมีการศึกษาต่อไปโดยทาให้นานขึ้นและติดตามผลการรักษาหลังหยุดใช้ยาว่าผลในการรักษานั้นอยู่นานเท่าใด รวมถึงการตัดสินใจเพื่อช่อมะเร็งและวัดค่าต่างๆด้วย. เนื่องจากในปัจจุบันมียากุ่มวิตามินเอรุ่นใหม่ ๆ เกิดขึ้นและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าน่าจะมีการทำการศึกษาเปรียบเทียบในประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าว หรืออาจจะเปรียบเทียบประสิทธิภาพรูปแบบของยาวิตามินเอต่างๆ เช่น ครีม โลชั่น เจล เป็นต้น.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

- [1] Klingman LH, Klingman AM: Photoaging, in Fitzpatrick TB, Elisen AZ, Wolff K, et al (eds); **Dermatology in General Medicine, 3<sup>rd</sup> ed.** New York : Mcgraw-Hill International Book Co,1986.
- [2] Klingman LH , Klingman AM: The nature of photoaging: Its prevention and repair. **Photodermatol** 3(1986):215-27.
- [3] Smith JG, Davison EA, Sams WM, et al: Alterations in human dermal connective tissue with age and chronic sun damage. **J Invest Dermatol** 1962;39:347-50.
- [4] Sams WM, Smith JG: The histochemistry of chronically sun-damaged skin. **J Invest Dermatol** 1961;37:447-52.
- [5] Klingman LH: Photoaging: Manifestation, prevention and treatment. **Dermatol Clin** 1986;4:517-28.
- [6] Klingman LH: Effects of all-trans-retinoic acid on the dermis of hairless mice. **J Am Acad Dermatol** 1986;15:779-85.
- [7] Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, Allan A, benik K, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. **Arch Dermatol.** 1991;127:659-65.
- [8] Brawan J, Gonzalez-Serva A, Nehal K, Labadie R, Lufrano L, Throne EG. Effect of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. **Arch Dermatol.** 1991;127:666-72.
- [9] Weiss JS, Ellis CN, Headdington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double blind vehicle-controlled study. **JAMA.** 1988;259:527-32.
- [10] Goh JH. The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. **Br J Dermatol** 1990;122(Suppl.35): 105-9.

- [11] Leung RSC. Photoaged skin and tretinoin: Hong Kong. **Excerpta Medica**. Asia Pacific Congress Series 1990; 106:13-14.
- [12] Juang MY. Treatment of visible signs of senescence. The Taiwan experience. **Excerpta Medica**. Asia Pacific Congress series 1990;106:11-12.
- [13] Carreon-Romero R. Topical tretinoin in sun damaged skin, The Philippine experience. **Excerpta Medica**. Asia Pacific Congress series 1990;106:10-11.
- [14] Kotrajaras R., Klingman AM. The effect of topical tretinoin on photodamaged facial skin: the Thai experience. **Br J Dermatol** 1993;129:302-09.
- [15] Klingman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ: Topical tretinoin for photoaged skin. **J Am Acad Dermatol** 1986;15:836-59.
- [16] Tobias W. Fischer, Walter Wigger-Alberti, Peter Elsner. Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**. 1999 Jan-Apr;12(1-2):1-11. Review.
- [17] Fischer TW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Microrelief of the skin using a light transmission method. **Arch Dermatol Res**. 2000 Oct;292(10):500-10.
- [18] E. Sang Park, J. Im Na, S. Ok Kim, Ch. H. Huh, S. W. Youn, K. Ch. Park, Application of a pigment measuring device - Mexameter® - for the differential diagnosis of vitiligo and nevus depigmentosus, **Skin Research and Technology** 2006, 12, pp.298-302.
- [19] P.Clarys, K.Alewaeters, R.Lambrecht, A.O.Barel, Skin Color Measurements: comparison Between Three Instruments: The Chromameter, the DermaSpectrometer, and the Mexameter. **Skin Research and Technology** 2000.
- [20] Griffiths CE, Goldfarb MT, Finkel LJ, Roulia V, Bonawitz M, Hamilton TA, et al: Topical tretinoin (retinoic acid) treatment of hyperpigmented lesions associated with photoaging in Chinese and Japanese patients: A vehicle-controlled trial. **J Am Acad Dermatol** 1994; 30:76-84.

- [21] Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM: Efficacy of Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma. **Arch dermatol.**2002;138:1578-82.
- [22] Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants and sunscreen in the treatment of melasma. **International Journal of Dermatology** 2003;42:966-72.
- [23] Yaar M, Gilchrest BA. Aging of Skin. In:Freedberg IM, editor. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**; 7<sup>th</sup> ed. New York, 2003:1386-97.
- [24] Mina Y, Gilchrest BA. Skin aging: Postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. **Clin Geriatr Med** 2001; 17:617.
- [25] Harman D. Free radical theory of aging: an update: Increasing the function life span. **Ann N Y Acad Sci** 2006;10:1067.
- [26] Chung J, Cho S, Kang S. Why does the skin age?. In Rigel DS, editor. **Intrinsic aging, photoaging and their pathophysiology in photoaging**. New York,2004:1.
- [27] Wondrak GT, Jacobson MK, Jacobson EL. Endogenous UVA photosensitizers: Mediators of skin photodamage and novel targets for skin photoprotection. **Photochem Photobiol Sci** 2006;215: 5.
- [28] Kurban RS, Bhawan J. Histologic changes in skin associated with aging. **J Dermatol Surg oncol** 1990;16:908.
- [29] Wulf HC, Skin aging and natural photoprotection. **Micron** 2004;35:185.
- [30] Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. The effect of aging on percutaneous absorbtion in man. **J Pharmacokinet Biopharm** 1989;17:617.
- [31] Ghadially R. The aged epidermal permeability barrier. Structural, function and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. **J Clin invest** 1995;95:2281.
- [32] Tezuka T . Terminal differentiation of facial epidermis of the aged: Immunohistochemical studies. **Dermatology** 1994;188:21.
- [33] Worpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D question: How much do you need and how should you get it? **J Am Acad Dermatol** 2006;54:301.



- [34] Gilchrist BA. A review of skin aging and its medical therapy. **Br J Dermatol** 1996;135:867.
- [35] Tsuchida Y. The effect of aging and arterosclerosis on human skin blood flow. **J Dermatol Sci** 1993;5:175.
- [36] Baynes JW. The role of ages in aging: Causation or correlation. **Exp Gerontol** 2001;36:1527.
- [37] Gerstein AD. Wound healing and aging. **Dermatol Clin** 1993;11:749.
- [38] Kodoya K. Fibulin-5 deposition in human skin: decrease with aging and UVB exposure and increase in solar elastosis. **Br J Dermatol** 2005;153:607.
- [39] Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. **J Invest Dermatol** 1994;102:385.
- [40] Doyan D. Lipid pigment(lipofusin) in human perioral muscles with aging. **Exp Gerontol** 1988;23:97.
- [41] Ramirez OM, Robeertson KM. Comprehensive approach to rejuvenation of the neck. **Facial Plast Surg** 2001;17:129.
- [42] Van ND, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation. Dynamic interaction and changes associated with aging. **Micron** 2004;35:193.
- [43] Munavalli GS, Weiss RA, Halder RM. Photoaging and nonablative photorejuvenation in ethnic skin. **Dermatol Surg** 2005;31:1250.
- [44] Lavker RM. Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. **J Am Acad Dermatol** 1995;32:53.
- [45] Schieke SM, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effect of infrared radiation: From clinical observation to molecular response mechanism. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2003;19:228.
- [46] Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. **J Am Acad Dermatol** 1996;34:717.
- [47] Frances C. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. **Br J Dermartol** 1991;125:43.

- [48] CK electronic GmbH. **Information and operating instruction for the Visioscan VC98 and the software SEL 2000**. Witten-Herdecke, Germany.
- [49] Barel AO, Alewaeters K, Clarys P. Optical imaging using UV light for the determination of photoaging. **Skin Research and Technology** 1999;5(2):129.
- [50] Pagnoni A. Photoaging and photodocumentation. *Cosmetics and Toiletries* 2002;117(1):39-46.
- [51] ดวงกมล ทศนพงศากุล. **ประสิทธิภาพของกรดไตรคลอโรอะซิติก 50% ในการลดความลึกของรอยแผลเป็นจากหลุมสิวชนิดหลุมเทียบกับกลุ่มควบคุม**. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา. 2545.
- [52] Ferreira RP, Costa P, Bahia F. Visioscan VC98 application : a comparison study between coarse and smooth skin surface. **Skin research and Technology** 2003;9:2.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยา 0.05 % เททรีโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบคู่ มเปรียบเทียบในกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง ( Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial)

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ นายแพทย์ พงศ์วัช ชีรณวณิช

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นกมล นพคุณ

หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2 โทรศัพท์ 02-2564253 ,081-7535699

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือยา 0.05 % tretinoin ชนิดครีมเพื่อใช้ลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทยเปรียบเทียบกับกับกลุ่มควบคุมที่ได้ครีมพื้นฐาน ( cream base)

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้วิจัยจะซักประวัติ ตรวจร่างกายท่าน เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับยาชนิดครีมทาบริเวณแขนก่อนนอนทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน จะมีการนัดมารับยาเป็นระยะทุก 1 เดือน มีการวัดความเปลี่ยนแปลงของรอยเหี่ยวย่น ความหยาบของผิวหนัง และความผิดปกติของสีผิว โดยแพทย์บันทึกเป็นค่าตัวเลขที่ได้จากการประเมินทางคลินิกทุกเดือนและเครื่องมือวัดก่อน ใช้นา, เดือนที่2 เดือนที่4 และเมื่อ

สิ้นสุดเดือนที่ 6 หลังใช้ยา (วัดรอยเหี่ยวย่นและความหยาบของผิวหนังโดย visioscan และวัดความผิดปกติของสีผิวโดย mexameter) ถ่ายรูปก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือน ให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยประเมินความพึงพอใจจากภาพถ่าย

ยาทา tretinoin ที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นยาทากรดวิตามินเอ ซึ่งใช้รักษาโรคได้หลายโรคเช่น โรคผิวหนังเสื่อมจากแสงแดด โรคสเก็ดเงิน โรคสิว เป็นต้น

ท่านจะได้รับค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการมาตรวจครั้งละ 100 บาท

ท่านจะได้รับยาในโครงการวิจัย จากผู้วิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

เกณฑ์การหยุดใช้ยา คือ มีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยา , มีการระคายเคืองบริเวณที่ทายามาก

#### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดย

ท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด ทาครีมที่ได้รับเป็นประจำทุกวันตามวิธีใช้ และมาตรวจตามนัดสม่ำเสมอ

แจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ระหว่างการทำวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่ใช้ยาทา, ครีมรอยเหี่ยวย่น หรือทำหัตถการอื่นเกี่ยวกับแขน นอกจากที่ผู้วิจัยให้เท่านั้น

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่น มีผื่น คันบริเวณที่ทายา ซึ่งอาการเหล่านี้พบได้น้อย

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความคิดผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบหากเกิดอาการแทรกซ้อนจากการศึกษาวิจัย หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วม โครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

- การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีรอยเหี่ยวย่น, ความหยวบบนแขนที่ลดลง หรือความคิดปกติของสีผิวบนแขนที่ลดลง แต่ไม่ได้รับรองว่าจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงจะลดลงอย่างแน่นอน และท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้ได้
- เป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆ ต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน หลังจากทำวิจัยเสร็จแล้วจะมีการทำลายชิ้นเนื้อและภาพถ่ายของท่าน

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัยขอให้ติดต่อสำนักงาน

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 ที่เบอร์ 02-2564455 ต่อ 14,15

### หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง เรื่อง ประสิทธิภาพของยา 0.05 % เททรีโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง ( Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial)

ข้าพเจ้า นาง/นางสาว..... ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการ ที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบัง ซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น



ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย ..... ลงนามพยาน

(.....) (.....)

ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



9.2 ยากลุ่ม AHA หรือ BHA .....ใช่ .....ไม่ใช่

ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย .....

9.3 ครีมลดรอยเหี่ยวย่น หรือครีมบำรุงผิวอื่น .....ใช่ .....ไม่ใช่

ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย .....

9.4 หัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนเช่น เลเซอร์, กรอผิว, ฉีด Botox

.....ใช่ .....ไม่ใช่

ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย .....

10.ที่อยู่

.....

.....

.....

โทรศัพท์.....

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### การประเมินระหว่างการรักษา

เดือนที่.....

วันที่.....

เลขที่.....

### การประเมินทางคลินิก 0-4 (0,none; 1=mild; 2=moderate; 3=moderately severe, 4=severe)

	ด้านขวา	ด้านซ้าย
รอยเขียวช้ำ	.....	.....
รอยดำดำ	.....	.....
ความหยาบผิว	.....	.....
ความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดโดยรวม.....	.....	.....

### การประเมินโดยเครื่องมือ

ด้านขวา	รอยเขียวช้ำ	เฉลี่ย.....
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2
	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
	ครั้งที่ 5	.....
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2
	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
	ครั้งที่ 5	.....
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2
	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
	ครั้งที่ 5	.....

ความหยาบผิว เฉลี่ย.....

ครั้งที่ 1 .....ครั้งที่ 2 .....ครั้งที่ 3 .....ครั้งที่ 4.....ครั้งที่ 5 .....

ด้านซ้าย รอยเหยย่น เกลี่ย.....

ครั้งที่ 1 .....ครั้งที่ 2 .....ครั้งที่ 3 .....ครั้งที่ 4.....ครั้งที่ 5 .....

รอยต่างคำ เกลี่ย.....

ครั้งที่ 1 .....ครั้งที่ 2 .....ครั้งที่ 3 .....ครั้งที่ 4.....ครั้งที่ 5 .....

ความหยาบผิว เกลี่ย.....

ครั้งที่ 1 .....ครั้งที่ 2 .....ครั้งที่ 3 .....ครั้งที่ 4.....ครั้งที่ 5 .....

ผลข้างเคียง แห้ง..... ลอก..... แสบร้อน.....

แดง..... คัน.....

ยาทาผิวอื่นๆ.....

มีการหยุดทายาหรือไม่

ใช่..... ไม่.....เป็นเวลากี่วัน.....

ศูนย์สนับสนุนวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ประเมินหลังรักษา**

1. ระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

-2 =แย่มาก	-1=แย่น้อย	0 =เหมือนเดิม	1 =ดีขึ้นเล็กน้อย	2 =ดีขึ้นมาก

2. ผลข้างเคียงระหว่างการรักษา ..... ไม่มี ..... มี

ถ้ามี ระบุ.....ระยะเวลาที่เป็นและหายโดย.....

**ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน**

1. ระดับเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

-2 =แย่มาก	-1=แย่น้อย	0 =เหมือนเดิม	1 =ดีขึ้นเล็กน้อย	2 =ดีขึ้นมาก

สถาบันเวชศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**รูปที่ 6** แสดงการลดลงของ wrinkle ก่อนและหลังใช้ยา tretinoin 6 เดือน

ก่อนใช้ยา



หลังใช้ยา



**รูปที่ 7** แสดงการลดลงของ roughness ก่อนและหลังใช้ยา tretinoin 6 เดือน

ก่อนใช้ยา



หลังใช้ยา





**รูปที่ 8** แสดงการลดลงของ pigment ก่อนและหลังใช้ยา tretinoin 6 เดือน

ก่อนใช้ยา



หลังใช้ยา



ตารางที่ 30 แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรที่เข้าร่วมวิจัย

เลขที่	เพศ	แขนขวา	แขนซ้าย	อายุ	ครีมกันแดด	การสัมผัสแดด	หมายเหตุ
1	หญิง	Placebo	Tretinoin	78	ไม่ใช้	มาก	pilot study
2	หญิง	Tretinoin	Placebo	72	ใช้	ปานกลาง	pilot study
3	ชาย	Tretinoin	Placebo	79	ไม่ใช้	มาก	pilot study
4	หญิง	Tretinoin	Placebo	50	ใช้บางครั้ง	น้อย	pilot study
5	ชาย	Placebo	Tretinoin	63	ไม่ใช้	มาก	pilot study
6	หญิง	Placebo	Tretinoin	58	ใช้บางครั้ง	ปานกลาง	
7	หญิง	Placebo	Tretinoin	62	ไม่ใช้	มาก	
8	หญิง	Tretinoin	Placebo	58	ไม่ใช้	ปานกลาง	แพ้ยา
9	หญิง	Placebo	Tretinoin	85	ไม่ใช้	น้อย	
10	ชาย	Tretinoin	Placebo	77	ไม่ใช้	มาก	
11	หญิง	Tretinoin	Placebo	63	ไม่ใช้	น้อย	
12	หญิง	Tretinoin	Placebo	65	ไม่ใช้	มาก	
13	หญิง	Tretinoin	Placebo	59	ใช้บางครั้ง	ปานกลาง	
14	หญิง	Tretinoin	Placebo	55	ใช้	ปานกลาง	
15	ชาย	Tretinoin	Placebo	69	ไม่ใช้	มาก	
16	ชาย	Placebo	Tretinoin	44	ใช้บางครั้ง	มาก	แพ้ยา
17	หญิง	Tretinoin	Placebo	58	ไม่ใช้	มาก	
18	หญิง	Tretinoin	Placebo	55	ใช้บางครั้ง	ปานกลาง	
19	หญิง	Placebo	Tretinoin	46	ใช้, ใช้บางครั้ง	ปานกลาง	
20	หญิง	Placebo	Tretinoin	59	ใช้	มาก	
21	หญิง	Tretinoin	Placebo	65	ไม่ใช้	ปานกลาง	
22	หญิง	Tretinoin	Placebo	77	ไม่ใช้	ปานกลาง	
23	หญิง	Tretinoin	Placebo	53	ใช้บางครั้ง	ปานกลาง	
24	ชาย	Placebo	Tretinoin	61	ไม่ใช้	ปานกลาง	
25	หญิง	Placebo	Tretinoin	63	ใช้บางครั้ง	ปานกลาง	
26	หญิง	Placebo	Tretinoin	64	ใช้	มาก	แพ้ยา
27	หญิง	Tretinoin	Placebo	50	ใช้บางครั้ง	มาก	
28	ชาย	Placebo	Tretinoin	58	ไม่ใช้	มาก	
29	ชาย	Placebo	Tretinoin	60	ไม่ใช้	ปานกลาง	
30	หญิง	Tretinoin	Placebo	51	ใช้	ปานกลาง	
31	ชาย	Placebo	Tretinoin	52	ใช้บางครั้ง	มาก	
32	หญิง	Tretinoin	Placebo	57	ไม่ใช้	ปานกลาง	
33	ชาย	Placebo	Tretinoin	72	ใช้บางครั้ง	มาก	

ตารางที่ 30(ต่อ) แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรที่เข้าร่วมวิจัย

เลขที่	เพศ	แขนขวา	แขนซ้าย	อายุ	ครีมกันแดด	การสัมผัสแดด	หมายเหตุ
34	หญิง	Tretinoin	Placebo	71	ใช้บางครั้ง	น้อย	
35	หญิง	Placebo	Tretinoin	53	ไม่ใช้	ปานกลาง	
36	ชาย	Tretinoin	Placebo	65	ไม่ใช้	ปานกลาง	
37	หญิง	Placebo	Tretinoin	54	ใช้	มาก	
38	หญิง	Tretinoin	Placebo	51	ใช้บางครั้ง	มาก	
39	หญิง	Placebo	Tretinoin	68	ไม่ใช้	ปานกลาง	
40	หญิง	Placebo	Tretinoin	57	ไม่ใช้	น้อย	
41	หญิง	Tretinoin	Placebo	60	ไม่ใช้	มาก	
42	หญิง	Tretinoin	Placebo	54	ใช้	มาก	
43	ชาย	Placebo	Tretinoin	64	ไม่ใช้	ปานกลาง	
44	หญิง	Tretinoin	Placebo	59	ไม่ใช้	ปานกลาง	
45	ชาย	Tretinoin	Placebo	57	ไม่ใช้	ปานกลาง	
46	หญิง	Placebo	Tretinoin	67	ใช้บางครั้ง	มาก	

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นาย พงศ์วัช ธีรณวณิช

วันที่เกิด:	11 กันยายน 2521
สถานที่เกิด :	จังหวัดกรุงเทพฯ
ประวัติการศึกษา:	
พ.ศ. 2550- ปัจจุบัน	นิสิตปริญญาโท หน่วยดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2540- 2545	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ประสบการณ์ :	
พ.ศ. 2546- 2547	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลแม่สอด จังหวัดตาก
พ.ศ. 2547	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลอุ้มผาง จังหวัดตาก
พ.ศ. 2547- 2548	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลพบพระ จังหวัดตาก
สถานภาพปัจจุบัน :	นิสิตปริญญาโท หน่วยดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย