

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบ่งครึ่งใบหน้าถึงประสิทธิผลของ
ผลิตภัณฑ์เซรั่มปรับระดับสีผิวปราศจากไฮโดรควิโนน (เมลาแคร์)
ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้าเทียบกับการทายาหลอก ในอาสาสมัครคนไทย

ศิริณญา เจตนจันทร์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
สาขาวิชาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

พ.ศ.2564

**A RANDOMIZED SPLIT-FACE DOUBLE-BLIND CONTROL TRIAL
OF THE EFFICACY OF HYDROQUINONE-FREE SKIN
BRIGHTENING SERUM (MELACARE) ON
IMPROVEMENT OF MELASMA VERSUS PLACEBO IN THAIS**

SIRINYA CHETANACHAN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Anti-aging and Regenerative Medicine

College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University

2021



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบ่งครึ่งใบหน้าถึงประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์
เซรั่มปรับระดับสีผิวปราศจากไฮโดรควิโนน (เมลาเคร์) ต่อการลดระดับ
ความเข้มของฝ้าเทียบกับการทายาหลอก ในอาสาสมัครคนไทย
เสนอโดย ศิริณญา เจตนจันทร์
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

..... ประธานกรรมการ
(พันโท ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พิชา สุวรรณหิตาทร)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ (ร่วม)
(แพทย์หญิงปองศิริ กุณงาม)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. พงศ์ วณิชเกียรติ)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวยการ)

วันที่ 15 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2564

| | |
|----------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบ่งครึ่งใบหน้าถึงประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ เซรั่มปรับระดับสีผิวปราศจากไฮโดรควิโนน (เมลานแคร์) ต่อการลดระดับ ความเข้มของฝ้าเทียบกับการทายาหลอก ในอาสาสมัครคนไทย |
| ชื่อผู้เขียน | แพทย์หญิง ศิริณญา เจตนจันทร์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษา | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มาศ ไม้ประเสริฐ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม | แพทย์หญิง ปองศิริ คุณงาม |
| สาขาวิชา | วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ |
| ปีการศึกษา | 2563 |

บทคัดย่อ

ฝ้า นับเป็นปัญหาผิวหนังที่พบได้บ่อยในปัจจุบัน จากความผิดปกติของเซลล์สร้างเม็ดสี ทำให้สร้างเม็ดสีเมลานินเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ โดยเฉพาะในบริเวณที่มีการสัมผัสรังสี UV เป็นประจำ มาตรฐานหลักในการรักษาฝ้าในปัจจุบันยังคงเป็นการใช้ยาที่มีส่วนผสมของสาร Hydroquinone (HQ) ซึ่งส่งผลให้เกิดฝ้าถาวร (Ochronosis) ตามมาหากใช้ระยะยาว วิทยาการที่ก้าวหน้าทำให้สารสกัดจากธรรมชาติที่มีคุณสมบัติในการลดระดับความเข้มของฝ้าเข้ามามีบทบาทมากขึ้น

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซรั่มปรับระดับสีผิวที่ปราศจากไฮโดรควิโนน (เมลานแคร์) ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้าเปรียบเทียบกับการทายาหลอกแบบสุ่มแบ่งครึ่งใบหน้า (Split-face randomization) ในอาสาสมัครผู้หญิงไทยที่เป็นฝ้าจำนวน 16 คน อายุระหว่าง 30-60 ปี การศึกษานี้ใช้ระยะเวลาทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ แบ่งออกเป็น washout period ใน 2 สัปดาห์แรก และ intervention period ใน 4 สัปดาห์หลัง ติดตามการรักษาในสัปดาห์ที่ 1, 2, และ 4 หลังเริ่มการทดลองจริง โดยประเมิน Skin type และ mMASI, วัดค่า Mean Melanin Index (MMI) บริเวณ melasma area และ unaffected area, เก็บภาพถ่ายก่อนและหลังการทดลอง รวมทั้งประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจโดยรวมต่อการรักษาทั้งโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติพบว่า ผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลานแคร์มีประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยา

หลอกหลังทาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยผิวยบริเวณที่เป็นฝ้าพบค่า MMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.020$ เทียบกับด้านที่ทายาหลอก และผิวยบริเวณที่ไม่เป็นฝ้าพบค่า MMI เปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลงเมื่อเทียบจาก Baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.026$ เช่นกัน อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่า mMASI ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์และด้านที่ทายาหลอก การประเมินผลข้างเคียง พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 1 คน พบ Inflammatory papules จำนวน 3-4 เม็ด ไม่พบหัวหนอง เพิ่มขึ้นบริเวณใบหน้าทั้ง 2 ด้าน หลังเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์ 1-2 สัปดาห์ และไม่พบอาการข้างเคียงอื่น

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความเห็นในการขยายระยะเวลาการศึกษาและการเพิ่มความเข้มข้นของสารสกัดบางชนิดในเซรั่มสูตรนี้ ซึ่งอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวได้ชัดเจนและรวดเร็วมากยิ่งขึ้น

| | |
|---------------------------|---|
| Thesis Title | A RANDOMIZED SPLIT-FACE DOUBLE-BLIND CONTROL TRIAL OF THE EFFICACY OF HYDROQUINONE-FREE SKIN BRIGHTENING SERUM (MELACARE) ON IMPROVEMENT OF MELASMA VERSUS PLACEBO IN THAIS |
| Author | Sirinya Chetanachan, M.D. |
| Thesis Advisor | Asst. Prof. Mart Maiprasert, M.D. |
| Co- Thesis Advisor | Pongsiri Koonngam, M.D. |
| Department | Anti-Aging and Regenerative Medicine |
| Academic Year | 2020 |

ABSTRACT

Melasma is considered one of the most common skin issues these days. Due to the abnormality of the melanosomes, the melanin pigment is produced more than usual, especially in areas with frequent UV exposure. The standard treatments of melasma is still the use of Hydroquinone (HQ), however, result in permanent melasma (Ochronosis) after long-term use. An advances evolution nowadays, plant extracts as natural additives with the properties of reducing the intensity of melasma and skin tone play a more important role.

The objective of this study was to study the efficacy of hydroquinone-free skin brightening serum (Melacare) on improvement of melasma compared to placebo in the form of a randomized split-face double-blind control trial among 16 Thai females with age between 30-60 years old. This study consisted of 6 weeks duration; the first 2 weeks of washout periods followed by 4 weeks of intervention periods. Follow up on treatment at 1st, 2nd, and 4th weeks after trial began by evaluate skin type and mMASI, measure Mean Melanin Index (MMI) on melasma area and unaffected area, take pictures before and after the trial and also assessing side effects and overall treatment satisfaction by both physicians and participants.

The results and statistical data analysis illustrated that Melacare serum was found to be significantly effective in reducing the melasma intensity and the skin tone compared to placebo

after 4 weeks of application. The reduction of MMI was statistically significant at $p = 0.020$ in melasma area compared to the placebo-treated area. In unaffected area, MMI was found to be significantly reduced compared to baseline at $p = 0.026$. However, there was no significant differences found in the mMASI value between the Melacare applied side and the placebo applied side. According to side effect evaluation, 1 participant happened to have 3-4 small inflammatory papules after using the research products 1-2 weeks and no other side effects were found.

Therefore, the researcher suggests extending the study period and increasing the concentration of some extracts in this serum formula may improve the efficiency of reducing the intensity of melasma and skin tone more significantly.



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ โดยได้รับความกรุณาช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากหลายหน่วยงานและคณาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิหลายท่าน ขอกราบขอบพระคุณ ผศ.นพ. ภาสกร ไม้ประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และ พ.ญ. ปองศิริ คุณงาม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาสละเวลาอันมีค่าเพื่อให้คำปรึกษาแนะนำและทำให้งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ยิ่งขึ้น นอกจากนี้ ขอขอบพระคุณ ดร.นพ. ภาวิต หน่อไชย ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือด้านการวิเคราะห์สถิติ ขอกราบขอบพระคุณคณะกรรมการอื่น ๆ อันประกอบไปด้วย พ.ท.ผศ.ดร. นพ. พิชา สุวรรณหิตาทร และ รศ. พยงค์ วณิเกียรติ ผู้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ซึ่งมีส่วนทำให้งานวิจัยครั้งนี้มีคุณค่ามากยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ที่ให้คำปรึกษา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หลักสูตรวิทยาการชะลอวัย และฟื้นฟูสุขภาพที่ให้ความช่วยเหลือเสมอมา ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกท่านที่สละเวลาและให้ความร่วมมือในการทำวิจัยเป็นอย่างดี และขอขอบคุณบริษัท พีระมาส จำกัด ที่ให้การสนับสนุนผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้

คุณประโยชน์อันพึงได้จากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้เพื่อตอบแทนพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว รวมถึงคณาจารย์ผู้มีพระคุณและกัลยาณมิตรทุกท่าน

สุดท้ายนี้ ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ผลการศึกษาจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจหรือต้องการนำไปต่อยอดงานวิจัยไม่มากนักน้อย และหากมีสิ่งผิดพลาดหรือข้อบกพร่องประการใด ผู้เขียนขอน้อมรับและขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

ศิริณญา เจตนจันทร์

สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ๗ |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ๖ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ๗ |
| สารบัญตาราง..... | ๘ |
| สารบัญภาพ..... | ๙ |
| สารบัญแผนภูมิ..... | ๑๐ |
| บทที่ | |
| 1. บทนำ..... | 1 |
| 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา..... | 1 |
| 1.2 คำถามงานวิจัย..... | 3 |
| 1.3 สมมติฐานการวิจัย..... | 3 |
| 1.4 วัตถุประสงค์งานวิจัย..... | 3 |
| 1.5 ประโยชน์ของการวิจัย..... | 3 |
| 1.6 ขอบเขตของการวิจัย..... | 3 |
| 1.7 กรอบแนวคิดการวิจัย..... | 4 |
| 1.8 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย..... | 4 |
| 2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 8 |
| 2.1 โครงสร้างของผิวหนังและกลไกการสร้างเม็ดสีของผิวหนัง..... | 8 |
| 2.2 การแบ่งสีผิวตาม Fitzpatrick skin type..... | 13 |
| 2.3 ฝ้า และการเกิดผิวหนังหมองคล้ำ..... | 14 |
| 2.4 ข้อมูลและกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบสำคัญในผลิตภัณฑ์..... | 21 |
| 2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารออกฤทธิ์ non-HQ ในการช่วยลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิว..... | 24 |
| 3. ระเบียบวิธีวิจัย..... | 34 |
| 3.1 ระเบียบการวิจัย..... | 34 |

สารบัญ (ต่อ)

| บทที่ | หน้า |
|---|------|
| 3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย..... | 37 |
| 3.3 การดำเนินการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูล และการประเมินผล..... | 44 |
| 3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล..... | 48 |
| 4. ผลการวิจัย..... | 51 |
| 4.1 ข้อมูลลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มการศึกษา..... | 52 |
| 4.2 ผลการทดลองและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ..... | 56 |
| 4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียงหลังการใช้ผลิตภัณฑ์..... | 68 |
| 5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ..... | 72 |
| 5.1 สรุปผลการวิจัย..... | 72 |
| 5.2 อภิปรายผล..... | 73 |
| 5.3 ข้อเสนอแนะ..... | 79 |
| บรรณานุกรม..... | 82 |
| ภาคผนวก | |
| ก. เอกสารที่เกี่ยวข้องการทำวิจัยในมนุษย์..... | 89 |
| ข. แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้เข้าร่วมวิจัยและข้อมูลการวิจัย..... | 113 |
| ประวัติผู้เขียน..... | 126 |

สารบัญตาราง

| ตารางที่ | หน้า |
|---|------|
| 2.1 การแบ่งประเภทสีผิวตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick skin type..... | 14 |
| 3.1 ตารางแสดงประเภทของผิวหนัง ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick..... | 45 |
| 3.2 ขั้นตอนการดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างดำเนินการวิจัย..... | 47 |
| 4.1 ตารางแสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มการศึกษา..... | 52 |
| 4.2 ตารางแสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของกลุ่มการศึกษา..... | 53 |
| 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายา หลุด ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 56 |
| 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 57 |
| 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลุด ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 57 |
| 4.6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้าน ที่ทายาหลุด ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 59 |
| 4.7 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 60 |
| 4.8 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลุด ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 60 |

สารบัญตาราง (ต่อ)

| ตารางที่ | หน้า |
|---|------|
| 4.9 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 62 |
| 4.10 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 63 |
| 4.11 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 63 |
| 4.12 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 65 |
| 4.13 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ภายในกลุ่มของ ใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28.... | 66 |
| 4.14 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ภายในกลุ่มของ ใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28..... | 66 |
| 4.15 ตารางแสดงผลการประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวม (Global evaluation) ด้วย Quartile grading scale หลังใช้ผลิตภัณฑ์..... | 69 |
| 4.16 ตารางแสดงผลการประเมินผลข้างเคียงและระดับความรุนแรงที่พบ..... | 71 |

สารบัญตาราง (ต่อ)

| ตารางผนวก | หน้า |
|---|------|
| ตารางแบบบันทึกผลการเก็บข้อมูล (ส่วนของผู้วิจัย)..... | 123 |
| ตารางแสดงผลเปรียบเทียบผลข้างเคียงหลังการใช้ผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare..... | 127 |
| แบบประเมินการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของฝ้าโดยรวมหลังใช้ผลิตภัณฑ์ เซรั่ม Melacare..... | 130 |
| แบบประเมินความพึงพอใจต่อผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare..... | 131 |
| แบบประเมินความพึงพอใจหลังการรักษาโดยรวม..... | 132 |
| แบบประเมินผลข้างเคียง..... | 133 |

สารบัญภาพ

| ภาพที่ | หน้า |
|--|------|
| 1.1 ภาพแสดงรายละเอียดการประเมินระดับความรุนแรงฝ้า modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)..... | 6 |
| 1.2 ภาพแสดงการประเมินระดับความรุนแรงฝ้า modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)..... | 7 |
| 2.1 ภาพแสดงชั้นต่าง ๆ ของผิวหนัง..... | 9 |
| 2.2 กระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน..... | 12 |
| 2.3 กระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (การผลิต Eumelanin และ Pheomelanin).. | 13 |
| 2.4 แผนภาพเวชสำอาง (Cosmeceuticals) ตามกลไกการออกฤทธิ์..... | 20 |
| 2.5 ตารางกลไกการการออกฤทธิ์ของสารเวชสำอางแต่ละชนิด..... | 21 |
| 3.1 ภาพแสดงตัวอย่างเซรั่มเมลานาแคร์และยาหลอก..... | 38 |
| 3.2 เครื่องและลักษณะภาพถ่ายและการประเมินใบหน้าของเครื่อง VISIA® | 39 |
| 3.3 เครื่อง Cutometer® dual MPA 580..... | 40 |
| 3.4 ภาพ Cutometer probe..... | 41 |
| 3.5 ภาพ Mexameter probe..... | 42 |
| 3.6 ภาพ Corneometer probe..... | 43 |
| 3.7 ภาพ Tewameter probe..... | 43 |
| 3.8 ภาพเครื่องซังคิจิตอล..... | 44 |
| 4.1 แสดงผลเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index (MMI) ของผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้า ทั้งด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลานาแคร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4..... | 58 |
| 4.2 แสดงผลเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index (MMI) ของผิวหนังบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า ทั้งด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลานาแคร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4..... | 61 |

สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพที่ | หน้า |
|--|------|
| 4.3 แสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Modified Melasma Area of Severity Index (mMASI) ของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลามาแคร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4..... | 64 |
| 4.4 แสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Mean Erythema Index (MEI) ของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลามาแคร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4.. | 67 |
| 4.5 แสดงผลการประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวมหลังใช้ผลิตภัณฑ์ ในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 โดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย..... | 70 |
| 5.1 ภาพการศึกษาชั้นเนื้อผิวหนังชั้น Epidermal layer ของผู้ที่เป็นฝ้า ระหว่างบริเวณผิวปกติ (A) และบริเวณผิวที่เป็นฝ้า (B)..... | 76 |

สารบัญแผนภูมิ

| แผนภูมิที่ | หน้า |
|---|------|
| 3.1 แผนภูมิแสดงภาพรวมการวิจัย (Study design)..... | 50 |



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

หากกล่าวถึงปัญหาผิวพรรณที่พบได้มากในผู้หญิงช่วงวัยทำงาน ผ่าก็จัดเป็นหนึ่งในโรคอันดับต้น ๆ ที่คนส่วนใหญ่ตระหนักถึงและให้ความสำคัญเป็นอย่างมาก แม้จะไม่ใช่โรคหรือภาวะที่ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย หากแต่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพจิตใจและความมั่นใจของผู้ที่เผชิญไม่น้อย โดยอย่างยิ่งในปัจจุบันที่ผู้คนส่วนใหญ่หันมาให้ความสนใจในรูปร่างหน้าตาและผิวพรรณของตนเองมากขึ้น สังเกตได้จากสถิติข้อมูลผู้ป่วยนอกของสถาบันโรคผิวหนังจากปี พ.ศ. 2549-2551 พบว่าผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาเรื่องฝ้าและรอยด่างมีจำนวนมากเป็นอันดับ 3 ของผู้ป่วยโรคผิวหนังทั้งหมดและมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี แต่จากข้อมูลสถิติล่าสุดปี 2561 พบว่าผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาเรื่องฝ้าและผิวหนังหมองคล้ำลดลงมาเป็นอันดับ 7 เทียบได้เป็น 6.2% จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งหมดจำนวน 191,466 คน (งานเวชระเบียนและเวชสถิติ สถาบันโรคผิวหนัง, ม.ป.ป.) เห็นได้ว่าคนส่วนใหญ่หันมาใส่ใจดูแลตัวเองมากขึ้นประกอบกับองค์ความรู้ที่ถูกตีพิมพ์มากขึ้น ถูกต้องขึ้นและเข้าถึงง่ายขึ้นในปัจจุบัน และนอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนไม่น้อยที่เข้ารับการรักษาตามสถานพยาบาลหรือคลินิกความงามอื่น ๆ หรือมีการซื้อยาทาเองซึ่งไม่ได้มีการทำสำรวจไว้

ฝ้าเกิดจากความผิดปกติในการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน (Melanosome) ทำให้ผลิตเม็ดสีเมลานิน (Melanin) เพิ่มขึ้น ลักษณะรอยโรคเป็นปื้นสีน้ำตาล มักพบบนใบหน้า บริเวณที่มีการสัมผัสแสงแดดเป็นประจำ เช่น หน้าผาก โหนกแก้ม สันจมูก เหนือริมฝีปาก และคาง ซึ่งนอกจากแสงแดดที่เป็นปัจจัยหลักในการกระตุ้นอย่างที่เราทราบกันดีแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การตั้งครรภ์ การใช้ยาคุมกำเนิด พันธุกรรม เวชสำอาง และการใช้ยาทาบางชนิด (Handel & Miot, 2014) ในปัจจุบัน มาตรฐานการรักษาหลักยังคงเป็นการรักษาด้วยยาทาที่มีของสาร Hydroquinone (HQ) และยาสูตรผสม ได้แก่ Triple combination creams (TCCs) และ Kligman-Willis formula (Kaliterna, 2017) และอาจรักษา ร่วมกับวิธีอื่น ๆ เช่น การทำเลเซอร์ การใช้สารผลัดเซลล์ผิวหนัง การใช้เครื่องมือกรอผิวหนัง หรือการรับประทานยาหรือสารที่ออกฤทธิ์เพิ่มความสว่างสีผิว เป็นต้น (Sarkar *et al.*, 2014) ก่อนหน้านั้นในอดีตสาร HQ มีการนำมาใช้เป็นสารฟอกสีผิวที่ไม่ต้องสั่งโดยแพทย์ (over-the-counter skin-bleaching agents) ซึ่งเป็นที่นิยมและได้รับความสนใจเป็น

อย่างมากเนื่องจากเป็นสารที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในขณะนั้นในการปรับระดับสีผิวให้สว่างขึ้น แต่เมื่อมีการใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นก็เริ่มมีรายงานการพบผลข้างเคียงจากสารชนิดนี้มากขึ้นเรื่อย ๆ โดยพบการศึกษาและเก็บข้อมูลครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975 โดย G.H. Findlay ได้ศึกษาติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยา HQ และได้รับการตีพิมพ์ใน British Journal of Dermatology (1975) พบว่าการใช้สารนี้เป็นระยะเวลาานานสามารถทำให้เกิดฝ้าถาวร (Hydroquinone-induced exogenous Ochronosis) ตามมาได้ โดยเฉพาะในคนที่มีความเสี่ยงสูงตาม Fitzpatrick's classification โดยฝ้าลักษณะนี้จะเกิดในชั้น Papillary dermis ซึ่งรักษายากมาก (Findlay *et al.*, 1975) ในภายหลังยังมีอีกหลายการวิจัยที่สนับสนุนผลวิจัยนี้ HQ จึงถูกประกาศห้ามใช้เป็นส่วนผสมในเวชสำอางในหลาย ประเทศหลังจากนั้น เช่น ยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น แอฟริกา สหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ จีน และรวมถึงประเทศไทยด้วย

วิวัฒนาการที่ก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็วส่งผลให้ผู้คนหันมาสนใจศึกษาสารจากธรรมชาติที่ให้ผลด้านการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวมากขึ้น โดยมีทั้งรูปแบบชนิดรับประทานและชนิดทาซึ่งกำลังเป็นที่นิยมอย่างมากในปัจจุบัน สารที่ใช้ลดระดับความเข้มของฝ้าหรือสีผิว (Depigmenting agents) ไม่ว่าจะเป็นยาหรือสารสกัดจากธรรมชาติต่างก็มีกลไกสำคัญในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน ซึ่งสารแต่ละชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งในขั้นตอนที่แตกต่างกันออกไป โดยหลัก ๆ มีดังนี้ การยับยั้งกระบวนการการสร้างเม็ดสีเมลานิน, การยับยั้งกระบวนการขนส่งเมลานินโซมไปยังเคราติโนไซตส์และลำเลียงเม็ดสีไปสู่ผิวหนังชั้นบนสุด, กระบวนการหลังการขนส่งเม็ดสีและการทำลายเม็ดสี (Post-transfer pigment processing and degradation) (Ebanks *et al.*, 2009) มีหลายการศึกษาวิจัยได้ตีพิมพ์เกี่ยวกับประสิทธิภาพและกลไกการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ สารที่นิยมนำมาใช้ เช่น อัลฟา อาร์บูทีน (Alpha Arbutin), วิตามินซี (Vitamin C), อัลฟา โทโคเฟอรอล (Alpha tocopherol; Vitamin E), ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide), กลูโคซามีน (N-acetyl glucosamine) , กรดโคจิก (Kojic acid), สารสกัดจากเมล็ดองุ่น (Grape seed extract), สารสกัดจากเปลือกสนฝรั่งเศส (Pycnogenol), ฟลาโวนอยด์ (Flavonoid), สารสกัดจากรากชะเอมเทศ (Licorice extract), ยาสูตรผสมอนุพันธ์วิตามินเอ (Retinoid combination therapy), กายาน (Boswellia), สารสกัดรากหม่อน (Mullberry extract) เป็นต้น (Sarkar *et al.*, 2013) โดยคำนึงถึงความปลอดภัยเป็นหลักจากความกังวลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของการใช้สาร HQ ในอดีตที่กล่าวไปข้างต้น

อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับสารให้ความขาวมีทั้งการวิจัยสารแบบแยกเฉพาะตัว และการนำสารหลากหลายชนิดที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกันมารวมเข้าด้วยกันเพื่อทดสอบประสิทธิภาพ ทั้งนี้ งานวิจัยฉบับนี้จึงมุ่งศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เซรั่มปรับระดับสีผิวที่ปราศจากสารไฮโดรควิโนนอย่างเซรั่มเมลาคาร์ (Melacare) ที่มีส่วนประกอบสำคัญ ได้แก่ เอ็น-อะ

ซิทิล กลูโคซามีน (N-acetyl glucosamine) 4%, กรดทรานซามิก (Tranexamic acid) 3%, ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide), อัลฟา อาร์บูทีน (Alpha arbutin) และเฮเวนไวท์ (Heaven white) ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า เทียบกับการทายาหลอก เพื่อนำองค์ความรู้ที่ได้ไปใช้เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัยที่สนับสนุนการใช้สารจากธรรมชาติในการปรับระดับสีผิว ลดระดับความเข้มของฝ้า รวมถึงลดรอยดำที่เกิดภายหลังการอักเสบ (Post inflammatory hyperpigmentation; PIH) แทนการใช้สาร HQ ซึ่งส่งผลข้างเคียงตามมาในระยะยาว

1.2 คำถามงานวิจัย

ผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare มีประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าหรือไม่

1.3 สมมติฐานการวิจัย

ระดับความเข้มของฝ้าลดลงหลังใช้ผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare

1.4 วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า

1.5 ประโยชน์ของการวิจัย

ผลจากการวิจัยครั้งนี้สามารถเป็นอีกหนึ่งข้อมูลพื้นฐานในอนาคตเพื่อต่อยอดผลิตภัณฑ์ชนิดทาสำหรับผู้ที่ปัญหาเรื่องฝ้า รอยดำบนใบหน้าที่เกิดภายหลังการอักเสบ หรือผิวหนังหมองคล้ำ และมีความพึงพอใจในการใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่ไม่มีส่วนผสมของ HQ ซึ่งพบรายงานการแพ้และผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ทั้งนี้เพื่อช่วยปรับระดับสีผิวบริเวณรอยโรคและสีผิวโดยรวมให้สว่างขึ้น โดยคำนึงถึงความปลอดภัยที่มากกว่า และประสิทธิภาพที่ไม่ด้อยไปกว่าการใช้สาร HQ และรวมถึงได้ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์

1.6 ขอบเขตของการวิจัย

1.6.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้วิจัยว่าเป็นฝ้า จำนวน 16 คน

1.6.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้า ไม่มีโรคผิวหนังร้ายแรงอื่น ๆ และไม่มีประวัติรับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่น ๆ ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย เช่น รับประทานยาฝ้า

อื่นอยู่ ทำเลเซอร์รักษาฝ้าหรือทำเลเซอร์เพื่อปรับระดับสีผิวให้สว่างขึ้น ไม่ทานยาคุมกำเนิดหรือยาที่เกี่ยวข้องกับการปรับฮอร์โมน ไม่ทานยาหรือวิตามินที่ส่งผลต่อระดับสีผิว และต้องเป็นผู้ที่สามารถมาตรวจติดตามผลการรักษาตามนัดได้ ซึ่งกำหนดช่วงอายุระหว่าง 30-60 ปี โดยใช้ระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 6 สัปดาห์

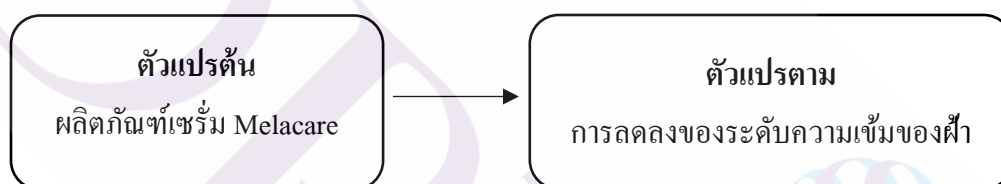
1.6.3 ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรอิสระ ได้แก่ ผลกระทบต่อระดับความเข้มของฝ้า

ตัวแปรตาม ได้แก่ การลดลงของระดับความเข้มของฝ้า

1.7 กรอบแนวคิดการวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาแนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับสารให้ความขาวที่ไม่มีส่วนผสมของ HQ (non-HQ) ในการลดระดับความเข้มของฝ้าและทั้งนี้เพิ่มความสว่างระดับสีผิวโดยรวม โดยใช้ระดับความเข้มของฝ้าเป็นตัวชี้วัด ตามการศึกษาวิจัยแบบ Randomized control trial



1.8 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

1.8.1 Mean Melanin Index (MMI) คือ ค่าตัวแปรที่ได้จากการวัดโดยใช้เครื่อง Cutometer หัว Mexameter probe วัดค่าความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (Melanin Index) ของผิว โดยวัดการดูดแสงและการสะท้อนกลับ (Spectrophotometry) ของสีออกมาที่แผ่นรับ (Receiver) เพื่อคำนวณปริมาณแสงที่ดูดซับและสะท้อนกลับ ได้ค่าตัวเลขเม็ดสี Melanin Index ออกมาเป็นตัวเลข 3 หลัก โดยมีค่าความแม่นยำ +/-5% อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1,000 (1 = white, 1,000 = black) โดยวัดบริเวณจุดกึ่งกลางรอยโรค วัด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิมและนำมาหาค่าเฉลี่ย

1.8.2 modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) เป็นการวัดผลลัพธ์ระดับความรุนแรงของฝ้าและการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยถูกดัดแปลงมาจากการวัดคะแนน Melasma Area and Severity Index (MASI) ซึ่งเป็นการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้ารูปแบบเต็ม ในกรณีที่ค่า MASI คำนวณออกมาได้สูง หมายถึงมีระดับความรุนแรงของฝ้ามาก โดยคำนวณจากการแบ่งพื้นที่บริเวณใบหน้าออกเป็น 4 บริเวณ ได้แก่ หน้าผาก (Forehead) แก้มขวา (Right malar) แก้มซ้าย (Left malar) และคาง (Chin) ซึ่งแต่ละพื้นที่จะ

คิดเป็นร้อยละ 30, 30, 30 และ 10 ของพื้นที่ใบหน้าทั้งหมดตามลำดับ โดยการประเมินแบบ MASI นี้จะอาศัย 3 ตัวแปร (ดังภาพที่ 1.1) คือ

1. ร้อยละของบริเวณที่มีฝ้าครอบคลุม (Area involvement; A) แบ่งเป็น 0 (ไม่มีฝ้า ครอบคลุม) ถึง 6 (มีฝ้าครอบคลุมคิดเป็นร้อยละ 90-100% ของพื้นที่ใบหน้าทั้งหมด)
2. ความเข้มของสีฝ้า (Darkness; D) แบ่งเป็น 0 (ไม่มีฝ้า) ถึง 4 (มากที่สุด)
3. ความสม่ำเสมอ (homogeneity; H) แบ่งเป็น 0 (ไม่มีฝ้า) ถึง 4 (มากที่สุด)

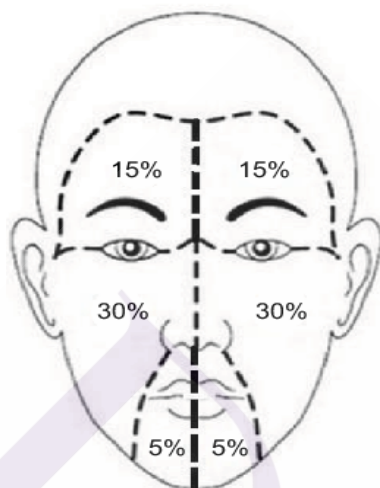
ในขณะที่การประเมินคะแนน mMASI จะประเมินจาก 2 ตัวแปร คือ ร้อยละของบริเวณที่มีฝ้าครอบคลุม (Area involvement; A) และความเข้มของสีฝ้า (Darkness; D) โดยนำการวัดความสม่ำเสมอ (homogeneity; H) ออกจากองค์ประกอบการให้คะแนน (Thng, 2017) เนื่องจากการประเมินคะแนน MASI ค่อนข้างซับซ้อน ใช้เวลานาน และขึ้นกับประสบการณ์การประเมินของผู้ประเมิน (Subjective) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งหากไม่ได้รับการฝึกฝนอาจประเมินพื้นที่ความสม่ำเสมอของผิวมากเกินไปหรือต่ำเกินไป ส่งผลให้เกิดความแปรปรวนระหว่างผู้ประเมินได้ ปัจจุบันในการวิจัยส่วนใหญ่จึงเลือกใช้การประเมินคะแนน mMASI กันมากขึ้น ซึ่ง mMASI ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องและแสดงให้เห็นว่ามีความน่าเชื่อถือเท่ากับการให้คะแนน MASI (Tan *et al.*, 2017)

1.8.3 ผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare ในการศึกษาี้ หมายถึง ผลิตภัณฑ์ชนิดทาที่ประกอบไปด้วย สารสกัดจากธรรมชาติ ดังนี้ เอ็น-อะซิทิล กลูโคซามีน (N-acetyl glucosamine), กรดทรานซามิก (Tranexamic acid), ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide), อัลฟา อาร์บูติน (Alpha arbutin) และสารสกัดจากพืช 7 ชนิด ได้แก่ สารสกัดจากพืช 7 ชนิด ได้แก่ ดอกยาร์โรว (Achillea Millefolium Extract), เลดีแทนเทิล (Alchemilla Vulgaris Extract), ไบและดอกมาลโลว (Malva Sylvestris Extract), ไบจากดอกสปีดเวลต์ (Veronica Officinalis Leaf Extract), ดอกคาวสลีพ (Primula Veris Extract), เป็ปเปอร์มินท์ (Mentha Piperita Leaf Extract), และไบเลมอนบาล์ม (Melissa Officinalis Leaf Extract)

Modified MASI scoring

Frontal 15%

Malar 30%



**Area
(A)**

0=No involvement;
1=<10% involvement;
2=11-29% involvement;
3=30-49% involvement;
4=50-69% involvement;
5=70-89% involvement; and
6=90-100% involvement.

**Darkness
(D)**

0=normal skin color;
1=barely visible hyperpigmentation;
2=mild hyperpigmentation;
3=moderate hyperpigmentation;
4=severe hyperpigmentation.

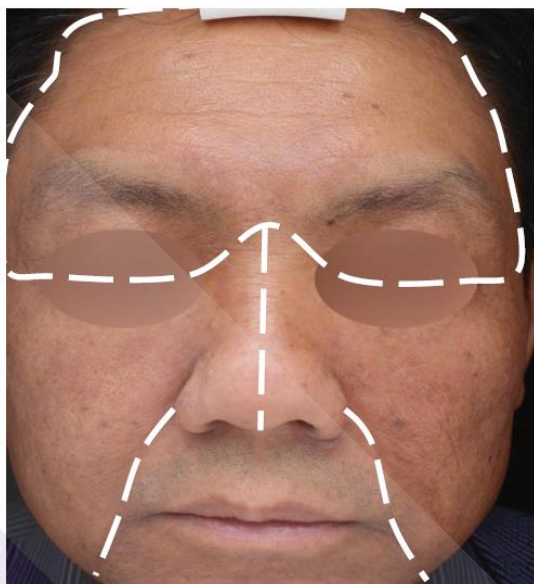
**Homogeneity
(H)**

0=normal without evidence of hyperpigmentation;
1=specks of involvement;
2=small patchy areas of involvement <1.5 cm diameter;
3=patches of involvement >2 cm diameter;
4=uniform skin involvement without any clear areas.

ภาพที่ 1.1 ภาพแสดงรายละเอียดการประเมินระดับความรุนแรงฝ้า modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)

ที่มา: Thng & Chuan, (2017)

$$\text{Modified MASI total score} = \begin{array}{l} 0:3 \times A (\text{forehead}) \times D (\text{forehead}) + \\ 0:3 \times A (\text{left malar}) \times D (\text{left malar}) + \\ 0:3 \times A (\text{right malar}) \times D (\text{right malar}) + \\ 0:1 \times A (\text{chin}) \times D (\text{chin}) \end{array}$$



ภาพที่ 1.2 ภาพแสดงการประเมินระดับความรุนแรงฝ้า modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)

ที่มา: Thng & Chuan, (2017)

บทที่ 2

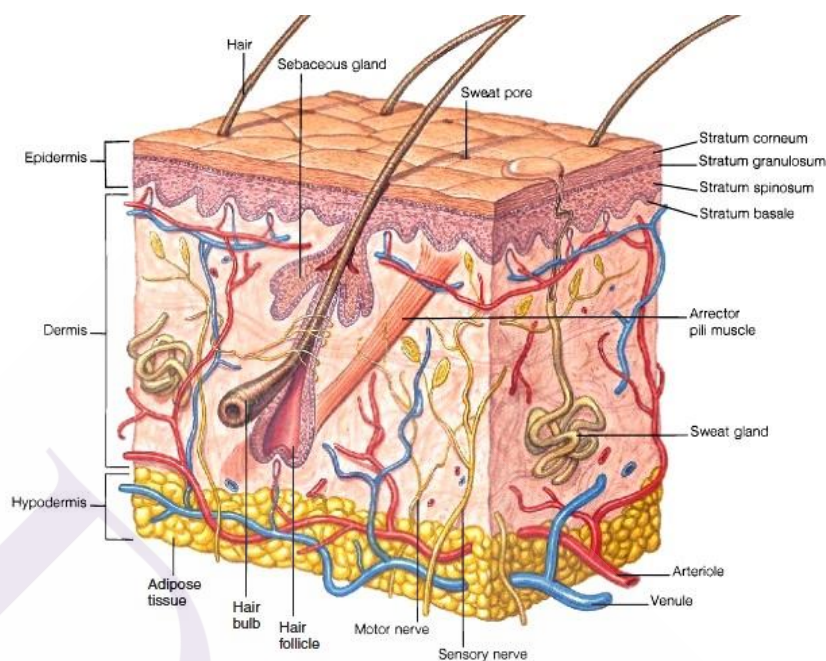
แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้ ผู้วิจัยได้ทบทวนแนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยสรุปเนื้อหาและสาระสำคัญจากการทบทวนเป็นประเด็นไว้ดังนี้

- 2.1 โครงสร้างผิวหนังและกลไกการสร้างเม็ดสีของผิวหนัง
 - 2.2 การแบ่งสีผิวตาม Fitzpatrick skin type
 - 2.3 ฝ้า และการเกิดผิวน้ำหมองคล้ำ
 - 2.4 ข้อมูลและกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบสำคัญในผลิตภัณฑ์
 - 2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารออกฤทธิ์ทำให้ผิวขาว (Skin whitening agents) แบบ non-HQ ในการช่วยลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม
 - 2.5.1 ประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์ Niacinamide
 - 2.5.2 ประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์ Niacinamide ร่วม N-acetyl Glucosamine
 - 2.5.3 ประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์ Niacinamide ร่วม Tranexamic acid
 - 2.5.4 ประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์ Tranexamic acid
 - 2.5.5 ประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์ Alpha arbutin
 - 2.5.6 ประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์ Tranexamic acid, Niacinamide ร่วม Alpha arbutin
- จากข้อมูลข้างต้น จึงขออธิบายรายละเอียดในแต่ละประเด็นดังต่อไปนี้

2.1 โครงสร้างของผิวหนังและกลไกการสร้างเม็ดสีของผิวหนัง

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดของร่างกายมนุษย์ ประกอบด้วย 3 ชั้น คือ ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ชั้นหนังแท้ (Dermis) และชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutaneous/ Hypodermis) (ภาพที่ 2.1) มีหน้าที่สำคัญ 3 ประการ ได้แก่ ห่อหุ้มร่างกายเพื่อป้องกันอันตรายจากสิ่งแวดล้อม (แสงแดด สารเคมี เชื้อโรค การบาดเจ็บ), ช่วยควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกาย (อุณหภูมิ ภูมิคุ้มกัน การสังเคราะห์วิตามินดี) และช่วยรับความรู้สึก (ความดัน ความเจ็บปวด ความร้อน ความเย็น)



ภาพที่ 2.1 ภาพแสดงชั้นต่าง ๆ ของผิวหนัง

ที่มา: Retrieved from <http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/structureofskin.html>

2.1.1 ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)

เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด สามารถแบ่งเป็นชั้นย่อยได้ทั้งหมด 5 ชั้น โดยเรียงจากชั้นบนสุดลงไปตามลำดับ ได้แก่ Stratum corneum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum spinosum และ Stratum basale ซึ่งอยู่ชั้นล่างสุดติดกับชั้นหนังแท้ (Dermis) แต่ละชั้นมีลักษณะโครงสร้างและหน้าที่ต่างกันออกไป ดังนี้

1. ชั้น Stratum corneum เป็นเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียสจึงไม่มีกระบวนการเมตาบอลิซึมทำหน้าที่สำคัญในการเป็นตัวกั้นการซึมผ่านของสารต่าง ๆ เซลล์มีลักษณะเรียงต่อกันโดยมีไขมันประสานระหว่างเซลล์ให้ยึดติดกัน (brick and mortar model) ระหว่างเซลล์จะเป็นไขมันและเดสโมโซม (desmosomes) ช่วยยึดเซลล์ให้ติดกัน

2. ชั้น Stratum lucidum มีความหนาเมื่ออยู่ที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และหนังที่หนาแน่น ประกอบด้วยน้ำมันอิลิดิน (eleidin) และที่ตำแหน่งล่างสุดของชั้นนี้มีเยื่อเคราติน (Keratin) บาง ๆ เรียก “Rein’s barrier” ทำหน้าที่แบ่งกั้นประจุบวกและลบ จึงแบ่งกั้นความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของผิว ทำ

ให้ผิวชั้นบนมีค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ที่ 5 และผิวชั้นที่อยู่ลึกลงมามีความเป็นด่างมากขึ้น และยังมีหน้าที่เป็นตัวกั้นการซึมผ่านเข้าออกของน้ำและอิเล็กโทรไลต์

3. ชั้น Stratum granulosum มีการเรียงตัวแบบชั้นเดียว หรือ 4 ชั้น ขึ้นอยู่กับบริเวณของร่างกาย โดยเซลล์ในชั้นนี้สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ผิวชั้นบนได้เรื่อย ๆ เพื่อทดแทนเซลล์ที่ผลัดออกไป ภายในเซลล์ประกอบด้วยสเตรียรอยด์ ไขมัน และเอนไซม์ ได้แก่ lipase glycosidase และ acid phosphatase จึงทำให้ไขมันในเซลล์เปลี่ยนจากไขมันมีขี้ (glycoceramides) ไปเป็นไขมันที่ไม่มีขี้ (Ceramides) และเมื่อไขมันไม่มีขี้เกิดการตกผลึกเป็นชั้น ๆ ที่เรียกว่า “Lipid lamella” จะส่งผลให้เกิดชั้นที่มีคุณสมบัติกั้นน้ำ (Waterproof barriers)

4. ชั้น Stratum spinosum เซลล์มีลักษณะหลายเหลี่ยม มีนิวเคลียสชัดเจน เรียงตัวเป็นชั้น สูงต่ำไม่เท่ากัน ภายในเซลล์มีเม็ดสีผิวที่เพิ่งสร้างเสร็จ ซึ่งเคลื่อนย้ายมาจากเซลล์เมลาโนไซต์ (Melanocytes) ที่อยู่ในชั้น Stratum basale

5. ชั้น Stratum basale อยู่ชั้นล่างสุดติดกับชั้นหนังแท้ (Dermis) เซลล์มีลักษณะเป็นรูปทรงกระบอก เรียงกันเป็นแถวเดียว มีเซลล์เคราติโนไซต์ (Keratinocytes) เกิดการแบ่งตัวมาสู่ผิวชั้นบน โดยเริ่มจากโปรตีนในเซลล์จะเปลี่ยนสภาพเป็นเคราติน เกิดการสูญเสียนิวเคลียส ทำให้เซลล์แบนลงเรื่อย ๆ และทำให้เกิดการผลัดเซลล์ผิว (Keratinization) และหลุดลอกออกเป็นขี้ไคล นอกจากนี้ในชั้นผิวนี้อย่างประกอบด้วยเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhan's cells) มีบทบาทสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง, เซลล์เมอเคิล (Merkel cells) ทำหน้าที่เป็นเซลล์ประสาทในหนังกำพริบ, และเซลล์เมลาโนไซต์ มีหน้าที่ผลิตเม็ดสีผิวเมลานิน และจะมีปริมาณที่แตกต่างกันไปตามตำแหน่งของร่างกาย โดยพบการเพิ่มจำนวนมากขึ้นที่ผิวหนังบริเวณที่มีการสัมผัสแสงแดดมากกว่าบริเวณอื่น ๆ ในคนผิวเข้มและผิวขาวอาจมีจำนวนเมลาโนไซต์ที่เท่ากัน เพียงแต่เมลาโนไซต์ในคนผิวเข้มอาจมีประสิทธิภาพในการทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานินได้ดีกว่า

2.1.2 ชั้นหนังแท้ (Dermis)

มีความหนาประมาณ 0.1-0.5 เซนติเมตร อยู่ระหว่างชั้นหนังกำพริบและชั้นใต้ผิวหนัง ประกอบด้วยชั้นร่างแหของคอลลาเจน ซึ่งเซลล์ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblasts) ทำหน้าที่ในการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) ที่ประกอบด้วยคอลลาเจน (Collagen) ลามินิน (Laminin) ไฟโบรนิน (Fibronin) และ ไวโทรเนกติน (Vitronectin) ผิวชั้นหนังแท้เป็นโครงสร้างสำหรับลำจุนชั้นหนังกำพริบ เป็นแหล่งสารอาหาร และทำหน้าที่เป็นระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง รวมทั้งเกี่ยวข้องกับการควบคุมอุณหภูมิ ความดัน และความเจ็บปวด ชั้นหนังแท้ติดต่อกับเส้นเลือดแดง ต่อมเหงื่อ ปลายประสาท ต่อมไขมันและต่อมเหงื่อ ร่างแหของเส้นเลือดจำนวนมาก ทำหน้าที่เป็นแหล่งสารอาหาร ออกซิเจน ซ่อมแซม และการตอบสนองภูมิคุ้มกันให้กับผิวหนัง

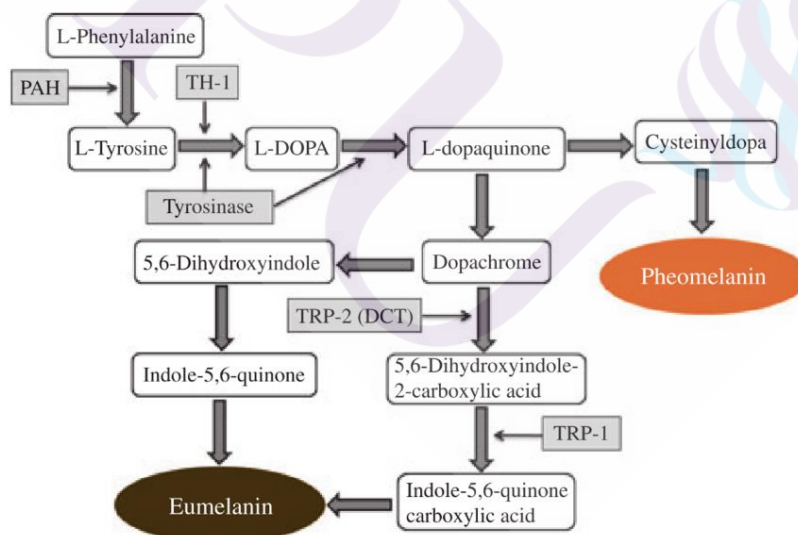
2.1.3 ชั้นใต้ผิวหนัง (Hypodermis)

เป็นผิวหนังชั้นลึกสุดประกอบด้วยเซลล์ไขมัน เซลล์ไฟโบรบลาสต์ และเซลล์แมคโครฟาจ ซึ่งทำหน้าที่เป็นฉนวนร่างกายและปกป้องผิวหนังจากแรงกระแทกภายนอก

กลไกการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis) เกิดในชั้น Stratum basale ซึ่งเป็นชั้นล่างสุดของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า เม็ดสีเมลานิน (Melanin) ได้มาจากกรดอะมิโนไทโรซีน (Tyrosine) ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ที่ควบคุมโดยเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) ได้ผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายเป็นเม็ดสีที่นอกจากจะช่วยให้สีกับดวงตา ผิวหนังและเส้นขนแล้ว ยังมีส่วนช่วยปกป้องผิวจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet; UV) จากแสงแดดและ Reactive oxygen species (ROS) อีกด้วย เมลาโนมี 2 ชนิด ได้แก่ ยูเมลานิน (Eumelanin) มีสีน้ำตาลถึงดำ ไม่ละลายน้ำ มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ สังเคราะห์จาก L-DOPAchrome และฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) มีสีแดงถึงเหลือง มีหน้าที่ทำให้ผมแดงและให้สีของกระ การสังเคราะห์ขึ้นกับสารซัลไฟไฮไดรล (Sulfhydryl) (D' Mello *et al.*, 2016)

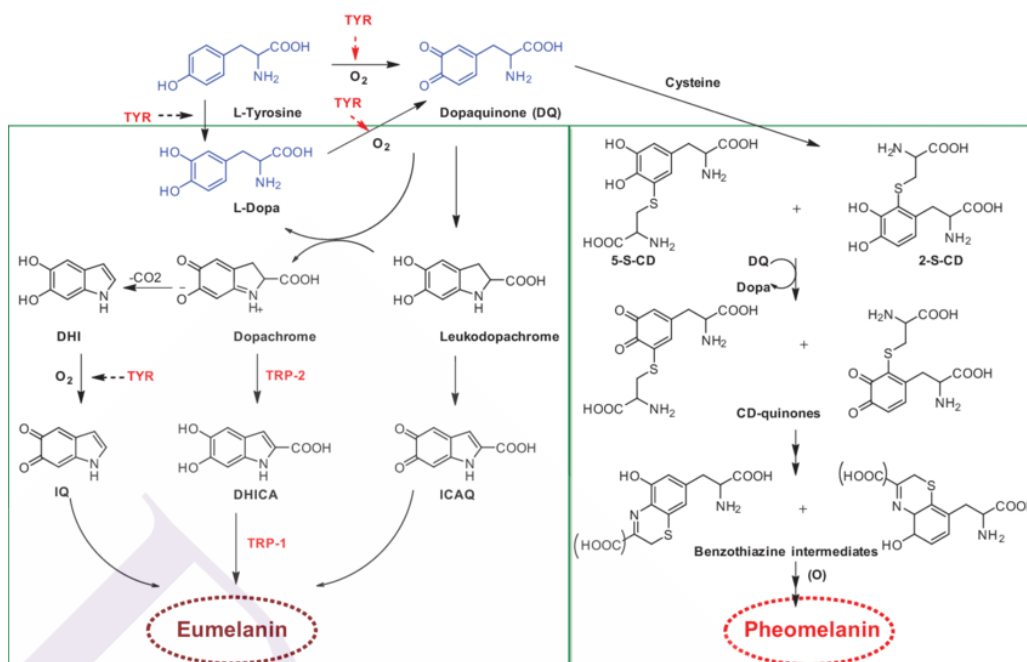
การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (ภาพที่ 2.2 และ 2.3) เกิดเมื่อเซลล์เมลานโอไซต์ (Melanocytes) ถูกกระตุ้นด้วยรังสี UV จากแสงแดด เกิดการสังเคราะห์ขึ้นในถุงเม็ดสีเมลานโอโซม (Melanosomes) ซึ่งเป็นออร์แกเนลล์ (Organelle) ที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) ของเซลล์เมลานโอไซต์ โดยมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เมลานโอบลาสต์ (Melanoblasts) ในเซลล์ยอดประสาทของตัวอ่อน (Embryonic neural crest cells) เซลล์เมลานโอบลาสต์จะเคลื่อนไปยังบริเวณต่าง ๆ ของร่างกายและพัฒนาเป็นเซลล์เมลานโอไซต์หลังการปิดของนิวรัลทิวบ์ (Neural tube) ส่วนใหญ่พบในชั้นฐานของผิวหนังชั้นนอกและรูขุมขน (Fu, 2019) โดยกระบวนการสร้างเมลานินเริ่มจากกระบวนการไฮดรอกซิเลชัน (Hydroxylation) เปลี่ยนไทโรซีนเป็น L-3,4-dihydroxy phenylalanine (L-DOPA) ด้วยเอนไซม์ไทโรซิเนสซึ่งเป็น rate-limiting enzyme ที่มีความสำคัญมากต่อกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Munemura *et al.*, 1980) จากนั้น L-DOPA จะถูกออกซิไดซ์ต่อเพื่อให้ได้ L-DOPAquinone หลังจากขั้นตอนนี้ การสร้างเม็ดสีจะขึ้นกับความพร้อมของสารตั้งต้นและชนิดของเอนไซม์ตามพันธุกรรมเป็นตัวกำหนดชนิดของเมลานินที่จะถูกสร้าง โดยที่หากในภาวะนั้นมีสารซิสเทอีน (cysteine) และ กลูตาไธโอน (glutathione) L-DOPAquinone จะถูกเปลี่ยนให้เป็น 3- หรือ 5-cysteinyl DOPA และถูกออกซิไดซ์ (oxidized) และโพลีเมอไรซ์ (polymerized) เป็นฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) ซึ่งให้สีเหลืองแดง แต่ถ้าหากในภาวะนั้นไม่มีซิสเทอีนและกลูตาไธโอน L-DOPAquinone จะถูกเปลี่ยนเป็น DOPAchrome ซึ่งสามารถสร้างยูเมลานิน (Eumelanin) ได้ โดยการสร้างเกิดขึ้นได้ 2 แบบ คือ แบบไม่ใช้เอนไซม์ (nonenzymatic) และแบบใช้เอนไซม์ (enzymatic) ซึ่งจะใช้โปรตีน Tyrosine related proteins (TRPs) โดยที่แบบไม่ใช้เอนไซม์ DOPAchrome จะถูก

ดีคาร์บอกซิเลชัน (Decarboxylation) ได้ 5,6-dihydroxyindole (DHI) ซึ่งจะถูกออกซิไดซ์และโพลีเมอไรซ์เป็นสีน้ำตาลเข้มถึงดำ มีชื่อว่า DHI melanin ส่วนในแบบที่ใช้เอนไซม์ TRP2 (DCT, DOPAchrome tautomerase) จะ Tautomerizes DOPAchrome เพื่อสร้างกรด DHI-2-carboxylic acid (DHICA) จากนั้น TRP1 จะเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันและพอลิเมอไรเซชันของ 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) และก่อตัวเป็นสีน้ำตาลอ่อน เรียก DHICA-melanin ในกรณีที่มี DOPAchrome โปรตีน TRP-2 (Tyrosinase-related protein-2) หรือไอออนของโลหะ (ทองแดงหรือสังกะสี) จะส่งเสริมการสร้าง DHICA แทนสร้าง DHI หลังจากกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินจากผิวหนังชั้นล่างสุดเสร็จสิ้น เม็ดสีจะถูกขนส่งไปเก็บไว้ยังเมลานโซม จากนั้นจะถูกขนส่งโดยกระจายผ่านเดนไดรต์ไปยังเคราติโนไซต์ที่อยู่โดยรอบ และลำเลียงขึ้นมาสู่ผิวหนังชั้นบนสุด (เมลานโซइटหนึ่งเซลล์ถูกล้อมรอบด้วยเคราติโนไซต์ประมาณ 36 เซลล์) (D' Mello *et al.*, 2016) และกระจายไปอยู่เหนือต่อนิวเคลียส ของเซลล์ผิวหนังเพื่อป้องกันและปกป้องการกลายพันธุ์ของ DNA จากรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยปกติผิวหนังของเรามีรอบในการผลิตเซลล์ผิวประมาณ 28-39 วัน จากนั้นจะเกิดสร้างเซลล์ผิวหนังขึ้นมาใหม่ เพื่อให้เกิดความกระจ่างใสของผิว (Pillaiyar *et al.*, 2017; Grove & Kligman, 1983)



ภาพที่ 2.2 กระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

ที่มา: Gillbro & Olsson, 2011



ภาพที่ 2.3 กระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (การผลิต Eumelanin และ Pheomelanin)

ที่มา: Pillaiyar *et al.*, 2017

2.2 การแบ่งสีผิวตาม Fitzpatrick skin type

การจำแนกประเภทสีผิวตาม Fitzpatrick skin type หรือ phototype เป็นหลักเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยการแบ่งนี้อ้างอิงกับปริมาณของเม็ดสีเมลานินในผิวหนังโดยอาศัยการแบ่งประเภทสีผิวตามการมองเห็น ได้แก่ สีขาว สีน้ำตาล หรือสีดำ และสีผิวที่เปลี่ยนไปหลังจากการสัมผัสรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Tanning) การมีสีผิวที่เข้มกว่าหมายถึงการมีจำนวนเม็ดสีเมลานินที่จะเป็นตัวช่วยปกป้องผิวหนังจากการเกิดการไหม้จากแสงแดดที่มากกว่าเมื่อเทียบกับคนผิวขาวซึ่งมีจำนวนเม็ดสีเมลานินน้อยกว่า จึงมีโอกาสเกิดการไหม้จากแสงแดดได้ง่ายกว่า Fitzpatrick skin type แบ่งได้ตามตารางดังนี้ (Fitzpatrick, 1988)

ตารางที่ 2.1 การแบ่งประเภทสีผิวตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick skin type

| Skin Type | Typical Features | Tanning ability |
|-----------|--|----------------------------------|
| I | Pale white skin, blue/green eyes, blond/red hair | Always burns, does not tan |
| II | Fair skin, blue eyes | Burns easily, tans poorly |
| III | Darker white skin | Tans after initial burn |
| IV | Light brown skin | Burns minimally, tans easily |
| V | Brown skin | Rarely burns, tans darkly easily |
| VI | Dark brown or black skin | Never burns, always tans darkly |

2.3 ผื่น และการเกิดผื่นหน้าหมองคล้ำ

ผื่น (Melasma) จัดเป็น โรคผื่นหนังชนิดหนึ่งในกลุ่มความผิดปกติของเซลล์สร้างเม็ดสีที่เพิ่มขึ้น คำว่า “Melas” มาจากภาษากรีก แปลว่าดำ โดยรอยโรคจะมีลักษณะเป็นปื้นสีน้ำตาล ขอบเขตชัดหรือไม่ชัดก็ได้ มีระดับความเข้มตั้งแต่สีน้ำตาลจางไปจนถึงสีน้ำตาลเข้ม มักพบบริเวณใบหน้าที่มีการสัมผัสแสงแดดเป็นประจำ เช่น หน้าผาก โหนกแก้ม สันจมูก เหนือริมฝีปาก และคาง และมักจะกระจายอย่างสมมาตรทั้งสองข้างของใบหน้า ภาวะนี้ส่วนใหญ่มักเกิดในผู้หญิง แต่ก็สามารถพบได้ในผู้ชายเช่นกัน นอกจากแสงแดดที่เป็นปัจจัยหลักในการกระตุ้นการเกิดผื่นแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องได้แก่ การตั้งครรภ์ การใช้ยาคุมกำเนิด การใช้ยาทาบางชนิด เป็นต้น ผื่นที่พบในสตรีตั้งครรภ์ เรียกว่า “Chloasma” หรือที่รู้จักกันในชื่อ The mark of pregnancy แปลว่าสีเขียวในภาษากรีก เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนขณะตั้งครรภ์ (Ogbechie-Godec & Elbuluk, 2017)

2.3.1 อุบัติการณ์การเกิด

มีคนให้ความสนใจศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผื่นและอุบัติการณ์การเกิดผื่นไม่น้อย ซึ่งรายงานการสำรวจส่วนใหญ่พบว่าความชุกของการเกิดจะแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ เผ่าพันธุ์ ความไวของผิวต่อแสง UV และระยะเวลาในการรับแสงแดด

การสำรวจพบว่าชาวอเมริกันที่อาศัยแถบบริเวณเขตร้อนมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นมากกว่าผู้ที่อาศัยอยู่บริเวณอื่นเนื่องด้วยมีโอกาสการสัมผัสแสงแดดที่มากกว่า แต่ยังไม่ทราบตัวเลขประชากรที่แน่ชัด ส่วนในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบผู้ป่วยจำนวน 0.25-4% ที่เข้ามารับการรักษาเกี่ยวกับผื่นในแผนกโรคผื่นหนัง โดยส่วนใหญ่มีอายุ 30-44 ปี พบมากในประเภทผิวสีน้ำตาล (Fitzpatrick skin type III-V) และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มีสัดส่วนประมาณ 2:1 (กนกวลัย กุลทนนท์, 2548)

อุบัติการณ์การเกิดฝ้าในประเทศไทย จากสถิติข้อมูลผู้ป่วยนอกของสถาบันโรคผิวหนัง จากปี พ.ศ. 2549-2551 พบว่าผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาเรื่องฝ้าและรอยด่างมีจำนวนมากเป็นอันดับ 3 อย่างไม่รู้ที่ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนมากไม่น้อยที่เข้ามารับการรักษาตามสถานพยาบาลอื่น ๆ รวมถึงคลินิก เวชกรรมความงาม หรือมีการซื้อยาทาเองซึ่งไม่ได้มีการทำสำรวจไว้ จึงไม่สามารถทราบอุบัติการณ์ การเกิดฝ้าได้อย่างแน่ชัดแต่คาดว่าน่าจะมากกว่าสถิติที่ได้จากโรงพยาบาลต่าง ๆ

2.3.2 พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของการเกิดฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด พบว่ามีหลายปัจจัยร่วมที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์เม็ดสีเมลานินบนชั้นผิวหนังกำพวดให้เพิ่มขึ้น ทำให้ผิวหนังมีสีคล้ำขึ้นกว่าสีผิวปกติ หรือปรากฏเป็นลักษณะปื้นสีน้ำตาลที่เรียกว่า “ฝ้า” ขึ้น ปัจจัยเหล่านั้น ได้แก่

1. แสงแดด

รังสี Ultraviolet (UV) ที่อยู่ในแสงแดดเป็นสาเหตุหลักที่กระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดสีเมลานินและทำให้เกิดปัญหาผิวหนังโดยเฉพาะฝ้า กระ และสีผิวหมองคล้ำโดยรังสี UV อยู่ในช่วงความยาวคลื่นต่ำกว่า 400 นาโนเมตรลงมา แบ่งประเภทตามความยาวคลื่น ได้แก่ UVA ขนาดความยาวคลื่นที่ 320-400 นาโนเมตร 90% สามารถผ่านชั้นบรรยากาศมาถึงพื้นโลก ส่วน UVB คือรังสีที่มีความยาวคลื่นที่ 280-320 นาโนเมตร 5% เท่านั้นที่สามารถผ่านชั้นบรรยากาศและ UVC มีความยาว คลื่นระหว่าง 200-280 นาโนเมตร ไม่สามารถผ่านชั้นบรรยากาศลงมาได้ นั่นทำให้เมื่อรังสี UVA และ UVB สัมผัสผิวหนังจะเกิดกระบวนการ Peroxidation ของไขมันในชั้นเมมเบรนของเซลล์ ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (Free radicals) ที่จะไปทำลายโปรตีน เอนไซม์ ผนังของเซลล์ และรวมถึงการกลายพันธุ์ของ DNA ส่งผลให้มีการสร้างเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นทำให้มีสีผิวเข้มขึ้น นอกจากนี้ยังรวมถึงแสงที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (Visible light) ด้วย โดยเกิดการทำลายผ่านปฏิกิริยาดังต่อไปนี้ (Amaro-Ortiz *et al.*, 2014)

1.1 รังสี UV จะกระตุ้นเซลล์เมลานโนไซต์โดยตรงมีผลทำให้เอนไซม์ไทโรซิเนสถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้นและสร้างเม็ดสีมากขึ้น

1.2 รังสี UV จะกระตุ้นเซลล์เคราติโนไซต์ ก่อให้เกิดการควบคุมการส่งสัญญาณแบบพาราไครน์ (paracrine regulation process) ทำให้เซลล์เคราติโนไซต์หลั่งสารหลายชนิดออกมา ได้แก่ โพรสตาแกลนดิน อี2 (Prostaglandin E2; PGE2), ฮอร์โมนแอลฟา เมลาโนไซต์สติมูเลติง (α -Melanocyte stimulating hormone; α -MSH) ซึ่งเป็นฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนกลาง สร้างมาจากเมลานโนไซต์ ฮอร์โมนชนิดนี้จะไปกระตุ้นการสร้างเมลานินผ่าน cyclic AMP (cAMP) ซึ่งไปกระตุ้นการสร้างโปรตีนไคเนส เอ (Proteinkinase A) เร่งปฏิกิริยาฟอสโฟรีเลชัน (Phosphorylation) มีผลทำให้ยีน microphthalmia-associated transcription factor (MITF gene) ซึ่งเป็นหน่วยพันธุกรรม

เมลานินไซต์ให้ทำงาน ทำให้เกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน ควบคุมวงจรชีวิตเซลล์ รวมถึงควบคุมการจำลองแบบดีเอ็นเอ (DNA) ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเมลานิน ได้แก่ Tyrosinase, TRP-1 และ TRP-2 ในอีกทาง เมลาโนไซต์จัดเป็น Phagocytic cell ซึ่งตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบที่ผิวหนัง กระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ Interleukin-1 มีผลกระตุ้น MSH receptor ทำให้การสร้างเมลานินเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับ ACTH ที่มีผลไปกระตุ้นในตริกออกไซค์ซึ่งจะไปเร่งการทำงานของ MSH ด้วย (D' Mello *et al.*, 2016; Slominski *et al.*, 2012)

2. ฮอร์โมน

พบว่าการที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen) โพรเจสเตอโรน (Progesterone) และ MSH ที่เพิ่มสูงขึ้นในสตรีตั้งครรภ์ส่งผลต่อการเกิดฝ้า (Mark of pregnancy) ประมาณ 26-51% และยังมีฝ้าที่เกิดในผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของเอสโตรเจนและโพรเจสเตอโรน (16-26%) โดยฝ้าจากสาเหตุนี้จะค่อย ๆ จางลงเมื่อคลอดบุตร หรือหยุดยาคุมกำเนิด แต่หากได้รับปัจจัยอื่นกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เช่น แสงแดด ก็อาจจางลงได้ช้าหรือไม่จางลงเลยก็เป็นได้ (Handel *et al.*, 2014)

3. กรรมพันธุ์

มีรายงานการศึกษาพบว่าบุคคลที่มีประวัติครอบครัวเป็นฝ้ามักมีโอกาสเกิดฝ้าได้มากถึง 20-70% และพบมากในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (กนกวลัย กุลทนต์, 2548)

4. ยาบางชนิด

เช่น ยากันชัก Phenytoin, Diphenylhydantoin, Mesantoin และยาอีกชนิดที่ในอดีตเคยมีการนำมาใช้เป็นสารฟอกผิวขาวที่สามารถหาซื้อได้ตามร้านขายยาทั่วไปซึ่งก็คือ HQ พบว่ามีกลไกในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีชื่อว่า homogentisic acid oxidase ในผิวหนังชั้นลึก ทำให้เกิดการสะสมเฉพาะบริเวณของ homogentisic acid ซึ่งจะถูกลดลงโดยกระบวนการโพลีเมอไรเซชัน (polymerization) ไปเป็น ochronotic pigment ทำให้มีสีผิวเป็นสีน้ำตาลดำ เกิดภาวะที่เรียกว่า โอโครโนซิส (Ochronosis) หรือฝ้าถาวร (Gandhi *et al.*, 2012) จึงมีการประกาศห้ามใช้สารนี้ในเครื่องสำอางในหลายประเทศ

5. เครื่องสำอาง

ส่วนใหญ่เกิดจากการแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอาง เช่น สารแต่งกลิ่น หรือสารผสมอื่นในผลิตภัณฑ์ ทำให้เกิดภาวะผิวหนังอักเสบในระดับต่ำ ๆ และส่งผลให้เกิดรอยดำที่ใบหน้าและลำคอตามมาได้ ซึ่งลักษณะรอยโรคแบบนี้เรียกว่า Riehl melanosis หรือ Pigment cosmetic dermatitis และมักเป็นฝ้าชนิดลึก (Daadaa & Tanfous, 2020)

2.3.3 ลักษณะทางคลินิก

ฝ้า ส่วนมากจะมีสีน้ำตาลดำเป็นหย่อมเท่ากันทั้งสองด้าน สังเกตได้ชัดบริเวณที่มีการสัมผัสแสงแดดเป็นประจำ โดยลักษณะของจำนวน ขนาด และรูปร่างจะแตกต่างกันในแต่ละคน เมื่อเป็นในระยะแรกจะพบรอยฝ้าขนาดเล็กและจะลามเป็นวงกว้างรูปร่างไม่แน่นอน ลักษณะรอยฝ้ามีการกระจายตัว 3 แบบดังนี้ (KrupaShankar *et al.*, 2014)

1. Centrofacial pattern เป็นลักษณะที่พบบ่อยที่สุดประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย พบฝ้าบริเวณกลางใบหน้า ได้แก่ หน้าผาก สันจมูก คาง และโหนกแก้มทั้ง 2 ข้าง
2. Malar pattern จะพบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ฝ้าประเภทนี้จะพบอยู่เฉพาะบริเวณโหนกแก้มทั้ง 2 ข้างและสันจมูก
3. Mandibular pattern จะพบประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วย พบรอยฝ้าที่บริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และตามแนวขอบกระดูกขากรรไกร

2.3.4 วินิจฉัย

การวินิจฉัยจำแนกชนิดของฝ้าสามารถทำได้โดยอุปกรณ์วูดแลมป์ (Wood's lamp/Wood's light) เป็นเครื่องมือที่ให้กำเนิดแสงอัลตราไวโอเล็ต (ช่วงคลื่นแสง 340-400 nm.; UVA) โดยแสงนี้จะสะท้อนกับสารในผิวหนังเมื่อสัมผัสและให้สีเรืองแสงออกมา จึงช่วยในการประเมินความผิดปกติของสีผิวได้ โดยชนิดของฝ้าสามารถแบ่งเป็น 4 ชนิดหลัก ๆ คือ (Ogbechie-Godec *et al.*, 2017)

1. ฝ้าตื้น (Epidermal type) เป็นที่ฝ้าที่เม็ดสีเมลานินที่อยู่ในชั้นหนังกำพร้า มีลักษณะเป็นผื่นสีน้ำตาลดำมีขอบเขตชัดเจน ภายใต้อุปกรณ์วูดแลมป์จะเห็นขอบเขตและความเข้มของฝ้าที่ชัดเจนมากขึ้น
2. ฝ้าลึก (Dermal type) เป็นที่ฝ้าที่เม็ดสีเมลานินที่อยู่ในชั้นหนังแท้ มีลักษณะเป็นปื้นสีเทาผสมสีน้ำตาลอ่อนมีขอบเขตไม่ชัดเจน ภายใต้อุปกรณ์วูดแลมป์จะมองเห็นชัดน้อยลงหรือไม่พบการเข้มขึ้นของฝ้า
3. ฝ้าผสม (Mixed type) เป็นฝ้าที่มีเม็ดสีเมลานินอยู่ทั้งในชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ เมื่อส่องดูด้วยแสงจากวูดแลมป์จะพบได้ทั้ง 2 ลักษณะที่กล่าวไปข้างต้น

การแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยา มีประโยชน์ในการพยากรณ์โรค เนื่องจากฝ้าชนิดตื้นรักษาได้ง่ายกว่าชนิดอื่น แม้การวินิจฉัยฝ้าจะทำได้โดยง่ายจากลักษณะทางคลินิกข้างต้น แต่มีความจำเป็นต้องแยกจากโรคบางชนิด เช่น Nervus of Ota-like macules, Solar lentigines, Exogenous Ochronosis, Drug-induced hyperpigmentation, Actinic lichen planus, Riehl's melanosis เป็นต้น

2.3.5 พยาธิวิทยา

จากการศึกษาพบว่า ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้ามีจำนวนเมลานินโซมเรียงซ้อนกันมากและมีการทำงานของเมลานินโซมในผิวชั้น stratum corneum มากกว่าผิวหนังปกติ โดยพบเมลานินโซมมีเดนไดรต์มากขึ้น มีการเพิ่มการส่งผ่านเมลานินเข้าเคราติโนไซต์เพิ่มขึ้น และมีการทำลายเมลานินโซมโดยเคราติโนไซต์ลดลง ความผิดปกติของเม็ดสีผิวที่ส่งผลให้สีผิวเข้มขึ้น มีสาเหตุ ดังนี้ (Nordlund *et al.*, 2007)

1. การเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเมลานินบนผิวหนังอย่างผิดปกติ เรียก Hypermelanosis โดยปกติการจัดเรียงของเมลานินโซมแต่ละเซลล์จะมีระยะห่างกันพอสมควร ซึ่งการจัดเรียงนี้อาศัยการสื่อสารกับเซลล์เคราติโนไซต์ที่อยู่ใกล้เคียงและรวมถึงเซลล์อื่น ๆ เช่น เซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans), ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast), เซลล์หลอดเลือด และเซลล์ปลายประสาท ซึ่งเรียกรวม ๆ ว่า Epidermal melanin unit (EMU) ซึ่งการเรียงตัวอย่างสมบูรณ์นี้ส่งผลให้เห็นสีผิวที่สม่ำเสมอ การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดสีจะทำให้มองเห็นสีที่แตกต่างกันไปตามชั้นผิวที่อยู่ เช่น ถ้าเกิดที่บริเวณผิวหนังชั้นหนังกำพร้าจะเห็นเป็นสีน้ำตาล แต่หากเกิดในชั้นหนังแท้จะเห็นเป็นสีน้ำเงินเทา ความผิดปกติเช่นนี้มีกระบวนการการเกิด 2 แบบ คือ

1.1 Epidermal melanocytic hypermelanosis จำนวนเมลานินโซมเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การผลิตเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นตามมา

1.2 Epidermal melanotic hypermelanosis เกิดจากความผิดปกติของตัวเม็ดสีเมลานินเอง อาจมีการเพิ่มการสังเคราะห์ที่มากขึ้นหรือมีการทำลายที่ลดลง โดยที่มีจำนวนเมลานินโซมปกติ

2. ความผิดปกติของการกระจายตัวของเม็ดสีเมลานิน

2.1 Dermal melanocytosis เกิดจากการที่เมลานินโซมไม่สามารถเจริญไปอยู่ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าได้อย่างสมบูรณ์ โดยหยุดการเจริญอยู่ที่บริเวณผิวชั้นหนังแท้ ทำให้เม็ดสีผิวที่ปกติมีสีน้ำตาลเห็นเป็นสีเทาอมน้ำเงินเมื่ออยู่ในผิวหนังชั้นนี้

2.2 Dermal melanosis เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากเม็ดสีเมลานินตกลงมาในผิวชั้นหนังแท้

3. การสะสมของสารอื่นที่สามารถเพิ่มสีให้กับผิวหนัง เช่น สาร Hemosiderin, Porphyrin, Hematochromatosis หรือยาบางชนิด โดยสารเหล่านี้ก่อให้เกิดความผิดปกติของสีผิวได้ เช่น ไปกระตุ้นโดยตรงให้เมลานินโซมทำงานมากขึ้น, ทำให้ผิวหนังตอบสนองไวต่อแสงมากขึ้น หรือไปเกาะตามชั้นของผิวหนังทำให้ผิวมีสีเข้มขึ้น

2.3.6 แนวทางการป้องกันและรักษา

1. ป้องกันและชะลอการสร้างเม็ดสีเมลานินให้ช้าลงด้วยการหลีกเลี่ยงแสงแดดและทาครีมกันแดดสม่ำเสมอทุกวัน ในกรณีสัมผัสแสงแดดตลอดทั้งวันควรทาซ้ำทุก 2-3 ชั่วโมง

2. การใช้ยาทาเพื่อหยุดการสร้างเม็ดสี เช่น ยาที่มีองค์ประกอบของสาร HQ หรือใช้ triple combination cream ที่มีส่วนผสมของ HQ, Corticosteroid, และ Vitamin A derivatives ซึ่งออกฤทธิ์ต้านการสร้างเม็ดสีเมลานิน แต่สาร HQ มีการระงับใช้ในผลิตภัณฑ์เวชสำอางเนื่องจากพบรายงานการแพ้และผลข้างเคียงค่อนข้างมาก หากใช้ระยะยาวอาจส่งผลให้เกิดฝ้าถาวร (Ochronosis) ได้ ปัจจุบันจึงมีการเปลี่ยนมาใช้สารทำให้ขาวชนิดอื่นแทน (Whitening agents/Cosmeceutical for hyperpigmentation) เช่น Arbutin, Licorice, Kojic acid, Vitamin C derivatives, Niacinamide, Tranexamic acid, N-acetyl-glucosamine, Azelaic acid, N-acetyl-5 cystaminyl-phenol เป็นต้น ซึ่งสารแต่ละชนิดจะมีกลไกการออกฤทธิ์เพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินที่แตกต่างกันออกไป แม้ว่าสารเหล่านี้ช่วยลดระดับสีผิวได้ หากแต่ไม่สามารถรักษาฝ้าให้หายเป็นผิวหนังปกติได้โดยเฉพาะฝ้าในชั้นลึก

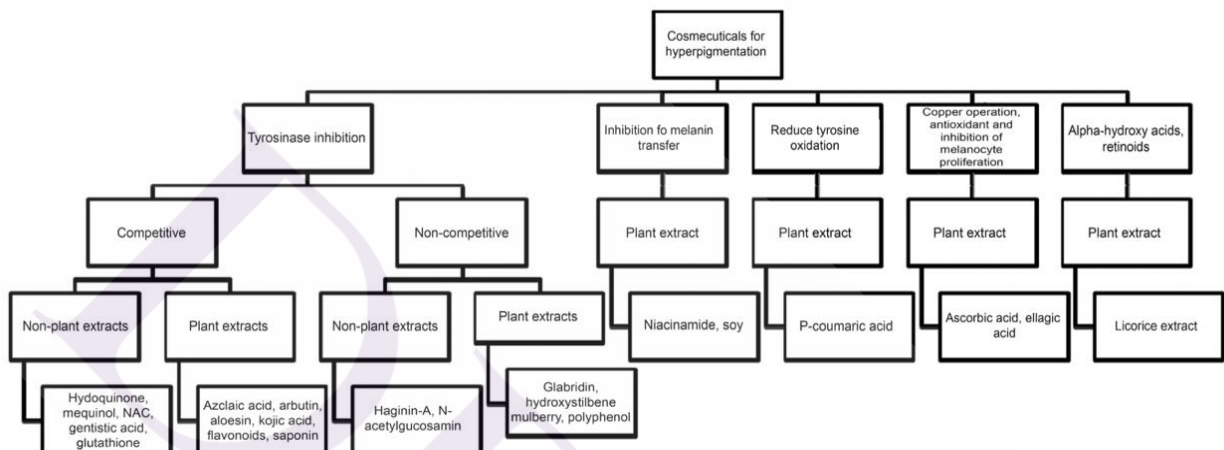
3. สารผลัดเซลล์ผิว (Chemical peeling) เป็นการใช้สารเคมีในกลุ่มกรดผลไม้เพื่อเร่งการผลัดเปลี่ยนเซลล์เคราตินที่เสื่อมสภาพและหมองคล้ำไปด้วยเมลานินให้หลุดออกไป สารจำพวกนี้ เช่น Alphahydroxy acid (AHA), Poly Hydroxy Acid (PHA), Beta Hydroxy Acid (BHA), Lipo Hydroxy Acid (LHA) หรือ Trichloroacetic acid (TCA) ทำให้ฝ้าและรอยดำจางลงเร็วขึ้น ผิวหน้าโดยรวมสว่างขึ้นได้ ผลดีสำหรับรอยโรคที่อยู่บนผิวชั้นตื้น เช่น ฝ้าชั้นตื้น รอยดำจากสิว แต่ประสิทธิภาพจะแตกต่างกันไปตามสารเคมีที่ใช้ ความเข้มข้น ระยะเวลาที่ทิ้งไว้หลังทา ควรระวังเรื่องระคายเคืองได้ง่าย (Sarkar *et al.*, 2017)

4. การกรอหน้า/ลอกหน้า เช่น การกรอด้วยเกร็ดอัญมณี (Microdermabrasion) และการลอกผิวเดอร์มาเบรชัน (Dermabrasion) เพื่อเป็นการช่วยผลัดเซลล์ผิวและทำให้ฝ้าหลุดลอกออกเร็วขึ้น โดยผลการรักษามักจะได้ผลดีระดับหนึ่งสำหรับฝ้าชนิดตื้น ส่วนฝ้าชนิดลึกมักได้ผลไม่ดึน และควรระวังการเกิดผลข้างเคียงตามมาหลังการรักษา เช่น การเกิดรอยดำหลังการอักเสบ (Post inflammatory hyperpigmentation) และอีกวิธีคือการใช้ลูกกลิ้งเข็ม (Microneedling) ด้วยเครื่องมือที่เรียก Derma roller เข็มจะลงได้ลึกถึงชั้นหนังแท้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใหม่ในผิวหนังชั้นแท้ ในขณะที่เดียวกันจะทำให้เกิดรูขนาดเล็กบนผิวหนัง สามารถใช้สารบำรุงหรือยาควบคุมฝ้าไปด้วยได้ ซึ่งทำให้สารซึมเข้าผิวหนังได้ลึกและเห็นผลดี (Soto, 2018)

5. การทำลายเม็ดสีเมลานินด้วยแสงเลเซอร์/ลำแสงเข้มข้นชนิดต่าง ๆ เช่น 510-nm pigmented dye laser, Q-switched ruby laser, Q-switched alexandrite laser, IPL (Intense pulse light),

Ultrapulse carbon dioxide, Pigmented laser (Nd:YAG) 532 nm, Fractional Photothemsolysis (Fraxel), PICO laser เป็นต้น

6. การใช้ยารับประทานและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีกลไกในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน เช่น Tranexamic acid, Glutathione, Melatonin, Procyanidin, β -carotenoid, Polypodium leucotomos extract เป็นต้น (ภาพที่ 2.4 และ 2.5)



ภาพที่ 2.4 แผนภาพเวชสำอาง (Cosmeceuticals) ตามกลไกการออกฤทธิ์

ที่มา: Sarkar *et al.*, 2013

| Pigmentation control target examples | Effective agent examples |
|--|---|
| Tyrosinase inhibition | Hydroquinone, resorcinols, kojic acid, arbutin, deoxy-arbutin, ascorbic acid (vitamin C) |
| Tyrosinase copper chelation | Ellagic acid |
| Inhibition of tyrosinase glycosylation | Glucosamine, N-acetyl glucosamine, tunicamycin |
| Melanosome transfer | Niacinamide, protease inhibitors (soybean trypsin inhibitor, hexamidine, tranexamic acid) |
| Inhibit binding of alpha-MSH to melanocyte | N-undecylenoyl-phenylalanine |
| Down regulation of tyrosinase | Retinoid (<i>trans</i> -retinoic acid, retinol and its esters, retinaldehyde) |
| Increased protein (tyrosinase) turnover | Hexyl-decanol |
| Antioxidant | Vitamin C compounds, vitamin E, sulfhydryl compounds |
| Anti-inflammatory agent | Hydrocortisone, phytosterol, glycyrrhetic acid, tranexamic acid, chamomile extract, alpha-bisabolol |
| Increase epidermal turnover | Retinoids, salicylic acid, alpha-hydroxy acids, alpha-keto acids, adenosine monophosphate |

ภาพที่ 2.5 ตารางกลไกการออกฤทธิ์ของสารเวชสำอางแต่ละชนิด

ที่มา: Hakozaki *et al.*, 2015

2.4 ข้อมูลและกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบสำคัญในผลิตภัณฑ์

1. กลูโคซามีน (N-acetyl-D Glucosamine; NAG) ยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน โดยยับยั้งกระบวนการ Tyrosinase glycosylation คือ ยับยั้งการเปลี่ยนของ Pro-tyrosinase ไปเป็น Tyrosinase และยังเป็นสารตั้งต้นของการสร้าง Hyaluronic Acid ตามธรรมชาติ ช่วยให้ผิวชุ่มชื้น ช่วยลดริ้วรอย และเพิ่มการผลิตเซลล์ผิว พบว่าการใช้ NAG ร่วมกับ Vitamin B3 (Niacinamide) จะยิ่งช่วยเสริมประสิทธิภาพในการปรับสีผิวให้ดูสว่างขึ้น (Bissett *et al.*, 2007)

2. กรดทรานซามิก (Tranexamic acid; TXA) เป็น Lysine analog ใช้ในการรักษาผิวดำจากแสงแดด โดยไปรบกวนโครงสร้างของพลาสมิโนเจน (Plasminogen) และรบกวนการจับกันของพลาสมิโนเจนกับตัวรับไลซีน (Lysine) ของคราติโนไซต์ ทำให้มี Free arachidonic acid ลดลง จึงสร้างโปรสตาแกลนดินได้น้อยลง ซึ่งมีผลไปลดการทำงานของเอนไซม์ไซโทโครซีนส์ ทำให้การสร้างเม็ดสีเมลานินลดลงตามไปด้วย นอกจากนั้นแล้ว TXA ยังสามารถลดการสร้างเม็ดสีเมลานินในเซลล์เมลาโนมา B16-F1 โดยกระตุ้นการส่งสัญญาณโคเนสทาสนอกและกระบวนการ Autophagy ด้านการประเมินทางจุลพยาธิวิทยาและอิมมูโนฮิสโตเคมีหลังจากทาน TXA แสดงให้เห็นการลดลง

ของเม็ดสีผิวบนผิวหนังชั้นตื้นและการเกิดฝ้าที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังชั้นลึก เช่น จำนวนของหลอดเลือดและเซลล์มาสต์ มักถูกใช้เพื่อลดการสังเคราะห์เมลานินในผู้ป่วยที่เป็นฝ้า และยังใช้เป็นวัตถุคิบัสำหรับเครื่องสำอางเพื่อผิวขาว (Lee *et al.*, 2014) ซึ่งในประเทศไทยความเข้มข้นของ TXA ที่กำหนดให้ใช้ในเวชสำอางจะต้องไม่เกิน 3% ซึ่งหากเกิน 3% จะต้องขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาฝ้า

3. ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide) หรือ Nicotinamide, 3-pyridinecarboxamide เป็นรูปออกฤทธิ์ของวิตามินบี 3 (Niacin) มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีและจำเป็นต่อร่างกาย ไม่ทำให้ผิวหนังแดง (skin flushing reactions) เหมือน วิตามินบี 3 ชนิดอื่น เช่น Nicotinic acid ที่มีรายงานพบว่าการ Niacinamide ในรูปแบบรับประทานช่วยป้องกันการเกิด Insulin-dependent diabetes mellitus และใช้รักษาโรค Pellagra ได้ นอกจากนี้ยังมีบทบาทสำคัญอื่น ๆ ได้แก่ มีความสามารถในการรักษาผิว ป้องกัน photoimmunosuppression และ photocarcinogenesis ควบคุมการสร้าง sphingolipid ของผิวหนัง เพิ่มประสิทธิภาพตัวกำหนดการสร้างและการเจริญของผิวหนังชั้นตื้นและลึก ปกป้องผิวจากแสงแดด และมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการขนส่งของเมลานินจากเมลานโนไซท์ไปเคราติโนไซท์บนผิวชั้นตื้น จึงช่วยให้ผิวมีระดับสีที่สว่างขึ้น (Rolfe, 2014)

4. อัลฟา อาร์บูติน (Alpha arbutin) เป็น b-D-glucopyranoside อนุพันธ์ของ HQ ซึ่งเป็นสารประกอบที่ได้จากพืชที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติซึ่งพบในใบแห้งของพืชหลายชนิดรวมถึงแบร์เบอร์รี่ (Arctostaphylos uva-ursi), บลูเบอร์รี่, แครนเบอร์รี่, และต้นแพร์ จัดเป็นหนึ่งในสารช่วยเพิ่มความสว่างและลดเม็ดสีของสีผิวที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในโลก มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสและ DHCA polymerase โดยไม่ส่งผลต่อการแสดงออกของ mRNA และยับยั้งการเจริญเติบโตของเมลานินโซม ความสามารถในการยับยั้งขึ้นกับความเข้มข้นที่ใช้ ความเข้มข้นที่มากจะยับยั้งการเจริญเติบโตของเมลานินโซม ได้มากกว่า จึงมีผลทำให้ผิวสว่างขึ้นได้มากกว่า (Abdul, 2019)

5. สารสกัดจากพืช 75.1ชนิดที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ Alpha arbutin ได้แก่

5.1 ดอกยาร์โรว (Yarrow; Achillea Millefolium) เป็นพืชที่ขึ้นอยู่แถบยุโรปตอนใต้ และแถบเมดิเตอร์เรเนียน ประกอบด้วย Flavonoids, Terpenoids และ Lignans มีคุณสมบัติช่วยลดการระคายเคืองผิวและต้านอาการแพ้ ยับยั้งแบคทีเรีย ทำให้ช่วยลดสิว และยังมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระและปรับผิวให้สว่างขึ้น

5.2 เลดีแทนเทิล (Lady's mantle; Alchemilla; Alchemilla Vulgaris) เป็นพืชที่ขึ้นอยู่แถบยุโรป และแถบเทือกเขาแอลป์ มีสาร Tannin สูง ช่วยให้ผิวกระชับ เพิ่มความยืดหยุ่นแก่ผิวหนัง

5.3 ใบและดอกมาลโลว (Mallow; *Malva Sylvestris*) สารสกัด จากใบและดอกของมาลโลว ซึ่งเป็นพืชที่มาจากแถบเมดิเตอร์เรเนียน และแอฟริกาตอนบน ประกอบด้วย Flavonoids, Phenolics, Carotenoid และ Vitamin C มีประสิทธิภาพในการช่วยลดการอักเสบของผิวหนัง ด้านอนุมูลอิสระ ช่วยให้ผิวมีความชุ่มชื้น และช่วยปรับสีผิวให้สว่างขึ้น

5.4 ใบจากดอกสปีดเวลล์ (Speedwell; *Veronica Officinalis*) เป็นพืชที่ขึ้นอยู่แถบยุโรป แถบเทือกเขาแอลป์ และตะวันตกของเอเชีย ประกอบด้วย Mannitol และ Glycoside ช่วยลดการระคายเคือง ลดรอยแดง ช่วยสมานผิว และยังมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ

5.5 ดอกคาวสลิป (Cowslip; *Primula Veris*) เป็นพืชที่ขึ้นอยู่แถบยุโรปตอนกลาง และแถบเทือกเขาแอลป์ มีอีกชื่อว่า Cowslip ประกอบด้วย Saponin และ Flavonoid ซึ่งมีคุณสมบัติช่วยรักษาอาการอักเสบการไหม้จากแสงแดด ลดอาการอักเสบ ป้องกันอาการแพ้ ลดริ้วรอย และยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน

5.6 เป็ปเปอร์มินท์ (Peppermint; *Mentha Piperita Leaf*) สารสกัด จากใบเป็ปเปอร์มินท์ ประกอบไปด้วยแร่ธาตุ Magnesium, Folate, Vitamin E, Vitamin C และ Omega 3 ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผิวพรรณ และยังช่วยลดอาการผิวหนังอักเสบ จากคุณสมบัติช่วยยับยั้งแบคทีเรีย *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* และ *K. pneumonia* และลดโอกาสการเกิดรอยแผลเป็นจากสิว

5.7 ใบเลมอนบาล์ม (Lemon balm; *Melissa Officinalis Leaf*) สารสกัดจากเลมอนบาล์ม เป็นพืชตระกูลมินท์ ที่ขึ้นอยู่แถบยุโรปตอนใต้ และ แถบเมดิเตอร์เรเนียน ประกอบด้วยสาร Flavonoid, Rosmarinic acid, Glycoside bound caffeic acid และ Chlorogenic acids ซึ่งมีคุณสมบัติช่วยลดอาการอักเสบและต้านอาการแพ้ รวมถึงยับยั้งแบคทีเรีย ทำให้ช่วยลดสิว

6. คอลลาเจนจากปลา (Fish collagen) คอลลาเจนที่มีแหล่งที่มาจากทะเล เช่น จากหนังปลา หรือเกล็ดปลาจะมีข้อได้เปรียบที่เหนือกว่าคอลลาเจนที่ได้จากแหล่งสัตว์ชนิดอื่น เนื่องจากมีน้ำหนักโมเลกุลที่น้อยจึงทำให้มีประสิทธิภาพในการดูดซึมที่มากกว่า นอกจากนี้ Collagen hydrolysate ที่ได้จากหนังปลามีประสิทธิภาพในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ สารต้านเชื้อรา สามารถลดการเกิดรอยดำ รวมทั้งกระตุ้นการสร้างเซราไมด์ที่ชั้นผิวหนังส่งผลให้ผิวหนังชุ่มชื้น และลดการระคายเคือง (Kusumaningtyas, 2019)

7. น้ำดีไอออนไนซ์ (Deionized water) คือน้ำที่ปราศจากไอออน โดยทั่วไปน้ำที่มาจากท่อประปาจะมีไอออนจากดินเจือปนอยู่ เช่น แคลเซียม แมกนีเซียม และสารโลหะ เช่น เหล็กและทองแดง เป็นต้น ส่วนน้ำที่นำมาใช้เป็นส่วนผสมในเวชสำอางจะถูกนำไปกรองในท่อเรซิน ก่อนเพื่อแยกไอออนออก ทำให้ได้น้ำที่ปราศจากไอออน เนื่องจากสารที่มีไอออนเหล่านั้นอาจรบกวนประสิทธิภาพและเสถียรภาพของผลิตภัณฑ์

8. ไอโซพรีน ไกลคอล (Isoprene glycol) นอกจากจะมีคุณสมบัติในการกักเก็บความชุ่มชื้น และต้านเชื้อแบคทีเรียแล้ว ยังเข้ากันได้ดีกับส่วนผสมประเภทต่าง ๆ จึงถูกนำมาใช้เป็นส่วนผสมพื้นฐานในเวชสำอางเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้น เช่น ผลิตภัณฑ์ดูแลเส้นผมและผิวหนัง

9. Rhamnosoft HP 1.5P สารช่วยการแก้แพ้ ลดอาการอักเสบของผิวหนัง อาการบวมแดง ผื่นคัน

10. Microcare PHC หรือ Chlorphenesin / Phenoxyethanol เป็นสารกันเสียประสิทธิภาพสูง เหมาะสำหรับใช้ทดแทนสารกันเสียกลุ่มพาราเบน

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารออกฤทธิ์ non-HQ ในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิว

2.5.1 งานศึกษาวิจัยการใช้สารออกฤทธิ์ Tranexamic acid กับประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม

1. การศึกษาของ Ebrahimi และ Naeini ในปี 2014

เป็นการศึกษาในรูปแบบ Prospective, Randomized, Double-blind, Split-face trial ในคนอิหร่านที่เป็นฝ้าชนิดตื้นและเข้ามารับการรักษาในคลินิกโรคผิวหนังทุกแห่งในเมืองอิสฟาฮาน ประเทศอิหร่าน ตั้งแต่เดือนกันยายน 2552 ถึงกันยายน 2553 จำนวนทั้งสิ้น 50 คน ผู้วิจัยแต่ละคนจะได้รับการจัดสรรโดยเภสัชกรให้ทาสารละลาย A (TXA 3%) บนโหนกแก้มด้านขวา และสารละลาย B (HQ 3% ผสม Dexamethasone 0.01%) บนโหนกแก้มซ้าย กำหนดให้ทา 2 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และทาครีมกันแดดที่มี Sun protection factor (SPF) 30 ขึ้นไป ทุกเช้าและทาซ้ำทุก ๆ 2 ชั่วโมง โดยผู้วิจัยจะทราบรหัสการสุ่มภายหลังจากการวิจัยเสร็จสิ้น การประเมินความรุนแรงของฝ้า ทำโดยเก็บหลักฐานภาพถ่าย ประเมิน MASI score และประเมินผลข้างเคียงที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 และประเมินระดับความพึงพอใจในการรักษาโดยผู้เข้าร่วมวิจัยที่สัปดาห์ที่ 12 ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ 1 = ลดลง 75% (ดีเยี่ยม), 2 = ลดลง 51-75% (ดี), 3 = 26-50% (พอใช้), 4 = 0-25% (แย่) ผลการประเมิน MASI score ในสัปดาห์ที่ 12 ของใบหน้าด้านที่ทา TXA ได้ 10.76 ± 9.43 ($p = 0.00$) เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา 31.68 ± 10.32 และสำหรับใบหน้าด้านที่ทา HQ ผสม Dexamethasone ประเมินได้ 10.48 ± 7.84 ($p=0.00$) ที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ 29.52 ± 11.72 ก่อนการรักษา จากการวิเคราะห์ผล มีการเปลี่ยนแปลงของ MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระหว่างระยะเวลาการศึกษาในทั้งสองกลุ่ม ($p < 0.05$) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการรักษาด้วย TXA และ HQ ผสม Dexamethasone ($p > 0.05$) ผลการประเมินภาพถ่ายในสัปดาห์ที่ 12 มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างใบหน้าทั้งสองฝั่ง ($p = 0.88$) ผลการประเมินความพึงพอใจด้วยตนเองที่สัปดาห์ที่ 12 ได้ดังนี้ 3%, 27.3%, 30.3%, และ 39.4% บนใบหน้าด้านที่รักษาด้วย TXA และ 6.1%, 33.3%, 39.4%,

and 21.2% บนใบหน้าด้านที่ทาด้วย HQ ผสม Dexamethasone ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง TA และ HQ ผสม Dexamethasone ($p = 0.44$) และผลการประเมินอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังรักษา พบว่าใบหน้าด้านที่ทา HQ ผสม Dexamethasone พบอาการแดงอักเสบ การระคายเคือง ผิวแห้ง ผิวลอก และขนขึ้นมากกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ TA ($p = 0.01$) (Ebrahimi & Naeini, 2014)

2. การศึกษาของ Najmolsadat Atefi และคณะในปี 2017

เป็นการศึกษาในรูปแบบ Randomized, Double-blinded clinical trial ในผู้หญิงจำนวน 60 คนที่เข้ารับการรักษาฝ้าในโรงพยาบาล Rasoul-e-Akram ประเทศเตหะราน เมื่อปี 2015 ผู้เข้าร่วมวิจัยถูกแบ่งอย่างสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A และ B โดยที่กลุ่ม A ได้รับ TXA 5% และกลุ่ม B ได้รับ HQ 2% ทาเช้าและกลางคืนบริเวณที่เป็นฝ้าเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ มีการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้าก่อนและหลังการรักษาโดยใช้ MASI score ซึ่งพบว่า MASI score ลดลงอย่างมากหลังจากเสร็จสิ้นการรักษาและไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้งสองกลุ่ม ไม่พบผลข้างเคียงในกลุ่ม A แต่ 10% ของผู้ที่อยู่ในกลุ่ม B พบผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับยา ได้แก่ ผื่นแดงและการระคายเคืองผิวหนัง ($p = 0.131$) นอกจากนั้นยังมีการประเมินความพึงพอใจหลังการรักษา ผู้ป่วยในกลุ่ม A มีระดับความพึงพอใจสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัดที่ 33.3% เมื่อเทียบกับกลุ่ม B มีความพึงพอใจที่ 6.7% ($p = 0.015$) จากผลงานวิจัยนี้สรุปได้ว่า การใช้ TXA ชนิดทาสามารถลดระดับ MASI score ได้โดยที่มีผลข้างเคียงต่ำ และให้ความพึงพอใจต่อผู้ที่เป็นฝ้ามากกว่าการทา HQ (Atefi *et al.*, 2017)

2.5.2 งานศึกษาวิจัยการใช้สารออกฤทธิ์ Niacinamide กับประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม

1. การศึกษาของ Hakozaki และคณะ ในปี 2002

มีการทำวิจัย 2 การศึกษา เป็นการศึกษาแบบ Randomized split-face double-blind paired design ทั้ง 2 การวิจัย โดยการศึกษาแรกเป็นการศึกษาผลของ Niacinamide กับการลดรอยดำบนใบหน้าในผู้หญิงญี่ปุ่นที่อาศัยอยู่ในเมือง โกเบ (Kobe) จำนวน 18 คน อายุ 25-60 ปี ที่มีรอยดำประเภทต่าง ๆ ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีลักษณะรอยโรคที่เป็นฝ้า (Melasma) กระ (Freckles) หรือฝ้าที่เกิดขึ้นเมื่อสูงอายุ (Senile lentigines) โดย 2 สัปดาห์แรกเป็น Washout period ให้ทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นที่ใช้เป็นยาหลอก (Control) หลังจากนั้นให้ทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นผสม Niacinamide 5% บนใบหน้าด้านหนึ่ง และอีกด้านหนึ่งทายาหลอก (Oil-in-water emulsion type; control) ทุกวันเช้าและกลางคืนเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ มีการเก็บข้อมูลที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 และนำข้อมูลมาวิเคราะห์ประเมินผลโดยมีตัวชี้วัดดังนี้ การวิเคราะห์จากภาพ (Image analysis) โดยใช้เครื่องมืออ้างอิงสีเป็น

มาตรฐานในการถ่ายภาพและใช้การวิเคราะห์สีผิวบริเวณผิวหนังปกติและบริเวณรอยจุดด่างดำ (L^* , a^* , b^*) ทางคอมพิวเตอร์ทุกครั้ง ซึ่งผลแสดงให้เห็นว่าใบหน้าด้านที่ทาด้วยครีมผสม Niacinamide 5% มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนรอยด่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับด้านที่ทายาหลอก, การประเมินคุณภาพเชิงทัศน (Visual assessment) ประเมินโดยมีภาพถ่ายก่อนและหลังโดยผู้ประเมินผู้เชี่ยวชาญ และให้ผู้เชี่ยวชาญ 7 ท่านประเมินว่าด้านใดของภาพเป็นภาพก่อนหรือหลังการรักษา มีความแตกต่างกันเล็กน้อยแค่ไหน โดยให้คะแนน 1-4 ซึ่ง 1 หมายถึง คิดว่ามีความแตกต่างกันเล็กน้อย; 2 หมายถึง เห็นความแตกต่างเล็กน้อย; 3 หมายถึง เห็นความแตกต่างค่อนข้างชัด; 4 หมายถึง เห็นความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างภาพก่อนและหลังการรักษา พบการลดลงของรอยจุดด่างดำหลังสัปดาห์ที่ 8 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$), และการประเมินระดับความพึงพอใจด้วยตนเอง (Self-assessment) โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินใบหน้าแต่ละด้านของตนเองถึงจำนวนของรอยด่างและระดับความเข้มของบริเวณที่มีรอยด่างเทียบกับก่อนการทดลองโดยมีการให้คะแนนดังนี้ +2 หมายถึง ลดลง/จางขึ้น; +1 หมายถึง ลดลง/จางขึ้นเล็กน้อย; 0 หมายถึง ไม่พบความเปลี่ยนแปลง; -1 หมายถึง เพิ่มขึ้น/คล้ำขึ้นเล็กน้อย; และ -2 หมายถึง เพิ่มขึ้น/คล้ำขึ้น ผลประเมินพบว่าระดับความสว่างโดยรวมเพิ่มขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของรอยจุดด่างดำอย่างชัดเจน

ในการศึกษาที่สองเป็นการศึกษาผลของ Niacinamide กับประสิทธิภาพในการเพิ่มความสว่างของผิวหนัง วิจัยในผู้หญิงชาวญี่ปุ่นในเมือง Kobe อายุ 18-30 ปี จำนวน 120 คน มีสีผิวแทนระดับปานกลาง (L^* -value < 60 using a Minolta Chromameter Model 200) โดยแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 40 คน และมีผลิตภัณฑ์ทั้งหมด 3 แบบที่ใช้ในการศึกษา (i) ครีมยาหลอก (Oil-in-water emulsion type; control); (ii) ครีมยาหลอกผสมครีมกันแดด UVB/UVA SPF 15; และ (iii) ครีมกันแดด SPF 15 ผสม Niacinamide 2% โดยกลุ่มแรกทา (i) และ (ii) กลุ่มที่ 2 ทา (ii) และ (iii) และกลุ่มที่ 3 ทา (i) และ (iii) อย่างละครึ่งใบหน้า โดยมีการประเมินผลเช่นเดียวกับการศึกษา ก่อนหน้า โดยการวิเคราะห์จากภาพ (Image analysis) พบว่าใบหน้าด้านที่ทาครีมกันแดดมีค่า L^* เพิ่มขึ้น (สว่างขึ้น) เมื่อเทียบกับด้านที่ทายาครีมยาหลอก และใบหน้าด้านที่ทาครีมกันแดด SPF 15 ผสม Niacinamide 2% มีค่า L^* ที่เพิ่มขึ้นมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับด้านที่ทาครีมกันแดดอย่างเดียว และพบว่าค่า a^* ลดลงอย่างมีนัยสำคัญบนใบหน้าที่ทาครีมกันแดด SPF 15 และครีมกันแดดผสม Niacinamide 2% ส่วนค่า b^* ลดลงในทุกแบบของการศึกษา, การประเมินคุณภาพเชิงทัศน (Visual assessment) แสดงผลให้เห็นว่าใบหน้าด้านที่ทาด้วยครีมกันแดดผสม Niacinamide 5% มีประสิทธิภาพในการทำให้ผิวสว่างขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับด้านที่ทายาหลอก ส่วนใบหน้าด้านที่ทาครีมกันแดดเทียบกับยาหลอก พบว่าผิวสว่างขึ้นแต่ไม่แตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญ ($p = 0.099$), และการประเมินระดับความพึงพอใจด้วยตนเอง พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สังเกตเห็นถึงเปลี่ยนแปลงของสีผิวที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 (Hakozaki *et al.*, 2002)

2. การศึกษาของ Josefina Navarrete-Solis และคณะ ในปี 2011

การศึกษาแบบ randomized, split-face, double-blinded clinical trials เพื่อศึกษาประสิทธิภาพระหว่าง Niacinamide และ HQ กับการรักษาฝ้า โดยทำวิจัยในผู้หญิง 27 คน อายุตั้งแต่ 25-53 ปี มีสีผิวประเภท IV-V และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าในคลินิกผู้ป่วยนอกแผนกโรคผิวหนังของโรงพยาบาล Hospital Central ประเทศเม็กซิโก ตั้งแต่ปี 2008-2009 ผู้วิจัยได้ทำการเก็บชิ้นเนื้อขนาด 2 มิลลิเมตร 2 บริเวณ จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 27 คน ซึ่งชิ้นแรกเก็บจากบริเวณที่มีรอยโรค ส่วนอีกชิ้นเก็บจากใบหน้าส่วนที่ไม่ได้สัมผัสแสงแดด นำไปย้อมสี haematoxylin และ eosin เพื่อดูผิวหนังชั้นตื้นและลึก และนำมาประเมิน inflammatory infiltration, melanocytes (Fontana Masson) และ metachromatic granules (Wright-Giemsa) ในเซลล์มาสต์ (mast cells) ก่อนทำการวิจัย ในขั้นตอนการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับครีม 2 ขวดโดยมีฉลากระบุบนขวดอย่างชัดเจนถึงด้านของใบหน้าที่ใช้ทา โดยที่ขวดหนึ่งจะผสม Niacinamide 4% (Nicomide-T cream 4%, DUSA Pharmaceuticals) และอีกขวดผสม HQ 4% (Eldoquin cream 4%, Valeant Pharmaceuticals) และกำหนดให้ทาครีมกันแดด SPF 50 บนใบหน้าทั้ง 2 ด้าน ทุก 3 ชั่วโมงในช่วงเวลากลางวัน โดยทาแบบนี้ทุกวันเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ทำการประเมินและได้ผลดังนี้ การประเมินเม็ดสีด้วย Chromameter (CR-300; Minolta, Osaka, Japan) มีการวัดค่า 3 ค่า ดังนี้ L^* , a^* , และ b^* โดยที่ L^* คือความสว่างของผิว คะแนนตั้งแต่ 0 (ดำ) to 100 (ขาว), a^* คือระดับความแดงของผิว และ b^* คือความแปรผันของสีระหว่างสีน้ำเงินกับสีเหลือง ค่าที่ต่ำกว่าบ่งถึงผิวที่เข้มขึ้นและค่าที่สูงกว่าสำหรับผิวที่สว่างขึ้น โดยทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย ในการวิจัยครั้งนี้พบว่า ค่า L^* ทั้งใบหน้าด้านที่ทา Niacinamide และด้านที่ทา HQ มีระดับสีผิวที่จางลงโดยเริ่มเห็นที่สัปดาห์ที่ 4 และเห็นชัดมากขึ้นอีกที่สัปดาห์ที่ 8 ส่วนค่า a^* พบว่าใบหน้าด้านที่ทา HQ มีระดับความแดงมากกว่าด้านที่ทา Niacinamide แต่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, การประเมินความรุนแรงของฝ้าด้วย MASI score ผลการศึกษาพบว่าใบหน้าด้านที่ทา HQ ก่อนวิจัยเป็น 4 (5% CI, 90.9-1.8) และ 1.2 (95% CI, 0.8-1.6) หลังวิจัย 8 สัปดาห์ ($p < 0.001$) ส่วนใบหน้าด้านที่ทา Niacinamide ก่อนวิจัยเป็น 3.7 (95% CI, 2.9-4.4) และ 1.4 (95% CI, 3.34.7) หลังจบการวิจัย ($p < 0.001$), การประเมินโดยรวม (Physician global assessment; PGA) พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดฝ้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 2 การรักษา โดย HQ ($p = 0.003$) และ Niacinamide ($p = 0.005$) และการประเมินผลขึ้นเนื้อบริเวณที่ทำการรักษาด้วย Niacinamide ในสัปดาห์ที่ 8 แสดงให้เห็นว่าปริมาณเม็ดสีเมลานินที่ย้อมติดสีบนผิวหนังชั้นตื้น

ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0007$) และการอักเสบโดยเฉลี่ยซึ่งวัดจากการแทรกซึมของเซลล์มาสต์ ลดลงจาก 22 เหลือ 16 เซลล์ / ตร.มม. ($p = 0.01$) เช่นกัน (Navarrete-Solis *et al.*, 2011)

2.5.3 งานศึกษาวิจัยการใช้สารออกฤทธิ์ Niacinamide และ N-acetyl-D Glucosamine (NAG) กับประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม

1. การศึกษาของ Donald L Bissett และคณะ ในปี 2009

มี 2 การศึกษาทำการวิจัยแบบ Randomized split-face double-blind paired design โดยการศึกษาแรกทำในผู้หญิงญี่ปุ่นที่อาศัยอยู่ในเมือง Kobe จำนวน 50 คน อายุ 25-55 ปี มีรอยดำประเภทต่าง ๆ ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีลักษณะรอยโรคที่เป็นฝ้า (Melasma) กระ (Freckles) หรือ ฝ้าที่เกิดขึ้นเมื่อสูงอายุ (Senile lentigines) โดย 2 สัปดาห์แรกเป็น Washout period ให้ทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นที่ใช้เป็นยาหลอก (control) หลังจากนั้นให้ทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นผสม NAG 2% บนใบหน้าด้านหนึ่ง และอีกด้านหนึ่งทายาหลอก (Oil-in-water emulsion type; control) ส่วนอีก การศึกษาทำในผู้หญิงคอเคเซียน เมือง Cincinnati รัฐ Ohio ประเทศสหรัฐอเมริกา อายุ 35-65 ปี จำนวน 35 คน โดย 2 สัปดาห์แรกเป็น washout period เช่นกัน จากนั้นให้ทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นที่ผสม Niacinamide 4% บนใบหน้าด้านหนึ่ง (control) และอีกด้านเป็นครีมผสม Niacinamide 4% และ NAG 2% (Experimental) โดยทั้ง 2 การวิจัยนี้ การกำหนดด้านของใบหน้าที่ทำให้ทาจะได้รับการสุ่มทั้งหมด โดยทาทุกวันตอนเช้าและกลางคืน ซึ่งตอนกลางคืนให้ทาอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนเข้านอน ทำศึกษาเป็นระยะเวลาทั้งหมด 8 สัปดาห์ ทั้ง 2 การศึกษามีการถ่ายภาพก่อนและหลัง และวิเคราะห์ข้อมูลโดยคำนวณ Percentage area fraction = (total hyperpigmented area)/(total skin measurement area) x 100%. ผลการวิจัยพบว่าสูตรครีมที่มีส่วนผสมของ Niacinamide และ NAG ร่วมกัน ให้ประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของรอยดำบนใบหน้าได้ดีกว่าสูตรครีมที่ใช้ NAG อย่างเดียว และการรวมกันของส่วนผสมทั้งสอง ไม่ได้มีผลต่อการรบกวนการดูดซึมสารเข้าสู่ผิวหนังของกันและกัน (Bissett *et al.*, 2009)

2. การศึกษาของ A.B. Kimball และคณะ ในปี 2009

เป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized, double-blinded controlled trial ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบครีมเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวที่มีส่วนผสมของ Niacinamide และ NAG กับยาหลอกในการลดระดับความเข้มของสีผิว ที่เมือง Cincinnati รัฐ Ohio ประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้หญิงอายุ 40-60 ปี จำนวน 202 คน เป็นเวลา 10 สัปดาห์ ซึ่ง 2 สัปดาห์แรกเป็น Washout period ตามด้วยการทาครีมที่กำหนดให้จากการสุ่มอีก 8 สัปดาห์ โดยที่กลุ่มหนึ่ง ($n = 101$) กำหนดให้ทาครีมกันแดด SPF 15 ตอนเช้าและทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นที่มีส่วนผสมของ Niacinamide 4% และ NAG 2% ตอนกลางคืน ส่วนอีกกลุ่ม ($n = 101$) ให้ทาครีมกันแดด SPF 15 ตอนเช้าและทายาหลอกตอนกลางคืน มี

การถ่ายภาพดิจิทัลที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 6 และ 8 และวิเคราะห์รายละเอียดภาพด้วย Algorithm-based computer, expert visual grading และ Chromophore-specific image analysis ด้วย Noncontact SIAscopy™ เพื่อดูบริเวณจุดที่มีเม็ดสีเมลานินสะสมอยู่ รวมถึงความสม่ำเสมอของสีผิว พบว่าการทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้นที่มีส่วนผสมของ Niacinamide 4% และ NAG 2% สามารถลดระดับความเข้มและความไม่สม่ำเสมอของสีผิวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Kimball *et al.*, 2009)

3. การศึกษาของ F. Iraj และคณะ ในปี 2009

เป็นการศึกษาในรูปแบบ Randomized, Double-blinded, Split-face clinical trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าระหว่างครีมสูตร non-HQ (Niacinamide และ NAG) กับ HQ ที่มหาวิทยาลัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ เมืองอิสฟาฮาน (Isfahan) ประเทศอิหร่าน โดยทำวิจัยในผู้หญิงจำนวน 32 คน อายุ 20-50 ปี (อายุเฉลี่ย 34.1 ปี) ที่มีฝ้าชนิดตื้นหรือชนิดผสมทั้ง 2 ด้านของใบหน้า โดยยืนยันการวินิจฉัยด้วย Wood's lamp จากจำนวนผู้เข้าร่วมทั้งหมด 32 คนนี้ มีผู้ที่มีฝ้าชนิดตื้น 16 คน (53%) และผู้ที่มีฝ้าชนิดผสม 14 คน (47%) ในขั้นตอนการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคนได้รับครีม 2 ขวดระบุหลอด A (4% NAG และ Niacinamide 2%) และ B (HQ 4%) ซึ่งบนหลอดระบุด้านของใบหน้าที่ให้ทาจากการสุ่มด้วยวิธี Coin tossing ทาครีมตามกำหนดทุกวันเช้าและกลางคืนควบคู่กับการทาครีมกันแดด SPF 50 ทัวใบหน้าทุก 3 ชั่วโมงตั้งแต่ตอนเช้าถึง 4 โมงเย็น เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ นัดติดตามและประเมินผลทุก 4 สัปดาห์ ในระหว่างการศึกษามีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 คนออกจากการศึกษาก่อนเนื่องด้วยไม่อาจทนผลข้างเคียงของยาได้ ที่เหลือ 30 คนเข้าร่วมจนจบ ผลประเมินพบว่าคะแนน mMASI score ของใบหน้าที่ทา HQ สูงสุดและต่ำสุดเป็น 12.75 และ 2 (ค่าเฉลี่ยคะแนน 6.22) และของใบหน้าที่ทา non-HQ คะแนนสูงสุดและต่ำสุดเป็น 12.75 และ 2.1 (ค่าเฉลี่ยคะแนน 6.38) แสดงให้เห็นว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการทา HQ กับการทา non-HQ ($p = 0.82$) จากการประเมินระดับความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย ใบหน้าที่ทา HQ 11 ราย (36.7%) รายงานว่าอาการดีขึ้นในระดับปานกลาง 11 ราย (36.7%) รายงานว่ามีอาการดีขึ้นและอีก 8 รายที่เหลือ (26.6%) รายงานว่าอาการดีขึ้นอย่างดีเยี่ยม เมื่อเทียบกับใบหน้าที่ใช้ non-HQ พบ 8 ราย (27%) ดีขึ้นระดับปานกลาง, 13 ราย (43%) ดีขึ้น และ 9 ราย (30%) ดีขึ้นอย่างดีเยี่ยม ซึ่งไม่ได้ให้ผลต่างกันมาก หากแต่พบผลข้างเคียงเป็นอาการแดงและผิวลอกจากการใช้ HQ ถึง 87.5% ของเคสทั้งหมด จากการศึกษาวิจัยนี้ สรุปได้ว่า Niacinamide และ NAG มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้ดีพอ ๆ กับ HQ หรือดีมากกว่าเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่ามาก จึงแนะนำให้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้า (Iraj *et al.*, 2009)

2.5.4 งานศึกษาวิจัยการใช้สารออกฤทธิ์ Niacinamide และ Tranexamic acid กับประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม

1. การศึกษาของ Do Hyun Lee และคณะ ในปี 2014

การศึกษาแบบ randomized, double-blinded vehicle-controlled trial ได้ทำการศึกษาวินิจฉัยเกี่ยวกับการลดรอยดำนบนใบหน้าด้วยการทาครีมที่มีส่วนผสมของ Niacinamide และ TXA โดยทำวิจัยในอาสาสมัครผู้หญิงเกาหลีที่มีรอยดำนบนใบหน้า จำนวน 42 คน อายุ 30-60 ปี แบ่งแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 21 คน โดยกลุ่มหนึ่งให้ทาครีมผสม Niacinamide 2% กับ TXA 2% และอีกกลุ่มทาทายาหลอก (vehicle control) กำหนดให้ทาทุกวันเช้าและกลางคืนเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ และทาครีมกันแดด SPF 15 ที่ได้รับทุกเช้า ประเมินและติดตามผลที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 โดยประเมินระดับความรุนแรงของรอยดำน mean Melanin index (MI) ด้วยเครื่อง Mexameter (Courage-Khazaka Electronic, Koln, Germany) ประเมินภาพถ่ายคุณภาพสูงโดยผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน และประเมินระดับสีผิวด้วยค่า L* ด้วยเครื่อง Chromameter (Konica Minolta, Inc., Tokyo, Japan) จากการศึกษาได้ผลการประเมินดังนี้ ค่า MMI ในกลุ่มที่ทา Niacinamide กับ TXA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าเริ่มต้น 131.16 เป็น 126.97 ($p < 0.001$) ในสัปดาห์ที่ 4 และ 119.62 ($p < 0.001$) ในสัปดาห์ที่ 8 ส่วนในกลุ่มที่ทาทายาหลอก ค่า MI ในสัปดาห์ที่ 8 ลดลงเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p = 0.380$) คะแนนการประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญพบความเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ทำการวิจัยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาทายาหลอก และการประเมินสีผิวด้วยเครื่อง Chromameter แสดงให้เห็นว่าระดับสีผิวสว่างขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาทายาหลอก (2.02% vs 0.25% ในสัปดาห์ที่ 8; $p = 0.018$) ไม่พบผลข้างเคียงในผู้เข้าร่วมงานวิจัย (Lee *et al.*, 2014)

2. การศึกษาของ Seemal Desai MD และคณะ ในปี 2019

เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ TXA, Niacinamide และ Kojic acid ในการรักษาฝ้าและรอยดำนบนใบหน้า โดยทำวิจัยที่ Contract Research Organization (CRO) in São Paulo ประเทศบราซิล ทำในผู้หญิงบราซิลจำนวน 55 คนที่มีสีผิวประเภท 1-4 ตามหลักเกณฑ์ Fitzpatrick skin types อายุ 27-60 ปี (อายุเฉลี่ย 41 ปี) ก่อนการเริ่มวิจัยมีการประเมินผิวโดยแพทย์ผิวหนัง ระบุรายละเอียดดังนี้ พบ PIH ระดับน้อยถึงปานกลางจำนวน 36 จาก 55 คน (ประเมินจาก Visual analog scale) ผู้ที่เป็นฝ้าระดับน้อยถึงปานกลางจำนวน 48 จาก 55 คน (mMASI score) ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนได้รับครีมผสม non-HQ (TXA 3%, Kojic acid 1%, Niacinamide 5% และ Hydroxyethyl-piperazineethane sulfonic acid (HEPES)) 5% ทาเช้าและกลางคืน ร่วมกับทาครีมกันแดด SPF 70 ตอนเช้า เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ นัดติดตามและประเมินผลที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, และ 12 ด้วยการประเมินดังนี้ mMASI score, MMI, modified Griffith's 5-point scale (0 หมายถึงดีที่สุด และ 4

หมายถึงแย่ที่สุด), Visual analog scale 4-point scale (0 หมายถึงดีที่สุด และ 3 หมายถึงแย่ที่สุด), และ Tolerability parameters 4-point scale (0 หมายถึงทนได้ และ 3 หมายถึงทนไม่ได้เลย) ในกลุ่มคนที่เป็นฝ้าจำนวน 48 คน ประเมิน MMI ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้า แสดงให้เห็นว่ามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 4 สัปดาห์ เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 8 พบว่าค่า MMI ลดลงมากถึง 9% ส่วนผิวหนังบริเวณปกติไม่มีฝ้า (Control) ยังพบว่า MMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 4 เช่นกัน ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 การลดลงของค่า MMI นั้นสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญสำหรับผิวหนังที่เป็นฝ้าเมื่อเทียบกับบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า ($p = 0.008$ และ $p = 0.028$ ตามลำดับ) และในกลุ่มคนที่มี PIH พบว่า MMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับปกติในสัปดาห์ที่ 2 ($p = 0.048$), สัปดาห์ที่ 8 ($p = 0.002$), และ สัปดาห์ที่ 12 ($p = 0.014$) ซึ่งให้เห็นว่าครีมผสม non-HQ มีประสิทธิภาพในลดระดับความเข้มสีผิวหนังที่เป็นฝ้าและบริเวณที่มีรอยดำหลังการอักเสบได้มากกว่าเมื่อเทียบกับผิวปกติที่ไม่มีรอยโรค ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของค่า Mean Erythema index (MEI) ในทั้ง 2 กลุ่ม, ผลประเมินแบบสอบถามความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของครีมโดยรวมด้วยตนเองพบมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลา ความทนทานต่อครีมเป็นที่ยอมรับได้ แม้พบการแพ้เล็กน้อยแบบชั่วคราวในระหว่างการศึกษา เช่น ผื่นแดง (2/55) อาการคัน (1/55), อาการคันร่วมอักเสบเล็กน้อย (1/55), ผื่นแดง (1/55) หรือแสบ (1/55) ซึ่งหายได้อย่างรวดเร็วหลังการใช้ครีมไประยะหนึ่ง (Desai *et al.*, 2019)

2.5.5 งานศึกษาวิจัยการใช้สารออกฤทธิ์ Alpha arbutin กับประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม

1. การศึกษาของ Kazuhisa Sugimoto และคณะในปี 2003

ศึกษาผลการยับยั้งของ 4-hydroxyphenyl α -glucopyranoside (Alpha arbutin) ต่อการสร้างเม็ดสีในเซลล์มะเร็งผิวหนังจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ Human malignant melanoma cell line (HMV-II) และในแบบจำลองผิวหนังสามมิติของมนุษย์จากเพาะเลี้ยง พบว่า Alpha arbutin ไม่มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ HMV-II ที่ความเข้มข้นต่ำกว่า 1.0 mM การสังเคราะห์เมลานินในเซลล์ที่รักษาด้วย Alpha arbutin ที่ 0.5 mM ลดลงเหลือ 76% เทียบกับเซลล์ที่ไม่ได้รับการรักษาการทำงานของเซลล์ไทโรซิเนสของเซลล์ HMV-II ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันในขณะที่การแสดงออกของ mRNA ไม่ได้รับผลกระทบ การสังเคราะห์เมลานินในแบบจำลองผิวหนังของมนุษย์ยังได้รับการประเมินโดยการสังเกตการสร้างเม็ดสีในระดับมหภาคและด้วยกล้องจุลทรรศน์ เช่นเดียวกับการวัดปริมาณเม็ดสีเมลานิน การรักษาแบบจำลองผิวหนังของมนุษย์ด้วย Alpha arbutin 250 มิลลิกรัม ไม่ได้ยับยั้งการมีชีวิตของเซลล์ ในขณะที่การสังเคราะห์เมลานินลดลงเหลือ 40% จากการศึกษาวิจัยสรุปได้ว่า Alpha arbutin เป็นส่วนผสมที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

สำหรับการปรับระดับสีผิวให้ผิวสว่างขึ้น ซึ่งความสามารถในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินขึ้นกับความเข้มข้นของสาร (Sugimoto *et al.*, 2003)

2. การศึกษาของ Dr. Ramla Kazmi และคณะในปี 2019

เป็นการศึกษาในรูปแบบ Comparative interventional study ภาควิชาโรคผิวหนัง โรงพยาบาล Mayo ประเทศปากีสถาน ได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างครีม HQ 4% กับ Alpha arbutin 2% ในการรักษาฝ้าชนิดตื้น โดยทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 110 คน อายุ 18-50 ปี ทำการแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่อยู่เลขคู่ (A) ได้รับครีม HQ 4% ในขณะที่กลุ่มที่อยู่เลขคี่ (B) ได้รับครีม Alpha arbutin 2% และทั้งสองกลุ่มได้รับครีมกันแดด SPF 30 กำหนดให้ทาทุก 4 ชั่วโมง จากเช้าถึงเย็น นัดติดตามประเมิน MASI score และเก็บภาพถ่ายก่อนและหลังทำการศึกษามาก 4 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม B ครบ 2 สัปดาห์ได้ผล MASI score เป็นที่น่าพึงพอใจมากกว่า และในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่ม A พบว่า 22 คน (44%) ได้ผลคะแนน MASI score ดี และ 2 คน (3.64%) ได้ผลคะแนนดีเยี่ยม เมื่อเทียบกับกลุ่ม B พบว่า 15 คน (27.27%) ได้ผลคะแนน MASI score ดี และ 10 คน (18.18%) ได้ผลคะแนนดีเยี่ยม และในสัปดาห์ที่ 32 พบว่ากลุ่ม A และกลุ่ม B มี 18 (32.73%) คน และ 28 (50.91%) คน ที่ได้ผลคะแนนดีเยี่ยมตามลำดับ ผลการศึกษาจากสัปดาห์ที่ 24 ถึง 32 แสดงให้เห็นว่ากลุ่ม B มีคะแนน MASI score ในเกณฑ์ดีเยี่ยมมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม A จากการศึกษาที่สรุปได้ว่า Alpha arbutin 2% เป็นทางเลือกที่ดีกว่าและนิยมมากกว่าการใช้การรักษาตามมาตรฐานด้วย HQ 4% ทั้งในแง่การรักษาฝ้าบนผิวชนิดตื้นและความปลอดภัยที่มากกว่า (Kazmi *et al.*, 2019)

2.5.6 งานศึกษาวิจัยการใช้สารออกฤทธิ์ Tranexamic acid, Niacinamide และ Arbutin เปรียบเทียบกับ HQ กับประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยรวม

1. การศึกษาของ Grace Lauren Santoso และคณะในปี 2018

เป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized, double-blinded, controlled trial ภาควิชาโรคผิวหนัง (Dermato venereology department) ประเทศอินโดนีเซียได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง ครีมผสมสาร TXA เทียบกับ HQ ต่อการเพิ่มความสว่างของผิว โดยทำในผู้หญิงชาวเอเชียอายุ 20-50 ปี ที่มีประเภทสีผิว III-V ตามหลักเกณฑ์ Fitzpatrick scale จำนวน 30 คน แต่ละคนได้รับอุปกรณ์ 2 อย่าง คือ ครีมจำนวน 2 ขวด มีฉลาก A หรือ B ติดอยู่และขวด โดยขวดหนึ่งมีส่วนผสมของ TXA (TXA 3%, Galactomyces ferment filtrate 2%, Niacinamide 4%, และ Alpha arbutin 2%) และอีกขวดผสม HQ 4% (control) และยางแผ่นรัดแขนที่มีช่องระบุการทาครีม A และ B โดยช่องแรก (A) มีระยะห่างจาก Cubital fossa ลงมา 4 ซม. และช่องที่สอง (B) ต่ำจากช่องแรกลงมา 4 ซม. ผู้วิจัยต้องทาครีมทุกวันบนแขนฝั่งซ้ายตามที่กำหนดเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น

4 สัปดาห์ และมีนัดติดตามทุกสัปดาห์ มีการถ่ายภาพก่อนหลังและประเมินระดับสีผิวด้วย Chromameter จากการศึกษาวิจัยพบว่าครีมผสมสารทำให้ผิวขาวทั้งคู่มิมีประสิทธิภาพในการปรับสภาพสีผิวให้สว่างขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้ ค่าเฉลี่ยของ L*เพิ่มขึ้นทั้งคู่ TXA 3% ($p < 0.05$), HQ 4% ($p < 0.01$) ค่าเฉลี่ย a* ลดลงทั้งคู่ ($p < 0.05$) โดยพบระดับการลดลงของค่า a* ที่สูงกว่าในครีมผสม TXA 3% เมื่อเทียบกับครีมผสม HQ 4% ส่วนค่าเฉลี่ย b* ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งคู่ ($p > 0.05$) และไม่พบผลข้างเคียงของทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ยังพบว่าความเข้มข้นของสาร Niacinamide 4% มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า และ Alpha Arbutin 2% มีประสิทธิภาพทำให้ผิวสว่างขึ้น (Santoso *et al.*, 2018)

2. การศึกษาของ Brandon D Kalasho และคณะ ในปี 2020

การศึกษาในรูปแบบ randomized, single-center, controlled split face study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ non-HQ (TXA, Niacinamide, Alpha Arbutin, and Vitamin C) ว่าสามารถให้ประสิทธิภาพที่คล้ายกันหรือดีกว่าการใช้ HQ ในการลดรอยดำหรือไม่ จึงทำการศึกษาในผู้ที่มีรอยดำบนใบหน้าจำนวน 18 คน โดยสุ่มให้ทา non-HQ เข้าและกลางคั่นบนใบหน้าที่ด้านหนึ่ง และอีกด้านทา HQ เฉพาะกลางคั่น เป็นระยะเวลา 1 เดือน ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินตนเองโดยรวม (คะแนนเต็ม 5 คะแนน) รอยแดง การระคายเคือง และความทนต่อการใช้ครีม (คะแนนเต็ม 4 คะแนน) ถ่ายภาพก่อนและหลังด้วย Canfield Vectra 3D imaging system และให้ผู้ตรวจสอบอิสระทั้งหมด 5 คนเป็นผู้ทำการประเมิน โดยประกอบด้วยแพทย์ผิวหนัง 2 คน ศัลยแพทย์ตกแต่งใบหน้า 2 คน และศัลยแพทย์ตกแต่งตา 1 คน ทำการประเมินเปรียบเทียบเชิงคุณภาพของใบหน้าแต่ละด้านหลังทาครีม 1 เดือน และใช้ Wilcoxon signed-rank test เพื่อประเมินความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งพบว่า non-HQ มีประสิทธิภาพในการรักษารอยดำบนใบหน้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและให้ผลดีกว่าการใช้ HQ ถึง 28.5% จากผลการประเมินตนเองของผู้เข้าร่วมวิจัย และ 27% จากผลการประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการตรวจสอบ ระหว่างการศึกษาผู้เข้าร่วมวิจัย 1 คนได้ออกจากการศึกษา ก่อนเนื่องจากไม่สามารถทนความระคายเคืองอย่างรุนแรงจาก HQ ได้ ไม่พบผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการแพ้ต่อ non-HQ และทุกคนสามารถร่วมการวิจัยต่อเนื่องจนจบได้โดยไม่พบผลข้างเคียง จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่า non-HQ มีประสิทธิภาพในการรักษารอยดำอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ HQ ทั้งจากการประเมินด้วยตัวผู้ร่วมวิจัยเองและแพทย์ผู้ตรวจสอบ ทั้งยังไม่พบผลข้างเคียงหรืออาการแพ้เมื่อเทียบกับ HQ (Kalasho *et al.*, 2020)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (Experimental research) โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบ่งครึ่งใบหน้าที่มีกลุ่มควบคุมและอำพรางทั้ง 2 ฝ่าย (Randomized, Split-face, Double-blinded, Placebo-controlled trial) โดยทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับยาหลอก ในอาสาสมัครคนไทย โดยมีรายละเอียดดังนี้

- 1.1 แบบของการวิจัย ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
- 1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
- 1.3 การดำเนินการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูล และการประเมินผล
- 1.4 การวิเคราะห์ข้อมูลหรือสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 ระเบียบการวิจัย

3.1.1 ประชากร

- ประชากร (Population) คือ ประชากรผู้หญิงไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้า
- ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ อาสาสมัครเพศหญิงหรือชายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าจากแพทย์ผู้วิจัย อายุระหว่าง 30-60 ปี
- ประชากรศึกษา (Study population) คือ อาสาสมัครคนไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้า อายุระหว่าง 30-60 ปี อาศัยอยู่ในจังหวัดกรุงเทพมหานครฯ และปริมณฑล และสนใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 เป็นต้นไป จำนวน 14 คน

3.1.2 กลุ่มตัวอย่างและขนาดกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง (Sample) คือ ตัวอย่างอาสาสมัครผู้หญิงไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้า อายุระหว่าง 30-60 ปี ทำงานอยู่ในจังหวัดกรุงเทพมหานครฯ และปริมณฑล โดยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) การทดลองดังกล่าว เป็นลักษณะที่ใช้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีเงื่อนไขเชื่อมโยงกันเป็นคู่ ๆ ตัวแปรผลที่ใช้ตอบคำถามหลักเป็นตัวแปรต่อเนื่อง

การสรุปผลจะอยู่ในรูปการเปรียบเทียบผลต่างของค่าเฉลี่ย ซึ่งการคำนวณกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา
นี้ ใช้สูตรคำนวณ คือ

$$n/gr = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma_d^2}{(\mu_d)^2}$$

- โดย n_1 คือ ขนาดกลุ่มตัวอย่าง
 α คือ ค่าความเชื่อมั่น กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 0.05 (95%)
 β คือ ค่าอำนาจการทดสอบ กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 0.01 (90%)
 σ_d^2 คือ ค่าความแปรปรวนของผลต่างของระดับความเข้มของฝ้า ก่อน
และหลังการทดลองในใบหน้าด้านที่ทาเซรั่ม Melacare
 μ_d คือ ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของระดับความเข้มของฝ้า ก่อนและ
หลังการทดลองในใบหน้าด้านที่ทาเซรั่ม Melacare

จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาของ Ebrahimi & Naeini เป็นการประเมินผลิตภัณฑ์
เครื่องสำอางจากสารสกัดธรรมชาติ ซึ่งใช้วิธีการทดสอบและการประเมินผลคล้ายกับการวิจัยครั้งนี้
โดยผลิตภัณฑ์สามารถทำให้ระดับความเข้มของฝ้าลดลง 9.08 หน่วยในสัปดาห์ที่ 4 หลังการทดลอง
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 10 จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างจำนวน 13 คน ทั้งนี้
ในการศึกษาอาจมีการสูญหายของกลุ่มตัวอย่าง (Drop out) ผู้วิจัยจึงเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างอีกร้อย
ละ 20 ซึ่งเป็นค่าคาดการณ์อัตราการสูญหายในกลุ่มตัวอย่าง จึงได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างจำนวน 16 คน
ดังนั้นในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงต้องการกลุ่มตัวอย่างจำนวน 16 คน

3.1.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (Inclusion criteria)

1. อาสาสมัครเป็นคนไทย เพศหญิง ได้รับการวินิจฉัยเป็นฝ้า
2. สีผิวประเภท III-V แบ่งตามแบบการประเมิน Fitzpatrick skin type
3. อายุระหว่าง 30-60 ปี
4. อาสาสมัครทาครีมกันแดดเป็นประจำสม่ำเสมอทุกวันอยู่เดิม
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถเข้าร่วมวิจัยจนครบ 6 สัปดาห์
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีความยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและทำการลง

นามเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมการรักษา

3.1.4 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้ารับการรักษาจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธียาทา ยารับประทาน หรือใช้เครื่องมืออื่น ๆ และยังไม่หยุดรับการรักษานั้นก่อนการเริ่มวิจัยอย่างน้อยเป็นเวลา 4 สัปดาห์

1.1 ยาทา ได้แก่ ยาที่มีส่วนผสมของคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินเอ หรือกรดวิตามินเอ ยากลุ่มไฮโดรควิโนน กรดทราแนซามิค หรือสารที่ทำให้ขาว เช่น กรดโคจิก, อาร์บูติน, สารสกัดจากต้นลิโคไรซ์, กรดแอสคอร์บิก, กรดอะซีลาอิก เป็นต้น

1.2 ยารับประทาน ได้แก่ ยาหรือวิตามินที่มีผลต่อระดับสีผิว

1.3 เครื่องมือต่าง ๆ เช่น สารผลัดเซลล์ผิว การกรอหน้าด้วยเครื่องอัลตราโซนิก การลอกผิว เคอร์มาเบอร์ชั่น การใช้ลูกกลิ้งเข็ม และเลเซอร์รักษาฝ้าชนิดต่าง ๆ

2. ผู้ที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร หรือมีแนวโน้มว่าจะตั้งครรภ์

3. ผู้ที่มีประวัติโรคผิดปกติของฮอร์โมน หรือใช้ยาปรับฮอร์โมนอยู่

4. ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ยากุมกำเนด

5. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติแพ้ส่วนผสมในเซรัม ได้แก่ N-acetyl glucosamine, Tranexamic acid, Heaven white, Niacinamide, Alpha arbutin, Fish collagen

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยประกอบอาชีพหรือทำงานที่จำเป็นต้องออกแดดเป็นเวลานานต่อวันเป็นประจำโดยไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้

1.1.5 เกณฑ์ในการให้เลิกจากโครงการวิจัย (Discontinuation criteria)

1. พบอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการแสบ ร้อน แดง คัน มีสิ่ว ผิวแห้ง/ลอก และต้องการออกจากโครงการวิจัย

2. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่น ๆ

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยตั้งครรภ์

4. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากโครงการวิจัย

5. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติใช้ครีมบำรุงผิวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวควบคู่กับการใช้เซรัมของโครงการวิจัย

6. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติทาเซรัมสลับกัน หรือทาเซรัมไม่สม่ำเสมอติดต่อกันมากกว่า 3 วันต่อสัปดาห์ขึ้นไป

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 เอกสารประกอบการเข้าร่วมโครงการวิจัย

1. เอกสารชี้แจงรายละเอียดโครงการ: วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย และใบรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่ได้รับการอนุมัติแล้ว

2. ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
3. แบบบันทึกข้อมูลประวัติและการตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมวิจัย
4. แบบบันทึกข้อมูลวิจัย
5. แบบประเมินประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และความพึงพอใจหลังใช้ผลิตภัณฑ์
6. บัตรนัด

3.2.2 ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. ผลิตภัณฑ์เซรัม Melacare

ใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมตรงกับสิ่งที่ผู้วิจัยต้องการนำมาทดสอบ

ผลิตโดย บริษัท สยาม โกลด์ แล็บ จำกัด ที่ผ่านมาตรฐานการรับรองจาก ISO9001:2005, CODEX GMP และ HACCP และผลิตภัณฑ์เซรัม Melacare ผ่านการรับรองจาก อย. เลขที่ 13-1-6300040973

ส่วนประกอบสำคัญ ได้แก่

N-acetyl glucosamine

Tranexamic acid

Heaven white

Niacinamide

Alpha Arbutin

Fish collagen

Deionized water

Isoprene glycol

Rhamnosoft hp 1.5p

Microcare phc

2. เอกสารรับรองผลิตภัณฑ์เซรัม Melacare (ภาคผนวก ก.)

3. ยาหลอก (Placebo)

ผลิตโดย บริษัท สยาม โกลด์ แล็บ จำกัด ที่ผ่านมาตรฐานการรับรองจาก ISO9001:2005, CODEX GMP และ HACCP

ส่วนประกอบสำคัญ ได้แก่

Water

Isoprene glycol

Sorbitol

Sodium polyacrylate

Chlorphenesin

Phenoxyethanol

ยาหลอกมีผลเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนังได้เช่นเดียวกับเซรั่ม Melacare เนื่องจากมีส่วนผสมที่ช่วยกักเก็บความชุ่มชื้นตัวเดียวกัน แต่ไม่มีส่วนผสมอื่นที่มีผลต่อการปรับระดับสีผิว



ภาพที่ 3.1 ภาพแสดงตัวอย่างเซรั่มเมลาคาร์และยาหลอก

4. เอกสารรับรองโรงงานผลิตยาหลอก (ภาคผนวก ก.)

3.2.3 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่อง VISIA® 7th generation (ภาพที่ 3.2)

เครื่อง VISIA® เป็นเครื่องมือที่สามารถใช้วิเคราะห์สภาพผิวหน้าบนใบหน้า โดยเครื่องจะทำการถ่ายภาพ บันทึกและเก็บข้อมูลสภาพผิวโดยหลักการการหมุนเปลี่ยนมุมเพื่อถ่ายภาพใบหน้าทั้ง 3 ตำแหน่ง ได้แก่ ใบหน้าด้านซ้าย ใบหน้าตรง และใบหน้าด้านขวา เพื่อนำไปใช้เปรียบเทียบภายหลังได้ แสงที่ใช้ตรวจสอบสามารถใช้ได้ทั้งแสงปกติทั่วไป, แสง Cross-polarized และแสงอัลตราไวโอเล็ต มีระบบ Automatic marking ในการสร้างขอบเขตการวิเคราะห์สภาพผิวอัตโนมัติ ในกรณีถ่ายภาพซ้ำเพื่อเปรียบเทียบ ระบบจะมีการจัดวางตำแหน่งภาพให้ซ้อนทับกับภาพปัจจุบัน เพื่อช่วยให้ได้ตำแหน่งและแสงที่ได้มาตรฐาน เครื่อง VISIA® สามารถวิเคราะห์คุณลักษณะของผิวได้ 8 แบบ ได้แก่ รอยด่างดำ (Spots), ริวรอย (Wrinkles), ลักษณะผิวหน้า (Texture), รูขุมขน (Pores), ความผิดปกติเม็ดสีผิวจากแสงรังสียูวี (UV spots), รอยโรคสีน้ำตาลจากการสะสมของเม็ดสีเมลานิน (Brown spots), บริเวณที่มีสีแดงเข้ม (Red area), และสารพอร์ไฟริน (Porphyrins) และสามารถตรวจหา Skin type ได้อีกด้วย การแสดงค่าตัวเลขจากการวิเคราะห์จะแสดงในรูปแบบ Percentile, Feature Count และ Score และแสดงผลในรูปแบบกราฟเส้น หรือกราฟแท่งได้



ภาพที่ 3.2 เครื่องและลักษณะภาพถ่ายและการประเมินใบหน้าของเครื่อง VISIA®

ที่มา: Retrieved from <http://www.filtecenterprise.com/16876026/visia-complexion-analysis>

2. เครื่องวัด Mexameter (Cutometer[®] dual MPA 580) (ภาพที่ 3.3)

รายละเอียดเครื่อง : Cutometer[®] dual MPA 580

ขนาดตัวเครื่อง : 39.0 x 22.5 x 7.6 เซนติเมตร, น้ำหนัก: 3.9 กิโลกรัม

คุณสมบัติทั่วไป: เพื่อใช้วัดความยืดหยุ่นของผิวหนัง (Skin elasticity) และลักษณะโครงสร้างพื้นฐานของผิวหนังเพื่อศึกษาถึงการตอบสนองของผิวหนังต่อแรงกระทำภายนอก เช่น การกด การดูด การบิดและความมันของผิว นอกจากนี้ เครื่องมือยังสามารถวัดความยืดหยุ่นของผิวหนังที่ยืดออกโดยการใส่แรงดึงดูที่กำหนดไว้นำมาใช้วัดการเสียรูปทรงของเซลล์ผิวหนัง (เพ็ญศรี เพ็ญประไพ และคณะ, 2561)



ภาพที่ 3.3 เครื่อง Cutometer[®] dual MPA 580

โดยตัวเครื่องสามารถนำหัววัดชนิดอื่นมาต่อเพิ่มได้ ดังนี้

1. Cutometer[®] dual MPA 580: Cutometer probe (ภาพที่ 3.4)

ตรวจวัด : ความยืดหยุ่นของผิวหนัง (Skin elasticity)

ขนาดหัววัด : 10.7 เซนติเมตร x Ø 2.4 เซนติเมตร พื้นที่วัด Ø 2 มิลลิเมตร

หลักการวัด: สร้างแรงกด (Negative pressure) ได้สูงถึง 500 mbar ซึ่งแรงกดนี้จะ

ทำให้ผิวหนังจะถูกอัดเข้ามาและเกิดการปล่อยแสง LED ออกมาสะท้อนกับกระจกและเกิดการหักเหของแสงขึ้น ภายในหัววัดจะมีหลอด LED และ Photoreceptor cell ซึ่งจะวัด Skin deformity ที่ถูกดูดเข้ามา (ทุกๆ 0.01 วินาที) ซึ่งค่าที่วัดได้จะเปลี่ยนข้อมูลเป็นดิจิตอลส่งไปยังอุปกรณ์ภายนอก คือ เครื่องคอมพิวเตอร์ โดยที่การวัดนี้มีค่าความแม่นยำ $\pm 5\%$



ภาพที่ 3.4 ภาพ Cutometer probe

2. Cutometer[®] dual MPA 580: Mexameter probe (ภาพที่ 3.5)

ตรวจวัด : ปริมาณเม็ดสี (Melanin Index & Erythema index)

ขนาดหัว : 13 เซนติเมตร x Ø 2.4 เซนติเมตร, พื้นที่ใช้วัด Ø 5 มิลลิเมตร 19.6

ตารางมิลลิเมตร

หลักการวัด: เป็นการวัดที่จำเพาะของปริมาณเมลานินและฮีโมโกลบินในผิวหนังที่เป็นองค์ประกอบสำคัญที่ทำให้เกิดการตอบสนองต่อสีของผิวหนัง อาศัยหลักการของการดูดกลืนแสง โดยหัววัด (Probe) จะทำหน้าที่กระจายแสงไดโอด (LED) ที่มีความยาวคลื่นแสงที่จำเพาะ 3 ช่วง ได้แก่ สีเขียวมีความยาวคลื่น 568 นาโนเมตร±3 นาโนเมตร สีแดงมีความยาวคลื่น 660 นาโนเมตร ±3 นาโนเมตร และอินฟราเรด (Infrared) ที่มีความยาวคลื่น 870 นาโนเมตร±3 นาโนเมตร ลงไปที่ผิวหนัง แล้วตัวรับจะวัดค่าแสงที่สะท้อนกลับมาจากผิวหนัง ปริมาณแสงที่ถูกปล่อยออกมาและปริมาณแสงที่ถูกผิวหนังดูดซับไว้จะถูกนำมาคิดเป็นค่าปริมาณเม็ดสีเมลานินและการแดงของผิวหนังได้ สำหรับการวัดเม็ดสีเมลานินจะใช้การวัดค่าการดูดแสงและการสะท้อนกลับของความยาวคลื่นแสงสีแดงและแสงสีใกล้อินฟราเรด ส่วนการวัดเม็ดเลือดแดงจะใช้ความยาวคลื่นแสงสีเขียวและแดง

$$\text{Melanin index} = \text{Log}_{10} \left[\frac{1}{\text{ความเข้มข้นของแสงสีเขียวที่สะท้อนออกมา}} \right]$$

$$\text{Erythema index} = \text{Log}_{10} \left[\frac{\text{ความเข้มข้นของแสงสีแดงที่สะท้อนออกมา}}{\text{ความเข้มข้นของแสงสีเขียวที่สะท้อนออกมา}} \right]$$



ภาพที่ 3.5 ภาพ Mexameter probe

3. Cutometer[®] dual MPA 580: Corneometer probe (ภาพที่ 3.6)

ตรวจวัด : ค่าความชุ่มชื้นของผิวหนัง (Skin hydration)

ขนาดหัววัด : ขนาด 11 เซนติเมตร, พื้นที่วัด 49 ตารางมิลลิเมตร

หลักการวัด: โดยใช้หลัก Capacitance Measurement เป็นการวัดระดับน้ำหรือความชื้นที่อยู่ที่ผิวหนังชั้น Stratum corneum โดยค่าความจุไฟฟ้า (capacitance) ของน้ำที่ผิวหนัง (Dielectric medium) ภายในหัว Corneometer ประกอบด้วยขั้วไฟฟ้าสองขั้วที่มีประจุไฟฟ้าต่างกัน ทำให้เกิดการสร้างสนามแม่เหล็กไฟฟ้าขึ้น ซึ่งจะเป็นตัวกำหนด Dielectricity ของผิวหนังชั้น Stratum corneum ซึ่งความลึกของการวัดอยู่ในระดับต่ำเพียง 10-20 ไมโครเมตร (Constantin & Poenaru, 2014) น้ำมีค่า dielectric constant เท่ากับ 81 ซึ่งจัดว่ามีค่าสูงเมื่อเทียบกับสารอื่น ๆ ที่มีค่า Dielectric constant ประมาณ 8-9 ดังนั้นระดับน้ำที่อยู่ในชั้น Stratum corneum จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับค่า Dielectric constant คือ ถ้าค่า Dielectric constant สูง แสดงว่าผิวหนังมีปริมาณน้ำมาก มีความชุ่มชื้นสูง (Heinrich, 2003)



ภาพที่ 3.6 ภาพ Corneometer probe

4. Cutometer[®] dual MPA 580: Tewameter probe (ภาพที่ 3.7)

ตรวจวัด : การสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (Transepidermal water loss, TEWL)

หลักการวัด : เป็นการวัดอัตราการระเหยของน้ำออกจากผิว โดยศึกษาคุณสมบัติ

ในการกักเก็บความชุ่มชื้นของผิวหนัง ซึ่งมีประโยชน์ในการประเมินผลการทำงานของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในการปกป้องผิวของสาร occlusive moisturizer (emollient) ได้ และใช้ทำนายการระคายเคืองของผลิตภัณฑ์ต่อผิวหนังได้ด้วย กล่าวคือ หากทำให้เกิดการระคายเคืองมาก จะทำให้ TEWL มีค่าเพิ่มขึ้น



ภาพที่ 3.7 ภาพ Tewameter probe

3. เครื่องชั่ง



ภาพที่ 3.8 เครื่องชั่งดิจิทัล

3.3 การดำเนินการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูล และการประเมินผล

3.3.1 ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต พิจารณาให้ความเห็นชอบในการดำเนินการวิจัย

3.3.2 ผู้วิจัยทำหนังสือจากคณบดีมหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต พร้อมโครงร่างวิทยานิพนธ์และหนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยคณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต เพื่อประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

3.3.3 ผู้วิจัยประเมินและคัดเลือกผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (Inclusion และ Exclusion criteria) ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย และเกณฑ์ในการให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria) พร้อมทั้งตอบข้อสงสัยของผู้เข้าร่วมวิจัยจนเข้าใจและตัดสินใจโดยอิสระในการเข้าร่วมโครงการ

3.3.4 ผู้วิจัยขอความยินยอมจากอาสาสมัคร โดยการให้ลงนามยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัยในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)

3.3.5 ชักประวัติผู้เข้าร่วมวิจัย

1. บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ-นามสกุล เพศ อายุ ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา

2. สอบถามข้อมูลเกี่ยวกับการเป็นฝ้า ได้แก่ ระยะเวลาการเป็นฝ้า ประวัติตั้งครรภ์และการใช้ยาคุมกำเนิด ชีวิตประจำวันกับการสัมผัสแสงแดด ลงในแบบบันทึกข้อมูล

3.3.6 ตรวจสอบใบหน้าที่และรอยโรคอื่น ๆ บนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัยและจัดบันทึก ดังนี้

1. ก่อนทำการตรวจวัด ผู้เข้าร่วมวิจัยล้างทำความสะอาดผิวหนังด้วยผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวหนังที่ทางโครงการวิจัยจัดเตรียมให้ จากนั้นให้นั่งพักเป็นเวลา 20 นาที ในห้องในที่มีการควบคุมอุณหภูมิที่ 25° เพื่อปรับสภาพผิวให้เข้ากับสภาพแวดล้อม
2. ทำการประเมินและบันทึกประเภทสีผิว ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick skin type ซึ่งแบ่งออกเป็น 6 ประเภท (ตารางที่ 3.1) ดังนี้

ตารางที่ 3.1 ตารางแสดงประเภทของผิวหนัง ตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน ของ Fitzpatrick

| Skin type | ลักษณะสีผิว | การตอบสนองต่อแสง UV |
|-----------|-------------|-----------------------------------|
| 1 | ขาวมาก | ไม่แทน ผิวไหม้ง่ายมาก |
| 2 | ขาว | แทนน้อย ผิวไหม้ง่าย |
| 3 | ขาวอมเหลือง | แทนน้อย ผิวไหม้ได้บ้าง |
| 4 | น้ำตาลอ่อน | แทนง่าย โอกาสผิวไหม้มีบ้างแต่น้อย |
| 5 | น้ำตาล | แทนง่าย โอกาสผิวไหม้น้อยมาก |
| 6 | น้ำตาลเข้ม | แทนง่าย ผิวไม่เคยไหม้ |

3. ทำการประเมินระดับความรุนแรงของฝ้าโดยประเมิน modified Melasma Area of Severity Index (mMASI score)

4. ทำการถ่ายภาพใบหน้าตรง ใบหน้าด้านซ้าย และใบหน้าที่ด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัย ด้วยเครื่อง VISIA®

5. ประเมินและบันทึกระดับสีผิวและระดับความเข้มของฝ้าด้วยเครื่อง Cutometer® dual MPA580 หัวเครื่อง Mexameter โดยทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งในแต่ละรอบของการวัด และคำนวณหาปริมาณเม็ดสีเมลานิน Mean Melanin Index (MMI) และความแดงของผิวหนัง Mean Erythema index (MEI) เพื่อทราบความระคายเคืองของผลิตภัณฑ์ โดยตำแหน่งการวัดจะวัดบริเวณฝ้าตรงตำแหน่งที่มีสีเข้มที่สุด และบันทึกไว้สำหรับเป็นตำแหน่งอ้างอิงในการวัดครั้งต่อไป

3.3.7 แจกผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการทดลอง พร้อมอธิบายวิธีการใช้อย่างละเอียดอีกครั้ง โดยในครั้งแรกผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับยาหลอก (Placebo) ขนาด 30 ml จำนวน 1 ขวด โดยให้ทาทั่วหน้าเป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์จริง (Washout period) หลังครบกำหนด ผู้เข้าร่วมวิจัย

มาตามนัดเพื่อทำการประเมินสภาพผิวใบหน้าก่อนเริ่มงานวิจัย พร้อมทั้งรับเซรั่มทาหน้าขนาด 20 ml จำนวน 2 ขวด และครีมกันแดด SPF 50 คนละขวด โดยเซรั่มมีลักษณะของความข้นหรือใส สี และกลิ่นที่เหมือนกัน และบรรจุในภาชนะที่เหมือนกันทุกประการ โดยเซรั่มขวดหนึ่งจะมีฉลากระบุให้ทาบนใบหน้าด้านซ้ายและอีกขวดให้ทาบนใบหน้าด้านขวา (Split-face trial) โดยหนึ่งในเซรั่ม 2 ขวดนี้เป็นเซรั่ม Melacare (NAG 4%, Tranexamic acid 3%, Heaven white 1%, Niacinamide, Alpha Arbutin) และอีกขวดเป็นยาหลอก การแจกเซรั่มทำโดยการสุ่มเลือกจากเจ้าหน้าที่ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย โดยที่ผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบว่าขวดใดคือเซรั่ม Melacare หรือขวดใดคือยาหลอก และถูกทาบนใบหน้าด้านใด การทาผลิตภัณฑ์กำหนดใช้ครั้งละ 1-2 หยด อย่างละครึ่งใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น และกำหนดให้ทาครีมกันแดดที่แจกให้ทุกเช้าหลังทาเซรั่ม โดยวิธีการทามิดังนี้ กำหนดให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้มือข้างเดียวกันกับด้านของใบหน้าในการทาผลิตภัณฑ์ คือ ใช้มือข้างซ้ายทาผลิตภัณฑ์ที่ระบุให้ทาใบหน้าที่ด้านซ้าย และใช้มือข้างขวาทาผลิตภัณฑ์ที่ระบุให้ทาใบหน้าที่ด้านขวา โดยไม่ปะปนกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้มือข้างเดียวกันทาผลิตภัณฑ์วิจัยและยาหลอก (ด้านควบคุม) ซึ่งอาจส่งผลให้การแปรผลผิดพลาดไปจากความเป็นจริงได้ ให้ใช้ตามที่ระบุเช่นนี้อย่างต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยผู้เข้าร่วมวิจัยต้องไม่ทาครีมใด ๆ บนบริเวณดังกล่าวหลังทาผลิตภัณฑ์ และในทุกครั้งของการนัดติดตาม ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องนำเซรั่มทั้ง 2 ขวดนี้มาด้วยทุกครั้งเพื่อตรวจสอบปริมาณเซรั่มที่เหลืออยู่ในขวด

3.3.8 ในระหว่างการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนสามารถใช้ผลิตภัณฑ์ล้างหน้า ครีมกันแดด และเครื่องสำอางที่ไม่ส่งผลต่อการปรับระดับสีผิวของตนเองได้เช่นเดิม โดยมีเงื่อนไขให้ทาครีมกันแดดทุกวันตอนเช้าหลังทาผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare และระหว่างวันเพิ่มเติมหากมีการสัมผัสแสงแดดที่มากขึ้นกว่าปกติในวันนั้น ๆ กำหนดให้หลีกเลี่ยงแดดจัดโดยเฉพาะในเวลา 10:00-14:00 น. หากไม่จำเป็น ซึ่งเป็นเวลาที่แสงแดดมี UV index สูงที่สุด หากหลีกเลี่ยงไม่ได้ให้ทาครีมกันแดดบนใบหน้าซ้ำทุก ๆ 2-3 ชั่วโมง รวมถึงใช้เครื่องป้องกันอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น หมวก หรือ ร่ม เพื่อไม่ให้ใบหน้าสัมผัสแสงแดดโดยตรง

3.3.9 การติดตามผลการรักษาและรวบรวมข้อมูล โดยออกบัตรนัดให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้ารับการประเมินทางคลินิกและประเมินผลข้างเคียงโดยแพทย์ผู้วิจัย ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4 หลังเริ่มทาผลิตภัณฑ์โดยประเมินผล ดังนี้

1. ประเมินภาพถ่ายจากเครื่อง VISIA®
2. ประเมินด้วยเครื่อง Cutometer® dual MPA580 หัวเครื่อง Mexameter ตำแหน่งฝ้าที่มีการอ้างอิงเดิมจากการวัดครั้งแรกและคำนวณค่า MMI และค่า MEI ที่ได้
3. ประเมิน modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)

4. ประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ผลิตภัณฑ์
5. ตรวจสอบปริมาณเซรั่ม
6. ตรวจสอบติดตามเพิ่มเติม
 - 6.1 ระยะเวลาในการเริ่มเห็นความเปลี่ยนแปลง
 - 6.2 ผลการรักษาได้ผลดีกับฝ้าชนิดใดมากที่สุด
 - 6.3 การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของสีผิวโดยรวมและรอยโรคชนิดอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น PIH เป็นต้น

7. การติดตามความสม่ำเสมอในการทาผลิตภัณฑ์ รวมถึงสอบถามผลข้างเคียงและอาการแพ้ที่อาจเกิดขึ้น ผู้วิจัยจะสร้างกลุ่มในแอปพลิเคชัน Line เพื่อสอบถามความต่อเนื่องในการทาผลิตภัณฑ์ในแต่ละวัน รวมถึงเป็นอีกช่องทางให้ผู้เข้าร่วมวิจัยสอบถามข้อสงสัยเพิ่มเติมและแจ้งผลข้างเคียงจากการใช้ผลิตภัณฑ์ กำหนดให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนทำการดาวน์โหลดแอปพลิเคชัน Time Stamp Camera ลงในโทรศัพท์มือถือ ซึ่งเป็นแอปพลิเคชันที่สามารถระบุวันที่และเวลาที่ทำการบันทึกวิดีโอได้ เพื่อทำการบันทึกวิดีโอทุกครั้งที่ทำกรทาผลิตภัณฑ์ การบันทึกวิดีโอจะเริ่มจาก การแสดงขวดผลิตภัณฑ์ตำแหน่งที่ระบุด้านของใบหน้าที่กำหนดให้ทา ก่อน จากนั้นให้ทาผลิตภัณฑ์โดยใช้มือข้างเดียวกันกับใบหน้าที่จะทา ทำแบบนี้ทั้ง 2 ด้านของใบหน้าและทุกครั้งของการบันทึกวิดีโอ ส่งให้ผู้วิจัยทุกวันผ่านแอปพลิเคชันไลน์ เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 6 สัปดาห์

ตารางที่ 3.2 ขั้นตอนการดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างดำเนินการวิจัย

| การประเมิน/สัปดาห์ | Washout Period | สัปดาห์ที่ 0 (ก่อนเริ่มรักษา) | สัปดาห์ที่ 1 (หลังเริ่มรักษา) | สัปดาห์ที่ 2 (หลังเริ่มรักษา) | สัปดาห์ที่ 4 (หลังเริ่มรักษา) |
|---------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ถ่ายภาพจาก VISIA® | - | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ตรวจสอบปริมาณเซรั่ม | - | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ประเมิน Mean MI | - | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ประเมิน mMASI score | - | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ประเมินผลข้างเคียง | - | - | ✓ | ✓ | ✓ |
| ประเมินความพึงพอใจ | - | - | ✓ | ✓ | ✓ |

3.3.10 การประเมินผลโดยแพทย์ ทำการประเมินใบหน้าโดยรวม (Global evaluation) และประเมินระดับความเข้มของฝ้าจากการตรวจผิวหนังและภาพถ่ายก่อนและหลังจากเครื่อง VISIA® โดยแพทย์ผิวหนังที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย

3.3.11 การประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมวิจัย โดยผู้เข้าร่วมวิจัยทำแบบสอบถามความพึงพอใจหลังการใช้ผลิตภัณฑ์ และแบบสอบถามอาการข้างเคียงจากการใช้ผลิตภัณฑ์

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS โดยทำการเปรียบเทียบข้อมูลที่ได้จากก่อนการทดลอง ระหว่างการทดลอง และหลังการทดลองมาตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) พรรณนาข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ จำนวนร้อยละ (Percentage) ค่าเฉลี่ย (Means) ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และค่าสูงสุด-ต่ำสุด (Max-Min)

2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

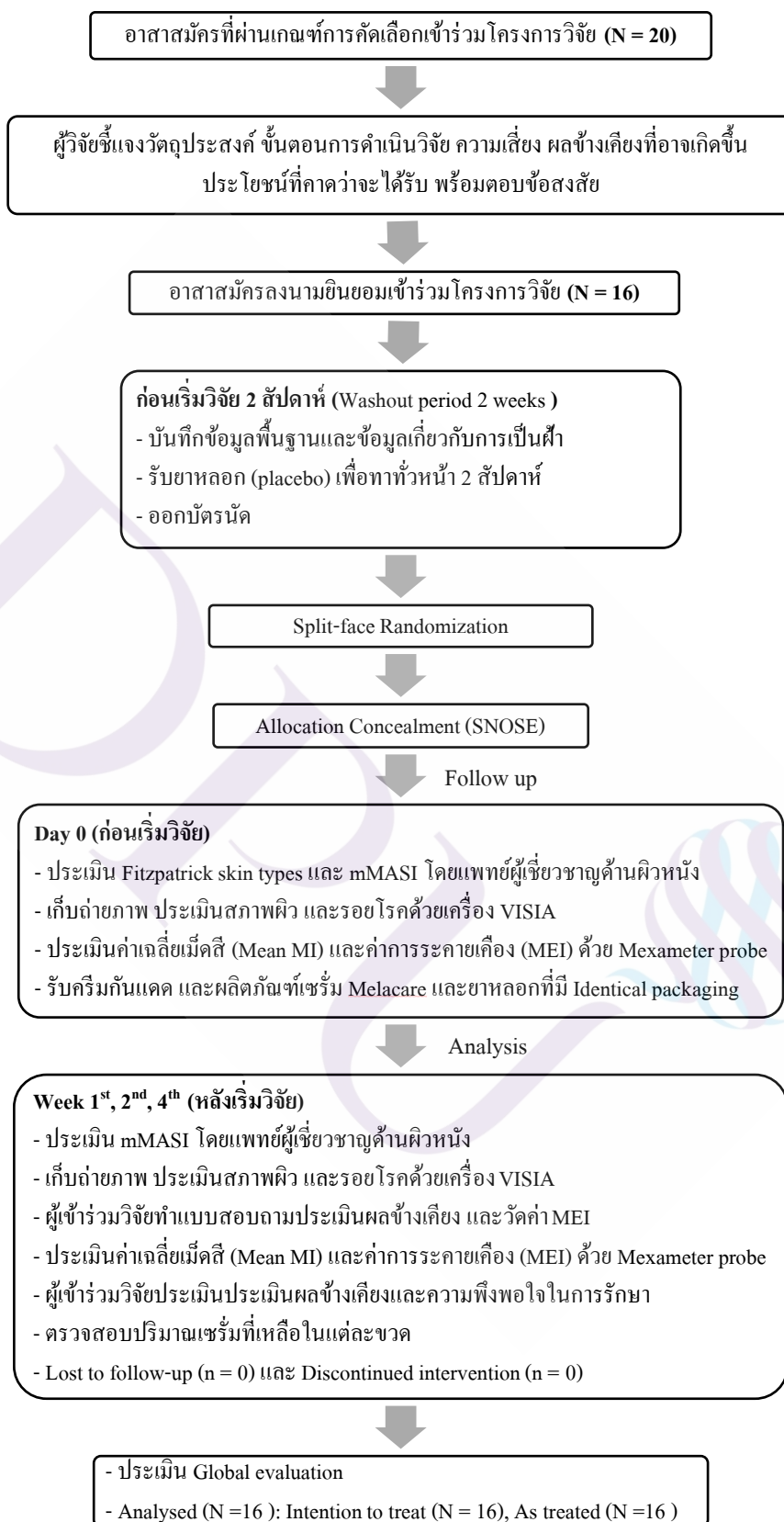
2.1 การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมดิอัน การระคายเคือง และความรุนแรงของฝ้า ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ เทียบกับด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 โดยใช้สถิติ Two-way Repeated Measure ANOVA และใช้ Post hoc analysis ทดสอบค่าเฉลี่ยเป็นรายคู่ด้วยวิธีของ Bonferroni ในกรณีข้อมูลแจกแจงปกติ แต่ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ จะใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

2.2 การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมดิอัน การระคายเคือง และความรุนแรงของฝ้า ระหว่างระยะ Baseline เทียบกับหลังทา Day 7, 14 และ 28 ภายในใบหน้าด้านเดียวกัน โดยใช้สถิติ One-way Repeated Measure ANOVA และใช้ Post hoc analysis ด้วยวิธีของ Bonferroni ในกรณีข้อมูลแจกแจงปกติ แต่ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ จะใช้สถิติ Friedman test และ ทดสอบค่าเฉลี่ยเป็นรายคู่ด้วยวิธี Wilcoxon Signed Ranks Test ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ด้วยการวัดซ้ำโดยใช้สถิติ Repeated Measure ANOVA ก่อนวิเคราะห์ได้ทำการทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นตามเงื่อนไข ได้แก่ กลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่มได้มาจากการสุ่มจากประชากรที่มีการแจกแจงแบบปกติความแปรปรวน (Homogeneity of Variances) ของประชากรในแต่ละกลุ่มของตัวแปรตามมีค่าเท่ากัน ข้อมูลที่ทำการทดสอบอยู่ในมาตรวัดแบบอันดับ คะแนนในการวัดซ้ำแต่ละครั้งมีความสัมพันธ์กัน และผลการทดสอบความแปรปรวนของคะแนนในการวัดซ้ำแต่ละครั้งเป็น Compound Symmetry ในการอ่าน

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจึงใช้ค่าของ Sphericity Assumed แต่หากไม่เป็น Compound Symmetry จะอ่านผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีการปรับค่า Degree of Freedom ของ Greenhouse-Geisser





แผนภูมิที่ 3.1 แผนภูมิแสดงภาพรวมการวิจัย (Study design)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยเชิงทดลองครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษาฝ้า ด้วยผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาแคร์เมื่อเทียบกับยาหลอกแบบแบ่งครึ่งใบหน้า โดยศึกษาจากผู้เข้าร่วมวิจัย เพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นฝ้าจำนวน 16 คน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการอธิบายถึงการ ดำเนินโครงการวิจัยและกฎเกณฑ์ต่าง ๆ ในการเข้าร่วม ได้รับการตรวจสภาพผิวหนังโดยละเอียด ด้วยเครื่อง VISIA ตรวจระดับความเข้มของฝ้า และประเมินระดับความรุนแรงของฝ้าในครั้งแรก ก่อนเริ่มการวิจัย จากนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาหลอกทาทั่วใบหน้าเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ (washout period) และหลังจากนั้นจะได้รับเซรั่มเมลาแคร์และยาหลอกเพื่อทาอย่างละครึ่งใบหน้า ตามกำหนดทุกวันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยรวมระยะเวลาการวิจัยทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ มีการนัดพบ เพื่อตรวจวัดสภาพผิวในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 หลังเริ่มการวิจัย ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้สถิติ Repeated Measurement ANOVA ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติและ Wilcoxon Signed Ranks Test ในกรณีข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ นำเสนอผลวิจัยและแปลผลความหมาย ตามลำดับ ดังนี้

- 4.1 ข้อมูลลักษณะ โดยทั่วไปของกลุ่มการศึกษา
- 4.2 ผลการทดลองและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
- 4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียงหลังการใช้ผลิตภัณฑ์

4.1 ข้อมูลลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มการศึกษา

ข้อมูลประชากรศาสตร์

การศึกษาแบบแบ่งครึ่งใบหน้าเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ผลิตภัณฑ์เซรั่มเมตาแคร์ในการลดระดับความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาจากผู้เข้าร่วมวิจัยเพศหญิงจำนวน 16 คนซึ่งมีรายละเอียดของลักษณะโดยทั่วไป ดังนี้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มการศึกษา

| ตัวแปร | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย N = 16 (%) |
|---------------------------|-------------------------------------|
| อายุ | |
| 30 - 39 ปี | 3 (18.75) |
| 40 - 49 ปี | 9 (56.25) |
| 50 - 59 ปี | 3 (18.75) |
| ≥ 60 ปี | 1 (6.25) |
| ค่าเฉลี่ย (Mean) | 45.38 |
| ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) | 7.52 |
| ค่าต่ำสุด-สูงสุด | 30-60 |
| สถานภาพ | |
| โสด | 4 (25) |
| สมรส | 4 (25) |
| หม้าย/หย่าร้าง/แยกกันอยู่ | 8 (50) |
| อาชีพ | |
| พนักงานบริษัท | 1 (6.25%) |
| แม่บ้าน | 3 (18.75) |
| แม่ครัว | 2 (12.50) |
| ธุรกิจส่วนตัว | 7 (43.75) |
| รับจ้างทั่วไป | 3 (18.75) |

ตารางที่ 4.2 ตารางแสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฝ้าของกลุ่มการศึกษา

| ตัวแปร | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย N = 16 (%) |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (ปี) | |
| น้อยกว่า 1 ปี | 2 (12.5) |
| 1 - 3 ปี | 4 (25) |
| 3 - 5 ปี | 2 (12.5) |
| 5 - 10 ปี | 4 (25) |
| มากกว่า 10 ปี | 4 (25) |
| ประวัติฝ้าในครอบครัว | |
| มี | 6 (37.5) |
| ไม่มี | 10 (62.5) |
| ปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้า | |
| สัมผัสแสงแดด | 14 (87.5) |
| ตั้งครรภ์ | 1 (6.25) |
| ทานยาคุมกำเนิด | - |
| ได้รับฮอร์โมน | - |
| ใช้เครื่องสำอาง | 1 (6.25) |
| ประวัติการรักษา | |
| ทายา/ครีมรักษาฝ้า | 9 (56.25) |
| ทำเลเซอร์ | - |
| ใช้สารผลัด/ลอกผิวหน้า | - |
| ใช้ลูกกลิ้งเข็ม | - |
| ไม่เคย | 7 (43.75) |

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

| ตัวแปร | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย N = 16 (%) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Fitzpatrick skin type | |
| Type III | 6 (37.5) |
| Type IV | 9 (56.25) |
| Type V | 1 (6.25) |
| ลักษณะทางคลินิกของฝ้า | |
| Centrofacial pattern | - |
| Malar pattern | 4 (25) |
| Mandibular pattern | 1 (6.25) |
| Centrofacial + Malar | 3 (18.75) |
| Centrofacial + Mandibular | - |
| Malar + Mandibular | 6 (37.5) |
| Centrofacial + Malar + Mandibular | 2 (12.5) |

จากการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของประชากรศึกษาเพศหญิงจำนวนทั้งหมด 16 คน พบว่า อายุ: อาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 45.38 ± 7.52 โดยอาสาสมัครส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 41-50 ปี จำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 56.25 ของประชากรศึกษาทั้งหมด รองลงมาคือ ช่วงอายุระหว่าง 51-60 ปี จำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 25 และช่วงอายุระหว่าง 31-40 ปี จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 18.75 ซึ่งอาสาสมัครที่มีอายุน้อยที่สุดและมากที่สุดเป็น 30 ปี และ 60 ปี ตามลำดับ

สถานภาพ: อาสาสมัครส่วนใหญ่มีสถานภาพหย่าร้าง ซึ่งมีจำนวน 8 คน คิดเป็นร้อยละ 50 รองลงมาคือ สถานภาพโสดและสถานภาพสมรส จำนวนอย่างละ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 25

อาชีพ: อาสาสมัครส่วนใหญ่ประกอบอาชีพทำธุรกิจส่วนตัว จำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 43.75 รองลงมาคือ อาชีพแม่บ้านและรับจ้าง จำนวนอย่างละ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 18.75 อาชีพแม่ครัว 2 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 และพนักงานบริษัท 1 คน คิดเป็นร้อยละ 6.25

ลักษณะทั่วไปเกี่ยวกับฝ้า: อาสาสมัครส่วนใหญ่มีฝ้าเป็นระยะเวลาโดยเฉลี่ย 1-3 ปี จำนวน 4 คน, 5-10 ปี จำนวน 4 คน และมากกว่า 10 ปีขึ้นไป จำนวน 4 คน โดยจำนวนคนแต่ละช่วงเวลาคิดเป็นร้อยละ 25 ของประชากรศึกษาทั้งหมด รองลงมาคือ ระยะเวลาเป็นฝ้าเฉลี่ยน้อยกว่า

1 ปี และระยะเวลาเป็นฝ้าเฉลี่ยที่ 3-5 ปี มีจำนวนอย่างละ 2 คน โดยที่จำนวนคนแต่ละช่วงเวลาคิดเป็นร้อยละ 12.5 ของประชากรศึกษาทั้งหมด

ประวัติฝ้าในครอบครัว: พบว่าอาสาสมัครจำนวน 6 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 37.5 จากจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด มีประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า

ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดฝ้า: ส่วนใหญ่เกิดจากการสัมผัสแสงแดด มีจำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 รองลงมาคือ ภาวะตั้งครรภ์และการใช้เครื่องสำอาง โดยแต่ละปัจจัยมีจำนวนอย่างละ 1 คน คิดเป็นร้อยละ 6.25

ประวัติการรักษาฝ้า: พบว่าอาสาสมัครจำนวน 9 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 56.25 ของประชากรศึกษาทั้งหมด มีประวัติซื้อยา/ครีมรักษาฝ้าใช้เอง และอาสาสมัครจำนวนอีก 7 คน ไม่เคยมีประวัติการรักษาฝ้ามาก่อน

ลักษณะสีผิวแบ่งตาม Fitzpatrick skin type: อาสาสมัครส่วนใหญ่มีระดับสีผิวประเภท IV จำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 56.25 ระดับสีผิวประเภท III จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 37.5 และสีผิวประเภท V จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 6.25

ลักษณะของฝ้า: พบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่มีฝ้าทั้งบริเวณแก้มสองข้างและบริเวณกราม (Malar+Mandibular pattern) ร้อยละ 37.5 รองลงมาคือ ฝ้าบริเวณแก้มอย่างเดียว (Malar pattern) ร้อยละ 25 ฝ้าบริเวณกลางใบหน้าและบริเวณแก้มทั้งสองข้าง (Centrofacial+Malar pattern) ร้อยละ 18.75 ฝ้าบริเวณกลางใบหน้า บริเวณแก้มสองข้าง และบริเวณกราม (Centrofacial+Malar +Mandibular pattern) ร้อยละ 12.5 และฝ้าบริเวณกรามอย่างเดียว (Mandibular pattern) ร้อยละ 6.25

4.2 ผลการทดลองและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

รายละเอียดผลการวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index (MMI) on Melasma area and unaffected area, mMASI และ Mean Erythema Index (MEI) ภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มในช่วงเวลาต่าง ๆ ดังนี้

ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความเข้มของฝ้าโดยวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ทั้งระหว่างกลุ่มและภายในกลุ่ม

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| | ทาผลิตภัณฑ์ (n=16) | | ทายาหลอก (n=16) | | Difference | | 95% CI of the Difference | | p-value |
|------------------------|-----------------------|-------|--------------------|-------|------------|-------|-----------------------------|--------|---------|
| | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Lower | Upper | |
| Baseline | 349.08 | 91.07 | 333.92 | 80.21 | 15.17 | 44.32 | -8.45 | 38.78 | 0.266 |
| Day 7 | 338.02 | 84.40 | 343.67 | 74.12 | -5.64 | 45.39 | -29.83 | 18.54 | 0.605 |
| Day 14 | 323.98 | 72.63 | 331.52 | 69.38 | -7.54 | 50.19 | -34.29 | 19.20 | 0.552 |
| Day 28 | 320.94 | 72.11 | 346.58 | 89.47 | -25.65 | 39.31 | -46.60 | -4.70 | 0.020* |
| Delta change at 28 day | -28.15 | 52.38 | 12.67 | 31.50 | -40.81 | 51.86 | -68.45 | -13.18 | 0.007* |

p-value from Wilcoxon Signed Ranks Test,

* = significant at the 0.05 level.

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 พบว่า ใน Day 28 พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเม็ดสีระหว่างใบหน้า 2 ด้าน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.020$ โดยใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีน้อยกว่าด้านที่ทายาหลอก เท่ากับ 320.94 ± 72.11 และ 346.58 ± 89.47 ตามลำดับ และเมื่อเทียบค่าเฉลี่ยตั้งแต่ Baseline จนถึง Day 28 พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเม็ดสีระหว่างใบหน้า 2 ด้าน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.007$ โดยด้านของใบหน้าที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 28.15 ± 52.38 ส่วนด้านที่ทายาหลอกมีค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 12.67 ± 31.50

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | Melasma | | Time | Melasma | | Difference | | p-value |
|----------|---------|-------|--------|---------|-------|------------|-------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 349.08 | 91.07 | Day 7 | 338.02 | 84.40 | -11.06 | 34.60 | 0.163 |
| | | | Day 14 | 323.98 | 72.63 | -25.11 | 45.25 | 0.109 |
| | | | Day 28 | 320.94 | 72.11 | -28.15 | 52.38 | 0.109 |
| Day 7 | 338.02 | 84.40 | Day 14 | 323.98 | 72.63 | -14.04 | 37.12 | 0.163 |
| | | | Day 28 | 320.94 | 72.11 | -17.08 | 39.40 | 0.098 |
| Day 14 | 323.98 | 72.63 | Day 28 | 320.94 | 72.11 | -3.04 | 38.14 | 0.756 |

Friedman Test (chi-square = 2.550, p=0.466)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test

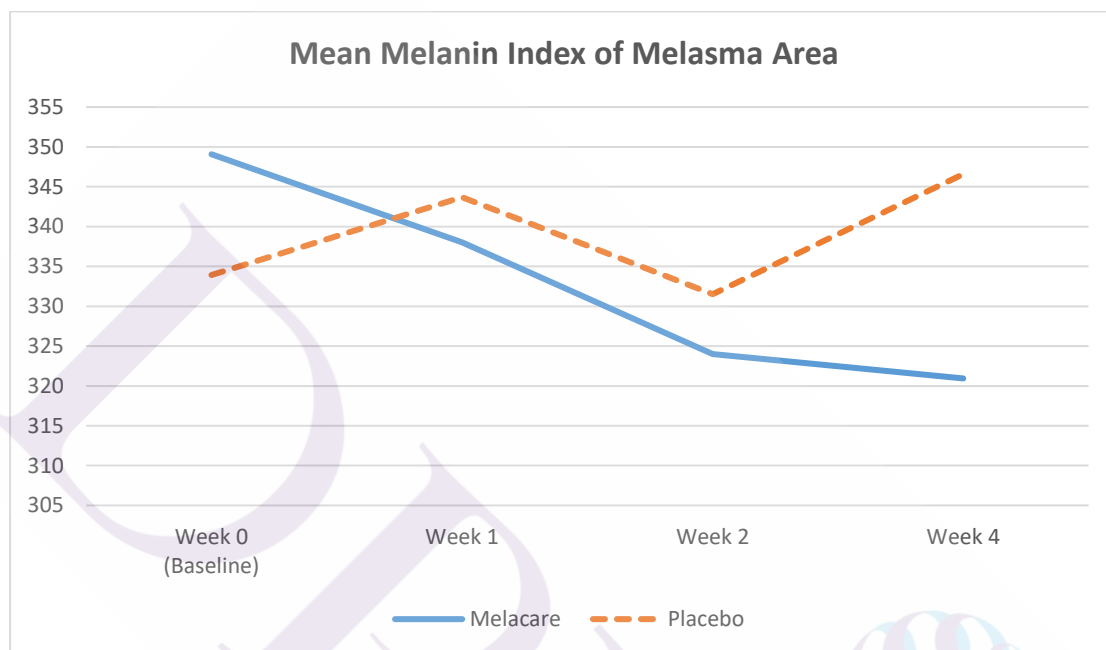
ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | Melasma | | Time | Melasma | | Difference | | p-value |
|----------|---------|-------|--------|---------|-------|------------|-------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 333.92 | 80.21 | Day 7 | 343.67 | 74.12 | 9.75 | 29.03 | 0.125 |
| | | | Day 14 | 331.52 | 69.38 | -2.40 | 28.91 | 0.535 |
| | | | Day 28 | 346.58 | 89.47 | 12.67 | 31.50 | 0.148 |
| Day 7 | 343.67 | 74.12 | Day 14 | 331.52 | 69.38 | -12.15 | 25.12 | 0.083 |
| | | | Day 28 | 346.58 | 89.47 | 2.92 | 29.52 | 0.756 |
| Day 14 | 331.52 | 69.38 | Day 28 | 346.58 | 89.47 | 15.07 | 32.75 | 0.140 |

Friedman Test (chi-square = 3.491, p=0.322)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความเข้มของฝ้าภายในกลุ่มเดียวกัน ทั้งภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก โดยการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of melasma area) ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 พบว่า ไม่พบความแตกต่างภายในกลุ่ม ในทั้ง 2 กลุ่ม



ภาพที่ 4.1 แสดงผลเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index (MMI) ของผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้า ทั้งด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาคเร่อร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4

ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความเข้มของสีผิวบริเวณที่ไม่เป็นฝ้าโดยวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of unaffected area) ทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Unaffected area | ทาผลิตภัณฑ์ (n =16) | | ทายาหลอก (n=16) | | Difference | | 95% CI of the Difference | | p-value |
|------------------------|------------------------|-------|--------------------|-------|------------|-------|-----------------------------|-------|---------|
| | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Lower | Upper | |
| Baseline | 262.52 | 61.49 | 251.21 | 57.24 | 11.31 | 23.52 | -1.22 | 23.84 | 0.121 |
| Day 7 | 258.63 | 54.18 | 257.00 | 47.51 | 1.63 | 21.96 | -10.08 | 13.33 | 0.717 |
| Day 14 | 242.10 | 60.13 | 252.29 | 56.57 | -10.19 | 35.32 | -29.01 | 8.63 | 0.379 |
| Day 28 | 247.54 | 58.43 | 256.75 | 53.99 | -9.21 | 22.85 | -21.38 | 2.97 | 0.148 |
| Delta change at 28 day | -14.98 | 22.19 | 5.54 | 21.93 | -20.52 | 29.90 | -36.46 | -4.59 | 0.026* |

p-value from Wilcoxon Signed Ranks Test,

* = significant at the 0.05 level.

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความเข้มของฝ้าโดยการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณผิวที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก พบค่าเฉลี่ยเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงไปใน Day 28 เมื่อเทียบจาก Baseline แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.026$ (95% C.I. = (-36.46) – (-4.59)) โดยใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 14.98 ± 22.19 ส่วนใบหน้าด้านที่ทายาหลอกมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 5.54 ± 21.93

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | unaffected area | | Time | unaffected area | | Difference | | p-value |
|----------|-----------------|-------|--------|-----------------|-------|------------|-------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 262.52 | 61.49 | Day 7 | 258.63 | 54.18 | -3.90 | 21.15 | 0.301* |
| | | | Day 14 | 242.10 | 60.13 | -20.42 | 24.16 | 0.008* |
| | | | Day 28 | 247.54 | 58.43 | -14.98 | 22.19 | 0.017* |
| Day 7 | 258.63 | 54.18 | Day 14 | 242.10 | 60.13 | -16.52 | 26.88 | 0.031* |
| | | | Day 28 | 247.54 | 58.43 | -11.08 | 25.23 | 0.093 |
| Day 14 | 242.10 | 60.13 | Day 28 | 247.54 | 58.43 | 5.44 | 20.02 | 0.255 |

Friedman Test (chi-square = 13.981, p=0.003)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test, * = significant at the 0.05 level.

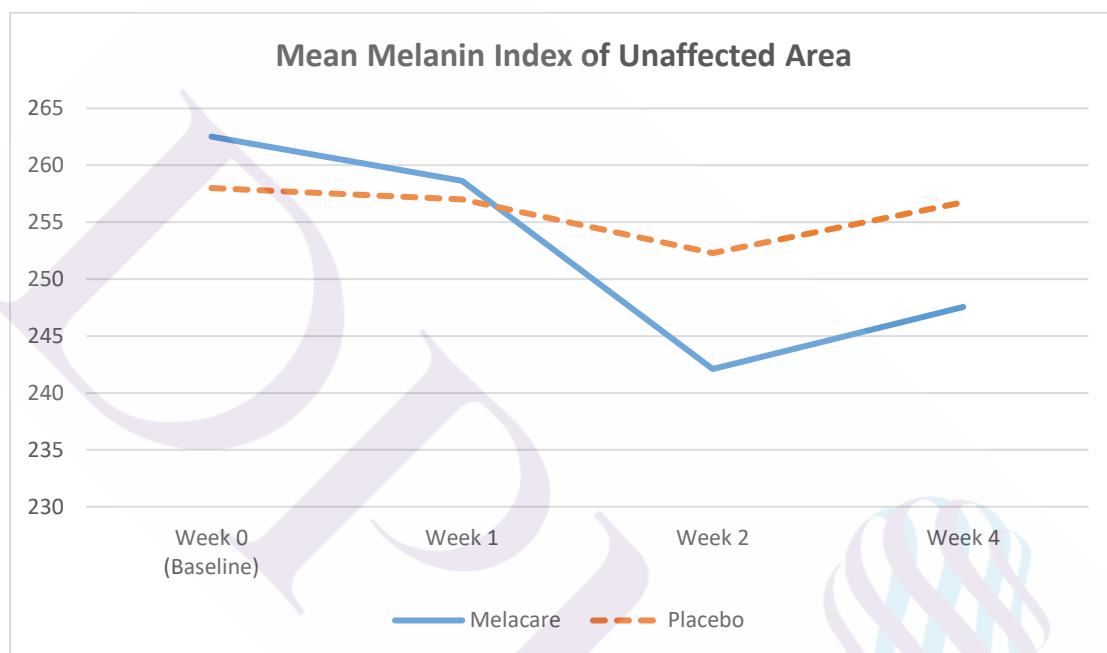
ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of an unaffected area) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | unaffected area | | Time | unaffected area | | Difference | | p-value |
|----------|-----------------|-------|--------|-----------------|-------|------------|-------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 251.21 | 57.24 | Day 7 | 257.00 | 47.51 | 5.79 | 27.27 | 0.277 |
| | | | Day 14 | 252.29 | 56.57 | 1.09 | 24.64 | 0.352 |
| | | | Day 28 | 256.75 | 53.99 | 5.54 | 21.93 | 0.918 |
| Day 7 | 257.00 | 47.51 | Day 14 | 252.29 | 56.57 | -4.71 | 23.92 | 0.289 |
| | | | Day 28 | 256.75 | 53.99 | -0.25 | 28.06 | 0.569 |
| Day 14 | 252.29 | 56.57 | Day 28 | 256.75 | 53.99 | 4.46 | 28.08 | 0.469 |

Friedman Test (chi-square = 2.475, p=0.480)

Post Hoc Multiple Comparisons : Wilcoxon Signed Ranks Test

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความเข้มของสีผิวภายในกลุ่มบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า โดยการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณผิวที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index of unaffected area) ทั้งภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 พบว่าใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังทาใน Day 14 ($p=0.008$) และ Day 28 ($p=0.017$) เมื่อเทียบกับ Baseline แต่ไม่พบความแตกต่างภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก



ภาพที่ 4.2 แสดงผลเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index (MMI) ของผิวหนังบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า ทั้งด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาคาร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4

ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ระหว่างกลุ่ม คือระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| mMASI | ทาผลิตภัณฑ์ (n =16) | | ทายาหลอก (n=16) | | Difference | | 95% CI of the Difference | | p-value |
|------------------------|------------------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------|-------|---------|
| | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Lower | Upper | |
| | Baseline | 3.65 | 2.04 | 3.57 | 2.15 | 0.08 | 0.81 | -0.35 | |
| Day 7 | 3.65 | 2.04 | 3.57 | 2.15 | 0.08 | 0.81 | -0.35 | 0.52 | 0.700 |
| Day 14 | 3.54 | 2.13 | 3.51 | 2.20 | 0.03 | 0.83 | -0.42 | 0.47 | 0.889 |
| Day 28 | 3.48 | 2.07 | 3.51 | 2.20 | -0.03 | 0.76 | -0.43 | 0.37 | 0.944 |
| Delta change at 28 day | -0.17 | 0.33 | -0.06 | 0.16 | -0.11 | 0.27 | -0.25 | 0.03 | 0.109 |

p-value from Wilcoxon Signed Ranks Test

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความรุนแรงของฝ้าโดยการวัด mMASI score โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 1 ท่าน (ซึ่งถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่า ใบหน้าแต่ละด้านทาเซรั่มเมลลาแคร์หรือยาหลอก) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 พบว่า ไม่พบความแตกต่างระหว่างกัน

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | mMASI | | Time | mMASI | | Difference | | p-value |
|----------|-------|------|--------|-------|------|------------|------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 3.65 | 2.04 | Day 7 | 3.65 | 2.04 | 0 | 0 | 1.000 |
| | | | Day 14 | 3.54 | 2.13 | -0.11 | 0.27 | 0.109 |
| | | | Day 28 | 3.48 | 2.07 | -0.17 | 0.33 | 0.066 |
| Day 7 | 3.65 | 2.04 | Day 14 | 3.54 | 2.13 | -0.11 | 0.27 | 0.109 |
| | | | Day 28 | 3.48 | 2.07 | -0.17 | 0.33 | 0.066 |
| Day 14 | 3.54 | 2.13 | Day 28 | 3.48 | 2.07 | -0.06 | 0.23 | 0.317 |

Friedman Test (chi-square = 10.200, p=0.017)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test

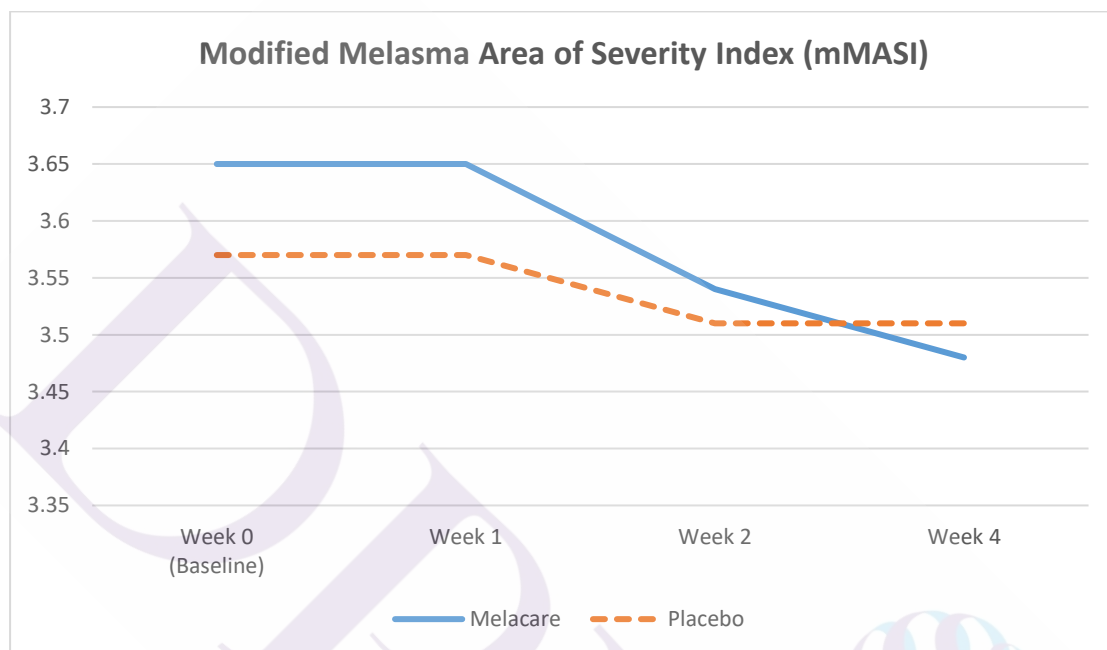
ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรุนแรงของฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index; mMASI) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ระหว่างระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | mMASI | | Time | mMASI | | Difference | | p-value |
|----------|-------|------|--------|-------|------|------------|------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 3.57 | 2.15 | Day 7 | 3.57 | 2.15 | 0 | 0 | 1.000 |
| | | | Day 14 | 3.51 | 2.20 | -0.06 | 0.16 | 0.180 |
| | | | Day 28 | 3.51 | 2.20 | -0.06 | 0.16 | 0.180 |
| Day 7 | 3.57 | 2.15 | Day 14 | 3.51 | 2.20 | -0.06 | 0.16 | 0.180 |
| | | | Day 28 | 3.51 | 2.20 | -0.06 | 0.16 | 0.180 |
| Day 14 | 3.51 | 2.20 | Day 28 | 3.51 | 2.20 | 0 | 0 | 1.000 |

Friedman Test (chi-square = 6.000, p=0.112)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับความรุนแรงของฝ้าภายในกลุ่มเดียวกัน ทั้งภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก โดยวัด mMASI score ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 พบว่า ไม่พบความแตกต่างภายในกลุ่ม ในทั้ง 2 กลุ่ม



ภาพที่ 4.3 แสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Modified Melasma Area of Severity Index (mMASI) ของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลลาแคร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4

ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับการระคายเคืองของผลิตภัณฑ์โดยวัดค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ระหว่างกลุ่ม คือ ระหว่างไบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Erythema | ทาผลิตภัณฑ์ (n =16) | | ทายาหลอก (n=16) | | Difference | | 95% CI of the Difference | | p-value |
|------------------------|------------------------|-------|--------------------|-------|------------|-------|-----------------------------|--------|---------|
| | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Mean | S.D. | Lower | Upper | |
| Baseline | 353.50 | 70.70 | 346.94 | 78.84 | 6.56 | 35.64 | -12.43 | 25.55 | 0.352 |
| Day 7 | 368.79 | 76.97 | 348.38 | 81.51 | 20.42 | 62.50 | -12.89 | 53.72 | 0.234 |
| Day 14 | 357.42 | 86.57 | 360.44 | 97.99 | -3.02 | 72.01 | -41.39 | 35.35 | 0.408 |
| Day 28 | 339.46 | 59.70 | 365.15 | 70.88 | -25.69 | 36.98 | -45.39 | -5.98 | 0.036* |
| Delta change at 28 day | -14.04 | 51.67 | 18.21 | 42.57 | -32.25 | 38.72 | -52.88 | -11.62 | 0.005* |

p-value from Wilcoxon Signed Ranks Test

* = significant at the 0.05 level.

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับการระคายเคืองของผลิตภัณฑ์โดยการวัดค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ระหว่างไบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 พบว่า ใน Day 28 พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยความแดงระหว่างไบหน้า 2 ด้าน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.036$ (95% C.I. = (-45.39)-(-5.98)) โดยไบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ มีค่าเฉลี่ยความแดงหรือหมายถึงระดับการระคายเคืองน้อยกว่า ด้านที่ทายาหลอก เท่ากับ 339.46 ± 59.70 และ 365.15 ± 70.88 ตามลำดับ และเมื่อเทียบค่าเฉลี่ยตั้งแต่ Baseline จนถึง Day 28 พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างไบหน้าทั้ง 2 ฝั่ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.005$ (95% C.I. = (-52.88) – (-11.62)) โดยค่าเฉลี่ยความแดงของไบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 14.04 ± 51.67 ส่วนด้านที่ทายาหลอกมีค่าเฉลี่ยเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 18.21 ± 42.57

ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | Erythema | | Time | Erythema | | Difference | | p-value |
|----------|----------|-------|--------|----------|-------|------------|-------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 353.50 | 70.70 | Day 7 | 368.79 | 76.97 | 15.29 | 38.63 | 0.163 |
| | | | Day 14 | 357.42 | 86.57 | 3.92 | 40.93 | 0.877 |
| | | | Day 28 | 339.46 | 59.70 | -14.04 | 51.67 | 0.277 |
| Day 7 | 368.79 | 76.97 | Day 14 | 357.42 | 86.57 | -11.37 | 41.27 | 0.379 |
| | | | Day 28 | 339.46 | 59.70 | -29.33 | 62.49 | 0.171 |
| Day 14 | 357.42 | 86.57 | Day 28 | 339.46 | 59.70 | -17.96 | 65.71 | 0.717 |

Friedman Test (chi-square = 2.475, p=0.480)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test

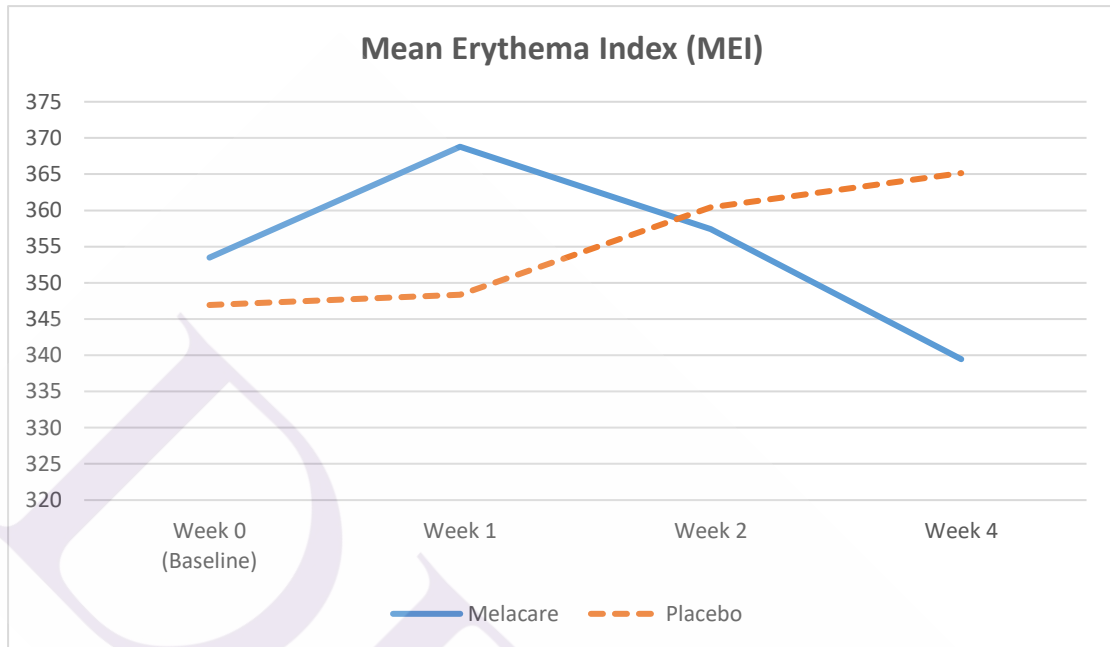
ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาขาลอก ในระยะ Baseline กับหลังทา Day 7, 14 และ 28 (n=16)

| Time | Erythema | | Time | Erythema | | Difference | | p-value |
|----------|----------|-------|--------|----------|-------|------------|-------|---------|
| | Mean | S.D | | Mean | S.D | Mean | S.D | |
| Baseline | 346.94 | 78.84 | Day 7 | 348.38 | 81.51 | 1.44 | 34.13 | 0.796 |
| | | | Day 14 | 360.44 | 97.99 | 13.50 | 58.74 | 0.339 |
| | | | Day 28 | 365.15 | 70.88 | 18.21 | 42.57 | 0.093 |
| Day 7 | 348.38 | 81.51 | Day 14 | 360.44 | 97.99 | 12.06 | 61.83 | 0.535 |
| | | | Day 28 | 365.15 | 70.88 | 16.77 | 42.95 | 0.155 |
| Day 14 | 360.44 | 97.99 | Day 28 | 365.15 | 70.88 | 4.71 | 80.76 | 0.453 |

Friedman Test (chi-square = 3.975, p=0.264)

Post Hoc Multiple Comparisons: Wilcoxon Signed Ranks Test

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลการระคายเคือง โดยการวัดค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index) ทั้งภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ในระยะ Baseline และหลังทา Day 7, 14 และ 28 ไม่พบความแตกต่างภายใน ทั้ง 2 กลุ่ม



ภาพที่ 4.4 แสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Mean Erythema Index (MEI) ของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาคาร์และด้านที่ทายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4

4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียงหลังการใช้ผลิตภัณฑ์

การประเมินความพึงพอใจของผลการรักษาโดยรวม (Global evaluation) ด้วย Quartile grading scale ต่อประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลานีกับการลดระดับความเข้มของฝ้าโดยรวม แบ่งเป็น

1. การประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมวิจัย: ประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม

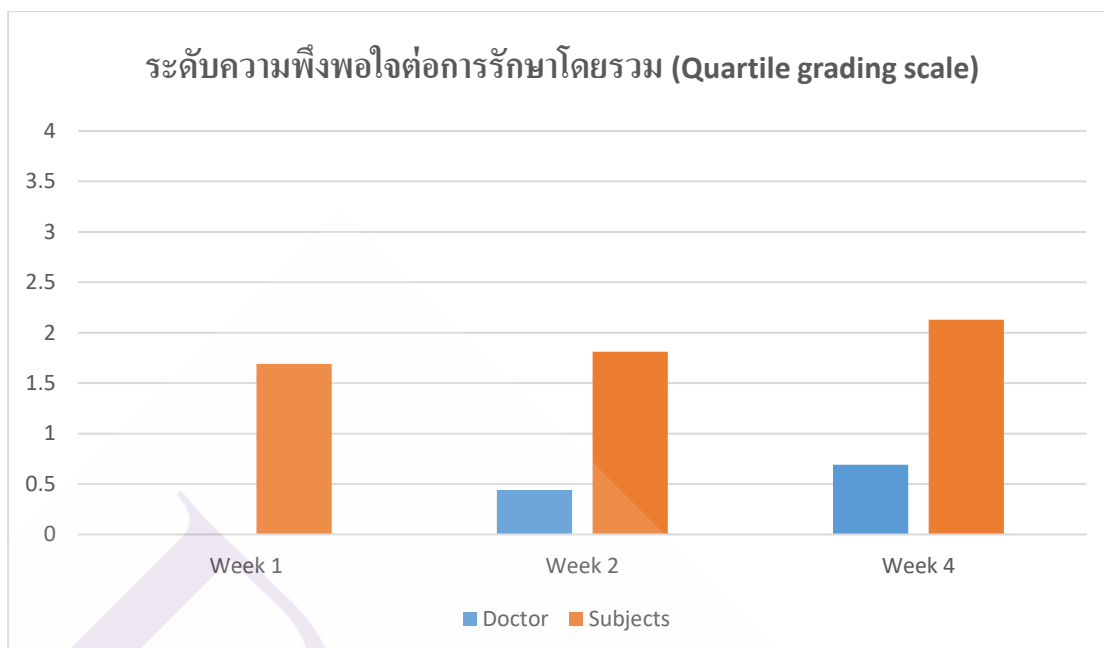
- | | | |
|-----|--------|---|
| (0) | 0% | ไม่เปลี่ยนแปลงหรือแย่ลง (No change or worsen) |
| (1) | 1-25% | ดีขึ้นน้อยมาก (Slight improvement) |
| (2) | 26-50% | ดีขึ้นเล็กน้อย (Mild improvement) |
| (3) | 51-75% | ดีขึ้นปานกลาง (Moderate improvement) |
| (4) | 76-99% | ดีขึ้นมาก (Significant improvement) |
| (5) | 100% | ฝ้าหาย (Complete clearance) |

2. การประเมินผลโดยแพทย์: ประเมินผลการรักษาโดยรวม ซึ่งรวมถึงระดับความเข้มของฝ้าจากการตรวจผิวหนังและภาพถ่ายก่อนหลัง

- | | | |
|-----|--------|---|
| (0) | 0% | ไม่เปลี่ยนแปลงหรือแย่ลง (No change or worsen) |
| (1) | 1-25% | ดีขึ้นน้อยมาก (Slight improvement) |
| (2) | 26-50% | ดีขึ้นเล็กน้อย (Mild improvement) |
| (3) | 51-75% | ดีขึ้นปานกลาง (Moderate improvement) |
| (4) | 76-99% | ดีขึ้นมาก (Significant improvement) |
| (5) | 100% | ฝ้าหาย (Complete clearance) |

ตารางที่ 4.15 ตารางแสดงผลการประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวม (Global evaluation) ด้วย Quartile grading scale หลังใช้ผลิตภัณฑ์ (N=16)

| ระดับความเข้มผ้า | แพทย์ (n=16) | | ผู้เข้าร่วมวิจัย (n=16) | |
|----------------------------|-----------------|-------|----------------------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Day 7 | | | | |
| 0: ไม่เปลี่ยนแปลง (0%) | 16 | 100% | | |
| 1: ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%) | | | 8 | 50.0% |
| 2: ดีขึ้นเล็กน้อย (26-50%) | | | 6 | 37.5% |
| 3: ดีขึ้นปานกลาง (51-75%) | | | 1 | 6.3% |
| 4: ดีขึ้นมาก (76-100%) | | | 1 | 6.3% |
| Mean±S.D. | 0.00 | ±0.00 | 1.69 | ±0.87 |
| Day 14 | | | | |
| 0: ไม่เปลี่ยนแปลง (0%) | 9 | 56.3% | | |
| 1: ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%) | 7 | 43.8% | 6 | 37.5% |
| 2: ดีขึ้นเล็กน้อย (26-50%) | | | 7 | 43.8% |
| 3: ดีขึ้นปานกลาง (51-75%) | | | 3 | 18.8% |
| Mean±S.D. | 0.44 | ±0.51 | 1.81 | ±0.75 |
| Day 28 | | | | |
| 0: ไม่เปลี่ยนแปลง (0%) | 6 | 37.5% | | |
| 1: ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%) | 9 | 56.3% | 4 | 25.0% |
| 2: ดีขึ้นเล็กน้อย (26-50%) | 1 | 6.3% | 8 | 50.0% |
| 3: ดีขึ้นปานกลาง (51-75%) | | | 2 | 12.5% |
| 4: ดีขึ้นมาก (76-100%) | | | 2 | 12.5% |
| Mean±S.D. | 0.69 | ±0.60 | 2.13 | ±0.96 |



ภาพที่ 4.5 แสดงผลการประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวมหลังใช้ผลิตภัณฑ์ในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 โดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

การประเมินความพึงพอใจ

จากการประเมินความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัยหลังใช้ผลิตภัณฑ์ เซรั่มเมลาแคร์เป็นระยะเวลา 28 วัน ผลปรากฏว่าผู้เข้าร่วมวิจัยให้คะแนนความพึงพอใจต่อการ ใช้ผลิตภัณฑ์โดยรวมดังนี้ ใน Day 7 พบว่า 6.3% ประเมินระดับความเข้มของฝ้าดีขึ้นมาก, 6.3% ประเมินผลดีขึ้นปานกลาง, 50% ประเมินผลดีขึ้นน้อยมาก และ 37.5% ประเมินผลดีขึ้นเล็กน้อย, ใน Day 14 พบว่า 18.8% ประเมินระดับความเข้มของฝ้าดีขึ้นมาก, 43.8% ประเมินผลดีขึ้นเล็กน้อย, และ 37.5% ประเมินผลดีขึ้นน้อยมาก, ใน Day 28 ของการทดลอง 12.5% ประเมินระดับความเข้มของฝ้าดีขึ้นมาก, 12.5% ประเมินผลดีขึ้นปานกลาง, 50% ประเมินผลดีขึ้นเล็กน้อย และ 25% ประเมินผลดีขึ้นน้อยมาก

ในส่วนของการประเมินความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวมของแพทย์ ผลปรากฏ ดังนี้ ผลการประเมินระดับความเข้มของฝ้าของผู้เข้าร่วมวิจัยใน Day 7 พบว่าทั้ง 100% ได้รับการ ประเมินผลว่าไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม, ผลการประเมินใน Day 14 พบว่า 43.8% ได้รับการ ประเมินผลดีขึ้นน้อยมาก และ 56.3% ได้รับการประเมินผลว่าไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม และผลการประเมินใน Day 28 หลังการทดลอง 6.3% ได้รับการประเมินผลดีขึ้นเล็กน้อย, 56.3% ได้รับการประเมินผลดีขึ้นน้อยมาก และ 37.5% ผลไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม

ตารางที่ 4.16 ตารางแสดงผลการประเมินผลข้างเคียงและระดับความรุนแรงที่พบ

| ผลข้างเคียงที่พบ บนใบหน้าด้านที่ ทาผลิตภัณฑ์ | ระดับความรุนแรงของผลข้างเคียง (N=16) | | | |
|--|--------------------------------------|----------|----------|--------|
| | None | Mild | Moderate | Severe |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| ผู้เข้าร่วมวิจัย | | | | |
| แดง | 16 (100) | - | - | - |
| แสบร้อน | 16 (100) | - | - | - |
| คัน | 16 (100) | - | - | - |
| สิ่ว | 15 (87.5) | 1 (6.25) | - | - |
| ผิวหนังแห้ง | 16 (100) | - | - | - |
| แพทย์ | | | | |
| Erythema | 16 (100) | - | - | - |
| Burning | 16 (100) | - | - | - |
| Rash | 16 (100) | - | - | - |
| Comedone/Acne | 15 (93.75) | 1 (6.25) | - | - |
| Dryness/Scaling | 16 (100) | - | - | - |

การประเมินผลข้างเคียง

จากการประเมินผลข้างเคียงและระดับความรุนแรงที่พบบนใบหน้าหลังทาผลิตภัณฑ์ โดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 1 คน ประเมินผลข้างเคียงของการมีตุ่มนูนแดง (Inflammatory papules) ขนาดเล็กกว่า 0.5 มิลลิเมตร ไม่พบหัวหนอง (no pustule) จำนวน 3-4 เม็ด เพิ่มขึ้นบริเวณใบหน้าทั้ง 2 ด้าน หลังเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์ 1-2 สัปดาห์ และไม่พบอาการข้างเคียงอื่น ซึ่งจากการประเมินของแพทย์ ให้ผลประเมินว่าเป็นระดับเล็กน้อย (Mild level) หลังทำการติดตามต่ออีก 3-5 วันพบว่าตุ่มนูนแดงยุบหายเอง แต่ยังคงพบการเกิดขึ้นซ้ำเรื่อย ๆ จำนวน 1-3 เม็ดทั้ง 2 ด้านของใบหน้าตลอดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบ Randomized, split-face, double-blind control trial มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการลดระดับความเข้มของฝ้าด้วยผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลลาแคร์เปรียบเทียบกับการทำยาหลอกอย่างละครึ่งใบหน้าในกลุ่มอาสาสมัครคนไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นฝ้าจำนวน 16 คน อายุระหว่าง 30-60 ปี อาศัยอยู่ในจังหวัดกรุงเทพมหานครและปริมณฑล โดยใช้ระยะเวลาการทำวิจัยทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ แบ่งเป็น Washout period 2 สัปดาห์แรก และ Intervention period ใน 4 สัปดาห์หลัง ติดตามการรักษาในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ด้วยการวัดค่าดัชนีต่าง ๆ ดังนี้ ค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin Index; MMI) บริเวณที่เป็นฝ้า (Melasma area) และบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (unaffected area) และค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index; MEI) เพื่อดูระดับการระคายเคืองด้วยเครื่อง Cutometer (Mexameter probe), ประเมินสีผิว (Skin type) และระดับความรุนแรงของฝ้า (Modified Melasma Area of Severity Index; mMASI) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง, เก็บภาพถ่ายหน้าตรงและด้านข้างทั้งซ้ายและขวา ก่อนและหลังด้วยเครื่อง VISIA รวมทั้งประเมินผลข้างเคียงและความพึงพอใจโดยรวมต่อการรักษาทั้งโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และนำผลที่ได้ไปวิเคราะห์ทางสถิติ ซึ่งสรุปผลการศึกษาได้ดังนี้

ผลที่ได้จากการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่า ผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลลาแคร์มีประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกหลังทำเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยผิวบริเวณที่เป็นฝ้าพบค่า Mean Melanin Index ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.020$ และผิวบริเวณที่ไม่เป็นฝ้าพบค่า Mean Melanin Index เปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลงเมื่อเทียบจากก่อนเริ่มการทดลอง (Baseline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.026$ เช่นกัน อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบค่า mMASI ระหว่างใบหน้าด้านที่ทำผลิตภัณฑ์และด้านที่ทำยาหลอกไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ผลข้างเคียงจากการประเมินพบตุ่มนูนแดงระดับความรุนแรงต่ำ (Mild level of Inflammatory papules) ไม่มีหัวหนอง (no pustule) และไม่พบอาการข้างเคียงอื่น

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

1. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลานินแคร์เทียบกับยาหลอกในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวโดยการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสี (Mean Melanin Index; MMI) ทั้งผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้า (Melasma area) และบริเวณที่ไม่เป็นฝ้าด้วยเครื่อง Cutometer (Mexameter probe)

1.1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่เป็นฝ้า (MMI on Melasma area) แบ่งเป็น การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม คือ เปรียบเทียบระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์และด้านที่ทายาหลอก โดยใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่า ค่าเฉลี่ยรวมที่เปลี่ยนแปลงไป (Delta change) ก่อนเริ่มต้นการทดลอง (Baseline) และหลังการทดลองไปแล้ว 4 สัปดาห์ ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์และด้านที่ทายาหลอก มีค่า MMI เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.007$ โดยพบว่าค่า MMI ของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 28.15 ± 52.38 หรือกล่าวได้ว่า ผิวหน้าบริเวณที่เป็นฝ้านี้มีระดับความเข้มของฝ้าที่ลดลง 28.15 ± 52.38 ส่วนใบหน้าด้านที่ทายาหลอกมีค่าเม็ดสีที่เปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 12.67 ± 31.50 ซึ่งอธิบายได้ว่า ผิวหน้าบริเวณนี้มีระดับความเข้มของฝ้าที่เข้มมากขึ้น 12.67 ± 31.50 นั่นเอง นอกจากนี้ พบว่าในสัปดาห์ที่ 4 ค่า MMI บนใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ มีค่าน้อยกว่าด้านที่ทายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.020$ และหากนำค่า MMI ของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์และด้านที่ทายาหลอกมา plot graph (ดังภาพที่ 4.1) จะเห็นได้ว่าใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเฉลี่ย MMI ลดลงเรื่อย ๆ สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ทาผลิตภัณฑ์ แม้ว่าใน 2 สัปดาห์หลังของการวิจัยจะพบค่า MMI ลดลงช้ากว่าใน 2 สัปดาห์แรก แต่หากเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ทายาหลอก ค่า MMI กลับสูงขึ้นเรื่อย ๆ จากสัปดาห์ที่ 2 ไปจนถึงสิ้นสุดการวิจัย ซึ่งจากการสำรวจประวัติการสัมผัสแสงแดดที่มากขึ้นกว่าปกติ รวมถึงการทาครีมกันแดดเพิ่มเติมระหว่างวันที่มีการสัมผัสแสงแดดมากขึ้น พบว่าในช่วง 2 สัปดาห์หลังของการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติการสัมผัสแสงแดดที่เพิ่มมากขึ้นจริง ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า แม้จะมีการสัมผัสแสงแดดที่เพิ่มมากขึ้น ใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ก็ยังสามารถควบคุมระดับค่าเฉลี่ยเม็ดสีให้ลดลงเรื่อย ๆ ได้ เมื่อเทียบกับด้านที่ทายาหลอกที่กลับมีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเพิ่มสูงขึ้น บนพื้นฐานของการทาครีมกันแดดชนิดเดียวกันทั้ง 2 ฝั่งของใบหน้า และในส่วนของเปรียบเทียบภายในกลุ่ม คือ เปรียบเทียบภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ และภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอกโดยใช้สถิติ Friedman Test และ Post Hoc Multiple comparison (Wilcoxon Signed Ranks Test) ไม่พบความแตกต่างภายในกลุ่มของทั้ง 2 กลุ่มนี้

1.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า (Mean Melanin Index on unaffected area) แบ่งเป็น การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าค่า MMI ก่อนเริ่มต้นการทดลอง (Baseline) และหลัง

การทดลองไปแล้ว 4 สัปดาห์ ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เทียบกับด้านที่ทายาหลอก มีค่าเฉลี่ยรวมที่เปลี่ยนแปลงไป (Delta change) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.026$ โดยใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ มีระดับความสว่างของสีผิวเพิ่มขึ้น อ้างอิงจากค่า MMI ที่เปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 14.98 ± 22.19 ส่วนใบหน้าด้านที่ทายาหลอกมีสีผิวคล้ำขึ้น หรือมีระดับความสว่างของสีผิวลดลงเมื่อเทียบจากก่อนเริ่มต้นการทดลอง (Baseline) อ้างอิงจากค่า MMI ที่เปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 5.54 ± 21.93 และในส่วนของเปรียบเทียบภายในกลุ่ม โดยใช้สถิติ Friedman Test และ Post Hoc Multiple comparison (Wilcoxon Signed Ranks Test) พบว่าเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ ค่า MMI มีค่าเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 ($p = 0.008$) และสัปดาห์ที่ 4 ($p = 0.017$) หรือกล่าวได้ว่าใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ในบริเวณที่ไม่เป็นฝ้า มีค่าระดับความเข้มของสีผิวเฉลี่ยลดลงหรือมีระดับสีผิวที่สว่างมากขึ้น ซึ่งเห็นชัดเจนในสัปดาห์ที่ 2 เมื่อเทียบกับ Baseline (ดังภาพที่ 4.2) ส่วนการเปรียบเทียบภายในกลุ่มของใบหน้าด้านที่ทายาหลอก พบว่า ไม่พบความแตกต่างกันภายในกลุ่มนี้

จากผลการศึกษาข้างต้นที่พบว่าผลิตภัณฑ์เซรัมเมลานาแคร์ที่มีส่วนประกอบของ เอ็น-อะซีทิล กลูโคซามีน (N-acetyl glucosamine), กรดทรานซามิก (Tranexamic acid), ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide), อัลฟา อาร์บูทีน (Alpha arbutin) และเฮเวนไวท์ (Heaven white) สามารถลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวได้นั้นสอดคล้องกับการศึกษาของ Seemal Desai MD และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของครีมสูตรผสม Niacinamide 5%, TXA 3% และ Kojic acid 1% ในการรักษาฝ้าและรอยดำนใบหน้าในผู้หญิงบราซิลจำนวน 55 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ วัดผลด้วย MMI และ mMASI พบว่า ทั้ง 2 ดัชนี มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ส่วนในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 พบว่าค่า MMI ของผิวบริเวณที่เป็นฝ้านั้นลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับบริเวณที่ไม่มีฝ้า จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่า เซรัมสูตรนี้มี ผลในการปรับระดับสีผิวบริเวณที่เป็นฝ้าได้มากกว่าเมื่อเทียบกับผิวธรรมดาที่ไม่มีฝ้าเลย (Desai *et al.*, 2019) และอีกการศึกษาในปี ค.ศ. 2014 Do Hyun Lee และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างครีมสูตรผสม Niacinamide 2% และ TXA 2% เทียบกับยาหลอกในการลดรอยดำนใบหน้า โดยศึกษาในผู้หญิงเกาหลี 42 คน วัดผลโดย MMI ผลพบว่า ในกลุ่มที่ทาครีมสูตรผสมมีค่า MMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในสัปดาห์ที่ 4 และที่ $p < 0.001$ ในสัปดาห์ที่ 8 ส่วนในกลุ่มที่ทายาหลอก ค่า MMI ในสัปดาห์ที่ 8 ลดลงเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p = 0.380$) (Lee *et al.*, 2014)

คุณสมบัติของสาร Depigmenting agents ไม่ว่าจะเป็ยยาหรือสารสกัดจากธรรมชาติต่างก็มึกผลใกสำคัญในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินในชั้นตอที่แตกต่างกันดังที่กล่าวไปข้างต้น

เซลล์เมลานินไซต์มีหน้าที่ผลิตเม็ดสีมาปกป้องผิวหนังจากรังสี UV ทำให้เห็นรอยโรคของลักษณะการเป็นฝ้าบริเวณผิวที่มีการสัมผัสแสงแดดเป็นประจำ ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าบริเวณที่เป็นฝ้าจะมีเมลานินไซต์ที่พร้อมทำงานมากกว่าบริเวณผิวหนังปกติหากได้รับปัจจัยกระตุ้น กล่าวคือ ผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้าจะมีขนาดของเมลานินไซต์ที่ใหญ่กว่า สีเข้มกว่า มีจำนวนเดนไดรต์ที่มากกว่า และบรรจุแน่นไปด้วยเมลานินไซต์ที่พร้อมจะส่งไปยังเคราติโนไซต์ที่มากกว่าผิวหนังปกติ (Unaffected area) และยังมี การเพิ่ม (Up regulate) ระดับยีนส์ที่ควบคุมการสร้างเม็ดสีเมลานินรวมถึง Melanocyte markers (Tyrosinase, TYRP1, TYRP2 and MITF) มากกว่าบริเวณผิวหนังปกติ (Kang *et al.*, 2002) อธิบายได้จากภาพการศึกษาชิ้นเนื้อ ผิวหนังชั้น Epidermal layer ที่ทำการเปรียบเทียบบริเวณผิวที่เป็นฝ้าและบริเวณผิวปกติของ Miot และคณะในปี 2012 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ basal melanin density ในบริเวณผิวที่เป็นฝ้ามากกว่าในผิวปกติ (ภาพที่ 5.1) และเนื่องจากบริเวณที่เป็นฝ้ามีความเข้มและจำนวนเม็ดสีที่มากกว่า ด้วยเหตุนี้ จากหลายงานวิจัยจึงพบว่าสาร Depigmenting agents มีประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของสีผิวบริเวณที่เป็นฝ้าได้ดีกว่าสีผิวบริเวณที่เป็นผิวปกติที่ไม่ได้มีการสะสมอย่างผิดปกติของเม็ดสีเมลานิน (Miot *et al.*, 2012) ส่วนผิวหนังชั้นหนังแท้บริเวณผิวหนังที่เป็นฝ้าจะพบลักษณะของ elastin ที่ถูกทำลาย (Solar elastosis) จากแสงแดด และพบการเพิ่มการสร้างของหลอดเลือดฝอย (Angiogenesis) ที่มากกว่าปกติหากเทียบบริเวณผิวปกติ ซึ่งปัจจัยหลักเกิดจากการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ Vascular endothelial growth factor (VEGF) ในเคราติโนไซต์เพื่อตอบสนองต่อความเสียหายที่ได้รับจากรังสี UV (Kim *et al.*, 2007) จึงเชื่อว่าเป็นอีกหนึ่งกลไกของการเพิ่มการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีในฝ้า

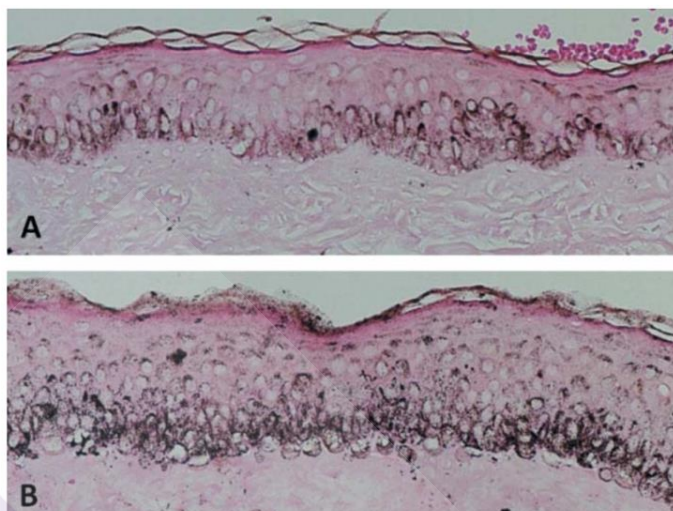


FIGURE 1: Photomicrographs of the epidermis of patients with facial melasma: normal skin (A) and damaged skin (B) stained with Fontana-Masson (40x)

ภาพที่ 5.1 ภาพการศึกษาชั้นเนื้อผิวหนังชั้น Epidermal layer ของผู้ที่เป็นฝ้า ระหว่างบริเวณผิวปกติ (A) และบริเวณผิวที่เป็นฝ้า (B)

ที่มา: Miot *et al.*, 2012

2. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลามาแคร์เทียบกับยาหลอก ในการลดระดับความเข้มของฝ้าโดยการประเมินด้วยคะแนน Modified Melasma Area of Severity Index (mMASI) โดยแพทย์ผิวหนัง

ผลการวิเคราะห์การประเมินคะแนน mMASI โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง พบว่าคะแนน mMASI ก่อนเริ่มต้นการทดลอง (Baseline) และหลังการทดลองไปแล้ว 4 สัปดาห์ ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลามาแคร์และด้านที่ทายาหลอกไม่พบความแตกต่างระหว่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบคะแนน mMASI ภายในกลุ่มเดียวกันก็ไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจนเช่นกัน แม้ผลการประเมินคะแนน mMASI ของใบหน้าระหว่างด้านที่ทาผลิตภัณฑ์และด้านที่ทายาหลอกจะไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แต่หากนำคะแนนเฉลี่ยของ mMASI รายสัปดาห์ของทั้ง 2 กลุ่มมา plot graph (ดังภาพที่ 4.3) จะเห็นได้ว่าในสัปดาห์ที่ 2 ใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีคะแนน mMASI ลดลงมากกว่าด้านที่ทายาหลอกอย่างชัดเจนและมีแนวโน้มลดลงเรื่อย ๆ ในขณะที่ใบหน้าด้านที่ทายาหลอกมีคะแนน mMASI ลดลงเพียงเล็กน้อยและแทบจะไม่เปลี่ยนแปลงไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งผลที่ได้จากการทดลองไม่สอดคล้องกับ

การศึกษาของ F. Irajli และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 ที่ได้ทำการศึกษาแบบแบ่งครึ่งใบหน้าเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างครีมสูตร non-HQ (Niacinamide 2% และ NAG) 4% กับ HQ 4% ในการรักษาฝ้า โดยทำการศึกษาในผู้หญิงเป็นฝ้าจำนวน 32 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ วัดผลด้วย mMASI score พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนน mMASI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการทา HQ กับการทา non-HQ ในการลดระดับความเข้มของฝ้า แต่พบผลข้างเคียงเป็นอาการแดงและผิวลอกจากการใช้ HQ ถึง 87.5% ของเคสทั้งหมด (Irajli *et al.*, 2009) ทั้งนี้ อาจเนื่องด้วยการประเมินคะแนน mMASI ได้จากการประเมิน Area (A) คือ พื้นที่ของใบหน้าที่มีฝ้าครอบคลุม ซึ่งแบ่งเป็น 6 ระดับ และการประเมิน Darkness (D) คือ ระดับความเข้มของสีฝ้า ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ สังเกตได้ว่าแต่ละตัวแปรมีระดับการประเมินคะแนนในช่วงกว้าง ๆ ไม่ละเอียดเหมือนการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีต่อจุดที่สามารถเห็นความเปลี่ยนแปลงได้แม้เพียงเล็กน้อย จึงทำให้คะแนน mMASI หลังการศึกษาวิจัย 4 สัปดาห์ดูแตกต่างจากเดิมไม่มากพอที่จะทำให้เห็นความเปลี่ยนแปลงทางสถิติ ตัวอย่างเช่น การประเมินระดับความรุนแรงของฝ้าในผู้เข้าร่วมวิจัยที่หลังการรักษายังคงมี Area (A) หรือ ขอบเขตพื้นที่บริเวณที่เป็นฝ้าเท่าเดิม แต่ Darkness (D) หรือ ความเข้มของสีฝ้าลดลงจนสังเกตได้ชัดเจน แต่เมื่อนำค่า Darkness มาเทียบกับระดับการประเมินแล้วยังคงเป็นระดับ Mild/ Moderate/ Severe เช่นเดิม ทำให้คะแนนที่ประเมินได้ไม่ต่างจากเดิมมากนักแม้ระดับความเข้มของฝ้าจะลดลงเล็กน้อยแล้วก็ตาม ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่า การเพิ่มระยะเวลาศึกษาหรือการเพิ่มความเข้มข้นของส่วนผสมของสารให้ความขาวบางชนิดในเซรั่มสูตรนี้ คาดได้ว่าจะเห็นผลความแตกต่างที่ชัดเจนและรวดเร็วมากยิ่งขึ้น

3. ผลการศึกษาระดับการระคายเคืองของผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาแคร์เทียบกับยาหลอกโดยการวัดค่าเฉลี่ยความแดง (Mean Erythema Index; MEI)

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับการระคายเคืองของผลิตภัณฑ์โดยวัดค่าเฉลี่ยความแดง (MEI) ระหว่างใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์และด้านที่ทายาหลอก พบว่า ในสัปดาห์ที่ 4 ใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์มีค่าเฉลี่ยความแดงหรือระดับการระคายเคืองน้อยกว่าด้านที่ทายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.036$ และเมื่อเทียบค่าเฉลี่ยความแดง ที่เปลี่ยนไปจากค่าเริ่มต้นก่อนการทดลอง (Baseline) บนใบหน้าด้านที่ทาผลิตภัณฑ์ พบว่ามีค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 14.04 ± 51.67 หรือหมายถึงมีระดับการระคายเคืองลดลง ส่วนด้านที่ทายาหลอกมีค่าเฉลี่ยความแดงเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 18.21 ± 42.57 หรือหมายถึงมีการมีระดับการระคายเคืองเพิ่มขึ้น ซึ่งการระคายเคืองสามารถเกิดได้จากหลายปัจจัยร่วมกัน รวมถึงการสัมผัสแสงแดดเป็นระยะเวลานานและการที่ผิวหนังขาดความชุ่มชื้นจนทำให้เกิดการระคายเคืองและการอักเสบตามมา การลดลงของระดับการระคายเคืองหลังใช้ผลิตภัณฑ์อธิบายได้จากส่วนผสมในเซรั่มที่มี

คุณสมบัติช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นและลดการระคายเคือง ได้แก่ Niacinamide และ Heaven white (สารสกัดจากพืช 7 ชนิด) สารสกัดทั้ง 2 ชนิดนี้นอกจากจะมีความสามารถในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินแล้ว ยังมีประสิทธิภาพในการลดการระคายเคือง ลดการอักเสบ เพิ่มความชุ่มชื้น และปกป้องผิวหนังจากการทำลายของแสงแดดอีกด้วย

อย่างที่ทราบกันดีว่าผิวหนังชั้น stratum corneum ประกอบไปด้วย สฟิงโกลิพิด (Sphingolipids) กรดไขมันอิสระ และคอเลสเตอรอล ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ จำเป็นสำหรับการซึมผ่านของสารต่าง ๆ เข้าสู่ผิวหนัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งสฟิงโกลิพิด เช่น เซราไมด์ (Ceramides) มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสถานะสมดุลของผิวหนังชั้นนอก โดยเป็นตัวเชื่อมเคราตินให้เกิดการเรียงตัวกันอย่างเป็นระเบียบ ช่วยให้ชั้นผิวแข็งแรงและลดการสูญเสียน้ำของผิว จากงานวิจัยของ Soma และคณะในปี 2005 ได้กล่าวถึง Topical Niacinamide กับโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) ซึ่งเป็นอาการของผิวหนังอักเสบเรื้อรังจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ ทำให้เซราไมด์ในผิวหนังชั้น stratum corneum ลดลง ความสามารถในการทำงานป้องกันสารต่าง ๆ ไม่ให้ซึมผ่านผิวหนังก็บกพร่องตามไป จึงเกิดการซึมผ่านของสารระคายเคืองและสารก่อภูมิแพ้ได้ง่าย นำไปสู่การกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของผิวหนัง ทำให้มีลักษณะของผิวหนังแห้ง มีผื่นแดง คัน และหากเรื้อรังจะพบสะเก็ดแผลเป็นแผ่นหนา แข็ง และมีขุย Soma และคณะผู้วิจัยได้ทำการวิจัยครีมผสมสาร Niacinamide ในผู้ที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่า Niacinamide มีผลในการให้ความชุ่มชื้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยช่วยลดการสูญเสียน้ำผิวผ่านผิวหนังชั้น Epidermis (Transepidermal Water Loss; TEWL) ช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นในผิวหนังชั้น stratum corneum และช่วยกระตุ้นการสร้างของเคราตินไซท์และสฟิงโกลิพิดรวมถึงเซราไมด์ จึงมีประสิทธิภาพในการลดและป้องกันการระคายเคืองได้เป็นอย่างดี (Soma *et al.*, 2005) นอกจากนี้แล้ว Niacinamide ยังมีคุณสมบัติด้านการอักเสบ (Anti-inflammatory effect) โดยจะไปยับยั้งเอนไซม์ poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) ไม่ให้ไปกระตุ้น nuclear factor NF-kB ที่ทำหน้าที่เป็นสื่อกลางการอักเสบ และผลิตสารก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น สารไซโตไคน์ (Cytokines) และเคโมไคน์ (Chemokines) ตามมา (Liu *et al.*, 2007)

4. ผลการประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวมหลังใช้ผลิตภัณฑ์ โดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย โดยใช้ Quartile grading scale

จากผลการประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาด้วย Quartile grading scale ในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยให้ความพึงพอใจต่อการรักษาทั้งในด้านการลดระดับความเข้มของฝ้าและด้านการลดระดับความเข้มสีผิวอยู่ในเกณฑ์ดีขึ้นเรื่อย ๆ โดยผลประเมินความพึง

พอใจในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 อยู่ในเกณฑ์ Slight improved (1-25%) และในสัปดาห์ที่ 4 ดีขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ Mild improvement (26-50%)

ในส่วนของการประเมินระดับความพึงพอใจ โดยแพทย์ พบว่า การประเมินระดับความพึงพอใจต่อการรักษาในสัปดาห์ที่ 1 ให้ผลไม่เปลี่ยนแปลงไปจาก Baseline คืออยู่ในเกณฑ์ No change (0%) ส่วนในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 พบว่า การประเมินระดับความพึงพอใจดีขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ Slight improved (1-25%) ทั้ง 2 ช่วงเวลา (ดังภาพที่ 4.4)

5. ผลการประเมินผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาแคร์

จากการประเมินผลข้างเคียงและระดับความรุนแรงที่พบบนใบหน้าหลังทาผลิตภัณฑ์ โดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 1 คน มีผลข้างเคียงของการมีตุ่มนูนแดง (Inflammatory papules) ขนาดน้อยกว่า 0.5 มิลลิเมตร ไม่พบหัวหนอง (no pustule) จำนวน 3-4 เม็ด เพิ่มขึ้นบริเวณใบหน้าทั้ง 2 ด้าน หลังเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์ 1-2 สัปดาห์ และไม่พบอาการข้างเคียงอื่น หลังทำการติดตามต่ออีก 3-5 วันพบว่าตุ่มนูนแดงยุบหายเอง แต่ยังคงพบมีเกิดขึ้นซ้ำเรื่อย ๆ จำนวน 1-3 เม็ดทั้ง 2 ด้านของใบหน้าตลอดการเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งจากการประเมินของแพทย์ให้ผลประเมินว่าเป็นระดับเล็กน้อย (Mild level) โดยคาดว่าอาจเกิดจากส่วนผสมพื้นฐาน (base) ที่ใช้ทั้งในเซรั่มเมลาแคร์และยาหลอก

สำหรับการทำศึกษาวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก เพื่อศึกษาประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาแคร์ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกับกรทายาหลอกอย่างละครึ่งใบหน้า ซึ่งข้อมูลที่ได้จะเป็นอีกหนึ่งข้อมูลพื้นฐานในอนาคตเพื่อต่อยอดผลิตภัณฑ์ชนิดทาสำหรับผู้ที่มีปัญหาเรื่องฝ้า รอยดำบนใบหน้า หรือผิวหนังหมองคล้ำ และมีความพึงพอใจในการใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ และยังเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และผู้ป่วยในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาฝ้า และอาจเป็นทางเลือกใหม่หรือทางเลือกเสริมในการรักษาฝ้าต่อไป

5.3 ข้อเสนอแนะ

1. ควรเพิ่มระยะเวลาการศึกษาผลิตภัณฑ์นี้ให้นานขึ้น แม้ในระยะเวลา 4 สัปดาห์จะเห็นผลการเปลี่ยนแปลงของค่า MMI อย่างมีนัยสำคัญชัดเจนเมื่อเทียบยาหลอก แต่การประเมินคะแนน mMASI และความพึงพอใจต่อการรักษายังไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางสถิติที่ชัดเจน แต่ทั้งนี้ พบว่าทั้ง 2 การประเมินมีแนวโน้มไปในทางที่ดีขึ้นเรื่อย ๆ จึงคาดว่าหากเพิ่มระยะเวลาการศึกษา อาจพบการเปลี่ยนแปลงของทั้ง 2 การประเมินนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

2. พิจารณาเพิ่มความเข้มข้นของสารสกัดบางชนิด เช่น

2.1 สาร Alpha arbutin เนื่องด้วยยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาฝ้าอย่างสาร HQ มีกระบวนการในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีโดยการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสไม่ให้เปลี่ยน L-Tyrosine ไปเป็น L-DOPA และ L-Dopaquinone เพื่อสร้างเม็ดสีต่อไป สาร Alpha Arbutin ก็มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสเช่นเดียวกันกับสาร HQ ซึ่งจากหลายการศึกษาวิจัยหากมีการเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพของสาร Alpha Arbutin กับสาร HQ ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิว มักเปรียบเทียบค่าความเข้มข้นของสาร Alpha Arbutin 2% กับสาร HQ 4% และผลการศึกษาล้วนส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าสาร Alpha Arbutin มีประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าและสีผิวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ไม่ต่างไปจากสาร HQ เช่นในการศึกษาของ Dr. Ramla Kazmi และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างครีม HQ 4% กับ Alpha arbutin 2% ในการรักษาฝ้าชนิดตื้น โดยทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 110 คน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้ทา HQ 4% ทัวใบหน้าและอีกกลุ่มให้ทา Alpha arbutin 2% ทัวใบหน้า วัดผลโดย MASI score พบว่า กลุ่มที่ทา Alpha Arbutin มี MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญมากกว่ากลุ่มที่ทา HQ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 และชัดเจนขึ้นที่สัปดาห์ที่ 24 ถึง 32 ทั้งในแง่การรักษาฝ้าบนผิวชั้นตื้นและความปลอดภัยที่มากกว่า (Kazmi *et al.*, 2019)

2.2 สาร Niacinamide มีกระบวนการในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีโดยการยับยั้ง การขนส่งเมลานิน (Melanosome transfer) เช่นเดียวกับสาร TXA จากหลายการศึกษาวิจัยแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของสาร Niacinamide ที่นิยมนำมาใช้มักมีความเข้มข้นอยู่ที่ 2-5% เช่นในการศึกษาหนึ่ง มีการทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ Niacinamide 2% กับยาหลอก โดย Hakozaki และคณะ โดยทำการศึกษาทั้งหมด 10 สัปดาห์ วัดผลโดย Chromameter พบว่าใบหน้าด้านที่ทายาหลอกมี L* ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (Hakozaki *et al.*, 2002) หรือในอีกการศึกษาหนึ่งทำการเปรียบเทียบสาร Niacinamide กับสาร HQ โดยความเข้มข้นที่นำมาเปรียบเทียบเป็นสาร Niacinamide 4% เทียบกับสาร HQ 4% ศึกษาโดยการทาแบบแบ่งครึ่งใบหน้าเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ วัดผลโดย MASI score พบว่าทั้ง 2 การรักษา มีประสิทธิภาพในการลดฝ้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างในการลดฝ้าระหว่าง 2 การรักษา (Navarrete-Solis *et al.*, 2011) หรืออีกการศึกษาวิจัยทำโดย Grace Lauren Santoso และคณะในปี ค.ศ. 2018 ได้ศึกษาเปรียบเทียบครีมผสมสารให้ความขาว (TXA 3%, Niacinamide 4%, Alpha arbutin 2% และ galactomyces ferment filtrate 2%) กำหนดให้เป็นยา A และสาร HQ 4% กำหนดให้เป็นยา B ทำการศึกษาในผู้หญิงชาวเอเชีย จำนวน 30 คน ทายา A และ B บริเวณ

แขนซ้ายต่ำจาก Cubital fossa ลงมา 4 ซม. และ 8 ซม. ตามลำดับ เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ วัดผลทุกสัปดาห์โดยใช้ Chromameter พบว่า สารทำให้ผิวหนังขาวทั้งคู่มีประสิทธิภาพในการปรับสภาพสีผิวให้สว่างขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ และไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Santoso *et al.*, 2018)

ผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่า หากเพิ่มความเข้มข้นของสารทั้งสองชนิดนี้ อาจทำให้ประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญมากขึ้น และเห็นผลได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้น





บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

ภาษาไทย

- กนกวลัย กุลทนันทน์. (2548). Pigmentary disorders. *โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน Dermatology 2010*. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพ็บลิชซิ่ง.
- งานเวชระเบียนและเวชสถิติ, สถาบันผิวหนัง (ม.ป.ป.) สถิติผู้ป่วยนอก ปี 2551-2561 สืบค้นจาก http://inderm.go.th/news/search_news_pan.php?id_typep=3
- ประไพพิศ อินเสน. (2561). *การยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินจากพืชกลุ่มเบอร์รี่ไทย*. (วารสารวิชาการมหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย, คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี, ปทุมธานี)
- เพ็ญศรี เพ็ญประไพ, สุภามาส อินทฤทธิ์, และ ชุติมา จันทร์ตน์. (2561). *การพัฒนาน้ำมันมะพร้าวที่มีสารสกัดจากว่านชักมดลูกเป็นครีมสำหรับผิวหนัง* (รายงานการวิจัย, คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย, นครศรีธรรมราช)

ภาษาต่างประเทศ

- Abdul Kader Mohiuddin. Skin Lightening & Management of Hyperpigmentation. *Pharma Sci Analytical Res J* 2019, 2(2): 180020. <https://doi:10.1088/1755-1315/278/1/012040>
- Amaro-Ortiz A, Yan B, & D'Orazio JA. (2014). Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation. *Molecules*. 2014 May 15;19(5):6202-19. doi: 10.3390/molecules19056202.
- Atefi, N., Dalvand, B., Ghassemi, M., Mehran, G., & Heydarian, A. (2017). Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatology and therapy*, 7(3), 417–424. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0195-0>
- Bissett, D. L., Robinson, L. R., Raleigh, P. S., Miyamoto, K., Hakozaiki, T., Li, J., & Kelm, G. R. (2007). Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6(1), 20–26. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00295.x>
- Bissett, D. L., Robinson, L. R., Raleigh, P. S., Miyamoto, K., Hakozaiki, T., Li, J., & Kelm, G. R. (2009). Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-undecyl-

- 10-enoyl-L-phenylalanine and its combination with niacinamide. *Journal of cosmetic dermatology*, 8(4), 260–266. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00470.x>
- Cichorek, M., Wachulska, M., & Stasiewicz, A. (2013). Heterogeneity of neural crest-derived melanocytes, 8(4), 315-330. <https://doi.org/10.2478/s11535-013-0141-1>
- Constantin, M. M., Poenaru, E., Poenaru, C., & Constantin, T. (2014). Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies. *Maedica*, 9(1), 33–38.
- Daadaa N, & Tanfous A.B. (2020). Riehl Melanosis. [Updated 2020 May 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557437/>
- Desai, S., Ayres, E., Bak, H., Manco, M., Lynch, S., Raab, S., Du, A., Green, D., Skobowiat, C., Wangari-Talbot, J., & Zheng, Q. (2019). Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 18(5), 454–459.
- D' Mello, S. A., Finlay, G. J., Baguley, B. C., & Askarian-Amiri, M. E. (2016). Signaling Pathways in Melanogenesis. *International journal of molecular sciences*, 17(7), 1144. <https://doi.org/10.3390/ijms17071144>
- Ebanks, J. P., Wickett, R. R., & Boissy, R. E. (2009). Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. *International journal of molecular sciences*, 10(9), 4066–4087. <https://doi.org/10.3390/ijms10094066>
- Ebrahimi, B., & Naeini, F. F. (2014). Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(8), 753–757.
- Findlay, G. H., Morrison, J. G. L., & Simson, I. W. (1975). Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *British Journal of Dermatology*, 93(6), 613–622. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1975.tb05110.x>
- Fitzpatrick, T. B. (1988). The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology*, 124(6), 869-871.
- Fu, C., Chen, J., Lu, J., Yi, L., Tong, X., Kang, L., Pei, S., Ouyang, Y., Jiang, L., Ding, Y., Zhao, X., Li, S., Yang, Y., Huang, J., & Zeng, Q. (2020). Roles of inflammation factors in

- melanogenesis (Review). *Molecular Medicine Reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10950>
- Gandhi, V., Verma, P., & Naik, G. (2012). Exogenous ochronosis After Prolonged Use of Topical Hydroquinone (2%) in a 50-Year-Old Indian Female. *Indian journal of dermatology*, 57(5), 394–395. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.100498>
- Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin lightening agents-existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci* 2011;33:210–21.
- Grove, G. L., & Kligman, A. M. (1983). Age-associated changes in human epidermal cell renewal. *Journal of Gerontology*, 38(2), 137-142.
- Hakozaki, T., Minwalla, L., Zhuang, J., Chhoa, M., Matsubara, A., Miyamoto, K., Greatens, A., Hillebrand, G. G., Bissett, D. L., & Boissy, R. E. (2002). The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*, 147(1), 20–31. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x>
- Hakozaki, T., Swanson, C. L., & Bissett, D. L. (2015). Hyperpigmentation in Aging Skin. In M. A. Farage, K. W. Miller, & H. I. Maibach (Eds.), *Textbook of Aging Skin* (pp. 1–10). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27814-3_51-3
- Handel, A. C., Miot, L. D., & Miot, H. A. (2014). Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(5), 771–782. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143063>
- Heinrich U, Koop U, Leneveu-Duchemin MC, et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitance method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci* 2003;25(1-2):45-53.
- Iraji, F., Mehrpour, K., Asilian, A., Siadat, A. H. & Mohaghegh, F (2009). A comparative study to evaluate the efficacy of “4% nactyl glucosamine + 2% nicotinamide” cream versus 4% hydroquinone cream in the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, split-face clinical trial, *Journal of cell and tissue research*, 9(1) 1767-1772
- Kalasho, B. D., Minokadeh, A., Zhang-Nunes, S., Zoumalan, R. A., Shemirani, N. L., Waldman, R., Pletzer, V., & Zoumalan, C. I. (2020). Evaluating the Safety and Efficacy of a

Topical Formulation Containing Epidermal Growth Factor, Tranexamic Acid, Vitamin C, Arbutin, Niacinamide and Other Ingredients as Hydroquinone 4% Alternatives to Improve Hyperpigmentation: A Prospective, Randomized, Controlled Split Face Study. *Journal of cosmetic science*, 71(5), 263–290.

- Kaliterna D. (2017). Melasma Review of current treatment modalities and efficacy assessment of a new resorcinol-based topical formulation: My experience and technique. *Global Dermatology*, 4(2). <https://doi.org/10.15761/GOD.1000211>
- Kang, W. H., Yoon, K. H., Lee, E. S., Kim, J., Lee, K. B., Yim, H., Sohn, S., & Im, S. (2002). Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *The British journal of dermatology*, 146(2), 228–237. <https://doi.org/10.1046/j.0007-0963.2001.04556.x>
- Kazmi, D. R., Raza, D., & Fawad, D. M. (2019). Comparison of efficacy of topical 4% hydroquinone with topical 2% alpha arbutin in epidermal melasma. *American journal of pharmaceutical sciences*, 06(10), 12987-12992.
- Kim, E. H., Kim, Y. C., Lee, E. S., & Kang, H. Y. (2007). The vascular characteristics of melasma. *Journal of dermatological science*, 46(2), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.01.009>
- Kimball, A. B., Kaczvinsky, J. R., Li, J., Robinson, L. R., Matts, P. J., Berge, C. A., Miyamoto, K., & Bissett, D. L. (2010). Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *The British journal of dermatology*, 162(2), 435–441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09477.x>
- KrupaShankar, D. S., Somani, V. K., Kohli, M., Sharad, J., Ganjoo, A., Kandhari, S., Mysore, V.R., Aurangabadkar, S., Malakar, S., Vedamurthy, M., Kadhe, G., Motlekar, S., & Ahirrao, P. (2014). A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatology and therapy*, 4(1), 71–81. <https://doi.org/10.1007/s13555-014-0046-1>
- Kusumaningtyas, E., Nurilmala, M., & Sibarani, D. (2019). Antioxidant and antifungal activities of collagen hydrolysates from skin of milkfish (*Chanos chanos*) hydrolyzed using

- various bacillus proteases. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 278, 012040. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/278/1/012040>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. *et al.* NF- κ B signaling in inflammation. *Sig Transduct Target Ther* **2**, 17023 (2017). <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Lee, D. H., Oh, I. Y., Koo, K. T., Suk, J. M., Jung, S. W., Park, J. O., Kim, B. J., & Choi, Y. M. (2014). Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 20(2), 208–212. <https://doi.org/10.1111/srt.12107>
- Matts, P. J., Oblong, J. E., & Bissett, D. L. (2002). A Review of the Range of Effects of Niacinamide in Human Skin. 5(4), 6.
- Miot, H. A., Brianezi, G., Tamega, A., & Miot, L. D. (2012). Techniques of digital image analysis for histological quantification of melanin. *Anais brasileiros de dermatologia*, 87(4), 608–611. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000400014>
- Munemura, M., Eskay, R., Keabian, J., & Long, R. (1980). Release of α -melanocyte-stimulating hormone from dispersed cells of the intermediate lobe of the rat pituitary gland: Involvement of catecholamines and adenosine 3',5'-monophosphate. *Endocrinology*, 106(6), 1795–1803.
- Navarrete-Solís, J., Castanedo-Cázares, J. P., Torres-Álvarez, B., Oros-Ovalle, C., Fuentes-Ahumada, C., González, F. J., Martínez-Ramírez, J. D., & Moncada, B. (2011). A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatology research and practice*, 2011, 379173. <https://doi.org/10.1155/2011/379173>
- Nordlund, J. J., Boissy, R. E., Hearing, V. J., King, R. A., Oetting, W. S., & Ortonne, J. P. (2007). *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology: Second Edition*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470987100>
- Ogbechie-Godec, O. A., & Elbuluk, N. (2017). Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and therapy*, 7(3), 305–318. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1>

- Olivares, C., Jimenez-Cervantes, C., Lozano, J., Solano, F., & Garcia-Borron, J. (2001). The 5, 6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) oxidase activity of human tyrosinase. *Biochemistry Journal*, 354, 131–139.
- Pillaiyar, T., Manickam, M., & Namasivayam, V. (2017). Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 403-425. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1256882>
- Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*. 2015 Aug;56(3):151-63. doi: 10.1111/ajd.12290. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25754098.
- Rolfe H. M. (2014). A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *Journal of cosmetic dermatology*, 13(4), 324–328. <https://doi.org/10.1111/jocd.12119>
- Santoso, G.L., Anwar, A.I., Tabri, F., Djawad, K., Madjid, A., & Seweng, A. (2018). The Effectiveness of Combination Serum of Tranexamic Acid, Galactomyces Ferment Filtrate, Niacinamide And Alpha Arbutin in Enhancing Skin Brightness. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 2(Reports in Surgery and Dermatolo), <https://doi.org/10.5455/IJMRCR.Enhancing-Skin-Brightness>
- Sarkar, R., Arora, P., & Garg, K. V. (2013). Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6(1), <https://doi.org/10.4103/0974-2077.110089>
- Sarkar, R., Arora, P., Garg, V. K., Sonthalia, S., & Gokhale, N. (2014). Melasma update. *Indian dermatology online journal*, 5(4), 426–435. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.142484>
- Sarkar, R., Arsiwala, S., Dubey, N., Sonthalia, S., Das, A., Arya, L., Gokhale, N., Torsekar, R. G., Somani, V. K., Majid, I., Godse, K., Ravichandran, G., Singh, M., Aurangabadkar, S., Salim, T., Shah, S., & Sinha, S. (2017). Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian journal of dermatology*, 62(6), 578–584. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_490_17
- Slominski, A., Tobin, D. J., Shibahara, S., & Wortsman, J. (2012) Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiological Reviews*, 84(4), 1155-1228.

- Soma, Y., Kashima, M., Imaizumi, A., Takahama, H., Kawakami, T., & Mizoguchi, M. (2005). Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *International journal of dermatology*, 44(3), 197–202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02375.x>
- Soto, C. M. (2018). Microneedles: A therapeutic alternative in melasma. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 2(4). <https://doi.org/10.15406/jdc.2018.02.00079>
- Sugimoto, K., Nishimura, T., Nomura, K., Sugimoto, K., & Kuriki, T. (2004). Inhibitory effects of alpha-arbutin on melanin synthesis in cultured human melanoma cells and a three-dimensional human skin model. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 27(4), 510–514. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.510>
- Tan, A., Sen, P., Chua, S. H., & Goh, B. K. (2017). Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *The Australasian journal of dermatology*, 58(3), e105–e108. <https://doi.org/10.1111/ajd.12474>
- Tay, E. Y., Gan, E. Y., Tan, V. W. D., Lin, Z., Liang, Y., Lin, F., Wee, S., & Thng, T. G. (2015). Pilot study of an automated method to determine Melasma Area and Severity Index. *British Journal of Dermatology*, 172(6), 1535–1540. <https://doi.org/10.1111/bjd.13699>
- Thng, T. G., & Chuah, S. Y. (2017). The Scoring Aid: MASI and Modified MASI. In E. B. Handog & M. J. Enriquez-Macarayo (Eds.), *Melasma and Vitiligo in Brown Skin* (pp. 63–70). Springer India. https://doi.org/10.1007/978-81-322-3664-1_8



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.

เอกสารที่เกี่ยวข้องการทำวิจัยในมนุษย์



เอกสารที่ใช้ในวิธีการรับอาสาสมัคร

รับสมัครผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซรั่มปรับระดับสีผิว Melacare

ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า

คุณสมบัติ

- อาสาสมัครเพศหญิงเป็นฝ้า อายุ 30-60 ปี
- มี skin type III-V
- ไม่มีประวัติแพ้สารต่าง ๆ จากธรรมชาติ
- ไม่มีประวัติการรักษาฝ้าด้วยวิธีต่าง ๆ อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย
- ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
- ไม่ทานยาคุมกำเนิด หรือยาปรับฮอร์โมน
- ไม่มีอาชีพ หรือกิจกรรมที่สัมผัสแสงแดดประจำ
- ทาครีมกันแดดสม่ำเสมอเป็นประจำทุกวัน
- ไม่อยู่ระหว่างการเป็นอาสาสมัครให้กับงานวิจัยอื่น
- สามารถติดตามผลการรักษาในระยะเวลาตามที่กำหนดไว้
- ผู้เข้าร่วมการศึกษาลงลายลักษณ์อักษรใน ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจ

สิ่งที่ผู้เข้าร่วมโครงการต้องปฏิบัติ

- ใช้ผลิตภัณฑ์บนใบหน้าตามระบุ เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์
- มาตรวจวัดสภาพผิวก่อนและหลังใช้ผลิตภัณฑ์ ณ มหาวิทยาลัยธุรกิจ
2 และ 4 หลังเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์จริง
- ทำแบบประเมินความพึงพอใจ

เปิดรับสมัคร: 1 – 30 ธันวาคม 2563

ผู้สนใจสามารถสมัครเข้าร่วมโครงการหรือสอบถามรายละเอียดได้ที่

พญ. ศิริณญา เจตนจันทร์ โทร 064-213-4107 e-mail: Melacare2021@gmail.com

หรือ Line official: @915wsuxt

อาสาสมัครจะได้รับค่าตอบแทนในการเดินทางครั้งละ 400 บาท



ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ พญ. ศิริณญา เจตนจันทร์

ที่อยู่ 199/62 หมู่ 14 ซอย west 8 หมู่บ้านวินด์มิลล์ ถนน บางนาตราด ตำบล บางพลีใหญ่

อำเภอ บางพลี จังหวัด สมุทรปราการ 10540

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงานและมือถือ) 064-213-4107

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ

ที่อยู่

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นอาสาสมัครที่มีเงื่อนไขเข้าเกณฑ์ คือ เพศหญิงเป็นผ้า อายุระหว่าง 30-60 ปี มีประเภทสีผิว (skin type) III-V ไม่มีประวัติแพ้สารต่าง ๆ จากธรรมชาติ ไม่มีประวัติรับการรักษาฝ้าด้วยวิธีต่าง ๆ อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร ไม่ทานยาคุมกำเนิดหรือยาปรับฮอร์โมน ไม่มีอาชีพหรือกิจกรรมที่สัมผัสแสงแดดประจำ ไม่อยู่ระหว่างการเป็นอาสาสมัครให้กับงานวิจัยอื่น ทาครีมกันแดดสม่ำเสมอเป็นประจำทุกวัน และสามารถติดตามผลการรักษาในระยะเวลาตามที่กำหนดไว้ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของผู้วิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ฝ้า จัดเป็นหนึ่งในโรคอันดับต้น ๆ ที่คนส่วนใหญ่นึกถึงหากกล่าวถึงปัญหาผิวหนังที่พบได้มากในผู้หญิงช่วงวัยทำงาน แม้จะไม่ใช่โรคหรือภาวะที่ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย

หากแต่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพจิตใจและความมั่นใจของผู้ที่เผชิญไม่มากนักน้อย จากสถิติของสถาบันโรคผิวหนัง ตั้งแต่ปี 2551-2559 ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาร่องฝ้าและรอยดำ มีจำนวนมากเป็นอันดับต้นๆ ของผู้ป่วยทั้งหมด

มาตรฐานการรักษาหลักยังเป็นการใช้ยาทาที่มีส่วนผสมของสาร Hydroquinone (HQ) หรือยาสูตรผสม เช่น Triple combination cream และ Kligman-Willis formula และอาจรักษาร่วมกับวิธีอื่น ๆ เช่น การทำเลเซอร์ การใช้สารผลัดเซลล์ผิวหนัง หรือการรับประทานยาหรือสารที่ออกฤทธิ์ปรับระดับสีผิวให้สว่างขึ้น สาร Hydroquinone (HQ) มีประสิทธิภาพในการลดระดับความเข้มของฝ้าได้ดี แต่ส่งผลข้างเคียงหากใช้ในระยะเวลา โดยเฉพาะอาการระคายเคืองและการเกิดฝ้าถาวรที่รักษาได้ยาก

ปัจจุบันจึงมีการศึกษาสารจากธรรมชาติที่มีคุณสมบัติและประสิทธิภาพใกล้เคียงกับสาร HQ โดยคำนึงถึงความปลอดภัยเป็นหลัก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกถึงประสิทธิผลของการรวมกันของสารกลูโคซามีน กรดทรานซามิก ไนอาซินาไมด์ อัลฟา อาร์บูติน และสารสกัดจากพืชอีก 7 ชนิด ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า ซึ่งสามารถเป็นอีกทางเลือกในการช่วยลดระดับความเข้มของฝ้า ปรับระดับสีผิว และลดรอยดำที่เกิดภายหลังการอักเสบ โดยคำนึงถึงความปลอดภัยที่มากกว่า และประสิทธิภาพที่ไม่ด้อยไปกว่าสาร HQ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาคาร์ (Melacare) ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 16 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอให้ท่านทำแบบสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานทั่วไป และข้อมูลเกี่ยวกับการเป็นฝ้าและการรักษาปัจจุบัน เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบผู้วิจัยตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ(วัน/เวลา)..... เพื่อทำแบบสอบถามเพิ่มเติม รับผลิตภัณฑ์ยาหลอกเพื่อทาทั่วหน้าใน 2 สัปดาห์แรก (Washout period) และรับบัตรนัดเพื่อมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้ง คือสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 4 โดยหลัง 2 สัปดาห์ของการ Washout period ผู้วิจัยจะให้ท่านเข้ารับการตรวจประเมินระดับความรุนแรงของฝ้า ระดับความเข้มของฝ้าด้วยเครื่อง Mexameter เก็บหลักฐานภาพถ่ายรวมถึงประเมินสภาพผิวอย่างละเอียดด้วยเครื่อง VISIA

ก่อนและระหว่างการทำวิจัย และทำการบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล รวมถึงรับผลิตภัณฑ์ เซรั่มเมลาคาร์ (Melacare) พร้อมยาหลอกโดยมีฉลากระบุวิธีใช้ข้างขวด จะมีการสอบถามถึงคาม สม่ำเสมอของการใช้ผลิตภัณฑ์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัยทั้งหมด 6 สัปดาห์

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดย จะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิด ขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน รับประทานยาอื่น หรือใช้ผลิตภัณฑ์ทาผิวชนิด อื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจาก วัคซีน ยา หรือผลิตภัณฑ์ทาผิวดังกล่าวอาจมีผลต่อผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาคาร์ (Melacare) ที่ท่านได้รับ จากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการทาผลิตภัณฑ์ทุกชนิด อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่ มากก็น้อย ผู้วิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ที่ศึกษา ทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่าผลิตภัณฑ์เซรั่มเมลาคาร์ (Melacare) อาจมีผลด้านการระคายเคืองได้ แต่ค่อนข้างน้อย เช่น อาการแดง แสบ ผิวน้ำแห้งบริเวณที่ทา รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบาย ที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของ ท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสาร ฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้ง ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบผู้วิจัยนอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบผู้วิจัยทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีระดับความเข้มของฝ้าที่ลดลง และระดับสีผิวที่สว่างขึ้นได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าระดับความเข้มของฝ้าของท่านจะต้องลดลง หรือระดับสีผิวของท่านจะต้องสว่างขึ้นอย่างแน่นอน แต่ผลจากการวิจัยครั้งนี้สามารถเป็นอีกหนึ่งข้อมูลพื้นฐานในอนาคตเพื่อต่อ ยอดผลิตภัณฑ์ชนิดทาสำหรับผู้ที่มีปัญหาเรื่องฝ้า รอยดำบนใบหน้าที่เกิดภายหลังการอักเสบ หรือผิวหนังหมองคล้ำ และมีความพึงพอใจในการใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่ไม่มีส่วนผสมของ Hydroquinone ซึ่งพบรายงานการแพ้และผลข้างเคียงค่อนข้างมาก และรวมถึงได้ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้

ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านงดการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์อื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้หรือกำหนดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา

ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการทามาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่คุณนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ. ศิริณญา เจตนจันทร์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาผลิตภัณฑ์เซรัมเมลาคาร์ (Melacare) และยาหลอก ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยและได้รับการตรวจสภาพผิวหนังฟรี โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบผู้วิจัยทุกครั้ง ครั้งละ 400 บาท รวมทั้งหมด 4 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัยเพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมอื่นที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง จากการทาผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ส่วนผสมในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้
- ท่านทาผลิตภัณฑ์สลับ หรือทาไม่สม่ำเสมอติดต่อกัน มากกว่า 3 วันต่อสัปดาห์
- ท่านใช้ร่วมผลิตภัณฑ์บำรุงผิวชนิดอื่นที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับสีผิว
- ท่านรับการรักษาอื่นที่มีผลต่อการปรับระดับสีผิว

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ. ศิริณญา เจตนจันทร์ ที่อยู่ 199/62 หมู่ 14 ซอย west 8 หมู่บ้านวินด์มิลล์ ถนน บางนาตราด ตำบล บางพลีใหญ่ อำเภอ บางพลี จังหวัด สมุทรปราการ 10540

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้

2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่สำนักงานจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์ อาคารสำนักงานอธิการบดี 1 ชั้น 4 โทร. 02-9547300 ต่อ 152, ในวันทำการ(จันทร์-ศุกร์ เวลา 08.30 – 16.30 น.)

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

(Informed Consent Form)

โครงการวิจัยเรื่องการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบ่งครึ่งไบโหน้ำถึงประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์เสริมปรับระดับสีผิวปราศจากไฮโดรควิโนน (เมลาคเร่) ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า เทียบกับการทายาหลอก ในอาสาสมัครคนไทย

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา

ฉบับวันที่.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้วโดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย หรือจะมีการชดเชยค่าตอบแทน ตลอดจนเงิน ทดแทนความเจ็บป่วยที่อาจเกิดขึ้นตามเหมาะสม

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยมนุษย์ อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้ จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลง

ที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติมหลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ทั้งนี้ หากมีข้อสงสัยเพิ่มเติมสามารถติดต่อผู้รับผิดชอบโครงการวิจัยโดยตรงได้ตลอด คือ แพทย์หญิง ศิริณญา เจตน์จันทร์ เบอร์ โทรศัพท์ 064-213-4107 หรือทางอีเมล Melacare2021@gmail.com

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(พ.ญ. ศิริณญา เจตนจันทร์) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....



แบบ จ.ร.๑

ใบรับจดแจ้งรับจ้างผลิตเครื่องสำอาง

ใบรับจดแจ้งเลขที่ : 13-1-6300040973

ใบรับจดแจ้งฉบับนี้ออกให้ ณ วันที่ : 17 สิงหาคม 2563

ให้ใช้ได้จนถึงวันที่ : 16 สิงหาคม 2566

ชื่อการค้าและชื่อเครื่องสำอาง (ไทย) : ดอกเตอร์มาศ เมลาแคร์ เซรั่ม

ชื่อการค้าและชื่อเครื่องสำอาง (อังกฤษ) : DR.MAS MELACARE SERUM

ชื่อเครื่องสำอางแบบไทย : ไม่มี

ประเภทของเครื่องสำอาง : บำรุงผิว/ผิวหน้า/ไม่ล้างออก

ลักษณะทางกายภาพของเครื่องสำอางและภาชนะบรรจุ : ของเหลว (Liquid) / กระปุกพลาสติก / ขวดพลาสติก / หลอดพลาสติก/ซองอะลูมิเนียม

รูปแบบของเครื่องสำอาง : ผลิตภัณฑ์เดี่ยว

ชื่อผู้รับจ้างผลิต : บริษัท สยาม โกลด์ แล็บ จำกัด

ที่ตั้งสถานที่ผลิต : เลขที่ 35 หมู่ 2 ตำบล หน้าไม้ อำเภอ ลาดหลุมแก้ว จังหวัด ปทุมธานี 12140 โทรศัพท์ 095-960-4679 โทรศัพท์มือถือ 095-960-4679

ที่ตั้งสถานที่เก็บ : เลขที่ 35 หมู่ 2 ตำบล หน้าไม้ อำเภอ ลาดหลุมแก้ว จังหวัด ปทุมธานี 12140 โทรศัพท์ 095-960-4679 โทรศัพท์มือถือ 095-960-4679

ชื่อผู้ว่าจ้างผลิต : บริษัท พีระมาศ จำกัด

ที่ตั้งสถานที่ประกอบธุรกิจ : เลขที่ 115/3 ซอย ขอยประเสริฐมุนีกิจ 27 ถนน ประเสริฐมุนีกิจ แขวง จรเข้บัว เขต ลาดพร้าว จังหวัด กรุงเทพมหานคร 10230

เลขที่ใบรับจดแจ้งของเครื่องสำอาง (Bulk) ที่นำมาแบ่งบรรจุ : -

เลขที่ใบรับจดแจ้งของเครื่องสำอางทุกรายการที่นำมารวมบรรจุ : -

ใบรับจดแจ้งนี้ออกให้โดยมีเงื่อนไข ดังนี้

- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีสิทธิ์ที่จะเพิกถอนใบรับจดแจ้งนี้ เมื่อปรากฏว่ามีการกระทำอันฝ่าฝืนพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. ๒๕๕๘
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีสิทธิ์ที่จะเพิกถอนใบจดแจ้งนี้ เมื่อปรากฏว่ามีการฝ่าฝืนพระราชบัญญัติวิธีปฏิบัติราชการทางปกครอง พ.ศ. ๒๕๓๙
- ใบรับจดแจ้งเครื่องสำอางออกให้ เพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์นี้ได้ออกแจ้งแล้ว มิใช่เป็นการรับรองคุณภาพมาตรฐานของผลิตภัณฑ์

ภาพที่ ก.1 ใบรับจดแจ้งรับจ้างผลิตเครื่องสำอาง บริษัท สยาม โกลด์ แล็บ จำกัด



Management System Certification

Certificate of Registration

The Governing Board of UICC hereby grants to:
Siamgold Lab Co., Ltd.

Registration No.: UT180172R0

The Quality Management System Conforms to the Standard

ISO9001:2015

Registered Address/Business Location/Production Address :

35 Moo 2, T. Namai, A. Ladlumkeaw, Pathumthani 12140 Thailand

Certified Scope:

Manufacture of Cosmetic

Issuing Date : 10 Sep. 2018

Expiration Date : 9 Sep. 2021

Issued By : _____

UICC LTD.

17/F, Building3 (Triumph Center),
170 Beiyuan Road, Chaoyang Dist,
Beijing, P.R. China 100101
Tel: (00)86-(0) 10-84850008
Website: www.uicc-web.com



The certified organization should accept regular surveillance, if the surveillance is qualified, the certificate will remain effective

ภาพที่ ก.2 ใบรับรองมาตรฐาน ISO9001:2005 โรงงานผลิตเซรั่มเมลาแคร์และยาหลอก



Certificate of Registration

The Governing Board of UICC hereby grants to:

Siamgold Lab Co., Ltd.

Registration No.: UT180173R0

The Food Safety Management System Conforms to the Standard

CODEX GMP

Registered Address/Business Location/Production Address :

35 Moo 2, T. Namai, A. Ladlumkeaw, Pathumthani 12140 Thailand

Certified Scope:

Manufacture of Cosmetic

Issuing Date : 10 Sep. 2018

Expiration Date : 9 Sep. 2021

Anawat B.

Issued By : _____

UICC LTD.

Thailand Headquarter:

1/164 Venis The Iris Watcharaphol,
Soi Watcharaphol 2/7, Watcharaphol Rd.,
Tharang, Bangkhen, Bangkok 10220

Tel: 6681-8245607

Website: www.uiccertainment.com



The certified organization should accept regular surveillance, if the surveillance is qualified, the certificate will remain effective

ภาพที่ ก.3 ใบรับรองมาตรฐาน CODEX GMP โรงงานผลิตเซรั่มเมลานีและยาหลอก



Certificate of Registration

The Governing Board of UICC hereby grants to:
Siamgold Lab Co., Ltd.

Registration No.: UT180174R0

The Food Safety Management System Conforms to the Standard

HACCP

Registered Address/Business Location/Production Address :

35 Moo 2, T. Namai, A. Ladlumkeaw, Pathumthani 12140 Thailand

Certified Scope:

Manufacture of Cosmetic

Issuing Date : 10 Sep. 2018

Expiration Date : 9 Sep. 2021

Amnat B.
 Issued By : _____



UICC LTD.

Thailand Headquarter:

1/164 Venis The Iris Watcharaphol,
 Soi Watcharaphol 2/7, Watcharaphol Rd.,
 Tharang, Bangkhen, Bangkok 10220

Tel: 6681-8245607

Website: www.uiccertainment.com

The certified organization should accept regular surveillance, if the surveillance is qualified, the certificate will remain effective

ภาพที่ ก.4 ใบรับรองมาตรฐาน HACCP โรงงานผลิตเซรั่มเมลาแคร์และชาหลอก

CHECK CALIBRATION CERTIFICATE

As enclosure to the CALIBRATION CERTIFICATE.

Manufacturer's name: **Courage + Khazaka electronic GmbH**
 Manufacturer's address: **Mathias-Brüggen-Straße 91**
50829 Köln, Germany
++ 49 221 - 956499 - 0
++ 49 221 - 956499 - 51

Probe: Name: **Cutometer 2mm**
 S/N: **16518924**

Cutometer calibration

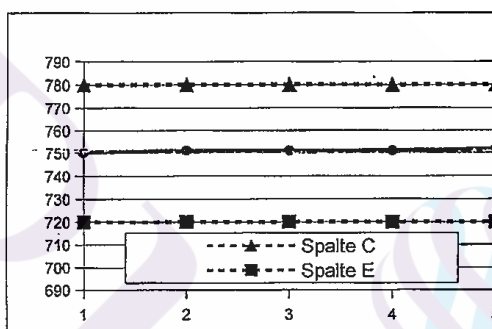
The device calibration is done according to the device manual and with extra informations, and against one standard sample supplied by the Courage-Khazaka electronic GmbH (Germany) Quality Assessment Laboratory. This standard reference value is 750. The penetration depth is measured within a value range of 0-1700. The device display shows values with ± 30 units tolerance under the standard environmental conditions to run the device calibration:
 - Temperature $20 \pm 5^\circ\text{C}$
 - Relative humidity: $50 \pm 10\%$
 - in these ranges, the calibration accuracy (error) is 4% within the 200-1700 units measurements.

Cutometer calibration check

Upper reference value:
 Lower reference value:

| n | Upper | Lower | Middel | Check |
|---|-------|-------|--------|-------|
| 1 | 780 | 720 | 750 | 750 |
| 2 | 780 | 720 | 750 | 751 |
| 3 | 780 | 720 | 750 | 751 |
| 4 | 780 | 720 | 750 | 751 |
| 5 | 780 | 720 | 750 | 752 |

Measure value (mean):
 Measure value (dispersion):
 (dispersion accepted):



Cologne, 22.12.2016

In charge of product check calibration: SL

CHECK CALIBRATION CERTIFICATE

As enclosure to the CALIBRATION CERTIFICATE.

Manufacturer's name: **Courage + Khazaka electronic GmbH**

Manufacturer's address: **Mathias-Brüggen-Straße 91
50829 Köln, Germany
++ 49 221 - 956499 - 0
++ 49 221 - 956499 - 51**

Probe: Name: **Corneometer**

S/N: **16488388**

Humidity calibration

The device calibration is done according to the device manual and with extra informations, and against one standard sample supplied by the Courage-Khazaka electronic GmbH (Germany) Quality Assessment Laboratory.

This standard reference values are:

- High reference: 120±5 units

- Low reference: 20±5 units

The humidity is measured within a 0-130 unit scale where the standard values depends of the skin type.

The device display shows values with ±5 units tolerance under the standard environmental conditions to run the device calibration:

- Temperature 20 ±5°C

- Relative humidity: 50 ±10%

- in these ranges, the calibration accuracy (error) is 3% within the 20-120 units measurements.

Humidity calibration check (high reference)

Upper reference value: 125

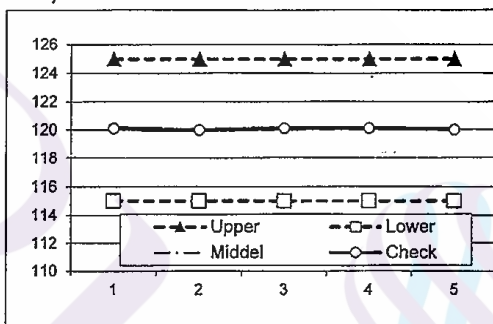
Lower reference value: 115

| n | Upper | Lower | Middel | Check |
|---|-------|-------|--------|-------|
| 1 | 125 | 115 | 120 | 120,1 |
| 2 | 125 | 115 | 120 | 120 |
| 3 | 125 | 115 | 120 | 120,1 |
| 4 | 125 | 115 | 120 | 120,1 |
| 5 | 125 | 115 | 120 | 120 |

Measure value (mean): 120,1

Measure value (dispersion): 0,1

(dispersion accepted): 5



Humidity calibration check (low reference)

Upper reference value: 25

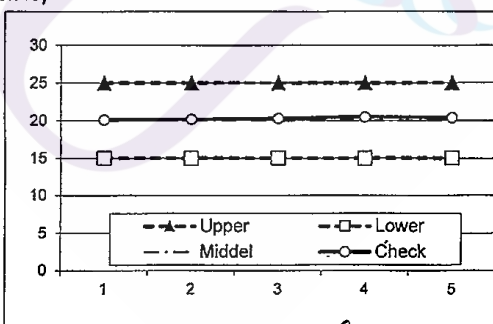
Lower reference value: 15

| n | Upper | Lower | Middel | Check |
|---|-------|-------|--------|-------|
| 1 | 25 | 15 | 20 | 20,1 |
| 2 | 25 | 15 | 20 | 20,2 |
| 3 | 25 | 15 | 20 | 20,3 |
| 4 | 25 | 15 | 20 | 20,5 |
| 5 | 25 | 15 | 20 | 20,4 |

Measure value (mean): 20,3

Measure value (dispersion): 0,2

(dispersion accepted): 5



Cologne, 02.12.2016

In charge of product check calibration: **F. Farhood**

Calibration Certificate

No: 6999

Manufacturer: **Courage + Khazaka electronic GmbH**

Address: **Mathias-Brüggen-Str. 91,
50859 Köln, Germany
Phone: +49-221-9564990,
Fax: +49-221-9564990**

Email: info@courage-khazaka.com
www.courage-khazaka.de

Device Type: **Tewameter TM 300** Serial#: **16508788**

Customer:

Customer No.:

The following calibration tools have been used:

| Internal # | Type | Object | Manufacturer |
|------------|------------|--------------------------------------|----------------|
| | BA210S-0D1 | Analytical balance | Satorius |
| | HM34C | Humidity and temperature Indicator | Vaisala |
| | HMP233 | Humidity and temperature transmitter | Vaisala |
| | TM-REF | Skin Simulator | C+K electronic |

We herewith confirm that the above mentioned C+K device was calibrated in compliance with an accredited quality assurance system, which has been certified to DIN EN ISO 9001:2000. The calibration tools used have been regularly and traceable calibrated to a standard. The documents established for this procedure are available at C+K for viewing.

The above mentioned probe has been compared to a reference probe. Ambient conditions during the test were: $20 \pm 5^\circ\text{C}$ and r.H. $50 \pm 10\%$.

Temperature calibration has been performed at 10 and 40 °C.

Relative Humidity calibration has been performed at 33 and 97 % with a linearity check point at 75 %.

TEWL has been assessed and adjusted to a known waterloss measured with an analytical scale system.

Values after calibration procedure:

| | Probe 16508788 | Reference 10173777 | Difference | Tolerance |
|-------------------------------------|----------------|--------------------|------------|-----------|
| Temperature upper sensor in °C | 27,7 | 27,7 | 0,0 | $\pm 0,5$ |
| Temperature lower sensor in °C | 28,4 | 28,4 | 0,0 | $\pm 0,5$ |
| Relative humidity upper sensor in % | 47,8 | 47,8 | 0,0 | $\pm 1,5$ |
| Relative humidity lower sensor in % | 49,3 | 49,5 | 0,2 | $\pm 1,5$ |
| TEWL | 15,8 | 15,9 | 0,1 | $\pm 1,0$ |

Conformity declaration:

Measurement value outside allowed tolerance range

Measurement value within allowed tolerance range

The specified product has been inspected in our company.

We herewith certify the quality of this products passing according to the standards.

Cologne, 21.12.2016

Signature



Recommended date for next calibration: **02/2018**

ภาพที่ ก.7 เอกสารรับรองเครื่องมือวิจัย หัวตรวจ Tewameter

CHECK CALIBRATION CERTIFICATE

As enclosure to the CALIBRATION CERTIFICATE.

Manufacturer's name: **Courage + Khazaka electronic GmbH**
 Manufacturer's address: **Mathias-Brüggen-Straße 91
 50829 Köln, Germany
 ++ 49 221 - 956499 - 0
 ++ 49 221 - 956499 - 51**

Probe: Name: **Mexameter** Check Calibration Cap
 S/N: **18081393** **17.27.0150**

Melanin and erythema calibration
 The device calibration is done according to the device manual and with extra informations, and against one standard sample supplied by the Courage-Khazaka electronic GmbH (Germany) Quality Assessment Laboratory.
 The reference value of this standard is within the 231-251 range (for melanin) and 0-5 range (for erythema). Melanin and erythema are measured in a values range of 0-999. Those values are related to an experimental scale values of skin types.
 The device display shows values with ± 10 units tolerance.
 The environmental conditions to run the device calibration are:
 - Temperature $20 \pm 5^\circ\text{C}$ and relative humidity: $50 \pm 10\%$
 - in this temperature range the calibration accuracy (error) is 5% and with temperatures upper 40°C , it is 10% .

Melanin calibration check
 Upper reference value:
 Lower reference value:

| n | Upper | Lower | Middle | Check |
|---|-------|-------|--------|-------|
| 1 | 251 | 231 | 241 | 241 |
| 2 | 251 | 231 | 241 | 242 |
| 3 | 251 | 231 | 241 | 241 |
| 4 | 251 | 231 | 241 | 242 |
| 5 | 251 | 231 | 241 | 242 |

Measure value (mean):
 Measure value (dispersion):
 (dispersion accepted):

Erythema calibration check
 Upper reference value:
 Lower reference value:

| n | Upper | Lower | Middle | Check |
|---|-------|-------|--------|-------|
| 1 | 5 | 0 | 2,5 | 0 |
| 2 | 5 | 0 | 2,5 | 0 |
| 3 | 5 | 0 | 2,5 | 0 |
| 4 | 5 | 0 | 2,5 | 0 |
| 5 | 5 | 0 | 2,5 | 0 |

Measure value (mean):
 Measure value (dispersion):
 (dispersion accepted):

Cologne, 21.02.2018 In charge of product check calibration: Fachbach

ภาพที่ ก.8 เอกสารรับรองเครื่องมือวัด หัวตรวจ Mexameter



แบบ บ.น.ท 1

รับรองบางส่วน
หนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

หนังสือเลขที่ USA 6205860

26 สิงหาคม 2562

ได้พิจารณาหนังสือรับรองการขาย/หนังสือรับรองการขายและหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตแล้ว
ถูกต้องตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 34) พ.ศ. 2549 แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2531
ชื่อผู้นำเข้า : บริษัท ฟิลเทค เอ็นเตอร์ไพรส์ 1994 จำกัด (มหาชน)
ชื่อผู้ผลิต : CANFIELD SCIENTIFIC, INC. (USA)

หนังสือฉบับนี้ใช้ประกอบกับ หนังสือรับรองการขาย
ประเทศ United States of America
 หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตเลขที่
สามารถใช้ประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียน 14 พฤษภาคม 2567

เงื่อนไข

- เมื่อปรากฏว่าประเทศผู้ผลิตหรือประเทศเจ้าของผลิตภัณฑ์ห้ามขาย หรือมีการยกเลิกการรับรองระบบคุณภาพการผลิตของเครื่องมือแพทย์รายการใดตามที่ระบุไว้ในหนังสือรับรองฉบับนี้ ให้อำนาจการรับรองเครื่องมือแพทย์ดังกล่าวเป็นอันยกเลิก
- ห้ามนำเลขที่หนังสือไปประกาศโฆษณา
- ห้ามโฆษณาว่าให้ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- ห้ามโฆษณาเครื่องมือแพทย์ก่อนได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ขอสงวนสิทธิ์ที่จะยกเลิก/เพิกถอนหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ฉบับนี้ หากผู้นำเข้าไม่ดำเนินการให้เป็นไปตามกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์วิธีการ และเงื่อนไข การจดทะเบียนสถานประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ ที่ออกตามพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 เมื่อกฎกระทรวงดังกล่าวมีผลบังคับใช้แล้ว

หมายเหตุเพิ่มเติม

ข้อมูลที่อยู่ประกอบการบันทึกเข้ามาทั้งหมดถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ประกอบการ

ผู้ซึ่งเสาะหาวิธีการคณะกรรมการอาหารและยาขอแนะนำ



CANFIELD Scientific, Inc. 4 Wood Hollow Road
 Parsippany, NJ 07054 USA
 973.434.1200
 www.canfieldsci.com



May 15, 2019

To: Whom it may concern

This letter is written to certify that the following products are not regulated by the United States FDA. They all are photographic visualization equipment which have been designed and manufactured by Canfield Scientific, Inc. located at 4 Wood Hollow Road, Parsippany, NJ 07054, United States of America.

Those products are:

| FACIAL SYSTEMS | FACE AND BODY SYSTEMS | RESEARCH SYSTEMS |
|---|--|-----------------------|
| VISIA Complexion Analysis Reveal Imager | VECTRA XT Imaging System IntelliStudio Aesthetic Solution | VISIA-CR PRIMOS-CR |
| VECTRA-H1 Imaging System | VECTRA-H2 Imaging System | |
| VECTRA-H2 Imaging System | VEOS Dermatoscopes | |
| VECTRA M3 Imaging System | VISOMED Dermatoscopes | |

All above mentioned products are photographic equipment which are to be freely sold both within the manufacturer country, specifically the United States, and can be freely sold to countries outside of the United States of America.

I declare under penalty of perjury that the aforementioned is true and correct to the best of my knowledge.

Sincerely,



Authorized Signatory/Designation
 Jim Larkey
 Senior Director of Product Management & Marketing
 Canfield Scientific, Inc.
 Tel. +1.973.434.1200
 Email: Jim.Larkey@CanfieldScientific.com

We confirm the aforementioned is true and correct to the best of my knowledge.

on the basis of independent verification, that to the best of its knowledge and belief, the products named in this document originated in the United States of America.

Stephanie Tangora
 NOTARY PUBLIC
 STATE OF NEW JERSEY
 MY COMMISSION EXPIRES July 22, 2023

ภาพที่ ก.10 เอกสารรับรองเครื่องมือวิจัย VISIA 7th generation (ต่อ)



*Embassy of the United States of America
Bangkok, Thailand*

June 21, 2019

**FOOD & DRUG ADMINISTRATION
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH**
Tivanond Road, Talat Khwan Subdistrict
Muang Nonthaburi,
Nonthaburi 11000, Thailand

RE: Letter of Canfield Scientific, Inc.

Honorable Authorities of the Food and Drug Administration

In accordance with registration procedures for medical devices in the Royal Kingdom of Thailand, the Embassy of the United States of America in Bangkok, hereby certifies that we have received and reviewed a Letter of Canfield Scientific, Inc., on behalf of Filtech Enterprise 1994 Public Company Limited, has been notarized by Stephanie Tangora, a notary public in the State of New Jersey.

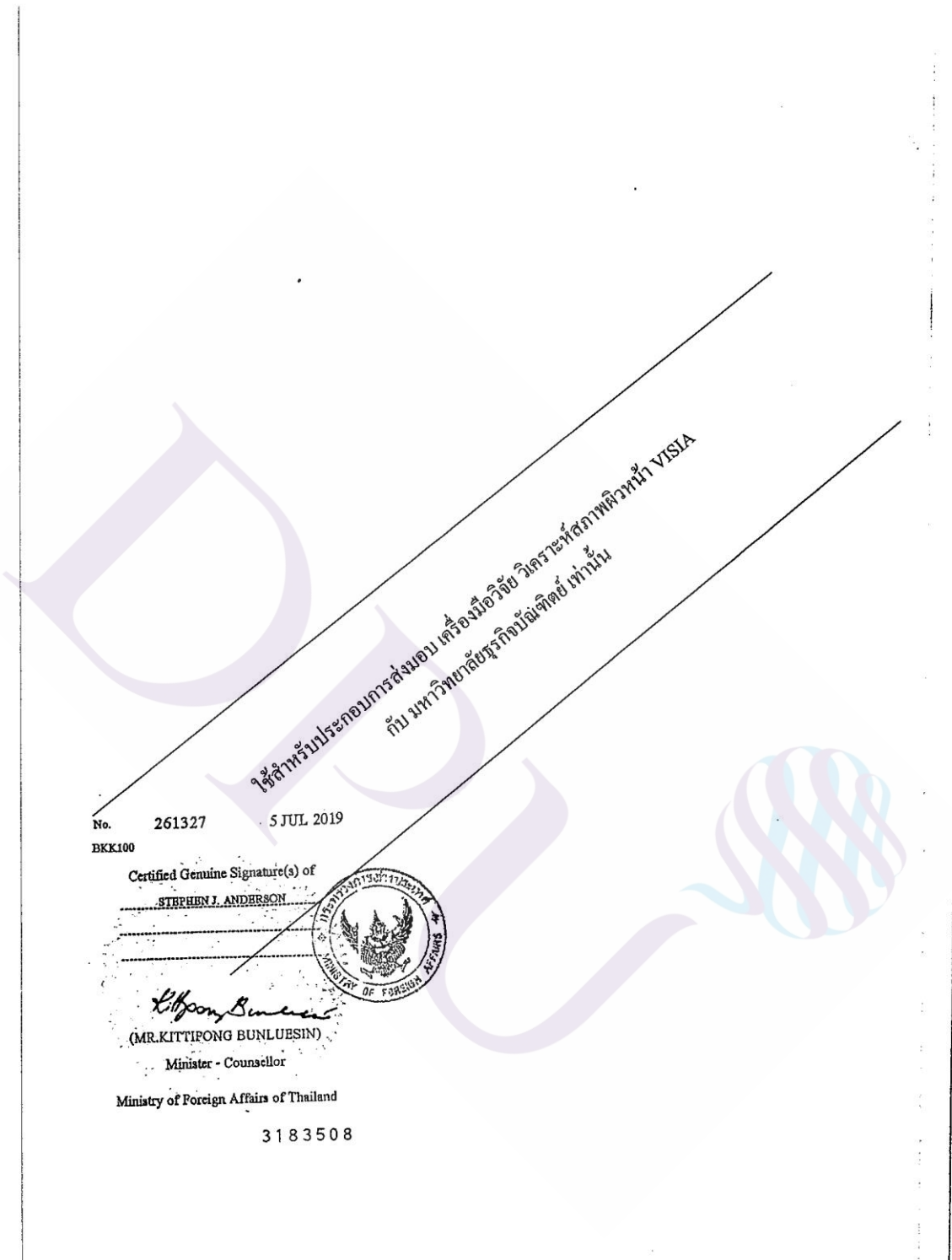
We respectfully convey that, to the best of our knowledge, these attachments appear authentic and meet the requirements of this approval process. However, we assume no responsibility for the veracity of the content therein.

If you have questions or concerns on this matter, please feel free to contact us directly at e-mail: ktantisa@trade.gov.

Respectfully,

STEPHEN J. ANDERSON
Commercial Officer

CASE #: FCS21906299
CC: Filtech Enterprise 1994 Public Company Limited
ENCL: As stated above.



ภาพที่ ก.12 เอกสารรับรองเครื่องมือวิจัย VISIA 7th generation (ต่อ)

CANFIELD Scientific, Inc. | 4 Wood Hollow Road
Parsippany, NJ 07054 USA
973.434.1200
www.canfieldsci.com

IMAGING EXCELLENCE FROM
CANFIELD

LETTER OF AUTHORITY

April 9, 2019

To whom it may concern,

We, Canfield Scientific, Inc., located at 4 Wood Hollow Road, Parsippany, NJ 07054 USA, do hereby authorize:

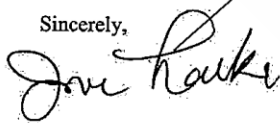
Filtech Enterprise 1994 Public Company Limited
429 Bondstreet Road
Bangpood Pakkret Nonthaburi 11120 Thailand

As our non-exclusive sales representatives to promote and distribute our products in Thailand as listed hereinafter:

- VISIA® Imaging System
- REVEAL® Imager
- IntelliStudio®
- VECTRA® XT
- VECTRA® M3
- VECTRA® H1
- VECTRA® H2
- VISIOMED Optical & Digital Dermatoscopes
- VEOS® Dermatoscopes

This appointment is valid until the 31st of December 2019.

Sincerely,



Authorized Signatory/Designation
Jim Larkey
Senior Director of Product Management & Marketing
Canfield Scientific, Inc.
Tel. +1.973.434.1200
Email: Jim.Larkey@CanfieldSci.com

ภาพที่ ก.13 เอกสารรับรองเครื่องมือวิจัย VISIA 7th generation (ต่อ)

ภาคผนวก ข.

แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้เข้าร่วมวิจัยและข้อมูลการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูล 1

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของเซรั่ม Melacare ต่อการลดระดับความเข้มของฝ้า

รหัสประจำตัวผู้เข้าร่วมวิจัย.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

2.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

- 1.1 ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นาย/นาง/นางสาว.....
- 1.2 เพศ () ชาย () หญิง
- 1.3 วัน/เดือน/ปีเกิด..... อายุ.....ปี.....เดือน
- 1.4 โรคประจำตัว.....
- 1.5 ประวัติแพ้ยา.....
- 1.6 ยา/วิตามินที่รับประทานเป็นประจำ.....
- 1.7 ที่อยู่ขณะศึกษา เลขที่..... หมู่บ้าน/อาคาร..... ชั้น.....
 ซอย..... ถนน.....
 แขวง/ตำบล..... เขต/อำเภอ.....
 จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์.....
 เบอร์ติดต่อ..... อีเมลล์.....
- 1.8 สถานภาพ () โสด () สมรส () หม้าย/หย่าร้าง/แยกกันอยู่
- 1.9 อาชีพ () ข้าราชการ () พนักงานบริษัท () แม่บ้าน
 () แม่ครัว () กิจการส่วนตัว
 () อื่น ๆ โปรดระบุ.....

2. ข้อมูลประวัติเกี่ยวกับฝ้า

2.1 ระยะเวลาที่เป็นฝ้า.....ปี

2.2 ประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้า () มี () ไม่มี

2.3 ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เป็นฝ้า

() การทำงาน/กิจกรรมสัมผัสแสงแดดค่อนข้างมาก

() ตั้งครรภ์

() ทานยาคุมกำเนิด/ได้รับฮอร์โมน

() การใช้ยา/เครื่องสำอาง

() รับประทานยากันชัก

() การใช้ยาที่มีปฏิกิริยาไวต่อแสงแดด

2.4 ประวัติการรักษาที่เคยได้รับ () เคย () ไม่เคย

คำอธิบาย.....ระยะเวลารักษา.....

ข้อมูลเพิ่มเติม (ส่วนของผู้วิจัย)

1. ประเภทสีผิว ตาม Fitzpatrick skin type: () 2 () 3 () 4 () 5

2. ลักษณะทางคลินิกของฝ้า

() Centروفacial type

() Malar type

() Mandibular type

3. รอยโรคบนใบหน้าอื่นๆ ที่พบก่อนการเข้าร่วมโครงการวิจัย

() Freckles

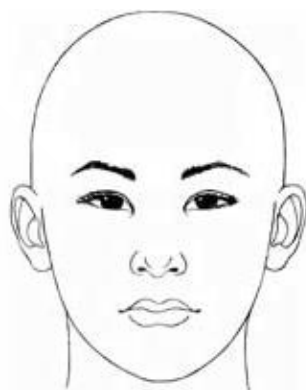
() Lentigines

() Post-inflammatory hyperpigmentation

แบบบันทึกข้อมูล 2

ตารางแบบบันทึกผลการเก็บข้อมูล (ส่วนของผู้วิจัย)

- ประเมิน Mean Melanin Index (Mean MI) โดยเครื่อง Cutometer® dual MPA580 หัว Mexameter บริเวณ Malar area

ตำแหน่งในการประเมิน

| Area involvement & Date | Baseline | 1 st week | 2 nd week | 4 th week |
|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Right malar | | | | |
| | | | | |
| Mean MI (Rt. Malar) | | | | |
| Left malar | | | | |
| | | | | |
| Mean MI (Lt. Malar) | | | | |

2. ประเมิน Erythema index โดยเครื่อง Cutometer® dual MPA580 หัว Mexameter
บริเวณ Malar area

| Area involvement & Date | Baseline | 1 st week | 2 nd week | 4 th week |
|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Right malar | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Left malar | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

ข้อมูลรอยโรคอื่น ๆ ที่พบจากการตรวจร่างกาย.....

3. ประเมิน mMASI score

Melasma area (A)

| % Area involvement & Date | | Baseline | 1 st week | 2 nd week | 4 th week |
|---------------------------------|--------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | | |
| Right | Forehead (F) | | | | |
| | Malar (M) | | | | |
| | Chin (C) | | | | |
| Left | Forehead (F) | | | | |
| | Malar (M) | | | | |
| | Chin (C) | | | | |

- Area (A)
- 0 = No improvement
 - 1 = <10% improvement
 - 2 = 11-29% improvement
 - 3 = 30-49% improvement
 - 4 = 50-69% improvement
 - 5 = 70-89% improvement
 - 6 = 90-100% improvement

Darkness (D)

| % Area involvement & Date | | Baseline | 1 st week | 2 nd week | 4 th week |
|---------------------------------|--------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | | |
| Right | Forehead (F) | | | | |
| | Malar (M) | | | | |
| | Chin (C) | | | | |
| Left | Forehead (F) | | | | |
| | Malar (M) | | | | |
| | Chin (C) | | | | |

Darkness (D)

0 = normal skin color

1 = barely visible skin color

2 = mild hyperpigmentation

3 = moderate hyperpigmentation

4 = severe hyperpigmentation

ตารางแสดงผลเปรียบเทียบผลข้างเคียงหลังการใช้ผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare

| ผลข้างเคียง | Washout period | สัปดาห์ที่ 1 | สัปดาห์ที่ 2 | สัปดาห์ที่ 4 | สัปดาห์ที่ 8 |
|-------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| แสบร้อน | - | | | | |
| แดง | - | | | | |
| คัน | - | | | | |
| ผื่น/สิว | - | | | | |
| ผิวหนังแห้ง | - | | | | |

แบบบันทึกข้อมูล 3

แบบสอบถามปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับสีผิวการเข้าร่วมโครงการวิจัย (ผู้เข้าร่วมวิจัย)

รหัสประจำตัวผู้เข้าร่วมวิจัย.....

วันที่.....เดือน.....ปี.....

การติดตามสัปดาห์ที่.....

แบบสอบถามทั่วไป

1. มีประวัติสัมผัสแสงแดด/กิจกรรมกลางแจ้งที่มากขึ้นกว่าปกติ หลังเข้าร่วม โครงการวิจัยใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
() มี โปรครระบุ..... () ไม่มี
2. มีประวัติเข้ารับการรักษาสีผิวหรือรอยดำตามสถานพยาบาลหรือคลินิกเวชกรรมหลังเข้าร่วม โครงการวิจัยใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
() มี โปรครระบุ..... () ไม่มี
3. มีประวัติการทาครีม/ยาอื่นที่มีผลต่อการปรับระดับสีผิวนอกเหนือจากที่โครงการวิจัยจัดหาให้ ใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
() มี โปรครระบุ..... () ไม่มี
4. มีประวัติรับประทานวิตามิน/ยาอื่นที่มีผลต่อการปรับระดับสีผิวใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
() มี โปรครระบุ..... () ไม่มี
5. มีประวัติรับประทานยาคุมกำเนิดหรือใช้ยาปรับฮอร์โมนใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
() มี โปรครระบุ..... () ไม่มี
6. ตรวจพบว่าตั้งครรภ์ระหว่างดำเนิน โครงการวิจัยใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
() มี โปรครระบุ..... () ไม่มี

แบบสอบถามความสม่ำเสมอของการให้ความร่วมมือใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา (ผู้เข้าร่วมวิจัย)

1. ความสม่ำเสมอของการทาเซรั่ม Melacare
 - () ทุกวัน () สัปดาห์ละ 1 ครั้ง () สัปดาห์ละ 1-3 ครั้ง
 - () สัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง
2. ความสม่ำเสมอของการทาครีมกันแดดตอนเช้าหลังทาเซรั่ม Melacare
 - () ทุกวัน () สัปดาห์ละ 1 ครั้ง () สัปดาห์ละ 1-3 ครั้ง
 - () สัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง
3. ความสม่ำเสมอของการทาครีมกันแดดระหว่างวัน ในกรณีที่มีการสัมผัสแสงแดดเพิ่มขึ้นกว่าปกติ
 - () ทาเพิ่มหากมีการสัมผัสแสงแดดยาวนานกว่าปกติ
 - () ไม่ทาเพิ่มเลย
4. ในกรณีที่มีการสัมผัสแสงแดดเพิ่มขึ้นกว่าปกติ มีการสัมผัสเป็นระยะเวลาที่วันใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา และสัมผัสแสงแดดทุกวันประมาณกี่ชั่วโมง
ไปรกระบุ.....

แบบบันทึกข้อมูล 4

แบบประเมินการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของฝ้าโดยรวมหลังใช้ผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare

รหัสประจำตัวผู้เข้าร่วมวิจัย.....

วันที่.....เดือน.....ปี.....

การติดตามสัปดาห์ที่.....

- โดยผู้เข้าร่วมวิจัย

| การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของฝ้าโดยรวม | ไม่เปลี่ยนแปลง (No change or worsen) (0) 0% | ดีขึ้นน้อยมาก (Slight improvement) (1) 1-25% | ดีขึ้นเล็กน้อย (Mild improvement) (2) 26-50% | ดีขึ้นปานกลาง (Moderate improvement) (3) 51-75% | ดีขึ้นมาก (Significant improvement) (4) 76-100% |
|---|--|---|---|--|--|
| | | | | | |

- โดยแพทย์

| การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของฝ้าโดยรวม | ไม่เปลี่ยนแปลง (No change or worsen) (0) 0% | ดีขึ้นน้อยมาก (Slight improvement) (1) 1-25% | ดีขึ้นเล็กน้อย (Mild improvement) (2) 26-50% | ดีขึ้นปานกลาง (Moderate improvement) (3) 51-75% | ดีขึ้นมาก (Significant improvement) (4) 76-100% |
|---|--|---|---|--|--|
| | | | | | |

อื่นๆ

แบบบันทึกข้อมูล 5

แบบสอบถามความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยต่อผลิตภัณฑ์เซรั่ม Melacare

รหัสประจำตัวผู้เข้าร่วมวิจัย.....

วันที่.....เดือน.....ปี.....

| หัวข้อประเมิน | ไม่พึงพอใจ (Not satisfied) (0) | พึงพอใจเล็กน้อย (Partly satisfied) (1) | พึงพอใจ (Satisfied) (2) | พึงพอใจมาก (Very satisfied) (3) | พึงพอใจอย่างยิ่ง (Extremely satisfied) (4) |
|----------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| กลิ่น | | | | | |
| ความชุ่มชื้นของผิว | | | | | |
| ความเรียบเนียน | | | | | |
| ไม่เหนอะหนะ | | | | | |
| ความอ่อนนุ่ม | | | | | |
| ความอ่อนโยนผลิตภัณฑ์ | | | | | |
| ความชอบโดยรวม | | | | | |

แบบบันทึกข้อมูล 6

แบบประเมินความพึงพอใจหลังการรักษาโดยรวม

- โดยผู้เข้าร่วมวิจัย

| | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| ความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวม | ไม่พึงพอใจ (Not satisfied) (0) | พึงพอใจเล็กน้อย (Partly satisfied) (1) | พึงพอใจ (Satisfied) (2) | พึงพอใจมาก (Very satisfied) (3) | พึงพอใจอย่างยิ่ง (Extremely satisfied) (4) |
| | | | | | |

ข้อเสนอแนะ

.....

.....

- โดยแพทย์ผู้วิจัย

| | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| ความพึงพอใจต่อการรักษาโดยรวม | ไม่พึงพอใจ (Not satisfied) (0) | พึงพอใจเล็กน้อย (Partly satisfied) (1) | พึงพอใจ (Satisfied) (2) | พึงพอใจมาก (Very satisfied) (3) | พึงพอใจอย่างยิ่ง (Extremely satisfied) (4) |
| | | | | | |

ข้อเสนอแนะ

.....

.....

แบบบันทึกข้อมูล 7

แบบประเมินผลข้างเคียง (โดยผู้เข้าร่วมวิจัย)

ติดตามผลการวิจัยครั้งที่.....วันที่.....เดือน.....ปี.....

| ผลข้างเคียง | ไม่มี (0) | น้อยมาก (1) | ค่อนข้างน้อย (2) | ปานกลาง (3) | ค่อนข้างมาก (4) | มากที่สุด (5) |
|-------------|--------------|----------------|---------------------|----------------|--------------------|------------------|
| แดง | | | | | | |
| แสบร้อน | | | | | | |
| คัน | | | | | | |
| ทิว | | | | | | |
| ผิวแห้ง/ลอก | | | | | | |

อื่นๆ

แบบประเมินผลข้างเคียง (โดยแพทย์ผู้วิจัย)

| Adverse effects | Right | | | Left | | |
|-----------------|-------|----------|--------|------|----------|--------|
| | Mild | Moderate | Severe | Mild | Moderate | Severe |
| Erythema | | | | | | |
| Burning | | | | | | |
| Rash | | | | | | |
| Comedone/Acne | | | | | | |
| Dryness/Scaling | | | | | | |

Other:



ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย**ชื่อ ชื่อสกุล**

แพทย์หญิง ศิริณญา เจตนจันทร์

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2559

แพทยศาสตร์บัณฑิต

Zhejiang University, Hangzhou, China

กำลังศึกษา

ปริญญาโท หลักสูตรเวชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเวช

ศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตำแหน่งและสถานที่ทำงานปัจจุบัน

แพทย์ประจำ เดอะคลินิกส์ คลินิกเวชกรรม

