



การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใย
เออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาดใน
การรักษาฝ้าเทียบกับการทาสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาดเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า¹
A COMPARATIVE STUDY BETWEEN MELASMA PATIENTS TREATING WITH DRUG DELIVERY
METHOD BY LOW FLUENCE, FRACTIONAL 1,550 NM FIBER LASER WITH DAILY
APPLICATION OF 0.625% OXYRESVERATROL EXTRACT FROM ARTOCARPUS LAKOOCHA

ชวพร สุดโนรีกุล
Chawaporn Sudnoreekul

เทพ เฉลิมชัย
Thep Chalermchai

มนตรี อุดมเพทายกุล
Montree Udompataikul

¹ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจาก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Faculty of Medicine, Srinakharinwirot university

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการ
นำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวัน
ด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ในการรักษาฝ้า ตัวอย่างเป็น
อาสาสมัครเพศหญิงที่เป็นฝ้า ทั้งแบบตื้น ลึกและผสม จำนวน 37 คน เข้าร่วมโครงการ และจับฉลากครึ่งหน้าที่ได้รับการ
รักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการ
ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อาสาสมัครทุกคน
จะได้รับสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) โดยทาทั้งสองข้าง การรักษา
ด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์แฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำจะทำ 3 ครั้ง
ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ ที่ตอนเริ่มต้น สัปดาห์ที่ 4 และ สัปดาห์ที่ 8 บนใบหน้าข้างที่จับฉลากเลือกและจะทำการประเมินฝ้า
โดยวัดคะแนนด้วยวิธี modified MASI score ความพึงพอใจ และผลข้างเคียงในแต่ละครั้งที่มาตรวจและนัดติดตามผลใน
สัปดาห์ที่ 12 ผลการวิจัยพบว่า วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยนำส่งยาด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร
เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด
(Oxyresveratrol extract) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงในการรักษาฝ้าได้ โดยมีแนวโน้มดีกว่าเมื่อเทียบกับการทา
ด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) เพียงอย่างเดียว ซึ่งสามารถใช้เป็น
ทางเลือกใหม่ในการรักษาฝ้า

คำสำคัญ : โรคฝ้า, การนำส่งยาผ่านผิว, ออกซีเรสเวอราทรอล, สารสกัดมะหาด,
เลเซอร์แฟรกชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียม

Abstract

This study aimed to determine clinical efficacy and safety of transdermal drug delivery method by using a low fluence, fractional 1,550 nm Erbium fiber laser in combination with daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoocha* for treating melasma and compared with daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoocha* alone. Thirty-seven female patients with facial melasma were enrolled and randomly assigned to receive either with or without using transdermal drug delivery method by low fluence, fractional 1,550 nm erbium fiber laser on one side of the face. All patients were also treated with daily facial application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus lakoocha* on both sides of the face. The treatments of low fluence, fractional 1,550 nm erbium fiber laser were performed for 3 sessions, at 4-week intervals, at baseline week 4 and week 8. The Melasma Area and Severity Index (MASI), subjective physician/patient overall satisfaction improvement score and side effect were evaluated on each visit. All outcome measurements were recorded every 4 weeks during the treatment period and at four weeks after the last treatment. Transdermal drug delivery method by low fluence, Fractional 1,550 nm erbium fiber laser with daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract from *Artocarpus Lakoocha* was effective and safe for melasma treatment and trended to demonstrate better improvement than daily application of 0.625% Oxyresveratrol extract alone. This can be applied as an alternative treatment for melisma.

Keywords : Melasma, Transdermal drug delivery method, 0.625% Oxyresveratrol extract, *Artocarpus lakoocha*, Fractional 1,550 nm Erbium fiber laser

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ฝ้า (melasma) เป็นโรคผิวหนังที่พบบ่อย สาเหตุที่แท้จริงของฝ้านี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ตามทฤษฎีเชื่อว่าฝ้าเกิดจากการที่เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocytes) ที่อยู่ใต้ผิวหนังทำงานมากกว่าปกติ จึงทำให้การสร้างเม็ดสี (melanin) เพิ่มขึ้น โดยมีลักษณะเป็นปื้นหรือแผ่นสีน้ำตาลอ่อนถึงเข้ม สาเหตุ เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ รังสียูวี (ultraviolet radiation) การตั้งครรภ์ การรับประทานยาคุมกำเนิดและ การได้รับยาบางชนิด (Sheth, Pandya, & Melasma, 2011) การศึกษาของ Sivayathorn และคณะ (Sivayathorn, 2012) ในปี 1995 พบส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 30-40 ปี เพศหญิงพบบ่อยกว่าเพศชาย

การรักษาส่วนใหญ่ใช้ยาทาเฉพาะที่ (topical therapy) เป็นทางเลือกแรก (first line therapy) เช่น ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) แต่พบผลข้างเคียงมาก และกลับมาเป็นซ้ำได้บ่อย ปัจจุบันมีการใช้สมุนไพรรักษาฝ้ามากขึ้น การศึกษาของ Mongkulsuk และคณะ ได้ศึกษาวิจัยในปี 1957 พบว่าสมุนไพรรักษาฝ้าจากแก่นมะหาดมีสารประกอบหลักจากแก่นมะหาด ประกอบด้วย 2, 4, 3, 5-tetrahydroxystibene (Oxyresveratrol) (Daniels, 2010) ซึ่งสารตัวนี้ได้มีการศึกษาต่อโดยในปี 2541 โดย Kittisak และคณะ (Saedi, Jalian, Petelin, & Zachary, 2012) โดยได้นำสารชนิดนี้มาศึกษาแล้วพบว่าสารออกซีเรสเวอราทรอล (Oxyresveratrol) เป็นสารที่มีคุณสมบัติลดสีเมลานินและช่วยให้ผิวขาวขึ้นได้ โดยยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase enzyme) ได้ โดยค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ไทโรซิเนสของสารสกัดมะหาดและสารออกซีเรสเวอราทรอล (Oxyresveratrol) มีค่าเท่ากับ 0.76 และ 0.83 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัมตามลำดับ จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการนำมาใช้เพื่อรักษาปัญหาผิวที่ผิดปกติได้ หรือกรณีที่รักษาด้วยยาทาในการรักษาครั้งแรก หรือ first line therapy แล้วอาการไม่ดีขึ้นจึง

แนะนำให้ใช้ยาทาเฉพาะที่ควบคู่กับการรักษาด้วยการรักษาแบบอื่น เช่น วิธีการเปิดผิวด้วยวิธีต่าง ๆ เพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาทา และประสิทธิภาพในการรักษาฝ้ามากขึ้นเช่น เลเซอร์ มาใช้เพื่อนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยการยิงเลเซอร์ ด้วยพลังงานต่ำเพื่อเพิ่มการซึมผ่านยาทาสู่ใต้ผิวมากขึ้น (Daniels, 2010)

แฟรกชันแนลเลเซอร์ ชนิด fractional 1,550 nm erbium fiber laser หรือที่เรียกว่า fine scan® เป็นเทคโนโลยีในการสร้างผิวใหม่ด้วยการยิงเลเซอร์ลำแสงแคบพิเศษ semi-ablative fractional laser สามารถทำการรักษาแบบปราศจากการเปิดปากแผล โดยไม่ตัดเจาะทำลายผิวหนัง (Saedi, Jalian, Petelin, & Zachary, 2012) การนำสมุนไพรรักษาฝ้าที่รู้จักกันในชื่อ มะหาด จึงเป็นสิ่งที่นักวิจัยให้ความสนใจและนำมาใช้ร่วมกับการทำเลเซอร์ fractional 1,550 nm erbium fiber laser ในการเปิดผิวด้วยพลังงานระดับต่ำขนาดพลังงาน เท่ากับ 15-17 จูล ระดับความลึก 625-800 ไมโครเมตร ตามค่าพลังงานขนาดมาตรฐานที่เหมาะสม (Kim, Kim, Ko, Ro, & Chang, 2012) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านของยาลงสู่ผิวที่ใช้ในการรักษาฝ้าเพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้หรือไม่ใช้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวด้วยเลเซอร์แฟรกชันแนล 1550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ในการรักษาฝ้า

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าที่มีการสุ่มเลือกโดยปิดบังผู้ประเมินผล และเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบแบ่งซีกหน้า

สองข้างผู้วิจัยและอาสาสมัครจะทราบว่าใบหน้าข้างใดได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ แต่จะทำการปกปิดฝ่ายเดียว โดยที่ผู้ที่ประเมินผลงานวิจัยจะไม่ทราบว่าใบหน้าข้างใด รักษาด้วยวิธีใด (experimental, prospective, randomized, rater-blinded, intra-individual split face, comparative study) ทำการศึกษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒเรียบร้อยแล้ว โดยอาสาสมัครทุกท่านจะมีการแบ่งซีกครึ่งใบหน้าโดยวิธีสุ่มเลือก ให้ด้านหนึ่งของใบหน้าได้รับการทำเลเซอร์ fractional 1,550 nm erbium fiber laser ด้วยวิธีการเปิดผิวด้วยพลังงานระดับต่ำ ขนาดพลังงานเท่ากับ 15-17 จูล ระดับความลึก 625-800 ไมโครเมตร 100 MTZ/CM2 หลังจากการทำเลเซอร์เรียบร้อยแล้ว อาสาสมัครจะทาสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอล จากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ทันที่และทาทุกวัน วันละสองครั้ง ตลอดโครงการ ส่วนใบหน้าอีกด้านได้รับการทาสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอล จากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ทุกวันเช่นเดียวกันรวมกับการทายาทากันแดดที่มี Sun protection factor (SPF) เท่ากับ 50 ทุกวันตลอดโครงการ งานวิจัยนี้จะทำการประเมินประสิทธิผลของการนำส่งยาโดยประเมินค่าความเข้มของฝ้า ด้วย modified MASI score , ระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์วิจัย (Global satisfaction, patient's/ physicians) และผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion Criteria)
เพศหญิงจำนวน 37 คนที่มีฝ้าบริเวณแก้มยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลายลักษณ์อักษรในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria)

1. ตั้งครรภ์หรืออยู่ในระหว่างการให้นมบุตร

2. มีกิจกรรมหรือการทำงานที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงแสงแดดได้

3. มีประวัติหรืออาการที่สงสัยว่าแพ้ครีมกันแดด, ยาชาชนิดทา, ยา corticosteroid ชนิดทา และออกซีเรสเวอราทรอลมาก่อน

4. มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่จะทำการทดสอบภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย

5. มีประวัติการรักษาด้วยการ peeling ผิวหนังที่ใบหน้าภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

6. มีประวัติการรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิวภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย หรือมีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิด เรตินอยด์ (retinoid) ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย หรือประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่อื่น ๆ ที่มีผลต่อสีผิวได้แก่ arbutin, azelaic acid, kojic acid, ascorbic acid และการใช้เครื่องสำอางหรือเวชสำอางที่มีคุณสมบัติทำให้สีผิวกระจ่างขึ้นภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการ หรือมีประวัติรับประทานยาที่ต้านการแข็งตัวของเลือด หรือยาคุมกำเนิด

7. กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผื่นภูมิแพ้หรือ โรคแพ้แสงอื่น ๆ

8. ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ, มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวหรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่ายเช่นโรคเบาหวาน, โรคไทรอยด์, โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต, ผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ, มีประวัติการติดเชื้อไวรัสเริม (Herpes simplex) และไวรัสงูสวัด (Herpes zoster) บริเวณใบหน้า

การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristic) ได้แก่ ปัจจัยด้านเพศ อาชีพ ประวัติการใช้ผลิตภัณฑ์ในการรักษาฝ้า ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดฝ้า ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน ความพึงพอใจและอาการข้างเคียงและจะ

สรุปข้อมูลในรูปของ ความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ปัจจัยด้านอายุ ระยะเวลาที่มีฝ้า ค่าความเข้มของสีผิว ค่า modified MASI score สรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

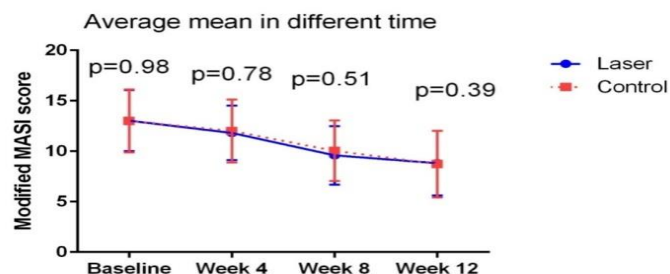
สำหรับการวิเคราะห์เชิงสถิติเชิงอนุมาน โดยเปรียบเทียบข้อมูล ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ independent student t test และ repeated analysis of variance (ANOVA) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

ผลการวิจัย

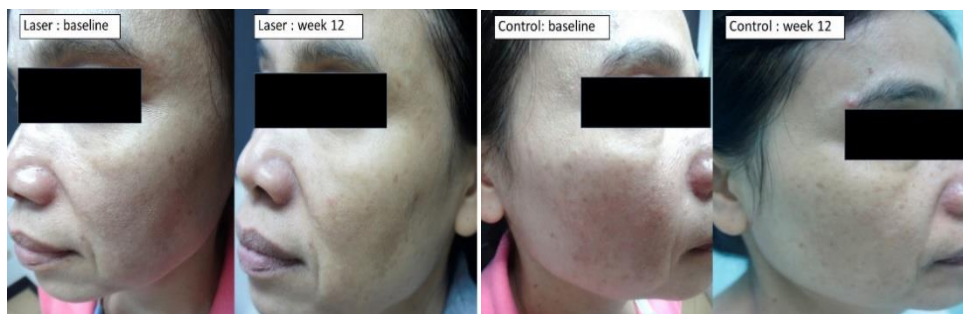
ประเมินความเข้มของฝ้าด้วย Modified MASI score การประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนังที่ด้วยวิธี Modified MASI score ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่า ใบหน้าทั้งสองฝั่งมีค่า Modified MASI score ลดลงอย่างต่อเนื่อง ทั้งสองกลุ่มศึกษา โดยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้

ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล ร่วมกับการทาผิวด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาดมี (Oxyresveratrol extract) ค่า Modified MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้นก่อนการรักษา ($p < .001$) ส่วน ในฝั่งควบคุมที่ใช้ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ทาอย่างเดียวก็นพบว่า มีค่า modified MASI score ลดลงเช่นกัน และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้นก่อนการรักษา เช่นเดียวกัน ($p < .001$)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Modified MASI score ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ และกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มเลเซอร์มีการลดลงของค่า modified MASI score ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ baseline, สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ($p = .98, .78, .51, \text{ และ } .39$ ตามลำดับ) ดังแสดงในภาพ 1



ภาพ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของฝ้าเมื่อประเมินด้วย Modified MASI score ก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8, และสัปดาห์ที่ 12



ภาพ 2 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองฝั่งในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์มีค่า Modified MASI score ลดลง หรือ ฝ้าจางลงมากกว่าด้านที่ได้รับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract)

ประเมินสัดส่วนของผู้ที่ได้ผลดีมาก หรือ ฝ้าจางลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ของค่า Modified MASI score เมื่อเทียบกับ baseline ที่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา เมื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ที่ได้ผลดีมาก หรือ ฝ้าจางลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ของค่า Modified MASI score เมื่อเทียบกับ baseline ที่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา พบว่า ด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอร่าทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) มีจำนวน 9 คน หรือ ร้อยละ 24.3 ซึ่งมากกว่าเมื่อเทียบกับด้านควบคุมที่ใช้ทาผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอร่าทรอลจากแก่นมะหาด

(Oxyresveratrol extract) อย่างเดียวที่พบเพียงจำนวน 4 คนเท่านั้น หรือเท่ากับ ร้อยละ 10.8 โดยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอร่าทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) นั้นดีขึ้นมากกว่าถึง 2.65 เท่า ในแง่ของการดีขึ้นของค่า modified MASI score เกินร้อยละ 50 ที่สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับด้านทาผิวหนังด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอร่าทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio, OR = 2.65; 95% CI, .74-9.54, $p = .12$) ดังแสดงในตาราง 1

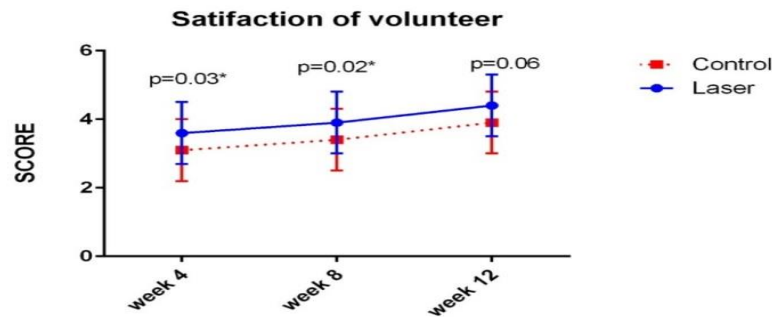
ตาราง 1 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า modified MASI score ที่มีค่าดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline และค่า odds ratio ระหว่างสองกลุ่ม

ค่า MASI ดีขึ้นร้อยละ 50 ที่สัปดาห์ที่ 12	กลุ่มเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	p -value
จำนวน (ร้อยละ)	9 (24.3)	4 (10.8)	
Odds ratio (95% CI)	2.65 (.74-9.54)		.12

ระดับความพึงพอใจต่อผลของการรักษา ฝ้าโดยอาสาสมัคร จากการประเมินระดับความพึงพอใจในการรักษาฝ้าของอาสาสมัคร โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็นระดับที่ 1-5 โดยระดับ 1 หมายถึง ไม่พึงพอใจมาก, ระดับ 2 หมายถึง ไม่ค่อยพึงพอใจ, ระดับ 3 หมายถึง พึงพอใจเล็กน้อย, ระดับ 4 หมายถึง พึงพอใจมากและ ระดับ 5 หมายถึง พึงพอใจมากที่สุด โดยการวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดให้ ผู้ที่มีความพึงพอใจต่อการรักษา หมายถึง ผู้ที่มีระดับความพึงพอใจมาก (ระดับ 4) และพึงพอใจที่สุด (ระดับ 5) และได้ประเมินความพึงพอใจที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยให้ผลดังนี้

ความพึงพอใจของอาสาสมัคร คะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับการ

รักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอร่าทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ที่มีความพึงพอใจเฉลี่ยดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 และดีกว่ามากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาผิวหนังทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอร่าทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อย่างเดียวโดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ตามลำดับ ($p = .03$, $.02$ ตามลำดับ) ส่วนสัปดาห์ที่ 12 มีแนวโน้มแตกต่างกัน แต่ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .06$) ภาพ 4

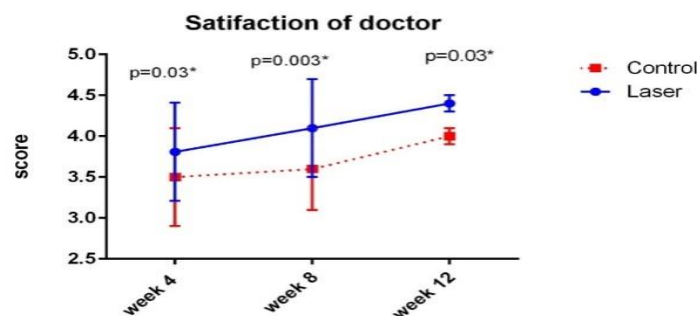


ภาพ 4 แสดงความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการลดการกระจายตัวของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

ความพึงพอใจของแพทย์

เมื่อประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง

เช่นเดียวกัน และดีขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อย่างเดียว และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ($p = .03$, .003, และ .03 ตามลำดับ) ดังภาพ 5



ภาพ 5 แสดงความพึงพอใจของแพทย์ต่อการรักษาของฝ้าในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

การประเมินผลข้างเคียง

ไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดๆ ซึ่งสรุปว่ามีความปลอดภัยสูง ทั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ใต้ผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) Oxyresveratrol จากแก่นมะหาด และ สารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อย่างเดียว

การอภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทดสอบประสิทธิภาพของการเปิดผิวหนังด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรกชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625 % ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ในการรักษาฝ้า เพื่อเปรียบเทียบกับทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) โดยทำการ

รักษาด้วยเลเซอร์รวม 3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์ ด้วยระดับพลังงานขนาดมาตรฐานตามงานวิจัยที่อ้างอิงของ Bloom และคณะ (Bloom, Brauer, Geronemus, 2013)

มีหลายการศึกษาที่พบว่า การเปิดผิวด้วยเลเซอร์เพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาโดยเพิ่มประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญ เช่นการศึกษาของ Toulaki และคณะ (Toulaki, Galimberti, Pellacani, Bencini, 2014) ในปี 2014 โดยทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มคนที่เป็นฝ้าที่ต่อการรักษาด้วยยาทาฝ้ามาก่อน จำนวน 76 คน โดยศึกษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวด้วยเลเซอร์ โดยเปรียบเทียบระหว่างเลเซอร์ fractional erbium-glass ความยาวคลื่น 1540 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาสูตริยาผสม 3 ชนิด (triple regimens) ได้แก่ 4% hydroquinone, 0.03% retinoic acid และ .1% hydrocortisone butyrate เมื่อเทียบกับสูตรยาทา 3 ชนิดเพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้เลเซอร์เปิดผิวเพื่อการนำส่งยาทา กลุ่ม triple combination cream มีค่า modified MASI score ดีขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ ที่พบว่าค่า modified MASI score ดีขึ้นมากกว่าในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) และยิ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Kim และคณะ (Kim et al., 2012) ในปี 2012 ทำการศึกษาวิจัยในประเทศเกาหลีใต้ จากอาสาสมัครเพศหญิง จำนวน 12 คน ที่เป็นฝ้าที่ต่อการรักษาอื่นมาก่อน โดยวิธีการนำส่งยาทาฝ้าเข้าสู่ผิวโดยใช้เลเซอร์ 2,940 nm Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet (Er-YAG) เปรียบเทียบ 2 ข้างใบหน้า พบว่าด้านที่ทำเลเซอร์เปิดผิวด้วย เลเซอร์ 2,940 nm Er-YAG ร่วมกับยาทาฝ้าชนิดทาที่มีส่วนผสมของกรดวิตามินซี .6% ascorbic acid กับสาร 0.45 arbutin และ .4% Glycyrrhizauralensis root extract ได้ผลดีกว่า

โดยพบว่าฝ้าจางลงมากกว่า และค่า modified MASI score ลดลง ความพอใจของแพทย์และอาสาสมัคร ดีกว่าเมื่อเทียบกับการทายา whitening เพียงอย่างเดียว และด้านที่ทำเลเซอร์มีรายงานความปลอดภัยสูง ซึ่งสอดคล้องไปทางเดียวกับงานวิจัยของผู้วิจัยเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยของ Rattakul B. และคณะ (Rattakul, 2014) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง การใช้เลเซอร์เปิดผิวด้วย Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทาฝ้าด้วย 4% ไฮโดรควิโนน เทียบกับการทาด้วย 4% ไฮโดรควิโนน เพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า ศึกษาแบบแบ่งครึ่งหน้า จากอาสาสมัคร 33 คน ทำเลเซอร์ทุก 4 สัปดาห์ รวม 3 ครั้ง สรุปว่า การใช้เลเซอร์เปิดผิวด้วย Fractional Thulium fiber laser ร่วมกับการทาฝ้าด้วย 4% ไฮโดรควิโนน พบว่า ฝ้าจางลงมากกว่า โดยค่า modified MASI score ในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์ลดลงมากกว่า และดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ทายาฝ้าเพียงอย่างเดียว และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่พบว่า การใช้เลเซอร์เปิดผิวมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้า แต่ต่างจากงานวิจัยนี้ เพราะงานวิจัยของ Rattakul และคณะใช้เลเซอร์ชนิด Thulium fiber laser และสาร whitening ที่ใช้ ได้แก่ 4% ไฮโดรควิโนน

ผลความพึงพอใจต่อการรักษาฝ้าประเมินโดยอาสาสมัครและแพทย์ เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลการรักษาทางคลินิก คือ มีความพึงพอใจต่อด้านที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เบียมระดับพลังงานต่ำ ร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด .625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) มากกว่าด้านที่ทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) อย่างเดียว

นอกจากนี้วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร

เส้นใยเออร์เปียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) ยังมีความปลอดภัยสูงมาก เพราะไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาเลย

สำหรับ ข้อจำกัดของการศึกษานี้อาจพบปัญหาด้าน ตัวแปรควบคุมที่ควบคุมได้ยาก เช่น ระดับฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงในเพศหญิง ความเครียด ระยะเวลาการสัมผัสแสงยูวีในแต่ละวัน การรับประทานหรือทายาหรือสารบางชนิดที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสีผิวบางชนิดที่ผู้ป่วยไม่ได้แจ้งและระยะเวลาการศึกษาวิจัยอาจจะน้อยเกินไป โดยแนะนำให้มีการติดตามการศึกษาที่มีระยะเวลานานกว่าเดิม เพิ่มจำนวนของอาสาสมัครที่มากกว่างานวิจัยนี้

วิธีการนำส่งยาเข้าสู่ได้ผิวด้วยนำส่งยาด้วยเลเซอร์ชนิดแฟรคชันแนล 1,550 นาโนเมตร เส้นใยเออร์เปียมระดับพลังงานต่ำร่วมกับการทาผิวทุกวันด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงในการรักษาฝ้าได้ โดยมีแนวโน้มดีกว่าเมื่อเทียบกับการทาด้วยสารสกัด 0.625% ออกซีเรสเวอราทรอลจากแก่นมะหาด (Oxyresveratrol extract) เพียงอย่างเดียว ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาฝ้า

เอกสารอ้างอิง

- Bloom, B. S., Brauer, J. A., & Geronemus, R. G. (2013). Ablative fractional resurfacing in topical drug delivery: An update and outlook. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*, 39(6), 839-848.
- Daniels, R. (2010). *Strategies for skin penetration enhancement strategies for skin penetration enhancement*.
- Kim, J. E., Kim, J. K., Ko, J. Y., Ro, Y. S., & Chang, S. E. (2012). Topical application of whitening agents after Erbium-doped Yttrium Aluminum Garnet fractional laser treatment for melasma in Asians: A randomized controlled split-face Study. *Medical Lasers*, 1(1), 3-10.
- Rattakul, B. (2014). *Comparative, split-face study using a 1,927 nm Thulium fiber fractional laser with 4% Hydroquinone and 4% Hydroquinone alone to treat epidermal or mixed, moderate to severe melasma in Thai population*.
- Saedi, N., Jalian, H. R., Petelin, A., & Zachary, C. (2012). Fractionation: Past, present, future. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 31(2), 105-109.
- Sheth, V. M., & Pandya, A. G. (2011). Melasma: A comprehensive update: part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(4), 689-697.
- Sivayathorn, A. (2012). Melasma in Orientals. *Clinical Drug Investigation*, 10(2), 34-40.
- Tourlaki, A., Galimberti, M. G., Pellacani, G., & Bencini, P. L. (2014). Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream. *The Journal of dermatological treatment*, 25(3), 218-222.