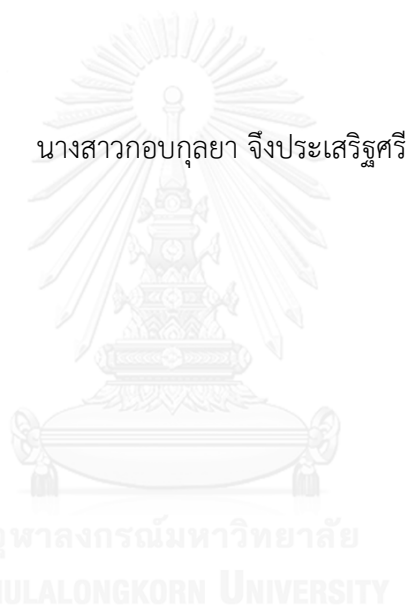


การศึกษาแบบแบ่งข้างส้อมเปรียบเทียบระหว่าง 1,064 นาโนเมตร คิววิตซ์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ กับ
การลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการรักษาฝ้าชนิดที่ต่อการรักษาร่วมกับการ
ใช้ 2 % ไฮโดรควิโนนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2558
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED , EVALUATOR-BLIND , SPLIT-FACE, ACTIVE-CONTROLLED,
COMPARATIVE STUDY BETWEEN 1,064 NM Q-SWITCHED ND-YAG LASER AND 25 %
TRICHLOROACETIC ACID PEELING FOR TREATMENT OF REFRACTORY MELASMA
CONCURRENTLY WITH TOPICAL 2% HYDROQUINONE IN KING CHULALONGKORN
MEMORIAL HOSPITAL

Miss Kobkullaya Chuengprasertsri



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 2015

Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---------------------------------|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การศึกษาแบบแบ่งข้างสุ่มเปรียบเทียบระหว่าง 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตช์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ กับการลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการรักษาฝ้าชนิดที่ดื้อต่อการรักษาร่วมกับการใช้ 2 % ไฮโดรควิโนนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ |
| โดย | นางสาวกอบกุลยา จึงประเสริฐศรี |
| สาขาวิชา | อายุรศาสตร์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | อาจารย์ แพทย์หญิง มาริษา พงศ์พฤตพันธ์ |

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ แพทย์หญิง มาริษา พงศ์พฤตพันธ์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วรวิพร ดิสภานูรัตน์)

กอบกุลยา จึงประเสริฐศรี : การศึกษาแบบแบ่งข้างสุ่มเปรียบเทียบระหว่าง 1,064 นาโนเมตร คิววิตซ์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ กับการลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการรักษาฝ้าชนิดที่ติดต่อการรักษา ร่วมกับการใช้ 2 % ไฮโดรควิโนนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (A RANDOMIZED , EVALUATOR-BLIND , SPLIT-FACE, ACTIVE-CONTROLLED, COMPARATIVE STUDY BETWEEN 1,064 NM Q-SWITCHED ND-YAG LASER AND 25 % TRICHLOROACETIC ACID PEELING FOR TREATMENT OF REFRACTORY MELASMA CONCURRENTLY WITH TOPICAL 2% HYDROQUINONE IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ. มาริษา พงศ์พฤติพันธ์, 93 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลการรักษาฝ้าด้วย 25% Trichloroacetic acid peeling และ 1,064 nm Q- Switched Nd:YAG laser โดยการแบ่งข้างสุ่มเปรียบเทียบ

วิธีการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีฝ้าที่ติดต่อการรักษาหลังทายาไฮโดรควิโนน มากกว่าหกเดือนทั้งชนิดตื้นและชนิดผสม 40 คน ได้รับการรักษาแบบสุ่ม แบ่งข้าง ใบหน้าด้านหนึ่งจะให้การรักษาด้วย 1,064 นาโนเมตร คิววิตซ์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ พลังงาน 2.4-3.0 จูลต่อตารางเซนติเมตร (J/cm²) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของลำแสงเลเซอร์ (spot size) 6 มิลลิเมตร ความถี่ 10 เฮิร์ตซ์ 3-4 รอบ(passes) มีการพ่นเย็น(air cooling) และอีกด้านจะได้รับการลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก (trichloroacetic acid) ระดับความลึก 2 (medium-depth peel) ทำซ้ำที่ 4 สัปดาห์ รวม 2 ครั้ง โดยใช้ร่วมกับ 2% ไฮโดรควิโนนตลอดการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการถ่ายภาพ และวัดค่าเม็ดสีความสว่างของฝ้า (luminance index) โดยเครื่องคัลเลอร์มิเตอร์(colorimeter) ก่อนการรักษาทุกครั้ง และติดตามที่ 0 , 4 และ 8 สัปดาห์

ผลการศึกษา: ใบหน้าด้านที่ให้การรักษาด้วยกรด ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ ค่าความสว่างของเม็ดสี (luminance index) เพิ่มขึ้นเฉลี่ย median difference 2.7(1.6-3.8)และ5.2 (3.8-7.7) ตามลำดับ โดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) และใบหน้าที่ให้การรักษาด้วยเลเซอร์ ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ ค่าความสว่างของเม็ดสี (luminance index)เพิ่มขึ้นเฉลี่ย median difference 1.3 (0.6-2.3)และ 2.7 (1.5-4.2)ตามลำดับ โดยพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) ผลการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาสองวิธี พบว่า ด้านที่ลอกฝ้าด้วยกรด มีความสว่างมากกว่าด้านที่ทำเลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่วัด ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ (P<0.001) การรักษาทั้งสองวิธีไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง มีรายงานผลข้างเคียงหลังเลเซอร์คือมีด่างขาวและฝ้าคล้ำขึ้นหลังการรักษา

สรุปผล: การรักษาฝ้าที่ติดต่อการรักษาด้วยยาทาชนิดตื้นและชนิดผสมด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก และ1,064 นาโนเมตร คิววิตซ์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ สามารถรักษาฝ้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยการลอกด้วยกรดสามารถเพิ่มความสว่างของฝ้าได้มากกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าการรักษาด้วยเลเซอร์ โดยเริ่มเห็นความแตกต่างของเม็ดสีที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษาครั้งแรก

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774003130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: 1,064 NM Q-SWITCHED ND-YAG LASER / TRICHLOROACETIC ACID / MELASMA / CHEMICAL PEELING

KOBKULLAYA CHUENGPRASERTSRI: A RANDOMIZED , EVALUATOR-BLIND , SPLIT-FACE, ACTIVE-CONTROLLED, COMPARATIVE STUDY BETWEEN 1,064 NM Q-SWITCHED ND-YAG LASER AND 25 % TRICHLOROACETIC ACID PEELING FOR TREATMENT OF REFRACTORY MELASMA CONCURRENTLY WITH TOPICAL 2% HYDROQUINONE IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: MARISA PONGPRUTTHIPAN, M.D., 93 pp.

Background: Melasma is a common cosmetic problem and effect patient's social confidence, leading patient sought of effective treatment and less complication. Topical treatment is a standard treatment of melasma but some of the patient fail to response to the treatment and need another modalities to improve the result. Trichloroacetic acid peeling has been used for more than 20 years for melasma treatment. This chemical peeling is easily to perform, with acceptable result and low cost but this modality has only a few studies and unpopular. While laser treatment has more widely used but limited by its high cost and hypopigmentation and hyperpigmentation after laser. This study aimed to compare two treatment in recalcitrant melasma patient.

Objective: To compare the efficacy of 25% trichloroacetic acid peeling and 1,064 nm. Q-switched Nd:YAG laser treatment in recalcitrant melasma.

Methods: This is a randomized, split face, controlled trial. Forty recalcitrant epidermal and mixed type melasma patients were enrolled. Each side of face has randomly treated with either 25% trichloroacetic acid peeling or 1,064 nm. Q-switched Nd:YAG laser 2.4-3.0 J/cm², spot size 6 mm, 10 Hertz, 3-4 passes with air cooling, total two treatments with 4 weeks interval. Patient was assigned to apply 2% hydroquinone cream on both sides during the study period. Digital photo and luminance index from colorimeter were recorded at baseline, 4 and 8 weeks.

Result: On the chemical peeling side, luminance index were increase at week 4 and 8 with statistically significant median difference 2.7 (1.6-3.8) and 5.2 (3.8-7.7) respectively, $p < 0.001$). While on the laser-treated side, luminance index were also increase significantly at week 4 and 8 median difference 1.3 (0.6-2.3) and 2.7 (1.5-4.2) respectively, $p < 0.001$). The difference luminance index in 25% trichloroacetic acid peeling was significantly higher than 1,064 nm. Q-switched Nd:YAG laser at week 4 and 8 ($p < 0.001$). No serious adverse event was reported.

Conclusion: In recalcitrant epidermal and mixed type of melasma, 25% trichloroacetic acid peeling and 1,064 nm. Q-switched Nd:YAG laser are significantly improve pigmentation which 25% trichloroacetic acid peeling seems to be more effective.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตพันธ์ และอาจารย์ ผศ.พญ.วีรพร
ดิศภาณุรัตน์ อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย

ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ประเมินผลการวิจัย และทำให้การวิจัยนี้สำเร็จได้

ขอขอบพระคุณอาจารย์หน่วยพิวหนังทุกท่านที่ได้กรุณาอบรมสั่งสอนด้วยความเมตตา
ตลอดมา

ขอขอบพระคุณคุณพ่อคุณแม่ผู้สร้างเกราะที่อบอุ่นและปลอดภัย เป็นกำลังใจและเป็น
มือที่คอยเกื้อหนุนตลอดมา



สารบัญ

หน้า

| | |
|---|----|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ฅ |
| สารบัญรูปภาพ..... | ฉ |
| สารบัญแผนภูมิ..... | ฉ |
| บทที่ 1 บทนำ | 1 |
| 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย | 1 |
| คำถามการวิจัย | 3 |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย | 3 |
| 1.4 สมมุติฐาน | 3 |
| 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... | 4 |
| 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น..... | 4 |
| 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย..... | 5 |
| 1.8 ปัญหาทางจริยธรรม..... | 8 |
| 1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย..... | 9 |
| 1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย | 9 |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... | 10 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... | 33 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย | 33 |
| 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย..... | 33 |

| | |
|--|----|
| 3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... | 34 |
| 3.4 การดำเนินการวิจัย..... | 35 |
| 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล..... | 43 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย..... | 45 |
| บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย..... | 64 |
| บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... | 68 |
| รายการอ้างอิง..... | 69 |
| ภาคผนวก..... | 72 |
| รายการอ้างอิง..... | 91 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... | 93 |



สารบัญตาราง

| | |
|--|----|
| ตารางที่ 1 ยาทาเฉพาะที่เพื่อลดการเกิดเม็ดสี ที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ ^{15,16} | 14 |
| ตารางที่ 2 สารเคมีที่ใช้ในการลอกฝ้าและระดับความลึก ¹⁸ | 16 |
| ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของ chemical peeling ²¹ | 22 |
| ตารางที่ 4 เปรียบเทียบการใช้ TCA และ Glycolic ในการรักษาลอกฝ้า..... | 23 |
| ตารางที่ 5 การรักษาฝ้าด้วย Q-Switched เลเซอร์ | 28 |
| ตารางที่ 6 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กับการลอกด้วยสารเคมี..... | 31 |
| ตารางที่ 7 การประเมินผลและเก็บข้อมูลในแต่ละสัปดาห์..... | 41 |
| ตารางที่ 8 ชนิดของข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ..... | 44 |
| ตารางที่ 9 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย (N = 38)* | 45 |
| ตารางที่ 10 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 38 คน โดยสรุป..... | 46 |
| ตารางที่ 11 แสดงค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter | 50 |
| ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ค่าสูงสุด-ต่ำสุด และ พิสัย | 51 |
| ตารางที่ 13 ค่ามัธยฐานของความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance index) ในด้านที่ รักษาด้วยกรด และเลเซอร์..... | 52 |
| ตารางที่ 14 ความแตกต่างของค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median difference of Luminance index) เทียบระหว่างด้านที่รักษาด้วยกรด และเลเซอร์ ที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ เทียบกับเริ่มต้น | 54 |
| ตารางที่ 15 คะแนนความรุนแรงของฝ้า (mMASI score) ในสัปดาห์ที่ 0,4 และ 8 ที่ประเมินโดย แพทย์ผิวหนัง (N=38)* | 55 |
| ตารางที่ 16 ค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษา ด้วย 25%TCAและเลเซอร์ที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์จากการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน ผิวหนัง | 56 |

ตารางที่ 17 ค่าความแตกต่างของค่าค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median difference of mMASI score) ระหว่างด้านที่รักษาด้วย กรดและเลเซอร์ที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์ จากการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง57

ตารางที่ 18 แสดงระดับการหายของฝ้าด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์เป็นเปอร์เซ็นต์ (Quartile grading scale) ที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ (N= 38)*58

ตารางที่ 19 แสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser (N= 38).....59

ตารางที่ 20 แสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 8 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser60

ตารางที่ 21 ผลข้างเคียงหลังการรักษา ครั้งที่ 1.....61

ตารางที่ 22 ผลข้างเคียงหลังการรักษา ครั้งที่ 2.....62



สารบัญรูปภาพ

ภาพที่ 1 แสดงส่วนของใบหน้าก็นำมาคำนวณคะแนน modified MASI.....5

ภาพที่ 2 แสดงระดับความเข้มของฝ้า ตาม modified Melasma Area and Severity Index⁷.6

ภาพที่ 3 แสดงเครื่องวัดสีผิว Colorimeter..... 7

ภาพที่ 4 แสดงกลไกการเกิดฝ้า ⁷.....12

ภาพที่ 5 แสดงกลไกการผลิตเม็ดสีและการส่งผ่านเม็ดสีในฝ้า¹⁰13

ภาพที่ 6 แสดงกลไกการยับยั้งเม็ดสีของไฮโดรควิโนน²15

ภาพที่ 7 แสดงชั้นของผิวหนังกำพวด⁸17

ภาพที่ 8 ภาพพยาธิวิทยาหนังกำพวดและหนังแท้ (histology of Epidermis and dermis)¹⁰17

ภาพที่ 9แสดง ความลึกของสาร chemical peeling.....18

ภาพที่ 10 แสดงระดับของการ Frosting ของ chemiacal peeling¹⁹20

ภาพที่ 11 แสดงระดับของการ Frosting ของ chemiacal peeling¹⁹20

ภาพที่ 12 แสดงระดับของการ Frosting ของ chemiacal peeling¹⁹21

ภาพที่ 13 ตำแหน่งเส้นวัดบนใบหน้าแนวตั้ง36

ภาพที่ 14 ตำแหน่งเส้นวัดบนใบหน้าแนวนอน37

ภาพที่ 15 ตำแหน่งที่วัด ตรงกลางหูกจุด37

ภาพที่ 16 ภาพการสร้างแผ่นใสเพื่อคงตำแหน่งที่เดิมในการวัด38

ภาพที่ 17ภาพการสร้างแผ่นใสเพื่อคงตำแหน่งที่เดิมในการวัด.....38

ภาพที่ 18 การวางแผ่นใสที่มีจุดวัดแล้วบนหน้า39

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แผนภูมिवงกลมแสดงอาชีพของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของ
ผู้เข้าร่วมวิจัย47

แผนภูมิที่ 2 แผนภูมिवงกลมแสดงร้อยละของความถี่ในการใช้ยากันแดด (N = 38).....47

แผนภูมิที่ 3 แผนภูมिवงกลมแสดงร้อยละของการเคี้ยวครก (N = 38).....48

แผนภูมิที่ 4 แสดงร้อยละของปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดฝ้า (N = 38).....48

แผนภูมิที่ 5 แผนภูมิแท่งแสดงการรักษาฝ้าโดยวิธีอื่น ๆ โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของ
ผู้เข้าร่วมวิจัย49

แผนภูมิที่ 6 การกระจายตัวของค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ด้านที่รักษาด้วย
กรดและเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์51

แผนภูมิที่ 7 Blox Plot แสดงค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ด้านที่รักษาด้วย
กรดและเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์52

แผนภูมิที่ 8 กราฟเส้นแสดงค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance
index) ด้านที่รักษาด้วยกรด ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์.....53

แผนภูมิที่ 9 กราฟเส้นแสดงค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance
index) ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์53

แผนภูมิที่ 10 ความแตกต่างของค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median difference of
Luminance index) เทียบระหว่างด้านที่รักษาด้วยกรด และเลเซอร์ ที่ 4 สัปดาห์ และ 8
สัปดาห์ เทียบกับเริ่มต้น54

แผนภูมิที่ 11 ค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษา
ด้วย 25%TCA.....56

แผนภูมิที่ 12 ค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษา
ด้วยเลเซอร์ที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์จากการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง56

แผนภูมิที่ 13 ค่าความแตกต่างของค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median
difference of mMASI score) ด้านที่รักษา ด้วยกรดและเลเซอร์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใน
สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8.....57

แผนภูมิที่ 14 กราฟแท่งแสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser (N= 38).....59

แผนภูมิที่ 15 กราฟแท่งแสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 8 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser (N= 38).....61

แผนภูมิที่ 16 กราฟแท่งแสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาครั้งที่ 1 (1 วัน) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser.....62

แผนภูมิที่ 17 กราฟแท่งแสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาครั้งที่ 2 (1 วัน) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser.....63

แผนภูมิที่ 18 กราฟแท่งแสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาครั้งที่ 2 (14 วัน) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ63



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ฝ้า (Melasma) คือโรคที่มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีของผิวหนังบริเวณมักพบในบริเวณที่ถูกแสงแดด โรคนี้พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2-24:1) ช่วงอายุวัยกลางคนตั้งแต่ 30-40 ปีขึ้นไป¹ พบมากในคนผิวคล้ำ (Fitzpatrick's skin types IV-VI) และเชื้อชาติที่อยู่ในภูมิภาคที่ได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ตมาก เช่นในชาว เอเชีย, Hispanics/Latinos และ African Americans^{2,3} อัตราอุบัติการณ์ของโรคฝ้าในประเทศไทยที่มีรายงานไว้โดยศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังโรงพยาบาลศิริราช พบร้อยละ 40 ในเพศหญิง ร้อยละ 20 ในเพศชาย และมีอุบัติการณ์ต่อการรักษา ร้อยละ 30-40⁴

การเกิดฝ้าเกิดขึ้นเมื่อได้รับปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ melanocyte (เซลล์สร้างเม็ดสี) สร้างเม็ดสีในออร์แกนเนลล์ที่ชื่อ melanosome ผ่านการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase จากนั้นเม็ดสีดำ (Eumelanin) และเม็ดสีแดง (Pheomelanin) จะถูกส่งผ่านไปยัง keratinocyte และเม็ดสีน้ำตาล (Eumelanin) นี้ทำให้เราเห็นเป็นสีของฝ้าเป็นสีน้ำตาล

ฝ้าเกิดจากปัจจัยกระตุ้นหลายสาเหตุ สาเหตุหลักคือ แสงแดด ซึ่งแสงแดด อัลตราไวโอเล็ตเอ (UVA) ,อัลตราไวโอเล็ตบี (UVB) , แสงที่มองเห็นได้ (Visible light) และรังสีอินฟราเรด (Infrared) จะไปกระตุ้น melanocyte ให้สร้าง melanin มากขึ้น รองลงมาคือ ฮอร์โมน ฮอร์โมนเอสโตรเจนไปมีผลต่อ nuclear receptor ของ melanocyte เพิ่ม melanocortin type I receptor ทำให้สร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น และสาเหตุอื่นๆ เช่น พันธุกรรม ในคนที่มี transcription ของ H 19 gene น้อยจะทำให้สร้างเมลานินเพิ่มมากขึ้นและส่งผ่านเมลานินมายังเซลล์ keratinocyte มากขึ้น

เนื่องจากฝ้าเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคเรื้อรัง และกลับเป็นซ้ำ(recurrence) ได้บ่อย ทำให้รักษาให้หายขาดได้ยาก นอกจากนี้การรักษายังขึ้นอยู่กับสาเหตุและชนิดของฝ้า ฝ้าที่เกิดจากการรับประทานยาคุมกำเนิด หรือยากันชักถ้าหยุดยา ฝ้าจะค่อยๆ จางหายไป เช่นเดียวกับฝ้าที่เกิดระหว่างการตั้งครรภ์ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจหายไม่หมดเนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดฝ้าดังที่กล่าวแล้ว นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับชนิดและพยาธิสภาพของฝ้า คือฝ้าชนิดตื้น (epidermal type) จะหายเร็วและตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าฝ้าชนิดลึก (dermal type)

ในปัจจุบันการรักษาฝ้ามีหลักคือ

1.การลดการสร้างเม็ดสีใหม่

- โดยการใช้ยาทาลดการสร้างเม็ดสี เป็นการรักษาหลัก เนื่องจากการรักษาที่ต้นเหตุไม่ให้ผลิตเม็ดสี ยาในกลุ่มนี้เช่น กลุ่มไฮโดรควิโนน (hydroquinone), กลุ่มกรดอะเซเลอิก (azaleic acid) , กลุ่มกรดวิตามินเอ (tretinonin) กลุ่มกรดผลไม้ (alpha and beta hydroxy acid) อื่นๆ ได้แก่ arbutin, licorice extract, kojic acid, plant polyphenol (ELLAGIC ACID), resveratrol/oxyresveratrol, paper mulberry, green tea extract

2.การจัดเม็ดสีที่ตกค้าง มีสองวิธีคือ

- การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peeling) และกรดผลไม้ เป็นการใช้อกรตอ่อนๆ ป้ายลงบนฝ้าทำให้เซลล์ผิวหนึ่งชั้นบนหลุดลอกออก และพาเอาเม็ดสีส่วนเกินหลุดออกไปด้วย สารที่ใช้ได้แก่ trichloroacetic acid , glycolic acid ,lactic acid , salicylic acid , Jessner's solution

- การรักษาด้วยแสง และเลเซอร์ ปัจจุบันเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาฝ้าแบ่งได้ดังนี้

1.แสงสีเขียว Green light: Flashlamp-pumped PDL (510 nm), frequency doubled Q switched neodymium: Yttrium aluminium garnet-532 nm (QS Nd: YAG)

2.แสงสีแดง Red light: Q switched ruby (694 nm), Q switched alexandrite (755 nm)

3.แสงใกล้เคียงอินฟราเรด Near-infrared: QS Nd:YAG (1064 nm)

การรักษาฝ้าด้วยยาทาเป็นการรักษาหลักเพื่อลดการสร้างเม็ดสี hydroquinone จัดว่าเป็นยาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีและถือเป็นมาตรฐานในการรักษาฝ้า (gold standard) แต่การรักษาแบบยาทาใช้เวลาในการรักษานาน ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง เช่น ระคายเคือง, เสี่ยงต่อการแพ้ , เกิดฝ้าถาวร (ochronosis) และได้ผลดีเฉพาะฝ้าชนิดตื้น

ส่วนฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม การรักษาที่ควบคู่ไปกับยาทาและได้ผล คือ การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peeling) และ การใช้เลเซอร์ เช่น 694 nm Fractional Q-Switched Ruby Laser , 1,064 nm Q-Switched Nd-YAG laser ¹²เพื่อช่วยกำจัดเม็ดสีที่ตกค้างในชั้นลึก

1,064 nm Q-Switched Nd-YAG laser เป็นเลเซอร์ที่ใช้รักษาเม็ดสีที่ดีที่สุดในปัจจุบัน และนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาฝ้าทั้งชนิดตื้น ลึกและผสม กลไกการทำงานคือใช้พลังงานเลเซอร์เจาะจงทำลายที่เม็ดสีชั้น หนึ่งแท้ (dermis) ทำให้เม็ดสีสลายไป และยังได้ผลกับเม็ดสีในชั้นหนังกำพร้าด้วย แต่อาจมีผลข้างเคียง เช่น การเปลี่ยนแปลงของสีผิว เป็นได้ทั้งรอยดำ หรือรอยด่างขาว , เนื้อเยื่อถูกทำลายจากความร้อน และแผลเป็น ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้ คือ บวม แดง คัน แสบร้อน ตกสะเก็ด จุดเลือดออก และค่าใช้จ่ายสูง

การรักษาโดยการลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peeling) Trichloroacetic acid เป็น การผลัดเซลล์ผิวหนังกำพร้าที่มีเม็ดสีอยู่ให้หลุดลอกออกไป โดยความเข้มข้นที่มากขึ้นก็จะทำให้ผลัด เม็ดสีในชั้นหนังแท้ไปได้ด้วย และยังทำให้มีการสร้างคอลลาเจนใหม่เพิ่มขึ้นอีกด้วย ถือเป็นสารที่ราคา ไม่แพง ประสิทธิภาพรักษาได้ทั้งฝ้าแบบตื้นและแบบผสม ให้ผลในการออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าสารเคมีกลุ่ม เดียวกัน¹³ เกิดปัญหาสีผิวไม่สม่ำเสมอ น้อยกว่าการทำเลเซอร์ แต่ในขณะเดียวกันหากลงลึกเกินไป อาจทำให้มีรอยดำหลังจากการอักเสบ , รอยแดง และการกลับเป็นซ้ำ¹⁴

ในปัจจุบันการรักษาฝ้าชนิดตื้นและฝ้าชนิดผสมนิยมใช้ ทั้ง 1,064 nm Q-Switched Nd-YAG laser และ Trichloroacetic acid peeling ซึ่งต่างสามารถกำจัดเม็ดสีในชั้นตื้นและลึกได้ เหมือนกัน แม้ว่า 1,064 nm Q-Switched Nd-YAG laser เจาะจงกับเม็ดสีในชั้นลึก (dermis) และ Trichloroacetic acid peeling ได้ผลดีกับ การกำจัดเม็ดสีในชั้นตื้น (epidermis) มากกว่า แต่ เนื่องจากในทางคลินิกสามารถแยกฝ้าชนิดตื้นและชนิดผสมได้ยากหากผลการรักษาออกมาใกล้เคียง กัน การรักษาที่มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่า เช่น Trichloroacetic acid peeling สามารถให้ผลใกล้เคียงกับ การใช้เลเซอร์ ก็จะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาที่ได้ประสิทธิภาพดีและราคาไม่แพง จึงเป็นที่มา ของงานวิจัยนี้

คำถามการวิจัย

คำถามหลัก (Primary question)

การใช้ 25 % Trichloroacetic acid peeling รักษาผู้ป่วยฝ้าที่คลินิกผิวหนัง โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ มีประสิทธิภาพ ทำให้ค่า Luminance index ที่วัดจากเครื่อง Colorimeter เพิ่มขึ้นได้ มากกว่า 5 เมื่อเทียบกับด้านที่ทำเลเซอร์ 1,064 nm Q-Switched Nd-YAG laser หรือไม้ ที่ 8 สัปดาห์ (เนื่องจากการเห็นความแตกต่างของฝ้าทางคลินิกเริ่มเห็นเมื่อ ค่า Luminance index เปลี่ยนแปลงไป 5 หน่วย)

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

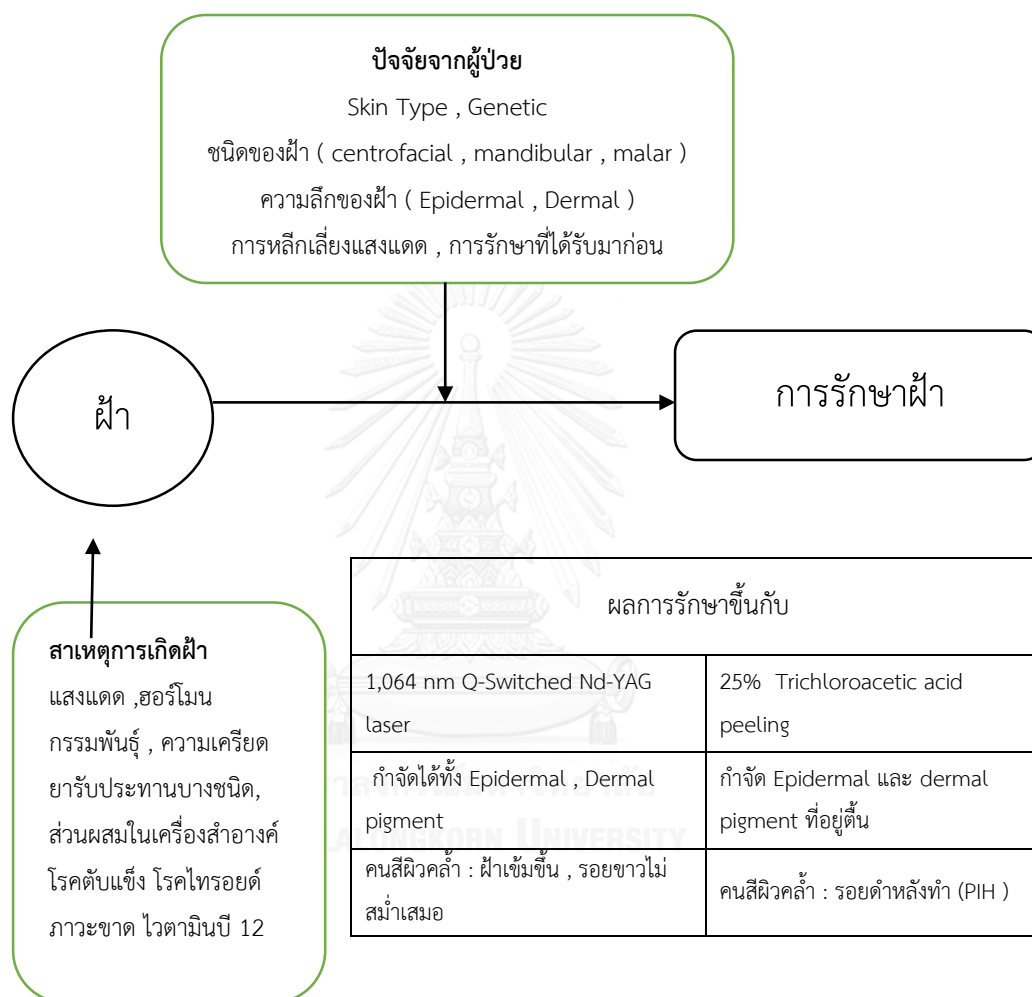
เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าด้วย 25% Trichloroacetic acid peeling และ 1,064 nm Q- Switched Nd-YAG laser

1.4 สมมุติฐาน

การใช้ 25 % Trichloroacetic acid peeling รักษาฝ้า ทำให้ฝ้าดีขึ้น โดยค่า Luminance

index เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ 1,064 nm Q-Switched Nd-YAG laser เมื่อวัดด้วย Colorimeter

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

- โอกาสที่จะเกิดฝ้าใหม่ของแก้มสองข้างมีโอกาสเท่ากัน
- ฝ้าแก้มซ้าย-ขวา มีความเข้ม ความลึกและความสม่ำเสมอ อยู่ในระดับใกล้เคียงกัน โดยค่า Luminance index ทั้งสองข้างต่างกันไม่เกิน 5

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. **modified Melasma Area and Severity Index (modified MASI score)** เป็นการประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยการให้คะแนนพื้นที่ ความเข้มของฝ้า และความสม่ำเสมอของเม็ดสี ดัดแปลงมาจาก Original MASI score ที่ประเมินทั้งใบหน้า โดย modified MASI score คัดเฉพาะบริเวณแก้ม (malar area) แก้มขวา (MR) หรือซ้าย (ML) โดยคิดพื้นที่แก้มแต่ละข้างเป็น 100% โดยกำหนดขอบเขตพื้นที่ คือ ขอบบน; ช่องระหว่าง lower eyelid และ cheek ไปจนถึง temporal hair line, ด้าน Lateral; inferior temporal hair line ลงมาถึง preauricular skin crease, ขอบล่าง; jawline, ด้าน Medial; nasolabial crease ระหว่าง lower lip และ cheek

7

ภาพที่ 1 แสดงส่วนของใบหน้าที่น่ามาคำนวณคะแนน modified MASI



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

องค์ประกอบของการให้คะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้าบริเวณแก้ม ด้วยวิธี modified Melasma Area and Severity Index (m MASI score)

1.1 ประเมินพื้นที่ที่เป็นฝ้าบริเวณแก้ม (area involvement scale = A)

มีคะแนนตั้งแต่ 0-6

| | | |
|---|---|-----------|
| 0 | = | 0 % |
| 1 | < | 10 % |
| 2 | = | 10 - 29 % |
| 3 | = | 30 - 49 % |
| 4 | = | 50 - 69 % |
| 5 | = | 70 - 89 % |
| 6 | = | 90 -100 % |

1.2 ประเมินความเข้มของฝ้า (dark of pigment scale = D) มีคะแนนตั้งแต่ 0-4 ระดับ
คะแนนแสดงในภาพที่ 2

- 0 = ไม่มีเลย (absent/ normal skin color without evidence of hyperpigmentation)
- 1 = เล็กน้อย (slight visible hyperpigmentation)
- 2 = ปานกลาง (mild visible hyperpigmentation)
- 3 = มาก (marked hyperpigmentation)
- 4 = มากที่สุด (severe hyperpigmentation)
- 5

ภาพที่ 2 แสดงระดับความเข้มของฝ้า ตาม modified Melasma Area and Severity Index⁷



1.3 ประเมินความสม่ำเสมอของเม็ดสี (Homogeneity of the hyperpigmentation scale = H) หรือความหนาแน่นของเม็ดสี (density = number of pigmented lesions per unit facial area) เป็นคะแนน 0-4

- 0 = น้อยมาก
- 1 = น้อย (slight)
- 2 = ปานกลาง (mild) ปื้นเล็กที่เส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 1.5 เซนติเมตร
- 3 = มาก (marked) ปื้นที่เส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 2 เซนติเมตร
- 4 = มากที่สุด (severe) ลักษณะเป็นปื้นเดียวกันโดยไม่มีช่องว่าง

$$m \text{ MASI} = A (D + H)$$

ซึ่งค่าที่สูงจะสัมพันธ์กับการเป็นฝ้ามาก โดยคะแนนสูงสุดเท่ากับ 48 การประเมินจะทำโดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัย (blinded physician) โดยประเมินจากรูปถ่ายก่อน และหลังการรักษา

2. การวัดสีผิว (skin color measurement) ด้วย Colorimeter (Chromometer CR 200, Minolta, Osaka, Japan)

วัดปริมาณค่าความเปลี่ยนแปลงของสีผิว ใช้ CIE L*a*b* color system เป็นการวัดสีผิวออกมา 3 แบบ คือ white-black (L*), red-green (a*) และ yellow-blue (b*) โดยการวิจัยนี้จะใช้ค่า L ที่เกี่ยวกับ “luminous reflectance” หรือ ความเข้มหรือจางของสีผิว skin lightness และแสดงการสะท้อนแสงของผิว (skin reflectance) เป็นสเกลสีเทา (gray scale) โดย สีเข้ม (total black) $L^* = 0$ จนถึง สีจาง (total white) $L^* = 100$

ภาพที่ 3 แสดงเครื่องวัดสีผิว Colorimeter



3. การหายของฝ้าในการรักษาแต่ละครั้ง ในแง่ขนาด ความเข้มของฝ้า และความหนาแน่นของเม็ดสีประเมนโดยผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตอบแบบสอบถามหลังการรักษาในแต่ละครั้งโดยแบ่งเป็น 6 scales

-1 = แย่ลง (worsened)

0 = ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม (no change)

1 = ดีขึ้นเล็กน้อย (1-25%)

2 = ดีขึ้นปานกลาง (26-50%)

3 = ดีขึ้นค่อนข้างมาก (51-75%)

4 = ดีขึ้นมาก (> 75%)

4. ระยะเวลาพักฟื้นหลังทำเลเซอร์/ หลังผลัดเซลล์ผิวด้วย TCA (Downtime) คือ ช่วงเวลาหลังจากทำเลเซอร์หลังผลัดเซลล์ผิวด้วย TCA ที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงจากปกติ เช่น แดง หรือมีรอยดำ จนกระทั่งคืนสู่สภาพผิวหนังปกติ

1.8 ปัญหาทางจริยธรรม

1. หลักความเคารพในบุคคล

- รูปถ่ายของอาสาสมัครทั้งหมดจะถูกรวบรวมโดยผู้วิจัย โดยภาพถ่ายทั้งหมดจะไม่มีมีการระบุชื่อ-นามสกุล หรือข้อมูลใดๆที่สามารถระบุตัวบุคคลของอาสาสมัครได้ และหากมีภาพถ่ายที่เห็นหน้าของอาสาสมัคร จะมีการปกปิดด้วยแถบสีดำบริเวณตาทั้งสองข้าง เมื่อสิ้นสุดการวิจัย ภาพถ่ายทั้งหมดจะถูกรวบรวมเก็บไว้ที่หน่วยผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งมีผู้วิจัยเพียงผู้เดียวที่สามารถนำรูปถ่ายออกมาใช้ได้

- ในระหว่างที่ทำการรักษาผิวด้วย Trichloroacetic acid และ เลเซอร์ หากอาสาสมัครไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว สามารถถอนตัวได้ โดยไม่มีผลต่อการดูแลรักษาต่อไปแต่อย่างใด

- ค่าเดินทางไม่ได้ให้ในงานวิจัยนี้แต่จะให้เป็นการยารักษา 2 % hydroquinone โดยไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆ และเมื่อสิ้นสุดการรักษาอาสาสมัครจะรับหรือไม่รับยาต่อก็ได้

2. หลักคุณประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย

- การผลัดผิวด้วย Trichloroacetic acid เลือกใช้ 25 % เป็นความเข้มข้นที่ได้ประสิทธิภาพสูงเกิดผลข้างเคียงน้อย

- การผลัดผิวด้วย Trichloroacetic acid ผลข้างเคียงอาจทำให้เกิดอาการ คัน แสบร้อน ผิวดำแดงต่อการรับรู้สัมผัส ผลข้างเคียงจากอาการแพ้ยา เช่น ผิวดำแดงอักเสบ บวมแดง คัน ถ้ามีการแพ้ยา ผู้วิจัยขอพิจารณาหยุดให้การรักษาด้วยยาดังกล่าว และถอนออกจากกลุ่มวิจัย

- หลังการผลัดผิวด้วย Trichloroacetic acid และเลเซอร์ ผลข้างเคียงอาจทำให้เกิดอาการ คัน แดง แสบร้อนอาการจะลดลงเมื่อได้มีการประคบเย็น และมักจะหายเป็นปกติใน 1 ชั่วโมง , อาการบวมแดงหายได้เองภายใน 1-2 วัน , ผิวดำแดงอักเสบหรือติดเชื้อ ถึงแม้ว่ามีโอกาสเกิดน้อยมาก แต่หากพบ ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ และให้การรักษาจนกว่าจะหายเป็นปกติโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆ

- การทำเลเซอร์ปรับพลังงานต่ำถึงบางๆทั่วๆ เป็นค่าที่ประสิทธิภาพสูงในการรักษาและเกิดผลข้างเคียงน้อย ลดความเจ็บปวดระหว่างเลเซอร์โดยการทำ air cooling

3. หลักยุติธรรม

- ผู้ทำการรักษาในทุกอาสาสมัครเป็นผู้เชี่ยวชาญท่านเดียวกัน
- เมื่อสิ้นสุดการรักษา ทำการรักษาต่อ 1- 3 ครั้ง อาจเป็น 25 % TCA peeling หรือ 1,064 nm Q-switched Nd-YAG laser ตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเป็นรายบุคคล

1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การใช้ครีมกันแดดไม่สม่ำเสมอหลังทำเลเซอร์ และไม่หลบเลี่ยงแดดจะมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษา
2. ผู้ป่วยขาดการตรวจติดตาม อาจมีผลในการแปลผล และการสรุปผลในขั้นตอนสุดท้าย

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เป็นทางเลือกในการรักษาเสริมของผู้ที่เป็นฝ้าที่ต่อการรักษา ทั้งในแง่ประสิทธิภาพความคุ้มค่า

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

1. การวัดสีผิวที่คลาดเคลื่อน แก้ไขโดยวัด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย
2. การเลือกวัดตำแหน่งเดียวกัน (symmetry) ของหน้าซ้าย-ขวา เพื่อหาค่า Luminance เพื่อลด confounding factor เนื่องจากในบริเวณที่ symmetry กัน ควรจะ expose ต่อแสงเท่าๆ กัน
3. การวัดค่า Luminance ของ normal skin กำหนดให้วัดบริเวณเดิมทุกครั้ง โดยกำหนดบริเวณที่เกี่ยวข้องกับ anatomy ของใบหน้า และใช้แผ่นใสกำหนดตำแหน่งที่ถูกต้อง
4. การประเมิน MASI อาจเกิดอคติในการวัดได้ ลดอคติโดยปกปิดวิธีการ , ปกปิดดวงตาอาสาสมัคร เพื่อไม่ให้สามารถระบุ subject ได้

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ฝ้ามีลักษณะเป็นจุดหรือเป็นปื้น สีน้ำตาลหรือเทาดำ ที่บริเวณแก้ม หน้าผาก จมูก เหนือริมฝีปากบน คาง และเหนือคิ้ว อาจลามไปบริเวณคอ และแขนด้านนอกที่ถูกแสงแดดได้⁵ รอยโรคเกิดขึ้นช้าๆ และมักมีการกระจายเหมือนกันทั้งสองข้างของใบหน้า (symmetric distribution) ขอบเขตไม่ชัด ผื่นฝ้าจะไม่มีการอักเสบ ไม่มีขุย ไม่มีอาการ โดยปื้นของฝ้าอาจเข้มขึ้นหรือแฉ่งในฤดูร้อนเมื่อถูกแสงแดด และดีขึ้นในฤดูหนาว⁶

จากลักษณะการกระจายของฝ้า อาจแบ่งรอยฝ้าได้เป็น 3 แบบ⁷ คือ

1. Centrofacial pattern เป็นรอยฝ้าบริเวณแก้ม หน้าผาก หนาวด (เหนือริมฝีปากบน) จมูก และคาง เป็นชนิดที่พบมากที่สุดประมาณร้อยละ 63 ของผู้ป่วยฝ้า
2. Malar pattern เป็นรอยฝ้าที่แก้มและจมูก พบประมาณร้อยละ 21 จากผู้ป่วยฝ้า
3. Mandibular pattern เป็นรอยฝ้าบริเวณด้านข้างของคาง ขากรรไกรล่าง พบประมาณร้อยละ 16

จากการศึกษาฝ้าทั้ง 3 แบบ พบว่าลักษณะการกระจายของฝ้าไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับอายุผู้ป่วย ลักษณะผิว การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด หรือการตั้งครรภ์

จากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแบ่งฝ้าได้เป็น 3 แบบ⁶ คือ

1. Epidermal type พบว่ามี melanin มากขึ้นที่ basal และ suprabasal layers แต่บางครั้งอาจพบ melanin สะสมถึงชั้น stratum spinosum และมีเพิ่มมากขึ้นในชั้น stratum corneum
2. Dermal type พบว่ามี melanophage อยู่รอบเส้นเลือดใน superficial และ deep dermis
3. Mixed type เป็นฝ้าชนิดที่มีพยาธิสภาพของ epidermal และ dermal melasma ร่วมกัน

สาเหตุการเกิดฝ้า

เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ปัจจัยเหล่านี้มีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีในชั้นหนังกำพร้า ได้แก่

1. แสงแดด^{7,8} เชื่อว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด แสงที่ทำให้เกิดฝ้าประกอบด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ตชนิดเอ และบี (Ultraviolet A and B) รังสีอินฟราเรด (Infrared) และแสงที่ช่วยใน

การมองเห็น (Visible light) โดย รังสีอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดดทำให้เกิด peroxidation ของ lipids ใน cellular membranes ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (Free Radicals) ซึ่งไปกระตุ้น melanocytes ให้สร้าง melanin มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็น ultraviolet-B (290-320 nm) หรือ ultraviolet-A และ visible radiation (320-700 nm) สามารถกระตุ้น melanocytes ได้ทั้งสิ้น แต่ UVB มีพลังงานสูงจึงทำให้เกิดฝ้าได้มากที่สุด

2. ความไม่สมดุลของฮอร์โมน⁹ เนื่องจากส่วนใหญ่ (90%) ของฝ้าพบในเพศหญิง รอยฝ้าจะพบบ่อยเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเพศ เช่นในระหว่างตั้งครรภ์ อาจพบได้มากถึง 75%, หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิด และหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนชนิดโปรเจสเตอโรน (progesterone) โดยฝ้าที่เกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์นี้ มักจะหายไปตัวเองภายใน 2-3 เดือนหลังคลอด ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องรักษา แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ฝ้ายังคงอยู่ไปตลอด ซึ่งสาเหตุเชื่อว่ามี การเพิ่มขึ้นของ placenta, ovarian และ pituitary hormones เช่น estrogen, progesterone และ MSH ขณะตั้งครรภ์ ส่งผลให้มีการสร้างของเม็ดสี (melanogenesis) เพิ่มมากขึ้น

ในหญิงรับประทานยาคุมกำเนิด จากการศึกษาพบว่าทั้งแบบ sequential หรือ combined pills มีอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าไม่ต่างกัน จึงบอกไม่ได้ว่าฮอร์โมนใดทำให้เกิดฝ้า

การเกิดฝ้าในผู้ชาย¹⁰ พบว่าลักษณะอาการแสดงทางคลินิก และทางพยาธิวิทยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกับฝ้าในเพศหญิง โดยส่วนใหญ่การเกิดฝ้าในเพศชายเชื่อว่าเกิดจากแสงแดด และกรรมพันธุ์ ยกเว้นปัจจัยด้านฮอร์โมนที่ไม่ใช่ส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้อง จากการศึกษาฝ้าในผู้ชายในประเทศอินเดีย พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเกิดจากแสงแดด และการใช้เครื่องสำอางประเภท mustard oil ทาผิวบ่อยๆ¹¹

3. กรรมพันธุ์ (Genetic)⁷ พบว่ามากกว่า 30 % มีประวัติครอบครัว และเป็นมากกว่าในบางเชื้อชาติ เช่นชาวเอเชีย และฮิสแปนิก อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์นั้นอาจเป็นอิทธิพลของพันธุกรรมจริง หรือเป็นจากสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะแสงแดดก็ยังไม่ทราบแน่ชัด

4. จากสาเหตุอื่นๆ เช่น

4.1 ความเครียดเรื้อรัง ซึ่งมีการศึกษาพบว่าความเครียดสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง และหลั่งฮอร์โมน melanocyte-stimulating hormone (MSH)

4.2 การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอางค์⁴ (pigmentary dermatitis) เช่น กลิ่นหอมของ benzyl salicylate, cinnamic alcohol, isoeuganol ฯลฯ และส่วนผสมอื่น ๆ เช่น สี brilliant lake red R และ Sudan III ทำให้เกิดการแพ้แบบรอยฝ้าได้

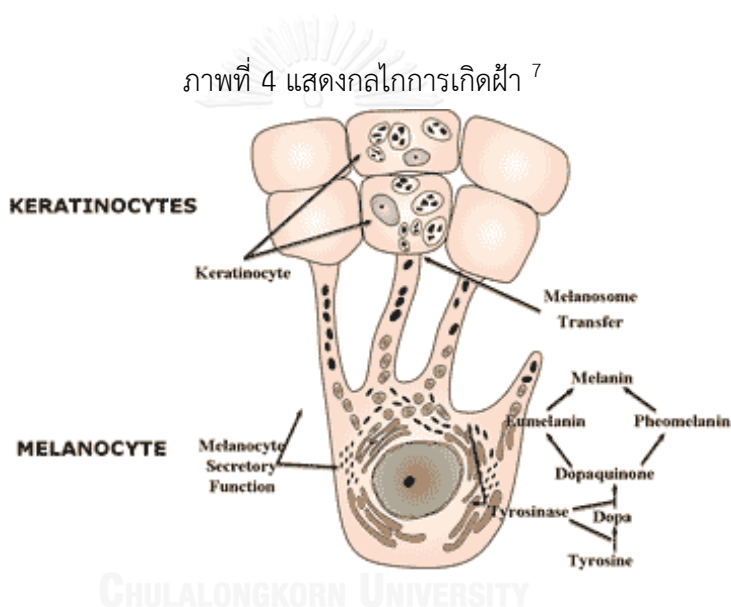
4.3 ยารับประทานบางชนิดที่ทำให้ไวต่อแสง⁴ (phototoxic and photoallergic medications) เช่น dilantin, tetracycline, quinolone, quinidine, chloroquine, furosemide, thiazides เป็นต้น

4.4 พบรอยฝ้าร่วมกับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โรคไทรอยด์¹³ และภาวะขาดวิตามินบี 12

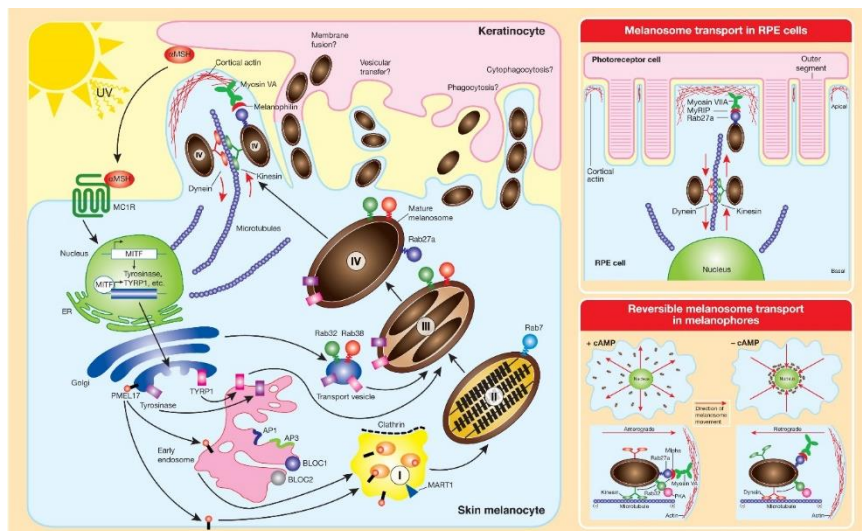
กลไกการเกิดฝ้า

จนถึงปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า ฝ้าเป็นโรคที่เป็น functional, dynamic hyperpigmentation มีการทำงานผิดปกติของเมลานโนไซต์ (active melanocyte) ที่มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ และมีการสร้าง epidermal melanin ตลอดเวลาโดยเฉพาะเมื่อมีปัจจัยมากระตุ้น melanocyte จะสร้าง melanin ผ่านเอนไซม์ tyrosinase และส่งผ่านไปยัง keratinocyte ทำให้เห็นเป็นสีน้ำตาลเข้มในชั้นตื้น และยังพบมีการหล่นของเม็ดสีเมลานินผ่าน basement membrane ที่ถูกทำลาย ลงไปอยู่ในชั้น papillary dermis และถูกเม็ดเลือดขาวเก็บกินจนกลายเป็น melanophage ทำให้เห็นเป็นสีน้ำตาลอ่อนของเม็ดสีในชั้น ลึก

ภาพที่ 4 แสดงกลไกการเกิดฝ้า⁷



ภาพที่ 5 แสดงกลไกการผลิตเม็ดสีและการส่งผ่านเม็ดสีในฝ้า¹⁰



การตรวจด้วย Wood's lamp สามารถดูความลึกของฝ้า และช่วยแยกชนิดของฝ้าได้ คือ

1. ชนิดตื้น (epidermal melasma) เมื่อส่องดูผื่นจะเห็นชัดขึ้น (darkening of color) เนื่องจากเม็ดสีในชั้นหนังกำพร้าจะดูดแสงที่ปล่อยออกจาก Wood's lamp
2. ชนิดลึก (dermal type) จะไม่มีการเปลี่ยนแปลง
3. ส่วนชนิดผสม (mixed type) จะเห็นบางบริเวณชัดขึ้น บางบริเวณไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁷หรือการถ่ายรูปด้วยกล้อง Visia ด้วยแสง Ultraviolet (UV) สามารถใช้แยกชนิดของฝ้าได้เช่นกัน

จากการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยฝ้าจำนวน 56 คน ของ Kang และคณะ⁷ ในปี 2002 พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เป็นฝ้าชนิดหนังแท้ (dermal type) เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ Sanchez และคณะ⁷ ได้บรรยายลักษณะของฝ้าชนิดหนังแท้ว่าพบมี melanin-laden macrophages บริเวณ perivascular ใน papillary และ reticular dermis นอกจากนี้จะพบมี epidermal hyperpigmentation ร่วมด้วยเป็นแบบเดียวกับในฝ้าชนิด epidermal type แต่ปริมาณไม่มากเท่า

หลักในการรักษาฝ้า (Goal of treatments) มีดังนี้

1. พยายามหาสาเหตุ และแก้ไขหรือหลีกเลี่ยง
2. ลดการสร้างเม็ดสีใหม่ โดยการใช้ยาทาเฉพาะที่ยับยั้งการผลิตเม็ดสี
3. การขจัดเม็ดสีที่ตกค้าง โดย การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peeling) หรือ เลเซอร์ โดยให้มีผลข้างเคียงของการรักษาน้อยที่สุด

3. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ทั้งในแง่ความรุนแรง (severity of recurrence) และระยะเวลา (time to recurrence) โดยการหลีกเลี่ยงแสงแดด และทาครีมกันแดดที่มีค่า SPF มากกว่า 60 และค่า PA ++++

การรักษาฝ้าทั้งแบบยาทาเฉพาะที่ การใช้สารเคมีลอกฝ้า และการใช้เลเซอร์มีกลไกการรักษา ดังนี้

การใช้ยาทาเฉพาะที่

เป็น First line therapy ที่ใช้ในการรักษาฝ้า โดยจะยับยั้งไม่ให้เกิดการสร้างเม็ดสี และยับยั้งไม่ให้ส่งผ่าน melanin มาถึง keratinocyte

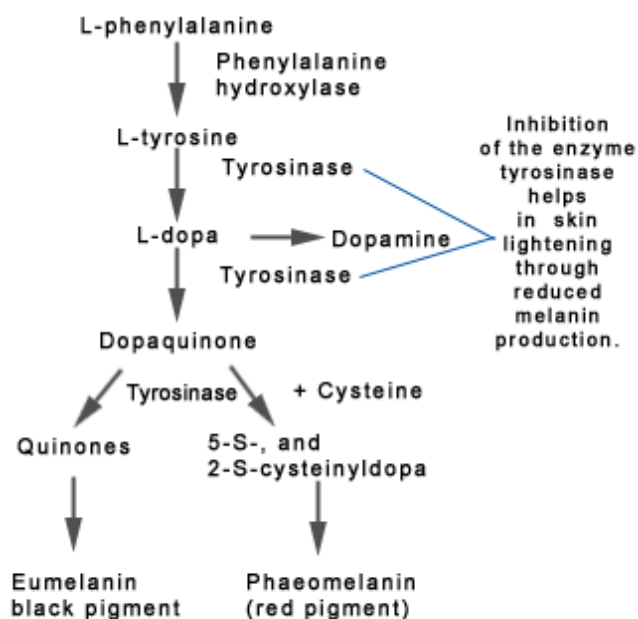
ตารางที่ 1 ยาทาเฉพาะที่เพื่อลดการเกิดเม็ดสี ที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่^{15,16}

| Stage of melanocyte synthesis | Mechanism of action | Compound |
|-------------------------------|---|--|
| Before melanin synthesis | Reduction of alpha melanocyte-stimulating hormone-induce melanin production | Beta-carotene |
| | Tyrosinase transcription | Tretinoin |
| | Inhibition of plasmin | Tranexamic acid |
| During melanin synthesis | Tyrosinase inhibition | Hydroquinone , azelaic acid , arbutin , deoxyarbutin , licorice extract , rucinol , N-acetyl glucosamine |
| | Reactive oxygen species scavenger | Ascorbic acid , ascorbic acid palmitate |
| After melanin synthesis | Inhibit melanosome maturation | Arbutin , deoxyarbutin |
| | Regulation melanocyte environment | Corticosteroids |
| | Inhibit melanosome transfer | Niacinamide , retinoids , lecithins |
| | Inhibit protease activated receptor 2 (Inhibit keratinocyte phagocytosis melanin) | Soybean trypsin inhibitor |
| | Stimulate keratinocyte turn over | Retinoic acid , lactic acid , glycolic acid , linoleic acid |
| | Interaction with copper | Kojic acid , Ascorbic acid |

Hydroquinone : (1,4-dihydroxybenzene) เป็นสารตัวแรกสุดที่นำมาใช้รักษา hyperpigmentation ใช้มานานมากกว่า 50 ปี สามารถใช้รักษาฝ้าเดี่ยวๆหรือร่วมกับสารอื่นๆก็ได้ ประสิทธิภาพดีเช่นกัน ถือเป็น gold standard และ most common use ในการรักษาฝ้า ออกฤทธิ์ Inhibit tyrosinase enzyme โดย จับกับเอนไซม์ tyrosinase โดยตรงหรือทำปฏิกิริยากับ copper

ที่ enzyme's active site ลดการสร้าง melanin นอกจากนี้ยังยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA ของ melanosome อีกด้วย

ภาพที่ 6 แสดงกลไกการยับยั้งเม็ดสีของไฮโดรควิโนน²



ขนาดที่ใช้ Hydroquinone 2-5% ทาบริเวณผิว ใช้ในช่วงเวลา อย่างน้อย 3 เดือนถึง 1 ปี ผลข้างเคียงของยาที่พบ skin irritaton (itching, burning, stinging), allergic dermatitis ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดของยาและระยะเวลาที่ใช้ หากใช้ความเข้มข้นสูงกว่า 5% เป็นระยะเวลานาน มีโอกาสเกิดฝ้าถาวร (Ochronosis) และเกิดตุ่มนูนที่ผิวหนัง (colloid milium)

Tretinoin : All-trans-retinoic acid ยับยั้งการทำงานของ Tyrosinase-related protein 1 and 2 (TRP1, TRP2), ยับยั้ง tyrosinase transcription, กระตุ้นการผลิตเซลล์ keratinocyte ในชั้น epidermis เม็ดสีที่อยู่ใน keratinocyte ในชั้น epidermis จึงหลุดลอกออกไป ความเข้มข้นที่ใช้ 0.05-0.1% มักใช้ร่วมกับ hydroquinone และ corticosteroids ผลข้างเคียง erythema, burning, dryness, scale มีความเสี่ยงในการเกิดรอยดำหลังการรักษา (post-inflammatory hyperpigmentation) ในคนที่ผิวคล้ำอยู่แล้ว

Azelaic acid : ยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase, ยับยั้ง reactive oxygen species ความเข้มข้นที่ใช้ อยู่ระหว่าง 15-20% การใช้ 20% azelaic acid คู่กับ tretinoin ได้ผลการรักษาดีกว่าใช้ azelaic ตัวเดียว

Corticosteroid : มีผลกับการทำงานของ melanocyte โดย ยับยั้งการ prostaglandin และ cytokine ที่สร้างจาก epidermal cell และลดการผลิต metabolic production จาก melanocyte แนะนำให้ใช้คู่กับการรักษายาทาตัวอื่นเนื่องจาก มีผลข้างเคียงมาก เช่น steroid dermatitis, allergic contact dermatitis,

telangiectasia , atrophic change การใช้ corticosteroid คู่กับ hydroquinone และ tretinoin ให้ผลในการรักษาฝ้าที่ดีมาก

Combined therapy : การรักษา Epidermal melisma โดยใช้ combine therapy ให้ผลการรักษาที่ดีมาก เป็นการประกอบไปด้วยยาทาสามอย่างเรียกว่า Kligman's formula ถูกคิดค้นเมื่อปี 1975 ประกอบด้วย 5% hydroquinone , 0.1% tretinoin , 0.1 % dexamethasone ปัจจุบันมีการปรับเปลี่ยนเพื่อลดผลข้างเคียง การระคายเคือง เป็น 4% hydroquinone , 0.05% tretinoin , 0.01 % fluocinolone acetonide พบว่าไม่ทำให้เกิด skin atropy , rosacea , hypopigmentation^{15,16,17}

การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (Chemical peeling)

เป็นวิธีในการรักษาฝ้าโดยลอกทำลายชั้นผิวหนังที่มีเม็ดสีออกไปด้วยสารเคมี (exfoliation of skin : epidermis or dermis) เพื่อให้เกิดการขึ้นใหม่ของชั้นนั้นๆ(re-epithelization of epidermis ,regeneration and rejuvenation of tissue of dermis) สามารถลอกได้ที่ความลึกหลายระดับขึ้นกับชนิดและความเข้มข้นของสารเคมี ดังนี้

ตารางที่ 2 สารเคมีที่ใช้ในการลอกฝ้าและระดับความลึก¹⁸

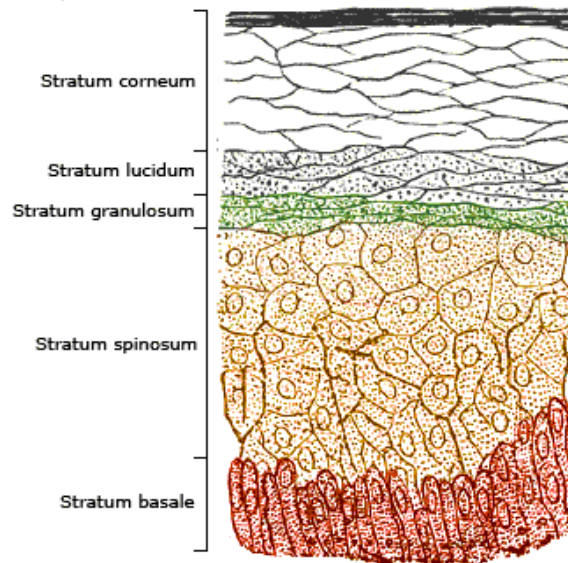
| Classification of peeling | Depth of histological wound change | Chemical peeling agent |
|-------------------------------------|---|---|
| Very superficial peeling Level 1 | Stratum corneum | 20-30 % glycolic acid 20-35% salicylic acid 10 % TCA* |
| Superficial peeling Level 2 | Granular cell layer to basal cell layer | 30-50 % glycolic acid 10-30% TCA |
| Medium-depth peeling Level 3 | Epidermis and papillary dermis | 50-70 % glycolic acid 35-50 % TCA |
| Deep peeling Level 4 | Epidermis , papillary dermis and mid-reticular dermis | Baker-Gordon Formula Phenol |

*Trichloroacetic acid

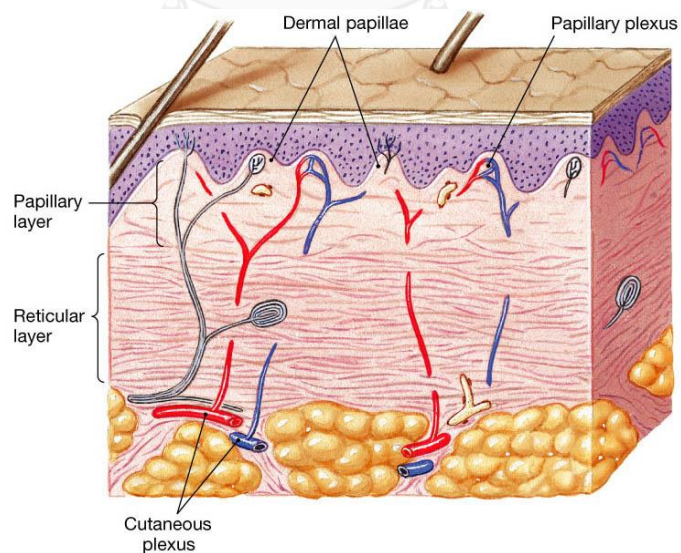
ภาพที่ 7 แสดงภาพตัดขวางชั้นผิวหนังกำพร้า Epidermis และหนังแท้ Dermis

- Epidermis มีทั้งหมด 5 ชั้น stratum corneum , stratum lucidum , stratum granulosum ,stratum spinosum stratum basale
- Dermis มี 2 ชั้น คือ papillary dermis และ reticular dermis

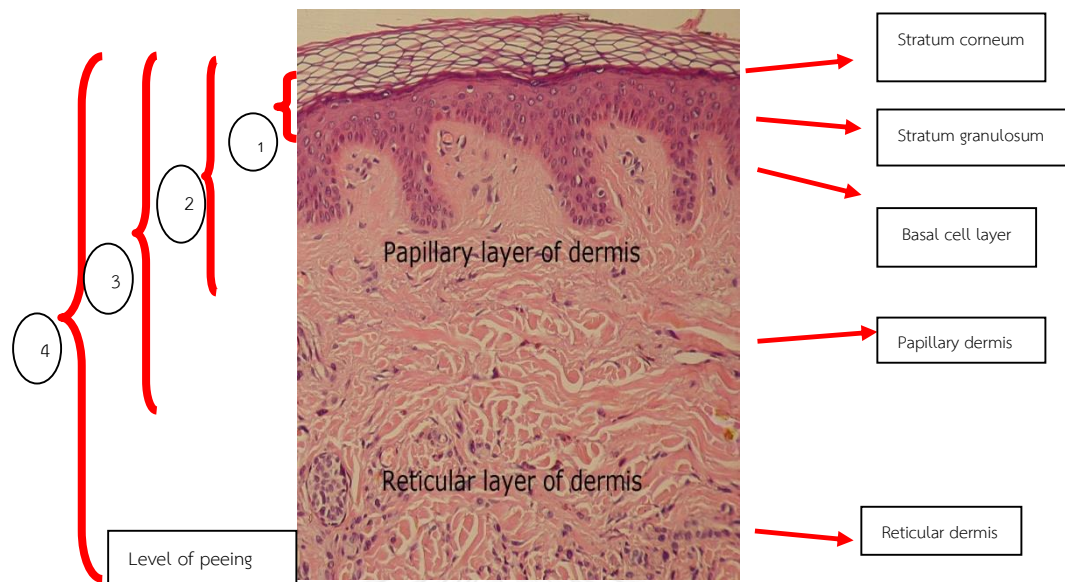
ภาพที่ 7 แสดงชั้นของผิวหนังกำพร้า⁸



ภาพที่ 8 ภาพพยาธิวิทยาหนังกำพร้าและหนังแท้ (histology of Epidermis and dermis)¹⁰



ภาพที่ 9 แสดง ความลึกของสาร chemical peeling



สารเคมีที่นิยมใช้ในการลอกฝ้าปัจจุบัน ได้แก่ trichloroacetic acid , glycolic acid , Salicylic acid

Trichloroacetic acid : เป็นหนึ่งใน สารที่นิยมใช้ในการลอกฝ้าอย่างแพร่หลายทั้งในไทย อินเดีย และอียิปต์ แต่การใช้ในระยะยาวนั้นต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและการก่อมะเร็ง ตามระดับความเข้มข้น สามารถลอกได้ ทั้ง superficial (10-30% TCA) และ medium-depth (35-50 % TCA) แต่ อย่งไรก็ตาม เกินกว่า 35 % TCA มีโอกาสเกิดแผลเป็นสูงจึงไม่นิยมใช้ Trichloroacetic acid มีความคงตัวที่อุณหภูมิห้องและไม่ไวต่อแสง

ก่อนใช้ TCA ควรเช็ดด้วยหน้าด้วย acetone alcohol เพื่อกำจัดความมันบนใบหน้าและ stratum corneum ส่วนเกินออกไป

การใช้ TCA โดยใช้ Cotton tip ลงไปบนรอยฝ้า เพื่อให้เกิด white reticulate frost โดยสามารถดูระดับความลึกได้จาก

- Level I : white reticulate frost with mild erythema
(superficial penetration : epidermis)
- Level II : white-coated frost with background erythema
(medium-depth peel : epidermis and papillarydermis)
- Level III : solid white opaque frost with little or no background erythema
(deep peel : epidermis , papillary dermis and mid-reticular dermis



ภาพที่ 10 แสดงระดับของการ Frosting ของ chemical peeling¹⁹



Level I

ภาพที่ 11 แสดงระดับของการ Frosting ของ chemical peeling¹⁹



Level II

ภาพที่ 12 แสดงระดับของการ Frosting ของ chemical peeling¹⁹



Level III

ระยะเวลาเฉลี่ยที่จะเห็น frosting หลังทายา ประมาณ 15 – 45 วินาที หลังมี frost ขึ้น ประคบเย็นลดการรู้สึกระคายเคืองจากการ burning 15-20 นาทีหลังจากทำเมื่อ frosting subside จะมีความรู้สึกสบายขึ้น

หลังจากทำ 1-2 วันแรก จะมีความรู้สึกตึงๆ (tightening) บวม หรือมีสีเข้มขึ้นได้

หลังจากทำ 3-4 วัน จะเริ่มมีการลอกออก ในช่วงนี้ควรทาครีมชุ่มชื้นบ่อยๆ

หลังจากทำ 5-7 วัน จะมีการ re-epithelization อย่างสมบูรณ์ ในระหว่างนี้ 2-3 อาทิตย์ ควรทาครีมชุ่มชื้นและกันแดดควบคู่ไป ^{19,20} (8)

Glycolic acid :²⁰ ความเข้มข้น 30-70 % ใช้สำหรับผลัดเซลล์ผิว ลอกฝ้า ไม่มีความเป็นพิษ (non-toxic) ได้ผลดีกับ superficial depth และผลข้างเคียงน้อยมาก การใช้ glycolic peeling ต้องถูกทำให้เป็นกลางหลังทาด้วย สารที่เป็นเบส เช่น sodium bicarbonate ระดับความลึกขึ้นกับความเข้มข้น 70 % glycolic acid ทาไว้ที่เวลา 15 นาที สามารถลงลึกถึง dermis ซึ่งเทียบเท่า 40% TCA

ลักษณะทางกายภาพที่เปลี่ยนแปลงตามความลึกได้แก่

- เริ่มเป็นสีชมพู จากนั้นเปลี่ยนเป็นแดง แสดงถึงชั้น epidermal
- สีขาวเทาและตุ่มน้ำแสดงถึงการแยกกันของชั้น epidermis และ dermis
- การ frost แสดงถึงชั้น dermis ถูกทำลาย

การทำซ้ำครั้งถัดมาต้องใช้เวลาห่างเป็นสัปดาห์ เพื่อให้เกิดการหายของการอักเสบชั้น dermis

Salicylic acid :²⁰ β -hydroxyl acid นิยมใช้ในการลอกผลัดเซลล์ผิวแต่การลอกนั้นมักมีการอักเสบเกิดขึ้นร่วม จึงต้องระวังการเกิดสีผิวคล้ำหลังการอักเสบ (postinflammatory hyperpigmentation) ความเข้มข้นที่ใช้ผลัดเซลล์ผิวคือ 20 % หรือ 30 % ในเอทานอล หรือ 50 % ในซีพี้ง รักษาโดยการลอกผิว 6 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 2-4 สัปดาห์ เห็นผลครั้งที่ 3 หลังการรักษา วิธีการใช้ cotton tip ป้ายบริเวณผิว 3-5 นาที ตามปฏิกิริยาที่ต้องการ จะมีความขาวหลังป้ายประมาณหนึ่งนาที หลังจาก 3-5 นาที ล้างหน้าออก เนื่องจาก salicylic สามารถเกิด salicylism (salicylic acid intoxication) ได้แม้เกิดน้อยแต่ควรระมัดระวังอาการ วิงเวียน มึนศีรษะ ได้ยินเสียงดังในหูและอาการเกี่ยวกับระบบประสาท

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของ chemical peeling ²¹

| Agent | Advantages | Disadvantages |
|----------------------|--|---|
| Trichloroacetic acid | <ul style="list-style-type: none"> • Peel depth correlates with skin frost • Easy to visualize and apply evenly Endpoint easy to judge • No need to neutralize • No systemic toxicity • Inexpensive , easy to prepare | <ul style="list-style-type: none"> • Pigmentary change are common • Scarring can be occur with high concentration • Limited shelf life |
| Glycolic acid | <ul style="list-style-type: none"> • Even very superficial peel achieve significant results • Safe and effective at low concentration • Long shelf life | <ul style="list-style-type: none"> • Endpoint difficult to judge,greater chance of overpeeling • Dermal wound and scarring can occur • Has to be neutralized • Expensive • Scarring can be occur with high concentration • Pigmentary change are common |
| Salicylic acid | <ul style="list-style-type: none"> • Safe in all skin type I-VI • Endpoint easy to judge • No need to neutralize • Does not penetrate deeply • inexpensive | <ul style="list-style-type: none"> • Can be absorbed systemically causing salicylism • Contraindication: allergic to aspirin, pregnancy, lactation • Limited depth peeling • Minimal efficacy in severe photodamaged skin |

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบการใช้ TCA และ Glycolic ในการรักษาลอกฝ้า

| Author | Chemical agent | Topical therapy | Result |
|--|--|---|--|
| Kumari R et al 2010 ²² | 20-35% GA VS 10-20 % TCA q 2 week 4 sessions | Apply 12 % glycolic at night for 2 weeks before peeling | - GA and TCA proved to be an equally effective treatment modality for epidermal and mixed melasma. |
| <p>จากการติดตามผลที่ 4 ,8 ,12 สัปดาห์ แม้ค่า MASI ของ GA ลดได้มากกว่า TCA คือ GA ลด MASI ได้ 79 % TCA ลด MASI ได้ 73 % (P>0.05) แต่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่า การให้การรักษาด้วย 20-35% glycolic และ 10-20 % trichloroacetic acid ให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ใกล้เคียงกัน</p> <p>ในขณะที่ Kalla et al²³ เปรียบเทียบการใช้ GA(55-70%) กับ TCA (10-15%) พบว่าประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน แต่ TCA ให้การตอบสนองต่อการรักษาได้รวดเร็วกว่า (more rapid response) แม้ว่า GA (55-70%) สามารถลอกได้ที่ superficial และ medium depth ในขณะที่ TCA (10-15%) สามารถลอกที่ชั้น superficial depth แต่ TCA ยังให้การตอบสนองที่รวดเร็วกว่า และ TCA ที่ความเข้มข้น 25% (เป็นความเข้มข้นที่ใช้ในงานวิจัย) ที่ลอกชั้น superficial and medium ได้ ก็อาจมีผลลงไปถึงชั้น depth ทำให้กำจัดเม็ดสีที่ ชั้น papillary dermis ได้เช่นเดียวกับ 1,064 nm Q-switched laser จึงเป็นอีกนึ่งปัจจัยที่สนับสนุนให้ใช้ TCA ในงานวิจัยนี้</p> | | | |
| Puri N 2012 ²⁴ | 35% GA VS 15% TCA q 3 week 6 sessions | Apply 2% kojic or 0.25 % tretinoin at night for 2 week before peeling | - equally effective treatment modality for epidermal and mixed melasma - GA peel is associated with fewer side effects than TCA |
| <p>จากการศึกษา TCA group ลด MASI score ได้ 74.5% , GA group ลด MASI score ได้ 82.03 % (p = 0.269) ซึ่งไม่ significant สรุปว่าผลการรักษาโดย 35% glycolic กับ 15 % Trichloroacetic acid ในการลอกฝ้าให้ประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกัน แต่เนื่องจาก 40 % ของกลุ่มตัวอย่างมีฝ้าเนื่องจากการตั้งครรภ์ 30 % มีฝ้าจากการรับประทานฮอร์โมน และอีก 30 % จากอาชีพที่สัมผัสกับแสงแดดมาก โดยทั้งกลุ่ม TCA และ GA อาจมี confounding bias หากได้กลุ่มฝ้าจากการตั้งครรภ์มาก ก็มีโอกาสรักษาหายได้ดีกว่า เนื่องจากหลังตั้งครรภ์ฮอร์โมนลดลงฝ้าจะดีขึ้นโดยตัวเองส่วนหนึ่ง แต่หากได้กลุ่มที่มีอาชีพโดนแสงแดดมาก ในขณะที่วิจัยก็ยังมีปัจจัยแสงกระตุ้นอยู่โอกาสฝ้าถูกกระตุ้นก็มากกว่ากลุ่มอื่น จึงอาจทำให้สรุปผล ได้คลาดเคลื่อนไป ซึ่งหากแบ่งกลุ่มให้กระจายเท่าๆกัน การหายของฝ้าโดยการรักษา TCA และ GA อาจแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ</p> <p>ในด้านผลข้างเคียง TCA มีผลข้างเคียงมากกว่าทั้งเรื่องความเจ็บ (burning sensation) แดง post-peel erythema และสีผิวคล้ำหลังการรักษา (hyperpigmentation and post-peel cracking of skin)</p> | | | |

อย่างไรก็ตาม TCA เป็น Gold standard สำหรับ chemical peeling เนื่องจากสามารถลงไปได้ถึงชั้น superficial, medium-depth and deep ราคาไม่แพง ไม่มีผลข้างเคียงดูดซึมสู่กระโลหิต (no systemic toxicity) ง่ายในการเตรียม และไม่ต้องปรับเป็นกลางหลังการรักษา ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้ Trichloroacetic acid ซึ่งถือเป็นตัวที่ดีที่สุดของ peeling ในการรักษาฝ้า Epidermal และ mixed type มาเทียบกับการรักษาด้วยเลเซอร์

The American Academy of Dermatology's Guidelines 1995 ได้กำหนดระยะเวลาความห่างของการลอกฝ้าขึ้นกับระดับความลึกของการลอก ดังนี้²⁵

- 1) Superficial peeling ทำซ้ำได้ในช่วง 1 อาทิตย์ , 2 อาทิตย์ , 1 เดือน
- 2) Medium peeling ทำซ้ำได้เมื่อผ่านไป 3 เดือน

3) Deep peeling ทำซ้ำได้เมื่อผ่านไป 6 เดือน

ในงานวิจัยนี้เป็นการลอกฝ้าโดยใช้ 25 % Trichloroacetic acid โดยลอกที่ชั้น Epidermis (superficial peeling) และ รวมชั้นส่วนบนของ papillary dermis (medium peeling) ระยะห่างในการทำแต่ละครั้งจึงใช้เฉลี่ยเวลาที่ 1 เดือน ซึ่งตรงกับการหลุดออกของ keratinocyte จากชั้น basal layer ไปชั้นบนสุด

ผลข้างเคียงของการลอกฝ้าด้วยสารเคมี²⁵

1. ระคายเคือง (irritation) ,บวม (edema) แดง (erythema) หากมีอาการแดง คันมาก อาจให้ยาสเตียรอยด์แบบทาได้

2. มีการทำลายตัวเชื่อมระหว่างเซลล์เกิดเป็นถุงน้ำ (vesiculation) , มีสะเก็ด (scaling) และน้ำเหลือง (crusting) ผิวหนังลอก (Desquamation) แผลลอกตื้น (erosion) แผลลึก (ulcer)

3. สีผิวบริเวณที่ลอกเปลี่ยนเป็นสีคล้ำขึ้น (hyperpigmentation) รักษาด้วย ครีมกันแดด (sunscreens), วิตามินเอ (tretinoin) สเตียรอยด์ (corticosteroids), hydroquinone หรือ อาจเปลี่ยนเป็นสีขาว (hypopigmentation) เนื่องจากมีการหลุดลอกของเม็ดสีมากเกินไป

4. Acneiform eruption

5. เส้นเลือดฝอยขนาดเล็กขยาย (Capillary dilation)

6. ถุงน้ำขนาดเล็ก (Milia)

7. ปฏิกิริยาผื่นแพ้ Allergic reaction

การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์

คุณสมบัติของเลเซอร์ ที่แตกต่างจากแสงชนิดอื่นๆ มี 3 ประการ คือ

1. Monochromaticity คือ แสงเลเซอร์แต่ละชนิดมีความยาวคลื่นจำเพาะเป็นช่วงแคบๆ หรือเป็นค่าเดียว ในเนื้อเยื่อของมนุษย์จะมีตัวดูดซับแสง (chromophores) เช่น melanin, hemoglobin และน้ำ ซึ่งตัวดูดซับแสงสามารถดูดแสงในช่วงหนึ่งๆ ได้จำเพาะมากกว่าช่วงคลื่นอื่นๆ เช่น melanin ดูดซับแสงช่วง 694 nm ได้ดีมากกว่า Hb ด้วยคุณสมบัตินี้ของแสงเลเซอร์ จึงนำเลเซอร์มาใช้ในการทำลายเนื้อเยื่ออย่างเฉพาะเจาะจง

2. Coherence คือ แสงเลเซอร์จะประกอบด้วย photon ซึ่งเดินทางในลักษณะของ wave form ที่มี phase ของคลื่นที่สอดคล้องกัน

3. Collimation คือ คลื่นแสงของเลเซอร์เดินทางขนานกันไปทิศทางเดียวกัน

ปฏิกิริยาระหว่างแสงเลเซอร์กับเนื้อเยื่อ

แสงจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาได้ก็ต่อเมื่อพลังงานแสงถูกดูดเข้าไปในเนื้อเยื่อ ตัวดูดแสงนี้เรียกว่า chromophore เมื่อ chromophore ดูดแสงจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างแสงและเนื้อเยื่อ (light-tissue interaction) และก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ โดย Light-tissue interaction แบ่งได้เป็น 3 ประเภท

1. ปฏิกิริยา Photothermal คือเกิดความร้อนขึ้นหลังจากมีปฏิกิริยาระหว่างแสงและเนื้อเยื่อ ส่งผลให้เนื้อเยื่อถูกความร้อนทำลายจนเกิดการแข็งตัว (coagulation) แต่ถ้าความร้อนสูงมาก เนื้อเยื่อจะระเหยเป็นไอ (vaporization)

2. ปฏิกิริยา Photomechanical เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของพลังงานแสงเป็นพลังงานความร้อนอย่างรวดเร็ว จะทำให้เกิดฟองอากาศเป็นจำนวนมากในเนื้อเยื่อ ทำให้เนื้อเยื่อแตกกระจาย เมื่อเกิดฟองอากาศในเนื้อเยื่อจะทำให้เห็นเป็นสีขาว (immediate whitening) และหายไปตัวเองใน 5-10 นาที^{16,25}

3. ปฏิกิริยา Photochemical คือปฏิกิริยาเคมีที่เกิดจากแสงเลเซอร์ไปทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อที่ถูกกระตุ้นให้มีความไวต่อแสง โดยสารที่เรียกว่า photosensitizer แล้วทำให้เกิด Singlet oxygen และ Free radical ซึ่งเป็นตัวการหลักไปทำลายเนื้อเยื่อเป้าหมาย

เลเซอร์จะทำงานได้ต่อเมื่อพลังงานแสงถูกดูดเข้าไปในเนื้อเยื่อ ตัวที่ดูดซับแสง เรียกว่า chromophores แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ natural chromophore เช่น น้ำ, melanin hemoglobin เป็นต้น และ artificial chromophore เช่น ink granules เป็นต้น

การรักษาด้วยเลเซอร์ยังต้องคำนึงถึง Penetration depth เนื่องจากแสงที่มีความยาวคลื่นมากกว่าจะสามารถลงไปชั้นผิวหนังได้มากกว่า แต่มีข้อจำกัดที่ความยาวคลื่นบางช่วงเท่านั้น โดย pigmented epidermis ดูดซับแสงได้กว้างตั้งแต่ 200-10,000 nm ส่วนชั้น dermis แสงที่สามารถผ่านลงไปได้คือช่วง 280-1300 nm เนื่องจากแสงที่มีความยาวคลื่นน้อยกว่า 300 nm จะถูกดูดซับด้วย protein, urocanic acid, DNA ในผิวหนัง เป็นต้น ส่วนความยาวคลื่นมากกว่า 1300 nm จะลดการ penetrate เนื่องจากถูกดูดซับด้วยน้ำ²⁶

หลักการใช้เลเซอร์มารักษาโรคผิวหนังเกิดจุดเปลี่ยนเมื่อค้นพบทฤษฎี Selective photothermolysis โดยทฤษฎีกล่าวถึงความสัมพันธ์ของ 3 องค์ประกอบ คือ ความยาวคลื่นแสง ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration หรือ pulse width) และพลังงานแสง (fluence)

หลักการของ Selective photothermolysis กล่าวว่า เราสามารถเลือกใช้แสงช่วงที่มีความยาวคลื่นที่ถูกดูดซับด้วย chromophore ที่อยู่ในหรืออยู่ใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อที่เราต้องการทำลาย และสามารถปล่อยแสงในช่วงเวลา (pulse duration) สั้นกว่าช่วงเวลาที่เนื้อเยื่อเป้าหมายต้องการใช้ในการคายความร้อน (thermal relaxation time, TRT) การทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อเป้าหมายของเลเซอร์ จะเกิดในบริเวณจำกัด ไม่เกิดผลต่อเนื้อเยื่อที่ไม่ต้องการทำลายข้างเคียงหรือเกิดผลน้อยที่สุด

ตามหลักการของ Selective photothermolysis จึงนำมาใช้พัฒนาเลเซอร์รักษาความผิดปกติของสีผิวในผิวหนัง เรียกว่า เลเซอร์ระบบ Q-switched โดยเป้าหมายของแสงคือตัว melanosomes จะมีขนาด 0.5-1 μm ซึ่งมี thermal relaxation time 250 ns ถึง 1 μs เลเซอร์ระบบ Q-switched จึงมีช่วงเวลาปล่อยแสงเป็น nanosecond (nsec) ซึ่งสั้นกว่า TRT ของ melanosomes

หลักการทำงานของเลเซอร์ระบบ Q-switched คือ ใช้ปฏิกิริยา photomechanical ให้ความร้อนทำให้เกิดการแตกตัวของเนื้อเยื่อเป้าหมาย และให้อนุภาคขนาดเล็กที่เกิดขึ้นถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางระบบน้ำเหลือง

นอกจากหลักการดังกล่าวข้างต้นแล้ว เลเซอร์รักษาความผิดปกติของสีผิวในผิวหนัง ยังต้องคำนึงถึงตัวดูดซับแสง คือ Melanin ที่มี absorption spectrum ที่กว้างตั้งแต่ UV ถึง infrared จึงสามารถเลือกความยาวคลื่นได้หลายชนิด โดยถ้าต้องการทำลายส่วนเม็ดสีโดยเฉพาะ ช่วงคลื่นที่เหมาะสมควรจะเป็นช่วงที่ chromophore ดูดซับแสงได้ดี และไม่มี chromophore อื่นแย่งจับพลังงาน เช่น น้ำ หรือ Hemoglobin

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยเลเซอร์สำหรับเม็ดสี

1. การเปลี่ยนแปลงของสีผิว เป็นได้ทั้งรอยดำ หรือรอยต่างขาว โดยรอยดำจะค่อยๆ จางไปเองได้ หรือใช้ยาทาลดรอยดำช่วย แต่รอยขาวจะรักษาได้ยากกว่า และมักไม่หาย
2. เนื้อเยื่อถูกทำลายจากความร้อน และแผลเป็น จะเกิดจากการใช้ค่าพลังงานที่สูงเกินกว่าที่กำหนด
3. ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้ คือ บวม แดง คัน แสบร้อน ตกสะเก็ดๆ จุดเลือดออก

เลเซอร์หลักที่ใช้ในการรักษาเม็ดสี ดังนี้²⁷

1. แสงสีเขียว Green light: Flashlamp-pumped PDL (510 nm), frequency doubled Q- switched neodymium: Yttrium aluminium garnet-532 nm (QS Nd- YAG)
 2. แสงสีแดง Red light: Q- switched ruby (694 nm), Q switched alexandrite (755 nm)
 3. แสงใกล้เคียงอินฟราเรด Near-infrared: QS Nd-YAG (1064 nm)
- อื่นๆ Erbium: yttrium-aluminum-garnet laser (Erbium YAG laser) , Intense pulse light (IPL) , carbon dioxide laser

การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์ ในช่วงแรก เลเซอร์ที่ถูกนำมาใช้เรื่องเม็ดสีคือ Q- switched laser

เครื่อง Q-switched ruby (694 nm) ซึ่งให้ผลดีในช่วงแรก ผลทันทีหลังการรักษา (immediate effect) คือ melanin หลุดออกจากตัวเซลล์ แต่หลังจากรักษาไปแล้ว 3-4 เดือน เม็ดสีที่ชั้น epidermis กลับคืนเหมือนเดิม อีกทั้งยังมีเม็ดสีชั้น dermis มากยิ่งขึ้น จึงกลายเป็นฝ้าเข้มขึ้น การรักษาแย่งจึงไม่แนะนำ Q-switched ruby (694 nm) ในการรักษาฝ้า

เลเซอร์ที่ถูกนำมาใช้กำจัด refractory melasma อีกหนึ่งเครื่องคือ Erbium YAG laser แต่หลังการรักษา 3-6 สัปดาห์ มีเม็ดสีที่เข้มขึ้น (postinflammatory hyperpigmentation) ในเกือบทุกเคส ผลข้างเคียงมีน้อยกว่าประโยชน์ที่ได้รับจึงไม่แนะนำในการรักษาฝ้าที่ติดต่อการรักษา

การรักษาร่วมกันระหว่าง carbon dioxide laser เพื่อลอกเม็ดสีชั้น epidermis และ Q-switched alexandrite (755 nm) เพื่อกำจัดเม็ดสีตกค้างชั้น dermis ไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาฝ้า และมีความเสี่ยงต่อการเกิดผิวดำหลังการรักษา

Intense pulse light มักใช้เป็นการรักษาร่วมกับเลเซอร์อื่นในการรักษาฝ้าที่หายยาก ไม่เหมาะกับการรักษาฝ้าอย่างเดียว

Q-switched Nd-YAG เป็นเลเซอร์ที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาฝ้า โดยพลังงานใช้เป็นน้อยกว่า 5 J/cm² , spot size 6 mm , frequency 10 Hz ทุก 1 สัปดาห์ 5-10 ครั้ง ปัจจุบัน การใช้เทคนิค Laser toning เป็นการปรับเปลี่ยนใช้ spot size ที่ใหญ่ขึ้น คือ spot size 6-8 mm พลังงานที่ต่ำลง คือ fluence 1.6-3.5 J/cm² แบบ multiple part ทุกหนึ่งถึงสองสัปดาห์ เป็นเทคนิคที่ได้ผลการรักษาฝ้าที่ดีกว่าการใช้พลังงานสูงแบบเดิม แต่ยังคงต้องระมัดระวังเรื่อง postinflamed hypo-hyperpigmentation , physical urticarial , acneiform eruption , petechiae และ herpes simplex reaction

ตารางที่ 5 การรักษาฝ้าด้วย Q-Switched เลเซอร์

| Author | Number and skin type | Laser and Parameter | Result |
|--|--|--|--|
| <i>การศึกษาประสิทธิภาพของ 1,064 QS-NdYAG</i> | | | |
| Wattanakrai P, et al 2010 ³¹ | N = 22 | 1,064 QS-NdYAG(MedLite C6™; USA) :6 mm,3-3.8 J/cm q 1 week , 5 times | -1,064 QS-NdYAG : 92.5% improvement in relative lightness index (colorimeter) and 75.9% improvement in mMASI -Control group :19.7% improvement in relative lightness index and 24 % improvement in mMASI (p = 0.001) at 9 weeks |
| <p>เป็นการศึกษาฝ้าที่ติดต่อการรักษาในคนไทยชนิด mixed และ dermal type ระดับความเข้มผิว skin flizpatrick type III ก่อนรักษา มียาทา 2 % hydroquinone ทา 2 อาทิตย์ก่อนเลเซอร์ ผลการรักษาที่ 9 สัปดาห์ MASI score ดีขึ้น และเพิ่มความสว่างของเม็ดสี ได้ 92.5 % และ 75.9 % งานวิจัยนี้ทำในฝ้าที่ติดต่อการรักษาในคนไทย ค่าพลังงานที่ใช้ < 5 J/cm² เกิดผลข้างเคียงน้อย จุดรอยขาวเล็กๆหลังเลเซอร์ (spotty hypopigmentation) ค่อยๆดีขึ้น ระหว่างนัดติดตามอาการ แต่ที่ 12 สัปดาห์ หลังการรักษาครั้งสุดท้าย มีฝ้ากลับมาใหม่ 18.2 % จึงสรุปได้ว่า 1,064 QS-NdYAG ให้ประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้าในคนไทย ผลข้างเคียงเกิดน้อย</p> | | | |
| <i>เปรียบเทียบการรักษาฝ้าระหว่าง 1,064 QS-NdYAG และ 755 QSAL ซึ่งเป็นตัวหลักในการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์</i> | | | |
| Fabi S. et al 2014 ²⁸ | Fitzpatrick skin types I-IV N=20 : moderate and severe melasma | 1,064 QS-NdYAG (Spectra™, Lutronic Corporation ,South Korea) :8 mm , 1-2 J/cm ² , 5Hz low fluence 755 QSAL(Accolade, Cynosure,Inc.,Westford, MA) :6mm , 1.8 J/cm ² , 5Hz q 1week , 6 times | -F/U 2 wk : mMASI score improve 36% QS-Nd:YAG, 44% QSAL (p =0.007) -F/U 12wk: 27% QS-Nd:YAG, 24% QSAL (p = 0.008) -F/U 24wk: 27% QS-Nd:YAG, 19% QSAL (p < 0.05) |
| <p>Fabi S. et al 2014²⁸ พบว่า ทั้ง 1,064 QS-NdYAG และ low fluence 755 QSAL สามารถลด MASI score ได้ใกล้เคียงกัน ในช่วงแรก 2 สัปดาห์ ผลการรักษา MASI score ดีขึ้น ถึง 36 % และ 44 % ในขณะที่ติดตามไปที่ 12 และ 24 สัปดาห์ ผลการรักษาดีขึ้นแต่อยู่ในอัตราที่ต่ำกว่าช่วงแรกครึ่งหนึ่ง ดังนั้นการรักษาด้วยเลเซอร์ให้การตอบสนองในช่วงแรกดี แต่ในช่วงหลังอาจต้องให้การรักษาอย่างอื่นเช่นยาทาควบคู่ไปด้วย เนื่องจากการทำเลเซอร์ต่อเนื่องกัน ทุกสัปดาห์หากเกิน 10 ครั้ง อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่าผลดี และครึ่งหลังๆ ผลการรักษาที่ได้ก็ไม่ได้ดีขึ้นอีกด้วย</p> | | | |

| | | | |
|---|---------------------------------------|---|--|
| <p>ในปัจจุบันการรักษาด้วย 1,064 QS-NdYAG ตามหลักการของ selective photothermolysis ช่วงเวลาในการปล่อยแสงจะสั้นกว่าการคายพลังงานของ melanosome คือ น้อยกว่า 250 nanoseconds Alsaad SM et al 2014²⁹ เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการใช้ 1,064 QS-NdYAG pulse duration 5 nanoseconds กับ 50 nanoseconds</p> | | | |
| Alsaad SM et al 2014 ²⁹ | Fitzpatrick skin types II-IV N=8 | 50 ns 1,064 QS-NdYAG (Trivantage ATV, Candela, USA) : 5-6 mm ,1.6 J/cm ² 5 ns QS-NdYAG (MedLite C6™, Cynosure, westford ,MA) : 5-6 mm ,1.6 J/cm ² q 1 month , 3 times | -16% MASI reduction in 50 ns QS-NdYAG vs. 27% reduction in 5 ns QS-NdYAG in 16 weeks (p = 0.8793) -MASI score in 24 weeks , 36 weeks (p > 0.05) - pain score 1.2 in 50 ns QS-NdYAG , 2.9 in 5 ns QS-NdYAG (p < 0.05) |
| <p>Alsaad SM et al 2014²⁹ พบว่า 50 ns 1,064 QS-NdYAG และ 5 ns QS-NdYAG ให้ผลในการรักษาฝ้าไม่แตกต่างกัน (p > 0.05) แต่ 50 ns 1,064 QS-NdYAG เกิด pain score น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เครื่องในปัจจุบันจึงเป็น 50 ns 1,064 QS-NdYAG</p> | | | |
| <p>การรักษาด้วยเลเซอร์ ควรควบคู่ไปกับการรักษาด้วยยาทาเพื่อลดการสร้างเม็ดสีใหม่ โดย Zhou X et al 2010³⁰ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยาทาก่อนเลเซอร์เทียบกับหลังเลเซอร์</p> | | | |
| Zhou X et al 2010 ³⁰ | Fitzpatrick skin types III-IV N=13 | -1,064 QS-NdYAG (SPECTRA VRM III, Lutronic Corp., Seoul Korea) : 7 mm , 1.6 to 2.0 J/cm ² -pre-post treatment of triple combination cream (4%HQ, 0.05% tretinoin, and 0.01% fluocinolone acetone) Interval between laser and topical treatment 8 weeks | - pre-treatment of triple combination : reduction MASI score from 3.42 to 2.09 (38.8 % , p < 0.05) - post-treatment of triple combination : reduction MASI score from 3.2 to 2.22 (30.62 % , p < 0.05) at 16 weeks |
| <p>การให้ยาทาก่อนเลเซอร์สามารถลด MASI score ได้ดีกว่า ทาหลังเลเซอร์ 8 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในทางคลินิก คะแนน MASI ที่ห่างกัน 1-2 แต้มแทบไม่มีความต่างทางคลินิก ถือว่าไม่มี clinical significant และผลข้างเคียงจากการทายา มีการระคายเคือง ผิวแดง ซึ่งเมื่อตามด้วยเลเซอร์โอกาสเกิดรอยด่างหลังทามีมากกว่า ข้อดีของการรักษาด้วยยาทาหลังการเลเซอร์ คือ หากเกิดรอยด่างหลังการเลเซอร์ ยาทาสามารถช่วยลดรอยด่างรักษาควบคู่ไปได้เลย ผู้วิจัยจึงเลือกทาหลังจากการเลเซอร์</p> | | | |
| <p>การรักษาฝ้าโดยการให้ พลังงานแบบ Laser toning คือ พลังงานน้อยกว่า 5 J/cm² spot size 6-8 mm frequency 10 Hz ได้ประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาฝ้าแบบลึกและแบบผลม ดังงานวิจัยของ Choi M et al ³², Suh KS ³³, Cho SB et al ³⁴</p> | | | |

| | | | |
|---|---------------------------------------|--|--|
| Choi M et al 2010 ³² | N=20 | Low dose 1,064 QS-NdYAG (MedLite,C6; USA) :6 mm,2.0-3.5 J/cm2 ,10 Hz q 1 week , 5 times | - Lightness of skin (chromatometer) : increased 0.86 ± 1.67 (p < 0.05) - The melanin index (mexameter) decreased: -28.23 ± 28.21(p < 0.001) at 9 weeks |
| <p>Choi M et al 2010³² เป็นการศึกษาที่ทำในคน เกาหลีซึ่งมีลักษณะผิวใกล้เคียงคนไทย ผลการรักษาด้วยเลเซอร์ มีค่า lightening เพิ่มขึ้น 1.44 % ซึ่งถือว่าเพิ่มขึ้นน้อยกว่า งานวิจัยอื่น ทั้งนี้เนื่องจากการเลเซอร์เป็นการกำจัดเม็ดสีที่มีอยู่แต่ไม่ได้ป้องกันฝ้าใหม่ที่จะเกิดขึ้น ในทางปฏิบัติจึงควรให้ยาทาควบคู่กันไป</p> | | | |
| Suh KS 2011 ³³ | Fitzpatrick skin types III-IV N=23 | Low dose 1,064 QS-NdYAG (Medlite C6TM; USA) :4,6,8 mm,2-4 J/cm2 ,10 Hz q 1 week , 10 times | -MASI : decreased baseline from 14.15 ± 1.47 to 12.50 ± 3.02, 9.15 ± 2.74, and 7.57 ± 2.91at 4 weeks (p>0.05), 7 and 10 weeks (p<0.05) -Lightness (colorimeter) increased from 60.71 ± 2.99 to 60.76 ± 2.83, 61.56 ± 2.52, and 61.95 ± 2.14 at 4 weeks (p>0.05), 7 and 10 weeks (p<0.05) |
| <p>Suh KS 2011³³ ทำการศึกษาฝ้าชนิดตื้นและชนิดผสมในคนเอเชีย ซึ่งจัดอยู่ในผิวของคนไทย รักษาทุกสัปดาห์เป็นเวลา 10 ครั้ง เห็นผลชัดเจนในสัปดาห์ที่ 7 คือ MASI score ดีขึ้น 29.9 % แต่ใน สัปดาห์ที่ 10 MASI score ดีขึ้นต่างกันไม่มาก คือ 35% จะเห็นได้ว่า การรักษาด้วยเลเซอร์นั้นระยะการตอบสนองของเม็ดสีอยู่ที่ ประมาณ 1 เดือนตามการส่งผ่านเม็ดสีจาก ชั้นล่างสุด มาชั้นบนสุด เมื่อรักษาไปแล้วประมาณ 2 เดือน (7-10 สัปดาห์) การผลัดของเม็ดสีครบวงจร 2 รอบ จึงทำให้เห็นผลชัดเจนที่สุด แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยเลเซอร์ทุกหน้งอาทิตย์ต่อเนื่องกัน แม้ใช้พลังงานต่ำแต่ผลข้างเคียง สิวคุด้ำ หรือขาวกว่าปกติ พบมากถึง 13 % ดังนั้น ระยะห่างการทำเลเซอร์หนึ่งเดือนตามการผลัดของเซลล์ผิวหนังจึงถือเป็นระยะที่ดีที่สุดตามกลไกของเม็ดสีและแทบไม่เกิดผลข้างเคียง สิวคุด้ำ หรือขาวกว่าปกติ</p> | | | |

| | | | |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Cho SB et al 2009 ³⁴ | Fitzpatrick skin types IV N=25 | 1,064 QS-NdYAG (MedLite C6TM; USA) with low pulse energy : 6 mm, 2.5 J/cm ² entire face : 4-5 J/cm ² , 4 mm, for melasma q 2 weeks, 7 time | 44% : marked clinical improvement (51-75%) 28% : near – total clinical improvement (> 75 %) (base on quartile grading scale) at 22 weeks |
| <p>Cho SB et al 2009³⁴ ทำการศึกษาในคนเกาหลีที่มีฝ้า moderate ถึง severe melasma โดยทำเลเซอร์พลังงานต่ำทั่วหน้าหนึ่งรอบและทำเลเซอร์ระดับพลังงานรักษาฝ้า บริเวณฝ้าอีกหนึ่งรอบ ผลการรักษาประมาณ ครึ่งหนึ่ง ฝ้าดีขึ้น 50-75 % และประมาณ 1 ใน 3 ฝ้าดีขึ้น 75-100 % แต่คนที่ฝ้าดีขึ้นในงานวิจัยนี้ ส่วนมากได้รับการรักษาด้วย IPL, ยาทารักษาฝ้า, วิตามินซีไอออนโต, ยาลอกฝ้า มาก่อนจึงอาจเป็น confounding bias ได้ และการรักษา ด้วยเลเซอร์สองรอบมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงได้มากกว่าปกติ ซึ่งในงานวิจัยนี้ พบ วงขาว (punctate leucoderma) ได้มากกว่างานวิจัยอื่น</p> | | | |

1,064 QS-NdYAG เลเซอร์ ให้ประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้าที่ต่อการรักษา ชนิด mixed และ dermal โดยค่าพลังงานที่ใช้ แบบ Laser toning คือ พลังงานน้อยกว่า 5 J/cm² spot size 6-8 mm Frequency 10 Hz ระยะห่างระหว่างผิวกับ hand piece ประมาณ 3 เซนติเมตร ไม่เกิน 10 passes ครั้ง จะปลอดภัยและเกิดผลข้างเคียงน้อยสุด และต้องควบคู่ไปกับการทายารักษาเพื่อลดต้นเหตุการผลิตเม็ดสี โดยระยะห่างของการทำเลเซอร์แต่ละครั้ง ใช้ระยะเวลา 1 เดือน ตามการผลิตเม็ดสีส่งผ่านจากชั้นล่างสุดของผิวหนังออกมาชั้นบนสุด

ตารางที่ 6 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กับการลอกด้วยสารเคมี

| Author | Number and skin type method | Peeling and Laser | Result |
|--|--|--|---|
| Moubasher AE 2014 ³⁵ | N= 65 Egypt Pt. 4 group : 1.epidermal 20 % TCA : 15 2.epidermal,dermal 25% TCA : 20 3.epidermal,dermal, mixed 30 % TCA : 15 4.dermal, mixed 1,064 QS-NdYAG :15 | -20 ,25 , 30 %TCA q 2 wk , 8 times -1,064 QS-NdYAG (Quanta System Q-Plus Q-switched) : 4-6 mm,3.0-3.8 J/cm ² ,10Hz q 1 month , 6 times | -mean decrease MASI score in group 25 %TCA : 64.7% group 20 %TCA : 39.9% group 30 %TCA : 24.7% (p < 0.001) -increase MASI score in 1,064 QS-NdYAG :19.1 % (p < 0.001) f/u q 1 month and 3 month after last Rx |
| <p>Moubasher AE 2014³⁵ ทำการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาฝ้าระหว่าง TCA สามความเข้มข้นและ 1,064 QS-NdYAG ในผู้ป่วยอียิปต์ที่มี Fitzpatrick skin type III-V ผลการรักษา 25 % TCA สามารถลด MASI score ได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับ ทั้งสามความเข้มข้น ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าเลเซอร์ 1,064 QS-NdYAG และไม่มีผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา</p> | | | |

การรักษาทั้ง TCA และเลเซอร์ คนที่สีผิวคล้ำมากต้องระวังผลข้างเคียง ซึ่งเกิดมากกว่า คนสีผิวอ่อน ดังนั้น คนไทยซึ่งสีผิวอ่อนกว่า อียิปต์ (Fitzpatrick skin type II-IV) ผลข้างเคียงมีโอกาสเกิดน้อยกว่า การใช้ ความเข้มข้น 25 %TCA ในการรักษาฝ้า จึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า อัตราของคนอียิปต์

ในการศึกษาี้ การรักษาด้วย เลเซอร์1,064 QS-NdYAG นอกจากไม่ดีขึ้นแล้วยังทำให้ MASI score เพิ่มขึ้นและเกิดผลข้างเคียง ผิวดำหลังการรักษา (post-inflammatory hyperpigmentation) 53.3 % แต่เนื่องจาก ชนิดของฝ้าในงานวิจัยนี้ มี centrofacial type 78.5 % , Malar type 21.5 % หากกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์1,064 QS-NdYAG ซึ่ง centrofacial type รักษาดีกว่า malar type หากกลุ่มนี้ไปอยู่ในการรักษาเลเซอร์ มากกว่าก็อาจทำให้การรักษาด้วยเลเซอร์เห็นผลไม่ทันัก



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Experimental study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

วิธีวิจัย : การวิจัยโดยการศึกษารandomized trial

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่มีฝ้าชนิด epidermal และ mixed type

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยที่มีฝ้าชนิด epidermal และ mixed type ที่ต้องการรักษาที่มารักษาแผนกผิวหนัง
ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มิถุนายน 2558 – พฤษภาคม 2558

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงหรือชาย ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี แต่ไม่เกิน 55 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดตื้น (epidermal type) หรือผสมทั้งลึกและตื้น (mixed type) ประเภท malar มีการกระจายสองแก้มความเข้มและตำแหน่งเท่าๆกัน โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังเป็นผู้ประเมิน แยกชนิดฝ้าจากเครื่อง VISIA UV mode และประเมินรอยโรคฝ้าที่บริเวณแก้มทั้งสองข้างของใบหน้าว่าไม่ต่างกัน โดยเครื่อง colorimeter ค่า luminance ต่างกัน ไม่เกิน 5

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธีอื่นมาก่อน ต้องหยุดยาทาฝ้าและยากินรักษาฝ้า ไม่ต่ำกว่า 1 เดือน, หยุดยาลอกฝ้าชนิดตื้นมากกว่า 1 เดือน ชนิดลึก มากกว่า 3 เดือน และหยุดการเลเซอร์หรือแสงที่ใช้ในการรักษาฝ้าไม่น้อยกว่า 3 เดือน ทั้งชนิด non-ablative lasers ได้แก่ pigmented lasers (QS-Nd:YAG, Ruby laser, Alexandrite laser) และ Intense Pulse Light (IPL) หรือ ablative lasers ได้แก่ Erbium YAG, carbondioxide laser resurfacing เป็นต้น

3. ผู้ป่วยสมัครใจเข้าร่วมวิจัยโดยลงนามยินยอม และสามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้หญิงซึ่งตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร

2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร้ายแรง หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้า เช่น โรคตับแข็ง, alkaptonuria ,โรคไทรอยด์ และภาวะขาดวิตามินบี 12
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าขึ้นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง Autoimmune deficiency syndrome = AIDS
4. ผู้ที่รับประทานยากำเน็ด (oral pills) หรือได้รับยาฮอร์โมนทดแทน (hormonal replacement therapy) ภายใน 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
5. ผู้ป่วยที่กำลังมีโรคผิวหนังอื่นๆ (active skin diseases) บริเวณใบหน้า เช่น โรคสิวอักเสบ รุนแรง, โรคเริม (Herpes simplex virus infection) , แผลเป็นนูน keloid

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างอ้างอิงมาจากการวิจัยของ Moubasher AE et al ²⁴

เนื่องจากงานวิจัยที่เปรียบเทียบการรักษาฝ้าระหว่าง 25% TCA กับ 1,064 nm QS-Nd YAG มีเพียงงานวิจัยเดียวคือ Moubasher AE et al จึงใช้งานวิจัยนี้ เพื่อดูแนวโน้มการกระจายของข้อมูล (Standard deviation) และกำหนด Mean difference

Moubasher AE et al N = 52

$$\text{ค่า } N = \frac{[(Z\alpha/2 + Z\beta) \sigma]^2}{\Delta^2}$$

$Z\alpha = Z0.05 = 1.96$ (two- tailed) Type one error 95%

$Z\beta = Z0.2 = 0.84$, power = 80 %

Δ Delta = mean difference

d = mean difference

σ = standard deviation of mean difference

ค่า $\sigma^2 = SD^2_1 + SD^2_2 - 2(r) SD_1 SD_2$

r คือ Correlation Coefficient ในงานวิจัยนี้กำหนดให้เป็น 0.7

$$\begin{aligned}\sigma^2 &= (21.9)^2 + (66.3)^2 - [2(0.7)(21.9)(66.3)] \\ &= 2,842\end{aligned}$$

d = mean difference = 64.7 - (-19.1) = 83.8

$$N = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot 2,842}{83.8^2}$$

$$N = 3.2$$

เนื่องจากขนาดตัวอย่างน้อยมาก จึงใช้ค่า mean difference ที่คาดว่ามีความแตกต่างกันอยู่ประมาณ 25 % improvement แทนค่า จะได้ค่า $N = 35$ คน
ได้ขนาดตัวอย่าง จำนวน 35 คน

$$\% \text{ drop out } 10 \% = \frac{100 \times 35}{90} = 38.88$$

ขนาดตัวอย่าง รวม drop out 10 % ได้ขนาดตัวอย่าง จำนวน 40 คน

3.4 การดำเนินการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีความประสงค์จะเข้าร่วมในการศึกษา จะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ วิธีการทดลองอย่างละเอียด บอกถึงข้อดีและข้อเสียของการรักษา และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2. เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย รวมถึงการติดตามผลการรักษาตามเวลานัดหมาย และแสดงความยินยอมโดยลงชื่อในใบแสดงความยินยอม (informed consent) แล้วเท่านั้นจึงจะนำเข้าการศึกษา

3. การซักประวัติ : บันทึกชื่อ นามสกุล ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ Hospital number (HN) วันเดือนปี ที่เริ่มทำการวิจัย อายุ เพศ อาชีพ ลักษณะของงาน และกิจกรรมที่ถูกต้อง

: อายุ และระยะเวลาเริ่มเป็น ปังจัยเสียงหรือปังจัยที่เป็นสาเหตุของฝ้า ประวัติการรักษาฝ้า ทั้งการใช้เครื่องสำอางค์ ยาชนิดทาและรับประทาน รวมไปถึงการรักษาด้วยเลเซอร์

: ประวัติที่มีผลต่อการเกิดฝ้าข้างซ้ายและข้างขวาไม่เท่ากัน เช่น ประวัติขับรถมาทำงานเป็นประจำแสงแดดเข้าทางด้านใดมากกว่า , ประวัติสถานที่ทำงาน โต๊ะทำงานแสงเข้าฝั่งใดมากกว่า

4. ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกายประเมินตำแหน่งและความรุนแรงของฝ้า โดย

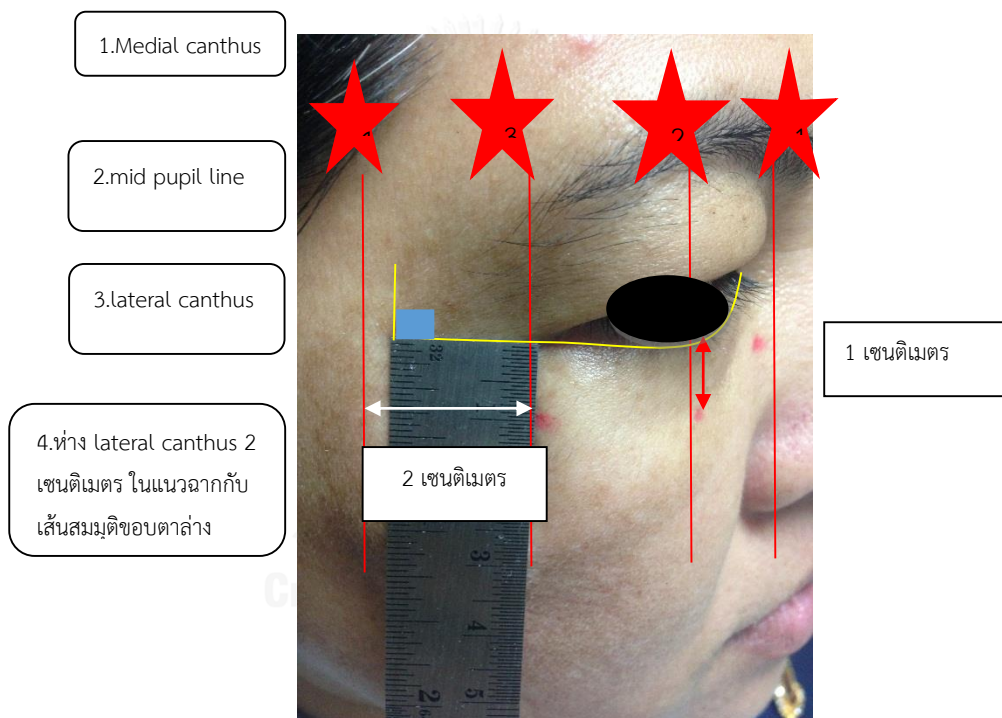
- กำหนดตำแหน่งที่จะวัดฝ้า ทั้งทางซ้ายและขวาโดยใช้เส้นสมมุติ ขอบเขตที่วัดใช้เส้นสมมุติลากจากกลางของ lower eyelids ลงมาที่ inferior orbital ridge 1 เซนติเมตร แบ่งเป็น 3 แถว แนวตั้งโดยอาศัย จุดหลักสี่จุด medial canthus , mid pupil line , lateral canthus ,ห่าง lateral canthus 2 เซนติเมตร ลากตั้งฉากกับแนวเส้นลงมา ทางด้านแนวนอน แนวเส้นสมมุติทั้งหมด 3 เส้น ห่างจากเส้นขอบล่าง ของ lower eyelids ลงมา 1 เซนติเมตร 1 เส้น , 2 เซนติเมตร 2 เส้น

ใช้กระดาษแผ่นใสปรับขนาดให้มุมพอดีกับจุดหลักด้านบนวาดรูปด้วยปากกาเขียนแผ่นใสตามรอยฝ้า แบ่งตารางออกเป็น 6 จุด เจาะรูแผ่นใสตามจุด ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร เท่าขนาดหัวของเครื่อง Colorimeter วัดโดยเจ้าหน้าที่ซึ่งผ่านการอบรมเครื่องมือการใช้ เพื่อการใช้

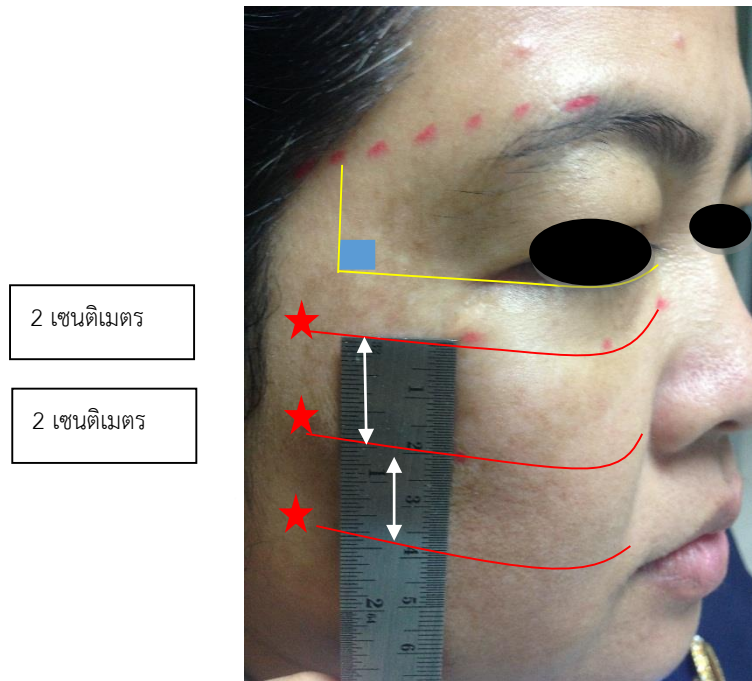
เครื่องมือวัดที่ถูกต้อง รวมถึงข้อตกลงที่ตรงกันว่า เมื่อผ่านการวัดไปแล้ว 12 ครั้ง จะต้องทำการปรับตั้งค่าเครื่องใหม่ (calibrate) และทำ logbook การตั้งค่า ทั้งนี้เพื่อความถูกต้องในการวัด (validity) และมีการวัดซ้ำสามครั้งต่อหนึ่งจุดเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ย และตำแหน่งที่วัดเป็นจุดเดิมตามกระดาษแผ่นใส เพื่อให้เกิดความเที่ยงตรงในการวัดมากที่สุด (Reliability)

- ระดับ severity , area , dark pigment ของฝ้า ใช้ modified MASI score ประเมินจากภาพถ่ายซึ่งเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญผิวหนัง 1 ท่าน ซึ่งจะถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่า แต่ละข้างให้การรักษาโดยวิธีใด

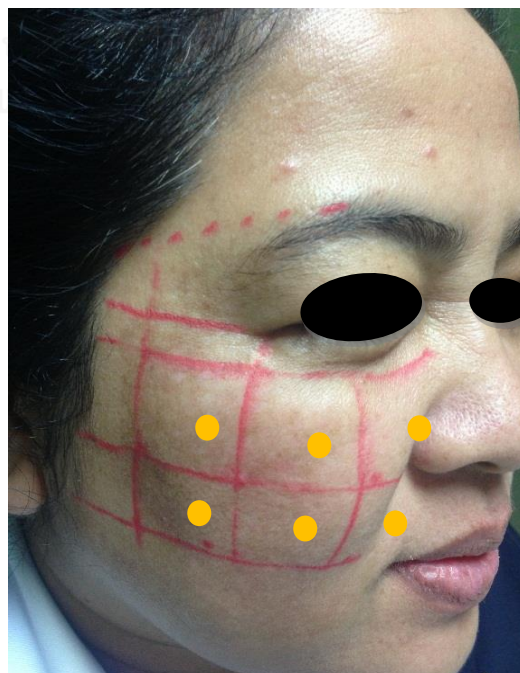
ภาพที่ 13 ตำแหน่งเส้นวัดบนใบหน้าแนวตั้ง



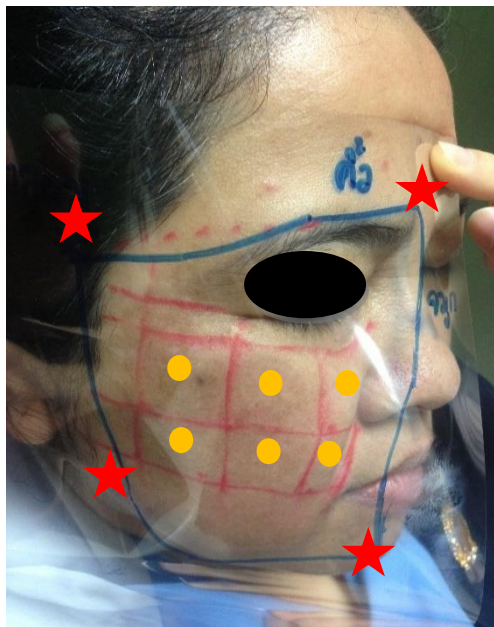
ภาพที่ 14 ตำแหน่งเส้นวัดบนใบหน้าแนวนอน



ภาพที่ 15 ตำแหน่งที่วัด ตรงกลางทรวงอก



ภาพที่ 16 ภาพการสร้างแผ่นใสเพื่อคงตำแหน่งที่เดิมในการวัด



ภาพที่ 17 ภาพการสร้างแผ่นใสเพื่อคงตำแหน่งที่เดิมในการวัด

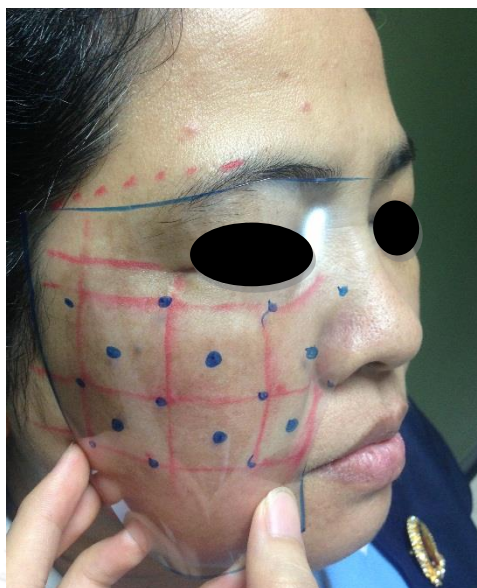


ตำแหน่ง 4 จุด ของมุมแผ่นใส คือ

- medial side of eye brow
- เส้นสมมุติ temporal hair line ตัดกับ เส้นสมมุติจาก eye brow
- angle of mandible
- เส้นสมมุติ mandible line ตัดกับเส้นสมมุติที่ลากจาก oral commissure ลงมา

เพื่อการวัดครั้งถัดไป ให้ตรงจุดเดิม ลงตำแหน่งจุดในการวัด 6 จุด ที่แผ่นใส ตัดแผ่นใสให้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร เท่ากับขนาด probe ของ colorimeter

ภาพที่ 18 การวางแผนใสที่มีจุดวัดแล้วบนหน้า



5.ถ่ายรูปรอยโรคฝ้า การถ่ายรูปจะมีทั้งหมด 3 ครั้ง

- ด้วยเครื่อง VISIA Mode ภาพปกติ เพื่อประเมิน mMASI score และ mode UV เพื่อดู

ชนิดของฝ้าซึ่งเม็ดสีที่เห็นได้จะเป็นชนิด epidermal type

- ถ่ายด้านข้าง 45 องศา ซ้าย และ ด้านข้าง 45 องศา ขวา

หมายเหตุ : รูปถ่ายของอาสาสมัครทั้งหมดจะถูกรวบรวมโดยผู้วิจัย โดยภาพถ่ายทั้งหมดจะ
ไม่มีการระบุชื่อ-นามสกุล หรือข้อมูลใดๆที่สามารถระบุตัวบุคคลของอาสาสมัครได้ และหากมี
ภาพถ่ายที่เห็นหน้าของอาสาสมัคร จะมีการปกปิดด้วยแถบสีดำบริเวณตาทั้งสองข้าง เมื่อสิ้นสุดการ
วิจัย ภาพถ่ายทั้งหมดจะถูกรวบรวมเก็บไว้ที่หน่วยผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ซึ่งมีผู้วิจัยเพียงผู้เดียวที่สามารถนำรูปถ่ายออกมาใช้ได้

ภาพที่ 19,20 รูป mode ปกติจาก VISIA ภาพที่ 21,22 รูป UV mode
ประเมินความตื้นลึกของฝ้า



ด้านซ้าย



ด้านขวา

การวัดผล

- ก่อนทำการรักษา (0 สัปดาห์)
- หลังทำการรักษาครั้งที่ 1 หนึ่งเดือน (4 สัปดาห์)
- หลังทำการรักษาครั้งที่ 2 หนึ่งเดือน (8 สัปดาห์)

ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้บันทึกผลข้างเคียงต่างๆที่เกิดขึ้นตลอดการศึกษาได้แก่ ระคายเคือง , บวม , แดง , เป็นถุงน้ำ สะเก็ดแผลถลอกตุ่ม รอยดำหลังการรักษา ประเมินที่หลังการรักษาทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์

ตารางที่ 7 การประเมินผลและเก็บข้อมูลในแต่ละสัปดาห์

| ประเมินผล | การรักษาที่ได้รับ | ภาพถ่ายจาก VISIA | Colorimeter | mMASI score | การประเมินการหายของฝ้าด้วยตนเอง | ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา |
|-----------|-------------------|------------------|-------------|-------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 0 สัปดาห์ | ก่อน Laser | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| | ก่อนทา 25 % TCA | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| 4 สัปดาห์ | ก่อน Laser | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | ก่อน 25 % TCA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 8 สัปดาห์ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

** ผู้ประเมินคือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญผิวหนัง 1 ท่าน ซึ่งจะถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่า แต่ละข้างให้การรักษาโดยวิธีใด

5. แบ่งกลุ่มในการรักษา โดยวิธีการ Block Randomized sampling varying in size of block โดยคอมพิวเตอร์ เนื่องจาก แก้มข้างซ้ายและขวามีการได้รับปัจจัยแสงแดดที่ทำให้เกิดฝ้าไม่เท่ากันในแต่ละคน เช่น ด้านที่ขับรถ ด้านที่โต๊ะทำงานโดนแสง จึงต้องทำการบล็อกให้แต่ละข้างมีโอกาสในการรักษาฝ้าทั้งสองวิธีเท่าๆกัน ตัดปัจจัยตัวกวนจากการโดนแสง และทำบล็อกขนาดแตกต่างกันโดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นตัว random โดยเป็นบล็อก 4-6-8 เจ้าหน้าที่ผู้ทำการประเมินค่าเม็ดสีและวางจุดวัดฝ้า รวมถึงจัดตารางการแบ่งซ้ายขวา

ขั้นตอนการรักษา

1. ยืนยัน subject ID กับอาสาสมัคร
2. ล้างหน้าให้เครื่องสำอางค์ออกให้หมด ใส่หมวกคลุมผมให้เรียบร้อย
3. เตรียมลอกฝ้าด้วยสารเคมี

ขั้นตอนการปฏิบัติการรักษาโดย 25 % Trichloroacetic acid peeling

(การรักษาทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังซึ่งไม่ใช่บุคคลเดียวกันกับผู้ประเมิน mMASI score)

สิ่งที่ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ : ตรวจสอบขวด TCA ว่าความเข้มข้นและชนิดสารถูกต้อง , จัดให้อุณหภูมิ 45 องศา เพื่อป้องกันการแข็งตัวของสารเคมีที่ใบหน้า , ไม่ผ่านสารเคมีข้ามหน้าผู้ป่วย , เตรียม น้ำเกลือ (normal saline) ใส่หลอดฉีดยาไว้ทุกครั้งเพื่อล้างตาด้วยน้ำเกลือได้ทันทีหากเกิดอุบัติเหตุ

- ใช้ gauze 2x2 ซุปอะซิโตนเช็ดทำความสะอาดเซลล์ผิวหนังชั้นบนเพื่อขจัดความมัน
- แพทย์ใส่ถุงมือ สวมหมวกและหน้ากาก
- ไม้พันสำลีจุ่ม 25 % Trichloroacetic acid ในถ้วยเล็ก อิมตัวพองหมาดๆ
- วาดลงบนตำแหน่งของฝ้า โดยต้องระวังบริเวณที่ใกล้ตา ซอกจมูก เนื่องจากเป็นบริเวณที่ผิวหนังบาง โดยไม่ให้ตำแหน่งการลงสารเคมีซ้อนทับกัน เนื่องจากอาจเกิดการลอกที่ลึกเกินไปได้ หลังจากทาไป 15-45 วินาที จะเริ่มเห็นเป็นปื้นสีขาว (white reticulate frost) ฐานผิวแดง (erythema) แสดงถึงการลงลึกถึงระดับชั้น epidermis (level I)
- หลังจากเห็น white reticulate frost แล้ว ผู้ป่วยอาจมีอาการแสบได้ ควรประคบด้วย gauze ซุป น้ำเกลือ (normal saline) เย็น เพื่อลดอาการแสบแดงโดยจะทำการรักษาทั้งหมด 2 ครั้ง ห่างกันทุก 4 สัปดาห์

4. ให้การรักษาด้วยเลเซอร์ที่ใบหน้าอีกด้าน

ขั้นตอนการรักษาด้วย 1,064 nm Q-switched Nd-YAG (การรักษาทำโดยแพทย์

ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังซึ่งไม่ใช่บุคคลเดียวกันกับผู้ประเมิน mMASI score) เครื่องเลเซอร์ 1,064 nm Q-switched Nd-YAG ใช้เครื่อง RevLite® (HOYA ConBio®, Freemont, CA, USA) ปรับค่าพลังงานดังนี้ Energy Fluence 2.4-3.0 J/cm² , collimated homogenous flat-beam profile , spot size 6 mm

- เตรียมอุปกรณ์ที่ใช้ร่วมกับเลเซอร์ให้พร้อม : cool air (ประมาณ 20 องศาเซลเซียส) เพื่อลดความเจ็บปวดและเพื่อป้องกัน epidermis ไม่ให้ burn
- นอนลงบนเตียงปิดตาด้วยที่ครอบตา

- เริ่มการทำเลเซอร์ บริเวณรอยฝ้า ระหว่างระหว่าง hand-piece กับผิวหน้า 30 mm , hand piece ทำมุมฉากกับผิวหน้า ยิ่งเลเซอร์ตามพลังงานที่ตั้งไว้โดย ยิ่งเป็นสองส่วน (2 pass) คือ แนวแกน X-Y : จุดที่ตอบสนอง (clinical end-point) คือ การบริเวณนั้นแดง เล็กน้อยขึ้นทันทีโดยไม่มีจุดเลือดออก
- ประคบเย็นหลังเลเซอร์

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูลทั้งหมด ใช้การซักประวัติโดยผู้ทำวิจัย (Personal Interviews)

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. Baseline variable

Demographic Data

อายุ (ข้อมูลจากบัตรประชาชน)

เพศ

อาชีพ

ประวัติฝ้าในครอบครัว

ประวัติการตั้งครรภ์

ลักษณะของงาน

ประวัติการทาครีมกันแดด

ประวัติกินยาคุมกำเนิด

กิจกรรมที่โดนแดด

อายุที่เริ่มเป็นฝ้า และ ระยะเวลาที่เป็นฝ้า

2. Assignment

ให้การรักษาโดยทายา 2 %Hydroquinone , ครีมกันแดด SPF 60 ควบคู่ไปด้วยทั้งสอง

กลุ่ม

การสรุปข้อมูล (Summarization of Data)

ข้อมูลที่เป็น Categorical data จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ Proportion หรือ Percent

ข้อมูลเป็น Continuous data จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ Mean และ Standard deviation ในกรณีการกระจายตัวเป็น ไม่เป็น normal distribution ใช้ median

การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

ข้อมูลเชิงปริมาณ ใช้ วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานในแต่ละกลุ่ม ใช้ Wilcoxon-signed rank test, Friedman test

ข้อมูลเชิงคุณภาพ วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ Categorical Data ชนิด Ordinal scales ระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้ Mc-Nemar test

ตารางที่ 8 ชนิดของข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ

| ชนิดของข้อมูล | ข้อมูล | การแสดงผลข้อมูล | การวิเคราะห์ทางสถิติ |
|--------------------------------|---|--|--|
| Categorical Data ชนิด Nominal | เพศ อาชีพ กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำ ความถี่ในการใช้ครีมกันแดด ประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติกินยาคุมกำเนิด ประวัติคนเป็นฝ้าในครอบครัว ผลข้างเคียงหลังการรักษา | Percent Percent Percent Percent Percent Percent Percent Percent | Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive |
| Categorical Data ชนิด Ordinal | การหายของฝ้าในการรักษาแต่ละครั้ง ประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัยตอบแบบสอบถาม | Median | Mc-Nemar test |
| Numerical Data ชนิด Continuous | ระยะเวลาที่เป็นฝ้า mMASI score อายุ Luminance index | Mean (SD) Mean (SD) Mean (SD) Mean (SD) | Descriptive Wilcoxon-signed rank test Descriptive Wilcoxon-signed rank test |

บทที่ 4 ผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 40 ราย 2 รายออกจากการวิจัย เนื่องจากหลุดเลือดในสมอติบ ต้องพักรักษาและกายภาพที่โรงพยาบาล และอีกหนึ่งรายต้องไปเรียนต่อต่างประเทศ รวมเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยจนสิ้นสุดโครงการทั้งหมด 38 ราย โดยเป็นเพศหญิง 36 รายและเพศชาย 2 ราย

ข้อมูลทั่วไปของประชากร

ตารางที่ 9 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย (N = 38)*

| หมายเลขประจำตัว | อายุ (ปี) | รักษาด้วย TCA | รักษาด้วยเลเซอร์ |
|-----------------|-----------|---------------|------------------|
| 1 | 46 | ซ้าย | ขวา |
| 2 | 46 | ขวา | ซ้าย |
| 3 | 44 | ขวา | ซ้าย |
| 4 | 41 | ซ้าย | ขวา |
| 5 | 36 | ขวา | ซ้าย |
| 6 | 52 | ขวา | ซ้าย |
| 7 | 52 | ซ้าย | ขวา |
| 8 | 36 | ขวา | ซ้าย |
| 9 | 35 | ขวา | ซ้าย |
| 10 | 44 | ขวา | ซ้าย |
| 11 | 39 | ขวา | ซ้าย |
| 12 | 43 | ซ้าย | ขวา |
| 13 | 47 | ขวา | ซ้าย |
| 14 | 40 | ซ้าย | ขวา |
| 15 | 54 | ขวา | ซ้าย |
| 16 | 43 | ซ้าย | ขวา |
| 17 | 37 | ซ้าย | ขวา |
| 18 | 57 | ซ้าย | ขวา |
| 19 | 62 | ขวา | ซ้าย |
| 20 | 64 | ขวา | ซ้าย |
| 21 | 54 | ขวา | ซ้าย |
| 22 | 43 | ขวา | ซ้าย |
| 23 | 38 | ซ้าย | ขวา |
| 24 | 39 | ซ้าย | ขวา |
| 25 | 37 | ขวา | ซ้าย |
| 26 | 53 | ซ้าย | ขวา |
| 27 | 33 | ซ้าย | ขวา |
| 29 | 37 | ซ้าย | ขวา |
| 30 | 52 | ขวา | ซ้าย |

| หมายเลขประจำตัว | อายุ (ปี) | รักษาด้วย TCA | รักษาด้วยเลเซอร์ |
|-----------------|-----------|---------------|------------------|
| 31 | 37 | ซ้าย | ขวา |
| 32 | 43 | ขวา | ซ้าย |
| 33 | 47 | ซ้าย | ขวา |
| 34 | 44 | ขวา | ซ้าย |
| 35 | 41 | ซ้าย | ขวา |
| 36 | 48 | ซ้าย | ขวา |
| 37 | 55 | ขวา | ซ้าย |
| 39 | 38 | ซ้าย | ขวา |
| 40 | 53 | ขวา | ซ้าย |

*หมายเหตุ หมายเลข 28,38 ถอนตัวจากโครงการ

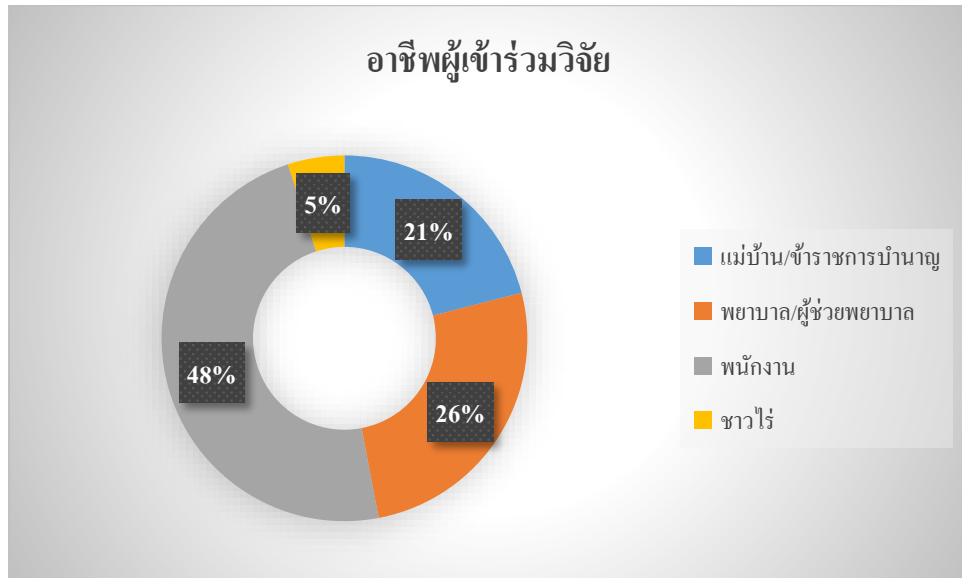
ตารางที่ 10 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 38 คน โดยสรุป

| ข้อมูลพื้นฐาน | |
|--------------------------------------|---------------------|
| อายุ (ปี) | 44 (38-52) |
| เพศ หญิง/ชาย | 34 (91.9) : 3 (8.1) |
| อาชีพ | |
| แม่บ้าน/ข้าราชการบำนาญ | 8 (21) |
| พยาบาล/ผู้ช่วยพยาบาล | 10 (26) |
| พนักงาน | 18 (48) |
| ชาวไร่ | 2 (5) |
| ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (ปี) | 6.85 (1-10) |
| ระยะเวลาที่รับประทานยาคุมกำเนิด (ปี) | 3 (1-5) |
| กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำ* | 15 (39.47) |
| ใช้ยากันแดดเป็นประจำ** | |
| - ไม่ใช้ | 2 (5.26) |
| - ใช้ไม่เป็นประจำ | 9 (23.68) |
| - ใช้ประจำ | 27 (71) |
| คิดว่าฝ้าสัมพันธ์แสงแดด | 36 (94.73) |
| ประวัติการตั้งครรภ์ | |
| -ไม่เคยตั้งครรภ์ | 13 (34.21) |
| -เคยตั้งครรภ์ | 25 (65.79) |
| ฝ้าสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ | 12 (31.58) |
| รับประทานยาคุมกำเนิด | 19 (50) |
| คิดว่าฝ้าเกิดหลังกินยาคุมกำเนิด | 10 (26.32) |
| ประวัติฝ้าในครอบครัว | 22 (57.89) |
| การรักษาฝ้าโดยวิธีอื่น ๆ | |
| -ลอกฝ้าด้วยสารเคมี | 2 (5.26) |
| -QS-Nd: YAG laser | 4 (10.53) |
| -QS-Alexandrite laser | 1 (2.63) |
| -Intense Pulse Light (IPL) | 1 (2.63) |

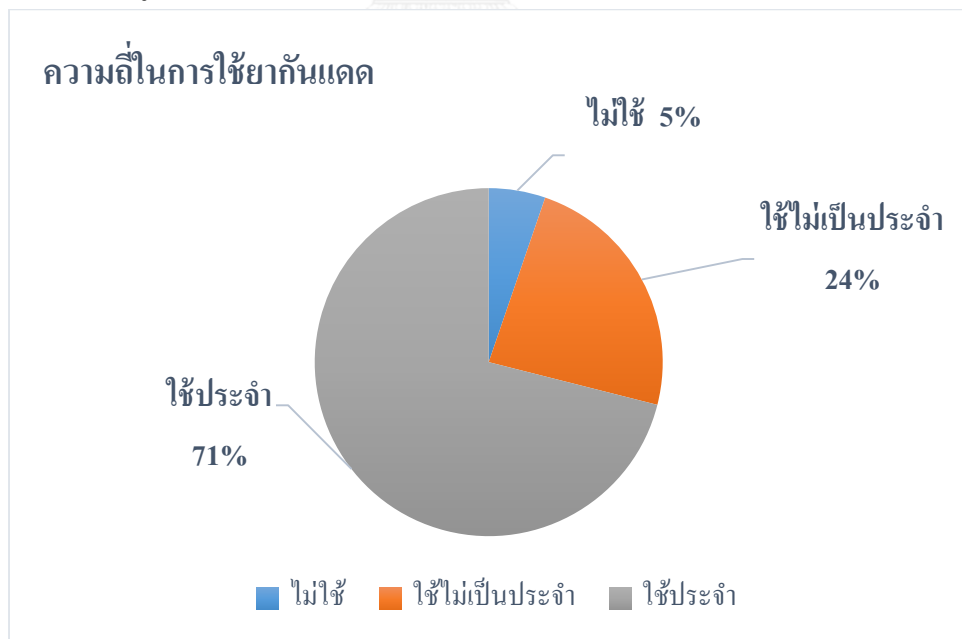
* กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำ ให้ค่าจำกัดความ คือ สัมผัสแสงแดดช่วง 09.00-16.00 น. มากกว่า 3 ชั่วโมงต่อวัน มากกว่า 4 วันต่อสัปดาห์

**ใช้ยากันแดดเป็นประจำ คือ ทาทุกวัน

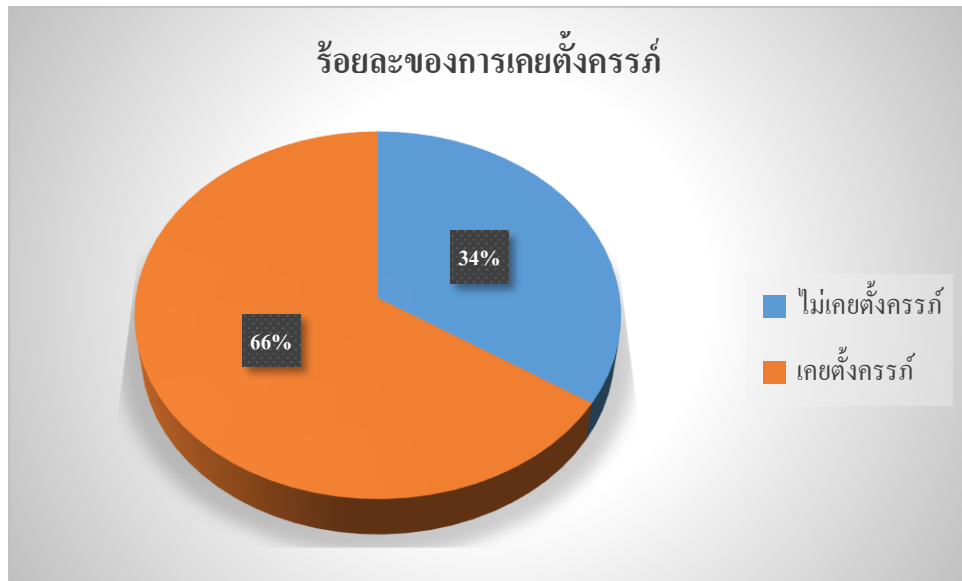
แผนภูมิที่ 1 แผนภูมिवงกลมแสดงอาชีพของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัย



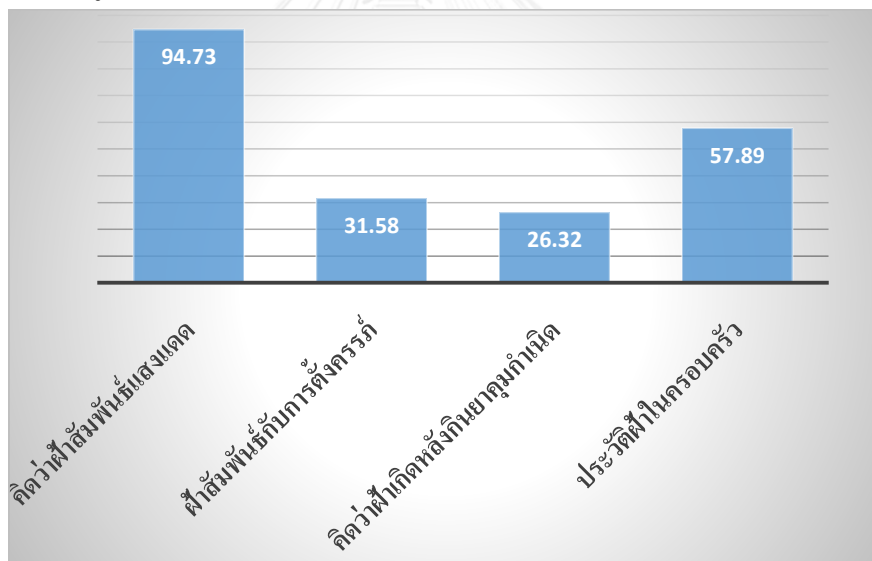
แผนภูมิที่ 2 แผนภูมिवงกลมแสดงร้อยละของความถี่ในการใช้ยากันแดด (N = 38)



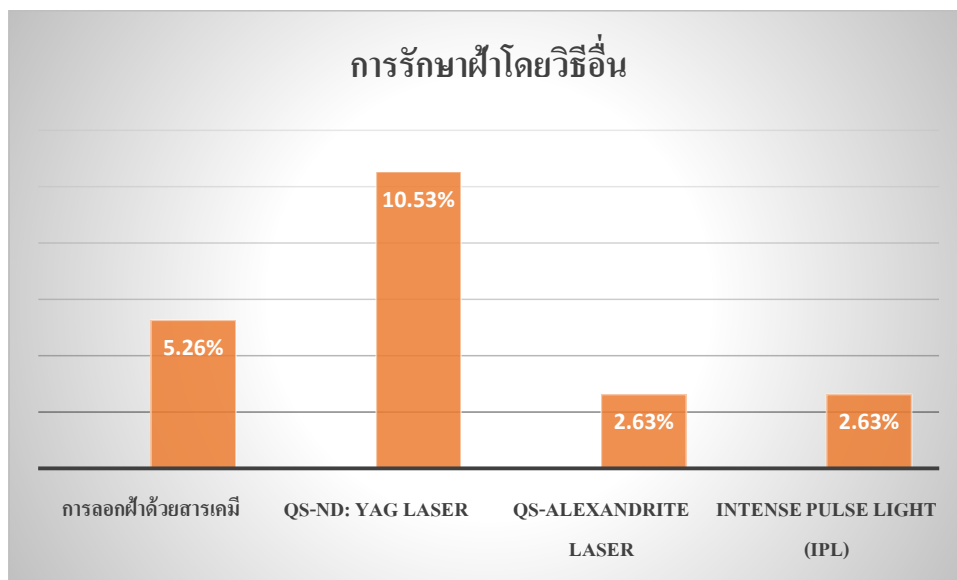
แผนภูมิที่ 3 แผนภูมิมวงกลมแสดงร้อยละของการเคยตั้งครรภ์ (N = 38)



แผนภูมิที่ 4 แสดงร้อยละของปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดฝ้า (N = 38)



แผนภูมิที่ 5 แผนภูมิแท่งแสดงการรักษาฝ้าโดยวิธีอื่น ๆ โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัย



ผลการศึกษาประสิทธิภาพของการในการรักษาฝ้าโดย

วิธีลอกด้วยกรด 25% Trichloroacetic acid และเลเซอร์ 1,064 nm Q-switched Nd:YAG

- ประเมินค่าความสว่างของเม็ดสีด้วยเครื่อง Colorimeter

ตารางที่ 11 แสดงค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter บนใบหน้าด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์ ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล (N = 38)*

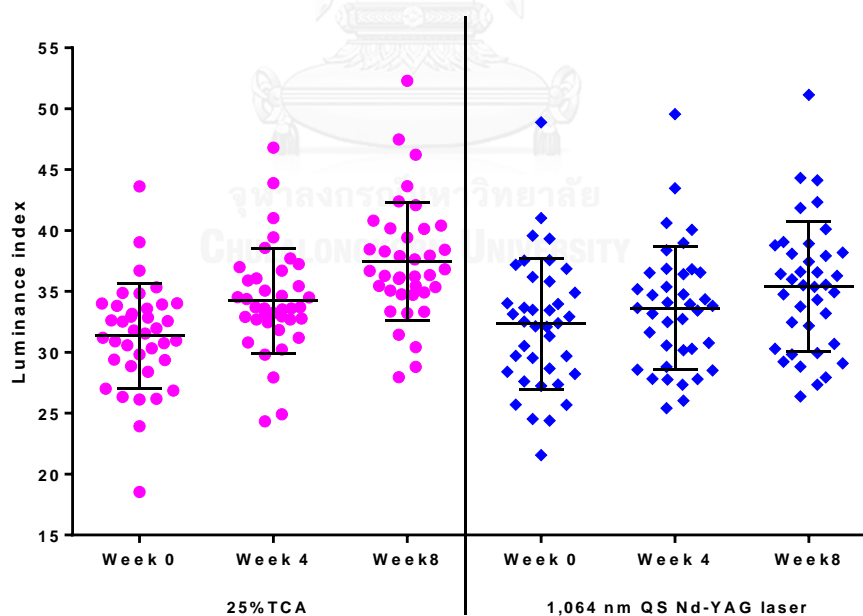
| ID | Week 0 | | Week 4 | | Week 8 | |
|----|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | 25%TCA | Laser | 25%TCA | Laser | 25%TCA | Laser |
| 1 | 34.87 | 31.81 | 38.57 | 36.54 | 39.43 | 39.05 |
| 2 | 23.94 | 24.39 | 24.33 | 25.42 | 27.96 | 27.35 |
| 3 | 29.37 | 29.7 | 32.77 | 32.73 | 38.42 | 38.19 |
| 4 | 31.55 | 27.36 | 33.53 | 28.51 | 35.06 | 28.83 |
| 5 | 31.8 | 32.13 | 33.23 | 34.09 | 47.48 | 44.32 |
| 6 | 27.02 | 28.22 | 29.81 | 28.81 | 34.72 | 30.7 |
| 7 | 30.75 | 29.53 | 33.6 | 30.77 | 38.28 | 34.76 |
| 8 | 34.83 | 37.18 | 36.71 | 38.39 | 38.46 | 40.12 |
| 9 | 30.33 | 33.48 | 32.7 | 32.49 | 33.33 | 33.75 |
| 10 | 31.97 | 32.1 | 34.65 | 34.36 | 36.69 | 36.29 |
| 11 | 32.52 | 32.53 | 33.7 | 33.95 | 40.17 | 38.78 |
| 12 | 32.63 | 34.03 | 35.44 | 33.65 | 37.63 | 35.51 |
| 13 | 26.33 | 25.69 | 27.93 | 27.82 | 28.81 | 26.38 |
| 14 | 34.03 | 36.86 | 34.38 | 36.83 | 40.14 | 38.93 |
| 15 | 30.9 | 29.72 | 32.46 | 31.63 | 34.91 | 33.19 |
| 16 | 39.04 | 39.33 | 43.9 | 40.06 | 46.23 | 41.85 |
| 17 | 33.58 | 31.32 | 34.51 | 33.82 | 37.93 | 36.43 |
| 18 | 35.34 | 37.57 | 36.06 | 33.17 | 40.4 | 38.09 |
| 19 | 33.16 | 32.39 | 34.53 | 33.43 | 35.45 | 34.32 |
| 20 | 26.86 | 28.41 | 30.81 | 30.17 | 36.22 | 32.47 |
| 21 | 28.86 | 28.67 | 31.2 | 30.56 | 33.21 | 32.17 |
| 22 | 18.53 | 21.57 | 24.92 | 26.03 | 31.44 | 30.28 |
| 23 | 31.2 | 37.53 | 32.9 | 38.97 | 37.9 | 34.93 |
| 24 | 30.96 | 33.44 | 33.18 | 35.19 | 34.75 | 36.57 |
| 25 | 33.94 | 32.93 | 37.7 | 36.85 | 40.8 | 37.43 |
| 26 | 29.83 | 27.25 | 32.94 | 30.29 | 36.28 | 29.94 |
| 27 | 32.57 | 41.02 | 41.03 | 43.46 | 42.39 | 44.12 |
| 29 | 32.85 | 33.66 | 37.25 | 36.42 | 36.34 | 35.38 |
| 30 | 34 | 35.81 | 35.9 | 35.38 | 36.83 | 36.6 |
| 31 | 43.62 | 48.88 | 46.81 | 49.56 | 52.29 | 51.14 |
| 32 | 36.7 | 39.57 | 39.45 | 40.61 | 42.08 | 42.33 |
| 33 | 33.82 | 33.97 | 35.06 | 34.71 | 36.04 | 35.54 |
| 34 | 30.57 | 34.9 | 31.83 | 34.75 | 33.36 | 36 |
| 35 | 32.92 | 36.18 | 37 | 36.56 | 43.64 | 37.91 |
| 36 | 26.13 | 25.7 | 33.7 | 27.8 | 35.45 | 29.23 |
| 37 | 26.19 | 30.52 | 30.24 | 28.58 | 30.42 | 27.93 |
| 39 | 29.41 | 27.62 | 32.69 | 27.76 | 35.36 | 29.1 |
| 40 | 28.41 | 24.53 | 33.61 | 27.35 | 36.15 | 29.83 |

*หมายเหตุ หมายเลข 28,38 ถอนตัวจากโครงการ

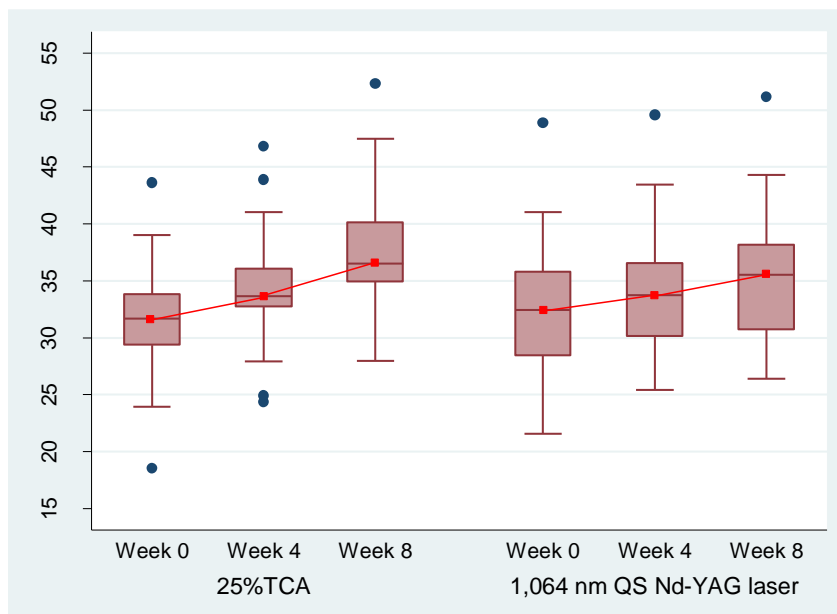
ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ค่าสูงสุด-ต่ำสุด และพิสัยควอไทล์ (Interquartile range) ในด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์

| | Mean | SD | Min | Q1 | Q2 | Q3 | Max |
|--------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 25%TCA | | | | | | | |
| Week 0 | 31.35 | 4.31 | 18.53 | 29.37 | 31.68 | 33.82 | 43.62 |
| Week 4 | 34.24 | 4.32 | 24.33 | 32.69 | 33.66 | 36.06 | 46.81 |
| Week 8 | 37.43 | 4.86 | 27.96 | 34.91 | 36.52 | 40.14 | 52.29 |
| 1,064 nm QS NdYAG laser | | | | | | | |
| Week 0 | 32.30 | 5.37 | 21.57 | 28.41 | 32.5 | 35.81 | 48.88 |
| Week 4 | 33.62 | 5.03 | 25.42 | 30.17 | 33.74 | 36.54 | 49.56 |
| Week 8 | 35.41 | 5.31 | 26.38 | 30.7 | 35.53 | 38.19 | 51.14 |

แผนภูมิที่ 6 การกระจายตัวของค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์



แผนภูมิที่ 7 Blox Plot แสดงค่าความสว่างของเม็ดสี (Luminance Index) ด้านที่รักษาด้วยกรด และเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์

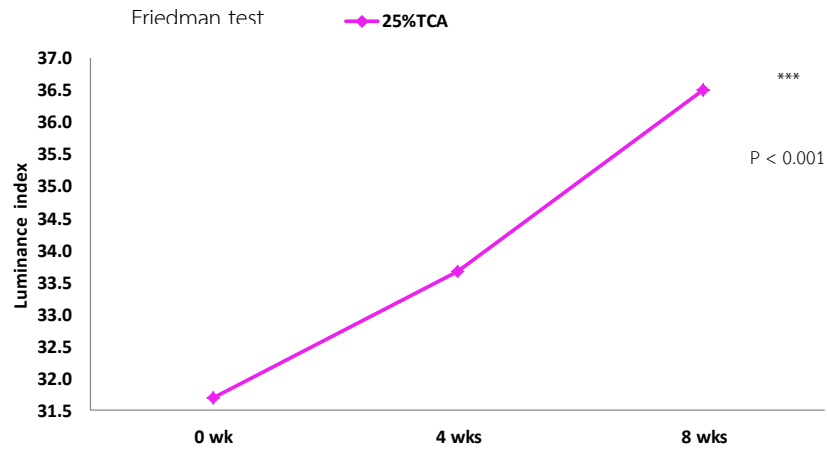


ตารางที่ 13 ค่ามัธยฐานของความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance index) ในด้านที่รักษาด้วยกรด และเลเซอร์

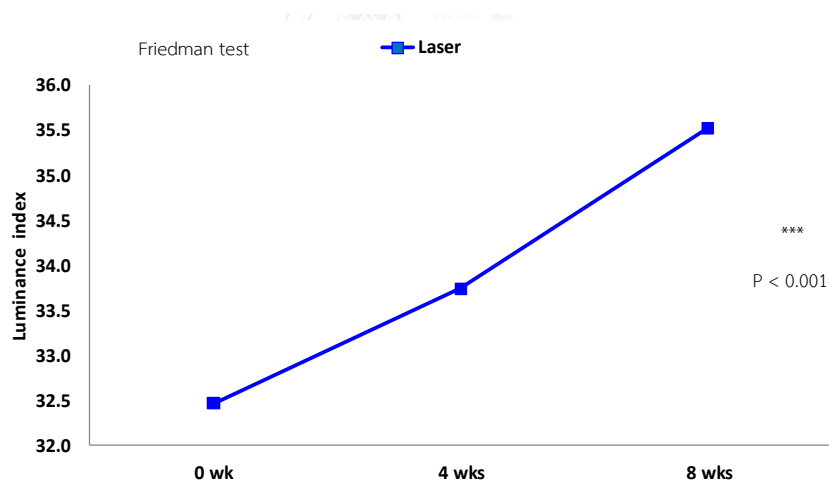
| | Week 0 | Week 4 | Week 8 | P-value |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 25%TCA | 31.7 (29.4 - 33.8) | 33.7 (32.7 - 36.1) | 36.5 (34.9 - 40.1) | <0.001 |
| 1,064 nm QS Nd-YAG laser | 32.5 (28.4 - 35.8) | 33.7 (30.2 - 36.5) | 35.5 (30.7 - 38.2) | <0.001 |

P-value ของค่ามัธยฐานของความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance index) ด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์เปรียบเทียบภายในกลุ่มในแต่ละสัปดาห์ โดยใช้ Friedman test

แผนภูมิที่ 8 กราฟเส้นแสดงค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance index) ด้านที่รักษาด้วยกรด ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์



แผนภูมิที่ 9 กราฟเส้นแสดงค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median of Luminance index) ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ ณ เวลาเริ่มต้น ติดตามผลที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์

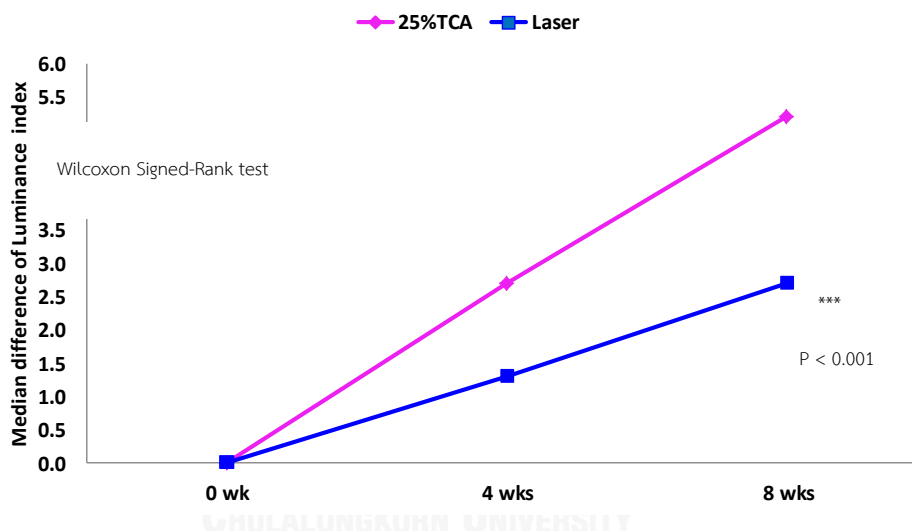


ตารางที่ 14 ความแตกต่างของค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median difference of Luminance index) เทียบระหว่างด้านที่รักษาด้วยกรด และเลเซอร์ ที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ เทียบกับเริ่มต้น

| | 25%TCA | 1,064 nm QS Nd-YAG laser | P-value |
|--------|-----------------|--------------------------|---------|
| Week 4 | 2.7 (1.6 - 3.8) | 1.3 (0.6 - 2.3) | <0.001 |
| Week 8 | 5.2 (3.8 - 7.7) | 2.7 (1.5 - 4.2) | <0.001 |

P-value ของค่าความแตกต่างของค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median difference of Luminance index) ด้านที่รักษา ด้วยกรดและเลเซอร์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8 โดยใช้ Wilcoxon Signed-Rank test

แผนภูมิที่ 10 ความแตกต่างของค่ามัธยฐานค่าความสว่างของเม็ดสี (Median difference of Luminance index) เทียบระหว่างด้านที่รักษาด้วยกรด และเลเซอร์ ที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ เทียบกับเริ่มต้น



- ประเมินความรุนแรงของการเป็นฝ้าบริเวณแก้ม ด้วย mMASI score โดยแพทย์ผิวหนัง 1 ท่าน

$$m \text{ MASI} = A (D + H)$$

คะแนน mMASI score (A) Area พื้นที่ : คะแนนมากที่สุดถึง 6

(D) Dark of pigment ความเข้มฝ้า : คะแนนมากที่สุดถึง 4

(H) Homogeneity ความสม่ำเสมอเม็ดสี : คะแนนมากที่สุดถึง 4

ตารางที่ 15 คะแนนความรุนแรงของฝ้า (mMASI score) ในสัปดาห์ที่ 0,4 และ 8 ที่ประเมินโดยแพทย์
ผิวหนัง (N=38)*

| id | Wk 0 | | Wk 4 | | Wk 8 | |
|----|------|-------|------|-------|------|-------|
| | TCA | Laser | TCA | Laser | TCA | Laser |
| 1 | 15 | 6 | 12 | 6 | 12 | 8 |
| 2 | 18 | 15 | 18 | 18 | 15 | 20 |
| 3 | 28 | 15 | 24 | 15 | 20 | 15 |
| 4 | 10 | 12 | 10 | 12 | 8 | 15 |
| 5 | 8 | 12 | 8 | 12 | 4 | 12 |
| 6 | 35 | 35 | 30 | 35 | 25 | 30 |
| 7 | 15 | 9 | 12 | 9 | 12 | 9 |
| 8 | 24 | 20 | 24 | 20 | 24 | 24 |
| 9 | 15 | 18 | 12 | 15 | 10 | 15 |
| 10 | 35 | 30 | 30 | 35 | 30 | 35 |
| 11 | 15 | 15 | 15 | 15 | 12 | 15 |
| 12 | 12 | 18 | 10 | 15 | 8 | 15 |
| 13 | 15 | 24 | 12 | 20 | 8 | 20 |
| 14 | 8 | 8 | 6 | 8 | 2 | 6 |
| 15 | 35 | 24 | 35 | 24 | 30 | 24 |
| 16 | 10 | 8 | 8 | 10 | 3 | 10 |
| 17 | 15 | 12 | 15 | 12 | 10 | 12 |
| 18 | 12 | 10 | 10 | 10 | 8 | 12 |
| 19 | 10 | 8 | 8 | 8 | 6 | 8 |
| 20 | 30 | 24 | 30 | 28 | 25 | 28 |
| 21 | 20 | 18 | 15 | 16 | 15 | 16 |
| 22 | 35 | 30 | 25 | 30 | 20 | 30 |
| 23 | 18 | 18 | 15 | 18 | 12 | 16 |
| 24 | 18 | 16 | 15 | 16 | 10 | 16 |
| 25 | 15 | 10 | 15 | 10 | 12 | 10 |
| 26 | 30 | 30 | 30 | 30 | 28 | 28 |
| 27 | 24 | 24 | 20 | 24 | 10 | 20 |
| 29 | 28 | 24 | 15 | 24 | 10 | 24 |
| 30 | 24 | 20 | 20 | 20 | 15 | 20 |
| 31 | 18 | 20 | 18 | 20 | 15 | 18 |
| 32 | 15 | 18 | 8 | 16 | 6 | 16 |
| 33 | 18 | 12 | 16 | 12 | 10 | 12 |
| 34 | 22 | 18 | 20 | 18 | 18 | 18 |
| 35 | 22 | 18 | 18 | 18 | 18 | 15 |
| 36 | 21 | 22 | 21 | 20 | 18 | 20 |
| 37 | 35 | 24 | 28 | 24 | 15 | 10 |
| 39 | 24 | 20 | 24 | 24 | 24 | 24 |
| 40 | 10 | 10 | 8 | 10 | 6 | 8 |

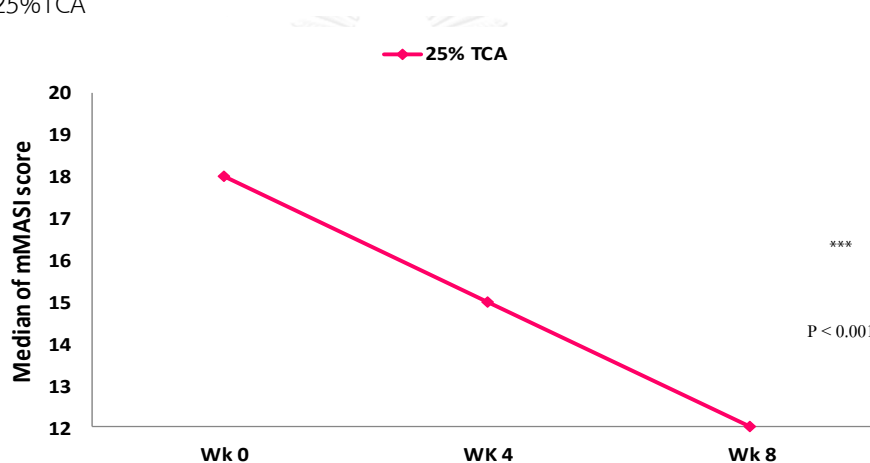
*หมายเหตุ หมายเลข 28,38 ถอนตัวจากโครงการ

ตารางที่ 16 ค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และเลเซอร์ที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์จากการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง

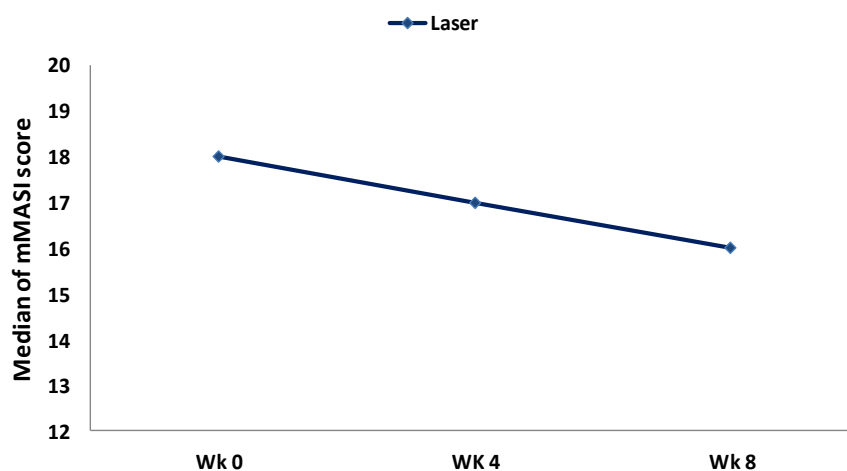
| | Median of mMASI score | | | P-value |
|--------------------------|-----------------------|------------|------------|---------|
| | Week 0 | Week 4 | Week 8 | |
| 25%TCA | 18 (15-24) | 15 (12-24) | 12 (8-18) | <0.001 |
| 1,064 nm QS Nd-YAG laser | 18 (12-24) | 17 (12-24) | 16 (12-20) | 0.13 |

P-value ของค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์เปรียบเทียบภายในกลุ่มในแต่ละสัปดาห์ โดยใช้ Friedman test

แผนภูมิที่ 11 ค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA



แผนภูมิที่ 12 ค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median of mMASI score) ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์จากการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง

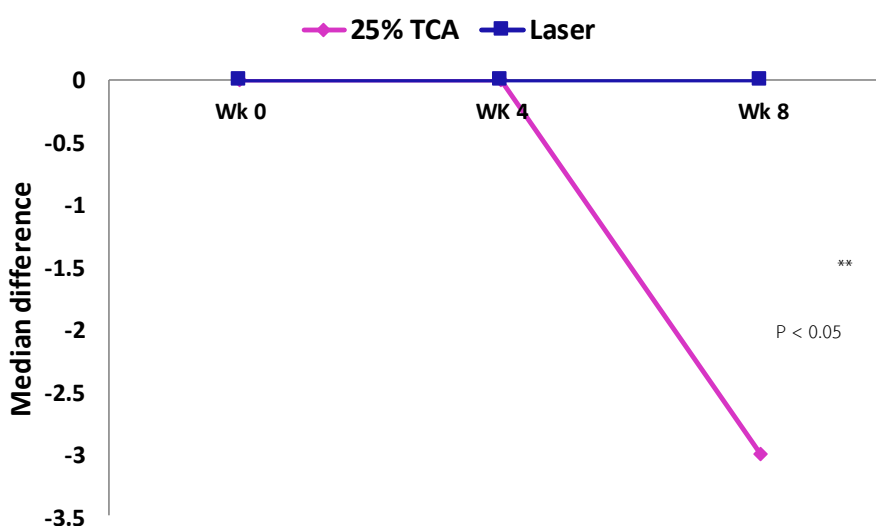


ตารางที่ 17 ค่าความแตกต่างของค่าค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median difference of mMASI score) ระหว่างด้านที่รักษาด้วย กรดและเลเซอร์ที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์จากการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง

| | 25%TCA | 1,064 nm QS Nd-YAG laser | p-value |
|--------|-------------------|--------------------------|---------|
| | Median difference | Median difference | |
| Week 4 | 0 (-3 to 0) | 0 (0 to 2) | 0.02 |
| Week 8 | -3 (-6 to 0) | 0 (-3 to 2) | 0.01 |

P-value ของค่าความแตกต่างของค่าค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median difference of mMASI score) ด้านที่รักษา ด้วยกรดและเลเซอร์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8 โดยใช้ Wilcoxon Signed-Rank test

แผนภูมิที่ 13 ค่าความแตกต่างของค่าค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (Median difference of mMASI score) ด้านที่รักษา ด้วยกรดและเลเซอร์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8



● ประเมินการหายของฝ้าตาม Quartile grading scale โดยผู้เข้าร่วมวิจัย

ตารางที่ 18 แสดงระดับการหายของฝ้าด้านที่รักษาด้วยกรดและเลเซอร์เป็นเปอร์เซ็นต์ (Quartile grading scale) ที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ (N= 38)*

| ID | ที่ 4 สัปดาห์ | | ที่ 8 สัปดาห์ | |
|----|---------------|-------|---------------|-------|
| | 25%TCA | Laser | 25%TCA | Laser |
| 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 3 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| 4 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| 5 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| 6 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 7 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 8 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| 9 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 10 | 2 | 2 | 3 | 3 |
| 11 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 12 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 13 | 3 | 1 | 1 | -1 |
| 14 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 15 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 16 | 2 | 0 | 3 | 1 |
| 17 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| 18 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 19 | 2 | 2 | 3 | 3 |
| 20 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| 21 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 22 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 23 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| 24 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 25 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| 26 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 27 | 3 | 1 | 4 | 2 |
| 29 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| 30 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 31 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 32 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 33 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 34 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 35 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 36 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 37 | 1 | 1 | 3 | -1 |
| 39 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| 40 | 2 | 1 | 2 | 3 |

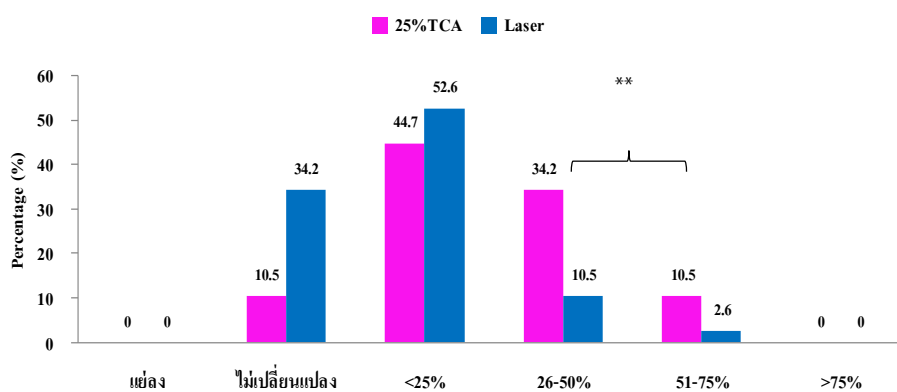
*หมายเหตุ หมายเลข 28,38 ถอนตัวจากโครงการ

ตารางที่ 19 แสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser (N= 38)

| | 25%TCA | Laser | P |
|-------------------------|-----------|-----------|-------|
| แยะลง | 0 | 0 | - |
| ไม่เปลี่ยนแปลง/เท่าเดิม | 4 (10.5) | 13 (34.2) | 0.01 |
| <25% | 17 (44.7) | 20 (52.6) | 0.44 |
| 26-50% | 13 (34.2) | 4 (10.5) | 0.003 |
| 51-75% | 4 (10.5) | 1 (2.6) | 0.08 |
| >75% | 0 | 0 | - |
| | 25%TCA | Laser | P |

P-value ระดับการหายของฝ้า ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser เมื่อเปรียบเทียบ สัปดาห์ที่ 4 กับ เริ่มต้นรักษา โดยใช้ Mc-Nemar test

แผนภูมิที่ 14 กราฟแท่งแสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser (N= 38)



P < 0.01

ตารางที่ 20 แสดงระดับการหายของฝ้าในสัปดาห์ที่ 8 ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser

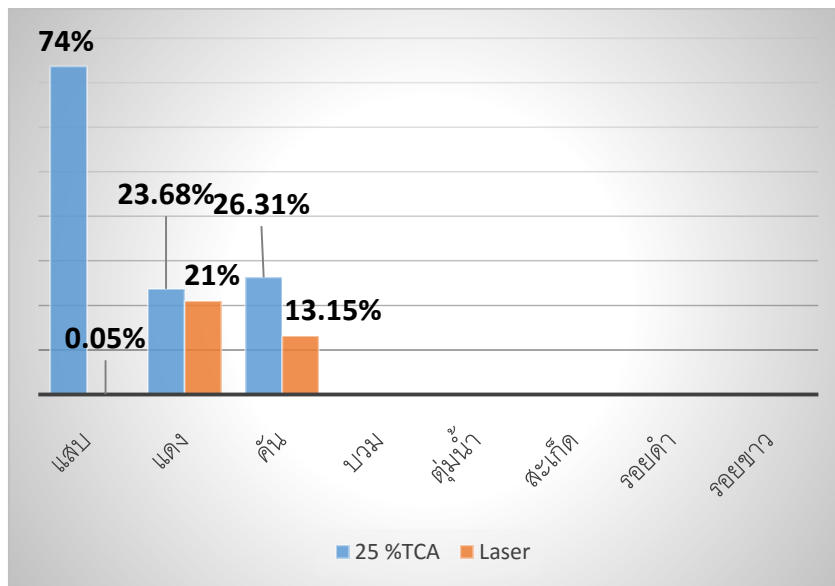
(N= 38)

| | 25%TCA | Laser | P |
|-------------------------|-----------|-----------|-------|
| แยะลง | 0 | 2 (5.3) | 0.50 |
| ไม่เปลี่ยนแปลง/เท่าเดิม | 0 | 7 (18.4) | 0.01 |
| <25% | 5 (13.2) | 16 (42.1) | 0.008 |
| 26-50% | 19 (50) | 8 (21.1) | 0.005 |
| 51-75% | 13 (34.2) | 5 (13.2) | 0.03 |
| >75% | 1 (2.6) | 0 | 0.31 |

P-value ระดับการหายของฝ้า ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser เมื่อเปรียบเทียบ สัปดาห์ที่ 8 กับเริ่มต้นรักษา โดยใช้ Mc-Nemar test



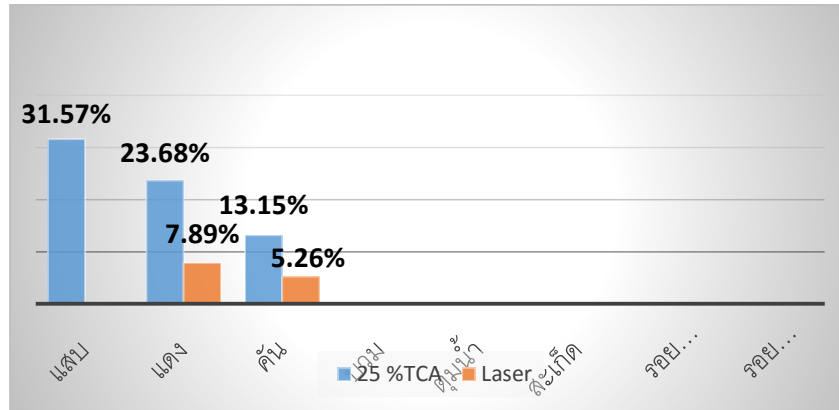
แผนภูมิที่ 16 กราฟแท่งแสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาครั้งที่ 1 (1 วัน) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser



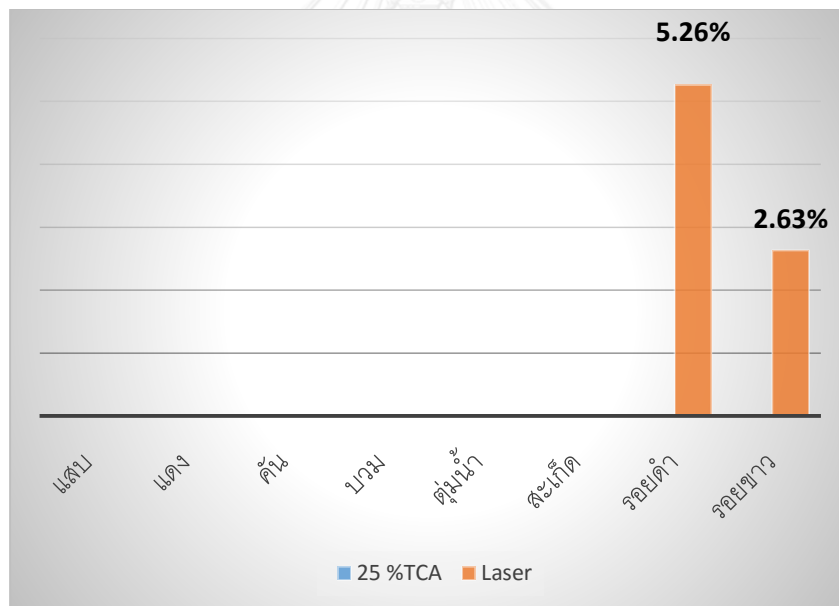
ตารางที่ 22 ผลข้างเคียงหลังการรักษา ครั้งที่ 2

| ผลข้างเคียงหลังการรักษา 1 วัน | | | ผลข้างเคียงหลังการรักษา 3 วัน | | | ผลข้างเคียงหลังการรักษา 7 วัน | | | ผลข้างเคียงหลังการรักษา 14 วัน | | |
|-------------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|---------------|-------------|--------------------------------|---------------|-------------|
| | 25% TCA จำนวน | Laser จำนวน | | 25% TCA จำนวน | Laser จำนวน | | 25% TCA จำนวน | Laser จำนวน | | 25% TCA จำนวน | Laser จำนวน |
| แสบ | 12 | 0 | แสบ | 0 | 0 | แสบ | 0 | 0 | แสบ | 0 | 0 |
| แดง | 9 | 3 | แดง | 0 | 0 | แดง | 0 | 0 | แดง | 0 | 0 |
| คัน | 5 | 2 | คัน | 0 | 0 | คัน | 0 | 0 | คัน | 0 | 0 |
| บวม | 0 | 0 | บวม | 0 | 0 | บวม | 0 | 0 | บวม | 0 | 0 |
| ตุ่มน้ำ | 0 | 0 | ตุ่มน้ำ | 0 | 0 | ตุ่มน้ำ | 0 | 0 | ตุ่มน้ำ | 0 | 0 |
| สะเก็ด | 0 | 0 | สะเก็ด | 0 | 0 | สะเก็ด | 0 | 0 | สะเก็ด | 0 | 0 |
| รอยดำ | 0 | 0 | รอยดำ | 0 | 0 | รอยดำ | 0 | 0 | รอยดำ | 0 | 2 |
| รอยขาว | 0 | 0 | รอยขาว | 0 | 0 | รอยขาว | 0 | 0 | รอยขาว | 0 | 1 |

แผนภูมิที่ 17 กราฟแท่งแสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาครั้งที่ 2 (1 วัน) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser



แผนภูมิที่ 18 กราฟแท่งแสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาครั้งที่ 2 (14 วัน) ด้านที่รักษาด้วย 25%TCA และ Laser



บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบการรักษาฝ้าด้วยการลอกด้วยกรดไตรคลอโรอะซิดิกกับการรักษาฝ้าด้วย 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตช์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ ในผู้เข้าร่วมวิจัยคนเดียวกัน โดยแบ่งครึ่งใบหน้าในการรักษา เพื่อลด Confounding factor และเมื่อเข้าร่วมวิจัย จะไม่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นๆ นอกจากการทาครีมกันแดดและยาทาฝ้า 2% ไฮโดรควิโนน มีการวัดผลด้วยเครื่องมือวัด ประเมินด้วยแพทย์ผิวหนัง และประเมินการหายของฝ้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ติดตามผลหลังการรักษาหลังการรักษาครั้งที่ 1 และ 2 นาน 4 สัปดาห์

1. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของกรดไตรคลอโรอะซิดิก และเลเซอร์ 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตช์ เอ็นดีแยก ในการรักษาฝ้าโดยการวัดสีผิวด้วยเครื่อง colorimeter

การศึกษาประสิทธิภาพของกรดไตรคลอโรอะซิดิก และเลเซอร์ 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตช์ เอ็นดีแยก ในการรักษาฝ้าคนไทยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยการวัดสีผิวด้วยเครื่อง colorimeter พบว่าทั้งสองวิธีทำให้ค่าความสว่างของเม็ดสีเพิ่มขึ้น ใบหน้าด้านที่ให้การรักษาด้วยกรด ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ ค่าความสว่างของเม็ดสี (luminance index) เพิ่มขึ้น จาก baseline เฉลี่ย median difference 2.7 (1.6-3.8) และ 5.2 (3.8-7.7) ตามลำดับ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และใบหน้าที่ให้การรักษาด้วยเลเซอร์ ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ ค่าความสว่างของเม็ดสี (luminance index) เพิ่มขึ้นเฉลี่ย จาก baseline เฉลี่ย median difference 1.3 (0.6-2.3) และ 2.7 (1.5-4.2) ตามลำดับ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ในเคส ฝ้าชนิดตื้น และฝ้าชนิดผสม (epidermal and mixed type melasma) การรักษาด้วย TCA 2 ครั้ง เห็นผลเร็วกว่าการรักษาด้วยเลเซอร์ 2 ครั้ง ที่ใช้ parameter 2.4-3.0 J/cm² spot size 6 mm 10 Hz ทำให้พบความต่างของค่าความสว่างของเม็ดสี (luminance index) ใน TCA มากกว่าเลเซอร์ ซึ่งหากเพิ่มจำนวนครั้งในการรักษา ก็จะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น โดยมีรายงานก่อนหน้า

Moubasher AE 2014³⁵ ทำการลอกฝ้าด้วย 25% TCA ทุก 2 สัปดาห์ 8 ครั้ง สามารถลด MASI score ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Suh KS 2011³³ รักษาฝ้าด้วย Low dose 1,064 QS-NdYAG (Medlite C6TM; USA) :4,6,8 mm, 2-4 J/cm² , 10 Hz

ทุก 1 สัปดาห์ 10 ครั้ง ลด MASI score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้ในสัปดาห์ที่ 7 และ 10

2. ผลการศึกษาประสิทธิภาพด้วยกรดไตรโคลโรอะซิติก และเลเซอร์ 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าโดยการประเมินด้วยคะแนน Modified MASI(mMASI) โดยแพทย์ผิวหนัง

จากการประเมินด้วย Modified MASI โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญผิวหนัง 1 ท่าน (ซึ่งถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่า แต่ละข้างให้การรักษาโดยวิธีใด) พบว่าค่ามัธยฐานคะแนนความรุนแรงของฝ้า (median of mMASI score) ด้านกรด ที่ 0,4 และ 8 สัปดาห์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Friedman test ค่า $p < 0.001$) ในขณะที่เลเซอร์ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.13$)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกรดกับเลเซอร์พบว่า ด้านที่รักษาด้วยกรด ค่าความรุนแรงของฝ้า ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Wilcoxon signed-rank test $p < 0.05$) เมื่อเทียบกับเลเซอร์ ใน สัปดาห์ที่ 8 สอดคล้องกับค่าความสว่างของเม็ดสี (luminance index) ที่ ด้านกรดมีความสว่างมากกว่าเลเซอร์

3. ประเมินการหายของฝ้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย โดยใช้ Quartile grading scale

ผู้เข้าร่วมวิจัยพึงพอใจการรักษาด้วยกรดมากกว่าเลเซอร์ พบว่า ที่ 4 สัปดาห์ ข้างที่รักษาด้วยกรด ดีขึ้นปานกลาง 26-50% คิดเป็น 34.2% ข้างที่รักษาด้วยเลเซอร์ดีขึ้นปานกลาง 26-50% คิดเป็น 10.5% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ที่ 8 สัปดาห์ ข้างที่รักษาด้วยกรด ดีขึ้นปานกลาง 26-50% คิดเป็น 50 % ข้างที่รักษาด้วยเลเซอร์ดีขึ้นปานกลาง 26-50% คิดเป็น 21.1% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

แม้ว่าการประเมินเป็นการใช้ตัวชี้วัดเชิงอัตวิสัย (subjective indicator) แต่ ทั้งสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ผู้เข้าร่วมวิจัยให้คะแนนความพึงพอใจการรักษาด้วยกรดมากกว่าเลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4. ผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยกรดลอกฝ้าและเลเซอร์หลังสิ้นสุดการวิจัย

ผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยกรด ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงมาก แสบ (74%) แดง (23.68%) คัน (26.31%) ในช่วง 1 วันแรก ไม่พบตุ่มน้ำ รอยดำ รอยขาว หลังทำ

ผลข้างเคียงที่พบ คือ รอยดำหลังเลเซอร์ (Post-inflammatory hyperpigmentation) พบ 2 คน หลังการรักษาครั้งที่ 2 และรอยต่างขาว หลังเลเซอร์ (Post-inflammatory hypopigmentation) พบ 1 คน หลังการรักษาครั้งที่ 2 หลังจากติดตามที่ 2 เดือนหลังเกิดรอยดำ เมื่อให้การรักษาด้วย 4% ไฮโดรควิโนน รอยดำจางลงและรอยขาวเป็นปกติใช้เวลา 3 เดือนโดยไม่ได้รับการรักษาใดเพิ่มเติม

5. ระดับความเข้มข้นของกรดไตรคลอโรอะซิติกและระดับพลังงานเลเซอร์ที่ใช้ในการวิจัย (Parameter setting)

การใช้พารามิเตอร์ในการรักษา ตั้งค่าที่ fluence 2.4-3 J/cm², spot size 6 mm, Fluence 10 Hz ในงานวิจัยนี้พบว่า ไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง เช่น รอยแผลเป็น (Scar) ผิวหนังยุบ (Atrophy) หรือติดเชื้อ (Infection) เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Suh KS 2011³³ ซึ่งพบเพียง รอยดำหลังเลเซอร์ (3/23) รอยขาวหลังเลเซอร์ (1/23) เทียบกับในงานวิจัยนี้ รอยดำหลังเลเซอร์ (2/38) รอยขาวหลังเลเซอร์ (1/38) ถือว่าเกิดในสัดส่วนที่น้อยกว่า อาจด้วยเพราะพลังงานของ Suh KS 2011³³ ใช้ 2-4 J/cm² ซึ่งสูงกว่าผู้วิจัยที่ใช้ 2.4-3 J/cm² ผลการรักษาด้วยพารามิเตอร์นี้ของผู้วิจัยถือว่าได้ผลดี เห็นการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาสองครั้ง ถึงแม้จะไม่ชัดเจนเท่างานวิจัยของ Choi M et al³², Suh KS³³, Cho SB et al³⁴ ซึ่งใช้พารามิเตอร์ 2-4 J/cm² spot size 6 mm, Fluence 10 Hz แต่ความถี่ ทุก 1-2 สัปดาห์ อย่างต่ำ 5 ครั้ง จึงทำให้เห็นผลมากกว่า

ค่าความเข้มข้น 25% กรดไตรคลอโรอะซิติก ในงานวิจัยนี้ไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง รวมถึงไม่เกิดรอยดำหลัง รอยขาวหลังการรักษา ในขณะที่ Moubasher AE 2014³⁵ ใช้ 25% กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการลอกฝ้าเช่นเดียวกันแต่เกิดรอยดำหลังรักษา (2/15) อาจเพราะเป็นการทำกับกลุ่มอาสาสมัครชาวอียิปต์ซึ่งมีสีผิว (skin type) เข้มกว่าคนไทยโอกาสเกิด

เปรียบเทียบผลการวิจัยกับผลการศึกษาในอดีต

ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้พบว่า การรักษาลอกฝ้าด้วย 25% กรดไตรคลอโรอะซิติกและเลเซอร์ 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดีแยก ให้ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบความแตกต่างในกลุ่มที่รักษาด้วยกรดมากกว่าเลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญ (p<0.01) จากการวัด Luminance index ด้วย Colorimeter และประเมิน MMASI score ซึ่งให้ผลไปในทางเดียวกันกับงานวิจัยของ Moubasher AE 2014³⁵ ที่ลด modified MASI score ได้ 64.7% ซึ่งในงานวิจัยนี้ลด modified MASI score ได้ 33.33 % เนื่องจาก Moubasher AE 2014³⁵ ความถี่ทำทุก 2 สัปดาห์รวม 8 ครั้ง ด้วยความถี่และจำนวนที่มากกว่าจึงทำให้ลด modified MASI score ได้มากกว่า

ในงานวิจัยนี้ข้างที่ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ค่า modified MASI score ลดลง 3.72% เทียบกับ Moubasher AE 2014³⁵ หลังรักษาฝ้าเข้มมากขึ้น modified MASI score เพิ่มขึ้น 24.7% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจด้วย skin type ของคนอียิปต์มีสีเข้มกว่าและพลังงานที่ใช้ Fluence 3.0-3.8 J/cm² การใช้พลังงานที่มากในผิวสีเข้มจะทำให้เกิด ฝ้าเข้มขึ้นได้ดังงานวิจัยนี้ ซึ่งค่าพลังงาน 2.4-3.0 J/cm² เป็นค่าพลังงานที่ใช้กับคนไทยได้ผล แม้จะลด modified MASI score ได้อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลข้างเคียงเกิดน้อยและหากเพิ่มการรักษาจำนวนครั้งมากขึ้น อาจเห็นผลมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษา

การประเมินผลการศึกษา การประเมินโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย แม้จะป้องกันการเกิดอคติได้ แต่แพทย์ไม่ได้ประเมินจากผู้ป่วยจริง การประเมินจากภาพถ่ายซึ่งเป็น 2 มิติ (Visia) คุณภาพของรูปถ่ายอาจมีผลกระทบได้จากความสามารถของกล้อง เทคนิคการถ่ายภาพ แสงและเงา

ส่วนการประเมินด้วยเครื่องมือวัด (colorimeter) แม้จะมีความไว (sensitivity) มากกว่าการประเมินจากภาพถ่าย แต่ก็มีข้อจำกัดเช่นกัน กล่าวคือ ความคลาดเคลื่อนของตัวเครื่องมือเอง เช่น พลังงานของแบตเตอรี่ที่อ่อนลง ทำให้ความสว่างของหลอดไฟเครื่องมือวัดลดลง

การดูแลหลังการรักษา เนื่องจากผ้ามีความสัมพันธ์กับแสงแดดและความร้อนโดยตรง หากผู้เข้าร่วมวิจัยไม่หลีกเลี่ยงแสงแดด อาจมีผลต่อความเข้มของผ้า พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัย



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การตรวจติดตามอาสาสมัครไทยที่เป็นฝ้าชนิดตื้น (epidermal) และ หรือชนิดผสม (mixed type) จำนวน 38 ราย หลังจากรักษาข้างหนึ่งด้วยการลอกกรดไตรคลอโรอะซิติก เทียบกับอีกข้างรักษาด้วยเลเซอร์ 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดีแยก พบว่า ที่ เดือนหลังจากรักษาครั้งสุดท้ายข้างที่รักษาด้วยกรดค่าความรุนแรงของฝ้า (modified MASI score) ลดลง , ค่าความสว่าง (Luminance index) เพิ่มขึ้น , อัตราการหายของฝ้าดีขึ้น เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย เลเซอร์ 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดีแยก

เมื่อศึกษาผลข้างเคียงพบว่าเลเซอร์ทำให้เกิดได้มากกว่า คือ รอยดำหลังเลเซอร์ (Post-inflammatory hyperpigmentation) และ รอยต่างขาว (Post-inflammatory hypopigmentation)

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้สามารถนำไปทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อดูประสิทธิภาพของเครื่องมือได้ ดังนี้

แนวทางการรักษาด้วยเลเซอร์ที่จะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

- โดยใช้ค่าพลังงานที่ต่ำประมาณ 2.4-3.0 J/cm² ช่วงความห่างที่ 1 เดือน ให้ผลการรักษาฝ้าจางลง จำนวนครั้ง มากกว่า 2 ครั้ง ขึ้นไปจะเห็นผลชัดเจนมากขึ้น
- การลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ช่วงความห่างทุก 1 เดือน 2 ครั้ง
- สามารถทำให้ฝ้าจางลงในขณะที่เกิดผลข้างเคียงน้อย

ผลข้างเคียงรอยดำหลังเลเซอร์เมื่อรักษาด้วย 4 % ไฮโดรควิโนนทำให้รอยดำจางลงเร็วขึ้น

รายการอ้างอิง

1. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. Singapore Med J. 1999;40:455-8.
2. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol. 1995; 131:1453-7.
3. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. Cutis 2003;71:271-5.
4. Sivayathorn A. Melasma in orientals. Clin Drug Invest. 1995;10 Suppl 2:34-40.
5. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. Arch Dermatol. 1994;130:727-33.
6. Hilde L, Barara B, Sofie DS. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Fitzpatrick's dermatology on general medicine, seventh edition. New York: The McGraw-Hill; 2007. p. 635.
7. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4:698-710.
8. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. Br J Dermatol. 2002;146:228-37.
9. Sodhi VK, Sausker WF. Dermatoses of pregnancy. Am Fam Physician. 1988;37:131-8.
10. Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. Int J Dermatol. 1988; 27:25-7.
11. Lee GY, Kim HJ, Whang KK. The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2002;28(12):1120-3; discussion 3.
12. วรพงษ์ มนต์เกียรติ. เลเซอร์ผิวหนังในเวชปฏิบัติ Skin laser therapy in clinical practice. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน. 2552; 1, 3, 5-9, 53-73.

13. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res.* 1996;9:204-12.
14. Furukawa F, Yamamoto Y. Recent advances in chemical peeling in Japan. *The Journal of dermatology.* 2006;33(10):655-61.
15. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;65(4):699-714; quiz 5.
16. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatology and therapy.* 2014;4(2):165-86.
17. Situm M, Kolic M, Bolanca Z, Ljubicic I, Misanovic B. Melasma--updated treatments. *Collegium antropologicum.* 2011;35 Suppl 2:315-8.
18. Committee for Guidelines of Care for Chemical P. Guidelines for chemical peeling in Japan (3rd edition). *The Journal of dermatology.* 2012;39(4):321-5.
19. Monheit GD. Chemical peels. *Skin therapy letter.* 2004;9(2):6-11.
20. Landau M. Chemical peels. *Clinics in dermatology.* 2008;26(2):200-8.
21. Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clinics in dermatology.* 2008;26(2):209-18.
22. Kumari R, Thappa DM. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2010;76(4):447.
23. Kalla G, Garg A, Kachhawa D. Chemical peeling--glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2001;67(2):82-4.
24. Puri N. Comparative study of 15% TCA peel versus 35% glycolic acid peel for the treatment of melasma. *Indian dermatology online journal.* 2012;3(2):109-13.
25. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, et al. Guidelines of care for chemical peeling. Guidelines/Outcomes Committee: American Academy of Dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1995;33(3):497-503.
26. Halachmi S, Haedersdal M, Lapidoth M. Melasma and laser treatment: an evidenced-based analysis. *Lasers in medical science.* 2014;29(2):589-98.

27. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Indian dermatology online journal. 2014;5(4):426-35.
28. Fabi SG, Friedmann DP, Niwa Massaki AB, Goldman MP. A randomized, split-face clinical trial of low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser versus low-fluence Q-switched alexandrite laser (755 nm) for the treatment of facial melasma. Lasers in surgery and medicine. 2014;46(7):531-7.
29. Alsaad SM, Ross EV, Mishra V, Miller L. A split face study to document the safety and efficacy of clearance of melasma with a 5 ns q switched Nd YAG laser versus a 50 ns q switched Nd YAG laser. Lasers in surgery and medicine. 2014;46(10):736-40.
30. Jeong SY, Shin JB, Yeo UC, Kim WS, Kim IH. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery. 2010;36(6):909-18.
31. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery. 2010;36(1):76-87.
32. Choi M, Choi JW, Lee SY, Choi SY, Park HJ, Park KC, et al. Low-dose 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. The Journal of dermatological treatment. 2010;21(4):224-8.
33. Suh KS, Sung JY, Roh HJ, Jeon YS, Kim YC, Kim ST. Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma. The Journal of dermatological treatment. 2011;22(4):233-8.
34. Cho SB, Kim JS, Kim MJ. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy. Clinical and experimental dermatology. 2009;34(8):e847-50.
35. Moubasher AE, Youssef EM, Abou-Taleb DA. Q-switched Nd: YAG laser versus trichloroacetic acid peeling in the treatment of melasma among Egyptian patients. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery. 2014;40(8):874-82.

ภาคผนวก



ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาแบบแบ่งข้างสุ่มเปรียบเทียบระหว่าง 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดีแยก เลเซอร์ กับ การลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการรักษาฝ้าชนิดที่ต่อเนื่อง การรักษาร่วมกับการใช้ 2 % ไฮโดรควิโนน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (การศึกษาเปรียบเทียบการรักษาฝ้า ระหว่างการใช้เลเซอร์กับการลอกฝ้าด้วยกรดไตรคลอโรอะซิติก โดยใบหน้าข้างหนึ่งทำการลอก อีกข้างหนึ่งทำเลเซอร์)

ผู้สนับสนุนการวิจัย งบประมาณจากฝ่ายบัณฑิตศึกษา สำหรับแพทย์ปริญญาโท

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิงกอบกุลยา จึงประเสริฐศรี

อาจารย์แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตมิพันธ์

ที่อยู่ หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564253, 086-7152428 , 085-3620400

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่มีฝ้าบริเวณแก้มทั้งสองข้างซึ่งผ่านการรักษาโดยวิธีอื่นมาแล้วไม่ได้ผล ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ฝ้าเป็นโรคที่พบบ่อยในวัยกลางคน แม้จะไม่ร้ายแรง แต่มีผลต่อบุคลิกภาพ ความสวยงามและผลทางด้านจิตใจของผู้ที่เป็น นอกจากการรักษาด้วยการทายาซึ่งถือเป็นการรักษาหลัก ปัจจุบันมีการรักษาทั้งการผลัดลอกฝ้าด้วยไตรคลอโรอะซิติกแอซิดและเลเซอร์ขจัดเม็ดสีคิวสวิตซ์ ความยาวคลื่น 1,064 นาโนเมตร ที่ได้ผลดีกับฝ้าที่ต่อเนื่องการรักษา เนื่องจากการรักษาด้วยทั้งสองวิธีนี้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ใกล้เคียงกันแต่ค่าใช้จ่ายการรักษาด้วยเลเซอร์นั้นมากกว่า จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาว่าการรักษาฝ้าด้วยวิธีผลัดลอกฝ้าด้วยไตรคลอโรอะซิติกแอซิดนั้น ประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าเลเซอร์ขจัดเม็ดสีคิวสวิตซ์ ความยาวคลื่น 1,064 นาโนเมตร และเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการลอกฝ้าด้วยไตรคลอโรอะซิติกแอซิด เปรียบเทียบกับการใช้เลเซอร์คิวสวิตช์ ความยาวคลื่น 1,064 นาโนเมตรในการขจัดเม็ดสีฝ้า ในผู้ป่วย ฝ้าที่ดื้อต่อการรักษา

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติ ตรวจร่างกาย เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อซักประวัติ และตรวจร่างกายของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน อันได้แก่ อายุ เพศ ประวัติโรคประจำตัว ยาที่ใช้เป็นประจำ ผู้ป่วยแต่ละท่านจะได้รับการรักษาด้วยการลอกฝ้าด้วยไตรคลอโรอะซิติกแอซิดอีกข้างหนึ่งรักษาด้วยเลเซอร์คิวสวิตช์ 1,064 นาโนเมตร เดือนละหนึ่งครั้งเป็นระยะเวลาสองเดือน และจะมีการประเมินด้วยเครื่องมือ ดังต่อไปนี้

1. ภาพถ่ายด้านซ้าย-ขวาบริเวณฝ้าโดยเครื่องวิเซีย เพื่อจัดกลุ่มประเมินความรุนแรงของฝ้า และประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ประเมินก่อนการรักษา และประเมินที่ 1,2 เดือน หลังการรักษา ภาพจะปิดตาอสมมาตรเพื่อไม่ให้สามารถระบุตัวตนได้ แสดงเฉพาะรอยโรค
2. ตรวจวัดระดับความเข้มของเม็ดสีโดยเครื่องวัดเม็ดสี ตำแหน่งที่ใช้วัดบริเวณแก้มจะถูกกำหนดมุมทั้งสี่คือ หัวตา เหนือใบหู กราม และตำแหน่งขอบล่างกรามที่ตรงกับมุมปาก โดยตัดแผ่นใสทาบและลงตำแหน่งไว้เพื่อให้เป็นตำแหน่งเดิมทุกครั้งที่ดีติดตาม
3. การประเมินการหายของฝ้าด้วยตนเองที่ 4 และ 8 สัปดาห์ หลังเริ่มการรักษา ผู้ป่วยจะประเมินการตอบสนองที่ดีขึ้นต่อการรักษา ในหัวข้อการหายของฝ้าโดยรวม โดยประเมินแต่ละหัวข้อ เป็น ระดับ คือ -1=แย่งลง , 0=ไม่เปลี่ยนแปลง , 1= ดีขึ้นเล็กน้อย , 2= ดีขึ้นปานกลาง , 3=ดีขึ้นค่อนข้างมาก , 4=ดีขึ้นมาก
4. ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้บันทึกผลข้างเคียงต่างๆที่เกิดขึ้นตลอดการศึกษาได้แก่ ระคายเคือง , บวม , แดง , เป็นถุงน้ำ สะเก็ดแผลถลอกตื้น รอยดำหลังการรักษา ประเมินที่หลังการรักษาทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์

ระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 8 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัย
ทั้งสิ้น 3 ครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะ
ขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด หลังจากรักษาด้วยการผลัดลอกฝ้าด้วยไตร
โคลอโรอะซิติกแอซิด และเลเซอร์คิวสวิตซ์ 1,064 นาโนเมตร ใช้ทายากันแดด SPF 60 และ ทายารักษา
ฝ้า แบบมาตรฐาน ได้แก่ 2 % ไฮโดรควิโนนก่อนนอนเป็นประจำ มาตรวจตามนัดสม่ำเสมอ ผู้ป่วยทุก
คนจะไม่สามารถใช้ยาทา ทำหัตถการอื่นใดที่ลดฝ้าตลอดระยะเวลาการศึกษา และขอให้ท่านแจ้ง
ผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยรวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่
เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ไตรโคลอโรอะซิติกแอซิดลอกฝ้า เช่น ระคายเคือง , บวม , แดง ,
เป็นถู่ น้ำ สะเก็ดแผลลอกตื้น รอยดำหลังการรักษา แก้ไขโดยประคบเย็นทันทีหลังการรักษา

ผลข้างเคียงที่เกิดจากเลเซอร์คิวสวิตซ์ 1,064 นาโนเมตร เช่น บวม, แดง, คัน, แสบร้อน , ตก
สะเก็ด, จุดเลือดออก

รอยดำ และรอยขาว ลดการเกิดโดยใช้ระบบเป่าลมเย็น แก้ไขโดยใช้ระบบเป่าลมเย็น ขณะเลเซอร์

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ 2 % ไฮโดรควิโนน เช่น ระคายเคือง , แดง , รอยดำ และรอย
ขาว แก้ไขโดยทาบางๆก่อนนอน เฉพาะรอยดำ

ในระหว่างการศึกษานี้ ใบหน้าทั้งสองข้างอาจเกิดผลข้างเคียง/ผลการรักษาไม่เท่ากันได้

ในกรณีผลการรักษาไม่เท่ากัน ผู้ทำวิจัยจะทำการรักษาให้อีกหนึ่งครั้งโดยให้อาสาสมัครเลือก
วิธีที่ผลการรักษาดีที่สุด

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียง
เหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบ
ทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบหากเกิดอาการแทรกซ้อนจาก
การศึกษาวิจัย หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย
ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน
ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วม
ในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป
หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ปริมาณและความเข้มข้นของฝ้าลดลง แต่ไม่ได้รับรองว่าจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงจะลดลงอย่างแน่นอน และท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้ได้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆ ต่อไปในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบ เช่น การใช้ยาทาคลิสิกแมนฟอร์มูลาร์ การลอกฝ้าด้วยกรดผลไม้ การใช้เลเซอร์ชนิดคิววิตซ์ซูบี คิววิตซ์ข้อเล็กซานโดรท์ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งทีนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงกอบกุลยา จึงประเสริฐศรี 086-7152428 แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตพันธ์ 085-3620400 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยเลเซอร์ และกรดไตรคลอโรอะซิติก ท่านจะได้รับการชดเชยค่าเสียหาย 2 % ไฮโดรควิโนโนน ใช้ทาทุกวันก่อนนอนตลอดโครงการวิจัย จากผู้สนับสนุนการวิจัย โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทน ค่าชดเชย ค่าเดินทางเสียเวลาจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

ท่านสามารถส่งไปรษณีย์เอกสารยกเลิกการให้ความยินยอมมาได้ที่ หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2 เลขที่ 1873 ถนนพระรามสี่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

รูปถ่ายของอาสาสมัครทั้งหมดจะถูกรวบรวมโดยผู้วิจัย โดยภาพถ่ายทั้งหมดจะไม่มีการระบุชื่อ-นามสกุล หรือข้อมูลใดๆที่สามารถระบุตัวบุคคลของอาสาสมัครได้ และหากมีภาพถ่ายที่เห็นหน้าของอาสาสมัคร จะมีการปกปิดด้วยแถบสีดำบริเวณตาทั้งสองข้าง เมื่อสิ้นสุดการวิจัย ภาพถ่ายทั้งหมดจะถูกรวบรวมเก็บไว้ที่หน่วยผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งมีผู้วิจัยเพียงผู้เดียวที่สามารถนำรูปถ่ายออกมาใช้ได้

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่แพทย์หญิงกอบกุลยา จิงประเสริฐศรี หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย

5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันท์มหิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

**หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
(Informed Consent Form)**

การวิจัยเรื่อง การศึกษาแบบแบ่งข้างสุมเปรียบเทียบระหว่าง 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดี แยก เลเซอร์ กับ การลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการรักษาฝ้าชนิดที่ดื้อต่อการรักษาที่ได้รับ 2 % ไฮโดรควิโนน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว
.....ที่อยู่

.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ

ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

หนังสือแสดงความยินยอมการขอย้ายรูปในโครงการวิจัย

วันที่.....

ชื่อโครงการ : การศึกษาแบบแบ่งข้างสุ่มเปรียบเทียบระหว่าง 1,064 นาโนเมตร คิวสวิตซ์ เอ็นดีแยก
เลเซอร์ กับ การลอกฝ้าด้วย 25 % กรดไตรคลอโรอะซิติก ในการรักษาฝ้าชนิดที่ต่อการรักษาที่
ได้รับ 2 % ไฮโดรควิโนน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

* ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

ที่อยู่

.....
.....

**อาสาสมัครมีอิสระที่จะปฏิเสธ หรือถอนตัวจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลใดๆ ต่อการ
รักษาพยาบาลที่ควรจะได้รับตามมาตรฐานหรือสูญเสียผลประโยชน์ใดๆ**

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัยว่าจำเป็นต้องมีการถ่ายรูปเพื่อการ
วิจัย โดยผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็น
สรุปผลการวิจัย การเปิดเผยรูปหรือข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้
เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น และหากมีการนำเสนอรูปภาพจะกระทำหลังจากได้
ขออนุญาตข้าพเจ้าแล้วเท่านั้น และจะนำเสนอโดยการปิดบังบริเวณดวงตาเพื่อไม่ให้ระบุตัวบุคคลได้
ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมการขอย้ายรูปในโครงการวิจัยนี้ด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.....

แบบประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเป็นผู้กรอก

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

วันที่..... เบอร์โทรศัพท์ (ที่ติดต่อได้).....

I. ข้อมูลส่วนตัว

1. อายุ ปี
2. เพศ1. ชาย2. หญิง
3. อาชีพ 1. นักศึกษา
..... 2. รับราชการ
..... 3. แม่บ้าน
..... 4. รับจ้างทั่วไป
..... 5. ธุรกิจส่วนตัว
..... 6. อื่นๆ ระบุ.....
4. เป็นฝ้ามานาน ปี.....เดือน
5. เคยรักษาฝ้ามาก่อนหรือไม่
.....0. ไม่เคย (ข้ามไปตอบข้อ 10)
.....1. เคย (กรุณาตอบข้อ 7)
6. เคยรักษาฝ้าด้วยวิธีใดบ้าง
..... 1. ยาทารักษาฝ้า ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....นานปี
.....เดือน
ผลการรักษา
- 2. ยากินรักษาฝ้า ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....นานปี
เดือน ผลการรักษา.....
- 3. การลอกฝ้าด้วยสารเคมี ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....
- 4. เลเซอร์รักษาฝ้า (ถ้าทราบโปรดระบุ)
Non-ablative lasers เช่น
Pigmented lasers QS-Nd: YAG laser Semi-ablative
lasers เช่น Fraxel lasers
 QS-Ruby laser Ablative
lasers เช่น Er:YAG LSR

- QS-Alexandrite laser
- CO2 resurfacing
- Intense Pulse Light (IPL)
- 5. ยาฉีดรักษาฝ้า ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....
-6.อื่นๆ
7. ประวัติการแพ้ยา
-0. ไม่มี
-1. มี ระบุชื่อยา.....อาการที่แพ้.....

II. ประวัติเสี่ยงในการเกิดฝ้า (risk factors)

1. มีอาชีพ/กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำหรือไม่
- 0. ไม่มี
- 1. มี ระบุ.....
2. ใช้ยากันแดดเป็นประจำหรือไม่
- 0. ไม่เคยใช้ยากันแดดเลย
- 1. ใช้บ้างแต่ไม่ได้ใช้เป็นประจำทุกวัน
- 2. ใช้เป็นประจำทุกวัน
3. คิดว่าฝ้าสัมพันธ์กับแสงแดดหรือไม่
- 0. ไม่สัมพันธ์กัน
- 1. สัมพันธ์ คือเวลาโดนแดดจัดแล้วฝ้าเข้ม หรือเป็นมากขึ้น
4. เคยตั้งครรภ์หรือไม่
- 0. ไม่เคยตั้งครรภ์
- 1. เคยตั้งครรภ์มีบุตร
5. ฝ้าสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์หรือไม่
- 0. ไม่สัมพันธ์กัน
- 1. สัมพันธ์
6. เคยรับประทานยาคุมกำเนิดหรือไม่
- 0. ไม่เคย (ข้ามไปตอบข้อ 9)
- 1. เคยรับประทาน ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....
7. ถ้าเคยรับประทานยาคุมกำเนิด ทานอยู่นานเท่าไร.....ปี

8. คิดว่าเกิดฝ้าหลังจากรับประทานยาคุมกำเนิดหรือไม่

..... 0. ไม่สัมพันธ์กัน

..... 1. เกิดหลังจากรับประทานยาคุมกำเนิด (เป็นระยะเวลา.....)

9. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้าหรือไม่

..... 0. ไม่มี

..... 1. มี (ระบุความสัมพันธ์.....)



แบบประเมินตนเอง การหายของฝ้าโดยรวม (overall improvement in melasma) ที่ 4 สัปดาห์

| หน้าด้านซ้าย | หน้าด้านขวา |
|-----------------------------|-----------------------------|
| -1 แย่ลง | -1 แย่ลง |
| 0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม | 0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม |
| 1 ดีขึ้นเล็กน้อย < 25% | 1 ดีขึ้นเล็กน้อย < 25% |
| 2 ดีขึ้นปานกลาง 26-50% | 2 ดีขึ้นปานกลาง 26-50% |
| 3 ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75% | 3 ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75% |
| 4 ดีขึ้นมาก > 75% | 4 ดีขึ้นมาก > 75% |

แบบประเมินตนเอง การหายของฝ้าโดยรวม (overall improvement in melasma) ที่ 8 สัปดาห์

| หน้าด้านซ้าย | หน้าด้านขวา |
|-----------------------------|-----------------------------|
| -1 แย่ลง | -1 แย่ลง |
| 0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม | 0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม |
| 1 ดีขึ้นเล็กน้อย < 25% | 1 ดีขึ้นเล็กน้อย < 25% |
| 2 ดีขึ้นปานกลาง 26-50% | 2 ดีขึ้นปานกลาง 26-50% |
| 3 ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75% | 3 ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75% |
| 4 ดีขึ้นมาก > 75% | 4 ดีขึ้นมาก > 75% |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 1 ที่ 1 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คันน้ำ | <input type="checkbox"/> คันน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 1 ที่ 3 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คันน้ำ | <input type="checkbox"/> คันน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 1 ที่ 7 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คันน้ำ | <input type="checkbox"/> คันน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 1 ที่ 14 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คันน้ำ | <input type="checkbox"/> คันน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 2 ที่ 1 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คุ่มน้ำ | <input type="checkbox"/> คุ่มน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 1 ที่ 3 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คุ่มน้ำ | <input type="checkbox"/> คุ่มน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 2 ที่ 7 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คุ่มน้ำ | <input type="checkbox"/> คุ่มน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |

ผลข้างเคียงหลังการรักษา หลังการรักษาครั้งที่ 2 ที่ 14 วัน

| ด้านซ้าย | ด้านขวา |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน | <input type="checkbox"/> แสบ <input type="checkbox"/> บวม <input type="checkbox"/> แดง <input type="checkbox"/> คัน |
| <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา | <input type="checkbox"/> รอยดำ <input type="checkbox"/> รอยขาว หลังการรักษา |
| <input type="checkbox"/> คันน้ำ | <input type="checkbox"/> คันน้ำ |
| <input type="checkbox"/> แผลถลอก | <input type="checkbox"/> แผลถลอก |
| อื่น ๆ | อื่น ๆ |



รายการอ้างอิง





ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวกอบกุลยา จึงประเสริฐศรี

วันที่เกิด : 6 พฤศจิกายน พ.ศ. 2528

สถานที่เกิด : จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา :

พ.ศ. 2556- ปัจจุบัน นิสิตปริญญาโท หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2546- 2552 แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 2 คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประสบการณ์ :

พ.ศ. 2553- 2555 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

