ผลการรักษาของ วีซี-พีเอ็มจี ต่อความเข้มของสีผิว เมื่อเทียบกับยาหลอกในหญิงที่เป็นฝ้า

นางสาว อิษฎา เขจรนันทน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-324-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

12 พ.ย. 2546

I19253722

THERAPEUTIC EFFECT OF VC-PMG TO HYPERPIGMENTED SKIN COMPARE WITH PLACEBO IN WOMAN PATIENTS WITH MELASMA

Miss Isada Kecharananta

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 1999

ISBN 974-334-324-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลการรักษาของ วีซี-พีเอ็มจี ต่อความเข้มของสีผิว เมื่อเทียบกับยาหลอกในหญิงที่เป็นฝ้า
โดย	นางสาว อิษฎา เขจรนันทน์
ภาควิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง พรทิพย์ หุยประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง พรทิพย์ หุยประเสริฐ)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

อิษฎา เขจรนันทน์ : ผลการรักษาของ วีซี-พีเอ็มจี ต่อความเข้มของสีผิว เมื่อเทียบกับยาหลอกในหญิงที่เป็นฝ้า (THERAPEUTIC EFFECT OF VC-PMG TO HYPERPIGMENTED SKIN COMPARE WITH PLACEBO IN WOMAN PATIENTS WITH MELASMA) อ. ที่ปรึกษา : รศ. พญ. พรทิพย์ หุยประเสริฐ, 76 หน้า. ISBN 974-334-324-5.

ในปัจจุบันมีการนำเอา VC-PMG มาใช้ผสมเพื่อใช้เป็นสารป้องกันอันตรายจากรังสีอัลตราไวโอเลต โดยเชื่อว่าไวตามินซีจะออกฤทธิ์เป็นตัวต้านอนุมูลอิสระในร่างกาย รวมทั้งหวังผลในการลดรอยดำหรือความเข้มของสีผิว

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาว่าการใช้ VC-PMG สามารถลดความเข้มของสีผิวชนิดเข้มขึ้นได้ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่เป็นฝ้าจำนวน 30 คน แบ่งหน้าผู้ป่วยเป็น 2 ด้าน ให้ทายาครึ่งด้านและทายาหลอกอีกครึ่งด้าน แล้วเปรียบเทียบความเข้มขึ้นหรือจางลงของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยใช้วิธีการประเมินผลทั้งจากแพทย์ ผู้ป่วย เครื่องวัดเม็ดสีและภาพถ่าย

จากการศึกษาพบว่า ผิวหลังการทายาจางลงทั้งด้านที่ได้ VC-PMG และ ด้านที่ได้ยาหลอก แต่ค่าที่ได้ระหว่าง 2 ด้าน เมื่อนำมาคำนวณพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($P > 0.05$) และพบว่าไม่มีใบหน้าของผู้ป่วยใดที่เข้มขึ้นจากการศึกษาวิจัย

จากการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ยา VC-PMG 10% ไม่สามารถลดความเข้มของสีผิวชนิดเข้มขึ้นได้เมื่อเทียบกับยาหลอก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

4075270630 : MAJOR MEDICINE (DERMATOLOGY)
KEYWORD: VC-PMG / PLACEBO / MELASMA

ISADA KECHARANANTA : THERAPEUTIC EFFECT OF VC-PMG TO HYPERPIGMENTED SKIN COMPARE.. WITH PLACEBO IN WOMAN PATIENTS WITH MELASMA. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. PORNTIP HUIPRASERT, M.D. 76 pp. ISBN 974-334-324-5.

At present VC-PMG is applied in the mixture of substances to prevent the hazard of ultraviolet light . It is believed that vitamin C affects against free radicals inside human bodies as well as resulting in potential reduction of hyperpigmentation or intensity of skin colours.

This research aims at studying the application of VC-PMG to reduced the intensity of darkening skin colours. The samples of this study include 30 female patients with melasma. One side of the patients' faces applied with VC-PMG medicine and the other side with placebo. Then intensity or weakness of the melasma in the fourth and eighth week compared with baseline (before treatment) based on the evaluation from physicians, patients, colorimetry measuring instruments and photographs.

It was found that the skin colours were faded both on the side applied with VC-PMG medicine and on the side applied with placebo. However, after the calculation of figures between the two sides, it was found that there was no statistical significant ($P > 0.05$). None of the patients' faces was darkened.

According to the study, it was found that in the fourth and eighth week 10% VC-PMG medicine was unable to reduce the intensity of darkening skin colours when compared with the placebo.

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง พรทิพย์ หุยประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ แนวทาง ข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งอนุเคราะห์วัตถุดิบที่ใช้ในการวิจัย

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ผู้ให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัยและการคิดคำนวณทางสถิติ

ขอขอบพระคุณ เภสัชกรหญิง จิตต์ธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร ผู้พัฒนาสูตรและเตรียมตำรับ 10% VC-PMG และ placebo

ขอขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์ ผู้ให้คำแนะนำ ข้อคิดและข้อมูลต่างๆ ในงานวิจัย

และท้ายสุดผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ที่ให้การสนับสนุน คำปรึกษา และกำลังใจ แก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญรูป..... ซ

สารบัญตาราง..... ญ

บทที่

1. บทนำ..... 1
2. สีผิวของมนุษย์..... 8
3. ฝ้า..... 20
4. ไวตามินซี..... 25
5. สารกันแดด..... 32
6. วิธีการดำเนินการวิจัย..... 38
7. รายงานผลการวิจัย..... 45
8. อภิปรายผลการวิจัย..... 61
9. สรุปผลการวิจัย..... 64

รายการอ้างอิง..... 65

ภาคผนวก..... 72

ประวัติผู้เขียน..... 76

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แสดงบทบาทของสารทองแดงในปฏิกิริยาของ tyrosinase.....	3
2	แสดงขั้นตอนของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน.....	4
3	แสดงหน่วยของเม็ดสีเมลานิน.....	9
4	แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเมลาโนซัยท์ตามช่วงอายุ.....	10
5	แสดงหน่วยของเม็ดสีเมลานินและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน.....	11
6	แสดงความผิดปกติของจำนวนเม็ดสีเมลานิน.....	13
7	แสดงความผิดปกติจากการกระจายของเม็ดสีเมลานิน.....	13
8	แสดงถึงสีผิวที่เข้มขึ้นจากสารที่ก่อให้เกิดสีมาอยู่ที่ผิวหนัง.....	14
9	แสดงการหนาตัวขึ้นของหนังกำพร้า.....	14
10	แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์และโครงสร้างของเม็ดสีเมลานิน.....	15
11	แสดงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน.....	16
12	แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินจากรังสีอัลตราไวโอเลต.....	17
13	แสดงโครงสร้างของไวตามินซี.....	25
14	แสดงระบบเอนซัยม์ที่ร่างกายใช้ในการต้านอนุมูลอิสระ.....	27
15	แสดงโครงสร้างของไวตามินซี (a), ascorbyl palmitate(b) และ magnesium ascorbyl phosphate(c).....	29
16	แสดงปริมาณสาร VC-PMG ในสภาวะความเป็นกรด – ด่าง ที่ต่างกัน.....	30
17	แสดงปริมาณสารต้นแบบ (▲), ascorbyl palmitate(■) และ magnesium ascorbyl phosphate(●) ในสารละลายมาตรฐาน ในระยะเวลาที่ต่างกัน.....	30
18	แสดงเครื่อง MEXAMETER MX 16®	40
19	แผนภูมิแสดงช่วงอายุในประชากรที่ศึกษา.....	45
20	แผนภูมิแสดงอาชีพของประชากรที่ศึกษา.....	46
21	แผนภูมิแสดงระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเป็นฝ้า (เดือน)	46
22	แผนภูมิแสดงระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาฝ้า (เดือน)	47

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่		หน้า
23	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน.....	48
24	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน.....	48
25	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน.....	50
26	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน.....	51
27	แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่วัดได้จากเครื่อง MX 16® บนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 0 และ 4.....	53
28	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน.....	54
29	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน.....	54
30	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน.....	57
31	แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน.....	57
32	แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่วัดได้จากเครื่อง MX 16® บนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8.....	60

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์.....	11
2	แสดงสารที่ใช้ยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในการทดลอง.....	18
3	แสดงยาที่ใช้ในการทารักษาฝ้า.....	22
4	แสดงความสามารถในการป้องกันแสงของสารต่างๆ.....	33
5	แสดงสารเคมีที่ใช้ในการป้องกันแสงช่วงคลื่นอัตราไวโอเลตเอ.....	36
6	แสดงสารเคมีที่ใช้ในการป้องกันแสงช่วงคลื่นอัตราไวโอเลตบี.....	37
7	แสดงค่าตัวเลขของเม็ดสีบนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยแต่ละคนที่อ่านโดยเครื่อง MX 16® ในสัปดาห์ที่ 0 และ 4.....	51-52
8	แสดงค่าตัวเลขของเม็ดสีบนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยแต่ละคนที่อ่านโดยเครื่อง MX 16® ในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8.....	58-69
9	แสดงตารางบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยและผลการรักษา.....	75

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ฝ้า เป็นความผิดปกติของสีผิว เนื่องจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้น (hyperpigmentation) โดยฝ้าจะปรากฏในบริเวณที่สัมผัสกับแสงแดดอยู่เป็นประจำ (sun exposed areas) ปัจจัยที่กระตุ้นการเกิดฝ้าได้แก่ แสงแดด การตั้งครรภ์ การรับประทานยาคุมกำเนิด เป็นต้น ฝ้าพบในทุกเชื้อชาติ และพบมากในเพศหญิง พยาธิกำเนิดของฝ้ายังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ที่สังเคราะห์เม็ดสีในชั้นหนังกำพร้า โดยมีปัจจัยที่สำคัญที่สุดคือ รังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี รวมทั้ง แสงธรรมดา ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดฝ้าหรือทำให้ฝ้าเป็นมากขึ้น ดังนั้นจึงถือได้ว่าฝ้าเป็นปัญหาในประเทศที่มีแดดจัดตลอดทั้งปี เช่น ประเทศไทย อาการแสดงของฝ้ามักจะพบเป็นปื้นสีน้ำตาล หรือ สีเทา กระจายอยู่เท่ากันทั้ง 2 ข้าง ของใบหน้า ที่พบได้บ่อย คือ บริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง หน้าผาก บริเวณเหนือริมฝีปาก จมูก และคาง

เนื่องจากฝ้าพบในบริเวณใบหน้า และอาจกระจายออกเป็นบริเวณกว้างทำให้สามารถมองเห็นได้ชัดเจน ไม่สามารถหายได้เอง แต่จะเข้มขึ้นถ้าไม่ได้รับการรักษา ดังนั้นจึงอาจมีปัญหาต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านสภาวะทางจิตใจและสังคม สำหรับฝ้าที่เกิดในระหว่างการตั้งครรภ์ หรือรับประทานยาคุมกำเนิด ภายหลังการคลอดหรือหยุดรับประทานยา ฝ้าจะค่อยๆ จางหายไป แต่บางรายอาจจะหายไปไม่หมดเนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นที่ร่วมกันทำให้เกิดฝ้าได้

สำหรับการรักษานั้นโดยทั่วไปแบ่งได้เป็น 2 แบบ[1] คือ

1. หลีกเลี่ยงและแก้ไขสาเหตุ
2. ทำให้ผื่นสีจางลงโดยใช้ยา หรือใช้ surgical procedures ซึ่งการใช้ surgical procedures นี้ มีผลแทรกซ้อนข้างเคียงมาก และต้องทำโดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางเท่านั้น

สำหรับการใช้ยาทาชนิดต่างๆ ในปัจจุบันมีอยู่หลายชนิด แต่ก็ยังไม่มียาที่ได้ผลดีและปลอดภัย เช่น Hydroquinone ออกฤทธิ์ลดการสังเคราะห์เม็ดสี โดยยับยั้งการทำงานของเอนซัยม์ tyrosinase แต่ยาตัวนี้จะระคายเคืองต่อผิวหนัง และอาจเกิดด่างขาวบริเวณที่ทาได้ นอกจากนี้ถ้าใช้นานอาจทำให้เกิดภาวะ ochronosis และ colloid millium ในบริเวณที่ทายาได้อีกด้วย[2, 3]

Retinoic acid ออกฤทธิ์เร่งให้เซลล์ผิวหนังชั้นบน ลอกหลุดออกแต่ยาตัวนี้จะให้ผลช้าและอาจจะทำให้ระคายเคืองหน้าได้

Topical corticosteroid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน แต่ถ้าใช้ชนิดที่มีฤทธิ์แรงหรือใช้เป็นเวลานาน ก็จะพบภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น ทำให้ผิวหนังบริเวณที่ทายาบางลงหลอดเลือดขยายตัว และเกิดสิวได้

Azelaic acid ต้องใช้ยาในระดับความเข้มข้นที่สูงเพื่อที่จะรักษาฝ้า และต้องใช้ในระยะเวลานาน นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียง คือ แสบและคันในบริเวณที่ทายา

ตัวยาอื่นๆ เช่น กรด kojic, arbutin เป็นสารเคมีใหม่ที่ผลิตออกมาเพื่อรักษาฝ้า แต่ผลการรักษายังไม่มีการยืนยันที่แน่นอน[4, 5]

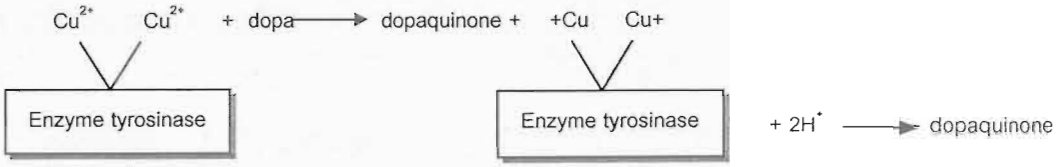
เป็นที่ทราบกันแล้วว่า ไวตามินซี (ascorbic acid) มีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน โดยไป reducing orthoquinones ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ แต่ข้อด้อยของไวตามินซี คือจะสลายตัวอย่างรวดเร็วและไม่คงตัวในสารละลาย จึงไม่นิยมนำมาใช้เป็นสารฟอกสีหรือลดรอยดำ ได้มีการพัฒนาสารตัวใหม่ขึ้น คือ Magnesium L – Ascorbyl – 2 Phosphate (VC – PMG) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ที่คงตัวของไวตามินซี

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ. 1950 Lerner และ Fitzpatrick[6] ได้รายงานการค้นพบเม็ดสีเมลานินในมนุษย์ โดยการใช้ Raper schema พบว่าการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน ในมนุษย์เป็นแบบ mammalian-copper containing aerobe oxidase มีการ oxidation ของ tyrosine ไปเป็น DOPA และ DOPA เป็นเม็ดสีเมลานิน โดยปฏิกิริยาเหล่านี้จะมีเอนซัยม์ tyrosinase เป็นตัวสำคัญ โดยจะสร้างขึ้นในเมลาโนซัยท์ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่บริเวณของชั้นผิวหนังกำพร้าซึ่งติดกับชั้นหนังแท้ และเชื่อว่าเป็นตำแหน่งในการเกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน สำหรับเม็ดสีเมลานินจะอยู่ใน cytoplasm ของเซลล์ ปฏิกิริยาของ tyrosinase เอนซัยม์ เหล่านี้ต้องการทองแดง (copper) เป็นส่วนประกอบสำคัญ การยับยั้งที่ tyrosinase จะมีผลทำให้ลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาของ tyrosine-tyrosinase และ DOPA-tyrosinase ลง ซึ่งจะมีผลยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินด้วย โดยสารที่มีผลต่อการยับยั้งปฏิกิริยาเหล่านี้ได้แก่

1. สารทองแดง ในหลอดทดลองพบว่าถ้าขาดสารทองแดงหรือมีสารจับสารทองแดงเอาไว้ปฏิกิริยาของ tyrosinase จะเกิดขึ้นไม่ได้ สารที่สามารถจับสารทองแดงและใช้บ่อย ได้แก่

สารประกอบที่มี organic sulfur นอกจากนี้แล้วยังพบว่าสารนี้สามารถจับทองแดงในสิ่งมีชีวิตได้ด้วย ทำให้ tyrosinase เอนซัยม์ ทำงานไม่ได้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงบทบาทของสารทองแดงในปฏิกิริยาของ tyrosinase[6]

2. Competitive inhibitors สารเหล่านี้จะแย่งจับกับ tyrosine ทำให้เกิดการยับยั้งปฏิกิริยา tyrosine-tyrosinase และ DOPA-tyrosinase แต่การทำงานเหล่านี้พบเฉพาะในหลอดทดลองเท่านั้น

3. สารหรือสภาวะที่ไปทำให้การเกิด tyrosine oxidation นานขึ้น ถ้าช่วงเวลาของการเกิดปฏิกิริยา tyrosine-tyrosinase นาน การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินก็จะช้าออกไป แต่สารที่มีผลเช่นนี้ยังไม่พบชัดเจนในสิ่งมีชีวิต

4. สารที่เข้าไปจับกับ orthodihydroxy group ซึ่งเป็นตัวสำคัญต่อ metabolism ของ DOPA จะทำให้ขบวนการ oxidation ของ DOPA เกิดขึ้นต่อไปไม่ได้

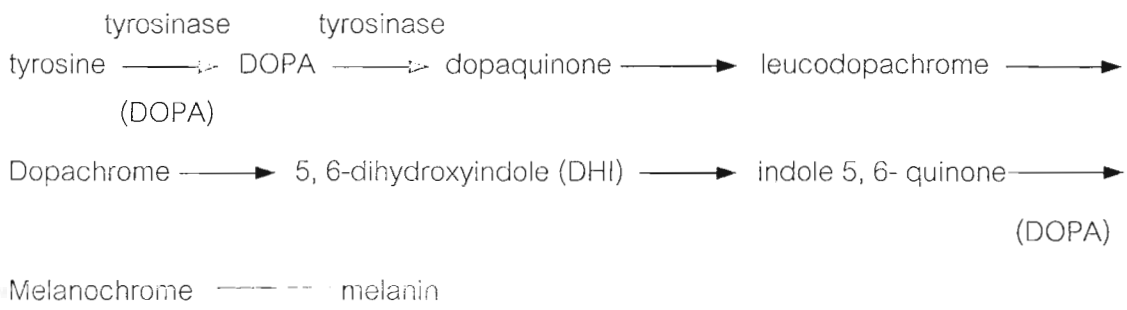
5. จากหลอดทดลองพบว่า ในขบวนการสังเคราะห์เมลานิน เมื่อมาถึงขั้นตอนของ DOPA แล้ว DOPA จะถูก oxidize เป็น DOPA –quinone ถ้ามีการกำจัด DOPA-quinone นี้ออกไปจากปฏิกิริยา ขบวนการสังเคราะห์เมลานินก็จะถูกยับยั้งไป แต่การยับยั้งเหล่านี้พบในเฉพาะในหลอดทดลอง

6. ในการยับยั้งการสังเคราะห์เมลานินอาจจะใช้สารที่มีผลต่อ orthoquinone ทำให้ orthoquinone ออกฤทธิ์ไม่ได้ เช่น ไวตามินซี ทำให้ปฏิกิริยาของ tyrosinase ต่อ tyrosine หรือ DOPA เกิดขึ้นไม่ได้

7. hydroquinones มีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์เมลานินทั้งในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต โดยจะมีผลต่อเอนซัยม์ tyrosinase

นอกจากนี้แล้วพบว่าการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิยังเป็นการเร่งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน โดยจะไปเร่งปฏิกิริยาเอนซัยม์ oxidation ของ tyrosine โดยตรง และมีผลในการเพิ่มอัตราของการเกิด sulfhydryl group oxidation ด้วย

ดังที่ทราบอยู่แล้วว่า ขบวนการเริ่มแรกในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินมี 2 ขั้นตอน คือ 1. เปลี่ยน tyrosine ไปเป็น DOPA และ 2. เปลี่ยน DOPA ไปเป็น DOPA - quinone ซึ่งทั้ง 2 ขั้นตอนต้องอาศัยเอนซัยม์ tyrosinase ส่วน DOPA จะทำหน้าที่เป็น cofactor ในการ oxidation tyrosine ไปเป็น DOPA (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน[6]

ในปี ค.ศ. 1982 Kornor A. และคณะ[7] ได้รายงานผลของเอนซัยม์ tyrosinase ว่ามีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยทดสอบผลของ tyrosinase ในการเปลี่ยน tyrosine ไปเป็น DOPA พบว่า tyrosinase ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะ catalyze ปฏิกิริยาได้ 3 ปฏิกิริยา คือ

1. เปลี่ยน tyrosine ไปเป็น DOPA หรือเรียกว่า hydroxylation of a monophenol
2. เปลี่ยน DOPA ไปเป็น dopaquinone หรือเรียกว่า dehydrogenation of a catechol
3. เปลี่ยน 5, 6 - dihydroxyindole ไปเป็น melanochrome หรือเรียกว่า dehydrogenation of a dihydroxyindole ซึ่งปฏิกิริยา 1 กับ 3 ต้องการ DOPA เป็น cofactor ส่วนปฏิกิริยาที่ 2 ใช้ DOPA เป็น substrate

ปี ค.ศ. 1992 Darr D. และคณะ[8] ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของไวตามินซีชนิดทาในการป้องกันอันตรายจากรังสีอัลตราไวโอเลตในผิวหนังของหนูทดลอง โดยใช้ไวตามินซีที่มีความเข้มข้นร้อยละ 10 (10% L-ascorbic acid) ทาที่ผิวก่อนฉายรังสีอัลตราไวโอเลตบี พบว่าผิวของหนูมีเซลล์ที่ตายจากรังสีลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับบริเวณที่ไม่ทายา และจากการตรวจวัดปริมาณไวตามินซีในผิวหนังหลังทายาพบระดับยาประมาณ 4 ถึง 40 เท่า เมื่อเทียบกับบริเวณที่ไม่ได้ทายา

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปี ค.ศ. 1993 Kameyama K. และคณะ[9] พบว่าไม่เฉพาะแต่ tyrosinase เท่านั้นที่ก่อให้เกิด melanin forming activity แต่ tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) ก็สามารถก่อให้เกิดปฏิกิริยาได้เช่นกัน โดยผลการทดลองพบว่า tyrosinase, TRP-1 และ TRP-2 จะร่วมกันในการควบคุมการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

ในปี ค.ศ. 1996 Kameyama K. และคณะ[10] ได้ทำการศึกษาในหลอดทดลองและในมนุษย์เกี่ยวกับการซึมผ่าน การดูดซึมของสาร VC-PMG (Magnesium L-Ascorbyl-2 Phosphate) เมื่อทาบนผิวหนัง และผลของสารต่อการสังเคราะห์เมลานินใน human melanoma cells พบว่า VC-PMG สามารถยับยั้งการสังเคราะห์เมลานินได้ และพบว่าสารนี้มีการดูดซึมผ่านผิวหนังกำพร้าและคงอยู่ในผิวหนังร้อยละ 1.6 หลังการทายา 48 ชั่วโมง และพบว่าบริเวณที่ทายามีผิวขาวขึ้น

แต่การทดลองนี้ไม่ได้มีกลุ่มควบคุมเป็นตัวเปรียบเทียบ ไม่มีการควบคุมหรือกำจัดปัจจัยรบกวนออกไป เช่น เพศ การตั้งครรภ์ หรือการรับประทานยาคุมกำเนิด ซึ่งสาเหตุทั้งหมดนี้ถือว่าเป็นข้อบกพร่องของการทดลอง

ในปี ค.ศ. 1996 Austria R. และคณะ[11] ได้ทำการศึกษาการคงสภาพของ ไวตามินซี และอนุพันธ์ คือ ascorbyl palmitate และ magnesium ascorbyl phosphate (VC-PMG) หลังจากทำให้เจือจางด้วยสารละลายที่เหมาะสม ผลการทดลองพบว่าอนุพันธ์ของไวตามินซีทั้ง 2 ชนิด มีความคงสภาพมากกว่าไวตามินซี และพบว่าการมี phosphoric ใน 2 ตำแหน่ง สามารถที่จะป้องกันการแตกตัวได้มากกว่า ดังนั้น VC-PMG จึงเป็นอนุพันธ์ของไวตามินซีที่คงสภาพ

ในปี ค.ศ. 1996 Colven RM. และคณะ[12] ได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ระดับของไวตามินซีชนิดทา (ascorbyl palmitate และ phosphate) สามารถซึมผ่านเข้าผิวหนังได้ดี โดยสามารถตรวจพบ L-ascorbate ในชั้นผิวหนังกำพร้าและหนังแท้ และไวตามินซีที่นำมาใช้นี้มีความคงตัวอยู่เป็นเวลาประมาณ 6 เดือน และเมื่อศึกษาในผิวหนังของคน พบว่า หลังจากที่ทายาไป 24 ชั่วโมง ยังคงตรวจพบปริมาณสารในผิวหนังอยู่ประมาณร้อยละ 20 นอกจากนี้ยังพบว่า palmitic esters ของไวตามินซี มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่เป็นกลาง ดังนั้นเมื่อใช้ยานี้ทาไปที่ผิวหนังจะไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง

ปี ค.ศ. 1996 Morisaki K. และคณะ[13] พบว่าอนุพันธ์ hydrophillic ของไวตามินซี 2-0-(5-hydroxy-4H-pyran-4-one-2-methyl)-L-ascorbic acid มีการคงตัวอยู่ได้ค่อนข้างดี และมีผลในการยับยั้ง tyrosinase ซึ่งเป็นเอนซัยม์ สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์เมลานิน

ในปี ค.ศ. 1996 Kobayashi S. และคณะ[14] ได้ทำการทดลองเพื่อดูประสิทธิภาพของการป้องกันอันตรายที่เนื่องมาจากรังสีอัลตราไวโอเลตบี โดยใช้ magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไวตามินซี โดยรังสีอัลตราไวโอเลตบีจะทำให้เกิด lipid peroxidation และการอักเสบในชั้นผิวหนัง พบว่า VC-PMG จะเปลี่ยนเป็นไวตามินซีเมื่อผ่านชั้นผิวหนังกำพร้าและในซีรั่ม สามารถป้องกันอาการอักเสบที่เกิดขึ้นจากรังสีอัลตราไวโอเลตบีได้

ในปี ค.ศ. 1996 Miyai E. และคณะ[15] พบว่า มนุษย์ต้องสัมผัสกับรังสีแดดอยู่ตลอดเวลา โดยเฉพาะรังสีอัลตราไวโอเลตบี ซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบของผิวหนัง การศึกษาค่าความสามารถของอนุพันธ์ของไวตามินซี ascorbic acid 2-0-alpha-glucoside (AA-2G) ในการลดอันตรายของผิวหนังจากรังสีอัลตราไวโอเลตบี โดยใช้ human keratinocyte cell line พบว่าไวตามินซีสามารถป้องกันอันตรายจากรังสีได้อย่างมีนัยสำคัญ มีการลดลงของจำนวน surviving cells ที่สัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเลตบี โดยใช้วิธีตรวจวัดแบบ neutral red-uptake assay และพบว่าการหลั่ง lactate dehydrogenase จาก cell membrane ที่โดนทำลายโดยรังสีอัลตราไวโอเลตบี จะถูกยับยั้งได้ด้วย AA-2G และเมื่อสัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเลตบี AA-2G จะไปลดจำนวนของเซลล์ที่ตายจากการแตกสลายของนิวเคลียสและลดเซลล์ในระยะ G1 และระยะ S ดังนั้น AA-2G จึงมีความสามารถในการป้องกันการเสียหายของผิวหนังของผู้ป่วยจากรังสีแดดได้

ปี ค.ศ. 1996 Darr D. และคณะ[16] พบว่าไวตามินซีและไวตามินอี ชนิดทาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยากันแดดได้ การทดลองนี้ทำในผิวหนังของหนูพบว่าไวตามินซีช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยากันแดด โดยพบจำนวนเซลล์ที่ตายจากรังสีลดลงและประสิทธิภาพการป้องกันรังสีเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกันทั้งไวตามินซีและอี การทดลองสรุปว่า สารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมีความสามารถในการป้องกันอันตรายจากรังสี และช่วยเสริมประสิทธิภาพของยากันแดด

จากการศึกษาทดลองที่ผ่านมาเกี่ยวกับการใช้ยาทารักษาฝ้า ในการประเมินความเข้มขึ้นหรือจางลงของสีผิวนั้น[17] พบว่า วิธีต่างๆ ที่ใช้ในการวัดความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ส่วนมากจะใช้การประเมินด้วยลักษณะอาการทางคลินิก โดยให้ผู้ป่วยเป็นผู้สังเกตถึงการเปลี่ยนแปลงของสีผิวของผู้ป่วยเอง แล้วให้คะแนนไว้ว่า ดีขึ้น, เท่าเดิม หรือว่าแย่ลง ร่วมกับการประเมินของผู้ให้การรักษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของสีตามระยะเวลา จากการตรวจผู้ป่วยหรือจากภาพถ่าย นอกจากนี้ยังมีการใช้เครื่องวัดสีเข้ามาช่วย แล้วนำค่าที่วัดได้ในแต่ละครั้งของการติดตามผลการรักษามาเปรียบเทียบกัน ตัวอย่างเช่น

- การทดลองของ Pathak MA. และคณะ[18] ในปี ค.ศ. 1986 ใช้กรด retinoic ทาฝ้า ใช้การประเมินโดยรูปภาพ และการให้คะแนนเปรียบเทียบผลการรักษาของทั้งแพทย์และผู้ป่วย

- การทดลอง Griffith CE. และคณะ[19] ในปี ค.ศ. 1993 ใช้กรด retinoic ทาฝ้า มีการประเมินโดยใช้เครื่องวัดเม็ดสี, รูปถ่าย และการให้คะแนนเปรียบเทียบของทั้งแพทย์และผู้ป่วย ก่อนและหลังการรักษา

- การทดลองของ Candance K. และคณะ[20] ในปี ค.ศ. 1994 ใช้กรด retinoic ทาฝ้า ใช้การประเมินโดยเครื่องวัดเม็ดสี, การให้คะแนนโดยแพทย์และผู้ป่วยถึงการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีที่เกิดขึ้น ร่วมกับการเปรียบเทียบภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษา

- การทดลอง Garcia A. และคณะ[21] ในปี ค.ศ. 1996 ใช้วิธีประเมินโดยอาศัยรูปถ่ายเปรียบเทียบใบหน้า 2 ด้านที่ได้ยาต่างกัน คือ hydroquinone (HQ) และกรด kojic

- การทดลองของ Kameyama K. และคณะ[10] ในปี ค.ศ. 1996 ใช้สาร VC-PMG ทาฝ้า ใช้การประเมินโดยเครื่องวัดเม็ดสี

- การทดลองของ Lim JTE. และคณะ[22] ในปี ค.ศ. 1997 ใช้กรด glycolic ลอกผิวหนังกำพร้าด้านบนบริเวณใบหน้าที่เป็นฝ้า ใช้การประเมินผลโดยอาศัยภาพถ่ายร่วมกับการประเมินโดยผู้ป่วยและแพทย์ ถึงการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษาแล้วให้ไว้เป็นคะแนน

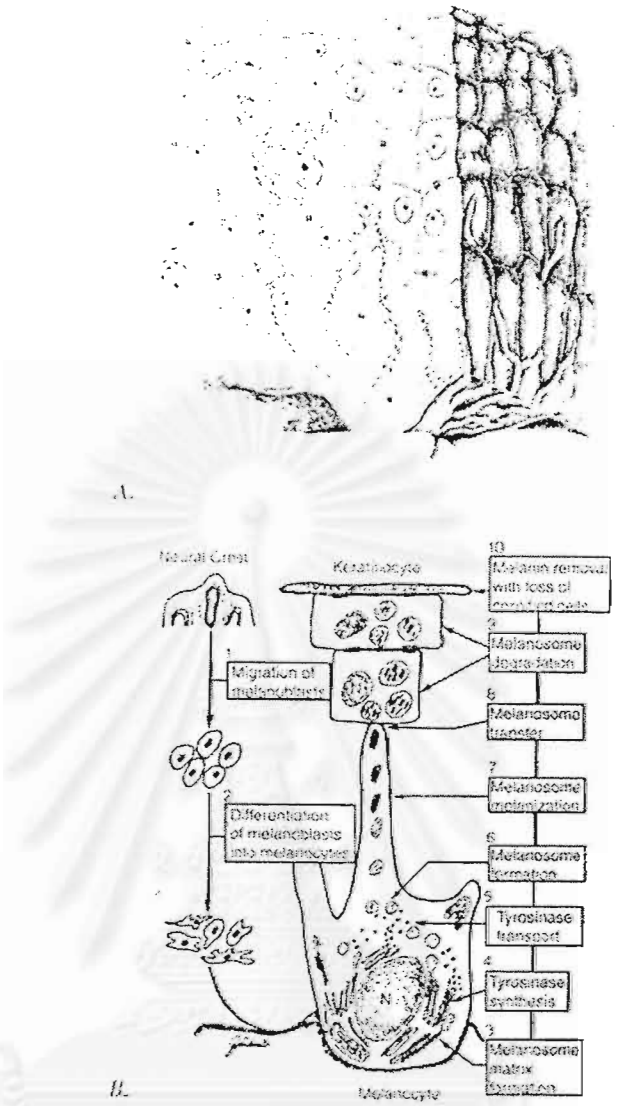
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2
สีผิวของมนุษย์

มนุษย์มีเม็ดสีเมลานิน (melanin pigment) อยู่ในผิวหนัง ผม และดวงตา โดยสีที่จางที่สุดจะเห็นเป็นสีเกือบขาว ส่วนสีที่เข้มที่สุดคือสีน้ำตาลเข้มหรือสีดำ ความแตกต่างของสีผิวเหล่านี้ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ เช่น คนเอเชียสีผิวจะออกเป็นสีน้ำตาล หรือสีเหลืองอมน้ำตาล ปริมาณและชนิดของเม็ดสีเมลานิน รวมทั้งโครงสร้างทางเคมีของเม็ดสีเมลานินมีบทบาทสำคัญในการกำหนดสี ไม่ใช่จำนวนของเมลาโนซัยท์ (melanocyte) ซึ่งเป็นที่สังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน[23]

ในมนุษย์เมลาโนซัยท์มีต้นกำเนิดมาจาก neural crest ตัวเมลาโนซัยท์เองจะมีการสังเคราะห์สารต่างๆ เกิดขึ้นภายในเซลล์ เช่น สังเคราะห์เอนซัยม์ tyrosinase ที่ใช้ในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลาโนโซม (melanosome) เมลาโนซัยท์ dendrite ที่ยื่นอยู่ในชั้น malpighian ของผิวหนัง เพื่อส่งเมลาโนโซมไปยังเซลล์เคอราติโนซัยท์ (keratinocyte) ที่อยู่ข้างเคียง เรียกการอยู่ร่วมกันของเมลาโนซัยท์กับกลุ่มของเคอราติโนซัยท์นี้ว่าเป็น "หน่วยของการสร้างเม็ดสีเมลานิน" (epidemal melanin unit), (รูปที่ 3) โดยเมลาโนซัยท์ 1 ตัว จะส่งเมลาโนโซมให้เคอราติโนซัยท์ที่อยู่ล้อมรอบได้ 36 ตัว เมื่อศึกษาลักษณะของเมลาโนซัยท์ จะพบว่าเมลาโนซัยท์เป็น secretory cell มี RER (rough endoplasmic retienlum), golgi complex และเมลาโนโซม นิวเคลียสมีลักษณะกลมหรือรี[24]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

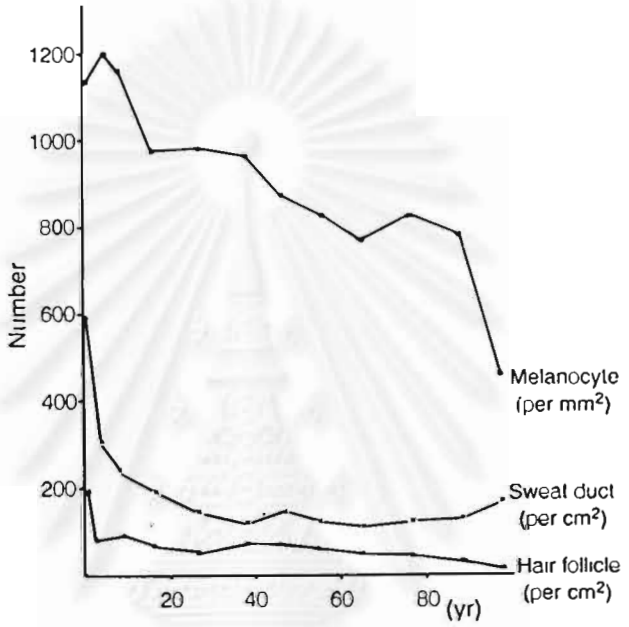


A. Epidermal melanin unit. Relation of a basal melanocyte, "high-level" Langerhans cells, and keratinocytes in mammalian epidermis. (*From Quevedo WC Jr: The Morphologic control of color in mammals. Am Zoll 9:531, 1969.*) B. Morphologic and metabolic pathway of epidermal melanin pigmentation. Also shown is migration of melanocyte precursors from neural crest to the skin and differentiation of melanocytes within the epidermis. [25]

รูปที่ 3 แสดงหน่วยของเม็ดสีเมลานิน

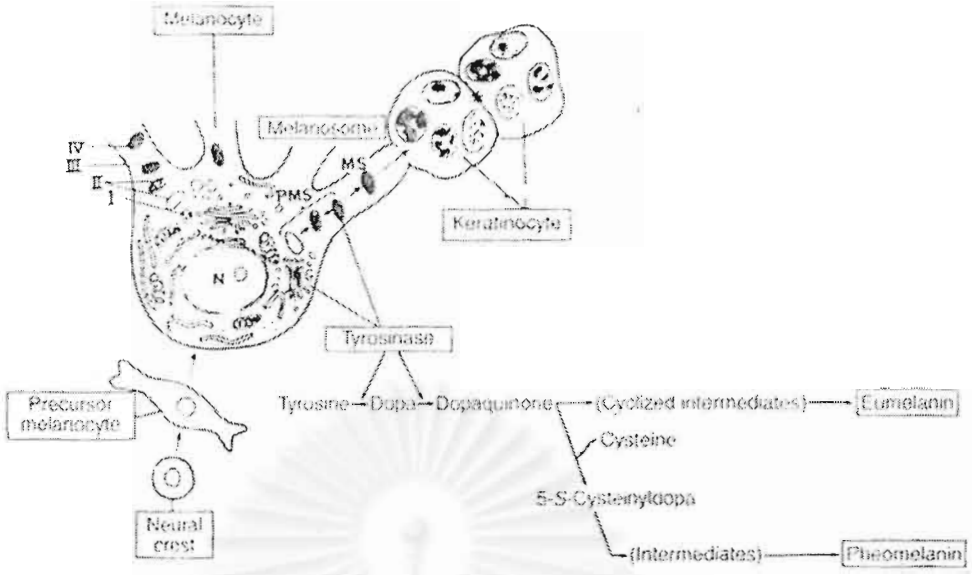
จะพบเมลาโนซัยท์จำนวน 2000 ตัว หรือมากกว่าที่บริเวณศีรษะหรือแขนส่วนนอกที่สัมผัสกับแสงแดด และจะพบเมลาโนซัยท์ประมาณ 1000 ตัวในบริเวณอื่นของร่างกาย

โดยจำนวนเมลาโนซัยท์จะพบเท่ากันในทุกเชื้อชาติ แต่จะต่างกันในความสามารถของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและเมลาโนโซม ทั้งในสภาวะปกติและสภาพที่ถูกกระตุ้นด้วยแสงแดด เช่น เมลาโนซัยท์ในคนสีผิวเข้ม สีผิวจะเข้มขึ้นได้ง่ายกว่าเมื่อสัมผัสแสงเพราะสามารถสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและส่งสีเมลานินต่อไปยังเซลล์รอบได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่า สีผิวจะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุและการสัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเลต โดยจะพบว่าผิวหนังที่ไม่สัมผัสรังสีอัลตราไวโอเลตจำนวนของเมลาโนซัยท์จะลดลงร้อยละ 8-10 ทุกๆ อายุที่เพิ่มขึ้น 10 ปี (รูปที่ 4)[26]



รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเมลาโนซัยท์ตามช่วงอายุ[27]

ในเมลาโนโซมของผิวหนังที่ปกติจะมีเม็ดสีเมลานินอยู่หนาแน่น เม็ดสีเมลานินมีอยู่ 2 ชนิด คือ สีเหลืองแดง (pheomelanin) และสีน้ำตาลดำ (eumelanin) ทั้ง 2 ชนิดของเมลานินจะมีต้นกำเนิดจาก tyrosine เปลี่ยนเป็น DOPA และ DOPA - quinone โดยเอนซัยม์ tyrosinase หลังจากขั้นตอนนี้ ถ้า DOPA - quinone ร่วมกับ cysteine ก็จะเกิดเป็น pheomelanin แต่ถ้าไม่มีสาร cysteine DOPA - quinone จะรวมกันเป็น eumelanin (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แสดงหน่วยของเม็ดสีเมลานินและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน[27]

ในสีผิวที่แตกต่างกันจำนวนของเมลาโนซัยท์จะเท่ากันแต่แตกต่างกันที่เมลาโนโซม โดยในคนผิวขาว เมลาโนโซมจะมีขนาดเล็กและอยู่เป็นกลุ่ม (aggregate) ส่วนคนผิวคล้ำถึงดำ เมลาโนโซมจะมีขนาดยาวและใหญ่กว่าอยู่กระจัดกระจาย (nonaggregate)

สีผิวของมนุษย์จะแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด ตามตัวแปรมาตรฐาน 2 ตัว คือ สีผิวพื้นฐานตามเชื้อชาติ (constitution skin color) และสีผิวจากการตอบสนองรังสีอัตราไวโอเลต (facultative skin color tanning) (ตารางที่ 1)[28, 29]

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์

Functional skin types (Fitzpatrick classification)

Skin Type	History	Examples
I	Always burns, never tans	Celts, Scots; red hair and freckles
II	Always burns, tans minimally	Blue eyed Caucasians, Scandinavians
III	Burns moderately, tans gradually	
IV	Rarely burns, tans well	Darker Caucasians
V	Burns minimally, tans well	Mediterranean peoples, Middle Eastern, Latin American
VI	Never burns, deeply brown	African peoples, Australian natives

[From Cripps, DJ Natural and artificial photoprotection, *J. Invest. Dermatol. 77: 154-157, 1981.*][30]

หน้าที่ของเม็ดสีเมลานินที่สำคัญคือ ช่วยป้องกันแสงแดด โดยเม็ดสีเมลานินในชั้นของหนังกำพร้า จะดูดซับรังสีอัลตราไวโอเลต การวัดค่าความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตของเม็ดสีเมลานิน (sun protective factor = SPF) มีค่า 1.5 ถึง 2 ซึ่งหมายความว่าผิวหนังที่มีเม็ดสีเมลานินจะสามารถรับรังสีอัลตราไวโอเลต โดยไม่ก่อให้เกิดผิวไหม้ (sunburn) ได้นานกว่าผิวที่ไม่มีเม็ดสีเมลานิน 1.5 – 2 เท่า[31]

จากการศึกษาพบว่าหลังจากอายุ 30 ปี ความหนาแน่นของเมลาโนซัยท์ที่ผิวจะลดลงประมาณร้อยละ 10 ต่อปี ทำให้สีผิวของคนสูงอายุจางลง นอกจากนี้แล้วปัจจัยที่มีผลต่อสีผิวอีกก็คือ เพศและฮอร์โมน โดยพบว่าเพศหญิงจะมีสีผิวที่เข้มขึ้นในช่วงเวลาก่อนที่จะมีประจำเดือน เช่นเดียวกับคนที่ตั้งครรภ์จะมีสีผิวที่เข้มขึ้นในหลายแห่ง เช่น ใบหน้า อวัยวะเพศ และท้องแขน รวมทั้งเกิดเป็นฝ้าขึ้นและฝ้าจะจางลงได้เองหลังคลอดบุตร การเปลี่ยนแปลงนี้เป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และโปรเจสเตอโรน (progesterone) นอกจากนี้ยังพบฝ้าในบุคคลที่รับประทานยาคุมกำเนิดหรือฮอร์โมนเอสโตรเจนด้วย[32]

ความผิดปกติของสีผิวชนิดเข้มขึ้น มีสาเหตุการเกิดได้ 4 ประการ[33, 34] ดังนี้

1. จำนวนของเม็ดสีเมลานินผิดปกติไป ถ้ามีการเพิ่มจำนวนขึ้นของเม็ดสีเมลานินในผิวหนัง เรียกว่า hypermelanosis การเพิ่มขึ้นของจำนวนนี้จะให้สีที่มองเห็นแตกต่างกันไปตามแต่ระดับของที่เม็ดสีอยู่ เช่น ถ้าเกิดขึ้นบริเวณผิวหนังกำพร้าเราจะเห็นเป็นสีน้ำตาล แต่ถ้าความผิดปกตินั้นเกิดขึ้นในชั้นหนังแท้จะทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นมองเห็นเป็นสีอมน้ำเงิน ความผิดปกติจากจำนวนของเม็ดสีเมลานินนี้มีขบวนการเกิดอยู่ 2 อย่าง คือ

1.1 epidermal melanocytic hypermelanosis เป็นการเพิ่มจำนวนของเมลาโนซัยท์ ทำให้มีการผลิตปริมาณของเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นตามมา

1.2 epidermal melanotic hypermelanosis ความผิดปกติชนิดนี้จะเกิดที่ตัวเม็ดสีเมลานินเองโดยจะมีการเพิ่มการสังเคราะห์ หรือว่าลดลงของการทำลาย โดยที่จำนวนของเมลาโนซัยท์ยังคงปกติ (รูปที่ 6)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

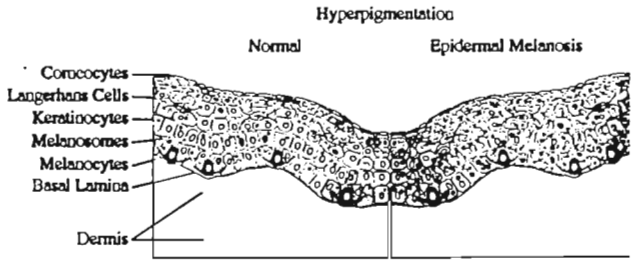


Fig. Epidermal melanosis.

รูปที่ 6 แสดงความผิดปกติของจำนวนเม็ดสีเมลานิน[34]

2. ความผิดปกติของการกระจายของเม็ดสีเมลานิน ความผิดปกติชนิดนี้เกิดขึ้นได้ 2 ขบวนการ คือ

2.1 dermal melanocytosis เกิดจากการอยู่ผิดที่ของเมลาโนซัยท์ ปกติเมลาโนซัยท์จะอยู่ในชั้นหนังกำพร้า แต่ในสภาวะนี้เมลาโนซัยท์จะลงมาอยู่ที่ชั้นหนังแท้มีการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน แต่จะไม่มีการส่งเมลาโนโซมไปยังเคอราติโนซัยท์หรือเซลล์ข้างเคียงอื่นๆ (รูปที่ 7)

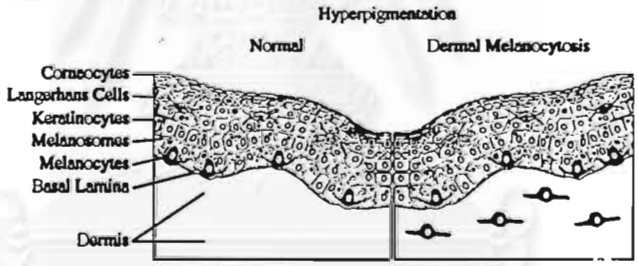


Fig. Dermal melanocytosis.

รูปที่ 7 แสดงความผิดปกติจากการกระจายของเม็ดสีเมลานิน[34]

2.2 dermal melanosis เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากเม็ดสีเมลานินตกลงมาในชั้นหนังแท้

3. การที่สารจากภายในหรือภายนอกร่างกายอยู่ผิดที่ในผิวหนัง เช่น ยาบางชนิด, สาร porphyrin โดยสารเหล่านี้จะก่อให้เกิดความผิดปกติของสีผิวขึ้นได้หลายขบวนการ เช่น ทำให้ผิวหนังตอบสนองไวต่อแสงมากขึ้น หรือไปกระตุ้นให้เมลาโนซัยท์ทำงานมากขึ้นโดยตรง การได้รับ

ยาและโลหะหนักบางชนิดที่อาจมาเกาะอยู่ตามชั้นของผิวหนัง ทำให้สีผิวเข้มขึ้น รวมทั้งการสักสีต่างๆ ทำให้มีสีลงมาอยู่ในชั้นหนังแท้ เป็นต้น (รูปที่ 8)

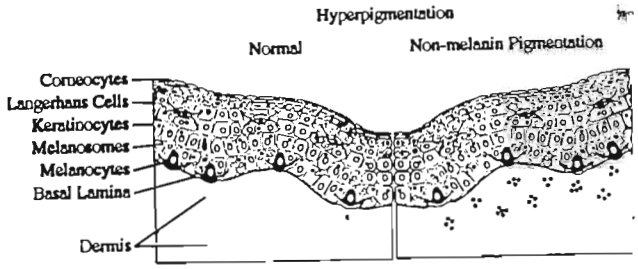


Fig. Hyperpigmentation caused by exogenous or endogenous chemical and metals.

รูปที่ 8 แสดงถึงสีผิวที่เข้มขึ้นจากสารที่ก่อให้เกิดสีมาอยู่ที่ผิวหนัง[34]

4. ความผิดปกติที่เกิดจากการหนาตัวขึ้นของหนังกำพร้า ทำให้การผ่านของแสง การกระจายของแสงเปลี่ยนแปลงไป และจากแนวของเม็ดสีเมลานิน (column of melanin) ที่หนาขึ้น ทำให้มีการดูดซับแสงมากขึ้น (รูปที่ 9)

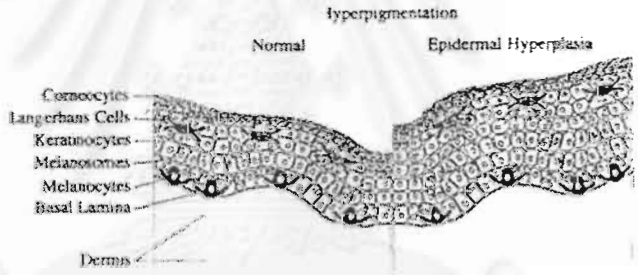


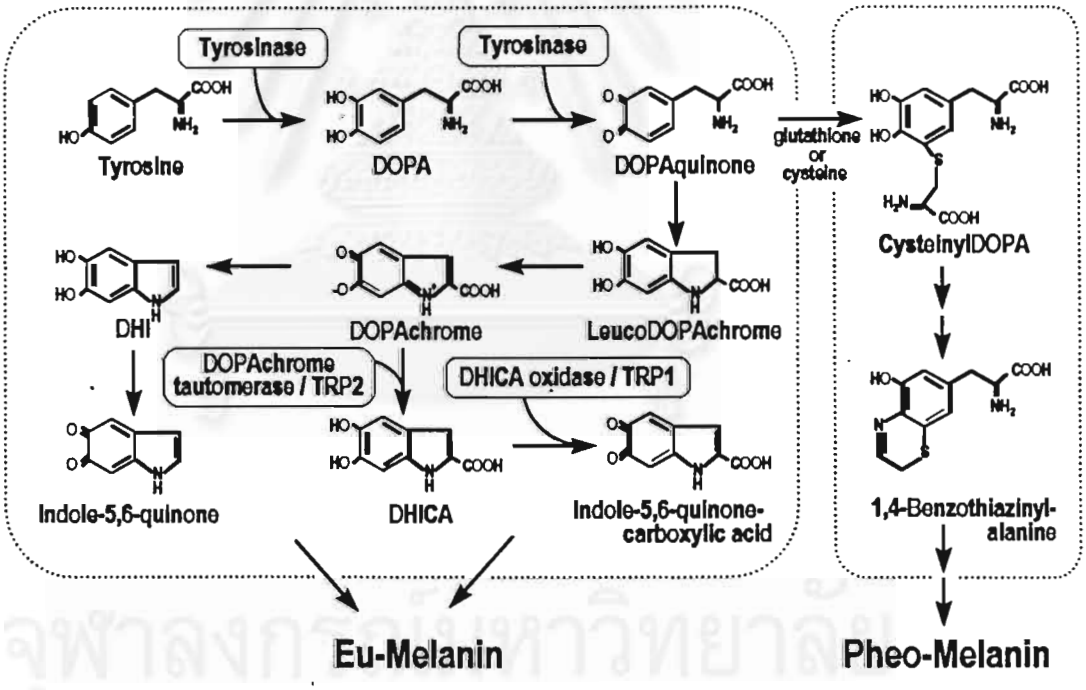
Fig. Skin darkening caused by epidermal thickening.

รูปที่ 9 แสดงการหนาตัวขึ้นของหนังกำพร้า[34]

นอกจากการดูสีผิวหนังด้วยแสงธรรมดา (visible light) แล้วเรายังใช้แสง Wood's light แยกว่าผิวคล้ำเกิดจากเม็ดสีที่ผิดปกติสะสมในชั้นใดของผิวหนัง Wood's light เป็นรังสีอัลตราไวโอเลต เอ ซึ่งมีช่วงคลื่นเฉลี่ยอยู่ที่ 365 นาโนเมตร โดยใช้แสงนี้ตรวจผิวหนังในห้องมืด ผิวหนังจะสะท้อนแสงจากเครื่องมาเข้าตาเรา ถ้าเม็ดสีเมลานินเพิ่มจำนวนมากขึ้นในชั้นหนังกำพร้าจะดูดแสงนี้ไว้ สีของผิวหนังจึงเข้มขึ้นกว่าเดิม แต่ถ้าเม็ดสีเมลานินเพิ่มจำนวนขึ้นในชั้นหนังแท้ เมื่อฉายแสงจะพบว่าสีของผิวหนังบริเวณดังกล่าวไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจด้วยแสงธรรมดา

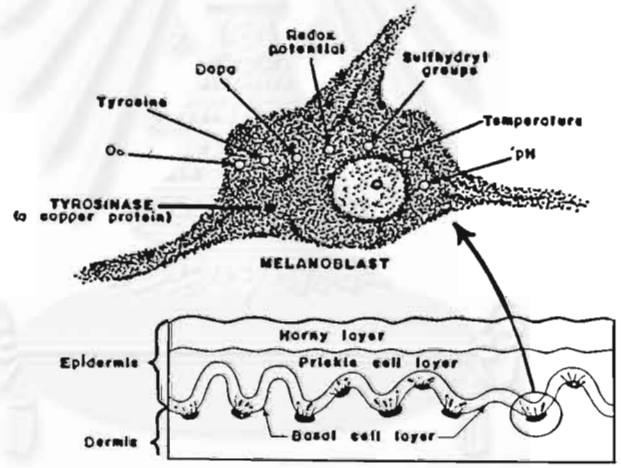
การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าโครงสร้างทางเคมีของเม็ดสีเมลานินในผิวหนังของมนุษย์ที่มีอยู่ 2 ชนิด คือ pheomelanin และ eumelanin โดย eumelanin จะเป็นตัวที่สำคัญต่อสีผิว พบว่า tyrosinase เป็นเอนซัยม์ที่สำคัญในกระบวนการเกิด eumelanin (เมลานินสีดำหรือสีน้ำตาล) โดย L-tyrosine จะถูก oxidize ไปเป็น L-3, 4-dihydroxyphenyl-alanine (DOPA) แล้วถูก oxidize ต่อไปเป็น DOPA - quinone ซึ่งจะกลายเป็น leuco DOPA chrome และ DOPA chrome ตามลำดับ หลังจากนั้น DOPA chrome จะมีการเปลี่ยนแปลงไปใน 2 ทิศทาง คือ 1. decolorization อย่างช้าๆ ไปเป็น DHICA (5, 6-dihdroxyindole-2 carboxylic acid) หรือ 2. ในภาวะที่มีออกซิเจน DOPA chrome จะเสีย carboxy group ไปกลายเป็น DHI (5, 6-dihydroxy indole) แล้วถูก oxidize ต่อไปเป็น indole-5, 6-quinone และเป็น melanochrome ส่วนการเกิด Pheomelanin (เมลานินสีเหลืองหรือสีแดง) ต้องการ glutathione และ/หรือ cysteine เพื่อเปลี่ยน DOPA quinone ไปเป็น alanyl-hydroxy-benzothiazine subunits ต่อไป (รูปที่ 10)



รูปที่ 10 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์และโครงสร้างของเม็ดสีเมลานิน[29]

tyrosinase เป็น copper-binding transmembrane glycoprotein อยู่ที่เมลาโนโซม ทำหน้าที่เป็นเอนซัยม์ ในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน และยังมีเอนซัยม์อื่นทำหน้าที่หรือมีส่วนในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน เช่น tyrosinase-related proteins 1 และ 2 (TRP1 และ TRP2) ในสภาวะที่มี sulfhydryl อยู่น้อย DOPA - quinone จะกลายเป็น DOPAchrome โดยอาศัยเอนซัยม์เข้ามาช่วยเหลือ ซึ่งก็คือ TRP2 หรือ DOPAchrome tautomerase เพื่อทำให้เกิด DHICA และ/หรือ DHI โดย autoxidation ขึ้นมาได้ TRP ทั้ง 2 นี้จะมีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ tyrosinase สำหรับหน้าที่จำเพาะเจาะจงของ TRP1 ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าทำหน้าที่คล้ายคลึงกับ DOPA chrome tautomerase, 5, 6-dihydroxyindole conversion factor, melanosome-specific catalase หรือ tyrosinase อื่นๆ แต่ปัจจุบันมีการค้นพบว่า tyrosinase , TRP1 , TRP2 จะทำปฏิกิริยากันในร่างกาย เกิดเป็นสารประกอบทำให้ความสามารถในการทำงานของ tyrosinase หมดไป ดังนั้น TRP จึงทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้ง ความสามารถในการทำงานของ tyrosinase ด้วย[35, 36]



รูปที่ 11 แสดงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน

การตอบสนองของเม็ดสีต่อแสงแดด

ในสภาวะปกติเมื่อเราตากแดดจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังขึ้น สีผิวที่เข้มขึ้น (tanning) เป็นผลมาจากการกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้พบว่าไม่ได้ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของจำนวนเมลาโนซัยท์ในแต่ละคน แต่เกิดจากความต่างกันของ การทำงานของเมลาโนซัยท์ (melanogenesis and proliferation) ขนาดและจำนวนของเมลาโนโซม นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณของ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนซัยม์ที่สำคัญในขั้นตอน

การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (melanogenic pathway) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับสีผิวและจำนวนของเม็ดสีเมลานิน[10]

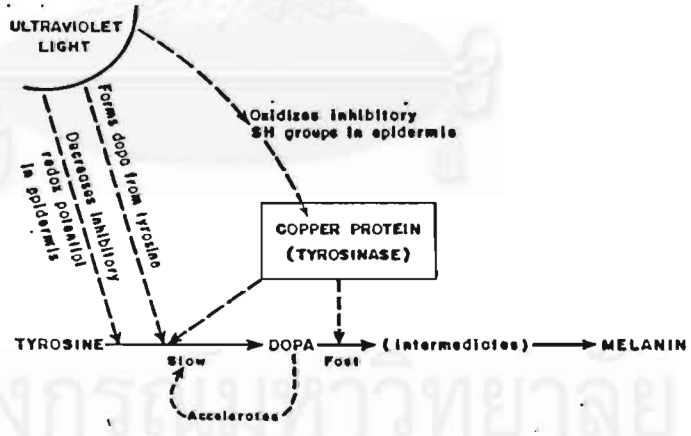
เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผิวหนังบริเวณที่สัมผัสแสงพบว่าจะมีปริมาณของ DOPA สูงกว่าบริเวณที่ไม่สัมผัสแสงอย่างชัดเจน และพบว่าหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเลตจะเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างต่อ hormones, cytokines และ growth factor ของ epidermal cell เช่น มีการสังเคราะห์ interleukin-1 และ tumor necrosis factor α จาก เคอราติโนซัยท์ หลังจากการโดนแสง[37]

รังสีอัตราไวโอเลตมีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน คือ

1. พลังงานจากรังสีอัลตราไวโอเลตจะเป็นตัวช่วย oxidize tyrosine ไปเป็น DOPA ซึ่งจะไปมีผลต่อปฏิกิริยา tyrosine-tyrosinase ด้วย

2. พบว่าปริมาณของ sulfhydryl group ในผิวหนังกำพร้าลดลงหลังจากโดนรังสีอัลตราไวโอเลต ทำให้ขบวนการยับยั้ง tyrosinase ตามธรรมชาติหมดไป

3. อุณหภูมิของผิวหนังจะสูงขึ้นหลังจากที่โดนรังสีอัลตราไวโอเลต และอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นนี้จะเป็นตัวเร่งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน สีผิวที่เข้มขึ้นเฉพาะที่จากการไหม้หรือการสัมผัสกับความร้อนซ้ำซากเป็นเวลานานๆ เกิดจากความร้อนกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดยตรงโดยจะไปเร่งปฏิกิริยา oxidation ของเอนซัยม์ tyrosinase และไปเพิ่มอัตรา sulfhydryl group oxidation



รูปที่ 12 ปัจจัยที่มีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินจากรังสีอัลตราไวโอเลต

การยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน[38]

ดังที่ทราบกันอยู่แล้วว่าเอนซัยม์ tyrosinase เป็นส่วนสำคัญของขบวนการเกิดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในหลายขั้นตอน สารที่จะนำมาใช้ยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินจึงออกฤทธิ์ได้ในหลายขั้นตอนต่างกันไป ดังนี้

ตารางที่ 2 แสดงสารที่ใช้ยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในการทดลอง[6]

Inhibitors of melanin formation in vitro

I. Substances that combine with copper	
A. Phenylthiourea	PK = 5.60
B. Diethyldithiocarbamate	pK = 4.00
C. 2, 3-Dithiopropanol (BAL)	pK = 3.85
D. Cysteine	pK =2.90
E. Glutathione	pK = 2.35
F. Thiouracil[1]	pK = 2.05
G. Thiourea	pK = 1.75
II. Competitive inhibitors	
A. N-Acetyltyrosine	pK = 3.45
B. N-Formyltyrosine	pK = 3.35
C. Fluorotyrosine	pK = 2.50
III. Substances or conditions that prolong the induction period of tyrosine oxidation	
A. "Tween-20"	
B. Changes in *p*H	
IV. Substances that combine with o-dihydroxy groups (?)	
A. Sodium molybdate[1]	
V. Substances that combine with orthoquinones	
A. Aniline	
B. Aminotyrosine	
C. *p*-Phenylenediamine	
VI. Reducing substances	
A. Ascorbic acid[1]	
VII. Hydroquinones	
A. Hydroquinone[1]	
B. p-Benzylhydroquinone[1]	

[1] คือสารที่ว่าสามารถยับยั้งการสร้างเมลานินในมนุษย์ได้เช่นกัน

pK is used to indicate the negative logarithm of the concentration of inhibitor that produces 50% inhibition of the dopa-tyrosinase reaction

1. สารทองแดงซึ่งเป็นเอนซัยม์ร่วม (coenzyme) ของ tyrosinase ถ้ามีสารเข้ามาจับกับสารทองแดง เช่น organic sulfur-containing compounds จำพวก phenylthiourea,

diethyldithiocarbamate, cysteine, thiouracil ก็จะทำให้ tyrosinase ไม่สามารถทำงานได้ทำให้สีผิวจางลง

2. สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยการแย่งจับอนุพันธ์ของ tyrosine เช่น N-acetyltyrosine จะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งปฏิกิริยาระหว่าง tyrosine–tyrosinase และ DOPA-tyrosinase โดยสารตัวนั้นจะเข้าแทนที่ tyrosine และ DOPA ทำให้การสังเคราะห์เม็ดสีไม่สามารถดำเนินต่อไปได้ แต่ผลการทดลองนี้พบในสัตว์ทดลองเท่านั้น

3. สารที่ไปยืดเวลาการเกิดปฏิกิริยา tyrosine–tyrosinase จะทำให้การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินช้าลง สารที่ออกฤทธิ์เช่นนี้ได้แก่ Tween-20

4. สารที่จับกับ orthodihydroxy จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อให้ sodium molybdate สีผิวของสัตว์ทดลองจางลง โดยตัวสารนี้จะไปออกฤทธิ์จับกับ orthodihydroxy ซึ่งจะมีผลรบกวนต่อ DOPA ทำให้ DOPA ทำงานต่อไม่ได้ และยังพบว่า molybdate ยังไปรบกวนการดูดซึมสารทองแดงด้วย

5. สารที่จับกับ orthoquinone จากขบวนการสร้างเมลานินที่กล่าวไว้ข้างต้น DOPA จะถูก oxidize เป็น DOPA - quinone เพื่อทำงานต่อไป ถ้ามีการกำจัด DOPA - quinone ออกไป การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินจึงถูกยับยั้งไป ในสัตว์ทดลองพบว่าการให้สารต่างๆ ในกลุ่ม minophenyl เช่น aniline, 3- amino tyrosine หรือ p-phenylenediamine จับกับ orthoquinone จะสามารถยับยั้งปฏิกิริยาในขั้นตอนนี้ได้

6. Reducing substances การกำจัด orthoquinone นอกจากจะเกิดจาก aminophenyl compound แล้วยังสามารถลดลงโดยเปลี่ยนเป็น orthodihydroxyphenyl ด้วย ไวตามินซีจะออกฤทธิ์ในขั้นตอนนี้ จะทำให้การสร้างเมลานินไม่เกิดขึ้นโดยจะไปออกฤทธิ์ต่อ tyrosinase ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน tyrosine หรือ DOPA ได้จนกว่าตัวมันจะถูก oxidize หมดไป

7. Hydroquinones เป็นสารที่ใช้ได้ผลดีในการยับยั้งการสร้างเมลานินทั้งในการทดลองและในผิวหนังคน โดยจะออกฤทธิ์เป็นทั้ง reducing substance และออกฤทธิ์โดยตรงต่อ tyrosinase ด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
ฝ้า

ฝ้า เป็นโรคหรือภาวะซึ่งมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเมลานินอย่างไม่สม่ำเสมอบริเวณใบหน้า ทำให้ใบหน้าในบริเวณนั้นๆ เกิดเป็นสีน้ำตาลจนถึงสีน้ำตาลเข้มหรือสีเทาได้ โดยทั่วไปความผิดปกตินี้จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และส่วนมากจะพบเท่ากันทั้ง 2 ด้านของใบหน้า ฝ้าพบมากในเพศหญิงและพบได้ในทุกเชื้อชาติ แต่จะพบเด่นชัดในคนแถบเอเชีย ส่วนมากแล้วจะพบในช่วงของวัยเจริญพันธุ์และเมื่อฝ้าเกิดขึ้นแล้วก็จะอยู่ยาวนานตลอดไป ลักษณะทางคลินิกจะพบฝ้าเฉพาะบริเวณที่สัมผัสกับแสงแดดเท่านั้น เช่น แก้ม หน้าผาก เหนือริมฝีปากบน จมูก และคาง เป็นต้น จะพบเป็นจุดหรือรวมกันเป็นปื้นสีน้ำตาลหรือสีเทาขอบเขตมักจะไม่ชัดเจน บางครั้งจะพบเป็นลักษณะของเส้นตรงหรือดาวกระจายได้ นอกจากแสงแดดแล้วยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการเกิดฝ้าได้ เช่น ฮอร์โมน และ ยากันชักบางชนิด เป็นต้น จากการศึกษาของ Pathak et al. ในปี ค.ศ. 1986 พบว่ากรรมพันธุ์และการโดนรังสีอัลตราไวโอเลต เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดฝ้า[18]

ปกติแล้วเราจะพบการกระจายตัวของฝ้าอยู่ 3 แบบ ดังนี้[39]

1. central facial area เป็นลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุดประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยจะพบฝ้าในบริเวณหน้าผาก จมูก คาง และด้านโหนกแก้มทั้ง 2 ข้าง
2. malar pattern จะพบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ฝ้าประเภทนี้จะพบอยู่เฉพาะบริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และจมูก
3. mandibular pattern จะพบประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วย ฝ้าประเภทนี้จะพบที่บริเวณแก้มทั้ง 2 ข้าง และตามแนวขอบกระดูกขากรรไกร

นอกจากบริเวณดังที่กล่าวไปแล้วสามารถพบฝ้าในบริเวณอื่นร่วมไปกับบริเวณข้างต้นได้ เช่น แขน หรือ คอ เป็นต้น

สีของฝ้ามี 2 แบบ ถ้ามีการเพิ่มของเม็ดสีเมลานินในชั้นหนังกำพร้า สีของฝ้าจะเป็นสีน้ำตาล แต่ถ้าความผิดปกตินี้เกิดขึ้นในชั้นหนังแท้ จะเห็นเป็นสีเทา นอกจากการดูด้วยตาแล้วยังสามารถแยกระดับความลึกของฝ้าโดยใช้อุปกรณ์ช่วยในการตรวจ Wood's light โดยถ้าความผิดปกติอยู่ที่ชั้นหนังกำพร้า แสงของ Wood's light จะช่วยทำให้เห็นความแตกต่างของสีในบริเวณฝ้าสีเข้มชัดเจนยิ่งขึ้น แต่ถ้าความผิดปกติดังกล่าวอยู่ในชั้นของหนังแท้ปรากฏการณ์ดังกล่าวก็จะไม่

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกิดขึ้น เพราะแสงจาก Wood's light จะถูกดูดซับไว้โดยเมลานิน ในฝ้าชนิดตื้นทำให้เห็นสีของฝ้าเข้มขึ้น ส่วนฝ้าชนิดลึกเมื่อใช้ส่องดู Wood's light แสงจะถูกสะท้อนกลับหรือกระจายในชั้นหนังกำพร้าและหักเหลงถึงชั้นหนังแท้สีจึงไม่เข้มขึ้นกว่าเดิม[40]

สาเหตุของฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ามีปัจจัยหลายอย่างทั้งภายในและภายนอกร่างกาย ที่เป็นตัวกระตุ้นหรืออาจจะเป็นสาเหตุของการเกิดฝ้า เช่น ฝ้าที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์หรือในหญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิด พบว่าสีที่เข้มขึ้นนี้จะลดลงหรือหายไปได้เมื่อหยุดยา หรือหลังคลอดบุตร ทำให้เชื่อว่าเป็นจากฮอร์โมนมากระตุ้นเมลาโนซัยท์ อีกสาเหตุหนึ่งที่ถือว่าเป็นปัจจัยหรือสาเหตุที่สำคัญที่สุดของการเกิดฝ้าก็คือ แสงแดด (ultraviolet or UV light) มีการวิจัยสนับสนุนปัจจัยนี้ พบว่าหลังจากโดนแดดสีผิวบริเวณที่เป็นฝ้าจะเข้มขึ้นมากกว่าปกติ นอกจากนี้ก็ยังพบว่าหลังจากรักษาฝ้าจนหายแล้วด้วยยาทา พบว่าฝ้ากลับเป็นอีกได้หลังจากการโดนแดด เพราะแสงแดดกระตุ้นการทำงานของเมลาโนซัยท์ ทำให้เกิดสีผิวที่เข้มขึ้น นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานการเกิดฝ้าภายหลังการใช้เครื่องสำอางบางชนิดด้วย[41, 42]

เนื่องจากแสงแดดเป็นปัจจัยสำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดฝ้า ดังนั้นการใช้ยาทากันแดดร่วมด้วยจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด ยากันแดดที่ใช้ควรจะเป็นชนิดที่กันแดดได้ในช่วงคลื่นที่กว้างทั้งรังสีอัลตราไวโอเลต เอ และ บี เพื่อที่จะให้เหลือปริมาณแสงที่มากระตุ้นให้สีผิวเข้มขึ้นได้น้อยที่สุด สำหรับการรักษาฝ้านั้นมีอยู่หลายชนิด แต่ยาทาต่างๆ เหล่านี้จะได้ผลเฉพาะฝ้าประเภทตื้นๆ เท่านั้น ดังนั้นก่อนที่จะให้ยาแก่ผู้ป่วยเราควรที่จะแยกชนิดของฝ้าเสียก่อน แล้วจึงตัดสินใจเลือกยาที่จะนำมาใช้รักษาต่อไป[43, 44]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยาที่ใช้รักษาฝ้าในปัจจุบัน มีดังนี้[45, 46]

ตารางที่ 3 แสดงยาที่ใช้ในการทารักษาฝ้า[28]

Therapeutic Modalities for Melasma

Hypopigmenting agents	Chemical peels	Lasers
Phenolic derivatives	Deep	Pigmented lesion dye laser
Hydroquinone	Buffered phenols	Copper vapor laser
Hydroquinone/tretinoin	Medium	Q-switched ruby laser
Hydroquinone/salicylic acid	Unbuffered phenol	Argon laser
Hydroquinone/glycolic acid	Superficial	
Isopropylcatechol	Trichloracetic acid	
Acetyl-4-S-cystaminylphenol	α- Hydroxy acid	
Nonphenolic compounds	Glycolic acid	
Tretinoin	Resorcinol	
Azelaic acid*		

** Not approved for use in the United States.*

1. Hydroquinone (HQ) เป็น hydroxyphenolic compound เป็นสารเคมีฟอกสีที่รู้จักกันดีและใช้กันมากที่สุด โดยสารนี้จะไปขัดขวางการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน การยับยั้งนี้ยังขึ้นอยู่กับปริมาณสาร tyrosinase มากกว่าจำนวนของเม็ดสีเมลานินในเซลล์ นอกจากนี้มีข้อสันนิษฐานว่า hydroquinone จะออกฤทธิ์ยังยั้งการสังเคราะห์ deoxyribonucleic acid และ ribonucleic acid ทำให้เกิดการแตกตัวของเมลาโนโซม และปล่อยสารซึ่งมีอันตรายต่อเมลาโนซัยท์[47]

สำหรับความเข้มข้นของ hydroquinone ที่นิยมใช้ตั้งแต่ 2% ถึง 4% และต้องใช้เป็นเวลานานติดต่อกันทุกวันประมาณ 3-6 เดือน จึงจะเห็นผล มีการทดลองใช้ 2% เทียบกับ 5% hydroquinone ในการรักษา hypermelanosis พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพของยาในการลดความเข้มของสีผิว[48] เช่นเดียวกับการทดลองใช้ 3% กับ 6% ก็ให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่ให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก และพบว่ายาตัวนี้สามารถทำให้สีของฝ้าจางลงได้ประมาณร้อยละ 80

ถึงแม้ว่า HQ ค่อนข้างจะปลอดภัยแต่ก็ยังพบผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้หลายประการทั้งเฉียบพลัน และสะสมเรื้อรัง เช่น พบเป็นผื่นแพ้สัมผัสในบริเวณที่ทายา สีเล็บผิดปกติไป เป็นต้น นอกจากนี้แล้วยังมีผลต่อผิวหนังปกติข้างเคียงทำให้ผิวข้างเคียงมีสีจางลงไปด้วย

ส่วนผลในระยะยาวนั้น จะพบเป็น ochronosis และ colloid milium ซึ่งมักจะพบในผู้ที่ใช้ยาในความเข้มข้นสูงๆ เป็นเวลานานหลายปีต่อเนื่องกัน

2. Azelaic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนซัยม์ tyrosinase ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน โดยจะไปรบกวนการทำงานที่ระบบ oxidative ของเมลาโนซัยท์ ความเข้มข้นของสารที่นำมาใช้คือ 20% ทาวันละ 2 ครั้ง ทาต่อเนื่องกันเป็นเวลานานหลายเดือน สำหรับผลในการรักษาฝ้ายังไม่เป็นที่แน่นอน ผลข้างเคียงที่พบคืออาการคัน ผื่นแดงในบริเวณที่ทายา ผิวลอกเป็นขุย แต่ไม่พบผลต่อระบบอื่นของร่างกาย

3. Topical steroids สำหรับยาตัวนี้มีการนำมาใช้เพื่อรักษาความผิดปกติของสีผิว แต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่นอน เชื่อว่ายาจะมีผลโดยตรงต่อการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน นอกจากนี้ยังอาจจะมีผลต่อการทำหน้าที่ของเมลาโนซัยท์

สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ผิวหนังบางลง และ/หรือ หลอดเลือดที่ผิวหนังขยายตัวตามมาได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดสิว (steroid acne) จ้ำเลือดตามตัว รวมทั้งผิวหนังอักเสบจากการแพ้ steroid หรือสารกันเสียที่ผสมอยู่

4. Tretinoin มีการนำมาใช้ในการรักษาสีผิวเข้มชนิดตื้น พบว่ายาตัวนี้จะทำให้สีฝ้าจางลงได้ประมาณร้อยละ 68 และพบผลข้างเคียงเล็กน้อยเท่านั้น เช่น ผิวแดงในบริเวณที่ทายาและลอกเป็นขุย[1, 49]

สำหรับกลไกการทำงานของยาตัวนี้ ทำให้เกิดการลอกตัวของผิวหนัง และยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน แต่สารนี้ก่อให้เกิดการระคายเคืองได้ง่าย

5. Kojic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งหน้าที่ของ tyrosinase ใช้ความเข้มข้น 1% พบว่าสามารถทำให้ผิวขาวขึ้นได้เล็กน้อย ปัจจุบันมีการใช้ร่วมกับ hydroquinone แต่ผลการรักษายังไม่เป็นที่แน่นอน

6. N – acetyl – 5 cystaminylphenol จากการทดลองในหนูพบว่ายาตัวนี้สามารถยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ดีมาก และเมื่อนำมาศึกษาในคน พบว่าคนที่เป็นฝ้า 9 คน ใน 12 คน ดีขึ้น และผลข้างเคียงจากยาพบน้อยมากและไม่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่า จำนวนของเมลาโนโซมและจำนวนของเม็ดสีเมลานินในเคอราติโนซัยท์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[50]

7. 1% หรือ 3% isopropycatechol เมื่อใช้ยานี้ทารักษาฝ้า พบว่าสีฝ้าจางลงร้อยละ 66 แต่พบผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มีการระคายเคืองจากการใช้ยา

8. Vitamin C (กล่าวในบทต่อไป)

9. Combination therapy จากการศึกษาทดลองที่ผ่านๆ มา พบว่าการรักษาสีผิวเข้มขึ้นชนิดตื้นที่ได้ผลดีที่สุดคือการใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน

ปัจจุบันที่ใช้กันอย่างแพร่หลายก็คือ สูตร Kligman โดยจะมีสาร 3 ตัวผสมกัน ประกอบด้วย hydroquinone, steroid และ tretinoin โดยยาผสมทั้ง 3 นี้ จะมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้อย่างดีที่สุดโดยไม่มีการทำลายเมลาโนซัยท์ แต่ต้องใช้ยาทาต่อเนื่องเป็นเวลานาน และผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดก็ยังคงอยู่[18, 51]

นอกจากการใช้ยาทาดังกล่าวข้างต้นแล้วยังมีการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นอีกหลายวิธี แต่ทำโดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านเท่านั้น เพราะผลข้างเคียงสูงและผลการรักษาไม่แน่นอน เช่น

- Chemical peeling เป็นวิธีช่วยลดริ้วรอยเหี่ยวย่น, แผลเป็นจากสิว และรักษาสีผิวที่ไม่ปกติ สำหรับการรักษาฝ้านั้นมีการใช้ทั้ง superficial, medium และ deep peels เพื่อหวังผลให้สีผิวขาวขึ้น โดยใช้สารเคมีที่แตกต่างกันไปหลายตัว เช่น glycolic acid[52] หรือ trichloracetic acid เป็นต้น แต่วิธีการดังกล่าวเป็นเพียงการลอกผิวดำออกชั่วคราวเท่านั้น สีผิวที่ดำจะสามารถกลับมาใหม่ได้อีก และยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ ตามมาได้ เช่น postinflammatory hyperpigmentation โดยเฉพาะในคนที่สีผิวเข้ม, แผลเป็นเนื่องจากยากัดผิว ผิวบางลง (atrophy) และการติดเชื้อแทรกซ้อนหลังการรักษา เป็นต้น[22, 53]

- Laser ใช้รักษาโรคที่มีความผิดปกติของสีผิวชนิดเข้มขึ้นจากสาเหตุอื่นจะได้ผลดี เช่น solar lentigines, café au lait แต่ผลในการรักษาฝ้ายังไม่เป็นที่น่าพอใจ[54] จากการศึกษาใช้ 510-nm pigmented dye laser ที่ระดับพลังงาน 2 – 4 J/cm^2 จำนวนการรักษา 3 ครั้ง ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ[55] เช่นเดียวกับการใช้ laser ชนิดเดียวกันขนาด 300 nanosecond pulse พบว่าได้ผลดีเฉพาะต่อ postinflammatory hyperpigmentation แต่ได้ผลไม่ดีในฝ้า[56]

สำหรับการใช้ Q – switched ruby laser ผลพบว่าไม่เป็นที่น่าพอใจ ส่วนมากฝ้าจะกลับเป็นใหม่ในเวลาไม่นานภายหลังการรักษา[57]

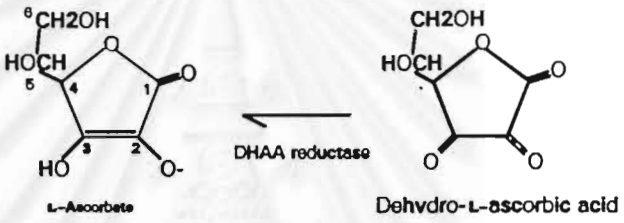
สำหรับผลข้างเคียงของการใช้ laser คือ postinflammatory hyperpigmentation สีผิวเข้มขึ้น ถ้าใช้พลังงานสูงเกินไปอาจจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผิว เช่น เกิดการยุบตัวลงของผิว แผลเป็นชนิดนูน เป็นต้น

บทที่ 4
ไวตามินซี

ไวตามินซี เป็นไวตามินที่สำคัญต่อชีวิตของมนุษย์และร่างกายสามารถรับไวตามินซีได้ในปริมาณมากโดยไม่เกิดพิษ ไวตามินซีมีส่วนสำคัญในการสังเคราะห์เส้นใยคอลลาเจน (collagen) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ในช่วงหลังมีการศึกษาพบว่าไวตามินซีมีผลในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย

โครงสร้างของไวตามินซี

ไวตามินซีเป็น alpha-ketolactone โดยมีโครงสร้าง (รูปที่13)



รูปที่ 13 แสดงโครงสร้างของไวตามินซี[58]

ในสภาวะกรดด่างตามปกติของร่างกายไวตามินซีจะเป็น monovalent hydroxyl anion ละลายน้ำและสามารถที่จะถูก oxidize ต่อไปเป็น dehydro-L-ascorbic-acid (DHAA) และ ascorbate ซึ่งเป็นสารที่ค่อนข้างคงตัวและไม่ทำปฏิกิริยากับเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย โดยปกติมนุษย์เราไม่สามารถสังเคราะห์ ascorbate ได้เอง ไวตามินที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมในลำไส้ประมาณ ร้อยละ 80-90 ความเข้มข้นของไวตามินซีในเลือดขึ้นอยู่กับการดูดซึมของ brush border ที่ผนังลำไส้ และความสามารถของเซลล์ในการเปลี่ยน DHAA เป็น ascorbate ไวตามินซีจะทำหน้าที่หลายอย่างในร่างกาย เช่น เป็นปัจจัยร่วมของเอนซัยม์ต่างๆ รวมทั้งเกี่ยวข้องกับ hydroxylation ของโปรคอลลาเจน ในชั้นผิวหนัง โดยไวตามินซีจะมีผลต่อการผลิตคอลลาเจนในขั้นตอนของ posttranslation และ transcription นอกจากนี้แล้วยังเป็น cofactor ใน hydroxylation ของ lysine และ proline residues ของโปรคอลลาเจนภายในไรโบโซม ซึ่งจะมีความสำคัญต่อความแข็งแรงของเส้นใยคอลลาเจนด้วย[59] ผลของไวตามินซีในการยับยั้งการ

สังเคราะห์เม็ดสีเมลานินนั้น ไวตามินซีจะไปยับยั้ง reducing o-quinone ทำให้ tyrosinase ไม่สามารถทำงานจนจบปฏิกิริยาได้ ทำให้สีผิวจางลง แต่ข้อเสียของไวตามินซีคือสลายตัวง่าย ดังนั้นคงต้องเลือกใช้อนุพันธ์ของไวตามินซีที่มีความคงตัว เช่น VC-PMG โดย VC-PMG นี้จะถูก hydrolyzed ได้ด้วยเอนซัยม์ phosphatase ในผิวหนังเป็นไวตามินซี ซึ่งมีผล reducing ต่อไป จากการศึกษาในหลอดทดลองของ Kameyama K. ในปี ค.ศ. 1996 ยังพบว่าการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดย VC-PMG นั้นแปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของสาร[10]

นอกจากนี้ ไวตามินซียังเป็น antioxidant จะกำจัดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นมาจากทั้งภายในและภายนอกเซลล์ อนุมูลอิสระภายในเซลล์จะเกิดขึ้นเมื่อออกซิเจนเปลี่ยนไปเป็น superoxide radical (o_2^-)[60] แต่ร่างกายก็จะมีการควบคุมอนุมูลอิสระเหล่านี้โดยอาศัยเอนซัยม์ superoxide dismutase (SOD) ที่อยู่ภายในเซลล์ และที่เกาะอยู่บนผิวเซลล์ ส่วนอนุมูลอิสระที่ได้รับจากภายนอกร่างกาย เช่น แสงแดด โอโซน ควันบุหรี่ และอาหารหรือยาบางชนิด และจะมีผลมากต่อผิวหนังและดวงตา พบว่า ไวตามินซี จะทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากควันบุหรี่ ในสัตว์ทดลองพบว่า ไวตามินซี จะทำให้อัตราการเกิดมะเร็งผิวหนังจากแสงแดดลดลง และจากการทดลองเมื่อนำไวตามินซีใส่ในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่า ไวตามินซีทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น[58, 61, 62]

การกำจัดอนุมูลอิสระมี 2 ส่วน[63] คือ

1. การใช้เอนซัยม์ต่างๆ เช่น SOD, catalase ต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ superoxide จะถูกควบคุมให้อยู่ในระดับความเข้มข้นต่ำ ด้วยเอนซัยม์ superoxide dismutase (SOD) ที่อยู่ภายในเซลล์ นอกจากนั้นยังพบ SOD อยู่ภายนอกเซลล์ด้วย โดยเกาะอยู่บนผิวเซลล์และคอลลาเจน ดังนั้น SOD จึงช่วยควบคุมระดับ superoxide ที่อยู่ภายนอกเซลล์ซึ่งเกิดจากการได้รับรังสีอัลตราไวโอเลต

สำหรับ hydrogen peroxide นั้น มีระบบเอนซัยม์ที่ช่วยทำลายอยู่สองระบบได้แก่

1. Catalase เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อระดับ hydrogen peroxide สูงมาก

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} + H_2O + O_2$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. Glutathione โดยมี selenium-containing glutathione peroxide (GSHPx) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

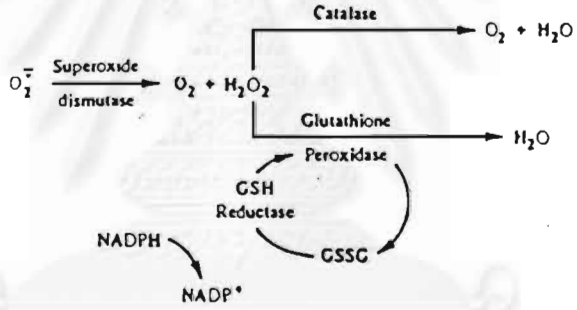
$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GSHPx} G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + 2H_2O$$

GSHPx ทำงานในหลายตำแหน่งเพื่อช่วยในการต้านอนุมูลอิสระ

เมื่อเซลล์ใช้ glutathione แล้วร่างกายสามารถเปลี่ยน glutathione กลับขึ้นมาใหม่ได้ด้วยเอนซัยม์ glutathione reductase (GR)

$$G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + H^{-} + NADPH \xrightarrow{GR} GSH + NADP^{+}$$

ระบบเอนซัยม์ที่ร่างกายใช้ในการต้านอนุมูลอิสระสรุปได้ดังรูปที่ 14



รูปที่ 14 แสดงระบบเอนซัยม์ที่ร่างกายใช้ในการต้านอนุมูลอิสระ[63]

2. ระบบที่ไม่อาศัยเอนซัยม์ เช่น ไวตามินซี ไวตามินอี เบต้า-แคโรทีน เป็นต้น สารพวกนี้จะทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระทั้งภายในและภายนอกเซลล์ จากการทดลองพบว่าในกลุ่มสารที่ละลายน้ำได้ เช่น ไวตามินซีเป็นสารที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในการกำจัดอนุมูลอิสระเหล่านี้ และหลังจากที่กำจัดอนุมูลอิสระเหล่านี้แล้ว L-ascorbate จะกลายเป็น DHAA สาร DHAA นี้จะสามารถเปลี่ยนกลับมาเป็น L-ascorbate ได้อีกโดยอาศัยเอนซัยม์ glutathione หรือ semihydroascorbate reductase และ NADPH ดังนั้นไวตามินซีจึงเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญเพราะมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. พบเป็นปริมาณมากและเพียงพอสำหรับร่างกายในเนื้อเยื่อต่างๆ
2. สามารถสะสมได้ในเซลล์หรือเนื้อเยื่อบางชนิด
3. เมื่อ L-ascorbate ถูกใช้จะกลายเป็น ascorbate free radical และ DHAA ซึ่งถูกเปลี่ยนกลับมาเป็น L-ascorbateใหม่ดังได้กล่าวไว้ข้างต้น
4. นอกเหนือไปจากการกำจัด singlet oxygen แล้วยังสามารถกำจัด superoxide และ hydroxyl free radical ได้ด้วย
5. ร่างกายสามารถรับไวตามินซีในปริมาณมากได้ในแต่ละวันโดยไม่เกิดพิษ

ไวตามินซีชนิดรับประทาน

คนเราต้องการไวตามินซีอย่างน้อยวันละ 60 mg ตาม recommended daily allowance (RDA) ของสหรัฐอเมริกา และต้องการเพิ่มขึ้นในคนที่สูบบุหรี่ หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร ปกติร่างกายจะสะสมไวตามินซีเอาไว้ประมาณ 20 mg/kg ของน้ำหนักตัว เพื่อให้มีระดับสารในเลือดอยู่ที่ 0.9 mg/dl เวลาครึ่งชีวิตของสารนี้อยู่ที่ 10-20 วัน และไวตามินซีจะอยู่ในสภาวะคงตัวได้นานประมาณ 4 สัปดาห์ ในชั้นผิวหนังพบสารนี้อยู่ 3.8 μ mol/g ของหนังกำพร้า และชั้นหนังแท้จะมีปริมาณสูงกว่าถึง 5 เท่า

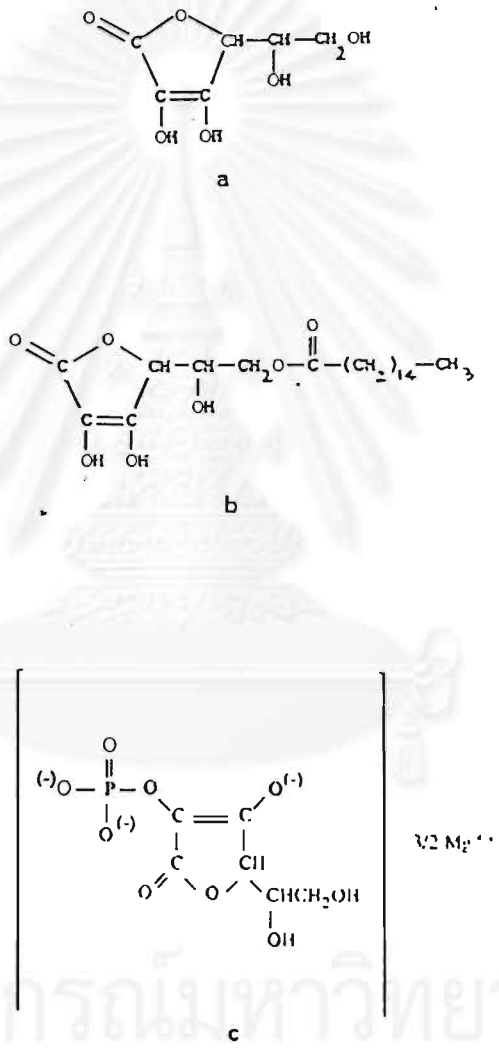
ไวตามินซีชนิดทา

มีการใช้ไวตามินซีชนิดทามานานแล้ว เพื่อหวังผลในการช่วยสร้างเส้นใยคอลลาเจน จึงได้มีการพัฒนาไวตามินซีให้มีการคงตัวและสามารถซึมผ่านผิวหนังได้จนถึงชั้นหนังแท้ อนุพันธ์ของไวตามินซีในรูปของ ascorbyl palmitate และ phosphate เป็นตัวที่ได้รับความนิยมมากที่สุด อนุพันธ์ phosphate จะมีข้อดีกว่าคือ เป็นสารละลายน้ำ จึงสามารถนำมาผสมเป็นครีมได้ง่ายและสะดวกกว่า และเมื่อผสมแล้วจะคงสภาพอยู่ได้อย่างน้อย 6 เดือน อนุพันธ์ของไวตามินซีเมื่อซึมผ่านเข้าในผิวหนังจะถูก hydrolyze ไปเป็น L-ascorbate โดยเอนซัยม์ phosphatase ในผิวหนัง

ส่วนอนุพันธ์ palmitate นั้นละลายในน้ำมันจึงผลิตในรูปแบบของครีม โลชั่น และน้ำมัน สารตัวนี้เมื่ออยู่ในสภาวะกรดด่างตามธรรมชาติจะพบว่ามีผลระคายเคืองต่อผิวหนังน้อยมาก และเมื่อดูดซึมผ่านเข้าไปในเซลล์พบว่าอนุพันธ์รูปแบบนี้มีผลเด่นในการยับยั้งการทำงานของ phorbol ester-induced ornithine decarboxylase, การสังเคราะห์ epidermal DNA และ tumor promotion ในผิวหนังของหนูทดลอง[64]

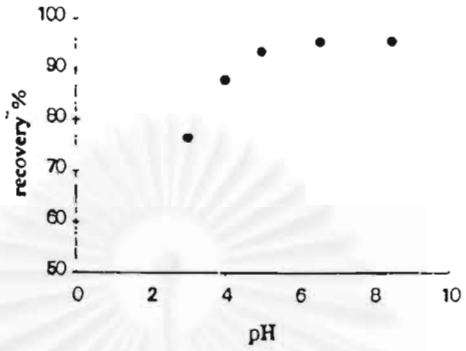
ความคงตัวของอนุพันธ์ไวตามินซี

เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าไวตามินซีมีประโยชน์ในหลายด้าน แต่ไวตามินซีเป็นสารที่ละลายน้ำและสลายตัวง่ายมากในสภาวะที่มีออกซิเจนหรือเมื่อสัมผัสแสง ดังนั้นถ้านำเอาตัวไวตามินซีมาใช้โดยตรงก็อาจไม่เกิดประโยชน์เพราะการสลายตัวนี้ใช้เวลาเร็วมาก จึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ของไวตามินซีขึ้นมา ที่นิยมแพร่หลายมีอยู่ 2 ชนิด คือ ascorbyl palmitate ซึ่งละลายในน้ำมัน และ magnesium ascorbyl phosphate (VC-PMG) ซึ่งเป็นสารที่ละลายในน้ำ อนุพันธ์เหล่านี้จะมีโครงสร้างที่แตกต่างกัน (รูปที่15)



รูปที่ 15 แสดงโครงสร้างของไวตามินซี (a) , ascorbyl palmitate (b) และ magnesium ascorbyl phosphate (c)[62]

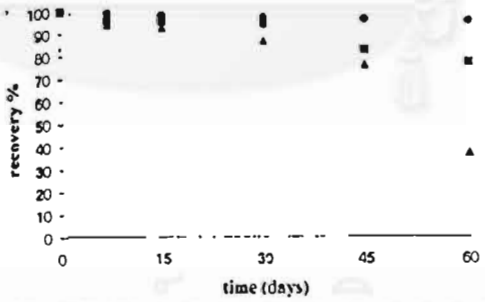
มีการศึกษาเกี่ยวกับความคงตัวของอนุพันธ์ทั้ง 2 ชนิด เทียบกับตัวสารละลายไวตามินซีมาตรฐาน วิเคราะห์โดย high performance liquid chromatography พบว่าในสภาวะที่เป็นกลางหรือค่อนข้างจะเป็นด่าง สารละลายจะมีความคงตัวมากกว่า แต่ในสภาวะที่เป็นกรดสารละลายจะสลายตัวง่ายและจะถูก hydrolyze ไปเป็นไวตามินซี และ inorganic phosphate (รูปที่16)



● แสดงปริมาณสาร VC – PMG

รูปที่ 16 แสดงปริมาณสาร VC-PMG ในสภาวะความเป็นกรด-ด่าง ที่ต่างกัน[62]

เมื่อวิเคราะห์ความคงตัวของสาร พบว่ามีความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างสารต้นแบบและอนุพันธ์ รวมทั้งระหว่างอนุพันธ์ทั้ง 2 ตัว ด้วย (รูปที่ 17) โดย VC-PMG จะมีค่าความคงตัวสูงอยู่ถึง ร้อยละ 95 เมื่อเวลาผ่านไป 60 วัน แสดงว่า phosphoric group สามารถป้องกันขบวนการ hydrolysis ได้



▲ แทนสารต้นแบบ

■ แทน ascorby palmitate

● แทน magnesium ascorbyl phosphate

รูปที่ 17 แสดงปริมาณของสารต้นแบบ (▲), ascorbyl palmitate (■) และ magnesium ascorbyl phosphate (●) ในสารละลายมาตรฐาน ในระยะเวลาที่ต่างกัน[62]

สาร VC-PMG ความเข้มข้นที่ 3% หลังทาครีมจะพบระดับสารร้อยละ 1.58 ทั้งในผิวหนังกำพร้าและหนังแท้

ปัจจุบัน VC-PMG จึงเป็นอนุพันธ์ที่นิยมนำมาใช้ผสมเพื่อเป็นสารป้องกันอันตรายจากรังสีอัลตราไวโอเลต โดยใช้ผสมกับสารกันแดด รวมทั้งใช้รักษา photoaging โดยเชื่อว่าไวตามินซีจะเป็นตัวต้านอนุมูลอิสระในร่างกายและกระตุ้นการสร้างเส้นใยคอลลาเจน และยังมีการใช้เพื่อหวังผลลดรอยดำของผิวหนัง มีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า VC-PMG จะไปลดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ โดยอัตราการลดจะขึ้นกับความเข้มข้นของยาเป็นสำคัญ เช่น 1% VC-PMG จะลดการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ 48% $\pm$ 5% โดยมีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์น้อยมาก ส่วนการใช้ 0.5% VC-PMG จะลดการสร้างได้ 25% $\pm$ 6% ในการยับยั้งนี้ VC-PMG จะออกฤทธิ์ต่อเอนซัยม์ tyrosinase โดยเฉพาะ TRP1 ที่เป็นเอนซัยม์สำคัญในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน[65, 66]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5
สารกันแดด

แสงแดดเป็นสิ่งสำคัญในชีวิตประจำวันของมนุษย์ แต่ผลเสียของแสงแดดก็มีอยู่หลายรูปแบบ โดยเฉพาะแสงในช่วงคลื่นรังสีอัลตราไวโอเลต ซึ่งถือว่าเป็นช่วงคลื่นที่มีความสำคัญและมีผลต่อผิวหนังได้หลายรูปแบบ ยกตัวอย่างเช่น ผิวไหม้, สีผิวเข้มขึ้น, การเหี่ยวย่นของผิวหนังจากแสง (photoaging) กระเนื้อ รวมทั้งมะเร็งของผิวหนังด้วย จากสาเหตุดังกล่าวข้างต้นการป้องกันแสงแดดหรือลดการสัมผัสแสงแดดจึงเข้ามามีบทบาทที่สำคัญ รวมถึงการใช้สารกันแดด[67]

รังสีอัลตราไวโอเลตทั้งจากแสงแดดและแสงสังเคราะห์ สามารถแบ่งตามความยาวช่วงคลื่นแสงออกได้เป็น 3 ช่วงคือ

1. อัลตราไวโอเลตเอ (UVA) จะมีความยาวคลื่นอยู่ในช่วง 320-400 นาโนเมตร เป็นช่วงคลื่นยาว ก่อให้เกิดสีผิวเข้มขึ้น (immediate and delay tanning) รวมทั้ง photoaging
2. อัลตราไวโอเลตบี (UVB) จะมีความยาวคลื่นอยู่ในช่วง 290-320 นาโนเมตร ช่วงคลื่นนี้จะก่อให้เกิดผิวไหม้จากแสง มะเร็งผิวหนัง เป็นต้น
3. อัลตราไวโอเลตซี (UVC) ช่วงคลื่นนี้จะก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) และก่อให้เกิดมะเร็ง (carcinogenic) แต่ช่วงคลื่นนี้ไม่พบบนผิวโลก เพราะจะถูกชั้นโอโซนในบรรยากาศดูดซับและกรองเอาไว้[68]

จากข้อมูลดังกล่าวจะพบว่าช่วงคลื่นแสงที่มีผลต่อมนุษย์โดยตรงคือ อัลตราไวโอเลตเอและบี

ดังที่ทราบแล้วว่า เมื่อแสงตกกระทบผิวหนังจะเกิดกระบวนการได้ 4 แบบคือ

1. การดูดซับแสง (absorption)
2. การกระจายแสง (scattering)
3. การสะท้อนกลับ (reflection)
4. การทำลายโดยอาศัยสารต้านอนุมูลอิสระ (quenching of reactive O_2 free radicals)

เมื่อมีการนำสารกันแดดมาใช้จึงอาศัยข้อมูลข้างต้นในการต้านหรือป้องกันแสงที่จะมีผลต่อผิวหนัง โดยสารกันแดดแต่ละชนิดก็จะสามารถป้องกันแสงได้ในลักษณะที่แตกต่างกันออกไปแล้วแต่คุณสมบัติของสารนั้น (ตารางที่ 4) ปกติแล้วสารกันแดดที่ดีควรจะมีคุณสมบัติดังนี้[69, 70, 71]

1. ดูดซับแสงได้ดีทั้งในช่วงคลื่นของอัลตราไวโอเลตเอ และ บี
2. เกาะติดกับผิวหนังกำพร้าชั้นนอกได้ดี และจะต้องไม่ละลายน้ำหรือเหงื่อ
3. มีสภาวะความคงตัวที่สูงต่อแสง ความร้อน และน้ำ
4. ไม่เป็นอันตราย

ตารางที่ 4 แสดงความสามารถในการป้องกันแสงของสารต่าง ๆ[70]

General Principles of Photoprotection of Skin against Ultraviolet Radiation

Biophysical Principle	Site of Action	Suggested Approaches	Effectiveness
Absorption of UVR and decrease transmission	Stratum corneum	Topical use of UVB- and UVA-absorbing chemicals	Good to excellent
Enhance scattering of UVR	Stratum corneum and viable epidermis	Topical use of micronized particulate form of TiO_2, ZnO, or melanin	Good to excellent
Enhance reflection of UVR, visible	Stratum corneum	Topical use of micronized TiO_2 and ZnO	Good
Quenching of free radicals and reactive O_2	Viable epidermis, dermis	Use topicalor oral antioxidants (free radical quenchers)	Variable, low or fair
Physical blocking of UVR	Skin surface	Use blended fabrics(nylon, polyester, cotton clothing), hats, parasols	Good to excellent

สารที่นิยมนำมาใช้เป็นสารกันแดดนั้นมี 2 ประเภทคือ[72, 73]

1. Physical Blocker

สารพวกนี้จะทำหน้าที่กระจายและสะท้อนกลับแสง เช่น ZnO, TiO_2 โดยทั่วไปแล้วสารพวกนี้นิยมนำมาใช้ร่วมกันกับ chemical absorber เพื่อให้ได้สารกันแดดที่มีค่าความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตที่สูงขึ้น สารในกลุ่มนี้นิยมใช้กันมากขึ้นในปัจจุบันเนื่องจาก

- มีความเป็นพิษต่ำ และไม่ก่อให้เกิดผื่นแพ้แสง
- มีความสามารถสูงในการป้องกันต่อทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี เมื่อใช้ร่วมกับสารที่มีผลในการดูดซับรังสีอัลตราไวโอเลตบี
- มีความคงตัวสูง
- สามารถใช้ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

2. Chemical Absorber

สารพวกนี้จะดูดซับแสง โดยสารต่างชนิดกันจะมีความสามารถในการดูดซับแสงในช่วงความยาวคลื่นที่แตกต่างกันตามแต่คุณสมบัติของสารนั้น

สารที่ดูดซับแสงช่วงคลื่นอัลตราไวโอเลตเอได้แก่ benzophenone, anthranilate, dibenzoyl methane เป็นต้น (ตารางที่ 5)

สารที่ดูดซับแสงช่วงคลื่นอัลตราไวโอเลตบี ได้แก่ p-aminobenzoic acid (PABA), salicylate, cinnamate เป็นต้น (ตารางที่ 6)

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของครีมทากันแดด จึงมีการนำเอาสารมากกว่า 1 ชนิด มาผสมรวมกันได้สารกันแดดที่มีคุณสมบัติในการป้องกันได้ทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มดังนี้

1. สารกันแดดที่ดูดซับเฉพาะรังสีอัลตราไวโอเลตบี (UVB-absorbing sunscreen formulation) สารในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้กันทั่วไปคือ

- octyl-dimethyl PABA
- glyceryl PABA
- 2-ethylhexyl p-methoxycinnamate
- 2-ethoxyethyl, p-methoxycinnamate
- octyl methoxycinnamate
- octyl salicylate
- homomenthyl salicylate
- triethanolamine salicylate
- 2-ethylhexyl salicylate

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. สารกันแดดที่ดูดซับทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และบี (UVB-and UVA-absorbing product)

เป็นการรวมกันของสารกันแดดที่ดูดซับรังสีอัลตราไวโอเลตบี 2 ชนิดหรือมากกว่า ร่วมกับสารกันแดดที่ดูดซับรังสีอัลตราไวโอเลตเอที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม avobenzone

สารกันแดดในกลุ่มนี้จะมีผลดีต่อการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตบีที่มีต่อผิวหนัง แต่จะมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตเอ ดังนั้นสารในกลุ่มนี้จึงไม่มีประโยชน์ในการป้องกัน photoaging นอกจากนั้นแล้วยังไม่สามารถป้องกันผิวหนังของผู้ป่วยที่มีความไวต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ เนื่องจากสารในกลุ่มนี้ไม่สามารถดูดซับแสงที่มีช่วงความยาวคลื่นระหว่าง 350-360 นาโนเมตรได้

3. สารกันแดดที่มีค่าความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตสูง (high-SPF sunscreen product)

ในกลุ่มนี้จะประกอบด้วยสารที่ดูดซับทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี ร่วมกับสาร avobenzone ซึ่งเป็นสารที่ดูดซับรังสีอัลตราไวโอเลตเอ อนุพันธุ์ที่นิยมนำมาใช้มากที่สุดคือ butylmethoxydibenzoyl methane ในความเข้มข้นร้อยละ 2-3 [74]

สารในกลุ่มนี้จะให้ผลในการป้องกันดีถึงดีมากถ้าสัมผัสแสงแดดไม่นานเกิน 3-4 ชั่วโมง สำหรับค่าความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลต (SPF) อยู่ที่ 15-30 และสามารถป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตเอได้

4. สารกันแดดที่ป้องกันได้ทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี ร่วมกับส่วนประกอบของสารกันแดดทึบแสงมีค่าความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตสูง (UVB and UVA combination sunscreen plus particulate sunscreen with high SPF)

จะมีลักษณะและส่วนประกอบคล้ายคลึงกับในกลุ่มที่ 3 แต่จะเพิ่มความสามารถในการป้องกันโดยนำไปผสมรวมกับ ZnO, TiO_2 หรือ octocrylene เป็นต้น ทำให้ได้สารกันแดดที่มีค่าความสามารถในการป้องกันที่สูงขึ้นและป้องกันได้ทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี นอกจากนั้นแล้วสารในกลุ่มนี้ยังอยู่ในรูปแบบที่ทนน้ำด้วย การผสม ZnO, TiO_2, octocrylene จะทำให้ความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลตเอสูงขึ้น และทำให้สารประกอบอื่นที่ผสมรวมกันอยู่มีความคงตัวมากขึ้นด้วย

5. สารกันแดดทึบแสง (Physical or Particulate Sunscreen)

เป็นอนุภาคของ TiO_2, ZnO มีผลในการป้องกันทั้งรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และ บี เป็นสารกันแดดที่ปลอดภัย ได้ผลดี และไม่ก่อให้เกิดการกระตุ้นการแพ้ (non-sensitizing)

สำหรับผลข้างเคียงของสารกันแดดที่พบได้แก่[75]

- ระคายเคืองต่อผิวหนังในบริเวณที่ทา
- contact sensitization
- photocontact sensitization
- comedogenicity ส่วนมากเกิดจากสารที่ใช้เป็นองค์ประกอบ เช่น petrolatum, น้ำมันมะพร้าว เป็นต้น

ตารางที่ 5 แสดงสารเคมีที่ใช้ในการป้องกันแสงช่วงคลื่นอัลตราไวโอเลตเอ[70]

Chemical	Recommended Concentration, %	Protection Range, NM	Side Effects
Benzophenones			
Oxybenzone	2-6	320-360	Partially effective and may be irritant
Sulisobenzone	5-10	320-360	Partially effective and may be irritant
Dioxybenzone	3.0	320-360	Partially effective and may be irritant
Other chemicals			
Methyl anthranilate	3	300-340	Partially effective
Butylmethoxydibenzoyl methane (avobenzone)	≤3	320-400	Effective up to 400 nm but may be irritant, photolabile
Red veterinary petrolatum	>30	320-370	Smarting and irritant
Titanium dioxide	2-25	300-400	Effective but may be white or occlusive
Zinc oxide	2-20	300-400	Effective but may be white or occlusive

ตารางที่ 6 แสดงสารเคมีที่ใช้ในการป้องกันแสงช่วงคลื่นอัลตราไวโอเลตบี[70]

Group	Name of Compound	Maximum Concentration, %	Absorbance Range, NM
Aminobenzoates	*Para*-aminobenzoic acid (PABA)	5	260-313
	Ethyl-4-[*bis* (hydroypropyl)-aminobenzoate]	5	280-330
	Glyceryl PABA	5	264-315
	Amyl *p*-dimethylaminobenzoatex (padimate A)	4-8	260-325
	2-ethylhexy PABA (padimate O)	1.4-8	264-320
Cinnamates	Diethanolamine- *p*-methoxycinnamate	8-10	280-310
	2-ethylhexy *p*-methoxycinnamate (Parsol MCX)	2.0-7.0%	280-320
Salicylates	2-ethylhexy salicylate	3.5-5	280-320
	Homosalate (homomenthyl salicylate)	10	290-320
	Octyl salicylate	3-5	280-320
	Triethanolamine salicylate	5.12	260-350
	Trolamine salicylate	3-0	260-355
Benzophenones	Dioxybenzone	3-0	260-355
	Sulisobenzone	5-10	260-360
	Oxybenzone	2-6	270-360
Miscellaneous	Ethylhexyl, 2-cyano-3, 3-diphenyl-arcylate (octocrylene)	7-10	290-360
	Lawsone and dihydroxyacetone	0.25-5	320-380
	2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid	1-4	290-320
	digalloyl trioleate	2-5	270320
	Red verterinary petrolatum	>30	280-380
	Titanium dioxide	2-2.5	250-380
	Methyl anthranilate	3.5-5	300-370

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6
วิธีการดำเนินการวิจัย

คำถามการวิจัย

VC-PMG สามารถลดความเข้มของสีผิว เนื่องจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo ได้หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาว่าการใช้ VC-PMG สามารถลดความเข้มของสีผิวเนื่องจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้นได้ผล

สมมติฐานของการวิจัย

VC-PMG สามารถลดความเข้มของสีผิวเนื่องจากเม็ดสีเมลานินมีปริมาณเพิ่มขึ้นได้ผลเมื่อเทียบกับ placebo

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้วิจัยจะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยทุกรายก่อนเข้าร่วมการศึกษา
2. ผู้ป่วยที่เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาอื่น จะต้องหยุดยาก่อนเข้าร่วมการรักษาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์
3. ในระหว่างที่ได้รับการรักษาผู้ป่วยจะต้องไม่ใช้ยาทาตัวอื่นนอกเหนือจากยากันแดดที่แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้ให้เท่านั้น
4. ผู้ป่วยสามารถขอออกจากการทดลองได้ ถ้ามีผลข้างเคียงเกิดขึ้นระหว่างที่ทำการศึกษาทดลองที่ผู้ป่วยยอมรับไม่ได้
5. ผู้ป่วยมารับการรักษาและติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 2,4 และ 8

คำสำคัญ

VC-PMG

Placebo

Melasma

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. ในการเปรียบเทียบความเข้มขึ้นหรือความจางลงของฝ้า จะใช้การดูจากสีของฝ้าบริเวณใบหน้าในแต่ละด้าน แล้วให้คะแนนไว้ โดยจะมีผู้ประเมินคือ ผู้ป่วยเอง และ แพทย์ผิวหนัง 2 คน

สำหรับแพทย์ผิวหนังทั้ง 2 คน จะใช้แผ่นเปรียบเทียบสีของ PANTONE® Process Color Imaging Guide 1000 เป็นค่ามาตรฐานในการเปรียบเทียบ ส่วนผู้ป่วยจะใช้การสังเกตและประเมินผลออกมาเป็นคะแนน แล้วใช้คะแนนที่ได้มาเปรียบเทียบกับ baseline (สัปดาห์ที่ 0) โดยการให้คะแนน มีการกำหนดค่าดังนี้

-2 = แย่ลงมาก (สีเข้มกว่าเดิมมาก)

-1 = แย่ลง

0 = เท่าเดิม

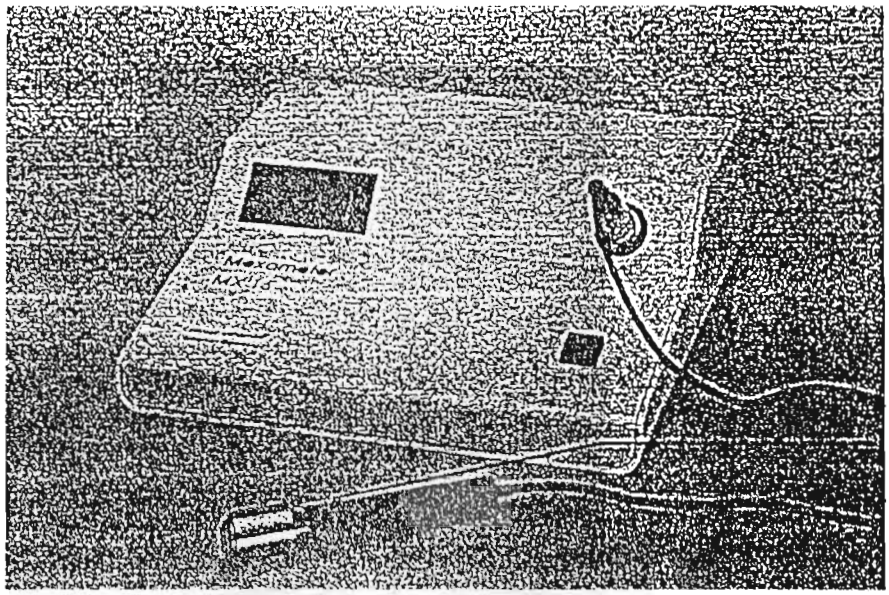
+1 = ดีขึ้น

+2 = ดีขึ้นมาก (สีจางลงกว่าเดิมมาก)

2. เครื่อง MEXAMETER MX 16® เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิว โดย probe ของเครื่องจะปล่อยแสงออกไปยังผิวหนังเมื่อเรากด probe ลงบนผิวหนังเบาๆ ในทิศทางที่ตั้งฉาก จากนั้นแล้วตัวหัว probe ก็จะรับแสงที่สะท้อนกลับมา แล้วจะคำนวณโดยใช้สูตร

$$MX = \frac{500}{\log 5} \cdot \log \frac{\text{Infrared} - \text{Reflection}}{\text{Red} - \text{Reflection}} + \log 5$$

ออกมาเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก นำค่าเหล่านี้มาเปรียบเทียบในการติดตามผลการรักษาต่อไป[76, 77]



รูปที่ 18 แสดงเครื่อง MEXAMETER MX 16®

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองในคลินิกชนิด double-blind study

ระเบียบวิธีการวิจัย

1. **ประชากรศึกษา**

ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าที่เข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2542 เป็นต้นไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าทำการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดตื้น
2. ผู้ป่วยจะต้องไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ไม่ว่าด้วยวิธีใดก็ตาม หรือหยุดยาแล้วอย่างน้อยเป็นเวลา 4 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยให้ความยินยอมเข้าร่วมในการรักษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชาย
2. เคยได้รับการรักษามาก่อนและยังไม่หยุดยา
3. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
4. ผู้ป่วยที่รับประทานยาคุมกำเนิด
5. รอยดำที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ผิวไหม้, ผื่นแพ้แสง เป็นต้น

2. การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้สาร VC-PMG ในความเข้มข้นร้อยละ 10 ในการรักษาความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีเมลานินชนิดเข้มขึ้น ของ Kameyama K. ปี ค.ศ. 1996 พบว่าผลการรักษาให้ประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 55 สำหรับสารที่เป็นสารหลอกที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบนั้น กำหนดให้มีประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 15 นำมาคำนวณตามสูตรของ paired t-test

$$n = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times 2\bar{p}(1-\bar{p})}{D^2}$$

D = $P1 - P0$

ถ้า $P1$ = อัตราเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มควบคุม

$P0$ = อัตราเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มทดลอง

α = type 1 error = 0.05

Z_α = 1.64 (จากตาราง)

β = type 2 error = 0.1

Z_β = 1.28 (จากตาราง)

$\bar{p}$ = $(p1 + po) / 2$

$\bar{q}$ = $1 - \bar{p}$

$$n = \frac{(1.64 + 1.28)^2 \times 0.7 \times 0.65}{0.4 \times 0.4}$$

$$= 24$$

ในการศึกษานี้จะใช้จำนวนตัวอย่างประมาณ 30 คน

3. **การสังเกตและการวัด**

1. ลักษณะทางคลินิก โดยแพทย์ผิวหนัง 2 คน และผู้ป่วยเป็นผู้สังเกตถึงความเข้มหรือความจางของผื่น แล้วให้คะแนนไว้เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบ

2. เครื่องวัดความเข้มของสีผิว MEXAMETER MX 16®

3. จากรูปถ่ายในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา โดยใช้ฟิล์ม kodakchrome 100, กล้อง Nikon SB-21B macro speedlight unit with AS – 14, 52 mm/62 mm lens adapters, flash macro ถ่ายบนพื้นสีดำในห้องเดียวกันตลอดการทดลอง

4. **ขั้นตอนการทำวิจัย**

1. หลังจากที่ได้ผู้ป่วยตาม inclusion และ exclusion criteria แล้วจะมีการเตรียมยาให้ผู้ป่วยแต่ละคนในความเข้มข้นที่เท่ากัน ยาเหล่านี้ได้แก่ VC-PMG เข้มข้นร้อยละ 10, สารหลอกเป็น cream base และสารกันแดด ยาทุกตัวมาจากแผนกผลิตยาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งสิ้น โดยทั้งผู้ที่ทำการทดลองและผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าหลอดใดเป็นยาหลอดใดเป็นสารหลอก แต่ผู้เตรียมยาจะเป็นผู้จดบันทึกไว้

2. ผู้ป่วยแต่ละคนต้องทายาโดยแบ่งครึ่งหน้าเป็นด้านซ้ายและด้านขวา แล้วทายาตัวเดียวกันบนใบหน้าด้านเดียวกันตลอด วันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน สำหรับตอนเช้าหลังจากทายาเรียบร้อยให้ทาทับทั่วหน้าด้วยสารกันแดดที่แพทย์จัดให้ไปทำเช่นนี้ทุกวันจนจบช่วงเวลาของการทดลอง

3. ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไป จากการซักประวัติผู้ป่วย
   1.1. อายุ
   1.2. ระยะเวลาที่เป็นฝ้า
   1.3. ระยะเวลาที่เริ่มรักษา
2. ลักษณะอาการทางคลินิก, ความเข้มขึ้น หรือจางลงของผิวโดยแพทย์ 2 คน และผู้ป่วย, ผลข้างเคียงจากยา
3. เครื่องวัดความเข้มของสีผิว MEXAMETER MX 16®
4. รูปถ่ายในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ดูจากความเข้มหรือความจางลงของผื่นทั้ง 2 ข้าง ของใบหน้าโดยแพทย์ 2 คน และผู้ป่วย รวมทั้งประเมินจากภาพถ่าย ในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษาทดลองเป็นตัวเปรียบเทียบ นอกจากนี้ยังมีค่าที่วัดออกมาเป็นตัวเลขด้วยเครื่องวัดความเข้มของเม็ดสี MEXAMETER MX 16® ซึ่งค่าที่ได้สามารถนำมาเปรียบเทียบกันโดยตรงตามระยะเวลาของการศึกษาทดลอง หรือนำมาเสนอในรูปแบบของแผนภูมิ และใช้การคำนวณทางสถิติ

สำหรับการประเมินความเข้มของสีผิวโดยแพทย์ 2 คน จะมีการเปรียบเทียบค่าความน่าเชื่อถือ (Reliability) โดยคำนวณหาค่า kappa value ถ้าค่าที่ได้น้อยกว่า 0.75 ถือว่าไม่มีความน่าเชื่อถือของการวัด

ปัญหาทางจริยธรรม

ในการศึกษานี้ไม่น่าที่จะเกิดปัญหาทางจริยธรรมเนื่องจาก

1. ฝ้าไม่ได้เป็นโรคที่ร้ายแรงหรือเป็นอันตรายต่อชีวิต
2. ยาที่ใช้ในการศึกษามีหลักฐานสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์ว่าสามารถใช้ในมนุษย์ได้อย่างปลอดภัย
3. จากการทดลองที่ผ่านมาพบผลข้างเคียงจากยาตัวนี้น้อยมาก และไม่ใช่ผลข้างเคียงที่รุนแรง หรือเป็นอันตราย
4. ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับทราบถึงผลที่อาจจะเกิดขึ้นได้จากการทดลองและให้ความยินยอมก่อนเข้าร่วมการศึกษา และสามารถหยุดการรักษาได้ ถ้ามีผลข้างเคียงเกิดขึ้นและผู้ป่วยยอมรับไม่ได้
5. ผลที่ได้จากการศึกษาจะเป็นประโยชน์และเป็นวิธีรักษาตัวใหม่ที่จะสามารถหลีกเลี่ยงปัญหาต่างๆ ที่พบได้บ่อยจากยารักษาฝ้าอื่นๆ

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. ข้อจำกัดทางพื้นที่ แผนกผู้ป่วยนอกหน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ข้อจำกัดทางเวลาของการทำวิจัย

3. ข้อจำกัดทางประชากรและตัวอย่าง ผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประโยชน์ที่ได้รับ

1. ได้วิธีการรักษาโรคความผิดปกติของเม็ดสีชนิดเข้มขึ้นวิธีใหม่
2. ทราบผลข้างเคียงของยาและระยะเวลาของการหายจากโรค

อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

1. เนื่องจากการทดลองนี้เป็นลักษณะของ double blind ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องมีบุคลากรเพิ่มอีก 1 คน
2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการทดลอง อาจใช้ยาตัวอื่นนอกจากที่ผู้ทดลองให้ไป ทำให้เกิดการแปลผลที่ผิดพลาดได้ ดังนั้นจึงต้องมีการอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจและยินยอมที่จะไม่ใช้ยาอื่นในระหว่างการศึกษาทดลอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 7
รายงานผลการวิจัย

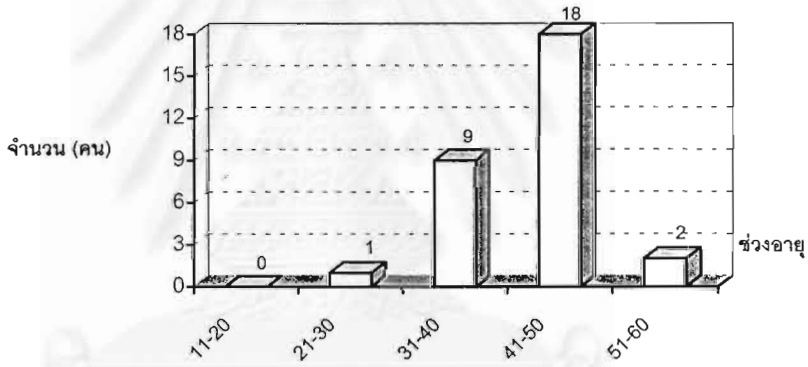
เมื่อจบการทดลองแล้วเปิดรหัสข้อมูล พบว่า ใบหน้าด้านซ้าย คือ ใบหน้าที่ได้ยา 10% VC – PMG ส่วนใบหน้าด้านขวา คือ ใบหน้าที่ได้ยาหลอก

1. คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษา

1.1 เพศ

เป็นเพศหญิงทั้ง 30 คน คิดเป็น 100%

1.2 อายุ

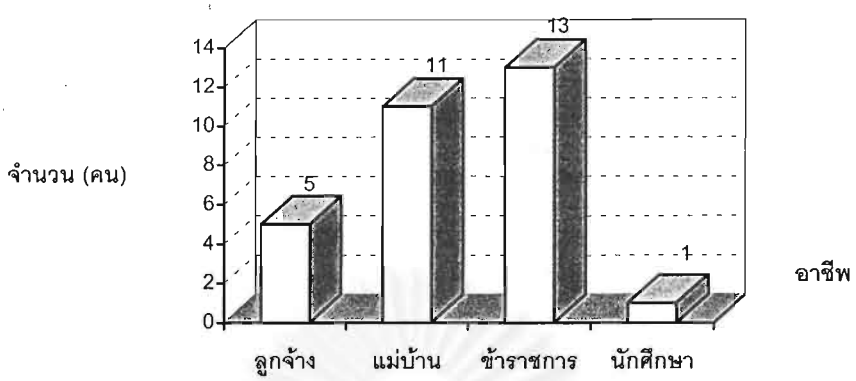


รูปที่ 19 แผนภูมิแสดงช่วงอายุในประชากรที่ศึกษา

1.3 ชนิดของฝ้า ทั้ง 30 คน เป็นฝ้าชนิดตื้น (epidermal type)

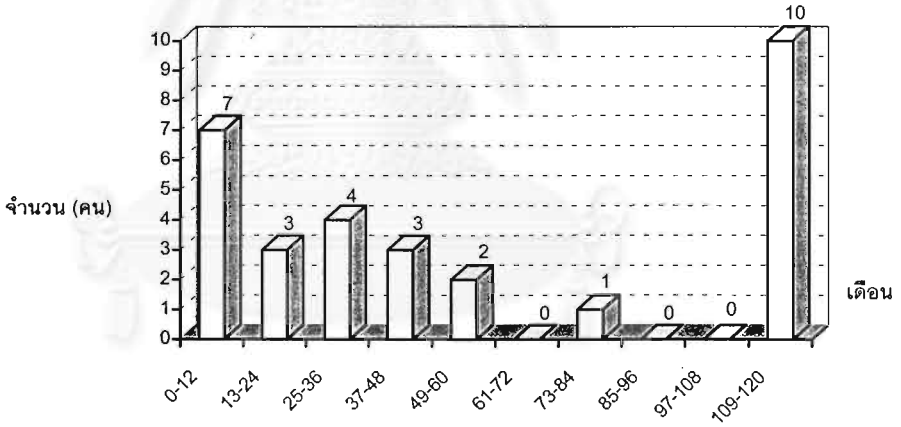
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.4 อาชีพ



รูปที่ 20 แผนภูมิแสดงอาชีพของประชากรที่ศึกษา

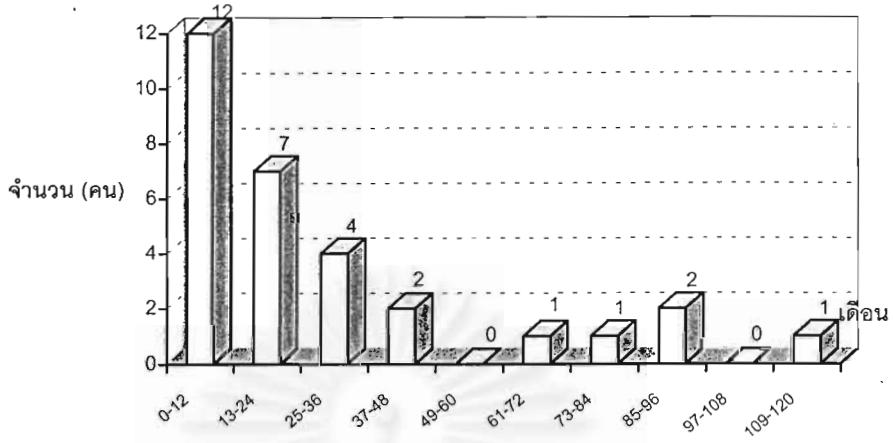
1.5 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเป็นฝ้า (เดือน)



รูปที่ 21 แผนภูมิแสดงระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเป็นฝ้า (เดือน)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.6 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาฝ้า (เดือน)



รูปที่ 22 แผนภูมิแสดงระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาฝ้า (เดือน)

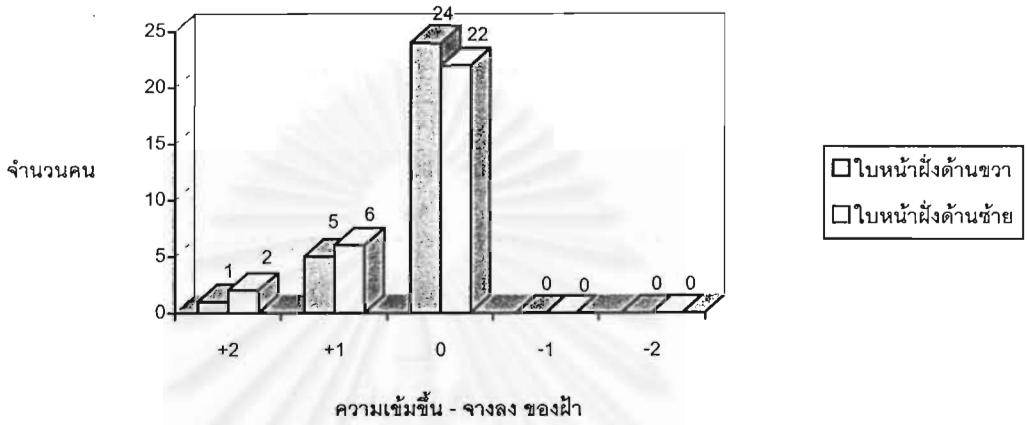
2. ผลการทดลองเมื่อสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษาฝ้า

2.1 ผู้ป่วยประเมินเปรียบเทียบใบหน้าแต่ละด้านเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

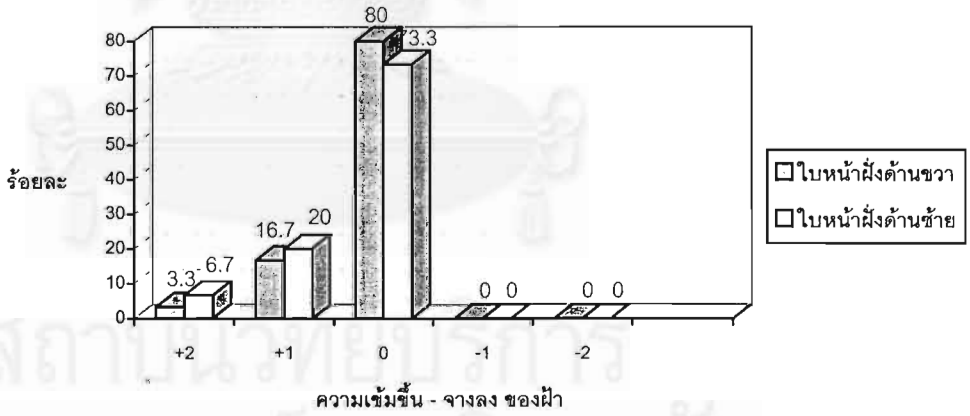
ใบหน้าด้านขวาจางลง	+2	มีจำนวน	1	คน	คิดเป็นร้อยละ	3.3
	+1	มีจำนวน	5	คน	คิดเป็นร้อยละ	16.7
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	24	คน	คิดเป็นร้อยละ	80
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

ใบหน้าด้านซ้ายจางลง	+2	มีจำนวน	2	คน	คิดเป็นร้อยละ	6.7
	+1	มีจำนวน	6	คน	คิดเป็นร้อยละ	20
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	22	คน	คิดเป็นร้อยละ	73.3
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

เมื่อนำค่าที่ได้จากการทดลองไปคำนวณทางสถิติโดยใช้การคำนวณแบบ 2 dependent (sign test); nonparametric พบว่าผลการเปรียบเทียบความจางลงของผื่นระหว่างในหน้า 2 ด้าน ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 กับ สัปดาห์ที่ 0 นั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ใบหน้าด้านซ้ายจางลงมากกว่าด้านขวา อยู่ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.7 แต่จากการคำนวณทางสถิติพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)



รูปที่ 23 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น - จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน



รูปที่ 24 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน

2.2 reliability ระหว่างการประเมินผลของแพทย์ 2 คน

คำนวณโดยการหาค่า kappa value ถ้า < 0.75 แสดงว่าไม่มี reliability

จากการทดลองเมื่อนำค่ามาคำนวณ พบว่า ค่า kappa ของแพทย์ 2 คน

เมื่อประเมินใบหน้าด้านซ้ายในสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเท่ากับ 0.864

เมื่อประเมินใบหน้าด้านขวาในสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเท่ากับ 1.000

พบว่าค่าทั้ง 2 นั้นมากกว่า 0.75 แสดงว่าในสัปดาห์ที่ 4 การประเมินผลระหว่างแพทย์ 2 คน มีความเชื่อถือได้ทั้ง 2 ด้าน ของใบหน้า

2.3 แพทย์คนที่ 1 ประเมินเปรียบเทียบใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

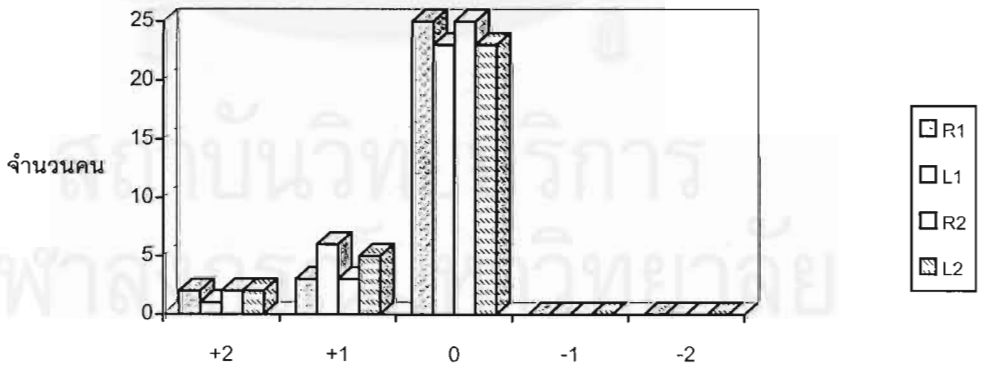
ใบหน้าด้านขวาจางลง	+2	มีจำนวน	2	คน	คิดเป็นร้อยละ	6.7
	+1	มีจำนวน	3	คน	คิดเป็นร้อยละ	10
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	25	คน	คิดเป็นร้อยละ	83.3
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
ใบหน้าด้านซ้ายจางลง	+2	มีจำนวน	1	คน	คิดเป็นร้อยละ	3.3
	+1	มีจำนวน	6	คน	คิดเป็นร้อยละ	20
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	23	คน	คิดเป็นร้อยละ	76.7
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

เมื่อนำค่าที่ได้จากการทดลองไปคำนวณทางสถิติโดยใช้การคำนวณแบบ 2 dependent (sign test); nonparametric พบว่าสัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยที่ใบหน้าด้านซ้ายจางลงมากกว่าด้านขวาอยู่ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.7 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่า ความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

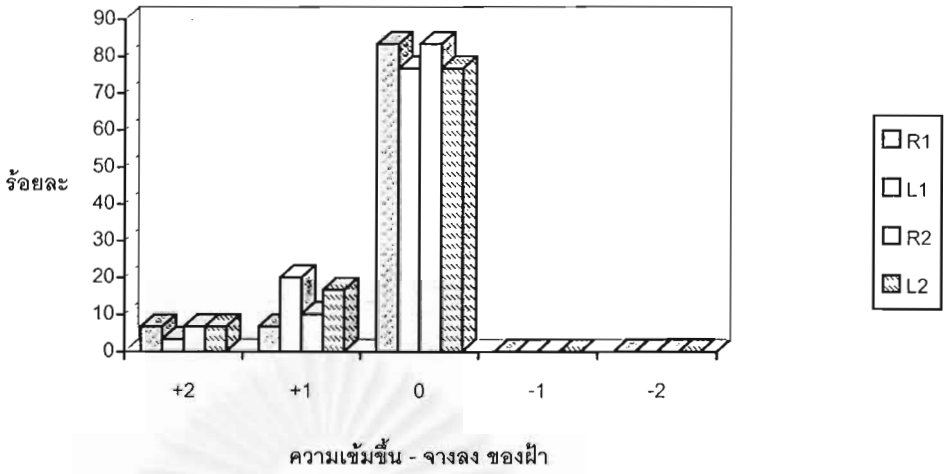
2.4 แพทย์คนที่ 2 ประเมินเปรียบเทียบใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

ใบหน้าด้านขวาจางลง	+2	มีจำนวน	2	คน	คิดเป็นร้อยละ	6.7
	+1	มีจำนวน	3	คน	คิดเป็นร้อยละ	10
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	25	คน	คิดเป็นร้อยละ	83.3
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
ใบหน้าด้านซ้ายจางลง	+2	มีจำนวน	2	คน	คิดเป็นร้อยละ	6.7
	+1	มีจำนวน	5	คน	คิดเป็นร้อยละ	16.6
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	23	คน	คิดเป็นร้อยละ	76.7
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

เมื่อนำค่าที่ได้จากการทดลองไปคำนวณทางสถิติโดยใช้การคำนวณแบบ 2 dependent (sign test), nonparametric พบว่าสัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยที่ใบหน้าด้านซ้ายจางลงมากกว่าด้านขวาอยู่ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.7 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่า ความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)



รูปที่ 25 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน



รูปที่ 26 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน

2.5 ค่าความเข้มขึ้นหรือจางลงของเม็ดสีที่วัดโดยค่า MX 16 เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

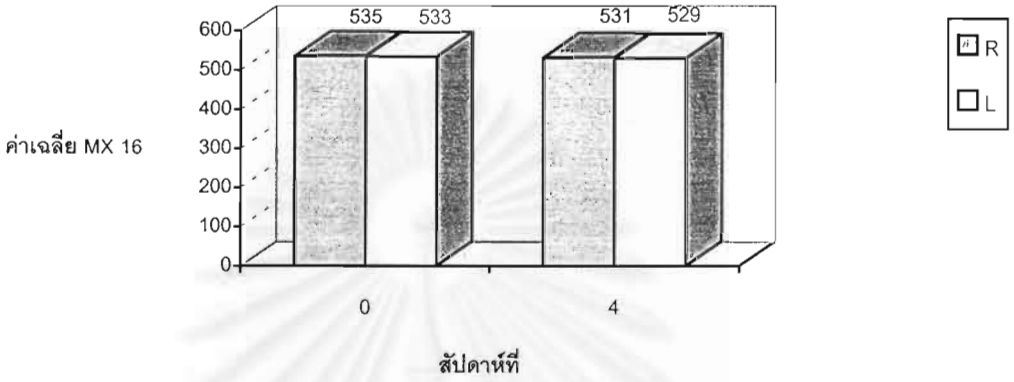
ตารางที่ 7 แสดงค่าตัวเลขของเม็ดสีบนใบหน้าแต่ด้านของผู้ป่วยแต่ละคนที่อ่านโดยเครื่อง MX 16® ในสัปดาห์ที่ 0 และ 4

คนที่	ใบหน้า	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	คนที่	ใบหน้า	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4
1	ขวา	555	550	16	ขวา	540	538
	ซ้าย	541	531		ซ้าย	544	538
2	ขวา	552	548	17	ขวา	556	550
	ซ้าย	554	552		ซ้าย	561	560
3	ขวา	581	581	18	ขวา	544	538
	ซ้าย	580	578		ซ้าย	542	538
4	ขวา	535	537	19	ขวา	537	539
	ซ้าย	520	519		ซ้าย	531	526
5	ขวา	541	525	20	ขวา	530	530
	ซ้าย	548	538		ซ้าย	534	532

ตารางที่ 7 (ต่อ) แสดงค่าตัวเลขของเม็ดสีบนใบหน้าแต่ด้านของผู้ป่วยแต่ละคนที่อ่านโดยเครื่อง MX 16® ในสัปดาห์ที่ 0 และ 4

คนที่	ใบหน้า	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4
6	ขวา	533	533
	ซ้าย	536	530
7	ขวา	503	506
	ซ้าย	504	505
8	ขวา	509	500
	ซ้าย	505	503
9	ขวา	544	546
	ซ้าย	542	545
10	ขวา	511	510
	ซ้าย	506	502
11	ขวา	522	512
	ซ้าย	522	510
12	ขวา	530	526
	ซ้าย	529	529
13	ขวา	519	508
	ซ้าย	513	497
14	ขวา	531	524
	ซ้าย	529	524
15	ขวา	515	514
	ซ้าย	511	506
21	ขวา	532	528
	ซ้าย	527	525
22	ขวา	503	511
	ซ้าย	503	515
23	ขวา	559	555
	ซ้าย	558	553
24	ขวา	521	518
	ซ้าย	523	520
25	ขวา	570	566
	ซ้าย	566	559
26	ขวา	521	520
	ซ้าย	525	514
27	ขวา	537	524
	ซ้าย	538	533
28	ขวา	510	500
	ซ้าย	510	502
29	ขวา	534	527
	ซ้าย	538	521
30	ขวา	556	550
	ซ้าย	558	556
เฉลี่ย	ขวา	535	531
	ซ้าย	533	529

เมื่อนำค่าที่ได้มาคำนวณทางสถิติโดยใช้ 2 dependent (Wilcoxon Signed Ranks test); nonparametic พบว่าสัปดาห์ที่ 4 ใบหน้าด้านขวาและด้านซ้ายค่าความเข้มของเม็ดสีจางลงไม่แตกต่างกัน เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ($p > 0.05$) และเมื่อเทียบค่าระหว่าง 2 ด้าน ณ สัปดาห์เดียวกันค่าที่ได้ก็ไม่มีความแตกต่างกัน



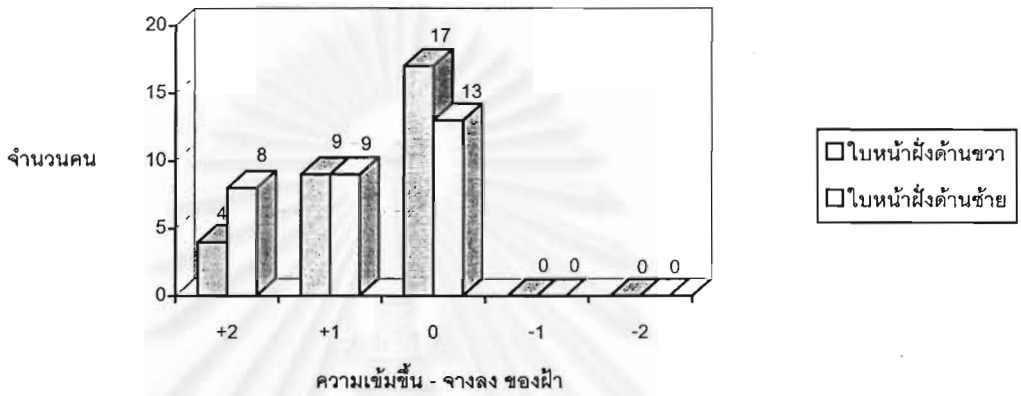
รูปที่ 27 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่วัดได้จากเครื่อง MX 16® บนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 0 และ 4

3. ผลการทดลองเมื่อสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษาฝ้า

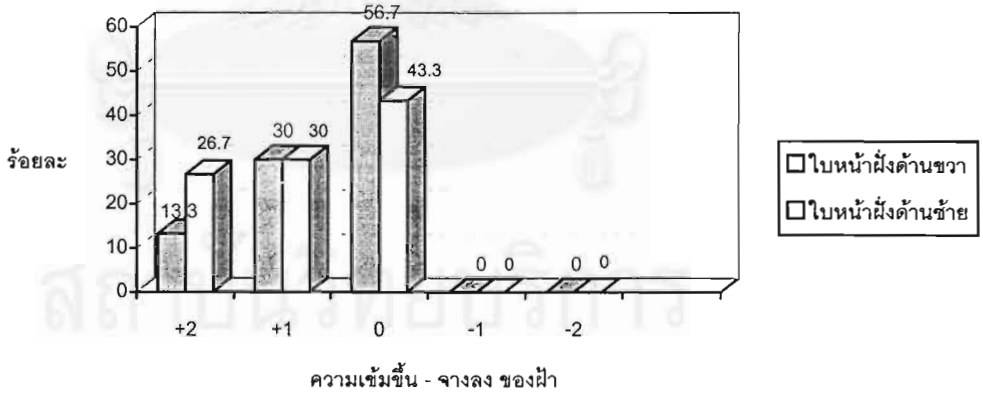
3.1 ผู้ป่วยประเมินเปรียบเทียบใบหน้าแต่ละด้านเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

ใบหน้าด้านขวาจางลง	+2	มีจำนวน	4	คน	คิดเป็นร้อยละ	13.3
	+1	มีจำนวน	9	คน	คิดเป็นร้อยละ	30
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	17	คน	คิดเป็นร้อยละ	56.7
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
ใบหน้าด้านซ้ายจางลง	+2	มีจำนวน	8	คน	คิดเป็นร้อยละ	26.7
	+1	มีจำนวน	9	คน	คิดเป็นร้อยละ	30
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	13	คน	คิดเป็นร้อยละ	43.3
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

เมื่อนำค่าที่ได้จากการทดลองไปคำนวณทางสถิติโดยใช้การคำนวณแบบ 2 dependent (Sign test); nonparametic พบว่า ผลการเปรียบเทียบความจางลงของผื่นระหว่างใบหน้า 2 ด้าน ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 กับ สัปดาห์ที่ 0 นั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ใบหน้าด้านซ้ายจางลงมากกว่าด้านขวา อยู่ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 13.3 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)



รูปที่ 28 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน



รูปที่ 29 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน

3.2 reliability ระหว่างการประเมินผลของแพทย์ 2 คน

คำนวณโดยการหาค่า kappa value ถ้า < 0.75 แสดงว่าไม่มี reliability

จากการทดลองเมื่อนำค่ามาคำนวณพบว่าค่า kappa ของแพทย์ 2 คน

เมื่อประเมินใบหน้าด้านซ้ายในสัปดาห์ที่ 8 มีค่าเท่ากับ 0.862

เมื่อประเมินในหน้าด้านขวาในสัปดาห์ที่ 8 มีค่าเท่ากับ 1.000

พบว่าค่าทั้ง 2 นั้น มากกว่า 0.75 แสดงว่าในสัปดาห์ที่ 8 การประเมินผลระหว่างแพทย์ 2 คน มีความเชื่อถือได้ทั้ง 2 ด้านของใบหน้า

3.3 แพทย์คนที่ 1 ประเมินเปรียบเทียบใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

ใบหน้าด้านขวาจางลง	+2	มีจำนวน	5	คน	คิดเป็นร้อยละ	16.7
	+1	มีจำนวน	5	คน	คิดเป็นร้อยละ	16.7
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	20	คน	คิดเป็นร้อยละ	66.6
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
ใบหน้าด้านซ้ายจางลง	+2	มีจำนวน	5	คน	คิดเป็นร้อยละ	16.7
	+1	มีจำนวน	10	คน	คิดเป็นร้อยละ	33.3
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	15	คน	คิดเป็นร้อยละ	50
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

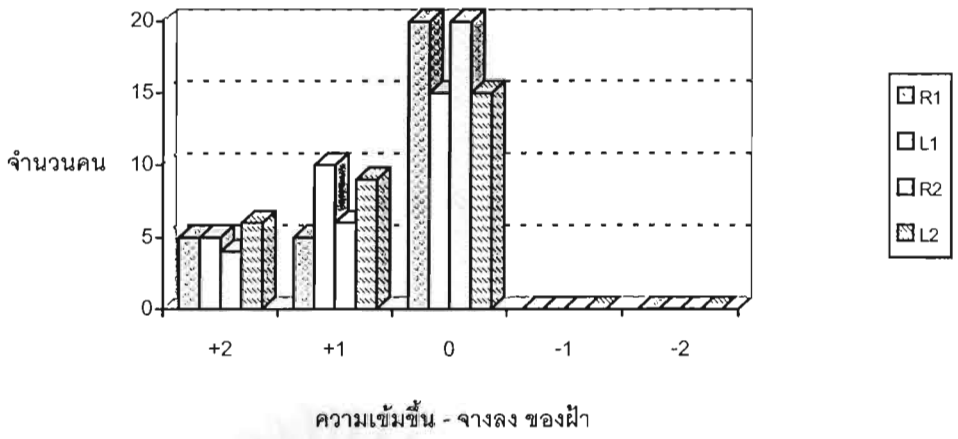
เมื่อนำค่าที่ได้จากการทดลองไปคำนวณทางสถิติโดยใช้การคำนวณแบบ 2 dependent (sign test); nonparametric พบว่า สัปดาห์ที่ 8 มีจำนวนผู้ป่วยที่ใบหน้าด้านซ้ายจางลงมากกว่าด้านขวาอยู่ 5 คน คิดเป็นร้อยละ 16.7 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

3.4 แพทย์คนที่ 2 ประเมินเปรียบเทียบใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

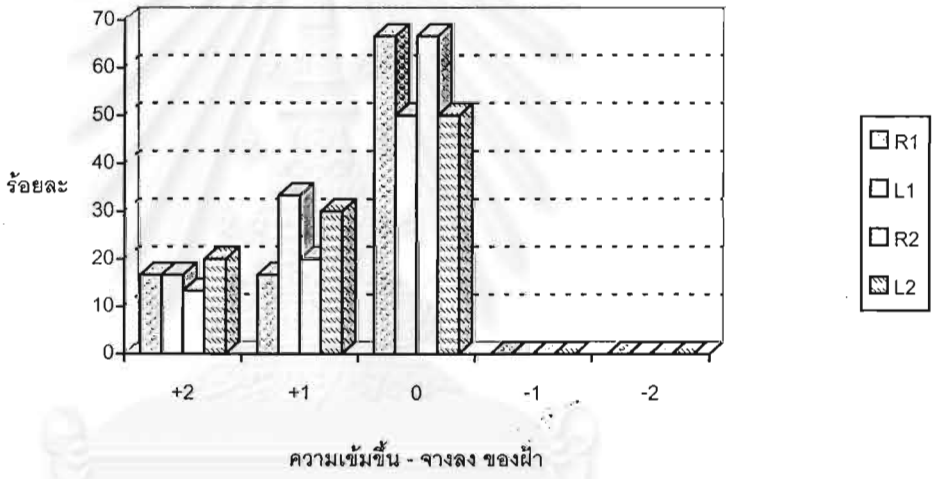
ใบหน้าด้านขวาจางลง	+2	มีจำนวน	4	คน	คิดเป็นร้อยละ	13.3
	+1	มีจำนวน	6	คน	คิดเป็นร้อยละ	20
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	20	คน	คิดเป็นร้อยละ	66.6
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
ใบหน้าด้านซ้ายจางลง	+2	มีจำนวน	6	คน	คิดเป็นร้อยละ	20
	+1	มีจำนวน	9	คน	คิดเป็นร้อยละ	30
เท่าเดิม	0	มีจำนวน	15	คน	คิดเป็นร้อยละ	50
เข้มขึ้น	-1	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0
	-2	มีจำนวน	0	คน	คิดเป็นร้อยละ	0

เมื่อนำค่าที่ได้จากการทดลองไปคำนวณทางสถิติโดยใช้การคำนวณแบบ 2 dependent (sign test); nonparametric พบว่า สัปดาห์ที่ 8 มีจำนวนผู้ป่วยที่ใบหน้าด้านซ้ายจางลงมากกว่าด้านขวาอยู่ 5 คน คิดเป็นร้อยละ 16.7 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 30 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 กับสัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน



รูปที่ 31 แผนภูมิแสดงจำนวนของผู้ป่วยที่มีใบหน้าเข้มขึ้น – จางลง คิดเป็นร้อยละ ระหว่างสัปดาห์ที่ 8 กับ สัปดาห์ที่ 0 โดยแพทย์ 2 คน เป็นผู้ประเมิน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.5 ค่าความเข้มขึ้นหรือจางลงของเม็ดสีที่วัดโดยค่า MX 16 เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline)

ตารางที่ 8 แสดงค่าตัวเลขของเม็ดสีบนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยแต่ละคนที่อ่านโดยเครื่อง MX 16® ในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8

คนที่	ใบหน้า	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8
1	ขวา	555	550	548
	ซ้าย	541	531	525
2	ขวา	552	548	540
	ซ้าย	554	552	548
3	ขวา	581	581	578
	ซ้าย	580	578	568
4	ขวา	535	537	531
	ซ้าย	520	519	506
5	ขวา	541	525	520
	ซ้าย	548	538	534
6	ขวา	533	533	529
	ซ้าย	536	530	530
7	ขวา	503	506	502
	ซ้าย	504	505	500
8	ขวา	509	500	491
	ซ้าย	505	503	503
9	ขวา	544	546	544
	ซ้าย	542	545	537
10	ขวา	511	510	506
	ซ้าย	506	502	497

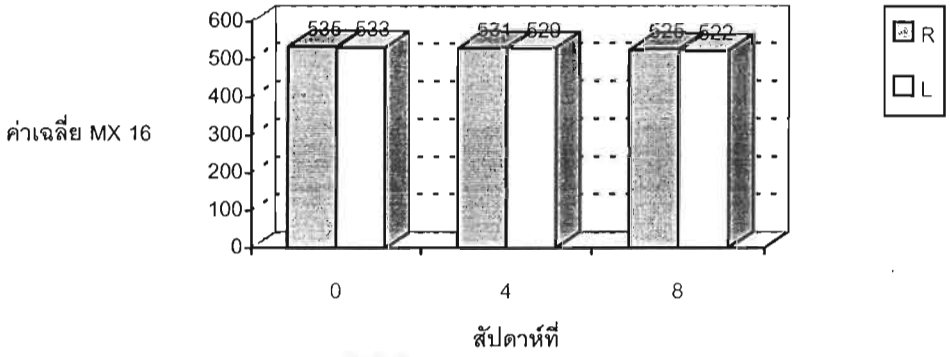
คนที่	ใบหน้า	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8
16	ขวา	540	538	538
	ซ้าย	544	538	531
17	ขวา	556	550	542
	ซ้าย	561	560	556
18	ขวา	544	538	531
	ซ้าย	542	538	533
19	ขวา	537	539	535
	ซ้าย	531	526	520
20	ขวา	530	530	523
	ซ้าย	534	532	532
21	ขวา	532	528	522
	ซ้าย	527	525	522
22	ขวา	503	511	507
	ซ้าย	503	515	506
23	ขวา	559	555	548
	ซ้าย	558	553	546
24	ขวา	521	518	516
	ซ้าย	523	520	514
25	ขวา	570	566	561
	ซ้าย	566	559	546

ตารางที่ 8 (ต่อ) แสดงค่าตัวเลขของเม็ดสีบนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยแต่ละคนที่อ่านโดยเครื่อง MX 16® ในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8

คนที่	ใบหน้า	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8
11	ขวา	522	512	504
	ซ้าย	522	510	494
12	ขวา	530	526	518
	ซ้าย	529	529	520
13	ขวา	519	508	505
	ซ้าย	513	497	495
14	ขวา	531	524	516
	ซ้าย	529	524	513
15	ขวา	515	514	510
	ซ้าย	511	506	502
26	ขวา	524	520	516
	ซ้าย	525	514	508
27	ขวา	537	524	520
	ซ้าย	538	533	526
28	ขวา	510	500	482
	ซ้าย	510	502	497
29	ขวา	534	527	523
	ซ้าย	538	521	517
30	ขวา	556	550	547
	ซ้าย	558	556	551
เฉลี่ย	ขวา	535	531	525
	ซ้าย	533	529	522

เมื่อนำค่าที่ได้มาคำนวณทางสถิติโดยใช้ 2 dependent (Wilcoxon Signed Ranks test); nonparametric พบว่าสัปดาห์ที่ 8 ใบหน้าด้านขวาและด้านซ้ายค่าความเข้มของเม็ดสีจางลงไม่แตกต่างกัน เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ($p > 0.05$) และด้านขวากับด้านซ้ายจางลงไม่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบ สัปดาห์ที่ 8 กับ สัปดาห์ที่ 4 ($p > 0.05$) เมื่อเทียบค่าระหว่าง 2 ด้าน ณ สัปดาห์เดียวกันค่าที่ได้ก็ไม่มีความแตกต่างกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 32 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของเม็ดสีที่วัดได้จากเครื่อง MX 16® บนใบหน้าแต่ละด้านของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8

4. ผลการทดลองทั่วไป

4.1 ไม่มีผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามผลการรักษาตามนัด และไม่มีผู้ป่วยรายใดขอออกจากการทดลองก่อนที่จะครบกำหนดการทดลอง

4.2 จากการทดลองมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่มีอาการใบหน้าแดงขึ้นเล็กน้อยใน 2 วันแรกของการทายา แต่อาการไม่รุนแรงและหายได้เอง

4.3 ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลข้างเคียงอื่นจากตัวยา

4.4 หลังจากการทายา พบว่า ใบหน้าทั้ง 2 ด้าน ไม่มีด้านใดที่เข้มขึ้นกว่าเดิมทั้งสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ของการทดลอง

การแปลผลจากการภาพถ่ายพบว่า ไม่สามารถนำมาใช้ในการเปรียบเทียบได้ เนื่องจากคุณภาพของรูปไม่ได้มาตรฐานเท่ากันทุกรูป ทั้งระยะห่างของกล้องกับภาพและคุณภาพของแสง ถึงแม้ว่าขณะทำการทดลองได้พยายามกำหนดแสงและระยะห่างแล้วก็ตาม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 8
อภิปรายผลการวิจัย

จากการทดลองครั้งนี้พบว่าไวตามินซี (10% VC – PMG) ไม่สามารถลดความเข้มของสีผิวชนิดเข้มขึ้นได้เมื่อเทียบกับยาหลอก ถึงแม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยา (ใบหน้าด้านซ้าย) มีสีผิวที่จางลงมากกว่ายาหลอก (ใบหน้าด้านขวา) แต่เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญ ทั้งจากคนไข้เป็นผู้ประเมิน แพทย์ 2 คน หรือเครื่อง MX 16® ก็ตาม ทั้งในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

เมื่อนำข้อมูลวิเคราะห์ถึงสาเหตุที่ทำให้ผลการทดลองออกมาแล้วไม่มีความแตกต่างกันระหว่างตัวยากับสารกันแดด อาจจะเป็นไปได้ที่ว่า

1. จำนวนผู้ป่วยของโครงการวิจัยมีจำนวนน้อยเกินไป

ทำให้การแปรผลจากการคำนวณทางสถิติได้ออกมาเป็นค่าที่หยาบมากเกินไป จึงได้มีการทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยอีก 10 ราย รวมเป็นจำนวน 40 ราย ผลการทดลองพบว่า สัปดาห์ที่ 4 ใบหน้าผู้ป่วยด้านที่ได้ยาจางลงกว่าด้านที่ได้ยาหลอก 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5 และในสัปดาห์ที่ 8 ใบหน้าผู้ป่วยด้านที่ได้ยาจางลงกว่าด้านที่ได้ยาหลอก 5 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 จากค่าทั้งสองเมื่อนำมาคำนวณทางสถิติ ค่าความแตกต่างก็ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

2. ระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยสั้นเกินไป

จากผลการวิจัยพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีใบหน้าด้านที่ได้ยาจางลงเมื่อเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 4 กับ สัปดาห์ที่ 8 มีจำนวนมากขึ้น ดังนั้นอาจจะเป็นไปได้ว่าถ้าเราให้ผู้ป่วยทายาในระยะเวลาที่นานกว่านี้ ใบหน้าด้านที่ได้ยาอาจจะมีสีจางลงได้

3. จากข้อมูลทั่วไปของประชากร จะเห็นว่าผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ มีระยะเวลาการเป็นฝ้ามานานประมาณ 10 ปี ซึ่งอาจจะเป็นระยะเวลาที่ยาวนานเกินไป ที่จะตอบสนองต่อการรักษาได้ในระยะเวลาอันสั้น

4. ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้นถึงวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่า การยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดยสาร VC – PMG นั้นแปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของสาร ในการทดลองต่อไปเราอาจจะใช้สาร VC – PMG ที่มีความเข้มข้นมากขึ้นในการศึกษาวิจัยได้ แต่คงจะต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายด้วยเพราะยิ่งตัวยามีความเข้มข้นมาก ราคายาก็ย่อมจะสูงตามไปด้วย รวมทั้งต้องระวังการระคายเคืองต่อผิวพรรณและผลข้างเคียงอื่นที่น่าจะเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของยาด้วยเช่นกัน

ดังที่กล่าวแล้วว่า 10% VC-PMG เป็นอนุพันธ์ของไวตามินซี ซึ่งถือว่าเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งจะไปมีผลในการลดจำนวนของอนุมูลอิสระลง ทำให้มีผลในการป้องกันอันตรายของผิวหนังจากแสงได้ โดยการทำงานแบบนี้จะมีประสิทธิภาพไม่แน่นอนแตกต่างกันไปตั้งแต่ปานกลางจนถึงน้อย จากข้อมูลเหล่านี้เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ อาจจะเป็นไปได้ว่าตัวยามีส่วนทำให้ใบหน้าของผู้ป่วยบางรายในด้านที่ได้ยา 10% VC-PMG ทา จึงขาวกว่าด้านที่ไม่ได้ยา ถึงแม้ว่าผลที่ออกมาจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม

นอกจากนี้แล้ว ในสภาวะปกติของคนทั่วไป ไม่ได้ขาดไวตามินซี ถือว่าไวตามินซีทำหน้าที่ตามปกติได้ดีอยู่แล้ว ดังนั้นการทาไวตามินซีเพิ่มลงไปทางผิวหนังจึงไม่น่าจะก่อให้เกิดผลต่อร่างกายเพิ่มขึ้นจากเดิม

ทำให้ผลการทดลองในครั้งนี้ขัดแย้งกับผลการทดลองก่อนหน้านี้ (ค.ศ. 1996) ที่มีการใช้ 10% VC – PMG ทาเพื่อลดความเข้มของสีผิวชนิดเข้มขึ้น แล้วพบว่ามีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งของการทดลองมีสีผิวที่จางลง แต่การทดลองไม่ได้มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ และไม่มีการกำจัดหรือควบคุมปัจจัยรบกวนต่างๆ ออกจากการทดลอง ซึ่งถือว่าเป็นข้อบกพร่องที่อาจจะทำให้ผลการทดลองที่ออกมามีความผิดพลาดได้

ผลจากการทดลองในครั้งนี้ยังพบว่า ใบหน้าทั้ง 2 ด้าน ของผู้ป่วย ทั้งที่ได้ยาและได้ยาหลอก ไม่มีใบหน้าด้านใดเลยที่คล้ำขึ้นกว่าเดิมทั้งในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ปัจจัยที่มีผลจากข้อมูลนี้น่าจะมาจาก สารกันแดด เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายไม่ได้รับการอนุญาตให้ใช้สารเคมีอื่นกับใบหน้ายกเว้น สารกันแดดและยาที่แพทย์ผู้ทำการทดลองเป็นผู้จัดให้เท่านั้น

ดังที่กล่าวแล้วว่า แสงแดดเป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิดฝ้าที่สำคัญที่สุด สารกันแดดจึงเป็นสิ่งที่สำคัญในการป้องกันการเกิดฝ้า รวมทั้งความผิดปกติของผิวหนังอื่นๆ ที่เกิดจากแสง

สำหรับสารกันแดดที่ผู้ป่วยทุกรายได้ไปใช้นั้นเป็นของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นสารกันแดดจำพวก chemical filters โดยมีสารเคมีที่สำคัญประกอบอยู่ 2 ชนิด คือ

1. Octyl methoxycinnamate จัดอยู่ในกลุ่มของ cinnamates สามารถป้องกันแสงในคลื่นอัลตราไวโอเลตบี

2. Butyl methoxydibenzoyl methane จะมีความสามารถในการป้องกันแสงอัลตราไวโอเลตเอ

ดังนั้นสารกันแดดที่ผู้ป่วยได้รับไปจะมีผลป้องกันแสงได้ทั้งอัลตราไวโอเลต เอ และ บี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทากันแดดทุกวัน จึงทำให้ผิวหนังบริเวณใบหน้าสัมผัสแสงโดยตรงลดลง นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตนในการดูแลรักษาฝ้าจากแพทย์ รวมทั้งความตั้งใจในการรักษาและดูแลเอาใจใส่ตนเองของผู้ป่วย มีการหลีกเลี่ยงแสงแดดมากขึ้น จึงทำให้ไม่มีสีผิวของผู้ป่วยรายใดที่เข้มขึ้นเลยในช่วงระยะเวลาของการศึกษาครั้งนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 9
สรุปผลการวิจัย

เมื่อประเมินผลจากการทายา 10% VC – PMG (ใบหน้าด้านซ้ายของผู้ป่วย) เทียบกับการทายาหลอก (ใบหน้าด้านขวาของผู้ป่วย) พบว่าทั้งในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 แล้ว ความจางลงของใบหน้าแต่ละด้านไม่มีความแตกต่างกัน ($p > 0.05$) ทั้งจากผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน, แพทย์ 2 คน และเครื่องวัดความเข้มของสีผิว MX 16® และค่าที่ใช้ในการประเมินทั้งหมดก็ให้ค่าออกมาใกล้เคียงกัน สำหรับการประเมินโดยแพทย์ 2 คน ก็มีความเชื่อถือได้ระหว่างบุคคล

ในการทดลองนี้ไม่พบผลข้างเคียงจากตัวยา และพบว่าเมื่อครบกำหนดเวลาไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีสีผิวเข้มขึ้นกว่าก่อนเข้าร่วมโครงการ ซึ่งอาจจะมีผลมาจากการทาสารกันแดดอย่างต่อเนื่องทุกวัน

จากการทดลองโดยทายา 10% VC – PMG ในผู้ป่วย 30 คน พบว่ายาไม่สามารถลดความเข้มของสีผิวได้เมื่อครบ 8 สัปดาห์ ดังนั้นจึงไม่สามารถนำเอา 10% VC – PMG มาใช้ในการรักษาความผิดปกติหรือช่วยลดความเข้มของสีผิวลงได้ การทาสารกันแดดต่อเนื่องกันเป็นประจำทุกวันและหลบเลี่ยงแสงแดดจะช่วยป้องกันการมีสีผิวที่เข้มขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Gilchrest BA, Park HY, Eller MS and Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. **Photochem Photobiol** 1996 ; 63 : 1-4.
2. Hardwick N, Gelder L and Merwe C. Exogenous ochronosis. **Br J Dermatol** 1989 ; 120 : 229-38.
3. Findlay G, Morrison J and Simson J. Exogenous ochronosis and pigmented colloid millium from hydroquinone bleaching creams. **Br J Dermatol** 1995 ; 93 : 613-22.
4. Balina LM and Graupe K. The treatment of melasma. **Int J Dermatol** 1991 ; 30 : 893-5.
5. Clarys P and Barel. Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorders color analysis. **J Dermatol** 1998 ; 25(6) : 412-4.
6. Lerner AB and Fitzpatrick TB. Biochemistry of melanin formation. **J Invest Dermatol** 1950 ; 30 : 91-125.
7. Körner A and Pawelek I. Mammalian tyrosinase catalyzes three reactions in the biosynthesis of melanin. **Science** 1982 ; 217 : 1163-6.
8. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T and Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. **Br J Dermatol** 1992 ; 127 : 247-53.
9. Kameyama K, Takemura T, Hamada Y, Sakai C, Kondoh S, Nishiyama S, et al. Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase, tyrosinase-relate protein 1 (TRP 1), DOPA chrome tautomerase (TRP 2) and a melanogenic inhibitor. **J Invest Dermatol** 1993 ; 100 : 126-31.
10. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto K, Nishiyama S, Tagawa M, et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. **J Am Acad Dermatol** 1996 ; 34 : 29-33.
11. Austria R, Semenzato A and Bettero A. Stability of vitamin E derivatives in solution and topical formulations. **J Pharm Biomed Anal** 1997 ; 15 : 795-801.

12. Colven RM and Pinnell SR. Topical vitamin C in aging. **Clin Dermatol** 1996 ; 14 : 227-34.

13. Morisaki K, Ozaki S. Design of novel hybrid vitamin c derivatives : thermal stability and biological activity. **Chem Pharm Bull** 1996; 44(9): 1647-55.

14. Kobayashi S, Takehama M, Itoh S and Ogata E. Protective effect of magnesium-L-ascorbyl-2 phosphate against skin damage induced by UVB irradiation. **Photochem Photobiol** 1996 ; 64(1) : 224-8.

15. Miyai E, Yanagida M, Akiyama J and Yamamoto I. Ascorbic acid 2-0-α-glucoside, a stable form of ascorbic acid, rescues human keratinocyte cell line, scc, from cytotoxicity of ultraviolet light B. **Biol Pharm Bull** 1996 ; 19(7) : 984-7.

16. Darr D, Dunston S, Faust H and Pinnell S. Effectiveness of antioxidant (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. **Acta Derm Venerol** (stock) 1996; 74: 264-8.

17. Kollias K. The physical basis of skin color and its evaluation. **Clin Dermatol** 1995 ; 13 : 361-7.

18. Pathak MA, Fitzpatrick TB and Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. **J Am Acad Dermatol** 1986 ; 15 : 894-9.

19. Griffith CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN and Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. **Br J Dermatol** 1993 ; 129 : 415-21.

20. Candance K, Griffith C, Finkel LJ, Hamilton T and Eillis CN. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. **Arch Dermatol** 1994 ; 130 : 727-33.

21. Garcia A and Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. **Dermatol Surg** 1996 ; 22 : 443-7.

22. Lim JTE and Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among asian women. **Dermatol Surg** 1997 ; 23 : 177-9.

23. Bose SK and Ortonne JP. Pigmentation. In : Textbook of cosmetic dermatology, 2nd edn (Robert B, Howard IM, eds). United Kingdom : Martin Dunitz 1998 : 391-416.

24. Harrison GA. Differences in human pigmentation. J Invest Dermatol 1973 ; 160 : 418-20.

25. Quevedo WC Jr. The morphologic control of color in mammals. Am Zoll 1969 ; 9 : 531.

26. Epstein JH. Biological effects of sunlight. In: sunscreens, 2nd edn (Lowe NJ, Shaath NA, Pathk MA, eds). New York : Marcel Dekker 1997: 83-100.

27. Jimbow K, Quevedo WC, Prota G and Fitzpatrick TB. Biology of melanocytes. In : Dermatology in general medicine, 5th edn (Fitzpatrick TG, et al., eds). McGraw-Hill 1999 : 192-219.

28. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988 ; 124 : 869-71.

29. Nordlund JJ and Ortonne JP. The normal color of human skin. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 : 475-88.

30. Cripps DJ. Natural and artificial photoprotection. J Invest Dermatol 1981 ; 77 : 154-7.

31. Kaidbey KH, Agin PP, Sayre RM ans Kligman AM. Photoprotection by melanin. J Am Acad Dermatol 1979 ; 1 : 249-52.

32. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP and Hori Y. Hypomelanoses and Hypermelanoses. In : Dermatology in general medicine, 5th edn (Fitzpatrick TB, et al., eds). McGraw-Hill 1999 : 945-1017.

33. Nordlund JJ and Halder R. Sunscreens and cosmetics. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 : 985-6.

34. Ortonne JP and Nordlund JJ. Mechanisms that cause abnormal skin color. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 : 489-502.

35. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP and Hori Y. Disorder of pigmentation. In : Dermatology in general medicine, 5th edn (Fitzpatrick TB, et al., eds). McGraw-Hill 1999 : 936-44

36. Pawelek JM and Chakraborty AK. The enzymology of melanogenesis. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 : 391-400.

37. Cole C. Multicenter evaluation of sunscreen UVA protectiveness with the protection factor test method. J Am Acad Dermatol 1994 ; 30 : 729-36.

38. Riley PA. Mechanisms of inhibition of melanin pigmentation. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 : 401-22.

39. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL and Mihm MC. Melasma. J Am Acad Dermatol 1981 ; 4 : 698-710.

40. Gilchrest BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR and Parrish JA. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. Br J Dermatol 1977 ; 96 : 245-8.

41. Landow RK. Pigmentary disorders. In : Handbook of dermatologic treatment,7th edn (Landow RK). Jones Medical 1983 : 113-6.

42. Malek ZA. Regulation of human pigmentation by ultraviolet light and by endocrine, paracrine and autocrine hormones. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 ; 115-22.

43. Urabe K. Nakayama J and Hori Y. Melasma. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al., eds). New York : Oxford 1998 : 909-10.

44. Gilchrest BA, Blog FB and Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocyte in human skin. J Invest Dermatol 1979 ; 73 : 141-5.

45. Grimes PE. Melasma. **Arch Dermatol** 1995 ; 131(12) : 1456-7.

46. Black D, Diridollou S, Lagarde JM and Gall Y. Skin care products for normal, dry and greasy skin. In : textbook of cosmetic dermatology, 2nd edn (Robert B, Howard IM, eds). **United Kingdom : Martin Dunitz** 1998 : 125-50.

47. Penny KB, Smith CJ and Allen JC. Depigmenting action of hydroquinone depends on disruption of fundamental cell processes. **J Invest Dermatol** 1984 ; 82 : 308-10.

48. Arndt K and Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmentating agent. **JAMA** 1965 ; 194 : 965-7.

49. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma I black patients. **Arch Dermatol** 1994 ; 130 : 727-33.

50. Jimbow K. N-acetyl-4-5-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for a melanoderma of patients with melasma. **Arch Dermatol** 1991 ; 127 : 1528-34.

51. Kligman AM and Willis I. A new formular for depigmenting human skin. **Arch Dermatol** 1975 ; 111 : 40-4.

52. Glogau RG, Matarasso SL. Chemical peels. **Dermatol Clin** 1995 ; 13 : 263-5.

53. Halder R and Nordlund JJ. Topical treatment of pigmentary disorders. In : The pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al, eds) **New York : Oxford** 1998 ; 969-76.

54. Engasser P and Maibach H. Cosmetics and dermatology. **J Am Acad Dermatol** 1981 ; 5 : 143-7.

55. Grekin RC, Shelton RM, Grisse JK and Frieden I. 510-nm pigmented lesion dye laser. **J Dermatol Surg Oncol** 1993 ; 19 : 380-7.

56. Fitzpatrick RE, Goldman MP and Ruiz-Esparza J. Laser treatment of benign pigmented epidermal lesion using a 300 nsecond pulse and 510 nm wavelength. **J Dermatol Surg Oncol** 1993 ; 19 : 341-7.

57. Halder R and Nordlund JJ. Laser treatment of pigmentary disorders. In pigmentary system physiology and pathophysiology (James JN, et al, eds). New York : Oxford 1998 ; 995-6.

58. Eberlein-König B, Placzek M and Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-α-tocopherol (vitamin E). J Am Acad Dermatol 1998 ; 38 : 45-8.

59. Phillips CL, Combs SB and Pinnell SR. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. J Invest Dermatol 1994 ; 103 : 228-32.

60. Black HS. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. Photochem Photobiol 1987 ; 42(2) : 213-21.

61. Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. Can J Physiol Pharmacol 1993 ; 71 : 725-31.

62. Keller KL and Fenske NA. Uses of vitamins A, C, E and related compounds in dermatology. J Am Acad Dermatol 1998 ; 39 (4 pt 1) : 611-25.

63. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins. Am J Med 1994 ; 97 (suppl3A) : 5s-13s.

64. Rosdahl IK and Szabo G. Mitotic activity of epidermal melanocytes in UV-irradiated mouse skin. J Invest. Dermatol 1978 ; 70 : 143-5.

65. Rios G, Chan JT, Black HS, Rudolph AH and Knox JM. Systemic protection by antioxidants against UVL-induced erythema. J Invest Detrmatol 1978 ; 70 : 123-5.

66. Stewart MS, Cameron GS and Pence BC. Antioxidant nutrients protect against UVB-induced oxidative damage to DNA of mouse keratinocytes in culture. J Invest Dermatol 1996 ; 106 : 1086-9.

67. Diffey BL and Farr PM. Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light. Br J Dermatol 1991 ; 124 : 258-63.

68. Pathak MA. Progress and perspectives on photoprotection of human skin against UVB and UVA radiation. J Dermatol 1996 ; 23 : 789-5.

69. Lowe NJ. Efficacy of sunscreens. In : Textbook of cosmetic dermatology, 2nd edn (Robert B, Howard IM, eds). **United Kingdom : Martin Dunitz** 1998 : 317-29.

70. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Nghiem P and Aghassi DS. Sun protective agents. In : Dermatology in general medicine, 5th edn (Fitzpatrick TB, et al., eds). **McGraw-Hill** 1999 ; 2742-63.

71. Vazquez M and Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. **Cutis** 1983 ; 32 : 92-6.

72. Pathak MA. Sunscreens. **J Am Acad Dermatol** 1982 ; 1 : 285-8.

73. Shaath NA. The chemistry of sunscreen. In: Sunscreens, 2nd edn (Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA, eds). **New York : Marcel Dekker** 1997: 263-84.

74. Gange RW, Soparker A, Matzinger E, Dromgoole SH, Sefton J and DeGryse R. Efficacy of a sunscreen containning butyl methoxydibenzoyl methane against ultravioler A radiation in photosensitized subjects. **J Am Acad Dermatol** 1986 ; 15 : 494-9.

75. Gasparro FP, Mitchnick M and Nash JF. A review of sunscreen safety and efficacy. **Phptochem Photobiol** 1998; 68(3): 243-56.

76. Andreassi L and Flori L. Practical application of cutaneous colorimetry. **Clin Dermatol** 1995 ; 13 : 369-73.

77. Serup J and Agner T. Colorimetric quantification of erythema. Clin. Exp. **Dermatol** 1990 ; 15 : 267-72.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยการใช้ยาทา วีซี – พีเอ็มจี ในการรักษาฝ้าเทียบกับยาหลอก

1. **คำชี้แจงเกี่ยวกับยาทา วีซี – พีเอ็มจี ในการรักษาฝ้า**

ฝ้าเป็นความผิดปกติของสีผิวชนิดเข้มขึ้นที่พบได้บ่อยที่สุด โดยเฉพาะในบริเวณที่สัมผัสกับแสงแดดอยู่เป็นประจำ สำหรับการรักษาที่นิยมและใช้กันมาก คือ การใช้ยาทารักษาฝ้า แต่ยาทาชนิดต่างๆ ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ยังไม่มียาตัวไหนที่ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย ปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนายาตัวใหม่ๆ เพื่อใช้ในการรักษาออกมาอย่างมากมาย รวมทั้ง วีซี – พีเอ็มจี จากการทดลองที่ผ่านมา ยาตัวนี้จะไปมีผลในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยตรง จึงน่าจะทำให้สีผิวชนิดเข้มขึ้นจางลงได้

2. **คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวภายหลังการได้รับยา**

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าโครงการจะต้องเป็นเพศหญิง ซึ่งไม่ได้ตั้งครรภ์หรือรับประทานยาคุมกำเนิด เพื่อกำจัดปัจจัยรบกวนในเรื่องของฮอร์โมนออกไป

สำหรับผู้ป่วยที่เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาอื่น จะต้องหยุดยาก่อนเข้าร่วมโครงการเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ และในช่วงระหว่างการได้ยาจากโครงการนี้ ผู้ป่วยจะต้องไม่ใช้ยาทาตัวอื่นนอกเหนือจากยาทดลองและยากันแดดที่แพทย์ผู้ทำวิจัยเป็นผู้ให้เท่านั้น

ในการทายาผู้ป่วยจะได้รับยาหลอดชนิดทาจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย โดย 1 หลอด เป็นสารทดลอง อีก 1 หลอด เป็นสารหลอก ผู้ป่วยจะต้องทายาหลอดละครึ่งหน้า โดยแบ่งหน้าลากเส้นจากหน้าผากลงมาถึงคาง แล้วทายาทุกวันวันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน สำหรับตอนเช้าให้ทาทับด้วยยากันแดดทั่วหน้าด้วย ผู้ป่วยจะต้องทายาหลอดเดิม ฝั่งเดิมตามที่แพทย์กำหนดเสมอ และจะใช้การประเมินจากแพทย์ 2 คน, ตัวผู้ป่วยเอง, เครื่องวัดความเข้มของสีผิว และรูปถ่าย ในระหว่างการศึกษานี้ผู้ป่วยสามารถหยุดยาและขอออกจากการศึกษาได้ถ้ามีผลข้างเคียงเกิดขึ้น เช่น หน้าบวม, แดง, แสบ, ลอก หรือเป็นผื่น จากตัวยาที่ผู้ป่วยยอมรับไม่ได้ และผู้ป่วยต้องรีบมาพบแพทย์ทันทีที่มีอาการผิดปกติเกิดขึ้น

3. **ประโยชน์ที่จะได้รับจากโครงการวิจัยนี้**

3.1 ได้วิธีการรักษาความผิดปกติของเม็ดสีชนิดเข้มขึ้นวิธีใหม่

3.2 ทราบผลข้างเคียงของยาและระยะเวลาของการหายจากโรค

4. **คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้**

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของยาทา รวมทั้งค่าอุปกรณ์ที่ใช้ในการประเมินผลการรักษาแต่อย่างใด และในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการนี้ คัดเลือกจากผู้ที่อาสาสมัคร ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนมีสิทธิ์ที่จะปฏิเสธไม่เข้าร่วมได้ โดยจะยังมีสิทธิที่จะได้รับการรักษาจากแพทย์ตามปกติ

5. **คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย**

ข้าพเจ้า นาง/นางสาว..... ได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว และยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับ หรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

ลงชื่อ ..... (ผู้ยินยอม)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

..... (พยาน)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 แสดงตารางบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยและผลการรักษา

ชื่อ-สกุล, Tel. สถานภาพ	HN.	อายุ	อาชีพ	Pill / Preg	Evaluate	แผ่นที่	Wk. 0			Wk. 2			Wk. 4			Wk. 8			Period (yr.)	Px (yr.)
							หมอ 1	หมอ 2	Pt.	หมอ 1	หมอ 2	Pt.	หมอ 1	หมอ 2	Pt.	หมอ 1	หมอ 2	Pt.		
					Rt. Clinical Mx สี Mx ปกติ															
					Rt. Clinical Mx สี Mx ปกติ															

ประวัติผู้เขียน

นางสาว อิษฎา เขจรนันทน์ เกิดเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม พ.ศ. 2514 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต เมื่อปี พ.ศ. 2538 ได้เข้าทำงานเป็นแพทย์ประจำหน่วยอุบัติเหตุและฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชวิถี เป็นเวลา 2 ปี และลาออกมาศึกษาต่อปริญญาโท ที่คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาวิชาอายุรศาสร์ (ตจวิทยา) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2540

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย