

ประสิทธิผลของยา 0.1 % เอสทรีโอลชนิดครีมในการรักษาฝ้ารอยแแห่งวัยในหญิงวัยหมด
ประจำเดือน, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง



นางสาวบุญพัต กฤษภาวิฑูติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFECTIVENESS OF 0.1% ESTRIOL CREAM ON AGING
SKIN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN, A RANDOMIZED
DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROL TRIAL



Miss Boonyapat Kritsadativud

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิผลของยา 0.1 % เอสทริโอดลชนิดครีมในการรักษาวัณโรคเยื่อหุ้มสมองในหญิงวัยหมดประจำเดือน, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

โดย

นางสาว บุญยพัทธ์ กฤษฏาธิวุฒิ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นภดล นพคุณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

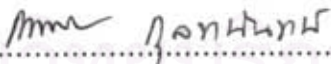
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



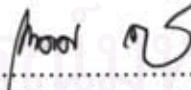
..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย)



..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นภดล นพคุณ)



..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กนกวลีย์ กุลทนนท์)



..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

บุญพัต กฤษภาวิฑูมิ : ประสิทธิภาพของยา 0.1% เอสทริโอลชนิดครีมในการรักษาผิวหนังวัยหมดประจำเดือน, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง (THE EFFECTIVENESS OF 0.1% ESTRIOL CREAM ON AGING SKIN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN, A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROL TRIAL) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. นกมล นพคุณ, 81 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย: เมื่ออายุมากขึ้นเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ระดับฮอร์โมน เอสโตรเจนจะลดลงอย่างมาก ฮอร์โมนทดแทนมีประโยชน์ในการรักษาอาการนี้ โดยเอสโตรเจนในรูปแบบยาเฉพาะที่ มีประโยชน์ ปลอดภัยกว่ารูปแบบประพทาน และเอสทริโอลเป็นรูปแบบที่ปลอดภัย เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.1% เอสทริโอลชนิดครีม ในการรักษาผิวหนังวัยบนใบหน้าในหญิงหมดประจำเดือน เมื่อทายาต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

วิธีการศึกษา: ศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 34 คน นาน 6 เดือน แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มละ 17 คน กลุ่มหนึ่งใช้เอสโตรเจนชนิดครีม อีกกลุ่มใช้ยาหลอก โดยทา 0.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง และทำการวัดความลึกของริ้วรอยด้วยเครื่องวิซิโอมิเตอร์, วัดความชุ่มชื้นด้วยคอร์นิโอมิเตอร์, วัดความยืดหยุ่นด้วยคิวโตมิเตอร์ ประเมินเปรียบเทียบกัน 2 กลุ่ม ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วย, ผลข้างเคียงจากยาโดยใช้แบบสอบถาม และระดับฮอร์โมนในกระแสเลือดก่อนและหลังรักษาพร้อมด้วย

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมการศึกษา 34 คน เข้าร่วมการวิจัยครบ อายุระหว่าง 45 ถึง 63 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากันทั้งสองกลุ่ม พบว่า 0.1% เอสทริโอลชนิดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาผิวหนังวัยบนใบหน้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.012) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ทายาต่อเนื่อง 6 เดือน ความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นของผิวหนังเพิ่มขึ้นอย่างมาก แตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value= 0.002, p value< 0.001 ตามลำดับ) ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเลือดก่อนและหลังใช้ยาอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกคน ในกลุ่มเอสทริโอล พบมีผู้ป่วย 1 คน คัดตึงเต้านม, 1 คนฝ้าบนใบหน้า เข้มมากขึ้น

สรุปผล: ในการศึกษาวิจัยระยะเวลา 6 เดือน พบว่า 0.1% เอสทริโอลชนิดครีม มีประสิทธิภาพในการรักษาผิวหนังวัย, เพิ่มความชุ่มชื้น และเพิ่มความยืดหยุ่นบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ..... *คุณชวาท อรุณภักดิ์*
 สาขาวิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Dr. M.*
 ปีการศึกษา2550..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4874763230 : MAJOR MEDICINE (DERMATOLOGY)

KEYWORD: ESTRIOL / POSTMENOPAUSAL / WRINKLE / AGING

BOONYAPAT KRITSADATIVUD : THE EFFECTIVENESS OF 0.1% ESTRIOL CREAM ON AGING SKIN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN, A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. NOPADON NOPPAKUN, MD., 81 pp.

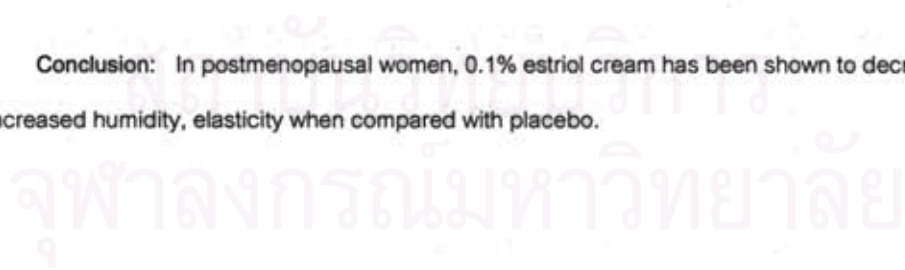
Background : Aging is associated with declining levels of estrogen. Hormonal replacement therapy is known to benefit this condition, but carries many side effects. Topical estrogen, especially in estriol form, is safer.

Objective: To determine the efficacy of 0.1% estriol cream on aging skin in postmenopausal women.

Materials and Methods: In 6 months trial, 34 postmenopausal women were divided randomly into 2 groups, 17 persons in each group, received 0.1% estriol cream or placebo cream twice per day. Efficacy was evaluated by visiometer for wrinkles, corneometer for humidity, cutometer for elasticity and patient satisfaction. Safety was assessed by clinical and serum estradiol level.

Results: All participants completed the decided treatment Age between 45 to 63 years. Mean age was equally in both groups. Treatment with 0.1% estriol cream decreased wrinkle on aging faces at 6 months (p=0.012) VS placebo. Humidity and elasticity were increased, compared with placebo (p value= 0.002, p value< 0.001). In estriol group, one participant had breast tension, one complained aggravation of preexisting melasma. After treatment, both treated group and placebo group had normal estradiol level in serum.

Conclusion: In postmenopausal women, 0.1% estriol cream has been shown to decrease wrinkles and increased humidity, elasticity when compared with placebo.



DepartmentMedicine.....	Student's signature <i>[Signature]</i>
Field of study Medicine.....	Advisor's signature <i>[Signature]</i>
Academic year2007.....	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นภดล นพคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ในการวิจัยด้วยดีมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณอาจารย์แผนกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ส่งมอบบรมความรู้ในเรื่องโรคผิวหนังแก่ผู้ทำวิจัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา และคุณวสันต์ ปัญญาแสง เจ้าหน้าที่ฝ่ายสถิติในการวิจัยคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัยและการใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแก่ผู้ทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เภสัชกร, เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการฮอร์โมนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, เจ้าหน้าที่บริษัทออร์แกนอน ประเทศไทย, เจ้าหน้าที่บริษัทสตีเฟลประเทศไทยและเจ้าหน้าที่บริษัทหน้าเซียงจำกัดทุกท่านที่ช่วยเหลือในเรื่องตัวยา ครีมกันแดด การตรวจระดับฮอร์โมนในเลือด เครื่องมือในการวัด รวมทั้งอำนวยความสะดวกแก่ผู้ทำวิจัยและผู้ป่วย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่, พยาบาลและผู้ช่วยพยาบาลแผนกโรคผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านในการเตรียมอุปกรณ์และคัดกรองผู้ป่วยที่มารับการรักษา

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งผู้ป่วยมาเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้และขอขอบคุณผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาตลอดจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้ หมายเลขที่ของทุน RA 29/50

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณ / ขอขอบคุณสมาชิกในครอบครัวทุกคนที่เป็นกำลังใจ ให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยเสมอจนสำเร็จการศึกษา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฌ
สารบัญแผนภูมิ	ฎ
สารบัญรูปภาพ	ฏ
บทที่	
1. บทนำ	1
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย	1
คำถามของการวิจัย	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
สมมุติฐาน	3
กรอบแนวความคิดในการวิจัย	4
ข้อตกลงเบื้องต้น	4
คำสำคัญ	5
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย	5
รูปแบบการวิจัย	5
วิธีที่จะดำเนินการวิจัยโดยย่อ	5
ปัญหาทางจริยธรรม	6
ข้อจำกัดทางการวิจัย	6
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	7

บทที่

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข	7
การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน	7
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	8
3. ความหมายของผิวหนัง	11
4. เอสโตรเจนกับผิวหนัง	22
5. เอสทรีออล	27
6. วิธีดำเนินการวิจัย	29
6.1 ประชากรและตัวอย่าง	29
6.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	31
6.3 การรวบรวมข้อมูล	36
6.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	36
7. รายงานผลการวิจัย	37
8. อภิปรายผลการวิจัย	56
9. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	60
รายการอ้างอิง	61
ภาคผนวก	69
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	81

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	7
ตารางที่ 2 แสดงอาการและลักษณะทางพยาธิวิทยาในผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดด	18
ตารางที่ 3 แสดงจำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของประชากร แบ่งตามกลุ่มการวิจัย.....	38
ตารางที่ 4 แสดง Baseline wrinkle ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	39
ตารางที่ 5 แสดง Baseline humidity ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	39
ตารางที่ 6 แสดง Baseline elasticity ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย	39
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูล wrinkle ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol.....	40
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูล wrinkle ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ placebo...	41
ตารางที่ 9 แสดง wrinkle เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	42
ตารางที่ 10 แสดงข้อมูล humidity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้estriol....	43
ตารางที่ 11 แสดงข้อมูล humidity ก่อน,หลังใช้ยา 3 และ6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้placebo..	44
ตารางที่ 12 แสดง humidity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย...	45
ตารางที่ 13 แสดงข้อมูล elasticity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ6 เดือน ของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol.....	46
ตารางที่ 14 แสดงข้อมูล elasticity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ6 เดือน ของประชากรกลุ่มที่ได้ placebo.....	47
ตารางที่ 15 แสดง elasticity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย...	48
ตารางที่ 16 แสดงระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol และplacebo.....	49
ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลน้ำหนักตัวก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol.....	50
ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลน้ำหนักตัวก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ placebo....	51
ตารางที่ 19 แสดงน้ำหนักตัวเปรียบเทียบที่ก่อนและหลังใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	52

ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดก่อนและหลังใช้ยาของประชากร
 กลุ่มที่ได้ estradiol.....52

ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดก่อนและหลังใช้ยาของประชากร
 กลุ่มที่ได้ placebo.....53

ตารางที่ 22 แสดงระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดเปรียบเทียบที่ก่อนและหลังใช้ยา
 ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....54



สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดง wrinkle เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย...42	
แผนภูมิที่ 2 แสดง humidity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย..45	
แผนภูมิที่ 3 แสดง elasticity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย...48	
แผนภูมิที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมนในเลือด estrogen เปรียบเทียบที่ ก่อนและหลังใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....55	



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง estrogen ในรังไข่.....	23
รูปที่ 2 แสดงการควบคุมการสร้าง estrogen จาก hypothalamus, anterior pituitary gland และรังไข่.....	24
รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ estrogen เป็น estriol.....	27
รูปที่ 4 แสดง Visioscan VC 98, Cutometer MPA 580 และ Corneometer CM 825.....	35
รูปที่ 5 รูปถ่ายประชากรในกลุ่ม 0.1% estriol cream ก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือน	77
รูปที่ 6 รูปถ่ายประชากรคนที่ใช้ยา 0.1% estriol แล้วมีผลข้างเคียงฝ้าเข้มมากขึ้น หลังใช้ยา 6 เดือน.....	80

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

เมื่ออายุมากขึ้น จะเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างตามมา ส่วนหนึ่งก็คือการลดลงของระดับฮอร์โมนหลายชนิด รวมถึง estrogen การสร้างฮอร์โมน estrogen ควบคุมโดย hypothalamic-pituitary axis จาก Hypothalamas กระตุ้นมายังต่อม anterior pituitary ให้สร้าง luteinizing Hormone (LH) และ follicle-stimulating hormone (FSH) มากกระตุ้นรังไข่ให้สร้าง androstenedione เปลี่ยนไปสู่ estradiol ในที่สุด และจะส่งผลให้มี negative feedback ไปยัง hypothalamic-pituitary axis เพื่อควบคุมระดับ estradiol serum level ให้อยู่ระหว่าง 10-20 mIU/ml

ระดับ estradiol จะลงอย่างมากเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกายเช่น ช่องคลอดแห้ง อาการคันในช่องคลอด กระดูกบางลง อาการร้อนวูบวาบ ความผิดปกติทางเดินปัสสาวะ และการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนัง ซึ่งเป็นอวัยวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์ที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย พบว่าผิวหนังจะบางลง, ผิวแห้ง, เสียความชุ่มชื้น, คัน, แผลหายช้า, เสียความยืดหยุ่น และเกิดริ้วรอยมากขึ้นตามมา [1]

ในคนอายุมากขึ้น ผิวหนังจะเกิดการเปลี่ยนแปลงจากทั้งปัจจัยภายในตัวเอง (intrinsic aging) และปัจจัยจากแสงแดด (photoaging) ซึ่งการลดลงของระดับฮอร์โมน estrogen ก็เป็นหนึ่งในปัจจัยของ intrinsic aging ที่เปลี่ยนแปลง ทำให้เกิดการแบนราบของ dermal-epidermal junction, dermal atrophy, fibroblast และหลอดเลือดลดปริมาณลง เป็นต้น [2]

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้มีการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมน estrogen กับผิวหนังอย่างชัดเจน เช่น สามารถเพิ่มความชุ่มชื้นที่ผิวหนัง, เพิ่มไขมันที่ผิวหนัง (skin surface lipid) [3,4], เพิ่มความสามารถในการกักน้ำไว้ (water holding capacity, จาก hydrophilic glycosaminoglycan ซึ่งมีมากขึ้น เมื่อได้รับฮอร์โมน estrogen) [5,6], เพิ่มความหนาของชั้น

dermis, ลดการสูญเสีย collagen ลง และเพิ่มการสร้างให้มากขึ้น, ความยืดหยุ่นของผิวหนังดีขึ้น, ริ้วรอยลดลง, บาดแผลหายเร็วขึ้น และเพิ่มความแข็งแรงในการปกป้องผิวหนัง [1,2,7]

วิธีหนึ่งในการรักษาอาการหลังจากหมดประจำเดือนเหล่านี้ คือ การให้ฮอร์โมนทดแทน (Hormonal Replacement Therapy ;HRT) ในรูปแบบรับประทาน ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลายมานานแล้ว แต่อย่างไรก็ตามพบความเสี่ยงจากการใช้ HRT เช่น การเพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก เป็นต้น หลักการรักษาคือให้ HRT ในช่วงสั้นๆ (<5ปี) เพื่อลดโอกาสดังกล่าวข้างต้น ส่วนการศึกษาที่ใช้ estrogen รูปแบบยาทาเฉพาะที่ เช่น ทาช่องคลอด, ทาหน้า ทุกการศึกษา รายงานว่าปลอดภัยและไม่มีการดูดซึมเข้าทั่วร่างกาย [8,9,10,11]

จากการศึกษาที่ผ่านมา มีการศึกษาการใช้ estrogen ในรูปครีมทาหน้า โดยให้ในรูปของ 0.01% estradiol และ 0.3% estriol ซึ่งล้วนสามารถลดริ้วรอยบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือน รวมทั้งยังเพิ่มความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นบนผิวหนังได้ [8,9] โดย estrogen ที่ใช้มี 3 รูปแบบคือ estradiol, estrone และ estriol ซึ่ง estriol เป็นรูปแบบที่ปลอดภัยที่สุด ไม่มีผลต่อ endometrium proliferation และเพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งเต้านมน้อยที่สุด [12]

ดังนั้นจึงเกิดแนวคิดของงานวิจัยนี้ในการศึกษาเพื่อลดริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าของหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยใช้ฮอร์โมนทดแทนในรูปแบบครีมทาเฉพาะที่คือ 0.1% estriol ซึ่งใช้ในรูปแบบที่ปลอดภัยที่สุด และความชุ่มชื้นลดลงจากการศึกษาก่อน เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์เฉพาะตำแหน่งที่ใบหน้าและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (primary research question)

ยา 0.1% estriol ชนิดครีมสามารถรักษาริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ยา 0.1% estriol ชนิดครีมสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นบนหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่

ยา 0.1% estriol ชนิดครีมสามารถเพิ่มความยืดหยุ่นบนหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนได้หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.1% estriol ชนิดครีมในการรักษาริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกโดยวิธีการวัดความลึกของริ้วรอยด้วยเครื่อง visiometer
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.1% estriol ชนิดครีมในการเพิ่มความชุ่มชื้น บนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกโดยวิธีการวัดความชุ่มชื้นบนผิวหนังด้วยเครื่อง cutometer
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา 0.1% estriol ชนิดครีมในการเพิ่มความยืดหยุ่นบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกโดยวิธีการวัดความยืดหยุ่นบนผิวหนังด้วยเครื่อง corneometer

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยา 0.1%estriol ชนิดครีมสามารถรักษาริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อทาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอกโดยปิดสองข้าง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เข้าร่วมการวิจัยต้องหมดประจำเดือนแล้วอย่างน้อย 1 ปีขึ้นไป
- ในระหว่างการทำวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่ใช้ยาทา, ครีมลดริ้วรอย, ฮอร์โมนชนิดกินหรือทา หรือทำหัตถการอื่นเกี่ยวกับใบหน้า นอกจากที่ผู้วิจัยให้เท่านั้น

1.7 คำสำคัญ (Key words)

Aging skin

Postmenopausal women

Estriol cream

1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

ตำแหน่งที่ใช้ในการตรวจริ้วรอยบนใบหน้าเพื่อให้ได้ตำแหน่งเดิมทุกครั้งคือใช้จุดที่ห่างจากหางตาข้างขวาในแนวราบออกมา 2 เซนติเมตร โดยแสดงสีหน้าขณะพักปกติ

1.9 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น Randomized double-blind placebo control trial

1.10 วิธีที่จะดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ตัวแปรอิสระคือ ยา 0.1 % estriol ชนิดครีม และยาหลอก

ตัวแปรตามคือ ความลึกของริ้วรอยบนใบหน้า

ตัวแปรที่ควบคุมคือ การได้รับฮอร์โมนอื่น, การใช้ยาหรือหัตถการลดริ้วรอยชนิดอื่น, แสงแดด, การสูบบุหรี่

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, รูปถ่าย, เครื่องมือที่ใช้วัดริ้วรอยใช้เครื่อง visiometer (visioscan 98), เครื่องมือที่ใช้วัดความชุ่มชื้นใช้ corneometer, เครื่องมือที่ใช้วัดความยืดหยุ่นของผิวหนังใช้ cutometer

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล

3. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยเทคนิค stratified block randomization กลุ่มหนึ่งได้รับยา 0.1% estriol (Ovestin ®) ชนิดครีม อีกกลุ่มได้รับยาหลอกซึ่งเป็น cream base ที่มีส่วนผสมเหมือนกันยกเว้นตัวยา ทาหน้าปริมาณครั้งละ 0.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน
4. ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับครีมกันแดด SPF 30 ทาหน้าตอนเช้าเหมือนกัน และได้รับสบู่ล้างหน้าชนิดเดียวกันล้างหน้าวันละ 2 ครั้ง เช้า- เย็น โดยผู้ป่วยทุกคนจะไม่สามารถใช้ครีมทาหน้าอื่นได้นอกจากจะได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย
5. วัดความลึกของริ้วรอยด้วยเครื่องมือ visiometer (visioscan VC98), วัดความชุ่มชื้นด้วยเครื่องมือ corneometer, วัดความยืดหยุ่นของผิวหนังด้วย cutometer ใช้จุดที่ห่างจากหางตาข้างขวาในแนวราบออกมา 2 เซนติเมตร โดยแสดงสีหน้าขณะพักปกติ วัดที่ ก่อน, 3 และ 6 เดือนหลังการใช้ยา
6. เจาะเลือดตรวจระดับ estradiol ในเลือดและซั่งน้ำหนักร่างตัวก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยา
7. ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยประเมินเป็นคะแนน ดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยาโดย 0= ไม่ดีขึ้นเลย ไม่พอใจ, 1=พอใจเล็กน้อย, 2=พอใจปานกลาง, 3=พอใจมาก, 4=พอใจมากที่สุด และสอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยา ถ้ามีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยาเกิดขึ้นให้พิจารณาหยุดใช้ยา

1.11 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อตัวอย่าง ผู้ป่วยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นซึ่งคาดว่าจะไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

1.12 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

การวิจัยนี้ต้องให้ยาผู้ป่วยกลับไปทาเองที่บ้าน จึงไม่สามารถทราบผู้ป่วยจะทายาถูกต้องสม่ำเสมอหรือไม่ แต่การแนะนำ พูดคุยทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด การติดตามผลเป็นระยะ และการเช็คปริมาณยาที่เหลือว่าใช้ในปริมาณตามที่กำหนดอาจช่วยแก้ปัญหาจุดนี้ได้บ้าง

1.13 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบประสิทธิภาพของยา 0.1 % estriol ชนิดครีมที่ใช้ในการรักษา ร้อยหย่างวัยในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้หรือไม่ เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่จะช่วยลดผลข้างเคียงและอัตราเสี่ยงโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูกจากยาฮอร์โมนทดแทนชนิดกินได้

1.14 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้ป่วยค่อนข้างมาก และติดตามผลการรักษาเป็นเวลานาน อาจทำให้ไม่สามารถหาผู้ป่วยได้ตามจำนวนที่ต้องการ และอาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษ การแก้ไขคือ ต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างความสัมพันธ์ แรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย ตรวจสอบติดตามและโทรศัพท์สอบถามต่อเนื่องเป็นระยะ

1.15 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน

กิจกรรม	พ.ศ. 2549				พ.ศ. 2550												พ.ศ. 2551				
	9	1	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	2	3	4	
1.ศึกษาเตรียมงาน	x	x	x	x	x																
2.รวบรวมข้อมูล						x	x	x	x	x	x	x	x	x							
3.วิเคราะห์ข้อมูล															x	x	x				
4.รายงานผลการวิจัย																		x	x	x	

บทที่ 2

บทบาทของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้อง

estrogen ประกอบด้วย C-18 steroid สร้างจากรังไข่ โดยการกระตุ้นจาก Hypothalamic-pituitary axis มีหลายรูปแบบในร่างกาย เช่น estradiol, estrone และ estriol [2]

- Schmidt และคณะ [8] ศึกษาประสิทธิภาพของยาชนิดทา 0.01% estradiol และ 0.3% estriol ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 59 คน อายุ 43-66 ปี หลังจากทายาบนใบหน้าเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า

- ริ้วรอยตื้นขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม (วัดโดย profiometry)
- ความชุ่มชื้นของผิวหนังเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่ม (วัดโดย corneometry)
- การตรวจทาง immunohistochemical จากชิ้นเนื้อพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ collagen type III หลังการรักษาในทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- การประเมินทาง clinical พบว่า ริ้วรอยและความกว้างของรูขุมขนลดลง ผิวหนัง กระชับและความชุ่มชื้นมากขึ้น (61-100%) ในทั้งสองกลุ่ม
- พบว่าผู้ป่วยมีคัดตึงเต้านม กลุ่ม estriol 12 ใน 30 คน, กลุ่ม estradiol 7 ใน 28 คน ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงและไม่พบว่ามีระดับ estradiol ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- จะเห็นว่าในการศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบกับ placebo cream ดังนั้นอาจเป็นผลจาก cream base ในยาได้

- Creidi และคณะ [9] ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ conjugated estrogen (Premarin®) cream ในหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 52-70 ปี จำนวน 54 คน ทายาบนใบหน้าทุกวันเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ร่วมกับครีมกันแดด SPF 15 ทุกเช้า เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า

- ความหนาของผิวหนัง (วัดโดย B-scan ultrasonic echography) ในกลุ่มใช้ยา Premarin เพิ่มขึ้นจาก mean (SD) ก่อนการรักษา 1.56 (± 0.20) mm เป็น 1.68 (± 0.19) หลังการรักษา ส่วนในกลุ่มยาหลอกเพิ่มขึ้นจาก mean (SD) ก่อนการรักษา

- 1.56 (± 0.20) mm เป็น 1.59 (± 0.19) หลังการรักษา ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ยา premarin สามารถลดความลึกของริ้วรอยบนใบหน้าได้ (เปรียบเทียบกับยาหลอก) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- Callens และคณะ [4] ได้ศึกษาความแตกต่างของผิวหนังในหญิงวัยหมดประจำเดือน 98 คน ที่ใช้และไม่ใช้ estradiol gel หรือ patches พบว่า
 - กลุ่มที่ใช้ยาจะมีความหนาของผิวหนังและsebumมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ยา ความหนาของผิวหนังเพิ่มขึ้น 7-18% (ขึ้นกับตำแหน่ง) ในกลุ่มใช้ยา, sebum เพิ่มขึ้น 35% ในกลุ่มใช้ยา
 - ไม่พบความแตกต่างเรื่องความชุ่มชื้นของผิวหนังในทั้ง2กลุ่ม
 - จะเห็นว่าการศึกษานี้ ตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีปัจจัยพื้นฐาน เช่น อายุ ที่แตกต่างกัน, ไม่ได้กำหนดระยะเวลาการใช้ oestradiol gel หรือ patchesที่แน่นอนว่า กลุ่มที่ศึกษาใช้ยามานานเท่าใดก่อนสำรวจ และตำแหน่งที่สำรวจแตกต่างกัน
 - Fuchs และคณะ [13] ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ 0.01% estradiol และ 15% glycolic acid ในหญิงวัยหมดประจำเดือน 65 คน โดยมีกลุ่มใช้ยาแต่ละชนิดทาใบหน้าอย่างเดียว หรือใช้ยาทั้ง 2ชนิดร่วมกัน นาน 6 เดือน หลังจากนั้นตัดชิ้นเนื้อมาตรวจพบว่า ผิวหนังชั้น epidermis หนาเพิ่มขึ้น, elastic fibers เพิ่มขึ้น หนาและยาวขึ้นในทุกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 - แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษานี้ไม่ได้ตัดคนที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนชนิดรับประทาน ออกจากการศึกษา
 - Ozyazgan และคณะ [14] ได้ศึกษาการทายา estriol บนผิวหนังในหนู เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า collagen fibril หนามากขึ้น elastic fiber และ dermal connective tissues เพิ่มจำนวนขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม
 - Pierard และคณะ [15] ได้ศึกษาเรื่องความยืดหยุ่นของผิวหนังโดยใช้เครื่อง computerized suction devices เปรียบเทียบในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้และไม่ได้ฮอร์โมนทดแทนชนิดรับประทาน (0.625mg conjugated estrogen และ 5mg medrogestone) พบว่ากลุ่มที่ได้ฮอร์โมนมีความยืดหยุ่นของผิวหนังดีกว่า

- การศึกษาของ Professor H. Tronnier [16] ในปี ค.ศ. 1998 ประเมินผิวหนังหลังทาครีม beta-hydroxy acid, ได้ใช้เครื่องมือ visiometer (visioscan VC98) ในการวัดความเรียบของผิวหนัง, ความลึกของริ้วรอย พบว่าเครื่องมือดังกล่าวใช้ได้ผลดี มีความถูกต้องแม่นยำ เช่นเดียวกับ Barel และคณะ [17] ในปี ค.ศ. 1999 และ Pognoni [18] ในปี ค.ศ. 2000 ประเมิน photoaging ที่ใช้เครื่องมือนี้ประเมินความเรียบ, ความขรุขระ และความลึกของรอยเหี่ยวย่น
- Punnonen R และคณะ ได้ศึกษาการใช้ estriol ในรูป ointment ทาเฉพาะที่บนผิวหนังหน้าท้อง ในหญิงวัยหมดประจำเดือน 14 คน เปรียบเทียบกับผู้ใช้ยาหลอก 6 คน ทายานาน 3 สัปดาห์ พบว่า elastic fibers หนาขึ้น เรียงตัวเป็นระเบียบมากขึ้นและจำนวนเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ใช้ยาเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ใช้ยาหลอกที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลย [19]
- มีรายงานศึกษาความปลอดภัยของยา estriol ชนิดรับประทานนาน 1 ปีโดย Isabel Valdivia และ Dulia Ortega ศึกษา mammographic density ในหญิงวัยหมดประจำเดือนพบว่าผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาไม่มี mammographic density เพิ่มขึ้น [20]
- Kainz C และคณะ [21] ศึกษาความปลอดภัยของการทา 0.01% estradiol และ 0.3% estriol ointment ทาบริเวณใบหน้าเป็นเวลา 3 เดือน ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 57.1 +/- 7.6 ปี จำนวน 17 คน ด้วยการตรวจ cytologic vaginal smear, serum FSH, prolactin and estradiol level ก่อนและหลังใช้ยา พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง [21]

แนวคิดของงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อลดริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าของหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยใช้ฮอร์โมนทดแทนในรูปแบบครีมทาเฉพาะที่คือ 0.1% estriol ซึ่งใช้ในรูปแบบที่ปลอดภัยที่สุดของ estrogen และความเข้มข้นลดลงจากการศึกษาก่อน เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์เฉพาะตำแหน่งที่ใบหน้าและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

บทที่ 3

ความชราของผิวหนัง (Aging of the skin)

อายุที่มากขึ้นทำให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย ลดประสิทธิภาพลงอย่างมาก รวมถึงผิวหนังด้วย ความชราเกิดในระดับเซลล์แสดงถึง การทำลายทั้งจากกระบวนการพันธุกรรม และสภาพแวดล้อม ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะแบ่งตัวในจำนวนจำกัด จากนั้นเซลล์ก็จะตายลง [22,23] เรียกว่า replicative senescence

ความชราของผิวหนังเกิดได้จาก 2 สาเหตุคือ

1. ความชราของผิวหนังจากภายในร่างกาย (Intrinsic or Chronologic aging)

เกิดในผิวหนังทุกบริเวณ และทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของผิวหนังลดลงเป็นสาเหตุแรก ความชราของผิวหนังทำให้เกิดผลอื่นตามมา พยาธิสภาพเมื่อเข้าสู่วัยชราแล้วโดยสรุปคือ

ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) มีการแบนราบลงของรอยต่อระหว่างชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า , ความหนาลดลงหรือแตกต่างจากเดิม, ขนาดของเซลล์และรูปร่างแตกต่างกัน, พบนิวเคลียสผิดปกติได้, melanocytes ลดจำนวนลง, langerhans cell ลดจำนวนลง

ชั้นหนังแท้ (Dermis) พบ atrophy หรือลดปริมาณชั้นหนังแท้, fibroblasts ลดลง, mast cells ลดลง, หลอดเลือดลดลง, ขดหลอดเลือดขนาดเล็กสั้นลง (shortened capillary loops), ประสาทผิดปกติ

Appendage พบเสื่อมหายไป, ปริมาณผมและขนหายไป, เปลี่ยนแปลงจาก villus hair เป็น terminal hair, nail plates ผิดปกติ, ต่อมต่างๆ ลดลง

ลักษณะสำคัญของผิวหนังคือ แห้ง, หยาบ, ริ้วรอย, หย่อนคล้อย, เกิดเนื้องอกผิวหนังมากขึ้น, ผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นและแผลหายจากการบาดเจ็บได้ช้า [2]

หน้าที่การทำงานของผิวหนังที่ลดลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา เช่น เกราะป้องกันผิวหนัง (barrier function), cell replacement, chemical clearance, กระบวนการซ่อมแซม DNA, ความชุ่มชื้นของชั้นหนังกำพร้า, กระบวนการภูมิคุ้มกันของร่างกาย, mechanical protection, การผลิต sebum,

ประสาทรับความรู้สึก, การผลิตเหงื่อ, การควบคุมอุณหภูมิ, การสร้างวิตามินดี, การหายของแผลจากการบาดเจ็บ [24]

กลไกเกิดความชราของผิวหนังจากภายในร่างกาย

ในทฤษฎีของความชรา [25] พบว่า การทำลายโดยรวมต่อชีวโมเลกุล รวมถึง DNA ซึ่งเป็นผลจากการสร้างอนุมูลอิสระนั้น ทำให้เซลล์มีความเปราะบางมากขึ้น เกิดเหตุการณ์แบ่งตัวและตายไปในที่สุด ผิวหนังก็เหมือนกับอวัยวะอื่นของร่างกายคือจะสัมผัสกับ reactive oxygen species (ROS) ซึ่งสร้างระหว่าง aerobic metabolism ถึงแม้ว่าผิวหนังจะมีเอนไซม์ต่อต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินอี, coenzyme Q10, ascorbate และ carotenoid แต่กระบวนการนี้มีน้อยและลดลงเมื่ออายุมากขึ้น [26]

การทำลายโดย oxidation มีผลต่อ cellular protein ทำให้เกิดการสร้าง carbonyl groups (C=O) นำไปสู่การสะสมของโปรตีนที่ถูกทำลาย และมีผลต่อการทำงานของเซลล์ [27]

กลไกอื่นที่มีความสำคัญคือ cellular senescence คือเซลล์สามารถแบ่งตัวได้ในจำนวนจำกัด, amino acid racemization คือกระบวนการแทนที่ D-amino acid ด้วย L-aminoacid ภายในโปรตีน ส่งผลต่อการทำงานของโปรตีน, มีการถูกทำลายน้อยลง สุดท้ายคือกระบวนการ nonenzymatic glycosylation ของโปรตีน ทำให้เกิดการเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล, สูญเสียการทำงานและเปลี่ยนแปลงกระบวนการถูกทำลาย

ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)

ลักษณะที่เด่นชัดที่สุดคือ การแบนราบลงของรอยต่อระหว่างชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า (dermal-epidermal junction) มีการแบนลงของ dermal papillae และ epidermal rete pegs [28] ส่งผลให้เกิดการติดต่อสื่อสาร การส่งผ่านสารอาหารระหว่างชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ลดลง

ชั้นหนังกำพร้าบางลง 10-15% โดยสัมพันธ์กับอายุระหว่างอายุ 30-80 ปี [29] ชั้นหนังกำพร้ามีความหนาได้หลากหลาย และขนาดของ keratinocyte แต่ละตัวเพิ่มขึ้น keratinocyte ที่เกิดกระบวนการ senescent ทนทานต่อการตายมากขึ้น เกิดการกลายพันธุ์ และเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้

การดูดซึมสารต่างๆในวัยชราจะขึ้นกับโครงสร้างของยานั้น สารที่ละลายน้ำ เช่น hydrocortisone, benzoic acid จะดูดซึมผ่านผิวหนังได้น้อยลงในวัยชรา แต่สารพวกที่ละลายในไขมัน เช่น testosterone, estradiol จะดูดซึมได้เท่ากันในทุกวัย [30] เมื่อเข้าสู่วัยชราจะทำให้ stratum corneum ที่มีหน้าที่เป็นเกราะป้องกันชั้นผิวหนังพื้นตัวได้ช้าด้วย เนื่องจากการทดแทน neutral lipids ในชั้น stratum corneum เป็นไปได้ช้า ทำให้มีการลดลงของปริมาณไขมันที่มาสสร้าง lamellar bodies การสร้างไขมันและการทำงานของเอนไซม์ก็จะลดลงด้วย [31]

ในวัยชราผิวหนังจะแห้งมากขึ้น โดยเฉพาะบริเวณขา, เท้า เนื่องจากเป็นบริเวณที่มี epidermal filagrin ลดลงอย่างมากสัมพันธ์กับอายุ [32] ซึ่ง filagrin นี้มีส่วนสำคัญในการจับ keratin filament กับ microfibril และยังทำให้หน้าที่เกาะป้องกันชั้นผิวหนังลดลงจากโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงไปด้วย

จำนวน enzymatic active melanocyte ต่อหน่วยพื้นผิวหนังจะลดลง 10-20% ต่อจำนวน เซลล์ที่มากที่สุด 15-40 ตัว ในช่วงอายุ 30-40 ปี เหลือเฉลี่ยประมาณ 4 ตัว ในคนอายุ 50 ปีขึ้นไป และพบ nevi ได้น้อยมากในคนอายุมากกว่า 80 ปี

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็มีการเปลี่ยนแปลงเช่นกัน langerhan cells ที่มีส่วนสำคัญในการนำเสนอแอนติเจนจะลดลง 20-50% เซลล์ที่เหลืออยู่ก็มีรูปร่างผิดปกติไป เช่น dendrites ลดลงหรือสั้นลง และลดความสามารถในการนำเสนอแอนติเจน [33] มีการสร้าง cytokine จาก keratinocyte และ lymphocyte ลดลง ไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปยังระบบท่อน้ำเหลืองได้

ระบบต่อมไร้ท่อในชั้นหนังกำพร้ามีการลดลงของการสร้างวิตามินดีสัมพันธ์กับอายุเช่นกัน [34] การขาดวิตามินดีทำให้เกิดภาวะ osteoporosis, diabetes, hypertension และ prevalent tumors ตามมาได้ [35] ระดับของ 7-dehydrocholesterol ในชั้นหนังกำพร้าต่อหน่วยพื้นผิวหนัง แสดงการลดลงเป็นกราฟเส้นตรงเฉลี่ย 75% ระหว่างช่วง early และ late adolescent [34] แสดงถึงการขาดตัวการสร้างวิตามินดีอย่างชัดเจน ในปัจจุบันการสังเกตที่พบนี้ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ ถึงการให้วิตามินดีทดแทนในผู้สูงอายุ [36]

ภาวะการทำลายโดย oxidation ส่งผลให้เกิดการคั่งของโปรตีนในเซลล์ที่ถูกทำลายไปและไขมัน นอกจากนี้อนุมูลอิสระที่ต่อต้านกระบวนการต่างๆ ก็ลดลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา [29, 37]

กระบวนการซ่อมแซม DNA ลดการทำงานลง [29] ผลจากภาวะเหล่านี้รวมกันทำให้มีการกลายพันธุ์ของเซลล์มากขึ้น หรือ เกิดแนวโน้มหยุดการแบ่งตัว หรือเกิดทั้งสองอย่างร่วมกัน

ชั้นหนังแท้ (Dermis)

ชั้นหนังแท้จะบางลง 20% เมื่อเข้าสู่วัยชรา บริเวณผิวหนังที่มีการป้องกันแสงแดดจะลดลงอย่างชัดเจนเมื่ออายุย่างเข้า 80 ปี [38] มีการสูญเสีย elastic fiber และ collagen ปกติไป [39, 40]

ปฏิกิริยาการอักเสบลดลง เนื่องจากการสร้างและส่งผ่าน cytokine และ inflammatory mediator จาก keratinocyte ลดลง การตอบสนองของเซลล์ผนังหลอดเลือดลดลง หลอดเลือดในชั้นหนังแท้อาจมีผนังหนาขึ้นโดยเฉพาะหลอดเลือดฝอย ซึ่งเป็นผลจากแรงโน้มถ่วง [41] หลอดเลือดเปราะมากขึ้นจากการขาด elastin พบว่า elastin ถูกทำลายในหลอดเลือดแดงชั้นหนังแท้ จากกลไกของจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่าการลดลงที่ชัดเจนของแขนงหลอดเลือดสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น โดยเฉพาะแขนงในแนวตั้งที่เลี้ยง dermal papillae และเพิ่มระยะห่างระหว่างชั้นหนังกำพร้ากับแขนงหลอดเลือดห่างกันมากขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในผิวหนังวัยชราหลายอย่าง เช่น ชีด, อุณหภูมิที่ผิวหนังลดลง [42]

เซลล์หลอดเลือดมีการซึมผ่านสารต่างๆ ลดลง ลดความสามารถในการเรียกเซลล์เม็ดเลือดขาวมารวมตัวกัน [43] ส่งผลถึงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เมื่อพบกับอากาศร้อนหรืออากาศเย็น หลอดเลือดจะลดความสามารถในการหดหรือขยายตัว ลดความสามารถในการปรับตัวเข้ากับอุณหภูมิทำให้เกิด heat stroke, hypothermia จนเสียชีวิตได้ มีการลดลงของเครือข่ายเส้นเลือดรอบ hair bulbs, eccrine, apocrine และต่อมไขมัน ซึ่งอาจทำให้เกิด atrophy, fibrosis ตามมา

ความชราทำให้มีการลดลงของความหนาแน่นและขนาดของท่อน้ำเหลืองซึ่งสำคัญในการส่งผ่านน้ำเหลือง จากการลดลงของ elastic fibers [41] การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีใน collagen, elastin และ ground substance ในชั้นหนังแท้ ทำให้ความแข็งแรงของผิวหนังลดลง ปริมาณ collagen ต่อหน่วยพื้นผิวหนังลดลงประมาณ 1% ต่อปีตลอดช่วงอายุ [44] collagen fibrils ที่เหลือจะไม่เป็นระเบียบ, อัดกันแน่น และเพิ่ม collagen cross-links [45,46,47] ซึ่งเป็นผลจากการลดการสร้าง collagen type I และ type III มีการลดลงของ enzymatic processing of collagen และ nonenzymatic glycosylation ทำให้เกิดการทำลายโมเลกุลของโปรตีนเช่น collagen และเพิ่มระดับ

collagenase กระบวนการเหล่านี้ทำให้กระบวนการซ่อมแซมบาดแผลในคนชราเสียการทำงานไป [46]

เมื่อเข้าสู่วัยกลางคน elastic fibers จะลดลงทั้งขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางและปริมาณ เมื่อเข้าวัยชรา elastic fibers จะกลายเป็นแตกหักเป็นส่วนเล็กๆ มี cyst และ lacunae โดยเฉพาะบริเวณรอยต่อระหว่างชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า [48] ส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก enzymatic degradation of elastin Elastic fibers จะมี cross-linkage และ calcification เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุ มีการลดลงของส่วนประกอบใน elastic fibers เช่น elastin, fibrillin และ fibulin-2 ที่สังเกตได้ชัดเจนคือ fibulin-5 ซึ่งเป็น extracellular matrix protein ตัวหลักของ elastic fibers จะมีการลดลงสังเกตได้ก่อนการเปลี่ยนแปลงอื่น แสดงว่าการสูญเสีย fibulin-5 เป็นตัวแสดงถึงผิวหนังในวัยชรา [49]

Ground substance คือ mucopolysaccharides, glycosaminoglycans (GAGs) และ proteoglycans ลดจำนวนลงจากน้ำหนักที่แห้ง และปริมาณ collagen ในผิวหนัง โดยเฉพาะ hyaluronic acid [50] จากการศึกษาการสร้าง hyaluronan ลดลง หรือมีความสามารถในการดึง hyaluronic acid ออกมาลดลง [51] ความชรายังมีผลกับองค์ประกอบใน GAG และการจับกับ elastin ด้วย

การเปลี่ยนแปลงอื่นในด้านโครงสร้าง เช่น สูญเสียการพันตัวของ elastin, มีการทำลายโครงข่าย elastic มากขึ้น เป็นต้น

ชั้นไขมัน, กล้ามเนื้อ และกระดูก (Subcutaneous tissue, muscle and bone)

กล้ามเนื้อใบหน้าจะมีการรวมตัวของ “age pigment” lipofuscin ซึ่งเป็นตัวแสดงการทำลายของเซลล์เช่นเดียวกับกล้ามเนื้อลายอื่น มีการควบคุมระบบประสาทและกล้ามเนื้อลดน้อยลงทำให้เกิดริ้วรอยตามมา [52] นอกจากนี้ชั้นไขมันก็ลดจำนวนลงจากบริเวณใบหน้า รวมถึงหน้าผาก, รอบตา, แก้ม, ขมับ และรอบปาก ในทางตรงข้ามมีการเพิ่มขึ้นของไขมันบริเวณอื่น เช่น ใต้คาง, กราม, ร่องแก้ม และโหนกแก้มด้านนอก ตรงกันข้ามกับใบหน้าวัยเด็กที่ไขมันกระจายไปทั่ว ไขมันในวัยชราจะหย่อนคล้อยไปตามแรงโน้มถ่วง [53]

ในที่สุดกระดูกบนใบหน้าก็จะคล้ายกับส่วนอื่นในร่างกายคือลดมวลลงตามอายุที่มากขึ้น ภาวะ Resorption ของกระดูกมีผลโดยเฉพาะต่อ mandible, maxilla และ frontal bone การสูญเสีย

กระดูกในบริเวณเหล่านี้ทำให้ผิวหนังหยาบคาย และมีการสูญเสียเส้นแบ่งสภาพผิวที่แตกต่างกันของบริเวณกรามกับคอไป [54]

ผม (Hair)

เมื่ออายุย่างเข้า 60 ปี ประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรจะมีผมหงอกประมาณ 50% จากที่มีการสูญเสีย melanocyte จาก hair bulb [55] การสูญเสีย melanocyte นี้ เกิดเร็วในผมมากกว่าในผิวหนังเนื่องจากการแบ่งตัวของเซลล์และการสร้าง melanin อัตราสูงที่สุดในช่วงระยะ anagen ของวงจรชีวิตผม แต่ melanocyte ของชั้นหนังกำพร้าเปรียบเทียบกับแล้ว ไม่อยู่ในภาวะตื่นตัวตลอดช่วงชีวิต กล่าวให้เจาะจงขึ้นคือกระบวนการผมหงอกนี้แสดงถึงการสูญเสียจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดของ melanocyte ใน hair follicle bulge

ผมที่หนังศีรษะจะเกิดกระบวนการเปลี่ยนเป็นผมหงอกสีเทาหรือขาวได้เร็วกว่าส่วนอื่น เพราะอัตราส่วนระหว่างระยะ anagen ต่อ telogen มากกว่าบริเวณอื่นในร่างกาย อายุที่มากขึ้นทำให้เกิดการลดลงของ hair follicle จากภาวะที่ atrophy และมี fibrosis นอกจากนี้วัยชรายังทำให้เกิดการเพิ่มของสัดส่วน telogen hair follicles ผมที่เหลืออยู่ก็จะมีขนาดเล็กและงอกช้าขึ้น มีสมมุติฐานว่าการสูญเสีย melanocyte และการขาดการส่งต่อ melanosome ทำให้เพิ่มระดับ oxidative stress ใน hair follicle keratinocyte ที่มี metabolism สูง เกิดผลต่อการทำงานและการมีชีวิตอยู่ของ hair follicle keratinocyte [56]

กระบวนการเกิดศีรษะล้านก็เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน androgen ทำให้ผมในระยะ terminal hair ที่หนา สีเข้ม เปลี่ยนไปเป็นระยะ villus hair ที่สั้น บางเช่นเดียวกับขนบริเวณแขน ผู้ชายจะมีผลกระทบรุนแรงกว่าผู้หญิง อย่างไรก็ตามในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนภาวะผมร่วงจะเป็นผลจากการลดลงของระดับ estrogen และอัตราส่วนระหว่าง estrogen และ androgen

ต่อมบนผิวหนังและเส้นประสาท (Cutaneous glands and nerves)

ต่อม eccrine จะลดลงประมาณ 15% โดยเฉลี่ยเมื่อเข้าวัยกลางคน การมีเหงื่อไหลขับพลาสมาจะลดลงมากกว่า 70% ในวัยชราจากการที่มีการลดลงของปริมาณสารที่ออกจากต่อม ทำให้เป็นวัย

ชราเสี่ยงต่อการเกิด heat stroke ต่อม apocrine จะลดลงทั้งขนาดและการทำงานเมื่ออายุมากขึ้น ต่อมไขมันทั้งขนาดและปริมาณจะไม่ลดลง แต่จะลดปริมาณการผลิต sebum ทั้งเพศชายและหญิง จากการลดการสร้างแอนโดรเจนจาก gonad และ adrenal gland [57]

Pacinian และ Meissner's corpuscles ซึ่งมีหน้าที่รับสัมผัสเบาๆ และความดันบริเวณผิวหนังจะลดลงโดยเฉลี่ย 1 ใน 3 และมีขนาดที่แตกต่างกันมากขึ้น มีโครงสร้างที่ผิดปกติมากขึ้น

มีการลดลงของสัมผัสรับความรู้สึกของผิวหนังวัยชรา มีระดับการเริ่มรู้สึกเจ็บปวดสูงขึ้น จนถึง 20% ตามอายุที่มากขึ้น มีการตอบสนองต่อระบบประสาท sympathetic ลดลง

ผลจากการหมดประจำเดือน (Effects of menopause)

Estrogen มีส่วนสำคัญเป็นตัวหลักในการสร้างและพัฒนาระบบสืบพันธุ์ในผู้หญิง และยังมีผลต่อผิวหนังและผมด้วย จึงไม่น่าแปลกใจที่มีผลจาก estrogen ลดลงในช่วงวัยหมดประจำเดือน วัยหมดประจำเดือนมักจะเริ่มในช่วงอายุประมาณ 50 ปี ถ้าตามอายุเฉลี่ยที่มีอายุประมาณ 80 ปี แล้วผู้หญิงจะอยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือนถึง 1 ใน 3 ของช่วงชีวิตเลย [58] ในช่วงก่อนหมดประจำเดือน estrogen ที่เป็นตัวเด่นคือ estradiol ซึ่งสร้างจากรังไข่ [59] หลังจากหมดประจำเดือนระดับฮอร์โมนจะลดลงมากกว่า 90% ซึ่ง estron จะมีผลเด่นกว่าแทน [60] ระดับฮอร์โมน progesterin และ androgen จะลดลงอย่างชัดเจนหลังหมดประจำเดือนเช่นกัน ระดับ estrogen ที่ลดลงนี้ทำให้เกิดผล เช่น ความรู้สึกร้อนวูบวาบ, การฟอลงของระบบสืบพันธุ์ และมีการเปลี่ยนแปลงของระบบสืบพันธุ์บางอย่าง นอกจากนี้ยังมีผลให้หน้าทีเกราะป้องกันของ keratinocyte, ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และการหายของบาดแผลลดลงเสริมกับที่ลดลงเมื่อเข้าสู่วัยชราอีก

โครงสร้างและหน้าที่ที่เปลี่ยนแปลงของผิวหนังในวัยหมดประจำเดือน

การลดลงของระดับ estrogen สัมพันธ์กับการลดลงของ collagen ในชั้นหนังแท้ [61] ผิวมีการยืดขยายมากขึ้น, ความยืดหยุ่นลดลง, สูญเสียการเก็บกักน้ำไว้ในชั้นผิวหนัง, ผิวแห้งมากขึ้น, มีริ้วรอยเพิ่มขึ้นและลดการสร้าง sebum การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เกิดอย่างชัดเจนหลังหมดประจำเดือนมากกว่าการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังตามปกติเมื่ออายุมากขึ้น และริ้วรอยก็เกิดให้เห็นได้ชัดในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนมากกว่าคนที่ได้รับฮอร์โมน [62]

หลังหมดประจำเดือนแล้วหลังการบาดเจ็บจะหายเข้าสัมพันธ์กับการลดระดับ collagen type I นอกจากนี้ estrogen และ progesterone ยังมีรายงานว่ามีส่วนสำคัญในการควบคุมกระบวนการอักเสบของผิวหนัง, กระตุ้นการสร้าง keratinocyte, การสร้าง collagen, ลดการทำงานของ matrix metalloproteinases (MMPs), และเพิ่มการสร้าง mucopolysaccharides และ hyaluronic acid ในชั้นหนังแท้อีกด้วย

2. ความชราจากแสงแดด (Photoaging)

ตารางที่ 2 แสดงอาการและลักษณะทางพยาธิวิทยาในผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดด²⁴

Clinical Abnormality	Histologic Abnormality
Dryness (roughness)	Increased compaction of stratum corneum, increased thickness of granular cell layer, reduced epidermal thickness, reduced epidermal mucin content
Actinic keratoses	Nuclear atypia, loss of orderly, progressive keratinocyte maturation; irregular epidermal hyperplasia and/or hypoplasia; occasional dermal inflammation
Irregular pigmentation	
Freckling	Reduced or increased number of hypertrophic, strongly dopa-positive melanocytes
Lentiginos	Elongation of epidermal rete ridges; increases in number and melanization of melanocytes
Guttate hypomelanosis	Reduced number of atypical melanocytes
Persistent hyperpigmentation	Increased number of dopa-positive melanocytes and increased melanin content per unit area and increased number of dermal melanophages
Wrinkling	
Fine surface lines	None detected
Deep furrows	Contraction of septae in the subcutaneous fat
Stellate pseudoscars	Absence of epidermal pigmentation, altered fragmented dermal collagen
Elastosis (fine nodularity and/or coarseness)	Nodular aggregations of fibrous to amorphous material in the papillary dermis
Inelasticity	Elastotic dermis
Telangiectasia	Ectatic vessels often with atrophic walls
Venous lakes	Ectatic vessels often with atrophic walls
Purpura (easy bruising)	Extravasated erythrocytes and increased perivascular inflammation
Comedones (maladie de Favre et Racouchot)	Ectatic superficial portion of the pilosebaceous follicle
Sebaceous hyperplasia	Concentric hyperplasia of sebaceous glands

ลักษณะสำคัญของความชราของผิวหนังจากแสงแดดคือมี elastosis ซึ่งเป็นกระบวนการที่ผิวมีลักษณะพื้นผิวไม่เรียบ เป็นเม็ดเล็กๆ (pebbly), สีออกเหลือง ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะมีการทำลายของ elastic fibers ซึ่งต่อมารวมกันเป็น amorphous mass ประกอบด้วย tropoelastin และ fibrillin ที่เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ นอกจากนี้ปริมาณ ground substance ซึ่งประกอบด้วย GAGs และ proteoglycan จะเพิ่มขึ้นในผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดด ปริมาณ collagen จะลดลง จากการเพิ่มการทำงานของ metalloproteinase ตรงกันข้ามกับผิวหนังที่ถูกป้องกันจากแสงแดดจะมี hypocellularity นอกจากนี้ในผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดดจะมีการเพิ่มขึ้นของ hypoplastic fibroblast และ mononuclear cells เกิดคำเรียกว่า "Heliodermatitis" หรือผิวหนังที่เกิดการอักเสบจากแสงแดด การศึกษาทาง immunohistology พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ CD4+ T cell ในชั้นหนังแท้ หลอดเลือดดำมีผนังหนาขึ้น ในรายที่ถูกแสงแดดทำลายอย่างรุนแรงพบว่าผนังของหลอดเลือดบางลง หลอดเลือดขยาย เกิด telangiectasia

ความชราของผิวหนังจากแสงแดดสามารถเกิดได้ในทุกช่วงอายุและทุกสีผิว มักพบบ่อยบริเวณที่สัมผัสแสงแดดมาก เช่น หน้า, คอ, extensor surface ของแขน ซึ่งมีอาการแสดงที่แตกต่างกันในแต่ละลักษณะสีผิวกล่าวคือ ในผิวหนัง phototype I,II จะพบ atrophic, dysplastic skin, actinic keratoses และมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้น แต่ในคนผิวสีเข้มจะพบการเปลี่ยนแปลงลักษณะ hypertrophic คือพบริ้วรอย, ร่องลึก, กระแดด และผิวหนังหยาบกร้าน อาการแสดงที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาตินี้มาจากที่มีระบบป้องกันแสง UV ที่แตกต่างกันคือ ในคนผิวดำ melanin จะเป็นส่วนสำคัญในการป้องกันแสง แต่ในคนขาว melanin จะมีผลน้อยกว่า ตัวป้องกันที่สำคัญคือความหนาของผิวชั้น stratum corneum [63]

ลักษณะสำคัญของผิวหนังคนเอเชียที่เกิดความชราจากแสงแดดคือ กระแดด (solar lentigines), mottle pigmentataion, ฝ้า (melasma) และมีริ้วรอยรุนแรงปานกลางถึงมากในช่วงอายุประมาณ 60 ปีขึ้นไป

กลไกการเกิดความชราของผิวหนังจากแสงแดด

กระบวนการเกิดความชราจากภายในร่างกายก็มีผลในความชราจากแสงแดดเช่นกัน และยัง มีกลไกอื่นๆ ร่วมอีกด้วยคือ จากการศึกษาโดย membrane และ nuclear signaling, การทำลาย mitochondria และ protein oxidation

ช่วงคลื่นของแสงที่มีผลต่อความชราที่ผิวหนัง (action spectrum)

ยังไม่มีการระบุชัดเจนถึงช่วงคลื่นที่มีผลต่อความชราจากแสงแดดในมนุษย์ แต่มีการศึกษา ว่า UVB เป็นสาเหตุสำคัญของการทำลาย DNA โดยตรง, เป็นตัวกระตุ้นกระบวนการอักเสบ, กด ภูมิคุ้มกัน, การสร้างและการปล่อย prostaglandin (PGs) โดยเฉพาะ PGE₂, กระบวนการสร้าง หลอดเลือดที่ผิวหนัง และยังกระตุ้นกระบวนการ elastase-producing leukocyte ที่ผิวหนัง ทำให้ เกิดการทำลาย elastin

UVA มีส่วนสำคัญในความชราจากผิวหนังมากกว่า UVB อีกคือสามารถทะลุเข้าไปใน ผิวหนังได้ลึกกว่า UVB ถึงชั้นหนังแท้ ทำให้เกิด epidermal hyperplasia, stratum corneum หนา ขึ้น, langerhan cell ลดจำนวนลง และมีเซลล์อักเสบมาแทรกสะสม lysozyme บน elastic fibers [64] UVA ยังกระตุ้นการสร้างและการปล่อย cytokine, MMPs โดยเฉพาะ collagenase (MMP-1) และ elastase ยังกระตุ้นการกลายพันธุ์ของ DNA ทั้ง UVA และ UVB นำไปสู่การสร้าง reactive oxygen species (ROS) เกิดการทำลายไขมัน โปรตีน และ DNA ในเซลล์

แสงแดดยังสามารถส่งผ่าน infrared radiation (IR) (760 nm ถึง 1mm) โดยที่ความยาว คลื่น 760-1400 nm จะสามารถทะลุผิวหนังไปถึงชั้นไขมันได้โดยไม่ทำให้อุณหภูมิที่ผิวหนังเพิ่มขึ้น แต่ความยาวคลื่น 1400nm ถึง 1mm จะดูดซึมที่ชั้นหนังกำพร้าและเพิ่มอุณหภูมิของผิวหนังได้ [65] IR จะช่วยกระตุ้นกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากรังสี UVA มากขึ้น เกิด elastase มากขึ้น

การสูบบุหรี่และความชราของผิวหนัง

การสูบบุหรี่จะกระตุ้นความชราจากแสงแดดมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้หญิง พบความสัมพันธ์ โดยตรงระหว่างการสูบบุหรี่กับความรุนแรงของริ้วรอยและสีผิวที่เปลี่ยนเป็นสีเทา [66] ลักษณะทาง พยาธิวิทยาจะพบ elastase fiber หนาขึ้น แดกเป็นชั้นเล็กๆ เช่นเดียวกับผิวหนังที่ถูกทำลายจาก

แสงแดด [67] เป็นผลจากการเพิ่มการทำงานของ elastase ใน neutrophil มีการขาดเลือดในชั้นผิวหนังแท้เป็นระยะเวลานาน มี pro-oxidant effect จากการสูบบุหรี่ ร่วมกับการลดลงของระดับวิตามินเอ ทำให้ทำลายอนุมูลอิสระของออกซิเจนไม่ได้และทำลาย DNA มากขึ้น

การสูบบุหรี่ยังทำให้น้ำใน stratum corneum ลดลงและกระตุ้นภาวะ hydroxylation ของ estradiol ทำให้ฮอร์โมน estrogen ลดระดับลง เกิดผิวหนังแห้งและบางได้อีก [66] การสูบบุหรี่ยังทำให้บาดแผลหายช้าลง. เพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งผิวหนังและเพิ่มความรุนแรงของผิวหนังชราจากแสงแดดได้อีกด้วย

โรคผิวหนังในวัยชรา

วัยชราทำให้เกิดโรคผิวหนังและการบาดเจ็บได้ง่ายขึ้น ส่วนใหญ่เป็นผลจากการสูญเสียการทำงานของเซลล์ผิวหนังเมื่ออายุมากขึ้น และอาจแสดงถึงโรคอื่นๆของร่างกายเช่น เบาหวาน ภาวะเส้นเลือดอุดตันแบบเรื้อรัง โรคทางระบบประสาท เป็นต้น

โรคที่พบบ่อยในวัยชราคือ

- กลุ่มเนื้องอก เช่น seborrheic keratoses, มะเร็งผิวหนัง
- โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis)
- Xerosis and asteatotic dermatitis
- คันที่ผิวหนัง
- โรคติดเชื้อแบคทีเรีย, เชื้อรา, ยีสต์, ปรสิต, ไวรัส
- แผลที่ผิวหนัง
- Bullous pemphigoid
- ผื่นแพ้ยา

บทที่ 4

เอสโตรเจนกับผิวหนัง

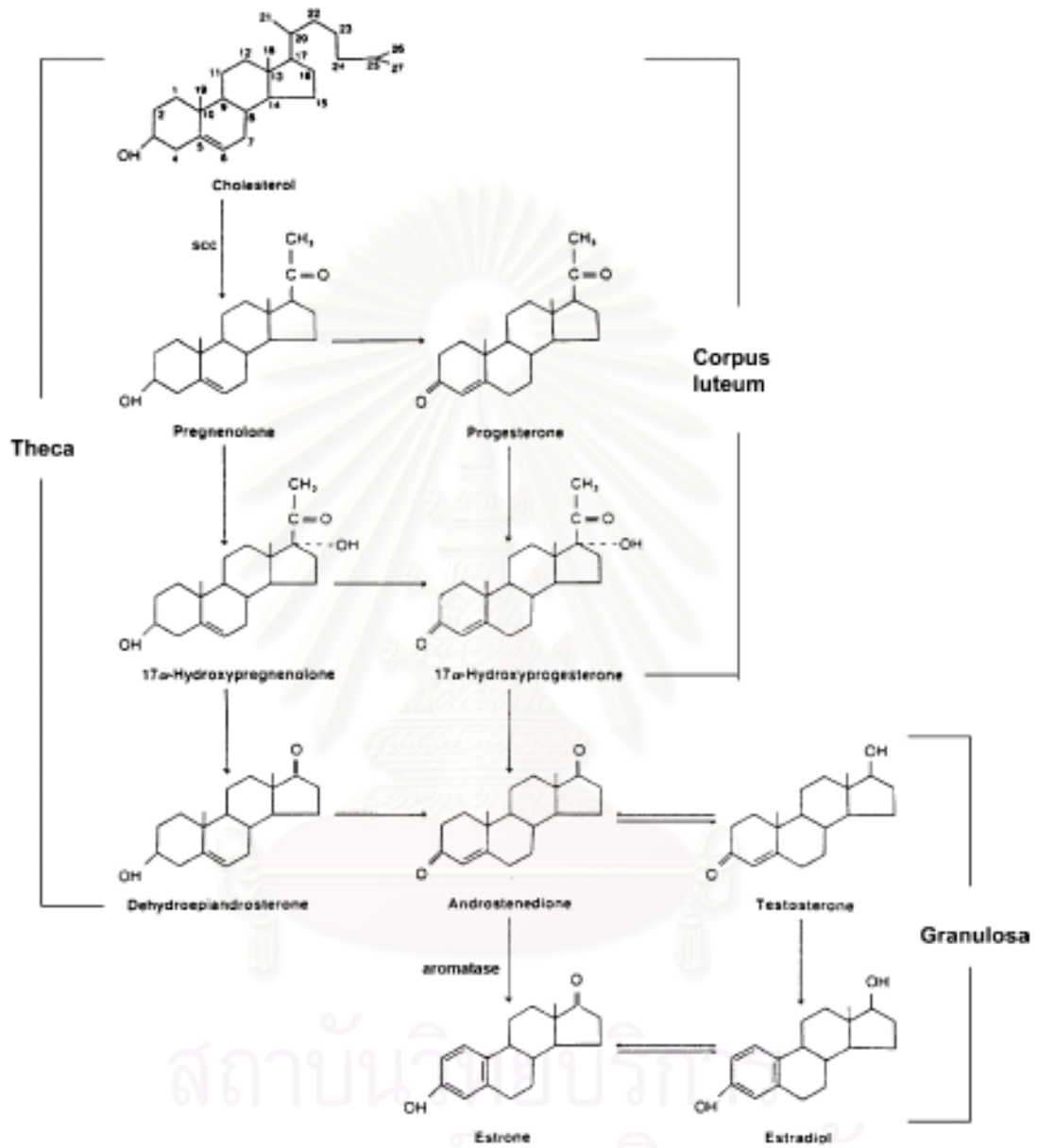
Estrogen เป็นสเตียรอยด์ชนิดหนึ่ง มีส่วนสำคัญใน secondary sex characteristic ในผู้หญิง และมีผลต่ออวัยวะอื่น ๆ มากมาย

การสร้าง estrogen

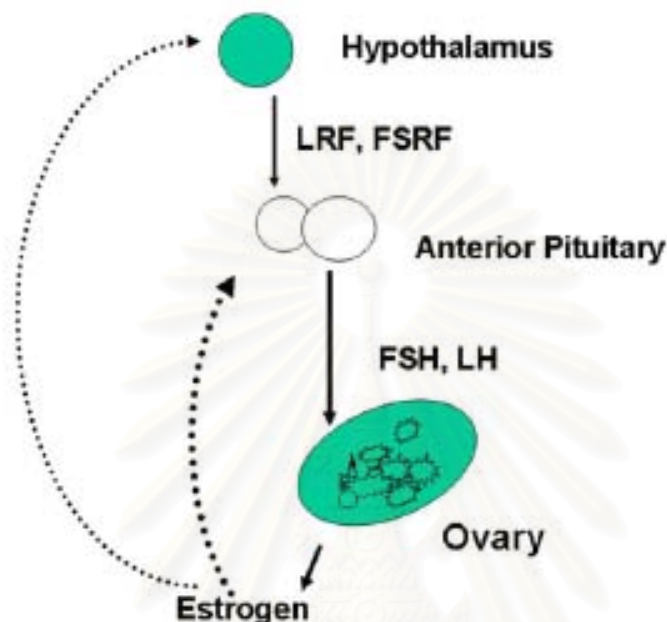
Estrogen ประกอบด้วย C-18 steroid จะมี aromatized ring, phenolic hydroxyl group บริเวณ C3 และ hydroxyl group (estradiol) หรือ ketone group (estrone) บริเวณ C17 สร้างจากรังไข่เป็นหลักในวัยมีประจำเดือน ประกอบด้วย 3 รูปแบบคือ estradiol, estrone และ estriol [1]

การสร้าง estrogen จะถูกควบคุมโดย hypothalamic pituitary axis โดยมีการปล่อย gonadotropin-releasing hormone มากระตุ้น pituitary gland ให้สร้าง luteinizing hormone (LH) และ follicle stimulating hormone (FSH) ต่อมาในรังไข่ LH จะกระตุ้น theca cell ให้สร้าง androstenedione และ FSH จะกระตุ้น granulosa cell ให้เปลี่ยน androstenedione เป็น estradiol การเพิ่มขึ้นของระดับ estradiol ในเลือด จะทำให้เกิด negative feedback ไปยัง pituitary gland ให้ลดการสร้าง LH, FSH ทำให้ระดับ estradiol ในเลือดคงที่อยู่ที่ได้ในระดับ 10-20 mIU/ml ในช่วงหมดประจำเดือนจะไม่มีการสร้าง estradiol ไม่เกิด negative feedback ทำให้ระดับ LH, FSH ในเลือดสูงขึ้น [68]

รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง estrogen ในรังไข่



รูปที่ 2 แสดงการควบคุมการสร้าง estrogen จาก hypothalamus, anterior pituitary gland และรังไข่



กลไกการออกฤทธิ์

เอสโตรเจนจะทำงานโดยจับกับ receptor บนผิวหนึ่ง estrogen receptor (ER) ตัวแรกคือ $ER\alpha$ ถูกค้นพบในปีค.ศ. 1986 บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ตัวต่อมาคือ $ER\beta$ [69] อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 14 และยังมียีนส์อื่นอีกที่ออกฤทธิ์ตอบสนองต่อ estrogen อีกคือ c-fos ซึ่งจะ encode protein ที่เป็นส่วนหนึ่งของ AP-1 transcription factor, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor เป็นต้น

มีรายงานแสดงว่า estrogen และ sex steroid hormone มีผลต่อเซลล์ผ่านกระบวนการอื่น อีกคือ กระบวนการ activation of cytoplasmic signaling pathway เช่น Src, Shc, Erk [70]

$ER\alpha$ จะพบมากในรังไข่, มดลูก, ช่องคลอด, mammary gland และ hypothalamus พบว่า ผิวหนังบนใบหน้าจะมีความเข้มข้นของ ERs มากกว่าหน้าอกและต้นขา ส่วน $ER\beta$ จะพบที่รังไข่, อัณฑะและต่อมลูกหมากในเพศชาย, hypothalamus และ cerebral cortex

Estrogen จะจับกับ keratinocyte ซึ่ง keratinocyte จะแสดง ERs (ER α และ ER β) ทำให้เกิด keratinocyte proliferation และถ้าจับกับ fibroblast ที่ผิวหนัง จะทำให้เกิด fibroblast proliferation ได้เช่นกัน

ระดับของเอสโตรเจนที่สัมพันธ์กับอายุ

ระดับของ estrogen เมื่อแรกคลอด จะอยู่ในระดับต่ำ จนถึงช่วง prepuberty ต่อมาช่วง puberty ของเด็กผู้หญิง ระดับ estrogen จะเพิ่มสูงขึ้นมากโดยเฉพาะ estrone และคงที่ในที่สุด จนกระทั่งถึงวัยหมดประจำเดือนที่รังไข่หยุดการเจริญและไม่มีการตกไข่ การสร้าง estrogen โดยเฉพาะ estradiol จะลดต่ำลงเหลือเพียงเล็กน้อย estrone จะกลายเป็น estrogen หลักแทน เนื่องจากยังมีการเปลี่ยนแปลง androstenedione ในเนื้อเยื่ออื่น

ผลของ estrogen กับผิวหนัง

การที่ขาด estrogen ไป ทำให้ผิวหนังเกิดริ้วรอย, แห้ง, บางลง, หย่อนคล้อย, มีการหายของ บาดแผลช้า, รู้สึกร้อนวูบวาบ, ช่องคลอดแห้ง บาง เป็นต้น [1]

Estrogen และชั้นหนังกำพร้า

พบว่า estrogen ทำให้ผิวชุ่มชื้นมากขึ้น, มีความสามารถในการกักเก็บน้ำได้มากขึ้น, มี skin surface lipid มากขึ้น ทำให้มีความสามารถในการเป็นเกราะป้องกันชั้นผิวหนังได้ดีขึ้น [2]

Estrogen และชั้นหนังแท้

- estrogen สามารถเพิ่มความชุ่มชื้น เพิ่มความสามารถกักเก็บน้ำในชั้นหนังแท้โดยเพิ่มปริมาณ glycosaminoglycan ภายใน 2 สัปดาห์ หลังได้รับ estrogen
- เพิ่มความหนาของผิวหนัง และทำให้ริ้วรอยลดลง จากการเพิ่มขึ้นทั้งปริมาณ และขนาดของ elastic fibers, collagen
- แผลหายจากการบาดเจ็บได้เร็วและดีขึ้น จากการที่ estrogen ลดการรวมตัวกันของ neutrophil ที่แผล, เร่งให้เกิดการสร้าง cellular matrix, ออกฤทธิ์ลด macrophage migration inhibitory factor
- มีรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของฝ้าในผู้ที่ได้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนหลังหมดประจำเดือน

ประโยชน์และความเสี่ยงที่ได้รับจาก estrogen

ประโยชน์ที่ได้รับแน่นอน

- ลดอาการผดผื่นหลังจากหมดประจำเดือนได้
- ลดการหักของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- ลดความเสี่ยงของมะเร็งลำไส้ใหญ่
- เพิ่มความสามารถในการรับรู้ ความเข้าใจ
- ลดโอกาสเกิดความจำเสื่อม
- เพิ่มคุณภาพชีวิต

ความเสี่ยงที่ได้รับแน่นอน

- เสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกมากขึ้น เมื่อใช้อย่างไม่เหมาะสม เช่น ใช้ในปริมาณมากต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน

ความเสี่ยงที่คาดว่าจะได้รับ

- มะเร็งเต้านม
- โรคหัวใจหลอดเลือด
- โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน สมองขาดเลือด
- โรคหลอดเลือดอุดตัน
- มะเร็งรังไข่
- โรคของถุงน้ำดี

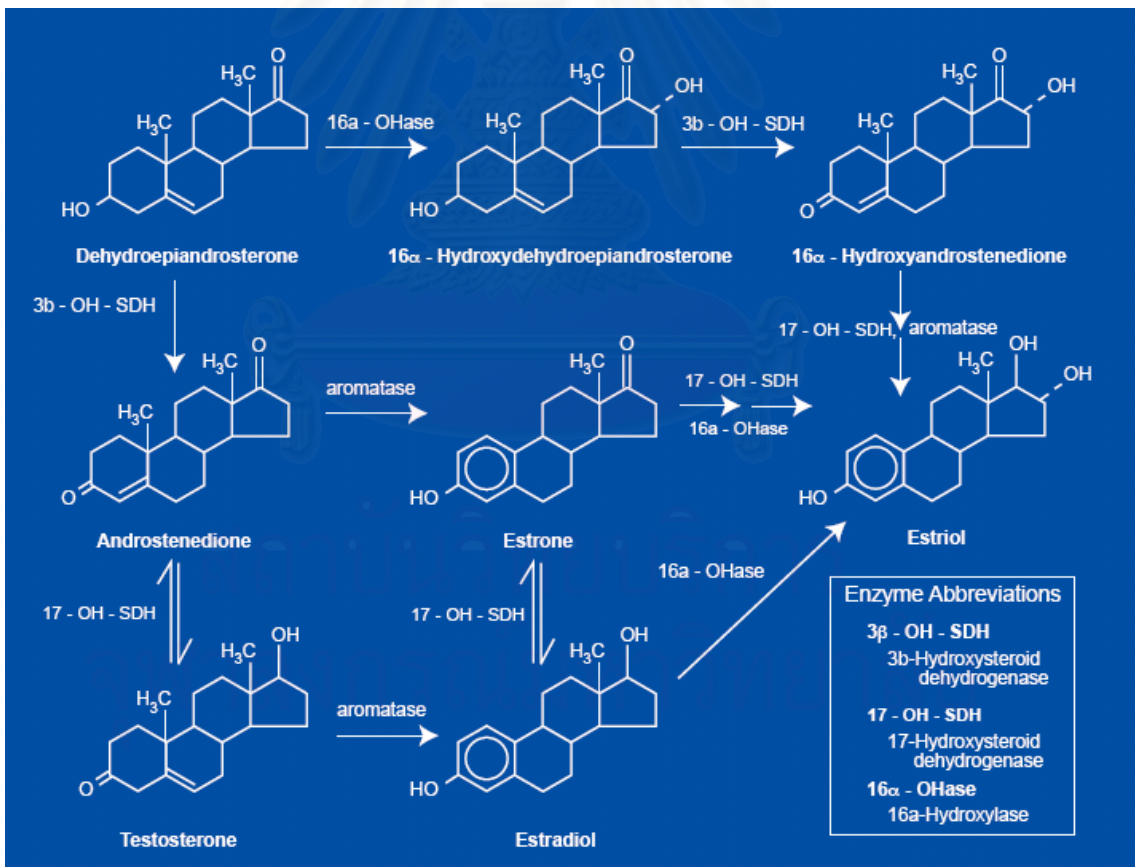
ในปัจจุบันนี้มีข้อแนะนำว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนชนิดกิน (Hormonal replacement therapy) ควรให้ในระยะสั้น เพื่อลดอาการหลังหมดประจำเดือนลง ไม่แนะนำให้ใช้ระยะเวลานาน (มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี) [71] ส่วนการใช้ estrogen ชนิดครีมทาเฉพาะที่ ทาในบริเวณที่จำกัด เช่น ช่องคลอด, หน้า พบว่ามีความปลอดภัยและไม่มีการดูดซึมเข้าทั่วร่างกาย [10, 72]

บทที่ 5

เอสทริออล (Estril)

Estrogen เป็นสเตียรอยด์ชนิดหนึ่งที่มีสารตั้งต้นจาก androstenedione หรือ testosterone ซึ่งสร้างมาจากรังไข่, ต่อมหมวกไต และอัณฑะ estradiol เป็น estrogen ชนิดแรกที่ปล่อยออกมาจากรังไข่ในวัยก่อนมีประจำเดือน หลังจากนั้นจะ oxidize เปลี่ยนเป็น estrone และทั้งสองชนิดนี้สามารถเปลี่ยนเป็น estril ได้ โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะเริ่มต้นที่ตับ [72]

รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ estrogen เป็น estril



กล่าวโดยสรุปคือ estrogen ในธรรมชาติแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ estradiol, estril และ estrone โดย estradiol เป็นชนิดที่มีประสิทธิภาพความแรงมากที่สุด และ estril จะเป็นตัวที่มี

ประสิทธิภาพความแรงน้อยที่สุด แต่ตามการศึกษาในปัจจุบันพบว่า estriol เป็นตัวที่มีความปลอดภัยและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

ระดับ estriol ในวัยมีประจำเดือนจะอยู่คงที่เกือบตลอดทั้งวัน สูงขึ้นเล็กน้อยในช่วง luteal phase ซึ่งระดับจะต่ำกว่า estrone และ estradiol มาก ฮอร์โมน estradiol ส่วนใหญ่จะจับกับ sex hormone binding globulin (SHBG) แต่ estriol จะมี affinity ต่ำกว่าในการจับกับ SHBG ทำให้มีส่วนที่สามารถทำงานทางชีวภาพได้มากกว่า estradiol [73]

ในหญิงวัยหมดประจำเดือน estrogen จะสร้างจาก adipose tissue ซึ่ง dehydroepiandrosterone (DHEA) จะสร้างเป็น estrone ปลั่งออกมาจาก adrenal cortex และ estrogen ทั้ง 3 รูปแบบนี้จะขับออกทางปัสสาวะ [73]



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

วิธีดำเนินการวิจัย

6.1 ประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงที่หมดประจำเดือนแล้วอย่างน้อย 1 ปี (หมดประจำเดือนเองตามธรรมชาติหรือหมดประจำเดือนหลังตัดมดลูก และรังไข่ทั้งสองข้าง)
2. มีริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้า (aging skin)
3. ไม่เคยรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนชนิดกินมาก่อน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 1 ปี
4. ไม่เคยรักษาด้วยการทำเลเซอร์เพื่อลดริ้วรอยบนใบหน้ามาก่อน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 6 เดือน
5. ไม่เคยทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดริ้วรอยบนใบหน้า เช่น ศัลยกรรมดึงหน้า, ฉีด botulinum toxin A หรือสารอื่นมาก่อน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 1 ปี
6. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
7. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรับจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยหรือโรคประจำตัวที่ส่งผลให้เกิดริ้วรอยแห่งวัย, ความยืดหยุ่นของผิวหนัง, ความชุ่มชื้นของผิวหนังที่ผิดปกติ เช่น cutis laxa, morphea บริเวณตำแหน่งที่ใช้วัด เป็นต้น
2. มีการผิดปกติบริเวณใบหน้าอย่างชัดเจน
3. มีความจำเป็นต้องใช้ยาฮอร์โมน หรือยาในกลุ่ม retinoid ทั้งชนิดกินหรือทา
4. มีประวัติหรือตรวจร่างกายพบก้อนที่เต้านม, มะเร็งเต้านม, ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์เพศหญิง
5. มีประวัติในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม หรือ มะเร็งในระบบสืบพันธุ์เพศหญิง
6. ผู้ป่วยแพ้ครีม estrogen

7. ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา ถ้าระหว่างเข้าร่วมการศึกษาได้กินฮอร์โมน estrogen ชนิดทดแทน, ทำเลเซอร์เพื่อลดริ้วรอยบนใบหน้า, ทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดริ้วรอยบนใบหน้า เช่น ศัลยกรรมดึงหน้า, ฉีด botulinum toxin A, ใช้ครีมลดริ้วรอยบนใบหน้าชนิดอื่น หรือขาดการทายาที่ผู้วิจัยกำหนด (estriol ชนิดครีม หรือยาหลอก) 2 สัปดาห์ขึ้นไป

- เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

- Target population ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าในประเทศไทย
- Sample population ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้า ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ใช้การสุ่มตัวอย่างโดยการกำหนดจำนวนไว้ก่อน (Quota sampling)

- ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัว ที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent sample) เนื่องจากแบ่งประชากรทั้งหมดเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มทาครีมต่างชนิดกัน

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2}{d^2}$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในการศึกษาโดย Schmidt และคณะ [8]

มีค่าความแปรปรวน (σ^2) = 253.6 ,คำนวณจากสูตร $\sigma^2 = SD_1^2 + SD_2^2 - 2(SD_1)(SD_2)(r)$

มีค่า สัมประสิทธิ์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (d) = 12 , คำนวณจากสูตร $d = |\text{mean}_1 - \text{mean}_2|$

เมื่อกำหนดค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.02$ จะได้ค่า $n = 27$ คน

แต่การศึกษานานถึง 6 เดือน อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มาตามนัดได้ จึงกำหนด drop out rate 20% ดังนั้นจึงเพิ่มตัวอย่างเป็น 34 คน

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ ยา 0.1 % estriol ชนิดครีม และยาหลอก

- ตัวแปรตามคือ ความลึกของริ้วรอยบนใบหน้า
- ตัวแปรที่ควบคุมคือ การได้รับฮอร์โมนอื่น, การใช้ยาหรือหัตถการลดริ้วรอยชนิดอื่น, แสงแดด, การสูบบุหรี่

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, รูปถ่าย, เครื่องมือที่ใช้วัดริ้วรอยใช้เครื่อง visiometer (visioscan), เครื่องมือที่ใช้วัดความชุ่มชื้นใช้ corneometer, เครื่องมือที่ใช้วัดความยืดหยุ่นของผิวหนังใช้ cutometer

6.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยและจะถอนตัวออกจากการวิจัยเมื่อใดก็ได้
3. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลและบันทึกชื่อ นามสกุล ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์
 - แบบบันทึกข้อมูล : เลขที่, อายุ, อาชีพ, ระยะเวลาหลังจากประจำเดือนครั้งสุดท้าย, ประวัติการสูบบุหรี่, โรคประจำตัว, โรคประจำตัวของคนในครอบครัว, การแพ้ยา, ยาที่ใช้ในปัจจุบัน, ประวัติการใช้ครีมกันแดด, ประวัติการใช้ยากุ่ม retinoid, ฮอร์โมนทดแทน, ยากุ่ม AHA หรือ BHA, ครีมลดริ้วรอย, หัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดริ้วรอย
 - ตรวจร่างกาย : ตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจผิวหนังบริเวณใบหน้า
4. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยเทคนิค stratified block randomization กลุ่มหนึ่งได้รับ ยา 0.1 % estriol (Ovestin®) ชนิดครีม อีกกลุ่มได้รับยาหลอกซึ่งเป็น cream base ที่มีส่วนผสมเหมือนกันยกเว้นตัวยา ทาหน้าปริมาณครั้งละ 0.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน
5. ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับครีมกันแดด SPF 30 ทาหน้าตอนเช้าเหมือนกัน และได้รับสบู่อ่อนล้างหน้าชนิดเดียวกันล้างหน้าวันละ 2 ครั้ง เช้า- เย็น โดยผู้ป่วยทุกคนจะไม่สามารถใช้ครีมทาหน้าอื่นได้นอกจากจะได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย
6. วัดความลึกของริ้วรอยด้วยเครื่องมือ visiometer, วัดความชุ่มชื้นด้วยเครื่องมือ corneometer, วัดความยืดหยุ่นของผิวหนังด้วย cutometer ใช้จุดที่ห่างจากหางตาข้างขวาในแนวราบออกมา

2 เซนติเมตร โดยแสดงสีหน้าขณะพักปกติ วัดที่ ก่อน, 3 และ 6 เดือนหลังการฉายา ควบคุม อุณหภูมิห้องตรวจที่ 25 องศาเซลเซียส ก่อนวัดทุกครั้งผู้ป่วยต้องล้างหน้าสะอาด ซับหน้าแห้ง และนั่งพักเป็นเวลา 15 นาทีจึงเริ่มตรวจ

Visiometer (visioscan VC 98) เป็นเครื่องมือที่สามารถวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความลึกของ ริ้วรอยได้โดยตรง เครื่องมือนี้ประกอบด้วย video sensor chip ชนิดพิเศษที่มีกำลังขยายสูงมาก ใช้ UVA เป็นแหล่งแสง ซึ่งอยู่ในกล่องพลาสติกเล็ก โดยในกล่องพลาสติกประกอบด้วย halogenated lamp ซึ่งประกอบด้วยแสง halogen 2 ชนิด อยู่ในทิศทางตรงข้ามกันที่ช่วยให้ความสว่างแก่ผิวหนัง เท่ากันทั่วถึง แสงนี้ได้ตัดการสะท้อนของแสงที่ไม่ต้องการออกไป ทำให้ได้ภาพที่คมชัดของผิวหนัง และ CCD camera จะถ่ายภาพของผิวหนังไว้

หลักการของ visioscan VC 98 คือ ความเข้มของแสงที่ความกว้างและความลึกที่ต่างกันจะไม่เท่ากันและ CCD camera จะรับแสงที่สะท้อนออกมาแล้วนำไปแปลเป็นความกว้างและความลึก โดยมีหน่วยเป็นดรรชนี (index)

Visioscan VC 98 ถูกนำมาเชื่อมกับเครื่องคอมพิวเตอร์ใช้ image digitalization unit 256 gray level โดย 0 คือสีดำและ 255 คือสีขาว ภาพที่เกิดขึ้นสามารถแสดงเป็นรูป หลังจากนั้นจะใช้ SELS program (surface evaluation of living skin) ในการคำนวณ surface parameter เพื่อนำไป คำนวณค่าตัวแปรต่าง ๆ ต่อไป [16]

- Skin wrinkling (SE w) เป็นค่าที่คำนวณจากอัตราส่วนค่าเฉลี่ยของริ้วรอยทั้งปริมาณและความกว้างในแนวตั้งและแนวนอน

ค่าตัวแปรเหล่านี้ได้ถูกศึกษาในหลายการศึกษา เพื่อให้ได้ค่าที่เหมาะสมสำหรับการใช้ ประเมิน skin surface และ Program นี้ได้คำนวณค่า parameter จากรูปถ่ายที่ถ่ายติดต่อกัน 6 รูป ต่อเนื่องกันจากบริเวณเดียวกัน เครื่องมือนี้มี reproducibility function คือวัดกี่ครั้งก็ได้ค่าไปใน แนวทางเดียวกัน มีข้อดีคือ

- สามารถทำการวัดบนผิวหนังได้โดยตรง โดยไม่ต้องใช้ skin replica แบบเครื่องรุ่นเดิม ซึ่งมีความยุ่งยากในการเตรียม skin replica และค่าใช้จ่ายสูง

- สามารถเก็บข้อมูลไว้ใน database และนำมาวิเคราะห์ที่หลังได้โดยค่าตัวแปรทั้งหลาย สามารถคำนวณได้ในเวลาเดียวกัน ไม่เสียเวลา
- สามารถพิมพ์ข้อมูลออกมาได้
- สามารถสร้างเป็นภาพ 3 มิติได้ในเวลา 2-3 วินาที
- มี filter function หลายอย่างที่สามารถปรับปรุงคุณภาพของรูปได้ มีการใช้เครื่องมือนี้ในการศึกษาต่างๆ ดังนี้

ในปี ค.ศ. 1998 Professor H. Tronnier [16] ได้ศึกษาถึงผลของการใช้ครีมที่ประกอบด้วย betahydroxy acid โดยมีการวัดความเรียบและความขรุขระ ความลึกของริ้วรอยและความแห้งเป็น ขุยของผิวด้วยเครื่อง visioscan VC 98 ซึ่งค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือได้ มีความสอดคล้องกับ อาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 1999 Barel และคณะ [17] ได้ศึกษาถึงการประเมิน photoaging เช่น ความลึก ของริ้วรอยโดยใช้ visioscan VC 98 พบว่าค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือ มีความสอดคล้องกับอาการ ทางคลินิกของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2000 Pagnoni และคณะ [18] ได้ศึกษาถึงการประเมิน photoaging เช่น ความ ลึกของริ้วรอย, ความขรุขระของผิว และ hyperpigmentation โดยใช้เครื่องมือ visioscan VC 98 ซึ่ง ค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือได้ มีความสอดคล้องกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2000 ดวงกมล ทศนพงศากุล [74] ได้ศึกษาความลึกของหลุมผิวจากการใช้กรด ไตรคลอโรอะซิติก 50% รักษา พบว่าเครื่องมือที่ใช้วัดมีมาตรฐาน เชื่อถือได้

ในปี ค.ศ. 2003 R.Pena Ferreira และคณะ [75] ศึกษาประสิทธิภาพของเครื่อง visioscan VC 98 เปรียบเทียบระหว่างผิวหยาบและผิวละเอียด พบว่าประสิทธิภาพดี เชื่อถือได้

ในปี ค.ศ. 2005 H.Dobrev [76] ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ Rooibos extract ในเรื่องการ ลดริ้วรอยโดยใช้เครื่อง visioscan VC 98 เป็นเครื่องมือวัด

ในการศึกษานี้ได้เลือก visioscan VC 98 เพราะค่าที่วัดได้น่าจะใช้อ้างอิงถึงริ้วรอยได้ โดยใช้ SE w เป็นตัวแปรเปรียบเทียบริ้วรอย วัดซ้ำที่บริเวณเดียวกัน

Cutometer MPA 580 เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความยืดหยุ่นของผิวหนัง อุปกรณ์ประกอบด้วย vacuum box และ measurement probe ภายในมีสายที่เป็น electric cable และ air tube วัดโดยอาศัยหลักการดูด จะสร้างเป็น negative pressure ในอุปกรณ์ จากนั้นผิวหนังจะถูกดูดขึ้นมาใน probe และวัดความสามารถที่ผิวจะถูกปล่อยกลับคืนสู่สภาพเดิมเป็น elasticity วัดค่าโดย non contact optical measuring system ประกอบด้วย light source และ light receptor เป็น prism 2 ซีนหันเข้าหากัน [77]

มีผู้ใช้เครื่องมือนี้ในหลายการศึกษา เช่น Pierard และคณะ [15] ได้ศึกษาเรื่องความยืดหยุ่นของผิวหนังโดยใช้เครื่อง computerized suction devices (cutometer MPA 580) เปรียบเทียบในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้และไม่ได้ฮอร์โมนทดแทนชนิดรับประทาน (0.625mg conjugated estrogen และ 5mg medrogestone) พบว่ากลุ่มที่ได้ฮอร์โมนมีความยืดหยุ่นของผิวหนังดีกว่า และเครื่องมือที่ใช้วัดมีความน่าเชื่อถือ

Corneometer CM 825 เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความชุ่มชื้นของผิวหนัง (skin humidity) เครื่องมือนี้มีคุณภาพสูง มีความน่าเชื่อถือ จากหลักการ capacitance measurement of dielectric medium ซึ่งการเปลี่ยนแปลงความชุ่มชื้นที่ผิวหนังจะทำให้ capacitance ที่วัดได้จาก capacitor ที่วัดเปลี่ยนแปลงไป มี reproducibility สูง วัดได้เร็ว ประหยัดเวลา โดยสามารถใช้ตัวเครื่องเดียวกับ cutometer MPA 580 แล้วต่อสาย probe เพิ่มอีกสาย [78]

มีผู้ใช้ในหลายการศึกษา เช่น Schmidt และคณะ [8] ศึกษาประสิทธิภาพของยาชนิดทา 0.01% estradiol และ 0.3% estriol ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 59 คน อายุ 43-66 ปี หลังจากทายาบนใบหน้าเป็นเวลา 6 เดือน ความชุ่มชื้นของผิวหนังเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่ม วัดโดย corneometer



รูปที่ 4 แสดง Visioscan VC 98, Cutometer MPA 580 และ Corneometer CM 825

7. เจาะเลือดตรวจระดับ estradiol ในเลือดและซั่งน้ำหนักรักตัวก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยา
8. ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยประเมินเป็นคะแนน ดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 6 เดือนหลังการใช้ยา โดย 0= ไม่ดีขึ้นเลย ไม่พอใจ, 1=พอใจเล็กน้อย, 2=พอใจปานกลาง, 3=พอใจมาก, 4=พอใจมากที่สุด และสอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยาว่ามีหรือไม่ ถ้ามีอาการอย่างไร เป็นนานเท่าไร หายในกี่วัน ถ้ามีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยาเกิดขึ้นหรือผลข้างเคียงรุนแรงให้พิจารณาหยุดใช้ยา

6.3 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

ข้อมูลของผู้ป่วยจะถูกรวบรวมในรูปแบบฟอร์มดังแสดงในภาคผนวก และถูกรวบรวมโดยผู้ดำเนินการวิจัยเพื่อนำข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาตรวจสอบวิเคราะห์ต่อไป

6.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ และเชิงคุณภาพ

- ข้อมูลเชิงคุณภาพคือ อาชีพ, การสูบบุหรี่, การแพ้ยา, ยาที่ใช้ประจำ, ประวัติโรคประจำตัว, โรคในครอบครัว, การใช้ครีมกันแดด, ผลข้างเคียงจากยา
- ข้อมูลเชิงปริมาณคือ อายุ, จำนวนปีที่หมดประจำเดือน, คะแนนความพึงพอใจของผู้ป่วย, น้ำหนัก, ค่ารั้วรอยที่วัดได้, ค่าความชุ่มชื้นของผิวหนังที่วัดได้, ค่าความยืดหยุ่นของผิวหนังที่วัดได้, ระดับ serum estradiol
- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน ข้อมูลเชิงปริมาณสรุปเป็น mean ทดสอบโดย ANCOVA เพื่อปรับ base line พื้นฐาน 2 กลุ่มให้ใกล้เคียงกันก่อน

บทที่ 7

รายงานผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของประชากร

ในงานวิจัยนี้ได้กำหนดประชากรที่ศึกษาไว้เป็นจำนวน 27 คน และคิด drop out rate 20% รวมเป็น 34 คน เพื่อป้องกันปัญหาผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยออกจากโครงการในระหว่างการทำวิจัย และประชากรที่ศึกษาไม่ครบตามจำนวนที่กำหนด เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ระยะเวลานาน 6 เดือน

จากผู้เข้าร่วมงานวิจัย 34 คน มีผู้อยู่จนสิ้นสุดโครงการครบทุกคน เป็นผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนแล้วอย่างน้อย 1 ปี มีคุณสมบัติครบตามกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดย stratified block randomization คือ กลุ่มที่ได้ยา 0.1% estriol cream 17 คน อายุระหว่าง 50-61 ปี (mean 54.35, SD 3.141) กลุ่มที่ได้ placebo เป็น cream base 17 คน อายุระหว่าง 45-63 ปี (mean 54.35, SD 5.255)) ซึ่งเมื่อนำ continuous data เหล่านี้มาเปรียบเทียบกันโดยวิธี unpaired- t test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1$)

ระยะเวลาหลังจากหมดประจำเดือนครั้งสุดท้ายในกลุ่ม estriol ระหว่าง 1-15 ปี (mean 6.12, SD 4.079) กลุ่ม placebo ระหว่าง 1-19 ปี (mean 7.03, SD 6.001) ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกันโดยวิธี unpaired- t test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.608$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของประชากร แบ่งตามกลุ่มการวิจัย

	Estriol (N=17)		Placebo (N=17)	
	จำนวน	เปอร์เซ็นต์	จำนวน	เปอร์เซ็นต์
1. อาชีพ				
- รับราชการ, พนักงานบริษัท	8	47.1 %	12	70.6%
- แม่บ้าน	6	35.2%	3	17.6%
- นางพยาบาล	3	17.6%	2	11.8%
2. การสูบบุหรี่				
- ไม่สูบบุหรี่	17	100%	17	100%
- สูบบุหรี่	0	0%	0	0%
- เคยสูบบุหรี่	0	0%	0	0%
3. โรคประจำตัว				
- ไม่มี	11	32.4%	11	32.4%
- มี	6	17.6%	6	17.6%
4. การแพ้ยา				
- ไม่มี	16	94.1%	17	100%
- มี	1	5.9%	0	0%
5. ครีมกันแดด				
- ใช้ทุกวัน	4	23.5%	11	64.7%
- ใช้บางครั้ง	4	23.5%	3	17.6%
- ไม่ใช้	9	52.9%	3	17.6%

ประวัติโรคประจำตัวที่พบในกลุ่ม estriol คือ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, หูด, ไขมันในเลือดสูง ในกลุ่ม placebo คือ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง, เอสแอลอี พบประชากร 1 คนในกลุ่ม estriol แพ้ยาเพนนิซิลิน ซึ่งข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของประชากรนี้เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่ม ด้วยวิธีทางสถิติคือใช้ unpaired t-test ใน continuous data และใช้ chi-square ใน category data แล้ว พบว่าไม่แตกต่างกัน ยกเว้นประวัติการใช้ครีมกันแดด

ตารางที่ 4 แสดง Baseline wrinkle ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
Estriol	43.62	3.496	37.37	49.51
Placebo	43.83	3.480	38.50	49.17

ตารางที่ 5 แสดง Baseline humidity ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
Estriol	67.27	8.473	51.75	77.75
Placebo	61.38	8.959	50.0	78.30

ตารางที่ 6 แสดง Baseline elasticity ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
Estriol	0.555	0.07199	0.424	0.399
Placebo	0.576	0.1037	0.667	0.807

การศึกษานี้ได้คำนวณทางสถิติโดยใช้วิธี ANCOVA เพื่อปรับค่า baseline ของทั้ง 2 กลุ่มให้ใกล้เคียงกันก่อนจะเปรียบเทียบกัน

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูล wrinkle ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol

คนที่	เดือนที่			Difference Mo 6 – Mo 0
	0	3	6	
1	41.27	41.23	37.50	-3.77
2	39.82	39.67	38.97	-0.85
3	40.95	40.13	39.93	-1.02
4	43.73	42.86	42.30	-1.43
5	46.71	45.24	43.13	-3.58
6	38.35	38.00	37.12	-1.23
7	37.37	36.37	35.75	-1.62
8	42.55	42.10	41.13	-1.42
9	40.19	38.75	37.55	-2.64
10	43.73	43.55	42.87	-0.86
11	41.93	41.50	40.37	-1.56
12	42.87	42.80	42.55	-0.32
13	42.86	42.80	42.00	-0.86
14	48.83	46.30	44.29	-4.54
15	49.17	48.58	48.43	-0.74
16	49.51	39.32	38.50	-11.01
17	42.97	38.35	36.73	-6.24

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูล wrinkle ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้

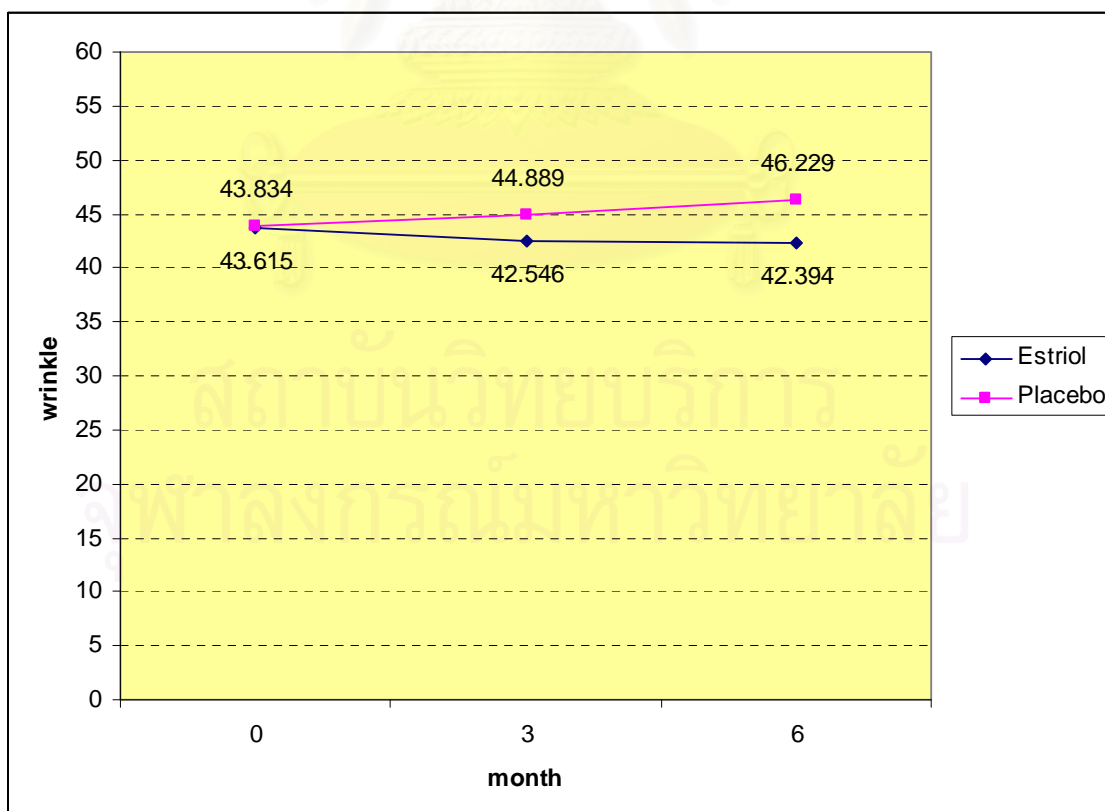
placebo

คนที่	เดือนที่			Difference Mo 6 – Mo 0
	0	3	6	
1	42.40	42.45	42.57	0.17
2	47.80	47.92	47.92	0.12
3	41.27	43.13	49.13	7.86
4	47.78	47.95	49.86	2.08
5	38.62	40.51	42.37	3.75
6	45.38	45.55	45.75	0.37
7	40.52	40.89	42.19	1.67
8	38.50	42.55	42.95	4.45
9	44.76	45.38	47.23	2.47
10	43.75	43.75	44.29	0.54
11	46.00	56.16	56.55	10.55
12	48.21	49.30	49.40	1.19
13	42.87	46.92	49.95	7.08
14	41.07	43.75	46.00	4.93
15	46.92	52.86	54.94	8.02
16	49.17	49.95	50.83	1.66
17	40.15	49.21	49.27	9.12

ตารางที่ 9 แสดง wrinkle เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Month	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum	Difference from baseline
Estriol	0	43.615	3.4956	37.37	49.51	-
	3	42.546	3.0900	36.37	48.58	-1.069
	6	42.394	3.7564	35.75	48.43	-1.221
Placebo	0	43.834	3.4802	38.50	49.17	-
	3	44.889	3.7923	40.51	56.16	1.055
	6	46.229	4.6367	42.19	56.55	2.395

แผนภูมิที่ 1 แสดง wrinkle เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม estriol และ placebo ที่หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี ANCOVA พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.012$) และเริ่มมีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มตั้งแต่หลังใช้ยา 3 เดือน ($p=0.048$)

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูล humidity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol

คนที่	เดือนที่			Mo 6 – Mo 0
	0	3	6	
1	70.70	73.90	75.90	5.2
2	77.75	80.60	81.90	4.15
3	58.40	60.15	69.85	11.45
4	70.05	77.70	80.40	10.35
5	75.85	75.85	78.20	2.35
6	51.75	63.15	64.15	12.4
7	75.95	84.15	89.75	13.8
8	76.65	77.20	77.30	0.65
9	65.00	70.00	71.30	6.3
10	70.60	70.90	78.00	7.4
11	60.95	63.75	68.90	7.95
12	70.10	71.95	72.00	1.9
13	54.60	84.70	87.65	33.05
14	58.45	58.90	69.90	11.45
15	70.20	74.15	74.60	4.4
16	59.65	76.30	79.80	20.15
17	76.95	79.35	80.80	3.85

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูล humidity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้

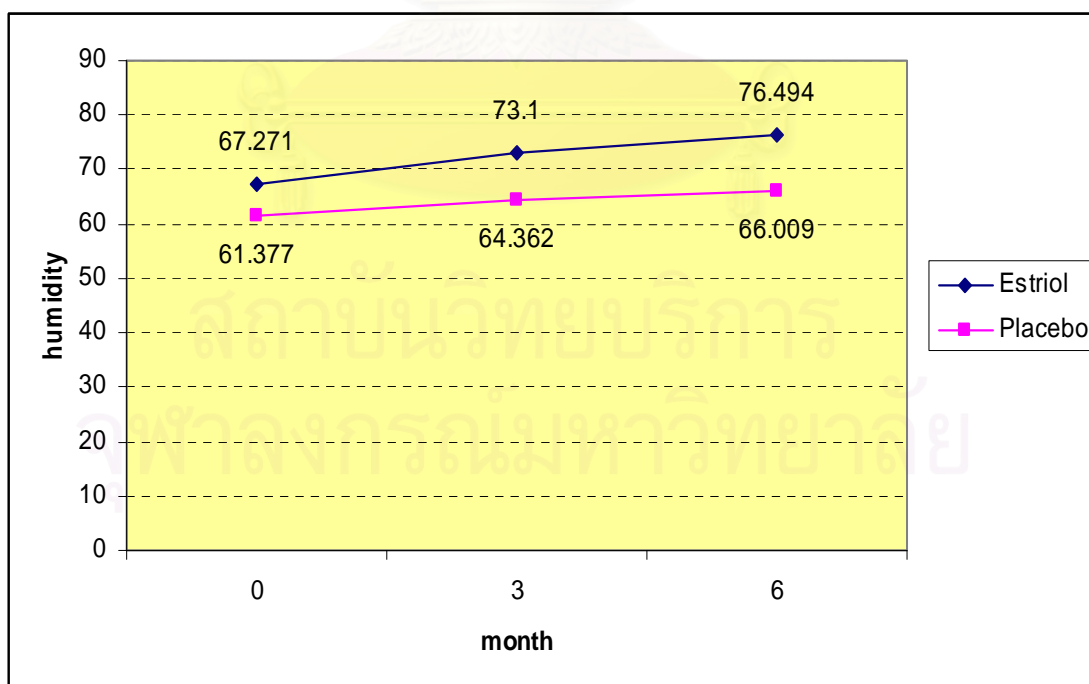
placebo

คนที่	เดือนที่			Mo 6 – Mo 0
	0	3	6	
1	57.35	68.45	70.40	13.05
2	70.15	74.60	78.05	7.9
3	55.40	56.35	56.05	0.65
4	60.90	63.00	63.95	3.05
5	76.30	78.10	79.50	3.2
6	58.60	69.35	70.20	11.6
7	72.10	72.20	72.20	0.1
8	65.50	65.05	63.10	-2.4
9	78.30	80.50	80.95	2.65
10	52.30	55.00	57.45	5.15
11	50.00	52.95	53.65	3.65
12	61.95	63.85	68.55	6.6
13	52.30	54.40	54.45	2.15
14	52.80	56.35	57.70	4.9
15	63.85	64.60	67.30	3.45
16	50.50	54.15	58.90	8.4
17	65.10	65.25	69.75	4.65

ตารางที่ 12 แสดง humidity เปรียบเทียบก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Month	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum	Difference from baseline
Estriol	0	67.271	8.4731	51.75	77.75	-
	3	73.100	7.8304	58.90	84.70	5.829
	6	76.494	6.7488	64.15	89.75	9.223
Placebo	0	61.377	8.9593	50.00	78.30	-
	3	64.362	8.6971	52.95	80.50	2.985
	6	66.009	8.7984	53.65	80.95	4.632

แผนภูมิที่ 2 แสดง humidity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ humidity ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม estriol และ placebo ที่หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี ANCOVA พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$) และเริ่มมีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มตั้งแต่หลังใช้ยา 3 เดือน ($p=0.031$)

ตารางที่ 13 แสดงข้อมูล elasticity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol

คนที่	เดือนที่			Mo 6 – Mo 0
	0	3	6	
1	0.466	0.622	0.633	0.167
2	0.424	0.600	0.598	0.174
3	0.510	0.533	0.552	0.042
4	0.510	0.633	0.692	0.182
5	0.586	0.590	0.598	0.012
6	0.667	0.711	0.717	0.05
7	0.453	0.610	0.686	0.233
8	0.586	0.758	0.766	0.18
9	0.522	0.856	0.870	0.348
10	0.612	0.659	0.657	0.045
11	0.571	0.753	0.781	0.21
12	0.589	0.690	0.698	0.109
13	0.626	0.701	0.724	0.098
14	0.480	0.488	0.517	0.037
15	0.596	0.604	0.743	0.147
16	0.657	0.800	0.864	0.207
17	0.575	0.714	0.746	0.171

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูล elasticity ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้

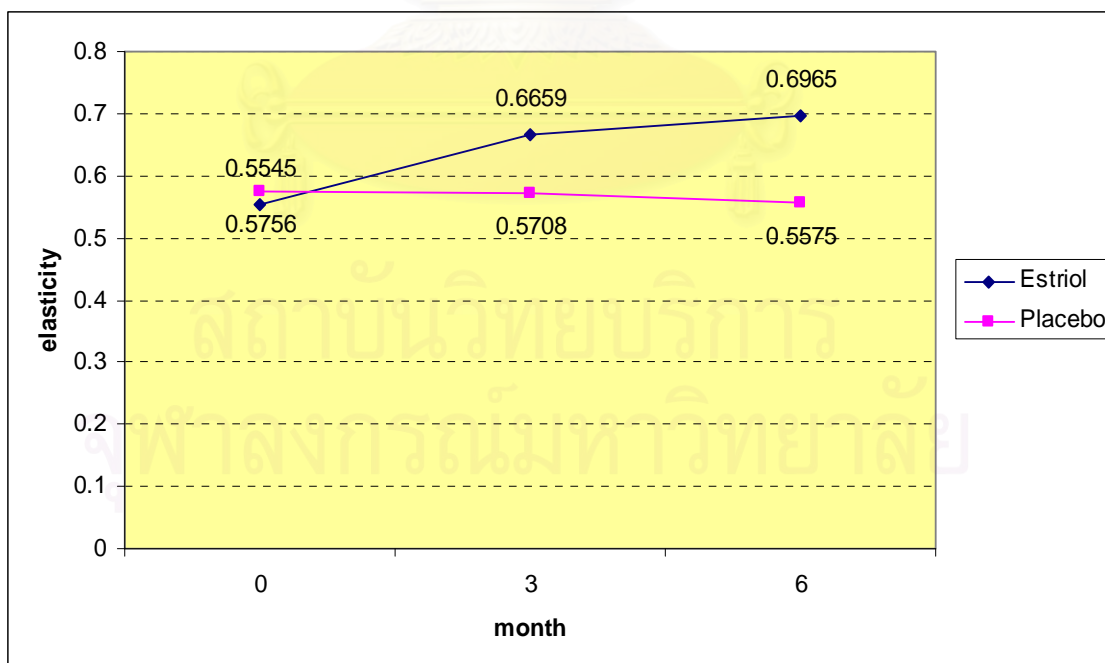
placebo

คนที่	เดือนที่			Mo 6 – Mo 0
	0	3	6	
1	0.443	0.621	0.639	0.196
2	0.506	0.504	0.504	-0.002
3	0.514	0.513	0.564	0.05
4	0.502	0.601	0.601	0.099
5	0.807	0.707	0.650	-0.157
6	0.625	0.599	0.596	-0.029
7	0.399	0.457	0.461	0.062
8	0.724	0.700	0.680	-0.044
9	0.589	0.540	0.539	-0.05
10	0.539	0.583	0.620	0.081
11	0.659	0.641	0.628	-0.031
12	0.635	0.458	0.343	-0.292
13	0.503	0.490	0.451	-0.052
14	0.580	0.536	0.533	-0.047
15	0.583	0.581	0.580	-0.003
16	0.672	0.668	0.627	-0.045
17	0.508	0.504	0.463	-0.045

ตารางที่ 15 แสดง elasticity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Month	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum	Difference from baseline
Estriol	0	0.5545	0.07199	0.424	0.399	-
	3	0.6659	0.09543	0.488	0.856	0.1114
	6	0.6965	0.09826	0.517	0.870	0.1420
Placebo	0	0.5756	0.10366	0.667	0.807	-
	3	0.5708	0.07940	0.457	0.707	-0.0048
	6	0.5575	0.08930	0.343	0.680	-0.0181

แผนภูมิที่ 3 แสดง elasticity เปรียบเทียบที่ก่อน, หลังใช้ยา 3 และ 6 เดือนในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของ elasticity ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม estriol และ placebo ที่หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี ANCOVA พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และเริ่มมีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มตั้งแต่หลังใช้ยา 3 เดือน ($p < 0.001$)

เมื่อประเมินระดับความพึงพอใจของประชากรที่ศึกษาโดยให้ตอบแบบสอบถามแบ่งเป็นคะแนนคือ 0= ไม่พอใจ, 1= พึงพอใจเล็กน้อย, 2= พึงพอใจปานกลาง, 3= พึงพอใจมาก, 4= พึงพอใจมากที่สุด

ตารางที่ 16 แสดงระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol และ placebo

Group	Satisfaction					Mean	Standard deviation	Mode
	0	1	2	3	4			
Estriol	0	0	1	11	5	3.24	0.562	3
Placebo	2	3	7	4	1	1.94	1.088	2

จะเห็นว่าระดับความพึงพอใจในกลุ่ม estriol ค่าต่ำสุดอยู่ที่พึงพอใจปานกลาง สูงสุดที่พึงพอใจมาก ส่วนกลุ่ม placebo มีกระจายในทุกระดับ ซึ่งค่าที่วัดเป็น ordinal scale เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันโดย Mann-Whitney U test พบว่าระดับความพึงพอใจของประชากรทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลน้ำหนักตัวก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้ estriol

คนที่	น้ำหนักตัว	
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา
1	54.9	51.4
2	75.0	76.0
3	44.0	44.5
4	61.0	63.0
5	49.0	49.0
6	75.7	75.1
7	65.0	66.6
8	75.0	75.7
9	61.5	62.7
10	70.0	69.5
11	66.0	65.4
12	63.0	63.5
13	58.8	57.5
14	51.0	49.9
15	72.0	71.1
16	67.7	66.5
17	53.0	55.8

ตารางที่18 แสดงข้อมูลน้ำหนักตัวก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือนของประชากรกลุ่มที่ได้

placebo

คนที่	น้ำหนักตัว	
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา
1	48.3	48.0
2	58.1	57.9
3	58.8	58.0
4	56.3	56.2
5	80.0	80.0
6	73.0	72.3
7	50.0	50.5
8	73.0	72.7
9	73.0	74.0
10	64.0	66.0
11	103	104
12	51.0	51.3
13	86.0	86.3
14	67.6	68.8
15	71.0	71.0
16	51.9	52.0
17	52.6	53.5

ตารางที่ 19 แสดงน้ำหนักตัวเปรียบเทียบที่ก่อนและหลังใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Month	Mean	Standard deviation
Estriol	0	62.51	9.684
	6	62.54	9.807
Placebo	0	65.76	14.887
	6	66.03	14.983

เมื่อเปรียบเทียบน้ำหนักตัวก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือนระหว่างทั้ง 2 กลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.595$) และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างก่อนและหลังใช้ยา

ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดก่อนและหลังใช้ยาของประชากรกลุ่มที่ได้ estradiol

คนที่	ระดับฮอร์โมนในเลือด	
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา
1	47.2	50.6
2	45.7	71.2
3	34.1	53.5
4	64.1	75.5
5	58.7	105.9
6	54.3	84.9
7	38.5	42.7
8	51.4	63.1
9	50.1	42.7
10	45.2	48.2
11	70.6	77.2

ตารางที่ 20 (ต่อ) แสดงข้อมูลระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดก่อนและหลังใช้ยาของประชากรกลุ่มที่ได้ estradiol

คนที่	ระดับฮอร์โมนในเลือด	
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา
12	52.7	52.5
13	41.3	46.3
14	50.1	54.3
15	61.9	169.4
16	49.3	50.0
17	39.2	51.3

ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดก่อนและหลังใช้ยาของประชากรกลุ่มที่ได้ placebo

คนที่	ระดับฮอร์โมนในเลือด	
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา
1	31.2	28.5
2	40.9	59.5
3	59.4	75.5
4	53.7	55.0
5	59.8	82.8
6	62.8	78.4
7	63.7	74.9
8	62.9	73.5
9	41.8	61.4
10	59.1	66.1

ตารางที่ 21 (ต่อ) แสดงข้อมูลระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดก่อนและหลังใช้ยาของประชากรกลุ่มที่ได้ placebo

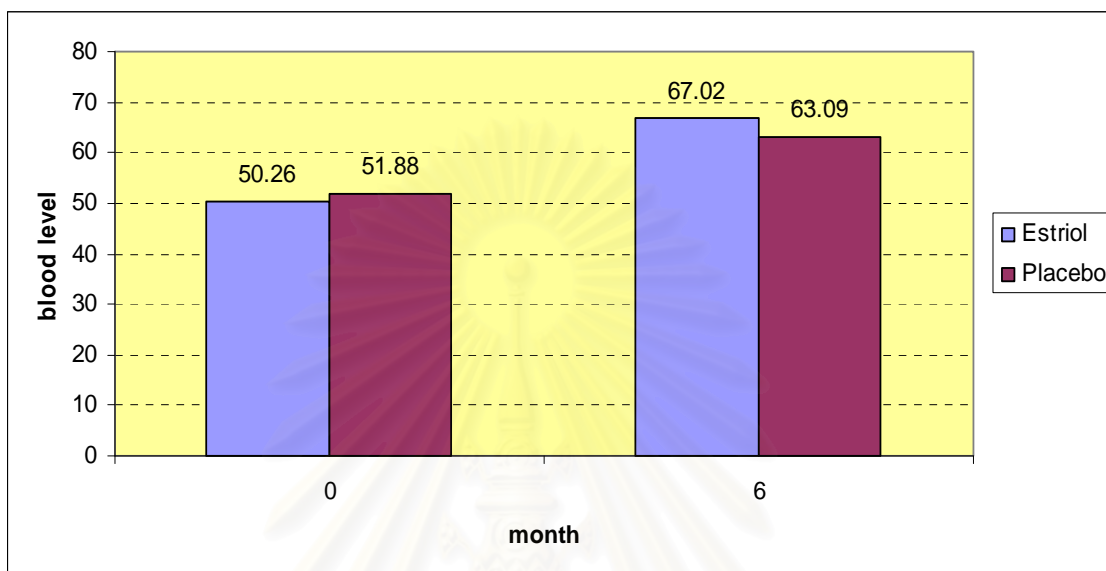
คนที่	ระดับฮอร์โมนในเลือด	
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา
11	58.9	92.3
12	42.3	51.2
13	67.5	83.1
14	30.0	33.9
15	62.8	75.1
16	46.9	47.3
17	38.3	34.0

ตารางที่ 22 แสดงระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดเปรียบเทียบที่ก่อนและหลังใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

Group	Month	Mean	Standard deviation
Estriol	0	50.26	9.664
	6	67.02	31.469
Placebo	0	51.88	12.240
	6	63.09	25.687

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมนในเลือด estrogen เปรียบเทียบที่ก่อนและหลังใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย



จากผลการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในเลือดดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม estriol และ placebo ที่หลังใช้ยา 6 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี ANCOVA พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.337$) ซึ่งค่าปกติของระดับฮอร์โมนในเลือดคือ 80-790 pmol/l ซึ่งจะเห็นว่าเมื่อแยกดูข้อมูลทีละคนในทั้ง 2 กลุ่มแล้ว ทุกคนมีระดับยาอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ในเรื่องผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบว่าในกลุ่ม estriol มีผู้ป่วย 3 คนมีอาการข้างเคียงคือ คัดตึงเต้านม, คันเวลาทายาอย่างละ 1 คน มีอาการประมาณ 2-3 วันแล้วหายได้เอง, มี 1 คนที่รู้สึกผ้าเข้มมากขึ้นเล็กน้อย ในกลุ่ม placebo มี 3 คนคือรู้สึกคัน, ร้อนเวลาทายาอย่างละ 1 คน มีอาการประมาณ 1 สัปดาห์, มี 1 คนรู้สึกหน้าคล้ำมากขึ้น

บทที่ 8

อภิปรายผลการวิจัย

การวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 34 คน และอยู่ครบจนจบการวิจัยทุกคน ทุกคนเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือน หมดประจำเดือนแล้วอย่างน้อย 1 ปี และผ่านกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา ประชากรที่ศึกษามีอายุตั้งแต่ 43-63 ปี แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดย stratified block randomization เป็นกลุ่มที่ได้ 0.1% estriol cream 17 คน อายุระหว่าง 50-61 ปี (mean 54.35, SD 3.141) และกลุ่มที่ได้ placebo อายุระหว่าง 46-63 ปี (mean 54.35, SD 5.255) เมื่อเปรียบเทียบอายุกันพบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

จากข้อมูลประชากรพบว่า ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษามีอาชีพที่หลากหลาย มีลักษณะงานการโดนพนักงานบริษัท ทำงานในสำนักงาน รองลงมาคือแม่บ้านและ พยาบาล ซึ่งมีลักษณะงานการโดนแสงแดดใกล้เคียงกัน กลุ่มอาชีพคล้ายกันเนื่องจากรับสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัยจากผู้ป่วยนอกแผนกผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย บางส่วนเป็นเจ้าของบ้านและผู้ทำงานอยู่บริเวณใกล้เคียงโรงพยาบาล ทุกคนไม่สูบบุหรี่

ลักษณะพื้นฐานของระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันในเรื่อง อายุ, อาชีพ, ระยะเวลาหลังหมดประจำเดือน, โรคประจำตัว, การใช้ยา, การแพ้ยา, การสูบบุหรี่ มีความแตกต่างกันในเรื่องการใช้ครีมกันแดดคือกลุ่ม placebo ใช้หรือเคยใช้ครีมกันแดดมากกว่ากลุ่มยา estriol (placebo 14 ใน 17 คน, estriol 8 ใน 17 คน) ซึ่งเมื่อประชากรเข้าร่วมงานวิจัยแล้ว ทุกคนจะได้รับครีมกันแดด SPF 30 ทาหน้าทุกวันเหมือนกันหมดเพื่อควบคุมปัจจัยนี้

การศึกษานี้ได้คำนวณทางสถิติโดยใช้วิธี ANCOVA เพื่อปรับค่า baseline ของทั้ง 2 กลุ่มให้ใกล้เคียงกันก่อนจะเปรียบเทียบกัน

เมื่อนำประชากรมาวัดรีฟรอยด้วยเครื่อง visiometer ที่ก่อนการให้ยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย mean baseline ของรีฟรอยกลุ่ม estriol 43.615, SD 3.4956 และกลุ่ม placebo mean 43.834, SD 3.4802 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย เมื่อวัดรีฟรอยหลังการให้ยาพบว่ากลุ่ม estriol mean 42.394, SD 3.7564 และกลุ่ม placebo

mean 46.229, SD 4.6367 พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.012$) กลุ่มที่ใช้ยา estriol มีค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงตรงข้ามกับกลุ่ม placebo ที่มีค่าเฉลี่ยริ้วรอยเพิ่มขึ้น เมื่อสังเกตผลที่ 3 เดือนจะเริ่มพบความแตกต่างนี้ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัยและพบความแตกต่างมากขึ้นเมื่อทายานานขึ้น ซึ่งเมื่อประเมินจากรูปร่างแล้ว ลักษณะทางคลินิกของริ้วรอยผู้เข้าร่วมการศึกษา มีความเปลี่ยนแปลงไม่มากนักอาจเป็นจากการเปลี่ยนแปลงของริ้วรอยที่เกิดขึ้นอาจจะน้อยเกินไปกว่าที่จะเกิดผลชัดเจนทางคลินิก ดังนั้นน่าจะมีการศึกษาของผลจากยานี้ต่อไปในการทายาระยะเวลานานขึ้นเพื่อจะได้เห็นผลทางคลินิกที่ชัดเจนมากขึ้น

เมื่อดูผลเรื่องความชุ่มชื้นบนผิวหนังด้วยเครื่อง cutometer พบว่าที่ก่อนการใช้ยา กลุ่ม estriol mean 67.271, SD 8.4731 กลุ่ม placebo mean 61.377, SD 8.9593 และได้ใช้วิธีทางสถิติ ANCOVA ปรับค่า baseline เพื่อนำไปเปรียบเทียบ หลังการใช้ยา 6 เดือน พบว่าค่าความชุ่มชื้นในกลุ่ม estriol mean 76.494, SD 6.7488 กลุ่ม placebo mean 66.009, SD 8.7984 พบว่าทั้ง estriol cream และ placebo สามารถเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนังในการวัดด้วยเครื่อง corneometer ได้ แสดงว่า cream base มีส่วนในการเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า อย่างไรก็ตามจะพบว่าในกลุ่ม estriol มีค่าความชุ่มชื้นของผิวหนังเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม placebo แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบความแตกต่างนี้ที่ 3 เดือนและพบมากขึ้นที่ 6 เดือนหลังการใช้ยา

ในผลการวิจัยเรื่องความยืดหยุ่นของผิวหนังเมื่อวัดด้วยเครื่อง corneometer พบว่าก่อนการใช้ยา ค่าความยืดหยุ่นของผิวหนังที่วัดได้ในกลุ่ม estriol mean 0.5545, SD 0.07199 และกลุ่ม placebo mean 0.5756, SD 0.10366 เมื่อเปรียบเทียบแล้วพบว่าหลังการใช้ยา 6 เดือน กลุ่ม estriol mean 0.6965, SD 0.09826 ส่วนกลุ่ม placebo mean 0.5575, SD 0.08930 มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) จะเห็นว่ากลุ่มที่ใช้ยา estriol จะมีค่าเฉลี่ยของความยืดหยุ่นผิวหนังเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม placebo และพบความแตกต่างนี้ได้ตั้งแต่เดือนที่ 3

จากผลการวิจัยข้างต้นจะเห็นว่า estriol cream สามารถลดริ้วรอย, เพิ่มความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นบนใบหน้าได้ดีกว่ากลุ่ม placebo เมื่อทายาต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน โดยเริ่มเห็นความแตกต่างนี้ได้ตั้งแต่เดือนที่ 3 และพบความแตกต่างมากขึ้นเมื่อทายานานขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนโดย Schmidt และคณะ [8] ศึกษาประสิทธิภาพของยา ชนิดทา 0.01% estradiol และ 0.3% estriol ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 59 คน อายุ 43-66 ปี หลังจากทายาบนใบหน้าเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า ในกลุ่ม 0.3% estriol ริ้วรอยตื้นขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวัดด้วยเครื่อง profilometry ความชุ่มชื้นของผิวหนังเพิ่มขึ้น พบว่าผู้ป่วยมีคัดตึงเต้านม กลุ่ม estriol 12 ใน 30 คน, กลุ่ม estradiol 7 ใน 28 คนไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงและไม่พบว่ามีระดับ estradiol ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษาไม่ได้เปรียบเทียบกับ placebo cream

เมื่อประเมินจากผลงานวิจัยในครั้งนี้จะเปรียบเทียบกับ 0.1% estriol กับ placebo และใช้ความเข้มข้นของยาลดลง จะเห็นว่าผลการวิจัยยังสอดคล้องไปในทิศทางเดียวกัน เห็นความแตกต่างเมื่อเทียบกับ placebo และถึงแม้ยาจะมีความเข้มข้นลดลงก็ยังคงมีประสิทธิภาพในเรื่องการลดริ้วรอย, เพิ่มความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นของผิวได้อยู่ แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าในงานวิจัยนี้พบมีคัดตึงเต้านม 1 ใน 17 คน ลดลงจากงานวิจัยก่อน

เมื่อประเมินในเรื่องน้ำหนักของประชากรก่อนและหลังการใช้ยาพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าไม่มีผลจากน้ำหนักตัวหรือความอ้วนเกี่ยวข้องในเรื่องการวัดริ้วรอย, ความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นของผิวหนัง

ในเรื่องความปลอดภัย เนื่องจากทางห้องปฏิบัติการสามารถตรวจระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดได้เพียงอย่างเดียวคือระดับ serum estradiol จึงนำมาใช้อ้างอิงถึงระดับฮอร์โมนในเลือดแทน เพราะทั้ง estradiol และ estriol ต่างก็เป็นหนึ่งในรูปแบบต่างๆ ของ estrogen ในร่างกายเช่นกัน พบว่าระดับ serum estradiol ในเลือดก่อนและหลังรักษาของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน และทุกคนมีระดับ serum estradiol อยู่ในเกณฑ์ปกติ

มีประชากรกลุ่ม estriol 3 คนที่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาคือคัดตึงเต้านม, คั้นเวลาทายาอย่างละ 1 คน มีอาการประมาณ 2-3 วันแล้วหายได้เอง, มี 1 คนที่รู้สึกฝ้าเข้มมากขึ้นเล็กน้อย ในกลุ่ม placebo มี 3 คนคือรู้สึกคัน, ร้อนเวลาทายาอย่างละ 1 คน, มี 1 คนรู้สึกหน้าค้ำมากขึ้น ไม่มีผู้ใดแพ้ยาหรือต้องหยุดใช้ยาระหว่างการเข้าร่วมงานวิจัย อาการผลข้างเคียงที่พบ ไม่รุนแรง ส่วนใหญ่หายได้เอง เมื่อเปรียบเทียบรูปของประชากรคนที่รู้สึกฝ้าเข้มและหน้าค้ำมากขึ้น พบว่าไม่ต่างจากเดิมมากนัก

ประชากรกลุ่มที่ใช้ยา estriol ทุกคนพึงพอใจผลการรักษาระดับปานกลางถึงมากที่สุด ในขณะที่กลุ่ม placebo มีหลายระดับตั้งแต่ไม่พึงพอใจเลยจนถึงพึงพอใจมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มพบว่ามีความแตกต่างกัน จะเห็นว่าในกลุ่ม placebo มีความพึงพอใจที่หลากหลาย ตั้งแต่น้อยถึงมาก ส่วนหนึ่งอาจขึ้นจากความคาดหวังจากการรักษาที่แตกต่างกัน คือบางคนอาจคาดหวังให้ริ้วรอยดีขึ้น แต่ยาที่ได้รับเป็น placebo จึงไม่ได้ผลนั้น แต่บางคนอาจคาดหวังน้อยกว่า เมื่อได้ placebo ที่เป็น cream base ทำให้หน้ารู้สึกชุ่มชื้นมากขึ้น ก็อาจรู้สึกเต่งตึงขึ้นและคิดว่าริ้วรอยดีขึ้นได้

งานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดในงานวิจัย เช่น ระยะเวลาการศึกษา ถ้าใช้ยานานมากขึ้นอาจเห็นการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ชัดเจนมากขึ้น, การให้ประชากรที่ศึกษาไปใช้ยาเองที่บ้านเป็นเวลานาน 6 เดือน อาจทำให้บางคนททายาไม่สม่ำเสมอ แต่ได้ลดข้อจำกัดนี้ลงด้วยการซักถามประชากรที่ศึกษาทุกครั้ง นัดมารับยาบ่อยๆ โทรศัพท์ติดตามเป็นระยะและให้นำหลอดยาเก่ามาให้ดูทุกครั้ง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 9

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาสรุปได้ว่า 0.1% estriol cream สามารถลดริ้วรอยแห่งวัยบนใบหน้าในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อทาอย่างต่อเนื่องนาน 6 เดือน โดยเริ่มเห็นผลตั้งแต่เดือนที่ 3 หลังทายาและผลชัดเจนมากขึ้นเมื่อทายนานขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นและเพิ่มความยืดหยุ่นบนใบหน้าได้ดีกว่า placebo ทั้งที่ 3 และ 6 เดือนหลังทายา

เมื่อศึกษาเรื่องผลข้างเคียงของยาพบว่าไม่มีผลข้างเคียงเล็กน้อย ไม่รุนแรงและไม่พบการแพ้ยาเกิดขึ้น ระดับฮอร์โมน estrogen ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกคนทั้งก่อนและหลังใช้ยา

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการประเมินในแง่ตัวเลขของค่าต่างๆที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งเมื่อประเมินในรูปถ่ายแล้วลักษณะทางคลินิกอาจไม่แตกต่างกันมากนัก เนื่องจากค่าที่เปลี่ยนแปลงอาจน้อยเกินไปที่จะเห็นผลทางคลินิก แต่การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ทายาคือ เห็นผลที่ 6 เดือนมากกว่า 3 เดือน จึงน่าจะมีการศึกษาต่อไปโดยทายาให้นานขึ้นเพื่อดูผลการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกและศึกษาเรื่องความปลอดภัยเพิ่มเติม

รายการอ้างอิง

- [1] Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005;53: 555-68.
- [2] Yaar M, Gilchrest BA. Aging of Skin. In: Freedberg IM, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*; 7th ed. New York, 2003:1386-97.
- [3] Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(3):143-50.
- [4] Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996;193:289-94.
- [5] Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Honigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin aging: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43-55.
- [6] Anttinen H, Orava S, Ryhanen L, Kivirikko KI. Assay of procollagen lysyl hydroxylase activity in the skin of human subjects and changes in the activity with age. *Clin Chim Acta* 1973;47:289-94.
- [7] Draelos Z. Topical and oral estrogens revisited for antiaging purposes. *Fertility and Sterility* 2005;84(2):291-92.
- [8] Schmidt JB, Binder M, Demschnik G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J. Dermatol* 1996;35(9):669-74.
- [9] Creidi P, Faivre B, Agache P, Richard E, Haudiquet V, Sauvanet JP. Effect of a conjugated oestrogen (Premarin) cream on ageing facial skin. A comparative study with a placebo cream. *Maturitas* 1994;19:211-23.

- [10] Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, Kainz CH, Gitsch G, Bieglmayer CN. Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. **Maturitas** 1994;20:25-30.
- [11] Cardozo L, Bachmann GA, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women. **Obstet Gynecol** 1998;92:722-7.
- [12] Kathleen A. Estriol: Safety and efficacy. **Alternative Medicine Review** 1998;3(2): 101-13.
- [13] Fuchs K, Solis O, Tapawan R, Paranjpe J. The effects of an estrogen and glycolic acid cream on the facial skin of postmenopausal women: A randomized histologic study. **Cutis** 2003;71:481-88.
- [14] Özyazgan I, Liman N. The effects of topical estriol and vehicle cream on the mechanical and histological properties of normal rat skin. **Med Sci Monit** 2005;11(11):405-11.
- [15] Pierard GE, Letawe C, Dowlati A, Pierard-Franchimont C. Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin. **J Am Geriatr Soc** 1995; 43:662-5.
- [16] CK electronic GmbH. **Information and operating instruction for the Visioscan VC98 and the software SEL 2000**. Witten-Herdecke, Germany.
- [17] Barel AO, Alewaeters K, Clarys P. Optical imaging using UV light for the determination of photoaging. **Skin Research and Technology** 1999; 5(2): 129.
- [18] Pagnoni A. Photoaging and photodocumentation. **Cosmetics and Toiletries** 2002; 117(1):39-46.

- [19] Punnonen R, Vaajalahti P, Teisala K. Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. **Ann Chir Gynaecol Suppl** 1987;202:39-41.
- [20] Isabel V, Dulia O. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. **Clin Drug Invest** 2000;20(2):101-7.
- [21] Kaiz C, Gitsch G, Stani J et al. When applied to facial skin, does estrogen ointment have systemic effect? **Arch Gynecol Obstet** 1993; 253(2):71-4.
- [22] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. **Exp Cell Res** 1961; 25: 585.
- [23] Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. **Exp Cell Res** 1965;37:614.
- [24] Mina Y, Gilchrest BA. Skin aging: Postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. **Clin Geriatr Med** 2001; 17: 617.
- [25] Harman D. Free radical theory of aging: an update: Increasing the functional life span. **Ann N Y Acad Sci** 2006;10:1067.
- [26] Chung J, Cho S, Kang S. Why does the skin age?. In Rigel DS, editor. **Intrinsic aging, photoaging and their pathophysiology in photoaging**. New York, 2004:1
- [27] Wondrak GT, Jacobson MK, Jacobson EL. Endogenous UVA photosensitizers: Mediators of skin photodamage and novel targets for skin photoprotection. **Photochem Photobiol Sci** 2006;215: 5.
- [28] Kurban RS, Bhawan J. Histologic changes in skin associated with aging. **J Dermatol Surg Oncol** 1990;16:908.
- [29] Wulf HC. Skin aging and natural photoprotection. **Micron** 2004;35:185.

- [30] Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. The effect of aging on percutaneous absorption in man. **J Pharmacokinetic Biopharm** 1989;17:617.
- [31] Ghadially R. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. **J Clin Invest** 1995; 95:2281.
- [32] Tezuka T et. Terminal differentiation of facial epidermis of the aged: Immunohistochemical studies. **Dermatology** 1994;188:21.
- [33] Plowden J. Innate immunity in aging: Impact on macrophage function. **Aging cell** 2004; 3:161.
- [34] MacLaughlin J, Holick MF. Aging decrease the capacity of human skin to provide vitamin D3. **J Clin Invest** 1985; 76:1536.
- [35] Hollick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implication for health. **Mayo Clin Proc** 2006; 81:353.
- [36] Worpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D question: How much do you need and how should you get it? **J Am Acad Dermatol** 2006; 54:301.
- [37] Goukassian D. Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. **FASEB** 2000;14:1325.
- [38] Rigal JD. Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. **J Invest Dermatol** 1989; 93:621.
- [39] Gilchrist BA. A review of skin ageing and its medical therapy. **Br J Dermatol** 1996; 135:867.
- [40] Nelson BR et al. A comparison of wire brush and diamond fraise superficial dermabrasion for photoaged skin. A clinical, immunohistologic, and biochemical study. **J Am Acad Dermatol** 1996; 34:235.
- [41] Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin. **Micron** 2004; 35:161.

- [42] Tsuchida Y. The effect of aging and arterosclerosis on human skin blood flow. **J Dermatol Sci** 1993; 5:175.
- [43] Baynes JW. The role of ages in aging: Causation or correlation. **Exp Gerontol** 2001;36:1527.
- [44] Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. **Oncogene** 2001; 20:2413.
- [45] Berstein EF. Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. **J Am Acad Dermatol** 1996; 34:209.
- [46] Gerstein AD. Wound healing and aging. **Dermatol Clin** 1993; 11:749.
- [47] Sell DR. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996; 93:485.
- [48] Rongioletti F, Rebora A. Fibroelastolytic patterns of intrinsic skin aging: Pseudoxanthoma-elasticum-like papillary dermal elastolysis and white fibrous papulosis of the neck. **Dermatology** 1995; 191:19.
- [49] Kadoya K. Fibulin-5 deposition in human skin: decrease with ageing and UVB exposure and increase in solar elastosis. **BR J Dermatol** 2005; 153:607.
- [50] Ghersetich I. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. **Int J Dermatol** 1994; 33:119.
- [51] Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. **J Invest Dermatol** 1994;102:385.
- [52] Dayan D. Lipid pigment (lipofuscin) in human perioral muscles with aging. **Exp Gerontol** 1988;23:97.
- [53] Donofrio LM. Fat distribution: a morphologic study of the aging face. **Dermatol Surg** 2000;26:1107.

- [54] Ramirez OM, Robeertson KM. Comprehensive approach to rejuvenation of the neck. **Facial Plast Surg** 2001;17:129.
- [55] Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. **Exp Gerontol** 2001;36:29.
- [56] Van ND, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation. Dynamic interactions and changes associated with aging. **Micron** 2004;35:193.
- [57] Jacobsen E. Age-related changes in sebaceous wax ester secretion rates in men and women. **J Invest Dermatol** 1985;85:483.
- [58] Mathers CD. Global patterns of healthy life expectancy in the year 2002. **BMC Public Health** 2004;4:66.
- [59] Ullis K. Sex hormones and their relationship to aging skin. **Cosmetic Dermatology** 2000;13:15.
- [60] Gosden RG. Biology of menopause. **Academic Press**, New York 1985.
- [61] Brincat M. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. **Br. J Obstet Gynaecol** 1985;92:256.
- [62] Bazin R. DensiScore: A new tool for clinical evaluation of the age dependent mechanical properties of female skin. **Ann Dermatol Venereol** 2001; 129:1S591.
- [63] Munavalli GS, Weiss RA, Halder RM. Photoaging and nonablative photorejuvenation in ethnic skin. **Dermatol Surg** 2005;31:1250.
- [64] Lavker RM. Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. **J Am Acad Dermatol** 1995;32:53.
- [65] Schieke SM, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effect of infrared radiation: From clinical observations to molecular response mechanisms. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2003;19:228.

- [66] Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:717.
- [67] Frances C. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol* 1991;125:43.
- [68] Barbeiri R, Ryan K. The menstrual cycle. In: Ryan K, Berkowitz R, Barbeiri R, Dunaif A, editors. *Kistner's gynecology and women's health*; 7th ed. St. Louis, 1999:23-30.
- [69] Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
- [70] Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI. Non gonadotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors; dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001;104:719-30.
- [71] Rivera-Woll LM, Davis SR. Postmenopausal hormone therapy: the pros and cons. *Int J Med* 2004;34:109-14.
- [72] Cardozo L, Bachmann GA, McClish D. Metaanalysis of estrogen therapy I the management of urogenital atrophy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
- [73] Longscope C. Estriol production and metabolism in normal women. *J Steroid Biochem* 1984;20:959-62.
- [74] ดวงมณี ทศนพงศากุล. ประสิทธิภาพของกรดไตรคลอโรอะซีติก 0% ในการลดความลึกของรอยแผลเป็นจากสิวชนิดหลุมเทียบกับกลุ่มควบคุม. **วิทยานิพนธ์หลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2545.**
- [75] Ferreira RP, Costa P, Bahia F. Visioscan VC 98 application : a comparison study between coarse and smooth skin surface. *Skin Research and Technology* 2003;9:2.

- [76] Dobrev H. Evaluation of the efficacy of a Rooibos extract containing anti-wrinkle cream. *EADV* 2005; 5:114.
- [77] CK electronic GmbH. **Information and operating instructions for the cutometer MPA 580 and its probes.** Witten-Herdecke, Germany
- [78] CK electronic GmbH. **Information and operating instructions for the multiprobe adapter MPA and its probes.** Witten-Herdecke, Germany



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยา 0.1 % เอสทริโอลชนิดครีมในการรักษาริ้วรอยแห่งวัยในหญิงวัยหมดประจำเดือน, การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง (Effect of 0.1% Estriol Cream on Aging Skin in Postmenopausal Women, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial.)

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ พ.ญ.บุญยพัทธ์ กฤษณาธิวุฒิ

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นภดล นพคุณ

หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภปร. ชั้น 2 โทรศัพท์ 02-2564253

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือยา 0.1 % estriol ชนิดครีมเพื่อใช้รักษาริ้วรอยแห่งวัยในหญิงวัยหมดประจำเดือนเปรียบเทียบกับกับกลุ่มควบคุมที่ได้ครีมพื้นฐาน (cream base)

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับยาชนิดครีมทาบริเวณใบหน้าเช้า และก่อนนอนทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน ร่วมกับได้รับครีมกันแดดทาหน้าวันละครั้งตอนเช้า จะมีการนัดมารับยาเป็นระยะทุก 1 เดือน มีการวัดความเปลี่ยนแปลงของริ้วรอย ความชุ่มชื้นของผิวหนัง ความยืดหยุ่นของผิวหนัง โดยแพทย์บันทึกเป็นค่าตัวเลขที่ได้จากเครื่องมือวัดก่อนใช้ยา, เดือนที่3 และเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 6 หลังใช้ยา (วัดริ้วรอยโดย visioscan, วัดความชุ่มชื้นโดย corneometer, วัดความยืดหยุ่นโดย cutometer) ถ่ายรูปก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือน ให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยประเมินความพึงพอใจจากภาพถ่าย เจาะเลือดดูระดับฮอร์โมน estradiol ในเลือดก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือน

ท่านจะได้รับยา ในโครงการวิจัย ครีมกันแดด สบู่ล้างหน้า และการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด ทาครีมที่ได้รับเป็นประจำทุกวันตามวิธีใช้ และมาตรวจตามนัดสม่ำเสมอ แจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่าน ระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ระหว่างการทำวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่ใช้ยาทา, ครีมลดริ้วรอย, ฮอริโมนชนิดกินหรือทา หรือทำหัตถการอื่นเกี่ยวกับใบหน้า นอกจากที่ผู้วิจัยให้เท่านั้น

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น เช่นมีผื่น คันบริเวณที่ทายา ไข้ หรือเลือดออกจากการเจาะเลือดซึ่งอาการเหล่านี้พบได้น้อย

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบหากเกิดอาการแทรกซ้อนจากการศึกษาวิจัย หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

- การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีริ้วรอยบนใบหน้าลดลง ผิวชุ่มชื้นขึ้น มีความยืดหยุ่นกระชับขึ้น แต่ไม่ได้รับรองว่าจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงจะลดลงอย่างแน่นอน และท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้ได้
- เป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆ ต่อไปในอนาคต

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยา 0.1 % เอสทริโอลชนิดครีมในการรักษาผิวหนังวัย
ในหญิงวัยหมดประจำเดือน, การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง (Effect
of 0.1% Estriol Cream on Aging Skin in Postmenopausal Women, A Randomized Double-
blind Placebo Control Trial.)

ข้าพเจ้า นาง/นางสาว.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้า
ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย
วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วย
ความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ
จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่
จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้า
ร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ
วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน
อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว

เลขที่.....

1. อายุ..... ปี
2. อาชีพ
3. ระยะเวลาหลังจากประจำเดือนครั้งสุดท้าย ปี เดือน
4. ท่านสูบบุหรี่หรือไม่ ไม่สูบบุหรี่
 สูบบุหรี่ ปริมาณมวน/วัน ระยะเวลาที่สูบบุหรี่..... ปี
 เคยสูบบุหรี่ ปริมาณมวน/วัน ระยะเวลาที่สูบบุหรี่..... ปี
 หยุดสูบบุหรี่มานาน ปี
5. โรคประจำตัว
6. โรคประจำตัวคนในครอบครัว
7. การแพ้ยา
8. ยาที่ใช้ในปัจจุบัน
9. ท่านใช้ครีมกันแดดหรือไม่ ใช้ ไม่ใช้ ใช้บางครั้ง
10. ท่านเคยใช้ครีม, ยาหรือทำหัตถการเหล่านี้หรือไม่ โปรดระบุระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย
 - 10.1 ยากลุ่ม Retinoid (Vitamin A acid, Tretinoin, Retin A, Retacnyl, Isotretinoin, Roaccutane, Acnotin) ใช้ ไม่ใช้
 ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย
 - 10.2 สอริโมนทดแทนชนิดกินหรือชนิดแผ่นแปะ ใช้ ไม่ใช้
 ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย
 - 10.3 ยากลุ่ม AHA หรือ BHA ใช้ ไม่ใช้
 ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย
 - 10.4 ครีมลดริ้วรอย หรือครีมบำรุงผิวอื่น ใช้ ไม่ใช้
 ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย

10.5 หัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดริ้วรอยเช่น เลเซอร์, กรอผิว, ฉีด Botox, filler ,การผ่าตัด
 ดึงหน้าใช้ไม่ใช้
 ระยะเวลาหลังจากใช้ครั้งสุดท้าย

ประเมินหลังรักษา

1. ระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

0 = ไม่พึงพอใจ	1=พึงพอใจ เล็กน้อย	2=พึงพอใจปาน กลาง	3=พึงพอใจมาก	4=พึงพอใจมาก ที่สุด

2. ผลข้างเคียงระหว่างการรักษา ไม่มี มี

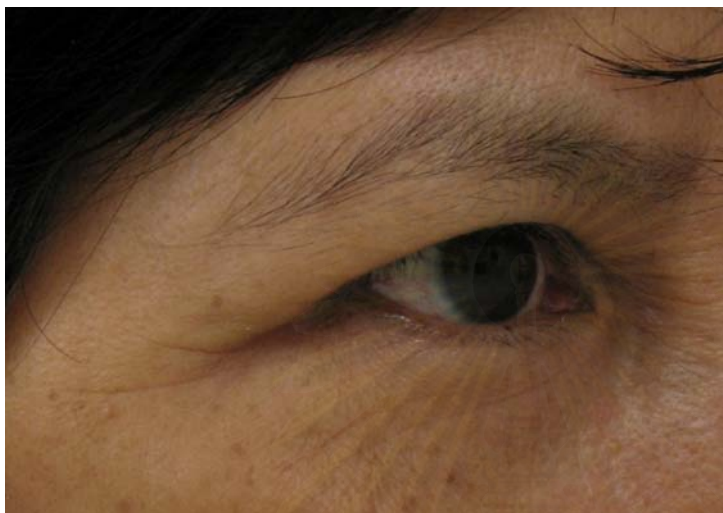
ถ้ามี ระบุ.....

ระยะเวลาที่เป็นและหายโดย.....

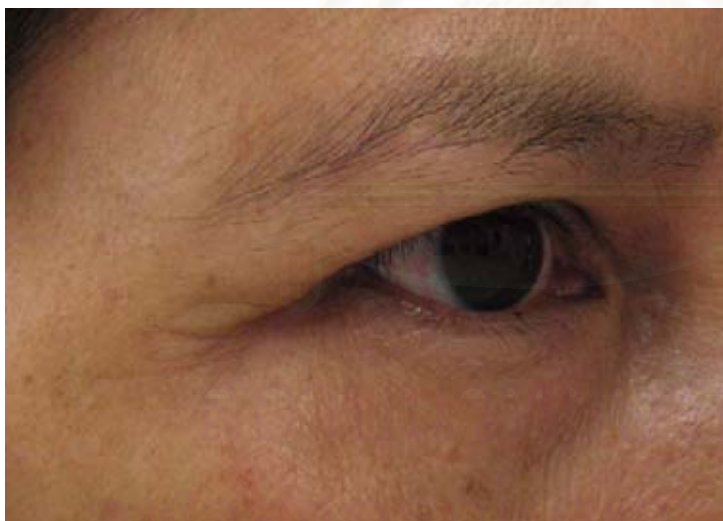
สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 5 รูปถ่ายประชากรในกลุ่ม 0.1% estriol cream ก่อนและหลังใช้ยา 6 เดือน

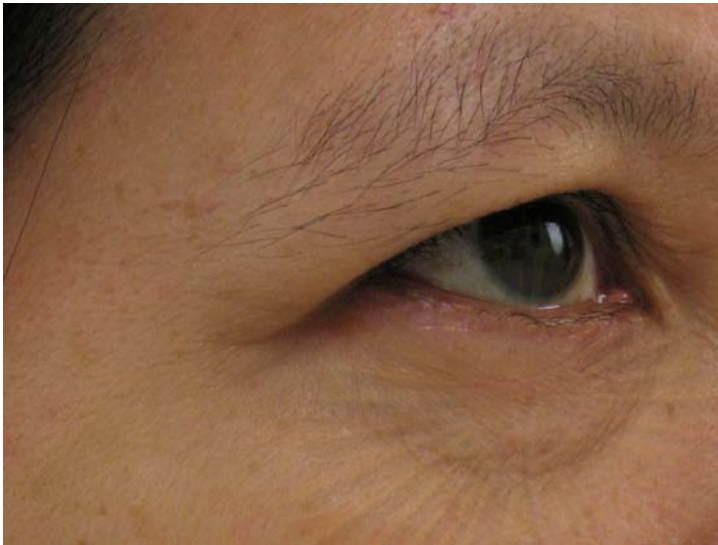
คนที่ 1 : ก่อนใช้ยา



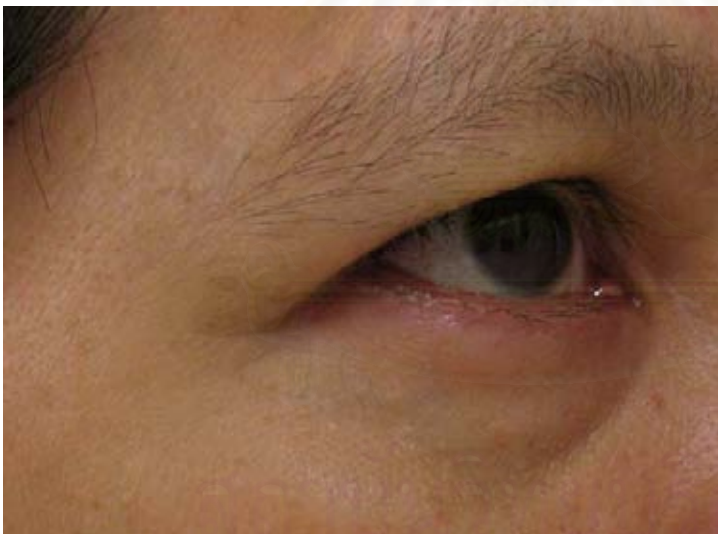
หลังใช้ยา



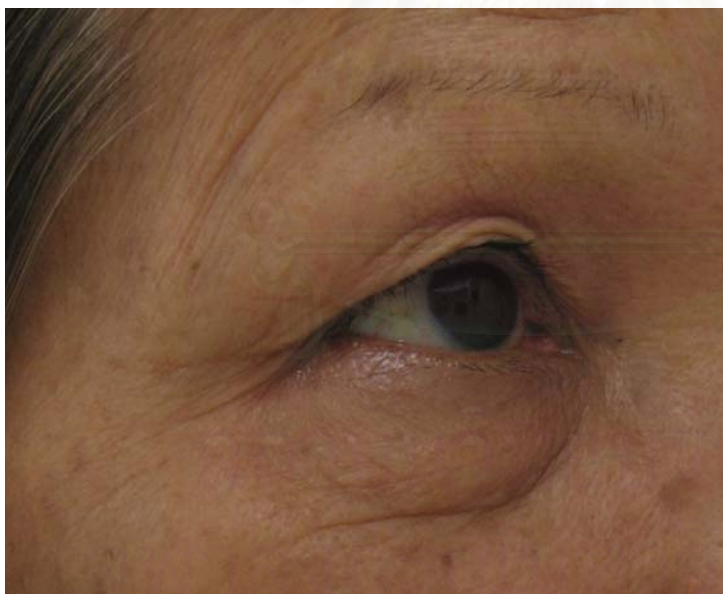
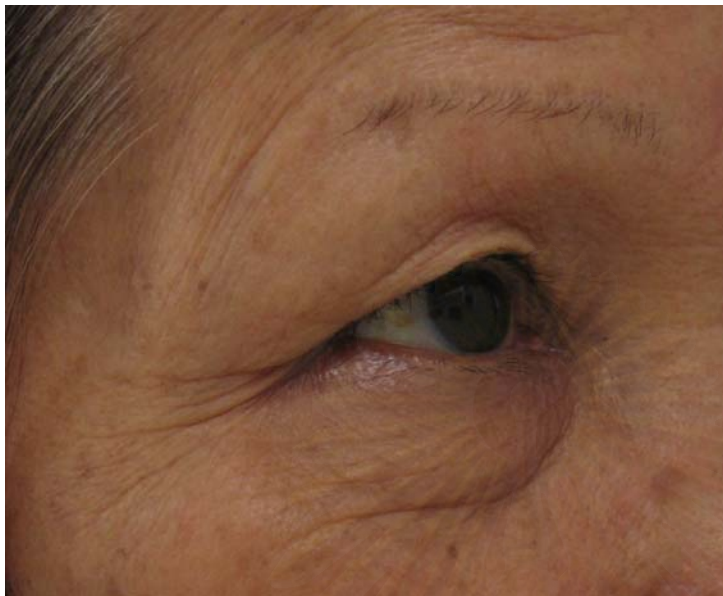
คนที่ 2 : ก่อนใช้ยา



หลังใช้ยา



คนที่ 3 : ก่อนใช้ยา



๑

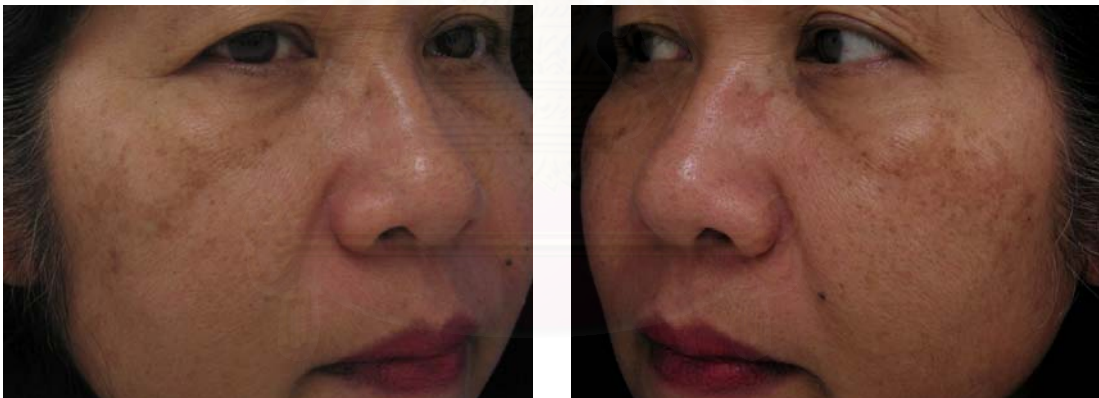
การ
วิทยาลัย

รูปที่ 6 รูปถ่ายประชากรคนที่ใช้ยา 0.1% estriol แล้วมีผลข้างเคียงฝ้าเข้มมากขึ้นหลังใช้ยา 6 เดือน

ก่อนใช้ยา



หลังใช้ยา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว บุญยพัต กฤษณาธิวุฒิ

วันที่เกิด : 20 สิงหาคม พ.ศ. 2523

สถานที่เกิด : จังหวัดกรุงเทพฯ ฯ

ประวัติการศึกษา :

พ.ศ. 2549 – ปัจจุบัน นิสิตปริญญาโท หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2548 - 2549 ประกาศนียบัตรทางโรคผิวหนัง โรงพยาบาลรามาริบัติ

พ.ศ. 2540 – 2545 แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประสบการณ์ :

พ.ศ. 2546 – 2547 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

สถานภาพปัจจุบัน : นิสิตปริญญาโท หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย