

แบบประเมินบทความ/งานวิจัย สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา

ชื่อบทความ (ภาษาไทย) : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้เจลสารสกัดทับทิม และยาทา 1% คลินดามัยซินเจลในการรักษาสิว

(ภาษาอังกฤษ) : A comparative study for the efficacy and safety between topical pomegranate extract gel and 1% clindamycin gel in the treatment of acne vulgaris

หัวข้อการพิจารณา

หัวข้อ	คะแนนประเมิน					ข้อแก้ไข / ข้อเสนอแนะ
	1	2	3	4	5	
1. บทคัดย่อ				/		ตรวจ สอบความถูกต้อง ของ ภาษา และรูปแบบ
2. Abstract				/		
3. บทนำ				/		- เขียน เติมน acute และ chronic toxicity ของสารสกัดทับทิม - ใน การ Review การระบุ สารสกัดจากธรรมชาติให้ชัดเจน
4. วัตถุประสงค์การวิจัย/การศึกษา				/		- การระบุ วัตถุประสงค์ข้อ 1 และ 2 ให้เป็นข้อได้แก่
5. วิธีการวิจัย/วิธีการศึกษา				/		- ระบุ criteria ของการคัดเลือก และวิธีไม่เลือก - ระบุ การระบุ สารสกัด ที่พบมาจากธรรมชาติ
6. ผลการวิจัย/ผลการศึกษา				/		- ผลที่ได้ให้ชัดเจน ควรบอกด้วยว่าอยู่ใน ไขว้ ↓
7. สรุปผลการวิจัย/สรุปผลการศึกษา				/		
8. อภิปรายผล/ข้อเสนอแนะ				/		- ควรเปรียบเทียบ การศึกษาของเรา ร่วมกับงานวิจัยที่คล้ายคลึงกัน โดยพิจารณา ผลลัพธ์ที่ได้ถึง หนึ่งหัวข้อจาก 3 หัวข้อ, การตีความสารสกัดของ ผลการวิจัย ที่ออกมาได้ เป็นดี
9. เอกสารอ้างอิง				/		ตรวจ สอบรูปแบบ
10. ความใหม่และคุณค่าทางวิชาการ				/		

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้เจลสารสกัดทับทิม

และยาทา 1% คลินดามัยซินเจลในการรักษาสิว

พรเพ็ญ สุทธิโคภิชฐ^{1*}, เทพ เฉลิมชัย²

^{1, 2}สำนักเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

*อีเมล: aesutti@gmail.com

บทคัดย่อ

สิวเป็นโรคที่พบบ่อยมากโดยเฉพาะวัยรุ่น โดยมีการอักเสบบริเวณรูขุมขนและต่อมไขมัน ส่วนใหญ่สิวจะมีการไม่รุนแรง แต่ส่งผลกระทบต่อจิตใจและการเข้าสังคมมากกว่า ปัญหาการดื้อยาของยาปฏิชีวนะชนิดทาในการรักษาสิวพบเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ผลการรักษาลดลง สารสกัดจากทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูง ลดการอักเสบ และต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดสิวได้ งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้เจลสารสกัดทับทิมโดยเปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลในการรักษาสิวระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง งานวิจัยจะสุ่มเลือกสองข้างของใบหน้าเพื่อเลือกการรักษา และจะเปรียบเทียบผลแบบแบ่งครึ่งหน้าในคนๆ เดียวกัน การประเมินผล ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวทั้งหมด จำนวนสิวกอักเสบ และสิวไม่อักเสบ การวัดค่าความแดงของสิวกอักเสบจากการวัดด้วยเมกซามิเตอร์ เอ็มเอกซ์ 18 คะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัคร และผลข้างเคียงในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่า จากผู้เข้าร่วมวิจัย 16 คน อายุเฉลี่ย 27.2 ± 7.6 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 87.5 กลุ่มที่ได้เจลสารสกัดทับทิม พบว่ามีจำนวนสิวทั้งหมด จำนวนสิวกอักเสบ และสิวไม่อักเสบลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา ($p=0.001$) แต่ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลในการรักษาสิว ($p=0.6990, 0.7370, 0.7250$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ค่าความแดงของสิวกอักเสบจากการวัดด้วยเมกซามิเตอร์ เอ็มเอกซ์ 18 และคะแนนความพึงพอใจต่อการรักษาระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) มีรายงานพบอาการแดงร่วมกับผิวแห้ง ร้อยละ 6.3 ในกลุ่มที่ทาเจลสารสกัดทับทิม ซึ่งมีอาการน้อยและหายได้เอง สรุปได้ว่า เจลสารสกัดทับทิมมีประสิทธิภาพดี เทียบเท่าหรือไม่แตกต่างจากการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ในการรักษาสิวระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และมีความปลอดภัยสูงสามารถนำมาใช้ในการรักษาสิวได้

คำสำคัญ: สิว, เจลสารสกัดทับทิม, ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

A comparative study for the efficacy and safety between topical pomegranate extract gel and 1% clindamycin gel in the treatment of acne vulgaris

Pornpen Suttisopis^{1*}, Thep Chalermchai²

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

*email: aesutti@gmail.com

Abstract

Acne vulgaris is a common pilosebaceous disorder, mostly present in adolescence. Despite most of acne patients present with non-serious disease, it strongly affects their psychological and social impacts. Moreover, topical antimicrobial agents in acne treatment are currently less effective due to high antibiotic resistance. Pomegranate extracts contain a strong antioxidant, anti-inflammatory and anti-bacterial activity against *P. acnes*. The objectives of this study were to compare the efficacy and safety of topical pomegranate extract gel and 1% clindamycin gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. This study randomly assigned both sides of facial area to receive the study treatments as intra-individual split face comparison. The clinical outcomes were total acne lesional counts, inflammatory and non-inflammatory acne counts, erythema index by Mexameter[®] MX18 measurement, patient's satisfaction score and adverse effect at 1st, 2nd and 4th week visit. There were 16 subjects enrolled. The mean age was 27.2 ± 7.6 years with 87.5% were female. At 4th week visit, total acne lesional counts, inflammatory and non-inflammatory acne counts statistically significantly reduced comparing with the baseline visit in pomegranate extract treatment group ($p=0.001$). Even though, there were no significant differences between the 2 groups ($p=0.6990, 0.7370, 0.7250$, respectively). In addition, erythema index by Mexameter[®] MX18 and the patients' satisfaction score were no difference between the 2 groups ($p>0.05$). There were 6.3%, mild erythema and skin dryness reported in pomegranate extract group. In conclusion, topical pomegranate extract gel is equally effective or does not differ to topical 1% clindamycin gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris with high safety profile. This could be applied an alternative treatment for acne vulgaris.

Keywords: acne, topical pomegranate extract gel, topical 1% clindamycin gel

บทนำ

สิวเป็นโรคที่พบบ่อยมากโดยเฉพาะวัยรุ่น ส่วนใหญ่สิวจะมีอาการไม่รุนแรง แต่ทำให้เกิดผลกระทบต่อทั้งด้านร่างกายและจิตใจ เช่น เกิดรอยแผลเป็น ทำให้สูญเสียความมั่นใจ เกิดความเครียด วิตกกังวล และซึมเศร้าได้ (Goulden et al., 1999) สิวเป็นโรคที่มีการอักเสบของรูขุมขนและต่อมไขมันเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน โดยพยาธิกำเนิด ได้แก่ 1) การหนาตัวขึ้นของเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าบริเวณรูขุมขน 2) การเพิ่มจำนวนของเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* 3) ต่อมไขมันสร้างไขมันเพิ่มขึ้น 4) ปฏิกริยาการอักเสบ (Zaenglein et al., 2016) นอกจากนี้พันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมยังเป็นปัจจัยที่กระตุ้นให้สิวมีความรุนแรงมากขึ้น เช่น อาหาร ความเครียด รังสีอัลตราไวโอเล็ต รอบประจำเดือน เป็นต้น (Mohiuddin, 2019)

การรักษาสิวมักจะมีการใช้ยาปฏิชีวนะทั้งชนิดทาและรับประทานร่วมด้วยเสมอ ทำให้อัตราการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง บางรายงานพบการดื้อยาถึง 50% โดยเฉพาะยาทาคลินดามัยซินและอีริโทรมัยซิน ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาสิวลดลง ต้องใช้ร่วมกับยาทาเบนโซอิลเพอร์ออกไซด์หรือยาทาเรตินอยด์ ซึ่งทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น การระคายเคือง แสบ แดง หรือผิวหนังลอก พบได้ 30-50% (นพดล และคณะ, 2010; Mwanthi & Zaenglein, 2018 ; Zaenglein et al., 2016) หรือต้องรับประทานยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะหรือยารับประทานเรตินอยด์ร่วมด้วย จึงมีการใช้สารสกัดสมุนไพรมาเป็นทางเลือกในการรักษาสิวเพิ่มมากขึ้น เพื่อลดปัญหาผลข้างเคียงและการดื้อยา (Barbieri et al., 2019; Yarnell & Abascal, 2006)

ทับทิม (ชื่อสามัญ Pomegranate ชื่อวิทยาศาสตร์ *Punica granatum* L.) เป็นพืชที่มีการเพาะปลูกและบริโภคกันมาอย่างยาวนาน มีถิ่นกำเนิดจากประเทศอิหร่านและอัฟกานิสถาน สามารถเพาะปลูกได้ในแถบเมดิเตอร์เรเนียน แอฟริกา เอเชีย และอเมริกา ซึ่งทับทิมเป็นพืชเศรษฐกิจใหม่ของไทย และเป็นผลไม้เพื่อสุขภาพที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย สารสกัดทับทิมมีสารพฤกษเคมีปริมาณมากซึ่งก็คือ โพลีฟีนอล ได้แก่ สารแทนนิน กรดฟีนอลิก ฟลาโวนอยด์ กรดออกแกนิก อัลคาลอยด์ และลิกแนน ทำให้มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ต่อต้านภูมิแพ้ และป้องกันมะเร็ง

ปัจจุบันมีการศึกษาคุณสมบัติของสารสกัดทับทิมในการรักษาสิวเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าสารสกัดทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อสิวได้ (อุดมลักษณ์ และคณะ, 2010; Chia-Jung et al., 2017; Panichayupakaranant et al., 2010; Phimnuan et al., 2019) นอกจากนี้มีฤทธิ์ลดการอักเสบ ลดการทำงานของเอนไซม์ไลเปส ทำให้การสร้างไขมันจากต่อมไขมันลดลง และลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่ถูกกระตุ้นจากฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนได้ เนื่องจากมีสารไฮโดรไลเซเบิลแทนนิน ได้แก่ สารฟุนิคาาลาจิน ฟุนิคาลิน สตรีคไทนิน เอ และกรานาติน บี ทำให้มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารก่อการอักเสบ คือ สารไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide, NO) สารโพรสตาแกลนดินอีทู (Prostaglandin E2, PGE-2) เอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสทู (Cyclooxygenase-2, COX-2) และทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์อัลฟา (TNF- α) สามารถลดบวมได้อย่างมีนัยสำคัญในการทดลองกับหนู (Chia-Jung et al., 2017) นอกจากนี้ยังมีกรดเอลลาจิกที่ช่วยลดการอักเสบ ลดบวม ด้วยการยับยั้งเอนไซม์ COX2, IL1, TNF- α และ mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Houston et al., 2017; Usta et al., 2013) และยับยั้งไนตริกออกไซด์ (Panichayupakaranant et al., 2010) ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้สารสกัดทับทิมบนใบหน้า พบน้อย อาการดีขึ้นเอง และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นใด (ภวิตราภา, 2553; เสาวลักษณ์ & Soawalux, 2559)

การศึกษาคุณสมบัติของสารสกัดทับทิมในการรักษาสิวมียังเพียงการทดลองในระดับเซลล์หรือในหนูทดลอง ยังไม่เคยมีการศึกษาในคนมาก่อน จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ โดยเป็นการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกและความปลอดภัยในการรักษาสิวะระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางของเจลสารสกัดทับทิมเปรียบเทียบกับยาทา 1% คลินดามัยซินเจล เพื่อเป็นประโยชน์และอาจเป็นทางเลือกใหม่สำหรับการลดผลข้างเคียงและการดื้อยาในการรักษาสิวต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้เจลสารสกัดทับทิมในการรักษาสิว โดยประเมินจากจำนวนสิวทั้งหมด (Total lesion) ที่ลดลง เปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล
2. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้เจลสารสกัดทับทิมในการรักษาสิว โดยประเมินจากจำนวนสิวไม่อักเสบ (Non-inflammatory lesion) และสิวอักเสบ (Inflammatory lesion) ที่ลดลง เปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล
3. เพื่อศึกษาค่าความแดงของผิวหนัง (Erythema index) บริเวณสิวอักเสบ โดยการวัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 เปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล
4. เพื่อศึกษาระดับความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร (Global satisfaction score) ในการใช้เจลสารสกัดทับทิมรักษาสิว เปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล
5. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการใช้เจลสารสกัดทับทิมในการรักษาสิวเปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองเปรียบเทียบแบบแบ่งครึ่งหน้าในคนๆ เดียวกัน มีการสุ่มเลือกและมีกลุ่มควบคุม โดยปิดบังผู้เกี่ยวข้องสองฝ่าย แบบไปข้างหน้า (Prospective, double-blinded, randomized-controlled trial, intra-individual split face, comparative experimental study) โดยทำการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง จังหวัดกรุงเทพมหานคร และได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ใบรับรองเลขที่ COA: 064/2021 โดยคัดเลือกอาสาสมัครจำนวน 20 คน ที่มีอายุ 18-50 ปี มีสิวระดับน้อยถึงปานกลาง โดยการประเมินด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังตามเกณฑ์ของลีตส์ (Leeds revised acne grading system) สิวระดับความรุนแรงน้อย หมายถึง มีหัวสิวไม่อักเสบเป็นส่วนใหญ่ หรือมีสิวอักเสบไม่เกิน 10 จุด สิวระดับความรุนแรงปานกลาง หมายถึง มีสิวอักเสบแดงมากกว่า 10 จุด และ/หรือมีสิวขนาดใหญ่หรือซิสต์น้อยกว่า 5 จุด (O'Brien et al., 1998) สำหรับเกณฑ์การคัดออกคือ 1) ทายาเฉพาะที่มีผลต่องานวิจัย ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยภายใน 2 สัปดาห์ ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทุกชนิด ยาทาเฉพาะที่อีรีโทรมัยซิน ยาทาเฉพาะที่คลินดามัยซิน ยาทาเฉพาะที่เบนโซิลเปอร์ออกไซด์ทุกความเข้มข้น ยาทาเฉพาะที่เรตินอยด์ กรดอัลฟาไฮดรอกซี และกรดเบตาไฮดรอกซี 2) รับประทานยาที่มีผลต่องานวิจัย ก่อนเข้าร่วมโครงการภายใน 4 สัปดาห์ ได้แก่ ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานทุกชนิด และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน 3) รับประทานยารับประทานเรตินอยด์ ก่อนเข้าร่วมโครงการภายใน 6 เดือน 4) ได้รับการรักษาสิวด้วยเลเซอร์/แสง การลอกผิว การขัดผิวหน้า ก่อนเข้าร่วมโครงการภายใน 8 สัปดาห์ 5) หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร 6) มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ 7) ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ อาสาสมัครจะได้รับการทดสอบการระคายเคืองด้วยวิธี Patch test ก่อนเข้าร่วมวิจัย

ผู้วิจัยจะคัดเลือกอาสาสมัครที่มีลักษณะของสิวและความรุนแรงใกล้เคียงกันทั้งสองข้าง และทำการสุ่มเลือกการรักษาด้วยวิธี Blocked randomization ให้ด้านหนึ่งของใบหน้าได้รับการรักษาด้วยเจลสารสกัดทับทิม ส่วนอีกด้านหนึ่งได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ซึ่งยาทั้งสองชนิดมีลักษณะเหมือนกัน บรรจุไว้ในหลอดพลาสติกสีขาวที่มีลักษณะเหมือนกัน โดยให้อาสาสมัครใช้ยาทั้งสองชนิดทาบนใบหน้าแต่ละด้าน ยาทาเฉพาะที่เบนโซิลเปอร์ออกไซด์ความเข้มข้น 2.5% ทาทั่วหน้าทิ้งไว้ 5 นาทีก่อนล้างหน้า ล้างหน้าด้วยสบู่เหลว และทาผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นผิวหนังทั้งเช้าและเย็น นอกจากนี้สามารถใช้ครีมกันแดดสูตรที่ไม่ก่อให้เกิดสิวอุดตันได้ และแนะนำให้งดใช้เครื่องสำอางค์หรือผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของสารที่ก่อให้เกิดสิว เช่น ครีมรองพื้น แป้งผสมรองพื้น เป็นต้น ตลอดระยะเวลาการวิจัย 4 สัปดาห์

การประเมินผลจะเปรียบเทียบร้อยละของจำนวนสิวทั้งหมดที่ลดลงเกิน 50% จาก Baseline และค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวที่ลดลง ทั้งจำนวนสิวทั้งหมด จำนวนสิวไม่อักเสบ และสิวกอักเสบ การวัดค่าความแดงของสิวกอักเสบจากการวัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 คะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัคร และผลข้างเคียงในสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้ McNemar's test ได้แก่ รายงานร้อยละของจำนวนสิวทั้งหมดที่ลดลงเกิน 50% จาก Baseline เทียบระหว่าง 2 กลุ่ม, ร้อยละของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม และร้อยละความพึงพอใจที่ระดับพึงพอใจมากและพึงพอใจมากที่สุด (ระดับ 4 และ 5) เทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงตัวเลข จะใช้เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยต่างๆระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ Two-way, repeated analysis of variance (ANOVA) test ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวทั้งหมด จำนวนสิวไม่อักเสบและสิวกอักเสบ ข้อมูลร้อยละที่ลดลงของค่าความแดงบริเวณสิวกอักเสบ ด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 โดยกำหนดค่า P value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (Statistically significant) และใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for window version 21.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผลการวิจัย

อาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 20 คน มีอาสาสมัคร 4 คนที่ไม่สามารถติดตามผลจนครบ 4 สัปดาห์ ดังนั้นจึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 16 คน เป็นเพศหญิง 14 คน (ร้อยละ 87.5) และเพศชาย 2 คน (ร้อยละ 12.5) มีอายุเฉลี่ย 27.2 ± 7.6 ปี เป็นสิวะระดับความรุนแรงน้อยจำนวน 5 คน (ร้อยละ 31.25) และระดับความรุนแรงปานกลางจำนวน 11 คน (ร้อยละ 68.75)

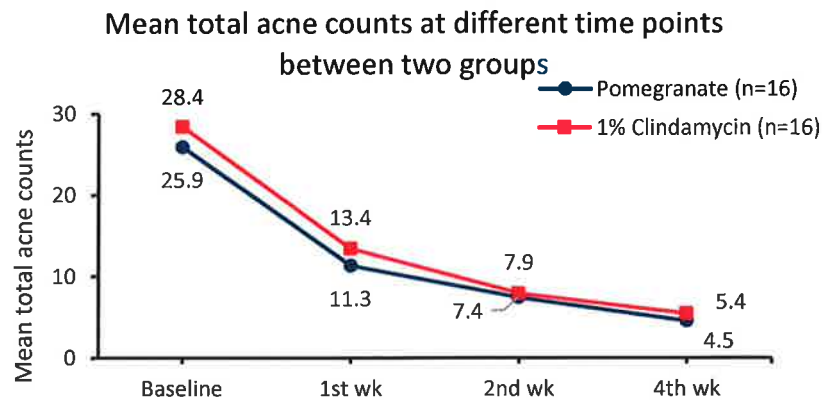
การเปรียบเทียบจำนวนของสิวทั้งหมด (Total lesion) ที่ Baseline เทียบกับ 1, 2 และ 4 สัปดาห์

จากตารางที่ 1 ผลการประเมินจำนวนสิวทั้งหมดที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าที่ Baseline จำนวนสิวทั้งหมดบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 25.87 ± 21.08 ส่วนด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 28.44 ± 23.69 โดยไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.7488$) ที่ระยะเวลานัดติดตามพบว่าจำนวนสิวทั้งหมดบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.31 ± 10.84 , 7.38 ± 7.23 และ 4.5 ± 4.46 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ ส่วนด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 13.44 ± 11.2 , 7.88 ± 8.12 และ 5.38 ± 5.81 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบใบหน้าทั้งสองด้านด้วยสถิติ Two-way, repeated analysis of variance (ANOVA) test พบว่าจำนวนสิวทั้งหมดในแต่ละระยะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.6990$) (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนสิวทั้งหมดที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมเปรียบเทียบกับด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

Visit	Pomegranate	1% Clindamycin	p-value**
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Baseline	25.87 ± 21.08	28.44 ± 23.69	0.699
1 st wk	11.31 ± 10.84	13.44 ± 11.2	
2 nd wk	7.38 ± 7.23	7.88 ± 8.12	
4 th wk	4.5 ± 4.46	5.38 ± 5.81	
p-value	0.001	0.001	

หมายเหตุ *เปรียบเทียบข้อมูลทั้งสองกลุ่มก่อนได้รับการรักษาและสัปดาห์ที่ 2 และ 4 หลังการรักษา วิเคราะห์ข้อมูลโดย Repeated measure Analysis of variance, ANOVA



ภาพที่ 1 เปรียบเทียบจำนวนสิวทั้งหมดก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับเจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

เมื่อเปรียบเทียบการลดลงของจำนวนสิวทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม โดยใช้ Post Hoc test ด้วย Least square difference (LSD) test ที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล มีจำนวนสิวทั้งหมดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$ และ 0.001 ตามลำดับ) ด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีจำนวนสิวทั้งหมดลดลง Mean $\pm$ SD เท่ากับ 14.6 ± 2.8 , 18.5 ± 3.7 และ 21.4 ± 4.6 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกระยะ ($p = 0.001$, 0.001 และ 0.002 ตามลำดับ) ส่วนในด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 15.0 ± 3.4 , 20.6 ± 4.5 และ 23.1 ± 5.3 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกระยะเช่นเดียวกัน ($p = 0.003$, 0.002 และ 0.003 ตามลำดับ)

การเปรียบเทียบจำนวนของสิวกอักเสบ (Inflammatory lesion) ที่ Baseline เทียบกับ 1, 2 และ 4 สัปดาห์

จากตารางที่ 2 ผลการประเมินจำนวนสิวกอักเสบที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าที่ Baseline จำนวนสิวกอักเสบบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 8.94 ± 8.47 ส่วนด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 10.13 ± 12.7 โดยไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.7591$) ที่ระยะเวลานัดติดตาม พบว่าจำนวนสิวกอักเสบบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.38 ± 2.36 , 1.06 ± 1.65 และ 0.63 ± 1.15 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ ส่วนด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.13 ± 4.88 , 1.38 ± 2.55 และ 0.44 ± 0.73 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบใบหน้าทั้งสองด้านด้วยสถิติ Two-way, repeated analysis of variance (ANOVA) test พบว่าจำนวนสิวกอักเสบในแต่ละระยะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.7370$) (ภาพที่ 2)

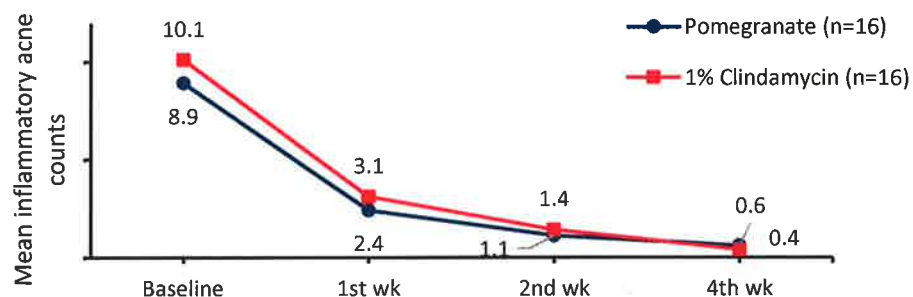
ตารางที่ 2 จำนวนสิวกอักเสบที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมเปรียบเทียบกับด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

Visit	Pomegranate	1% Clindamycin	p-value*
-------	-------------	----------------	----------

	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Baseline	8.94 $\pm$ 8.47	10.13 $\pm$ 12.7	0.737
1 st wk	2.38 $\pm$ 2.36	3.13 $\pm$ 4.88	
2 nd wk	1.06 $\pm$ 1.65	1.38 $\pm$ 2.55	
4 th wk	0.63 $\pm$ 1.15	0.44 $\pm$ 0.73	
p-value	0.001	0.006	

หมายเหตุ *เปรียบเทียบข้อมูลทั้งสองกลุ่มก่อนได้รับการรักษาและสัปดาห์ที่ 2 และ 4 หลังการรักษา วิเคราะห์ข้อมูลโดย Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

Mean inflammatory acne counts at different time points between two groups



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบจำนวนสิวอักเสบก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับเจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนสิวอักเสบที่เปลี่ยนแปลงจากก่อนรักษาในแต่ละกลุ่มที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 โดยใช้ Post Hoc test ด้วย Least square difference (LSD) test พบว่าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล มีจำนวนสิวอักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$ และ 0.006 ตามลำดับ) ด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีจำนวนสิวอักเสบลดลง Mean $\pm$ SD เท่ากับ 6.6 ± 1.6 , 7.9 ± 1.8 และ 8.3 ± 1.9 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกระยะ ($p=0.006$, 0.004 และ 0.003 ตามลำดับ) ส่วนในด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีจำนวนสิวอักเสบลดลง Mean $\pm$ SD เท่ากับ 7.0 ± 2.1 , 8.8 ± 2.6 และ 9.7 ± 3 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกระยะเช่นเดียวกัน ($p = 0.025$, 0.024 และ 0.038 ตามลำดับ)

การเปรียบเทียบจำนวนของสิวไม่อักเสบ (Non-inflammatory lesion) ที่ Baseline เทียบกับ 1, 2 และ 4 สัปดาห์

จากตารางที่ 3 ผลการประเมินจำนวนสิวไม่อักเสบที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าที่ Baseline จำนวนสิวไม่อักเสบบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 16.94 ± 13.37 ส่วนด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD เท่ากับ 18.31 ± 13.63 โดยไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.7753$) ที่ระยะเวลานัดติดตามพบว่าจำนวนสิวไม่อักเสบบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.94 ± 8.84 , 6.31 ± 6 และ 3.88 ± 3.76 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ ส่วนด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10.31 ± 8.23 , 6.5 ± 6.98 และ 4.94 ± 5.79 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบใบหน้าทั้งสองด้านด้วยสถิติ Two-way, repeated analysis of

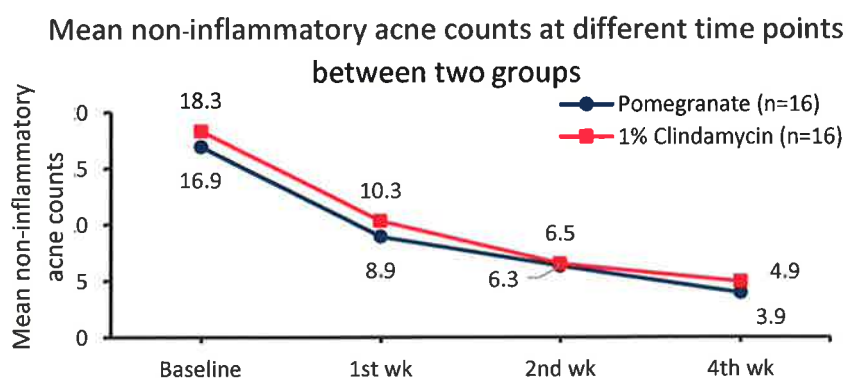
variance (ANOVA) test พบว่าจำนวนสิวไม่อักเสบในแต่ละระยะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.7250$) (ภาพที่ 3)

ตารางที่ 3 จำนวนสิวไม่อักเสบที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมเปรียบเทียบกับด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

Visit	Pomegranate	1% Clindamycin	p-value**
	Mean±SD	Mean±SD	
Baseline	16.94 ± 13.37	18.31 ± 13.63	0.725
1 st wk	8.94 ± 8.84	10.31 ± 8.23	
2 nd wk	6.31 ± 6.0	6.5 ± 6.98	
4 th wk	3.88 ± 3.76	4.94 ± 5.79	
p-value	< 0.001	< 0.001	

หมายเหตุ *เปรียบเทียบข้อมูลทั้งสองกลุ่มก่อนได้รับการรักษาและสัปดาห์ที่ 2 และ 4 หลังการรักษา วิเคราะห์ข้อมูลโดย Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

เมื่อเปรียบเทียบการลดลงของจำนวนสิวไม่อักเสบในแต่ละกลุ่ม โดยเปรียบเทียบจำนวนสิวไม่อักเสบที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 โดยใช้ Post Hoc test ด้วย Least square difference (LSD) test พบว่า ด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล มีจำนวนสิวไม่อักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ < 0.001 ตามลำดับ) ด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีจำนวนสิวไม่อักเสบลดลง Mean ± SD เท่ากับ 8.0 ± 1.3 , 10.6 ± 2.1 และ 13.1 ± 2.8 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกระยะ ($p < 0.001$, 0.001 และ 0.002 ตามลำดับ) ส่วนในด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีจำนวนสิวไม่อักเสบลดลง Mean ± SD เท่ากับ 8.0 ± 1.6 , 11.8 ± 2.2 และ 13.4 ± 2.6 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกระยะเช่นเดียวกัน ($p = < 0.001$, < 0.001 และ 0.001 ตามลำดับ)



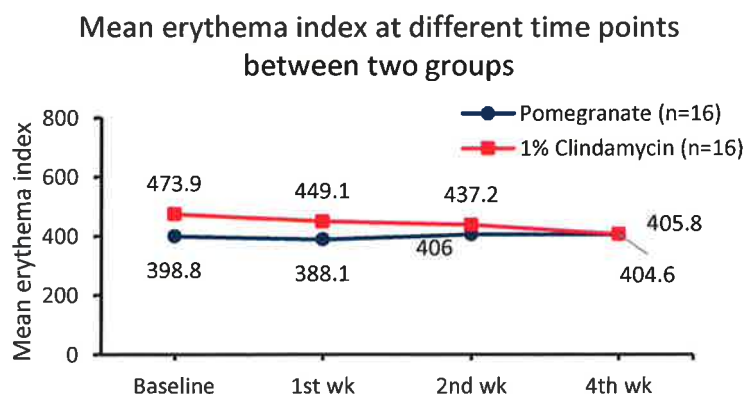
ภาพที่ 3 เปรียบเทียบจำนวนไม่สิ่วทั้งหมดก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับเจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

การเปรียบเทียบค่าความแดงของผิวหนัง (Erythema index) บริเวณผิวหนัง โดยการใช้เครื่องมือวัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 ที่ Baseline เทียบกับ 1, 2 และ 4 สัปดาห์

ภาพที่ 4 ผลการประเมินค่าความแดงของผิวหนัง (Erythema index) บริเวณผิวหนังที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าที่ Baseline ส่วนบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD ของค่าความแดงของผิวหนังเท่ากับ 398.8 ± 91.9 หน่วย ส่วนด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ย Mean $\pm$ SD ของค่าความแดงของผิวหนังเท่ากับ 473.9 ± 83.3 หน่วย โดยมีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.0218$) ที่ระยะเวลานัดติดตาม พบว่าด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ยของค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังเท่ากับ 388.1 ± 98.2 , 406 ± 93.8 และ 404.6 ± 93 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ ส่วนด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าเฉลี่ยของค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังเท่ากับ 449.1 ± 112.7 , 437.2 ± 105.1 และ 405.8 ± 72.4 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบใบหน้าทั้งสองด้านด้วยสถิติ Two-way, repeated analysis of variance (ANOVA) test พบว่าค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังในแต่ละระยะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.1630$)

เมื่อเปรียบเทียบค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังที่ Baseline เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 พบว่าด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.541$) ส่วนด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$) ซึ่งมีค่าความแดงของผิวหนังบริเวณผิวหนังที่ลดลงเท่ากับ 24.8 ± 19.3 , 36.7 ± 20.5 และ 68.1 ± 21.3 ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ตามลำดับ โดยเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4 เท่านั้น ($p = 0.006$)

การเปรียบเทียบค่าร้อยละการลดลงของค่าความแดงของผิวหนัง (Percent reduction from baseline of Erythema index) ของผิวหนังเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยการใช้เครื่องมือวัดด้วยเครื่อง Mexameter® MX18 พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 1 ค่าร้อยละการลดลงของค่าความแดงของผิวหนังของด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจล และด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ไม่แตกต่างกัน ($1.7 \pm 17.3\%$ และ $5.5 \pm 16.9\%$, $p = 0.5317$) ที่สัปดาห์ที่ 2 ค่าร้อยละการลดลงของค่าความแดงของผิวหนังของด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจล และด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ไม่แตกต่างกัน ($2.8 \pm 18.0\%$ และ $7.4 \pm 19.4\%$, $p = 0.1343$) ที่สัปดาห์ที่ 4 ค่าร้อยละการลดลงของค่าความแดงของผิวหนังของด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ลดลงมากกว่า ด้านที่ใช้น้ำยาทา 1% คลินดามัยซินเจล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($3.0 \pm 19.6\%$ และ $12.8 \pm 17.9\%$, $p = 0.0241$)



ภาพที่ 4 เปรียบเทียบค่าความแดงของผิวหนัง (Erythema index) บริเวณผิวหนังก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับเจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

การเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย (Global satisfaction score) หลังจบการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4
 ตารางที่ 4 ระดับความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร (Global satisfaction score)

ระดับ	ระดับความ พึงพอใจ	Pomegranate		1% Clindamycin		P value*
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
1	ไม่พึงพอใจอย่างมาก	0	0	0	0	0.2050
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ	0	0	0	0	
3	พึงพอใจเล็กน้อย	3	18.8	5	31.2	
4	พึงพอใจมาก	10	62.4	5	31.2	
5	พึงพอใจมากที่สุด	3	18.8	6	37.6	

หมายเหตุ *เปรียบเทียบความพึงพอใจที่ระดับพึงพอใจมากและพึงพอใจมากที่สุด (ระดับ 4 และ 5) รวมกัน ระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ McNemar's test

ผลการประเมินระดับความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย (Global satisfaction score) หลังจบการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเจลสารสกัดทับทิมมีระดับความพึงพอใจมาก (ระดับ 4) มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 62.5 รองลงมาคือระดับพึงพอใจเล็กน้อย (ระดับ 3) และพึงพอใจมากที่สุด (ระดับ 5) ในสัดส่วนที่เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 18.8 ส่วนด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีระดับความพึงพอใจมากที่สุด (ระดับ 5) มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 37.5 รองลงมาคือระดับพึงพอใจเล็กน้อย (ระดับ 3) และพึงพอใจมาก (ระดับ 4) ในสัดส่วนที่เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 31.2

ด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเจลสารสกัดทับทิมมีร้อยละความพึงพอใจที่ระดับพึงพอใจมากและพึงพอใจมากที่สุด (ระดับ 4 และ 5) รวมกันเท่ากับ 81.2 ส่วนด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีร้อยละความพึงพอใจที่ระดับพึงพอใจมากและพึงพอใจมากที่สุด (ระดับ 4 และ 5) รวมกันเท่ากับ 68.8 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ McNemar's test พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเจลสารสกัดทับทิมมีร้อยละความพึงพอใจ ไม่แตกต่างกับด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% คลินดามัยซินเจลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.2050$) ดังแสดงในตารางที่ 4

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีความพึงพอใจบนใบหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิม เนื่องจากเนื้อเจลซึมเร็ว กลิ่นไม่ฉุน เพิ่มความชุ่มชื้น ช่วยให้เม็ดสิวยุบลงไวกว่า มีสิวขึ้นใหม่น้อยกว่า และช่วยให้รอยสิวจางลง ส่วนความพึงพอใจในด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล เนื่องจากเนื้อเจลบางเบา ทาแล้วซึมแห้งไว ช่วยให้เม็ดสิวยุบลงไว และมีสิวขึ้นใหม่น้อยกว่า

การประเมินผลข้างเคียง

ตารางที่ 5 ผลข้างเคียง (Adverse effect) จากการประเมินโดยผู้วิจัย เทียบระหว่างหน้าด้านที่ใช้เจลสารสกัดทับทิมเปรียบเทียบกับด้านที่ใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล

ผลข้างเคียง	Pomegranate		1% Clindamycin		P value*
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Burning	0	0	0	0	0.50
Itching	0	0	0	0	
Erythema	1	6.2	2	12.5	
Swelling	0	0	0	0	

Dry or scaling	1	6.2	2	12.5	0.50
----------------	---	-----	---	------	------

หมายเหตุ *เปรียบเทียบสองกลุ่มโดยใช้ McNemar's test

การประเมินผลข้างเคียง (Adverse effect) จากการประเมินโดยผู้วิจัย พบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเจลสารสกัดทับทิมมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 1 คน (ร้อยละ 6.2) มีอาการแดงร่วมกับผิวแห้งในสัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา แก้ไขโดยให้เพิ่มปริมาณผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นผิวหนังบริเวณที่แดงและผิวแห้ง หลังการติดตาม 1 สัปดาห์พบว่าอาการดังกล่าวหายไปและไม่เกิดขึ้นอีก ส่วนด้านที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% คลินดามัยซินเจลมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 2 คน (ร้อยละ 12.5) มีอาการแดงร่วมกับผิวแห้งในสัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษา แก้ไขโดยให้เพิ่มปริมาณผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นผิวหนังบริเวณที่แดงและผิวแห้ง อาการดังกล่าวหายไปในการติดตามสัปดาห์ถัดมาและไม่พบอาการดังกล่าวอีก และจากการศึกษาไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่น

เมื่อเปรียบเทียบสองกลุ่มโดยใช้ McNemar's test พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเจลสารสกัดทับทิมและยาทา 1% คลินดามัยซินเจลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งอาการแดงและผิวแห้ง ($p = 0.50$ และ 0.50 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 5

สรุปและอภิปรายผล

ปัจจุบันประสิทธิภาพในการรักษาสิวลดลง เนื่องจากการรักษามาตรฐานมีการใช้ยาทาที่ทำให้เกิดปัญหาทั้งเรื่องผลข้างเคียงและการดื้อยา สารสกัดทับทิมมีปริมาณโพลีฟีนอลมาก ได้แก่ สารแทนนิน กรดฟีนอลิก ฟลาโวนอยด์ กรดออลิก อัลคาลอยด์ และลิคแนน ซึ่งช่วยลดสาเหตุหลักของการเกิดสิวได้ โดยมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูง ลดการอักเสบ ด้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิว ลดการทำงานของเอนไซม์ไลเปส ทำให้การสร้างไขมันจากต่อมไขมันลดลง และลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่ถูกกระตุ้นจากฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนได้ การใช้สารสกัดทับทิมจึงเป็นทางเลือกในการรักษาสิวเพื่อลดปัญหาข้างต้น โดยจะทำการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกและความปลอดภัยในการรักษาสิวระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางของเจลสารสกัดทับทิม เปรียบเทียบกับยาทา 1% คลินดามัยซินเจล งานวิจัยจะสุ่มเลือกสองข้างของใบหน้าเพื่อเลือกการรักษาและเปรียบเทียบผลแบบแบ่งครึ่งหน้าในคนๆ เดียวกัน ผลการศึกษาจากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 16 คน แสดงให้เห็นว่าเจลสารสกัดทับทิมสามารถลดจำนวนสิวมืดทั้งหมด จำนวนสิวก้อนและสิวก้อนอักเสบเมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา โดยเทียบเท่าหรือไม่แตกต่างกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ซึ่งสามารถตอบคำถามงานวิจัยหลักและเป็นไปตามสมมติฐาน และผลการศึกษาเรื่องการลดความแดงของสิวก้อน คະแนนความพึงพอใจต่อการรักษา และผลข้างเคียง ให้ผลเช่นเดียวกันคือ ทั้งสองกลุ่มเทียบเท่าหรือไม่แตกต่างกัน

ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับการศึกษาว่า สารสกัดทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อสิวและลดการอักเสบได้ (อุดมลักษณ์ และคณะ, 2010; Chia-Jung et al., 2017; Houston et al., 2017; Panichayupakaranant et al., 2010; Phimnuan et al., 2019; Usta et al., 2013) แต่ผลการศึกษาพบว่า การลดความแดงของสิวก้อนไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัดทับทิม 1000 มิลลิกรัม มีระยะเวลาหลังจากได้รับรังสี UVB ที่ผิวหน้ามากกว่ากลุ่มหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Susanne et al., 2019) ซึ่งอาจเกิดจากสารสกัดทับทิมในการศึกษานี้สกัดมาจากทั้งผลทับทิม ทำให้ชนิดและปริมาณของสารพฤกษเคมีที่สกัดได้มีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ได้ ซึ่งส่วนใหญ่ใช้สารสกัดทับทิมจากส่วนเปลือกของผลทับทิม (Chia-Jung et al., 2017; Vučić et al., 2019) และมีการศึกษาพบว่าสารสกัดจากเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมากกว่าเนื้อทับทิมถึง 10 เท่า (Shams Ardekani et al., 2011) มีการศึกษาว่าสารพฤกษเคมีที่ได้จากสารสกัดทับทิมมีความแตกต่างกัน เนื่องจากสายพันธุ์ ภูมิภาคที่เพาะปลูก สภาพภูมิอากาศ คุณภาพของดิน ความสูงของผล และวิธีการเก็บรักษาแตกต่างกัน (Shahindokht & Aida, 2019) มีการศึกษาทับทิมที่เพาะปลูกใน

ประเทศอิหร่าน 9 สายพันธุ์ พบว่ามีสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์แตกต่างกัน ทำให้ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระแตกต่างกันด้วย (Shams Ardekani et al., 2011) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทับทิมที่เพาะปลูกในประเทศจีน 5 สายพันธุ์ พบว่าสารสกัดจากเปลือกของสายพันธุ์ Sour Yunnan Red-peel มีปริมาณสารฟีนอลิกและสารประกอบฟีนอลิกมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าผลทับทิมที่สุกน้อยกว่าจะมีสารประกอบฟีนอลิกในปริมาณที่มากกว่า (Li et al., 2016) ความเข้มข้นและตัวทำลายของสารสกัดทับทิมก็ส่งผลต่อปริมาณสารประกอบฟีนอลิกที่สกัดได้เช่นกัน โดยพบว่าสารสกัดจากเปลือกทับทิมความเข้มข้น 95% ในตัวทำละลายเอทานอล มีปริมาณสารประกอบฟีนอลิกมากที่สุด ทำให้มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิวได้ดี และเมื่อนำมาทำให้อยู่ในรูปแบบไบโอเซลล์โรสพบว่าฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิวได้ใกล้เคียงกับยาคลินดามัยซิน (Phimnuan et al., 2019) นอกจากนี้ผลข้างเคียงของการใช้เจลสารสกัดทับทิมให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้คือ พบน้อย และอาการดีขึ้นเองและไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นใด (ภวitraภา, 2553; เสาวลักษณ์ & Soawalux, 2559) แต่มีการศึกษาสารสกัดจากเปลือกทับทิมใน Human epithelial cell (HEp-2 cell) พบว่าปริมาณสารฟีนอลิกที่สูงส่งผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ได้สูงเช่นกัน (Li et al., 2016)

สรุปได้ว่า เจลสารสกัดทับทิมมีประสิทธิภาพดี เทียบเท่าหรือไม่แตกต่างจากการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซินเจล ในการรักษาสิวระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และมีความปลอดภัยสูง สามารถนำมาใช้ในการรักษาสิวได้

ข้อเสนอแนะ

คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่า การใช้เจลสารสกัดทับทิมเหมาะแก่การนำมาใช้เป็นการรักษาเสริม รวมถึงลดการดื้อยาและผลข้างเคียงจากยาได้ โดยข้อได้เปรียบของการศึกษานี้คือ งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองเปรียบเทียบแบบแบ่งครึ่งหน้าในคนๆ เดียวกัน มีการสุ่มเลือกและมีกลุ่มควบคุม และปิดบังผู้เกี่ยวข้องสองฝ่าย ทำให้มีความน่าเชื่อถือ แต่มีข้อจำกัดของการศึกษา ได้แก่ จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ครบ เนื่องจากการแพร่ระบาดของโรคโควิด 19 ทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยบางส่วนไม่สามารถมาตรวจตามนัดติดตามได้ ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมากเป็นผู้หญิงซึ่งอาจจะไม่ได้ปฏิบัติตามขั้นตอนการวิจัยอย่างครบถ้วน ทำให้มีตัวแปรกวนได้มาก เช่น เครื่องสำอางค์ ผลลัพธ์ทำความสะอาดเครื่องสำอางค์ ผลลัพธ์ที่มีส่วนผสมของสารที่ก่อให้เกิดสิว เป็นต้น เจลสารสกัดทับทิมในการศึกษานี้ นำมาจากทั้งผลทับทิม ซึ่งจะมีชนิดและปริมาณสารฟลักซ์เคมีไม่เท่ากับสารสกัดจากเปลือกทับทิม และมีความเห็นว่าการศึกษานี้ควรศึกษาต่ออย่างเพิ่มเติม เช่น การเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย ซึ่งอาจช่วยลดความคลาดเคลื่อนของผลการศึกษได้ ทำการศึกษาเพิ่มในกลุ่มอายุที่ไม่ถึง 18 ปี เนื่องจากในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยสิวเริ่มมีอาการแสดงของโรคตั้งแต่อายุ 12 ปี หรือในผู้ป่วยสิวะระดับความรุนแรงมาก ซึ่งจะมีสิวก้อน Nodule และ Cyst ทำการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยให้มีสัดส่วนเท่ากันในเพศหญิงและเพศชาย เพิ่มระยะเวลาของการศึกษา เพื่อศึกษาถึงผลของเจลสารสกัดทับทิมว่าสามารถลดจำนวนสิวก้อนได้มากขึ้นกว่าเดิมหรือไม่ และศึกษาถึงผลข้างเคียงในระยะยาว การศึกษาระดับความเข้มข้นของเจลสารสกัดทับทิมที่แตกต่างกัน เพื่อให้ทราบถึงการคงอยู่ของผลลัพธ์ ศึกษาสายพันธุ์ของทับทิมที่ต่างกัน ปรับปรุงคุณภาพโดยใส่สารช่วยออกฤทธิ์หรือทำให้อยู่ในรูปแบบโมเลกุลที่เพิ่มการดูดซึม เช่น นาโนพาร์ติเคิล โลโบโซม เป็นต้น หรือศึกษาถึงผลลัพธ์อื่นๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของสิวะ ปริมาณเชื้อแบคทีเรียก่อสิวจากการดูปริมาณสาร Porphyrin วัดความมันบนใบหน้าด้วยเครื่อง Sebumeter เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

- นภดล นพคุณ, เพ็ญวดี ทิมพัฒนพงศ์, วัฒนศรี สินธุภัก, เพ็ญพรรณ วัฒนไกร, รัชนี อัครพันธ์, นลินี สุทธิไพศาล, รัชยานี คเนจร ณ อยุธยา, นิยม ตันติคุณ, รัฐภรณ์ อึ้งอาภรณ์, วิบูลย์ โรจนวานิช, ภาวินี ฤกษ์นิมิต และเจตน์ วิทิตสุวรรณกุล. (2553). แนวทางการดูแลรักษาโรค acne จัดทำโดยสมาคมผิวหนังแห่งประเทศไทย. สืบค้นเมื่อ 1 พฤษภาคม 2563, จาก www.dst.or.th/files_news/Acne_2010.pdf
- ภวิตราภา, โ. (2553). การศึกษาประสิทธิภาพของการทาครีมสารสกัดจากเปลือกทับทิม 5% ในการรักษาริ้วรอยบนใบหน้า = *The effectiveness of topical 5% pomegranate peel extract cream in facial wrinkle treatment* [Non-fiction]. มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง.
- เสาวลักษณ์, ศ., & Soawalux, S. (2559). การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบบครึ่งใบหน้ากับประสิทธิภาพของการทาครีม 0.5% เปลือกทับทิม เทียบกับการทาครีม 0.02% เทรติโนอินในการรักษาริ้วรอยรอบดวงตาในคนไทย = *A randomized split-face double blind control trial of the efficacy of tropical 0.5% pomegranate peel pream versus topical 0.02% tretinoin cream on the treatment of periorbital wrinkle in Thai people* [Non-fiction]. มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง.
- อุดมลักษณ์ สุขอัดตะ, ประภัสสร รักถาวร, เมธิกา สิบบุญยานนท์, พงมาน พิศเพียงจันทร์. (2010). สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ การต้านอนุมูลอิสระ และการต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิวของสารสกัดจากเปลือกผลไม้. การประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ครั้งที่ 48 สาขาอุตสาหกรรมเกษตร, 364-373
- Banihani, S., Swedan, S., & Alguraan, Z. (2013). Pomegranate and type 2 diabetes. *Nutrition Research*, 33(5), 341-348.
- Barati Boldaji R, Akhlaghi M, Sagheb MM, Esmaeilinezhad Z. (2020). Pomegranate juice improves cardiometabolic risk factors, biomarkers of oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(2), 846-854.
- Barbieri, J. S., Spaccarelli, N., Margolis, D. J., & James, W. D. (2019). Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments [Review Article]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), 538-549.
- Chia-Jung, L., Lih-Geeng, C., Wen-Li, L., & Ching-Chiung, W. (2017). Multiple Activities of Punica granatum Linne against Acne Vulgaris [Article]. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 141.
- Dos Santos RL, Dellacqua LO, Delgado NT, Rouver WN, Podratz PL, Lima LC, Piccin MP, Meyrelles SS, Mauad H, Graceli JB, Moyses MR. (2016). Pomegranate peel extract attenuates oxidative stress by decreasing coronary angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in hypertensive female rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 79(21), 998-1007.
- Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. (2007). The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo- controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 73(1), 22-5.
- Goulden, V., Stables, G. I., & Cuntliffe, W. J. (1999). Prevalence of facial acne in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(4), 577-80.

- Hollebeeck S, Winand J, Hérent MF, During A, Leclercq J, Larondelle Y, Schneider YJ. (2012). Anti-inflammatory effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) husk ellagitannins in Caco-2 cells, an in vitro model of human intestine. *Food and Function*, 3(8), 875-85.
- Houston, D. M. J., Bugert, J., Denyer, S. P., & Heard, C. M. (2017). Anti-inflammatory activity of *Punica granatum* L. (Pomegranate) rind extracts applied topically to ex vivo skin [Article]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 112, 30-37.
- Kanlayavattanakul, M., Chongnativisit, W., Chaikul, P., & Lourith, N. (2020). Phenolic-rich Pomegranate Peel Extract: In Vitro , Cellular, and In Vivo Activities for Skin Hyperpigmentation Treatment. *Planta Medica*, 86(11), 749-759.
- Khajebishak, Y., Payahoo, L., Alivand, M., & Alipour, B. (2019). Punicic acid: A potential compound of pomegranate seed oil in Type 2 diabetes mellitus management. *Journal of cellular physiology*, 234(3), 2112-2120.
- Kumari, A., Dora, J., Kumar, A., & Kumar, A. (2012). Pomegranate (*Punica granatum*)-overview. *International journal of pharmaceutical and chemical sciences*, 1(4), 1218-1222.
- Li, R., Chen, X., Jia, K., Liu, Z., & Peng, H. (2016). A systematic determination of polyphenols constituents and cytotoxic ability in fruit parts of pomegranates derived from five Chinese cultivars. *SpringerPlus*, 5(1), 1-9.
- Lipińska, L., Klewicka, E., & Sójka, M. (2014). STRUCTURE, OCCURRENCE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ELLAGITANNINS: A GENERAL REVIEW [Article]. *STRUKTURA, WYSTĘPOWANIE I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA ELAGOTANIN: PRZEGLĄD.*, 13(3), 289-299.
- Lukiswanto BS, Miranti A, Sudjarwo SA, Primarizky H, Yuniarti WM. (2019). Evaluation of wound healing potential of pomegranate (*Punica granatum*) whole fruit extract on skin burn wound in rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of advanced Veterinary and animal research*, 6(2), 202-207.
- Mo, J., Panichayupakaranant, P., Keawnopparat, N., Songkro, S. & Reanmongkol, W. Topical Anti-inflammatory Potential of Standardized Pomegranate Rind Extract and Ellagic Acid in Contact Dermatitis. (2014). *Phytotherapy Research*, 28(4), 629–632.
- Mohiuddin, A. (2019). A comprehensive review of acne vulgaris. *J Clin Pharm*, 1(1), 17-45.
- Mun, S.-H., Kang, O.-H., Kong, R., Zhou, T., Kim, S.-A., Shin, D.-W., & Kwon, D.-Y. (2018). Punicalagin suppresses methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* to oxacillin. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137(4), 317-323.
- Mwanthi, M., & Zaenglein, A. L. (2018). Update in the management of acne in adolescence. *Current Opinion in Pediatrics*(4), 492.
- O'Brien, S. C., Lewis, J. B., & Cunliffe, W. J. (1998). The Leeds revised acne grading system. *Journal of Dermatological Treatment*, 9(4), 215.
- Panagiotis, K., & Evangelos, K. (2020). Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and its Derivatives. *Foods*, 9(2), 122-122.
- Panichayupakaranant, P., Tewtrakul, S., & Yuenyongsawad, S. (2010). Antibacterial, anti-inflammatory and anti-allergic activities of standardised pomegranate rind extract. *Food Chemistry*, 123(2), 400-403.

- Phimnuan, P., Yakaew, S., Yosboonruang, A., Luangbudnak, W., Grandmottet, F., & Viyoch, J. (2019). Development of Anti-Acne Film from Bio-Cellulose Incorporating Punica granatum Peel Extract. *Walailak Journal of Science & Technology*, 16(10), 765-778.
- Shahindokht, B.-J., & Aida, D. (2019). Comparative evaluation of bioactive compounds of various cultivars of pomegranate (*Punica granatum*) in different world regions [article]. *AIMS Agriculture and Food*, 4(1), 41-55.
- Shams Ardekani, M. R., Hajimahmoodi, M., Oveisi, M. R., Sadeghi, N., Jannat, B., Ranjbar, A. M., Gholam, N., & Moridi, T. (2011). Comparative Antioxidant Activity and Total Flavonoid Content of Persian Pomegranate (*Punica granatum* L.) Cultivars [Article]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), 519-524.
- Shaygannia E, Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M.(2016). A Review Study on Punica granatum L. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 21(3):221-7.
- Soni, S., Lambole, V., Modi, D., & Shah, B. (2012). PHYTOPHARMACOLOGY OF PUNICA GRANATUM LINN. - A REVIEW. *Pharma Science Monitor*, 3(4), 2222-2245.
- Susanne, M. H., Jieping, Y., Ru-Po, L., Jianjun, H., Mark, H., Gail, T., Irene, G., Jianfeng, L., Yunhui, X., Esther Haeln, P., Chi-Hong, T., Jenny, K., David, H., & Zhaoping, L. (2019). Pomegranate Juice and Extract Consumption Increases the Resistance to UVB-induced Erythema and Changes the Skin Microbiome in Healthy Women: a Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11.
- Taheri Rouhi SZ, Sarker MM, Rahmat A, Alkahtani SA, Othman F. (2017). Erratum to: The effect of pomegranate fresh juice versus pomegranate seed powder on metabolic indices, lipid profile, inflammatory biomarkers, and the histopathology of pancreatic islets of Langerhans in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic Sprague-Dawley rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 17(1):214.
- Usta, C., Ozdemir, S., Schiariti, M., & Puddu, P. E. (2013). The pharmacological use of ellagic acid-rich pomegranate fruit [Article]. *International Journal of Food Sciences & Nutrition*, 64(7), 907-913.
- Viuda-Martos M, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. (2010). Pomegranate and its Many Functional Components as Related to Human Health: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(6), 635-654.
- Vučić V, Grabež M, Trchounian A, Arsić A. (2019). Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, 25(16), 1817-1827.
- Yuniarti WM, Primarizky H, Lukiswanto BS. (2018). The activity of pomegranate extract standardized 40% ellagic acid during the healing process of incision wounds in albino rats (*Rattus norvegicus*). *Veterinary World*, 11(3):321-326.
- Yarnell, E., & Abascal, K. (2006). Herbal medicine for acne vulgaris. *Alternative & Complementary Therapies*, 12(6), 303-309.
- Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., Bowe, W. P., Graber, E. M., Harper, J. C., Kang, S., Keri, J. E., Leyden, J. J., Reynolds, R. V., Silverberg, N. B., Stein Gold, L. F., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Dolan, N. C., Sagan, A. A., Stern, M., Boyer, K. M., & Bhushan, R. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris [Article]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945-973.