



การศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินั่มที่อกชิน
ในการรักษารูขุมขนกว้างเปรียบเทียบกับการฉีดโบทูลินั่มที่อกชิน
เข้าชั้นผิวหนัง

ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเวชศาสตร์ความงาม
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปีการศึกษา 2566

THE EFFICACY OF MICRONEEDLE PATCH WITH BOTULINUM TOXIN IN
MANAGEMENT OF ENLARGED FACIAL PORES COMPARED TO
INTRADERMAL BOTULINUM TOXIN

CHOTIP JITUDOMTHAM

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Department of Aesthetic Medicine
College of Integrative Medicine,
Dhurakij Pundit University
Academic Year 2023



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยบูรพา
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเคิลร่วมกับโบทูลินัมที่อกชิน
ในการรักษาชุมชนกว้างเปรียบเทียบกับกรีดโบทูลินัมที่อกชิน เข้าชั้น
ผิวหนัง
เสนอโดย ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม
สาขาวิชา สาขาวิชา เวชศาสตร์ความงาม
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ

ได้พิจารณาเห็นชอบ โดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

ประธานกรรมการ

(พันโทผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พิชา สุวรรณหิตาทร)

กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ)

กรรมการ

(ดร. นายแพทย์ธรรมรัฐ วัฒนาศรยง)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 17 เดือน ๗ พ.ศ. ๒๕๖๗

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมท็อกซิน
ในการรักษา รุขุมขนกว้างเปรียบเทียบกับกรฉีดโบทูลินัมท็อกซินเข้าชั้นผิวหนัง
ชื่อผู้เขียน ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มาศ ไม้ประเสริฐ
หลักสูตร วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เวชศาสตร์ความงาม)
ปีการศึกษา 2566

บทคัดย่อ

ปัญหา รุขุมขนกว้างเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยซึ่งมีผลต่อความมั่นใจได้ แม้ไม่ใช่โรค ปัจจุบัน มีการรักษาหลากหลายวิธีในการรักษา เช่น การฉีดโบทูลินัมท็อกซินชนิดเอที่เจือจางในชั้น dermis หรือเรียกว่า Microbotox ผลข้างเคียงที่พบคือมีอาการปวดแสบหลังฉีด ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ที่ต้องการนำแผ่นแปะไมโครนีเดิลมาเป็นรูปแบบการนำส่งโบทูลินัมท็อกซินเข้าสู่ผิวหนังเพื่อรักษา รุขุมขนกว้าง ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลในการลดขนาด รุขุมขน โดยใช้ อาสาสมัครคนไทยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี จำนวน 16 คน โดยแบ่งครึ่งหน้า และทำการสุ่มวิธีการเป็น 2 วิธีคือใช้แผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมท็อกซินเปรียบเทียบกับกรฉีด Microbotox โดยใบหน้าแต่ละด้านจะใช้โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอด้านละ 20 ยูนิต ในอัตราส่วนโบทูลินัมท็อกซิน 100 ยูนิต ผสมกับน้ำเกลือ 5 มิลลิลิตร วัดผลด้านคุณภาพผิวหนังด้วย VISIA® โดยใช้พารามิเตอร์ รุขุมขน และนำรูปถ่ายที่ได้จากเครื่อง VISIA® นำมาประเมินโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 ท่าน ด้วย Pore score ทำการบันทึกความเจ็บปวดและผลข้างเคียงหลังการทำหัตถการ, ครบ 48 ชั่วโมง, 4 สัปดาห์ และ 16 สัปดาห์ และสอบถามความพึงพอใจในผลการรักษาและการแนะนำต่อ

ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์ที่ 4 ทั้ง 2 วิธีสามารถลดขนาด รุขุมขนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ วิธี Microbotox สามารถลดขนาด รุขุมขนได้ดีกว่าแผ่นแปะไมโครนีเดิลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบในฝั่ง Microbotox อาสาสมัครทุกคนมีอาการปวดหลังทำการรักษาทันที และใน 4 สัปดาห์หลังทำหัตถการพบอาการย่ำไม่เท่ากันทั้ง 2 ข้าง 1 คน ส่วนในฝั่งแผ่นแปะไมโครนีเดิล มีอาการ เพียงเล็กน้อย และสามารถหายได้เอง และอาสาสมัครมีความพึงพอใจในวิธี Microbotox มากกว่า แผ่นแปะไมโครนีเดิลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: แผ่นแปะไมโครนีเดิล, โบทูลินัมท็อกซิน, รุขุมขนกว้าง



Thesis Title	THE EFFICACY OF MICRONEEDLE PATCH WITH BOTULINUM TOXIN IN MANAGEMENT OF ENLARGED FACIAL PORES COMPARED TO INTRADERMAL BOTULINUM TOXIN
Author	Chotip Jitudomtham
Thesis Advisor	Assistant Professor Mart Maiprasert, M.D.
Program	Master of science (Aesthetic Medicine)
Academic Year	2023

Abstract

Enlarged facial pores are common cosmetic concerns. Due to great psychological impact, people have been trying to find treatment for this problem such as intradermal Botulinum toxin type A injection as known as Microbotox. Unfortunately, their side effect is burning pain after taking the Dermis or Microbotox. Therefore, this study aimed to compare the efficacy of microneedle patch with Botulinum toxin against intradermal microbotox injection in the treatment of enlarged pores. This study was designed as a split face study that involved a male and female total of 16. Thai experiment volunteers above 18 years old whom complained of enlarged pores. By one side of face was treated randomly with microneedle patch with 20 units of Botulinum toxin in dilution Botulinum toxin 100 units and Saline 5 ml, and the other side was treated with intradermal injection of 20 units Botulinum toxin. The results were used the VISIA[®] measurement machine, which analyzed parameter as pores and used the photographs from VISIA[®] to assess the pore score, that was not related to the 2 physicians in the study. Pain, side effects, satisfaction and recommendation questionnaire were recorded after immediately, 48 hours, 4 weeks and 16 weeks.

The results of the study showed a significantly reduction of pores and pore score in both treatment. The face side was significantly taking the microbotox had tighter pores than the face side of microneedle patch side. It found 100% pain in microbotox side and after 4 weeks, microbotox of the side was found 1 participant with unequal smile. In reverse, microneedle patch had minor side effects ,no pain and mostly disappeared on their own. The experiment volunteers were satisfied Microbotox more than Microneedle patch significantly.

Keywords: Microneedle patch, Botulinum toxin, Enlarged pores



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงอย่างสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างดียิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ มาศ ไม้ประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ได้ให้คำปรึกษา ตลอดจนถึงแนะนำ วิธีการศึกษาวิจัยครั้งนี้อย่างใกล้ชิดรวมถึงแนะนำข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัยแก่ผู้วิจัยมาตลอด การวิจัย และแนะนำแนวทางอภิปรายและสรุปผลเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

ขอขอบพระคุณ ดร.ไพศาล ชันชัยทิศ นาโนเทคโนโลยี สวทช. และ CTO บริษัท สไปก์ อาร์ชี เทคโนโลยีส์ จำกัด และทีมงาน ที่เอื้อเฟื้อในการออกแบบและผลิตแผ่นแปะไมโครนีเดิลเพื่อนำมาใช้ในการศึกษา

ขอขอบพระคุณแพทย์หญิงพืษา สุวรรณเกษการ ผู้บริหารกึ่งนัมคลินิก และพนักงานกึ่งนัมคลินิก สาขาสยามสแควร์วัน ที่เอื้อเฟื้อและอำนวยความสะดวกในการใช้พื้นที่ทำวิจัย ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้ง ในความช่วยเหลือ และขอขอบพระคุณอย่างสูงจากใจจริง

ขอขอบพระคุณอาสาสมัครทุกท่าน ซึ่งได้ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ในการมาตามนัด และตอบแบบสอบถามต่างๆ ทำให้สามารถทำการศึกษสำเร็จลุล่วงด้วยดี ผู้วิจัยขอขอบคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบคุณแพทย์หญิงธัญชนก จีระดีพลัง และนายแพทย์ชานนท์ โรหิตร์ตันนะ ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำการศึกษา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยมาโดยตลอด และขอบคุณเพื่อนๆ ของผู้วิจัย ที่ช่วยเหลือในด้านอื่นๆอีกมากมายที่มีได้เอื้อถึงในขณะนี้ จนกระทั่งวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ลุล่วงได้ด้วยดี คุณค่าและประโยชน์ใดๆ ที่อาจมีจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบเป็นเครื่องบูชาพระคุณ ของบิดามารดา ให้กำเนิดและเลี้ยงดูในการศึกษา ตลอดจนครูบาอาจารย์ และผู้ที่มีพระคุณทุกท่าน ที่มีส่วนในการวางรากฐาน การศึกษาให้แก่ผู้วิจัย

ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์.....	2
1.4 สมมติฐานทางการวิจัย.....	2
1.5 ขอบเขตของการวิจัย.....	2
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย.....	3
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 รุขุมชนกว้าง.....	4
2.2 โบทูลินัมที่อกซิน.....	15
2.3 แผ่นแปะไมโครนีเดิล.....	22
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้โบทูลินัมที่อกซินในการลดขนาดของรุขุมชน.....	24
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	28
3.1 ระเบียบการวิจัย.....	28
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	30
3.3 การดำเนินการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูล และการประเมินผล.....	35
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย.....	42
4. ผลการวิจัย.....	44
4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	46
4.2 ประสิทธิภาพการรักษา.....	48

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4.3 ความเจ็บปวดจากการทำหัตถการและผลข้างเคียง.....	52
4.4 การประเมินความพึงพอใจ.....	54
5. อภิปรายและข้อเสนอแนะ.....	55
5.1 อภิปรายการวิจัย.....	54
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	57
รายการอ้างอิง	58
ภาคผนวก.....	65
ก เอกสารรับรองโครงการวิจัย, เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย,.....	66
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย และแบบบันทึกข้อมูลที่ใช้ในการวิจัยที่ ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต	
ข ใบเชิญชวนเป็นอาสาสมัครงานวิจัย, เอกสารการรับรองเครื่อง VISIA 7th Generation,.....	71
เอกสารรับรอง Microneedle patch และเอกสารรับรอง	
ประวัติผู้เขียน.....	75

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
3.1 แบบสอบถามผลข้างเคียงจากอาสาสมัครหลังทำหัตถการ.....	39
3.2 แสดงขั้นตอนดำเนินการเก็บข้อมูลจากอาสาสมัครในระยะเวลาต่างๆ.....	40
4.1 อายุ, เพศ, Pore score.....	46
4.2 เปรียบเทียบผลก่อน หลังการทำหัตถการ.....	49
4.3 ค่าแสดงรูขุมขนและ Pore score.....	51
4.4 ความเจ็บปวดจากการทำหัตถการ.....	52
4.5 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครระหว่าง 2 วิธี.....	53

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 การแบ่งเกรดของรูขุมขนที่มองด้วยตาเปล่า.....	4
2.2 รูขุมขนกว้างสัมพันธ์กับต่อมผลิตไขมันที่ผลิต sebum มากกว่าปกติ.....	5
2.3 รูขุมขนกว้างสัมพันธ์กับการหย่อนคล้อยของผิว.....	6
2.4 รูขุมขนกว้างสัมพันธ์กับเส้นผมหนาที่บริเวณจมูกและรอบจมูก.....	7
2.5 การเปลี่ยนแปลงของรูขุมขนตามช่วงอายุ.....	7
2.6 ลักษณะของชั้น epidermal บริเวณรูขุมขน.....	8
2.7 โครงสร้างของ BoNT.....	16
2.8 การออกฤทธิ์ยับยั้งการนำกระแสประสาทของ BoNT.....	17
2.9 การกระจายตัวของยาหลังฉีดด้วยวิธี Microbotox.....	20
2.10 Microneedles ในรูปทรงและขนาดต่างๆ.....	22
2.11 ความลึกของเข็ม microneedle.....	23
3.1 ภาพแสดงตัวอย่างโบทูลินั่มที่ออกซินชนิดเอ.....	31
3.2 เครื่องและลักษณะภาพถ่ายและการประเมินใบหน้าของเครื่อง VISIA®	31
3.3 ตัวอย่างภาพจาก VISIA®	32
3.4 ไฮริงค์ 1 มิลลิลิตรและ เข็มขนาด 30G.....	34
3.5 microneedle patch บริเวณจมูกและหน้าแก้ม.....	34
3.6 microneedle patch จากกล้องจุลทรรศน์.....	35
3.7 ตัวอย่างการแสดงผลของ pores จากเครื่อง VISA.....	37
3.8 แบบประเมินระดับความเจ็บปวดหลังการฉีด และแปะ microneedle patch.....	38
4.1 กระบวนการทดลอง Consort Diagram.....	45
4.2 ตัวอย่างอาสาสมัครที่ได้ค่า Pore score เท่ากับ 1.....	47
4.3 ตัวอย่างอาสาสมัครที่ได้ค่า Pore score เท่ากับ 2.....	47
4.4 ตัวอย่างอาสาสมัครที่ได้ค่า Pore score เท่ากับ 3.....	47
4.5 การวิเคราะห์ค่า Pores ที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 4 ของอาสาสมัครหญิง.....	51
4.6 ค่า Feature count of pores.....	51
4.7 ค่า Pore score.....	51
4.8 ผลข้างเคียง อาการอักเสบไม่เท่ากัน ในสัปดาห์ที่ 4 ของอาสาสมัครหญิง.....	54

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

หากกล่าวถึงปัญหาผิวพรรณที่พบได้มาก รุขุมขนกว้างก็จัดเป็นหนึ่งในปัญหาอันดับต้นๆ ที่คนส่วนใหญ่ตระหนักถึงและให้ความสำคัญเป็นอย่างมาก แม้จะไม่ใช่วิโรคที่ร้ายแรง หากแต่เป็น อาการ ที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพจิตใจและความมั่นใจของผู้ที่เผชิญไม่น้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในปัจจุบัน ที่ผู้คน ส่วนใหญ่ หันมาให้ความสนใจในรูปร่างหน้าตาและผิวพรรณของตนเองมากขึ้น

ในปัจจุบัน ยังไม่พบสาเหตุของรุขุมขนกว้างที่ถ่องแท้ แต่พบว่า มี 3 ปัจจัยหลัก ที่ทำให้เกิด รุขุมขนกว้าง ได้แก่ ต่อมผลิตไขมันผลิต sebum มากเกินไป, ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลง และโครงสร้าง ของการเกิดเส้นขนใต้ผิวหนังที่ใหญ่ผิดปกติ และยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อขนาดของรุขุมขน เช่น อายุ, เพศ, การเป็นสิิวเรื้อรัง, การโดนแสงแดด, เชื้อชาติและการใช้เครื่องสำอางที่ไม่เหมาะสม¹ ในปัจจุบันมีการรักษาหลากหลายวิธี ตั้งแต่ยารับประทาน เช่น ยาคุมกำเนิด, ยาทา เช่น ยาทากรดวิตามินเอ (topical retinoids) และเลเซอร์² โบ툴ินัมท็อกซินชนิดเอ (Botulinum toxin A) นอกจากถูกนำมาใช้ในการเสริมความงามด้านการยกกระชับใบหน้าด้วยการฉีดโบ툴ินัมท็อกซินชนิดเอที่กล้ามเนื้อเป้าหมาย ยังพบอีกว่าการฉีดโบ툴ินัมท็อกซินชนิดเอยังช่วยทำให้ผิวเรียบเนียนจากการที่สร้างเหงื่อลดลง การผลิตไขมันของต่อมไขมันลดลง โบ툴ินัมท็อกซินชนิดเอจะออกฤทธิ์โดยยับยั้งสารสื่อประสาท, ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อบริเวณรุขุมขนที่ชื่อว่า Arrector pili muscle และกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน ทำให้รุขุมขนเล็กลง³

Microbotox หรือ mesobotox คือการฉีดโบ툴ินัมท็อกซินชนิดเอที่เจือจางที่ชั้น upper dermis โดยการฉีดเป็นปริมาณน้อยๆ ทั่วๆบริเวณผิว ซึ่งให้ผลในเรื่องผิวเรียบเนียนขึ้น รวมถึงการลดขนาด ของรุขุมขนและผิวมัน จากการศึกษาของ Khadiga Sayed Sayed และคณะ³ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพ ของ โบ툴ินัมท็อกซิน ในการรักษารุขุมขนกว้างและผิวมันแบบแบ่งครึ่งใบหน้า พบว่าใบหน้าฝั่งที่ฉีด Microbotox มีขนาดโดยเฉลี่ยของรุขุมขนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่รายงานพบคืออาสาสมัครทุกคนมีอาการปวดแสบหลังฉีด ดังนั้นจึงเป็นที่มา ของการศึกษานี้ที่ต้องการศึกษาวิธีที่ช่วยลดอาการปวดจากการฉีด Microbotox ลงได้

Microneedle เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีสำหรับนำส่งยา (drug delivery) ผ่านทางผิวหนัง ซึ่งประกอบไปด้วยเข็ม Microneedle ขนาดเล็กที่มีความยาวน้อยกว่า 1,000 ไมโครเมตร⁴ ทำหน้าที่ เจาะรูผ่านผิวหนังชั้นบนเพื่อเปิดทางในการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์เข้าไปในร่างกาย เข็ม Microneedle นั้น ได้ถูกออกแบบมาเพื่อเชื่อมต่อกับอุปกรณ์หลายชนิด เช่น ด้ามจับลูกกลิ้ง (rolling device), ปากกาไฟฟ้า (electrical pen) และแผ่นแปะ Microneedle (microneedle patch) เป็นต้น⁵ ข้อดีของเทคโนโลยีนี้ได้แก่ สะดวกในการใช้งาน, มีความปลอดภัยสูงและไม่เจ็บ, ไม่เหลือสารตกค้างในผิวหนัง, ไม่มีความเสี่ยงจากการใช้ซ้ำ, เหมาะสำหรับผู้ที่กลัวเข็ม และมีโอกาสเกิดแผลเป็นหรือรอยดำ ได้น้อยเมื่อเทียบ กับการใช้ Drug delivery system ด้วยเลเซอร์ (Laser) หรือการลอกผิวด้วยสารเคมี (chemical peeling)⁶

การศึกษาที่ผ่านมาได้มีการศึกษาที่นำ Microneedle ในลักษณะต่างๆ เช่น rolling device มาช่วย ในการ ฉีดโบทูลินัมที่อกซินเพื่อช่วยลดขนาดรูขุมขน แต่ในการศึกษาปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่นำ Microneedle patch ที่มีโบทูลินัมที่อกซินมาช่วยลดขนาดรูขุมขน การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อวัดประสิทธิภาพและความ ปลอดภัยของ Microneedle patch และเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับการฉีด Microbotox อีกทั้งดูถึง ผลข้างเคียง และความพึงพอใจของอาสาสมัคร

1.2 คำถามงานวิจัย

การใช้ Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A สามารถช่วยลดขนาดรูขุมขนกว้าง ได้ดีกว่าการฉีด Microbotox หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์

1.3.1 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการใช้ Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A และการฉีด Microbotox ในการรักษารูขุมขนกว้าง

1.3.2 เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการใช้ Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A

1.4 สมมติฐานทางการวิจัย

การใช้ Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A สามารถช่วยลดขนาดรูขุมขนกว้าง ได้ดีกว่าการฉีด Microbotox

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้จะทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A และ Microbotox เพื่อลดขนาดของรูขุมขนซึ่งทำในอาสาสมัครจำนวนทั้งสิ้น 16 คน ด้วยวิธีแบ่งฉีด เปรียบเทียบครึ่งใบหน้า โดยแพทย์ผู้วิจัยดำเนิน การสุ่มเลือกใบหน้าซีกหนึ่ง ด้านใดด้านหนึ่ง มาทำรักษา โดยใช้วิธี Blocked randomizations แบ่งเป็น ใบหน้าครึ่งซีกหนึ่ง ด้านใดด้านหนึ่ง ที่ได้รับ การรักษาด้วยการใช้ Microneedle patch ที่มีโบทูลินัมที่อกซินชนิดเอ ซึ่งถือเป็นกลุ่มทดลองส่วนใบหน้าครึ่งซีกที่ เหลือในคน เดียวกันจะฉีดโบทูลินัมที่อกซินชนิดเอเข้าในผิวหนัง ซึ่งถือเป็นกลุ่มควบคุม ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 16 สัปดาห์ วัดประสิทธิผลในการรักษารูขุมขน ด้วยการประเมิน จากภาพถ่ายด้วย VISIA® โดยแพทย์ผิวหนังที่ไม่ใช่ผู้ทำการวิจัย จำนวน 2 ท่าน ให้คะแนนโดยใช้ pore score และประเมินผล โดยใช้ค่า feature count ของ Pores รวมถึงมีการประเมินความพึงพอใจ และผลข้างเคียง จากการรักษา ของอาสาสมัคร เปรียบเทียบ ค่าที่ได้ระหว่างก่อน ทำการรักษา ในวัน เริ่มทำการทดลอง สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 16 และเปรียบเทียบ ระหว่างใบหน้าฝั่งทดลองกับฝั่งควบคุม

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.6.1 เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิผล Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A ในการรักษา รุขุมขนกว้าง เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ Microbotox

1.6.2 เพื่อให้ทราบถึงความพึงพอใจของอาสาสมัครเพื่อนำไปเป็นข้อมูลประกอบในการเลือก การรักษา รุขุมขนกว้าง

1.6.3 เพื่อให้ทราบถึงผลข้างเคียงของการรักษา รุขุมขนกว้างด้วย Microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin A

1.7 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

1.7.1 Botulinum toxin A หรือ BoNT/A หรือ BTX-A หรือชื่อการค้ารู้จักกันชื่อว่า โบท็อกซ์ (Botox) ที่นำมาใช้เสริมความงาม เป็นสารสกัดจากแบคทีเรียที่มีชื่อว่า คลอสทริเดียม โบทูลินัม (Clostridium Botulinum) จัดเป็นสารพิษออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท (Neurotoxin) โดยจะไปรบกวนการทำงานของระบบประสาท มีผลทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตชั่วคราว

1.7.2 Microbotox หรือ mesobotox คือการฉีดโบทูลินัมที่อกซินที่เจือจางกว่าการผสมอัตราส่วน standard ที่ชั้น upper dermis โดยการฉีดเป็นปริมาณน้อยๆ ทั่วๆบริเวณผิว ซึ่งให้ผลในการผิวเรียบเนียนขึ้น รวมถึงการลดรุขุมขนและผิวหนังด้วย โดยการฉีดที่ถูกชั้นจะต้องขึ้นเป็น sub-epidermal bleb หรือ blanched papule

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้ ผู้วิจัยได้ทบทวนแนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยสรุปเนื้อหาและสาระสำคัญจากการทบทวนเป็นประเด็นไว้ดังนี้

- 2.1 รุขุมขนกว้าง
 - 2.2 โบทูลินัมที่อกซิน
 - 2.3 แผ่นแปะไมโครนีเดิล
 - 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้โบทูลินัมที่อกซินในการลดขนาดของรุขุมขน
- จากข้อมูลข้างต้น จึงขออธิบายรายละเอียดในแต่ละประเด็นดังต่อไปนี้




2.1 รุขุมขนกว้าง

รุขุมขนไม่มีนิยามทางการแพทย์ที่ชัดเจน แต่กล่าวได้ว่า เป็นทางเปิดของต่อมไขมันบนผิว เป็นทางเดินของน้ำมัน (sebum) ที่ผลิตจากต่อมไขมันเพื่อมาหล่อเลี้ยง ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิว รุขุมขนกว้างคือลักษณะรุขุมขนบนใบหน้าที่มีขนาดใหญ่กว่าปกติ สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า แม้รุขุมขนกว้างไม่ใช่เป็นอาการของโรคใด แต่ก็ เป็นปัญหาที่มีคนกังวลเป็นจำนวนมาก เพราะอาจสร้างความวิตกกังวลและความไม่มั่นใจได้ โดยมักพบบริเวณจมูกและด้าน medial ของแก้ม

มีการแบ่งประเภทรุขุมขนด้วยหลากหลายวิธี วิธีที่ใช้ Robo Skin Analyzer CS50 นำมาใช้แบ่งรุขุมขนได้ 3 ชนิด ได้แก่

- 2.2.1 รุขุมขนที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (visible pores) ขนาด 0.1-0.6 มม.
- 2.2.2 รุขุมขนกว้าง (enlarged pores) ขนาด 0.3-0.6 มม.
- 2.2.3 รุขุมขนกว้างหัวดำ (blackhead embedded skin pores)⁷

หรือใช้การแบ่งโดยเปรียบเทียบกับรูป แบ่งได้ระดับ 1-5

	Score		
	1	3	5
Visual pore appearance score			

ภาพที่ 2.1 การแบ่งเกรดของรุขุมขนที่มองด้วยตาเปล่า⁸

2.1.1 พยาธิกำเนิด¹

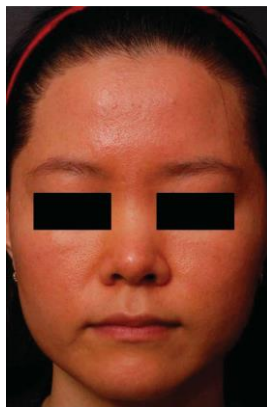
พยาธิกำเนิดของการเกิดรูขุมขนกว้างยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่ามีหลายปัจจัยร่วมที่ส่งผลให้เกิดรูขุมขนกว้าง ปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดรูขุมขน มี 3 ข้อ ได้แก่

(1) ต่อมผลิตไขมันผลิต sebum มากกว่าปกติ (high sebum secretion)

ในระหว่างรอบประจำเดือน ระดับ sebum ที่หลั่งออกมามากและขนาดรูขุมขนจะขยายใหญ่ขึ้นในช่วงไข่ตก (ovulation) ซึ่งแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของฮอร์โมนกับขนาดของรูขุมขน ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนเกี่ยวกับฮอร์โมนเพศหญิงที่มีผลกับการสร้าง sebum

ในช่วงเริ่มต้นของระยะไข่ตก ฮอร์โมน LH และ FSH เพิ่มขึ้น หลังจากนั้นระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) ก็จะเริ่มสูงขึ้นเช่นกัน แต่พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) มีผลน้อยที่สุดในการควบคุมต่อมไขมัน โดยสรุปการหลั่งของ LH และ FSH พร้อมกับโปรเจสเตอโรนที่สูงขึ้นมีผลต่อการทำงานของต่อมไขมันช่วงไข่ตก⁹

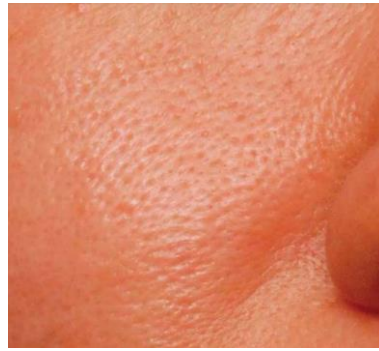
IGF-1 กระตุ้นการสร้างไขมันของต่อมไขมันผ่านการกระตุ้น phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าปริมาณการขับ sebum บนใบหน้า แปรผันไปกับ IGF-1¹⁰ นอกจากนี้ โครงสร้าง SL ของรูขุมขนจะยิ่งมากขึ้นเมื่อ IGF-1 เพิ่มขึ้น และยังพบว่า Stalagmitelike structure ที่มากขึ้น, การหลั่งไขมัน และขนาดของรูขุมขนมีความสัมพันธ์¹¹



ภาพที่ 2.2 รูขุมขนกว้างสัมพันธ์กับต่อมผลิตไขมันที่ผลิต sebum มากกว่าปกติ¹

(2) ความหย่อนคล้อยของผิว (decrease skin elasticity)

อายุที่มากขึ้นและความเสียหายจากการโดนแสงแดดเรื้อรังทำให้เกิดการรบกวนโครงสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินซึ่งทำหน้าที่รักษาคุณสมบัติความยืดหยุ่นได้¹² ผิวจากการที่อายุมากขึ้นและถูกทำลายจากแสงแดดพบว่า MAGP-1 จะลดลงซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญในอีลาสติกไฟเบอร์และความยืดหยุ่นของผิวในชั้น dermis และรอบๆรูขุมขน¹³



ภาพที่ 2.3 รูขุมขนกว้างสัมพันธ์กับการหย่อนคล้อยของผิว¹

(3) โครงสร้างของการเกิดเส้นขนใต้ผิวหนังที่ใหญ่ผิดปกติ (enlarged hair follicle volume) ปริมาตรรูขุมขนส่วนใหญ่ประกอบด้วยรูขุมขนทั้งที่มีและไม่มีต่อมไขมัน ขนาดของรูขุมขนมีความสัมพันธ์สอดคล้องไปกับปริมาณของ dermal papilla, จำนวนเซลล์ dermal papilla และปริมาณของ extracellular matrix ซึ่งแปรผันไปกับขนาดของรูขุมขน โดยเซลล์ dermal papilla มี androgen receptor ซึ่งฮอร์โมนแอนโดรเจนเป็นปัจจัยสำคัญของการเพิ่มขนาดรูขุมขน ดังนั้นความหนาของเส้นขนจึงส่งผลต่อความกว้างของรูขุมขน¹⁴ และยังมีปัจจัยกระตุ้นอื่นๆ เช่น

(3.1) อายุ

(3.2) เพศ : โดยส่วนใหญ่ผู้ชายจะมีระดับ sebum มากกว่าผู้หญิง เนื่องจากผลของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) แต่อย่างไรก็ตามผู้หญิงก็มีปัจจัยจากฮอร์โมนเช่นกันในช่วงระยะไข่ตก

(3.3) การเป็นสิวเรื้อรัง : การมีสิวมสัมพันธ์กับรูขุมขนกว้าง แม้ว่าผิวหนังจะเป็นปัจจัยที่ยังไม่ชัดเจน และความรุนแรงของโรคไม่สัมพันธ์กับความกว้างของรูขุมขน⁹ แต่อย่างไรก็ตามกระบวนการเกิดสิวและรูขุมขนกว้างมีความเชื่อมโยงกัน เนื่องจากสิวลุดตันหัวปิดหรือสิวลูหัวดำ (open comedone) พบได้บ่อยครั้งในรูขุมขนกว้าง

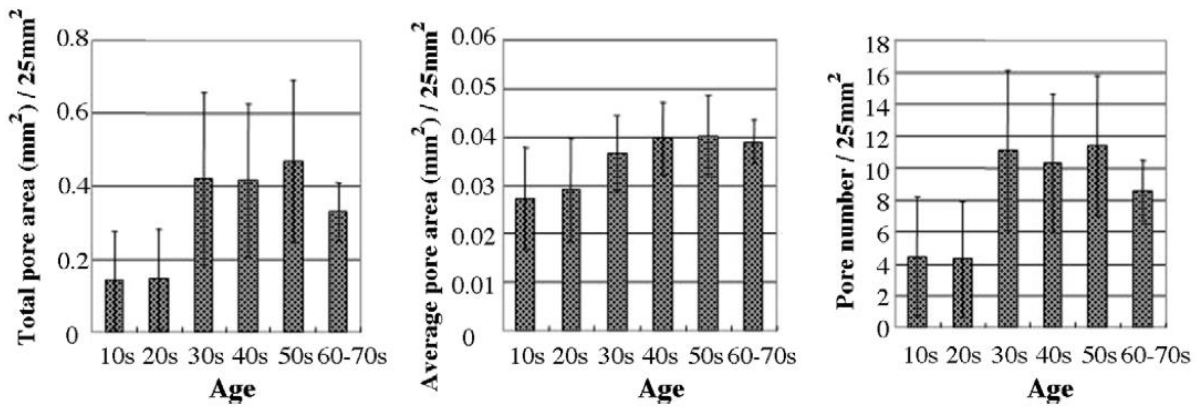
(3.4) แสงแดด

(3.5) เชื้อชาติ : ในผู้หญิงชาวจีนพบว่ารูขุมขนขนาดเล็กและจำนวนน้อยกว่า ในทุกช่วงอายุ เมื่อเทียบกับเชื้อชาติอื่น และในคนผิวดำมีโครงสร้างผิวหนังชั้น epidermal ที่ต่างจากเชื้อชาติอื่น โดยมี Stalagmitelike structure ที่ dermoepidermal junction ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่พบในภาวะรูขุมขนกว้าง¹¹

(3.6) การดูแลผิว เช่น การใช้เครื่องสำอางไม่เหมาะสม, การทำความสะอาดผิว



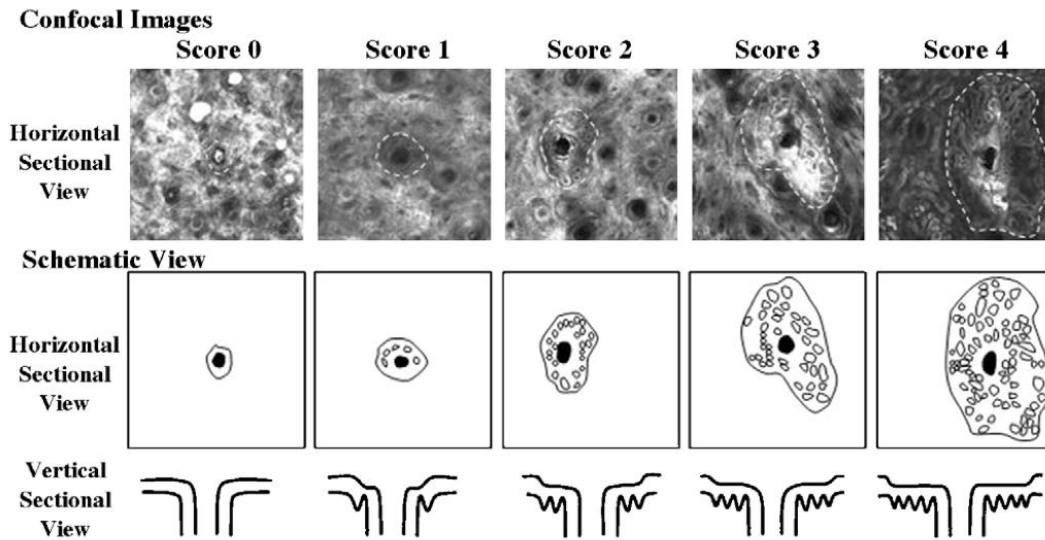
ภาพที่ 2.4 รูขุมขนกว้างสัมพันธ์กับเส้นผมหนาที่บริเวณจมูกและรอบจมูก จึงเห็นรูขุมขนเป็นจุดดำที่เกิดจากเส้นขน (ลูกศรสีดำ)1



ภาพที่ 2.5 การเปลี่ยนแปลงของรูขุมขนตามช่วงอายุ : จำนวนพื้นที่รูขุมขนต่อ 25 ตร.มม., พื้นที่รูขุมขนโดยเฉลี่ยต่อ 25 ตร.มม. และจำนวนรูขุมขนต่อ 25 ตร.มม.15

2.1.2 พยาธิวิทยา¹⁵

ลักษณะจากการส่องกล้องพิเศษ confocal laser microscopy พบลักษณะที่คล้ายหินงอกหินย้อย Stalagmitelike structure (SL) ที่บริเวณรอยต่อระหว่างหนังแท้และหนังกำพร้า epidermodermal junction โดยหนังกำพร้าจะมีการยื่นลงไปถึงชั้นหนังแท้ epidermal elongation ลักษณะคล้ายหินย้อย stalagmite และหนังแท้ dermal papillae ยื่นขึ้นไปถึงชั้นหนังกำพร้าเป็นลักษณะคล้ายหินงอก stalagmite ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่พบในภาวะรูขุมขนกว้าง



ภาพที่ 2.6 ลักษณะของชั้น epidermal บริเวณรูขุมขน

เส้นประในแต่ละภาพแสดงเค้าโครงของโครงสร้างผิวหนังชั้นนอกของรูขุมขนแต่ละอัน จุดต่างด้าอื่นๆ บ่งบอกถึงรูขุมขนหรือท่อเหงื่อ โครงสร้าง SL 5 ระดับให้คะแนนในระดับสัมพัทธ์ตั้งแต่ 0 ถึง 4

0 = ไม่มีโครงสร้าง SL

1 = ผู้ที่มี papillae 1 ชั้นในบริเวณใกล้กับแกนกลางของรูขุมขน

2 = papillae 1 ชั้นหรือ 2 ชั้นที่มีพื้นที่ประมาณ 2 เท่าของคะแนน 1

3 = papillae 2-4 ชั้นภายในพื้นที่ที่มากกว่าคะแนน 2

4 = ระดับสัมพัทธ์สูงสุดและพื้นที่ของโครงสร้าง SL ที่สังเกตได้ ซึ่งก็คือ ตัวอย่างใด ๆ ที่มีพื้นที่

และจำนวนของ papillae มากกว่ากลุ่มที่ได้รับคะแนนเป็น 3

และ 2 รูปด้านล่าง แสดงถึงมุมมองของภาพตัดในแนวราบและแนวตั้งของโครงสร้างผิวหนังรอบๆ

รูขุมขน

2.1.3 การรักษา16

เป้าหมายหลักของการรักษารูขุมขน จะมุ่งไปที่สาเหตุหลัก 3 ข้อ คือ การทำให้ต่อมไขมันทำงานน้อยลงรวมทั้งการกระตุ้นให้เกิดการสร้างคอลลาเจนใหม่ขึ้นมาทำให้ผิวแน่นกระชับขึ้นหรือทำให้ผิวหดตัว รูขุมขนกระชับขนาดเล็กลง ด้วยหลักการดังกล่าวก็มีการรักษาในปัจจุบันทั้งการทายาเฉพาะที่ การรับประทานยา และเทคโนโลยีสมัยใหม่ที่ใช้แก้ไขปัญหารูขุมขนให้เลือกมากมายหลายชนิด ได้แก่

(1) การปฏิบัติตัวและการดูแลรักษาผิวหนังอย่างเหมาะสม เช่น

(1.1) ควรล้างหน้าให้สะอาดวันละ 2-3 ครั้ง สบู่หรือโฟมที่เลือกใช้ควรผลิตสำหรับผิวมัน โดยเฉพาะ ปัญหาของผิวมันสามารถเกิดขึ้นได้จากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่เหมาะสมกับผิว การพยายามลดความมันของผิว โดยการทำให้ผิวแห้งด้วยการใช้สบู่ที่รุนแรงต่อผิวหรือการใช้ผลิตภัณฑ์กระชับรูขุมขนและสครับขัดผิวมากเกินไป ก็เป็นการกระตุ้นผิวให้มันมากขึ้นได้ เพราะเมื่อผิวระคายเคืองก็จะยิ่งผลิตน้ำมันออกมามากขึ้นเพื่อลดการระคายเคือง จึงเป็นพฤติกรรมที่ควรหลีกเลี่ยง

(1.2) ครีมบำรุงหรือครีมให้ความชุ่มชื้น ควรเลือกชนิดปราศจากน้ำมัน (Oil-free) และไม่อุดตันรูขุมขน (Non-comedogenic) และใช้โทนเนอร์ที่ช่วยลดความมันเซ็ดหลังล้างหน้า

(1.3) การแต่งหน้า การเลือกใช้รองพื้น ควรใช้ชนิดที่มีส่วนผสมเป็นน้ำ (Water based) และปราศจากน้ำมัน (Oil-free)

(2) ยาทาเฉพาะที่

(2.1) เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (Benzoyl peroxide)

มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย Propionibacterium acne ที่พบในรูขุมขนและต่อมไขมัน ลดการอักเสบและลดปริมาณน้ำมันที่ผิวหน้า โดยลดการสลายตัวของไตรกลีเซอไรด์ มีผลข้างเคียงอาจทำให้ระคายเคืองผิว ทำให้ผิวแห้งและลอกได้

ผลิตภัณฑ์ยา มีความเข้มข้นต่างๆกัน ตั้งแต่ 2.5%, 4%, 5% และ 10% เช่น Panaoxyl Brevoxyl Benzac เป็นต้น ทั้งในรูปแบบของครีมและเจล

วิธีใช้ ทาบางๆทั่วใบหน้า วันละครั้ง หรือ เช้า-เย็น โดยเริ่มต้นให้ทาครั้งละ 5-10 นาทีแล้วล้างออก ถ้าไม่มีผลข้างเคียง จึงค่อยๆเพิ่มระยะเวลาทาในห้านานขึ้น

(2.2) เรตินอยด์ (Retinoids)

เป็นวิธีการเลือกการรักษาอันดับแรกของการฟื้นฟูคอลลาเจนและอีลาสตินในชั้น epidermal และ dermal ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดaging และ photoaging

Tretinoin, Isotretinoin และ Tazarotene มีประสิทธิภาพของการฟื้นฟูผิวอย่างรูขุมขนบนใบหน้า, รอยย่นของผิวหน้า, รอยดำ, ความหย่อนคล้อยของผิวหน้า และการผลิตไขมัน 17 แต่อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันว่า retinoid ถูกนำมาใช้รักษาสิวเช่นกันและมีผลช่วยเรื่องรูขุมขนจากกลไกของ follicular keratinization ในปัจจุบันการศึกษายังไม่สามารถแยกความสัมพันธ์อย่างชัดเจน จึงยังไม่ข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า retinoid จะช่วยลดรูขุมขนเพียงอย่างเดียว

ผลิตภัณฑ์ยา มีความเข้มข้นต่างๆกัน ตั้งแต่ 0.01%, 0.025%, 0.05% และ 0.1% เช่น Tretinoion, Isotretinoin, Tazarotene เป็นต้น ทั้งในรูปครีมและเจล

วิธีใช้ ทาบางๆทั่วใบหน้า วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก อาจมีผิวแห้งคันเล็กน้อย และยาอาจทำให้หน้าแดงและลอกได้ ถ้าลอกมากให้ลดความเข้มข้นและความถี่ในการใช้ยาลง เมื่อใช้ยานี้ ควรหลีกเลี่ยงแสงแดด ทาครีมกันแดดเป็นประจำ และหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในขณะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

(3) ยารับประทาน

(3.1) เรตินอยด์

Isotretinoin เป็นอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ ยาตัวนี้ออกฤทธิ์ทำให้ต่อมไขมันมีขนาดเล็กลง การหลั่งน้ำมันลดลง ช่วยให้การสร้างเคอราตินของท่อต่อมไขมันกลับเข้าสู่สภาพปกติ ลดการอักเสบของสิวและลดปริมาณเชื้อแบคทีเรีย ด้วยขนาดยาปรับประทุกันที่ใช้โดยทั่วไป คือ 0.5-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 15-20 สัปดาห์ หรือขนาดยาสะสมทั้งหมด 120-150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ของ Isotretinoin สัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการผิวแห้ง ริมฝีปากแห้ง ตาแห้ง เลือดกำเดาไหล ผลข้างเคียงอื่นที่อาจพบได้ เช่น เกิดความบกพร่องในการได้ยิน เป็นพิษต่อตับ ไขมันในเลือดสูง ปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น

และผลข้างเคียงที่สำคัญ คือมีผลให้ทารกในครรภ์พิการได้ แม้จะใช้ Isotretinoin ในระยะเวลาสั้นๆเท่านั้น ความผิดปกติของทารกที่พบ ได้แก่ น้ำคั่งในสมอง สมองเล็กผิดปกติ ความผิดปกติของหูชั้นนอก ตา หัวใจและหลอดเลือด และสมองเล็กผิดปกติ ดังนั้นก่อนให้ยาชนิดนี้ ต้องตรวจให้แน่ใจว่าไม่มีการตั้งครรภ์ และควรเริ่มให้ยาวันที่ 2 หรือ 3 ของการมีประจำเดือน หรือให้ยาคุมกำเนิดก่อนให้ยา 1 เดือนและต้องคุมกำเนิดตลอดระยะเวลาที่ให้ยา และควรหยุดยา อย่างน้อย 1 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ ยานี้จะขับออกทางน้ำนมแม่ได้ ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามในหญิงที่ให้นมบุตรเช่นกัน

(3.2) ยาฮอร์โมน

(3.2.1) Cyproterone acetate

ออกฤทธิ์ต่อต้านฮอร์โมนเพศชาย (Antiandrogen) โดยต่อต้านการทำงานของ Androgen receptor

ในการศึกษา ของ Kerscher M พบว่าผู้หญิงคอเคเซียนที่มีสิว 44 คน โดยแบ่งเป็น 2 ช่วงอายุคือ 18-27 ปี และ 28-37 ปี รับประทานยาคุมกำเนิดที่มี chlormadinone และ ethinylestradiol เป็นช่วงเวลา 6 รอบประจำเดือน พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม รุขุมขนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยในกลุ่มที่อายุมากกว่า ลดลงถึง 84.7% และในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า ลดลง 66.7% โดยภาพรวมรุขุมขนกว้างที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่าลดลงจาก 43.2% อยู่ที่ 9.1% โดยในกลุ่ม 18-27 ปี ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญกว่า กลุ่ม 28-37 ปี¹⁸ ผลข้างเคียงคล้ายกับยาคุมกำเนิดทั่วไป คือ คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักตัวเพิ่ม ประจำเดือนผิดปกติ และเป็นฝ้า

(3.2.2) Spironolactone

ออกฤทธิ์ต่อต้านฮอร์โมนเพศชาย โดยต่อต้านการทำงานของ Androgen receptor และ 5-alpha-reductase ซึ่งทำให้ขนาดของต่อมไขมันและปริมาณการหลั่งน้ำมันจากต่อมไขมันลดลงด้วย ขนาดยารับประทานที่ใช้โดยทั่วไป คือ 50-100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ผลข้างเคียง คือ โปแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ประจำเดือนมาผิดปกติ เจ็บเต้านม ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย มีผลต่อเด็กในครรภ์ได้

(3.3) อาหารเสริมต่างๆ เช่น โคเอนไซม์คิวเทน (Coenzyme Q10) สารต้านอนุมูลอิสระต่างๆ เช่น เบต้าแคโรทีน ซิงค์ สารสกัดเม็ดงุ่น สารสกัดเปลือกสน มาริโทมฝรั่งเศส ไบโอพลาไวโนอยด์ส สารสกัดชาเขียว และโปรตีนจากปลาทะเล เป็นต้น สามารถช่วยลดริ้วรอยและยังช่วยกระชับรูขุมขนอีกด้วย¹⁹

(4) เทคโนโลยีสมัยใหม่ต่างๆ ได้แก่

(4.1) การลอกหน้าด้วยสารเคมี (Chemical peeling)²⁰

การผลัดเซลล์ผิวด้วยสารเคมี (chemical peels) ถูกนำมาใช้ในพื้นที่ฟื้นฟูความอ่อนเยาว์ (skin rejuvenation) และช่วยเรื่องของรูขุมขน chemical peels จะไปทำปฏิกิริยาที่ชั้น epidermal หรือ dermal กระตุ้นให้เกิดการสลายชั่วคราวและสร้างเซลล์ใหม่ที่แข็งแรงขึ้น ทำให้โครงสร้างของ matrix ดีขึ้น²¹ จากการศึกษาพบว่าผู้หญิงชาวญี่ปุ่น 22 คน ทา glycolic acid (ความเข้มข้น 30%) ทุก 2 สัปดาห์ทั้งหมด 5 ครั้ง พบว่าช่วยลดปริมาณของรูขุมขนมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า, สีออกดัดหัวเปิดและสีออกตันหัวดำได้ Dermoscopic และ software analysis ตรวจพบว่าค่าเฉลี่ยดีขึ้น 34.6%, 11% และ 34.3% ตามลำดับ และมากกว่า 70% ของอาสาสมัครรูขุมขนกว้างดีขึ้นอย่างชัดเจน²² จากการศึกษา Kim WS พบว่าส่วนประกอบของ 40% glycolic acid และวิตามินซีสามารถช่วยให้รูขุมขนได้อย่างชัดเจน (28.3%; $P < 0.001$)²³

ผลิตภัณฑ์สารเคมีที่ใช้ เช่น Alpha hydroxy acids, Glycolic acid 30-70%, Trichloroacetic acid 10-30%, Salicylic acid 30-50%, Phenol, Jessner's solution

ผลข้างเคียง คือ อาจจะมีอาการแสบและรู้สึกยิบๆ บริเวณที่สารเคมีสัมผัส อาจมีอาการแสบร้อน จนถึงปวดได้ ผิวหน้าหลังการรักษาจะไวต่อแสงแดด จึงควรหลีกเลี่ยงแสงแดด

(4.2) การทำไอออนโตโฟเรซิส (Iontophoresis)²⁴

การทำไอออนโตเป็นกระบวนการที่ทำให้ยาซึมเข้าผิวหนังได้ดีกว่าการทาครีมหรือโลชั่นแบบธรรมดาซึ่งอยู่แค่ผิวหนังชั้นบนเท่านั้น โดยอาศัยเครื่องมือในการสร้างความต่างศักย์ไฟฟ้าเพื่อที่จะผลักตัวยามีประจุให้ซึมเข้าสู่ผิวหนัง เพื่อลดริ้วรอย จุดด่างดำ รอยแผลเป็นต่างๆ กระชับรูขุมขนทำให้ผิวหนังเรียบเนียนใส โดยใช้ตัวยากลุ่มกรดวิตามินเอหรือซี ผลของการรักษาขึ้นอยู่กับความต่อเนื่องและความสม่ำเสมอ การรักษาจะได้ผลดีเมื่อทำต่อเนื่อง อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องอย่างน้อย 10 ครั้ง โดยเริ่มเห็นผลการรักษาอย่างชัดเจนในการทำครั้งที่ 6 หรือ 7

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ อาจมีหน้าแดงเล็กน้อยหลังจากการทำ หน้าลอก หน้า แสบ หรือผิวหนังอาจเกิดการแพ้หรือการระคายเคืองได้ง่าย

(4.3) การกรอผิวหน้าด้วยเกร็ดอัญมณี (Microdermabrasion)²⁰

การขจัดกรอผิวหน้าใช้หลักการโดยอาศัยคริสตัลบริสุทธิ์ขนาดเล็ก (Pure microcrystal) ขจัดเซลล์ผิวหนังชั้นบนที่ตายแล้วอย่างนุ่มนวล ผลที่ได้ก็คือมีการกระตุ้นให้สร้างเซลล์ผิวหนังใหม่มาทดแทน ทำให้ผิวหน้าที่มีการสร้างผิวที่เรียบใสขึ้นกว่าเดิม ปราศจากริ้วรอยและจุดด่างดำ และสามารถกระตุ้นถึงชั้นหนังแท้ จะทำให้เกิดการกระตุ้นไฟโบรบลาสวางเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใหม่ให้เป็นระเบียบมากขึ้น

ผลข้างเคียงที่อาจเกิด คือ เกิดสะเก็ด สิวเห่อมากขึ้น แผลเป็น รอยดำหรือรอยด่าง อาจรู้สึกผิวตึง อาจมีผิวหน้าแดง 2-3 ชั่วโมงหลังทำ ภายหลังการทำ ควรหลีกเลี่ยงแสงแดด

(4.4) การกรอผิวหน้าด้วยเลเซอร์ (Laser resurfacing)²⁰

หลักการคือการที่ความร้อนจากเลเซอร์ทำให้มีการลอกผิวหนังชั้นกำพวดและส่วนบนของหนังแท้ให้หลุดออกไป จึงทำให้ริ้วรอยและรอยหลุมบนใบหน้าลดลง ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นใยคอลลาเจน ทำให้ผิวหน้าเต่งตึงขึ้น กระตุ้นการสร้างคอลลาเจนขึ้นมาใหม่ได้อย่างช้าๆ ในเวลา 6-12 เดือน จึงทำให้รูขุมขนรอยหลุมตื้นและเล็กลงได้

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ เช่น อาจมีอาการหน้าบวมแดงหลังทำ เกิดการอักเสบ อาการแสบร้อน สามารถพบการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนได้ หลังทำจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงแสงแดดและใช้ครีมกันแดดทุกวัน เพื่อป้องกันผิวที่ขึ้นใหม่ไม่ให้ถูกแสงแดดทำลายและเสี่ยงต่อการเกิดรอยดำได้

(4.4.1) CO2 laser

Fractional CO2 laser สามารถในการให้ความร้อนลงไปจากชั้น stratum corneum ลงไปถึง dermis จากการศึกษาของ Kwon HH หลังทำ fractional CO2 laser 3 ครั้ง สามารถลดรูขุมขนได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อตัดขึ้นเนื้อมาดูพบว่ามีคอลลาเจนชนิด 1 และคอลลาเจนชนิด 3 ขึ้น และ activated fibroblast และ TGF-b1 ที่ชั้น epidermis และ dermis การศึกษานี้ทำให้ได้ข้อสรุปว่า Fractional CO2 laser ช่วยลดจำนวนรูขุมขนกว้างได้จริงโดยมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นน้อย²⁵

การทำ fractional CO2 laser และ topical carbon ตามด้วย short-pulsed and Q-switched Nd-YAG laser เป็นวิธีปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษา รูขุมขน

(4.4.2) Erbium:YAG laser²⁶

ในการศึกษาของ Phongthong et al พบว่า 2940 nm Erbium:YAG สามารถรักษา รูขุมขน ใบหน้าได้ เพียงให้พลังความร้อนเพียงชั้นตื้นๆ ก็สามารถเห็นผลได้ชัดโดยใช้เวลาพักน้อยมาก โดยเมื่อเทียบกับ CO2 laser หลังจากทำไป 4 ครั้ง พบว่ารูขุมขนตื้นขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตาม หลังผ่านไป 1-6 เดือนหลังทำเลเซอร์ครั้งสุดท้าย ไม่พบว่ารูขุมขนตื้นขึ้น Erbium:YAG laser พบผลข้างเคียง เช่น ปวด แดง และ 10% พบว่าเกิดอาการ transient acneiform eruption

(4.5) IPL (Intense Pulse Light)²⁷

คลื่นแสงที่มีสเปกตรัมของแสงที่มีความยาวคลื่นตั้งแต่ 515-1200 นาโนเมตร แสงที่ยิงเข้าไปในผิวหนังจะส่งความร้อนที่สามารถทำให้มีการสร้างคอลลาเจนชั้นผิวหนังแท้เพิ่มขึ้นและทำให้เส้นใยอีลาสตินชั้นใต้ผิวจับตัวกันแน่นมากขึ้น จึงส่งผลให้มีผิวหนังที่เต่งตึงและทำให้ริ้วรอยจางหายไปโดยเฉพาะริ้วรอยชั้นตื้นๆ และสามารถรักษาสิว ผิวหน้ามัน และรูขุมขนกว้าง ซึ่งจะมีผลโดยตรงต่อต่อมไขมัน ทำให้หลั่งน้ำมันลดลง จึงช่วยทำให้หน้าแห้ง รูขุมขนกระชับได้

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ อาจจะมีอาการเจ็บขณะที่ทำ แสบ แดง บวม อาจเกิดรอยดำไหม้ ในกรณีคนที่มีสีผิวคล้ำมากๆ หรือปรับพลังงานไม่เหมาะสม

(4.6) การทำสกินนีดลิง (Skin needling)²⁰

เป็นการใช้เครื่องมือที่เรียกว่า เดอร์มาโรลเลอร์(Dermaroller) มีลักษณะเป็นลูกกลิ้งที่มีเข็มเล็กๆจำนวนมาก ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.25 มิลลิเมตร ยาว 1.5 มิลลิเมตร กลิ้งไปบนผิวหนัง โดยที่เข็มจะกลิ้งลงไปลึกถึงชั้นหนังแท้ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใหม่ให้กับผิวหนัง โดยที่ลูกกลิ้งจะทำให้เกิดรูขนาดเล็กจำนวนมากบนผิวหนังทำให้ผิวหนังต้องซ่อมแซมผิวหนังเดิม และในระหว่างการกลิ้งสามารถจะเติมยาหรือสารบำรุงที่สำคัญต่างๆลงไปพร้อมด้วย จะทำให้สามารถซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ลึกและได้ผลว่าการทายาทั่วไปถึง 40 เท่า ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาได้ผลมากขึ้น ผลที่ได้จากการรักษา ได้แก่ ผิวได้รับการฟื้นฟู รอยดำจากฝ้าจางลงอย่างเห็นได้ชัด สิวเสกมาเสมอ ริ้วรอยลึกและตื้นๆดีขึ้นมาก รอยหลุมสิวตื้นขึ้น ผิวเรียบเนียนและรูขุมขนกระชับขึ้นอีกด้วย จำนวนครั้งในการรักษาขึ้นอยู่กับสภาพปัญหาของคนไข้ ซึ่งแพทย์จะเป็นผู้วินิจฉัย ปกติควรได้รับการรักษาอย่างสม่ำเสมอทุกๆ

ผลข้างเคียงจากการทำ คือ เจ็บขณะทำและหลังทำอาจปวดแสบ ปวดร้อนที่ผิวหนังได้ จากนั้นผิวหนังจะเริ่มแดง แห้ง ตกสะเก็ด และลอกออก ต้องระวังดูแลรักษาความสะอาดและการอักเสบ ในช่วง 2-3 วันหลังจากทำจึงต้องมีช่วงเวลาพักฟื้นหลังทำ นอกจากนี้จะต้องหลีกเลี่ยงแสงแดดและใช้ครีมกันแดดทุกวันหลังทำเพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดรอยดำได้

(4.7) Radiofrequency²⁷

เป็นการใช้คลื่นความถี่วิทยุ โดยจะเปลี่ยนแปลงเป็นคลื่นความร้อนเมื่อลงไปอยู่ใต้ผิว ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใต้ผิว ทำให้ความหย่อนคล้อยกลับมากระชับตึง ริ้วรอยตื้นๆ คุลดลง ผิวเรียบเนียน รูขุมขนกระชับขึ้น และเมื่อคลื่นความถี่วิทยุลงลึกถึงชั้นไขมันจะมีผลให้เกิดการสลายของไขมันเข้าไปสู่หลอดเลือดทำให้ลดขนาดของไขมันร่วมกับการยกกระชับได้อีกด้วย การรักษาซ้ำด้วย คลื่นความถี่วิทยุ ทุก 2 สัปดาห์ติดต่อกัน 6 ครั้งและต่อจากนั้นจะทำการรักษาซ้ำอีกเดือนละครั้งก็จะทำให้เห็นผลการรักษาชัดเจนขึ้น

จากการศึกษาของ Suh et al²⁸ ได้ทำการศึกษาพบว่า nonablative unipolar radiofrequency with vacuum ในอาสาสมัคร 12 คนที่มีรูขุมขนกว้าง พบว่าการสร้างไขมันลดลงอย่างมีนัยสำคัญถึง และขนาดรูขุมขนลดลง 83%

ข้อเสียของการรักษาด้วยการใช้คลื่นวิทยุ คือผลการรักษาขึ้นอยู่กับความชำนาญของแพทย์ นอกจากนี้การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นอยู่กับสภาพผิวของแต่ละบุคคล บางรายอาจต้องใช้การรักษาด้วยเทคนิคอื่นร่วมด้วยเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ชัดเจน

4.8 Fractional Photothermolysis

หลักการทำงานของเลเซอร์ก็คือ เครื่องเลเซอร์ สามารถปล่อยลำแสงช่วงอินฟราเรดที่มีความยาวช่วงคลื่นที่ 1,550 นาโนเมตรลงไปใต้ผิวหนังบริเวณที่มีปัญหาโดยจะทำงานแตกต่างจากเลเซอร์รุ่นก่อนๆ ซึ่งเดิมจะใช้เลเซอร์คลื่นแสงเดี่ยววิ่งเป็นเส้นตรงไปยังเป้าหมายที่ต้องการรักษา แต่เทคนิค fractional photothermolysis จะปล่อยพลังงานออกมาเป็นอนุภาคเล็กมากๆ แต่ละจุดที่ปล่อยจะเรียกว่า Microthermal Treatment Zone (MTZ) โดยจะปล่อยประมาณ 1,250-2,500 จุดต่อบริเวณผิว 1 ตร.ซม. ทำให้มีการทำลายเซลล์ผิวที่ผิดปกติออกไปเป็นจุดเล็กๆมากมายจนตาเปล่ามองไม่เห็น เซลล์ผิวที่อยู่รอบข้างจะเป็นตัวซ่อมแซมให้เกิดเซลล์ผิวใหม่ขึ้นมาแทนที่ภายใน 24 ชั่วโมง โดยแพทย์จะเป็นผู้วินิจฉัยระดับของการรักษาและปรับความกว้างและความลึกของแต่ละคอลัมน์ตลอดจน

4.9 Long pulsed Nd:YAG 1,064 nm27

มีวัตถุประสงค์ได้แก่ เม็ดสีเมลานิน โปรตีน สามารถทำลายเป้าหมายได้หลายชนิด และสามารถผ่านน้ำได้ดี รูปแบบของคลื่นแสงแบบ long pulsed ใช้ในการรักษาเส้นเลือดขอดที่ขยายตัวผิดปกติใช้ในการกำจัดขน ใช้ในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ รักษาริ้วรอยและกระชับรูขุมขน ลดความมันบนใบหน้า และใช้ในการรักษาแผลเป็นชนิดหลุมโดยไม่มีบาดแผลตามมาหลังการยิงเลเซอร์ อย่างน้อย 5 ครั้ง ห่างกัน 1-2 สัปดาห์

จากการศึกษาของ Saeidi et al²⁹ ศึกษาในอาสาสมัครที่มี Fitzpatrick skin type I-VI ทำ Non ablative fractional 1440 nm laser เพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษารูขุมขน โดยทำทั้งหมด 6 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ โดยพบว่าในการทำครั้งสุดท้าย รูขุมขนลดลงอย่างมีนัยสำคัญถึง 17% สรุปจากการศึกษานี้ได้ว่า nonablative low-energy fractional 1440 nm laser มีประสิทธิภาพในการรักษารูขุมขนกว้างในทุกประเภทของสีผิว และมีผลข้างเคียงน้อย ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ อาจเกิดการไหม้ของผิวได้ถ้าใช้พลังงาน สูง

ปัจจุบันเทคโนโลยีสมัยใหม่ที่ใช้แก้ไขปัญหารูขุมขนกว้างนั้นมีให้เลือกมากมายหลากหลายชนิด ดังที่กล่าวข้างต้นซึ่งค่าใช้จ่ายและผลลัพธ์ที่ได้ในแต่ละวิธีก็แตกต่างกันไป การรักษารูขุมขนกว้างในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่ดีที่สุด ดังนั้นการจะเลือกใช้วิธีการใดในการแก้ปัญหารูขุมขนกว้างนั้น ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพราะแพทย์จะเป็นผู้วินิจฉัยถึงปัญหาและสภาพผิวหน้าของแต่ละบุคคล รวมทั้งกิจกรรมที่ทำประจำวัน และระยะเวลาที่ต้องการเห็นผล รวมทั้งปัจจัยทางเศรษฐกิจอีกด้วยเนื่องจากแต่ละวิธีมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงและต้องทำการรักษาหลายครั้ง ทั้งนี้การรักษาด้วยวิธีใดๆ ก็ตามมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น

2.2 Botulinum Toxin30

โบทูลินัม ท็อกซิน (Botulinum toxin) หรือชื่อการค้ารู้จักกันชื่อว่า โบท็อกซ์ (Botox) ที่นำมาใช้เสริมความงาม เป็นสารสกัดจากแบคทีเรียที่มีชื่อว่า คลอสทริเดียม โบทูลินัม (Clostridium Botulinum) มี 7 ชนิด คือ โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A) ถึง โบทูลินัมท็อกซินชนิดจี (Botulinum toxin) จัดเป็นสารพิษออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท (Neurotoxin) โดยจะไปรบกวนการทำงานของระบบประสาท มีผลทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตชั่วคราว

2.2.1 ที่มาและการค้นพบ Botulinum toxin

Botulinum Toxin ถูกค้นพบครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ. 1817-1822 หรือเทียบได้กับช่วงยุคสมัยของสงครามโปเลียน โดย Justinus Kerner นักสาธารณสุขชาวเยอรมัน จากการสังเกตความสัมพันธ์ระหว่างไส้กรอกและอาการป่วยเป็นอัมพาต ผลจากการสังเกตครั้งนั้นนับเป็นหลักฐานสำคัญทางด้านระบาดวิทยาของโรค Botulism ซึ่งมีรากศัพท์มาจากภาษาละตินคือ Botulus ซึ่งแปลว่าไส้กรอก หลังจากนั้น Justinus Kerner ได้ทำการวิจัย โดยเริ่มทดลองในสัตว์ทดลอง ต่อมาจึงเริ่มทดลองกับตนเอง ทำให้พบว่าพิษที่สกัดออกมาจากไส้กรอกส่งผลให้เกิดอาการอ่อนแรง และเหงื่อไม่ออกตามร่างกาย และเป็นที่น่าสนใจว่า สารพิษตัวนี้ในปริมาณเล็กน้อย อาจจะใช้รักษาความผิดปกติต่างๆของระบบประสาทได้³¹

ต่อมา ใน ค.ศ. 1895 Emile-Pierre van Ermengem นักจุลชีววิทยาชาวเบลเยียม ค้นพบว่าสาเหตุของโรค Botulism ไม่ใช่การติดเชื้อ แต่เป็นโรคที่เกิดจากสารพิษของเชื้อแบคทีเรียที่มีชื่อว่า คลอสทริเดียม โบทูลินัม (Clostridium Botulinum) และได้เกิดชื่อเรียกของสาร Botulinum Toxin ขึ้นมา³² และหลังจากนั้นจึงมีการค้นพบกลไกของการเกิด ว่าเมื่อพิษนั้นเข้าไปในร่างกาย แล้วออกฤทธิ์ที่เส้นใยประสาทส่วนปลาย โดยสกัดกันไม่ให้หลังสารที่เป็นสื่อสัญญาณ ไปยังส่วนที่ทำงานจากการสั่งการของเส้นใยประสาทนั้นได้

ในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 นักชีวเคมี Dr. Edward J.Schantz ได้ทดลองสกัดแยกสารพิษ Botulinum Toxin ให้อยู่ในรูปแบบ Crystalline form หรือลักษณะเป็นผลึกได้สำเร็จ เพื่อนำมาใช้เป็นอาวุธชีวภาพ

ค.ศ. 1970 จักษุแพทย์ ชาวอเมริกัน Dr. Alan Brown Scott และ Dr.Schantz พยายามทดลองหาสารพิษที่ออกฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อรอบดวงตาเป็นอัมพาต และพบว่า Botulinum Toxin สามารถนำมาใช้รักษาอาการตาเหล่ ตาเข (Strabismus) ในคนได้ จึงได้คาดไว้ว่าอาจจะสามารถนำสารนี้มาใช้รักษาภาวะผิดปกติในกล้ามเนื้อ หรืออาการอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระแสประสาทได้

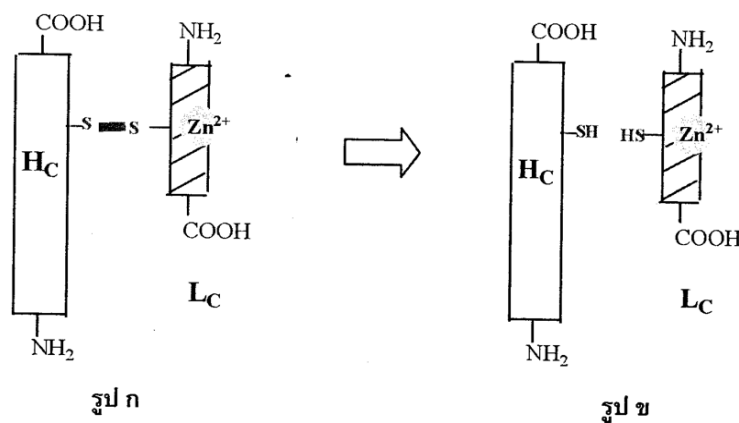
และใน ค.ศ. 1987 Dr.Jean Carruthers ศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านศัลยกรรมพลาสติก และ Dr.J.Alastair Carruthers แพทย์โรคผิวหนัง ได้พบว่าเมื่อใช้สารพิษตัวนี้ ในการรักษาอาการตากระตุก แล้วจะเกิดผลข้างเคียงทำให้รอย่นจากการขมวดคิ้วจางลง จึงทำให้ทั้ง 2 คนนำ Botulinum Toxin มาศึกษาและวิจัยต่อ จนต่อมาสามารถตีพิมพ์บทความเกี่ยวกับการใช้ Botulinum Toxin เพื่อความสวยงามได้เป็นครั้งแรก

2.2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum Toxin ชนิดต่างๆ

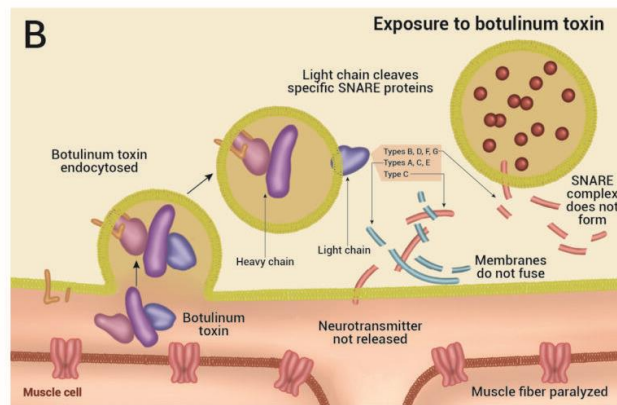
Botulinum Toxin (BoNT) มีชนิดย่อยๆ ที่ศึกษาแล้วถึง 7 ชนิด ได้แก่ BoNT A, B, C, D, E, F, G โดย ชนิด A และ B เป็นชนิดที่ศึกษาและนำมาใช้ในแพร่หลาย แม้ว่าทั้ง 7 ชนิดจะแตกต่างกันทางแอนติเจน แต่โครงสร้างย่อยคล้ายคลึงกัน

สารชนิดนี้ประกอบด้วยโปรตีน 2 สาย คือโปรตีนสายหนัก (heavy chain: H) ขนาด 100 kDa และโปรตีนสายเบา (light chain: L) ขนาด 50 kDa โดยในระยะแรกโปรตีนทั้งสองสายจะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ disulfide หลังจากที่โปรตีนสายหนักพาโปรตีนสายเบาผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทแล้ว พันธะ disulfide นี้จะถูก reduce เพื่อปล่อยโปรตีนสายเบาซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการ docking และปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle ซึ่งได้แก่ SNAP-25 (snaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) และ Syntaxin³³

เมื่อสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โปรตีนสายหนักจะเป็นตัวพาเอนไซม์โปรตีนสายเบาเข้าสู่เซลล์ประสาท โดยจับกับตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์และจะถูกพาเข้าสู่เซลล์ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนของตัวรับกับ BoNT ที่อยู่ในเอนโดโซม (endosome) เมื่อความเป็นกรดในเอนโดโซมเพิ่มขึ้น โปรตีนสายหนักและสายเบาจะแยกตัวจากตัวรับและโปรตีนสายหนักจะเหนี่ยวนำให้เกิดเป็นรูที่ผิวของเอนโดโซมและปลดปล่อยเอนไซม์โปรตีนสายเบาเข้าสู่ cytosol เพื่อไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทออกจากถุงเก็บ (Schiavo G et al,1994) การทำลายโปรตีนที่ดำเนินต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle แบบ irreversible ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic neurone และไม่มีการนำกระแสประสาทต่อไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ซึ่งมีผลให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังที่พบในโรค botulism



ภาพที่ 2.7 โครงสร้างของ BoNT ซึ่งประกอบด้วยโปรตีน 2 สายคือ heavy chain และ light chain ซึ่งเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (รูป ก) หลังจากที่พันธะ disulfide นี้ถูก reduce (รูป ข) ภายในปลาย axon ของเซลล์ประสาทโปรตีนสายเบา ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease จะถูกปล่อยให้เป็นอิสระและเข้าทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle



ภาพที่ 2.8 การออกฤทธิ์ยับยั้งการนำกระแสประสาทของ BoNT

2.2.3 การใช้ Botulinum Toxin ในการรักษา

BoNT เป็นสารพิษที่สามารถยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท Acetylcholine (Ach) ที่บริเวณรอยต่อระหว่างปลายเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) และทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของ Ach จึงได้มีการทดลองนำสารพิษ BoNT ชนิด A (BoNT/A) มาใช้ในการลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลองตั้งแต่นั้นใน ค.ศ. 1970 หลังจากประสบความสำเร็จในสัตว์ทดลอง ต่อมาใน ค.ศ.1977 นายแพทย์ Alan B. Scott ได้รายงานถึงความสำเร็จในการนำ BoNT/A ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้ดีที่สุด มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการตาเหล่ (strabismus) ในปี ค.ศ. 1989 องค์การอาหารและยาของอเมริกาได้ยอมรับให้ใช้ BoNT/A ในการรักษาอาการตากระพริบถี่และค้าง (blepharospasm) ตากระตุก (nystagmus) คอเอียงและคอบิดเกร็ง (cervical dystonia) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 12 ปี ตลอดระยะเวลา 25 ปีที่ผ่านมา BoNT เพื่อลดรอยย่นและรอยตีนกา (Glabella frown lines and facial wrinkles) โดยไม่ต้องผ่าตัด (non-surgical face life)³⁴

BoNT จัดเป็นสารที่ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อที่มีความแรงและความเฉพาะเจาะจงสูงมาก จึงถูกนำมาใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) และชนิด B (BoNT/B) ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศจีน ประเทศญี่ปุ่น และประเทศไทยให้ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT/A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา Dysport® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Spreywood Pharmaceuticals ประเทศอังกฤษ และCS-BOT ผลิตในประเทศญี่ปุ่น ส่วน BoNT/B มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา และ Myobloc® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Elan ประเทศสหรัฐอเมริกา³⁴

ปัจจุบันมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิกสำหรับลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อและลดอาการที่เกิดจากระบบประสาท cholinergic ทำงานมากผิดปกติชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Off-labeled applications) เช่น ลดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติเนื่องจาก stroke (spastic disorder from stroke) รักษาอาการกระเพาะปัสสาวะไวเกิน (overactive bladder) ลดอาการปวดเนื่องจากการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ เช่น อาการปวดศีรษะจากไมเกรน (migraine headache) อาการปวดศีรษะจากภาวะเครียด (tension headache) อาการปวดจากความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (temporo-mandibular joint disorder) อาการปวดหลังเรื้อรัง (chronic back pain) อาการปวดเรื้อรังในช่องเชิงกราน (chronic pelvic pain) และลดภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis)

2.2.4 Botulinum Toxin ที่ใช้ในความงาม อาจแบ่งตามจุดประสงค์ได้ 3 ข้อ ดังนี้

(1) เพื่อลดริ้วรอยบนใบหน้า ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่า BoNT นำมาใช้ในวงการความงามเป็นครั้งแรก จากผลข้างเคียงที่แพทย์ได้สังเกตเห็นว่ารอยย่นลดลงหลังการฉีดรักษาโรคกล้ามเนื้อหดเกร็งรอบดวงตา จึงได้นำมาใช้โดยอาศัยผลของการคลายกล้ามเนื้อที่ถูกฉีดยาเข้าไป ส่งผลให้ผิวหนังที่จับตัวเป็นรอยยับบนบริเวณดังกล่าวหายไปและเรียบเนียนขึ้นอย่างชัดเจน ตำแหน่งที่มีริ้วรอยไม่พึงประสงค์ ซึ่งนิยมจะฉีดกันในปัจจุบันได้แก่ บริเวณตีนกาข้างหางตา ระหว่างคิ้ว หน้าผาก เป็นต้น

(2) เพื่อลดขนาดของกล้ามเนื้อที่มากเกินไป

สามารถนำมาฉีดในกล้ามเนื้อกรามได้ เพื่อปรับรูปทรงใบหน้าที่ไม่สมมาตร โดยจะทำให้กล้ามเนื้อหยุดทำงานเฉพาะจุดโดยไม่กระทบกระเทือนต่อการขบเคี้ยว เพราะยังมีส่วนกล้ามเนื้อ และมีกล้ามเนื้อมัดอื่นยังทำงานอยู่ เมื่อเวลาผ่านไปพอสมควร กล้ามเนื้อมัดที่ต้องการก็จะลีบตัวลงโดยอัตโนมัติ หรือนำมาฉีดในกล้ามเนื้อส่วนอื่นที่ต้องการลดขนาด เช่น กล้ามเนื้อน่อง กล้ามเนื้อต้นแขน

(3) เพื่อลดเหงื่อที่ออกมาในส่วนต่างๆของร่างกาย

BoNT สามารถรักษาภาวะเหงื่อออกมากเฉพาะที่ หรือ Hyperhidrosis เป็นภาวะที่มักพบที่ใต้รักแร้และที่ฝ่ามือ

2.2.5 ขนาดและรูปแบบ

ยาฉีด BoNT/A ซึ่งมีความแรงมากที่สุด เป็น BoNT ชนิดแรกที่ถูกผลิตออกมาจำหน่ายในรูปยาฉีด โดยยาฉีดที่ผลิตในแต่ละที่ มีความแรงไม่เท่ากัน โดยยาฉีด Botox® ปริมาณ 1 นาโนกรัมจะมีความแรง 20 ยูนิต/ng และ Dysport® มีความแรง 40 ยูนิต/ng แม้ว่าค่าความแรงต่อหน่วยน้ำหนักของ Dysport® จะเป็นสองเท่าของ Botox® แต่จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาส่วนใหญ่พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาของ Dysport® จะต่ำกว่า Botox® โดย 1 ยูนิตความแรงของ Botox® จะให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับ 3-4 ยูนิตของ Dysport®³⁵

ส่วนยาฉีดของ BoNT/B ซึ่งมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ถูกนำมาผลิตออกจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกาภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc® และ Myobloc® เพื่อใช้แทน BoNT/A สำหรับผู้ป่วยที่สร้างภูมิต้านทานต่อ BoNT/A โดย BoNT/B มีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า จึงต้องใช้ในขนาดที่สูงกว่า BoNT/A เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่ากัน³⁶

BoNT ที่ใช้ในการรักษามีเพียงรูปแบบเดียวคือ ยาฉีด โดยในแต่ละขวดของยาฉีด BoNT/A จะประกอบด้วย BoNT/A ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนของสารพิษกับโปรตีนอีกชนิดซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 900 KDa และ human serum albumin (HSA) ในปริมาณที่ระบุไว้ในฉลากเพื่อช่วยเพิ่มความคงตัว โดยส่วนประกอบทั้งหมดถูกทำให้อยู่ในรูปผงแห้งโดยขบวนการทำให้แห้งโดยสูญญากาศ ต้องเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (saline solution for injection) ซึ่งปราศจากสารกันบูดก่อนฉีด ไม่ควรเขย่าหรือทำให้เกิดฟองอากาศขณะเจือจางเพราะจะทำให้เกิดการสลายตัวของสารพิษและสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา³⁷

Botox® มีปริมาณ BoNT/A 100 ยูนิตต่อ 1 vial และ Dysport® ปริมาณ BoNT/A 500 ยูนิตต่อ 1 vial ยาฉีด BoNT/A ที่อยู่ในรูปผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 5 องศาเซลเซียส ได้นาน 12 เดือน แต่ผู้ผลิตแนะนำว่าไม่ควรใช้เมื่อนานเกิน 4 ชั่วโมง หลังจากเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (0.9% normal saline for injection) แต่จากการศึกษาในกระต่ายพบว่า สารละลาย BoNT/A ที่เก็บตู้เย็นไม่เกิน 2 สัปดาห์ยังมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเมื่อแรกผสม โดยสารละลาย BoNT/A ที่เก็บไว้ ควรมีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่มีตะกอนเช่นเดียวกับเมื่อแรกผสม

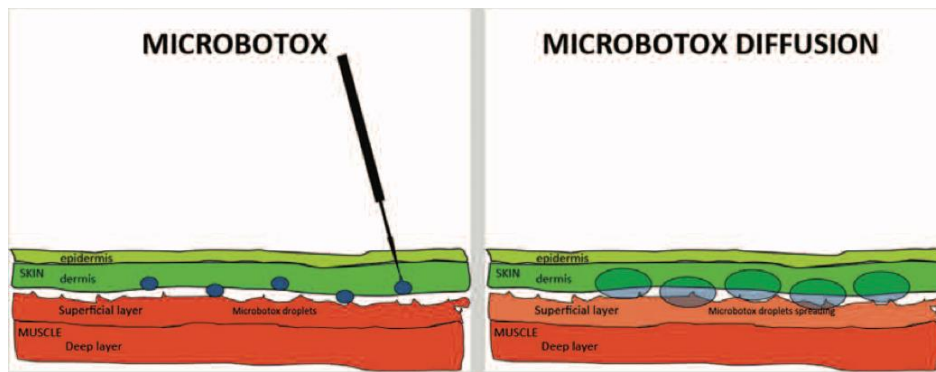
การฉีด เมื่อผสมในอัตราส่วนที่ต้องการ ให้ใช้ tuberculin syringe ขนาด 1 มิลลิลิตร พร้อมเข็มขนาด 27-32 ในการฉีดยา สำหรับกล้ามเนื้อ ใบหน้า ควรใช้เข็มเล็กขนาด 30-32 gauge หากกล้ามเนื้อมัดลึก เช่น กล้ามเนื้อคอ ควรใช้เข็มยาว

หลังจากฉีดยากล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงภายใน 2-3 วัน โดยฤทธิ์ของยาจะสูงที่สุดภายใน 1-2 สัปดาห์ และผลของยาจะคงอยู่นาน 4-6 เดือน (Tilton AH,2003) ทั้งนี้ความแรง ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ และช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ จะขึ้นกับชนิดของ BoNT ที่ใช้ปริมาณที่ฉีด และบริเวณที่ฉีดว่ามีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากหรือน้อยเพียงใด

2.2.6 Microbotox

Microbotox เป็นอีกวิธีในการฉีด BoNT คิดค้นโดย Bernard Hertzog เป็นการฉีดเข้าไปที่ชั้น dermal หรือ subdermal ของ BoNT ที่เจือจาง เป้าหมายของการฉีดวิธีมุ่งไปที่ต่อมเหงื่อและต่อมไขมันของผิวหนังและกล้ามเนื้อใบหน้าในชั้น superficial วิธีการฉีดนี้อาจจะเรียกอีกชื่อได้ว่า Mesobotox จากวิธีฉีดที่คล้าย Mesotherapy แต่เป็นชื่อที่ไม่ได้ยอมรับในวงการแพทย์

ในช่วงเริ่มต้น Microbotox จะฉีดให้ขึ้นเป็น bleb ขนาดประมาณ 0.8-1.0 ซม. ที่ผิวหนัง การฉีดวิธีนี้ไม่ได้ต้องการให้กล้ามเนื้อเป้าหมายอัมพาตทั้งหมด เพียงต้องการให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงแค่ชั้น superficial เท่านั้น ซึ่งส่งผลให้ผิวเรียบเนียนและกระชับขึ้น การฉีดปริมาณเล็กๆช่วยป้องกันไม่ให้อายุกระจายและลงไปกล้ามเนื้อลึกกว่าที่ต้องการ



ภาพที่ 2.9 Microbotox แต่ละจุดที่ฉีดจะเป็น BoNT ในปริมาณน้อยๆและเข้าไปอยู่ในชั้น dermis หรือ subdermis แต่การกระจายตัวของยาจะไปอยู่ที่ชั้น dermis และกล้ามเนื้อชั้น superficial³⁸

2.2.7 ผลข้างเคียง

ขนาดของ BoNT/A ที่ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งจะขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อที่ต้องการรักษา ปริมาณของ BoNT/A ที่ใช้จะมีค่าน้อยกว่าค่าประมาณของ LD50 ในมนุษย์ประมาณ 10 เท่า ดังนั้นถ้าฉีดอย่างถูกวิธีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและใช้เข็มฉีดยาที่มีขนาด 27-30 จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ BoNT/A น้อยมาก

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ จึงแบ่งออกได้ 2 ประเภท คือ

(1) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉีด : มีเลือดออก หรือ แสบร้อน บวมแดงเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด หรืออาจมีไข้เล็กน้อยหลังฉีด โดยอาการเหล่านี้จะหายไปได้เองในเวลาไม่นาน

(2) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการกระจายตัวของสาร : ส่งผลให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ นอกเหนือจากบริเวณที่ต้องการ เช่น หลังจากฉีด BoNT บริเวณลำคอ อาจพบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ควบคุมการกลืน ทำให้กลืนอาหารลำบาก

Botulinum Toxin มีความเป็นพิษสูงมาก แม้ยังไม่มียาต้านพิษที่มีประสิทธิภาพสูงพอที่จะทำให้ถึงตายได้ในมนุษย์ เราสามารถประมาณได้จากข้อมูลในลิง จะได้ว่าสำหรับมนุษย์ที่มีน้ำหนักตัว 70 kg ปริมาณที่อันตรายถึงตายในมนุษย์คือ botulinum toxin type A ในรูปผลึก

0.09–0.15 μg โดยการฉีดเข้ากระแสเลือดหรือกล้ามเนื้อ

0.70–0.90 μg โดยการหายใจ

70 μg โดยการกิน

แต่ก็พบได้น้อยมาก ดังจะเห็นได้จากการรายงานการพบผู้ป่วยเกิดอาการ General Botulism ไม่ถึง 10 ราย ในช่วงเวลา 25 ปีของการใช้ BoNT/A ในทางการแพทย์³⁹

เนื่องจาก BoNT เป็นสารประเภทโปรตีน จึงสามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อสารพิษขึ้นมา โดยภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นจะมากหรือน้อย ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับและความถี่ของการฉีด เมื่อร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อสารพิษจะทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรและอาจจะต้องเพิ่มขนาดของยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาเหมือนเดิม การเพิ่มปริมาณยาที่ฉีดจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงมากขึ้น วิธีที่ดีที่สุดในการแก้ปัญหานี้คือ หยุดใช้ยาชั่วคราวประมาณ 2-3 เดือน⁴⁰ กรณีจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาอย่างต่อเนื่อง ควรเปลี่ยนไปใช้ BoNT ชนิดอื่นชั่วคราว เนื่องจาก BoNT แต่ละชนิดจะมีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก ทำให้ภูมิคุ้มกันของ BoNT ชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ BoNT ชนิดอื่น ดังนั้นในระยะหลังจึงมีความพยายามที่จะพัฒนา BoNT ชนิดอื่นมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์⁴¹

2.2.8 ข้อห้ามในการฉีด botulinum toxin⁴²

- (1) ผู้ป่วยที่มีอาการเกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อพร้อมประสาท (neuromuscular conditions) เช่น myasthenia gravis และ Eaton Lambert syndrome
- (2) ผู้ที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตรอยู่
- (3) ผู้ที่แพ้ Botulinum Toxin
- (4) ผู้ที่ใช้ยาซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยากับ Botulinum Toxin ได้ ส่วนมากจะเป็นยาที่ออกฤทธิ์ในระบบและตำแหน่งใกล้เคียงกันกับ Botulinum Toxin เช่น aminoglycosides, cyclosporine, penicillamine, quinine และ calcium channel blockers

และอาจมีข้อควรระวัง ในการพิจารณาไม่ฉีด เช่น

- (1) ภาวะ dysmorphism คือภาวะที่ผู้ป่วยมีความกังวลกับริ้วรอยเล็กน้อยหรือริ้วรอยที่ไม่ได้มีอยู่จริง ซึ่งแพทย์ไม่เห็นว่าเป็นต้องใช้อันตรกิริยาอื่น อีกทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ ยังมีแนวโน้มมากกว่าที่จะไม่พึงพอใจกับผลที่เกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็ผลจากการฉีด botulinum toxin หรือ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
- (2) ผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องเลือดหยุดยากจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดรอยช้ำ สามารถฉีดได้แต่อาจจะต้องแจ้งความเสี่ยงให้ทราบก่อนฉีด

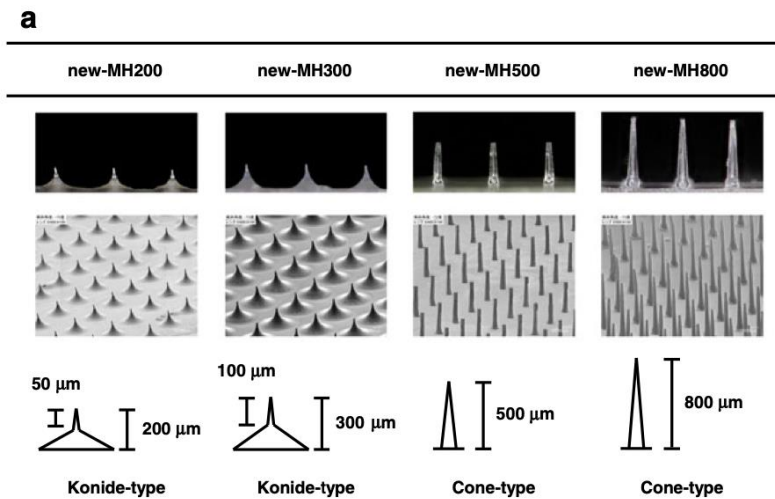
2.2.9 แนวทางปฏิบัติตัวหลังฉีด Botulinum Toxin⁴³

- (1) ภายใน 12 ชั่วโมงแรก งดแต่งหน้าและระมัดระวังให้บริเวณที่ฉีดสะอาด ด้วยการทำความสะอาดธรรมดา ไม่ต้องใช้ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวหน้า เพราะอาจทำให้ผิวระคายเคืองได้
- (2) ภายใน 3 วันแรก ไม่ควรจับ ลูบคลำหรือนวดบริเวณที่ฉีด
- (3) ภายใน 7 วันแรก งดการทำทรีทเม้นต์บริเวณที่ฉีดและใกล้เคียง
- (4) สามารถประคบเย็นบริเวณที่ฉีดได้เพื่อช่วยลดอาการบวมหรือรอยช้ำ
- (5) ภายใน 24 ชั่วโมงแรก งดออกกำลังกายระดับหนักมาก
- (6) ภายใน 4 ชั่วโมงแรก งดนอนราบหรือนอนตะแคง

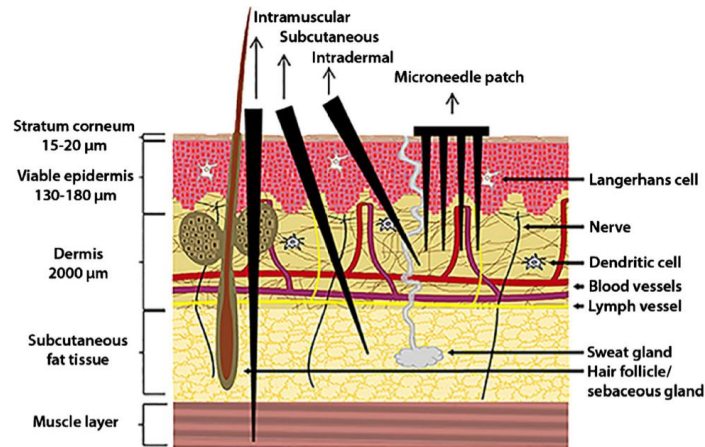
- (7) บริหารกล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีดบ่อยๆ เพื่อให้ตัวยาซึมเข้าสู่กล้ามเนื้อที่ต้องการให้ออกฤทธิ์มากที่สุด เช่น ฉีดหางตา ควรฉีดบ่อยๆ ฉีดหน้าผากควรฉีดบ้างบ่อยๆ หรือฉีดกรามควรฉีดทั่วหมากฝรั่ง 15-30 นาที
- (8) ภายใน 24 ชั่วโมง งดเดินทางด้วยเครื่องบิน
- (9) ทาครีมกันแดดที่ SPF มากกว่า 30 เสมอ

2.3 แผ่นแปะไมโครนีเดิล

ผิวหนังของคนเรามีโครงสร้างชั้นนอกสุดที่เรียกว่า stratum corneum ที่ทำหน้าที่เป็นปราการของร่างกายในการป้องกันไม่ให้สาร หรือโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ผ่านเข้าไปสู่ระบบไหลเวียนโลหิต เครื่องมือ microneedling เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีสำหรับนำส่งยา (drug delivery) ผ่านทางผิวหนัง ซึ่งประกอบไปด้วยเข็ม microneedle ขนาดเล็กที่มี ความยาวน้อยกว่า 1,000 ไมโครเมตร4 ทำหน้าที่เจาะรูผ่านผิวหนังชั้นบนเพื่อเปิดทางในการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์เข้าไปในร่างกาย



ภาพที่ 2.10 Microneedles ในรูปทรงและขนาดต่างๆ⁴⁴



ภาพที่ 2.11 ความลึกของเข็ม microneedle เมื่อเทียบกับความลึกของเข็มจากการฉีดยาแบบในผิวหนังใต้ผิวหนัง และเข้ากล้ามเนื้อ⁴⁵

เข็ม Microneedles ถูกพัฒนาขึ้นมาหลายรูปแบบโดยมีลักษณะและสารที่เป็นส่วนประกอบของตัวเข็มที่แตกต่างกัน แต่ยังใช้หลักการเดียวกันคือการสร้างรูที่ผิวหนังเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข็ม microneedle แบ่งออกได้เป็น 5 ประเภท ดังนี้

- (1) Solid microneedles
- (2) Hollow microneedles
- (3) Coated microneedles
- (4) Dissolving microneedles
- (5) Hydrogel-forming microneedles

เข็ม microneedle นั้น ได้ถูกออกแบบมาเพื่อเชื่อมต่อกับอุปกรณ์หลายชนิด เช่น ด้ามจับลูกกลิ้ง (rolling device) หรือปากกาไฟฟ้า (electrical pen) เป็นต้น 5 แผ่นแปะ microneedle เป็นอีกเทคโนโลยีหนึ่งที่ทำให้การเชื่อมเข็ม microneedle เข้ากับแผ่นแปะซึ่งมีวิธีใช้ง่าย สะดวก และเป็นที่ยอมรับสำหรับคนทั่วไป

ข้อดีของ microneedle patch มีดังนี้⁶

- (1) สะดวกในการใช้
- (2) มีความปลอดภัยสูงและไม่เจ็บปวด
- (3) ไม่เหลือสารตกค้างในผิวหนัง
- (4) ไม่มีความเสี่ยงจากการใช้ซ้ำ
- (5) เหมาะสำหรับผู้ที่กลัวเข็ม (needle phobia)
- (6) มีโอกาสเกิดแผลเป็นหรือรอยดำได้น้อยเมื่อเทียบกับการใช้ drug delivery system ด้วยเลเซอร์ (laser) หรือการลอกผิวด้วยสารเคมี (chemical peeling)

2.3.1 ข้อจำกัดของ microneedle patch

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังการใช้ microneedle patch ได้แก่ อาการบวมแดงจากการระคายเคืองเฉพาะที่ซึ่งเป็นแบบชั่วคราว สำหรับผลข้างเคียงเกี่ยวกับรอยดำพบได้น้อย อย่างไรก็ตามพบว่ามีรายงานการเกิดแผลเป็นชนิด tram track scarring⁴⁶, allergic granuloma และการแพ้แบบ systemic hypersensitivity⁴⁷ ในผู้ทดสอบบางราย

แม้หลักการของ microneedle patch จะมีข้อเด่นมากมาย แต่เทคโนโลยีที่พัฒนามักน้อยอยู่ในปัจจุบันยังไม่สามารถแก้จุดบกพร่องในเรื่องของการควบคุมปริมาณของยาหรือสารออกฤทธิ์ที่ประกอบเข้าไปในตัวเข็ม microneedle จึงเกิดความกังวลว่าปริมาณที่ผ่านเข้าไปในผิวหนังอาจไม่เพียงพอต่อการรักษา จึงเกิดความกังวลว่าปริมาณที่ผ่านเข้าไปในผิวหนังอาจไม่เพียงพอต่อการรักษา

อีกทั้งการใช้แผ่นแปะจะต้องอาศัยแรงกดเพื่อให้เข็ม microneedle ทะลุผ่านชั้นผิวหนังซึ่งแรงกดที่มากหรือน้อยเกินไปย่อมจะมีผลต่อการนำส่งยาหรือเกิดความเสียหายต่อตัวเข็ม อีกประเด็นที่น่าสนใจคือหลังจากที่เข็ม microneedle ได้ทำให้เกิดรูที่ผิวหนังแล้ว อาจทำให้เกิดการสูญเสียน้ำผ่านทางผิวหนัง (Transepidermal water loss) ได้มากขึ้นในช่วงแรกที่ผิวหนังยังซ่อมแซมตนเองได้ไม่ทั้งหมด นอกจากนี้ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความถี่ในการบริหารยาที่เหมาะสมเนื่องจากการใช้ microneedle patch ถี่เกินไปอาจทำให้เกิดการระคายเคืองและรบกวนการซ่อมแซมผิวหนังได้

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวกับการใช้โบทูลินัมที่ออกซินในการรักษา รุขุมขนกว้าง

2.4.1 งานวิจัยที่เกี่ยวกับการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินในการรักษา รุขุมขนกว้าง

ในปี 2008 Shah และคณะ⁴⁸ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการฉีดโบทูลินัมที่ออกซิน ชนิดเอในชั้น dermal ในการลดปริมาณไขมันผิวหนัง sebum และขนาดของรูขุมขนกว้าง โดยทำวิจัยชนิดย้อนหลัง (Retrospective analysis) ในอาสาสมัคร 20 คน ที่มีปัญหาผิวหนังและรูขุมขนกว้าง โดยอาสาสมัครทุกคนได้รับการฉีด intradermal botulinum toxin type A บริเวณ T-zone และประเมินผ่านภาพถ่ายหลังได้รับการรักษา 1 เดือน ผลพบว่าอาสาสมัคร 17 คน โบทูลินัมลดลงและขนาดรูขุมขนเล็กลง ไม่พบผลข้างเคียงใด และ 17 คนมีความพึงพอใจในการรักษา ผู้วิจัยมองว่าการศึกษานี้ยังขาดการวัดเชิงปรนัยในการวัดระดับความมันบนใบหน้า

ในปี 2013 Rose และคณะ⁴⁹ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินในผิวหนัง โดยทำวิจัยในอาสาสมัคร 25 คนที่มีปัญหาผิวหนัง เป็นผู้ชาย 5 คนและผู้หญิง 20 คนที่มีระดับความมันของหน้าผากที่น้อยจนถึงปานกลาง โดยอาสาสมัครทุกคนได้รับการฉีด intradermal botulinum toxin type A บริเวณหน้าผาก คนละ 30-45 ยูนิต (ใช้เป็น Dysport 300 ยูนิตผสม 0.9% NaCl 3 มล.) มีการประเมินผล วัดระดับความมันของใบหน้าผ่าน sebumeter ประเมินรูขุมขนผ่านภาพถ่ายและประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัคร ผลพบว่า ระดับความมันลดลงอย่างมีนัยสำคัญใน 1 สัปดาห์, 2 และ 3 เดือนหลังได้รับการรักษา ($p < 0.001$) อาสาสมัคร 20 คนมีความพึงพอใจในการรักษา มีอาสาสมัคร 2 คน

เท่านั้นที่พบผลข้างเคียง เป็นการขยับกล้ามเนื้อ frontalis ได้ลดลงหลังได้รับการรักษาไป 2 เดือน แม้การศึกษานี้จะไม่ได้ประเมินเรื่องของรูขุมขนกว้างอย่างชัดเจน แต่สังเกตเห็นได้ถึงความเปลี่ยนแปลงของรูขุมขนที่ดูเล็กลง

ในปี 2019 Ahmed El Attar Y และคณะ⁵⁰ ทำการศึกษาเรื่อง Microbotox for treatment of wide facial pores: A promising therapeutic approach เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการฉีด Microbotox ในการรักษารูขุมขนบนใบหน้า ทำการศึกษาในอาสาสมัคร 35 คน เป็นผู้หญิง 33 คน และเพศชาย 2 คน ที่มีรูขุมขนกว้าง อาสาสมัครทุกคนได้รับการฉีด Microbotox คนละ 20 ยูนิต (ใช้เป็น Botox 100 ยูนิตผสม 0.9% NaCl 5 มล.) โดยฉีดบริเวณแก้มและจมูก มีการประเมินผลโดยใช้

(1) แพทย์ประเมิน : ประเมินด้วย quartile improvement scale โดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 คน ผ่านรูปถ่าย วัดผลก่อนทำและหลังทำทุก 1 สัปดาห์เป็นเวลา 1 เดือน

(2) Dermoscopy : วัดผลก่อนทำและหลังทำ 1 เดือน

(3) ความพึงพอใจ : อาสาสมัครจะได้ประเมินด้วย Likert satisfaction scale

(4) ผลข้างเคียง : ประเมินทันทีและหลังจากการทำการรักษาจนจบการศึกษา

การศึกษานี้ อาสาสมัครจะได้รับการประเมินทุก 3 เดือน เป็นเวลา 1 ปี เพื่อดูระยะเวลาของผลการรักษา

ผลพบว่าหลังทำการรักษาไปครั้งเดียว ค่าเฉลี่ยโดยรวมดีขึ้นถึง 87.2% ค่าเฉลี่ยของขนาดรูขุมขนดีขึ้น 3.7 คะแนน ความพึงพอใจของอาสาสมัครโดยเฉลี่ยจนจบการรักษาอยู่ที่ 4.7 Dermoscopy ยืนยันผลว่าขนาดและจำนวนของรูขุมขนกว้างลดลง และอาสาสมัครทุกคนไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือผลข้างเคียงระยะยาว แต่พบว่าอาสาสมัครทุกคนมีอาการปวดแสบแต่สามารถหายได้เองใน 24 ชั่วโมง โดยไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติม และมีอาสาสมัคร 7 คน พบจุดแดงตามบริเวณที่ฉีดทั่วแก้มและจมูก ใน 48 ชั่วโมง และหายได้เองหรือด้วยการทายาสเตียรอยด์ฤทธิ์อ่อน ผลของการรักษาตลอดการศึกษา ผลอยู่ได้นานน้อยสุด 3 เดือน และอยู่ได้นานสุดถึง 7 เดือน

และในปีเดียวกัน Sayed และคณะ³ ทำการศึกษาเรื่อง The efficacy of intradermal injections of botulinum toxin in management of enlarged facial pores and seborrhea: A split face controlled study โดยทำการวิจัยในอาสาสมัคร 20 คนที่มีปัญหารูขุมขนกว้างและผิวมัน โดยอาสาสมัครทุกคน จะได้รับการสูบใบหน้าข้างที่จะได้รับการฉีด intradermal botulinum toxin คนละ 10 ยูนิต (ใช้เป็น Refinex 100 ยูนิตผสม 0.9% NaCl 5 มล.) และใบหน้าข้างที่เหลือจะได้รับการฉีด saline (placebo) มีการประเมินผลโดยใช้

(1) แพทย์ประเมิน : ประเมินด้วย pore score และ sebum score โดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 3 คน ผ่านรูปถ่ายมุมตรงและมุมข้างจากกล้องถ่ายภาพแล้วให้คะแนน นำคะแนนที่ได้จากแพทย์ 3 ท่านเฉลี่ย วัดผลก่อนทำและหลังทำ 1 เดือนและ 4 เดือน

(2) Dermoscopy : ผู้ประเมิน 1 คนเป็นผู้วัดอาสาสมัครทุกคนโดยใช้เครื่อง Dermoscopy โดยมีจุดกำหนดในการวัดที่จุดตัดของเส้นที่ลากจากปีกจมูกมาที่ tragus กับเส้นที่ลากมาจาก lateral canthus มาที่มุมของปาก ภาพที่ได้จาก Dermoscopy จะแบ่งเป็น 4 ส่วน ในแต่ละส่วน จะสุ่มรูขุมขน 3 รูขุมขนในการนำมาวัดขนาด แล้วเฉลี่ย

(3) Optic Coherence topography (OCT) : วัดระดับความหนาของชั้น epidermis, dermis และความเรียบของผิว ทั้ง 2 ข้างของใบหน้า วัดผลก่อนทำและหลังทำ 1 เดือน

(4) ผลข้างเคียง : รายงานผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ รวมถึงอาการเจ็บ,บวม และแดง อาการเจ็บประเมินทันทีหลังทำการรักษาผ่าน visual analogue scale (VAS)

(5) ความพึงพอใจ : หลังรับการรักษาครบ 4 เดือน อาสาสมัครจะได้ประเมินความพึงพอใจผ่าน Patient Satisfaction Level

ผลพบว่า หลังทำการรักษา 1 เดือน ทั้ง 2 ข้าง pore score และ sebum score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.001$) และข้างที่ฉีดโบทูลินัมที่อกซินลดลงอย่างมีนัยสำคัญมากกว่า ตรวจ dermoscopy พบว่า รูขุมขนโดยเฉลี่ยมีขนาดเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) และ OCT พบชั้น dermal ที่หนาตัวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) แต่ไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจนจากทั้ง 2 ฝั่ง หลังผ่านไป 4 เดือน ฝั่งที่ฉีดโบทูลินัมที่อกซินยังคงผลการรักษาไว้ได้

2.4.2 งานวิจัยที่เกี่ยวกับการใช้วิธี Microneedle ในการนำส่งยาโบทูลินัมที่อกซินในการรักษา รูขุมขนกว้าง

และในปี 2023 Rehab Mohammed Salem และคณะ⁵¹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Microbotox กับการทาโบทูลินัมที่อกซินแล้วตามด้วย Microneedling ในการรักษา รูขุมขนกว้าง ทำการศึกษาแบบเปรียบเทียบครั้งหน้าไม่สุ่ม การศึกษานี้ทำในอาสาสมัคร 20 คนที่มีปัญหา รูขุมขนกว้าง และหน้ามัน โดยอาสาสมัครทุกคน จะได้รับการรักษาเหมือนกัน คือใบหน้าด้านขวา จะได้รับการฉีด microbotox 20 ยูนิต (ใช้เป็น Refinex 100 ยูนิตผสม 0.9% NaCl 5 มล.) และใบหน้าด้านซ้าย จะได้รับการทา botox 1 มล. ที่ผสมในอัตราส่วนเท่ากับใบหน้าข้างขวา และตามด้วยการใช้ dermapen (ที่มีหัวเข็มขนาด 24 ความยาว 0.5 มม. และความถี่ในการสั่น 8,000 r/นาที) กดด้วยแรงปานกลาง เป็นเวลา 3 วินาที จนทั่วบริเวณ มีแบบสอบถามเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ, เพศ, ระยะเวลาที่ประสบปัญหา รูขุมขนกว้าง, ประกอบอาชีพในที่ร่มหรือในที่มืด และประวัติการสูบบุหรี่ และประเมินผลโดยใช้

(1) แพทย์ประเมิน : ประเมินด้วย pore score และ sebum score โดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 คน ผ่านรูปถ่ายมุมตรงและมุมข้างจากกล้องถ่ายรูปแล้วให้คะแนน นำคะแนนที่ได้จากแพทย์ 3 ท่านเฉลี่ย วัดผลก่อนทำและหลังทำ 1 เดือนและ 4 เดือน

(2) Dermoscopy : ผู้ประเมิน 1 คนเป็นผู้วัดอาสาสมัครทุกคนโดยใช้เครื่อง Dermoscopy โดยมีจุดกำหนดในการวัดที่จุดตัดของเส้นที่ลากจากปีกจมูกมาที่ tragus กับเส้นที่ลากมาจาก lateral canthus มาที่มุมของปาก วัดผลก่อนทำและหลังทำ 1 เดือนและ 4 เดือน

(3) ผลข้างเคียง : สอบถามผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการเจ็บ บวม แดง การติดเชื้อแบคทีเรียซ้อน และผลข้างเคียงระยะยาว ได้แก่ แผลเป็น และสีผิวเปลี่ยนแปลง

(4) ความพึงพอใจ : หลังรับการรักษารอบ 4 เดือน อาสาสมัครจะได้ประเมินความพึงพอใจผ่าน Likert satisfaction scale และมีการสอบถามว่าจะแนะนำวิธีการรักษาแบบใดให้ผู้ที่ปัญหาารูขุมขนกว้าง เหมือนกัน

ผลการวิจัยพบว่า ในเดือนที่ 1 คะแนน pore score และ sebum score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 ด้าน โดยผลของฝั่งฉีดยาวิธี microbotox ให้ผลที่ดีกว่า microneedling และความพึงพอใจของอาสาสมัครพึงพอใจด้วยวิธี microbotox มากกว่า microneedling อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.001$) พบผลข้างเคียงปวด, แดง และบวม ทั้ง 2 วิธี แต่การทำ microneedling พบอาการปวดและรอยแดงน้อยกว่า microbotox อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) ไม่พบผลข้างเคียงระยะยาว พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาได้แก่เพศหญิง, ไม่สูบบุหรี่ และประกอบอาชีพในที่ร่ม และผลการรักษาที่ดีกว่าจะพบในอาสาสมัครที่อายุน้อยกว่าและประสบปัญหาารูขุมขนกว้างมาสั้นกว่า หลังทำการรักษาได้ 4 เดือน รูขุมขนของฝั่งฉีดยา microbotox ยังคงให้ผลการรักษา แต่ฝั่ง microneedling ผลการรักษาหายไปแล้ว ความพึงพอใจของอาสาสมัครลดลงในด้านที่ทำ microneedling อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) แต่ฝั่ง microbotox ไม่เปลี่ยนแปลง และอาสาสมัครแนะนำวิธี microbotox ถึง 19 คน

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (Experimental research) โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบบครึ่งใบหน้า (Randomized, split-face controlled trial) โดยทำการศึกษาวิจัยเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา รุขุมขนกว้างด้วย microneedle patch ร่วมกับ botulinum toxin กับการรักษาด้วยการฉีด microbotox ในอาสาสมัครคนไทยโดยมีรายละเอียดดังนี้

- 3.1 ระเบียบการวิจัย
- 3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
- 3.3 การดำเนินการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูล และการประเมินผล
- 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลหรือสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล
- 3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย

3.1 ระเบียบการวิจัย

3.1.1 ประชากร

- (1) ประชากร (Population) คือ ประชากรไทยที่มีปัญหาหรือความกังวลเรื่อง รุขุมขนกว้าง
- (2) ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ อาสาสมัครที่มีปัญหาหรือความกังวลเรื่อง รุขุมขนกว้าง อายุมากกว่า 18 ปี
- (3) ประชากรศึกษา (Study population) คือ อาสาสมัครคนไทยที่มีปัญหาหรือความกังวลเรื่อง รุขุมขนกว้าง อายุมากกว่า 18 ปี อาศัยอยู่ในจังหวัดกรุงเทพมหานครและปริมณฑล และสนใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 16 คน

3.1.2 กลุ่มตัวอย่างและขนาดกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง (Sample) คือ ตัวอย่างอาสาสมัครคนไทยที่มีปัญหาหรือความกังวลเรื่อง รุขุมขนกว้าง อายุมากกว่า 18 ปี ทำงานอยู่ในจังหวัดกรุงเทพมหานครและปริมณฑล โดยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) การทดลองดังกล่าวเป็นลักษณะที่ใช้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีเงื่อนไขเชื่อมโยงกันเป็นคู่ๆ ตัวแปรผลที่ใช้ตอบคำถามหลักเป็นตัวแปรต่อเนื่อง การสรุปผลจะอยู่ในรูปการเปรียบเทียบผลต่างของค่าเฉลี่ย

ในการศึกษาขนาดตัวอย่าง ยังไม่พบงานวิจัยใดที่ศึกษาการใช้ microneedle patch ร่วมกับ Botulinum toxin ในการรักษาหูดขนกว้าง จะพบรายงานวิจัยที่ผ่านมาของ Rehab Mohammed Salem⁵¹ เป็นการทดสอบประสิทธิผลของ topical application following microneedling ในการรักษาหูดขนกว้าง โดยประเมินประสิทธิผลด้วย Pore score ซึ่งเป็นวิธีการทดสอบและการประเมินผลคล้ายกับการวิจัยครั้งนี้

กำหนดให้ค่าความแตกต่างทางสถิติ (Alpha error) เท่ากับ 0.05 และค่า power (Beta error) เท่ากับ 0.8 จากงานวิจัยที่อ้างอิง ค่าเฉลี่ย Pore score ก่อนทำการรักษาด้วยวิธี topical application following microneedling วัดได้ 2.6 ± 0.7 และหลังทำการรักษาวัดได้ 1.7 ± 0.5 คำนวน effect size ได้เท่ากับ 0.8 การวิจัยครั้งนี้เป็นการทดสอบประสิทธิผลของ topical application following microneedling เป็นการทดสอบแบบหนึ่งทาง จะคำนวณขนาดของกลุ่มทดลองได้เท่ากับ 13 คน แต่เนื่องจากอาสาสมัครต้องมารับการรักษา 1 ครั้ง หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 16 รวม 2 ครั้ง รวมระยะเวลาในการศึกษานาน 16 สัปดาห์ อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มารับการติดตามผลอย่างต่อเนื่อง จึงกำหนดให้ ประมาณการการสูญหาย (Drop out rate) ของผู้เข้าร่วมวิจัยเท่ากับ $20\% = 1.6$ คน ผู้วิจัยสุ่มกลุ่มตัวอย่างที่จะศึกษาด้วยวิธี Blocked randomization ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้ขนาดของกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 16 คน

3.1.3 เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- (1) อาสาสมัครไทยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี มีความกังวลเกี่ยวกับหูดขนกว้าง
- (2) อาสาสมัครต้องมีหูดขนกว้างกว่า 0.3-0.6 มิลลิเมตร
- (3) อาสาสมัครต้องมี feature count pores ของใบหน้าทั้ง 2 ข้าง ไม่แตกต่างกัน เกิน 5%
- (4) อาสาสมัครยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและทำการลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมการรักษา

3.1.4 เกณฑ์การคัดออกระหว่างทำการศึกษา (Exclusion criteria)

- (1) อาสาสมัครมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาท (neuromuscular conditions) เช่น Myasthenia gravis และ Eaton Lambert syndrome
- (2) อาสาสมัครตั้งครรภ์หรืออยู่ในระหว่างการให้นมบุตร
- (3) อาสาสมัครมีประวัติแพ้ botulinum toxin A
- (4) อาสาสมัครที่ใช้ยาซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยากับ Botulinum Toxin ได้ เช่น Aminoglycosides, Cyclosporine, Penicillamine, Quinine, และ calcium channel blockers
- (5) อาสาสมัครมีประวัติการใช้ยาทางดั่งต่อไปนี้ ในช่วงระยะเวลา 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

(5.1) ยาทาในกลุ่มเบนโซอิล เปอร์ออกไซด์ (Benzoyl peroxide)

(5.2) ยาทาในกลุ่มกรดวิตามินเอ (Retinoic acid)

(5.3) ยาทาในกลุ่มกรดอัลฟาไฮดร็อกซี (Alpha hydroxy acid)

(5.4) ยาทาในกลุ่มกรดเบต้าไฮดร็อกซี (Beta hydroxy acid)

(5.5) ผลิตภัณฑ์ครีมนูนผิว เช่น โทเนอร์ เจลล้างหน้า โลชั่น หรือมาสก์หน้า เป็นต้น

(6) อาสาสมัครมีประวัติการใช้ยารับประทานดังต่อไปนี้ ในช่วงระยะเวลา 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

(6.1) ยาในกลุ่มกรดวิตามินเอ เช่น ยาไอโซเตรติโนอิน (Isotretinoin)

(6.2) ยาในกลุ่มฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ต่อต้านแอนโดรเจน

(6.3) ยาในกลุ่มยากุมกำเนิด

(7) อาสาสมัครมีประวัติการได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ใดๆ หรือการทำทรีทเมนต์ชนิดอื่นๆ เช่น การลอกหน้าด้วยสารเคมี, การทำiontophoresis, การทำ IPL, การใช้ Radiofrequency, การทำเลเซอร์แฟรคชันนอล และการทำเลเซอร์ Long pulsed Nd:YAG ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

(8) อาสาสมัครได้รับยา NSAIDs, Aspirin, Anticoagulant เช่น Warfarin, Heparin, วิตามินอี และยาสมุนไพร เช่น โสม, แปะกัวย, กระเทียม และขิง ในช่วงระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย หรือมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากอาจทำให้เกิดเลือดออกมากผิดปกติได้

(9) อาสาสมัครมีประวัติแพ้ยาเฉพาะที่

(10) อาสาสมัครมีประวัติมีแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์

3.1.5 เกณฑ์ในการให้เลิกจากโครงการวิจัย (Discontinuation criteria)

(1) อาสาสมัครต้องการออกจากโครงการวิจัย

(2) อาสาสมัครได้รับการรักษาฉุกเฉินด้วยวิธีอื่นๆ

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 เอกสารชี้แจงรายละเอียดโครงการวิจัย : วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย และใบรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่ได้รับการอนุมัติแล้ว

3.2.2 เอกสารให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent)

3.2.3 แบบบันทึกข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลประวัติอาสาสมัคร
2. แบบบันทึกข้อมูลค่าารูขุมขนของอาสาสมัคร
3. แบบบันทึกข้อมูลผลข้างเคียงจากการทำหัตถการ
4. แบบบันทึกความปวดจากการทำหัตถการของอาสาสมัคร
5. แบบประเมินระดับความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.2.4 Botulinum toxin A

ใช้โบ툴ินัมที่ออกซินชื่อ Prabotulinumtoxin A ของ NABOTA® ผลิตโดย Daewoong Pharmaceutical ที่ได้รับการรับรองจาก อย.ประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศไทยเลขทะเบียน ตำรับยา 1C3/57 (BF)



ภาพที่ 3.1 ภาพแสดงตัวอย่างโบ툴ินัมที่ออกซินชนิดเอ ของ NABOTA

3.2.5 เครื่องมือทางการแพทย์

(1) VISIA® 7th generation (Canfield Scientific, Inc., Voorhees, NJ, USA)

VISIA® ที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้เป็น VISIA® 7th generation โดยเป็นเครื่องมือที่ใช้สำหรับวิเคราะห์สภาพผิวหน้าได้ทั้งผิวหน้าชั้นบน และชั้นที่อยู่ลึกลงไป สามารถถ่ายภาพใบหน้าได้ 3 มุม คือ ใบหน้าด้านซ้าย 33° ด้านหน้า 0° และด้านขวา 33°

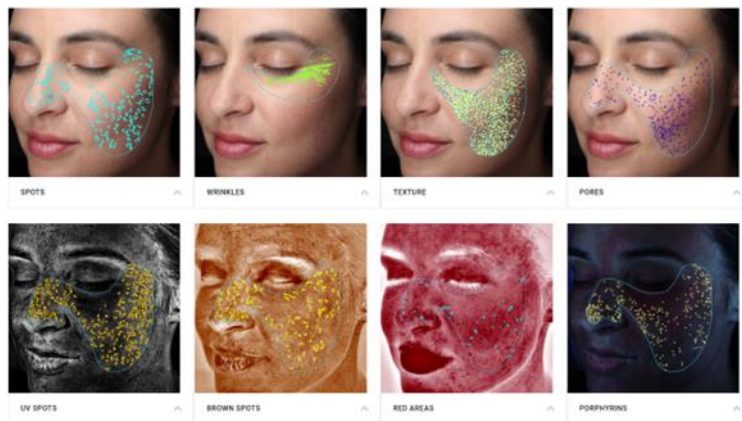


ภาพที่ 3.2 เครื่องและลักษณะภาพถ่ายและการประเมินใบหน้าของเครื่อง VISIA® 7th generation

VISIA® วิเคราะห์ผิวได้โดยใช้ 2 เทคโนโลยีร่วมกัน คือ

(1.1) IntelliFlash® ซึ่งเป็น cross-polarized และ แสงจาก UV มาบันทึกและวัดสภาพผิวหนึ่งชั้นบน และชั้นที่อยู่ลึกลงไป ภาพถ่ายจาก UV จะช่วยวิเคราะห์สภาพผิวที่ถูกทำลายโดยแสงแดด รวมถึงการใช้ UV fluorescence จะช่วยให้เห็น porphyrins ได้

(1.2) Canfield's RBX® Technology เป็นการแยกสีที่มีความจำเพาะของผิวหนึ่งส่วนที่มีสีแดง และน้ำตาล เพื่อวิเคราะห์สภาพสีผิวที่เข้มขึ้น เช่น spider veins, hyperpigmentation (สีผิวที่เข้มขึ้น), ผิวหนังที่อักเสบ และสภาวะอื่น ๆ



ภาพที่ 3.3 ตัวอย่างภาพจาก VISIA®

การวิเคราะห์ทั้ง 8 คุณลักษณะ ประกอบด้วย

(1) Spots วิเคราะห์จุดต่างดำนบนใบหน้าซึ่งส่วนใหญ่มักมีสีแดงหรือน้ำตาล มีสีต่างจากสีผิวปกติชัดเจน มีขนาด และรูปร่างแตกต่างกันไป สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า

(2) Wrinkles วัดรอยเหี่ยวย่น ริ้วรอยที่มีลักษณะเป็นแนวร่องเส้นเล็ก ๆ บนผิวหนัง อันเป็นผลมาจากการถูกทำลายด้วยแสงแดด และสัมพันธ์กับการลดลงของความยืดหยุ่นของผิว (skin elasticity)

(3) Texture วัดความไม่สม่ำเสมอของผิว โดยอาศัยหลักการวัดความต่างระดับสูงต่ำของพื้นผิว เป็นผลให้ผิวไม่เรียบเนียน

(4) Pores วัดขนาดของรูขุมขน โดยรูขุมขนที่กว้างจะมีความเข้มมากกว่าบริเวณผิวหนึ่งปกติที่อยู่โดยรอบ

(5) UV Spots เป็นลักษณะของผิวที่ถูกทำลายด้วยแสงแดด โดยเมลานินที่อยู่ชั้นหนังกำพร้าจะเป็นตัวดูดซับแสง UV ทำให้เห็นจุดดำใต้ผิวหนังได้ชัดเจนขึ้น

(6) Brown Spots วัดสีผิวที่ผิดปกติไป แสดงถึงความไม่สม่ำเสมอของสีผิวทั้งที่อยู่บนผิวหนัง และชั้นผิวที่อยู่ลึกลงไป

(7) Red Area วัตบริเวณที่มีสีแดงกระจุกอยู่ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับสภาวะต่าง ๆ ของเส้นเลือดฝอยบนใบหน้า เช่น การอักเสบ หรือ spider veins

(8) Porphyrins เป็นสารที่สร้างโดยแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดสิวอักเสบในรูขุมขน ซึ่งจะเรืองแสงเมื่ออยู่ภายใต้ UV fluorescent

การวิเคราะห์และประเมินผล

(1) Truskin Age® เป็นการประเมินสภาพผิวโดยรวม และอายุ ช่วยแนะนำผลิตภัณฑ์บำรุงผิว และแนะนำแนวทางเลือกการรักษา

(2) เปอร์เซ็นต์ไทล์ Scores เป็นการเปรียบเทียบผลที่ได้กับข้อมูลผลการวิเคราะห์สภาพผิวของประชากรทั่วโลกในช่วงอายุ และสีผิวเดียวกัน

(3) การเปรียบเทียบผลโดยรูปภาพ โดยจะเห็นรูปภาพเปรียบเทียบในหน้าเดียวกัน สามารถเปรียบเทียบมุมต่าง ๆ ของใบหน้า ลำดับเวลาที่ถ่ายภาพ โดยสามารถเลือกบริเวณที่ต้องการ หรือทำการขยายเพื่อให้เห็นการเปรียบเทียบที่ชัดเจนขึ้น รวมทั้งแสดงข้อมูลผลการวิเคราะห์ในรูปแบบกราฟ และตัวเลข

(4) Eyelash analysis วัดปริมาณขนตาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา ด้วยการวัดเป็นจำนวน และกราฟแสดงผล

(5) Loupe Tool เป็นการเลือกเฉพาะบริเวณของภาพที่ต้องการ แล้วขยายภาพที่เลือกได้โดยการใช้ mouse หรือจอสัมผัส

(6) 3D Viewer ดูสภาพผิวด้านบนในรูปแบบ 3 มิติจากมุมต่าง ๆ สามารถเลือกให้แสดงผลเป็นสีผิวธรรมชาติ color relief หรือ gray scale

(7) Aging Simulation จำลองอายุของผิวให้เพิ่มมากขึ้น หรือลดลง 5-7 ปี ใช้ได้ในคุณลักษณะ spots และ wrinkles

(8) Capture-Only Mode เป็นการถ่ายภาพปกติโดยไม่มีวิเคราะห์สภาพผิว แต่สามารถนำภาพกลับมาวิเคราะห์ในภายหลังได้เมื่อต้องการ

(9) Skin Type Detection เป็นการวิเคราะห์ชนิดของสีผิวโดยอัตโนมัติ เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์กับฐานข้อมูล

(2) อุปกรณ์การฉีดยา

ใช้ tuberculin syringe ขนาด 1 มิลลิลิตร และเข็มฉีดยาขนาด 30G



ภาพที่ 3.4 ไซริงค์ 1 มิลลิลิตรและ เข็มขนาด 30G

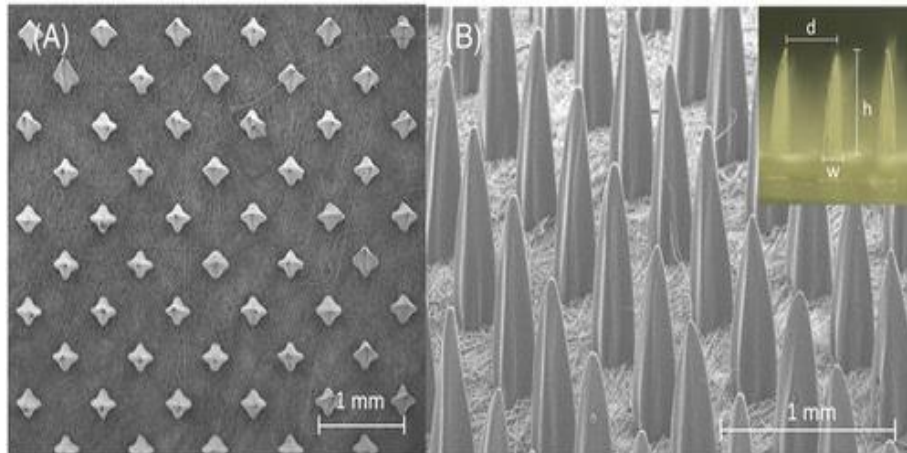
(3) Microneedle patch

ไมโครนีเดิลแพทช์ผลิตโดยศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ (นาโนเทค) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.)

โดย microneedle patch นี้ ถูกผลิตด้วยเทคนิค photo-polymerization โดยในแต่ละเข็มของ microneedle จะมีรูปร่างเป็นดาวสี่แฉก ซึ่งแสดงในรูปภาพที่ 3.6 โดยค่าเฉลี่ยของความยาวเข็มและเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ที่ 1100 และ 290 ไมโครเมตร ตามลำดับ ระยะห่างของแต่ละเข็มอยู่ที่ 900 ไมโครเมตร ความหนาแน่นของเข็ม 265 เข็ม/ตารางเซนติเมตร



ภาพที่ 3.5 ตัวอย่าง microneedle patch บริเวณจมูกและหน้าแก้ม



ภาพที่ 3.6 microneedle patch จากกล้องจุลทรรศน์

A เป็นมุมมองจากด้านบนและ

B เป็นมุมมองจากด้านข้างของเข็มเมื่อส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์

ซึ่งจะเห็นเข็มในรูปร่างดาวสี่แฉก

(4) ยาชาเฉพาะที่ชนิดครีม (Racser®)

(5) อุปกรณ์และเครื่องมือแพทย์ เช่น สำลี แอลกอฮอล์ ถุงมือใช้แล้วทิ้ง

3.3 การดำเนินการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูล และการประเมินผล

3.3.1 ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย มหาวิทยาลัยบูรพาบัณฑิตย พิจารณาให้ความเห็นชอบในการดำเนินการวิจัย

3.3.2 ผู้วิจัยทำหนังสือจากคณบดีมหาวิทยาลัยบูรพาบัณฑิตย พร้อมโครงร่างวิทยานิพนธ์และหนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย มหาวิทยาลัยบูรพาบัณฑิตย เพื่อประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

3.3.3 ผู้วิจัยประเมินและคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (Inclusion and Exclusion criteria) ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย และเกณฑ์ในการให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria) พร้อมทั้งตอบข้อสงสัยของผู้เข้าร่วมวิจัยจนเข้าใจและตัดสินใจโดยอิสระในการเข้าร่วมโครงการ

3.3.4 ผู้วิจัยขอความยินยอมจากอาสาสมัคร โดยการให้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยในเอกสาร แสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)

3.3.5 ชักประวัติอาสาสมัคร

(1) บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ-นามสกุล เพศ อายุ ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ บุคคลที่สามารถติดต่อได้ในกรณีฉุกเฉิน อาชีพ

(2) สอบถามข้อมูลสุขภาพทั่วไป, ข้อมูลเกี่ยวกับรูดุมชนกว้างและการรักษา ลงในแบบบันทึกข้อมูล

3.3.6 ตรวจสอบใบหน้าของอาสาสมัครและจดบันทึก ดังนี้

(1) ก่อนทำการตรวจวัด อาสาสมัครทำความสะอาดใบหน้าด้วยผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวหน้าที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ ซับแห้งด้วยกระดาษเช็ดหน้า และนึ่งพักรอกก่อนตรวจ อย่างน้อย 10 นาที

(2) ถ่ายภาพใบหน้าโดยผู้ช่วยทำการวิจัย ด้วย VISIA® 3 มุม หน้าตรง 33° และ -33° พร้อมวิเคราะห์สภาพผิวหน้าด้วย feature count ของ pores

(3) ผู้วิจัยดำเนินการสุ่มเลือกใบหน้าครึ่งซีกหนึ่ง ด้านใดด้านหนึ่ง มาทำการรักษา โดยใช้วิธี Blocked Randomizations แบ่งเป็น ใบหน้าครึ่งซีกหนึ่ง ด้านใดด้านหนึ่ง ที่ได้รับการรักษาด้วย Microneedle patch ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มทดลอง ส่วนใบหน้าครึ่งซีกที่เหลือในคนเดียวกัน จะใช้วิธีการฉีด Microbotox เป็นกลุ่มควบคุม

(4) เตรียมอาสาสมัครเพื่อทำการรักษา

(4.1) ทายาชาในบริเวณที่จะทำ microbotox ทิ้งไว้เป็นเวลา 30 นาที เพื่อให้ยาชาออกฤทธิ์

(4.2) เช็ดยาชาออกทำความสะอาดผิวหน้าอีกครั้งด้วยผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวหน้าที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ รอจนใบหน้าแห้งสนิท

(4.3) เตรียมโบทูลินัมที่อกซินในอัตราส่วน Botulinum toxin 100 ยูนิต (NABOTA® Daewoong Pharmaceutical) ผสม 0.9% NaCl 5 มล.

(4.4) ผู้วิจัยให้การรักษามาตามเอกสารที่ได้รับแจ้งหลังการสุ่ม

ใบหน้าครึ่งซีกหนึ่ง ด้านใดด้านหนึ่ง ทำการฉีด microbotox : ฉีดจุดละ 0.1 มล. ในชั้น intradermal ห่างกัน 1 ซม. รวมทั้งหมด 10 จุด โดยการฉีดที่ถูกต้องจะต้องขึ้นเป็น sub-epidermal bleb หรือ blanched papule ใช้รวมแล้ว 20 ยูนิต

ใบหน้าครึ่งซีกที่เหลือ ทำ microneedle patch : แปะ microneedle patch ใน BoNT 1 มล. จนซับยาหมด แล้วนำไปแปะบริเวณที่กำหนด แปะทิ้งไว้เป็นเวลา 15 นาที

3.3.7 หลังทำการรักษา ให้อาสาสมัครนอนราบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง งดออกกำลังกาย หนัก อย่างน้อย 24 ชั่วโมง และแนะนำให้งดรับประทานยาไอบูโพรเฟน แอสไพริน น้ำมันตับปลา และอาหารเสริมวิตามินอี และหลีกเลี่ยงการแต่งหน้าหรือทาผลิตภัณฑ์อื่นๆบนใบหน้าเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำถึงวิธีการปฏิบัติตัวระหว่างอยู่ในโครงการวิจัยในเรื่องของการใช้ผลิตภัณฑ์ สำหรับผิวหนัง ได้แก่ ใช้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีส่วนผสมที่ทำให้เกิดภาวะรูขุมขนอุดตัน (non-comedogenic skin products) ไม่ใช้ผลิตภัณฑ์เพื่อการรักษา รูขุมขนกว้างและให้ทาครีมกันแดดเสมอ

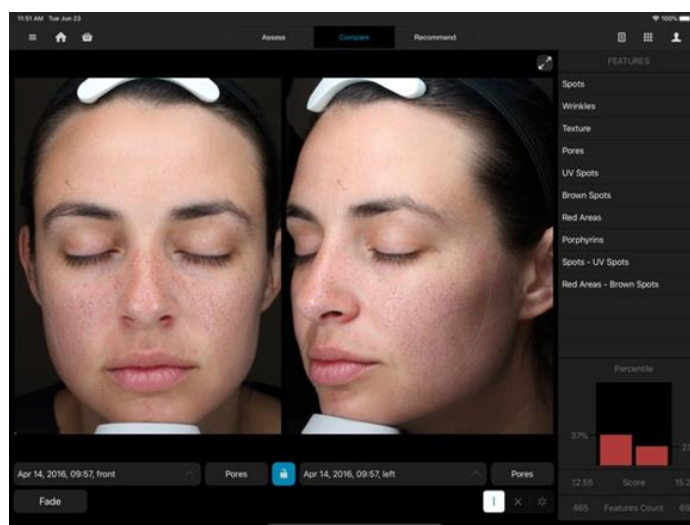
3.3.8 การติดตามผลการรักษาและรวบรวมข้อมูล โดยออกบัตรนัดให้อาสาสมัครเข้ามารับการประเมินทางคลินิกโดยแพทย์ผู้วิจัย ในสัปดาห์ที่ 4 และ 16 และประเมินผลข้างเคียงโดยอาสาสมัคร ทันทีหลังทำการรักษา, 48 ชั่วโมงหลังทำการรักษา และ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 16 ซึ่งแสดงในตารางที่ 3.2 โดยมีรายละเอียดดังนี้

(1) ประเมิน Pore score3 ด้วยภาพถ่ายจาก VISIA® ให้คะแนนโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 คน

0	หมายถึง	ไม่มีรูขุมขน
1	หมายถึง	รูขุมขนที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า
2	หมายถึง	รูขุมขนกว้าง
3	หมายถึง	รูขุมขนที่มีสีหัวดำ

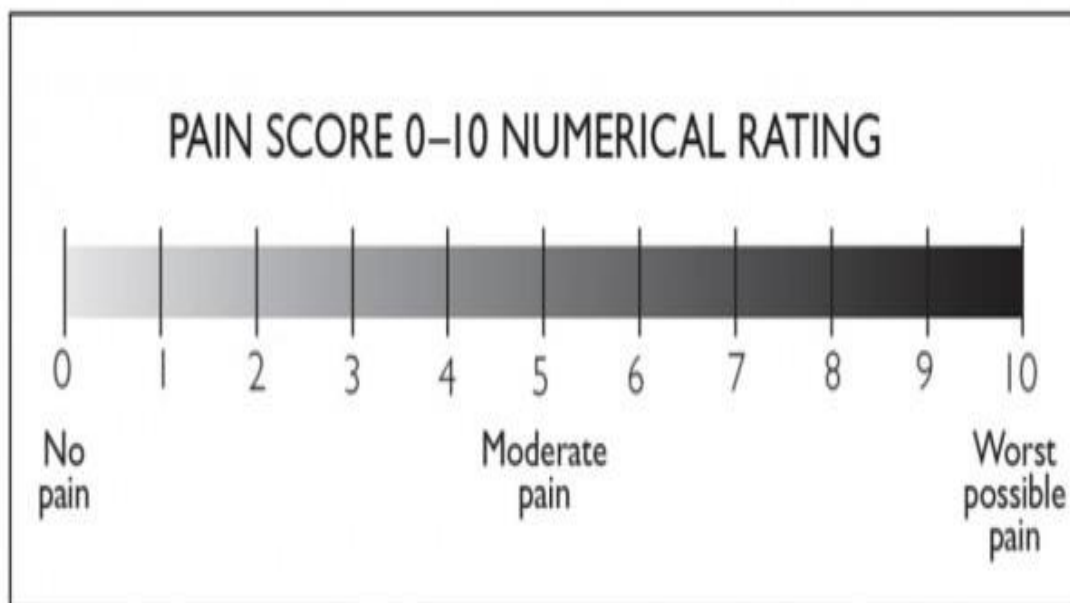
ทั้งนี้ก่อนการประเมินอาสาสมัคร แพทย์ที่เข้าร่วมการประเมินจะได้ศึกษาเกณฑ์ pore score พร้อมภาพถ่ายอย่าง และทดสอบความแม่นยำของการให้คะแนนจากผู้วิจัย เพื่อให้ได้ความน่าเชื่อถือ (reliability) ของผู้ประเมิน

(2) ประเมินภาพถ่ายจากเครื่อง VISIA® โดยวิเคราะห์ในบริเวณจมูกและแก้ม 2 ข้าง ค่าพารามิเตอร์ที่ต้องการวัด ได้แก่ Pores ซึ่งบ่งบอกถึงขนาดของรูขุมขน แสดงผลออกมาในรูปแบบ feature count



ภาพที่ 3.7 ตัวอย่างการแสดงผลของ pores จากเครื่อง VISIA®

(3) แบบประเมินระดับความเจ็บปวด 0-10 โดย 0 หมายถึงไม่รู้สึกเจ็บ และ 10 หมายถึงเจ็บมากที่สุด



ภาพที่ 3.8 แบบประเมินระดับความเจ็บปวดหลังการฉีดยา และแปะ microneedle patch

4. แบบประเมินผลข้างเคียงจากการฉีดยาและแปะ microneedle patch ได้แก่ อาการแดง อาการบวม และการติดเชื้อที่ผิวหนัง ประเมินทันที, 48 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ, หลังทำหัตถการ 4 สัปดาห์ และ 16 สัปดาห์

ตารางที่ 3.1 แบบสอบถามผลข้างเคียงจากอาสาสมัครหลังทำหัตถการ

	ผลข้างเคียง ที่ใบหน้าด้านขวา	ผลข้างเคียง ที่ใบหน้าด้านซ้าย
หลังทำทันที		
หลังทำ 48 ชั่วโมง		
หลังทำ 4 สัปดาห์		
หลังทำ 16 สัปดาห์		

5. แบบสอบถามประเมินผลความพึงพอใจด้านรูขุมขน โดยจะประเมินเป็นคะแนน หลังจากทำการรักษา ครบ 4 สัปดาห์และ 16 สัปดาห์ โดยใช้ patient satisfaction score โดยแต่ละคะแนนใช้แสดงค่าความพึงพอใจดังนี้

0	หมายถึง	ไม่พอใจ
1	หมายถึง	รู้สึกเฉยๆ
2	หมายถึง	พอใจเล็กน้อย
3	หมายถึง	พอใจปานกลาง
4	หมายถึง	พอใจมาก
5	หมายถึง	พอใจมากที่สุด

6. แบบสอบถามการแนะนำการรักษาทั้ง 2 วิธี ว่าจะแนะนำให้ผู้อื่นที่มีความกังวลเรื่องรูขุมขน รักษาด้วยวิธีใดมากกว่ากัน

ตารางที่ 3.2 แสดงขั้นตอนดำเนินการเก็บข้อมูลจากอาสาสมัครในระยะเวลาต่างๆ

	วันเริ่มการทดลอง (ก่อนทำ)	วันเริ่มการทดลอง (หลังทำ)	หลังทำ48ชั่วโมง	หลังทำ 4 สัปดาห์	หลังทำ 16 สัปดาห์
ถ่ายภาพด้วย VISIA®	✓			✓	✓
Pore score	✓			✓	✓
อาสาสมัครทำประ เมินความพึงพอ ใจและการแนะนำ ต่อ				✓	✓
อาสาสมัครทำแบ บประเมินความเ จ็บบวด		✓	✓		
อาสาสมัครทำแบ บประเมินผลข้าง เคียง		✓	✓	✓	✓

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS โดยทำการเปรียบเทียบข้อมูลที่ได้จากก่อนการทดลอง ระหว่างการทดลอง และหลังการทดลองมาตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

3.4.1 สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic)

(1) ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร (Baseline Characteristics) ได้แก่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(2) ค่าที่วัดได้จากเครื่อง VISIA® หรือ feature count ของ pores ได้แก่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(3) ค่า Pore score ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ Mean Rank

(4) ร้อยละการเปลี่ยนแปลง Feature count of pores และ pore score ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน

(5) ผลข้างเคียงและความเจ็บปวดจากการทำหัตถการ ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(6) คะแนนความพึงพอใจและการแนะนำต่อ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.4.2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistic) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.050$

(1) Independent Sample T-Test วิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง 2 วิธี โดยใช้ค่า Feature count of pores และ Pore score, และเปรียบเทียบความพึงพอใจในการรักษาระหว่าง 2 วิธี

(2) Paired t-test วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการรักษาก่อน หลังทำหัตถการ Microneedle patch และ Microbotox โดยใช้ค่า Feature count of pores และ Pore score และวิเคราะห์ข้อมูลความเจ็บปวดของ 2 วิธี

3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย

3.5.1. การศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการตามหลักของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice : GCP) ซึ่งเป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและด้านวิชาการ

3.5.2 ผู้วิจัยจะปฏิบัติตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน (Ethical principles) หรือ Belmont Report ประกอบด้วย หลัก 3 ประการ ได้แก่

(1) หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

การศึกษาวินิจฉัยนี้มีกระบวนการขอความยินยอมจากผู้ที่เป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายของการวิจัยให้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการวิจัย อาสาสมัครทุกคนจะได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยนี้อย่างครบถ้วน และให้อาสาสมัครตัดสินใจอย่างอิสระ ปราศจากการข่มขู่ บังคับ หรือให้สินจ้างรางวัล ก่อนการลงนามยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยและผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยในแบบบันทึกข้อมูล จะไม่มีการระบุถึงตัวอาสาสมัคร

(2) หลักคุณประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย (Beneficence)

ผู้วิจัยได้มีการประเมินความเสี่ยง หรืออันตรายที่อาจเกิดจากการวิจัย และมีการประเมินการให้คุณประโยชน์ซึ่งการศึกษานี้ อาสาสมัครจะได้รับประโยชน์ ได้แก่ ได้รับการรักษาโรคมุมขนกว้างทั้ง 2 วิธี โดยใบหน้าข้างหนึ่งจะเป็นการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัมที่อกซิทอนชนิดเอและใบหน้าอีกข้างจะเป็นการรักษาด้วยแผ่นแปะไมโครนีเดิลที่มีโบทูลินัมที่อกซิทอน โดยผลการรักษาที่ได้ อาจช่วยเพิ่มตัวเลือกในการรักษาโรคมุมขนกว้างของคนไทยในอนาคตได้ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้อาสาสมัครมีขนาดโรคมุมขนที่ดีขึ้น แต่ไม่ได้รับรองว่าโรคมุมขนของท่านจะต้องดีขึ้นอย่างแน่นอน และการศึกษาวินิจฉัยนี้อาจเกิดความเสี่ยงต่อตัวอาสาสมัคร ได้แก่

(2.1) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉีด : มีเลือดออก หรือ แสบร้อน บวมแดงเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด หรืออาจมีไข้เล็กน้อยหลังฉีด โดยอาการเหล่านี้จะหายไปเองในเวลาไม่นาน หรืออาจเกิดผิวหนังอักเสบ ติดเชื้อได้ แต่อย่างไรก็ตาม ในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิดและให้การดูแลรักษาตามมาตรฐาน

(2.2) ผลข้างเคียงที่เกิดจากแผ่นแปะไมโครนีเดิล : อาการบวมแดงจากการระคายเคืองเฉพาะที่ โดยอาการเหล่านี้จะหายไปเองในเวลาไม่นาน หรืออาจเกิดผิวหนังอักเสบ ติดเชื้อได้ สามารถเกิดรอยดำหลังแปะแผ่นแปะได้ แต่พบได้น้อย และมีรายงานเคสว่าสามารถเกิดแผลเป็นชนิด tram track scarring, allergic granuloma และการแพ้แบบรุนแรง ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิดและให้การดูแลรักษาตามมาตรฐาน

(2.3) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการกระจายตัวของสาร : ส่งผลให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ นอกเหนือจากบริเวณที่ต้องการ แม้จะพบได้น้อย เนื่องจากวิธีการฉีดและแผ่นแปะไมโครนีเดิลจะเป็นการที่ส่งตัวยาลงไปชั้นผิวหนัง แต่อาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิดและให้การดูแลรักษาตามมาตรฐาน

(2.4) อาจมีอาการแพ้รุนแรงฉับพลัน (Anaphylaxis) เช่น ผื่นลมพิษ ใบหน้าบวมริมฝีปากบวม หายใจไม่สะดวก หากเกิดอาการดังกล่าว ให้รีบไปโรงพยาบาลที่ใกล้ท่านที่สุดทันทีพร้อมเอกสารการวิจัยที่ทางผู้วิจัยให้ไว้ นำไปที่โรงพยาบาลเพื่อการรักษาที่ทันท่วงที หากสามารถแจ้งผู้วิจัยได้ทัน ให้รีบแจ้งผู้วิจัยเพื่อที่ผู้วิจัยจะสามารถติดต่อโรงพยาบาลที่ท่านกำลังจะไปรักษาและจะดำเนินการแจ้งประวัติการรักษา

(2.5) ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

สำหรับข้อมูลส่วนบุคคลของอาสาสมัครทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ แต่ผลจากการศึกษาและปัจจัยสัมพันธ์ต่างๆของการรักษาขนาดรวมชนกว้างทั้ง 2 วิธี อาจถูกเปิดเผยต่อสาธารณะเพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีระบุชื่อของอาสาสมัคร

(3) หลักความยุติธรรม (Justice)

การศึกษาวิจัยนี้มีการเลือกอาสาสมัคร (Selection of Subjects) ซึ่งมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน ไม่มีอคติ และมีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกันโดยวิธีการสุ่ม และในการจัดอาสาสมัครเข้ากลุ่มศึกษา อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการรักษาทั้ง 2 วิธี โดยมีการสุ่มวิธีในแต่ละข้างของใบหน้า (randomization) โดยไม่มีอคติ

บทที่ 4 ผลการวิจัย

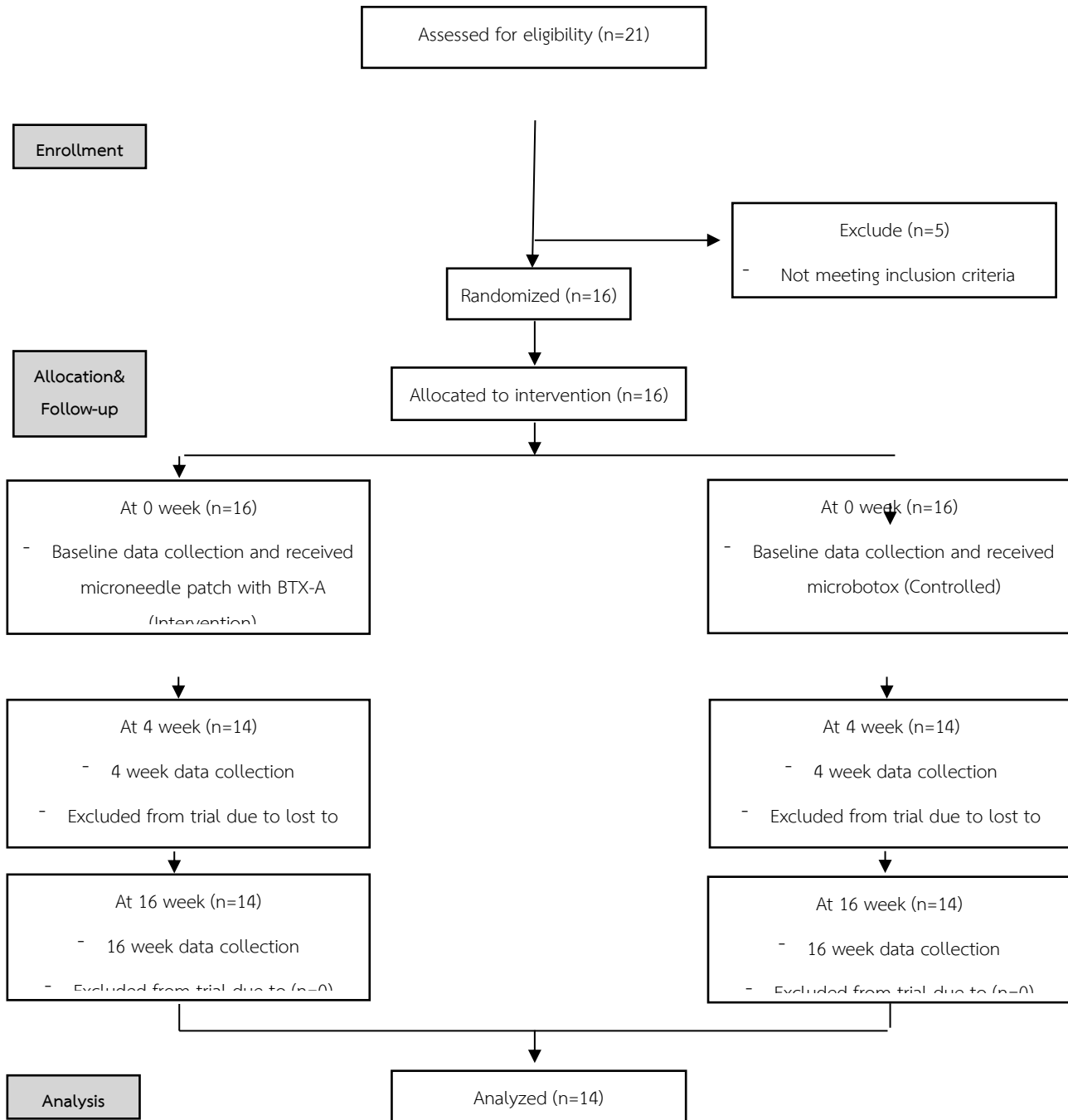
การศึกษาวิจัยเรื่องประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมที่อกซินในการรักษาหูดขนกว้างเปรียบเทียบกับกรดโบทูลินัมที่อกซินเข้าชั้นผิวหนัง เป็นการทดลองทางคลินิกแบบ Split-face, prospective cohort, randomized controlled trial

มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมที่อกซินเทียบกับการฉีดโบทูลินัมที่อกซินเข้าชั้นผิวหนังซึ่งเป็นวิธีการรักษาหูดขนกว้างตามมาตรฐานในปัจจุบัน โดยประเมินทั้งในด้านประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง ความเจ็บปวดและความพึงพอใจ โดยทำการรักษาทั้งหมด 1 ครั้ง ในอาสาสมัครอายุมากกว่า 18 ปี ที่มีปัญหาเรื่องหูดขนกว้าง และมีคุณสมบัติอื่นๆ ตามที่กำหนดในหัวข้อ 3.1.3 จำนวน 16 คน

ระยะเวลาในการศึกษา 16 สัปดาห์ และแบ่งกลุ่มด้วยวิธีสุ่มเป็นบล็อก 2 แผ่นแปะไมโครนีเดิลที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้ ได้รับการสนับสนุนจากศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ (นาโนเทค) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.)

มีการประเมินค่า Pore จากเครื่อง VISIA Pore score ผลข้างเคียง ความเจ็บปวด และความพึงพอใจ โดยจะนำเสนอผลการวิจัยตามลำดับดังนี้

- 4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย
- 4.2 ประสิทธิภาพการรักษา
- 4.3 ความเจ็บปวดจากการทำหัตถการและผลข้างเคียง
- 4.4 การประเมินความพึงพอใจ



ภาพที่ 4.1 กระบวนการทดลอง Consort Diagram

4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมมี 16 คน แต่การติดตามผลการรักษาครั้งที่ 1 ในสัปดาห์ที่ 4 มีอาสาสมัคร 2 คน ไม่มาติดตาม จึงต้องคัดออกหลังการสุ่มคิดเป็นร้อยละ 12.5

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปพบว่า อาสาสมัครมีอายุเฉลี่ย 27.2 ± 3.1 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 71.4 เป็นเพศชายร้อยละ 28.6 พบโรคประจำตัว ได้แก่ PCOS 1 คน, ไขมันในเลือดสูง 1 คน และย่ำคิดย่ำทำ 1 คน อาสาสมัครทุกคนทำงานในที่ร่ม และค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ประสบปัญหาหูดขนกว้างเป็น 3.4 ± 3.4 ปี

กลุ่ม Pore score ในอาสาสมัคร ได้แก่ รุขุมขนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (score 1) 4 คน (28.6%), รุขุมขนกว้าง (score 2) 8 คน (57.1%) และ รุขุมขนที่มีสีหัวดำ (score 3) 2 คน (14.3%)

ตารางที่ 4.1 อายุ, เพศ, Pore score

	Microneedle patch (N=14)	Microbotox (N=14)
อายุเฉลี่ย	27.2±3.1	
อายุต่ำสุด/สูงสุด (min/max)	Min = 23 / Max = 33	
เพศ	Male = 28.6% / Female = 71.4%	
Pore score เฉลี่ย	1.9±0.7	1.9±0.7
Feature count of pores เฉลี่ย	618.5±229.4	628.5±225.0



ภาพที่ 4.2 ตัวอย่างอาสาสมัครที่ได้ค่า Pore score เท่ากับ 1



ภาพที่ 4.3 ตัวอย่างอาสาสมัครที่ได้ค่า Pore score เท่ากับ 2



ภาพที่ 4.4 ตัวอย่างอาสาสมัครที่ได้ค่า Pore score เท่ากับ 3

4.2 ประสิทธิภาพการรักษา

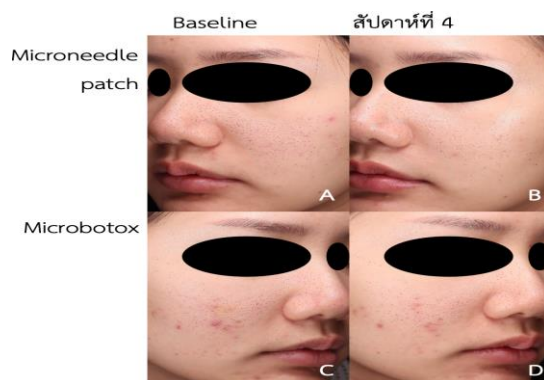
4.2.1 เปรียบเทียบผล Feature count และ Pore score ก่อน-หลังการทำหัตถการ

ใช้ค่าที่วิเคราะห์ได้จากเครื่อง VISIA ที่แสดงผลแบบ feature count ค่าของรูขุมขน (Pore) แสดงถึง มีรูขุมขนขนาดเล็กหรือขนาดใหญ่รวมกันเป็นจำนวนมาก ค่าที่น้อยกว่าของ Pore หมายถึง รูขุมขนที่เล็กลง

และค่า Pore score ที่ได้จากการประเมินของแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 ท่าน พบว่าในสัปดาห์ที่ 4 ผังที่รักษาด้วยวิธี Microneedle patch มี Pore score เฉลี่ย 0.9 0.6 ได้แก่ ไม่มีรูขุมขน (score 0) 3 คน (21.4%), รูขุมขนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (score 1) 9 คน (64.3%) และ รูขุมขนกว้าง (score 2) 2 คน (14.3%) และผังที่รักษาด้วยวิธี Microbotox มี Pore score เฉลี่ย 0.6 0.7 ได้แก่ ไม่มีรูขุมขน (score 0) 7 คน (50%), รูขุมขนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (score 1) 6 คน (42.9%) และ รูขุมขนกว้าง (score 2) 1 คน (7.1%)

และในสัปดาห์ที่ 16 ผังที่รักษาด้วยวิธี Microneedle patch มี Pore score เฉลี่ย 0.9 0.5 ได้แก่ ไม่มีรูขุมขน (score 0) 2 คน (14.3%), รูขุมขนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (score 1) 11 คน (78.6%) และ รูขุมขนกว้าง (score 2) 1 คน (7.1%) และผังที่รักษาด้วยวิธี Microbotox มี Pore score เฉลี่ย 0.9 0.5 ได้แก่ ไม่มีรูขุมขน (score 0) 3 คน (21.4%), รูขุมขนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (score 1) 10 คน (71.4%) และ รูขุมขนกว้าง (score 2) 1 คน (7.1%)

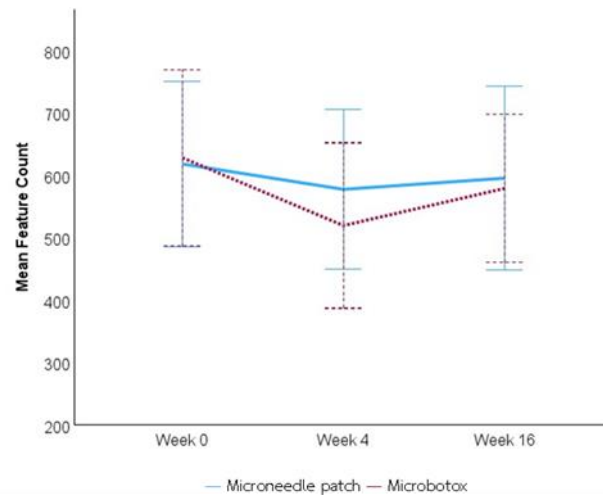
เปรียบเทียบขนาดของรูขุมขนหลัง Microneedle patch และ Microbotox ที่ Baseline (สัปดาห์ที่ 0) เทียบกับสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 16 วิเคราะห์ด้วยสถิติ Paired t-test มี p-value <0.050 ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่า ขนาดของรูขุมขนก่อนและหลังการทำหัตถการทั้ง 2 วิธี มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **ยกเว้น** วิธีวัดผลด้วย Feature count of pore ของทั้ง 2 วิธี เทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 16 พบว่าขนาดของรูขุมขนไม่มีความแตกต่างกัน



ภาพที่ 4.5 การวิเคราะห์ค่า Pores ที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 4 ของอาสาสมัครหญิง

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบผลก่อน หลังการทำหัตถการ

	Mean diff	95% CI		p-value
		Lower	Upper	
Feature count of pore				
Microneedle patch				
Week 0 vs Week 4	40.71	24.80	56.63	<0.001
Week 0 vs Week 16	22.79	-28.60	74.17	0.178
Microbotox				
Week 0 vs Week 4	108.79	75.18	142.39	<0.001
Week 0 vs Week 16	49.21	5.96	92.47	0.014
Pore score				
Microneedle patch				
Week 0 vs Week 4	0.93	0.51	1.35	<0.001
Week 0 vs Week 16	0.86	0.41	1.30	<0.001
Microbotox				
Week 0 vs Week 4	1.14	0.64	1.64	<0.001
Week 0 vs Week 16	0.79	0.38	1.19	<0.001



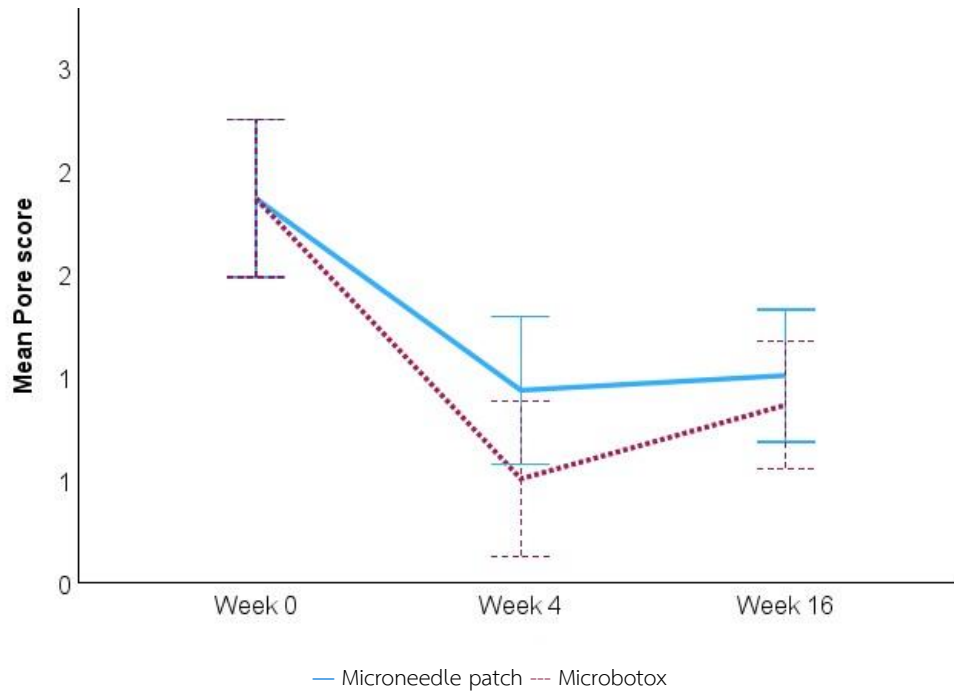
ภาพที่ 4.6 ค่า Feature count of pores

4.2.2 เปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง Microneedle patch และ Microbotox

ผลการวิจัยโดยการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม โดยใช้สถิติ Independent Sample t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p\text{-value} > 0.050$ ยกเว้น ในสัปดาห์ที่ 4 วิธี Microbotox มี pore score ลดลงมากกว่า วิธี Microneedle patch อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p\text{-value} < 0.050$

ตารางที่ 4.3 ค่าแสดงรูขุมขนและ Pore score

เวลา	Microneedle patch mean±SD	Microbotox mean±SD	ระหว่างกลุ่ม	
			Mean diff	p-value
Feature count of pore				
Week 0	618.5±229.4	628.5±225.0	-10.0	0.456
Week 4	577.8±221.9	519.7±229.6	58.1	0.251
Week 16	581.6±216.0	593.4±246.8	-11.7	0.447
Pore score				
Week 0	1.9±0.7	1.9±0.7	0.0	0.500
Week 4	0.9±0.6	0.5±0.6	0.4	0.043
Week 16	0.9±0.5	0.9±0.5	0.1	0.356



ภาพที่ 4.7 ค่า Pore score

4.3 ความเจ็บปวดจากการทำหัตถการและผลข้างเคียง

4.3.1 ความเจ็บปวด ประเมินโดยแบบประเมินระดับความเจ็บปวด 0-10 คะแนนโดยสอบถามอาสาสมัครหลังจากทำหัตถการเสร็จทันทีและที่หลังทำหัตถการ 48 ชั่วโมง

เปรียบเทียบ Microneedle patch และการฉีด Microbotox ด้วย Independent Sample t-test พบว่าในหลังทำทันที p-value <0.010 แสดงว่าค่าเฉลี่ยความเจ็บปวดของทั้งสองกลุ่มประชากรมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.4 ความเจ็บปวดจากการทำหัตถการ

Microneedle patch	Microbotox	P-value
-------------------	------------	---------

	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
หลังทำทันที	0.2±0.4	0	4.7±1.9	5.5	< 0.001
หลังทำหัตถการ 48 ชั่วโมง	0.1±0.5	0	0.7±1.9	0	0.144

4.3.2 ผลข้างเคียง ได้แก่ ปวด บวม แดง การติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำ และอื่นๆที่อาสาสมัครรายงาน ประเมินโดยการสอบถามหลังจากทำหัตถการเสร็จทันที, หลังทำหัตถการ 48 ชั่วโมง, 4 สัปดาห์ และ 16 สัปดาห์ พบว่า หลังทำทันที ในฝั่ง Microbotox พบอาการปวด 14 คน (100%) อาการบวม 12 คน (85.7%) และอาการแดง 13 คน (92.9%) และในฝั่ง Microneedle patch พบอาการปวด 3 คน (21.4%) อาการบวม 1 คน (7.1%)

เมื่อสอบถามอาการหลังครบ 48 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ ในฝั่ง Microbotox พบอาการบวม 1 คน (7.1%) อาการแดง 1 คน (7.1%) และพบรอยขีดจากการขีด 2 คน (14.3%) และในฝั่ง Microneedle patch ไม่พบอาการใดๆ

ใน 4 สัปดาห์หลังทำหัตถการ มีในฝั่ง Microbotox พบอาการยี้มไม่เท่ากันทั้ง 2 ข้าง 1 คน (7.1%) ไม่พบอาการติดเชื้อซ้ำซ้อน และในฝั่ง Microneedle patch ไม่พบอาการใดๆ

ใน 16 สัปดาห์หลังทำหัตถการ อาสาสมัครที่มีอาการยี้มไม่เท่ากันทั้ง 2 ข้างคนเดิม พบว่าอาการดีขึ้นได้เอง และไม่พบผลข้างเคียงระยะยาวในอาสาสมัครทุกคน

ภาพที่ 4.8 ผลข้างเคียง อาการยี้มไม่เท่ากัน ในสัปดาห์ที่ 4 ของอาสาสมัครหญิง



ภาพที่ 4.8 ผลข้างเคียง อาการยิ้มไม่เท่ากัน ในสัปดาห์ที่ 4 ของอาสาสมัครหญิง

4.4 การประเมินความพึงพอใจ

ในสัปดาห์ที่ 4 การประเมินความพึงพอใจหลังจากได้รับการรักษาในอาสาสมัคร จากแบบสอบถาม โดยใช้ patient satisfaction score และสอบถามการแนะนำต่อ โดยสามารถเลือกทั้งวิธี, วิธีใดวิธีหนึ่ง หรือไม่เลือกทั้ง 2 วิธีเลย พบว่าอาสาสมัครเลือกแนะนำวิธี microneedle patch เพียงอย่างเดียว 1 คน(7.1%), แนะนำวิธี microbotox เพียงอย่างเดียว 9 คน(64.4%), แนะนำทั้ง 2 วิธี 2 คน(14.3%) และไม่แนะนำต่อ 2 คน(14.2%)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของการรักษาทั้ง 2 วิธี ด้วย Independent Sample T-Test พบว่า p-value <0.050 แสดงว่าความพึงพอใจต่อการรักษาทั้ง 2 วิธีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในสัปดาห์ที่ 16 ผลความประเมินความพึงพอใจและการแนะนำต่อไม่เปลี่ยนแปลงจากในสัปดาห์ที่ 4

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครระหว่าง 2 วิธี

		Microneedle patch	Microbotox	P-value
ความพึงพอใจของอาสาสมัคร	Mean ±SD	1.6±0.5	2.8±1.4	0.007

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาวิจัยเรื่องประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมที่อกชินในการรักษา รุขุมขน กว้างเปรียบเทียบกับ การฉีดโบทูลินัมที่อกชินเข้าชั้นผิวหนัง เป็นการทดลองทางคลินิกแบบ Split-face, prospective cohort, randomized controlled trial มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความแตกต่างของ ประสิทธิภาพจากการใช้แผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมที่อกชิน เทียบกับการฉีดโบทูลินัมที่อกชินเข้าชั้น ผิวหนัง ทั้งในด้านประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง ความเจ็บปวด และความพึงพอใจ โดยทำหัตถการ ทั้งหมด 1 ครั้ง ในอาสาสมัคร อายุมากกว่า 18 ปี ที่มีความกังวลเรื่อง รุขุมขนกว้าง และมีคุณสมบัติอื่นๆ ตามที่กำหนดในหัวข้อ จำนวน 16 คน ระยะเวลาในการศึกษา 16 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการวิจัยเหลืออาสาสมัคร 14 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ ได้รับแผ่นแปะไมโครนีเดิล 14 คนและการฉีดโบทูลินัมที่อกชินเข้าชั้นผิวหนัง 14 คน

5.1 อภิปรายการวิจัย

5.1.1 ประสิทธิภาพของการใช้โบทูลินัมที่อกชินทั้ง 2 วิธีในการรักษา รุขุมขน กว้าง

ผลของการลดขนาด รุขุมขน ทั้งหลังการใช้แผ่นแปะไมโครนีเดิลร่วมกับโบทูลินัมที่อกชินและการฉีด โบทูลินัมที่อกชินเข้าชั้นผิวหนัง เมื่อเปรียบเทียบผลก่อนการรักษา กับ สัปดาห์ที่ 4 พบว่ามีผลต่อการลดขนาด รุขุมขน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.050$) ทั้ง 2 วิธี ซึ่งเป็นการยืนยันการศึกษาของ Rehab Mohammed Salem⁵¹ ว่าโบทูลินัมที่อกชินทั้ง 2 วิธีสามารถช่วยลดขนาดของ รุขุมขน กว้างได้ เมื่อดูการ วัดผลในสัปดาห์ที่ 16 ทั้งค่า Feature count of pores และ Pore score มีแนวโน้มสูงขึ้นจากสัปดาห์ที่ 4 ซึ่ง หมายถึง รุขุมขน กว้าง ขึ้นกว่าในสัปดาห์ที่ 4 แต่ยังคงเล็กกว่าในก่อนทำ

เป็นที่น่าสนใจที่ว่า ในสัปดาห์ที่ 16 ในอาสาสมัครหลายคน มีขนาด รุขุมขน เล็กกว่าในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Rehab Mohammed Salem⁵¹ ที่ขนาด รุขุมขน จะเล็กที่สุดในช่วงสัปดาห์ที่ 4 และจะค่อยๆ กว้างขึ้นมาในสัปดาห์ที่ 16 ทั้งนี้เมื่อพิจารณาจากปัจจัยที่ส่งผลต่อขนาดของ รุขุมขน ที่อาจเป็นตัว แปรกววนได้เช่น สภาพอากาศ โดยในนัดติดตามครั้งสุดท้าย เป็นช่วงที่อยู่ในฤดูฝน อุณหภูมิโดยเฉลี่ยต่ำกว่า และมีความชื้นมากกว่าช่วงทำการรักษาและการนัดติดตามผลครั้งที่ 1

ในสัปดาห์ที่ 16 ผลเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม Pore score มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ โดย Microbotox ลดขนาด รุขุมขน ได้มากกว่า แต่ในการวัดผลด้วย VISIA® ไม่พบความ แตกต่าง อาจเป็นเพราะเครื่อง VISIA® มีความละเอียดมากกว่าสายตาดูเห็นได้ชัด เช่น รุขุมขน ที่ใหญ่มาแล้ว มีขนาดเล็กลง แต่ยังมีอยู่ ตัวชี้วัดเหล่านี้ ยังคงถูกนับโดยเครื่อง VISIA® แม้ว่าภาพถ่ายก่อนและหลังจะมาจาก การถ่ายภาพด้วยเครื่อง VISIA® เครื่องเดียวกัน

5.1.2 ผลข้างเคียงและความพึงพอใจ

ในวิธีการรักษาตามมาตรฐานอย่าง Microbotox พบอาการหลังทำหัตถการอย่างอาการปวดร้อยละ 100 และพบผลข้างเคียงระยะยาวในสัปดาห์ที่ 4 อย่างอาการยี้มไม่เท่ากัน ในทางตรงข้าม วิธีการรักษาแนวทางใหม่อย่าง Microneedle patch พบอาการหลังทำหัตถการอย่างอาการปวดร้อยละ 21.4 และไม่พบผลข้างเคียงระยะยาว ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่าในความเป็นจริงแล้ว เมื่อดูผลของการวิเคราะห์เปรียบเทียบความพึงพอใจของการรักษาทั้ง 2 วิธี มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.050) โดยคะแนนค่าเฉลี่ยของ Microbotox มากกว่า Microneedle patch แม้ Microbotox จะพบผลข้างเคียงที่มากกว่า และเมื่อดูค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของการรักษาทั้ง 2 วิธี พบว่ามีค่าเฉลี่ยที่ไม่สูงทั้ง 2 วิธี อาจเป็นเพราะแม้ฝั่ง Microbotox จะให้ผลลัพธ์ที่ดี แต่เมื่อดูผลการวิเคราะห์ความเจ็บปวด พบว่าฝั่ง Microbotox มีค่าเฉลี่ยของคะแนนความเจ็บปวดที่แตกต่างจากวิธี Microneedle patch อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.050) ซึ่งแสดงถึงความรู้สึกของอาสาสมัครมีผลต่อความพึงพอใจของการรักษาด้วย โดยในอาสาสมัครหลายคนบอกว่า แม้จะรู้สึกได้ว่าผลลัพธ์ดีกว่า แต่เพราะว่าวิธีการ Microbotox เจ็บกว่ามาก จึงไม่ได้พึงพอใจในผลลัพธ์มาก และมองว่ามีวิธีการที่รักษารูขุมขนกว้างได้ดีโดยเจ็บน้อยกว่านี้

ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ที่พบจากฝั่ง Microbotox คือ อาการยี้มไม่เท่ากัน ซึ่งคาดว่าเกิดจากโบทูลินัมที่ออกซินกระจายลึกลงไปโดนที่ชั้นกล้ามเนื้อ ซึ่งผลข้างเคียงนี้ก็พบในการศึกษาของ Rose⁴⁹ ที่หลังฉีดโบทูลินัมที่ออกซินเพื่อลดผิวมันที่หน้าผาก พบว่ามีอาสาสมัคร 2 คน จาก 25 คน คิดเป็น 8% มีการขยับกล้ามเนื้อหน้าผากลดลง

5.1.3 การใช้ VISIA® ในการประเมินรูขุมขน

ในปัจจุบันการศึกษาประเมินขนาดรูขุมขนมีการใช้เครื่องมือหลายชนิด เช่น skin replica⁵², confocal laser scanning microscopy⁵², facial fluorescent imaging system⁵³ และ Image analysis program⁵⁴ เป็นต้น แต่การศึกษาประเมินรูขุมขนนั้นค่อนข้างยากและยังไม่มีวิธีการหรือการใช้เครื่องมือใดๆ เป็นมาตรฐานในการวัดที่แน่นอน ในการศึกษาวิจัยนี้ได้เลือก VISIA® เพราะค่าที่วัดได้น่าจะใช้อ้างอิงถึงขนาดของรูขุมขนได้โดยใช้ค่า Feature count เป็นตัวแปรในการวัดผลของการรักษา ซึ่งค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือได้เนื่องจากมีความสอดคล้องกับ Pore score ที่เป็นการประเมินด้วยอาการทางคลินิกของอาสาสมัครโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ดังนั้น VISIA® จึงเป็นทางเลือกที่ดีอีกทางหนึ่งในการนำมาใช้ศึกษาประเมินขนาดรูขุมขนบนผิวหนังใบหน้าได้

5.1.4 การทดสอบสมมติฐานการวิจัย

จากการสรุปผลการทดลองในบทที่ 4 ทำให้สามารถสรุปผลการทดสอบสมมติฐานได้ว่าทั้ง Microneedle patch และ Microbotox ต่างสามารถลดขนาดรูขุมขนกว้างได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Microbotox สามารถลดขนาดรูขุมขนกว้างได้ดีกว่า Microneedle patch อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นสมมติฐานที่ว่า Microneedle patch จะสามารถลดขนาดรูขุมขนกว้างได้ดีกว่า Microbotox ผลที่ได้ไม่สอดคล้องกับสมมติฐานการวิจัยที่ตั้งไว้

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 แผ่นแปะไมโครนีเดิลมีปัญหาเรื่องการยึดติดกับผิว หลุดง่าย ควรพัฒนาส่วนของกาวติดรอบๆแผ่นแปะ เพื่อให้ยาได้ส่งผ่านไปที่ผิวได้ครบ 100% อย่างที่คาดไว้ และอาจจะทำให้ประสิทธิภาพดีขึ้นกว่านี้

5.2.2 ควรมีการศึกษาวิจัยถึงอัตราส่วนผสมของโบทูลินั่มที่อกชิน เพื่อที่จะสามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพของปริมาณของโบทูลินั่มที่อกชินที่แตกต่างกันว่าปริมาณของโบทูลินั่มที่อกชินจะมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาแตกต่างกันอย่างไร และปริมาณของโบทูลินั่มที่อกชินเท่าไรถึงจะให้ผลดีที่สุด รวมทั้งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นด้วย

5.2.3 การวัดผลแบบ objective ด้วยเครื่อง VISIA® การวิเคราะห์ข้อมูลจากโปรแกรมมีความไวมากกว่าที่ตาเห็น จึงทำให้ผลการทดลองแบบ objective ไม่สอดคล้องกับ pore score และความพึงพอใจ จึงควรพิจารณาการวัดผลในรูปแบบอื่นเพิ่มเติม

5.2.4 ควรมีขนาดอาสาสมัครมากกว่านี้ เพื่อที่จะได้วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาขนาดรูขุมขนกว้างของโบทูลินั่มที่อกชิน รวมถึงการเก็บข้อมูลปัจจัยอื่นๆที่ส่งผลกระทบต่อขนาดรูขุมขนกว้างของอาสาสมัครที่หลากหลายขึ้น อย่างเช่น ประวัติการสัมผัสสโตนแดด การสูบบุหรี่ เป็นต้น

5.2.5 ควรทำการศึกษาในช่วงที่มีสภาพอากาศใกล้เคียงกันตลอดทำการศึกษา เพื่อควบคุมปัจจัยอุณหภูมิสิ่งแวดล้อมที่จะมีผลต่อความมันและขนาดของรูขุมขน

รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

1. Lee SJ, Seok J, Jeong SY, Park KY, Li K, Seo SJ. Facial pores: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg.* 2016; 201642: 277-285.
2. Vachiramon V, Namasondhi A, Anuntrangsee T, Kositkuljorn C, Jurairattanaporn N. A study of combined microfocused ultrasound and hyaluronic acid dermal filler in the treatment of enlarged facial pores in Asians. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(11): 3467-3474.
3. Sayed, Khadiga & Hegazy, Rehab & Gawdat, Heba & Abdel Hay, Rania & Ahmed, Mona & Mohammed, Faisal & Allam, Riham & Fahim, Aya. (2019). The efficacy of intradermal injections of botulinum toxin in management of enlarged facial pores and seborrhea: A split face controlled study. *Journal of Dermatological Treatment.* 32. 1-23. 10.1080/09546634.2019.1708241.
4. Ita K. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: Advances and challenges. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* 2017;93:1116-27.
5. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS.* 2018;71(1):1-14.
6. Rzhveskiy AS, Singh TRR, Donnelly RF, Anissimov YG. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society.* 2018;270:184-202.
7. Uhoda E, Piérard- Franchimont C, Petit L, Piérard GE. The conundrum of skin pores in Dermocosmetology. *Dermatology.* 2005;210(1):3-7.
8. Mizukoshi, K., & Takahashi, K. (2013). Analysis of the skin surface and inner structure around pores on the face. *Skin Research and Technology*, 20(1), 23–29. doi:10.1111/srt.12078
9. Kim BY, Choi JW, Park KC, Youn SW. Sebum, acne, skin elasticity, and gender difference – which is the major influencing factor for facial pores? *Skin Res Technol* 2013;19:e45–53.
10. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1286–93.

รายการอ้างอิง (ต่อ)

11. Sugiyama-Nakagiri Y, Naoe A, Ohuchi A, Kitahara T. Serum levels of IGF-1 are related to human skin characteristics including the conspicuousness of facial pores. *Int J Cosmet Sci* 2011;33:144–9.
12. Utto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(2 suppl):S12-S16.
13. Zheng Q, Chen S, Chen Y, et al. Investigation of age-related decline of microfibril-associated glycoprotein-1 in human skin through immunohistochemistry study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:317-323.
14. Elliott K, Stephenson TJ, Messenger AG. Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses. *J Invest Dermatol* 1999;113:873–7.
15. Sugiyama-Nakagiri Y, Sugata K, Iwamura M, Ohuchi A, Kitahara T. Age-related changes in the epidermal architecture around facial pores. *J Dermatol Sci*. 2008 May;50(2):151-4. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.11.014. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18249096.
16. L.Zaenglein A. Acne vulgaris and Acneiform eruptions. In: wolff K, editor. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2003. P. 696-700.
17. Mukherjee S, Date A, Patravale V, et al. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1:327-348.
18. Kerscher M, Reuther T, Bayrhammer J, et al. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drug Investig*. 2008;28:703-711.
19. Udompataikul M, Sripiroj P, Palungwachira P. An oral nutraceutical containing antioxidants, minerals and glycosaminoglycans improves skin roughness and fine wrinkles. *Int j Cosmet Sci* 2009 Dec;31(6)427-35.
20. Tanzi EL. Skin resurfacing:ablative lasers, chemical peels and dermabrasion. In:wolff K, editor. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7 ed. New York: McGraw-Hill;2003. p. 2364-71

รายการอ้างอิง (ต่อ)

21. Fischer TC, Perosino E, Poli F, et al. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009 [published online September 8, 2009]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:281-292.
22. Kakudo N, Kushida S, Tanaka N, et al. A novel method to measure conspicuous facial pores using computer analysis of digital-camera-captured images: the effect of glycolic acid chemical peeling. *Skin Res Technol*. 2011;17:427-433.
23. Kim WS. Efficacy and safety of a new superficial chemical peel using alpha-hydroxy acid, vitamin C and oxygen for melasma. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15:21-24.
24. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 2008 Nov;26(11):1261-8.
25. Kwon HH, Choi SC, Lee W-Y, Jung JY, Park G-H. Clinical and histological evaluations of enlarged facial skin pores after low energy level treatments with fractional carbon dioxide laser in korean patients. *Dermatol Surg*. 2018; 44(3): 405-412.
26. Phothong W, Manuskiatti W, Cembrano KAG, Wanitphakdeedecha R, Bowornsathitchai N. The efficacy and safety of a variable square pulse (vsp) erbium: YAG laser for treatment of enlarged pores in Asians. *Lasers Surg Med*. 2021; 53(5): 616-621.
27. Kaminer ES. Non-ablative skin resurfacing. In: Goldberg DJ, editor. *Laser and Lights* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 29-41.
28. Suh D-H, Chang K-Y, Lee S-J, et al. Treatment of dilated pores with 1410-nm fractional erbium-doped fiber laser. *Lasers Med Sci*. 2015; 30(3): 1135-1139.
29. Saedi N, Petrell K, Arndt K, Dover J. Evaluating facial pores and skin texture after low-energy nonablative fractional 1440-nm laser treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1): 113-118.
30. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul;75(7):951-7. doi: 10.1136/jnnp.2003.034702. PMID: 15201348; PMCID: PMC1739107.
31. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin. *Justinus Kerner (1786–1862) and the “sausage” poison*. *Neurology* 1999;53:1850–3.

รายการอ้างอิง (ต่อ)

32. Devriese PP. On the discovery of Clostridium botulinum. *J History Neurosci* 1999;8:43–50.
33. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon. *Medical and public health management*. *JAMA* 2001;285:1059–70.
34. Aoki, K. R. (2001). Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *Journal of Neurology*, 248(S1), I3–I10.
35. Wohlfarth K BH. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Discord*. 2004;19(Supply. 8):S65-67.
36. Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Dis Mon*. May 2002;48(5):367-383
37. Jabor MA, Kaushik R, Shaman P, et al. Efficacy of reconstituted and stored botulinum toxin type A: an electrophysiologic and visual study in the auricular muscle of the rabbit. *Last Reconstr Surge*. Jun 2003;111(7):2419-2426; discussion 2427-2431.
38. Wu WTL. Microbotox of the Lower Face and Neck: Evolution of a Personal Technique and Its Clinical Effects. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5 Suppl):92S-100S. doi: 10.1097/PRS.0000000000001827. PMID: 26441119.
39. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg*. 2001 Jun;20(2):109-20. doi: 10.1053/sder.2001.25964. PMID: 11474743.
40. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Aug;43(2 Pt 1):249-59. doi: 10.1067/mjd.2000.105567. PMID: 10906647.
41. Swaminathan S, Eswaramoorthy S, Kumaran D. Structure and enzymatic activity of botulinum neurotoxins. *Mov Disord*. 2004 Mar;19 Suppl 8:S17-22. doi: 10.1002/mds.20005. PMID: 15027050.
42. KLEIN, A. (2004). Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clinics in Dermatology*, 22(1), 66–75. doi:10.1016/s0738-081x(03)00150-0 KLEIN, A. (2004).
43. Patel, S. (2018). Post-treatment advice following botulinum toxin injections: a review. *Journal of Aesthetic Nursing*, 7(5), 240–246. doi:10.12968/joan.2018.7.5.240

รายการอ้างอิง (ต่อ)

44. Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S. Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res.* 2013 Oct;30(10):2664-74. doi: 10.1007/s11095-013-1092-6. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23775442.
45. Leone M, Mönkäre J, Bouwstra JA, Kersten G. Dissolving Microneedle Patches for Dermal Vaccination. *Pharm Res.* 2017 Nov;34(11):2223-2240. doi: 10.1007/s11095-017-2223-2. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28718050; PMCID: PMC5643353.
46. Pahwa M, Pahwa P, Zaheer A. "Tram track effect" after treatment of acne scars using a micro needling device. *Dermatologic Surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 2012;38 (7 Pt 1) : 1107-8.
47. Soltani-Arabshahi R, Wong JW, Duffy KL, Powell DL. Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. *JAMA dermatology.* 2014;150:68-72.
48. Shah AR. Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size. *J Drugs Dermatol.* 2008 Sep;7(9):847-50. PMID: 19112798.
49. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. *Dermatol Surg.* 2013 Mar;39(3 Pt 1):443-8. doi: 10.1111/dsu.12097. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23293895.
50. Ahmed El Attar Y, Nofal A. Microbotox for the treatment of wide facial pores: a promising therapeutic approach. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(5): 1361-1366. doi:10.1111/JOCD.13675
51. Salem, RM, Salah, SAE, Ibrahim, SE. Microbotox injection versus its topical application following microneedling in the treatment of wide facial pores: A split face comparative study. *J Cosmet Dermatol.* 2023; 22: 1249-1255. doi:10.1111/jocd.15590
52. Sugiyama-Nakagiri Y, Sugata K, Hachiya A, Osanai O, Ohuchi A, Kitahara T. Ethnic differences in the structural properties of facial skin. *J Dermatol Sci.* 2009 Feb;53(2):135-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.008. Epub 2008 Nov 5. PMID: 18990545.

รายการอ้างอิง (ต่อ)

53. Roh MR, Chung HJ, Chung KY. Effects of various parameters of the 1064 nm Nd:YAG laser for the treatment of enlarged facial pores. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(4):223-8. doi: 10.1080/09546630802647244. PMID: 19125363.
54. Son T, Han B, Jung B, Nelson JS. Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin Res Technol.* 2008 May;14(2):201-7. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00279.x. PMID: 18412563; PMCID: PMC2716140.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

1. เอกสารรับรองโครงการวิจัย
2. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย
3. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย
4. แบบบันทึกข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย

Office of Dhurakij Pundit University Human Research Ethics Committees (DPJHRECs)
110/1-4 Prachachuen Road Laksi, Bangkok 10210, Thailand
Tel. 02-954-7300 Ext. 128 E-mail: dpuhrec@dpu.ac.th website: <https://www.dpu.ac.th/human-research/>

AF 11-04/01.1V2 Edit:20-03-23



COA No. 022/66

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ประเทศไทย ได้ทำการตรวจสอบและรับรองโครงการวิจัยตามที่ระบุไว้ด้านล่าง ทั้งนี้ โดยพิจารณาบนพื้นฐานของ Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ประเภทการพิจารณา แบบเร็ว (Expedited Review)

แบบเต็มชุด (Full Board Review)

ชื่อโครงการ : การศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลและโบ툴ินัมที่อกซินในการรักษาหูดขนกว้าง เปรียบเทียบกับการฉีดโบ툴ินัมที่อกซินเข้าชั้นผิวหนัง

Protocol Title : The efficacy of microneedle patch with botulinum toxin in management of enlarged facial pores compared to intradermal botulinum toxin

รหัสโครงการ : DPUHREC 015/66 FB

ผู้วิจัยหลัก : แพทย์หญิงช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม

สังกัดหน่วยงาน : วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

เอกสารที่ได้รับรอง : 1. แบบยื่นขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
2. โครงการวิจัยฉบับเต็ม VERSION วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2567
3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย VERSION วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2567
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย VERSION วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2567
5. แบบสอบถาม/สัมภาษณ์/บันทึกข้อมูล VERSION วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2567

วันที่รับรอง : วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2567

วันหมดอายุ : วันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2568



ลงนาม:.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

นักวิจัยทุกท่านที่ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

1. ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัด 2. ใช้เอกสารแนะนำอาสาสมัคร ใบยินยอม (และเอกสารเชิญเข้าร่วมวิจัยหรือไปโฆษณาถ้ามี) แบบสัมภาษณ์ และหรือ แบบสอบถาม เฉพาะที่มีตราประทับของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เท่านั้น และส่งสำเนาเอกสารดังกล่าวให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยจริงรายงานที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตเพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐาน 3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นหรือการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใดๆ ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ภายใน 5 วันทำการ
4. ส่งรายงานความก้าวหน้าต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ตามเวลาที่กำหนดหรือเมื่อได้รับการร้องขอ 5. หากการวิจัยไม่สามารถดำเนินการเสร็จสิ้นภายในกำหนด ผู้วิจัยต้องยื่นขออนุมัติใหม่ก่อน อย่างน้อย 1 เดือน 6. เอกสารทุกฉบับที่ได้รับการรับรองครั้งนี้ หมดอายุตามอายุของโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองก่อนหน้านี้ (หมายเลขโครงการ.....) และ 7. ส่งรายงานโครงการฉบับเสร็จสมบูรณ์ (Final Report Form)

ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้เข้าร่วมงานวิจัย	รหัส
แบบบันทึกข้อมูล	วันที่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ชื่อ-นามสกุล เพศ ชาย หญิง อายุ ปี

ที่อยู่ปัจจุบัน

หมายเลขโทรศัพท์มือถือ

บุคคลที่สามารถติดต่อได้ในกรณีฉุกเฉิน

หมายเลขโทรศัพท์มือถือ ความสัมพันธ์

อาชีพ ทำงานกลางแจ้ง ทำงานในที่ร่ม ไม่น่าใจ โปรดระบุอาชีพ

ส่วนที่ 2 ข้อมูลสุขภาพทั่วไป

โรคประจำตัว ไม่มี มี (โปรดระบุ)

ประวัติยาที่ใช้ประจำ ไม่มี มี (โปรดระบุ)

ประวัติแพ้ยา/แพ้อาหาร ไม่มี มี (โปรดระบุ)

โปรดระบุอาการที่แพ้

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับรุ่มขนกว้างและการรักษา

ใช่	ไม่ใช่	
		ท่านมีความกังวลเกี่ยวกับรุ่มขนกว้าง หากมี ท่านประสบปัญหานี้มาเป็นเวลา.....ปี
		ท่านมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาท (neuromuscular conditions) เช่น myasthenia gravis และ Eaton Lambert syndrome
		ท่านอยู่ระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตร
		ท่านมีประวัติแพ้โบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ
		ท่านมีใช้ยาเหล่านี้เป็นประจำ ได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycosides, cyclosporine, penicillamine, quinine, และ calcium channel blockers



	ข้างจุมุก		
หลังทำ 16 สัปดาห์	หน้าแก้ม		
	ข้างจุมุก		



แบบบันทึกผลข้างเคียง	รหัส
	วันที่

ประเมิน

- หลังทำหัตถการ 4 สัปดาห์
- หลังทำหัตถการ 16 สัปดาห์

ส่วนที่1 ประเมินความพึงพอใจ

ให้คะแนนความพึงพอใจ โดย

0	หมายถึง	ไม่พอใจ
1	หมายถึง	เท่าเดิมไม่มีอะไรเปลี่ยนแปลง
2	หมายถึง	พอใจเล็กน้อย
3	หมายถึง	พอใจปานกลาง
4	หมายถึง	พอใจมาก
5	หมายถึง	พอใจมากที่สุด

ใบหน้าด้านขวาของอาสาสมัคร

ใบหน้าด้านซ้ายของอาสาสมัคร

ส่วนที่2 การแนะนำหัตถการนี้ต่อ

หากเลือกหัตถการอย่างใดอย่างหนึ่งในการแนะนำให้เพื่อนหรือคนรู้จักที่มีปัญหาชุมชนกว้าง

- ท่านเลือกจะแนะนำหัตถการของ ใบหน้าด้านขวาของอาสาสมัคร
- ใบหน้าด้านซ้ายของอาสาสมัคร



ภาคผนวก ข

- 1 .ใบเชิญชวนเป็นอาสาสมัครงานวิจัย
2. เอกสารการรับรองเครื่อง VISIA 7th Generation,
แผ่นแปะไมโครนีเดิล และโบทูลินั่มที่ออกซิน

- สาขาวิชาเวชศาสตร์ความงาม
มหาวิทยาลัยบูรหิองบัณทิตย

รับสมัคร ผู้เข้าร่วมงานวิจัย



การศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิล
และโบทูลินั่มท็อกซินในการรักษา รุขุมขนกว้าง
ผู้ทำการศึกษา: พญ.ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม

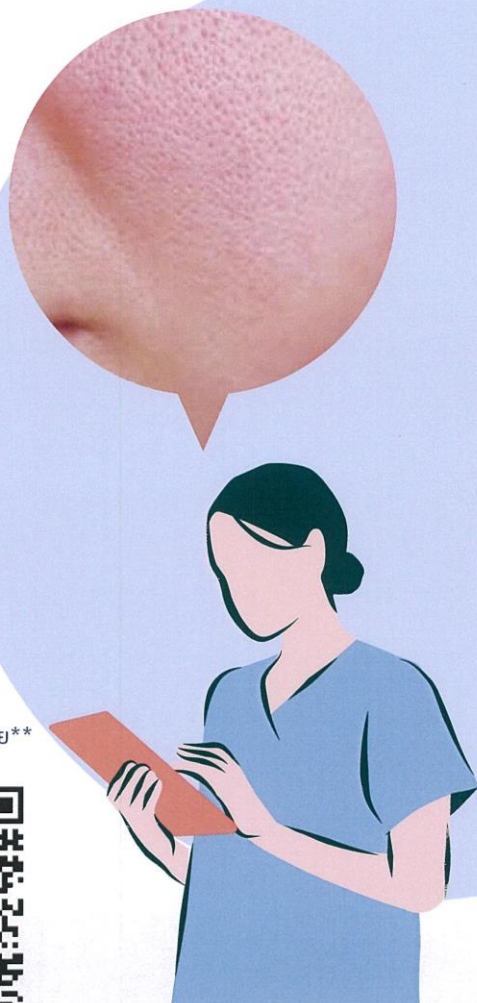
จำนวน 10 คน

คุณสมบัติ

- ✓ สัญชาติไทย อายุ 18 ปีขึ้นไป และมี
ปัญหาเรื่อง รุขุมขนใบหน้ากว้าง
- ✓ ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาทา หรือ
ยารับประทานในการรักษา
รุขุมขนกว้าง ในช่วง 1 เดือน
- ✓ ไม่ได้ทำเลเซอร์หรือหัตถการใดๆ
เพื่อรักษา รุขุมขนกว้าง ในช่วง 6 เดือน
- ✓ ไม่มีโรคประจำตัวร้ายแรง
- ✓ ไม่แพ้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ

ไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้น และมีค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมงานวิจัย

หากสนใจเข้าร่วม
สามารถกรอก
รายละเอียดเบื้องต้นได้
ทาง **QR CODE**





ตรวจสอบผลิตภัณฑ์

งานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [Details of Medicinal Product]

เลขทะเบียนตำรับยา [Marketing Authorization Number] :	1C 3/57 (BF)
วันที่อนุมัติ [Approval Date] :	28 พฤษภาคม 2557
วันที่หมดอายุ [Validity Date] :	12 ตุลาคม 2571
ชื่อทางการค้าไทย [Tradename in Thai] :	-
ชื่อทางการค้าอังกฤษ [Tradename in English] :	NABOTA INJECTION
หมวดยา [Basic Dose Form] :	ยาชีววัตถุ
รูปแบบยา [Pharmaceutical Dose Form in Thai] :	-
รูปแบบยา [Pharmaceutical Dose Form in English] :	STERILE POWDER
ประเภทของยา [Category by point of use] :	ยาใช้ภายใน
ประเภทของยาคตามกฎหมาย [Category by legislation class] :	ยาคควบคุมพิเศษ
กลุ่มตำรับยา [ATC likes Classification] :	ลำดับที่ : 1 รหัส : - กลุ่มตำรับยา : - รายละเอียด : -
ข้อบ่งใช้ [Indication] :	1. ริวรอย ร่องลึก บริเวณหน้าผาก ระหว่างหัวคิ้ว (glabella lines) , ทั้งแบบปานกลางและแบบรุนแรง ซึ่งสัมพันธ์กับกล้ามเนื้อ corrugators และ/หรือกล้ามเนื้อ procerus , ในผู้ใหญ่อายุระหว่าง 20 ถึง 65 ปี, 2. อาการเกร็งของกล้ามเนื้อแขนเฉพาะจุด (Focal upper limb spasticity) , ที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง ในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 18 ปี
ส่วนประกอบสารสำคัญต่อหน่วย [Formular : Shown only Active Ingredients] :	ส่วนประกอบของยาในตำรับยานี้(ปริมาณ/หน่วย) สูตรลำดับที่ 1/1 1 หน่วย คือ 1. CLOSTRIDIUM BOTULINUM (TOXIN TYPE A) ปริมาณ/ หน่วย 100.00000000 UNIT

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsi-global.com/ClientDirectory or telephone +66(2) 2944889-92.

Further clarifications regarding the scope of this certificate and the applicability of ISO 13485:2016 & EN ISO 13485:2016 requirements may be obtained by consulting the organization. This certificate is valid only if provided original copies are in complete set.

Information and Contact: BSI, Kitemark Court, Davy Avenue, Knowlhill, Milton Keynes MK5 8PP. Tel: + 44 345 080 9000
BSI Assurance UK Limited, registered in England under number 7805321 at 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, UK.
A Member of the BSI Group of Companies.

ข้อมูลยาสัตว์ [Information for Veterinary use only] :	ประเภทสัตว์ : - ชนิดสัตว์ : - การใช้ : - ส่วนบริโภค : - ระยะหยุดยา : ขนาดและวิธีการใช้ :
ข้อห้ามใช้ [Contraindications] :	
เลขที่ใบอนุญาต [License Number] :	นย1 กท 41/2550
ชื่อผู้รับอนุญาต [Name of Licensee] :	บริษัท แดวุง ฟาร์มาซูติคอล (ไทยแลนด์) จำกัด
ชื่อสถานที่ [Name of Establishment] :	บริษัท แดวุง ฟาร์มาซูติคอล (ไทยแลนด์) จำกัด
ที่ตั้ง [Address] :	บ้านเลขที่ 1550 Area No.C ชั้น 14 อาคารธนภูมิ ถนน เพชรบุรีตัดใหม่ แขวง มักกะสัน เขตราชเทวี จังหวัด กรุงเทพมหานคร 10400 โทร.0 2049 4401
เลขอ้างอิงสำหรับ License per Invoice [Newcodes for LPI] :	U1DR1C10F2570000311C
รายละเอียดผู้ผลิต [Detail of Manufacturer(s)]:	ลำดับที่ : 1 ชื่อผู้ผลิต DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO.,LTD. ชื่อเมือง GYEONGGI - DO ชื่อประเทศ Republic of Korea หน้าที่ ผลิตยาสำเร็จรูป ลำดับที่ : 2 ชื่อผู้ผลิต DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO.,LTD. ชื่อเมือง GYEONGGI - DO ชื่อประเทศ Republic of Korea หน้าที่ แบ่งบรรจุ ลำดับที่ : 3 ชื่อผู้ผลิต DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO.,LTD. ชื่อเมือง GYEONGGI - DO ชื่อประเทศ Republic of Korea หน้าที่ ตรวจสอบหรือผ่านเพื่อจำหน่าย
ชื่อผู้แทนจำหน่าย [Distributor Name] :	
สถานะทะเบียน [Marketing Authorization Status] :	คงอยู่
เหตุผลที่ยกเลิกคำขอ [Reason for non-active MA Status] :	-
วันที่ยกเลิก [Cancel or Revoke Date] :	
ปรับปรุงข้อมูล ณ วันที่ [Update Data] :	27 พฤษภาคม 2563 9:53:41
แสดงข้อมูล ณ วันที่ [Date Shown] :	12 กันยายน 2566 9:20:5

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ นามสกุล

ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2556-2561

ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ประสบการณ์ทำงาน

พ.ศ.2566-2567

แพทย์ประจำ กังนัมคลินิก สาขาเซ็นทรัลขอนแก่น

พ.ศ.2564-2566

แพทย์รายคาบ ประจำโรงพยาบาลเอกชนและคลินิกความงาม
จังหวัดกรุงเทพมหานครและจังหวัดขอนแก่น

พ.ศ.2562-2564

แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลธัญญารักษ์อุดรธานี จังหวัดอุดรธานี

พ.ศ.2561-2562

แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลกระทุ่มแบน จังหวัดสมุทรสาคร

ประสบการณ์ ผลงานทางวิชาการ รางวัลหรือทุนการศึกษาเฉพาะที่สำคัญ

มกราคม พ.ศ.2564

Urine albumin dipstick independently predicts
cardiovascular and renal outcomes among rural
Thai population: a 14-year retrospective cohort study