

การศึกษาประสิทธิผลของยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ในการรักษารอย  
คล้ำบริเวณรอบดวงตา

THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL 5% VITAMIN K1 IN THE TREATMENT OF  
IDIOPATHIC CUTANEOUS HYPERCHROMIA OF THE ORBITAL REGION

แพทย์หญิงรพีพรรณ ตรีตานนท์

บทนำ

ปัญหาของรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (dark rings/dark circles under the eyes) เป็นปัญหาทางสุขภาพผิว พบได้ในคนทุกเพศทุกวัย และทุกเชื้อชาติ นำมาซึ่งการหมดความมั่นใจ ลักษณะรอยคล้ำจะเป็นปื้นสีดําหรือน้ำเงินปนเขียว ใต้ตาทั้ง 2 ข้าง ทำให้ใบหน้าดูอิดโรย มีการศึกษาถึงสาเหตุของรอยคล้ำใต้ตาไม่มากนัก รวมถึงไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน และมีประสิทธิผลในการลดรอยคล้ำได้ดี

สาเหตุของการมีสีผิวคล้ำบริเวณรอบดวงตาอาจเกิดจากโรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น โรคไต โรคตับ โรคแอดดิสัน (Addison's diseases) และโรคหัวใจที่ทำให้มีภาวะน้ำคั่งในร่างกาย

นอกจากนี้ยังมีผู้ที่มีปัญหาของรอยคล้ำรอบดวงตาอีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่สามารถบอกสาเหตุของรอยคล้ำได้แน่ชัด และไม่ได้มีโรคประจำตัว กลุ่มนี้เรียกว่า "Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region" (ICHOR) สาเหตุในกลุ่มนี้แบ่งเป็น

1. Dermal melanin deposition เชื่อว่ารอยคล้ำเกิดจากมีการสะสมเม็ดสีผิดปกติอยู่ในชั้นหนังแท้ เกิดในคนที่โดนรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นประจำ

2. Postinflammatory hemodynamic congestion หรือมีภาวะ extravasated blood ซึ่งปัจจัยกระตุ้นของภาวะนี้ได้แก่ ผู้ที่ต้องทำงานใช้สายตาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ๆ ผู้ที่มีเวลาพักผ่อนน้อย รวมถึงผู้ที่เอามือถูหรือขยี้ตาบ่อย ๆ กลไกเกิดจากการหลั่งสารอักเสบ (inflammatory mediators) ทำให้เส้นเลือดมีการเพิ่มภาวะการรั่วซึมผ่าน (vascular permeability) เกิดเป็นการคั่งของสารนอกเส้นเลือด (Postinflammatory hemodynamic congestion) เนื่องด้วยผิวใต้ตามีความบางเพียง 0.5 มิลลิเมตร และมีเส้นเลือดร่างแหเป็นจำนวนมากเป็น (vascular network) ทำให้เห็นใต้ตาชัด

3. skin laxity/redundancy ผิวหนังย่นเกินรอบดวงตา ซึ่งต้องรักษาด้วยการผ่าตัด

เนื่องจากรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาส່วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากพยาธิสภาพของเส้นเลือด วิตามินเค 1 จึงได้ถูกนำมาผสมในเครื่องสำอางหลายชนิด รวมทั้งผลิตภัณฑ์ทาบริเวณรอบดวงตาเพื่อลดความหมอง

คล้ำ ด้วยหลักการที่ว่าวิตามินเคนั้นช่วยรักษาสมดุลเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) เพื่อหวังผล peripheral effect ที่ช่วยรักษาภาวะเลือดที่ออกมานอกเส้นเลือด (extravasated blood) ทำให้ลดระยะเวลาซ้ำของผิวหนังได้ (speeding the resolution of bruising)

ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงประสิทธิผลของวิตามินเคในรูปแบบยาทา ซึ่งจะใช้ 5 % วิตามินเค 1 ซึ่งมีความเข้มข้นสูงชันกว่าที่เคยศึกษามาในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา และเปรียบเทียบกับยาหลอก จะทำให้ทราบถึงประสิทธิผลของวิตามินเคในรูปแบบยาทาที่ชัดเจนขึ้น และอาจจะเป็นแนวทางในการช่วยรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาต่อไป

### ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกด้วยวิธีการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิด 2 ทาง (randomized double-blinded controlled clinical study) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษารอยคล้ำรอบดวงตาด้วยยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 กับยาหลอก ความพึงพอใจ รวมทั้งผลข้างเคียงของการรักษา ผู้เข้าร่วมโครงการทุกคนได้ลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จำนวน 52 คน ไม่จำกัดเพศ มีอายุตั้งแต่ 20 – 55 ปี fitzpatrick skin type II – IV สุขภาพแข็งแรง ไม่ตั้งครรภ์ หากเคยใช้ผลิตภัณฑ์ทาบริเวณรอบดวงตาเพื่อลดรอยคล้ำหรือริ้วรอยบริเวณรอบดวงตามาก่อน ต้องหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 1 เดือน สามารถงดกิจวัตรประจำวันเดิม อาหาร การคุมกำเนิด ได้ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ ไม่เคยทำการรักษาด้วยทำเลเซอร์เพื่อลดรอยคล้ำได้ตา ริ้วรอยรอบดวงตา หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 6 เดือน ไม่เคยรักษาริ้วรอยรอบดวงตาด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซิน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 1 ปี ไม่เคยฉีดคอลลาเจน ประเภท Semipermanent หรือ Nonpermanent บริเวณรอบดวงตา/ใต้ตา หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อยนับไปอีก 6 เดือนหลังจากวันที่ยาหมดฤทธิ์แล้ว

ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการตรวจความเข้มของรอยคล้ำด้วยเครื่อง colorimeter ก่อนการรักษา โดยใต้ตาด้านหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วย 5% วิตามินเค1 ในรูปแบบน้ำมัน ใต้ตาอีกข้างจะได้รับการรักษาด้วยยาหลอกในรูปแบบน้ำมัน ทายาเช้าและก่อนนอน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษาด้วยเครื่อง Colorimeter เป็นค่า skin luminance (L\*) หรือความสว่างของสีผิวใต้ตา ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยใช้จุดที่ห่างจากเปลือกตาล่างเป็นระยะ 0.4 เซนติเมตร ในแนวตั้งจากรูม่านตา รวมถึงวัดค่าริ้วรอยรอบดวงตาด้วยเครื่อง Visioscan เป็นค่า SEw โดยวัดที่จุดห่างจากหางตาในแนวราบเป็นระยะ 1.5 เซนติเมตร วัดขณะแสดงสีหน้าปกติ ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยล้างหน้าก่อนการประเมิน 30 นาที ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการประเมินความพึงพอใจและผลข้างเคียงหลังสิ้นสุดการรักษาโดยการตอบแบบสอบถาม

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของรอยคล้ำและริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา ในแต่ละยาที่สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 เทียบกับก่อนรักษา ใช้สถิติ Pair T-test โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ

รอยคล้ำและริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา เปรียบเทียบกันระหว่างตัวยาทั้ง 2 ชนิด ใช้สถิติ Pair T-test การวิเคราะห์ที่ใช้ช่วงความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05)

ประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาและผลข้างเคียงของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างยา 5% เซรั่มวิตามินเค 1 และยาหลอกทั้งในด้านการลดรอยคล้ำรอบดวงตา และลดริ้วรอยรอบดวงตา ด้วยสถิติเชิงพรรณนา

### ผลการวิจัย

ผลการวิจัยพบว่าผู้ติดตามผลการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์ จำนวน 43 คน แบ่งเป็น หญิง 12 คน คิดเป็นร้อยละ 27.91 และ ชาย 31 คน คิดเป็นร้อยละ 72.09 อายุเฉลี่ย 32.02 ปี

ค่าระดับความเข้มเฉลี่ยของรอยคล้ำรอบดวงตา มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) ทั้ง 2 กลุ่มยา ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา แต่พบว่ายาทที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 สามารถลดระดับความเข้มของรอยคล้ำได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา

ส่วนประสิทธิผลในการลดริ้วรอยรอบดวงตา พบว่ายาททั้ง 2 กลุ่มยา สามารถลดค่าเฉลี่ยของริ้วรอยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา แต่พบว่ายาททั้ง 2 ชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดริ้วรอย

เมื่อพิจารณาถึงความพึงพอใจซึ่งประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่า ดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 ผู้เข้าร่วมวิจัยคิดเป็นร้อยละ 53.49 ประเมินว่ารู้สึกดีขึ้นเล็กน้อย และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 44.19 รู้สึกไม่เปลี่ยนแปลง

ประเมินความพึงพอใจในด้านริ้วรอยรอบดวงตาพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 48.84 ประเมินริ้วรอยดีขึ้นเล็กน้อย และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 51.16 รู้สึกริ้วรอยดีขึ้นเล็กน้อยเช่นกัน

ด้านผลข้างเคียงดวงตาด้านที่ทาด้วยยา 5% วิตามินเค 1 พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัย 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.54 มีอาการคันนี้ 3 ราย มีอาการคัน แดง แห้งเล็กน้อยถึงปานกลางหลังทาวิตามินเค 1 ประมาณ 1-2 วัน และเมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป, 2 ราย มีอาการเคืองตา โดยเป็นทุกครั้งหลังทายา 5% วิตามินเค1 แต่อาการเคืองจะหายไปเองได้ในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 20 นาที – 3 ชั่วโมงหลัง

ทายา และ 1 ราย มีอาการคัน แดง แห้ง และบวมมาก เกิดหลังจากทายาไป 2 วัน และ เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป

ส่วนดวงตาที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหยอด พบผลข้างเคียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.77 คือมีอาการคันและบวมใต้ตาทั้ง 2 ราย เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการจึงหายไป

### อภิปรายผลการวิจัย

ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $< 0.001$ ) ทั้ง 2 กลุ่มยา ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา แต่พบว่ายาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 สามารถลดระดับความเข้มของรอยคล้ำได้มากกว่ายาหยอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $< 0.05$ ) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา ทั้งนี้ในดวงตาที่ได้รับการรักษาด้วยยาหยอดมีการลดรอยคล้ำด้วยนั้น อาจเกิดจากปัจจัยที่ผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 88.37 ไม่เคยรักษา หรือทาครีมลดรอยคล้ำรอบดวงตามาก่อน ซึ่งเมื่อได้รับยาหยอดที่มีส่วนประกอบทุกอย่างเหมือนยา 5% วิตามินเค 1 ทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใส่ใจและดูแลผิวพรรณรอบดวงตามากยิ่งขึ้น หรือลดการขยี้สัมผัสตา อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้รอยคล้ำดีขึ้นได้

ส่วนเรื่องริ้วรอยนั้นพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับค่าริ้วรอยทั้งด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค1 และยาหยอด มีความสามารถในการลดริ้วรอยรอบดวงตาได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะเวลาการวิจัย 12 สัปดาห์ เนื่องจากว่าทั้ง 2 ยานี้อยู่ในรูปแบบน้ำมันและมีเบสส่วนผสมที่ให้ความชุ่มชื้นเหมือนกัน เนื่องจากยาที่อยู่ในรูปแบบน้ำมันมีฤทธิ์ occlusion เคลือบผิวหนังกำพร้าโดยเฉพาะอย่างยิ่งชั้น stratum corneum ป้องกันการระเหยของน้ำในผิว ทำให้ผิวไม่แห้ง และคืนความชุ่มชื้น ผลข้างเคียงจากการทายาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 พบร้อยละ 11.54 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากงานวิจัยครั้งนี้ใช้ความเข้มข้นของยาวิตามินเคที่สูงขึ้นเป็น 5% และทาบริเวณผิวรอบดวงตาซึ่งมีความบางเพียง 0.5 มิลลิเมตร น่าจะเป็นปัจจัยที่ทำให้พบผลข้างเคียงมากกว่างานวิจัยอื่น

### สรุปผลการวิจัย

ยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 สามารถลดระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตาได้มากกว่ายาหยอด เมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ขึ้นไป อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ใช้วิตามินเค 1 ความเข้มข้นสูงและอยู่ในรูปแบบน้ำมัน จึงอาจมีผลให้เกิดผลข้างเคียงของการรักษามากขึ้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษายาทาวิตามินเคในรูปแบบอื่น ๆ เช่น เจล ครีม ซึ่งอาจจะได้ประสิทธิผลที่แตกต่างกัน และอาจลดผลข้างเคียงได้

คำสำคัญ: ยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค1 / รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา / ริ้วรอยรอบดวงตา

### เอกสารอ้างอิง

1. Gendler, E. C. (2005). Treatment of periorbital hyperpigmentation. **Aesthetic Surgery Journal**, **25**(6), 618-624
2. Shinichi, W., Kenji, N., Takamitsu, O. & David, W. (2006). Condition known as “Dark Ring Under the Eyes” in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-Switched ruby laser. *Dermatol Surg*, **32**(6), 785-789.
3. Williams, I. R., & Kupper, T. S. (1996). Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune systems. **Life Sci**, **58**(18), 1485-1507.
4. Baumann, L. (2002). Disorders of pigmentation. In D. Cooke, K. McCullough, & K. G. Edmonson (Eds.), **Cosmetic dermatology** (pp. 63-71, 93-94). Philadelphia, Pennsylvania: McGraw-Hill.
5. Eberlin, S., Velazquez Pereda, M. D. C., De Campos Dieamant, G., Nogueira, C., Werka, R. M., & De Souza Queiroz, M. L. (2009). Effects of a Brazilian herbal compound as a cosmetic eyecare for periorbital hyperchromia (“dark circles”). **Cosmet Dermatol**, **8**(2), 127-135.
6. Mitsuihi, T., Shimoda, T., Mitsui, Y., Kuriyama, Y., & Kawana, S. (2004). The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on inflaorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. **Cosmet Dermatol**, **3**(2), 73-75.
7. Cymbalista, N. C., & Oliveira, Z. (2006). Treatment of idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital reion (ICHOR) with intense pulsed light. **Dermatologic surgery**, **32**(6), 773-784.
8. Elson, M. L. (1995). Topical phytonadione (Vitamin K1) in the treatment of actinic and traumatic purpura. **Cosmet Dermatol**, **8**(12), 25-27

9. Lou W. W., Quintana, A. T., Geronemus, R. G., & Grossman, M. C. (1999). Effects of topical vitamin K and retinol on laser-Induced purpura on nonlesional skin. **Dermatol Surg**, **25**(12), 942-944.
10. Lowe, N. J., Wieder, J. M., Shorr, N., Boxrud, C., Saucer, D., & Chalet, M. (1995). Infraorbital pigmented skin. **Dermatol Surg**, **21**(9), 776-770.

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ณ เวลาต่างๆ ของด้านที่ได้รับการรักษา ด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก

|                            | วิตามินเค  | ยาหลอก     | Paired Difference | t      | p-value |
|----------------------------|------------|------------|-------------------|--------|---------|
| ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4  | -0.73±0.62 | -0.61±0.73 | -0.12±0.79        | -1.016 | 0.315   |
| ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8  | -0.98±0.65 | -0.72±0.72 | -0.27±0.73        | -2.399 | 0.021*  |
| ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12 | -1.06±0.67 | -0.79±0.75 | -0.27±0.74        | -2.350 | 0.024*  |

Paired t-test

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าระดับค่ารั้วรอยรอบดวงตา ณ เวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วย

การททายา 5% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก

|                            | วิตามินเค | ยาหลอก    | Paired Difference | t      | p-value |
|----------------------------|-----------|-----------|-------------------|--------|---------|
| ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4  | 0.19±1.53 | 0.07±1.24 | 0.12±1.22         | 0.626  | 0.535   |
| ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8  | 1.08±1.42 | 0.76±1.27 | 0.32±1.42         | 1.466  | 0.150   |
| ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12 | 1.71±1.15 | 1.72±1.20 | -0.01±0.93        | -0.074 | 0.942   |

Paired t-test

หมายเหตุ.  $p < 0.05$  แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ