

แบบประเมินบทความ/งานวิจัย สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา

ชื่อบทความ (ภาษาไทย) : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิกและด้านความปลอดภัยระหว่างการทาครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิกและ 3% กรดแอสคอร์บิก เทียบกับครีมชนิดทา 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า

(ภาษาอังกฤษ) : A comparative study for clinical efficacy and safety between a combination of topical 5% tranexamic acid and 3% ascorbic acid cream with topical 5% tranexamic acid cream alone in the treatment of melasma

หัวข้อการพิจารณา

หัวข้อ	คะแนนประเมิน					ข้อแก้ไข / ข้อเสนอแนะ
	1	2	3	4	5	
1. บทคัดย่อ				✓		ตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ แสงโพลาไรซ์
2. Abstract				✓		
3. บทนำ				✓		- เหตุใดจึงต้องนำ tranexamic acid ร่วมกับ ascorbic acid ที่ 5% ascorbic acid เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดออกซิเดชันของวิตามินซี
4. วัตถุประสงค์การวิจัย/การศึกษา			✓	✓		- จัดหมวดหมู่ และ ค. อื่นๆ
5. วิธีการวิจัย/วิธีการศึกษา				✓		- ที่มาของ % ที่ใช้ ในบทความ
6. ผลการวิจัย/ผลการศึกษา				✓		- ระบุขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล และ code ที่ได้รับอนุญาต
7. สรุปผลการวิจัย/สรุปผลการศึกษา				✓		- รูปแบบ mix types ยังไม่มีไดอะแกรม ไม่เฉพาะเจาะจง
8. อภิปรายผล/ข้อเสนอแนะ				✓		- ควรระบุช่วงเวลาการใช้ที่ชัดเจน
9. เอกสารอ้างอิง				✓		ตรวจสอบรูปแบบ
10. ความใหม่และคุณค่าทางวิชาการ				✓		

**การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิกและด้านความปลอดภัยระหว่างการทาครีม
สูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิกและ 3% กรดแอสคอบิก เทียบกับครีม
ชนิดทา 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า**

พิมพ์ลดา นิธิโชคเรืองยศ^{1*}, เทพ เฉลิมชัย²

^{1,2} สำนักเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

*อีเมล: ice.med22@gmail.com

บทคัดย่อ

ฝ้าเป็นโรคที่พบบ่อย มีลักษณะเป็นรอยจุดหรือแผ่นสีน้ำตาลที่ใบหน้าและคอ โดยส่วนใหญ่เกิดการสร้างเม็ดสีเมลานินที่เพิ่มมากขึ้นผิดปกติ งานวิจัยที่ผ่านมา พบว่าการใช้ครีมทา 5% กรดทรานเอ็กซามิก หรือ การใช้ครีมทากรดแอสคอบิกแบบเดียวมีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าแต่ยังได้ผลไม่มากนัก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบ ครีมทาสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก (กลุ่มทดลอง) เทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) ในการรักษาฝ้า อาสาสมัครจะได้รับการสุ่มเลือกแบ่งกลุ่มสองข้างใบหน้า โดยใบหน้าข้างหนึ่งจะทายาสูตรผสมและใบหน้าด้านตรงข้ามจะทายา 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ งานวิจัยจะนัดติดตามที่ครั้งแรก สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 การประเมินผลประกอบด้วย การวัดปริมาณเม็ดสีเมลานินจากการวัดด้วยเมกซามิเตอร์ เอ็มเอกซ์ 18 ความรุนแรงของฝ้าทางคลินิกจากค่าดัชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้า คะแนนความพึงพอใจหลังจากการรักษาประเมินโดยอาสาสมัคร ระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม และผลข้างเคียง จากอาสาสมัคร 16 คน อายุเฉลี่ย 51.7 ± 2.5 ปี แบ่งเป็นเพศหญิงร้อยละ 87.5 พบว่า กลุ่มที่ทาครีมสูตรผสม มีปริมาณเม็ดสีเมลานินจากการวัดด้วยเมกซามิเตอร์ลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ สัปดาห์ที่ 12 (241.2 ± 17.6 และ 252.6 ± 18.6 ตามลำดับ, p value=0.0297) นอกจากนี้ กลุ่มที่ทาครีมสูตรผสมมีคะแนนความพึงพอใจต่อการรักษาประเมินโดยอาสาสมัครสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.0022$) ส่วนความรุนแรงของฝ้าทางคลินิกจากค่าดัชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้าและระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ($p>0.05$) โดยไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดๆ สรุปว่า ครีมทาสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีประสิทธิภาพดีกว่าในการลดปริมาณเม็ดสีเมลานินได้มากกว่าและระดับความพึงพอใจสูงกว่าเมื่อเทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว และมีความปลอดภัยสูงสามารถนำมาใช้ในการรักษาฝ้าได้

คำสำคัญ: ฝ้า, ครีมชนิดทา 5% กรดทรานเอ็กซามิก, ครีมชนิดทา 3% กรดแอสคอบิก

A comparative study for clinical efficacy and safety between a
combination of topical 5% tranexamic acid and 3% ascorbic acid cream
with topical 5% tranexamic acid cream alone in the treatment of
melasma

Pimlada Nithichokrueangyod^{1*}, Thep Chalermchai²

^{1,2} School of Anti-Aging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University

^{*}email: ice.med22@gmail.com

Abstract

Melasma is a common skin disease, that present with dark spots or patches over facial and neck area. Melasma mostly cause by abnormal increasing of melanin pigment production. Previous studies reported that topical tranexamic acid or topical ascorbic acid alone could gain beneficial effect on melasma treatment, but the result was limited its efficacy. The objective of this study was to compare the efficacy between a combination of 5% tranexamic acid and 3% ascorbic acid cream (experimental group) and 5% tranexamic acid cream alone (control group) in the treatment of melasma. All subjects were randomly assigned to apply combined topical cream on one side of their facial area and topical 5% tranexamic acid cream alone on contralateral side for 12 weeks duration. Study subjects were followed at the baseline, 4th, 8th and 12th week visit. The study evaluation included melanin index measurement by Mexameter MX 18, hemifacial, modified MASI score, patient's satisfaction score, dermatology life quality index (DLQI) and adverse effects. There were 16 subjects being enrolled, the mean age of 51.7±2.5 years and mostly 87.5% female. The result showed that the combined topical cream group had statistically significantly greater melanin index reduction by Mexameter MX18 than topical 5% tranexamic acid alone at week-12 visit (241.2±17.6 and 252.6±18.6 respectively, p value=0.0297). Moreover, the combined topical cream group had significantly better patient's satisfaction score than topical 5% tranexamic cream alone group (p=0.0022). There were no differences in term of hemifacial, modified MASI scores and DLQI between the 2 groups (p>0.05). No adverse effect was reported. In conclusion, the combination of topical 5% tranexamic acid and 3% ascorbic acid cream had greater melanin pigment reduction and better patient's satisfaction score than topical 5% tranexamic cream alone with good safety profile and can be a preferable option in the treatment of melasma.

Keywords: melasma, 5% tranexamic acid cream, 3% ascorbic acid cream

บทนำ

ฝ้า (melasma) เป็นสภาพผิวหนึ่งซึ่งใบหน้าที่มีจุดหรือเป็นเป็นสีคล้ำกว่าผิวหนึ่งปกติ และมักเป็นเท่ากัน 2 ข้าง (symmetry) โดยรอยโรคส่วนใหญ่เกิดบริเวณหน้าผาก โหนกแก้ม คาง และบริเวณเหนือริมฝีปาก [1] เกิดจากความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนของเม็ดสีเมลานิน (melanin) ที่ผิวหนึ่งซึ่งถูกกระตุ้นด้วยแสงแดด ปัจจัยทางพันธุกรรมและฮอร์โมน หรือการแพ้เครื่องสำอางบางชนิด พบเป็นปัญหามากบนใบหน้าเพศหญิงเป็นส่วนใหญ่ โดยวัยที่เริ่มเป็นฝ้า ได้แก่ วัยกลางคน [2] และมักพบในคนที่มี Fitzpatrick skin phototype III และ IV [3] การรักษาฝ้านี้มีหลายวิธี แต่ที่นิยมที่สุดและเป็น Gold standard คือ การทายากลุ่ม ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) แต่ยานี้เมื่อใช้ไปนานๆอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาได้มาก เช่น ผิวหนังบางและมีสีผิวต่าง (leukoderma) , ผิวหนังแดง (erythema), ฝ้าถาวร (ochronosis) [4] ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาตัวอื่นๆเพื่อใช้รักษาฝ้าให้จางลงแต่ผลข้างเคียงน้อยกว่า เช่น กรดทรานเอ็กซามิก (Tranexamic acid) กรดวิตามินซี (ascorbic acid) เป็นต้น

มีการศึกษาถึงความสำคัญในกรดทรานเอ็กซามิก (Tranexamic acid) ในการรักษาฝ้าโดยกลไกยับยั้งการสร้างเมลานิน (melanin) ในเมลานโนไซต์ (melanocyte) [5] ทั้งรูปแบบการกินปริมาณของยาเท่ากับ 500-750 มิลลิกรัมต่อวัน การทาในความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.5-5% และการฉีดยาปริมาณยาจะอยู่ระหว่าง 2-8 มิลลิกรัมต่อพื้นที่บนผิวหนึ่งที่เป็นฝ้า [6] โดยส่วนใหญ่สามารถลดค่า MASI score, Melanin Index ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [7]

กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) ทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง melanin ลด oxidized melanin ช่วยในการรักษาฝ้า ซึ่งในปี ค.ศ. 2004 มีการศึกษาถึงเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิตามินซีชนิดทาในการลดความเข้มของฝ้า โดยใช้ 5% ascorbic acid กับ ยา 4% hydroquinone พบว่าความเข้มของฝ้าลดลงไม่ต่างกัน แต่พบผลข้างเคียงในกลุ่มกรดแอสคอร์บิก น้อยกว่า 10 เท่า [8]

จากข้อมูลข้างต้นการใช้ครีมทา tranexamic acid ร่วมกับ whitening agent อื่นคือ ascorbic acid น่าจะสามารถนำไปใช้เป็นทางเลือกและเป็นประโยชน์ในการรักษาฝ้าให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยมีผลข้างเคียงน้อย โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นฝ้าในระดับความรุนแรงปานกลางถึงมากได้

แนวคิด ทฤษฎี งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Banihashemi (2015) ศึกษาผู้ป่วยฝ้า 23 คน โดยมีช่วงอายุ 25-47 ปี แบ่งครึ่งหน้าซ้ายและขวาโดยใบหน้าด้านหนึ่งทา 5% liposomal tranexamic acid อีกด้านทา 4% hydroquinone (HQ) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม ($P < 0.001$) หลัง 12 สัปดาห์ และพบว่ากลุ่มที่ทา 5% liposomal TA มีค่า MASI score ลดลงมากกว่ากลุ่ม 4% HQ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบผลข้างเคียงในด้านที่ทา 5% TA แต่พบผิวหนึ่งระคายเคือง 2 คน ในด้านที่ทา 4% HQ [9]

S.J.Kim (2016) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยฝ้า 23 คนอยู่จนจบการศึกษาครบทุกคน โดยมีช่วงอายุ 34-60 ปี โดยการทา 2% Tranexamic acid ทั้งทั้งใบหน้าเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และประเมินผลโดยใช้ Modified MASI Score พบว่าค่าดังกล่าวดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย 22 คน สรุปได้ว่าการทากรดทรานเอ็กซามิกสามารถทำให้ฝ้าจางลงได้ [10]

N. Atefi (2017) เป็นการศึกษาใน ผู้ป่วยหญิงที่เป็นฝ้า 60 คนอยู่จนจบการศึกษาครบทุกคน โดยมีอายุ 39 ปีขึ้นไป โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่มจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ คือกลุ่มที่ 1 ทา 5% Tranexamic acid กลุ่มที่ 2 ทา 2% HQ โดยยาทั้ง 2 ตัวทา 2 ครั้งต่อวันในเฉพาะบริเวณที่เป็นฝ้า เป็นเวลา 12 สัปดาห์เหมือนกัน พบว่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม (< 0.001) หลัง 12 สัปดาห์ แต่ทั้ง 2 กลุ่มลดลงไม่ต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบผลข้างเคียงในด้านที่ทา 5% Tranexamic acid แต่พบผิวหนึ่งแดงและระคายเคือง ในกลุ่มที่ทา 2% HQ ประมาณร้อยละ 10 [11]

B. Ebrahimi (2014) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยฝ้า 50 คนอยู่จนจบการศึกษา 39 คน โดยมีช่วงอายุ 29-51 ปีแบ่งครึ่งหน้าซ้าย-ขวาโดยหน้าด้านหนึ่งทา 3% Tranexamic acid cream อีกด้านทา 3% HQ + 0.01% dexamethasone cream 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม ($P < 0.05$) หลัง 12 สัปดาห์ แต่ทั้ง 2 กลุ่มลดลงไม่ต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบผลข้างเคียงในด้านที่ทา 3% TA แต่พบผิวหนึ่งแดงระคายเคือง ผิวแห้ง และลอกเป็นขุยในด้านที่ทา 3% HQ + 0.01% dexamethasone [12]

Manasa S. Janney (2019) เป็นการศึกษาใน ผู้ป่วยทั้งหญิงและชายที่เป็นฝ้า 120 คน อายุมากกว่า 18 ปีอยู่จนจบการศึกษา 100 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 ทา 5% Tranexamic acid กลุ่มที่ 2 ทา 3% Hydroquinone โดยยาทั้ง 2 ตัวทา 2 ครั้งต่อวันในเฉพาะบริเวณที่เป็นฝ้า เป็นเวลา 12 สัปดาห์เหมือนกัน พบว่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม โดยในกลุ่มทา 5% Tranexamic acid ลดลง 27% และกลุ่มทา 3% HQ ลดลง 26.7% หลัง 12 สัปดาห์ แสดงได้ว่า

ทั้ง 2 กลุ่มลดลงไม่ต่างกันอย่างน้อยสำคัญทางสถิติ และพบว่าค่า Patient satisfaction score ในกลุ่มทา 3% Tranexamic acid เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า [13]

Menon A (2019) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นฝ้า 30 คนอยู่จนจบการศึกษาครบทุกคน โดยมีช่วงอายุ 18-55 ปี โดยทำ Microneedling ทั้งทั้งใบหน้าด้วย derma roller 192 microneedles ซึ่งเป็น medical grade stainless steel หนา 2 เซนติเมตร ความยาวเข็มเท่ากับ 1.5 มิลลิเมตรและเส้นผ่านศูนย์กลางเข็มกับ 0.25 มิลลิเมตร แบ่งครึ่งหน้าซ้าย-ขวา โดยหน้าด้านซ้ายทา 1 ml หรือเท่ากับ 4 mg ของ Tranexamic acid cream และด้านขวาทา 20% vitamin C cream ทำ 2 ครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์ พบว่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม หลัง 8 สัปดาห์ และพบว่าในกลุ่มที่ทา Tranexamic acid มีค่า MASI score ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ทา 20% Vitamin C แต่ไม่ต่างกันอย่างน้อยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงในทั้ง 2 กลุ่ม [14]

Saki Kawashima (2018) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลการป้องกันของการรักษาด้วย Vitamin C cream ก่อนและหลังได้รับการฉายแสง UVB ต่อความเสียหายของผิวหนังที่เกิดขึ้น โดยการศึกษาพบว่า Vitamin C cream สามารถใช้ป้องกันการเกิดความเสียหายของผิวหนังจากการฉายแสง UVB ได้โดยพบว่าการให้ก่อนการฉายจะเกิดความเสียหายต่อผิวหนังน้อยกว่าการให้หลังฉายแสง [15]

Kameyama K. (1996) ได้ทำการศึกษาในหลอดทดลองและในมนุษย์ เกี่ยวกับการซึมผ่าน การดูดซึมของสารวิตามินซีชนิดทา หรือ VC – PMG (Magnesium L-Ascorbyl-2 Phosphate) ผลของสารต่อการการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินใน human melanoma cells พบว่า VC – PMG สามารถยับยั้งการการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินได้ และพบว่าสารนี้มีการดูดซึมผ่านผิวหนัง กำพำและคงอยู่ในผิวหนังร้อยละ 1.6 หลังการทายา 48 ชั่วโมง และพบว่าบริเวณที่ทายามีผิวขาวขึ้น [16]

Morisaki (1996) พบว่าอนุพันธ์ hydrophilic ของวิตามินซีชนิด 2-O- (5-hydroxy-4H-pyran-4-one-2-methyl-L-ascorbic acid) มีการคงตัวอยู่ได้ค่อนข้างดี และมีผลในการ ยับยั้ง tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน [17]

Kobayashi S. (1996) และคณะ ได้ทำการทดลองเพื่อดูประสิทธิภาพของการป้องกัน อันตรายที่เนื่องมาจากรังสีอัลตราไวโอเลตบี โดยใช้ VC-PMG ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินซี โดยรังสีอัลตราไวโอเลตบีจะทำให้เกิด lipid peroxidation และ การอักเสบในชั้นผิวหนัง พบว่า VC-PMG จะเปลี่ยนเป็นวิตามินซีเมื่อผ่านชั้นผิวหนังกำพำและในซีรั่ม สามารถป้องกันอาการอักเสบที่เกิดขึ้นจากรังสีอัลตราไวโอเลตบีได้ [18]

Darr D. (1996) และคณะ พบว่า วิตามินซีและวิตามินอีชนิดทาช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพของยากันแดดได้ การทดลองนี้ทำให้ในผิวหนังของหนูพบว่าวิตามินซีช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพของยากันแดด โดยพบจำนวนเซลล์ที่ตายจากรังสีลดลงและประสิทธิภาพการป้องกันรังสี เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกันทั้งวิตามินซีและอี การทดลองสรุปว่า สารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมีความสามารถในการป้องกันอันตรายจากรังสี และช่วยเสริมประสิทธิภาพของยากันแดด [19]

Humbert PG. (2003) และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized double blind เปรียบเทียบระหว่างการทา 5% Topical ascorbic acid กับยาหลอกทุกวัน เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มทา Topical ascorbic acid ผิวหนังมีริ้วรอย และจุดด่างดำ (brown spots) ลดลงแตกต่างจากกลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [20]

Epsinal L. (2004) และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิตามินซีชนิดทาในการลดความเข้มของฝ้า โดยใช้ 5% ascorbic acid กับ ยา 4% ไฮโดรควิโนน พบว่ามี subjective improvement ดีในกลุ่มทา 4% HQ แต่เมื่อวัดความเข้มของฝ้าโดยใช้ Colorimetric กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเรื่องของผลข้างเคียงพบว่ากลุ่มใช้ 5% ascorbic acid มีเพียง 6.2% คือผิวหนังระคายเคือง (irritation) ในขณะที่กลุ่มทา 4% HQ พบสูงถึง 68.7% [21]

สาเหตุที่เลือกความเข้มข้นของครีม 5% Tranexamic acid ครีม 3% ascorbic acid เพื่อใช้ในการวิจัยคือ การศึกษาวิจัย ของ Banihashemi (2015), Atefi (2017), Janney (2019) และ Rania El-Husseeiny R (2020) [9, 11, 13, 22] ได้มีการใช้ครีม 5% Tranexamic acid รักษาผู้ป่วยที่เป็นฝ้าบนใบหน้าเทียบกับครีม 2% HQ ซึ่งใช้เป็น Gold standard ในการรักษาฝ้าในปัจจุบัน โดยพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่ที่สำคัญคือการใช้ครีม 5% Tranexamic acid มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าใช้ครีม 2% Hydroquinone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ ครีม 5% Tranexamic acid ในการศึกษาวิจัย ส่วน topical 5% ascorbic acid เนื่องจากการศึกษาของ Espinal-Perez และคณะ พบว่าการทาครีม 5% ascorbic acid วันละครั้งก่อนนอนมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการทา 4% HQ โดยมีผลข้างเคียงน้อยกว่ามากถึง 10 เท่า [23]

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกระหว่างการทาครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิกและ 3% กรดแอสคอบิก เทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้าในผู้ป่วยที่มีฝ้าแบบต้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก โดยการวัดด้วยคะแนนค่า Hemi-Modified Melasma area and severity index (Hemi-modified, MASI Score)

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective)

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในลดระดับเม็ดสีเมลานินโดยการวัดด้วย Mexameter melanin index ของการรักษาแบบการทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิกและ 3% กรดแอสคอบิก ในผู้ป่วยที่มีฝ้าแบบต้นหรือแบบผสมที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบการทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจของต่อรักษาระหว่างสองกลุ่ม
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมของอาสาสมัคร (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ระหว่างสองกลุ่ม
4. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการรักษา

ระเบียบวิธีวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า แบ่งใบหน้าเป็นสองด้าน ด้านซ้ายและด้านขวา โดยเลือกสุ่มในแต่ละด้าน และปกปิดข้อมูลทางเดียว เปรียบเทียบกับยาควบคุม (prospective, randomized, double-blinded, split-face clinical trial) การรักษาใบหน้าแต่ละข้างใช้ครีมชนิดใด สุ่มแบบ block randomization โดยอาสาสมัครจะไม่ทราบว่าใบหน้าด้านไหนทาครีมชนิดไหน ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครที่เป็นฝ้าระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ทั้ง 2 ด้านของใบหน้า โดยใช้ค่า Hemi Modified Melasma area and severity index (Hemi modified, MASI Score) เอาคะแนนมากกว่าเท่ากับ 9 ขึ้นไปในแต่ละด้านของใบหน้า จำนวน 16 คนและมาได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ได้ ที่ผ่านตามเกณฑ์คัดเลือกและสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าในปี คศ. 2019 โดย Huijuan Zhao MD และคณะ [24] ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลในการรักษาฝ้าโดยเปรียบเทียบระหว่างสารกรดทรานเอ็กซามิก (TA) เทียบกับกลุ่มกรดวิตามินซี (VC) ในผู้ป่วยที่เป็นฝ้า 17 คน ได้ผลสรุปว่าความแตกต่างของขนาดพื้นที่เฉลี่ยก่อนและหลังการรักษา ด้วย MASI score ในกลุ่ม tranexamic acid เท่ากับ 4.06 ± 2.62 หน่วย และ กลุ่มวิตามินซี เท่ากับ 3.62 ± 2.79 หน่วย กำหนดค่า $\alpha = 0.05$, ค่า $\beta = 0.20$ (power = 80 %) เมื่อแทนค่าสูตรออกมาจะได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากับ 13 คน กำหนดอัตราการออกกลางคัน (Dropout rate) เท่ากับ ร้อยละ 20 ดังนั้นจำนวนอาสาสมัครจึงเท่ากับ 16 คน

ในวันคัดกรองผู้วิจัยจะทำการคัดกรองอาสาสมัครตามเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ตามลำดับกรณีที่อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก อาสาสมัครจะลงนามในใบยินยอมการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครโครงการวิจัย (Informed consent form) และจะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (Study ID number) และทำการสุ่มเพื่อทราบว่าใบหน้าด้านใดจะได้รับครีมสูตรผสมหรือกลุ่มทดลอง หรือครีมกลุ่มควบคุม โดยสุ่มแบบ Block randomization

ในวันเริ่มการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) อาสาสมัครจะได้รับกำหนดยาที่จะใช้ประเมนและวัดค่าต่างๆของใบหน้าแต่ละด้านโดยผู้วิจัย ซึ่งประกอบด้วย การวัดปริมาณเม็ดสีเมลานินจากการวัดด้วยเมกซามิเตอร์ เอ็มเอ็กซ์ 18 วัดความรุนแรงของฝ้าทางคลินิกจากค่าดัชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้า (Hemifacial modified MASI score) โดยมีค่าต่ำสุดเท่ากับ 0 และมีค่าสูงสุดเท่ากับ 24 และวัดระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม DLQI (Dermatology Life quality index) อาสาสมัครจะได้รับการรับครีมวิจัย 2 ชนิด ซึ่งบนหลอดครีมวิจัยมีกำหนด “ซ้าย” คือให้อาสาสมัครทาด้วยนิ้วชี้ด้านซ้ายบนใบหน้าด้านซ้าย และ “ขวา” ทาด้วยนิ้วชี้ด้านขวาบนใบหน้าด้านขวา โดยจะทาเท่ากับ 1 ข้อนิ้วชี้ต่อข้างของใบหน้า หรือประมาณ 0.5 กรัม และอาสาสมัครทุกคนจะได้รับครีมกันแดด UV Sunscreen gel SPF 50 PA +++ ทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า ซึ่งตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมวิจัย อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำ ใ้งดการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดอื่น, เลเซอร์, ตรีทเม้นท์บำรุงผิว

หรือทำให้ผิวขาวขึ้น และการลอกผิวด้วยกรดวิตามินใด ๆ นอกจากยาทาเฉพาะที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้เท่านั้น และจะได้รับใบนัดติดตามผลครั้งต่อไปเพื่อติดตามผลการรักษา

นัดติดตามผลการวิจัยในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยผู้วิจัยจะทำการประเมินผลการรักษาในใบหน้าแต่ละด้านของอาสาสมัคร ประกอบไปด้วย การประเมินค่า Hemifacial Modified MASI score, การประเมินระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (Mexameter melasma index) ด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 โดย รวม 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย และผู้วิจัยจะให้อาสาสมัครจะทำการประเมินระดับคุณภาพชีวิตโดยใช้ DLQI และทำการประเมินผลข้างเคียง (side effect) หลังการรักษาของใบหน้าแต่ละด้านในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในสัปดาห์สุดท้ายคือสัปดาห์ที่ 12 ผู้วิจัยอาสาสมัครจะให้อาสาสมัครประเมินความพึงพอใจหลังการรักษาของครีมโดยแยกใบหน้าแต่ละด้าน โดยวัดเป็นคะแนน 5 ระดับ (5-scores rating scale) ซึ่ง 5 คะแนน คือพึงพอใจมาก, 4 คะแนนคือ พึงพอใจ, 3 คะแนนคือ พึงพอใจเล็กน้อย, 2 คะแนน คือ ไม่ค่อยพึงพอใจ และ 1 คะแนน คือ ไม่พึงพอใจมาก

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistic used for data analysis)

-สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

1. ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ อายุ เพศ อาชีพ ความพึงพอใจต่อการรักษา สรุปข้อมูลในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ
2. ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ Modified MASI Score, Mexameter Melanin index, ค่า DLQI โดยสรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย (mean) ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) กรณีที่แจกแจงแบบปกติ และ รายงานค่าเฉลี่ยมัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ เมื่อแจกแจงไม่ปกติ

-สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ของ ค่า hemi-modified MASI score, Mexameter Melanin index, DLQI ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม กรณีที่ข้อมูลแจกแจงปกติ ใช้สถิติ Two-way, repeated measurement, analysis of variance (ANOVA) และ post hoc test ด้วย least square difference (LSD) test กรณีที่ค่า $p < 0.05$ กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติใช้ non-parametric, repeated measurement ANOVA หรือ Friedman test และ Wilcoxon matched-pair, sign rank test ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม ได้แก่ ระดับความพึงพอใจและผลข้างเคียงของอาสาสมัครใช้สถิติ McNemar's chi-square test กำหนดค่า p value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร (Subjects characteristics)

เนื่องจากเป็นงานวิจัยแบบเปรียบเทียบสองข้างในอาสาสมัครคนเดียวกัน อาสาสมัครจะได้รับการสุ่มเลือกแบ่งกลุ่มสองข้างใบหน้า โดยใบหน้าข้างหนึ่งจะทายาสู่ตรผสม และใบหน้าด้านตรงข้ามจะทายา 5% กรดทราเนอิกซามิกเพียงอย่างเดียวในการรักษา 12 สัปดาห์ งานวิจัยจะนัดติดตามที่ครั้งแรก สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยมีอาสาสมัครผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด 16 คน มีข้อมูลพื้นฐาน ดังแสดงในตาราง 1

ตาราง 1 จำนวนร้อยละ, ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร (จำนวน = 16 คน)

ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร	ผลการศึกษา
อายุ, mean(SD), ปี	51.7(2.5)
อายุน้อยที่สุด-อายุสูงสุด, ปี	47-55
เพศ, จำนวน, (ร้อยละ)	
○ ผู้ชาย	2(12.5)
○ ผู้หญิง	14(87.5)
อาชีพ, จำนวน, (ร้อยละ)	
○ ธุรกิจส่วนตัว	13(81.2)
○ ข้าราชการ	3(18.8)

ประวัติการรักษาฝ้าก่อนหน้า, จำนวน, (ร้อยละ)	
○ ทายารักษาฝ้า	8(50)
○ ทำเลเซอร์	2(12.5)
ระยะเวลาการเป็นฝ้า(ปี) mean(min-max)	5.69(3-10)
ชนิดของสีผิวตาม Fitzpatrick's skin type	
○ III	2(12.5)
○ IV	14(87.5)
ชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น	
○ Malar	2(12.5)
○ Centro facial	14(87.5)
ชนิดของฝ้าแบ่งตามพยาธิวิทยา, จำนวน, (ร้อยละ)	
○ Mixed type	16(100)
สาเหตุของการเกิดฝ้า, จำนวน, (ร้อยละ)	
○ แสงแดด (Ultraviolet)	14(87.5)
○ เครื่องสำอาง (Cosmetics)	6(37.5)
○ ฮอร์โมน (Hormone)	1(6.2)
○ ตั้งครรภ์ (Pregnancy)	0
○ ยา (Drug)	0

หมายเหตุ: SD หรือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

จากตารางที่ 1.1 พบว่าอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยมีอายุเฉลี่ย 51.7 ± 2.5 ปี โดยมีอายุน้อยที่สุดคือ 47 ปี และมากที่สุดคือ 55 ปี โดยแบ่งเป็นเพศชาย 2 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 และเพศหญิง 14 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 อาชีพของอาสาสมัครพบว่าประกอบอาชีพธุรกิจส่วนตัวเป็นส่วนใหญ่ 13 คน คิดเป็นร้อยละ 81.2 และเป็นข้าราชการ 3 คนร้อยละ 18.8 มีอาสาสมัครบางคนที่มามีประวัติการรักษาฝ้าก่อนหน้า จำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 62.5 แบ่งเป็น ทายารักษาฝ้า 8 คน คิดเป็นร้อยละ 50 และทำเลเซอร์ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 ชนิดของสีผิวของอาสาสมัครแบ่งตาม Fitzpatrick's skin type พบว่าส่วนมากเป็นชนิดที่ 4 พบทั้งหมดจำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 และที่เหลือเป็นชนิดที่ 3 จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 และชนิดของฝ้าตามบริเวณที่เป็น ก็พบว่าเป็นชนิด Malar จำนวน 2 คน และ ชนิด Centro-facial จำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 และ 87.5 ตามลำดับ อาสาสมัครทั้งหมดมีชนิดของฝ้าแบ่งตามพยาธิวิทยา คือ ชนิดผสม (Mixed type) และสาเหตุของการเกิดฝ้าปัจจัยที่พบมากที่สุดคือ แสงแดด สูงถึง 14 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 รองลงมาคือ เครื่องสำอาง 6 คน คิดเป็นร้อยละ 37.5 และจากฮอร์โมน คือรับประทานยาคุมกำเนิด จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 6.2

ผลงานวิจัยหลัก (Primary Outcome)

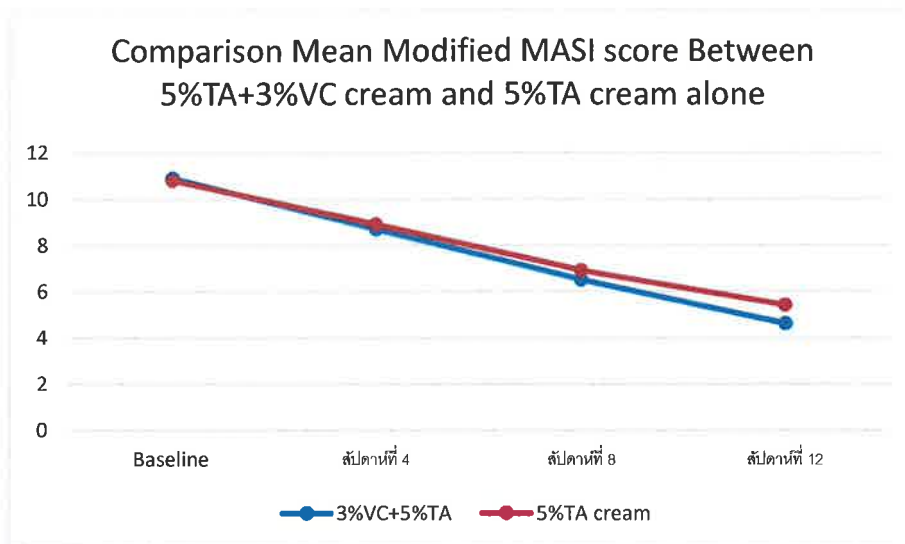
เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดรรชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้า (Hemifacial modified MASI score) ระหว่างการทาครีมทาสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอร์บิก เทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิก

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดรรชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้า (Hemifacial, modified MASI score) หลังการรักษา

Modified MASI, mean (SD)	5%TA +3% VC cream (n=16)	5% TA cream (n=16)	p value
Baseline	10.9(1.7)	10.8(1.7)	0.6120
Week 4 th	8.7(1.4)	8.9(1.9)	
Week 8 th	6.5(2.5)	6.9(2.9)	
Week 12 th	4.6(1.6)	5.4(1.6)	
p value	<0.001	<0.001	

หมายเหตุ ** วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

TA = Tranexamic acid, VC = Ascorbic acid (vitamin C)



ภาพที่ 1 แผนภูมิ แสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Hemifacial, modified MASI score หลังการรักษา

จากตาราง 2 พบว่า ก่อนการรักษา ค่าเฉลี่ยของดรรชนีชี้แบบแบ่งครึ่งใบหน้า (Hemifacial modified MASI score) ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 10.9 ± 1.7 หน่วย ส่วนใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว มีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 10.8 ± 1.7 หน่วย โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value=0.7714) เมื่อติดตาม สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 พบว่า ค่าเฉลี่ย Hemifacial modified MASI score ใบหน้าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าลดลงเรื่อยๆ เท่ากับ 10.9 ± 1.7 หน่วย, 8.7 ± 1.4 หน่วย, 6.5 ± 2.5 หน่วย, 4.6 ± 1.6 หน่วย ตามลำดับ โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนรักษา (p value <0.001) ส่วนใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว มีค่าเฉลี่ย Hemifacial modified MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (p value <0.001)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่า ค่าเฉลี่ย Hemifacial modified MASI score หลังการรักษาระหว่างสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน (p value= 0.6120) ที่เวลาต่างๆ กัน โดยใช้สถิติ Two-way, repeated measure ANOVA

ผลงานวิจัยรอง (Secondary outcome)

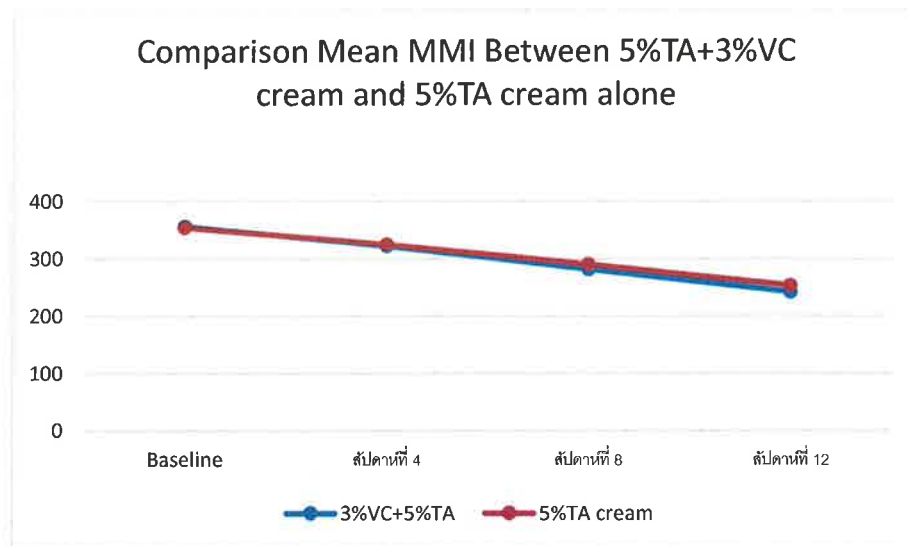
เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) จากการวัดด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ระหว่างการทาครีมทาสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก เทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิก

ตาราง 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ที่ จากการวัดด้วยเครื่อง Mexameter MX18

MMI, Mean (SD)	5%TA+3%VC (n=16)	5%TA(n=16)	p value	p value
Baseline	355.9(22.9)	354.2(22.6)	0.8350	0.0010
Week 4 th	322.3(20.2)	325.3(16.3)	0.4057	
Week 8 th	281.6(40.8)	290.3(32.9)	0.4902	
Week 12 th	241.2(17.6)	252.6(18.6)	0.0297	
p value	<0.001	<0.001		

หมายเหตุ หมายเหตุ * วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

TA = Tranexamic acid, VC = Ascorbic acid (vitamin C)



ภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงเปรียบเทียบค่าปริมาณเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) จากการวัด Mexameter MX18

จากตาราง 3 พบว่า ก่อนการรักษา ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ของฝ้า จากการวัดด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วยทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 355.9 ± 22.9 หน่วย ส่วนใบหน้าที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 354.2 ± 22.6 หน่วย โดยไม่มีความแตกต่างกัน (p value = 0.8350) ซึ่งติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ของฝ้า ใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วยทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 322.3 ± 20.2 หน่วย, 281.6 ± 40.8 หน่วย และ 241.2 ± 17.6 หน่วย โดยลดลงเรื่อยๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษาในสัปดาห์ที่ 0 (p value < 0.001) ส่วนใบหน้าที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ของฝ้าลดลงเรื่อยๆ ตามลำดับ เช่นเดียวกัน โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษา (p value < 0.001)

เมื่อเทียบระหว่างสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ของฝ้าจากการวัดด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ของใบหน้าที่รักษาโดยการทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าลดลงมากกว่าหรือแตกต่างจากใบหน้าที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.0010) อย่างน้อย 1 ช่วงเวลา จากการวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, Repeated measure, ANOVA

เมื่อทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม post hoc test โดยใช้วิธี Least Square difference (LSD) test พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่า ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ของฝ้า จากการวัดด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ใบหน้าที่ได้รับการรักษาด้วยทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 241.2 ± 17.6 หน่วย ซึ่งลดลงมากกว่า เมื่อเทียบกับ ส่วนใบหน้าที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 252.6 ± 18.6 หน่วย และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.0297) จากตารางที่ 3 และ ภาพที่ 2

เปรียบเทียบระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life quality index (DLQI) หลังการรักษา

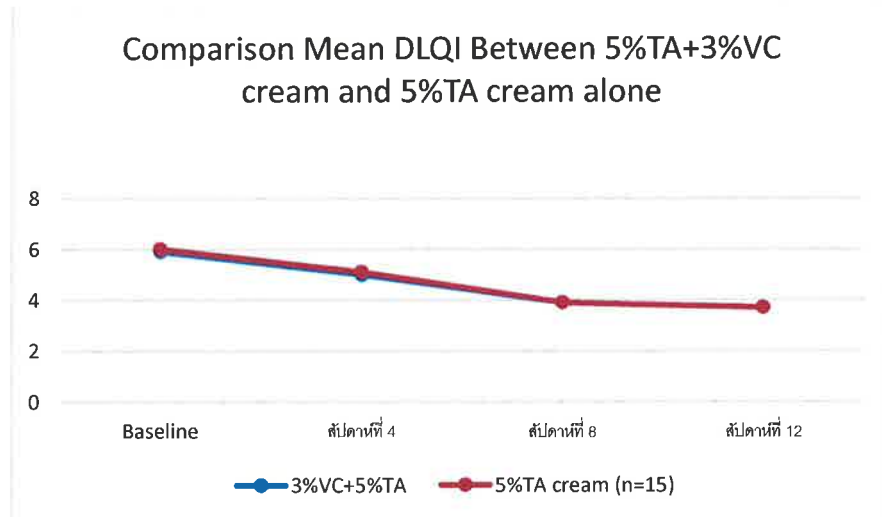
ตาราง 4 เปรียบเทียบระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life quality index (DLQI) หลังการรักษา

DLQI, Mean(SD)	5%TA+3%VC(n=16)	5%TA(n=16)	**p value
baseline	5.9(2.9)	6.0(2.9)	0.9650
Week 4 th	5.0(2.0)	5.1(1.9)	

Week 8 th	3.9(1.8)	3.9(1.8)	
Week 12 th	3.7(1.8)	3.7(1.8)	
**p value	<0.001	<0.001	

หมายเหตุ หมายเหตุ ** วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

TA = Tranexamic acid, VC = Ascorbic acid (vitamin C)



ภาพที่ 3 แผนภูมิแสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life quality index

จากตาราง 4 พบว่า ก่อนการรักษา ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life quality index (DLQI) ในหน้าด้านที่ทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอร์บิก มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 5.9 ± 2.9 หน่วย ส่วนในหน้าด้านที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว มีค่าเฉลี่ย mean $\pm$ SD เท่ากับ 6.0 ± 2.9 หน่วย ไม่มีความแตกต่างกัน (p value = 0.9520) เมื่อติดตามที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life quality index (DLQI) ในหน้าด้านที่ทาครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอร์บิก มีค่าลดลงเรื่อยๆ ตามลำดับ 5.0 ± 2.0 , 3.9 ± 1.8 และ 3.7 ± 1.8 โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษาหรือในสัปดาห์ที่ 0 (p value < 0.001) ส่วนในหน้าอีกด้านที่ได้รับการรักษาด้วยทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษาเช่นกัน (p value < 0.001)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life quality index (DLQI) หลังการรักษาระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (p value = 0.9650) ที่เวลาต่างๆ กัน โดยใช้สถิติ Two-way, repeated measure ANOVA ดังตาราง 4 และภาพที่ 3

เปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจหลังจากการรักษา ประเมินโดยอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 12

ตาราง 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจหลังจากการรักษาประเมินโดยอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 12

Patient's satisfaction at Week-12, n(%)	3%VC+5%TA cream (n=16)	5%TA cream (n=16)	p value
3 พึงพอใจเล็กน้อย	0	2 (12.4)	0.009*
4 พึงพอใจ	1(6.2)	7(43.8)	
5 พึงพอใจเล็กน้อยมาก	15(93.8)	7(43.8)	
ค่าเฉลี่ย Mean(SD)	4.93(0.25)	4.31(0.70)	0.0022

หมายเหตุ : ใช้สถิติ Mc Nemar's Chi square test เปรียบร้อยละของค่าคะแนน 4 และ 5 ระหว่างสองกลุ่ม และใช้สถิติ Paired t test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 5 กลุ่มที่รักษาด้วยครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจหลังการรักษาฝ้าในสัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ 4.93 ± 0.25 หน่วย ซึ่งสูงกว่า เมื่อเทียบกับการทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว ที่มีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจหลังการรักษาฝ้าในสัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ 4.31 ± 0.70 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.0022)



ภาพก่อนทำการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)



ภาพหลังทำการรักษา (week 12th)

ภาพที่ 4 ภาพถ่ายใบหน้า ก่อนการรักษาและหลังทำการรักษาด้วยครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ กรดแอสคอบิก



ภาพก่อนทำการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)



ภาพหลังทำการรักษา (week 12th)

ภาพที่ 5 ภาพถ่ายใบหน้า ก่อนการรักษาและหลังทำการรักษาด้วยครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว

เปรียบเทียบผลข้างเคียง

ไม่พบอาการของผลข้างเคียงใดๆ

สรุปและอภิปรายผล

อภิปรายข้อมูลลักษณะทั่วไป

โครงการศึกษาวิจัยนี้ มีอาสาสมัครเข้าร่วมทั้งสิ้น 16 คน โดยเป็นเพศชาย 2 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 และเพศหญิง 14 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 อายุเฉลี่ยของอาสาสมัคร 51.7 ± 2.5 ปี อาชีพของอาสาสมัครส่วนใหญ่ คือ ธุรกิจส่วนตัว จำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 81.2 ที่เหลืออีก 3 คน เป็นข้าราชการ คิดเป็นร้อยละ 18.8

อาสาสมัครที่มีประวัติการรักษาฝ้าก่อนหน้าที่จะทำการวิจัย มีจำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 62.5 โดยแบ่งเป็น ทายารักษาฝ้า 8 คน คิดเป็นร้อยละ 50 ทำเลเซอร์ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 แต่อาสาสมัครได้หยุดทายารักษาฝ้ามากกว่า 6 สัปดาห์ และหยุดทำเลเซอร์มากกว่า 4 สัปดาห์ซึ่งไม่มีผลกระทบต่องานวิจัย และเนื่องจากเป็นการศึกษาวิจัยในใบหน้าแต่ละด้านของคนคนเดียว (Split face) ดังนั้นด้านข้อมูลทั่วไป ของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มจึงไม่แตกต่างกัน

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยดรรชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้า (Hemifacial modified MASI score) ของใบหน้าที่ทำครีมสูตรผสมของ 5% กรดทรานเอ็กซามิกและกรดแอสคอบิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.001) สามารถอธิบายกลไกการรักษาฝ้าให้จางลงได้จากคุณสมบัติของกรดทรานเอ็กซามิก โดยกลไกการยับยั้งการสร้างเมลานิน (melanin) ในเมลานोไซท์ (melanocyte) ผ่านการยับยั้ง plasminogen/plasmin system [7] และกรดแอสคอบิกก็มักไปยับยั้งการสร้าง melanin ทำให้ฝ้าจางลง [11] ส่วนค่าเฉลี่ยดรรชนีมาซีแบบแบ่งครึ่งใบหน้า (Hemifacial modified MASI score) ของใบหน้าด้านที่ทาครีมกลุ่มควบคุม ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน โดยค่าเฉลี่ยของ Hemifacial modified MASI score ของทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่ต่างกัน (p value = 0.6120)

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสีเมลานิน (mean melanin index) ที่ด้วยเครื่อง Mexameter MX18 หลังการรักษาฝ้า พบว่าใบหน้าทั้งสองกลุ่มมีค่า ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสีเมลานิน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ ครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสีเมลานิน (Mean Melanin index) ลดลงมากกว่า ครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในสัปดาห์ที่ 12

ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม Dermatology life Quality index (DLQI) ระหว่างการทาครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก(กลุ่มทดลอง) เทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว ไม่แตกต่างกัน

ในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ใบหน้าด้านที่ทาครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจหลังการรักษาฝ้า สูงกว่าเมื่อเทียบกับใบหน้าด้านที่ทาครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.0022)

ไม่พบผลข้างเคียงใดๆ เช่น ผิวแห้ง (Xerosis), ผิวลอกเป็นขุย (scaling), ผิวแพ้สารสัมผัส (Contact dermatitis), ผิวหนังแดง (Erythema), ผิวหนังแสบร้อน (Burning) และผิวหนังคัน (itchy) เมื่อติดตามหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Atefi ในปี ค.ศ. 2017 เป็นการศึกษาใน ผู้หญิงที่เป็นฝ้าอายุ 39 ปีขึ้นไป เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าไม่พบผลข้างเคียงใดๆ หลังการรักษาจากการทา 5% Tranexamic acid [11] และ การศึกษาของ Epsinal L. และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 พบว่ากลุ่มใช้ 5% ascorbic acid มียังพบผลข้างเคียง ร้อยละ 6.2 ได้แก่ อาการระคายเคืองผิว 21] แต่งานวิจัยนี้ใช้ 3% ascorbic acid ซึ่งมีความเข้มข้นน้อยกว่า

ข้อดีของงานวิจัย

เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง แบบไปข้างหน้า ที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ

มีการสุ่มเลือก และมีการปกปิดสิ่งทดลองกับอาสาสมัครและผู้วิจัย ทำให้ผลการศึกษาแม่นยำ และ ลดอคติจากการประเมินผลได้

ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษาใช้เวลาสั้น จึงไม่ได้ติดตามผลเมื่อหาสารทดสอบยาวนานขึ้น

สถานการณ์ระบาดของเชื้อ Covid 19 ทำให้การติดตามผลการรักษาของอาสาสมัครเป็นไปยาก

ข้อเสนอแนะ

1. เสนอให้มีการศึกษาที่นานขึ้นเพื่อศึกษาถึงระยะเวลาในการตอบสนองของยาระยะยาว และ การกลับมาเป็นซ้ำ
2. ทำการศึกษาด้านความเข้มข้นของยาที่เพิ่มขึ้น หรือแตกต่างกัน เพื่อค้นหาความเข้มข้นที่เหมาะสม

ข้อสรุป

การทาครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก สามารถลดปริมาณเม็ดสีเมลานินได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียวในการรักษาฝ้า และมีคะแนนความพึงพอใจหลังการรักษาฝ้าของอาสาสมัครของครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก มีค่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับครีม 5% กรดทรานเอ็กซามิกเพียงอย่างเดียว โดยไม่พบผลข้างเคียง ดังนั้น ครีมสูตรผสมทาเฉพาะที่ของ 5% กรดทรานเอ็กซามิก และ 3% กรดแอสคอบิก น่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพทางคลินิกที่ดีและมีความปลอดภัยในการรักษาฝ้า

เอกสารอ้างอิง

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. Part. I. (2011). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 689-697.
2. Va'zquez M, Maldonado H, Benmama'n C, Sanchez JL. (1988). Melasma in men. A clinical and histologic study. *International Journal of Dermatology*, 27(1):5.
3. Achar A, Rath SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. (2011). *Indian Journal Dermatology*, 65, 689-697.
4. J. U. Shin, J. Park, S. H. Oh, and J. H. Lee. (2013). Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-Nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: A randomized, prospective trial. *Dermatologic Surgery*, 39(3), 435-442.
5. T. W. Tse and E. Hui. (2013). Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 12(1), 57-66.
6. J. U. Shin, J. Park, S. H. Oh, and J. H. Lee. (2013). Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-Nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: A randomized, prospective trial. *Dermatologic Surgery*, 39(3), 435-442.
7. Maeda K, Naganuma M. (1998). Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 47, 136-141.
8. Taparia M, Cordingley FT, Leahy MF. (2002). Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in severe acquired haemophilia. *European Journal of Haematology*, 68, 307-309.
9. M. Banihashemi, N. Zabolinejad, M. R. Jaafari, M. Salehi, and A. Jabari. (2015). Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14(3), 174-177.
10. S. J. Kim, J.-Y. Park, T. Shibata, R. Fujiwara, and H. Y. Kang. (2016). Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and Experimental Dermatology*, 41(5), 480-485.
11. N. Atefi, B. Dalvand, M. Ghassemi, G. Mehran, and A. Heydari. (2017). Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatology and Therapy*, 7(3), 417-424.
12. B. Ebrahimi and F. F. Naeini. (2014). Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(8), 753-757.
13. Manasa S. Janney, Radhakrishnan Subramaniam, Rajeshwari Dabas, Sandeep Lai, Niyor M Das, Satish Godara. (2019). A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma. *Journal of cutaneous and Aesthetic Surgery*, 12(1): 63-67.
14. Menon A, Eram H, Kamath PR, Goel S, Babu AM. (2020). A Split Face Comparative Study of Safety and Efficacy of Microneedling with Tranexamic Acid versus Microneedling with Vitamin C in the Treatment of Melasma. *Indian Dermatology Online Journal*, 11, 41-5.
15. Kawashima, S., Funakoshi, T., Sato, Y. et al. (2018). Protective effect of pre- and post-vitamin C treatments on UVB-irradiation-induced skin damage. *Scientific Reports*, 8, 16199.
16. Kameyama K, Takemura T., Hamada Y, Sakai C, Kondoh S, Nishiyama S, et al. (1993). Pigment production in murine melanoma cells is regulated by tyrosinase, tyrosinase-related protein 1 (TRP 1), DOPAchrome tautomerase (TRP 2) and a melanogenic inhibitor. *Journal of Investigative Dermatology*, 100, 126-31.

17. Morisaki K, Ozaki S. (1996). Synthesis of novel vitamin C phosphodiester: stability and antioxidant activity. *Carbohydrate Research*, 286, 123-38.
18. Kobayashi S, Takehama M, Itoh S and Ogata E. (1996). Protective effect of magnesium-U ascorbyl-2 phosphate against skin damage induced by UVB irradiation. *Photochemistry and Photobiology*, 64(1), 224-8.
19. Darr D, Dunston B, Faust H and Pinnell S. (1996). Effectiveness of antioxidant (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Dermato-Venereologica*, 74, 264-8.
20. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapiere C, Nusgens B, Richard A, et al. (2003). Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Experimental Dermatology*, 12, 237-244.
21. Espinal- Perez L, Moncada B, Castanedo-Cazares P. (2004). A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *International Journal of Dermatology*, 43, 604-607.
22. El-Husseiny R, Rakha N, Sallam M. (2020). Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: A split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. *Dermatologic Therapy*. 33(6), e14240.
23. Espinal- Perez L, Moncada B, Castanedo-Cazares P. (2004). A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *International Journal of Dermatology*, 43, 604-607.
24. Huijuan Zhao MD, Mengna Li MD, Xiaofeng Zhang MD, Li Li MD, Yan Yan MD, Baoxi Wang MD. (2020). Comparing the efficacy of Myjet-assisted tranexamic acid and vitamin C in treating melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19, 47-54.