

ผลการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ด้วยการใช้ความเย็นเทียบกับการฉีดยาไตรแอมซิโน  
โลน อีเซตโตไนด์เข้าไปในรอยแผล: การศึกษาเปรียบเทียบโดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม



นาย ศิริยศ ก่อเกียรติ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-468-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARISON OF CRYOSURGERY AND INTRALESIONAL  
TRIAMCINOLONE ACETONIDE IN THE TREATMENT OF KELOIDS:  
A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL



. Mister Siriyot Korkiat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University


Academic year 1999

ISBN 974-334-468-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลการรักษารอยแผลเป็นบนผิวหนังด้วยการใช้ความเย็นเทียบกับการ  
ฉีดยาโทรแอมซิโนโลนไฮโดรคลอไรด์เข้าไปในรอยแผล :การศึกษาเปรียบเทียบ  
เทียบโดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม

โดย นาย ศิริยศ ก่อเกียรติ  
ภาควิชา อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ แพทย์หญิง จิตรลดา วิภากุล  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


  
.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตน์กุล)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

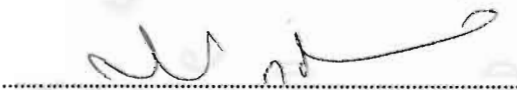
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

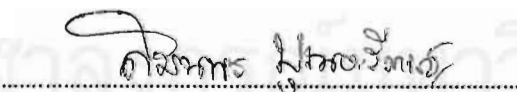
ประธานกรรมการ

  
.....  
(อาจารย์ แพทย์หญิง จิตรลดา วิภากุล)

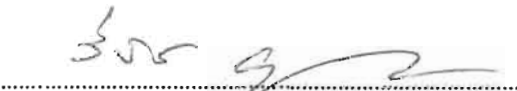
อาจารย์ที่ปรึกษา

  
.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

  
.....  
(อาจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช)

กรรมการ

  
.....  
(อาจารย์ วินีส์ อุดมประเสริฐกุล)

กรรมการ

ศิริยศ ก่อเกียรติ: ผลการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ด้วยการใช้ความเย็นเทียบกับการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน อีซีตโตไนด์เข้าไปในรอยแผล: การศึกษาเปรียบเทียบโดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม (A COMPARISON OF CRYOSURGERY AND INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE IN THE TREATMENT OF KELOIDS: A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL) อ. ที่ปรึกษา: อ. พญ. จิตรลดา วิภากุล อ.ที่ปรึกษาร่วม: รศ.นพ. วิวัฒน์ ก่อกิจ; 78 หน้า. ISBN 974-334-468-3

รอยแผลเป็นนูนคีลอยด์เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป จนถึงปัจจุบันได้มีพัฒนาการรักษาโรคนี้มากขึ้น นอกจากการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาเป็นส่วนใหญ่แล้ว มีผู้พยายามนำการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ มาใช้ เช่น การผ่าตัด การใช้แสงเลเซอร์ การปิดด้วยแผ่นซิลิโคน และการใช้ความเย็น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระหว่างการใช้ความเย็นและการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน เพื่อดูผลการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ด้วยการใช้ความเย็น ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลวทุกสามสัปดาห์เป็นจำนวนสามครั้ง และกลุ่มฉีดยาไตรแอมซิโนโลนทุกสามสัปดาห์

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 43 รายพบว่า 37 รายมาติดตามการรักษาจนถึงที่สุดการศึกษา ค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาตรรอยแผลที่ลดลงของกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวเท่ากับ 33.81 ส่วนกลุ่มฉีดยาไตรแอมซิโนโลนลดลงร้อยละ 45.32 ปริมาตรที่ลดลงของทั้ง 2 กลุ่มการทดลองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แต่ผลข้างเคียงเช่นการเกิดตุ่มน้ำและอาการปวดจากการรักษาในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวมีมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาสรุปได้ว่า การรักษารอยแผลเป็นนูนด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลว ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากวิธีมาตรฐาน ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษารอยแผลเป็นนูนต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์.....  
สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์.....  
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 4075251730 : MAJOR MEDICINE (DERMATOLOGY)

KEYWORDS: KELOIDS, CRYOSURGERY, TRIAMCINOLONE ACETONIDE

SIRIYOT KORKIAT: A COMPARISON OF CRYOSURGERY AND INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE IN THE TREATMENT OF KELOIDS: A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR: CHITRALADA VIBHAGOOL, M.D. THESIS CO-ADVISOR: ASSO. PROF. WIWAT KORKIJ; M.D. 78 pp. ISBN 974-334-468-3

Keloid is a common problem in dermatologic practice for which a variety of treatments are available i.e., intralesional triamcinolone acetonide, surgical procedure, laser, silicone gel and cryosurgery. Of these, intralesional triamcinolone acetonide seems to be most commonly used and regarded as a standard treatment.

We conducted a randomized, controlled trial in patients with keloid to determine the effectiveness of cryosurgery in the treatment of keloid. Patients were assigned to receive cryosurgery (three liquid nitrogen sprays performed every three weeks) or intralesional triamcinolone acetonide.

Of 43 patients recruited, 37 patients completed the study. The average rate of decreasing proportion of the scar volume in liquid nitrogen was 33.81% and in triamcinolone acetonide group was 45.32 %. There were no significant differences between the two groups ( $P > 0.05$ ). The cryosurgery group reported more adverse events in blister and tenderness.

From this study, we conclude that cryosurgery in patient with keloid can produce similar therapeutic effects to intralesional triamcinolone. This method can be considered as the alternative means for treating patients with keloids.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์.....  
สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์.....  
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่งของ อาจารย์แพทย์หญิง จิตรลดา วิภากุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ ก่อกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ในการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณ อาจารย์สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัย และการใช้สถิติรวมทั้งให้โปรแกรมการวิเคราะห์ข้อมูลแก่นิสิตผู้ไม่คอยสันทัดในเรื่องนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณ ทันทแพทย์หญิงจรรยา บุญเรือง ที่กรุณาให้ความรู้ถึงวิธีการใช้วัสดุในการพิมพ์รอยแผล

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่และพยาบาลของแผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง ในการเตรียมอุปกรณ์และคัดกรองผู้ป่วยที่มาทำการรักษา

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งผู้ป่วยมาเข้าการศึกษานี้ และที่จะลืมไปไม่ได้คือ ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาตลอด งานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ซึ่งให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยเสมอจนสำเร็จการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญรูป.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid scarring).....	5
3. การรักษาด้วยความเย็น (Cryosurgery).....	19
4. วิธีการวิจัย.....	30
5. ผลการวิจัย.....	37
6. การอภิปรายผลการวิจัย.....	61
7. สรุปผลการวิจัย.....	67
รายการอ้างอิง.....	69
ภาคผนวก.....	74
ประวัติผู้เขียน.....	78

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงหน้าที่ของ growth factor ชนิดต่างๆ ที่ปรากฏในบาดแผล.....	6
2	แสดงหน้าที่และผลของ macrophage ในบาดแผล.....	7
3	แสดงการทำงานและผลที่ได้ของ epidermal cell.....	9
4	แสดงถึงลักษณะที่แตกต่างกันของรอยแผลแต่ละชนิด.....	13
5	Cryogens used in cryosurgery.....	23
6	แสดงโรคที่สามารถรักษาได้ด้วยความเย็น.....	25
7	แสดงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	43
8	แสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาที่เป็นแผลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	44
9	แสดงค่าเปรียบเทียบปริมาตรรอยแผลเริ่มต้นระหว่างสองกลุ่ม.....	45
10	แสดงปริมาตรรอยแผลและร้อยละของปริมาตรที่ลดลง ในระยะเวลาเริ่มต้น และที่ 3, 6 และ 10 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่พ่นไนโตรเจนเหลว.....	46
11	แสดงปริมาตรรอยแผลและร้อยละของปริมาตรที่ลดลง ในระยะเวลาเริ่มต้น และที่ 3, 6 และ 10 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ฉีด kenacort.....	47
12	แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบร้อยละปริมาตรของรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ของกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว โดยวิธี Wilcoxon Signed Ranks Test.....	49
13	แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบร้อยละปริมาตรของรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ของกลุ่มที่ฉีด kenacort โดยวิธี Wilcoxon Signed Ranks Test.....	49
14	แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบร้อยละปริมาตรของรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ของกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว และกลุ่มที่ฉีด kenacort โดยใช้ Mann-Whitney U Test.....	49
15	แสดงการเปรียบเทียบความเข้มของสีที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Mann-Whitney U Test.....	50
16	แสดงการเปรียบเทียบความเข้มของสีในช่วงระยะเวลาต่างๆ ในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว.....	51
17	แสดงการเปรียบเทียบความเข้มของสีในช่วงระยะเวลาต่างๆ ในกลุ่มที่ฉีด kenacort .....	51



สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
18	แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มใช้ Mann-Whitney U Test.....	52
19	แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างก่อน และหลังการรักษาในกลุ่มฟันไนโตรเจน เหลว โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test.....	52
20	แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างก่อน และหลังการรักษาในกลุ่มฟันไนโตรเจน เหลว โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test.....	52
21	แสดงการเปรียบเทียบคะแนนขนาดรอยแผลในแต่ละสัปดาห์ โดยใช้ Mann- Whitney U Test.....	53
22	แสดงการเปรียบเทียบคะแนนขนาดรอยแผลในแต่ละสัปดาห์จากการให้ของ ผู้ป่วย.....	54
23	แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบอาการคันในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยที่ฟัน ไนโตรเจนเหลว.....	55
24	แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบอาการคันในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยที่ฉีด kenacort.....	55
25	แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบอาการคันในแต่ละสัปดาห์.....	55
26	แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดในแต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการ รักษาด้วยไนโตรเจนเหลว โดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks Test.....	56
27	แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดในแต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการ รักษาด้วยการฉีด kenacort โดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks Test.....	56
28	แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดของกลุ่มศึกษาทั้งสอง โดยวิธี Mann- Whitney U Test.....	56
29	แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดจากการรักษาด้วยการฟันไนโตรเจน เหลว และการฉีด kenacort โดยใช้ Mann-Whitney U Test.....	57
30	แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดจากการรักษา เมื่อเทียบการรักษาครั้ง แรกและการรักษาครั้งที่ 2 และ 3 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มโดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks Test.....	57
31	แสดงจำนวนของผู้ป่วยที่เกิดตุ่มน้ำในการรักษาทั้งสองกลุ่ม.....	58
32	แสดงจำนวนของผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดขยายในการรักษาทั้งสองกลุ่ม.....	58
33	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีผิวหนังยุบตัวจากการรักษา.....	59

## สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1	แสดงช่วงระยะเวลาในการหายของบาดแผล..... 5
2	แสดงการเคลื่อนที่ของเซลล์ epidermis บน provisional matrix และแยกเนื้อเยื่อที่ตายให้หลุดออกไป..... 8
3	แสดงการเกิด fibroplasia โดย PDGF และ TGF- $\beta$ จะกระตุ้น fibroblast ให้เปลี่ยนเป็น myofibroblast ทำให้มีการหดตัวของแผล..... 10
4	แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการสะสม extra cellular matrix แล้วทำให้เกิดรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์..... 17
5	แสดงถึงอุณหภูมิของเนื้อเยื่อที่ลดลงในช่วง freeze และเพิ่มขึ้นในช่วง thaw..... 20
6	แสดงรูปร่างบริเวณที่เกิดน้ำแข็ง (ice ball) ..... 21
7	แสดงลักษณะของเครื่อง CRY-AC liquid nitrogen spray..... 24
8	แสดงวิธีการจัดด้วยสำลี..... 27
9	แสดงวิธีการพันด้วยไนโตรเจนเหลว..... 27
10	แผนภูมิวงกลมแสดงเพศของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 37
11	แผนภูมิแท่งแสดงอายุของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 38
12	แผนภูมิแท่งแสดงอาชีพของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 38
13	แผนภูมิแสดงชนิดของสีผิวของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 39
14	แผนภูมิแท่งแสดงกลุ่มเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 39
15	แผนภูมิวงกลมแสดงการเปรียบเทียบการมีประวัติครอบครัวของรอยแผลเป็นคีลอยด์..... 40
16	แผนภูมิแท่งแสดงสาเหตุของการเกิดรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ของผู้ป่วยทั้งหมด..... 40
17	แผนภูมิแท่งแสดงระยะเวลาการเกิดรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 41
18	แผนภูมิวงกลมแสดงสาเหตุที่มารักษาในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 41
19	แผนภูมิแท่งแสดงตำแหน่งของรอยโรคในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 42
20	แผนภูมิแท่งแสดงขนาดปริมาตรแผลในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา..... 42
21	กราฟแสดงปริมาตรรอยแผลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในแต่ละช่วงเวลา..... 48
22	แสดงค่าความเข้มข้นของสีในกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่มที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ..... 50
23	แสดงค่าความแดงของรอยแผลทั้งสองกลุ่มที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ..... 51

## สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่		หน้า
24	แสดงค่าคะแนนที่เพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของรอยแผล.....	52
25	แสดงค่าคะแนนที่เพิ่มขึ้นจากการให้ของผู้ป่วย.....	53
26	แสดงคะแนนเฉลี่ยของอาการคันที่ลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	54
27	แสดงคะแนนเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการปวด.....	55
28	แสดงอาการปวดจากการรักษาโดยการพ่นไนโตรเจนเหลว และการฉีด kenacort ทั้ง 3 ครั้ง ของการรักษา.....	57
29	แผนภูมิแท่งแสดงจำนวนของผู้ป่วยเมื่อแยกตามความพอใจในการรักษา.....	59





## ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

รอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ (Keloid) เป็นเนื้องอกชนิดหนึ่ง ที่เกิดตามหลังการบาดเจ็บของผิวหนัง เช่น แผลผ่าตัด หรือสิ่วอีกเสบ ลักษณะทางคลินิกพบเป็นก้อนเนื้อนูนแข็ง ค้นหรือเจ็บได้เล็กน้อย ขอบเขตชัด รูปร่างไม่แน่นอน สีชมพูจนถึงม่วง ตั้งอยู่บริเวณที่เคยเป็นแผลมาก่อน ซึ่งkeloids สามารถขยายออกไปยังผิวหนังข้างเคียงด้วย การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะทางคลินิกเป็นสำคัญ<sup>1</sup> ตำแหน่งที่มักจะเป็น คือ ไหล่, หลังส่วนบน, หน้าอกและต่งหู มักพบในคนอายุน้อย และคนผิวดำ เพศชายและหญิงพบได้เท่า ๆ กัน<sup>2</sup>

ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ พบว่า ความผิดปกติส่วนใหญ่จะพบแต่ในชั้นหนังแท้ มีกลุ่มของเส้นใย collagen เส้นเลือดฝอย และเซลล์ fibroblast จำนวนมาก เส้นใย collagen จะผิดปกติไป คือ หนาขึ้นและติดสีแดงมากขึ้น รูปร่างไม่แน่นอน และเรียงตัวกันอย่างหนาแน่น สะเปะสะปะไม่ขนานกับผิวหนังเหมือนในผิวหนังปกติ ทำให้กลายเป็นก้อนใหญ่ขึ้น<sup>3</sup> กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด ซึ่งความผิดปกติที่พบนั้นได้แก่มีการสร้าง collagen มากขึ้น ร่วมกับมีระดับเอนไซม์ collagenase เพิ่มขึ้นด้วย<sup>4</sup> แต่พบว่ามี  $\alpha$ 1-globulin ซึ่งไม่พบในรอยแผลเป็นปกติ เป็นตัวไปทำให้ collagenase ไม่สามารถทำงานได้<sup>5</sup> มีการสร้างกรด hyaluronic มากขึ้น ซึ่งจะเป็นตัวที่ทำให้ cytokine ชนิดต่างๆ เช่น transforming growth factor- $\beta$ 1 มาจับ และกระตุ้นการสร้าง collagen ต่อไป<sup>6</sup> จากการเพิ่มขึ้นของ collagen, collagenase และกรด hyaluronic พบว่าเป็นผลจากเซลล์ fibroblast มีการทำงานเพิ่มขึ้น<sup>7,8</sup> และนอกจากนั้นพบว่ามี mast cell เพิ่มขึ้นด้วยทำให้มีอาการคันได้<sup>9</sup>

ปัญหาที่สำคัญของการเกิดรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ คือ ปัญหาด้านความสวยงาม นอกจากนั้นอาจมีอาการเจ็บหรือคันและทำให้อวัยวะส่วนนั้นเคลื่อนไหวไม่สะดวกอีกด้วย ดังนั้นจึงมีการศึกษาหาวิธีรักษาโรคนี้มากมาย ทั้งทางการใช้ยาหรือทางกายภาพ เช่น การใช้ยา colchicine ยากลุ่มต้านฮีสตามีนและยา D-pencillamine การฉีดยาเข้าไปในรอยแผลเช่นยากลุ่ม corticosteroid, interferon<sup>10</sup> และ hyaluronidase การทา vitamine E การตัดรอยแผลออก การใช้รังสีรักษา การปิดด้วยแผ่น silicone gel การรักษาด้วยความเย็นและการใช้แสงเลเซอร์ เป็นต้น<sup>11</sup> การรักษาที่เป็นที่ยอมรับ และนิยมใช้ทั้งในแง่ของการรักษาและการป้องกันการเกิดแผลเป็นนูนคีลอยด์ในปัจจุบัน คือ การฉีดยา triamcinolone acetonide 10-40 mg/ml (kenacorte®) เข้าในรอยแผล<sup>12-14</sup> ยานี้เป็น intermediate acting corticosteroid พบว่าเมื่อฉีดยานี้ร่วมกับการตัดรอยแผลเป็นออก จะทำอัตราการกลับเป็นซ้ำลดลงเหลือต่ำกว่า 50%<sup>15</sup> ซึ่งครั้ง

หนึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้ ถือว่าเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์จากแผลผ่าตัดที่หน้าอก

กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยานี้คือ ลดการสร้าง collagen และเสริมฤทธิ์ของเอนไซม์ collagenase ทำให้ไปเพิ่มการสลายตัวของ collagen<sup>16,17</sup> นอกจากนี้ยังไปยับยั้งการทำงานและการแบ่งตัวของ Fibroblast ด้วย ถึงแม้การรักษาด้วยวิธีนี้จะได้ผลค่อนข้างดี แต่พบว่ามีผลข้างเคียงมาก ได้แก่ ความเจ็บปวดจากการฉีดยา การบางและยุบตัวของผิวหนังหรือของชั้นไขมันข้างใต้รอยแผล (atrophy) การเกิดรอยแตกที่ผิวหนังรอบ ๆ (striae) การขยายตัวของเส้นเลือดฝอย (telangiectasia) การมีตุ่มยาเหลือคางฝังอยู่ใต้ผิวหนังเห็นเป็นตุ่มสีขาว และการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (hypopigmentation หรือ hyperpigmentation)<sup>18,19</sup>

การรักษาด้วยความเย็นเป็นการรักษาทางกายภาพวิธีหนึ่ง ที่มีรายงานว่าให้ผลการรักษาค่อนข้างดี มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ เป็นการทำลายเซลล์ของรอยแผลเป็นโดยตรง ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตของแผลผิดปกติไป มีการคั่งของเลือด ตามมาด้วยการขาดออกซิเจนของชั้นหนังแท้ (dermal anoxia) สุดท้ายจะทำให้เส้นเลือดอุดตันตามมาด้วยการตายของเนื้อเยื่อ (tissue necrosis) และหลุดลอกออกไปในที่สุด หลังจากนั้น collagen ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่จะบางลง, ปริมาณลดลง และเรียงตัวขนานไปกับผิวหนังตามปกติ<sup>20</sup> สารก่อความเย็น ที่นิยมใช้และมีใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือ ไนโตรเจนเหลว ทำให้เกิดความเย็นได้ถึง  $-196^{\circ}\text{C}$  ถ้าใช้เป็นเครื่องพ่นเมื่อพ่นไปแล้วผิวหนังจะเย็นจนกลายเป็นสีขาว เรียกว่าเป็นช่วง freeze หลังจากนั้น 2-3 นาทีสีขาวจะเริ่มจางลง จนกลายเป็นสีม่วงแดง เรียกว่าเป็น thaw รวมทั้ง 2 ช่วงเรียกว่าเป็น freeze-thaw cycle 1 รอบ<sup>21</sup> การใช้ความเย็นในรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ มักจะทำครั้งละ 2-3 รอบ และรักษา 2-10 ครั้ง

#### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literatures)

ในปี ค.ศ.1982 Shepherd และคณะ<sup>22</sup> ได้ทำการศึกษาการใช้ความเย็นด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลวรักษาแผลเป็นนูนคีลอยด์ในคนไข้ทั้งหมด 17 คน โดยพ่นห่างจากรอยแผล 2 ซม. ทำคนละ 1 ครั้ง แต่แต่ละครั้งใช้ 2 freeze-thaw cycle และแต่ละ cycle ใช้เวลา 30 วินาที มีคนไข้ 1 คน ที่ใช้เวลาเพียง 15 วินาทีต่อหนึ่ง cycle เนื่องจากรอยแผลมีขนาดเล็ก มีคนไข้ 9 คนที่ต้องทำซ้ำครั้งที่ 2 เนื่องจากการทำครั้งแรกไม่ได้ผลชัดเจนเขาวัดผลการรักษา โดยวัดปริมาตรของรอยแผล ด้วยการใส่โซเดียมอัลจิเนต (sodium alginate) พิมพ์ไปที่รอยแผลได้เป็นแม่พิมพ์รูปรอยแผล เมื่อแห้งแล้วนำออกจากพิมพ์เพื่อไปวัดปริมาตรโดยการเติมน้ำ ผลการรักษาพบว่าส่วนใหญ่จะได้ผลค่อนข้างดี มีคนไข้ 6 ราย ที่มีขนาดรอยแผลลดลงน้อยกว่า 30% และมีเพียงคนเดียวที่ขนาดรอยแผลลดลงมากกว่า 70% หลังการรักษาครั้งเดียว ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงปริมาตรของรอยแผลในคนไข้ทั้งหมด พบว่าลดลง 52%

หลังจากสิ้นสุดการรักษาไปแล้ว 1 เดือน (ลดลงต่ำสุด 0% สูงสุด 100%) หลังจากติดตามการรักษาไป 6 เดือน มีการกลับเป็นซ้ำในคนไข้ 5 คน ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การมีสีผิวอ่อนลงที่บริเวณที่พ่น พบในคนไข้ 3 คน ซึ่งล้วนเป็นคนผิวดำทั้งสิ้นแต่เมื่อติดตามไป 3 เดือน พบว่ามีสีผิวกลับคืนมาได้บางส่วน

ต่อมาในปี ค.ศ.1993 Zouboulis และคณะ<sup>23</sup> ได้ทำการศึกษาผลการรักษารอยแผลเป็นบนผิวหนังและรอยแผลเป็นบนผิวหนังด้วยความเย็น ในคนไข้ 93 คน ในแต่ละครั้งจะทำหนึ่ง freeze-thaw cycle cycle ละ 30 วินาที ทำซ้ำได้ทุก 20 ถึง 30 วัน วัดผลหลังการรักษาครั้งสุดท้ายนาน 1 เดือน โดยการเปรียบเทียบภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาและวัดผลเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ได้ผลดีมาก หมายถึงรอยแผลเป็นราบลงจนถึงระดับผิวกปกติโดยที่ยังมีสีแดงหรือไม่ก็ได้, ได้ผลดี หมายถึง รอยแผลเป็นยังคงนูนอยู่เล็กน้อย หรือมีผิวบางลงกว่าปกติ (skin atrophy) ได้ผลไม่ดี คือการตอบสนองที่ไม่ดีเท่าระดับที่กล่าวมาข้างต้น และไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ รอยแผลเป็นไม่เปลี่ยนแปลงเลย ผลการรักษาพบว่า ได้ผลดีมาก 32.3%, ได้ผลดี 29% ได้ผลไม่ดี 29% และไม่ได้ผลเลย 9.7% ในรายที่ได้ผลว่ามีการเปลี่ยนเมื่อดูจากกล้องจุลทรรศน์คือ เส้นใย collagen ที่เคยหนากลับหายไป, มี fibroblast และเส้นใย collagen ที่ปกติเกิดขึ้นมาใหม่ และมีจำนวนของเส้นเลือดฝอยเพิ่มขึ้น ในคนไข้รายที่ทำซ้ำตั้งแต่ 3 ครั้ง ขึ้นไปจะได้ผลการรักษาดีกว่าที่ทำน้อยกว่า 3 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ hypertrophic scar จะได้ผลดีกว่า keloid ด้วย ผลข้างเคียงที่พบไม่รุนแรงและคนไข้สามารถทนได้ดี ได้แก่อาการเจ็บเฉพาะบริเวณที่พ่นซึ่งจะเป็นอยู่ไม่นาน และการเปลี่ยนแปลงของสีผิวบริเวณรอยแผลเป็น พบได้ 1 ใน 10 ของคนไข้และจะคงอยู่นานหลายเดือน

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ความเย็น และการฉีดยา triamcinolone acetonide เข้าในรอยแผลในการรักษารอยแผลเป็นบนผิวหนังจากสิวทำการศึกษาโดย Layton และคณะในปี ค.ศ 1994<sup>24</sup> คนไข้ทั้งหมด 11 คน ที่มีรอยแผลเป็นบนผิวหนังจากสิวลายตำแหน่ง โดยให้การรักษาข้างหนึ่งเป็นการใช้ความเย็นทำครั้งละ 2 freeze-thaw cycle cycle ละ 15 วินาที ส่วนอีกข้างหนึ่งฉีด triamcinolone acetonide ความเข้มข้น 5 mg/ml ปริมาณ 1 ml ต่อรอยแผลเป็น 1 แห่ง ประเมินผลก่อนรักษา, ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ในช่วงที่ได้รับการรักษา และสุดท้ายที่ 8 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา โดยประเมินจากความนูนจากการคลำของผู้สังเกตการณ์ โดยแบ่งเป็น 4 ระดับ คือ 0 หมายถึง ไม่นูนเลย, 1 หมายถึงนูนเล็กน้อย, 2 หมายถึง นูนปานกลาง, และ 3 หมายถึงนูนมาก นอกจากนั้นยังมีการใช้เครื่อง laser-doppler flowmetry เพื่อวัดการไหลเวียนของโลหิตที่บริเวณรอยแผลเป็นบนผิวหนังและที่ผิวหนังรอบๆ ผลการรักษาพบว่า รอยแผลเป็นที่นูนปานกลางจะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ารอยแผลเป็นที่ราบกว่า และรอยแผลเป็นนูนที่มีการไหลเวียนโลหิตเข้ามามาก ซึ่งหมายถึง รอยแผลเป็นที่เกิดขึ้นมานานน้อยกว่า 12 เดือน จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ารอยแผลเป็นที่มีการไหลเวียนโลหิตน้อยอีกด้วย นอกจากนั้นยังพบว่า ในรอยแผลเป็นที่มีการไหลเวียนโลหิตมาก จะตอบสนองต่อการ

รักษาด้วยความเย็นดีกว่าการฉีดยา triamcinolone acetonide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รอยแผลที่ อยู่บริเวณหลังจะตอบสนองต่อการใช้ความเย็นดีที่สุด รวมเฉลี่ยแล้วดีขึ้นประมาณ 80% ไม่พบมีการกลับเป็นซ้ำหลังติดตามไป 8 สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบมีเพียงอาการเจ็บปวดเท่านั้น ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของสีผิวเลย ซึ่งงานวิจัยของ Layton แม้จะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแต่ยังมีวิธีการวัดผลที่ไม่ดีเท่าที่ควรเนื่องจากใช้การประเมินจากผู้สังเกตการณ์ซึ่งทำให้มีอคติได้และมีความคลาดเคลื่อนได้มาก

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา การใช้ความเย็นในการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์อีกมากมาย ซึ่งมีทั้งที่ได้ผลดีและไม่ได้ผล ส่วนใหญ่จะเป็นเพียงการรายงานผู้ป่วยเท่านั้น มักไม่มีการศึกษาเทียบกับกลุ่มควบคุมหรือเทียบกับการรักษาชนิดอื่น Zoubolis และคณะ<sup>23</sup> ได้กล่าวว่าในการศึกษาที่รายงานว่า การใช้ความเย็นไม่สามารถรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ได้นั้น เกิดจากการใช้ระยะเวลาในการ freeze น้อยเกินไป หรือเกิดจากคนไข้ไม่มารับการรักษาต่อ เนื่องจากการรักษาครั้งแรกมักไม่เห็นผลชัดเจนนัก ซึ่งในการรักษาของเขาเองนั้น เมื่อใช้ระยะเวลาในแต่ละ freeze-thaw cycle นานพอ (30 วินาที) พบว่า ทำให้อรอยแผลเป็นนูนราบลงจนหมดได้ถึง 73%

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การวัดผลการรักษาส่วนใหญ่เป็นเพียง การวัดระดับความนูนโดยใช้การคลำ, การเปรียบเทียบภาพถ่าย, การวัดระดับความแดง และอาการเจ็บหรือคันเท่านั้น เช่นในการศึกษาของ Zoubolis และ Layton ไม่มีการวัดขนาดของรอยแผลออกมาเป็นตัวเลขที่แท้จริง แต่จากการศึกษาของ Shepherd และคณะได้นำวัสดุทางทันตกรรม (sodium alginate) มาพิมพ์รอยแผลและนำไปวัดปริมาตรที่แท้จริงของรอยแผลออกมาได้แต่การศึกษานี้ไม่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบมีกลุ่มควบคุม งานวิจัยนี้จึงนับว่าเป็นงานวิจัยแรกที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่มระหว่างการรักษาด้วยความเย็นและการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน โดยมีการวัดผลออกมาเป็นปริมาตรของรอยแผลเพื่อให้ได้ตัวเลขที่แน่นอน

การวิจัยนี้เป็นการพิสูจน์ประสิทธิภาพของการใช้ความเย็นในการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ เมื่อเทียบกับการรักษาที่นิยมใช้อยู่ในปัจจุบัน คือ การฉีดยา triamcinolone acetonide เข้าในรอยแผลโดยจะทำการวัดผลเป็นปริมาตรของรอยแผล เช่นเดียวกับการศึกษาของ Shepherd เพื่อให้ได้ตัวเลขที่แน่นอน ซึ่งสาเหตุที่เลือกใช้การรักษาด้วยความเย็นนั้นเนื่องจาก เป็นการรักษาที่สะดวก, ทำง่าย, ประหยัดเวลา, มีไข้อยู่ในโรงพยาบาลฉุกเฉินอยู่แล้ว, เสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า, ไม่เสี่ยงต่อการสัมผัสเลือดหรือเข็มฉีดยา, และเกิดผลข้างเคียงต่างๆ น้อยกว่า โดยจะทำการศึกษาในรอยแผลเป็นที่เกิดจากการบาดเจ็บของผิวหนังทุกชนิด ซึ่งหากให้ผลการรักษาที่ดี จะเป็นการเพิ่มตัวเลือกในการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์อีกวิธีหนึ่ง

## บทที่ 2

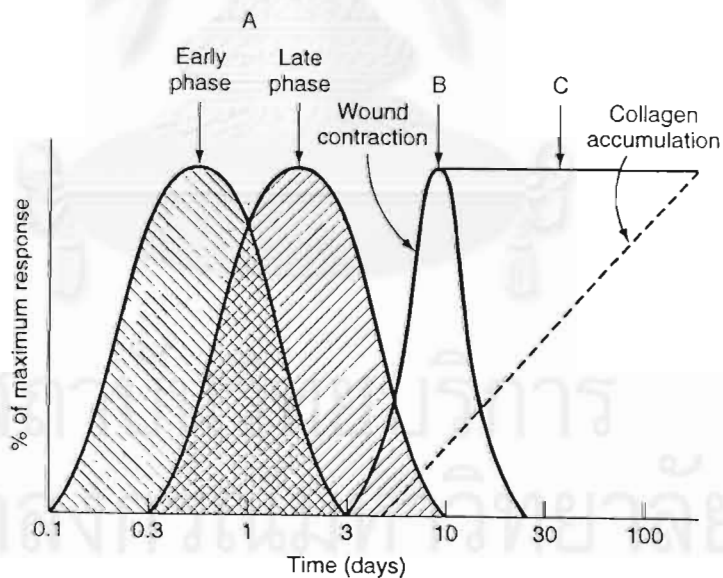
### แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid scarring)

#### 1. การหายของบาดแผล (Cutaneous wound repair)

การหายของบาดแผลเกิดจากกลไกหลายอย่างรวมกัน โดยกลไกต่าง ๆ เหล่านี้จะมีระยะเวลาที่เกิดเป็นลำดับ ซึ่งจะพบว่ามีสารและเซลล์หลายอย่างที่เกี่ยวข้อง เช่น parenchymal cells เซลล์องค์ประกอบของเลือด extracellular matrix ฯลฯ ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

การหายจะแบ่งออกเป็น 3 ระยะด้วยกันคือ<sup>25</sup>

1. ระยะ inflammation, ระยะที่มีการอักเสบ
2. ระยะ tissue formation, ระยะสร้างเนื้อเยื่อ (reepithelialization and granulation tissue formation)
3. ระยะ tissue remodeling, ระยะปรับตัว (matrix formation and remodeling)  
(รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงช่วงระยะเวลาในการหายของบาดแผล

A = inflammatory phase

B = tissue formation phase

C = tissue remodeling phase

(from Clark RAF<sup>20</sup>)



### 1.1 ระยะที่มีการอักเสบ (Inflammatory phase)<sup>20</sup>

เกิดในช่วง 3-10 วันแรกหลังมีบาดแผล โดยการเกิดบาดแผลทำให้มีการฉีกขาดของหลอดเลือด และการออกมาของเซลล์องค์ประกอบเลือดไปในเนื้อเยื่อ มีการตอบสนองของเส้นเลือด เริ่มด้วยมีการบีบตัวหดตัวของเส้นเลือด ซึ่งจะเป็นอยู่ประมาณ 2-3 นาที แล้วต่อไปเส้นเลือดเหล่านี้จะมีการขยายตัว พร้อมทั้งมีโปรตีนในพลาสมา เช่น fibrinogen ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น fibrin ช่วยในการประสานปากแผลเข้าด้วยกัน ออกมาคั่งบริเวณนี้

การห้ามเลือดจะเกิดขึ้นพร้อมกับการตอบสนองของหลอดเลือด ธรรมชาติจะพยายามควบคุมการเสียเลือดในบริเวณปากแผล ปลายของเส้นเลือดที่ขาดจะหดตัวปิดเข้าหากัน และมีการรวมตัวของเกร็ดเลือด (platelet) รวมทั้งสารที่ทำให้เลือดแข็งตัวทำให้เลือดแข็งตัวไปอยู่ที่บริเวณหลอดเลือดที่ฉีกขาด ซึ่งก้อนลิ่มเลือด (blood clot) นี้มีหน้าที่ 2 อย่าง คือ ช่วยห้ามเลือดที่บริเวณหลอดเลือด และลิ่มเลือดในบริเวณแผลจะทำหน้าที่เป็นตัวเริ่มต้นสำหรับการดึงดูดให้เซลล์อื่น ๆ เข้ามา สำหรับ platelet แล้วมีหน้าที่ 2 อย่าง เช่นกัน คือ ช่วยในการเกิดลิ่มเลือด และหน้าที่อย่างที่สองคือ หลัง cytokines เช่น growth factor เพื่อไปกระตุ้นเซลล์อื่น ๆ ซึ่งการเกิดลิ่มเลือด การมี complement pathway และเซลล์ที่ถูกทำลายจะเป็นตัวดึงเอา inflammatory leukocytes เข้ามาในบริเวณแผล (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงหน้าที่ของ growth factor ชนิดต่างๆที่ปรากฏในบาดแผล (from Clark RAF<sup>20</sup>)

Growth Factor	Effect
Epidermal growth factor and transforming growth factor $\alpha$ (TGFO $\alpha$ )	Reepithelialization
Keratinocyte growth factor (KGF)	Reepithelialization
Heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF)	Reepithelialization, fibroblast proliferation
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Fibroblast chemotaxis, proliferation, and contraction
Insulin-like growth factor (IGF)	Fibroblast proliferation, extracellular matrix production
Acidic and basic fibroblast growth factors (FGF-1 and FGF-2)	Fibroblast proliferation, angiogenesis
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Angiogenesis
Transforming growth factor $\beta$ (TGF $\beta$ )	Fibroblast chemotaxis and contraction, extracellular matrix production, protease inhibitor production

การตอบสนองของเซลล์ เซลล์ต่าง ๆ จะเริ่มตอบสนองภายหลังเกิดบาดแผล 12-16 ชั่วโมง โดยจะมี neutrophils ปรากฏขึ้นอย่างมาก หน้าที่ของ neutrophils คือ จะขจัด fibrin, debris และ bacteria ออกไป แต่ถ้ามี่สิ่งแปลกปลอมมากหรือมีเชื้อโรคที่ไม่สามารถขจัดได้ ตัว neutrophils เองก็อาจจะทำให้เนื้อเยื่อเสียหายได้จากการปล่อย enzymes และ toxic oxygen product แต่ถ้การขจัดสิ่งแปลกปลอมทำได้หมดการเข้ามาของ neutrophils ก็จะมีลดลงไป neutrophils ที่มีอยู่ก็จะถูกกินโดย macrophage หรือ fibroblasts<sup>26</sup> ที่ให้จำนวนของ neutrophils ลดลงเป็นการสิ้นสุดของ early phase ในระยะ inflammation ต่อมาจะมี lymphocyte, macrophage และ monocyte เข้ามา ซึ่งถือว่าการเริ่มของ late phase และเมื่ออยู่ในเนื้อเยื่อ monocyte จะถูกกระตุ้นและกลายเป็น macrophage ซึ่งตัว macrophage จะเหมือน platelet คือ จะปล่อย growth factor ซึ่งช่วยในการสร้าง granulation tissue<sup>27</sup> (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงหน้าที่และผลของ macrophage ในบาดแผล (from Clark RAF<sup>27</sup>)

#### Macrophages in Wound Repair

Activity	Effect
Phagocytosis and killing of microorganisms	Wound decontamination
Phagocytosis of tissue debris	
Growth factor release	

#### 1.2 ระยะเวลาสร้างเนื้อเยื่อ (Tissue formation)<sup>20</sup> มี 2 ส่วน คือ

1. การสร้างผิวหนังปกคลุม (reepithelialization)
2. การสร้างชั้นหนังแท้ (Granulation tissue formation)

##### การสร้างผิวหนังปกคลุม (reepithelialization)

จะเริ่มขึ้นในเวลาไม่กี่ชั่วโมงหลังเกิดบาดแผล โดย epithelial cells จากผิวหนังข้างเคียง จะเคลื่อนที่เข้ามา โดยตัว keratinocytes จากผิวหนังด้านข้าง และจาก hair follicle เป็นตัวที่มีบทบาท นอกจากนี้ hair follicle stem cells ในชั้น infundibulum จะเคลื่อนที่เข้ามาด้วย

ร่วมไปกับการเคลื่อนที่ epithelial cells จะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง โดยมีการหดลงของ tonofilament ภายในเซลล์ มีการสลายของ desmosome ที่จับอยู่กับเซลล์ข้างเคียง มีการสลายของ hemidesmosome มีการสร้าง cytoplasmic actin filament ดังนั้น epithelial cells ที่ขอบแผลจะมีการเสียการเรียงตัว (apical basal polarity) และสามารถเคลื่อนที่เข้ามาในแผลได้

เซลล์ที่เคลื่อนที่เข้ามาจะไม่มี การ differentiation ซึ่งจะพบได้ว่า เซลล์เหล่านี้มี keratin เป็นแบบชนิดที่ 5 และ 14 ซึ่งจะพบเฉพาะในชั้น basal ของผิวหนังปกติ<sup>28</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า มี keratin 6 และ 16 ซึ่งเป็นตัวที่บ่งชี้ภาวะ hyperproliferative เช่นที่พบในผู้ป่วยโรค psoriasis สำหรับ induction signal ที่มากระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เหล่านี้ยังไม่ทราบ แม้ว่า จะพบว่าระดับ calcium ที่ต่ำและมี magnesium ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นให้เซลล์กลายเป็นแบบนี้<sup>29</sup>

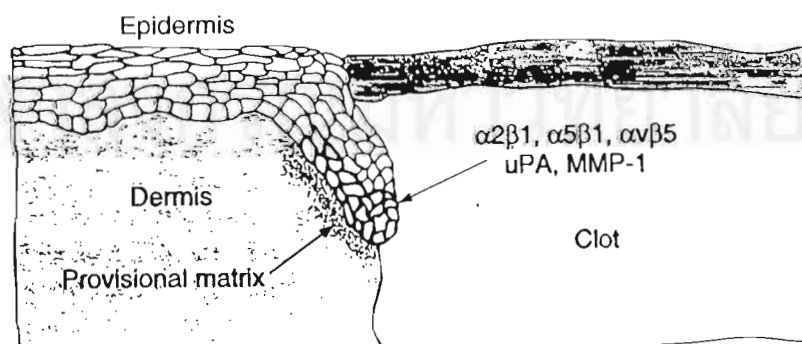
1 ถึง 2 วัน หลังจากเกิดแผล epithelial cell ที่ขอบแผลจะเริ่มแบ่งตัว ซึ่งตัวที่มากกระตุ้น ยังไม่มีการค้นพบ แต่คาดว่าน่าจะเกิดจากกลไกหลาย ๆ อย่าง เช่น การหายไปของเซลล์ข้างเคียง การมี growth factor ถูกปล่อยออกมาในบริเวณนี้ นอกจากนี้ตัวเซลล์เองก็จะมี growth factor receptor ขึ้นมาเช่น receptor สำหรับ TGF- $\alpha$ , heparin - binding epidermal growth factor (HB-EGF) และมี fibroblast growth factor receptor เช่น keratinocyte growth factor (KGF)<sup>30</sup> ซึ่ง growth factor เหล่านี้อาจมาจาก macrophage หรือ dermal parenchymal cell

TGF- $\alpha$  หรือ อาจจะมี growth factor ตัวอื่นได้ถูกสร้างจาก keratinocytes เอง และจะ กระตุ้นตัวเองและเซลล์ที่อยู่ข้างเคียง

ถ้าหาก basement membrane ถูกทำลายจากบาดแผล epidermal cell จะเคลื่อนที่ไป เหนือเนื้อเยื่อต้นแบบ (provisional matrix) ซึ่งประกอบด้วย เส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 5 (collagen type V), fibrin, fibronectin, tenascin และ vitronectin รวมถึง collagen type I<sup>31</sup>

fibrin และ fibronectin ใน provisional matrix จะมาจากหลอดเลือดไม่กี่วันหลังจากนั้น fibronectin จะถูกจับโดย fibroblast, macrophage และ epidermal cell ที่เข้ามา จะพบว่าใน wound keratinocyte จะมี integrin receptor สำหรับ fibronectin ดังนั้นมันจึงมีความสามารถที่จะ เคลื่อนที่ไปตาม matrix นี้ได้

migrating wound epidermis จะเคลื่อนที่เหนือ matrix แล้วจะช่วยแยกเนื้อเยื่อที่ตาย สะเก็ดเลือดให้หลุดออกไป ซึ่งการแยกนี้เกิดจากการที่มี integrin บนผนังของ epidermal cell สรุปรูปได้ว่า epidermal cell จะเคลื่อนที่ไปบน dermal type I collagen ที่มี fibronectin receptor,  $\alpha$  v $\beta$ 5 vitronectin receptor และ  $\alpha$ v $\beta$ 6 tenascin receptor<sup>31</sup> (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงการเคลื่อนที่ของเซลล์ epidermis บน provisional matrix และแยกเนื้อเยื่อที่ตายให้ หลุดออกไป (from Clark RAF<sup>20</sup>)

การเคลื่อนที่ของ Epidermal cell ยังขึ้นอยู่กับการสร้าง collagenase<sup>32</sup> ด้วย จะพบว่า keratinocyte ที่สัมผัสอยู่กับ collagen มีการเพิ่มของระดับ interstitial collagenase (MMP-1) ดังนั้นเอนไซม์นี้จะช่วยให้เซลล์เคลื่อนที่แทรกไประหว่างเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว กับเนื้อเยื่อที่ดีได้ ผลที่ได้คือ eschar และ tissue debris จะหลุดออกไป และหลังจากนั้นตัว epidermal cell เองจะเริ่มกลับไปสู่ phenotype ที่ปกติ โดยเริ่มที่ขอบของแผลก่อน และเข้ามาเรื่อย ๆ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงการทำงานและผลที่ได้ของ epidermal cell (from Clark RAF<sup>20</sup>)

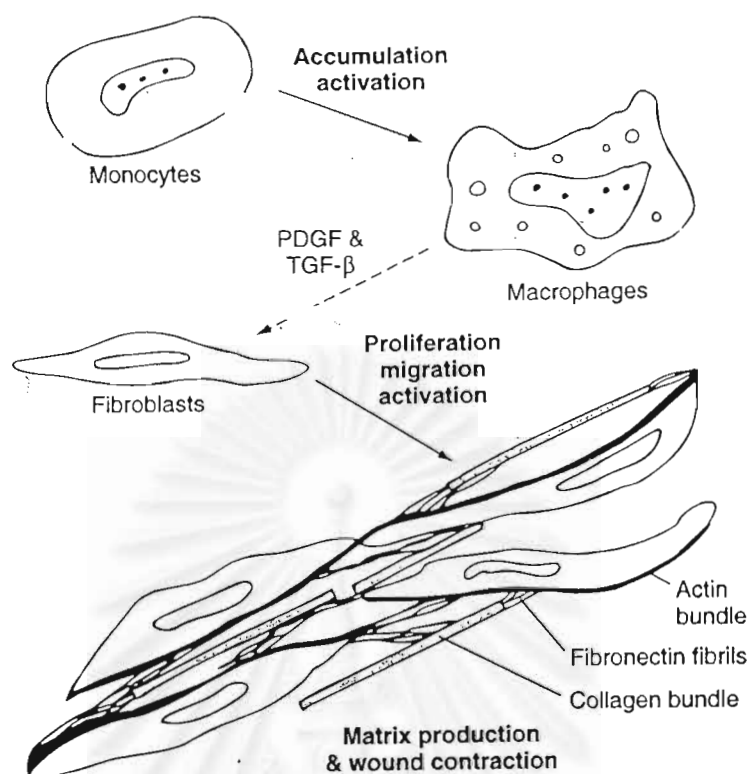
#### Epidermal Cells in Wound Repair

Activity	Effect
Migration and proliferation	Reepithelialization
Protease release	Dissection under clot and nonviable tissue
Production of growth matrix	Provisional matrix and basement membrane formation
Production of growth factor	Autocrine and paracrine stimulation

การสร้างชั้นหนังแท้ (Granulation tissue – reestablishing dermal integrity)<sup>20</sup>

เนื้อเยื่อที่สร้างใหม่ (granulation tissue) จะเริ่มสร้างตอนประมาณ 4 วัน หลังเกิดบาดแผล ในเนื้อเยื่อนี้จะมีหลอดเลือด capillary อยู่เป็นจำนวนมาก macrophage, fibroblast และ blood vessels จะเข้ามาในแผลพร้อม ๆ กัน จากนั้นจะมี chemotaxis, cell proliferation และ phenotype modulation ซึ่งจะขึ้นกับชนิดและปริมาณของ cytokine ในขณะนั้น ต่อจากนั้นจะมีการงอกขยายของเนื้อเยื่อ และการหดตัวของแผล (Fibroplasia และ wound contraction)

Fibroplasia ประกอบด้วย granulation tissue ซึ่งมาจาก fibroblast พร้อมกับ extracellular matrix cytokine จะเป็นตัวกระตุ้น fibroblast โดยในวันที่ 3 หลังเกิดแผลจะมี fibroblast proliferation อย่างมากในชั้น subdermal ในวันที่ 4 fibroblast จะเคลื่อนที่เข้ามาในแผลโดยตัวควบคุม คือ platelet-derived growth factor (PDGF) และ transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ซึ่งหลังจาก platelets และ macrophages<sup>33</sup> โดย peripheral blood monocyte จะถูกดึงเข้ามาในบริเวณที่เกิดบาดแผลโดย chemotactic factor และถูกกระตุ้นให้กลายเป็น activated macrophages ซึ่งจะปล่อย macrophage producing factor เช่น PDGF และ TGF- $\beta$  มากระตุ้น fibroblast ให้เกิด proliferation, migration และสร้าง extracellular matrix fibroblast ที่ถูกกระตุ้นนี้จะผลิต fibronectin และ collagen จำนวนมาก และจากนั้นตัวมันจะเปลี่ยนเป็น myofibroblast แล้วจะไปยึดกับเซลล์อื่น และ extracellular matrix ทำให้บาดแผลหดตัวลง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงการเกิด fibroplasia โดย PDGF และ TGF- $\beta$  จะกระตุ้น fibroblast ให้เปลี่ยนเป็น myofibroblast ทำให้มีการหดตัวของแผล (from Clark RAF<sup>20</sup>)

เมื่อมีการสะสมของ type I, III, VI fibrillar collagen มากพอแล้ว fibroblast ก็จะหยุดการสร้าง collagen ซึ่งคิดว่า  $\alpha$ -interferon และ collagen matrix เองเป็นตัวที่ไปยับยั้งจากนั้น fibroblast จะมีการปรับตัวใหม่โดยทำให้แผลหดลง ได้พบว่าแม้แต่แผลในสัตว์ที่ขาด ascorbic ยังมี wound contraction ได้ ดังนั้น physiochemical force จึงน่าจะเป็นตัวที่ทำให้เกิด 15 ปี ต่อมา Gabbiani และคณะ<sup>34</sup> ได้พบว่า fibroblast ในแผลมีลักษณะบางอย่างเหมือน smooth muscle cells และให้ชื่อว่า myofibroblast

ในช่วงสัปดาห์ที่สองหลังเกิดแผล myofibroblast ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือ มี actin-containing microfilaments ใน cytoplasm ช่วยในการยึดระหว่าง cell และยึด cell กับ matrix ซึ่งจะทำให้ connective tissue จับตัวแน่นขึ้นและเกิดการหดตัวของแผล fibroblast จะจับกับ fibronectin matrix ผ่านทาง  $\alpha 5 \beta 1$  receptor จับกับ collagen matrix ผ่านทาง  $\alpha 1 \beta 1$  และ  $\alpha 2 \beta 1$  receptor collagen bundle ที่สร้างใหม่จะมีความสามารถที่จะยึดกับ collagen เดิมที่ขอบแผล และสุดท้ายจะรวมตัวเกิด covalent crosslink ในตัว bundle เองและกับ collagen bundle ที่ขอบแผล เกิดเป็นร่างแหไปทั่วรอยแผล ซึ่งร่างแหนี้มีความสำคัญในการเกิด wound contraction

การเชื่อมระหว่าง fibronectin และ actin bundle การเชื่อมระหว่าง cell ต่อ cell และการเชื่อม cell กับ matrix และ collagen cross-link ทั้งหมดนี้เป็นกลไกการเกิด extracellular matrix contraction ซึ่งการหดตัวนี้ต้องการ cytokine มากกระตุ้น ซึ่ง PDGF สามารถกระตุ้นได้ ส่วน TGF- $\beta$  สามารถกระตุ้นได้เช่นกัน ซึ่งตรงนี้ช่วยอธิบายว่าทำไม TGF- $\beta$  ยังคงอยู่ในแผล แม้ว่าการสร้าง collagen จะหยุดลงแล้ว

ในวันที่ 10 หลังเกิดแผลจะพบว่า fibroblast เริ่มมีลักษณะเป็น pyknotic nuclei ซึ่งเป็นลักษณะของ apoptosis (programmed cell death) แสดงว่า แผลเริ่มเปลี่ยนจาก fibroblast-rich granulation tissue ไปเป็น acellular scar ถ้าหากเกิดความผิดปกติขึ้นในระยะนี้จะทำให้เกิดโรค เช่น รอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ (keloid), morphea และ scleroderma

### 1.3 ระยะปรับตัว (Tissue remodeling)<sup>35</sup>

เป็นระยะหลังวันที่ 20 และอาจนานถึง 1 ปีครึ่ง เมื่อเริ่มเกิด re-epithelialization เซลล์ keratinocyte จะเริ่มกลับสู่ภาวะ differentiate ที่ปกติ ชั้น basement membrane ก็จะเริ่มเกิดขึ้นจากชั้นหนังแท้ด้านล่าง basement membrane จะประกอบด้วย collagen type IV และ VII, laminin, nidogen, heparin sulfate และ fibronectin ช่วงนี้จะมีการปรับเรียงตัวของ collagen เป็นลักษณะ bundle และมี crosslinking ของ collagen ซึ่งช่วยให้มีความแข็งแรงเพิ่มมากขึ้น การสร้าง collagen ในระยะนี้จะลดลงกว่าระยะสร้างเนื้อเยื่อมาก แต่ collagen จะมีคุณสมบัติเหมือน collagen เจนปกติ แผลเป็นจะเริ่มอ่อนตัวลง

การสร้าง dermal matrix จะควบคุมโดย fibroblast โดย fibroblast จะผลิต hyaluronate fibronectin และ collagen type I และ III เป็นจำนวนมาก<sup>36</sup> ซึ่งเป็นองค์ประกอบของ extracellular matrix ปัจจัยที่มีผลต่อ fibroblast ในกรณีนี้คือ TGF- $\beta$ , thrombin, Interleukin-1 $\beta$  และ interleukin-6<sup>37</sup>

Hyaluronic acid (HA) ซึ่งเป็น glycosaminoglycan จะช่วยให้ fibroblast เคลื่อนที่ได้ดีขึ้น ทำให้ fibroblast มีเพิ่มมากในระยะ inflammatory จากนั้นจำนวนจะลดลงมาในวันที่ 5 ซึ่งในระยะนี้จะมีระดับของ chondroitin-4-sulfate และ dermatan sulfate เพิ่มขึ้น Clark และคณะ<sup>25</sup> เชื่อว่าจะช่วยควบคุมการเกิด collagen และเร่งการ polymerization ของ collagen ด้วย

Fibronectin<sup>38</sup> จะทำหน้าที่เป็นโครงสร้างในตอนแรก และจะมี monocyte มาเกาะ เพื่อจะทำให้เกิด collagen matrix สำหรับการหายของแผล fibronectin จะถูกสร้างจาก endothelial cells fibroblasts และ keratinocytes เซลล์เหล่านี้จะยึดกับ fibronectin ด้วย integrin

นอกจาก fibronectin แล้ว type III collagen จะทำหน้าที่เป็นโปรตีนโครงสร้างหลักอีกตัวหนึ่งในระยะแรกของ granulation phase โดย Clark และคณะ<sup>25</sup> ได้แสดงว่า TGF- $\beta$  เป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง collagen type III และยังพบว่า TGF- $\beta$  มีมากในระยะ inflammatory และ early granulation

หลังจากผ่านไปได้ระยะหนึ่งประมาณ 1 สัปดาห์ จะพบว่าระดับของ TGF- $\beta$  ลดลง การสร้าง fibronectin type III collagen และ hyaluronate จะลดลงอย่างเห็นได้ชัด พบว่ามี type I collagen gene expression ใน fibroblasts ในวันที่ 21 ระดับการสร้าง collagen จะขึ้นสูงสุด และจะคืนสู่ระดับปกติในวันที่ 26 โดย IFN $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  และ TGF- $\alpha$  รวมทั้ง collagen matrix เองจะเป็นตัวที่ทำให้เกิดลดการสร้าง collagen

การสร้างหลอดเลือด จะควบคุมโดย FGF (fibroblast growth factor) ซึ่งช่วยให้มีการหลั่ง procollagenase และ plasminogen activator จาก endothelial cells plasmin และ plasminogen จะทำให้ procollagenase กลายเป็น collagenase ช่วยให้ endothelial cell ผ่านเข้าไปใน granulation tissue ได้ และจะไปแทรกอยู่ระหว่าง matrix TGF- $\beta$  มีความสำคัญด้วย คือเป็นตัวกระตุ้นให้ endothelial cell สร้างและสะสม fibronectin

#### 1.4 การหดตัวของแผล และการเกิดแผลเป็น (wound contraction and scar formation)<sup>35</sup>

การหดตัวของแผลจะเกิดในระยะเวลาที่มีการสะสมของ fibronectin และ collagen โดยจะเริ่มระหว่างวันที่ 7 และ 14 fibroblast ที่มี actin มาก (myofibroblast) จะเรียงตัวเป็นรัศมีออกไปตามขอบบาดแผลแล้วจับกับ fibronectin และใย collagen ทำให้เกิดแรงรัดตัว<sup>36</sup>

ในเวลาเดียวกัน collagen จะเปลี่ยนชนิดไปในรอยแผล โดย type III จะลดลง และ collagen type I จะเพิ่มขึ้นจนมากกว่า ทำให้ลักษณะรูปร่างและความแข็งแรงของรอยแผลเปลี่ยนไป fibroblast จะค่อย ๆ สลายตัวลง และมีการสร้าง collagen bundle ขนาดใหญ่ ซึ่งผลทั้งหมดทำให้ความแข็งแรงของแผลมีแค่ 70% เมื่อเทียบกับผิวหนังปกติ เส้นใย collagen จะเริ่มหนาขึ้นและขนานไปตามรอยดึงของแผล การทำงานของ fibroblast เริ่มลดลงซึ่ง interferon เป็นตัวควบคุม นอกจากนี้การลดลงของจำนวนและการทำงานของ macrophage ทำให้ fibroblast ลดการทำงานลงด้วย การสร้าง collagen จะค่อย ๆ ลดลง การสร้างหลอดเลือดใหม่จะค่อย ๆ ลดลงด้วย

เนื่องจากการหายไปของ macrophage, vessels และ fibroblast สุดท้ายแผลเป็นจะไม่มีเซลล์เหลืออยู่ (acellular) เส้นใย collagen จะวิ่งขนานไปกับ epidermis ชั้น epidermis จะมีความหนาปกติแต่จะมีการหายไปของ rete ridge มีการหายไปของ hair follicle, sebaceous และ sweat glands รอยแผลเป็นทั่วไปจะมีสีออกชมพูถึงแดง และแข็งภายหลังจากแผลหาย ประมาณ 6 เดือน รอยแผลเป็นจะมีขนาดคงที่ และมีสีใกล้เคียงผิวหนังปกติ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 จะแสดงถึงลักษณะที่แตกต่างกันของรอยแผลแต่ละชนิด (from William JS, Henry C<sup>35</sup>)

Causes and Characteristics of Scars

	Normal Scar	Hypertrophic Scar	keloid	Atrophic Scar
Caused by trauma	++	++	++	0
Caused by disease	+	+	+	++
Recurr after excision	+	++	++++	+
Symptoms	+	++	++++	0
Type I collagen synthesis	Normal	Slightly increased	Increased	Normal
Type III collagen synthesis	Normal	Normal	Normal	Normal
Immunoglobulin present	0	0	+	0
Incidence	++	+	+	++++
Ongoing collagen synthesis	+	++	++++	Low
Collagen activity	+	++	++++	Low
Ground substance	+	++	+++	Low

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## 2. แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid scarring)

### 2.1 คำนำ

แผลเป็นนูนkeloidมีการบรรยายไว้ครั้งแรกตั้งแต่ 3,000 ปีก่อน ในกระดาษปาปิรุสจากประเทศอียิปต์ นอกจากนี้ยังมีพูดถึงในตำนานและตำหรับยาพื้นบ้านในการรักษาของชาวแอฟริกา ในสมัยปัจจุบันแพทย์ท่านแรกที่ทำให้คำนิยามของ keloid คือ นายแพทย์ Alibert<sup>40</sup> ในปี ค.ศ. 1806 โดยตอนนั้นเขาคิดว่าเป็น cancerlike tumor จึงให้ชื่อว่า “Cancroid” และต่อมาในปี ค.ศ. 1816 เขาได้ให้ชื่อใหม่ของโรคนี้ว่า “Cheloides” เนื่องจากเขาได้สังเกตว่า เนื้องอกชนิดนี้จะเจริญออกไปทางด้านข้างเรื่อย ๆ คล้ายกับขาของปู ในปัจจุบันนี้เราให้ชื่อว่า Keloid ซึ่งมาจากภาษากรีกว่า “chele” ซึ่งหมายถึง “crab claw” มีอีกหนึ่งโรคที่มีลักษณะคล้ายกัน คือ hypertrophic scar ซึ่งในบางครั้งยังมีความสับสนในการเรียกอยู่ แต่ hypertrophic scar จะหมายถึงรอยแผลเป็นที่ขอบเขตของแผลจะอยู่ภายในแผลเดิมเท่านั้น ขณะที่ Keloid จะมีการขยายใหญ่ ออกมานอกรอยแผล และมักกลับเป็นซ้ำภายหลังได้<sup>39</sup>

### 2.2 ระบาดวิทยา

การเกิดเป็น keloid จะขึ้นกับหลายปัจจัยด้วยกัน และจะถูกควบคุมด้วยกรรมพันธุ์ ไม่พบว่าเพศใดเป็นมากกว่า แต่จะพบอุบัติการณ์ของโรคในคนผิวดำและคนผิวเหลือง โดยจากการศึกษาพบว่า มีอุบัติการณ์ประมาณ 4-16% และจะมากกว่าคนผิวขาว 5-15 เท่า<sup>2</sup>

รอยโรคมักเกิดในบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บ โดยเฉพาะในบริเวณที่มีแรงดึงมาก เช่น หัวไหล่ และหน้าอก โอกาสเกิดในเย็บมีน้อยมาก และในคนที่อายุเพิ่มมากขึ้นโอกาสเกิดโรคน้อยลง ในช่วงหนุ่มสาวและขณะตั้งครรภ์จะมีโอกาสเกิด keloids เพิ่มขึ้น<sup>40</sup> ซึ่งอาจจะเกี่ยวกับ pituitary hormone โดยเฉพาะ melanocyte – stimulating hormone อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มี keloid อยู่ที่ 23 ปี และเกิดได้ตั้งแต่อายุ 1-69 ปี และสุดท้ายพบว่าผู้ป่วยที่มีเลือดกลุ่ม A จะมีโอกาสเป็นได้มากกว่าเลือดกลุ่มอื่น<sup>40</sup>

### 2.3 ลักษณะทางคลินิก

Keloid จะมีลักษณะเป็นเนื้องอกนูนหนาแข็งปานกลาง (firm) และมีอาการเจ็บเล็กน้อย และจะเกิดขึ้นในบริเวณที่เคยได้รับบาดเจ็บ หรือเกิดรอยแผลมาก่อน บริเวณชั้นหนังกำพร้าจะมีลักษณะบาง และบางครั้งอาจมีรอยแผลอยู่เป็นหย่อม ๆ ขอบเขตของเนื้องอกจะเห็นได้ชัดเจน แยกออกจากผิวหนังปกติ และจะมีขอบที่ไม่สม่ำเสมอ สีของ keloid จะมีสีได้หลายอย่างขึ้นกับ

ระยะเวลาที่เป็น โดยสีอาจเริ่มตั้งแต่ สีชมพู ไปจนถึงสีม่วง และบางครั้งจะมีรอยคล้ำขึ้นได้เป็นหย่อม ๆ ในบางครั้งอาจมีอาการคันในรอยแผลได้ด้วย ลักษณะเด่น คือ keloid มักขยายขนาดออกไปรอบรอยแผลเดิม<sup>41</sup>

โรคที่คล้ายกัน คือ hypertrophic scar ซึ่งมีลักษณะคล้ายกัน แต่รอยแผลเป็นชนิดนี้มักเป็นเส้นตรงถ้าเกิดหลังจากผ่าตัด หรือเป็นตุ่มนูนถ้าเกิดตามหลังแผลทั่วไป และรอยแผลชนิดนี้จะไม่มีการกระจายออกไปรอบ ๆ รอยแผลเดิม รอยแผลทั้งสองชนิดมีอาการคันได้ แต่ keloid จะมีอาการเจ็บร่วมด้วย

ตำแหน่งที่มักจะเป็นบ่อย คือ บริเวณหัวไหล่ หลังส่วนบน และหน้าอก ซึ่งผิวหนังบริเวณนี้มีความตึงสูงและหนา คนที่ผิวดำจะมีแนวโน้มเกิดได้ง่ายกว่า โดยเฉพาะที่บริเวณหน้า การขยายขนาดของ keloid อาจเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ โดยทั่วไปการตัด keloid จะตามไปด้วยการโตขึ้นมาใหม่ด้วยขนาดที่ใหญ่ขึ้น และถ้าหากมีการทำ skin graft บริเวณ donor site จะเกิด keloid ไปด้วย

## 2.4 ลักษณะทางพยาธิวิทยา

แผลเป็นนูน keloid จะมีลักษณะที่แตกต่างจากรอยแผลทั่วไป โดยจะพบว่า collagen fiber จะหนา hyalinized และ compact และจะเรียงตัวเป็นก้อน (whorl, nodules) เส้นใยแต่ละเส้นจะใหญ่และไม่สม่ำเสมอ หลอดเลือด, fibroblast cells และ ground substance จะมีมากกว่าปกติ และชั้น epidermis จะมีลักษณะบางลงเมื่อเทียบกับแผลเป็นทั่วไป mast cells และ plasma cells จะมีจำนวนเพิ่มขึ้น ในขณะที่ elastin ซึ่งจะพบในแผลทั่วไปจะไม่มีใน keloid การใช้กล้องอิเล็กตรอนไมโครสโคป จะพบว่า fibroblasts และ myofibroblasts เพิ่มขึ้น รวมทั้งหลอดเลือดจะตีบแคบลงจากการ proliferation ของ endothelial cell<sup>42</sup>

## 2.5 กลไกการเกิดโรค

จะพบว่าปริมาณของ collagen เป็นจำนวนมากภายใน keloid ซึ่งเกิดจากการสะสมมากขึ้นมากกว่าการสลาย ซึ่งอธิบายได้จากหลายสาเหตุ คือ

### 2.5.1 Extracellular matrix biosynthesis (ECM biosynthesis)

มีการเพิ่ม synthesis และ turnover rate ของ collagen เนื่องจากมีการทำงานเพิ่มขึ้นของ prolyl-4-hydroxylase และพบมี collagen mRNA ใน keloid ด้วย ซึ่งการสร้าง collagen จะเพิ่มมากกว่าคนปกติถึง 20 เท่า แต่อัตราการสร้างจะค่อย ๆ ลดลงจนเป็นปกติในเวลาต่อมาจากการทดลองพบว่า ตัว keloids fibroblasts จะมีการสร้าง procollagen intracellular prolyl-4-hydroxylase และ fibronectin เพิ่มขึ้น<sup>43</sup> มีการเพิ่มขึ้นของ type I procollagen ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระหว่าง type I : III collagen จาก 3 : 1 ในผิวหนังปกติกลายเป็น 18 : 1

ระดับของ collagenase เอนไซม์จะเพิ่มขึ้นเช่นกันแต่ไม่สามารถทำงานได้เนื่องจากมี  $\alpha$ 1-globulin ซึ่งไม่พบในรอยแผลปกติเป็นตัวไปยับยั้ง<sup>5</sup>

### 2.5.2 Cytokines

ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบได้ทั้งหมดว่าอะไรเป็นตัวกระตุ้น extracellular matrix (ECM) ให้ถูกสร้างเพิ่มขึ้น แต่คิดว่ามีตัวที่เกี่ยวข้องด้วยกันหลายตัวเช่น IL-1, 6, 8, 10, growth factors, TNF-  $\alpha$  ซึ่ง cytokine เหล่านี้จะปล่อยออกมาจาก keratinocytes, fibroblasts รวมทั้ง inflammatory cell ที่เข้ามาในบริเวณนี้<sup>44</sup>

พบว่าตัวที่สำคัญที่สุด คือ TGF- $\beta$  และ IL-1 เนื่องจากพบในรอยแผลตั้งแต่วัยแรก และในการทดลองสามารถเพิ่ม collagen gene expression ได้ด้วย

#### Interleukin-1

มี 2 isoform คือ IL-1  $\alpha$  และ  $\beta$  จะสร้างมาจาก cell กลุ่ม monocyte/macrophage เป็นส่วนใหญ่ แต่ก็มีมาจาก platelet, keratinocyte และ fibroblast บ้าง

IL-1 จะไปกระตุ้นให้ inflammatory cell มีการเคลื่อนที่เข้ามาในแผล ตัว IL-1  $\beta$  จะไปกระตุ้นให้มีการสลาย extracellular matrix จาก enzyme matrix metalloproteinase<sup>44</sup> แต่ตัว IL-1 เองถ้าร่วมกับ IFN- $\alpha$  (gamma) และ TNF (ซึ่งสร้างจาก inflammatory cell) จะกระตุ้นให้มีการสร้าง PGE<sub>2</sub> และกระตุ้น เอนไซม์ collagenase ด้วย ดังนั้น การที่มีปริมาณ IL-1 ลดลงในรอยแผลจะกระตุ้นให้มีการสะสมของ ECM และตามด้วยการเกิด keloid

#### Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  ปล่อยออกมาจาก platelets monocytes และ macrophage มีหน้าที่กระตุ้น fibroblast ให้มี migration และ proliferation, กระตุ้นการสร้าง ECM (type I, III collagen, fibronectin) และช่วยยับยั้งการ proliferation ของ keratinocyte<sup>45</sup>

ในการทดลองจะพบว่า TGF- $\beta$  จะช่วยส่งเสริมการสร้าง granulation tissue และ ECM นอกจากนี้จะไปยับยั้ง เอนไซม์ collagenase ไม่ให้มาย่อย matrix จากการศึกษา โดย Peltonen J และคณะ<sup>46</sup> พบว่า ใน Keloids จะมี TGF- $\beta$  gene expression ที่บริเวณ collagen ที่สะสมอยู่ ซึ่งเป็นตัวช่วยยืนยันถึงความสำคัญในการทำให้เกิดโรค Shah H และคณะ<sup>47</sup> ได้ใช้ anti-TGF- $\beta$  ในการลด ECM ในสัตว์ทดลองพบว่าได้ผลดีพอสมควร

### 2.5.3 Collagen degradation

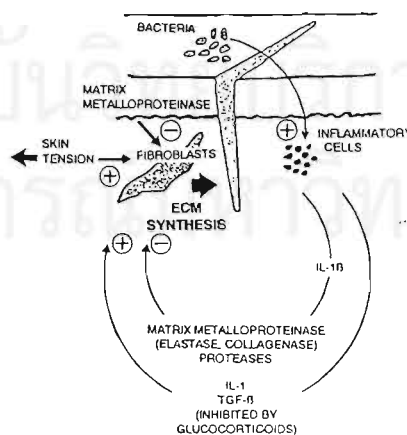
ECM synthesis จะถูกยับยั้งโดย เอนไซม์ collagenase และ เอนไซม์ metalloproteinase อื่นๆ เพื่อไม่ให้มีการสร้างมากเกินไป ซึ่ง เอนไซม์ เหล่านี้จะถูกสร้างมาโดย fibroblasts และ macrophages การ transcription ของ metalloproteinase จะถูกเร่งโดย glucocorticoids และ IL-1 และถูกยับยั้งโดย TGF- $\beta$

### 2.5.4 Cell-mediated immunity

จะพบว่าเกี่ยวข้องกับการมี CD 3+ T cell และ CD 25+ activated phenotype อยู่รอบหลอดเลือด ซึ่ง T cell เหล่านี้จะเป็น cells ที่ปล่อย cytokine ต่าง ๆ ออกมาทำให้เกิดการสร้าง ECM ขึ้น

### 2.5.5 Local factor

การติดเชื้อแบคทีเรียจะไปยังยังการหายแบบปกติของบาดแผล เนื่องจาก cells บริเวณนั้นจะมีการปล่อย proteolytic enzymes ออกมา และยังกระตุ้น monocyte / macrophages ให้สร้าง inflammatory cytokine (IL-1, TGF- $\beta$ ) ซึ่งนำไปสู่การสะสมของ ECM การเกิด tissue hypoxia อาจเกี่ยวข้อง เนื่องจากการตีกลัดด้วยกล็องอิเล็กรอน ไมโครสโคป พบว่ามีการอุดตันหรือตีบลงของหลอดเลือดใน granulation tissue และ keloids ซึ่งเขาคิดว่าเกิดจาก endothelial cell proliferation Kischer CW และคณะ<sup>48</sup> คิดว่าการมี anoxia ของเนื้อเยื่อเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด keloid แต่ยังมีข้อโต้แย้ง เนื่องจากการรักษาบางอย่างเช่น การใช้ collagen gel งดรอยแผลไว้เป็นเวลานานและสม่ำเสมอสามารถทำให้รอยแผลยุบลงได้



รูปที่ 4 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการสะสมของ extracellular matrix แล้วทำให้เกิดรอยแผลเป็น นูนคีลอยด์ (from Thomas DW, Harding KG, Hopkinson I, Shepherd JP<sup>44</sup>)

## 2.6 การรักษา

การฉีด steroid<sup>12-13</sup> (เช่น triamcinolone ขนาด 10-40 mg/ml) ทุก 3-4 สัปดาห์ จะช่วยหยุดการขยายของ keloid ได้ และถ้าหากใช้ต่อเนื่องจะสามารถทำให้รอย keloid ราบลงไปได้อย่างมีนัยสำคัญ การฉีดจะต้องฉีดไปที่ตรงส่วนกลางของรอยแผลเท่านั้น ถ้าหากมียากระจายออกไปในผิวหนังปกติรอบ ๆ จะทำให้ผิวหนังส่วนนั้นเกิดยุบตัวลงได้ การฉีดถี่เกินไปจะทำให้มีรอยขาวเหมือนขอลูกตกค้างอยู่ที่ใต้ผิวหนัง ซึ่งสามารถขจัดออกได้ด้วย การตัด ส่วนผลข้างเคียงอื่นคือ มีสิทธิ์ลดลงมากกว่าปกติ และ อาจมีการกด adrenal gland ได้ ถ้าหากฉีดมากเกินไป

แผลเป็นที่มีขนาดใหญ่ การรักษาที่ดี คือ ตัดออกแล้วตามด้วยการฉีด steroid เข้าไปที่ขอบแผล ทำ skin graft ทันที แล้วตามด้วยการรัดแผลเพื่อกดเอาไว้ ซึ่งการรัดแผลอาจต้องทำนานจนกว่ารอยแผลเป็นจะหายแดง (อาจนานเป็นเดือน) ถ้าไม่สามารถรัดแผลไว้ได้ การฉีด steroid เข้าไปในบริเวณที่เริ่มจะนูนก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง

การรัดแผลด้วย pressure bandage จนทำให้รอยแผลขาวจะทำให้แผลเป็นนูนลงได้ ซึ่งเมื่อดูด้วยกล้องอิเล็กตรอนไมโครสโคปจะพบว่าการเรียงตัวใหม่ของ collagen และมีการลดลงของ ground substance fibroblast และ mast cells ซึ่งการเกิด anoxia ของเนื้อเยื่อเป็นตัวอธิบายปรากฏการณ์นี้<sup>19</sup>

การใช้ laser ผลที่ได้ยังไม่แน่นอนนัก การใช้ 585 nm flashlamp pumped pulse dye laser พบว่าได้ผลดีพอสมควร แต่การใช้ laser ต้องเสียเวลานานและเสียค่าใช้จ่ายมาก

Silicone oil ในรูปแบบ cream หรือ gel sheet พบว่าทำให้ keloids ตีขึ้นได้หลังใช้ 6 เดือน แต่กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด คิดว่าความชื้นและการกดรัดน่าจะเป็นตัวที่สามารถอธิบายได้ดี แต่วิธีนี้จะต้องทำทุกวันซึ่งไม่สะดวกนัก

### บทที่ 3

#### การรักษาด้วยความเย็น (Cryosurgery)

Cryosurgery ในปัจจุบันนี้เป็นวิธีการรักษาอย่างหนึ่ง ซึ่งได้ผลดีในหลาย ๆ โรค ทั้งที่เป็นเนื้องอกธรรมดา (benign) เนื้องอกที่กำลังจะกลายเป็นเนื้อร้าย (pre-malignant) และ เนื้อร้าย (malignant disease)

Cryosurgery อาศัยอุณหภูมิที่ต่ำกว่าจุดเยือกแข็งในการทำให้เกิดผลต่อเนื้อเยื่อ ความนิยมในการใช้งานเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะในช่วง 3 ปีหลังสุดนี้ วิธีการนี้สามารถใช้เป็นการรักษาหลัก หรือ การรักษารอง หรือ อาจใช้ร่วมกับวิธีการอื่น ๆ ได้

#### ประวัติ<sup>50</sup>

การแช่แข็ง (freezing) เริ่มมีการใช้กันใน 1 ศตวรรษ ที่ผ่านมาหลังจากมีการพัฒนาวิธีการทำให้อากาศกลายเป็นของเหลว และมีการคิดค้นกระบอกสุญญากาศโดย Dewar ต่อมาในปี ค.ศ. 1899 White และคณะ ได้บรรยายถึงการใช้ของเหลวจากก๊าซ (liquid air) ในรูปแบบพ่นเพื่อรักษาเนื้องอกไม่ร้ายของผิวหนังซึ่ง liquid air ที่ใช้ในช่วงนี้จะเกิดจากก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ต่อมาในปี ค.ศ. 1940 จึงเริ่มผลิตไนโตรเจนเหลวได้ (liquid nitrogen) แต่ในช่วงแรกจะใช้โดยลำไส้จุ่มสำหรับรักษาหูดและกระเนื้อเท่านั้น เนื่องจากไม่สามารถทำลายลงไปได้ลึก หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1961 นายแพทย์ Cooper ซึ่งเป็นศัลยแพทย์ประสาทได้ประดิษฐ์เครื่องมือสำหรับบรรจุ liquid nitrogen ซึ่งช่วยให้สามารถทำให้เกิดความเย็นได้ลึกและต่อเนื่อง Torre ในปี ค.ศ. 1967 ได้พัฒนาให้มี spray probe สำหรับใช้กับโรคผิวหนัง และสุดท้าย Zacarian ในปี ค.ศ. 1968 ได้พัฒนาให้สามารถใช้อุปกรณ์ได้สะดวกจนถึงปัจจุบัน และจากการพัฒนามาดังนี้ จึงทำให้สามารถทำลายเนื้อเยื่อลงไปได้ลึกขึ้น จึงรักษาโรคได้มากขึ้นยิ่งขึ้นด้วย

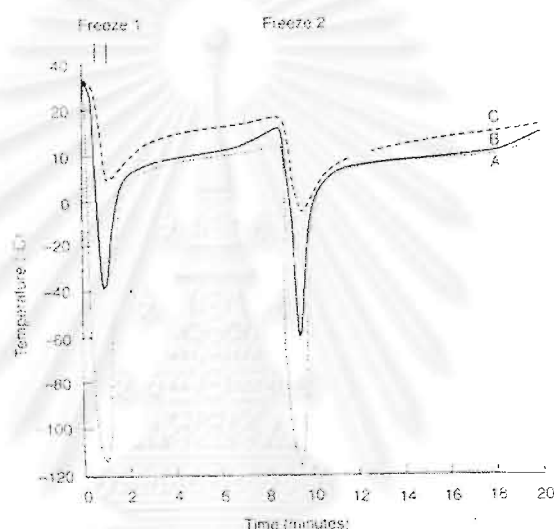
#### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanisms of injury)

กลไกนี้จะมีผลต่อเซลล์โดยตรง และจะมีผลทำให้การไหลเวียนโลหิตเสียไปด้วย ผลของความเย็นต่อเนื้อเยื่อมนุษย์ขึ้นกับหลายปัจจัย คือ

1. อัตราความเร็วที่อุณหภูมิลดลง (rate of freezing)
2. อัตราความเร็วที่อุณหภูมิเพิ่มขึ้น (rate of thawing)
3. ความเข้มข้นของตัวทำความเย็น
4. ระยะเวลาที่เซลล์ถูกแช่แข็งในอุณหภูมิ 0 ถึง  $-50^{\circ}\text{C}$
5. อุณหภูมิที่ต่ำสุดที่เซลล์จะได้รับ

การทำให้อุณหภูมิลดลงช้าจะทำให้เกิดน้ำแข็งภายนอกเซลล์ แต่จะมีผลทำลายเซลล์ไม่มากเท่าการทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วซึ่งจะเกิดน้ำแข็งภายในเซลล์ นอกจากนี้จะมีการคั่งของสารเคมีในเนื้อเยื่อด้วย ถ้าในระยะที่เนื้อเยื่อเริ่มอุ่นขึ้นช้า ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ และการเกิดน้ำแข็งอยู่นานจะสามารถทำลายเซลล์ได้เพิ่มขึ้น เพราะฉะนั้นการทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วและอุ่นขึ้นช้าที่สุด (rapid freeze and slow thawing) จะได้ผลในการทำลายเซลล์มากที่สุด<sup>50-51</sup>

การทำลายเนื้อเยื่อยังอาศัยผลของการแช่แข็งต่อการไหลเวียนโลหิตด้วย ซึ่งผลอันนี้ได้มาจากการศึกษาในคนที่เกิดแผลจากความเย็นจัด (frostbite) จะมีการคั่งของเลือดแล้วตามมาด้วยเลือดไม่สามารถมาเลี้ยงเนื้อเยื่อในบริเวณนี้ได้<sup>51</sup> ซึ่งผลเหล่านี้จะกล่าวโดยละเอียดอีกครั้ง (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แสดงถึงอุณหภูมิของเนื้อเยื่อที่ลดลงในช่วง freeze และ เพิ่มขึ้นในช่วง thaw (from Rodney D, Graham C, Arthur J<sup>52</sup>)

### ผลต่อเนื้อเยื่อและเซลล์

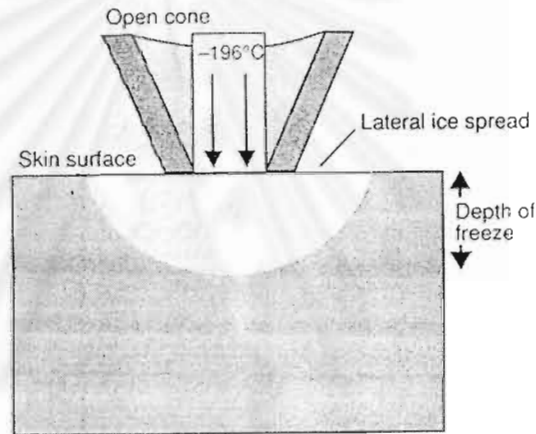
Cryosurgery จะสามารถทำลายเนื้อเยื่อได้บางส่วน และจะมีบางส่วนที่ไม่ถูกทำลาย เช่น ความทนทานของเส้นใย collagen และกระดูกอ่อนซึ่งจะช่วยทำให้แผลหายได้ดีขึ้น เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) จะถูกทำลายได้ง่ายกว่าเซลล์ผิวหนังอื่น (keratinocytes)<sup>51</sup> ดังนั้นเวลาเนื้อเยื่อโดนทำลายจะเกิดผิวขาวซีด (depigmentation) ขึ้นมา การกลับคืนมาของสีผิว (repigmentation) จะเกิดขึ้นเมื่อมีการเคลื่อนเข้ามาของ melanocyte จากผิวหนังรอบ ๆ หรือจากรูขุมขน นอกจากนี้การ freezing ยังไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ซึ่งจะมีประโยชน์ในมะเร็งที่กระจาย

ในการรักษามะเร็งของผิวหนังจะได้ผลค่อนข้างดีเนื่องจาก องค์ประกอบของผิวหนังส่วนที่เป็นเซลล์จะถูกทำลายด้วยความเย็นมากกว่าส่วนโครงสร้างอื่น ๆ แต่ในทางตรงกันข้ามในเนื้ออกไม่ร้ายใช้หลักการว่าการ freezing ที่ไม่มากจะทำให้มีการแยกของชั้นหนังกำพร้าออกจากหนังแท้

ซึ่งจะช่วยขจัดเอาเนื้อเยื่อที่เราต้องการทำลายออกไป และมีการงอกขึ้นมาใหม่ของผิวหนังได้รวดเร็ว

### การเกิดน้ำแข็ง (Ice formation)<sup>52</sup>

การเกิดน้ำแข็งภายนอกเซลล์ (extracellular ice) จะทำลายผนังเซลล์ และช่วยให้เซลล์ที่จะติดกันแน่นหลุดออกมาได้โดยเฉพาะในเนื้อเยื่อที่แข็ง ส่วนการเกิดน้ำแข็งภายในเซลล์จะเกิดขึ้นในช่วง freezing และจะไปทำลาย mitochondria และ endoplasmic reticulum ทำให้เซลล์ตายในเวลาต่อมา การเกิดผลึกน้ำแข็งขนาดใหญ่จะทำลายได้ดีกว่าและการ thawing ช้า ๆ จะช่วยให้เกิดผลึกน้ำแข็งช้าได้และจะทำลายเนื้อเยื่อได้มากขึ้น (รูปที่ 6) บริเวณที่เกิดน้ำแข็งจะมีลักษณะกลมเรียกว่า ice ball พบว่าความกว้างและความลึกจะมีขนาดเท่ากัน



รูปที่ 6 แสดงรูปร่างของบริเวณที่เกิดน้ำแข็ง (ice ball) (from Rodney D, Graham C, Arthur J<sup>52</sup>)

### การเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นและประจุของอิเล็กโทรไลต์ในเซลล์ (Osmolarity change)<sup>52</sup>

น้ำแข็งภายนอกเซลล์จะเกี่ยวข้องกับการลดลงของน้ำภายนอกเซลล์ และตามมาด้วยการเพิ่มความเข้มข้นของเกลือแร่ ซึ่งความแตกต่างกันของ osmolarity นี้จะทำให้น้ำออกนอกเซลล์มีการลดลงของปริมาตรเซลล์ และมีการทำลายผนังเซลล์



## การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด

การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนผ่านหลอดเลือดฝอยจะมีผลแม้แต่ในอุณหภูมิที่เย็นลงไม่มาก ซึ่งจากการศึกษาพบว่า หลอดเลือดจะหดตัวก่อน จากนั้น 45 นาทีต่อมา หลอดเลือดจะเริ่มขยายตัวและส่งก้อนลิ่มเลือดขนาดเล็ก (microthrombi) ผ่านเข้าไปในหลอดเลือดฝอย (capillaries) และ arteriole จากนั้นจะไปยึดกับ endothelium ทำให้หลอดเลือดอุดตัน ซึ่งผลดังกล่าวนี้จะพบในภาวะที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $-15^{\circ}\text{C}$  เท่านั้น

ผลที่ได้คือ มีการตายของเนื้อเยื่อจากการขาดเลือด (ischaemic necrosis) ซึ่งจะเริ่มจากรอบหลอดเลือดก่อนและกระจายออกไป หลอดเลือดที่เกิดขึ้น คือ capillaries และ venules เท่านั้น ส่วนหลอดเลือดที่ใหญ่กว่านี้จะมีโอกาสเกิดน้อยมาก

## การเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกัน

พบว่าการใช้ liquid nitrogen อาจกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้เนื่องจากพบว่า

1. ในการรักษาหูดขนาดใหญ่ บางครั้งการพ่นลงไปเพียงแค่ส่วนเดียวสามารถทำให้หูดหายไปทั้งอันได้
2. การรักษาหูดที่หนึ่งหรือสองตำแหน่งอาจทำให้หูดที่ตำแหน่งอื่นหายไปได้
3. การรักษาเนื้องอกปฐมภูมิ (primary tumor) บางครั้งสามารถทำให้ส่วนที่กระจายไปที่อื่นหายไปได้

สาเหตุที่เป็นดังนี้อธิบายได้ว่า เมื่อเซลล์ของเนื้องอกหรือไวรัสหูดถูกทำลาย จะมีการปล่อย enzyme, โปรตีน และสารองค์ประกอบในเซลล์ออกมาและจะทำหน้าที่เหมือน antigen ไปกระตุ้น antigen presenting cell และ lymphocytes ต่อไป

## การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างมหภาค (Macroscopic changes)

ในช่วงที่มีการพ่น (freeze) ผิวหนังบริเวณนั้นจะมีลักษณะเป็นเกล็ดน้ำแข็งสีขาว (ice field) ภายในเวลาไม่กี่นาทีต่อมาในช่วงที่อุณหภูมิสูงขึ้น (thaw) จะเริ่มมีสีม่วงขึ้นมาที่บริเวณขอบของ ice field แล้วจะค่อย ๆ ลามเข้ามาตรงกลาง หลังจากนั้นอีก 1-2 วัน ผิวหนังในส่วนลึกจะมีสีซีด และอาจมีตุ่มน้ำที่มีเลือดออกอยู่ด้านบน จากนั้นจะตกสะเก็ดและแห้งในเวลา 2-3 สัปดาห์ต่อมา

### การเปลี่ยนแปลงทางจุลภาค (Microscopic changes)

ผลึกน้ำแข็งจะเกิดขึ้นทันทีหลัง freeze แต่การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้องรอประมาณ 30 นาที โดย cytoplasm จะเปลี่ยนเป็นสีแดง (eosinophilia) และมี margination ของ chromatin 2-3 ชั่วโมงต่อมาเริ่มมี homogenization ของ cytoplasm และ nuclear pyknosis นอกจากนี้จะเกิดการแยกที่ dermoepidermal junction ด้วย

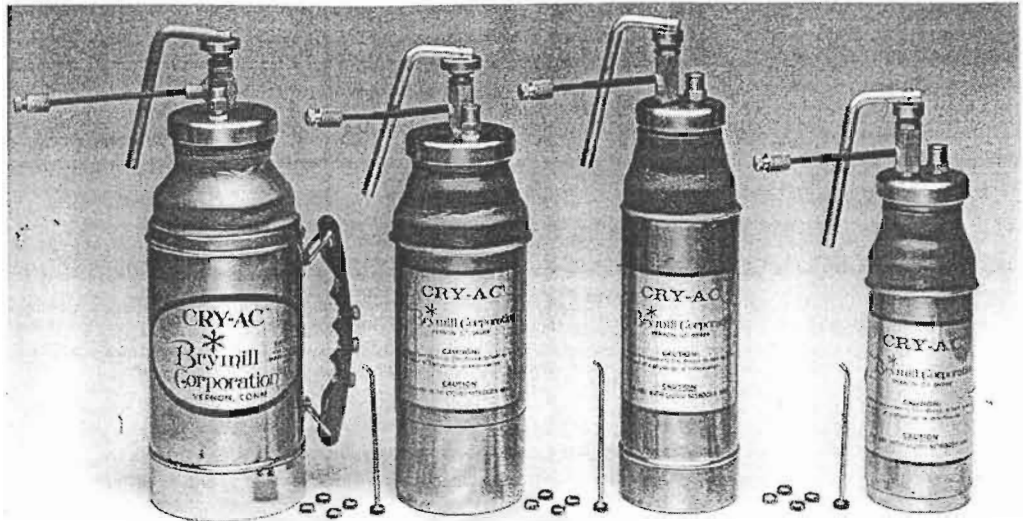
### เครื่องมือที่ใช้

Cryosurgery ต้องการสารที่จะให้ความเย็น (cryogen) เช่น ไนโตรเจนเหลว (liquid nitrogen), carbondioxide, nitrous oxide และ chlorodifluoromethane<sup>53</sup> ซึ่งตัว liquid nitrogen เป็นตัวที่เลือกใช้ในทางผิวหนังเนื่องจากมีอุณหภูมิต่ำสุดและสามารถใช้งานได้หลายแบบ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 Cryogens used in cryosurgery (from Rodney D, Graham C, Arthur J<sup>54</sup>)

	Boiling point (°C)
Chlorodifluoromethane	-41
Dimethyl ether and propane*	-24, -42
Carbon dioxide, solid	-78
Nitrous oxide	-89
Liquid nitrogen	-196

liquid nitrogen ที่ใช้จะต้องจัดเก็บในถังสุญญากาศ และนำออกมาใช้ครั้งละไม่มากโดยใช้เครื่องมือที่สามารถใช้ได้สะดวก เช่น ถ้าใช้ในรูปสเปรย์จะเก็บอยู่ในกระบอกสุญญากาศ ขนาดความจุไม่เกิน 500 ซม.<sup>3</sup> ทำด้วยโลหะหรือพลาสติก แล้วมีหัวปล่อยก๊าซออกมาซึ่งชนิดที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบันคือ CRY-AC handheld liquid nitrogen spray ของ Brymill Corporation, USA (รูปที่ 7) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้



รูปที่ 7 แสดงลักษณะของเครื่อง CRY-AC liquid nitrogen spray

### ข้อบ่งชี้และข้อห้ามใช้

Cryosurgery สามารถใช้ได้ทั้งใน benign premalignant และ malignant โดยเฉพาะมะเร็งของผิวหนังบางชนิด<sup>51</sup> เช่น basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma และ kaposi's sarcoma แต่จะไม่ใช่ใน malignant melanoma (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 แสดงโรคที่สามารถรักษาได้ด้วยความเย็น (from Rodney D, Graham C, Arthur J<sup>54</sup>)

Acne-vulgaris, cystic	Lichen sclerosus et atrophicus of vulva
Acne keloidalis	Lupus erythematosus
Adenoma sebaceum	Lymphangioma
Alopecia areata	Lymphocytoma cutis
Angiokeratomas	Molluscum contagiosum
Angiokeratoma of Fordyce	Mucocele
Atypical fibroxanthoma	Myxoid cyst
Cherry angiomas	Orf
Chondrodermatitis nodularis helicis	Porokeratosis plantaris discreta
Chromoblastomycosis	Porokeratosis of Mibelli
Clear cell acanthoma	Prurigo nodularis
Condyloma acuminatum	Pruritus ani
Dermatofibroma	Psoriasis
Disseminated superficial actinic prokeratosis	Rhinophyma
Elastosis perforans serpiginosa	Rosacea
Epidermal nevus	Sarcoid
Erosive adenomatosis of the nipple	Sebaceous hyperplasia
Folliculitis keloidalis	Seborrheic keratosis
Granuloma annulare	Solar lentigo
Granuloma faciale	Syringoma
Granuloma pyogenicum	Trichiasis
Hemangioma	Trichoepithelioma
Herpes labialis	Varicose veins
Idiopathic guttate hypomelanosis	Venous lakes
Kyrle's disease	Verrucae-periungual, plane, vulgaris,
Keloids	filigorm, plantar
Leishmaniasis	Xanthoma
Lentigines	
Lentigo simplex	

นอกจากนี้ยังใช้ได้ในทุกบริเวณของผิวหนัง และไม่มีจำกัดเรื่องอายุของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัด เช่น คนสูงอายุ ผู้ที่ใส่เครื่องช่วยเดินของหัวใจ และผู้ที่มีเลือดออกง่ายผิดปกติ ยังสามารถใช้วิธีนี้ได้

โรคเนื้องอกผิวหนังที่กลับเป็นซ้ำ เนื้องอกที่อยู่บนกระดูกหรือกระดูกอ่อน มะเร็งผิวหนัง ซึ่งเกิดหลาย ๆ บริเวณ หรือโรคเนื้องอกที่ไปอยู่บนผิวหนังสะกิดเงิน หรือบนรอยแผลเป็น อาการเหล่านี้จะรักษาได้ลำบากด้วยวิธีการผ่าตัด จะสามารถรักษาได้ด้วย cryosurgery

ข้อห้ามใช้ของ cryosurgery<sup>55-57</sup> คือ

1. ในผู้ป่วยที่เป็น cold urticaria, cold intolerance, cryofibrinogenimia และ cryoglobulinemia
2. เนื้องอกซึ่งขอบเขตไม่ชัด
3. รอยโรคที่อยู่บริเวณมุมปาก หรือ ที่ vermillion border จะใช้ไม่ได้
4. Raynaud' s disease
5. Pyoderma gangrenosum

ข้อดีของ cryosurgery<sup>50</sup>

1. เหมาะสมและง่ายต่อการใช้งานตรวจผู้ป่วยนอกทั่วไป
2. ราคาถูก
3. ไม่ต้องอาศัยยาชา หรือยาสลบ
4. ไม่ต้องใช้อุปกรณ์ในการผ่าตัด
5. ปลอดภัย และไม่มีผลต่อโรคทั่ว ๆ ไป
6. ไม่มีผลต่อความสวยงามภายหลังการใช้
7. ใช้ได้ในคนตั้งครรภ์
8. ใช้ได้ในผู้ป่วยที่กลัวการฉีดยา หรือการผ่าตัด

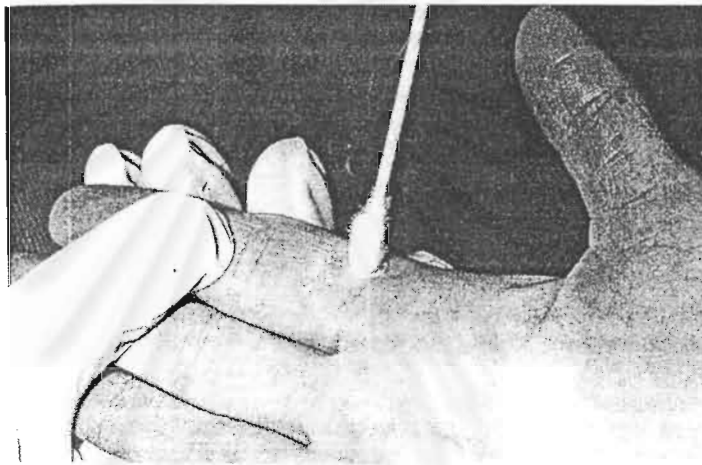
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## วิธีการปฏิบัติ

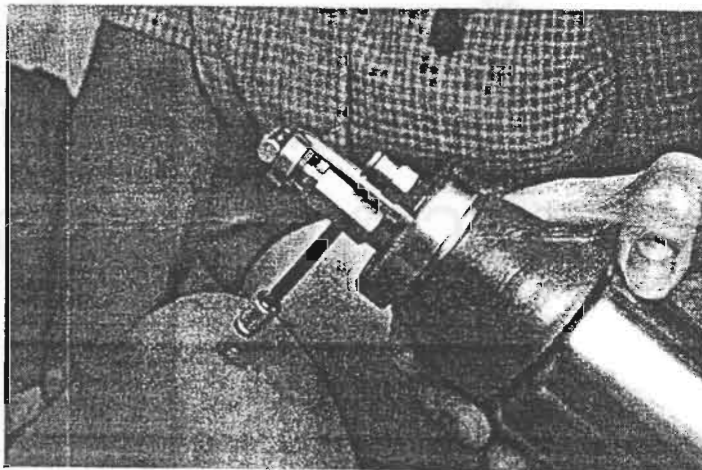
cryosurgery มีวิธีการใช้ cryogen อยู่หลายวิธีด้วยกัน<sup>54</sup> คือ

### 1. จี้ด้วยสำลี (Dipstick)

คือ การจุ่ม liquid nitrogen ด้วยไม้พันสำลีแล้วจี้ไปที่รอยโรค ซึ่งสามารถจี้ซ้ำได้ จนกว่าจะได้รอยขาวตามต้องการ วิธีนี้ใช้ในพวกรอยโรคกลุ่ม nonmalignant ที่ไม่ต้องการให้ความเย็นลงไปลึกมากนัก เช่น verruca, lentigo simplex, lentiginos และ actinic keratoses (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 แสดงวิธีการจี้ด้วยสำลี



รูปที่ 9 แสดงวิธีการพ่นด้วยไนโตรเจนเหลว

## 2. การพ่น (spray)

วิธีนี้เป็นที่นิยมมากที่สุด ความเย็นสามารถลงได้ลึกและอุณหภูมิจะลงต่ำมากที่สุด วิธีนี้มีทั้ง open-spray technique ซึ่งใช้กับรอยโรคทั่ว ๆ ไป การพ่นจะเรียกว่า spot-freeze คือพ่นลงไปจุดเดียวโดยให้ห่างจากรอยโรค 1-2 ซม. และตั้งฉากกับรอยโรค เมื่อเริ่มพ่นจะมีจุดสีขาวจากน้ำแข็งกระจายออกมาเป็นวงกลมเรียก ice field จะต้องพ่นให้ได้จุดขาวอยู่ได้นานตามต้องการ (5-30 วินาที) อุณหภูมิที่เหมาะสมที่เนื้อเยื่อจะได้คือ ระยะเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยขาวไม่ 2 ซม. ถ้าหากเลยจากจุดนี้ไปอุณหภูมิที่ได้จะสูงกว่า  $-15^{\circ}\text{C}$  ซึ่งจะไม่มีผลต่อเนื้อเยื่อตามที่ต้องการ ดังนั้นถ้าหากรอยโรคใหญ่จะต้องย้ายจุดพ่นไปเรื่อย ๆ (รูปที่ 9)

## 3. จัดด้วยแท่ง cryoprobe

เป็นการทำให้แท่งโลหะเย็นจัดก่อนแล้วจึงนำไปจี้ที่รอยโรค จะใช้สำหรับรอยโรคที่กลม และผิวหนังเรียบ เช่น venous lake, hemangioma, dermatofibroma, myxoid cyst, sebaceous hyperplasia และ granuloma annulare

### ผลข้างเคียง (complication)<sup>58-60</sup>

#### เกิดขึ้นทันที (immediate)

1. ปวดที่บริเวณที่ทำ
2. ปวดศีรษะ โดยเฉพาะหน้าผาก, ขมับ และหลังศีรษะ ถ้าหากรอยโรคอยู่บริเวณนี้
3. บวมของเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง
4. มีเลือดออก
5. หน้ามืดเป็นลม
6. เกิดตุ่มน้ำที่บริเวณที่ทำ

#### เกิดขึ้นภายหลัง (delayed)

1. ติดเชื้อโรค
  2. เลือดออก
  3. การสร้าง granulation tissue
  4. pseudoepitheliomatous hyperplasia
- เกิดเป็นเวลานาน แต่ไม่ถาวร (prolonged - temporary)
1. รอยดำ (hyperpigment)
  2. milia
  3. แผลเป็นนูน (hypertrophic scar)

4. ทำลายเส้นประสาท
5. bone necrosis และ arthralgia โดยเฉพาะที่ terminal phalanx  
ถาวร (permanent)
  1. รอยจาง (hypopigment)
  2. ectropion และ notching ของ eyelids
  3. notching ที่ vermillion border ของริมฝีปาก
  4. ยับตัว
  5. ผม่ว และแผลเป็นที่หนังศีรษะ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 4 วิธีการวิจัย

### คำถามของการวิจัย (Research Questions)

#### คำถามหลัก

การรักษาด้วยความเย็นสามารถลดขนาดของรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ ได้แตกต่างจากการฉีดยา triamcinolone acetonide เข้าในรอยแผลหรือไม่

#### คำถามรอง

1. การรักษาด้วยความเย็นได้ผลดีต่อรอยแผลเป็นที่เป็นมานาน้อยกว่า 1 ปี มากกว่ารอยแผลที่เป็นมานานหรือไม่
2. ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยความเย็นมีลักษณะอย่างไรบ้างเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ triamcinolone acetonide

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

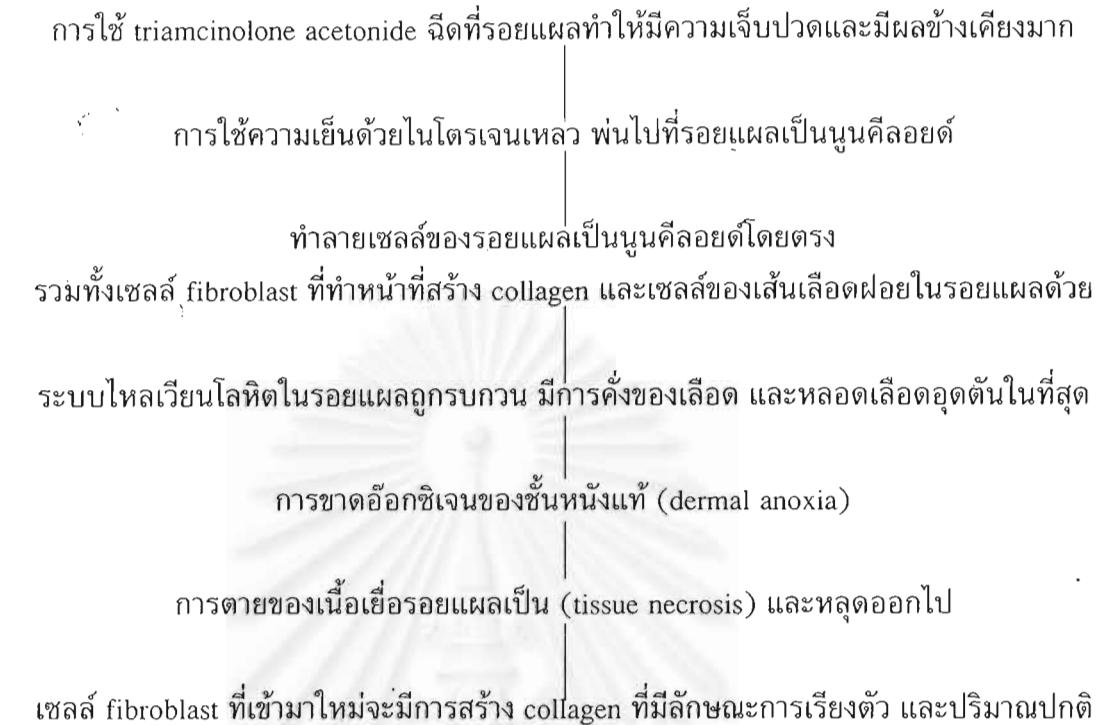
เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาด้วยความเย็น เปรียบเทียบกับการฉีดยา triamcinolone acetonide เข้าในรอยแผลในการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์

### สมมุติฐานการวิจัย (Hypothesis)

การรักษาด้วยความเย็นสามารถทำให้ขนาดของรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ลดลงได้แตกต่างจากการฉีดยา triamcinolone acetomide เข้าในรอยแผล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 7. กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



### ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

เนื่องจากการรักษานี้ใช้เวลาดูแลค่อนข้างนาน และผู้ป่วยต้องมาสม่ำเสมอ จึงจะทำการรวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถมาทำการตรวจรักษาตามนัดได้เท่านั้น

### คำสำคัญ (Key Words)

Keloids

Cryotherapy

Triamcinolone acetonide

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

การวินิจฉัยว่าเป็นรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ มีหลักเกณฑ์ดังนี้

1. บริเวณที่เป็นรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์จะต้องมีประวัติการบาดเจ็บของผิวหนังมาก่อน เช่น เป็นสิ่ว, ฉีดวัคซีน, รอยแผลผ่าตัด, ถูกของร้อน เป็นต้น
2. ลักษณะเป็นก้อนเนื้อนูนแข็ง สีชมพูถึงม่วง ขอบเขตชัดเจน ซึ่งถ้าเป็นรอยแผลเป็นนูนชนิด hypertrophic scar จะมีรูปร่างเหมือนกับการบาดเจ็บของผิวหนังเดิม แต่ keloid จะกระจายออกนอกรอยแผลเดิมทำให้มีรูปร่างไม่แน่นอน มักพบที่บริเวณไหล่, หลังส่วนบน, หน้าอก และตึงหู
3. มีอาการคันหรือเจ็บได้ หรืออาจจะไม่มีอาการเลยก็ได้

## รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก ชนิด Randomized control trial

## ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

### ประชากรศึกษา (Population and sample)

- ประชากรเป้าหมาย (Target population) : ผู้ป่วยที่มีรอยแผลเป็นนูนคิลอยด์ในประเทศไทย

- ประชากรตัวอย่าง (Sample) : ผู้ป่วยที่มีรอยแผลเป็นนูนคิลอยด์ที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

โดย อาศัยข้อมูลเดิม พบว่าจากการศึกษาของ Shepherd<sup>22</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษาโดยใช้ความเย็นรักษารอยแผลเป็นนูนคิลอยด์ในผู้ป่วย 17 รายโดยวัดขนาดเป็นปริมาตรรอยแผลก่อนและหลัง แต่การศึกษานี้ไม่มีการเปรียบเทียบกับยาชนิด triamcinolone และจากการค้นคว้าไม่พบว่าเคยมีผู้ที่ทำการโดยการรักษาด้วย triamcinolone แล้ววัดผลการรักษาออกมาเป็นปริมาตรมาก่อน ดังนั้นค่า Pooled variance จึงได้คำนวณจากการใช้ความเย็นรักษารอยแผลเป็นนูนคิลอยด์อย่างเดียวโดยใช้การศึกษานำร่องของ Shephard ได้เท่ากับ = 0.1140

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

$$\text{สูตร } n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 2 Sp^2}{D^2}$$

$$\text{กำหนด } \alpha = 0.05 \text{ (two side)} \quad Z\alpha = 1.96$$

$$\beta = 0.10 \text{ (one side)} \quad Z\beta = 1.282$$

$$D = 0.15 \text{ (ค่าความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์ปริมาตรที่ลดลงจากการรักษาทั้งสองชนิด)}$$

$$Sp^2 = 0.1140^{22}$$

$$N = \frac{2 (1.96 + 1.282)^2 (0.1140)^2}{0.15^2}$$

$$= 12.098$$

ใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 12 ราย แต่เนื่องจากผู้ป่วยอาจไม่มาตามนัดจึงให้เพิ่มอีกกลุ่มละ 8 รายเป็นทั้งหมดกลุ่มละ 20 ราย

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

ใช้ Stratify randomization โดยแยกผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่ม 1 มีรอยโรคเป็นมาน้อยกว่า 1 ปี และรอยโรคมีขนาดเล็กกว่า 1 ลบ.ซม.

กลุ่ม 2 มีรอยโรคมานานกว่า 1 ปี รอยโรคมีขนาดเล็กกว่า 1 ลบ.ซม.

กลุ่ม 3 มีรอยโรคมาน้อยกว่า 1 ปี รอยโรคมีขนาดใหญ่กว่า 1 ลบ.ซม.

กลุ่ม 4 มีรอยโรคมานานกว่า 1 ปี รอยโรคมีขนาดใหญ่กว่า 1 ลบ.ซม.

เมื่อจัดผู้ป่วยเข้าไปอยู่ในกลุ่มใดแล้วจึงค่อยสุ่มว่าจะได้รับการรักษาชนิดใด

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. มีประวัติและลักษณะรอยแผลที่เข้าได้ดังที่กล่าวไปแล้ว

2. ไม่เคยได้รับการรักษารอยแผลเป็นนูนคีลอยด์มาก่อน หรือเคยใช้รับการรักษามาแล้ว

แต่หยุดการรักษาแล้วมีรอยแผลเป็นนูนขึ้น

3. สามารถให้ความร่วมมือในการศึกษาและติดตามผลได้

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

2. เคยมีประวัติเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา steroid

3. เคยมีประวัติเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษาด้วยความเย็น

4. มีประวัติป่วยเป็นโรค cold urticaria, cryofibrinogenemia

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ศึกษาชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

2. เมื่อผู้ป่วยยอมรับและเข้าใจจึงให้ลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและจะ

ถอนตัวออกจากการวิจัยเมื่อใดก็ได้

3. ชักประวัติ

บันทึก ชื่อ นามสกุลอายุ เพศ ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ เชื้อชาติ

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน กลุ่มเลือด โรคประจำตัว

สาเหตุของการเกิดรอยแผลเป็น และระยะเวลาที่เกิด การรักษาที่เคย

ได้รับ

อาการที่เกิดจากรอยแผลเป็น เช่น อาการปวด และคัน

เหตุผลที่ต้องการรักษา

ประวัติการเกิดรอยแผลเป็นคีลอยด์ในครอบครัว

สีผิว ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick ซึ่งแบ่งเป็น 6 กลุ่มดังนี้

Skin phototype	สีผิว	การตอบสนองต่อ UV	ประวัติการเกิดผิวไหม้	การมีผิวสีแทน
1	ขาวซีด	แพ้ง่ายมาก, ++++	เกิดง่าย	ไม่มี
2	ขาว	ง่าย, +++	เกิดง่าย	มีเล็กน้อย
3	ขาว	ง่าย, +++	ปานกลาง	ปานกลาง
4	น้ำตาลอ่อน	ปานกลาง, ++	เล็กน้อย	ง่าย
5	แทน	เล็กน้อย, +	น้อยมาก	ง่ายและกระจาย (สีน้ำตาลดำ)
6	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก, 0 - ±	ไม่เคย	ง่ายและกระจาย หรือ ดำ (สีดำ)

ซึ่งการพิจารณาจะอาศัยการซักประวัติและการตรวจดูสีผิวตามลักษณะข้างต้น

#### 4. ตรวจร่างกาย

การเลือกรอยโรค, ถ้าผู้ป่วยมีรอยโรคอยู่ตำแหน่งเดียวจะใช้รอยโรคนั้นเลย แต่ถ้ามีรอยโรคอยู่หลายตำแหน่งจะเลือกมา 1 ตำแหน่งโดยดูจากความต้องการของผู้ป่วย และขนาดของรอยโรคที่เหมาะสมสามารถวัดขนาดได้และพิมพ์แบบจำลองได้ จากนั้นจะทำการบันทึกโดยตรวจ

##### 4.1 ตำแหน่งของรอยโรค

4.2 ขนาดของรอยโรค โดยวัดขนาดด้วยการใช้วงเวียนแล้วไปเทียบกับความยาวมาตรฐานโดยจะวัด 2 แนว คือ ความยาวที่มากที่สุด และความกว้างที่มากที่สุด

4.3 บันทึกขนาดปริมาตรของรอยแผลโดยใช้วัสดุทางทันตกรรม คือ sodium alginate (Alginmax: Major Prodotti : Dentari , Italy) ในการพิมพ์แบบจำลองโดยใส่ลงในแท่นพิมพ์แล้วคว่ำลงไปที่ยรอยแผลซึ่งจะทำให้ได้หลุมแบบจำลองบนแท่นพิมพ์ จากนั้นใช้ seropipette ในการใส่น้ำในหลุมจนถึงขอบของรอยแผลแล้ววัดปริมาตรออกมาเป็นมิลลิลิตร (ได้ละเอียด 1 ส่วน 100 ) จะวัดทั้งหมด 3 ครั้งแล้วคิดค่าเฉลี่ย ซึ่งการวัดขนาดนี้วัดโดยแพทย์อีกท่านที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเลือกวิธีการรักษา

##### 4.4 การถ่ายภาพที่บริเวณรอยโรค

4.5 วัดสีด้วยเครื่อง maximeter MX16<sup>61</sup> ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวัดเมลานินในผิวหนังทำการวัดโดยการกดเครื่องมือเบาๆ ลงไปที่ผิวหนังบริเวณกึ่งกลางรอยโรค โดยจะวัดทั้งความเข้มของสีและความแดง อาศัยหลักการสะท้อนแสงจากผิวหนังของแสงที่เครื่องปล่อยออกไป 3 สี คือ สีแดง เขียว และน้ำเงิน แล้วแสงที่สะท้อนกลับมา เครื่องจะคำนวณเป็นตัวเลขออกมาอีกครั้ง

5. แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มย่อยดังกล่าวข้างต้น แล้วในแต่ละกลุ่มย่อยจะได้รับการรักษา 2 อย่าง ซึ่งจะสุ่มอีกครั้งหนึ่ง

กลุ่ม A - ได้รับยา kenacort (40 mg/ml) ฉีดเข้าไปในรอยโรคในขนาด 0.1 ml ต่อ 1 ตารางเซนติเมตรของพื้นที่ผิวหนังรอยโรคโดยใช้ insulin syringe ในการฉีดยา โดยปริมาตรยาที่ฉีดไม่เกิน 1 ml.

กลุ่ม B - ได้รับการรักษาโดยใช้ไนโตรเจนเหลวพ่น ด้วยเครื่อง Cryowen hand-held spray (Brymill Corporation, Vernon, Conn) พ่นห่างจากรอยโรค 2 cm โดยพ่น 1 freeze-thaw cycle โดยช่วงที่ freeze คือช่วงที่มีรอยขาวนานประมาณ 15 วินาที และช่วง thaw ประมาณ 15 วินาที เช่นกัน ถ้าหากรอยโรคของผู้ป่วยมีขนาดใหญ่มากกว่า 1 ตารางเซนติเมตร จะทำการพ่นทีละตำแหน่ง ในการพ่นแต่ละครั้งจะปิดพลาสติกบริเวณผิวหนังปกติโดยรอบ

การรักษาจะทำเหมือนกันทุกครั้งโดยจะรักษาทุก 3 สัปดาห์ในสัปดาห์ที่ 0 , 3 , 6 แต่ถ้าพบว่ารอยโรคยุบไปจนหมดก่อนจะหยุดให้การรักษา

6. การติดตามผลการรักษา จะนัดผู้ป่วยมาตรวจซ้ำในสัปดาห์ที่ 3 และ 6 ระหว่างการรักษา และที่ 4 สัปดาห์ หลังการรักษา (0, 3, 6, 10 สัปดาห์) เพื่อบันทึกผลในหัวข้อดังนี้

6.1 อาการทางคลินิก โดยการให้คะแนนของผู้ป่วยโดยให้คะแนนเป็น 7 ระดับ คือ -3 = แย่มาก รอยแผลมีขนาดใหญ่ขึ้นมากกว่า 50%, -2 = รอยแผลมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อยระหว่าง 25-50%, -1 = รอยแผลใหญ่ขึ้นแต่ไม่ถึง 25%, 0 = ไม่เปลี่ยนแปลง, 1 = รอยแผลดีขึ้นกว่าเดิมแต่ไม่ถึง 50 % , 2 = รอยแผลยุบลงมากกว่า 50 % , 3 = รอยแผลยุบลงจนราบเท่ากับผิวหนังรอบๆ

6.2 อาการทางคลินิกจากภาพถ่าย โดยการให้คะแนนจากภาพถ่ายโดยแพทย์อีกท่านที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเลือกวิธีการรักษาให้คะแนนเป็น 7 ระดับเช่นเดียวกับข้อ 6.1

6.3 ขนาดของรอยโรค โดยวัดปริมาตรของรอยแผลโดยใช้ sodium alginate ดังได้กล่าวมาแล้วในข้อ 4.3

6.4 วัดสีด้วยเครื่อง maximeter MX16

6.5 บันทึกระดับความรุนแรงของอาการปวดและคั่นก่อนการรักษา ซึ่งหมายถึงอาการของรอยแผลและขณะรักษา ซึ่งหมายถึงอาการจากการรักษา โดยให้ผู้ป่วยประเมินอาการของตนเองตามระดับ 0-9 โดยใช้ visual analog score

ไม่มีอาการ = 0 แล้วเพิ่มระดับความรุนแรงจนถึง มากสุด = 9

6.6 บันทึกอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น เช่น telangiectasia , การเกิดตุ่มน้ำหรือการยุบตัวของผิวหนังรอบๆ

6.7 ความพึงพอใจของผู้ป่วย โดยการให้คะแนนของผู้ป่วย 7 ระดับ คือ

-3 = ไม่พอใจมาก	-2 = ไม่พอใจปานกลาง
-1 = ไม่พอใจเล็กน้อย	0 = ไม่รู้สึกอะไร
1 = พอใจเล็กน้อย	2 = พอใจปานกลาง
3 = พอใจมาก	

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ขนาดของรอยโรคและระดับความรุนแรงของอาการปวดและคันจากการรักษา

- การสรุปข้อมูลเนื่องจากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ จึงสรุปเป็นค่าเฉลี่ย (mean)
- การนำเสนอเป็นแผนภูมิแท่ง และเส้นกราฟ
- การทดสอบสมมติฐาน เพื่อทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ที่เพิ่มขึ้นในสองกลุ่มใช้ nonparametric test

### ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการใช้ Liquid nitrogen ซึ่งเป็นวิธีรักษาที่แพร่หลายและใช้กันมานานในการรักษาโรคต่างๆ ซึ่งผลข้างเคียงรุนแรงพบได้น้อย ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบได้ใช้ยา Steroid ซึ่งเป็นการรักษาหลักอยู่แล้วดังนั้นปัญหาทางจริยธรรมจึงไม่น่าที่จะมีปัญหาอะไร

### ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

จำนวนผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วยใหม่มีไม่มากนัก อาจต้องใช้เวลาในการเก็บจำนวนตัวอย่างนาน

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

เพื่อศึกษาถึงแนวทางใหม่ในการรักษารอยแผลเป็น ซึ่งเป็นการรักษาที่ทำได้ง่าย ผลข้างเคียงน้อย ปลอดภัย ความเจ็บปวดน้อยเป็นการเพิ่มทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย

### อุปสรรคที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (obstacle)

เนื่องจากต้องมีการรักษาและติดตามผลนานถึง 10 สัปดาห์ อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มาตรวจตามกำหนด ซึ่งแก้ไขได้โดย ชี้แจงวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษาให้ผู้ป่วยเข้าใจอย่างชัดเจน รวมทั้งมีการบันทึกหมายเลขโทรศัพท์และที่อยู่เพื่อใช้ในการติดต่อ

ในการรักษาถ้าหากผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวดจากการรักษา จะได้รับการรักษาอาการปวดนั้นตามอาการ โดยการพิจารณาเป็นรายบุคคล

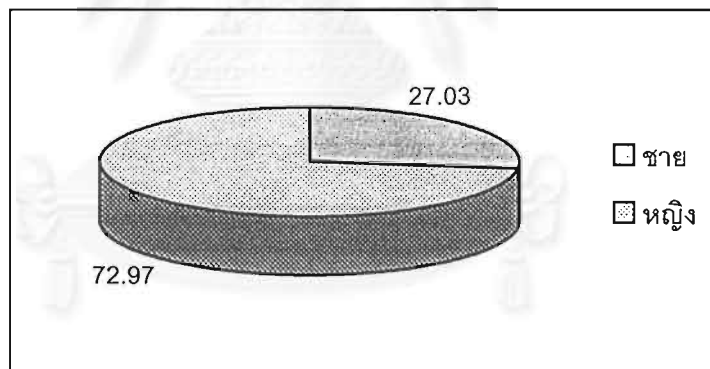
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5  
ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากร

ผู้ป่วยแผลเป็นนูนคีลอยด์ที่เข้าร่วมโครงการทั้งหมด เมื่อเริ่มการศึกษามีจำนวน 43 ราย เป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด โดยเริ่มตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2542 ถึง เดือนธันวาคม 2542 โดยมีผู้ป่วยจำนวน 6 ราย ไม่ได้มาทำการตรวจตามนัดโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นผู้ป่วยในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลว 4 ราย และกลุ่มฉีดยา kenacort 2 ราย จึงได้ตัดออกจากการศึกษา เหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมสุดท้าย 37 ราย

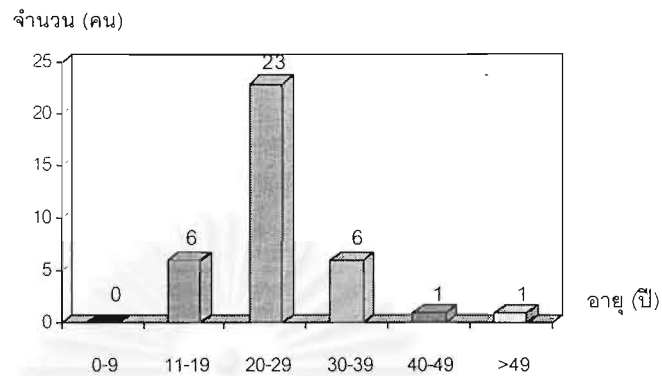
จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 37 ราย ที่เข้าร่วมในการศึกษาคั้งนี้ ประกอบด้วยผู้ป่วยเพศชาย 10 ราย (ร้อยละ 27.03) ผู้ป่วยเพศหญิง 27 ราย (ร้อยละ 72.97) คิดเป็นอัตราส่วน ชาย : หญิง เท่ากับ 1 : 2.7 (รูปที่ 10) ผู้ป่วยส่วนใหญ่แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว มีเพียง 1 ราย ที่มีโรคประจำตัว เป็นลิ้นหัวใจตีบและรับประทานยา coumadin อยู่



รูปที่ 10 แผนภูมิวงกลมแสดงเพศของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

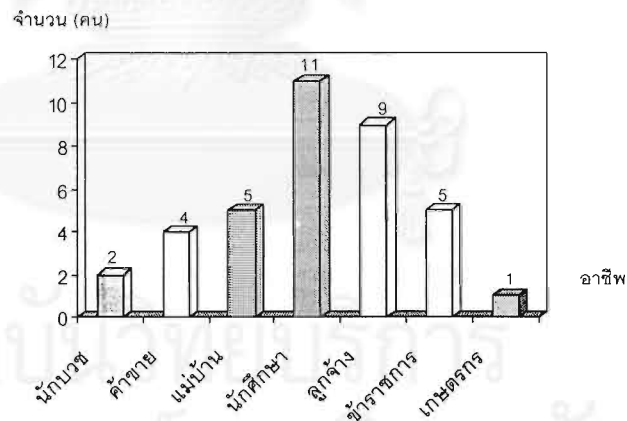


อายุของผู้ป่วยมีตั้งแต่ 17 ถึง 65 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 26.02 ปี โดยพบว่าสามารถพบโรคนี้ได้มากในช่วงอายุ 20 ถึง 29 ปี (รูปที่ 11)



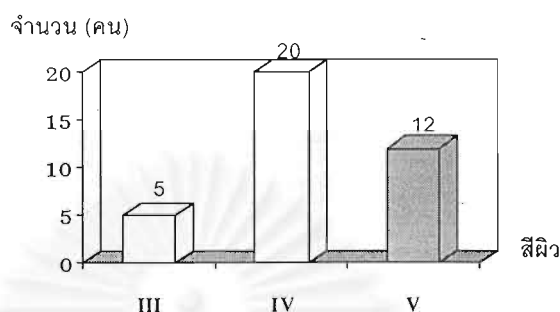
รูปที่ 11 แผนภูมิแท่งแสดงอายุของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาชีพของผู้ป่วยดังรูปที่ 12 พบว่า ผู้ป่วยส่วนมากเป็นนักศึกษา (ร้อยละ 29.73) รองลงมาคือ กลุ่มประชากรที่มีอาชีพเป็นลูกจ้าง (ร้อยละ 24.32) และข้าราชการกับแม่บ้านจำนวนเท่ากัน (ร้อยละ 13.51) ส่วนประชากรในกลุ่มนักบวชและเกษตรกรพบน้อย



รูปที่ 12 แผนภูมิแท่งแสดงอาชีพของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะสีผิวของผู้ป่วยซึ่งแยกตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick ซึ่งแบ่งเป็น 6 กลุ่ม ได้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยมีสีผิวดังนี้ คือ เป็น skin type III มี 5 ราย skin type IV มี 20 ราย และ skin type V มี 12 ราย (รูปที่ 13)



รูปที่ 13 แผนภูมิแสดงชนิดของสีผิวของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

ในการศึกษาทั่วไปได้มีรายงานว่า ผู้ป่วยคิลอยด์จะมีเลือดกลุ่ม A มากกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งในผู้ป่วยจากการศึกษานี้ได้พบว่า

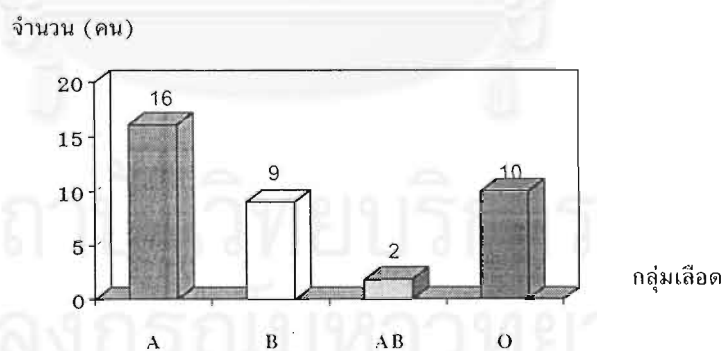
กลุ่มเลือด A มีจำนวน 16 ราย

กลุ่มเลือด B มีจำนวน 9 ราย

กลุ่มเลือด AB มีจำนวน 2 ราย

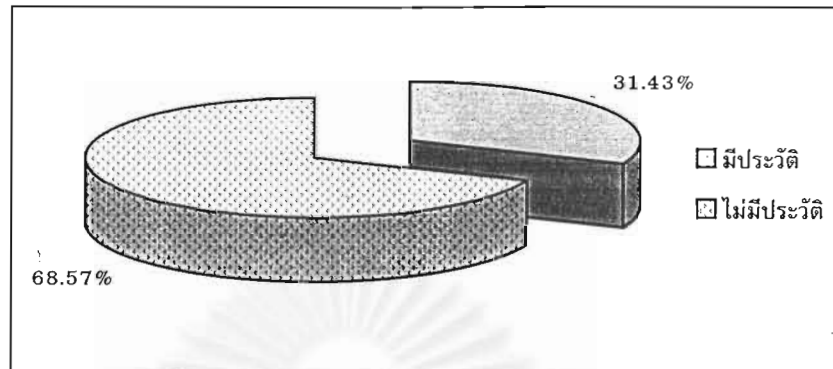
กลุ่มเลือด O มีจำนวน 10 ราย

ดังแสดงในรูปที่ 14



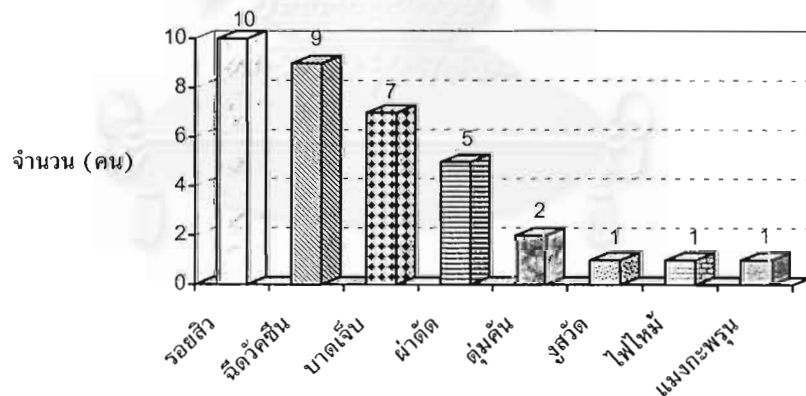
รูปที่ 14 แผนภูมิแท่งแสดงกลุ่มเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการซักประวัติรอยแผลเป็นนูนในครอบครัว พบว่า ส่วนใหญ่จะไม่มีประวัติ (ร้อยละ 68.57) และ มีประวัติครอบครัวร้อยละ 32.43 ดังรูปที่ 15



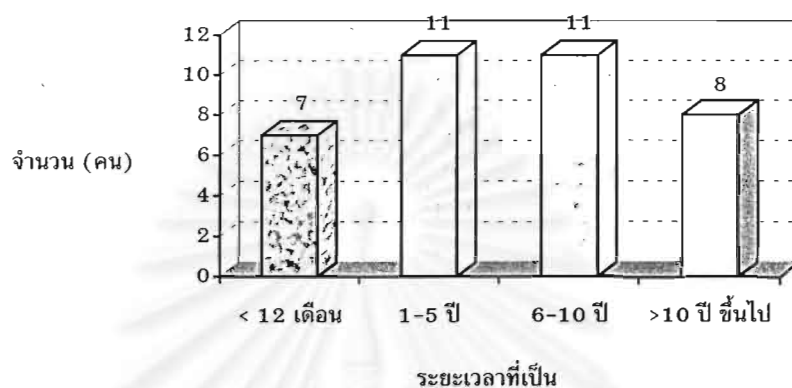
รูปที่ 15 แผนภูมิวงกลมแสดงการเปรียบเทียบการมีประวัติครอบครัวของรอยแผลเป็นคีลอยด์

และจากการสอบถามถึงสาเหตุที่เกิดรอยแผลเป็นนูนขึ้น พบว่า มีประวัติที่แตกต่างกันอย่างมาก โดยพบว่า เกิดจากรอยสิวมามากที่สุด 10 ราย (ร้อยละ 27.03) รองลงมา คือ การฉีดวัคซีน 9 ราย (ร้อยละ 24.32) จากอุบัติเหตุ 7 ราย (ร้อยละ 18.92) การผ่าตัด 5 ราย (ร้อยละ 16.22) ดังรูปที่ 16



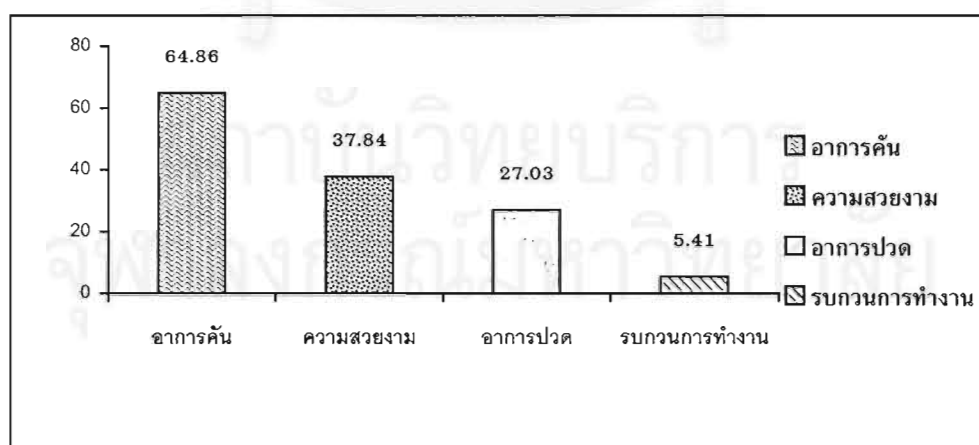
รูปที่ 16 แผนภูมิแท่งแสดงสาเหตุของการเกิดรอยแผลเป็นนูนคีลอยด์ในผู้ป่วยทั้งหมด

หลังจากสอบถามย้อนไปถึงระยะเวลาของการเกิดแผลเป็นนับตั้งแต่เริ่มมีรอยแผล จนถึงมารับการรักษา ซึ่งคนไข้ทุกรายยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนเลย และมีระยะเวลาการเป็นนาน ตั้งแต่ 9 เดือน จนถึง 30 ปี โดยช่วงเวลาที่พบว่ามากที่สุด คือ ช่วงเวลา 1-5 ปี และ 6-10 ปี มีกลุ่มละ 11 ราย (ร้อยละ 29.73) และรองลงมาที่มากกว่า 10 ปี ขึ้นไปซึ่งมี 8 ราย (ร้อยละ 21.62) ส่วนที่เป็นมาไม่ถึง 1 ปี พบว่า มีเพียง 7 ราย เท่านั้น (ร้อยละ 18.92) ดังรูปที่ 17



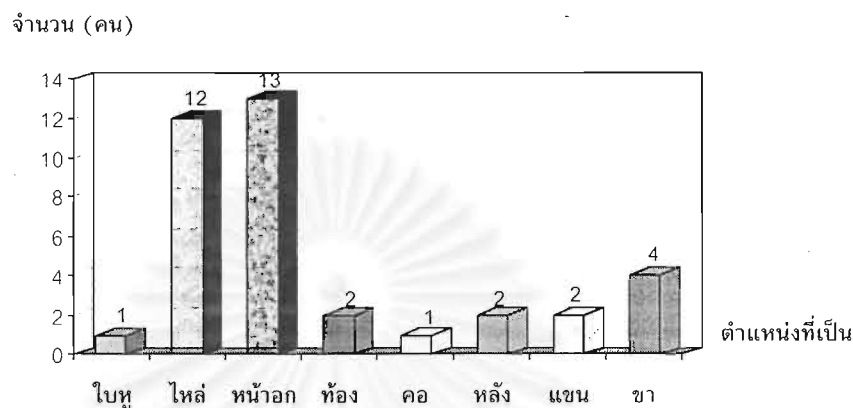
รูปที่ 17 แผนภูมิแท่งแสดงระยะเวลาการเกิดรอยแผลเป็นในบุคคลยดของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

สำหรับเหตุผลที่มารักษานั้น พบว่า มีเหตุผลอยู่หลายอย่างด้วยกัน และผู้ป่วยแต่ละรายสามารถที่จะตอบสาเหตุได้มากกว่า 1 อย่าง ซึ่งเหตุผลที่พบบ่อยมีดังนี้ อาการคันเป็นอาการที่ผู้ป่วยต้องการรักษามากที่สุด 24 ราย (ร้อยละ 64.86) รองลงมาคือ ความสวยงาม 14 ราย (ร้อยละ 37.84) อาการปวด 10 ราย (ร้อยละ 27.03) และรบกวนการทำงานน้อยสุดแค่ 2 ราย (ร้อยละ 5.41) ดังรูปที่ 18



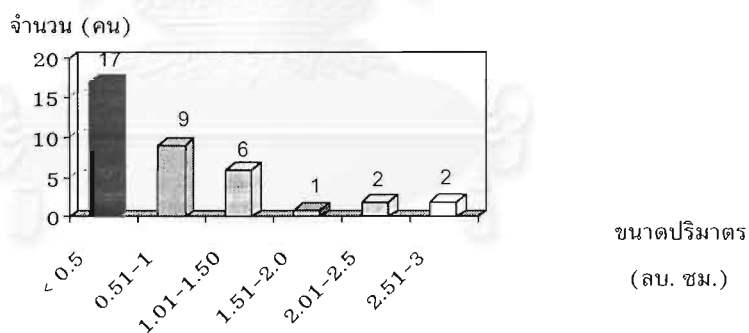
รูปที่ 18 แผนภูมิแท่งแสดงสาเหตุที่มารักษาในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการตรวจร่างกายพบว่าสามารถพบผื่นรอยแผลเป็นได้ทั้งที่บริเวณ หน้าอก หัวไหล่ ข้อศอก คอ และใบหู โดยพบมากที่สุดที่บริเวณหน้าอก 13 ราย (ร้อยละ 35.14) รองลงมา คือ ที่หัวไหล่ 12 ราย (ร้อยละ 32.43) ดังรูปที่ 19



รูปที่ 19 แผนภูมิแท่งแสดงตำแหน่งของรอยโรคในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการตรวจสอบขนาดของรอยแผล พบว่า มีขนาดต่างๆ กันไป พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีขนาดของปริมาตรรอยโรคที่ค่อนข้างเล็ก ดังแสดงในรูปที่ 20



รูปที่ 20 แสดงแผนภูมิแท่งของขนาดปริมาตรแผลในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีรอยโรคค่อนข้างเล็ก ขนาดน้อยกว่า 0.5 ตร.ซม. 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.95 ขนาดประมาณ 0.5-1 ตร.ซม. มีรองลงมา คือ 9 ราย ร้อยละ 24.32 ส่วนขนาดปานกลางมี 6 ราย (ร้อยละ 16.22) ส่วนขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1.5 ตร.ซม. ขึ้นไปมีเพียง 5 ราย (ร้อยละ 13.51)

## ผลการทดลอง

ในการศึกษาครั้งนี้ได้มีการสุ่มตัวอย่างแบบ stratify randomization เพื่อให้มีระยะเวลาการเป็นรอยโรค และขนาดของรอยโรคในทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกันมากที่สุด โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลวมีจำนวน 18 ราย และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฉีด kenacort มีจำนวน 19 ราย เปรียบเทียบรายละเอียดลักษณะของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยกำหนดสมมติฐานดังต่อไปนี้

$H_0$  = ลักษณะของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

$H_1$  = ลักษณะของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน

ผลการเปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

### 1) อายุของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุอยู่ในช่วงระหว่าง 17 ถึง 65 ปี มีค่าเฉลี่ย 26.02 ปี และมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 8.72 และเมื่อนำมาแยกเป็น 2 กลุ่ม พบว่า กลุ่มที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลวมีอายุเฉลี่ย 26.88 ปี และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.45 ปี ส่วนกลุ่มที่ฉีด kenacort มีอายุเฉลี่ย 25.21 ปี และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 10.55 ปี เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีน้อย และมีการแจกแจงที่ไม่ปกติ จึงใช้วิธีคำนวณแบบ nonparametric โดยใช้ Mann-Whitney U test ได้ผลออกมาว่า ค่า U เท่ากับ 124.0 เมื่อแปลงเป็นค่า Z ได้เท่ากับ -1.434 และได้ค่า P-value เท่ากับ 0.152 ซึ่งตกอยู่ในเขตยอมรับสมมติฐาน ( $H_0$ ) จึงสรุปได้ว่า ช่วงอายุของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 7 แสดงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	Liquid nitrogen	Kenacort
จำนวน	18	19
อายุ (ปี)	19-41	17-65
ค่าเฉลี่ย	26.88	25.21
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	6.45	10.55
ค่ามัธยฐาน	25.50	23.00

### 2) ระยะเวลาที่มีผื่น

ผู้ป่วยทั้งหมด 37 ราย มีช่วงระยะเวลาของการเกิดรอยแผลเป็นอยู่ระหว่าง 9 ถึง 360 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยที่ 89.02 เดือน และมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานสูงถึง 85.99 เดือน

จากการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ระยะเวลาที่เป็นมากหรือน้อยกว่า 1 ปี เป็นตัวช่วยกระจายผล เนื่องจากในการศึกษาของ Layton และคณะ<sup>24</sup> ได้พบว่า ถ้าหากรอยแผลที่เกิดขึ้นมานานน้อยกว่า 12 เดือน จะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลวได้ดี ดังนั้นเพื่อให้ประชากรของกลุ่มการทดลองทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลาในการเป็นรอยแผลเท่ากันจึงต้องดูระยะเวลาที่เป็นร่วมด้วย ที่ได้ออกมาคือ

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลว มีช่วงระยะเวลาการมีรอยแผลระหว่าง 12 ถึง 360 เดือน

มีค่าเฉลี่ย 79.44 เดือน

มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 80.78 เดือน

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ฉีด kenacort มีช่วงระยะเวลาการมีรอยแผลระหว่าง 9 ถึง 300 เดือน

มีค่าเฉลี่ย 98.10 เดือน

มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 91.91 เดือน

เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติโดยใช้ Mann-Whitney U test เนื่องจากข้อมูลมีการกระจายที่ไม่ปกติ พบว่า ค่าสถิติได้ค่า  $U = 161.5$  เมื่อนำมาแปลงเป็นค่า  $Z$  ได้เท่ากับ  $-0.290$  และ เมื่อเปรียบเทียบกับระดับ  $\alpha = 0.05$  พบได้ว่า  $P = 0.771$  ซึ่งตกอยู่ในช่วงยอมรับสมมติฐาน ( $H_0$ ) จึงสรุปได้ว่า ระยะเวลาที่มีรอยแผลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาที่เป็นแผลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	Liquid nitrogen	Kenacort
จำนวน	18	19
ช่วงระยะเวลา (เดือน)	12-360	9-300
ค่าเฉลี่ย	79.44	98.10
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	80.78	91.91
ค่ามัธยฐาน	54.00	72.00

### 3) ขนาดปริมาตรรอยบาดแผลก่อนการรักษา

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการวัดปริมาตรรอยแผลเมื่อเปรียบเทียบพบว่า ปริมาตรเมื่อเริ่มต้นของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในช่วงระหว่าง 0.12 ถึง 2.9 ลูกบาศก์เซนติเมตร มีค่าเฉลี่ย 0.80 ลูกบาศก์เซนติเมตร และเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มแล้วได้ผลดังนี้คือ

ผู้ป่วยที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลว จะมีขนาดปริมาตรระหว่าง 0.41 ถึง 2.45 ลบ.ซม. มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 0.71 ลบ.ซม. และมีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 0.6520 ส่วนผู้ป่วยที่ฉีด

kenacort จะมีขนาดปริมาตรระหว่าง 0.12 ถึง 2.9 ลบ.ซม. มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 0.88 ลบ.ซม. และมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.82 ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม แล้วพบว่าผลการแจกแจงข้อมูลไม่ปกติ มีค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานสูงจึงใช้ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบได้ผลดังนี้ ค่า U เท่ากับ 150.50 เมื่อนำมาแปลงเป็นค่า Z จะได้เท่ากับ  $-0.623$  และเมื่อเปรียบเทียบที่ระดับ  $\alpha = 0.05$  พบว่าได้ค่า P-value เท่ากับ 0.533 แสดงว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 9 แสดงค่าเปรียบเทียบปริมาตรรอยแผลเริ่มต้นระหว่างสองกลุ่ม

	Liquid nitrogen	Kenacort
จำนวน	18	19
ขนาดปริมาตร (ลบ.ซม.)	0.14-2.45	0.12-2.9
ค่าเฉลี่ย	0.71	0.88
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.6520	0.8192
ค่ามัธยฐาน	0.60	0.49

#### 4) ตำแหน่งของรอยโรค

พบว่ากลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีรอยโรคที่ไหล่และหน้าอกรวมกันเท่ากับ 14 ราย ส่วนกลุ่มที่ฉีด kenacort มีรอยโรคที่ไหล่และหน้าอกเท่ากับ 11 ราย ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณด้วย Chi-square test พบว่าได้ผลดังนี้  $X^2 = 0.88$  ( $X^2$  ที่  $df = 1$  เท่ากับ 3.84)

สรุปว่าตำแหน่งของรอยโรคที่ไหล่และหน้าอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

#### 5) กลุ่มเลือด

พบว่ากลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีเลือดกลุ่ม A เท่ากับ 7 ราย ส่วนกลุ่มที่ฉีด kenacort มีทั้งสิ้น 9 ราย เมื่อนำมาคำนวณด้วย Chi-square test พบว่าได้ผลดังนี้  $X^2 = 0.88$  ( $X^2$  ที่  $df = 1$  เท่ากับ 3.84)

สรุปว่าทั้งสองกลุ่มมีกลุ่มเลือด A ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



ผลการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะ และอาการของรอยบาดแผลภายหลังการรักษา

1. ปริมาตรของรอยแผล

ปริมาตรของรอยแผลจะวัดผลออกมาในรูปของร้อยละที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้น เนื่องจากขนาดรอยแผลเริ่มต้นของผู้ป่วยแต่ละรายมีขนาดไม่เท่ากัน ซึ่งผลที่ได้ออกมาดังนี้

ตารางที่ 10 แสดงปริมาตรรอยแผลและร้อยละของปริมาตรที่ลดลง ในระยะเวลาเริ่มต้น 3, 6 และ 10 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่พ้นไนโตรเจนเหลว

ผู้ป่วย	ปริมาตร				ร้อยละของปริมาตรที่ลดลง		
	0 สัปดาห์	3 สัปดาห์	6 สัปดาห์	10 สัปดาห์	3 สัปดาห์	6 สัปดาห์	10 สัปดาห์
1	.92	.90	.68	.70	2.17	26.09	23.91
2	.34	.30	.20	.00	11.76	41.18	100.00
3	.32	.22	.22	.16	31.25	31.25	50.00
4	.48	.42	.40	.32	12.50	16.67	33.33
5	2.45	2.04	1.94	1.90	16.73	20.82	22.45
6	2.08	2.00	2.00	2.00	3.85	3.85	3.85
7	.24	.18	.14	.18	25.00	41.67	25.00
8	.50	.40	.32	.20	20.00	36.00	60.00
9	.58	.42	.40	.40	27.59	31.03	31.03
10	.60	.50	.28	.28	16.67	53.33	53.33
11	.14	.14	.16	.18	.00	-14.29	-28.57
12	.28	.20	.20	.16	28.57	28.57	42.86
13	1.00	.90	.85	.90	10.00	15.00	10.00
14	61	.48	.50	.28	21.31	18.03	54.10
15	.20	.12	.08	.08	40.00	60.00	60.00
16	.22	.20	.10	.10	9.09	54.55	54.55
17	.46	.40	.42	.50	13.04	8.70	-8.70
18	1.40	1.20	.98	1.10	14.29	30.00	21.43

ตารางที่ 11 แสดงปริมาตรรอยแผลและร้อยละของปริมาตรที่ลดลง ในระยะเวลาเริ่มต้น 3, 6 และ 10 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ฉีด kenacort

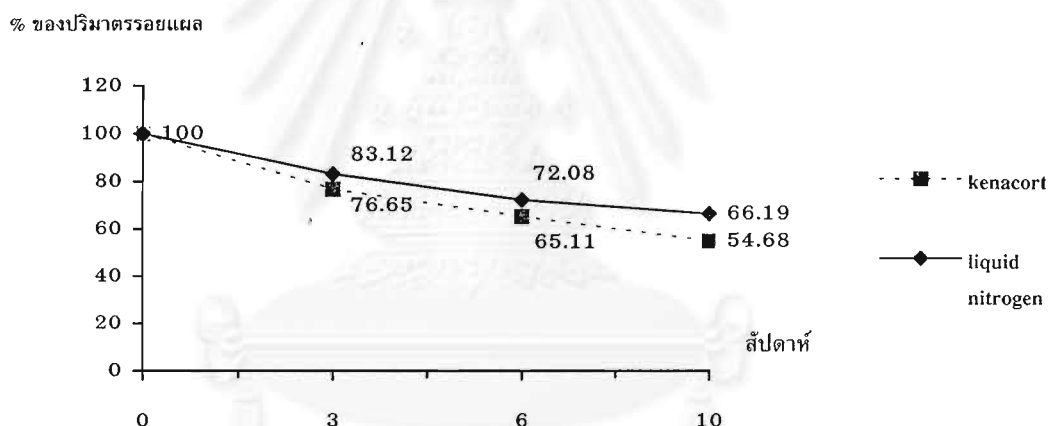
ผู้ป่วย	ปริมาตร				ร้อยละของปริมาตรที่ลดลง		
	0 สัปดาห์	3 สัปดาห์	6 สัปดาห์	10 สัปดาห์	3 สัปดาห์	6 สัปดาห์	10 สัปดาห์
1	.18	.14	.12	.12	22.22	33.33	33.33
2	.26	.12	.10	.08	53.85	61.54	69.23
3	.58	.26	.28	.26	55.17	51.72	55.17
4	1.04	.56	.00	.00	46.15	100.00	100.00
5	.78	.78	.60	.62	.00	23.08	20.51
6	1.82	1.70	1.60	1.50	6.59	12.09	17.58
7	.18	.12	.10	.12	33.33	44.44	33.33
8	2.80	2.10	2.10	2.10	25.00	25.00	25.00
9	1.06	.80	.65	.68	24.53	38.68	35.85
10	.78	.68	.62	.60	12.82	20.51	23.08
11	1.38	1.20	1.00	1.00	13.04	27.54	27.54
12	.12	.10	.10	.00	16.67	16.67	100.00
13	.32	.28	.24	.24	12.50	25.00	25.00
14	.56	.36	.30	.26	34.71	46.43	53.57
15	.40	.38	.30	.10	5.00	25.00	75.00
16	.30	.20	.20	.15	33.33	33.33	50.00
17	2.90	2.80	.28	2.75	3.45	3.45	5.17
18	.60	.55	.55	.53	8.33	8.33	11.67
19	.78	.50	.26	.00	35.00	66.00	100.00

### กลุ่มที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลว

เมื่อเริ่มการศึกษากำหนดให้ปริมาตรรอยแผลของผู้ป่วยทุกรายเป็นร้อยละ 100 เมื่อพ่นไปครั้งแรกแล้วที่ 3 สัปดาห์ พบว่า ปริมาตรลดลงเหลือเฉลี่ยร้อยละ 83.12 และมีค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 10.66 ที่สัปดาห์ที่ 6 หลังจากพ่นไป 2 ครั้ง พบว่า มีปริมาตรรอยแผลเฉลี่ยร้อยละ 72.08 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 18.81 และสัปดาห์ที่ 10 หลังจากพ่นไปครบ 3 ครั้ง พบว่า มีรอยแผลเฉลี่ยร้อยละ 66.19 มีค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 29.65 (รูปที่ 21)

### กลุ่มที่ได้รับการฉีด kenacort

พบว่า หลังฉีดครั้งแรกแล้ววัดที่ 3 สัปดาห์ มีปริมาตรเฉลี่ยร้อยละ 76.65 ความเบี่ยงเบน 16.90 ส่วนที่ 6 สัปดาห์ มีปริมาตรร้อยละ 65.11 และมีค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 23.24 ส่วนที่ 10 สัปดาห์ มีปริมาตรร้อยละ 54.68 และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 30.5 (รูปที่ 21)



รูปที่ 21 กราฟแสดงร้อยละปริมาตรรอยแผลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในแต่ละช่วงเวลา

เมื่อนำมาคำนวณเปรียบเทียบ พบว่า ข้อมูลมีการแจกแจงที่ไม่ปกติจึงต้องมีการใช้สถิติแบบ nonparametric ซึ่งเปรียบเทียบสองวิธีคือ

- 1) ปริมาตรที่เทียบเฉพาะในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวก่อนและหลังการรักษา
- 2) ปริมาตรที่เทียบระหว่างกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลว และกลุ่มฉีดยา kenacort

การเปรียบเทียบปริมาตรของรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลวโดยใช้การเปรียบเทียบแบบ Wilcoxon Signed Ranks Test ได้ผลดังนี้

ตารางที่ 12 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบร้อยละปริมาตรของรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ของกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว โดยวิธี Wilcoxon Signed Ranks Test

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-5.164	-5.283	-5.261
P-value	0.001*	0.001*	0.0001*

ตารางที่ 13 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบร้อยละปริมาตรของรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ของกลุ่มฉีด kenacort โดยวิธี Wilcoxon Signed Ranks Test

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-3.725	-3.824	-3.825
P-value	0.001*	0.001*	0.001*

ส่วนการเปรียบเทียบปริมาตรของรอยแผลระหว่างกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว และกลุ่มที่ฉีด kenacort ใช้ Mann-Whitney U test ดังนี้

ตารางที่ 14 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบข้อมูลร้อยละปริมาตรรอยแผลที่ลดลงในช่วง 10 สัปดาห์ ของกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว และ กลุ่มที่ฉีด kenacort โดยใช้ Mann-Whitney U test

สัปดาห์ที่	3	6	10
U	138.50	153.50	143.00
Z	-0.988	-0.532	-0.852
P-value	0.333	0.595	0.394

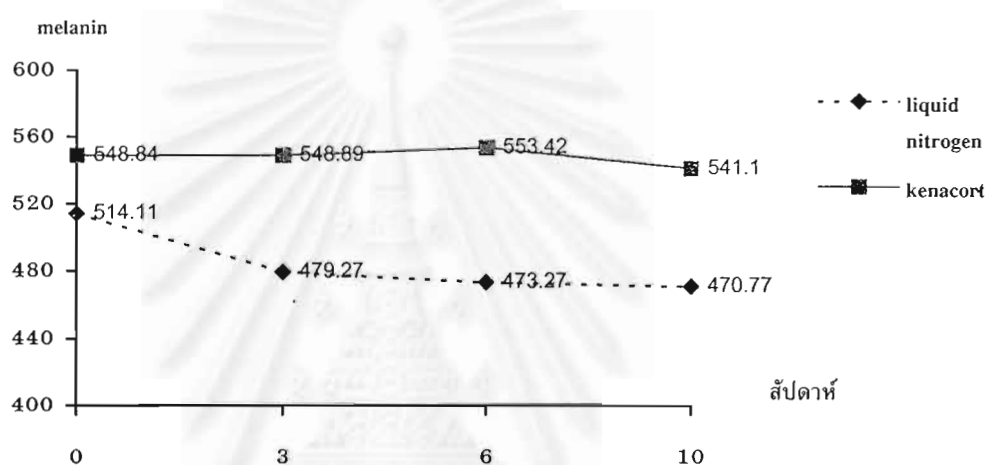
จากข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจะพบว่า เมื่อเริ่มศึกษาหลังจากพ่นไนโตรเจนเหลวไปเพียงครั้งเดียว ปริมาตรรอยแผลของผู้ป่วยลดลงจากก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการวัดผลครั้งต่อมาคือ ที่ 6 และ 10 สัปดาห์ ก็ยังมีค่าแตกต่างจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยตลอด (ตารางที่ 12,13) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกรฉีด kenacort แล้วจะพบว่าการฉีด kenacort จะทำให้ร้อยละปริมาตรของรอยแผลลดลงได้มากกว่า (รูปที่ 21) แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และตลอดช่วงรักษา คือ ที่ 3 และ 6 สัปดาห์ รวมถึงช่วงหลังการรักษาคือที่

10 สัปดาห์ พบว่า ขนาดปริมาตรที่ลดลงของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 14)

## 2. สีของรอยแผล

จะวัดออกมาเป็น 2 ค่า คือ ค่าความแดง (erythema) และความเข้มของสี (melanin) โดยใช้เครื่อง Maximeter ซึ่งค่าที่ได้ออกมาเป็นดังนี้

### 2.1) ความเข้มของสี



รูปที่ 22 แสดงค่าความเข้มของสีในกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่มในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

จากข้อมูลที่ได้จะพบว่า เมื่อเริ่มการศึกษาความเข้มของสี (melanin) ในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวจะมีค่าต่ำกว่า กลุ่มที่ได้ kenacort อย่างมีนัยสำคัญทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มนี้ได้โดยตรง ต้องใช้การเปรียบเทียบเป็นร้อยละที่ค่าตัวเลขสีผิวลดลง โดยใช้ Mann-Whitney U test ซึ่งผลที่ได้พบว่า กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีค่าความเข้มของสีลดลงมากกว่ากลุ่มฉีด kenacort อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบร้อยละความเข้มของสีที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้

Mann-Whitney U test

สัปดาห์ที่	3	6	10
U	98.50	70.00	94.00
Z	-2.203	-3.069	-2.340
P-value	0.028*	0.002*	0.019*

และเมื่อนำข้อมูลไปคำนวณเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวแล้วพบว่า สีของรอยแผลจางลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ 3 สัปดาห์แรก ซึ่งพิสูจน์โดย Wilcoxon Signed Ranks Test ดังตารางที่ 16

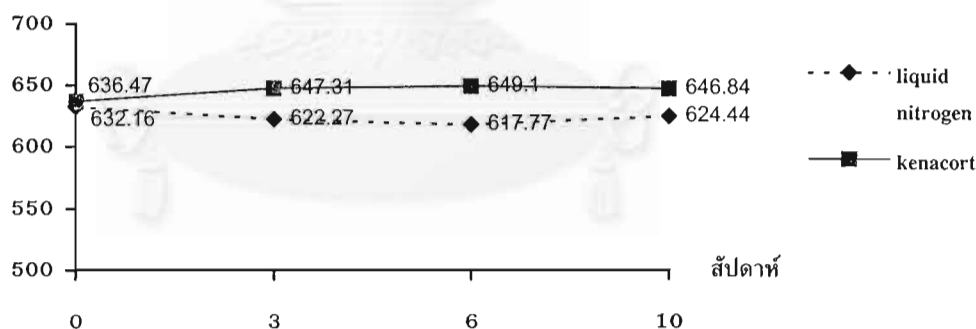
ตารางที่ 16 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มของสีที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-2.438	-3.006	-3.005
P-value	0.015*	0.003*	0.003*

ตารางที่ 17 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มของสีที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ในกลุ่มฉีด kenacort

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-0.501	-1.006	-0.745
P-value	0.616	0.314	0.456

## 2.2) ค่าความแดง



รูปที่ 23 แสดงค่าความแดงของรอยแผลทั้งสองกลุ่มที่ช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

จากข้อมูลที่ได้จะพบว่า ค่าความแดงตอนเริ่มต้นของทั้งสองกลุ่มเท่ากัน เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ Mann-Whitney U test ผลที่ได้พบว่า กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีค่าความแดงน้อยกว่ากลุ่มฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญที่ 3, 6, 10 สัปดาห์ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษาแล้วความแดงในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 18, 19, 20)

ตารางที่ 18 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Mann-Whitney U Test

สัปดาห์ที่	0	3	6	10
U	145.50	74.00	61.50	69.00
Z	-0.775	-2.949	-3.329	-3.101
P-value	0.438	0.003*	0.001*	0.002*

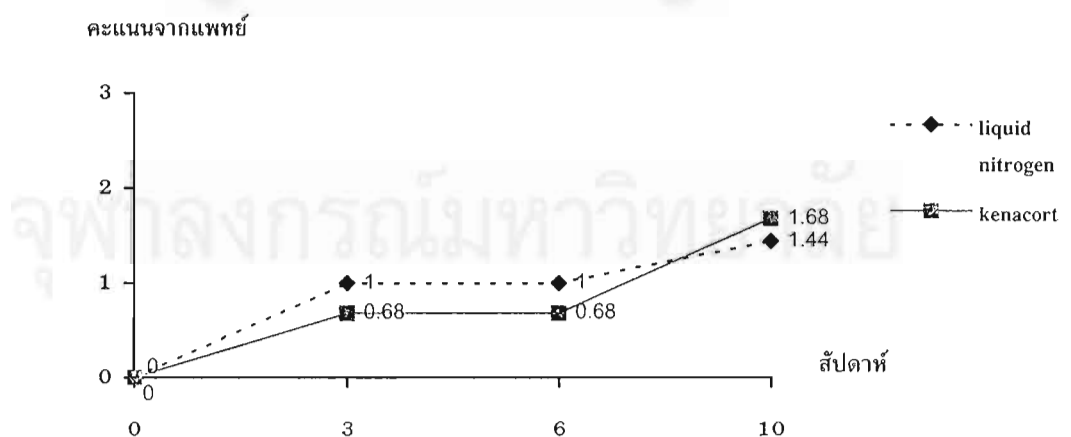
ตารางที่ 19 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลว โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks test

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-1.255	-1.852	-1.328
P-value	0.209	0.064	0.184

ตารางที่ 20 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มฉีด kenacort โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks test

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-1.851	-2.724	-2.157
P-value	0.064	0.006*	0.031*

### 3. การเปรียบเทียบขนาดจากภาพถ่ายโดยแพทย์



รูปที่ 24 แสดงค่าคะแนนที่เพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของรอยแผล

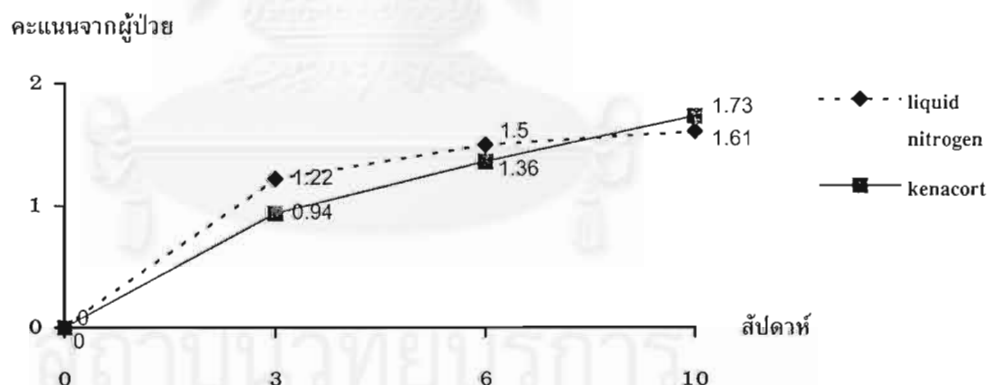
จากข้อมูลที่ได้พบว่า ในช่วงแรกกลุ่มที่ได้รับการพ่นไนโตรเจนเหลวมีลักษณะที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ฉีดยาเล็กน้อย เนื่องจากข้อมูลมีลักษณะแบบมาตราเรียงลำดับ (ordinal scale) ดังนั้นจึงใช้ nonparametric test ในการเปรียบเทียบ ซึ่งข้อมูลที่ได้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 21 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนขนาดรอยแผลในแต่ละสัปดาห์ โดยใช้ Mann-Whitney U test

สัปดาห์ที่	3	6	10
U	126.00	123.00	148.50
Z	-1.539	-1.696	-0.754
P-value	0.124	0.090	0.451

#### 4. การให้คะแนนโดยผู้ป่วย

##### 4.1 ขนาดของรอยแผล



รูปที่ 25 แสดงค่าคะแนนที่เพิ่มขึ้นจากการให้ของผู้ป่วย

จากข้อมูลที่ได้พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มให้คะแนนจากการยุบลงของแผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จากการคำนวณด้วย nonparametric test

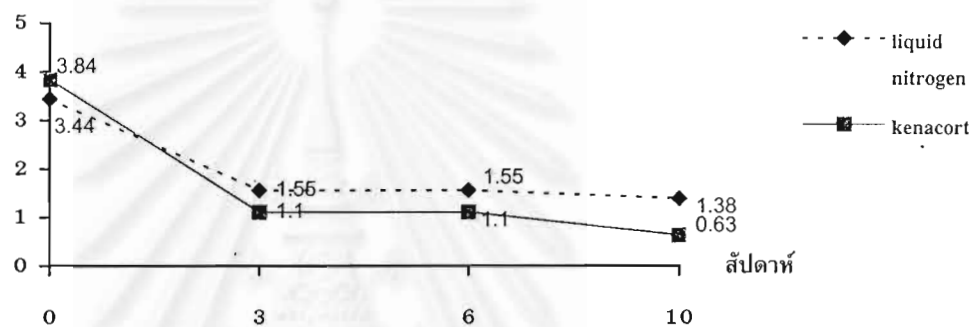


ตารางที่ 22 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนขนาดรอยแผลในแต่ละสัปดาห์จากการให้ของผู้ป่วย

สัปดาห์ที่	3	6	10
U	132.50	141.50	156.50
Z	-1.384	-1.018	-0.507
P-value	0.167	0.309	0.612

#### 4.2 อาการคันของรอยแผล

คะแนนของอาการคัน



รูปที่ 26 แสดงคะแนนเฉลี่ยของอาการคันที่ลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

จากข้อมูลพบว่า เมื่อเริ่มการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่ฉีด kenacort จะมีอาการคันมากกว่ากลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวเล็กน้อย ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อได้พ่นไนโตรเจนเหลวไปครั้งแรก พบว่าที่ 3 สัปดาห์ อาการคันดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 23,24) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มฉีดยาตลอดทั้งช่วง 10 สัปดาห์ (ตารางที่ 25) ซึ่งการเปรียบเทียบข้อมูลนั้นเนื่องจากเป็นแบบมาตราเรียงลำดับ และไม่มีการกระจายข้อมูลแบบปกติ จึงได้ใช้การเปรียบเทียบแบบ nonparametric ดังนี้

การเปรียบเทียบอาการคันที่ดีขึ้นใน 3 สัปดาห์แรกหลังการรักษาในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลว โดยใช้การเปรียบเทียบแบบ Wilcoxon Signed Ranks Test ได้ผลดังนี้

ตารางที่ 23 แสดงผลคำนวณเปรียบเทียบอาการคันในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยที่พ่นไนโตรเจนเหลว

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-2.601	-2.161	-2.212
P-value	0.009*	0.031*	0.027*

ตารางที่ 24 แสดงผลคำนวณเปรียบเทียบอาการคันในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยฉีด kenacort

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-3.519	-3.519	-3.567
P-value	0.001*	0.001*	0.001*

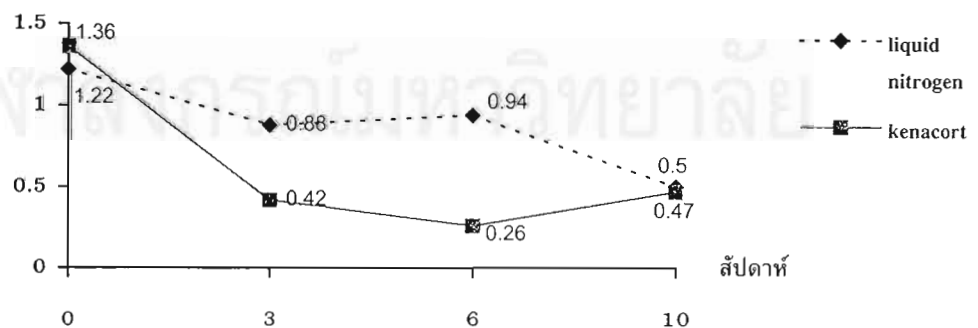
การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มทั้งสองในแต่ละสัปดาห์ ใช้ Mann-Whitney U test ดังนี้

ตารางที่ 25 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบอาการคันในแต่ละสัปดาห์

สัปดาห์ที่	0	3	6	10
U	151.00	135.00	160.50	123.50
Z	-0.615	-1.138	-0.333	1.695
P-value	0.539	0.255	0.739	0.090

#### 4.3 อาการปวดของรอยแผล

คะแนนของอาการปวด



รูปที่ 27 แสดงคะแนนเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการปวด

จากข้อมูลพบว่า เมื่อเริ่มการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่ฉีด kenacort มีอาการปวดมากกว่าเล็กน้อยและไม่แตกต่างทางสถิติ พบว่าหลังจากรักษาแล้วอาการปวดของผู้ป่วยในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวเริ่มลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติยกเว้นที่ 10 สัปดาห์ จึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 26,27) ส่วนการเทียบกับกลุ่มที่ฉีด kenacort แล้วพบว่ากลุ่มที่ฉีด kenacort สามารถลดอาการปวดได้มากกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 28)

ตารางที่ 26 แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดในแต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนรักษาด้วยไนโตรเจนเหลว โดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks Test

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-0.842	-0.816	-1.977
P-value	0.40	0.414	0.048*

ตารางที่ 27 แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดในแต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนรักษาด้วยการฉีด kenacort โดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks Test

สัปดาห์ที่	3	6	10
Z	-1.906	-1.897	-1.997
P-value	0.40	0.414	0.046*

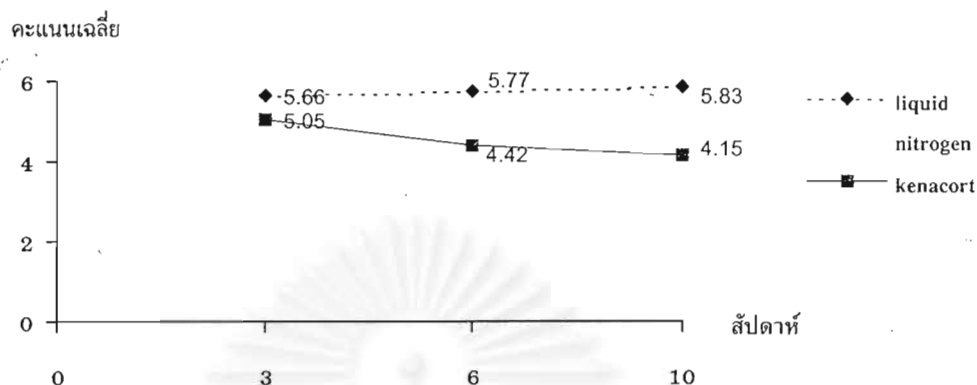
ตารางที่ 28 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลอาการปวดของกลุ่มศึกษาทั้งสองโดยวิธี Mann-Whitney U test

สัปดาห์ที่	0	3	6	10
U	166.50	134.50	128.50	165.00
Z	-0.155	-1.243	-1.656	-0.307
P-value	0.877	0.214	0.098	0.759

## 5. ผลข้างเคียง

### 5.1) ความเจ็บปวดจากการรักษา

จะให้ผู้ป่วยเป็นคนให้คะแนนอาการปวดที่เกิดจากการรักษา โดยคะแนนที่ให้จะมีหลักเกณฑ์เช่นเดียวกับอาการที่เกิดจากตัวแผลเอง ซึ่งผลที่ได้เป็นดังนี้



รูปที่ 28 แสดงอาการปวดจากการรักษาโดยการพ่นไนโตรเจนเหลว และการฉีดยา kenacort ทั้ง 3 ครั้ง ของการรักษา

ตารางที่ 29 แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดจากการรักษาด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลว และการฉีดยา kenacort โดยใช้ Mann-Whitney U test

ครั้งที่	3	6	10
U	128.00	116.50	103.00
Z	-1.326	-1.672	-2.089
P-value	0.185	0.094	0.037*

ตารางที่ 30 แสดงการคำนวณเปรียบเทียบอาการปวดจากการรักษา เมื่อเทียบการรักษาครั้งแรก และการรักษาครั้งที่ 2 และ 3 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มโดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks test

		ครั้งที่ 1-2	ครั้งที่ 1-3
กลุ่ม liquid nitrogen	Z	-0.177	-0.476
	P-value	0.859	0.634
กลุ่ม kenacort	Z	-2.486	-2.676
	P-value	0.013*	0.007*

จากผลที่ได้พบว่า อาการปวดที่เกิดจากการรักษาในกลุ่มฉีด kenacort มีน้อยกว่ากลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าการรักษาครั้งแรกและครั้งที่สองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในการรักษาครั้งที่ 3 พบว่า อาการปวดทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) (ตารางที่ 29) โดยกลุ่มที่ฉีดยา kenacort จะมีอาการปวดน้อยกว่า ซึ่งการเปรียบเทียบนี้ใช้วิธีแบบ nonparametric เนื่องจากข้อมูลเป็นแบบ ordinal scale

ส่วนอาการปวดเมื่อเปรียบเทียบกันเองในแต่ละกลุ่ม พบว่า ในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวมีอาการปวดในการรักษาครั้งหลังมากกว่าครั้งแรกเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญ ส่วนกลุ่มที่ฉีดยามีอาการปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) ทั้งในการฉีดยาครั้งที่ 2 และ 3 (ตารางที่ 30)

### 5.2) การเกิดตุ่มน้ำ (vesicle)

ตารางที่ 31 แสดงจำนวนของผู้ป่วยที่เกิดตุ่มน้ำในการรักษาทั้งสองกลุ่ม

	Liquid nitrogen	Kenacort
เกิดตุ่มน้ำ	13	1
ไม่เกิดตุ่มน้ำ	5	18

จากข้อมูลที่ได้ เมื่อนำมาคำนวณเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Chi-square test พบว่าได้ผลดังนี้

$$\chi^2 = 17.76^*$$

ค่า  $\chi^2$  ที่  $df = 1$  จะเท่ากับ 3.84

สรุปได้ว่า กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีโอกาสเกิดตุ่มน้ำมากกว่ากลุ่มฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญ

### 5.3) การเกิดหลอดเลือดฝอยขยาย (Telangiectasia)

ตารางที่ 32 แสดงจำนวนของผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดขยายในการรักษาของทั้งสองกลุ่ม

	Liquid nitrogen	Kenacort
เกิด	1	9
ไม่เกิด	17	10

จากข้อมูลที่ได้ เมื่อนำมาคำนวณเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Chi-square test พบว่า ได้ผลดังนี้

$$x^2 = 8.14^* \quad (x^2 \text{ ที่ } df = 1 \text{ เท่ากับ } 3.84)$$

สรุปได้ว่า กลุ่มที่ฉีด kenacort เกิดหลอดเลือดฝอยขยายได้มากกว่ากลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวอย่างมีนัยสำคัญ

#### 5.4) ผิวหนังยุบตัว (Atrophy)

ตารางที่ 33 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีผิวหนังยุบตัวจากการรักษา

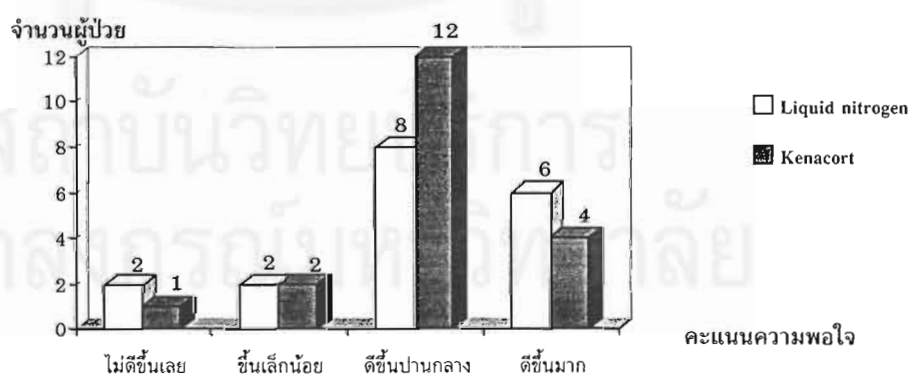
	Liquid nitrogen	Kenacort
เกิด	6	9
ไม่เกิด	12	10

จากผลที่ได้ เมื่อนำมาคำนวณด้วย Chi-square test พบว่า ได้ผลดังนี้

$$x^2 = 0.74 \quad (x^2 \text{ ที่ } df = 1 \text{ เท่ากับ } 3.84)$$

สรุปได้ว่า ทั้งสองกลุ่มมีการยุบตัวของผิวหนังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

#### 6. ความพอใจของผู้ป่วย



รูปที่ 29 แผนภูมิแท่งแสดงจำนวนของผู้ป่วยเมื่อแยกตามความพอใจในการรักษา

จากข้อมูล พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพอใจในการรักษาระดับปานกลางทั้งสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ฟันไนโตรเจนเหลวพอใจ 8 คน และกลุ่มจิตยาพอใจ 12 คน รองลงมา คือ พอใจการรักษา มาก กลุ่มละ 6 คน และ 4 คน ตามลำดับ

ส่วนผู้ป่วยที่ไม่พอใจการรักษา พบว่า มีแค่ 3 ราย เป็นของกลุ่มที่ฟันไนโตรเจนเหลว 2 ราย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 6

### การอภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้เป็นวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษารอยแผลเป็นนูน keloid ระหว่างการพ่นไนโตรเจนเหลว และการฉีดยา triamcinolone โดยใช้วิธีวิจัยแบบ randomized controlled trial โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 43 ราย แต่เหลือติดตามผลได้จำนวน 37 ราย โดยมีผู้ป่วยในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลว 18 ราย และกลุ่มฉีดยา 19 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษา 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 3 สัปดาห์ เป็นจำนวนทั้งหมด 6 สัปดาห์ แล้วติดตามผลการรักษาหลังการใช้ยาอีก 4 สัปดาห์ต่อมา โดยได้มีการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยแผล สี ผลข้างเคียง และอาการจากรอยแผล ได้ผลดังต่อไปนี้

เมื่อพิจารณาข้อมูลเกี่ยวกับคุณลักษณะของประชากรพบว่า ในผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนเป็นเพศหญิงในอัตราส่วนที่มากกว่าเพศชายประมาณ 2.7:1 ซึ่งมากกว่าข้อมูลที่เคยศึกษาของ Alhady SM และคณะ<sup>2</sup> ที่กล่าวว่าทั้งผู้ชายและผู้หญิงมีอัตราส่วนที่เท่ากัน อาจเป็นไปได้จากผู้หญิงให้ความสนใจในเรื่องของโรคนี้มากกว่า เพราะเกี่ยวข้องกับความสวยงามจึงทำให้มารับการรักษามากกว่า ซึ่งแสดงให้เห็นโดยร้อยละ 37.84 มารักษาเพราะเรื่องความสวยงาม

ประชากรที่นำมาศึกษามีอายุอยู่ในช่วง 17 ถึง 65 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 26 ปี และพบมากที่สุดในช่วง 20 ถึง 29 ปี ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Murray และคณะ<sup>40</sup> ที่เคยศึกษามาก่อนหน้านี้ ได้กล่าวว่า การเกิดรอยแผลจะน้อยลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ส่วนกลุ่มเลือดนั้นพบว่าในผู้ป่วยที่ศึกษามีกลุ่มเลือด A อยู่ถึงร้อยละ 43 ซึ่งถ้าดูจากการศึกษาของ Ramakrishnan และคณะ<sup>41</sup> ในปี 1974 ซึ่งเคยศึกษามาก่อนหน้านี้ก็พบว่า คนที่มีเลือดกลุ่ม A มีโอกาสเป็นได้มากกว่าเช่นกัน แต่ในรายงานของเราพบว่าผู้ป่วยเป็นเลือดกลุ่มนี้มากกว่า ซึ่งน่าจะเป็นผลที่เกิดจากความแตกต่างในการเก็บข้อมูล

รอยโรคที่พบบน พบมากที่สุดบริเวณหน้าอก และไหล่ โดยคิดเป็นร้อยละ 67 ของตำแหน่งที่เป็นทั้งหมด ซึ่งอธิบายได้จากบริเวณผิวหนังแฉกนี้มีความตึงผิวสูงและหนา รวมทั้งการที่ไม่พบรอยโรคบริเวณผิวหนังที่มีความตึงน้อย เช่น ใบหน้า หรือ อวัยวะเพศ น่าจะเป็นตัวที่ช่วยยืนยันได้อีกทางหนึ่ง<sup>62</sup>



เคยมีการรายงานถึงการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ในการทำให้เกิดโรค โดยมีการรายงานทั้ง autosomal recessive และ autosomal dominant แต่ไม่มีการพบว่ามีเกี่ยวข้องกับ HLA-A หรือ HLA-B แต่อย่างใด<sup>63</sup> ซึ่งจากการศึกษาของเราพบว่ามีคนไข้ประมาณ 1 ใน 3 ที่มีประวัติการเกิดแผลเป็นนูน keloid ในครอบครัว สำหรับสาเหตุที่ทำให้เกิดรอยแผลนั้นเป็นจากโรคผิวหนังมากที่สุด รองลงมาคือ การฉีดวัคซีน อุบัติเหตุและการผ่าตัด ซึ่งเหตุที่เป็นดังนี้เพราะว่าแผลจากโรคเหล่านี้จะอยู่บริเวณที่เกิดแผลเป็นนูนได้ง่าย เช่น หน้าอก หัวไหล่ และยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดแผลเหล่านี้ ถ้าหากมีแผลที่อื่นบางครั้งก็จะไม่เกิดเป็นแผลเป็นนูน ตรงนี้จะช่วยอธิบายว่า ปัจจัยเฉพาะที่น่าจะเป็นปัจจัยที่สำคัญในการทำให้เกิดแผล

สีผิวของผู้ป่วยพบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีผิวสีเข้ม คือ เป็น skin type IV หรือ V มี skin type III อยู่เพียง 5 ราย ซึ่งจากการศึกษาของ Griffith BH<sup>64</sup> และ Alhady SM<sup>2</sup> พบว่าในคนที่มีสีผิวเข้มกว่าจะมีโอกาสเกิดขึ้นได้มากกว่า แต่ในการศึกษาของเราคงบอกได้ยาก เนื่องจากประชากรทั่วไปของเรามีสีผิวคล้ำอยู่แล้ว

จากการสอบถาม พบว่าผู้ป่วยมีอาการคันถึงร้อยละ 64 และมีอาการปวดร้อยละ 27 และเป็นอาการสำคัญที่ผู้ป่วยบางรายต้องการรักษาให้หายมากกว่าความสวยงาม โดยอาการคันนั้นเฉลี่ยแล้วจะมีอาการคันปานกลาง ส่วนอาการปวดจะมีระดับคะแนนอาการที่ต่ำกว่า ซึ่งอาการคันและปวดนี้ก็พบเป็นรายงานมาแล้วเช่นกัน

ลักษณะอาการแสดง พบว่ารอยแผลเป็นนูนส่วนใหญ่มีขนาดไม่ใหญ่มากนัก แต่ยังมีผู้ป่วยบางรายที่มีขนาดใหญ่่มากๆ ถึงกว่า 2.5 ลบ.ซม. ซึ่งผู้ป่วยที่มีขนาดใหญ่มักเป็นผู้ป่วยที่เป็นมานาน และเกิดในตำแหน่งที่ผิวหนังมีความตึงผิวสูง ด้วยเหตุที่ว่ารอยแผลมีขนาดเล็กในการศึกษานี้จึงยากที่จะบอกได้ว่ารอยแผลที่มีขนาดใหญ่จะได้ผลต่อการรักษาได้ดีหรือไม่

สำหรับผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมดเมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาจะแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม โดยดูจากขนาด และระยะเวลาที่เกิดรอยแผล คือ กลุ่มที่ขนาดเล็กกว่า 1 ลบ.ซม. และเป็นน้อยกว่า 1 ปี กลุ่มที่ขนาดใหญ่กว่า 1 ลบ.ซม. และเป็นมานานน้อยกว่า 1 ปี กลุ่มที่เล็กกว่า 1 ลบ.ซม. แต่เป็นมากกว่า 1 ปี และกลุ่มที่ขนาดใหญ่กว่า 1 ลบ.ซม. เป็นมากกว่า 1 ปี เนื่องจากในการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Layton และคณะ<sup>24</sup> ได้รายงานในผู้ป่วย 11 ราย ที่ได้ลองทำการรักษาว่าถ้าหากรอยแผลเป็นนูนเป็นมาน้อยกว่า 1 ปี และมีขนาดเล็กกว่า 1 ลบ.ซม. จะทำให้รักษาได้ง่ายกว่าขนาดและระยะเวลาที่มากกว่า

ด้วยเหตุนี้เมื่อแบ่งคนไข้เข้าไปอยู่ในแต่ละกลุ่มแล้ว จะทำการสุ่มเพื่อให้ได้ผู้ป่วยใน 2 กลุ่มการทดลองมีลักษณะที่เหมือนกันที่สุด โดยผู้ป่วยเมื่อเริ่มศึกษามีจำนวนทั้งสิ้น 43 ราย แต่มีผู้ป่วยที่อยู่ติดตามการรักษาจนสิ้นสุดการศึกษา 37 ราย ในจำนวนผู้ป่วยที่หายไป 6 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาทดลอง 4 ราย และกลุ่มควบคุม 2 ราย ซึ่งผู้ป่วยที่เหลืออยู่ 37 ราย นั้น ได้แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 18 ราย และกลุ่มควบคุม 19 ราย และจากการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานที่คาดว่าจะมีผลต่อการรักษา คือ อายุ ระยะเวลาที่เป็นแผล และขนาดปริมาตรรอยแผล พบว่ามีลักษณะที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเปรียบเทียบใช้สถิติแบบ nonparametric test เนื่องจากข้อมูลมีการกระจายค่อนข้างสูง นอกจากนี้ในแง่ของอาการจากรอยแผล เช่น อาการปวด หรือคัน ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ผลการรักษา พบว่าปริมาตรของรอยแผลในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีปริมาตรเริ่มต้นที่ไม่เท่ากัน และมีความแตกต่างกันอย่างมาก ดังนั้นการเปรียบเทียบจึงใช้เป็นค่าร้อยละของปริมาตรแผลที่ลดลง ซึ่งข้อมูลที่ได้พบว่า หลังจากที่พ่นไนโตรเจนเหลวไปเพียงครั้งเดียวก็พบว่าปริมาตรรอยแผลของผู้ป่วยลดลงจากก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อมีการรักษาด้วยการพ่นไนโตรเจนอีก 2 ครั้งถัดมา ก็พบว่าปริมาตรของรอยแผลก็มีแนวโน้มที่จะลดลงโดยตลอด และเมื่อวัดปริมาตรที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 1 เดือน หลังจากพ่นยาไปครั้งสุดท้าย ปริมาตรของรอยแผลที่วัดได้ลดลงร้อยละ 33 เมื่อเทียบกับก่อนรักษาและความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ถ้าหากเปรียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้โดยเฉพาะของ Shepherd และคณะ<sup>22</sup> ซึ่งได้ทำการรักษาในผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย พบว่าลดลงเฉลี่ยร้อยละ 52 ซึ่งความแตกต่างนี้น่าจะเป็นผลมาจากวิธีที่ทำการรักษาโดย Shepherd จะทำการพ่น 2 freeze-thaw cycle โดยใช้เวลา cycle ละ 30 วินาที แต่ในการศึกษาของเราใช้เพียง 1 freeze-thaw cycle และ cycle ละ 30 วินาทีเท่านั้น เนื่องจากพบว่าถ้าทำการพ่น 2 cycle ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่สามารถทนต่อความเจ็บปวดจากการรักษาได้ทำให้เป็นไปได้ว่าความเย็นของการพ่นยานั้นในรอยแผลส่วนที่อยู่ลึกลงไปจะมีอุณหภูมิที่ต่ำไม่พอจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์

Layton และคณะ<sup>24</sup> ได้รายงานว่ รอยแผลคีลอยด์ที่เป็นมาน้อยกว่า 1 ปี จะตอบสนองดีต่อการรักษา สำหรับผู้ป่วยของเราที่เป็นมาน้อยกว่า 1 ปี นั้น พบว่ามีจำนวนทั้งหมด 7 ราย ในจำนวนนี้ได้รักษาด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลว 3 ราย และมีเพียงแค่ 1 รายเท่านั้น ที่ขนาดรอยแผลลดลงอย่างเห็นได้ชัด ส่วนผู้ป่วยที่มีขนาดรอยโรคเล็กกว่า 1 ลบ.ซม. ในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีทั้งหมด 14 ราย ซึ่งเมื่อคำนวณพบว่าปริมาตรที่ลดลงไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับร้อยละ 39.34 ส่วนในกลุ่มที่มีขนาดเริ่มต้นมากกว่า 1 ลบ.ซม. จะมีปริมาตรลดลงเพียงร้อยละ 14.43 ซึ่งปริมาตรที่ลดลงนี้แตกต่างอย่างเห็นได้ชัด ไม่สามารถเปรียบเทียบทางสถิติได้เนื่องจากจำนวน

ผู้ป่วยทั้งสองส่วนแตกต่างกันมากเกินไป แต่พอจะเทียบได้ว่ากลุ่มของรอยแผลที่มีขนาดเล็กจะตอบสนองได้ดีกว่ารอยแผลขนาดใหญ่

เมื่อนำผลที่ได้จากการรักษาด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลวมาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉีดยา แล้วพบว่า กลุ่มที่ฉีดยา kenacort จะมีขนาดเล็กลงจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ 3 สัปดาห์แรก เช่นกัน และขนาดจะลดลงไปเรื่อยๆ จนถึงที่สัปดาห์ที่ 10 เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันแล้ว กลุ่มที่ฉีดยาจะมีขนาดของรอยแผลที่ลดลงมากกว่าเล็กน้อย แต่เมื่อนำมาคำนวณด้วย Mann-Whitney U test แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตรงนี้แสดงว่าไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งขนาดปริมาตรของรอยแผลที่ได้ออกมาก็ไม่ต่างกันมากนัก ซึ่งผลที่เราได้ไม่ตรงกับที่ Layton และคณะ<sup>24</sup> เคยวิจัยไว้ว่าการพ่นไนโตรเจนเหลวจะได้ผลดีกว่าการฉีดยา สาเหตุน่าจะมาจากการพ่นไนโตรเจนเหลวของงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดที่ระยะเวลาในการ freeze ที่จะได้นานเท่า ทำให้ความเย็นลงไปได้ไม่ทั่วถึงและนานพอ รวมทั้งอุณหภูมิในประเทศของเรามีส่วนทำให้อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นในระยะ thaw เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วด้วย

สำหรับขนาดของรอยแผลนั้น นอกจากการวัดปริมาตรโดยตรงแล้วยังมีการเปรียบเทียบโดยการให้ผู้ป่วย และแพทย์อีกหนึ่งท่านเป็นผู้ให้คะแนน โดยตัวแพทย์ที่ให้คะแนนนั้นจะให้คะแนนจากภาพถ่าย ซึ่งผลที่ได้พบว่าจะได้คะแนนออกมาว่าหายปานกลางทั้งสองกลุ่มการทดลองไม่ว่าคะแนนที่ได้จากแพทย์หรือจากตัวผู้ป่วยเอง ผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งตรงนี้จะช่วยยืนยันได้ว่าจากการวัดปริมาตรและจากการดูให้คะแนนมีลักษณะข้อมูลไม่ขัดแย้งกัน

ส่วนอาการของรอยแผลที่ได้จากการสอบถามผู้ป่วยนั้น พบว่า การฉีดยาจะทำให้อาการคันของผู้ป่วยลดลงได้มากกว่าเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สำหรับอาการปวดพบว่า การฉีดยาจะทำให้อาการปวดลดลงได้เร็วกว่าตั้งแต่ 3 สัปดาห์แรก แต่การพ่นไนโตรเจนเหลวอาการปวดจากรอยแผลพบว่าเป็นช่วงแรกๆ การพ่นครั้งแรก และครั้งที่สองไม่สามารถทำให้อาการปวดจากแผลเป็นลดลง แต่เมื่อดูที่สัปดาห์ที่ 10 พบว่าอาการปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาการเหล่านี้การฉีดยา kenacort ที่ลดอาการได้ดีกว่าคงเนื่องจากการฉีดยาเป็นการลดการสร้าง collagen และลดการทำงานของ TGF- $\beta$  และยังมีฤทธิ์ antiinflammatory อีกด้วย<sup>12, 16, 64</sup> ตรงกันข้ามกับการพ่นยาซึ่งกลไกการออกฤทธิ์คือการทำลายเซลล์ของ keloid โดยตรงและทำให้หลอดเลือดที่มาเลี้ยงเกิดการอุดตัน<sup>23, 24</sup> ซึ่งอาการปวดและอาการคันคงจะไม่ดีขึ้นเร็วมากนัก

ผลข้างเคียงจากการรักษา เนื่องจากข้อมูลที่เสนอไปแล้วพบว่า ผลที่ได้จากทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกันมากนัก ดังนั้น ผลข้างเคียงจากการรักษาน่าจะเป็นตัวที่ช่วยในการเลือกวิธีใดวิธีหนึ่ง เราได้ทำการตรวจวัดหลายอย่าง โดยอย่างแรกคือ สีของรอยโรค ซึ่งสีของรอยโรคจะวัดออก

มาเป็น 2 ค่า คือ ความเข้มดำของสี (melanin) และค่าความแดง (erythema) ผลที่ได้พบว่า ความเข้มของสีในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวลดลงมากกว่ากลุ่มฉีด kenacort อย่างมีนัยสำคัญ และผู้ป่วยของเราจะเกิดทุกราย การจางลงของสีนี้จะมีลักษณะคือ จะจางมากจนไม่มีสีที่บริเวณส่วนกลางของรอยแผลตรงตำแหน่งที่พ่นแต่ที่บริเวณของแผลมักจะมีรอยดำขึ้นทำให้เป็นรอยต่าง ซึ่งสาเหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะว่า ในการพ่นด้วยความเย็นจะทำให้มีการตายของเซลล์ melanocyte ซึ่งอยู่ที่บริเวณรอยต่อระหว่างชั้น epidermis และ dermis เมื่อมีความเย็นเข้ามา melanocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่ถูกทำลายได้ง่ายที่สุดจะตายก่อน แต่ผลข้างเคียงนี้ไม่ได้เกิดถาวรภายหลังการรักษา ประมาณ 2-3 เดือน เซลล์ melanocyte จะเริ่มกลับเข้ามาใหม่ และสีของรอยแผลจะค่อยๆ เข้มขึ้น<sup>57, 58</sup>

สีอีกอย่างที่วัดคือ ความแดง พบว่าในกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวจะแดงน้อยกว่ากลุ่มที่ฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญ แต่ถ้าเทียบจากเมื่อเริ่มต้นไม่พบว่าความแดงลดลงมากนัก สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากในกลุ่มที่ฉีด kenacort มีความแดงเพิ่มขึ้นเนื่องจากมักมีผลข้างเคียง คือ หลอดเลือดฝอยขยายทำให้ค่าที่ได้มาเช่นนี้

ผลข้างเคียงที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ ความเจ็บปวดจากการรักษาเป็นที่ทราบกันดีกว่าการฉีด kenacort ทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวดเป็นอย่างมาก แต่จากการศึกษาของเราซึ่งให้คนไข้ประเมินผลการปวดด้วย visual analog score พบว่า อาการปวดที่เกิดจากการฉีดยา kenacort มีน้อยกว่าการพ่นไนโตรเจนเหลวเล็กน้อยในการรักษาสองครั้งแรก แต่ในการรักษาครั้งที่ 3 พบว่า กลุ่มที่ฉีดยา kenacort มีอาการปวดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อลองเปรียบเทียบอาการปวดในการรักษาตามระยะเวลาในแต่ละกลุ่มพบว่า กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวมีอาการปวดเมื่อรักษาครั้งที่สามมากกว่าครั้งแรกเล็กน้อย ส่วนในกลุ่มฉีดยาอาการปวดจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อฉีดยาครั้งที่ 2 และ 3 เทียบกับครั้งแรก ซึ่งตรงนี้อธิบายได้จากการฉีดยาจะไปลดปริมาณการสร้าง collagen และเพิ่มการทำงานของ collagenase ดังนั้นเมื่อฉีดยารักษาไปแล้ว ความแข็งและความหนาแน่นของ collagen จะลดลงทำให้การฉีดยาครั้งต่อมาตัวยาสสามารถกระจายเข้าไปในเนื้อเยื่อของแผลง่ายขึ้น อาการปวดที่เกิดจากการฉีดยาจึงน้อยลง<sup>16,17</sup> ส่วนการพ่นยานั้นเป็นการทำลายจากด้านนอกดังนั้นอาการปวดจึงไม่ได้ลดลงไปเมื่อรักษาหลายๆ ครั้ง นอกจากนี้จากการที่ได้กำหนดให้มาทำการพ่นทุก 3 สัปดาห์ ในบางครั้งรอยโรคยังคงมีอาการอักเสบจากการรักษาครั้งก่อนอยู่ จึงทำให้มีอาการอักเสบมากขึ้นทำให้ปวดได้มาก ดังนั้นอาการปวดของเราจึงมีอาการมากกว่าที่เคยมีรายงานไว้ของ Zouboulis<sup>23</sup> ที่ว่าอาการปวดไม่มากนัก การแก้ไขคือ คงต้องเพิ่มระยะเวลาห่างของการพ่นในแต่ละครั้งออกไป

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้มาทำการรักษาตามนัด พบว่า ในกลุ่มพ่นไนโตรเจนเหลวมีทั้งสิ้น 4 ราย ซึ่งมีอยู่ 2 ราย ที่พบว่า เกิดจากอาการปวดในการรักษา ทำให้ตัดสินใจไม่รักษาต่อ ดังนั้นเป็นที่น่าสนใจว่าอาการปวดในการรักษามีค่อนข้างมากเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มฉีดยา ซึ่งไม่มีผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาเนื่องจากอาการเจ็บปวดจากการรักษาเลย

ผลข้างเคียงด้านอื่นที่พบคือ กลุ่มที่ฉีด kenacort จะมีหลอดเลือดฝอยขยายมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวจะเกิดตุ่มพองน้ำภายหลังการรักษามากกว่า ซึ่งตรงจุดนี้ก็ตรงกับกรรงานก่อนหน้า<sup>64</sup> ส่วนการยุบตัวของผิวหนังรอบข้างพบว่ากลุ่มฉีดยา kenacort เกิดมากกว่าเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญ สำหรับกลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวเกิดเนื่องจากการพ่นยาบางครั้งจะไปโดนผิวหนังรอบข้างได้ หรือ บางครั้งความเย็นจะกระจายไปผิวหนังรอบๆ ทำให้มีการตายของเซลล์ผิวหนังรอบๆ ไปด้วย

ข้อดีอย่างหนึ่งของการรักษาด้วยไนโตรเจนเหลวคือ มีราคาค่าใช้จ่ายที่ต่ำกว่ามาก พบว่าการฉีด kenacort ในขนาด 40 mg/ml ปริมาตร 1 ml มีราคา 178 บาท ส่วนไนโตรเจนเหลวมีต้นทุนค่าแก๊สอยู่ที่ 1,200 บาท ต่อแก๊ส 25 ลิตร สามารถใช้ในผู้ป่วยประมาณ 100 ครั้ง ตกแล้วต้นทุนจะอยู่ 12 บาท/ครั้ง เมื่อคิดระยะยาวแล้วมีค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่ากันมาก

จากผลที่ได้มาทั้งหมดสรุปได้ว่า การใช้ความเย็นในการรักษารอยแผลเป็นนูนสามารถลดขนาดของรอยแผลเป็น keloid ได้ แต่เมื่อนำมาเทียบกับวิธีการรักษาเกิดคือการฉีดยาแล้วพบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่การใช้ความเย็นมีอาการข้างเคียงจากการรักษามากกว่า เนื่องจากผู้ป่วยชาวไทยส่วนใหญ่จะมีสีผิวคล้ำ เมื่อพ่นไนโตรเจนเหลวจะเกิดรอยต่างขาวที่บริเวณทำการรักษาอย่างเห็นได้ชัด แตกต่างจากในรายงานของต่างประเทศ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสีผิวขาว

ประสิทธิภาพที่ได้พบว่า ได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะในรอยที่รอยแผลมีขนาดเล็กจะมีขนาดลดลงเป็นร้อยละที่มากกว่า เนื่องจากในรอยแผลขนาดใหญ่จะต้องใช้เวลา freeze ที่นานทำให้ผู้ป่วยทนต่ออาการปวดไม่ได้ทำให้รักษาได้ไม่เต็มที่ เมื่อพิจารณาแล้วการใช้ไนโตรเจนเหลวที่มีราคาถูกกว่าการฉีดยา kenacort มาก สามารถเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีผิวไม่คล้ำ และรอยแผลมีขนาดไม่ใหญ่ได้

## บทที่ 7

### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบโดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่มเพื่อดูผลของการใช้ความเย็นในการรักษารอยแผลเป็นบนคิ้วลอยด์ ซึ่งสาเหตุที่เลือกความเย็น (cryosurgery) ในการรักษาเนื่องจากมีรายงานใช้ cryosurgery ในการรักษารอยแผลเป็นบนนออยู่หลายรายงาน โดยอาจใช้รักษาด้วยวิธีเดียว หรืออาจใช้ร่วมกับการตัดรอยแผล และฉีดยาก็ได้ แต่ยังไม่เคยมีรายงานใดที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษากับการฉีดยาเลย

ผลการรักษาที่ได้พบว่า กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ฉีดยา kenacort เลยในด้านอัตราการลดลงของขนาดรอยแผล ไม่ว่าจะจากการวัดปริมาตรโดยตรง หรือจากการดูของแพทย์และผู้ป่วยเอง แต่สิ่งหนึ่งที่แตกต่างกันอย่างมากคือ ผลข้างเคียงโดยพบว่า กลุ่มที่พ่นไนโตรเจนเหลวจะมีอาการเจ็บปวดจากการรักษามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ มีการเกิดตุ่มน้ำมากกว่า และมีการจางลงของรอยแผลอย่างมาก ซึ่งการจางลงนี้ไม่ได้จางลงเท่ากันทั้งรอยแผล แต่จะจางมากเฉพาะบริเวณที่พ่นโดยพ่นตรง ๆ เท่านั้น การยุบตัวของผิวหนังรอบ ๆ ในกลุ่มที่ฉีดยาเป็นมากกว่า แต่กลุ่มพ่นความเย็นเกิดเช่นกันเนื่องจากความเย็นสามารถกระจายไปที่ผิวหนังรอบ ๆ ได้

ผลข้างเคียงที่กล่าวมาทั้งหมดแม้ว่าจะเกิดขึ้นแต่ก็ไม่รุนแรงมากนัก ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถยอมรับได้โดยดูจากอัตราความพอใจในการรักษา ซึ่งส่วนใหญ่จะพอใจในการรักษา ซึ่งพอจะสรุปข้อดีและข้อเสียของการรักษาด้วยความเย็นได้ดังนี้

#### ข้อดี

1. เป็นวิธีที่ง่ายและรวดเร็ว สามารถทำได้ทั้งที่ตึกผู้ป่วยนอก
2. เป็นวิธีการที่ปวดไม่มาก สามารถทำได้โดยไม่ต้องอาศัยยาชา ต่างจากการตัดออกหรือการใช้แสงเลเซอร์
3. ไม่มีการเสียเลือด ไม่ต้องใช้เข็ม เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่กลัวการเสียเลือดหรือกลัวเข็ม
4. การหายของแผลเร็ว และรอยแผลที่เกิดใหม่จะมีขนาดเล็ก นุ่มขึ้น และสีจางลง
5. อาการของรอยแผล เช่น ปวด หรือคัน จะลดลงได้เมื่อรักษาไปแล้วหนึ่งหรือสองครั้ง
6. ราคาถูก

### ข้อเสียที่พบคือ

1. ผลทางด้านความสวยงาม บางครั้งผิวหนังรอบๆ จะโดนความเย็นไปด้วยทำให้มีขุยตัว และมีสีจางลง รวมทั้งที่รอยแผลเองสีจะไม่สม่ำเสมอ
2. อาการปวดจากการรักษาแม้จะไม่มากเท่ากับการตัดรอยแผล แต่ก็มากกว่าการฉีดยาในผู้ป่วยบางราย ทำให้บางครั้งการรักษาไม่สามารถทำได้เต็มที่
3. ความมาตรฐานในการพ่นไนโตรเจนเหลว ซึ่งบางครั้งปริมาณไนโตรเจนเหลวในชุดพ่นมีน้อย หรือระยะห่างจากรอยแผลมากเกินไป จะทำให้ความเย็นที่รอยแผลลดลงไปได้ไม่ถึงระดับที่ทำให้เซลล์เนื้อเยื่อตายทำให้การรักษาไม่ได้ผลเท่าที่ควร การพ่นยาที่ดีจะต้องมีการฝึกทักษะพอสมควร

แต่จากข้อเสียเหล่านี้ซึ่งมีไม่มากนัก คิดว่าการรักษาด้วยความเย็นนี้สามารถที่จะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งซึ่งให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกับการฉีดยาโทรเมซิโนโลน เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่กลัวการใช้เข็มหรือระวังการสัมผัสเลือด เช่น ในผู้ป่วย HIV ซึ่งบางครั้งเกิดแผลเป็นนูนได้จากฝืนผิวหนังตามแขนขา หรือในผู้ป่วยที่การรักษาด้วยการฉีดยาโทรเมซิโนโลนแล้วไม่ได้ผล ซึ่งวิธีการใช้อาจใช้เป็นความเย็นอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับการฉีดยาโทรเมซิโนโลนเพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงของยาโทรเมซิโนโลน และใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยแผลขนาดเล็ก ผิวไม่คล้ำมาก

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สิ้นสุดลงในช่วงระยะเวลาเพียง 10 สัปดาห์เท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังมีรอยแผลขนาดใหญ่อยู่ ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าได้รับการรักษาต่อ รอยแผลจะลดขนาดลงหรือไม่ และควรติดตามผลในระยะยาวเพื่อดูอัตราการเป็นซ้ำของรอยแผลว่าจะมีโอกาสโตขึ้นมาใหม่หรือไม่ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาต่อไป

## รายการอ้างอิง

1. From L, Assaad D. Neoplasms, pseudoneoplasms, and hyperplasias of the dermis. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds, Dermatology in general medicine, 4<sup>th</sup> ed. New York : Mc Graw-Hill 1999; 1161-75.
2. Alhady SMA, Sivanantharajah K. Keloids in various races. Plast Reconstr Surg 1969; 44 : 564-6.
3. James WD, Besanceney CD, Odom RB. The ultrastructure of a keloid. J Am Acad Dermatol 1980;3: 50-7.
4. Milsom IP, Craig RDP. Collagen degradation in cultured keloid and hypertrophic scar tissue. Br J Dermatol 1973 ; 89 : 635-44.
5. Cohen IK, Diegelmann RF, Keiser HR. Alpha globulin collagenase inhibitors in keloid and hypertrophic scar, Surg Forum 1975; 26 : 61-2.
6. Alasih SM, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK. Hyaluronic acid metabolism in keloid fibroblasts. J Ped Surg 1995 ; 30: 949-52.
7. Russell JD, Witt W. Cell size and growth characteristics of cultured fibroblasts isolated from normal and keloid tissue. Plast Reconstr Surg 1976 ; 57 : 207-12.
8. Knapp TR. Pathologic scar formation. Am J Pathol 1977 ; 86 : 47-69.
9. Cohen IK. Histamine and collagen synthesis in keloid and hypertrophic scar. Surg Forum 1972 ; 23 : 509-10.
10. Berman B, Duncan MR. Short term Keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production in vivo. J Am Acad Dermatol 1989 ; 21 : 694-702.
11. Alster TS, William CM. Treatment of keloid sternomy scars with 585 nm Flash lamp-pumped pulsed-dye laser. Lancet 1995; 345: 1198-200.
12. Griffith BH. The treatment of keloids with triamcinolone acetonide. Plast Reconstr Surg 1966; 38 : 202-8.
13. Lynn D. The Treatment of hypertrophic scar, keloid and scar contractive by triamcinolone acetonide. Plast Reconstr Surg 1966 ; 38 : 209-18.
14. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injection or interferon  $\alpha$ -2b injection. J Am Acad Dermatol 1997 ; 35: 755-7.
15. Berman B, Bielely HC. Adjunct therapies to surgical mangement of keloids. Dermatol Surg 1996 ; 22 : 126-130.
16. Cohen IK, Robert FD and Martin LI. Effect of corticosteroids on collagen synthesis. Surgery 1977; 82 : 15-20.
17. Lynn DK, David WR, Frank WM. The degradation of mature collagen. A laboratory study. Plast reconstr surg 1967 ; 40 : 89-91.



18. Griffith BH, Monroe CW, McKinney P. A follow-up study on the treatment of keloids with triamcinolone acetoinde. Plast Reconstr Surg 1970 ; 46 : 145-50.
19. Kiil I. Keloids treated with topical injection of triamcirolone acetonide (Kenalog). Scand J Plast Reconstr Surg 1977; 11: 169-72.
20. Clark RAF. Mechanism of cutaneous wound repair. In : Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF, eds., Dermatology in general medicine, 4<sup>th</sup> ed. New York : Mc Graw - Hill 1999; 326-41.
21. Graham C. Benign neoplasm. In : Rodney D, Graham C, Arthur J ,Cutaneous Cryosurgery Principle and clinical practice, 2<sup>nd</sup> ed. : Martin Dunitz 1997 : 27-36.
22. Shepherd JP, Dawber RPR. The response of keloid scars to cryosurgery. Plas Reconstr Surg 1982 ; 70 (6) : 677-82. ; 37-92.
23. Zouboulis CC, Ulrike B, Petra B. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars. Arch Dermatol 1993 ; 129 : 1146-51.
24. Layton AM, Yip I , Cunliffe WJ. A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids. Br J Dermatol 1994 ; 130 : 498-501.
25. Clark RAF. Cutaneous tissue repair: basic biological considerations. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 701-25.
26. Newman SL. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. J Exp Med 1982;156:430-3.
27. Clark RAF. Role of macrophages in wound healing. Surg Forum 1976; 17: 16.
28. Mansbridge JN, Knapp AM. Changes in keratinocyte maturation during wound healing. J Invest Dermatol 1987; 89: 253.
29. Grzesiak JJ, Pievschbacher MD. Changes in the concentration of extracellular Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> down - regulate E - caldron and up - regulate  $\alpha 2 \beta 1$  integrin function, activating keratinocyte migration on type I collagen. J Invest Dermatol 1995; 104: 768.
30. Werner S, Breeden M, Hubner G, Greenhalge DG. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. J Invest Dermatol 1994; 103: 469.
31. Clark RAF. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. J Invest Dermatol 1982; 70: 264-8.
32. Petresen MJ. Enhanced synthesis of collagenase by human keratinocytes cultured on type I or type IV collage. J Invest Dermatol 1990; 94: 341-5.

33. Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. J Invest Dermatol 1990; 94: 624-9.
34. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. J Exp Med 1972; 135: 719-22.
35. William JS, Henry C. Cutaneous scars : Part I . Int J Dermatol 1994;33(10):681-91.
36. Clark RAF. Fibronectin matrix deposition and Fibronectin receptor expression in healing and normal skin. J Invest Dermatol 1990; 94 (supple 6): 1284-1345.
37. Duncan M, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. J Invest Dermatol 1991; 97: 686-92.
38. Clark RAF. Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. Arch Dermatol 1988; 124 : 201-4.
39. Rockwell WB, Cohen IK, Erlich HP. Keloids and hypertrophic scars. A comprehensive review. Plast Reconst Surg 1989; 84: 827-37.
40. Murray JC, Pollack S, Pinnell SR. Keloids : a review. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 461-5.
41. Remakrishnan KM. Study of 1000 patients with keloids in Southindia. Plast Reconstr Surg 1974; 53: 276-80.
42. Kham S. The pathology of keloid scars. Surgery 1988; 54: 194-6.
43. Lee KS, Song JY, Suh MH. Collagen mRNA expression detected by in situ hybridization in keloid tissue. J Dermatol Sci 1991; 2: 316-23.
44. Thomas DW, Hopkinson I, Harding KG, Shepherd JP. The pathogenesis of hypertrophic / keloid scarring. Int J Oral Maxillofac Surg 1994; 23: 232-6.
45. Rodland KD, Muldoon LL, Magun BE. Cellular mechanisms of TGF- $\beta$  action. J Invest Dermatol 1990; 94: 33-405.
46. Peltonen J, Hsiao LL, Jackola S. Activation of collagen gene expression in keloids : colocalisation of type I and type VI collagen and transforming growth factor  $\beta$  1 mRNA. J Invest Dermatol 1991; 97: 240-8.
47. Shah H, Foreman DM, Ferguson MWJ. Control of scarring in adult wounds by neutralizing antibody to TGF- $\beta$ . Lancet 1992; 339: 213-5.

48. Kischer CW, Shetlar MR, Shetlar CL, Chrapil M. Immunoglobulins in hypertrophic scars and keloids. Plast Reconstr Surg 1983; 71: 821-5.
49. Kischer CW. Alteration of hypertrophic scars induced by mechanical pressure. Arch Dermatol 1975; 111: 60-5.
50. Emanuel GK. CryoSurgery updated. J Am Acad Dermatol 1994; 31 (6): 925-44.
51. Farrant J, Walter CA. The cryobiological basis for cryoSurgery. J Dermatol Surg Oncol 1977; 3: 403-7.
52. Rodney D, Graham C, Arthur J. Historical and scientific basis of cryoSurgery. In Rodney D, Graham C, Arthur J. Cutaneous cryoSurgery, principles and clinical practice, 2<sup>nd</sup> edition. St Louis CV Mosby 1997; 15-26.
53. Tarre D. Alternate cryogens for cryosurgery. J Dermatol Surg Oncol 1975; 1: 56-8.
54. Rodney D, Graham C, Arthur J. Equipment and techniques. In : Rodney D. Cutaneous cryosurgery, principles and clinical practice, 2<sup>nd</sup> edition. St Louis : CV Mosby 1997; : 27-33.
55. Page EH, Shear NH. Temperature – dependent skin disorders. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 1003-19.
56. Stewart RM, Graham GF. A complication of cryosurgery in a patient with cryofibrinogenemia. J Dermatol Surg Oncol 1978; 4: 743-4.
57. Zacarian S. Complication, indications and contraindications in cryosurgery. In: Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders, St Louis : CV Mosby 1985; 283-97.
58. Drake LA. Guidelines of care for cryosurgery. J Am Acad Dermatol 1994; 31 (4): 648-53.
59. Feber WR, Naffs B, Silleris Smith JH. Sensory loss following cryosurgery of skin lesion. Br J Dermatol 1987; 119: 343-7.
60. Sonnex TS, Jones RL, Weddell AG. Long-term effects of cryosurgery on cutaneous sensation. Br Med J 1985; 290: 188-90.
61. Lucio A, Laura F. Practical applications of cutaneous colorimetry. Clin Dermatol 1995; 13: 369-73.
62. Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids : a collective review. Plast Reconstr Surg 1974; 53: 140-54.
63. Cosman B, Crikelair GF, Gaulin JS. The surgical treatment of keloid. Plast Reconstr Surg 1961; 27: 335-58.

64. Griffith BH, Monroe CW, McKinney P. A follow-up study on the treatment of keloids. Plast Reconstr Surg 1974; 1: 179.
65. Tina SA, Tina BW. Treatment of scars : a review. Ann Plast Surg 1997; 39: 418-32.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

ชื่อ				เลขที่	
อายุ	เพศ			อาชีพ	
ที่อยู่					
เบอร์โทรศัพท์					
โรคประจำตัว,ยาที่ใช้ประจำ					
สีผิว (fitzpatrick)					
blood group					
ประวัติการเกิดรอยโรค					
ระยะเวลาการเกิด					
ประวัติครอบครัว					
สาเหตุที่รักษา	1. ปวด	2. คัน	3.รบกวนการทำงาน	4. ความสวยงาม	
อาการปวด	มาก___	ปานกลาง___	น้อย___	ไม่มี___	
อาการคัน	มาก___	ปานกลาง___	น้อย___	ไม่มี___	
รบกวนการทำงาน	มาก___	ปานกลาง___	น้อย___	ไม่มี___	
ลักษณะสี	สีผิว___	สีแดง___	สีแดงดำ___	สีน้ำตาล___	
ตำแหน่งรอยโรค					

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

0 3 6 10

ตรวจร่างกาย วันที่

1. ขนาดรอยโรค(กว้าง*ยาว)				
2. การให้คะแนนของผู้ป่วย (-3 ถึง +3 )				
3. การให้คะแนนของแพทย์ (-3 ถึง +3 )				
4. ภาพถ่าย (-3 ถึง +3 )				
5. Maximeter M E				
5. ปริมาตรรอยโรค				

-3 = แผลงมาก รอยแผลมีขนาดใหญ่ขึ้น

-2 = รอยแผลมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย

-1 = รอยแผลมีขนาดใหญ่ขึ้น

0 = ไม่เปลี่ยน

1 = ดีกว่าเดิม ( $\leq 50\%$ )

2 = ยุบลงมากกว่า 50%

3 = ยุบลงจนราบเท่าผิวหนังรอบๆ

0 3 6 10

อาการก่อนรักษา ปวด (0-9) คัน				
ผลข้างเคียง (0-9) 1. อาการปวด 2. อาการคัน 3. การบวมหรือตุ่มน้ำ 4. สีผิวที่เปลี่ยนแปลง 5. ผิวหนังรอบข้าง				
ความพอใจ (-3ถึง3)				

## ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เรื่องการรักษาโรครอยแผลเป็นนูนด้วยการใช้ความเย็นเทียบกับการฉีดยาไทรแอมซิโนโลน อเซตโตไนด์

### 1. คำชี้แจงการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโรครอยแผลเป็นนูนด้วยการใช้ความเย็นเทียบกับการฉีดยาไทรแอมซิโนโลน อเซตโตไนด์เข้าไปในรอยแผลซึ่งเป็นการรักษาแบบเดิม ซึ่งการวิจัยนี้จะเป็นการศึกษาที่จะนำไปสู่แนวทางใหม่ในการรักษา

### 2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการและผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นจากการวิจัย

แพทย์จะทำการตรวจวัดรอยแผลเป็นโดยจะตรวจขนาด, ปริมาตร, สี จากนั้นจะทำการรักษาโดยจะพ่นไนโตรเจนเหลวหรือฉีดยาไทรแอมซิโนโลนอย่างใดอย่างหนึ่ง หลังจากนั้นจะมีการนัดตรวจร่างกายและทำการรักษาทุก 3 สัปดาห์อีก 2 ครั้งและจะนัดมาตรวจติดตามผลหลังการรักษาครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์

ผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นจากการพ่นไนโตรเจนเหลวคือ ปวด มีตุ่มน้ำ มีรอยขาว ส่วนยาฉีดจะมีอาการปวด บวม และผิวหนังรอบๆยุบตัวลงได้ ผลข้างเคียงเหล่านี้มีโอกาสเกิดขึ้นได้และถ้าหากมีแพทย์จะทำการรักษาจนกระทั่งกลับเป็นปกติ

### 3. ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย

3.1 ต่อตัวผู้รักษา เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยเป็นการรักษาซึ่งมีรายงานว่าได้ผลดีในต่างประเทศและการศึกษานี้ไม่มีการใช้ยาหลอกดังนั้นผู้ที่เข้ารับการศึกษาจึงได้รับการรักษาไปพร้อมกัน

3.2 ต่อสังคม ข้อมูลที่ได้จะมีประโยชน์ต่อการรักษาโรครอยแผลเป็นนูนในอนาคตเนื่องจากการรักษาวิธีใหม่มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า

### 4. คำยินยอมของท่าน

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในใบยินยอมครบถ้วนแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการวิจัยเรื่องการรักษาโรครอยแผลเป็นนูนด้วยการใช้ความเย็นเทียบกับการฉีดยาไทรแอมซิโนโลน อเซตโตไนด์ ด้วยความสมัครใจและไม่มีการบังคับแต่อย่างใด

ชื่อ.....

( )

พยาน.....

( )



## ประวัติผู้เขียน

นายแพทย์ ศิริยศ ก่อเกียรติ เกิดเมื่อวันที่ 16 ธันวาคม พ.ศ. 2514 ที่เขตพญาไท กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เมื่อปี พ.ศ. 2538 และได้เข้ารับราชการในตำแหน่งแพทย์ใช้ทุน สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่โรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชนครไทย จังหวัดพิษณุโลก เป็นเวลาแห่งละ 1 ปี ต่อมาได้เข้ารับการศึกษาระดับปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์ (ตจวิทยา) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน 2540 จนถึงปัจจุบัน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย