

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาโทโมลอลต่อความชุ่มชื้นของผิว และการสูญเสียน้ำ
จากผิว หลังการทำเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน ในการรักษาหูดผิวหนัง: แบบสุ่ม
ปกปิดสองทาง และแบ่งครึ่งหน้าเทียบกับยาหลอก



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFICACY AND SAFETY OF 0.5% TOPICAL TIMOLOL ON CORNEOMETRY AND
TRANSEPIDERMAL WATER LOSS AFTER ABLATIVE CO₂ LASER FOR ATROPHIC ACNE
SCARS: A SPLIT FACE RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทีโมลอลต่อความชุ่มชื้นของผิว และการสูญเสียน้ำจากผิว หลังการทำเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน ในการรักษาหูดผิวหนัง: แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และแบ่งครึ่งหน้า เทียบกับยาหลอก
โดย	นายโกเมศ กิมวัฒนานุกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ชนันท์ กำธรรัตน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ประวิตร อัครวานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ชูชนา สอนกระต่าย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ชนันท์ กำธรรัตน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ประวิตร อัครวานนท์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ฐนิสา พัชรตระกูล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ปรารถนา สิทธิวัฒนวงศ์)

โกเมศ กิมวัฒนานุกูล : การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทีโมลอลต่อความชุ่มชื้นของผิว และการสูญเสียน้ำจากผิว หลังการทำเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน ในการรักษาหลุมสิว: แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และแบ่งครึ่งหน้าเทียบกับยาหลอก. (THE EFFICACY AND SAFETY OF 0.5% TOPICAL TIMOLOL ON CORNEOMETRY AND TRANSEPIDERMAL WATER LOSS AFTER ABLATIVE CO₂ LASER FOR ATROPHIC ACNE SCARS: A SPLIT FACE RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ.ชนันท์ กักรรัตน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ.ประวิตร อัครวานนท์

ที่มา: ผิวหนังที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน (AFCO2 laser) ในการรักษาหลุมสิวมักมีแผลโดยเฉพาะในช่วงแรก ยาทีโมลอลสามารถเร่งการหายของแผลด้วยการกระตุ้นการเคลื่อนที่ของเคอราติโนไซต์จึงอาจนำมาใช้ในการฟื้นฟูแผลที่เกิดหลังเลเซอร์ได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทีโมลอล มาลีเอท ต่อการหายของแผลหลังการทำ AFCO2 laser โดยการวัดความเปลี่ยนแปลงของความชุ่มชื้นผิว (corneometry) และการสูญเสียน้ำจากผิว (TEWL)

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยที่เป็นหลุมสิบบริเวณใบหน้าทั้งสองข้างได้รับการรักษาด้วย AFCO2 laser หลังจากนั้นให้ทายาลงบนแก้มตามข้างที่ได้รับการสุ่ม โดยแก้มข้างหนึ่งจะได้รับการทา 0.5% ทีโมลอล มาลีเอท แก้มอีกข้างทาด้วยน้ำเกลือ (normal saline) โดยใช้ประมาณ 10-15 หยดต่อข้าง ทาติดต่อกัน วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน และติดตามผลการรักษาที่ 48, 96, และ 168 ชั่วโมงด้วยวัดค่า corneometry, TEWL, และ colorimetry และประเมินคะแนนความแดง บวม และการเป็นสะเก็ด ทั้งนี้ยังให้ผู้ป่วยประเมินอาการคันและความรู้สึกตึงของผิว

ผลการศึกษา: จากผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 25 คน พบว่าค่าความชุ่มชื้นผิวของข้างทดลองมากกว่าข้างควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง 3 ช่วงเวลา คือ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ (p -value <0.001) และค่าความสูญเสียน้ำจากผิวข้างทดลองน้อยกว่าข้างควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์ (p -value <0.001) ส่วนค่าความแดงของผิวและคะแนนอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างข้างทดลองและข้างควบคุม ไม่มีรายงานพบผลข้างเคียงระหว่างการศึกษา

สรุปผล: การทายา 0.5% ทีโมลอล มาลีเอท หลัง AFCO2 laser วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน สามารถทำให้แผลหลังเลเซอร์หายเร็วขึ้นได้ โดยการเพิ่มความชุ่มชื้นของผิว และลดการสูญเสียน้ำจากผิวได้

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2562	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6174039530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: timolol maleate, acne scars, ablative fractional carbon dioxide laser, skin barrier function

Kometh Kimwattananukul : THE EFFICACY AND SAFETY OF 0.5% TOPICAL TIMOLOL ON CORNEOMETRY AND TRANSEPIDERMAL WATER LOSS AFTER ABLATIVE CO₂ LASER FOR ATROPHIC ACNE SCARS: A SPLIT FACE RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. Advisor: CHANAT KUMTORNRUT Co-advisor: Prof. PRAVIT ASAWANONDA

Background: Skin barrier defect commonly occurs after ablative fractional carbon dioxide (AFCO2) laser used in acne scar treatment. Timolol, beta-adrenergic receptor antagonist, promotes keratinocyte migration and wound healing.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of 0.5% topical timolol maleate on corneometry and transepidermal water loss (TEWL) after AFCO2 laser for atrophic acne scars.

Methods: After subjects with atrophic acne scars were treated with AFCO2 laser, the sides of face were randomly assigned to apply twice daily either with 0.5% timolol maleate solution or normal saline for seven days. Biophysical measurements including corneometry, TEWL, and colorimetry were performed at baseline, 48, 96, and 168 hr. Clinical outcomes including erythema, edema, crusting, pruritus, and tightness score were recorded.

Results: Twenty-five subjects completed the study. Timolol-treated sides statistically showed increase in corneometry levels and decrease in TEWL levels compared to control sides at every visit after AFCO2 laser (p -value <0.001). However, there was no significant difference in other clinical outcomes between groups. No adverse events developed throughout study period.

Conclusion: Application of topical 0.5% timolol maleate twice daily for seven days in post-AFCO2 treatment improves skin barrier function measured by corneometry and TEWL

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ นายแพทย์ชนันท์ กำธรรัตน์ และศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ประวีตร อัครวานนท์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ทั้งนี้ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยวิพจน์ทุกท่าน ได้แก่ น.ส.กาญจนา ยุทธวิบูลย์ น.ส.กิตติมา เล็กลาด น.ส.เรืองรอง กลิ่นหอม น.ส.พรเทพินทร์ จำปาพันธุ์ น.ส.พรพิชชา กิจเจริญชัย ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดมา

งานวิจัยฉบับนี้ ผู้วิจัยได้รับทุนการศึกษาจาก ศูนย์ส่งเสริมการวิจัยในภูมิภาคเอเชียของมูลนิธิเกาหลีเพื่อการศึกษาขั้นสูง ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จึงขอกราบขอบพระคุณคณะกรรมการพิจารณาทุนทุกท่านเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและกำลังใจตลอดมา

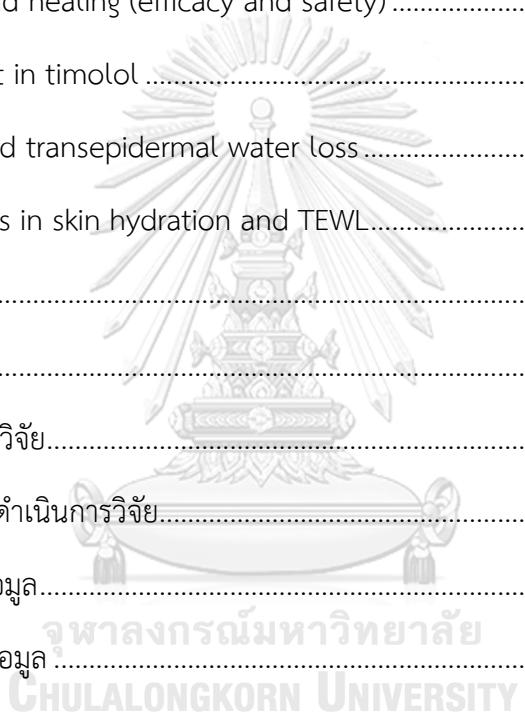
โกเมศ กิมวัฒนานุกุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 สมมุติฐาน	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	5
1.8 รูปแบบการวิจัย	6
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	7
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	9
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	9
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	9

บทที่ 2	11
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	11
หูดมสี การประเมิน และการรักษา.....	11
Ablative fractional carbon dioxide laser ในการรักษาหูดมสี	12
กระบวนการหายของแผล (wound healing) ^{15,16}	12
Keratinocytes and beta-adrenergic receptors	13
Timolol in wound healing (efficacy and safety)	14
Active ingredient in timolol	16
Corneometry and transepidermal water loss	16
Diurnal variations in skin hydration and TEWL.....	17
บทที่ 3	19
วิธีดำเนินการวิจัย	19
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	19
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	21
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	26
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
บทที่ 4	28
ผลการวิจัย	28
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา	28
บทที่ 5	49
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	49
อภิปรายผล.....	49
จุดแข็งของการวิจัย.....	52
ข้อจำกัดในการทำวิจัย	53



สรุปผล	53
ข้อเสนอแนะ	54
บรรณานุกรม.....	55
ภาคผนวก.....	59
ภาคผนวก ก	60
ภาคผนวก ข	63
ประวัติผู้เขียน.....	65



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

สิว (acne vulgaris) เป็นโรคเรื้อรังของต่อมไขมันและรูขุมขน (pilosebaceous unit) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้บ่อยทั้งในวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดแผลเป็นจากสิว (post-acne scar) ตามมา ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 95 ในผู้ป่วยที่เป็นสิวมาก่อน แผลจากสิวที่พบบ่อยที่สุดคือ หลุมสิว (atrophic acne scars) ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของสิว นอกจากนี้ยังพบว่าแผลจากสิวนั้นยังส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการเรียน คุณภาพชีวิต (quality of life) และความมั่นใจในตนเอง (self-esteem)^{1,2}

Ablative fractional CO₂ (AFCO₂) laser เป็นเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาหลุมสิวได้ดี โดยใช้พลังงานเลเซอร์เปลี่ยนเป็นความร้อนลงบนชั้นผิวหนังส่วนบน (superficial skin layer) ทำให้เกิดการลอกของผิวหนัง และกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนขึ้นมาใหม่ เต็มเต็มหลุมสิวให้ตื้นขึ้น^{3,4} เนื่องจากเลเซอร์มีการทำลายเนื้อเยื่อบนผิวหนังส่วนบน จึงทำให้เกิด skin barrier defect ในช่วงแรกได้ และอาจพบรอยแดง บวม และสะเก็ดตามมา การสมานแผลของผิวหนังส่วนบน จำเป็นต้องอาศัยการเคลื่อนที่ของเซลล์คีราตินไนต์มายังบริเวณแผล (keratinocyte migration) โดยระยะเวลาในการตกสะเก็ดและสมานแผลนั้นใช้ระยะเวลาประมาณ 7-10 วัน การดูแลแผลหลังเลเซอร์จึงมีความสำคัญในการทำให้แผลหายไวขึ้น และป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อน⁵⁻⁷

จากการทดลองในหลอดทดลอง (in vitro study) พบว่า timolol ซึ่งเป็น nonselective beta-blocker สามารถเพิ่ม keratinocyte migration มายังบริเวณแผลได้ ทั้งนี้กระบวนการ keratinocyte migration นั้น ถือเป็นกระบวนการสำคัญต่อการสร้างเนื้อเยื่อผิวหนัง (re-epithelialization) และการสมานแผล (skin wound healing)^{8,9} ด้วยกลไกดังกล่าว การใช้ timolol จึงน่าจะมีประสิทธิภาพในการช่วยสมานแผลที่เกิดตามหลังการเลเซอร์หลุมสิวให้หายเร็วขึ้นได้ ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนสำหรับการดูแลแผลหลังการเลเซอร์หลุมสิว การคิดค้นวิธีใหม่ ๆ ในการดูแลแผลหลังการทำเลเซอร์หลุมสิวให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Question)

การทา 0.5% ทิโมลอล มาลีเอท (timolol maleate) วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหลุมสิวหลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 ช่วยให้ความชุ่มชื้นของผิว (corneometry) และการสูญเสียน้ำจากผิว (TEWL) ดีขึ้นเมื่อเทียบกับ normal saline หรือไม่ โดยทำการประเมินที่ 48, 96 และ 168 ชม.

คำถามรอง (Secondary research question)

การทา 0.5% timolol maleate วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหลุมสิวหลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 ช่วยให้อรอยแดง ความบวม สะเก็ด อาการตึง และอาการคัน ดีขึ้นเมื่อเทียบกับ normal saline หรือไม่ โดยทำการประเมินที่ 48, 96 และ 168 ชม.

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ 0.5% timolol maleate ต่อการหายของแผลหลังการทำเลเซอร์รักษาหลุมสิวด้วยเลเซอร์ชนิด AFCO2 โดยการทาลงบนแผลวันละ 2 ครั้ง ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 7 วัน เทียบกับข้างที่ใช้ normal saline โดยการหายของแผลจะประเมินด้วยการวัดความเปลี่ยนแปลงของความชุ่มชื้นของผิว (corneometry) และการสูญเสียน้ำจากผิว (TEWL) ก่อนและหลังทำที่ 48, 96 และ 168 ชม. โดยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580

2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ 0.5% timolol maleate ต่อรอยแดงหลังการทำเลเซอร์ (posttreatment erythema) ด้วย colorimetry โดยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 ระหว่างข้างที่ทา 0.5% timolol maleate เทียบกับข้างที่ใช้ normal saline

3. เพื่อศึกษาความแตกต่างของผู้ป่วยหลังเลเซอร์ ระหว่างข้างที่ทา 0.5% timolol maleate เทียบกับ normal saline ด้วยการเทียบกับภาพถ่ายก่อนและหลังเลเซอร์ โดยที่ประเมิน

- การบวมของผิวหนัง (edema) ประเมินโดยใช้ 4-point grading score โดยแพทย์ผู้วิจัย

0 = no edema

1 = mild (< 25% of treated area)

2 = moderate (25-50% of treated area)

3 = severe (>50% of treated area)

- ความแดงของผิวหนัง (erythema) ประเมินโดยใช้ 4-point grading score โดยแพทย์ผู้วิจัย

0 = no erythema

1 = mild (< 25% of treated area)

2 = moderate (25-50% of treated area)

3 = severe (>50% of treated area)

- การเป็นสะเก็ด (crusting) ประเมินโดยใช้ 4-point grading score โดยแพทย์ผู้วิจัย

0 = no crusting

1 = mild (< 25% of treated area)

2 = moderate (25-50% of treated area)

3 = severe (>50% of treated area)

- อาการคัน (pruritus score) วัดโดย Visual analog scale (VAS) ตั้งแต่ 0-100 มม. ประเมินโดยอาสาสมัคร

- ความรู้สึกตึงผิว (tightness) วัดโดย VAS ตั้งแต่ 0-100 มม. ประเมินโดยอาสาสมัคร

4. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงจากการทา 0.5% timolol maleate หลังจากการทำเลเซอร์รักษา หลุมสิวด้วยเลเซอร์ชนิด AFCO2

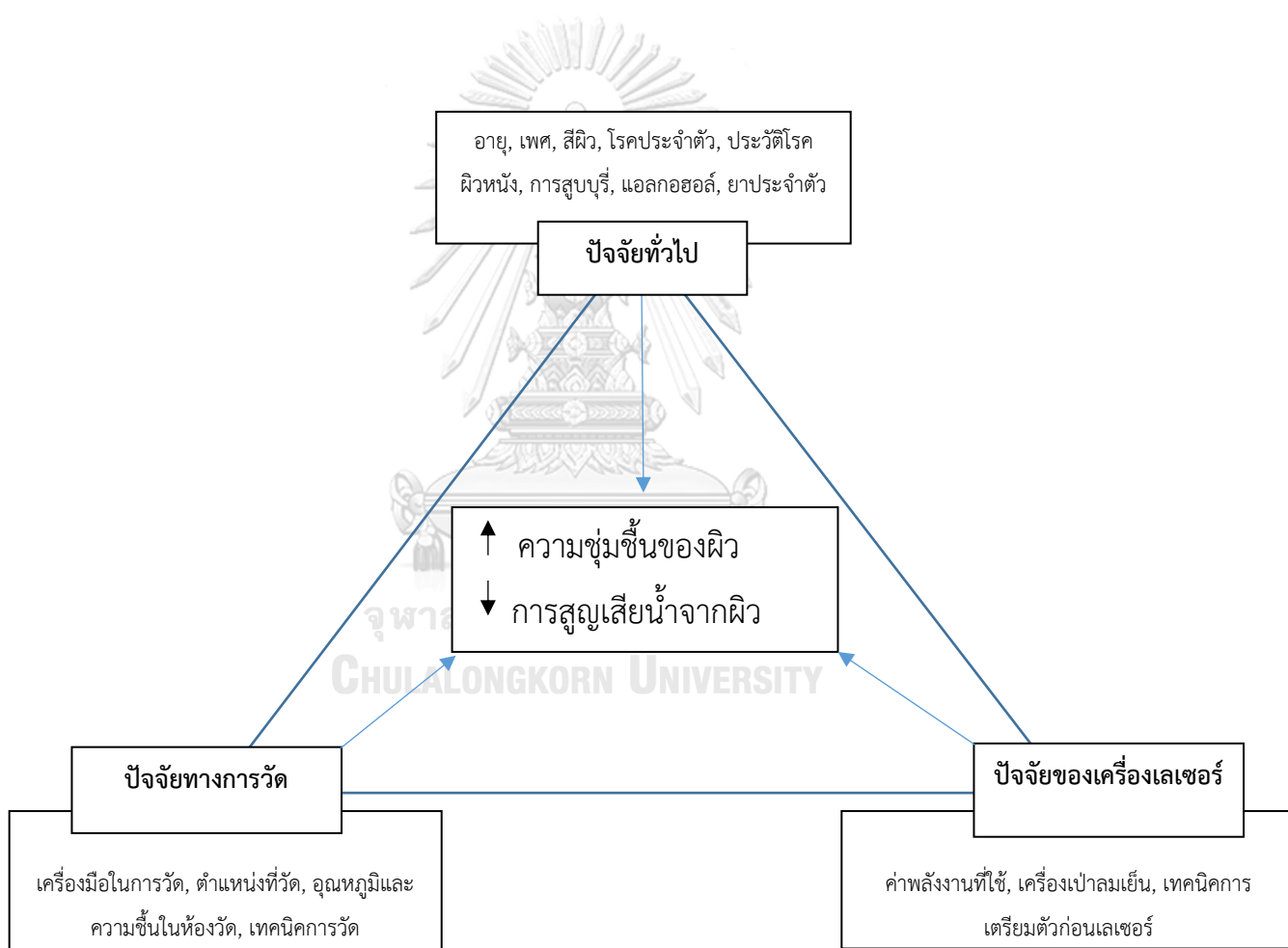
1.4 สมมุติฐาน

H0: การทา 0.5% timolol maleate วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหลุมสิวหลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 *ไม่มีความแตกต่างกัน* โดยการวัดความเปลี่ยนแปลงของความชุ่มชื้นของผิว (corneometry) และการสูญเสียน้ำจากผิว (TEWL) ก่อนและหลังทำที่ 48, 96 และ 168 ชม. เมื่อเทียบกับ normal saline

Ha: การทา 0.5% timolol maleate วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหลุมสิวหลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 มีความแตกต่างกัน โดยการวัดความเปลี่ยนแปลงของความชุ่มชื้นของผิว (corneometry) และการสูญเสียน้ำจากผิว (TEWL) ก่อนและหลังทำที่ 48, 96 และ 168 ชม. เมื่อเทียบกับ normal saline

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

เมื่อควบคุมปัจจัยทางลักษณะของประชากรตัวอย่างที่เข้าร่วมในงานวิจัย อุปกรณ์เครื่องมือ เลเซอร์ ค่าพลังงานที่ใช้ รวมถึงควบคุมวิธีการและเทคนิคการวัดค่าผิวให้เหมือนกันแล้ว การทา 0.5% timolol maleate วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหลุมสิวหลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 จะมีความแตกต่างกัน โดยการวัดความเปลี่ยนแปลงของความชุ่มชื้นของผิว (corneometry) และการสูญเสียน้ำจากผิว (TEWL) ก่อนและหลังทำที่ 48, 96 และ 168 ชม. เมื่อเทียบกับ normal saline

ในการคำนวณทางสถิติ โอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อสรุปว่า มีความแตกต่างกันของค่า corneometry และค่า TEWL ก่อนและหลังทำที่ 48, 96 และ 168 ชม. ในช่วงที่ทา 0.5% timolol maleate วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วันเมื่อเทียบกับ normal saline ทั้งที่โดยแท้จริงนั้นไม่แตกต่าง

โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความเป็นจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่าการทา 0.5% timolol maleate วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหลุมสิวหลังจากการทำเลเซอร์ ชนิด AFCO2 มีความแตกต่างกัน โดยการวัดความเปลี่ยนแปลงของค่า corneometry และ TEWL ก่อนและหลังทำที่ 48, 96 และ 168 ชม. เมื่อเทียบกับ normal saline โดยแท้จริงนั้นก็มีความแตกต่างกัน ซึ่งถือว่าผลสรุปของงานวิจัยนั้นน่าเชื่อถือ สามารถนำไปใช้เป็นสิ่งอ้างอิงหรือประยุกต์ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. ค่า corneometry คือ ระดับความชุ่มชื้นของผิว วัดค่าโดยใช้ corneometer
2. ค่า transepidermal water loss คือ ระดับการสูญเสียน้ำจากผิว วัดค่าโดยใช้ tewameter
3. ค่า colorimetry คือ ระดับสีผิว เช่น ความแดง ความเหลืองของสีผิวเป็นต้น วัดค่าโดยใช้ เครื่อง colorimeter
4. Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 (Courage & Khazaka, Köln, Germany) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวัดค่าผิวต่าง ๆ โดยมีหลายหัวสัมผัสให้เลือก เช่น corneometer, tewameter, colorimeter ดังรูปภาพที่ 1



รูปภาพที่ 1 แสดงเครื่องมือ Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 (ที่มาภาพ: <https://www.courage-khazaka.de/en/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/182-mpa-e>)

5. Visia® (Canfield Scientific, NJ, USA) เป็นเครื่องถ่ายภาพและวิเคราะห์สภาพผิวใบหน้า ซึ่งสามารถถ่ายภาพที่องศาเดียวกันในแต่ละครั้งที่มาตรวจติดตามได้ ทำให้สามารถเปรียบเทียบภาพถ่ายได้แม่นยำยิ่งขึ้น ดังรูปภาพที่ 2



รูปภาพที่ 2 แสดงเครื่องมือ Visia® (ที่มาภาพ: <https://www.canfieldsci.com/imaging-systems/visia-complexion-analysis/>)

1.8 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และแบ่งครึ่งหน้าเทียบกับยาหลอก (randomized double blind placebo-controlled trial, split face)

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หลังจากอาสาสมัครให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะซักประวัติ เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐานในแบบสอบถาม ตรวจสอบสภาพผิวหน้าและประเมินระดับความรุนแรงของหลุมสิว เพื่อคัดกรองว่าอาสาสมัครมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หากอาสาสมัครมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือก จะได้รับการพูดคุยให้ความรู้และทำความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาหลุมสิวด้วยเครื่องเลเซอร์ชนิด AFCO2 รวมถึงผลข้างเคียงหลังการทำเลเซอร์ที่พบได้ หลังจากนั้นจะลงบันทึกข้อมูลพื้นฐานก่อนการทำวิจัย โดยให้อาสาสมัครล้างหน้าด้วยน้ำเปล่า และซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิทเป็นเวลา 10 นาที ทำการวัดค่า corneometry, TEWL, colorimetry โดยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 ในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิในช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60% โดยวัดที่ตำแหน่งที่กำหนดคือ จุดตัดระหว่าง lateral canthus และ ala of nose ของแต่ละข้างบนใบหน้า จากนั้นทำการบันทึกภาพถ่าย 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia® และกล้องถ่ายรูปดิจิทัล DSLR หลังจากนั้นผู้วิจัยจะเปิดผนึกซองที่จัดเตรียมจากการทำตารางสุ่ม เพื่อแบ่งข้างของหน้าอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มได้แก่ ข้างที่ใช้ 0.5% timolol maleate และ normal saline โดยผู้ที่เตรียมซอง ทำการสุ่มและจัดเตรียมยาที่ใช้ในการวิจัยซึ่งมีลักษณะเหมือนกันจะเป็นเภสัชกรที่ไม่ได้พบกับผู้เข้าร่วมวิจัย (allocation concealment)

อาสาสมัครรับการทายาชา EMLA (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) ที่แก้มทั้งสองข้าง เป็นระยะเวลา 45-60 นาที จากนั้นทำการรักษาด้วยเครื่องเลเซอร์ชนิด AFCO2 โดยเลเซอร์ทั้ง 2 ข้างของแก้ม ครอบคลุมทั้งบริเวณหลุมสิวและบริเวณที่ไม่มีหลุมสิว และตั้งค่า parameters เดียวกันคือ pulse energy 60 mJ, 150 spots/cm², single pass และใช้เครื่องพ่นความเย็น (epidermal cooling device) ระหว่างการเลเซอร์ หลังจากเลเซอร์เสร็จสิ้น ให้อาสาสมัครทายาลงบนแก้มทันทีตามข้างที่ได้รับการสุ่ม โดยแก้มข้างหนึ่งจะได้รับการทา 0.5% timolol maleate 1 หยดทุก 2 เซนติเมตร ทั้งแก้มข้างนั้น แก้มอีกข้างทาด้วย normal saline 1 หยดทุก 2 เซนติเมตรเช่นเดียวกัน โดยเฉลี่ยใช้ประมาณ 10-15 หยดต่อข้าง ขึ้นกับพื้นที่หน้าข้างนั้น ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย หลังจากนั้นให้ทายา ติดต่อกันทุกวันวันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน นอกจากนั้นให้ทาครีมให้ความชุ่มชื้นที่จัดเตรียมไว้ให้บนแก้มทั้ง 2 ข้างให้ทั่ว วันละ 2 ครั้ง และครีมกันแดดวันละ 1 ครั้งตอนเช้า

ผู้วิจัยจะนัดมาตรวจติดตามที่ 48, 96, 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ เพื่อประเมินวัดค่าผิว corneometry, TEWL, colorimetry และทำการบันทึกภาพถ่ายด้วยเครื่อง Visia® และกล้อง

ถ่ายภาพดิจิทัล DSLR พร้อมทั้งประเมิน edema, erythema, crusting score โดยใช้ 4-point grading score และให้อาสาสมัครประเมิน pruritus score, tightness ด้วยตนเองโดยวิธี VAS ทั้งนี้ผู้วิจัยจะเป็นผู้โทรติดตามการนัดหมายครั้งต่อไปล่วงหน้าก่อนถึงวันนัดหมาย

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

1. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการ วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลที่ครบถ้วน จนเข้าใจเป็นอย่างดี สามารถตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ ภายในสถานที่ที่มีความเป็นส่วนตัว
2. อาสาสมัครสามารถซักถามรายละเอียดโครงการวิจัยทั้งหมด ก่อนตัดสินใจ
3. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการลงนามในใบรับทราบและยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ทุกคน
4. อาสาสมัครมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่มีเงื่อนไข และจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาต่อไปของอาสาสมัคร

หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)

1. ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินระดับความรุนแรงของหลุมสิวตั้งแต่อ่อนเข้าร่วมการวิจัย และได้รับการดูแลรักษาหลุมสิวด้วยเครื่องเลเซอร์ชนิด AFCO2 รวมถึงการทายาและผลิตภัณฑ์บำรุงผิวต่างๆตลอดการวิจัยเป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ
2. ผู้วิจัยจะมุ่งเน้นถึงผลประโยชน์ของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นหลัก โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการให้ความรู้และดูแลแผลหลังเลเซอร์ ทั้งนี้ความเสี่ยงอาจเกิดจากงานวิจัยที่เป็นไปได้ คืออาการบวมปวด แสบ หลังเลเซอร์ ในส่วนของผลข้างเคียงจากยาทาที่ใช้ นั้น โอกาสเกิดขึ้นน้อย และถ้าเกิดขึ้นจริง ความรุนแรงจะไม่มาก
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการปกปิดข้อมูลเกี่ยวกับตนเอง โดยไม่ระบุชื่อผู้เข้าร่วมวิจัย (identification) ในทุกขั้นตอนของการวิจัย และแบบบันทึกข้อมูลจะถูกเก็บไว้สถานที่ที่จัดไว้เป็นอย่างดี สำหรับรูปถ่ายของอาสาสมัคร จะไม่มีการระบุชื่อ-สกุล แต่จะระบุเป็นลำดับตัวเลขของผู้เข้าร่วมวิจัยแทน เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยแล้ว และถ้าไม่มีการนำรูปภาพไปตีพิมพ์ในผลงานวิชาการต่อ ก็ จะดำเนินการลบภาพจากฐานข้อมูลภายในระยะเวลา 10 ปีหลังสิ้นสุดงานวิจัย ทั้งนี้จึงมีโอกาสน้อยมากที่ข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยจะกระจายสู่สาธารณะ ในกรณีที่ต้องการเปิดเผยข้อมูล ผู้ที่ต้องการ

ข้อมูล เช่น แพทย์ พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์อื่น ๆ ผู้มีอำนาจตามกฎหมาย หรือนักวิจัยอื่น จะทำได้ต่อเมื่อได้รับอนุญาตจากผู้เข้าร่วมวิจัย และในกรณีที่มีการนำไปตีพิมพ์ในผลงานวิชาการ จะมีการปกปิดเพื่อป้องกันไม่ให้สืบทราบได้ว่าเป็นผู้เข้าร่วมวิจัยคนใด

4. ในกรณีที่มีปัญหาจากผลของการดำเนินการตามโครงการวิจัย อาสาสมัครสามารถติดต่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยได้โดยตรง

หลักความยุติธรรม (Justice)

การวิจัยนี้รวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นแผลเป็นหลุมสิวทั้งหมด มีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกชัดเจน โดยเกณฑ์การคัดออก คำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก นอกจากนี้มีการสุ่มผู้เข้าร่วมทดลองเข้ากลุ่มรักษา โดยที่ผู้ทำการสุ่มจะไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการวิจัย การให้รักษาใด ๆ จะไม่คำนึงถึง เพศ เชื้อชาติ ศาสนา หรือเศรษฐกิจฐานะของผู้เข้าร่วมวิจัย

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าสู่โครงการวิจัยอาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรไทยทั้งหมดเนื่องจากตัวอย่างผู้ป่วยได้มาจากในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงโรงพยาบาลเดียว และไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยด้วยวิธีแบบสุ่ม

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ทราบถึงประสิทธิภาพของ 0.5% timolol maleate ในแง่ของการสมานแผลหลังเลเซอร์หลุมสิว ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการดูแลที่ชัดเจน การศึกษานี้จึงเป็นการค้นหาวิธีใหม่ในการดูแลแผลหลังเลเซอร์ ซึ่งน่าจะมีบทบาทมากขึ้นในอนาคต

2. แพทย์ผู้วิจัยสามารถนำองค์ความรู้จากงานวิจัยในเรื่องการดูแลแผลหลังเลเซอร์ไปเผยแพร่ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังหรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น (Obstacles)

การวิจัยนี้ต้องให้ยา/ครีมแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัย ทายาไม่สม่ำเสมอได้ ผู้วิจัยจะดำเนินการอธิบาย แนะนำ ทำความเข้าใจกับผู้เข้าร่วมวิจัยโดยละเอียด ผู้ช่วยวิจัยจะมีการโทรศัพท์แจ้งยืนยันการนัดหมายก่อนถึงวันนัด 1 วัน และมีการตรวจสอบปริมาณยา ก่อนและหลังใช้

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (Strategies to solve the problems)

จากรายงานที่ผ่านมา ยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการทา 0.5% timolol maleate แต่อย่างไรก็ดี ผู้ทำการวิจัยได้มีการตัดผู้ที่มีประวัติความดันสูง และหอบหืด ในเกณฑ์คัดออกแล้ว ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงในระหว่างการทำกรวิจัย แพทย์ผู้ทำวิจัยจะทำการรักษาผลข้างเคียง และจะมีการติดตามอย่างใกล้ชิด โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายตลอดการรักษา หากเกิดความผิดปกติหรืออาการไม่พึงประสงค์ขึ้นจากการรักษา ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถติดต่อผู้วิจัยทุกเมื่อ



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

หลุมสิว การประเมิน และการรักษา

แผลเป็นจากสิวนั้นแบ่งเป็นหลุมสิว (atrophic acne scars) และแผลเป็นนูน (hypertrophic acne scars) โดยร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยแผลเป็นจากสิวนั้นเป็นแผลเป็นชนิดหลุมสิว ซึ่งแบ่งเป็น icepick, rolling และ boxcar scars¹⁰

สำหรับการประเมินความรุนแรงหลุมสิว นั้นมีวิธีการประเมินได้หลายแบบ หนึ่งในวิธีที่เป็นที่นิยมได้แก่การใช้ qualitative scarring grading system ซึ่งสามารถแบ่งได้ดังตารางที่ 1

Grade	Level of disease	Characteristics	Example of scars
1	Macular	Erythematous, hyper- หรือ hypopigmented flat marks	Flat marks
2	Mild	Mild atrophy ไม่เห็นในระยะ 50 ซม.	Mild rolling/pitting scars
3	Moderate	Moderate atrophy เห็นได้ในระยะ 50 ซม. แต่ยังสามารถทำให้แบนราบลงด้วยการ manual stretching	Boxcar scars
4	Severe	Severe atrophy เห็นได้ในระยะ 50 ซม. และไม่สามารถทำให้แบนราบลงด้วยการ manual stretching	Deep boxcar/pitting scars

ตารางที่ 1 แสดงการประเมินหลุมสิวด้วยวิธี qualitative scarring grading system¹¹

ปัจจุบันการรักษาหลุมสิวนั้นทำได้หลายวิธี อาทิ การลอกผิวด้วยกรด (chemical peels), การกรอผิว (dermabrasion), การตัดผังฝี (subcision), การฉีดสารเติมเต็ม (tissue augmenting agents) และ การรักษาด้วยเลเซอร์ (laser resurfacing)¹²

Ablative fractional carbon dioxide laser ในการรักษาหูดผิวหนัง

การเลเซอร์หูดผิวหนังนั้นเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและกำลังเป็นที่นิยม โดยเลเซอร์ชนิด AFCO2 ซึ่งเป็นเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน ถือเป็นหนึ่งในเลเซอร์ที่มีประสิทธิภาพและมีใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาหูดผิวหนัง¹³ โดยใช้ลำแสงเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 10,600 นาโนเมตร ทำให้ผิวหนังส่วนบน อันได้แก่ หนังกำพร้า (epidermis) และหนังแท้ส่วนบน (upper dermis) ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยความร้อนจากแสงเลเซอร์ โดยเรียกผิวหนังที่โดนความร้อนส่วนนี้ว่า microthermal treatment zone และถูกล้อมรอบด้วยผิวหนังที่ปกติ ทั้งนี้พลังงานความร้อนที่ลงสู่ผิวหนังส่วนบนนี้จะกระตุ้นให้เกิดการสร้างคอลลาเจน (collagenosis) และเปลี่ยนแปลงต่อเส้นใยคอลลาเจน (collagen remodeling)^{3,4} ส่งผลช่วยให้หูดผิวหนังตื้นขึ้นได้ เนื่องจากเลเซอร์ชนิดนี้ ก่อให้เกิดแผลบนผิวหนังส่วนบน ในช่วงแรกหลังการทำเลเซอร์จึงพบ skin barrier function สูญเสียไป ทำให้เกิดการสูญเสียน้ำออกจากชั้นผิว (transepidermal water loss)⁶ และยังพบรอยแดง บวม และสะเก็ดตามหลังการเลเซอร์ได้ โดยช่วงระยะเวลาตั้งแต่หลังเลเซอร์จนถึงแผลตกสะเก็ดและหายดี (recovery time) นั้นใช้ระยะเวลาประมาณ 7-10 วัน การดูแลหลังการเลเซอร์จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยให้แผลสมานตัวเร็วขึ้น และป้องกันผลแทรกซ้อนที่จะตามมา^{5,7} สำหรับผลข้างเคียงด้านอื่นที่เกิดขึ้นได้หลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 คือ ภาวะ post inflammatory hyperpigmentation (PIH) จากการศึกษาของ L.Huang และคณะ พบว่าการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิด AFCO2 นั้นสามารถเกิด PIH ได้สูงถึงร้อยละ 50 และถ้าเลเซอร์ในผู้ป่วยที่มีผิวสีคล้ำ (Fitzpatrick skin type V-VI) ก็จะมีโอกาสเกิดได้เพิ่มขึ้น ทั้งนี้ส่วนใหญ่มักหายภายใน 1 เดือนหลังเลเซอร์⁵ โดยการศึกษาของ Nutjira และคณะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการทาครีมความชุ่มชื้นอย่างเดียวก่อนเลเซอร์ชนิด AFCO2 นั้น เกิดภาวะ PIH ประมาณร้อยละ 75 ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีการทาครีมความชุ่มชื้นก่อนเลเซอร์ประมาณ 2 วัน แล้วต่อด้วยครีมความชุ่มชื้นจนตกสะเก็ดนั้น เกิดภาวะ PIH ที่น้อยกว่าคือ ประมาณร้อยละ 40¹⁴

กระบวนการหายของแผล (wound healing)^{15,16}

โดยปกติแล้วกระบวนการหายของแผลจะแบ่งหลัก ๆ เป็น 3 ระยะคือ

1. Inflammation phase (6 วันแรก) ระยะนี้จะมีการเคลื่อนที่ของ inflammatory cell จำนวนมาก โดยอาศัย cytokines ต่าง ๆ เช่น epidermal growth factor, insulin like growth factor, platelet-derived growth factor และ transforming growth factor beta ทั้งนี้ยังกระตุ้นกระบวนการการเกิด epithelialization อีกด้วย

2. Proliferative phase (เริ่มที่ 72 ชม. จนถึงประมาณ 6 สัปดาห์) ระยะนี้จะมีการเพิ่มขึ้นของ fibroblast และมีการสร้าง collagen, ground substance, angiogenesis รวมถึง epithelialization

3. Matrix remodeling phase (3 สัปดาห์ขึ้นไป) ระยะนี้ จะมีการจัดเรียงคอลลาเจนใหม่ มีการสร้างคอลลาเจนลดลง และทำลายคอลลาเจนมากขึ้น โดยอาศัยเอนไซม์ matrix metalloproteinase การทำลายคอลลาเจนจะค่อย ๆ เข้าสู่ภาวะสมดุลของการสร้างและการทำลาย

จะเห็นได้ว่ากระบวนการการเกิด epithelialization นั้นเป็นกระบวนการที่สำคัญในการเกิด wound healing และเกิดตั้งแต่ช่วงแรกของการหายของแผล โดยอาศัยการเคลื่อนที่ของเซลล์คีราติโนไซต์ (keratinocyte migration) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่เซลล์คีราติโนไซต์จะเคลื่อนที่มาจากบริเวณขอบแผล และในส่วนของ skin appendage (hair follicles, sebaceous glands, sweat glands) ที่ยังหลงเหลืออยู่ในบาดแผล มาเติมเต็มผิวหนังส่วนบนที่เสียหายไป โดยการกระตุ้นของ growth factor ต่าง ๆ นอกจากนี้กระบวนการ epithelialization ยังเกิดได้ดีในแผลที่มีความชุ่มชื้น

Keratinocytes and beta-adrenergic receptors

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro study) พบว่าการที่จะกระตุ้น keratinocyte migration นั้นต้องอาศัย growth factor ต่าง ๆ เช่น epidermal growth factor, transforming growth factor-beta, keratinocyte growth factor และ fibroblast growth factor ซึ่ง growth factor เหล่านี้จะไปกระตุ้น pathway ที่สำคัญต่อการเกิด keratinocyte migration หนึ่งใน pathway ที่สำคัญคือ mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway โดยต่อมาพบว่าเซลล์คีราติโนไซต์ มี beta-adrenergic receptor ซึ่ง Jin Chen และคณะ ได้ทำการทดลองในหลอดทดลองแล้วพบว่า การกระตุ้น beta-adrenergic receptor บน เซลล์คีราติโนไซต์ ทำให้เกิดการยับยั้ง keratinocyte migration rate โดยเกิดจากการยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ใน MAPK signaling pathway⁸ ต่อมา Pullar CE และคณะได้ทำการทดลองเพิ่มเติมโดยนำ normal human keratinocyte มาเลี้ยงในหลอดทดลอง จากนั้นทำให้เกิด scratch wound พบว่าในหลอดทดลองที่ใส่ timolol ซึ่งเป็น nonselective beta-blocker นั้น สามารถเพิ่ม wound healing rate ใน scratch wound และกระตุ้น keratinocyte migration rate ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยกระบวนการดังกล่าวนี้เกิดจากการกระตุ้นผ่าน extracellular signal-regulated kinase phosphorylation ซึ่งอยู่ใน MAPK signaling pathway⁹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sivamani RK และคณะ¹⁷

Timolol in wound healing (efficacy and safety)

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาหยอด timolol ต่อ wound healing ในการรักษาภาวะแผลเรื้อรังบริเวณขา ที่ทำโดย Thomas และคณะ ในอาสาสมัคร 60 ราย โดยการหยอด 0.5% timolol maleate ลงบนแผล 1 หยดทุก ๆ 2 เซนติเมตร วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 3 เดือน เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งทำ routine wound care ตามปกติ พบว่าในกลุ่มที่ใช้ยาหยอด timolol นั้น ขอบแผลแคบลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) อีกทั้งยังไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ timolol¹⁸ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jennifer และคณะ¹⁹ ที่ได้ทำการรักษาแผลเรื้อรังบริเวณหลังของผู้ป่วยรายหนึ่งด้วย 0.5% timolol maleate โดยทาบริเวณแผลทุกวันเป็นระยะเวลา 2 เดือนจนเกิด complete epithelialization เช่นเดียวกับการศึกษาของ Beroukhim²⁰ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใน acute wound injury ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Mohs surgery และยินยอมที่จะให้แผลหายโดย secondary intention จำนวน 6 ราย โดยทำการหยอด 0.5% timolol maleate ลงบนแผล 1 หยดทุก ๆ 2 เซนติเมตร วันละครั้ง เทียบกับกลุ่มที่หยอด normal saline เป็นระยะเวลา 13 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่หยอด timolol นั้นให้การหายของแผลที่ดีกว่ากลุ่มควบคุม²¹ ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2

ผู้วิจัย	ปี	จำนวน คนไข้	ประเภทคนไข้	สารที่ใช้	วิธีใช้	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ผล
Dabiri และคณะ ²¹	2017	6 ราย	Post Mohs surgery	0.5% timolol maleate	1 หยดทุก 2 ชม. ของแผล วันละครั้ง	13	more cosmetically favorable wound healing in treatment group
Thomas และคณะ ¹⁸	2017	60 ราย (กลุ่ม ทดลอง30 ราย,กลุ่ม ควบคุม 30 ราย)	chronic leg ulcers	0.5% timolol maleate	1 หยดทุก 2 ชม. ของแผล วันละครั้ง	12	completely epithelialized
Beroukhim ²⁰	2014	1 ราย	nonhealing scalp wound	0.5% timolol maleate	3-4 หยด วัน ละครั้ง	16	completely epithelialized
Jennifer และคณะ ¹⁹	2012	1 ราย	refractory wound on back (26 cm ²)	0.5% timolol maleate	3-4 หยด วัน ละครั้ง	8	completely epithelialized

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ topical timolol ต่อ wound healing

นอกจากนี้การที่ยา timolol เป็น nonselective beta-blocker นั้น ทำให้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง beta1 และ beta 2 receptor ซึ่งการยับยั้ง beta 2 receptor จะส่งผลให้เกิด vasoconstriction ได้ สามารถลดความแดงได้ ทั้งนี้ vasoconstriction ที่เกิดขึ้นนั้นยังเป็นหนึ่งในกลไกที่อธิบายถึงหลักการที่มีการใช้ยา timolol ในรูปแบบการทาในการรักษา infantile hemangioma อีกด้วย อันประกอบไปด้วย 1.vasoconstriction 2.inhibition of angiogenesis or vasculogenesis และ 3.induction of apoptosis of capillary endothelial cell ทำให้สามารถลดขนาดก้อนและความแดงของ infantile hemangioma ได้²²

สำหรับในด้านความปลอดภัย timolol maleate นั้นเป็นยาหยอดตาที่ใช้ในการรักษาต้อหินมาอย่างยาวนาน ซึ่งมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง^{23,24} โดยต่อมาเริ่มมีการนำ timolol มาใช้เป็นยาทาสำหรับการรักษาผู้ป่วย infantile hemangioma²⁵ สำหรับความปลอดภัยในการใช้ timolol มาทาบริเวณผิวหนังนั้น มีการศึกษาในทารกที่เป็น infantile hemangioma จำนวน 691 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 4 เดือน พบว่า การทา 0.5% timolol maleate วันละ 2-3 ครั้ง แม้ว่าจะทาบริเวณ mucosa หรือ ulcerated area เป็นระยะเวลา 5 เดือน ก็ไม่พบผลข้างเคียงจากการทา²⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Roslyn et al. ซึ่งได้ทำการศึกษาระดับ timolol plasma level ในคนไข้ที่ใช้ topical timolol เปรียบเทียบในกลุ่มที่มีการทาแผลเป็นแผล chronic wound กับกลุ่มที่ใช้เป็นยาหยอดตาในคนไข้ glaucoma โดยได้ทำการเจาะเลือดวัดระดับ timolol plasma level หลังจากที่มีการใช้ 1 ชั่วโมงทั้งสองกลุ่ม พบว่าระดับ timolol plasma level ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม และไม่พบภาวะ bradycardia หรือ wheezing ในทั้งสองกลุ่มตลอดการช่วงที่มีการใช้ยา ซึ่งสนับสนุนว่า การใช้ timolol ทาลงบนแผลนั้น มีความปลอดภัยไม่ต่างจากการใช้เป็นยาหยอดตาในคนไข้ glaucoma²⁷

Active ingredient in timolol

ยา 0.5% timolol maleate นั้นมีชื่อทางการค้ามากมาย เช่น Alcon, Timoptic, Apo-Timop, Istalol ซึ่งล้วนมี active ingredient ที่เท่ากันคือ มี timolol maleate 6.8 mg/ml²⁸

Corneometry and transepidermal water loss

การสมานของแผลที่ตื้นนั้น จะทำให้เกิด skin barrier function ที่ดีขึ้น สำหรับการวัด skin barrier function โดยทั่วไปใช้ corneometry และ transepidermal water loss (TEWL) ซึ่ง corneometry นั้นเป็นการวัดความชุ่มชื้นของผิวหนัง โดยอาศัยหลักการของการวัดความจุไฟฟ้า (capacitance) ซึ่งหมายถึงความสามารถในการเก็บประจุไฟฟ้า หลักการของเครื่องมือคือ ประกอบด้วย capacitor ซึ่งเป็นแผ่นโลหะ 2 แผ่นหุ้มด้วยตัวกลางเป็นฉนวนไฟฟ้า เมื่อทำการต่อเข้ากับแหล่งจ่ายไฟ จะทำให้มีความสามารถในการเก็บประจุไฟฟ้าขึ้น โดยน้ำในผิวหนังจะแปรผันตรงกับค่าความจุไฟฟ้านี้ ซึ่งค่าที่ได้จะมีหน่วยเป็น arbitrary units (a.u.) การประเมินปริมาณน้ำในผิวหนังโดยใช้ค่าความจุไฟฟ้าผิวหนัง ถือเป็นมาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลาย²⁹ สำหรับค่าความชุ่มชื้นผิวหนังโดยทั่วไปให้คำนิยามดังนี้³⁰

Very dry skin	<30 a.u.
Dry skin	30-40 a.u.
Normal skin	>40 a.u.

ส่วน TEWL คือการวัดการสูญเสียน้ำจากผิว โดยใช้หลักการวัดปริมาณไอน้ำที่ระเหยจากผิวหนังเทียบกับบริเวณที่อยู่ห่างออกไปภายในท่อของเครื่องมือที่ใช้วัด ซึ่งจะมีหน่วยเป็น กรัมต่อตารางเมตรต่อชั่วโมง ($\text{g/m}^2\text{xh}$)^{31,32}

สำหรับข้อปฏิบัติในการวัด โดยทั่วไปจะแนะนำให้วัดที่อุณหภูมิห้องประมาณ 18-21 องศาเซลเซียส ความชื้นห้องประมาณ 40-60% และให้ผู้ถูกวัดล้างหน้าแล้วเช็ดให้แห้งประมาณ 10-15 นาที ก่อนทำการวัด ข้อดีของการประเมินผิวด้วย corneometer และ TEWL คือ วัดผลได้อย่างรวดเร็ว, ใช้ง่าย, วัดซ้ำได้บ่อย ๆ , non-invasive, ค่าที่วัดได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ และเป็นมาตรฐานการวัดที่ใช้ในทางผิวหนัง ส่วนข้อจำกัดคือ ตำแหน่งที่วัดควรเป็นตำแหน่งเดิมเพื่อให้ค่าที่ได้มีความแม่นยำ, และควรตั้งอุณหภูมิห้องและความชื้นห้องที่ใกล้เคียงกันในการวัดแต่ละครั้ง³³

Diurnal variations in skin hydration and TEWL

นาฬิกาชีวภาพ (circadian rhythm) นั้นคือลักษณะทางชีววิทยาตลอด 24 ชั่วโมงที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา เพื่อควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย เช่นเดียวกับระบบผิวหนังซึ่งก็มีนาฬิกาชีวภาพของตัวเอง ทำให้ skin barrier function นั้นมีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาของแต่ละวัน³⁴ Yosipovitch และคณะ ได้ทำการวัดความชุ่มชื้นผิว (โดยใช้เครื่อง corneometer) และวัดค่า TEWL ในอาสาสมัคร 16 ราย โดยวัดทุก 2 ชั่วโมง ตลอด 24 ชั่วโมง ในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิที่ 21 องศาเซลเซียส และความชื้นที่ 40-60 % ซึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ TEWL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงเวลากลางคืนเมื่อเทียบกับกลางวันในทุกตำแหน่งที่ทำการวัด (หน้าผาก ท้องแขน หลังส่วนบน และหน้าแข้ง) ส่วนความชุ่มชื้นผิวนั้นไม่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของแต่ละช่วงเวลา แต่อย่างไรก็ตามความชุ่มชื้นผิวนั้นมีค่าสูงสุด และต่ำสุดอยู่ที่เวลา 4.00 น. และ 22.00 น. ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผิวหนังนั้นมี skin barrier function ที่เพิ่มขึ้นในช่วงเวลากลางวัน และลดลงในช่วงเวลากลางคืน³⁵

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้น คุณสมบัติของ timolol ซึ่งเป็น nonselective beta-blocker นั้น สามารถกระตุ้น keratinocyte migration rate ส่งผลให้เกิด re-epithelialization และ promote skin wound healing รวมถึงความปลอดภัยในการใช้เป็นยาทาบนผิวหนัง จึงน่าจะ

สามารถนำมาใช้ในการช่วยสมานแผลหลังการทำเลเซอร์ได้ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่จะเป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มปกปิดข้อมูลทั้งสองด้าน (double-blind, split face, randomized controlled trial) ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ topical timolol ต่อการหายของแผลหลังการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 ในการรักษาหลุมสิว ซึ่งสามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาแผลหลังเลเซอร์ให้ดียิ่งขึ้นได้



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. อายุ 18-50 ปี ทั้งชายและหญิง
2. มีแผลเป็นชนิดหลุมสิวทั้งสองข้างของใบหน้า ไม่น้อยกว่า 3 เดือน
3. สามารถเข้าร่วมจนจบการวิจัย ตลอดระยะเวลา 1 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (Exclusion Criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยเพศหญิงที่วางแผนตั้งครรภ์ ตั้งครรภ์อยู่ หรือกำลังให้นมบุตร
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าหาหาเรตินอยด์ในช่วง 1 เดือนก่อนการทำวิจัย
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่รับประทานยา isotretinoin ในช่วง 3 เดือนก่อนการทำวิจัย
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการฉีด botulinum toxin, filler, collagen, ไขมัน หรือสารเติมเต็มอื่น ๆ ในช่วง 3 เดือนก่อนการทำวิจัย
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีประวัติผื่นแพ้แสง หรือ รับประทานยาที่เป็น photosensitive drugs
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีประวัติเป็นโรคสะเก็ดเงิน ความดันสูง และ หอบหืด
7. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีประวัติแพ้ยาชา, ยาหรือส่วนประกอบของ 0.5% timolol solution
8. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีประวัติเป็นเริม (herpes simplex infection), และผื่นผิวหนังอักเสบ (active dermatitis) ในช่วง 3 เดือนก่อนการทำวิจัย หรือมีประวัติมีระแวงผิวหนัง
9. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิว Fitzpatrick skin type V-VI
10. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด หรือ NSAIDs ในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนการทำวิจัย

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังไม่เคยมีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา timolol maleate ต่อการหายของแผลหลังการรักษาด้วยเครื่องเลเซอร์มาก่อน ผู้วิจัยจึงได้ทำโครงการศึกษานำร่อง (pilot study) ในอาสาสมัคร 6 ราย และเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ split-face study ซึ่งถือเป็น two dependent sample จึงได้ใช้สูตรการคำนวณตัวอย่าง

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

โดย Δ = expected mean difference

σ = SD of the difference

การคำนวณตัวอย่าง คำนวณจากค่า corneometry และ TEWL ที่ 168 ชั่วโมง เนื่องจากทั้ง 2 ค่านี้เป็นตัวแทนของ skin barrier function ซึ่งส่งผลต่อการหายของแผลทั้งคู่ เมื่อคำนวณได้ขนาดตัวอย่างจากทั้ง 2 ค่านี้แล้วจึงใช้ขนาดตัวอย่างที่มากที่สุด โดยอ้างอิงค่า SD มาจากการศึกษาโครงการนำร่อง จึงขอกำหนดค่า ดังต่อไปนี้

α = 0.05

β = 0.2, power = 0.8

1. กรณีคำนวณตัวอย่างจากค่า corneometry

ค่า corneometry ข้างที่ทา timolol Mean = 19.73, SD = 18.55

ค่า corneometry ข้างที่ทา NSS Mean = 6.06, SD = 19.84

ค่า difference ของ 2 กลุ่ม Mean = 13.67, SD = 14.95

Expected mean difference = 10

และใช้สูตรการคำนวณอ้างอิงจากโปรแกรม STATA version 15.1 (StataCorp. College Station, TX) จะได้ค่าดังนี้

Number of participants = 20

2. กรณีคำนวณตัวอย่างจากค่า TEWL

ค่า TEWL ข้างที่ทา timolol Mean = -3.8, SD = 3.53

ค่า TEWL ข้างที่ทา NSS Mean = 0.5, SD = 3.8

ค่า difference ของ 2 กลุ่ม Mean = -4.23, SD = 5.2

Expected mean difference = 5

และใช้สูตรการคำนวณอ้างอิงจากโปรแกรม STATA version 15.1 จะได้ค่าดังนี้

Number of participants = 5

ดังนั้นจึงใช้ขนาดตัวอย่างที่มากที่สุด ซึ่งได้จำนวนอาสาสมัคร 20 คน

คำนวณเพื่อป้องกัน dropout 25% ได้จำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 25 คน

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. แพทย์ผู้วิจัยรวบรวมผู้ป่วยหลุมสิว ที่มารักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนกผิวหนัง ภาปร 14 โดยประสานงาน ขอความร่วมมือจากแพทย์ท่านอื่นและทำการประชาสัมพันธ์จากแผ่นประกาศที่ติดไว้ในที่รพ.จัดให้ ร่วมด้วย

2. แพทย์ผู้วิจัยอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาและขอความยินยอมจากผู้เข้าร่วมงานวิจัย

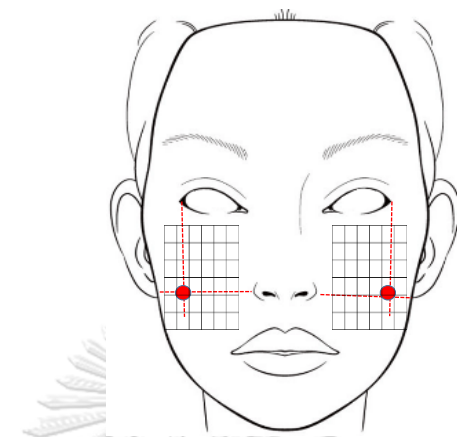
3. เมื่อผู้เข้าร่วมงานวิจัยลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้ว แพทย์ผู้วิจัยตรวจสอบเกณฑ์ในการคัดเลือก ตามที่กำหนดอีกครั้ง และมีขั้นตอนการวิจัยดังนี้

Visit 1 ดังรูปภาพที่ 5

- แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลต่าง ๆ จากผู้เข้าร่วมงานวิจัยตามแบบเก็บข้อมูล 1 (CRF 1, ภาคผนวก ก)

- ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการทำความสะอาดใบหน้า ด้วยน้ำเปล่าและซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิทเป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1ทำการวัดค่า TEWL, corneometry, colorimetry โดยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 (Courage & Khazaka, Köln, Germany) ในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิในช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้น

ในช่วง 40-60% โดยวัดที่ตำแหน่งจุดตัดระหว่าง lateral canthus และ ala of nose ของแต่ละข้างบนใบหน้า ซึ่งกำหนดเป็นจุดอ้างอิงในการวัดทุกครั้ง ดังรูปภาพที่ 3

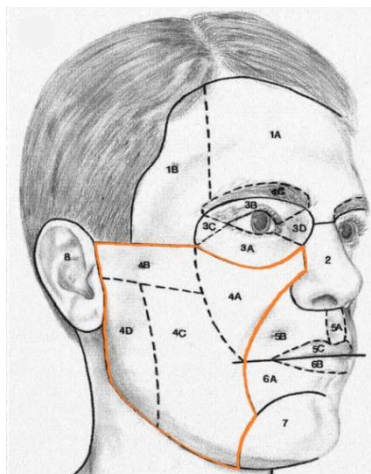


รูปภาพที่ 3 แสดงตำแหน่งที่ทำการวัดค่าผิว (reference point)

- กรณีที่ตำแหน่งที่วัดนั้นตรงกับตำแหน่งหลุมสิวที่เห็นได้ชัดว่าแตกต่างจากอีกข้าง (ต่างกันอย่างน้อย 2 เกรด) ให้ขยับตำแหน่งที่จะวัดออกไปทาง lateral ต่อจุดนั้น 1 ซม. (สำหรับข้างที่ severe กว่า) พร้อมทั้งระบุไว้ในแบบเก็บข้อมูล 1 (CRF 1, ภาคผนวก ก)

- แพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ทำการบันทึกภาพถ่าย 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia® (Canfield Scientific, NJ, USA) และกล้องถ่ายรูปดิจิทัล (Nikon D7200, Nikon Corporation, Tokyo, Japan)

- แพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ทำการวัดพื้นที่แก้มแต่ละข้างที่จะทำการเลเซอร์ โดยใช้แผ่นพลาสติกใสทาบลงบนแก้มแต่ละข้าง แล้ววาดขอบเขตของแก้มลงไป หลังจากนั้นจึงนำแผ่นพลาสติกนั้นไปคำนวณหาพื้นที่อีกที โดยพื้นที่ ๆ จะวัดจะเป็นบริเวณ cheek unit ตาม facial aesthetic units ซึ่งครอบคลุมพื้นที่ส่วน medial subunit (4a), zygomatic subunit (4b), lateral subunit (4c) และ buccal subunit (4d) ดังรูปภาพที่ 4



รูปภาพที่ 4 แสดงบริเวณ cheek unit ตาม facial aesthetic unit³⁶

- แพทย์ผู้วิจัยเปิดฉีกซองที่จัดเตรียมจากการทำตารางสุ่ม เพื่อแบ่งข้างของหน้าอาสาสมัคร เป็น 2 กลุ่มได้แก่ ข้างที่ใช้ 0.5% timolol maleate (Novartis, Belgium) และ normal saline โดยผู้ที่เตรียมซอง ทำการสุ่มและจัดเตรียมยาที่ใช้ในการวิจัยให้มีลักษณะเหมือนกันจะเป็นเภสัชกรที่ไม่ได้พบกับผู้เข้าร่วมวิจัย (allocation concealment)

- ผู้เข้าร่วมการวิจัย รับการทายา EMLA® (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%; Karlsgoga, Sweden) ที่แก้มทั้งสองข้าง เป็นระยะเวลา 45-60 นาที

- หลังจากนั้นแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 2 ให้การรักษาด้วยเครื่อง AFCO2 laser (eCO2, Lutronic, USA) โดยเลเซอร์ทั้ง 2 ข้างของแก้ม ครอบคลุมทั้งบริเวณหลุมสิวและบริเวณที่ไม่มีหลุมสิว และตั้งค่า parameters เดียวกัน คือ pulse energy 60 mJ, 150 spots/cm², single pass และใช้เครื่องพ่นความเย็น (Cryo 6, ZimmerMedizinSystems, USA) ระหว่างการเลเซอร์

- ทายาลงบนแก้มทันทีหลังเลเซอร์ ตามข้างที่ได้รับการสุ่ม โดยแก้มข้างหนึ่งจะได้รับการทา 0.5% timolol maleate 1 หยดทุก 2 เซนติเมตร ทัวแก้มข้างนั้น หลังจากนั้นให้ล้างมือด้วยน้ำเปล่า ให้สะอาดพร้อมเช็ดให้แห้ง แล้วทาน้ำเกลือ (normal saline) ลงบนแก้มอีกข้าง 1 หยดทุก 2 เซนติเมตรให้ทั่วแก้มเช่นเดียวกัน โดยเฉลี่ยใช้ประมาณ 10-15 หยดต่อข้าง ขึ้นกับพื้นที่หน้าข้างนั้น ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย หลังจากนั้นให้ทายา ติดต่อกันทุกวันวันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน

- ทาครีมให้ความชุ่มชื้นที่จัดเตรียมไว้ให้ บนแก้มทั้ง 2 ข้างให้ทั่ว วันละ 2 ครั้ง และครีมกันแดดวันละ 1 ครั้งตอนเช้า

Visit 2, 3, 4 (48, 96, 168 hr) ดังรูปภาพที่ 6

- แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลต่าง ๆ จากผู้เข้าร่วมงานวิจัยตามแบบเก็บข้อมูล 2 (CRF 2, ภาคผนวก ข)

- ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการทำความสะอาดใบหน้า ด้วยน้ำเปล่าและซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิทเป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ทำการวัดค่า TEWL, corneometry, colorimetry โดยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 ในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิในช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60%

- แพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ทำการบันทึกภาพถ่าย 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia® และกล้องถ่ายภาพรูปดิจิทัล

- ผู้เข้าร่วมการวิจัยประเมิน pruritus score (Visual analog scale, VAS), tightness (VAS) ด้วยตนเอง

- แพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ประเมิน edema, erythema, crusting score โดยใช้ 4-point grading score

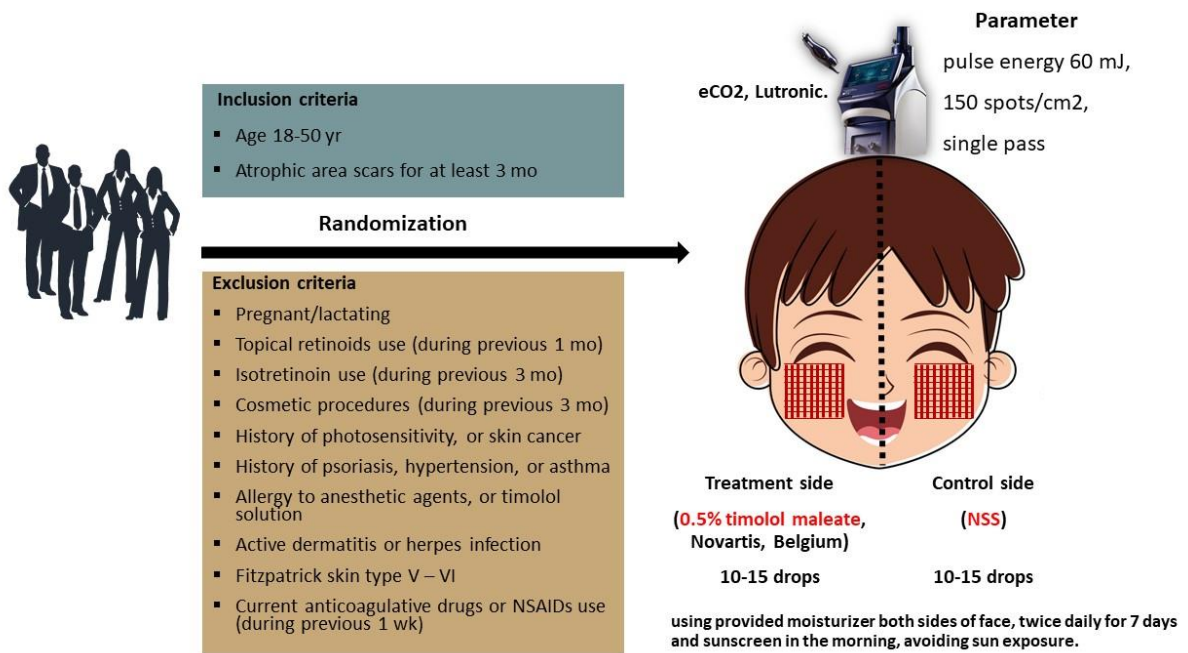
0 = no reaction

1 = mild (< 25% of treated area)

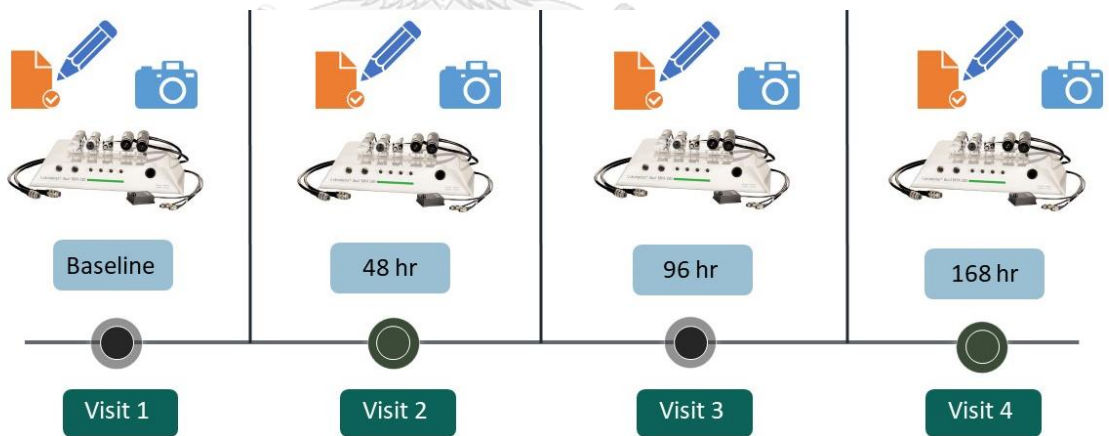
2 = moderate (25-50% of treated area)

3 = severe (>50% of treated area)

- ใน visit ที่ 4 ทำการชั่งน้ำหนักขวดยา ทั้ง 2 ขวดที่อาสาสมัครได้ไป หลังจากนั้นนำไปเทียบกับน้ำหนักก่อนใช้ เพื่อคำนวณปริมาณยาที่ใช้ไปว่าใช้ใกล้เคียงกันในแต่ละข้างหรือไม่



รูปภาพที่ 5 แสดงวิธีการดำเนินงานวิจัยโดยสังเขป ช่วงที่1



รูปภาพที่ 6 แสดงวิธีการดำเนินงานวิจัยโดยสังเขป ช่วงที่2

3.3 การรวบรวมข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป
2. ข้อมูลวัดค่าทางผิวหนังจากเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 : corneometry, TEWL, colorimetry
3. ข้อมูลที่ประเมินโดยอาสาสมัคร: pruritus score (VAS), tightness score (VAS)
4. ข้อมูลที่ประเมินโดยแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1: edema, erythema, crusting score
5. ข้อมูลภาพถ่ายจากเครื่อง Visia® และกล้องถ่ายรูปดิจิทัล DSLR

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ข้อมูลอายุ เพศ ระดับความรุนแรงของหลุมสิว Fitzpatrick skin type สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square Test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย paired T – Test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้การแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Mann-Whitney U Test โดยผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 (Windows, IBM Corp., Armonk, NY) ดังแสดงในตารางที่ 3

ชนิดของข้อมูล	การวิเคราะห์	สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์
1. categorical data 1.1 sex, acne scar severity, Fitzpatrick skin type.	Proportion, percentage	Descriptive analysis
1.2 score: erythema, edema, crusting	Proportion, percentage	Wilcoxon signed ranks test, หรือ logistic regression (ขึ้นกับการกระจายของข้อมูล)
2. continuous data age, corneometry, TEWL, colorimetry score: pruritus (VAS), tightness (VAS)	Mean (SD), median, (IQR)	Paired T-test, หรือ linear regression (ขึ้นอยู่กับ การกระจายของข้อมูล)

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาจากเกณฑ์การคัดเลือกในการศึกษาคือเพศชายและหญิงที่อายุ 18 – 50 ปี ได้อาสาสมัครทั้งหมด 25 คน โดยอายุเฉลี่ยคือ 31.4 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 24 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 40 ปี ร้อยละ 48 (12 คน) เป็นเพศชาย และร้อยละ 52 (13 คน) เป็นเพศหญิง

จากอาสาสมัคร 25 คน ทุกคนล้วนมีสีผิวระดับ 3-4 (Fitzpatrick skin type III-IV) โดยมี 5 คนที่มีสีผิวระดับ 3 คิดเป็นร้อยละ 20 และมี 20 คนที่มีสีผิวระดับ 4 คิดเป็นร้อยละ 80

พบว่าส่วนใหญ่ร้อยละ 40 (10 คน) มีระดับความรุนแรงของหลุมสิวอยู่ที่ระดับ 3 อีกร้อยละ 32 (8 คน) มีความรุนแรงของหลุมสิกระดับ 4 และร้อยละ 28 (7 คน) มีความรุนแรงของหลุมสิวอยู่ที่ระดับ 2 และไม่มีอาสาสมัครคนใดที่มีโรคประจำตัว หรือทำหัตถการใดๆบนใบหน้าในช่วง 3 เดือนก่อนการวิจัย

สำหรับพื้นที่แก้ม ต่อข้างสำหรับการทำเลเซอร์ เฉลี่ยคือ 58.3 ตารางเซนติเมตร พื้นที่ต่ำสุดต่อข้างคือ 53 ตารางเซนติเมตร พื้นที่มากที่สุดต่อข้างคือ 65 ตารางเซนติเมตร

ซึ่งได้แสดงคุณลักษณะของประชากรในการศึกษาทั้งหมดไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนและร้อยละของอาสาสมัคร เกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคล และข้อมูลทั่วไปก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (คน)	ร้อยละ
อายุ Mean=31.4, SD=5.2, Min=24, Max=40	25	-
เพศ		
ชาย	12	48
หญิง	13	52
ระดับสีผิว (Fitzpatrick skin type)		
III	5	20
IV	20	80
ระดับความรุนแรงของหลุมสิว (acne scar severity)		
2	7	28
3	10	40
4	8	32
พื้นที่แก้มต่อข้าง (ตารางเซนติเมตร) Mean=58.3, SD=3.9, Min=53, Max=65	25	-

หมายเหตุ สำหรับ acne scar severity ใช้เกณฑ์ของ qualitative global acne scarring classification of Goodman & Baron¹¹

Biophysical profile

เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของของค่าผิว ระหว่างข้างทดลองและข้างควบคุม ก่อนและหลัง เลเซอร์ที่ระยะเวลาต่างๆ ด้วย paired t test พบว่า

ค่า corneometry ซึ่งแสดงถึงความชุ่มชื้นผิว ก่อนการทดลองนั้นใกล้เคียงกันทั้งข้างทดลอง และข้างควบคุม ซึ่งมีค่าเท่ากับ 46.18 (8.20) และ 45.43 (7.89) ตามลำดับ และไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.118$) ซึ่งโดยทั่วไปค่าความชุ่มชื้นของผิวหนึ่งสำหรับ

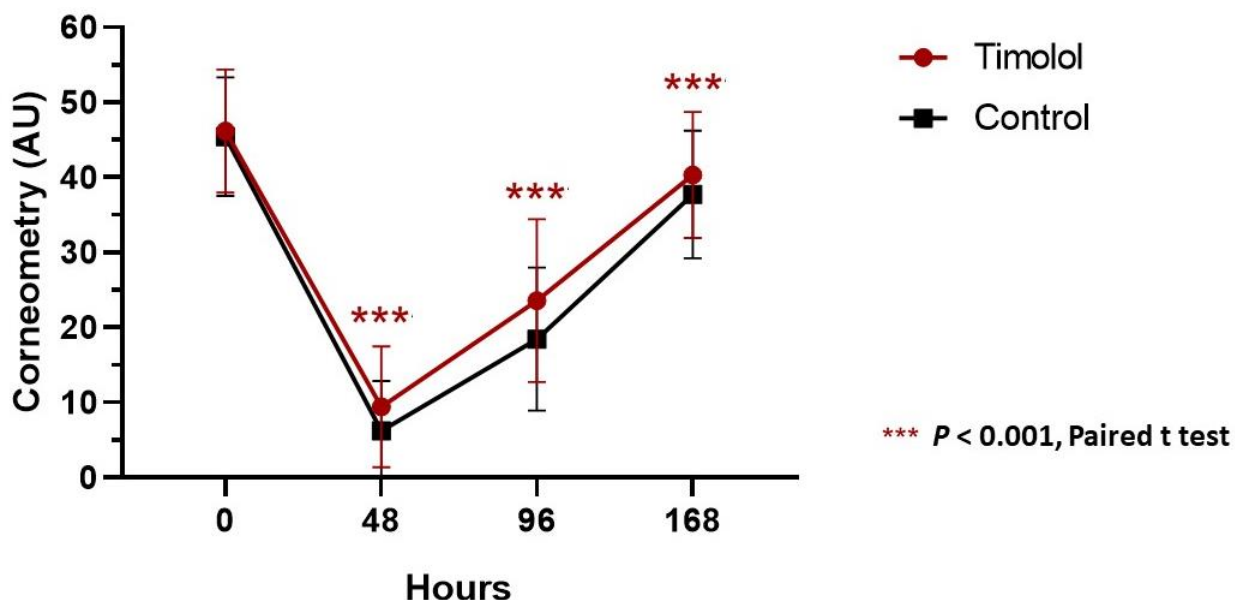
normal skin จะมีค่า >40 a.u. สำหรับ dry skin จะมีค่า 30-40 a.u. และสำหรับ very dry skin มีค่าเท่ากับ <30 a.u. ดังนั้นในกลุ่มอาสาสมัครของเราจึงมีค่าความชุ่มชื้นของผิวหนังก่อนการเลเซอร์เฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ (normal skin) เมื่อวัดค่าความชุ่มชื้นผิวที่ 48 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ พบว่าค่าความชุ่มชื้นของผิวนั้นลดลงอย่างรวดเร็วทั้ง 2 ข้าง แต่ข้างทดลองจะลดลงน้อยกว่าข้างควบคุม คือมีค่าเท่ากับ 9.43 (8.04) ขณะที่ข้างควบคุมลดลงเหลือ 6.24 (6.61) ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) หลังจากนั้นค่าความชุ่มชื้นของผิวจะค่อยๆเพิ่มขึ้นตามเวลา โดยเมื่อวัดค่าความชุ่มชื้นผิวที่ 96 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ พบว่าค่าเฉลี่ยของแก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 23.57 (10.83) และ 18.45 (9.52) ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และที่ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ พบว่าค่าเฉลี่ยของความชุ่มชื้นผิว ของแก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 40.33 (8.39) และ 37.72 (8.48) ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 5 และแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 5 แสดงค่า corneometry ของข้างทดลอง และข้างควบคุม ก่อนและหลังการทำเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม.

ค่าผิว	ข้างทดลอง	ข้างควบคุม	p-value
Corneometry, mean (SD)			
ก่อนการทดลอง	46.18 (8.20)	45.43 (7.89)	
หลังเลเซอร์ 48 ชม.	9.43 (8.04)	6.24 (6.61)	<0.001
หลังเลเซอร์ 96 ชม.	23.57 (10.83)	18.45 (9.52)	<0.001
หลังเลเซอร์ 168 ชม.	40.33 (8.39)	37.72 (8.48)	<0.001

หมายเหตุ p-value วิเคราะห์โดยใช้ paired t test.

แผนภูมิที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยของ corneometry แก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม ก่อนและหลังการทำเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม.



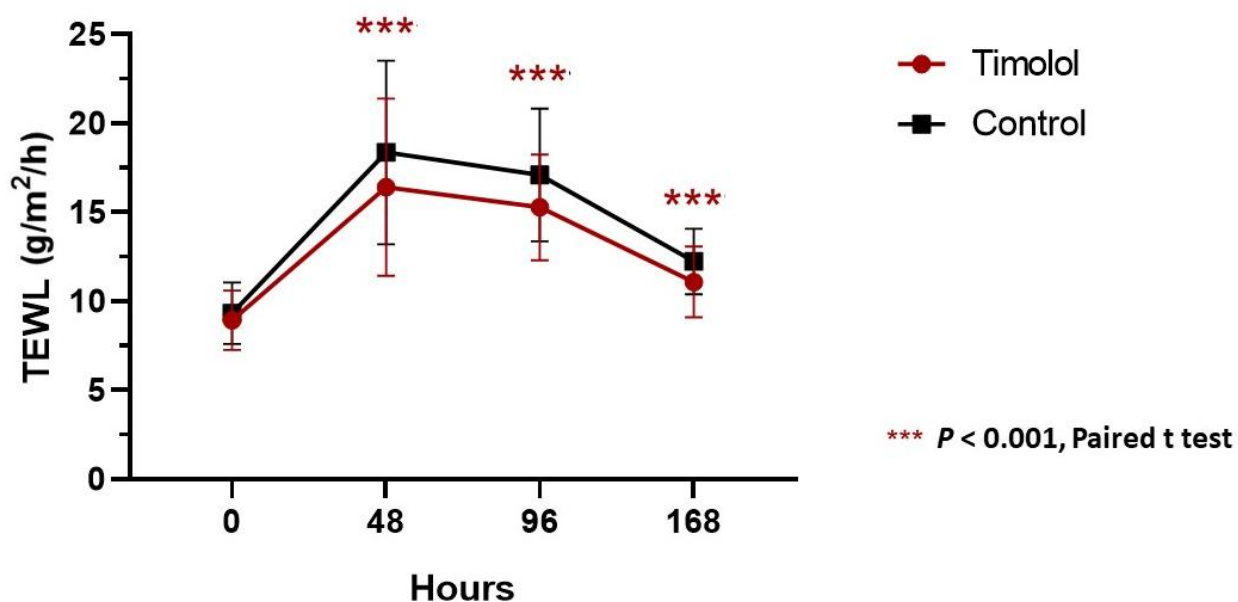
สำหรับค่า TEWL ซึ่งแสดงถึงความสูญเสียน้ำจากผิว ก่อนการทำเลเซอร์ของแก้มข้างทดลอง และข้างควบคุมนั้นมีค่าเท่ากับ 8.93 (1.66) และ 9.32 (1.73) ตามลำดับ และไม่พบที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.08$) โดยหลังจากเลเซอร์ที่ 48 ชั่วโมงนั้นค่า TEWL มีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั้งข้างทดลองและข้างควบคุม เนื่องจากมีการทำลายของผิวหนังชั้นบนบางส่วนไปหลังเลเซอร์ จึงทำให้ผิวมีการสูญเสียน้ำไปมากในช่วงแรก โดยที่หลังเลเซอร์ 48 ชั่วโมงค่าเฉลี่ยของ TEWL ข้างทดลองและข้างควบคุมเท่ากับ 16.41 (4.99) และ 18.36 (5.15) ตามลำดับ ซึ่งพบที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) หลังจากนั้นค่า TEWL จะค่อยๆลดลงตามเวลา โดยพบว่า ที่ 96 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ค่าเฉลี่ย TEWL ของแก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 15.27 (2.98) และ 17.09 (3.73) ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และที่ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ พบว่าค่าเฉลี่ย TEWL ของแก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 11.08 (1.99) และ 12.23 (1.84) ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 6 และแผนภูมิที่ 3

ตารางที่ 6 แสดงค่า TEWL ของข้างทดลอง และข้างควบคุม ก่อนและหลังการทำเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม.

ค่าผิว	ข้างทดลอง	ข้างควบคุม	p-value
TEWL, mean (SD)			
ก่อนการทดลอง	8.93 (1.66)	9.32 (1.73)	
หลังเลเซอร์ 48 ชม.	16.41 (4.99)	18.36 (5.15)	<0.001
หลังเลเซอร์ 96 ชม.	15.27 (2.98)	17.09 (3.73)	<0.001
หลังเลเซอร์ 168 ชม.	11.08 (1.99)	12.23 (1.84)	<0.001

หมายเหตุ p-value วิเคราะห์โดยใช้ paired t test.

แผนภูมิที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยของ TEWL แก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม ก่อนและหลังการทำเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม.



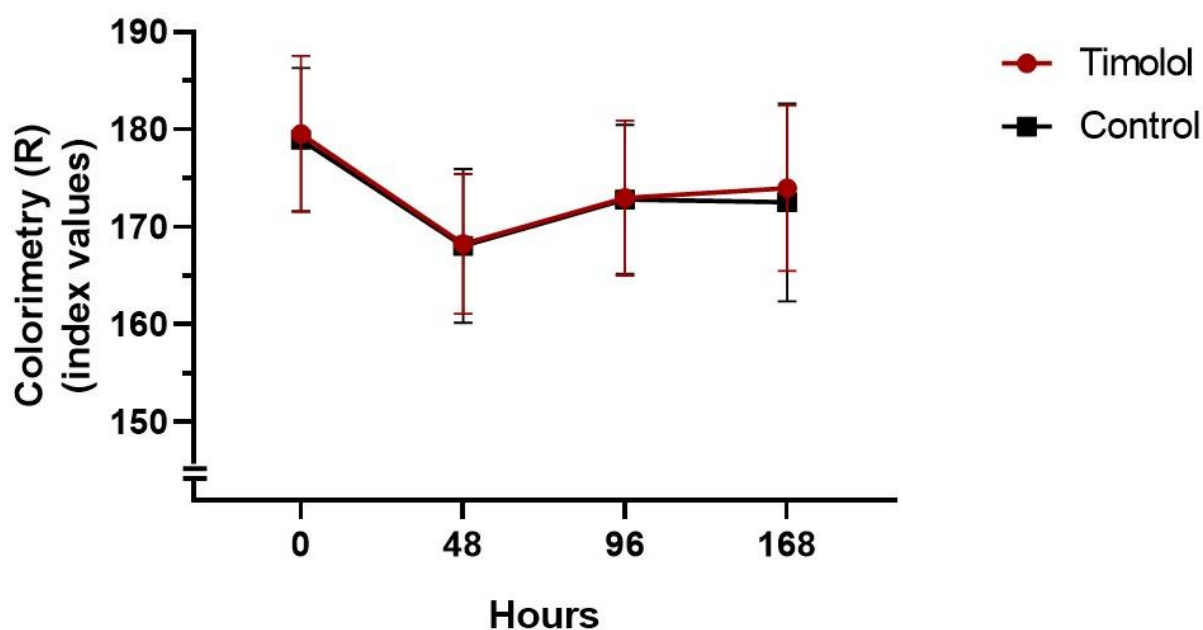
สำหรับค่า colorimetry ซึ่งแสดงถึงความแดงของผิวนั้น ก่อนการทำเลเซอร์ของแก้มข้าง ทดลอง และข้างควบคุมเท่ากับ 179.55 (8.00) และ 178.95 (7.34) ตามลำดับ และไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.276$) และเมื่อวัดค่าความแดงของผิวที่ 48 ชั่วโมงหลัง เลเซอร์ พบว่าค่าเฉลี่ยของแก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 168.26 (7.17) และ 168.07 (7.89) ตามลำดับ และที่ 96 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ค่าความแดงของผิว ข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 172.96 (7.92) และ 172.81 (7.64) ตามลำดับ และค่าความแดงของผิวที่ 168 ชั่วโมงหลัง เลเซอร์ของข้างทดลอง และข้างควบคุม เท่ากับ 173.97 (8.49) และ 172.52 (10.16) ตามลำดับ ซึ่ง ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของค่าความแดงของผิว ทั้งสามช่วงเวลา คือ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 7 และแผนภูมิที่ 4

ตารางที่ 7 แสดงค่า colorimetry ของข้างทดลอง และข้างควบคุม ก่อนและหลังการทำเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม.

ค่าผิว	ข้างทดลอง	ข้างควบคุม	<i>p</i> -value
Colorimetry, mean (SD)			
ก่อนการทดลอง	179.55 (8.00)	178.95 (7.34)	
หลังเลเซอร์ 48 ชม.	168.26 (7.17)	168.07 (7.89)	0.815
หลังเลเซอร์ 96 ชม.	172.96 (7.92)	172.81 (7.64)	0.835
หลังเลเซอร์ 168 ชม.	173.97 (8.49)	172.52 (10.16)	0.280

หมายเหตุ *p*-value วิเคราะห์โดยใช้ paired t test.

แผนภูมิที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยของ colorimetry แก้มข้างทดลอง และข้างควบคุม ก่อนและหลังการทำเลเซอร์ 48, 96 และ 168 ชม.



Clinical outcome: erythema, edema, crusting score

erythema, edema และ crusting score ซึ่งประเมินด้วย 4-point grading score จัดเป็น ordinal data และเป็น dependent samples เนื่องจากการวัดค่าหน้าข้างซ้ายและข้างขวาซึ่งเป็นคนๆเดียวกัน จึงทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Wilcoxon sign ranks test ผลพบว่าค่า erythema score ที่ 48 ชม.หลังเลเซอร์ ทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 3 ซึ่งหมายความว่าแดงมากกว่า 50% ของพื้นที่แก้มข้างนั้น และที่ 96 ชม.หลังเลเซอร์พบว่าทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 1 และ 2 คือ แดง < 25% และ แดง 25-50% ของพื้นที่แก้มตามลำดับ และที่ 168 ชม.หลังเลเซอร์พบว่าทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 1 คือ แดง < 25% ของพื้นที่แก้ม โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p

>0.05) ของค่าความแดงของผิว ทั้งสามช่วงเวลาคือ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 8

สำหรับความบวม หรือ edema score ที่ 48 ชม.หลังเลเซอร์ ทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 2 คือ บวม 25-50% ของพื้นที่แฉก และที่ 96 ชม.หลังเลเซอร์พบว่าทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 1 คือ บวม < 25% ของพื้นที่แฉก และที่ 168 ชม.หลังเลเซอร์พบว่าทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 0 คือไม่พบความบวมแล้ว ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของค่าความบวมของผิว ทั้งสามช่วงเวลาคือ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 8

สำหรับ crusting score ที่ 48 ชม.หลังเลเซอร์ ทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 3 คือ มีสะเก็ด > 50% ของพื้นที่แฉก และที่ 96 ชม.หลังเลเซอร์พบว่ากลุ่มทดลองนั้นส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 1 คือ มีสะเก็ด < 25% ของพื้นที่แฉก ขณะที่ข้างควบคุมส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 2 คือ มีสะเก็ด 25-50% ของพื้นที่แฉก และที่ 168 ชม.หลังเลเซอร์พบว่าทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 0 คือ ไม่พบสะเก็ดแล้ว ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) ของ crusting score ที่ 96 ชม.หลังเลเซอร์ และไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของ crusting score ที่ 46 และ 168 ชม.หลังเลเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงค่า erythema, edema, crusting score หลังการทำเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม.

	48 ชม. หลังเลเซอร์			96 ชม. หลังเลเซอร์			168 ชม. หลังเลเซอร์		
	ข้าง ทดลอง (N)	ข้าง ควบคุม (N)	<i>p</i> -value	ข้าง ทดลอง (N)	ข้าง ควบคุม (N)	<i>p</i> -value	ข้าง ทดลอง (N)	ข้าง ควบคุม (N)	<i>p</i> -value
Erythema score			1.0			0.317			0.317
0	0	0		0	0		9	8	
1	0	0		14	12		15	16	
2	6	6		11	13		1	1	
3	19	19		0	0		0	0	
Edema score			1.0			0.157			1.0
0	0	0		0	0		24	24	
1	1	1		20	18		0	0	
2	22	22		5	7		1	1	
3	2	2		0	0		0	0	
Crusting score			0.102			0.002			0.317
0	0	0		0	0		23	23	
1	0	0		19	9		2	1	
2	9	5		6	16		0	1	
3	16	20		0	0		0	0	

หมายเหตุ *p*-value วิเคราะห์โดยใช้ Wilcoxon signed rank test

Clinical photographs

สำหรับภาพถ่ายของอาสาสมัคร ซึ่งมีการบันทึกด้วยกล้องถ่ายภาพดิจิทัล และเครื่อง Visia® นั้น ก็สอดคล้องไปกับผลของ erythema, edema และ crusting score คือ ความแดง และความบวมนั้นไม่เห็นความแตกต่างจากภาพถ่ายที่เวลา 48, 96 และ 168 ชม หลังเลเซอร์ ส่วนสะเก็ดนั้นพบว่า ที่ระยะเวลา 48 ชม. หลังเลเซอร์ แก้มข้างทดลองนั้นมีสะเก็ดที่น้อยกว่าข้างควบคุม และเห็นความแตกต่างมากที่สุดที่ระยะเวลา 96 ชม. หลังเลเซอร์ แต่ไม่เห็นความแตกต่างที่ระยะเวลา 168 ชม. หลังเลเซอร์ เนื่องจากสะเก็ดได้หลุดเกือบหมดแล้ว ดังแสดงในรูปภาพที่ 7-18

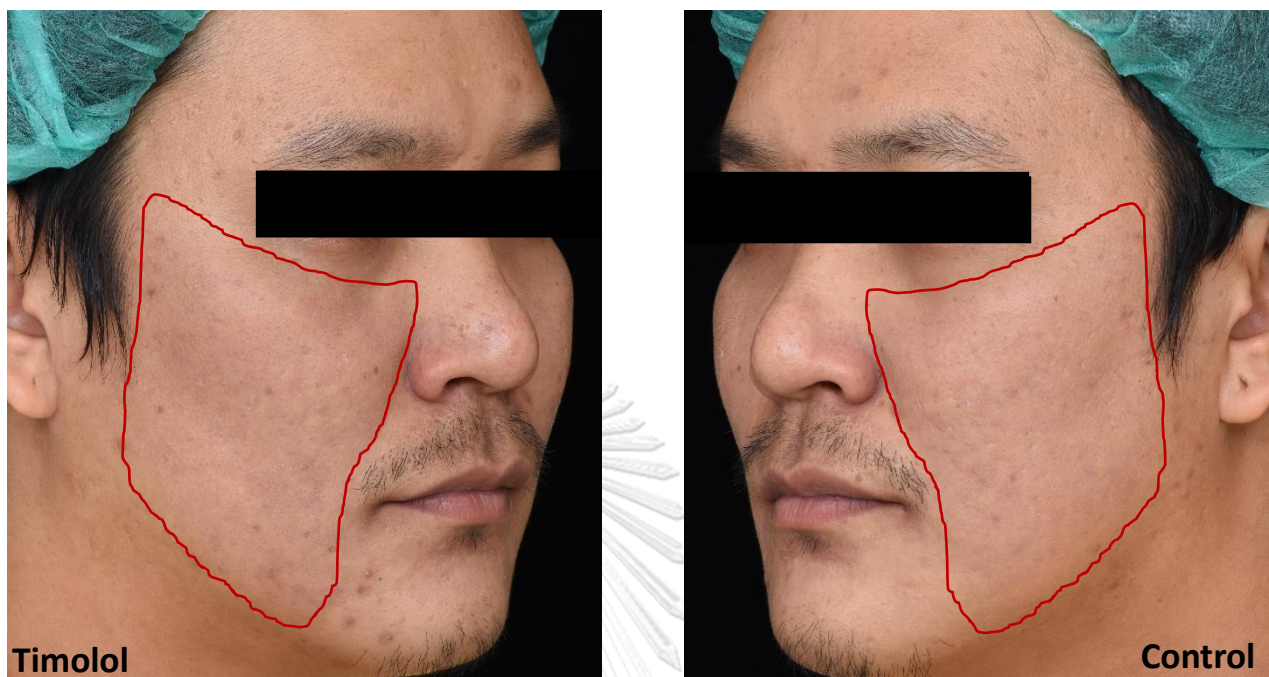
รูปภาพที่ 7 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครคนที่ 4 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 48 ชม.หลัง
เลเซอร์



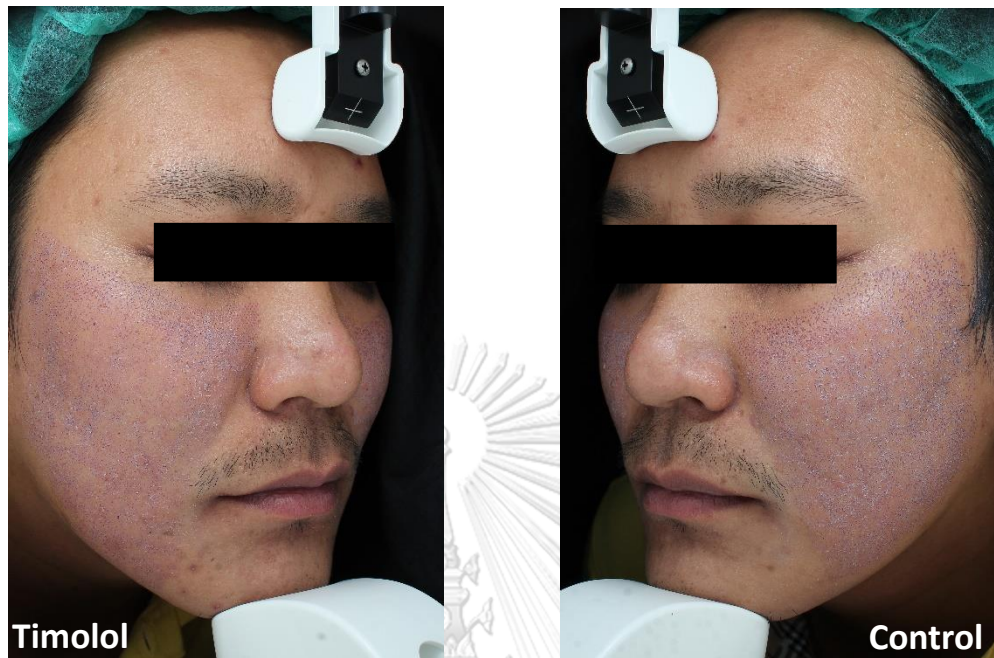
รูปภาพที่ 8 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครคนที่ 4 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 96 ชม.หลัง
เลเซอร์



รูปภาพที่ 9 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครคนที่ 4 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 168 ชม. หลัง
เลเซอร์



รูปภาพที่ 10 แสดงรูปถ่าย Visia® อาสาสมัครคนที่ 4 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 48 ชม.
หลังเลเซอร์



รูปภาพที่ 11 แสดงรูปถ่าย Visia® อาสาสมัครคนที่ 4 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 96 ชม.
หลังเลเซอร์

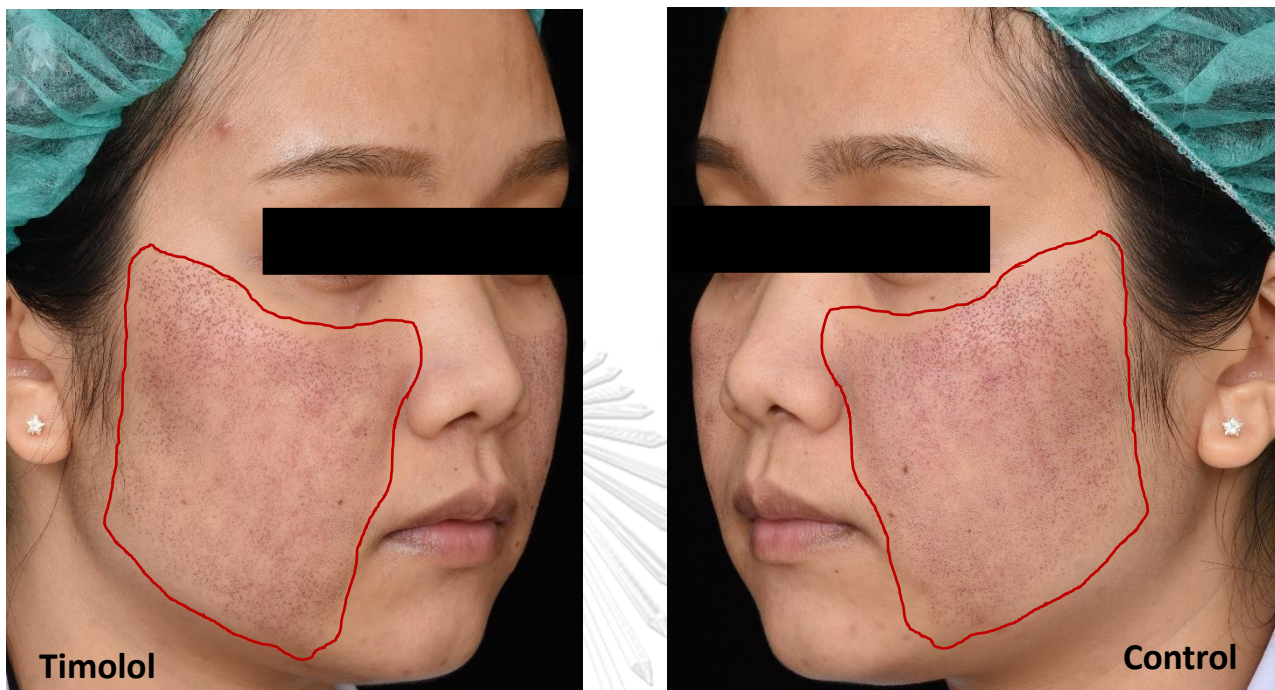


รูปภาพที่ 12 แสดงรูปถ่าย Visia® อาสาสมัครคนที่ 4 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 168 ชม.หลังเลเซอร์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปภาพที่ 13 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครคนที่ 2 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 48 ชม. หลัง
เลเซอร์



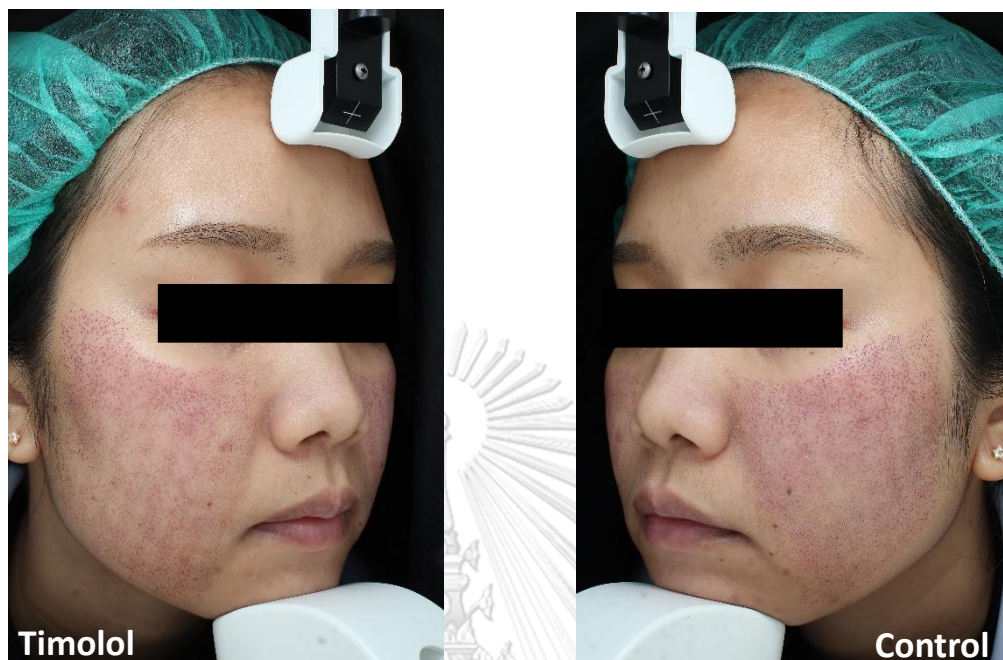
รูปภาพที่ 14 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครคนที่ 2 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 96 ชม. หลัง
เลเซอร์



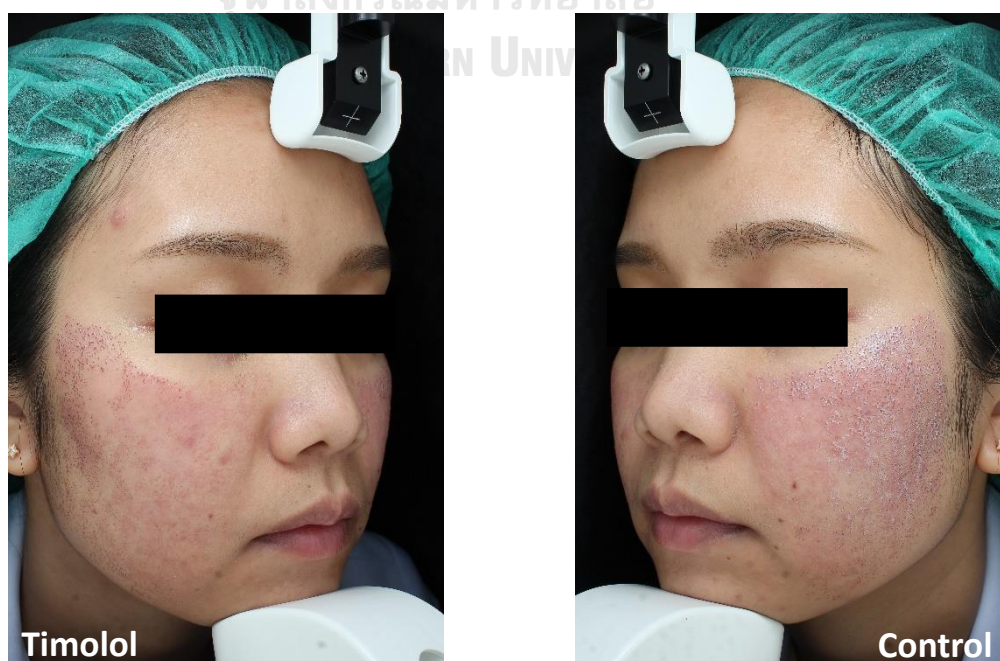
รูปภาพที่ 15 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครคนที่ 2 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 168 ชม.หลัง
เลเซอร์



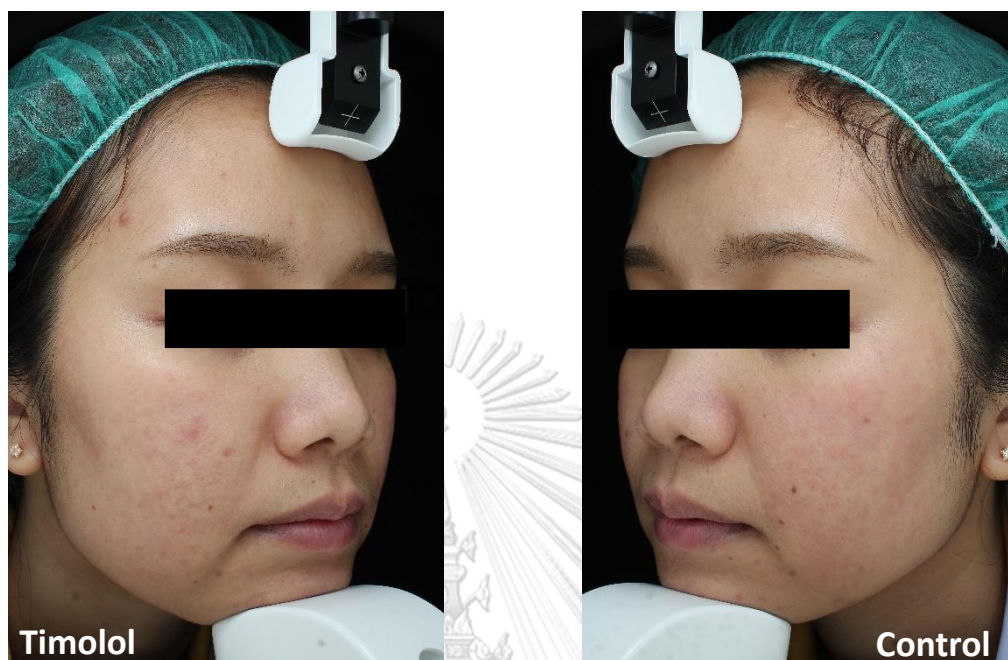
รูปภาพที่ 16 แสดงรูปถ่าย Visia® อาสาสมัครคนที่ 2 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 48 ชม.
หลังเลเซอร์



รูปภาพที่ 17 แสดงรูปถ่าย Visia® อาสาสมัครคนที่ 2 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 96 ชม.
หลังเลเซอร์



รูปภาพที่ 18 แสดงรูปถ่าย Visia® อาสาสมัครคนที่ 2 ข้างทดลอง (A) และข้างควบคุม (B) ที่ 168 ชม.หลังเลเซอร์



Pruritus and tightness score

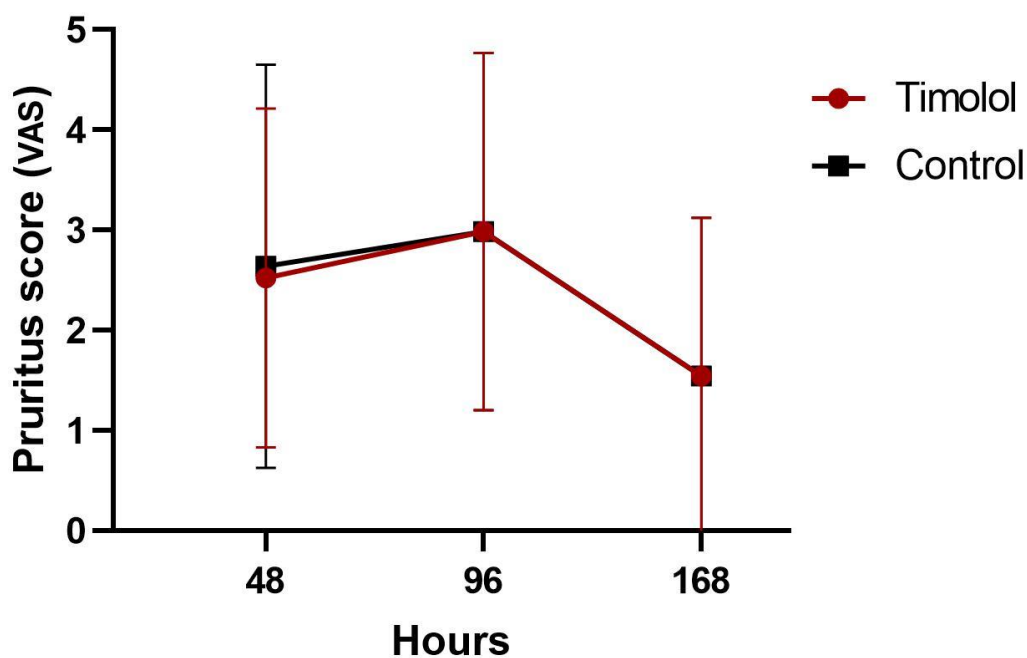
pruritus และ tightness score ซึ่งวัดโดยใช้ Visual analog scale จัดเป็น continuous data จึงทดสอบความแตกต่างโดยใช้ paired t test ซึ่งพบว่าทั้ง pruritus และ tightness score ไม่พบที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งสามช่วงเวลาคือ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 9 และแผนภูมิที่ 5-6

ตารางที่ 9 แสดงค่า pruritus และ tightness score (Visual analogue scale) หลังการทำเลเซอร์ 48, 96 และ 168 ชม.

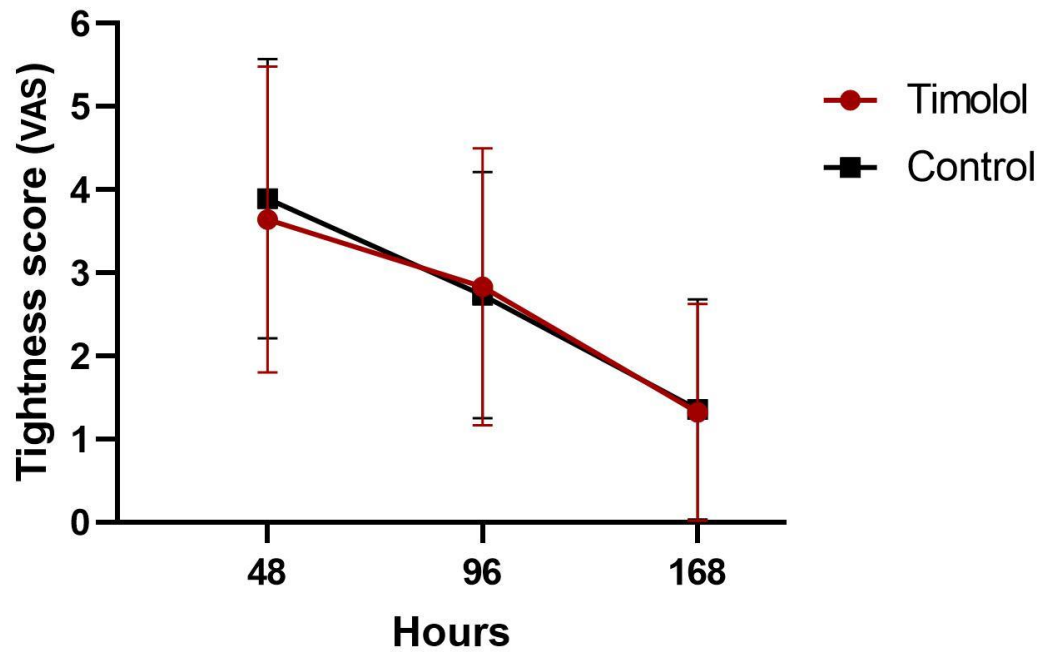
	48 ชม. หลังเลเซอร์			96 ชม. หลังเลเซอร์			168 ชม. หลังเลเซอร์		
	ข้าง ทดลอง	ข้าง ควบคุม	<i>p</i> -value	ข้าง ทดลอง	ข้าง ควบคุม	<i>p</i> -value	ข้าง ทดลอง	ข้าง ควบคุม	<i>p</i> -value
Pruritus score mean (SD)	2.52 (1.69)	2.64 (2.01)	0.605	2.98 (1.78)	3.21 (1.88)	0.221	1.54 (1.58)	1.63 (1.64)	0.429
Tightness score mean (SD)	3.64 (1.83)	3.89 (1.67)	0.380	2.83 (1.66)	2.73 (1.47)	0.666	1.32 (1.30)	1.36 (1.32)	0.758

หมายเหตุ *p*-value วิเคราะห์โดยใช้ paired t test.

แผนภูมิที่ 5 แสดงค่า pruritus score หลังการทำเลเซอร์ 48 ชม. 96 ชม. และ 168 ชม.



แผนภูมิที่ 6 แสดงค่า tightness score หลังการทำเลเซอร์ 48 ชม. 96 ชม. และ 168 ชม.



Adverse events

สำหรับผลข้างเคียง ไม่พบอาการแสบ ตุ่มน้ำ หรือภาวะ acneiform eruption จากการทายา ในอาสาสมัครทั้ง 25 คน มีอาสาสมัคร 6 คน ที่มีภาวะ post inflammatory hyperpigmentation จากการเลเซอร์ โดยพบทั้งแก้ม 2 ข้าง

Temperature and relative humidity

อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ของห้อง ขณะวัดค่าผิวนั้นมีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งก่อนและหลังเลเซอร์ที่ 48, 96 และ 168 ชม. หลังเลเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยอุณหภูมิห้อง (°C) และความชื้นสัมพัทธ์ (%) ขณะวัดด้วยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580

	ก่อนเลเซอร์	หลังเลเซอร์ 48 ชม.	หลังเลเซอร์ 96 ชม.	หลังเลเซอร์ 168 ชม.
อุณหภูมิห้อง, mean (SD)	20.9 (0.4)	20.8 (0.5)	20.6 (0.6)	20.3 (0.2)
ความชื้นสัมพัทธ์, mean (SD)	69.3 (0.7)	70.2 (0.3)	69.3 (0.9)	69.6 (0.2)

หมายเหตุ *p*-value วิเคราะห์โดยใช้ one way ANOVA

CHULALONGKORN UNIVERSITY

น้ำหนักเฉลี่ยของขวดยา

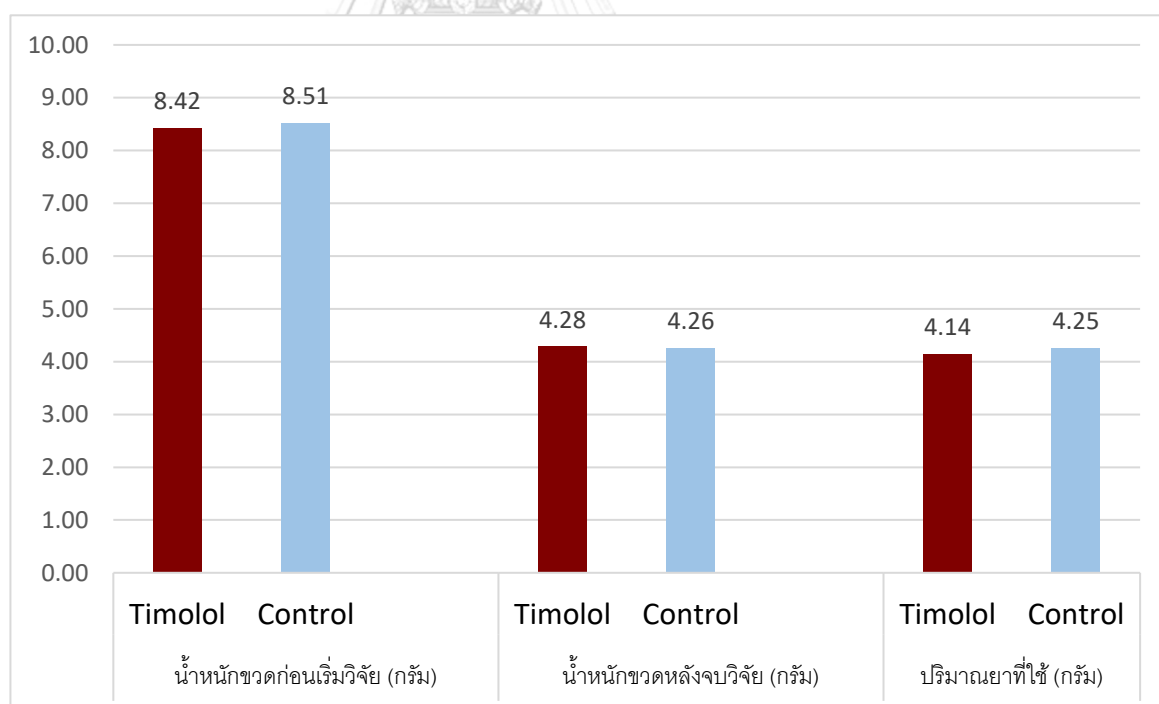
น้ำหนักเฉลี่ยขวดยาก่อนใช้ ของขวดทดลอง และขวดควบคุม เท่ากับ 8.42 (0.75) กรัม และ 8.51 (0.09) กรัม ซึ่งมีความใกล้เคียงกัน และน้ำหนักเฉลี่ยขวดยาหลังสิ้นสุดการวิจัย ของขวดทดลอง และขวดควบคุม เท่ากับ 4.28 (0.67) กรัม และ 4.26 (0.73) กรัม สำหรับปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ไปของขวดทดลอง และขวดควบคุมเท่ากับ 4.14 (0.68) กรัม และ 4.25 (0.73) กรัม ตามลำดับ ซึ่งไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.26$) ดังแสดงในตารางที่ 11 และแผนภูมิที่ 7

ตารางที่ 11 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของขวดยา (กรัม) ก่อนใช้ หลังสิ้นสุดการวิจัย และปริมาณยาที่ใช้ไป

น้ำหนักเฉลี่ยขวดยาก่อนใช้ mean (SD)		น้ำหนักเฉลี่ยขวดยาหลังสิ้นสุดการ วิจัย mean (SD)		ปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ไป mean (SD)	
ขวดทดลอง	ขวดควบคุม	ขวดทดลอง	ขวดควบคุม	ขวดทดลอง	ขวดควบคุม
8.42 (0.75)	8.51 (0.09)	4.28 (0.67)	4.26 (0.73)	4.14 (0.68)	4.25 (0.73)



แผนภูมิที่ 7 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของขวดยา (กรัม) ก่อนใช้ หลังสิ้นสุดการวิจัย และปริมาณยาที่ใช้ไป



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

จากการวิจัยเชิงทดลองนี้ ซึ่งเป็น experimental study แบบ randomized double blind placebo-controlled trial, split face โดยมีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น คือ 25 คน เป็นชายและหญิงอายุ 18-50 ปี ที่มีแผลเป็นชนิดหลุมสิวทั้งสองข้างของใบหน้า ไม่น้อยกว่า 3 เดือน ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน หลังจากนั้นทาด้วยยาทีโมลอลข้างหนึ่ง ขณะที่อีกข้างทาด้วยน้ำเกลือ (normal saline) จำนวน 10-15 หยดต่อข้าง เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 7 วันแล้วศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทีโมลอลต่อการหายของแผลหลังเลเซอร์ ทั้งนี้การหายของแผลจำเป็นต้องมี re-epithelialization และมี skin barrier function ที่ดี ซึ่งการประเมิน skin barrier function นั้นมีการใช้ค่า corneometry และ TEWL ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้มาตรฐานได้รับการยอมรับ และมีใช้กันอย่างแพร่หลาย หลักการคือ เมื่อมีการหายของแผลที่ดี ย่อมหมายถึง skin barrier function ดี ซึ่งผิวจะมีความชุ่มชื้นที่มากขึ้น และมีการสูญเสียน้ำจากผิวที่ลดลง ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ corneometry และ TEWL เป็นตัวแทนในการวัดการหายของแผล และจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่านอกจากยาทีโมลอล จะมีฤทธิ์กระตุ้น keratinocyte migration rate ซึ่งสามารถเพิ่ม wound healing rate ได้ ยังมีฤทธิ์สามารถทำให้เส้นเลือดหดตัว (vasoconstriction) ซึ่งคาดว่าน่าจะมีผลทำให้รอยแดงลดลงหลังเลเซอร์ได้ ผู้วิจัยจึงมีการวัดรอยแดงหลังเลเซอร์โดยใช้ colorimeter ร่วมด้วย ทั้งนี้กระบวนการหายของแผลหลังเลเซอร์ด้วย AFCO2 โดยทั่วไปใช้เวลา 7-10 วัน ผู้วิจัยจึงเลือกวัดผลในช่วง 1 สัปดาห์หลังเลเซอร์ โดยเลือกวัดที่ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ เพื่อลดปัจจัยของเวลาในแต่ละวันที่จะส่งผลต่อการวัดค่าผิวให้น้อยที่สุด สำหรับจำนวนหยดต่อข้าง ได้มีการอิงจากงานวิจัยของ Thomas และคณะ¹⁸ ซึ่งมีการศึกษาในคนไข้ chronic leg ulcer ทั้งหมด 60 ราย โดยให้หยอดทีโมลอล 1 หยดทุกๆ 2 เซนติเมตร เป็นเวลาทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าแผลแคบลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ผู้วิจัยได้มีการวัดพื้นที่ผิวหนังบริเวณที่ทำการเลเซอร์ของอาสาสมัครทุกราย และได้ให้อาสาสมัครหยอดยา 1 หยด ทุกๆ 2 เซนติเมตรของหน้าข้างนั้น ซึ่งเมื่อคำนวณแล้วเฉลี่ยได้ 10-15 หยดต่อข้าง

สำหรับการเลเซอร์หลุมสิวของอาสาสมัครทั้ง 25 คน ได้ตั้งค่า parameters เดียวกัน คือ pulse energy 60 mJ, 150 spots/cm², single pass และใช้เครื่องพ่นความเย็น (epidermal

cooling device) ระหว่างการเลเซอร์ และดำเนินการเลเซอร์โดยแพทย์คนเดิมทุกครั้ง เพื่อลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากตัวบุคคลให้มากที่สุด ทั้งนี้มีการกำหนดพื้นที่บริเวณที่จะทำการเลเซอร์ไว้ชัดเจนคือ บริเวณ cheek unit ตาม facial aesthetic units ซึ่งครอบคลุมพื้นที่ส่วน medial subunit, zygomatic subunit, lateral subunit และ buccal subunit สำหรับการวัดค่าผิวด้วยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 ได้มีการกำหนดจุดวัดที่ชัดเจน คือ จุดตัดระหว่าง lateral canthus และ ala of nose ของแต่ละข้างบนใบหน้า จากการทบทวนวรรณกรรมโดยทั่วไปแนะนำให้วัดในท้องที่ควบคุมอุณหภูมิในช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60% ซึ่งจากผลการวิจัยห้องที่ทำการวัดค่าผิวอุณหภูมิเฉลี่ยก่อนเลเซอร์ และที่ระยะเวลา 48, 96, 168 ชม.หลังเลเซอร์ เท่ากับ 20.9, 20.8, 20.6 และ 20.3 ตามลำดับ แต่ความชื้นสัมพัทธ์เฉลี่ยในห้องขณะวัดค่าผิว ก่อนเลเซอร์ และที่ระยะเวลา 48, 96, 168 ชม.หลังเลเซอร์ เท่ากับ 69.3, 70.2, 69.3 และ 69.6 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ทั่วไปที่แนะนำ แต่ทั้งนี้ผู้วิจัยได้พยายามปรับให้อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ใกล้เคียงกันทุกครั้งที่ทำกรวัด ซึ่งจากผลการทดลองไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุณหภูมิห้อง ($p = 0.373$) และความชื้นสัมพัทธ์ ($p = 0.351$) ในขณะที่ทำการวัดค่าผิวในแต่ละครั้ง โดยการคำนวณหาความแตกต่างด้วยวิธี one way ANOVA

จากผลการศึกษาพบว่า ค่า corneometry และ ค่า TEWL ที่วัดได้นั้นมีความสอดคล้องกันคือ ข้างทดลองมีค่า corneometry ที่มากกว่าข้างควบคุม ทั้ง 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์ ขณะที่ค่า TEWL ของข้างทดลองก็น้อยกว่าข้างควบคุมทั้ง 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์ แสดงให้เห็นว่าข้างทดลองนั้นมี skin barrier function ที่ดีกว่าข้างควบคุม ซึ่งส่งผลให้การหายของแผลหลังเลเซอร์ดีกว่า และเมื่อดูค่าความแตกต่างของค่าผิวระหว่างข้างทดลองและข้างควบคุมที่เกิดขึ้นใน 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์พบว่าทั้ง corneometry และ TEWL นั้นมีค่าต่างกันมากที่สุดคือที่ 96 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ซึ่งสอดคล้องกับ clinical ที่พบ คือพบความแตกต่างมากที่สุดช่วง 96 ชั่วโมงหลังเลเซอร์เช่นกัน

ค่า colorimetry ซึ่งแสดงถึงความแดงของผิว พบว่าก่อนเลเซอร์ ค่าความแดงเฉลี่ยของผิวข้างทดลองและข้างควบคุมนั้นใกล้เคียงกัน คือเท่ากับ 179.55 และ 178.95 ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.276$) แต่หลังเลเซอร์นั้นกลับพบว่าค่าความแดงของผิวนั้นลดลงต่ำกว่าก่อนเลเซอร์ทั้ง 3 ช่วงเวลา คือ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ระหว่างข้างทดลองและข้างควบคุม โดยสาเหตุที่ค่าความแดงของผิวนั้นกลับลดลงหลังเลเซอร์ อาจเกิดจากสะเก็ดบนใบหน้าที่เกิดขึ้นนั้นไปบดบังการวัดของเครื่องมือ ทำให้ได้ค่าที่ต่ำลงได้

สำหรับค่า erythema, edema และ crusting score ที่ประเมินด้วย 4-point grading score โดยแพทย์นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ erythema และ edema score ทั้ง 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์ สำหรับ crusting score นั้นพบว่าช่วง 48 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ ทั้ง 2 ข้างมีสะเก็ดที่ค่อนข้างมาก คือส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 3 ทั้งสองข้าง โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกัน และพบความแตกต่างเพียงช่วงเดียวคือ ที่ 96 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ โดยที่ข้างทดลองนั้นมีสะเก็ดน้อยลง ส่วนใหญ่เหลืออยู่ที่ระดับ 1 คือ น้อยกว่าร้อยละ 25 ของพื้นที่แก้มข้างนั้น ขณะที่ข้างควบคุมเหลือสะเก็ดที่มากกว่าส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 2 คือ พบร้อยละ 25 -50 ของพื้นที่แก้ม และเมื่อเข้าสู่วันที่ 7 หรือที่ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์พบว่าส่วนใหญ่สะเก็ดหายหมดแล้วทั้ง 2 ข้าง จึงไม่พบความแตกต่างของ crusting score ทั้งนี้อาการคัน และความตึงของใบหน้า (pruritus and tightness score) ที่ประเมินโดยอาสาสมัครเองนั้นกลับไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง 3 ช่วงหลังเลเซอร์ อาจเป็นเพราะว่าความแตกต่างทาง clinical นั้นน้อยเกินไปที่ผู้ป่วยจะสามารถรับรู้ได้

จากผลการศึกษาทั้งหมดจึงสนับสนุนว่าการให้ยา timolol ทาหลังเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน สามารถช่วยให้ความชุ่มชื้นของผิวเพิ่มขึ้น และ การสูญเสียน้ำจากผิวลดลง ส่งผลให้ skin barrier function ดีขึ้น และ wound healing หลังเลเซอร์ดีขึ้นได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในหลอดทดลองที่พบว่ายา timolol ซึ่งเป็น nonselective beta-blocker นั้นสามารถกระตุ้น keratinocyte migration rate ทำให้มี re-epithelialization ไวขึ้น จนสามารถเพิ่ม wound healing ใน scratch wound ได้⁹ ต่อมาจึงพบว่า กระบวนการกระตุ้น keratinocyte migration ของยา timolol นั้นเกิดจากการกระตุ้นผ่าน extracellular signal-regulated kinase phosphorylation ซึ่ง อยู่ใน MAPK signaling pathway^{9,17} สำหรับในด้านการลดความแดงของผิว ถึงแม้ว่าจากการทบทวนวรรณกรรมจะพบว่า ยา timolol นั้นมีผลต่อ vasoconstriction แต่จากผลการศึกษาของเรา กลับพบว่าข้างทดลองซึ่งมีการใช้ยา timolol นั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างของความแดงของผิวเมื่อเทียบกับข้างควบคุมทั้ง 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์ ไม่ว่าจะทั้งวัดด้วยเครื่องมือโดยใช้ colorimeter หรือประเมินโดยแพทย์ด้วย erythema score

ทั้งนี้ผู้วิจัยได้มีการบันทึกน้ำหนักของขวดยาก่อนใช้และหลังสิ้นสุดการวิจัยในอาสาสมัครทุกคนร่วมด้วย ซึ่งพบว่าอาสาสมัครมีการใช้ปริมาณยาเฉลี่ยบนหน้าแต่ละข้างที่เท่ากัน คือ ข้างทดลองมีปริมาณเฉลี่ยใช้ไป 4.14 กรัม ข้างควบคุมมีปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ไป 4.25 กรัม ซึ่งไม่พบว่ามี ความ

แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.73$) นอกจากนี้ยังได้สอบถามอาสาสมัครทุกรายถึงการใช้จ่าย สลับข้าง พบว่าอาสาสมัครทุกรายนั้นใช้จ่ายทาถูกข้างตามที่กำหนดตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย

ในแง่ของผลข้างเคียง ไม่พบว่ามีอาการแสบ ตุ่มน้ำ หรือภาวะ acneiform eruption จากการทายาในอาสาสมัครทั้ง 25 คน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา systematic review ของ Maham et al. ที่ศึกษาการใช้ topical timolol ใน ผู้ป่วย infantile hemangioma ทั้งสิ้น 691 คน โดยไม่พบ ผลข้างเคียงจากการทาแม้ว่าจะทาบริเวณ mucosal หรือ ulcerated areas. สำหรับผลข้างเคียงด้าน อื่นที่เกิดขึ้นได้หลังจากการทำเลเซอร์ชนิด AFCO2 คือ ภาวะ post inflammatory hyperpigmentation (PIH) โดยงานวิจัยชิ้นนี้พบว่ามีอาสาสมัครจำนวน 6 คนที่มีภาวะ PIH จาก การเลเซอร์ โดยพบทั้งแก้ม 2 ข้าง เท่าๆกัน ซึ่งจากการศึกษาของ L.Huang และคณะ ที่พบว่า การ รักษาด้วยเลเซอร์ชนิด AFCO2 นั้นสามารถเกิด PIH ได้สูงถึงร้อยละ 50 และจากการศึกษาของ Nutjira และคณะ ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการทาครีมความชุ่มชื้นอย่างเดียวยหลังเลเซอร์ชนิด AFCO2 นั้น สามารถเกิดภาวะ PIH ได้ประมาณร้อยละ 75 ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีการทาสเตียรอยด์ช่วงสั้นๆ หลังเลเซอร์ประมาณ 2 วัน แล้วต่อด้วยครีมความชุ่มชื้นจนตกละเก็ดนั้น เกิดภาวะ PIH ที่น้อยกว่าคือ ประมาณร้อยละ 40¹⁴ เมื่อเทียบกับผลงานวิจัยของเรา ซึ่งพบ PIH 6 คน จากทั้งหมด 25 คน คิดเป็น ร้อยละ 24 ซึ่งถือว่าพบน้อยกว่ารายงานที่ผ่านมา แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถทราบอุบัติการณ์ ของ PIH ที่แน่นอนในการวิจัยนี้ ซึ่งระยะเวลาการศึกษาค่อนข้างสั้นคือเพียง 7 วัน เนื่องจากมีรายงาน พบว่าภาวะ PIH สามารถเกิดขึ้นหลังเลเซอร์แล้ว 1 เดือน และเป็นนานอยู่ประมาณ 3.8 เดือน³⁷

จุดแข็งของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทิโมลอล ต่อการหายของแผลหลังการทำเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์แบบแบ่งส่วน ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้มาก่อน งานวิจัยนี้จึงถือเป็นการศึกษาแรก ที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มปกปิดข้อมูลทั้งสองด้าน (double-blind, split face, randomized controlled trial) นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษานำร่อง (pilot study) ในอาสาสมัคร 6 ราย ก่อนที่จะทำการศึกษาเต็มรูปแบบ เพื่อหาข้อมูลมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

สำหรับการประเมินผลการทดลอง ได้มีการออกแบบให้สามารถประเมินได้อย่างครอบคลุม ทั้ง objective assessment ได้แก่การวัดค่าผิวโดยใช้เครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 (ซึ่งทั้งมีการกำหนดจุดวัดบนใบหน้าชัดเจนน) และ subjective assessment ได้แก่ การประเมินโดยแพทย์โดยใช้ 4-point grading score และการประเมินโดยอาสาสมัครเอง อีกทั้งยัง

มีการบันทึกภาพถ่ายด้วยเครื่อง Visia® และ กล้องถ่ายภาพดิจิทัลพร้อมด้วย และมีการบันทึกน้ำหนัก ขวดยาก่อนและหลังเสร็จสิ้นงานวิจัย ซึ่งสามารถช่วยประเมิน compliance และปริมาณยาที่ใช้ไปได้

ข้อจำกัดในการทำวิจัย

1. งานวิจัยชิ้นนี้ ศึกษาเฉพาะในอาสาสมัครคนไทย ที่มี Fitzpatrick skin type III-IV จึงอาจมี ข้อจำกัดกรณีต้องการนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น หรือ Fitzpatrick skin type อื่นๆ
2. ชนิดของเลเซอร์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ เป็นเลเซอร์ชนิด AFCO2 เพียงชนิดเดียว ซึ่งอาจไม่สามารถ สะท้อนภาวะหลังเลเซอร์ได้ทั้งหมด อีกทั้งยังเป็นเลเซอร์ที่มีคุณสมบัติ minimally invasive จึงอาจ ทำให้เห็นผลได้ไม่ชัดเจน
3. ระยะเวลาในการทดลองที่สั้น คือ 7 วัน ถึงแม้ว่าจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าผลหลัง เลเซอร์ชนิด AFCO2 จะใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ในการหายของแผล แต่จากผลของงานวิจัยชิ้นนี้ พบว่าค่าผิวทั้ง corneometry และ TEWL ณ วันที่ 7 หลังเลเซอร์ ยังไม่ได้กลับเข้าสู่ค่า normal baseline ซึ่งถ้าขยายระยะเวลามากขึ้น อาจสามารถติดตามค่าผิวจนกลับเข้าสู่ baseline ได้ ซึ่งจะ สะท้อนการสมานแผลตลอดระยะเวลาหลังเลเซอร์ได้ดีมากขึ้น
4. ยา timolol maleate ในงานวิจัยนี้เป็นรูปแบบ solution ซึ่งไม่เพียงพอสำหรับการให้ความชุ่มชื้น ของแผลหลังเลเซอร์ จึงยังคงมีความจำเป็นต้องใช้ moisturizer หลังเลเซอร์ ซึ่งการใช้ moisturizer นี้ อาจไปบดบังผลของยา timolol maleate ได้
5. ในการประเมินค่าผิวด้วยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 ได้มีการ กำหนดจุดวัดบนใบหน้าที่ชัดเจน ซึ่งถือเป็นจุดเด่นของการศึกษานี้ แต่ขณะเดียวกัน เนื่องจาก เครื่องมือนี้ สามารถวัดได้เพียงพื้นที่เล็กๆบนใบหน้าในแต่ละครั้ง ทำให้ค่าที่ได้นั้นเป็นค่าที่เกิดจาก ความเปลี่ยนแปลงของพื้นที่เล็กๆนั้น อาจไม่สะท้อนถึงค่าผิวทั้งใบหน้าของอาสาสมัคร

สรุปผล

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า การทายา 0.5% timolol maleate หลังเลเซอร์ชนิด AFCO2 วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน สามารถทำให้แผลหลังเลเซอร์หายเร็วขึ้นได้ โดยการเพิ่มความชุ่มชื้น ของผิว และลดการสูญเสียน้ำจากผิวได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ normal saline โดยพบความแตกต่างทั้ง

3 ช่วงเวลา คือ ที่ 48, 96 และ 168 ชั่วโมงหลังเลเซอร์ แต่ไม่พบความแตกต่างของความแดงผิวทั้ง 3 ช่วงเวลาหลังเลเซอร์

ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีเชื้อชาติและ Fitzpatrick skin type ที่หลากหลายมากขึ้น
2. ศึกษาเปรียบเทียบผลของการสมานแผลจากเลเซอร์กลุ่ม ablative ชนิดอื่นๆ
3. อาจทำการขยายระยะเวลาการวิจัยให้นานขึ้น เพื่อให้สามารถดูแนวโน้มค่าผิวต่างๆ รวมถึงระยะเวลาที่จะกลับสู่ค่าปกติได้ดียิ่งขึ้น
4. อาจเพิ่มการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของยาทีโมลอลที่แตกต่างกัน ต่อผลของการหายของแผลหลังเลเซอร์ เพื่อหาเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุด
5. เพิ่มตำแหน่งในการวัดค่าผิวบนแก้มแต่ละข้างเป็น 2-3 ตำแหน่ง เพื่อให้สามารถวัดค่าผิวได้ครอบคลุมตำแหน่งบนใบหน้ามากขึ้น ซึ่งจะได้สะท้อนค่าผิวโดยรวมข้างนั้นได้ดีขึ้น
6. ทำการเปรียบเทียบกับยากุ่มอื่นในแง่การหายของแผล รอยแดง และรอยดำหลังเลเซอร์

บรรณานุกรม

1. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015;8(3):153-158.
2. Hayashi N, Miyachi Y, Kawashima M. Prevalence of scars and "mini-scars", and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. *J Dermatol.* 2015;42(7):690-696.
3. Ansari F, Sadeghi-Ghyassi F, Yaaghoobian B. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO2 laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(4):248-251.
4. Magnani LR, Schweiger ES. Fractional CO2 lasers for the treatment of atrophic acne scars: a review of the literature. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(2):48-56.
5. Huang L. A new modality for fractional CO2 laser resurfacing for acne scars in Asians. *Lasers Med Sci.* 2013;28(2):627-632.
6. Hwang YJ, Lee YN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Treatment of acne scars and wrinkles in asian patients using carbon-dioxide fractional laser resurfacing: its effects on skin biophysical profiles. *Ann Dermatol.* 2013;25(4):445-453.
7. Xu Y, Deng Y. Ablative Fractional CO2 Laser for Facial Atrophic Acne Scars. *Facial Plast Surg.* 2018;34(2):205-219.
8. Chen J, Hoffman BB, Isseroff RR. Beta-adrenergic receptor activation inhibits keratinocyte migration via a cyclic adenosine monophosphate-independent mechanism. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1261-1268.
9. Pullar CE, Rizzo A, Isseroff RR. beta-Adrenergic receptor antagonists accelerate skin wound healing: evidence for a catecholamine synthesis network in the epidermis. *J Biol Chem.* 2006;281(30):21225-21235.
10. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:893080.
11. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg.* 2006;32(12):1458-1466.
12. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment.

- Dermatol Surg.* 2000;26(9):857-871.
13. Ochi H, Tan L, Tan WP, Goh CL. Treatment of Facial Acne Scarring With Fractional Carbon Dioxide Laser in Asians, a Retrospective Analysis of Efficacy and Complications. *Dermatol Surg.* 2017;43(9):1137-1143.
 14. Cheyasak N, Manuskiatti W, Maneeprasopchoke P, Wanitphakdeedecha R. Topical corticosteroids minimise the risk of postinflammatory hyperpigmentation after ablative fractional CO2 laser resurfacing in Asians. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(2):201-205.
 15. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-289.
 16. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg.* 2003;30(1):1-12.
 17. Sivamani RK, Shi B, Griffiths E, et al. Acute wounding alters the beta2-adrenergic signaling and catecholamine synthetic pathways in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2258-2266.
 18. Thomas B, Kurien JS, Jose T, Ulahannan SE, Varghese SA. Topical timolol promotes healing of chronic leg ulcer. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(6):844-850.
 19. Tang JC, Dosal J, Kirsner RS. Topical timolol for a refractory wound. *Dermatol Surg.* 2012;38(1):135-138.
 20. Beroukhim K, Rotunda AM. Topical 0.5% timolol heals a recalcitrant irradiated surgical scalp wound. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):924-926.
 21. Dabiri G, Tiger J, Goreshi R, Fischer A, Iwamoto S. Topical timolol may improve overall scar cosmesis in acute surgical wounds. *Cutis.* 2017;100(1):E27-E28.
 22. Nguyen HP, Pickrell BB, Wright TS. Beta-blockers as therapy for infantile hemangiomas. *Semin Plast Surg.* 2014;28(2):87-90.
 23. Frampton JE, Perry CM. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 2006;23(12):977-995.
 24. Sah AK, Suresh PK. Medical management of glaucoma: focus on ophthalmologic drug delivery systems of timolol maleate. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*

- 2017;45(3):448-459.
25. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):184-190.
 26. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson A, Wedgeworth E, Flohr C. The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(10):1167-1171.
 27. Gallegos AC, Davis MJ, Tchanque-Fossuo CN, et al. Absorption and Safety of Topically Applied Timolol for Treatment of Chronic Cutaneous Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(11):538-545.
 28. Mammo ZN, Flanagan JG, James DF, Trope GE. Generic versus brand-name North American topical glaucoma drops. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(1):55-61.
 29. Khan A. Visio Scan VC98, Corneometer MPA 5 and Tewameter MPA 5. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;6(3):225-227.
 30. Heinrich U, Koop U, Leneveu-Duchemin MC, et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci*. 2003;25(1-2):45-53.
 31. Alexander H, Brown S, Danby S, Flohr C. Research Techniques Made Simple: Transepidermal Water Loss Measurement as a Research Tool. *J Invest Dermatol*. 2018;138(11):2295-2300 e2291.
 32. Kikuchi K, Asano M, Tagami H, Kato M, Aiba S. Comparison of the measuring efficacy of transepidermal water loss of a reasonably priced, portable closed-chamber system device H4500 with that of rather expensive, conventional devices such as Tewameter((R)) and Vapometer((R)). *Skin Res Technol*. 2017;23(4):597-601.
 33. Constantin MM, Poenaru E, Poenaru C, Constantin T. Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies. *Maedica (Buchar)*. 2014;9(1):33-38.
 34. Lyons AB, Moy L, Moy R, Tung R. Circadian Rhythm and the Skin: A Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(9):42-45.

35. Yosipovitch G, Xiong GL, Haus E, Sackett-Lundeen L, Ashkenazi I, Maibach HI. Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *J Invest Dermatol.* 1998;110(1):20-23.
36. Fattahi TT. An overview of facial aesthetic units. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1207-1211.
37. Sriprachya-anunt S, Marchell NL, Fitzpatrick RE, Goldman MP, Rostan EF. Facial resurfacing in patients with Fitzpatrick skin type IV. *Lasers Surg Med.* 2002;30(2):86-92.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 1

เลขที่

วันที่

ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ชาย หญิง
2. อายุปี
3. ภูมิลำเนาเดิมจังหวัด.....
4. เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....

ข้อมูลทางการแพทย์

- โรคประจำตัว ไม่มี มี ระบุ.....
- วางแผนตั้งครรภ์ ตั้งครรภ์อยู่ หรือกำลังให้นมบุตร
- ไข้ยาทาเรตินอยด์ในช่วง 1 เดือนก่อนการทำวิจัย
- ทานยา isotretinoin ในช่วง 3 เดือนก่อนการทำวิจัย
- ได้รับการฉีด botulinum toxin, filler, collagen, ไขมัน หรือสารเติมเต็มอื่น ๆ ในช่วง 3 เดือนก่อนการทำวิจัย
- มีประวัติผื่นแพ้แสง หรือ ทานยาที่เป็น photosensitive drugs
- มีประวัติเป็นโรคสะเก็ดเงิน มะเร็งผิวหนัง ความดันสูง และ หอบหืด
- มีประวัติแพ้ยาชา, ยาหรือส่วนประกอบของ 0.5% timolol solution
- มีประวัติเป็นเริม (herpes simplex infection), และผื่นผิวหนังอักเสบ (active dermatitis) ในช่วง 3 เดือน ก่อนการทำวิจัย
- ได้รับยาละลายลิ่มเลือด หรือ NSAIDs ในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนการทำวิจัย

ข้อมูลทางผิวหนัง

- มีแผลเป็นชนิดหลุมสิวทั้งสองข้างของใบหน้า ไม่น้อยกว่า 3 เดือน

สีผิว Fitzpatrick skin type.....

ระดับความรุนแรงของหลุมสิว (acne scar grading) : Grade.....

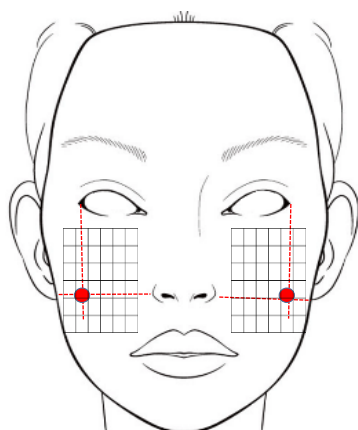
วัดโดยใช้ Qualitative scarring grading system

TABLE 1. Grades and Examples of Postacne Scarring

Grade	Level of disease	Characteristics	Examples of scars
1	Macular disease	Erythematous, hyper- or hypopigmented flat marks visible to patient or observer irrespective of distance.	Erythematous, hyper- or hypopigmented flat marks
2	Mild disease	Mild atrophy or hypertrophy that may not be obvious at social distances of 50 cm or greater and may be covered adequately by makeup or the normal shadow of shaved beard hair in males or normal body hair if extrafacial.	Mild rolling, small soft papular
3	Moderate disease	Moderate atrophic or hypertrophic scarring that is obvious at social distances of 50 cm or greater and is not covered easily by makeup or the normal shadow of shaved beard hair in males or body hair if extrafacial, but is still able to be flattened by manual stretching of the skin.	More significant rolling, shallow "box car," mild to moderate hypertrophic or papular scars
4	Severe disease	Severe atrophic or hypertrophic scarring that is obvious at social distances of 50 cm or greater and is not covered easily by makeup or the normal shadow of shaved beard hair in males or body hair (if extrafacial) and is not able to be flattened by manual stretching of the skin.	Punched out atrophic (deep "box car"), "ice pick", bridges and tunnels, gross atrophy, dystrophic scars significant hypertrophy or keloid

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตำแหน่งที่วัด



ตามรูป

มีการขยับตำแหน่ง ระบุ

.....

Baseline biophysical properties

colorimetry		corneometry		TEWL		อุณหภูมิห้อง	ความชื้นห้อง
Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.		

พื้นที่แก้ม

แก้มซ้ายซ้าย..... แก้มขวา.....



ภาคผนวก ข
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 2

เลขที่

วันที่ Post-laser day.....hr.

ผลข้างเคียง (Adverse effect)

ไม่มี

มี ผื่นผิวหนังอักเสบ (Active dermatitis) เริม (herpes simplex infection)

อื่น ๆ ระบุ

ปริมาณยาที่ใช้ในแต่ละข้าง

เท่ากัน

ไม่เท่า ระบุ

Pruritus score (VAS) ประเมินโดยอาสาสมัคร

ข้างขวา ●-----●

ข้างซ้าย ●-----●

Tightness (VAS) ประเมินโดยอาสาสมัคร

ข้างขวา ●-----●

ข้างซ้าย ●-----●

4-point grading score

No 0	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
	<25% of surface	25%-50% of surface	>50%of the surface

การบวมของผิวหนัง (edema) ประเมินโดยใช้ 4-point grading score โดยแพทย์ผู้วิจัย

Edema score Rt.

0	1	2	3
---	---	---	---

Edema score Lt.

0	1	2	3
---	---	---	---

ความแดงของผิวหนัง (erythema) ประเมินโดยใช้ 4-point grading score โดยแพทย์ผู้วิจัย

Erythema score Rt.

0	1	2	3
---	---	---	---

Erythema score Lt.

0	1	2	3
---	---	---	---

การเป็นสะเก็ด (crusting) ประเมินโดยใช้ 4-point grading score โดยแพทย์ผู้วิจัย

Crusting score Rt.

0	1	2	3
---	---	---	---

Crusting score Lt.

0	1	2	3
---	---	---	---

Biophysical properties

colorimetry		corneometry		TEWL		อุณหภูมิห้อง	ความชื้นห้อง
Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.		

Photography by Visia

done

not done

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	โกเมศ กิมวัฒนานุกุล
วัน เดือน ปี เกิด	25 มีนาคม 2535
สถานที่เกิด	ตาก
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY