



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ฝ้า (melasma) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในหญิงวัยเจริญพันธุ์ (4) และยากต่อการรักษา จากสถิติของสถาบันโรคผิวหนัง (พ.ศ.2537) พบร้อยละ 2.5 ของผู้ป่วยนอก โดยพบเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อัตราส่วนของหญิงต่อชายเท่ากับ 12:1 พบมากในวัยกลางคนอายุ ประมาณ 30-40 ปี

ฝ้ามีลักษณะเป็นผื่นสีน้ำตาลขอบชัด มักเกิดบริเวณ แก้ม จมูก หน้าผาก คาง แบ่งลักษณะทางคลินิกเป็น 3 รูปแบบ คือ centrofacial pattern ซึ่งพบบ่อยที่สุด พบผื่นบริเวณแก้ม หน้าผาก จมูก คาง malar pattern พบผื่นบริเวณจมูก แก้ม mandibular pattern พบผื่นบริเวณขากรรไกร

ปัจจัยสำคัญในการเกิดฝ้า ได้แก่ แสงอัลตราไวโอเล็ต ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดฝ้า ปัจจัย ทางฮอร์โมน ได้แก่ การตั้งครรภ์ และการรับประทานยาคุมกำเนิด ปัจจัยทางกรรมพันธุ์ ภาวะทุโภชนาการ ยาบางชนิดเช่น ยากันชักอาจทำให้เกิดรอยฝ้าได้

แนวทางในการรักษาฝ้า ได้แก่ การใช้ยาเช่นครีมกันแดด (sunscreen cream) เพื่อปกป้องแสงอัลตรา ไวโอเล็ตที่ตกกระทบสู่ผิวหนัง ยาลดสีผิว เช่น hydroquinone, tretinoin, azelaic acid และยาชนิดผสม (Kligman's formula) และการรักษาวิธีอื่น ๆ ได้แก่ การลอกด้วยสารเคมี (chemical peeling) การกรอผิว (microdermabrasion), การทำเลเซอร์ชนิดต่าง ๆ เช่น Nd-Yag laser, Q-Switch Ruby laser, Q-switch alexandrite laser, Erbium-Yag laser และการรักษาด้วยคลื่นแสงความถี่สูง (IPL)

การลอกด้วยสารเคมีนิยมทำในคลินิกผิวหนังโดยใช้สารกลุ่มกรดไฮดรอกซี (hydroxy acid) เช่น กรดไกล โคลิก, กรดแลกติก ฯลฯ กรดแลกติกเป็นกรดในกลุ่ม AHA ( $\alpha$ -hydroxy acid) สารในความเข้มข้นสูงจะ ลอกผิวหนังกำพร้าออก (superficial chemical peeling) จากการศึกษาพบว่าการหลุดลอกของเซลล์ผิวหนัง ซึ่งมีเม็ดสีบรรจุอยู่ (desquamation of pigmented keratinocyte) จะทำให้ฝ้าจางลง (5)

ในการวิจัยครั้งนี้ เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของกรดแลกติกความเข้มข้นร้อยละ 50 ในการลอก ฝ้าบริเวณใบหน้าโดยอาศัยข้อมูลจากการทำ pilot study ในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าที่มารับการรักษาในห้องตรวจ โรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 9 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วย modified Kligman formula ซึ่งประกอบด้วย 2% hydroquinone cream, 0.05%VAA cream และ 1%

Kligman formula ซึ่งประกอบด้วย 2% hydroquinone cream, 0.05%VAA cream และ 1% hydrocortisone cream ทาบริเวณใบหน้า วันละ 1 ครั้งก่อนนอนเป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนการรักษา หลังจากนั้นทำการแบ่ง ซีกหน้าผู้ป่วยเพื่อทำการลอกหน้าด้วยกรดแลกติกความเข้มข้นร้อยละ 50 เพียงครึ่งหน้า โดยในการเลือกซีก หน้าที่จะทำการลอกนั้นเลือกโดยวิธีการสุ่ม (random) ทำการลอกหน้าห่างกันทุก 2 สัปดาห์ โดยทำทั้งหมด 4 ครั้งเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ทำการวัดความเข้มของฝ้าโดยใช้ chroma meter CR300ซึ่งแสดงค่าออกมาเป็นตัวเลขสามารถนำมาอ้างอิงได้

เนื่องจากการทำ pilot study นี้มีการใช้ Kligman formula ซึ่งมีผลต่อความเข้มของฝ้า ในการวิจัยนี้ผู้วิจัยจะไม่นำ Kligman formulaหรือยาลดสีผิวมาใช้ในผู้ป่วย เพื่อที่จะศึกษาถึงผลของกรดแลกติกต่อความเข้มของฝ้าโดยตรง

## 1.2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literature)

ในปี ค.ศ. 1997 Joyce Lim และคณะ (1) ได้ศึกษาการรักษาฝ้าบริเวณใบหน้าในผู้ป่วยหญิง 10 คนที่มี Fitzpatrick's skin type IV และ V โดยให้ทาครีมที่มีส่วนผสมของ 10 % glycolic acid และ 2 % hydroquinone (Neostrata AHA Age Spot and Skin Lightening Gel) ทั้งสองด้านของบริเวณใบหน้า และทำการลอกบริเวณซีกด้านหนึ่งด้วยกรดไกลโคลิก (20 - 70 %) ทุก ๆ 3 สัปดาห์ วัดผลเป็นระยะ ๆ ในสัปดาห์ที่ 9, 18, 26 ด้วย Munsell color chart ซึ่งแบ่งเกรดเป็นระดับ 0, 1, 2, 3 และใช้รูปถ่าย ประเมินผลโดยแพทย์หลังสัปดาห์ที่ 26 พบว่า รอยฝ้าดีขึ้น 33 % ในผู้ป่วย 6 คน และรอยฝ้าดีขึ้น 66 % ในผู้ป่วย 4 คน เมื่อประเมินผลโดยผู้ป่วยพบว่า รอยฝ้าดีขึ้น 33 % ในผู้ป่วย 5 คน และ รอยฝ้าดีขึ้น 66 % ในผู้ป่วย 5 คน พบว่าใบหน้าด้านที่ถูกลอกด้วยกรดไกลโคลิกเป็นระยะ ๆ ได้ผลดีกว่าซีกหน้าด้านที่ไม่ถูกลอก โดยไม่มีนัยสำคัญทาง สถิติ ( $p > 0.059$ )

จากการวิจัยนี้ เป็นการวัดผลการวิจัยโดยใช้การประเมินจากแพทย์และผู้ป่วย ซึ่งค่อนข้างเป็นนามธรรม (subjective) ไม่มีเครื่องวัดประเมินโดยตรงเป็นตัวเลขแสดงความเข้มของเม็ดสี ซึ่งเป็นค่าอ้างอิงได้และการวิจัย ข้างต้น นี้มีค่า  $p$  value  $> 0.05$  ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงยังเชื่อถือไม่ได้

ในปี ค.ศ. 2001 Saeid Mirzazadeh และคณะ (2) ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการ ลอกหน้าด้วยกรดไกลโคลิกในผู้ป่วยที่เป็นฝ้า 25คน โดยก่อนการลอกหน้า 2 สัปดาห์ ให้ผู้ป่วยใช้ครีมกันแดด SPF 15 และ ทา 10 % glycolic acid lotion ในตอนกลางคืนเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นทำการลอกด้วย 50 % glycolic acid เดือนละครั้ง เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยทำ

การวัดผลที่ระยะเวลาต่าง ๆ โดยใช้ MASI (melasma area and severity index) รอยฝ้าดีขึ้นในการลอกครั้งแรก 24.4% ในผู้ป่วย 16 คน รอยฝ้าดีขึ้น 26% ในผู้ป่วย 6 คน ในการลอกครั้งที่ 2 และรอยฝ้าดีขึ้น 35.4 % ในผู้ป่วย 3 คน ในการลอกครั้งที่ 3 เมื่อทำ การวัดผลที่ระยะเวลา 3 เดือนโดยใช้ MASI พบฝ้าของผู้ป่วยดีขึ้น 21 คนหรือ 91 % ( $p < 0.01$ ) ส่วนอาการ แทรกซ้อนที่พบคือ รอยดำ (hyperpigmentation) ซึ่งพบบริเวณคิ้วในผู้ป่วย 1 ราย

จากการวิจัยนี้เป็นการวัดผลโดยไม่ได้มีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และการวัดผล คำนวณตัวเลขที่ได้จากการประเมินจากแพทย์ซึ่งค่อนข้างเป็นนามธรรม (subjective) อาจประเมินได้ไม่ตรงความเป็นจริง

ในปี ค.ศ. 2002 Rashmi Sarkar และคณะ (3) ได้ศึกษาในผู้ป่วยชาวอินเดียที่มีฝ้า 40 คน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน กลุ่มหนึ่งได้รับการลอกเป็นระยะด้วยกรดไกลโคลิกร่วมกับ modified Kligman's formula (hydroquinone 2%, tretinoin 0.05 %, 1 % hydrocortisone cream) อีกกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาด้วย modified Kligman's formula เพียงอย่างเดียวเป็นกลุ่มควบคุม ทำการวัดผลด้วย MASI ในสัปดาห์ที่ 12 และ 21 พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ MASI ในกลุ่มที่ทำการลอกด้วยกรดไกลโคลิกในสัปดาห์ที่ 12 และ 21 เป็น 45.89 % และ 79.99 % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) และพบการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 12 และ 21 เป็น 33.16 % และ 63.14% ( $p < 0.001$ ) พบว่ากลุ่มที่ได้รับการลอกด้วยกรดไกลโคลิก นั้นฝ้าดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ )

จากการวิจัยนี้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่ได้อยู่ในคนเดียวกัน เนื่องจากฝานั้นมีความแตกต่างกัน เจาะบุคคล จึงควรให้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมอยู่ในคนเดียวกันเพื่อลดอคติ (bias) การวิจัยนี้วัดผล เป็น MASI โดยได้ จากการคำนวณค่าที่ได้จากการประเมินโดยแพทย์ซึ่งเป็นนามธรรม (subjective) อาจ ประเมินได้ไม่ตรงตาม ความเป็นจริง และมีการให้ยาลดสีผิว (depigmenting agent) ในกลุ่มทดลอง และกลุ่ม ควบคุมทำให้ในการ แปรผลไม่สามารถ ทราบได้ว่าการที่ MASI ลดลงนั้นเกิดจาก ผลของกรดไกลโคลิกโดยตรง หรือเกิดจากผลของยา ลดสีผิว

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้เลือกใช้กรดแลคติกความเข้มข้นร้อยละ 50 ในการลอกฝ้า กรดแลคติกเป็น AHA เช่นเดียวกับกรดไกลโคลิกมีประสิทธิภาพในการลอกใกล้เคียงกันและมีความสะดวกในการจัดเตรียมสามารถเตรียมกรดแลคติก ได้จากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 1.3 คำถามของการวิจัย (Research Question)

ศึกษาประสิทธิภาพในการลอกหน้าด้วยกรดแลคติกความเข้มข้น ร้อยละ 50 เปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุม โดยประเมินค่าที่วัดได้จากเครื่องมือวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความเข้มของฝ้าบนใบหน้า

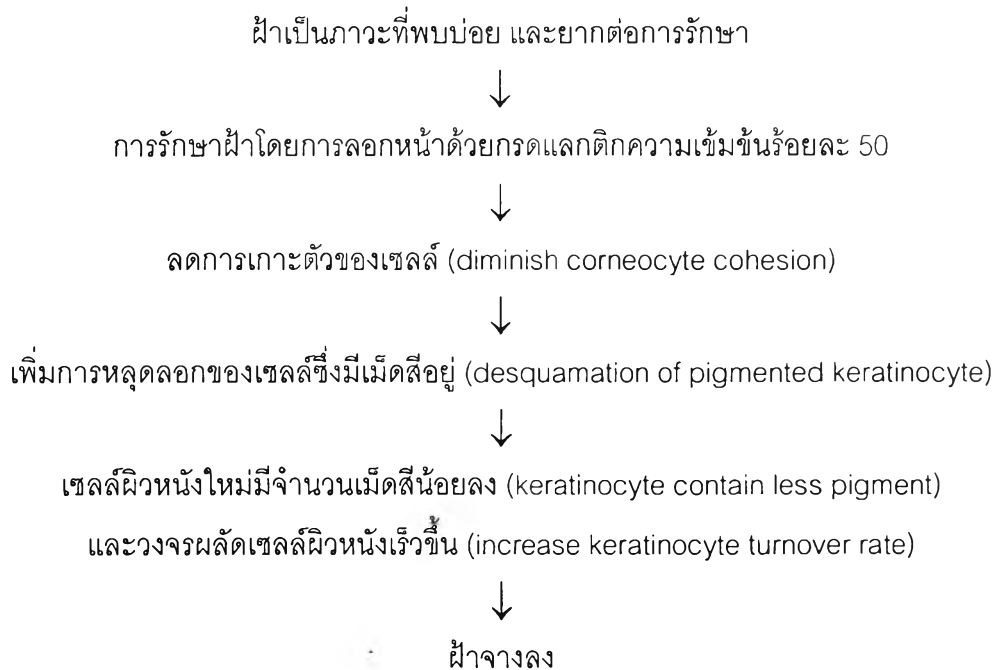
### 1.4 วัตถุประสงค์ในการวิจัย (Objective)

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลอกหน้าด้วยกรดแลคติกความเข้มข้น ร้อยละ 50 เปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุมในการรักษาฝ้า

### 1.5 สมมติฐาน (Hypothesis)

การลอกหน้าด้วยกรดแลคติกความเข้มข้นร้อยละ 50 มีประสิทธิภาพมากกว่ากลุ่มควบคุม

### 1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



### 1.7 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

1. ผู้วิจัยจะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยทุกรายก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยสามารถถอนจากการวิจัยได้ ถ้ามีผลข้างเคียงเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย
3. ในระหว่างการทำการวิจัยผู้ป่วยจะต้องไม่ใช้ยาตัวอื่น ๆ นอกจากยาที่ผู้วิจัยให้เท่านั้น

4. ในระหว่างการทำวิจัยผู้ป่วยจะต้องใช้โลชั่นกันแดด SPF15, chulasoap, ครีมหาให้ความชุ่มชื้น ชนิด hydrophilic base ซึ่งผลิตภัณฑ์เหล่านี้ผลิตจากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้บริเวณใบ หน้าทั้งสองด้าน ตลอดระยะเวลาการรักษา 6 เดือน

#### 1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

การวิจัยนี้ไม่ได้เป็นการวิจัยแบบ blind study เนื่องจากผู้ป่วยจะทราบว่าใบหน้าซีกใดถูกลอกด้วยกรดแลคติก

#### 1.9 คำสำคัญ (Key Words)

Melasma

Chemical peeling

Lactic acid

#### คำนิยามเชิงปฏิบัติการ (Operation definition)

1. Melasma หมายถึง ผื่นสีน้ำตาลอ่อน/เข้ม ขอบชัด บริเวณที่ถูกแสงแดดเช่น แก้ม จมูก หน้าผาก และ คาง

2. Lactic acid peel หมายถึง การใช้กรดแลคติกที่ระดับความเข้มข้นร้อยละ 50 ชุบด้วยสำลีทาบริเวณใบหน้าข้างใดข้างหนึ่ง ทิ้งไว้นานประมาณ 3 - 5 นาที แล้วล้างออกด้วยน้ำสะอาด

3. Chroma meter CR300 เป็นเครื่องมือที่สามารถใช้วัดตัวเลขที่สามารถใช้อ้างอิงถึงความเข้มของผิว ได้โดยตรง Chroma-meter CR-300 จะวัดสีสะท้อนจากพื้นผิว เครื่องมือประกอบด้วย หัว chroma meter ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8 mm. และทำมุม 0 องศากับพื้นผิว สามารถวัดพื้นผิวต่าง ๆ ได้อย่างแม่นยำในตัว เครื่องมีเครื่องกำเนิดแสง pulsed xenon arc lamp ซึ่งประกอบด้วยโฟโตเซลล์ที่ทำจากซิลิคอน โดยให้แสงตก กระทบลงบนพื้นผิวที่ต้องการวัด และประเมินค่าจากการเบี่ยงเบนของแสงสะท้อนกลับเข้าสู่ตัวเครื่อง ถ้าแสงตก กระทบบริเวณที่มีเม็ดสีมากแสงสะท้อนกลับจะน้อยลง คำนวณออกมาเป็นตัวเลขสามารถนำค่ามาอ้างอิงได้ อย่างแม่นยำ

#### 1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นผื่นบริเวณใบหน้าอีกวิธีหนึ่ง

### 1.11 อุปสรรคที่เกิดขึ้นในระหว่างที่ทำการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

(Obstacle and Strategies to Solve the Problem)

1. ในการศึกษาวิจัยนี้ต้องนัดผู้ป่วยมาทุก 2 สัปดาห์ ติดตามการรักษานาน 6 เดือน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ค่อนข้างนาน อาจทำให้มีผู้ป่วยขาดการรักษา แก้ไขโดยอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจ และติดตามผู้ป่วยให้กลับมารักษา

2. ในการวิจัยครั้งนี้ให้ใช้ยาเฉพาะที่แพทย์ให้เท่านั้น ห้ามผู้ป่วยใช้ยาทาฝ้าหรือซื้อยามาใช้เอง เนื่องจาก ยา อาจมีส่วนประกอบของยาลดสีผิวซึ่งมีผลต่อการวิจัยได้

### 1.12 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

การศึกษานี้มีการใช้กรดแลคติกความเข้มข้นร้อยละ 50 กรดแลคติกเป็นAHAชนิดหนึ่ง มีการศึกษา ในมนุษย์มาก่อนแล้วว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายใด ๆ นอกจากนี้มีอาการระคายเคืองบริเวณใบหน้า มี รอยแดง (erythema), รอยดำ (hyperpigmentation) หรืออาจมีภาวะไวต่อแสง

อาจมีปัญหาด้านจริยธรรมอยู่ตรงที่ซีกหน้าด้านหนึ่งของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการลอกนั้น ไม่มีมาตรฐาน มารักษาทำให้ผู้ป่วยขาดโอกาสในการรักษาบริเวณซีกหน้าด้านนั้น ซึ่งทางผู้วิจัยแก้ไขโดยเมื่อเสร็จสิ้นการ วิจัยถ้ากรดแลคติกช่วยลดสีผิว ผู้วิจัยจะลอกด้วยกรดแลคติกความเข้มข้นร้อยละ 50 บริเวณใบหน้าทั้งสอง ด้านต่อเนื่อง