



การศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะสเตียรอยด์

ในการรักษาคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน

EFFICACY OF CUTANEOUS STEROID PATCH IN KELOIDS  
AND HYPERTROPHIC SCARS

เบญญาภรณ์ กิ่งแข็ง

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2566

การศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะสเต็มเซลล์  
ในการรักษาแผลสดและแผลเป็นนูนเกิน



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2566  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

EFFICACY OF CUTANEOUS STEROID PATCH IN KELOIDS  
AND HYPERTROPHIC SCARS



BENYAPORN KANGSENG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of MASTER OF SCIENCE  
(Dermatology)

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2023

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญาานิพนธ์  
เรื่อง  
การศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะสเตรียรอยด์  
ในการรักษาฝีรอยด์และแผลเป็นนูนเกิน  
ของ  
เบญญาภรณ์ กิ่งเซ่ง

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)  
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

.....  
คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ..... ประธาน  
(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงนันทิชา คมนามูล) (อาจารย์ นายแพทย์ณัฐชาติ จุไรรัตนภรณ์)

..... ที่ปรึกษาร่วม ..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสาลีณี ไรจน์วิญญูสกุล) (ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

ชื่อเรื่อง	การศึกษาประสิทธิภาพการใส่แผ่นแปะสเตียรอยด์ ในการรักษาคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน
ผู้วิจัย	เบญญาภรณ์ กังเซ่ง
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2566
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง นันทิชา คมนามูล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สาลินี ใจจันทิรกุล

แผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (hypertrophic scar) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคผิวหนังในปัจจุบัน ก่อให้เกิดอาการเจ็บ คัน อวัยวะผิดรูป และยังส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตจากจิตใจและความสวยงามของร่างกาย ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่ทำให้หายขาดได้ วิธีที่ใช้กันมากที่สุดได้แก่ การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งสามารถลดขนาดของแผลเป็นนูนได้ แต่ผลของข้างเคียงคืออาการเจ็บจากการฉีดยา ดังนั้น การใส่แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นวิธีการนำยาที่น่าสนใจ เนื่องจาก ไม่ก่อให้เกิดอาการเจ็บ สามารถนำยาผ่านเข้าผิวหนังได้ดี และยังไม่มีการศึกษาการใส่ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบแปะในการรักษาคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินแบบสุ่มที่มีคุณภาพมาก่อน งานวิจัยนี้จึงมีจุดประสงค์ในการประเมินประสิทธิภาพการใส่แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษารักษาคีลอยด์และแผลเป็นนูน งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า ที่มีการเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม แบบสุ่ม มีการปกปิดผู้ประเมินและอาสาสมัคร โดยเป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบแบ่ง 2 รอยโรค ในคนเดียวกัน มีอาสาสมัครจำนวนทั้งสิ้น 32 คน แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจำนวน 2 รอยโรค ถูกสุ่มให้รักษาด้วยแผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และแผ่นแปะที่ไม่มียา ประเมินผลโดยใช้แบบประเมิน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) แบบประเมิน Vancouver scar score (VSS) วัดปริมาตรของแผลเป็นด้วยเครื่อง Antera

คำสำคัญ : แผลเป็นคีลอยด์, แผลเป็นนูนเกิน, แผ่นแปะยา, คอร์ติโคสเตียรอยด์, การสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ

Title	EFFICACY OF CUTANEOUS STEROID PATCH IN KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS
Author	BENYAPORN KANGSENG
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2023
Thesis Advisor	Nanticha Kamanamool , M.D., Ph.D.
Co Advisor	Assistant Professor Salinee Rojhirunsakool , M.D., M.Sc.

Keloids and hypertrophic scars are one of the most common dermatological problems causing itching, pain and psychological issues. Nowadays there are no curative treatments. In general, dermatologists use an intralesional corticosteroid injection which results in reducing volume. Nevertheless, its side effects were painful. The transdermal patch is an optional for non-invasive drug delivery. However, there is a lack of knowledge about using the transdermal patch in treatment. This study aims to evaluate the efficacy of using cutaneous steroid patch in keloids and hypertrophic scars patients. This study is a double-blind, randomized controlled trial. Thirty-two patients with two or more keloids and hypertrophic scars were included in the study. Two lesions were randomly treated with cutaneous steroid patches and placebo. The clinical outcomes were evaluated in week 4, 12 and 24 of treatment. The subjective outcomes were measured by Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), Vancouver scar score (VSS). The objective outcomes included volume, melanin index and hemoglobin index were measured by Antera

Keyword : keloids, hypertrophic scars, cutaneous patch, steroid, randomized controlled trial

## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้จะสำเร็จมิได้หากไม่ได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ประธานกรรมการบริหารหลักสูตรปริญญาานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษา และชี้แนะแนวทางการวิจัย แนวทางการอภิปรายและสรุปผลเพื่อให้ก่อประโยชน์สูงสุดของงานวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ดอกเตอร์แพทย์หญิงนันทิชา คมนามูล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาลินี โรจนศิริฤกษ์กุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้คอยให้คำแนะนำ ทุกขั้นตอนของการทำวิจัยฉบับนี้อย่างมีเมตตาามาโดยตลอด

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ณัฐชาติ จุไรรัตน์นาภรณ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่า ผู้ให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ในการปรับปรุงงานวิจัยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ดอกเตอร์ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และ นายทันพันธ์ ปวนกัน ที่ให้คำแนะนำ ออกแบบการผลิตแผ่นแปะยา รวมถึงให้การช่วยเหลือการดำเนินการวิจัยและอภิปรายสรุปผลงานวิจัย ให้เกิดประโยชน์สูงสุด เป็นอย่างยิ่ง

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ รวมถึงเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้การช่วยเหลือในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยและอาสาสมัคร

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยหวังปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้จะสร้างคุณค่าและประโยชน์ ทั้งในระดับบุคคล และในสังคมไม่มากนักน้อย

เบญญาภรณ์ กังเซ่ง

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ .....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามการวิจัย .....	1
วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	2
สมมติฐานงานวิจัย.....	3
ขอบเขตของโครงการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	4
นิยามศัพท์เฉพาะ (Operational definition).....	4
กรอบแนวคิดงานวิจัย ( Conceptual framework).....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม .....	6
1. แผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) .....	6
2. กระบวนการหายของแผลปกติ (normal wound healing) .....	6
3. กระบวนการในการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) .....	8
4. การรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) .....	9



5. ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system; TDDS) .....	16
6. การวัดผลในการศึกษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) .....	18
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	28
รูปแบบงานวิจัย.....	28
กลุ่มเป้าหมายงานวิจัย.....	28
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation).....	28
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population) .....	29
อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย .....	30
ขั้นตอนการเตรียมแผ่นแปะผิวหนังและการทดสอบ .....	31
ขั้นตอนการวิจัย (Study Process) .....	35
การประเมินผล (Outcomes measurement) .....	38
ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย.....	41
งบประมาณในการทำวิจัย.....	41
บทที่ 4 ผลการวิจัย .....	43
การทดสอบคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวหนัง .....	43
ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	44
ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล .....	51
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	71
สรุปผลการวิจัย .....	71
อภิปรายผลการวิจัย.....	72
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะในงานวิจัยนี้ .....	77
บรรณานุกรม .....	79

ประวัติผู้เขียน..... 86



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แสดงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินโดยใช้แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ .....	11
ตาราง 2 แสดงสูตรของแผ่นแปะผิวหนัง.....	32
ตาราง 3 แสดงงบประมาณในการทำวิจัย.....	41
ตาราง 4 แสดงระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย .....	42
ตาราง 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	46
ตาราง 6 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันที่เริ่มโครงการวิจัย (baseline).....	49
ตาราง 7 แสดงคะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) โดยแพทย์ (Observer scale) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	51
ตาราง 8 แสดงค่าเฉลี่ยความแดง (vascularity) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์.....	53
ตาราง 9 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มสี (pigmentation) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์.....	54
ตาราง 10 แสดงค่าเฉลี่ยความหนา (thickness) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์ .....	54
ตาราง 11 แสดงค่าเฉลี่ยความหยาบ (relief) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์.....	55
ตาราง 12 แสดงค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่น (pliability) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์.....	56
ตาราง 13 แสดงค่าเฉลี่ยขอบเขตของแผล (surface area) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์.....	57

ตาราง 14 แสดงคะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) โดยอาสาสมัคร (Patient scale) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มรอยดัดเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	58
ตาราง 15 แสดงค่าเฉลี่ยของความเจ็บ (pain) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร.....	59
ตาราง 16 แสดงค่าเฉลี่ยของความคัน (pruritus) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร.....	60
ตาราง 17 แสดงค่าเฉลี่ยของสี (Color) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร.....	60
ตาราง 18 แสดงค่าเฉลี่ยของความหนา (Thickness) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร.....	61
ตาราง 19 แสดงค่าเฉลี่ยของความแข็ง (Stiffness) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร.....	62
ตาราง 20 แสดงค่าเฉลี่ยของความขรุขระ (Surface) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร.....	63
ตาราง 21 แสดงคะแนนรวมจากการประเมินแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะ ยาสเต็มรอยดัดเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	64
ตาราง 22 แสดงคะแนนจากการประเมินแผลเป็นนูนจาก Vancouver Scar Scale (VSS) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มรอยดัดเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	64
ตาราง 23 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาด (Volume) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มรอยดัดเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	65
ตาราง 24 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความแดง (Erythema index) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มรอยดัดเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	66
ตาราง 25 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความเข้มสี (Melanin index) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มรอยดัดเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	67

ตาราง 26 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความยืดหยุ่น ( $R_0$ parameter) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัคร กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	68
ตาราง 27 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความยืดหยุ่น ( $R_2$ parameter) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัคร กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	69
ตาราง 28 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความยืดหยุ่น ( $R_2$ parameter) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัคร กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา.....	70
ตาราง 29 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และวิจัยอื่นๆ.....	75



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 แสดงช่องทางต่างๆ ในการดูตุ่มยาผ่านทางผิวหนัง <sup>(42)</sup> .....	17
ภาพประกอบ 2 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Vancouver Scar Scale <sup>(43)</sup> .....	19
ภาพประกอบ 3 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) <sup>(49)</sup> .....	20
ภาพประกอบ 4 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) (observer scale) <sup>(51)</sup> .....	21
ภาพประกอบ 5 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) (patient scale) <sup>(51)</sup> .....	22
ภาพประกอบ 6 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Manchester Scar Scale (MSS) <sup>(43)</sup> .....	23
ภาพประกอบ 7 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี The Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES) <sup>(43)</sup> .....	24
ภาพประกอบ 8 แสดงหลักการวัดสีในเครื่องมือ Tristimulus Colorimeter <sup>(56)</sup> .....	26
ภาพประกอบ 9 แสดงหลักการวัดสีในเครื่องมือ Spectrophotometer <sup>(56)</sup> .....	27
ภาพประกอบ 10 แสดงกราฟการซึมผ่านผิวหนังของยา Betamethasone 17,21 dipropionate	44
ภาพประกอบ 11 flow diagram.....	45

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

แผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (hypertrophic scar) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคผิวหนังในปัจจุบัน ก่อให้เกิดอาการเจ็บ คัน อวัยวะผิดรูป และยังส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตจากจิตใจและความสวยงามของร่างกายด้วย แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากความผิดปกติของกระบวนการหายของแผล มีกระบวนการสร้างคอลลาเจนที่มากเกินไป และความไม่สมดุลของการส่งสัญญาณของเซลล์ที่ควบคุมต่างๆ<sup>(1)</sup>

อุบัติการณ์ในการเกิดแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจะสูงในกลุ่มคนผิวดำ เช่น แอฟริกัน เอเชีย และลาตินอเมริกัน ประมาณ 5%-16% ของประชากร<sup>(2)</sup> โดยเพศชายและเพศหญิงมีโอกาสในการเกิดแผลเป็นใกล้เคียงกัน กลุ่มคนอายุ 10-30 ปี มีความเสี่ยงในการเกิดแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินมากกว่ากลุ่มอื่นๆ อื่น ปัจจัยอื่นๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงได้แก่หญิงตั้งครรภ์ วัยรุ่น ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันสูง (Hyper-IgE) ผู้มีกลุ่มเลือดเอ<sup>(3, 4)</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่ดีที่สุดในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินที่ใช้เป็นการรักษาเดี่ยว ทำให้ปัจจุบันมีการศึกษาและคิดค้นวิธีการรักษาใหม่ๆ อยู่เสมอ การรักษาที่นิยมใช้ได้แก่การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ สามารถทำให้แผลเป็นดีขึ้นได้ 50-100% ใน 1 ปี และมีหลักฐานประจักษ์แน่ชัดว่าสามารถลดขนาด, ความแข็ง และลดอาการไม่พึงประสงค์จากแผลเป็นได้<sup>(2)</sup> แต่ข้อเสียคืออาการเจ็บปวด<sup>(2, 5)</sup> จึงได้มีการพัฒนาวิธีการนำส่งยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษา เช่น การใช้แผ่นซิลิโคนปิดทับ (occlusive dressing)<sup>(5)</sup> การใช้เครื่องเลเซอร์ต่างๆ<sup>(6-11)</sup> การใช้ยาใส่ในเข็มขนาดเล็ก (Corticosteroid-Embedded Microneedles)<sup>(12)</sup> แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบแปะในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินแบบสุ่มที่มีคุณภาพมาก่อน จึงเป็นที่มาในการทำการวิจัยนี้

#### คำถามการวิจัย

##### คำถามการวิจัยหลัก

การใช้แผ่นแปะยาสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจากการวัดด้วย Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) หรือไม่

### คำถามวิจัยรอง

1. การใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดมีประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจากการวัดโดย Vancouver scar score (VSS) หรือไม่
2. การใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดสามารถลดความแข็งของแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจากการวัดโดยเครื่อง Cutometer® dual MPA 580 หรือไม่
3. การใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดสามารถลดความเข้มของสีของแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจากการวัดโดยเครื่อง Antera3D® camera หรือไม่
4. การใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดสามารถลดขนาดของแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจากการวัดโดยเครื่อง Antera3D® camera หรือไม่
5. เพื่อศึกษาความปลอดภัยและผลข้างเคียงของแผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน
6. เพื่อศึกษาความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อประสิทธิภาพการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้วยแผ่นแปะยาสเต็มรอยด

### วัตถุประสงค์งานวิจัย

#### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินโดยการวัดด้วย Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

#### วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินโดยการวัดด้วย Vancouver scar score (VSS)
2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการลดความแข็งของแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินโดยประเมินจากเครื่อง Cutometer® dual MPA 580
3. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการลดความเข้มของสีของแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินโดยประเมินจากเครื่อง Antera3D® camera
4. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการลดขนาดของแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน โดยประเมินจากเครื่อง Antera3D® camera
5. เพื่อศึกษาความปลอดภัยและผลข้างเคียงของแผ่นแปะยาสเต็มรอยดในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน



6. เพื่อศึกษาความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อประสิทธิภาพการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ และแผลเป็นนูนเกินด้วยแผ่นแปะยาเสตียรอยด์

### สมมติฐานงานวิจัย

#### สมมติฐานงานวิจัยหลัก

1. แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะใส่ยาเสตียรอยด์ มีประสิทธิภาพมากกว่าด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์โดยการวัดด้วย Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

#### สมมติฐานงานวิจัยรอง

1. แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะใส่ยาเสตียรอยด์ มีประสิทธิภาพมากกว่าด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์โดยการวัดด้วย Vancouver scar score (VSS)

2. แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะใส่ยาเสตียรอยด์ มีความแข็งแรงน้อยกว่าด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์

3. แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะใส่ยาเสตียรอยด์ มีความข่มสีน้อยกว่าด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์

4. แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะใส่ยาเสตียรอยด์ มีขนาดลดลงมากกว่าด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์

5. อาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะใส่ยาเสตียรอยด์มากกว่าด้านที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์

### ขอบเขตของโครงการวิจัย

เป็นการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินในรอยโรคเดียวกัน เปรียบเทียบโดยแบ่งครึ่งรอยโรคด้านหนึ่งรักษาด้วยแผ่นแปะยาที่ใส่ยาเสตียรอยด์ อีกด้านหนึ่งรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่ใส่ยาเสตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน ยาวอย่างน้อย 4 เซนติเมตร หรือจำนวนมากกว่า 1 อัน จำนวน 32 คน ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยมีระยะเวลาในการติดตามการรักษาที่ 1 เดือน, 3 เดือน และ 6 เดือน ตามลำดับ โดยประเมินประสิทธิภาพการรักษาจาก Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ประเมินความแข็งแรงจากเครื่อง Cutometer<sup>®</sup> dual MPA 580

ประเมินความเข้มของสีจากเครื่อง Antera3D® camera ประเมินขนาดจากเครื่อง Antera3D® camera และประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครจาก Visual analog scale (VAS)

นอกจากนี้ยังศึกษาความปลอดภัยและผลข้างเคียงของแผ่นแปะที่ใส่ยาสเตียรอยด์ Betamethasone 17,21 dipropionate ในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้วย

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ทราบถึงประสิทธิภาพของแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน
2. ได้มีทางเลือกในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินที่รักษายากและยังไม่มี การรักษามาตรฐานมากขึ้น
3. ลดความเจ็บปวดและผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ผิวหนังบางฝ่อ (skin atrophy) จากการ รักษาคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินด้วยยาฉีดสเตียรอยด์
4. เพิ่มวิธีการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินแบบที่สามารถใช้ง่าย ดูแลที่บ้าน ได้ ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษามากยิ่งขึ้น
5. ได้ทราบถึงความพึงพอใจของอาสาสมัครในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และ แผลเป็นนูนเกินด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์

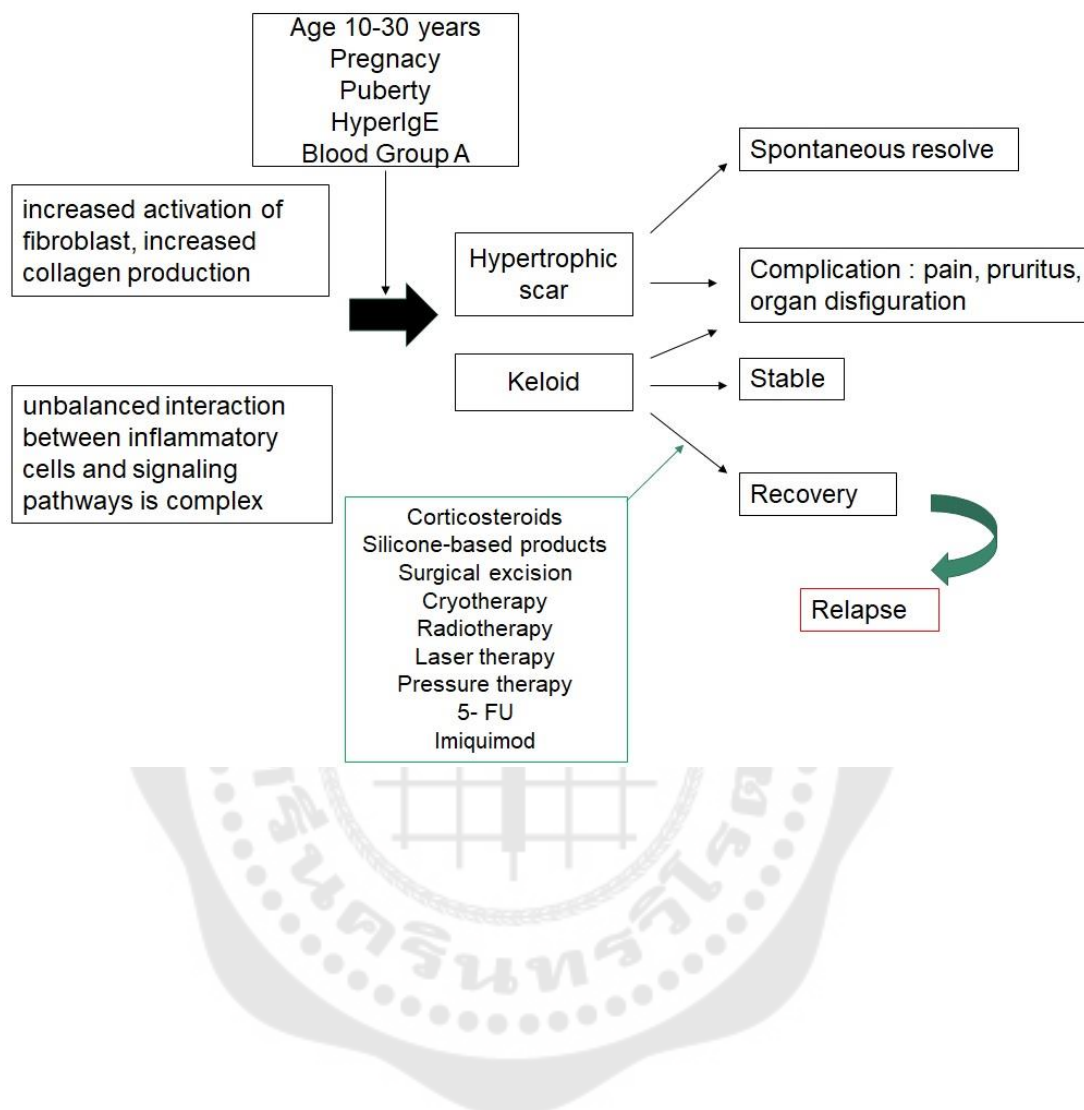
### นิยามศัพท์เฉพาะ (Operational definition)

1. แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid)
 

คือแผลเป็นที่เกิดตามหลังการบาดเจ็บอย่างน้อย 1 ปี หรือมีขอบเขตออกมา นอกเหนือจากบริเวณเดิมของแผล
2. แผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)
 

คือแผลเป็นที่เกิดตามหลังการบาดเจ็บไม่เกิน 1 ปี หรือมีขอบเขตอยู่บริเวณเดิม ของแผล

กรอบแนวคิดงานวิจัย ( Conceptual framework)



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

สำหรับงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาค้นคว้าข้อมูลของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

- 1.แผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)
2. กระบวนการหายของแผลปกติ (normal wound healing)
3. กระบวนการในการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)
4. การรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)
5. ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system; TDDS)
6. การวัดผลในการศึกษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)

#### 1. แผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)

แผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการหายของแผล แผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) มักมีลักษณะแข็ง นูนอยู่บริเวณที่เคยเกิดแผล มักมีอาการ และมักเกิดภายใน 4-8 สัปดาห์หลังเกิดการบาดเจ็บ แผลเป็นนูนเกินมักขึ้นบริเวณที่มีแรงตึงสูง<sup>(13)</sup> มีโอกาสหายได้เองเมื่อระยะเวลาผ่านไปซึ่งอาจนานเป็นหลายปี ส่วนแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) มีลักษณะแข็งและนูนเลยออกมาจากบริเวณที่เคยเกิดแผล และอาจเกิดตามหลังจากที่เกิดแผลแล้วก็ได้ ข้อแตกต่างอีกอย่างหนึ่งของแผลเป็นทั้ง 2 ชนิดคือความแตกต่างกันทางจุลพยาธิวิทยา ลักษณะคอลลาเจน (collagen) ในแผลเป็นนูนเกินจะมีลักษณะเป็นคลื่น ขนานกันไป แต่ลักษณะคอลลาเจนในแผลเป็นคีลอยด์จะมีลักษณะสุม ไม่มีแบบแผน<sup>(1)</sup>

#### 2. กระบวนการหายของแผลปกติ (normal wound healing)

ในกระบวนการหายของแผลปกติแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ 1.ระยะการอักเสบ (Inflammatory phase) 2. ระยะการสร้างเนื้อเยื่อ (Proliferative phase) 3.ระยะการจัดเรียงตัวของเนื้อเยื่อ (Remodeling phase)

## 2.1 ระยะเวลาการอักเสบ (Inflammatory phase)

มีการรวมระยะการห้ามเลือด (homeostasis) คือระยะที่ร่างกายตอบสนองต่อการเกิดบาดแผลทันที โดยมีการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) มีการรวมตัวของเกล็ดเลือด (Platelets aggregation) นำไปสู่การเกิด blood clot กระบวนการทั้งหมดนี้เรียกว่า Coagulation cascade ใน blood clot จะประกอบไปด้วยไฟบริน (fibrin) ที่เรียงตัวเป็นตาข่ายทำให้เลือดหยุดและช่วยปกคลุมบาดแผลในระยะแรก<sup>(14, 15)</sup> นอกจากเกล็ดเลือดจะทำหน้าที่ในการสร้างไฟบรินมาปกคลุมแผลแล้ว ยังหลั่ง cytokines ต่าง ๆ มากกระตุ้นให้กระบวนการหายของแผลดำเนินต่อไป เช่น Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Transforming growth factor, Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) เป็นต้น

หลังจากนั้นประมาณ 10-30 นาที ระยะเวลาการอักเสบ (inflammatory phase) จะทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatation) เพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือดฝอย (increased capillary permeability) ทำให้เม็ดเลือดขาวปริมาณมากเคลื่อนที่มาบริเวณบาดแผลได้ โดยเม็ดเลือดขาวตัวแรกที่มายังบริเวณแผลคือ นิวโทรฟิล (neutrophil) จะมาบริเวณแผลภายใน 24 ชั่วโมง และอยู่ประมาณ 3-5 วัน คอยทำหน้าที่สร้างสิ่งแวดล้อมบริเวณแผลไม่ให้เกิดการติดเชื้อ และทำให้เกิดอาการบวม แดง ร้อน<sup>(15)</sup> หลังจากนั้นเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจ (macrophage) จะเคลื่อนที่ตามมาเพื่อทำหน้าที่ในการจับกินแบคทีเรียและเนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย เรียกว่ากระบวนการ Phagocytosis และยังเป็นเม็ดเลือดขาวตัวสำคัญในกระบวนการหายของแผล โดยจะหลั่ง growth factor โดยเฉพาะ transforming growth factor (TGF- $\beta$ ), ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) มายังบริเวณแผล เพื่อเป็นจุดเริ่มต้นในการเกิดระยะการสร้างเนื้อเยื่อ (Proliferative phase) ต่อ<sup>(13)</sup>

## 2.2 ระยะเวลาการสร้างเนื้อเยื่อ (Proliferative phase)

อาจเกิดขึ้นตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังการบาดเจ็บ ไปจนถึง 7 สัปดาห์ บริเวณที่เคยเป็น fibrin plug จะถูกแทนที่ด้วยการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ (granulation tissue) ส่วนประกอบที่สำคัญในการสร้างเนื้อเยื่อใหม่คือ เม็ดเลือดขาวแมคโครฟาจ (macrophage), ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast), โปรตีโอไกลแคน (proteoglycans), ไฮยาลูโรนิก แอซิด (Hyaluronic acid), คอลลาเจน (collagen) และ อีลาสติน (elastin) Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) และ transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) ที่ปล่อยจากเม็ดเลือดขาวแมคโครฟาจ (macrophage) จะกระตุ้นไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 3 (collagen III) รวมถึง extracellular matrix อื่นๆ ด้วย<sup>(13, 16)</sup>

การจะสร้างเนื้อเยื่อขึ้นมาได้นั้น ต้องอาศัยสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมในการแลกเปลี่ยนสารอาหาร ก๊าซ และเซลล์ที่สำคัญมายังบริเวณแผล ดังนั้นส่วนสำคัญในการเริ่มต้นระยะการสร้างเนื้อเยื่อ คือ การสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) ซึ่งถูกกระตุ้นจาก Vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor 2 (FGF-2) และ Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) ที่หลังจากเกิดแผล รวมถึงส่งสัญญาณให้ เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial progenitor cell; EPC) ที่ปกติจะอยู่บริเวณไขกระดูก เคลื่อนที่มายังบริเวณบาดแผลที่ขาดเลือด<sup>(17, 18)</sup>

กระบวนการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ (Reepithelization) จะเกิดขึ้นเมื่อ keratinocyte จากบริเวณขอบแผลและอวัยวะต่างๆของผิวหนัง (skin appendage) เช่น ต่อมเหงื่อ (sweat gland), ต่อมไขมัน (sebaceous gland) ขน (hair follicle) ที่ยังหลงเหลือในบาดแผล แบ่งตัวและเคลื่อนที่เข้ามาปกคลุม granulation tissue<sup>(19)</sup> โดยการกระตุ้นจาก inflammatory cytokines และ growth factors ที่หลั่งมาจาก macrophage เช่น fibroblast growth factor (FGF), Insulin-like growth factor, epidermal growth factor เป็นต้น<sup>(20)</sup>

### 2.3. ระยะการจัดเรียงตัวของเนื้อเยื่อ (Remodeling phase)

เป็นระยะสุดท้ายในกระบวนการหายของแผล เริ่มต้นประมาณวันที่ 20 และอาจใช้เวลาเสร็จสมบูรณ์หลายเดือนจนถึงหลายปี ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น ตำแหน่ง ระยะเวลาการหายของแผล ความรุนแรงของบาดแผล ในระยะนี้ คอลลาเจนจะเปลี่ยนแปลงจากชนิดที่ 3 เป็นชนิดที่ 1 ซึ่งมีความแข็งแรงกว่า โดยในระยะนี้ต้องมีความสมดุลกันระหว่างการสร้างและการสลายของเนื้อเยื่อมิฉะนั้นอาจทำให้เกิดแผลเป็นคีลอยด์ แผลเป็นนูนเกิน หรือแผลเป็นหลุมตามมาได้<sup>(15, 16)</sup>

### 3. กระบวนการในการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)

ในปัจจุบันจะไม่ทราบพยาธิสภาพที่แน่ชัด แต่เชื่อว่ากระบวนการในการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) เกิดขึ้นจากความผิดปกติในระยะใดระยะหนึ่งของกระบวนการหายของแผล proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 และ anti-inflammatory cytokines IL-10 มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำให้เกิดแผลเป็น<sup>(13)</sup> โดย Liechty และคณะพบว่าในแผลเป็นนูนเกิน มีการทำงานของ IL-6 เพิ่มขึ้น<sup>(21)</sup> ส่วน Van den Broek และคณะพบว่าในแผลเป็นนูนมีการลดลงของ IL-10 เมื่อเปรียบเทียบกับแผลเป็นปกติ<sup>(22)</sup>

นอกจากนี้สิ่งสำคัญที่ทำให้เกิดแผลเป็นนูนคือ การสร้าง TGF- $\beta$  ที่ผิดปกติ TGF-  $\beta$  มี 3 รูปแบบ ได้แก่ TGF-  $\beta$  1, TGF-  $\beta$  2, TGF-  $\beta$  3 โดย TGF-  $\beta$  1 และ TGF-  $\beta$  2 จะกระตุ้นการทำงานของไฟโบบลาส (fibroblast) ให้มีการสร้างคอลลาเจนและป้องกันการทำลาย ในขณะที่ TGF-  $\beta$  3 จะทำงานตรงข้าม คอยยับยั้งการสร้างไฟโบบลาส (fibroblast) ปกติการทำงานของ TGF-  $\beta$  จะสิ้นสุดลงเมื่อกระบวนการหายของแผลสมบูรณ แต่ในแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจะยังทำงานอยู่ โดย TGF-  $\beta$  1 และ TGF-  $\beta$  2 จะทำงานมากขึ้น และ TGF-  $\beta$  3 ทำงานลดลง ส่งผลให้มีการสร้าง ไฟโบบลาส (fibroblast) มากขึ้น และมี extracellular matrix เพิ่มขึ้น<sup>(1, 13)</sup>

กระบวนการที่ผิดปกติเหล่านี้ทำให้เกิดแผลเป็นนูนขึ้น แผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) และแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) มีการสร้างคอลลาเจนมากกว่าผิวหนังปกติ 3 และ 20 เท่าตามลำดับ สัดส่วนของคอลลาเจนชนิดที่ 1 ต่อ ชนิดที่ 3 เพิ่มขึ้น ทำให้แผลเป็นมีลักษณะแข็ง<sup>(23)</sup>

#### 4. การรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานหรือวิธีการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (hypertrophic scar) ทำให้มีวิธีการรักษาและงานวิจัยต่างๆ มากมาย การรักษาที่มีข้อพิสูจน์ว่าทำให้แผลเป็นนูนหายได้<sup>(24)</sup> ประกอบด้วย

##### 4.1 การใช้วัสดุปิดแผล (Occlusive Dressings)

Occlusive Dressings สามารถรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (hypertrophic scar) ได้จากผลของการปิดแน่น (Occlusion) และการเพิ่มความชุ่มชื้น (Hydration) วัสดุปิดแผลนี้มีทั้งแบบที่เป็นซิลิโคน (silicone gel sheet) และไม่มีซิลิโคน (nonsilicone containing sheet)

วัสดุปิดแผลแบบมีซิลิโคน (adhesive silicone gel sheet) เป็นวัสดุที่นุ่ม ใช้งานง่าย ผู้ป่วยสามารถติดเองได้ O'Brien และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ Systemic review เปรียบเทียบการรักษาด้วย วัสดุปิดแผลแบบมีซิลิโคน (adhesive silicone gel sheet) กับการไม่รักษา พบว่า วัสดุปิดแผลแบบมีซิลิโคน (adhesive silicone gel sheet) สามารถป้องกันการเกิดแผลเป็นลดความหนาของแผลเป็นและช่วยให้สีของแผลเป็นดีขึ้นได้<sup>(25)</sup> แต่ O'Brien และคณะ ได้ให้เหตุผลไว้ว่างานวิจัยเหล่านี้ค่อนข้างมีอคติสูง ข้อแนะนำในการใช้วัสดุปิดแผลแบบมีซิลิโคน (adhesive silicone gel sheet) สำหรับรักษาแผลเป็นนูน คือใช้วันละ 12-24 ชั่วโมง อย่างน้อย 6-12 เดือน<sup>(24)</sup>

#### 4.2 การรักษาด้วยแรงกดดัน (Pressure therapy)

การใช้แรงกดดันสามารถช่วยลดการยึดติดกันระหว่างคอลลาเจน และลดเลือดไปเลี้ยงแผลเป็น ทำให้เกิดอาการขาดเลือด (hypoxia) ทำให้การสร้างไฟโบรบลาสลดลง<sup>(24)</sup> การรักษาที่เหมาะสมสำหรับแผลเป็นใหม่ที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ ดังนั้นประสิทธิภาพจะไม่ได้ผลหากเกิดนานเกิน 6 เดือนไปแล้ว ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ เช่น การใช้ผ้ายืดพันแผล การใช้ผ้า spandex หรือผ้า Lycra ข้อแนะนำคือใช้แรงดันที่ 24-40 mmHg ประมาณ 18-24 ชั่วโมงต่อวัน การคลายออกเร็วเกินไปอาจทำให้แผลเป็นกลับมาเหมือนได้อีกได้<sup>(24)</sup>

#### 4.3 การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid)

คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) สามารถช่วยรักษาแผลเป็นนูนได้ด้วยกลไกหลายอย่าง เช่น ช่วยลดการสร้างไฟโบรบลาสทำให้การสร้างคอลลาเจนลดลง เส้นเลือดหดตัวลง ทำให้ออกซิเจนและสารอาหารไปเลี้ยงแผลเป็นนูนลดลง กดการทำงานของ Inflammatory mediator เช่น TGF- $\beta$  รวมถึงทำให้เม็ดเลือดขาวเคลื่อนที่มายังบริเวณแผลเป็นลดลง<sup>(24, 26-28)</sup>

การรักษาที่ใช้มากที่สุดคือการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ Triamcinolone Acetonide เข้าไปในแผลเป็นนูน สามารถทำให้แผลเป็นดีขึ้นได้ 50-100% แต่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ 9-50%<sup>(2, 13, 24)</sup> ปริมาณที่ใช้ในการรักษาคือ 10-40 mg/ml สามารถฉีดเข้าแผลเป็นนูนได้ทุก 4-6 สัปดาห์ โดยปริมาณสูงสุดที่ใช้ไม่ควรเกิน 30-40 mg ต่อครั้ง และปริมาตรของแผลไม่ควรเกิน 40 ตารางเซนติเมตร ดังนั้นหากแผลเป็นนูนมีพื้นที่กว้างมากเกินไปก็ไม่เหมาะสมในการใช้วิธีนี้รักษา

ข้อเสียของการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์คืออาการเจ็บ, ผิวหนังและชั้นไขมันฝ่อ (skin and subcutaneous fat atrophy), เส้นเลือดฝอยขยายตัวผิดปกติ (telangiectasias), ลักษณะอาการคushingoid habitus ซึ่งอาการเหล่านี้มีโอกาสเกิดมากขึ้นในกรณีฉีดยามากเกิน หรือฉีดโดนบริเวณผิวหนังปกติโดยไม่ได้ตั้งใจ<sup>(28)</sup> การนำยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) เขายังมีช่องทางอื่นๆ เช่น การทายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) แต่พบว่าการดูดซึมผ่านทางชั้นหนังกำพร้าไปสู่ชั้นหนังแท้ส่วนลึกนั้นไม่ดี ทำให้การรักษาด้วยการทายนั้นไม่ได้ผล<sup>(27-29)</sup> แต่ Norazirah และคณะได้ทำการศึกษาโดยใช้ Clobetasol Propionate 0.05% Cream ร่วมกับการปกปิดด้วยวัสดุปิดแผลซิลิโคน เทียบกับการฉีด Triamcinolone Acetonide 40 mg/ml ในการรักษาแผลเป็นนูน พบว่าที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์การรักษาทั้ง 2 แบบทำให้แผลเป็นนูนดีขึ้น และผลการรักษาทั้ง 2 แบบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงน้อยกว่า<sup>(5)</sup>



การใช้แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ก็เป็นอีกวิธีที่มีการนำมาใช้รักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกิน ตั้งแต่ปีค.ศ. 1967 ปัจจุบันมีใช้หลักๆใน 3 ประเทศคือ ญี่ปุ่น สหรัฐอเมริกา และสหราชอาณาจักร ในญี่ปุ่นแผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มี 2 ตัว คือ Drenison® tape หรือ Fludrocortide type 4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  มีความแรงขนาดปานกลาง และ Eclar® Plaster หรือ Deprodone propionate tape 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  มีความแรงระดับสูง ส่วนในสหรัฐอเมริกา และสหราชอาณาจักรมีชนิดเดียวคือ fludrocortide impregnated tape ( $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) มีการศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินหลายการศึกษา แสดงดังตารางที่ 1

ตาราง 1 แสดงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินโดยใช้แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

Title	Author (Year)	Study Design	Intervention	Outcome
Analysis of clinical outcomes of deprodone propionate plaster for various skin disease (Japanese) <sup>(30)</sup>	DP Study Group (1989)	Clinical trial (opened label, before-after)	- 24 hypertrophic scar and 30 keloids - Apply deprodone propionate plaster for 15 h/day over 6 weeks	- Very effective in 3 patients - Effective in 21 patients - Minor response in 28 patients - No response in 12 patients
Effectiveness of corticosteroid tape plaster for keloids and hypertrophic scar (Japanese) <sup>(30)</sup>	Ogawa R and Akashi S (2016)	Retrospective cohort study	- 60 patients of hypertrophic scar and keloids (30 adults, 30 pediatric patients) - Use of fludrocortide tape at least one year for 24 hours/day	- 20% adults and 80% pediatric patients improved - non-responsive adult starts on deprodone propionate tape 70% improved

## ตาราง 1 (ต่อ)

Title	Author (Year)	Study Design	Intervention	Outcome
Clinical investigative studies with flurandrenolone tape <sup>(30)</sup>	Goldman et al (1967)	Case series	- 285 patients with variety of dermatologic disease (98 psoriasis, 13 lichen planus, 28 eczematous dermatitis, 2 keloids) - Use 1 and 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , <5-10% of BSA	- 61 had excellent response - 14 had good response - 6 has partial improvement - 1 had no response
Experiences with the use of flurandrenolone tape in dermatology <sup>(30)</sup>	Alden et al (1969)	Mixed cohort	- 100 patients with variety of dermatological diseases (8 patients with small hypertrophic and keloid scars) - Use flurandrenolone tape 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 12 or 24 h for up to 8 weeks	- 63% using steroid tape had better than traditional therapy - All obtained relief and comfort

## ตาราง 1 (ต่อ)

Title	Author (Year)	Study Design	Intervention	Outcome
A clinical trial of flurandrenolone tape <sup>(30)</sup>	Ratzer et al (1970)	Clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 40 patients with a variety of dermatoses including psoriasis, lichen simplex, discoid lupus erythematosus and 11 keloid scars</li> <li>- applied the tape for 12–24 h/day over the 18 months period of the trial.</li> <li>- The area of application was in most cases less than 0.5% TBSA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The majority of the scars became flatter, paler and irritation disappeared</li> </ul>

## ตาราง 1 (ต่อ)

Title	Author (Year)	Study Design	Intervention	Outcome
flurandrenolone tape, A new preparation for occlusive therapy <sup>(31)</sup>	Allen Weiner (1966)	NA	- 10 psoriasis patients - Compared between flurandrenolone tape and plastic film wrap over flurandrenolone cream	- The efficacy of the tape was superior in 4 patients - equal in 4 patients - inferior in 2 patients
Combination of 1,064 nm ND-YAG laser and steroid tape decreases the total treatment time of hypertrophic scars : An analysis of 40 cases of Cesarean-section scar <sup>(32)</sup>	Chia-Hsuan et al (2019)	Retrospective cohort study	- Medical record review 40 patients with hypertrophic scar after C/S - All patients applied fludroxycortide tape and changed every 24 to 48 hours - The treatment group were treated with ND-YAG laser SS 5 mm, E 65-75 J/cm <sup>2</sup> , PW 25 ms, RR 2 Hz 3 passes q 3-4 weeks - Outcome : total treatment time until Japanese Scar Scale < 3	- Adding ND-YAG laser to steroid tape treatment effectively decreased the total treatment time of mildly hypertrophic cesarean sections scar (from mean 24.3 mo to 16.9 mo)

จากการค้นคว้างานวิจัยข้างต้นนั้น งานวิจัยส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับแผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้นไม่ค่อยมีข้อมูลใหม่ๆ หรือเป็นงานวิจัยคุณภาพสูง หรือตีพิมพ์เป็นภาษาสากล ทำให้ความรู้เกี่ยวกับประสิทธิภาพการทำงานมีจำกัด

#### 4.4 การรักษาด้วยแสงเลเซอร์ (Laser therapy)

การใช้เลเซอร์เป็นอีกหนึ่งวิธีในการรักษาแผลเป็นนูน เลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาแรกๆ นั้น ได้แก่ Argon laser และ Carbondioxide laser (CO<sub>2</sub> laser) ซึ่งมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึง 90%หรือมากกว่า<sup>(24, 33)</sup> นอกจากนี้ยังมีการใช้ pulsed dye laser (PDL) ในการรักษาแผลเป็นนูน ซึ่งคาดว่าพลังงานที่ปล่อยออกมาจากแสงเลเซอร์จะถูกดูดซับโดยฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ในเส้นเลือด ก่อให้เกิดความร้อน ทำให้มีการขาดเลือด (Hypoxia) จนทำให้เกิดการทำลายของคอลลาเจน นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการหลั่ง histamine ซึ่งมีอิทธิพลในการกระตุ้น fibroblast แต่อย่างไรก็ตาม Wittenberg และคณะได้ทำการศึกษาแบบ single-blind randomized controlled study ระหว่างการรักษาแผลเป็นนูนด้วย 595-nm PDL กับ silicone gel sheeting พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน<sup>(34)</sup>

#### 4.5 การรักษาด้วยความเย็น (Cryotherapy)

การรักษาด้วยความเย็น (Cryotherapy) ใช้หลักการการทำงานโดยการทำให้เกิดการตายของเซลล์ด้วยความเย็น (cellular injury) โดยเมื่อโดนความเย็นจะทำให้เซลล์เกิด dehydration ทำให้โปรตีนในเซลล์ถูกทำลาย เยื่อหุ้มเซลล์และเอนไซม์ต่างๆในเซลล์ทำงานไม่ปกติ ทำให้แผลเป็นนูนเกิดการเหี่ยว (shrinkage) โดยเซลล์แต่ละชนิดมีความไวต่อความเย็นและอุณหภูมิแช่แข็ง (freezing temperature) ต่างกัน เช่น melanocyte มี freezing temperature อยู่ที่ -4°C ถึง -7°C fibroblast มี freezing temperature อยู่ที่ -30°C ถึง -35°C Cryotherapy มีความสำเร็จในการรักษาตั้งแต่ 68-81% มีอัตราการเกิดเป็นซ้ำ 2% แต่ข้อเสียคือ ต้องทำหลายครั้ง อย่างน้อย 20 ครั้ง และผลข้างเคียงที่สำคัญคือแผลเป็นสีซีดจาง (Hypopigmentation) จากการที่ melanocyte ถูกทำลาย มีอาการเจ็บและเกิดตุ่มน้ำได้<sup>(13, 24, 35)</sup>

#### 4.6 การรักษาด้วยการฉายรังสี (Radiation therapy)

การรักษาแผลเป็นนูนด้วยการฉายรังสี มักใช้เป็นการรักษาร่วม (Adjuvant therapy) โดยเฉพาะแผลเป็นนูนหลังการผ่าตัด (post excisional keloids and hypertrophic scars) กลไกการทำงานยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเมื่อผลต่อการเพิ่มจำนวนของ fibroblast ยับยั้งกระบวนการ angiogenesis ในแผลเป็นนูน การฉายรังสีมีทั้งแบบการฉายรังสีระยะไกล (external beam therapy) และการใส่แร่ (brachytherapy) การฉายรังสีระยะไกล (external beam therapy) ต้องใช้ปริมาณรังสีน้อยกว่า เองจากมีระยะห่างระหว่างรังสีที่ใช้กับแผลเป็นนูน และ

มีโอกาสที่จะโดนผิวหนังรอบข้างที่ปกติ ส่วนการใส่แร่ (brachytherapy) นั้น คือการปล่อยรังสีเข้าไปยังแผลเป็นนูนโดยตรงซึ่งจำเพาะเจาะจงต่อแผลเป็นนูนมากกว่า การใส่แร่มีทั้งใช้ปริมาณแร่สูง (high dose rate; HDR) และใช้ปริมาณแร่ต่ำ (low dose rate; LDR)<sup>(13)</sup> จากการศึกษาแบบ Systemic Review ของ Van Leeuwen และคณะในการรักษาแผลเป็นนูนหลังการผ่าตัดด้วยการฉายรังสี พบว่า HDR brachytherapy มีอัตราการเป็นซ้ำต่ำที่สุด (10.5%) เมื่อเทียบกับ LDR brachytherapy (21.3%) และ external beam radiation (22.2%)<sup>(36)</sup> ข้อห้ามในการใช้การรักษาด้วยการฉายรังสีคือหญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 12 ปี แผลเป็นนูนที่อยู่บริเวณใกล้ต่อมไทรอยด์ แต่ยังคงจากการศึกษา ยังไม่มีการรายงานการเกิดมะเร็งตามหลังการรักษาแผลเป็นนูนด้วยการฉายรังสี โดยงานวิจัยที่ติดตามนั้นใช้ระยะเวลาในการติดตามประมาณ 14 ปี (กุมภาพันธ์ ค.ศ. 1998-มกราคม ค.ศ.2012)<sup>(37)</sup>

#### 4.7 การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical therapies)

การรักษาด้วยการผ่าตัดมีทั้งใช้เป็นการรักษาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆ เช่น การฉายรังสี การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นต้น การรักษาด้วยการผ่าตัดมีหลายวิธีขึ้นอยู่กับขนาด ตำแหน่ง ชนิดของแผลเป็น อายุ อาจตัดแผลเป็นนูนโดยตรงแล้วเย็บปิด (Primary closure) ทิ้งไว้ให้แผลหายเอง (Secondary intention) หรือฟานออก (Shave excision) อัตราการเป็นซ้ำของวิธีการผ่าตัดค่อนข้างสูงคือ 45-100%<sup>(2, 13, 24)</sup> การลดอัตราการเป็นซ้ำอาจทำได้โดยลดแรงดึงผิวบริเวณแผลเป็น เช่นการใช้เทคนิคการผ่าตัดแบบซิกแซก (Z-plasty) หรือการใช้เนื้อเยื่อข้างเคียงมาปิด (Local flap) เป็นต้น<sup>(38)</sup>

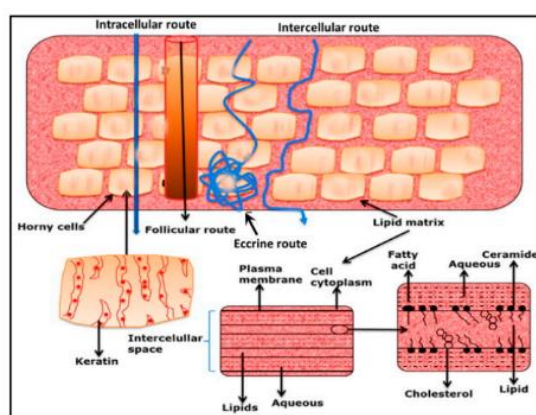
#### 5. ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system; TDDS)

การนำส่งยาทางผิวหนังเป็นวิธีที่สะดวกในการบริหารยา เป็นวิธีที่สามารถควบคุมปริมาณและระดับยาได้คงที่ มากกว่าในรูปแบบของการรับประทาน ความถี่ในการบริหารยาน้อยกว่าการรับประทานทำให้สะดวกแก่ผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น อีกทั้งลดอาการเจ็บปวดจากการบริหารยาด้วยการฉีดได้ทำให้มีหลายชนิดที่พัฒนามาใช้การนำส่งทางผิวหนังมากขึ้น แต่เนื่องจากบริเวณผิวหนังมีข้อจำกัดในการผ่านของสาร สารที่มีโมเลกุลใหญ่โดยเฉพาะที่มากกว่า 500 Da หรือละลายน้ำมักจะผ่านผิวหนังเข้าไปได้ยาก<sup>(39, 40)</sup>

ผิวหนังประกอบด้วยชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ซึ่งมีชั้นนอกสุดได้แก่ชั้น Stratum corneum หนาประมาณ 15-20  $\mu\text{m}$  คอยปกป้องผิวหนังจากสิ่งแวดล้อมภายนอก ได้ Stratum corneum จะเป็นชั้นหนังกำพร้าส่วนที่ไม่มีเลือดเลี้ยง (avascular area) มีความหนาประมาณ 50-100  $\mu\text{m}$  เซลล์ในชั้น Stratum corneum ประกอบด้วย Corneocyte ที่เรียงตัวกันเป็นชั้นๆ โดย

มี Intercellular lipid เป็นตัวประสานให้เซลล์ยึดติดกัน เรียกการเรียงตัวแบบนี้ว่า Brick and mortar structure และยังมี corneodesmosome เชื่อมระหว่างเซลล์เพื่อไม่ให้เซลล์หลุดออกจากกัน<sup>(41)</sup> ชั้นหนังแท้ (Dermis) มีความหนาประมาณ 2-3 มิลลิเมตร ประกอบด้วยคอลลาเจนและอีลาสตินเป็นส่วนใหญ่เพื่อเพิ่มความแข็งแรงให้ผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีหลอดเลือด, ระบบน้ำเหลือง ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ ปลายประสาทรับความรู้สึกอยู่ในชั้นนี้ ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) เป็นชั้นที่อยู่ลึกที่สุดของผิวหนัง ประกอบด้วยเซลล์ไขมัน (fat cell) เป็นส่วนใหญ่อยู่กันเป็นกลุ่มๆ (Lobules) ช่วยสร้างความยืดหยุ่นและป้องกันอวัยวะที่อยู่ลึกลงไป

การดูดซึมของยาผ่านผิวหนังหลักๆ มี 2 ทางคือ การดูดซึมยาผ่านชั้นหนังกำพร้า (transepidermal pathways) และ การดูดซึมยาผ่านทางอวัยวะต่างๆ ของผิวหนัง (transappenegeal pathways) การดูดซึมยาผ่านชั้นหนังกำพร้า (transepidermal pathways) ยังแบ่งเป็นการดูดซึมผ่าน corneocyte เรียกว่า Intra-cellular route และดูดซึมผ่านทาง intercellular lipid ที่อยู่ระหว่าง corneocyte เรียกว่า Inter-cellular route ซึ่งเป็นทางหลักในการดูดซึมยา ยาที่ละลายในไขมันดี (lipophilic molecules) จะเข้าทางด้านที่เป็น lipid head regions ส่วนยาที่ละลายในน้ำดี (hydrophilic molecules) จะเข้าทางด้านที่เป็น lipid tails regions ส่วนการดูดซึมยาผ่านทางอวัยวะต่างๆ ของผิวหนัง (transappenegeal pathways) คือ ยาผ่านทางอวัยวะที่เป็นรอยางค์ของผิวหนัง เช่น ต่อมเหงื่อ รูขุมขน เป็นต้น การดูดซึมของยาผ่านทางผิวหนังแสดงดังภาพประกอบ 1



ภาพประกอบ 1 แสดงช่องทางต่างๆ ในการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง<sup>(42)</sup>

(ที่มา Yasser Shahzad, 2015)

## 6. การวัดผลในการศึกษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloid) และแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar)

การวัดผลลัพธ์ (Outcomes measurement) ในแผลเป็นนูน (keloids) และแผลเป็นนูนเกิน (hypertrophic scar) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ การวัดเชิงอัตนัยหรือการวัดเชิงอัตวิสัย (Subjective measurements) และ การวัดเชิงปรนัยหรือการวัดเชิงวัตถุวิสัย (Objective measurements)

### 6.1 การวัดเชิงอัตนัยหรือการวัดเชิงอัตวิสัย (Subjective measurements)

การวัดปริมาณหรือคุณภาพภายในตัวของบุคคลหรือวัตถุโดยการให้ลำดับ (Rating) การตัดสินใจ (judgment) แบบการวัดที่ใช้กันมากในแผลเป็นนูน มี 5 วิธี

#### 6.1.1. The Vancouver Scar Scale (VSS)

มีการคิดค้นขึ้นครั้งแรกเมื่อปี 1990 และเป็นวิธีที่ใช้กันมากและแพร่หลายมากที่สุด<sup>(43)</sup> ประกอบด้วย 4 ตัวแปร คือ vascularity, height/thickness, pliability, and pigmentation โดยมีคะแนนตั้งแต่ 0-13 คะแนน คะแนนที่มากขึ้นแปลว่าแผลเป็นนูนนั้นแย่งลงในการศึกษาของ Lye และคณะพบว่าค่าของ pliability ใน VSS เทียบกับการวัดด้วย tonometry มีความถูกต้องปานกลาง<sup>(44)</sup> ข้อดีของ VSS คือ เป็นเครื่องมือที่ใช้ได้ง่าย มีใช้อย่างแพร่หลาย แต่ข้อเสียคือ ความตรง (Validity) และความเที่ยง (Reliability) ของเครื่องมือ ยังไม่ทราบแน่ชัด (indeterminate evidence) และมีข้อจำกัดในการใช้ในแผลเป็นนูนที่ขนาดไม่เกิน 4 ตารางเซนติเมตร ไม่เหมาะกับแผลเป็นนูนที่มีขนาดใหญ่ ขรุขระและสีไม่สม่ำเสมอ<sup>(45)</sup> อีกทั้งไม่มีการวัดผลเรื่องอาการต่างๆของผู้ป่วย เช่น เจ็บ คัน รวมถึงไม่มีการวัดผลทางด้านผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต<sup>(46, 47)</sup>



**Table 2.** *The Vancouver Scar Scale*

Scar characteristic		Score
Vascularity	Normal	0
	Pink	1
	Red	2
	Purple	3
Pigmentation	Normal	0
	Hypopigmentation	1
	Hyperpigmentation	2
Pliability	Normal	0
	Supple	1
	Yielding	2
	Firm	3
	Ropes	4
Height	Contracture	5
	Flat	0
	<2 mm	1
	2-5 mm	2
	>5 mm	3
<b>Total score</b>		<b>13</b>

ภาพประกอบ 2 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Vancouver Scar Scale <sup>(43)</sup>

(ที่มา Regina Fearmonti, 2010)

ด้วยข้อจำกัดของ Vancouver scar score (VSS) ดังกล่าว ทำให้มีการพัฒนาการวัดผล เรียกว่า Modified Vancouver Scar Score (MVSS) ซึ่งมีหลายแบบ ตัวอย่างเช่น การพัฒนาในหัวข้อ Pigmentation ซึ่งจากเดิมการที่แผลเป็นมีสีซีด (hypopigmentation) อาจทำให้คะแนนโดยรวมต่ำลงซึ่งไม่ได้แปลว่าแผลเป็นดีจึงมีการพัฒนาไปเป็นการประเมินการเปลี่ยนแปลงของสีแผลเป็นใหม่ที่เปลี่ยนไปจากเดิม <sup>(46)</sup> Nedelec และคณะได้มีการเพิ่มการวัดผลในหัวข้ออาการเจ็บปวด (pain) และอาการคัน (Itch) เข้าไปใน Modified Vancouver Scar Score (MVSS) <sup>(48)</sup> แต่จากงานวิจัยของ Tyack และคณะพบว่าการเพิ่มนี้ไม่ได้มีผลทำให้การวัดผลแบบใหม่มีความตรง (Validity) ความเที่ยง (Reliability) และ การตอบสนอง (Responsiveness) มากขึ้น <sup>(47)</sup>

<b>Pigmentation</b>	
0	Normal
1	Hypopigmentation
2	Hyperpigmentation
<b>Vascularity</b>	
0	Normal
1	Pink (Slight increase in local blood supply)
2	Red (significant increase in local blood supply)
3	Purple (excessive local blood supply)
<b>Pliability</b>	
0	Normal
1	Supple
2	Yielding
3	Firm
4	Banding
5	Contracture
<b>Height</b>	
0	Normal (flat)
1	< 2mm
2	> 2mm and < 5mm
3	> 5mm
<b>Pain</b>	
0	None
1	Occasional
2	Requires medication
<b>Itchiness</b>	
0	None
1	Occasional
2	Requires medication

ภาพประกอบ 3 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Modified Vancouver Scar Scale (MVSS)<sup>(49)</sup>

(ที่มา Annie Yu, 2015)

### 6.1.2 Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

เป็นวิธีแรกที่มีการวัดผลทั้งส่วนของผู้สังเกตการณ์การและผู้ป่วย โดยแต่ละส่วนประกอบด้วย 6 ตัวแปร ส่วนของผู้ป่วย (Patient scar assessment scale) ประกอบด้วย อาการเจ็บ (pain), อาการคัน (itching), สี (color) ความฝืด (stiffness), ความหนา (thickness), ความหยาบ (relief) ส่วนของผู้สังเกตการณ์ (Observer scar assessment scale) ประกอบด้วย ความแดง (vascularity) ความเข้มของสี (pigmentation) ความหนา (thickness) ความหยาบ (relief) ความยืดหยุ่น (pliability) และขอบเขตของแผล (surface area) Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) มีคะแนนตั้งแต่ 6-60 คะแนน เหมาะสำหรับการวัดแผลเป็นหลังการผ่าตัด และแผลเป็นที่เป็นเส้นตรงตามหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม จากงานวิจัยพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อคะแนนในส่วน Observer scar assessment scale ได้แก่ Vascularity, Thickness, Pigmentation และ Relief ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อคะแนนในส่วน Patient scar assessment scale ได้แก่ Itching และ Thickness<sup>(45)</sup> Draaijers และคณะพบว่า เมื่อเปรียบเทียบ Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ใน ส่วน ของ Observer scar assessment scale กับ Vancouver scar score (VSS) พบว่า Patient and Observer Scar

Assessment Scale (POSAS) มี validity ที่น้อยกว่า แต่มี reliability ที่มากกว่า<sup>(50)</sup> ข้อเสียของ Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) คือขาดการประเมินการวัดผลทางด้านผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต

Patient and Observer Scar Assessment Scale: Observer Scale

	Normal skin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst scar imaginable
Vascularity												
Pale												
Pink												
Red												
Purple												
Mix												
Pigmentation												
Hypo												
Hyper												
Mix												
Thickness												
Thicker												
Thinner												
Relief												
More relief												
Less relief												
Mix												
Pliability												
Supple												
Stiff												
Mix												
Surface area												
Expansion												
Contraction												
Mix												
Overall opinion												

Normal skin 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst scar imaginable

Normal skin 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst scar imaginable

Fig. 1. Observer scale.

ภาพประกอบ 4 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) (observer scale)<sup>(51)</sup>

(ที่มา Annekatrien L van de Kar, 2005)

Patient and Observer Scar Assessment Scale: Patient Scale												
	No, not at all	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Yes, very much
Has the scar been painful the past few weeks?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Has the scar been itching the past few weeks?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
	No, as normal skin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Yes, very different
Is the scar color different from the color of your normal skin at present?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Is the stiffness of the scar different from your normal skin at present?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Is the thickness of the scar different from your normal skin at present?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
Is the scar more irregular than your normal skin at present?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
	As normal skin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very different
What is your overall opinion of the scar compared to normal skin?	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	

FIG. 2. Patient Scale.

ภาพประกอบ 5 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) (patient scale)<sup>(51)</sup>

(ที่มาจาก Annekatrinen L van de Kar, 2005)

### 6.1.3 Manchester Scar Scale (MSS)

เป็นวิธีการวัดผลที่รวม visual analog score (VAS) กับตัวแปรอีก 7 ตัว ได้แก่ color, texture, relationship to surrounding skin, texture, margins, size, and number วิธีนี้เหมาะกับการใช้วัด postoperative scar แต่ข้อเสียคือการเรื่องวัดสี ไม่มีการจำแนกความแดง (Erythema) กับความคล้ำ (Pigmentation) ออกจากกัน แต่เป็นการประเมินสีที่ผิดปกติของแผลเป็น (color mismatch) โดยรวม ปัจจุบันวิธีนี้มีการใช้น้อย ไม่ค่อยแพร่หลาย ไม่ค่อยปรากฏในงานวิจัยเนื่องจากคาดว่ามีการใช้ Vancouver scar score (VSS) และ Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) มากกว่า<sup>(52)</sup>

**Table 4. Manchester Scar Scale**

Visual Analog Scale		
Excellent ←		→ Poor
Color	Perfect	1
	Slight mismatch	2
	Obvious mismatch	3
	Gross mismatch	4
Matte vs shiny	Matte	1
	Shiny	2
Contour	Flush with surrounding skin	1
	Slightly proud/Indented	2
	Hypertrophic	3
	Keloid	4
Distortion	None	1
	Mild	2
	Moderate	3
	Severe	4
Texture	Normal	1
	Just palpable	2
	Firm	3
	Hard	4

ภาพประกอบ 6 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี Manchester Scar Scale (MSS)<sup>(43)</sup>

(ที่มา Regina Fearmonti, 2010)

#### 6.1.4 Visual analog score (VAS)

เป็นการวัดที่ง่าย และสะดวก โดยอาจมีการใช้ภาพถ่ายเข้ามาช่วยในการวัดผลด้วยได้ โดยแบ่งการวัดเป็น 4 ตัวแปร ได้แก่ pigmentation, vascularity, acceptability, and observer comfort และอาจมีการเพิ่มการประเมิน contour ด้วยได้ โดยมีคะแนนแต่หัวข้อจาก 0-10 คะแนน (น้อยไปมาก) เรียกว่า numeric scale วิธีการนี้หากใช้เป็นวิธีเดียวจะมี Reliability ที่ต่ำ และไม่เหมาะกับการวัดผลทางคลินิก<sup>(43)</sup>

#### 6.1.5. The Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSSES)

ประกอบด้วย 5 ตัวแปร ได้แก่ width, elevation or depression, color, suture or staple marks, and overall appearance โดยแต่ละหัวข้อประเมินเพียงแค่ 2 ทาง (binary response (1 or 0)) ส่วนใหญ่มักใช้ในการทำการวิจัย หรือประเมินผลของแผลเป็นระยะสั้น จึงจะมี reliability ที่ดี<sup>(53)</sup> เพราะฉะนั้นข้อเสียคือ 'ไม่สามารถใช้ประเมินแผลเป็นนูนที่เกิดขึ้นเป็นระยะเวลานานได้'

**Table 5. The Stony Brook Scar Evaluation Scale**

Scar category		Points
Width	>2 mm	0
	≤ 2 mm	1
Height	Elevated/depressed in relation to surrounding skin	0
	Flat	1
Color	Darker than surrounding skin	0
	Same color or lighter than surrounding skin	1
Hatch marks/Suture marks	Present	0
	Absent	1
Overall appearance	Poor	0
	Good	1

ภาพประกอบ 7 แสดงการประเมินผลด้วยวิธี The Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES)<sup>(43)</sup>

(ที่มา Regina Fearmonti, 2010)

## 6.2 การวัดเชิงปรนัยหรือการวัดเชิงวัตถุวิสัย (Objective measurements)

คือการประเมินลักษณะภายนอกและคุณสมบัติต่างๆของแผลเป็นนูน เช่น ความหนา สี ความยืดหยุ่น ความนุ่ม เป็นต้น ซึ่งมีเครื่องมือที่ใช้ในการวัดแตกต่างกันออกไป

### 6.2.1. ความยืดหยุ่น (Piliability)

คือ ความสามารถในการยืดของแผลเป็นนูน (compliance, elasticity, extensibility, viscoelasticity) เครื่องมือที่ใช้วัด แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ เครื่องมือที่ใช้หลักแรงดัน (Pressure Devices) เช่น Pneumatometer, Durometer และ เครื่องมือที่ใช้หลักการดูด (Suction devices) เช่น Cutometer<sup>(54)</sup>

#### Pneumatometer

ประกอบด้วยหัว probe (sensor), membrane และระบบ air flow system ปกติอากาศจะไหลจากตัวเครื่องสู่ probe ซึ่งจะมี membrane อยู่ส่วนปลายแล้วไหลออกสู่ภายนอกแต่เมื่อวางเครื่องมือลงบนแผลเป็นนูนที่ต้องการวัด อากาศไม่สามารถไหลออกผ่าน membrane ได้ จะมีแรงดันย้อนกลับมาสู่เครื่อง เครื่องจะอ่านค่าปริมาตรต่อแรงดันที่กระทำในระบบปิด เรียกว่าค่า compliance ( $\Delta$  volume/ $\Delta$  pressure) วิธีการวัดนี้ไม่มีหลักฐานว่ามีความเที่ยง (reliability)<sup>(43)</sup>

#### Durometer

ใช้หลักการเดียวกับ Pneumatometer ปกติมักใช้ในการวัดผิวหนังกลุ่มโรค Scleroderma<sup>(54)</sup> เนื่องจากรอยโรคมีความเท่าเทียม สม่่าเสมอกว่าในแผลเป็นนูน

### Cutometer

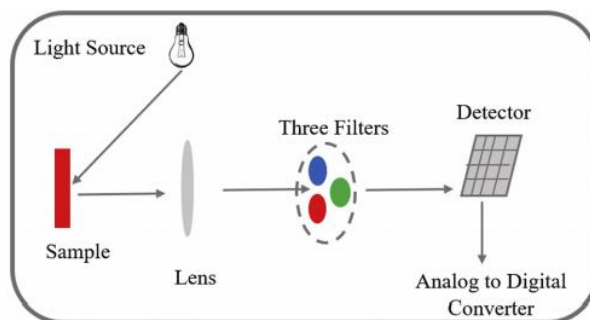
เป็นเครื่องมือที่อาศัยแรงดูด (suction) โดยเมื่อวางเครื่องมือบนแผลเป็นนูน เครื่องจะดึงผิวหนังขึ้นมาซึ่งภายในหลอดเครื่องมือจะเป็นแรงดันลบ (negative pressure) ซึ่งหากแผลเป็นนูนมีแรงต้านทานมาก ก็จะดึงผิวหนังขึ้นมาได้น้อย แรงต้านนี้เองเป็นตัวบอกความยืดหยุ่นซึ่งจะรายงานออกมาในรูปแบบกราฟ วิธีนี้เป็นวิธีที่มีความเที่ยง (Reliability) ไม่ก่อให้เกิดอาการเจ็บแก่ผู้ป่วย

#### 6.2.2 สี (Color)

สีในแผลเป็นนูน มีสาเหตุมาจากปัจจัยต่างๆ เช่น สีแดงจากฮีโมโกลบิน (hemoglobin) สีดำหรือน้ำตาลเข้มจากเม็ดสีเมลานิน (melanin) การวัดสีโดยรวมจึงเป็นการวัด erythema melanin index ไม่ได้วัดสิ่งใดสิ่งหนึ่งโดยตรง เครื่องมือในการวัดสีมีมากมายหลายชนิด แต่หลักๆ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ tristimulus colorimeter และ spectrophotometer

Tristimulus Colorimeter คือ เครื่องมือที่เมื่อปล่อยแสงไปสู่วัตถุแล้ว แสงจะผ่านตัวกรอง (filter) ซึ่งประกอบด้วยตัวจับสี แดง เขียว น้ำเงิน จากนั้นจะเครื่องจะมีตัวรับสัญญาณ (detector) ในการรับ และแปลผลสีออกมา ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้หลักการ Colorimeter ได้แก่ Chromameter CR series (Konica Minolta, Tokyo, Japan), Antera 3D (Miravex Limited, Dublin, Ireland), Colorimeter CL400 (Courage-Khazaka, Cologne, Germany) ระบบในการรายงานผลของ Colorimeter ที่นิยมใช้คือ CIE  $L^*a^*b^*$  color system โดย probe สามารถวัดผิวหนังขนาดผ่าศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร<sup>(55)</sup>

โดยค่า  $L^*$  parameter หมายถึง brightness (scored from 0 for white to 100 for black) ค่า  $a^*$  parameter หมายถึง color values from green to red ( $a^-$  for green,  $a^+$  for red) ค่า  $b^*$  parameter หมายถึง color values from blue to yellow ( $b^-$  for blue and  $b^+$  for yellow) โดย  $a^*$  parameter ใช้ประเมิน scar vascularity ในขณะที่  $L^*$  and  $b^*$  parameters ใช้ประเมิน scar pigmentation<sup>(56)</sup>



ภาพประกอบ 8 แสดงหลักการวัดสีในเครื่องมือ Tristimulus Colorimeter<sup>(56)</sup>

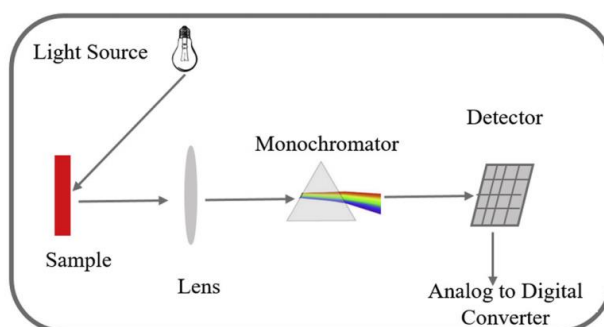
(ที่มา Bao Chau K. Ly, 2020)

เครื่องมือในกลุ่มนี้มักจะไวต่อการเปลี่ยนแปลงของสภาพแวดล้อม ดังนั้นจึงควรมีการตั้งค่าให้เครื่องเป็นมาตรฐานก่อนใช้ (Calibrate) วัดในห้องที่ไม่มีลม อุณหภูมิห้อง ก่อนวัดควรให้ผู้ปวยนั่งพักอย่างน้อย 15 นาที เพื่อลดอิทธิพลทางกายภาพ วางเครื่องมือตั้งฉากกตด้วยน้ำหนักพอประมาณ และควรวัดค่าอย่างน้อย 3 ครั้งแล้วนำมาเฉลี่ย<sup>(56)</sup>

Spectrophotometer คือ เครื่องมือที่เมื่อปล่อยแสงไปสู่วัตถุแล้ว แสงจะผ่านmonochromator ทำให้กระจายแสงออกมา จากนั้นจะมีตัวรับสัญญาณ (detector) ในการรับและแปลผลสีออกมา ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้หลักการ Spectrophotometer ได้แก่ CM508i or CM 2002 (Minolta, Osaka, Japan) , Check and Mercury (Datacolor, Monteuil, France) , Chromasphere (Chromasphere, Paris, France), Mexameter (Courage-Khazaka)

DSM II ColorMeter (Cortex Technology) เป็นเครื่องมือที่ใช้ทั้งหลักการ colorimeter และspectrophotometer<sup>(57)</sup>





ภาพประกอบ 9 แสดงหลักการวัดสีในเครื่องมือ Spectrophotometer<sup>(56)</sup>

(ที่มา Bao Chau K. Ly, 2020)

### 6.2.3. ความหนา (Thickness)

วิธีการวัดความหนาของแผลเป็นนูนที่นิยมใช้คือการใช้คลื่นอัลตราซาวด์ เรียกว่า Tissue Ultrasound Palpation System (TUPS) เป็นวิธีที่มีความเที่ยง (reliability) ดีและเป็น noninvasive devices แต่ข้อเสียคือ ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการทำและแปลผล<sup>(43)</sup>

### 6.2.4. การไหลเวียน (Perfusion)

ใช้เครื่องมือคือ Laser Doppler perfusion imaging โดยหลักการคือ แสงเลเซอร์จะปล่อยโฟตอน (photon) ออกไปยังวัตถุ ซึ่งมีความถี่และความหนืดของโมเลกุลต่างกัน ตัวอย่างเช่น เม็ดเลือดแดง เมื่อชนวัตถุจะ เครื่องจะใช้ระบบ scanning ในการแปลผล ทำให้เราทราบอัตราของ blood flow ใน scar tissue<sup>(43)</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐานในการวัดผลลัพธ์ของแผลเป็นนูนและแผลเป็นนูนเกิน ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้รักษาสสามารถเลือกใช้วิธีที่เหมาะสมกับลักษณะแผลเป็นของผู้ป่วย รวมถึงตัดสินจากค่าความเชื่อมั่นต่างๆ เช่น validity, reliability, responsiveness ซึ่งเป็นตัวแปรที่ใช้วัดคุณภาพของการวัดผลลัพธ์ที่มีปรากฏเป็นหลักฐานในฐานข้อมูลต่างๆ

### บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า ที่มีการเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม แบบสุ่ม มีการปกปิดผู้ประเมินและอาสาสมัคร โดยเป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบแบ่ง 2 รอยโรคในคนเดียว (Experimental, randomized, double blinded, intra-individual split lesion, comparative study)

#### กลุ่มเป้าหมายงานวิจัย

ผู้ป่วยที่มีแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจำนวน 32 คน ที่มารับบริการที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

การคำนวณขนาดของตัวอย่างจะใช้ข้อมูลของ Park JH และคณะ<sup>(10)</sup> ได้ทำการศึกษาในคนไข้ที่มีแผลเป็นคีลอยด์จาก BCG vaccination 10 คน โดยการรักษาด้วย ablative fractional erbium-YAG laser ร่วมกับการทา desoxymethasone 0.25% ointment เปรียบเทียบกับการฉีดยาโคติโคสเตียรอยด์ โดยทำการวัดผลด้วย Vancouver Scar Scale (VSS) ที่ 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ VSS ก่อนการรักษาคือ  $8.31 \pm 2.09$  และลดลงหลังการรักษาด้วย ablative fractional erbium-YAG laser ร่วมกับการทา topical steroid เป็น  $5.02 \pm 0.87$  และใช้ข้อมูลของ Harte D และคณะ<sup>(58)</sup> ศึกษาคนไข้ที่มีแผลเป็นคีลอยด์จำนวน 22 คนทำการรักษาด้วย Jobskin pressure garments ร่วมกับ Mepiform silicone sheeting เทียบกับการใช้ Jobskin pressure garments อย่างเดียว วัดผลด้วย Vancouver Scar Scale (VSS) ที่ 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ VSS ก่อนการรักษาคือ  $7.181 \pm 2.638$  และลดลงหลังการรักษาด้วย Jobskin pressure garments ร่วมกับ Mepiform silicone sheeting เป็น  $5.4 \pm 2.59$

จากสูตรการคำนวณตัวอย่าง (sample size calculation) : Two dependent mean จาก 2 กลุ่มตัวอย่างที่มีความเกี่ยวข้องกัน ไม่เป็นอิสระต่อกัน (dependent variables) อ้างอิงจาก Bernard, R. (2000). Fundamentals of biostatistics (5th ed.) Duxbury: Thomson learning, 308.

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

โดยกำหนดค่าต่างๆ ดังต่อไปนี้

ค่า  $\alpha$  = type 1 error = 0.05

ค่า  $\beta$  = type 2 error = 0.2 (Power = 80%)

$Z_{1-\alpha/2}$  = 1.96 (จากตาราง z)

$Z_{1-\beta}$  = 0.84 (จากตาราง z)

$\Delta$  = 3.29 - 1.781 = 1.509

$\sigma$  = 2.638

เมื่อแทนค่าในสูตรดังนี้

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 (2.638)^2}{(1.509)^2}$$

ดังนั้น จะได้ ค่า  $n$  = 26 และเมื่อคือรวมอัตราการถอนออกกลางคัน (dropout rate) = ร้อยละ 20 ดังนั้นจะได้ขนาดตัวอย่างอาสาสมัครทั้งหมด 32 คน

#### การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้ป่วยที่มีแผลเป็นคิลอยด์และแผลเป็นนูนเกินทุกคนที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) ที่มารับบริการที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (Consecutive sampling)

การสุ่มตัวอย่าง (Randomization) การปกปิดการจัดสรร (Allocation concealment) การปกปิดการรักษา (Blinding)

ผู้วิจัยใช้วิธี block randomization ในการให้การรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์ และแผ่นแปะที่ไม่มีตัวยาให้แก่อาสาสมัครในโครงการวิจัยเรียงตามลำดับหมายเลขอาสาสมัคร โดยปกปิดการจัดสรร (Allocation concealment) โดยการฝากไว้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Central randomization) โดยแผ่นแปะยาทั้ง 2 แบบมีลักษณะ ความหนา และสีเหมือนกัน การศึกษาวิจัยนี้เป็นแบบปกปิดสองทาง คือ ผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าแต่ละกลุ่มได้รับการรักษาแบบใด มีแค่ผู้ช่วยวิจัยที่ทราบเท่านั้น (Double-blind trial) โดยอาสาสมัครทั้งสิ้น 36 คนเป็นผู้ที่สมัครใจ เข้าร่วมโครงการวิจัยและมารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

### เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครที่เข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศชายหรือหญิงอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
2. มีแผลเป็นคิลอยด์หรือแผลเป็นนูนเกินที่เกิดขึ้นนานกว่า 6 สัปดาห์ ขนาดยาวอย่างน้อย 4 เซนติเมตร หรือมีจำนวนมากกว่า 1 อันซึ่งต้องเป็นชนิดเดียวกันคือ แผลเป็นใหม่ (ระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี) หรือแผลเป็นเก่า (ระยะเวลามากกว่า 1 ปี)
3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และได้ลงลายลักษณ์อักษรเป็นหลักฐานในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inform consent form)

### เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. อาสาสมัครที่มีรอยโรคอื่นที่อาจส่งผลต่อการรักษาบริเวณที่ต้องการศึกษา เช่น ผิวน้ำตื้นตื้น ผิวน้ำตื้นอักเสบ สะเก็ดเงิน เป็นต้น
2. ผู้ป่วยที่เคยรักษาแผลเป็นคิลอยด์หรือแผลเป็นนูนเกินมาก่อนด้วยการฉีดยาหรือการทายาสเตียรอยด์ภายใน 6 เดือน
3. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเช่น เบาหวาน กลุ่มโรคแพ้ภูมิคุ้มกันตัวเอง ได้แก่ เอสแอลอี (SLE), โรคผิวน้ำตื้นและกล้ามเนื้ออักเสบ (Dermatomyositis), โรคหนังแข็ง (Systemic Sclerosis)
4. ผู้ป่วยที่กินยากอติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆภายใน 6 เดือน
5. ผู้ป่วยที่แพ้ยากอติโคสเตียรอยด์
6. หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
7. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการทำวิจัยหรือระหว่างการติดตามการรักษาได้
8. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าใจการประเมินผลการรักษาด้วย Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ได้

### เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกในระหว่างทางการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. มีอาการข้างเคียงจากยา (adverse drug reaction) ที่จำเป็นต้องหยุดยาที่ใช้ในงานวิจัย
2. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วยที่ต้องการยุติการเข้าร่วมโครงการวิจัย

### อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. แผ่นแปะยาสเตียรอยด์ ซึ่งมีส่วนประกอบยา Betamethasone 17,21 dipropionate
2. แผ่นแปะที่ไม่มีตัวยา (placebo)

3. แบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ซึ่งมีแบบประเมินให้แพทย์ผู้ประเมินกับผู้ป่วยคนละ 1 ชุด

4. แบบประเมิน Vancouver scar score (VSS)

5. เครื่องวัดความยืดหยุ่น (Cutometer) เป็นเครื่องมือที่อาศัยแรงดูด (suction) โดยเมื่อวางเครื่องมือบนแผลเป็นนูน เครื่องจะดึงผิวหนังขึ้นมาซึ่งภายในหลอดเครื่องมือจะเป็นแรงดันลบ (negative pressure) ซึ่งหากแผลเป็นนูนมีแรงต้านทานมาก ก็จะดึงผิวหนังขึ้นมาได้น้อย แรงต้านนี้เองเป็นตัวบอกความยืดหยุ่น

6. เครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera สำหรับถ่ายภาพ วัดความเข้มของสีและความหนาของแผลเป็นนูน

7. เอกสารแบบบันทึกข้อมูลประจำตัวอาสาสมัคร (Case report form, CRF) ซึ่งประกอบด้วย

- แบบบันทึกข้อมูลวิจัย
- แบบบันทึกผลข้างเคียงของการรักษา
- แบบบันทึกความพึงพอใจ

8. เอกสารอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยและขั้นตอนในการทำวิจัย (Patient information)

9. ใบยินยอมการรักษาและเข้าร่วมโครงการ (Informed consent form)

10. บัตรนัดหมายและการติดตาม

### ขั้นตอนการเตรียมแผ่นแปะผิวหนังและการทดสอบ

1. ขั้นตอนการเตรียมแผ่นแปะยา Betamethasone 17,21 dipropionate

แผ่นแปะผิวหนังที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ได้รับการพัฒนาจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ สูตรของแผ่นแปะผิวหนัง แสดงในตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงสูตรของแผ่นแปะผิวหนัง

Ingredients	Excipients	Formula % (W/W)
Eudragit® E100	Polymer carrier	5
Polyvinyl alcohol (PVA)	Polymer carrier	1
PEG400	Plasticizer	1
Betamethasone 17,21 dipropionate	Active pharmaceutical ingredient (API)	2-5
Isopropyl alcohol : Water (8:2)	Solvent	qs to 100

### วิธีเตรียมแผ่นแปะ

1. เตรียมตัวทำละลาย isopropyl alcohol : water อัตราส่วน 8:2 แบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนหนึ่งละลายพอลิเมอร์ โดยในงานวิจัยนี้ใช้เป็น Eudragit® E100 ความเข้มข้น 5% w/w ผสมกับ PVA ความเข้มข้น 1% w/w ตัวทำละลายส่วนที่สองใช้เตรียมเติมสารละลายยา Betamethasone 17,21 dipropionate ปริมาณ 2-5% w/w
2. เติมพลาสติกไซเซเซอร์ (plasticizer) คือสารที่เพิ่มความยืดหยุ่นให้แผ่นแปะ ได้แก่ PEG400 ปริมาณ 20% w/w ของพอลิเมอร์ ลงในสารละลายพอลิเมอร์ในข้อ 1
3. ผสมสารละลายพอลิเมอร์และสารละลายยา Betamethasone 17,21 dipropionate ด้วย magnetic stirrer นาน 2 ชั่วโมง
4. นำมาเทลงพิมพ์ Teflon® ขนาด 7x7 ตารางเซนติเมตร ปริมาณ 10 g ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ภายใต้ดูดควัน เพื่อให้ตัวทำละลายระเหยอย่างช้าๆ แล้วนำไปอบในตู้อบที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อให้ตัวทำละลายระเหยออกจากแผ่นแปะผิวหนัง จนเหลือตัวทำละลายน้อยที่สุด

## 2. การทดสอบคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวหนัง

### 2.1 การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพ<sup>(59)</sup>

2.1.1 การหาน้ำหนักของแผ่นแปะผิวหนังโดยเฉลี่ย (Uniformity of Weight) โดยตัดแผ่นแปะผิวหนังเป็นขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตรจำนวน 6 แผ่น นำไปชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องชั่ง และนำค่าที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.1.2 การหาความหนาของแผ่นแปะผิวหนังโดยเฉลี่ย (Uniformity of Thickness) โดยตัดแผ่นแปะผิวหนังเป็นขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตรจำนวน 6 แผ่น นำไปวัดความหนาด้วย vernier caliper นำค่าที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## 2.2 การศึกษาสมบัติเชิงกล<sup>(59)</sup>

### 2.2.1. การทดสอบความแข็งแรงของแผ่นแปะ (Tensile strength)

นำแผ่นแปะที่เตรียมมาตัดขนาด 1x5 ตารางเซนติเมตรโหลดใน เครื่อง texture analyzer (TA 500, LLOYD instrument, United Kingdom) ที่ประกอบด้วย load cell ขนาด 50 นิวตัน ดึงด้วยอัตราเร็ว 5 มิลลิเมตร/วินาที วัดแรงที่ใช้ดึงจนแผ่นแปะขาด นำไปคำนวณค่า Tensile strength

จากสูตร

$$\text{Tensile strength (N/m}^2\text{)} = \frac{F}{A}$$

โดย

F คือ แรงที่ใช้ดึงแผ่นแปะจนขาด หน่วยเป็นนิวตัน

A คือ พื้นที่หน้าตัด หน่วยเป็นตารางเมตร

### 2.2.2 การทดสอบความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ (Elongation at break)

นำแผ่นแปะที่เตรียมมาตัดขนาด 1x5 ตารางเซนติเมตรโหลดใน เครื่อง texture analyzer (TA 500, LLOYD instrument, United Kingdom) ที่ประกอบด้วย load cell ขนาด 50 นิวตัน ดึงด้วยอัตราเร็ว 5 มิลลิเมตร/วินาที จนแผ่นแปะขาด วัดความยาวเริ่มต้นและความยาวสุดท้าย นำไปคำนวณค่า Elongation at break

จากสูตร

$$\text{Elongation (\%)} = \frac{\text{ความยาวสุดท้าย} - \text{ความยาวเริ่มต้น}}{\text{ความยาวเริ่มต้น}} \times 100$$

## 2.3 การศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญ (Dissolution)<sup>(60)</sup>

ทำการศึกษาด้วยเครื่อง Dissolution โดยใช้ dissolution test apparatus 5 (Paddle Over Disk) โดยเตรียมตัวกลาง (medium) ได้แก่ Phosphate buffer pH 7.4 อุณหภูมิ 37±0.5 องศาเซลเซียส ใช้ความเร็วในการหมุนของ paddle คือ 50 รอบ/นาที เตรียมแผ่นแปะผิวหนังขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร ใส่ใน Disk assembly เริ่มจับเวลาตั้งแต่แผ่นแปะผิวหนังสัมผัสกับตัวกลาง (medium) จากนั้นสุ่มตัวอย่างปริมาณ 5 มิลลิตร ตามเวลาที่กำหนด (30 นาที 1, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง ตามลำดับ) นำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer (UV-1601 Shimadzu, Japan)

## 2.4 การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของสารสำคัญ (Drug permeation)<sup>(61)</sup>

ทำการศึกษาด้วยเครื่อง Franz-diffusion cells โดยทดสอบผ่านหนังลูกหมูตาย แรกคลอด โดยเตรียมตัวกลาง (medium) ได้แก่ phosphate buffer pH 7.4 ชุบน้ำให้มีอุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ตัดแผ่นแปะผิวหนังขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2 เซนติเมตรใส่ลงในแต่ละเซลล์ (n=5) สุ่มตัวอย่างปริมาณ 3 มิลลิลิตร โดยดูดสารละลายขึ้นมาแล้วเติม phosphate buffer pH 7.4 ใหม่ ปริมาณ 3 มิลลิลิตร ลงไปแทนที่ นำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer (UV-1601 Shimadzu, Japan)

## 3. การทดสอบการระคายเคือง

คัดเลือกอาสาสมัครชายและหญิงที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ที่ไม่มีประวัติการแพ้ และไม่มีความผิดปกติของผิวหนังบริเวณที่จะทดสอบ

### ขั้นตอนการทดสอบการระคายเคือง

1. ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณท้องแขนด้านในทั้ง 2 ข้าง
2. นำแผ่นแปะขนาด 1x1 ตารางนิ้ว แปะบริเวณท้องแขนด้านในของอาสาสมัคร และแปะทับด้วยผ้าก๊อชและแผ่น 3M Tegaderm<sup>®</sup> Film เพื่อป้องกันการหลุดเลื่อนของผ้าก๊อช
3. แกะเพื่ออ่านผลที่เวลา 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง สังเกตผลข้างเคียงและการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนัง



## ขั้นตอนการวิจัย (Study Process)

ขั้นตอนการทำงานวิจัย	Screening (Day-14-day1)	Baseline (Day1)	Follow up ครั้งที่ 1 (week4)	Follow up ครั้งที่ 2 (week12)	Follow up ครั้งที่ 3 (week24)
1. คัดเลือกอาสาสมัครตาม inclusion และ exclusion criteria	✓				
2. ให้ข้อมูลอาสาสมัคร อธิบายวัตถุประสงค์วิธีการทำวิจัย ให้อาสาสมัครเห็นดีไป informed consent form	✓				
3. ชักประวัติทั่วไป ประวัติการแพ้ยา ประวัติการเกิดแผลเป็นนูน สาเหตุ	✓				
4. ตรวจร่างกายทั่วไปและผิวหนัง	✓				
5. Randomization		✓			
6. ถ่ายภาพก่อนการรักษา		✓	✓	✓	✓
7. วัดปริมาตรของแผลเป็นด้วยเครื่อง Antera3D® camera		✓	✓	✓	✓
8. วัดค่าความข้มสีด้วยเครื่อง Antera3D® camera		✓	✓	✓	✓
9. วัดค่าความยืดหยุ่นด้วยเครื่อง Cutometer		✓	✓	✓	✓
10. ทำการประเมินแผลเป็นนูนทั้งสองส่วนด้วย Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)		✓	✓	✓	✓
11. ทำการประเมินแผลเป็นนูนด้วย Vancouver scar score (VSS)		✓	✓	✓	✓
12. ประเมินความพึงพอใจของแผลเป็นนูน		✓	✓	✓	✓
13. ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษาโดยแพทย์และอาสาสมัคร		✓	✓	✓	✓

### วันคัดกรอง (Screening, วันที่ -14 ถึงวันที่1)

1. คัดกรองอาสาสมัครเข้าและออกจากงานวิจัย โดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้า (Inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออก (Exclusion criteria)
2. อธิบายถึงจุดประสงค์และวิธีการในการศึกษาอย่างละเอียด รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย และให้อาสาสมัครเซ็นใบยินยอมการเข้าร่วมวิจัย
3. ผู้ทำวิจัยซักประวัติทั่วไป เช่น สาเหตุการเกิดแผลเป็นนูน ระยะเวลาการเกิดแผลเป็นนูน การรักษาในอดีต ประวัติการเกิดแผลเป็นนูนในครอบครัว ประวัติการแพ้ยา
4. ตรวจร่างกายทั่วไปและระบบผิวหนัง ได้แก่ ตำแหน่งและชนิดของแผลเป็นนูน ลักษณะผิวหนังบริเวณรอบๆแผลเป็นนูน ขนาดของแผลเป็นนูน
5. กรณีอาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก จะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (Study ID number)
6. บันทึกข้อมูลอาสาสมัครลงในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF) ซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครแต่ละคนตามหมายเลขโครงการวิจัย
8. ทำการคัดกรองในระยะเวลาก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยไม่เกิน 14 วัน
9. ทำการนัดหมายอาสาสมัครมาในวันที่เริ่มงานวิจัย (Day 1)

### วันที่เริ่มงานวิจัย (enrollment visit, baseline, วันที่ 1)

1. ถ่ายภาพแผลเป็นนูนก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง โดยเป็นภาพมุมตรงแนวตั้งฉากกับแผลเป็นนูน ภายในห้องที่ควบคุมแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม บันทึกตำแหน่งของบาดแผล ลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร วันที่ทำการถ่ายภาพ
2. ใช้เครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera วัดปริมาตรของแผลเป็นนูน ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย
3. ใช้เครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera วัดความเข้มสีของแผลเป็นนูน โดยใช้ระบบ L\*a\*b\* values ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย
4. ใช้เครื่อง Cutometer ประเมินความยืดหยุ่นของแผลเป็นนูน ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย
5. แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมินแผลเป็นนูนด้วยแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) โดยประเมิน 6 หัวข้อ ได้แก่ ความแดง (vascularity) ความเข้มของสี (pigmentation) ความหนา (thickness) ความหยาบ (relief) ความยืดหยุ่น (pliability) และขอบเขตของแผล (surface area) รวมทั้งแจกแบบสอบถามในส่วนการประเมินฝั่งของผู้ป่วยให้ประเมินอาการเจ็บ (pain), อาการคัน (itching), สี (color) ความฝืด (stiffness),

ความหนา (thickness), ความหยาบ (relief) โดยขั้นตอนนี้แพทย์ผู้ช่วยวิจัยจำนวน 1 คน จะไม่ทราบว่าคุณสมบัติแต่ละคนมีคะแนน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) เป็นเท่าใด

6. แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมินแผลเป็นนูนด้วยแบบสอบถาม Vancouver scar score (VSS) โดยประเมินความแดง (vascularity), ความเข้มสี (pigmentation), ความยืดหยุ่น (pliability) และความหนา (height/thickness) โดยขั้นตอนนี้แพทย์ผู้ช่วยวิจัยจำนวน 1 คน จะไม่ทราบว่าคุณสมบัติแต่ละคนมีคะแนน Vancouver scar score (VSS) เป็นเท่าใด

7. แพทย์ผู้วิจัยเริ่มทำการรักษา โดยเลือกแผลเป็นมา 2 รอยโรค ทำการสุ่มด้วยวิธี Block randomization ผู้ช่วยวิจัยเป็นผู้บันทึกผลการสุ่มว่าแผลเป็นตำแหน่งไหนอยู่ในกลุ่มใด ผู้ช่วยวิจัยทำการแปะแผ่นแปะยาประกอบด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ Betamethasone 17,21 dipropionate และแผ่นแปะที่ไม่มีตัวยา ตามการสุ่มเลือก (Randomization) ขั้นตอนนี้แพทย์ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบใดบ้าง

8. แยกแผ่นแปะยาทั้ง 2 ชนิด ให้อาสาสมัครให้เพียงพอดอกการใช้ 4 สัปดาห์ในการติดตามครั้งแรก เพียงพอดอกการใช้ 8 สัปดาห์ในการติดตามครั้งที่ 2 และเพียงพอดอกการใช้ 12 สัปดาห์ในการติดตามครั้งที่ 3 ให้อาสาสมัครแปะแผ่นแปะยาเป็นเวลา 12 ชั่วโมง โดยเปลี่ยนวันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น ตัวอย่างเช่น 8.00-20.00 และ 20.00-8.00 และแกะออกเวลาอาบน้ำ โดยให้อาสาสมัครเปลี่ยนแผ่นแปะยาด้วยตัวเองให้ถูกต้อง โดยผู้วิจัยจะมีภาพประกอบการแปะและหมายเลขกำกับของหน้าแผ่นแปะให้แก่อาสาสมัคร

**วันนัดหมายติดตาม (Follow up ครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 4), ครั้งที่ 2 (สัปดาห์ที่ 12), ครั้งที่ 3 (สัปดาห์ที่ 24))**

1. ซักประวัติทั่วไป อาการ ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ปัญหาในการใช้ยา
2. ให้แพทย์ผู้วิจัยทำการลอกแผ่นออก โดยแพทย์ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าคุณสมบัติการใช้แผ่นแปะชนิดใด
3. ถ่ายภาพแผลเป็นนูนด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง โดยเป็นภาพมุมตรง แนวตั้งฉากกับแผลเป็นนูน ภายในห้องที่ควบคุมแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม บันทึกลำดับเลขที่ของอาสาสมัครและวันที่ทำการถ่ายภาพ
4. ใช้เครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera วัดปริมาตรของแผลเป็นนูน ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย ในการติดตามแต่ละครั้ง
5. ใช้เครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera วัดความเข้มสีของแผลเป็นนูน โดยใช้ระบบ L\*a\*b\* values ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย ในการติดตามแต่ละครั้ง

6. ใช้เครื่อง Cutometer ประเมินความยืดหยุ่นของแผลเป็นนูน ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย ในการติดตามแต่ละครั้ง

7. แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมินแผลเป็นนูนด้วยแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) รวมทั้งแจกแบบสอบถามในส่วนของประเมินผิของผู้ป่วย ในการติดตามแต่ละครั้ง

8. แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมินแผลเป็นนูนด้วยแบบสอบถาม Vancouver scar score (VSS) ในการติดตามแต่ละครั้ง

9. ประเมินความพึงพอใจในการรักษาโดยอาสาสมัครโดยใช้ Visual analog scale (VAS)

#### การประเมินผล (Outcomes measurement)

การประเมินผลงานวิจัย จะประเมินโดยแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง และประเมินโดยอาสาสมัคร โดยทั้ง 2 กลุ่มจะไม่ทราบว่าได้รับการรักษาแบบใด การประเมินผลมีขั้นตอน ดังนี้

1. แพทย์ผู้วิจัยทำการเปิดแผ่นแปะผิวหนังทั้ง 2 ด้านในห้องที่ปิดมิดชิด ทำความสะอาดด้วยน้ำเกลือ ทิ้งไว้ 15 นาทีเพื่อลดการถูกกดทับจากแผ่นแปะผิวหนัง

2. แพทย์ผู้ช่วยวิจัยทำการวัดปริมาตรของรอยแผลเป็นด้วยเครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera โดยวางกล้องให้แนบกับแผลเป็นนูน ไม่ต้องออกแรงกด ใช้โหมดการวัดความนูนของผิว (Elevation) ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 2 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 24

3. แพทย์ผู้วิจัยทำการวัดความเข้มสีด้วยเครื่อง Antera3D<sup>®</sup> camera โดยแบ่งเป็นการวัดสี (Color variation) การวัดเม็ดสีเมลานิน (Melanin) และการวัดฮีโมโกลบิน (Haemoglobin) ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 2 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 24

4. แพทย์ผู้วิจัยทำการวัดความยืดหยุ่น (Piliability) ด้วยเครื่อง Cutometer<sup>®</sup> โดยใช้ค่า R2 parameter ซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถในการหดกลับสู่ตำแหน่งเดิมของแผลเป็น (gross elasticity) ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ

ทั้ง 2 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 24

5. แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมิน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ในส่วนของ Observer Scale โดยประเมิน 6 หัวข้อ ได้แก่ ความแดง (vascularity) ความเข้มของสี (pigmentation) ความหนา (thickness) ความหยาบ (relief) ความยืดหยุ่น (pliability) และขอบเขตของแผล (surface area) ในแต่ละหัวข้อจะมีคะแนนตั้งแต่ 1 คือใกล้เคียงกับผิวปกติข้างเคียง จนถึง 10 คือแตกต่างจากผิวปกติข้างเคียงมากที่สุด ดังนั้นคะแนนทั้งหมดจะเท่ากับ 6 ถึง 60 คะแนน โดยประเมินก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 24

6. อาสาสมัครทำการประเมิน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ในส่วนของ Patient Scale โดยประเมินด้วย 6 คำถาม ได้แก่

- 6.1 มีอาการเจ็บบริเวณ แผลเป็นนูนหรือไม่
- 6.2 มีอาการคันบริเวณแผลเป็นนูนหรือไม่
- 6.3 สีของรอยแผลเป็นต่างจากสีผิวปกติข้างเคียงหรือไม่
- 6.4 แผลเป็นนูนมีความหนาแตกต่างจากผิวหนังปกติข้างเคียงหรือไม่
- 6.5 แผลเป็นนูนมีความแข็งต่างจากผิวหนังปกติข้างเคียงหรือไม่
- 6.6 แผลเป็นนูนมีความขรุขระต่างจากผิวหนังปกติข้างเคียงหรือไม่

ในแต่ละหัวข้อจะมีคะแนนตั้งแต่ 1 คือใกล้เคียงกับผิวปกติข้างเคียง จนถึง 10 คือแตกต่างจากผิวปกติข้างเคียงมากที่สุด ดังนั้นคะแนนทั้งหมดจะเท่ากับ 6 ถึง 60 คะแนน โดยประเมินก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 24

7. แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมิน Vancouver scar score (VSS) โดยประเมิน 6 หัวข้อ ได้แก่ ความแดง (vascularity), ความเข้มสี (pigmentation), ความยืดหยุ่น (pliability) และความหนา (height/thickness) โดยมีคะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 13 คะแนน โดยประเมินก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 24

8. อาสาสมัครประเมินความพึงพอใจต่อการรักษาของแผลเป็นนูน โดยใช้ Visual analog scale (VAS) โดยมีคะแนนตั้งแต่ 0 คือ ไม่ถึงพอใจ ถึง 10 คือพึงพอใจมาก ทำการประเมินก่อนการรักษา (baseline) เปรียบเทียบกับหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์

9. แพทย์ผู้วิจัยสังเกตและจดบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาในงานวิจัย (adverse effect) ทุกครั้งเมื่ออาสาสมัครมาติดตามผล เช่นอาการระคายเคือง การติดเชื้อ ผื่นหนัง บางฝ่อ เป็นต้น ทำการบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (Case record form, CRF) ผู้วิจัยจะต้องอธิบายและรับผิดชอบในการดูแลผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับอาสาสมัคร ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง (serious adverse event, SAE) ผู้วิจัยจะต้องหยุดการรักษาและแจ้งแก่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ทันทีภายใน 24 ชั่วโมง

### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม Software for statistics and Data science (STATA)

### ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristics)

#### 1. ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data)

รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (percentage) เช่น เพศ, ลักษณะของแผลเป็น (keloids หรือ hypertrophic scars), ตำแหน่งของแผลเป็น, สาเหตุของการเกิดแผลเป็น

#### 2. ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data)

หากข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) จะรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) แต่หากข้อมูลมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ (non normal distribution) จะรายงานผลเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range) เช่น อายุ, ดัชนีมวลกาย, จำนวนปีที่เกิดแผลเป็น, Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), Vancouver scar scale (VSS), R0 parameter (Cutometer) , Melanin index (Antera3D<sup>®</sup> camera) , Hemoglobin index (Antera3D<sup>®</sup> camera)

#### 3. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

3.1 McNemar's test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data)

3.2 Paired Student t-test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data)

3.3 Linear mixed models analysis ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ที่มีระยะเวลาต่างกัน ระยะเวลาที่ baseline, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 12 และ สัปดาห์ที่ 24 ตามลำดับ

3.4 กำหนดค่า p-value  $\leq 0.05$  ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance)

### ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย

ระยะเวลาดำเนินโครงการ 1 ปี 1 เดือน ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2564-พฤษภาคม 2565 แสดงดังตารางที่ 3

### งบประมาณในการทำวิจัย

รวมเป็นเงิน 105,150 บาท มีรายละเอียด ดังนี้

ตาราง 3 แสดงงบประมาณในการทำวิจัย

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
<b>1. ค่าใช้สอย</b>	
ค่ายา Betamethasone 17,21 dipropionate	24,000.00
ค่าสารพอลิเมอร์ Eudragit® E100 10 กิโลกรัม	35,500.00
ค่าเอกสาร	2,500.00
ค่าขบวนการผลิตและทดสอบคุณภาพแผ่นแปะยาสเตรอยด์ โดยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครินทรวิโรฒ	30,000.00
ค่าแผ่นแปะกัสน้ำ	4,600.00
<b>2. ค่าตอบแทนบุคลากร</b>	
ค่าตอบแทนในการเดินทางของอาสาสมัคร (300 บาท*4 ครั้ง*32 คน)	38,400.00
ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย	15,000.00
<b>รวม</b>	<b>150,000.00 (หนึ่งแสนห้าหมื่นบาทถ้วน)</b>

ยา Betamethasone 17,21 dipropionate สั่งซื้อจากบริษัทพี.ซี.ดรักเซ็นเตอร์ จำกัด จำนวน 1 ขวด และสารพอลิเมอร์ Eudragit® E100 จำนวน 10 กิโลกรัม สั่งซื้อจากบริษัท Jepsen & Jessen Ingredients (T) Ltd.





## บทที่ 4 ผลการวิจัย

งานวิจัยเรื่องการศึกษาประสิทธิภาพการใช้แผ่นแปะสเตียรอยด์ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินและแผลเป็นนูนเกิน ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในวันที่ 28 มกราคม 2565 โดยผู้วิจัยได้ทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2565

### การทดสอบคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวหนัง

#### 1. การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพ

1.1 การหาน้ำหนักของแผ่นแปะผิวหนังโดยเฉลี่ย (Uniformity of Weight) แผ่นแปะที่ไม่มีตัวยา (placebo) มีน้ำหนักเฉลี่ย  $2.05 \pm 0.08$  กรัม แผ่นแปะยาสเตียรอยด์ (treatment) มีน้ำหนักเฉลี่ย  $2.07 \pm 0.04$  กรัม

1.2 การหาความหนาของแผ่นแปะผิวหนังโดยเฉลี่ย (Uniformity of Thickness) แผ่นแปะที่ไม่มีตัวยา (placebo) มีความหนาเฉลี่ย 0.36 มิลลิเมตร แผ่นแปะยาสเตียรอยด์ (treatment) มีความหนาเฉลี่ย 0.26 มิลลิเมตร

#### 2. การศึกษาสมบัติเชิงกล

##### 2.1 การทดสอบความแข็งแรงของแผ่นแปะ (Tensile strength)

แผ่นแปะที่ไม่มีตัวยา (placebo) มีค่าความแข็งแรงของแผ่นแปะ (Tensile strength) เฉลี่ย  $0.241 \pm 0.118$  MPa แผ่นแปะยาสเตียรอยด์ (treatment) มีค่าความแข็งแรงของแผ่นแปะ (Tensile strength) เฉลี่ย  $0.193 \pm 0.044$  MPa

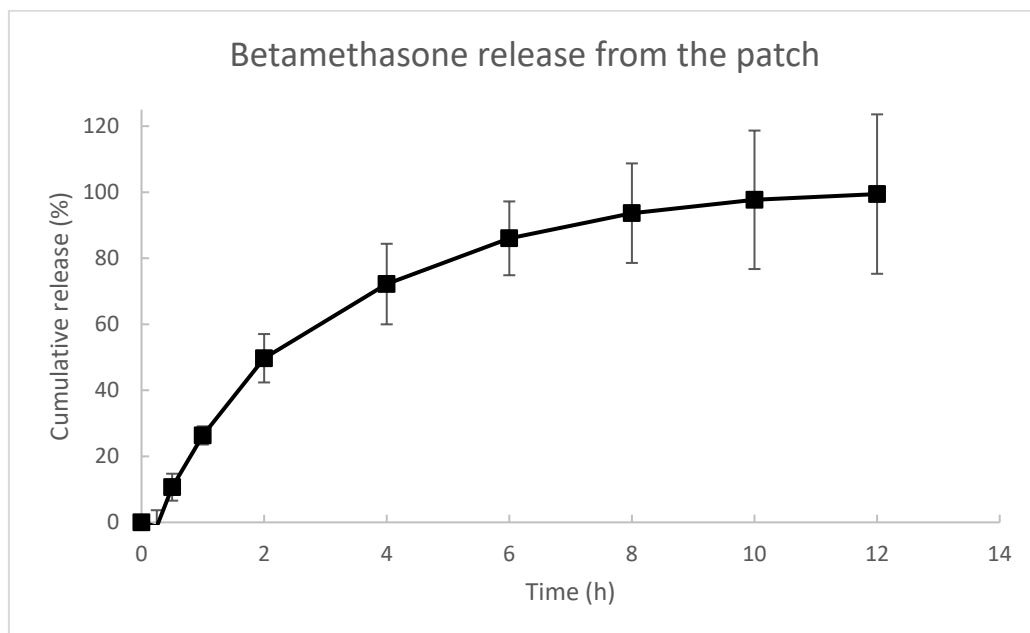
##### 2.2 การทดสอบความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ (Elongation at break)

แผ่นแปะที่ไม่มีตัวยา (placebo) มีค่าความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ (Elongation at break) เฉลี่ย  $61.642 \pm 28.997\%$  แผ่นแปะยาสเตียรอยด์ (treatment) มีค่าความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ (Elongation at break) เฉลี่ย  $27.746 \pm 7.459\%$

##### 2.3 การศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญ (Dissolution)

การหาการละลายของยาจากแผ่นแปะด้วยเรื่อง Dissolution ไม่สามารถได้ค่าที่ถูกต้องเนื่องจากมีการดูดกลืนแสงรบกวนจากสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นในตำรับจึงหาการละลายของยาจาก Franz diffusion cells โดยใช้ Strat-M<sup>®</sup> Membrane

## 2.4 การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของสารสำคัญ (Drug permeation)<sup>(61)</sup>

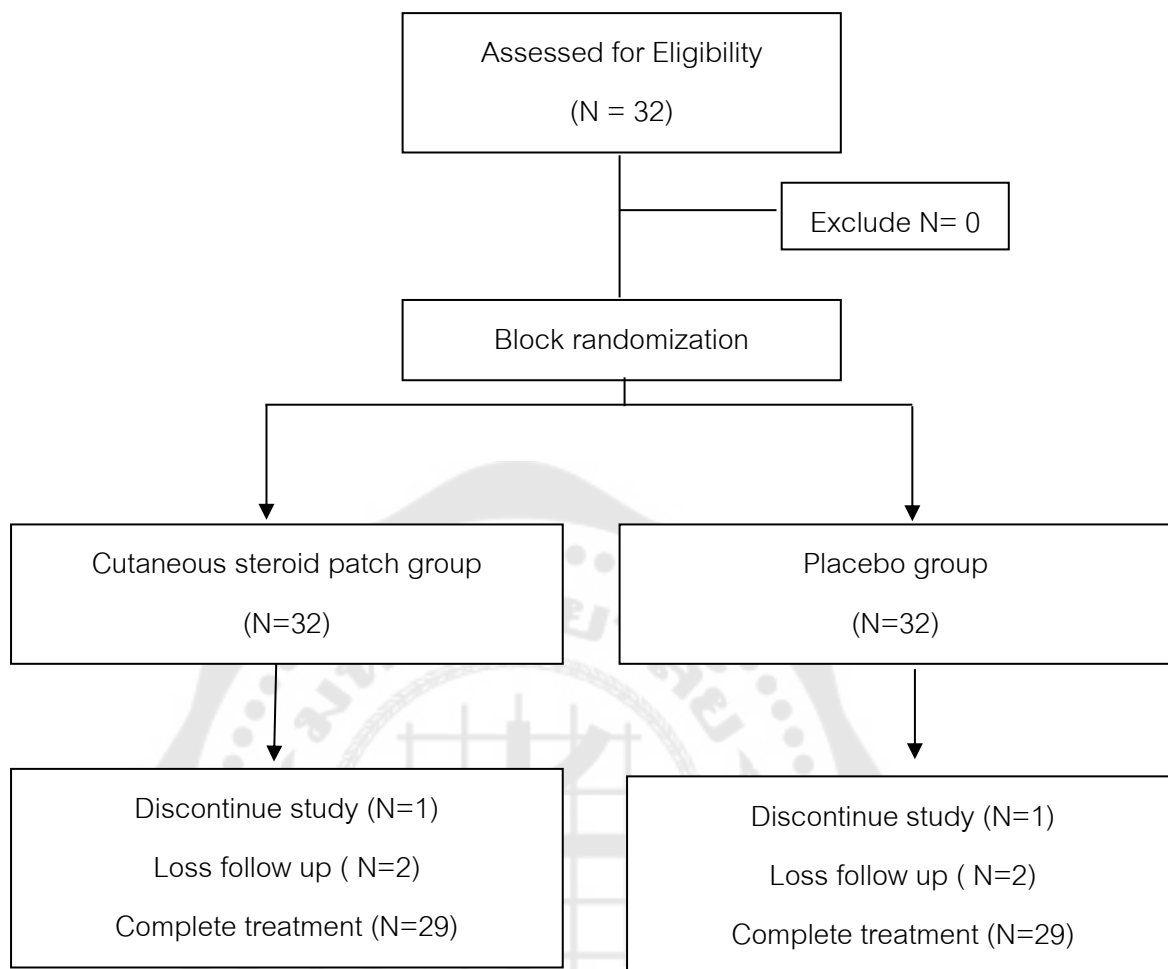


ภาพประกอบ 10 แสดงกราฟการซึมผ่านผิวหนังของยา Betamethasone 17,21 dipropionate

ภาพประกอบ 10 แสดงให้เห็นถึงการซึมผ่านผิวหนังของยา Betamethasone 17,21 dipropionate โดยเริ่มมีการซึมผ่านยาที่ 30 นาที คิดเป็น 10.65% กราฟในระยะแรกมีการซึมผ่านเร็วขึ้นจนเมื่อเวลาผ่านไป 8 ชั่วโมงเริ่มมีการคงที่ คิดเป็น 93.65% จนเมื่อถึง 12 ชั่วโมงการซึมผ่านยามีปริมาณคิดเป็น 99.43%

### ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครอายุ 18 ปีขึ้นไป และเป็นผู้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นแผลเป็นคีลอยด์หรือแผลเป็นนูนเกิน จำนวนอย่างน้อย 1 อัน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการจำนวนทั้งสิ้น 32 คน ซึ่งมีแผนภาพขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มอาสาสมัคร (flow diagram) ดังภาพประกอบ 11



ภาพประกอบ 11 flow diagram

อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการมีจำนวนทั้งหมด 32 คน แบ่งเป็นเพศหญิง 18 คน เพศชาย 14 คน อายุระหว่าง 25-45 ปี ทำการเลือกแผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนเกินจำนวน 2 อัน และใช้วิธีการสุ่มเลือกการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียาและแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ และมีข้อมูลพื้นฐานในแต่ละกลุ่ม ดังแสดงในตาราง 5

ตาราง 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่รับ การรักษา ด้วยแผ่น แปะยาส เตียรอยด์ (n=32)	กลุ่มที่รับ การรักษา ด้วยแผ่น แปะที่ไม่มี ยา (n=32)	P- value*
<b>เพศ (จำนวน,ร้อยละ)</b>			
เพศชาย	14 (43.75)	14 (43.75)	0.99
เพศหญิง	18 (56.25)	18 (56.25)	
<b>อายุ (ค่ามัธยฐาน,ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)</b>			
	29 (28,34)	29 (28,34)	0.019
<b>ดัชนีมวลกาย (ค่าเฉลี่ย±เฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)</b>			
	25.19±5.12	25.19±5.12	0.131
<b>ระยะเวลา (ปี,ร้อยละ)</b>			
≤1ปี (แผลเป็นนูนเกิน)	4 (12.5)	4 (12.5)	1
>1ปี (แผลเป็นคีลอยด์)	28 (87.5)	28 (87.5)	
<b>ตำแหน่ง (จำนวน,ร้อยละ)</b>			
ลำตัว	24 (75)	21 (65.63)	0.73
แขน	6 (18.75)	7 (21.88)	
ขา	2 (6.25)	4 (12.5)	
<b>สาเหตุ (จำนวน,ร้อยละ)</b>			
อุบัติเหตุ	3 (9.38)	6 (18.75)	0.874
การผ่าตัด	5 (15.63)	5 (15.63)	
สิ่ว	13 (40.63)	10 (31.25)	
ไม่ทราบสาเหตุ	7 (21.88)	7 (21.88)	
อีสุกอีใส	3 (9.38)	2 (6.25)	
วัคซีน	1 (3.13)	2 (6.25)	

ตาราง 5 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่รับ การรักษา ด้วยแผ่น แปะยา เดี่ยวรอยด์ (n=32)	กลุ่มที่รับ การรักษา ด้วยแผ่น แปะที่ไม่มี ยา (n=32)	P- value*
ประวัติการรักษาก่อนหน้านี้ (จำนวน,ร้อยละ)	12 (37.5)	11 (34.38)	0.794
อาการ (จำนวน,ร้อยละ)			
คัน	25 (78.13)	25 (78.13)	1
เจ็บ	11 (34.38)	10 (31.25)	
เคลื่อนไหวลำบาก	1 (3.13)	1 (3.13)	

\*p-value from Chi-square, unpaired t-test มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตาราง 5 พบว่าอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย เป็นเพศหญิง 18 คน (56.25%) เพศชาย 14 คน (43.75%) โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันด้านปัจจัยทางเพศ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P = 0.99)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยมีอายุตั้งแต่ 25-45 ปี โดยมีค่ามัธยฐานที่ 29 ปี ค่าพิสัยระหว่าง ควอไทล์ คือ 28,34 ปี โดยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันด้านปัจจัยเรื่องอายุ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.019)

ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยของอาสาสมัครอยู่ที่  $25.19 \pm 5.12$  โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P = 0.131)

กลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาเดี่ยวรอยด์ มีจำนวน 4 คน (12.5%) ที่เป็นแผลเป็นนูนเกิน หรือมีระยะเวลา  $\leq 1$  ปี และจำนวน 28 คน (87.5%) ที่เป็นแผลเป็นคีลอยด์ หรือมีระยะเวลา  $> 1$  ปี กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา มีจำนวน 4 คน (12.5%) ที่เป็นแผลเป็นนูนเกิน และจำนวน 28 คน (87.5%) ที่เป็นแผลเป็นคีลอยด์ โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P = 1)

กลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตรอยด์ มีจำนวน 24 คน (75%) มีแผลเป็นบริเวณลำตัว จำนวน 6 คน (18.75%) มีแผลเป็นบริเวณแขน และจำนวน 2 คน (6.25%) มีแผลเป็นบริเวณขา กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา มีจำนวน 21 คน (65.63%) มีแผลเป็นบริเวณลำตัว จำนวน 7 คน (21.88%) มีแผลเป็นบริเวณแขน และจำนวน 4 คน (12.5%) มีแผลเป็นบริเวณขา โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.73$ )

เมื่อจำแนกจากสาเหตุการเกิดแผลเป็น พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาเตียรอยด์ เกิดจากอุบัติเหตุ จำนวน 3 คน (9.38%) การผ่าตัด 5 คน (15.63%) สิว 13 คน (40.63%) ไม่ทราบสาเหตุ 7 คน (21.88%) อีสุกอีใส 3 คน (9.38%) วัคซีน 1 คน (3.13%) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา เกิดจากอุบัติเหตุ จำนวน 6 คน (18.75%) การผ่าตัด 5 คน (15.63%) สิว 10 คน (31.25%) ไม่ทราบสาเหตุ 7 คน (21.88%) อีสุกอีใส 2 คน (6.25%) วัคซีน 2 คน (6.25%) โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.874$ )

จำแนกตามประวัติการได้รับการรักษาแผลเป็นมาก่อน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาเตียรอยด์มีจำนวน 12 คน (37.5%) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีจำนวน 11 คน (34.38%) โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.794$ )

กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาเตียรอยด์มีอาการคัน จำนวน 25 คน (78.13%) อาการเจ็บ จำนวน 11 คน (34.38%) มีอาการเคลื่อนไหวลำบาก จำนวน 1 คน (3.13%) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา มีอาการคัน จำนวน 25 คน (78.13%) อาการเจ็บ จำนวน 10 คน (31.25%) มีอาการเคลื่อนไหวลำบาก จำนวน 1 คน (3.13%) โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 1$ )

ตาราง 6 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันที่เริ่มโครงการวิจัย (baseline)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วยแผ่นแปะ ยาสเดียรอยด์ (n=32)	กลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วยแผ่นแปะที่ไม่มี ยา (n=32)	P-value
<b>คะแนนแบบประเมินแผลเป็น (baseline) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)</b>			
POSAS observer scale	36.28±11.29	34.09±10.83	0.093
POSAS patients scale	39.78±12.59	40.38±12.02	0.59
Vancouver scar score (VSS)	7.66±2.31	7.31±2.29	0.295
<b>ข้อมูลทางคลินิกจากการวัดด้วย Antera3D® camera</b>			
ขนาด (Volume, mm <sup>3</sup> ) (ค่ามัธยฐาน,ค่าพิสัยระหว่างควอ ไทล์)	51.84 (29.41,92.89)	42.83 (27.76,103.91)	0.765
Melanin index (ค่าเฉลี่ย,ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	0.7±0.1	0.71±0.12	0.53
Hemoglobin index (ค่าเฉลี่ย,ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.92±0.61	1.84±0.49	0.298
<b>ค่าความยืดหยุ่นจาก Cutometer®</b>			
R0 parameter (ค่ามัธยฐาน,ค่าพิสัยระหว่างควอ ไทล์)	0.12 (0.09,0.19)	0.13 (0.1,0.2)	0.495
R2 parameter (ค่าเฉลี่ย,ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	0.66±0.17	0.67±0.17	0.866

ตาราง 6 แสดงข้อมูลการวัดด้วยแบบประเมินแผลเป็นนูน , ขนาด, ความเข้มของเม็ดสี, ระดับความแดง, ความยืดหยุ่น ณ วันเริ่มต้นของการวิจัย (Baseline)

แบบประเมินแผลเป็นนูน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ในส่วนของ Observer Scale ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์ มีค่าเฉลี่ย  $36.28 \pm 11.29$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่าเฉลี่ย  $34.09 \pm 10.83$  ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.093$ ) แบบประเมินแผลเป็นนูน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ในส่วนของ Patient Scale ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์ มีค่าเฉลี่ย  $39.78 \pm 12.59$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่าเฉลี่ย  $40.38 \pm 12.02$  ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.295$ )

แบบประเมินแผลเป็นนูน Vancouver scar score (VSS) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์ มีค่าเฉลี่ย  $7.66 \pm 2.31$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่าเฉลี่ย  $7.31 \pm 2.29$  ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.093$ )

ข้อมูลจากการวัดด้วย Antera3D<sup>®</sup> camera ประกอบด้วย ขนาด (Volume, mm<sup>3</sup>) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์มีค่ามัธยฐานที่  $51.84 \text{ mm}^3$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ  $29.41, 92.89 \text{ mm}^3$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่ามัธยฐานที่  $42.83 \text{ mm}^3$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ  $27.76, 103.91 \text{ mm}^3$  โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.765$ ) ความเข้มสี (Melanin index) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์ มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่  $0.7 \pm 0.1$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่าเฉลี่ย  $0.71 \pm 0.12$  ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.53$ ) ระดับความแดง (Hemoglobin index) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์ มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่  $1.92 \pm 0.61$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่าเฉลี่ย  $1.84 \pm 0.49$  ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.298$ )

การวัดค่าความยืดหยุ่นจาก Cutometer<sup>®</sup> ประกอบด้วย R0 parameter (Uf) ซึ่งแสดงถึงแรงสูงสุดในระยะการดูด (Suction phase) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์มีค่ามัธยฐานที่  $0.12$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ  $0.09, 0.19$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียามีค่ามัธยฐานที่  $0.13$  ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ  $0.1, 0.2$  โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.495$ ) R2 parameter (Ua/Uf) ซึ่งแสดงถึงการกลับคืนสู่สภาพเดิมของผิวหนัง (gross elasticity) เมื่อมีค่าใกล้ 1 ยังมีความยืดหยุ่นมาก ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสตีรอยด์ มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่  $0.66 \pm 0.17$  กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่



ไม่มีมีค่าเฉลี่ย  $0.67 \pm 0.17$  ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.866$ )

### ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล

งานวิจัยนี้ ทำการเปรียบเทียบแผลเป็นนูนเกินและแผลเป็นนูนคี่ลดรอยต่อระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์และแผ่นแปะที่ไม่มียา ที่เวลา 0,4,12,24 สัปดาห์ และเปรียบเทียบแต่ละสัปดาห์ภายในกลุ่มเดียวกันเมื่อเทียบกับระยะเวลาเริ่มต้น (baseline) โดยแบ่งเป็นหัวข้อต่อไปนี้

#### 1. คะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นโดยใช้แบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

1.1 คะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นโดยแพทย์ผู้วิจัย (POSAS observer scale)

ประกอบด้วย การประเมิน 6 หัวข้อ ได้แก่ ความแดง (vascularity) ความเข้มของสี (pigmentation) ความหนา (thickness) ความหยาบ (relief) ความยืดหยุ่น (pliability) และขอบเขตของแผล (surface area)

ตาราง 7 แสดงคะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) โดยแพทย์ (Observer scale) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

Parameter	Week of intervention				P-value*
	Week0	Week4	Week12	Week24	
ความแดง (vascularity)					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	6.03±2.76	5.28±2.17	4.72±1.89	4.28±1.73	0.503
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.47±2.71	4.97 ±2.21	4.76±2.25	4.8±2.21	
ความเข้มของสี (pigmentation)					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	6.4±2.73	5.5±2.18	5±2.24	4.52±1.94	0.073
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.88±2.59	5.16±2.33	4.66±2.29	4.66±2.14	

ตาราง 7 (ต่อ)

Parameter	Week of intervention				P-value*
	Week0	Week4	Week12	Week24	
ความหนา (thickness)					
แผ่นแปะยาสเดียรอยด์	6.28±2.3	5.66±2.35	5.28±2.33	4.69±2.38	0.427
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.81±2.48	5.6±2.49	5.48±2.6	5.48±2.32	
ความหยาบ (relief)					
แผ่นแปะยาสเดียรอยด์	6.25±2.16	5.09±1.84	4.51±1.96	4.21±1.72	0.52
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.6±2.21	5.13±2.04	4.69±1.95	4.62±1.78	
ความยืดหยุ่น (pliability)					
แผ่นแปะยาสเดียรอยด์	5.94±2.26	5.22±2.17	4.83±2.19	4.24±2.05	0.028
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.72±2.29	5.47±2.3	5.07±2.15	5.03±1.86	
ขอบเขตของแผล (surface area)					
แผ่นแปะยาสเดียรอยด์	5.38±1.81	5±1.9	4.72±2.03	4.51±1.94	0.017
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.25±1.67	5.19±1.71	5.07±1.67	5.1±1.61	
ผลรวม (Total)					
แผ่นแปะยาสเดียรอยด์	36.28±11.29	31.75±10.06	29.07±10.46	26.45±9.72	0.6
แผ่นแปะที่ไม่มียา	34.09±10.83	31.5±10.32	29.72±10.63	29.67±9.81	

\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 7 พบว่าคะแนนเฉลี่ยการประเมินแผลเป็นนูนจากแพทย์เรื่อง ความแดง (vascularity), ความเข้มของสี (pigmentation), ความหนา (thickness) และ ความหยาบ (relief) ของกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์และแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.503, 0.073, 0.427, 0.52$ ) แต่พบว่า ความยืดหยุ่น (pliability) และ ขอบเขตของแผล (surface area) มีคะแนนเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.028, 0.017$ ) แต่เมื่อหาค่าเฉลี่ยจากผลรวมคะแนนทั้งหมดแล้วนั้น total POSAS

observer scale) กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์และแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.6$ )

ตาราง 8 แสดงค่าเฉลี่ยความแดง (vascularity) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์

ความแดง (vascularity)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	6.03±2.76		5.47±2.71	
Wk4	5.28±2.17	0.001	4.97 ±2.21	<0.001
Wk12	4.72±1.89	<0.001	4.76±2.25	<0.001
Wk24	4.28±1.73	<0.001	4.8±2.21	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 8 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยแพทย์ เรื่องความแดง (vascularity) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียาลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p= 0.503$ ) ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 9 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มสี (pigmentation) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์

ความเข้มสี (pigmentation)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	6.4±2.73		5.88±2.59	
Wk4	5.5±2.18	<0.001	5.16±2.33	<0.001
Wk12	5±2.24	<0.001	4.66±2.29	<0.001
Wk24	4.52±1.94	<0.001	4.66±2.14	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 9 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยแพทย์ เรื่องความเข้มสี (pigmentation) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.073$ ) ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 10 แสดงค่าเฉลี่ยความหนา (thickness) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์

ความหนา (thickness)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	6.28±2.3		5.81±2.48	
Wk4	5.66±2.35	<0.001	5.6±2.49	0.085
Wk12	5.28±2.33	<0.001	5.48±2.6	0.001
Wk24	4.69±2.38	<0.001	5.48±2.32	0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 10 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยแพทย์ เรื่องความหนา (thickness) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.427$ ) ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 11 แสดงค่าเฉลี่ยความหยาบ (relief) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์

ความหยาบ (relief)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	6.25±2.16		5.6±2.21	
Wk4	5.09±1.84	<0.001	5.13±2.04	<0.001
Wk12	4.51±1.96	<0.001	4.69±1.95	<0.001
Wk24	4.21±1.72	<0.001	4.62±1.78	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 11 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยแพทย์ เรื่องความหยาบ (relief) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.52$ ) ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 12 แสดงค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่น (pliability) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์

ความยืดหยุ่น (pliability)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	5.94±2.26		5.72±2.29	
Wk4	5.22±2.17	<0.001	5.47±2.3	0.063
Wk12	4.83±2.19	<0.001	5.07±2.15	<0.001
Wk24	4.24±2.05	<0.001	5.03±1.86	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 12 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยแพทย์ เรื่องความยืดหยุ่น (pliability) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว คะแนนเฉลี่ยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.028$ ) ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 13 แสดงค่าเฉลี่ยขอบเขตของแผล (surface area) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยแพทย์

ขอบเขตของแผล (surface area)	กลุ่มที่รับการ รักษาด้วยแผ่น แปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการรักษา ด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	5.38±1.81		5.25±1.67	
Wk4	5±1.9	0.005	5.19±1.71	0.529
Wk12	4.72±2.03	<0.001	5.07±1.67	0.002
Wk24	4.51±1.94	<0.001	5.1±1.61	0.006

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 13 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยแพทย์ เรื่องขอบเขตของแผล (surface area) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว คะแนนเฉลี่ยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.017$ ) ดังแสดงในตาราง 7

1.2 คะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นโดยอาสาสมัคร (POSAS patient scale) ประกอบด้วย การประเมิน 6 หัวข้อ ความเจ็บ (pain), ความคัน (pruritus), สี (Color), ความหนา (Thickness), ความแข็ง (Stiffness), ความขรุขระ (Surface)

ตาราง 14 แสดงคะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) โดยอาสาสมัคร (Patient scale) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

Parameter	Week of intervention				P-value
	Week0	Week4	Week12	Week24	
<b>ความเจ็บ (pain)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	4.59±3.34	3.97±2.87	3.79±2.70	3.31±2.33	0.647
แผ่นแปะที่ไม่มียา	4.5±3.26	3.88±2.78	3.62±2.48	3.41±2.32	
<b>ความคัน (pruritus)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	6.25±2.16	5.1±1.84	4.52±1.96	4.21±1.72	0.009
แผ่นแปะที่ไม่มียา	5.97±2.98	5.22±2.65	4.97±2.6	4.52±2.34	
<b>สี (Color)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	7.88±2.42	7.22±2.224	6.24±2.53	5.48±2.53	0.001
แผ่นแปะที่ไม่มียา	8.06±2.35	7.53±2.23	6.97±2.24	6.21±2.53	
<b>ความหนา (Thickness)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	8.06±2.23	7.41±2.21	6.66±2.45	5.83±2.75	<0.0001
แผ่นแปะที่ไม่มียา	8.22±2.15	7.88±2.06	7.24±2.25	6.9±2.58	
<b>ความแข็ง (Stiffness)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	7.25±2.4	6.5 ±1.97	5.83±2.3	5.24±2.52	0.003
แผ่นแปะที่ไม่มียา	7.25±2.30	6.78±2.25	6.45±2.35	6.10±2.48	
<b>ความขรุขระ (Surface)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	6.28±2.68	5.78±2.43	5.07±2.53	4.21±2.38	0.002
แผ่นแปะที่ไม่มียา	6.38±2.67	6.09±2.70	5.62±2.65	5.07±2.55	
<b>ผลรวม (Total)</b>					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	39.78±12.59	35.94±10.69	31.97±11.22	27.83±11.33	<0.0001
แผ่นแปะที่ไม่มียา	40.38±12.02	37.38±11.27	34.86±11.49	32.21±11.83	



จากตาราง 14 พบว่าคะแนนเฉลี่ยการประเมินแผลเป็นนูนจากอาสาสมัครในเรื่องความเจ็บ (pain) ของกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตรอยด์และแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.647$ ) แต่พบว่า ความคัน (pruritus), สี (Color), ความหนา (Thickness), ความแข็ง (Stiffness) และความขรุขระ (Surface) มีคะแนนเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.009, 0.001, <0.0001, 0.003, 0.002$ ) และเมื่อหาค่าเฉลี่ยจากผลรวมคะแนนทั้งหมดแล้วนั้น total POSAS patient scale) กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตรอยด์และแผ่นแปะที่ไม่มียา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.0001$ )

ตาราง 15 แสดงค่าเฉลี่ยความเจ็บ (pain) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร

ความเจ็บ (pain)	กลุ่มที่รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	4.59±3.34		4.5±3.26	
Wk4	3.97±2.87	0.001	3.88±2.78	0.014
Wk12	3.79±2.70	<0.001	3.62±2.48	<0.001
Wk24	3.31±2.33	<0.001	3.41±2.32	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 15 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องความเจ็บ (pain) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียาลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.647$ ) ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 16 แสดงค่าเฉลี่ยความคัน (pruritus) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร

ความคัน (pruritus)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	6.25±2.16		5.97±2.98	
Wk4	5.1±1.84	0.015	5.22±2.65	0.003
Wk12	4.52±1.96	<0.001	4.97±2.6	<0.001
Wk24	4.21±1.72	<0.001	4.52±2.34	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 16พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องความคัน (pruritus) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียาลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.009$ ) ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 17 แสดงค่าเฉลี่ยของสี (Color) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร

สี (Color)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	7.88±2.42		8.06±2.35	
Wk4	7.22±2.224	0.015	7.53±2.23	0.035
Wk12	6.24±2.53	<0.001	6.97±2.24	<0.001
Wk24	5.48±2.53	<0.001	6.21±2.53	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 17 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องสี (Color) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ ) ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 18 แสดงค่าเฉลี่ยของความหนา (Thickness) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร

ความหนา (Thickness)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	8.06±2.23		8.22±2.15	
Wk4	7.41±2.21	0.008	7.88±2.06	0.12
Wk12	6.66±2.45	<0.001	7.24±2.25	<0.001
Wk24	5.83±2.75	<0.001	6.9±2.58	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 18 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องความหนา (Thickness) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.0001$ ) ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 19 แสดงค่าเฉลี่ยของความแข็ง (Stiffness) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร

ความแข็ง (Stiffness)	กลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วยแผ่นแปะ ยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	7.25±2.4		7.25±2.30	
Wk4	6.5 ±1.97	<0.001	6.78±2.25	0.033
Wk12	5.83±2.3	<0.001	6.45±2.35	0.001
Wk24	5.24±2.52	<0.001	6.10±2.48	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 19 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องความแข็ง (Stiffness) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียาลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.003$ ) ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 20 แสดงค่าเฉลี่ยของความขรุขระ (Surface) ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 24 จากผู้ประเมินโดยอาสาสมัคร

ความขรุขระ (Surface)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)
Wk0	6.28±2.68		6.38±2.67	
Wk4	5.78±2.43	0.041	6.09±2.70	0.264
Wk12	5.07±2.53	<0.001	5.62±2.65	0.011
Wk24	4.21±2.38	<0.001	5.07±2.55	<0.001

\*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 20 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องความขรุขระ (Surface) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 และกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.002$ ) ดังแสดงในตาราง 14

1.3 คะแนนรวมจากการประเมินแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (total POSAS score)

ตาราง 21 แสดงคะแนนรวมจากการประเมินแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

Parameter	Week of intervention				P-value
	Week0	Week4	Week12	Week24	
Total POSAS score					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	76.06±22.05	67.69±19.11	61.03±20.03	54.28±18.19	0.007
แผ่นแปะที่ไม่มียา	74.48±20.96	68.88±19.67	64.59±20.44	61.9±19.24	

\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 21 พบว่า คะแนนรวมจากการประเมินแผลเป็นนูนจากแบบสอบถาม Patient and Observer Scar Assessment Scale (total POSAS score) ในอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์กับกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.007$ )

## 2. คะแนนจากการประเมินแผลเป็นนูนจาก Vancouver Scar Scale (VSS)

ตาราง 22 แสดงคะแนนจากการประเมินแผลเป็นนูนจาก Vancouver Scar Scale (VSS) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเต็มเซลล์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

Parameter	Week of intervention				P-value
	Week0	Week4	Week12	Week24	
Vancouver Scar Scale (VSS)					
แผ่นแปะยาสเต็มเซลล์	7.66±2.31	7.38±2.2	6.83±2.11	6.48±1.98	0.457
แผ่นแปะที่ไม่มียา	7.31±2.29	7.34±2.36	7.1±2.53	7.03±2.32	

จากตาราง 22 พบว่า คะแนนจากการประเมินแผลเป็นนูนจากจาก Vancouver Scar Scale (VSS) ในอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์กับกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.457$ )

### 3. ขนาด (Volume) ของแผลเป็นนูนโดยการวัดด้วย Antera3D® camera ที่ เวลา 0, 4, 12 และ 24 สัปดาห์

ตาราง 23 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาด (Volume) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

ขนาด (Volume)	กลุ่มที่รับการ รักษาด้วย แผ่นแปะยา สเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการรักษา ด้วยแผ่นแปะ ที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)	P-value** (เทียบสอง กลุ่ม)
Wk0	85.74±98.97		79.37±104.03		0.729
Wk4	80.6±100.46	0.057	79.62±102.78	0.89	
Wk12	82.54±00.11	0.003	83.03±104.27	0.278	
Wk24	81.59±103.69	0.001	82.80±110.48	0.23	

\*P-value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

\*\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญ อยู่ที่ 0.05

จากตาราง 23 พบว่าขนาดเฉลี่ยของแผลเป็นนูน ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ แผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 แต่กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะ ที่ไม่มียา ไม่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบ ทั้งสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.729$ )

#### 4. ความแดง (Erythema index) ของแผลเป็นนูนโดยการวัดด้วย Antera3D® camera ที่เวลา 0, 4, 12 และ 24 สัปดาห์

ตาราง 24 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความแดง (Erythema index) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัคร กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

ความแดง (Erythema index)	กลุ่มที่รับการ รักษาด้วย แผ่นแปะยา สเตรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการ รักษาด้วยแผ่น แปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)	P-value** (เทียบกับ สองกลุ่ม)
Wk0	1.92±0.61		1.84±0.49		0.127
Wk4	1.87±0.55	0.275	1.83±0.53	0.874	
Wk12	1.87±0.55	0.15	1.79±0.54	0.13	
Wk24	1.8±0.62	0.005	1.81±0.55	0.451	

\*P-value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

\*\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญ อยู่ที่ 0.05

จากตาราง 24 พบว่าความแดงเฉลี่ยของแผลเป็นนูน ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ แผ่นแปะยาสเตรอยด์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 24 สัปดาห์ แต่กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบ ทั้งสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.127$ )



### 5. ความเข้มสี (Melanin index) ของแผลเป็นนูนโดยการวัดด้วย Antera3D® camera ที่เวลา 0, 4, 12 และ 24 สัปดาห์

ตาราง 25 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความเข้มสี (Melanin index) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัคร กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

ความเข้มสี (Melanin index)	กลุ่มที่รับการ รักษาด้วย แผ่นแปะยา สเตรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการ รักษาด้วยแผ่น แปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)	P-value** (เทียบกับ สองกลุ่ม)
Wk0	0.7±0.10		0.71±0.11		0.054
Wk4	0.69±0.09	0.522	0.71±0.13	0.528	
Wk12	0.69±0.1	0.113	0.7±0.12	0.455	
Wk24	0.67±0.11	<0.001	0.68±0.12	0.004	

\*P-value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

\*\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญ อยู่ที่ 0.05

จากตาราง 25 พบว่าความเข้มสีเฉลี่ยของแผลเป็นนูน ในกลุ่มอาสาสมัคร ที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตรอยด์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 24 สัปดาห์ เช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับ แผ่นแปะที่ไม่มียา มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 24 สัปดาห์เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.054$ )

### 6. ความยืดหยุ่น (Pliability; R0 parameter) ของแผลเป็นนูนโดยการวัดด้วยเครื่อง Cutometer ที่เวลา 0, 4, 12 และ 24 สัปดาห์

ตาราง 26 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความยืดหยุ่น (R0 parameter) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

ความยืดหยุ่น (R0 parameter)	กลุ่มที่รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)	P-value** (เทียบกับสองกลุ่ม)
Wk0	0.17±0.16		0.16±0.1		0.653
Wk4	0.2±0.14	0.233	0.18±0.07	0.146	
Wk12	0.12±0.06	0.417	0.15±0.07	0.811	
Wk24	0.12±0.17	0.501	0.14±0.07	0.086	

\*P-value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

\*\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 26 พบว่าความยืดหยุ่น (R0 parameter) เฉลี่ยของแผลเป็นนูนในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์ ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.653$ )

### 7. ความยืดหยุ่น (Pliability; R2 parameter) ของแผลเป็นนูนโดยการวัดด้วยเครื่อง Cutometer ที่เวลา 0, 4, 12 และ 24 สัปดาห์

ตาราง 27 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความยืดหยุ่น (R2 parameter) ของแผลเป็นนูนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

ความยืดหยุ่น (R2 parameter)	กลุ่มที่รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเดียรอยด์	P-value* (เทียบกับ baseline)	กลุ่มที่รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value* (เทียบกับ baseline)	P-value** (เทียบกับสองกลุ่ม)
Wk0	0.66±0.17		0.67±0.17		0.097
Wk4	0.65±0.14	0.725	0.66±0.15	1	
Wk12	0.66±0.19	0.836	0.62±0.15	1	
Wk24	0.73±0.16	0.024	0.62±0.19	0.131	

\*P-value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

\*\*P-value เมื่อเทียบทั้งสองกลุ่มจาก Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

จากตาราง 27 พบว่าความยืดหยุ่น (R2 parameter) เฉลี่ยของแผลเป็นนูน ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 24 สัปดาห์แต่กลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.097$ )

### 8. ผลข้างเคียงจากการใช้แผ่นแปะยาสเดียรอยด์และแผ่นแปะที่ไม่มียาของอาสาสมัคร

ตาราง 28 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดความยืดหยุ่น (R2 parameter) ของแผลเป็นบนของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์เทียบกับแผ่นแปะที่ไม่มียา

ผลข้างเคียงที่พบ	กลุ่มที่รับการรักษาด้วย แผ่นแปะยาสเดียรอยด์	กลุ่มที่รับการรักษาด้วย แผ่นแปะที่ไม่มียา	P-value
	n (%)	n (%)	
Hypopigmentation	1 (3.13)	0 (0)	0.076
Eczematous eruption	1 (3.13)	0 (0)	
Acneiform eruption	1 (3.13)	0 (0)	
No side effect	29 (90.63)	32 (100)	

จากตาราง 28 พบว่าผลข้างเคียงในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเดียรอยด์มีรอยขาว (Hypopigmentation) จำนวน 1 คน ผื่นผิวหนังอักเสบ (Eczematous eruption) จำนวน 1 คน และสิว (Acneiform eruption) จำนวน 1 คน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่พบผลข้างเคียง แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.076$ )

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

หลังสิ้นสุดการวิจัยเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 6 เดือน อาสาสมัครที่มีแผลเป็นนูนอย่างน้อย 2 อัน ได้รับการรักษาโดยวิธีสู่มด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ และแผ่นแปะที่ไม่มียา พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์มีค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมิน Patient and Observer Scar Assessment Scale (total POSAS score) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.007$ )

ผลสรุปการวัดด้วยแบบสอบถามอื่นๆ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย Patient and Observer Scar Assessment Scale โดยผู้วิจัย (POSAS observer scale) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์มีค่าเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.6$ ) ค่าเฉลี่ย Patient and Observer Scar Assessment Scale โดยอาสาสมัคร (POSAS patient scale) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์มีค่าเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.0001$ ) ค่าเฉลี่ย Vancouver Scar Scale (VSS) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์มีค่าเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.457$ )

ผลสรุปการวัดด้วยเครื่องมือ ประกอบด้วย Antera 3D camera ได้แก่ ขนาดของแผลเป็นนูน (volume) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา ( $p=0.729$ ) ความแดง (Erythema index) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา ( $p=0.127$ ) ความเข้มสี (Melanin index) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา ( $p=0.054$ ) การวัดความยืดหยุ่นด้วยเครื่อง Cutometer ประกอบด้วย R0 parameter พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา ( $p=0.653$ ) R2 parameter พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาแผ่นแปะที่ไม่มียา ( $p=0.097$ )

การประเมินด้านผลข้างเคียงของการรักษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ เกิดผลข้างเคียงจำนวน 3 คน ได้แก่ Hypopigmentation 1 คน Contact dermatitis 1 คน และ Acneiform eruption 1 กลุ่ม ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่เกิดผลข้างเคียง แต่ทั้งสองกลุ่มนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.076$ )

### อภิปรายผลการวิจัย

ผลการศึกษพบว่า ค่าเฉลี่ยของคะแนน Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS score) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานงานวิจัยหลัก ซึ่งกลไกที่สามารถแบ่งได้เป็น 2 อย่าง จากกลไกจากตัวยาและกลไกที่ไม่ได้เกิดจากตัวยา

1. กลไกที่เกิดจากตัวยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งทำให้ลดการสร้างคอลลาเจน ลดการสร้างไฟโบบลาสได้ และยังสามารถยับยั้งการทำงานของเม็ดเลือดขาวทำให้กระบวนการอักเสบลดลง นอกจากนี้ยังยับยั้ง TGF- $\beta$  ทำให้ปริมาณไฟโบบลาสลดลง จึงทำให้ยับยั้งกระบวนการสร้างแผลเป็นนูนเกินและแผลเป็นคีลอยด์ได้<sup>(24, 26-28, 30)</sup>

2. กลไกที่ไม่ได้เกิดจากตัวยา ได้แก่ การปกปิดจากแผ่นแปะ (occlusive effect) ส่งผลให้เพิ่มการดูดซึมยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้และยังเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (Stratum corneum) ทำให้สภาพแวดล้อมบริเวณรอบแผลเป็นดีขึ้น<sup>(30)</sup>

ในงานวิจัยนี้ พบว่า POSAS Patient score ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ลดลง(จาก  $39.78 \pm 12.59$  เป็น  $27.83 \pm 11.33$ ) ในกลุ่มที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา ลดลง (จาก  $40.38 \pm 12.02$  เป็น  $32.21 \pm 11.83$ ) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ซึ่งเทียบเท่ากับการรักษาด้วยการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งมีการลดลงของ POSAS Patient score (จาก 31 เป็น 17) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ )<sup>(5)</sup>

Liyana D Aminuddin และคณะ<sup>(62)</sup> ทำการวิจัยโดยศึกษาการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ด้วยการใช้ยาทา 5% hydrogel เทียบกับการยาทา 1% hydrocortisone ointment โดยทำการเลือกอาสาสมัคร จำนวน 31 คน ที่มีแผลเป็นนูนอย่างน้อย 2 อัน ทำการสุ่มการรักษาในแต่ละกลุ่ม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มที่รักษาด้วย 1% hydrocortisone ointment มี POSAS Observer score ลดลง(จาก  $38.63 \pm 9.77$  เป็น  $21.84 \pm 7.79$ ) POSAS Patient score ลดลง (จาก  $40.25 \pm 9.59$  เป็น  $24.53 \pm 9.67$ ) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 5% hydrogel มี POSAS Observer score

ลดลง(จาก เป็น  $39.59 \pm 10.51$  เป็น  $23.09 \pm 7.49$ ) POSAS Patient score ลดลง (จาก  $40.13 \pm 9.74$  เป็น  $25.59 \pm 9.04$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว คะแนน POSAS score ทั้ง observer score และ patient score แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.747$  และ  $p=0.797$ ) ดังนั้น การใช้ยาทา corticosteroid นั้นไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นนูนได้เมื่อเทียบกับยาหลอก(placebo) ดังนั้นในงานวิจัยของเราซึ่งใช้แผ่นแปะที่มียา corticosteroid จึงมีประสิทธิภาพมากกว่าการทายา corticosteroid

Norazirah Md Nor และคณะ<sup>(5)</sup> ทำการวิจัยโดยศึกษาการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ ด้วยการใช้น้ำยาทา 0.05% Clobetasol dipropionate ร่วมกับ silicone dressing เปรียบเทียบกับการฉีดยา Triamcinolone acetonide 40 mg/ml เข้าไปยังแผลเป็นนูน โดยทำการเลือกอาสาสมัครจำนวน 34 คน ซึ่งมีแผลเป็นนูนคีลอยด์อย่างน้อย 2 อัน ทำการสุ่มการรักษาในแต่ละกลุ่ม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 0.05% Clobetasol dipropionate ร่วมกับ silicone dressing มี POSAS observer score ลดลง(mean POSAS Observer score จาก 35.5 เป็น 23.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.001$ ) POSAS Patient score ลดลง(mean POSAS patient score จาก 31 เป็น 17) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.001$ ) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา corticosteroid มี POSAS Observer score ลดลง(mean POSAS observer score จาก 36 เป็น 23.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.0005$ ) POSAS Patient score ลดลง(mean POSAS Patient score จาก 26 เป็น 16) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) แต่เมื่อเทียบระหว่าง 2 กลุ่มแล้วนั้น พบว่า POSAS score ไม่แตกต่างกัน ทั้ง POSAS Observer score ( $p = 0.135$ ) และ POSAS Patient score s ( $p = 0.959$ ) ที่สัปดาห์ที่ 12 จึงสรุปได้ว่า การใช้ยาทา corticosteroid ร่วมกับแผ่น silicone dressing มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นนูนได้ และเทียบเท่ากับการฉีดยา corticosteroid เมื่อเทียบกับงานวิจัยของเรานั้น การใช้ยาทา corticosteroid ร่วมกับแผ่น silicone dressing มีกลไกการรักษาเช่นเดียวกันกับแผ่นแปะยา corticosteroid ในงานวิจัย ซึ่งมีสามารถรักษาแผลเป็นนูนได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นกัน อีกทั้งยังสะดวกในการใช้งานมากกว่าและสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ แต่ในงานวิจัยของเรานั้นทำการเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา ไม่ได้เปรียบเทียบกับการฉีดยา corticosteroid ทำให้ขาดข้อมูลว่า การใช้แผ่นแปะยา corticosteroid สามารถเทียบกับการรักษามาตรฐานอย่างการฉีดยา corticosteroid ได้หรือไม่

Chia-Hsuan Tsai และคณะ<sup>(32)</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง(retrospective study) ในกลุ่มคนไข้ที่มีแผลเป็นคีลอยด์หลังการผ่าตัดคลอดแบบ Cesarean-section พบว่ากลุ่มคนไข้ที่

ทำการรักษาด้วย ND:YAG 1,064 nm laser ร่วมกับการใช้ steroid tape มีระยะเวลาการหายของแผลเป็นนูนดีกว่า การใช้ steroid tape เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้สรุปได้ว่าการใช้เครื่องมือในการเพิ่มประสิทธิภาพการนำยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าสู่แผลเป็นนูนมีแนวโน้มที่ทำให้การรักษาแผลเป็นนูนดีขึ้น แต่เนื่องจากยังขาดการศึกษาการทดลองทางคลินิกที่มีคุณภาพ จึงเป็นข้อแนะนำของผู้วิจัยว่า สามารถนำงานวิจัยของเราซึ่งเป็นการใช้แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว ไปศึกษาต่อในอนาคตได้

งานวิจัยนี้เมื่อพิจารณา subcategory ใน POSAS Patient scale พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์มี POSAS Patient score ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียา ในด้าน ความคัน (pruritus) ( $p=0.009$ ), สี (Color) ( $p=0.001$ ), ความหนา (Thickness) ( $p<0.0001$ ), ความแข็ง (Stiffness) ( $p=0.003$ ) และ ความขรุขระ (Surface) ( $p=0.002$ ) ในด้านความคัน (pruritus) พบว่า คะแนนประเมินเฉลี่ยโดยอาสาสมัคร เรื่องความคัน (pruritus) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ลดลงอย่างต่อเนื่องที่ 4, 12, 24 สัปดาห์ และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.009$ ) ซึ่งมีหลักฐานว่าคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถลดอาการคันของแผลเป็นนูนได้<sup>(30)</sup> ซึ่งเทียบเท่ากับการรักษาด้วยวิธีการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ก็พบว่าสามารถลดอาการคันได้เช่นกัน<sup>(63)</sup>

ด้านความเจ็บ (pain) พบว่าแบบประเมิน Patient and Observer Scar Assessment Scale ในส่วน Patient scale ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ ลดลงอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.647$ ) เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิธีการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่า การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีแนวโน้มลดความเจ็บจากแผลเป็นนูนได้มากกว่า<sup>(63, 64)</sup> อ้างอิงจากงานวิจัยของ E Tan และคณะ<sup>(64)</sup> แต่เนื่องจากงานวิจัยนี้ ใช้การวัดผลโดยใช้แบบสอบถาม (questionnaire) และจำนวนอาสาสมัครค่อนข้างน้อย จึงทำให้ข้อมูลที่สรุปได้อาจไม่ดีเท่าที่ควร

ในเรื่องของผลข้างเคียง (Adverse effect) พบว่าการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้มากมาย ได้แก่ skin atrophy (37-44%) telangiectasia (20-50%) Hypopigmentation (10%)<sup>(65, 66)</sup> เมื่อเทียบกับแผ่นแปะคอร์ติโคสเตียรอยด์ในงานวิจัยนี้พบว่า มีผลข้างเคียง Hypopigmentation 3% Eczematous eruption 3% และ Acneiform eruption 3%



ดังนั้นการใช้แผ่นแปะยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มีความปลอดภัยและเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ส่วนผลการจากการประเมิน Objective outcome ไม่ว่าจะเป็น ขนาด (Volume) ความแดง (Erythema index) ความเข้มสี (Melanin index) ความยืดหยุ่น (Pliability) ในกลุ่มอาสาสมัครที่รักษาด้วยแผ่นแปะยาสเตียรอยด์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 24 เมื่อเทียบกับ baseline และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียาพบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะ ความเข้มสี(Melanin index) ในสัปดาห์ที่ 24 แต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่นแปะที่ไม่มียาแล้วนั้น พบว่าไม่แตกต่างกัน ซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดในการวิจัยนี้ มีจำนวนอาสาสมัครค่อนข้างน้อย ทำให้ข้อมูลที่ใช้ในการแปลผลไม่เพียงพอ

แผลเป็น นูน เกิน มี อัตราการเป็นซ้ำ (recurrent rate) อยู่ที่ 9-50%<sup>(2, 13, 24)</sup> ซึ่งกระบวนการหลักที่ทำให้เกิดการเป็นซ้ำ พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cell ต่างๆ เช่น lymphocyte, macrophage และมีการเพิ่มขึ้นของ fibroblast ด้วย<sup>(67)</sup> ดังนั้นการใช้แผ่นแปะคอร์ติโคสเตียรอยด์ มีแนวโน้มในการใช้เพื่อลดอัตราการเป็นซ้ำของแผลเป็นนูนได้ เนื่องจาก คอร์ติโคสเตียรอยด์มีฤทธิ์การยับยั้งกระบวนการดังกล่าวได้ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ตาราง 29 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และวิจัยอื่นๆ

	Liyana D Aminuddin และคณะ	Norazirah Md Nor และคณะ	Chia-Hsuan Tsai และคณะ	Our Study
Year	2023	2016	2019	2023
Study design	RCT	RCT	Retrospective cohort study	RCT
No. of patients	31	17	40	32
Duration of follow up	12 weeks	12 weeks	mean 16.9 and 24.3 months	24 weeks

ตาราง 29 (ต่อ)

	Liyana D Aminuddin และ คณะ	Norazirah Md Nor และคณะ	Chia-Hsuan Tsai และคณะ	Our Study
Year	2023	2016	2019	2023
Intervention	5%hydrogel (n=28) 1% hydrocortisone ointment (28)	0.05% Clobetasol dipropionate under occlusion (n=17) Intralesional Triamcinolone acetonide 40 mg/ml (n=17)	Steroid tape combined ND- YAG laser (n=25) Steroid tape only (n=15)	Cutaneous steroid patch (n=32) Cutaneous patch only (n=32)
Measurement	-POSAS score	-POSAS score -Visual Analog Score (VAS score)	Japan Scar Workshop Scar Scale (JSS)	- POSAS score - Vancouver scar score (VSS) -Hemoglobin index and melanin index by Antera3D® camera -Pliability by cutometer

ตาราง 29 (ต่อ)

	Liyana D Aminuddin และ คณะ	Norazirah Md Nor และคณะ	Chia-Hsuan Tsai และคณะ	Our Study
Year	2023	2016	2019	2023
Result	no significant differences between two groups	-Significant improvement POSAS in treatment group -No statistically significant difference in POSAS between two treatment	- Adding ND-YAG laser to steroid tape treatment can decreased the total treatment time	significantly decreased POSAS score in treatment group

**ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะในงานวิจัยนี้**

1. ในการศึกษาวิจัยนี้ อาสาสมัครส่วนใหญ่มีแผลเป็นนูนที่เกิดขึ้นมากกว่า 1 ปี (แผลเป็นคีลอยด์) ซึ่งเมื่อเทียบกับแผลเป็นนูนเกิน (Hypertrophic scar) แล้ว รักษาให้หายขาดยากกว่า ดังนั้นควรมีการศึกษาทดลองในกลุ่มประชากรที่เป็นแผลเป็นนูนเกินเพียงอย่างเดียว อาจทำให้การศึกษามีประสิทธิภาพมากขึ้น
2. ในงานวิจัยนี้มีจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 32 คน ซึ่งอาจน้อยเกินไป จึงทำให้การวัดผลวิจัยในบางข้อไม่สามารถตรวจวัดความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มได้ หากมีจำนวนอาสาสมัครที่เพิ่มขึ้น อาจทำให้ผลการวิจัยมีประสิทธิภาพมากขึ้น
3. ควรมีการติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงไปจนถึงระยะเวลา 12 เดือน เพื่อดูแนวโน้มของการรักษาได้มากขึ้น อีกทั้ง ควรมีการติดตามการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดการรักษาไปแล้ว เนื่องจากแผลเป็นนูนเกินและแผลเป็นนูนคีลอยด์มีอัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูง

4. ควรมีการเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานอื่น เช่น การฉีดวัคซีนโควิด-19  
เป็นต้น



## บรรณานุกรม

1. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, et al. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009 Feb; 35(2): 171-81.
2. Ojeh N, Bharatha A, Gaur U, et al. Keloids: Current and emerging therapies. *Scars Burn Heal.* 2020; 6: 2059513120940499-.
3. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns.* 2014; 40(7): 1255-66.
4. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011 Jan-Feb; 17(1-2): 113-25.
5. Nor NM, Ismail R, Jamil A, et al. A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid. *Clin Drug Investig.* 2017 Mar; 37(3): 295-301.
6. Abd El-Dayem DH, Nada HA, Hanafy NS, et al. Laser-assisted topical steroid application versus steroid injection for treating keloids: A split side study. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jan; 20(1): 138-42.
7. Waibel JS, Wulkan AJ, Rudnick A, et al. Treatment of Hypertrophic Scars Using Laser-Assisted Corticosteroid Versus Laser-Assisted 5-Fluorouracil Delivery. *Dermatologic Surgery.* 2019; 45(3).
8. Kraeva E, Ho D, Jagdeo J. Successful Treatment of Keloid With Fractionated Carbon Dioxide (CO<sub>2</sub>) Laser and Laser-Assisted Drug Delivery of Triamcinolone Acetonide Ointment in an African-American Man. *J Drugs Dermatol.* 2017 Sep 1; 16(9): 925-7.
9. Cavalié M, Sillard L, Montaudié H, et al. Treatment of keloids with laser-assisted topical steroid delivery: a retrospective study of 23 cases. *Dermatol Ther.* 2015 Mar-Apr; 28(2): 74-8.
10. Park JH, Chun JY, Lee JH. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids. *Lasers Med Sci.* 2017 Apr; 32(3): 601-8.

11. Al Janahi S, Lee M, Lam C, et al. Laser-assisted drug delivery in the treatment of keloids: A case of extensive refractory keloids successfully treated with fractional carbon dioxide laser followed by topical application and intralesional injection of steroid suspension. *JAAD Case Rep.* 2019; 5(10): 840-3.
12. Tan CWX, Tan WD, Srivastava R, et al. Dissolving Triamcinolone-Embedded Microneedles for the Treatment of Keloids: A Single-Blinded Intra-Individual Controlled Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Sep; 9(3): 601-11.
13. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017 Jan; 43 Suppl 1: S3-s18.
14. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res.* 2009 May 15; 153(2): 347-58.
15. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007 Jan-Feb; 25(1): 9-18.
16. Wang PH, Huang BS, Horng HC, et al. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* 2018 Feb; 81(2): 94-101.
17. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1 : normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care.* 2012 Jul; 25(7): 304-14.
18. Humar R, Kiefer FN, Berns H, et al. Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR)-dependent signaling. *Faseb j.* 2002 Jun; 16(8): 771-80.
19. Lambert S, Frankart A, Poumay Y. p38 MAPK-regulated EGFR internalization takes place in keratinocyte monolayer during stress conditions. *Arch Dermatol Res.* 2010 Apr; 302(3): 229-33.
20. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jan 5; 5(1): a023267.
21. Liechty KW, Adzick NS, Crombleholme TM. Diminished interleukin 6 ( IL-6 )

- production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine*. 2000 Jun; 12(6): 671-6.
22. van den Broek LJ, van der Veer WM, de Jong EH, et al. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Experimental Dermatology*. 2015 2015/08/01; 24(8): 623-9.
23. Friedman DW, Boyd CD, Mackenzie JW, et al. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res*. 1993 Aug; 55(2): 214-22.
24. Bloemen MC, van der Veer WM, Ulrich MM, et al. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009 Jun; 35(4): 463-75.
25. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 12; 2013(9): Cd003826.
26. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 2002 Sep; 138(9): 1149-55.
27. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg*. 2007 Sep-Oct; 31(5): 468-92; discussion 93-4.
28. Roques C, Téot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008 Sep; 7(3): 137-45.
29. Yii NW, Frame JD. Evaluation of cynthaskin and topical steroid in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *European Journal of Plastic Surgery*. 1996 1996/05/01; 19(3): 162-5.
30. Goutos I, Ogawa R. Steroid tape: A promising adjunct to scar management. *Scars Burn Heal*. 2017; 3: 2059513117690937-.
31. Weiner MA. Flurandrenolone tape. A new preparation for occlusive therapy. *J Invest Dermatol*. 1966 Aug; 47(1): 63-6.
32. Tsai CH, Kao HK, Akaishi S, et al. Combination of 1,064-nm Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser and Steroid Tape Decreases the Total Treatment Time of Hypertrophic Scars: An Analysis of 40 Cases of Cesarean-Section Scars. *Dermatol Surg*.

2020 Aug; 46(8): 1062-7.

33. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006 Nov-Dec; 8(6): 362-8.
34. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, et al. Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Arch Dermatol*. 1999 Sep; 135(9): 1049-55.
35. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2003 May; 111(6): 1841-52.
36. van Leeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE, et al. Surgical Excision with Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Jul; 3(7): e440.
37. Shen J, Lian X, Sun Y, et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions. *J Radiat Res*. 2015 Sep; 56(5): 811-7.
38. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 10; 18(3).
39. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, et al. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv*. 2010; 1(1): 109-31.
40. Tanner T, Marks R. Delivering drugs by the transdermal route: review and comment. *Skin Res Technol*. 2008 Aug; 14(3): 249-60.
41. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2008/11/01; 26(11): 1261-8.
42. Alkilani AZ, McCrudden MTC, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015; 7(4): 438-70.
43. Fearmonti R, Bond J, Erdmann D, et al. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty*. 2010; 10: e43-e.



44. Lye I, Edgar DW, Wood FM, et al. Tissue tonometry is a simple, objective measure for pliability of burn scar: is it reliable? *J Burn Care Res.* 2006 Jan-Feb; 27(1): 82-5.
45. Roques C, Teot L. A critical analysis of measurements used to assess and manage scars. *Int J Low Extrem Wounds.* 2007 Dec; 6(4): 249-53.
46. Nguyen TA, Feldstein SI, Shumaker PR, et al. A review of scar assessment scales. *Semin Cutan Med Surg.* 2015 Mar; 34(1): 28-36.
47. Tyack Z, Simons M, Spinks A, et al. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. *Burns.* 2012 Feb; 38(1): 6-18.
48. Nedelec B, Shankowsky HA, Tredget EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. *J Burn Care Rehabil.* 2000 May-Jun; 21(3): 205-12.
49. Yu A, Yick K, Ng Z, et al. Orthopaedic textile inserts for pressure treatment of hypertrophic scars. *Textile Research Journal.* 2015 11/16; 86.
50. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jun; 113(7): 1960-5; discussion 6-7.
51. van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, et al. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Aug; 116(2): 514-22.
52. Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, et al. How to assess postsurgical scars: a review of outcome measures. *Disabil Rehabil.* 2009; 31(25): 2055-63.
53. Singer AJ, Arora B, Dagum A, et al. Development and validation of a novel scar evaluation scale. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Dec; 120(7): 1892-7.
54. Oliveira GV, Chinkes D, Mitchell C, et al. Objective assessment of burn scar vascularity, erythema, pliability, thickness, and planimetry. *Dermatol Surg.* 2005 Jan; 31(1): 48-58.
55. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, et al. Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter(R), the DermaSpectrometer(R) and the Mexameter(R). *Skin Res Technol.* 2000 Nov; 6(4): 230-8.

56. Ly BCK, Dyer EB, Feig JL, et al. Research Techniques Made Simple: Cutaneous Colorimetry: A Reliable Technique for Objective Skin Color Measurement. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020 2020/01/01; 140(1): 3-12.e1.
57. Ly BCK, Dyer EB, Feig JL, et al. Research Techniques Made Simple: Cutaneous Colorimetry: A Reliable Technique for Objective Skin Color Measurement. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan; 140(1): 3-12.e1.
58. Harte D, Gordon J, Shaw M, et al. The use of pressure and silicone in hypertrophic scar management in burns patients: a pilot randomized controlled trial. *J Burn Care Res*. 2009 Jul-Aug; 30(4): 632-42.
59. Puttarak P, Pichayakorn W, Sripoka K, et al. Preparation of Centella Extracts Loaded Aloe Vera Transdermal Patches for Wound Healing Purpose. *Advanced Materials Research*. 2015; 1060: 54-7.
60. Wong CF, Yuen KH, Peh KK. Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. *Int J Pharm*. 1999 Feb 1; 178(1): 11-22.
61. Rasool BK, Aziz US, Sarheed O, et al. Design and evaluation of a bioadhesive film for transdermal delivery of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm*. 2011 Sep 1; 61(3): 271-82.
62. Aminuddin LD, Taib T, Isa MR, et al. Efficacy of topical silicone 5% hydrogel vs. topical hydrocortisone 1% ointment in keloid treatment measured using POSAS score: a randomized, double-blind study. *Iranian Journal of Dermatology*. 2023; 26(1): 6-14.
63. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, et al. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 387-96.
64. Tan E, Chua S, Lim J. Topical silicone gel sheet versus intralesional injections of triamcinolone acetonide in the treatment of keloids — a patient-controlled comparative clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 1999 1999/01/01; 10(4): 251-4.
65. Hietanen K, Järvinen T, Huhtala H, et al. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections – a randomized controlled trial. *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019 01/01; 72: 4-11.

66. Ren Y, Zhou X, Wei Z, et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5 -fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017 Jun; 14(3): 480-7.
67. Nang'ole FW, Anzala O, Ogeng'o J, et al. Determinants of Keloid recurrence: The Nairobi keloid recurrence scoring system; A cohort, prospective study. *International Journal of Surgery Open.* 2023 2023/03/01/; 52: 100596.



ประวัติผู้เขียน

