



การทบทวนวรรณกรรมเรื่องประสิทธิภาพของเมลาโทนินชนิดรับประทาน
ต่อการรักษาฝ้าบริเวณใบหน้า

ณิชา ทวีสิริมงคลชัย

สารนิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเวชศาสตร์ความงาม

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ

มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

ปีการศึกษา 2566

EFFICACY OF ORAL MELATONIN IN THE TREATMENT OF FACIAL
MELASMA: A NARRATIVE REVIEW

NICHA THAVEESIRIMONGKOLCHAI

A Thematic Paper 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



ใบรับรองสารนิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยบูรพา
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อสารนิพนธ์ การทบทวนวรรณกรรมเรื่อง ประสิทธิภาพของเมลาโทนินชนิดรับประทานต่อการรักษา
 ฝ้ายบริเวณใบหน้า
เสนอ โดย นิชา ทวีสิริมงคลชัย
สาขาวิชา เวชศาสตร์ความงาม
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษา แพทย์หญิงอารีสา แก้วเกษ

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบสารนิพนธ์แล้ว

..... ประธานกรรมการ
(พันโทผู้ช่วยศาสตราจารย์.ดร.นายแพทย์พิชา สุวรรณหิตาทร)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์
(แพทย์หญิงอารีสา แก้วเกษ)

..... กรรมการ
(ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่25.... เดือนม.ย..... พ.ศ. ...2567.....

หัวข้อสารนิพนธ์	การทบทวนวรรณกรรมเรื่อง ประสิทธิภาพของเมลาโทนินชนิดรับประทานต่อการรักษาฝ้าบริเวณใบหน้า
ชื่อผู้เขียน	ณิชา ทวีสิริมงคลชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์	แพทย์หญิงอารีสา แก้วเกษ
หลักสูตร	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เวชศาสตร์ความงาม)
ปีการศึกษา	2566

บทคัดย่อ

ฝ้าเป็นโรคผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของการสร้างเม็ดสี ฝ้ามักเกิดในบริเวณที่โดนแสงแดด โดยเฉพาะบริเวณใบหน้า การเกิดฝ้ายังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่มีปัจจัยหลายอย่างมาเกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้า ไม่ว่าจะเป็นแสงแดด พันธุกรรม ฮอร์โมนเพศ การใช้ยาบางชนิด และการอักเสบ ซึ่งการรักษาฝ้านั้นค่อนข้างยากและมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาฝ้าที่ได้ผลชัดเจน จึงทำให้ต้องใช้หลายวิธีร่วมกันในการรักษาฝ้า

เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่ถูกสร้างจากต่อมไพเนียล ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลนาฬิกาชีวิตและมีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างเม็ดสี จึงได้เริ่มมีการนำเมลาโทนินมาศึกษาในการรักษาโรคที่เกิดจากเม็ดสีต่างๆ รวมถึงโรคฝ้าด้วยเช่นกัน

จากงานวิจัยพบว่า ในผู้ที่เป็ฝ้าจะมีระดับของเมลาโทนินในเลือดต่ำลงและมีระดับของ oxidative stress ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและเมลาโทนินชนิดรับประทานขนาด 3 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม มีการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้ โดยเมลาโทนินขนาด 5 มิลลิกรัม เมื่อใช้เป็นการรักษาเดี่ยวเทียบกับยาหลอก สามารถทำให้ค่า mMASI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนเมลาโทนินขนาด 3 มิลลิกรัม เมื่อใช้ร่วมกับ 5% melatonin cream ทำให้ค่า MASI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญแต่ยังไม่เทียบเท่าการรักษาหลักอย่าง 4% hydroquinone cream และเมื่อใช้เมลาโทนินขนาด 3 มิลลิกรัม ร่วมกับ tranexamic acid สามารถทำให้ค่า mMASI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการใช้ tranexamic acid เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้เมลาโทนินขนาด 3 มิลลิกรัม ยังสามารถทำให้ค่า mMASI ลดลงได้ในผู้ที่เป็ฝ้าที่ต่อเนื่องการรักษารักษาอื่น

การศึกษาเกี่ยวกับเมลาโทนินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้ายังมีอยู่อย่างจำกัด หากจะใช้เมลาโทนินในการรักษาฝ้า ควรใช้เป็นการรักษาเสริมและควรใช้เมลาโทนินที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและอยู่ภายใต้การควบคุมดูแลของแพทย์

คำสำคัญ : เมลาโทนิน, การรักษาฝ้า, สารต้านอนุมูลอิสระ

Thematic Paper Title	EFFICACY OF ORAL MELATONIN IN THE TREATMENT OF FACIAL MELASMA : A NARRATIVE REVIEW
Author	Nicha Thaveesirimongkolchai
Thematic Paper Advisor	Arisa Kaewkes, M.D.
Program	Master of Science (Aesthetic Medicine)
Academic Year	2023

Abstract

Melasma is a skin disease caused by abnormalities in the production of pigment. Melasma often occurs in areas exposed to sunlight, especially on the face. The cause of melasma is unknown. But there are many factors involved in the occurrence of melasma, including sunlight, genetics, sex hormones, use of certain medications, and inflammation. Treating melasma is quite difficult and has a high recurrence rate. Currently, there is no clear effective way to treat melasma. Therefore, it is necessary to use several methods together to treat melasma.

Melatonin is a hormone produced by the pineal gland. It controls the biological clock and has anti-oxidant ability, reduce inflammation, and also has the effect of inhibiting melanin production. Therefore, melatonin has begun to be studied in the treatment of diseases caused by various pigment including melasma.

In patients with melasma, melatonin levels in the blood are significantly lower than healthy people and the levels of oxidative stress are significantly higher. Oral melatonin doses of 3 mg and 5 mg have been shown to be effective in the treatment of melasma. Melatonin at a dose of 5 mg when used as monotherapy compared with placebo was able to significantly reduce the mMASI scores. As for melatonin, a dose of 3 mg, when used in combination with 5% melatonin cream, the MASI scores were significantly reduced, but it was still not equivalent to the standard treatment, 4% hydroquinone cream, and when melatonin, a dose of 3 mg, was used together with tranexamic acid can cause a significant decrease in the mMASI scores compared to using tranexamic acid alone. In addition, melatonin at a dose of 3 mg can cause a decrease in the mMASI scores in people with melasma that is resistant to other treatments.

There are limited studies on oral melatonin for melasma treatment. Oral Melatonin might be an adjunctive treatment for melasma and we should use only Food and Drug Administration-approved melatonin and under the supervision of a physician.

Keywords : Melatonin, Treatment of melasma, Antioxidant

กิตติกรรมประกาศ

สารนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ โดยได้รับความอนุเคราะห์อย่างยิ่งจากแพทย์หญิงอารีสา แก้วเกษ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะด้วยดีมาตลอด และเป็นผู้ผลักดันให้ผู้เขียนดำเนินการสารนิพนธ์จนสำเร็จลุล่วง ผู้เขียนรู้สึกซาบซึ้งในพระคุณเป็นอย่างยิ่ง และขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ นอกจากนี้ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณคณะกรรมการและคณาจารย์ท่านอื่นๆทุกท่านในการสอบสารนิพนธ์ที่ได้ให้ความกรุณาต่อผู้วิจัยในการให้คำปรึกษา ตรวจสอบ และแนะนำข้อแก้ไขต่างๆที่มีประโยชน์และมีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยครั้งนี้มีสมบูรณ์และมีคุณค่ายิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านในหลักสูตรเวชศาสตร์ความงามที่ได้อบรม และให้ความรู้ทางวิชาการ และเป็นแรงบันดาลใจในการทำสารนิพนธ์ฉบับนี้ รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สาขาเวชศาสตร์ความงามทุกท่านที่ได้อำนวยความสะดวกในทุกเรื่องตลอดการเรียน

คุณค่าและประโยชน์อันพึงมีจากสารนิพนธ์ฉบับนี้ ผู้เขียนขอขอบเป็นเครื่องบูชาพระคุณของบิดามารดา ครูบาอาจารย์ ตลอดจนผู้มีพระคุณทุกท่านที่มีส่วนในการวางรากฐานการศึกษาให้แก่ผู้เขียน

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าสารนิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้สนใจทั่วไป หากมีข้อผิดพลาดประการใด ผู้เขียนขอน้อมรับและขออภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย

ณิชา ทวีสิริมงคลชัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ฅ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 หลักการและเหตุผล.....	1
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	2
1.4 ขอบเขตงานวิจัย.....	2
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	2
2. เนื้อเรื่อง	4
2.1 ฝ้าคืออะไร และสาเหตุของการเกิดฝ้า.....	4
2.2 ลักษณะและชนิดของฝ้า.....	5
2.3 แนวทางในการรักษาฝ้า.....	6
2.4 เมลาโทอินคืออะไร.....	12
2.5 เมลาโทอินมีประโยชน์อย่างไร.....	12
2.6 ความเกี่ยวข้องของเมลาโทอินกับการรักษาฝ้า.....	16
2.7 การใช้เมลาโทอินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้าในงานวิจัยในมนุษย์.....	17
3. สรุป	20
รายการอ้างอิง.....	22
ประวัติผู้เขียน	28

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 แสดงการแบ่งชนิดฝ้าตามตำแหน่งของฝ้า.....	5
2.2 แสดง exogenous ochronosis.....	6
2.3 แสดงรอยต่างขาวจากผลข้างเคียงของ hydroquinone.....	7
2.4 แสดงลักษณะของ Ablative Resurfacing laser กับ Fractionated Resurfacing Laser....	10
2.5 กลไกการทำงานของเมลาโทนินภายในไมโทคอนเดรีย.....	11
2.6 สรุปรุทธีในการต้านอนุมูลอิสระของตัวเมลาโทนิน.....	13
2.7 แกลไคยับยั้งการอักเสบบางส่วนของเมลาโทนิน.....	14
2.8 กลไกของเมลาโทนินในการลดกระบวนการสร้างเม็ดสี.....	15

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ปัญหาเกี่ยวกับผิวหนังที่ทุกคนกังวลก็มีหลากหลายปัญหาไม่ว่าจะเป็น ริ้วรอยตามวัย ความหย่อนคล้อย จุดด่างดำ สิว และฝ้า ซึ่งปัญหาเรื่องฝ้า นับเป็นปัญหาสำคัญเพราะฝ้าเป็นโรคเรื้อรัง ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และใช้เวลานานในการรักษา รวมทั้งยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดฝ้า โดยในปัจจุบันได้มีการศึกษาปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการเกิดฝ้าหรืออาจจะทำให้ฝ้าเข้มขึ้นได้ ได้แก่ แสงแดด พันธุกรรม ฮอร์โมนเพศ การใช้ยาบางชนิด เป็นต้น ฝ้าได้สร้างความกังวลใจให้กับผู้ที่เป็นฝ้าหลายๆคนและอาจทำให้สูญเสียความมั่นใจในตนเอง นำไปสู่ภาวะซึมเศร้าได้ โดยส่วนใหญ่ผู้ที่เป็ฝ้าจึงพยายามหาวิธีรักษาแบบต่างๆเพื่อให้ฝ้าดีขึ้นหรือหายไป แต่ก็ยังไม่มีการรักษาฝ้าให้หายขาดและฝ้าสามารถกลับมาเป็นซ้ำได้อีกหลังหยุดการรักษา

เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่ร่างกายผลิตขึ้นมาตามธรรมชาติ จะหลั่งตามวงจรแสง มีหน้าที่หลักในการควบคุมวงจรการหลับ-ตื่นของร่างกาย ช่วยในการนอนหลับ แต่นอกจากการช่วยในเรื่องการนอนหลับแล้ว ในปัจจุบันเรายังพบว่าเมลาโทนินยังมีประโยชน์อีกมากมาย เช่น ผลในการต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ และช่วยลดผลเสียของผิวหนังจากรังสี UV ได้ ซึ่งรังสี UV จากแสงแดดเองก็เป็นปัจจัยหนึ่งในการเกิดฝ้า หากสามารถลดผลเสียจากแสงแดดได้ก็อาจจะสามารถช่วยในการรักษาฝ้าได้และยังมีงานวิจัยที่พบว่าผู้ที่เป็นฝ้าจะมีระดับเมลาโทนินในเลือดลดลงนอกจากนี้การรับประทานเมลาโทนินยังค่อนข้างปลอดภัย มีการศึกษาพบว่าการรับประทานเมลาโทนินสามารถช่วยให้ฝ้าดีขึ้นได้

จึงเป็นที่มาของการศึกษาทบทวนวรรณกรรมแบบพรรณนาเพื่อศึกษา ประสิทธิภาพของเมลาโทนินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้าบริเวณใบหน้า

1.2 หลักการและเหตุผล

ในปัจจุบันมีการรักษาฝ้าในหลายๆวิธีไม่ว่าจะเป็นยาทา ยารับประทาน การลอกผิวด้วยสารเคมี เลเซอร์ แต่ก็ยังไม่มียาวิธีไหนที่มีประสิทธิภาพมากพอในการรักษาฝ้าให้หายขาดได้ จึงต้องใช้หลายการรักษาพร้อมกันในการรักษา ซึ่งในบางครั้งการรักษาเองก็อาจจะกระตุ้นทำให้ฝ้าเข้มมากขึ้นหรือเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์อื่นๆได้ สำหรับเมลาโทนินนั้นมีคุณสมบัติที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการลดการสร้างเม็ดสีและยังเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพ จึงคิดว่าเมลาโทนินอาจจะมีส่วนช่วยในการรักษาฝ้าได้ ซึ่งหากเมลาโทนินชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้ ก็จะได้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาสำหรับผู้ที่เป็นฝ้า

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.3.1 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของเมลานินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้าว่าได้ผลไม่
- 1.3.2 เพื่อศึกษาผลของเมลานินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้าในปริมาณที่แตกต่างกันว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาหรือไม่
- 1.3.3 เพื่อศึกษาแนวทางในการรักษาฝ้าเพิ่มเติมร่วมกับการรักษามาตรฐาน

1.4 ขอบเขตงานวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมนี้ได้สืบค้นข้อมูลภายใต้หัวข้อเรื่อง สาเหตุของการเกิดฝ้า แนวทางในการรักษาฝ้า ประโยชน์ของเมลานิน ความเกี่ยวข้องของเมลานินในการรักษาฝ้าและประสิทธิภาพของเมลานินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้า จากหัวข้อเรื่องเหล่านี้ได้ค้นหาจากฐานข้อมูลออนไลน์ของ pubmed, google scholar, wiley online library databases และค้นคว้าจากหนังสือ จำนวนงานวิจัยที่ค้นคว้าจากฐานข้อมูลดังกล่าวได้คัดเลือกเนื้อหาที่เหมาะสมสำหรับการทบทวนวรรณกรรมนี้ได้จำนวน 51 ชิ้นงาน เป็นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเมลานินและการรักษาฝ้าทั้งหมด 5 ชิ้นงาน โดยงานทบทวนวรรณกรรมนี้ได้ทำการสรุปความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับสาเหตุ ลักษณะของฝ้าและการรักษาฝ้า ประโยชน์ของเมลานินและบทบาทของเมลานินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้าโดยอาจจะเป็นการรักษาเดี่ยวหรือเป็นการรักษาเสริมร่วมกับการรักษาอื่น

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

- 1.5.1 Melanocyte คือ เซลล์ชนิดหนึ่งที่มีหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานินให้กับเส้นผม ดวงตา รวมถึงผิวหนัง ทำให้สีผม สีดวงตาและสีผิวของคนเรามีโทนสีที่แตกต่างกันออกไป
- 1.5.2 Fitzpatrick Skin type คือ การจำแนกระดับของสีผิวคนเรา ซึ่งแบ่งระดับสีผิวออกเป็น 6 ระดับ โดย 1 คือ โทนผิวขาวที่สุด และ 6 คือ โทนผิวเข้มที่สุด
- 1.5.3 1st degree relative คือญาติสายตรง ได้แก่ พ่อ แม่ พี่น้องท้องเดียวกัน และลูก
- 1.5.4 Estrogen คือฮอร์โมนเพศหญิงที่ร่างกายผลิตขึ้นเองจากรังไข่เป็นหลัก มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมการทำงานในระบบสืบพันธุ์ของผู้หญิง สำหรับผู้ชายเองก็มีฮอร์โมนเอสโตรเจนนี้เช่นกันแต่มีในปริมาณที่น้อยกว่า
- 1.5.5 Estrogen receptor คือ กลุ่มของโปรตีนที่พบภายในเซลล์ซึ่งจะถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมน estrogen
- 1.5.6 Nucleus เป็นส่วนหนึ่งของเซลล์ที่มีสารพันธุกรรม (DNA)
- 1.5.7 Cytoplasm คือ ของเหลวภายในเซลล์ที่อยู่รอบนิวเคลียส มีสารอินทรีย์พวกโปรตีน คาร์โบไฮเดรตและไขมันเป็นองค์ประกอบที่สำคัญ
- 1.5.8 Visible light คือ ช่วงหนึ่งของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่สามารถมองเห็นได้ด้วยดวงตาของมนุษย์ ความยาวคลื่นช่วงนี้อยู่ระหว่าง 380-750 นาโนเมตร

- 1.5.9 Infrared คือ คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่มีความยาวคลื่นมากกว่าความยาวคลื่นของแสงสีแดงที่ตามนุษย์มองเห็นได้ คือ มีความยาวคลื่นในช่วง 750 นาโนเมตร ถึง 1 นาโนเมตร
- 1.5.10 Gold Standard ในทางการแพทย์หมายถึง วิธีการรักษาที่ดีที่สุด สำหรับโรคนั้น
- 1.5.11 Tyrosinase คือ เอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน
- 1.5.12 Hyperpigment disorder คือ กลุ่มอาการผิดปกติของผิวหนังในการสร้างเม็ดสีผิวที่มากกว่าปกติ
- 1.5.13 Mitochondria เป็นอวัยวะขนาดเล็กของเซลล์ ทำหน้าที่ผลิตพลังงานให้แก่เซลล์
- 1.5.14 Prostaglandin คือ เป็นสารประกอบหนึ่งของไขมัน โดยร่างกายสร้างจากกรดไขมัน สารนี้มีคุณสมบัติเหมือนฮอร์โมน แต่ไม่ได้สร้างจากต่อมไร้ท่อจึงไม่จัดเป็นฮอร์โมน โพรสตาแกลนดินสร้างได้จากทุกเนื้อเยื่อของร่างกาย ซึ่งร่างกายจะสร้าง สารนี้เมื่อเนื้อเยื่อเหล่านั้นเกิดบาดเจ็บหรือติดเชื้อ โดยเซลล์เนื้อเยื่อเหล่านั้นจะสร้างสารโพรสตาแกลนดินตอบสนองต่อการบาดเจ็บ/ติดเชื้อเกิดเป็นกระบวนการเกิดการอักเสบ
- 1.5.15 Fibroblast growth factor เป็นสารธรรมชาติที่เซลล์ใช้สื่อสารระหว่างกัน เพื่อกระตุ้นให้เกิดการส่งสัญญาณและการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ กระตุ้นการสร้างคอลลาเจน
- 1.5.16 Photoacoustic effect คือ การที่พลังงานแสงถูกดูดกลืนจนเกิดเป็นแรงดัน
- 1.5.17 Photothermal effect คือ การที่พลังงานแสงทำให้เกิดความร้อน
- 1.5.18 Melanophage คือ เซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีเม็ดสีเมลานินมาสะสม มักพบในบริเวณผิวหนังที่มีเม็ดสีผิดปกติ
- 1.5.19 Microthermal zone (MTZ) คือ บริเวณผิวหนังที่ได้รับความร้อนจากเลเซอร์
- 1.5.20 Delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD) คือ ภาวะที่ร่างกายนอนดึกขึ้นและทำให้ตื่นสายขึ้น โดยที่ระยะเวลาอนนอนรวมยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- 1.5.21 Cytochrome c คือ โปรตีนที่ถูกปล่อยออกมาจากไมโทคอนเดรียและทำให้เกิดการตายของเซลล์
- 1.5.22 Glutathione คือ สารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญของร่างกาย
- 1.5.23 Mitochondrial permeability transition pore (mPTP) คือ ช่องที่เยื่อหุ้มชั้นในของไมโทคอนเดรีย ซึ่งในภาวะปกติช่องนี้จะถูกปิดอยู่ตลอดเวลา เมื่อช่อง mPTP ถูกเปิดขึ้นมาจะทำให้เกิดการเสียสมดุลในกระบวนการสร้างพลังงานของไมโทคอนเดรีย ดังนั้นเซลล์จึงถูกทำลาย
- 1.5.24 Toll-like receptors เป็นตัวรับสัญญาณบนเซลล์เม็ดเลือดขาว ที่จะจับกับสิ่งแปลกปลอมและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ
- 1.5.25 NK cell, T and B lymphocytes, granulocytes, monocytes คือ เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ
- 1.5.26 Oxidative stress เป็นภาวะที่เกิดขึ้นเมื่อร่างกายขาดความสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระ (Free Radicals) และสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) ซึ่งกระตุ้นให้เซลล์เกิดการอักเสบและเสียหาย

บทที่ 2 เนื้อเรื่อง

2.1 ฝ้าคืออะไร และสาเหตุของการเกิดฝ้า

ฝ้าเป็นความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีเกิดจากเซลล์ melanocyte มีการสร้างเม็ดสี melanin ที่เพิ่มขึ้นแล้วตัวเม็ดสีมาสะสมในชั้นหนังกำพร้า ฝ้าเป็นภาวะเรื้อรัง มีลักษณะเป็นปื้น มีรายงานการเกิดฝ้าได้ในคนทุกเพศ แต่พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยพบมีรายงานการเกิดฝ้าในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายเฉลี่ยคิดเป็นอัตราส่วนประมาณ 9 ถึง 10 คนในผู้หญิง ต่อ 1 คนในผู้ชาย ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 20-40 ปี ความชุกของฝ้าแปรผันขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ สีผิวและการโดนแสงแดด โดยฝ้าพบบ่อยในคนกลุ่มเอเชีย อินเดีย ปากีสถาน ตะวันออกกลางและพบบ่อยในคนผิวสีน้ำตาลอ่อน สีแทนหรือสีน้ำตาลเข้ม (Fitzpatrick skin type III-V)¹⁻²

ฝ้าเป็นภาวะที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่ในปัจจุบันพบว่าปัจจัยหลายอย่างที่สามารถกระตุ้นให้เกิดฝ้าได้ ได้แก่

2.1.1 แสงแดด ฝ้ามักจะพบบริเวณที่สัมผัสกับแสงแดดและฝ้าที่เป็นอยู่เดิมจะเข้มขึ้นได้หลังสัมผัสแสงแดด โดยรังสี Ultraviolet จะไปกระตุ้นโดยตรงต่อเซลล์ melanocyte ให้มีการสร้าง melanin เพิ่มขึ้น และนอกจากนี้แสงแดดยังทำร้ายผิวทำให้เกิดอนุมูลอิสระบนผิวหนัง ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีและมีผลทำให้เกิดฝ้าตามมา¹⁻²

2.1.2 พันธุกรรม มีงานวิจัยที่มีข้อมูลว่าผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นฝ้ามักจะเกิดฝ้าได้มากกว่าคนที่ไม่มีประวัติครอบครัว โดยเฉพาะญาติสายตรง เช่น บิดา มารดา พี่หรือน้อง (First-degree relative) นอกจากนี้ยังเคยมีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดฝ้ากับความผิดปกติของยีนบางชนิดอีกด้วย²

2.1.3 ฮอร์โมนเพศ พบว่ามีฝ้าเกิดขึ้นใหม่และฝ้าที่เป็นอยู่เดิมเข้มขึ้นหลังจากการได้รับยาคุมกำเนิดและขณะตั้งครรภ์ ฮอร์โมน estrogen มีหลักฐานสนับสนุนมากที่สุดว่าทำให้เกิดฝ้าโดยมีการค้นพบ estrogen receptor ที่ nucleus และ cytoplasm ของเซลล์ melanocyte และยังพบว่าบริเวณที่เป็นฝ้ามีการเพิ่มขึ้นของ estrogen receptor เมื่อเทียบกับผิวหนังปกติบริเวณข้างเคียง อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับฮอร์โมน progesterone เพราะมีทั้งหลักฐานสนับสนุนว่าฮอร์โมน progesterone กระตุ้นเซลล์ melanocyte ที่บริเวณ epidermis และมีการพบว่าฮอร์โมน progesterone สามารถลดการแบ่งตัวของเซลล์ melanocyte ได้¹

2.1.4 การใช้ยาบางชนิด เช่น ยากันชักกลุ่ม phenytoin ยาคุมกำเนิด หรือยาในกลุ่มที่ก่อให้เกิดการไวต่อแสง (photosensitizing drugs) สามารถกระตุ้นให้เกิดฝ้าได้¹

2.1.5 inflammation การอักเสบที่เกิดขึ้นจากยาทาบางชนิดหรือหัตถการต่างๆเช่น laser เมื่อมีการอักเสบก็จะสามารถกระตุ้นให้เกิดฝ้าได้¹

2.1.6 ปัจจัยอื่นๆ เช่น ความร้อน, visible light, infraredและความเครียดก็อาจจะเป็นสาเหตุของฝ้าได้ แต่ยังคงต้องการการศึกษาและข้อมูลเพิ่มเติมอีกในอนาคต¹⁻²

2.2 ลักษณะและชนิดของฝ้า

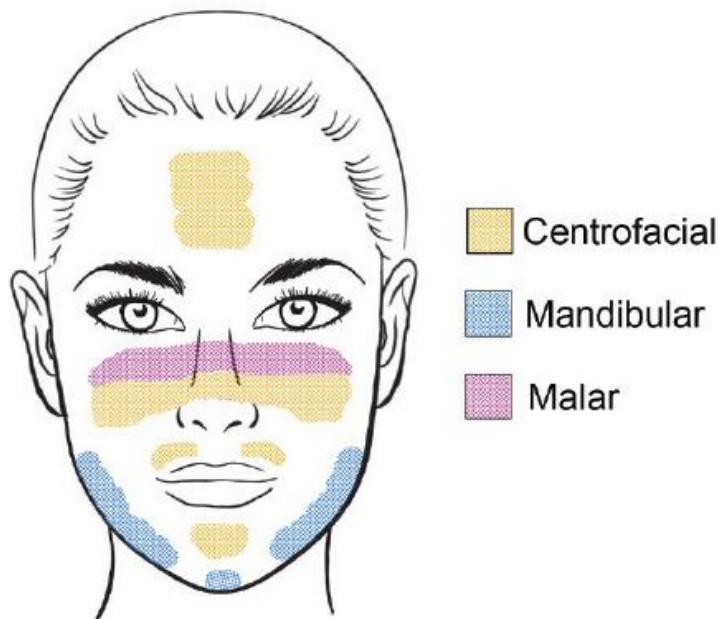
ฝ้ามีลักษณะรอยโรคเป็นปื้นมีทั้งสีน้ำตาลอ่อน น้ำตาลเข้มหรือน้ำตาลอมเทา ขึ้นกับความลึกของฝ้า มักเป็นทั้งสองข้างของร่างกาย พบได้บ่อยบริเวณที่โดนแสงแดด เช่น หน้าผาก โหนกแก้ม จมูก เหนือริมฝีปาก บนและคาง

2.2.1 ชนิดของฝ้าแบ่งตามความลึกของเม็ดสี

- (1) Epidermal melasma ฝ้าในชั้นหนังกำพรัหรือฝ้าตื้น มองเห็นขอบเขตชัดเจน
- (2) Dermal melasma ฝ้าในชั้นหนังแท้หรือฝ้าลึก มองเห็นของเขตไม่ชัดเจน มีน้ำตาลอ่อนหรือน้ำตาลเทา
- (3) Mixed-type melasma เป็นฝ้าที่พบบ่อย จะมีทั้งฝ้าลึกและฝ้าตื้นอยู่ด้วยกัน
- (4) Indeterminate melasma เป็นฝ้าที่ไม่สามารถบอกตำแหน่งได้ชัดเจน จะพบในคนที่มียีสผิวเข้มมากเนื่องจากผิวหนังปกติมีเม็ดสี melanin เพิ่มขึ้นด้วย ทำให้ไม่สามารถแยกได้ว่าฝ้าอยู่ในชั้นหนังแท้หรือหนังกำพรั¹⁻²

2.2.2 ชนิดของฝ้าแบ่งตามตำแหน่งของฝ้า

- (1) Centروفacial pattern เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด โดยฝ้าจะพบบริเวณกลางหน้าคือ บริเวณหน้าผาก จมูก แก้ม บริเวณเหนือริมฝีปากและคาง
- (2) Malar pattern พบฝ้าบริเวณแก้ม, โหนกแก้มและจมูก มักจะพบฝ้าชนิดนี้ได้บ่อยในเพศชาย
- (3) Mandibular pattern เป็นชนิดที่พบได้ไม่บ่อย โดยจะพบฝ้าบริเวณแนวกราม^{1, 2}



ภาพที่ 2.1 ภาพแสดงการแบ่งชนิดฝ้าตามตำแหน่งของฝ้า³

2.3 แนวทางในการรักษาฝ้า

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาฝ้าให้หายขาด และฝ้าสามารถกลับมาเป็นซ้ำได้ จึงต้องอาศัยในหลายวิธีในการร่วมกันรักษาและรักษาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ถึงยาทายังคงเป็นการรักษาหลักในการรักษาฝ้า แต่การรักษาฝ้าในปัจจุบันนั้นมีหลายวิธี ทางผู้ทำวิจัยจึงขอจำแนกวิธีการรักษาออกเป็น ดังนี้

2.3.1 ยาทาภายนอก

ยาทาจัดเป็นการรักษาหลักสำหรับฝ้า โดยยาทาจะช่วยลดการทำงานของเซลล์ melanocyte เช่น hydroquinone, retinoids, azelaic acid โดยอาจใช้ยาทาอย่างเดี่ยวหรือรักษาร่วมกับวิธีอื่นๆเช่น ยารับประทาน, chemical peel, laser

(1) Hydroquinone

เป็นยาที่มีการใช้บ่อยที่สุดและเป็น gold standard ในการรักษาฝ้า ออกฤทธิ์ไปยับยั้งการเปลี่ยน DOPA เป็น melanin โดยการยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase นอกจากนี้ยังไปมีผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ melanocyte และทำให้เกิดการตายของเซลล์ melanocyte ได้ ความเข้มข้นที่นิยมใช้คือ 2-5% ผลข้างเคียงจากการใช้ hydroquinone สัมพันธ์กับความเข้มข้นและระยะเวลาที่ใช้โดยผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ อาการระคายเคือง อาการแดง ผื่นแพ้ผิวหนัง พบว่าในความเข้มข้นสูงกว่า 4% อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่เรียกว่า exogenous ochronosis ได้ จะมีลักษณะเป็นปื้นดำ น้ำเงิน พบบ่อยในคนผิวสีเข้มมักมีประวัติว่าซื้อยาทาฝ้าที่ไม่ได้มาตรฐานมาใช้เอง ซึ่งช่วงแรกที่ใช้ฝ้าจะจางลงแต่เมื่อใช้ไประยะหนึ่งจะมีรอยดำเกิดขึ้นใหม่มากกว่าฝ้าเดิม โดยภาวะนี้ยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ⁴



ภาพที่ 2.2 แสดง exogenous ochronosis⁵

นอกจากเรื่องรอยดำแล้วผลข้างเคียงของ hydroquinone ก็ยังทำให้เกิดรอยต่างขาวของผิวได้ มักพบรอยขาวเป็นจุดเล็กๆ ซึ่งอาจจะเกิดจากการตายของเซลล์ melanocyte⁴



ภาพที่ 2.3 แสดงรอยต่างขาวจากผลข้างเคียงของ hydroquinone ⁶

(2) Retinoids

สารกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ในหลายกลไก เช่น ช่วยให้เกิดการผลัดตัวและหลุดลอกของผิวหนังชั้นบนเร็วขึ้น , ยับยั้งการส่งต่อของเม็ดสีจาก melanocyte ไปที่เซลล์ผิวหนัง ลดการอักเสบของผิวหนังและยังสามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ได้อีกด้วย อาการข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ อาการระคายเคืองผิวแห้ง แสบ แดง ผิวลอกเป็นขุย พบว่าการให้ พบว่าการให้สารกลุ่ม retinoid เช่น tretinoin ทาเพียงตัวเดียวก็ให้ผลดีในการรักษา แต่จะได้ผลดียิ่งขึ้นถ้าใช้ร่วมกับ hydroquinone และ corticosteroid นอกจากนี้ retinoids ยังช่วยให้ความหนาของผิวหนังชั้นหนังกำพร้าบางลง ทำให้ยาอื่นสามารถดูดซึมลงใต้ผิวหนังได้ดีขึ้น ควรแนะนำให้ใช้ครีมกันแดดร่วมด้วยขณะที่ใช้ retinoid ⁴

(3) Azelaic acid

แรกเริ่มมีการนำมาใช้ในการรักษาสิว แต่เนื่องจาก azelaic acid มีความสามารถในการแย่งจับกับเอนไซม์ tyrosinase จึงได้มีการนำมาใช้รักษา hyperpigment disorder รวมไปถึงฝ้า นอกจากนี้ยังมีความสามารถในการลดอนุมูลอิสระที่ผิวหนังด้วย azelaic acid แบบทาไม่ทำให้เกิดต่างขาวในผิวปกติ จะมีผลกับแค่เซลล์สร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ มีการศึกษาพบว่า azelaic แบบครีมที่ความเข้มข้น 20% มีความสามารถในการรักษาฝ้าเทียบเท่า 4% hydroquinone โดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียง และยังมีการศึกษาที่พบว่า 20% azelaic acid มีผลการรักษาที่เหนือกว่า 2% hydroquinone ผลข้างเคียงของ azelaic acid ที่พบได้ ได้แก่ อาการคัน แสบ แดงเล็กน้อย ⁴

(4) Topical steroids

มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ แต่กลไกที่ทำให้ผิวขาวขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัด steroid แบบทาขนาดสูงมีผลการรักษาที่ดีเมื่อใช้เพียงตัวเดียว แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมากจึงไม่แนะนำให้ใช้รักษาเป็นยาเดี่ยว จะนิยมใช้ผสมในยาอื่น เช่น retinoids เพื่อลดผลข้างเคียง ลดการอักเสบและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ผลของเคียงของ topical steroids ได้แก่ ผิวบางลง หลอดเลือดฝอยที่ผิวหนังขยายตัว รอยต่างขาว มีสิวจนบริเวณที่ทายา เป็นต้น ⁴

(5) Triple combination regimen

เป็นสูตรยาผสม 3 รายการ คือ hydroquinone, corticosteroids และ retinoids เป็นสูตรยาในการรักษาหลักของฝ้า สูตรยาดั้งเดิมประกอบด้วย 5% hydroquinone, 0.1% tretinoin และ 0.1% dexamethasone แต่เนื่องจากสูตรยานี้ทำให้เกิดการระคายเคืองผิวหนังเนื่องจาก tretinoin มีความเข้มข้นสูง จึงมีสูตรยาตัดแปลงคือ 4% hydroquinone, 0.05% tretinoin และ 0.01% fluocinolone acetonide ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการรักษาระยะยาว และนอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า triple combination therapy ยังมีบทบาทในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของฝ้าด้วย^{1,4}

ยาทาภายนอกเป็นการรักษาหลักสำหรับผู้ที่เป็นฝ้า แต่ในรายที่ตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาหลัก อาจพิจารณาการรักษาอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น ยารับประทาน, อาหารเสริม, การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peel), เลเซอร์ เป็นต้น

2.3.2 ยารับประทาน

(1) Tranexamic acid

เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่มยาต้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytics) ใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกมาก ส่วนการใช้ยาในการรักษาฝ้านั้นถือเป็นการใช้ยาแบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label drug use) ซึ่งกลไกในการออกฤทธิ์ลดการสร้าง melanin ที่ผิวหนังนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการที่ tranexamic acid ไปลดการสร้าง prostaglandin และ fibroblast growth factor ซึ่ง prostaglandin และ fibroblast growth factor จะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้าง melanin

ปัจจุบันมีการนำ tranexamic acid มาใช้ทั้งในรูปแบบยารับประทาน ยาทา และยาฉีด โดยแบบยารับประทานในการรักษาฝ้า นั้น คือจะใช้ยา 250 mg ทานวันละสองครั้ง ซึ่งขนาดยาที่จะต่ำกว่าในการรักษาภาวะเลือดออกมาก จากการศึกษาพบว่ายา tranexamic acid แบบรับประทานสามารถทำให้ฝ้าจางลงได้โดยผลข้างเคียงที่พบค่อนข้างน้อย ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการปวดแน่นท้อง ท้องอืด ปวดศีรษะ ประจำเดือนผิดปกติ อาการมึนงงหายไปเองเมื่อหยุดยา แต่อย่างไรก็ตามยา ก็อาจทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำได้ แม้จะพบน้อย แต่ก็ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในกลุ่มที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic disease), ผู้ที่มีโรคหัวใจชนิดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือด (thrombogenic heart disease), ผู้ที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด, ผู้หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิดหรือได้รับฮอร์โมนทดแทน^{1,7}

2.3.3 การผลัดเซลล์ผิวด้วยสารเคมี (chemical peels)

เป็นการนำสารเคมีมาทาที่ผิวเพื่อให้เกิดการผลัดเซลล์ผิวชั้นบนออกไปและกระตุ้นให้เกิดการสร้างผิวหนังใหม่ การลอกผิวแบ่งตามระดับความลึกของสารเคมีที่ทำลายชั้นผิว ได้แก่

- (1) Very superficial peel สารเคมีทำลายผิวชั้นซีไคล (stratum corneum)
- (2) Superficial peel สารเคมีทำลายผิวชั้นหนังกำพร้า (epidermis)
- (3) Medium peel สารเคมีทำลายผิวชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ส่วนบน (papillary dermis)
- (4) Deep peel สารเคมีทำลายผิวชั้นหนังกำพร้า หนังแท้ส่วนบนและส่วนล่าง (reticular dermis)

สำหรับผ้านั้นการลอกผิวด้วยสารเคมีไม่ใช่การรักษาหลัก แต่เป็นการรักษาเสริมและแนะนำให้ทำแค่ superficial peel และควรทำอย่างต่อเนื่อง สารเคมีที่นิยมนำมาใช้ได้แก่ 15-20% trichloroacetic acid (TCA), 30% 50% 70% glycolic acid (GA), 20-30% salicylic acid, Jessner's solution ผลลัพธ์ในการรักษาผ้ามี่ทั้งได้ผลน้อยถึงมากและก็อาจจะมึบางรายที่ไม่ได้ผลเลย มีการศึกษาพบว่า การลอกผิวด้วย glycolic acid ให้ผลน้อยกว่าการทำ 4% hydroquinone อย่างไรก็ตามการลอกผิวด้วยสารเคมีถือเป็นวิธีที่ปลอดภัยในการรักษาผ้ามี่ ผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ อาการแสบ คัน ขณะทำการรักษาและสามารถหายไปตัวเองใน 2 สัปดาห์ อาจจะต้องระวังในการรักษาผ้ามี่ที่มีผิวสีเข้มเนื่องจากมีภาวะผิวคล้ำขึ้นได้ ถึงแม้จะพบได้ไม่บ่อย^{1,8}

2.3.4 Laser and light-based treatment

เลเซอร์เป็นทางเลือกเสริมในการรักษาผ้ามี่ควบคู่กับการทายา โดยเฉพาะในรายที่รักษาด้วยยาทาและ chemical peels แล้วไม่ค่อยได้ผล เลเซอร์ที่นำมารักษาผ้ามี่ ได้แก่

(1) Low-Fluence Q-Switched 1064 nm Nd : YAG

เลเซอร์กลุ่ม Q-switch มี pulse duration สั้นคือ มีหน่วยเป็น nanosecond มีความจำเพาะต่อ melanin โดยมีหลายความยาวคลื่น ได้แก่ ruby 694 nm, alexandrite 755 nm , neodymium-dopedyttrium aluminum garnet (Nd:YAG) 532 nm หรือ 1064 nm โดยสำหรับผ้านั้น 1064 Nd:YAG ได้รับความนิยมนมากที่สุด เพราะค่าความยาวคลื่นนี้จะเข้าไปมีผลที่ชั้นหนังแท้โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ ชั้นหนังกำพร้า มักใช้ร่วมไปกับการรักษาอื่น แต่ก็ทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น การเกิดรอยต่างขาว(guttate hypopigmentation), รอยดำจากการอักเสบ(post inflammatory hyperpigmentation), ผ้ามี่เข้มขึ้น (melasma rebound)

จึงได้มีการนำมาใช้เป็นแบบ low-fluence/subthermolytic Q-switched treatment คือการตั้งค่าลำแสงขนาดใหญ่และใช้พลังงานต่ำ ซึ่งจะทำให้เกิดการทำลายเม็ดสีโดยไม่ไปทำลายเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) และเซลล์สร้างเม็ดสี(melanocyte) ด้วยการี่ใช้ low-Fluence Q-Switched จะช่วยให้เกิดผลการรักษาที่ดีที่สุดและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของผ้ามี่เมื่อใช้ควบคู่ไปกับการรักษาอื่น อย่างไรก็ตาม แม้จะใช้ Low-Fluence Q-Switched แต่ผลการรักษาที่ยังไม่ได้มีประสิทธิภาพที่ดี อัตราการกลับเป็นซ้ำของผ้ามี่ก็ยังคงสูง มีการศึกษาพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของผ้ามี่ใน 3 เดือน อยู่ที่ 64%-84% และจำนวนครั้งที่ต้องทำการรักษา มีจำนวนมากกว่าการใช้เลเซอร์ชนิดอื่นจึงอาจส่งผลกระทบต่อ compliance ของผู้ป่วยได้ ผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ อาการแสบ, แดง, บวม, ผิวสีคล้ำขึ้น, หลอดเลือดฝอยขยายตัว(telangiectasia), ผิวเป็นต่างขาว (guttate hypopigmentation) เป็นต้น⁹

(2) Picosecond laser

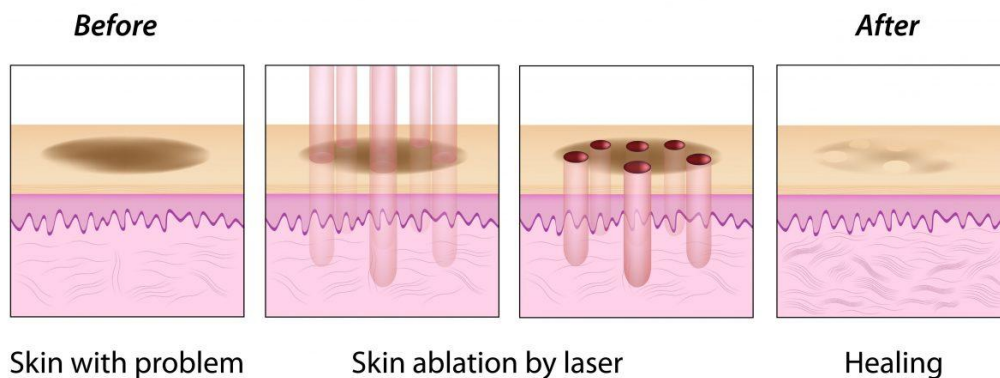
เลเซอร์กลุ่มนี้มี pulse duration สั้นมีหน่วยเป็น picosecond ซึ่งสั้นกว่าเลเซอร์กลุ่ม Q-switch ด้วยการี่มี pulse duration ที่สั้นมากๆทำให้เกิดการแตกของเม็ดสีผ่านกระบวนการ photoacoustic มากกว่า photothermal จึงทำให้มีการกำจัดเม็ดสีโดยไม่เกิดความร้อนไปทำลายเนื้อเยื่อ

ข้างเคียง picosecond laser มีหลายความยาวคลื่น ได้แก่ 532 nm, 755 nm, 1064 nm ด้วยการที่ picosecond laser มี pulse duration ใกล้เคียงกับเม็ดสีที่ใช้ในการสักจึงนิยมนำมาใช้ในการลบรอยสักซึ่งให้ผลดีกว่าเลเซอร์กลุ่ม Q-switch ซึ่งระยะหลังนี้ได้มีการนำ picosecond laser มาใช้กับโรคที่มีความผิดปกติของเม็ดสีและให้ผลเป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตามยังมีผลการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาฝ้าด้วย picosecond laser น้อย บางการศึกษาแนะนำให้ใช้ picosecond laser ในการรักษาฝ้า ขณะที่บางการศึกษายกกว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำของฝ้าสูง ทั้งนี้อาจใช้ picosecond laser เป็นการรักษาทางเลือกเสริมให้ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก เช่น การทายา โดยทำเป็นหัตถการเสริม แต่ไม่ควรทำเป็นการรักษาหลัก ผลข้างเคียงที่พบได้ของ picosecond laser ได้แก่ อาการผิวแดง ฝ้าเข้มขึ้น มีจุดต่างขาวได้(mottled hypopigmentation) ⁹

(3) Fractionated Resurfacing Laser

Fractionated resurfacing laser เลเซอร์ชนิดนี้จะถูกยิงแบบแบ่งส่วนคือ มีส่วนที่เป็น column ที่ได้รับความร้อนจากเลเซอร์ (microscopic thermal zone) และส่วนที่ปกติ บริเวณที่ไม่ถูกเลเซอร์ จะช่วยในการสร้างเซลล์ผิวใหม่ ทำให้แผลหายเร็วขึ้น ลดการอักเสบ ลดการเกิดผลข้างเคียง เช่น แผลเป็น ผิวสีเข้มขึ้น ดังแสดงในรูปภาพที่ 2.4

Fractional Laser Skin Resurfacing



ภาพที่ 2.4 แสดงการทำงานของ Fractionated Resurfacing Laser ¹⁰

Fractionated resurfacing laser แบ่งเป็น non-ablative fractional laser (NAFL) และ ablative fractional laser (AFL)

(3.1) Non-Ablative Fractionated Resurfacing Laser

เลเซอร์ชนิดนี้มี 4 ความยาวคลื่น คือ 1440 nm, 1540 nm, 1550 nm, และ 1927 nm เป็นเลเซอร์ชนิดที่ไม่ทำให้เกิดแผล ความร้อนของเลเซอร์อยู่ที่บริเวณรอยต่อของชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า (dermal-epidermal junction) ลึกลงไปถึงบริเวณชั้นหนังแท้ส่วนล่าง (midreticular dermis) โดยที่ชั้นซีไคล (stratum corneum) ยังปกติดอยู่ จะกระตุ้นให้เกิดการสร้างและจัดเรียงคอลลาเจนใหม่ กลไกหลักที่ช่วย

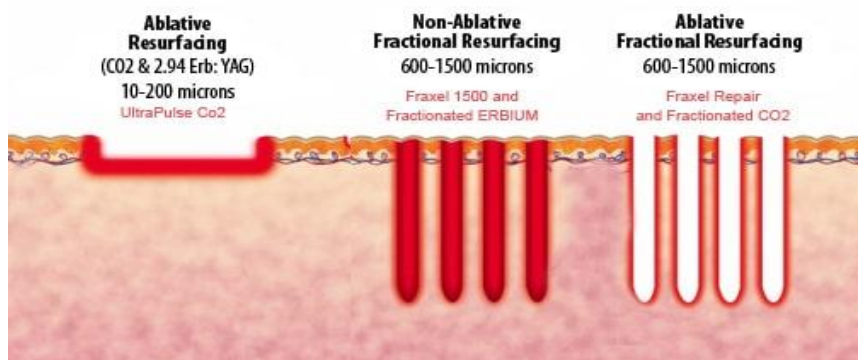
ในการรักษาฝ้าคือ การที่ melanophages ในชั้นหนังแท้ถูกขนส่งออกไปผ่านทาง microthermal treatment zone

ผลในการรักษาฝ้าของ Non-Ablative Fractionated Resurfacing Laser จะอยู่ได้นานกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ IPL และ Q-switched laser โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาทาต่อเนื่องก่อนและหลังทำเลเซอร์ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามก็ยังมีพบการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาด้วย Non-Ablative Fractionated Resurfacing Laser พบว่าฝ้ามักกลับเป็นซ้ำประมาณ 3-6 เดือน ในขณะที่ IPL และ Q-switched laser พบการกลับเป็นซ้ำที่ก่อน 3 เดือน นอกจากนี้ Non-Ablative Fractionated Resurfacing Laser สามารถรักษาฝ้าได้ในคนทุกสีผิวรวมไปถึง Fitzpatrick skin type III ถึง IV ในขณะที่ IPL และ Q-switched laser เหมาะสมในการรักษาผู้ที่มี skin type I ถึง III

ผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ อาการปวด บวม แดง แต่มักจะเป็นไม่นานประมาณ 3-10 วัน ยังถือว่าเป็นหัตถการที่ใช้เวลาพักฟื้นน้อย พบรอยดำหลังการอักเสบ (PIH) ได้บ่อย โดยพบว่าอัตราการเกิดสัมพันธ์กับความหนาแน่นของ microthermal zones ¹¹

(3.2) Ablative Fractionated Resurfacing Lasers (AFL)

ตัวอย่างของเลเซอร์ชนิดนี้ได้แก่ CO₂ 10600 nm และ Er : YAG 2940 nm โดยเลเซอร์จะถูกยิงแบบแบ่งส่วนเหมือน Non-Ablative Fractionated Resurfacing Laser แต่มีการทำลายเนื้อเยื่อชั้นบนเกิดเป็น microscopic injury zones โดยคิดว่าเมื่อดีสี้จะถูกกำจัดผ่านทาง microscopic injury zones ไปพร้อมกับเซลล์ผิวหนังที่ตาย อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า เลเซอร์แบบ Fractionated จะช่วยลดผลข้างเคียงในเรื่องของสีผิวไม่สม่ำเสมอหลังทำ แต่ก็ยังไม่แนะนำให้ใช้ Ablative Fractionated Resurfacing Lasers ในการรักษาฝ้า เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงมีรอยดำหลังทำได้ค่อนข้างมากและมีการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ในกรณีของผู้เชี่ยวชาญจะแนะนำให้ทำแบบพลังงานต่ำมาก (very low fluency) และเป็นการทำร่วมกับการรักษาอื่น เช่น การทายาหลังทำเลเซอร์ ⁹



ภาพที่ 2.5 แสดงลักษณะของ Ablative Resurfacing laser กับ Fractionated Resurfacing Laser ¹²

(4) Intense Pulsed Light (IPL)

เป็นเครื่องมือปล่อยพลังงานที่ไม่จัดเป็นเลเซอร์ เพราะจะให้พลังงานแสงความเข้มสูงแบบหลายทิศทาง (non-coherent light) และให้ความยาวคลื่นเป็นช่วงคลื่นระหว่าง 515-1200 นาโนเมตร ข้อดีของการที่ความยาวคลื่นเป็นช่วงคลื่นทำให้ได้ผลกับฝ้าในหลายชั้นของผิวหนังทั้ง epidermal และ dermal melasma นอกจากนี้การทำ IPL ยังมีผลข้างเคียงน้อยไม่มีแผลเปิด จึงดูแลรักษาได้ง่าย สามารถกลับไปใช้ชีวิตปกติได้หลังทำ

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า IPL สามารถนำมาใช้ในการรักษาฝ้าได้และในบางครั้งก็ให้ผลเป็นที่น่าพอใจแก่คนไข้ แต่ทำให้ฝ้าจางลงได้น้อยในคนไข้ที่ฝ้าคือต่อยาทา

IPL เหมาะในการรักษาผู้ที่เป็นฝ้าที่มีสีผิวขาว (Fitzpatrick skin type I-III) เพราะผู้ที่มีผิวสีเข้มจะทำให้เกิดความเสียหายที่จะเป็นอันตรายต่อผิวหนังปกติ เช่น รอยแดง รอยไหม้ และฝ้าตื้น (epidermal melasma) จะตอบสนองต่อ IPL ได้ดีกว่าฝ้าลึก (dermal melasma) และฝ้าผสม (mixed-type melasma) การใช้ IPL ยังคงเป็นการรักษาเสริมสำหรับฝ้า ยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาหลัก สามารถนำมาใช้ร่วมกับการใช้ยาทา ยารับประทานและเครื่องมืออื่นๆได้¹¹

2.4 เมลาโทนินคืออะไร

เมลาโทนิน เป็นฮอร์โมนที่ร่างกายสามารถสร้างได้เองตามธรรมชาติ โดยส่วนใหญ่จะถูกหลั่งมาจากสมองในส่วนต่อมไพเนียล ซึ่งเมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่มีส่วนช่วยในการควบคุมสมดุลของนาฬิกาชีวิต โดยเฉพาะในเรื่องวงจรการนอนหลับ โดยในภาวะปกติร่างกายจะเริ่มหลั่งเมลาโทนินหลังพระอาทิตย์ตกดินและจะหลั่งต่อไปเรื่อยๆ จนถึงจุดสูงสุดที่เวลาประมาณ 7 ชั่วโมงหลังพระอาทิตย์ตกดิน และตัวเมลาโทนินที่หลั่งออกมาจะมีส่วนช่วยในการนอนหลับทำให้นอนหลับง่ายขึ้นและหลับสนิทขึ้นในเวลากลางคืน ต่อมาระดับของเมลาโทนินจะลดลงจนตรวจไม่พบในช่วงเช้า นอกจากนี้ยังพบว่าแสงต่างๆจะมีผลรบกวนการหลั่งเมลาโทนินอีกด้วย โดยในปัจจุบันเมลาโทนินในรูปแบบอาหารเสริมหรือยาที่ใช้กันมักมาจากการสังเคราะห์ขึ้นมากกว่าจากธรรมชาติ^{13,14}

2.5 เมลาโทนินมีประโยชน์อย่างไร

หลายคนอาจจะทราบว่าตัวเมลาโทนินมีประโยชน์ในด้านการนอนหลับ แต่จริงๆแล้วในปัจจุบันได้พบประโยชน์ของตัวเมลาโทนินที่มากกว่านั้น ทางผู้ทวารวิจัยจึงได้แบ่งประโยชน์ของตัวเมลาโทนินออกเป็นข้อๆ ดังนี้

2.5.1 การนอนหลับ

อย่างที่เรารู้กันว่าเมลาโทนินมีส่วนช่วยในการนอนหลับ แต่การใช้เมลาโทนินในเรื่องการนอนหลับนั้นไม่ได้มีประสิทธิภาพดีในทุกคน แต่เมลาโทนินที่ใช้ในการแก้ปัญหาการนอนหลับจะได้ประสิทธิภาพดีในกรณีที่ปัญหาการนอนหลับนั้นมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของสมดุลนาฬิกาชีวิตมากกว่า ได้แก่ คนที่สูญเสียการมองเห็นไม่สามารถรับรู้แสงได้, คนที่มีภาวะ Delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), คนที่ทำงานไม่เป็นเวลาแน่นอนหรือทำงานเป็นกะ, ภาวะเจ็ทแล็ก (jet lag)^{13,14}

2.5.2 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

ในปัจจุบันนอกจากเรื่องการนอนหลับแล้วตัวเมลาโทนินยังมีหลักฐานว่ามีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระอีกด้วย ซึ่งฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของตัวเมลาโทนินนั้นผ่านกระบวนการหลายได้กลไก ดังนี้

(1) การต้านอนุมูลอิสระโดยตรง ตัวเมลาโทนินและอนุพันธ์มีฤทธิ์ในการต่อต้านอนุมูลอิสระทั้งประเภทที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ (Reactive oxygen species: ROS) และประเภทที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ (Reactive nitrogen species: RNS) ¹⁵

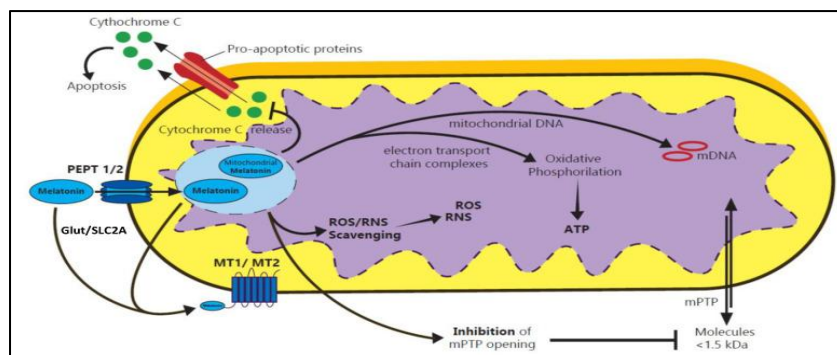
(2) การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระต่างๆในร่างกาย โดยตัวเมลาโทนินและอนุพันธ์สามารถกระตุ้นผ่านทางเพิ่มการแสดงผลของยีนส์ Nrf2 ซึ่งเป็นยีนส์ที่ควบคุมเอนไซม์ต่อต้านอนุมูลอิสระต่างๆ เช่น เอนไซม์ glutathione peroxidase และ Catalase เป็นต้น ¹⁶

(3) เมลาโทนินมีฤทธิ์ส่งเสริมการผลิตสาร glutathione ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระตัวสำคัญภายในร่างกาย ¹⁷

(4) เมลาโทนินภายในเซลล์จะส่งเสริมการออกฤทธิ์ของ calcium/calmodulin complex ซึ่งจะทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ nitric oxide synthase 1(NOS1 หรือ nNOS) ในการสร้าง RNS ทำให้ร่างกายมีสารอนุมูลอิสระลดลง ^{18,19}

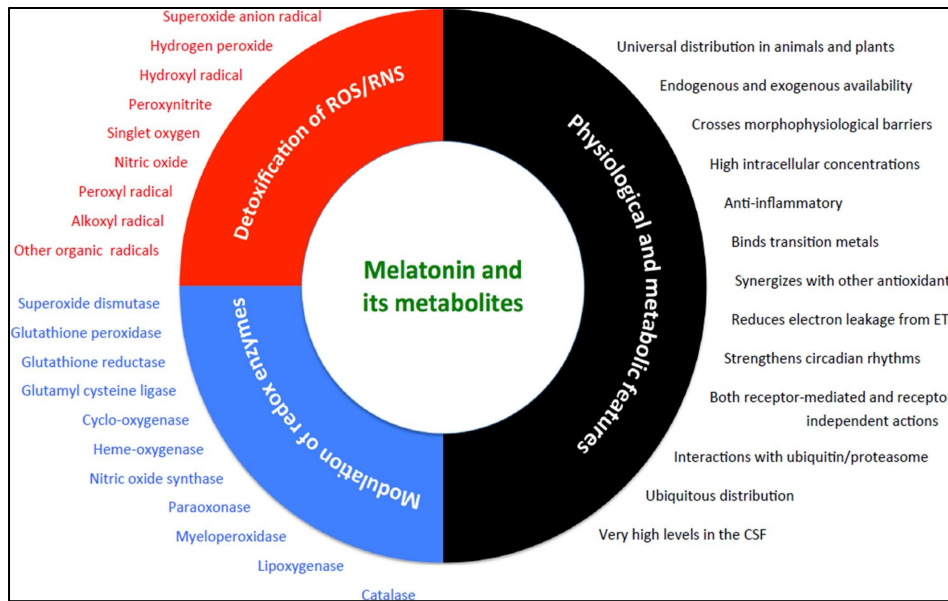
(5) เมลาโทนินมีฤทธิ์ในการจับโลหะหนักต่างๆ ซึ่งโลหะหนักต่างๆในร่างกายจะมีผลในการเพิ่มของอนุมูลอิสระในร่างกาย ²⁰⁻²³

(6) ฤทธิ์ในการเพิ่มความแข็งแรงและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไมโทคอนเดรียซึ่งเป็นอวัยวะที่สร้างพลังงานให้แก่เซลล์หลายกลไก ตั้งแต่ป้องกันการชำรุดของ DNA, ลดการสูญเสียอิเล็กตรอนในกระบวนการแลกเปลี่ยนอิเล็กตรอนเพื่อสร้างพลังงานซึ่งจะมีผลให้เกิดอนุมูลอิสระลดลง, ลดการรั่วของ cytochrome C เข้าสู่เซลล์และลดการเปิดของ mitochondrial permeability transition pore (mPTP) ซึ่งเป็นสาเหตุในการตายของเซลล์ต่างๆ จากกลไกทั้งหมดที่กล่าวมา และดังแสดงในรูป 2.6 โดยรวมแล้วตัวเมลาโทนินจะช่วยชะลอความชราของเซลล์(cell senescence) และลดการตายของเซลล์ต่างๆซึ่งจะเพิ่มอนุมูลอิสระในร่างกาย ²⁴



ภาพที่ 2.6 กลไกการทำงานของเมลาโทนินภายในไมโทคอนเดรีย ²⁴

นอกจากกลไกต่างๆที่กล่าวมาแล้วตัวเมลาโทนินยังมีคุณสมบัติอีกหลายอย่างที่จะช่วยสนับสนุนในการต้านอนุมูลอิสระ โดยฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของตัวเมลาโทนิน ได้ถูกสรุปแสดงในรูปภาพที่ 2.7



ภาพที่ 2.7 สรุปฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของตัวเมลาโทนิน ¹⁵

2.5.3 ส่งเสริมภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ตัวเมลาโทนินมีฤทธิ์ในการเพิ่มการแบ่งตัวและกระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดขาวต่างๆ ได้แก่ NK cell, T and B lymphocytes, granulocytes and monocytes และยังเพิ่มการทำงานของตัว macrophages ซึ่งกระบวนการทั้งหมดที่กล่าวมาจะส่งผลช่วยส่งเสริมภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ทำงานได้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ²⁵

2.5.4 ยับยั้งการอักเสบ

บทบาทในเรื่องการอักเสบของตัวเมลาโทนินนั้นโดยส่วนใหญ่ตัวเมลาโทนินจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบมากกว่า ตัวเมลาโทนินนั้นมีฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบผ่านกลไกต่างๆ หลายกลไก ดังนี้

(1) ผลของการต้านอนุมูลอิสระโดยตรง ซึ่งการที่อนุมูลอิสระลดลงจะส่งผลให้การอักเสบในร่างกายลดลง ²⁶

(2) เพิ่มการแสดงของยีนส์ต้านอนุมูลอิสระ Nrf2 ทำให้เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระต่างๆ และยับยั้งการอักเสบ ²⁶

(3) ยับยั้งการทำงานของ TLR4 (toll-like receptor 4) activation, toll-receptor-associated activator of interferon (TRIF) ซึ่งมีผลในการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการอักเสบต่างๆ เช่น TNF α , IL-1 β , IL-6, และ IL-8 ²⁶

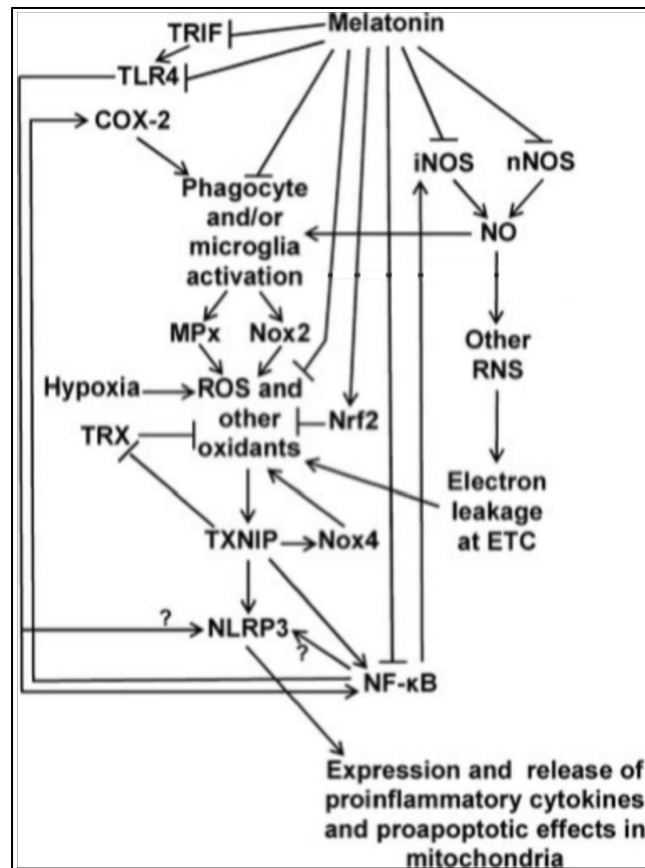
(4) เพิ่มการสร้างของไซโตไคน์ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการอักเสบ ได้แก่ IL-10 ²⁶

(5) อนุพันธ์ของเมลาโทนินมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กระตุ้นการอักเสบต่างๆโดยตรง ได้แก่ Cyclooxygenase-2 (COX-2), inducible NO synthase (iNOS), neuronal NO synthase (nNOS) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการอักเสบอีกด้วย²⁶

(6) ลดการแสดงออกของยีนส์ NF- κ B ซึ่งเป็นยีนส์ที่ก่อการอักเสบโดยตรง²⁶

(7) กระตุ้นการแสดงของยีนส์ SIRT1 ซึ่งเป็นยีนส์ที่มีผลในการชะลอวัย ยับยั้ง mTOR และ NF- κ B ซึ่งเป็นยีนส์ ที่กระตุ้นการอักเสบ จึงมีผลให้การอักเสบลดลง²⁶

ซึ่งกลไกการยับยั้งการอักเสบที่กล่าวมาสามารถสรุปออกมาบางส่วนได้ดังรูปภาพที่ 2.8



ภาพที่ 2.8 กลไกยับยั้งการอักเสบบางส่วนของเมลาโทนิน²⁶

ถึงแม้ตัวเมลาโทนินจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบหลายกลไกดังที่กล่าวมาแล้ว แต่ตัวเมลาโทนินเองก็ฤทธิ์ในการกระตุ้นการอักเสบเช่นกันเนื่องจากตัวเมลาโทนินก็มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ของเม็ดเลือดขาวโดยตรงร่วมกับการกระตุ้นการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเม็ดเลือดขาว จึงทำให้บางการศึกษายังคงพบตัวไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบสูงได้หลังได้รับตัวเมลาโทนิน อย่างไรก็ตามในการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่ยังคงพบว่าผลโดยรวมของตัวเมลาโทนินยังคงเป็นการยับยั้งการอักเสบมากกว่า²⁶

2.5.5 ประโยชน์ในด้านอื่นๆ

นอกจากคุณสมบัติหลักต่างๆของตัวเมลาโทนินตามที่กล่าวไปแล้วตัวเมลาโทนินยังมีการศึกษาคุณสมบัติอื่นๆอีกมากมายทั้งในการทดลองในสัตว์และคน โดยมีทั้งที่ตั้งต้นจากกลไกต้านอนุมูลอิสระและลดการอักเสบของตัวเมลาโทนินตามที่กล่าวมาแล้ว และผ่านกลไกอื่นๆของตัวเมลาโทนินเอง ซึ่งตัวเมลาโทนินได้มีการศึกษาคุณสมบัติอื่นๆ ดังนี้ คุณสมบัติในการป้องกันโรคหัวใจ^{24,27,28} , โรคไต²⁹ , โรคทางสมอง^{24,30,31} และโรคความเสื่อมของจอประสาทตา³² , คุณสมบัติในการควบคุมน้ำหนัก³³ , ควบคุมการหลั่งอินซูลิน³⁴ , ชะลอการสูญเสียมวลกระดูก^{35,36} ,มีส่วนช่วยในการป้องกันและเป็นการรักษาทางเลือกควบคู่กับการรักษาหลักในโรคมะเร็งต่างๆ^{25,37-43} และคุณสมบัติในการลดการสร้างเม็ดสี อันเป็นที่มาของการวิจัยนี้ที่จะกล่าวถึงต่อไป

2.6 ความเกี่ยวข้องของเมลาโทนินกับการรักษาฝ้า

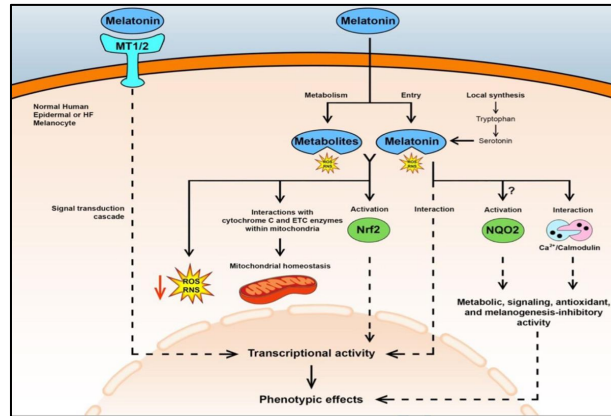
ด้วยคุณสมบัติของตัวเมลาโทนินที่มีมากมายตามที่กล่าวมาแล้วนั้น จึงพบคุณสมบัติต่างๆของตัวเมลาโทนินที่น่าจะเกี่ยวข้องในกระบวนการลดการสร้างเม็ดสีอีกด้วย ซึ่งการลดการสร้างเม็ดสีนั้นน่าจะมีส่วนช่วยในการรักษาฝ้าซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากการสร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ โดยทางผู้วิจัยจึงขอจำแนกกลไกที่เมลาโทนินเกี่ยวข้องกับการลดการสร้างเม็ดสีเป็นข้อๆ ดังนี้

2.6.1 การลดกระบวนการสร้างเม็ดสี (melanogenesis), ลดการแบ่งตัวของเซลล์สร้างเม็ดสี ผ่านตัวรับสัญญาณบริเวณผิวเซลล์สร้างเม็ดสีโดยตรง (Membrane receptor:MT1, MT2)⁴⁴

2.6.2 การลดการสร้างเม็ดสีทางอ้อม จากการที่เมลาโทนินมีผลในการกระตุ้นยีนส์ Nrf2 ซึ่งยีนส์ Nrf2 จะมีผลไปกระตุ้นยีนส์ PI3K/AKT ซึ่งยีนส์ตัวนี้จะมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase และไปลดกระบวนการสร้างเม็ดสีในที่สุด⁴⁴

2.6.3 การป้องกันอนุมูลอิสระที่เกิดจากปัจจัยภายนอกเช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ตหรือรังสียูวี และอนุมูลอิสระภายในตัวเซลล์สร้างเม็ดสีเอง ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นในการสร้างเม็ดสี ซึ่งตัวเมลาโทนินมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระทั้งทางตรงและทางอ้อมดังที่กล่าวไปแล้ว⁴⁴

2.6.4 ฤทธิ์ในการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของตัวไมโทคอนเดรียของเซลล์ต่างๆ ซึ่งมีผลในการช่วยชะลอวัยไม่ใช่แคในเซลล์สร้างเม็ดสีเท่านั้น แต่ยังมีผลต่อเซลล์ผิวหนังอื่นๆอีกด้วย⁴⁴



ภาพที่ 2.9 แสดงกลไกของเมลาโทนินในการลดกระบวนการสร้างเม็ดสี⁴⁴

2.7 การใช้เมลาโทนินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้าในงานวิจัยในมนุษย์

เมลาโทนินมีผลในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยตรงผ่านทางกลไกการยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase และยังช่วยยับยั้งการแสดงออกของ α -MSH receptors นอกจากนี้เมลาโทนินยังเป็นสารต้านอนุมูลอิสระช่วยให้เซลล์ทนต่อ oxidative damage และช่วยลดอนุมูลอิสระจากรังสี UV

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเรื่องเมลาโทนินกับฝ้าหลายงานวิจัยซึ่งจากการสืบค้นของผู้วิจัยมีการศึกษาความเกี่ยวข้องของเมลาโทนินในการรักษาฝ้าทั้งหมด 5 งานวิจัย

2.7.1 ระดับของเมลาโทนินในเลือดในผู้ที่เป็ฝ้า

Rashmi Sarkar และคณะ ได้ศึกษาระดับเมลาโทนินในเลือดและ oxidative stress ในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าจำนวน 75 คน เทียบกับกลุ่มควบคุมโดยวัดระดับของเมลาโทนิน, catalase ซึ่งเป็นเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ และ protein carbonyl, nitric oxide ที่แสดงถึง oxidative stress ในเลือด

ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าจะมีระดับของเมลาโทนินและ catalase ในเลือดต่ำลงอย่างมีนัยยะสำคัญ และมีค่า protein carbonyl, nitric oxide ซึ่งแสดงถึงระดับ oxidative stress สูงขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ระดับ oxidative stress ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของฝ้า⁴⁵

2.7.2 การใช้เมลาโทนินชนิดรับประทานในการรักษาฝ้า

เมลาโทนินชนิดรับประทานที่มีการนำมาศึกษาวิจัยในการรักษาฝ้ามี 2 ขนาด คือ ขนาด 3 mg และ 5 mg โดยมีการศึกษาทั้งที่เป็นยาเดี่ยวและเป็นการศึกษาร่วมกับการรักษาอื่น

การใช้เมลาโทนินชนิดรับประทานเป็นการรักษาเดี่ยวมีการศึกษาดังนี้

(1) เมลาโทนินขนาด 5 mg

มีการศึกษาของ Ingrid Rocha Meireles Holanda และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่มีฝ้าระดับปานกลางถึงมากจำนวน 50 คน และไม่ได้ได้รับการรักษาที่จำเพาะชนิดอื่นเป็นเวลาอย่างน้อย 45 วันก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่รับประทานเมลาโทนินขนาด 5

mg ก่อนนอน และกลุ่มที่รับประทานยาหลอก ก่อนนอนเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และประเมินผลด้วยค่า mMASI และ Melasma Quality of Life Index (MELASQoL)

มีผู้เข้าร่วมวิจัยจนจบการศึกษาทั้งหมด 47 คน มี 2 คนจากกลุ่มที่รับประทานเมลาโทนินและมี 1 คนจากกลุ่มที่รับประทานยาหลอก ออกจากการศึกษา ด้วยเหตุผลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษา

ระหว่างการรักษา มี 1 คน จากกลุ่มที่รับประทานเมลาโทนินและ 3 คนจากกลุ่มที่รับประทานยาหลอกมีอาการง่วงนอน ไม่พบมีผลข้างเคียงอื่นที่ทำให้ต้องหยุดการรักษา

ผลการประเมินหลักพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่า mMASI ลดลง โดยกลุ่มที่รับประทานเมลาโทนิน มีค่า mMASI ลดลง 22 % ในขณะที่ กลุ่มที่รับประทานยาหลอก มีค่า mMASI ลดลง 12 % ซึ่งกลุ่มที่รับประทานเมลาโทนินมีค่า mMASI ลดลงมากกว่ากลุ่มที่รับประทานยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

ในขณะที่การประเมินด้วย Melasma Quality of Life Index (MELASQoL) ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่ม⁴⁶

(2) เมลาโทนินขนาด 3 mg

Rashmi Sarkar และคณะ ได้ทำการศึกษาการใช้เมลาโทนินชนิดรับประทานในคนไข้ที่เป็นฝ้าที่ติดต่อการรักษาจำนวน 7 คน ทั้ง 7 คนมีประวัติได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นมาก่อนเช่น ยาทา triple combination cream, glycolic acid peel, oral tranexamic acid โดยไม่ได้ผลหรือได้ผลการรักษาเพียงเล็กน้อย โดยผู้ป่วยทั้ง 7 คน ได้รับเมลาโทนินแบบรับประทานปริมาณ 3 mg ทุกวัน ร่วมกับการใช้ครีมกันแดด SPF 50 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และวัดผลโดยเทียบค่า mMASI ก่อนและหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทุกคนมีค่า mMASI ลดลง โดยไม่พบผลข้างเคียงระหว่างการรักษา⁴⁷

2.7.3 การใช้เมลาโทนินชนิดรับประทานร่วมกับการรักษาอื่นมีการศึกษาดังนี้

(1) การใช้เมลาโทนินร่วมกับ tranexamic acid ชนิดรับประทาน

Tanvi E. Malankar และคณะ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นฝ้าจำนวน 20 คน แบ่งเป็น 10 คน รับประทานเมลาโทนินและ tranexamic acid ส่วนอีก 10 คน รับประทาน tranexamic acid อย่างเดียวเป็นเวลา 3 เดือน ในระหว่างการศึกษาผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Q-switched Nd:YAG ตามด้วย AHA chemical peel 2-3 ครั้งในช่วงเวลา 1 เดือนแรกที่เข้าร่วมวิจัยและวัดผลด้วยค่า mMASI

ผลการศึกษาพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่า mMASI อย่างมีนัยสำคัญในช่วง 1 เดือนแรก แต่หลังจากนั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับทั้งเมลาโทนินและ tranexamic acid มีค่า mMASI ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ tranexamic acid เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ และหลังการรักษาไม่พบผลข้างเคียงหรืออาการแพ้ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม⁴⁸

(2) การใช้เมลานินชนิดรับประทานร่วมกับเมลานินครีม

มีการศึกษาของ Hamadi S. และคณะ ได้ศึกษาผลของเมลานินรูปแบบทาและรับประทานในการรักษาฝ้าชนิดตื้น(epidermal melasma) จำนวน 36 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 10 คน โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่ม A ทา 5% melatonin cream จำนวน 10 คน

กลุ่ม B ทา 5% melatonin cream ร่วมกับครีมกันแดด จำนวน 10 คน

กลุ่ม C ทา 5% melatonin cream ร่วมกับรับประทานเมลานิน 3 mg จำนวน 10 คน

กลุ่ม D ทา 4% hydroquinone จำนวน 6 คน

โดยการศึกษาใช้เวลา 120 วัน แต่ละกลุ่มจะได้รับการรักษา 90 วัน และได้รับยาหลอกต่อจนครบ 120 วัน และวัดผลการรักษาโดยใช้ค่า MASI score และตรวจเลือดวัดค่า malondialdehyde (MDA) ซึ่งเป็นค่าที่บอกลักษณะการ lipid peroxidation หากค่าลดลงแสดงว่าร่างกายสามารถจัดการกระบวนการที่จะทำให้เกิดอนุมูลอิสระได้ดี และ glutathione ซึ่งเป็นค่าที่บอกลักษณะความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ หากค่าสูงขึ้นแสดงว่าร่างกายมีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระได้ดี ผู้ป่วยทุกคนได้หยุดการรักษาอื่นก่อนเข้าร่วมงานวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์

ผลการรักษาพบว่าที่เวลา 90 วันหลังการรักษา ทุกกลุ่มมีค่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อติดตามหลังได้ยาหลอกจนครบ 120 วันพบว่า กลุ่มที่ใช้เมลานินชนิดทาเพียงอย่างเดียวมีค่า MASI score สูงขึ้นจนใกล้เคียงกับก่อนการรักษา แต่กลุ่มอื่น ๆ มีค่า MASI score เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากผลการรักษาที่ 90 วัน แต่ค่า MASI score โดยรวมยังถือว่าลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ และกลุ่มที่ทา hydroquinone มีค่า MASI score ลดลงมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากค่า MASI score แล้วในทุกกลุ่มที่ใช้เมลานินร่วมในการรักษาจะพบค่า MDA ในเลือดลดลงและ glutathione เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 90 วัน แต่เมื่อติดตามครบ 120 วัน พบว่าค่า MDA และ glutathione กลับไปใกล้เคียงกับก่อนการรักษา ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ hydroquinone ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า MDA และ glutathione⁴⁹

จากการศึกษาถึงเมลานินและฝ้าทั้ง 5 งานวิจัยในมนุษย์ ที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าระดับเมลานินในเลือดนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดฝ้า และเมลานินในรูปแบบรับประทานนั้นมีประสิทธิภาพทำให้ฝ้าจางลงได้ทั้งรูปแบบ 3 mg และ 5 mg โดยสามารถใช้เป็นทั้งการรักษาเดี่ยวหรือการรักษา ร่วมกับการรักษาหลักอื่นๆได้ โดยไม่เกิดผลข้างเคียง แต่การใช้เมลานินในการรักษาเดี่ยวอาจให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าการรักษาหลัก

บทที่ 3 สรุป

ฝ้าเป็นหนึ่งในโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ส่งผลให้เกิดความเครียดและความไม่มั่นใจต่อผู้ที่เปื้อนฝ้า จนในบางครั้งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีปัจจัยที่เป็นสาเหตุของการเกิดฝ้าหลายสาเหตุมาเกี่ยวข้องไม่ว่าจะเป็นแสงแดด พันธุกรรม ฮอร์โมนเพศ การใช้ยาบางชนิด การอักเสบ ได้มีการนำการรักษาในหลายวิธีมารวมกันรักษาฝ้าโดยการรักษาหลักจะเป็นยาทาภายนอก ร่วมกับการรักษาเสริมอื่นๆ ได้แก่ ยารับประทาน การผลัดเซลล์ผิวด้วยสารเคมี การใช้เลเซอร์ เป็นต้น แต่ผลการรักษา ก็ยังไม่แน่นอน ในบางครั้งอาจเกิดผลข้างเคียงและมีการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ปัจจุบันยังไม่มียารักษาฝ้าให้หายขาดได้

เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่ช่วยในการนอนหลับและเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูง ปัจจุบันพบว่าเมลาโทนินมีคุณสมบัติต่างๆที่น่าจะเกี่ยวข้องในกระบวนการลดการสร้างเม็ดสีผ่านกลไกต่างๆ ได้แก่

- (1) การลดการสร้างเม็ดสีโดยผ่านตัวรับสัญญาณบริเวณผิวเซลล์สร้างเม็ดสีโดยตรง
- (2) การลดการสร้างเม็ดสีทางอ้อมผ่านการกระตุ้นยีนส์ Nrf2 ซึ่งจะมีผลลดการทำงานของเอนไซม์
- (3) ป้องกันอนุมูลอิสระจากปัจจัยภายในเซลล์สร้างเม็ดสีเองและจากปัจจัยภายนอกเช่น รังสี UV
- (4) เพิ่มประสิทธิภาพของไมโทคอนเดรีย ช่วยในการชะลอวัยเซลล์สร้างเม็ดสีและเซลล์ผิวหนัง

เมลาโทนินจึงอาจจะมียาบทบาทในการช่วยการรักษาฝ้าได้เพราะฝ้าเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการสร้างเม็ดสี ซึ่งมีการนำเมลาโทนินมาศึกษาในการรักษาฝ้าทั้งรูปแบบทาและแบบรับประทาน

พบว่า ผู้ที่เป็นฝ้าจะมีระดับเมลาโทนินในเลือดต่ำลงและมีระดับของ oxidative stress ที่เพิ่มขึ้น⁴⁵ อีกทั้งยังมีการศึกษาอื่นๆที่พบว่าเมลาโทนินนั้นมีผลลดการอักเสบและ oxidative stress ตามขนาดที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น^{50,51} ผู้วิจัยจึงคิดว่าขนาดเมลาโทนินที่เพิ่มขึ้นอาจจะช่วยให้มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าที่เพิ่มขึ้นด้วย

จากงานวิจัยพบว่าเมลาโทนินขนาด 3 mg และ 5 mg มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้โดยมีทั้งการศึกษาที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและใช้เมลาโทนินชนิดรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น

การใช้เมลาโทนินเป็นยาเดี่ยวพบว่า

(1) เมื่อรับประทานเมลาโทนินขนาด 5 mg ทำให้ค่า mMASI ลดลงมากกว่าการได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁶

(2) เมื่อรับประทานเมลาโทนินขนาด 3 mg ทำให้ค่า mMASI ลดลงได้ในผู้ที่เปื้อนฝ้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น⁴⁷

การใช้เมลานินร่วมกับการรักษาอื่นพบว่า

(1) เมื่อรับประทานเมลานิน 3 mg ร่วมกับ tranexamic acid 250 mg พบว่า ทำให้ค่า mMASI ลดลงมากกว่าการรับประทาน tranexamic acid 250 mg เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁸

(2) เมื่อรับประทานเมลานิน 3 mg ร่วมกับการใช้ 5% melatonin cream พบว่า ทำให้ค่า MASI ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังไม่เทียบเท่าการรักษามาตรฐานอย่าง 4% hydroquinone cream แต่การใช้เมลานินจะมีข้อดีคือสามารถช่วยลดระดับ oxidative stress ในร่างกายได้⁴⁹

เมลานินยังถือเป็นการรักษาใหม่ในเรื่องฝ้าซึ่งมีงานวิจัยในมนุษย์อยู่จำกัด จึงยังคงต้องรอการศึกษาในเรื่องประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในมนุษย์เพิ่มเติม จึงจะสามารถสรุปผลและหาขนาดที่เหมาะสมของเมลานินชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงน้อยที่สุดในการรักษาฝ้า แต่ในปัจจุบันจากการศึกษาทั้งหมดนั้นก็แสดงให้เห็นแล้วว่าตัวเมลานินนั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า ซึ่งมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง จะเห็นได้ว่าจากงานวิจัยทุกงานวิจัยไม่พบมีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้เข้าร่วมวิจัยหรือรบกวนการใช้ชีวิตจนต้องหยุดการรักษาระหว่างทำการวิจัย นอกจากนี้ยังไม่มีรายงานว่าผู้ที่รับประทานเมลานินแล้วมีฝ้าเข้มข้นมากกว่าก่อนการรักษา เมลาโตนินจึงอาจนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมร่วมกับการรักษาอื่นได้ ถึงแม้จะยังไม่ได้มีประสิทธิภาพมากพอที่จะเป็นการรักษาหลัก แต่อาจจะเป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่เป็ฝ้าที่เคยได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียง ก็สามารถใช้เมลานินเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาได้ แต่เพื่อความปลอดภัยจึงยังไม่ควรใช้ในขนาดที่มากกว่า 5 mg ซึ่งเป็นขนาดสูงสุดที่มีงานวิจัยรองรับ และที่สำคัญคือ ควรใช้เมลานินที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและอยู่ภายใต้การควบคุมดูแลของแพทย์

รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

1. วาสนภา วชิรมน. ฝ้าและการรักษา MELASMA. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร : สาขาวิชาโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2564.
2. จันทร์จิรา สวัสดิพงษ์. ฝ้า (melasma). กรุงเทพมหานคร : สถาบันโรคผิวหนัง, 2562.
3. Doolan BJ, Gupta M. Melasma. Australian Journal of General Practice [Internet]. 2021;50:880–885. doi: 10.31128/ajgp-05-21-6002.
4. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. Indian Journal of Dermatology/Indian Journal of Dermatology [Internet]. 2009;54:303. doi: 10.4103/0019-5154.57602.
5. Cunliffe T. Exogenous Ochronosis. [Internet]. United Kingdom: 2021. introgallery-1; [cited 2024 May 10]. Available from : <https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/exogenous-ochronosis>
6. Das A, Ghosh A, Kumar P. Chemical leukoderma due to hydroquinone: An unusual phenomenon. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2019;85:567. Available from : <https://ijdv.com/chemical-leukoderma-due-to-hydroquinone-an-unusual-phenomenon/>
7. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. International Journal of Women's Dermatology [Internet]. 2019;5:30–36. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.09.004.
8. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part II: Treatment. Dermatol Ther (Heidelb) 12, 1989–2012 (2022). doi:10.1007/s13555-022-00780-4.
9. Jiryis B, Toledano O, Avitan-Hersh E, Khamaysi Z. Management of Melasma: Laser and Other Therapies-Review Study. J Clin Med. 2024 Mar 3;13(5):1468. doi: 10.3390/jcm13051468.
10. Triangle RSD. Fraxel Laser VS Pixel Laser. [Internet]. China: 2022. Fractional Laser Resurfacing; [cited 2024 May 10]. Available from : <https://www.trianglmed.com/news/fraxel-laser-vs-pixel-laser/>
11. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. International Journal of Women's Dermatology, Volume 3, Issue 1, 2017, Pages 11-20. doi:10.1016/j.ijwd.2017.01.004.4

รายการอ้างอิง(ต่อ)

12. Troy R. Laser Skin Resurfacing : Ablative laser vs Fractional vs non-ablative. [Internet]. 2018. Laser Skin Resurfacing; [cited 2024 May 10]. Available from : <https://www.medtravel.asia/laser-skin-resurfacing-ablative-laser-vs-fractional-vs-non-ablative/>
13. Bryan L, Cotliar D. Melatonin: Usage, Side Effects, and Safety[Internet]. 2024 March 22 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/articles/melatonin-and-sleep>.
14. National Center for complementary and integrative health. Melatonin: What You Need To Know. [Internet]. 2022 July [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know>.
15. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an Antioxidant: Under Promises but over Delivers. *J. Pineal Res.* 2016;61:253–278. doi: 10.1111/jpi.12360.
16. Janjetovic Z, Jarrett SG, Lee EF, Duprey C, Reiter RJ, Slominski AT. Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: involvement of NRF2-mediated pathways. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 1274. doi:10.1038/s41598-017-01305-2.
17. Urata Y, Honma S, Goto S, Todoroki S, Iida T, Cho S, et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27: 839–847.
18. Sarti P, Magnifico MC, Altieri F, Mastronicola D, Arese M. New evidence for cross talk between melatonin and mitochondria mediated by a circadian-compatible interaction with nitric oxide. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(6): 11259-11276. doi:10.3390/ijms140611259.
19. Soto-Vega E, Meza I, Ramírez-Rodríguez G, Benitez-King G. Melatonin stimulates calmodulin phosphorylation by protein kinase C. *J Pineal Res.* 2004; 37(2): 98-106. doi:10.1111/j.1600-079X.2004.00141.x.
20. Limson J, Nyokong T, Daya S. The interaction of melatonin and its precursors with aluminum, cadmium, copper, iron, lead and zinc: an absorptive voltammetric study. *J Pineal Res.* 1998; 24: 15–21.

รายการอ้างอิง(ต่อ)

21. Parmar P, Limson J, Nyokong T, Daya S. Melatonin protects against copper-mediated free radical damage. *J Pineal Res.* 2002; 32: 237–242.
22. Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Sainz RM, Natarajan M, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Protection against oxidative protein damage induced by metal-catalyzed reaction or alkylperoxyl radicals: comparative effects of melatonin and other antioxidants. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1620: 139–150.
23. Zatta P, Tognon G, Carampi P. Melatonin prevents free radical formation due to the interaction between β -amyloid peptides and metal ions [Al(III), Zn(II), Cu(II), Mn(II), Fe(II)]. *J Pineal Res.* 2003; 35: 95–103.
24. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules.* 2020 Sep; 10(9): 1211. doi:10.3390/biom10091211.
25. Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJM. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int. J. Exp. Pathol.* 2006;87:81–87. doi:10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x.
26. Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *J. Pineal Res.* 2018;65:e12525. doi:10.1111/jpi.1252.
27. Baltatu OC, Senar S, Campos LA, Cipolla-Neto J. Cardioprotective melatonin: translating from proof-of-concept studies to therapeutic use. *IJMS.* 2019; 20(18):4342. doi:10.3390/ijms20184342.
28. Segovia-Roldan M, Diez ER, Pueyo E. Melatonin to rescue the aged heart: antiarrhythmic and antioxidant benefits. *Oxid Med Cell Longevity.* 2021; 2021:e8876792. doi:10.1155/2021/8876792.
29. Dudka Y, Zamorskii I, Shchudrova T, Petriuk A, Kopchuk T, Drachuk V. Nephroprotective mechanisms, therapeutic potential and perspective on melatonin use for drug-induced nephropathy. *Med Sci.* 2021; 25(107): 163-169.
30. Mehraein F, Talebi R, Jameie B, Joghataie MT, Madjd Z. Neuroprotective effect of exogenous melatonin on dopaminergic neurons of the substantia nigra in ovariectomized rats. *Iran Biomed J.* 2011; 15(1-2): 44-50.

รายการอ้างอิง(ต่อ)

31. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res.* 2018; 96(7): 1136-1149. doi:10.1002/jnr.24220.
32. Diéguez HH, González Fleitas MF, Aranda ML, et al. Melatonin protects the retina from experimental nonexudative age-related macular degeneration in mice. *J Pineal Res.* 2020; 68(4):e12643. doi:10.1111/jpi.12643.
33. Xu Z, You W, Liu J, Wang Y, Shan T. Elucidating the regulatory role of melatonin in brown, white, and beige adipocytes. *Adv Nutr.* 2019; 11: 447-460. doi:10.1093/advances/nmz070.
34. Li Y, Wu H, Liu N, et al. Melatonin exerts an inhibitory effect on insulin gene transcription via MTNR1B and the downstream Raf-1/ERK signaling pathway. *Int J Mol Med.* 2017; 41: 955-961. doi:10.3892/ijmm.2017.3305.
35. Munmun F, Witt-Enderby PA. Melatonin effects on bone: Implications for use as a therapy for managing bone loss. *J Pineal Res.* 2021; 71(1):e12749. doi:10.1111/jpi.12749.
36. Pal PK, Sarkar S, Chattopadhyay A, Tan DX, Bandyopadhyay D. Enterochromaffin cells as the source of melatonin: key findings and functional relevance in mammals. *Melatonin Res.* 2019; 2(4): 61-82. doi:10.32794/mr11250041.
37. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(4):843. doi:10.3390/ijms18040843.
38. Moreno ACR, Saito RF, Tiago M, Massaro RR, Pagni RL, Pegoraro R, et al. Melatonin inhibits human melanoma cells proliferation and invasion via cell cycle arrest and cytoskeleton remodeling. *Melatonin Res.* 2020; 3(2): 194-209. doi:10.32794/mr11250057.
39. Samanta S. Melatonin: an endogenous miraculous indolamine, fights against cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(8): 1893-1922. doi:10.1007/s00432-020-03292-w.
40. Pariente R, Bejarano I, Rodríguez AB, Pariente JA, Espino J. Melatonin increases the effect of 5-fluorouracil-based chemotherapy in human colorectal adenocarcinoma cells in vitro. *Mol Cell Biochem.* 2018; 440(1-2): 43-51. doi:10.1007/s11010-017-3154-2.
41. Kleszczyński K, Böhm M. Can melatonin and its metabolites boost the efficacy of targeted therapy in patients with advanced melanoma? *Exp Dermatol.* 2020; 29(9): 860-863. doi:10.1111/exd.14144.

รายการอ้างอิง(ต่อ)

42. Zhang J, Xie T, Zhong X, Jiang HL, Li R, Wang BY, et al. Melatonin reverses nasopharyngeal carcinoma cisplatin chemoresistance by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging*. 2020; 12(6): 5423-5438. doi:10.18632/aging.102968.
43. González A, Alonso-González C, González-González A, Menéndez-Menéndez J, Cos S, Martínez-Campa C. Melatonin as an adjuvant to antiangiogenic cancer treatments. *Cancers*. 2021; 13(13):3263. doi:10.3390/cancers13133263
44. Sevilla A, Chéret J, Slominski RM, Slominski AT, Paus R. Revisiting the role of melatonin in human melanocyte physiology: a skin context perspective. *J Pineal Res*. 2022;72:e12790. doi:10.1111/jpi.12790.
45. Sarkar R, Devadasan S, Choubey V, Goswami B. Melatonin and oxidative stress in melasma-an un explored territory; a prospective study. *International Journal of Dermatology* volume 59, issue 5 May 2020 Pages 572-575. Doi:10.1111/ijd.14827.
46. Holanda IRM, Alfredo MdAC, Cassiano D, Esposito ACC, Lima PB, Bagatin E, et al. Efficacy of oral 5 melatonin in the treatment of facial melasma in woman : A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Online Version of Record before inclusion in an issue*. doi:10.1111/jdv.19784.
47. Sarkar R, Verma B, Mendiratta V. Use of melatonin in recalcitrant melasma. *Online Version of Record before inclusion in an issue*. doi:10.1111/ijd.17201.
48. Malankar TE, Thomas M, Gangawane AA, Rajpurohit L. Melatonin: A Paradigm Shift in the Management of Melasma. *The American Journal of Cosmetic Surgery*. 2023;0(0). doi:10.1177/07488068231213416.
49. Hamadi S. et al., The Role of Topical and Oral Melatonin in Management of Melasma Patients. *Journal of Arab Universities for Basic and Applied Sciences*, Vol.8, 2009, 30-42.
50. Mahmood NMA, Alhadidi Q, Hussain S. Dose-Dependent Anti-Inflammatory Activity of Melatonin in Experimental Animal Model of Chronic Inflammation. *Global Journal of Pharmacology* 4. January 2010;66-70.
51. Fischer TW, Scholz G, Knöll B, Hipler UC, Elsner P. Melatonin reduces UV-induced reactive oxygen species in a dose-dependent manner in IL-3-stimulated leukocytes. *J Pineal Res*. 2001 Aug;31(1):39-45. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.310106.x

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-นามสกุล

ณิชา ทวีสิริมงคลชัย

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2558

ปริญญาตรี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

ตำแหน่งและสถานที่ทำงานปัจจุบัน

แพทย์เวชปฏิบัติ
ดีออกเตอร์ อินส์ไปร้อินเลฟอินดี คลินิก
บริษัท ดีออกเตอร์ อินส์ไปร้อินเลฟอินดี จำกัด
212/2 อาคารเมโทรเวสต์ทาวน์ ห้องซี3-02 ชั้นที่ 3 ถนนกัลปพฤกษ์
แขวงบางหว้า เขตภาษีเจริญ กรุงเทพมหานคร