

การศึกษาประสิทธิภาพของอิพิเตอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจลชนิดทาร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วน
ชนิดเข็มขนาดเล็ก ในการรักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง, การศึกษาแบบสุ่มแบบครึ่ง
หน้าเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor gel in combination with fractional radiofrequency microneedle in the treatment of mild to moderate atrophic acne scar, A randomized split-face clinical study



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาประสิทธิภาพของอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจล
ชนิดทา ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ใน
การรักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง,
การศึกษาแบบสุ่มแบบครึ่งหน้าเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
น.ส.นลินี ปิติพรชัย

โดย

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตพันธ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

----- คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

----- ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิตี สนับบุญ)

----- อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตพันธ์)

----- กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล)

----- กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวริพร ดิสดานุรัตน์)

นลินี ปิติพรชัย : การศึกษาประสิทธิภาพของอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจลชนิดทาร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในการรักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง, การศึกษาแบบสุ่มแบบครึ่งหน้าเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม. (The efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor gel in combination with fractional radiofrequency microneedle in the treatment of mild to moderate atrophic acne scar, A randomized split-face clinical study) อ. ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. พญ.มาริษา พงศ์พฤฒิพันธ์

ที่มา: คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้ในการฟื้นฟูผิวหยาบหรือริ้วรอย แต่ยังมีการศึกษาที่จำกัดในการรักษาหลุมสิว สำหรับยาทาอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจล มีส่วนประกอบคืออิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์ ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการส่งเสริมการหายของแผล

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทาอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในการรักษาหลุมสิวะระดับความรุนแรงเล็กน้อยจนถึงปานกลาง

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยที่เป็นหลุมสิวะบริเวณใบหน้าทั้งสองข้างได้รับการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็กหลังจากนั้นให้ทายาลงบนแก้มตามข้างที่ได้รับการสุ่ม โดยแก้มข้างหนึ่งจะได้รับการทาอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจล แก้มอีกข้างทาด้วยเจลควบคุม ทาติดต่อกัน วันละ 2 ครั้ง นาน 5 วัน และประเมินผลการรักษาโดยภาพรวมหลุมสิวะโดยแพทย์ ปริมาตรหลุมสิวะ ความขรุขระของผิว ความหนาของผิว วัด TEWL และค่าความแดง รวมถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นและความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลการศึกษา: จากผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 19 คน พบว่าข้างที่ทาด้วยอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจล มีค่าความแดงและความขรุขระของชั้นผิวลดลงกว่าข้างที่ทาเจลควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 1 อาทิตย์, 1 และ 3 เดือน หลังการรักษาครั้งสุดท้าย (p -value <0.001) และยังลดระยะเวลาการเกิดสะเก็ดและความแดงได้ดีกว่าข้างควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value =0.005) ส่วนภาพรวมหลุมสิวะ ปริมาตรหลุมสิวะ ความหนาชั้นผิว และค่าการระเหยของน้ำในชั้นผิว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างข้างที่ทาด้วยอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจล และข้างที่ทาเจลควบคุม ไม่มีรายงานผลข้างเคียงรุนแรงระหว่างการรักษา

สรุปผล: การทายาอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจลทันทีหลังการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาหลุมสิวะร่วมกับลดค่าความแดงและลดความขรุขระของผิวได้อย่างมีนัยสำคัญ และการทายาอิพิเดอรั่มอลโกโรทแพคเตอร์เจล ช่วยลดระยะเวลาการหายของแผลและความแดงได้อย่างมีนัยสำคัญ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270043230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD:

Nalinee Pitipornchai : The efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor gel in combination with fractional radiofrequency microneedle in the treatment of mild to moderate atrophic acne scar, A randomized split-face clinical study. Advisor: Asst. Prof. MARISA PONGPRUTTHIPAN, M.D.

Background: Fractional radiofrequency microneedle (FxrRF) is known as a non-ablative modality for treatment of skin laxity and facial rhytids but limited reports in acne scar treatment. Epidermal growth factor (EGF), macromolecular peptides, facilitate cell proliferation and migration in wound healing process.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of topical EGF in combination with FxrRF microneedle in the treatment of mild to moderate atrophic acne scars.

Methods: After subjects with atrophic acne scars were treated with FxrRF microneedle, the sides of face were randomly assigned to apply twice daily either with topical EGF gel or gel base control for five days. Biophysical measurements including acne scar volume, skin roughness, dermal thickness, TEWL and erythema index were performed. Clinical improvement outcomes and patient's satisfaction were recorded. Adverse events and recovery time were noted according to patient report.

Results: Nineteen subjects completed the study. EGF-treated sides statistically showed decrease in erythema index and skin roughness compared to control sides at every visit after FxrRF microneedle (p -value <0.001) and statistically showed decrease recovery time of thin scabs and erythema (p -value $=0.005$). However, there was no significant difference in other clinical outcomes between groups. No adverse events developed throughout study period.

Conclusion: Application of topical EGF immediately after FxrRF microneedle treatment is effective in the treatment of acne scar with reduction of erythema and skin roughness after treatment. Topical EGF shortened downtime and decreased severity of erythema at 1 week.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พดุมพันธ์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ทั้งนี้ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยวิพจน์ทุกท่าน ได้แก่ น.ส.กาญจนา ยุทธวิบูลย์ น.ส.กิตติมา เล็กลาด น.ส.เรืองรอง กลิ่นหอม น.ส.พรเทพินทร์ จำปาพันธ์ น.ส.พรพิชชา กิจเจริญชัย ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและกำลังใจตลอดมา

นลินี ปิติพรชัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมุติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	7
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	8
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	9
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	10
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	10

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	12
สิว และการเกิดหลุมสิว.....	12
การประเมินหลุมสิว	13
การรักษาหลุมสิว	14
Radiofrequency.....	16
Fractional radiofrequency ในการรักษาหลุมสิว	18
Fractional radiofrequency microneedle ในการรักษาหลุมสิว	19
กระบวนการหายของแผล (wound healing) ^{27,28}	22
Epidermal growth factor and wound healing	24
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	26
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	26
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	28
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	37
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	38
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	40
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	40
Investigator global assessment.....	42
Acne scar volume	47
Skin roughness	50
Dermal thickness.....	54
Erythema index.....	57
Transepidermal water loss.....	58
Patient global assessment	60

Adverse events	60
น้ำหนักเฉลี่ยของหลอดยา.....	62
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	64
อภิปรายผล	64
จุดแข็งของการวิจัย	69
ข้อจำกัดในการทำวิจัย	70
สรุปผล	71
ข้อเสนอแนะ	71
บรรณานุกรม	72
ภาคผนวก	76
ภาคผนวก ก.....	77
ภาคผนวก ข.....	79
ประวัติผู้เขียน	86

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 Definitions of acne scar subtypes [อ้างอิงจาก ⁵]	13
ตารางที่ 2 Grades and Examples of Post-acne Scarring [อ้างอิงจาก ¹⁶].....	14
ตารางที่ 3 Acne Scar Classification and treatment options [อ้างอิงจาก ¹⁴].....	15
ตารางที่ 4 แสดงชนิดของข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์.....	39
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ก่อนเข้าร่วมการวิจัย (กรณี 19 คน).....	41
ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ก่อนเข้าร่วมการวิจัย (กรณี 16 คน).....	42
ตารางที่ 7 แสดงจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการประเมิน Investigator global assessment โดยแพทย์ผิวหนัง 3 ราย.....	43
ตารางที่ 8 แสดงเกณฑ์การแปลผล Kappa statistic (อ้างอิงจาก ³⁴).....	44
ตารางที่ 9 แสดงค่า Acne scar volume ที่ baseline, 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย..	49
ตารางที่ 10 แสดงค่า skin roughness ที่ baseline, 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย	52
ตารางที่ 11 แสดงค่า dermal thickness ที่ baseline, 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย..	56
ตารางที่ 12 แสดงค่าความแดงของผิวที่ baseline และ 1 อาทิตย์หลังการรักษาครั้งแรก (n=19)...	57
ตารางที่ 13 แสดงค่า TEWL ที่ baseline และ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก (n=19).....	59
ตารางที่ 14 แสดงระยะเวลาการเกิดผลข้างเคียงหลังทำการรักษา	61
ตารางที่ 15 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของหลอดยา (กรัม) ก่อนใช้ หลังสิ้นสุดการวิจัย และปริมาณยาที่ใช้ไป (n=19).....	62

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงลักษณะ Fitzpatrick skin phototype	7
รูปภาพที่ 2 แสดงผลพยาธิวิทยา (A-C) ก่อนรับการรักษา, (D-F) ระยะเวลา 3 เดือนหลังการรักษา	19
รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกของเครื่อง fractional bipolar radiofrequency microneedle แบบหัวเข็ม	20
รูปภาพที่ 4 แสดงเครื่องมือ Visia®.....	29
รูปภาพที่ 5 แสดงเครื่องมือ Antera 3D™	29
รูปภาพที่ 6 แสดงเครื่องมือ Multiprobe system Cutometer® dual MPA580	30
รูปภาพที่ 7 แสดงเครื่องมือ DermaLab™ skin ultrasound	30
รูปภาพที่ 8 แสดงเครื่องมือ Chromameter (Minolta™).....	31
รูปภาพที่ 9 แสดงตำแหน่งที่ทำการวางเครื่องมือ (reference point)	32
รูปภาพที่ 10 แสดงตำแหน่งที่ทำการวัดค่าผิว (reference point).....	32
รูปภาพที่ 11 แสดงหลอดยา topical EGF gel และ gel base formula	34
รูปภาพที่ 12 แสดงแผนภาพการดำเนินงานวิจัยโดยสังเขป	37
รูปภาพที่ 13 แสดงรูปถ่ายใบหน้าซีกขวาผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ตามลำดับ	45
รูปภาพที่ 14 แสดงรูปถ่ายใบหน้าซีกซ้ายผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ตามลำดับ.....	45
รูปภาพที่ 15 แสดงรูปถ่ายใบหน้าซีกขวาผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 12 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ตามลำดับ	46
รูปภาพที่ 16 แสดงรูปถ่ายใบหน้าซีกขวาผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 12 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ตามลำดับ.....	46

รูปภาพที่ 17 แสดงรูปปริมาตรหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	47
รูปภาพที่ 18 แสดงรูปปริมาตรหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	47
รูปภาพที่ 19 แสดงรูปปริมาตรหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	48
รูปภาพที่ 20 แสดงรูปความขรุขระของผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	51
รูปภาพที่ 21 แสดงรูปความขรุขระของผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	51
รูปภาพที่ 22 แสดงรูปความขรุขระของผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	51
รูปภาพที่ 23 แสดงรูปความหนาของชั้นผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 13 ที่ baseline ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	54
รูปภาพที่ 24 แสดงรูปความหนาของชั้นผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 13 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	54
รูปภาพที่ 25 แสดงรูปความหนาของชั้นผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 13 ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ	55

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

สิว (acne vulgaris) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของต่อมไขมัน และรูขุมขน (pilosebaceous unit) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้ประมาณ 80-90% ทั้งในวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ ในส่วนของรอยแผลเป็นสิว (acne scar) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยภายหลังจากการหายอักเสบของสิว ซึ่งส่งผลกระทบต่อความสวยงาม ความมั่นใจ และการเข้าสังคมของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก^{1,2} รอยแผลเป็นสิว สามารถเกิดได้หลายรูปแบบ เช่น หลุมสิว (atrophic acne scar) รอยแผลเป็นแบบนูน (hypertrophic acne scar) หรือแบบแผลเป็นนูน (keloidal scar) ซึ่งร้อยละ 80% พบเป็นชนิดหลุมสิว³

สำหรับหลุมสิว เกิดจากการทำลายของเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสตินในชั้นหนังแท้ส่วนบน (upper dermis) จากกระบวนการอักเสบของสิว⁴ หลุมสิวมียหลายลักษณะคือ หลุมสิบบนหลุมลึก (icepick scar), หลุมสิบบนขอบตัด (boxcar scar) และหลุมสิบบนขอบม้วน (rolling scar) ดังนั้นการรักษาหลุมสิว ส่วนหนึ่งจึงมุ่งเน้นไปในทางการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ (neocollagenesis) เพื่อให้หลุมสิวดื้นขึ้น

ในปัจจุบันมีการรักษาหลายชนิดที่ทำให้หลุมสิวมียขนาดเล็กกลวงหรือตื้นขึ้นได้ เช่น การแต้มหลุมสิวด้วยกรด โดยใช้ alpha hydroxy acid, trichloroacetic acid, การใช้เข็มตัดพังผืดใต้หลุมสิว (subcision), การฉีดสารเติมเต็มเช่นกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid filler) เข้าไปได้หลุมสิว, การผ่าตัดเอาหลุมสิวออก (excision) หรือการใช้เลเซอร์ ซึ่งมีทั้งแบบเป็นสะเก็ด (ablative laser) กับชนิดไม่เป็นสะเก็ด (non-ablative laser) ซึ่งการรักษาแต่ละวิธีเหมาะสมกับหลุมสิวแต่ละแบบไม่เหมือนกัน และมีผลข้างเคียงและระยะเวลาพักฟื้นหลังการรักษาที่แตกต่างกันไป^{3,5}

กรณีหลุมสิวระดับปานกลางถึงรุนแรง นิยมใช้ ablative laser ในการรักษา ซึ่งกลุ่มเลเซอร์นี้ จะเป็นการทำลายในส่วน of ชั้นผิวด้านนอก (epidermis) และกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนขึ้นมาใหม่ ผ่านกระบวนการหายของแผล (wound healing)⁶ แต่ผู้ป่วยจะมีสะเก็ดชัดเจน ต้องใช้ระยะเวลาพัก

ฟื้นนาน (downtime) ประมาณ 2 อาทิตย์ และเกิดผลข้างเคียง เช่นรอยต่างดำหรือรอยขาวหลังจากสะเก็ดหลุด (post-inflammatory hyperpigmentation or hypopigmentation) ได้บ่อย และเพื่อผลการรักษาที่ดี ควรทำการรักษาต่อเนื่อง ซึ่งมีค่าใช้จ่ายที่สูง

สำหรับการรักษาโดยใช้คลื่นวิทยุ (radiofrequency) คือการใช้คลื่นพลังงานวิทยุ ซึ่งออกจากหัวขั้ว electrode ปลอยลงไปในชั้นผิว เมื่อพลังงานนี้กระทบกับชั้นผิว ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนที่ของกระแสประจุภายในชั้นผิวตาม tissue resistance เกิดเป็นพลังงานความร้อน ซึ่งอุณหภูมิประมาณ 65-75°C เป็นระดับความร้อนที่ทำให้คอลลาเจนในชั้นผิวเกิดการหดตัว (collagen contraction) และกระตุ้นให้เกิดการสร้างคอลลาเจนใหม่ (neocollagenesis)⁷ ปัจจุบัน radiofrequency มีชนิดขั้ว electrode ทั้งชนิดขั้วเดียว (monopolar, unipolar) สองขั้ว (bipolar) และแบบแบ่งส่วน (fractional) และมีทั้งแบบมีแผล (ablative) และแบบไม่มีแผล (non-ablative) นิยมใช้ในการปรับปรุงคุณภาพผิว รักษา ริ้วรอย ลดเซลลูไลท์ และสามารถนำมารักษาหลุมสิวได้⁸

ในแง่ของการรักษาหลุมสิว คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดหัวเข็มขนาดเล็ก (fractional radiofrequency microneedle) คลื่นวิทยุจะส่งผ่านพลังงานผ่านปลายหัวเข็มลงไปยังชั้นผิว หากใช้หัวเข็มชนิดมีฉนวนหุ้ม (insulated pins) จะทำให้เกิด micro-ablation เป็นรูขนาดเล็ก และ micro-coagulation zone ในตำแหน่งปลายเข็ม ส่วนผิวหนังข้างเคียง จะเป็น healing reservoir ในกลไกการซ่อมแซมบาดแผล⁹ ผลข้างเคียงหลังทำอาจเกิดอาการบวมแดง ตกสะเก็ดเพียงเล็กน้อย และระยะเวลาฟื้นตัว (downtime) น้อยกว่าเลเซอร์แบบเป็นสะเก็ด (7-10 วัน) และเนื่องจากคลื่นวิทยุไม่มีเป้าหมาย (target) จำเพาะชัดเจนในชั้นผิว (chromophore) เช่น melanin pigment ซึ่งจำเป็นในการรักษาด้วยเลเซอร์ ทำให้การใช้คลื่นวิทยุมีความปลอดภัยในการรักษาผู้ที่มีผิวคล้ำ⁷ จึงเป็นเครื่องมือที่ได้รับความนิยมมากขึ้น

อีพีเดอรัล โกรทแฟคเตอร์ (epidermal growth factor) เป็นปัจจัยสำคัญในกระบวนการหายของแผล (wound healing) โดยเป็น macromolecular peptides ที่สร้างจาก platelets, macrophages และ fibroblasts ทำให้เกิดการ proliferation, migration, differentiation ของ keratinocyte นอกจากนี้ยังกระตุ้น fibroblasts proliferations ให้สร้าง collagen เพิ่มขึ้นในชั้น dermis¹⁰ มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี (hydrophilic) ในปัจจุบัน มีการผลิตยาทาอีพีเดอรัล โกรทแฟคเตอร์ มีทั้งแบบเจลและครีม ซึ่งส่วนใหญ่นำมาใช้ทาแผลสด หรือแผลเรื้อรังเช่น chronic

venous ulcer, diabetic wound เพื่อช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นจากกระบวนการที่กล่าวมาข้างต้น¹¹ แต่ในการศึกษาประสิทธิภาพยาหาดังกล่าวในการประยุกต์ใช้กับการรักษาหลุมสิว ยังมีจำกัด

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาว่า การทำอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลชนิดทา ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในแง่ของ drug delivery (ให้ยาทาซึมผ่านตามรูแผลหลังทำคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก) สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาหลุมสิवरดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ในกลุ่มประชากรอาสาสมัครคนไทยที่มีระดับสีผิวโดยอิงจากการตอบสนองของผิวเมื่อโดนแสงแดด ทั้งการไหม้แดดและความคล้ำ (Fitzpatrick's skin phototype) ระดับ 3-5 ซึ่งเป็นสีผิวที่พบโดยส่วนมากในชาวไทยได้หรือไม่

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary question)

การทำอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในการรักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถทำให้หลุมสิวโดยภาพรวมจากการประเมินด้วยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ดีขึ้นได้มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

- การทำอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก สามารถลดปริมาตร (volume), ลดความขรุขระของผิว (skin roughness), เพิ่มความหนาของผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermal thickness)
- การทำอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก สามารถลดความแดงภายหลังการทำการรักษา (erythema index) และลดการระเหยของน้ำในผิว (trans-epidermal water loss) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว ทั้งก่อนและ 1 อาทิตย์หลังการรักษาครั้งสุดท้าย
- ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากการรักษาด้วยการทำอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก เช่น erythema, swelling, pain, irritation, scabbing, oozing, post-inflammatory hyperpigmentation or hypopigmentation

(PIH), scar formation และ allergic reaction ว่าเกิดผลใดกับผู้ป่วยบ้าง และระยะเวลาที่เกิดมากน้อยเพียงใดเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว

- ความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาด้วยการทำอิพิเตอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก มากน้อยเพียงใดเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการทำอิพิเตอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก จำนวน 3 ครั้ง ในการรักษาหลุมสิวชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียวที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้ายโดยการประเมินจากภาพถ่ายก่อนและหลังรับการรักษาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ราย
- เพื่อศึกษาว่าการรักษาด้วยการทำอิพิเตอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก มีผลต่อปริมาตรหลุมสิว, ความขรุขระของผิว, ความหนาของผิวหนังชั้นหนังแท้ ความแดงภายหลังการทำการรักษา และการระเหยของน้ำในผิวอย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว
- เพื่อทราบผลข้างเคียง และความพึงพอใจที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการรักษาด้วยการทำอิพิเตอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว

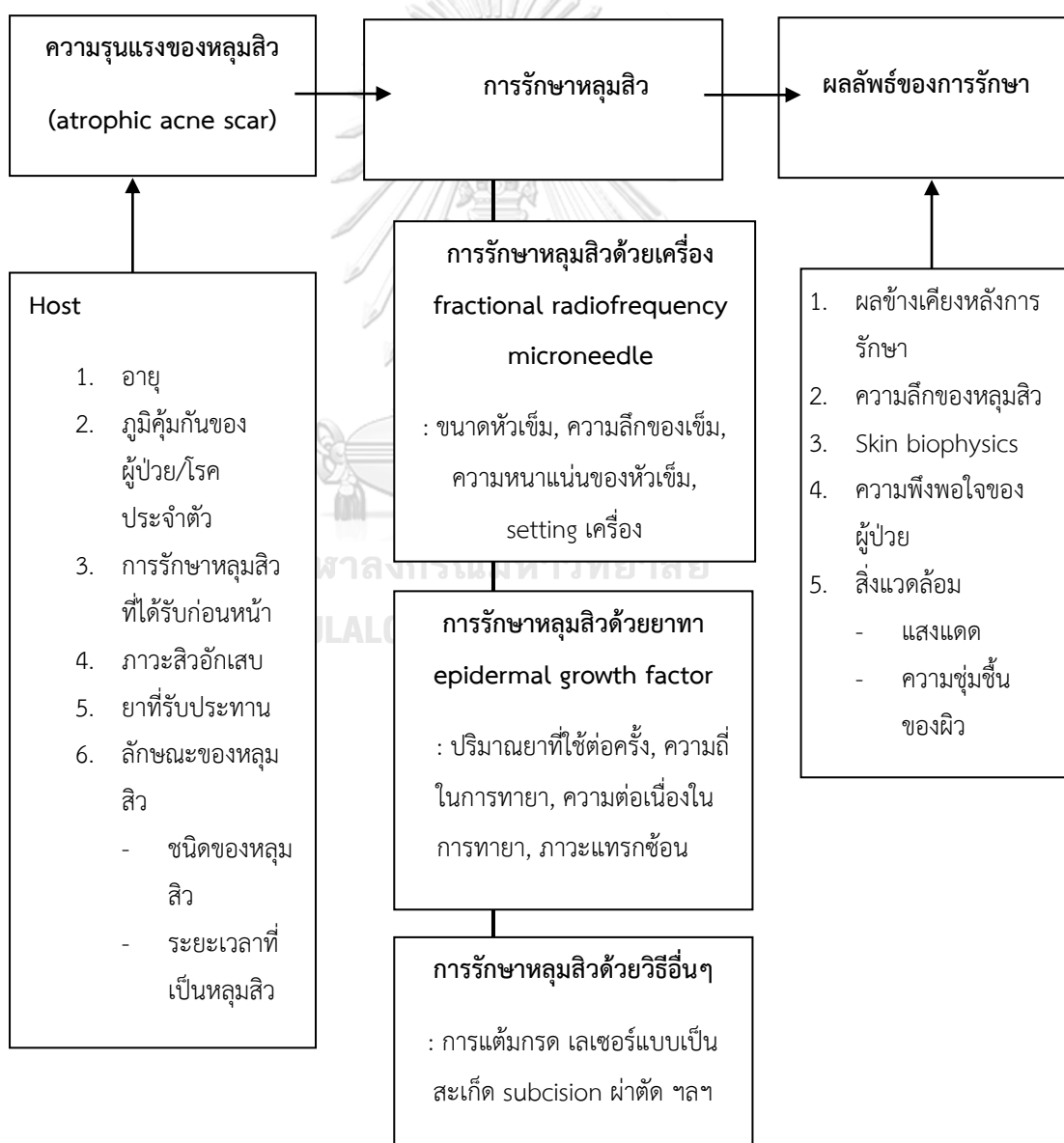
1.4 สมมุติฐาน

- H0: การทำอิพิเตอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในการรักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง จำนวน 3 ครั้ง แต่แต่ละครั้งห่างกัน 1 เดือน *ไม่มีความแตกต่างกัน* โดยการวัดจากภาพถ่ายดิจิทัลและการประเมินภาพรวมหลุมสิวโดยใช้ global assessment score จากแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ที่ก่อนและ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว (ค่า $p > 0.05$)

- Ha: การทำอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจลงร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็กในการรักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครึ่งห่างกัน 1 เดือน มีความแตกต่างกัน โดยการวัดจากภาพถ่ายดิจิทัลและการประเมินภาพรวมหลุมสิวโดยใช้ global assessment score จากแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ที่ก่อนและ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้คลื่นวิทยุเพียงอย่างเดียว (ค่า $p < 0.05$)

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

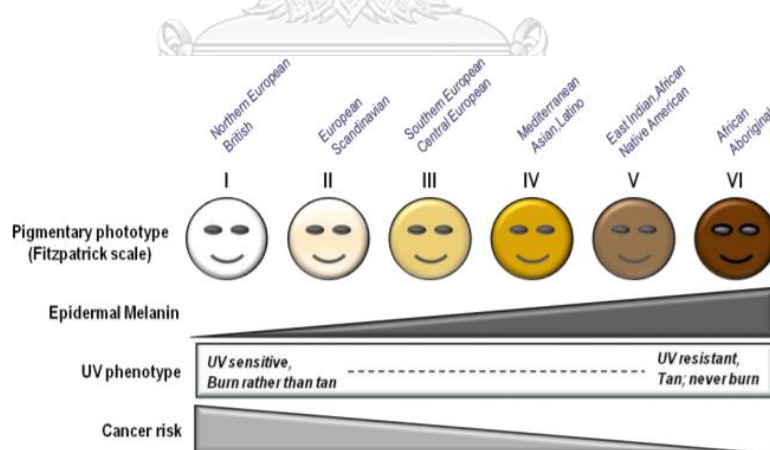
- ผลการรักษาหลุมสิวด้วยการทำอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลดร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ไม่ขึ้นกับเพศหญิงหรือชาย, ชนิดของหลุมสิว หรือระยะเวลาของการเป็นหลุมสิว
- ในระหว่างการทำวิจัย หลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยจะมีระดับความรุนแรงไม่เพิ่มมากขึ้น

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. Atrophic acne scar คือรอยแผลเป็นสิวที่เกิดจากการทำลายของคอลลาเจนและเส้นใยอีลาสตินในชั้นหนังแท้ ร่วมกับการเกิดพังผืด สามารถพบได้หลายรูปแบบ ได้แก่
 - หลุมสิวแบบหลุมลึก (ice-pick scar) คือหลุมสิวมี่ลักษณะแคบและลึกลงในแนวตั้ง คล้ายทรงกรวย โดยด้านบนจะกว้างไม่เกิน 2 mm ตรงกลางและด้านล่างจะแคบลง เป็น epithelial tracts ไปยังชั้น deep dermis หรือ subcutaneous tissue
 - หลุมสิวแบบขอบตัด (boxcar scar) คือหลุมสิวมี่ขอบชัด เป็นทรงเดียวกันทั้งด้านบนและด้านล่างหลุมสิว มีลักษณะกลมหรือรี มีความกว้างมากกว่าและด้านล่างจะไม่แคบลงเหมือนหลุมสิวชนิดอื่นๆ มีทั้งแบบตื้น (ลึก 0.1–0.5 mm), แบบลึก (ลึก ≥ 0.5 mm)
 - หลุมสิวแบบขอบม้วน (rolling scar) คือหลุมสิวเกิดจากมีพังผืดยึดในชั้น dermis หรือ subcutis จึงดึงผิวหนังด้านบนให้เป็นขอบม้วนคล้ายแอ่งเว้า โดยด้านบนมีความกว้างประมาณ 4-5 mm.
2. Fractional radiofrequency microneedle คือเครื่องที่ปล่อยคลื่นพลังงานวิทยุแบบแบ่งส่วนมาตามเข็มเข้าชั้นหนังแท้โดยตรง เกิดเป็นพลังงานความร้อน กระตุ้นชั้นผิวให้เกิดการสร้างคอลลาเจน ซึ่งในการศึกษานี้ จะใช้เครื่องปล่อยพลังงานคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก Fractora® (Inmode MD Ltd., California, USA) สำหรับการตั้งพลังงานของเครื่องปล่อยพลังงานคลื่นวิทยุเป็นส่วนแบบหัวเข็ม จะใช้ insulated pins แบบ 60 pins/cm² ขนาดเข็ม 600 ไมครอน ตั้งพลังงานแบบ single pulse mode ในผู้ป่วยสีผิว Fitzpatrick skin type 3-4 RF energy level 20±5 mJ/cm² ในผู้ป่วยสีผิว

Fitzpatrick skin type 5 RF energy level $15 \pm 5 \text{ mJ/cm}^2$ (ในผู้ป่วยบางรายจะมีการปรับพลังงานเพิ่มหรือลดไม่เกิน 5 จูล เพื่อลดโอกาสการเกิดรอยต่างตำหลังรักษา) ทำจำนวน 3 sessions session ละ 2 passes แต่ละ session ห่างกันครั้งละ 1 เดือน

3. Recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) คืออนุพันธ์ peptides ที่เป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการ wound healing และมีส่วนช่วยกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน โดยในการศึกษานี้ จะใช้ topical rhEGF gel ยี่ห้อ Regen-D 150TM ความเข้มข้น 150 mcg/g, Bharat Biotech International Ltd., Hyderabad, India ประกอบด้วย single-peptide chain ที่ประกอบด้วย 53 amino acids น้ำหนักโมเลกุล = 6.2 kDa มี gel base เป็น mannitol และ glycerol นำเข้าโดยบริษัท ไบโอจีนีเทค จำกัด และได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุแผนปัจจุบัน ในการรักษาแผลกดทับหรือแผลเรื้อรังกับองค์การอาหารและยา ประเทศไทย
4. Fitzpatrick skin phototype เป็นระดับสีผิวมาตรฐาน พิจารณาจากระดับของ melanin และ UV phenotype แบ่งออกได้เป็น 6 กลุ่ม ตั้งแต่ผิวขาวสุด (Type I) จนถึงผิวคล้ำสุด (type VI) ซึ่งสีผิวคนไทย จะอยู่ในช่วง III – V ตามรูปภาพที่ 1 (อ้างอิงจาก¹²)



รูปภาพที่ 1 แสดงลักษณะ Fitzpatrick skin phototype

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) แบบ randomized, control split-face clinical study

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยทำการซักประวัติ บันทึกข้อมูลพื้นฐานในแบบสอบถาม และประเมินระดับความรุนแรงของหลุมสิว รวมถึงการซักประวัติโรคประจำตัวหรือภาวะอื่นๆ เพื่อคัดกรองว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัยหรือไม่ หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือก จะได้รับการพูดคุยให้ความรู้และทำความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาหลุมสิวด้วยการทาอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก รวมถึงผลข้างเคียงหลังการรักษาที่พบได้ หลังจากนั้นจะลงบันทึกข้อมูลพื้นฐานก่อนการทำวิจัย

ต่อมา ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยล้างหน้าด้วยน้ำเปล่า และซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิท และทำการบันทึกภาพถ่ายสองมิติ 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia[®], ทำการวัดปริมาตรหลุมสิว และความขรุขระของผิว ด้วยเครื่อง Antera 3D[™] ที่แก้มทั้งสองข้าง, ทำการวัดความหนาของชั้นหนังแท้ด้วยเครื่อง DermaLab[™] skin ultrasound และทำการวัดค่าการระเหยของน้ำในชั้นผิว (trans-epidermal water loss) ด้วยเครื่อง Multiprobe system Cutometer[®] dual MPA580 โดยใช้ Tewameter[®] probe ในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิในช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60%

หลังเก็บข้อมูลแล้ว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการทายาชา EMLA[®] (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%; Karlsgoga, Sweden) ที่แก้มทั้งสองข้าง และปิดฟิล์มใสทิ้งไว้เป็นระยะเวลา 45-60 นาที ต่อด้วยการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก Fractora[®] (Inmode MD Ltd., California, USA) สำหรับการตั้งพลังงานของเครื่องปล่อยพลังงานคลื่นวิทยุเป็นส่วนแบบหัวเข็มจะใช้ insulated pins แบบ 60 pins/cm² ขนาดเข็ม 600 ไมครอน ตั้งพลังงานแบบ single pulse mode RF energy level 15-20 mJ/cm² ทั้งใบหน้า 2 ฝั่ง ทั้งหมด 2 passes และทำการรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 1 เดือน

หลังจากทำการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก จะทำการวัดค่าความแดงของผิวด้วย chromameter (Minolta[™]) ที่แก้มทั้งสองข้างของผู้ป่วย ในตำแหน่งจุดอ้างอิง และจะได้รับการทายาลงบนใบหน้าทันทีตามข้างที่ได้รับการสุ่ม โดยใบหน้าข้างหนึ่งจะได้รับการทา topical rhEGF gel ยี่ห้อ Regen-D 150[™] (Bharat Biotech International Ltd., Hyderabad, India) และอีกข้างทาด้วยเจลควบคุมที่มีส่วนผสมของ mannitol และ glycerol ซึ่งผลิตจากฝ่ายเภสัชกรรม

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และจะมอบหมายให้ทายา ติดต่อกันทุกวันวันละ 2 ครั้ง ให้ครบ 10 ครั้ง (นาน 5 วัน) ในระหว่างนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถทาครีมกันแดดที่จัดเตรียมไว้ให้ บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง ให้ทั่ว วันละ 1 ครั้งตอนเช้า รวมถึงครีมชุ่มชื้น และไม่อนุญาตให้ทายานอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้ จัดเตรียมไว้ให้ หรือรักษาหลุมสิวด้วยวิธีอื่นเพิ่มเติม

หลังจากการรักษาใน 1 อาทิตย์หลังทำการรักษาครั้งแรก ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการบันทึกค่า ความแดงของผิวหนัง ด้วยเครื่อง chromameter (Minolta™) และค่าการระเหยของน้ำในชั้นผิว ด้วยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 โดยใช้ Tewameter® probe และ สอบถามผลข้างเคียงหลังรับการรักษา

ที่ 1 และ 3 เดือน หลังการรักษาครั้งสุดท้าย แพทย์ผู้วิจัยจะทำการบันทึกภาพถ่าย 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia®, ทำการวัดปริมาตร หลุมสิว และความขรุขระของผิวด้วยเครื่อง Antera 3D™ ที่แก้มทั้งสองข้าง และทำการวัดความหนา ของชั้นหนังแท้ด้วยเครื่อง DermaLab™ skin ultrasound และทำการประเมินผลการรักษาจาก แพทย์และความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วน และมีอิสระในการตัดสินใจในการ ยินยอมเข้าร่วมวิจัย

หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วม วิจัยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบาย วัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามจากการที่เข้าร่วมวิจัย อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเสียโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอื่นๆ แต่ผู้ดำเนินการวิจัยเชื่อว่ การศึกษานี้ไม่ได้ส่งผลต่อการเพิ่มความรุนแรงของหลุมสิวอย่างมีนัยสำคัญ และไม่ก่อให้เกิดอันตราย

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการปกปิดข้อมูลเกี่ยวกับตนเอง โดยไม่ระบุชื่อผู้เข้าร่วมวิจัย (identification) ในทุกขั้นตอนของการวิจัย และการเปิดเผยกับผู้ที่ต้องการข้อมูล เช่น แพทย์ พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์อื่นๆ ผู้มีอำนาจตามกฎหมาย หรือนักวิจัยอื่น จะทำได้ต่อเมื่อได้รับ อนุญาตจากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายก่อน

หลักความยุติธรรม (Justice)

การวิจัยนี้รวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีปัญหาหลุมสิวชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยมีเกณฑ์ การคัดเลือกและคัดออกชัดเจน โดยเกณฑ์การคัดเลือกหลักเป็นไปตามหลักความปลอดภัยสำหรับผู้ เข้าร่วมวิจัย โดยไม่ได้คำนึงถึงเพศ เชื้อชาติ ศาสนา หรือ เศรษฐฐานะ

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

- ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมีลักษณะหลุมสิวเป็นแบบขอบตัด (boxcar) หรือแบบหลุมลึก (icepick) จำนวนมาก ซึ่งเป็นหลุมสิวชนิดที่รักษายากที่สุด การรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่ง ส่วนชนิดเข้มขนาดเล็ก อาจทำให้ผลการรักษาโดยรวมไม่ดี
- ยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์และเจลควบคุม อาจมีลักษณะบรรจุภัณฑ์ที่ไม่เหมือนกัน ทั้งหมด และขณะที่ใช้ยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจรู้สึกแสบผิวได้ใน บางราย อาจทำให้เกิดข้อจำกัดในการ blind เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ทำวิจัยอาจทราบ ได้จากปฏิกิริยาของยาทา

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ทำให้ทราบประสิทธิภาพของยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่ง ส่วนชนิดเข้มขนาดเล็กในการหลุมสิวระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ซึ่งหากการรักษามีประสิทธิภาพดี อย่างมีนัยสำคัญและเกิดผลข้างเคียงน้อย อาจสามารถเป็นหนทางการรักษาหลุมสิวที่น่าสนใจอีกทาง หนึ่งได้

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

- การวิจัยนี้ เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยต้องมารับการรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง และมีการตรวจติดตาม ที่ 1 อาทิตย์หลังการรักษาครั้งแรก, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาครั้งสุดท้าย อาจจะ

มีผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายไม่สะดวกมาตามนัด ทำให้การรักษาและการตรวจติดตามอาจไม่
เป็นไปตามที่วางแผนไว้ได้ครบทุกคน การแก้ไขคือ โทรศัพท์สอบถามอาการ และอาจมีการ
ยืดหยุ่นเวลานัดตรวจติดตาม คือนัดภายในช่วงเวลาสั้นลงหรือนานขึ้นไม่เกิน 2 อาทิตย์จาก
นัดเดิมตามที่คุณเข้าร่วมวิจัยสะดวก

- การรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายอาจรู้สึกเจ็บ
และยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ อาจทาแล้วรู้สึกแสบคันในบางราย ซึ่งทำให้ไม่พอใจ
ในการรักษา และหยุดการรักษาในครั้งถัดไปได้ การแก้ไขอาจทำได้โดยขณะทำการรักษาด้วย
คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก จะใช้การพ่นเย็น (cooling) เพื่อเพิ่มความสบายผิว
และโทรศัพท์สอบถามผลการรักษาเป็นระยะ พร้อมทั้งชี้แจงรายละเอียด และแสดงความเอา
ใจใส่ในปัญหาที่อาจจะเกิดขึ้นได้ระหว่างการทำวิจัย
- ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจทงายไม่ได้ปริมาณที่กำหนดไว้ในระเบียบวิธีวิจัย แก้ไขโดยในการตรวจ
ติดตามแต่ละครั้ง จะขอความร่วมมือผู้เข้าร่วมวิจัยนำหลอดยาทามาด้วย ซึ่งจะมีการชั่ง
น้ำหนักหลอดยาทาของผู้เข้าร่วมวิจัยว่าเหมาะสมหรือไม่
- ภายหลังกการรักษา ใบหน้า 2 ข้างของผู้เข้าร่วมวิจัยอาจมีความแตกต่างกันได้ หากผล
การศึกษาพบว่ามีความแตกต่างกันของใบหน้าทั้งสองฝั่งหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ
ใบหน้าฝั่งที่เป็นกลุ่มควบคุมจะได้รับการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก
ร่วมกับการทายาทาอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจลเช่นเดียวกัน

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

สิว และการเกิดหลุมสิว





สิว (acne vulgaris) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของต่อมไขมันและรูขุมขน (pilosebaceous unit) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้ประมาณ 80-90% ทั้งในวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ ซึ่งกลไกการเกิดสิว ประกอบด้วย 4 กลไกหลักคือ เกิดจากการอักเสบ (inflammation), การสร้างไขมันจากต่อมไขมันที่มากขึ้น (hyperseborrhoea), การอุดตันของรูขุมขน (abnormal follicular keratinization) และสุดท้ายจากเชื้อ *Cutibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes* proliferation) ซึ่งการมีเชื้อ *Cutibacterium acnes* ร่วมกับภาวะ hypoxia จากการอุดตันของรูขุมขน ทำให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines กระตุ้น host immune system เกิดสิวมตามมาได้⁴

ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังจากกระบวนการอักเสบของสิว คือรอยแผลเป็นสิว (acne scar) ซึ่งสามารถเกิดได้หลายรูปแบบ เช่น หลุมสิว (atrophic acne scar) รอยแผลเป็นแบบนูน (hypertrophic acne scar) หรือแบบแผลเป็นนูน (keloidal scar)¹⁻³ โดยร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยแผลเป็นจากสิวนั้นเป็นแผลเป็นชนิดหลุมสิว ซึ่งส่งผลกระทบต่อความสวยงาม ความมั่นใจ และการเข้าสังคมของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก^{13,14}

สำหรับหลุมสิว มีการศึกษากลไกการเกิดหลุมสิว (pathogenesis) โดยพบว่ากระบวนการอักเสบของสิว จะกระตุ้น innate และ adaptive immune response จาก Th1 และ Th17 ทำให้เกิดการหลั่ง proinflammatory cytokines หลายชนิด เช่น IL-2, IL-6, IL-1 α , IL-1 β และมีการลดลงของ anti-inflammatory cytokines เช่น IL-10 ส่งผลให้เกิดการหลั่งเอนไซม์ elastase, matrix metalloproteinase (MMP) ทำลายเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสตินมากขึ้น นอกจากนี้ TGF- β 1 signaling pathway ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิด fibroblast proliferation สร้าง extracellular matrix (ECM) เกิดความผิดปกติ ทำให้การสร้าง ECM ใหม่ ไม่เท่ากันกับการถูกทำลายไป จึงเกิดเป็นหลุมสิวขึ้น⁴

เป็นที่น่าสนใจว่า ผู้ที่เป็นสิว ไม่ได้เกิดหลุมสิวตามมาทุกราย แต่กรณีมีปัจจัยเสี่ยง เช่น เป็นสิวนิทรุนแรง มีระยะเวลาการเป็นสิวนาน หรือเป็นสิวเรื้อรัง จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลุมสิวได้มากขึ้น ดังนั้นการรักษาหลุมสิว จึงมุ่งเน้นไปในทางการป้องกันการเกิดสิวใหม่ การรักษาสิวตั้งแต่ระยะแรก และการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ (neocollagenesis) เพื่อให้หลุมสิวดื้นขึ้น^{5,15}

สำหรับหลุมสิว สามารถพบได้หลายรูปแบบ เช่น หลุมสิวแบบหลุมลึก (icepick scar), หลุมสิวแบบขอบตัด (boxcar scar) และหลุมสิวแบบขอบม้วน (rolling scar)^{5,14} ซึ่งหลุมสิวที่กล่าวมาแต่ละชนิด มีลักษณะดังอธิบายในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Definitions of acne scar subtypes [อ้างอิงจาก ⁵]		
Icepick	หลุมสิวมี่ลักษณะแคบและลึกลงในแนวตั้ง คล้ายทรงกรวย โดยด้านบนจะกว้างไม่เกิน 2 mm ตรงกลางและด้านล่างจะแคบลง เป็น epithelial tracts ไปยังชั้น deep dermis หรือ subcutaneous tissue	
Rolling	หลุมสิวเกิดจากมีพังผืดยึดในชั้น dermis หรือ subcutis จึงดึงผิวหนังด้านบนให้เป็นขอบม้วนคล้ายแอ่งเว้า โดยด้านบนมีความกว้างประมาณ 4-5 mm.	
Boxcar	หลุมสิวที่มีขอบชัด เป็นทรงเดียวกันทั้งด้านบนและด้านล่างหลุมสิวมี่ลักษณะกลมหรือรี มีความกว้างมากกว่าและด้านล่างจะไม่แคบลงเหมือนหลุมสิวชนิดอื่นๆ <ul style="list-style-type: none"> ● แบบตื้น (ความลึก 0.1–0.5 mm) ● แบบลึก (ความลึก ≥ 0.5 mm) 	 

การประเมินหลุมสิว

การประเมินความรุนแรงของรอยแผลเป็นจากสิว สามารถใช้แบบประเมินความรุนแรงรอยแผลเป็นสิวเชิงคุณภาพของกู๊ดแมนและบารอน (Goodman & Baron's acne scar qualitative grading system) ซึ่งส่วนใหญ่นำมาใช้ในการวิจัย โดยแบ่งได้ตามตารางที่ 2 ดังนี้

ตารางที่ 2 Grades and Examples of Post-acne Scarring [อ้างอิงจาก ¹⁶]			
Grade	Level of disease	Characteristics	Examples of scars
1	Macular disease	Erythematous, hyper- or hypopigmented flat marks	Erythematous, hyper or hypopigmented flat marks
2	Mild disease	Mild atrophy or hypertrophy มองเห็นไม่ชัดในระยะ 50 เซนติเมตรขึ้นไป สามารถปกปิดได้โดยใช้เครื่องสำอางหรือแสงเงา	Mild rolling scar
3	Moderate disease	Moderate atrophic or hypertrophic scarring มองเห็นชัดในระยะ 50 เซนติเมตรขึ้นไป สามารถปกปิดโดยใช้เครื่องสำอางหรือแสงเงาได้บางส่วน และถ้าดึงรอยแผลเป็นยืดออกด้านข้าง แผลเป็นสามารถราบลงได้	Rolling, shallow boxcar scar
4	Severe disease	Severe atrophic or hypertrophic scarring มองเห็นชัดในระยะ 50 เซนติเมตรขึ้นไป ไม่สามารถปกปิดโดยใช้เครื่องสำอางหรือแสงเงาได้ และถ้าดึงรอยแผลเป็นยืดออกด้านข้าง แผลเป็นไม่สามารถราบลงได้	Punched out atrophic (deep boxcar), ice pick scar

การรักษาหลุมสิว

สำหรับการรักษาหลุมสิว มีการรักษาหลายชนิดที่ทำให้หลุมสิวมิขนาดเล็กลงหรือตื้นขึ้นได้ โดยหลุมสิวแต่ละชนิดมีการรักษาที่เหมาะสมแตกต่างกันออกไป ยกตัวอย่างการรักษา เช่น การแต้มหลุมสิวด้วยกรด โดยใช้ alpha hydroxy acid หรือ trichloroacetic acid เพื่อสร้างแผลที่หลุมสิว และกระตุ้นให้เกิดการสร้างคอลลาเจน นิยมใช้รักษาหลุมสิวแบบหลุมลึก ส่วนการใช้เข็มตัดฟ้งผิได้ หลุมสิว (subcision), การฉีดสารเติมเต็มเช่นกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid filler) เข้าไปได้

หลุมสิว เพื่อเติมหลุมสิวให้ตื้นขึ้น นิยมใช้รักษาหลุมสิวแบบขอบม้วน ส่วนการผ่าตัดเอาหลุมสิวออก (excision) หรือการใช้เลเซอร์ ซึ่งมีทั้งแบบเป็นสะเก็ด (ablative laser) ซึ่งอาศัยหลักการสร้างแผล และกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนจากกระบวนการหายของบาดแผล นิยมใช้รักษากับหลุมสิวแบบขอบ ตัด กับชนิดไม่เป็นสะเก็ด (non-ablative laser) อาศัยกลไกพลังงานความร้อน เพื่อกระตุ้นให้เกิด การสร้างคอลลาเจนใหม่ และเนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมักจะมีหลุมสิวได้หลายแบบร่วมกัน จึงนิยม รักษาแบบร่วมกันหลายวิธี (combination therapy) มากกว่าการรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง (monotherapy)^{5,14} ซึ่งการรักษาหลุมสิวแต่ละชนิด และประสิทธิภาพการรักษาแต่ละวิธี จาก การศึกษาของ Boen M. และคณะ ทำการรวบรวมการรักษาหลุมสิวแต่ละชนิดจากแหล่งข้อมูล Medline ที่มีหลากหลายการศึกษา ซึ่งแสดงสรุปในตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่า การรักษาในกรณีของ หลุมสิวะระดับรุนแรงเล็กน้อยจนถึงปานกลาง คือหลุมสิวแบบขอบม้วนและแบบขอบตัดชนิดตื้น พบว่า radiofrequency หรือคลื่นพลังงานวิทยุ เป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพอีกวิธีหนึ่ง

ตารางที่ 3 Acne Scar Classification and treatment options [อ้างอิงจาก ¹⁴]		
Acne scar subtype	Treatment options	Treatment efficacy
Icepick	TCA	+++
	Punch excision	++
	Radiofrequency	+
	Laser resurfacing	+
Rolling	Subcision	+++
	Fillers	+++
	Radiofrequency	++
	Microneedling	++
	Laser resurfacing	++

Boxcar	<u>Shallow boxcar</u>	
	- Punch excision	+++
	- Radiofrequency	++
	- Microneedling	++
	- Laser resurfacing	++
	<u>Deep boxcar</u>	
	- Subcision	++
	- TCA	++
	- Punch excision	++
	- Laser resurfacing	++

Radiofrequency

เทคโนโลยี radiofrequency (RF) เป็นคลื่นพลังงานแม่เหล็กไฟฟ้า มีความถี่ตั้งแต่ 3 kHz ถึง 300 GHz เริ่มนำมาใช้ในทางการแพทย์ตั้งแต่ปี ค.ศ.1920 ปัจจุบันเทคโนโลยี radiofrequency นำมาใช้ในการรักษาปัญหาด้านผิวพรรณและรูปร่าง โดยอาศัยกลไกหลักคือการใช้คลื่นพลังงานวิทยุ ออกจากหัวขั้ว electrode ปล่อยลงไปในชั้นผิว เกิดการไหลเวียนของกระแสประจุกลับไปยังแผ่น ground หรือขั้ว electrode ซึ่งจะทำให้เกิดสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในชั้นผิว เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของ charge polarity อย่างรวดเร็ว และกระแสพลังงานกระทบกับชั้นผิว หรือชั้นไขมัน ซึ่งมี tissue resistance จะเกิดการสั่นและการชนกัน (collision) ของอิเล็กตรอน กระแสอิเล็กตรอนนี้สามารถเปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อนได้¹⁷ ซึ่งอธิบายได้จากกฎของโอห์ม (Ohm's law) ตามสูตรดังนี้

$$\text{Energy} = I^2 \times Z \times t$$

(I = amount of current (amps), Z = tissue resistance (ohms), t = time(sec))

จากสูตรจะเห็นได้ว่า เทคโนโลยี radiofrequency สามารถสร้างพลังงานความร้อนได้มากน้อยขึ้นกับ tissue resistance ซึ่งพลังงานความร้อนที่เกิดขึ้น สามารถส่งผลทั้งแบบ immediate effect คือเมื่อถึงจุด critical temperature หรือที่ 65-75°C จะเกิด thermal biological effects ทำให้โครงสร้าง triple helix ของคอลลาเจน เกิดการทำลาย hydrogen bond และเกิด denature

ของคอลลาเจน จึงเกิดการหดตัว (collagen contraction) ส่งผลให้เกิดการเรียงตัวใหม่ของคอลลาเจนในชั้นผิว ในส่วนของ delayed effect พลังงานความร้อนจะเสมือนทำให้ชั้นผิวเกิดการบาดเจ็บ เกิด microinflammation ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการสร้างคอลลาเจนใหม่ (neocollagenesis) ได้ และ heated fibroblast จะทำให้เกิดการสร้าง collagen type I และ type III เส้นใยอีลาสติน และ ground substance อื่นๆ ใหม่ได้^{17,18} ทำให้ผิวเรียบขึ้นได้⁷

เทคโนโลยี RF จึงนิยมใช้ในการปรับปรุงคุณภาพผิว (skin rejuvenation), รักษาริ้วรอย ความหย่อนคล้อยตามความชราวัยของผิว (aging skin), การลดเซลล์ผิวที่ตายแล้วและการรักษาหูดผิวหนัง⁸ นอกจากนี้ เทคโนโลยี radiofrequency ไม่มีการทำลายหรือสร้างแผลที่ชั้นผิวด้านนอก ร่วมกับไม่ต้องการตัวรับจำเพาะเหมือนกับการใช้เลเซอร์ (chromophore) จึงทำให้เทคโนโลยีนี้เกิดผลข้างเคียง ในส่วนของ hyperpigmentation หลังทำน้อยกว่า laser ทั่วไป จึงสามารถใช้เทคโนโลยีนี้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีผิวคล้ำได้ปลอดภัย¹⁹ ผลข้างเคียงหลังทำอาจเกิดอาการบวมแดง ตกสะเก็ดเพียงเล็กน้อย และระยะเวลาฟื้นตัว (downtime) น้อยกว่าเลเซอร์แบบเป็นสะเก็ด (7-10 วัน)

ในปัจจุบัน radiofrequency มีชนิดหนึ่งขั้ว (monopolar, Unipolar), แบบสองขั้ว (bipolar), แบบหลายขั้ว (multipolar) และแบบเป็นส่วน (fractional) และหัว probe มีทั้งชนิด นานกับผิว (touch tip) และชนิดเข็ม (needle tip) โดยในส่วนของ unipolar จะเป็นขั้ว electrode ปลดปล่อยพลังงานลงชั้นผิวโดยตรง และไม่มีตัว grounding plate ส่วน monopolar จะคล้ายคลึงกับ unipolar แต่จะมี grounding plate ซึ่งในกลุ่มนี้จะมี tissue penetration มาก ทำให้เกิดอาการเจ็บได้มาก ส่วนแบบ bipolar หัว probe จะมี 2 ขั้ว electrode คือขั้วบวกและลบ พลังงานจะออกจากขั้วหนึ่งไปยังอีกขั้วหนึ่ง ซึ่งความลึกของพลังงานที่ลงไปชั้นผิว จะประมาณ 30-50% ของระยะห่างทั้งสองขั้วเท่านั้น ทำให้พลังงานที่ลงไปไม่ลึกเมื่อเทียบกับชนิด monopolar แต่มีข้อดีคือ สามารถควบคุมการกระจายพลังงานได้ดี และเจ็บน้อยกว่าแบบแรก

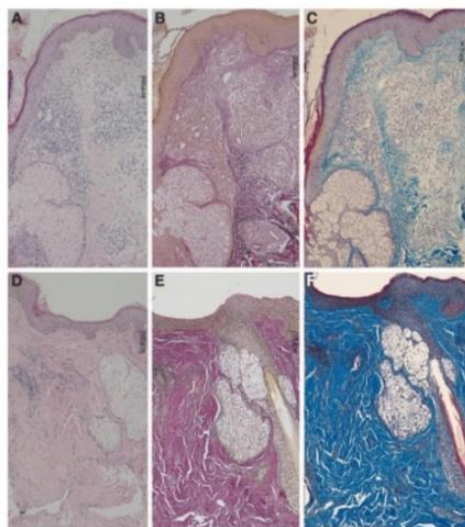
สำหรับ fractional radiofrequency ถือเป็นเทคโนโลยีใหม่ โดยการปล่อยพลังงานผ่านขั้ว electrode หรือหัวเข็ม โดยมีลักษณะการปล่อยพลังงานได้หลายรูปแบบ เช่น monopolar หรือ bipolar ลงผิวหนังไปโดยตรง ถ้าในกรณีของ bipolar แบบหัวเข็ม เข็มจะเป็น electrode ที่ปล่อยพลังงาน คลื่นประจุจะวิ่งไปยังหัวขั้ว electrode ที่ probe ทำให้เกิดพลังงานความร้อนเฉพาะจุด ซึ่งเนื้อเยื่อข้างเคียงที่ไม่ได้รับความร้อน จะเป็นแหล่ง tissue reservoir ในกระบวนการหายของแผล ดังนั้นพลังงานความร้อนจะสามารถลงได้ลึกกว่าสองแบบแรกที่กำลังกล่าวมา มีการศึกษาของ Min S.

และคณะ²⁰ ศึกษาการคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็ม (fractional bipolar radiofrequency microneedle) เปรียบเทียบกับ bipolar radiofrequency ในการรักษาหลุมสิว พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาหลุมสิวของฝั่งที่ทำ fractional bipolar radiofrequency microneedle มากกว่าฝั่ง bipolar radiofrequency เพราะพลังงานคลื่นวิทยุส่งผ่านตามปลายเข็มลงชั้นผิวเป็นส่วนๆ ทำให้เกิดพลังงานความร้อนได้ลึกกว่า เกิดการสร้างคอลลาเจนได้มากขึ้น

Fractional radiofrequency ในการรักษาหลุมสิว

ในปัจจุบันมีการศึกษาโดยใช้คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วน ในการรักษาหลุมสิว ดังนี้

- Chikako K. และคณะ²¹ ศึกษาผลระยะยาวที่เกิดขึ้นต่อชั้นผิวหนังของเครื่องปล่อยพลังงานคลื่นวิทยุเป็นส่วนในการรักษาหลุมสิว โดยทำการรักษาหลุมสิवरดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่แก้ม 2 ข้างในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น 8 คน โดยใช้ bipolar fractional radiofrequency (eMatrix; Syneron, Yokneam Illit, Israel) หัวเข็มแบบ 64 pin/cm² ตั้งพลังงานเครื่อง peak energy: 62 mJ/pin, coverage rate: 10%, ทำ 2 รอบต่อครั้ง ทั้งหมด 5 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 1 เดือน หลังจากทำการรักษาอย่างน้อย 1 ปีแล้ว จึงทำการประเมินระดับความรุนแรงของหลุมสิวโดยใช้รูปถ่ายเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา โดยมีแพทย์ผิวหนัง 2 คนเป็นผู้ประเมิน (investigator global assessment) และตัดชิ้นเนื้อบริเวณหลุมสิวไปตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่า มากกว่า 50% ของผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงหลุมสิวลดลงอย่างน้อย 50% และหลุมสิवरุนแรงน้อยได้ผลมากกว่าหลุมสิवरุนแรงปานกลาง ไม่มีรายงานผลข้างเคียงหลังได้รับการรักษา ส่วนผลทางพยาธิวิทยา พบการลดลงของ dermal pilosebaceous units และ perivascular inflammatory cell infiltrates ร่วมกับมีเส้นใยอีลาสตินและคอลลาเจนเพิ่มมากขึ้นที่ชั้น upper dermis ดังแสดงในรูปภาพที่ 2



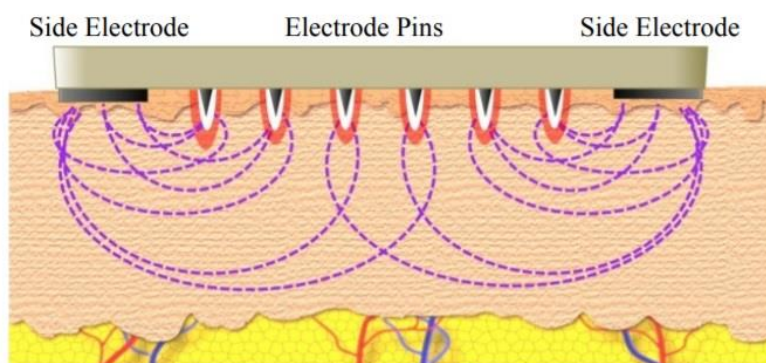
รูปภาพที่ 2 แสดงผลพยาธิวิทยา (A–C) ก่อนรับการรักษา, (D–F) ระยะเวลา 3 เดือนหลังการรักษา ทั้งหมด 5 ครั้ง, พบการลดลงของ dermal pilosebaceous units และ perivascular inflammatory cell infiltrates ร่วมกับมีเส้นใยอีลาสตินและคอลลาเจนเพิ่มมากขึ้นที่ชั้น upper dermis A, D) hematoxylin–eosin. (B, E) elastica van Gieson. (C, F) Masson's trichrome staining; original magnification A–D × 100)

Fractional radiofrequency microneedle ในการรักษาหลุมสิว

สำหรับการรักษาโดยใช้คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วน (fractional radiofrequency) หมายถึง ลักษณะการปล่อยพลังงานลงผิวหนึ่งเป็นส่วนๆ ไปยังชั้นหนังแท้โดยตรง โดยผ่านทางหัว probe ซึ่งกรณีเป็นแบบหัวเข็ม (microneedle) จะแบ่งย่อยออกเป็น 2 กลุ่มคือ เข็มที่ไม่มีฉนวนหุ้ม (non-insulated pins) พลังงานคลื่นวิทยุจะปล่อยออกมาตลอดความยาวของเข็ม ทำให้เกิดพลังงานความร้อน และ coagulation ได้ตั้งแต่ที่ epidermis ลงไปจนถึงชั้น dermis ส่วนเข็มที่มีฉนวนหุ้ม (insulated pins) พลังงานคลื่นวิทยุจะออกที่บริเวณปลายสุดของเข็ม (needle tip) เท่านั้น ทำให้ชั้น epidermis ไม่ถูกรบกวนจากพลังงานดังกล่าว จึงถือว่าเป็น non-ablative procedure⁷

เมื่อปล่อยพลังงานคลื่นวิทยุผ่านหัวเข็มลงผิวหนึ่งเป็นจุดๆ ไปยังชั้นหนังแท้ ซึ่งกรณีเป็นแบบหัวเข็มที่มีฉนวนหุ้ม ทำให้เกิด micro ablation เป็นรูขนาดเล็ก และ micro coagulation zone ในตำแหน่งปลายสุดของเข็ม เมื่อพลังงานคลื่นวิทยุออกที่ปลายเข็ม พลังงานจะไหลเวียนเป็นกระแสไปยังขั้ว electrode 2 ขั้ว และทำให้เกิดความร้อนในชั้นหนังแท้ จนใกล้เคียงระดับ necrotic level ซึ่ง

ความร้อนระดับนี้สามารถกระตุ้นให้เกิด collagen remodeling ขึ้นได้ในบริเวณที่ได้รับพลังงาน ส่วนผิวหนังข้างเคียง จะเป็น healing reservoir ในกลไกการซ่อมแซมบาดแผล¹⁰ ดังแสดงในรูปภาพที่ 3



รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกของเครื่อง fractional bipolar radiofrequency microneedle แบบหัวเข็มต่อชั้นผิวหนัง โดย electrode pins เป็นขั้วบวก side electrode เป็นขั้วลบ บริเวณรอบ pins คือ coagulation zone และเส้นประคือ zone of thermal stimulation

ส่วนความยาวของเข็ม ในการรักษาหลุมสิว ขึ้นกับพยาธิสภาพว่าอยู่ชั้นหนังกำพร้าส่วนล่าง (basal epidermis) หรือชั้นหนังแท้ส่วนบน (upper dermis) โดยสามารถเลือกความยาวเข็มได้ตั้งแต่ 0.5-4 มิลลิเมตร⁹

หลังทำการรักษา micro ablation จะเกิดกระบวนการ wound healing ซึ่งประมาณวันที่ 7 หลังทำการรักษา จะมี re-epithelialization รุแผลทั้งหมด²² ผลข้างเคียงหลังทำอาจเกิดอาการบวมแดง ตกสะเก็ด และระยะเวลาฟื้นตัว (downtime) ประมาณ 7-10 วัน ซึ่งน้อยกว่าเลเซอร์แบบเป็นสะเก็ด (ablative laser) ซึ่งมีระยะเวลาฟื้นตัวประมาณ 10-14 วัน และ ablative laser อาจเกิดผลข้างเคียง เช่น รอยต่างดํา หรือรอยขาวหลังจากสะเก็ดหลุด (post-inflammatory hyperpigmentation or hypopigmentation) ได้มากกว่า ดังนั้น การเกิด micro ablation ทำให้ผลข้างเคียงเรื่องรอยต่างดําหลังการทำการรักษาลดน้อยลง

ในปัจจุบันมีการศึกษาโดยการใช้คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็กในการรักษาหลุมสิว ดังนี้

- Cuc Nguyen Thi Kim และคณะ²³ ทำการศึกษาการรักษาหูดผิวหนังชนิดรุนแรง (Goodman's scale 3-4) ในผู้ป่วยชนชาติเวียดนามจำนวน 52 คน โดยมี baseline สีผิวอยู่ที่ Fitzpatrick skin type 3-4 โดยใช้ fractional radiofrequency microneedle (INTRAcel; Jeisys Medical, Seoul, Korea) หัวเข็มชนิด 49 pin/cm² ความยาวเข็ม 1.5 mm ทำทั้งหมด 4 ครั้ง ครั้งละ 2 passes แต่ละครั้งห่างกัน 1 เดือน และนัดติดตามหูดผิวหนังที่ 4 เดือนหลังทำ พบว่าก่อนและหลังทำ คะแนน Goodman's scale ลดลง จาก 16 ± 7.6 เป็น 5.6 ± 5.0 ($t = 17.62$; $df = 51$; $p < .01$) ส่วนสีของรอยหูดผิวหนังใกล้เคียงกับสีผิวเดิมของผู้ป่วย 92.5% ($p < .05$) และรอยหูดผิวหนังมีระดับความรุนแรงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะหูดผิวหนัง Goodman's scale 4 มีระดับความรุนแรงหูดผิวหนังลดลง 71.2% ($p < .01$)
- Soo Ick Cho และคณะ²⁴ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในการรักษาหูดผิวหนังและรูขุมขนกว้างชนิดรุนแรงน้อยกับรุนแรงปานกลางในชาวเกาหลี 30 คน ทั้งหมด 2 ครั้ง ระยะห่างครั้งละ 1 เดือน โดยใช้ fractional radiofrequency microneedle (INTRAcel; Jeisys Medical, Seoul, Korea) หัวเข็มชนิด 49 pin/cm² ความยาวเข็ม 1.5 mm power 500 watt และทำการตรวจติดตามที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ พบว่าในผู้ป่วย 22 คน (73.3%) ระดับความรุนแรงของหูดผิวหนังลดลง โดย 21 คน ลดลง 1 grade และ 1 คน ลดลง 2 grade ส่วน dilated pore ที่ประเมินด้วย investigator global assessment ลดลงจากก่อนรักษา 58.7% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .001$) ส่วน skin surface roughness ที่วัดด้วยเครื่อง GFM PRIMOS PICO[®] พบว่าผิวหนังเรียบขึ้น และ dermal density ที่วัดโดย Dermascan ultrasound พบว่า dermal density เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 8 ส่วน TEWL (trans-epidermal water loss) ที่วัดด้วยเครื่อง Vapometer[®] ลดลงในสัปดาห์ที่ 2 หลังรักษา แต่ไม่มีนัยสำคัญ ($p > .05$)
- Vejjabhinanta V. และคณะ²⁵ ทำการศึกษาประสิทธิภาพ fractional radiofrequency microneedle (INTRAcel; Jeisys Medical, Seoul, Korea) ในการรักษาหูดผิวหนังปานกลางกับรุนแรงในคนไทย 30 คน ที่มีสีผิว Fitzpatrick skin type 4-5 โดยใช้หัวเข็ม

ชนิด 49 pin/cm² ความยาวเข็ม 1.5 mm setting : voltage 30 watts, radio wave 80 ms and time of electrode existing on the skin of 330 milliseconds ทั้งหมด 3 ครั้ง ครั้งละ 2 passes ระยะห่างครั้งละ 1 เดือน ตรวจสอบติดตามที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังการรักษา ซึ่งหลังตรวจติดตาม 6 เดือน โดยใช้รูปถ่ายเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา โดยมีแพทย์ผิวหนัง 2 คนเป็นผู้ประเมิน (investigator global assessment) พบว่ามี ผู้ป่วย 85% มีการเปลี่ยนแปลงหลุมสิวในทางที่ดีขึ้น 26-50% เมื่อเทียบจากก่อนรักษา นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบความเรียบของผิวด้วยเครื่อง Visioscan® VC 98 ที่ 1 เดือนหลังรักษา พบว่าความเรียบของผิวดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.012$) และ ปริมาตรหลุมสิวโดยรวมดีขึ้น ($p = 0.03$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และมีผลข้างเคียงเช่น เจ็บ บวมแดง ชูยสะเก็ดสะเก็ดหลังทำ แต่ไม่มีรายงานเรื่อง post-inflammatory hyperpigmentation

- Min K. An และคณะ²⁶ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ microneedle fractional radiofrequency (INTRAcel®; Jeisys Medical Inc., Seoul, Korea) ร่วมกับ Poly-Lactic acid ซึ่งเป็นสารเติมเต็มชนิดหนึ่ง ในการรักษาหลุมสิวของชาวเกาหลี 36 คน เปรียบเทียบกับฝั่งควบคุมแบบแบ่งครึ่งหน้า (randomized controlled split-face study) พบว่าฝั่งที่เป็น combination therapy คะแนน acne scar assessment score ของกึ่งด้านและบารอน ลดลง จาก 9.92 ± 4.21 เป็น 6.83 ($p < .001$) และฝั่งควบคุม จาก 9.75 ± 4.05 เป็น 8.28 ($p < .001$) นอกจากนี้ คะแนน investor's assessment เปรียบเทียบจากรูปภาพก่อนและหลังทำการรักษา โดยให้คะแนนตั้งแต่ 0-5 คะแนน กลุ่ม combination therapy สามารถเพิ่ม smoothness, ลดขนาด scar size อย่างมีนัยสำคัญ ($p < .001$)

กระบวนการหายของแผล (wound healing)^{27,28}

กระบวนการหายของแผล สามารถแบ่งเป็นกลไกหลักได้ 4 กลไก ดังนี้

1. Coagulation phase (เริ่มต้น-ชั่วโมง) ระยะนี้ เมื่อเกิดบาดแผล จะมีการฉีกขาดของหลอดเลือด โดยเกล็ดเลือด (platelets) จะหลั่งสาร growth factors ต่างๆ

เช่น epidermal growth factor, insulin like growth factor, platelet-derived growth factor, transforming growth factor beta และ platelet factor 4 เพื่อดึงดูดให้ platelets, leukocyte และ fibroblasts มายังบริเวณบาดแผลมากขึ้น ทำให้เกิดกระบวนการสร้างลิ่มเลือด (clot formation) และกระตุ้น intrinsic และ extrinsic coagulation cascade อื่นๆ

2. Inflammatory phase (6 วัน) ภายใต้นี้จะมีการเคลื่อนที่ของ inflammatory cell จำนวนมาก โดยอาศัย cytokines ต่าง ๆ ในช่วง 1-3 วันแรก จะพบ neutrophils เป็นหลัก แต่หลังจากนั้นจะเป็น macrophage เป็นหลักแทน ซึ่ง macrophage จะสร้าง growth factors เช่น epidermal growth factor, fibrous growth factor, insulin like growth factor, platelet-derived growth factor และ transforming growth factor beta ที่กระตุ้น smooth muscle proliferation, endothelial cell and fibroblast proliferation นอกจากนี้ จะเกิดการแยกของ hemidesmosome ที่ยึด keratinocytes แต่ละเซลล์ไว้ ทำให้เกิด keratinocyte migration และตามด้วย epithelialization ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่ keratinocytes จะเคลื่อนที่มาจากบริเวณขอบแผล และในส่วนของ skin appendage (hair follicles, sebaceous glands, sweat glands) ที่ยังหลงเหลืออยู่ในบาดแผล จะมาเติมเต็มผิวหนังส่วนบนที่เสียหายไป โดยการกระตุ้นของ growth factor ต่าง ๆ
3. Proliferative phase (เริ่มที่ 72 ชม. จนถึงประมาณ 4 สัปดาห์) ภายใต้นี้จะมี fibroblast migration และมีการสร้าง collagen, ground substance, angiogenesis เพิ่มขึ้น รวมถึง re-epithelialization โดยการสร้างคอลลาเจน จะถูกกระตุ้นจาก platelet-derived growth factor, basic fibrous growth factor, transforming growth factor beta, IL-1 และ tumor necrosis factor สร้างเป็นคอลลาเจน type I, III และ V ใน connective tissue และคอลลาเจน type IV ใน basement membrane
4. Remodeling phase (3 สัปดาห์ขึ้นไป) ภายใต้นี้ จะมีการจัดเรียงคอลลาเจนใหม่ มีการสร้างคอลลาเจนลดลง และทำลายคอลลาเจนมากขึ้น โดยอาศัยเอนไซม์ matrix

metalloproteinase การทำลายคอลลาเจนจะค่อย ๆ เข้าสู่ภาวะสมดุลของการสร้างและการทำลาย

Epidermal growth factor and wound healing

อีพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ (epidermal growth factor) เป็นปัจจัยสำคัญในกระบวนการ wound healing โดยเป็น peptides ที่สร้างจาก platelets, macrophages และ fibroblasts ออกฤทธิ์โดยจับกับ epidermal growth factor receptor เป็น ligand-receptor complex ผ่านทาง tyrosine kinase ทำให้เกิดการ proliferation, migration, differentiation ของ keratinocyte รวมถึงการกระตุ้น fibroblasts proliferations ให้สร้าง collagen เพิ่มขึ้นในชั้น dermis และ angiogenesis ได้¹⁰

ในปัจจุบัน มีการผลิตยาทาอีพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ โดยผลิตจาก recombinant human epidermal growth factor ลักษณะเป็น single polypeptide chain ที่ประกอบด้วย 53 amino acids ซึ่งโดยปกติกลุ่ม chronic wound จะมีสัดส่วน growth factor ที่กระตุ้นกระบวนการ wound healing ลดลง ต่างกับ acute wound ที่จะมีการหลั่งสาร growth factor ที่มากกว่า ดังนั้น topical EGF ในปัจจุบันจึงนำมาใช้ทาแผลเรื้อรัง เช่น diabetic foot, venous ulcer เพื่อช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นจากกระบวนการที่กล่าวมาข้างต้น¹¹ ส่วนการนำมาประยุกต์ใช้ในทาง aesthetic procedures มีหลายการศึกษาที่ใช้ยา topical EGF เพื่อช่วยลดการเกิดรอยต่างดำ หรือ ภาวะแทรกซ้อนหลังจากการทำ ablative laser เช่น fractional CO₂ laser ในการรักษารอยแตก ลาย หรือหูดผิวหนัง ได้อย่างมีนัยสำคัญ^{11,29} แต่ในส่วนของการนำมาใช้ควบคู่กับ non-ablative laser อย่างเช่น radiofrequency ยังมีการศึกษาที่จำกัด

เนื่องจากยาทาอีพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ เป็นอนุพันธ์เปปไทด์แบบ macromolecules น้ำหนักโมเลกุล 6,200 กิโลดาลตัน มีคุณสมบัติละลายน้ำ (hydrophilic) ดังนั้นการทาลงบนผิวหนังที่ปกติโดยตรง ยาจะซึมผ่านได้ยาก เนื่องจากมีชั้นหนังกำพร้า (stratum corneum) ซึ่งมีไขมันเคลือบ (structural lipid matrix) เป็นตัวขัดขวาง³⁰ ดังนั้น ต้องอาศัยกลไก drug delivery ในการนำยาเข้าสู่ชั้นผิว มีการศึกษาของ Jaekwan Kim และคณะ³¹ ศึกษาการใช้ fractional radiofrequency microporation ตามด้วยการทา 200 ppm epidermal growth factor ในสารละลาย phosphate-buffered saline ในหนูเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าใน 24 ชั่วโมงหลังทายา พบปริมาณ EGF ในชั้นผิวมากกว่ากลุ่มควบคุม 6.8 เท่า

ในปัจจุบันมีการศึกษาโดยการใช้ยาทาอีพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ เพื่อข้อบ่งชี้ในเรื่องของ
หูดผิวหนัง ดังนี้

- Disphanurat W. และคณะ²⁹ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการทา recombinant human epidermal growth factor แบบเจล ยี่ห้อ Regen-D 15TM ชนิด 150 mcg/g ควบคู่กับ fractional carbon dioxide laser ในการรักษา striae alba เปรียบเทียบกับ เจลวานหางจระเข้ แบบแบ่งครึ่งฝั่ง ในผู้ป่วยชาวไทย 24 คน โดยทำเลเซอร์ 3 ครั้ง แต่ละ ครั้งห่างกัน 1 เดือน หลังทำเลเซอร์จะทายาทั้งสองชนิดทุกวัน วันละ 2 ครั้ง เข้าเย็น ติดต่อกัน 1 เดือน โดยแบ่งฝั่งเป็นซ้ายขวา และทำการวัดผล ในระยะเวลาที่ 1 เดือนหลัง การรักษาครั้งที่สาม พบว่าฝั่งที่รักษาด้วยเลเซอร์และยาทา EGF มี skin texture ดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ ($p = .003$) และฝั่งที่ทา aloe gel skin texture ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .001$) เปรียบเทียบแล้วทั้งสองฝั่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน patient satisfaction ดีขึ้นชัดเจนในกลุ่มที่ได้รับยาทา recombinant human epidermal growth factor แบบเจล คือมากกว่า 50% ($p = .034$) ส่วนรายงานเรื่อง ของผลข้างเคียงยา มี burning sensation แต่ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นๆ
- Stoddard MA. และคณะ³² ศึกษาการทา synthetic epidermal growth factor (EGF) serum ในการรักษาหูดผิวหนัง ในผู้ป่วย 11 คน โดยไม่มีกลุ่มควบคุม พบว่า หูดผิวหนังดีขึ้น โดยประเมินจาก investigator global assessment คะแนนความรุนแรงหูดผิวหนังลดลง จาก 3.36 เป็น 2.18 ส่วนระดับความรุนแรงของหูดผิวหนัง (Goodman's scale) ลดลง จาก 2.73 เป็น 2.55 และผู้ป่วยร้อยละ 81 รู้สึกว่าหูดผิวหนังดีขึ้นในระดับ good and excellent ($P = 0.004$) และผลข้างเคียงของยาทานี้ ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง หรือการเกิด cutaneous malignancy หลังใช้ยา 12 สัปดาห์³²

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. คนไทย ช่วงอายุ 18 ถึง 45 ปี
2. มีระดับความรุนแรงหลุมสิวเล็กน้อยถึงปานกลางตามเกณฑ์ของ Goodman's scale (grade 2-3) และต้องมีปริมาณใกล้เคียงกันในแต่ละซีกของใบหน้า และเป็นมาอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป
3. มีระดับสีผิว Fitzpatrick's skin phototype 3-5
4. ผู้ป่วยที่ไม่มีสิ่วใหม่ หรืออาจมีภาวะสิ่วอักเสบได้ ≤ 5 จุด ซึ่งต้องไม่อยู่ในบริเวณที่จะทำการรักษา

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (Exclusion Criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาหลุมสิวด้วยวิธีอื่น ๆ มาก่อน เช่น การแต้มหลุมสิวด้วยกรดผลไม้, การใช้เข็มตัดพังผืดใต้หลุมสิว การฉีดยาเติมเต็ม (filler) ในตำแหน่งที่จะทำการรักษา หรือการใช้เลเซอร์รักษาหลุมสิว ในระยะเวลา 6 เดือนก่อนทำการศึกษา
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันไม่ปกติหรือโรคเรื้อรัง เช่น เบาหวาน, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเอดส์ (AIDS), โรคไตเรื้อรัง เป็นต้น
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressor) ตั้งแต่ก่อนทำการศึกษา
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีประวัติเป็นมะเร็งทุกชนิดมาก่อนทำการศึกษา
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ใส่ pacemaker, internal defibrillator หรือเคยผ่าตัดใส่ metal plates หรือ screws
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

7. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีความผิดปกติของการซ่อมแซมผิว หรือมีประวัติเป็น keloid ได้ง่าย
8. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยา isotretinoin หรือยา hormone ในการรักษาสิว ในช่วง 6 เดือนก่อนทำการศึกษา
9. มีประวัติแพ้ยาชา หรือแพ้ยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ หรือแพ้สารกันเสีย Paraben

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

Target population ผู้ป่วยที่มีปัญหาหูดสิวในประเทศไทย

Sample population ผู้ป่วยที่มีหูดสิวที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ใช้การเลือกตัวอย่างแบบ self-selected sampling

ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร two-dependent means of a pair-matched study

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

โดย Δ = expected mean difference

σ = SD of the difference

CHULALONGKORN UNIVERSITY

อ้างอิงจากการศึกษาของ Nopnarueporn R. และคณะ³³ ทำการศึกษา โดยการใช้ fractional bipolar RF device (eMatrix, Syneron Inc., Haifa, Israel) เปรียบเทียบกับ fractional erbium-doped glass 1,550 nm laser (Fraxel restore DUAL1550/1927, Solta Medical Inc., Hayward, CA) ซึ่งเป็นเลเซอร์ชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ในการรักษาหูดสิว ทำการรักษาแบบแบ่งครึ่งหน้า (split-face study) ทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 1 เดือน พบว่าที่ 1 เดือนหลังรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง ค่า mean improvement grade in acne scars ที่ประเมินโดย 2 dermatologists ใน fractional bipolar RF device ได้ 2.70 ± 0.37 ส่วน fractional erbium-doped glass device ได้ 2.86 ± 0.42

หากกำหนด ระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05 อำนาจการทดสอบเท่ากับ 80%

$\Delta = 0.2$ และ $SD = 0.3$

เมื่อแทนค่าทั้งหมดจะได้ $n = 18$

กำหนด drop-out rate ไว้ที่ 10% เมื่อนำมาคำนวณจำนวน n ใหม่ (loss to follow-up adjustment) จะได้ $N/(1-r) = 18/(1-0.2) = 20$ คน

ดังนั้น จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยในงานวิจัยนี้ เท่ากับ 20 คน

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. แพทย์ผู้วิจัยรวบรวมผู้ที่มีปัญหาหลุมสิว ที่มารักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนกผิวหนัง ภาปร 14 โดยประสานงาน ขอความร่วมมือจากแพทย์ท่านอื่นและทำการประชาสัมพันธ์จากแผ่นประกาศที่ติดไว้ในที่รพ.จัดให้ ร่วมด้วย

2. แพทย์ผู้วิจัยอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาและขอความยินยอมจากผู้เข้าร่วมงานวิจัย

3. เมื่อผู้เข้าร่วมงานวิจัยลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้ว แพทย์ผู้วิจัยตรวจสอบเกณฑ์ในการคัดเลือกตามที่กำหนดอีกครั้ง และดำเนินการวิจัย

อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. Visia® (Canfield Scientific, NJ, USA) เป็นเครื่องถ่ายภาพและวิเคราะห์สภาพผิว ใบหน้า ซึ่งสามารถถ่ายภาพที่องศาเดียวกันในแต่ละครั้งที่มาตรวจติดตามได้ ทำให้สามารถเปรียบเทียบภาพถ่ายได้แม่นยำยิ่งขึ้น ดังรูปภาพที่ 4



รูปภาพที่ 4 แสดงเครื่องมือ Visia®

(ที่มาภาพ: <https://www.canfieldsci.com/imaging-systems/visia-complexion-analysis/>)

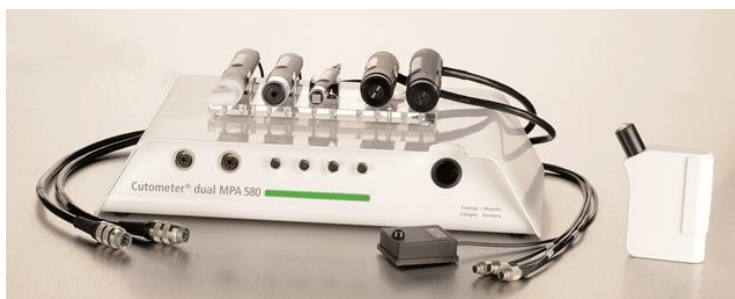
2. Antera 3D™ (Miravex Inc., Ireland) เป็นเครื่องถ่ายภาพระยะใกล้ ซึ่งสามารถนำมาใช้วัดปริมาตรหลุมสิว (acne scar volume) และความขรุขระของผิว (skin roughness) ได้ ดังรูปภาพที่ 5



รูปภาพที่ 5 แสดงเครื่องมือ Antera 3D™

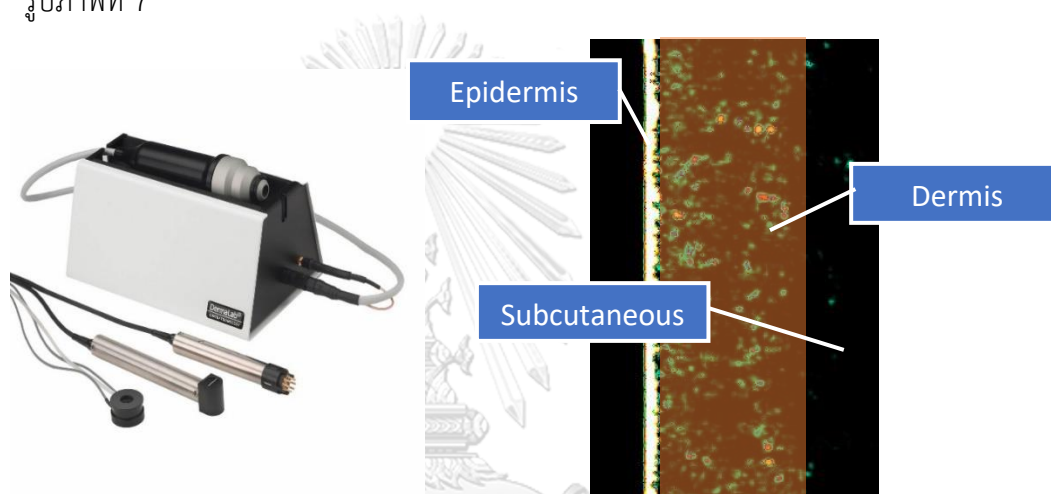
(ที่มาภาพ:<https://boxclever.ie/portfolio/miravex/>)

3. Multiprobe system Tewameter® dual MPA580 (Courage & Khazaka, Köln, Germany) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวัดค่าผิวต่าง ๆ โดยมีหลายหัวสัมผัสให้เลือก เช่น tewameter, corneometer, colorimeter ดังรูปภาพที่ 2 ซึ่งในงานวิจัยนี้ จะใช้ทำการวัดการระเหยของน้ำในผิว (trans-epidermal water loss) ดังรูปภาพที่ 6



รูปภาพที่ 6 แสดงเครื่องมือ Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 (ที่มาภาพ <https://www.courage-khazaka.de/en/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/182-mpa-e>)

4. DermaLab™ skin ultrasound (Cortex Technology, Hadsund, Denmark) เป็นเครื่องอัลตราซาวด์ สำหรับประเมินเรื่องความหนาของชั้นผิว (dermal thickness) ซึ่งวัดจากความกว้างของแถบสีส้ม ที่วัดจากแถบสีขาวสุด (epidermis) ไปยังชั้น dermis ดังรูปภาพที่ 7



รูปภาพที่ 7 แสดงเครื่องมือ DermaLab™ skin ultrasound (ที่มาภาพ : <https://cortex.dk/single-parameter-dermalab/>)

5. Chromameter Minolta™ (Konica sensing Inc., USA) เป็นเครื่องมือใช้สำหรับวัดค่าสีต่างๆ ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้วัดความแดงของผิว (erythema index) ดังรูปภาพที่ 8



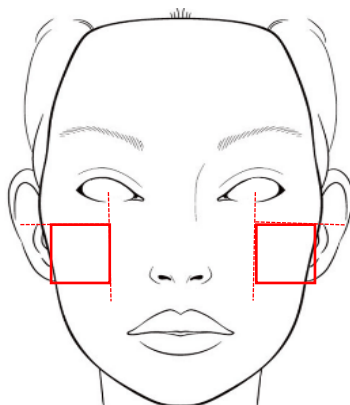
รูปภาพที่ 8 แสดงเครื่องมือ Chromameter (Minolta™)

(ที่มาภาพ : <https://sensing.konicaminolta.asia/product/chroma-meter-cr-400/>)

ขั้นตอนการวิจัย

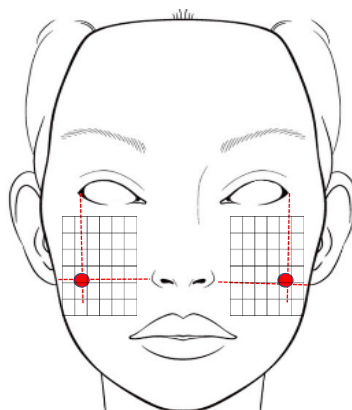
Visit 1

1. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ เพศ อายุ ความรุนแรงของหลุมสิว ระยะเวลาที่เป็นหลุมสิว ตำแหน่งของหลุมสิว ระดับสีผิว (Fitzpatrick skin phototype) ตามแบบเก็บข้อมูล 1 (CRF 1, ภาคผนวก ก)
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการทำความสะอาดใบหน้า ด้วยสบู่และน้ำเปล่าที่จัดเตรียมไว้ และซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิท หลังจากนั้นแพทย์ผู้วิจัย ทำการเก็บข้อมูล ดังนี้
 - ทำการบันทึกภาพถ่ายสองมิติ 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia®
 - ทำการวัดปริมาตรหลุมสิว และความขรุขระของผิว ด้วยเครื่อง Antera 3D™ ที่แก้มทั้งสองข้าง โดยมีการวางตำแหน่งของเครื่องมือที่จุดอ้างอิง คือ แกน Y คือเส้น midpupillary line ขณะมองตรง และแกน X คือเส้นที่ลากตั้งฉากกับ tragus ดังรูปภาพที่ 9



รูปภาพที่ 9 แสดงตำแหน่งที่ทำการวางเครื่องมือ (reference point)

- ทำการวัดความหนาของชั้นผิวด้วยเครื่อง DermaLab™ skin ultrasound โดยมีการวางตำแหน่งของเครื่องมือที่จุดอ้างอิง ที่ตำแหน่งจุดตัดระหว่าง lateral canthus และ alar of nose ของแต่ละข้างบนใบหน้า ดังรูปภาพที่ 10 ซึ่งกำหนดเป็นจุดอ้างอิงในการวัดทุกครั้ง
- ทำการวัดค่าการระเหยของน้ำในชั้นผิว (TEWL) โดยเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 โดยใช้ Tewameter® probe ในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิในช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60% โดยมีการวางตำแหน่งของเครื่องมือที่จุดอ้างอิง ดังรูปภาพที่ 10 ซึ่งกำหนดเป็นจุดอ้างอิงในการวัดทุกครั้ง และวัดภายหลังจากการล้างหน้าอย่างน้อย 15 นาที



รูปภาพที่ 10 แสดงตำแหน่งที่ทำการวัดค่าผิว (reference point)

3. ผู้เข้าร่วมการวิจัย รับการทายาชา EMLA[®] ที่แก้มทั้งสองข้าง และปิดฟิล์มใสทิ้งไว้เป็นระยะเวลา 45-60 นาที จึงล้างยาชาออก และทำการปลดโลหะทุกชนิด เครื่องประดับต่างๆออกจากร่างกาย
4. ผู้ทำการรักษา เป็นแพทย์ผิวหนังชั้นทะเบียนที่มีความเชี่ยวชาญในการใช้เครื่องมือ เริ่มต้นจากการทำความสะอาดผิวบริเวณที่จะทำการรักษาด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ (chlorhexidine) ต่อมาใช้คลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก Fractora[®] (Inmode MD Ltd., California, USA) หัวอิเล็กโทรดแบบ insulated pins พื้นที่ 60 pins/cm² หน้าตัดเข็ม 600 micron ความยาวเข็ม 1 mm ตั้งพลังงานแบบ single pulse mode ในกรณีผู้ป่วยสีผิว Fitzpatrick skin phototype 3-4 ตั้ง RF energy level 20 mJ/cm² ในผู้ป่วยสีผิว Fitzpatrick skin phototype 5 ตั้ง RF energy level 15 mJ/cm² ทำทั้งหมด 2 passes และภายหลังทำการรักษา ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการประคบเย็นด้วย cold pack เพื่อบรรเทาอาการปวด (สำหรับการรักษาครั้งถัดไปอาจจะมีการปรับลดเพิ่มพลังงานได้ ขึ้นอยู่กับว่าการรักษาครั้งแรกเกิดรอยแดงหรือต่างดำหลังการรักษามากน้อยเพียงใด หากเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น จะทำการลดพลังงานลง 5 mJ/cm² แต่ถ้าไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น จะทำการเพิ่มพลังงานอีก 5 mJ/cm²)
5. หลังจากทำการรักษาครั้งแรกด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก จะทำการวัดความแดงของผิวหนังที่ด้วย Chromameter (MinoltaTM) ที่แก้มทั้งสองข้างของผู้ป่วย ในตำแหน่งจุดอ้างอิงดังรูปภาพที่ 3 และประเมิน pain score โดยใช้ numeric scale
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับมอบหมายให้yalงบนแก้มทันทีหลังทำการรักษา ตามข้างที่ได้รับ การสุ่ม โดยทำการสุ่มแบบ block of four randomization โดยใช้ generator block จาก <https://www.sealedenvelope.com> กำหนด block size = 4 และ actual list length = 20 ได้ดังนี้คือ ABAB ABBA BAAB BAAB ABBA ซึ่งแพทย์ผู้วิจัยเปิดฝักซองใส่หลอดยาที่จัดเตรียมจากการทำตารางสุ่ม เพื่อแบ่งข้างของหน้าผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มได้แก่ ข้างที่ใช้ topical EGF gel ยี่ห้อ Regen-D 150TM และ gel base formula ที่มีส่วนประกอบหลักเป็น mannitol และ glycerol ซึ่งผลิตจากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยระบุ “ซ้าย” และ “ขวา” ไว้ที่หลอด โดยยาที่ระบุ “ซ้าย” ที่หลอด หมายถึงให้ทาใบหน้าซีกซ้าย และ “ขวา” ที่หลอด หมายถึงให้ทาใบหน้าซีกขวา

ดังรูปภาพที่ 11 โดยผู้ที่เตรียมของ ทำการสู่มและจัดเตรียมยาที่ใช้ในการวิจัยให้มีลักษณะคล้ายคลึงกันจะเป็นพยาบาลผู้ช่วยวิจัยที่ไม่ได้พบกับผู้เข้าร่วมวิจัย (allocation concealment) หลังจากนั้นแพทย์ผู้วิจัยทำการชั่งน้ำหนักหลอดยา บันทึกในแบบบันทึก ก่อนนำไปให้ผู้เข้าร่วมวิจัย



รูปภาพที่ 11 แสดงหลอดยา topical EGF gel และ gel base formula ที่ได้รับการเตรียมให้มีลักษณะคล้ายคลึงกัน

7. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องทายาทั้งสองชนิดที่ได้รับที่ใบหน้าแบบครึ่งฝั่งตามที่กำหนด โดยกำหนดให้ทาปริมาณครึ่งละ 0.25-0.3 gm (ประมาณ ½ fingertip unit หรือครึ่งหนึ่งของข้อนิ้ว 1 ข้อ) วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น ต่อเนื่องนับตั้งแต่วันที่ทำ fractional radiofrequency วันแรก นับไปจนครบ 5 วัน จึงหยุดทายาทั้งสองชนิด โดยห้ามทายา สลับกันและห้ามให้ยาที่ทาผสมกัน
8. ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทาครีมกันแดดที่ทางผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ โดยมีค่า SPF 50 ปริมาณ 1 fingertip unit ในตอนเช้าเป็นประจำทุกวัน ร่วมกับครีมชุ่มชื้น และไม่อนุญาตให้ทาครีม อื่นๆนอกเหนือจากนี้
9. ทำการรักษาด้วยด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างครึ่ง ละ 1 เดือน ซึ่งในแต่ละครั้ง ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องทายาตามเงื่อนไขที่กำหนดข้างต้นทุก ครั้ง

Visit 2 (1 อาทิตย์หลังจากการรักษาครั้งแรก)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการทำความสะอาดใบหน้า ด้วยน้ำเปล่าและสบู่ที่จัดเตรียมไว้ ซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิท
2. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลต่าง ๆ จากผู้เข้าร่วมงานวิจัยตามแบบเก็บข้อมูล 2 (CRF 2, ภาคผนวก ข) ดังนี้
 - ทำการวัดความแดงของผิว และการระเหยของน้ำในชั้นผิวที่ 1 อาทิตย์หลังรับการรักษาครั้งแรก ด้วยเครื่อง Chromameter (Minolta™) และเครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 โดยใช้ Tewameter® probe ตามลำดับ
 - สอบถามผลข้างเคียงหลังรับการรักษา บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

Visit 3 และ 4 (1 และ 2 เดือนหลังจากการรักษาครั้งแรก)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการทำความสะอาดใบหน้า ด้วยสบู่และน้ำเปล่าที่จัดเตรียมไว้ และซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิท
2. ผู้เข้าร่วมการวิจัย รับการทายา EMLA® ที่แก้มทั้งสองข้าง และปิดฟิล์มใสทิ้งไว้เป็นระยะเวลา 45-60 นาที จึงล้างยาออก และทำการปลดโลหะทุกชนิด เครื่องประดับต่างๆออกจากร่างกาย
3. ทำการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก Fractora® หัวอิเล็กโทรดแบบ insulated pins พื้นที่ 60 pins/cm² ขนาดหน้าตัดเข็ม 600 micron ความยาวเข็ม 1 mm ตั้งพลังงานแบบ single pulse mode ในกรณีผู้ป่วยสีผิว Fitzpatrick skin type 3-4 ตั้ง RF energy level 20 mJ/cm² ในผู้ป่วยสีผิว Fitzpatrick skin type 5 ตั้ง RF energy level 15 mJ/cm² ทำทั้งหมด 2 passes และภายหลังทำการรักษา ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการประคบเย็นด้วย cold pack เพื่อบรรเทาอาการปวด

Visit 5 และ 6 (1 และ 3 เดือนหลังจากการรักษาครั้งสุดท้าย)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการทำความสะอาดใบหน้า ด้วยน้ำเปล่าและสบู่ที่จัดเตรียมไว้ ซับด้วยกระดาษทิชชูให้แห้งสนิท

2. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลต่าง ๆ จากผู้เข้าร่วมงานวิจัยตามแบบเก็บข้อมูล 2 (CRF 2, ภาคผนวก ข) ดังนี้

- ทำการบันทึกภาพถ่ายสองมิติ 3 รูป ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ด้วยเครื่อง Visia®
- ทำการวัดปริมาตรหลุมสิวด้วยเครื่อง Antera 3D™ ที่แก้มทั้งสองข้าง โดยมีการวางตำแหน่งของเครื่องมือตามจุดอ้างอิงเดิม
- ทำการวัดความหนาของชั้นผิวด้วยเครื่อง DermaLab™ skin ultrasound โดยวัดที่ตำแหน่งจุดอ้างอิงเดิม

3. ประเมินผลการรักษาจากแพทย์และความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 1 และ 3 เดือน หลังรับการรักษาครั้งสุดท้าย

- สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยให้วัดเป็นคะแนนความพึงพอใจ (patient global assessment) โดย

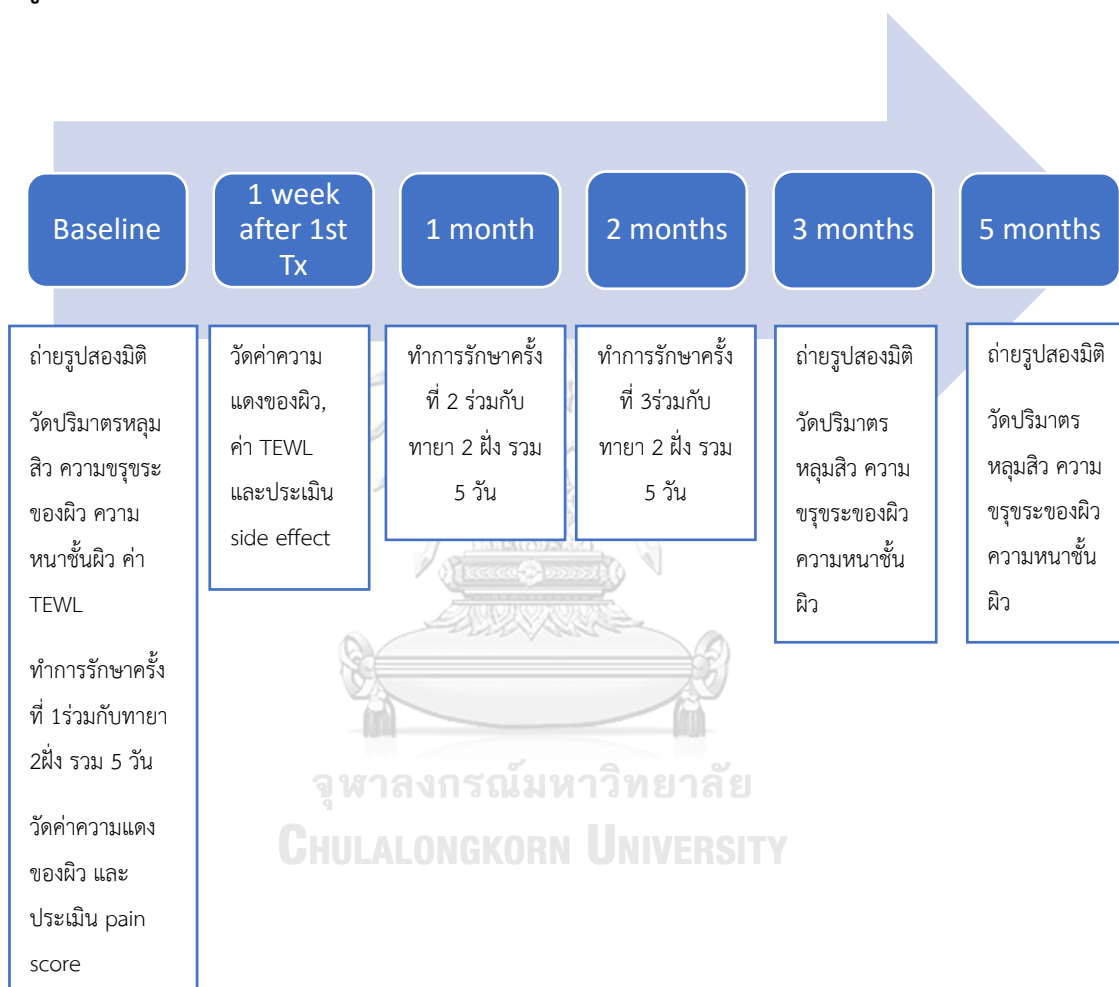
-4 = ไม่พึงพอใจมากที่สุด	1 = พึงพอใจเล็กน้อย
-3 = ไม่พอใจมาก	2 = พึงพอใจปานกลาง
-2 = ไม่พอใจปานกลาง	3 = พึงพอใจมาก
-1 = ไม่พอใจเล็กน้อย	4 = พึงพอใจมากที่สุด
0 = เฉยๆ	

- สำหรับแพทย์ให้วัดเป็นการดีขึ้นของหลุมสิวที่เปลี่ยนแปลงไป (investigator global assessment) ซึ่งประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่ทราบระเบียบวิธีวิจัยนี้ โดย

-4 = แย่ลงมากที่สุด 76-100%	1 = ดีขึ้นเล็กน้อย 1-25%
-3 = แย่ลงมาก 51-75%	2 = ดีขึ้นปานกลาง 26-50%
-2 = แย่ลงปานกลาง 26-50%	3 = ดีขึ้นมาก 51-75%
-1 = แย่ลงเล็กน้อย 1-25%	4 = ดีขึ้นมากที่สุด 76-100%
0 = ไม่ดีขึ้นเลย	

4. ใน visit ที่ 5 ทำการเปิดข้อมูลการ randomization ของชองยาปิดผนึกทั้งสองชนิดที่ได้รับในผู้ป่วยแต่ละคน และทำการชั่งน้ำหนักหลอดยา ทั้ง 2 หลอดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ไป หลังจากนั้นนำไปเทียบกับน้ำหนักก่อนใช้ เพื่อคำนวณปริมาณยาที่ใช้ไปว่าใช้ใกล้เคียงกันในแต่ละข้างหรือไม่

รูปภาพที่ 12 แสดงแผนภาพการดำเนินงานวิจัยโดยสังเขป



3.3 การรวบรวมข้อมูล

Primary outcome ประเมินจาก investigator global assessment โดยแพทย์ผิวหนังที่ไม่ทราบระเบียบวิธีวิจัย 3 ราย ประเมินความรุนแรงหลุมสีวก่อนและหลังรักษาที่ 1, 3 และ 6 เดือน โดยวัดเป็นคะแนน quartile grading scale -4 ถึง 4

Secondary outcome

1. Skin Biophysics

- เครื่องมือที่ใช้วัดปริมาตรของหลุมสิว และวัดความขรุขระของผิว ใช้เครื่อง Antera 3D™
- เครื่องมือใช้วัดความหนาของชั้นผิว ใช้เครื่อง DermaLab™ skin ultrasound
- เครื่องมือใช้วัดความแดง (erythema index) ใช้เครื่อง Chromameter (Minolta™)
- เครื่องมือใช้วัดการระเหยของน้ำในชั้นผิว ใช้เครื่อง Multiprobe system Cutometer® dual MPA580 โดยใช้ Tewameter® probe

2. ความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วย ใช้แบบประเมิน Patient global assessment ประเมินจากความรู้สึกเป็นคะแนน -4 ถึง 4

3. ข้อมูลพื้นฐาน และผลข้างเคียงหลังการรักษา ใช้แบบบันทึก

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพ

- ข้อมูลลักษณะนาม (nominal scale) ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ, Fitzpatrick skin phototype, ความรุนแรงของหลุมสิวของกึ่งตื้นและบารอน และผลข้างเคียงจากการใช้ยา รายงานผลเป็นความถี่หรือร้อยละ ส่วนอายุ และระยะเวลาที่เป็นหลุมสิว (age scar) รายงานเป็นค่า mean \pm SD
- ข้อมูลอันดับ (ordinal scale) ได้แก่ การประเมินผลการรักษาโดยแพทย์ผิวหนัง โดยใช้ investigator global assessment และความพึงพอใจหลังการรักษาของผู้ป่วย ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย paired-t test และคำนวณ inter-rater agreement ของแพทย์ผิวหนังผู้ทำการประเมินทั้งสามราย โดยใช้ weighted kappa statistics

ข้อมูลเชิงปริมาณ

- ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ได้แก่ ปริมาตรหลุมสิวเป็นลูกบาศก์มิลลิเมตร, ความขรุขระของผิว, ความหนาของชั้นผิว ความแดงของผิว และการระเหยของน้ำในชั้นผิว

รายงานเป็นค่า mean \pm SD และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ paired-t test โดยผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 (Windows, IBM Corp., Armonk, NY) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงชนิดของข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

Endpoint		Methods	Times (month)			Methods	Statistic methods
			0	1	3		
Primary	Improvement of acne scars	3-clinician photographic assessment	✗	✗	✗	Investigator global assessment	paired-t test & interrater agreement
Secondary	Improvement of skin texture	Assessment by Investigator	✗	✗	✗	Collected Data via Visia™	paired-t test
	Improvement of volume of acne scars	Assessment by Investigator	✗	✗	✗	Collected Data via Antera 3D™	paired-t test
	Improvement of Dermal density	Assessment by Investigator	✗	✗	✗	Collected Data via DermaLab™ skin ultrasound	paired-t test
	Improvement of Erythema	Assessment by Investigator	✗	1 week after 1 st treatment		Erythema index via Chromameter	paired-t test
	TEWL	Assessment by Investigator	✗	1 week after 1 st treatment		TEWL via Tewameter®	paired-t test
	Patient's satisfaction	Assessment By patient		✗	✗	Questionnaire	paired-t test
	Complication Pain score	Assessment by Investigator		✗	✗	Questionnaire	Percentage

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาจากเกณฑ์การคัดเลือกในการศึกษาคือเพศชายและหญิงที่อายุ 18 – 45 ปี ได้ผู้เข้าร่วมวิจัย 20 คน ในช่วงการติดตาม 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย มีผู้เข้าร่วมวิจัยออกจากการศึกษา 1 คน (เนื่องจากย้ายครัวเรือนไปต่างจังหวัดถาวร จึงไม่สามารถมาตามนัดได้ต่อเนื่อง) จึงมีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 19 คน โดยอายุเฉลี่ยคือ 28.4 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 20 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 45 ปี ร้อยละ 31.6 (6 คน) เป็นเพศชาย และร้อยละ 68.4 (13 คน) เป็นเพศหญิง

ผู้เข้าร่วมวิจัย 19 คน ทุกคนล้วนมีสีผิวระดับ 3-4 (Fitzpatrick skin phototype III-IV) โดยมี 10 คนที่มีสีผิวระดับ 3 คิดเป็นร้อยละ 52.6 และมี 9 คนที่มีสีผิวระดับ 4 คิดเป็นร้อยละ 47.4 และผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 52.6 (10 คน) มีระดับความรุนแรงของหูดผิวหนังอยู่ที่ระดับ 2 อีกร้อยละ 47.4 (9 คน) มีความรุนแรงของหูดผิวหนังระดับ 3 และในผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนมีระยะเวลาการเป็นหูดผิวหนังไม่น้อยกว่า 6 เดือน ซึ่งได้แสดงคุณลักษณะของประชากรในการศึกษาทั้งหมดไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ก่อนเข้าร่วมการวิจัย (กรณี 19 คน)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (คน)	ร้อยละ
อายุ Mean=28.4, SD=6.7, Min=20, Max=45	-	-
เพศ ชาย หญิง	6 13	31.6 68.4
ระดับสีผิว (Fitzpatrick skin type) III IV	10 9	52.6 47.4
ระดับความรุนแรงของหลุมสิว (acne scar severity) 2 3	10 9	52.6 47.4

สำหรับ acne scar severity ใช้เกณฑ์ของ qualitative global acne scarring classification of Goodman & Baron¹⁶

เนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัย 3 ราย ไม่สามารถมาตามนัดได้ จึงทำให้การเก็บข้อมูลที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย สามารถเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้ 16 คน ซึ่งข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 16 คน แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ก่อนเข้าร่วมการวิจัย (กรณี 16 คน)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (คน)	ร้อยละ
อายุ Mean=28.8, SD=7.0, Min=20, Max=45	-	-
เพศ		
ชาย	5	31.25
หญิง	11	68.75
ระดับสีผิว (Fitzpatrick skin type)		
III	9	56.3
IV	7	43.8
ระดับความรุนแรงของหลุมสิว (acne scar severity)		
2	8	50.0
3	8	50.0

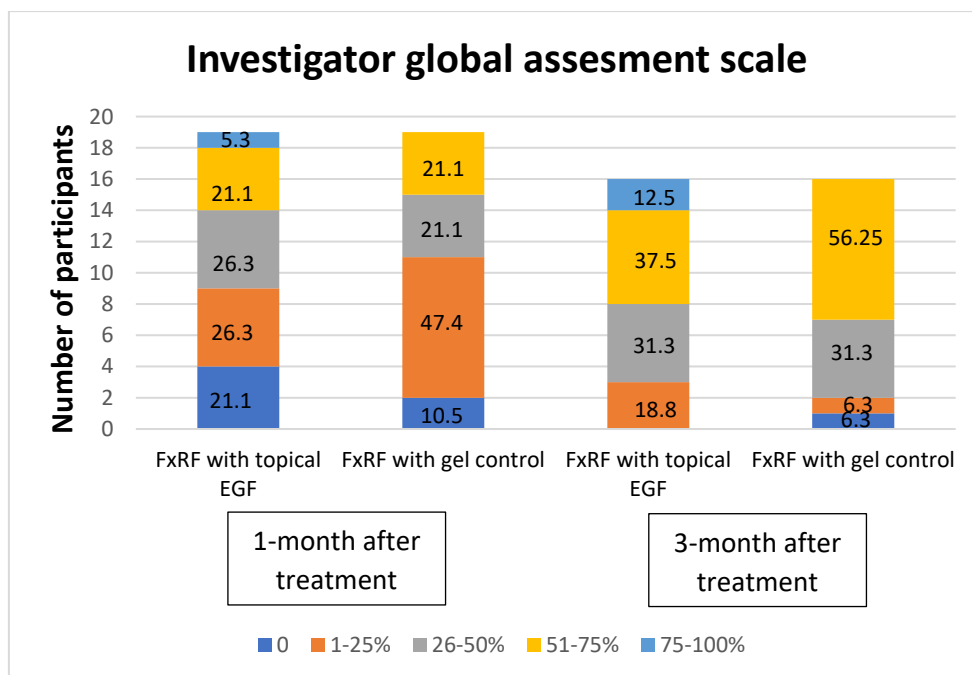
Investigator global assessment

การประเมินผลการรักษาหลุมสิวโดยภาพรวมจากการประเมินรูปถ่ายสองมิติจากเครื่อง Visia® ทั้งก่อนและหลังรับการรักษาหลุมสิว ด้วยการประเมินเป็น quartile grading global assessment scores จากแพทย์ผิวหนังที่ไม่ทราบระเบียบวิธีวิจัย 3 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของหลุมสิวไปในทิศทางที่ดีขึ้นทั้งหมด และส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงในช่วง 1-25%, 25-50% และ 51-75% ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 7 และแผนภูมิที่ 2 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ($p = 0.43$ และ $p = 0.67$ ตามลำดับ)

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการประเมิน Investigator global assessment โดยแพทย์ผิวหนัง 3 ราย

Grading	Month 1			Month 3		
	rhEGF	Gel	<i>p</i> -value	rhEGF	Gel	<i>p</i> -value
Investigator 1,	1.53	1.47 (0.9)	0.84	2.3 (1.0)	2.25	0.79
● 0	4 (10.5)	2 (10.5)		0	1 (6.3)	
● 1-25%	6 (47.4)	9 (63.2)		4 (25)	2 (43.8)	
● 26-50%	5 (26.3)	5 (26.3)		5 (62.5)	5 (50)	
● 51-75%	3 (15.8)	3		5 (12.5)	8	
● 75-100%	1	0		2	0	
Investigator 2,	1.7(1.3)	1.7(0.9)	0.83	2.4 (0.9)	2.4 (0.9)	0.99
● 0	4 (21.1)	1 (5.3)		0	1 (6.3)	
● 1-25%	5 (26.3)	8 (42.1)		3 (18.8)	1 (6.3)	
● 26-50%	5 (26.3)	5 (26.3)		5 (31.3)	5 (31.3)	
● 51-75%	3 (15.8)	5 (26.3)		6 (37.5)	8 (50)	
● 75-100%	2 (10.5)	0		2 (12.5)	1 (6.3)	
Investigator 3,	1.7 (1.2)	1.6 (1.0)	0.63	2.4 (1.1)	2.4 (0.9)	0.77
● 0	4 (21.1)	2 (10.5)		1 (6.3)	1 (6.3)	
● 1-25%,	5 (26.3)	9 (47.4)		2 (12.5)	1 (6.3)	
● 26-50%	4 (21.1)	3 (15.8)		5 (31.3)	4 (25)	
● 51-75%	5 (26.3)	5 (26.3)		6 (37.5)	10	
● 75-100%	1 (5.3)	0		2 (12.5)	0	
Overall*, mean	1.63	1.53 (0.9)	0.43	2.4 (0.9)	2.3 (0.9)	0.67
● 0	4 (21.1)	2 (10.5)		0	1 (6.3)	
● 1-25%,	5 (26.3)	9 (47.4)		3 (18.8)	1 (6.3)	
● 26-50%	5 (26.3)	4 (21.1)		5 (31.3)	5 (31.3)	
● 51-75%	4 (21.1)	4 (21.1)		6 (37.5)	9	
● 75-100%	1 (5.3)	0		2 (12.5)	0	

p-value คำนวณจาก paired t-test



แผนภูมิที่ 2 แสดง Investigator global assesment scale

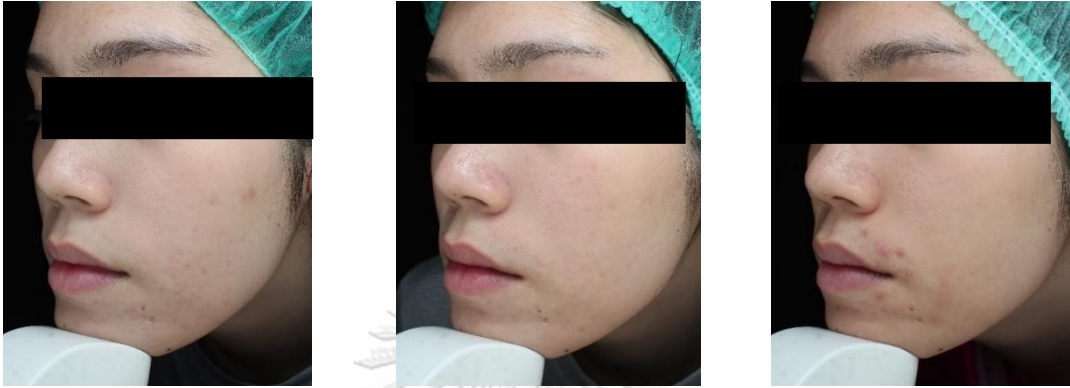
เมื่อคำนวณ weight kappa analysis เพื่อพิจารณา interrater agreement พบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ที่ 1 และ 3 เดือน มี overall kappa เท่ากับ 0.6 และ 0.74 ตามลำดับ ซึ่งแปลผลโดยอ้างอิงจาก Viera AJ และคณะ³⁴ ประเมินได้ว่าผู้ประเมินทั้ง 3 ราย มี agreement ร่วมกันระดับ moderate และ substantial agreement ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ที่ 1 และ 3 เดือน มี overall kappa เท่ากับ 0.41 และ 0.48 ตามลำดับ ซึ่งแปลผลการประเมินได้ว่าผู้ประเมินทั้ง 3 ราย มี agreement ร่วมกันระดับ moderate agreement

ตารางที่ 8 แสดงเกณฑ์การแปลผล Kappa statistic (อ้างอิงจาก³⁴)

Kappa statistic	Accuracy
<0	Less than chance agreement
0.01-0.20	Slight agreement
0.21-0.40	Fair agreement
0.41-0.60	Moderate agreement
0.61-0.80	Substantial agreement
0.81-0.99	Almost perfect agreement

Clinical photographs ตัวอย่างรูปถ่ายสองมิติจากเครื่อง Visia®

รูปภาพที่ 13 แสดงรูปถ่ายใบหน้าซีกขวาของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ตามลำดับ



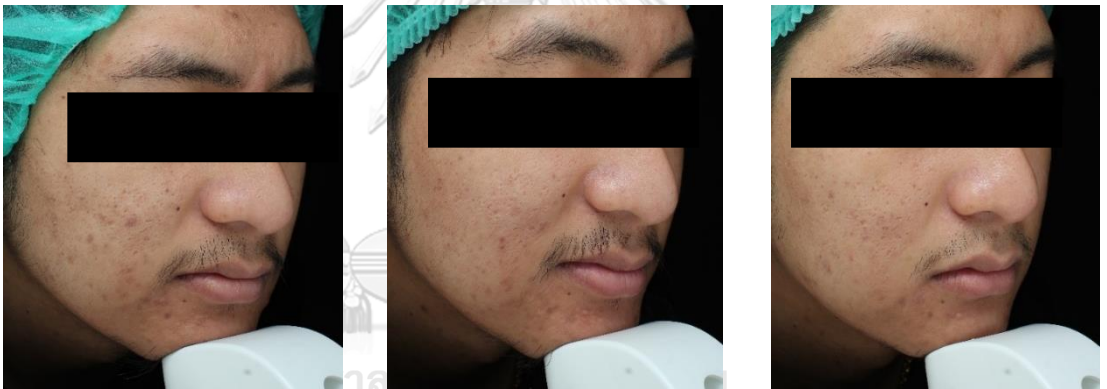
รูปภาพที่ 14 แสดงรูปถ่ายใบหน้าซีกซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ตามลำดับ



รูปภาพที่ 15 แสดงรูปถ่ายใบหน้าชายผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 12 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ตามลำดับ



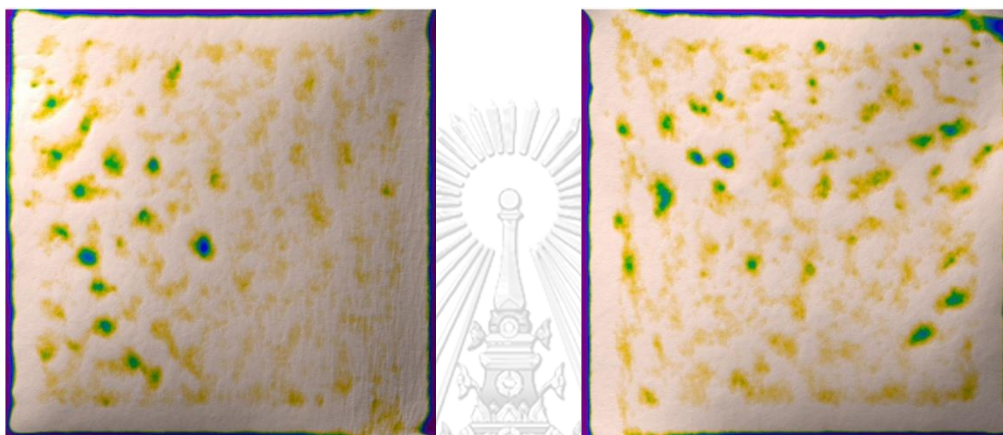
รูปภาพที่ 16 แสดงรูปถ่ายใบหน้าชายผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 12 ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังการรักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ตามลำดับ



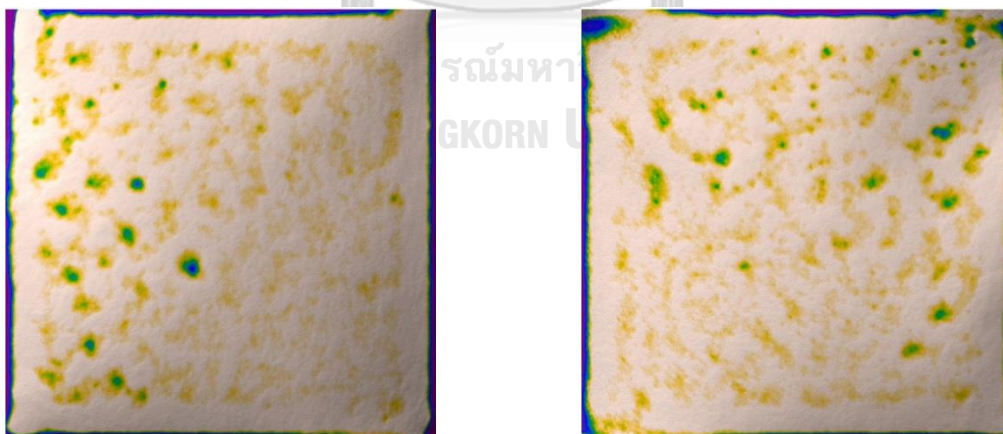
Acne scar volume

ในส่วนของปริมาตรหลุมสิว (acne scar volume) ของใบหน้าแต่ละฝั่งที่วัดด้วยเครื่อง Antera 3D™ โดยเลือกการวัดในหมวด depression measurement ซึ่งแสดงค่าออกมาเป็น color scale ซึ่งไล่จากสีเขียว (ตื้นที่สุด) ไปยังสีฟ้า น้ำเงิน และม่วง (ลึกที่สุด) ดังภาพตัวอย่างที่ 17-19

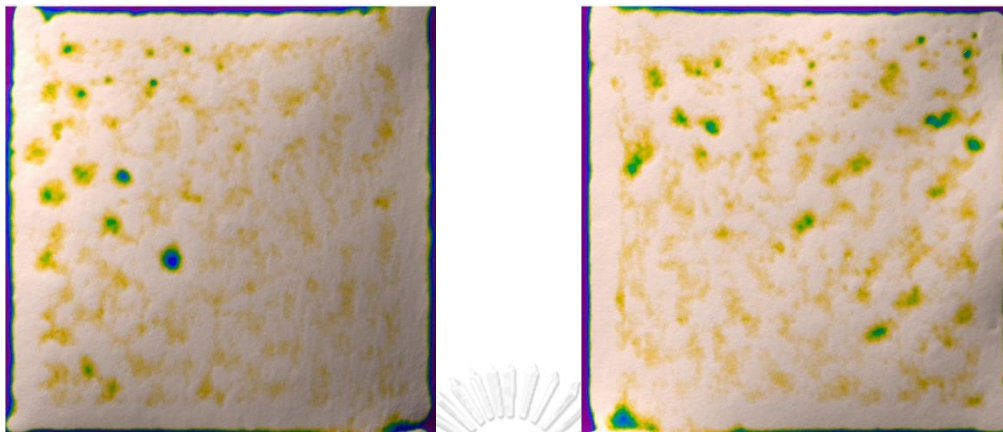
รูปภาพที่ 17 แสดงรูปปริมาตรหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



รูปภาพที่ 18 แสดงรูปปริมาตรหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



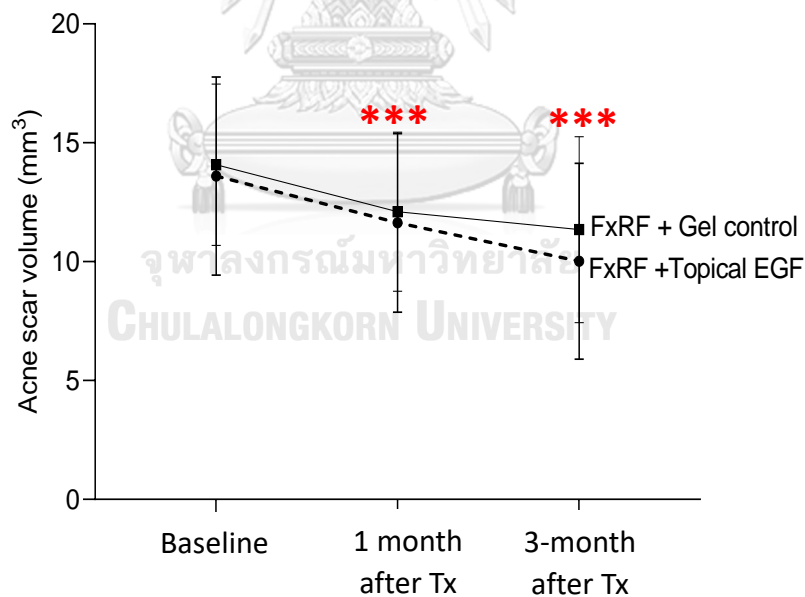
รูปภาพที่ 19 แสดงรูปปริมาตรหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



ต่อมาจึงทำการวัดปริมาตรหลุมสิวออกมาเป็นตัวเลข หน่วย mm^3 ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีปริมาตรหลุมสิวที่ baseline เฉลี่ย 13.6 mm^3 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 11.6 mm^3 และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 10 mm^3 และในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control มีปริมาตรหลุมสิวที่ baseline เฉลี่ย 14.1 mm^3 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 12.1 mm^3 และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 11.3 mm^3 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม โดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าปริมาตรหลุมสิวลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ที่ 1 และ 3 เดือนทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงตามตารางที่ 9 และแผนภูมิที่ 3

ตารางที่ 9 แสดงค่า Acne scar volume ที่ baseline, 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย

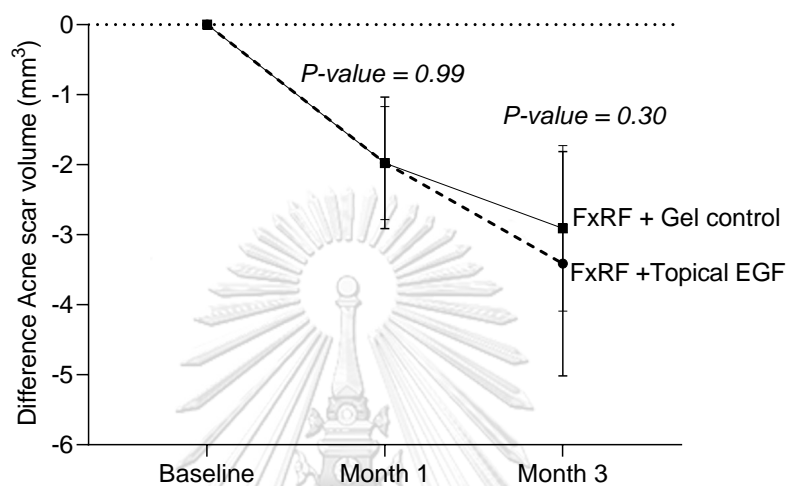
Acne scar volume	Fractional RF with Topical EGF	p-value	Fractional RF with Gel control	p-value	p-value between group
Baseline, mean (SD)	13.6 (8.6)	Ref	14.1 (7)	Ref	
1 month after treatment, mean (SD) (n=19)	11.6 (7.8)	<0.001	12.1 (6.9)	<0.001	0.99
3 months after treatment, mean (SD) (n=16)	10 (7.7)	<0.001	11.3 (7.3)	<0.001	0.30



***P < 0.001, Paired t test

แผนภูมิที่ 3 แสดงค่า acne scar volume ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีการเปลี่ยนแปลงปริมาตรหลุมสิวที่ลดลงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ($p = 0.99$ และ $p = 0.30$) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 4

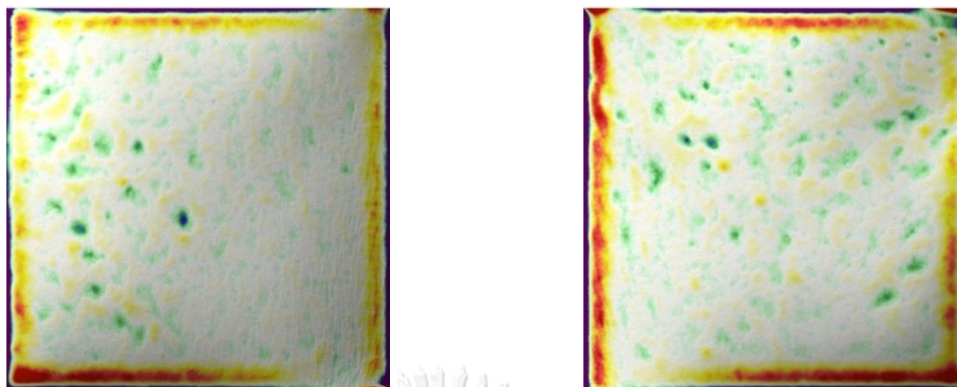


แผนภูมิที่ 4 แสดงค่า difference of acne scar volume ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย

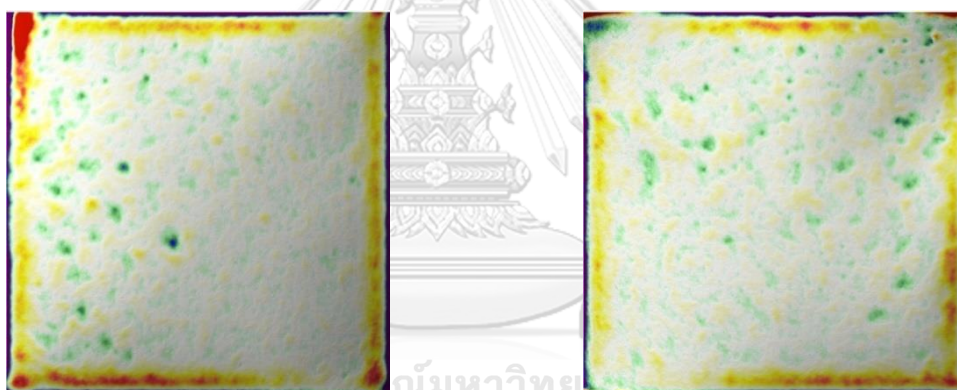
Skin roughness

ในส่วนความขรุขระของผิวที่วัดด้วยเครื่อง Antera 3D™ โดยเลือกการวัดในหมวด texture measurement โดยส่วนที่นูนจะมี color scale จากสีเหลืองไปยังสีแดง (น้อยไปมาก) สำหรับส่วนที่เว้าจะมี color scale จากสีเขียวไปยังสีน้ำเงิน (น้อยไปมาก) ซึ่งจะได้ภาพออกมาดังภาพตัวอย่างที่ 20-22

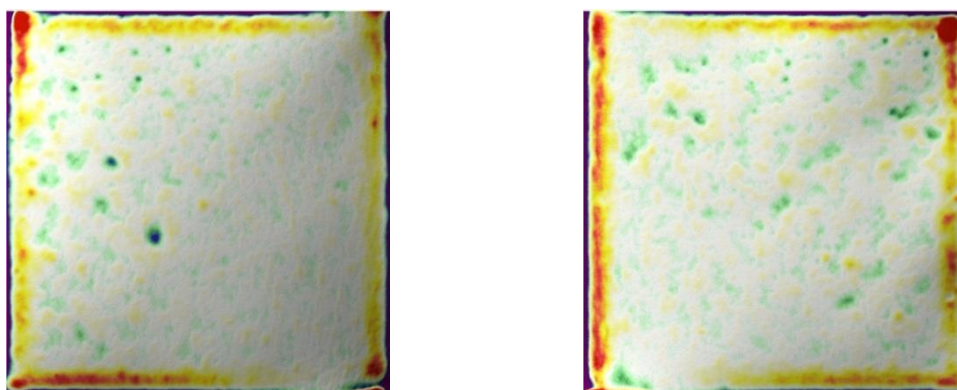
รูปภาพที่ 20 แสดงรูปความขรุขระของผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ baseline ทั้งใบหน้าฝั่งซ้าย และขวาตามลำดับ



รูปภาพที่ 21 แสดงรูปความขรุขระของผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



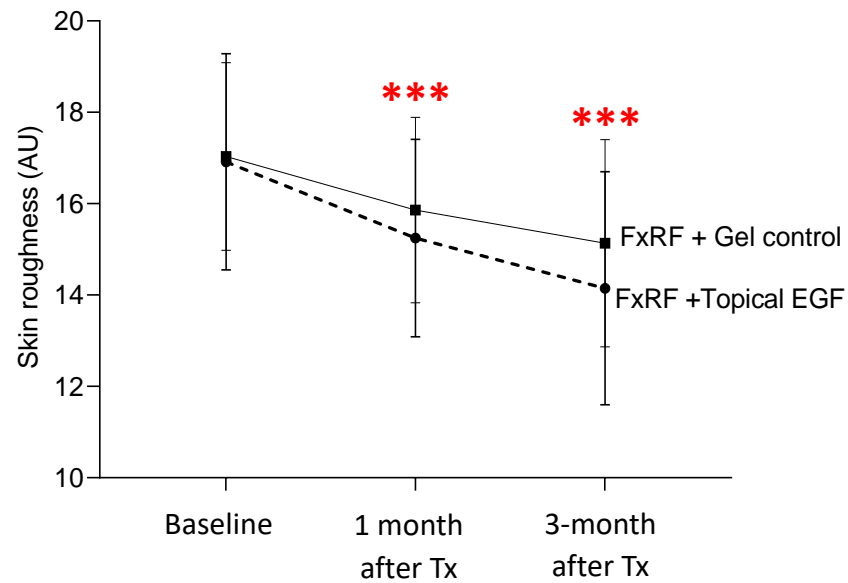
รูปภาพที่ 22 แสดงรูปความขรุขระของผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 1 ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



ต่อมาจึงทำการวัดความขรุขระของผิวหนังออกมาเป็นตัวเลข หน่วย AU พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีความขรุขระของผิวที่ baseline เฉลี่ย 16.9 AU, ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 15.2 AU และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 14.1 AU และในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ความขรุขระของชั้นผิวที่ baseline เฉลี่ย 17 AU, ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 15.9 AU และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 15.1 AU เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าความขรุขระของผิวลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงตามตารางที่ 10 และแผนภูมิที่ 5

ตารางที่ 10 แสดงค่า skin roughness ที่ baseline, 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย

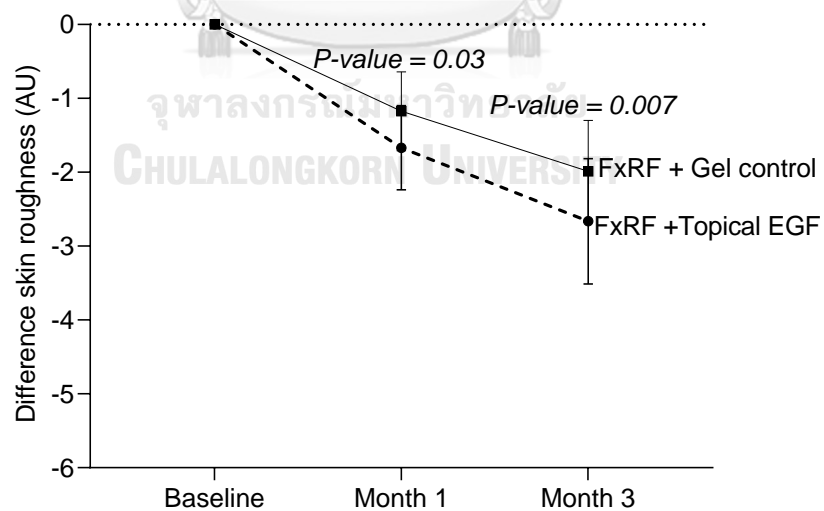
Skin roughness	Fractional RF with Topical EGF	<i>p</i> -value	Fractional RF with Gel control	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value between group
Baseline, mean (SD)	16.9 (4.9)	Ref	17 (4.3)	Ref	
1 month after treatment, mean (SD) (n=19)	15.2 (4.5)	<0.001	15.9 (4.2)	<0.001	0.03
3 months after treatment, mean (SD) (n=16)	14.1 (4.8)	<0.001	15.1 (4.3)	<0.001	0.007



*** $P < 0.001$, Paired t test

แผนภูมิที่ 5 แสดงค่า skin roughness ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษารังสีสุดท้าย

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีการเปลี่ยนแปลงของความขรุขระของผิวหนังลดลงแตกต่างจากฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษารังสีสุดท้าย ($p = 0.03$ และ $p = 0.007$ ตามลำดับ) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 6

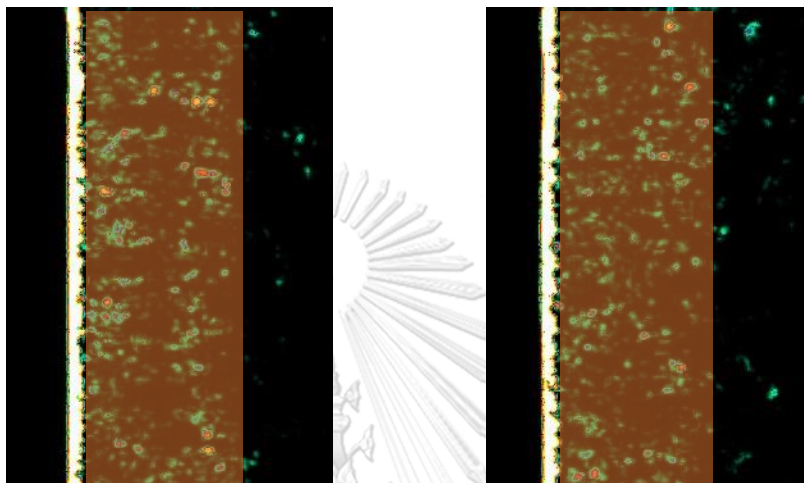


แผนภูมิที่ 6 แสดงค่า difference of skin roughness ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษารังสีสุดท้าย

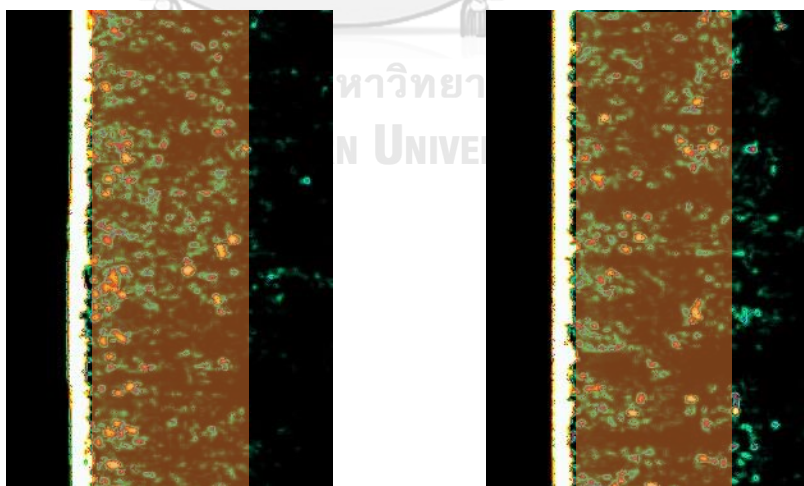
Dermal thickness

ในส่วนความหนาของชั้นผิว (Dermal thickness) โดยวัดจากเครื่อง DermaLab™ skin ultrasound โดยใช้ค่า gain ระดับ 6 จะได้ออกมาเป็นรูปภาพดังตัวอย่าง 23-25

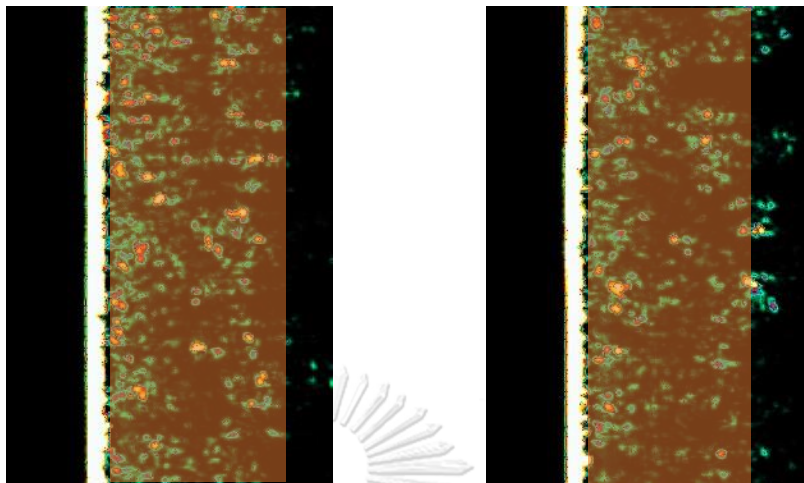
รูปภาพที่ 23 แสดงรูปความหนาของชั้นผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 13 ที่ baseline ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



รูปภาพที่ 24 แสดงรูปความหนาของชั้นผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 13 ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



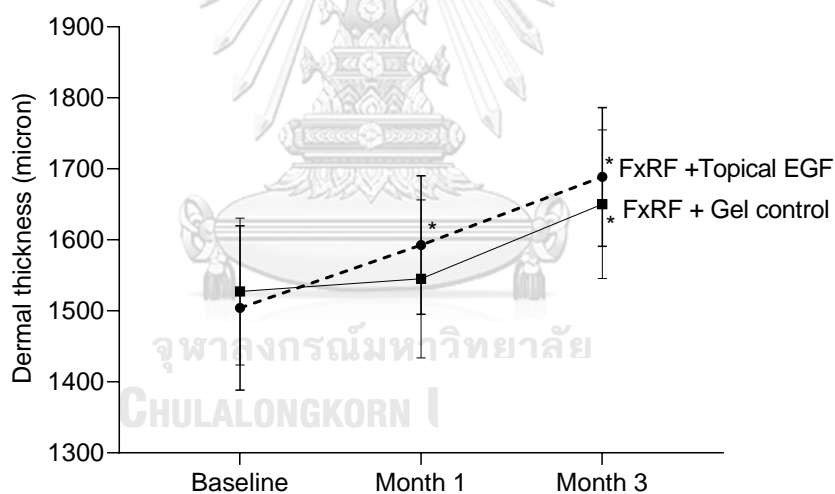
รูปภาพที่ 25 แสดงรูปความหนาของชั้นผิวของผู้เข้าร่วมวิจัยคนที่ 13 ที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ทั้งใบหน้าฝั่งซ้ายและขวาตามลำดับ



เมื่อทำการวัดออกมาเป็นค่าความหนาของชั้นผิว เป็นหน่วย micron (วัดจากบริเวณแถบสีส้ม) พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีความหนาของชั้นผิวที่ baseline เฉลี่ย 1504.2 micron, ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 1592.8 micron และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 1688.6 micron เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test ความหนาของชั้นผิว ที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) สำหรับฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ความหนาของชั้นผิวที่ baseline เฉลี่ย 1527.2 micron, ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 1545.1 micron และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เฉลี่ย 1650.1 micron เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test ความหนาของชั้นผิวที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย เพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$) แต่ที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.43$) ดังแสดงตามตารางที่ 11 และแผนภูมิที่ 7

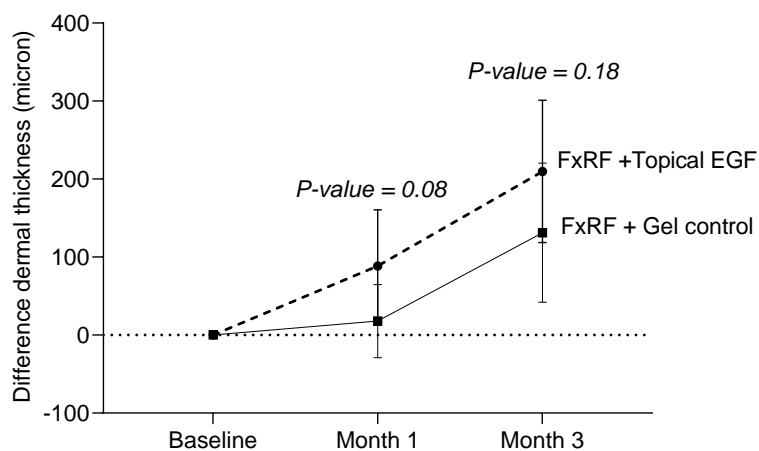
ตารางที่ 11 แสดงค่า dermal thickness ที่ baseline, 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย

Dermal thickness	Fractional RF with Topical EGF	<i>p</i> -value	Fractional RF with Gel control	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value between group
Baseline, mean (SD)	1504.2 (240.2)	Ref	1527.2 (214.7)	Ref	
1 month after treatment, mean (SD) (n=19)	1592.8 (202.2)	0.02	1545.1 (230.9)	0.43	0.08
3 months after treatment, mean (SD) (n=16)	1688.6 (183.1)	<0.001	1650.1 (196.3)	0.007	0.18



แผนภูมิที่ 7 แสดงค่า dermal thickness ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (**p* < 0.05)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีความหนาของชั้นผิวเพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (*p* = 0.08 และ *p* = 0.18) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 8



แผนภูมิที่ 8 แสดงค่า difference of dermal thickness ที่ baseline, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย

Biophysical profile

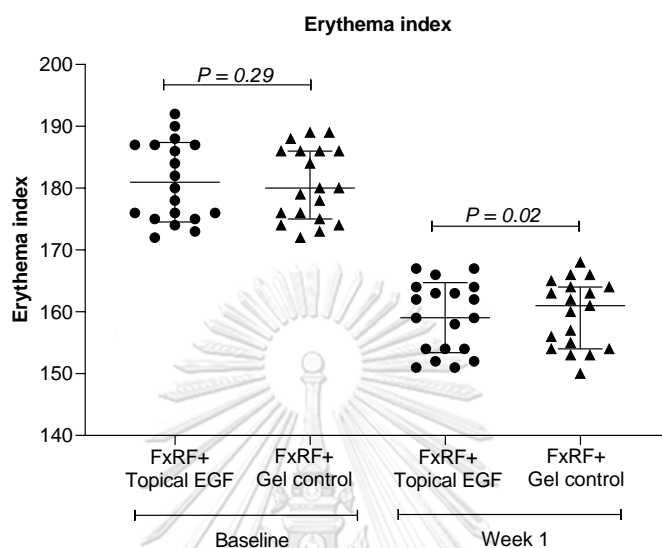
Erythema index

ในส่วนของความแดงของผิว (erythema index) โดยวัดจากเครื่อง Chromameter (Minolta™) เมื่อนำมาคำนวณเป็นค่า RGB scale พบว่าค่า R หรือค่าความแดง ในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีค่าความแดงของผิว ที่ baseline เฉลี่ย 180.9 และที่ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก เฉลี่ย 159.1 สำหรับฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีค่า TEWL ที่ baseline เฉลี่ย 180.6 และที่ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก เฉลี่ย 159.7 เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.001$ และ $p < 0.001$) ดังแสดงตามตารางที่ 12)

ตารางที่ 12 แสดงค่าความแดงของผิวที่ baseline และ 1 อาทิตย์หลังการรักษาครั้งแรก (n=19)

Erythema index	Fractional RF with Topical EGF	Fractional RF with Gel control	p-value between group
Immediate after FxRF treatment, mean (SD)	180.9 (6.4)	180.6 (5.9)	0.29
1 week after 1st treatment, mean (SD)	159.1 (5.7)	159.7 (5.4)	0.02

และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีค่า ความแดงของผิวที่ลดลง แตกต่างจากฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 9



แผนภูมิที่ 9 แสดงค่า erythema index ที่ baseline และ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก (n=19)

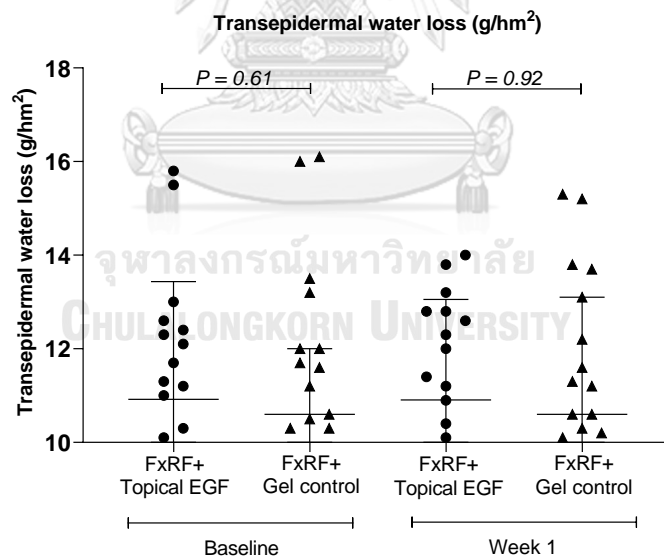
Transepidermal water loss

ในส่วนของการระเหยของน้ำในชั้นผิว (trans-epidermal water loss) โดยการวัดจากเครื่อง Tewameter® ที่อุณหภูมิช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60% พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีค่า TEWL ที่ baseline เฉลี่ย 10.9 g/hm² และที่ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก เฉลี่ย 10.9 g/hm² สำหรับฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีค่า TEWL ที่ baseline เฉลี่ย 10.8 g/hm² และที่ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก เฉลี่ย 10.9 g/hm² เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.94$ และ $p = 0.69$) ดังแสดงตามตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงค่า TEWL ที่ baseline และ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก (n=19)

TEWL	Fractional RF with Topical EGF	Fractional RF with Gel control	<i>p</i> -value between group
Baseline, mean (SD)	10.9 (2.5)	10.8 (2.7)	0.61
1 week after 1st treatment, mean (SD)	10.9 (2.1)	10.9 (2.6)	0.92

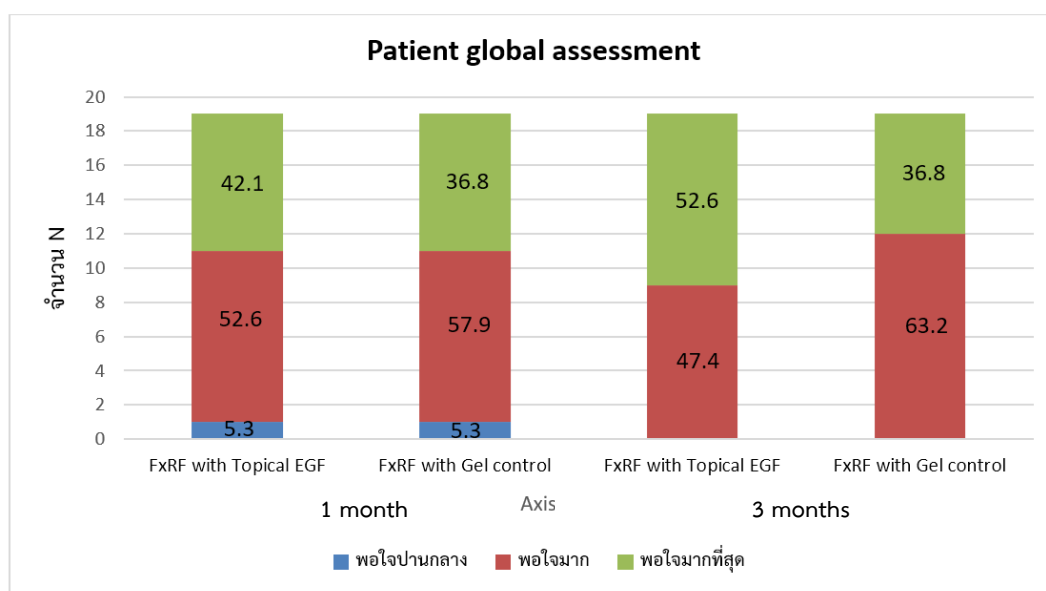
เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF มีค่า TEWL ไม่มีความแตกต่างจากฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.92$) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 10



แผนภูมิที่ 10 แสดงค่า TEWL ที่ baseline และ 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก (n=19)

Patient global assessment

สำหรับความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังรับการรักษา โดยประเมินจากแบบสอบถาม พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจต่อการรักษา โดยส่วนใหญ่พึงพอใจมาก และพึงพอใจมากที่สุด ทั้งที่ 1 เดือน (n=19) และ 3 เดือนหลังรักษาครั้งสุดท้าย (n=19 เนื่องจากทำการสอบถามผู้เข้าร่วมวิจัยทางโทรศัพท์) ดังแสดงรายละเอียดในแผนภูมิที่ 11 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยคำนวณจาก paired t-test พบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ($p = 0.72$ และ $p = 0.27$ ตามลำดับ)



แผนภูมิที่ 11 แสดงความพึงพอใจภายหลังการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย ที่ 1 เดือน และที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (n=19)

Adverse events

สำหรับผลข้างเคียงหลังทำการรักษา โดยรวบรวมจากแบบสอบถาม พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 19 คนมีอาการเจ็บ บวม และแดง ซึ่งอาการเจ็บ ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยความเจ็บ (pain score) 7.8 จากเต็มสิบคะแนน ซึ่งจัดอยู่ในระดับเจ็บมาก แต่สามารถทุเลาและหายได้เองภายในระยะเวลาไม่เกิน 30 นาที สำหรับอาการบวม ในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF พบมีอาการบวม นานที่สุด 3 วัน น้อยที่สุด 1 วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 1.3 วัน และในฝั่งที่

รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control พบมีอาการบวม นานที่สุด 3 วัน น้อยที่สุด 1 วัน เช่นกัน ระยะเวลาเฉลี่ย 1.4 วัน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.16$) ดังแสดงในตารางที่ 14

สำหรับสะเก็ด พบทั้งหมด 15 คนจากทั้งหมด 19 คน ซึ่งลักษณะเป็นสะเก็ดละเอียดขนาดเล็ก (thin scabs) ในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF พบมีสะเก็ด ระยะเวลา มากที่สุด 7 วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 2.7 วัน และในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control พบมีสะเก็ด ระยะเวลา มากที่สุด 7 วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 3.1 วัน ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$)

สำหรับอาการแดง (immediate erythema) พบว่าในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ topical EGF พบมีอาการแดง ระยะเวลา มากที่สุด 7 วัน น้อยที่สุด 2 วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 3.7 วัน และในฝั่งที่รักษาด้วย fractional RF ร่วมกับ gel control พบมีอาการแดง ระยะเวลา มากที่สุด 7 วัน น้อยที่สุด 3 วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 4.1 วัน ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) ทั้งนี้ ไม่พบผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดที่มีภาวะ post inflammatory hyperpigmentation ภายหลังรับการรักษาด้วย fractional RF สำหรับอาการหลังทายา ทั้งในส่วน of topical EGF และ gel control ไม่พบอาการแสบ ตุ่มน้ำ ผื่นคัน หรือภาวะ acneiform eruption ภายหลังจากการทายา ตารางที่ 14 แสดงระยะเวลาการเกิดผลข้างเคียงหลังทำการรักษา

Adverse events	Fractional RF with topical EGF (Days)	Fractional RF with gel control (Days)	p-value
Thin scabs, mean (SD)	2.7 (1.9)	3.1 (1.9)	0.005
Immediate erythema, mean (SD)	3.7 (1.1)	4.1 (1)	0.005
Edema, mean (SD)	1.3 (0.6)	1.4 (0.6)	0.16
Post-inflammatory hyperpigmentation	-	-	
Blister	-	-	
Acneiform eruption	-	-	
Rash	-	-	

p-value คำนวณจาก paired t-test

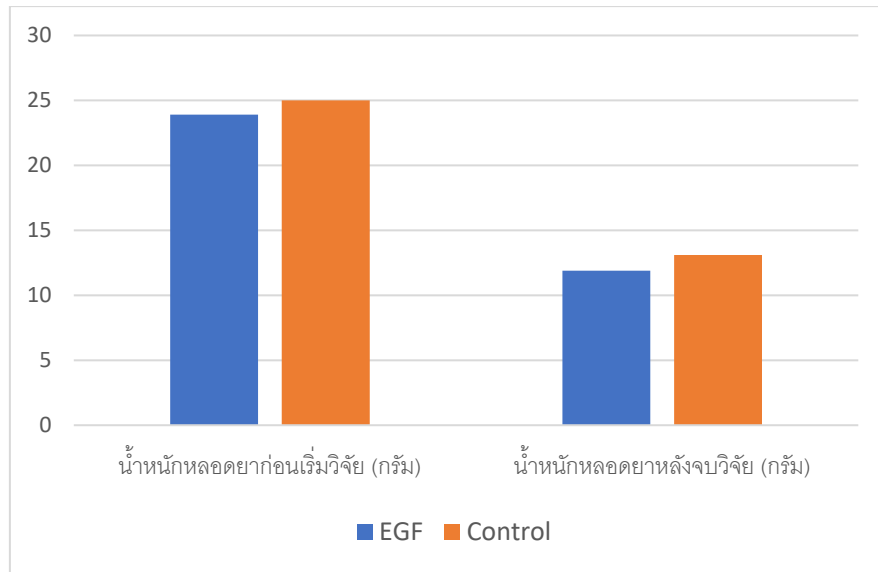
น้ำหนักเฉลี่ยของหลอดยา

น้ำหนักเฉลี่ยหลอดยาก่อนใช้ของหลอดยา EGF เท่ากับ 23.9 (0.4) กรัม และหลอดยาควบคุม เท่ากับ 25 (0.34) กรัม ซึ่งมีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และน้ำหนักเฉลี่ยหลอดยาหลังสิ้นสุดการวิจัย ของหลอดยา EGF และหลอดยาควบคุม เท่ากับ 11.9 (0.8) กรัม และ 13.1 (0.9) กรัม สำหรับปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ไปของหลอดยา EGF และหลอดยาควบคุมเท่ากับ 12.1 (1.1) กรัม และ 11.8 (0.9) กรัม ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.092$) ดังแสดงในตารางที่ 15 และแผนภูมิที่ 12

ตารางที่ 15 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของหลอดยา (กรัม) ก่อนใช้ หลังสิ้นสุดการวิจัย และปริมาณยาที่ใช้ไป (n=19)

	หลอดยา EGF	หลอดควบคุม	<i>p</i> -value
น้ำหนักเฉลี่ยหลอดยาก่อนใช้ mean (SD)	23.9 (0.4)	25 (0.34)	N/A
น้ำหนักเฉลี่ยหลอดยาหลังสิ้นสุด การวิจัย, mean (SD)	11.9 (0.8)	13.1 (0.9)	N/A
ปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ไป mean (SD)	12.1 (1.1)	11.8 (0.9)	0.092
ปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ต่อครั้งในการ รักษา	4.03	3.96	

p-value คำนวณจาก paired t-test



แผนภูมิที่ 12 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของหลอดยา (กรัม) ก่อนใช้ และหลังสิ้นสุดการวิจัย



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

จากการวิจัยนี้ ซึ่งเป็น experimental study แบบ randomized, control split-face clinical study โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น คือ 19 คน เป็นชายและหญิงอายุ 18-45 ปี ที่มีแผลเป็นชนิดหลุมสิวทั้งสองข้างของใบหน้าในระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ระยะเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน ทำการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก จำนวน 3 ครั้ง ระยะเวลาห่าง 1 เดือนต่อครั้ง หลังจากนั้นทำการแบ่งครึ่งหน้า ทาด้วยยา topical EGF ข้างหนึ่ง ขณะที่อีกข้างทาด้วย gel control ทันที ปริมาณ 0.25-0.3 กรัมต่อข้าง เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 5 วันแล้วศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์เจลร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็กต่อการรักษาหลุมสิว ที่ 1 และ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย (เนื่องด้วยสถานการณ์ COVID-19 ส่งผลให้ผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายไม่สามารถมาเก็บข้อมูลได้ตามนัดหมาย ทำให้ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย มีบางปัจจัยการศึกษาที่สามารถเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยได้ 16 คน)

สำหรับการรักษาหลุมสิวของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 19 คน ใช้ หัวเข็มเล็กโทรดแบบเข็มเคลือบฉนวน (insulated needles) ขนาด 60 pins/cm² ขนาดพื้นที่หน้าตัดเข็ม 600 micron ความยาวเข็ม 1 mm เหมือนกันทั้งหมด และตั้งค่า parameters แบบ single pulse mode ในกรณีผู้ป่วยสีผิว Fitzpatrick skin type 3-4 ตั้ง RF energy level 15-20 mJ/cm² ทำทั้งหมด 2 passes ซึ่งดำเนินการรักษาโดยแพทย์คนเดิมทุกครั้ง เพื่อลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากเครื่องมือและตัวบุคคล ให้มากที่สุด

มีการ blind ผู้เข้าร่วมวิจัย โดยในส่วนของยาทาอิพิเดอร์มอลโกรทแพคเตอร์ เป็นเจลลักษณะสีใส มี active ingredient คือ recombinant human epidermal growth factor ปริมาณ 150 ไมโครกรัม และมี gel base ประกอบด้วย mannitol และ glycerol เป็นหลัก ขนาดหลอด 15 กรัม ดังนั้นในงานวิจัยนี้ จึงผลิต gel base control ขนาดหลอด 15 กรัม ที่เป็นเจลสีใส และมีส่วนประกอบ gel base ใกล้เคียงกับ topical EGF ที่นำมาวิจัย และทำการปิดผนึกหลอดยาทั้งสองในรูปแบบที่เหมือนกัน เพื่อลดความคลาดเคลื่อนปัจจัยจากยาทาให้มากที่สุด

นอกจากนี้ มีการ blind ผู้ที่ให้การรักษาและผู้ทำการวัด การประเมิน โดยทำการประเมิน ผลการรักษาหลุมสิวจากภาพถ่ายสองมิติ ด้วยการประเมินเป็น quartile grading global assessment scores จากแพทย์ผิวหนังที่ไม่ทราบระเบียบวิธีวิจัย 3 ราย ซึ่งตอนประเมินผู้ทำวิจัยได้ ทำการสลับรูปถ่ายของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยไม่ได้เรียงลำดับว่าเป็นภาพของการติดตามครั้งใด และไม่ทราบยาที่ใช้ว่ายา topical EGF ทาข้างใด (เพื่อลด bias ที่อาจเกิดขึ้นได้) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของหลุมสิวไปในทิศทางที่ดีขึ้นทั้งหมด ซึ่งที่ 1 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย โดยส่วนใหญ่หลุมสิวดีขึ้นอยู่ในช่วง 1-25%, 26-50% และ 51-75% ทั้งสองกลุ่ม เมื่อที่ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย พบว่าหลุมสิวดีขึ้นในช่วง 26-50%, 51-75% และ 76-100% แต่ไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังรักษา ($p = 0.43$ และ $p = 0.67$ ตามลำดับ) และเมื่อคำนวณ Interrater agreement โดยใช้ weight kappa analysis ของผู้ประเมิน ทั้ง 3 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่ม มี overall kappa ที่ 1 และ 3 เดือน สอดคล้องกันในระดับปานกลาง และระดับมาก เห็นได้ว่าที่ระยะเวลามากขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงของหลุมสิวไปในทางที่ดีมากขึ้น อธิบายได้จากการเกิดการเรียงตัวและการสร้างคอลลาเจนใหม่ ที่เป็น delay effect จากกลไก thermal biological effects ของ fractional radiofrequency microneedle ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Vejjabhinanta V. และคณะ²⁵ ทำการศึกษาประสิทธิภาพ fractional radiofrequency microneedle (INTRAcel; Jeisys Medical, Seoul, Korea) ในการรักษาหลุมสิวชนิดปานกลางกับรุนแรงในคนไทย 30 คน ทำทั้งหมด 3 ครั้ง ครั้งละ 2 passes ระยะห่างครั้งละ 1 เดือน ตรวจสอบติดตามที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังการรักษา โดยใช้รูปถ่ายเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา โดยมีแพทย์ผิวหนัง 2 คนเป็นผู้ประเมิน (investigator global assessment) พบว่าที่ 1, 3 และ 6 เดือน อาสาสมัครมีการเปลี่ยนแปลงหลุมสิวในทางที่ดีขึ้นส่วนใหญ่ที่ 26-50%, 51-75% และ 76-100% และเมื่อระยะเวลามากขึ้น จำนวนอาสาสมัครของการเปลี่ยนแปลงที่ 51-75% และ 76-100% เพิ่มมากขึ้น

เมื่อทำการประเมินปริมาตรหลุมสิว พบว่าทั้งสองกลุ่มปริมาตรหลุมสิวลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ที่ 1 และ 3 เดือนทั้งสองกลุ่ม แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าปริมาตรหลุมสิวลดลง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำนองเดียวกันกับความหนาของชั้นผิว พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความหนาของชั้นผิวเพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าในกลุ่มที่ทายา topical EGF มีความหนาของชั้นผิวเพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ทา gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังรักษา (p

=0.08 และ $p = 0.18$) อนุมานได้ว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็นผลจาก thermal biological effects ของ fractional radiofrequency microneedle เป็นหลัก ทำให้เกิดการสร้างคอลลาเจนเพิ่มขึ้นในชั้นผิว ทำให้ปริมาตรหลุมสิวลดลง และความหนาของชั้นผิวเพิ่มขึ้นได้ แต่ยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์เจล เมื่อใช้ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ยังไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์เพื่อกระตุ้น fibroblast ให้สร้างคอลลาเจนใหม่ในชั้นผิว

สำหรับความขรุขระของผิว กลุ่มที่ทายา topical EGF และกลุ่มที่ทา gel control มีความขรุขระของผิวลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าในกลุ่มที่ทายา topical EGF มีความขรุขระของผิวลดลงแตกต่างจากกลุ่มที่ทา gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือนหลังรักษา ($p = 0.03$ และ $p = 0.007$ ตามลำดับ) ซึ่งความขรุขระของผิวที่ลดลง อาจเป็นเพราะการวัดเป็นการวัดรวมทั้งพื้นที่ของผิวหนึ่ง การรักษาในกลุ่มที่ทา topical EGF อาจให้ผลการรักษาเพื่อให้ผิวที่ปกติเดิมเรียบขึ้นได้ในแง่การกระตุ้นการสร้าง collagen เพื่อ rejuvenation

ในแง่การหายของแผล ค่าความแดงของผิว จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ทายา topical EGF และกลุ่มที่ทา gel control เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มก่อนและหลังรักษาที่ 1 อาทิตย์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.001$ และ $p < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าในกลุ่มที่ทายา topical EGF มีค่าความแดงของผิวที่ลดลง ต่างจากกลุ่มที่ทา gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบว่ายาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์เจล มีส่วนช่วยในเรื่องของ vasoconstriction อนุมานได้ว่าความแดงที่ลดลง เป็นผลจากกระบวนการหายของแผล และยาทาอิพิเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์เจลมีส่วนช่วยในการส่งเสริมกระบวนการหายของแผล จึงช่วยลดความแดงของผิวได้มากขึ้น

ทั้งนี้การหายของแผลจำเป็นต้องมี re-epithelialization เพื่อนำไปสู่ skin barrier function ที่ดี ซึ่งมีการสูญเสียจากผิวที่ลดลง ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ TEWL เป็นตัวแทนในการวัดการหายของแผล ทั้งนี้กระบวนการหายของแผลหลังรักษาด้วยคลื่นวิทยุชนิดเข็มขนาดเล็ก โดยทั่วไปใช้เวลา 7-10 วัน ผู้วิจัยจึงเลือกวัดผลในช่วง 1 สัปดาห์หลังรักษา โดยการวัดจากเครื่อง Tewameter® ที่อุณหภูมิช่วง 18-21 องศาเซลเซียส และความชื้นในช่วง 40-60% ทั้งนี้ผู้วิจัยได้พยายามปรับให้อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์อยู่ในเกณฑ์ที่ตั้งไว้ และตำแหน่งที่วัด ได้มีการกำหนดจุดวัดที่ชัดเจน คือ จุดตัดระหว่าง lateral canthus และ alar of nose ของแต่ละข้างบนใบหน้า พบว่าในกลุ่มที่ทายา

topical EGF และกลุ่มที่ทา gel control พบว่าค่า TEWL ใกล้เคียงกันมาก (10.9 และ 10.8 g/hm²) และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.94$ และ $p = 0.69$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าค่า TEWL ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.32$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Techapichetvanich T. และคณะ¹¹ ที่ศึกษาการทายา topical EGF เปรียบเทียบกับผึ้งควบคุมภายหลังจากการทำ carbon dioxide laser 1 pass ในอาสาสมัครที่เป็นหลุมสิวทั้งหมด 19 คน พบว่าค่า TEWL ภายหลังจากการรักษา 7 วัน ผึ้งที่ทา topical EGF ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผึ้งควบคุม อนุมานได้ว่าในระยะเวลา 1 อาทิตย์ กระบวนการหายของแผลสมบูรณแล้ว

สำหรับผลข้างเคียงหลังทำการรักษา พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 19 คนมีอาการเจ็บ บวม และแดง ซึ่งอาการเจ็บ เมื่อประเมิน pain score พบว่าอยู่ในระดับเจ็บมาก (7.8 คะแนนเต็มสิบ) ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่เกิดความเจ็บภายหลังจากการกระตุ้นบริเวณผิวหนังบริเวณใกล้ริมฝีปากขณะทำการรักษา แต่ความเจ็บปวดสามารถทุเลาโดยการประคบเย็น และหายได้เองภายในระยะเวลาไม่เกิน 30 นาที ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่พบการศึกษาใดรายงานเรื่องภาวะกล้ามเนื้อกระดูกขณะทำการรักษาด้วย fractional radiofrequency microneedle คาดว่าน่าจะเป็นจากบริเวณใกล้ริมฝีปาก เป็นบริเวณที่มี superficial facial muscle ทำให้พลังงานเวลาปล่อยผ่านหัวเข็ม กระแสพลังงานและความร้อนที่เกิดขึ้นอาจลึกลงลึกและกระตุ้นกล้ามเนื้อให้เกิดการกระตุ้นหดตัวได้ การแก้ไขคือ การเลี่ยงบริเวณที่กล้ามเนื้อ risorius เกาะบริเวณแก้ม หรือการลดพลังงานของ fractional radiofrequency microneedle ลงมา

สำหรับสะเก็ด พบทั้งหมด 15 คน ซึ่งลักษณะเป็นสะเก็ดละเอียดขนาดเล็ก (thin scabs) ในกลุ่มที่ทายา topical EGF พบมีสะเก็ด ระยะเวลาเฉลี่ย 2.7 วัน และในกลุ่มที่ทา gel control พบมีอาการบวม ระยะเวลาเฉลี่ย 3.1 วัน ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) เช่นเดียวกับอาการแดง (immediate erythema) พบว่าในกลุ่มที่ทายา topical EGF พบมีอาการแดง ระยะเวลาเฉลี่ย 3.7 วัน และในกลุ่มที่ทา gel control พบมีอาการบวม ระยะเวลาเฉลี่ย 4.1 วัน ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) อธิบายได้จากยาทาอิพิเดอร์มอลโกรท แพคเตอร์เจล มีส่วนช่วยในการส่งเสริมกระบวนการหายของแผล ทำให้ร่นระยะเวลาการเป็นสะเก็ด

และความแดงหลังการรักษาได้ สำหรับอาการบวม ทั้งในกลุ่มที่ทายา topical EGF และในกลุ่มที่ทา gel control ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.16$)

ทั้งนี้ ไม่พบผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดที่มีภาวะรอยดำ หรือ post inflammatory hyperpigmentation ภายหลังรับการรักษาด้วย fractional radiofrequency microneedle เนื่องจากเครื่องมือนี้เป็น non-ablative ใช้หัวเข็มแบบ insulated needles จึงไม่มีการทำลายชั้นผิวหนังด้านนอก จึงทำให้ผลข้างเคียงเรื่องรอยดำหลังการทำการรักษาเกิดได้น้อย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Emel B. และคณะ³⁵ ทำการศึกษาการใช้ fractional radiofrequency microneedle รักษาหลุมสิวความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางในอาสาสมัครชาวตุรกี 9 คน โดยใช้ insulated needle ซึ่งภายหลังจากรักษา ไม่มีอาสาสมัครคนใดเกิดรอยดำ นอกจากนี้ ไม่พบว่ามีอาการแสบ ตุ่มน้ำ ผื่นคัน หรือภาวะ acneiform eruption ภายหลังจากการทายา topical EGF ในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 19 คน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Disphanurat W. และคณะ²⁹ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการทา recombinant human epidermal growth factor แบบเจล ยี่ห้อ Regen-D 15TM ชนิด 150 mcg/g ควบคู่กับ fractional carbon dioxide laser ในการรักษา striae alba เปรียบเทียบกับเจลวานหางจรเข้ พบว่าฝั่งที่ทา topical EGF มีอาการ stinging sensation ในอาสาสมัครบางราย แต่ไม่พบอาการตุ่มน้ำ สิว หรือผื่นคันอื่นๆ

จากผลการวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น จึงสนับสนุนว่าการทาทอพิเตอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจลทันที ภายหลังจากการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน สามารถช่วยร่นระยะเวลาการเกิดผลข้างเคียงหลังรักษาได้ ทั้งในส่วนของความแดง และสะเก็ด จากกลไกของการส่งเสริมกระบวนการหายของแผล จากการ proliferation, migration, differentiation ของ keratinocyte และร่นระยะเวลาของ inflammatory phase ในกระบวนการหายของแผล ส่วนตัวยามีความปลอดภัย ไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง แต่ในการเสริมประสิทธิภาพในการรักษาหลุมสิว อนุมานได้ว่าผลของยาทาทอพิเตอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจล ยังไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์เมื่อใช้ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก ในแง่ของการกระตุ้น fibroblast ให้สร้างคอลลาเจนใหม่ในชั้นผิว ซึ่งอนุมานได้จากหลายปัจจัย เช่น ลักษณะ non-ablative ของเครื่องมือแบบหัวเข็มขนาดเล็ก อาจทำให้รูแผล (treatment column) มีขนาดเล็ก แต่จากการทบทวนวรรณกรรม โดยส่วนใหญ่มีการศึกษาทายา topical EGF ในแง่ของ drug delivery ร่วมกับเลเซอร์แบบมีสะเก็ด (ablative laser) แต่มีการศึกษาของ Jaekwan Kim และคณะ³¹ ที่ศึกษาการใช้ fractional radiofrequency microporation ด้วยเข็มหน้าตัด 250 ไมโครเมตร ยาว 1

มิลลิเมตร จำนวน 100 pins ตามด้วยการทา 200 ppm epidermal growth factor ในสารละลาย phosphate-buffered saline ในหนูเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าใน 24 ชั่วโมงหลังทายา พบปริมาณ EGF ในชั้นผิวมากกว่ากลุ่มควบคุม 6.8 เท่า แสดงว่า fractional radiofrequency microporation สามารถสร้าง column ให้สารละลาย EGF ผ่านลงไปชั้นผิวได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนในรูปแบบของรูปแบบเจล อ้างอิงจากการศึกษาของ Uffe Hogh O. และคณะ³⁶ ศึกษาการ penetration ของ vehicle ที่เป็น liquid, gel และ cream ภายหลังจากการใช้ fractional laser พบว่า vehicle ที่เป็น liquid มีปริมาณสารใน microscopic treatment zone มากที่สุด รองลงมาคือ gel และ cream ดังนั้นในการศึกษานี้ ตัวยาที่เป็น active ingredient ในรูปแบบเจล อาจซึมลงไปชั้นผิวด้านในได้ปริมาณน้อยเกินไป ดังนั้นเวลาทาลงบนแผลที่มีความกว้างและความลึกของรูแผลขนาดเล็ก อาจต้องคำนึงถึง vehicle ที่ใช้ร่วมด้วย นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงการเก็บรักษายาทาอพิเดอรัมอลิโกรทแพคเตอร์เจลที่ถูกต้อง เพราะต้องเก็บยาในตู้เย็นที่อุณหภูมิประมาณ 4 องศาเซลเซียสเท่านั้น มิเช่นนั้นยาอพิเดอรัมอลิโกรทแพคเตอร์เจลจะเสื่อมสภาพ ทำให้ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

ทั้งนี้ผู้วิจัยได้มีการบันทึกน้ำหนักของหลอดยาก่อนใช้และหลังสิ้นสุดการวิจัยในผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนร่วมด้วย ซึ่งพบว่าน้ำหนักเฉลี่ยหลอดยาก่อนใช้ ของหลอดยา EGF และหลอดยาควบคุม เท่ากับ 23.9 (0.4) กรัม และ 25 (0.34) กรัม ซึ่งมีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ทั้งนี้อธิบายจากการใช้บรรจุภัณฑ์เป็นหลอดบรรจุ 15 กรัมและฝาพลาสติกแบบหมุนเช่นเดียวกัน แต่ด้วยชนิดพลาสติกของหลอดเปล่าที่ใช้ในกลุ่ม gel control มีเนื้อแน่นหนักกว่า จึงทำให้มีน้ำหนักของหลอดมากกว่าหลอดยา EGF ได้ แต่ผู้ช่วยวิจัยได้ทำการปิดผนึกหลอดด้วยลักษณะเดียวกันทั้งหมด จึงอาจไม่มีผลต่อการ blind ฝั่งผู้เข้าร่วมวิจัย และผู้เข้าร่วมวิจัย มีการใช้ปริมาณยาเฉลี่ยบนหน้าแต่ละข้างที่ใกล้เคียงกัน และไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.092$) นอกจากนี้ยังได้สอบถามผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายถึงการใส่ยาสลับข้าง พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายนั้นใส่ยาทาถูกข้างตามที่กำหนดตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย

จุดแข็งของการวิจัย

การศึกษานี้เป็น experimental study แบบ randomized, control split-face clinical study โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอพิเดอรัมอลิโกรทแพคเตอร์เจล ร่วมกับคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็กต่อการรักษาหลุมสิว ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มี การศึกษาในลักษณะเดียวกันที่ชัดเจน การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรก

สำหรับการประเมินผลการทดลอง ได้มีการออกแบบให้สามารถประเมินได้อย่างครอบคลุม ทั้ง objective assessment ได้แก่ ปริมาตรหลุมสิว (acne scar volume), ความขรุขระของชั้นผิว (skin roughness) และความหนาของผิว (dermal thickness) การวัดค่าการระเหยของน้ำในชั้นผิว (TEWL) ค่าความแดงของผิว (erythema index) และมี subjective assessment ได้แก่ การประเมินโดยแพทย์โดยใช้ quartile grading global assessment scores และการประเมินโดยอาสาสมัครเอง อีกทั้งยังมีการบันทึกภาพถ่ายด้วยเครื่อง Visia® ร่วมด้วย และมีการบันทึกน้ำหนัก หลอดยา ก่อนและหลังเสร็จสิ้นงานวิจัย ซึ่งสามารถช่วยประเมิน compliance และปริมาณยาที่ใช้ไปได้

ข้อจำกัดในการทำวิจัย

1. งานวิจัยชิ้นนี้ ศึกษาเฉพาะในผู้เข้าร่วมวิจัยคนไทย ที่มี Fitzpatrick skin phototype III-IV และทำการศึกษาแบบ single center จึงอาจมีข้อจำกัดกรณีต้องการนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น หรือ Fitzpatrick skin phototype อื่นๆ
2. การเก็บข้อมูลที่ baseline, 1 อาทิตย์หลังรักษาครั้งแรก และที่ 1 เดือนหลังรักษาครั้งสุดท้าย สามารถเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทั้งหมด 19 คน ส่วนที่ 3 เดือนหลังรักษาครั้งสุดท้าย สามารถเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้ 16 คน เนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัย 3 รายไม่สามารถมาตามนัดได้ ดังนั้นในการแปลผลการศึกษาที่ 3 เดือนหลังรักษาครั้งสุดท้าย จากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่น้อยกว่าจากการคำนวณไว้ อาจทำให้ผลการวิจัยคลาดเคลื่อนได้
3. ชนิดของเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยนี้ เป็นคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก แบบ non-ablative ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม เครื่องมือนี้จะเหมาะกับการรักษาหลุมสิวแบบ rolling หรือ shallow boxcar ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายมีชนิดของหลุมสิวหลายชนิดอยู่ที่ใบหน้า ซึ่งบางชนิดมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ จึงอาจทำให้การประเมินหลุมสิวแบบ global assessment และเครื่องมือ อาจเห็นผลได้ไม่ชัดเจน
4. การตั้งพลังงานของเครื่องคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก อาจไม่ได้ให้ผลสูงสุดต่อการรักษาหลุมสิว เนื่องจากเป็นค่าพลังงานแนะนำจากบริษัท
5. การศึกษานี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับเครื่อง bipolar fractional radiofrequency microneedle เท่านั้น

สรุปผล

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า การทาอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจลทันทีหลังจากการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน สามารถช่วยลดความขรุขระของผิว และร่นระยะเวลาการเกิดผลข้างเคียงหลังรักษาได้ ทั้งในส่วนของความแดง และสะเก็ด เมื่อเปรียบเทียบกับ gel control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลประจักษ์ในแง่ของการเสริมประสิทธิภาพในการรักษาหูดผิวหนัง

ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีเชื้อชาติและ Fitzpatrick skin phototype ที่หลากหลายมากขึ้น
2. ศึกษาประสิทธิภาพยาทาอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์เจลในการรักษาหูดผิวหนังแบบ drug delivery กับกลุ่ม ablative laser
3. อาจทำการขยายระยะเวลาการวิจัยให้นานขึ้น เช่น เก็บข้อมูลที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังการรักษา เพื่อดูว่าเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาหลังจากการหายของแผลสมบูรณหรือไม่
4. เตรียม moisturizer ให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน เพื่อลดความคลาดเคลื่อนของผลการศึกษา
5. เพิ่มตำแหน่งในการวัดค่าผิวหนังบนแก้มแต่ละข้างเป็น 2-3 ตำแหน่ง เพื่อให้สามารถวัดค่าผิวได้ครอบคลุมตำแหน่งบนใบหน้ามากขึ้น ซึ่งจะได้สะท้อนค่าผิวโดยรวมข้างนั้นได้ดีขึ้น

บรรณานุกรม

1. Tan J, Bourdes V, Bissonnette R, et al. Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):566-572.
2. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015;8(3):153-158.
3. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12-23.
4. Moon J, Yoon JY, Yang JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor-beta1 signalling. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1226-1237.
5. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080.
6. Ansari F, Sadeghi-Ghyassi F, Yaaghoobian B. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO2 laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(4):248-251.
7. Alessa D, Bloom JD. Microneedling Options for Skin Rejuvenation, Including Non-temperature-controlled Fractional Microneedle Radiofrequency Treatments. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020;28(1):1-7.
8. Kleidona IA, Karypidis D, Lowe N, Myers S, Ghanem A. Fractional radiofrequency in the treatment of skin aging: an evidence-based treatment protocol. *J Cosmet Laser Ther*. 2020;22(1):9-25.
9. Weiner SF. Radiofrequency Microneedling: Overview of Technology, Advantages, Differences in Devices, Studies, and Indications. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(3):291-303.
10. Esquirol Causa J, Herrero Vila E. Epidermal growth factor, innovation and safety. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2015;145(7):305-312.
11. Techapichetvanich T, Wanitphakdeedecha R, lamphonrat T, et al. The effects of

- recombinant human epidermal growth factor containing ointment on wound healing and post inflammatory hyperpigmentation prevention after fractional ablative skin resurfacing: A split-face randomized controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):756-761.
12. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222-12248.
 13. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG, McGraw T, Taylor M. Acne Scar Treatment: A Multimodality Approach Tailored to Scar Type. *Dermatol Surg*. 2016;42 Suppl 2:S139-149.
 14. Boen M, Jacob C. A Review and Update of Treatment Options Using the Acne Scar Classification System. *Dermatol Surg*. 2019;45(3):411-422.
 15. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzou G. Acne Scarring Management: Systematic Review and Evaluation of the Evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):459-477.
 16. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg*. 2006;32(12):1458-1466.
 17. Levy AS, Grant RT, Rothaus KO. Radiofrequency Physics for Minimally Invasive Aesthetic Surgery. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):551-556.
 18. Bonjorno AR, Gomes TB, Pereira MC, et al. Radiofrequency therapy in esthetic dermatology: A review of clinical evidences. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(2):278-281.
 19. Cucu C, Butacu AI, Niculae BD, Tiplica GS. Benefits of fractional radiofrequency treatment in patients with atrophic acne scars - Literature review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(2):381-385.
 20. Min S, Park SY, Yoon JY, Suh DH. Comparison of fractional microneedling radiofrequency and bipolar radiofrequency on acne and acne scar and investigation of mechanism: comparative randomized controlled clinical trial. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(10):897-904.
 21. Kaminaka C, Furukawa F, Yamamoto Y. Long-Term Clinical and Histological Effects of a Bipolar Fractional Radiofrequency System in the Treatment of Facial Atrophic Acne Scars and Acne Vulgaris in Japanese Patients: A Series of Eight

- Cases. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(12):657-660.
22. Kokolakis G, von Eichel L, Ulrich M, Lademann J, Zuberbier T, Hofmann MA. Kinetics and tissue repair process following fractional bipolar radiofrequency treatment. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(2):71-75.
 23. Kim CNT, Thi LP, Van TN, et al. Successful Treatment of Facial Atrophic Acne Scars by Fractional Radiofrequency Microneedle in Vietnamese Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(2):192-194.
 24. Cho SI, Chung BY, Choi MG, et al. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):1017-1024.
 25. Vejjabhinanta V, Wanitphakdeedecha R, Limtanyakul P, Manuskiatti W. The efficacy in treatment of facial atrophic acne scars in Asians with a fractional radiofrequency microneedle system. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1219-1225.
 26. An MK, Hong EH, Suh SB, Park EJ, Kim KH. Combination Therapy of Microneedle Fractional Radiofrequency and Topical Poly-Lactic Acid for Acne Scars: A Randomized Controlled Split-Face Study. *Dermatol Surg.* 2019.
 27. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-289.
 28. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg.* 2003;30(1):1-12.
 29. Disphanurat W, Kaewkes A, Suthiwartnarueput W. Comparison between topical recombinant human epidermal growth factor and Aloe vera gel in combination with ablative fractional carbon dioxide laser as treatment for striae alba: A randomized double-blind trial. *Lasers Surg Med.* 2020;52(2):166-175.
 30. Limcharoen B, Toprangkobsin P, Kroger M, et al. Microneedle-Facilitated Intradermal Proretinal Nanoparticle Delivery. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(2).
 31. Kim J, Jang JH, Lee JH, et al. Enhanced topical delivery of small hydrophilic or lipophilic active agents and epidermal growth factor by fractional radiofrequency microporation. *Pharm Res.* 2012;29(7):2017-2029.
 32. Stoddard MA, Herrmann J, Moy L, Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars

- in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(4):322-326.
33. Rongsaard N, Rummaneethorn P. Comparison of a fractional bipolar radiofrequency device and a fractional erbium-doped glass 1,550-nm device for the treatment of atrophic acne scars: a randomized split-face clinical study. *Dermatol Surg*. 2014;40(1):14-21.
34. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37(5):360-363.
35. Bulbul Baskan E, Akin Belli A. Evaluation of the efficacy of microneedle fractional radiofrequency in Turkish patients with atrophic facial acne scars. *J Cosmet Dermatol*. 2018.
36. Olesen UH, Mogensen M, Haedersdal M. Vehicle type affects filling of fractional laser-ablated channels imaged by optical coherence tomography. *Lasers Med Sci*. 2017;32(3):679-684.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 1

เกณฑ์การคัดเลือกเพื่อเข้าวิจัย

หมายเหตุ: ผู้เข้าร่วมวิจัยจำเป็นต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทุกข้อ

Inclusion criteria	
1. ผู้ป่วยมีอายุ 18-45 ปี	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
2. มีระดับความรุนแรงหลุมสิวน้อยถึงปานกลางตามเกณฑ์ของ Goodman's scale (grade 2-3) และเป็นมาอย่างน้อย 6 เดือน	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
3. มีระดับสีผิว Fitzpatrick's skin type 3-5	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
4. ไม่ได้ได้รับการรักษาหลุมสิวด้วยวิธีอื่น ๆ มาก่อน ในระยะเวลา 6 เดือนก่อนการรักษา	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
Exclusion criteria ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่มีข้อจำกัดดังต่อไปนี้	
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีประวัติแพ้ยาทาอิทีเตอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ และยาชาชนิดทา	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
6. ไม่สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่อง ตามนัด และผู้เข้าร่วมวิจัยต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
7. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีโรคประจำตัวที่เป็นโรคเกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกัน ไม่ปกติหรือโรคเรื้อรัง เช่น เบาหวาน, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเอดส์ (AIDS), โรคไตเรื้อรัง หรือโรคมะเร็งทุกชนิด เป็นต้น	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
8. ผู้ป่วยที่ใส่ pacemaker, internal defibrillator หรือเคยผ่าตัดใส่ metal plates หรือ screws มาก่อน	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
9. ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressor), ยา Isotretinoin หรือยา Hormone ในการรักษาสิว ในช่วง 6 เดือนก่อนทำการศึกษา	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
10. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน
11. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการซ่อมแซมผิว หรือมีประวัติเป็น keloid ได้ง่าย	<input type="radio"/> ผ่าน <input type="radio"/> ไม่ผ่าน

ผู้ป่วยสามารถเข้าร่วมงานวิจัยได้หรือไม่ ได้ ไม่ได้เนื่องจาก.....

เลขที่.....

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 1 (วันที่.....)

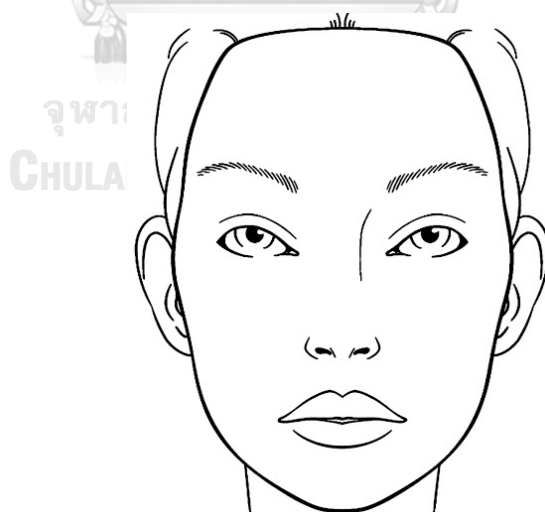
เพศ ชาย หญิง

- อายุ..... ปี
- โรคประจำตัว.....
- การแพ้ยา.....

ข้อมูลทางผิวหนัง

- ระดับสีผิว (Fitzpatrick's skin type).....
- ระดับความรุนแรงของหลุมสิวของ Goodman and Baron.....
- ระยะเวลาการเป็นหลุมสิว.....

ตำแหน่งหลุมสิบบนใบหน้า



เลขที่

ภาคผนวก ข
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 2

Photography by Visia not done done (วันที่

Baseline biophysical properties

1. Skin texture (By Visia™)

Baseline (วันที่.....)		1-month follow up (วันที่.....)		3-month follow up (วันที่.....)	
Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.

2. Volume of acne scars (By Antera 3D™)

วัด ครั้งที่	Baseline (วันที่.....)		1-month follow up (วันที่.....)		3-month follow up (วันที่.....)	
	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1						
2						

3. Dermal thickness (By DermaLab™ skin ultrasound)

วัด ครั้งที่	Baseline (วันที่.....)		1-month follow up (วันที่.....)		3-month follow up (วันที่.....)	
	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1						
2						

4. Erythema index (By Chromameter)

วัดครั้งที่ ที่	Baseline (วันที่.....)		1-week follow up (วันที่.....)	
	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1				
2				

5. Trans-epidermal water loss (By Tewameter®)

Baseline (วันที่.....)		Temperature	Humidity	1-week follow up (วันที่.....)		Temperature	Humidity
Rt.	Lt.			Rt.	Lt.		

6. น้ำหนักหลอดยา

ครั้งที่	Baseline (gram) (วันที่.....)		After 3 treatments (gram) (วันที่.....)	
	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1				
2				

ผู้วิจัย

เลขที่.....

แบบประเมินติดตามผลข้างเคียงการรักษา

การรักษาครั้งที่..... วันที่.....

1. ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยคลื่นวิทยุแบบแบ่งส่วนชนิดเข็มขนาดเล็ก

 ไม่มี มีโปรดระบุ

Common side effects	ระยะเวลาที่มีอาการ (วัน/อาทิตย์)	ผลข้างเคียงหายได้โดย วิธีใด	ระยะเวลาที่หาย (วัน/อาทิตย์)
1. อาการปวดหรือเจ็บ			
2. อาการบวม			
3. อาการแดง			
4. มีน้ำเหลืองหรือ สะเก็ด			
5. รอยดำดำ			
6. ภาวะอื่นๆ โปรดระบุ			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาทาใบหน้าซีกซ้าย

 ไม่มี มีโปรดระบุ

a.ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มทายา

.....วัน

i. ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา

.....วัน

3. ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาทาใบหน้าสีชมพู

ไม่มี มีไปรตระบุ

a.ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มทายา
.....วัน

i. ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา
.....วัน

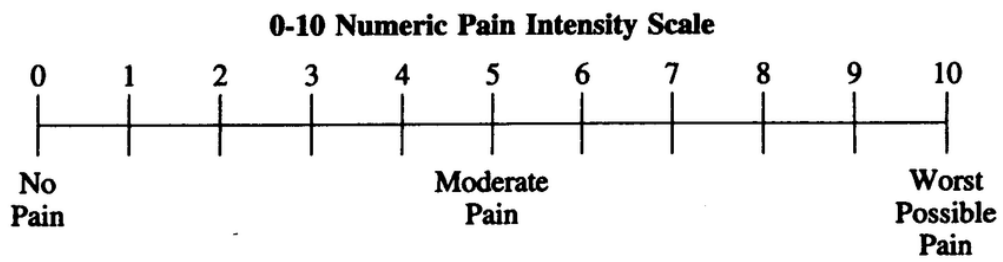
.....

(แพทย์ผู้ประเมิน)



เลขที่.....

แบบประเมิน Pain score



.....

(แพทย์ผู้ประเมิน)

เลขที่.....

การประเมินผลการรักษาใบหน้าทั้งสองฝั่งจากแพทย์ (Investigator global assessment) ในแง่ของการเปลี่ยนแปลงของหลุมสิวโดยภาพรวมเมื่อเทียบกับก่อนรับการรักษา

ที่ เดือนหลังรับการรักษา

วันที่.....

หัวข้อ	แยกลง มากที่สุด 76- 100% (-4)	แยกลง มาก 51- 75% (-3)	แยกลง ปาน กลาง 26- 50% (-2)	แยกลง เล็กน้อย 1-25% (-1)	ไม่ได้ ขึ้น 0% (0)	ดีขึ้น เล็กน้อย 1-25% (1)	ดีขึ้น ปาน กลาง 26- 50% (2)	ดีขึ้น มาก 51- 75% (3)	ดีขึ้น มากที่สุด 76- 100% (4)
ใบหน้าซีก ซ้าย									
ใบหน้าซีกขวา									

หมายเหตุ

.....

.....

.....

.....

.....

เลขที่.....

การประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษา (Patient global assessment)

ที่ เดือนหลังรับการรักษา

วันที่.....

หัวข้อ	ไม่พอใจ มากที่สุด 76- 100% (-4)	ไม่ พอใจ มาก 51- 75% (-3)	ไม่ พอใจ ปาน กลาง 26- 50% (-2)	ไม่พอใจ เล็กน้อย 1-25% (-1)	เฉยๆ 0% (0)	พอใจ เล็กน้อย 1-25% (1)	พอใจ ปาน กลาง 26- 50% (2)	พอใจ มาก 51- 75% (3)	พอใจ มาก ที่สุด 76- 100% (4)
ใบหน้า ศึกษาย									
ใบหน้า ศึกษา									

หมายเหตุ

.....

.....

.....

.....

.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวณลินี ปิติพรชัย
วัน เดือน ปี เกิด	17 มีนาคม พ.ศ. 2535
สถานที่เกิด	จังหวัดชลบุรี
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2559 - แพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย บูรพา (เกียรตินิยมอันดับ 2) พ.ศ. 2562-2563 - นิสิตปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาตจวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	20/292 ม.5 ต.ห้วยกะปิ อ.เมือง จ.ชลบุรี 20130



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY