

การประเมินผลของยาซิงค์อะมิโนเอซิดซีเลตร่วมกับการใช้ 0.025% เทรทีโนอินชนิดครีม  
การรักษาสิ่วระดับปานกลาง, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสอง  
ข้าง

นางสาว พัชรหทัย ไกรศักดิ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2553  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Efficacy of Zinc Amino Acid Chelated and 0.025% Tretinoin Cream in Moderate Acne,  
A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial

Miss Patcharahatai Kraissak

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University



พัชรหทัย ไกรศักดิ์ : การประเมินผลของยาซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับการใช้ 0.025% เทรติโนอิน ครีม ในการรักษาสิ่วระดับปานกลาง, การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง, (Efficacy of Zinc Amino Acid Chelated and 0.025% Tretinoin Cream in Moderate Acne, A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. นพ. วิวัฒน์ ก่อกิจ, 143 หน้า

**ที่มา :** การรักษาสิ่วระดับปานกลางโดยใช้ยากุ่มเตตราซัยคลิน หรือ อิทธิโตรมัยซินรูปแบบรับประทานอาจทำให้เกิดปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะ จึงมีการใช้ซิงค์ซอลต์ในการรักษาสิ่วเนื่องจากมีกลไกในการป้องกันการเกิดสิ่วหลายด้านทั้งในสิ่วอุดตันและสิ่วอักเสบ ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต รูปแบบรับประทานในการรักษาสิ่วระดับปานกลางซึ่งสามารถถูกดูดซึมได้มากกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าซิงค์ซอลต์

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรติโนอิน ครีม ในการรักษาสิ่วระดับปานกลาง

**วิธีการศึกษา :** อาสาสมัคร 70 รายที่มีสิ่วความรุนแรงระดับปานกลางจะได้รับการสุ่มเพื่อได้รับยา ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต (75 มก. ต่อเม็ด) 225 มก. ต่อวันร่วมกับ 0.025% เทรติโนอิน ครีม หรือยากุ่มควบคุมร่วมกับ 0.025% เทรติโนอินชนิดครีม ทาก่อนนอนเป็นระยะเวลา 3 เดือน ประเมินความรุนแรงของสิ่วโดยนับจำนวนสิ่วแต่ละชนิดได้แก่ closed comedones, open comedones, papule, pustule และ nodule บันทึกภาพด้วยเครื่อง VISIA ก่อนให้การรักษาและหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 รวมทั้งประเมินความพึงพอใจของเรื่องความรุนแรงของสิ่ว ความมันบนใบหน้า และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาโดยอาสาสมัคร

**ผลการศึกษา :** การใช้ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรติโนอินครีมมีประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิ่วชนิด closed comedones, open comedones, papule, pustule หรือ nodule ไม่แตกต่างจากยาหลอกร่วมกับ 0.025% เทรติโนอินครีม (p value > 0.05, ANCOVA) การประเมินผลทางคลินิกโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านประเมินภาพถ่ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมหลังจากได้รับการรักษา 12 สัปดาห์ (p value > 0.05, Mann-Whitney U test) จำนวนเชื้อโพรพิโอนิแบคทีเรีย แอคน ระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษา 12 สัปดาห์ ถึงแม้ว่าค่าเฉลี่ยระดับซิงค์ในเลือดในกลุ่มที่ได้รับซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตจะมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับยา 12 สัปดาห์ (p value < 0.05)

**สรุปผลการศึกษา :** ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตและ 0.025% เทรติโนอิน ครีม มีประสิทธิภาพไม่เหนือไปกว่ายาหลอกร่วมกับ 0.025% เทรติโนอินครีมในการลดจำนวนสิ่วชนิด closed comedones, open comedones, papule, pustule หรือ nodule ในผู้ป่วยสิ่วระดับปานกลางอายุ 18-25 ปี หลังการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์

**คำสำคัญ :** ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต, ซิงค์, สิ่ว

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติดี .....

สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา .....2553.....

## 5274790930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ZINC AMINO ACID CHELATED, ZINC, ACNE

PATCHARAHATAI KRAISAK : EFFICACY OF ZINC AMINO ACID CHELATED AND 0.025% TRETINOIN CREAM IN MODERATE ACNE, A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL. ADVISOR: ASSOC. PROF. WIWAT KORKIJ, M.D., 143 PP

**Background :** The treatment of acne with antibiotics such as tetracycline or erythromycin may enhance the development of bacterial resistance. From the pathogenesis of acne, zinc has been involved in many pathways of both inflammatory and non-inflammatory acne. Zinc amino acid chelated can increase oral bioavailability and reduce the side effects of zinc salt. Currently, there is no study about the efficacy of zinc amino acid chelated in treatment of moderate acne.

**Objectives :** To evaluate efficacy of zinc amino acid chelated and 0.025% tretinoin cream in moderate acne.

**Materials and Methods :** Seventy patients with moderate acne were enrolled. Each patient was randomized to receive either treatment with oral zinc amino acid chelated or placebo with 0.025% tretinoin cream nightly in both groups. Zinc amino acid chelated (75mg/tab) was given in the dosage of 225mg/day for 3 consecutive months. Clinical improvement was assessed at baseline and at the 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> week from the beginning of the study. Overall improvement was assessed by acne count, photographs taken by VISIA, which were evaluated by 3 independent dermatologists. The patient's satisfactory was assessed by severity of acne, facial oiliness and adverse effects.

**Result :** The mean acne lesion counts of closed comedones, open comedones, papule, pustule and nodule were not statistically difference between zinc amino acid chelated combined with 0.025% tretinoin cream group and placebo combined with 0.025% tretinoin cream group (p>0.05). Similarly overall improvement score and *Propionibacterium acnes* count demonstrated no difference among two groups. However, the mean serum zinc level in zinc amino acid chelated group was significantly higher than the placebo group. (p<0.05) Gastrointestinal side effects were less reported in patients who received zinc amino acid chelated.

**Summary:** Zinc amino acid chelated and 0.025% tretinoin cream is not superior to placebo with 0.025% tretinoin cream in reducing closed comedones, open comedones, papule, pustule or nodule counts in spite of the significant increasing in serum zinc level.

Department : Medicine Student's Signature.....  
 Field of Study : Medicine Advisor's Signature.....  
 Academic Year : 2010

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์นายแพทย์  
วิวัฒน์ก่องกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆใน  
การวิจัยด้วยดีมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณอาจารย์แผนกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่สั่งสอนอบรม  
ความรู้ในเรื่องโรคผิวหนังแก่ผู้ทำการวิจัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์นรินทร์ อัครวิเชียรจินดา และคุณวสันต์ ปัญญาแสง เจ้าหน้าที่ฝ่าย  
สถิติในการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบ  
การวิจัย และการใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแก่ผู้ทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณบริษัท Qualimed ที่ช่วยเหลือในเรื่องตัวยา zinc amino acid chelated, ยาทา  
0.025% เทรทีโนอิน และสบู่ล้างหน้า

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่, พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาลแผนกโรคผิวหนังโรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ในการเตรียมอุปกรณ์และคัดกรองผู้ป่วยที่มารับการรักษา

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งผู้ป่วย มาเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณ  
ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาตลอดจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณ / ขอขอบคุณสมาชิกในครอบครัวทุกคนที่เป็นกำลังใจ ให้การ  
สนับสนุนแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฐ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฑ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมุติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำสำคัญ.....	6
1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	6
1.9 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	9
1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	9
1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	9
1.13 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	11

	หน้า
บทที่ 3 สิว.....	20
บทที่ 4 ซิงค์.....	28
บทที่ 5 วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
3.1 ประชากรและตัวอย่าง.....	35
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	38
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	40
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	40
บทที่ 6 รายงานผลการวิจัย.....	41
บทที่ 7 อภิปรายผลการวิจัย.....	107
บทที่ 8 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	112
รายการอ้างอิง.....	113
ภาคผนวก.....	120
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	143



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	10
ตารางที่ 2 แสดงแผนงานการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	10
ตารางที่ 3 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	12
ตารางที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยของ ชิงค์ที่ได้รับต่อวัน .....	29
ตารางที่ 5 แสดงปริมาณของซิงค์ในส่วนต่างๆของร่างกายในผู้ใหญ่น้ำหนัก 70 กิโลกรัม.....	30
ตารางที่ 6 แสดงโรคทางผิวหนังที่มีความสัมพันธ์กับภาวะการขาดซิงค์ .....	33
ตารางที่ 7 แสดงโรคทางผิวหนังที่ได้รับการรักษาด้วยซิงค์ .....	33
ตารางที่ 8 แสดงการประเมินผลการรักษา .....	38
ตารางที่ 9 แสดงการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	40
ตารางที่ 10 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย.....	42
ตารางที่ 11 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 70 คน โดยสรุป.....	45
ตารางที่ 12 แสดงจำนวนสิวแต่ละชนิดก่อนการรักษาในแต่ละกลุ่ม (Unpaired T-test).....	49
ตารางที่ 13 แสดงจำนวนสิวนชนิด Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม.....	50
ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวนชนิด Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจ ติดตาม .....	54
ตารางที่ 15 แสดงจำนวนสิวนชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจ ติดตาม.....	55

ตารางที่ 16 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม .....58

ตารางที่ 17 แสดงจำนวนสิวชนิด Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม.....60

ตารางที่ 18 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม .....63

ตารางที่ 19 แสดงจำนวนสิวชนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจ ติดตาม.....64

ตารางที่ 20 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม.....68

ตารางที่ 21 แสดงจำนวนสิวชนิด Nodule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม.....69

ตารางที่ 22 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม .....72

ตารางที่ 23 แสดงระดับนัยสำคัญของจำนวนสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจ ติดตามเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA, adjust ตามจำนวนสิวก่อน การรักษา) .....73

ตารางที่ 24 แสดงระดับนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจ ติดตามเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย ภายในกลุ่มรักษา (Wilcoxon signed rank test) .....74

ตารางที่ 25 แสดงระดับนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจ ติดตามเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มภายในกลุ่มควบคุม (Wilcoxon signed rank test.....74

ตารางที่ 26 แสดงค่าเฉลี่ยและระดับนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA) โดยประเมินแยกในแต่ละ เพศ.....75

ตารางที่ 27 แสดงระดับนัยสำคัญของจำนวนสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA) โดยประเมินแยกในแต่ละกลุ่มอายุ.....	76
ตารางที่ 28 แสดงระดับนัยสำคัญของร้อยละของสิวที่เปลี่ยนแปลง [(จำนวนสิวลหลังการรักษา-จำนวนสิวก่อนการรักษา)/จำนวนสิวก่อนการรักษา *100] ในสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย .....	78
ตารางที่ 29 แสดง <i>P.acnes</i> count ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม .....	79
ตารางที่ 30 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิวของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (Overall improvement score).....	82
ตารางที่ 31 แสดงระดับนัยสำคัญของ <i>P.acnes</i> count เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม .....	83
ตารางที่ 32 แสดงระดับนัยสำคัญของ <i>P.acnes</i> count ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เปรียบเทียบกับก่อนรักษาภายในกลุ่ม.....	84
ตารางที่ 33 แสดงค่า serum zinc level (ppm)*, WBC, absolute neytrophil count และ hematocrit ก่อนให้การรักษาและที่สัปดาห์ที่12 หลังการรักษา.....	85
ตารางที่ 34 แสดง serum zinc level ในผู้เข้าร่วมวิจัย.....	89
ตารางที่ 35 แสดงค่าเฉลี่ยของสิวนิตต่างๆ ในผู้ป่วยที่มี seum zinc level < 0.8 ppm เปรียบเทียบกับผู้ที่มี serum zinc level >0.8.....	89
ตารางที่ 36 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum, minimum ของ serum zinc level และค่านัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบค่า serum zinc level ระหว่าง 2 กลุ่มด้วยวิธี ANCOVA (adjust by serum zinc level ก่อนรักษา และ อายุ) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา .....	90
ตารางที่ 37 แสดง correlation ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง serum zinc level และเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของสิวแต่ละชนิดเมื่อเทียบกับก่อนรักษา (Spearman's rank correlation).....	91

ตารางที่ 38 แสดง correlation ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง serum zinc level และ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ <i>P.acnes</i> count เมื่อเทียบกับก่อนรักษา (Spearman's rank correlation).....	91
ตารางที่ 39 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ WBC, absolute neutrophil count และ hematocrit ก่อนรักษาและหลัง รักษา 12 สัปดาห์ และค่านัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบภายในกลุ่มรักษาระหว่าง ก่อนรักษาและหลังรักษา 12 สัปดาห์.....	92
ตารางที่ 40 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ WBC, absolute neutrophil count และ hematocrit ก่อนรักษาและหลัง รักษา 12 สัปดาห์ และค่านัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบภายในกลุ่มควบคุม ระหว่างก่อนรักษาและหลังรักษา 12 สัปดาห์.....	92
ตารางที่ 41 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของผิวของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (Overall improvement score).....	94
ตารางที่ 42 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของผิว ซึ่งประเมินโดย แพทย์ 3 ท่าน และระดับนัยสำคัญ (Mann-Whitney U test) เปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ให้การรักษากับกลุ่มควบคุม ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม.....	97
ตารางที่ 43 แสดงค่า Weighted kappa ของแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน.....	98
ตารางที่ 44 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงของผิว และความมันบนใบหน้า ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม.....	99
ตารางที่ 45 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของผิว ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย และระดับนัยสำคัญเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้การรักษากับกลุ่มควบคุม ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม(Mann-Whitney U test).....	103
ตารางที่ 46 แสดงผลการประเมินความมันบนใบหน้าซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย และระดับ นัยสำคัญเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้การรักษากับกลุ่มควบคุม ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม(Mann-Whitney U test).....	104
ตารางที่ 47 แสดงผลข้างเคียงของการรักษาในแต่ละกลุ่ม.....	106

## สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1	แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
รูปที่ 2	แสดงเครื่องบันทึกภาพ VISIA.....	8
รูปที่ 3	แสดงพยาธิกำเนิดของสิว.....	21
รูปที่ 4	แสดงฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของสิว.....	22
รูปที่ 5	(ผู้ป่วยหมายเลข 1) รูปถ่ายก่อนการรักษาด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	135
รูปที่ 6	(ผู้ป่วยหมายเลข 1) รูปถ่ายหลังการรักษา 12 สัปดาห์ด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	136
รูปที่ 7	(ผู้ป่วยหมายเลข 15) รูปถ่ายก่อนการรักษาด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	137
รูปที่ 8	(ผู้ป่วยหมายเลข 1) รูปถ่ายหลังการรักษา 12 สัปดาห์ด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	138
รูปที่ 9	(ผู้ป่วยหมายเลข 33) รูปถ่ายก่อนการรักษาด้วย placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	139
รูปที่ 10	(ผู้ป่วยหมายเลข 33) รูปถ่ายหลังการรักษา 12 สัปดาห์ด้วย placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	140
รูปที่ 11	(ผู้ป่วยหมายเลข 33) รูปถ่าย florescence ด้วยกล้อง VISIA ในผู้ป่วยที่ได้รับ ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	141
รูปที่ 12	(ผู้ป่วยหมายเลข 15) รูปถ่าย florescence ด้วยกล้อง VISIA ในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม.....	142

## สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมินค่าเฉลี่ยของสิ่วชนิด Closed comedones ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	54
แผนภูมิที่ 2	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมินค่าเฉลี่ยของสิ่วชนิด Open comedones ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	59
แผนภูมิที่ 3	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมินค่าเฉลี่ยของสิ่วชนิด Papule ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	64
แผนภูมิที่ 4	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมินค่าเฉลี่ยของสิ่วชนิด Pustule ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	68
แผนภูมิที่ 5	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยสิ่วชนิด Nodule ก่อนการรักษา และหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	72
แผนภูมิที่ 6	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย <i>P.acnes count</i> ก่อนการรักษาและ หลัง การรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	83
แผนภูมิที่ 7	กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum zinc level ก่อนและหลัง การรักษา สัปดาห์ที่ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย.....	90
แผนภูมิที่ 8	แผนภูมิแท่งแสดงความเปลี่ยนแปลงของสิ่วโดยรวม ซึ่งประเมินโดยแพทย์ 3 ท่าน (Overall improvement score).....	98
แผนภูมิที่ 9	แผนภูมิแท่งแสดงความเปลี่ยนแปลงของสิ่วโดยรวม ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย ณ เวลา ต่างๆที่ตรวจติดตาม.....	103

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

สิวเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ผิวหนัง ในผู้ป่วยหลายคนมีปัญหาลิวเรื้อรัง หายแล้วกลับเป็นซ้ำซึ่งส่งผลกระทบต่อจิตใจและสังคมทั้งระยะสั้นและระยะยาว (1) พบว่า 30-50% ของผู้ป่วยสิวมียาปัญหาทางจิตใจเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคหอบหืดและผู้ป่วยโรคโรคซึมเศร้า นอกจากนี้พบว่าคนที่เป็นสิวมียาอัตราการว่างงานมากกว่าคนที่ไม่เป็นสิว

ในการรักษาสิวลความรุนแรงระดับปานกลางตาม Clinical Practice Guideline คือการใช้ยาทา เช่น benzoyl peroxide 2.5-5%, topical retinoid 0.01-0.1%, clindamycin 1% solution, erythromycin 2-4% solution หรือ gel ร่วมกับการรับประทานยาในกลุ่ม Tetracycline ในกรณีที่แพ้ยาในกลุ่ม Tetracycline ให้ใช้ Erythromycin การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาสิวมียานาน โดยเฉพาะ Tetracycline มีมานานกว่า 40ปี ซึ่งใช้ได้ดีเฉพาะในสิวลอักเสบและใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าจะเห็นผล ในปัจจุบันปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข มีการรายงานถึง resistant *Propionibacterium acne* มากขึ้นทั้งในสหราชอาณาจักรและสหรัฐอเมริกา นอกจากนี้การดื้อยาของเชื้อนี้สามารถถ่ายทอดจากคนหนึ่งสู่อีกคนหนึ่งได้ การดื้อยาที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดขึ้นกับเฉพาะเชื้อ *P.acne* เท่านั้นแต่ยังเกิดกับ normal flora อื่นในร่างกายด้วย นอกจากนี้มีการรายงานพบว่าผู้ป่วยสิวลที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมีโอกาสเกิดโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนมากกว่าผู้ที่ไม่ใช้ 2.15 เท่า ส่วนยา Erythromycin เองก็พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ *Erythromycin resistant P.acne* (1) อีกทั้งผลข้างเคียงของยาเช่น ฟันเปลี่ยนสี ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Tetracycline (2-4) จากที่กล่าวมาทั้งหมดทำให้เห็นว่าเราควรลดการใช้ยาปฏิชีวนะ หรือให้ยาในระยะเวลาที่สั้นลง หรือใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกับยาทา Benzoyl peroxide (1)

สิวเกิดจากหลายกลไก ได้แก่ 1. follicular epidermal hyperproliferation 2. excess sebum production 3. inflammation 4. presence และ activity ของ *P.acne* มีการกล่าวถึงกลไกของ zinc salt ในเรื่องของการรักษาสิวหลายด้านกล่าวคือ สามารถเพิ่มระดับของวิตามินเอและ retinol binding protein ซึ่งเป็นโปรตีนที่บอกถึงวิตามินเอในเนื้อเยื่อ (5) , ยับยั้ง 5 $\alpha$  reductase ถ้าหากปริมาณ zinc ในเลือดสูง, ลด sebum secretion rate, ลดปริมาณ free fatty acid (6-8) และมีผลเรื่อง anti-inflammation คือเพิ่ม PMN chemotaxis, ยับยั้ง *P.acne* lipase , ยับยั้ง TLR2 surface expression (8) เพราะฉะนั้นเมื่อพิจารณาถึงพยาธิกำเนิดของสิวแล้ว Zinc น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาสิวทั้งสิวอุดตันและสิวกักเสบ

มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ zinc salt ในการรักษาสิวโดยเฉพาะในช่วงปี 1970-2000 แต่ยังคงมีข้อถกเถียงในเรื่องผลของการรักษา และงานวิจัยส่วนมากจะมีปัญหาเรื่อง การผู้ป่วยออกจากงานวิจัยสูงเนื่องจากยามีผลข้างเคียงเรื่องคลื่นไส้อาเจียนมาก ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาใช้ zinc sulphate หรือ zinc gluconate ซึ่งต้องแตกตัวเป็น  $Zn^{2+}$  ก่อนทำให้ถูกรบกวนการดูดซึมจากสารอื่นในทางเดินอาหาร เช่น phytate oxalate หรือยาต่างๆ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การทาน zinc salt ทำให้ขาด Copper ได้ ซึ่งในงานวิจัยนี้จะใช้ zinc amino acid chelated แทนการใช้ zinc salt เดิม มีการรายงานว่า zinc bisglycinate ซึ่งจัดเป็น zinc amino acid chelated ว่าสามารถถูกดูดซึมมากกว่า zinc gluconate เนื่องจากธาตุ zinc จะถูกห่อหุ้มด้วย amino acid 2 โมเลกุล รวมทั้งมี low molecular weight (<1000 Daltons) ซึ่งจะไม่ถูกแยก bond ระหว่างการดูดซึมทำให้ถูกดูดซึมตลอด ลำไส้เล็กนอกจากนี้การดูดซึมไม่ถูกรบกวนจาก pH คือถูกดูดซึมได้ตั้งแต่ pH 2-6 ทำให้ zinc bisglycinate สามารถเพิ่ม oral bioavailability ได้ถึง 43.4% เมื่อเทียบกับ zinc gluconate (9)

ในการศึกษานี้จะใช้ zinc amino acid chelated ในการรักษาสิวซึ่งถ้าหากมีประสิทธิภาพจริง การรักษานี้น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้รักษาสิวกักเสบร่วมกับยาตามมาตรฐานเพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาสิวมทั้งลดอุบัติการณ์เชื้อดื้อยา



## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

### คำถามหลัก (primary research question)

การใช้ยา zinc amino acid chelated รูปแบบรับประทาน (75mg/tablet=metal zinc 15mg) 225 mg (metal zinc 45 mg) ต่อวัน ร่วมกับยาทา 0.025% เทรทีโนอินซินิดครีมมีประสิทธิภาพ ต่างกับ ยาหลอกร่วมกับยาทา 0.025% เทรทีโนอินซินิดครีมหรือไม่ ในการรักษาผู้ป่วยสิวระดับปานกลาง ที่มารับการรักษาในแผนกผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงตั้งแต่เดือนเมษายนถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2553

### คำถามรอง (secondary research question)

- ภาพรวมของผู้ป่วยประเมินโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้อง 3 ท่านว่าแตกต่างกันหรือไม่เมื่อเทียบระหว่าง กลุ่มที่ได้ยา zinc amino acid chelated กับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
- มีผลข้างเคียงจากการให้ยา zinc amino acid chelated รูปแบบรับประทานหรือไม่ เมื่อใช้รักษาสิว ระดับปานกลาง
- ความพึงพอใจในแง่ความรุนแรงของสิวของผู้ป่วยแตกต่างกันหรือไม่ในกลุ่มที่ได้ยา zinc amino acid chelated กับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 12
- ความพึงพอใจในแง่ความมันบนใบหน้าของผู้ป่วยแตกต่างกันหรือไม่ในกลุ่มที่ได้ยา zinc amino acid chelated กับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 12
- การใช้ยา zinc amino acid chelated สามารถลดจำนวน *P.acne* ได้หรือไม่เทียบระหว่างก่อน รักษาและสัปดาห์ที่ 12 หลังรักษา
- การใช้ยา zinc amino acid chelated สามารถลดจำนวน *P.acne* ได้หรือไม่เมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา zinc amino acid chelated กับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
- ระดับของ serum zinc level แตกต่างกันหรือไม่ระหว่างก่อนรักษาด้วย zinc amino acid chelated และหลังรักษาสัปดาห์ที่ 12

- ระดับของ serum zinc level แตกต่างกันหรือหรือไม่ เมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา zinc amino acid chelated กับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 12
- มีความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของสิวแต่ละชนิดและเปอร์เซ็นต์ความเปลี่ยนแปลงของ serum zinc level หรือไม่
- มีความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของสิวแต่ละชนิดและเปอร์เซ็นต์ความเปลี่ยนแปลงของ serum zinc level หรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

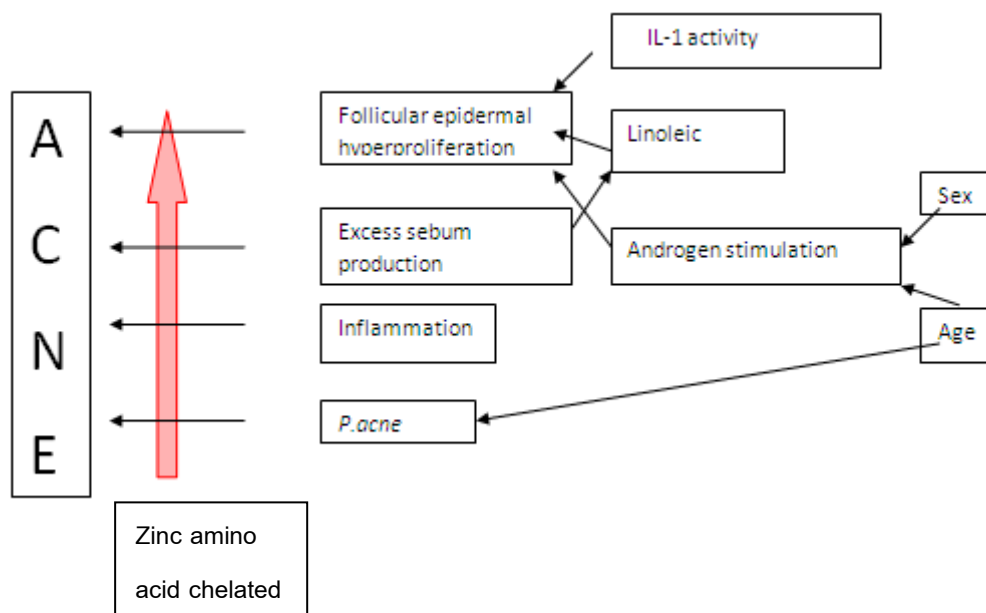
- เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา zinc amino acid chelated รูปแบบรับประทาน ร่วมกับยาทา ยาทา 0.025% เทรทีโนอินชนิดครีมเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับยาทา ยาทา 0.025% เทรทีโนอินชนิดครีมในผู้ป่วยสิวอักเสบระดับปานกลางโดยการประเมินจากจำนวนสิวดูดตัน สิวอักเสบชนิด papule, pustule และ nodule ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12, ประเมิน overall improvement จากภาพถ่าย visia ก่อนรักษา และหลังรักษาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 และประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยในแง่ความรุนแรงของสิวและความมันบนใบหน้า
- เพื่อศึกษาผลของ zinc amino acid chelated ต่อปริมาณ *P.acne*
- เพื่อศึกษาระดับของ zinc ในเลือดผู้ป่วยสิวที่ได้รับยา zinc amino acid chelated
- เพื่อศึกษาผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ zinc amino acid chelated ในผู้ป่วยสิวะระดับปานกลาง

### 1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยา zinc amino acid chelated ร่วมกับยาทา 0.025% เทรทีโนอินชนิดครีมมีประสิทธิภาพแตกต่างจากยาหลอกร่วมกับยาทา 0.025% เทรทีโนอินชนิดครีมในการรักษาสิวะความรุนแรงระดับปานกลาง

## 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- Moderate acne คือ มีสิ่วอักเสบ papule และ pustule มากกว่า 10 จุด แต่ไม่เกิน 50 จุด มี comedone 10-200 จุด และมี nodule ไม่เกิน 5 จุด
- จำนวน *P.acnes* คือค่า *P.acnes* count จากเครื่อง VISIA จากภาพถ่าย Fluorescence ซึ่งวัดจาก protoporphyrin IX ที่สร้างจากเชื้อ *P.acnes* (10)
- การประเมินทางคลินิก
  - แพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ให้การประเมินความรุนแรงของสิ่วโดยประเมินจาก จำนวนและชนิดของสิ่วจากภาพถ่ายของผู้เข้าร่วมวิจัยเปรียบเทียบกับภาพถ่ายก่อนเริ่มวิจัย
  - ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินความรุนแรงของสิ่ว และความมันบนใบหน้าเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการวิจัย
- ผลข้างเคียง หมายถึง อาการอันไม่พึงประสงค์และ/หรืออาการแสดงผิดปกติใดๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมวิจัย ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง นับตั้งแต่เข้าร่วมวิจัยจนสิ้นสุดการศึกษา
- การตอบสนองของการรักษาของผู้ป่วยสิ่วระดับปานกลางต่อยาชนิดเดียวกันมีความใกล้เคียงกัน

## 1.7 คำสำคัญ (Key words)

Zinc

Zinc amino acid chelated

Acne

## 1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

### 1.การประเมินความรุนแรงของสิว

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยโดยอาศัย acne severity grading/classification โดย lesion count และ Clinical practice guideline Acne ของสมาคมแพทย์ผิวหนังซึ่งแบ่งสิวมตามความรุนแรงได้แก่

เล็กน้อย (mild) – มีหัวสิวไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่จำนวนไม่มาก หรือ มีสิวกอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด

ปานกลาง (moderate) – มี papule และ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือ มี nodule น้อยกว่า 5จุด

รุนแรง (severe) – มี papule และ pustule มากมาย มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมาก หรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหล มี sinus tract หรือหายแล้วเกิดแผลเป็น

สิวไม่อักเสบ คือ สิวที่เกิดจากการอุดตันของรูขุม เรียกว่า comedones มี 2ชนิด คือ

- closed comedones เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งสีขาวจะเห็นชัดขึ้นเมื่อดึงผิวหนังให้ตึงหรือโดยการคลำ
- open comedones เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งคล้าย closed comedones แต่ตรงยอดมีรูเปิด และมีก้อนสีดำอุดอยู่

## สิวอักเสบ ได้แก่

- papule เป็นตุ่มสีแดงขนาดเล็ก
- pustule ได้แก่ superficial และ deep pustule
- nodule เป็นก้อนสีแดงภายในมีหนองปนเลือด บางครั้งอาจเป็นหลายหัวติดกัน
- cyst เป็นก้อน นูน แดง นิ่ม ภายในมีหนองปนเลือด

## 2. การนับจำนวนสิว

- สิวไม่อักเสบ ได้แก่ closed และ open comedones หาก lesion ไหนที่ไม่สามารถระบุได้แน่ชัดจะให้เป็นตามชนิดที่มีมากกว่า และไม่นับรวมเอา prominent hair follicles, small milia, trichostasis spinulosa
- สิวอักเสบ แบ่งเป็น superficial (papule และ pustule) และ deep (nodule, cyst, deep pustule)
  - superficial papule และ pustule มีขนาด 0.1-0.5 ซม.
  - deep nodule ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ซม. ซึ่งบางครั้งอาจมองเห็นยาก ต้องใช้การคลำร่วมด้วย

## 3. เครื่องบันทึกภาพ VISIA

เครื่องบันทึกภาพ VISIA เป็นเครื่องมือสำหรับถ่ายภาพผิวหนังซึ่งให้ภาพที่มีความละเอียดสูง โดยจะมีที่สำหรับวางคางและหน้าผาก (chin cup และ forehead rest) เพื่อให้ได้ภาพถ่ายเป็นมาตรฐานมุมเดียวกันระหว่างผู้ป่วยแต่ละคน นอกจากนี้ ยังมีการแสดงภาพเงาโปร่งแสงของการถ่ายภาพครั้งแรก ทำให้สามารถถ่ายภาพในตำแหน่งใกล้เคียงเดิมได้มากที่สุดในการตรวจติดตามผู้ป่วยรายเดิม

ข้อมูลที่ได้จะเก็บรวบรวมไว้ในเครื่องคอมพิวเตอร์และมีการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม VISIA Analysis system รายงานสภาพผิวเชิงปริมาณ 6 แบบ ได้แก่ จุดต่างดํา (spots), ริ้วรอย (wrinkles), รูขุมขน (pores), ความไม่สม่ำเสมอของสีผิว (evenness), porphyrin และจุดต่างดําที่พบจากการตรวจด้วยรังสียูวี (UV spots)

รูปที่ 2 แสดงเครื่องบันทึกภาพ VISIA



ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะถ่ายภาพผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคน จำนวน 3 ภาพต่อการตรวจติดตาม 1 ครั้ง ได้แก่ ภาพหน้าตรง ภาพหน้าด้านซ้าย และ ภาพหน้าด้านขวาขณะหลับตาเพื่อใช้ในการประเมินความรุนแรงของสิวซึ่งประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน

### 1.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

ก่อนที่จะคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาศึกษาในโครงการวิจัยนี้ ผู้ดำเนินการวิจัยจะอธิบายถึงจุดประสงค์และวิธีการที่จะใช้ในกระบวนการวิจัย ประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นขณะทำวิจัยหรือความไม่สะดวกต่างๆที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการทดลอง รวมถึงยืนยันที่จะให้ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อใดก็ได้ โดยการถอนตัวนั้นไม่ก่อให้เกิดอคติในการดูแลรักษาต่อไป และข้อมูลจากการศึกษาจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากยาที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างการวิจัย ผู้ดำเนินการวิจัยก็จะพิจารณาหยุดยาให้ผู้ป่วยและดำเนินการรักษาโดยไม่คิดค่าใช้จ่าย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งหลังจากวิจัยสิ้นสุดลง ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมต่อไปจึงคาดว่าไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

### 1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากการทำวิจัยผู้ป่วยต้องรับประทานยาเอง วันละ 3 ครั้งจึงไม่สามารถทราบว่าคุณป่วยจะทานยาได้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอหรือไม่จึงต้องมีการนัดตรวจติดตามทุก 1 เดือน และให้ผู้ป่วยนำยามาให้แพทย์ตรวจสอบดูปริมาณยา และซักถามความเข้าใจกับผู้ป่วยอย่างละเอียดอาจช่วยแก้ไขปัญหาก็ได้

เนื่องจากอายุมีผลต่อการเกิดสิว ในวิจัยนี้จึงจำกัดอายุที่ 18-25 ปี ซึ่งอาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรทั้งหมด

### 1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

- ทราบถึงประสิทธิภาพของ Zinc amino acid chelated ร่วมกับยาทา 0.025% เททริโนอินครีมในการรักษาผู้ป่วยสิวะระดับปานกลาง เพื่อนำไปเป็นทางเลือกของยารับประทานแทนการใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งจะช่วยลดอุบัติการณ์ดื้อยา

- ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นของ Zinc amino acid chelated

- นำความรู้พื้นฐานเพื่อนำไปศึกษาต่อยอด เช่น ขนาดของยา Zinc amino acid chelated ที่เหมาะสมและน้อยที่สุดในการรักษาสิวะ

### 1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้ป่วยค่อนข้างมาก และต้องติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลาานาน จึงอาจทำให้ไม่สามารถหาผู้ป่วยได้ตามจำนวนที่ต้องการ และอาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งสูญหายระหว่างการศึกษา การแก้ไขคือ

1. ต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี รวมทั้งสร้างความสัมพันธ์ และแรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย
2. มีการบันทึกที่อยู่และเบอร์โทรติดต่อ ซึ่งสามารถใช้ติดต่อผู้ป่วยได้ในกรณีผู้ป่วยมาผิदनัด

## 1.15 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน

การดำเนินงาน	พ.ศ.2552				พ.ศ.2553												พ.ศ. 2554			
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
การศึกษาเตรียม งาน	↔																			
ดำเนินงานวิจัย และรวบรวม ข้อมูล					↔															
การวิเคราะห์ ข้อมูล															↔					
การเขียน รายงานผล																		↔		



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในต่างประเทศมีผู้สนใจทำการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ zinc salt รักษาสิวโดยเฉพาะในช่วงปลาย ค.ศ 1997-2004 พบว่าได้ผลต่างๆดังนี้

- ในปี ค.ศ.1938 DF Horrobin และคณะรายงานเรื่องการรักษา Acrodermatitis enteropathica ด้วย zinc ปรากฏว่าสิวของผู้ป่วยดีขึ้นในช่วงการรักษาด้วย zinc ในรายงานเชื่อว่าการขาด prostaglandin อาจจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดสิวซึ่ง zinc สามารถกระตุ้นการสร้าง prostaglandin ได้ ซึ่งจุดนี้เองเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาเพื่อใช้ zinc ในการรักษาสิวในเวลาต่อมา (11)

- ในปี ค.ศ.1973 J.L Burton และ S.K Goolamli ศึกษาผลของ zinc sulphate 660 มก. (zinc salt 135มก.) ในการรักษาผู้ป่วยสิว 8 คน อายุ 18-24 ปี เป็นเวลา 1 เดือน พบว่า

- ผลประเมินทางคลินิกพบว่า sebum excretion rate และความรุนแรงของสิวก่อนและหลังได้ zinc sulphate ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม ไม่แสดงวิธีคำนวณทางสถิติ (12)

- ในปี ค.ศ.1974 มีการศึกษาถึงภาวะขาด zinc ในหนูพบว่าหนูทดลองมีปัญหาในการสร้าง Retinol binding protein จากตับ ซึ่งโปรตีนนี้เป็น plasma transport protein สำหรับ vitamin A ทำให้หนูมี plasma vitamin A level ต่ำ (13)

- ในปี ค.ศ.1976 Michaelsson และคณะศึกษา serum zinc level และ retinol binding protein ซึ่งเป็นระดับของ retinol binding protein ในเลือดซึ่งบอกถึงปริมาณของวิตามินเอ ในเนื้อเยื่อ ในผู้ป่วยสิว 173 คน เทียบกับกลุ่มควบคุม 74 คน พบว่า

- ผู้ป่วยสิ่วระดับรุนแรงเพศชายมีค่าเฉลี่ย serum zinc 13.8 +/- 1.9 ซึ่งต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 14.8 +/- 1.3 แต่ในเพศหญิงแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า RBP ในผู้ป่วยสิ่ว grade III, IV ทั้งเพศชายและหญิงมีระดับ RBP ต่ำกว่าผู้ป่วยสิ่ว grade I, II และ คนที่ไม่เป็นสิ่ว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน correlation ระหว่าง serum zinc และ RBP พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแค่ในผู้ป่วยสิ่ว grade I, II เพศหญิงเท่านั้น (5)

- ในปี ค.ศ.1977 K. Weismann และคณะศึกษาผลของ zinc sulphate 600มก. ต่อวันในผู้ป่วยสิ่ว 39 คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า

- ผลประเมินทางคลินิกพบว่าปริมาณสิ่ว ชนิด papule pustule และ infiltrate แตกต่างจากกลุ่มควบคุม อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผลประเมินทางห้องปฏิบัติการพบว่า serum zinc level เพิ่มขึ้นจาก 13.05 +/- 1.87 ในสัปดาห์ที่ 4 เป็น 15.39 +/- 2.12 ในสัปดาห์ที่ 12

- การศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างน้อยเพียง 39 คน และออกจากการศึกษา 14 คน คิดเป็น 35.9% (14)

- ในเดือน มกราคม ปี ค.ศ.1977 Michaelsson และคณะศึกษาผลของ zinc sulphate ในผู้ป่วยสิ่ว grade II-IV 64 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม คือ 1.ได้ zinc sulphate 600มก.ต่อวัน 2. zinc sulphate 600มก. ต่อวันร่วมกับ vitamin A รับประทาน 3. vitamin A รับประทาน 4. ยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า

- ผลประเมินทางคลินิกในสัปดาห์ที่ 4 พบว่าปริมาณสิ่ว papule และ pustule ลดลง ในกลุ่มที่ได้ยา zinc sulphate และยาหลอกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเมื่อเทียบระหว่างกลุ่ม zinc sulphate กับกลุ่ม ที่ได้รับ zinc sulphate ร่วมกับ vitamin A มีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้ zinc 8 คน หน้ามันลดลง แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและไม่ได้มีการประเมินทางสถิติเรื่องความมันบนใบหน้าแต่อย่างใด (15)

- ในเดือน มกราคม ปี ค.ศ.1977 Michaelsson และคณะ ศึกษาผลของยา zinc sulphate (200 มก. ต่อเม็ด 600มก =  $Zn^{++}$  45มก.) วันละสามครั้งเปรียบเทียบกับยา Oxytetracycline (250 มก.ต่อเม็ด) สัปดาห์ที่ 1-2 750 มก. ต่อวัน, สัปดาห์ที่ 3-4 500 มก.ต่อวัน และ สัปดาห์ที่ 5-12 250 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยสิวระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง 40 คน ชาย 24 คนและหญิง 16 คน อายุระหว่าง 15-29 ปี เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า

- ผลประเมินทางคลินิกจากการวัดจำนวนสิวและ acne score พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ zinc sulphate 600mg ต่อวัน ค่าเฉลี่ยของสิวและ acne score เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา Oxytetracycline ที่ 12 สัปดาห์ มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

- acne score สัปดาห์ที่ 12 ลดลง 65% และ 69% ในผู้ป่วยที่ได้รับ zinc และ tetracycline ตามลำดับ

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ serum zinc level เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในการศึกษาเดิม (5) พบว่ากลุ่มเพศชายที่เป็นสิวมีย serum zinc level (mean serum zinc level  $13.3 \pm 1.7 \mu\text{mol/l}$ ) ต่ำกว่ากลุ่ม ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มเพศหญิง serum zinc level (mean serum zinc level  $12.8 \pm 0.9 \mu\text{mol/l}$ ) แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

- ในการศึกษาไม่ได้ศึกษาแยกแต่ละชนิดของสิว แต่คิดเป็นคะแนนรวมทำให้ไม่สามารถบอกได้ว่า ยาทั้งสองตัวมีความแตกต่างในการรักษาสิวแต่ละชนิดอย่างไร (16)

- ในเดือน มกราคม ปี ค.ศ.1977 LARS Hillstrom และคณะศึกษาผลของ zinc sulphate 400mg ( $Zn^{++}$  90mg) ต่อวัน ในผู้ป่วยสิว grade II-III (Pillsbury classification) อายุระหว่าง 13-37 ปี ในผู้ป่วย 112 คน ได้รับ zinc sulphate 48 คนเทียบกับกลุ่มควบคุม 43คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกจากความเห็นของแพทย์พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 แต่ความเห็นของผู้ป่วยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 4 ผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่เป็นระบบทางเดินอาหาร ในการศึกษานี้มีผู้ออกจากกรวิจัย 18.75% มีรายงานเหตุผลของการออกจากการวิจัยแต่ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ (17)

- ในปี ค.ศ.1978 Leo Orris และคณะ ศึกษาผลของ zinc sulphate monohydrate (137มก.ต่อเม็ด) 411มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยสิวระดับปานกลาง (Pillsbury grade II และ III) เพศชาย 22 คน เป็นเวลา 12สัปดาห์ (4 สัปดาห์แรกเป็น washout period) พบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจากจำนวนสิพบว่ามีจำนวนสิวนชนิด papule, pustule, open comedones, closed comedones ในกลุ่มที่ได้ zinc เทียบกับกลุ่มควบคุมแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ serum zinc level และ urine zinc level ในกลุ่มที่ได้รับ zinc เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่ได้มีการประเมินทางสถิติ (18)

- ในเดือน ธันวาคม ปี ค.ศ.1978 Virginia และคณะ ศึกษาผลของ zinc sulphate 660 มก. ต่อวันในผู้ป่วยสิวระดับเล็กน้อยและปานกลาง 52คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจากจำนวนสิพบว่ามีกลุ่มที่ได้ zinc sulphate 660มก. ต่อวัน มีจำนวนสิวน pustule แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ สิวนชนิด comedone papule และ infiltrate แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

- ในการศึกษานี้มีผู้ออกจากการศึกษาถึง 23% เหตุผลที่ออกส่วนมากมาจาก ผลข้างเคียงของยา (19)

- ในปี 1978 Anders Valhquist และคณะ ศึกษาผลของ zinc sulphate 600 มก.ต่อวัน ( $Zn^{++}$  135 มก.)ในผู้ป่วยสิว 75 คน ชาย 53คน และ หญิง 22 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่1 ได้รับ zinc sulphate 600 มก.ต่อวัน กลุ่มที่ 2 ได้รับ placebo กลุ่มที่ 3 ได้รับ vitamin A 300,000IU ต่อวัน กลุ่มที่ 4 ได้รับ zinc ร่วมกับ vitamin A พบว่า

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าเฉลี่ย zinc ในเลือดผู้ป่วยสิวยังไม่ได้รับการรักษา เท่ากับ  $14.2 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$  ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม คือ  $13.9 \pm 0.3 \mu\text{mol/l}$  พบว่า ระดับของ zinc ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับการรักษาแล้ว 2สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา zinc หรือ zinc + vitamin A ระดับของ RBP (retinol binding protein) ในเลือดของผู้ป่วยสิวยิ่งต่ำกว่า

ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $38.6 \pm 0.7$  และ  $43.0 \pm 1.1$  ตามลำดับ) แต่จากการศึกษาพบว่าระดับของ vitamin A และ RBP ในเลือดความสัมพันธ์กันน้อยมาก (20)

- ในปี 1978 Kerstin Goransson และคณะศึกษาผลของ zinc sulphate 600 มก.ต่อวันเทียบกับยากลุ่มควบคุมในผู้ป่วยสิว (Pillsbury grade III-IV) เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจากจำนวนสิวพบว่าทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของจำนวนสิวและ acne score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และที่ 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ zinc sulphate พบว่าการลดลงของสิวมากกว่ากลุ่มควบคุม (21)

- ในปี ค.ศ.1980 K.C. Verna และคณะ ศึกษาผลของ zinc sulphate 600mg ต่อวันเทียบกับ placebo ในผู้ป่วยสิว 56 คน เป็น ชาย 35คนและหญิง 21 คน พบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจากจำนวนสิวพบว่าเมื่อสัปดาห์ที่ 12 จำนวนของ papule, nodule และ cyst แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าผู้ป่วยที่ได้ zinc sulphate หน้ามันลดลง 17 คนซึ่งไม่พบในกลุ่มควบคุม แต่ไม่ได้มีการเปรียบเทียบทางสถิติอีกทั้งไม่ได้บอกวิธีการวัดความมันบนใบหน้าอย่างชัดเจน

- ผลการประเมินทางห้องปฏิบัติการวัดระดับ serum vitamin A level เพิ่มขึ้นจาก  $20.93 \pm 4.65 \mu\text{g}/100\text{ml}$  เป็น  $31.12 \pm 5.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$  หลังได้รับยา 2 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ zinc sulphate ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่า serum vitamin A level ก่อนและหลังรักษาแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (6)

- ในปี ค.ศ.1979 W.J.Cunliff ได้รายงานถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยา zinc sulphate (220 มก.ต่อเม็ด) 3 ครั้งต่อวันพร้อมอาหาร ในการรักษาผู้ป่วยสิवरดับปานกลางจำนวน 42 คน พบว่า ผู้ป่วย 13 คนต้องหยุดการรักษาเนื่องจากมีผลข้างเคียง 10 รายมีอาการคลื่นไส้อาเจียนและอีก 2 รายมีอาการท้องเสียรุนแรง มีผู้ป่วยชาย 1 รายอายุ 21ปีซึ่งเดิมมี asymptomatic gastric ulcer ได้รับยามาเป็นระยะเวลา 4 เดือนเข้ารับการรักษาเนื่องจากมี gastric perforation และมีผู้ป่วยเพียง 3 จาก 29 คนที่ได้รับการรักษาครบ 4 เดือนที่พบว่ามีอาการดีขึ้นจากการประเมินทางคลินิก (22)

- ในเดือน ตุลาคม ปี ค.ศ.1982 Mohamed และคณะศึกษา serum zinc level ในผู้ป่วยสิว (Plewig and Kligman grade I-IV) 50คนอายุระหว่าง 16-20 ปี เป็นชาย 31คนและหญิง 19คน เทียบกับ กลุ่มควบคุม 38 เป็นชาย 20 คนและหญิง 18 คน คนซึ่งมีอายุและเพศเดียวกัน โดยตรวจระดับ serum zinc level หลังจากผู้ป่วยอดอาหาร แต่ไม่ได้บอกระยะเวลา ตรวจโดยวิธี SP 90A Atomic Absorption spectrophotometer พบว่า

- ผู้ป่วยสิว grade I และ II เพศชายมีระดับ zinc ในเลือดต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผู้ป่วยสิว grade I และ II เพศหญิงมีระดับ zinc ในเลือดสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผู้ป่วยสิว grade III-IVทั้งเพศชายและหญิง มี serum zinc level ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผู้ป่วยสิว grade III-IVทั้งเพศชายและหญิง มี serum zinc level ต่ำกว่าผู้ป่วยสิว grade I และ II อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (23)

จากการศึกษาได้อธิบายถึงสาเหตุที่ทำให้ serum zinc level ในผู้ป่วยสิว grade I และ II เพศหญิงสูงกว่ากลุ่มควบคุม อาจเป็นจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป หรือ ผลของระยะเวลา ได้การเก็บเลือดเพื่อนำมาหา serum zinc level เนื่องจากในเวลาของผู้หญิงมี ovulation จะมี serum zinc level สูงขึ้นและลดลงในช่วงที่มีประจำเดือน

- ในเดือนเมษายน ปี ค.ศ.1985 Ronald J. และคณะศึกษาผลของ 2% zinc sulphate solution เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยสิवरดับน้อยถึงปานกลางอายุ 16-30 ปี เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เนื่องจากผลของ zinc sulphate รูปแบบรับประทาน ในการรักษาสิวมียังที่ได้อผลและไม่ได้อผล ปัญหาหลักของ zinc sulphate รูปแบบรับประทานคือเรื่องการดูดซึม

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจาก acne severity score โดยประเมินทุก 3 สัปดาห์ พบว่า ไม่แตกต่างระหว่าง 2% topical sulphate solution และ placebo ใน acne severity score

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจาก irritancy score พบว่า 2% topical sulphate solution มี irritancy score มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกครั้งของการตรวจติดตาม

- ผลการประเมินทางห้องปฏิบัติการวัดระดับของ zinc level ในเลือดสัปดาห์ที่ 0, 6 และ 12 เมื่อเทียบระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่มพบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาภายในกลุ่มเดียวกันก็ไม่พบการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ serum zinc level เช่นเดียวกัน (24)

- ในปี ค.ศ.1985 B.Dreno และคณะศึกษาผลของ zinc gluconate ขนาดต่ำ 200mg (zinc metal 30mg) ต่อวันในผู้ป่วยสิวอักเสบ 66 คน เป็นชาย 39 คนและหญิง 27 คน โดยอาสาสมัครจะต้องมี pustule อย่างน้อย 15 เม็ดและหรือ nodule ที่มีการอักเสบ ในการศึกษาจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มอย่างสุ่ม กลุ่มแรกได้ยาเป็น zinc gluconate 100มก. ( $Zn^{++}$  15มก.ต่อเม็ด) ส่วนกลุ่มที่สองได้เป็น placebo capsule (lactose) รับประทาน 2 เม็ดต่อวัน 20นาทีก่อนอาหารเช้าเป็นระยะเวลา 2 เดือนพบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจาก inflammatory score ที่ 2 เดือนหลังการรักษา score กลุ่มที่ได้ zinc gluconate  $27 \pm 15$  score ของกลุ่ม placebo  $47 \pm 30$  ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจากการประเมินจากรูปถ่ายโดยแพทย์ และความเห็นของผู้ป่วยที่หลังการรักษา 2 เดือนพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผลการประเมินทางห้องปฏิบัติการวัดระดับของ zinc level เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ zinc จาก  $951.9 \mu\text{g/l}$  เป็น  $1,102.6 \mu\text{g/l}$  หลังได้รับการรักษา 2 เดือน และผลการตรวจเลือดอื่นๆได้แก่ ค่า hemoglobin, white blood cells, SGOT, SGPT, alkaline phosphatases, triglycerides และ cholesterol อยู่ในเกณฑ์ปกติ (25)

- ในปี ค.ศ. 2000 Jean Meynadier ทำการศึกษาผลของ zinc gluconate 200มก. ( $Zn^{++}$  30มก.) ต่อวันในผู้ป่วยสิว 67คน เพื่อเปรียบเทียบว่าการให้ loading dose zinc gluconate จะทำให้มีการตอบสนองของยาเร็วขึ้นหรือไม่ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มคือ กลุ่มแรก ได้รับ  $Zn^{++}$  60มก.

3 สัปดาห์แรก 30มก. ใน 4 สัปดาห์ถัดมาและ 15มก. ใน 6 สัปดาห์สุดท้าย กลุ่มที่ 2 ได้รับ  $Zn^{++}$

30มก. ตลอด 13 สัปดาห์และ กลุ่มที่ 3 ได้รับ placebo เป็นระยะเวลา 13 สัปดาห์ พบว่า

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจากจำนวนเม็ดสิวที่อักเสบที่เปลี่ยนแปลงก่อนและหลังรักษา ระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มพบว่าเริ่มเห็นผลของการรักษาหลังได้ยา 21 วัน

- ผลการประเมินทางคลินิกเรื่องผลข้างเคียงของยาพบว่า มีการรายงานถึงผลข้างเคียง 57% ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มที่ได้ loading dose และ constant dose ผลข้างเคียงที่มีการรายงานมากที่สุดคือ คลื่นไส้และปวดท้อง (gastric pain) (26)

- ในปี ค.ศ. 2001 Brigitte Dreno และคณะทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของ zinc gluconate ( $Zn^{++}$  30 มก.) เปรียบเทียบกับ minocycline hydrochloride 100มก. ในผู้ป่วยสิว 332คนเป็นระยะเวลา 3เดือน

- ผลการประเมินทางคลินิกวัดจาก clinical success rate หลังการรักษา 90 วันที่มีจำนวน papule และ pustule ลดลงมากกว่า 2 ใน 3 พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ zinc gluconate เปอร์เซ็นต์ของผู้ที่มี papule และ pustule ลดลงมากกว่า 2 ใน 3 เท่ากับ 31.2% ในกลุ่มที่ได้รับ minocycline hydrochloride เท่ากับ 63.4% และวัดว่ามีเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีจำนวน open หรือ closed comedone ลดลงอย่างน้อย 20% ในกลุ่มที่ได้รับ zinc gluconate เท่ากับ 49.4% และในกลุ่มที่ได้รับ minocycline hydrochloride เท่ากับ 67.3% (27)

- Holland และคณะ พบว่าการใช้ zinc 300 $\mu$ g/ml ร่วมกับ erythromycin 1,000 $\mu$ g/ml สามารถยับยั้งการเจริญของ erythromycin-resistant *P.acne* (in vitro) (28) และมีการศึกษาพบว่ายาที่มีส่วนผสมของ zinc และ erythromycin ในรูปแบบยาทามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาทา erythromycin เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยสิวกอักเสบ (29-31)

รายงานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ zinc salt รูปแบบรับประทานรักษาสิวมีทั้งหมด 14 เรื่องมีทั้งที่มีผลแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทาง



สถิติ การศึกษาส่วนใหญ่จะมีปัญหาเรื่อง drop out ของผู้ป่วยค่อนข้างเยอะ สาเหตุส่วนใหญ่มาจากผลข้างเคียงที่ได้จาก zinc salt รูปแบบรับประทาน

สรุปแล้วงานวิจัยเรื่อง zinc salt ในการรักษาสิวยังคงเป็นที่ถกเถียงกัน และในระยะหลังไม่ค่อยมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของ zinc ในการรักษาสิว ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนา zinc ให้อยู่ในรูปที่ดูดซึมได้มากขึ้น เช่น zinc amino acid chelated เพราะฉะนั้นงานวิจัยเรื่องนี้จะเป็นการศึกษาเพิ่มเติม ในเรื่องของการใช้ zinc amino acid chelated รักษาสิวเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาในการรักษาสิवादตันและสิวกักเสบ ซึ่งถ้าหากยามีประสิทธิภาพจริงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง นอกจากยาปฏิชีวนะรูปแบบรับประทานในการรักษาสิวกักเสบระดับปานกลางต่อไปเนื่องจากตามกลไกการเกิดสิว zinc น่าจะสามารถรักษาได้ทั้งสิวกักเสบและสิวกักเสบ

## บทที่ 3

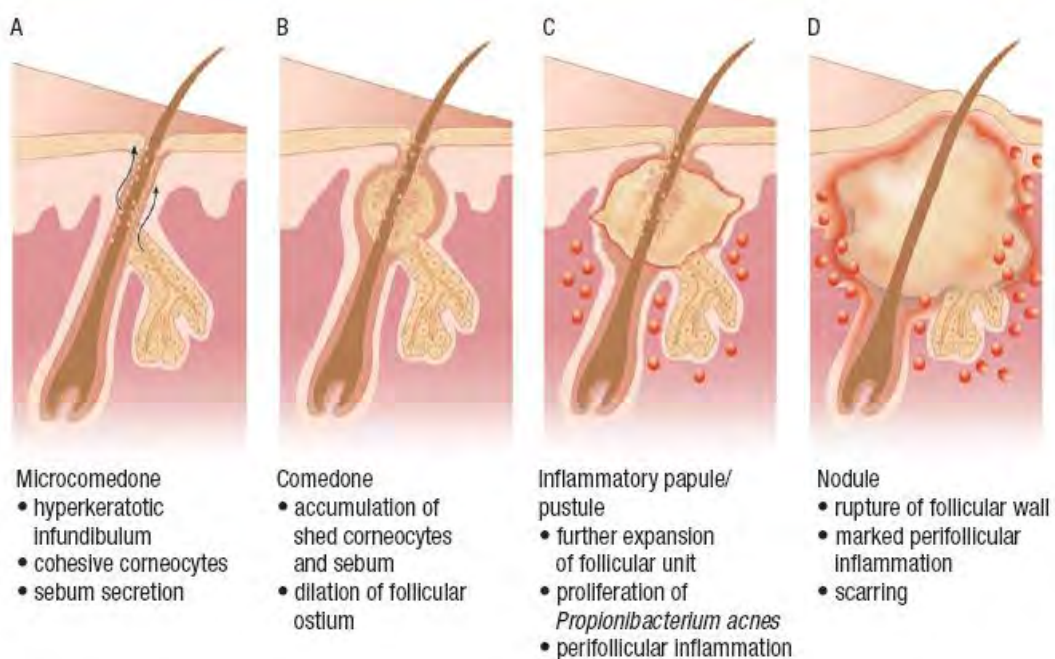
### สิว (Acne)

สิวมักจะจัดได้เป็นเรื่องเรื้อรังสำหรับผู้ป่วยบางรายเนื่องจากมี ระยะเวลาของโรคที่นาน มีโอกาสเกิดซ้ำ การดำเนินโรคอาจจะรวดเร็วหรือเป็นไปอย่างช้าๆ และมีผลต่อจิตใจและสังคมของผู้ป่วยซึ่งสามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (32) และในปัจจุบันสิวมักเป็นปัญหาที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ผิวหนัง

#### พยาธิกำเนิดของสิว

สิวมักเกิดจากการอุดตันของ pilosebaceous unit ซึ่งเริ่มจาก microcomedone จากนั้นพัฒนาเป็น comedones เมื่อสารที่อยู่ภายใน comedones รั่วออกสู่ชั้นหนังแท้จะทำให้เกิดการอักเสบและกลายเป็นสิวกักเสบตามมาเซลล์ที่เข้ามาใน 24 ชั่วโมงแรกจะเป็น lymphocyte โดย CD4+ lymphocyte จะอยู่รอบ pilosebaceous unit ส่วน CD8+ lymphocyte จะอยู่ perivascular หลังจาก comedones rupture 1-2 วันเซลล์ที่เข้ามาจะกลายเป็น neutrophil

รูปภาพที่ 3 แสดงพยาธิกำเนิดของสิว



สิวเกิดจาก multifactorial แต่ปัจจัยหลักที่ก่อให้เกิดสิวมี 4 ประการได้แก่

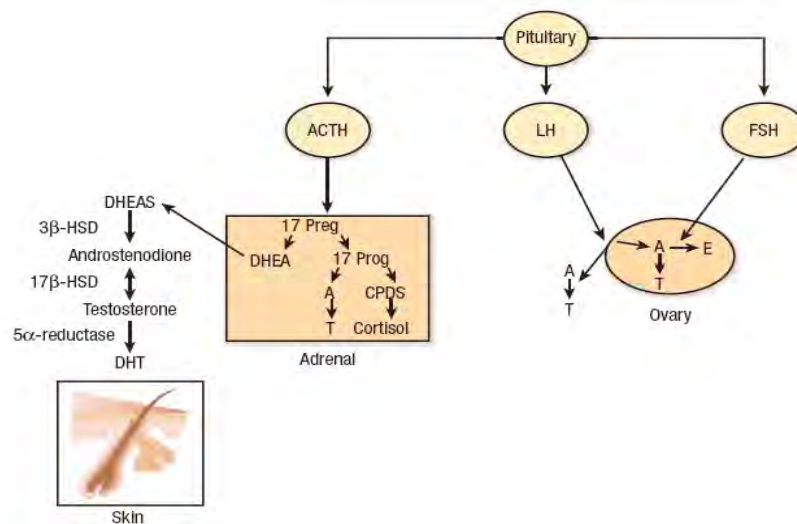
1. การอุดตันของรูขุมขน (Follicular hypercornification and follicular plugging)
2. การเพิ่มการผลิตของ sebum (Increase sebum production)
3. การเจริญของเชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*)
4. การอักเสบ (Inflammation)

1. การอุดตันของรูขุมขน (Follicular hypercornification and follicular plugging) โดยกระบวนการ abnormal follicular keratinization อาจเกิดจาก hyperproliferation of follicular keratinocyte และ/หรือ inadequate separation of follicular keratinocyte ซึ่งสามารถแสดงได้ด้วยการเพิ่มขึ้นของ  $^3\text{H}$ -thymidine labeling of early comedone เมื่อเทียบกับตำแหน่งที่เป็น hair follicle โดย  $^3\text{H}$ -thymidine จะย้อม รวมทั้งพบ overexpression ของ Ki-67 antigen (Nuclear marker of active cell cycling) บริเวณ basal keratinocyte ของ comedone, microcomedone เมื่อเทียบกับ

normal follicle และ overexpression ของ Keratin16 (Hyperproliferative marker) ในบริเวณที่เป็นสิว ปัจจัยที่เป็นสาเหตุของ keratinocyte hyperproliferation ได้แก่

- androgen stimulation ซึ่งตัวที่สำคัญคือ Dihydrotestosterone (DHT) จากรูปจะเห็นว่า  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases และ  $5\alpha$ -reductase เป็น เอนไซม์ที่เปลี่ยน dehydroepiandrosterone (DHEAS) ให้เป็น androgen DHT ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ epidermal keratinocyte แล้ว follicular keratinocyte จะมี activity ของเอนไซม์ทั้ง 2 ตัวมากกว่า

รูปภาพที่ 4 แสดงฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของสิว



- linoleic acid ซึ่งเป็น essential fatty acid ที่อยู่ในผิวหนังลดลง การลดลงของ linoleic acid อาจเกิดจากการที่มีการสร้าง sebum เพิ่มขึ้นแล้วไป dilute linoleic acid

- การเพิ่มขึ้นของ interleukin (IL)-1 $\alpha$  activity

2. การเพิ่มการผลิตของ sebum (Increase sebum production) การเพิ่มขึ้นของ sebum ในช่วงวัยรุ่นเชื่อกันว่าเกี่ยวข้องกับ sex hormone คือ testosterone ที่เพิ่มขึ้น โดยตัวที่อยู่ในรูป active form คือ Dihydrotestosterone (DHT) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนใน nucleus โดยอาศัย  $5\alpha$  reductase โดยเอนไซม์นี้จะมีมากที่ basal cell บริเวณใบหน้า, หน้าอก, หลังตอนบน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดสิว โดย

ออกฤทธิ์ผ่าน nuclear androgen receptor (AR) ซึ่งพบมากที่ sebaceous gland, basal cell, eccrine gland, mesenchymal cell of hair follicle เมื่อมีการจับของ androgen กับ receptor จะทำให้ sebaceous gland ขยายใหญ่ และสร้าง sebum เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ตัว androgen จะทำให้ lipid composition เปลี่ยนแปลงไป มีการเพิ่มขึ้นของ squalene oxide และ free fatty acid ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ free fatty acid จะทำให้เกิด bacterial clumping และ colonization (*P.acnes*) และอาจเป็น comedogenic ส่วนการลดลงของ linoleic acid ทำให้เกิด follicular keratinocyte hyperproliferation และทำให้ barrier function ของ epidermis เสียไป ทำให้มีการรั่วของ content ใน follicle ไปสู่ dermis เพิ่มขึ้นกระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้ง่าย

3. การเจริญของเชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) พบว่าปริมาณของ *P.acnes* มีมากที่บริเวณหนังศีรษะ, หน้า, ลำตัวด้านบน ซึ่งจะเป็นตำแหน่งเดียวกับบริเวณที่ sebaceous gland มีขนาดใหญ่และหลั่ง sebum ออกมามาก โดย *P.acnes* จะหลั่ง lipase ซึ่งจะเปลี่ยน triglyceride ใน sebum ให้เป็น glycerol และ free fatty acid โดย sebum composition ที่ skin surface จะมีปริมาณ free fatty acid เพิ่มขึ้น triglyceride ลดลงเมื่อเทียบกับ sebum ใน sebaceous gland นอกจากนี้ *P.acnes* ยังหลั่งสารพวก protease, hyaluronidase และ chemotactic factor ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากขึ้น

4. การอักเสบ (Inflammation) *P.acnes* เป็น gram positive, anaerobic และ microaerobic bacteria พบใน sebaceous follicle ความรุนแรงของสิวอักเสบน่าจะเกิดจาก *P.acnes* โดยคนที่มีสิวอักเสบรุนแรงน่าจะเกิดจาก oversensitivity ต่อ *P.acnes* ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ) จากการที่มันจับกับ Toll like receptor-2 บน monocyte และ polymorphonuclear cell รอบ sebaceous unit และ *P.acnes* ยังสร้าง small molecular weight protein ซึ่งทำหน้าที่คล้าย chemotactic factor กระตุ้นให้ neutrophils มาอยู่รอบๆ hair follicle นอกจากนี้ *P.acnes* สามารถทำให้เกิด delayed type hypersensitivity (DTH) จากการที่ตัวมันสร้าง lipases, hyaluronidase, protease และ chemotactic factors

นอกจาก 4 ปัจจัยหลักนี้แล้ว ในระยะหลังมีการรายงานถึงพยาธิกำเนิดอื่นๆ ได้แก่

- การอักเสบนำมาก่อน hyperkeratinization Jeremy และคณะ พบว่ามี IL-1 $\alpha$ , macrophage, CD4+ T cell เพิ่มขึ้นในบริเวณผิวหนังของคนที่เป็นสิวโดยยังไม่มีอาการของสิว และไม่มี hyperproliferation และการ rupture ของ microcomedone และยังพบว่า IL-1 $\alpha$  ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิด keratinocyte hyperproliferation (33)
- *P.acnes* ทำให้เกิด inflammation ผ่านทางการกระตุ้น toll-like receptor บน membrane ของ inflamematory cells โดยเมื่อ TLR ถูก activate จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง inflammatory cytokines (IL-1, IL-8, IL-12) โดย *P.acnes* กระตุ้นทั้ง TLR 2, TLR 4 และเพิ่ม expression ของ matrix metalloproteinase (MMP) ด้วย (34)
- Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) มีส่วนในการควบคุม sebum production โดยทำให้เกิด terminal differentiation of sebocytes ดังนั้น PPARS จึงมีความสำคัญในการขยายขนาดของ sebaceous gland และการสร้าง sebum เพิ่มขึ้น (35)
- sebaceous gland เป็น neuroendocrine inflammatory organ โดยภาวะ stress ทำให้เป็นสิวมมากขึ้นเพราะมีการหลั่ง corticotrophin releasing hormone (CRH) ซึ่งจะกระตุ้น sebocyte ให้หลั่ง 3- $\beta$  hydroxysteroid ซึ่งจะให้มี testosterone และ sebocyte activity เพิ่มขึ้น (36, 37)
- oxidized lipids ใน sebum สามารถกระตุ้นการสร้าง inflammatory mediators squalene เกิด photooxidation ได้ง่ายซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines และ lipoxxygenase ทำให้เกิดการสร้าง leukotriene B4 ซึ่งเป็น chemoattractance ที่สำคัญกระตุ้นให้เกิดการอักเสบสิว (38, 39)
- Matrix metalloproteinase (MMPs) ใน sebum มี origin อยู่ที่ keratinocyte และ sebocyte โดยใน sebum จะประกอบด้วย MMP-1, MMP-13 และ TIMP-1, TIMP-2 (tissue inhibitor of MMP) โดย MMPs ทำให้เกิด atrophic acne scar และพบว่าการใช้ isotretinoin จะลด MMP และการเกิด acne scar ได้ (40)

### การวินิจฉัย

1. ลักษณะทางคลินิก บริเวณที่เป็นสิวย่อยคือ หน้า รองลงมาคือ คอ หลัง และอกส่วนบน แบ่งสิวได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

- ชนิดไม่อักเสบ คือ สิ่วที่เกิดจากการอุดตันของรูขน เรียกว่า comedones มี 2 ชนิด

- closed comedones เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งสีขาวจะเห็นชัดขึ้นเมื่อดึงผิวหนังให้ตึงหรือโดยการคลำ

- open comedones เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งคล้าย closed comedones แต่ตรงยอดมีรูเปิดและมีก้อนสีดำอยู่

- ชนิดอักเสบ ได้แก่

- papule ตุ่มสีแดงขนาดเล็ก

- pustule

- nodule ก้อนสีแดงภายในมีหนองปนเลือด บางครั้งอาจเป็นหลายหัวติดกัน

- cyst ก้อนนูนแดง นิ่ม ภายในมีหนองปนเลือด

### การจัดระดับความรุนแรงของสิ่ว

- สิ่วเล็กน้อย (mild acne) มีหัวสิ่วไม่อักเสบ (comedones) เป็นส่วนใหญ่หรือมีสิ่วอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด

- สิ่วปานกลาง (moderate acne) มี papule และ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือ

- สิ่วรุนแรง (severe) มี papule และ pustule มากมาย มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมากหรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหล มี sinus tract (41)

## การรักษา

### หลักในการรักษาสิว

1. ลด sebaceous activities
2. ปรับเปลี่ยน follicular keratinization
3. ลดปริมาณ *P.acne*
4. anti-inflammatory activities

การรักษามาตรฐาน (First line treatment) แบ่งตามความรุนแรงของสิว

สิวลเล็กน้อย (*mild acne*) ใช้เฉพาะยาทา (42) ได้แก่

- 2.5-10% Benzoyl peroxide
- 0.01-0.1% Topical retinoids
- 1% Clindamycin solution
- 2-4% Erythromycin solution หรือ gel
- Salicylic acid
- Azeleic acid
- Sulfur, resorcinol

ไม่ควรใช้ Clindamycin หรือ Erythromycin ทาอย่างเดียว เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาควรใช้ร่วมกับ Benzoyl peroxide

สิวลปานกลาง (*moderate acne*) ใช้ยาทาพร้อมกับยารับประทานคือ ยาในกลุ่ม tetracycline ในกรณี  
ที่แพ้ยาในกลุ่ม tetracycline ให้ใช้ erythromycin (43)



สิ่วรุนแรง (*severe acne*) ใช้ยากกลุ่ม isotretinoin ชนิดรับประทาน

Second line treatment

สิ่วที่ใช้ยาตามการรักษามาตรฐานติดต่อกัน 2-3 เดือนแล้วไม่ได้ผลควรพิจารณาใช้ second line drug เช่น Co-trimoxazole, dapsone, amoxicillin, isotretinoin, hormone

การรักษาเสริม (adjuvant therapy)

- comedones extraction
- Intralesional steroid
- Laser therapy and light therapy
- Cryotherapy

การติดตามผล

- นัดผู้ป่วยมาตรวจซ้ำครั้งแรกใน 1-4 สัปดาห์ เพื่อสอบถามถึงวิธีการใช้ยาและผลข้างเคียงต่อไปอาจนัดผู้ป่วยทุก 1-3 เดือน เพื่อปรับขนาดยา
- ดูผลหลังรักษาต่อเนื่องกันแล้วอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ขึ้นไป ถ้าไม่ได้ผลหรือเลวลงจึงจะเปลี่ยนการรักษา
- หลังจากสิ่วยุบหมดแล้ว อาจจะให้ผู้ป่วยใช้ยาทาต่อไปอีกระยะหนึ่งเพื่อป้องกันอาการกลับเป็นซ้ำ

## บทที่ 4

### ซิงค์ (Zinc)

ซิงค์เป็นแร่ธาตุที่สำคัญต่อวิตามินหรือฮอริโมน (trace element) และเป็น cofactor ของเอนไซม์หลายตัว ในร่างกายคนเรามีซิงค์ปริมาณ 2-3 กรัม และสูญเสียไปประมาณ 0.1% ต่อวันทางปัสสาวะ (7.5µg/กิโลกรัม/วัน) อุจจาระ (34µg/กิโลกรัม/วัน) ทางเหงื่อ, น้ำสุจิ, ผม, การผลัดเซลล์ผิว และประจำเดือน (44, 45) ค่าเฉลี่ยของการได้รับซิงค์ต่อวันอยู่ในช่วง 4.7-18.6 มก. ตามคำแนะนำผู้ชายควรรับ 11มก.ต่อวัน และ 8มก.ต่อวันในผู้หญิงและมีความต้องการเพิ่มขึ้นในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตรโดยเพิ่มขึ้นอีก 4 และ 3 มก.ตามลำดับ (46) คนที่มีโอกาสเกิดภาวะการขาดซิงค์ คือ มังสวิรัต, ต้มสุรา และทารกคลอดก่อนกำหนด และไม่ควรได้รับซิงค์มากกว่า 40มก.ต่อวัน เพราะอาจทำให้เกิดอันตราย (9) ค่าครึ่งชีวิตของซิงค์ประมาณ 280วัน (46)

ตารางที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยของ ชิงค์ที่ได้รับต่อวัน (มก./วัน) (47)

	White		Hispanic		Black	
	N	Median	N	Median	N	Median
<i>Male</i>						
2-11 months	241	5.59	89	6.32	78	6.28
1-2 yr	202	6.67	186	5.81	182	6.74
3-5 yr	219	7.28	281	7.80	210	8.13
6-11 yr	252	9.02	344	9.27	239	9.17
12-15 yr	98	11.62	129	10.48	95	8.91
16-19 yr	112	13.43	139	12.04	103	12.28
20-29 yr	216	13.14	349	13.27	245	12.90
30-39 yr	271	13.88	225	13.19	213	10.77
40-49 yr	243	12.25	181	12.35	178	10.55
50-59 yr	251	12.27	96	9.73	105	8.40
60-69 yr	247	11.52	152	8.71	141	8.77
70-79 yr	285	10.34	60	8.13	93	7.84
80 yr +	250	9.06	19	7.74	21	7.04
<i>Female</i>						
2-11 months	232	5.55	74	5.89	84	5.80
1-2 yr	222	5.65	216	5.72	173	5.69
3-5 yr	206	6.48	328	6.79	244	7.47
6-11 yr	259	7.70	383	8.07	213	8.12
12-15 yr	123	8.07	140	8.65	96	8.53
16-19 yr	133	8.38	131	8.62	114	9.37
20-29 yr	244	8.41	317	8.80	254	8.86
30-39 yr	279	8.78	247	8.39	241	7.55
40-49 yr	224	8.55	185	7.80	160	7.16
50-59 yr	221	7.94	100	8.13	125	7.01
60-69 yr	246	7.71	153	6.80	148	6.93
70-79 yr	253	7.18	51	6.42	93	6.37
80 yr +	251	6.59	23	5.26	35	5.92

ส่วนใหญ่เราจะได้รับชิงค์จากอาหารจำพวกธัญพืช ถั่ว เนื้อสัตว์ และ นม โดยเนื้อสัตว์ประเภท red meat จะเป็นที่มาที่สำคัญของชิงค์ การหลีกเลี่ยง red meat อาจเป็นสาเหตุของการขาดทั้งชิงค์และเหล็ก อาหารที่มีผลต่อการดูดซึมของชิงค์ คือ non-digestible plant ligands เช่น phytate ซึ่งพบใน ธัญพืช ข้าว ข้าวโพด (48), กากอาหารบางชนิด, lignin ซึ่งไปจับกับชิงค์ทำให้ไปยับยั้งการดูดซึมของชิงค์ รวมถึง ferrous iron ใน iron supplement ,folic acid, และ แคลเซียม ส่วนอาหารที่เพิ่มการดูดซึมของชิงค์คือโปรตีน อะมิโนเอซิด เช่น histidine หรือ methionine หรือ low molecular weight ion เช่น EDTA และ organic acid (citrate)

ตารางที่ 5 แสดงปริมาณของซิงค์ในส่วนต่างๆของร่างกายในผู้ใหญ่ น้ำหนัก 70 กิโลกรัม (46)

Tissue	Zinc concentration ( $\mu\text{g/g}$ wet weight)	Percent of total body zinc (%)
Skeletal muscle	51	57
Bone	100	29
Skin	32	6
Liver	58	5
Brain	11	1.5
Kidneys	55	0.7
Heart	23	0.4
Hair	150	~0.1
Blood plasma	1	~0.1

ซิงค์ที่เป็นอาหารเสริมมีในรูปที่ดูดซึมได้น้อย คือ zinc oxide และที่ดูดซึมได้มากขึ้นคือ zinc salt (47, 48) ซิงค์เหล่านี้มีกลไกการดูดซึมโดยสารเหล่านี้แตกตัวเป็นธาตุโลหะที่มีประจุบวกคือ  $\text{Zn}^{2+}$  ธาตุ  $\text{Zn}^{2+}$  นี้จับกับ receptor ที่ผนังเซลล์บุทางเดินอาหารเรียกว่า metal binding protein ตัว receptor ที่จับกับ  $\text{Zn}^{2+}$  พบมากที่ลำไส้เล็กบริเวณ Duodenum และ Jejunum ทำให้ซิงค์ถูกดูดซึมมากบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นประมาณ 33% ของธาตุซิงค์จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย การดูดซึมในรูปของเกลือที่ต้องแตกตัวเป็น  $\text{Zn}^{2+}$  ก่อนทำให้เกิดปฏิกิริยากับสารอื่นในทางเดินอาหารเช่น phytate, oxalate, phosphate รวมถึงยาที่มีประจุลบ เช่น ciprofloxacin, digoxin, thyroxine ทำให้การดูดซึมของซิงค์ลดลง

Zinc amino acid chelate เป็น polyvalent metal ion ที่จับกับ amino acid 1, 2 หรือ 3 ตัว กลายเป็น heterocyclic ring ซึ่งจะผ่านจาก lumen ของลำไส้เข้าไปใน mucosal cell ผ่านกระบวนการ active transport โดย small carrier molecule ซึ่งใช้เป็นตัวนำ dipeptide หรือ tripeptide เข้าสู่ mucosal cell (49) คือเมื่อ amino acid ไปจับกับ glutathione จะไปกระตุ้น enzymatic breakdown ของ glutathione ที่บริเวณ mucosal membrane ซึ่งทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ metal amino acid chelate/complex molecule จาก luminal side ของ mucosal membrane ไปยัง cytoplasm ของ mucosal cell

มีการทำการศึกษาค่าผลของ Zinc bisglycinate ซึ่งเป็น zinc amino acid chelate ประกอบด้วย glycine 2 โมเลกุลจับกับ  $Zn^{2+}$  เปรียบเทียบกับ zinc gluconate โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 12 คน จากผลการศึกษาพบว่า zinc bisglycinate ถูกดูดซึมได้มากกว่า zinc gluconate (oral bioavailability มากกว่า 43.44%) (9)

การวัดปริมาณของซิงค์ (46)

- Plasma zinc – เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการประเมินการขาดซิงค์ แต่ว่าค่ามีการเปลี่ยนแปลงระหว่างวัน ลดลงหลังอาหาร และมีความสัมพันธ์กับเพศและอายุ ระดับต่ำสุดของค่าปกติของระดับซิงค์ในเลือด (fasting) คือ  $10.7\mu\text{mol/L}$  ( $700\text{mg/L}$ ,  $70\mu\text{g/dL}$ ) การเจาะเลือดเพื่อหา plasma zinc ควรเจาะก่อนอาหารและไม่ควรได้รับประทานซิงค์ในรูปแบบอาหารเสริมในวันที่เจาะเลือด ระดับของซิงค์ที่ต่ำกว่า  $50\mu\text{g/dL}$  อาจบ่งชี้ถึงโรค acrodermatitis enteropathica (45)

- White blood cell zinc และ immunological marker – สามารถบอกระดับของซิงค์ได้ดีกว่า plasma zinc

- Red blood cells – human erythrocyte metallothionein

การได้รับซิงค์เป็นปริมาณมากเมื่อเทียบกับ copper อาจทำให้เกิดภาวะการขาด copper เกิดขึ้น (ลด copper dependent enzyme เช่น superoxide dismutase, ceruloplasmin, cytochrome c oxidase) และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการขาดซิงค์ระหว่างซิงค์และ copper เนื่องจากแร่ธาตุทั้งสองตัวจะจับกับโปรตีน metallothionein ซึ่งเมื่อจับกับโปรตีนนี้

แล้วจะไปขัดขวางการดูดซึมเข้าไปในเซลล์ของลำไส้เล็ก แต่เนื่องจากโปรตีน metallothionein สามารถจับกับ copper ได้แน่นกว่าซิงค์ทำให้การรับประทานซิงค์เป็นสาเหตุของการขาด copper (50) ซึ่งการขาด copper อาจทำให้ความผิดปกติทาง เลือดหรือระบบประสาท การประเมิน lowest-observed adverse effect level (LOAEL) มีความสัมพันธ์กับ Zn:Cu ratio

มีการรายงานการเกิดภาวะการขาด copper จากการได้รับซิงค์เป็นเวลานานเป็นปีเพื่อการรักษาสิวซึ่งทำให้เกิดภาวะซีด (anemia) และเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (leucopenia and neutropenia) แต่จากรายงานผู้ป่วยได้รับ ซิงค์ในปริมาณที่สูง คือ zinc gluconate 850-1000มก. ต่อวันระยะเวลาเป็นปี (50, 51) การได้รับซิงค์ 80มก.ต่อวันอาจทำให้เกิด immunosuppressive และยับยั้ง allogenic reaction (47) อีกทั้งยังมีการรายงานการให้ซิงค์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก. ต่อวันเพิ่มความเสี่ยงของการเป็น metastatic prostate cancer 2.9 เท่า เพราะฉะนั้นการได้รับซิงค์เป็นอาหารเสริมควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง และถ้าหากเป็นการได้รับซิงค์เป็นระยะเวลานาน ควรอยู่ในการดูแลของแพทย์

ซิงค์มีความสำคัญต่อร่างกายคนเรา 3 ทางคือ (45)

- 1.Catalytic – ซิงค์เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ catalytic site ของ metalloenzyme หลายตัวซึ่งได้แก่ alkaline phosphatase, RNA polymerase, alcohol dehydrogenase
- 2.Structural – ซิงค์เป็นส่วนประกอบสำคัญของ gene regulatory protein, site specific DNA binding activity ของ *Xenopus* transcription factor IIIA(Zinc finger sequence) ซึ่งเจอได้ตั้งแต่ไวรัส แบคทีเรีย ยีสต์ แมลง และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม zinc finger protein มีบทบาทในการสร้างและคงไว้ของเนื้อเยื่อ รวมทั้งผิวหนัง zinc finger transcription factor จะพบได้มากที่บริเวณ basal keratinocytes
- 3.Regulation – ซิงค์ทำหน้าที่เป็น ionic signal ในเซลล์เคลื่อนที่ผ่าน gated membrane channels นอกจากนี้ซิงค์ยังสามารถควบคุมหน้าที่ของเซลล์โดยการจับหรือปล่อย zinc dependent proteins

ตารางที่ 6 แสดงโรคทางผิวหนังที่มีความสัมพันธ์กับภาวะการขาดซิงค์ (8)

Disease	Zinc deficiency		Mechanism/s of deficiency
	Systemic	Local	
Acrodermatitis entropathica <sup>a</sup>	+	?	Malabsorption (defective hZIP 4 <sup>b</sup> ), malnutrition <sup>c</sup>
Chronic intermediate zinc deficiency <sup>d</sup>	+	?	Malabsorption (phytate) <sup>e</sup> , malnutrition
Acute zinc deficiency <sup>f</sup>	+	?	Malnutrition, hyperalimentation
Acne vulgaris <sup>g,h</sup>	+ <sup>i</sup>	+/?	Unknown/not necessarily deficient
Cutaneous leishmaniasis <sup>k</sup>	+/?	?	Unknown/unclear whether deficient
Chronic cutaneous ulcers <sup>l</sup>	+/?	+/?	Unknown/not necessarily deficient
Darier's disease <sup>j</sup>	?	+/?	Unknown/unclear whether deficient
Leprosy <sup>m</sup>	+	+	Cytokine reaction induced deficiency?
Dermatitis herpetiformis <sup>l</sup>	?	+/?	Unknown/unclear whether deficient/malabsorption?

<sup>a</sup>Barnes and Moynahan, 1973 (18); <sup>b</sup>Kury et al., 2002 (20); <sup>c</sup>Perafan-Riveros et al., 2002 (21); <sup>d</sup>Prasad et al., 1961 (12); <sup>e</sup>Gibson, 1994 (14); <sup>f</sup>Kay et al., 1976 (22); <sup>g</sup>Michaëlsson, 1974 (19); <sup>h</sup>Fitzherbert, 1977 (23); <sup>i</sup>Amer et al., 1982 (24); <sup>j</sup>Michaëlsson and Ljunghall, 1990 (84); <sup>k</sup>Sharquie et al., 2001 (66); <sup>l</sup>Rojas and Phillips, 1999 (75); <sup>m</sup>Jain et al., 1995 (85). +=well established; ?=unknown; +/?=not well established.

ตารางที่ 7 แสดงโรคทางผิวหนังที่ได้รับการรักษาด้วยซิงค์ (8)

Disease	Mode of administration		Mechanisms of action
	Oral	Local	
Acrodermatitis entropathica <sup>a</sup>	+++	-	Unknown
Chronic intermediate zinc deficiency <sup>b</sup>	+++	-	Unknown
Acute zinc deficiency <sup>c</sup>	+++	-	Unknown
Acne vulgaris	+ <sup>d,e</sup>	+ <sup>f</sup>	Direct antimicrobial? <sup>g,h</sup> Anti-inflammatory? <sup>i</sup>
Diaper dermatitis	-	+ <sup>j</sup>	Unknown
Seborrheic dermatitis, dandruff	-	+ <sup>k</sup>	Inhibition of the growth of <i>Malassezia</i> spp. <sup>l</sup>
Androgenic alopecia	-	+ <sup>m,*</sup>	Unknown
Recalcitrant viral warts <sup>n</sup>	+ <sup>*</sup>	-	Unknown
Acute cutaneous leishmaniasis	+ <sup>o</sup>	+ <sup>p,x</sup>	Unknown
Keloid	-	+ <sup>q,*</sup>	Unknown
Chronic cutaneous ulcers	+ <sup>r</sup>	+ <sup>r</sup>	Promotion of re-epithelialization? Anti-inflammatory? Antimicrobial? <sup>t</sup>

<sup>a</sup>Barnes and Moynahan, 1973 (18); <sup>b</sup>Prasad et al., 1963 (15); <sup>c</sup>Kay et al., 1976 (22); <sup>d</sup>Michaëlsson et al., 1977 (25); <sup>e</sup>Dreno et al., 1989 (34); <sup>f</sup>Feucht et al., 1980 (38); <sup>g</sup>Bojar et al., 1994 (45); <sup>h</sup>Rebello et al., 1986 (47); <sup>i</sup>Dreno et al., 1992 (48); <sup>j</sup>Baldwin et al., 2001 (53); <sup>k</sup>Rapaport, 1981 (57); <sup>l</sup>Schmidt et al., 1996 (62); <sup>m</sup>Berger et al., 2003 (63); <sup>n</sup>Al-Gurairi et al., 2002 (64); <sup>o</sup>Sharquie et al., 2001 (66); <sup>p</sup>Sharquie et al., 1997 (69); <sup>q</sup>Soderberg et al., 1982 (86); <sup>r</sup>Stromberg and Agren, 1984 (78); <sup>s</sup>Wilkinson and Hawke, 2000 (82); <sup>t</sup>Argen, 1990 (87). \*Single study, further research needed; <sup>x</sup>intralesional injection. - =not investigated; +/?=controversial findings; +=little efficacy and/or insufficient evidence; ++=considerable efficacy; +++=curative.

ความสัมพันธ์ระหว่างการขาดซิงค์และสิวเริ่มขึ้นในต้นศตวรรษที่ 1970 เริ่มจากการพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับซิงค์รักษาภาวะ acrodermatitis enteropathica มีอาการของสิวดีขึ้นด้วย จากนั้นจึงมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของซิงค์รูปแบบรับประทานตามมาในการรักษาสิวตามมา

ผลของซิงค์ที่มีต่อสิว

- ยับยั้ง *P.acnes* lipase (52), ลดปริมาณ free fatty acid (53)
- ลดการสร้าง sebum (54) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก antiandrogenic activity, ยับยั้ง 5- $\alpha$  reductase (in vitro) (55)
- ยับยั้งการเจริญของ *P.acnes* (56) และลดจำนวนของ *P.acnes* (8)
- ยับยั้ง granulocyte chemotaxis (56)
- ยับยั้ง TLR2 surface expression ของ keratinocytes ซึ่งทำให้ไม่เกิดการอักเสบเกิดขึ้น (57)
- กระตุ้น Natural killer cells และ phagocytic capacity ของ granulocyte (58, 59)
- ลดการสร้าง IL-6 และ tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) (60)
- ปรับ (modulation) การ expression ของ intergrins โดยเฉพาะ intracellular adhesion molecule (ICAM-1) และ leukocyte function associated antigen (LFA-3) (61-63)

มีการรายงานว่ *P.acnes* กระตุ้นการสร้าง cytokine (IL-8, 12) ผ่านทาง

TLR2-dependent pathway แสดงว่ TLR2 expression ในสิ่วทำให้เกิดการอักเสบเกิดขึ้น (64) และ *P.acnes* บางสายพันธุ์สามารถ upregulate human beta defensins (hBD2), IL-8mRNA และ protein expression ใน culture keratinocyte (65)

จากกลไกดังกล่าวทำให้เชื่อว่า Zinc amino acid chelated จะสามารถรักษาสิ่วได้ทั้งสิ่วอักเสบและสิ่วไม่อักเสบ



## บทที่ 5

### วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18 - 25 ปี
2. มี comedones ระหว่าง 10-200 จุด มี papule และ pustule จำนวนระหว่าง 10-50 จุด และมี nodule น้อยกว่า 5 จุด
3. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
4. ผู้ป่วยต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรับจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีโรคผิวหนังอื่นๆบริเวณใบหน้า
2. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว
3. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
4. หญิงที่คุมกำเนิดด้วยยาคุมกำเนิดรูปแบบรับประทาน
5. ได้รับยารักษาสิว (retinoid, ATB, benzoyl peroxide) รูปแบบทาในช่วง 14 วันก่อนหน้านี้นี้ หรือ รับประทานยาปฏิชีวนะในช่วง 1 เดือนก่อนหน้านี้นี้ หรือรับประทานกรดวิตามินเอในช่วง 3 เดือนก่อนหน้านี้นี้
6. ได้รับซิงค์ในรูปแบบอาหารเสริม
7. ปฏิเสธหรือขอถอนตัวจากการศึกษา

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population คนที่เป็นสิ่วระดับปานกลาง

Sample คนที่เป็นสิ่วระดับปานกลางที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การสุ่มตัวอย่างใช้เป็น non-probability sampling โดยใช้เป็น consecutive case

### ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษาที่ใกล้เคียงของ K.Weismann และคณะด้วยสูตร  
สำหรับ ANCOVA และข้อมูลเป็น Continuous data ได้ผลดังนี้

$$N = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2 (1-r^2)}{d^2}$$

กำหนดให้  $\alpha = 0.05$  (two-tailed)      Power = 0.8      r = 0.5

D = mean difference = 8       $\sigma^2$  = variance

ในกรณีที่ไมทราบค่า  $\sigma^2$  ของทั้งสองกลุ่มเท่ากันหรือไม่จึงใช้เป็น pooled variance ( $Sp^2$ ) แทน โดย  
ใช้สูตร

$$Sp^2 = \frac{(n_1-1) SD_1^2 + (n_2-1) SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$n_1 = 13, n_2 = 12, SD_1 = 8, SD_2 = 15.8$

จะได้ n ในแต่ละกลุ่ม = 28 คน รวมทั้งหมดสองกลุ่มเป็น 56 คน แต่เนื่องจากศึกษานานถึง 3 เดือน  
อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มาตามนัดได้ จึงกำหนด Drop out rate 20% ทำให้จำนวนตัวอย่างเพิ่มขึ้นเป็น  
ในแต่ละกลุ่ม รวมทั้งหมดเป็น 68.2 คน หรือประมาณ 70คน

### การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระ คือ การรักษาด้วย zinc amino acid chelated

ตัวแปรตาม คือ ผลการรักษา ซึ่งวัดจาก

- ปริมาณสิวอุดตันชนิด closed และ opened สิวอักเสบชนิด papule pustule และ nodule โดยนับเป็นจำนวน lesion ซึ่งประเมินโดยแพทย์ เนื่องจากการนับจริงจะให้ผลที่ชัดเจน
- ภาพรวมของสิว โดยการดูจากภาพถ่ายก่อนให้การรักษาและหลังการรักษาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ที่ สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ประเมินเป็นระดับจัดอันดับ
- ความพึงพอใจในแง่ความรุนแรงของสิวของผู้ป่วยโดยผู้ป่วย ประเมินเป็นระดับจัดอันดับ
- ความพึงพอใจในแง่ความมันบนใบหน้าของผู้ป่วยโดยผู้ป่วย ประเมินเป็นระดับจัดอันดับ
- serum zinc level
- ปริมาณของ เชื้อ *P.acne* จากการวัดด้วยการใช้กล้อง VISIA ที่ก่อนการรักษา และหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
- ผลข้างเคียงของการรักษา

#### ตัวแปรกวน ได้แก่

- อายุ เลือกช่วงอายุเฉพาะ ตั้งแต่ 18 ปี และไม่เกิน 25 ปี
- เพศ
- การได้รับยาก่อนเข้าร่วมการวิจัยเช่น systemic retinoid, systemic ATB, oral contraceptive pill ที่มี 3<sup>rd</sup> generation progestin ที่มี antiandrogenic effect หรือ androgen receptor blocker หรือในระหว่างวิจัย

เก็บข้อมูล โดยใช้เป็นแบบบันทึกข้อมูล แบบสอบถาม ภาพถ่ายกล้อง VISIA และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

## การประเมินผลการรักษา

ตารางที่ 8 แสดงการประเมินผลการรักษา

ผู้ให้การประเมิน	Task	Tool
ผู้วิจัย	ระดับความรุนแรงของสิว	นับจำนวนสิวยุดตัน และสิวกักเสบ ทั่วหน้า
	ภาพถ่าย	VISIA, <i>P.acne</i> count
แพทย์ผิวหนัง 2 ท่าน	Overall improvement	Categories from -2 to 2
ผู้ป่วย	ความพึงพอใจของผู้ป่วย -ความรุนแรงของสิว -ความมันบนใบหน้า	Satisfaction scale; -2 to 2
	Adverse events	Adverse Events form

### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้วิจัยชี้แจงถึงทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษา รวมถึงการรักษาด้วย zinc amino acid chelated
2. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับรวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
3. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย พิจารณาเกณฑ์ Inclusion และ Exclusion criteria
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
5. นับจำนวนสิวยุดตันแบ่งเป็น closed comedones กับ opened comedones และ สิวกักเสบ ทั่วหน้า ตามแบบบันทึกข้อมูล

6. ตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยตรวจ CBC และ serum zinc level (atomic absorption) ที่ก่อนการรักษา และหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 12
7. ถ่ายรูปหน้าผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยใช้กล้อง VISIA ทั้งหมด 4 ครั้งคือ ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12
8. ให้การรักษาผู้เข้าร่วมวิจัย โดยใช้วิธี stratify เพื่อแยกเป็น 2 กลุ่มคือ เพศชาย และเพศหญิง หลังจากนั้นจึง random allocation โดยใช้วิธี block randomization (block of four) จะได้ลำดับการรักษาทั้งหมด 6 แบบคือ AABB BBAA ABBA BAAB ABAB BABA จากนั้นจับฉลากแต่ละแบบจนครบ 70 คน ซึ่งผู้ป่วยทุกคนทั้งกลุ่ม A และ B จะได้รับยาเม็ด ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ ยา Zinc amino acid chelated และยาหลอกซึ่งทำจาก Carboxymethylcellulose โดยให้รับประทานเหมือนกันคือ วันละ 3 เวลาหลังอาหารทันที
9. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับ 0.025% เทรทีโนอินซินิดครีมโดยให้ทาทั่วก่อนนอน ไม่ต้องล้างออก
10. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนได้สบู่อล้างหน้าชนิดเดียวกัน ล้างทั่วหน้า เช้า เย็น โดยผู้ป่วยทุกคนไม่สามารถใช้ยาอื่นได้นอกจากจะได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย
11. นัดตรวจติดตามเพื่อ ประเมินผลการรักษา ถ่ายรูป ประเมินผลข้างเคียง และตรวจทางห้องปฏิบัติการตาม protocol ที่ 4, 8 และ 12
12. เกณฑ์การหยุดการวิจัยคือ ฝันสยองแพ้ยาล ติ่งครรภ ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการหยุดการรักษา หรือผู้ป่วยขาดยาเกินกว่า 1 สัปดาห์

### การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึก  
ข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

ตารางที่ 9 แสดงการเก็บรวบรวมข้อมูล

		Baseline	Wk 4	Wk8	WK 12
Acne Severity Assessment	Lesion count	X	X	X	X
	VISIA	X	X	X	X
LAB	Serum zinc level	X			X
	CBC	X			X
Safety		X	X	X	X

### การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

#### การสรุปข้อมูล (Summarization of Data)

\* ข้อมูลที่เป็น Categorical data จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ Proportion หรือ Percent

\* ข้อมูลเป็น Continuous data จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ Mean และ Standard deviation

#### การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

ข้อมูลเชิงปริมาณ

- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

- ใช้ ANCOVA

- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมุติฐานเปรียบเทียบผลของ 2 กลุ่มที่เกี่ยวข้องกัน
  - ใช้ Paired t-test

ข้อมูลเชิงคุณภาพ

- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมุติฐานเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม
  - ใช้ Mann Whitney U test (Wilcoxon rank sum test)
- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมุติฐานเปรียบเทียบผลของ 2 กลุ่มที่เกี่ยวข้องกัน
  - ใช้ Wilcoxon signed rank test
- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมุติฐานความสัมพันธ์
  - ใช้ Pearson's rank correlation

## บทที่ 6

### รายงานผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 70 ราย ออกจากการวิจัย 11 รายประกอบด้วย กลุ่มที่ได้รับยา zinc amino acid chelated zinc 5 ราย เป็นเพศชาย 3 ราย และ เพศหญิง 2 ราย (อาการสิวไม่ดีขึ้นหรือยาลง 2 ราย, ไม่สามารถติดต่อดี 2 ราย และ ย้ายที่อยู่ 1 ราย) และในกลุ่มควบคุม 6 ราย เป็นเพศชาย 3 ราย และ เพศหญิง 3 ราย (อาการสิวไม่ดีขึ้นหรือยาลง 2 ราย, ไม่สามารถติดต่อดี 3 ราย และ ย้ายที่อยู่ 1 ราย)

#### ข้อมูลทั่วไปของประชากร

ตารางที่ 10 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย

หมายเลขประจำตัว	เพศ*	อายุ	อายุที่เริ่มเป็นสิว	ยาที่ได้รับ**
1	2	20	15	A
2	2	20	13	B
3	2	23	13	B
4	1	20	16	A
5	2	21	15	A
6	2	25	19	B
7	2	21	19	A
8	2	18	15	A
9	2	23	16	B
10	1	23	17	A
11	2	18	14	A
12	2	20	15	B
13	1	20	12	B
14	2	18	15	B
15	2	18	16	A



ตารางที่ 10 (ต่อ) แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย

หมายเลข ประจำตัว	เพศ	อายุ	อายุที่เริ่มเป็น สิ่ว	ยาที่ได้รับ
16	1	18	14	A
17	2	24	19	B
18	2	20	18	A
19	2	20	16	B
20	2	25	20	B
21	1	24	18	A
22	2	21	19	A
23	1	18	15	B
24	2	22	15	A
25	1	18	17	B
26	2	19	12	B
27	1	21	15	A
28	1	18	15	B
29	1	18	14	A
30	2	18	14	B
31	2	24	21	A
32	2	24	21	A
33	2	18	17	B
34	1	20	15	B
35	2	21	10	B
36	2	23	12	A
37	1	18	15	A
38	2	24	17	A
39	2	25	18	A
40	2	18	14	B

ตารางที่ 10 (ต่อ) แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย

หมายเลข ประจำตัว	เพศ	อายุ	อายุที่เริ่มเป็น สิ่ว	ยาที่ได้รับ
41	1	20	15	B
42	2	18	15	B
43	1	20	14	A
44	2	18	14	A
45	2	22	20	A
46	1	25	21	B
47	1	19	14	A
48	1	18	16	B
49	1	18	14	A
50	1	21	15	B
51	2	18	13	A
52	2	18	15	B
53	2	18	15	A
54	1	18	17	B
55	1	20	15	A
56	1	23	14	A
57	2	18	16	B
58	1	23	20	B
59	1	20	12	B
60	1	21	19	A
61	1	25	23	B
62	1	18	13	A
63	1	23	10	B
64	1	19	15	A

ตารางที่ 10 (ต่อ) แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย

หมายเลข ประจำตัว	เพศ	อายุ	อายุที่เริ่มเป็น สิว	ยาที่ได้รับ
65	1	20	18	B
66	1	18	14	B
67	1	20	18	A
68	1	18	16	B
69	1	24	17	A
70	1	20	14	B

\*หมายเหตุ 1 คือ เพศชาย 2 คือ เพศหญิง

\*\*หมายเหตุ ยา A คือ Zinc amino acid chelated และ 0.025% tretinoin cream (กลุ่มรักษา)

ยา B คือ Placebo และ 0.025% tretinoin cream (กลุ่มควบคุม)

ตารางที่ 11 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 70 คน โดยสรุป

	กลุ่มรักษา (n = 35)	กลุ่มควบคุม (n = 35)	p
เพศ			-
- ชาย (%)	17 (48.5)	18 (51.4)	
- หญิง (%)	18 (51.4)	17 (48.5)	
อายุเฉลี่ย (SD)	20.54 (2.30)	20.26 ( 2.48)	0.490
- minimum	18	18	
- maximum	25	25	

ตารางที่ 11 (ต่อ) แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 70 คนโดยสรุป

	กลุ่มรักษา (n = 35)	กลุ่มควบคุม (n = 35)	p
อายุที่เริ่มเป็นสิ่วเฉลี่ย (SD)	15.97 ( 2.34)	15.54 (2.90)	0.617
ประวัติสิ่วรุนแรงใน ครอบครัว (%)			-
- มี	9 (25.7)	12 (34.3)	
- ไม่มี	26 (74.3)	23 (65.7)	
การศึกษา (%)			-
- มัธยมศึกษา	3 (8.6)	7 (20.0)	
- ปริญญาตรี	31 (88.6)	28 (80.0)	
- ปริญญาโท	1 (2.9)	-	
อาชีพ (%)			-
- นักเรียน	3 (8.6)	5 (14.3)	
- นักศึกษา	24 (68.6)	25 (71.4)	
- พนักงาน บริษัท	5 (14.3) 1 (2.9)	4 (11.4) 1 (2.9)	
- ธุรกิจส่วนตัว	2 (5.7)	-	
- ว่างงาน			
สถานภาพ (%)			
- โสด	35 (100)	35 (100)	
- สมรส	-	-	
- หม้าย	-	-	

ตารางที่ 11 (ต่อ) แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 70 คน โดยสรุป (ต่อ)

	กลุ่มรักษา (n = 35)	กลุ่มควบคุม (n = 35)	p
โรคประจำตัว (%)			-
- ปวดศีรษะ	2 (5.8)	-	
- ภูมิแพ้	5 (14.3)	3 (8.6)	
- โรคกระเพาะ	-	1 (2.9)	
ประวัติการรักษาสิ่ว (%)			-
- เคยรักษา	28 (80.0)	29 (74.3)	
- ไม่เคยรักษา	7 (20.0)	9 (25.7)	
ยาที่รับประทานประจำ (%)			-
- Vitamin C	1 (2.9)	-	
- Pseudoephridine	1 (2.9)	-	
- Antihistamine	1 (2.9)	-	
ประวัติการใช้เครื่องสำอางค์ (%)			-
- ใช้	12 (34.3)	19 (54.3)	
- ไม่ใช้	23 (65.7)	16 (45.7)	

ตารางที่ 11 (ต่อ) แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 70 คน โดยสรุป (ต่อ)

	กลุ่มรักษา (n = 35)	กลุ่มควบคุม (n = 35)	p
ประวัติการใช้ครีมกันแดด (%)			-
- ใช้	13 (37.1)	19 (54.3)	
- ไม่ใช้	22 (62.9)	16 (45.7)	
ประวัติการใช้ครีมบำรุงผิว (%)			-
- ใช้	15 (42.9)	21 (60.0)	
- ไม่ใช้	20 (57.1)	14 (40.0)	
ความมันบนใบหน้า			-
- น้อย	-	1 (2.9)	
- ปานกลาง	13 (37.1)	11 (31.4)	
- มาก	22 (62.9)	23 (65.7)	

ตารางที่ 12 แสดงจำนวนสิวแต่ละชนิดก่อนการรักษาในแต่ละกลุ่ม (Unpaired T-test)

	กลุ่มรักษา (n = 35)	กลุ่มควบคุม (n = 35)	p
Closed comedones (SD)	41.26 (29.20)	42.26 (276.71)	0.33
Open comedones (SD)	24.29 (18.30)	22.91 (21.16)	0.69
Papule (SD)	15.23 ( 7.21)	16.09 (6.47)	0.53
Pustule (SD)	4.37 (6.71)	4.03 (3.85)	0.26
Nodule (SD)	0.49 (1.01)	0.66 (1.19)	0.36

ผู้วิจัยใช้วิธี Intention to treat (last observation carried forward) ในการวิเคราะห์ผล

### การประเมินด้วยการนับจำนวนสิว

ตารางที่ 13 แสดงจำนวนสิวนิต Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Closed comedones ก่อนรักษา	Closed comedones สัปดาห์ที่ 4	Closed comedones สัปดาห์ที่ 8	Closed comedones สัปดาห์ที่ 12
1	A	31	10	53	16
2	B	34	13	12	2
3	B	32	30	25	34
4	A	20	34	14	20
5	A	50	166	118	58
6	B	7	5	16	12
7	A	88	98	78	44
8	A	18	44	50	28
9	B	27	27	27	27
10	A	23	24	24	24
11	A	20	12	12	12
12	B	49	25	20	16
13	B	20	22	24	10
14	B	13	18	8	22
15	A	115	42	32	32
16	A	25	48	34	32
17	B	118	42	40	40
18	A	19	28	24	26



ตารางที่ 13 (ต่อ) แสดงจำนวนสิ่วชนิด Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Closed comedones ก่อนรักษา	Closed comedones สัปดาห์ที่ 4	Closed comedones สัปดาห์ที่ 8	Open comedones สัปดาห์ที่ 12
19	B	71	36	14	30
20	B	46	34	20	22
21	A	21	24	19	19
22	A	88	16	12	14
23	B	68	28	20	10
24	A	28	36	24	14
25	B	44	110	85	51
26	B	26	16	14	42
27	A	34	20	14	8
28	B	48	82	14	37
29	A	86	32	30	14
30	B	98	22	18	11
31	A	52	21	21	21
32	A	6	4	4	3
33	B	66	30	40	31
34	B	42	34	38	56
35	B	34	34	26	12
36	A	48	56	26	18
37	A	50	52	24	8

ตารางที่ 13 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Closed comedones ก่อนรักษา	Closed comedones สัปดาห์ที่ 4	Closed comedones สัปดาห์ที่ 8	Open comedones สัปดาห์ที่ 12
38	A	34	14	12	8
39	A	60	52	41	28
40	B	70	24	16	12
41	B	50	36	24	32
42	B	22	16	12	12
43	A	76	52	24	32
44	A	14	19	36	11
45	A	32	22	26	21
46	B	46	28	14	25
47	A	30	12	10	4
48	B	125	58	21	24
49	A	22	12	13	36
50	B	38	8	6	8
51	A	18	16	14	12
52	B	48	36	11	30
53	A	16	10	6	6
54	B	22	23	23	23
55	A	98	56	56	56
56	A	19	22	16	10
57	B	24	21	20	21
58	B	28	20	18	20

ตารางที่ 13 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

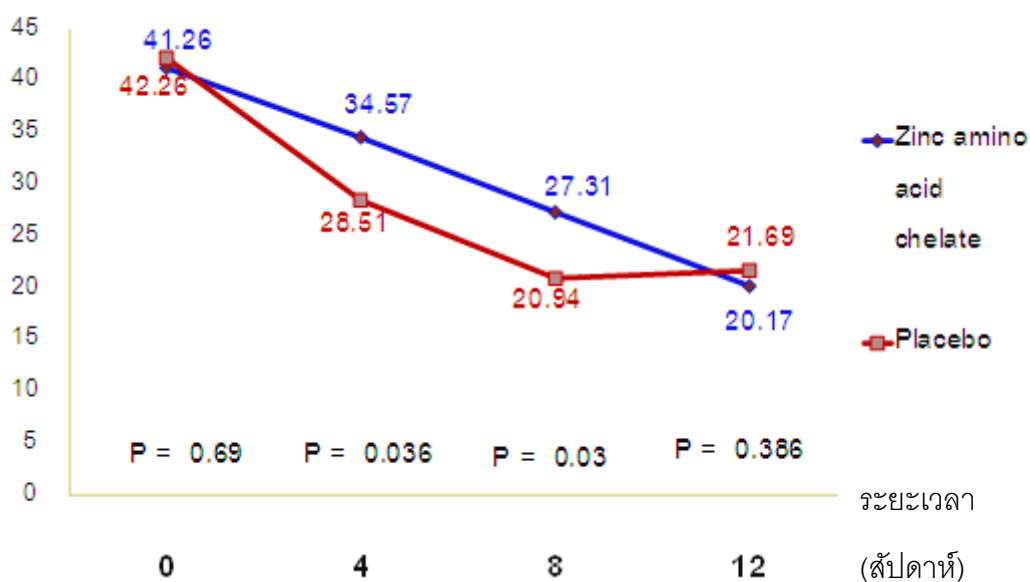
หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Closed comedones ก่อนรักษา	Closed comedones สัปดาห์ที่ 4	Closed comedones สัปดาห์ที่ 8	Closed comedones สัปดาห์ที่ 12
59	B	22	24	21	21
60	A	8	6	4	4
61	B	21	8	12	19
62	A	88	58	52	18
63	B	16	11	14	8
64	A	20	23	11	8
65	B	32	15	12	10
66	B	26	32	14	14
67	A	24	41	14	21
68	B	20	16	18	11
69	A	63	28	8	20
70	B	26	14	16	4

ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Closed comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

	Closed comedones ก่อนรักษา		Closed comedones สัปดาห์ที่ 4		Closed comedones สัปดาห์ที่ 8		Closed comedones สัปดาห์ที่ 12	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mean	41.26	42.26	34.57	28.51	27.31	20.94	20.17	21.69
SD	29.20	27.71	30.22	20.32	23.09	13.75	13.50	12.99
Max	115	125	166	110	118	85	58	56
Min	6	7	4	5	4	6	3	2

แผนภูมิที่ 1 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของสิวชนิด Closed comedones และระดับนัยสำคัญ ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

จำนวนสิว (เม็ด)



จากผลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิวชนิด closed comedones ดังแผนภูมิ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวะระหว่างกลุ่ม Zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และ placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream หลังใช้ยา 4, 8 และ 12 สัปดาห์

ด้วยวิธี ANCOVA พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream มีค่าเฉลี่ยสิ่วน้อยกว่ากลุ่ม zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังการรักษา

ตารางที่ 15 แสดงจำนวนสิ่วชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลขประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Open comedones ก่อนรักษา	Open comedones สัปดาห์ที่ 4	Open comedones สัปดาห์ที่ 8	Open comedones สัปดาห์ที่ 12
1	A	8	4	8	14
2	B	3	2	5	8
3	B	8	6	7	8
4	A	13	6	4	4
5	A	13	42	46	42
6	B	3	9	10	8
7	A	9	22	26	10
8	A	28	28	40	14
9	B	7	7	7	7
10	A	37	35	35	35
11	A	9	12	12	12
12	B	12	6	8	4
13	B	6	4	2	3
14	B	6	10	10	10
15	A	63	138	84	12
16	A	9	34	32	14
17	B	14	14	8	8
18	A	22	22	12	8

ตารางที่ 15 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Open comedones ก่อนรักษา	Open comedones สัปดาห์ที่ 4	Opencome dones สัปดาห์ที่ 8	Open comedones สัปดาห์ที่ 12
19	B	54	28	14	22
20	B	20	18	8	6
21	A	8	12	8	8
22	A	22	28	31	8
23	B	34	14	14	16
24	A	20	16	16	6
25	B	104	20	14	22
26	B	12	20	14	14
27	A	12	4	5	10
28	B	32	22	12	14
29	A	43	18	12	8
30	B	20	18	12	10
31	A	68	42	42	42
32	A	6	3	5	4
33	B	22	14	34	16
34	B	6	8	14	14
35	B	72	48	32	16
36	A	78	18	14	6
37	A	32	32	8	8
38	A	24	10	8	10
39	A	26	24	20	6

ตารางที่ 15 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Open comedones ก่อนรักษา	Open comedones สัปดาห์ที่ 4	Opencome dones สัปดาห์ที่ 8	Open comedones สัปดาห์ที่ 12
40	B	46	43	26	3
41	B	32	22	16	20
42	B	10	8	8	8
43	A	34	32	14	16
44	A	14	8	6	2
45	A	12	8	6	5
46	B	20	14	6	4
47	A	22	14	12	8
48	B	26	22	14	18
49	A	60	60	41	54
50	B	16	6	4	3
51	A	14	8	4	4
52	B	52	12	18	8
53	A	18	16	8	2
54	B	26	8	8	8
55	A	22	26	26	26
56	A	24	14	6	4
57	B	8	7	6	5
58	B	28	12	10	10
59	B	24	8	13	13
60	A	10	3	1	1

ตารางที่ 15 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

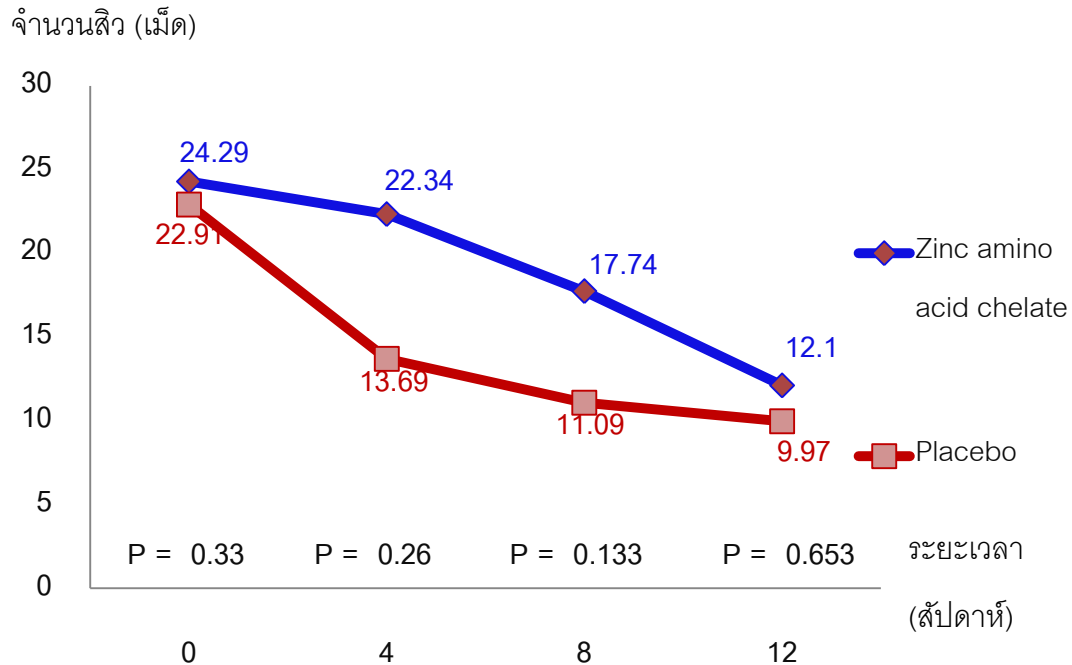
หมายเลขประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Open comedones ก่อนรักษา	Open comedones สัปดาห์ที่ 4	Open comedones สัปดาห์ที่ 8	Open comedones สัปดาห์ที่ 12
61	B	6	8	8	6
62	A	30	6	11	10
63	B	14	7	2	3
64	A	22	20	10	3
65	B	18	14	4	2
66	B	16	6	8	8
67	A	12	12	4	8
68	B	12	12	8	10
69	A	6	5	4	0
70	B	13	2	4	14

ตารางที่ 16 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่าmaximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Open comedones ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

	Open comedones ก่อนรักษา		Open comedones สัปดาห์ที่ 4		Open comedones สัปดาห์ที่ 8		Open comedones สัปดาห์ที่ 12	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mean	24.29	22.91	22.34	13.69	17.74	11.09	12.11	9.97
SD	18.31	21.16	24.09	10.16	17.28	7.33	12.61	5.59
Max	115	125	166	110	118	85	58	56
Min	6	3	3	2	1	2	0	2



แผนภูมิที่ 2 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของสิวชนิด Open comedones และระดับนัยสำคัญก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย (ANCOVA)



จากผลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิวชนิด open comedones ดังแผนภูมิ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวะระหว่างกลุ่ม zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และ placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream หลังใช้ยา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ด้วยวิธี ANCOVA พบว่าค่าเฉลี่ยของสิวชนิด open comedones ในกลุ่มที่ได้รับยา zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และกลุ่ม placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 17 แสดงจำนวนสิ่วชนิด Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Papule ก่อนรักษา	Papule สัปดาห์ที่ 4	Papule สัปดาห์ที่ 8	Papule สัปดาห์ที่ 12
1	A	29	3	14	19
2	B	12	14	2	4
3	B	7	5	4	4
4	A	8	21	8	13
5	A	10	23	49	50
6	B	16	6	6	12
7	A	7	14	9	10
8	A	26	22	12	14
9	B	27	27	27	27
10	A	17	21	21	21
11	A	12	9	9	9
12	B	17	16	7	12
13	B	15	9	9	2
14	B	12	18	22	30
15	A	30	72	24	8
16	A	10	10	10	12
17	B	11	11	4	4
18	A	10	14	7	6
19	B	22	58	12	8
20	B	17	6	6	8
21	A	17	24	20	20
22	A	10	3	1	4
23	B	25	10	3	3

ตารางที่ 17 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวนิต Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Papule ก่อนรักษา	Papule สัปดาห์ที่ 4	Papule สัปดาห์ที่ 8	Papule สัปดาห์ที่ 12
24	A	13	9	8	4
25	B	17	40	42	42
26	B	9	2	5	8
27	A	10	4	5	2
28	B	21	14	12	22
29	A	12	4	10	8
30	B	10	8	8	4
31	A	24	20	20	20
32	A	11	1	1	0
33	B	25	14	12	8
34	B	12	7	5	6
35	B	20	4	6	10
36	A	15	4	3	6
37	A	26	12	6	4
38	A	30	42	22	16
39	A	14	8	6	6
40	B	10	4	10	27
41	B	17	9	8	12
42	B	25	10	4	4
43	A	28	10	18	8
44	A	10	4	5	1
45	A	10	7	16	5
46	B	12	4	6	10

ตารางที่ 17 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวนิต Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Papule ก่อนรักษา	Papule สัปดาห์ที่ 4	Papule สัปดาห์ที่ 8	Papule สัปดาห์ที่ 12
47	A	11	4	2	2
48	B	32	24	32	27
49	A	18	6	8	6
50	B	9	3	4	2
51	A	6	2	2	3
52	B	14	12	10	12
53	A	11	12	3	2
54	B	26	18	18	18
55	A	14	28	28	28
56	A	6	21	10	2
57	B	12	16	18	24
58	B	14	16	24	32
59	B	18	22	19	19
60	A	9	1	5	2
61	B	9	8	18	5
62	A	22	8	14	12
63	B	16	7	4	1
64	A	14	8	6	3
65	B	8	2	2	2
66	B	22	6	11	11
67	A	16	16	8	6
68	B	18	14	18	14
69	A	17	11	8	6

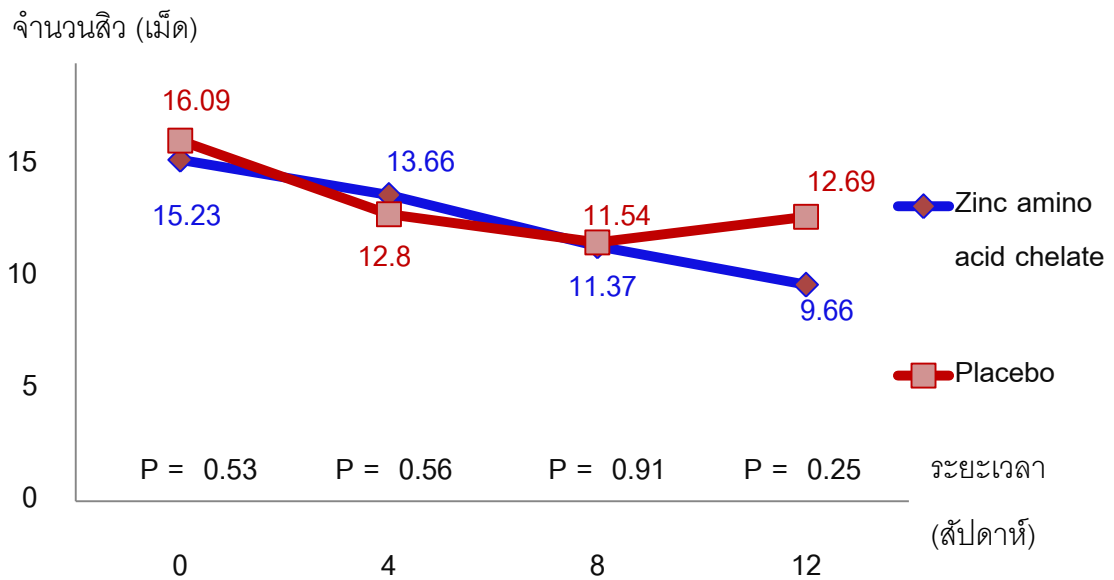
ตารางที่ 17 (ต่อ) แสดงจำนวนสิ่วชนิด Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Papule ก่อนรักษา	Papule สัปดาห์ที่ 4	Papule สัปดาห์ที่ 8	Papule สัปดาห์ที่ 12
70	B	6	4	6	10

ตารางที่ 18 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ  
จำนวนสิ่วชนิด Papule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

	Papule ก่อนรักษา		Papule สัปดาห์ที่ 4		Papule สัปดาห์ที่ 8		Papule สัปดาห์ที่ 12	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mean	15.23	16.09	13.66	12.80	11.37	11.54	9.66	12.69
SD	7.21	6.47	13.63	11.23	9.58	9.25	9.75	10.29
Max	30	32	72	58	49	42	50	42
Min	6	6	1	2	1	2	0	1

แผนภูมิที่ 3 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและระดับนัยสำคัญของสิ่วชนิด Papule ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย (ANCOVA)



จากผลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิ่วชนิด papule ดังแผนภูมิ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนสิ่วระหว่างกลุ่ม Zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และ placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream หลังใช้ยา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ด้วยวิธี ANCOVA พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และกลุ่ม placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 19 แสดงจำนวนสิ่วชนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลขประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Pustule ก่อนรักษา	Pustule สัปดาห์ที่ 4	Pustule สัปดาห์ที่ 8	Pustule สัปดาห์ที่ 12
1	A	4	4	1	1
2	B	2	0	0	0
3	B	5	3	4	1
4	A	4	1	0	2

ตารางที่ 19 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Pustule ก่อนรักษา	Pustule สัปดาห์ที่ 4	Pustule สัปดาห์ที่ 8	Pustule สัปดาห์ที่ 12
5	A	2	5	13	22
6	B	3	4	1	6
7	A	30	14	9	6
8	A	23	7	28	6
9	B	13	13	13	13
10	A	7	5	5	5
11	A	4	0	0	0
12	B	0	0	1	0
13	B	3	0	2	0
14	B	10	4	4	18
15	A	7	1	3	2
16	A	1	2	0	1
17	B	1	3	0	0
18	A	1	4	0	3
19	B	0	8	2	2
20	B	1	0	0	0
21	A	3	5	4	4
22	A	2	2	0	0
23	B	8	3	0	3
24	A	2	5	0	0
25	B	4	18	26	10
26	B	5	0	1	10

ตารางที่ 19 (ต่อ) แสดงจำนวนสิ่วชนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Pustule ก่อนรักษา	Pustule สัปดาห์ที่ 4	Pustule สัปดาห์ที่ 8	Pustule สัปดาห์ที่ 12
27	A	1	0	0	0
28	B	14	12	10	8
29	A	0	1	0	1
30	B	0	0	0	0
31	A	3	24	24	24
32	A	0	0	0	0
33	B	8	6	2	2
34	B	0	0	0	0
35	B	5	0	0	2
36	A	1	2	0	0
37	A	8	2	1	1
38	A	4	18	4	3
39	A	1	1	0	0
40	B	3	2	4	8
41	B	0	4	0	1
42	B	8	5	0	0
43	A	20	1	1	1
44	A	1	3	0	0
45	A	6	4	2	0
46	B	2	0	0	0
47	A	1	1	1	1
48	B	10	12	14	16
49	A	0	0	0	1



ตารางที่ 19 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

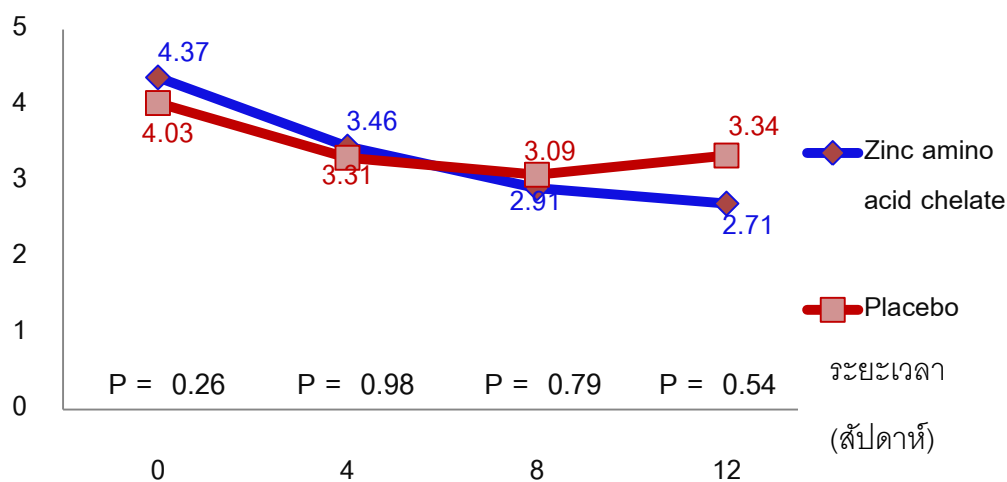
หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Pustule ก่อนรักษา	Pustule สัปดาห์ที่ 4	Pustule สัปดาห์ที่ 8	Pustule สัปดาห์ที่ 12
50	B	2	4	2	1
51	A	6	3	0	1
52	B	8	3	2	1
53	A	3	2	0	1
54	B	4	0	0	0
55	A	1	1	1	1
56	A	5	0	1	3
57	B	0	1	1	0
58	B	2	3	5	2
59	B	8	2	3	3
60	A	1	1	1	0
61	B	1	1	0	0
62	A	0	0	2	3
63	B	2	0	1	0
64	A	0	1	1	1
65	B	2	1	0	1
66	B	4	1	2	2
67	A	0	0	0	0
68	B	3	3	7	5
69	A	1	1	0	1
70	B	0	0	1	2

ตารางที่ 20 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของจำนวนสิวชนิด Pustule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

	Pustule ก่อนรักษา		Pustule สัปดาห์ที่ 4		Pustule สัปดาห์ที่ 8		Pustule สัปดาห์ที่ 12	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mean	4.37	4.03	3.46	3.31	2.91	3.09	2.71	3.34
SD	6.71	3.85	5.21	4.34	6.40	5.33	5.34	4.83
Max	30	14	24	18	28	26	24	18
Min	0	0	0	0	0	0	0	0

แผนภูมิที่ 4 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและระดับนัยสำคัญของสิวชนิด Pustule ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย (ANCOVA)

จำนวนสิว (เม็ด)



จากผลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิวชนิด pustule ดังแผนภูมิ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวะระหว่างกลุ่ม zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และ placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream หลังใช้ยา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ด้วยวิธี ANCOVA พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และกลุ่ม placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 21 แสดงจำนวนสิ่วชนิด Nodule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Nodule ก่อนรักษา	Nodule สัปดาห์ที่ 4	Nodule สัปดาห์ที่ 8	Nodule สัปดาห์ที่ 12
1	A	0	0	0	0
2	B	0	0	0	0
3	B	0	0	0	0
4	A	0	0	0	0
5	A	1	4	0	2
6	B	1	0	0	0
7	A	0	0	0	0
8	A	1	0	1	0
9	B	1	1	1	1
10	A	4	1	1	1
11	A	0	0	0	0
12	B	1	0	0	0
13	B	0	3	0	0
14	B	0	0	0	0
15	A	0	1	0	0
16	A	0	0	1	0
17	B	0	0	1	1
18	A	0	0	0	0
19	B	4	4	2	1
20	B	0	0	0	0
21	A	1	1	1	1
22	A	0	0	0	0
23	B	0	0	0	0

ตารางที่ 21 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Nodule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Nodule ก่อนรักษา	Nodule สัปดาห์ที่ 4	Nodule สัปดาห์ที่ 8	Nodule สัปดาห์ที่ 12
24	A	0	0	0	0
25	B	1	0	0	0
26	B	0	0	0	0
27	A	0	0	0	1
28	B	0	0	0	0
29	A	1	2	1	0
30	B	0	0	0	0
31	A	4	3	3	3
32	A	1	0	0	0
33	B	0	0	0	0
34	B	0	0	0	0
35	B	0	0	0	0
36	A	0	0	0	0
37	A	2	0	0	0
38	A	0	0	0	0
39	A	1	0	1	0
40	B	0	0	0	0
41	B	1	0	0	0
42	B	0	0	0	0
43	A	0	0	0	0
44	A	0	0	0	0
45	A	0	0	1	0
46	B	0	3	1	0

ตารางที่ 21 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Nodule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Nodule ก่อนรักษา	Nodule สัปดาห์ที่ 4	Nodule สัปดาห์ที่ 8	Nodule สัปดาห์ที่ 12
47	A	0	0	0	0
48	B	4	2	1	1
49	A	1	0	0	1
50	B	0	0	0	0
51	A	0	0	0	0
52	B	1	0	0	0
53	A	0	0	0	1
54	B	1	0	0	0
55	A	0	0	0	0
56	A	0	1	1	0
57	B	0	0	0	0
58	B	2	1	5	7
59	B	2	5	5	5
60	A	0	0	0	0
61	B	0	0	0	0
62	A	0	0	1	0
63	B	0	0	0	0
64	A	0	0	0	0
65	B	0	0	0	0
66	B	0	0	0	0
67	A	0	0	0	0
68	B	4	1	5	4
69	A	0	0	0	3

ตารางที่ 21 (ต่อ) แสดงจำนวนสิวชนิด Nodule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

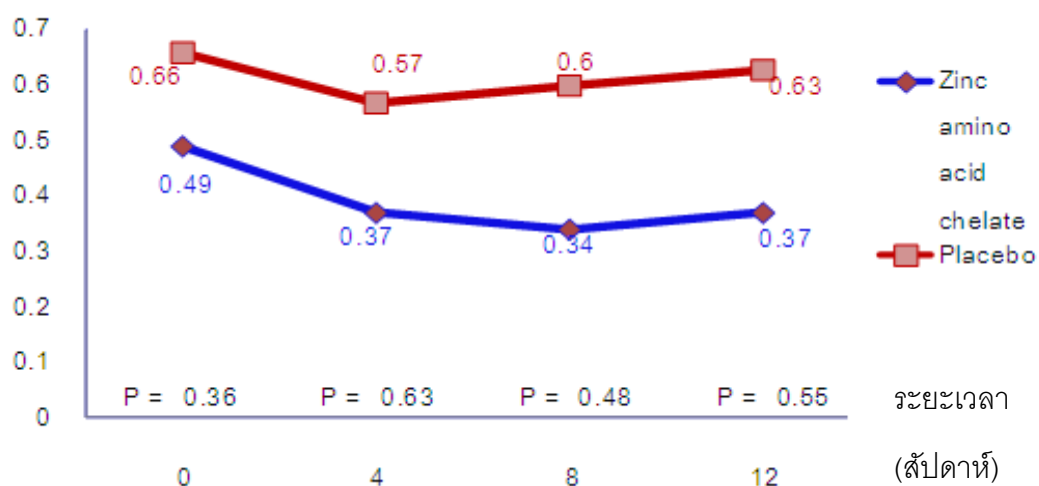
หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	Nodule ก่อนรักษา	Nodule สัปดาห์ที่ 4	Nodule สัปดาห์ที่ 8	Nodule สัปดาห์ที่ 12
70	B	0	0	0	2

ตารางที่ 22 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ  
จำนวนสิวชนิด Nodule ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

	Nodule ก่อนรักษา		Nodule สัปดาห์ที่ 4		Nodule สัปดาห์ที่ 8		Nodule สัปดาห์ที่ 12	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mean	0.49	0.66	0.37	0.57	0.34	0.60	0.37	0.63
SD	1.01	1.19	0.91	1.27	0.64	1.44	0.81	1.57
Max	4	4	4	5	3	5	3	7
Min	0	0	0	0	0	0	0	0

แผนภูมิที่ 5 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและระดับนัยสำคัญของสิวชนิด Nodule ก่อน  
การรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย (ANCOVA)

จำนวนสิว (เม็ด)



จากผลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนสิวชนิด nodule ดังแผนภูมิ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวะระหว่างกลุ่ม zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และ placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream หลังใช้ยา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ด้วยวิธี ANCOVA พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และกลุ่ม placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 23 แสดงระดับนัยสำคัญของจำนวนสิวะแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA, adjust ตามจำนวนสิวะก่อนการรักษา)

	ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ณ เวลาต่างๆเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม				
	Closed comedones	Open comedones	Papule	Pustule	Nodule
4 สัปดาห์	0.036	0.26	0.56	0.98	0.63
8 สัปดาห์	0.03	0.133	0.91	0.79	0.48
12 สัปดาห์	0.386	0.653	0.25	0.54	0.55

ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยสิวะชนิด closed comedones ในกลุ่มควบคุมต่ำกว่าในกลุ่มรักษา อย่างมีนัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี ANCOVA (adjust ค่าเฉลี่ยของสิวะก่อนการรักษา)

ตารางที่ 24 แสดงระดับนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยสิวะแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย ภายในกลุ่มรักษา (Wilcoxon signed rank test)

	ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ณ เวลาต่างๆเปรียบเทียบภายในกลุ่ม zinc amino acid chelated				
	Closed comedones	Open comedones	Papule	Pustule	Nodule
4 สัปดาห์	0.116	0.089	0.224	0.302	0.403
8 สัปดาห์	0.002	0.021	0.001	0.020	0.305
12 สัปดาห์	0.000	0.000	0.000	0.019	0.403

ในกลุ่มรักษาพบว่าที่ 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของสิวชนิด closed comedones, open comedones, papule, pustule ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยสิวก่อนการรักษา

ตารางที่ 25 แสดงระดับนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มภายในกลุ่มควบคุม (Wilcoxon signed rank test)

	ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ณ เวลาต่างๆเปรียบเทียบภายในกลุ่มควบคุม				
	Closed comedones	Open comedones	Papule	Pustule	Nodule
4 สัปดาห์	0.000	0.000	0.002	0.052	0.546
8 สัปดาห์	0.000	0.060	0.004	0.023	0.637
12 สัปดาห์	0.000	0.000	0.019	0.237	0.688

ในกลุ่มควบคุมพบว่าที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของสิวชนิด closed comedones, open comedones, papule ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยสิวก่อนการรักษา และที่สัปดาห์ที่ 8 สิวชนิด pustule ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา แต่ที่ 12 สัปดาห์ กลับไม่แตกต่างกับก่อนการรักษา



ตารางที่ 26 แสดงค่าเฉลี่ยและระดับนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยผิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA) โดยประเมินแยกในแต่ละเพศ

เพศชาย	ยา	ก่อนรักษา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		Mean	Mean	p	Mean	p	Mean	p
Closed comedones	กลุ่มรักษา	41.59	32.00	0.894	21.59	0.842	19.65	0.641
	กลุ่มควบคุม	38.56	31.61		21.89		21.28	
Open comedones	กลุ่มรักษา	23.29	19.59	<b>0.018</b>	13.71	0.088	12.76	0.399
	กลุ่มควบคุม	24.06	11.61		8.94		10.44	
Papule	กลุ่มรักษา	15.00	12.29	0.782	11.00	0.589	9.12	0.300
	กลุ่มควบคุม	16.50	12.06		13.39		13.22	
Pustule	กลุ่มรักษา	3.12	1.29	0.108	1.06	0.099	1.53	0.227
	กลุ่มควบคุม	3.83	3.56		4.06		3.00	
Nodule	กลุ่มรักษา	0.53	0.29	0.238	0.35	0.334	0.41	0.361
	กลุ่มควบคุม	0.83	0.83		0.94		1.06	
เพศหญิง								
Closed comedones	กลุ่มรักษา	40.94	37.00	0.156	32.72	0.056	20.67	0.883
	กลุ่มควบคุม	46.18	25.24		19.94		22.12	
Open comedones	กลุ่มรักษา	25.22	24.94	0.312	21.56	0.158	11.50	0.600
	กลุ่มควบคุม	27.71	15.88		13.35		9.47	
Papule	กลุ่มรักษา	15.44	14.94	0.717	11.72	0.484	10.17	0.593
	กลุ่มควบคุม	15.65	13.59		9.59		12.12	
Pustule	กลุ่มรักษา	5.56	5.50	0.242	4.67	0.331	3.83	0.936
	กลุ่มควบคุม	4.24	3.06		2.06		3.71	
Nodule	กลุ่มรักษา	0.44	0.44	0.471	0.33	0.388	0.33	0.315
	กลุ่มควบคุม	0.47	0.29		0.24		0.18	

เมื่อประเมินค่านัยสำคัญของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวชนิดต่างๆโดยใช้วิธี ANCOVA และ subgroup analysis ตามเพศพบว่า มีเพียงค่าเฉลี่ยของสิวชนิด open comedones หลังการรักษา 4 สัปดาห์มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ค่าเฉลี่ยของสิวกในกลุ่มที่ได้ zinc amino acid chelated และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 19.59 และ 11.61 ตามลำดับ ในเพศชายที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาพบว่าค่าเฉลี่ยของสิวชนิด closed comedones, papule, pustule และ nodule ในกลุ่มที่ได้ zinc amino acid chelate น้อยกว่ากลุ่มควบคุม แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ส่วนในเพศหญิงพบว่าค่าเฉลี่ยของสิวชนิด closed comedones และ papule น้อยกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 27 แสดงระดับนัยสำคัญของจำนวนสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA) โดยประเมินแยกในแต่ละกลุ่มอายุ

อายุ 18-21 ปี	ยา	ก่อน รักษา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		Mean	Mean	p	Mean	p	Mean	p
Closed comedones	กลุ่มรักษา	44.08	37.79	0.357	30.62	0.112	21.67	0.923
	กลุ่มควบคุม	43.77	30.50		21.04		21.23	
Open comedones	กลุ่มรักษา	22.54	24.79	<b>0.016</b>	19.04	<b>0.037</b>	12.42	0.441
	กลุ่มควบคุม	26.23	14.77		12.38		11.12	
Papule	กลุ่มรักษา	14.96	12.92	0.900	10.96	0.982	9.67	0.294
	กลุ่มควบคุม	16.69	13.77		11.73		13.12	
Pustule	กลุ่มรักษา	5.00	2.33	0.165	2.58	0.510	0.29	0.246
	กลุ่มควบคุม	4.27	3.42		3.23		3.65	
Nodule	กลุ่มรักษา	0.25	0.29	0.950	0.17	0.970	0.21	0.978
	กลุ่มควบคุม	0.73	0.58		0.50		0.50	

ตารางที่ 27 (ต่อ) แสดงระดับนัยสำคัญของจำนวนสิวแต่ละชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตามเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย (ANCOVA) โดยประเมินแยกในแต่ละกลุ่มอายุ

อายุ 22-25 ปี	ยา	ก่อนรักษา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		Mean	Mean	p	Mean	p	Mean	p
Closed comedones	กลุ่มรักษา	35.09	27.55	0.251	20.09	0.992	16.91	0.069
	กลุ่มควบคุม	37.89	22.78		20.67		23.00	
Open comedones	กลุ่มรักษา	28.09	17.00	0.708	14.91	0.447	11.45	0.901
	กลุ่มควบคุม	13.33	10.56		7.33		6.67	
Papule	กลุ่มรักษา	15.82	15.27	0.301	12.27	0.954	9.64	0.367
	กลุ่มควบคุม	14.33	10.00		11.00		11.44	
Pustule	กลุ่มรักษา	3.00	5.91	0.249	3.64	0.607	3.64	0.557
	กลุ่มควบคุม	3.33	3.00		2.67		2.44	
Nodule	กลุ่มรักษา	1.00	0.55	0.541	0.73	0.306	0.73	0.371
	กลุ่มควบคุม	0.44	0.56		0.89		1.00	

เมื่อประเมินค่านัยสำคัญของความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของจำนวนสิวนิตต่างๆโดยใช้วิธี ANCOVA และ subgroup analysis ตามกลุ่มอายุพบว่า มีเพียงค่าเฉลี่ยของสิวนิต open comedones หลังการรักษา 4 และ 8 สัปดาห์ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ค่าเฉลี่ยของสิวหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4 ในกลุ่มที่ได้ zinc amino acid chelated และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 24.79 และ 14.77 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่มที่ได้ zinc amino acid chelated และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 19.04 และ 12.38 ตามลำดับ ในกลุ่มอายุ 18-21 ปี จำนวนสิวเฉลี่ยหลังการรักษา 12 สัปดาห์พบว่าสิวนิต papule, pustule และ nodule ในกลุ่ม zinc amino acid chelated น้อยกว่า กลุ่มควบคุม แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ และในกลุ่มอายุ 22-25 ปี จำนวนสิวเฉลี่ยหลังการรักษา 12 สัปดาห์พบว่าสิวนิต closed comedones, papule และ nodule ในกลุ่ม zinc amino acid chelated น้อยกว่ากลุ่มควบคุมแต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

ตารางที่ 28 แสดงระดับนัยสำคัญของร้อยละของสิวที่เปลี่ยนแปลง

[(จำนวนสิวลหลังการรักษา-จำนวนสิวก่อนการรักษา)/จำนวนสิวก่อนการรักษา \*100] ในสิวลแต่ละ

ชนิด ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย

	ยา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		Mean (%)	p	Mean (%)	p	Mean (%)	p
Closed comedones	กลุ่มรักษา	-2.69	0.247	-19.12	0.165	-38.64	0.634
	กลุ่มควบคุม	-22.83		-35.44		-34.19	
Open comedones	กลุ่มรักษา	0.51	0.257	-13.09	0.589	-38.56	0.288
	กลุ่มควบคุม	-20.51		-25.11		-27.22	
Papule	กลุ่มรักษา	-5.16	0.810	-18.13	0.832	-29.93	0.131
	กลุ่มควบคุม	-21.83		-15.41		-15.41	
Pustule	กลุ่มรักษา	41.99	0.086	-19.13	0.442	8.86	0.739
	กลุ่มควบคุม	-20.78		-24.80		-28.47	
Nodule	กลุ่มรักษา	-20.00	0.805	-50.00	0.972	-50.00	0.887
	กลุ่มควบคุม	-52.08		-33.33		-29.17	

ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของสิวลเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาเมื่อประเมินด้วย T-test เมื่อค่าเฉลี่ยมีการกระจายตัวแบบปกติ และด้วย Mann-whitney U test เมื่อค่าเฉลี่ยของสิวลกระจายตัวแบบไม่ปกติ หลังการรักษาพบว่า กลุ่มที่ได้ zinc amino acid chelated สามารถลดจำนวนสิวลชนิด closed comedones, open comedones, papule ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม แต่อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

### การประเมินจำนวน *P.acnes* จาก fluorescence photography จากเครื่อง VISIA

ตารางที่ 29 แสดง *P.acnes* count ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	<i>P.acnes</i> count ก่อน รักษา	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 4	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 8	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 12
1	A	86	1080	1043	1130
2	B	153	89	333	453
3	B	341	356	446	459
4	A	1214	1957	1794	1756
5	A	445	703	751	651
6	B	557	590	603	763
7	A	1013	852	1032	833
8	A	2630	1570	2062	2157
9	B	564	564	564	564
10	A	1383	1276	1276	1276
11	A	1698	1578	1578	1578
12	B	941	661	885	696
13	B	566	447	753	485
14	B	1133	1223	2049	2135
15	A	1941	2219	2266	852
16	A	929	1080	748	992
17	B	507	707	467	467
18	A	802	703	1234	506
19	B	1222	1481	1451	512
20	B	1566	615	848	465

ตารางที่ 29 (ต่อ) แสดง *P.acnes* count ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	<i>P.acnes</i> count ก่อน รักษา	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 4	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 8	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 12
21	A	1529	1203	1122	1122
22	A	463	729	332	388
23	B	1100	1164	1482	261
24	A	1393	640	80	945
25	B	846	601	1538	1165
26	B	594	704	1855	1346
27	A	1939	1383	1820	1444
28	B	670	827	978	1120
29	A	161	519	728	381
30	B	636	1431	619	662
31	A	1805	1131	1131	1131
32	A	433	689	271	113
33	B	469	741	798	552
34	B	1743	999	1794	1015
35	B	1330	698	647	544
36	A	1165	939	1224	192
37	A	1049	1251	1069	551
38	A	555	805	405	213
39	A	423	1746	491	621
40	B	488	1018	370	207
41	B	503	325	337	366
42	B	583	568	329	329

ตารางที่ 29 (ต่อ) แสดง *P.acnes* count ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	<i>P.acnes</i> count ก่อน รักษา	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 4	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 8	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 12
43	A	1544	1931	17.62	870
44	A	1276	652	2181	917
45	A	399	419	121	349
46	B	1363	1636	597	1872
47	A	294	526	194	296
48	B	1023	1416	676	809
49	A	526	1305	588	343
50	B	1605	1139	1369	707
51	A	344	448	285	316
52	B	989	1187	162	251
53	A	1236	250	78	70
54	B	805	161	161	161
55	A	1502	1925	1925	1925
56	A	988	313	261	162
57	B	433	170	754	269
58	B	836	227	661	398
59	B	1411	377	1123	1123
60	A	594	262	171	145
61	B	309	338	247	246
62	A	175	80	240	182
63	B	1038	842	735	1125
64	A	503	532	560	511

ตารางที่ 29 (ต่อ) แสดง *P.acnes* count ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

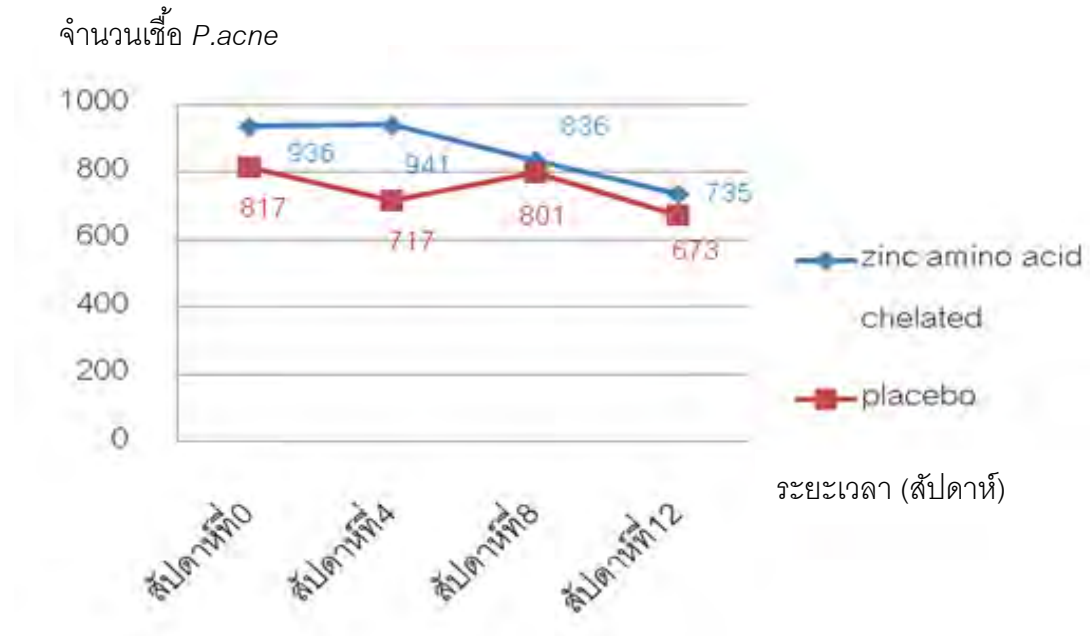
หมายเลข ประจำตัว	ยาที่ได้รับ	<i>P.acnes</i> count ก่อน รักษา	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 4	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 8	<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 12
64	A	503	532	560	511
65	B	649	267	607	53
66	B	762	713	1234	1234
67	A	102	61	41	88
68	B	727	585	410	618
69	A	229	176	157	141
70	B	127	230	146	133

ตารางที่ 30 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ *P.acnes* count ก่อนรักษา และ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

	<i>P.acnes</i> count ก่อนรักษา		<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 4		<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 8		<i>P.acnes</i> count สัปดาห์ที่ 12	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mean	936.2	816.8	940.9	717.0	836.5	800.8	718.5	673.3
SD	636.9	413.0	584.9	416.0	687.9	508.8	564.8	477.8
Max	2630	1743	2219	1636	2266	2049	2157	2135
Min	86	127	61	89	18	146	70	53



แผนภูมิที่ 6 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและระดับนัยสำคัญของ *P.acnes* count ก่อนการรักษาและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



ตารางที่ 31 แสดงระดับนัยสำคัญ *P.acnes* count เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม เปรียบเทียบกัน ระหว่าง 2 กลุ่ม

	ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบ <i>P.acnes</i> count ระหว่างกลุ่ม
ก่อนรักษา	0.805
สัปดาห์ที่ 4	0.069
สัปดาห์ที่ 8	0.685
สัปดาห์ที่ 12	0.977

จากผลการเปลี่ยนแปลงของ *P.acnes* count ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ *P.acnes* count ระหว่างสองกลุ่ม ก่อนและหลังใช้ยา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ย *P.acnes* count ของกลุ่มที่ได้รับยา zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream และกลุ่ม placebo ร่วมกับ 0.025% tretinoin cream แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (สัปดาห์ที่ 0, 8

และ 12 ทดสอบสมมติฐานด้วย Mann-Whitney U test ส่วนสัปดาห์ที่ 4 ทดสอบสมมติฐานด้วย Unpaired T-test)

ตารางที่ 32 แสดงระดับนัยสำคัญ *P.acnes count* ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เปรียบเทียบกับก่อนรักษาภายในกลุ่ม

	กลุ่มรักษา	กลุ่มควบคุม
สัปดาห์ที่ 4	0.831	0.150
สัปดาห์ที่ 8	0.225	0.713
สัปดาห์ที่ 12	0.004	0.103

*P.acne count* ในสัปดาห์ที่ 12 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา ( $p < 0.01$ ) (ในกลุ่มรักษาสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 และกลุ่มควบคุมสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ทดสอบสมมติฐานด้วย Wilcoxon signed rank test ในกลุ่มควบคุมสัปดาห์ที่ 4 ทดสอบสมมติฐานด้วย Paired T-test

### การประเมินโดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตารางที่ 33 แสดงค่า serum zinc level (ppm)\*, WBC, absolute neutrophil count, และ hematocrit ก่อนให้การรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

หมายเลข ประจำตัว	ยา	serum zinc level (0)	seru m zinc level (12)	WBC (0)	WBC (12)	Neu (0)	Neu (12)	Hct (0)	Hct (12)
1	A	0.718	0.864	8940	13800	6097.08	11578.2	39	40.4
2	B	0.891	1.117	7140	6240	2913.12	2433.6	36.3	41.2
3	B	1.25	1.023	6950	9900	3627.9	7019.1	34.9	37
4	A	0.83	0.989	7870	6750	5902.5	4070.25	42.5	43
5	A	1.02	1.056	7150	7690	4633.2	4514.03	39.9	37
6	B	0.92	0.949	7170	6810	4682.01	4031.52	40.2	39.1
7	A	1.15	1.18	7190	6050	4824.49	4047.45	38.3	35.9
8	A	1	1.034	11470	11730	7684.9	8340.03	40.5	41.2
9	B	1.21	1.21	6630	6630	3533.79	3534	43.6	43.6
10	A	1.396	1.396	4270	4270	2352.77	2353	49.1	49.1
11	A	0.947	0.947	9350	9350	6451.5	6452	40.7	40.7
12	B	0.997	1.016	8780	6900	5145.08	2622	39.5	38.1
13	B	0.873	0.971	6570	6050	3935.43	3285.15	44.3	46.4
14	B	1.032	1.239	7680	7180	4300.8	4250.56	45.3	46.3
15	A	0.93	1.156	8080	5670	5106.56	3634.47	40	39.3
16	A	1.026	1.5	6310	7070	3413.71	3874.36	45.7	44.4
17	B	1.082	1.082	7050	7050	4293.45	4293	41.9	41.9

ตารางที่ 33 (ต่อ) แสดงค่า serum zinc level (ppm)\*, WBC, absolute neutrophil count, และ hematocrit ก่อนให้การรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

หมายเลข ประจำตัว	ยา	serum zinc level (0)	serum zinc level (12)	WBC (0)	WBC (12)	Neu (0)	Neu (12)	Hct (0)	Hct (12)
18	A	1.368	0.963	8199	6050	4173.291	2946.35	35.3	37.6
19	B	1.163	0.942	7180	7040	4501.86	4576	364	38.6
20	B	1.032	0.772	6560	6840	4323.04	4917.96	36.9	37.4
21	A	0.778	0.778	7320	7320	4121.16	4121	46.6	46.6
22	A	1.63	1.003	7050	8660	3243	4546.5	39.6	41.1
23	B	1.382	1.25	5410	5020	2807.79	1777.08	399	41.9
24	A	1.234	1.742	5690	9050	2423.94	5592.9	39.5	39
25	B	1.271	0.841	7460	7130	3752.38	4014.19	51.4	47
26	B	1.059	0.634	6680	7060	3854.36	4483.1	37.1	37.8
27	A	1.258	1.174	7450	7460	5095.8	3991.1	48.8	47.8
28	B	1.196	1.061	6150	5060	3499.35	2196.04	41.5	46
29	A	1.198	0.747	7700	7920	5890.5	5583.6	45	42.6
30	B	0.757	0.817	5760	6160	2615.04	2408.56	36.8	36.3
31	A	0.988	0.988	7690	7690	4783.18	4783	39.4	39.4
32	A	0.857	1.098	7410	7320	3238.17	3242.76	38	35.8
33	B	0.939	0.978	6520	10490	3142.64	6105.18	33.4	33
34	B	0.761	0.973	5360	5860	2278	2519.8	44	43
35	B	0.842	0.872	6990	7170	4641.36	4768.05	40.3	42
36	A	0.511	0.98	7630	8210	3998.12	4671.49	42.2	37

ตารางที่ 33 (ต่อ) แสดงค่า serum zinc level (ppm)\*, WBC, absolute neutrophil count, และ hematocrit ก่อนให้การรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

หมายเลข ประจำตัว	ยา	serum zinc level (0)	serum zinc level (12)	WBC (0)	WBC (12)	Neu (0)	Neu (12)	Hct (0)	Hct (12)
37	A	1.297	1.689	5270	5630	2724.59	3591.94	41.5	44.7
38	A	1.079	1.008	7000	9770	5096	6751.07	38.8	38.8
39	A	1.039	1.114	4790	6060	3041.65	4223.82	37.4	37.7
40	B	0.693	0.802	5150	4180	3440.2	2687.74	38.1	37.9
41	B	1.148	1.001	5050	5430	1818	2524.95	41.6	40.9
42	B	0.9222	0.922	6510	6510	3671.64	3672	42.7	42.7
43	A	1.02	1.28	5290	6730	3375.02	4327.39	48.7	48.2
44	A	1.077	1.361	10110	9290	6996.12	6196.43	40.6	39.1
45	A	0.88	1.248	6470	6850	3817.3	4233.3	41.5	41.4
46	B	1.311	1.2	5470	5550	2800.64	2874.9	43.4	43.6
47	A	0.965	1.326	5170	5550	2827.99	3330	43.5	43.8
48	B	0.919	0.676	123700	9360	99825.9	7431.84	47	45.1
49	A	1.087	0.984	9090	7450	4590.45	3523.85	44.1	42.8
50	B	1.779	1.169	5540	5410	2714.6	2980.91	47.6	45.9
51	A	0.844	1.36	8450	8270	4867.2	4060.57	39.9	40.4
52	B	1.108	1.06	6130	5030	2979.18	2459.67	40.3	38.2
53	A	0.468	1.11	5450	5950	2474.3	3076.15	36.3	34.7
54	B	0.748	0.748	7580	7580	5139.24	5139	43.7	43.7
55	A	1.124	1.124	6900	6900	4968	4968	49.8	49.8

ตารางที่ 33 (ต่อ) แสดงค่า serum zinc level (ppm)\*, WBC, absolute neutrophil count, และ hematocrit ก่อนให้การรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

หมายเลข ประจำตัว	ยา	serum zinc level (0)	serum zinc level (12)	WBC (0)	WBC (12)	Neu (0)	Neu (12)	Hct (0)	Hct (12)
56	A	0.854	0.911	5950	5940	4034.1	4045.14	44.1	44.2
57	B	0.737	1.18	6460	5600	2848.86	2251.2	44.6	41.5
58	B	0.923	0.876	5620	5630	2169.32	2201.33	44	44
59	B	0.902	0.902	9160	9160	5725	5725	49.9	49.9
60	A	0.892	0.957	5870	4500	4044.43	2308.5	50.1	47.8
61	B	0.933	0.93	6980	6980	3922.76	4292.7	47.6	47.4
62	A	0.981	1.513	5080	6030	2240.28	3201.93	43.9	42.1
63	B	1.24	1.54	12010	8750	7950.62	5705	51.9	48.6
64	A	1.096	1.401	6010	5610	2608.34	2171.07	48.1	46.3
65	B	0.853	0.98	5780	5550	3468	2458.65	43.9	43.8
66	B	0.784	0.784	5070	5070	3001.44	3001	42.8	42.8
67	A	0.881	1.483	7700	8180	4997.3	5366.08	44.3	43.6
68	B	0.854	1.51	7010	7200	3834.47	4082.4	46.9	47.3
69	A	1.112	1.49	6590	7200	4006.72	4665.6	46.7	44
70	B	1.218	1.038	12370	10030	89187.7	7121.3	37	37.2

\*หมายเหตุ normal serum zinc level = 0.8-1.6

ตารางที่ 34 แสดง serum zinc level ในผู้เข้าร่วมวิจัย

Serum zinc level (ppm)	กลุ่มรักษา (35คน)	กลุ่มควบคุม (35คน)	รวม
<0.8	4	6	10
0.8-1.6	30	28	58
>1.6	1	1	2

ตารางที่ 35 แสดงค่าเฉลี่ยของสิ่วชนิดต่างๆในผู้ป่วยที่มี serum zinc level < 0.8 ppm เปรียบเทียบกับผู้ที่มี serum zinc level >0.8

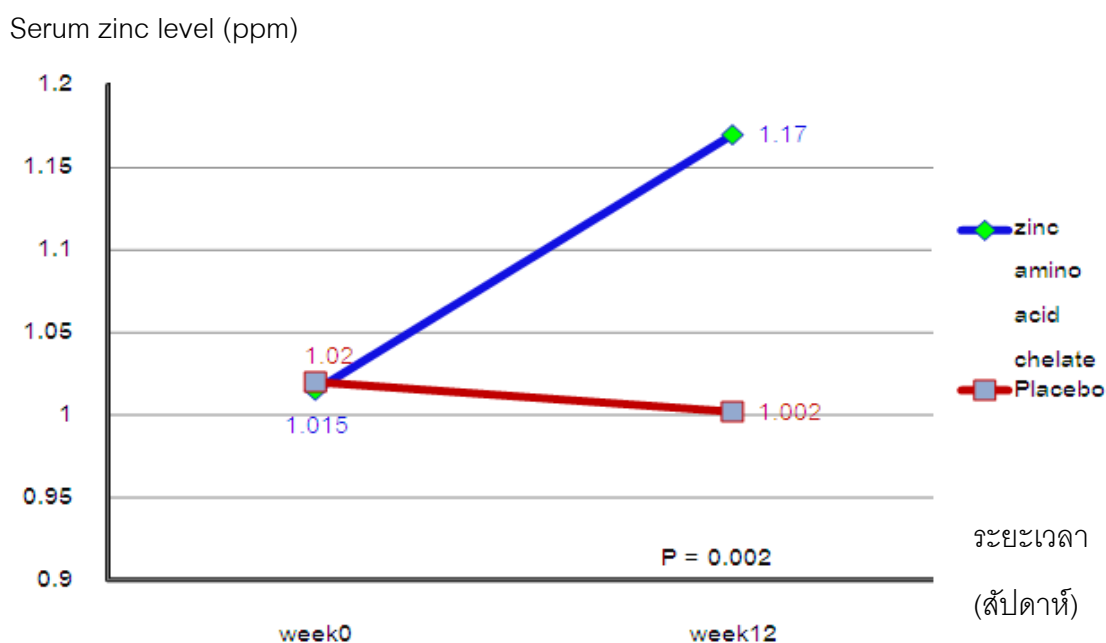
	seum zinc level < 0.8 (SD)	serum zinc level >0.8 (SD)	p
Age	19.5 (2.27)	20.55 (2.34)	0.135
Age of onset	15 (1.70)	15.88 (2.74)	0.620
Closed comedones	39.8 (26.09)	42.08 (28.80)	0.900
Open comedones	23.4 (22.63)	23.63 (19.33)	0.662
Papule	16.40 (6.95)	15.53 (6.84)	0.318
Pustule	2.2 (1.75)	4.53 (5.77)	0.325
Nodule	0.2 (0.42)	0.63 (1.16)	0.341

ค่าเฉลี่ยของสิ่วชนิดต่างๆ ในกลุ่มที่มีค่า serum zinc level < 0.8 ppm ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มี serum zinc level ปกติ

ตารางที่ 36 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum, minimum ของ serum zinc level และค่านัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบค่า serum zinc level ระหว่าง 2กลุ่มด้วยวิธี ANCOVA (adjust by serum zinc level ก่อนรักษา และ อายุ) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

	Serum zinc level ก่อนรักษา			Serum zinc level สัปดาห์ที่ 12		
	กลุ่มรักษา	กลุ่มควบคุม	p	กลุ่มรักษา	กลุ่มควบคุม	p
Mean	1.015	1.021	-	1.170	1.002	0.002
SD	0.23	0.23	-	0.25	0.20	-
Max	1.63	1.78	-	1.74	1.54	-
Min	0.47	0.69	-	0.75	0.63	-

แผนภูมิที่ 7 กราฟเส้นแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum zinc level ก่อนและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 12 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



หลังการรักษา 12 สัปดาห์ พบว่า serum zinc level ในกลุ่มที่ได้ยา zinc amino acid chelated สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ



ตารางที่ 37 แสดง correlation ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง serum zinc level และ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของสิวแต่ละชนิดเมื่อเทียบกับก่อนรักษา (Spearman's rank correlation)

ชนิดของสิว	กลุ่มรักษา		กลุ่มควบคุม	
	p	r*	p	r
Closed comedones	0.563	-0.101	0.824	-0.039
Open comedones	<b>0.037</b>	<b>-0.354</b>	0.372	0.156
Papule	<b>0.030</b>	<b>-0.367</b>	0.530	-0.110
Pustule	0.285	-0.205	0.678	-0.082
Nodule	0.305	-0.361	0.843	0.064

\*หมายเหตุ r = correlation coefficient

เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของสิวชนิด open comedones และ papule มีสหสัมพันธ์กับ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ serum zinc level ในกลุ่มที่ได้รับ zinc amino acid chelated โดย ค่า correlation coefficient เท่ากับ -0.354 และ -0.367 ตามลำดับ (Little correlation)

ตารางที่ 38 แสดง correlation ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง serum zinc level และ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ *P.acnes* count เมื่อเทียบกับก่อนรักษา (Spearman's rank correlation)

กลุ่มรักษา		กลุ่มควบคุม	
P	r	p	r
0.486	0.122	0.880	0.026

เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ *P.acnes* count และ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ serum zinc level ไม่มีสหสัมพันธ์กันทั้งในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 39 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ WBC, absolute neutrophil count และ hematocrit ก่อนรักษาและหลังรักษา 12 สัปดาห์ และค่านัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบภายในกลุ่มรักษาระหว่างก่อนรักษาและหลังรักษา 12 สัปดาห์

Zinc amino acid chelated และ 0.025% เททริโนอิน ครีม									
	WBC			Absolute neutrophil count			Hematocrit		
	0	12	p	0	12	p	0	12	p
mean	7084	7370	0.223	4289	4525	0.457	42.55	41.92	<b>0.027</b>
SD	1577	1906	-	1372	1784	-	4.1	4.0	-
Max	11470	13800	-	7684	11578	-	50	50	-
Min	4270	4270	-	2240	2171	-	35	35	-

ตารางที่ 40 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่า maximum และค่า minimum ของ WBC, absolute neutrophil count และ hematocrit ก่อนรักษาและหลังรักษา 12 สัปดาห์ และค่านัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบภายในกลุ่มควบคุม ระหว่างก่อนรักษาและหลังรักษา 12 สัปดาห์

Placebo และ 0.025% เททริโนอิน ครีม									
	WBC			Absolute neutrophil count			Hematocrit		
	0	12	p	0	12	p	0	12	p
mean	7037	6788	0.086	4063	3881	0.309	42.15	42.20	0.884
SD	1879	1554	-	1771	1537	-	4.7	4.0	-
Max	12370	10490	-	9982	7431	-	52	50	-
Min	5050	4180	-	1818	1777	-	33	33	-

เมื่อเปรียบเทียบค่า WBC, absolute neutrophil count และ serum zinc level ภายในกลุ่มพบว่า ในกลุ่มรักษาพบว่า ค่า WBC และ absolute neutrophil count ระหว่างก่อนและหลังการรักษาแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ค่า hematocrit กลับลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มควบคุมพบว่า ทั้ง WBC, absolute neutrophil count และ hematocrit ก่อนและหลังรักษาแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ (WBC และ absolute neutrophil count ทดสอบสมมติฐานด้วยวิธี Wilcoxon signed rank test, hematocrit ทดสอบสมมติฐานด้วยวิธี Paired T-test)

### การประเมินโดยแพทย์

ตารางที่ 41 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิวของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (Overall improvement score)

ID	ยา	ก่อนรักษาครั้งที่ 3				1 เดือนหลังรักษาครบ				3 เดือนหลังรักษาครบ			
		แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป
		1	2	3		1	2	3		1	2	3	
1	A	2	2	1	2	2	2	1	2	-2	2	2	2
2	B	-1	-1	0	-1	2	0	1	1	1	1	1	1
3	B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
4	A	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0
5	A	-1	-1	-2	-1	-2	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1
6	B	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	2
7	A	0	0	-1	0	0	-1	0	0	1	2	2	2
8	A	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	2	1
9	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	A	0	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1
11	A	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	B	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-1
13	B	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	2	-1
14	B	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1
15	A	-1	-1	0	-1	2	2	2	2	2	2	2	2
16	A	1	0	1	1	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1
17	B	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
18	A	1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	-1	-1	-1
19	B	-1	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-2	1	1	1	1
20	B	0	0	-1	0	-1	0	-2	-1	0	1	1	1
21	A	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
22	A	1	1	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2
23	B	0	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	-1	1	1

ตารางที่ 41 (ต่อ) แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิทธิของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (Overall improvement score)

ID	ยา	ก่อนรักษาครั้งที่ 3				1 เดือนหลังรักษาครบ				3 เดือนหลังรักษาครบ			
		แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป
		1	2	3		1	2	3		1	2	3	
24	A	0	1	0	0	0	1	-1	0	-1	-1	-1	-1
25	B	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
26	B	1	0	1	1	1	1	1	1	-1	-1	0	-1
27	A	0	0	1	0	0	0	-1	0	1	0	-1	0
28	B	1	0	-1	0	1	1	-1	1	1	0	1	1
29	A	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0
30	B	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	1	1	1	1
31	A	-2	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
32	A	-1	-1	-1	-1	1	1	0	1	1	2	1	1
33	B	0	0	-1	0	1	2	1	1	2	2	2	2
34	B	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1
35	B	1	1	0	1	0	0	1	0	-2	-1	2	-1
36	A	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0
37	A	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
38	A	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	1	1	1	1
39	A	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
40	B	0	1	-1	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
41	B	1	1	2	1	1	1	2	1	0	0	0	1
42	B	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
43	A	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1
44	A	1	1	1	1	1	0	2	1	1	0	1	1
45	A	1	1	-1	1	0	0	-1	0	1	2	0	1
46	B	0	1	-1	0	0	-1	-1	-1	2	1	2	2

ตารางที่ 41 (ต่อ) แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิทธิของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (Overall improvement score)

ID	ยา	ก่อนรักษาครั้งที่ 3				1 เดือนหลังรักษาครบ				3 เดือนหลังรักษาครบ			
		แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป
		1	2	3		1	2	3		1	2	3	
47	A	0	1	1	1	1	1	1	1	0	2	1	1
48	B	0	2	1	1	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
49	A	0	1	-1	0	1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1
50	B	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0
51	A	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0
52	B	-2	-1	-2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
53	A	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
54	B	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2
55	A	-1	1	1	1	-1	1	1	1	-1	1	1	1
56	A	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	1	0	0
57	B	1	1	1	1	1	0	-1	0	0	-1	-1	-1
58	B	-1	0	-1	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
59	B	1	1	-1	1	1	2	2	2	1	2	2	2
60	A	1	1	-1	1	1	2	0	1	2	2	2	2
61	B	0	0	1	0	0	0	-1	0	0	1	0	0
62	A	0	1	1	1	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	-2
63	B	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
64	A	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	1	0
65	B	1	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1
66	B	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0
67	A	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	0	-1	-1
68	B	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-1	2	1
69	A	0	0	1	0	1	1	2	1	0	0	1	0

ตารางที่ 41 (ต่อ) แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิวของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (Overall improvement score)

ID	ยา	ก่อนรักษาครั้งที่ 3				1 เดือนหลังรักษาครบ				3 เดือนหลังรักษาครบ			
		แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป	แพทย์			สรุป
		1	2	3		1	2	3		1	2	3	
70	B	1	1	1	1	0	0	1	0	-1	-1	0	-1

1 = ดีขึ้น 0 - 50%, 2 = ดีขึ้น 51 - 100%, 0 = ไม่เปลี่ยนแปลง, -1 = แย่ลง 0-50%,  
-2 = แย่ลง 51-100%

ตารางที่ 42 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิว ซึ่งประเมินโดยแพทย์ 3 ท่าน และระดับนัยสำคัญ (Mann-Whitney U test) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้การรักษากับกลุ่มควบคุม ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม

เวลา	กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วยที่แพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ประเมิน (คน)					ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าฐานนิยม	p value
		-2	-1	0	1	2				
สัปดาห์ที่ 4	รักษา	1	12	9	12	1	0.00	0.97	0	0.898
	ควบคุม	3	8	12	9	3	0.03	1.09	0	
สัปดาห์ที่ 8	รักษา	3	6	13	10	3	0.11	1.08	0	0.630
	ควบคุม	4	8	10	11	2	-0.03	1.12	0	
สัปดาห์ที่ 12	รักษา	2	8	9	10	6	0.29	1.18	0	0.725
	ควบคุม	3	10	5	12	5	0.17	1.25	0	

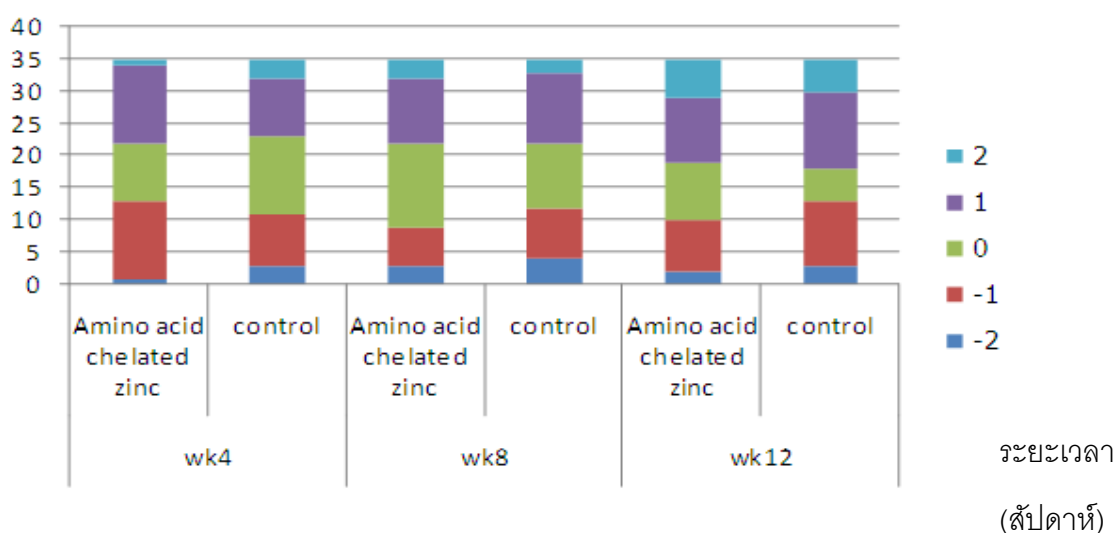
ตารางที่ 43 แสดงค่า Weighted kappa ของแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน

	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
แพทย์ 1-2	0.56	0.60	0.59
แพทย์ 1-3	0.46	0.53	0.59
แพทย์ 2-3	0.45	0.58	0.62

คะแนนการเปลี่ยนแปลงของสิวโดยรวมซึ่งประเมินจากภาพถ่าย VISIA โดยแพทย์ผิวหนังที่ไม่เกี่ยวข้องกัน 3 ท่าน ค่า weighted kappa ส่วนมากอยู่ในระดับ moderate ยกเว้นในสัปดาห์ที่ 12 ของแพทย์ท่านที่ 2 และ 3 อยู่ในระดับ good

แผนภูมิที่ 8 แผนภูมิแท่งแสดงความเปลี่ยนแปลงของสิวโดยรวม ซึ่งประเมินโดยแพทย์ 3 ท่าน (Overall improvement score)

จำนวนผู้ป่วย (คน)



ความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิว ซึ่งประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ประเมินจากภาพถ่าย VISIA ไม่มีความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล



### การประเมินโดยผู้ป่วย

ตารางที่ 44 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงของสิว และความมั่นใจบนใบหน้าที่ ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		ความ รุนแรงของ สิว	ความมั่น บนใบหน้า	ความ รุนแรงของ สิว	ความมั่น บนใบหน้า	ความ รุนแรงของ สิว	ความมั่น บนใบหน้า
1	A	1	1	1	1	1	1
2	B	0	-1	1	1	2	1
3	B	-1	0	1	0	2	0
4	A	1	1	1	1	0	1
5	A	0	0	1	0	1	1
6	B	0	0	0	0	0	0
7	A	1	1	1	1	1	2
8	A	1	0	1	0	1	0
9	B	-2	-2	-2	-2	-2	-2
10	A	-2	0	-2	0	-2	0
11	A	1	0	1	0	1	0
12	B	-1	1	-1	1	1	1
13	B	-1	0	0	1	1	1
14	B	0	0	0	0	0	1
15	A	1	-1	1	2	1	2
16	A	0	0	1	1	-1	1
17	B	0	1	0	1	0	1
18	A	-1	0	1	1	0	0
19	B	1	1	1	1	2	2

ตารางที่ 44 (ต่อ) แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงของสิว และความมันบนใบหน้า ที่ ณ เวลา  
ต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลข ประจำตัว	ยา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		ความ รุนแรง ของสิว	ความมัน บน ใบหน้า	ความ รุนแรง ของสิว	ความมัน บน ใบหน้า	ความ รุนแรง ของสิว	ความมัน บน ใบหน้า
20	B	1	1	1	0	0	1
21	A	0	1	-1	0	-1	0
22	A	1	0	1	0	1	1
23	B	1	1	2	1	2	2
24	A	-1	2	-2	2	0	1
25	B	-1	0	-1	1	1	1
26	B	1	0	1	1	1	1
27	A	1	1	1	1	2	2
28	B	1	1	1	1	1	2
29	A	1	1	1	1	1	1
30	B	1	1	1	1	1	1
31	A	1	1	1	1	1	1
32	A	2	2	2	2	2	1
33	B	1	1	1	1	1	1
34	B	0	0	1	0	1	0
35	B	0	0	1	0	0	0
36	A	1	2	1	2	-1	1
37	A	1	2	2	2	2	2
38	A	-1	-1	-1	0	0	0
39	A	1	1	1	1	1	1

ตารางที่ 44 (ต่อ) แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงของสปีชีส์ และความมั่นคงบนไบนารีที่ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลขประจำตัว	ยา	สัปดาห์ที่ 4		สัปดาห์ที่ 8		สัปดาห์ที่ 12	
		ความรุนแรงของสปีชีส์	ความมั่นคงบนไบนารี	ความรุนแรงของสปีชีส์	ความมั่นคงบนไบนารี	ความรุนแรงของสปีชีส์	ความมั่นคงบนไบนารี
40	B	0	1	1	1	-1	0
41	B	1	1	1	0	1	0
42	B	1	0	1	0	1	0
43	A	1	0	1	0	1	0
44	A	-1	-1	1	1	2	1
45	A	1	1	1	1	1	1
46	B	-1	-2	0	-2	0	-1
47	A	1	1	2	1	1	1
48	B	2	2	1	1	1	1
49	A	1	1	1	0	1	1
50	B	1	2	1	2	1	2
51	A	1	1	1	1	1	1
52	B	1	0	1	1	1	1
53	A	1	1	1	1	2	0
54	B	1	1	1	1	1	1
55	A	-1	0	-1	0	-1	0
56	A	0	0	1	0	1	0
57	B	1	1	-1	2	-1	1
58	B	2	0	2	0	-1	0
59	B	-1	-1	-1	0	-1	0

ตารางที่ 44 (ต่อ) แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงของสปีชีส์ และความมั่นคงบนไบโหน้าที่ ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

หมายเลขประจำตัว	ยา	สปีดาร์ที่ 4		สปีดาร์ที่ 8		สปีดาร์ที่ 12	
		ความรุนแรงของสปีชีส์	ความมั่นคงบนไบโหน้า	ความรุนแรงของสปีชีส์	ความมั่นคงบนไบโหน้า	ความรุนแรงของสปีชีส์	ความมั่นคงบนไบโหน้า
60	A	1	1	1	1	1	1
61	B	1	1	-1	1	1	1
62	A	1	1	1	1	1	1
63	B	2	2	2	2	2	2
64	A	1	0	1	1	2	1
65	B	2	1	2	1	1	2
66	B	1	1	1	1	1	1
67	A	0	1	1	2	1	2
68	B	0	1	0	1	0	1
69	A	1	0	1	0	1	0
70	B	1	1	1	1	-1	1

1 = ดีขึ้น 0 - 50%, 2 = ดีขึ้น 51 - 100%, 0 = ไม่เปลี่ยนแปลง, -1 = แย่ลง 0-50%,

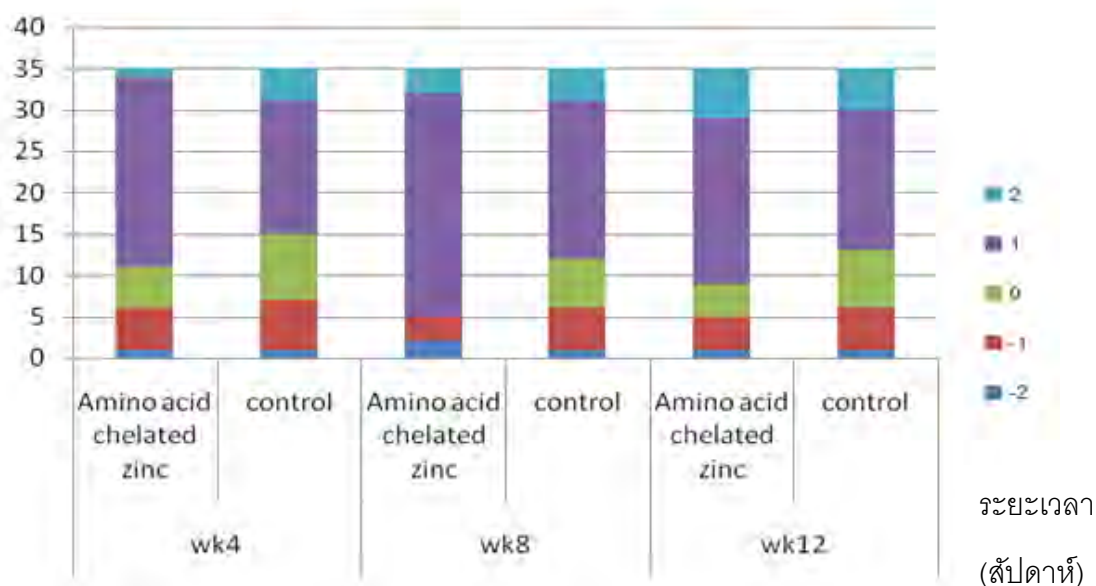
-2 = แย่ลง 51-100%

ตารางที่ 45 แสดงผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิว ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย และระดับ  
 นัยสำคัญเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้การรักษากับกลุ่มควบคุม ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม  
 (Mann-Whitney U test)

เวลา	กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วย (คน)					ค่าเฉลี่ย	ค่า เบี่ยงเบน	ค่า ฐาน	p value
		-2	-1	0	1	2				
สัปดาห์ ที่ 4	รักษา	1	5	5	23	1	0.51	0.89	1	0.745
	ควบคุม	1	6	8	16	4	0.46	1.01	1	
สัปดาห์ ที่ 8	รักษา	2	3	0	27	3	0.74	0.95	1	0.275
	ควบคุม	1	5	6	19	4	0.57	0.98	1	
สัปดาห์ ที่ 12	รักษา	1	4	4	20	6	0.74	0.98	1	0.406
	ควบคุม	1	5	7	17	5	0.57	1.00	1	

แผนภูมิที่ 9 แผนภูมิแท่งแสดงความเปลี่ยนแปลงของสิวโดยรวม ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย ณ เวลาต่างๆ  
 ที่ตรวจติดตาม

จำนวนผู้ป่วย (คน)



ความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของสิว ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่ตรวจติดตาม พบว่าไม่มีความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา

- กลุ่มที่ให้การรักษา รู้สึกว่าอาการสิวดีขึ้น 68.6% ไม่เปลี่ยนแปลง 14.3% และแย่ลง 17.1%
- กลุ่มควบคุม รู้สึกว่าอาการสิวดีขึ้น 57.1% ไม่เปลี่ยนแปลง 22.9% และแย่ลง 20%

สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา

- กลุ่มที่ให้การรักษา รู้สึกว่าอาการสิวดีขึ้น 85.7% ไม่เปลี่ยนแปลง 0% และแย่ลง 14.3%
- กลุ่มควบคุม รู้สึกว่าอาการสิวดีขึ้น 65.8% ไม่เปลี่ยนแปลง 17.1% และแย่ลง 17.1%

สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

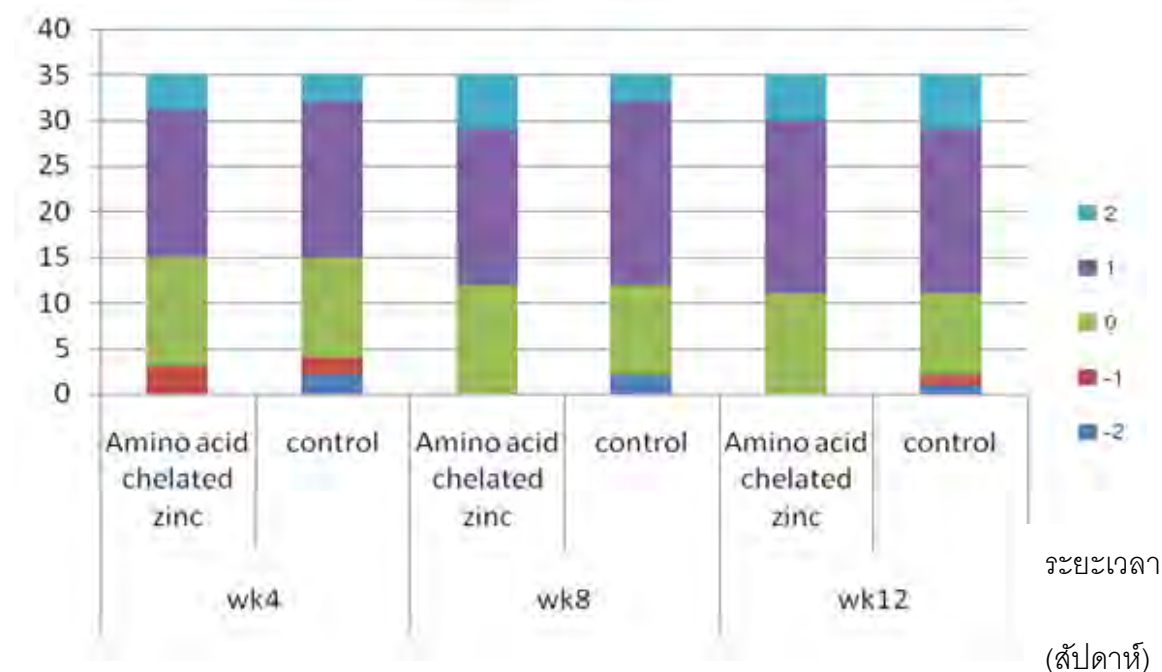
- กลุ่มที่ให้การรักษา รู้สึกว่าอาการสิวดีขึ้น 74.3% ไม่เปลี่ยนแปลง 1.4% และแย่ลง 14.3%
- กลุ่มควบคุม รู้สึกว่าอาการสิวดีขึ้น 62.9% ไม่เปลี่ยนแปลง 20% และแย่ลง 17.1%

ตารางที่ 46 แสดงผลการประเมินความมั่นใจใบหน้าซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย และระดับนัยสำคัญเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้การรักษากับกลุ่มควบคุม ณ เวลาต่างๆ ที่ตรวจติดตาม (Mann-Whitney U test)

เวลา	กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วย (คน)					ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน	ค่าฐาน	p value
		-2	-1	0	1	2				
สัปดาห์ที่ 4	รักษา	0	3	12	16	4	0.60	0.81	1	0.795
	ควบคุม	2	2	11	17	3	0.49	0.95	1	
สัปดาห์ที่ 8	รักษา	0	0	12	17	6	0.83	0.71	1	0.546
	ควบคุม	2	0	10	20	3	0.63	0.88	1	
สัปดาห์ที่ 12	รักษา	0	0	11	19	5	0.83	0.66	1	0.990
	ควบคุม	1	1	9	18	6	0.77	0.88	1	

แผนภูมิที่ 9 แผนภูมิแท่งแสดงการเปลี่ยนแปลงของความมันบนใบหน้า ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย ณ เวลาต่างๆที่ตรวจติดตาม

จำนวนผู้ป่วย (คน)



การเปลี่ยนแปลงของความมันบนใบหน้า ซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่ตรวจติดตามพบว่า ไม่มีความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ทุกครั้งที่ตรวจติดตามผล

สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา

- กลุ่มที่ได้รับการรักษา รู้สึกว่าหน้ามันลดลง 57.1% เท่าเดิม 34.3% มากขึ้น 8.6%
- กลุ่มควบคุม รู้สึกว่าหน้ามันลดลง 57.1% เท่าเดิม 31.3% มากขึ้น 11.4%

สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา

- กลุ่มที่ได้รับการรักษา รู้สึกว่าหน้ามันลดลง 65.7% เท่าเดิม 34.3% มากขึ้น 0%
- กลุ่มควบคุม รู้สึกว่าหน้ามันลดลง 65.7% เท่าเดิม 28.6% มากขึ้น 5.7%

สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

- กลุ่มที่ได้รับการรักษา รู้สึกว่าหน้ามันลดลง 68.6% เท่าเดิม 31.4% มากขึ้น 0%
- กลุ่มควบคุม รู้สึกว่าหน้ามันลดลง 68.6% เท่าเดิม 25.7% มากขึ้น 5.7%

ตารางที่ 47 แสดงผลข้างเคียงของการรักษาในแต่ละกลุ่ม

กลุ่มรักษา			กลุ่มควบคุม		
สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
มี 4 คน (11.5%) -คลื่นไส้ 3 -หิวกว่าปกติ 1 - -	มี 2 คน (5.8%) -คลื่นไส้ 1 -ปวดท้อง 1 - -	มี 1 คน (2.9%) -คลื่นไส้ 1 - - -	มี 7 คน (20%) -คลื่นไส้ 4 -ปวดท้อง 1 -ท้องเสีย 1 -หน้าแห้ง 1	มี 6 คน (17.1%) -คลื่นไส้ 4 -ท้องเสีย 1 -หน้าแห้ง 1 -	มี 2 คน (5.8%) -คลื่นไส้ 2 - - -
ไม่มี 31 คน (88.5%)	ไม่มี 33 คน (94.3%)	ไม่มี 34 คน (97.1%)	ไม่มี 28 คน (80%)	ไม่มี 29 คน (82.9%)	ไม่มี 33 คน (94.3%)



## บทที่ 7

### อภิปรายผลการวิจัย

#### 1. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตและ 0.025% เทรทีโนอินครีมในการรักษาสิวระดับปานกลาง

งานวิจัยนี้ที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ การใช้ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีมมีประสิทธิภาพในการลด acne lesion count ของสิวชนิด closed comedones, open comedones, papule, pustule และ nodule ไม่เหนือกว่าการใช้ placebo และ 0.025% เทรทีโนอินครีม (p value > 0.05, ANCOVA) แต่ในทางกลับกันในสิวชนิด closed comedone ค่าเฉลี่ยของ acne lesion count ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ placebo และ 0.025% เทรทีโนอินครีม ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.036, 0.03 ตามลำดับ, ANCOVA) ซึ่งการที่ closed comedones ลดลงน่าจะเป็นผลมาจากการใช้ 0.025% เทรทีโนอินครีม และอาจเป็นผลจากปัจจัยอื่นซึ่งมีผลกับการเกิดสิวที่ในการวิจัยนี้ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น ความเครียด หรือ ระดับของฮอร์โมนเพศ อีกทั้งการประเมินผลทางคลินิกโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน ประเมินภาพถ่ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมหลังจากได้รับการรักษา 12 สัปดาห์ (p value > 0.05, Man-Whitney U test)

เมื่อเปรียบเทียบภายในในกลุ่มพบว่าค่าเฉลี่ยของสิวชนิด closed comedones, open comedones, papule และ pustule ในกลุ่มที่ได้รับซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม ที่ 12 สัปดาห์ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุม ที่ค่าเฉลี่ยของ closed comedones, open comedones, papule ที่ 12 สัปดาห์ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่แตกต่างในสิวชนิด pustule และ nodule การที่สิวชนิด closed comedones, open comedones, papule ดีขึ้นหลังการรักษาในทั้งสองกลุ่มน่าจะเป็นผลมาจาก 0.025% เทรทีโนอินครีม

#### 2. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตในการลดจำนวน P.acnes

ในงานวิจัยนี้ มีการประเมินค่า P.acnes count จากภาพถ่าย fluorescence photography ซึ่งถ่ายด้วยเครื่อง VISIA เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าจุดของแสงในภาพถ่าย fluorescence photography นั้นมีความสอดคล้องกับ protoporphyrin IX ที่สร้างจากเชื้อ

*Propionibacterium acnes* ใน open comedones, follicles และ inflammatory lesions และมีรายงานว่าเชื้อ *P.acnes* มีบทบาทในพยาธิกำเนิดของสิวทั้งใน inflamed lesion และ microcomedones (66) พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของ *P.acnes* count ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มพบว่า *P.acnes* count ในกลุ่มที่ได้รับ zinc amino acid chelated zinc ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา แสดงว่า zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีมมีประสิทธิภาพในการลด *P.acnes* ไม่แตกต่างจาก 0.025% เทรทีโนอินครีมเพียงอย่างเดียวซึ่งผลอันนี้สอดคล้องกับการประเมินจากการนับจำนวนสิวลหลังการรักษา และการประเมินความรุนแรงจากภาพถ่าย VISIA ว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม แต่ในสัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มรักษาพบว่า *P.acnes* ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนรักษาจึงอาจเป็นไปได้ว่าทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญอาจเป็นผลมาจากยา เทรทีโนอินครีมทำให้ความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มากพอ แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อถกเถียงในเรื่องของบทบาทของ *P.acnes* ต่อการเกิดสิวเนื่องจากมีรายงานว่าเชื้อ *P.acnes* นั้นพบได้บนผิวของคนที่ไม่ได้เป็นสิวในปริมาณที่เท่ากับผู้ป่วยสิว และยังมีรายงานว่าปริมาณของเชื้อ *P.acnes* นั้นไม่ได้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการอักเสบ และในบาง lesion ที่มีการอักเสบก็ไม่พบเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้เลย (67, 68)

### 3. ผลการศึกษาการดูดซึมของอะมิโนเอซิดคีเลตซิงค์

Serum zinc level ในกลุ่มที่ได้รับ zinc amino acid chelated ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีมสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษา 12 สัปดาห์แสดงว่า zinc amino acid chelated มีการดูดซึมได้จริงและเมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์เปลี่ยนแปลงของ serum zinc level และเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยสิวลพบว่ามีความสัมพันธ์ในสิวลชนิด open comedones และ pupule ในกลุ่มรักษา โดยที่ค่า correlation coefficient เท่ากับ -0.354 และ -0.367 ตามลำดับ ซึ่งจัดเป็นเพียง little correlation แต่เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ serum zinc level ไม่มีสหสัมพันธ์กับค่า *P.acnes* count ที่เปลี่ยนแปลงในทั้งสองกลุ่ม

### 4. ความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย

เมื่อพิจารณาจากการประเมินอาการสิวลโดยรวมของผู้ป่วยหลังการรักษา 12 สัปดาห์พบว่าจำนวนผู้ป่วยให้คะแนนว่าอาการสิวลดีขึ้น 74.3% และ 62.9% ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งก็สอดคล้องกับการประเมินจากการนับจำนวนสิวลโดยแพทย์

เมื่อพิจารณาการประเมินของผู้ป่วยเรื่องความมั่นใจในใบหน้าหลังการรักษา พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอาจจะเป็นเพราะทั้งสองกลุ่มได้รับ 0.025% เทรทีโนอิน ครีมซึ่งมีผลข้างเคียงทำให้เกิดหน้าแดงอยู่แล้ว

### 5.ผลข้างเคียงจากการรักษา

ผลข้างเคียงที่พบในงานวิจัยที่พบคือ คลื่นไส้ อาเจียน และ ปวดท้อง ซึ่งอาการที่พบอยู่เพียงชั่วคราวและหายไปได้เอง ซึ่งผลข้างเคียงนี้พบในทั้งสองกลุ่ม จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าค่า WBC และ ค่า absolute neutrophil count ก่อนและหลังรักษาไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ในกลุ่มรักษาพบว่าค่า hematocrit ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับยา 12 สัปดาห์คือจาก 42.55 เป็น 41.92 แต่จากการตรวจติดตามไม่มีอาการ จากผลอันนี้อาจเป็นเพียง statistical significance แต่ไม่มี clinical significance ถึงอย่างไรก็ตามจากผลที่ได้จากงานวิจัยนี้ การให้ซิงค์เพื่อรักษาภาวะต่างๆ ควรจะมีการตรวจติดตามค่า hematocrit เป็นระยะๆ Porea และ คณะ รายงานการเกิดภาวะขาด copper ซึ่งส่งผลให้เกิด anemia, leucopenia และ neutropenia จากการได้รับ zinc gluconate 850-1000มก.ต่อวันหรือเทียบเท่า  $Zn^{2+}$  150มก.ต่อวัน ในระยะเวลาเป็นปี [51]

### เปรียบเทียบผลการวิจัยกับผลการศึกษาในอดีต

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ซิงค์ในการรักษาสิวทั้งหมด 12 เรื่อง เป็นการรายงานผลการรักษาของสิว 2 เรื่อง การใช้ซิงค์เทียบกับ placebo 8 เรื่อง การใช้ซิงค์เทียบกับ oxytetracycline 1 เรื่อง และการใช้ซิงค์เทียบกับ minocycline 1 เรื่อง โดยจาก 7 ใน 12 เรื่อง (6, 12, 15-17, 21, 25, 27)พบว่าซิงค์สามารถลดความรุนแรงของสิวได้ ส่วน 5 อีกเรื่อง (14, 18, 19, 22) พบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือไม่ดีขึ้น และในงานวิจัยที่พบว่าซิงค์สามารถลดความรุนแรงของสิวได้มักจะได้ผลในสิวลักษณะ งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ใช้ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีมในการรักษาสิวะระดับปานกลางในคนไทย ซึ่งซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตสามารถดูดซึมได้มากกว่า zinc salt โดยที่ไม่ต้องแตกตัวเป็น  $Zn^{2+}$  ก่อนทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยากับสารอื่นในทางเดินอาหาร เช่น phytate, oxalate ซึ่งจะทำให้การดูดซึมซิงค์ลดลง

### รูปแบบงานวิจัยและวิธีการประเมินผลการรักษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง มีการวัดผลด้วยการนับจำนวนสิวะแต่ละชนิด และมีการวัดจำนวน P.acnes ด้วยรูปถ่าย fluorescence ก่อนและ

หลังการรักษา และผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 70 คน โดยมีเปอร์เซ็นต์การออกจากงานวิจัยเพียง 15.71% ในขณะที่การศึกษาของ B.Dreno มีผู้เข้าร่วมวิจัยมากที่สุดคือ 66 ในการเปรียบเทียบผลของ zinc salt กับ placebo และประเมินผลเป็น acne score และติดตามผลเป็นระยะเวลาเพียง 2 เดือน (25)

#### ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้ารับการรักษา

- อายุของผู้เข้ารับการรักษา อายุจัดเป็นปัจจัยกวนหนึ่งของการศึกษาเนื่องจากมีผลต่อระดับฮอร์โมน การผลิตของ sebum และ *P.acnes* colonization (69) ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษานี้จะมีอายุตั้งแต่ 18-25 ปี อายุเฉลี่ยในกลุ่มรักษาเท่ากับ 20.54 (SD=2.30) และในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 20.26 (2.48) J.L Burton และคณะศึกษาผลของ zinc sulphate ในผู้ป่วยอายุ 18-24 แต่ไม่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (12) ส่วนการศึกษาอื่นเป็นการศึกษาในช่วงอายุที่ค่อนข้างกว้างอาจจะทำให้มีตัวแปรกวนเรื่องอายุเข้ามาเกี่ยวข้อง
- ค่าเฉลี่ยของสิวในกลุ่มที่มี serum zinc level < 0.8 ppm ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยสิ่วที่ระดับ serum zinc level ปกติ ในสิ่ว ชนิด closed comedones, open comedones, papule, pustule และ nodule แต่ในการศึกษาของ Mohamed และคณะพบว่า ผู้ป่วยสิ่ว grade III-IV (Plewig and Kligman grades I-IV) มี serum zinc level ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม และผู้ป่วยสิ่ว grade I-II อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

#### ยาที่ใช้ในการรักษา

- งานวิจัยนี้ใช้ยา zinc amonio acid chelated ซึ่งเป็น polyvalent metal ion ที่จับกับ amino acid Gandia et al ทำการศึกษา zinc bisglycinate ซึ่งเป็น zinc amino acid chelated ประกอบด้วย glycine 2 โมเลกุลจับกับ  $Zn^{2+}$  พบว่า zinc bisglycinate มี oral bioavaibility มากกว่า zinc gluconate 43.44% ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมการใช้ซิงค์รักษาสิ่ว จะใช้ zinc salt ในการรักษา
- ผลข้างเคียงที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา zinc amino acid chelated ซึ่งพบเพียง 4 ใน 35 คนในสัปดาห์ที่ 4 และ ลดลงเหลือ 1 คนสัปดาห์ที่ 12 ซึ่ง และกลับพบผลข้างเคียงนี้มากกว่าในกลุ่มควบคุม ในการศึกษาผลของ zinc sulphate ของ Virginia และคณะ มีผู้ออกจากการศึกษาถึง 23% ซึ่งสาเหตุมาจากผลข้างเคียงของยา ในงานวิจัยของ Jean Maynadier และคณะพบว่าผลข้างเคียงถึง 57% ในผู้ป่วยที่ได้รับ zinc gluconate ซึ่งผลข้างเคียงที่มีการรายงานมากที่สุดคือ คลื่นไส้และปวดท้อง

### ข้อจำกัดของการศึกษา

- จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกที่ใช้ซิงค์อะมิโนเอซิดซีเลต ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินคริมเปรียบเทียบกับ placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินคริม ซึ่งจากการให้ 0.025% เทรทีโนอินคริมในทั้งสองกลุ่มอาจทำให้ผลการรักษาแตกต่างกันไม่มาก ดังนั้น ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากการศึกษาที่ใกล้เคียง จึงอาจไม่ใช่ขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมอย่างแท้จริง กล่าวคือ การที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยน้อยเกินไป ไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างได้
- การประเมินผลการรักษา การนับจำนวนสิวโดยแพทย์อาจมีความคลาดเคลื่อน เนื่องจาก สิวไม่อักเสบอาจมีความคล้ายคลึงกับ prominent follicles โดยเฉพาะบริเวณหน้าจมูกและคาง และสิวกักเสบนั้นจะแยกค่อนข้างยากกับ folliculitis ซึ่งสามารถเจอได้ในผู้ป่วยที่โกนหนวดหรือเครา การประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านจากรูปถ่าย VISIA ซึ่งเป็นภาพ 2 มิติ คุณภาพของรูปถ่ายอาจมีผลกระทบได้จากความสามารถของกล้อง แสงและเงา อาจมีผลต่อการประเมินอาการสิวโดยรวม
- วิธีการดำเนินการวิจัย เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยารับประทาน ซึ่งผู้ป่วยมักกลับไปรับประทานเอง ซึ่งอาจมีปัญหาเรื่องของการทานยาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งอาจจะส่งผลถึงผลการรักษา และการศึกษานี้ให้ 0.025% เทรทีโนอินคริม ซึ่งเตรทีโนอินคริมสามารถรักษาสิวลักษณะ closed และ open comedones ได้ ทำให้อาการสิวของทั้งสองกลุ่มดีขึ้นทั้งคู่ และแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ นอกจากนี้งานวิจัยนี้ยังไม่สามารถควบคุมปัจจัยกระตุ้นการเกิดสิบบางอย่างได้ เช่น ความเครียด ระดับของฮอร์โมน
- ระดับซิงค์ในเลือด จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่ทราบถึงค่า serum zinc level ที่มีผลในการรักษาสิวบั้นเท่าไร ซึ่งอาจทำให้ยากต่อการประเมินว่าควรจำให้ซิงค์ขนาดเท่าไรถึงจะเหมาะสมมากที่สุด

## บทที่ 8

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตและ 0.025% เทรทีโนอิน ครีม มีประสิทธิภาพไม่เหนือไปกว่า placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีมในการรักษาผู้ป่วยสิ่วระดับปานกลางอายุ 18-25 ปี หลังการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่จากการศึกษาพบว่าระดับ serum zinc level ในผู้ป่วยที่ได้รับ ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตและ 0.025% เทรทีโนอินครีม สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากได้รับยา 12 สัปดาห์ และพบสหสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของ serum zinc level เปอร์เซ็นต์การลดลงของของค่าเฉลี่ยสิ่วชนิด open comedones และ papule อย่างมีนัยสำคัญ

#### ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้สามารถนำไปทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อดูประสิทธิภาพของยา ดังนี้

- การเลือกผู้เข้ารับการรักษาที่มี serum zinc level ต่ำ
- การศึกษาเปรียบเทียบผลของ zinc amino acid chelated กับ placebo โดยไม่ให้ยาอื่นร่วมด้วย
- ควรมีการวัดผลของยาในเรื่องการลดความมันบนใบหน้า โดยมีวิธีการวัดผลที่ถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น

## รายการอ้างอิง

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. **J Am Acad Dermatol**. 2009 May;60(5 Suppl):S1-50.
2. Margolis DJ. Antibiotics, acne, and upper respiratory tract infections. **LDI Issue Brief**. 2006 Feb;11(4):1-4.
3. Hassanzadeh P, Bahmani M, Mehrabani D. Bacterial resistance to antibiotics in acne vulgaris: an in vitro study. **Indian J Dermatol**. 2008;53(3):122-4.
4. Aminov RI, Chee-Sanford JC, Garrigues N, Mehboob A, Mackie RI. Detection of tetracycline resistance genes by PCR methods. **Methods Mol Biol**. 2004;268:3-13.
5. Michaelsson G, Vahlquist A, Juhlin L. Serum zinc and retinol-binding protein in acne. **Br J Dermatol**. 1977 Mar;96(3):283-6.
6. Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. **Acta Derm Venereol**. 1980;60(4):337-40.
7. Demetree JW, Safer LF, Artis WM. The effect of zinc on the sebum secretion rate. **Acta Derm Venereol**. 1980;60(2):166-69.
8. Bibi Nitzan Y, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. **J Dermatolog Treat**. 2006;17(4):205-10.
9. Gandia P, Bour D, Maurette JM, Donazzolo Y, Duchene P, Bejot M, et al. A bioavailability study comparing two oral formulations containing zinc (Zn bis-glycinate vs. Zn gluconate) after a single administration to twelve healthy female volunteers. **Int J Vitam Nutr Res**. 2007 Jul;77(4):243-8.
10. Lucchina LC, Kollias N, Gillies R, Phillips SB, Muccini JA, Stiller MJ, et al. Fluorescence photography in the evaluation of acne. **J Am Acad Dermatol**. 1996 Jul;35(1):58-63.
11. Horrobin DF, Karmali RA, Karmazyn M, Morgan RO, Manku MS, Ally AI. Zinc, acrodermatitis, acne, and prostaglandins. **Br Med J**. 1977 Jul 16;2(6080):190-1.
12. Burton JL, Goolamali SK. Zinc and sebum excretion. **Lancet**. 1973 Jun 23;1(7817):1448.

13. Smith JE, Brown ED, Smith JC, Jr. The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinol-binding protein in the rat. **J Lab Clin Med.** 1974 Nov;84(5):692-7.
14. Weismann K, Wadskov S, Sondergaard J. Oral zinc sulphate therapy for acne vulgaris. **Acta Derm Venereol.** 1977;57(4):357-60.
15. Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. **Arch Dermatol.** 1977 Jan;113(1):31-6.
16. Michaelsson G, Juhlin L, Ljunghall K. A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. **Br J Dermatol.** 1977 Nov;97(5):561-6.
17. Hillstrom L, Pettersson L, Hellbe L, Kjellin A, Leczinsky CG, Nordwall C. Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. **Br J Dermatol.** 1977 Dec;97(6):681-4.
18. Orris L, Shalita AR, Sibulkin D, London SJ, Gans EH. Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect. **Arch Dermatol.** 1978 Jul;114(7):1018-20.
19. Weimar VM, Puhl SC, Smith WH, tenBroeke JE. Zinc sulfate in acne vulgaris. **Arch Dermatol.** 1978 Dec;114(12):1776-8.
20. Vahlquist A, Michaelsson G, Juhlin L. Acne treatment with oral zinc and vitamin A: effects on the serum levels of zinc and retinol binding protein (RBP). **Acta Derm Venereol.** 1978;58(5):437-42.
21. Goransson K, Liden S, Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris: a clinical and methodological study. **Acta Derm Venereol.** 1978;58(5):443-8.
22. Cunliffe WJ. Unacceptable side-effects of oral zinc sulphate in the treatment of acne vulgaris. **Br J Dermatol.** 1979 Sep;101(3):363.
23. Amer M, Bahgat MR, Tosson Z, Abdel Mowla MY, Amer K. Serum zinc in acne vulgaris. **Int J Dermatol.** 1982 Oct;21(8):481-4.
24. Cochran RJ, Tucker SB, Flannigan SA. Topical zinc therapy for acne vulgaris. **Int J Dermatol.** 1985 Apr;24(3):188-90.
25. Dreno B, Amblard P, Agache P, Sirot S, Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. **Acta Derm Venereol.** 1989;69(6):541-3.
26. Meynadier J. Efficacy and safety study of two zinc gluconate regimens in the treatment of inflammatory acne. **Eur J Dermatol.** 2000 Jun;10(4):269-73.



27. Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C, et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. **Dermatology**. 2001;203(2):135-40.
28. Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ, Cutcliffe AG, Eady EA, Farooq L, et al. The effect of zinc and erythromycin on the growth of erythromycin-resistant and erythromycin-sensitive isolates of *Propionibacterium acnes*: an in-vitro study. **Br J Dermatol**. 1992 May;126(5):505-9.
29. Habbema L, Koopmans B, Menke HE, Doornweerd S, De Boulle K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. **Br J Dermatol**. 1989 Oct;121(4):497-502.
30. Schachner L, Pestana A, Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. **J Am Acad Dermatol**. 1990 Mar;22(3):489-95.
31. Feucht CL, Allen BS, Chalker DK, Smith JG, Jr. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. **J Am Acad Dermatol**. 1980 Nov;3(5):483-91.
32. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICD-9-CM. **Fam Pract**. 2004 Aug;21(4):381-6.
33. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. **J Invest Dermatol**. 2003 Jul;121(1):20-7.
34. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. **J Immunol**. 2002 Aug 1;169(3):1535-41.
35. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. **J Invest Dermatol**. 2006 Sep;126(9):2002-9.

36. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. **Exp Dermatol**. 2004;13 Suppl 4:31-5.
37. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. **Horm Metab Res**. 2007 Feb;39(2):106-9.
38. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. **J Invest Dermatol**. 2006 Nov;126(11):2430-7.
39. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. **Arch Dermatol Res**. 2008 Sep;300(8):397-413.
40. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. **J Invest Dermatol**. 2005 Oct;125(4):673-84.
41. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. **Clin Dermatol**. 2004 Sep-Oct;22(5):394-7.
42. Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, Holloway VL, Goodman SN. Management of acne. **Evid Rep Technol Assess (Summ)**. 2001 Mar(17):1-3.
43. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. **J Am Acad Dermatol**. 2003 Jul;49(1 Suppl):S1-37.
44. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. **J Trace Elem Med Biol**. 2006;20(1):3-18.
45. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. **J Am Acad Dermatol**. 2007 Jan;56(1):116-24.
46. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. **J Nutr**. 2000 May;130(5S Suppl):1360S-6S.

47. Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, Bischof AM, Caughman CR, Loria CM, et al. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1988-91. **Adv Data**. 1994 Nov 14(258):1-28.
48. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. **J Nutr**. 2000 May;130(5S Suppl):1378S-83S.
49. Payne JW. Transport and hydrolysis of peptides by microorganisms. **Ciba Found Symp**. 1977(50):305-34.
50. Salzman MB, Smith EM, Koo C. Excessive oral zinc supplementation. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2002 Oct;24(7):582-4.
51. Porea TJ, Belmont JW, Mahoney DH, Jr. Zinc-induced anemia and neutropenia in an adolescent. **J Pediatr**. 2000 May;136(5):688-90.
52. Fivenson DP. The mechanisms of action of nicotinamide and zinc in inflammatory skin disease. **Cutis**. 2006 Jan;77(1 Suppl):5-10.
53. Rebello T, Atherton DJ, Holden C. The effect of oral zinc administration on sebum free fatty acids in acne vulgaris. **Acta Derm Venereol**. 1986;66(4):305-10.
54. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Visser JN, Jacoby H, Pierard GE. A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex. **Eur J Clin Pharmacol**. 1995;49(1-2):57-60.
55. Sugimoto Y, Lopez-Solache I, Labrie F, Luu-The V. Cations inhibit specifically type I 5 alpha-reductase found in human skin. **J Invest Dermatol**. 1995 May;104(5):775-8.
56. Degitz K, Ochsendorf F. Pharmacotherapy of acne. **Expert Opin Pharmacother**. 2008 Apr;9(6):955-71.
57. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. **Eur J Dermatol**. 2007 Nov-Dec;17(6):492-6.
58. Dreno B, Foulc P, Reynaud A, Moyse D, Habert H, Richet H. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with

- inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol*. 2005 May-Jun;15(3):152-5.
59. Chvapil M, Stankova L, Zukoski Ct, Zukoski C, 3rd. Inhibition of some functions of polymorphonuclear leukocytes by in vitro zinc. *J Lab Clin Med*. 1977 Jan;89(1):135-46.
60. Sainte-Marie I, Jumbou O, Tenaud I, Dreno B. Comparative study of the in vitro inflammatory activity of three nickel salts on keratinocytes. *Acta Derm Venereol*. 1998 May;78(3):169-72.
61. Tenaud I, Sainte-Marie I, Jumbou O, Litoux P, Dreno B. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *Br J Dermatol*. 1999 Jan;140(1):26-34.
62. Tenaud I, Leroy S, Chebassier N, Dreno B. Zinc, copper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins. *Exp Dermatol*. 2000 Dec;9(6):407-16.
63. Gueniche A, Viac J, Lizard G, Charveron M, Schmitt D. Protective effect of zinc on keratinocyte activation markers induced by interferon or nickel. *Acta Derm Venereol*. 1995 Jan;75(1):19-23.
64. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology*. 2005;211(3):193-8.
65. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol*. 2005 May;124(5):931-8.
66. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):2-7.
67. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1975 Oct;65(4):382-4.
68. Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 1988 Feb;118(2):203-8.

69. Friedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF, Jr., Fried RG, Levy ML, Webster GF. Acne epidemiology and pathophysiology. **Semin Cutan Med Surg.** 2010 Jun;29(2 Suppl 1):2-4.

ภาคผนวก

## ภาคผนวก

### ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง การประเมินผลของยาเคิลเต ซิงค์ ในการรักษาสิ่วระดับปานกลาง, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง (Efficacy of Amino acid chelated zinc in moderate acne in Thailand, A randomized double-blind controlled trial)

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ	แพทย์หญิงพัชรหทัย ไกรศักดิ์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ
หน่วยโรคผิวหนัง	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2
	โทรศัพท์ (02) 256-4253 , (089) 664-8864

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของซิงค์อะมิโนเอซิดเคิลเตร่วมกับ 0.025% เททริโนอิน ครีมในผู้ป่วยสิ่วระดับปานกลาง เพื่อสามารถเป็นยาทางเลือกในการรักษาสิ่วอักเสบปานกลางร่วมกับยาทาเพื่อลดการใช้ยาฆ่าเชื้อเพื่อรักษาสิ่ว และลดอุบัติการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะ

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้วิจัยจะซักประวัติ ตรวจร่างกายท่าน รวมถึงให้ให้ท่านทำแบบสอบถามจำนวน 12 ข้อ เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการอธิบายถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา วิธีการปฏิบัติตัว รวมถึงตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนใช้ยาซิงค์อะมิโนเอซิดเคิลเตจะมีการนัดมาเป็นระยะเพื่อรับยา ประเมินผลของยา และผลข้างเคียงของที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรับประทานซิงค์อะมิโนเอซิดเคิลเตและหลังรับประทานยาแล้ว 12

สัปดาห์ นอกจากนี้จะมีการถ่ายภาพท่านที่เริ่มต้นการวิจัย และหลังจากนั้นที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังการรับประทานยาเพื่อประเมินผลการรักษา ภาพถ่ายของท่านจะได้รับการอำพรางโดยปกปิด ดวงตาทั้ง 2 ข้าง รวมถึงท่านมีสิทธิที่จะปฏิเสธการถ่ายภาพดังกล่าว

ยา ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นแร่ธาตุชนิดหนึ่ง มีอยู่ในอาหาร ซึ่งใช้รักษา โรคได้ เช่น หูด

ท่านจะได้ยารับประทานรวมถึงยา รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยไม่ต้องเสีย ค่าใช้จ่ายใดๆ

เกณฑ์การหยุดใช้ยา คือ มีผื่นที่สงสัยว่าเป็นจากแพ้ยา ตั้งครรภ์

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือ จากท่าน โดย

- ท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้วิจัยอย่างเคร่งครัด
- รับประทานยาที่ได้รับเป็นประจำทุกวันตามวิธีใช้คือ รับประทานยา ซิงค์อะมิโนเอซิด คีเลต หลัง อาหารทันที เข้า กลางวัน เย็น
- ทายา 0.025% เทรทริโนอิน ครีม ทิวหน้าก่อนนอน โดยไม่ต้องล้างออก
- มาตรวจตามนัดสม่ำเสมอ
- แจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัย รับทราบ
- ระหว่างการทำวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่ใช้ยา ครีมบำรุงผิว ครีมกันแดด หรือทำหัตถการอื่นบน ใบหน้านอกจากผู้วิจัยให้เท่านั้น



## ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ผลข้างเคียงของยาเคิลเดต ซิงค์ ที่อาจจะเกิดขึ้น ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง คัน ปากแห้ง

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการเจาะเลือด เช่น การติดเชื้อ มีเลือดออก สามารถลดภาวะแทรกซ้อนได้ด้วยเทคนิคการเลือดที่ถูกต้อง

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้วิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆเกิดขึ้น และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบหากเกิดอาการแทรกซ้อนจากการศึกษาวิจัย หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที

## ประโยชน์ที่อาจได้รับ

- การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจทำให้อาการสิวของท่านดีขึ้น แต่ไม่ได้รับรองว่าจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงจะลดลงอย่างแน่นอน และท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้

- เป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆต่อไปในอนาคต

## คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถ ถอนตัวได้ตลอดเวลาโดยการขอลถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัยเพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่านหรือในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตามระเบียบวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่นๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอโดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน หลังจากทำวิจัยเสร็จแล้วจะมีการทำลายภาพถ่ายของท่าน

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัยขอให้ติดต่อสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ตึกอานันท์มหิตล ชั้น 3 ทีเบอร์ 02-2564455 ต่อ 14,15

### หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

โครงการวิจัย เรื่อง การประเมินผลของยา Zinc Amino Acid Chelated และ 0.025% เททริโนอิน ครีม ในการรักษาสิ่วระดับปานกลาง (Efficacy of Amino acid chelated zinc and 0.025% tretinoin cream in moderate acne)

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ได้อ่านรายละเอียดเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอม เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการ วิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการ วิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะ ไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

โดยในระหว่างการวิจัยข้าพเจ้า  ยินยอม  ไม่ยินยอม ให้ถ่ายภาพของข้าพเจ้าได้

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน..... พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

**แบบบันทึกข้อมูล**

Date.....		ID.....
Inclusion criteria (all must answer yes)	Yes	No
- มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และไม่เกิน 25 ปี	[ ]	[ ]
- มีสิ่วอักเสบ papuleหรือ pustule 10-25, comedone 10-200 จุด และ/หรือ nodule น้อยกว่า 5 จุด	[ ]	[ ]
- สามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด	[ ]	[ ]
- สามารถปฏิบัติตามข้อจำกัดการวิจัยได้	[ ]	[ ]
- ลงนามยินยอมเข้าร่วมวิจัย	[ ]	[ ]
Exclusion criteria (all must answer no)		
- ผู้ป่วยมีโรคผิวหนังอื่น ๆ บริเวณใบหน้า	[ ]	[ ]
- ผู้ป่วยมีโรคตับ โรคไต หรือ โรคเลือด	[ ]	[ ]
- หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร	[ ]	[ ]
- ผู้ป่วยที่ทานยาคุมกำเนิดรูปแบบรับประทาน	[ ]	[ ]
- รับประทานยารักษาสิว (retinoid, ATB, benzoyl peroxide) รูปแบบทาใน ช่วง 14 วันก่อนหน้าหรือ รับประทานยาปฏิชีวนะในช่วง 1 เดือนก่อนหน้า หรือรับประทานกรดวิตามินเอในช่วง 3 เดือนก่อนหน้า	[ ]	[ ]
- ปฏิเสธหรือขอถอนตัวจากการศึกษา	[ ]	[ ]

### แบบประเมินโดยผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้กรอก

เลขประจำตัว.....

1. เพศ  ชาย  หญิง
2. อายุ.....
3. สัญชาติ.....เชื้อชาติ.....
4. อาชีพ.....
5. สถานภาพ  โสด  สมรส  หม้าย
6. การคุมกำเนิด  คุมกำเนิดโดย(ระบุ).....  ไม่ได้คุมกำเนิด
7. โรคประจำตัว  มี(ระบุ).....  ไม่มี
8. ยาที่รับประทานประจำ  มี(ระบุ).....  ไม่มี
9. อายุที่เริ่มเป็นสิ่ว.....
10. ประวัติการรักษา  เคยรักษาโดย  ไม่เคยรักษา
  - ยาทา (ระบุ).....
  - ยารับประทาน (ระบุ) .....
  - ฉีดยาเข้าสิ่ว
  - เลเซอร์
  - อื่นๆ (ระบุ).....
11. เครื่องสำอางค์และการรักษาที่ท่านได้รับภายใน 1 เดือน
  - เครื่องสำอางค์(ระบุ).....

ยา ใต้แก้ว

ยาทา (ระบุ).....

ยารับประทาน (ระบุ) .....

ฉีดเข้าผิวหนัง

เลเซอร์

อื่นๆ (ระบุ).....

12. ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นสิ่วรุนแรง  มี(ระบุ).....  ไม่มี

## แบบประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้กรอก

เลขประจำตัว.....

ภาพถ่ายจากกล้องVISIA

	ถ่ายภาพ	ไม่ได้ถ่ายภาพ	<i>P.acne</i> count
ก่อนทำการรักษา วันที่ .....	[ ]	[ ]	.....
สัปดาห์ที่ 4 วันที่.....	[ ]	[ ]	.....
สัปดาห์ที่ 8 วันที่.....	[ ]	[ ]	.....
สัปดาห์ที่ 12 วันที่.....	[ ]	[ ]	.....

หัวข้อการประเมิน	จำนวน non inflammatory and inflammatory lesions				
	Open comedones	Closed comedones	Papule	Pustule	Nodule
ก่อนรักษา					
สัปดาห์ที่ 4					
สัปดาห์ที่ 8					
สัปดาห์ที่ 12					







## แบบประเมินความพึงพอใจ

เลขประจำตัว.....

Follow-up visit     week 4     week 8     week 12

วิธีทำ ให้วงกลมตัวเลขที่ตรงกับความรู้สึกของคุณมากที่สุด

1. หลังจากได้รับการรักษาตามงานวิจัยนี้ คุณจัดอันดับความเปลี่ยนแปลงโดยรวมของอาการสิวของคุณอย่างไร

0 = ไม่เปลี่ยนแปลง(0% )

1 = ดีขึ้น 1-50%            2 = ดีขึ้น 51-100%

-1 = แย่ลง 1-50%            -2 = แย่ลง 51-100%

ลักษณะที่ประเมิน	←—————→
ความรุนแรงของสิว	-2          -1          0          1          2

2. หลังจากได้รับการรักษาตามงานวิจัยนี้ คุณจัดอันดับความเปลี่ยนแปลงของความมั่นใจใบหน้าของคุณอย่างไร

0 = ไม่เปลี่ยนแปลง (0%)

1 = มั่นลดลง 1-50%            2 = มั่นลดลง 51-100%

-1 = มั่นมากขึ้น 1-50%            -2 = มั่นมากขึ้น 51-100%

ลักษณะที่ประเมิน	←—————→
ความมั่นใจใบหน้า	-2          -1          0          1          2

3.

ข้อเสนอแนะ :

.....

.....

.....

.....



รูปที่ 5 (ผู้ป่วยหมายเลข 1) รูปถ่ายก่อนการรักษาด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม



รูปที่ 6 (ผู้ป่วยหมายเลข 1) รูปถ่ายหลังการรักษา 12 สัปดาห์ด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม



รูปที่ 7 (ผู้ป่วยหมายเลข 15) รูปถ่ายก่อนการรักษาด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม



รูปที่ 8 (ผู้ป่วยหมายเลข 1) รูปถ่ายหลังการรักษา 12 สัปดาห์ด้วย ซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม

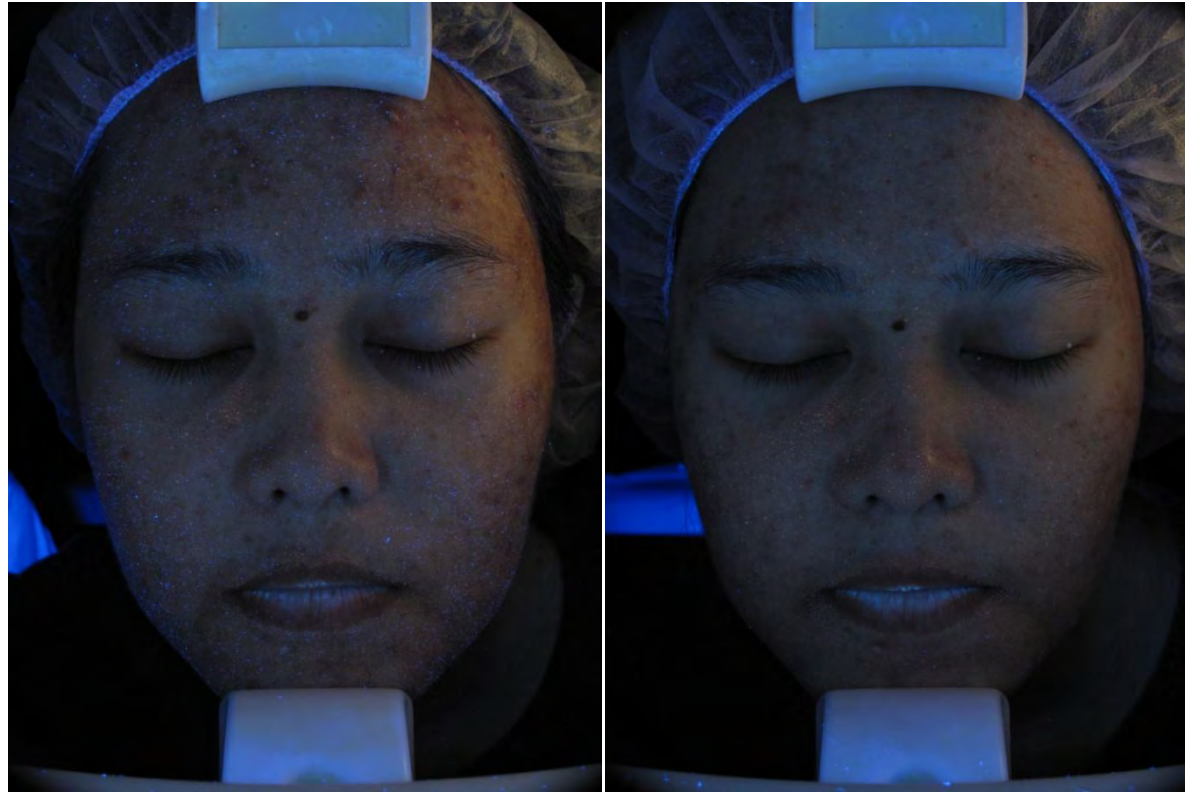




รูปที่ 9 (ผู้ป่วยหมายเลข 33) รูปถ่ายก่อนการรักษาด้วย placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม



รูปที่ 10 (ผู้ป่วยหมายเลข 33) รูปถ่ายหลังการรักษา 12 สัปดาห์ด้วย placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม



ก่อนรักษา

12 สัปดาห์หลังการรักษา

รูปที่ 11 (ผู้ป่วยหมายเลข 33) รูปถ่าย florescence ด้วยกล้อง VISIA ในผู้ป่วยที่ได้รับซิงค์อะมิโนเอซิดคีเลตร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม



ก่อนรักษา

12 สัปดาห์หลังการรักษา

รูปที่ 12 (ผู้ป่วยหมายเลข 15) รูปถ่าย florescence ด้วยกล้อง VISIA ในผู้ป่วยที่ placebo ร่วมกับ 0.025% เทรทีโนอินครีม

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว พัชรหทัย ไกรศักดิ์

วันที่เกิด: 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2526

สถานที่เกิด : กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา :  
 พ.ศ. 2552- ปัจจุบัน นิสิตปริญญาโท หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 พ.ศ. 2543- 2549 แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 1 คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประสบการณ์ :  
 พ.ศ. 2549- 2551 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

สถานภาพปัจจุบัน : นิสิตปริญญาโท หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย