

การศึกษาประสิทธิภาพของ 694 นาโนเมตร แพรกชั้นนอลคิวสวิซรูบี้เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าในคนไทย

นางสาวสรวลัย รักษาติ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

**EFFICACY OF 694 NM FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER FOR TREATMENT OF
MELASMA IN THAI**

Miss Sarawalai Rakchart

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine**

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพของ 694 นาโนเมตร แพรกชั้นนอลคิวสวิชรูบี้ เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าในคนไทย
โดย	นางสาวสรวลัย รักชาติ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์แพทย์หญิงรัชต์ธร ปัญจประทีป

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุญยะรัตเวช)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิวัฒน์ ก่อกิจ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิงรัชต์ธร ปัญจประทีป)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจิรัชธรรม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์อัศววัฒน์ ชิงชัย)

สรวัลย์ รักษาติ : การศึกษาประสิทธิภาพของ 694 นาโนเมตร แฟรกชันนอลควิสวิตช์เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าในคนไทย (EFFICACY OF 694 NM FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER FOR TREATMENT OF MELASMA IN THAI) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.นพ. วิวัฒน์ ก่อกิจ, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ.พญ. รัชต์ธร ปัญจประทีป, 110 หน้า.

ที่มา: ฝ้าเป็นโรคความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยในคนเอเชีย รักษายากและมักไม่หายขาด การรักษาด้วยเลเซอร์หลายตัวยังให้ผลที่ไม่น่าพึงพอใจ การศึกษานี้จึงนำแฟรกชันนอลควิสวิตช์เลเซอร์ ซึ่งเป็นเลเซอร์รักษาเม็ดสีที่พัฒนาขึ้นมาใหม่มาใช้เพื่อการรักษา โดยหวังผลให้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้า

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าและผลข้างเคียงจากการรักษาฝ้าด้วย 694 นาโนเมตร แฟรกชันนอลควิสวิตช์เลเซอร์

วิธีการศึกษา: ทำการรักษาผู้ป่วยฝ้า (ชนิดผสมและชนิดลึก) 20 คน โดยทำเปรียบเทียบ 2 ข้างของใบหน้า ด้วยเครื่องแฟรกชันนอลควิสวิตช์เลเซอร์ (4 mm spot size, 2.5-4 J/cm²) จำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ และตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ นาน 3 เดือน ประเมินผลการรักษาด้วยการวัดเม็ดสีด้วยเครื่อง colorimeter, คะแนน modified Melasma Area Severity and Index score (modified MASI score), ความพึงพอใจในการรักษาโดยผู้ป่วยประเมินเอง และผลข้างเคียงจากการรักษา

ผลการศึกษา: มีผู้ร่วมวิจัยจนจบ 20 คน มีความเข้มของสีผิวระดับ (Fitzpatrick skin phototype) 3-4 จากการรักษาพบว่าอัตราการหายของฝ้าที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งสุดท้าย เท่ากับ 2.54% และ 1.18% และอัตราการหายของฝ้าด้านควบคุมเท่ากับ -4.06% และ -1.48% ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value = 0.617 และ 0.775 ตามลำดับ)

เมื่อประเมินด้วย mMASI (ดูผลที่ 1 และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งสุดท้าย) พบว่าด้านเลเซอร์มีคะแนนความเข้มของสีผิวลดลงจาก 16.5±8.1 เป็น 14.6±5.6, 15.2±6.5 และด้านควบคุมลดลงจาก 17.5±6.8 เป็น 14.9±5.9, 14.9±5.9 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (*p*-value = 0.736 และ 0.812 ตามลำดับ) ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ ภาวะรอยดำและรอยขาวตามหลังการอักเสบ (Post-inflammatory hyper/hypopigmentation) และผื่นลมพิษ (Urticaria)

สรุปผล: เลเซอร์ชนิด Fractional Q-switched ruby laser ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าในคนไทย การรักษาด้วยเลเซอร์สามารถลดความเข้มของฝ้าชนิดผสมและชนิดลึกลงเล็กน้อย แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์...	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา.....2554.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5374663030: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER, MELASMA

SARAWALAI RAKCHART: EFFICACY OF 694 NM FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER FOR TREATMENT OF MELASMA IN THAI. ADVISOR: ASSOC.PROF. WIWAT KORKIJ, M.D., CO-ADVISOR: RATCHATHORN PANCHAPRATEEP, M.D. 110 pp.

Background: Melasma is very difficult to treat, and often refractory to treatment. Various pigment-specific lasers have been used in melasma with unsatisfactory results. Fractional 694 nm Q-switched ruby laser, a novel modality for facial rejuvenation, is expected to be the treatment choice for melasma.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of 694 nm fractional Q-Switched ruby laser in the treatment of melasma.

Materials and Methods: Twenty females patients with clinical diagnosis of mixed and dermal type melasma were the subjects of this split face randomized control study. All patients were treated with 694 nm fractional Q ruby laser (4 mm spot size, 2.5-4 J/cm² fluence) on one half of the face for 4 sessions with 4 weeks intervals. Pigmentation was objectively evaluated by using a colorimeter (lightness index), The subjective assessments were evaluated using the modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) score. Patients' self-evaluation of satisfaction and adverse events were also evaluated by using questionnaires.

Results: Twenty-patients with skin phototype 3-4 were recruited into this study. The improvement rate of melasma on the laser sides after 1 and 3 months of the last treatment were about 2.54% and 1.18%, respectively. While the improvement rate of melasma on the control sides of the patients after 1 and 3 months of the last treatment were -4.06% and -1.48%, respectively. No statistical difference in the improvement rate of melasma was found between the control and laser groups (p -value ≥ 0.05). Evaluated by mMASI score, the laser sides show a decrease of mMASI from 16.5±8.1 to 14.6±6.5 and 15.2±6.5 at 1 and 3 months after the last treatment was completed but no statistically significant difference from the control sites (p -value = 0.736 and 0.812, respectively). The most common adverse effect was post-inflammatory hyperpigmentation; and, post-inflammatory hypopigmentation and urticaria were also found.

Conclusion: The fractional 694 nm Q-Switched ruby laser was not an effective treatment method for melasma in Thai patients.

Department:.....Medicine.....

Student's Signature.....

Field of Study:... Medicine.....

Advisor's Signature.....

Academic Year:.....2011.....

Co-advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ ก่อกิจ, อาจารย์แพทย์หญิงรัชชธร ปัญจ
ประทีป และอาจารย์นายแพทย์ อัครวัฒน์ ชิงชัย อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ
ประเมินผลการวิจัย และทำให้การวิจัยนี้สำเร็จได้

ขอขอบพระคุณอาจารย์หน่วยผิวหนังทุกท่านที่ได้กรุณาอบรมสั่งสอนด้วยความเมตตาตลอดมา

ขอขอบคุณบริษัท Astraco ที่ช่วยเหลือเรื่องเครื่องมือ ที่ใช้ในงานวิจัย

ขอขอบคุณบริษัท La Roche-Pasay และ Eucerin ที่เอื้อเฟื้อครีมกันแดดให้แก่ผู้ป่วยตลอดงานวิจัย

ขอขอบพระคุณคุณพ่อคุณแม่ผู้สร้างเกราะที่อบอุ่นและปลอดภัย เป็นกำลังใจและเป็นมือที่คอย
เกื้อหนุนตลอดมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฐ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฒ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ด
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐาน.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 คำสำคัญ.....	4
1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.9 ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	8
1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	8
1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10

	หน้า
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	27
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	27
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	27
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	28
3.4 การดำเนินการวิจัย.....	29
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	32
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
บทที่ 4 รายงานผลการวิจัย.....	34
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	76
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	81
รายการอ้างอิง.....	82
ภาคผนวก.....	85
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	110

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงค่าทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย.....	35
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 23 คน โดยสรุป.....	36
ตารางที่ 4 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 23 คน โดยสรุป.....	37
ตารางที่ 5 แสดงประวัติเสี่ยงในการเกิดฝ้า (risk factors) ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 23 คน โดยสรุป.....	38
ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลความเข้มหรือจางของสีผิว (Lightness Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter วัดบริเวณผิวกัด บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....	41
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลความเข้มหรือจางของสีผิว (Lightness Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter วัดบริเวณฝ้า บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....	42
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลค่าคำนวณที่ได้จากผลต่างของสีผิวบริเวณที่ปกติกัับบริเวณที่เป็นฝ้า (Relative Lightness Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter วัด บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....	43
ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม.....	44
ตารางที่ 10 แสดงค่าความเข้มของสีผิว (Lightness Index) และคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) เมื่อเริ่มต้นการศึกษา.....	45
ตารางที่ 11 แสดงค่าความเข้มของสีผิว (Lightness Index) อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) และคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) หลังรักษา 1 เดือน.....	45
ตารางที่ 12 แสดงค่าความเข้มของสีผิว (Lightness Index) อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) และคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) หลังรักษา 3 เดือน.....	45

ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มของสีผิว (Lightness Index) ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....46

ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 20 คน.....46

ตารางที่ 15 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน.....48

ตารางที่ 16 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน.....49

ตารางที่ 17 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 2.5-3 J/cm² ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน.....51

ตารางที่ 18 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 3.5-4 J/cm² ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน.....52

ตารางที่ 19 แสดงข้อมูลคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล (ประเมินโดยผู้ประเมินคนที่ 1).....54

ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล (ประเมินโดยผู้ประเมินคนที่ 2).....55

ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (Mean modified MASI score) บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....56

ตารางที่ 22 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ณ เวลา ต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....	57
ตารางที่ 23 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ใน ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อ ตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน.....	58
ตารางที่ 24 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ใน ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อ ตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน.....	60
ตารางที่ 25 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ใน ผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 2.5-3 J/cm ² ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน.....	62
ตารางที่ 26 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ใน ผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 3.5-4 J/cm ² ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน.....	63
ตารางที่ 27 แสดงผลการประเมินความพึงพอใจในการรักษา และระดับความเจ็บปวดขณะทำ การรักษา ของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย ซึ่งประเมิน โดยผู้ป่วยที่สิ้นสุดการรักษา.....	64
ตารางที่ 28 แสดงคะแนนความเจ็บปวดระหว่างให้การรักษาซึ่งประเมินด้วย Visual Analogue Scale.....	66
ตารางที่ 29 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา การรักษาครั้งที่ 1.....	71
ตารางที่ 30 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา (ต่อ) การรักษาครั้งที่ 2.....	72
ตารางที่ 31 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา (ต่อ) การรักษาครั้งที่ 3.....	73
ตารางที่ 32 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา (ต่อ) การรักษาครั้งที่ 4.....	74

ตารางที่ 33 แสดงระยะเวลาการเกิดผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ ในผู้ป่วย 20 คน.....	75
ตารางที่ 34 แสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ ในผู้ป่วย 20 คน.....	75
ตารางที่ 35 แสดงผลการเปรียบเทียบการรักษาฝักับวิจัยอื่นๆ.....	79

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงการประเมินระดับความเจ็บปวดด้วย Numeric Rating Scale.....	7
ภาพที่ 2 แสดงตัวดูดซับแสงในผิวหนังและช่วงความยาวคลื่นแสงที่ถูกดูดซับ.....	16
ภาพที่ 3 แสดงความลึกของผิวหนังที่ความยาวคลื่นแสงช่วงต่างๆ สามารถลงไปได้.....	17
ภาพที่ 4 แสดงตัวดูดซับแสงในผิวหนังและช่วงความยาวคลื่นแสง 532 nm, 694 nm และ 1,064 nm.....	18
ภาพที่ 5 แสดงส่วนของใบหน้าก็นำมาคำนวณคะแนน MASI.....	20
ภาพที่ 6 แสดงส่วนของใบหน้าก็นำมาคำนวณคะแนน modified MASI.....	21
ภาพที่ 7 แสดงภาพเครื่องวัดสีผิว colorimeter.....	22
ภาพที่ 8 แสดงเครื่องบันทึกภาพ VISIA.....	31
ภาพที่ 9, 10, 11 (ผู้ป่วยหมายเลข 20) เปรียบเทียบผลการรักษา ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (กลาง) และที่ 3 เดือนหลังการรักษา ครั้งสุดท้าย (ขวา).....	107
ภาพที่ 12, 13 (ผู้ป่วยหมายเลข 20) เปรียบเทียบผลการรักษา ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ด้านควบคุม (ซ้าย) และด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ (ขวา).....	107
ภาพที่ 14, 15, 16 (ผู้ป่วยหมายเลข 3) เปรียบเทียบผลการรักษา ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (กลาง) และที่ 3 เดือนหลังการรักษา ครั้งสุดท้าย (ขวา).....	108
ภาพที่ 17, 18 (ผู้ป่วยหมายเลข 3) เปรียบเทียบผลการรักษา ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) และด้านควบคุม (ขวา).....	108
ภาพที่ 19, 20, 21 (ผู้ป่วยหมายเลข 5) เปรียบเทียบผลการรักษา ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (กลาง) และที่ 3 เดือนหลังการรักษา ครั้งสุดท้าย (ขวา).....	109

ภาพที่ 22, 23 (ผู้ป่วยหมายเลข 5) เปรียบเทียบผลการรักษา ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย	
ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) และด้านควบคุม (ขวา).....	109

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดฝ้าและการหายของฝ้า.....	3
แผนภูมิที่ 2 แผนภูมिवงกลมแสดงอาชีพของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย.....	38
แผนภูมิที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงประวัติการรักษาฝ้าก่อนเข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย.....	39
แผนภูมิที่ 4 แผนภูมिवงกลมแสดงประวัติการใช้ครีมกันแดดก่อนเข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย.....	39
แผนภูมิที่ 5 แผนภูมिवงกลมแสดงประวัติการตั้งครีมา โดยแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย.....	40
แผนภูมิที่ 6 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยความเข้มของสีผิว (Lightness Index) ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล.....	46
แผนภูมิที่ 7 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 20 คน.....	47
แผนภูมิที่ 8 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัย ที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน.....	49
แผนภูมิที่ 9 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัย ที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน.....	50
แผนภูมิที่ 10 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัย ที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 2.5-3 J/cm ² ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อ ตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน.....	51

แผนภูมิที่ 11 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัย ที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 3.5-4 J/cm ² ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อ ตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน.....	53
แผนภูมิที่ 12 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือน หลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 20 คน.....	57
แผนภูมิที่ 13 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน.....	59
แผนภูมิที่ 14 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน.....	60
แผนภูมิที่ 15 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 2.5-3 J/cm ² ที่การรักษา ครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การ รักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน.....	62
แผนภูมิที่ 16 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 3.5-4 J/cm ² ที่การรักษา ครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การ รักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน.....	63
แผนภูมิที่ 17 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย ในด้านที่รักษาและ ด้านควบคุม เมื่อตรวจติดตามผลครั้งสุดท้าย 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง.....	65

แผนภูมิที่ 18 แผนภูมิแท่งแสดงความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย เมื่อตรวจติดตามผล ครั้งสุดท้าย 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง.....	66
แผนภูมิที่ 19 แผนภูมิแท่งแสดงคะแนนความเจ็บปวดระหว่างให้การรักษาซึ่งผู้ป่วยประเมินโดย ใช้ Visual Analogue Scale.....	67
แผนภูมิที่ 20 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าในแง่ของพื้นที่ ประเมินผู้เข้าร่วมวิจัยที่การ ประเมินก่อนการรักษา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (Wilcoxon signed-ranks test).....	68
แผนภูมิที่ 21 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าในแง่ของความเข้ม ประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ที่การประเมินก่อนการรักษา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (Wilcoxon signed-ranks test).....	69
แผนภูมิที่ 22 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าในแง่ของความหนาแน่นของเม็ดสี ประเมินโดย ผู้เข้าร่วมวิจัยที่การประเมินก่อนการรักษา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษา ครั้งสุดท้าย (Wilcoxon signed-ranks test).....	70

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

LI	Absolute Lightness Index, Lightness Index
mMASI	Modified Melasma Area Severity Index
PIH	Post-Inflammatory Hyperpigmentation
QSNd:YAG	Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser
QSRL	Q-switched ruby laser
RLI	Relative Lightness Index
UV	Ultraviolet

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ฝ้าเป็นโรคที่ถึงแม้จะไม่ร้ายแรง แต่มีผลต่อบุคลิกภาพ ความสวยงาม และผลทางด้านจิตใจของผู้ที่เป็น ผู้ป่วยมักแสวงหาวิธีการรักษาต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น ยาทาฝ้า ครีมบำรุง ทำให้มีเครื่องสำอางที่ไม่ได้มาตรฐาน ใส่ส่วนผสมที่เป็นอันตราย เช่น สารปรอท แอบอ้างสรรพคุณเกินจริงออกมาตามท้องตลาดมากมาย ซึ่งผลเสียมักตกอยู่กับผู้ป่วย ทั้งนี้ก็เนื่องมาจากการรักษาฝ้ามักจะรักษายาก เป็นๆหายๆ ผู้ป่วยที่ต้องการให้หายเร็ว เนื่องจากปัญหาด้านความสวยงามจึงมีความพยายามหาวิธีอื่นๆมาช่วยในการรักษา ทั้งจากคลินิกผิวหนังทั่วไป หรือจากการใช้ยาทาที่แนะนำต่อๆ กันมา ซึ่งส่วนมากก็ยังไม่ได้ผล และยังเกิดผลข้างเคียง เช่น ฝ้าดำมากขึ้น เกิดรอยด่างขาวที่รักษาไม่หายจากการใช้สารปรอทเป็นส่วนผสม ทำให้สูญเสียเงินจำนวนมากเพื่อการรักษา

เนื่องจากการรักษาฝ้ายังใช้ยาทาเป็นหลัก ซึ่งใช้เวลาในการรักษานาน อย่างน้อย 6 เดือน และได้ผลกับฝ้าชนิดตื้น ส่วนฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม มักตอบสนองต่อยาไม่ดี จึงมีความพยายามหาวิธีอื่นๆ มาช่วยในการรักษาฝ้า เพื่อให้มีประสิทธิภาพและรอยโรคจางเร็วขึ้น คือ การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (Chemical Peeling) ซึ่งให้ผลไม่น่าพอใจ ต้องใช้ยาทาควบคู่ไปด้วย และกลับมาเป็นซ้ำได้บ่อย และการใช้เลเซอร์ เลเซอร์ที่รักษาโรคกลุ่มเม็ดสีผิดปกติที่มี ยังให้ผลการรักษาที่ไม่น่าพึงพอใจ มักเกิดผลข้างเคียงคือ รอยด่างหรือรอยดำ ระยะเวลาตัวของผิวหลังเลเซอร์นาน จึงมีการพัฒนาเลเซอร์ ในกลุ่มนี้ คือ 694 nm Fractional Q-Switched Ruby Laser เพื่อให้สามารถรักษาได้มีประสิทธิภาพ และลดผลข้างเคียงให้น้อยลง

ในการศึกษานี้จึงใช้ 694 nm Fractional Q-Switched Ruby Laser ในการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงคือ post inflammatory hypo/hyperpigmentation ที่มักพบได้จากการใช้เลเซอร์กลุ่มรักษาความผิดปกติของสีผิว (Q-switched laser) เช่น Q-Switched Ruby Laser รุ่นเก่า และต้องการศึกษาประสิทธิภาพของเครื่อง และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้โดยไม่มีตัวกวนอื่น (confounding factor) เช่น ยารักษาฝ้า, เลเซอร์ชนิดอื่น การวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาในคนเอเชียที่มีสีผิวคล้ำกว่าเพื่อดูผลการรักษา ผลข้างเคียง และค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมกับคนเอเชีย

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary question)

การใช้ 694 nm Fractional Q-switched ruby laser รักษาผู้ป่วยฝ้าที่คลินิกผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน 2553 ถึงประมาณ มิถุนายน 2554 มีประสิทธิภาพ คือ ช่วยลดค่าเม็ดสี Lightness Index ที่วัดจากเครื่อง Colorimeter ลงได้มากกว่า 50 % เมื่อเทียบกับด้านไม่ได้ทำเลเซอร์หรือไม่ ที่ 12 สัปดาห์ หลังรักษาครบ

คำถามรอง (Secondary question)

1. การใช้ 694 nm Fractional Q-switched ruby laser รักษาผู้ป่วยฝ้า สามารถลดคะแนน modified Melasma Area and Severity Index (modified MASI) ลงได้มากกว่า 50 % เมื่อเทียบกับด้านไม่ได้ทำเลเซอร์หรือไม่ ที่ 12 สัปดาห์ หลังรักษาครบ
2. การใช้ 694 nm Fractional Q-switched ruby laser รักษาผู้ป่วยฝ้า จะสามารถทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในการรักษาได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับด้านไม่ได้ทำเลเซอร์ ที่ 12 สัปดาห์ หลังรักษาครบ
3. ผลข้างเคียงจากการรักษาฝ้าด้วย 694 nm Fractional Q-switched ruby laser ทำให้เกิด post inflammatory hyperpigmentation หรือ Post inflammatory hypopigmentation หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

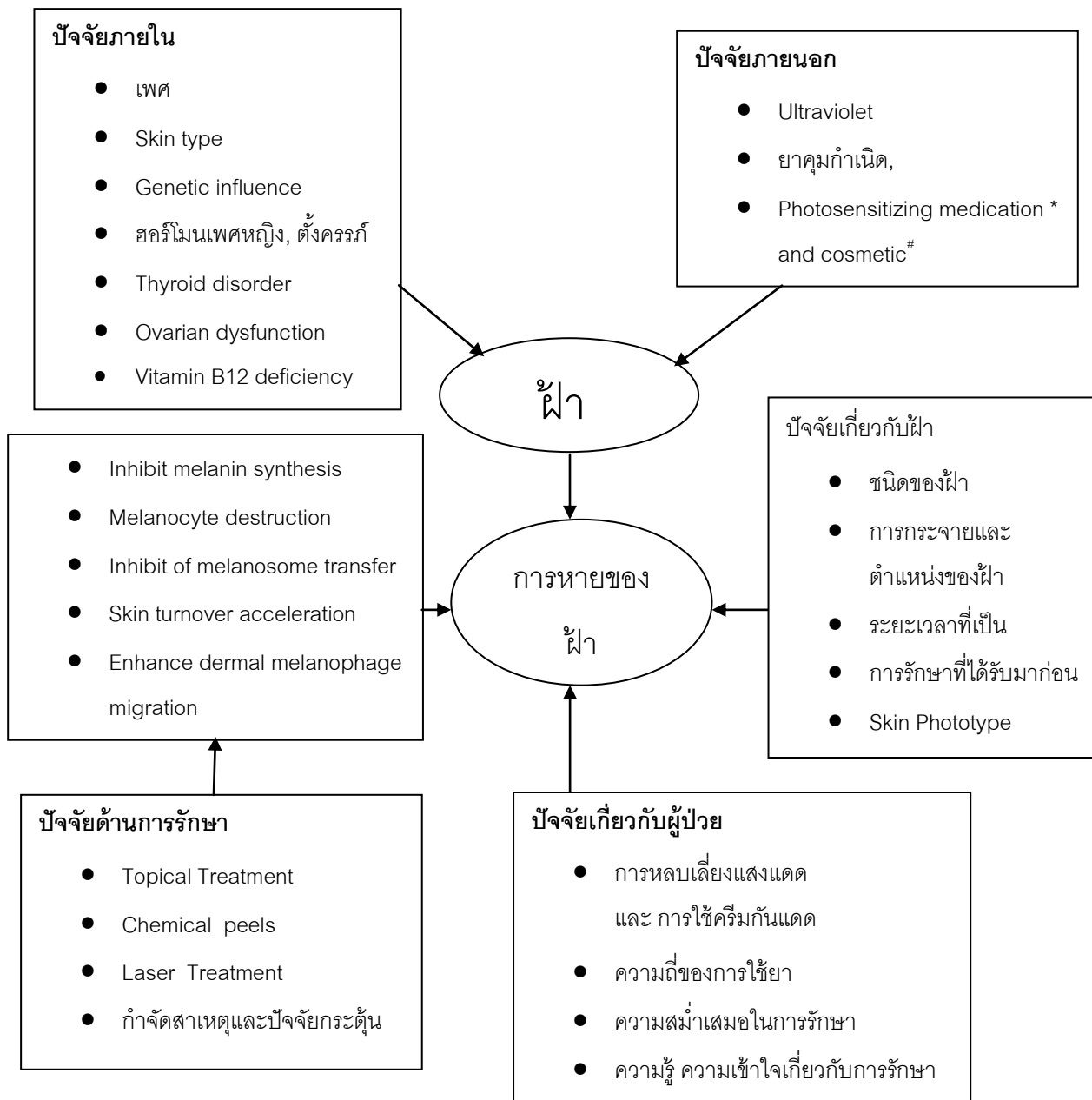
1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าด้วย 694 nm Fractional Q-switched ruby laser
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นหลังจากทำเลเซอร์

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

การรักษาฝ้าด้วย 694 nm Fractional Q-switched ruby laser ทำให้ฝ้าดีขึ้น โดยสีของรอยโรค (Lightness Index) จะลดลงเทียบกับด้านที่ไม่ได้ทำเลเซอร์ เมื่อวัดด้วย Colorimeter

1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

แผนภูมิที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดฝ้าและการหายของฝ้า



* dilantin, tetracycline, quinolone, quinidine, chloroquine, furosemide, thiazides

กลิ่นหอมของ benzyl salicylate, cinnamic alcohol, isoeuganol, brilliant lake red R และ Sudan III

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

สีผิวปกติบริเวณใบหน้าสองข้างคล้ายกัน

สีผิวบริเวณที่เป็นฝ้าของแก้มซ้าย-ขวา ต่างกันไม่เกิน 5 ($\Delta LI = 5$) ถึงจะสามารถเข้าร่วมการวิจัย

1.7 คำสำคัญ (key words)

Fractional Q-switched ruby laser, Melasma

1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. วัดคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index = modified MASI score) โดยดัดแปลง Original MASI score ที่ประเมินทั้งใบหน้า โดยคิดเฉพาะบริเวณแก้ม (malar area) แก้มขวา (MR) หรือซ้าย (ML)

- ประเมินพื้นที่ที่เป็นฝ้า (area involvement scale = A) เป็นคะแนน 0-6

0 = 0 %

1 < 10 %

2 = 10 - 29 %

3 = 30 - 49 %

4 = 50 - 69 %

5 = 70 - 89 %

6 = 90 - 100 %

ประเมินความเข้มของฝ้า (dark of pigment scale = D) เป็นคะแนน 0-4

0 = ไม่มีเลย (absent/ normal skin color without evidence of hyperpigmentation)

1 = เล็กน้อย (slight visible hyperpigmentation)

2 = ปานกลาง (mild visible hyperpigmentation)

3 = มาก (marked hyperpigmentation)

4 = มากที่สุด (severe hyperpigmentation)

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

0 = น้อยมาก (minimal)

- 1 = น้อย (slight)
 2 = ปานกลาง (mild)
 3 = มาก (marked)
 4 = มากที่สุด (severe)

$$\text{mMASI score} = (\text{Darkness of pigment} + \text{Homogeneity}) \times \text{Area}$$

(ของแต่ละข้างของใบหน้า)

ซึ่งค่าที่สูงจะสัมพันธ์กับการเป็นฝ้ามาก โดยคะแนนสูงสุดเท่ากับ 48 แพทย์ผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัย (Blinded physician) โดยประเมินจากรูปถ่ายก่อน และหลังการรักษาทั้งภาพ cross และ parallel-polarized (Visia CR, Canfield Scientific, Inc., Fairfield, NJ)

2. การวัดสีผิว (skin color measurement) ใช้เครื่อง Mexameter วัดปริมาณค่าความเปลี่ยนแปลงของสีผิว ใช้ CIE L*a*b* color system เป็นการวัดสีผิวออกมา 3 แบบ คือ white-black (L*), red-green (a*) และ yellow-blue (b*) โดยการวิจัยนี้จะใช้ค่า L ที่เกี่ยวกับ “luminous reflectance” หรือ ความเข้มหรือจางของสีผิว skin lightness และแสดงการสะท้อนแสงของผิว (skin reflectance) เป็นสเกลเกรย์ (gray scale)

สีเข้ม (total black) $L^* = 0$ จนถึง

สีจาง (total white) $L^* = 100$

Absolute Lightness Index (LI) คือการวัดค่า L จากบริเวณที่ทำกรวัด

Relative Lightness Index (RLI) คือค่าคำนวณที่ได้จากผลต่างของ Absolute Lightness Index (LI) ของผิวบริเวณที่ปกติกับบริเวณที่เป็นฝ้า

$$\text{Relative Lightness Index (RLI)} = \text{LI บริเวณผิวปกติ} - \text{LI บริเวณที่เป็นฝ้า}$$

(ของใบหน้าในแต่ละข้าง)

นำค่า RLI ที่ได้ทั้งด้านขวาและซ้ายก่อนและหลังการรักษามาคำนวณเป็นค่า อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์

$$\text{Improvement rate (\%)} = \frac{(\text{RLI pre-treatment} - \text{RLI post-treatment})}{\text{RLI pre-treatment}} \times 100$$

3. การหายของฝ้าในการรักษาแต่ละครั้ง ในแง่ขนาด ความเข้มของฝ้า และความหนาแน่นของเม็ดสี โดยตอบแบบสอบถามหลังการรักษาในแต่ละครั้ง โดยแบ่งเป็น 6 scales ดังนี้

- 1 = แย่ลง (worsened)
- 0 = ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม (no change)
- 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย (1-25%)
- 2 = ดีขึ้นปานกลาง (26-50%)
- 3 = ดีขึ้นค่อนข้างมาก (51-75%)
- 4 = ดีขึ้นมาก (> 75%)

4. การหายของฝ้าโดยรวม (overall improvement in melasma) โดยตอบแบบสอบถามหลังสิ้นสุดการรักษาโดยแบ่งเป็น 6 scales ดังนี้

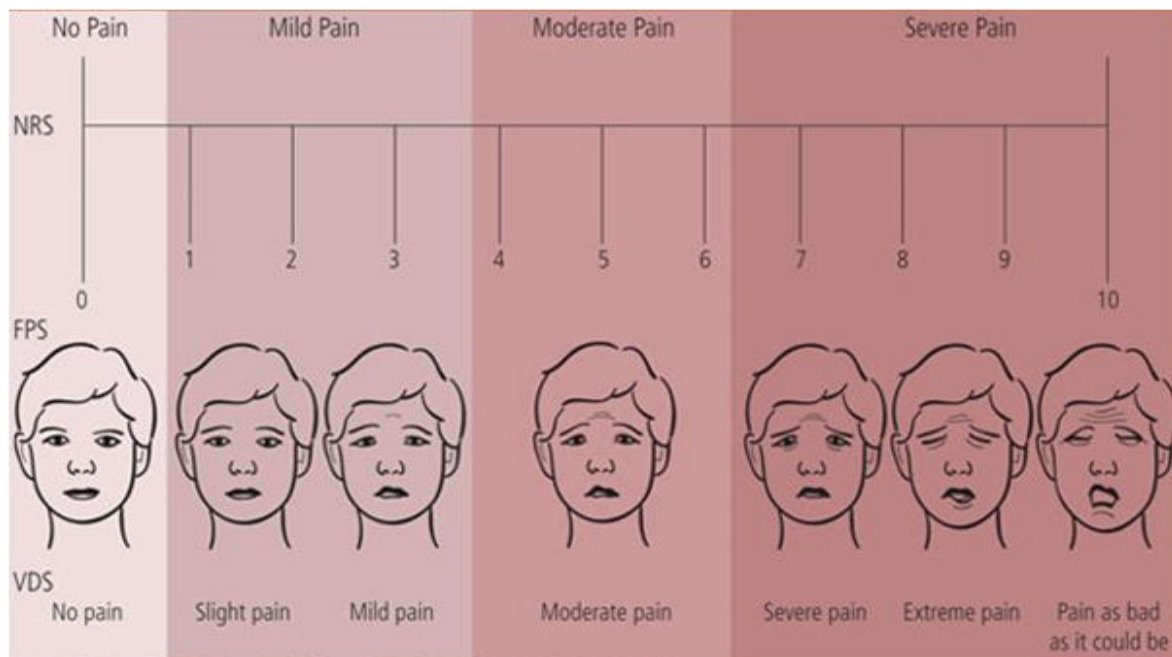
- 1 = แย่ลง (worsened)
- 0 = ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม (no change)
- 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย (1-25%)
- 2 = ดีขึ้นปานกลาง (26-50%)
- 3 = ดีขึ้นค่อนข้างมาก (51-75%)
- 4 = ดีขึ้นมาก (> 75%)

5. ความพึงพอใจโดยรวมในการรักษา (overall satisfaction score) ของผู้ป่วยโดยตอบแบบสอบถามหลังสิ้นสุดการรักษาโดยแบ่งเป็น 5 scales ดังนี้

- 2 = ไม่พอใจมาก (much not satisfied)
- 1 = ไม่พอใจ (not satisfied)
- 0 = เฉยๆ (somewhat satisfied)
- 1 = พอใจ (satisfied)
- 2 = พอใจมาก (very much satisfied)

6. ระดับความเจ็บปวดในการรักษา ประเมินเป็น Numeric Rating Scale (0-10)

ภาพที่ 1 แสดงการประเมินระดับความเจ็บปวดด้วย Numeric Rating Scale



7. ระยะเวลาพักฟื้นหลังทำเลเซอร์ (Downtime) คือ ช่วงเวลาหลังจากทำเลเซอร์ ที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงจากปกติ เช่น แดง หรือมีรอยดำ จนกระทั่งคืนสู่สภาพผิวหนังปกติ

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) ที่ระบุถึง

- วัตถุประสงค์การวิจัยเพื่อศึกษาการใช้เลเซอร์ชนิดใหม่ในการรักษาฝ้า โดยขณะวิจัยทำเลเซอร์เพียงด้านเดียว และหลังจากวิจัยสิ้นสุดจะรักษาเพิ่มทั้งสองข้าง
- อธิบายถึงประโยชน์ที่จะได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งผลข้างเคียงต่างๆ
- ผู้ถูกทดลองมีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อก็ได้ โดยการถอนตัวจะไม่ทำให้เกิดอคติในการได้รับการดูแลรักษาพยาบาลต่อไป
- ข้อมูลทั้งหลายจะถูกเก็บเป็นความลับ

การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขอความเห็นชอบก่อน

ก่อนการทำวิจัย จะแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างทำวิจัย เช่น การแพ้ยา, บวมแดง, แสบร้อน, จุดเลือดออกเล็กๆ, ลมพิษฉับพลัน และรอยด่างหรือรอยดำหลังการรักษาขึ้นได้

ซึ่งมักไม่รุนแรง สามารถรักษาโดยการทายา อาจมีอาการเจ็บแสบจะใช่ยาชา และมีเสียงที่ดังที่อาจทำให้ผู้ป่วยตกใจกลัวได้ และแนะนำผู้ป่วยเรื่องการปฏิบัติตัวก่อนและหลังการทำเลเซอร์

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวกับผู้ป่วย จะถูกเก็บเป็นความลับ เก็บในตู้เอกสารที่มีผู้วิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษาเท่านั้นเป็นผู้ถือกุญแจ โดยคำนึงถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญ การเสนองานวิจัยจะเป็นภาพรวมของการวิจัยทั้งหมด ไม่เป็นรายบุคคล หากต้องเสนอรูปภาพของผู้ป่วยจะมีการขออนุญาต และทำการปิดบังบางส่วนของใบหน้า เช่น ตา เพื่อให้ไม่สามารถระบุตัวบุคคลได้

ข้อมูลและเอกสารที่ได้จากการศึกษา จะเก็บไว้เป็นระยะเวลาประมาณ 5-10 ปี

1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. การใช้ครีมกันแดดไม่สม่ำเสมอหลังทำเลเซอร์ และไม่หลบเลี่ยงแดดจะมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษา
2. ผู้ป่วยขาดการตรวจติดตาม อาจมีผลในการแปลผล และการสรุปผลในขั้นตอนสุดท้าย

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefits & application)

คาดว่าจะมีเลเซอร์ชนิดใหม่ที่สามารถรักษาฝ้าชนิด dermal และ mixed ที่คือต่อการรักษาด้วยยาทา หรือ chemical peeling ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ระยะเวลาลดโรคหรือฝ้าไม่กลับมาคล้ำเท่าเดิมนาน และทำให้เกิดผลข้างเคียง รวมทั้งความเสี่ยงต่ำกว่าเลเซอร์แบบ resurfacing laser หรือ non-fractional laser

1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. การวัดสีผิวที่คลาดเคลื่อน แก้ไขโดยวัด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย
2. การเลือกข้างที่จะทำวิจัยและข้างที่จะเป็นกลุ่มควบคุม แก้ไขโดยใช้ ตารางเลขสุ่ม
3. การเลือกวัดตำแหน่งเดียวกัน (symmetry) ของหน้าซ้าย-ขวา เพื่อหา Absolute Lightness Index (LI) เพื่อลด confounding factor เนื่องจากในบริเวณที่ symmetry กัน ควรจะ expose ต่อแสงเท่าๆ กัน
4. การวัดค่า Absolute LI ของ normal skin กำหนดให้วัดบริเวณเดิมทุกครั้ง โดยกำหนดบริเวณที่เกี่ยวข้องกับ anatomy ของใบหน้า เช่น บริเวณรอยตัดของเส้นที่ลากขนานจากมุมปาก กับเส้นที่ลากตั้งฉากมาจากหางตาของผู้ป่วย
5. เพื่อความใกล้เคียงกันของรอยโรคทั้งสองข้างของใบหน้า เลือกผู้ป่วยที่ค่า Absolute LI ของใบหน้าแต่ละข้างต่างกันไม่เกิน 5 (different L value \leq 5)

6. การประเมิน mMASI อาจเกิดอคติในการวัดได้ ลดอคติโดยให้มีผู้ประเมิน 2 คน โดยใช้ blinded technique แล้วนำคะแนนที่ผู้ประเมินให้มาเทียบกัน ซึ่งควรจะใกล้เคียงกัน (Inter observer) และเลือกสุ่มโดยวิธีจับสลากเพื่อนำผู้ป่วยคนเดิมที่เคยประเมินไปแล้วมาทำการประเมิน mMASI ซ้ำ เพื่อดูความน่าเชื่อถือ (Reliability) ในการประเมินโดยผู้ประเมินคนเดิม (Intra observer)

7. การประเมิน mMASI เพื่อความเที่ยงตรง (Validity) จะใช้การคำนวณพื้นที่ (Area) จากคอมพิวเตอร์ และเทียบคะแนนความเข้มสีผิว (Darkness) กับค่า Relative Lightness Index โดยดูค่า Spearman correlations

8. ผู้ป่วยไม่สามารถมาทำเลเซอร์ได้ตามนัด กำหนดให้ผู้ป่วยสามารถมาช้ากว่านัดได้ไม่เกิน 14 วัน (ทำเลเซอร์ห่างกัน 4-6 สัปดาห์)

9. ป้องกันการทาครีมกันแดดด้านที่ทำเลเซอร์มากกว่าอีกข้าง โดยให้ครีมกันแดด 2 ขวด แบ่งทาขวดละครึ่งหน้า และให้ผู้ป่วยนำครีมมาวัดปริมาณทุกครั้งที่มาตรวจติดตาม

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ฝ้า (Melasma) เป็นการเข้มขึ้นของเม็ดสี (Hypermelanosis) ของผิวหนังบริเวณที่ถูกแสงแดด อัตราอุบัติการณ์ของโรคฝ้าในประเทศไทยที่มีรายงานไว้โดยศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่างๆ พบประมาณร้อยละ 0.25-33⁽¹⁾ โรคนี้พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2-24:1)⁽²⁾ ช่วงอายุวัยกลางคนตั้งแต่ 30-40 ปีขึ้นไป โดยเฉพาะในคนผิวสีคล้ำ (Fitzpatrick's skin types IV-VI) และเชื้อชาติที่อยู่ในภูมิภาคที่ได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ตมาก เช่นในชาว เอเชีย, Hispanics/Latinos และ African Americans^(3,4)

อาการและอาการแสดง

ฝ้ามีลักษณะเป็นจุดหรือเป็นปื้น สีน้ำตาลหรือเทาดำ ที่บริเวณแก้ม หน้าผาก จมูก เหนือริมฝีปาก บน คาง และเหนือคิ้ว อาจลามไปบริเวณคอ และแขนด้านนอกที่ถูกแสงแดดได้ รอยโรคเกิดขึ้นช้าๆ และมักมีการกระจายเหมือนกันทั้งสองข้างของใบหน้า (Symmetric Distribution)⁽⁵⁾ ผื่นฝ้าจะไม่มีอาการแสบ ไม่มีขุย ไม่มีอาการ โดยปื้นของฝ้าอาจเข้มขึ้นหรือแฉ่งลงในฤดูร้อนเมื่อถูกแสงแดด และดีขึ้นในฤดูหนาว

จากลักษณะการกระจายของฝ้า อาจแบ่งรอยฝ้าได้เป็น 3 แบบ⁽⁶⁾ คือ

1. Centrofacial pattern เป็นรอยฝ้าบริเวณแก้ม หน้าผาก หนวด (เหนือริมฝีปากบน) จมูก และคาง เป็นชนิดที่พบมากที่สุดประมาณร้อยละ 63 ของผู้ป่วยฝ้า

2. Malar pattern เป็นรอยฝ้าที่แก้มและจมูก พบประมาณร้อยละ 21 จากผู้ป่วยฝ้า

3. Mandibular pattern เป็นรอยฝ้าบริเวณด้านข้างของคาง ขากรรไกรล่าง พบประมาณร้อยละ 16

จากการศึกษาฝ้าทั้ง 3 แบบ พบว่าลักษณะการกระจายของผื่นไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับอายุผู้ป่วย ลักษณะผิว การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด หรือการตั้งครรภ์

สาเหตุการเกิดฝ้า

เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

1. แสงแดด^(6,7) เชื่อว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด แสงที่ทำให้เกิดฝ้าประกอบด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต ชนิดเอ และบี (Ultraviolet A and B) รังสีอินฟราเรด (Infrared) และแสงที่ช่วยในการมองเห็น (Visible light) โดย รังสีอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดดทำให้เกิด peroxidation ของ lipids ใน cellular membranes ทำ

ให้เกิดอนุมูลอิสระ (Free Radicals) ซึ่งไปกระตุ้น melanocytes ให้สร้าง melanin มากขึ้น ไม่ว่าจะป็น ultraviolet-B (290-320 nm) หรือ ultraviolet-A และ visible radiation (320-700 nm) สามารถกระตุ้น melanocytes ได้ทั้งสิ้น แต่ UVB มีพลังงานสูงจึงทำให้เกิดฝ้าได้ง่ายสุด

2. ความไม่สมดุลของฮอร์โมน⁽⁸⁾ เนื่องจากส่วนใหญ่ (90%) ของฝ้าพบในเพศหญิง รอยฝ้าจะพบบ่อยเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเพศ เช่น ในระหว่างตั้งครรภ์ อาจพบได้มากถึง 75%, หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิด และหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนชนิดโปรเจสเตอโรน (progesterone)

โดยฝ้าที่เกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์นี้ มักจะหายไปเองภายใน 2-3 เดือนหลังคลอด ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องรักษา แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ฝ้ายังคงอยู่ไปตลอด ซึ่งสาเหตุเชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของ placenta, ovarian และ pituitary hormones⁽⁹⁾ เช่น estrogen, progesterone และ MSH ขณะตั้งครรภ์ ส่งผลให้มีการสร้างของเม็ดสี (melanogenesis) เพิ่มมากขึ้น

ในหญิงรับประทานยาคุมกำเนิด จากการศึกษาพบว่าทั้งแบบ sequential หรือ combine pills มีอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าไม่ต่างกัน จึงบอกไม่ได้ว่าฮอร์โมนใดทำให้เกิดฝ้า

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบรอยฝ้าในผู้ป่วยซึ่งเป็นเนื้องอกของรังไข่ จากการศึกษาหาระดับฮอร์โมนในผู้ป่วยฝ้าพบว่าระดับ melanocytic stimulating hormone, estrogen และ progesterone จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การเกิดฝ้าในผู้ชาย⁽¹⁰⁾ พบว่าลักษณะอาการแสดงทางคลินิก และทางพยาธิวิทยา (Clinicohistologic characteristics) พบว่าไม่มีความแตกต่างกับในรอยโรคฝ้าเพศหญิง โดยส่วนใหญ่การเกิดฝ้าในเพศชายเชื่อว่าเกิดจากแสงแดด และกรรมพันธุ์ ยกเว้นปัจจัยด้านฮอร์โมนที่ไม่ใช่ส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้อง จากการศึกษาฝ้าในผู้ชายในประเทศอินเดีย พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเกิดจากแสงแดด และการใช้เครื่องสำอางประเภท mustard oil ทาผิวบ่อยๆ⁽¹¹⁾

3. กรรมพันธุ์ (Genetic)⁽⁶⁾ พบว่ามากกว่า 30 % มีประวัติครอบครัว และเป็นมากกว่าในบางเชื้อชาติ เช่นชาวเอเชีย และฮิสแปนิก อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์นั้นอาจเป็นอิทธิพลของพันธุกรรมจริงหรือเป็นจากสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะแสงแดดก็ยังไม่ทราบแน่ชัด

4. จากสาเหตุอื่นๆ เช่น

4.1 ความเครียดเรื้อรัง ซึ่งมีการศึกษาพบว่าความเครียดสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างและหลั่งฮอร์โมน melanocyte-stimulating hormone (MSH)⁽¹²⁾

4.2 การแพ้ส่วนผสมในเครื่องสำอาง⁽³⁾ (pigmentary dermatitis) เช่น กลิ่นหอมของ benzyl salicylate, cinnamic alcohol, isoeganol ฯลฯ และส่วนผสมอื่น ๆ เช่น สี brilliant lake red R และ Sudan III ทำให้เกิดการแพ้แบบรอยฝ้าได้

4.3 ยารับประทานบางชนิดที่ทำให้ไวต่อแสง⁽³⁾ (phototoxic and photoallergic medications) เช่น dilantin, tetracycline, quinolone, quinidine, chloroquine, furosemide, thiazides เป็นต้น

4.4 พบรอยฝ้าร่วมกับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โรคไทรอยด์⁽¹³⁾ และภาวะขาดวิตามินบี 12 กลไกการเกิดฝ้า

จนถึงปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยา พบว่าฝ้าเป็นโรคที่เป็น functional, dynamic hyperpigmentation มีการทำงานผิดปกติของเมลาโนไซท์ (active melanocyte) ที่มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ และมีการสร้าง epidermal melamin ตลอดเวลา โดยเฉพาะเมื่อมีปัจจัยมากระตุ้น และยังพบมีการหล่นของเม็ดสีเมลานินผ่าน basement membrane ที่ถูกทำลาย ลงไปอยู่ในชั้น papillary dermis และถูกเม็ดเลือดขาวเก็บกินจนกลายเป็น melanophage

ฝ้าอาจแบ่งตามการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาได้เป็น 3 แบบ⁽⁷⁾ คือ

1. Epidermal type พบว่ามี melanin มากขึ้นที่ basal และ supra basal layers แต่บางครั้งอาจพบ melanin สะสมถึงชั้น prickle layers และมีเพิ่มมากขึ้นในชั้น stratum corneum

2. Dermal type พบว่ามี melanophage อยู่รอบเส้นเลือดใน superficial และ deep dermis

3. Mixed type เป็นฝ้าชนิดที่มีพยาธิสภาพของ epidermal และ dermal melasma ร่วมกัน

การตรวจด้วย Wood's lamp สามารถดูความลึกของฝ้า และช่วยแยกชนิดของฝ้าได้ คือ ถ้าเป็นชนิดตื้น (epidermal melasma) เมื่อส่องดูพื้นจะเห็นชัดขึ้น (darkening of color) เนื่องจากเม็ดสีในชั้นหนังกำพร้าจะดูดแสงที่ปล่อยออกจาก Wood's lamp แต่ถ้าเป็นชนิดลึก (dermal type) จะไม่มีการเปลี่ยนแปลง ส่วนชนิด compound type จะเห็นบางบริเวณชัดขึ้น บางบริเวณไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁽⁶⁾ หรือการถ่ายรูปด้วยกล้อง Visia ด้วยแสง Ultraviolet (UV) สามารถใช้แยกชนิดของฝ้าได้เช่นกัน

จากการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยฝ้าจำนวน 56 คน ของ Kang และคณะ⁽⁷⁾ ในปี 2002 พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เป็นฝ้าชนิดหนังแท้ (dermal type) เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ Sanchez และคณะ⁽⁶⁾ ได้บรรยายลักษณะของฝ้าชนิดหนังแท้ว่าพบมี melanin-laden macrophages บริเวณ perivascular ใน papillary และ reticular dermis นอกจากนี้จะพบมี epidermal hyperpigmentation ร่วมด้วยเป็นแบบเดียวกับในฝ้าชนิดหนังกำพร้า (epidermal type melasma) แต่ไม่มากเท่า

การรักษาฝ้า (Treatment)

เนื่องจากฝ้าเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคเป็นๆหายๆ (Refractory) และกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้บ่อย ทำให้รักษาให้หายขาดได้ยาก นอกจากนี้การรักษายังขึ้นอยู่กับสาเหตุและชนิดของฝ้า ฝ้าที่เกิดจากการรับประทานยาคุมกำเนิด หรือยากันชักถ้าหยุดยาฝ้าจะค่อยๆ จางหายไป เช่นเดียวกับฝ้าที่เกิดระหว่างการตั้งครรภ์ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจหายไม่หมดเนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดฝ้าดังที่กล่าวแล้ว นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับชนิดและพยาธิสภาพของฝ้า คือฝ้าชนิดตื้น (epidermal type) จะหายเร็ว และตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าฝ้าชนิดลึก (dermal type)

หลักในการรักษาฝ้า (Goal of treatments) มีดังนี้

1. พยายามหาสาเหตุ และแก้ไขหรือหลีกเลี่ยง
2. ทำให้สีผิวฝ้าจางลง ขนาดเล็กลง (reduction of affected area) โดยวิธีต่างๆ เช่นการใช้ยา การลอกหน้า (chemical peeling) หรือ เลเซอร์ โดยให้มีผลข้างเคียงของการรักษาน้อยที่สุด
3. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ทั้งในแง่ความรุนแรง (severity of recurrence) และระยะเวลา (time to recurrence)

กลไกในการรักษาฝ้า (Mechanism of treatments) ได้แก่

1. ยับยั้งการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินในไซโทและขบวนการสร้างเม็ดสี (inhibition of melanocyte activity and melanin synthesis)
2. ทำลายเซลล์ที่มีเม็ดสีเมลานิน เช่น keratinocyte, melanophage โดยการทำลาย (destruction) หรือทำให้เซลล์แตก (disrupt and removal of melanin containing cells) หรือลอก หรือเร่งการผลัดเซลล์ผิวหนังชั้นบนออก (increased keratinocyte turnover)
3. กำจัด หรือแตกกระจายเม็ดสีเมลานิน หรือเมลานิน โขมส่วนเกิน ใน keratinocyte หรือ melanophage (melanin granules dispersion and fragmentation) ทำให้ฝ้าจางลง
4. ยับยั้งการเคลื่อนย้ายของเมลานิน โขมไปยังเซลล์ผิวหนัง keratinocytes (interrupt melanin transportation)
5. เร่งการเคลื่อนย้าย หรือกำจัดเมลานิน ฟาจ (enhance dermal melanophage migration)

การรักษาโดยทั่วไป

วิธีการรักษาฝ้าในปัจจุบันมีอยู่ด้วยกันหลายวิธี ได้แก่ การกำจัดสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นให้เกิดฝ้า เช่นการรับประทานยาคุมกำเนิด, ยาที่ทำให้ไวต่อแสง (phototoxic drugs) หรือเครื่องสำอางที่แต่งกลิ่นบาง

ชนิด (scented cosmetic products) รวมไปถึงการใช้ครีมกันแดด และการหลีกเลี่ยงแสงแดด (sunlight), รังสี Ultraviolet, แสงไฟ (artificial UVA and UVB light) และความร้อนจากเตา (infrared)

การหลีกเลี่ยงแสงแดด ไม่ควรออกแดดในช่วงเวลา 10.00-16.00 น. หรือถ้ามีความจำเป็นควรใช้สิ่งปกคลุมหรือกำบังจากแสงแดดเช่นร่ม หมวกปีกกว้าง หรือผ้าคลุมหน้า

การใช้ครีมกันแดดที่ป้องกันได้ทั้ง UVA และ UVB (broad-spectrum sunscreen) โดยทาต่อเนื่องเป็นประจำ จะทำให้ลดการกระตุ้นการทำงานของเมลาโนไซท์จากแสงแดด ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่จะช่วยให้ฝ้าหายเร็วขึ้นและไม่กลับเป็นซ้ำอีก

นอกจากนี้การรักษาสุขภาพทั้งร่างกาย และจิตใจให้สดใสไม่เครียด พักผ่อนให้เพียงพอ รับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ดื่มน้ำมาก และอยู่ในที่มีอากาศดีจะช่วยให้การรักษาฝ้าได้ผลดียิ่งขึ้น

โดยทั่วไปการรักษาฝ้าจะเป็นการยับยั้งการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเมลาโนไซท์ที่ทำงานมากกว่าปกติด้วยยาก่อนเสมอ ในกรณีที่รักษาด้วยยาแล้วไม่ได้ผล จึงจะพิจารณาการรักษาฝ้าด้วย Laser ต่อไป ทั้งนี้การรักษาฝ้า, การดำเนินโรคของฝ้า หรือการพยากรณ์โรคจะขึ้นอยู่กับชนิดและลักษณะทางพยาธิวิทยาของฝ้า ฝ้าชนิดตื้น (epidermal type) จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าฝ้าชนิดลึก (mixed or dermal type)

การรักษาด้วยยา

ยาทาเฉพาะที่ยังคงเป็นการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่เป็นฝ้าเนื่องจากให้ผลดี ได้แก่

1. กลุ่มไฮโดรควิโนน (Hydroquinone)

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเมลานินโดยตรง โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase มีความเข้มข้นตั้งแต่ 2-5% ความเข้มข้นมาก ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า จัดว่าเป็นยาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี แต่เสี่ยงต่อการแพ้หรือ ระคายเคืองได้มาก ยาในกลุ่มนี้บางครั้งใช้ผสมกับยาในกลุ่มสเตียรอยด์ และกรดวิตามินเอ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

2. กลุ่มกรดอะเซเลอิก (Azaleic acid)

3. กลุ่มกรดวิตามินเอ (tretinoin)

4. กลุ่มกรดผลไม้ (alpha and beta hydroxy acid)

5. อื่นๆ ได้แก่ Arbutin, Licorice extract, Kojic acid, plant polyphenol (ELLAGIC ACID),

Resveratrol/oxyresveratrol, Paper mulberry, Green tea extract, Apple phenon extract, Burnet extract, Breadfruit extract, Placenta extract, Tanaka, mahaad, Glutathione, reduce SH, Ascorbic acid, VC-PMG, Alpha-tocopherol, tocopherol ferulate, Thioctic acid, hydrocumarins, Soybean , milk extracts,

Niacinamide, Green tea extract, Lecithins, neoglycoproteins, Serine protease inhibitor , Liquiritin และ Linoleic acid เป็นต้น

การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peeling)

เป็นการใช้กรดอ่อนๆ ป้ายลงบนฝ้าทำให้เซลล์ผิวหนังชั้นบนหลุดลอกออก และพาเอาเม็ดสีส่วนเกินหลุดออกไปด้วย

การรักษาด้วยแสง และเลเซอร์

LASER⁽¹⁴⁾ ย่อมาจาก Light is Amplified by the process of Stimulated Emission of Radiation คือ พลังงานแสงที่มีความเข้มสูงที่เกิดจากการกระตุ้นกระบวนการแผ่รังสีของวัตถุตัวกลาง คุณสมบัติของเลเซอร์ ที่แตกต่างจากแสงชนิดอื่นๆ มี 3 ประการ คือ

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

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

3. Collimation คือ คลื่นแสงของเลเซอร์เดินทางขนานกันไปทิศทางเดียวกัน

ปฏิกิริยาระหว่างแสงเลเซอร์กับเนื้อเยื่อ

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

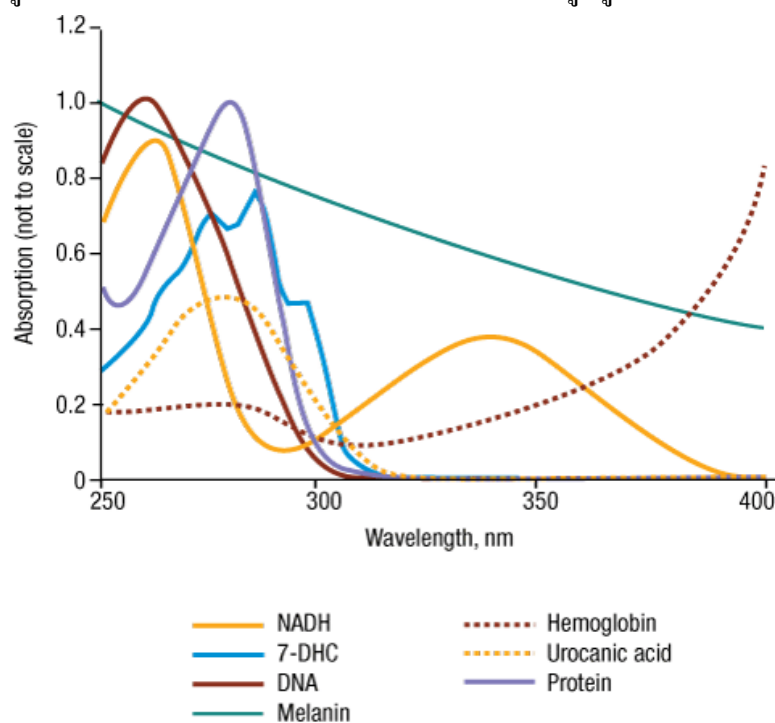
1. ปฏิกิริยา Photothermal คือเกิดความร้อนขึ้นหลังจากมีปฏิกิริยาระหว่างแสงและเนื้อเยื่อ ส่งผลให้เนื้อเยื่อถูกความร้อนทำลายจนเกิดการแข็งตัว (coagulation) แต่ถ้าความร้อนสูงมาก เนื้อเยื่อจะระเหยเป็นไอ (vaporization)

2. ปฏิกิริยา Photomechanical เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของพลังงานแสงเป็นพลังงานความร้อนอย่างรวดเร็ว จะทำให้เกิดฟองอากาศเป็นจำนวนมากในเนื้อเยื่อ ทำให้เนื้อเยื่อแตกกระจาย เมื่อเกิดฟองอากาศในเนื้อเยื่อจะทำให้เห็นเป็นสีขาว (immediate whitening) และหายไปตัวเองใน 5-10 นาที

3. ปฏิกิริยา Photochemical คือปฏิกิริยาเคมีที่เกิดจากแสงเลเซอร์ไปทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อที่ถูกกระตุ้นให้มีความไวต่อแสง โดยสารที่เรียกว่า photosensitizer แล้วทำให้เกิด singlet Oxygen และ free radical ซึ่งเป็นตัวการหลักไปทำลายเนื้อเยื่อเป้าหมาย

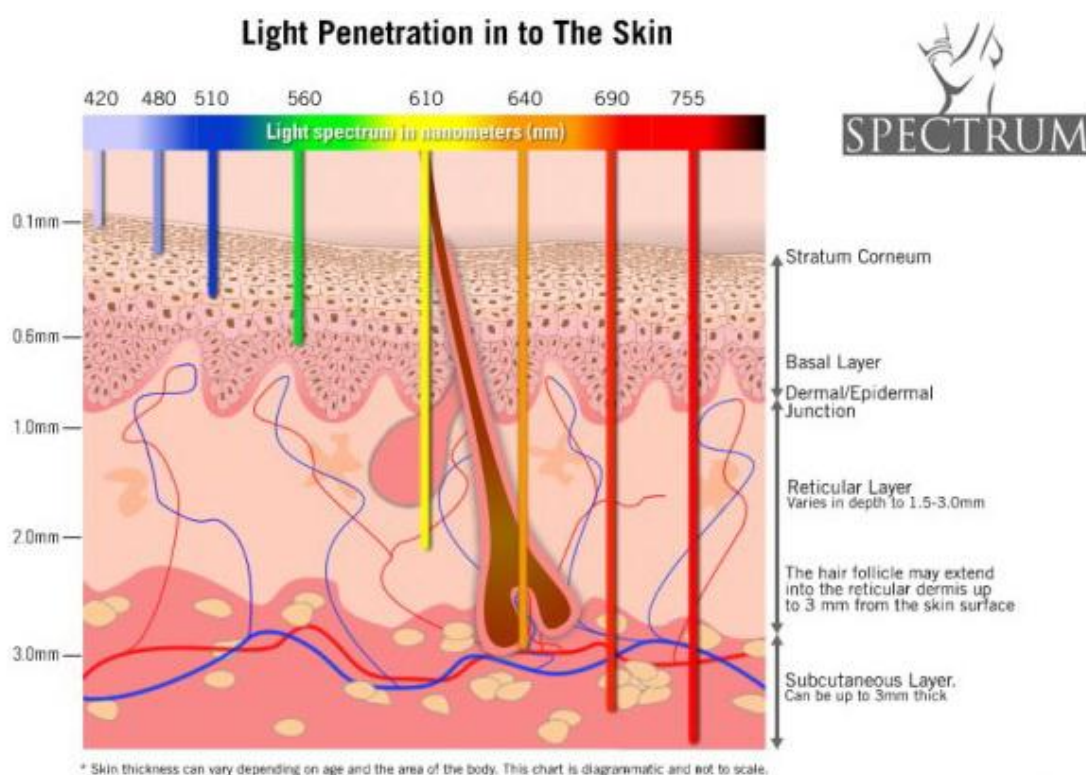
เลเซอร์จะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ต่อเมื่อพลังงานแสงถูกดูดเข้าไปในเนื้อเยื่อ ตัวที่ดูดซับแสงเรียกว่า chromophores แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ natural chromophore เช่น น้ำ melanin hemoglobin เป็นต้น และ artificial chromophore เช่น ink granules เป็นต้น

ภาพที่ 2 แสดงตัวดูดซับแสงในผิวหนังและช่วงความยาวคลื่นแสงที่ถูกดูดซับ



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

ภาพที่ 3 แสดงความลึกของผิวหนังที่ความยาวคลื่นแสงช่วงต่างๆ สามารถลงไปได้



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

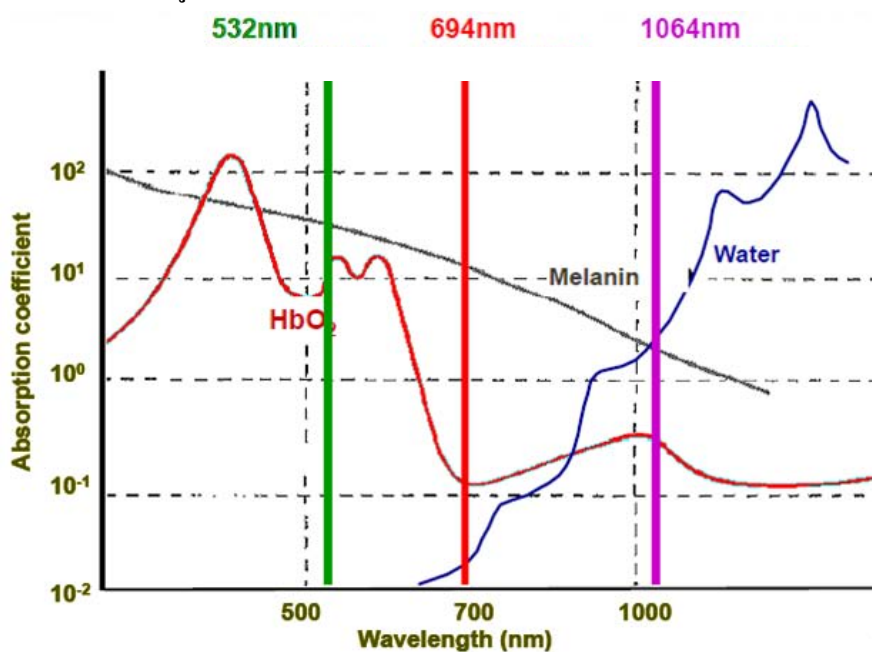
หลักการของ Selective photothermolysis กล่าวว่า เราสามารถเลือกใช้แสงช่วงที่มีความยาวคลื่นที่ถูกดูดซับด้วย chromophore ที่อยู่ในหรืออยู่ใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อที่เราต้องการทำลาย และสามารถปล่อยแสงในช่วงเวลา (pulse duration) สั้นกว่าช่วงเวลา เนื้อเยื่อเป้าหมายต้องการใช้ในการคายความร้อน (thermal relaxation time, TRT) การทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อเป้าหมายของเลเซอร์จะเกิดในบริเวณจำกัด ไม่เกิดผลต่อเนื้อเยื่อที่ไม่ต้องการทำลายข้างเคียงหรือเกิดผลน้อยที่สุด

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

หลักการการทำงานของเลเซอร์ระบบ Q-switched คือ ใช้ปฏิกิริยา photomechanical ให้ความร้อนทำให้เกิดการแตกตัวของเนื้อเยื่อเป้าหมาย และให้อนุภาคขนาดเล็กที่เกิดขึ้นถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางระบบน้ำเหลือง

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

ภาพที่ 4 แสดงตัวดูดซับแสงในผิวหนังและช่วงความยาวคลื่นแสง 532 nm, 694 nm และ 1,064 nm



โดยเลเซอร์ชนิดแรกที่พัฒนาขึ้นเพื่อรักษาสีผิวเข้ม คือ Ruby laser ที่ความยาวคลื่น 694 nm ที่มีจุดเด่นคือ จะถูกดูดซับด้วย hemoglobin และ น้ำ น้อยมาก และถูกดูดซับด้วย melanin มากทำให้การรักษาโรคเกี่ยวกับเซลล์เม็ดสีผิดปกติบางชนิดได้ผล เช่น nevus of ota, cafe au lait, solar lentigo และใช้ในการลบรอยสักสีดำ น้ำเงิน และเขียว โดยการทำลายเซลล์เม็ดสีจะใช้ Q-switched mode 20-40 nsec ตามหลัก selective photothermolysis (สั้นกว่า thermal relaxation time ของ melanosomes) โดยแสงสามารถผ่านลงสู่ผิวหนังได้ความลึกประมาณ 2-3 mm ถึงชั้น reticular dermis⁽¹⁵⁾ แต่มีผลข้างเคียงคือ post-inflammatory hyperpigmentation และ hypopigmentation และหากใช้พลังงานสูงอาจมีการกระเด็นของเนื้อเยื่อ หรือเกิดแผลเป็นได้

เลเซอร์เพื่อการรักษาสีผิวเข้ม (Pigmented laser) มีหลายชนิดด้วยกัน เช่น 532 nm และ 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser, 694 nm Q-switched ruby laser, 755 nm Q-switched Alexandrite laser

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยเลเซอร์สำหรับเม็ดสี

1. การเปลี่ยนแปลงของสีผิว เป็นได้ทั้งรอยดำ หรือรอยด่างขาว โดยรอยดำจะค่อยๆ จางไปเองได้ หรือใช้ยาทาลดรอยดำช่วย แต่รอยขาวจะรักษาได้ยากกว่า และมักไม่หาย

2. เนื้อเยื่อถูกทำลายจากความร้อน และแผลเป็น จะเกิดจากการใช้ค่าพลังงานที่สูงเกินกว่าที่กำหนด

3. ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้ คือ บวม แดง คัน แสบร้อน ตกสะเก็ดๆ จุดเลือดออก

Fractional photothermolysis เป็นการปล่อยลำแสงเลเซอร์เป็นลำเล็กๆ micro beam แต่รวมกันหลายๆลำแสง โดยผิวบริเวณที่ถูกลำแสงจะเรียกว่า microthermal damage zone (MTZ) ซึ่งแต่ละ MTZ จะล้อมรอบด้วยผิวที่ไม่ได้ถูกลำแสงเลเซอร์ เพื่อให้มีการรักษาตัวของผิวหนัง (epidermal healing) เร็วขึ้นจากการเคลื่อนย้ายมาของเซลล์ข้างเคียงได้เร็วขึ้น

การรวม Q-switched ruby laser และ fractional photothermolysis เข้าด้วยกัน เพื่อให้ได้ผลในการทำลายเซลล์เม็ดสี และลดผลข้างเคียงจากเลเซอร์ลง เช่น การลดระยะเวลาการรักษาตัวของผิว รอยดำหลังเลเซอร์ จุดเลือดออก และความเจ็บปวดจากการรักษา

การประเมินความรุนแรงของฝ้า

การประเมินความรุนแรงของฝ้าที่ใช้ในงานวิจัย มีหลายชนิด ประกอบด้วย

1. Melasma Area and Severity Index (MASI) เป็นการวัดผลการรักษาฝ้าที่นิยมใช้มากที่สุดในงานวิจัย ฝ้า สร้างเพื่อให้การวัดในเชิงปริมาณ (quantification) สำหรับดูความรุนแรง (severity) และการเปลี่ยนแปลงของฝ้าระหว่างการรักษาถูกต้องมากขึ้น คิดขึ้นโดย Kimbrough-Green et al⁽¹⁶⁾ ซึ่งดัดแปลงมาจากการประเมิน PASI score ใน Psoriasis โดยประเมินด้านคุณภาพ 3 ปัจจัย คือ

1.1 ประเมินพื้นที่ที่เป็นฝ้า (area involvement scale = A) โดยคิดพื้นที่ทั้งใบหน้าเป็น 100% แบ่งพื้นที่เป็น 4 ส่วน คิดพื้นที่ดังรูปที่ 1

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

1.2 ประเมินความเข้มของฝ้า (dark of pigment scale = D)

0 = ไม่มีเลย (absent/ normal skin color without evidence of hyperpigmentation)

1 = เล็กน้อย (slight visible hyperpigmentation)

2 = ปานกลาง (mild visible hyperpigmentation)

3 = มาก (marked hyperpigmentation)

4 = มากที่สุด (severe hyperpigmentation)

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

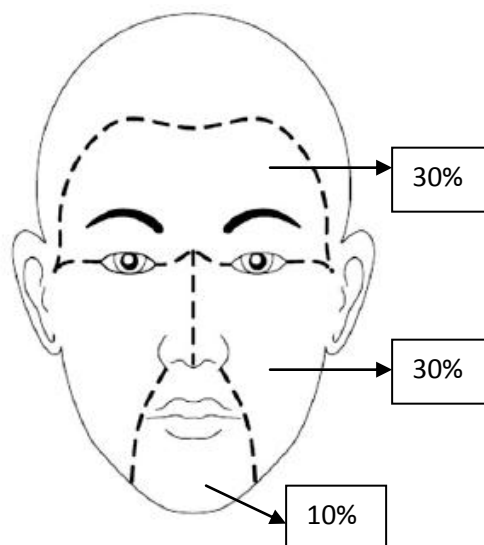
0 = น้อยมาก (minimal)

1 = น้อย (slight)

2 = ปานกลาง (mild)

3 = มาก (marked)

4 = มากที่สุด (severe)



ภาพที่ 5 แสดงส่วนของใบหน้าที่นำมาคำนวณคะแนน MASI

$$\text{แล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณ MASI} = \underbrace{0.3A(D+H)}_{\text{Forehead}} + \underbrace{0.3A(D+H)}_{\text{Rt Malar}} + \underbrace{0.3A(D+H)}_{\text{Lt Malar}} + \underbrace{0.1A(D+H)}_{\text{Chin}}$$

Pandya AG et al. ⁽¹⁷⁾ ปี 2011 ทำการศึกษาความน่าเชื่อถือและความเที่ยงตรง (Reliability and validation) ของค่า MASI score การศึกษานี้แสดงว่ามีความน่าเชื่อถือ (Reliability) ในการประเมินของแพทย์แต่ละคน (Intrarater) โดยดูจากคะแนนประเมินวันที่ 1 และ 2 เปรียบเทียบกัน และการศึกษานี้แสดงความสอดคล้องในการประเมินของแพทย์แต่ละคน (Interrater) แต่ก็ยังยากในการประเมิน homogeneity และบริเวณคาง โดยผู้ทำการศึกษาเห็นว่าควรรักษา homogeneity ออกจากการประเมิน MASI score โดยไม่เสีย reliability และ validity ส่วนบริเวณคางเป็นบริเวณที่ประเมินยากเพราะพื้นที่เล็กและมีฝ้าเกิดน้อย แต่มีผลต่อคะแนน MASI น้อยเนื่องจากคิดพื้นที่แค่ 10 เปอร์เซ็นต์ จึงยังควรเอามาคิดค่า MASI ต่อ และมีความเที่ยงตรงเมื่อเทียบกับ MSS, mexameter และ computer-assisted area measurements ควรมีการฝึกผู้ประเมินก่อนการประเมินในการวิจัยจริง ดูได้จากผลการประเมินสอดคล้องกันมากกว่าในวันที่ 2 ของการประเมิน

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

ภาพที่ 6 แสดงส่วนของใบหน้าที่นำมาคำนวณคะแนน modified MASI



3. Melasma severity scale (MSS) เป็นการประเมินพื้นฐานที่ใช้งานที่ง่าย เป็นแบบ Categorical scale แต่ไม่มีความเที่ยงตรง (nonvalidated) เหมาะในงานวิจัยที่เป็น Multicenter trial ใหญ่ๆ

ให้คะแนน 0-3 คือ 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate และ 3 = severe

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

ภาพที่ 7 แสดงภาพเครื่องวัดสีผิว Colorimeter



ในช่วงหลายปีมานี้ มีเลเซอร์หลายชนิดที่พยายามนำมาใช้เป็นตัวเลือกในการรักษาฝ้า แต่ได้ผลการรักษาที่หลากหลาย การศึกษาหลายอัน ศึกษาในประชากรที่น้อยมาก และมักศึกษาแบบ Single blinded หรือศึกษาแบบ non-blinded เพราะเป็นการยากที่จะ blind ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์เอง นอกจากได้การรักษาด้วยเลเซอร์สองตัวที่ต่างกัน

เนื่องจากเลเซอร์ 694 nm Fractional Q-switched ruby laser ยังไม่มีผลการศึกษาที่ได้ตีพิมพ์ออกมา จึงทบทวนวรรณกรรมในส่วนของเลเซอร์ชนิดอื่นที่มีงานวิจัยออกมาแล้ว

ค้นหาใน electronic source ด้วย keyword คือ Q-switched Ruby laser and melasma แบบไม่ได้ระบุระยะเวลา ผลการค้นหาค้นพบ 44 ข้อมูล แต่จากการอ่านแล้วพบว่าที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 11 เรื่อง โดยมี 1 เรื่องมาจากภาษาเยอรมันของ Michel S, et al. ปี 1997⁽¹⁸⁾

1. Choi M, et al.⁽¹⁹⁾ ปี 2010 ทำการวิจัยผู้ป่วย 20 คน Fitzpatrick skin type III-IV โดยใช้ 1064 Q-switched Nd:YAG laser แบบ low dose รักษา 5 ครั้งในเวลาห่างกัน 1 อาทิตย์ พบว่าสามารถเพิ่ม L-value และ ลดค่า Melanin Index ซึ่งหมายถึงสีผิวที่อ่อนลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่งานวิจัยนี้ไม่ได้บอกช่วงเวลา ที่ตรวจติดตามในการป่วย และไม่ได้บอกระยะเวลาที่กลับมาเป็นฝ้าซ้ำ หรือสีดำนขึ้น ซึ่งสำคัญมากในการรักษา ควรตรวจติดตามว่ามี recurrent หรือ remission อย่างน้อย 6 เดือนหลังการรักษา ไม่มีการตรวจวัดว่าเป็นฝ้าชนิดลึกหรือตื้น ซึ่งการรักษาจะให้ผลออกมาต่างกัน เพราะฝ้าชนิดตื้นย่อมรักษาง่ายกว่า และไม่ได้บอกข้อมูลพื้นฐาน demographic data ที่สัมพันธ์กับการเกิดฝ้า เช่น อาชีพ

2. Wattanakrai P.⁽²⁰⁾ ปี 2009 ทำการวิจัยผู้ป่วย 22 คน Fitzpatrick skin type III-V ที่เป็น mixed dermal และ dermal melasma แบบ Split-face randomized study เปรียบเทียบระหว่าง QS-Nd:YAG laser ร่วมกับ 2% hydroquinone กับทา 2% hydroquinone อย่างเดียว โดยใช้ 1064 Q-switched Nd:YAG laser แบบ low dose รักษา 5 ครั้งในเวลาห่างกัน 1 อาทิตย์ สามารถลด mMASI score และค่า Melanin Index ซึ่งหมายถึงสีผิวที่อ่อนลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่อาทิตย์ที่ 7 ทั้งด้าน treatment และ control ให้ผลการรักษาที่ดีทั้งคู่ แต่ด้านที่เลเซอร์ให้ผลการรักษาที่เหนือกว่าด้าน control อย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงพบอาการบวม แดง ร้อนเล็กน้อยหลังเลเซอร์ และหายเองภายใน 1 ชั่วโมง, หลังเลเซอร์ครบ 5 ครั้ง พบ 3 คนมี mottled hypopigmentation โดยทั้งหมดมี Fitzpatrick skin type V ซึ่งรอยด่างจางลงที่ อาทิตย์ที่ 12 ที่ติดตามการรักษา จึงควรระวังการทำเลเซอร์ในคนที่ผิวคล้ำ และพบว่าที่อาทิตย์ที่ 12 ที่ติดตามการรักษา ผู้ป่วยทุกคนเกิดฝ้าซ้ำ เป็นการศึกษาค้นคว้าที่ดีที่เป็นการประเมินในคนเดียวกันที่ความเข้มของ ฝ้าสองข้างไม่ได้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ มีการประเมินผลการรักษาหลายอย่างทั้ง parametric และ non parametric data ซึ่งให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน และระยะเวลาในการตรวจติดตามที่นานพอระยะเวลาที่เกิด recurrent แต่ไม่ได้บอกข้อมูลพื้นฐาน demographic data ที่สัมพันธ์กับการเกิดฝ้า

3. Salem A.⁽²¹⁾ ปี 2009 ทำการวิจัยในคนอียิปต์ 45 คน skin phototype type IV-V ที่เป็น moderate-to-severe melasma โดยใช้ 4% hydroquinone cream, chemical peeling ด้วย 30% trichloroacetic acid (TCA) และ/หรือ frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser เป็นเวลาประมาณ 6 เดือน ประเมิน MASI score พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยาทาให้ผลดีกว่าวิธีอื่นอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มเลเซอร์และลอกหน้าด้วยสารเคมีให้ผลไม่ต่างกัน และผู้ร่วมวิจัยที่ผิวคล้ำ tolerate ยาทาได้ดี ไม่ระคายเคืองหรือทำให้เกิด

hyperpigmentation จากการพิจารณาข้อมูลพบว่าในกลุ่ม epidermal melasma และ mixed type melasma ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า dermal melasma อย่างมีนัยสำคัญ แต่การแบ่งผู้ป่วยเข้าการศึกษาแต่ละกลุ่ม พบว่า dermal และ mixed type melasma มากในกลุ่ม laser และ peeling ส่วนกลุ่ม epidermal melasma และ mixed type melasma มากในกลุ่มยาทา และ peeling ซึ่งมีผลถ่วงน้ำหนักในการแปลผล เพราะฝ้าชนิดนี้รักษาได้ง่ายกว่า และตอบสนองดีต่อยาทา ผู้วิจัยจึงควรแยกว่าในแต่ละชนิดของฝ้าต่อการรักษาแต่ละอย่าง ให้ผลการรักษาอย่างไร

4. Park JM.⁽²²⁾ ปี 2008 ทำการศึกษาในผู้หญิงเกาหลี 25 คน ที่มี facial pigmentary disorder มากกว่า 2 ชนิด Fitzpatrick skin type III-IV โดยใช้ IPL ร่วมกับ Q-switched ruby laser แบบ low fluence และให้ทา TriLuma (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) เพื่อลด PIH พบว่าให้ผลดี และผลข้างเคียงน้อย พบ 3 คน มี transient PIH และ 1 คน มี linear hypopigmentation คุณภาพงานวิจัย เป็นแบบ retrospective consecutive case series ประเมินผลโดยผู้ทำวิจัยเอง และแพทย์อีกคนที่ blinded การประเมินเองอาจมี bias ได้ และใช้การประเมินแบบ 4 -point grading system โดยผู้ป่วย และใช้ 4-strata schema: 1= 0–25% clearing, 2 = 26–50%clearing, 3 = 51–75% clearing, 4 = 76–100% clearing ซึ่งไม่ละเอียด และไม่มาตรฐาน อาจมี observer bias ได้มาก

5. Raulin C.⁽²³⁾ ปี 1998 ทำ Critical review ว่า Ruby laser ปล่อยแสงสีแดง 694 nm ที่ถูกดูดซับอย่างจำเพาะด้วย pigmented structure; melanosome และ melanin containing cell รวมถึงวัสดุสีดำอื่นๆ โดยที่มี thermal injury น้อย เพราะ Hemoglobin มี absorption spectrum 400-600 nm และ Quality switched (Q-switched) ช่วยลดการเกิดแผลเป็นจาก long pulsed duration เพราะ exposure duration ต่อพลังงานอยู่ช่วง 20-50 nsec ซึ่งต่ำกว่า thermal relaxation time ของ target tissue เนื้อเยื่อโดยรอบจึงถูกทำลายน้อย เทียบกับ ruby laser ยุคแรกๆ ที่ pulse duration ประมาณ 500 microsec ที่มักทำให้เกิดแผลเป็น Ruby laser beam ทำให้เกิดความร้อนสูงได้ถึง 1000°C ในเวลาที่สั้นมาก ทำให้ melanosome-carrying cell (melanocyte และ keratinocyte) แตกออกที่ความลึกได้ถึง 2 mm แล้ว pigment ที่แตกออกมาจะถูกเก็บกินโดย inflammatory cell และกำจัดออกไปทาง lymphatic system หลังจากยิง QSRL จะเกิด whitish discoloration ทันที แต่จะอยู่ชั่วคราว และหายไปเองที่ประมาณ 5-20 นาที ตามด้วยผิวแดงที่จะหายเอง ประมาณ 24 ชั่วโมง หรือไม่ควรเกิน 36 ชั่วโมง ต่อมาอีก 2-3 วันจะเกิดสะเก็ด ที่จะหายใน 2 สัปดาห์ ความรู้สึกขณะทำเลเซอร์ คือ เจ็บจี้ๆ หรือแสบร้อนเล็กน้อย ไม่จำเป็นต้องใช้ชาชา, สำหรับผู้ป่วยที่ต้องทำเลเซอร์หลายครั้ง ระยะเวลาควรอย่างน้อย 4 อาทิตย์ หลังทำเลเซอร์ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยเลี้ยงแดดโดยตรง ประมาณ 4 สัปดาห์ ใช้ครีมกันแดดที่มี UV Protection factor สูงๆ หากเลี้ยงแดดไม่ได้ เพื่อลดความเสี่ยง

เกิด pigmentary change, Hypo-/Hyperpigmentation อาจเกิดขึ้นได้ แต่จะอยู่ชั่วคราว แล้วจางเองโดยใช้ เวลาหลายสัปดาห์ และสอนไม่ให้ manipulate lesion หลังเลเซอร์ ลดการติดเชื้อ

Indication ของ QSRL มีดังนี้ Tattoo, Permanent makeup, Traumatic tattoo, Drug-induced hyperpigmentation, Benign pigmented lesions เช่น Hyperpigmented scar, PIH, Ephelides, Benign lentiginos, Seborrheic keratosis, Café-au-lait spots, Becker nevus, hypertrichosis, Melasma, Melanocytic nevi และ congenital nevi โดยผู้เขียนกล่าวว่าจากการ review paper ผู้ป่วยฝ้าตบสนองต่อการรักษาด้วย Ruby laser 15-20% และจากที่ผู้เขียนสังเกตเองพบว่าบางรอยโรคแฉ่ง หรือเกิด pigmentation อื่นตามมา

6. Tse Y.⁽²⁴⁾ ปี 1994 ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของ Q-switched ruby laser (QSRL) (694 nm) กับ frequency-doubled Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser (QSNd:YAG) (1064 and 532 nm) ในการรักษา pigmented lesions ที่ผิวหนัง (lentiginos, cafe-au-lait macules, nevus of Ota, nevus spilus, Becker's nevus, postinflammatory hyperpigmentation และ melasma) วิจัยในผู้ป่วย 20 คน ด้วยการยิงเลเซอร์ทั้งสองตัวแบบแบ่งครั้ง lesion แยกยิงเพียงครั้งเดียว ติดตามการรักษาที่ 1 เดือนหลังทำ ผลการวิจัยพบว่า QSRL ให้ผลการรักษาดีกว่าเล็กน้อย โดยเลเซอร์ทั้งสองตัว ไม่ทำให้เกิดแผลเป็นหรือการเปลี่ยนแปลง โครงร่างของผิวหนัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบว่า QSRL ระหว่างทำ เจ็บกว่า แต่ QSNd:YAG laser หลังทำจะเกิดอาการไม่สบาย postoperative discomfort ได้มากกว่า ผลการรักษา lesion อื่นๆที่ไม่ใช่ฝ้าดีขึ้น ยกเว้นผู้ป่วยฝ้าทั้ง 3 คน ที่ตอบสนองการรักษาทั้ง QSRL และ 532 nm QSNd:YAG ไม่ดีและเกิด PIH หลังทำเลเซอร์เพียงครั้งเดียว แต่การวิจัยนี้ใช้ fluence ของ QSRL = 6.5 J/cm^2 ซึ่งค่อนข้างสูง เป็นการทดลองเปรียบเทียบ lesion หลายชนิดในประชากรกลุ่มเล็กๆ ไม่มี inclusion หรือ exclusion criteria , การเปรียบเทียบเลเซอร์ทั้งสองตัวดังกล่าวก็ทำได้ยาก เพราะใช้ parameter ที่ต่างกันและยังไม่มีค่ามาตรฐาน น่าจะทำการศึกษาในประชากรที่เพิ่มขึ้น และทำเลเซอร์มากกว่าหนึ่งครั้ง การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเปรียบเทียบคร่าวๆ ให้เห็นแนวโน้มของการรักษาเท่านั้น
7. Goldberg DJ.⁽²⁵⁾ ปี 1993 รายงาน case series การรักษา benign pigmented lesions ด้วย Q-switched ruby laser ฝ้าตบสนองต่อการรักษาด้วย QSRL หลากหลาย โดยในคนที่ผิวขาวจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ผิวดำเข้ม ควรแนะนำผู้ป่วยว่าสามารถกลับมาเป็นซ้ำได้อีก ต้องหลีกเลี่ยงแสงแดดและทาครีมกันแดดเป็นประจำ
8. Taylor CR.⁽²⁶⁾ ปี 1994 รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 8 คน ที่เป็นฝ้าหรือ PIH ที่คือต้องการรักษา Fitzpatrick skin type II-VI โดยใช้ Q-switched ruby laser ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี โดยผลการรักษาฝ้า 1 คน ดีขึ้นไม่

ถาวร กลับมาเป็นซ้ำหลังจากโดนแดดโดยไม่ทาครีมกันแดด, 2 คน ไม่ดีขึ้นและเกิด confetti-like hypopigmentation ที่ไม่ดีขึ้นหลังตรวจติดตามการรักษา 12 เดือน, อีก 1 คน lesion ไม่เปลี่ยนแปลง หลังใช้พลังงาน 1.5 และ 4.5 J/cm² เมื่อเพิ่มพลังงานเป็น 7.5 J/cm² รอยโรคกลับแย่ลง เกิด hyperpigmentation หลังตรวจติดตาม 1 ปี ไม่ดีขึ้น, การศึกษานี้ทำการตัดชิ้นเนื้อหลังทำเลเซอร์ พบว่า ไม่เห็นการทำลายของ collagen, ต่อมเหงื่อ, เส้นเลือด และหลอดน้ำเหลือง แต่พบว่าที่ 2 เดือนหลังทำ พบ dermal melanophage มากขึ้น โดยที่ epidermal melanin ไม่เปลี่ยนแปลง การศึกษานี้เป็นแบบ clinical observation ไม่มีกลุ่ม control และมีปัญหาการ drop out และขาดการรักษา การแปลผลจึงไม่น่าเชื่อถือ

9. Murphy MJ.⁽²⁷⁾ ปี 1994 รายงาน case series การรักษา benign pigmented lesions ด้วย Q-switched ruby laser ในชาวจีน 4 คน โดย 1 คน เป็นฝ้า และ lentigines รักษาโดยใช้ QSRL 1 ครั้ง เทียบกับการทา Retin-A, corticosteroid และ hydroquinone พบว่าฝ้าหายไป และตรวจติดตามที่ 3 เดือน พบว่าเกิดรอยโรคซ้ำ เฉพาะบริเวณที่ทายา เอกสารนี้เป็นการรายงานผลการรักษา ไม่ได้วิจัยในประชากรจำนวนมาก ผลการรักษาจึงไม่สามารถนำมาอ้างอิงได้

10. Kopera D, Hohenleutner U.⁽²⁸⁾ ปี 1995 คุณภาพของเอกสารเป็นจดหมายถึงบรรณาธิการที่เห็นด้วยกับงานวิจัยของ Taylor and Anderson⁽²⁶⁾ ว่า QS-ruby laser ให้ผลการรักษาไม่ดีกับฝ้า และ post inflammatory hyperpigmentation (PIH) ทำให้ hyperpigmented lesion แย่ลง และทำให้เกิด PIH มากขึ้น โดยใช้ประเมินการรักษาที่ผู้เขียนได้ทำการรักษาผู้ป่วยฝ้าที่ติดต่อการรักษา 11 คน พบว่าดีขึ้น 2 คน, 3 คน ไม่พบความเปลี่ยนแปลงหลังรักษา 4 สัปดาห์, 6 คน เกิด hyperpigmentation มากขึ้น, และมีผู้ป่วยอีก 8 คน ที่รักษา PIH แล้วจางลงเล็กน้อย แต่ไม่น่าพึงพอใจ และมี 1 คนที่รอยโรคดำขึ้น, 3 คน ไม่เห็นการเปลี่ยนแปลง, 1 คน รอยดำหาย และที่เหลือไม่ได้ตรวจติดตาม จึงมีความเห็นว่า pigment-producing structures ไม่ทุกตัว ที่จะตอบสนองต่อ การทำเลเซอร์เพียงครั้งเดียว ทำให้ melanocyte ที่เหลืออยู่ทำให้เกิดรอยดำหลังการรักษา

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยโดยการทดลอง (Experimental study) แบบ Randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่มีฝ้าชนิด dermal และ mixed type

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยหลังจากได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (Consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน พฤศจิกายน 2553 ถึง กุมภาพันธ์ 2554 จำนวน 20 ราย

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงหรือชาย ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี แต่ไม่เกิน 55 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดลึก (dermal type) หรือผสมทั้งลึกและตื้น (mixed type) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง โดยต้องมีรอยโรคฝ้าบริเวณแก้มคล้ายกันทั้งสองข้างของใบหน้า ทั้งในแง่ ชนิด การกระจาย และตำแหน่งของฝ้า
3. ผู้ป่วยสมัครใจเข้าร่วมวิจัยโดยลงนามยินยอม และสามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้หญิงซึ่งตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร
2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร้ายแรง, โรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้า เช่น โรคตับแข็ง, โรคไทรอยด์ และภาวะขาดวิตามินบี 12 หรือโรคที่แพ้แสงหรือแสงส่งผลต่อตัวโรค เช่น โรคลูปัส (Lupus Erythematosus = LE) เป็นต้น
3. ผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง Autoimmune deficiency syndrome = AIDS

4. ผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิด (oral pills) หรือได้รับยาฮอร์โมนทดแทน (hormonal replacement therapy) ภายใน 1 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษา
5. ผู้ที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยวิธีอื่นๆ ที่มีผลกับผลลัพธ์และการแปรผลการวิจัย ดังนี้
 - ยารักษาฝ้าทั้งชนิดทา และรับประทาน ภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
 - รักษาฝ้าด้วยเลเซอร์หรือแสงที่ใช้สำหรับรักษาฝ้า ภายใน 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ทั้งชนิด non-ablative lasers ได้แก่ pigmented lasers (QS-Nd:YAG, Ruby laser, Alexandrite laser) และ Intense Pulse Light (IPL) หรือ ablative lasers ได้แก่ Erbium YAG, carbon dioxide laser resurfacing เป็นต้น
6. ผู้ป่วยที่กำลังมีโรคผิวหนังอื่นๆ (active skin diseases) บริเวณใบหน้า เช่น โรคผิวหนังอักเสบรุนแรง, โรคเริม (Herpes simplex virus infection) หรือ โรคงูสวัด (Herpes zoster virus infection)
7. ผู้ที่มีประวัติเป็นแผลหายยาก (poor wound healing) หรือแผลเป็นนูน (abnormal scarring or keloid)
8. ผู้ป่วยได้รับยาบางชนิดที่มีผลทำให้ผิวหนังไวต่อแสง (phototoxic or photoallergic drugs) เช่น ยาแก้น้ำตา (dilantin) เป็นต้น
9. เมื่อผู้ป่วยปฏิเสธหรือขอลอนตัวจากการศึกษา

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

การคำนวณขนาดตัวอย่างอ้างอิงมาจากการวิจัยของ Wattanakrai P.⁽²⁰⁾

เนื่องจากการวิจัยที่ยังไม่มีการวิจัยออกมาก่อน จึงใช้ค่าอ้างอิงจากการวิจัยดังกล่าวเพื่อดูแนวโน้มการกระจายของข้อมูล (Standard deviation) และกำหนด Mean difference ตามคำถามการวิจัย คือ สามารถลดค่าความเข้มของเม็ดสีบริเวณรอยโรค Relative Lightness Index (RLI = LI บริเวณผิวปกติ - LI บริเวณที่เป็นฝ้า) ได้มากกว่า 50% ซึ่งจากการใช้เครื่อง colorimeter วัดแล้ว ผลต่างของสีผิวที่เป็นฝ้ากับสีผิวปกติจะต่างกันประมาณ 8-10 ดังนั้น 50% ของ RLI ค่าประมาณ 4-5 ซึ่งได้ค่าที่ใกล้เคียงกับการวิจัยที่นำมาอ้างอิง

Wattanakrai P.⁽²⁰⁾ : n = 22, Base line RLI = 4.6 ± 1.9 → SD = 1.9

Post treatment RLI = 0.6 ± 1.3 → SD = 1.3

$$d = 4.6 - 0.6 = 4$$

$$\pm \pm \quad n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{d^2}$$

n = จำนวนตัวอย่างในกลุ่มผู้ร่วมวิจัยฝ่าย

$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96$ (two tail) ที่ความเชื่อมั่น 95%

$Z_{\beta} = Z_{0.2} = 1.28$ (two tail) power = 90%

SD_d^2 = Variance of difference

$SD_d^2 = SD_1^2 + SD_2^2 - 2r SD_1 SD_2$

r = Correlation Coefficient ของกลุ่มแรกและหลัง

หมายเหตุ ถ้าไม่สามารถประเมินค่า r ได้ให้ใช้ค่า $r = 0$ จะได้ค่า n มากที่สุด

d = mean difference

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 2.3^2}{4^2}$$

$$n = 3.48 = 4 \text{ คน}$$

เนื่องจากคำนวณขนาดตัวอย่างออกมาได้น้อย เพื่อให้ผลการวิจัยที่น่าเชื่อถือ จึงใช้ขนาดตัวอย่าง 20 คน

3.4 การดำเนินการวิจัย

วิธีการวิจัย (2 สัปดาห์ ก่อนทำเลเซอร์)

1. ผู้ป่วยที่มีความประสงค์จะเข้าร่วมในการศึกษา จะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ วิธีการทดลองอย่างละเอียด บอกถึงข้อดีและข้อเสียของการรักษา และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย รวมถึงการติดตามผลการรักษาตามเวลานัดหมาย และแสดงความยินยอมโดยลงชื่อในใบแสดงความยินยอม (informed consent) แล้วเท่านั้นจึงจะนำเข้าการศึกษา และอธิบายว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีสิทธิถอนตัวออกจากการทดลองเมื่อใดก็ได้ โดยการถอนตัวนั้นจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการดูแลรักษาพยาบาลต่อไป

3. การซักประวัติ

3.1. บันทึกชื่อ นามสกุล ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ Hospital number (HN) วันเดือนปี ที่เริ่มทำการวิจัย อายุ เพศ อาชีพ ลักษณะของงาน และกิจกรรมที่ถูกแดด

3.2. อายุ และระยะเวลาเริ่มเป็น ปังจี้เสียงหรือปังจี้ที่เป็นสาเหตุของฝ้า ประวัติการรักษาฝ้า ทั้งการใช้เครื่องสำอาง ยาชนิดทาและรับประทาน รวมไปถึงการรักษาด้วยเลเซอร์

4. การตรวจร่างกาย

4.1 ตรวจร่างกายทั่วไป เพื่อดูว่ามีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวร้ายแรง

4.2 ตรวจรอยโรคฝ้า โดยผู้เข้าร่วมประเมินชนิดของฝ้า (ชนิดลึก (dermal type) หรือชนิดผสมทั้งลึกและตื้น (mixed type)) โดยใช้ การถ่ายภาพ Visia Ultraviolet light, ผิวหน้าไม่มีการอักเสบ ติดเชื้อ และไม่มีโรคผิวหนังอื่นบริเวณรอยโรคฝ้าที่จะทำการรักษา

4.3 บันทึกตำแหน่งของรอยโรคฝ้า โดยแบ่งรอยโรคฝ้าเป็น 2 ข้างของใบหน้า (ข้างซ้ายและ ขวา)

4.4 ถ่ายภาพรอยโรคฝ้าทั้งสองข้างของใบหน้า และหน้าตรงด้วยกล้องวิเซีย (Visia CR, Canfield Scientific, Inc., Fairfield, NJ)

5. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ broad spectrum sunscreens ที่มี SPF เท่ากับ 50 ทาทั่วหน้าในตอนเช้า โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ยาทาชนิดอื่นใด บริเวณรอยโรคฝ้าที่จะทำการรักษาตลอดระยะเวลาการวิจัย

6. หลังจากที่ทำยากันแดด เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ นัดผู้ป่วยมาทำการรักษาด้วยเลเซอร์ ก่อนเลเซอร์ ให้ถ่ายภาพ Visia ทั้ง Left, Central และ Right ก่อนทำเลเซอร์ทุกครั้ง และ วัดสีผิว (skin color measurement) ใช้เครื่อง colorimeter (DSMII Colorimeter, Cortex technology) เลือกวัดตำแหน่งเดียวกัน (symmetry) บนใบหน้าซ้าย-ขวา เพื่อหา Absolute lightness index (LI) โดยวัด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย และวัดบริเวณสีผิวที่ปกติ เพื่อหา Absolute LI of normal skin โดยวัด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย และใช้บริเวณเดิมในการวัดสีผิวปกติทุกครั้ง โดยยึดตาม Anatomical Landmarks โดยการวัดทั้งหมดจะวัดทั้งสองข้างของใบหน้า

7. หลังจากที่ทำยากันแดด เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่ม โดยใช้ตารางสุ่ม (randomized permuted block) (เอกสารประกอบหน้าภาคผนวก) ให้รอยโรคฝ้าบนใบหน้าข้างใดข้างหนึ่งได้รับการรักษาด้วยเครื่อง 694 nm Fractional Q-switch Ruby laser (TattooStar R, Asclepion, Germany) โดยใช้หัวเส้นผ่านศูนย์กลาง (spot size) 4 mm พลังงาน (fluence) 2.5-4 J/cm² ช่วงเวลาการปล่อยแสง (pulse duration) 40 ns ความถี่ (repetitive rate) 10 Hertz โดยการทำเลเซอร์จะยิงแบบ single spot ทั่วทั้งบริเวณใบหน้าข้าง Treatment จนกว่าจะถึง clinical endpoint คือเห็นผิวหนังบริเวณฝ้าเป็นสีแดงเรื่อๆ หรือสีแดงอ่อน (mild erythema) หรือเมื่อดีแสงลง (immediate Lightening) โดยไม่มีจุดเลือดออก (purpura) หรือตกเป็นสะเก็ดสีขาว (immediate whitening) สามารถทำการปรับลดพลังงานได้หากผู้เข้าร่วมวิจัยรู้สึกถึงความไม่สบาย หรือเจ็บ และขณะทำการรักษาจะมีการเป่าไอเย็น (cooled air) เพื่อบรรเทาอาการเจ็บ หรือแสบร้อน ร่วมกับการดูดควัน

8. หลังการรักษาด้วยเลเซอร์ในแต่ละครั้ง ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินแบบสอบถาม (หลังรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 1, 2, 3, 4)

9. หลังเลเซอร์ทุกครั้ง ให้ผู้ป่วยทาครีมหลังเลเซอร์ (Soothing face cream 12% Omega, Eucerin R) ทัวหน้า วันละ 2 ครั้ง เช้า, เย็น เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เพื่อช่วยลดอาการแสบ ระคายเคืองหลังจากทำเลเซอร์
10. ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ ขณะทำการรักษาให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงแสงแดด หรือกิจกรรมที่ต้องโดนแดดจัด ร่วมกับทายากันแดดที่ได้รับทุกวัน
11. นัดติดตามผู้ป่วยขณะทำการรักษาทุก 4 สัปดาห์เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เพื่อทำเลเซอร์, ถ่ายรูป Visia ก่อนทำเลเซอร์ทุกครั้ง และ วัดสีผิวด้วยเครื่อง Colorimeter ทั้งก่อนและหลังทำการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 1, 2, 3 และ 4
12. นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษาที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังการทำเลเซอร์ครั้งสุดท้าย โดยทุกครั้งที่มาตรวจติดตามจะถ่ายรูป Visia, วัดสีผิวด้วยเครื่อง Colorimeter และประเมินแบบสอบถาม
13. ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจร่างกาย คะแนนผลการประเมินความพึงพอใจ รูปถ่าย Visia ค่า skin color หรือ L parameter, ค่า Lightness index ทั้งก่อนและหลังทำการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 1, 2, 3 และ 4 และตอนนัดมาตรวจติดตามการรักษาที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังการทำเลเซอร์ครั้งสุดท้าย, ผลคะแนนการประเมิน Modified MASI satisfaction index, Percent improvement rate จะนำมารวบรวม วิเคราะห์ ข้อมูล คำนวณทางสถิติต่อไป

ภาพที่ 8 แสดงเครื่องบันทึกภาพ VISIA



3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูลทั้งหมด ใช้การซักประวัติโดยผู้ทำวิจัย (Personal Interviews)

1. Baseline variable

Demographic Data

อายุ (ข้อมูลจากบัตรประชาชน)

เพศ

อาชีพ

ประวัติฝ้าในครอบครัว

Skin type (ทำแบบสอบถาม)

ประวัติการตั้งครรภ์

ลักษณะของงาน

ประวัติการทาครีมกันแดด

ประวัติกินยาคุมกำเนิด

กิจกรรมที่โดนแดด

อายุที่เริ่มเป็นฝ้า และ ระยะเวลาที่เป็นฝ้า

2. Co-intervention

ไม่มี (ให้หยุดการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นๆ)

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การสรุปข้อมูล (Summarization of Data)

ข้อมูลที่เป็น Categorical data จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ Proportion หรือ Percent

ข้อมูลเป็น Continuous data จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ Mean และ Standard deviation

การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

ข้อมูลเชิงปริมาณใช้

วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบผลของ 2 กลุ่มที่เกี่ยวข้องกัน ใช้

Paired t-test

วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมุติฐานในแต่ละกลุ่ม (กลุ่มที่ให้การรักษาและกลุ่มควบคุม) เพื่อเปรียบเทียบผลของหลายช่วงเวลาที่เราติดตาม ใช้ Repeated measures ANOVA

ข้อมูลเชิงคุณภาพ

วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมุติฐานเปรียบเทียบ Categorical Data ชนิด Ordinal scale ระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้ Wilcoxon signed-ranks test

ตารางที่ 1 แสดงค่าทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ชนิดของข้อมูล	ข้อมูล	การแสดงผลข้อมูล	การวิเคราะห์ทางสถิติ
Categorical Data ชนิด Nominal	เพศ อาชีพ กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำ ความถี่ในการใช้ครีมกันแดด ประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติกินยาคุมกำเนิด ประวัติคนเป็นฝ้าในครอบครัว Skin Type	Percent Percent Percent Percent Percent Percent Percent Percent	Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive Descriptive
Categorical Data ชนิด Ordinal	การหายของฝ้าในการรักษาแต่ละครั้ง การหายของฝ้าโดยรวม ความพึงพอใจโดยรวมในการรักษา	Median Median Median	Wilcoxon signed rank test Wilcoxon signed rank test Wilcoxon signed rank test
Numerical Data ชนิด Continuous	Melanin Index Improvement rate ระยะเวลาที่เป็นฝ้า modified MASI score อายุ Numeric Rating Scale (0-10)	Mean (SD) Mean (SD) Mean (SD) Mean (SD) Mean (SD) Mean (SD), Mode	Paired t-test Paired t-test Descriptive Paired t-test Descriptive Descriptive

บทที่ 4

ผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย ออกจากการวิจัย 3 ราย เนื่องจากไม่มาตรวจติดตามการรักษา 2 ราย โดยไม่ทราบเหตุผล เนื่องจากไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้ อีก 1 รายไม่มารักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 4 เนื่องจากประสบอุบัติเหตุ มีเลือดคั่งในสมอง รวมเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยจนถึงสิ้นสุดโครงการทั้งหมด 20 ราย โดยเป็นเพศหญิงทั้งหมด

ข้อมูลทั่วไปของประชากร

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย

หมายเลขประจำตัว	อายุ (ปี)	Skin phototype	ใบหน้าด้านที่ให้การรักษา
1	45	3	ขวา
2	39	4	ซ้าย
3	39	4	ขวา
4	52	4	ซ้าย
5	38	3	ซ้าย
6	53	3	ขวา
7	55	4	ขวา
8	52	4	ซ้าย
9	54	3	ขวา
10	34	3	ขวา
11	42	4	ซ้าย
12	41	4	ซ้าย
13	40	3	ขวา
14	46	4	ซ้าย
15	48	4	ขวา
16	46	4	ขวา
17	44	3	ซ้าย
18	44	4	ซ้าย
19	51	3	ขวา
20	40	4	ขวา
21	52	4	ขวา
22	41	3	ขวา
23	47	4	ซ้าย

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 23 คน โดยสรุป

Variable	Mean±SD	Min	Max
อายุเฉลี่ย (ปี)	45.4±5.9	34	55
อายุที่เริ่มเป็นฝ้า	38.3±7.5	27	52
	Median±SD	Min	Max
ระยะเวลาที่เป็นฝ้า (เดือน)	81.7±47.6	7	204
ระยะเวลาที่รับประทานยาคุมกำเนิด (ปี)	3.9±3.8	1	10

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 23 คน โดยสรุป

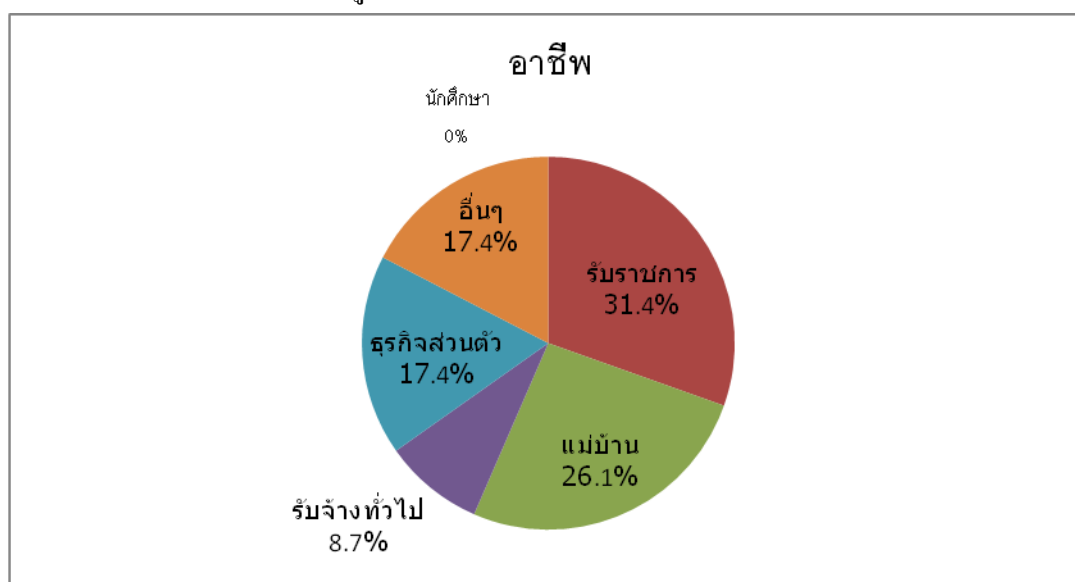
Variable	จำนวน	ร้อยละ
อาชีพ		
นักศึกษา	0	0
รับราชการ	7	30.4
แม่บ้าน	6	26.1
รับจ้างทั่วไป	2	8.7
ธุรกิจส่วนตัว	4	17.4
อื่นๆ	4	17.4
เคยรักษาฝ้ามาก่อน	21	91.3
วิธีรักษาฝ้า		
ยาทารักษาฝ้า	20	87.0
ยากินรักษาฝ้า	5	21.7
การลอกฝ้าด้วยสารเคมี	6	26.1
เลเซอร์รักษาฝ้า	8	34.8
ยาฉีดรักษาฝ้า	1	4.3
อื่นๆ	2	8.7
เลเซอร์ที่ใช้รักษาฝ้า		
QS-Nd: YAG laser	0	0
QS-Ruby laser	1	4.3
QS-Alexandrite laser	0	0
Intense Pulse Light (IPL)	5	21.7
Fraxel lasers	1	4.3
Er:YAG LSR	0	0
CO ₂ resurfacing	0	0
แพ้ยาลดฝ้า	6	26.1
Skin Phototype III	9	39.1
IV	14	60.9

ตารางที่ 5 แสดงประวัติเสี่ยงในการเกิดฝ้า (risk factors) ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 23 คน โดยสรุป

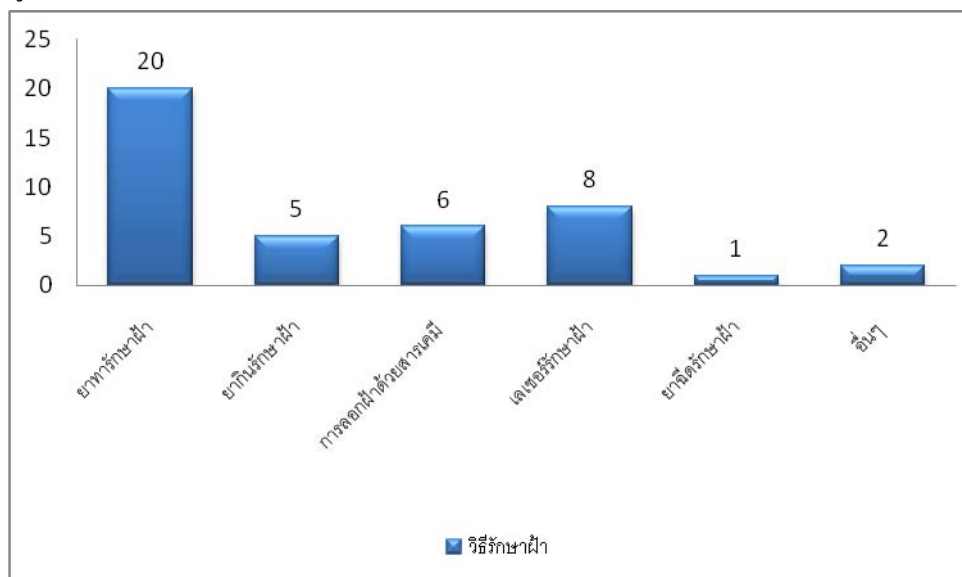
Variable	จำนวน	ร้อยละ
กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำ	8	34.8
ใช้ยากันแดดเป็นประจำ		
ไม่ใช่	0	0
ใช้ไม่เป็นประจำ	1	4.3
ใช้ประจำ	22	95.7
ประวัติการตั้งครรภ์		
ไม่เคยตั้งครรภ์	9	39.1
เคยตั้งครรภ์มีบุตร 1 คน	3	13
เคยตั้งครรภ์มีบุตร > 1 คน	11	47.8
ฝ้าหลังจากการตั้งครรภ์	6	26.1
รับประทานยาคุมกำเนิด	9	39.1
ฝ้าหลังจากรับประทานยาคุมกำเนิด	3	33.3
ประวัติฝ้าในครอบครัว	16	69.6

แผนภูมิที่ 2 แผนภูมิมวงกลมแสดงอาชีพของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผล

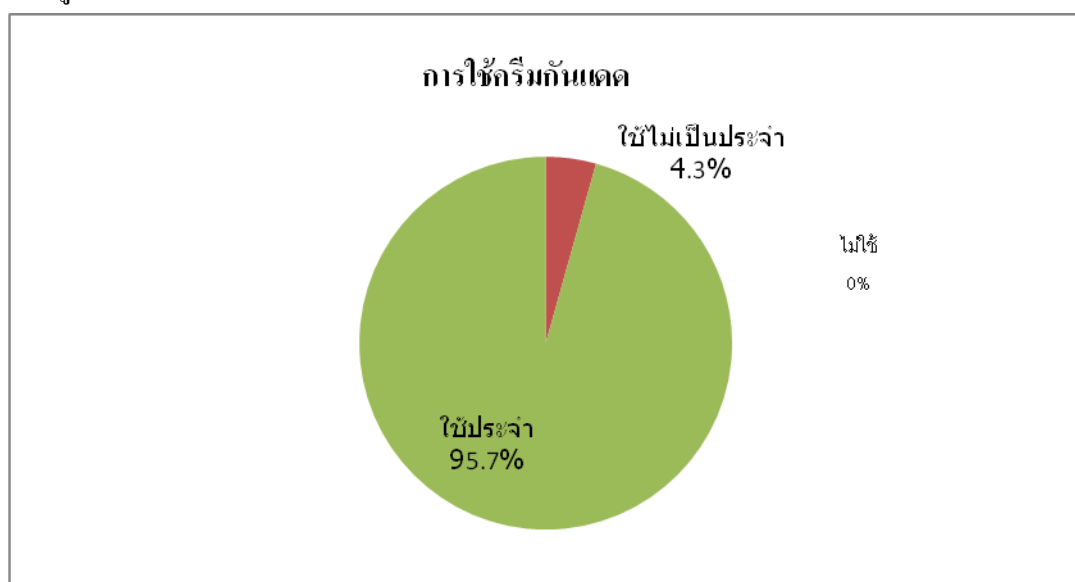
เป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย



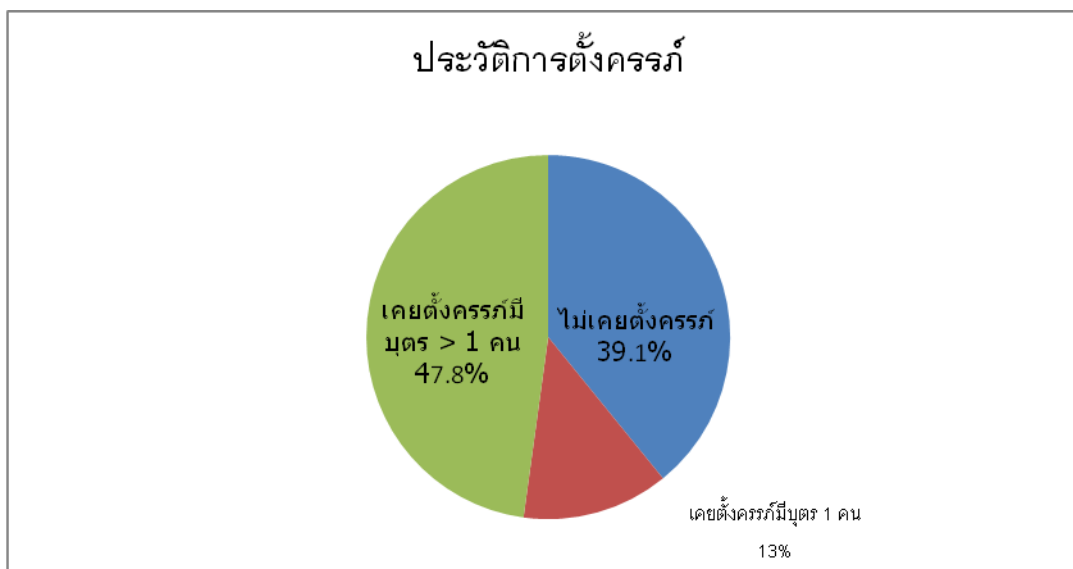
แผนภูมิที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงประวัติการรักษาฝ้าก่อนเข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย



แผนภูมิที่ 4 แผนภูมิมวงกลมแสดงประวัติการใช้ครีมกันแดดก่อนเข้าร่วมวิจัย โดยแสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย



แผนภูมิที่ 5 แผนภูมิมวงกลมแสดงประวัติการตั้งครรภ์ โดยแสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 23 ราย



ในรายงานผลการวิจัยต่อไปนี้จะแสดงผลการวิเคราะห์แบบ Per protocol analysis

ผลการศึกษาประสิทธิภาพของเลเซอร์ในการรักษาฝ้า

- การประเมินด้วยเครื่อง Colorimeter

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลความเข้มหรือจางของสีผิว (Lightness Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter วัดบริเวณผิวหนัง บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

ID	ก่อนการรักษา		Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	37.98	39.59	37.98	39.59	38.81	39.94	41.89	44.34	37.8	45.75	40.5	40.82	39.83	41.16	40.71	41.32
2	31.04	28.5	31.23	29.01	30.32	28.3	32.26	31.79	34.76	33.52	30.69	29.07	29.46	28.84	33.83	33.62
3	30	30.05	30.21	30.35	24.33	24.85	27.41	28.58	26.31	27.95	26.58	27.87	27.95	27.74	27.95	27.74
4	34.12	34.42	34.12	34.42	36.01	35.72	34.26	34.55	35.58	34.8	31.05	32.92	32.32	32.65	30.85	32.57
5	38.17	39.31	38.34	39.67	38.2	39.01	38.5	39.06	38.07	36.29	37.06	36.76	38.51	40.8	41.99	41.62
6	43.45	42	43.45	42	34.97	36.84	40.06	40.24	37.02	40.29	35.61	36.27	38.99	38.72	40.36	42.43
7	29.19	30.05	29.56	30.28	31.38	30.99	28.77	28.46	28.62	30	29.27	30.55	30.31	28.55	30.51	29.48
8	31	30.39	31.4	30.68	33.45	34.35	32.41	31.02	30.13	31.93	32.07	32.45	32.18	32.36	32.43	31.52
9	31.98	30.91	32.01	31.36	32.55	32.55	29.75	31.88	35.11	33.56	37.25	34.56	33.53	33.87	35.86	35.12
10	33.55	33.86	33.75	33.76	32.25	34.77	33.21	33.82	33.33	33.07	33.8	34.58	34.34	35.24	34.34	35.24
11	29.83	31.46	29.67	31.34	30.1	31.77	29.4	31.35	30.11	30.7	27.34	29.88	29.87	30.48	30.57	32.45
12	30.48	27.52	30.58	27.69	31.94	31.27	30.01	31.69	36.79	35.29	34.67	31.51	34.52	34.68	34.52	34.68
13	35.32	33.44	35.48	33.6	35.2	32.7	34.47	36.62	36.18	35.29	38.61	37.55	37.31	38.35	37.52	37.22
14	28.29	26.01	28.41	26.21	26.21	26.63	25.1	25.67	27.67	28.83	27.94	27.99	27.77	29.12	28.96	28.25
15	28.91	28.88	28.98	29.02	28.12	27.62	29.1	27.41	30.08	28.92	29.72	27.55	28.33	28.55	29.37	28.6
16	32.87	31.8	32.96	31.92	32.26	32.51	33.66	33.67	33.5	33.24	31.82	31.61	34.75	32.79	33.47	33.39
17	35.46	36.52	35.58	36.45	35.5	35.75	32.45	34.74	34.6	34.18	34.18	32.69	37.71	38.72	36.65	37.97
18	31.29	30.24	31.15	30.38	31.29	30.24	32.79	32.67	30.42	31.2	31.1	31.77	32.54	30.57	31.79	31.57
19	37.83	38.54	37.94	38.49	36.48	38.65	38.38	38.61	39.84	39.7	40.98	40.99	40.76	41.62	41.13	40.36
20	34.84	37.95	35.07	37.76	34.63	37.33	35.2	36.17	36.81	37.22	36.88	37.38	36.19	39.15	37.06	38.07

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลความเข้มหรือจางของสีผิว (Lightness Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter วัดบริเวณฝ่า บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

ID	ก่อนการรักษา		Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	32.78	35.55	32.78	35.55	35.27	34.77	37.81	37.33	34.37	37.3	33.6	35.67	32.15	34.71	35.91	34.88
2	25.88	23.71	25.58	23.98	22.63	27.05	23.77	26.61	27.16	27.73	25.53	22.5	23.43	24.73	27.46	28.54
3	21.3	21.31	21.3	21.31	16.66	21.6	17.68	23.8	18.71	25.19	24.41	25.46	20.24	23.67	20.24	23.67
4	29.6	30.52	29.76	30.59	26.29	30.05	26.71	31.29	27.34	30.9	30	30.3	27.37	31.28	30.73	30.77
5	30.35	30.95	30.68	30.85	28.37	28.4	28.96	33.43	28.73	29.92	27.46	29.85	25.07	28.75	34.42	34.55
6	35.52	31.55	35.52	31.55	25.28	28.37	29.2	30.92	28.62	30.05	26.9	31.25	27.46	30.79	28.81	30.47
7	21.27	21.49	21.46	21.61	27.3	21.35	22.87	23.3	22.35	21.73	24.94	20.5	24.88	21.71	25.65	23.5
8	26.13	26.93	26.37	26.99	27.29	27.23	26.77	26.84	28.12	27.14	26.88	27.68	23.75	25.18	27.17	26.04
9	29.19	26.33	29.39	26.69	27.93	30.84	27.93	30.26	29.73	30.62	32.47	29.84	35.22	29.85	33.51	32.62
10	29.48	30.24	29.7	30.01	26.26	28.66	28.04	27.33	23.66	28.01	28.24	30.26	29.32	30.66	28.41	29.59
11	25.86	25.06	25.98	25.28	26.42	25.65	26.72	23.63	24.06	25.28	25.34	24.84	26.47	26.18	25.94	26.04
12	23.41	22.97	23.35	23.04	22.35	22	21.45	25	28.62	26.38	29.02	28.67	31.57	26.3	31.72	32.01
13	30.87	31.44	30.87	31.44	31.55	31.83	30.57	31.05	28.21	28.57	29.5	30.18	28.96	30.74	28.49	32.32
14	21.42	20.93	21.21	21.19	20.95	21.48	20.58	20.28	19.6	21.55	19.6	21.55	23.98	25.68	25.24	26.41
15	23.29	23.74	23.4	23.65	25.02	25.2	25.58	24.94	26.47	26.65	25.81	28.08	23.97	27.4	26.44	27.91
16	29.41	28.81	29.23	28.58	27.25	29.61	30.28	28.76	31.69	29.74	29.07	27.63	34.35	30.79	29.47	30.31
17	32.5	32.65	32.41	32.51	34.48	31.82	29.53	28.64	31.44	31.27	32.06	29.73	34.3	34.73	34.39	33.04
18	25.35	26.71	25.45	26.79	25.69	27.49	23.66	27.05	25.93	26.51	27.75	27.35	27.34	26.64	26.64	25.73
19	31.38	30.83	31.16	30.98	30.44	32.27	31.47	33.69	35.07	35.57	35.31	35.51	35.03	35.51	34.78	35.21
20	30.06	30.15	30.16	30.25	29.48	30.71	28.17	29.07	28.83	31.82	29.94	31.02	28.99	28.62	28.21	28.92

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลค่าจำนวนที่ได้จากผลต่างของสีผิวบริเวณที่ปกติกับบริเวณที่เป็นฝ้า (Relative Lightness Index) ที่ได้จากการใช้เครื่อง Colorimeter วัด บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

ID	ก่อนการรักษา		Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	5.2	4.04	5.2	4.04	3.54	5.17	4.08	7.01	3.43	8.45	6.9	5.15	7.68	6.45	4.8	6.44
2	5.16	4.79	5.65	5.03	7.69	1.25	8.49	5.18	7.6	5.79	5.16	6.57	6.03	4.11	6.37	5.08
3	8.7	8.74	8.91	9.04	7.67	3.25	9.73	4.78	7.6	2.76	2.17	2.41	7.71	4.07	7.71	4.07
4	4.52	3.9	4.36	3.83	9.72	5.67	7.55	3.26	8.24	3.9	1.05	2.62	4.95	1.37	0.12	1.8
5	7.82	8.36	7.66	8.82	9.83	10.61	9.54	5.63	9.34	6.37	9.6	6.91	13.44	12.05	7.57	7.07
6	7.93	10.45	7.93	10.45	9.69	8.47	10.86	9.32	8.4	10.24	8.71	5.02	11.53	7.93	11.55	11.96
7	7.92	8.56	8.1	8.67	4.08	9.64	5.9	5.16	6.27	8.27	4.33	10.05	5.43	6.84	4.86	5.98
8	4.87	3.46	5.03	3.69	6.16	7.12	5.64	4.18	2.01	4.79	5.19	4.77	8.43	7.18	5.26	5.48
9	2.79	4.58	2.62	4.67	4.62	1.71	1.82	1.62	5.38	2.94	4.78	4.72	-1.69	4.02	2.35	2.5
10	4.07	3.62	4.05	3.75	5.99	6.11	5.17	6.49	9.67	5.06	5.56	4.32	5.02	4.58	5.93	5.65
11	3.97	6.4	3.69	6.06	3.68	6.12	2.68	7.72	6.05	5.42	2	5.04	3.4	4.3	4.63	6.41
12	7.07	4.55	7.23	4.65	9.59	9.27	8.56	6.69	8.17	8.91	5.65	2.84	2.95	8.38	2.8	2.67
13	4.45	2	4.61	2.16	3.65	0.87	3.9	5.57	7.97	6.72	9.11	7.37	8.35	7.61	9.03	4.9
14	6.87	5.08	7.2	5.02	5.26	5.15	4.52	5.39	8.07	7.28	8.34	6.44	3.79	3.44	3.72	1.84
15	5.62	5.14	5.58	5.37	3.1	2.42	3.52	2.47	3.61	2.27	3.91	-0.53	4.36	1.15	2.93	0.69
16	3.46	2.99	3.73	3.34	5.01	2.9	3.38	4.91	1.81	3.5	2.75	3.98	0.4	2	4	3.08
17	2.96	3.87	3.17	3.94	1.02	3.93	2.92	6.1	3.16	2.91	2.12	2.96	3.41	3.99	2.26	4.93
18	5.94	3.53	5.7	3.59	5.6	2.75	9.13	5.62	4.49	4.69	3.35	4.42	5.2	3.93	5.15	5.84
19	6.45	7.71	6.78	7.51	6.04	6.38	6.91	4.92	4.77	4.13	5.67	5.48	5.73	6.11	6.35	5.15
20	4.78	7.8	4.91	7.51	5.15	6.62	7.03	7.1	7.98	5.4	6.94	6.36	7.2	10.53	8.85	9.15

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

ID	Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	0.00%	0.00%	31.92%	-27.97%	21.54%	-73.51%	34.04%	-109.16%	-32.69%	-27.48%	-47.69%	-59.65%	7.69%	-59.41%
2	-9.50%	-5.01%	-49.03%	73.90%	-64.53%	-8.14%	-47.29%	-20.88%	0.00%	-37.16%	-16.86%	14.20%	-23.45%	-6.05%
3	-2.41%	-3.43%	11.84%	62.81%	-11.84%	45.31%	12.64%	68.42%	75.06%	72.43%	11.38%	53.43%	11.38%	53.43%
4	3.54%	1.79%	-115.04%	-45.38%	-67.04%	16.41%	-82.30%	0.00%	76.77%	32.82%	-9.51%	64.87%	97.35%	53.85%
5	2.05%	-5.50%	-25.70%	-26.91%	-21.99%	32.66%	-19.44%	23.80%	-22.76%	17.34%	-71.87%	-44.14%	3.20%	15.43%
6	0.00%	0.00%	-22.19%	18.95%	-36.95%	10.81%	-5.93%	2.01%	-9.84%	51.96%	-45.40%	24.11%	-45.65%	-14.45%
7	-2.27%	-1.29%	48.48%	-12.62%	25.51%	39.72%	20.83%	3.39%	45.33%	-17.41%	31.44%	20.09%	38.64%	30.14%
8	-3.29%	-6.65%	-26.49%	-105.78%	-15.81%	-20.81%	58.73%	-38.44%	-6.57%	-37.86%	-73.10%	-107.51%	-8.01%	-58.38%
9	6.09%	-1.97%	-65.59%	62.66%	34.77%	64.63%	-92.83%	35.81%	-71.33%	-3.06%	160.57%	12.23%	15.77%	45.41%
10	0.49%	-3.59%	-47.17%	-68.78%	-27.03%	-79.28%	-137.59%	-39.78%	-36.61%	-19.34%	-23.34%	-26.52%	-45.70%	-56.08%
11	7.05%	5.31%	7.30%	4.38%	32.49%	-20.63%	-52.39%	15.31%	49.62%	21.25%	14.36%	32.81%	-16.62%	-0.16%
12	-2.26%	-2.20%	-35.64%	-103.74%	-21.07%	-47.03%	-15.56%	-95.82%	20.08%	37.58%	58.27%	-84.18%	60.40%	41.32%
13	-3.60%	-8.00%	17.98%	56.50%	12.36%	-178.50%	-79.10%	-236.00%	-104.72%	-268.50%	-87.64%	-280.50%	-102.92%	-145.00%
14	-4.80%	1.18%	23.44%	-1.38%	34.21%	-6.10%	-17.47%	-43.31%	-21.40%	-26.77%	44.83%	32.28%	45.85%	63.78%
15	0.71%	-4.47%	44.84%	52.92%	37.37%	51.95%	35.77%	55.84%	30.43%	110.31%	22.42%	77.63%	47.86%	86.58%
16	-7.80%	-11.71%	-44.80%	3.01%	2.31%	-64.21%	47.69%	-17.06%	20.52%	-33.11%	88.44%	33.11%	-15.61%	-3.01%
17	-7.09%	-1.81%	65.54%	-1.55%	1.35%	-57.62%	-6.76%	24.81%	28.38%	23.51%	-15.20%	-3.10%	23.65%	-27.39%
18	4.04%	-1.70%	5.72%	22.10%	-53.70%	-59.21%	24.41%	-32.86%	43.60%	-25.21%	12.46%	-11.33%	13.30%	-65.44%
19	-5.12%	2.59%	6.36%	17.25%	-7.13%	36.19%	26.05%	46.43%	12.09%	28.92%	11.16%	20.75%	1.55%	33.20%
20	-2.72%	3.72%	-7.74%	15.13%	-47.07%	8.97%	-66.95%	30.77%	-45.19%	18.46%	-50.63%	-35.00%	-85.15%	-17.31%

ตารางที่ 10 แสดงค่าความเข้มของสีผิว (Lightness Index) และคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) เมื่อเริ่มต้นการศึกษา

	Laser		Control		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
LI [†] ผิวปกติ	33.28	3.90	33.07	4.54	0.564
LI ฝ้า	27.75	4.18	27.59	4.27	0.640
mMASI [#]	16.5	8.114	17.5	6.825	0.331

ตารางที่ 11 แสดงค่าความเข้มของสีผิว (Lightness Index) อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) และคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) หลังรักษา 1 เดือน

	laser		control		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
LI [†] ผิวปกติ	33.36	4.28	33.24	4.05	0.731
LI ฝ้า	28.19	3.60	28.39	3.99	0.680
Improvement rate (%)	2.54%	47.09%	-4.06%	73.83%	0.617
mMASI [#]	14.58	5.545	14.92	5.868	0.736

ตารางที่ 12 แสดงค่าความเข้มของสีผิว (Lightness Index) อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) และคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) หลังรักษา 3 เดือน

	laser		control		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
LI [†] ผิวปกติ	34.49	4.31	34.66	4.58	0.459
LI ฝ้า	29.18	3.98	29.63	3.61	0.203
Improvement rate (%)	1.18%	47.75%	-1.48%	56.19%	0.775
mMASI [#]	15.17	6.469	14.92	5.906	0.812

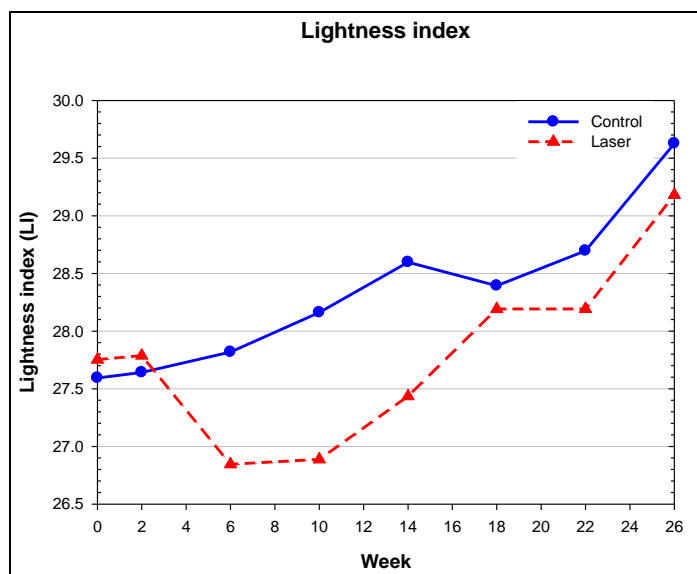
[†] Lightness Index

[#] modified Melasma Area and Severity Index

ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มของสีผิว (Lightness Index) ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

	Laser				Control			
	ผิวปกติ		ฝ้า		ผิวปกติ		ฝ้า	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ก่อนรักษา	33.28	3.90	27.75	4.18	33.07	4.54	27.59	4.27
Laser1	33.39	3.88	27.79	4.19	33.20	4.44	27.64	4.20
Laser2	32.70	3.75	26.85	4.35	33.09	4.26	27.82	3.94
Laser3	32.95	4.34	26.89	4.46	33.62	4.63	28.16	4.14
Laser4	33.64	3.87	27.44	4.26	34.09	4.35	28.60	3.92
หลังรักษา 1 เดือน	33.36	4.28	28.19	3.60	33.24	4.05	28.39	3.99
หลังรักษา 2 เดือน	33.86	4.12	28.19	4.40	34.20	4.73	28.70	3.79
หลังรักษา 3 เดือน	34.49	4.31	29.18	3.98	34.66	4.58	29.63	3.61

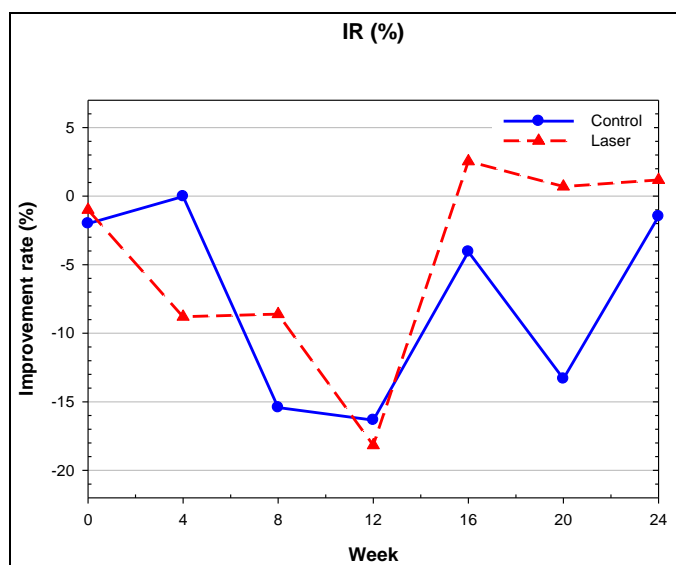
แผนภูมิที่ 6 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยความเข้มของสีผิว (Lightness Index) ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล



ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 20 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
Laser1	-2.00%	-1.00%	0.463
Laser2	-0.23%	-8.80%	0.529
Laser3	-15.42%	-8.61%	0.655
Laser4	-16.34%	-18.17%	0.920
หลังรักษา 1 เดือน	-4.06%	2.54%	0.617
หลังรักษา 2 เดือน	-13.32%	0.70%	0.395
หลังรักษา 3 เดือน	-1.48%	1.18%	0.775
p-value (ANOVA)	0.776	0.659	

แผนภูมิที่ 7 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 20 คน



ผลการรักษาโดยการนำค่าที่ได้จากการวัดสีผิวด้วย colorimeter มาคำนวณเป็นอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) พบว่าอัตราการหายของฝ้ามีแนวโน้มแย่ลงในการรักษาด้วยเลเซอร์ในครั้งที่ 1-4 ทั้งด้านที่ให้การรักษาและด้านควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าช่วง

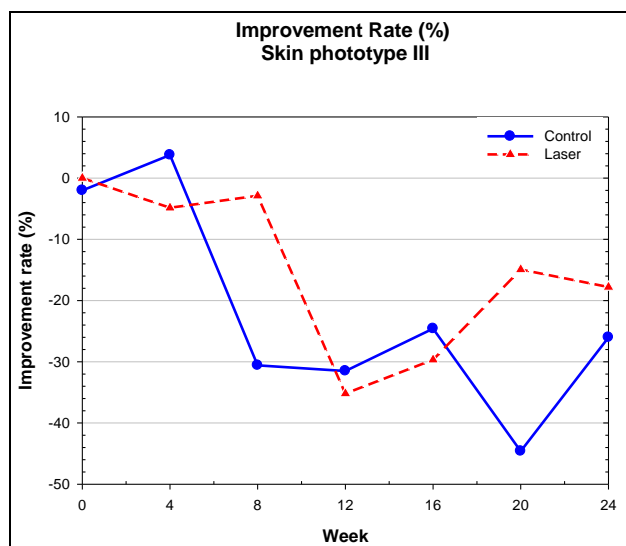
ตรวจติดตามการรักษาที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือน ด้านที่ทำการรักษามีอัตราการหายของฝ้าดีขึ้น (ค่าเป็นบวก) กว่าด้านควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากการวิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน จึงได้ทำการประเมินผลแบบแยกกลุ่ม (subgroup analysis) ตามปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อการรักษา คือ ระดับความเข้มของสีผิว และค่าพลังงานที่ใช้

ตารางที่ 15 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
Laser1	-2.00%	0.00%	0.516
Laser2	3.77%	-4.86%	0.710
Laser3	-30.58%	-2.89%	0.400
Laser4	-31.51%	-35.20%	0.922
หลังรักษา 1 เดือน	-24.58%	-29.68%	0.849
หลังรักษา 2 เดือน	-44.60%	-14.93%	0.388
หลังรักษา 3 เดือน	-26.03%	-17.80%	0.583
p-value (ANOVA)	0.559	0.639	

แผนภูมิที่ 8 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือน หลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน

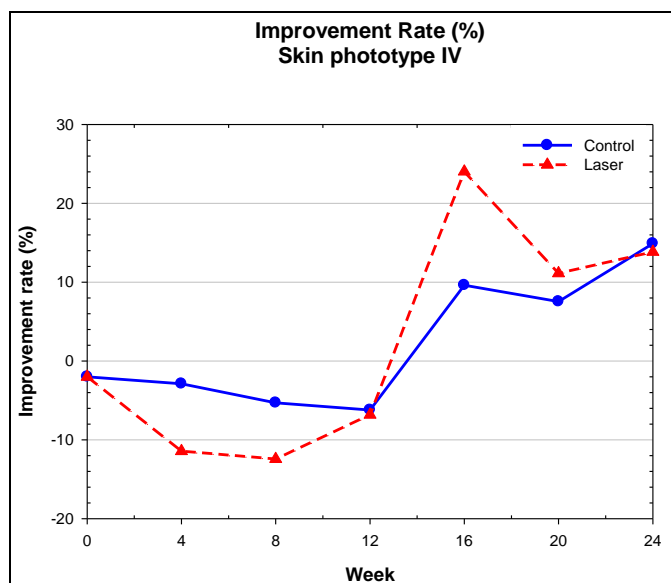


การประเมินผลแบบแยกกลุ่ม (subgroup analysis) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) จำนวน 8 คน พบว่าอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีแนวโน้มแยกลงทั้ง 2 ด้าน และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 16 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
Laser1	-2.00%	-2.00%	0.748
Laser2	-2.89%	-11.43%	0.634
Laser3	-5.31%	-12.43%	0.622
Laser4	-6.22%	-6.82%	0.976
หลังรักษา 1 เดือน	9.61%	24.02%	0.317
หลังรักษา 2 เดือน	7.53%	11.12%	0.834
หลังรักษา 3 เดือน	14.90%	13.83%	0.932
p-value (ANOVA)	0.674	0.115	

แผนภูมิที่ 9 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือน หลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน

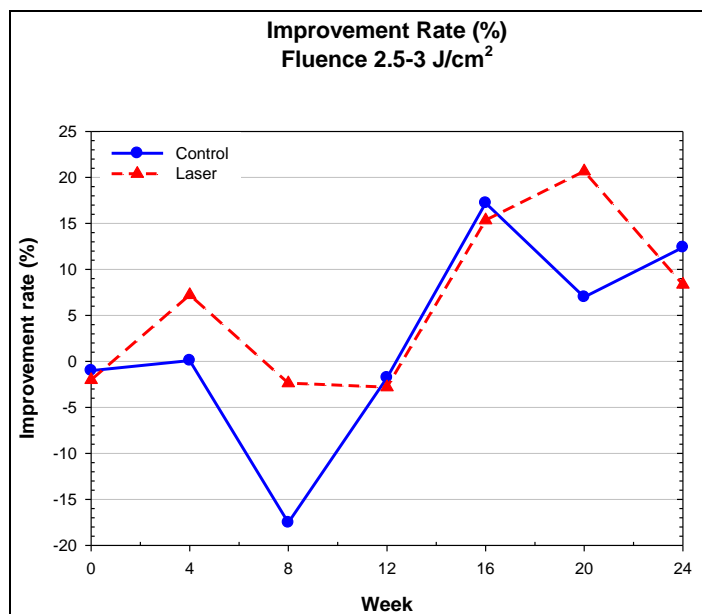


การประเมินผลแบบแยกกลุ่ม (subgroup analysis) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) จำนวน 12 คน พบว่าอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีแนวโน้มแยกลงทั้ง 2 ด้านในการรักษาด้วยเลเซอร์ในครั้งที่ 1-4 ทั้งด้านที่ให้การรักษาและด้านควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าช่วงการตรวจติดตามหลังการรักษาครบทั้ง 4 ครั้ง พบว่า อัตราการหายของฝ้าดีขึ้น (ค่าเป็นบวก) ทั้ง 2 ด้าน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 17 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานต่ำกว่า ($2.5-3 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
Laser1	-1.00%	-2.00%	0.598
Laser2	0.90%	7.22%	0.646
Laser3	-17.52%	-2.36%	0.342
Laser4	-1.77%	-2.80%	0.961
หลังรักษา 1 เดือน	17.22%	15.35%	0.912
หลังรักษา 2 เดือน	7.00%	20.68%	0.494
หลังรักษา 3 เดือน	12.40%	8.36%	0.799
p-value (ANOVA)	0.422	0.555	

แผนภูมิที่ 10 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานต่ำกว่า ($2.5-3 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน

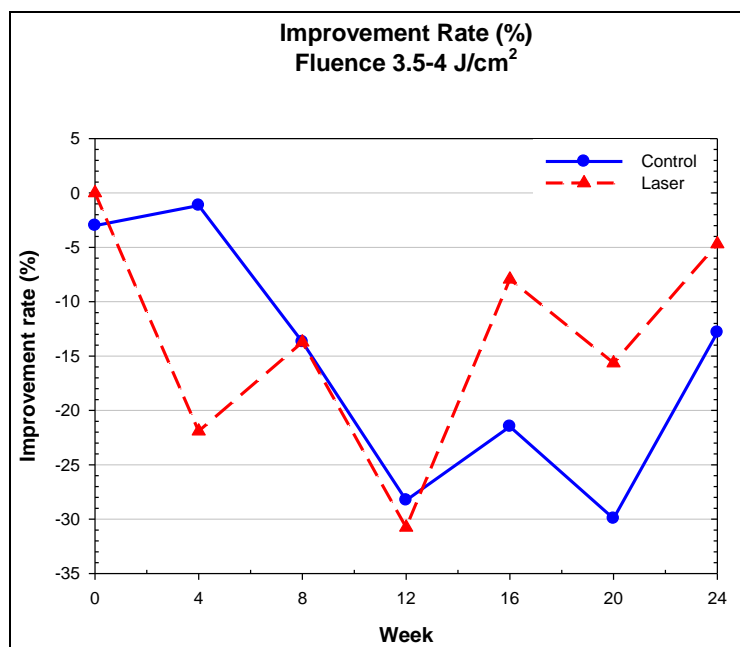


การประเมินผลแบบแยกกลุ่ม (subgroup analysis) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน 2.5-3 J/cm² จำนวน 9 คน พบว่าอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีแนวโน้มดีขึ้นหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 2 ไปจนถึงช่วงตรวจติดตามการรักษาที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 18 แสดงแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานสูงกว่า (3.5-4 J/cm²) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือน และ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
Laser1	-3.00%	0.00%	0.073
Laser2	-1.15%	-21.91%	0.36
Laser3	-13.70%	-13.73%	0.999
Laser4	-28.26%	-30.75%	0.934
หลังรักษา 1 เดือน	-21.48%	-7.94%	0.511
หลังรักษา 2 เดือน	-29.94%	-15.64%	0.589
หลังรักษา 3 เดือน	-12.83%	-4.70%	0.491
p-value (ANOVA)	0.753	0.797	

แผนภูมิที่ 11 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานสูงกว่า ($3.5-4 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือน และ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน



การประเมินผลแบบแยกกลุ่ม (subgroup analysis) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน $3.5-4 \text{ J/cm}^2$ จำนวน 11 คน พบว่าอัตราการหายของฝ้า (improvement rate) มีแนวโน้มแยกลงทั้ง 2 ด้าน ในทุกครั้งที่ประเมิน

- การประเมินโดยแพทย์

ตารางที่ 19 แสดงข้อมูลคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล (ประเมินโดยผู้ประเมินคนที่ 1)

ID	ก่อนการรักษา		Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
2	12	8	12	8	12	8	12	8	12	8	8	8	12	8	12	8
3	8	4	12	4	12	4	12	4	12	4	12	4	10	4	10	4
4	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
5	24	24	24	24	28	24	28	24	28	24	28	24	28	24	24	20
6	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18
7	15	18	15	18	15	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
8	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20
9	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
10	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
11	12	24	12	24	10	24	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24
12	10	10	10	10	10	10	12	10	10	8	8	8	8	8	8	8
13	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
14	42	35	42	35	42	35	42	35	42	35	12	8	36	20	42	30
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	8	18	8	18	10	21	10	21	10	21	10	21	8	18	10	18
17	15	15	15	15	15	15	18	18	18	18	18	18	18	18	18	15
18	10	15	10	15	10	15	10	18	10	18	10	18	10	18	10	18
19	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
20	10	15	10	15	12	15	12	15	12	15	12	15	12	15	12	15

ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล (ประเมินโดยผู้ประเมินคนที่ 2)

ID	ก่อนการรักษา		Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	12	12	12	12	12	12	9	9	8	6	8	6	6	6	6	4
2	12	10	12	10	12	10	12	8	10	8	8	6	8	6	8	6
3	8	4	10	4	10	4	10	4	8	4	8	4	8	4	8	4
4	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	20	24	20	20	20	20
5	24	24	24	24	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20	24	12
6	15	18	15	18	15	15	15	15	15	10	15	10	15	8	15	8
7	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18	15	18
8	24	20	24	20	24	20	24	20	24	16	24	12	24	12	16	16
9	20	20	20	20	20	20	20	20	16	16	16	16	16	16	16	16
10	24	24	24	24	24	24	24	24	20	20	20	20	16	16	16	16
11	12	24	12	24	10	20	10	20	10	24	10	20	10	20	10	20
12	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	6	8	6	6	2
13	18	18	18	18	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
14	42	35	42	35	42	35	36	30	30	24	12	12	16	16	24	20
15	15	15	15	15	12	12	15	12	15	12	15	12	12	12	15	12
16	8	18	8	18	12	21	12	21	12	18	10	21	10	18	10	18
17	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
18	10	15	10	15	10	15	12	15	12	15	14	15	14	18	14	18
19	12	12	12	12	6	4	6	4	4	4	4	4	4	4	4	4
20	10	15	8	15	10	15	10	12	10	12	10	12	10	12	10	12

ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (Mean modified MASI score) บนใบหน้าด้านที่รักษาและควบคุม ของผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

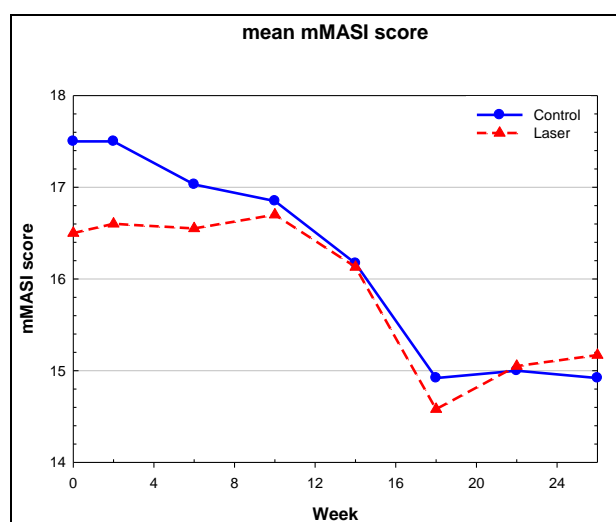
ID	ก่อนการรักษา		Laser ครั้งที่ 1		Laser ครั้งที่ 2		Laser ครั้งที่ 3		Laser ครั้งที่ 4		หลังรักษา 1 เดือน		หลังรักษา 2 เดือน		หลังรักษา 3 เดือน	
	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control	Laser	Control
1	12	12	12	12	12	12	10.5	10.5	10	9	10	9	9	9	9	8
2	12	9	12	9	12	9	12	8	11	8	8	7	10	7	10	7
3	8	4	11	4	11	4	11	4	10	4	10	4	9	4	9	4
4	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	22	24	22	22	22	22
5	24	24	24	24	26	22	26	22	26	22	26	22	26	22	24	16
6	15	18	15	18	15	16.5	15	16.5	15	14	15	14	15	13	15	13
7	15	18	15	18	15	18	16.5	18	16.5	18	16.5	18	16.5	18	16.5	18
8	24	20	24	20	24	20	24	20	24	18	24	16	24	16	20	18
9	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	18	18	18	18	18	18
10	24	24	24	24	24	24	24	24	22	22	22	22	20	20	20	20
11	12	24	12	24	10	22	11	22	11	24	11	22	11	22	11	22
12	10	10	10	10	10	10	11	10	10	9	8	7	8	7	7	5
13	18	18	18	18	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5
14	42	35	42	35	42	35	39	32.5	36	29.5	12	10	26	18	33	25
15	15	15	15	15	13.5	13.5	15	13.5	15	13.5	15	13.5	13.5	13.5	15	13.5
16	8	18	8	18	11	21	11	21	11	19.5	10	21	9	18	10	18
17	15	15	15	15	15	15	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	15
18	10	15	10	15	10	15	11	16.5	11	16.5	12	16.5	12	18	12	18
19	12	12	12	12	9	8	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8
20	10	15	9	15	11	15	11	13.5	11	13.5	11	13.5	11	13.5	11	13.5

● การประเมินโดยแพทย์

ตารางที่ 22 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามผล

	Laser		Control		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
ก่อนรักษา	16.5	8.11	17.5	6.83	0.331
Laser1	16.6	8.02	17.5	6.83	0.408
Laser2	16.55	8.12	17.03	6.96	0.661
Laser3	16.7	7.52	16.85	6.77	0.886
Laser4	16.13	7.14	16.17	6.46	0.963
หลังรักษา 1 เดือน	14.58	5.55	14.92	5.87	0.736
หลังรักษา 2 เดือน	15.05	6.01	15	5.45	0.963
หลังรักษา 3 เดือน	15.17	6.47	14.92	5.91	0.812
p-value (ANOVA)	0.034		<0.001		
คู่ก่อนรักษา- 3 เดือน	0.043		0.001		

แผนภูมิที่ 12 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 20 คน



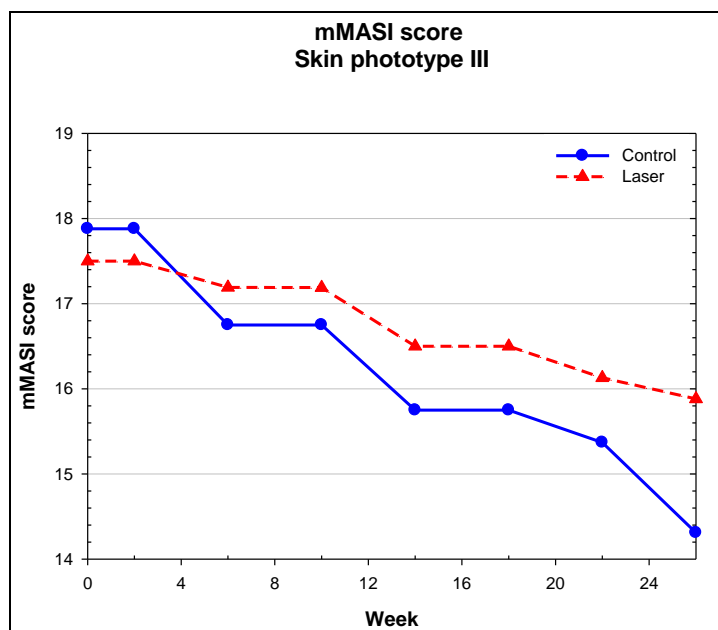
คะแนนความรุนแรงของฝ้าที่ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่าน มีแนวโน้มลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม เนื่องจากการวิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน (paired t-test) จึงได้ทำการประเมินผลแบบแยกกลุ่ม (subgroup analysis) ตามปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อการรักษา คือ ระดับความเข้มของสีผิว และค่าพลังงานที่ใช้

แต่เมื่อประเมินโดยใช้สถิติแบบ Repeated ANOVA พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า mMASI score ที่ก่อนการรักษาเทียบกับเมื่อตรวจติดตามครั้งสุดท้าย โดยพบทั้งด้านที่เลเซอร์และด้านควบคุม

ตารางที่ 23 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
ก่อนการรักษา	17.88	17.5	0.351
Laser1	17.88	17.5	0.351
Laser2	16.75	17.19	0.462
Laser3	16.75	17.188	0.462
Laser4	15.75	16.5	0.170
หลังรักษา 1 เดือน	15.75	16.5	0.170
หลังรักษา 2 เดือน	15.37	16.13	0.197
หลังรักษา 3 เดือน	14.31	15.88	0.148

แผนภูมิที่ 13 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 (Skin phototype III) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือน และ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 8 คน

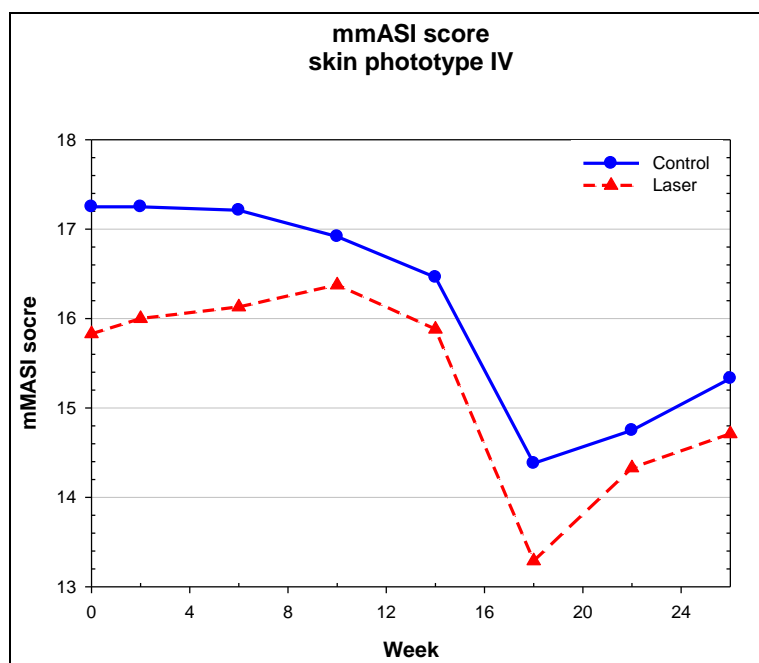


ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 ค่าคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) มีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล

ตารางที่ 24 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
ก่อนการรักษา	17.25	15.83	0.415
Laser1	17.25	16	0.497
Laser2	17.21	16.13	0.548
Laser3	16.917	16.375	0.756
Laser4	16.46	15.88	0.745
หลังรักษา 1 เดือน	14.38	13.29	0.530
หลังรักษา 2 เดือน	14.75	14.33	0.817
หลังรักษา 3 เดือน	15.33	14.71	0.701

แผนภูมิที่ 15 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 4 (Skin phototype IV) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 12 คน

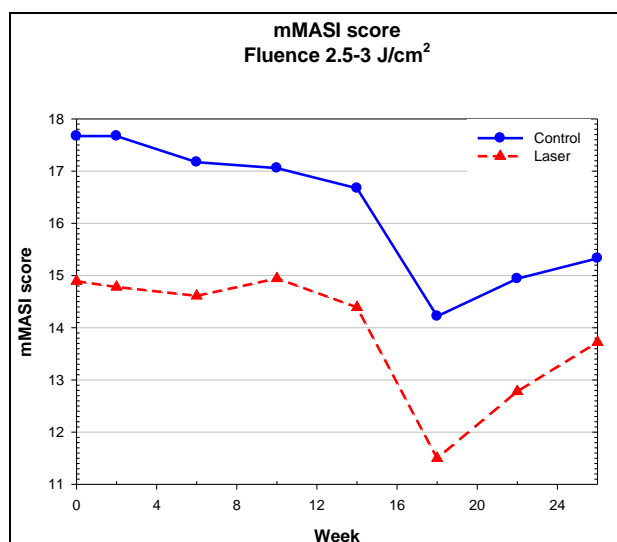


ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสภาวะระดับ 4 ค่าคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) มีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล

ตารางที่ 25 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานต่ำกว่า ($2.5-3 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
ก่อนการรักษา	17.67	14.89	0.192
Laser1	17.67	14.78	0.180
Laser2	17.17	14.61	0.228
Laser3	17.056	14.944	0.302
Laser4	16.67	14.39	0.279
หลังรักษา 1 เดือน	14.22	11.5	0.149
หลังรักษา 2 เดือน	14.94	12.78	0.293
หลังรักษา 3 เดือน	15.33	13.72	0.435

แผนภูมิที่ 15 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานต่ำกว่า ($2.5-3 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 9 คน

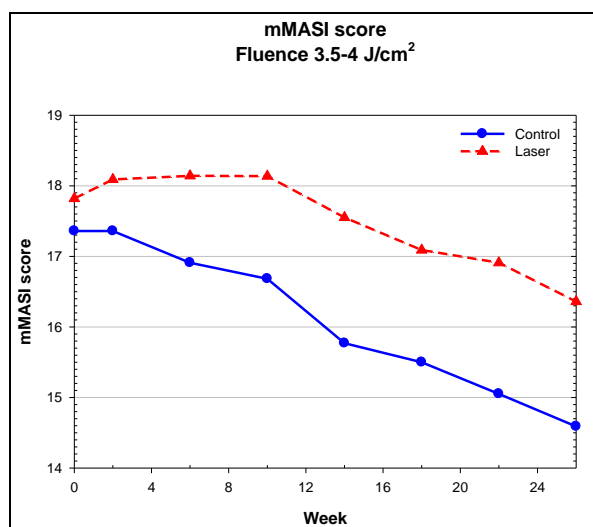


ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน $2.5-3 \text{ J/cm}^2$ ค่าคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) มีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษาและเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล

ตารางที่ 26 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานสูงกว่า ($3.5-4 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน

	อัตราการหายของฝ้า Control (%)	อัตราการหายของฝ้า Laser (%)	p-value
ก่อนการรักษา	17.36	17.82	0.541
Laser1	17.36	18.09	0.430
Laser2	16.91	18.14	0.192
Laser3	16.682	18.136	0.115
Laser4	15.77	17.55	0.046
หลังรักษา 1 เดือน	15.5	17.09	0.122
หลังรักษา 2 เดือน	15.05	16.91	0.056
หลังรักษา 3 เดือน	14.59	16.36	0.057

แผนภูมิที่ 16 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานสูงกว่า ($3.5-4 \text{ J/cm}^2$) ที่การรักษาครั้งที่ 1-4 และเมื่อตรวจติดตามที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง จำนวน 11 คน



ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่รักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงาน $3.5-4 \text{ J/cm}^2$ ค่าคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score) มีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษาและเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล

● การประเมินโดยผู้ป่วย

ตารางที่ 27 แสดงผลการประเมินความพึงพอใจในการรักษา และระดับความเจ็บปวดขณะทำการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยที่สิ้นสุดการรักษา

ID	การหายของฝ้าโดยรวม	การหายของฝ้าโดยรวม	ความพึงพอใจในการรักษา	Pain score
	Laser	Control	ที่สิ้นสุดการรักษา	
1	4	4	2	2
2	1	1	1	5
3	2	1	1	5
4	1	0	0	4
5	-1	0	-1	10
6	0	0	0	6
7	1	0	1	3
8	2	1	1	2
9	2	0	1	6
10	0	0	0	3
11	2	2	1	5
12	4	3	2	5
13	-1	0	-1	1
14	1	1	-1	5
15	1	0	0	5
16	3	-1	2	5
17	2	1	1	1
18	-1	0	1	4
19	3	2	2	4
20	0	0	0	5

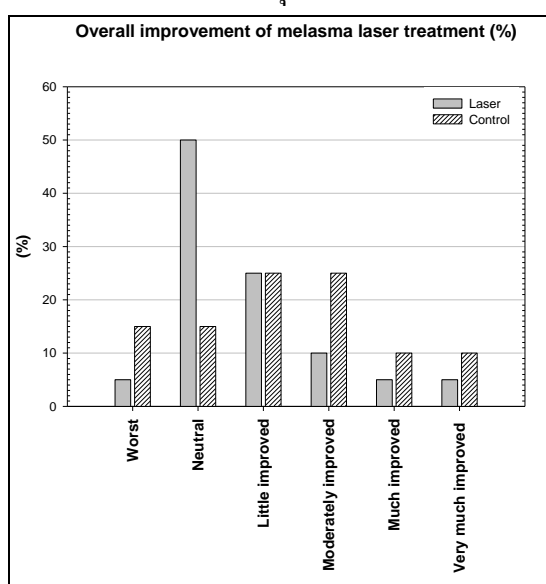
การหายของฝ้าโดยรวม

-1 = แย่ลง, 0 = ไม่เปลี่ยนแปลง, 1 = ดีขึ้นเล็กน้อย < 25%, 2 = ดีขึ้นปานกลาง 26-50%, 3 = ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75%, 4 = ดีขึ้นมาก > 75%

ความพึงพอใจในการรักษาที่สิ้นสุดการรักษา

-2 = ไม่พอใจมาก, -1 = ไม่พอใจ, 0 = เฉยๆ, 1 = พอใจ, 2 = พอใจมาก

แผนภูมิที่ 17 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย ในด้านที่รักษาและด้านควบคุม เมื่อตรวจติดตามผลครั้งสุดท้าย 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง



Wilcoxon signed ranks test: Control < LASER

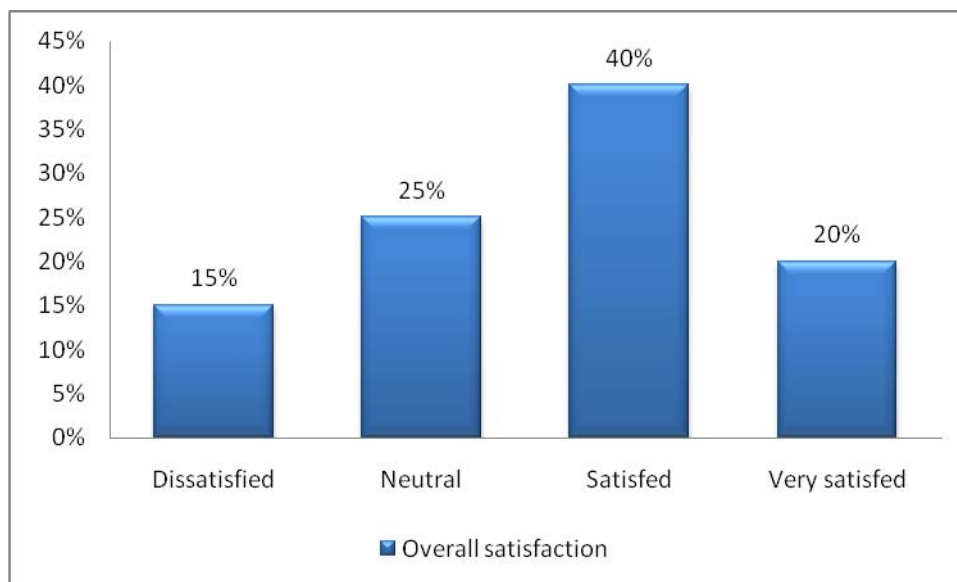
Z = -2.066

p = .039

Median_{LASER} = 1 (ดีขึ้นเล็กน้อย < 25%), Median_{Control} = 0 (ไม่เปลี่ยนแปลง)

การประเมินการหายของฝ้าโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ ได้รับความพึงพอใจมากกว่าด้านควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .039)

แผนภูมิที่ 18 แผนภูมิแท่งแสดงความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย เมื่อตรวจติดตามผลครั้งสุดท้าย 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง

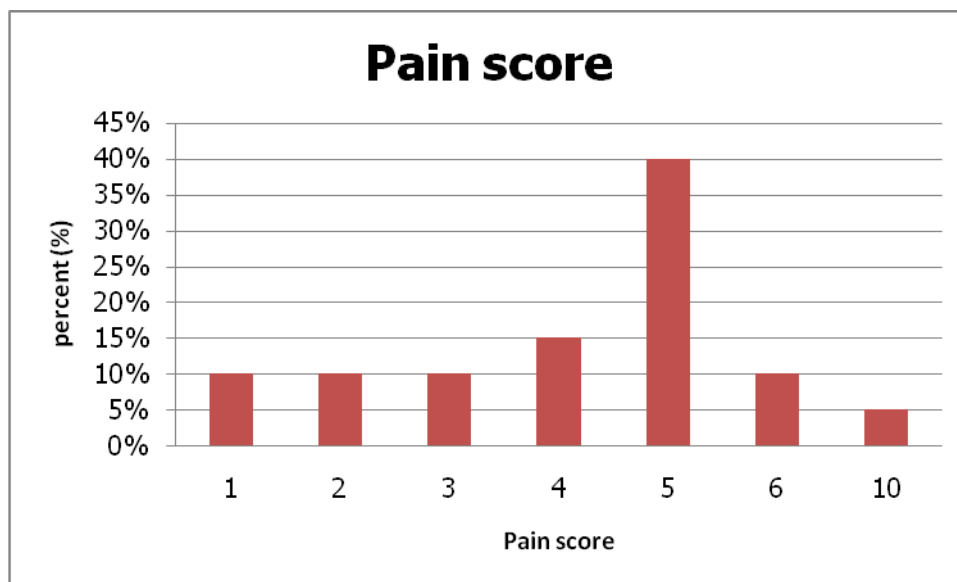


ตารางที่ 28 แสดงคะแนนความเจ็บปวดระหว่างให้การรักษาซึ่งประเมินด้วย Visual Analogue Scale*

คะแนนความเจ็บปวด (Pain score)	
Mean±SD	4.3±2
Median	5
Mode	5
Minimum	1
Maximum	10

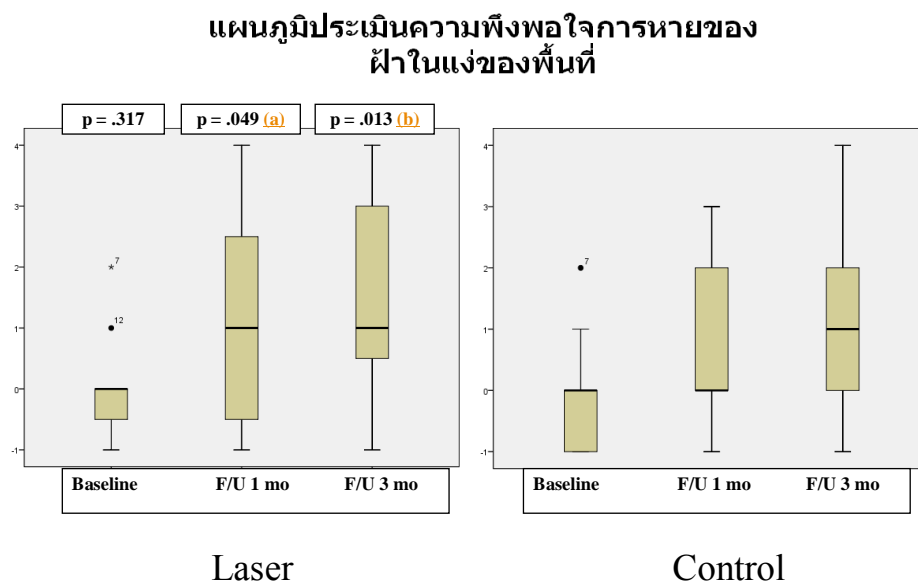
* Visual Analogue Scale ความยาว 10 เซนติเมตร

แผนภูมิที่ 19 แผนภูมิแท่งแสดงคะแนนความเจ็บปวดระหว่างให้การรักษาซึ่งผู้ป่วยประเมินโดยใช้ Visual Analogue Scale*



ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมากให้คะแนนความเจ็บปวดที่ระดับปานกลาง Pain score = 5

แผนภูมิที่ 20 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าในแง่ของพื้นที่ ประเมินผู้เข้าร่วมวิจัยที่การประเมินก่อนการรักษา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (Wilcoxon signed-ranks test)

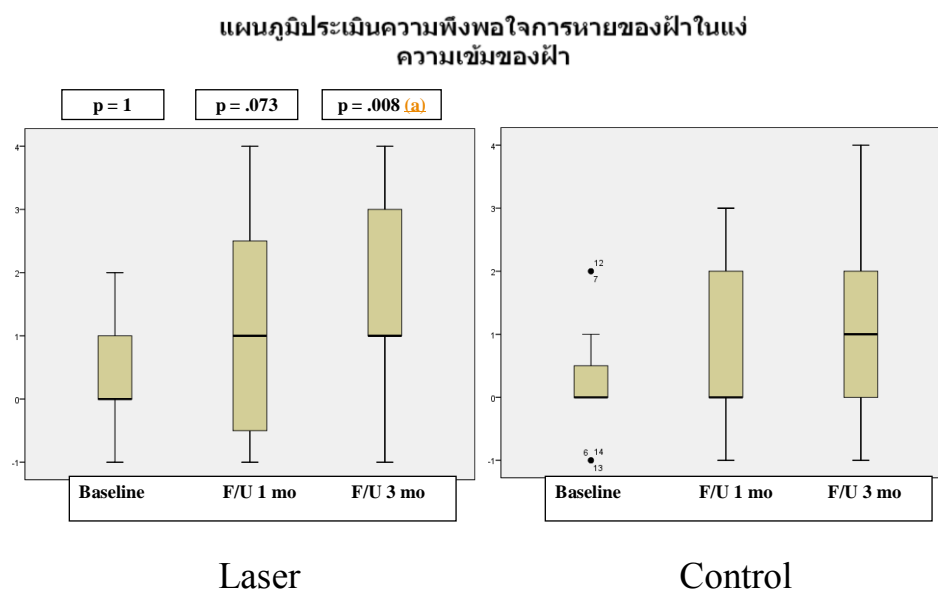


a. Control F/U 4 wk < laser F/U 4 wk (Negative Ranks)

b. Control F/U 12 wk < laser F/U 12 wk (Negative Ranks)

การประเมินการหายของฝ้าในแง่ของพื้นที่ โดยผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ขนาดพื้นที่ลดลงมากกว่าด้านควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ($p = .049$ และ $.013$ ตามลำดับ)

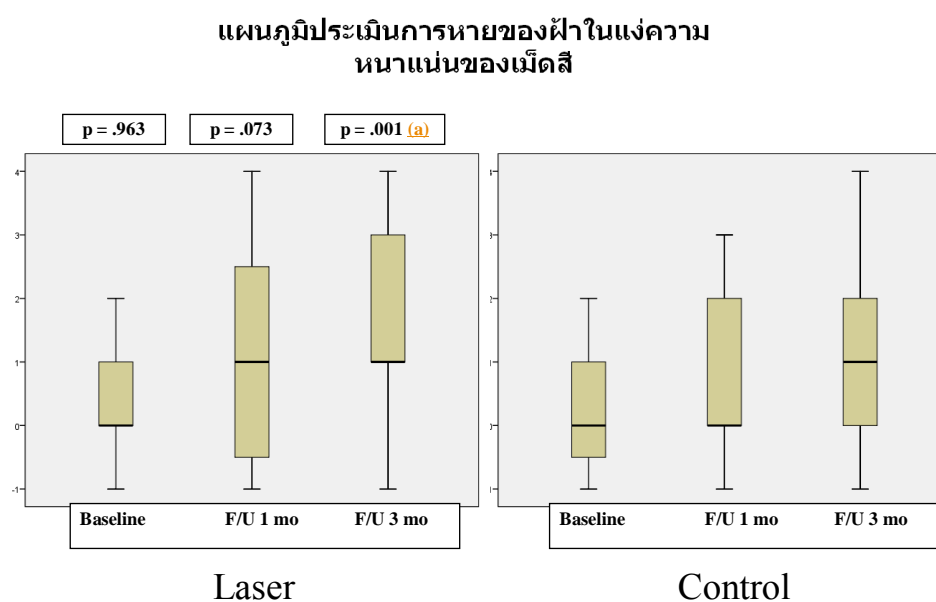
แผนภูมิที่ 21 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าในแง่ของความเข้ม ประเมิน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยที่การ ประเมินก่อนการรักษา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (Wilcoxon signed-ranks test)



a. Control F/U 12 wk < laser F/U 12 wk (Negative Ranks)

การประเมินการหายของฝ้าในแง่ของความเข้มของฝ้าโดยผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ความเข้มของฝ้าลดลงมากกว่าด้านควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ($p = .008$)

แผนภูมิที่ 22 แผนภูมิแท่งแสดงการหายของฝ้าในแง่ของความหนาแน่นของเม็ดสี ประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัยที่การประเมินก่อนการรักษา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (Wilcoxon signed-ranks test)



a. Control F/U 12 wk < laser F/U 12 wk (Negative Ranks)

การประเมินการหายของฝ้าในแง่ของความหนาแน่นของเม็ดสี โดยผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าด้านที่
ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ความหนาแน่นของเม็ดสีลดลงมากกว่าด้านควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่
3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (p = .001)

● ผลข้างเคียงหลังการรักษา

ตารางที่ 29 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา

การรักษาครั้งที่ 1

ID	fluence	แดง (นาที)	บวม (นาที)	แสบร้อน (นาที)	จุดเลือดออก	ผื่นบวมแดง (Urticaria)	รอยต่าง ขาว	รอย ดำ
1	4	15	20	20	0	0	0	0
2	4	60	40	60	0	0	0	0
3	4	10	15	10	0	0	0	0
4	4	10	10	30	0	0	0	1
5	4	180	20	120	0	1	0	0
6	4	5	0	15	0	0	0	0
7	4	10	10	10	0	0	0	0
8	3.5	10	10	20	0	0	0	0
9	4	180	180	0	0	0	0	0
10	3.5	0	0	0	0	0	0	0
11	3	60	0	30	0	0	0	0
12	3	180	30	120	0	0	0	0
13	3.5	180	180	60	0	0	0	0
14	3	10	10	5	0	0	0	0
15	2.5	60	0	15	0	0	0	0
16	2.5	720	0	2880	0	0	0	0
17	2.5	30	0	30	0	0	0	0
18	2.5	5	5	20	0	0	0	0
19	2.5	40	0	40	0	0	0	0
20	2.5	720	0	120	0	0	0	0

0 = ไม่มี, 1 = มี

ตารางที่ 30 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา (ต่อ)

การรักษาครั้งที่ 2

ID	fluence	แดง (นาที)	บวม (นาที)	แสบร้อน (นาที)	จุดเลือดออก	ผื่นบวมแดง (Urticaria)	รอยต่าง ขาว	รอย ดำ
1	3.5	15	0	15	0	0	0	0
2	3	15	15	15	0	0	0	1
3	3	10	15	10	0	0	0	1
4	4	20	60	20	0	0	1	1
5	4.5	180	20	120	0	1	0	1
6	4	140	140	60	0	0	0	0
7	4	10	10	10	0	0	0	1
8	3.5	10	10	20	0	0	0	1
9	3.5	180	180	20	0	1	1	1
10	4	0	0	0	0	0	0	0
11	3.5	60	60	30	0	0	0	1
12	3	180	30	120	0	0	0	1
13	3	120	120	60	0	0	0	1
14	3.5	10	10	60	0	0	0	1
15	2.5	60	60	30	0	0	1	1
16	2.5	2880	0	1440	0	0	0	1
17	2.5	30	0	15	0	0	0	0
18	2.5	10	0	10	0	0	0	1
19	2.5	30	0	50	0	0	0	0
20	2.5	20	0	20	0	0	0	1

0 = ไม่มี, 1 = มี

ตารางที่ 31 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา (ต่อ)

การรักษาครั้งที่ 3

ID	fluence	แดง (นาที)	บวม (นาที)	แสบร้อน (นาที)	จุดเลือดออก	ผื่นบวมแดง (Urticaria)	รอยต่าง ขาว	รอย ดำ
1	3	15	15	15	0	0	0	1
2	3	15	15	15	0	0	0	1
3	3	10	15	10	0	0	0	1
4	3	20	60	20	0	0	1	1
5	3	180	20	120	0	1	1	1
6	3	65	65	25	0	0	0	1
7	3	10	10	10	0	0	0	1
8	3	10	10	20	0	0	0	1
9	3	180	180	20	0	0	0	1
10	3	0	0	0	0	0	0	1
11	3	60	60	30	0	0	0	1
12	3	60	30	60	0	0	0	1
13	3	120	120	60	0	0	0	1
14	3	10	10	10	0	0	0	1
15	2.5	30	15	30	0	0	1	1
16	2.5	30	0	30	0	0	0	1
17	2.5	60	60	15	0	0	0	0
18	2.5	10	0	10	0	0	0	1
19	2.5	50	0	50	0	0	0	0
20	2.5	10	0	10	0	0	1	1

0 = ไม่มี, 1 = มี

ตารางที่ 32 แสดงผลข้างเคียงของการรักษา (ต่อ)

การรักษาครั้งที่ 4

ID	fluence	แดง (นาที)	บวม (นาที)	แสบร้อน (นาที)	จุดเลือดออก	ผื่นบวมแดง (Urticaria)	รอยต่าง ขาว	รอย ดำ
1	2.5	15	15	15	0	0	0	1
2	2.5	15	15	15	0	0	0	1
3	2.5	10	15	10	0	0	1	1
4	2.5	20	60	20	0	0	1	1
5	2.5	180	20	120	0	1	1	1
6	2.5	65	65	25	0	0	0	1
7	2.5	10	10	10	0	0	0	1
8	2.5	10	10	20	0	0	0	1
9	2.5	20	0	20	0	0	1	1
10	2.5	0	0	0	0	0	0	1
11	2.5	60	60	30	0	0	0	1
12	2.5	60	30	60	0	0	0	1
13	2.5	120	120	60	0	0	0	1
14	2.5	10	10	10	0	0	0	1
15	2.5	30	15	30	0	0	0	0
16	2.5	15	0	15	0	0	0	0
17	2.5	60	0	60	0	0	1	0
18	2.5	10	0	10	0	0	0	1
19	2.5	50	0	50	0	0	0	0
20	2.5	10	0	10	0	0	1	1

0 = ไม่มี, 1 = มี

ตารางที่ 33 แสดงระยะเวลาการเกิดผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ ในผู้ป่วย 20 คน

	แดง(นาที)	บวม (นาที)	แสบร้อน (นาที)
Mean±SD	108±345	30±46	92±366
Median	30	10	20
Minimum	5	0	5
Maximum	2880	180	2880

ตารางที่ 34 แสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ ในผู้ป่วย 20 คน

ครั้งที่	Urticaria		Petechia		Hypopigment		Hyperpigment	
	n	valid%	n	valid%	n	valid%	n	valid%
Laser1	1	5	0	0	0	0	1	5
Laser2	2	10	0	0	3	15	15	75
Laser3	1	5	0	0	4	29	18	90
Laser4	1	5	0	0	6	30	16	80

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กับกลุ่มควบคุม ในผู้เข้าร่วมวิจัยคนเดียวกัน โดยแบ่งครึ่งใบหน้าในการรักษา เพื่อลด Confounding factor และเมื่อเข้าร่วมวิจัย จะไม่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยวิธีอื่นๆ นอกจากการทาครีมกันแดด มีการวัดผลด้วยเครื่องมือวัดประเมินด้วยแพทย์ผิวหนัง และความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยตรวจติดตามผลนาน 3 เดือนหลังรักษาครั้งสุดท้าย โดยจะประเมินผลการรักษาที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังรักษาครั้งสุดท้าย

1. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของเครื่องแฟรคชันนอลคิวสวิชรูบี้เลเซอร์ในการรักษาฝ้าโดยการวัดสีผิวด้วยเครื่อง colorimeter

การศึกษาประสิทธิภาพของเครื่องแฟรคชันนอลคิวสวิชรูบี้เลเซอร์ในการรักษาฝ้าในคนไทยด้วยเครื่อง colorimeter ที่เริ่มต้นการรักษาผลอัตราการหายของฝ้าไม่แตกต่างกัน ($p = .463$) และที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครบ พบว่าด้านรักษาฝ้าดีขึ้นเล็กน้อย ส่วนด้านควบคุมฝ้าแยะลง แต่เมื่อเทียบกันแล้วไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \text{ value} = 0.617$ และ 0.775 ตามลำดับ, Paired T-test) เมื่อทำ subgroup analysis ที่แบ่งตามระดับสีผิว ระดับ 3 พบว่าสีผิวทั้งด้านที่เลเซอร์ และด้านควบคุมแยะลง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ 4 พบว่าสีผิวทั้งด้านที่เลเซอร์และด้านควบคุมดีขึ้น แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งทางทฤษฎีแล้ว ระดับสีผิวที่เข้มกว่าน่าจะเกิดรอยดำหลังเลเซอร์ได้มากกว่า แต่ผลวิจัยให้ผลที่ดี อาจเกิดจากผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมากที่มีสีผิวเข้มระดับ 4 จะได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ที่ระดับพลังงานต่ำกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีสีผิวระดับ 3 ซึ่งสอดคล้องกับที่เมื่อแบ่งการประเมินตามระดับพลังงานที่ใช้ พบว่า ที่พลังงาน $2.5\text{-}3 \text{ j/cm}^2$ สีผิวทั้งด้านที่เลเซอร์และด้านควบคุมดีขึ้น แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และที่พลังงาน $3.5\text{-}4 \text{ j/cm}^2$ สีผิวทั้งด้านที่เลเซอร์และด้านควบคุมแยะลง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Taylor CR.⁽²⁶⁾ พบว่าเมื่อเพิ่มพลังงานการยิง Q-switched ruby laser ขึ้น ฝ้าเข้มขึ้น และเกิด PIH ซึ่งตรวจติดตามที่ 1 ปี ไม่ดีขึ้น การใช้พลังงานสูงขึ้น ทำให้เกิดการแตกกระจายของเม็ดสีที่มากขึ้น เนื้อเยื่อข้างเคียงถูกทำลายได้มากกว่า ทำให้เกิดการอักเสบได้มากกว่าการใช้พลังงานที่ต่ำ ทำให้รอยดำหลังการอักเสบมากกว่า รอยโรคแยะลง

จากการวัดด้วยเครื่อง Colorimeter แม้จะทำการ calibrate เครื่องก่อนทำการวัดแล้ว แต่ยังมีความคลาดเคลื่อนได้ เนื่องจากปัจจัยอื่น เช่น บริเวณที่วัด หรือแบตเตอรี่อ่อน ทำให้ผลออกมาคลาดเคลื่อนได้มาก ทำให้ผลไม่สัมพันธ์กับการประเมินทางคลินิก

2. ผลการศึกษาประสิทธิภาพเครื่องแฟรคชันนอลคิวสวิชรูบี้เลเซอร์ในการรักษาฝ้าโดยการประเมินด้วยคะแนน Modified MASI(mMASI) โดยแพทย์ผิวหนัง

จากการประเมินด้วย Modified MASI โดยแพทย์ผิวหนัง 2 คน หลังจากทำการวัด inter-rater reliability แล้ว อยู่ที่ค่ามากกว่า 0.8 (ดีมาก) พบว่า ฝ้าจางลงทั้งสองด้าน แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (paired t-test) โดยพบว่าคะแนน mMASI ต่ำที่สุดที่ 1 เดือน หลังการรักษาครั้งสุดท้ายและเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่เท่าค่าเริ่มต้น ที่สิ้นสุดการรักษา โดยน่าจะเกิดจากการดำเนินโรคของฝ้าจะเป็นๆหายๆ (Refractory) และกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้บ่อย⁽³⁻⁵⁾ หรือเมื่อหยุดการรักษาด้วยเลเซอร์ ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจจะหวังเรื่องการหลบเลี่ยงแสงแดดและการใช้สารกันแดดที่ลดลง แต่เมื่อประเมินโดยใช้สถิติแบบ Repeated ANOVA พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า mMASI score ที่ก่อนการรักษา เทียบกับการตรวจติดตามครั้งสุดท้าย โดยพบทั้งด้านที่เลเซอร์และด้านควบคุม แต่ค่า mMASI ที่ลดลงประมาณ 1-2 คะแนน อาจไม่พบการเปลี่ยนแปลงของฝ้าทางคลินิก และเมื่อทำ subgroup analysis ทั้งจากระดับสีผิว และระดับพลังงานที่ใช้ พบว่า ได้ผลเช่นเดียวกับการประเมินทั้ง 20 คน

3. ความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย

ประเมินความพึงพอใจของผู้ร่วมวิจัย พบว่าที่สิ้นสุดการวิจัย ผู้ป่วยส่วนมาก 60% พอใจการรักษาในระดับพอใจ และ พอใจมาก เนื่องจากการประเมินแบบนามธรรม อาจมีอคติได้มาก เช่น การประเมินดีกว่าความเป็นจริง เนื่องจากเกรงใจแพทย์ผู้รักษา และการใช้ครีมกันแดดเพียงอย่างเดียว สามารถทำให้ฝ้าที่ใบหน้าด้านควบคุมจางลง ส่วนการประเมินแต่ละข้างที่ทำการรักษาพบว่าข้างที่รับการรักษาดีขึ้นเล็กน้อยถึงดีขึ้นปานกลาง ส่วนข้างควบคุม การหายของฝ้าเท่าเดิม

4. ผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์หลังสิ้นสุดการวิจัย

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ รอยดำหลังเลเซอร์ (Post-inflammatory hyperpigmentation) และ ยังพบรอยด่างขาว (Post-inflammatory hypopigmentation) ซึ่งมักพบในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ที่ตั้งค่าพลังงานสูง ผู้ป่วยทุกคนที่มีรอยดำหลังเลเซอร์ จะพบว่า หลังเลเซอร์ไปแล้วฝ้าจะจางลงประมาณ 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นฝ้าจะเริ่มเข้มมากขึ้น 2 สัปดาห์จนมาตรวจติดตามอีกครั้ง และการบวมแดงหลังเลเซอร์ ไม่พบจุดเลือดออกหลังเลเซอร์ซึ่งมักพบได้บ่อยในเลเซอร์กลุ่มรักษาเม็ดสี เช่น classical Q-switched ruby laser หรือ Q-switched Nd:YAG

ประเมินระดับความเจ็บปวดโดยใช้ Visual Analogue Scale คะแนนเต็ม 10 ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับความเจ็บปวดอยู่ในระดับปานกลาง (Pain score = 5) โดยระดับความเจ็บปวดมากที่สุดมีค่าเท่ากับ 10 น้อยที่สุดมีค่าเท่ากับ 1

5. ระดับพลังงานที่ใช้ในการวิจัย (Parameter setting)

การใช้พารามิเตอร์ในการรักษา ตั้งค่าที่ fluence 2.5-4 J/cm², spot size 4 mm, pulse width 40 ns พบว่า ค่าพลังงานที่ต่ำ 2.5-3 J/cm² ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าและเกิดรอยดำหลังเลเซอร์น้อยกว่า ส่วนพลังงานที่สูง 3.5-5 J/cm² เกิดรอยดำหลังเลเซอร์ได้มากกว่า และเมื่อที่สิ้นสุดการวิจัย ยังพบว่าด้านที่ทำเลเซอร์เข้มกว่าด้านควบคุม แต่เมื่อตรวจติดตามผู้ป่วยต่อไปเป็นเวลาอีก 6 เดือนหลังจากทำจบวิจัย ผู้ป่วย 2 ท่านที่สามารถมาตรวจติดตามได้ พบว่า ด้านที่ทำเลเซอร์จางกว่าด้านที่ไม่ได้ทำ แต่เนื่องจากหลังจบการวิจัยแล้ว ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ยาทาฝ้าร่วมไปด้วย ผลที่ได้จึงเป็นผลร่วมกับการใช้ยาด้วย

เปรียบเทียบผลการวิจัยกับผลการศึกษาในอดีต

เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในประเทศเกาหลีของ Jang WS, et al.⁽²⁹⁾ และในไทยของ Suntichaiyakun N.⁽³⁰⁾ ที่ใช้เครื่อง 694 nm fractional Q-switched ruby laser ในการรักษาฝ้าเช่นเดียวกัน ดังตารางที่ 34

พบว่า ผลการวิจัยของ Jang WS, et al.⁽²⁹⁾ ให้ผลการรักษาที่ดี คือฝ้าจางลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งค่า lightness index และคะแนน MASI จะเห็นได้ว่าผลการศึกษานี้แตกต่างจากผลการวิจัยของเรา ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยต่างๆ ดังนี้

1. การใช้ค่าพลังงานที่ต่างกัน โดยของเกาหลีใช้พลังงานที่ต่ำ 2.5 J/cm² และทำการรักษาที่ถี่กว่าคือทุก 2 สัปดาห์ และรักษามากกว่า คือ 6 ครั้ง
2. เชื้อชาติ เป็นปัจจัยหลักในการกำหนดสีผิว (skin phototype) ผิวของคนเกาหลีขาวกว่า สังเกตได้จากค่า L-value ที่สูงกว่า
3. ภูมิศาสตร์ เนื่องจากประเทศเกาหลีอยู่ห่างเส้นศูนย์สูตรมากกว่าไทย จึงมีผลในเรื่องของแสงแดดที่น้อยกว่าประเทศไทย

เปรียบเทียบกับการศึกษาของ Suntichaiyakun N.⁽³⁰⁾ ในไทย พบว่าผลการวิจัยคล้ายคลึงกัน คือฝ้าจางลงจากการวัด L-value แต่ไม่แตกต่างกันในด้านรักษากับด้านที่ทำยา โดยผลการรักษามีแนวโน้มที่ดีกว่างานวิจัยนี้ คือ อัตราการหายของฝ้าด้าน Laser 53.2% และด้าน Control 50.16% น่าจะมีผลมาจากการคำนวณที่ต่างกัน เนื่องจากผลการวิจัยของ Suntichaiyakun N.⁽³⁰⁾ ไม่ได้คิดค่าเป็น Relative lightness index ที่ได้จากผลต่างของสีผิวปกติและสีผิวฝ้า ซึ่งทำให้ค่าคลาดเคลื่อนได้มากกว่า เชื่อถือได้ลดลง

จากผลการวิจัยช่วยยืนยันให้เห็นว่า ยาทารักษาฝ้าและการใช้ครีมกันแดดยังคงเป็นทางเลือกในการรักษาฝ้าเป็นอันดับแรกๆ เนื่องจากให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยเลเซอร์ มีค่ารักษาที่ถูกกว่ามาก และไม่เสี่ยงต่อผลข้างเคียงหลังการเลเซอร์ เช่น รอยดำหรือรอยด่างหลังเลเซอร์ (Post-inflammatory hyperpigmentation or hypopigmentation) ซึ่งใช้เวลานานหลายเดือนกว่ารอยดำหรือรอยด่างจะดีขึ้น ซึ่งผู้ป่วยมักจะยอมรับไม่ได้หากรอยโรคดำเนิน ดังนั้นการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์จึงเลือกใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทารักษาฝ้า⁽¹⁴⁾

ตารางที่ 35 แสดงผลการเปรียบเทียบการรักษาฝ้ากับวิจัยอื่นๆ

Study	Jang WS, et al.	Suntichaiyakun N,et al.	In this study
Laser (nm)	694 nm Fractional QSRL		
Additional Rx	Sunscreen	0.01%FA+4%HQ +0.05%Tretinoin	Sunscreen
Fluence (J/cm ²)	2-3	2.5	2.5-4
Treatment	6 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์	3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์	4 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์
Number of pt.	15	40	20
Skin type	III-IV	III-IV	III-IV
Lightness of pigment (L-value)	ก่อนรักษา 56.6±3.5 หลังรักษา 59.9±2.8 p = .002	IR* = Laser 53.2% Control 50.16% p = .685	IR* = Laser 11% Control 10.8% p = .747
MASI score	ก่อนรักษา 15.1±3.3 หลังรักษา 10.6±3.9 p < .001	-	Laser 16.5 → 15.2 Control 15.2 → 14.9 p = .812

IR* = Improvement Rate

ข้อจำกัดของการศึกษา

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

เงา ส่วนการประเมินด้วยเครื่องมือวัด (colorimeter) แม้จะมีความไว (sensitivity) มากกว่าการประเมินจากภาพถ่าย แต่ก็มีข้อจำกัดเช่นกัน กล่าวคือ ความคลาดเคลื่อนของตัวเครื่องมือเอง เช่น พลังงานของแบตเตอรี่ที่อ่อนลง ทำให้ความสว่างของหลอดไฟเครื่องวัดลดลง สีผิวที่วัดจะเข้มขึ้น เป็นต้น ค่าที่วัดได้อาจมีผลกระทบจากปัจจัยอื่น เช่น บริเวณที่วัดอาจคลาดเคลื่อนจากเดิม ความสว่างของสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนไป

- การดูแลหลังการรักษา เนื่องจากฝ้ามีความสัมพันธ์กับแสงแดดและความร้อนโดยตรง หากผู้เข้าร่วมวิจัยไม่หลีกเลี่ยงแสงแดด อาจมีผลต่อความเข้มของฝ้า พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 1 คน ได้รับความร้อนจากการอบสมุนไพร แล้วฝ้ากลับมาเข้มขึ้นอย่างชัดเจน

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การตรวจติดตามหญิงชาวไทยที่เป็นฝ้าชนิดลึก (dermal) หรือชนิดผสม (mixed type) จำนวน 20 ราย จนถึง 3 เดือนหลังการรักษา พบว่าเครื่องแฟรคชันนอลคิวสวิตซ์เลเซอร์ ไม่มีประสิทธิภาพในการทำให้อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ตามสมมติฐานการวิจัย เมื่อประเมินที่ 1 เดือนและ 3 เดือน หลังให้การรักษาครบ เมื่อประเมินด้วยคะแนน mMASI ฝ้าจางลงแต่ไม่แตกต่างจากด้านที่ทาครีมกันแดด และผู้เข้าร่วมวิจัยพึงพอใจต่อการหายของฝ้าในด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์มากกว่าด้านควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อศึกษาผลข้างเคียงพบว่ารอยดำหลังเลเซอร์ (Post-inflammatory hyperpigmentation) เป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด และยังพบรอยด่างขาว (Post-inflammatory hypopigmentation) และผื่นลมพิษ (Urticaria) ร่วมด้วยได้

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้สามารถนำไปทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อดูประสิทธิภาพของเครื่องมือได้ ดังนี้

- การเลือกผู้เข้ารับการรักษาที่จะให้ผลการรักษาดีที่สุด (Good candidate)
 - ระดับสีผิวที่ค่อนข้างขาว คือ skin phototype 3 ขึ้นไป
- แนวทางการรักษาที่จะให้ผลการรักษาดีที่สุด
 - โดยใช้ค่าพลังงานที่ต่ำประมาณ 2.5 J/cm^2 ทำเลเซอร์ถี่ขึ้น เช่นทุก 1-2 สัปดาห์ และทำการรักษาหลายครั้ง เช่น มากกว่า 3-4 ครั้ง
 - ใช้ยาทารักษาฝ้าร่วมกับการรักษาด้วยเลเซอร์ เนื่องจากช่วยลดเรื่องรอยดำหลังการรักษา

รายการอ้างอิง

1. กนกวลัย กุลทนนท์. บทที่ 6 ฝ้า ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน. กรุงเทพฯ 2548; หน้า 103-7.
2. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. *Singapore Med J.* 1999;40:455-8.
3. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995; 131:1453-7.
4. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. *Cutis* 2003;71:271-5.
5. Hilde L, Barara B, Sofie DS. Hypomelanoses and Hypermelanoses. *Fitzpatrick's dermatology on general medicine, seventh edition.* New York: The McGraw-Hill; 2007. p. 635.
6. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:698-710.
7. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.* 2002;146:228-37.
8. Sodhi VK, Sausker WF. Dermatoses of pregnancy. *Am Fam Physician.* 1988;37:131-8.
9. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol.* 1983;81:543-5.
10. Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol.* 1988; 27:25-7.
11. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg.* 2003;29:204.
12. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol.* 1991;125: 192-3
13. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res.* 1996;9:204-12.

14. วรพงษ์ มนต์เกียรติ. เลเซอร์ผิวหนังในเวชปฏิบัติ Skin laser therapy in clinical practice. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน. 2552; 1, 3, 5-9, 53-73.
15. Raulin C, Schonemark MP, Greve B, Werner S. Q-switched ruby laser treatment of tattoos and benign pigmented skin lesions: a critical review. *Ann Plast Surg.* 1998 Nov;41(5):555-65.
16. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 1994;130:727-33.
17. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan;64(1):78-83, e1-2.
18. Michel S, Hohenleutner U, Baumler W, Landthaler M. [Q-switched ruby laser in dermatologic therapy. Use and indications]. *Hautarzt* 1997 Jul;48(7):462-70.
19. Choi M, Choi JW, Lee SY, Choi SY, Park HJ, Park KC. Low-dose 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. *J Dermatolog Treat.* 2010 Jul;21(4):224-8.
20. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg.* 2010;36(1):76-87.
21. Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M, Amer A. Melasma: treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther.* 2009 Sep;11(3):146-50.
22. Park JM, Tsao H, Tsao S. Combined use of intense pulsed light and Q-switched ruby laser for complex dyspigmentation among Asian patients. *Lasers Surg Med.* 2008 Feb;40(2):128-33.
23. Raulin C, Schonemark MP, Greve B, Werner S. Q-switched ruby laser treatment of tattoos and benign pigmented skin lesions: a critical review. *Ann Plast Surg.* 1998 Nov;41(5):555-65.

24. Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. A comparative study. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994 Dec;20(12):795-800.
25. Goldberg DJ. Benign pigmented lesions of the skin. Treatment with the Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993 Apr;19(4):376-9.
26. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994 Sep;20(9):592-7.
27. Murphy MJ, Huang MY. Q-switched ruby laser treatment of benign pigmented lesions in Chinese skin. *Ann Acad Med Singapore.* 1994 Jan;23(1):60-6.
28. Kopera D, Hohenleutner U. Ruby laser treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Surg.* 1995 Nov;21(11):994.
29. Jang WS, Lee CK, Kim BJ, Kim MN. Efficacy of 694-nm Q-switched ruby fractional laser treatment of melasma in female Korean patients. *Dermatol Surg.* 2011 Aug;37(8):1133-40.
30. Suntichaiyakul N, Rummaneethorn P. Comparison of fractional q-switched ruby laser combined with a fixed hydroquinone combination versus the cream alone in the treatment of malar or mandibular melasma in asians: a pilot study. *Thai J Dermatol.* 2011 Mar;27(1):16-17.

ภาคผนวก

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย....: การศึกษาประสิทธิภาพของแฟรกชันนอลคิวสวิชรูบี้เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าที่บริเวณแก้มในคนเอเชียที่มารักษาที่คลินิกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นเวลา 6 เดือน สามารถลดค่าความเข้มของเม็ดสีบริเวณรอยโรคได้มากกว่า 50% เทียบกับด้านที่ไม่ได้ทำเลเซอร์

ชื่อแพทย์ผู้ทำวิจัย พ.ญ. สรวลัย รักชาติ

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ ก่อกิจ

หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2 โทรศัพท์ 02-2564253, 081-921-1886

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยฝ้า ที่มีคุณสมบัติสามารถเข้าการวิจัย คือ อายุ 20-55 ปี, มีฝ้าชนิดลึกหรือชนิดผสม ที่รอยโรคคล้ายกันที่แก้มทั้ง 2 ข้าง, ไม่ได้รักษาฝ้าด้วยยาทาฝ้า 1 เดือน และเลเซอร์หรือสารเคมีลอกฝ้า 6 เดือน, ไม่มีโรคร้ายแรงหรือทานยาที่เป็นข้อห้ามในการวิจัย เช่น ยาแก้อักเสบ, ยาคุมกำเนิด. ไม่ต้องกรรภ์หรือให้นมบุตร ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ฝ้าเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยในประเทศไทย เกิดจากการทำงานผิดปกติของเซลล์สร้างเม็ดสีที่มีการสร้างเม็ดสีเมลานินในชั้นผิวหนังเพิ่มขึ้น และการกระตุ้นด้วยแสงแดด ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานชนิดใดเพียงชนิดเดียวที่จะรักษาฝ้าให้หายขาดได้ จึงต้องใช้การรักษาเป็นเวลานานและใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน วิธีการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบันได้แก่การใช้ยาทาลดเม็ดสีหรือสารที่ทำให้ผิวขาวลดการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินไซท์ การลอกฝ้าด้วยสารเคมี และการใช้เลเซอร์และแสงชนิดต่างๆ แต่ไม่มีการรักษาใดที่ให้ผลดีอย่างถาวร การนำ แฟรกชันนอลคิวสวิชรูบี้เลเซอร์ ซึ่งเป็นเลเซอร์

มาตรฐานที่ใช้รักษาโรคในกลุ่มเม็ดสี ซึ่งยังไม่มีรายงานการศึกษาในฝ้า วิจัยนี้เพื่อเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของเลเซอร์ชนิดนี้ในการรักษาฝ้า

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เลเซอร์ที่ใช้ในการศึกษานี้มีชื่อว่า แฟรคชันนอลควิสวิตช์เลเซอร์ (694 nm Fractional Q-switched ruby laser) ซึ่งเป็นเลเซอร์ที่อยู่ในกระบวนการศึกษาประสิทธิภาพการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่เป็นฝ้า

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าด้วยแฟรคชันนอลควิสวิตช์เลเซอร์ (694 nm fractional Q-switched ruby laser) จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 20 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติและตรวจสภาพผิวหนัง เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ วันที่ 25 มกราคม 2554 เพื่อ ถ่ายรูปด้วยกล้องดิจิทัลและ Visia วัดสีผิวด้วยเครื่อง Colormeter และกรอกแบบสอบถาม โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 7 เดือน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 7 ครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลทำให้เกิดการแพ้แสง ที่ท่านได้รับจากการเลเซอร์ ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงที่อาจเกิดได้จากการเข้าร่วมวิจัย เช่น รอยดำหรือรอยแดง (Post-inflammatory hyperpigmentation, hypopigmentation) จุดเลือดออกหรือผื่นลมพิษหลังจากทำเลเซอร์ ความรู้สึกขณะทำเลเซอร์ อาจมีอาการเจ็บแม้จะใช้ยาชา และมีเสียงที่ดังที่อาจทำให้ผู้ป่วยตกใจกลัวได้ การแพ้ยาชา การทำ

เลเซอร์ครึ่งหน้ามีผลให้รอยโรคสองข้างไม่เหมือน อาจเกิดผลเกี่ยวกับความสวยงามและบุคลิกภาพได้ ความเสี่ยงเล็กน้อยที่ไม่มากกว่าความเสี่ยงในชีวิตประจำวัน (minimal risks) เช่น เสียเวลา ไม่สะดวก ไม่สบาย สูญเสียรายได้

ความเสี่ยงจากการทำเลเซอร์ทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับเลเซอร์ที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่า แฟรคชันนอลคิวสวิชรูบี้เลเซอร์ (694 nm Fractional Q-switched ruby laser) อาจทำให้เกิด เช่น บวมแดง, แสบร้อน, จุดเลือดออกเล็กๆ, ลมพิษจับปื้น, รอยด่างหลังการรักษา (Post inflammatory hypopigmentation) หรือรอยดำ (Post inflammatory hyperpigmentation) ซึ่งมักไม่รุนแรง สามารถรักษาโดยการทายา ความรู้ลักษณะทำเลเซอร์ อาจมีอาการเจ็บแม้จะใช้ชาชา และมีเสียงที่ดังที่อาจทำให้ผู้ป่วยตกใจกลัวได้ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะลดความเข้มของฝ้าได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าฝ้าของท่านจะต้องดีขึ้นหรือไม่กลับมาเป็นซ้ำ

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษา ตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้ละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พ.ญ. สรวลัย รักษาติ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับครีมกันแดดและครีมหลังเลเซอร์ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ผู้สนับสนุนการวิจัยไม่ได้ทำประกันภัยให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยา, ทายา ที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านทำเลเซอร์, ลอกฝ้าด้วยสารเคมี ซึ่งไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียงจากเลเซอร์ที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยวิธีที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ 217/242 หมู่ 4 พหลโยธิน 50 แขวง คลองถนน เขต สายไหม กรุงเทพฯ 10220..

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอลอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอลอนตัวจากโครงการ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

ชื่อโครงการ : การศึกษาประสิทธิภาพของแฟรกชันนอลคิวสวิทช์เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าที่บริเวณแก้ม
ในคนเอเชียที่รักษาที่คลินิกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นเวลา 6 เดือน สามารถลดค่าความ
เข้มของเม็ดสีบริเวณรอยโรคได้มากกว่า 50% เทียบกับค้ำที่ไม่ได้ทำเลเซอร์

ชื่อผู้วิจัย พ.ญ. สรวลย์ รักษาดี

* ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

อายุ เลขที่เวชระเบียน

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว ได้ทราบรายละเอียดของ
โครงการวิจัยตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อข้าพเจ้าจากผู้วิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใด
ปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีข้อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อ
สงสัยเกิดขึ้นข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้
โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้า
เป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อ
หน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

หมายเหตุ : * ผู้เข้าร่วมการวิจัย หมายถึง ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย กรณีผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือยินยอมฯ นี้ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยฟังจนเข้าใจดีแล้ว และให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวข้างต้นไว้ด้วย

หนังสือแสดงความยินยอมการขอล่ายรูปในโครงการวิจัย

วันที่.....

ชื่อโครงการ : การศึกษาประสิทธิภาพของแฟรกชันนอลทิวสวิทช์เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าที่บริเวณแก้ม
ในคนไทย

* ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

อายุ เลขที่เวชระเบียน

ที่อยู่

.....
**อาสาสมัครมีอิสระที่จะปฏิเสธ หรือถอนตัวจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลใดๆ ต่อการ
 รักษาพยาบาลที่ควรจะได้รับตามมาตรฐานหรือสูญเสียผลประโยชน์ใดๆ**

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว ได้ทราบรายละเอียดของ

โครงการวิจัยว่าจะต้องมีการถ่ายรูปเพื่อการวิจัย โดยผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็น
 ความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยรูปหรือข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้า
 ต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น และหากมีการ
 นำเสนอรูปภาพจะกระทำหลังจากได้ขออนุญาตข้าพเจ้าแล้วเท่านั้น และจะนำเสนอโดยการปิดบังบริเวณ
 ดวงตาเพื่อไม่ให้ระบุตัวบุคคลได้

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมการขอล่ายรูปในโครงการวิจัยนี้ด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน..... พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

หมายเหตุ : * ผู้เข้าร่วมการวิจัย หมายถึง ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย กรณีผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือยินยอมฯ นี้ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยฟังจนเข้าใจดีแล้ว และให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวข้างต้นไว้ด้วย

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัย

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

Protocol โครงการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ แฟรคชันนอลคิวสวิตช์เลเซอร์ รักษาฝ้าในคนไทย

อายุ.....ปี

เพศ ชาย หญิง

โทร (ติดต่อได้).....

Inclusion criteria (all must answer yes)

	Yes	No
1. มีอายุตั้งแต่ 20-55 ปี	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. แข็งแรงไม่มีโรคประจำตัวร้ายแรง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. เป็นฝ้าชนิดลึก (dermal type) หรือผสม (mixed type)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. มีรอยโรคฝ้าบริเวณแก้มคล้ายกันทั้งสองข้าง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. สามารถมาพบแพทย์ตามนัด และปฏิบัติตามการวิจัยได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exclusion criteria (all must answer no)

1. ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. รับประทานยาคูมก้านิด หรือฮอร์โมนทดแทน (ภายใน 1 ปี)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ใช้ยาทา และยาทารักษาฝ้า (ภายใน 1 เดือน)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. เคยทำเลเซอร์หรือแสงที่ใช้สำหรับรักษาฝ้า * (ภายใน 6 เดือน)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. มีโรคผิวหนังอื่นๆบริเวณใบหน้า	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. แผลหายยากหรือแผลเป็นนูน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. มีโรคประจำตัวที่เป็นอันตราย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* หมายถึง เลเซอร์หรือแสงที่ใช้สำหรับรักษาฝ้า ได้แก่ทั้งชนิด non-ablative lasers เช่น pigmented lasers (QS-Nd:YAG, Ruby laser, Alexandrite laser) และ Intense Pulse Light (IPL) และ ablative lasers เช่น Er:YAG, CO₂ resurfacing เป็นต้น

แบบประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเป็นผู้กรอก

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....(1 2)

วันที่.....

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ติดต่อได้).....

I. ข้อมูลส่วนตัว

เฉพาะเจ้าหน้าที่

- | | | |
|---|---------------------------------|--------------------|
| 1. อายุ | ปี | .. AGE (3 4) |
| 2. เพศ | 1. ชาย 2. หญิง | .. SEX (5) |
| 3. อาชีพ | 1. นักศึกษา | |
| | 2. รับราชการ | |
| | 3. แม่บ้าน | .. OCC (6) |
| | 4. รับจ้างทั่วไป | |
| | 5. ธุรกิจส่วนตัว | |
| | 6. อื่นๆ ระบุ..... | |
| 4. อายุที่เริ่มเป็นฝ้า | ปี | .. AGE ONSET (7 8) |
| 5. เป็นฝ้ามานาน | เดือน | .. TIME (9 10 11) |
| 6. เคยรักษาฝ้ามาก่อนหรือไม่ | | |
|0. ไม่เคย (ข้ามไปตอบข้อ 10) | | .. TREAT (12) |
|1. เคย (กรุณาตอบข้อ 7) | | |
| 7. เคยรักษาฝ้าด้วยวิธีใดบ้าง | | |
| 1. ยาทารักษาฝ้า | | .. T1 (13) |
| | ถ้าทราบชื่อ โปรดระบุ..... | |
| 2. ยากินรักษาฝ้า | | .. T2 (14) |
| | ถ้าทราบชื่อ โปรดระบุ..... | |
| 3. การลอกฝ้าด้วยสารเคมี (chemical peel) | | .. T3 (15) |
| | ถ้าทราบชื่อ โปรดระบุ..... | |
| 4. เลเซอร์รักษาฝ้า (กรุณาตอบข้อ 9) | | .. T4 (14) |
| | ถ้าทราบชื่อ โปรดระบุ..... | |
| 5. ยาฉีดรักษาฝ้า | | .. T5 (15) |
| | ถ้าทราบชื่อ โปรดระบุ..... | |
| 6. อื่นๆ ระบุ..... | | .. T6 (16) |

8. เลเซอร์ที่เคยใช้รักษาฝ้า (ถ้าทราบโปรครระบุ)

Non-ablative lasers เช่น

Pigmented lasers

- QS-Nd: YAG laser .. L1 (17)
- QS-Ruby laser .. L2 (18)
- QS-Alexandrite laser .. L3 (19)
- Intense Pulse Light (IPL) .. L4 (20)

Semi-ablative lasers เช่น

- Fraxel lasers .. L5 (21)

Ablative lasers เช่น

- Er:YAG LSR .. L6 (22)
- CO₂ resurfacing .. L7 (23)

9. ประวัติการแพ้ยา

.....0. ไม่มี .. ALLERGY (24)

.....1. มี ระบุชื่อยา.....อาการที่แพ้.....

II. ประวัติเสี่ยงในการเกิดฝ้า (risk factors)

1. มีอาชีพ/กิจกรรมที่โดนแดดเป็นประจำหรือไม่

..... 0. ไม่มี .. OUTD (25)

..... 1. มี ระบุ.....

2. ใช้ยากันแดดเป็นประจำหรือไม่

..... 0. ไม่เคยใช้ยากันแดดเลย

..... 1. ใช้บ้างแต่ไม่ได้ใช้เป็นประจำ .. SB (26)

..... 2. ใช้เป็นประจำ

3. คิดว่าฝ้าสัมพันธ์กับแสงแดดหรือไม่

..... 0. ไม่สัมพันธ์กัน .. SUN-ME (31)

..... 1. สัมพันธ์ คือเวลาโดนแดดจัดแล้วฝ้าเข้ม หรือเป็นมากขึ้น

4. เคยตั้งครรภ์หรือไม่

..... 0. ไม่เคยตั้งครรภ์ (ข้ามไปตอบข้อ 5)

..... 1. เคยตั้งครรภ์มีบุตร 1 คน .. PREG (27)

..... 2. เคยตั้งครรภ์มีบุตร > 1 คน

5. คิดว่าเกิดฝ้าหลังจากการตั้งครรภ์หรือไม่
 0. ไม่สัมพันธ์กัน .. PREG-ME (28)
 1. เกิดหลังจากตั้งครรภ์ (ครรภ์ที่.....)
6. เคยรับประทานยาคุมกำเนิดหรือไม่
 0. ไม่เคย .. ORAL PILL (29)
 1. เคยรับประทาน ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....
7. ถ้าเคยรับประทานยาคุมกำเนิด ทานอยู่นานเท่าไร.....ปี .. PILL DUR (30)
8. คิดว่าเกิดฝ้าหลังจากรับประทานยาคุมกำเนิดหรือไม่
 0. ไม่สัมพันธ์กัน .. PILL-ME (31)
 1. เกิดหลังจากรับประทานยาคุมกำเนิด (เป็นระยะเวลา.....)
9. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นฝ้าหรือไม่
 0. ไม่มี .. FMHX (32)
 1. มี (ระบุความสัมพันธ์.....)

III ข้อมูลของการวิจัย

1. ตำแหน่งฝ้าบริเวณที่จะทำการวิจัย
 1. หน้าที่ด้านซ้าย..... .. SITE LT (34)
 2. หน้าที่ด้านขวา..... .. SITE RT (35)
2. ใบหน้าที่ด้านที่ทำการรักษาด้วยเลเซอร์ .. TREAT SIDE (36)
 ขวา ซ้าย

ภาพถ่ายจากกล้องดิจิทัล

		ถ่ายภาพ	ไม่ได้ถ่ายภาพ
ก่อนทำการรักษา	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เลเซอร์ครั้งที่ 1	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เลเซอร์ครั้งที่ 2	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เลเซอร์ครั้งที่ 3	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เลเซอร์ครั้งที่ 4	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
หลังทำการรักษา 4 สัปดาห์	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
หลังทำการรักษา 8 สัปดาห์	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
หลังทำการรักษา 12 สัปดาห์	วันที่.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

แบบประเมินผลการรักษาฝ้าโดยแพทย์ผู้ประเมินเป็นผู้กรอก

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

หัวข้อการประเมิน	Relative LI					
	ด้านซ้าย			ด้านขวา		
	ปกติซ้าย	ฝ้าซ้าย	เท่ากับ	ปกติขวา	ฝ้าขวา	เท่ากับ
ก่อนทำการรักษา						
เลเซอร์ครั้งที่ 1						
เลเซอร์ครั้งที่ 2						
เลเซอร์ครั้งที่ 3						
เลเซอร์ครั้งที่ 4						
หลังรักษาสัปดาห์ที่ 4						
หลังรักษาสัปดาห์ที่ 8						
หลังรักษาสัปดาห์ที่ 12						

แบบประเมินผลการรักษาฝ้าโดยแพทย์ผู้ประเมินเป็นผู้กรอก

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

หัวข้อการประเมิน	mMASI score					
	ฝ้าซ้าย			ฝ้าขวา		
	Area	Darkness	Homogeneity	Area	Darkness	Homogeneity
ก่อนทำการรักษา						
เลเซอร์ครั้งที่ 1						
เลเซอร์ครั้งที่ 2						
เลเซอร์ครั้งที่ 3						
เลเซอร์ครั้งที่ 4						
หลังรักษาสัปดาห์ที่ 4						
หลังรักษาสัปดาห์ที่ 8						
หลังรักษาสัปดาห์ที่ 12						

mMASI SCALE

A = พื้นที่ที่เป็นฝ้า (Area involvement)	D = ความเข้มของฝ้า (Dark of pigment)	H = ความสม่ำเสมอของเม็ดสี (Homogeneity of hyperpigmentation)
คะแนน 0-6	คะแนน 0-4	คะแนน 0-4
0 = 0 %	0 = ไม่มีเลย (absent/ normal skin color without evidence of hyperpigmentation)	0 = น้อยมาก (minimal)
1 < 10 %	1 = เล็กน้อย (slight visible hyperpigmentation)	1 = น้อย (slight)
2 = 10 - 29 %	2 = ปานกลาง (mild visible hyperpigmentation)	2 = ปานกลาง (mild)
3 = 30 - 49 %	3 = มาก (marked hyperpigmentation)	3 = มาก (marked)
4 = 50 - 69 %	4 = มากที่สุด (severe hyperpigmentation)	4 = มากที่สุด (severe)
5 = 70 - 89 %		
6 = 90 - 100 %		

แบบสอบถามซึ่งประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัย
(หลังการรักษาครั้งสุดท้าย)

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

กรุณาทำเครื่องหมายวงกลมล้อมรอบตัวเลขตามความเห็นที่ท่านคิดว่าเหมาะสม

การหายของฝ้าโดยรวม (overall improvement in melasma)										
หน้า ด้านขวา	-1 แย่มาก	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ดีขึ้นเล็กน้อย < 25%	2 ดีขึ้นปานกลาง 26-50%	3 ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75%	4 ดีขึ้นมาก > 75%				
หน้า ด้านซ้าย	-1 แย่มาก	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ดีขึ้นเล็กน้อย < 25%	2 ดีขึ้นปานกลาง 26-50%	3 ดีขึ้นค่อนข้างมาก 51-75%	4 ดีขึ้นมาก > 75%				
ความพึงพอใจในการรักษา (overall satisfaction score)										
-2 ไม่พอใจมาก	-1 ไม่พอใจ	0 เฉยๆ	1 พอใจ	2 พอใจมาก						
ระดับความเจ็บปวดขณะทำการรักษา (VAS)										
ไม่เจ็บเลย	ปานกลาง				เจ็บมาก					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 20px;"></div>										

แบบสอบถามซึ่งประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัย

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

กรุณาทำเครื่องหมายวงกลมล้อมรอบตัวเลขตามความเห็นที่ท่านคิดว่าเหมาะสม

ก่อนการรักษา, รักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 1, 2, 3, 4

และช่วงติดตามสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

การหายของฝ้าในแง่ขนาด หรือพื้นที่ของฝ้า (Area)						
หน้าด้านขวา	-1 ฝ้าขยาย ขนาดขึ้น	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ขนาดฝ้าลดลง เล็กน้อย < 25%	2 ขนาดฝ้าลดลง ปานกลาง 26-50%	3 ขนาดฝ้าลดลง ค่อนข้างมาก 51-75%	4 ขนาดฝ้าลดลง มาก > 75%
หน้าด้านซ้าย	-1 ฝ้าขยาย ขนาดขึ้น	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ขนาดฝ้าลดลง เล็กน้อย < 25%	2 ขนาดฝ้าลดลง ปานกลาง 26-50%	3 ขนาดฝ้าลดลง ค่อนข้างมาก 51-75%	4 ขนาดฝ้าลดลง มาก > 75%
การหายของฝ้าในแง่ความเข้มของฝ้า (Darkness)						
หน้าด้านขวา	-1 ฝ้าเข้มขึ้น	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ฝ้าจางลง เล็กน้อย < 25%	2 ฝ้าจางลง ปานกลาง 26-50%	3 ฝ้าจางลง ค่อนข้างมาก 51-75%	4 ฝ้าจางลง มาก > 75%
หน้าด้านซ้าย	-1 ฝ้าเข้มขึ้น	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ฝ้าจางลง เล็กน้อย < 25%	2 ฝ้าจางลง ปานกลาง 26-50%	3 ฝ้าจางลง ค่อนข้างมาก 51-75%	4 ฝ้าจางลง มาก > 75%
การหายของฝ้าในแง่ความหนาแน่นของฝ้า หรือเม็ดสี (Density or Homogeneity)						
หน้าด้านขวา	-1 ฝ้าหนาแน่น ขึ้น	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ฝ้าบางตาลง เล็กน้อย < 25%	2 ฝ้าบางตาลง ปานกลาง 26-50%	3 ฝ้าบางตาลง ค่อนข้างมาก 51-75%	4 ฝ้าบางตาลง มาก > 75%
หน้าด้านซ้าย	-1 ฝ้าหนาแน่น ขึ้น	0 ไม่เปลี่ยนแปลง / เท่าเดิม	1 ฝ้าบางตาลง เล็กน้อย < 25%	2 ฝ้าบางตาลง ปานกลาง 26-50%	3 ฝ้าบางตาลง ค่อนข้างมาก 51-75%	4 ฝ้าบางตาลง มาก > 75%

mMASI score

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

ก่อนการรักษา, รักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 1, 2, 3, 4

และช่วงติดตามสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

1. ประเมินพื้นที่ที่เป็นฝ้า (area involvement scale = A)

ชาย	หญิง	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 = 0 %
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 < 10 %
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 = 10 - 29 %
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 = 30 - 49 %
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 = 50 - 69 %
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 = 70 - 89 %
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 = 90 -100 %

2. ประเมินความเข้มของฝ้า (dark of pigment scale = D)

ชาย	หญิง	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 = ไม่มีเลย (absent/ no evidence of hyperpigmentation)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 = เล็กน้อย (slight visible hyperpigmentation)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 = ปานกลาง (mild visible hyperpigmentation)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 = มาก (marked hyperpigmentation)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 = มากที่สุด (severe hyperpigmentation)

3. ประเมินความสม่ำเสมอของเม็ดสี (Homogeneity of the hyperpigmentation scale = H) หรือ

ความหนาแน่นของเม็ดสี (density = number of pigmented lesions per unit facial area)

ชาย	หญิง	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 = น้อยมาก (minimal)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 = น้อย (slight)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 = ปานกลาง (mild)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 = มาก (marked)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 = มากที่สุด (severe)

**แบบสอบถามซึ่งประเมินโดยการถามให้ผู้เข้าร่วมวิจัยตอบ
(หลังการรักษาด้วยเลเซอร์ในแต่ละครั้ง)**

ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....

กรุณาทำเครื่องหมายวงกลมล้อมรอบตัวเลขตามความเห็นที่ท่านคิดว่าเหมาะสม

หลังรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 1, 2, 3, 4

ผลข้างเคียงของเลเซอร์

	มี	ไม่มี
อาการแดง (erythema)	<input type="checkbox"/> นาน.....	<input type="checkbox"/>
อาการบวม (edema)	<input type="checkbox"/> นาน.....	<input type="checkbox"/>
แสบร้อน (burning)	<input type="checkbox"/> นาน.....	<input type="checkbox"/>
จุดเลือดออก (petichiae)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ตุ่มลมพิษ (Acute urticaria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
รอยด่าง (Post inflammatory hypopigmentation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
รอยดำ (Post inflammatory hyperpigmentation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
อื่นๆ ระบุ.....		



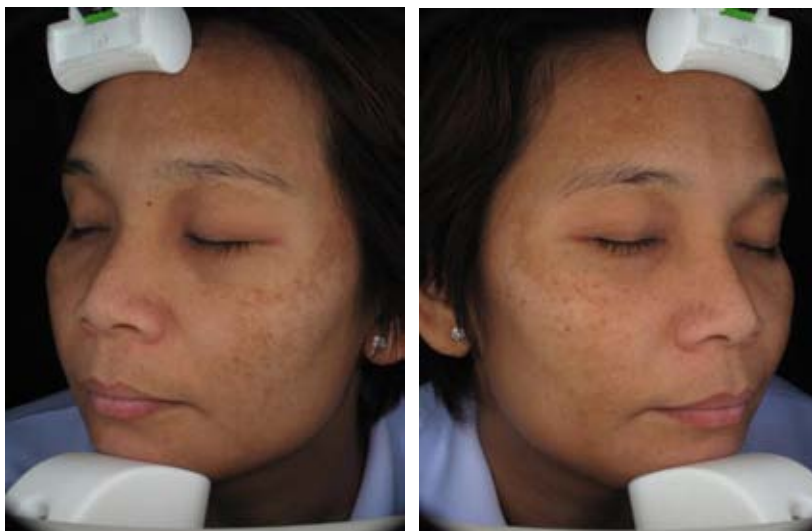
ภาพที่ 9, 10, 11 (ผู้ป่วยหมายเลข 20) เปรียบเทียบผลการรักษา
ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (กลาง) และที่ 3 เดือนหลังการ
รักษาครั้งสุดท้าย (ขวา)



ภาพที่ 12, 13 (ผู้ป่วยหมายเลข 20) เปรียบเทียบผลการรักษา
ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ด้านควบคุม (ซ้าย) และด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ (ขวา)



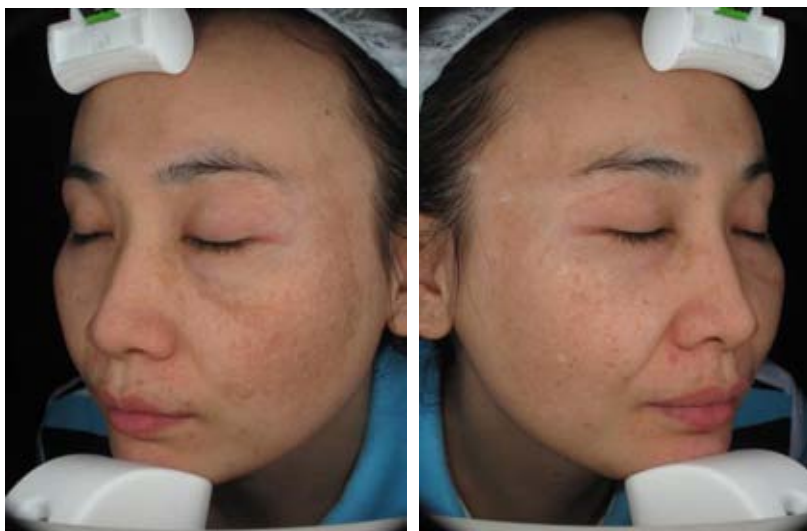
ภาพที่ 14, 15, 16 (ผู้ป่วยหมายเลข 3) เปรียบเทียบผลการรักษา ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (กลาง) และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (ขวา)



ภาพที่ 17, 18 (ผู้ป่วยหมายเลข 3) เปรียบเทียบผลการรักษา ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) และด้านควบคุม (ขวา)



ภาพที่ 19, 20, 21 (ผู้ป่วยหมายเลข 5) เปรียบเทียบผลการรักษา
ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (กลาง) และที่ 3 เดือนหลังการ
รักษาครั้งสุดท้าย (ขวา)



ภาพที่ 22, 23 (ผู้ป่วยหมายเลข 5) เปรียบเทียบผลการรักษา
ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ (ซ้าย) และด้านควบคม (ขวา)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว สรวลีย์ รักชาติ

วันที่เกิด: 3 ตุลาคม พ.ศ. 2526

สถานที่เกิด : จังหวัดลำปาง

ประวัติการศึกษา:

พ.ศ. 2553- ปัจจุบัน นิสิตปริญญาโท หน่วยดุษฎีบัณฑิตกิตติมศักดิ์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2545- 2550 แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 2 คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประสบการณ์ :

พ.ศ. 2551- 2553 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดปทุมธานี

สถานภาพปัจจุบัน : นิสิตปริญญาโท หน่วยดุษฎีบัณฑิตกิตติมศักดิ์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย