

ประสิทธิภาพของยา 15% ซิงค์ออกไซด์ชนิดขี้ผึ้งสำหรับการรักษาหูดบนผิวหนัง, การศึกษาแบบสุ่ม
เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Efficacy of 15% topical zinc oxide ointment for the treatment of common warts, a
randomized placebo-controlled trial



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิผลของยา 15% ซิงค์ออกไซด์ชนิดขี้ผึ้งสำหรับการ
รักษาหูดบนผิวหนัง, การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับ
กลุ่มควบคุม

โดย

นายชาญเกียรติ ส่องสันติภาพ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ประวีตร อัศวานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ประวีตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กมลวรรณ จุติวรกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วรวิพร ดิสงานรัตน์)

ชาญเกียรติ ส่องสันติภาพ : ประสิทธิภาพของยา 15% ซิงค์ออกไซด์ชนิดขี้ผึ้งสำหรับการรักษาหูดบนผิวหนัง, การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Efficacy of 15% topical zinc oxide ointment for the treatment of common warts, a randomized placebo-controlled trial) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. ดร. นพ. ประวิตร อัสวานนท์, หน้า.

ในปัจจุบันมียาทาที่ใช้รักษาโรคหูดไม่มากนักและมีเพียงการศึกษาจำนวนหนึ่งที่ยังบอกถึงประสิทธิผลของยาทาซิงค์-ออกไซด์ที่ใช้ในการรักษาเหล่านั้น

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาทา 15% ซิงค์ออกไซด์ ในแง่ของการลดขนาดของรอยโรคหูดทั่วไป

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 16 รายที่มีหูดชนิดทั่วไปบนฝ่ามือที่สามารถเปรียบเทียบกันได้อย่างน้อย 2 รอยโรคถูกนำมาศึกษาในงานวิจัย หูดทั้ง 2 รอยโรคได้รับการสุ่มเพื่อรับยา 15% ซิงค์ออกไซด์และยาควบคุม ทาอย่างน้อยวันละ 3 ครั้งเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ผลการรักษาประเมินจากความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง ขนาดพื้นที่ผิว ปริมาตรของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไป รวมไปถึงการประเมินผลการรักษาจากผู้ป่วยและแพทย์ผิวหนัง

ผลการศึกษา: ณ สัปดาห์ที่ 4 ซิงค์ออกไซด์สามารถลดค่ามัธยฐานของขนาดพื้นที่ผิวของรอยโรคหูดทั่วไปได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษา ($P < 0.037$) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผล: ซิงค์ออกไซด์สามารถลดขนาดของหูดทั่วไปที่มือได้ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์ จึงเป็นไปได้ว่าซิงค์ออกไซด์สามารถนำมาใช้ร่วมกับการรักษาชนิดอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาหูดให้ดียิ่งขึ้น

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5974056630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ZINC / WARTS / VERRUCA VULGARIS / HUMAN PAPILLOMAVIRUS

CHANKIAT SONGSANTIPHAP: Efficacy of 15% topical zinc oxide ointment for the treatment of common warts, a randomized placebo-controlled trial.

ADVISOR: PROF. PRAVIT ASAWANONDA, M.D., pp.

Background: There are limited number of topical agents for the treatment of common warts. Few reports show efficacy of zinc oxide for such indication.

Objectives: To evaluate the efficacy of topical 15% zinc oxide ointment, especially in terms of reduction in size of common warts

Materials and Methods: Sixteen patients with 2 comparable palmar warts or verruca vulgaris were randomized to receive either 15% zinc oxide ointment or placebo thrice a day for 4 weeks. Diameter, surface area, as well as volume change of warts in both groups were used as objective assessments, while patients' and physicians' assessments were also recorded.

Results: At week 4, zinc oxide significantly reduced the median surface area when compared with baseline ($P < 0.037$). However, when the median percent changes between groups were compared, there were no statistically significant differences.

Conclusion: Zinc oxide can reduce the size of common hand warts after 4 weeks' treatment. We suggest that it can be used as an adjunctive therapy to enhance the efficacy of other treatments.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งศาสตราจารย์ นายแพทย์ประวิตร อิศวานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่คอยให้คำปรึกษาและอบรมสั่งสอนให้ได้เรียนรู้ประสบการณ์ต่างๆ จากการทำงานวิจัย และรวมไปถึงการสนับสนุนงานวิจัยจากทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช สัญญาทุนเลขที่ RA 60/022 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ทำให้สามารถดำเนินการวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี และสุดท้ายขอขอบคุณครอบครัวและเพื่อนที่เป็นกำลังใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	๗
สารบัญแผนภูมิ.....	๘
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ.....	ณ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale).....	1
คำถามของการวิจัย (Research question).....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	2
สมมุติฐาน (Hypothesis).....	2
แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	3
คำสำคัญ (Key words).....	4
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	4
รูปแบบการวิจัย (Research design).....	4
วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Research methodology).....	4
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration).....	6
หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person).....	6

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-Maleficence)	6
หลักความยุติธรรม (Justice).....	7
ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	7
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)	7
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
โรคหูด (Cutaneous warts).....	10
ระบาดวิทยา (Epidemiology).....	10
ช่วงอายุ (Age).....	10
โรคร่วมที่มักพบ (Associated diseases)	10
กลไกการเกิดโรค (Pathophysiology).....	10
การก่อโรคโดยภาพรวม (Disease domain).....	11
ชีววิทยาพื้นฐาน (Basic biology)	11
Subclinical and latent human papillomavirus infection	12
ระบบภูมิคุ้มกันต่อ HPV (Immunity to human papillomavirus).....	12
ปัจจัยกระตุ้นที่ก่อให้เกิดโรค (Predisposing factors)	13
พยาธิวิทยา	14
หูดทั่วไปและหูดที่ฝ่าเท้า (Common and plantar warts).....	14
หูดชนิดแบนราบ (Plane warts).....	14
ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ (Causative organism)	14
ลักษณะทางคลินิก (Clinical features).....	15
การแสดงออกทางคลินิก.....	15

หูดทั่วไป (Common warts).....	15
การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค	16
การตรวจทางห้องปฏิบัติ	17
แนวทางการดูแลรักษา (Management)	17
แนวทางการรักษาแรก (First line).....	18
แนวทางการรักษาอันดับสอง (Second line).....	19
แนวทางการรักษาอันดับสาม (Third line).....	20
บทบาทของสังกะสีต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย	25
สังกะสีและระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (Zinc and the innate immune system).....	25
สังกะสีและระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Zinc and adaptive immune response).....	26
สังกะสีและกระบวนการอักเสบ (Zinc and inflammation)	27
บทที่ 3	29
วิธีดำเนินการวิจัย	29
ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	29
<u>ประชากรและเทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง</u> (Population and sample techniques)	29
<u>กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา</u> (Inclusion criteria)	29
<u>กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา</u> (Exclusion criteria)	29
<u>กฎเกณฑ์การถอนตัวระหว่างการศึกษา</u> (Drop out criteria).....	30
<u>กระบวนการขอความยินยอม</u> (Informed consent process)	30
<u>ขนาดตัวอย่าง</u> (Sample size determination).....	30
การสังเกตและการวัด (Observation and measurement).....	31
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	31
การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	34

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	34
บทที่ 4	35
ผลการวิจัย	35
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา	35
ผลของค่าการวัดแบบสองมิติ (2D).....	37
ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (Diameter) และพื้นที่ผิว (Surface area)	37
ผลของค่าการวัดแบบสามมิติ (3D).....	42
ปริมาตร (Volume).....	42
การปฏิบัติตามข้อระเบียบวิจัย (Compliance).....	56
ผลข้างเคียงจากการใช้ยา (Adverse events)	56
บทที่ 5	57
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	57
อภิปรายผล.....	57
ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา	60
จุดแข็งของงานวิจัย.....	62
ข้อจำกัดในงานวิจัย.....	63
สรุปผล	63
ข้อเสนอแนะ	64
.....	65
รายการอ้างอิง	65
ภาคผนวก.....	72
ภาคผนวก ก	73
ภาคผนวก ข	75

ภาคผนวก ค	76
ภาคผนวก ง.....	77
ภาคผนวก จ	78
ภาคผนวก ฉ	79
ภาคผนวก ช	80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	81



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	36
ตารางที่ 2	เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม ณ สัปดาห์ต่างๆ	37
ตารางที่ 3	เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน.....	38
ตารางที่ 4	เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median change \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิว ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	39
ตารางที่ 5	เปรียบเทียบค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median percent change \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม	40
ตารางที่ 6	เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของปริมาตร ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม ณ สัปดาห์ต่างๆ.....	42
ตารางที่ 7	เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของปริมาตร ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน	42
ตารางที่ 8	เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median change \pm IQR) ของปริมาตรที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	43
ตารางที่ 9	เปรียบเทียบค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median percent change \pm IQR) ของปริมาตรที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	44
ตารางที่ 10	เปรียบเทียบสัดส่วนของค่าการวัดต่างๆที่มีการลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ที่สัปดาห์ที่ 4 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	48
ตารางที่ 11	แสดงหมายเลขอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการวัดในรูปแบบที่แตกต่างกัน.....	52

ตารางที่ 12 แสดงการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังในแง่ของการตอบสนองต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม	53
ตารางที่ 13 แสดงการประเมินจากอาสาสมัครในแง่ความสะดวกในการบริหารยาและการตอบสนองต่อการรักษา เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	55
ตารางที่ 14 แสดงผลการประเมินการยอมรับการรักษาของยา	56
ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลความแตกต่างเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาก่อนหน้า.....	58



สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงรูปของหูดทั่วไปบนมือของผู้ป่วย	15
รูปภาพที่ 2 แสดงถึงกระบวนการการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในร่างกายแบบฉับพลันในภาวะปกติเปรียบเทียบกับภาวะที่ขาดสังกะสี ในกรณีระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด	28
รูปภาพที่ 3 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide ของอาสาสมัครคนที่ 4 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b).....	45
รูปภาพที่ 4 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา hydrophilic (กลุ่มควบคุม).....	45
รูปภาพที่ 5 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide ของอาสาสมัครคนที่ 13 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b)	46
รูปภาพที่ 6 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา hydrophilic cream ของอาสาสมัครคนที่ 13 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b).....	46
รูปภาพที่ 7 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide ของอาสาสมัครคนที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b).....	47
รูปภาพที่ 8 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา hydrophilic cream ของอาสาสมัครคนที่ 5 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b).....	47

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1	กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	3
แผนภูมิที่ 2	แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (diameter) ระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม	41
แผนภูมิที่ 3	แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิว (surface area).....	41
แผนภูมิที่ 4	แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานของปริมาตร (volume).....	44
แผนภูมิที่ 5	แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางในอาสาสมัครแต่ละรายจากสัปดาห์ที่ 0 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม	49
แผนภูมิที่ 6	แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่ผิวในอาสาสมัครแต่ละรายจากสัปดาห์ที่ 0 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	50
แผนภูมิที่ 7	แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรในอาสาสมัครแต่ละรายจากสัปดาห์ที่ 0 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	51
แผนภูมิที่ 9	กราฟแท่งแสดงผลการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านผิวหนังเปรียบเทียบระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม.....	54

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

HPV	Human Papillomavirus
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCT	Randomized Controlled Trial
MHC	Major Histocompatibility Complex
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
TCR	T cell receptor
IFN- γ	Interferon Gamma
IL	Interleukin
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
RA	Rheumatoid Arthritis
pRB protein	Retinoblastoma protein
LPS	Lipopolysaccharide
ZIP	Zrt-, Irt-like protein
ZnT	Zinc transporter protein
DC	Dendritic cell
Lck	Tyrosine-protein kinase Lck
FoxP3	Forkhead box P3
Treg	Regulatory T cell
มม. ²	ตารางมิลลิเมตร
มม. ³	ลูกบาศก์มิลลิเมตร

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

หูด (wart) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสชนิด human papillomavirus (HPV) ในเซลล์ keratinocyte ซึ่งเป็นเซลล์หลักของผิวหนัง เมื่อเกิดการติดเชื้อไวรัสที่ผิวหนัง ผิวหนังจะหนาขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของเชื้อไวรัสในเซลล์ keratinocyte จึงทำให้เห็นลักษณะภายนอกเป็นตุ่มหรือผิวหนังที่แข็งและหนาตามตำแหน่งต่าง ๆ บนร่างกาย ซึ่งเชื้อไวรัส HPV ในปัจจุบันนั้นมีมากกว่า 150 สายพันธุ์ที่แตกต่างกัน แยกกันโดย DNA ของไวรัส ซึ่งชนิดที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุหลักของการเกิดหูดทั่วไป (common wart) ได้แก่ชนิดที่ 1, 2, 4, 27 และ 57¹

สำหรับการรักษาหูดนั้นมีหลายวิธี ตั้งแต่วิธีทางกายภาพ เช่น การใช้ความเย็นหรือไฟฟ้าจี้ เลเซอร์ การฉีดยาหรือสารบางอย่างเข้าไปที่ตำแหน่งของรอยโรค ไปจนถึงวิธีที่ง่ายและไม่เจ็บ เช่น การทายา ซึ่งทำให้ผู้ป่วยปฏิบัติและดูแลตัวเองได้ง่ายยิ่งขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กและในกรณีที่มีหลายรอยโรค แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หูดที่เกิดขึ้นมักไม่มีอันตรายและสามารถหายได้เอง ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น จำนวนและตำแหน่งของหูด หรือชนิดของเชื้อไวรัส เป็นต้น โดยจากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า 2 ใน 3 ของประชากรทั่วไป หูดสามารถหายได้เองภายในระยะเวลา 2 ปี^{1, 2}

สังกะสี (Zinc) มีบทบาทในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันบางอย่างในร่างกาย ไม่ว่าจะใช้เป็นการรักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่นๆ โดยสังกะสีสามารถควบคุมการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด macrophage, neutrophil และ natural killer cell ให้เพิ่มขึ้นได้ และยังกระตุ้นการทำงานของ cytokine ต่างๆ อีกหลายชนิด³ และยังเชื่อว่าจะสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาการทำลายเชื้อไวรัส ระหว่าง host และตัวเชื้อในเซลล์ได้โดยตรงอีกด้วย⁴ ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นกลไกที่สำคัญในการกำจัดเชื้อไวรัสอย่างมีประสิทธิภาพ

จากการศึกษาบทความของ British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014 พบว่า Zinc จัดเป็นการรักษาด้วยวิธี immunomodulatory ชนิดหนึ่งในการทำลายเชื้อไวรัส HPV ที่ผิวหนัง ร่วมกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Joe A. Khattar และคณะพบว่าการรักษาหูดด้วย 20% zinc oxide รูปแบบทาสามารถทำให้หูดหาย (complete response) ได้ถึง 50% เมื่อเทียบกับ 15% salicylic acid/ 15% lactic acid รูปแบบทาที่ทำให้หูดหายได้ถึง 42%⁵ หรือการศึกษาของ Khalifa E. Sharquie และคณะ ซึ่งศึกษาเทียบ 10% zinc sulfate และ 5% zinc sulfate รูปแบบทา (aqueous solution) กับ placebo

พบว่า 10% zinc sulfate ให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า 5% zinc sulfate และ placebo ตามลำดับ ($p < 0.008$)⁶ ซึ่งถือว่าการรักษาที่ไม่ซับซ้อน มีความปลอดภัย และได้ผลดี

จะเห็นได้จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น zinc รูปแบบทาในความเข้มข้นและสูตรที่แตกต่างกัน สามารถนำมาใช้ในการรักษาหูดได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงเป็นที่น่าสนใจว่าหากใช้ zinc รูปแบบทาในความเข้มข้นที่แตกต่างออกไป เช่น 15% zinc oxide ที่สามารถใช้ได้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ผลการศึกษาที่ได้จะมีประโยชน์ต่อไปอย่างไรในการประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยในอนาคต

คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การทายา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งสามารถลดขนาดของหูดที่มีมือลงอย่างน้อย 25% ได้หรือไม่ เมื่อทาวันละ 3 ครั้งเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

คำถามรอง (Secondary research question)

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งในการรักษาหูดมีอะไรบ้าง

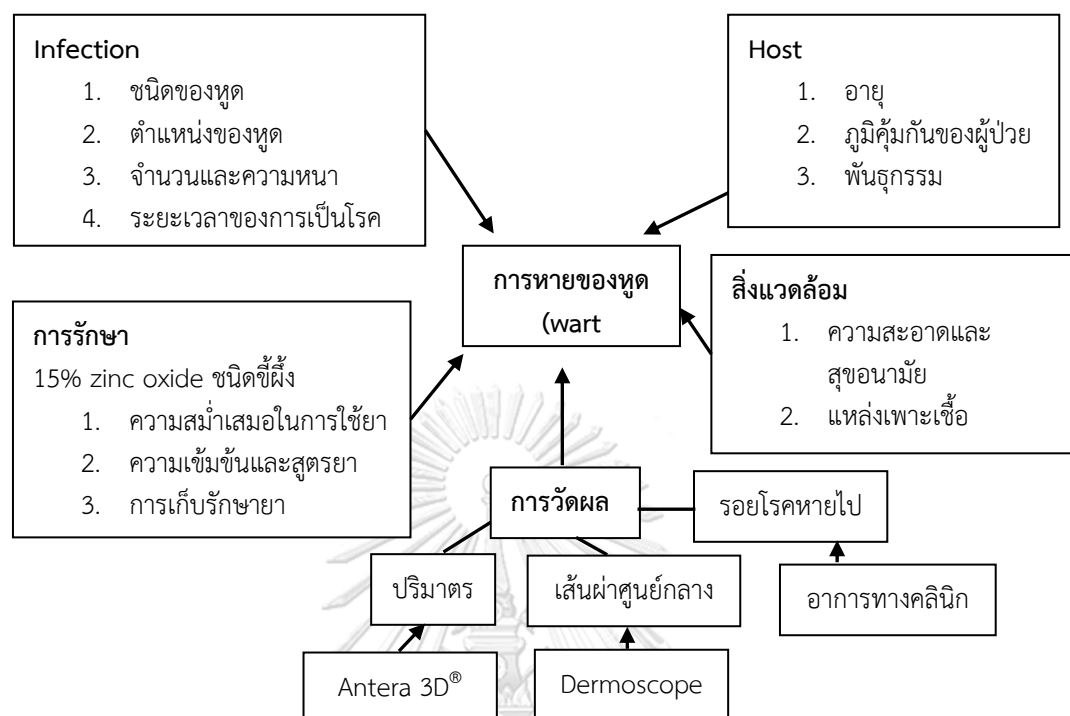
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

- เพื่อประเมินประสิทธิผลการรักษาในช่วงต้นของยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้ง สำหรับการรักษาหูดชนิดทั่วไป
- เพื่อประเมินผลการรักษาของการใช้ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งในการรักษาหูดทั่วไปในมุมมองของผู้ป่วยและแพทย์
- เพื่อทราบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งในการรักษาหูดทั่วไป

สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งสามารถลดขนาดของหูดที่มีมือลงได้อย่างน้อย 25% ในระยะเวลา 4 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอก

แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- ผู้ป่วยที่เลือกเข้าวิจัย ถือว่ามีภูมิคุ้มกันที่ปกติ
- หูดที่เกิดในคนเดียวกัน ณ ตำแหน่งเดียวกัน อนุมานว่าเกิดจากเชื้อไวรัสชนิด (serotype) เดียวกัน จะมีลักษณะการดำเนินโรคที่ไม่แตกต่างกัน
- เนื่องจากหายาในปริมาณน้อย ดังนั้นถือว่ายาทั้งสองชนิดไม่สามารถเกิดผลการรักษากับรอยโรคของหูดอื่นๆที่อยู่ข้างเคียงได้
- หูดที่นำมาศึกษาถือว่าเป็นหูดที่ไม่มีแนวโน้มที่จะหายได้เองนอกจากต้องได้รับการรักษาเท่านั้น (stable wart)
- หูดที่นำมาศึกษามีรูปร่างกลม
- การฝาน (paring) ในงานวิจัยนี้ไม่จัดเป็นการรักษา เนื่องจากเป็นการฝานเพื่อให้รอยโรคบางลงและเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมของยาให้ดียิ่งขึ้นเท่านั้น โดยฝานบางๆ เต็มพื้นที่บนรอยโรค 3 รอบ และไม่บางจนเกิดเลือดออก
- Hydrophilic cream ไม่มีผลต่อการหายของรอยโรคหูด

คำสำคัญ (Key words)

Zinc

warts

verruca vulgaris

human papillomavirus

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. หูดที่ดื้อต่อการรักษา (recalcitrant wart) คือหูดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจากรักษาด้วยวิธีต่างๆ อย่างน้อย 5 ครั้งในระยะเวลา 6 เดือน⁷
2. Stable wart คือหูดที่เป็นมานานอย่างน้อย 6 เดือน และไม่สามารถหายได้เองหากไม่ได้รับการรักษา²
3. หูดที่จัดว่าเป็นหูดที่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ (comparable warts) คือหูดที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางแตกต่างกันไม่เกิน 2 มม.

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น randomized placebo-controlled trial

วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Research methodology)

1. แพทย์ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น พร้อมทั้งตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ หลังจากนั้นแพทย์ผู้ทำการวิจัยขอความยินยอมจากผู้ป่วย และให้ลงชื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัยในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัยที่แผนกผู้ป่วยนอก หน่วยตจวิทยา อาคาร ภปร ชั้น.2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. แพทย์ผู้วิจัยซักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล เพื่อคัดผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษา
3. ผู้ทำการวิจัยเลือกรอยโรคของหูด 2 รอยโรคในผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งเป็นหูดที่ comparable ต่อกัน และมีระยะห่างจากกันอย่างน้อย 1 ซม.ขึ้นไป โดยให้รอยโรคที่ถูกเลือกรอยโรคแรกและรอยโรคที่สอง เรียกรอยโรคที่ 1 และ 2 ตามลำดับ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการมอบหมายยาที่ใช้ทาบนรอยโรคที่ 1 และ 2 คือยา 1 และยา 2 ตามลำดับ และผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้จัดยา 15% zinc oxide และยาหลอด hydrophilic cream ด้วยวิธี random block allocation โดย block = 2 ให้เป็นยา 1 และ 2 ในผู้ป่วยแต่ละคน

- a. ยาทั้งสองชนิดจะปิดฉลาก 1 และ 2 พร้อมระบุตำแหน่งที่จะทาบนฉลากอย่างชัดเจน โดยยาทั้งสองชนิดผลิตจากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยทายาที่รอยโรคทุกวันโดยใช้ไม้พินสำลีป้ายประมาณ 0.1 g วันละ 3 เวลา เช้า กลางวัน เย็น (ยาแต่ละชนิดให้ใช้ไม้พินสำลีไม้ละอันและห้ามใช้ซ้ำ) โดยห้ามทายา สลับกันและห้ามให้ยาที่ทาผสมกัน และหลังจากทายาให้ใช้พลาสติกแร่งบรอยโรคที่ ทายาแต่ละรอยโรคอย่างน้อย 1 ชั่วโมง
5. หูดที่ได้รับการเลือกทั้ง 2 รอยโรค จะผ่านการผ่าน (paring) ให้บางลง 1 ครั้ง ก่อนเริ่ม การทดลอง และบันทึกข้อมูล โดยผู้ผ่านจะเป็นคนเดียวกันทุกราย และเป็นคนเดียวกับผู้ บันทึกข้อมูลและเลือกรอยโรค
6. บันทึกข้อมูลโดยถ่ายรูปรอยโรคหลังการผ่านด้วย iphone® 6 (Apple, Inc. Cupertino, CA) ต่อกับเครื่อง dermoscope (DermLite DL4, 3Gen Inc., CA)
7. วิธีการวัดค่าการวัดต่างๆ
 - a. ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิว
 - i. วัดความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรคที่เลือกโดยการถ่ายภาพด้วย dermoscope ครั้งแรกก่อนทายา หลังจากนั้นนำมาวิเคราะห์ผ่านทาง โปรแกรม Adobe illustrator CS6® ทั้งหมด 3 รูปเพื่อนำมาหา ค่าเฉลี่ยของเส้นผ่าศูนย์กลาง
 - ii. พื้นที่ผิวคำนวณจากสูตรพื้นที่ผิววงกลม πr^2 โดย r หมายถึงรัศมีเฉลี่ย จากรัศมีสองฝั่งที่ตั้งฉากกันที่ยาวที่สุดของรอยโรคแต่ละรอยโรค
 - b. ปริมาตร
 - i. วัดปริมาตรโดยใช้กล้อง Antera 3D® และนำรูปภาพที่ได้มาวิเคราะห์ ผ่านโปรแกรม Antera Pro® ซึ่งสามารถระบุปริมาตรของรอยโรคอย่าง อัตโนมัติ โดยวันทั้งหมด 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยเช่นเดียวกัน

ข้อมูลการวัดในแต่ละครั้งจะถูกบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล ทั้งตำแหน่ง และทิศทางใน การวัดเพื่อความเที่ยงตรงในการวัดครั้งถัดไป โดยทำการวัดติดตามทุก 2 สัปดาห์หลังเริ่มทา ยาจนครบ 4 สัปดาห์
8. ประเมินผลการรักษาของยาทั้ง 2 ชนิดจากแพทย์และผู้ป่วยจากรอยโรคทั้งหมดที่ 4 สัปดาห์
 - a. สำหรับอาสาสมัครให้ประเมินเป็นคะแนนความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสอง ชนิดแยกกัน

- b. สำหรับแพทย์ให้ประเมินเป็นคะแนนของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเทียบกับภาพถ่ายจาก dermoscope ก่อนและหลังการรักษา จาก 2 ตำแหน่งแยกกัน โดยประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 3 ท่าน (blinded dermatologist) ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้มาก่อน โดยจะอธิบายวิธีการให้คะแนนแก่แพทย์ทั้ง 3 คนก่อนการประเมินจริง และจะใช้วิธีการลงมติ (consensus) ในการให้คะแนนของยาแต่ละชนิด
9. หลังประเมินทุกอย่างเสร็จสิ้น เปิดฉลากยาให้ผู้ดำเนินการวิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยทราบว่า ยา 1 และ 2 คือยาอะไรในสัปดาห์ที่ 4
10. สอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยาทุกครั้งที่ทำการศึกษาติดตาม และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล หากมีผื่นแพ้สัมผัส หรืออาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นให้พิจารณาปรับการใช้ยาให้เหมาะสม
11. สำหรับรอยโรคชนิดอื่นๆ ที่นอกเหนือจากที่ใช้ในกระบวนการวิจัยสองรอยโรคนั้น แพทย์ผู้วิจัยจะยังไม่ทำการรักษาใดๆ แก่รอยโรคเหล่านั้นในระหว่างการวิจัย เนื่องจากการรักษาอาจส่งผลกระทบต่อผลการแปลผลรอยโรคที่ใช้ในกระบวนการวิจัย แต่จะทำการเก็บบันทึกข้อมูลของรอยโรคเหล่านั้น ลงในแบบบันทึกข้อมูลด้วยวิธีเดียวกันกับรอยโรคที่ใช้ในกระบวนการวิจัย แต่อย่างไรก็ตามหลังเสร็จสิ้นงานวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบดูแลรักษาหูดที่เหลือตามมาตรฐาน

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วน และมีอิสระในการตัดสินใจในการยินยอมเข้าร่วมวิจัย

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-Maleficence)

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุนคาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามจากการที่เข้าร่วมวิจัย อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเสียโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน และยืดระยะเวลาในการรักษาที่เหมาะสมออกไป แต่ผู้ดำเนินการวิจัยเชื่อว่าการศึกษาในระยะเวลา 4 สัปดาห์นั้นไม่ได้ส่งผลต่อการดำเนินโรคของหูดอย่างมีนัยสำคัญ และไม่ก่อให้เกิดอันตราย ส่วนประโยชน์ที่ได้รับคือการได้รับวิธีการรักษาแบบใหม่ที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคหูดทั่วไปได้

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการปกปิดข้อมูลเกี่ยวกับตนเอง โดยไม่ระบุชื่ออาสาสมัคร (identification) ในทุกขั้นตอนของการวิจัย และการเปิดเผยกับผู้ที่ต้องการข้อมูล เช่น แพทย์

พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์อื่นๆ ผู้มีอำนาจตามกฎหมาย หรือนักวิจัยอื่น จะทำได้ต่อเมื่อได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายก่อน

หลักความยุติธรรม (Justice)

การวิจัยนี้รวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคหูดทั่วไปที่มีทั้งหมด โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกชัดเจน โดยเกณฑ์การคัดออกหลักเป็นไปตามหลักความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย โดยไม่ได้คำนึงถึงเพศ เชื้อชาติ ศาสนา หรือ เศรษฐฐานะ

ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

1. เนื่องจากข้อจำกัดในระยะเวลาของงานวิจัย จึงทำให้ระยะเวลาในการติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคอาจยังสั้นอยู่บ้าง หากมีการทำวิจัยเพิ่มเติมอาจเพิ่มระยะเวลาในการติดตามให้มากขึ้น
2. ขนาดประชากรและจำนวนหูดที่นำมาศึกษายังมีน้อย
3. ยา 15% zinc oxide ที่ใช้และยาหลอกให้ความชุ่มชื้นนั้น อาจทำให้เกิดข้อจำกัดในการ blind เนื่องจากผู้ป่วยและผู้ดำเนินการวิจัยอาจทราบได้จากปฏิกิริยาของยาและผื่น เช่น ความแดงของผื่น หรือ อาการคันหลังจากใช้ zinc oxide ซึ่งอาจทำให้การ blind ไม่มีประสิทธิภาพมากเท่าที่ควร
4. Zinc ในสูตรเคมีอื่นๆ (formulation) รูปแบบอื่นๆ (form) หรือความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ส่งผลต่อการแทรกซึมของ zinc ที่ไม่เท่ากัน
5. ชนิดของหูดที่นำมาใช้ในการศึกษาเป็นหูดชนิดทั่วไป (common wart) ที่อยู่บนฝ่ามือ ซึ่งอาจไม่สามารถสรุปผลการศึกษาที่ได้ในหูดชนิดอื่นๆ และที่บริเวณอื่นได้
6. การศึกษาทดลองในประชากรชาวไทย ทำให้ไม่สามารถสรุปผลในลักษณะเดียวกันในประชากรเชื้อชาติอื่นได้

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบประสิทธิผลของยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งว่าใช้ในการรักษาหูดทั่วไปได้หรือไม่ หรืออาจใช้เป็นยาเสริมกับการรักษาวิธีอื่นๆ เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาหูดซึ่งหาใช้ได้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย และเป็นวิธีที่ง่ายและไม่เจ็บ ผลข้างเคียงน้อย เมื่อเทียบกับการรักษาชนิดอื่นๆ เช่น การใช้ไฟฟ้า หรือการใช้ความเย็นจี้

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. เนื่องจากหูดเป็นโรคที่อาจใช้ระยะเวลารักษานาน และเห็นผลช้า การทดลองนี้วัดผลการศึกษาหลัก จากความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไป และนำค่ามาวิเคราะห์ทางสถิติ ซึ่งบางครั้งไม่ได้แปลว่ารอยโรคจะหายไปอย่างถาวรที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ ดังนั้นหากผู้ป่วยเห็นว่ารอยโรคไม่ได้หายไปอย่างชัดเจน อาจมีผู้ป่วยสูญเสียความหวังในการทำวิจัย
2. การวิจัยนี้ต้องให้ยาผู้ป่วยกลับไปหาเองที่บ้าน จึงไม่สามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยจะทายาแต่ละชนิดตรงกับรอยโรคที่เลือกและทายา 3 เวลาสม่ำเสมอหรือไม่ แต่การแนะนำ พูดคุย ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด รวมไปถึงการติดตามผลเป็นระยะและการตรวจสอบปริมาณยาที่เหลือและวิธีใช้ตามขั้นตอนการวิจัยว่าใช้ในปริมาณตามที่กำหนดหรือไม่ อาจแก้ปัญหาตรงจุดนี้ได้บ้าง
3. ในการวัดเก็บข้อมูลแต่ละครั้ง อาจเกิดปัญหาความไม่เที่ยงตรงในการใช้เครื่องมือวัด ซึ่งสามารถแก้ปัญหาได้โดยการระบุตำแหน่ง ระยะ ทิศทาง และนำรูปถ่ายของเดิมมาเปรียบเทียบทุกครั้งก่อนทำการวัดเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เที่ยงตรงที่สุด
4. เนื่องจากเกณฑ์การคัดเลือก เฉพาะอาสาสมัครที่มีหูดที่มีมือที่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้อย่างน้อย 2 รอยโรค จึงทำให้เป็นอุปสรรคในการหาจำนวนอาสาสมัครให้ครบตามจำนวนที่คำนวณไว้ ณ ที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก ทางผู้วิจัยจึงแก้ไขโดยการประชาสัมพันธ์ผ่านทางสื่อออนไลน์ต่างๆ อาทิเช่น Facebook, Twitter และโปสเตอร์ประชาสัมพันธ์ เพื่อเพิ่มช่องทางในการหาอาสาสมัครให้เพิ่มมากขึ้น
5. ในการประเมินผลการรักษาโดยแพทย์ที่สัปดาห์ที่ 4 เนื่องจากเป็นการประเมินโดยการใช้สายตา หากใช้แพทย์เพียง 1 ท่านทำการประเมิน อาจเกิดอคติจากการประเมินได้ ทางผู้วิจัยจึงใช้การลงความเห็นร่วมกันของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังทั้งหมด 3 ท่านเพื่อให้การประเมินมีความน่าเชื่อถือมากที่สุด
6. เนื่องจากในการทายาแต่ละครั้งบนรอยโรคหูดนั้น ใช้ยาปริมาณเพียงเล็กน้อย จึงเป็นการยากที่จะประเมินความสม่ำเสมอในการใช้ยาจากการวัดปริมาตรยาที่เหลืออยู่ในหลอดทั้งสองชนิด ทางผู้วิจัยจึงเลือกวิธีการทายาโดยใช้ cotton-tip applicators แทนการใช้นิ้วมือป้ายยา ด้วยวิธีนี้จึงใช้ cotton bud ที่เหลืออยู่เป็นตัวแทนการประเมินความความถูกต้องในการใช้ยาของอาสาสมัครแต่ละราย

7. ในการประเมินความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิว หากใช้ scale จากกล้อง dermoscope อาจได้ค่าที่ไม่ละเอียดพอ ดังนั้นผู้วิจัยจึงแก้ไขโดยการนำรูปภาพของรอยโรคไปวิเคราะห์ผ่านทางโปรแกรม Adobe illustrator CS6® ส่งผลให้ค่าที่ได้มีความแม่นยำและละเอียดกว่าการประเมินจาก scale ผ่านทางสายตา



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหูด (Cutaneous warts)

คำนิยามและการเรียกชื่อ (Definition and nomenclature)

หูดบนผิวหนังเป็นเนื้องอกชนิดไม่รุนแรง (benign) ชนิดหนึ่งที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส human papillomavirus (HPV) ในเซลล์ keratinocyte ทำให้เห็นลักษณะเป็นตุ่มแข็งนูนบนผิวหนัง ระบาดวิทยา (Epidemiology)

อุบัติการณ์ และความชุกของโรค (Incidence and prevalence)

หูดเป็นโรคที่สามารถพบได้ทั่วโลก หูดบนผิวหนังนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ในทุกช่วงอายุ แต่มักจะไม่ค่อยพบในเด็กวัยแรกเกิด (infancy) และเด็กวัยก่อนเข้าเรียน (early childhood) ในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีประมาณ 2-30% ในเด็กวัยเรียนและวัยรุ่นตอนต้นมักตรวจพบโรคหูดได้อยู่เสมอ^{8,9}

ช่วงอายุ (Age)

อุบัติการณ์การเกิดโรคมักจะเริ่มมากขึ้นเรื่อยๆตั้งแต่ในเด็กช่วงวัยเรียนไปจนถึงเริ่มพบมากสุดในช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ตอนต้นและจะเริ่มลดลงและพบน้อยลงเมื่อเลยช่วงวัยอายุประมาณ 20-30 ปีเป็นต้นไป

โรคร่วมที่มักพบ (Associated diseases)

หูดเป็นโรคที่สามารถพบร่วมได้บ่อยและมักพบเป็นประจำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunocompromised) เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง, หรือผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยากดภูมิเช่น สเตียรอยด์ เป็นระยะเวลานาน, ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส HIV และมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น

กลไกการเกิดโรค (Pathophysiology)

ไวรัส human papillomavirus (HPV)

คำนิยาม

Human papillomavirus (HPVs) เป็น DNA virus ที่มีขนาดเล็ก ประมาณ 50-55 nm ที่จะเข้าไปอาศัยอยู่ใน squamous epithelia และก่อให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เหล่านี้ตามมา ซึ่งผลกระทบที่พบได้บ่อยมากที่สุดจากการติดเชื้อของเชื้อไวรัสนี้คือการก่อให้เกิดหูด (verrucae) ซึ่งเป็นเนื้องอกบนผิวหนังรูปแบบหนึ่ง และสามารถพบได้หลายตำแหน่งในร่างกายของเรา โดยตำแหน่งที่พบได้เป็นหลักคือบนผิวหนังของแขนขา รอบอวัยวะเพศ เยื่อบุผิวต่างๆ คอหอย หรือในช่องปาก เป็นต้น

HPV จัดเป็นไวรัสกลุ่มใหญ่ที่มีมากมายหลายชนิด (types) โดยแบ่งแยกความแตกต่างของไวรัสแต่ละชนิดได้จาก DNA ของมัน โดยปัจจุบันจากเทคโนโลยีที่ก้าวหน้ามากยิ่งขึ้น จากการทำ PCR และกระบวนการ DNA sequencing ทำให้สามารถแยกชนิดของ HPV ได้มากกว่า 150 ชนิด (genotype ที่แตกต่างกันนั้นดูจากความเหมือนและต่างกันของ *L1 gene*¹⁰) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันก็ยังมีการวิจัยค้นพบชนิดของไวรัส HPV เพิ่มขึ้นใหม่เรื่อยๆ จึงได้มีการสรุปจัดชนิดของไวรัสแต่ละชนิดออกเป็น 5 วงศ์ (genera) ด้วยกันเพื่อง่ายต่อการศึกษา

โดยไวรัส papilloma ทุกชนิดนั้นจะมีความชอบและอาศัยใน stratified squamous epithelial cells แต่จะมีความแตกต่างกันของตำแหน่งต่างๆบนร่างกายขึ้นอยู่กับชนิดของไวรัสต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น HPV-1 จะแบ่งตัวได้ดีในบริเวณผิวหนังที่มีเคราตินมากๆ เช่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า ในขณะที่ HPV-16 มักจะชอบตำแหน่งเบื่อบุผิว และ HPV-11 แบ่งตัวได้ดีบริเวณเยื่อบุอวัยวะเพศและหลอดลม เป็นต้น

การก่อโรคโดยภาพรวม (Disease domain)

HPV สามารถเจริญเติบโตและก่อให้เกิดโรคได้ในทุกๆที่บนร่างกายที่เป็น stratified squamous epithelium ไม่ว่าจะเป็นตำแหน่งที่มีเคราติน (keratinizing) เช่นผิวหนัง หรือไม่มีเคราติน (non-keratinizing) เช่นเยื่อบุผิว และเชื้อไวรัสยังสามารถพบได้บนผิวหนังและรูขุมขนได้บนผิวหนังที่ไม่มีรอยโรค แต่ปัญหาสำคัญของการติดเชื้อเหล่านี้คือการที่เชื้อสามารถก่อให้เกิดโรคในสองลักษณะ คือรอยโรคธรรมดาทั่วไปที่ไม่มีอันตราย เช่นหูดที่ผิวหนัง รอบอวัยวะเพศ ในปาก หรือหลอดอาหาร และรอยโรคที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนัง หรือมะเร็งผิวหนังเอง เช่น intraepithelial neoplasia และมะเร็งชนิด squamous cell บริเวณเยื่อบุรอบอวัยวะเพศและทวารหนัก (ano-genital area) และทางเดินหายใจส่วนต้น

ชีววิทยาพื้นฐาน (Basic biology)

เชื้อไวรัสจะเข้าไปอาศัยอยู่ใน basal layer ของ epithelium และบางครั้งใน stem cells ของผิวหนัง แต่การแบ่งตัวของไวรัสจะเกิดขึ้นเฉพาะใน differentiated keratinocyte เท่านั้น ซึ่งคือเซลล์ในชั้น upper stratum spinosum และ stratum granulosum นอกจากนี้ DNA ของไวรัส นั้นสามารถแบ่งออกเป็น 2 ตำแหน่งซึ่งขึ้นอยู่กับช่วงการทำงานของมันได้แก่ early (E) และ late (L) region โดยตำแหน่ง early genes นั้นจะรับผิดชอบในส่วนของ DNA replication, transcriptional regulation และ transformation ในขณะที่ late genes ทำหน้าที่สร้างโครงสร้างโปรตีนสำหรับสร้าง viral capsid โดยการแสดงออกของ late gene ของไวรัสขึ้นอยู่กับการแบ่งตัว (differentiation) ของเซลล์ผิวหนังที่มันอาศัยอยู่ และด้วยเหตุผลนี้การเพาะเชื้อไวรัสในห้องทดลอง จึงทำได้ยาก เนื่องจากจำเป็นต้องเลียนแบบสิ่งแวดล้อมต่างๆ ที่ไวรัสจำเป็นต้องใช้ในวัฏจักรชีวิตของมัน^{11, 12}

ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น ส่วนใหญ่แล้ว HPV จะทำให้เกิดโรคที่ไม่อันตราย จะมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่สามารถก่อให้เกิด dysplasia หรือ neoplasia ได้ ซึ่งจะเกิดขึ้นได้ในเฉพาะชนิดของไวรัสที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk) หรือมีความเกี่ยวข้องกับมะเร็ง (cancer-associated) อยู่แล้วตั้งแต่ต้น และอยู่ในสภาพแวดล้อมที่เอื้อต่อการเกิด ซึ่งบางกระบวนการนั้นยังไม่สามารถอธิบายได้ในขณะนี้

โดยความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งกับการติดเชื้อไวรัส HPV นั้นพบได้มากที่สุด ในมะเร็งปากมดลูก (cervical carcinoma) โดยเชื่อว่ากระบวนการเปลี่ยนแปลงให้เกิดมะเร็งนั้นเกิดจากการที่ไวรัสชนิดที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านั้น ใส DNA ของมันเข้าไปแทรกตัวร่วมกับ chromosome ของเซลล์ แต่ไม่ได้ก่อให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสขึ้น กลับกันความสำคัญนั้นเกิดจากการที่มี viral regulatory gene ได้แก่ E6 และ E7 gene ที่ยังคงอยู่ซึ่งมีบทบาทสำคัญมากต่อการเกิด transformation และ immortalization ของเซลล์ที่มันอาศัยอยู่ โดยจากการศึกษาพบว่า E6 protein นั้นจะทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ tumor suppressor protein p53 และ E7 protein ยับยั้ง pRb protein ซึ่งมีหน้าที่ในการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ไม่ให้ทำงานมากเกินไป

Subclinical and latent human papillomavirus infection

หลักฐานจากการงานศึกษามีมากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากการติดเชื้อที่บริเวณรอบเยื่อบุอวัยวะเพศและเยื่อช่องปากที่พบว่ามีลักษณะ subclinical และ latent infection โดยคาดการณ์ว่าพบการดำเนินโรคในลักษณะนี้ได้ถึง 70% ใน genital HPV infection (แต่ผู้ป่วยไม่ได้สังเกตเห็น) แต่สามารถตรวจพบได้เมื่อตรวจร่างกายโดยละเอียดร่วมกับผลชิ้น และการวิเคราะห์ทาง DNA และในกรณีของ latent infection คือการที่ไม่มีลักษณะรอยโรคให้เห็นจากภายนอก แต่ตรวจพบ DNA ของไวรัสตรงบริเวณนั้น

ระบบภูมิคุ้มกันต่อ HPV (Immunity to human papillomavirus)

ในอดีต จากความยากลำบากในการแยกเชื้อไวรัสออกจากชั้นผิวหนัง, การขาดการทดลองของเชื้อ HPV ในสัตว์ทดลอง, ความลำบากในการหาประชากรที่ไม่เคยมีการติดเชื้อ HPV และความหลากหลายของชนิดของเชื้อ HPV สิ่งต่างๆเหล่านี้ทำให้การศึกษาเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันต่อตัวเชื้อ HPV นั้นยังไม่คืบหน้ามากเท่าที่ควร แต่ในช่วงระยะสิบกว่าปีที่ผ่านมา ได้เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการโคลน viral gene ขึ้นมาเพื่อทำการสร้าง recombinant capsid protein และ early (E) gene peptide ทำให้การศึกษาทางด้านภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัส HPV ในสัตว์ทดลองก้าวหน้าไปมาก

การติดเชื้อไวรัส HPV โดยตรง (primary infection) นั้นสามารถป้องกันได้โดย antibody ที่ไหลเวียนในร่างกายซึ่งจำเพาะต่อ viral coat protein บนเชื้อไวรัส จึงเป็นหลักการสำคัญที่ทำให้เกิดการพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพตามมา ในปัจจุบันมีวัคซีนป้องกัน HPV types 6,11,16 และ 18 ที่นำมาใช้ทางคลินิกในหลายๆประเทศ¹³ และวัคซีนที่ครอบคลุม types ที่มากกว่านั้นกำลังอยู่ในการพัฒนา

กลไกสำคัญในการกำจัดเชื้อไวรัส HPV ในร่างกายนั้นคือการกำจัดผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (cell-mediated immune system) เป็นหลัก และหูดสามารถหายไปได้เมื่อระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้ถูกกระตุ้น ดังนั้นในกรณีของกลุ่มโรคบางโรคที่มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ ความชุกและความรุนแรงของหูดและอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งทางผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับ HPV ก็จะมีเพิ่มมากขึ้นด้วย¹⁴ นอกจากนี้มีการศึกษาทางพยาธิวิทยาในหูดที่ทำการรักษาหายแล้วพบว่าเข้าได้กับการโจมตีจากระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ โดยพบการสะสมของ lymphocytic และ phagocytic เซลล์ทั้ง helper และ suppressor T cells, Langerhans cells และ satellite-cell

necrosis¹⁵ และมักพบว่าส่วนใหญ่เป็น CD8+ cells¹⁶ ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นผ่านทาง T-helper type 1 (Th1) เป็นหลัก

ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ บางครั้งระบบภูมิคุ้มกันก็ไม่สามารถกำจัดเชื้อหูดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งกลไกที่อธิบายนั้นยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่มีการศึกษาพบว่าอาจจะเกิดจากการลดจำนวนลงของ Langerhans cell ในบริเวณที่เป็นรอยโรค การยับยั้งการสร้าง IFN α รวมไปถึงปริมาณของ T cell ที่ลดน้อยลง¹⁷ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ HPV บริเวณรอบอวัยวะเพศซึ่งมีโอกาสการเกิดมะเร็งผิวหนังมากยิ่งขึ้น ด้วยสาเหตุดังกล่าว ระบบภูมิคุ้มกันจึงไม่สามารถระบุโปรตีนที่ชัดเจนบนผิวของเชื้อไวรัสได้ เนื่องจากการขาด antigen presenting cell และยิ่งรวมถึงไวรัสเองสามารถกระตุ้นทำให้เกิดการกดระบบภูมิคุ้มกันตรงบริเวณดังกล่าวได้¹⁸ ดังนั้นกระบวนการแรกที่สำคัญและทำให้เชื้อไวรัสสามารถอยู่รอดได้คือการหลีกเลี่ยงการจัดการจากระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่เกิด (innate immunity) และกระบวนการจัดการของระบบภูมิคุ้มกันต่างๆ ต่อโปรตีนของไวรัสนั่นเอง

ปัจจัยกระตุ้นที่ก่อให้เกิดโรค (Predisposing factors)

หูดนั้นสามารถแพร่กระจายผ่านการสัมผัสโดยตรงและการสัมผัสทางอ้อม สำหรับวิธีการที่เชื้อจะติดต่อและเติบโตได้นั้น ชั้นส่วนของไวรัสจำเป็นจะต้องสัมผัสกับ stem cell ในชั้น basal epidermis ดังนั้นความบกพร่องในความแข็งแรงของผิวหนังชั้นนอก ไม่ว่าจะจากการกระทบกระเทือนหรือการขีดข่วน เปิดให้เกิดร่องรอยต่างๆ บนผิวหนังนั้นล้วนแล้วแต่ส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อไวรัสได้ทั้งสิ้น ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเกิดในบริเวณที่ผิวหนังมีการสร้างเคราตินอย่างสมบูรณ์ ยกตัวอย่างเช่น

1. หูดที่ฝ่าเท้า (Plantar warts) มักจะเกิดได้บ่อยตามหลังการว่ายน้ำในสระว่ายน้ำ หรือการเดินย่ำบนพื้นที่เปียกในห้องน้ำ ซึ่งเกิดจากการที่เคราตินบนฝ่าเท้ามีมากขึ้นจากการแช่น้ำทำให้เชื้อเกิดการแทรกซึมเข้าไปได้ง่ายมากยิ่งขึ้น
2. หูดทั่วไป (common warts) ที่ฝ่ามือ สามารถแพร่กระจายได้เป็นบริเวณกว้างรอบเล็บในผู้ป่วยที่ขอบกััดเล็บหรือดึงผิวหนังรอบๆ เล็บ หรือในเด็กเล็กที่มีพฤติกรรมชอบดูดนิ้ว ก็สามารถทำให้หูดมาเป็นที่บริเวณปากหรือรอบๆ ผิวที่สัมผัสได้
3. การโกนหนวดก็สามารถแพร่กระจายหูดให้ไปตามตำแหน่งที่ทำการโกนได้
4. บุคลากรที่ทำอาชีพเกี่ยวข้องกับการจับเนื้อสัตว์ต่างๆ มีโอกาสเกิดหูดที่มือได้ง่ายขึ้น เนื่องจากความชื้นและระยะเวลาที่สัมผัสกับเนื้อสัตว์สดๆ และโดนน้ำเป็นเวลานานๆ

สำหรับระยะเวลาของการเกิดรอยโรคหลังจากการติดเชื้อของหูดทั่วไปที่ฝ่ามือฝ่าเท้าานั้นยังไม่ มีระยะฟักตัวที่แน่นอนแต่อยู่ระยะเวลาระหว่างไม่กี่สัปดาห์หลังจากการสัมผัส หรือบางครั้งเป็นปี และจากการทดลองโดยนำเชื้อหูดไปสัมผัสกับผิวโดยตรงเพื่อให้เกิดการติดเชื้อนั้น อาจใช้ระยะเวลาถึง 20 เดือนกว่าจะก่อให้เกิดรอยโรคหูด¹⁹

พยาธิวิทยา

พยาธิวิทยาจากผลชิ้นเนื้อจะแสดงให้เห็นลักษณะของ acanthosis คือการหนาตัวของชั้นผิวหนัง และ hyperkeratosis คือการหนาตัวของชั้นหนังกำพร้า พื้นผิวของรอยโรคจะมีลักษณะตะปุ่มตะป่ำหรือเรียกว่า papillomatosis และที่สำคัญจะพบเซลล์ที่เรียกว่า koilocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่พบในรอยโรคหูด อยู่ที่ชั้นบนของผิวหนัง²⁰

หูดทั่วไปและหูดที่ฝ่าเท้า (Common and plantar warts)

หูดลักษณะนี้จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญคือมีการแบ่งเซลล์ที่มากขึ้น (hyperplasia) ในทุกๆชั้นของ epidermis รวมไปถึงลักษณะของ hyperkeratosis และบริเวณของ parakeratosis ที่ชัดเจนโดยเฉพาะบนตำแหน่งที่ยื่นตะปุ่มตะป่ำ (papillomatosis) ของรอยโรค รวมไปถึงชั้นของ spinous และ granular ก็หนาขึ้นด้วย ในขณะที่ rete ridge จะยืดยาวขึ้น ลึกขึ้น และโน้มเข้าหากันสู่ตรงกลางของรอยโรค นอกจากนี้ตำแหน่งของชั้น granular จะเป็นตำแหน่งที่พบ koilocyte ได้บ่อยที่สุด ในกรณีของหูดที่ฝ่ามือฝ่าเท้าที่เกิดจาก HPV-1 ลักษณะของไวรัสที่เปลี่ยนแปลงไป (cytopathic changes) จะพบได้อย่างชัดเจนไปจนถึงชั้นของ stratum spinosum ส่วนล่าง โดยที่หูดที่ฝ่าเท้าจะมีลักษณะการโตของผิวหนังเข้าไปข้างใต้ผิวหนัง (endophytic growth) เป็นส่วนใหญ่และมีชั้นขี้ไคลที่หนามาก ในขณะที่หูดที่หน้า หูดตามตัว หรือหูดที่ใกล้กับเยื่อบุผิวต่างๆ จะมีลักษณะคล้ายหูดที่เยื่อบุอวัยวะเพศ โดยมักจะมีการโตที่ดันออกไปด้านนอกของผิวหนัง (exophytic growth) และมีปริมาณของ hyperkeratosis ที่หลากหลาย

หูดชนิดแบนราบ (Plane warts)

หูดชนิดนี้จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างจากชนิดข้างต้นโดยลักษณะของ hyperkeratosis จะค่อนข้างหลวมและเรียงตัวเป็นชั้นๆ (loose lamellar type) และมีการหนาตัวของชั้นผิวหนัง (acanthosis) ที่ไม่พบ papillomatosis และเซลล์ที่มีลักษณะของ vacuolated จะพบชิ้นส่วนของไวรัสได้มากกว่าปกติ²¹

ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ (Causative organism)

หูดทั่วไป (ยกเว้นหูดที่ฝ่าเท้า) เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่จะเป็นชนิด HPV-2 และกลุ่มที่มีความใกล้เคียงกันได้แก่ types 1, 4, 27 และ 57

หูดที่ฝ่าเท้ามักเกิดจาก HPV-1, -2, -4, -27 หรือ -57 เป็นหลัก โดยเฉพาะ type ที่เรียกว่า 'myrmecia' พบว่าเกิดจาก HPV-1 เป็นหลัก และในหูดชนิดนี้ที่มีขนาดเล็กเองก็มักพบ HPV-2, -4, -27 หรือ -57 ร่วมด้วยได้ ในขณะที่หูดชนิด mosaic มักเกิดจาก HPV-2 และ plane wart มักเกิดจาก HPV-3 และ -10 เป็นหลัก

ลักษณะทางคลินิก (Clinical features)

การแสดงออกทางคลินิก

หูดบนผิวหนังสามารถแสดงออกได้ในหลายรูปแบบ ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อไวรัส ตำแหน่งที่เป็น ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และสิ่งแวดล้อมอื่นๆที่กระตุ้น มีการศึกษาพบว่าในเด็ก 1000 คนที่อายุน้อยกว่า 16 ปีที่เข้ามารักษาในรพที่อังกฤษในปี 1950 พบว่า 70% เป็น หูดทั่วไป (common warts), 24% เป็นหูดที่ฝ่าเท้า (plantar warts), 3.5% เป็นหูดชนิดแบนราบ (plane wart), 2.0% เป็น filiform wart และ 0.5% เป็น ano-genital wart การศึกษาล่าสุดจากประเทศเนเธอร์แลนด์พบว่าหูดที่ฝ่าเท้า (plantar warts) เป็นหูดชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบได้ถึง 70% ในเด็กช่วงวัยเรียน ในขณะที่หูดทั่วไป (common warts) พบได้ประมาณ 42%

หูดทั่วไป (Common warts)



รูปภาพที่ 1 แสดงรูปของหูดทั่วไปบนมือของผู้ป่วย²²

หูดเหล่านี้จะมาด้วยลักษณะตุ่มนูนที่ค่อนข้างแข็งและมีพื้นผิวขรุขระลักษณะแหลมๆ ด้านบน โดยจะมีขนาดได้ตั้งแต่น้อยกว่า 1 มม ไปจนถึงใหญ่กว่า .1 ซม .และอาจรวมกัน กลายเป็นก้อนขนาดใหญ่บนผิวหนังได้ ซึ่งส่วนใหญ่มักจะพบได้บ่อยที่หลังมือและหลังนิ้ว และในเด็กมักพบได้ที่หัวเข่า แต่สามารถเกิดขึ้นที่ตำแหน่งใดก็ได้บนผิวหนัง พบว่าหูดเพียงตุ่มเดียวสามารถมีลักษณะตุ่มแบบเดิมโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆได้ยาวเป็นเดือนถึงเป็นปี และการเพิ่มจำนวนอาจเพิ่มขึ้นหลังจากนั้นได้ หูดตุ่มใหม่อาจเกิดจากตำแหน่งที่มีการกระทบ กระแทก และบางครั้งสามารถเกิดจากการขีดข่วนจากตุ่มข้างเคียงได้ (Koebner-like isomorphic phenomenon)

หูดทั่วไปส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ แต่บางครั้งอาจมีอาการเจ็บบริเวณนิ้วมือด้านฝ่ามือได้ ซึ่งเกิดจากตัวหูดโตและแตกเป็นแผล หรือเจริญเติบโตเข้าไปที่ร่องของใต้แผ่นเล็บ

นอกจากนั้นหูดที่บริเวณเปลือกตาอาจทำให้เกิดอาการเยื่อตาอักเสบได้ (conjunctivitis or keratitis) โดยพบว่าหูดทั่วไปสามารถพบได้ประมาณ 1-2% ตรงบริเวณรอบอวัยวะเพศในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ชาย และมักจะพบได้บ่อยตรงบริเวณลำของอวัยวะเพศชาย โดยลักษณะที่สำคัญคือตัวหูดจะมีลักษณะที่หนาแข็งและแห้ง และมักจะมีรูปร่างแตกต่างจากหูดที่เยื่ออวัยวะเพศหรือหูดหงอนไก่ แต่ในกรณีของเด็ก HPV อาจก่อให้เกิดโรคหูดทั่วไปได้ 2/3 ของหูดที่เยื่ออวัยวะเพศ²³

นอกจากนี้ยังมีหูดชนิดอื่น ๆ อีกหลายชนิดเช่น periungual wart, plantar wart, plane wart และลักษณะหูดในกลุ่มย่อยๆ อีก (clinical variant) เช่น filiform wart, huge hyperkeratotic wart, Butchers' warts, epidermoid plantar cysts, pigmented warts หรือในสะเก็ดเงิน (psoriasis) ที่มีการศึกษาบางงานได้ระบุไว้ว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อ HPV อย่างไรก็ตามรายละเอียดลักษณะทางคลินิกไม่ได้กล่าวไว้ ณ ที่นี้

การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

รอยโรคหูดนั้นสามารถหายได้เองโดยที่อาจไม่ต้องทำการรักษา ซึ่งสามารถเกิดขึ้นเมื่อไรก็ได้ ในระหว่างที่เป็น อาจใช้เวลาเป็นเดือนจนถึงเป็นปีและด้วยเหตุนี้จึงไม่สามารถบ่งบอกพยากรณ์ของรอยโรคในผู้ป่วยแต่ละรายได้ การหายของรอยโรคได้เองมักจะเกิดขึ้นได้เร็วในเด็ก แต่ในกรณีของผู้ใหญ่มักจะอยู่นานเป็นปี ในกลุ่มเด็กช่วงวัยประถมประมาณครึ่งหนึ่งรอยโรคสามารถหายไปได้เองภายในระยะเวลา 1 ปี ประมาณ 65% หายได้เองภายใน 2 ปี และ 95% ภายในระยะเวลา 4 ปี²⁴

การหายของหูดทั่วไป (common warts) มักจะไม่มีอาการบ่งบอกและมักจะค่อยเป็นค่อยไป โดยใช้เวลาหลายสัปดาห์ โดยที่ไม่ถึงจุดหรือรอยดำเอาไว้ ในขณะที่การหายของหูดชนิดแบนราบ (plane warts) มักจะมีอาการอักเสบที่ตัวโรค มีอาการคัน แดง บวมเล็กน้อย ซึ่งด้วยอาการเหล่านี้จึงอาจทำให้ผู้ป่วยสังเกตรอยโรคที่ไม่เคยสังเกตมาก่อนได้ และหลังจากรอยโรคหายไปอาจปรากฏเป็นวงสีขาวตรงตำแหน่งรอยโรคเดิม โดยการหายอย่างสมบูรณ์นั้นอาจใช้ระยะเวลาเพียงแค่หนึ่งเดือนในบางราย

การหายของหูดที่ฝ่าเท้า (plantar warts) มักจะมีอาการอักเสบนำมาก่อนและมีลักษณะเป็นจุดสีดำที่เกิดจากจุดเส้นเลือดที่อุดตันและแห้ง (thrombosed) ในรอยโรคก่อนที่ตัวหูดจะหลุดลอกออกมา แต่ในหลายๆกรณีมักจะเกิดจากรอยโรคแห้งลงไปและค่อยๆ หลุดลอกออกมาเอง

การเปลี่ยนเป็นมะเร็งหรือเนื้อร้าย (malignant transformation) ในหูดนั้นมักเกิดขึ้นได้ยาก แต่มีรายงานที่พบการเปลี่ยนแปลงนี้ได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) โดยพบว่ามีการเปลี่ยนเป็นเนื้อร้ายในรอยโรคของหูดที่ข้างขอบเล็บ (periungual warts) พบได้ยากมากแต่มีรายงานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกัน แต่ส่วนใหญ่แล้วมักจะมีความเกี่ยวข้องกับกลุ่มหูดบริเวณอวัยวะเพศซึ่งพบว่า HPV-16 หรือเชื้อหูดชนิดอื่นที่มีความเสี่ยงสูงมักจะมีความเกี่ยวข้องและพบในรอยโรคหูดที่กลายเป็นมะเร็งได้บ่อย^{25, 26}

การตรวจทางห้องปฏิบัติ

การวินิจฉัยโรคหูดนั้น ปกติแล้วการใช้ลักษณะทางคลินิกก็เพียงพอสำหรับการวินิจฉัย แต่ในกรณีที่รอยโรคดูผิดปกติ หรือมีลักษณะที่สงสัยการกลายเป็นเนื้อร้ายอาจจำเป็นต้องใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆมาช่วยยืนยันการวินิจฉัยอันได้แก่

1. การตรวจทางพยาธิวิทยา (histology)
2. การตรวจด้วยการย้อมพิเศษ (immunohistochemistry or immunocytochemistry)
3. การตรวจหาดีเอ็นเอด้วยวิธี DNA *in situ* hybridization
4. การตรวจ PCR for HPV DNA

แนวทางการดูแลรักษา (Management)^{1, 2}

โรคหูดในบางกรณีอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเนื่องจากอาจหายได้เองและบางครั้งอาจเกิดความไม่สะดวกจากการรักษาได้ เพราะในหลายกรณีผู้ป่วยจำเป็นต้องมีการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องด้วยวิธีที่ง่ายหรือบางครั้งที่รุนแรงเช่นการพ่นเย็น (cryotherapy) หรือการผ่าตัดออก ดังนั้นบางครั้งการลดความหนาของชั้นผิวข้างบนของหนังกำพร้าด้วยการฝานออกอย่างสม่ำเสมอก็อาจทำให้รอยโรคทุเลาลงได้โดยไม่ต้องรักษาให้หายขาด

การแนะนำการดูแลรอยโรคด้วยวิธีง่ายๆเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของรอยโรคถือว่าเป็นสิ่งที่ควรทำ กรณีของหูดที่ฝ่าเท้า (plantar warts) อาจแปะพลาสติกที่รอยโรคเอาไว้ หรือใช้ถุงเท้าสวมที่เฉพาะกับเท้าข้างนั้นที่เป็นโรค หรือใส่รองเท้าแตะทุกครั้งเวลาที่เดินอยู่บริเวณชั้นและเช่นข้างสระว่ายน้ำ หรือห้องอาบน้ำรวม เป็นต้น การแพร่กระจายของหูดที่ข้างเล็บ (periungual warts) และหูดรอบปาก (perioral warts) มักเกิดจากการกัดเล็บรอบๆนิ้วเล็บที่มีการติดเชื้อ การใช้วัสดุบางอย่างพื้นตรงรอยโรคหรือป้ายยา (wart paint) ไม้ก็สามารถช่วยป้องกันพฤติกรรมเหล่านี้ได้ ท้ายที่สุดเรื่องการดูแลเรื่องสุขลักษณะและอนามัยก็เป็นสิ่งสำคัญ การทำความสะอาดอ่างอาบน้ำหลังจากใช้เป็นประจำ และหลีกเลี่ยงการใช้ผ้าเช็ดตัวผืนเดียวกัน เป็นสิ่งที่พึงระลึกไว้เสมอ

การรักษาหูดที่ใช้กันมากที่สุดคือการทำลายผิวหนังบริเวณที่เป็นรอยโรค (destruction) ด้วยวิธีการต่างๆ โดยการรักษาสวนใหญ่จะเริ่มต้นจากการทายาก่อน ในขณะที่การรักษาในรูปแบบอื่นจะหันมามุ่งเป้าหมายในการลดการเจริญเติบโตของผิวหนังชั้นนอก หรือใช้วิธีกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายซึ่งได้ทั้งรูปแบบยาทาและยากินเพื่อกำจัดเชื้อไวรัส โดยอย่างไรก็ตามแต่พบว่าการรักษาผสมผสานมากกว่าหนึ่งวิธีก็เป็นที่ยอมรับและใช้กันอยู่เป็นประจำ

แต่ไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีการใดก็ตาม การไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการกลับมาเป็นซ้ำนั้นเกิดขึ้นได้เสมอ ดังนั้นแนวทางการรักษาที่แนะนำคือการฟื้นฟูสภาพผิวตรงบริเวณรอยโรคให้เหมือนเดิมมากที่สุด อย่างไรก็ตามแม้จะมีการศึกษาทดลองการรักษาต่างๆเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่พบว่าการตอบสนองของการรักษากลับพบในกลุ่มยาหลอกได้ถึง 20-30%

แนวทางการรักษาแรก (First line)¹

ยาทาที่สามารถให้ผู้ป่วยนำไปใช้ได้เองที่บ้านนั้นจัดว่าเป็นการรักษาอันดับต้นในการรักษาโรคหูดอันได้แก่

1. กรดซาลิซิลิก (Salicylic acid)²
 - a. ด้วยฤทธิ์การกัดกร่อนและการทำลายเคราติน salicylic จึงสามารถนำมาใช้ในการรักษาหูดได้ นอกจากนั้นตัวมันเองยังมีฤทธิ์ในการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบตรงบริเวณที่ทา ความเข้มข้นที่ใช้มีหลากหลายตั้งแต่ 12-26% หรือแม้กระทั่งนำไปผสมกับกรด lactic เพื่อนำมาใช้รักษาหูดทั่วไปที่ฝ่ามือฝ่าเท้า ซึ่งจัดเป็นการรักษาหลักสำหรับการรักษาหูดที่บริเวณนี้ การใช้ salicylic ในการรักษาหูดต้องทายาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือนหรือมากกว่า ข้อควรระวังคือไม่ควรใช้ salicylic กับหูดที่บริเวณใบหน้าเนื่องจากอาจทำให้เกิดการระคายเคืองและเป็นแผลได้
2. Glutaraldehyde²⁷
 - a. Glutaraldehyde เป็นสารเคมีที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อไวรัส รูปแบบของสารที่ใช้มีตั้งแต่ความเข้มข้น 10% ในสารละลาย ethanol หรือใน gel ไปจนถึงความเข้มข้น 20% โดยหลังจากแต้มยาบนผิวหนังพบว่าตรงบริเวณที่ป้าย ผิวหนังอาจหนาขึ้นได้เล็กน้อยและอาจเห็นเป็นสีน้ำตาลแต่สามารถถูออกได้ซึ่งไม่ได้เกิดจากการตกค้างของสารเคมีที่อยู่บนผิว มีการศึกษาที่พบว่า 20% glutaraldehyde เองสามารถรักษาหูดในชนิดต่างๆ ให้หายเกลี้ยงได้ถึง 72% และข้อพึงระวังที่สำคัญคืออาจเกิดผื่นภูมิแพ้สัมผัสจากการใช้สารเคมีดังกล่าวได้
3. ฟอर्मาลิน (Formalin)²⁸
 - a. การทาหรือประคบด้วย 2-3% formalin ในน้ำสามารถรักษาหูดที่ฝ่ามือฝ่าเท้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยพบว่าในเด็กสามารถรักษาให้หายได้ถึง 80% แต่การใช้ยาชนิดนี้ค่อนข้างลำบากในการทาที่จะไม่ให้โดนผิวหนังปกติรอบข้าง เนื่องจากอาจทำให้เกิดการระคายเคืองได้ ดังนั้นก่อนการทาอาจป้ายผิวปกติด้วยพาราฟินก่อนเพื่อป้องกันการระคายเคือง โดย formalin มีฤทธิ์ที่สำคัญคือสามารถฆ่าเชื้อไวรัสได้ นอกจากนี้ยังมี 0.75% formalin gel ที่สามารถใช้ได้สะดวกมากยิ่งขึ้น แต่ยังไม่มีการนำมาศึกษาทดลองอย่างจริงจัง
4. การปิดทับรอยโรค (Occlusion)²⁹
 - a. การปิดทับรอยโรคด้วยเทปกาวผ้า (duct tape) ในการรักษาหูดทั่วไปอย่างน้อยเป็นเวลา 2 เดือนนั้น เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยความเย็น พบว่าให้ผลการรักษาที่น่าพอใจในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเด็ก แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเพื่อที่จะยืนยันประสิทธิภาพการรักษาด้วยวิธีนี้ในเด็กและผู้ใหญ่ การรักษาด้วยวิธีการปิดทับรอยโรคจึงสามารถนำมาใช้เป็นการรักษา ร่วมกับการรักษาด้วยยาทาได้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดหูด

5. กรดชนิดต่างๆ (Caustics)
 - a. มีกรดต่างๆมากมายที่สามารถนำมาใช้แบบเดี่ยวหรือร่วมกันในการรักษาหูด ยกตัวอย่างเช่น monochloroacetic acid, trichloroacetic acid, silver nitrate, cantharidin, phenol หรือ formic acid แต่ส่วนใหญ่่มักใช้ได้ดีในหูดชนิดแบนราบ (plane wart)
6. กรดเรติโนอิก (Retinoic acid)
 - a. Retinoic acid ในรูปแบบทาสามารถนำมาใช้ทาเพื่อรักษาหูดได้ เช่น 0.05% tretinoin เป็นต้น
7. สารอนุพันธ์ของวิตามินดี (Vitamin D analogues)³⁰
 - a. Maxacalcitol นำมาใช้แบบเดี่ยวหรือนำมาผสมกับ salicylic acid ก็มีผลการรายงานว่าได้ผลดีในการรักษาหูดทั่วไปเช่นเดียวกัน
8. 5-fluorouracil³¹
 - a. ยา 5-fluorouracil มีหลายรูปแบบ ทั้งแบบทาและแบบฉีด ในกรณียาทาเองนั้นก็มีความเข้มข้นและรูปแบบของยาเช่นเดียวกัน โดยมีการใช้ 5% ครีมน้ำแข็ง ในการรักษาหูด พบว่าได้ผลดีเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่สำคัญอาจทำให้เกิดรอยคล้ำ อาการแดง และแผลถลอกได้ ที่สำคัญหากใช้บริเวณ หูดรอบเล็บอาจก่อให้เกิดภาวะ onycholysis นอกจากนี้ยังมี fluorouracil ในรูปแบบยาฉีด โดยใช้ปริมาณ 40 mg/ml ทุกสัปดาห์ อย่างน้อย 4 สัปดาห์ สามารถรักษาหูดให้หายเกลี้ยงได้ถึง 60%

แนวทางการรักษาอันดับสอง (Second line)

เป็นการรักษาที่ต้องอยู่ในความควบคุมและดูแลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นหลัก เนื่องจากต้องใช้ความชำนาญและใช้เวลาในการทำหัตถการเหล่านี้

1. การรักษาด้วยความเย็น (Cryotherapy)³²⁻³⁴
 - a. Dimethyl ether สเปรย์, carbon dioxide snow และ liquid nitrogen สามารถสร้างความเย็นให้เกิดการทำลายที่ผิวหนังได้ โดย liquid nitrogen สามารถทำให้เกิดความเย็นได้มากที่สุดและเป็นวิธีที่ใช้ได้บ่อยในโรงพยาบาลทั่วไป ซึ่งสามารถใช้การแถมด้วย cotton wool bud หรือพ่นจากขวดสเปรย์ (cryospray)
 - b. วิธีการรักษาด้วยความเย็นที่ถูกต้องนั้น ให้แถมและพ่นเย็นจนกระทั่งขอบรอบของรอยโรคเป็นสีขาวเนื่องจากเกิดการแข็งตัวของผิว โดยให้ความกว้างห่างจากขอบออกไปประมาณ 1 มม. หลังจากนั้นให้แช่เย็นค้างไว้ประมาณ 5-30 วินาทีขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของหูด ด้วยวิธีนี้อาจพ่นติดต่อกันยาวๆ หรือพ่นห่างกันครั้งละ 5-20 วินาที โดยการพ่นเย็นที่นานเกิน 25 วินาทีขึ้นไปมักก่อให้เกิดแผลเป็นหลังจากรักษาได้และไม่ได้เพิ่มอัตราในการทำให้หูดหายได้เพิ่มมากขึ้น โดยปกติการพ่น 2 ครั้งติดกันมักจะได้อัตราในหูดที่ฝ่าเท้า แต่อาจไม่ตีมากนักกับที่หูดที่ฝ่ามือ การรักษาคควรทำทุกๆ 3-4 สัปดาห์ ซึ่งสามารถทำให้หูดที่มีโอกาสหายได้ถึง 30-70% หลังจากรักษาไปนาน 3 เดือน หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือหูดมีรอย

โรคที่ค่อนข้างลึก สามารถที่จะเพิ่มระยะเวลาในการพ่นหรือแต้มเย็นให้นานมากขึ้นได้ แต่ให้พึงระวังในเรื่องของความเจ็บ และแผลเป็นที่อาจตามมา กลไกของการรักษาด้วยวิธีนี้เกิดจากการทำลายเซลล์ที่ผิวหนังซึ่งเป็นฤทธิ์โดยตรงของการรักษาด้วยความเย็น และยังเชื่อว่าการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้อีกด้วย ผลข้างเคียงต่างๆ หลังจากการรักษาเช่น ตุ่มน้ำพอง บวม แดง จะหายไปได้เองภายในระยะเวลา 2-3 สัปดาห์

2. การรักษาด้วย laser^{35, 36}

- a. Pulsed dye laser ถูกนำมาใช้รักษาหูดโดยมีอัตราการหายถึง 32-75% โดยยิงอย่างน้อย 2 ครั้ง ส่วน laser ชนิดอื่นๆ ที่สามารถนำมาใช้ได้เช่นเดียวกัน อาทิเช่น erbium : yttrium aluminium garnet (Er : YAG) หรือ neodymium : aluminium garnet (Nd: YAG) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CO₂ laser ซึ่งถึงแม้จะมีโอกาสเกิดแผลเป็น แต่สามารถนำมารักษาหูดได้หลากหลายรูปแบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหูดที่รอบเล็บและใต้เล็บซึ่งยากต่อการรักษา

3. การผ่าตัด (Surgery)

- a. ปกติแล้วจะไม่แนะนำการตัดออก (excision) ในการรักษาหูดเนื่องจากมีโอกาสเกิดแผลเป็น และหูดอาจกลับมาขึ้นบนแผลเป็นได้อีกครั้ง แต่อย่างไรก็ตามการขูดออก (curettage) ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดในกลุ่ม filiform หรือผสมผสานกับการรักษาด้วยวิธีอื่น

4. การรักษาด้วยแสง (Photodynamic therapy)^{37, 38}

- a. ส่วนใหญ่รักษาด้วยการฉายรังสี UVA พร้อมกับการใช้ยาทาหรือยากิน (psoralen and ultraviolet A, (PUVA)) เพื่อกำจัดเชื้อที่อยู่บนเซลล์ โดยพบว่ามีการศึกษาที่บ่งบอกว่าทำให้หูดที่มือและเท้าหายได้ถึง 75-90% นอกจากนี้ยังมีวิธีการรักษาด้วยแสงอีกวิธีหนึ่งเรียกว่า photodynamic therapy ซึ่งก็สามารถทำให้หูดได้เกลี้ยงถึง 53%

5. Hyperthermia³⁹

- a. การเพิ่มอุณหภูมิบริเวณที่เป็นรอยโรคอย่างน้อยถึง 44 องศาเซลเซียส เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที สามารถกำจัดเชื้อหูดได้มากกว่ากลุ่มควบคุม

แนวทางการรักษาอันดับสาม (Third line)

การรักษาในรูปแบบที่สามนั้นมักจะเลือกใช้ในกรณีรอยโรคที่ยากและดื้อต่อการรักษา และการรักษาเหล่านี้มักมีการศึกษาและงานวิจัยที่รับรองค่อนข้างน้อย จึงมักจะเลือกใช้ในกรณีการรักษาอันดับแรกและอันดับสองไม่ได้ผล

1. Podophyllin and podophyllotoxin⁴⁰

- a. กลไกในการออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวคือการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์, แทรกแซงกระบวนการเรียงตัวของโครโมโซม โดยใช้เป็นหลักในหูดบริเวณก้นและรอบอวัยวะเพศ ถึงแม้ว่าหูดตามตัวบริเวณอื่นจะใช้ได้บ้างแต่พบว่ายาสามารถแทรกซึมผ่านผิวหนัง

หนาได้น้อย แต่อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดไม่สามารถใช้ได้ ในสตรีตั้งครรภ์และเด็กเล็ก

2. Imiquimod^{41, 42}
 - a. 5% imiquimod ครีมได้รับการรับรองในการรักษาหูดที่อวัยวะเพศ, superficial basal cell carcinoma และ actinic keratoses ซึ่งหูดนั้นตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ แต่ผิวและรอยโรคที่หนาจะทำให้การแทรกซึมของยาผ่านไปไม่ได้ไม่ค่อยดี จึงอาจจำเป็นต้องทาอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง และติดต่อกัน 6 เดือน
3. Topical immunotherapy⁴³⁻⁴⁵
 - a. สารเคมีที่ใช้เป็นหลักในกรณีนี้คือ diphenylcyclopropanone (diphencyprone, DPC) ซึ่งพบอัตราการหายของหูดอยู่ที่ประมาณ 44-88% และการรักษายังค่อนข้างได้ผลดีในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกดภูมิคุ้มกัน ผลข้างเคียงที่พึงระวังของการรักษาด้วยวิธีนี้คือการเกิดผื่นภูมิแพ้สัมผัส หรือลมพิษ สารเคมีรูปแบบทาชนิดอื่นที่สามารถนำมาใช้รักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด ได้แก่ squaric acid dibutylester และ Bacille Calmette-Guerin (BCG) ในรูปแบบทา
4. Intralesional immunotherapy^{46, 47}
 - a. การศึกษาที่ผ่านๆมา ใช้การฉีดแอนติเจนของ candida เพื่อกระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกันแบบช้าเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มาทำลายเชื้อไวรัสตรงบริเวณที่ฉีด ซึ่งเชื่อว่าจะนำมาใช้ได้ดีในกรณีของหูดที่ติดต่อการรักษา สารแอนติเจนอื่นๆที่นำมาใช้ได้ อีก เช่น mumps, tuberculosis, rubella (MMR) วัคซีน ซึ่งให้ผลการรักษาที่คล้ายคลึงกัน
5. Interferon
 - a. การใช้การรักษาด้วย interferon ยังอยู่ในงานศึกษาเป็นส่วนใหญ่ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่นำมาศึกษามักเป็นผู้ป่วยที่เป็นหูดที่อวัยวะเพศที่ติดต่อกับการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการรักษายังไม่ค่อยได้ผลที่ตื้นัก
6. Intralesional bleomycin⁴⁸
 - a. สารเคมีชนิดนี้เป็นสารเคมีที่เป็นพิษ ปริมาณที่ใช้ในการรักษาใช้เพียงแค่ 1 มก. ซึ่งเท่ากับ 1500-2000 units วิธีการในการรักษานั้นมีระบุปริมาณยาที่แตกต่างกันไป แต่ส่วนมากใช้ bleomycin sulfate 0.25-1 มก./มล. ฉีดเข้าไปที่รอยโรคไม่เกิน 3 ครั้งเพื่อให้ได้ปริมาณยาที่รอยโรคอย่างมากที่ 4 มก. หรือ ใช้ยาขนาด 1000 U/มล. ฉีดสองครั้งเพื่อให้ได้ปริมาณยาอย่างมากไม่เกิน 2000 units วิธีการฉีดให้สังเกตที่รอยโรคจะดูสีซีดลง ปริมาตรที่ฉีดในแต่ละครั้งอยู่ระหว่าง 0.2-1 มล. ซึ่งการฉีดยาชนิดนี้มักก่อให้เกิดอาการเจ็บได้มาก ดังนั้นการทายาชาก่อนจึงช่วยบรรเทาอาการเจ็บได้มาก หลังจากนั้นที่ประมาณ 2-3 สัปดาห์ตรงบริเวณที่ฉีดอาจเกิดลักษณะเป็นแผล eschar ได้ ซึ่งโดยปกติอาจหลุดไปตัวเอง แต่หากไม่หลุดก็สามารถฝานออกได้ การรักษาในกรณีนี้ มักจะใช้เมื่อใช้วิธีการรักษาอื่นๆแล้วไม่ได้ผล โดยเฉพาะอย่างยิ่งหูดที่ติดต่อกับการรักษา

7. Cidofovir⁴⁹

- a. หลักการของยาชนิดนี้คือทำหน้าที่ขัดขวางการแบ่งตัวของ DNA จึงยับยั้งการแบ่งเซลล์ของไวรัสได้ อันที่จริงยาชนิดนี้ได้รับการรับรองในการรักษา cytomegalovirus retinitis แต่ก็มีการใช้ฉีดเข้าเส้นเลือดดำในขนาด 3-5 มก./กก. ต่อครั้งทุก 1-2 สัปดาห์ในการรักษาหูดที่มีอาการรุนแรง หรือบางครั้งก็สามารถฉีดเข้าที่รอยโรคได้ในขนาด 375 มก./มล. ถึง 15 มก./มล. ทุกๆเดือน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ระวัง ส่วนมากมักเกิดในกรณีฉีดเข้าเส้นเลือด เช่น ภาวะเป็นพิษต่อไต, ภาวะเลือดเป็นกรด, การกดไขกระดูก เป็นต้น

8. H2 receptor antagonist⁵⁰⁻⁵²

- a. การรักษาด้วย cimetidine รูปแบบกินในผู้ใหญ่ที่เป็นหูดยังมีข้อโต้แย้งอยู่ในการศึกษาที่ใช้ cimetidine ปริมาณที่สูง (30-40 มก./กก./วัน ระยะเวลา 3-4 เดือน) พบว่ามีทั้งได้ผลและไม่ได้ผลเมื่อเทียบกับยาหลอก ในขณะที่เด็กอาจได้ผลที่ดีกว่าผู้ใหญ่ หรือแม้แต่ ranitidine ก็พบว่าสามารถรักษาหูดทั่วไปและหูดแบบราบได้ถึง 49% ในปริมาณที่กิน 300 มก./วันละสองครั้ง

9. Oral retinoids^{53, 54}

- a. หลักการของการรักษาด้วยวิธีนี้คือการลดการแบ่งตัวของเซลล์ จึงช่วยลดขนาดของหูดและทำให้หูดไม่สามารถแบ่งตัวในเซลล์เหล่านี้ได้ จึงหลุดลอกออกไป โดยพบว่าสามารถใช้ได้ทั้ง acitretin และ isotretinoin โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีหูดจำนวนมากและค่อนข้างหนา หรือแม้แต่หูดชนิดแบนราบก็สามารถรักษาให้หายได้ด้วย isotretinoin 0.5 มก./กก./วันเป็นระยะเวลา 2 เดือน

10. Psychological methods⁵⁵

- a. ความเชื่อมากมายและการศึกษาบางงานที่อ้างอิงว่าการรักษาหูดสามารถหายได้ด้วยวิธีการให้คำแนะนำหรือเวทมนต์ โดยอันที่จริงคือการสะกดจิตให้อยู่ในภวังค์ โดยพบว่ามีรายงานที่สามารถทำให้หูดหายได้เพียงข้างใดข้างหนึ่ง โดยพบว่าในเด็กมีการตอบสนองที่ดีกว่า

11. สังกะสี (Zinc)

- a. สังกะสีในรูปแบบกินนั้นพบว่า มีผลกระทบต่อควบคุมของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย มีการศึกษาที่พบว่าสังกะสีในรูปแบบกินที่ปริมาณ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สามารถทำให้หูดหายได้ถึง 78-87% แต่มีผลข้างเคียงโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น อาการระคายเคืองกระเพาะ, อาเจียน, แสบท้อง ทำให้จำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วยวิธีนี้ไป นอกจากนี้สังกะสีในรูปแบบทาเช่น zinc sulfate หรือ zinc oxide ในความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ก็พบว่าสามารถรักษาหูดให้หายได้ด้วยเช่นเดียวกัน โดยรวบรวมวรรณกรรมต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการใช้สังกะสีในการรักษาหูดได้ดังนี้

- Joe A. Khattar และคณะ⁵ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยา 20% zinc oxide ointment เทียบกับการใช้ salicylic acid + lactic acid ในการรักษา

หูดบนผิวหนังตามตำแหน่งต่างๆ ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป ที่ระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือนหรือจนกว่ารอยโรคจะหาย พบว่า

- ในกลุ่มที่ใช้ยา 20% zinc oxide ointment สามารถรักษาหูดหายได้หมดถึง 50% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ salicylic acid + lactic acid ที่ 42% แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value = 0.64)
- ผู้ป่วยส่วนใหญ่เห็นผลการรักษาที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ผลข้างเคียงจากการใช้ยามีเพียงรอยแดง, ชูย, บวมเพียงเล็กน้อยที่บริเวณที่ทาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาด้วย zinc oxide เทียบกับ placebo

- Khalifa E. Sharquie และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษานำร่อง ประสิทธิภาพของการใช้ 10% zinc sulfate solution ทาวันละ 3 ครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์ ในการรักษาหูดชนิดแบนราบ (plane wart) ในผู้ป่วย 10 คน พบว่าผู้ป่วยตอบสนองจนหูดหายหมดถึง 80% และทำการศึกษาแบบสุ่มปลายปิดสองข้าง เปรียบเทียบระหว่าง 10% zinc sulfate, 5% zinc sulfate และ น้ำกลั่น ในหูดทั่วไป (common wart) และหูดชนิดแบนราบ (plane wart) โดยทาวันละ 3 ครั้งเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์พบว่า

- ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ 10% และ 5% zinc sulfate solutions และน้ำกลั่นสามารถรักษาหูดโดยรวมหายทั้งสิ้น (full response) 85.7%, 42.8% และ 10% ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.008$)
- ไม่พบอุบัติการณ์การกลับมาเป็นซ้ำของหูดภายในระยะเวลา 2 ถึง 6 เดือนหลังจากรักษา
- zinc sulfate ในความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับความเข้มข้นที่น้อยกว่า
- ผลการรักษาไม่มีมาตรวัดที่ชัดเจน เป็นเพียงการสังเกตว่าผื่นหายไปหมดแล้วหรือไม่ ซึ่งขึ้นกับผู้ประเมิน

- Mohamed E.E. และคณะ⁵⁶ ได้การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ 2% zinc sulfate รูปแบบฉีดในการรักษาหูดทั่วไป ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 120 คน โดยฉีดทั้งหมด 3 ครั้งทุก 2 สัปดาห์ พบว่า

- 60% หายในระยะเวลา 2 สัปดาห์, 22.67% หายในระยะเวลา 4 สัปดาห์และ 5.33% หายในระยะเวลา 6 สัปดาห์
- ไม่มีการทดลองเทียบกับกลุ่มควบคุม
- ผลการรักษาไม่มีมาตรวัดที่ชัดเจน เป็นการสังเกตว่าผื่นหายไปหมดแล้วหรือไม่เช่นกัน

- เห็นได้ว่ายาฉีดถือว่าการรักษาแบบ local therapy อาจจะเทียบเท่ากับการทายา และพบว่ามีผลการรักษาอยู่ในแนวโน้มนที่ตีเช่นเดียวกัน
- F.T.AL-Gurairi และคณะ⁵⁷ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปลายปิดสองข้าง ถึงประสิทธิผลของการใช้ zinc sulfate รูปแบบกินในการรักษาหูดชนิดที่ติดต่อการรักษา (recalcitrant warts) เทียบกับกลุ่มควบคุมโดยได้รับ zinc sulfate ในปริมาณ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน (ปริมาณสูงสุดคือ 600 มิลลิกรัมต่อวัน) พบว่า
 - ในกลุ่มที่ได้ zinc sulfate รูปแบบกินทั้งสิ้น 20 คน 86.9% หูดหายทั้งหมดในระยะเวลา 2 เดือน, 60.9% หายหมดที่ระยะเวลา 1 เดือน และ 13.3% ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ระยะเวลา 2 เดือน
 - ในกลุ่มควบคุม ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของรอยโรค
 - การรักษาหูดโดยใช้ zinc sulfate รูปแบบกินได้ผลการทดลองที่ตีเช่นเดียวกัน
- British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014¹ ได้จัดให้ zinc oxide และ zinc sulfate อยู่ใน level of evidence 1- นั่นคือมีงานวิจัยที่มี RCT แต่ยังมีอคติอยู่พอสมควร ซึ่งสามารถนำไปใช้รักษาในทางปฏิบัติได้ แต่อย่างไรก็ดีควรจะมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาชนิดนี้เพิ่มเติม
- Federica Dall'oglio และคณะ⁵⁸ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างมีหลักฐานเชิงประจักษ์ และจัดให้ zinc รูปแบบทาเป็น third-line therapy ในการรักษาหูดที่ติดและมักกลับมาเป็นซ้ำ โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่นๆ และอาจจะต้องใช้ประสบการณ์และวิจารณญาณของแพทย์ผู้รักษาในการเลือกใช้ เนื่องจากยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาที่ไม่มากนัก
- Mrinal Gupta และคณะ³ ได้ทำการศึกษาทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อการใช้ zinc กับการรักษาโรคผิวหนัง พบว่า zinc รูปแบบทาและกิน สามารถนำมาใช้เป็นยารักษาหลัก และยาเสริมในการรักษาโรคติดเชื้อทางผิวหนังได้หลายชนิด เช่น หูด, cutaneous leishmaniasis, leprosy หรือ dermatophytosis เป็นต้น
- M. Naseri และคณะ⁵⁹ ได้ทำการศึกษาในระดับปริมาณของ zinc ในซีรัมเทียบกันระหว่างผู้ป่วยที่เป็นหูดทั่วไปหลายตำแหน่งกับผู้ป่วยที่ไม่มีหูด โดยออกแบบการศึกษาลักษณะ case-controlled study พบว่าระดับของ zinc ในซีรัมของผู้ป่วยที่เป็นหูดหลายตำแหน่งมีระดับที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีหูด ($P=0.795$) แต่พบว่าปริมาณซีรัม zinc ที่ลดลงสัมพันธ์กับปริมาณของจำนวนหูดที่เพิ่มมากขึ้น ($P=0.002$)

บทบาทของสังกะสีต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแบ่งออกเป็น 2 ระบบใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) ในกรณีที่ร่างกายมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย เซลล์ชนิดแรกที่มีบทบาทในการจดจำและทำลายสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นจะเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด อันได้แก่ polymorphonuclear cells (PMNs), macrophages และ natural (NK) cells โดยพบว่า PMNs จะเป็นเซลล์ชนิดแรกที่วิ่งเข้าตรงบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ โดย PMNs จะทำการจับกินเชื้อด้วยวิธี phagocytosis และฆ่าสิ่งแปลกปลอมผ่าน reactive oxygen species (ROS) ในขณะที่ระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะจะประกอบไปด้วยเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อสิ่งแปลกปลอมแต่ละชนิดมากกว่า ได้แก่ T cell และ B cell โดย B cell จะมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองแบบ humoral immune response คือการสร้าง antibody ที่จำเพาะต่อเชื้อโรคต่างๆ ในขณะที่ T cell จะมีบทบาทในการตอบสนองแบบ cell-mediated immune response โดยสามารถเป็นตัวกระตุ้นกลไกต่างๆ ของระบบภูมิคุ้มกันต่อเนื้อได้อีก (T helper lymphocytes) และสร้างสารพิษเพื่อทำลายเชื้อโรคซึ่งพบได้ในกลุ่ม cytotoxic T cell โดยพบว่า dendritic cells (DCs) มีบทบาทสำคัญในการเชื่อมความสัมพันธ์ระหว่างระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดและแบบจำเพาะ โดย DCs มีหน้าที่นำเสนอ antigen ของสิ่งแปลกปลอมผ่านทาง MHC และ co-receptors เพื่อกระตุ้นการทำงานของ T cell นั้นเอง

สังกะสีและระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (Zinc and the innate immune system)

สังกะสีมีบทบาทในการควบคุมกระบวนการต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดผ่านกลไกที่แตกต่างกันซึ่งยังไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจนมากนัก (รูปที่ 2) อันดับแรกหน้าที่การทำงานของประจุของสังกะสี สามารถทำหน้าที่เป็น chemo-attractants สำหรับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดบางเซลล์ โดยพบว่าหากเกิดการขาดสังกะสีจะพบว่าการเรียก PMNs ให้เข้ามาในบริเวณดังกล่าวก็ลดน้อยลงด้วย⁶⁰ และในทางตรงกันข้าม หากสังกะสีอยู่ในระดับที่เหมาะสมหรือมากเกินไป (ความเข้มข้นประมาณ 500 μM) จะสามารถกระตุ้นการเรียก PMNs ได้เพิ่มมากขึ้น⁶¹ การขาดสังกะสียังทำให้กระบวนการ phagocytosis ลดน้อยลงโดยเชื่อว่าการผ่านกลไกของ Zn proteins อาทิ เช่น early endosome antigen 1 (EEA1) ซึ่งพบว่า EEA1 นั้นจะจับโดยตรงกับ phospholipid phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3K) ตรงตำแหน่ง C-terminal และจับกับ Rab5 ตรง N-terminal zinc finger domain ซึ่งทำหน้าที่ในการเชื่อมติดกันของเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งสำคัญมากต่อกระบวนการพัฒนาของ phagosome และ endosome^{62, 63}

สำหรับกระบวนการสลายสิ่งแปลกปลอมนั้น สังกะสีก็มีบทบาทสำคัญเช่นกัน ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่ขาดสังกะสีหรือมีสังกะสีที่มากเกินไป สังกะสีจะไปยับยั้ง NADPH ได้ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการสร้าง superoxide anion ซึ่งทำหน้าที่ทำลายสิ่งแปลกปลอมได้โดยตรงหลังจากเกิดกระบวนการ phagocytosis⁶⁴

นอกเหนือจากนั้น สังกะสียังทำหน้าที่คอยช่วยให้เซลล์ monocyte ยึดติดกับเซลล์ของผนังหลอดเลือดได้ และยังมีบทบาทสำคัญในการสร้าง pro-inflammatory cytokines เช่น IL-1B, IL-6 และ TNF- α และสังกะสียังช่วยเพิ่มความสามารถในการตอบสนองของ NK-cells ได้ โดยการลดความสามารถในการจดจำของเซลล์ (recognition) และกระตุ้นการแสดงของ MHC-class 1 ให้เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้สังกะสียังสามารถกระตุ้นกระบวนการพัฒนาของเซลล์ (differentiation) โดยทำให้เซลล์ชนิด CD34+ พัฒนาไปเป็น NK-cells เพิ่มมากขึ้นรวมถึงบทบาทในการฆ่าเชื้อของเซลล์ด้วย⁶⁵

สังกะสียังมีผลต่อการเจริญเติบโตของ DCs โดยพบว่าระหว่างการกระตุ้นการพัฒนาของ DCs ผ่านการกระตุ้นของ LPS มีการเปลี่ยนแปลงของ Zn transporter เกิดขึ้น โดยพบว่า ZIP6 และ ZIP10 จะถูกกดเอาไว้ไม่ให้ทำงานในขณะที่ ZnT ชนิดอื่นจะถูกกระตุ้นให้เพิ่มจำนวนมากขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้นของ LPS ยังลดปริมาณ Zn ใน DCs และเพิ่มการแสดงออกของ MHC-II และ co-stimulatory molecules บน DCs อีกด้วย เป็นที่น่าสนใจว่าการรักษาด้วย Zn chelator ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับผลของการกระตุ้นจาก LPS ด้วยเหตุผลนี้จึงสรุปได้ว่าการลดลงของ Zn ใน DCs มีผลต่อการพัฒนาของ DCs ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immune response) ต่อไป

สังกะสีและระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Zinc and adaptive immune response)

T-cell นั้นมีความไวต่อการขาดของสังกะสีเป็นอย่างมากทั้งในแง่ของการพัฒนาและการทำงาน (รูปที่ 2) เนื่องจากการขาดสังกะสีนั้นจะทำให้เกิดการฝ่อของต่อมไทมัสและส่งผลให้เกิดภาวะ T-cell lymphopenia ตามมา จากการทดลองในหนูนั้นพบว่า การขาดสังกะสีระหว่างการพัฒนาของ T-cell ทำให้การพัฒนาจาก pre-T-cells ที่มีประสิทธิภาพเพื่อไปเป็น effective T cell ลดลงไปถึง 50% โดยเป็นผลมาจากการตายแบบ apoptosis ของ pre-T-cell ที่เพิ่มมากขึ้น⁶⁶

สังกะสียังมีความสำคัญในเรื่องความสมดุลระหว่าง T-cell แต่ละชนิด การขาดสังกะสีนั้นจะลดการผลิต Th1 cytokines (ยกตัวอย่างเช่น IFN- γ , IL-2 และ TNF- α) ในขณะที่การตอบสนองของ Th2 นั้น (IL-4, IL-6 และ IL-10) จะได้รับผลกระทบค่อนข้างน้อย ส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลกันระหว่าง Th1 และ Th2 นั้นเอง

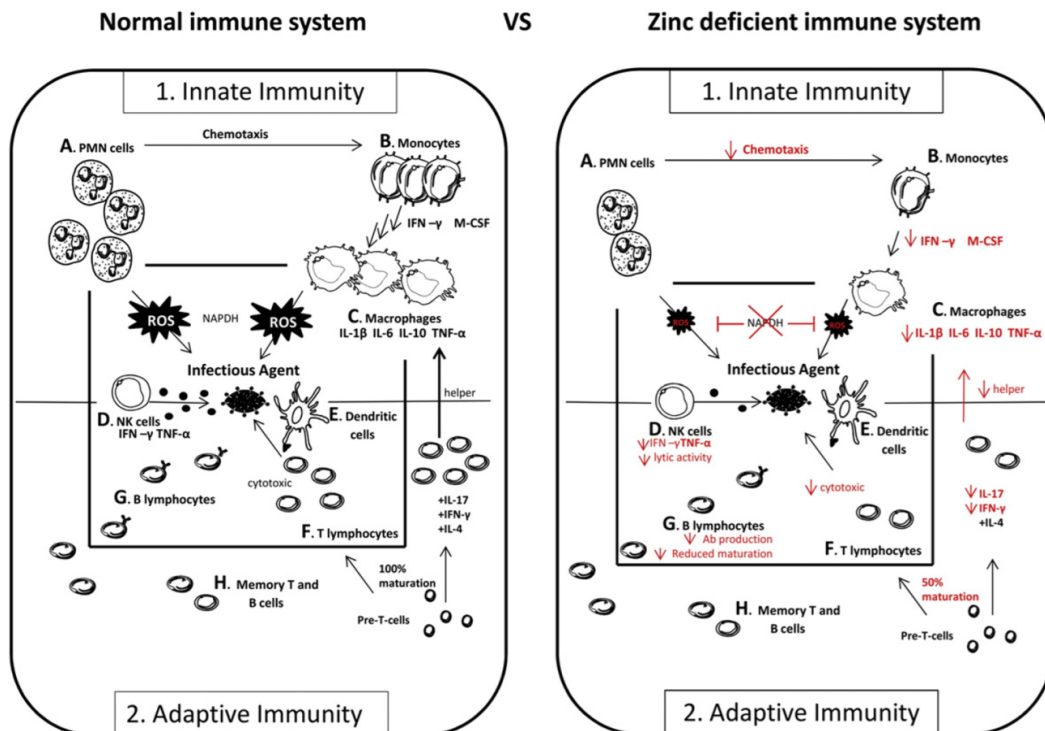
Proinflammatory Th17 เซลล์เองก็ได้รับผลกระทบแง่ลบจากการขาดสังกะสีเช่นเดียวกัน โดยปกติการพัฒนาของเซลล์ Th17 นั้นจะถูกควบคุมจากการกระตุ้นของ IL-6 ผ่านทาง STAT3 ในระหว่างการเกิดการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งพบว่าสังกะสีสามารถยับยั้งกระบวนการนี้ได้⁶⁷ ในการศึกษาในหนูทดลองที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) พบว่าสังกะสีสามารถยับยั้งการพัฒนาของ Th17 ได้นอกจากนี้การขาดสารอาหารที่มีส่วนผสมของสังกะสีเพียงเล็กน้อยก็ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระหว่าง cytotoxic T cells เมื่อเทียบกับปริมาณ T cells ทั้งหมดและ memory T cells เมื่อเทียบกับ naïve T cells ซึ่งผลให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อตัวเอง นอกจากนี้สังกะสียังควบคุมการกระตุ้นของ T cell ผ่านทางการกระตุ้นของ protein kinase Lck ผ่านทาง cytoplasmic tails ของ CD4 และ CD8⁶⁸

Cytokine หลายชนิดที่สำคัญที่ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ T cells นั้นถูกควบคุมผ่านทาง การจับกันระหว่างสังกะสีและ Metallothioneins (MT) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่เป็นตัวควบคุมความเข้มข้นของสังกะสีในเซลล์ โดย MT จะควบคุมกระบวนการ phosphorylation ของ transcription factors STAT1 และ STAT3 ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญในการทำให้ T cell อยู่รอดและเจริญเติบโตพัฒนาต่อไปได้ เมื่อสังกะสีจับกับ MT จะไปขัดขวางกระบวนการ phosphorylation ทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณขึ้นของ IL-10 ซึ่งสร้างมาจาก non-FoxP3 Treg cells หรือที่เรียกว่า Tr1 ผลที่ตามมาจะพบว่า IL-10 จะไปควบคุมกระบวนการต่อต้านตนเองของ T cell ได้ จึงมีบทบาทในการควบคุมโรคบางอย่างที่เกี่ยวข้องกับแพ้ภูมิคุ้มกันของตนเอง (autoimmune process)⁶⁹

การพัฒนาและหน้าที่การทำงานของ B cell ไม่ค่อยได้รับผลกระทบมากนักจากการเปลี่ยนแปลงของสังกะสีเมื่อเทียบกับ T cells แต่ถึงกระนั้นการขาดสังกะสีเองก็ส่งผลให้เกิดการลดจำนวนลงของ B cells ได้ผ่านจากกลไกการเจริญเติบโตของ immature และ pre-mature B cells จึงส่งผลต่อการสร้าง antibody ด้วย⁷⁰

สังกะสีและกระบวนการอักเสบ (Zinc and inflammation)

การเปลี่ยนแปลงการผลิต cytokine ระหว่างที่ขาดสังกะสีนั้นส่งผลให้เกิดการอักเสบเกิดขึ้น โดยจะไปกระตุ้น การเพิ่มขึ้นของ IL-1 β และสุดท้ายจะเกิดการยับยั้งการอักเสบซึ่งขึ้นกับการทำงานของ NF- κ B นอกเหนือจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า การลดลงของสังกะสีในกระแสเลือดยังมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับของ IL-6, IL-8 และ TNF- α และนอกจากนั้นกระบวนการต่างๆ ในการผลิต cytokine ยังมีผลจากระดับสังกะสีในเซลล์อีกด้วย ยกตัวอย่างเช่น การเพิ่มขึ้นของ IL-6 และ IL-12 จากการตอบสนองและเพิ่มจำนวนของ T และ B lymphocyte สามารถพบได้ในภาวะที่เกิดการขาดของสังกะสี แต่ตรงกันข้ามในสภาวะเดียวกันยังมีผลต่อ IL-4 ด้วยซึ่งส่งผลต่อความไม่สมดุลในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁷¹



รูปภาพที่ 2 แสดงถึงกระบวนการการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในร่างกายแบบฉับพลันในภาวะปกติเปรียบเทียบกับภาวะที่ขาดสังกะสี ในกรณีระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด พบว่าการขาดสังกะสีทำให้เกิดการลดลงของ PMN chemotaxis phagocytosis อันเนื่องมาจากการทำงานของ NADPH ที่ลดน้อยลงส่งผลให้เกิดการลดลงของ ROS ตามมาทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพเพียงพอ (A), การลดลงของกระบวนการ adhesion ของ monocyte และการพัฒนาการของ macrophage (B), รวมไปถึงการลดลงของ NK (C) และการพัฒนาการของ DC (E), การเปลี่ยนแปลงของ cytokine เกิดขึ้นได้ในกรณีของการขาดสังกะสีเช่นเดียวกัน ในกรณีของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ การขาดสังกะสีทำให้ต่อมไทมัสฝ่อตัวลง ส่งผลให้เกิดการลดปริมาณของ T-cell, ลดการพัฒนาการของ T-cells, เพิ่มการตายของ pre-T-cell, ความไม่สมดุลกันระหว่าง Th1 ที่ลดน้อยลงและ Th2 ที่เพิ่มมากขึ้น รวมไปถึงการลดลงของ Th17 และตามมาด้วยการลดลงของ IL-17 (F), การพัฒนาการของ B-cell และการสร้าง antibody ไม่ค่อยได้รับผลกระทบมากนักจากการขาดสังกะสี (G), อัตราส่วนระหว่าง naïve T และ B cells ได้รับผลกระทบจากการขาดสังกะสีเช่นเดียวกัน⁷²

โดยสรุปแล้ว การขาดสังกะสีจะส่งผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายหลายๆ ด้าน ซึ่งบ่งบอกว่าสังกะสีเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการพัฒนาและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายของเรา ถึงแม้ว่าหลายๆกลไกยังไม่ได้รับการศึกษาและเข้าใจอย่างชัดเจนนัก แต่โดยส่วนใหญ่เกิดจากความไม่สมดุลของสังกะสีที่อยู่ในเซลล์ของเรานั้นเอง

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรและเทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Population and sample techniques)

Target population ผู้ป่วยที่เป็นหูดทั่วไปในประเทศไทย

Sample population ผู้ป่วยที่เป็นหูดทั่วไปที่มีมือที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ใช้การเลือกตัวอย่างแบบ self-selected sampling

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยมีหูดที่มือข้างใดข้างหนึ่ง และหรือทั้งสองข้าง
3. หูดที่นำมาศึกษาต้องเป็นหูดชนิดทั่วไป (common wart)
4. หูดที่นำมาศึกษามีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 2 – 8 มิลลิเมตร
5. หูดที่นำมาศึกษาต้องเป็นหูดที่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ (comparable warts)
6. มีจำนวนหูดรวมกันอย่างน้อย 2 รอยโรคแต่ไม่เกิน 15 รอยโรค
7. ไม่เคยรักษาด้วยการใช้ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งมาก่อน
8. หากเคยทำการรักษาใดๆ กับรอยโรคมาก่อน ต้องเว้นช่วงห่างจากการรักษานั้นๆ (washout period) อย่างน้อย 4 สัปดาห์
9. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
10. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติมีภาวะภูมิคุ้มกันไม่ปกติหรือโรคเรื้อรัง เช่น เบาหวาน, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเอดส์ (AIDS), โรคไตเรื้อรัง เป็นต้น หรือได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิ ต้านทานทั้ง systemic และทา เช่น สเตียรอยด์
2. หูดชนิดดื้อต่อการรักษา (recalcitrant warts)*
*ความหมายอยู่ในหัวข้อ “การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)”
3. ผู้ป่วยแพทย์ที่มีส่วนประกอบของ zinc ในรูปแบบต่างๆ

กฎเกณฑ์การถอนตัวระหว่างการศึกษา (Drop out criteria)

1. ผู้ป่วยหายที่ได้รับสลับกัน
2. ผู้ป่วยล้มหายตั้งแต่ 15 ครั้งขึ้นไป

กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process)

1. แพทย์ผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายข้อมูลประกอบด้วยวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัยและประโยชน์จากการวิจัยให้กับผู้ป่วย
2. แพทย์ผู้ดำเนินการวิจัยแจกเอกสารข้อมูลให้ผู้ป่วยอ่านหรือแปลผ่านล่าม และให้ผู้ป่วยหรือญาติลงชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอม

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2(1 + (t - 1) \rho)}{t(\text{MCD}/\sigma)^2}$$

ซึ่งเป็นสูตรที่ใช้คำนวณขนาดตัวอย่างจากผลการทดลองที่วัดค่าแบบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) เปรียบเทียบกัน โดยให้

$\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{1-\alpha/2} = Z_{0.975} = 1.96$ และให้ power = 90%

ดังนั้น $Z_{1-\beta} = Z_{0.9} = 1.28$

σ^2 (variance = within-group standard deviation²) คือค่าความแปรปรวนคิดจากความแตกต่างของเส้นผ่าศูนย์กลางของหูดแต่ละขนาดที่มีโอกาสเจอในผู้ป่วย คำนวณได้ $\sigma = 1.5$ mm.

MCD (minimal clinical difference) โดยตั้งค่าที่ทำให้เกิดผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหูดลดลงเปลี่ยนแปลงไป 25% ดังนั้นหากกำหนดให้ ค่าเฉลี่ย (μ) ที่จะพบขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหูดทั่วไปประมาณ 5 mm. $\rightarrow \Delta = 1.25$ mm

t = จำนวนครั้งของการนัดติดตามผู้ป่วยในที่นี่คือ 3 ครั้ง

และ ρ (สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์) = 0.3

เมื่อแทนค่าทั้งหมดจะได้ $n = 16$

แต่การศึกษานานถึง 4 สัปดาห์ อาจทำให้ผู้ป่วยมาไม่ครบตามนัดได้ จึงกำหนด drop-out rate ไว้ที่ 30% เมื่อนำมาคำนวณ n ใหม่ (loss to follow-up adjustment)

จะได้ $N/(1-r) = 16/(1-0.3) = 23$ คน ปิดเป็นจำนวนเต็มคือ 25 คน

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งและยาหล่อคือ hydrophilic cream

ตัวแปรตามหลักคือ ขนาดของรอยโรค (พื้นที่ผิวของรอยโรค)

ตัวแปรตามรองคือ ความยาวของเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรค, ปริมาตรของรอยโรค, การประเมินผลการรักษาจากแพทย์และผู้ป่วย

ตัวแปรควบคุมคือ การได้รับยาหรือหัตถการในการรักษาโรคด้วยวิธีอื่น, การดูแลรักษาความสะอาดและสุขอนามัย, การใช้อย่างสม่ำเสมอและถูกวิธี

เก็บข้อมูล และวัดผลโดยใช้

- แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, รูปภาพ, รูปวาดระบุตำแหน่ง
- เครื่องมือที่ใช้วัดความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวใช้ dermatoscope (Dermlite DL4, 3Gen Inc., CA) ที่มี grid วัดขนาดต่อกับ Iphone® 6 (Apple, Inc. Cupertino, CA) เพื่อถ่ายรูปรอยโรค แล้วนำมาวิเคราะห์ผ่านโปรแกรม Adobe illustrator CS6® (Adobe System Inc., San Jose, CA)
- เครื่องมือที่ใช้วัดปริมาตรของรอยโรค ถ่ายรูปโดยใช้ Antera 3D® (Miravex, Dublin, Ireland) และวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Antera Pro®
- การประเมินผลการรักษาจากการใช้ยา
 - ประเมินจากผู้ป่วยใช้ patient global assessment เป็นแบบสอบถาม ประเมินความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสองชนิด โดยวัดเป็นคะแนนตั้งแต่ 0-4 (ไม่พอใจมาก จนถึง พอใจมากตามลำดับ)
 - ประเมินจากแพทย์ใช้ physician global assessment เป็นแบบสอบถาม ประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคโดยวัดเป็นคะแนน 0-9 (แย่งลง 76-100%, 51-75%, 26-50%, 1-25%, ไม่เปลี่ยนแปลง 0%, ดีขึ้น 1-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100% ตามลำดับ)

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. แพทย์ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น พร้อมทั้งตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ หลังจากนั้นแพทย์ผู้ทำการวิจัยขอความยินยอมจากผู้ป่วย และให้ลงชื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัยในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย
2. แพทย์ผู้วิจัยซักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล เพื่อคัดผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษา

3. ผู้ทำการวิจัยเลือกรอยโรคของหูด 2 รอยโรคในผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งเป็นหูดที่ comparable ต่อกัน และมีระยะห่างจากกันอย่างน้อย 1 ซม.ขึ้นไป โดยให้รอยโรคที่ถูกเลือกรอยโรคแรกและรอยโรคที่สอง เรียกรอยโรคที่ 1 และ 2 ตามลำดับ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการมอบหมายยาที่ใช้ทาบนรอยโรคที่ 1 และ 2 คือยา 1 และยา 2 ตามลำดับ และผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้จัดยา 15% zinc oxide และยาหลอก hydrophilic cream ด้วยวิธี random block allocation โดย block = 2 ให้เป็นยา 1 และ 2 ในผู้ป่วยแต่ละคน
 - a. ยาทั้งสองชนิดจะปิดฉลาก 1 และ 2 พร้อมระบุตำแหน่งที่จะทาบนฉลากอย่างชัดเจน โดยยาทั้งสองชนิดผลิตจากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
4. ทายาที่รอยโรคทุกวันโดยใช้ไม้พันสำลีป้ายประมาณ 0.1 g วันละ 3 เวลา เช้า กลางวัน เย็น (ยาแต่ละชนิดให้ใช้ไม้พันสำลีไม้ละอันและห้ามใช้ซ้ำ) โดยห้ามทายาสลับกันและห้ามให้ยาที่ทาผสมกัน และหลังจากทายาให้ใช้พลาสติกแร็ปบนรอยโรคที่ทายาแต่ละรอยโรคอย่างน้อย 1 ชั่วโมง
5. หูดที่ได้รับการเลือกทั้ง 2 รอยโรค จะผ่านการผ่าน (paring) ให้บางลง 1 ครั้ง ก่อนเริ่มการทดลอง และบันทึกข้อมูล โดยผู้ผ่านจะเป็นคนเดียวกันทุกราย และเป็นคนเดียวกับผู้บันทึกข้อมูลและเลือกรอยโรค
6. บันทึกข้อมูลโดยถ่ายรูปรอยโรคหลังการผ่านด้วย dermoscope ที่ต่อผ่าน Iphone® 6, ระบุตำแหน่งของรอยโรค, ทิศทางและแนวการวัดที่เลือกทั้งสองตำแหน่ง และยาที่ใช้ลงในภาพวาด
7. วิธีการวัดค่าการวัดต่างๆ
 - a. ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิว
 - i. วัดความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรคที่เลือกโดยการถ่ายภาพด้วย dermoscope ครั้งแรกก่อนทายา หลังจากนั้นนำมาวิเคราะห์ผ่านทางโปรแกรม Adobe illustrator CS6® ทั้งหมด 3 รูปเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของเส้นผ่าศูนย์กลาง
 - ii. พื้นที่ผิวคำนวณจากสูตรพื้นที่ผิววงกลม πr^2 โดย r หมายถึงรัศมีเฉลี่ยจากรัศมีสองฝั่งที่ตั้งฉากกันที่ยาวที่สุดของรอยโรคแต่ละรอยโรค
 - b. ปริมาตร
 - i. วัดปริมาตรโดยใช้กล้อง Antera 3D® และนำรูปภาพที่ได้มาวิเคราะห์ผ่านโปรแกรม Antera Pro® ซึ่งสามารถระบุปริมาตรของรอยโรคอย่างอัตโนมัติ โดยวันทั้งหมด 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยเช่นเดียวกัน

ข้อมูลการวัดในแต่ละครั้งจะถูกบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล ทั้งตำแหน่ง และทิศทางในการวัดเพื่อความเที่ยงตรงในการวัดครั้งถัดไป โดยทำการวัดติดตามทุก 2 สัปดาห์หลังเริ่มทายาจนครบ 4 สัปดาห์

8. ประเมินผลการรักษาของยาทั้ง 2 ชนิดจากแพทย์และผู้ป่วยจากรอยโรคทั้งหมดที่ 4 สัปดาห์
 - a. สำหรับผู้ป่วยให้ประเมินเป็นคะแนนความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสองชนิดแยกกัน โดยวัดคะแนนตั้งแต่ 0-5 คะแนน (ไม่พอใจมาก จนถึง พอใจมาก) ในแง่ดังต่อไปนี้ ได้แก่ ความสะดวกในการใช้ยา และการตอบสนองต่อการรักษา และประเมินผลการยอมรับในแง่การตอบสนองต่อการรักษาจากการใช้ยาทั้งสองชนิด
 - b. สำหรับแพทย์ให้ประเมินเป็นคะแนนของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเทียบกับภาพถ่ายจาก dermoscope ก่อนและหลังการรักษา จาก 2 ตำแหน่งแยกกัน (คะแนนประเมินได้แก่ 0 = แย่ลง 76-100%, 1 = แย่ลง 51-75%, 2 = แย่ลง 26-50%, 3 = แย่ลง 1-25%, 4 = ไม่เปลี่ยนแปลง (0%), 5 = ดีขึ้น 1-25%, 6 = ดีขึ้น 26-50%, 7 = ดีขึ้น 51-75%, 8 = ดีขึ้น 76-100% ตามลำดับ) ประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 3 ท่าน (blinded dermatologist) ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้มาก่อน โดยจะอธิบายวิธีการให้คะแนนแก่แพทย์ทั้ง 3 คน ก่อนการประเมินจริง และ training เพื่อปรับความเข้าใจของแพทย์ทั้ง 3 คน ด้วยภาพถ่าย และแพทย์ทั้ง 3 ท่านจะทำการตัดสินใจเพื่อเลือกคะแนนประเมินที่เป็นข้อตกลงร่วมกันในการให้คะแนนยาแต่ละชนิด (consensus) และประเมินผลการยอมรับในแง่การตอบสนองต่อการรักษาในยาทั้งสองชนิด
9. หลังประเมินทุกอย่างเสร็จสิ้น เปิดฉลากยาให้ผู้ดำเนินการวิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยทราบว่า ยา 1 และ 2 คือยาอะไรในสัปดาห์ที่ 4
10. สอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยาทุกครั้งที่ทำกรติดตาม และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล หากมีผื่นแพ้สัมผัส หรืออาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นให้พิจารณาปรับการใช้ยาให้เหมาะสม
11. สำหรับรอยโรคหูดอื่นๆ ที่นอกเหนือจากที่ใช้ในกระบวนการวิจัยสองรอยโรคนั้น แพทย์ผู้วิจัยจะยังไม่ทำการรักษาใดๆ แก่รอยโรคเหล่านั้นในระหว่างกรวิจัย เนื่องจากการรักษาอาจส่งผลกระทบต่อผลการแปลผลรอยโรคที่ใช้ในกระบวนการวิจัย แต่จะทำการเก็บบันทึกข้อมูลของรอยโรคเหล่านั้น ลงในแบบบันทึกข้อมูลด้วยวิธีเดียวกันกับรอยโรคที่ใช้

ในกระบวนการวิจัย แต่อย่างไรก็ตามหลังเสร็จสิ้นงานวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบดูแลรักษา หูตที่เหลือตามมาตรฐาน

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากห้องตรวจผู้ป่วยนอก หน่วยโรคผิวหนัง และหน่วยวิจัยโรคผิวหนัง (SURFACE) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้มอบหมายยา คือ ผู้ช่วยงานวิจัย, ผู้เก็บและบันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้ประเมินผลการรักษาคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 3 ท่านซึ่งไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้มาก่อน

ขนาดพื้นที่ผิว (ตารางมิลลิเมตร, มม.²) ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (มิลลิเมตร, มม.) เก็บข้อมูลจากรูปถ่ายที่วัดโดย dermoscope, ปริมาตรของรอยโรคเก็บข้อมูลจากเครื่อง Antera 3D[®] (ลูกบาศก์มิลลิเมตร, มม.³) โดยค่าการวัดทั้งสามชนิดจะวัดทั้งหมดอย่างละ 3 ครั้ง (triplicate) เพื่อหาค่าเฉลี่ยและบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลจากการติดตาม, การประเมินผลการรักษาของยาทั้งสองชนิดของผู้ป่วยและแพทย์เก็บข้อมูลจากแบบสอบถาม (ภาคผนวก)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลเชิงคุณภาพ

ข้อมูลลักษณะนาม (nominal scale) ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ฯลฯ, ผลข้างเคียงจากการใช้ยา รายงานผลเป็นเปอร์เซ็นต์ หรือค่ามัธยฐานและ interquartile range

ข้อมูลอันดับ (ordinal scale) ได้แก่ การประเมินผลการรักษาของยาทั้งสองชนิดของแพทย์และผู้ป่วย คำนวณสถิติโดยใช้ Mc-Nemar test

ข้อมูลเชิงปริมาณ

ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ได้แก่ ขนาดพื้นที่ผิวเป็นตารางมิลลิเมตร, ความยาวของเส้นผ่าศูนย์กลางเป็นมิลลิเมตร และปริมาตรของรอยโรคเป็นลูกบาศก์มิลลิเมตร คำนวณโดยใช้ Wilcoxon signed rank test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าในการศึกษาคือผู้ป่วยที่มีหูดที่ฝ่ามือ ตั้งแต่ 2 รอยโรคขึ้นไป และหูดทั้งสองรอยโรคนั้นสามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งสิ้น 17 คน แต่ระหว่างการศึกษามีผู้ขอออกจากการศึกษา 1 คนเนื่องจากความกังวลผลของการรักษา จึงเหลือผู้เข้าร่วมในการศึกษาจนจบทั้งสิ้น 16 คน นับเป็นรอยโรคทั้งหมด 32 รอยโรค แบ่งเป็นกลุ่มที่ทาด้วย 15% zinc oxide 16 รอยโรค และกลุ่มควบคุมด้วย hydrophilic cream อีก 16 รอยโรค

อายุมัธยฐานของผู้ป่วยทั้งหมดคือ 29 ปี พิสัยควอไทล์ของอายุอยู่ในช่วง 24.5 ถึง 40 ปี เป็นเพศชาย 7 คน (ร้อยละ 43.7) เพศหญิง 9 คน (ร้อยละ 56.3) โดยพบว่าระยะเวลาที่เป็นโรคหูด ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 12 เดือน ค่าต่ำสุดที่ 3 เดือน และพบว่าผู้ป่วยเพียง 2 คนที่มีโรคประจำตัวได้แก่ porokeratosis และ hand eczema คิดเป็นร้อยละ 12.5 นอกจากนี้ในบรรดาผู้ป่วยทั้งหมดมีเพียง 5 คน (ร้อยละ 31.3) ที่เคยผ่านการรักษาโรคหูดมาก่อนหน้านี้ ได้แก่ การพ่นเย็น (ร้อยละ 25) และการจี้ด้วยไฟฟ้า (ร้อยละ 6.25) และจำนวนรอยโรคในผู้ป่วยแต่ละคนพบว่าค่ามัธยฐานอยู่ที่ 3 รอยโรค (จำนวนต่ำสุดคือ 2 รอยโรค และมากที่สุดคือ 5 รอยโรค) คุณลักษณะพื้นฐานต่างๆของผู้เข้าร่วมการวิจัยแสดงไว้ในตารางที่ 1

ในการศึกษานี้ได้แบ่งค่าการวัด (objective measurement) ออกเป็น 2 ลักษณะใหญ่ๆ ที่ใช้ในการติดตามและประเมินผลการรักษาของรอยโรคได้แก่ ค่าการวัดแบบสองมิติ (2D) คือความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (มม.) และพื้นที่ผิว (มม.²) และค่าการวัดแบบสามมิติ (3D) คือปริมาตร (มม.³) โดยพบว่าข้อมูลนั้นมีการกระจายตัวแบบไม่เป็นปกติ (non-normal distribution) จึงใช้ค่ามัธยฐาน (median) นำมาคำนวณทางสถิติ โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงทั้งภายในกลุ่มเดียวกัน และเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
1. อายุ (ปี) Median = 29, IQR = 24.5 - 40	16	100
2. เพศ		
ชาย	7	43.7
หญิง	9	56.3
3. ระยะเวลาที่เป็นโรคหูด (เดือน) Median = 12, IQR = 3 - 12		
4. โรคประจำตัว ได้แก่ Porokeratosis และ Hand eczema	2	12.5
5. การรักษาก่อนหน้า	5	31.3
การพ่นเย็น (cryotherapy)	4	25
การจี้ด้วยไฟฟ้า (Electrocautery)	1	6.25
6. จำนวนรอยโรค (จำนวน) Median = 3, IQR = 2 - 5		

ผลของค่าการวัดแบบสองมิติ (2D)

ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (Diameter) และพื้นที่ผิว (Surface area)

ตารางที่ 2 เมื่อนำค่ามัธยฐาน (median) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางมาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มพบว่า ที่จุดเริ่มต้นหรือสัปดาห์ที่ 0 ค่ามัธยฐานของกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 2.69 มม. และ 2.67 มม. ตามลำดับ ซึ่งไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.92$) เช่นเดียวกันกับพื้นที่ผิว ที่สัปดาห์ที่ 0 ในกลุ่มของ 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม พื้นที่ผิวมีค่าเท่ากับ 4.53 มม.² และ 4.07 มม.² ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.74$) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามดูค่ามัธยฐานในแต่ละเวลาที่สัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม ณ สัปดาห์ต่างๆ

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (มม., IQR)			
สัปดาห์ที่ 0	2.69 (1.67-3.15)	2.67 (1.77-3.24)	0.92
สัปดาห์ที่ 2	2.36 (1.6-3.32)	2.52 (1.46-3.01)	0.68
สัปดาห์ที่ 4	2.64 (1.45-3.22)	2.55 (1.35-2.98)	0.70
พื้นที่ผิว (มม.², IQR)			
สัปดาห์ที่ 0	4.53 (2.31 - 7.21)	4.07 (2.19 - 8.04)	0.74
สัปดาห์ที่ 2	3.96 (1.96 - 6.76)	4.19 (1.97 - 6.47)	0.92
สัปดาห์ที่ 4	3.82 (0.94 - 6.54)	4.12 (1.15 - 7.12)	0.66

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน

	15% zinc oxide	P-value overall	กลุ่มควบคุม	P-value overall
ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (มม., IQR)				
สัปดาห์ที่ 0	2.69 (1.67-3.15)	0.38	2.67 (1.77-3.24)	0.26
สัปดาห์ที่ 2	2.36 (1.6-3.32)		2.52 (1.46-3.01)	
สัปดาห์ที่ 4	2.64 (1.45-3.22)		2.55 (1.35-2.98)	
พื้นที่ผิว (มม.², IQR)				
สัปดาห์ที่ 0	4.53 (2.31 - 7.21)*	0.037	4.07 (2.19 - 8.04)	0.67
สัปดาห์ที่ 2	3.96 (1.96 - 6.76)		4.19 (1.97 - 6.47)	
สัปดาห์ที่ 4	3.82 (0.94 - 6.54)*		4.12 (1.15 - 7.12)	

*P-value มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบสัปดาห์ที่ 0 และ 4

ตารางที่ 3 เมื่อนำค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 มาเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 พบว่าความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางในกลุ่ม 15% zinc oxide มีค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เท่ากับ 2.36 มม. และ 2.64 มม. ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ที่ 2.69 มม. ($P = 0.38$) เช่นเดียวกันกับในกลุ่มควบคุมพบว่าค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เท่ากับ 2.52 มม. และ 2.55 มม. ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ที่ 2.67 มม. ($P = 0.26$)

ในขณะที่พื้นที่ผิวพบว่า พื้นที่ผิวในกลุ่ม 15% zinc oxide มีค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เท่ากับ 3.96 มม.² และ 3.82 มม.² ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ที่ 4.53 มม.² ($P = 0.037$) ในทางกลับกันพบว่าในกลุ่มควบคุมหูดมีขนาดใหญ่ขึ้น อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.67$) เมื่อเปรียบเทียบพื้นที่ผิวที่สัปดาห์ที่ 2 (4.19 มม.²) และสัปดาห์ที่ 4 (4.12 มม.²) กับสัปดาห์ที่ 0 (4.07 มม.²)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median change \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิว ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (มม., IQR)			
สัปดาห์ที่ 2	-0.09 (-0.195 to 0.04)	-0.045 (-0.27 to 0.09)	0.74
สัปดาห์ที่ 4	-0.04 (-0.29 to 0.19)	0.08 (-0.365 to 0.31)	0.92
พื้นที่ผิว (มม.², IQR)			
สัปดาห์ที่ 2	-0.23 (-0.71 to 0.65)	-0.06 (-1.38 to 0.92)	0.80
สัปดาห์ที่ 4	-0.31 (-1.08 to 0.26)	0.11 (-1.5 to 0.98)	0.47

จาก ตารางที่ 4 เมื่อดูค่ามัธยฐานที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละสัปดาห์พบว่าความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางในกลุ่ม 15% zinc oxide มีค่าลดลง โดยลดลงไป 0.09 มม. ที่สัปดาห์ที่ 2 และลดลง 0.04 มม. ที่สัปดาห์ที่ 4 ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบว่าในสัปดาห์ที่ 2 มีค่าลดลง 0.045 มม. แต่กลับเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 0.08 มม. แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ($P = 0.74, 0.92$ ตามลำดับ)

ในขณะที่พื้นที่ผิวพบว่าในกลุ่ม 15% zinc oxide ที่สัปดาห์ที่ 2 มีค่าลดลง 0.23 มม.² และลดลงมากขึ้นอีกเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 4 ที่ 0.31 มม.² ในทางกลับกันพบว่ากลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 2 ลดลงเพียงน้อยที่ 0.06 มม.² และมีพื้นที่ผิวเพิ่มมากขึ้นเมื่อสิ้นสุดที่สัปดาห์ที่ 4 0.11 มม.² แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ($P = 0.80, 0.47$ ตามลำดับ)

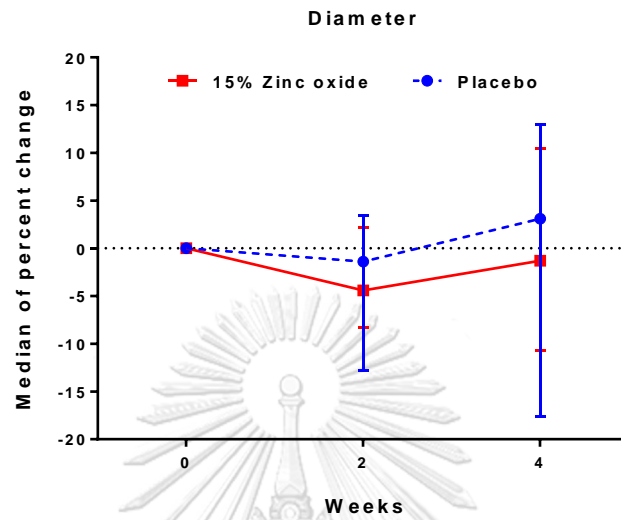
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median percent change \pm IQR) ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางและพื้นที่ผิวที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (ร้อยละ, IQR)			
สัปดาห์ที่ 2	-4.4 (-8.3 to 2.2)	-1.4 (-12.8 to 3.4)	0.64
สัปดาห์ที่ 4	-1.3 (-10.7 to 10.5)	3.1 (-17.6 to 13)	0.97
พื้นที่ผิว (ร้อยละ, IQR)			
สัปดาห์ที่ 2	-8.4 (-18.2 to 6.7)	-4.2 (-24.8 to 20.9)	0.47
สัปดาห์ที่ 4	-14.9 (-34.1 to 3.6)	6.7 (-23.7 to 24.3)	0.24

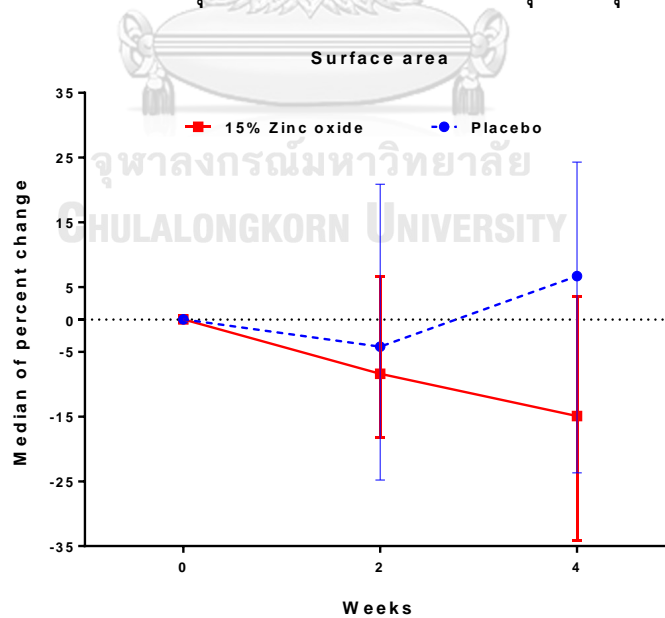
เมื่อคำนวณค่ามัธยฐานที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นร้อยละจากสัปดาห์ที่ 0 ของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิว จะได้ผลดังตารางที่ 5 และแสดงเป็นแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงในแผนภูมิที่ 2 โดยพบว่าหากพิจารณาการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาตั้งแต่เริ่มต้น จนถึง 4 สัปดาห์ พบว่าที่ 2 สัปดาห์ ทั้ง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม สามารถลดขนาดของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางได้ร้อยละ 4.4 และ 1.4 ตามลำดับ ($P = 0.64$) แต่เมื่อติดตามต่อจนถึงสัปดาห์ที่ 4 จะพบว่าความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่ม 15% zinc oxide ก็ยังพบว่าความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางมีขนาดลดลงจากจุดเริ่มต้นอยู่ดี โดยลดลงจากจุดเริ่มต้นร้อยละ 1.3 ในขณะที่กลุ่มควบคุม ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางกลับเพิ่มขึ้นจากจุดเริ่มต้นร้อยละ 3.1 ($P = 0.97$) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มทั้งในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4

ในขณะที่พื้นที่ผิวพบว่าในสัปดาห์ที่ 2 ทั้ง 15% zinc oxide และ กลุ่มควบคุมสามารถลดขนาดของพื้นที่ผิวได้ที่ร้อยละ 8.4 และ 4.2 ตามลำดับ ($P = 0.47$) แต่เมื่อติดตามไปจนถึงที่ 4 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มควบคุม ขนาดพื้นที่ผิวกลับมีค่าเพิ่มมากขึ้นร้อยละ 6.7 เมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น ในขณะที่ 15% zinc oxide ยังสามารถลดขนาดพื้นที่ผิวลงไปต่อเนื่องได้เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 14.9 เมื่อเปรียบเทียบจากจุดเริ่มต้น ($P = 0.24$) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ทั้งในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4 (แผนภูมิที่ 3)

แผนภูมิที่ 2 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (diameter) ระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม



แผนภูมิที่ 3 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิว (surface area) ระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม



ผลของค่าการวัดแบบสามมิติ (3D)

ปริมาตร (Volume)

ตารางที่ 6 เมื่อนำค่ามัธยฐาน (median) ของปริมาตรมาเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มพบว่า ที่จุดเริ่มต้นหรือสัปดาห์ที่ 0 ค่ามัธยฐานของกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 0.05 มม.³ และ 0.082 มม.³ตามลำดับ ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.92$) และเมื่อติดตามดูค่ามัธยฐานในแต่ละช่วงเวลา สัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของปริมาตร ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม ณ สัปดาห์ต่างๆ

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ปริมาตร (มม. ³ , IQR)			
สัปดาห์ที่ 0	0.05 (0.01-0.19)	0.082 (0.02-0.2)	0.72
สัปดาห์ที่ 2	0.041 (0.01-0.16)	0.079 (0.02-0.14)	0.72
สัปดาห์ที่ 4	0.038 (0-0.13)	0.082 (0.02-0.16)	0.78

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median \pm IQR) ของปริมาตร ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน

	15% zinc oxide	P-value overall	กลุ่มควบคุม	P-value overall
ปริมาตร (มม. ³ , IQR)				
สัปดาห์ที่ 0	0.05 (0.01-0.19)	0.21	0.082 (0.02-0.2)	0.33
สัปดาห์ที่ 2	0.041 (0.01-0.16)		0.079 (0.02-0.14)	
สัปดาห์ที่ 4	0.038 (0-0.13)		0.082 (0.02-0.16)	

ตารางที่ 7 เมื่อนำค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 มาเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 พบว่า ปริมาตรในกลุ่ม 15% zinc oxide มีค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เท่ากับ 0.041 มม.³ และ 0.038 มม.³ ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ที่ 0.05 มม.³ ($P = 0.21$) เช่นเดียวกันกับในกลุ่มควบคุมพบว่าค่ามัธยฐานที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 เท่ากับ 0.079 มม.³ และ 0.082 มม.³ ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (0.082 มม.³) ($P = 0.33$)

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median change \pm IQR) ของ ปริมาตรที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ปริมาตร (มม. ³ , IQR)			
สัปดาห์ที่ 2	0.001 (-0.02 to 0.01)	-0.0035 (-0.03 to 0.03)	0.87
สัปดาห์ที่ 4	-0.003 (-0.05 to 0.01)	-0.0004 (to -0.02 to 0.05)	0.57

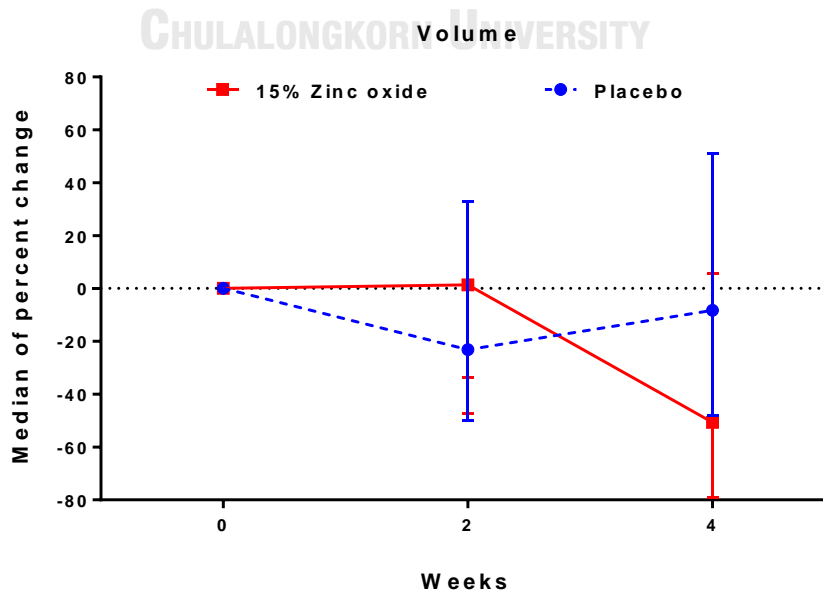
จาก ตารางที่ 8 เมื่อดูค่ามัธยฐานที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละสัปดาห์ พบว่าที่สัปดาห์ที่ 2 ปริมาตรในกลุ่ม 15% zinc oxide มีค่าเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย 0.001 มม.³ และกลับมามา ลดลงอีก 0.003 มม.³ ที่สัปดาห์ที่ 4 ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบว่าในสัปดาห์ที่ 2 มีค่าลดลงมากกว่า เล็กน้อยที่ 0.0035 มม.³ แต่เมื่อติดตามไปถึงสัปดาห์ที่ 4 พบว่าปริมาตรมีค่าเพิ่มขึ้นแต่ก็ยังมิต้าน้อย กว่าจุดเริ่มต้น แต่ค่าที่ได้นั้นลดลงน้อยกว่ากลุ่ม 15% zinc oxide โดยลดลงจากจุดเริ่มต้นเพียงแค่ 0.0004 มม.³ แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ($P = 0.87, 0.57$ ตามลำดับ)

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน
(median percent change \pm IQR) ของปริมาตรที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 จากสัปดาห์ที่ 0
ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ปริมาตร (ร้อยละ, IQR)			
สัปดาห์ที่ 2	1.4 (-33.8 to 47.3)	-23.2 (-50 to 32.8)	0.64
สัปดาห์ที่ 4	-50.7 (-79.2 to 5.5)	-8.3 (-48.1 to 51.1)	0.15

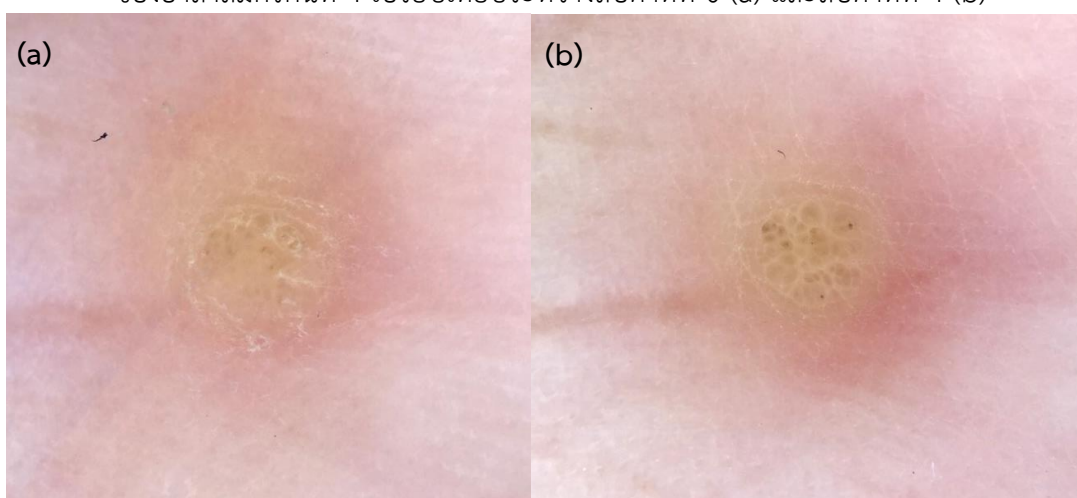
เมื่อคำนวณค่ามัธยฐานของปริมาตรของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปจากสัปดาห์ที่ 0 เป็นร้อยละ จะได้ผลดังตารางที่ 9 และ แผนภูมิที่ 4 พบว่าที่ 2 สัปดาห์ 15% zinc oxide ยังไม่สามารถลดปริมาตรได้ แต่มีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเพียงร้อยละ 1.4 เมื่อเปรียบเทียบกับจุดเริ่มต้น แต่ในขณะเดียวกัน กลุ่มควบคุมสามารถลดขนาดของปริมาตรลงไปได้ถึงร้อยละ 23.2 ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์ แต่เมื่อติดตามไปจนถึงที่ 4 สัปดาห์ กลับพบว่า 15% zinc oxide สามารถลดปริมาตรลงได้อย่างมากถึงร้อยละ 50.7 เมื่อเปรียบเทียบกับจุดเริ่มต้น ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่สามารถทำให้ปริมาตรลดลงต่อเนื่องได้แต่กลับมีค่าเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามขนาดที่เพิ่มขึ้นก็ยังไม่ต่ำกว่าจุดเริ่มต้นอยู่ร้อยละ 8.3 และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ทั้งในสัปดาห์ที่ 2 ($P = 0.64$) และสัปดาห์ที่ 4 ($P = 0.15$)

แผนภูมิที่ 4 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานของปริมาตร (volume)
ระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

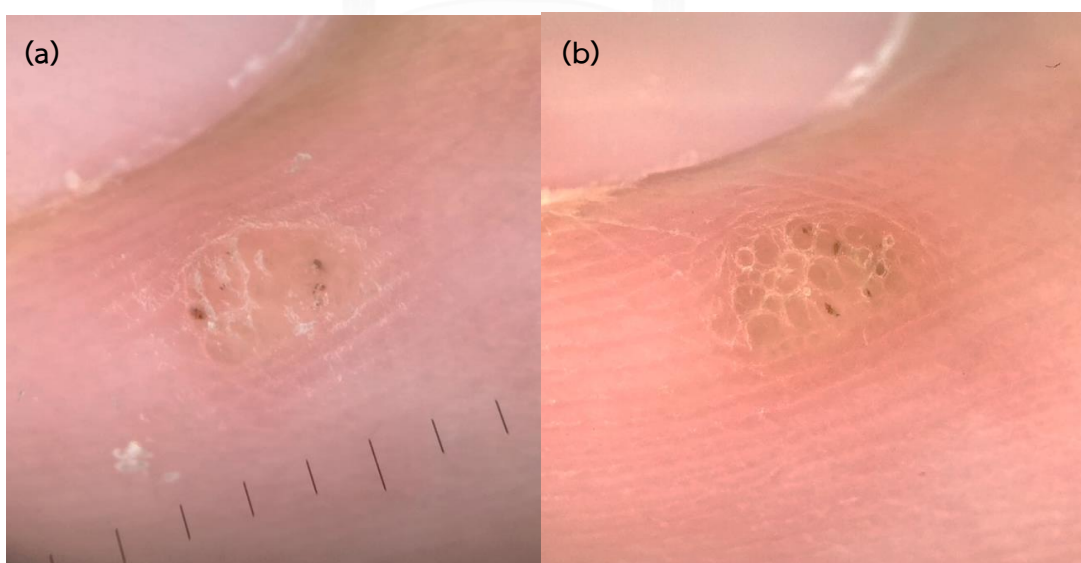


รูปภาพที่ 3 และ 4 แสดงรูปถ่ายจาก dermoscope ของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายาของอาสาสมัครคนที่ 4 ในกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b) นอกจากนี้ยังพบว่ามีอาสาสมัครหนึ่งรายที่พบว่ารอยโรคหายไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide และ hydrophilic cream ที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปภาพที่ 5 และ 6

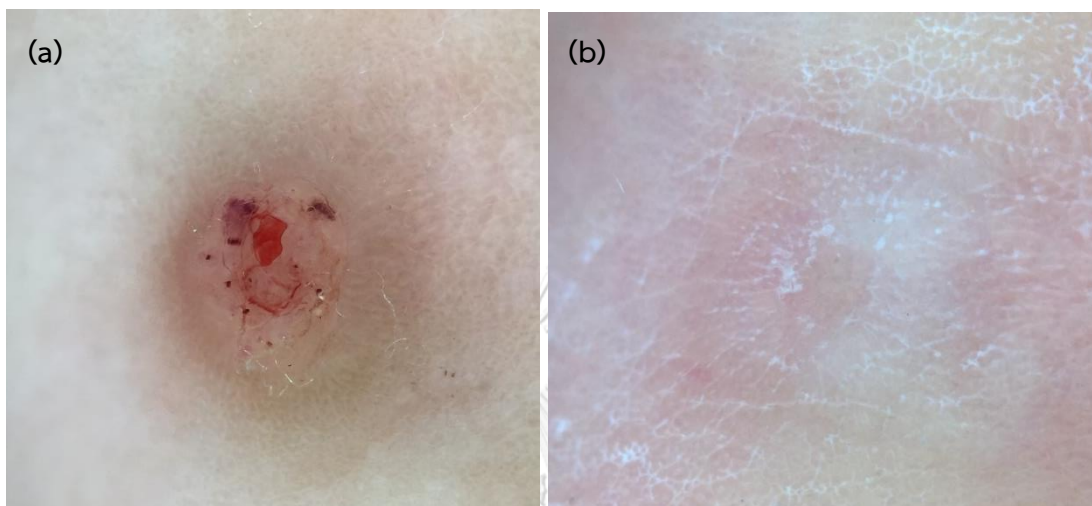
รูปภาพที่ 3 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide ของอาสาสมัครคนที่ 4 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b)



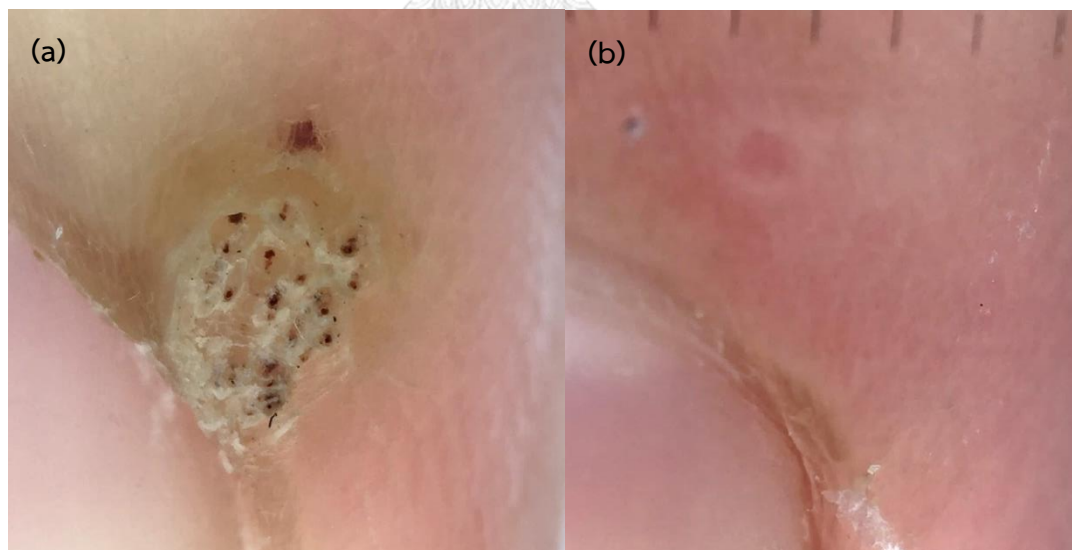
รูปภาพที่ 4 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา hydrophilic (กลุ่มควบคุม) ของอาสาสมัครคนที่ 4 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b)



รูปภาพที่ 5 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide ของอาสาสมัครคนที่ 13 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b) พบว่ารอยโรคหายไปอย่างเห็นได้ชัด

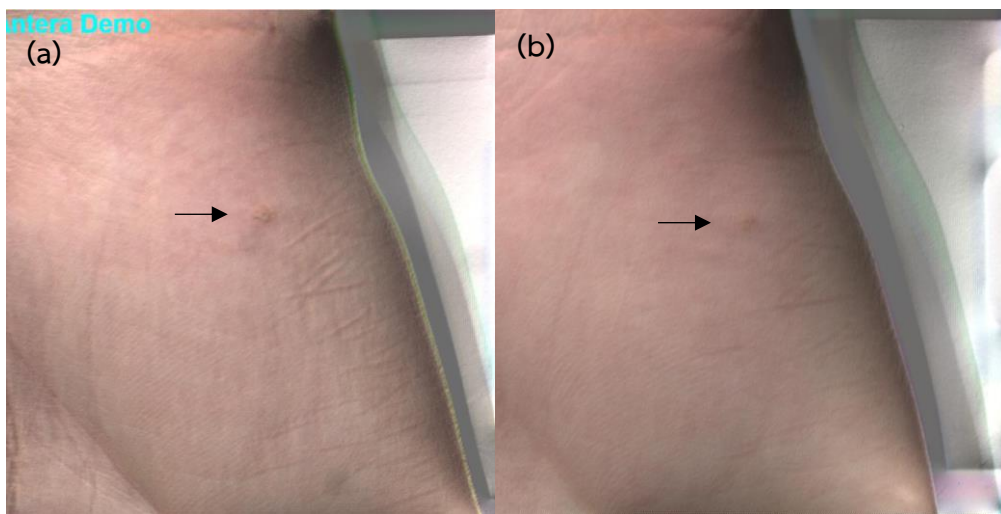


รูปภาพที่ 6 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา hydrophilic cream ของอาสาสมัครคนที่ 13 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b) พบว่ารอยโรคหายไปอย่างชัดเจนเช่นเดียวกัน

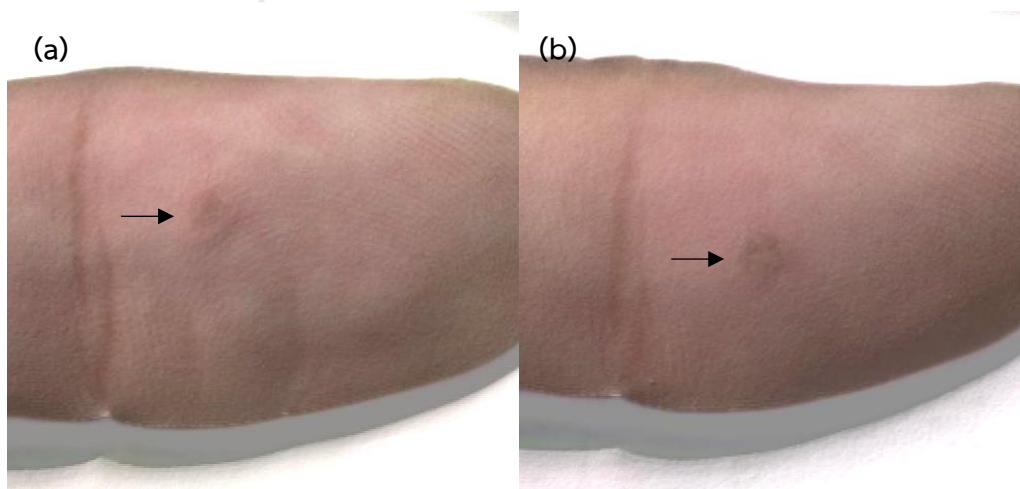


รูปภาพที่ 7 และ 8 แสดงรูปถ่ายจากกล้อง Antera 3D® ของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายาของอาสาสมัครคนที่ 2 ในกลุ่ม 15% zinc oxide และอาสาสมัครคนที่ 5 ในกลุ่มควบคุม (hydrophilic cream) เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และ 4 (b)

รูปภาพที่ 7 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา 15% zinc oxide ของอาสาสมัครคนที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b)



รูปภาพที่ 8 แสดงรูปถ่ายของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการทายา hydrophilic cream ของอาสาสมัครคนที่ 5 เปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (a) และสัปดาห์ที่ 4 (b)

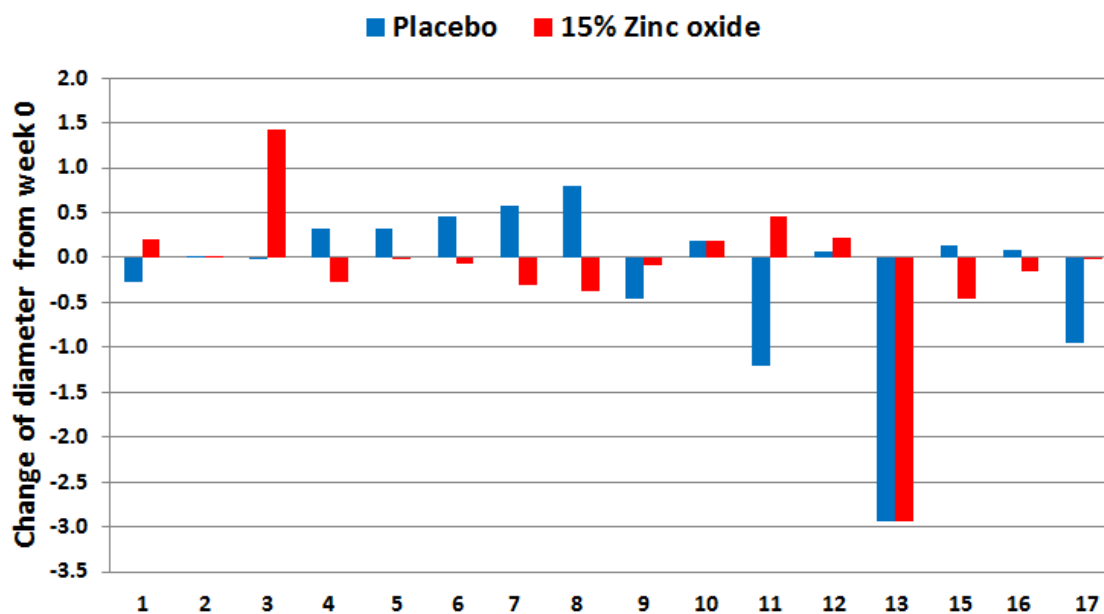


ตารางที่ 10 เปรียบเทียบสัดส่วนของค่าการวัดต่างๆที่มีการลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ที่สัปดาห์ที่ 4 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide (จำนวนคน, %)	กลุ่มควบคุม (จำนวนคน, %)	P-value
ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง	1 (6.3)	3 (18.8)	0.50
พื้นที่ผิว	7 (43.8)	4 (25)	0.51
ปริมาตร	10 (62.5)	5 (31.3)	0.09

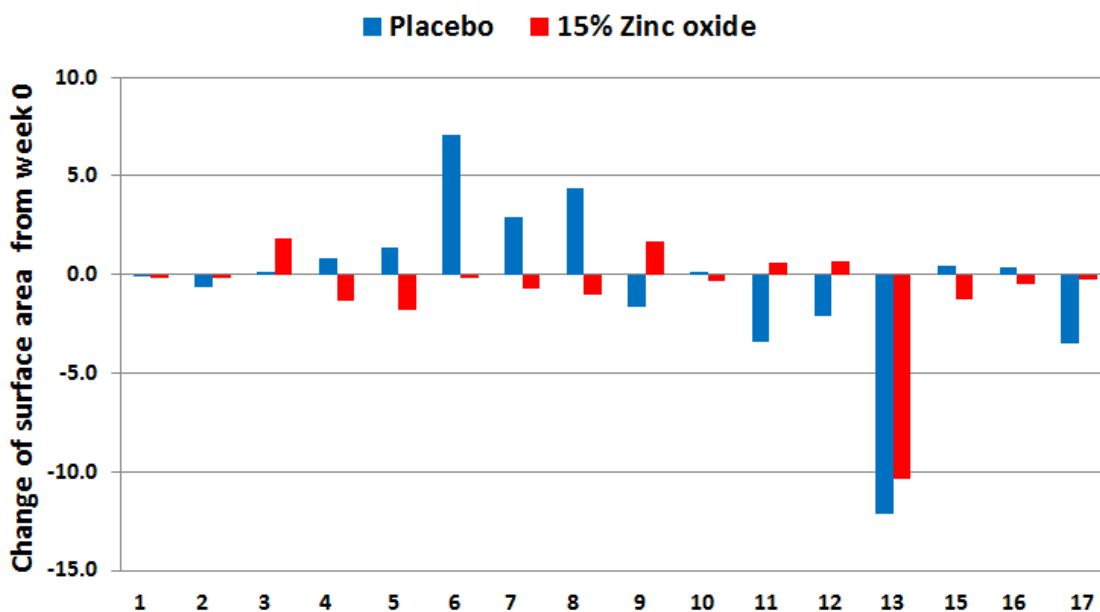
ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบจำนวนและสัดส่วนของรอยโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการวัดต่างๆ ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ณ สัปดาห์ที่ 4 ระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม โดยพบว่าในกลุ่มของ 15% zinc oxide มีจำนวนของอาสาสมัครที่ปริมาตรลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ทั้งสิ้น 10 คน ซึ่งเป็นจำนวนที่มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับค่าการวัดอื่น โดยคิดเป็นร้อยละ 62.5 รองลงมาคือพื้นที่ผิว 7 คน (ร้อยละ 43.8) และความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางมีเพียง 1 คน หรือร้อยละ 6.3 ที่มีการลดลงของเส้นผ่าศูนย์กลางอย่างน้อยร้อยละ 25 ในขณะที่กลุ่มควบคุม พบว่ามีจำนวนของอาสาสมัครที่มีปริมาตรลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ทั้งสิ้น 5 คน (ร้อยละ 31.3) รองลงมาคือพื้นที่ผิวจำนวน 4 คน (ร้อยละ 25) และความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง 3 คน (ร้อยละ 18.8) ถึงแม้ว่าจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมที่มีปริมาตรของหลอดลดลงเกินร้อยละ 25 จะมีปริมาณมากแต่อย่างไรก็ตามยังน้อยกว่ากลุ่ม 15% zinc oxide เกือบ 2 เท่า และเมื่อนำทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันในแต่ละค่าการวัดพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.09$)

แผนภูมิที่ 5 แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางในอาสาสมัครแต่ละรายจากสัปดาห์ที่ 0 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม



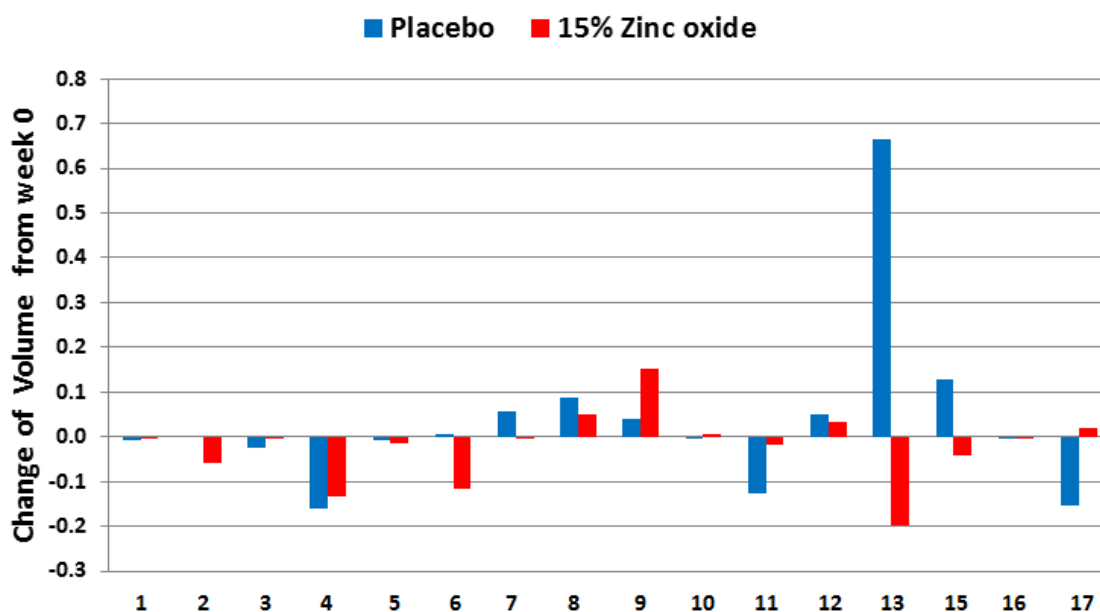
เมื่อดูแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงในอาสาสมัครแต่ละรายจะพบว่า ในกรณีความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (แผนภูมิที่ 5) มีอาสาสมัครเพียง 3 รายที่ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางลดลงจากยาทั้งสองชนิด ได้แก่อาสาสมัครหมายเลข 9, 13 และ 17 ในขณะที่มีจำนวนอาสาสมัครถึง 7 รายที่ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางลดลงในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่เพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุม (อาสาสมัครหมายเลข 4, 5, 6, 7, 8, 15 และ 16) ในทางตรงกันข้ามพบว่ามีเพียง 3 รายที่ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางเพิ่มขึ้นในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่ลดลงในกลุ่มควบคุม (อาสาสมัครหมายเลข 1, 3 และ 11) และพบว่ามี 3 รายที่ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางมีความยาวเพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม (อาสาสมัครหมายเลข 2, 10 และ 12)

แผนภูมิที่ 6 แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่ผิวในอาสาสมัครแต่ละรายจากสัปดาห์ที่ 0 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม



ในกรณีของพื้นที่ผิว ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6 พบว่ามีอาสาสมัคร 4 รายที่พื้นที่ผิวมีขนาดลดลงจากยาทั้งสองชนิด ได้แก่อาสาสมัครหมายเลข 1, 2 13 และ 17 ในขณะที่มีอาสาสมัคร 8 รายที่พื้นที่ผิวลดลงในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่เพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุมได้แก่อาสาสมัครหมายเลข 4, 5, 6, 7, 8, 10 15 และ 16 ในทางตรงกันข้ามมีอาสาสมัครเพียง 3 รายที่พื้นที่ผิวเพิ่มขึ้นในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่ลดลงในกลุ่มควบคุม ได้แก่หมายเลข 9, 11 และ 12 และมีเพียง 1 รายที่พื้นที่ผิวมีขนาดเพิ่มขึ้นทั้งคู่จากการใช้ยาทั้งสองชนิดนั่นคือหมายเลข 3

แผนภูมิที่ 7 แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรในอาสาสมัครแต่ละรายจากสัปดาห์ที่ 0 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม



แผนภูมิที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรในอาสาสมัครแต่ละราย พบว่ามีอาสาสมัคร 7 รายที่ปริมาตรมีขนาดลดลงจากยาทั้งสองชนิด ได้แก่อาสาสมัครหมายเลข 1, 2, 3, 4, 5, 11 และ 16 ในขณะที่มีอาสาสมัคร 4 รายที่ปริมาตรลดลงในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่เพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุม ได้แก่อาสาสมัครหมายเลข 6, 7, 13 และ 15 แต่ในทางตรงกันข้ามมีอาสาสมัครเพียง 2 รายที่ปริมาตรเพิ่มขึ้นในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่ลดลงในกลุ่มควบคุม ได้แก่หมายเลข 10 และ 17 และมีเพียง 3 รายที่ปริมาตรมีขนาดเพิ่มขึ้นทั้งคู่จากการใช้ยาทั้งสองชนิด ได้แก่หมายเลข 8, 9 และ 12

ตารางที่ 11 แสดงหมายเลขอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการวัดในรูปแบบที่แตกต่างกัน

การเปลี่ยนแปลง		อาสาสมัคร (หมายเลข)		
15% zinc oxide	placebo	ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง	พื้นที่ผิว	ปริมาตร
ลดลง	ลดลง	9, 13, 17	1, 2 13, 17	1, 2, 3, 4, 5, 11, 16
ลดลง	เพิ่มขึ้น	4, 5, 6, 7, 8, 15, 16	4, 5, 6, 7, 8, 10 15, 16	6, 7, 13, 15
เพิ่มขึ้น	ลดลง	1, 3, 11	9, 11, 12	10, 17
เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น	2, 10, 12	3	8, 9 ,12

จากแผนภูมิที่ 5, 6 และ 7 สรุปเป็นหมายเลขอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการวัดต่างๆ ที่มีการลดลงและเพิ่มขึ้นที่แตกต่างกันดังตารางที่ 11 โดยพบว่าค่าการวัดที่เป็น 2 มิติ ได้แก่ ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และพื้นที่ผิวนั้นมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่ค่อนข้างไปในแนวทางเดียวกันของทั้งสองกลุ่ม ยกตัวอย่างเช่น จากตาราง อาสาสมัครหมายเลข 13 และ 17 มีความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางและพื้นที่ผิวที่ลดลงทั้งคู่จากการใช้ยาทั้งสองชนิด หรืออาสาสมัครหมายเลข 4, 5, 6, 7, 8 และ 15 ที่มีความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางและพื้นที่ผิวลดลงในกลุ่ม 15% zinc oxide และเพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุม ก็พบว่าสอดคล้องไปในทางเดียวกัน แต่ในขณะที่ค่าการวัดปริมาตรซึ่งเป็นการวัดแบบ 3 มิตินั้น สามารถวัดความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ละเอียดมากกว่า ยกตัวอย่างเช่น ในกลุ่มที่ขนาดของรอยโรคลดลงทั้งในกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม พบว่าการวัดปริมาตรสามารถพบความเปลี่ยนแปลงในอาสาสมัครได้หลายคนมากกว่าการวัดแบบ 2 มิติ แต่พบว่าหมายเลขอาสาสมัครที่อยู่ในกลุ่มปริมาตรนั้น ส่วนมากไม่ใช่อาสาสมัครคนคนเดียวกันกับในกลุ่มที่วัดด้วยเครื่องมือแบบ 2 มิติ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าอาสาสมัครส่วนมากมีค่าการวัดที่ลดลงในกลุ่ม 15% zinc oxide และเพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุมนั่นเอง

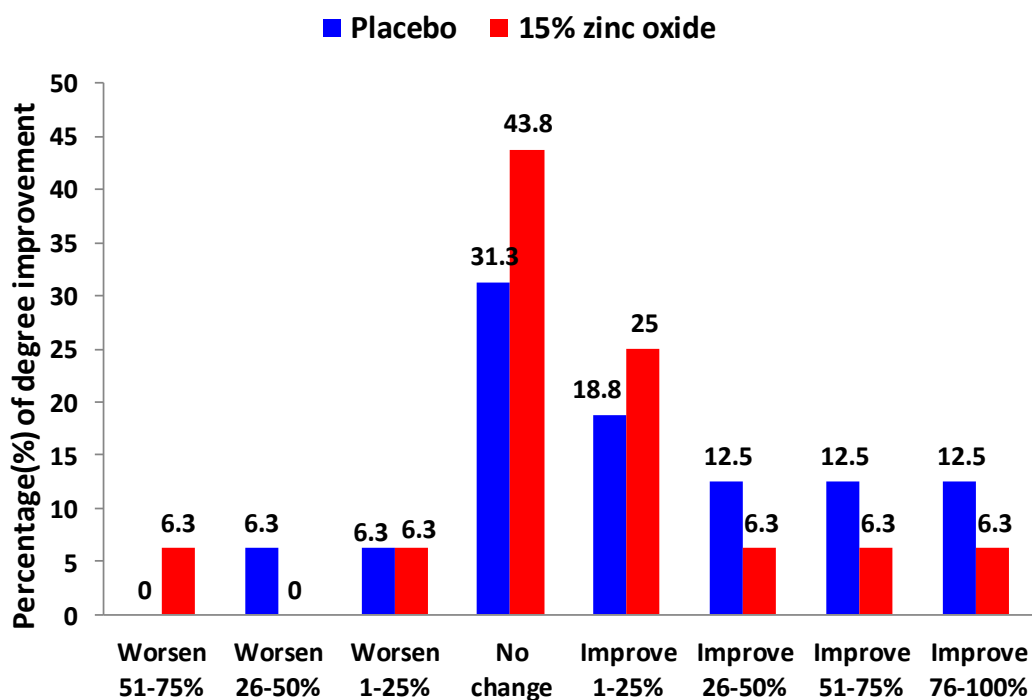
ตารางที่ 12 แสดงการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังในแง่ของการตอบสนองต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide (จำนวนคน, %)	กลุ่มควบคุม (จำนวนคน, %)	P-value
Week 4			
ดีขึ้น 76-100%	1 (6.3)	2 (12.5)	0.69
ดีขึ้น 51-75%	1 (6.3)	2 (12.5)	
ดีขึ้น 26-50%	1 (6.3)	2 (12.5)	
ดีขึ้น 1-25%	4 (25)	3 (18.8)	
ไม่เปลี่ยนแปลง	7 (43.8)	5 (31.3)	
แย่ลง 1-25%	1 (6.3)	1 (6.3)	
แย่ลง 26-50%	0	1 (6.3)	
แย่ลง 51-75%	1 (6.3)	0	
แย่ลง 76-100%	0	0	

ตารางที่ 12 แสดงการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังทั้ง 3 ท่านโดยการดูรูปถ่ายเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุมโดยพบว่าในกลุ่ม 15% zinc oxide นั้น มี 7 ใน 16 คนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 43.8 ที่ถูกประเมินว่ารอยโรคไม่มีการเปลี่ยนแปลง ในด้านการตอบสนองที่ดีขึ้นนั้น พบว่ามี 4 คน (ร้อยละ 25) ที่ได้รับการประเมินว่ารอยโรคดีขึ้นร้อยละ 1-25 ในขณะที่มีเพียง 1 คน (ร้อยละ 6.3) ที่ได้รับการประเมินว่ารอยโรคดีขึ้นถึงร้อยละ 76-100 ในขณะที่ด้านการตอบสนองที่แย่ลงนั้นพบว่ามีเพียง 2 คนที่ได้รับการประเมินว่ารอยโรคแย่ลง แบ่งเป็นแย่ลงร้อยละ 1-25 และ 51-75 อย่างละ 1 คนตามลำดับ

ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบว่ามี 5 คนจากทั้งหมด 16 คนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 31.3 ที่ได้รับการประเมินว่ารอยโรคไม่มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่ม 15% zinc oxide แต่กลับกันในด้านของรอยโรคที่ดีขึ้นพบว่า แพทย์ผู้เชี่ยวชาญประเมินรอยโรคที่ดีขึ้นเกินร้อยละ 26 มีจำนวนของรอยโรคที่ดีขึ้นโดยรวมมากกว่าในกลุ่ม 15% zinc oxide ทั้งหมด 6 คน แบ่งเป็นดีขึ้นร้อยละ 26-100, 51-75 และ 76-100 อย่างละ 2 คนตามลำดับ และพบว่ารอยโรคที่แย่ลงนั้นมีเพียง 2 คนแบ่งเป็นแย่ลงร้อยละ 1-25 และ 26-50 อย่างละ 1 คน แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำผลการประเมินของทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.69$)

แผนภูมิที่ 8 กราฟแท่งแสดงการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน
ผิวหนังเปรียบเทียบระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม



แผนภูมิที่ 8 แสดงกราฟแท่งของการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังทั้ง 3 ท่าน พบว่าโดยส่วนมากทั้งสองกลุ่มได้รับการประเมินว่ารอยโรคไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นร้อยละ 31.3 และ 43.8 ในกลุ่มควบคุมและ 15% zinc oxide ตามลำดับ และเมื่อดูจากกราฟ จะพบว่าแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเลือกการตอบสนองในทางที่ดีขึ้นไปในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่ม 15% zinc oxide ซึ่งสังเกตได้จากกราฟแท่งที่เป็นสีเข้ม (สีน้ำเงิน) ที่มีความสูงมากกว่ากราฟแท่งสีอ่อน (สีแดง) ในฝั่งของการตอบสนองที่ดีขึ้น

ตารางที่ 13 แสดงการประเมินจากอาสาสมัครในแง่ความสะดวกในการบริหารยาและการตอบสนองต่อการรักษา เปรียบเทียบกันระหว่าง 15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
ความสะดวกในการบริหารยา			
● 0 (ไม่พอใจ)	1 (6.2)	-	0.68
● 1 (ค่อนข้างพอใจ)	4 (25)	-	
● 2 (พอใจ)	4 (25)	3 (18.8)	
● 3 (พอใจมาก)	5 (31.3)	8 (50)	
● 4 (พอใจมากที่สุด)	2 (12.5)	31.2)	
การตอบสนองต่อการรักษา			
● 0 (ไม่พอใจ)	-	1 (6.2)	0.75
● 1 (ค่อนข้างพอใจ)	9 (56.2)	3 (18.8)	
● 2 (พอใจ)	7 (43.8)	3 (18.8)	
● 3 (พอใจมาก)	-	7 (43.8)	
● 4 (พอใจมากที่สุด)	-	2 (12.5)	

ในส่วนของการประเมินความพึงพอใจจากอาสาสมัครในแง่ของความสะดวกในการบริหารยาและการตอบสนองต่อการรักษาได้ผลดังแสดงในตารางที่ 13

ในด้านของความสะดวกในการบริหารยา ในกลุ่ม 15% zinc oxide พบว่าอาสาสมัครเลือกความรู้สึกพอใจมากที่สุดทั้งหมด 5 คนคิดเป็นร้อยละ 31.3 ซึ่งมากที่สุดจากการประเมินความพึงพอใจในด้านนี้ ในขณะที่กลุ่มควบคุมนั้นเลือกความรู้สึกพอใจมากเช่นเดียวกันในจำนวนทั้งหมด 8 คนคิดเป็นร้อยละ 50 ซึ่งพบว่ามากกว่ากลุ่ม 15% zinc oxide แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.68$)

ในด้านของการตอบสนองต่อการรักษาพบว่าในกลุ่ม 15% zinc oxide ส่วนมากนั้นเลือกค่อนข้างพอใจทั้งหมด 9 คนจาก 16 คนคิดเป็นร้อยละ 56.2 ในทางตรงกันข้ามในกลุ่มควบคุมพบว่าส่วนมากนั้นเลือกความรู้สึกพอใจมากถึง 7 คนคิดเป็นร้อยละ 43.8 นั้นแปลว่าอาสาสมัครให้คะแนนไปทางพอใจในทางด้านกลุ่มควบคุมมากกว่า 15% zinc oxide แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($P = 0.75$) เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 14 แสดงผลการประเมินการยอมรับการรักษาของยา
15% zinc oxide และกลุ่มควบคุม

	15% zinc oxide	กลุ่มควบคุม	P-value
การยอมรับการรักษาสำหรับแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง	3 (18.8)	7 (43.8)	0.13
การยอมรับการรักษาสำหรับ อาสาสมัคร	9 (56.2)	11 (68.8)	0.75

ในกรณีของการประเมินการยอมรับการรักษาของยาทั้งสองชนิด พบว่าคะแนนส่วนใหญ่ในอาสาสมัครและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังเลือกการยอมรับการรักษาในกลุ่มควบคุมที่ร้อยละ 68.8 และ 43.8 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม 15% zinc oxide พบว่าคะแนนที่ได้ไม่แตกต่างกันมากนัก พบว่าอาสาสมัครเลือกการยอมรับทั้งสิ้นร้อยละ 56.2 และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังเลือกการยอมรับทั้งสิ้นร้อยละ 18.8 และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลคะแนนแสดงในตารางที่ 14

การปฏิบัติตามข้อระเบียบวิจัย (Compliance)

ในการประเมินการบริหารยาและวิธีใช้ยาในอาสาสมัครแต่ละรายนั้น ผู้วิจัยได้ชี้แจงให้อาสาสมัครนำ cotton bud ที่เหลือจากการใช้มาให้ผู้วิจัยประเมินทุกครั้งที่มีการติดตาม (cotton tip applicators) โดยพบว่าอาสาสมัครทุกท่านสามารถบริหารยาได้ถูกต้องและใช้ยาได้อย่างสม่ำเสมอตามกฎระเบียบขั้นตอนการวิจัย มีเพียงหนึ่งคนที่ลืมทายาไปบางครั้ง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ถึงเกณฑ์ในการคัดออกระหว่างงานวิจัย (drop-out criteria)

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา (Adverse events)

ระหว่างทำการศึกษาตลอด 4 สัปดาห์พบว่าไม่มีอาสาสมัครท่านใดรายงานผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดอันได้แก่ 15% zinc oxide และ hydrophilic cream ซึ่งเป็นยาในกลุ่มควบคุม มีเพียงการรายงานของการใช้ 15% zinc oxide ที่ค่อนข้างหนืดและล้างออกยาก ซึ่งสัมพันธ์กับการเลือกความพึงพอใจในการบริหารยาที่อาสาสมัครดูพึงพอใจในฝั่งกลุ่มควบคุมมากกว่าเล็กน้อย

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

หูดเป็นโรคที่สามารถพบได้ทั่วไปในทุกประชากร การรักษานั้นมีมากมายหลายลักษณะ ซึ่งให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน แต่ทว่าไม่มีการรักษาใดที่ถือว่าเป็นวิธีหลัก (gold standard)¹ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ยากต่อการรักษา เช่น ในกรณีที่มีหูดมีจำนวนมาก หรือตำแหน่งที่ส่งผลกระทบต่อการใช้งานชีวิตประจำวัน อาทิ ตำแหน่งที่ลงน้ำหนักมากๆ เช่นที่ฝ่าเท้า หรือแม้แต่ในผู้ป่วยที่เป็นเด็ก ซึ่งในกรณีเหล่านี้หากใช้การรักษาที่รุนแรงซึ่งเป็นการรักษาที่ใช้กันเป็นประจำ เช่น การจี้ด้วยความเย็น การจี้ด้วยไฟฟ้า หรือแม้กระทั่งเลเซอร์ นอกจากจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ไม่น่าพึงพอใจแล้ว การเข้าถึงการรักษาเหล่านี้ในโรงพยาบาลหรือพื้นที่ที่ห่างไกลนั้นก็ไม่สามารถทำได้เสมอไป ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษานี้ แม้แต่อาสาสมัครที่อยู่ในบริเวณที่สามารถเข้าถึงการรักษาได้อย่างหลากหลายยังมีอาสาสมัครจำนวนหนึ่ง (11 ใน 16 คน) ที่ไม่เคยรับการรักษาคุดด้วยวิธีใดๆ มาก่อน ดังนั้นหากมีการรักษาที่ใช้ได้ง่าย ราคาถูก และเข้าถึงได้ ที่สามารถนำมาใช้ก่อนหรือร่วมกับการรักษาทั่วไปได้ จะยังสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาคุดให้ดียิ่งขึ้นต่อผู้ป่วยในกรณีเหล่านั้น

การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ทั้งในรูปแบบยาทา (topical) และการให้ยาเข้าสู่ร่างกาย (systemic) จึงมีบทบาทสำคัญต่อการรักษาคุดในภาวะที่ยากเหล่านั้น และสามารถหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นได้ เนื่องจากบทบาทของการรักษาไม่ได้มีฤทธิ์ในการทำลายผิวหนัง ไม่เจ็บ ไม่ก่อให้เกิดแผลเป็น ง่ายต่อการใช้ และที่สำคัญได้ผลการรักษาที่ค่อนข้างน่าพอใจ ซึ่งในกรณีดังกล่าวพบว่าสังกะสี (zinc) ทั้งในรูปแบบทาและรูปแบบรับประทานก็ถูกจัดให้เป็นหนึ่งในการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดเช่นเดียวกัน⁷³ และด้วยราคาที่ถูกลง (15% zinc oxide ราคา 15 บาท จากราคายาในบัญชียาหลักของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์) ทำให้การศึกษานี้มีค่าน่าสนใจยิ่งขึ้น

จนถึงปัจจุบันพบว่ามีการศึกษาไม่กี่ชิ้นที่ศึกษาประสิทธิผลของสังกะสีในรูปแบบยาทาในสูตรและความเข้มข้นที่แตกต่างกันในการรักษาคุด ในปีค.ศ. 2007 Khatat et al. ศึกษาประสิทธิผลของ 20% zinc oxide ในรูปแบบยาทาเปรียบเทียบกับ salicylic acid ที่ผสมกับ lactic acid โดยไม่มีกลุ่มควบคุม พบว่า zinc oxide สามารถรักษาคุดให้หายได้ถึง 50% หลัง 12 สัปดาห์ แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵ เมื่อวิเคราะห์จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าทางผู้วิจัยได้ใช้ยาทั้งสองชนิดรักษาคุดหลากหลายประเภท แต่พบว่าในกลุ่ม zinc oxide มีผู้ป่วยที่เป็นหูดชนิดราบค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับหูดชนิดอื่นๆ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในวิทยานิพนธ์นี้ที่เน้นเฉพาะหูด

ทั่วไปเป็นหลัก โดยมีหลักฐานการศึกษาที่ผ่านมายืนยันแล้วว่า ชนิดของ HPV ที่แตกต่างกันนั้นมีผลต่อการหายและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน^{74, 75} การเลือกชนิดของหูดในงานวิจัยจึงมีความสำคัญต่อผลการรักษาเป็นอย่างยิ่ง นอกจากนี้ในการศึกษาดังกล่าวยังมีการออกจากการศึกษา (drop-out) ค่อนข้างมาก และมีการใช้หินขัดถูในรอยโรคทุกวัน ซึ่งเป็นไปได้ว่าจะทำให้บางส่วนของโรคหูดหลุดออกไปได้

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Sharquie et al. ถึงประสิทธิผลของ 10% และ 5% zinc sulfate ในรูปแบบสารละลายเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ น้ำกลั่นในการรักษาหูดทั่วไปและหูดชนิดแบนราบ แต่ไม่ได้มีการอธิบายไว้อย่างละเอียดว่าใช้วิธีการทายอย่างไรให้ยาดังกล่าวค้างอยู่บนรอยโรคได้ เนื่องจากเป็นสารละลาย โดยผลการศึกษาพบว่า zinc sulfate ทำให้โรคหูดชนิดแบนราบ (plane wart) หายเกลี้ยงได้ถึง 85.7% ที่ 4 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับกรหายที่ 10% ของกลุ่มควบคุม⁶ แต่ผลที่ได้ไม่ค่อยน่าประทับใจนักสำหรับหูดทั่วไป พบว่ามี 1 ใน 9 คนที่หูดทั่วไปหายทั้งหมดเมื่อใช้ 10% zinc sulfate ในขณะที่ 9 คนไม่พบการเปลี่ยนแปลง และพบเพียง 1 คนจาก 22 คนที่หูดทั่วไปหายทั้งหมดเมื่อใช้ 5% zinc sulfate ซึ่งผลเหล่านี้ อาจเกิดจากผลของชนิดของ HPV ที่แตกต่างกัน และความเข้มข้นของ zinc ที่แตกต่างกันทำให้การตอบสนองต่อการรักษานั้นแตกต่างกันนั่นเอง สรุปข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้า ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลความแตกต่างเปรียบเทียบระหว่างการศึกษา ก่อนหน้า

ผู้แต่ง - ชื่อเรื่อง(ปี)	การศึกษาเปรียบเทียบ	ผลการศึกษา	ข้อคิดเห็น
Khattar et al. ⁵ – “Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts” (2007)	“Topical 20% zinc oxide” กับ “Salicylic/lactic acid combination”	Zinc oxide สามารถรักษาหูดให้หายได้ถึง 50% ภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์	1. ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ กับกลุ่มควบคุม 2. ใช้หูดหลายชนิดในการศึกษา 3. มีผู้ป่วยสูญเสียหายระหว่างการศึกษาก่อนหน้าเป็นปริมาณ ค่อนข้างมาก 4. รักษาด้วยการถูที่รอยโรคด้วยหินถูทุกวัน
Sharquie et al. ⁶ – “Topical zinc sulphate solution	10% and 5% zinc sulfate in aqueous solution forms กับ distilled water	หูดชนิดแบนราบ สามารถหายได้ถึง 85.7% ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบ	1. ไม่ได้ระบุวิธีการใช้สารละลายทั้ง 2 ชนิดในการทายโรคอย่างละเอียด

for treatment of viral warts” (2007)		กับกลุ่มควบคุมที่หายได้ ที่ 10%	2. ผลการศึกษาที่ได้ ตอบสนองไม่ค่อยดีมาก นักในกลุ่มของหูดทั่วไป
การศึกษานี้ – “Efficacy of 15% topical zinc oxide ointment for the treatment of common warts, a randomized placebo-controlled trial” (2017)	15% zinc oxide ointment กับ hydrophilic cream	ค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิว ของหูดลดลงอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติที่ 4 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับ จุดเริ่มต้น	1. เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่ กลุ่มควบคุมการศึกษา แรก 2. ใช้การวัดที่เป็น objective measurements ทั้งใน แง่ 2 มิติและ 3 มิติ

วิทยานิพนธ์ชิ้นนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (randomized placebo-controlled trial) ชั้นแรกที่ศึกษาประสิทธิผลของ 15% zinc oxide รูปแบบยาทาสำหรับการรักษาหูดทั่วไป โดยสมมติฐานข้อแรกที่นี่คือการศึกษายาได้ข้อจำกัดที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์นั้น คงเป็นไปได้ยากที่จะสามารถเลือกการรักษาใดๆ เพื่อที่จะรักษาหูดให้หายขาดได้ในระยะเวลาดังกล่าว โดยเฉพาะหูดที่มือซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่ายากต่อการรักษา ดังนั้นน่าจะเป็นการศึกษาหากเราศึกษาประสิทธิผลของ 15% zinc oxide ในแง่ของการลดขนาดของหูด ซึ่งหากผลการศึกษาเป็นไปตามที่คาดไว้ เราจะสามารถนำ zinc oxide มาใช้เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาที่รุนแรงอื่นๆ ได้ เช่นการใช้ไฟฟ้า ให้สามารถทำได้ง่ายและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ข้อจำกัดสำคัญของการศึกษาในอดีตคือ การใช้การประเมินด้วยการสังเกตของผู้วิจัยและไม่ใช่เครื่องวัดที่เป็น objective measurement ทำให้ไม่สามารถประเมินการเปลี่ยนแปลงในเชิงปริมาณ (quantitative analysis) ได้ จากการศึกษาครั้งนี้เราใช้ค่าการวัดเชิงวัตถุวิสัย (objective measurements) ทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง, พื้นที่ผิว และปริมาตร เพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาของ zinc oxide โดยพบว่าค่ามัธยฐาน (median) ของพื้นที่ผิวของหูดนั้นลดลงที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ในกลุ่มของ zinc oxide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับพื้นที่ผิวในระยะเริ่มต้น แต่ในทางตรงกันข้าม ในกลุ่มควบคุมพบว่าพื้นที่ผิวมีขนาดเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่ 4 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำค่าร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐาน (median percent change) เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม (zinc oxide และ กลุ่มควบคุม) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ zinc oxide ยังสามารถลดขนาดของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางและปริมาตรของหูดได้เช่นเดียวกันที่ 4 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการศึกษาที่พบว่าความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) นั้นสามารถเกิดขึ้นได้เมื่อเกิดการติดเชื้อ HPV ซึ่งรวมไปถึงระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (cell mediated immunity) โดยกลไกที่ทำให้เกิดความบกพร่องเหล่านี้เกิดจากผลของไวรัสต่อเซลล์ต่างๆ อาทิเช่น การยับยั้งการปล่อย $IFN\alpha$ และ $IFN\gamma$, การหลบเลี่ยงการนำเสนอ antigen โดยการลดการสร้างของ MHC1 ลง, ความบกพร่องของการเคลื่อนที่ของเซลล์ Langerhans มาที่ผิวหนัง รวมไปถึงการชะลอการตายและการพัฒนาของเซลล์เคราติโนไซต์ เป็นต้น^{18, 76} เพื่อที่จะแก้ไขความบกพร่องเหล่านี้ การรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัดหลายวิธีจึงถูกนำมาใช้ ยกตัวอย่างเช่น imiquimod จะสามารถเพิ่มระดับของ $INF-\alpha$, $TNF-\alpha$ และ IL-6 ในเซลล์ได้ซึ่งมีฤทธิ์โดยตรงต่อการต่อต้านการติดเชื้อไวรัส แต่อย่างไรก็ตามประสิทธิผลของยานี้ อาจจะได้ผลไม่น่าประทับใจนักหากใช้กับหูดที่มีความหนาหลายๆ เช่นหูดทั่วไปซึ่งแตกต่างจากการใช้กับหูดที่อยู่รอบอวัยวะเพศ นอกจากนี้การฉีดวัคซีนต่างๆ เช่น BCG, MMR หรือ tuberculin ก็ก่อให้เกิดภาวะภูมิแพ้แบบช้า (delayed hypersensitivity) เพื่อกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเชื้อไวรัสตรงบริเวณนั้นๆ ได้เช่นเดียวกัน

ทั้งๆที่ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่มีการศึกษามากมายที่อ้างถึงประสิทธิผลของ zinc ในการรักษาโรคติดเชื้อหลายชนิดๆ อาทิเช่น candidiasis, leishmaniasis หรือแม้แต่ leprosy³ ซึ่งจากการศึกษาทั้ง *in vivo* และ *in vitro* พบว่า zinc สามารถควบคุมการทำงานและการพัฒนาของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันได้ ทั้งภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะโดยเฉพาะอย่างยิ่งภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ และ zinc ยังสามารถดึงดูด PMNs และเพิ่มการสร้าง $IL1\beta$, IL-6 และ $TNF-\alpha$ ซึ่งสำคัญอย่างยิ่งต่อระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด⁷² นอกจากนี้ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ zinc ยังมีบทบาทผ่านทาง TCR เพื่อกระตุ้นการแบ่งตัวของ T cell และเพิ่มการสร้าง IL-2 ผ่านทางการกระตุ้นของ NF- κ B หรือเพิ่มการผลิตของ $IFN-\gamma$ ⁷⁷ โดยทั้งหมดนี้จะสามารถกระตุ้นระบบการตอบสนองของ Th1 ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งต่อการกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส แต่อย่างไรก็ตามความรู้เหล่านี้ยังน้อยมากนักที่จะอธิบายกลไกที่แท้จริงของ zinc ในการรักษาการติดเชื้อหูด

ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา

ยังมีปัจจัยอื่นๆ อีกที่ส่งผลต่อผลการรักษาในงานวิจัยนี้ อันดับแรก ถึงแม้ว่าอาสาสมัครที่นำมาศึกษาจะมีภูมิคุ้มกันที่ค่อนข้างปกติ แต่การใช้ยาที่นานมากขึ้นอาจทำให้ระบบภูมิคุ้มกันเกิดการกระตุ้นและทำงานเพื่อออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งสิ่งนี้สอดคล้องกับหลักการรักษาของภูมิคุ้มกันบำบัดชนิดอื่นๆ ยกตัวอย่างเช่น imiquimod ใช้ระยะเวลา 12-16 สัปดาห์ในการออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพ หรือแม้แต่ BCG วัคซีนโดยทั่วไปใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกัน⁷³ ดังนั้นจึงค่อนข้างเป็นที่น่าประทับใจว่า ภายในระยะเวลาเพียง

4 สัปดาห์ 15% zinc oxide ซึ่งเป็นยาที่มีราคาถูกลงจะสามารถลดขนาดของหูดได้อย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามอาจมีข้อโต้แย้งว่าหูดสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องทำการรักษาใดๆ อย่างไรก็ตามก็ตีกระบวนการดังกล่าวนั้นส่วนใหญ่ใช้ระยะเวลาถึง 2 เดือน หรือในบางครั้งเกือบ 2 ปี⁷⁸ จึงคิดว่าระยะเวลาเพียง 1 เดือนดังเช่นในการศึกษานี้จึงไม่น่าสามารถทำให้หูดสามารถหายไปเองได้

อันดับที่สอง ปัจจัยที่ต้องนึกถึงคือการแทรกซึมของ zinc ในรูปแบบยาทา เนื่องจากเชื้อ HPV นั้นจะอยู่ในเกือบทุกชั้นของผิวหนังส่วนบน (epidermis) รวมถึงชั้นล่างสุดหรือ basal layer ยาทาที่ดีจึงควรจะแทรกซึมลงไปให้ถึงใต้ต่อบริเวณดังกล่าว เนื่องด้วยขนาดอนุภาคประมาณ 0.1 มม.² (>100 นาโนเมตร) zinc oxide จึงไม่สามารถแทรกซึมผ่านชั้นผิวหนังที่มีชีวิตได้ แต่อย่างไรก็ตามโดยปกติการย่อยสลาย (hydrolysis) ของ zinc oxide บนพื้นผิวจะสามารถเพิ่มระดับไอออน (ion) ของ zinc ให้แทรกซึมผ่านลงไปถึงยังชั้นของ basal layer ได้⁷⁹

เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว จึงมีการศึกษาการรักษาหูดด้วยการฉีด 2% zinc sulfate เข้าที่รอยโรค ซึ่งพบว่าสามารถรักษาหูดได้ถึง 88% ที่ระยะเวลา 2 เดือน⁵⁶ แต่ในวิทยานิพนธ์นี้ เราเพิ่มการแทรกซึมของ zinc โดยการใช้ปลายมีดผ่าตัดผานที่รอยโรคในช่วงแรกก่อนที่จะเริ่มทายาให้บางขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการแทรกซึมของ zinc แต่อย่างไรก็ตามการใช้หินช่วยขัดหรือถูก็จะยิ่งเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาให้ดียิ่งขึ้นได้

ข้อสุดท้าย การใช้พลาสติกปิดที่รอยโรคหลังทายาทุกครั้งอาจให้ผลคล้ายคลึงกับการใช้เทปปิดทับในการรักษาหูด (duct tape effect) โดยมีการศึกษาต่างๆ อาทิเช่น งานของ De Haen M et.al. ที่พบว่าการใช้ duct tape สามารถรักษาหูดให้หายได้ถึง 85% เมื่อเทียบกับ 60% จากการใช้การจี้เย็น⁸⁰ แต่ถึงแม้ว่ายังมีการถกเถียงกันถึงประสิทธิผลของ duct tape ผู้วิจัยเชื่อว่าการใช้พลาสติกปิดรอยโรคในงานวิจัยนี้ไม่ส่งผลมากนักต่อผลการรักษา เนื่องจากอาสาสมัครปิดพลาสติกในช่วงระยะเวลาเพียงสั้นๆ แค่ 1-2 ชั่วโมงเท่านั้น

สำหรับการประเมินความพึงพอใจและการยอมรับการรักษาโดยอาสาสมัครนั้น พบว่าอาสาสมัครเลือกการยอมรับการรักษาในกลุ่มควบคุมหรือ hydrophilic cream เหตุผลหนึ่งที่เป็นไปได้ที่กลุ่มอาสาสมัครเลือกกลุ่มควบคุมอาจเกิดจากลักษณะของยา 15% zinc oxide ที่มีความหนืดและทำให้เกิดการตติสขาวของตัวยา ซึ่งหากไม่คำนึงถึงการลดลงของขนาดของรอยโรค และผู้ป่วยไม่ทราบว่ายานชนิดใดเป็นยาจริงหรือยาหลอกจากการ blind ผนวกกับผลการศึกษาที่เห็นว่าขนาดของรอยโรคลดลงค่อนข้างน้อยในระยะเวลา 4 สัปดาห์ซึ่งยากต่อการสังเกตทางสายตาจากอาสาสมัครทางผู้วิจัยจึงเชื่อว่าความสะดวกสบายในการใช้ยาจึงเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเลือกการยอมรับจากการใช้ยา โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็น hydrophilic cream ซึ่งเป็นครีมให้ความชุ่มชื้น ตัวยาทาง่าย นุ่ม จึงส่งผลให้รู้สึกสบายในการใช้มากกว่าเมื่อเทียบกับ 15% zinc oxide

ในขณะที่การประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังพบว่าเลือกการยอมรับในกลุ่มควบคุม เช่นเดียวกัน ในกรณีนี้เหตุผลอาจเนื่องมาจากการประเมินนั้นขึ้นกับคุณภาพของรูปถ่ายจาก dermoscope เป็นหลัก และด้วยเหตุผลเดียวกันกับกลุ่มอาสาสมัคร จากขนาดของการลดลงในระยะเวลา 4 สัปดาห์ที่ค่อนข้างน้อยและยากต่อการสังเกตผ่านทาง การประเมินด้วยสายตา ทำให้การประเมินด้วยวิธีนี้อาจดูไม่น่าเชื่อถือมากนัก ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานข้างต้นเรื่อง subjective และ objective measurement ของผู้วิจัย แต่อย่างไรก็ตามจากการสรุปผลของการประเมินของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนัง พบว่าแพทย์ยังไม่ยอมรับการตอบสนองการรักษาของ 15% zinc oxide เมื่อใช้เป็นการรักษาเดี่ยว

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงค่าการวัดต่างๆในอาสาสมัครแต่ละรายยิ่งพบว่า ความสำคัญของเครื่องมือวัดนั้นมีผลอย่างมากต่อผลการวิจัย โดยจะพบว่าการวัดแบบ 3 มิติ (ปริมาตร) สามารถตรวจจับการเปลี่ยนแปลงในรายละเอียดได้มากกว่าการวัดแบบ 2 มิติ (ความยาว เส้นผ่าศูนย์กลาง และ พื้นที่ผิว) ซึ่งเห็นได้จากผลการศึกษาในอาสาสมัครบางรายที่ยังไม่พบความเปลี่ยนแปลงจากการวัดแบบ 2 มิติแต่มีการเปลี่ยนแปลงไปบ้างแล้วจากการวัดด้วยเครื่องมือแบบ 3 มิติ ส่งผลให้พบว่ามีอาสาสมัครจำนวนเกือบถึงร้อยละ 50 ที่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรเกินร้อยละ 25 และเมื่อนำไปเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงเชื่อว่าผลการศึกษาที่เกิดจากการใช้เครื่องมือวัดแบบ objective measurement จะมีความแม่นยำและชัดเจนกว่าการประเมินผลการศึกษาจากการสังเกตและดูคลินิซของของผู้วิจัยและอาสาสมัคร

จุดแข็งของงานวิจัย

1. อันดับแรกงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยชนิดสุ่มและศึกษาภายในคนคนเดียวกันโดยมีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยสาเหตุที่เลือกการศึกษาภายในคนคนเดียวกันนั้น เราเลือก หูดสองรอยโรคที่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ เพื่อที่จะลดปัจจัยรบกวนต่างๆ ที่จะมีผลต่อการรักษา เช่น อายุ, การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันในแต่ละคน, ชนิดของเชื้อ HPV ที่ไม่เหมือนกัน หรือแม้แต่การดูแลรักษาความสะอาดของอาสาสมัครแต่ละคน เป็นต้น
2. หูดที่เลือกนำมาศึกษาใช้เฉพาะหูดทั่วไปที่อยู่บนมือ ดังนั้นจึงสามารถลดความแตกต่างของการตอบสนองต่อการรักษาจากหูดชนิดต่างๆได้
3. ผู้วิจัยคัดเลือกอาสาสมัครที่เป็นผู้ใหญ่เข้ามาศึกษาในงานวิจัย ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าหูดในเด็กนั้นมักจะมีการดำเนินโรคที่ดีกว่า รวมไปถึงตอบสนองการรักษาที่ค่อนข้างดีกว่า ทำให้ผลการศึกษาของเรานั้นไม่ถูกรบกวนจากการตอบสนองที่รวดเร็วในการรักษาหูดเหมือนในผู้ป่วยเด็ก

4. ผู้วิจัยยังทำการอำพรางสามฝ่าย (triple-blinded) ได้แก่ ผู้วิจัยหลัก อาสาสมัคร และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังที่ประเมินผลการรักษาหลังสิ้นสุดงานวิจัย เพื่อลดอคติต่างๆ ที่จะส่งผลต่อการวิจัย ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยที่ผ่านมา
5. นอกจากนี้ผู้วิจัยยังทำการวัดประสิทธิผลของการรักษาด้วยตัววัดเชิงวัตถุวิสัย (objective measurements) จึงทำให้ผลการรักษาของเราน่าเชื่อถือและยืนยันผลของการรักษาได้มากยิ่งขึ้น ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยก่อนๆ ที่เมื่อทบทวนวรรณกรรมแล้วพบว่า การศึกษาของ zinc oxide ในรูปแบบยาทาที่ผ่านมานั้นวัดผลการรักษาเป็นรอยโรคหายบางส่วน หรือรอยโรคหายไปทั้งหมด ซึ่งใช้ดุลยพินิจของแพทย์ผู้วิจัยเป็นหลัก
6. ผู้ป่วยปฏิบัติตามข้อกำหนดในการวิจัยได้อย่างดีในการทายาทั้งสองชนิด

ข้อจำกัดในงานวิจัย

1. การศึกษานี้ทำในประชากรชาวไทย จึงอาจไม่สามารถสรุปผลการรักษาเพื่อนำไปใช้ต่อในประชากรกลุ่มอื่นๆได้ เนื่องด้วยปัจจัยหลายอย่างที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มประชากร เช่น การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน อายุ หรือ ความรุนแรงของชนิด HPV เป็นต้น
2. หูดที่นำมาศึกษาเลือกเฉพาะหูดบนฝ่ามือของอาสาสมัคร จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าหูดในตำแหน่งอื่นๆ เช่น ที่ฝ่าเท้า หรือ ที่ใบหน้า จะให้ผลการรักษาในทิศทางเดียวกันหรือไม่
3. หูดที่นำมาศึกษาเป็นหูดชนิดทั่วไป (common wart) ซึ่งเป็นหูดที่มีความหนา และมีความแตกต่างจากหูดชนิดอื่นๆ จากการศึกษาครั้งนี้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าหูดชนิดอื่นๆ นั้นจะให้ผลการตอบสนองในทิศทางเดียวกันหรือไม่
4. Zinc ในสูตรต่างๆ หรือความเข้มข้นที่แตกต่างกันย่อมส่งผลต่อการแทรกซึมของยา และให้ปริมาณของ zinc ion ที่ไม่เท่ากัน ซึ่งย่อมส่งผลให้เกิดการตอบสนองของการรักษาที่แตกต่างกัน
5. ยา 15% zinc oxide ที่ใช้และยาหลอกให้ความชุ่มชื้นนั้น อาจทำให้เกิดข้อจำกัดในการ blind เนื่องจากผู้ป่วยและผู้ดำเนินการวิจัยอาจทราบได้จากปฏิกิริยาของยาและผื่น เช่น ความแดงของผื่น การติดสีขาของ zinc oxide หรือ อาการคันหลังจากใช้ zinc oxide ซึ่งอาจทำให้การ blind ไม่มีประสิทธิภาพมากเท่าที่ควร

สรุปผล

15% zinc oxide ในรูปแบบยาทาอาจมีประโยชน์ในการช่วยลดขนาดของหูดทั่วไปหากใช้เป็นการรักษาเดี่ยว ดังนั้น ทางผู้วิจัยเชื่อว่าในกรณีที่ยากต่อการรักษาต่างๆ เช่น หูดที่มีจำนวนหลายรอยโรค หรือในผู้ป่วยเด็ก การใช้ zinc oxide ก่อนหรือใช้ร่วมกับกับการรักษาวิธีอื่นๆ จะสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดรอยโรคหูดได้มากยิ่งขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. ระยะเวลาในการติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคยังสั้นอยู่บ้าง หากมีการทำวิจัยเพิ่มเติมอาจเพิ่มระยะเวลาในการติดตามให้มากขึ้น
2. ในการคำนวณขนาดของประชากร เริ่มแรกผู้วิจัยตั้งค่า minimal clinical difference ไว้ที่ 25% ซึ่งหมายถึง ผู้วิจัยเชื่อว่ายา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งจะสามารถลดขนาดของหูดลงได้ถึง 25% ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์ จึงส่งผลให้จำนวนประชากรที่คำนวณได้นั้นน้อย และส่งผลให้การศึกษาอาจไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากมีการศึกษาครั้งถัดไปอาจตั้งค่า minimal clinical difference ให้น้อยลง
3. จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่า นอกจากการใช้ค่าการวัดที่เป็น objective measurement จะช่วยให้ผลการศึกษาน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้นแล้ว ชนิดของการวัดยังส่งผลต่อความละเอียดและความชัดเจนของการเปลี่ยนแปลงอีกด้วย โดยพบว่าค่าการวัดที่เป็นสองมิติ (2D) นั้น ในกลุ่ม 15% zinc oxide มีอาสาสมัครที่มีความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง และ พื้นที่ผิวของหูด ลดลงเกินร้อยละ 25 อยู่ 1 และ 7 คนตามลำดับ ในขณะที่ปริมาตรซึ่งเป็นการวัดแบบสามมิติ (3D) พบว่าในกลุ่ม 15% zinc oxide มีจำนวนอาสาสมัครที่มีปริมาตรหูดลดลงเกินร้อยละ 25 ถึง 10 คน ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงขนาดของหูดที่ลดลง จะพบว่าการวัดแบบ 3D สามารถประเมินการลดลงของขนาดของหูดได้ชัดเจนมากที่สุด ดังนั้นในการศึกษาภายนอกหน้า การใช้ค่าการวัดแบบ 3D อาจมีประโยชน์ในการรวบรวมข้อมูลเพื่อให้มีคุณภาพมากยิ่งขึ้น
4. ผลการศึกษาในครั้งนี้ยืนยันว่า 15% zinc oxide สามารถลดขนาดของหูดได้จริง ดังนั้นในการศึกษาครั้งถัดไป จึงเป็นที่น่าสนใจในการนำ 15% zinc oxide ไปใช้ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการรักษาหูดชนิดต่างๆ
5. เนื่องจาก 15% zinc oxide เป็นยาราคาถูก และสามารถหาได้ง่ายตามรพ.ทั่วไป การศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนของการใช้ทรัพยากร (cost effectiveness) จึงน่าสนใจว่าคุ้มค่าหรือไม่ในการนำยาคือชนิดนี้มาใช้รักษาหูดให้แก่ประชาชนทั่วไป

รายการอ้างอิง

1. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol* 2014;171:696-712.
2. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD001781.
3. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:709152.
4. Lazarczyk M, Favre M. Role of Zn²⁺ ions in host-virus interactions. *J Virol* 2008;82:11486-94.
5. Khattar JA, Musharrafieh UM, Tamim H, Hamadeh GN. Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts. *Int J Dermatol* 2007;46:427-30.
6. Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. *Saudi Med J* 2007;28:1418-21.
7. Leung L. Recalcitrant nongenital warts. *Aust Fam Physician* 2011;40:40-2.
8. Kilkenny M, Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community. *Australas J Dermatol* 1996;37:80-6.
9. Bruggink SC, Eekhof JA, Egberts PF, van Blijswijk SC, Assendelft WJ, Gussekloo J. Natural course of cutaneous warts among primary schoolchildren: a prospective cohort study. *Ann Fam Med* 2013;11:437-41.
10. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9.
11. Meyers C, Frattini MG, Hudson JB, Laimins LA. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. *Science* 1992;257:971-3.

12. Bedell MA, Hudson JB, Golub TR, Turyk ME, Hosken M, Wilbanks GD, et al. Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol* 1991;65:2254-60.
13. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24.
14. Ladoyanni E, North J, Tan CY. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia associated with recalcitrant viral warts and squamous malignancy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:76-7.
15. Iwatsuki K, Tagami H, Takigawa M, Yamada M. Plane warts under spontaneous regression. Immunopathologic study on cellular constituents leading to the inflammatory reaction. *Arch Dermatol* 1986;122:655-9.
16. Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994;102:768-74.
17. Chardonnet Y, Viac J, Thivolet J. Langerhans cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986;115:669-75.
18. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* 2009;384:410-4.
19. Goldschmidt H, Kligman AM. Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *J Invest Dermatol* 1958;31:175-82.
20. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2011;20:145-54.
21. Laurent R, Coume-Marquet S, Kienzler JL, Lambert D, Agache P. Comparative electron microscopic study of clear cells in epidermodysplasia verruciformis and flat warts. *Arch Dermatol Res* 1978;263:1-12.
22. Sterling JC. Viral infection. In: Christopher Griffiths JB, Tanya Bleiker, Robert Chalmers and Daniel Creamer, editor. *Rook's dermatology*. 9th ed 2017. p. 25.48.
23. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol* 2006;23:199-207.

24. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. A two-year study. *Arch Dermatol* 1963;87:306-10.
25. Kreuter A, Gambichler T, Pfister H, Wieland U. Diversity of human papillomavirus types in periungual squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2009;161:1262-9.
26. Riddel C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1147-53.
27. Hirose R, Hori M, Shukuwa T, Uono M, Yamada M, Koide T, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol* 1994;21:248-53.
28. Anderson I, Shirreffs E. The treatment of plantar warts. *Br J Dermatol* 1963;75:29-32.
29. Wenner R, Askari SK, Cham PM, Kedrowski DA, Liu A, Warshaw EM. Duct tape for the treatment of common warts in adults: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 2007;143:309-13.
30. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1 α , 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol* 2007;34:264-6.
31. Yazdanfar A, Farshchian M, Fereydoonnejad M, Farshchian M. Treatment of common warts with an intralesional mixture of 5-fluorouracil, lidocaine, and epinephrine: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Dermatol Surg* 2008;34:656-9.
32. Ahmed I, Agarwal S, Ilchyshyn A, Charles-Holmes S, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol* 2001;144:1006-9.
33. Rademaker M, Thomas RH, Munro DD. The treatment of resistant mosaic plantar warts with aggressive cryotherapy under general anaesthetic. *Br J Dermatol* 1987;116:557-60.
34. Connolly M, Bazmi K, O'Connell M, Lyons JF, Bourke JF. Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol* 2001;145:554-7.

35. Ross BS, Levine VJ, Nehal K, Tse Y, Ashinoff R. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. *Dermatol Surg* 1999;25:377-80.
36. Lim JT, Goh CL. Carbon dioxide laser treatment of periungual and subungual viral warts. *Australas J Dermatol* 1992;33:87-91.
37. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 2000;355:963-6.
38. Fernandez-Guarino M, Harto A, Jaen P. Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. *J Dermatolog Treat* 2011;22:226-8.
39. Huo W, Gao XH, Sun XP, Qi RQ, Hong Y, McHepange UO, et al. Local hyperthermia at 44 degrees C for the treatment of plantar warts: a randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2010;201:1169-72.
40. Lopez-Lopez D, Agrasar-Cruz C, Bautista-Casasnovas A, Alvarez-Castro CJ. [Application of cantharidin, podophyllotoxin, and salicylic acid in recalcitrant plantar warts. A preliminary study]. *Gac Med Mex* 2015;151:14-9.
41. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stockfleth E, et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000;143:1026-31.
42. Brown T, Zirvi M, Cotsarelis G, Gelfand JM. Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:715-6.
43. Pollock B, Hight AS. An interesting response to diphencyprone (DPC) sensitization on facial warts: review of DPC treatment for viral warts. *J Dermatolog Treat* 2002;13:47-50.
44. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A, Dall'Oglio F, Pulvirenti N. Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:315-8.
45. Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children with topical viable Bacillus Calmette-Guerin. *Pediatr Dermatol* 2013;30:60-3.
46. Na CH, Choi H, Song SH, Kim MS, Shin BS. Two-year experience of using the measles, mumps and rubella vaccine as intralesional immunotherapy for warts. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:583-9.

47. Maronn M, Salm C, Lyon V, Galbraith S. One-year experience with candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. *Pediatr Dermatol* 2008;25:189-92.
48. Bunney MH, Nolan MW, Buxton PK, Going SM, Prescott RJ. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: a controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 1984;111:197-207.
49. Grone D, Treudler R, de Villiers EM, Husak R, Orfanos CE, Zouboulis Ch C. Intravenous cidofovir treatment for recalcitrant warts in the setting of a patient with myelodysplastic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:202-5.
50. Gooptu C, Higgins CR, James MP. Treatment of viral warts with cimetidine: an open-label study. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:183-5.
51. Franco I. Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children. *J Urol* 2000;164:1074-5.
52. Karaman G, Sendur N, Sevk E. Ranitidine therapy for recalcitrant warts in adults: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:495-6.
53. Katz RA. Isotretinoin treatment of recalcitrant warts in an immunosuppressed man. *Arch Dermatol* 1986;122:19-20.
54. Al-Hamamy HR, Salman HA, Abdulsattar NA. Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin. *ISRN Dermatol* 2012;2012:163929.
55. Tasini MF, Hackett TP. Hypnosis in the treatment of warts in immunodeficient children. *Am J Clin Hypn* 1977;19:152-4.
56. Mohamed EE, Tawfik KM, Mahmoud AM. The Clinical Effectiveness of Intralesional Injection of 2% Zinc Sulfate Solution in the Treatment of Common Warts. *Scientifica (Cairo)* 2016;2016:1082979.
57. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;146:423-31.
58. Dall'Oglio F, D'Amico V, Nasca MR, Micali G. Treatment of cutaneous warts: An evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology* 2012;13:73-96.
59. Naseri M, Shahbaz S, Handjani F, Ghariheh A. Serum zinc levels in patients with multiple warts. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2009;19:4-8.
60. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003;133:1452s-6s.

61. Hujanen ES, Seppa ST, Virtanen K. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis induced by zinc, copper and nickel in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1995;1245:145-52.
62. Merithew E, Stone C, Eathiraj S, Lambright DG. Determinants of Rab5 interaction with the N terminus of early endosome antigen 1. *J Biol Chem* 2003;278:8494-500.
63. Simonsen A, Lippe R, Christoforidis S, Gaullier JM, Brech A, Callaghan J, et al. EEA1 links PI(3)K function to Rab5 regulation of endosome fusion. *Nature* 1998;394:494-8.
64. Hasegawa H, Suzuki K, Suzuki K, Nakaji S, Sugawara K. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity in vitro. *Luminescence* 2000;15:321-7.
65. Muzzioli M, Stecconi R, Moresi R, Provinciali M. Zinc improves the development of human CD34+ cell progenitors towards NK cells and increases the expression of GATA-3 transcription factor in young and old ages. *Biogerontology* 2009;10:593-604.
66. King LE, Frentzel JW, Mann JJ, Fraker PJ. Chronic zinc deficiency in mice disrupted T cell lymphopoiesis and erythropoiesis while B cell lymphopoiesis and myelopoiesis were maintained. *J Am Coll Nutr* 2005;24:494-502.
67. Kitabayashi C, Fukada T, Kanamoto M, Ohashi W, Hojyo S, Atsumi T, et al. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol* 2010;22:375-86.
68. Honscheid A, Dubben S, Rink L, Haase H. Zinc differentially regulates mitogen-activated protein kinases in human T cells. *J Nutr Biochem* 2012;23:18-26.
69. Wu C, Pot C, Apetoh L, Thalhammer T, Zhu B, Murugaiyan G, et al. Metallothioneins negatively regulate IL-27-induced type 1 regulatory T-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:7802-7.
70. DePasquale-Jardieu P, Fraker PJ. Interference in the development of a secondary immune response in mice by zinc deprivation: persistence of effects. *J Nutr* 1984;114:1762-9.

71. Summersgill H, England H, Lopez-Castejon G, Lawrence CB, Luheshi NM, Pahle J, et al. Zinc depletion regulates the processing and secretion of IL-1beta. *Cell Death Dis* 2014;5:e1040.
72. Bonaventura P, Benedetti G, Albareda F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015;14:277-85.
73. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J* 2016;7:364-70.
74. Hogendoorn GK, Bruggink SC, de Koning MNC, Eekhof JAH, Hermans KE, Rissmann R, et al. Morphological characteristics and human papillomavirus genotype predict the treatment response in cutaneous warts. 2018;178:253-60.
75. Bruggink SC, Gussekloo J, de Koning MN, Feltkamp MC, Bavinck JN, Quint WG, et al. HPV type in plantar warts influences natural course and treatment response: secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Clin Virol* 2013;57:227-32.
76. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24 Suppl 1:S16-22.
77. Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. 2016;2016:6762343.
78. Pyrhonen S, Johansson E. Regression of warts. An immunological study. *Lancet* 1975;1:592-6.
79. Holmes AM, Song Z, Moghimi HR, Roberts MS. Relative Penetration of Zinc Oxide and Zinc Ions into Human Skin after Application of Different Zinc Oxide Formulations. *ACS Nano* 2016;10:1810-9.
80. de Haen M, Spigt MG, van Uden CJ, van Neer P, Feron FJ, Knottnerus A. Efficacy of duct tape vs placebo in the treatment of verruca vulgaris (warts) in primary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1121-5.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูล

Efficacy of 15% topical zinc oxide ointment for the treatment of common warts

Division of dermatology

Date of record / / (DD/MM/YY)

Part 1 Demographic data

Study ID

1. เพศ ชาย หญิง
 2. อายุ..... ปี
 3. วันเกิด / / (DD/MM/YY)
 4. น้ำหนัก..... กก. ส่วนสูง..... ซม.
 5. วันที่เข้าร่วมการวิจัย / / (DD/MM/YY)
-

Part 2 Clinical data

1. ตำแหน่งที่เป็นหูด(ตอบได้มากกว่า 1) มือ เท้า อื่นๆโปรดระบุ
.....
2. จำนวนของหูดที่นับได้
 - a. มือข้างขวา..... รอยโรค ข้างซ้าย..... รอยโรค
 - b. เท้าข้างขวา..... รอยโรค ข้างซ้าย..... รอยโรค
 - c. ตำแหน่งอื่น โปรดระบุ..... จำนวน..... รอยโรค
3. ระยะเวลาที่เป็นหูดเฉลี่ย.....วัน/เดือน
4. โรคประจำตัว.....
5. โรคประจำตัวคนในครอบครัว.....
6. การแพทย์.....

Part 3 Treatment

1. การรักษาหูดที่เคยใช้ก่อนหน้านี้
 - a. ตำแหน่งของรอยโรค.....
 - i. ชนิดของการรักษา..... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่
ใช้
 - b. ตำแหน่งของรอยโรค.....
 - i. ชนิดของการรักษา..... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่
ใช้
-



ภาคผนวก ข

แบบประเมินติดตามการรักษาชุด A

Study ID □□

ครั้งที่..... สัปดาห์ที่.....วันที่.....

1. ผลข้างเคียงจากการใช้ยา 1 ไม่มี มีโปรดระบุ
- a.ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มใช้ยา.....วัน
- i. ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา.....วัน
2. ผลข้างเคียงจากการใช้ยา 2 ไม่มี มีโปรดระบุ
- a.ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มใช้ยา.....วัน
- i. ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา.....วัน

(แพทย์ผู้ประเมิน)

ครั้งที่..... สัปดาห์ที่.....วันที่.....

1. ผลข้างเคียงจากการใช้ยา 1 ไม่มี มีโปรดระบุ
- a.ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มใช้ยา.....วัน
- i. ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา.....วัน
2. ผลข้างเคียงจากการใช้ยา 2 ไม่มี มีโปรดระบุ
- a.ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มใช้ยา.....วัน
- i. ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา.....วัน

(แพทย์ผู้ประเมิน)

ภาคผนวก ค
แบบประเมินติดตามการรักษาชุด B (ด้านหน้า)

Study ID



ข้างซ้าย



ข้างขวา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ง

แบบประเมินติดตามการรักษาชุด B (ด้านหลัง)

Study ID



ค่าเฉลี่ย	ครั้งที่.....สัปดาห์ที่.....วันที่.....		
	ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (ค่าเฉลี่ย) (mm.)	พื้นที่ผิว (ค่าเฉลี่ย) (mm. ²)	ความหนาแน่นปริมาตร (ค่าเฉลี่ย) (mm ³)
ยา 1			
ยา 2			

ค่าเฉลี่ย	ครั้งที่.....สัปดาห์ที่.....วันที่.....		
	ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (ค่าเฉลี่ย) (mm.)	พื้นที่ผิว (ค่าเฉลี่ย) (mm. ²)	ความหนาแน่นปริมาตร (ค่าเฉลี่ย) (mm ³)
ยา 1			
ยา 2			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ค่าเฉลี่ย	ครั้งที่.....สัปดาห์ที่.....วันที่.....		
	ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลาง (ค่าเฉลี่ย) (mm.)	พื้นที่ผิว (ค่าเฉลี่ย) (mm. ²)	ความหนาแน่นปริมาตร (ค่าเฉลี่ย) (mm ³)
ยา 1			
ยา 2			

ภาคผนวก จ

แบบประเมินเกณฑ์การคัดเลือกเข้า

Inclusion criteria

หมายเหตุ: ผู้เข้าร่วมวิจัยจำเป็นต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทุกข้อ

1. ผู้ป่วยจะต้องมีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
2. หูดที่นำมาศึกษาคือต้องเป็นหูดชนิดทั่วไป (common wart)	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
3. มีปริมาณหูดรวมกันทุกตำแหน่งอย่างน้อย 2 รอยโรคแต่ไม่เกิน 15 รอยโรค	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
4. ไม่เคยรักษาด้วยการใช้ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้งมาก่อน	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
5. หูดที่นำมาศึกษามีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 2 – 8 มิลลิเมตร	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
6. หากเคยทำการรักษาใดๆ กับรอยโรคมาก่อน ต้องเว้นช่วงห่างจากการรักษานั้นๆ (washout period) อย่างน้อย 4 สัปดาห์	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
7. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
8. ผู้ป่วยมีหูดที่มือข้างใดข้างหนึ่ง และหรือทั้งสองข้าง	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
9. ผู้ป่วยจะต้องไม่มีโรคประจำตัวที่เป็นโรคเกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกันไม่ปกติหรือโรคเรื้อรัง เช่น เบาหวาน, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเอดส์ (AIDS), โรคไตเรื้อรัง เป็นต้น และรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานทั้ง systemic และทา เช่น สเตียรอยด์	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
10. ผู้ป่วยไม่มีหูดชนิดดื้อต่อการรักษา (recalcitrant warts)	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน
11. ผู้ป่วยจะต้องไม่แพ้ยา 15% zinc oxide ชนิดขี้ผึ้ง	<input type="checkbox"/> ผ่าน <input type="checkbox"/> ไม่ผ่าน

ผู้ป่วยสามารถเข้าร่วมงานวิจัยได้หรือไม่ ได้ ไม่ได้เนื่องจาก

.....

ภาคผนวก ฉ

แบบประเมินหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 ของอาสาสมัคร
(Participant's global assessment)

Study ID

1. การประเมินความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสองชนิดของผู้ป่วย
(patient global assessment)

หัวข้อ		ไม่พอใจมาก \longrightarrow พอใจมาก				
		0	1	2	3	4
1. การบริหารยาแต่ละชนิด เช่น การทายา 3 เวลา, การเก็บยา, ความเหนียวเหนอะหนะ เป็นต้น	ยา 1					
	ยา 2					
2. การตอบสนองต่อการรักษา เช่น ผื่นมีขนาดค่อยๆ ลดลง เป็นต้น	ยา 1					
	ยา 2					

- 1.1) หากท่านจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษา ท่านยอมรับผลการรักษาในยาแต่ละชนิดหรือไม่

ยา 1 ยอมรับ ไม่ยอมรับ

ยา 2 ยอมรับ ไม่ยอมรับ

ภาคผนวก ข

แบบประเมินหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง
(Physicians' global assessment)

(ยกตัวอย่าง ID 01)

หมายเหตุ: ความหมายของคะแนน

-4 = แย่ลงมากกว่า 75%, -3 = แย่ลง 51-75%, -2 = แย่ลง 26-50%, -1 = แย่ลง 1-25%

0 = ไม่เปลี่ยนแปลง

1 = ดีขึ้น 1-25%, 2 = ดีขึ้น 26-50%, 3 = ดีขึ้น 51-75%, 4 = ดีขึ้นมากกว่า 75%

กรุณาทำเครื่องหมายถูก (✓) ในช่องที่ท่านมีความเห็น สามารถเลือกได้เพียงช่องเดียว

ID 01 (รูปถ่ายสามารถใช้ประเมินผลการรักษา (visual assessment) ได้หรือไม่ ได้ ไม่ได้)

สัปดาห์ที่ 2

	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
ยา A									
ยา B									

สัปดาห์ที่ 4

	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
ยา A									
ยา B									

1) หากท่านเป็นแพทย์ที่เลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย ท่านยอมรับผลการรักษาของยาแต่ละชนิดหรือไม่

ยา A ยอมรับ ไม่ยอมรับ

ยา B ยอมรับ ไม่ยอมรับ

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ประวัติส่วนตัว

ชื่อ: นายชาญเกียรติ ส่องสันติภาพ

วันเกิด: 9 สิงหาคม 2533

เพศ: ชาย

การศึกษา

2559 ถึง ปัจจุบัน หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาตจวิทยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2552-2558 ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 1

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2553

โปรแกรมหลักสูตรภาษาอังกฤษระยะสั้น

ที่บอสตันและนิวยอร์ก สหรัฐอเมริกา

2549-2552

โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา

2546-2549

โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษาพัฒนาการ

ประสบการณ์ด้านการทำงาน

2558-2559

แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 ณ โรงพยาบาลกระทุ่มแบน จังหวัดสมุทรสาคร และ โรงพยาบาลลำ
ปลายมาศ จังหวัดบุรีรัมย์