



การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิศักย์และความปลอดภัยของการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน
เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส และยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส
ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF INTRALESIONAL
TRIAMCINOLONE, HYALURONIDASE, AND COMBINATION OF TRIAMCINOLONE
WITH HYALURONIDASE IN THE TREATMENT OF
HYPERTROPHIC SCARS AND KELOIDS

กนกพร กุลเกียรติประเสริฐ

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน
เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส
ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2567
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE,
HYALURONIDASE, AND COMBINATION OF TRIAMCINOLONE
WITH HYALURONIDASE IN THE TREATMENT OF
HYPERTROPHIC SCARS AND KELOIDS



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

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2024

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยของการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน

เอนไซม์ไฮยาโลโรนเดส และยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาโลโรนเดส

ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

ของ

กนกพร กุลเกียรติประเสริฐ

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ประธาน

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสาลินี ไรจน์ศิริกุล) (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กุลวัตร ภาดานิพนธ์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงนันธิชา พันธ์ขาว)

ชื่อเรื่อง	การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์
ผู้วิจัย	กนกพร กุลเกียรติประเสริฐ
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2567
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สาลินี ใจนทีรัฐกุล

แผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์เป็นภาวะที่เกิดจากกระบวนการซ่อมแซมแผลที่ผิดปกติ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความงาม การเคลื่อนไหว และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน (triamcinolone acetonide; TAC) เป็นวิธีการรักษาหลักในปัจจุบัน แต่พบได้ทั้งผลข้างเคียงเฉพาะที่ และผลข้างเคียงจากการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือด การใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส (hyaluronidase; HYA) ร่วมกับสเตียรอยด์ได้รับรายงานว่าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียงได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับความปลอดภัยและการดูดซึมของตัวยาเข้าสู่กระแสเลือด รวมถึงการใช้ไฮยาลูโรนิกเดสเดี่ยวในการรักษา การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยอาสาสมัครเป็นผู้ที่มีแผลเป็นนูนหรือแผลเป็นนูนคีลอยด์ที่มีความหนาแน่น 3 มิลลิเมตร อายุระหว่าง 18 ปี ถึง 60 ปี โดยทำการศึกษาแบบสุ่ม และปกปิดสองทางในผู้ป่วยจำนวน 69 ราย แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มเท่า ๆ กัน ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับการฉีด TAC 40 mg/ml ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 มิลลิกรัม (40 มิลลิกรัม), กลุ่มที่ 2 ได้รับ TAC 40 mg/ml + HYA 1500 IU/ml ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2 มิลลิกรัม (TAC 20 mg และ HYA 1500 IU) และกลุ่มที่ 3 HYA 1500 IU/ml ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 มิลลิกรัม ทำการฉีดเข้ารอยโรค ระยะห่างแต่ละจุด 1 เซนติเมตร จนสีผิวแผลเป็นเกิดการซีดจาง แต่ละกลุ่มได้รับการรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ รวมระยะเวลา 12 สัปดาห์ และติดตามผลโดยใช้การประเมิน Vancouver Scar Scale (VSS), ความสูงของแผลด้วย vernier caliper, ค่าความเข้มเม็ดสีและค่าความแดง (melanin และ erythema index), ความยืดหยุ่นของแผลด้วย Cutometer (R0, R2), ระดับยา TAC ในกระแสเลือด และระดับคอร์ติซอลในช่วงหลังการรักษา ผลการศึกษพบว่า กลุ่ม TAC และ TAC+HYA มีคะแนน VSS, ความนูน และความยืดหยุ่นของแผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่ม HYA ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่ม TAC และ TAC+HYA มีผลการรักษาใกล้เคียงกัน อัตราการหาย หรือแผลเป็นมีความสูงน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร ที่สัปดาห์ที่ 12 พบในกลุ่ม TAC 30.43%, กลุ่ม TAC+HYA 26.09%, ขณะที่กลุ่ม HYA ไม่มีผู้ป่วยหายใดเลย (0%) ความสูงของแผลลดลงในทุกกลุ่ม แต่กลุ่ม HYA ลดลงน้อยกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ค่าดัชนีความแดง (erythema index) และค่าความเข้มของเม็ดสี (melanin index) เพิ่มขึ้นในกลุ่ม TAC และ TAC+HYA ขณะที่กลุ่ม HYA มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย โดยไม่พบความแตกต่างระหว่าง TAC กับ TAC+HYA อย่างมีนัยสำคัญ การประเมินความยืดหยุ่นผิวด้วย Cutometer พบว่า ค่า R0 (ความต้านทานต่อแรงดึง): ลดลงจาก 0.09 เป็น 0.05 ในกลุ่ม TAC, และจาก 0.09 เป็น 0.07 ในกลุ่ม TAC+HYA, สะท้อนถึงผิวที่แน่นและยืดหยุ่นดีขึ้น ขณะที่กลุ่ม HYA ค่า R0 เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 0.11 เป็น 0.12 ค่า R2 (ความสามารถในการคืนตัวของผิว): เพิ่มขึ้นในทุกกลุ่ม โดยเฉพาะกลุ่ม TAC และ TAC+HYA อย่างมีนัยสำคัญ ด้านความพึงพอใจ กลุ่ม TAC และ TAC+HYA ได้รับคะแนนจากทั้งผู้ป่วยและแพทย์สูงกว่ากลุ่ม HYA อย่างมีนัยสำคัญ กลุ่ม HYA รายงานระดับความเจ็บจากการฉีดยาสูงสุด ในขณะที่ TAC และ TAC+HYA เจ็บน้อยกว่าและใกล้เคียงกัน ผลข้างเคียง อาการไม่พึงประสงค์ กลุ่ม TAC และ TAC+HYA พบผลข้างเคียงใกล้เคียงกันได้แก่ สีผิวจางลง สีผิวเข้มขึ้น เส้นเลือดฝอยขยายตัว และผิวหนังบาง ส่วนกลุ่ม HYA พบอาการเพียงเล็กน้อย คือเส้นเลือดฝอยขยายตัว ผลทางห้องปฏิบัติการระดับยา TAC พบว่าไม่มีความแตกต่างในทุกกลุ่ม โดยรวมไม่พบหลักฐานว่าการใช้เอนไซม์ร่วมกับสเตียรอยด์ให้ระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ด้านผลกระทบต่อระบบต่อมหมวกไต พบว่าระดับคอร์ติซอลในสัปดาห์ที่ 12 อยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่ม ไม่มีผู้ป่วยรายใดแสดงอาการของภาวะต่อมหมวกไตล้มเหลว การใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดสร่วมกับไตรแอมซิโนโลนไม่ส่งผลกระทบต่อระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือดหรือการกีดกันการทำงานของต่อมหมวกไต มากกว่าการใช้ไตรแอมซิโนโลนเดี่ยวๆ สรุป การฉีดไตรแอมซิโนโลนเดี่ยวหรือร่วมกับไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพสูงในการลดแผลเป็น ความนูน และเพิ่มความยืดหยุ่นของผิว มากกว่าการใช้ไฮยาลูโรนิกเดสเดี่ยว โดยไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยหรือผลกระทบต่อระบบฮอร์โมน จึงอาจใช้เป็นทางเลือกในการรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ : แผลเป็นนูนคีลอยด์, แผลเป็นนูน, การฉีดไตรแอมซิโนโลนเข้ารอยโรค, ไฮยาลูโรนิกเดส, การประเมินแผลเป็นแบบแวนคูเวอร์, การกีดกันการทำงานของต่อมหมวกไต

Title	COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE, HYALURONIDASE, AND COMBINATION OF TRIAMCINOLONE WITH HYALURONIDASE IN THE TREATMENT OF HYPERTROPHIC SCARS AND KELOIDS
Author	KANOKPORN KULKIATPRASERT
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2024
Thesis Advisor	Associate Professor Salinee Rojhirunsakool , M.D.

Hypertrophic scars and keloids result from abnormal wound healing processes and may negatively impact physical appearance, mobility, and quality of life. Intralesional triamcinolone acetonide (TAC) is a widely used first-line treatment; however, it is associated with both local and systemic adverse effects. Previous studies suggest that co-administration of hyaluronidase (HYA) with corticosteroids may enhance treatment efficacy while reducing side effects, but the safety profile, systemic absorption, and efficacy of hyaluronidase monotherapy remain unclear. This randomized, double-blind, controlled trial aimed to compare the efficacy and safety of TAC, TAC+HYA, and HYA alone for treating hypertrophic scars and keloids. Sixty-nine participants aged 18–60 years with raised scars over 3 mm in height were equally randomized into three groups: Group 1 received intralesional TAC 40 mg/ml (maximum 1 ml), Group 2 received TAC 40 mg/ml + HYA 1500 IU/ml (maximum 2 ml), and Group 3 received HYA 1500 IU/ml alone (maximum 1 ml). Injections were spaced 1 cm apart within the lesion and administered until the blanching occurred. Each group received three treatment sessions over a 12-week period, with follow-up evaluations conducted in week 12. Scar outcomes were evaluated using the Vancouver Scar Scale (VSS), scar height was measured using the Vernier caliper, erythema and melanin index were measured using the Mexameter, scar pliability was measured using the Cutometer (R0 and R2). Side effects, patient and doctor satisfaction and pain score were also assessed and systemic safety was assessed by serum triamcinolone and morning cortisol levels. At week 12, VSS scores significantly improved in both the TAC and TAC+HYA groups ($p < 0.001$), while the HYA group showed no significant change. Scar clearance (height < 1 mm) was achieved in 30.43% of patients in the TAC group and 26.09% in the TAC+HYA group, but 0% in the HYA group. Scar height significantly decreased in the TAC and TAC+HYA groups ($p < 0.001$), while the HYA group showed minimal change. Erythema and melanin index increased in the TAC and TAC+HYA groups, whereas changes in the HYA group were minimal. Pliability revealed that R0 (firmness) decreased significantly in the TAC group and moderately in the TAC+HYA group, while R0 increased slightly in the HYA group. R2 (Gross elasticity) increased significantly in the TAC and TAC+HYA groups but not in the HYA group. Patients and doctor satisfaction scores were highest in the TAC+HYA group, followed by the TAC group, and were significantly lower in the HYA group. Conversely, pain scores were highest in the HYA group and lowest in the TAC and TAC+HYA groups. Significant differences in the incidences of hypopigmentation, telangiectasia, and hyperpigmentation were observed among the three groups ($p < 0.05$). All predominantly associated with triamcinolone administration. However no statistically significant differences in adverse event rates were found when comparing the triamcinolone monotherapy group and the combination group ($p > 0.05$). Similarly, although no significant difference in hypopigmentation rates was observed, the triamcinolone monotherapy group exhibited a trend toward higher rates of hypopigmentation compared to the combination group. Serum triamcinolone levels 24 hours post-injection showed no significant differences among groups. Morning cortisol levels in week 12 were comparable across all groups. No participants showed clinical signs of adrenal insufficiency. In conclusion, intralesional TAC, both as monotherapy and in combination with hyaluronidase, is effective in improving hypertrophic scars and keloids, showing superiority over hyaluronidase monotherapy. The addition of hyaluronidase did not increase systemic corticosteroid absorption or adrenal suppression. Therefore, both TAC and TAC+HYA regimens may be considered safe and effective treatment options, with potential benefits in improving scar quality and reducing adverse effects.

Keyword : Keloid, Hypertrophic scar, Intralesional triamcinolone, Hyaluronidase, Vancouver Scar Scale, Adrenal suppression

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความกรุณา และการสนับสนุนเป็นอย่างดีจากคณะอาจารย์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสาลินี ใจจันท์รัฐสกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ที่กรุณาสละเวลาอันมีค่าในการให้คำแนะนำ ปรีक्षा ชี้แนะแนวทาง และวิธีการศึกษาวิจัย ตลอดจนปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ เพื่อให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ และก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กุลวัตร ภูตานิพนธ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่า ที่กรุณาให้คำแนะนำปรีक्षा รวมทั้งมอบแง่คิดต่างๆ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาวิจัย และขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ แพทย์หญิงนันทิชา คมนามูล ที่ร่วมเป็นกรรมการการสอบปากเปล่า รวมถึงให้คำแนะนำปรีक्षाด้านสถิติในงานวิจัยและช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยความเมตตามาโดยตลอด

ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศรัณญา คุณเขต, รองศาสตราจารย์ ดร. มาลัย ทวีโชติภัทร์ และอาจารย์ แพทย์หญิง นันทิชา คมนามูล ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบพิจารณาเค้าโครงวิจัย รวมทั้งให้คำปรึกษา และชี้แนะแนวทางในการศึกษาวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณทุนสนับสนุนการวิจัยจากเงินรายได้ศูนย์การแพทย์ฯ ประจำปีงบประมาณ 2566 ที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณเพื่อนแพทย์ และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ศูนย์ผิวน้ำ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ความช่วยเหลือ และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ไม่มากนักน้อยสำหรับผู้สนใจจะศึกษาต่อไป

กนกพร กุลเกียรติประเสริฐ

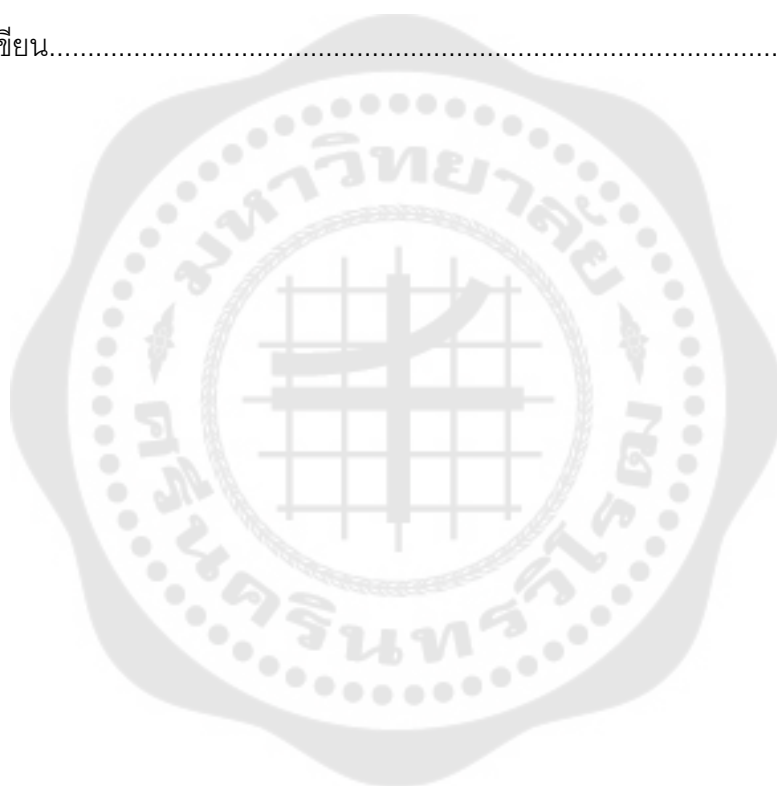
สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญ	1
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	2
คำถามการวิจัย.....	3
สมมติฐานงานวิจัย.....	4
ขอบเขตของโครงการวิจัย	6
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	6
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการศึกษา	6
กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
1. แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar).....	8
2. กระบวนการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)	10
3. การรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)	11
4. กระบวนการหายของแผล (Wound healing process).....	26

5. การวัดผลการประเมินแผลเป็นคีลอยด์ (Outcome measurement) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)	27
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	41
รูปแบบงานวิจัย (Research design)	41
กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Target population)	41
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)	41
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)	43
การสุ่ม (Randomization) และการปิดบังการจัดสรร (Allocation concealment)	43
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร	43
อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย	44
ขั้นตอนการทำวิจัย (Study process)	47
การประเมินผล (Study outcome)	51
ระยะเวลาดำเนินการวิจัย	56
งบประมาณการทำวิจัย	57
แหล่งที่มาของเงินทุน	57
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	58
ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกก่อนการรักษาของอาสาสมัคร	58
ตอนที่ 2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล	64
ตอนที่ 3 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาและความเจ็บของอาสาสมัครและแพทย์.....	81
ตอนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย	82
ตอนที่ 5 ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ	83
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	85
สรุปผลการวิจัย.....	85

อภิปรายผลการวิจัย	89
ข้อดีของการวิจัย	93
ข้อจำกัดของการวิจัย	93
ข้อเสนอแนะ	93
บรรณานุกรม	94
ภาคผนวก.....	99
ประวัติผู้เขียน.....	111



สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงปริมาณ ความถี่ และระยะเวลาของการรักษาโดยการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยว	14
ตาราง 2 ตารางเปรียบเทียบการรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ด้วยการยาฉีดเข้ารอยโรคจากยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์, 5-ฟลูโรยูราซิล และ บ्लीโอมัยซิน	16
ตาราง 3 แสดงชนิด Hyaluronidase ที่มีวางจำหน่ายในท้องตลาด	19
ตาราง 4 แสดงวิจัยที่รักษาแผลเป็นนูนและหรือแผลเป็นคีลอยด์ด้วยไฮยาลูโรนิกเดส.....	22
ตาราง 5 แสดงขั้นตอนการวิจัย (Study process).....	46
ตาราง 6 แสดงสรุปแผนการดำเนินงาน.....	56
ตาราง 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย	60
ตาราง 8 แสดงคะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นโดยใช้ Vancouver scar score (VSS).....	65
ตาราง 9 แสดงค่าเฉลี่ยของคะแนนความเข้มเม็ดสี (Pigmentation) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05.....	67
ตาราง 10 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความแดง (VSS Vascularity) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05	68
ตาราง 11 ค่าเฉลี่ยของความยืดหยุ่น (VSS Pliability) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05	69
ตาราง 12 ค่าเฉลี่ยของความนูน (VSS Height) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05	70
ตาราง 13 ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม Vancouver scar score (Total VSS) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05 ..	72
ตาราง 14 ความนูน (Hight) (มิลลิเมตร) จากการวัดด้วย Vernier caliper ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12	74

ตาราง 15 ค่าเฉลี่ยความแดง (Erythema index) จากการวัดด้วย Mexameter ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12.....	75
ตาราง 16 ค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Melanin index) จากการวัดด้วย Mexameter ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12.....	77
ตาราง 17 ค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่น (R0 parameter) เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ ≤ 0.05	79
ตาราง 18 ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจต่อผลการรักษาและความเจ็บของอาสาสมัครและแพทย์ เมื่อสิ้นสุดการรักษาโดยใช้การประเมินด้วย Visual analogue scale	81
ตาราง 19 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย	82



สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1 แสดงแผลคีลอยด์ตามบริเวณต่างๆ ของร่างกายคีลอยด์มีรูปร่างที่มีลักษณะเฉพาะตามบริเวณต่างๆ คีลอยด์ที่ติ่งหูโดยทั่วไปจะเติบโตเป็นลูกไอโซทรอปิก (isotropic balls) (a), ที่หน้าอกโดยทั่วไปจะเติบโตเป็นรูปทรงผีเสื้อ/กำมปูที่สมมาตร (b), และต้นแขน/สะบักโดยทั่วไปจะเติบโตเป็นรูปร่างของดัมเบล (c, d) ⁽¹⁷⁾	10
ภาพประกอบ 2 แสดงการให้คะแนนด้วย POSAS	28
ภาพประกอบ 3 แสดงการให้คะแนนด้วย The Vancouver Scar Scale (VSS) ⁽⁵⁾	29
ภาพประกอบ 4 แสดงการให้คะแนนด้วย Manchester Scar Scale (MSS)	30
ภาพประกอบ 5 แสดงการให้คะแนนด้วย Stony Brook Scar Evaluation Scale (The SBSES) 31	
ภาพประกอบ 6 แสดงลักษณะภาพอัลตราซาวด์ความถี่สูงเครื่อง Dermascan เปรียบเทียบผิวหนังปกติ และแผลเป็นข้างเคียงด้านบนและล่างตามลำดับ ที่บริเวณไหล่ โดยจะเห็นว่าแผลเป็นจะแสดงลักษณะ Hypo - echoic ⁽⁵¹⁾	33
ภาพประกอบ 7 แสดงลักษณะภาพจากการวัดแผลเป็นในแนวราบ 2 มิติ และ 3 มิติ	34
ภาพประกอบ 8 แสดงการเปรียบเทียบอุปกรณ์การวัด 3 มิติ ในแง่ของค่าความน่าเชื่อถือความสัมพันธ์กับคะแนนทางคลินิกและต้นทุน	35
ภาพประกอบ 9 แสดงการเปรียบเทียบค่าความน่าเชื่อถือ ค่าความสัมพันธ์ของเครื่องมือที่ใช้ประเมินสี	37
ภาพประกอบ 10 การคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม Power analysis for one-way analysis of various	42
ภาพประกอบ 11 แสดง Protocol flow chart	45
ภาพประกอบ 12 ขั้นตอนการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร	59
ภาพประกอบ 13 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความเข้มเม็ดสี (VSS Pigmentation) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	67

ภาพประกอบ 14 ค่าเฉลี่ยของคะแนนเส้นเลือดฝอยขยาย (VSS Vascularity) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	68
ภาพประกอบ 15 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความยืดหยุ่น (VSS Pliability) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	69
ภาพประกอบ 16 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความนูน (VSS Height) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	71
ภาพประกอบ 17 ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม Total Vancouver scar score (Total VSS) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	72
ภาพประกอบ 18 ความนูนของแผลเป็น (Height) จากการวัดด้วย Vernier caliper ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	74
ภาพประกอบ 19 ค่าเฉลี่ยความแดง (Erythema index) จากการวัดด้วย Mexameter ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	76
ภาพประกอบ 20 ค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Melanin index) จากการวัดด้วย Mexameter ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	78
ภาพประกอบ 21 ความยืดหยุ่น (R0 and R2 parameter) เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12	79

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

แผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในปัจจุบัน โดยแต่ละปีพบว่ามีผู้ป่วยมากกว่า 100 ล้านคนทั่วโลกที่มีการเกิดแผลเป็นขึ้น⁽¹⁾ สาเหตุเกิดจากการบาดเจ็บ การอักเสบ การผ่าตัด หรือจากบาดแผลไฟไหม้⁽²⁾ โดยทั้ง 2 ชนิด มีอาการทางคลินิกที่แตกต่างกัน นั่นคือ ขอบแผลคีลอยด์จะมีลักษณะขยายออกไปยังบริเวณผิวหนังปกติและมีการดำเนินโรคเพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลาผ่านไป⁽³⁾ ไม่สามารถหายได้เองตามธรรมชาติ⁽⁴⁾ ขณะที่แผลเป็นนูนมักจำกัดเฉพาะบริเวณบาดแผลและสามารถลดลงได้เมื่อเวลาผ่านไป⁽³⁾ การเกิดแผลเป็นนั้นส่งผลต่อการทำงานลดระยะการเคลื่อนไหว และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ขัดขวางกิจกรรมในชีวิตประจำวัน⁽⁵⁾ เกิดอาการคันและเจ็บ⁽⁶⁾ ไม่ความสวยงามและส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในทางลบ⁽⁴⁾

ปัจจุบันมีวิธีการรักษาที่หลากหลาย แต่การรักษาเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่น่าพอใจยังคงเป็นเรื่องที่ท้าทายและอาจต้องใช้วิธีการรักษาที่แตกต่างกัน⁽³⁾ การรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ สามารถแบ่งแนวทางการรักษาได้เป็น 3 กลุ่มตามกระบวนการเกิดแผลเป็นนูนและคีลอยด์ ดังนี้ 1) การรักษาที่มีผลต่อการอักเสบของเนื้อเยื่อ (Alteration of the inflammatory response), 2) การเปลี่ยนแปลงอัตราการเผาผลาญของคอลลาเจน (Modification of collagen metabolism) และ 3) การผ่าตัดและการรักษาโดยแรงกดภายนอก (Surgical and physical manipulation)⁽⁷⁾ จากการศึกษาพบว่า การผ่าตัดเป็นวิธีที่มีอัตราการเกิดแผลเป็นซ้ำสูง ดังนั้นการรักษาแบบไม่ผ่าตัดจึงเป็นวิธีหลัก โดยวิธีฉีดสเตียรอยด์ (TAC) เป็นวิธีการแนะนำเป็นอันดับแรก นอกจากลดการอักเสบแล้วยังช่วยยับยั้งการแบ่งตัวของไฟโบรบลาสต์ และลดการสังเคราะห์คอลลาเจน แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีหลักนี้ มีผลข้างเคียงทั้งแบบ 1. ผลข้างเคียงเฉพาะที่ได้แก่ อาการเจ็บปวด ผิวหนังฝ่อ เม็ดสีเปลี่ยน เส้นเลือดฝอยขยาย และ 2. ผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่ระบบร่างกาย แม้พบได้น้อยแต่สามารถเกิดได้ ได้แก่ อาการ Cushing syndrome ในเด็กจากการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในปริมาณสูงซ้ำๆ , ประจำเดือนมาผิดปกติ และปัญหาต่อต่อมหมวกไต (Adrenal complications)⁽⁸⁾

จากผลข้างเคียงดังกล่าว จึงเป็นที่มาในการศึกษาหาวิธีการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ด้วยวิธีอื่นๆ โดยพบว่า การรักษาด้วย Hyaluronidase (HYA) ซึ่งออกฤทธิ์ย่อยสลายไฮยาลูโรนิกแอซิด (HA) ซึ่งเป็นหนึ่งในไกลโคซามิโนไกลแคนหลัก 4 ชนิด ที่ประกอบกันในเมทริกซ์นอกเซลล์ (Extracellular matrix)⁽⁹⁾ เมื่อนำมาใช้รักษาร่วมกับยาสเตียรอยด์ (TAC+HYA) พบว่า

สามารถออกฤทธิ์เสริมกันและช่วยลดผลข้างเคียงจากการใช้สเตียรอยด์ได้ โดยเมื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วยวิธี TAC+HYA กับ TAC พบว่าสามารถลดคะแนน The Vancouver Scar Scale (VSS) และความสูงใกล้เคียงกัน แต่ผลข้างเคียงในกลุ่ม TAC+HYA พบน้อยกว่า นั่นคือพบผิวหนังยุบตัวน้อยกว่า ⁽²⁾ คนไข้ที่ได้รับการรักษาร่วมกันพบแผลเป็นมีความนุ่มขึ้น ขนาดเล็กลง และไม่เกิดการเกิดแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์ซ้ำเมื่อติดตามไปเป็นระยะ 6 – 12 เดือน ⁽¹⁰⁾

ในงานวิจัยที่ศึกษาที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์ด้วย TAC เปรียบเทียบกับ TAC+HYA โดยการศึกษาของ Aggarwal และคณะพบว่าหลังการรักษาความนูนของแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์ลดลงน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร ในอัตราส่วน 75 % และ 68.75% ตามลำดับ ในขณะที่ผลข้างเคียงเฉพาะที่ของ TAC+HYA เกิดผิวหนังฟ่อตัวและเม็ดสีผิวหนังเปลี่ยนแปลงน้อยกว่ากลุ่ม TAC เส้นเลือดฝอยขยายตัวพบเฉพาะกลุ่ม TAC ⁽²⁾ แต่ยังไม่พบมีการศึกษาใด ที่เน้นศึกษาถึงการใช้การฉีด HYA ในการรักษาแผลเป็น รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาที่เน้นเปรียบเทียบดูความปลอดภัยของการดูดซึมของ TAC+HYA ว่าเกิดการดูดซึมของยามากขึ้นหรือไม่ ดังนั้นทางทีมผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาฉีดทั้งสองชนิดนี้ และเมื่อใช้ร่วมกัน รวมถึงดูความปลอดภัยของยา การดูดซึมของยาเข้ากระแสเลือดหลังการฉีด เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการใช้ในการรักษาคนไข้ต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดเอนไซม์ไฮyaluronidase และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮyaluronidase ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Vancouver scar scale

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการหาย (Clearance rate) ของแผล ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดเอนไซม์ไฮyaluronidase และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮyaluronidase ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดความนูน (height) ของแผล ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดเอนไซม์ไฮyaluronidase และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮyaluronidase ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์โดยการประเมินด้วย Vernier caliper

3. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความแดงของแผล ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และ การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Mexameter

4. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความเข้มของเม็ดสี ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และ การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Mexameter

5. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการเพิ่มความยืดหยุ่นของแผล ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และ การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Cutometer

6. เพื่อเปรียบเทียบความพึงพอใจในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก โดยประเมินจากผู้ป่วยด้วย Visual analog score และจากแพทย์

7. เพื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงเฉพาะที่ (Local side effects) ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และ การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

8. เพื่อเปรียบเทียบการดูดซึมยา ระหว่างการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และ การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วยระดับยาไตรแอมซิโนโลนในเลือด (Triamcinolone level) หลังฉีด และ ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล (Morning cortisol level) หลังการรักษาครั้งสุดท้าย

คำถามการวิจัย

คำถามวิจัยหลัก

การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก, และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Vancouver scar scale แตกต่างหรือไม่

คำถามวิจัยรอง

1. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และ การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก มีอัตราการหาย (Clearance rate) ของแผล แตกต่างหรือไม่

2. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพการลดความนูน (height) แตกต่างกันหรือไม่ โดยประเมินจากการวัดด้วย vernier caliper

3. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพการลดความแดงแตกต่างกันหรือไม่ โดยการประเมินด้วยเครื่อง Mexameter

4. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพการลดความเข้มของเม็ดสี แตกต่างกันหรือไม่ โดยการประเมินด้วย Mexameter

5. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความยืดหยุ่น (pliability) แตกต่างกันหรือไม่ โดยการประเมินจากการวัดด้วย Cutometer.

6. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ทำให้เกิดความพึงพอใจแตกต่างกันหรือไม่ โดยประเมินจาก Visual analog score-patient และ Visual analog score-doctor

7. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่ (Local side effect) แตกต่างกันหรือไม่ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

8. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีผลต่อระดับยาไตรแอมซิโนโลนในเลือด (Triamcinolone level) หลังฉีดและ ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล (Morning cortisol level) หลังการรักษาครั้งสุดท้ายหรือไม่ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

สมมติฐานงานวิจัย

สมมติฐานหลัก

การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ โดยการประเมินด้วย Vancouver scar scale

สมมติฐานรอง

1. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีอัตราการหาย (Clearance rate) มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

2. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพในการลดความนูนของแผล (height) มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินจากการวัดด้วย vernier caliper

3. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพในการลดความแดง มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Mexameter

4. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพในการลดความเข้มของเม็ดสี มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินด้วย Mexameter

5. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความยืดหยุ่นของแผลเป็น (pliability) มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินจากการวัดด้วย Cutometer

6. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดสทำให้เกิดความพึงพอใจมากกว่า การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินจาก Visual analog score-patient, Visual analog score-doctor

7. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, การฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส, และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่แตกต่างกัน ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

8. การฉีดยาไตรแอมซิโนโลน มีผลต่อระดับยาไตรแอมซิโนโลนในเลือด และระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล มากกว่าการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส และการฉีดยาเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส ตามลำดับ ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

ขอบเขตของโครงการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ ด้วยวิธีการฉีดเข้ารอยโรคด้วย TAC , HYA และ TAC+HYA ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ อย่างน้อย 3 มิลลิเมตร จำนวน 69 คน ระยะเวลาในการศึกษาทั้งหมด 12 สัปดาห์ โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสามกลุ่มแบบสุ่ม จากนั้นทำการสุ่มเลือกอาสาสมัครที่จะได้รับการรักษาแต่ละแบบ โดยในการวัดประสิทธิภาพในการรักษา จะทำการประเมินจาก Vancouver scar scale ซึ่งประกอบด้วยความเข้มของเม็ดสี (pigmentation) ความแดงของแผลเป็นซึ่งเกิดจากการปรากฏของหลอดเลือด (vascularity) ความยืดหยุ่นของแผลเป็น (pliability) และความนูนของแผล (height) โดยจะให้แพทย์ผู้ที่ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัยและไม่ทราบว่าอาสาสมัครได้รับการรักษาแบบใดเป็นผู้ประเมิน นอกจากนี้ยังมีการประเมินจากเครื่องมือ ซึ่งประกอบด้วย Vernier caliper , เครื่อง Mexameter วัดค่าความแดงและเม็ดสี เครื่อง Cutometer วัดความยืดหยุ่น (pliability) การประเมินความพึงพอใจจากคะแนน Visual analog score-patient ประเมินโดยผู้ป่วย และ Visual analog score-doctor ที่ประเมินจากแพทย์ โดยจะนำค่าที่ได้ในแต่ละครั้งมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ซึ่งผู้วิจัยจะนัดติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ รวมถึงมีการประเมินวัดระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือด ที่วันที่ 1 หลังการทำการรักษาในวันแรก และระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดที่สัปดาห์ที่ 16 ตามลำดับ

นิยามศัพท์เฉพาะ

อัตราการหาย (Clearance rate)

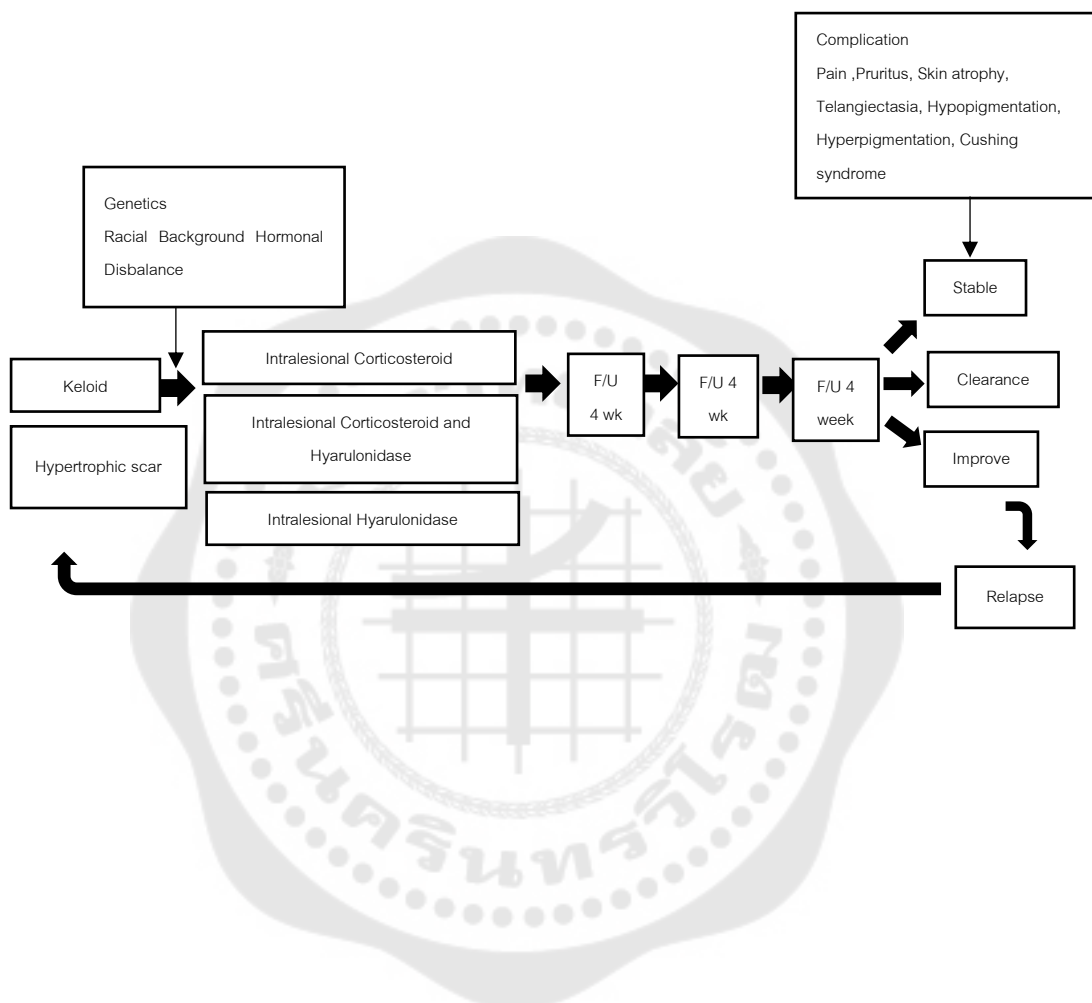
คือ แผลเป็นนูนหรือแผลเป็นคีลอยด์ที่มีความสูงน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

1. ทราบถึงประสิทธิภาพของการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยวิธีการฉีดเข้ารอยโรคด้วย TAC , HYA และ TAC+HYA
2. ได้การรักษาที่สามารถลดผลข้างเคียง เช่น ผิวหนังบาง (skin atrophy) เส้นเลือดแดงฝอยขยาย (Telangiectasia) เม็ดสีที่เปลี่ยนแปลง (Hypopigment, Hyperpigment) จากการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์
3. ทราบค่าประมาณระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือดหลังการรักษาด้วยวิธีการฉีดเข้ารอยโรคด้วย TAC , HYA และ TAC+HYA

4. ประเมินระดับการกดต่อมหมวกไต โดยดูจากผลิตฮอร์โมนคอร์ติซอล หลังการรักษา

กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สำหรับงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)
2. กระบวนการหายของแผล (Wound healing process)
3. กระบวนการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)
4. การรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)
5. การวัดผลการประเมินแผลเป็นคีลอยด์ (Outcome measurement)

1. แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)

แผลเป็นนูนและคีลอยด์เป็นความผิดปกติของการซ่อมแซมผิวหนังที่เกิดจากการรักษาบาดแผล โดยสามารถเปรียบเทียบแผลเป็นคีลอยด์กับแผลเป็นนูนเกิน ได้ดังนี้

1. รูปแบบการเจริญเติบโต

การเจริญเติบโตในแนวราบ เป็นคุณสมบัติที่เด่นชัดที่สุดในการวินิจฉัยทางคลินิกของแผลเป็นคีลอยด์ นั่นคือ แผลคีลอยด์ จะมีการพัฒนาขยายเกินขอบเขตของแผลเดิม ตรงข้ามกับการแผลเป็นนูน ที่จะอยู่ภายในหรือรอบ ๆ ขอบแผลเดิม⁽¹¹⁾

2. ลักษณะทางคลินิก

แผลคีลอยด์มีลักษณะทางคลินิกที่รุนแรงกว่าคือทำให้ผู้ป่วยมีอาการคันและปวดบ่อยกว่า⁽¹²⁾

3. การดำเนินโรคตามธรรมชาติ

โดยทั่วไปแล้วแผลเป็นคีลอยด์จะปรากฏช้ากว่า เป็นเวลาหลายเดือน⁽¹²⁾ อาจพัฒนาได้ทุกช่วงตั้งแต่ 3 เดือนถึงหลายปีหลังจากได้รับบาดเจ็บ⁽¹¹⁾ ในขณะที่แผลเป็นนูนมักเกิดขึ้นภายในระยะเวลาหลายสัปดาห์⁽¹²⁾ มักเกิดขึ้นภายใน 4-8 สัปดาห์หลังจากปิดแผล และพัฒนาต่อเนื่องอีก 6-8 เดือนข้างหน้า หลังจากนั้นมักจะหยุดและสงบลง⁽¹¹⁾ และสามารถหายเองหลังจากเวลาหลายปี⁽¹²⁾

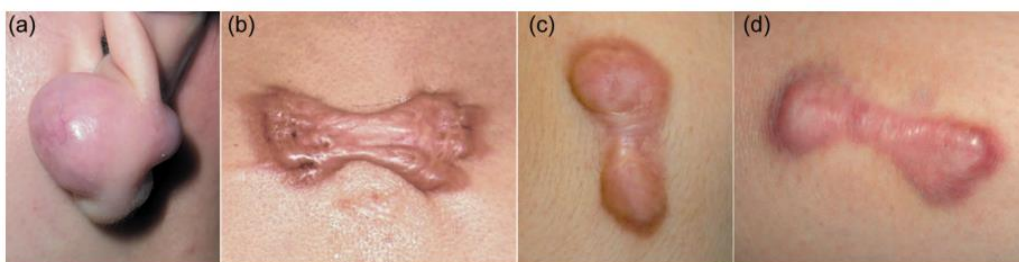
4. อุบัติการณ์ ความสัมพันธ์ทางเชื้อชาติ

แผลเป็นนูนเกินเกิดขึ้นได้บ่อยกว่าแผลคีลอยด์ แต่มีเพียงอุบัติการณ์ของคีลอยด์เท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับสีผิวตามเชื้อชาติที่เพิ่มขึ้น⁽¹¹⁾ ผู้ที่มีผิวคล้ำจะมีความชุกในการเกิดแผลคีลอยด์สูงกว่าผู้ที่มีผิวสีขาว⁽¹³⁾ กลุ่มคนผิวเข้มที่พบได้บ่อยเช่น แอฟริกัน เอเชีย และลาตินอเมริกา⁽¹⁴⁾ และยังไม่เคยมีรายงานในประชากรผิวขาวเผือก (Albino)⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่ดำเนินการในเคนยาแสดงอุบัติการณ์ของการเกิดคีลอยด์ในประชากรคนเผือกและคนไม่เผือกเท่ากัน ซึ่งบ่งชี้ว่าการมีอยู่ของเมลานินอาจไม่สำคัญต่อการก่อตัวของคีลอยด์⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้การพบรายงานเคสคีลอยด์จำนวนมากในผู้ป่วยที่มีประวัติแผลคีลอยด์ในครอบครัว ความถี่ของโรคคีลอยด์ที่สูงขึ้นในฝาแฝดแท้ (Identical twin) ช่วยสนับสนุนบทบาทพันธุกรรมของครอบครัวในโรคคีลอยด์⁽¹³⁾ บุคคลที่มี HLA B14, BW16, DR5 และหมู่เลือด A มีแนวโน้มที่จะเกิดคีลอยด์มากกว่า

5. ตำแหน่ง

คีลอยด์ส่วนใหญ่จะเกิดกับลำตัวส่วนบน⁽¹¹⁾ เช่น หน้าอกด้านหน้า ขากรรไกรล่าง สะบัก ตีงหู⁽¹⁷⁾ ต้นแขน หลัง⁽¹⁶⁾ และบริเวณเหนือหัวหน่าว⁽¹⁷⁾ พบได้น้อยในฝ่ามือ ฤๅณณะของคชาต เปลือกตาบน⁽¹⁶⁾ หนังศีรษะและขาส่วนล่างด้านหน้า⁽¹⁷⁾ สาเหตุยังไม่ชัดเจน มีคำแนะนำว่ามักเกิดในบริเวณที่มีแรงตึงผิวสูงหรือมีการบาดเจ็บซ้ำๆ⁽¹⁶⁾ ในขณะที่แผลเป็นนูน แม้ว่าจะเป็นที่ทราบกันดีว่าเกิดขึ้นเมื่อแผลเป็นข้ามข้อต่อหรือรอยพับของผิวหนังในมุมที่เหมาะสม แต่ก็พบว่ายังไม่มีความสัมพันธ์ทางกายวิภาคโดยรวม (Anatomic association)⁽¹¹⁾

นอกจากนี้คีลอยด์ที่โตขึ้นมักจะมีรูปร่างที่มีลักษณะเฉพาะกับส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งคีลอยด์ที่หน้าอกมักพัฒนาเป็นรูปทรงผีเสื้อ/ก้ามปูที่สมมาตร ในขณะที่ที่ต้นแขน/สะบักและตีงหูมักเติบโตเป็นรูปทรงดัมเบลและรูปทรงลูกบอลไอโซทรอปิกตามลำดับ รูปร่างเหล่านี้สะท้อนถึงการกระจายตัวที่เด่นชัดและความสมดุลของแรงตึงผิวในแต่ละส่วนของร่างกาย หากความสมดุลบนผิวหนังเสียไป รูปร่างคีลอยด์ก็จะเปลี่ยนไปในแนวที่มีแรงตึงผิวมากกว่า ตัวอย่างเช่น คีลอยด์รูปผีเสื้อสมมาตรที่หน้าอกด้านหน้า ถูกผ่าบนเส้นกึ่งกลางโดยบังเอิญ ผู้ป่วยที่ถนัดขวาจะพบแผลผีเสื้อซีกขวาเจริญมากขึ้น ในขณะที่ฝั่งผีเสื้อซีกซ้ายพบว่าสามารถยุบหายไป⁽¹⁷⁾



ภาพประกอบ 1 แสดงแผลคีลอยด์ตามบริเวณต่างๆ ของร่างกายคีลอยด์มีรูปร่างที่มีลักษณะเฉพาะตามบริเวณต่างๆ คีลอยด์ที่ติ่งหูโดยทั่วไปจะเติบโตเป็นลูกไอโซทรอปิก (isotropic balls) (a), ที่หน้าอกโดยทั่วไปจะเติบโตเป็นรูปทรงผีเสื้อ/ก้ามปูที่สมมาตร (b), และต้นแขน/สะบักโดยทั่วไปจะเติบโตเป็นรูปร่างของดัมเบล (c, d)⁽¹⁷⁾

6. จุลพยาธิวิทยา

แผลคีลอยด์และแผลเป็นนูนมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เป็นเอกลักษณ์ โดยพบว่ามีโรคทั้งสอง มีการสะสมของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเพิ่มมากขึ้น ความหนาแน่นของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และจำนวนเซลล์เมื่อเปรียบเทียบกับชั้นผิวหนังแท้และแผลเป็นธรรมดาที่เพิ่มขึ้น⁽¹⁸⁾ คีลอยด์ประกอบด้วยการจัดเรียงตัวแบบส้อมของเส้นใยคอลลาเจน Type I และ Type III ในขณะที่แผลเป็นนูนมีการเรียงตัวของคอลลาเจน Type III รูปแบบคู่ขนาน เป็นระเบียบ⁽¹²⁾

2. กระบวนการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)

แผลเป็นคีลอยด์และแผลเป็นนูนมีพยาธิวิทยาที่สามารถแบ่งระยะการเกิดแผลเป็น

2.1 ระยะการเพิ่มจำนวนเซลล์ (Proliferation)

Fibroblast ในแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์มีการแสดง Nuclear antigen expression สูงกว่าและมี Apoptosis resistance เมื่อเทียบกับแผลเป็นปกติ ทำให้มีการสร้างคอลลาเจนที่มากกว่าแผลเป็นปกติ⁽¹⁹⁾ โดยพบว่าแผลเป็นคีลอยด์มีการสร้างคอลลาเจนสูงกว่าผิวหนังปกติ 20 เท่าและสูงกว่าแผลเป็นนูน 3 เท่า⁽²⁰⁾ แม้แผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์จะมีความผิดปกติในการแสดงออกของยีน apoptotic บางตัวร่วมกัน แต่ก็มี ความแตกต่างในด้าน Apoptotic resistance โดยพบว่าเซลล์ Fibroblast ในแผลเป็นนูนมีการแสดง tumor suppressor p53 protein ในระดับที่สูงกว่าแผลคีลอยด์และแผลเป็นทั่วไป เซลล์ Fibroblast ในแผลคีลอยด์มีการแสดง Mutation Exon 5,6,7 ในขณะที่เซลล์ Fibroblast ในแผลเป็นนูนมีการแสดง Mutation Exon 7⁽²¹⁾

2.2 การอักเสบ (Inflammation)

การตอบสนองต่อการอักเสบที่บ่งชี้ว่ามีส่วนเกี่ยวข้องต่อการพัฒนาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็นส่วนสำคัญต่อขั้นตอน Fibrogenesis โดยการตอบสนองเม็ดเลือดขาวชนิด Type 1 T-Helper cell จะตอบสนองผ่านการหลั่ง interleukin 12 (IL-12) และ Interferon gamma ในขณะที่เม็ดเลือดขาวชนิด Type 2 T-Helper cell จะตอบสนองผ่านการหลั่ง interleukin 4, 5, 10, และ 13 Cytokine หลายตัวในแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์ พบว่ามีการควบคุมที่ผิดปกติ เช่น Interleukin, tumor necrosis factor alpha, vascular endothelial growth factor, connective tissue growth factor, platelet-derived growth factor, และ transforming growth factor โดยพบว่า Transforming growth factor เป็นตัวกระตุ้นหลักของการสร้างคอลลาเจน และมีการแสดงออกมากเกินไปในแผลคีลอยด์และแผลเป็นนูน⁽²¹⁾

2.3 การสร้าง extracellular matrix

Extracellular matrix เป็นองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ของเนื้อเยื่อและอวัยวะทั้งหมด มีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนโครงสร้างและชีวเคมี ช่วยสื่อสารระหว่างเซลล์กับเซลล์ โดยประกอบด้วยโมเลกุลขนาดใหญ่หลัก 2 ได้แก่ Proteoglycans เช่น chondroitin sulfate, heparan sulfate และ keratan sulfate Fibrous proteins ได้แก่ Fibronectins, collagen, elastin และ laminin. พบว่าในแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์มีระดับ Fibronectin ซึ่งเป็นองค์ประกอบ Glycoprotein ที่สำคัญสูงกว่าผิวหนังปกติ มี Collagen Fibrous protein ที่สูงกว่า โดยพบว่ามีลักษณะ extracellular matrix ที่แตกต่างด้วย โดยแผลเป็นนูนมีคอลลาเจน ชนิด Type 3 มากกว่า Type 1 ในอัตราส่วน 17:1 แผลคีลอยด์มีชนิด Type 1 มากกว่า Type 3 ในอัตราส่วน 6:1⁽²¹⁾

3. การรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่ได้รับการยอมรับในระดับสากลว่าเป็นการรักษาแผลเป็นส่วนเกินทั้งหมด หรือสามารถแก้ไขแผลเป็นได้อย่างสมบูรณ์ การรักษาในปัจจุบันยังเป็นเรื่องที่ทำนายและอาจต้องใช้วิธีต่างๆ ผสมผสานกัน รูปแบบการรักษาปัจจุบันมีดังนี้

3.1 การรักษาด้วยวิธีฉีดยาเข้าในรอยโรค (Intralesional therapy)

3.1.1 ยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Intralesional steroid)

การฉีดสเตียรอยด์เข้าที่รอยโรคเป็นวิธีการที่แนะนำเป็นการรักษาอันดับแรก (first-line invasive therapy) สเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยการลดการอักเสบ ยับยั้งการแบ่งตัวของไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) และลดการสังเคราะห์คอลลาเจน⁽³⁾ ยับยั้งการเคลื่อนย้ายของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิวโคไซต์ (Leucocyte) และ เม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ (monocytes) เพิ่มการหดตัวของ

หลอดเลือด ส่งผลให้ออกซิเจนและสารอาหารที่ส่งไปยังฐานแผลลดลง⁽²²⁾ นอกจากนี้ยังส่งผลต่อ
โกรทแฟคเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการหายของแผล นั่นคือ ไลดระดับ Transforming growth
factor- β (TGF- β) และ insulin-like growth factor-1 (IL-1) levels⁽²³⁾

ความเข้มข้นของยาไตรแอมซิโนโลนอะซีโตไนด์ (TAC) ที่ใช้ในการรักษา
แผลเป็นอย่างแพร่หลาย คือความเข้มข้นระหว่าง 10 ถึง 40 มก./มล. เข้าในรอยโรค พบว่าลักษณะ
พื้นผิวของแผลเป็น ปริมาตร ความสูง และความยืดหยุ่นดีขึ้น⁽³⁾ โดยปริมาณของคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อพื้นที่ของแผลคือ 0.5 มก./มล. เป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดผลการรักษา จากการทบทวน
วรรณกรรมโดย Yin Q และคณะ พบการรายงานปริมาณของ ยาไตรแอมซิโนโลน
ต่อตารางเซนติเมตรของแผลเพียง 10 เรื่อง⁽²⁴⁾ พบว่าความเข้มข้นของไตรแอมซิโนโลนที่ใช้
บ่อย คือ 40 มก./มล. (39%), 20 มก./มล. (18%), 10 มก./มล. (24%) และ 5 มก./มล. (2.7%)
ตามลำดับ และ 13% พบว่าความเข้มข้นของไตรแอมซิโนโลนที่ใช้ไม่ชัดเจน ปริมาณที่คิด
ในการศึกษา ขนาดยาสูงสุดที่ให้ต่อครั้งแตกต่างกันตั้งแต่ 20 ถึง 80 มก.⁽²²⁾ จึงเห็นได้ว่า
ความเข้มข้นของตัวยานำมาใช้ก็ยังคงมีความแตกต่างกัน แต่ส่วนใหญ่แล้วแพทย์ยังคงใช้
ความเข้มข้นสูงขนาด 40 มก./มล. ในการฉีดรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์

การเจาะความเข้มข้นของยาไตรแอมซิโนโลนอะซีโตไนด์ โดยทั่วไปจะผสม
น้ำเกลือ แต่สามารถใช้ลิโดเคน 1% หรือ 2% (1-2% lidocaine) เพื่อเจาะไตรแอมซิโนโลนใน
ความเข้มข้นที่ต้องการ แต่ทั้งนี้การผสมลิโดเคนตอนฉีดอาจไม่ลดความเจ็บปวดขณะฉีดเนื่องจาก
ความเป็นกรด การฉีดด้วยส่วนผสมของ lidocaine และ bupivacaine ได้ผิวหนังและ
รอบ ๆ รอยโรค 2-3 นาทีก่อนการรักษาสามารถช่วยลดความเจ็บปวดระหว่างและหลังการรักษา
ได้⁽⁸⁾

ขนาดเข็มและหลอดฉีดยา การเลือกขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเข็มและ
หลอดฉีดยาจะมีผลต่อการบริหารยา หลอดฉีดยา สามารถอธิบายจากหลักการ Pascal's law ได้
ดังนี้ กระบอกฉีดยาขนาดใหญ่จะสร้างแรงดันในการฉีดที่ต่ำกว่า ซึ่งอาจทำให้การนำส่งยาไม่
เพียงพอ ในขณะที่กระบอกฉีดยาขนาดเล็กจะสร้างแรงดันที่สูง ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการนำส่ง
ยาไปยังเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบๆได้ ขนาดเข็ม หลักการ Poiseuille's law อธิบายว่าเข็มขนาด 30
(30 – Gauge needle) ไม่เพียงพอที่จะให้ยากับคีลอยด์ที่แข็ง⁽²²⁾

ระดับของการฉีด เทคนิคที่แนะนำที่สุดของผู้เขียนหลายคน แนะนำการฉีด
เข้าไปในชั้นหนังแท้ (Papillary dermis) และยาจะมีการปล่อยในช่วงที่มีการถอนเข็ม⁽²⁴⁾ การศึกษา
จาก a consensus study of 2019 ระบุว่าไม่ควรฉีดก่อนพังผืดส่วนกลางที่เป็นของแข็งของรอยโรค

เนื่องจากยาจะไม่สามารถแทรกซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อได้อย่างเพียงพอและแรงดันที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิดความเจ็บปวด แต่แนะนำให้เจาะแผลเป็นจากขอบของผิวหนังปกติและฉีดเข้าไปในส่วนที่ลึกที่สุดของแผลเป็นซึ่งมีความอ่อนนุ่มกว่าแกนกลาง และ/หรือรอบนอกของรอยโรคที่มีการอักเสบเด่นชัดเป็นพิเศษ. อย่างไรก็ตาม ควรสังเกตว่าการฉีดลึกอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการฝ่อได้ผิวหนังเมื่อพิจารณาถึงจุดสิ้นสุดของการฉีด (the endpoint of infiltration) การเห็นรอยแผลเปลี่ยนเป็นสีขาว (Blanching) เป็นวิธีบ่งชี้การกระจายตัวของยาที่เหมาะสมในชั้นหนังแท้⁽²²⁾

ชนิดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มีการเตรียมสเตียรอยด์หลายแบบรวมถึง hydrocortisone acetate, methylprednisolone acetate, dexamethasone และ triamcinolone acetonide แต่ยา Triamcinolone acetonide เป็นวิธีที่ใช้บ่อยที่สุดแม้ว่าจะไม่มีข้อได้เปรียบใดที่ชัดเจน และการตอบสนองทางคลินิกต่อยาของแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกัน⁽²³⁾ การใช้ยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว มีอัตราการตอบสนองที่ 50% ถึง 100% และอัตราการกลับเป็นซ้ำ 9% ถึง 50% การรักษานี้ได้ผลดีที่สุดแผลเป็นในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าในการทำให้แผลเป็นที่มีอายุมากขึ้นแบนลง แต่ก็มักจะช่วยบรรเทาอาการคันและความเจ็บปวดได้⁽²³⁾ การใช้ร่วมกับการรักษาอื่น ซึ่งจะมีการกล่าวต่อไป

แนวทางการบริหารยาฉีด (Administration) โดยทั่วไปแล้ว เข็มขนาด 27 หรือ 30 จะมีการนำมาใช้บ่อยที่สุด เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บน้อยกว่า และให้การฉีดในปริมาณยาที่ต้องการแม่นยำมากยิ่งขึ้น เข็มที่ขนาดใหญ่สามารถใช้ในรอยแผลเป็นที่เป็นมาเวลายาวนาน และแข็ง⁽⁸⁾ นอกจากนี้ความหนาแน่นของแผลเป็น เป็นอีกปัจจัยที่ต้องคำนึง แพทย์จะต้องใช้แรงดันในการฉีดที่มากกว่าแรงต้านจากความหนาแน่นของแผล โดยมีการศึกษาของ Vo et al. ที่ได้ศึกษาขนาดของกระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาที่หลากหลายเพื่อให้สอดคล้องมากที่สุด (the most ergonomic combination.) พวกเขาพบว่าเข็มฉีดยาโพลีคาร์บอนเนต 1 มิลลิเมตรที่มีเข็ม 25 G, 16 มม. ใช้แรงฉีดน้อยที่สุด⁽⁷⁾

ตาราง 1 แสดงปริมาณ ความถี่ และระยะเวลาของการรักษาโดยการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยว

Study	TAC dose and/or concentration	Associated treatment	Number of injection	Interval between sessions (weeks)
Shahrad R.et al	10 mg/mL	-	2-3	4 - 8 weeks
Darzi et al	10–20 mg/cm ²	-	4	-
Robles et a	10–40 mg/mL	-	Multiple	4
Acosta et a	4–40 mg/mL	-	1-5	4
Ahuja and Chatterjee	40 mg/mL	-	Maximum 8	3
Danielsen et al	1 mg/cm (max 5 mg)	Surgical excision (before TAC injection)	4	4
Kant et al	2–4 mg of TAC 40 mg/mL	0.05–0.1 mL of verapamil 2.5 mg/mL	3	Second injection after 1 wk, third injection 3 wks later
Saha and Mukhopadhyay	40 mg/mL	-	Maximum 6	1
Fitzpatrick	1 mg	5-FU 45 mg	5-10	-
khan et al	4 mg	5-FU 45 mg	8	1
Tan et al	40 mg/mL	-	-	4
Kassab and El Kharbotl	40 mg/mL	980 nm diode laser	2-5	-

การศึกษายังพบว่าการรักษาที่ปลอดภัยได้มีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ด้วยความเข้มข้นที่หลากหลาย ตั้งแต่ 10 ถึง 240 มก. ในการฉีดแต่ละครั้ง และตั้งแต่ 40 ถึง 1200 มก. สำหรับปริมาณยาทั้งหมดสำหรับการรักษาซ้ำ จึงทำให้มีรายงานการเกิด Cushing's syndrome เป็นครั้งคราว การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การใช้ในเด็กและความเข้มข้นที่สูงกว่า 30 มก./เดือน ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการ Cushing syndrome ได้⁽⁶⁾

ระยะเวลาในการเริ่มรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์หลังเกิดการบาดเจ็บ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มรักษาแผลเป็นว่าในช่วง แรกหลังการบาดเจ็บ (the early stage of scarring) 3-6 เดือน หรือช่วงคงที่ (the static stage of scarring)

หลังบาดเจ็บ 6 เดือน ว่าช่วงใดดีกว่า แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การรักษาระยะคงที่ของการก่อตัวของแผลเป็นให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในระยะแรก ซึ่งอาจเป็นผลจากเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจและไซโตไคน์ที่ปล่อยออกมา⁽²⁵⁾

ผลข้างเคียงของการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าในรอยโรค

1. ผลข้างเคียงเฉพาะที่ เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด ได้พบว่าอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงเฉพาะที่ ที่มีรายงาน ได้แก่ ความเจ็บปวด การฝ่อของผิวหนัง เป็นต้น ซึ่งมักเกิดขึ้นภายในเวลาหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนหลังการฉีด อาจหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา แต่อย่างไรก็ตาม การฉีดซ้ำในปริมาณสูงนานๆพบว่าอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงอย่างถาวร⁽³⁾ ปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอม (Foreign body reaction) แม้พบได้ยากมาก (rare) แต่พบว่ามีรายงานเกิดขึ้นได้⁽²⁶⁾ Granulomatous reactions จากอนุภาคคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีการกระจายยาที่ไม่ดี หรือการดูดซึมยาไม่สมบูรณ์ โดยการดูดซึมยาในระยะยาว จะพบว่าสารที่คงเหลือจะแสดงลักษณะ xanthoma-like และจะค่อยๆลดลงตามธรรมชาติภายในระยะเวลาไม่กี่เดือน⁽²⁶⁾

2. ผลข้างเคียงต่อระบบร่างกาย (Systemic complication) พบว่าเกิดได้ยาก แต่อย่างไรก็ตามพบว่าสามารถเกิดขึ้นได้ เช่น การเกิด Cushing syndrome ในเด็กจากการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในปริมาณสูงซ้ำๆ ในผู้ใหญ่พบภาวะแทรกซ้อนจากการดูดซึมยาได้น้อย มีรายงาน reported case พบในกรณีที่มีการฉีดในปริมาณสูง ในกรณีที่มีแผลเป็นคีลอยด์จำนวนมาก (Extensive Keloid) โดยพบว่าเกิดประจำเดือนมาผิดปกติ (menstrual irregularities) แม้หลักฐานทางคลินิกไม่เพียงพอ แต่พบว่าการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในปริมาณสูงทุกเดือน มักทำให้เกิดประจำเดือนมาผิดปกติ⁽²⁶⁾ หรือเกิด Adrenal complications

ตาราง 2 ตารางเปรียบเทียบการรักษาแผลเป็นบนและคีลอยด์ด้วยการยาฉีดเข้ารอยโรคจากยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์, 5-ฟลูโอไรยูราซิล และ ปลีไธมัยซิน

First Author (year)	Study Design	Treatment	Duration	N	Outcome	Adverse events
Payapvipapong K (2014) ⁽²⁷⁾	Single-blind, randomized con-trolled study	A: IL TAC 10 mg/mL monthly B: IL bleomycin(1 mg/mL) 3 consecutive months	q4 wk,3 months	A: 12 B: 14	- POSAS:% Change A 27.54 (-56.17, 1.09) B 38.12 (-47.84, -28.39) P=0.422 - Ultrasound (cm.) A -45.96 (-63.86,-28.07) B-30.08 (-38.48,-21.68) P=0.077	Pruritus A:33.3%, B:50.0% Pain A:8.3%, B:21.4% Hyperpigmentation: A:0%, B:71.4% Burn A: 0%, B:14.3 % Vesicle/bullae A:0, B:7.1% Skin Atrophy A:8.3%, B:0%
Hietanen KE (2019) ⁽²⁸⁾	double-blind randomized controlled trial	Gr.1: IL TAC 20 mg/ml mixed 1:1 with lidocaine 10mg/ml Gr.2 : IL 5 -FU 50 mg/ml	q3-4 wks until wk12 and at 6 mo.	Gr.1: 25 Gr.2: 24	-Remission at 6 month gr1:60 %, gr2 :46 % -POSAS baseline and 6 mo p<0.05 in both groups	
Khan HA (2019) ⁽²⁹⁾		A : IL bleomycin 1.5IU/ml max 6 ml/session B : IL TAC(40 mg/ml).	q4 weeks for 6 months ,total 6 sessions	164	-POSAS Score After24 Weeks A: 26 ± 11.91 B: 34 ± 12.88 -The efficacy A : 82%, B :70%	Gr A; Hyperpigmentation 70% superficial ulceration: 27% Gr B; atrophy70% hypopigmentation 29% telangiectasias 21%

ตาราง 2 (ต่อ)

First Author (year)	Study Design	Treatment	Duration	N	Outcome	Adverse events
Sunil	single-blind,	Gr. TAC (20): ILTAC 40	q3 wks until 24	60	-Reduction in height,	-Telangiectasias and skin
Srivastava	randomized	mg/mL	wks or the		vascularity, pliability, and	atrophy seen most frequently
(2018) ⁽³⁰⁾	parallel	Gr. 5FU (20): IL 5FU 50	keloid		pigmentation at every	in TAC
	group study	mg/mL	resolved,		assessment in all 3 groups	-Skin ulceration: common in
		Gr. TAC+5FU (20): IL TAC	whichever was		- Improvement height,	the 5FU, less in the TAC
		(40 mg/mL) 5FU (50	earlier		vascularity, and	+5FU, none in TAC
		mg/mL) in a ratio of 1:9			pliability was fastest with	
		27G max 0.5ml /cm.2			5FU, TAC, and TAC+5FU,	
		1 cm apart Max			respectively (significant)	
		2ml/session.			- Decrease in Pigmentation	
					faster with TAC +5FU than	
					with individual drugs alone,	
					(highly significant.)	

3.1.2 ยาฉีด 5- Fluorouracil (Intralesional 5-Fluorouracil) เป็นอะนาล็อกไพริมิดีนที่มีฟลูออรีน ช่วยยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและการเพิ่มจำนวนเซลล์ ยับยั้งเอนไซม์ thymidylate synthase ลดการแบ่งตัวไฟโบรบลาสต์ที่มีระดับเมทาบอลิกที่สูงที่พบในแผลเป็นคีลอยด์ นอกจากนี้ยังยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่และเปลี่ยนปัจจัยการเจริญเติบโต (TGF- β) ที่กระตุ้นการแสดงออกของคอลลาเจนชนิดที่ 1 โดยไม่ก่อให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อ อัตราส่วนที่แนะนำคือ 9:1 (0.9 มิลลิลิตร ของ 5-ฟลูออโรยูราซิล 50 มก./มล. ต่อ 0.1 มิลลิลิตร ของ 40 มก./มล. ไตรแอมซิโนโลน) สำหรับกรณีการรักษาด้วยยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์แล้วล้มเหลวหรือในกรณีรอยโรคที่รุนแรงเป็นพิเศษ. ปริมาณที่ฉีดมีตั้งแต่ 50 ถึง 150 มก./มล. และมากถึง 2 มล. ต่อครั้ง ทุกๆ 2-4 สัปดาห์ มีความปลอดภัยที่ดี ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผิวหนังได้ เช่น อาการเจ็บปวด ข้ำ รอยดำชั่วคราว อาการแสบร้อน และการเกิดผื่นแดงที่ผิวหนัง อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานภาวะแทรกซ้อนทาง systemic เช่น การกดไขกระดูก (Bone marrow suppression) ⁽³⁾

3.1.3 ยาฉีดบลิโอมัยซิน (Bleomycin) ถูกนำมาใช้ในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) และแผลเป็นนูน (hypertrophic scars) มานานหลายทศวรรษ เนื่องจากคุณสมบัติในการต่อต้านเนื้องอกและศักยภาพในการลดการสร้างคอลลาเจน ⁽³¹⁾ ตัวยาตัวยับยั้งการสังเคราะห์กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก ลดการสร้าง TGF- β 1 ซึ่งส่งผลให้การสังเคราะห์คอลลาเจนลดลง ⁽³⁾ วิธีใช้ฉีด Bleomycin เข้าในแผลคีลอยด์ ในขนาด 1.5 IU/ml ฉีด 3-5 ครั้งเพื่อให้แผลเป็นดีขึ้นทั้งในแง่พื้นผิว ปริมาตร ความสูง และความยืดหยุ่น. ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ รอยดำและความเจ็บปวดระหว่างการฉีด การฝ่อของผิวหนังบริเวณรอบข้าง แต่อย่างไรก็ตามความเป็นพิษต่อร่างกายพบน้อย ดังนั้น Bleomycin จึงอาจเป็นตัวแทนสำหรับการรักษาแผลเป็น keloid อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมและทดลองประสิทธิภาพก่อนการรวบรวมนำไปใช้เป็นแนวทางการรักษาในอนาคต ⁽³⁾

3.1.4 ยาฉีดเวราปามิล (verapamil) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการผ่านของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ สามารถนำมาใช้ในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ (keloids) และแผลเป็นนูน (hypertrophic scars) ได้ ⁽³²⁾ เริ่มนำมาใช้จากการพบความสามารถในการยับยั้งการเกิดพังผืดในการศึกษาในหลอดทดลอง ⁽³¹⁾ จากเพิ่มการสังเคราะห์ procollagenase ลดการผลิต extracellular matrix ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ รวมถึงยับยั้ง inflammatory mediators เช่น Interleukin-6, VEGF และ TGF- β 1 ในไฟโบรบลาสต์ ⁽³²⁾ อย่างไรก็ตามพบว่า ผลของการรักษานี้ค่อนข้างหลากหลาย ⁽³¹⁾ มีการศึกษาหลายชิ้นรายงานว่า Verapamil และ Triamcinolone acetonide มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลคีลอยด์และแผลเป็นนูนที่คล้ายคลึงกัน แต่อุบัติการณ์ของอาการไม่

ผลข้างเคียงจากการฉีดไฮยาลูโรนิกเดส ผลข้างเคียงเฉพาะที่ เช่น อาการคันเฉพาะที่และอาการแพ้ โดยอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาการแพ้ (Allergic reaction) พบว่ามีรายงานอยู่ที่ 0.05% ถึง 0.69% ⁽³³⁾ อาการแดงที่ตำแหน่งฉีดเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย เมื่อใช้ Hyaluronidase ที่ความเข้มข้นมากกว่า 1: 10 (1500: 10 ml) ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่ทำให้เกิดการระคายเคือง ⁽³⁴⁾ อาการบวมแดง จากการฉีด High dose Hyaluronidase จากการตอบสนองแบบ Hypersensitivity like response โดยเมื่อตรวจ Skin testing พบว่าผลปกติ ⁽³⁴⁾ รายงานการเกิดลมพิษ (Urticaria and angioedema) พบได้น้อย (น้อยกว่า 0.1%) โดยส่วนใหญ่ปฏิกิริยาการแพ้มักมีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นเมื่อฉีด hyaluronidase มากกว่า 100,000 IU เข้าเส้นเลือด ⁽³³⁾ ปฏิกิริยาการแพ้ส่วนใหญ่ของไฮยาลูโรนิกเดส จัดเป็นการแพ้ ชนิด ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นทันที (Immediate hypersensitivity reaction type 1) แต่ก็อาจเกิดปฏิกิริยาชนิดล่าช้า (Delay hypersensitivity reaction type 4) นั่นคือการแพ้สามารถเกิดขึ้นได้แม้หลังจากผ่านไป 24 ชั่วโมงแล้ว โดยในกรณีเช่นนี้ การทดสอบผิวหนังจะไม่เกิดปฏิกิริยาเชิงบวกภายใน 20 นาที จึงอาจเกิดผลลบลงในการวินิจฉัยได้ ⁽³³⁾ วรรณกรรมส่วนใหญ่ที่อ้างอิงจากรายงาน มีการสันนิษฐานว่า สาเหตุการแพ้ Hyaluronidase เกิดจากโปรตีนใน Hyaluronidase โดยโปรตีนที่เจือปนเป็นปัจจัยที่เอื้อต่อการตอบสนองต่อการแพ้ ⁽³⁴⁾ นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการฉีดไฮยาลูโรนิกเดสในผู้ป่วยที่มีที่แพ้คอลลาเจนจากวัวและเคยมีประวัติจากกปฏิกิริยาแพ้หลังโดนผึ้งต่อย เนื่องจากอาจเกิดพบการเกิดปฏิกิริยาข้ามกันได้ ⁽³³⁾

มีการแนะนำให้มีการทดสอบการแพ้ผิวหนังก่อนการใช้ Hyaluronidase ⁽³³⁾ ส่วนใหญ่มักทำใน Specialist center ที่มีประวัติการแพ้ยา ⁽³⁴⁾ โดยทั่วไปมักยากต่อการปฏิบัติในคลินิกทั่วไป ⁽³³⁾ การทดสอบการแพ้ผิวหนังเบื้องต้นก่อนใช้ Hyaluronidase ความเข้มข้นของ Hyaluronidase ในการใช้ทดสอบพบว่ายังไม่มี Validated concentration ในสหราชอาณาจักร โดยจาก case report ของ Hyaluronidase Allergy มีการระบุความเข้มข้นในการระบุนาการแพ้ที่ 15 ยูนิต/มิลลิลิตร ถึง 150 ยูนิต/มิลลิลิตร

วิธีการทดสอบ เลือกบริเวณแขนด้านในที่ไม่มีผื่น หรือแผลในการทำการทดสอบ เช็ดทำความสะอาดบริเวณแขนด้านในที่จะทำการทดสอบด้วย 70% แอลกอฮอล์ฉีด เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส (Hyaluronidase) และน้ำเกลือ (normal saline, control) ที่เตรียมไว้ในชั้นผิวหนัง ห่างกันอย่างน้อย 2 เซนติเมตร โดยเอียงเข็ม 15 องศา จากผิวหนัง จนเกิดตุ่มนูน (wheal) จากยาขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 5 มิลลิเมตร ใช้ปากกาวง และวัดขนาดตุ่มนูน (wheal) จากยาเอาไว้

วิธีการแปลผล หลังจากทดสอบ 20 นาที จึงทำการอ่านผลการทดสอบ ถ้าผลการทดสอบเป็นบวกจะเกิดตุ่มน้ำขนาดเล็ก (small and raised bleb) ซึ่งล้อมรอบด้วยผื่นบวมแดง (swelling and redness) ในบริเวณที่ทำการทดสอบ ใช้ปากกาวง และวัดขนาดตุ่มนูน (wheal) หลังการทดสอบ และนำมาเปรียบเทียบขนาดกับตุ่มนูน (wheal) ที่วัดได้ในตอนแรก ซึ่งจะถือว่าอาสาสมัครมีการแพ้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) โดยเกณฑ์การทดสอบที่ให้ผลบวกหรือมีการแพ้ มีเกณฑ์ดังนี้ Positivity criterion: Diameter of the new bleb = Diameter of initial bleb + 3 mm นั่นคือขนาดตุ่มนูนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่กว่าตุ่มนูนเดิม 3 มิลลิเมตรขึ้นไป



ตาราง 4 แสดงวิจัยที่รักษาแผลเป็นนูนและหริอแผลเป็นคัลอยด้วยไฮยาลูรีนเดส

First Author (year)	Study Design	Treatment	Duration	N	Outcome	Follow up time	Adverse events
Theodore Comblee(1954) ⁽³⁶⁾	Observational	150 units of HYA in 1 cc. NaCl	twice a week then irradiation 90 r of unfiltered x-rays for 2 wks then once a week for 6 wk	26	satisfactory outcomes, No clinical recurrence during the follow-up period, including 4 patients followed for 2.5 years.	1 year	pain at the moment the injection
Nilesh N. Goyal (2014) ⁽³⁶⁾	Clinical Trial	1 mL solution combination 0.6mL 5FU (250mg/5mL) + 0.4mL TAC (40mg/mL). + HYA 1500 units via a 2mL syringe , 18G needle.	1 month interval 3 session	20	Flattening of scar and resolution of pain and pruritus	1 years	-Pain -3 case with Superficial ulceration, scabbing (resolves by itself) - no atrophy, telangiectasias pigmentary changes
Uwe Wollina (2015) ⁽³⁷⁾	Case serie	Bovine hyaluronidase (Hylase® "Dessau" 150 IU in 0.9 % NaCl IL 0.1 ml /injection site, 0.5 cm apart, 0.1 to 0.5 ml/ session	performed once (2 cases) or repeated 2 times (1case) ,3 times (4 cases)	7	The median VSS before 5.9±1.6 end 2.2±1.5		moderate pain during injection of small volumes
Velurethu (2017) ⁽³⁸⁾	Prospective trial	IL 5 FU (mg/ml) +IL TAC (40mg/ml) + IL HYA (1500 unit)	q 4 wks until complete flattening or a maximum six session	50	Significant improvement of POSAS at 12 wk for all patients 65 % with complete flattening after 4 sessions.2 recurrent at 6 months	6 months to 1 year	Ulceration (13%) Hypopigmentation (23%)
Aggarwal et al. (2018) ⁽²⁾	Randomized controlled trial	Gr.1: IL TAC (40 mg/ml) Gr.2: IL HYA 1500 IU/ml +TAC 40 mg/ml (1:1) Gr.3: IL verapamil (2.5 mg/ml) Gr.4: RF Gr.5: RF + IL TAC (40 mg/ml)	Gr.1,3,5: q 3 wks for 8 session or complete flattening Gr.4: q 6 wks for 4 session or complete flattening	80	Complete clearance (Height reduced to 1 mm or less) Gr.1: 75 %, Gr.2: 68.75% Gr.3 :0%, Gr.4: 11.76% Gr.5: 75 %	5 months	Gr.1,2,5: Atrophy, pigmentation (Least in gr. 2 (p < 0.001)) Telangiectasia (gr.1) Urticaria (gr.3) Ulceration +secondary infection in gr.4 and 5 (35.29% and 25 % (p < 0.001))

ตาราง 4 (ต่อ)

First Author (year)	Study Design	Treatment	Duration	N	Outcome	Follow up time	Adverse events
isa Eisert, Alexander Nast (2019) (39)	Clinical letter	Case1: IL TAC (160 mg/4 mL) + IL 5 Fu (150 mg/3 mL), then IL TAC + 5FU (1:1)+ hyaluronidase Case2 : IL Cryosurgery then TAC (160mg/4ml) 5-FU (150mg/3ml) HYA (100mg/ml)	q 8 wks for 11 session	2	Case 1 :> 90 % reduction in size and no further recurrence Case 2 :80% Reduction in size and no further recurrence	2 years	Hypopigmentation 1 case
Wollina U (2020) ⁽⁴⁰⁾	Case series	bovine HYA (Hyalase Dessau 150 U) 0.1 ml every 0.5 to 1.0 cm	Repeat 2-3 wks	15	The mean VAS (Before, After) 7.01±1.45;2.46±1.01		mild to moderate pain, no other adverse events
Sweta S. Parmar (2021) (41)	Prospective trial	Gr.1: IL TAC (40 mg/ml) Gr.2: IL HYA 1500 IU/ml +TAC 40 mg/ml (1:1) Gr.3: IL RF+IL TAC (40 mg/ml)	Group 1,2 : q 3 wks, max 8 times or until complete flattening Gr.3 repeated once in 6 wks, max 4 times or until complete flattening	200	Almost equally effective But gr.2 is least SE, Gr1,2,3 respective Clearance rate: 73%, 66.25%, 71% Change in VSS: 4.54, 2.90, 3.96 Change in VAP: 8.06, 7.94, 7.75 Change in VAD-1: 7.69, 6.98, 6.32 Change in VAD-2: 7.65, 8.24, 8.10		Gr1,2,3 respective -Skin Atrophy (Gr.2<1, p <0.001) 31.25%, 18.75%, 7.5 % - Telangiectasia in gr.1 :31.25% - Ulceration in gr.3: 25 % -bacterial infection in gr.3 :6.25%

3.1.6 การฉีดโบทูลินัมท็อกซิน (Intralesional Botulinum toxin)

การใช้โบทูลินัมท็อกซิน (Botulinum toxin) ในการรักษาบาดแผลนั้น พบว่า ผลกระทบต่อเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆยังไม่ชัดเจน แต่เชื่อว่าโบทูลินัมท็อกซิน ช่วยลดความตึงของ บาดแผล ส่งผลต่อเซลล์และเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมบาดแผล มีผลกระทบต่อการตอบสนอง ต่อการอักเสบของเซลล์ การเพิ่มจำนวนและการยับยั้งเซลล์ โดยจากงานวิจัยครั้งแรกของโบทูลินัมท็อกซิน สำหรับการรักษาแผลคีลอยด์ ในผู้ป่วย 12 ราย พบว่าขนาดลดลงและแบนราบขึ้นใน ผู้ป่วยทุกราย และไม่มีการเกิดแผลเป็นคีลอยด์ซ้ำในระยะเวลาที่ติดตาม 1 ปี เชื่อว่าเป็นผลจาก การลดแรงตึงของแผลเป็นและการเปลี่ยนระยะเซลล์ให้อยู่ในสภาวะ Quiescent state มากยิ่งขึ้น แม้ว่าการศึกษาต่อมาบางการศึกษา พบว่าในการรักษา keloid ด้วยโบทูลินัมท็อกซินไม่ดีขึ้น แต่ เมื่อมีการศึกษามากขึ้น พบว่างานวิจัยเพิ่มเติมสนับสนุนการรักษานี้เพิ่มขึ้น โดยงานวิจัย Meta analysis ของ y Bi et al. แสดงว่าโบทูลินัมท็อกซินให้การรักษาที่เหนือกว่า⁽³¹⁾

3.1.7 การฉีดคอลลาจีเนส (Intralesional Collagenase) ปัจจุบัน การฉีด คอลลาจีเนส มีหลักฐานที่จำกัด งานวิจัยในระยะเริ่มต้น พบว่าได้ผลลัพธ์ในการลดขนาดแผลเป็น ไม่เป็นที่น่าพอใจ แผลทั้งหมดมีการกลับเป็นซ้ำผลข้างเคียงทั่วไป ได้แก่ อาการปวดและการเกิด แผล⁽³¹⁾

3.2 การรักษาภายนอก (Topical therapy)

3.2.1 สารสกัดจากหัวหอม

สารสกัดจากหัวหอมสามารถนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน และลดรอยแผล หนูนและแผลคีลอยด์ โดยมีคุณสมบัติจากฤทธิ์การต้านการอักเสบ ด้านเชื้อแบคทีเรีย ยับยั้งการเพิ่ม จำนวนของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และการผลิตคอลลาเจน⁽⁸⁾ จัดระเบียบคอลลาเจนในหุ กระต่ายทดลองตัวอย่าง ข้อดี คือ ใช้งานง่าย ต้นทุนต่ำ สกัดจากสารสกัดธรรมชาติ⁽⁴²⁾ ปัจจุบันมี วิจัยที่ศึกษามากขึ้นทั้งในการรักษาด้วยยาเดี่ยวและร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น อัลลันโทอิน (Allantoin) ,เฮพาริน (Heparin) แต่อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาจากสารสกัดหัวหอม ยังคงไม่สอดคล้องกันและคุณภาพการศึกษาค่อนข้างต่ำ⁽⁸⁾ ผลิตภัณฑ์ที่มีสารสกัดจากหัวหอม มีหลายรูปแบบ ได้แก่ ครีม ขี้ผึ้ง เจล และแผ่นแปะ วิธีใช้ แนะนำให้ใช้เจลหลายครั้งต่อวัน (2-3 ครั้ง ต่อวัน) พร้อมกับนวดแผลเป็นเบาๆ ในการใช้ป้องกันแผลเป็นหลังการผ่าตัด สามารถเริ่มใช้ หลังจากผ่าตัดในระยะเวลาสั้น นั่นคือ หลังจากตัดไหม และใช้ติดต่อกันหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน⁽⁸⁾ 8 สัปดาห์ในแผลเป็นใหม่ หลังแผลปิด และ 2-6 เดือนในแผลเป็นที่เป็นมานาน⁽⁴²⁾ แม้ว่า

ผลข้างเคียงโดยทั่วไปจะต่ำมาก แต่อาจจะคายเคืองได้เล็กน้อยในบริเวณใบหน้า โดยเฉพาะในเด็กเล็ก ผลข้างเคียงนอกเหนือจากการระคายเคืองต่อผิวหนังนั้นพบได้ยากมาก ⁽⁸⁾

3.2.2 ยาทา Imiquimod 5%

ยาปรับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ ที่ได้รับการอนุมัติสำหรับการรักษาหูดที่อวัยวะเพศ มะเร็งผิวหนังชนิดเบเซลเซลล์ (Basal cell carcinoma) และ แอคทีนิกเคอราโทซิส (Actinic keratosis) มีฤทธิ์กระตุ้นไซโตไคน์ โดยเฉพาะอินเตอร์เฟอรอน-เอ (Interferon-a) เพิ่มการสลายตัวคอลลาเจน ลดการกลับเป็นซ้ำของของแผลคีลอยด์หลังการผ่าตัด วิจัยแบบไปข้างหน้าขนาดเล็กด้วยวิธีสุ่ม (Randomized prospective clinical trial) พบว่าสามารถพัฒนาคุณภาพของแผลเป็นนูน ได้ แต่ยังคงจำเป็นในการศึกษาในกลุ่มประชากรตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและติดตามผลที่ยาวนานขึ้น ⁽⁴²⁾

3.2.3 ซิลิโคน (Silicone-based materials)

โพลีไดเมทิลไซลอกเซน (Polydimethylsiloxane) เป็นซิลิโคนโพลิเมอร์เฉื่อยที่ใช้บ่อยที่สุด สามารถใช้กับแผลเป็นในรูปแบบของแผ่นหรือเจล ⁽⁴³⁾ การรักษาด้วยซิลิโคนทำให้อาการแดง ความหนาตัว และความยืดหยุ่นของแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) ดีขึ้น สามารถใช้เจลและแผ่นที่มีส่วนประกอบของซิลิโคนในการรักษาบาดแผลตั้งแต่ระยะแรก จนถึงแผลเป็นเจริญเต็มที่ เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับผลการปิดแน่น (occlusion) และความชุ่มชื้นที่เกิดขึ้น ⁽³⁾. โดยผู้เขียนส่วนใหญ่แนะนำให้เริ่มใส่ซิลิโคนทันทีที่สัปดาห์ที่สองหลังการผ่าตัด และทำต่อไปอย่างน้อย 3 เดือน ⁽⁴⁴⁾ ผลข้างเคียงที่เกิดจากปฏิกิริยาทางผิวหนังที่สามารถเกิดได้ เช่น ภูมิแพ้ ผิวหนังอักเสบ คัน หรือผิวหนังแตกได้ แต่จะน้อยกว่าเมื่อใช้ซิลิโคนเจลเมื่อเทียบกับแผ่นเจล ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของซิลิโคนสามารถใช้ร่วมกับการรักษาแผลเป็นรูปแบบต่างๆ ได้อย่างง่าย ⁽³⁾

3.2.4 การรักษาด้วยแรงกดดัน (Pressure garment therapy)

ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาคีลอยด์ (Keloid) แม้จะไม่เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์อย่างสมบูรณ์ แต่เชื่อว่าการรักษานี้ ช่วยลดเลือดและความเข้มข้นของออกซิเจนที่ไปถึงที่แผลเป็น ส่งผลให้การสังเคราะห์คอลลาเจนลดลง. ลดความชุ่มชื้น ลดการสร้างเส้นเลือดใหม่ และกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ สามารถใช้วัสดุหลากหลายชนิด เช่น ผ้าที่ติดตั้งแบบกำหนดเองและอุปกรณ์พลาสติกปิดแผล โดยประสิทธิภาพส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของแผลเป็น โดยบริเวณแขนขาและลำตัวเป็นบริเวณที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการรักษาด้วยแรงกดดัน การรักษาสามารถช่วยลดความเจ็บปวดและอาการคันที่เกี่ยวข้องกับแผลเป็นได้ ข้อเสียคือความไม่สะดวกในการใช้และต้นทุน ⁽³⁾

การผ่าตัด (Surgical Excision)

การตัดแผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) ออกโดยการผ่าตัดมักเป็นทางเลือกเมื่อมีการหดตัวมาก แต่อย่างไรก็ตาม ควรสังเกตว่าการผ่าตัดออกอาจส่งผลให้แผลมีขนาดใหญ่ขึ้น และสามารถแสดงอัตราการกลับเป็นซ้ำได้สูงถึง 45%–100% ดังนั้นจึงมักแนะนำให้รวมการผ่าตัดเข้ากับการรักษาแบบอื่นร่วมด้วย เช่น การฉีดสเตียรอยด์เข้าในรอยโรค บลิโอมัยซิน หรือการฉีดอินเตอร์เฟอรอนหลังการผ่าตัดเพื่อลดและจำกัดอัตราการเกิดซ้ำ⁽³⁾

4. กระบวนการหายของแผล (Wound healing process)

การรักษาบาดแผลเป็นปฏิกิริยาทางสรีรวิทยาตามธรรมชาติต่อการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ เกิดจากการทำงานร่วมกันที่ซับซ้อนระหว่างเซลล์หลายชนิด ไซโตไคน์ สารสื่อกลาง และระบบหลอดเลือด สามารถแบ่งระยะการหายของแผลได้ดังนี้

4.1 ระยะการอักเสบ (Inflammatory phase)

ขั้นตอนเริ่มต้นจากความเสียหายของเส้นเลือดฝอย การเสียเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันซึ่งประกอบด้วย fibrin และ fibronectin ทำให้หยุดการสูญเสียเลือดเพิ่มเติม พื้นที่แผลถูกแทนที่ด้วยเมทริกซ์ชั่วคราว ทำให้เซลล์ต่างๆ สามารถย้ายเข้ามาได้ ต้นกำเนิดของปัจจัยเคมีในบาดแผล คือ เกล็ดเลือดที่มีอยู่ในลิ่มเลือด⁽²⁶⁾ โดยในการทำงานของร่างกายโดยปกติ เกล็ดเลือดจะไม่ได้ทำปฏิกิริยากับผิวเยื่อหลอดเลือด ส่วนประกอบของเลือดมีแนวโน้มในการเคลื่อนที่เข้าไปในส่วนกลางของกระแสเลือด ทำให้เกิดแรงผลักดันเกล็ดเลือดขนาดเล็กไปยังด้านข้างของหลอดเลือด. การบาดเจ็บบริเวณหลอดเลือดทำให้มีการแสดงของ basement membrane protein และ extracellular matrix เกล็ดเลือดจับกับคอลลาเจน กระตุ้นเกล็ดเลือด สร้าง thrombin ซึ่งเป็นเอนไซม์เริ่มกระบวนการการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade) เกล็ดเลือดเหล่านี้จะหลุดออกและกระตุ้นการรวมตัวของเซลล์อักเสบ เซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophils) บั๊กผิวจะถูกดึงดูดเข้ามาด้วย⁽²⁶⁾

4.2 ระยะการสร้างเนื้อเยื่อ (Proliferative or granulation phase)

ระยะนี้ไม่ได้เกิดขึ้นเป็นช่วงเวลา แต่เกิดต่อเนื่องตลอดเวลาโดยวันที่ 5-7 เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) เริ่มสะสมคอลลาเจนและไกลโคซามิโนไกลแคน (Glycosaminoglycan) โปรตีนเหล่านี้ก่อตัวเป็นแกนกลางของบาดแผล ช่วยรักษาเสถียรภาพของแผล การสร้างเยื่อผิวใหม่ (reepithelization) จะเริ่มเกิดขึ้นจากขอบแผลและบริเวณใกล้เคียง สร้างเยื่อผิวเป็นชั้นบางๆ แต่เมื่อเวลาผ่านไป ชั้นจะหนาและแข็งแรงมากขึ้น หลังจากนั้นจะมีการสร้างหลอดเลือด โดย

หลอดเลือดใหม่ที่สร้างนั้นมีทั้งจากการสร้างจากหลอดเลือดที่มีอยู่เดิมและการสร้างหลอดเลือดใหม่จากเซลล์ต้นกำเนิดเยื่อหลอดเลือดใหม่ (Endothelial progenitor cell) และเมื่อมีการวางเส้นใยคอลลาเจนลงบนโครงตาข่ายของไฟบริน แผลจะเริ่มเจริญเต็มที่ บาดแผลเริ่มหดตัวและมีการสะสมของไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) และไมโอไฟโบรบลาสต์ (Myofibroblast) อย่างต่อเนื่อง⁽⁴⁵⁾

4.3 ระยะการจัดเรียงตัวของเนื้อเยื่อ (Maturation or remodeling phase)

ระยะนี้เริ่มประมาณสัปดาห์ที่ 3 และสามารถอยู่ได้นานถึง 12 เดือน โดยคอลลาเจนส่วนเกินจะสลายตัว และการหดตัวของแผลเริ่มถึงจุดสูงสุดในสัปดาห์ที่ 3 การหดตัวของบาดแผลจะเกิดมากขึ้นในการรักษาชั้นที่สองมากกว่าการรักษาชั้นต้น ความแข็งแรงสูงสุดของแผลผ่าตัดจะเกิดขึ้นหลังจากมีบาดแผลประมาณ 11 ถึง 14 สัปดาห์ และความแข็งแรงของแผลเป็นที่เกิดขึ้นในที่สุดจะไม่มีทางมีความแข็งแรง 100% เมื่อเทียบกับความแข็งแรงดั้งเดิม และมีความแข็งแรงเพียงประมาณ 80% ของความแข็งแรงดั้งเดิมเท่านั้น⁽⁴⁵⁾

โดยพบว่าหากมีการรบกวนการหายของแผล ไม่ว่าจะระยะใดจะทำให้การหายของแผลมีความผิดปกติไป ในการเกิดแผลเป็นนูนและคีลอยด์นั้น เกิดการสร้างเนื้อเยื่อเพื่อสมานแผลที่มากเกินไป ไม่สมดุลกับการ remodeling ของแผล ทำให้เกิดลักษณะของแผลที่เป็นก้อนนูนนูนมากกว่าปกติให้เห็นในลักษณะทางคลินิกได้

5. การวัดผลการประเมินแผลเป็นคีลอยด์ (Outcome measurement) และแผลเป็นนูน (Hypertrophic scar)

การวัดผลลัพธ์ (Outcomes measurement) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ การวัดเชิงอัตนัย หรือการวัดเชิงอัตวิสัย (Subjective measurements) และการวัดเชิงปรนัยหรือการวัดเชิงวัตถุวิสัย (Objective measurements)

5.1 การวัดเชิงอัตนัยหรือการวัดเชิงอัตวิสัย (Subjective measurements)

5.1.1. The Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

POSAS ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี 2547 ในการประเมินแผลเป็นจากแผลไหม้ (burn scar) ซึ่งเป็นการรวม การประเมินแผลเป็นของผู้ป่วย (Patient Scar Assessment Scale : PSAS) จากความรู้สึกปวด คัน สี ความหนา ความแข็ง พื่นผิว และการประเมินแผลเป็นของผู้สังเกตการณ์ (Observer Scar Assessment Scale : OSAS) โดยประเมินหลอดเลือด (vascularity) จากการสังเกตรอยแดงหลังกดและปล่อยแผลเป็น โดยใช้รูปถ่ายหรือวิดีโอ⁽⁴⁶⁾ สี ความหนา ความยืดหยุ่น

Table 4
The patient and observer scar assessment scale.³¹

Observer scar assessment scale	
Parameter	1 (normal skin) to 10 (worst scar imaginable)
Vascularization	1–10
Pigmentation	1–10
Thickness	1–10
Relief	1–10
Pliability	1–10
Total observer score	5–50
Patient scar assessment scale	
Parameter	
Is the scar painful?	1 (no complaints) to 10 (worst imaginable)
Is the scar itching?	1 (no complaints) to 10 (worst imaginable)
Is the colour of the scar different?	1 (as normal skin) to 10 (very different)
Is the scar more stiff?	1 (as normal skin) to 10 (very different)
Is the thickness of the scar different?	1 (as normal skin) to 10 (very different)
Is the scar irregular	1 (as normal skin) to 10 (very different)
Total patient score	6 to 60

ภาพประกอบ 2 แสดงการให้คะแนนด้วย POSAS

โดย 1 หมายถึง "ผิวปกติ", 10 หมายถึง "แผลเป็นที่ร้ายแรงที่สุดที่สามารถจินตนาการได้" ⁽⁵⁾ จากการศึกษา Draaijers และคณะ ทดสอบ POSAS กับ VSS บนรอยแผลเป็นจากแผลไหม้ (Burn scar) 49 ตำแหน่ง ขนาด 3*3 ซม. พบค่าความสอดคล้องภายในจากวิธีคำนวณคำนวณค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบักยอมรับได้ สำหรับทั้ง PSAS (Cronbach α ได้ 0.76) และ OSAS (Cronbach α ได้ 0.69) เมื่อเทียบกับ VSS (Cronbach α ได้ 0.49) และ OSAS มีความน่าเชื่อถือ Intrarater reliability ในระดับยอมรับได้ (ICC เท่ากับ 0.73) เมื่อเทียบกับ VSS (ICC เท่ากับ 0.69) การศึกษาแบบ Systematic review ของ Tyack และคณะพบว่า การประเมินด้วย POSAS มีระดับความน่าเชื่อถือสูง ⁽⁵⁾

5.1.2. The Vancouver Scar Scale

วิธีที่ประเมินครั้งแรกในปี ค.ศ. 1990 โดย Sullivan และคณะ เพื่อประเมินกายภาพของแผลเป็นจากแผลไฟไหม้ โดยมีการประเมิน 4 อย่าง ได้แก่ การประเมินเม็ดสี หลอดเลือด ความยืดหยุ่น และความสูง โดยในแต่ละคุณลักษณะจะมีคำอธิบายสำหรับตัวเลือกที่เป็นไปได้ ทั้งหมดเพื่อช่วยให้ผู้ประเมินกำหนดค่าที่เหมาะสม ค่าต่างๆ จะแปลงเป็นคะแนนตัวเลข สามารถรวมคะแนนรวมได้ตั้งแต่ 0 ถึง 13 คะแนน ⁽⁵⁾

TABLE 1. Vancouver Scar Scale

Characteristic	Score	Description
Pigmentation	0	Normal: color that closely resembles the color over the rest of one's body
	1	Hypopigmentation
	2	Hyperpigmentation
Vascularity	0	Normal: color that closely resembles the color over the rest of one's body
	1	Pink
	2	Red
	3	Purple
Pliability	0	Normal
	1	Supple: flexible with minimal resistance
	2	Yielding: giving way to pressure
	3	Firm: inflexible, not easily moved, resistant to manual pressure
	4	Banding: rope-like tissue that blanches with extension of the scar
	5	Contracture: permanent shortening of scar producing deformity or distortion
Height	0	Normal: flat
	1	<2 mm
	2	<5 mm
	3	>5 mm
Overall score	0 (best) → 13 (worst)	

ภาพประกอบ 3 แสดงการให้คะแนนด้วย The Vancouver Scar Scale (VSS) ⁽⁵⁾

VSS ยังคงเป็นหนึ่งในวิธีการประเมินที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ข้อดี คือ เป็นวิธีที่เข้าใจง่ายและใช้งานง่าย ซึ่งสามารถนำไปใช้ได้อย่างกว้างขวาง ข้อเสีย คือ ไม่สามารถประเมินการรับรู้ รวมถึงความเจ็บปวดและอาการคันได้ การประเมินในแต่ละคุณลักษณะ มีการประเมินที่การเท่ากัน ซึ่งการวัดนี้อาจทำให้ การประเมินอาการทางคลินิกไม่แม่นยำสำหรับการประเมินแผลเป็นทุกประเภท อาจไม่เหมาะในการประเมินแผลเป็นขนาดใหญ่ แผลที่มีความหนา ความยืดหยุ่น และสีไม่สม่ำเสมอ ⁽⁵⁾แม้ว่าการศึกษาประเมินความน่าเชื่อถือของ Sullivan et al พบว่า ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า Cohen K of 0.4–0.6 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับปานกลาง (Moderate Inter-rater reliability) แต่จากการศึกษาแบบ Systematic review ของ Tyack และคณะมีการสรุปว่า VSS มีค่าความน่าเชื่อถือและความเที่ยงตรงที่ไม่สามารถประเมินได้ (Indeterminately valid and reliable) ⁽⁵⁾

5.1.3 Manchester Scar Scale (MSS)

วิธีนี้ถูกสร้างโดย Beausang et al ในปี 1998 โดยได้รับการออกแบบมาให้ใช้กับแผลเป็นหลากหลายรูปแบบรวมถึงแผลเป็นหลังการผ่าตัด แผลเป็นแนวเส้นตรง (linear scars) แผลเป็นนูน และแผลคีลอยด์ แม้จะมีการใช้อย่างกว้างขวาง แต่ก็ไม่ค่อยได้ใช้ในการวิจัย และ

ไม่ได้ถูกอ้างถึงโดยทั่วไปในวรรณกรรม เนื่องจากวิธี The Vancouver Scar Scale และ POSAS ได้รับความนิยมอย่างมาก ⁽⁵⁾

The Manchester scar scale.²²

Parameter	Scar characteristic	Score
Colour (compared to surrounding skin)	Perfect	1
	Slight mismatch	2
	Obvious mismatch	3
	Gross mismatch	4
Matte or 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
Visual analogue scale		0 (excellent) to 10 (poor)

ภาพประกอบ 4 แสดงการให้คะแนนด้วย Manchester Scar Scale (MSS)

การประเมินประกอบด้วย Visual analog scale (VAS) ประเมินลักษณะโดยรวมของภาพถ่ายของแผลเป็น จาก "ดีมาก" ได้คะแนน 0 ถึง "แย่" ได้คะแนน 10 และคุณลักษณะของแผลเป็น 5 อย่าง ได้แก่ สี ความกระจัดใส (เช่น ด้านหรือเงา) รูปร่างที่บิดเบี้ยว และเนื้อสัมผัสของแผลเป็น รวมคะแนนเต็ม เท่ากับ 16 คะแนน คะแนนโดยรวมที่สูงขึ้นแสดงถึงแผลเป็นที่มีอาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น ข้อดี ใช้งานง่ายและรวดเร็ว ⁽⁵⁾ ข้อเสีย คือ ขาดการประเมินอาการและการรับรู้ของผู้ป่วย (คล้ายคลึงกับข้อเสียของ VSS) ⁽⁵⁾

การศึกษาประเมินความสัมพันธ์โดย Beausang et al พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า MSS กับผลพยาธิวิทยาของแผล (Scar histology) เช่น โครงสร้างของ Epidermal ridges และลักษณะเส้นใยคอลลาเจนของผิวหนังอย่างแข็งแกร่งทางสถิติ โดยค่า $R^2 = 0.76$ (Robust correlation) ช่วยสนับสนุนความเที่ยงตรงของ MSS สำหรับการประเมินความรุนแรงของแผลเป็น ค่าความน่าเชื่อถือ Inter-rater reliability จากการประเมินคะแนนโดยรวมซึ่งพบว่ามีความน่าเชื่อถือสูง (ค่าเฉลี่ย Spearman $\rho = 0.87$) และเมื่อเทียบกับ VSS พบว่า MSS มีความน่าเชื่อถือในระดับเหนือกว่า (The MSS's superior interrater reliability, compared with the VSS) ⁽⁵⁾

5.1.4 Stony Brook Scar Evaluation Scale (The SBSSES)

ได้รับการพัฒนาโดย Singer และคณะ เพื่อประเมินลักษณะบาดแผลในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ในช่วงหลายวันถึงหลายสัปดาห์หลังจากได้รับบาดเจ็บ หลังจากนั้นได้มีการปรับเกณฑ์การให้คะแนนเพื่อประเมินแผลระยะยาวมากขึ้น (3-12 เดือนหลังการบาดเจ็บ) โดยประเมินแผลเป็นตามลักษณะ 5 ประการ ได้แก่ ความกว้าง ความสูง สี รอยแผลจากการเย็บ และลักษณะโดยรวม (ตารางที่ 4) คะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 5 คะแนนที่สูงขึ้นจะสะท้อนถึง แผลเป็นที่ดูดีขึ้น ข้อดีคือเครื่องมือง่ายต่อการใช้ และสามารถประเมินได้ไว⁽⁵⁾

TABLE 4. Stony Brook Scar Evaluation Scale

Characteristic	Score	Description
Width	0	<2 mm
	1	≥2 mm
Height	0	Elevated/depressed in relation to surrounding skin
	1	Flat
Color	0	Darker than surrounding skin
	1	Same color or lighter than surrounding skin
Hatch/suture marks	0	Present
	1	Absent
Overall appearance	0	Poor
	1	Good
Overall score	0 (worst) → 5 (best)	

Adapted from Fearmonti et al.²⁶

ภาพประกอบ 5 แสดงการให้คะแนนด้วย Stony Brook Scar Evaluation Scale (The SBSSES)

5.1.5 Visual Analog Scale (VAS)

เป็นวิธีที่ถูกใช้กันอย่างแพร่หลายในการประเมินความคิดเห็นของผู้ตอบแบบสอบถาม มีประโยชน์อย่างยิ่งในการประเมินเบื้องต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับแผลเป็นที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม VAS เพียงอย่างเดียวประเมินความแตกต่างลักษณะของแผลเป็นแต่ละส่วนได้เพียงเล็กน้อย มีหลายวรรณกรรมที่ใช้วิธีนี้ในการประเมินแผลเป็นหลายชนิด วิธี VAS ประเมินโดยให้ผู้สังเกตทำเครื่องหมายบนเส้นคะแนน ที่มีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 10 คะแนน โดย 0 แทน "ผิวธรรมดา" และ 10 แทน "แผลเป็น" จากผลการศึกษารวมคะแนน VAS เข้ากับคุณสมบัติอื่นๆ ของแผลเป็น ตัวอย่าง เช่น จากการศึกษาโดย Micomonaco et al. พบว่าคะแนน VAS โดยรวมมีความสัมพันธ์อย่างมากเมื่อเทียบกับเม็ดสี หลอดเลือด และความสะดวกสบายของผู้สังเกตการณ์ (R2 0.72 to 0.98) การศึกษาประเมินความสัมพันธ์โดย Beausang et al พบ VSS มีความสัมพันธ์กับสี ความสว่าง รูปร่างที่มีการบิดตัว และลักษณะพื้นผิว ค่าความน่าเชื่อถือของ

ผู้เชี่ยวชาญมีค่า Inter-rater reliability สูง โดยค่า ICC เท่ากับ 0.75 (High Inter-rater reliability among expert) และมีค่าปานกลาง ICC = 0.53–0.66 เมื่อประเมินผู้สังเกตการณ์ทั่วไป

5.2 การวัดเชิงปรนัยหรือการวัดเชิงวัตถุวิสัย (Objective measurements)

การประเมินลักษณะภายนอกและคุณสมบัติต่างๆของแผลเป็นนูน เช่น ความหนา สี ความยืดหยุ่น ความนุ่ม เป็นต้น ซึ่งมีเครื่องมือที่ใช้ในการวัดแตกต่างกันออกไป

5.2.1 ความหนาตัว

ความหนาของแผลเป็นมักจะวัดโดยการเปรียบเทียบความสูงของแผลเป็นกับผิวหนังปกติโดยรอบ แต่การตรวจขึ้นเนื้อยังคงเป็นมาตรฐานในการวัดความหนาของแผลเป็น แต่ไม่ค่อยได้นำมาใช้ในสถานพยาบาล เนื่องจากเป็นวิธีการตรวจที่รุกราน⁽⁴⁷⁾

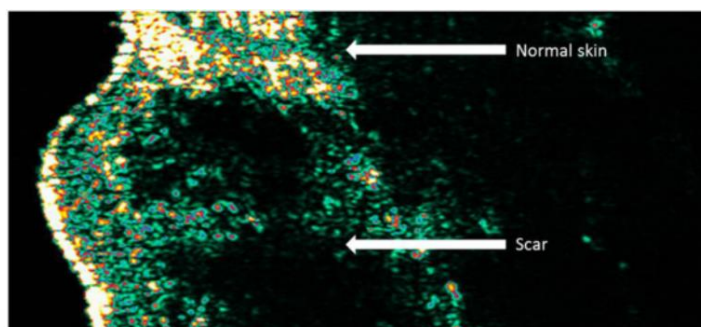
การวัดความหนาของเนื้อเยื่อด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์ เป็นวิธีการประเมินที่ไม่รุกราน ยกตัวอย่างเช่น Tissue Ultrasound Palpation System จากฮ่องกง ประเทศจีนและเครื่อง the Dermascan C (Cortex Technology)

1. Tissue Ultrasound Palpation System

เครื่องอัลตราซาวนด์แบบพกพาพร้อมหัวโพรบขนาดประมาณปากกา⁽⁴⁸⁾ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3 มิลลิเมตร สะดวกต่อการประเมินแผลเป็นขนาด⁽⁴⁹⁾ ประกอบด้วยส่วน Ultrasound transducer ใช้ในการปล่อยและรับคลื่นอัลตราซาวนด์เข้าและออกจากเนื้อเยื่อ เพื่อวัดความหนา และส่วน The load cell ใช้เพื่อรับและแปลงเป็นสัญญาณไฟฟ้า ความหนาของเนื้อเยื่อ คำนวณจากระยะห่างระหว่างผิวด้านบนกับด้านล่างชั้นไขมัน วิธีการวัด เริ่มจากวางโพรบเบา ๆ บนตำแหน่งแผลเป็น อัลตราซาวนด์ที่สะท้อนออกมาจากเนื้อเยื่อจะถูกบันทึกบนจอ LCD โดยค่าการวัดจะสูงที่สุดเมื่อมีการวางโพรบในแนวตั้งฉากกับแผลเป็น⁽⁴⁸⁾ มีค่าความน่าเชื่อถือระหว่างผู้สังเกต และการทดสอบและทดสอบซ้ำ (interobserver and test-retest reliability) ที่ดี แต่สำหรับการประเมินความเที่ยงตรง (Validity) พบว่ามีความสัมพันธ์กับคะแนนความสูงจาก Vancouver Scar Scale ในระดับ ปานกลาง (ค่า r เท่ากับ 0.34) และพบความสัมพันธ์กับคะแนนโดยรวมปานกลาง (ค่า r เท่ากับ 0.42)⁽⁴⁷⁾

2. Dermascan C (Cortex Technology) อัลตราซาวนด์ความถี่สูงที่มีความละเอียดสูง⁽⁵⁰⁾ ใช้กันอย่างแพร่หลาย ความกว้างในการวัดได้ 12 มม. และการลงได้ลึก 15 มม. สามารถแยกแผลเป็นนูนและแผลเป็นปกติได้อย่างละเอียดอ่อน⁽⁴⁹⁾ มีค่าความน่าเชื่อถือ Intrarater reliability ที่ดีเยี่ยม⁽⁴⁷⁾ โดยจากการศึกษาของ Van den Kerckhove et al. ที่ได้มีการใช้ผู้สังเกตการณ์คนเดียวทำการวัดรอยโรคจุดเดิมในช่วงระยะเวลา 1 อาทิตย์ โดยได้มีการคัดเลือก

เป็นจำนวน 60 ตำแหน่ง ในผู้ป่วย 6 คน พบว่าค่าความน่าเชื่อถือภายใน ICC เท่ากับ 0.94⁽⁵⁰⁾ และค่าความน่าเชื่อถือระหว่างผู้สังเกต (Inter-rater reliability) จัดอยู่ในเกณฑ์ดี สำหรับการประเมินความเที่ยงตรง (Validity) พบว่ามีความสัมพันธ์กับคะแนนความสูงจาก modified Vancouver Scar Scale ในระดับปานกลาง⁽⁴⁷⁾



ภาพประกอบ 6 แสดงลักษณะภาพอัลตราซาวนด์ความถี่สูงเครื่อง Dermascan เปรียบเทียบผิวหนังปกติ และแผลเป็นข้างเคียงด้านบนและล่างตามลำดับ ที่บริเวณไหล่ โดยจะเห็นว่าแผลเป็นจะแสดงลักษณะ Hypo - echoic⁽⁵¹⁾

5.2.2. ขนาดพื้นที่ผิวและปริมาตรของแผลเป็น (Scar dimension Surface area and volume) Planimetry คือการวัดพื้นที่ผิวของแผลเป็นและเมื่อทดสอบไปเรื่อยๆ จะสามารถใช้เพื่อประเมินการหดหรือการขยายตัวของแผลเป็นได้⁽⁵¹⁾

1. วิธีการเชิงเส้น

วิธีการพื้นฐานที่สุด ซึ่งไม่ต้องใช้อุปกรณ์พิเศษหรือบุคลากรที่ผ่านการฝึกอบรม โดยทำการวัดความยาวและความกว้างสูงสุดของแผลโดยตรงบนตัวคนไข้ จากนั้นคำนวณพื้นที่ผิว โดยการคูณความยาวและความกว้างที่สูงสุด เทคนิคนี้ไม่แม่นยำเนื่องจากแผลเป็นมักไม่ค่อยเป็นรูปสี่เหลี่ยมผืนผ้าหรือสี่เหลี่ยมจัตุรัส และจะให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างอย่างมากจากวิธีการลอกแบบและการถ่ายภาพ⁽⁵¹⁾

2. วิธีวัดขอบแผลด้วยแผ่นกระดาษ ฟิล์มพลาสติกใส หรือวัสดุโปร่งใสที่ยึดไม่ได้ สามารถคำนวณจากระยะขอบแผลส่วนปลาย หรือจากการแปลงระยะจากแผ่นวัดเหล่านี้เป็นดิจิทัลและใช้ซอฟต์แวร์เช่น NIS-Elements (Nikon, Amstelveen, The Netherlands, ImageJ หรือ Digimizer ซอฟต์แวร์) เพื่อคำนวณพื้นที่ผิว⁽⁵¹⁾ มีการพัฒนาชื่อระบบเฉพาะ เช่น Visitrak (Smith & Nephew) ซึ่งเป็นการทดสอบที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความน่าเชื่อถือสูงทั้งภายในและ

ระหว่างผู้ประเมินและ มีความถูกต้องสูงในการวัดพื้นที่ผิวของแผล แม้ว่าขนาดสูงสุดของพื้นที่ที่วัดได้ในแต่ละครั้งจะถูกจำกัดด้วยตารางการติดตามแบบใช้แล้วทิ้ง (14 ซม. × 14 ซม.)

3. การถ่ายภาพร่วมกับโปรแกรมวิเคราะห์ภาพ เช่น โปรแกรม ImageJ, Image Tool (C.D. Wilcox and colleagues, San Antonio, TX, USA) และโปรแกรม Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc., San Jose, California, USA) การวัดภาพ 2 มิติ การถ่ายภาพด้วยกล้องโพลารอยด์ (Polaroid UK Ltd., Vale of Leven, United Kingdom) พบว่ามีความเที่ยงตรงและมีความน่าเชื่อถือ โดยความน่าเชื่อถือพบว่าสูงกว่าการติดตามประเมินด้วยแผ่นใส ยกเว้นส่วนของร่างกายที่มีความโค้งมาก⁽⁴⁷⁾ ข้อเสียของการวัดภาพ 2 มิติ คือ การประเมินภาพได้ต่ำกว่าภาพ 3 มิติ ดังรูปแสดงด้านล่าง จะเห็นได้ว่าการวัดภาพ 2 มิติ (บริเวณที่ระบายสีชมพู) มักจะแสดงขนาดที่น้อยกว่าภาพ 3 มิติซึ่งแสดงด้วยสีน้ำเงิน⁽⁵¹⁾

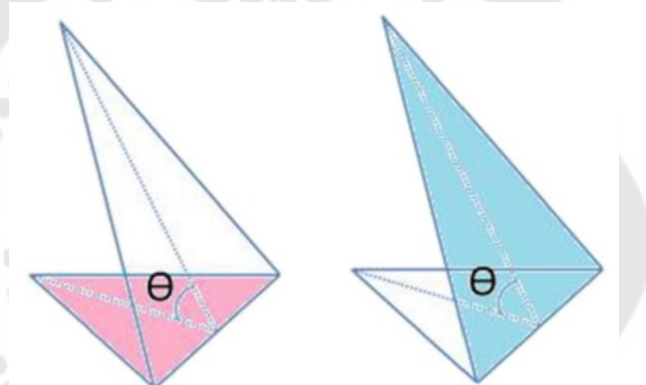


Fig. 4 The 2D or planimetric area (in pink) is always smaller than the 3D area (in blue). (Source: Kwang Chear Lee)

ภาพประกอบ 7 แสดงลักษณะภาพจากการวัดแผลเป็นในแนวราบ 2 มิติ และ 3 มิติ

การวัดภาพ 3 มิติ นอกเหนือจากการวัดพื้นที่ผิวแล้ว ระบบกล้อง 3 มิติยังสามารถวัดปริมาตรของแผลเป็นได้อย่างรวดเร็วและง่ายกว่ามากเมื่อเทียบกับการลอกและการขึ้นรูปแบบดั้งเดิม (moulage and moulding methods) วิธีที่นิยมใช้ในทางการแพทย์คือ Stereophotogrammetry เป็นการถ่ายภาพแบบไม่สัมผัส สองภาพขึ้นไปโดยใช้กล้องตัวเดียวหรือหลายตัว ใช้อุปกรณ์เดียวกัน เช่น Eykona wound measurement system, Fuel 3D, UK ใช้อุปกรณ์แยกกัน เช่น 3D MD static systems, 3dMD, USA⁽⁵¹⁾ แต่ในทางคลินิกยังพบข้อจำกัดเนื่องจากราคาแพง ใช้เวลานาน และต้องใช้ทักษะเฉพาะทาง⁽⁴⁷⁾ อื่นๆ ได้แก่ เครื่องที่อาศัยหลักการสะท้อนภาพกระจกเพื่อให้เกิดภาพเหมือน เช่น เครื่อง LifeViz I, II, Mini หรือ Micro (Quantificare S.A., Sophia Antipolis, France) เครื่อง Vectra H1 3D imaging system (Canfield Scientific

Inc, Fairfield, NJ, USA) โดยค่าความน่าเชื่อถือ Intrarater reliability ของเครื่อง Eykona ในการประเมินพื้นผิวพบว่ามีค่าความน่าเชื่อถือสูง (ICC 0.96 , 95% CI 0.93,0.97) ⁽⁵⁾

Table 3 Comparison of 3D measurement devices in terms of parameter measured, reliability, correlation with clinical score and cost

Device	Company	Parameter	Intra-rater Reliability	Inter-rater reliability	Correlation with clinical score	Cost	Portability	References
Eykona 3D camera	Fuel 3D	Surface area and volume	Intra-operator variability; area: 0.9 %; volume: 4.0 %	Intra-operator variability; area: 1.7 %; volume: 4.0 %	No data	<£5000 for the camera unit. ~£3 for each disposable target but device can now be configured to use reusable targets.	Yes	Paterson et al. (Eykona Medical Imaging FAQ) [86].
Lifewiz I, II, Micro	Quantificare	Surface area and volume	No data	Surface area: ICC = 0.99 (Coefficient of variation 5.9–6.8 %) Volume: no data	Surface area: Excellent level of agreement with Visitrak (ICC 0.96, 95 % CI 0.93, 0.97); however greater level of variability in larger wounds especially circumferential wounds. Volume: $r^2 = 0.9678$ when correlated with actual volumes of model scars	£10,000–£15,000	Yes	Lumenta et al. 2011 [76], Stekelenburg et al. 2013 [75].
Vectra H1	Canfield Imaging Systems Inc.	Surface area and volume	No data	No data	No data	£10,000–£15,000	Yes	Tzou et al. 2014 [256], Urbanova et al. 2015 [80].
Artec Eva	Artec	Surface area and volume	No data	No data	No data	<£10,000 (depends on package)	Yes	N/a
Minolta Vivid 910 3D linear laser scanner	Konica-Minolta	Surface area and volume	No data	No data	No data	>£15,000	Yes	Taylor et al. 2007 [93].
Moulding (positive-negative mouldage)	N/a	Volume	ICC = 0.921–0.995	ICC = 0.759–0.977	No data	Dependent on moulding material and measurement techniques used	Yes	Berman et al. 2015 [72].

ภาพประกอบ 8 แสดงการเปรียบเทียบอุปกรณ์การวัด 3 มิติ ในแง่ของค่าความน่าเชื่อถือ ความสัมพันธ์กับคะแนนทางคลินิกและต้นทุน

5.2.3. สี (Color)

Tristimulus Colorimeter

อุปกรณ์คำนวณความเข้มของแสงที่สะท้อนจากผิว ⁽⁵²⁾ โดยแสงสีขาว (White LED) จะถูกส่งจากโพรบไปยังผิวหนัง แสงจะกระจายไปทุกทิศทาง แสงที่สะท้อนจากผิวหนังหรือแผลเป็นจะวัดผ่านตัวกรองความยาวคลื่นสามตัวและถูกแสดงออกมาตามลำดับ ⁽⁸⁾ สีผิวและการเปลี่ยนแปลงของสีสามารถวัดปริมาณได้ภายใต้ระบบสี เช่น CIELAB COLOR SPACE ซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐานจาก International Commission of Lighting (CIE) CIELAB แสดงถึงความสว่างของสีความเข้มของสีแดง/เขียวและความเข้มของสีเหลือง/น้ำเงินเป็นค่า L^* , a^* และ b^* ตามลำดับ ⁽⁵²⁾ ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้หลักการนี้ได้แก่ ⁽⁸⁾ Minolta Chromameter CR-200 and CR-300 ⁽⁵³⁾ มีการศึกษาประเมินความน่าเชื่อถือ พบว่า ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC 0.92 - 0.99 และ ค่า Intrarater reliability ได้ค่า ICC 0.98–0.99 และ 0.926–0.954 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับดี (Good Inter-rater and Intrarater reliability) ⁽⁵³⁾ ประเมินความสัมพันธ์กับ Fitzpatrick skin-type scale score ได้ค่า $R = 0.78$ นั่นคือ Minolta Chromameter และ Fitzpatrick skin-type scale score มีความสัมพันธ์อย่างมาก (Strong Correlation) ⁽⁵³⁾, Chromo

Meter CR-400 (Konica Minolta Sensing Inc., Osaka, Japan) ⁽⁸⁾, Skin Colorimeter CL 400 (Courage and Khazaka electronic GmbH, Köln, Germany). ⁽⁸⁾ ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC 0.79–0.97 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับปานกลางถึงดี (Moderate to good Inter-rater reliability) และไม่พบการศึกษาค่า Intrarater reliability ⁽⁵³⁾ ประเมินความสัมพันธ์กับ Fitzpatrick skin-type scale score ได้ค่า $R = -0.68$ นั่นคือ Skin Colorimeter CL 400 และ Fitzpatrick skin-type scale score มีความสัมพันธ์อย่างมาก (Strong Correlation) ⁽⁵³⁾ Labscan XE (non portable version) ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC 0.50–0.99 มีค่าความน่าเชื่อถือระดับยอมรับได้ถึงระดับดี (Acceptable to good Inter-rater reliability) และ ค่า Intrarater reliability ได้ค่า ICC 0.95–0.99 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับดี (Good Intrarater reliability) ⁽⁵¹⁾

Narrow-band Spectrophotometer

โดยทั่วไปฮีโมโกลบินและเมลานินจะมีเส้นโค้งสเปกตรัมที่แสดงแตกต่างกัน สำหรับการดูดกลืนแสง เครื่องนี้จะมีการประเมินค่าของเม็ดเลือดแดงและเมลานินขึ้นอยู่กับความแตกต่างในการดูดกลืนแสงสีแดงและสีเขียวโดยฮีโมโกลบินและเมลานิน ไซต์ตามลำดับ ค่าชี้วัดความแดงจะถูกกำหนดโดยใช้สูตร $E = 100 \times \log$ (ความเข้มของแสงสีแดงที่สะท้อนกลับ/ความเข้มของแสงสีเขียวที่สะท้อนกลับ) และดัชนีเมลานินสามารถกำหนดจาก $M = 100 \times \log$ (1/ ความเข้มของแสงสีแดงที่สะท้อนกลับ) โดยค่าดัชนีทั้งสองสามารถวัดแยกกันได้ แต่อาจมีอิทธิพลต่อกันและกัน ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้หลักการ Spectrophotometer ได้แก่ DermaSpectrometer : DSM II ColorMeter มีการศึกษาประเมินความน่าเชื่อถือ พบว่าค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC 0.89–0.96 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับดี (good Inter-rater reliability) ไม่พบการศึกษาค่า Intrarater reliability ⁽⁵³⁾ ประเมินความสัมพันธ์กับ Fitzpatrick skin-type scale score ได้ค่า $R = 0.7$ นั่นคือ DSM II ColorMeter และ Fitzpatrick skin-type scale score มีความสัมพันธ์อย่างมาก (Strong Correlation) ⁽⁵³⁾, DermaSpectrometer : DSM III ColorMeter (Cortex Technology, Hadsund, Denmark) โดยใช้ไดโอดเปล่งแสง (LED) สองตัว (สีเขียว 568 นาโนเมตร และสีแดง 655 นาโนเมตร) ให้แสงสว่างแก่พื้นผิวและบันทึกความเข้มของแสงที่สะท้อนโดยใช้ตัวตรวจจับแสง ⁽⁸⁾, Mexameter MX 18 (Courage and Khazaka electronic GmbH, Köln, Germany) โดยใช้ไดโอดเปล่งแสง ปล่อยแสงความยาวคลื่นสามช่วง (สีเขียว: 568 นาโนเมตร สีแดง 660 นาโนเมตร อินฟราเรด 880 นาโนเมตร) แสงที่สะท้อนจะถูกวัดโดยหน่วยรับสัญญาณ (Receiver unit.) โดยความแดงสามารถวัดจากความยาวคลื่นสีเขียวและสีแดง ในขณะที่เมลานินจะถูกวัดจากความยาวคลื่นสีแดงและอินฟราเรด ⁽⁸⁾ มีการศึกษาประเมิน

ความน่าเชื่อถือ พบว่า ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC 0.92–0.94 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับดี (good Inter-rater reliability) ไม่พบการศึกษาค่า Intrarater reliability⁽⁵³⁾ ประเมินความสัมพันธ์กับ Fitzpatrick skin-type scale score ได้ค่า R = 0.72 นั่นคือ mexameter MX 18 และ Fitzpatrick skin-type scale score มีความสัมพันธ์อย่างมาก (Strong Correlation⁽⁵³⁾) ,Dermalab combo ค่า Inter-rater reliability สำหรับการวัดความแดง ได้ค่า ICC 0.54–0.73 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับต่ำถึงปานกลาง (Poor to moderate Inter-rater reliability for Erythema)⁽⁵³⁾ ค่า Inter-rater reliability สำหรับการวัดเม็ดสีเมลานิน ได้ค่า ICC 0.91–0.95 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับดี (Good Inter-rater reliability for melanin) และไม่พบการศึกษาค่า Intrarater reliability นอกจากนี้ สิ่งสำคัญในทางปฏิบัติ ผู้ใช้จำเป็นต้องวางเครื่องมือวัดสีบนแผลเป็นเบา ๆ เพื่อลดอิทธิพลของแรงกด เนื่องจากหากกดบนแผลเป็นด้วยแรงกดที่มากจะทำให้รอยโรคเปลี่ยนสีไปเป็นสีขาว และการแสดงสีของแผลเป็นโดยรวมอย่างครอบคลุม ควรมีการวัดหลายจุดภายในขอบของแผลเป็น⁽⁸⁾

Table 1 Comparison of colour measurement devices in terms of parameter measured, reliability, correlation with clinical score and cost

Device	Company	Parameter	Intra-rater Reliability	Inter-rater reliability	Correlation with clinical score	Cost	Portability	References
Computerised colour analysis	Sony Hi-8 Handycam CCD-TR 705E video camera recorder and Adobe Photoshop	Hue, saturation, value	No data	No data	VSS Vascularity score significantly correlated with hue ($r = 0.311$) and saturation ($r = 0.35$) ($p < 0.051$), index with hue and saturation combined correlated even better ($r = 0.42$).	£5000–10,000	Yes	Davey et al. 1999 [16].
Computerised colour analysis	Nikon D70 camera and Adobe photoshop	Tristimulus colorimetry (L*a*b*)	0.95–0.99	0.94–0.95	L* and a* values are more important than b* values in distinguishing colour features between normal skin and scars.	No data	Yes	Cheon et al. 2010 [32]
Labscan XE (non-portable version)	Hunterlab	Tristimulus colorimetry (L*a*b*), chroma and hue.	Good (0.95–0.99)	Acceptable to good (0.50–0.99, outlier low value of 0.50 for a* [ranged from 0.01 to 0.77])	L*, a*, b* and hue had moderate to strong correlation with VSS pigmentation and vascularity scores. Chroma had low correlation with pigmentation and vascularity ($r = -0.40$ and -0.17)	>£10,000	Poor	Li-Tsang et al. 2003 [17]
Labscan XE (portable version)	Hunterlab	Tristimulus colorimetry (L*a*b*)	No data	No data	No data	£5000–10,000	Yes	Li-Tsang et al. 2005 [102]
Chromameter	Konica-Minolta	Tristimulus colorimetry (L*a*b*)	Acceptable (0.73–0.89)	Good (0.91–0.97)	Unable to differentiate between hypo- and hyperpigmented scars and normal and 'red' skin (On Seattle, Hamilton and Vancouver scar scales)	£5000–10,000	Yes	Draaijers et al. 2004 [15], Oliveira et al. 2005 [29].
Eykona 3D camera	Fuel 3D	Tristimulus colorimetry (L*a*b*)	No data	No data	Good correlation (Manchester scar scale)	<£5000 (not including targets)	Yes	Hallam et al. 2013 [25]
Colorimeter	Courage + Khazaka	Tristimulus colorimetry (L*a*b*) and ITA (Individual Typology Angle)	No data	Good (0.91–0.98)	No data	£5000–10,000 (including cost of hub)	Yes	van der Wal et al. 2013 [20].
Mexameter	Courage + Khazaka	Narrow-band spectrophotometry (melanin and erythema)	Good for melanin (0.89–0.97) and acceptable for erythema (0.74–0.90)	Good for melanin (0.95) and erythema (0.82–0.85)	No data	<£5000	Yes	Nedelec et al. 2008 (I) [30], Nedelec et al. 2008 (II) [106], van der Wal et al. 2013 [20].
Dermaspectrometer/ DSM II Colorimeter	Cortex	Both tristimulus colorimetry and narrow-band spectrophotometry	Erythema: 0.29–0.94 Melanin: 0.72–0.87 L*a*b*: no data.	Erythema: 0.68–0.91 Melanin: 0.91–0.94 L*a*b*: no data.	Erythema: Moderate but significant $r = 0.50$ (<0.001) Melanin: weak but significant $r = 0.32$ (0.02)–0.63 (<0.001)	<£5000	Yes	Gankande et al. 2014 [6], Gankande et al. 2015 [248], van der Wal et al. 2013 [20], Oliveira et al. 2005 [29].

ภาพประกอบ 9 แสดงการเปรียบเทียบค่าความน่าเชื่อถือ ค่าความสัมพันธ์ของเครื่องมือที่ใช้ประเมินสี

5.2.4 ความยืดหยุ่น (Pliability)

Suction Device

1. Cutometer เครื่องมือที่อาศัยแรงดันลบ ถูกสร้างขึ้นในอุปกรณ์จากระบบสุญญากาศ โดยผิวหนังจะถูกดึงเข้าไปในช่องเปิดของโพรบ และหลังจากเวลาที่กำหนดจะถูกปล่อยออก ภายนอกโพรบ ความสูงของผิวหนังที่ถูกดึงขึ้นจะถูกตรวจจับโดยระบบการวัดแสงแบบไม่สัมผัส ซึ่งประกอบด้วยแหล่งกำเนิดแสงและตัวรับแสง รวมทั้งปริซึมสองอันที่หันเข้าหากัน ซึ่งจะฉายจากเครื่องส่งสัญญาณไปยังตัวรับ ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC 0.11–0.93 และค่า Intrarater reliability ได้ค่า ICC 0.12–0.76 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับยอมรับไม่ได้ ถึงระดับดี (Unacceptable to good Intrarater reliability) และพบว่าไม่น่าเชื่อถือสำหรับแผลเป็นที่รุนแรง จากการทดสอบ Spearman's Correlation เทียบ Cutometer กับคะแนนส่วน pliability ของ VSS พบว่ามีความสัมพันธ์ระดับต่ำถึงปานกลาง (Spearman's $r = -0.29$ to -0.53)

2. Dermalab

ประกอบด้วยหัววัดพลาสติกน้ำหนักเบาซึ่งมีขนาดเล็กกว่าของ Cutometer นำหัววัดนี้ติดกับผิวหนัง โดยภายในหัววัดจะมีแสงสองลำ วิ่งขนานกับพื้นผิวและทำหน้าที่เป็นตัวตรวจจับระดับความสูง จากนั้นจึงปั๊มสุญญากาศที่ควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ ประมาณ 30-60 วินาที หลังจากนั้น หัววัดจะวัดความยืดหยุ่น จากปริมาณแรงดูด (หน่วยเป็นกิโลปาสคาล, kPa) เนื้อเยื่อแผลเป็นจะมีค่าดัชนีความแข็งสูงกว่าผิวหนังปกติ ค่า Inter-rater reliability ได้ค่า ICC = 0.86–0.93 และ ค่า Intrarater reliability ได้ค่า ICC 0.90–0.93 ซึ่งมีค่าความน่าเชื่อถือระดับสูง จากการทดสอบโดย ankande et al. พบค่า Test-retest reliability ระดับดีมาก “excellent” (ICC 0.76–0.91) และระดับดี (ICC 0.45, 95 % CI 0.30–0.76) ในผิวหนังปกติ

Pressure Device

วิธีวัดโดยออกแรงกดจากอากาศ เช่น Pneumatometer, Cicatrometer, Tissue Tonometer ;Pneumatometer เครื่องวัดความดันที่ถูกออกแบบมาในจักรุวิทยาเพื่อบันทึกความดันในตา. เมื่อสัมผัสกับผิวหนังเยื่อ, จะทำให้เกิดผิวของแผลเป็นยกสูงขึ้นมาบน Sensor plate เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์กับคะแนน VSS ในบาดแผลไหม้ (Burn scar) จะพบว่ามีค่าไว 87.5 % (Sensitivity of 87.5 percent) และความจำเพาะ 100 % เปอร์เซ็นต์ (a specificity of 100 percent) ⁽⁵⁴⁾, The Durometer (Model H1000; Rex Gauge Company, Inc., Buffalo Grove, Ill.) ผลการดำเนินงาน ที่ดีพอ ๆ กัน เมื่อเปรียบเทียบ

ความสัมพันธ์กับคะแนน VSS จะพบว่ามีความไว 87 % (Good Sensitivity of 87 percent) และความจำเพาะ 91.7 % เปอร์เซนต์ (a specificity of 91.7 percent) ⁽⁵⁴⁾

5.2.5 การไหลเวียนของเลือดในแผลเป็น (Perfusion)

เป็นเทคนิคการวัดการไหลที่ไม่รุกราน สามารถใช้ในการหาปริมาณและแสดงภาพการไหลเวียนของเลือดในแผลเป็นได้ สามารถแบ่งออกได้ในเทคนิคแบบเก่า นั่นคือ Laser Doppler Flowmetry (LDF) ซึ่งไฟเบอร์ออปติกไฟเบอร์สัมผัสกับเนื้อเยื่อ และอุปกรณ์ Laser Doppler Imaging (LDI) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใหม่กว่า ⁽²⁶⁾ Laser Doppler Flowmetry กลไกการทำงานใช้หลักการ Doppler โดยจะวัดการไหลเวียนของเลือดในผิวหนังแบบจุดเดียวในแผลเป็น ระบบ LDF จึงมีข้อจำกัดมากกว่าเมื่อเทียบกับระบบอื่นๆ และไม่เหมาะที่จะใช้กับแผลเป็นขนาดใหญ่ที่ต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีระบบ LDF ที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพสูง เช่น moorVMS-LDF (Moor Instruments Ltd., Axminster, United Kingdom) หรือ PeriFlux 5000 (Perimed AB, Järfälla, สวีเดน) ⁽²⁶⁾, Laser Doppler Imaging (LDI) แสดงเลเซอร์ที่ผ่านเม็ดเลือดแดงที่เคลื่อนตัวอยู่ในเนื้อเยื่อ จะแสดงความถี่หลายคลื่นความถี่ ซึ่งภาพถ่ายจะตรวจจับและประมวลผลเพื่อสร้างสีในแต่ละเส้น โดยจะเป็นสัดส่วนกับปริมาณของเลือดไปเลี้ยงในเนื้อเยื่อหลังจากเสร็จสิ้นแล้ว นำไปวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ซอฟต์แวร์เพื่อคำนวณการไหลเวียนของเลือดโดยอัตโนมัติ โดยจะแสดงเป็นหน่วยการไหลเวียนของเลือด (perfusion units PU) ⁽²⁶⁾

โดยสรุปงานวิจัยได้ใช้การประเมินดังนี้

1. Vancouver Scar Scale (VSS) เนื่องจาก VSS เป็นหนึ่งในเครื่องมือมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย แม้จะมีข้อจำกัดในด้านการประเมินความรู้สึกของผู้ป่วย และ inter-rater reliability อยู่ในระดับปานกลาง (Cohen's $K \approx 0.4-0.6$) แต่ VSS ยังมีข้อดีด้านการใช้งานง่ายและสามารถเปรียบเทียบผลก่อน-หลังการรักษาได้ชัดเจน สามารถประเมินลักษณะแผลเป็นได้อย่างเป็นระบบและสม่ำเสมอ ซึ่งช่วยลดอคติจากความเห็นส่วนบุคคลในกระบวนการประเมินได้ ⁽⁵⁾

2. Mexameter® (MX18) ใช้ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงของ ความแดง (Erythema index) และ ความเข้มเม็ดสี (Melanin index) ของแผลเป็น เพื่อให้ได้ค่าปริมาณสีที่เป็นกลางและแม่นยำ Mexameter® เป็นอุปกรณ์ที่มีค่าความน่าเชื่อถือสูง (Inter-rater ICC 0.92–0.94) และมีความสัมพันธ์ที่แข็งแกร่งกับ Fitzpatrick skin-type scale ($R \approx 0.72$) จึงเหมาะสำหรับติดตามการเปลี่ยนแปลงของสีผิวหลังการรักษา ⁽⁵³⁾

3. Vernier Caliper ใช้ในการวัด ความสูงของแผลเป็น (Scar thickness) อย่างง่าย และแม่นยำในเชิงปฏิบัติ ราคาประหยัด และสามารถทำซ้ำได้ง่าย

4. Cutometer® ใช้ประเมิน ความยืดหยุ่น (Pliability) ของผิวหนังเป็นเครื่องมือมาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลายในงานวิจัยที่ต้องการประเมินเชิงวัตถุวิสัย และสามารถเปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก การวัดด้วยเครื่อง Cutometer ที่ดำเนินการโดยผู้ประเมินคนเดียวกันภายในครั้งเดียวกัน แสดงให้เห็นถึงค่าความน่าเชื่อถือภายในผู้ประเมิน (Intrarater reliability) ที่สูงมาก ⁽⁵⁵⁾



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย (Research design)

งานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า ที่มีการเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง 3 กลุ่มแบบสุ่ม มีการปกปิดผู้ประเมินและผู้เข้าร่วมงานวิจัย (Experimental, prospective, randomized, double-blind, comparative study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Target population)

อาสาสมัครที่มีแผลเป็นคีลอยด์ จำนวน 69 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

งานวิจัยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน เปรียบเทียบกับการฉีดยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส เปรียบเทียบกับการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ในการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ โดยการประเมินผลการรักษาด้วย Vancouver scar scale ที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างก่อนและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์

การคำนวณขนาดของตัวอย่างจะใช้ข้อมูลจากการศึกษาเรื่อง “The efficacy of intralesional triamcinolone acetonide (20mg/ml) in the treatment of keloid”⁽⁵⁶⁾ โดย Adit M.Garg และคณะ แบ่งกลุ่มการรักษาด้วยยาไตรแอมซิโนโลนขนาด 20 mg/ml (เจือจางยาไตรแอมซิโนโลนขนาด 40 mg/ml ด้วย lidocaine with adrenaline) ด้วยเข็ม insulin syringe 26 gauge จนเห็นรอยโรคมีลักษณะเปลี่ยนเป็นสีขาว (Uniform Blanching) ติดตามผลทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 ครั้ง รวม 18 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม Vancouver Scar Score (VSS) ก่อนการรักษา มีค่าคะแนนเฉลี่ย 3.2 , SD = 1.6⁽⁵⁶⁾

และตั้งสมมุติฐานว่า กลุ่มที่ได้รับไฮยาลูโรนิเดสอย่างเดียว จะมีผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน ส่วน กลุ่มที่ได้รับการรักษาร่วมกัน (Triamcinolone + Hyaluronidase) จะให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า โดยคาดว่าจะสามารถลดคะแนน VSS ได้ประมาณ 10% ของคะแนนรวมทั้งหมด ซึ่งหมายถึงการลดลงประมาณ 1.3 คะแนน ทำให้คาดว่าคะแนนเฉลี่ยหลังรักษาของกลุ่มนี้จะอยู่ที่ 1.9 ค่าคะแนนเฉลี่ยของแต่ละกลุ่มจึงถูกกำหนดเป็น กลุ่มไตรแอมซิโนโลน: 3.2 กลุ่มไตรแอมซิโนโลนร่วมกับไฮยาลูโรนิเดส 1.9 และ กลุ่มไฮยาลูโรนิเดส 3.2

ส่วนค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานภายในกลุ่ม (within-group standard deviation) ประเมินไว้ที่ SD2 ได้แก่ 2.56 เพื่อให้ครอบคลุมความแปรปรวนในกลุ่มตัวอย่างจริง

เลือกการทดสอบแบบ ANOVA ชนิด one-way สำหรับการเปรียบเทียบค่ากลุ่มมากกว่าสองกลุ่ม (Fixed effects, omnibus test) ด้วยอัตราส่วนกลุ่มเท่ากัน (1:1:1) ระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) กำหนดไว้ที่ 0.05 และกำลังของการทดสอบ (power, $1-\beta$) ที่ 0.80 คำนวณน้ำหนักกลุ่มเท่ากัน (group weights = 1)

power oneway - Power analysis for one-way analysis of variance

Main Table Graph Iteration

Compute: Sample size * Accepts numlist (Examples)

Error probabilities: 0.05 * Significance level 0.8 * Power

Sample size: Specify: Group weights 1 Weights

☐ Allow fractional sample sizes

Effect size: Specify: Alternative group means

3.2 1.9 3.2 Alternative group means

2.56 * Error (within-group) variance

☐ Contrast of means

Coefficients for contrast of group means

Null value of mean contrast 0

☐ Request a one-sided t test

☐ Treat number lists in starred(*) options as parallel

ภาพประกอบ 10 การคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม Power analysis for one-way analysis of various

สรุปจะได้ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 19 คน โดยจะแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่ม A : Intralesional triamcinolone acetonide 40 mg/ml จำนวน 19 คน

กลุ่ม B : Intralesional triamcinolone acetonide 40 mg/ml ผสมกับ hyaluronidase 1500 IU/ml ในอัตราส่วน 1:1 จำนวน 19 คน

กลุ่ม C : Intralesional hyaluronidase 1500 IU/ml จำนวน 19 คน

แต่เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 12 สัปดาห์ จึงอาจทำให้มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยบางรายไม่สามารถมาตามนัดติดตามผลการรักษาได้จนจบงานวิจัย จึงกำหนดอัตรา drop out ที่ร้อยละ 20 คิดเป็นจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 69 คน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มละ 23 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครที่มีแผลเป็นคีลอยด์ มาเป็นกลุ่มตัวอย่างแบบ simple random sampling โดยจะคัดเลือกจากอาสาสมัครทุกคนที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและมีความยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการ (Consecutive sampling) ซึ่งอาสาสมัครจะได้รับการฉีดยาเข้าแผลเป็นคีลอยด์ โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ยาไตรแอมซิโนโลน, ยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก และเอนไซม์ไฮยาลูโรนิก รวมทั้งสิ้นจำนวน 69 คน

การสุ่ม (Randomization) และการปิดบังการจัดสรร (Allocation concealment)

ผู้วิจัยเลือกใช้วิธี block randomization ในการแจกจ่ายให้แก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยเรียงตามลำดับหมายเลขของอาสาสมัคร โดยจะได้รับการสุ่มว่าจะได้รับยาในกลุ่ม A หรือกลุ่ม B หรือกลุ่ม C จำนวนกลุ่มละ 23 คน รวมทั้งสิ้น 69 คน โดยผู้ช่วยวิจัยจะทำการสุ่มผ่านระบบคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปจากเว็บไซต์ www.sealedenvelope.com โดยแบ่งเป็น 8 block ประกอบด้วย block ละ 6 คน จำนวน 2 block , block ละ 9 คน จำนวน 1 block และ block ละ 12 คน จำนวน 5 block หลังจากนั้นทำการจัดกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยตามผลการจัดกลุ่มจากเว็บไซต์ โดยที่ผู้ช่วยวิจัยจะใช้คอมพิวเตอร์ส่วนตัวในการสุ่ม ผู้วิจัยทราบ ในขณะที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะไม่ทราบเลยว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยถูกจัดอยู่ในกลุ่มการรักษาแบบใด (single blinded)

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศชายหรือหญิง อายุ 18-60 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีแผลเป็นนูน หรือแผลเป็นนูนคีลอยด์
3. ความสูงของแผลเป็นนูนหรือแผลเป็นคีลอยด์ เกิน 3 มิลลิเมตร
4. สามารถมาพบแพทย์เพื่อติดตามผลการรักษาได้

5. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรเป็นหลักฐานในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inform consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีการอักเสบ ติดเชื้อ มีแผลเป็นด้านในหรือรอบๆแผลเป็นนูนหรือแผลคีลอยด์
2. มีประวัติโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจ, โรคแผลในกระเพาะอาหาร, โรคกระดูกพรุน, โรคตับอ่อน หรือมีความผิดปกติของต่อมหมวกไต
3. ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
4. มีความเสี่ยงต่อโอกาสเกิดโรคต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง จากการประเมินแบบสอบถามคัดกรอง

6. มีการรักษาแผลเป็นศิลปะด้วยวิธีต่างๆ ภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มงานวิจัย
7. มีประวัติแพ้ยาออกติโคสเตียรอยด์ หรือเอนไซม์ไฮยาโลูรินิเดส
8. มีประวัติการแพ้แมลงในกลุ่ม Hymenoptera เช่น ผึ้ง ต่อ หรือแตน เป็นต้น
9. กำลังตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างการรักษาให้มบุตร

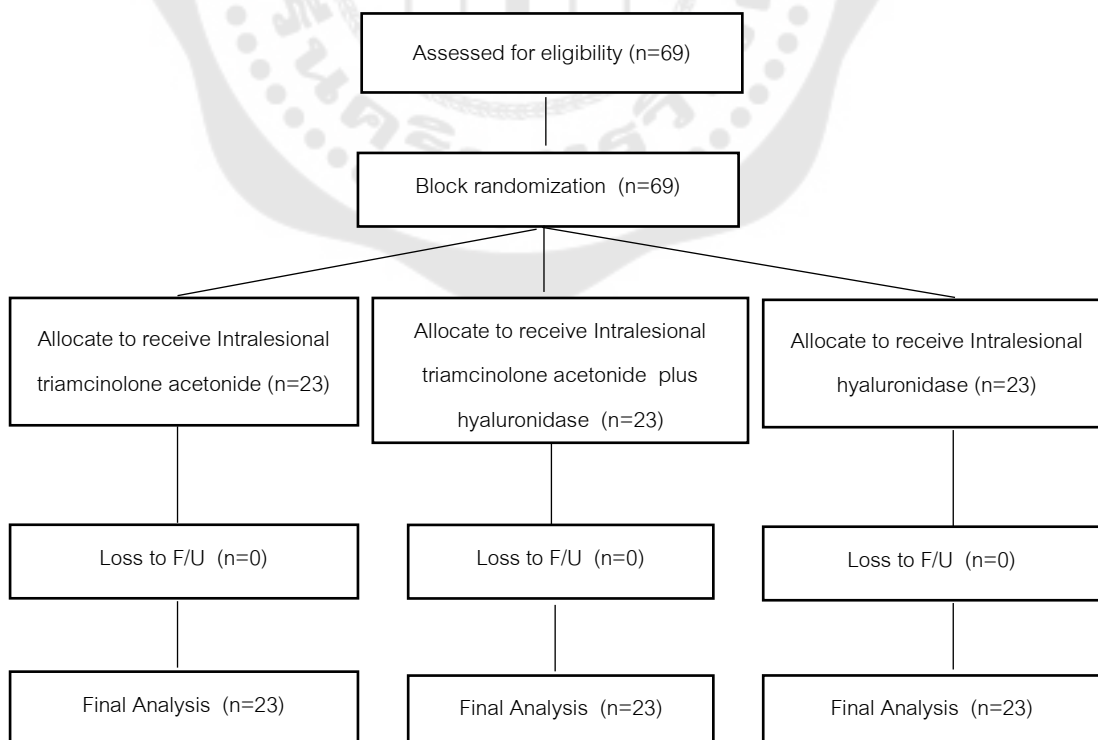
เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. มีผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยาในโครงการวิจัยในระหว่างทำการศึกษา (serious adverse effects, SAEs)
2. มีผลข้างเคียงจากยา (adverse drug reaction) ที่จำเป็นจะต้องหยุดยาที่ใช้ในการวิจัย
3. เป็นความสมัครใจของอาสาสมัครที่ต้องการยุติการเข้าร่วมโครงการวิจัย

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. ยาไตรแอมซิโนโลน (Triamcinolone acetonide) ยี่ห้อ KANOLONE-F
2. เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) ยี่ห้อ Liporase
3. กระบอกฉีดยา (syringe) ขนาด 1 มิลลิลิตร
4. เข็มฉีดยา (needle) เบอร์ 27G
5. สำลีทำความสะอาด 70% แอลกอฮอล์
6. อุปกรณ์วัดขนาดรอยแผล (vernier caliper)

7. กล้องดิจิทัลความละเอียดสูง (high resolution digital camera)
8. อุปกรณ์วัดความยุบยุ่นแผล ได้แก่ เครื่อง Cutometer ® dual MPA 580 (Courage and Khazaka Electronic GmbH, Germany)
9. อุปกรณ์วัดความแดงและความเข้มเม็ดสี ได้แก่ เครื่อง Mexameter ® MX18 (Courage and Khazaka Electronic GmbH, Germany)
10. เอกสารแบบบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัย (Case record form, CRF) ประกอบด้วย
 - แบบบันทึกข้อมูลประวัติของผู้เข้าร่วมงานวิจัย
 - แบบบันทึกข้อมูลวิจัย
 - แบบบันทึกความพึงพอใจหลังการรักษา
 - แบบบันทึกผลข้างเคียงของการรักษา
11. เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย (Participant information sheet)
12. ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent form)
13. บัตรนัดหมายและติดตามผล
14. สมุดสำหรับบันทึกข้อมูลและผลข้างเคียงจากการรักษาของอาสาสมัคร



ภาพประกอบ 11 แสดง Protocol flow chart

ตาราง 5 แสดงขั้นตอนการวิจัย (Study process)

ขั้นตอนการทำงานวิจัย	Baseline (Day 0)	F/U ครั้งที่ 1 (Day 1)	F/U ครั้งที่ 2 (week4)	F/U ครั้งที่ 3 (week8)	F/U ครั้งที่ 4 (week12)
1.คัดเลือกอาสาสมัคร					
-Inclusion criteria	✓				
-Exclusion criteria	✓				
2.ให้ข้อมูลอาสาสมัคร					
-วัตถุประสงค์	✓				
-วิธีวิจัย	✓				
-แบบยินยอมเข้าร่วมวิจัย	✓				
-อาสาสมัครเห็นดีไป Informed consent form					
3.ซักประวัติและตรวจร่างกาย	✓				
4.Randomization	✓				
5. Intradermal testing for HYA allergy	✓				
6.บันทึกและประเมินผล					
-วัดความหนาด้วย vernier caliper	✓		✓	✓	✓
-วัดความแดงและความเข้มเม็ดสีด้วยเครื่อง Mexameter	✓		✓	✓	✓
-วัดความยืดหยุ่นด้วย Cutometer					
-ประเมินความพึงพอใจ	✓				
-ประเมินแผลเป็นด้วย Vancouver Scar Scale	✓		✓	✓	✓
-ประเมินผลข้างเคียงเฉพาะที่			✓	✓	✓
-ประเมินระดับยาไตรแอนซีโนโลนในกระแสเลือด		✓			
-ประเมินคอร์ติซอลในกระแสเลือด					✓
7.ผู้วิจัยจัดเตรียมยาให้อาสาสมัคร	✓		✓	✓	
8.อาสาสมัครได้รับการรักษาด้วยยาฉีดเข้ารอยโรค	✓		✓	✓	

ขั้นตอนการทำวิจัย (Study process)

วันคัดกรองและเริ่มวิจัย (screening and enrollment visit, วันที่ 0)

1. คัดกรองอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมงานวิจัย โดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

2. แพทย์ผู้ช่วยวิจัยทำการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ในการศึกษา วิธีการทำงานวิจัย และให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงแนวทางการแก้ไขเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัยให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยรับทราบโดยละเอียด จากนั้นจึงมอบเอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนการวิจัยให้แก่อาสาสมัคร

3. ให้อาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ลงชื่อแสดงความยินยอมในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

4. ผู้วิจัยจะทำการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน และทำการซักประวัติทั่วไป เช่น อายุ เพศ อายุ ตำแหน่งแผล สาเหตุของการเกิดแผลเป็น อาการคันและเจ็บ โรคประจำตัว ยาที่รับประทานเป็นประจำ ประวัติการแพ้ยา และประวัติการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ในอดีต จากนั้นจึงทำการตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจร่างกายระบบผิวหนัง ดังนี้

- ตำแหน่งและจำนวนแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์
- มีผื่นแพ้สัมผัสหรือผื่นแดงอักเสบบริเวณรอบๆ แผลเป็น

5. กรณีที่อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก อาสาสมัครจะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (ID number) โดยจะเป็นหมายเลขที่จะใช้ตลอดทั้งโครงการวิจัย

6. ให้อาสาสมัครกรอกแบบสอบถามประเมินความเสี่ยงภาวะต่อมหมวกไตได้รับการกดการทำงาน ดังนี้

6.1 ประวัติโรคที่อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์ทั้งในอดีตและปัจจุบัน โรคไทรอยด์ โรคปอดอักเสบเรื้อรัง และอื่นๆ โดยในแต่ละคำตอบใช้ในแต่ละโรค ผู้ทำการวิจัยประเมินคะแนนให้ 1 คะแนน และหากมีประวัติโรคจะถามคำถามต่อไป

6.2 ประวัติการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยหากได้รับยาในช่วง 1 เดือน ผู้ทำการวิจัยประเมินให้คะแนน 3 คะแนน หากได้รับยาในช่วง 3 เดือน ผู้ทำการวิจัยประเมินให้คะแนน 1 คะแนน

6.3 ทำการรวมคะแนน โดยหากคะแนนรวมทั้งหมดเกิน 3 คะแนนขึ้นไป ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดการกดแกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-อะดรีนัล (hypothalamic-pituitary-

adrenal (HPA) axis suppression) ซึ่งจะเข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกลำตัวเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

7. เมื่ออาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเรียบร้อยแล้ว แพทย์ผู้วิจัยจะมีการทดสอบการแพ้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) ในอาสาสมัครทุกคน โดยการทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง (Intradermal testing) ซึ่งขั้นตอนการทดสอบเป็นดังนี้

- เลือกบริเวณแขนด้านในที่ไม่มีผื่น หรือแผลในการทำการทดสอบ
- เตรียมเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) 1500 IU/ml และน้ำเกลือ (normal saline, control) โดยผสมด้วยน้ำเกลือ 10 มิลลิลิตร หรือที่ในอัตราส่วนยาไฮยาลูโรนิเดสต่อน้ำเกลือ 1 ต่อ 10 ส่วน เทียบเท่ากับความเข้มข้น 150 IU ต่อ 1 มิลลิลิตร เตรียมปริมาณ 0.03 ถึง 0.05 มิลลิลิตร หรือ 4.5-7.5 ยูนิต ไว้ในกระบอกฉีดยา (syringe) ขนาด 1 มิลลิลิตร จากนั้นต่อกระบอกฉีดยาเข้ากับเข็มฉีดยา (needle) ขนาด 31G
- เช็ดทำความสะอาดบริเวณแขนด้านในที่จะทำการทดสอบด้วย 70% แอลกอฮอล์
- ฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) และน้ำเกลือ (normal saline, control) ที่เตรียมไว้ในชั้นผิวหนัง ห่างกันอย่างน้อย 2 เซนติเมตร โดยเอียงเข็ม 15 องศา จากผิวหนัง จนเกิดตุ่มนูน (wheal) จากยาขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 5 มิลลิเมตร
- ใช้ปากกาวง และวัดขนาดตุ่มนูน (wheal) จากยาเอาไว้
- หลังจากนั้น 20 นาที จึงทำการอ่านผลการทดสอบ ถ้าผลการทดสอบเป็นบวก จะเกิดตุ่มนูนขนาดเล็ก (small and raised bleb) ซึ่งล้อมรอบด้วยผื่นบวมแดง (swelling and redness) ในบริเวณที่ทำการทดสอบ
- ใช้ปากกาวง และวัดขนาดตุ่มนูน (wheal) หลังการทดสอบ และนำมาเปรียบเทียบกับขนาดตุ่มนูน (wheal) ที่วัดได้ในตอนแรก ซึ่งจะถือว่าอาสาสมัครมีการแพ้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) เมื่อ Positivity criterion: Diameter of the new bleb = Diameter of initial bleb + 3 mm

- ถ้าอาสาสมัครทดสอบแล้วว่าการแพ้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) ก็จะเข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกลำตัวเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

8. เมื่ออาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดกรองเรียบร้อยแล้ว แพทย์ผู้วิจัยจะถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) เพื่อนำมาเปรียบเทียบรอยแผลเป็นนูนก่อนและหลังการรักษา โดยเป็นภาพตรง

ในแนวตั้งฉากกับรอยแผล 1 ภาพ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และเลขประจำตัวของอาสาสมัคร ถ้าต้องมีการนำเสนอผลงานเป็นรูปถ่ายนั้นจะ มีการปิดแถบสีดำที่ตา และเป็นการ นำเสนอในภาพรวมเท่านั้น โดยผู้วิจัยจะขอความยินยอมจาก อาสาสมัครก่อน

9. บันทึกตำแหน่งของรอยแผลว่าอยู่ส่วนใดของร่างกาย ลักษณะของบาดแผล

10. ใช้ vernier caliper วัดความหนาจุดที่หนาที่สุดของแผลเป็นนูนและคีลอยด์ ทั้งหมด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิม และนำมาหาค่าเฉลี่ย แล้วนำค่าเฉลี่ยที่ได้มาจดบันทึกลงในเอกสารบันทึก ผลที่มีหมายเลขโครงการของอาสาสมัครแต่ละคน

11. ใช้เครื่อง Mexameter วัดความแดงและความเข้มเม็ดสีของแผลเป็นนูนและ คีลอยด์โดยวัดจุดตำแหน่งที่รอยแผลเป็นมีสีเข้มที่สุดและมีความราบเพื่อให้หัวโพรบแนบได้ มาร์ค ตำแหน่งหัวโพรบที่วางบนแผลเป็น ด้วยแผ่นพลาสติกเจาะรู ประเมินทั้งหมด 3 ครั้ง และหา ค่าเฉลี่ย แล้วนำค่าเฉลี่ยที่ได้มาจดบันทึกลงในเอกสารบันทึกผลที่มีหมายเลขโครงการของ อาสาสมัครแต่ละคน

12. ใช้เครื่อง Cutometer วัดความยืดหยุ่นแผลเป็นนูนและคีลอยด์ โดยทั้งหมด 3 ครั้ง ในตำแหน่งเดิม และนำมาหาค่าเฉลี่ยที่ได้มาจดบันทึกลงในเอกสารบันทึกผลที่มีหมายเลข โครงการของอาสาสมัครแต่ละคน

13. แพทย์ประเมินแผลเป็นนูนและคีลอยด์ด้วยแบบสอบถาม Vancouver scar score (VSS) โดยประเมินความแดง(vascularity), ความเข้มสี(pigmentation), ความยืดหยุ่น (pliability) และความหนา(height/thickness)

14. เริ่มทำการรักษา โดยเลือกตำแหน่งแผลเป็นนูนตำแหน่งที่หนาที่สุด 1 ตำแหน่ง

15. ผู้ช่วยวิจัยทำการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน, ไตรแอมซิโนโลนผสมเอนไซม์ไฮยาลูโรนิ เดส, และเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเข้าในแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ระยะห่างแต่ละจุด 1 เซนติเมตร จนสีผิวแผลเป็นนูนเกิดการซีดจาง โดยในกลุ่มฉีดยาไตรแอมซิโนโลน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 มิลลิกรัม (ไตรแอมซิโนโลน 40 มิลลิกรัม), ไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส, และ เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2 มิลลิกรัม ใช้ขนาดเข็มฉีดยา 1 มิลลิกรัม และเข็ม ขนาด 30 G ฉีดเข้าในแผลเป็นนูนหรือแผลเป็นนูนคีลอยด์ 30-45 องศา ลงไปลึกกว่าบริเวณผิวหนัง กำพำ 2-3 มิลลิเมตร จนเห็นรอยโรคมีลักษณะเปลี่ยนเป็นสีขาว (Uniform Blanching)

วันนัดหมายติดตาม (Follow up ครั้งที่ 1 (วันที่ 1))

1. ชักประวัติทั่วไป อาการ ผลข้างเคียงจากการรักษา
2. เจาะระดับยาไตรแอนซินในโลหิตในกระแสดเลือด เก็บในหลอดเก็บเลือดชนิดลิเทียมเฮพาริน (Tube lithium heparin) เก็บเข้าตู้เย็น 2-8 องศาและนำส่งตรวจที่ห้องแลปศูนย์พิษศิริราช

วันนัดหมายติดตาม (Follow up ครั้งที่ 2 (สัปดาห์ที่ 4) ,ครั้งที่ 3 (สัปดาห์ที่ 8)

1. ชักประวัติทั่วไป อาการ ผลข้างเคียงจากการรักษา
2. ถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) โดยเป็นภาพตรงในแนวตั้งฉากกับรอยแผล 1 ภาพ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และเลขประจำตัวของอาสาสมัคร
3. ใช้ vernier caliper วัดจุดที่นูนที่สุด วัดทั้งหมด 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย
4. ใช้เครื่อง Mexameter วัดความแดงและความเข้มเม็ดสีตำแหน่งเดิมที่มีการมาร์คตำแหน่งหัวโพรบเครื่องในครั้งก่อน ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย
5. ใช้เครื่อง Cutometer วัดความยุบยุ่นแผลทั้งหมด 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย
6. แพทย์ประเมินการประเมินแผลเป็นนูนและคีลอยด์ด้วยแบบสอบถาม Vancouver scar score (VSS) ในการติดตามแต่ละครั้ง
7. ผู้ป่วยและแพทย์ประเมินความพึงพอใจด้วยการประเมิน Visual analog scale Visual analog score-patient, Visual analog score-doctor โดยให้คะแนน ในช่วง 0 – 10 โดยที่ 0 คือ ไม่พึงพอใจ, 5 คือ มีความพึงพอใจระดับปานกลาง และ 10 คือ มีความพึงพอใจมากและประเมินความเจ็บ โดยให้คะแนน ในช่วง 0 – 10 โดยที่ 0 คือ ไม่มีอาการเจ็บเลย และ 10 คือ มีอาการเจ็บมากที่สุด โดยให้คนไข้ให้คะแนนโดยดูจากรูปภาพการแสดงสีหน้าประกอบทำให้คะแนน การเทียบผลลัพธ์ระหว่างสัปดาห์คนไข้ให้คะแนนเปรียบเทียบกับจากการประเมินแผลเป็นด้วยตนเอง แพทย์ประเมินเทียบผลลัพธ์โดยอ้างอิงจากการประเมินรูปภาพดิจิทัล
8. ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา

วันนัดหมายติดตาม (Follow up ครั้งที่ 4 (สัปดาห์ที่ 12))

1. ชักประวัติทั่วไป อาการ ผลข้างเคียงจากการรักษา
2. ถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) โดยเป็นภาพตรงในแนวตั้งฉากกับรอยแผล 1 ภาพ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และเลขประจำตัวของอาสาสมัคร
3. ใช้ vernier caliper วัดจุดที่นูนที่สุด วัดทั้งหมด 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย

4. ใช้เครื่อง Mexameter วัดความแดงและความเข้มเม็ดสี โดยวัดจุดที่เข้มที่สุดทั้งหมด 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย

5. ใช้เครื่อง Cutometer วัดความยุบยุ่นแผลโดยวัดทั้งหมด 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย

6. แพทย์ประเมินการประเมินแผลเป็นนูนและคีลอยด์ด้วยแบบสอบถาม Vancouver scar score (VSS) ในการติดตามแต่ละครั้ง

7. ผู้ป่วยและแพทย์ประเมินความพึงพอใจด้วยการประเมิน Visual analog scale Visual analog score-patient , Visual analog score-doctor โดยให้คะแนน ในช่วง 0 – 10 โดยที่ 0 คือ ไม่พึงพอใจ , 5 คือ มีความพึงพอใจระดับปานกลาง และ 10 คือ มีความพึงพอใจมาก

และประเมินความเจ็บ โดยให้คะแนน ในช่วง 0 – 10 โดยที่ 0 คือ ไม่มีอาการเจ็บเลย และ 10 คือ มีอาการเจ็บมากที่สุด โดยให้คนไข้ให้คะแนนโดยดูจากรูปภาพการแสดงสีหน้าประกอบการให้คะแนน

8. ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา

9. เจาะระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในกระแสเลือด ใส่หลอดเลือดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็ง (หลอดจุกสีแดง) เจาะเลือดประมาณ 4 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ Serum คงเหลือ 1 มิลลิลิตร โดยทำการเจาะในช่วงเช้าระหว่างเวลา 6.00-9.00 นาฬิกา หลังจากนั้นนำเข้าสู่เครื่องปั่นเหวี่ยง Centrifuge และจัดเก็บเข้าสู่ตู้อุณหภูมิรักษาความเย็น 2 – 8 องศา เก็บรักษาประมาณ 4 วัน และนำส่งตรวจที่ห้อง

การประเมินผล (Study outcome)

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (Primary outcome)

- ประเมิน Vancouver scar score (VSS) โดยประเมินความแดง(vascularity), ความเข้มสี(pigmentation), ความยืดหยุ่น(pliability) และความหนา(height/thickness) โดยมีคะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 13 คะแนน โดยประเมินก่อนการรักษา (Baseline)เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

ผลลัพธ์รองของการศึกษา (Secondary outcome)

- ประเมินอัตราการหาย (Clearance rate) หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม

- ประเมินความนูนแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยเครื่อง vernier caliper หน่วยเป็นเซนติเมตร วัดทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 3 กลุ่ม

โดยวัดก่อนการรักษา (Baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่วันที่ 0 , สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

- ประเมินความแดงและความเข้มเม็ดสีแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยเครื่อง Mexameter วัดทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 3 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (Baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่วันที่ 0 , สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

- ประเมินความยุบยุ่นแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยเครื่อง Cutometer โดยใช้ค่า R2 parameter ซึ่งบอกถึงความสามารถในการหดกลับสู่ตำแหน่งเดิมของแผลเป็น (Gross elasticity) ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 3 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (Baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่วันที่ 0 , สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

- ประเมินความพึงพอใจในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ โดยการประเมินจาก Visual analog score-patient, Visual analog score-doctor เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

- ประเมินระดับยาไตรแอนซินโกลนในกระแสเลือด ที่วันติดตามผล (Follow up) ที่วันที่ 1 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม

- ประเมินระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในกระแสเลือด ที่วันติดตามผล (Follow up) ที่ สัปดาห์ที่ 0 และ 12 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม

- ประเมินและจดบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาในงานวิจัย (Adverse effect) ทุกครั้งเมื่ออาสาสมัครมาติดตามผล เช่น อาการแพ้เอนไซม์ไฮยาลูโรนเดส การติดเชื้อ ผื่นหนังบาง ฝ่อ โดยทำการบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (Case record form ,CRF) ในรายที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง (Serious adverse event, SAE) ผู้วิจัยต้องหยุดการรักษาและแจ้งแก่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ทันทีภายใน 24 ชั่วโมง

การประเมินผลที่ใช้ในงานวิจัย

การประเมินผลงานวิจัย จะประเมินโดยแพทย์ที่มีความชำนาญทางด้านโรคผิวหนัง และประเมินโดยอาสาสมัคร โดยทั้ง 2 กลุ่ม จะไม่ทราบว่าได้รับการรักษาแบบใด

1. Vancouver Scar Scale (VSS)

แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมิน Vancouver Scar Scale (VSS) โดยมี การประเมิน 4 อย่าง ได้แก่

- การประเมินเม็ดสี (Pigmentation) โดยทำการให้คะแนนหลังจากใช้แผ่นพลาสติกกดแผลเป็นจนเกิดภาวะกดขาว (Blanching) และทำการเทียบกับสีผิวบริเวณใกล้เคียง และให้คะแนน 0-3 คะแนน โดย 0 คือ สีผิวใกล้เคียงกับผิวปกติบริเวณอื่น 1 คือ สีผิวที่อ่อนกว่าสีผิวพื้นฐานเมื่อเทียบกับผิวปกติบริเวณอื่น และ 2 คือ สีผิวที่เข้มกว่าสีผิวพื้นฐาน

- หลอดเลือด (Vascularity) ประเมินโดยการวัดด้วยสายตา และให้คะแนน 0-3 คะแนน โดย 0 คือ สีผิวใกล้เคียงกับผิวปกติบริเวณอื่น, 1 คือ สีชมพู, 2 คือ สีแดง และ 3 สีม่วง

- ความยืดหยุ่น (Pliability) ประเมินโดยการคลำ และให้คะแนน 0-5 คะแนน โดย 0 คือ ผิวยืดหยุ่นปกติ, 1 คือ แผลที่สามารถยืดโดยมีแรงต้านเล็กน้อย, 2 คือ แผลที่มีแรงต้านเมื่อมีการออกแรงกด, 3 คือ แผลที่ไม่มีความยืดหยุ่น เคลื่อนที่ได้ยาก มีแรงต้านต่อการกดด้วยมือ, 4 คือ แผลที่มีการโค้งงอคล้ายลักษณะเชือก และมีสีจางลงจากการขยายของแผลเป็น และ 5 คือ แผลที่มีการหดรั้ง แผลเป็นมีระยะขนาดสั้นลงถาวร ทำให้เกิดแผลเป็นที่ยื่นออกมาผิดปกติหรือเปี้ยว

- ความสูง (Height) ประเมินโดยการใช้ Vernia และให้คะแนน 1-3 คะแนน โดย 1 คือ ความสูงที่น้อยกว่า 2 มิลลิเมตร, 2 คือ ความสูงที่น้อยกว่า 5 มิลลิเมตร และ 3 คือ ความสูงที่มากกว่า 5 มิลลิเมตร

โดยคะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 13 คะแนน ทำการประเมินก่อนการรักษา (Baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

2. ความนูน/ความสูงของแผล (Height)

แพทย์ผู้วิจัยวัดขนาดความนูน/ความสูงของแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยเครื่องมือ Vernia caliper ทำการวัดจุดที่สูงที่สุดของแผลเป็นในแนวตั้งฉาก หน่วยเป็นเซนติเมตร ทำการวัดทั้งหมดสามครั้งแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้งสองกลุ่มโดยวัดก่อนการรักษาเปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

3. ความแดงและความเข้มเม็ดสี (Erythema and melanin index)

แพทย์ผู้วิจัยประเมินความแดงและความเข้มเม็ดสีแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยเครื่องมือ Mexameter วัดจุดตำแหน่งที่รอยแผลเป็นมีความราบมากที่สุด มาร์คตำแหน่งหัวโพรบที่วางบนแผลเป็น ด้วยแผ่นพลาสติกเจาะรู เพื่อเป็นตำแหน่งในการวัดครั้งถัดไปให้อยู่ในตำแหน่งเดิม วัดทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 3 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (Baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ

4. ความยืดหยุ่น (Pliability)

แพทย์ผู้วิจัยประเมินความยืดหยุ่นแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ด้วยเครื่อง Cutometer โดยใช้ค่า R 0-2 parameter ซึ่งบอกถึงความสามารถในการหดกลับสู่ตำแหน่งเดิมของแผลเป็น (Gross elasticity) ทำการวัดทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 3 กลุ่ม โดยวัดก่อนการรักษา (Baseline) เปรียบเทียบกับวันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12

5. ความพึงพอใจด้วยการประเมิน Visual analog scale

แพทย์ผู้วิจัยและคนไข้ ประเมินความพึงพอใจและอาการเจ็บ โดยให้คะแนนในช่วง 0 – 10 โดยที่ 0 คือ ไม่พึงพอใจ , 5 คือ มีความพึงพอใจระดับปานกลาง และ 10 คือ มีความพึงพอใจมากและประเมินความเจ็บ โดยให้คะแนน ในช่วง 0 – 10 โดยที่ 0 คือ ไม่มีอาการเจ็บเลย และ 10 คือ มีอาการเจ็บมากที่สุด โดยให้คนไข้ให้คะแนนโดยดูจากรูปภาพการแสดงสีหน้าประกอบการให้คะแนน

6. ระดับยาไตรแอนซินโนลินในกระแสเลือด

แพทย์ผู้วิจัยทำการเจาะเลือดประเมินระดับยาไตรแอนซินโนลิน หลังได้รับการรักษาด้วยวิธีฉีดเข้ารอยโรค 24 ชั่วโมงหรือวันติดตามผลการรักษาวันที่ 1 โดยไม่ต้องงดน้ำงดอาหาร ประมาณ 4 มิลลิลิตร เก็บในหลอดเก็บเลือดชนิดลิเทียมเฮพาริน (Tube lithium heparin) (หลอดจุกสีเขียว) หลังจากนั้นนำเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยง Centrifuge และจัดเก็บเข้าตู้อุณหภูมิรักษาความเย็น โดยหากเก็บที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ 1 วัน , -20 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ 1-2 อาทิตย์ และ -80 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ 6 เดือน หลังจากนั้นนำส่งห้องตรวจปฏิบัติการศูนย์พิษศิริราช

7. ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในกระแสเลือด

แพทย์ผู้วิจัยทำการเจาะเลือดประเมินระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในกระแสเลือด ที่วันติดตามผล (Follow up) ที่สัปดาห์ที่ 12 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่มจำนวน 4 มิลลิลิตร ใส่หลอดเลือดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็ง (หลอดจุกสีแดง) เจาะเลือดประมาณ 4 มิลลิลิตร โดยทำการเจาะในช่วงเช้าระหว่างเวลา 6.00-9.00 นาฬิกา หลังจากนั้นนำเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยง Centrifuge หมุนเหวี่ยงด้วยความเร็ว 3000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที และจัดเก็บเข้าตู้อุณหภูมิรักษาความเย็น โดยหากเก็บที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ 4 วันและนำส่งตรวจห้องแลปเอกซัน(Prolab)

8. ผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา

ประเมินและจดบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาในงานวิจัย (Adverse effect) ทุกครั้งเมื่ออาสาสมัครมาติดตามผล เช่น อาการแพ้เอนไซม์ไฮยาโลโรนิกเดส การติดเชื้อผิวหนังบางฝ่อ โดยทำการบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (Case record form ,CRF) ในรายที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง (Serious adverse event, SAE) ผู้วิจัยต้องหยุดการรักษาและแจ้งแก่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ทันทีภายใน 24 ชั่วโมง

สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ คือ โปรแกรม Software for statistics and Data science (STATA)

สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ของอาสาสมัคร (baseline characteristics)

1. ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data)

รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (percentage) เช่น เพศ , ลักษณะของแผลเป็น (แผลเป็นนูน Hypertrophic scar หรือ แผลคีลอยด์), สาเหตุของการเกิดแผลเป็น

2. ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data)

กรณีที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) จะรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ส่วนกรณีที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ (not normal distribution) จะรายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) เช่น อายุ ,จำนวนปีที่เกิดแผลเป็น , Vancouver scar scale (VSS), Melanin index (Mexameter), Hemoglobin index (Mexameter), R 0-2 parameter (Cutometer)

สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

1. Chi-square test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ได้แก่ ผลข้างเคียงเฉพาะที่ระหว่างการรักษา และอัตราการหาย (Accumulative Clearance rate) ของแผลเป็น ด้วยการฉีดยาไตรแอมซิโนโลน ยาไตรแอมซิโนโลนและเอนไซม์ไฮยาโลโรนิกเดส และการฉีดเอนไซม์ไฮยาโลโรนิกเดส

2. Generalized Linear mixed model analysis ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) 2 กลุ่ม ที่มีระยะเวลาต่างๆกัน ได้แก่ คะแนนจากการประเมิน Vancouver scar scale, ระดับความแดง เม็ดสีจากเครื่อง Mexameter, ความยืดหยุ่นของแผล

งบประมาณการทำวิจัย

รวมเป็นเงิน 180,000 บาท

แหล่งที่มาของเงินทุน

ทุนจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย



บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

งานวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการฉีด ยาไตรแอมซิโนโลน (TAC) เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส (HYA) และยาไตรแอมซิโนโลนร่วมกับ เอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส (TAC+HYA) ในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ได้ผ่านการรับรอง จริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในวันที่ 19 เมษายน 2567 โดยผู้วิจัยได้ทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ มิถุนายน 2567-มีนาคม 2568 ถึง ซึ่งผู้วิจัยได้ ทำการแบ่งการวิเคราะห์ข้อมูลออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังแสดงต่อไปนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกก่อนการรักษาของอาสาสมัคร

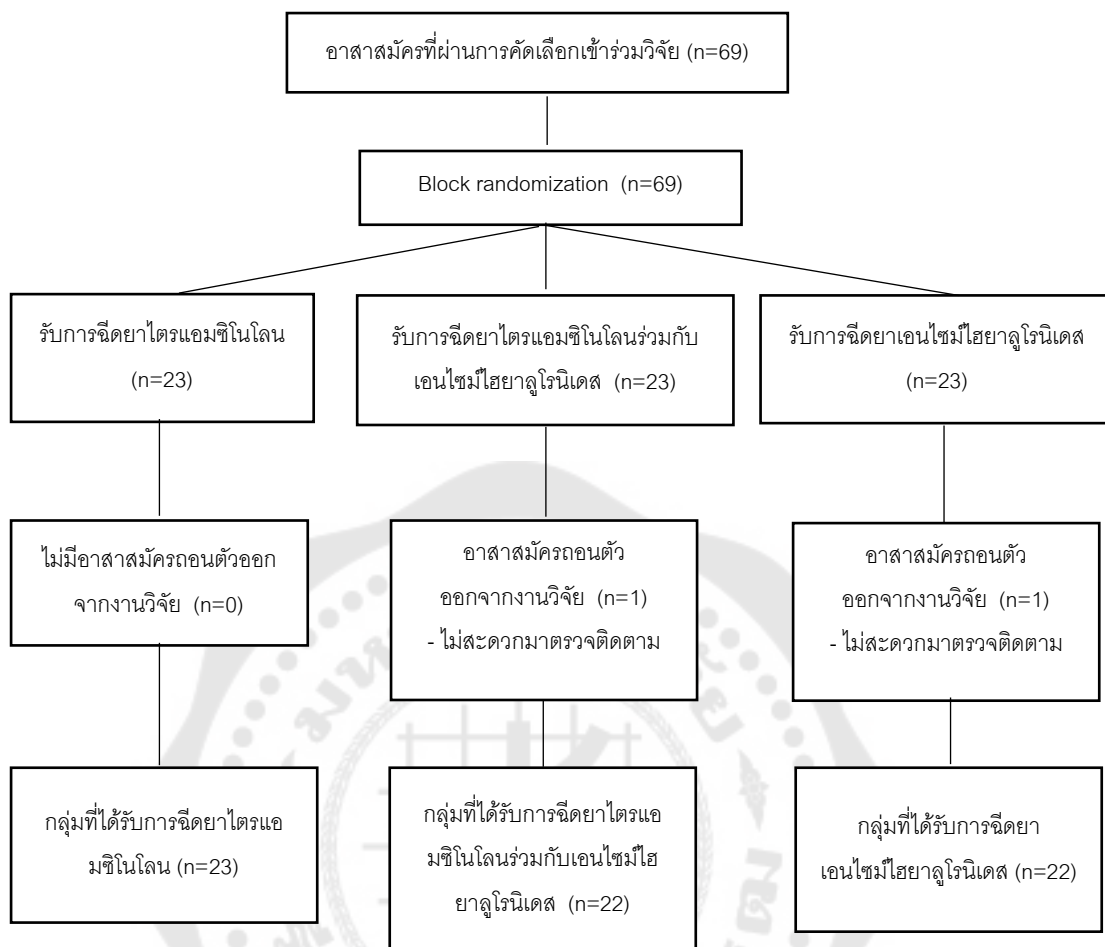
ตอนที่ 2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล

ตอนที่ 3 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาและความเจ็บของ อาสาสมัครและแพทย์

ตอนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกก่อนการรักษาของอาสาสมัคร

อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยอายุระหว่าง 18 – 60 ปี และได้รับการ วินิจฉัยว่าเป็นแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์ ที่ความนูนสูงเกิน 3 มิลลิเมตร รวมทั้งสิ้น จำนวน 69 คน อยู่กลุ่ม TAC 23 คน กลุ่ม TAC+HYA 23 คน และกลุ่ม HYA 23 คนทั้งนี้ในระหว่างดำเนิน โครงการวิจัย มีอาสาสมัครที่ออกจากโครงการทั้งสิ้นจำนวน 2 คน โดยที่อยู่ในกลุ่ม TAC+HYA จำนวน 1 คน และกลุ่ม HYA จำนวน 1 คน ทำให้คงเหลือผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มาติดตามจนเสร็จสิ้น งานวิจัย รวมทั้งสิ้นจำนวน 67 คน อยู่ในกลุ่มที่ TAC+HYA จำนวน 22 คน และกลุ่ม HYA จำนวน 22 คน โดยมีขั้นตอนการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร ดังแสดงในภาพประกอบ 12 โดยสาเหตุของการ ออกจากงานวิจัยของอาสาสมัครทั้ง 2 คน คือ ไม่สะดวกมาติดตามการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังฯ ข้อมูลพื้นฐานอาสาสมัคร แสดงดังตารางที่ 7 และข้อมูลการวัดด้วยแบบประเมินแผลเป็นนูนแผล คีลอยด์ ,ความนูน, ความเข้มของเม็ดสี, ระดับความแดง, ความยืดหยุ่น ณ วันเริ่มต้นของการวิจัย (Baseline) แสดงดังตารางที่ 8



ภาพประกอบ 12 ขั้นตอนการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร

ตาราง 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	TAC (N = 23)	TAC+HYA (N = 23)	HYA (N = 23)	P-value
เพศ (จำนวน, ร้อยละ)				
เพศชาย	6 (26.09%)	7 (30.43%)	10 (43.48%)	0.428
เพศหญิง	17 (73.91%)	16 (69.57%)	13 (56.52%)	
อายุ (ค่ามัธยฐาน, ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)				
อายุ	29 (23,35)	28 (23,32)	28 (25,33)	0.8166
ปี (ค่ามัธยฐาน, ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)				
ปี	4 (2,10)	6 (3,13)	4 (2,10)	0.2554
ตำแหน่ง (จำนวน, ร้อยละ)				
หน้า	5 (21.74%)	2 (8.7%)	4 (17.39%)	0.856
ลำตัว	7 (30.43%)	10 (43.48%)	8 (34.78%)	
ระยางค์	6 (26.09%)	6 (26.09%)	7 (30.43%)	
หน้าและลำตัว	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.35%)	
หน้าและระยางค์	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.35%)	
ลำตัวและระยางค์	4 (17.39%)	4 (17.39%)	1 (4.35%)	
หน้า ลำตัว และระยางค์	1 (4.35%)	1 (4.35%)	1 (4.35%)	
การรักษาที่ผ่านมาในอดีต (จำนวน, ร้อยละ)				
เคยรักษา	12 (52.17%)	12 (52.17%)	12 (52.17%)	1.000
ยาทา	1 (4.53%)	7 (30.43%)	5 (21.74%)	0.063
ยาฉีด	10 (43.48%)	6 (26.09%)	8 (34.78%)	0.465
เลเซอร์	4 (17.39%)	0 (0.00%)	1 (4.35%)	0.118
ผ่าตัด	2 (8.70%)	0 (0.00%)	2 (8.70%)	0.536

ตาราง 7 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	TAC (N = 23)	TAC+HYA (N = 23)	HYA (N = 23)	P-value
สาเหตุ (จำนวน,ร้อยละ)				
ไม่ทราบสาเหตุ	1 (4.35%)	4 (17.39%)	2 (8.70%)	0.990
อุบัติเหตุ	5 (21.74%)	7 (30.43%)	5 (21.74%)	
การผ่าตัด	4 (17.39%)	3 (13.04%)	3 (13.04%)	
สิ่ว	6 (26.09%)	4 (17.39%)	6 (26.09%)	
ติดเชื้อ	1 (4.35%)	1 (4.35%)	1 (4.35%)	
วัณโรค	1 (4.35%)	1 (4.35%)	1 (4.35%)	
เจาะหู	3 (13.04%)	3 (13.04%)	5 (21.74%)	
เดือย	1 (4.35%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
แมลงกัด	1 (4.35%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
อาการ (จำนวน,ร้อยละ)				
คัน	23 (100%)	20 (86.96%)	20 (86.96%)	0.232
เจ็บ	20 (86.96%)	19 (82.61%)	19 (82.61%)	1.000
	13 (56.52%)	12 (52.17%)	11 (47.83%)	0.840
Baseline Vancouver scar score (VSS)	10.13 ± 1.63	9.48 ± 2.02	9.70 ± 1.84	0.4764
Baseline Height Vernier Caliper	3.64 (2.61,4.71)	3.49(3.07,4.38)	3.68 (2.63,4.57)	0.8967
Baseline Erythema index	441(400.33,479.67)	437.67 (389,485.33)	433.33 (404,512.33)	0.9007
Baseline Melanin index	171(82.33, 355.67)	224.67(140.67, 328)	223.67(133.33, 306.67)	0.7619
Baseline R0 parameter	0.09 (0.05,0.11)	0.09 (0.04,0.13)	0.10 (0.08,0.14)	0.4184
Baseline R2 parameter	0.53(0.46,0.68)	0.59(0.51,0.69)	0.57(0.48,0.71)	0.45

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

จากตารางพบว่าอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย มีจำนวนรวมทั้งสิ้น 69 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม TAC, TAC+HYA และHYA จำนวนกลุ่มละ 23 คน โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันด้านปัจจัยทางเพศ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.428$)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยมีอายุตั้งแต่ 20-57 ปี กลุ่ม TAC มีแผลเป็นบริเวณหน้า จำนวน 5 คน (21.4%) แผลเป็นบริเวณลำตัว จำนวน 7 คน (30.43%) แผลเป็นบริเวณรยางค์ จำนวน 6 คน (26.09%) แผลเป็นบริเวณหน้าและลำตัว จำนวน 0 คน (0%) แผลเป็นบริเวณหน้าและรยางค์ 0 คน (0%) แผลเป็นบริเวณลำตัวและรยางค์ จำนวน 4 คน (17.39%) และ บริเวณหน้า ลำตัว รยางค์ จำนวน 1 คน (4.35%) กลุ่ม TAC+HYA มีแผลเป็นบริเวณหน้า จำนวน 2 คน (8.7%) แผลเป็นบริเวณลำตัว จำนวน 10 คน (43.48%) แผลเป็นบริเวณรยางค์ จำนวน 6 คน (26.09%) แผลเป็นบริเวณหน้าและลำตัว จำนวน 0 คน (0%) แผลเป็นบริเวณหน้าและรยางค์ 0 คน (0%) แผลเป็นบริเวณลำตัวและรยางค์ จำนวน 4 คน (17.39%) และ บริเวณหน้า ลำตัว รยางค์ จำนวน 1 คน (4.35%) และ กลุ่ม HYA มีแผลเป็นบริเวณหน้า จำนวน 4 คน (17.39%) แผลเป็นบริเวณลำตัว จำนวน 8 คน (34.78%) แผลเป็นบริเวณรยางค์ จำนวน 7 คน (30.43%) แผลเป็นบริเวณหน้าและลำตัว จำนวน 1 คน (4.35%) แผลเป็นบริเวณหน้าและรยางค์ 1 คน (4.35%) แผลเป็นบริเวณลำตัวและรยางค์ จำนวน 1 คน (4.35%) และ บริเวณหน้า ลำตัว รยางค์ จำนวน 1 คน (4.35%) โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันด้านระยะเวลา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.856$)

ประวัติการได้รับการรักษาแผลเป็นมาก่อน ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่เคยได้รับการรักษา 11 คน (47.83%) และเคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 12 คน (52.17%) ทั้งสามกลุ่มประวัติการได้รับการรักษาในอดีตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) โดยมีรายละเอียดดังนี้ กลุ่มTAC ได้รับการรักษาด้วยยาทาจำนวน 1 คน (4.53%) ยาฉีดยาจำนวน 10 คน (43.48%) เลเซอร์ จำนวน 4 คน (17.39%) และผ่าตัด จำนวน 2 คน (8.70%) , กลุ่มที่ TAC+HYA ได้รับการรักษาด้วยยาทาจำนวน 7 คน (30.43%) ยาฉีดยาจำนวน 6 คน (26.09 %) เลเซอร์ จำนวน 0 คน (0%) และผ่าตัด จำนวน 0 คน (0%) , กลุ่ม HYA ได้การรักษาด้วยยาทาจำนวน 5 คน (21.74%) ยาฉีดยาจำนวน 8 คน (34.78%) เลเซอร์ จำนวน 1 คน (4.35%) และผ่าตัด จำนวน 2 คน (8.70%) โดยทั้งสามกลุ่มประวัติการรักษาด้วยยาทา ยาฉีดยา เลเซอร์ และผ่าตัดไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.063, 0.465, 0.118, 0.536$ ตามลำดับ)

เมื่อจำแนกจากสาเหตุการเกิดแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ พบว่า กลุ่ม TAC ไม่ทราบสาเหตุ 1 คน (4.35%) เกิดจากอุบัติเหตุ จำนวน 5 คน (21.74%) การผ่าตัด 4 คน (17.39%) สิว 6 คน (26.09%) ติดเชื้อ (อีสุกอีใส) 1 คน (4.35%) วัคซีน 1 คน (4.35%) เจาะหู 3 คน (13.04%) เลเซอร์ 1 คน (4.35%) แผลงัดต้อย 1 คน (4.35%) ,กลุ่ม TAC+HYA ไม่ทราบสาเหตุ 4 คน (17.39%) เกิดจากอุบัติเหตุ จำนวน 7 คน (30.43%) การผ่าตัด 3 คน (13.04%) สิว 4 คน (17.39%) ติดเชื้อ(อีสุกอีใส) 1 คน (4.35%) วัคซีน 1 คน (4.35%) เจาะหู 3 คน (13.04%) เลเซอร์ 0 คน (0.00%) แผลงัดต้อย 0 คน (0.00%) ,กลุ่ม HYA ไม่ทราบสาเหตุ 2 คน (8.70%) เกิดจากอุบัติเหตุ จำนวน 5 คน (21.74%) การผ่าตัด 3 คน (13.04%) สิว 6 คน (26.09%) ติดเชื้อ (อีสุกอีใส) 1 คน (4.35%) วัคซีน 1 คน (4.35%) เจาะหู 5 คน (21.74%) เลเซอร์ 0 คน (0.00%) แผลงัดต้อย 0 คน (0.00%) โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.990$)

อาการแสดงก่อนเริ่มก่อนรักษา พบว่ากลุ่มTAC มีอาการคัน จำนวน 20 คน (86.96%) อาการเจ็บ จำนวน 13 คน (56.52%) กลุ่มTAC+HYA มีอาการคัน จำนวน 19 คน (82.61%) อาการเจ็บ จำนวน 12 คน (52.17%) กลุ่ม HYA มีอาการคัน จำนวน 12 คน (52.17%) อาการเจ็บ จำนวน 11 คน (47.83%) โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.840$)

แบบประเมินแผลเป็นนูน Vancouver scar score (VSS) กลุ่ม TAC มีค่าเฉลี่ย 10.13 ± 1.63 ,กลุ่ม TAC+HYA มีค่าเฉลี่ย 9.48 ± 2.02 ,กลุ่ม HYA มีค่าเฉลี่ย 9.70 ± 1.84 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.4764$)

ความนูนจากการวัดด้วย Vernier Caliper ในกลุ่ม TAC มีค่ามัธยฐานที่ 3.64 มม. ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 2.61, 4.71 มม. กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 3.49 มม.ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 3.07,4.38 มม. กลุ่ม HYA มีค่ามัธยฐานที่ 3.68 มม.ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 2.63,4.57 มม. โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.8967$)

ข้อมูลจากการวัดด้วย Mexameter®

ระดับความแดง (Erythema index) ในกลุ่ม TAC มีค่ามัธยฐานที่ 441 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 400.33,479.67 กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 437.67 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 389,485.33 กลุ่ม HYA มีค่ามัธยฐานที่ 433.33 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 404,512.33 โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.9007$) ความเข้มสี (Melanin index) ในกลุ่ม TAC มีค่ามัธยฐานที่ 171 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 82.33, 355.67 กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 224.67 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 140.67, 328 กลุ่ม HYA

มีค่ามัธยฐานที่ 223.67 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 133.33, 306.67 โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.7619$)

การวัดค่าความยืดหยุ่นจาก Cutometer ประกอบด้วย R0 parameter (Uf) ซึ่งแสดงถึงแรงสูงสุดในระยะการดูด (Suction phase) กลุ่ม TAC มีค่ามัธยฐานที่ 0.09 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 0.05, 0.11 ,กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 0.09 พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.04, 0.13 , กลุ่ม HYA มีค่ามัธยฐานที่ 0.10 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.08, 0.14 โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.4184$)

R2 parameter (Ua/Ut) ซึ่งแสดงถึงการกลับคืนสู่สภาพเดิมของผิวหนัง (gross elasticity) เมื่อมีค่าใกล้ 1 ยิ่งมีความยืดหยุ่นมาก ในกลุ่ม TAC มีค่ามัธยฐานที่ 0.53 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 0.46, 0.68 กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 0.59 พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.51, 0.69 กลุ่ม HYA เดส มีค่ามัธยฐานที่ 0.57 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.48, 0.71 โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.45$)

ตอนที่ 2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล

เนื่องจากมีอาสาสมัครจำนวน 2 คน ที่ออกจากการวิจัยไปก่อนเสร็จสิ้นงานวิจัย จึงส่งผลให้ข้อมูลในสัปดาห์ที่ 12 ของอาสาสมัคร 2 คนขาดหายไป ผู้วิจัยจึงใช้วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ modified intention to treat analysis หรือ intention to treat analysis with missing data

ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล งานวิจัยนี้ทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม ที่เวลา 12 สัปดาห์ และ เปรียบเทียบแต่ละสัปดาห์ภายในกลุ่มเดียวกันเมื่อเทียบกับระยะเวลาเริ่มต้น (baseline) โดย แบ่งเป็นหัวข้อต่อไปนี้

2.1 คะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นโดยใช้ Vancouver scar score (VSS)

2.1.1 การประเมิน Vancouver scar score (VSS) และการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา (ตาราง 9) โดยประเมินคะแนน VSS ในด้าน

- ความเข้มเม็ดสี (VSS Pigmentation) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่มการรักษา

- ความแดง (VSS Vascularity) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่มการรักษา

- ความยืดหยุ่นของแผล (VSS Pliability) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับHYA เทียบกับกลุ่มTAC ($p < 0.001$) กลุ่มHYAเทียบกับกลุ่ม TAC+HYA ($p < 0.001$) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มTAC เทียบกับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.092$)

- ความนูน (VSS Height) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม HYA เทียบกับกลุ่ม TAC ($p < 0.001$) และ กลุ่ม HYA เทียบกับ TAC+HYA ($p < 0.001$) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง TAC เทียบกับ TAC+HYA ($p = 0.723$)

- คะแนนรวม VSS (Total VSS) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม HYA เทียบกับกลุ่ม TAC ($p = 0.023$) และ กลุ่ม HYA เทียบกับกลุ่ม TAC+HYA ($p < 0.001$) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม TAC เทียบกับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.138$)

สรุปได้ว่า คะแนนเฉลี่ยในด้านความยืดหยุ่น ความสูงของแผล และคะแนนรวม Vancouver scar score มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มการรักษาที่มีการใช้ HYA เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม TAC และ TAC+HYA แต่ในด้านความเข้มเม็ดสีและความแดงนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่มการรักษา

ตาราง 8 แสดงคะแนนจากการประเมินรอยแผลเป็นโดยใช้ Vancouver scar score (VSS)

Vancouver scar score	TAC	TAC+HYA	HYA	P-value (TAC+HYA vs TAC)	P-value (HYA vs TAC)	P-value (HYA vs TAC+HYA)
ความเข้มเม็ดสี (Pigmentation)						
Wk0	1.57 ± 0.84	1.35 ± 0.93	1.22 ± 1.00			
Wk4	1.65 ± 0.78	1.35 ± 0.93	1.22 ± 1.00			
Wk8	1.65 ± 0.78	1.35 ± 0.93	1.22 ± 1.00			
Wk12	1.65 ± 0.78	1.5 ± 0.86	1.18 ± 1.01	0.638	0.096	0.233
ความแดง (Vascularity)						
Wk0	2.09 ± 0.67	1.70 ± 0.70	1.70 ± 0.82			
Wk4	2.04 ± 0.71	1.70 ± 0.70	1.70 ± 0.82			
Wk8	2.04 ± 0.71	1.74 ± 0.69	1.70 ± 0.82			
Wk12	2.04 ± 0.71	1.73 ± 0.70	1.64 ± 0.80	0.156	0.103	0.832

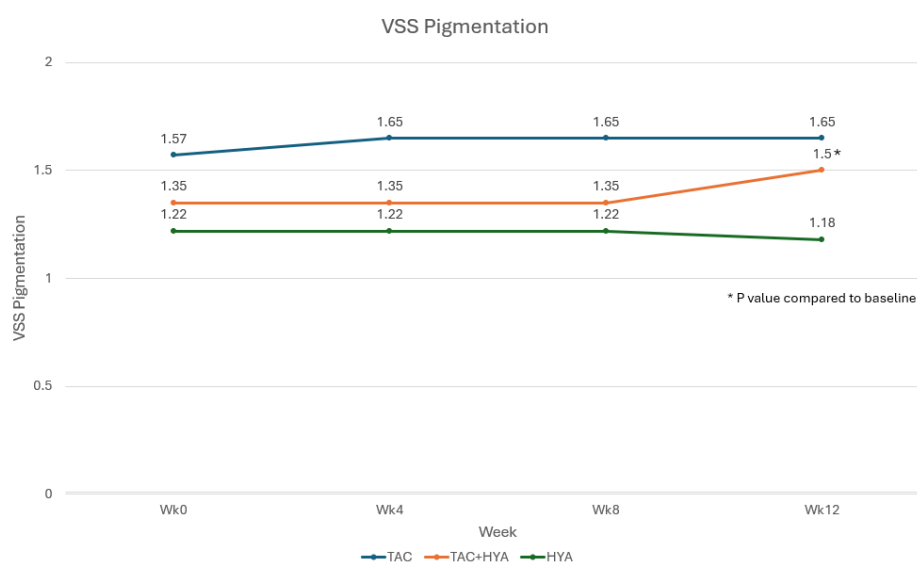
ตาราง 8 (ต่อ)

Vancouver scar score	TAC	TAC+HYA	HYA	P-value (TAC+HYA vs TAC)	P-value (HYA vs TAC)	P-value (HYA vs TAC+HYA)
ความยืดหยุ่น (Pliability)						
Wk0	4.35 ± 0.83	4.30 ± 0.97	4.57 ± 0.79			
Wk4	3.96 ± 1.15	3.83 ± 1.03	4.57 ± 0.79			
Wk8	3.48 ± 1.38	3.57 ± 1.24	4.52 ± 0.79			
Wk12	3.43 ± 1.38	2.91 ± 1.11	4.55 ± 0.80	0.092	<0.001	<0.001
ความสูง (Height)						
Wk0	2.13 ± 0.34	2.13 ± 0.34	2.22 ± 0.42			
Wk4	1.87 ± 0.63	1.87 ± 0.63	2.22 ± 0.42			
Wk8	1.57 ± 0.79	1.52 ± 0.67	2.22 ± 0.42			
Wk12	1.22 ± 0.90	1.27 ± 0.88	2.23 ± 0.43	0.723	<0.001	<0.001
คะแนนรวม (Total VSS)						
Wk0	10.13 ± 1.63	9.48 ± 2.02	9.70 ± 1.84			
Wk4	9.52 ± 1.90	8.74 ± 2.28	9.70 ± 1.84			
Wk8	8.74 ± 2.14	8.17 ± 2.48	9.70 ± 1.84			
Wk12	8.35 ± 2.17	7.41 ± 2.30	9.59 ± 1.82	0.138	0.023	0.000

2.1.2 การประเมินความเข้มเม็ดสีจาก Vancouver scar score (VSS Pigmentation) ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 13 และ ตาราง 10 พบว่า คะแนนเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Pigmentation) ในกลุ่มอาสาสมัคร TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีคะแนนเฉลี่ยความเข้มเม็ดสีเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline). โดยในกลุ่ม TAC+HYA เพิ่มขึ้นจาก 1.35 ± 0.93 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.50 ± 0.86 ที่สัปดาห์ที่ 12 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.033$) กลุ่ม TAC มีคะแนน เพิ่มขึ้นเล็กน้อย จาก 1.57 ± 0.8 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.65 ± 0.78 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.148$) ในขณะที่กลุ่ม HYA มีความเข้มเม็ดสีลดลงเล็กน้อย จาก 1.22 ± 1.00 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.18 ± 1.01 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$)

ตาราง 9 แสดงค่าเฉลี่ยของคะแนนความเข้มเม็ดสี (Pigmentation) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่า นัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

VSS	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Pigmentation						
Wk0	1.57 ± 0.84		1.35 ± 0.93		1.22 ± 1.00	
Wk4	1.65 ± 0.78	0.148	1.35 ± 0.93	1.000	1.22 ± 1.00	1.000
Wk8	1.65 ± 0.78	0.148	1.35 ± 0.93	1.000	1.22 ± 1.00	1.000
Wk12	1.65 ± 0.78	0.148	1.5 ± 0.86	0.033	1.18 ± 1.01	1.000



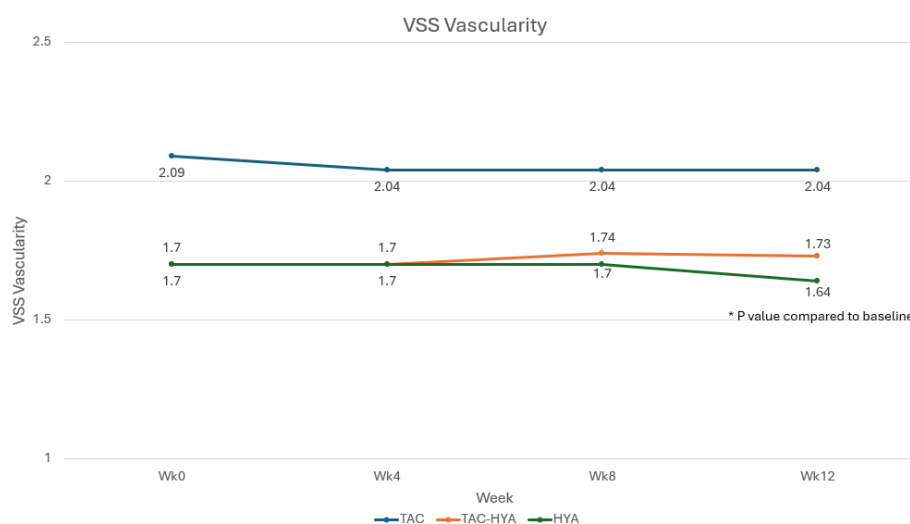
ภาพประกอบ 13 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความเข้มเม็ดสี (VSS Pigmentation) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.1.3 การประเมินเส้นเลือดฝอยขยายจาก Vancouver scar score (VSS Vascularity) ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 14 และ ตาราง 11 พบว่าคะแนนประเมินเฉลี่ยความแดง (vasculature) ในกลุ่ม TAC และ HYA มีคะแนนประเมินเฉลี่ยความแดง ลดลง โดยกลุ่ม TAC ลดลงจาก 2.09 ± 0.67 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 2.04 ± 0.71 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.148$) เช่นเดียวกับ

กลุ่ม HYA ลดลงจาก 1.70 ± 0.82 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.64 ± 0.80 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) ในขณะที่กลุ่ม TAC+HYA มีคะแนนประเมินเฉลี่ยความแดงเพิ่มขึ้น จาก 1.70 ± 0.70 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.73 ± 0.70 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.435$)

ตาราง 10 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความแดง (VSS Vascularity) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

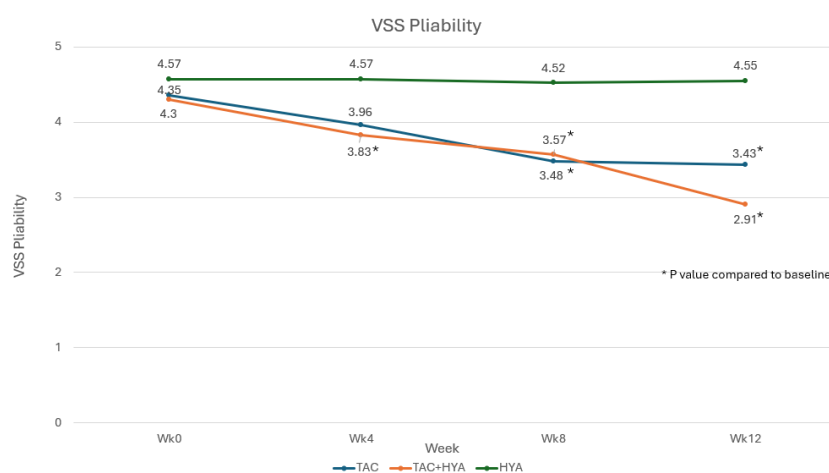
VSS Vascularity	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Wk0	2.09 ± 0.67		1.70 ± 0.70		1.70 ± 0.82	
Wk4	2.04 ± 0.71	0.148	1.70 ± 0.70	1.000	1.70 ± 0.82	1.000
Wk8	2.04 ± 0.71	0.148	1.74 ± 0.69	0.438	1.70 ± 0.82	1.000
Wk12	2.04 ± 0.71	0.148	1.73 ± 0.70	0.435	1.64 ± 0.80	1.000



ภาพประกอบ 14 ค่าเฉลี่ยของคะแนนเส้นเลือดฝอยขยาย (VSS Vascularity) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.1.4 การประเมินความยืดหยุ่นจาก Vancouver scar score (VSS Pliability) ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 15 และ ตาราง 12 พบว่าคะแนนเฉลี่ยของความยืดหยุ่น (Pliability) ในกลุ่ม TAC และกลุ่มที่ TAC+HYA มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) โดยที่ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนความยืดหยุ่นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม TAC ลดลงจาก 4.35 ± 0.83 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 3.43 ± 1.38 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA ลดลงจาก 4.30 ± 0.97 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 2.91 ± 1.11 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่ม HYA คะแนนความยืดหยุ่นลดลงจาก 4.57 ± 0.79 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 4.55 ± 0.80 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.616$) ตาราง 11 ค่าเฉลี่ยของความยืดหยุ่น (VSS Pliability) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

VSS Pliability	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Wk0	4.35 ± 0.83		4.30 ± 0.97		4.57 ± 0.79	
Wk4	3.96 ± 1.15	0.004	3.83 ± 1.03	<0.001	4.57 ± 0.79	1.000
Wk8	3.48 ± 1.38	<0.001	3.57 ± 1.24	<0.001	4.52 ± 0.79	0.128
Wk12	3.43 ± 1.38	<0.001	2.91 ± 1.11	<0.001	4.55 ± 0.80	0.616

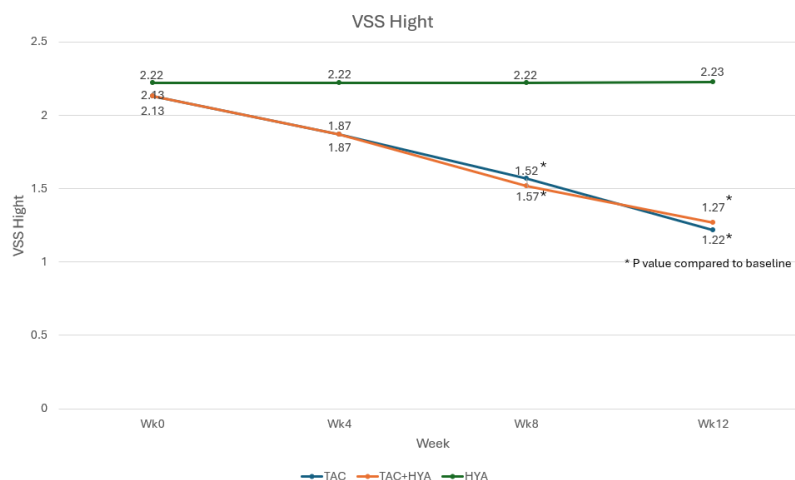


ภาพประกอบ 15 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความยืดหยุ่น (VSS Pliability) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.1.5 การประเมินความสูงจาก Vancouver scar score (VSS Height) ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 16 และ ตาราง 13 พบว่าคะแนนเฉลี่ยของความสูง (Height) ในกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) โดยที่ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนความสูงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม TAC ลดลงจาก 2.13 ± 0.34 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.22 ± 0.90 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA ลดลงจาก 2.13 ± 0.34 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.27 ± 0.88 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มHYA คะแนนความสูงเพิ่มขึ้นจาก 2.22 ± 0.42 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 2.23 ± 0.43 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$)

ตาราง 12 ค่าเฉลี่ยของความสูง (VSS Height) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline (wk0) โดย Linear mixed models analysis มีนัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

VSS Height	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Wk0	2.13 ± 0.34		2.13 ± 0.34		2.22 ± 0.42	
Wk4	1.87 ± 0.63	0.019	1.87 ± 0.63	0.017	2.22 ± 0.42	1.000
Wk8	1.57 ± 0.79	<0.001	1.52 ± 0.67	<0.001	2.22 ± 0.42	1.000
Wk12	1.22 ± 0.90	<0.001	1.27 ± 0.88	<0.001	2.23 ± 0.43	1.000

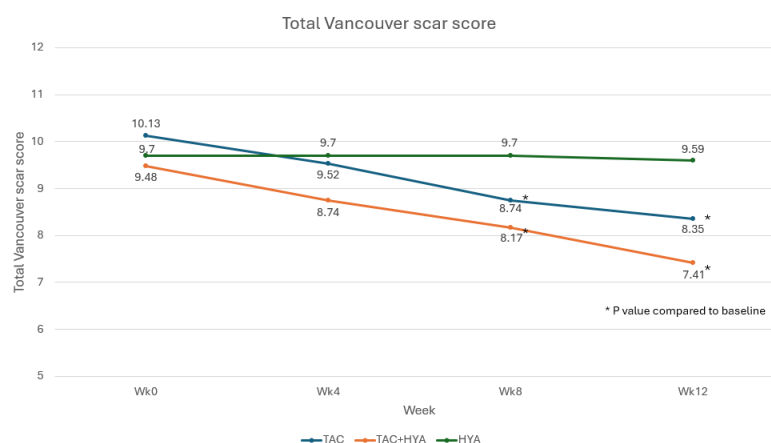


ภาพประกอบ 16 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความนูน (VSS Height) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.1.6 การประเมินคะแนนรวม Total Vancouver scar score (Total VSS) ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 17 และ ตาราง 14 พบว่าคะแนนรวม ในกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยที่ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนความนูนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม TAC ลดลงจาก 10.13 ± 1.63 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 8.35 ± 2.17 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA ลดลงจาก 9.48 ± 2.02 ก่อนการรักษา เป็น 7.41 ± 2.30 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่ม HYA คะแนนลดลงจาก 9.70 ± 1.84 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 9.59 ± 1.82 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.615$)

ตาราง 13 ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม Vancouver scar score (Total VSS) ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบกับ baseline โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

Total VSS	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Wk0	10.13 ± 1.63		9.48 ± 2.02		9.70 ± 1.84	
Wk4	9.52 ± 1.90	0.001	8.74 ± 2.28	0.001	9.70 ± 1.84	1.000
Wk8	8.74 ± 2.14	<0.001	8.17 ± 2.48	<0.001	9.70 ± 1.80	0.128
Wk12	8.35 ± 2.17	<0.001	7.41 ± 2.30	<0.001	9.59 ± 1.82	0.615



ภาพประกอบ 17 ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม Total Vancouver scar score (Total VSS) ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.2 อัตราการหายของแผลเป็น (clearance rate)

จากผลการรักษาพบว่า อัตราการหายของแผลเป็น (clearance rate) ในกลุ่ม TAC มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตามระยะเวลาที่ประเมิน โดยที่สัปดาห์ที่ 4 มีอัตราการหาย 4.35% จากนั้นเพิ่มขึ้นเป็น 21.74% ในสัปดาห์ที่ 8 และเพิ่มขึ้นจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ซึ่งมีอัตราการหายสูงสุดอยู่ที่ 30.43% ในขณะที่กลุ่ม TAC+HYA ไม่พบอัตราการหายในสัปดาห์ที่ 4 (0%) จากนั้นมีอัตราการหายเพิ่มขึ้นเป็น 13.04% ในสัปดาห์ที่ 8 และเพิ่มขึ้นเป็น 26.09% ในสัปดาห์ที่ 12 ส่วนกลุ่ม HYA ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายตลอดการประเมินทุกช่วงเวลา โดยมีอัตราการหายอยู่ที่ 0% ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4, 8 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบอัตราการหายระหว่างกลุ่มทั้งสาม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0191$)

ตาราง 15 อัตราการหายของแผลเป็น (clearance rate)

Clearance rate	TAC N (%)	TAC+HYA N (%)	HYA N (%)	P value
Wk4	1 (4.35%)	0 (0%)	0 (0%)	0.0191
Wk8	5 (21.74%)	3 (13.04%)	0 (0%)	
Wk12	7 (30.43%)	6 (26.09%)	0 (0%)	

2.3 ค่าเฉลี่ยความสูงจากการวัดด้วย Vernier Caliper

การประเมินความสูง (Height) จากการวัดด้วย Vernier Caliper ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 18 และ ตาราง 16 พบว่าคะแนนเฉลี่ยของความสูง (Height) ทั้ง 3 กลุ่มมีคะแนนความสูงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม TAC ลดลงจาก 3.89 ± 1.50 มิลลิเมตร ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 1.88 ± 1.52 มิลลิเมตร ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA ลดลงจาก 4.39 ± 2.58 มิลลิเมตร ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 2.14 ± 2.35 มิลลิเมตร ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม HYA ลดลงจาก 4.73 ± 3.47 มิลลิเมตร ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 4.70 ± 3.55 มิลลิเมตร ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.039$)

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความสูงของแผล (Height) ระหว่างกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม HYA กับ TAC ($p < 0.001$) และกลุ่ม HYA กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.001$) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม TAC กับ TAC+HYA ($p = 0.748$)

ตาราง 14 ความสูง (Height) (มิลลิเมตร) จากการวัดด้วย Vernier caliper ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12

Height (mm)	TAC	P- value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Mean $\pm$ SD						
Wk0	3.89 $\pm$ 1.50		4.39 $\pm$ 2.58		4.73 $\pm$ 3.47	
Wk4	2.98 $\pm$ 1.52	<0.001	3.25 $\pm$ 2.30	<0.001	4.63 $\pm$ 3.56	0.089
Wk8	2.27 $\pm$ 1.55	<0.001	2.53 $\pm$ 2.34	<0.001	4.58 $\pm$ 3.46	0.011
Wk12	1.88 $\pm$ 1.52	<0.001	2.14 $\pm$ 2.35	<0.001	4.70 $\pm$ 3.55	0.039

*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline โดย Linear mixed models analysis มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ 0.05



ภาพประกอบ 18 ความสูงของแผลเป็น (Height) จากการวัดด้วย Vernier caliper ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.4 ค่าเฉลี่ยความแดง (Erythema index)

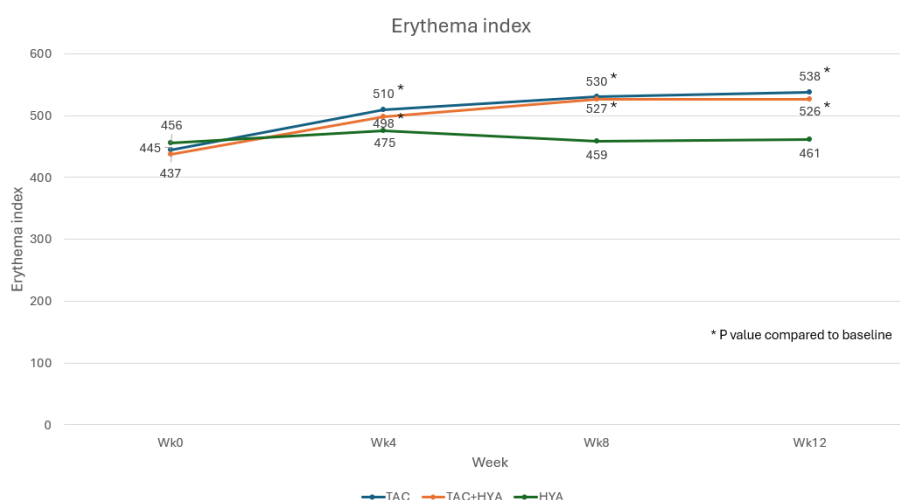
การประเมินความแดง (Erythema index) จากการวัดด้วย Mexameter ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 19 และ ตาราง 17 พบว่ากลุ่ม TAC และ TAC+HYA มีค่าเฉลี่ยความแดงเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย กลุ่ม TAC เพิ่มขึ้นจาก 445.13 ± 97.77 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 538.15 ± 109.70 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA เพิ่มขึ้นจาก 437.39 ± 67.71 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 526.33 ± 82.69 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่ม HYA เพิ่มขึ้นจาก 456.17 ± 74.04 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 461.38 ± 81.29 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.708$)

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความแดงของผิว (Erythema index) ระหว่างกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม HYA กับกลุ่ม TAC ($p = 0.004$) และกลุ่ม HYA กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.011$) ขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.728$)

ตาราง 15 ค่าเฉลี่ยความแดง (Erythema index) จากการวัดด้วย Mexameter ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12

Erythema index	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Mean $\pm$ SD						
Wk0	445.13 ± 97.77		437.39 ± 67.71		456.17 ± 74.04	
Wk4	510.41 ± 116.50	<0.001	498.64 ± 81.20	<0.001	475.32 ± 84.33	0.089
Wk8	530.00 ± 116.16	<0.001	527.49 ± 69.57	<0.001	459.54 ± 110.40	0.765
Wk12	538.15 ± 109.70	<0.001	526.33 ± 82.69	<0.001	461.38 ± 81.29	0.708

*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline โดย Linear mixed model analysis มีนัยสำคัญอยู่ที่ 0.05



ภาพประกอบ 19 ค่าเฉลี่ยความแดง (Erythema index) จากการวัดด้วย Mexameter ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

2.5 ค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Melanin index)

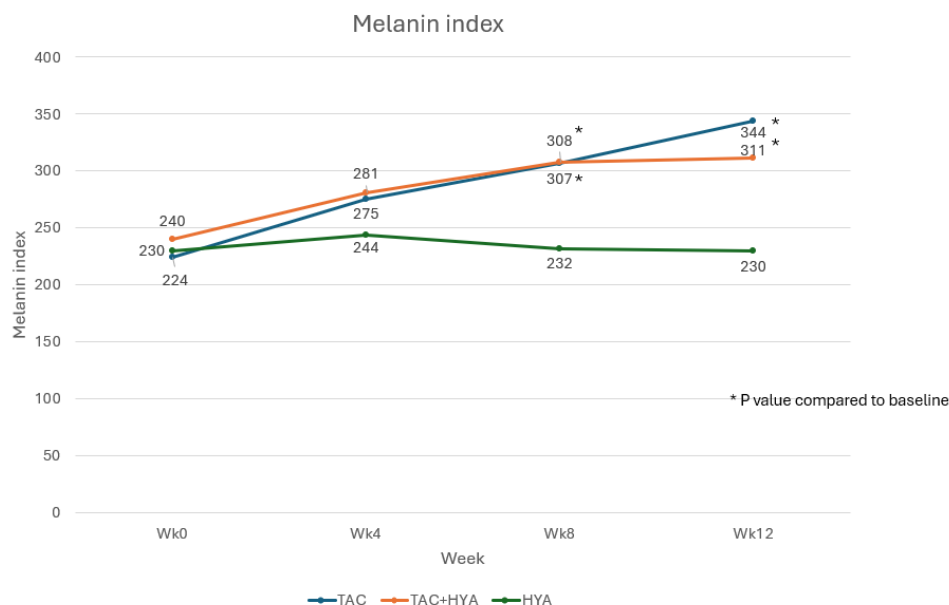
การประเมินความเข้มเม็ดสี (Melanin index) จากการวัดด้วย Mexameter ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 20 และ ตาราง 18 พบว่าในกลุ่ม TAC กลุ่ม TAC+HYA มีค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสีเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่ม TAC เพิ่มขึ้นจาก 224.38 ± 151.64 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 344.04 ± 246.45 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA เพิ่มขึ้นจาก 240.46 ± 118.21 ก่อนการรักษา เป็น 311.89 ± 141.18 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่ม HYA ลดลงเล็กน้อยจาก 230.35 ± 136.57 ก่อนการรักษา เป็น 230.12 ± 146.08 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.612$)

ตาราง 16 ค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Melanin index) จากการวัดด้วย Mexameter ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12

Melanin index	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Mean $\pm$ SD						
Wk0	224.38 ± 151.64		240.46 ± 118.21		230.35 ± 136.57	
Wk4	275.74 ± 197.28	0.006	281.17 ± 128.14	0.010	244.29 ± 156.00	0.134
Wk8	307.72 ± 206.15	<0.001	308.38 ± 132.26	<0.001	232.99 ± 151.20	0.777
Wk12	344.04 ± 246.45	<0.001	311.89 ± 141.18	<0.001	230.12 ± 146.08	0.612

*P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline โดย Linear mixed model analysis มีค่า
นัยสำคัญอยู่ที่ 0.05

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความเข้มของเม็ดสี (Melanin index) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม HYA กับ กลุ่ม TAC ($p = 0.021$) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม TAC กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.498$) และระหว่างกลุ่ม HYA กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.102$)



ภาพประกอบ 20 ค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Melanin index) จากการวัดด้วย Mexameter ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

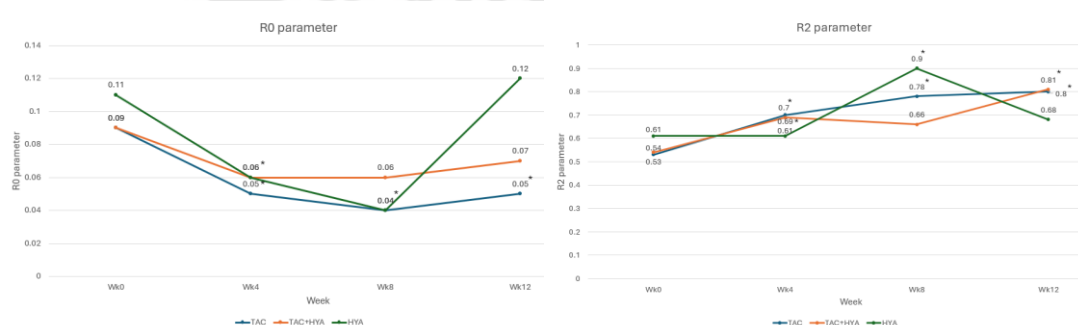
2.5.1 ความยืดหยุ่น (Pliability)

ความยืดหยุ่น (R0 parameter) เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) เป็นดังภาพประกอบ 21 และ ตาราง 19 พบว่าในกลุ่ม TAC และ TAC+HYA มีความยืดหยุ่น (R0 parameter) ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยในกลุ่ม TAC ลดลงจาก 0.09 ± 0.04 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 0.05 ± 0.05 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) ในขณะที่กลุ่ม TAC+HYA ลดลงจาก 0.09 ± 0.06 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 0.07 ± 0.07 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.075$) .กลุ่ม HYA เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 0.11 ± 0.06 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 0.12 ± 0.26 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.885$)

ตาราง 17 ค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่น (R0 parameter) เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ ≤ 0.05

R0 parameter Mean $\pm$ SD	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Wk0	0.09 $\pm$ 0.04		0.09 $\pm$ 0.06		0.11 $\pm$ 0.06	
Wk4	0.05 $\pm$ 0.04	0.003	0.06 $\pm$ 0.03	0.011	0.06 $\pm$ 0.04	0.136
Wk8	0.04 $\pm$ 0.04	<0.001	0.06 $\pm$ 0.04	0.017	0.04 $\pm$ 0.03	0.048
Wk12	0.05 $\pm$ 0.05	0.002	0.07 $\pm$ 0.07	0.075	0.12 $\pm$ 0.26	0.885

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบ R0 parameter ระหว่างกลุ่มการรักษา พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม HYA กับ TAC ($p = 0.007$) และกลุ่ม HYA กับ กลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.045$) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม TAC กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.510$)



ภาพประกอบ 21 ความยืดหยุ่น (R0 and R2 parameter) เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 0,4,8 และ 12

ความยืดหยุ่นจาก R2 parameter เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ในแต่ละกลุ่มการรักษาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 เป็นดังภาพประกอบ 22 และ ตาราง 20 พบว่ากลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีความยืดหยุ่น (R2 parameter) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (baseline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่ม TAC เพิ่มขึ้นจาก 0.53 ± 0.19 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 0.80 ± 0.36 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ TAC+HYA เพิ่มขึ้นจาก 0.54 ± 0.32 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 0.81 ± 0.26 ที่สัปดาห์ที่ 12 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) .และกลุ่ม HYA เพิ่มขึ้นจาก 0.61 ± 0.18 ก่อนการรักษา (baseline) เป็น 0.68 ± 0.26 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.316$)

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบ R2 parameter ระหว่างกลุ่มการรักษา ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทุกกลุ่มการรักษา ได้แก่ ระหว่างกลุ่ม TAC กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.892$), กลุ่ม HYA กับกลุ่ม TAC ($p = 0.139$) และกลุ่ม HYA กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.110$)

ตาราง 20 ค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่น (R2 parameter) เฉลี่ยจากการวัดด้วย Cutometer ในสัปดาห์ที่ 0,4,8,12 *P value เมื่อเทียบแต่ละกลุ่มจาก baseline มีค่านัยสำคัญอยู่ที่ ≤ 0.05

R2						
Parameter	TAC	P-value*	TAC+HYA	P-value*	HYA	P-value*
Mean $\pm$ SD						
Wk0	0.53 ± 0.19		0.54 ± 0.32		0.61 ± 0.18	
Wk4	0.70 ± 0.26	0.038	0.69 ± 0.18	0.036	0.61 ± 0.11	0.944
Wk8	0.78 ± 0.34	0.002	0.66 ± 0.23	0.089	0.90 ± 0.43	<0.001
Wk12	0.80 ± 0.36	0.001	0.81 ± 0.26	<0.001	0.68 ± 0.26	0.316

ตอนที่ 3 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาและความเจ็บของอาสาสมัครและแพทย์

ความพึงพอใจและความเจ็บหลังการรักษา โดยทำการประเมินด้วย 10- point Visual analogue scale โดยให้อาสาสมัครและแพทย์กากบาทลงบนเส้นตามความพึงพอใจและความเจ็บต่อการรักษาด้วยวิธีการฉีดยาเข้ารอยโรค โดยคะแนนความพึงพอใจ 0-10 ได้แก่ 0 คือ ไม่พึงพอใจในการรักษา และ 10 คือ พึงพอใจมากที่สุด คะแนนความเจ็บ 0 – 10 ได้แก่ 0 คือ ไม่มีอาการเจ็บเลย และ 10 คือ มีอาการเจ็บมากที่สุด

ผลการประเมินความพึงพอใจต่อผลของการรักษา ในตารางที่ 21 พบว่าคะแนนความพึงพอใจในกลุ่ม TAC โดยอาสาสมัครและแพทย์ได้คะแนนเฉลี่ย 8.75 ± 2.73 และ 7.16 ± 2.39 ตามลำดับ กลุ่ม TAC+HYA 9.45 ± 0.91 และ 7.99 ± 1.39 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม HYA คะแนนเฉลี่ย 4.74 ± 2.56 และ 1.16 ± 0.77 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่ากลุ่ม TAC และ กลุ่ม TAC+HYA มีคะแนนความพึงพอใจต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่ม HYA

ผลการประเมินความเจ็บแสดง ในตารางที่ 21 พบว่าคะแนนความเจ็บในกลุ่ม TAC โดยอาสาสมัครและแพทย์ได้คะแนนเฉลี่ย 3.02 ± 2.54 และ 3.03 ± 2.39 ตามลำดับ กลุ่ม TAC+HYA 3.21 ± 2.53 และ 3.40 ± 2.28 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม HYA คะแนนเฉลี่ย 5.1 ± 2.14 และ 4.77 ± 2.04 ตามลำดับ

ตาราง 18 ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจต่อผลการรักษาและความเจ็บของอาสาสมัครและแพทย์ เมื่อสิ้นสุดการรักษาโดยใช้การประเมินด้วย Visual analogue scale

10-Point Visual analog score Mean $\pm$ SD	TAC (N=23)	TAC+HYA (N=23)	HYA (N=23)
ประเมินโดยอาสาสมัคร			
Satisfaction	8.75 ± 2.73	9.45 ± 0.91	4.74 ± 2.56
Pain	3.02 ± 2.54	3.21 ± 2.53	5.1 ± 2.14
ประเมินโดยแพทย์			
Satisfaction	7.16 ± 2.39	7.99 ± 1.39	1.16 ± 0.77
Pain	3.03 ± 2.39	3.40 ± 2.28	4.77 ± 2.04

ตอนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในกลุ่ม TAC ในงานวิจัยพบว่า ผลข้างเคียงที่พบมีดังนี้ รอยขาว (Hypopigmentation) จำนวน 15 ราย (คิดเป็นร้อยละ 65.22) รอยเข้ม (Hyperpigmentation) จำนวน 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 26.09) เส้นเลือดฝอยขนาดเล็กขยายตัว (Telangiectasia) จำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.39) ผิวหนังฝ่อตัว (Skin atrophy) จำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4.35) และไม่พบผลข้างเคียงในส่วนของการติดเชื้อ กลุ่ม TAC+HYA ผลข้างเคียงเรียงจากที่พบได้มากไปน้อย ดังนี้ รอยขาว (Hypopigmentation) จำนวน 12 ราย (คิดเป็นร้อยละ 52.17) เส้นเลือดฝอยขนาดเล็กขยายตัว (Telangiectasia) จำนวน 9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 39.13) รอยเข้ม (Hyperpigmentation) จำนวน 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 30.43) ผิวหนังฝ่อตัว (Skin atrophy) จำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4.35) แผล จำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4.35) และไม่พบการติดเชื้อ ในขณะที่กลุ่ม HYA มีเส้นเลือดฝอยขนาดเล็กขยายตัว (Telangiectasia) จำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4.35) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่มพบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่ม รอยขาว (Hypopigmentation) เส้นเลือดฝอยขนาดเล็กขยายตัว (Telangiectasia) และ รอยเข้ม (Hyperpigmentation) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000, 0.015, 0.009$ ตามลำดับ) และเมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงเฉพาะกลุ่ม TAC เทียบกับ TAC+HYA พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกอาการไม่พึงประสงค์

ตาราง 19 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

Side effects (N, %)	TAC N=23	TAC+HYA N=23	HYA N=23	P value*	P value**
Ulceration	0 (0)	1 (4.35)	0 (0)	1.000	1.000
Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Skin atrophy	1 (4.35)	1 (4.35)	0 (0)	1.000	1.000

ตาราง 19 (ต่อ)

Side effects (N, %)	TAC N=23	TAC+HYA N=23	HYA N=23	P value*	P value**
Telangiectasia	4 (17.39)	9 (39.13)	1 (4.35)	0.015	0.102
Hypopigmentation	15 (65.22)	12 (52.17)	0 (0)	0.000	0.369
Hyperpigmentation	6 (26.09)	7 (30.43)	0 (0)	0.009	0.743

*P value เมื่อเทียบทุกกลุ่มการรักษา

** P value เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง TAC+HYA เทียบกับ TAC

ตอนที่ 5 ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ

การศึกษานี้เปรียบเทียบผลทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ โดยประเมินผลจากปริมาณยาที่ใช้ ระดับยาในเลือด และผลกระทบต่อระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล

1. ปริมาณยาทั้งหมดที่ฉีด (Mean total volume injection): กลุ่ม TAC ได้รับปริมาณยาไตรแอมซิโนโลน (40 มิลลิกรัม/มล.) ทั้งหมดเฉลี่ย ค่ามัธยฐานที่ 1.55 มล. พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.55, 2.65 มล., กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 1.35 มล. พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.8, 2.85 มล. และกลุ่ม HYA ปริมาณเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (1500 IU/มล.) มีค่ามัธยฐานที่ 1.1 มล. พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.6, 1.3 มล. ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์พบว่าปริมาณยาที่ฉีดไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.1899$)

2. ปริมาณยาไตรแอมซิโนโลนโดยรวมที่ใช้ (Total TAC injection): ปริมาณยาไตรแอมซิโนโลนโดยรวมที่ใช้ กลุ่ม TAC มีค่ามัธยฐานที่ 48 มก. พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 22, 106 มก. ขณะที่กลุ่ม TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 27 มก. พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 16, 57

จากการสรุปพบว่ากลุ่ม TAC ได้รับยาไตรแอมซิโนโลนรวม มากกว่ากลุ่ม TAC+HYA แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0826$) ในส่วนกลุ่ม HYA พบว่าไม่ได้รับยาไตรแอมซิโนโลน

3. ระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือด (Serum TA) : จากการศึกษพบว่าในกลุ่ม TAC มี Serum TA ค่ามัธยฐานที่ 1.37 ug/ml พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.62,3.52, กลุ่มยา TAC+HYA มีค่ามัธยฐานที่ 1.81 ug/ml พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.75,4.44 และกลุ่มที่ HYA มีค่ามัธยฐานที่ 1.75 ug/ml พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0.14,4.45 ซึ่งแม้ว่ากลุ่ม HYA จะไม่ได้รับยาไตรแอมซิโนโลน แต่พบ Serum TA ร่วมด้วย ซึ่งอาจเป็นจากสารที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกันในกระแสเลือดที่มากวนการวัดระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือด โดยเมื่อเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.3862$)

4. ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในกระแสเลือด (Morning serum cortisol) : ในกลุ่ม TAC มีค่าเฉลี่ยที่ 10.92 ± 4.67 ug/dl, กลุ่มยา TAC+HYA ค่าเฉลี่ย 12.48 ± 5.95 ug/dl และกลุ่ม HYA ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.75 ± 7.28 ug/dl แปลผลได้ว่า Morning serum cortisol ที่สัปดาห์ที่ 12 ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.5475$) พบว่าอาสาสมัครที่มีระดับคอร์ติซอลในกระแสเลือดต่ำ (<6.23 ug/dl) ในกลุ่ม TAC มีจำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.39), กลุ่มยา TAC+HYA มีจำนวน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 8.70) และกลุ่ม HYA มีจำนวน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 13.04) เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.902$)

ตาราง 23 แสดงผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ

	TAC (N = 23)	TAC+HYA (N = 23)	HYA (N = 23)	P-value*
Mean Cumulative total volume injection	1.55(0.55,2.65)	1.35(0.8,2.85)	1.1(0.6,1.3)	0.1899
Mean total TAC injection (mg)	48 (22,106)	27(16,57)	-	0.0826
Median Triamcinolone level (ng/ml)	1.37 (0.62,3.52)	1.81(0.75,4.44)	1.75 (0.14,4.45)	0.3862
Mean serum morning cortisol (ug/dl)	10.92 ± 4.67	12.48 ± 5.95	12.75 ± 7.28	0.5475
Low level serum morning cortisol (<6.23 ug/dl))	4(17.39%)	2(8.7%)	3(13.04%)	0.902

*P-value between groups

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การประเมินคะแนน Vancouver scar scale

การรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ โดย TAC, HYA และ TAC+HYA จำนวน 3 ครั้ง ที่สัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8 เมื่อประเมินคะแนน Vancouver scar scale ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าสามารถลดคะแนน ความยืดหยุ่นของแผล (pliability), ความนูนของแผล (height) และ คะแนนรวม VSS (total score) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA เมื่อเทียบกับค่าก่อนการรักษา (baseline) ($p < 0.001$ ทั้งสองกลุ่ม) โดยกลุ่ม TAC มีคะแนนความยืดหยุ่นลดลงจาก 4.35 ± 0.83 เป็น 3.43 ± 1.38 และความนูนลดลงจาก 2.13 ± 0.34 เป็น 1.22 ± 0.90 ส่วนคะแนนรวม VSS ลดลงจาก 10.13 ± 1.63 เป็น 8.35 ± 2.17 ที่สัปดาห์ที่ 12 ทั้งหมดมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ขณะที่กลุ่ม TAC+HYA มีคะแนนความยืดหยุ่นลดลงจาก 4.30 ± 0.97 เป็น 2.91 ± 1.11 ความนูนลดลงจาก 2.13 ± 0.34 เป็น 1.27 ± 0.88 และคะแนนรวมลดลงจาก 9.48 ± 2.02 เป็น 7.41 ± 2.30 ที่สัปดาห์ที่ 12 ทั้งหมดมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในทางตรงกันข้ามกลุ่ม HYA ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสามองค์ประกอบ โดยคะแนนความยืดหยุ่นลดลงเล็กน้อยจาก 4.57 ± 0.79 เป็น 4.55 ± 0.80 ($p = 0.616$), ความนูนเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 2.22 ± 0.42 เป็น 2.23 ± 0.43 ($p = 1.000$) และคะแนนรวมลดลงจาก 9.70 ± 1.84 เป็น 9.59 ± 1.82 ($p = 0.615$)

สำหรับคะแนน ความแดง (vascularity) และ ความเข้มของเม็ดสี (pigmentation) Vancouver scar scale พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่มการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการรักษา (all $p > 0.05$) ยกเว้นในกลุ่ม TAC+HYA ซึ่งพบว่าคะแนนความเข้มเม็ดสีเพิ่มขึ้นจาก 1.35 ± 0.93 เป็น 1.50 ± 0.86 ที่สัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.033$) เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างกลุ่ม พบว่ากลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีคะแนนความยืดหยุ่น, ความนูน และคะแนนรวม Vancouver scar scale ลดลงมากกว่ากลุ่ม HYA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (all $p < 0.05$) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA คะแนนความยืดหยุ่นของแผล (pliability), ความนูนของแผล (height) และคะแนนรวม VSS (total score) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

อัตราการหายของแผลเป็น (clearance rate)

การรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ กลุ่ม TAC มีอัตราการหายของแผลเป็น (clearance rate) คิดเป็นร้อยละ 4.35% ,21.74% และ 30.43% ในสัปดาห์ที่ 4 8 และ 12 ตามลำดับ กลุ่ม TAC+HYA คิดเป็นร้อยละ 0%, 13.04% และ 26.09% ในสัปดาห์ที่ 4 8 และ 12 ส่วนกลุ่ม HYA ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายตลอดช่วงเวลาที่ประเมิน โดยมีอัตราการหายเท่ากับ 0% ในทุกสัปดาห์ และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการหายของแผลเป็นระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสาม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0191$)

ค่าเฉลี่ยความนูนจากการวัดด้วย Vernier Caliper

ทุกกลุ่มการรักษาพบว่าสามารถลดระดับความนูนของแผล (Height) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม TAC ความนูนลดลงจาก 3.89 ± 1.50 มม. ก่อนการรักษา เป็น 1.88 ± 1.52 มม. ที่สัปดาห์ที่ 12 ($p < 0.001$) กลุ่ม TAC+HYA ความนูนลดลงจาก 4.39 ± 2.58 มม. เป็น 2.14 ± 2.35 มม. ($p < 0.001$) ส่วนกลุ่ม HYA ระดับความนูนลดลงเล็กน้อยจาก 4.73 ± 3.47 มม. เป็น 4.70 ± 3.55 มม. ที่สัปดาห์ที่ 12 ($p = 0.039$)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่ากลุ่ม HYA มีระดับความนูนที่ลดลง แตกต่างจากกลุ่ม TAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และแตกต่างจาก TAC+HYA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ขณะที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม TAC และ TAC+HYA ($p = 0.748$)

ค่าเฉลี่ยความแดง (Erythema index)

ความแดง (Erythema index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter หลังรักษาพบว่าค่าความแดงเพิ่มขึ้นจากค่าก่อนการรักษา (baseline) โดยกลุ่ม TAC มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 445.13 ± 97.77 เป็น 538.15 ± 109.70 ($p < 0.001$) และกลุ่ม TAC+HYA เพิ่มขึ้นจาก 437.39 ± 67.71 เป็น 526.33 ± 82.69 ($p < 0.001$) ขณะที่กลุ่ม HYA มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 456.17 ± 74.04 เป็น 461.38 ± 81.29 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.708$)

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าค่าความแดงในกลุ่มที่ HYA มีค่าน้อยกว่ากลุ่ม TAC ($p = 0.004$) และน้อยกว่ากลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.011$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ TAC และ TAC+HYA ($p = 0.728$)

ค่าเฉลี่ยความเข้มเม็ดสี (Melanin index)

กลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีค่าเฉลี่ยความเข้มของเม็ดสี (Melanin index) ที่วัดด้วยเครื่อง Mexameter เพิ่มขึ้นจากค่าก่อนการรักษา (baseline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยกลุ่ม TAC เพิ่มจาก 224.38 ± 151.64 เป็น 344.04 ± 246.45 ($p < 0.001$) และกลุ่ม TAC+HYA เพิ่มจาก 240.46 ± 118.21 เป็น 311.89 ± 141.18 ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ HYA มีค่าเฉลี่ยลดลงเล็กน้อยจาก 230.35 ± 136.57 เป็น 230.12 ± 146.08 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($p = 0.612$)

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่ากลุ่ม HYA มีค่าความเข้มของเมดสีแตกต่างจากกลุ่ม TAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.021$) ขณะที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม TAC กับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.498$) และไม่พบความแตกต่างระหว่างระหว่างกลุ่ม HYA กับ TAC+HYA ($p = 0.102$)

ค่าความยืดหยุ่นของผิว (R0 parameter)

ค่าความยืดหยุ่นของผิว (R0 parameter) ซึ่งแสดงค่าความสูงของกราฟที่มากที่สุดหรือจุดสูงสุดของกราฟ ใช้อธิบายถึงความแน่นและความกระชับของผิวหนัง พบว่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับ TAC และ TAC+HYA โดยกลุ่ม TAC ลดลงจาก 0.09 ± 0.04 เป็น 0.05 ± 0.05 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) กลุ่ม TAC+HYA ลดลงจาก 0.09 ± 0.06 เป็น 0.07 ± 0.07 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.075$) ขณะที่กลุ่ม HYA มีค่าความยืดหยุ่น R0 parameter เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 0.11 ± 0.06 เป็น 0.12 ± 0.26 โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p = 0.885$)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่ากลุ่ม HYA มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่ม TAC ($p = 0.007$) และกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.045$) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม TAC และ TAC+HYA ($p = 0.510$)

ค่าความยืดหยุ่นของผิว (R2 parameter)

ค่าความยืดหยุ่นของผิว (R2 parameter) (Ua/Uf) ซึ่งแสดงถึงการกลับคืนสู่สภาพเดิมของผิวหนัง (gross elasticity) เมื่อมีค่าใกล้ 1 ยิ่งมีความยืดหยุ่นมาก พบว่าเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่ม โดยเฉพาะในกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม TAC มีค่า R2 เพิ่มจาก 0.53 ± 0.19 เป็น 0.80 ± 0.36 ($p = 0.001$) และกลุ่ม TAC+HYA เพิ่มจาก 0.54 ± 0.32 เป็น 0.81 ± 0.26 ($p < 0.001$) ส่วนกลุ่ม HYA มีค่าเพิ่มจาก 0.61 ± 0.18 เป็น 0.68 ± 0.26 แต่ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($p = 0.316$)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ไม่พบความแตกต่างของค่า R2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งกลุ่ม TAC เทียบกับกลุ่ม TAC+HYA ($p = 0.892$), กลุ่ม HYA เทียบกับกลุ่ม TAC ($p = 0.139$) หรือเทียบกับ TAC+HYA ($p = 0.110$)

ความพึงพอใจต่อผลการรักษาและความเจ็บของอาสาสมัครและแพทย์

ผลการประเมินระดับความพึงพอใจ พบว่า กลุ่ม TAC และ TAC+HYA มีระดับความพึงพอใจต่อผลการรักษาสูงกว่ากลุ่ม HYA อย่างชัดเจน โดยในกลุ่ม TAC คะแนนเฉลี่ยจากผู้ป่วยและแพทย์อยู่ที่ 8.75 ± 2.73 และ 7.16 ± 2.39 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ TAC+HYA 9.45 ± 0.91 และ 7.99 ± 1.39 ตามลำดับ ในขณะที่ HYA มีคะแนนเฉลี่ยต่ำกว่าชัดเจน คือ 4.74 ± 2.56 จากผู้ป่วย และ 1.16 ± 0.77 จากแพทย์ตามลำดับ

การประเมินระดับความเจ็บ พบว่ากลุ่ม HYA รายงานระดับความเจ็บสูงที่สุด โดยผู้ป่วยให้คะแนนเฉลี่ย 5.10 ± 2.14 และแพทย์ประเมินที่ 4.77 ± 2.04 ขณะที่กลุ่ม TAC มีระดับความเจ็บเฉลี่ยที่ 3.02 ± 2.54 (ผู้ป่วย) และ 3.03 ± 2.39 (แพทย์) ส่วนกลุ่ม TAC+HYA มีคะแนนความเจ็บที่ 3.21 ± 2.53 และ 3.40 ± 2.28 ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

TAC พบอาการไม่พึงประสงค์ ดังนี้ สีผิวจางลง (Hypopigmentation) สีผิวเข้มขึ้น (Hyperpigmentation), เส้นเลือดฝอยขยายตัว (Telangiectasia) และ ผิวหนังฝ่อตัว (Skin atrophy) คิดเป็นร้อยละ 65.22%, 26.09%, 17.39% และ 4.35% ตามลำดับไม่พบการเกิดแผลหรือการติดเชื้อ กลุ่ม TAC+HYA พบ สีผิวจางลง, เส้นเลือดฝอยขยายตัว, สีผิวเข้มขึ้น, ผิวหนังฝ่อตัว และ แผล คิดเป็นร้อยละ 52.17%, 39.13%, 30.43%, 4.35% และ 4.35% ตามลำดับ ไม่พบการติดเชื้อเช่นกัน ขณะที่กลุ่ม HYA พบอาการไม่พึงประสงค์เพียงรายการเดียวคือ เส้นเลือดฝอยขยายตัว 4.35% และไม่พบสีผิวจางลง สีผิวเข้มขึ้น ผิวหนังฝ่อตัว แผล หรือการติดเชื้อ

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างทั้ง 3 กลุ่มการรักษา พบว่า อาการ สีผิวจางลง ($p = 0.000$), เส้นเลือดฝอยขยายตัว ($p = 0.015$) และ สีผิวเข้มขึ้น ($p = 0.009$) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อาการอื่น ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะระหว่างกลุ่ม TAC กับกลุ่ม TAC+HYA ไม่พบความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ

Morning serum cortisol วันที่ 1 หลังครบการฉีดการรักษาแผลเป็นนูนหรือแผลเป็นคัลลอยด์ครบ 24 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานดังนี้ กลุ่ม TAC 1.37 ng/ml, กลุ่ม TAC+HYA 1.81 ng/ml และกลุ่ม HYA 1.75 ng/ml จากการเปรียบเทียบ Serum TA ระหว่างกลุ่ม ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.3862$) การตรวจพบ Serum TA ในกลุ่ม HYA อาจเกิดจากข้อจำกัดของกระบวนการตรวจวัด แม้ว่าการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Liquid

Chromatography–Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) จะเป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูง แต่ความคลาดเคลื่อนสามารถเกิดขึ้นได้ เช่น ในกรณีที่มีสารอื่นในตัวอย่างมีมวลโมเลกุลใกล้เคียงกัน หรือสามารถให้ fragment ion ตรงกับช่องสัญญาณที่ใช้ตรวจวัด ทำให้เกิดการรบกวนของสัญญาณและนำไปสู่ผลบวกปลอม⁽⁵⁷⁾ Morning serum cortisol ที่สัปดาห์ 12 จากการตรวจด้วยวิธี Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) พบค่าเฉลี่ย ดังนี้ กลุ่ม TAC 10.92 ± 4.67 ug/dl , กลุ่ม TAC+HYA 12.48 ± 5.95 ug/dl และกลุ่ม HYA 12.75 ± 7.28 ug/dl โดยเมื่อเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.5475$)

และหากวิเคราะห์อาสาสมัครที่มี Low morning serum cortisol (<6.23 ug/dl) พบว่า ในกลุ่ม TAC, TAC+HYA และกลุ่ม HYA คิดเป็นร้อยละ 17.39%, 8.70% และ 13.04% ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.902$)

อภิปรายผลการวิจัย

ปัจจุบันวิธีการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์มาตรฐานคือการใช้ยาฉีดสเตียรอยด์ ถึงแม้จะมีประสิทธิภาพดี แต่มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย นั่นคือ ผลข้างเคียงเฉพาะที่ ได้แก่ ผิวหนังฝ่อ เม็ดสีเปลี่ยนแปลง เส้นเลือดฝอยขยาย และอาจมีผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่ระบบร่างกาย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงเหล่านี้ จึงมีความพยายามที่จะ HYA เข้ามารักษาร่วมด้วย

จากการศึกษา โดย Aggarwal และคณะ ที่ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวิธีการรักษาแผลเป็นคีลอยด์โดยเปรียบเทียบ 5 กลุ่มการรักษา ได้แก่ 1) กลุ่มฉีดไตรแอมซิโนโลน 40 mg/ml ,2) ฉีดไตรแอมซิโนโลน 40 mg/ml ร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกเดส 1500 IU/ml ในอัตราส่วน 1 :1 ,3) ฉีด verapamil hydrochloride 2.5 mg/ml, 4) การใช้คลื่นวิทยุความถี่สูง (radiofrequency) low to medium (1–5) power in coagulation และ 5) การใช้คลื่นวิทยุความถี่สูงร่วมกับไตรแอมซิโนโลน 40 mg/ml โดยอาสาสมัครทั้งหมด 100 คนถูกสุ่มแบ่งการรักษา กลุ่มละ 20 คน กลุ่ม (1), (2) และ (3) มีปริมาณการฉีดแต่ละครั้งไม่เกิน 2 ซีซี ฉีดติดตามผลทุก 3 สัปดาห์ สูงสุดจำนวน 8 ครั้ง หรือ จนกว่ารอยโรคจะเรียบ และ กลุ่ม (4), (5) ฉีดติดตามผลทุก 6 สัปดาห์ สูงสุดจำนวน 4 ครั้ง หรือ จนกว่ารอยโรคจะเรียบ โดยมีการนัดติดตามทุก 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ TAC ,TAC+HYA และ RF+TAC มีอัตราการหายของแผลเป็นใกล้เคียงกัน (clearance rate 75%, 68.75% และ 75% ตามลำดับ) คะแนน Vancouver Scar Score (VSS) ลดลงเฉลี่ย 4.12, 3.68 และ 3.31 คะแนน ตามลำดับ ความสูงลดเฉลี่ย 3.18, 3.25 และ 3.31 มม.

ขณะที่กลุ่ม verapamil และ RF มีผลการรักษาน้อยมาก (clearance rate 0% และ 11.76% ตามลำดับ) VSS ลดลงเพียง -0.13 และ 0.35 คะแนน ความสูงลดเฉลี่ย -0.23 และ 0.14 ตามลำดับ สรุปการศึกษาพบว่า TAC ,TAC+HYA และ RF+TAC มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการรักษาแผลคีลอยด์ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่ม TAC+HYA มีความปลอดภัยมากกว่าอีก 2 กลุ่ม คือ มีผลข้างเคียง น้อยที่สุด โดย พบผลข้างเคียงผิวหนังฝ่อและสีผิวจางลง (Atrophy-depigmentation) ร้อยละ 18.75% ในขณะที่กลุ่ม TAC พบร้อยละ 31.25% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และเส้นเลือดฝอยขยายตัวพบเฉพาะกลุ่ม TAC นอกจากนี้เมื่อพิจารณาความเข้มข้นยาไตรแอมซิโนโลน ในกลุ่ม TAC+HYA ที่ใช้ในอัตราส่วนผสม 1 : 1 พบว่าความเข้มข้นของไตรแอมซิโนโลน ในส่วนผสมลดลงเหลือเพียง 20 mg/ml ซึ่งต่ำกว่าความเข้มข้นของกลุ่ม TAC 40 mg/ml ถึงครึ่งหนึ่ง อย่างไรก็ตาม กลับพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจอธิบายได้จากฤทธิ์เสริมกันทางการรักษา (synergistic therapeutic effect) ที่เกิดจากการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน

จากการศึกษาพบว่ามีหลายงานวิจัยที่ศึกษาการนำ HYA มาร่วมใช้ในการรักษาแผลคีลอยด์กับวิธีอื่นๆ แต่ยังไม่พบมีการศึกษาใดที่เน้นศึกษาผลข้างเคียงของการใช้ยาฉีด HYA ประสิทธิภาพการใช้การฉีด HYA ในการรักษาแผลเป็น รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาที่เน้นเปรียบเทียบความปลอดภัยของการดูดซึมของยาฉีด TAC+HYA ว่าเกิดการดูดซึมของยาลดลงหรือมากขึ้นหรือไม่ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาฉีดทั้งสองชนิดนี้แบบเดี่ยว และเมื่อใช้ร่วมกัน รวมถึงดูความปลอดภัยของยา การดูดซึมของยาเข้ากระแสเลือด

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์กับงานวิจัยฉบับนี้ พบว่าในด้านประสิทธิผลในการรักษา TAC และ TAC+HYA ให้ผลใกล้เคียงกัน และทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิผลดีกว่ากลุ่ม HYA ในส่วนผลข้างเคียง พบความแตกต่างจากรายงานของ Aggarwal และคณะ โดยในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเกิดผลข้างเคียงระหว่างกลุ่ม TAC และ TAC+HYA ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนครั้งในการฉีดที่น้อยกว่างานวิจัยก่อนหน้านี้ รวมถึงปัจจัยด้านเทคนิคหรือรูปแบบการให้การรักษาที่แตกต่างกันระหว่างผู้ให้การรักษา

ผลการวิจัยพบว่ากลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA มีประสิทธิผลในการรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ โดยสามารถลดคะแนน Vancouver Scar Scale (VSS) ลดความนูนของแผล (height) และเพิ่มความยืดหยุ่นคืนสู่สภาพเดิม (R_2 - gross elasticity)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทั้ง 2 กลุ่ม ในทางตรงกันข้าม กลุ่ม HYA ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติในคะแนน VSS, height, erythema/melanin index, R0 และ R2 เมื่อเทียบกับค่าก่อนการรักษา ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพที่ต่ำกว่าชัดเจน ดังนั้นจากการศึกษานี้ ไม่แนะนำให้ใช้การฉีดเอนไซม์ไฮyaluronidase เพียงอย่างเดียว สำหรับรักษาแผลเป็นนูนและคีลอยด์ เนื่องจากประสิทธิภาพต่ำ เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน

จากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในผู้เข้ารับการรักษาแต่ละกลุ่ม พบว่า กลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA พบอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่ม HYA โดยเมื่อเปรียบเทียบทั้งสามกลุ่ม พบว่าอาการ สีผิวจางลง, เส้นเลือดฝอยขยายตัว, และ สีผิวเข้มขึ้น มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นั่นคือ ผลข้างเคียงสัมพันธ์กับกลุ่มการรักษาที่ได้รับ ไตรแอมซิโนโลน อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะระหว่างกลุ่ม TAC และกลุ่ม TAC+HYA ไม่พบความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) อย่างไรก็ตามแม้ อาการเส้นเลือดฝอยขยายตัว จะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มพบในกลุ่ม TAC+HYA มากกว่า ซึ่งอาจอธิบายได้จากคุณสมบัติเอนไซม์ไฮyaluronidase เพิ่มการดูดซึมของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อ⁽³³⁾ เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ช่วยกระจายยาที่ฉีดเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดีขึ้น กระตุ้นการแบ่งตัวของ Mesenchymal stem cell และคุณสมบัติการกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดใหม่ (Angiogenesis)⁽³⁷⁾ เช่นเดียวกับ อาการสีผิวจางลง แม้จะไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่ม แต่กลุ่ม TAC มีแนวโน้มพบสีผิวจางลงมากกว่า กลุ่ม TAC+HYA ซึ่งใช้ปริมาณยาไตรแอมซิโนโลนในความเข้มข้นที่สูงกว่า

ในส่วนผลทางปฏิบัติการ พบว่า Serum TA ใน 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม แม้แต่ในกลุ่ม HYA ก็ยังตรวจพบ Serum TA โดยพบค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.75 ng/ml การตรวจพบ Serum TA ในกลุ่ม HYA อาจเกิดจากข้อจำกัดของกระบวนการตรวจวัด แม้ว่าการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) จะเป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูง แต่ความคลาดเคลื่อนสามารถเกิดขึ้นได้ เช่น ในกรณีที่มีสารอื่นในตัวอย่างมีมวลโมเลกุลใกล้เคียงกัน หรือสามารถให้ fragment ion ตรงกับช่องสัญญาณที่ใช้ตรวจวัด ทำให้เกิดการรบกวนของสัญญาณและนำไปสู่ผลบวกปลอม⁽⁵⁷⁾ เมื่อเปรียบเทียบ Serum TA ระหว่างกลุ่ม TAC 1.37 ng/ml (0.26–17.18 ng/mL) กับกลุ่ม TAC+HYA 1.81 ng/ml (0.29–11.24 ng/mL) พบว่า Serum TA ของทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่า การใช้ไฮyaluronidase ร่วมกับไตรแอมซิโนโลนไม่ได้เพิ่มระดับการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือดอย่างมีนัยสำคัญ

จากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่พบงานวิจัยที่มีการติดตาม serum TA และ serum cortisol หลังการฉีด intralesional steroid สำหรับแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ พบเพียงงานวิจัยที่มีการวัดระดับ Serum TA และ Morning serum cortisol จากการฉีด intra-articular or facet joint ของ TAC 40 mg แล้วติดตามระดับ serum TA และ serum cortisol ที่เวลาต่างๆ พบว่า Serum TA ที่ 24 ชั่วโมง ได้ 3.6 ng/mL ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยฉบับนี้ ค่าเฉลี่ยระดับ serum TA ของอาสาสมัครที่ได้รับการฉีด TAC ปริมาณ 40 mg เท่ากับ 6.38 ng/ml แสดงให้เห็นว่าการฉีด intralesional TAC เข้าสู่แผลเป็นนูนและคีลอยด์ มีโอกาสทำให้เกิดการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด สามารถทำให้เกิดการกด HPA axis ได้ชั่วคราว โดยในการศึกษาของ Dickson et al พบว่าค่า serum cortisol สามารถถูกกดได้เมื่อ serum TA มากกว่า 1.9 ng/ml ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากค่า Serum TA ในงานวิจัยนี้ การฉีด intralesional steroids สำหรับแผลเป็นนูนและคีลอยด์มีโอกาสดึงการกด cortisol ได้⁽⁵⁸⁾

อย่างไรก็ตามในงานวิจัยของ Dickson et al พบว่าการกด serum cortisol จาก serum TA นั้นเกิดเพียงชั่วคราว โดยค่าเฉลี่ยการกด serum cortisol อยู่ที่ 4.4 วัน หลังจากนั้นจะค่อยๆคืนกลับสู่ baseline cortisol แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการเว้นระยะห่างในการรักษาด้วย intralesional TAC ที่ต้องมีระยะเวลากำจัดยาในเลือด และการกดการทำงานของต่อมหมวกไตกลับมาปกติก่อน⁽⁵⁸⁾

ในการศึกษาของเราพบว่า หลังจากเจาะ serum cortisol ที่ 1 เดือนหลังการรักษา intralesional TAC ครั้งที่ 3 พบว่าระดับค่าเฉลี่ยของ serum morning cortisol ยังคงอยู่ในระดับปกติ รวมทั้งไม่มีอาการแสดงใดที่บ่งบอกถึงภาวะการกดต่อมหมวกไต ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการฉีด intralesional TAC <40 mg/session โดยมีระยะห่างการรักษาที่ 1 เดือน ในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี มีความปลอดภัยต่อการกดการทำงานของต่อมหมวกไต

จากผลการศึกษารักษาแผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์ โดยเปรียบเทียบระหว่าง TAC, TAC+HYA และ HYA พบว่า ทั้งกลุ่ม TAC และ TAC+HYA มีผลลัพธ์ที่ใกล้เคียงกันในแง่ประสิทธิภาพการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การลดความนูนและเพิ่มความยืดหยุ่น, ผลข้างเคียง , และระดับความพึงพอใจทั้งจากผู้ป่วยและแพทย์ใกล้เคียงกัน แต่พบว่า กลุ่ม HYA และ TAC+HYA มีอาการเจ็บมากกว่าค่อนข้างมากในขณะฉีดและหลังฉีดยา ดังนั้นจากงานวิจัยนี้ทางคณะผู้ศึกษา ยังคงแนะนำให้ การฉีดไตรแอมซิโนโลน (TAC) ยังคงเป็นทางเลือกแรกในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ เนื่องจากให้ผลการรักษาเทียบเท่าหรือใกล้เคียงกับการใช้ร่วมกับไฮยาลูโรนิกเดส

ในทุกตัวชี้วัดทางคลินิก ขณะที่มีความเจ็บที่ต่ำกว่า อาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า และมีความสะดวกในการเตรียมยา รวมทั้งลดต้นทุนการใช้เอนไซม์เสริม

ข้อดีของการวิจัย

- 1.งานวิจัยนี้มีการศึกษาถึงความปลอดภัยโดยการประเมินระดับผลเลือดร่วมด้วย ได้แก่ ระดับยาไตรแอมซิโนโลน และระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล
- 2.งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบ prospective, randomized, placebo-controlled study ที่ใช้การสุ่มด้วยวิธี block randomization และมีการ Blinding ทั้งผู้วิจัย และอาสาสมัคร จึงสามารถลดอคติที่จะเกิดขึ้นได้
- 3.งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ซึ่งมีวิธีการประเมินผลลัพธ์แบบ objective outcome ร่วมกับประเมิน clinical outcome จึงทำให้ข้อมูลมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาระยะสั้น เป็นข้อจำกัดในการรักษาจริงซึ่งมักต้องมีการรักษาต่อเนื่อง
- 2.ตำแหน่งของแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ไม่ได้มีการแบ่งตำแหน่งที่อาจส่งผลต่อการรักษาจึงอาจทำให้ในแต่ละกลุ่มการรักษามีตำแหน่งแผลเป็นนูนและคีลอยด์ที่มีผลต่ออัตราการหาย ในสัดส่วนที่ไม่เท่ากัน
- 3.งานวิจัยไม่ได้มีการประเมินระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือด และระดับคอร์ติซอลไว้เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มการรักษา

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาระยะยาวเพิ่ม เพื่อให้สอดคล้องกับการรักษาจริงทางคลินิก
2. ควรมีการจัดกลุ่มหรือจำแนกตำแหน่งของแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ให้ชัดเจนในแต่ละกลุ่มที่มีการตอบการรักษาที่แตกต่างกัน เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาได้อย่างแม่นยำ และลดความเหลื่อมล้ำของศักยภาพในการตอบสนองต่อยาในแต่ละตำแหน่ง
3. ควรมีการเจาะเลือดประเมินระดับยาไตรแอมซิโนโลนในกระแสเลือด และระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลไว้เป็นพื้นฐานก่อนการรักษา เพื่อให้การประเมินแม่นยำมากยิ่งขึ้น

บรรณานุกรม

1. Bayat A, McGrouther D, Ferguson M. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326(7380):88-92.
2. Aggarwal A, Ravikumar BC, Vinay KN, et al. A comparative study of various modalities in the treatment of keloids. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1192-200.
3. Elsaie ML. Update on management of keloid and hypertrophic scars: A systemic review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2729-38.
4. Lembo F, Cecchino LR, Parisi D, et al. The objective evaluation of triamcinolone acetonide efficacy in keloids management using Antera3D® imaging system. *Scars Burn Heal*. 2022;8:20595131221137768.
5. Lipman K, Wang M, Berthiaume E, et al. Evaluating current scar assessment methods. *Ann Plast Surg*. 2020;84(2):222-30.
6. Walsh LA, Wu E, Pontes D, et al. Keloid treatments: An evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev*. 2023;12(1):42.
7. 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.
8. Darby IA, Desmoulière A. Scar formation: Cellular mechanisms. In: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, et al., editors. *Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies*. Cham: Springer; 2020. p.19-26.
9. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, et al. Hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1071-7.
10. Di Stadio A. Ear keloid treated with infiltrated non-cross-linked hyaluronic acid and cortisone therapy. *In Vivo*. 2016;30(5):695-9.
11. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):146-61.
12. Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A review of etiology, prevention, and treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(2):33-40.

13. Halim AS, Emami A, Salahshourifar I, et al. Keloid scarring: Understanding the genetic basis, advances, and prospects. *Arch Plast Surg*. 2012;39(3):184-9.
14. Ojeh N, Bharatha A, Gaur U, et al. Keloids: Current and emerging therapies. *Scars Burn Heal*. 2020;6:2059513120940499.
15. Ledon JA, Savas J, Franca K, et al. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: A review. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1745-57.
16. Nangole FW, Agak GW. Keloid pathophysiology: Fibroblast or inflammatory disorders? *JPRAS Open*. 2019;22:44-54.
17. Huang C, Ogawa R. Keloidal pathophysiology: Current notions. *Scars Burn Heal*. 2021;7:2059513120980320.
18. Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. *Clin Plast Surg*. 2003;30(1):77-89.
19. Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, et al. Insights into the pathophysiology of hypertrophic scars and keloids: How do they differ? *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(1):582-9.
20. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, et al. Hypertrophic scars and keloids—A review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):171-81.
21. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):146-61.
22. Yin Q, Louter JM, Niessen FB, et al. Intralesional corticosteroid administration in the treatment of keloids: A scoping review on injection methods. *Dermatology*. 2023;239(3):462-77.
23. Roques C, Téot L. The use of corticosteroids to treat keloids: A review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7(3):137-45.
24. Ogawa R. Total Scar Management: From Lasers to Surgery for Scars, Keloids, and Scar Contractures. Cham: Springer; 2019.

25. Song H, Tan J, Fu Q, et al. Comparative efficacy of intralesional triamcinolone acetonide injection during early and static stage of pathological scarring. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(3):874-8.
26. Dickson RR, Reid JM, Nicholson WT, et al. Corticosteroid and cortisol serum levels following intra-articular triamcinolone acetonide lumbar facet joint injections. *Pain Pract*. 2018;18(7):864-70.
27. Payapvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, et al. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(1):83-90.
28. Hietanen K, Järvinen T, Huhtala H, et al. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections—a randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(1):4-11.
29. Khan HA, Sahibzada MN, Paracha MM. Comparison of the efficacy of intralesional bleomycin versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13036.
30. Srivastava S, Patil A, Prakash C, et al. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their combination in treatment of keloids. *World J Plast Surg*. 2018;7(2):212-9.
31. Limmer EE, Glass DA. A review of current keloid management: Mainstay monotherapies and emerging approaches. *Dermatol Ther*. 2020;10(5):931-48.
32. Liu R, Yang B, Deng Z, et al. Efficacy and safety of verapamil vs triamcinolone acetonide for keloids and hypertrophic scars: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13564.
33. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Arch Plast Surg*. 2020;47(4):297-300.
34. Murray G, Convery C, Walker L, et al. Guideline for the safe use of hyaluronidase in aesthetic medicine, including modified high-dose protocol. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(8):E69-E75.
35. Cornbleet T. Treatment of keloids with hyaluronidase. *JAMA*. 1954;154(14):1161-3.

36. Goyal NN, Gold MH. A novel triple medicine combination injection for the resolution of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(11):31-4.
37. Wollina U. Nonsurgical facial scar revision by hyaluronidase: A case series. *Kosmet Med*. 2015;36:164-6.
38. Velurethu R, Viswanath B, Shamanur M, et al. Triple medicine combination injection, a new cocktail to combat keloids in the present era: A prospective clinical study. *Br J Dermatol*. 2017;177(Suppl 2):217.
39. Eisert L, Nast A. Treatment of extensive, recalcitrant keloids using a combination of intralesional cryosurgery, triamcinolone, 5-fluorouracil and hyaluronidase. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(7):735-7.
40. Wollina U, Goldman A. Improvement of hypertrophic scars with intralesional injections of hyaluronidase. *Georgian Med News*. 2020;302:41-3.
41. Parmar SS, MA. An approach to treatment modalities of keloids. *Int J Res Dermatol*. 2022;8:45-9.
42. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1024-31.
43. Foo CW, Tristani-Firouzi P. Topical modalities for treatment and prevention of postsurgical hypertrophic scars. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(3):551-7.
44. Bloemen MC, van der Veer WM, Ulrich MM, et al. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009;35(4):463-75.
45. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound healing phases. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443>
46. Deng H, Li-Tsang CW. Measurement of vascularity in the scar: A systematic review. *Burns*. 2019;45(6):1253-65.
47. Verhaegen PD, van der Wal MB, Middelkoop E, et al. Objective scar assessment tools: A clinimetric appraisal. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1561-70.
48. Lau JCM, Li-Tsang CWP, Zheng YP. Application of tissue ultrasound palpation system (TUPS) in objective scar evaluation. *Burns*. 2005;31(4):445-52.

49. Perry DM, McGrouther DA, Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):912-23.
50. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, et al. Quantitative measurement of hypertrophic scar: Intrarater reliability, sensitivity, and specificity. *J Burn Care Res*. 2008;29(3):489-500.
51. Lee KC, Dretzke J, Grover L, et al. A systematic review of objective burn scar measurements. *Burns Trauma*. 2016;4:14.
52. 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;140(1):3-12.e1.
53. Langeveld M, van de Lande LS, O'Sullivan E, et al. Skin measurement devices to assess skin quality: A systematic review on reliability and validity. *Skin Res Technol*. 2022;28(2):212-24.
54. Perry DM, McGrouther DA, Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):912-23.
55. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, et al. Quantitative measurement of hypertrophic scar: Intrarater reliability, sensitivity, and specificity. *J Burn Care Res*. 2008;29(3):489-500.
56. Garg AM, Shah YM, Garg A, et al. The efficacy of intralesional triamcinolone acetonide (20mg/ml) in the treatment of keloid. *Int Surg J*. 2018;5(3):868-72.
57. Braun V, Stuppner H, Seger C. Non-steroidal drug interferences in a quantitative multiteroid LC-MS/MS assay. *Cells*. 2023;12(2):259.
58. Dickson RR, Reid JM, Nicholson WT, et al. Corticosteroid and cortisol serum levels following intra-articular triamcinolone acetonide lumbar facet joint injections. *Pain Pract*. 2018;18(7):864-70.



ภาคผนวก

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและผลการประเมินของผู้เข้าร่วมวิจัย (Record form) Baseline
(week 0)

วันที่.....	ลำดับผู้ร่วมวิจัย.....
-------------	------------------------

ส่วนที่ 1: รหัสผู้เข้าร่วมวิจัย (อาสาสมัคร)

Code.....

HN.....

ส่วนที่ 2: ข้อมูลพื้นฐาน

- 1.อายุ ปี
- 2.เพศ ☐ 1. ชาย ☐ 2. หญิง
- 3.อาชีพ ☐ 1. นักศึกษา ☐ 2. รับราชการ ☐ 3. แม่บ้าน ☐ 4. รับจ้างทั่วไป
☐ 5. ธุรกิจส่วนตัว ☐ 6. พนักงานออฟฟิศ ☐ 7. อื่นๆ ระบุ.....
- 4.ชนิดของแผลเป็น ☐ 1. แผลเป็นนูน ☐ 2. แผลคีลอยด์
- 5.ประวัติการแพ้ยา
☐ 0. ไม่มี
☐ 1. มี ระบุชื่อยา..... อาการที่แพ้.....
- 6.โรคประจำตัว
☐ 0. ไม่มี
☐ 1. มี ระบุโรค.....
- 7.ยาที่รับประทานเป็นประจำ (ยารักษาโรคประจำตัว หรืออาหารเสริม)
 ระบุ.....
- 8.ประวัติรอยแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ในอดีต ระบุ
- 9.ประวัติผ่าตัดในอดีต ระบุ
- 10.จำนวนแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ทั้งหมด ระบุ
- 11.ประวัติแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ในครอบครัว
☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ
- 12.ระยะเวลาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ระบุ

13. ตำแหน่งแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| ☐ 0. ใบหน้า | ☐ 1. คอ |
| ☐ 2. หลัง | ☐ 3. หน้าอก |
| ☐ 4. หลัง | ☐ 5. รักแร้ |
| ☐ 6. ท้อง | ☐ 7. แขน |
| ☐ 8. ขา | |

14. การรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- ☐ 0. ไม่ได้รักษา
- ☐ 1. ยาทา
ชื่อยา..... ระยะเวลาที่ใช้.....
- ☐ 2. ยาฉีด
ชื่อยา..... ระยะเวลาที่ใช้.....
- ☐ 3. เลเซอร์
ชนิดของเลเซอร์..... ครั้งล่าสุดเมื่อ.....
- ☐ 4. ผ่าตัด
- ☐ 5. อื่นๆ ระบุ..... ระยะเวลาที่ใช้.....

15. สาเหตุของการเกิดแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ ระบุ.....

16. อาการ

- ☐ คัน ☐ เจ็บ
- ☐ อื่นๆ ระบุ.....

17. ประวัติการแพ้แมลง เช่น ผึ้ง ต่อ แตน

- ☐ 0. ไม่มี
- ☐ 1. มี ระบุ.....

18. แบบสอบถามประเมินความเสี่ยงต่อโอกาสเกิดโรคต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง

1. ท่านมีประวัติโรคประจำตัว โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, โรคหอบหืด, โรคภูมิแพ้ตนเอง, โรคไทรอยด์, โรคหนังแข็ง ระบุ

.....

กรุณาดอบทุกโรคหากมีโรคมากกว่า 1 โรค (ประวัติโรค 1 โรคได้เท่ากับ 1 คะแนน)

2. มีประวัติได้รับยาสเตรียรอยด์ ในช่วง 1 เดือน (หากมี ละคะแนนเท่ากับ 1 คะแนน)

☐ 0. ไม่มี

☐ 1. มี ระบุ.....

3. มีประวัติได้รับยาสเตรียรอยด์ ในช่วง 2-6 เดือน (หากมี ละคะแนนเท่ากับ 3 คะแนน)

☐ 0. ไม่มี

☐ 1. มี ระบุ.....

รวมคะแนน คะแนน

โดย หากคะแนนมากกว่าเท่ากับ 3 คะแนน ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการมีโรคต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง ซึ่งสามารถแบ่งระดับ ดังนี้

3 – 5 คะแนน มีความเสี่ยงต่ำ

มากกว่าเท่ากับ 6 คะแนน มีความเสี่ยงสูง

ส่วนที่ 3: คุณสมบัติในการเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์คัดเข้างานวิจัย (Inclusion criteria)

ลำดับ	เกณฑ์	ใช่	ไม่ใช่
1	อายุ 18-60 ปี		
2	ได้รับการวินิจฉัยว่ามีแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์		
3	แผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์มีความสูง 3 มิลลิเมตรขึ้นไป		
4.	สามารถมาเข้ารับการตรวจติดตามการรักษาในวันที่ 1 สัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ได้		
5.	อาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลาย ลักษณะอักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent form)		

เกณฑ์คัดออกจากงานวิจัย (Exclusion criteria): ถ้าตอบ “ใช่” ตั้งแต่ 1 ข้อ จะถูกคัดออกจากงานวิจัย

ลำดับ	เกณฑ์	ใช่	ไม่ใช่
1.	อาสาสมัครมีรอยโรคอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อการรักษาบริเวณที่ต้องการศึกษา เช่น ผิวหนังติดเชื้อ อักเสบ มีแผลเป็นด้านในหรือรอบๆแผลเป็นฐานหรือแผลคีลอยด์		
2.	มีประวัติโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคแผลในกระเพาะอาหาร, โรคกระดูกพรุน, โรคต่อหีน หรือมีความผิดปกติของต่อมหมวกไต		
3.	ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีประวัติไตวาย ไตวาย		
4.	มีความเสี่ยงต่อโอกาสเกิดโรคต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง จากการประเมินแบบสอบถามคัดกรอง		
5.	มีการใช้ยาเสพติดในแบบรับประทานหรือยาทาเฉพาะที่ ภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มงานวิจัย		
6.	มีการรักษาแผลเป็นคีลอยด์ด้วยวิธีต่างๆ ภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มงานวิจัย		
7.	มีประวัติแพ้ยาไตรแอมซิโนโลน หรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนเนส หรือส่วนประกอบของยาฉีด ได้แก่ Benzyl alcohol, Polysorbate 80, Carmellose sodium		
8.	มีประวัติการแพ้ยาเสพติด		
9.	มีประวัติการแพ้แมลงในกลุ่ม Hymenoptera เช่น ผึ้ง ต่อ หรือแตน เป็นต้น		
10.	กำลังตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างการให้นมบุตร		

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยโดยแพทย์ (Record Form by Physician) Baseline

(week 0)

ส่วนที่ 4: ข้อมูลเกี่ยวกับ Measurement

1.ประเมินด้วยแบบสอบถาม Vancouver Scar Scale

Characteristic	Score	Description
Pigmentation	0	Normal : Color closely resembles the cover over the rest of
	1	one's body
	2	Hypopigmentation
Vascular	0	Hyperpigmentation
	1	Normal : Color closely resembles the cover over the rest of
	2	one's body
Pliability	3	Pink
	0	Red
	1	Purple
Height	2	Normal
	3	Supple : Flexible with minimal resistance
	4	Yielding : giving way to pressure
	5	Firm : inflexible, not easily moved, Resistance to manual
	0	pressure
	1	Bending : Rope like tissue that blanch with extension of the
	2	scar
	3	Contracture:permanent shortening of scar protruding
		deformity distortion
		Normal : flat
		<2 mm.
		< 5 mm.
		> 5 mm.

2.ประเมิน ความสูงด้วย Vernier caliper ,ความแดงและความเข้มเม็ดสีโดยเครื่อง Mexameter[®] , ความยืดหยุ่นด้วยเครื่อง Cutometer

ประเมินผล	วัดครั้งที่ 1	วัดครั้งที่ 2	วัดครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
Vernier caliper Scar Hight (mm)				
Mexameter [®] Erythema index Melanin index				
Cutometer R 0 R 1 R 2				

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและผลการประเมินของผู้เข้าร่วมวิจัย (Record form)
ครั้งที่ 1 (Day 1)

ส่วนที่ 1: รหัสผู้เข้าร่วมวิจัย (อาสาสมัคร)

Code

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยโดยแพทย์ (Record Form by Physician)

ส่วนที่ 2 : ข้อมูลเกี่ยวกับ Measurement

1.ระดับยาไตรแอนซิโนโลนในกระแสเลือด

ประเมินผล	Day 1
ระดับยาไตรแอนซิโนโลนในกระแสเลือด	

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและผลการประเมินของผู้เข้าร่วมวิจัย (Record form)

ส่วนที่ 1: รหัสผู้เข้าร่วมวิจัย (อาสาสมัคร)

Code.....

HN.....

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยโดยแพทย์ (Record Form by Physician)

ส่วนที่ 2 : ข้อมูลเกี่ยวกับ Measurement

1.ประเมินบาดแผลด้วยแบบสอบถาม Vancouver Scar Scale

Characteristic	Score	Description
Pigmentation	0	Normal : Color that closely resembles the cover over the rest
	1	of one's body
	2	Hypopigmentation
Vascular	0	Hyperpigmentation
	1	Normal : Color that closely resembles the cover over the rest
	2	of one's body
Pliability	3	Pink
	0	Red
	1	Purple
Height	2	Normal
	3	Supple : Flexible with minimal resistance
	4	Yielding : giving way to pressure
	5	Firm : inflexible, not easily moved, Resistance to manual
	0	pressure
	1	Bending : Rope like tissue that blanch with extension of the
	2	scar
	3	Contracture : permanent shortening of scar protruding
		deformity or distortion
		Normal : flat
		<2 mm.
		< 5 mm.
		> 5 mm.

2.ประเมินความสูงด้วย Vernier caliper ,ความแดงและความเข้มเม็ดสีโดยเครื่อง Mexameter[®] , ความยืดหยุ่นด้วยเครื่อง Cutometer

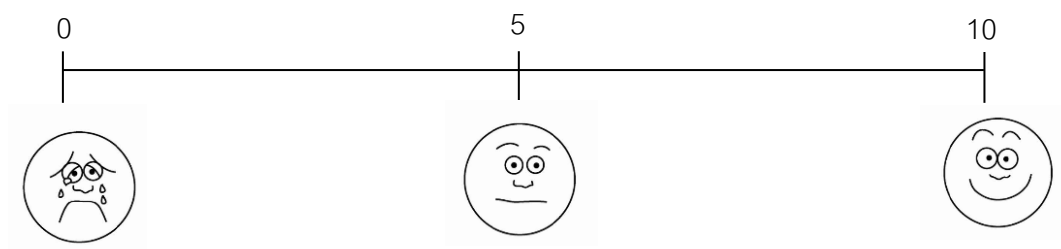
ประเมินผล	วัดครั้งที่ 1	วัดครั้งที่ 2	วัดครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
Vernier caliper Scar Hight (mm)				
Mexameter [®] Erythema index Melanin index				
Cutometer R 0 R 1 R 2				

3.ความพึงพอใจในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์โดยแพทย์ (Visual analog scale – doctor)

สำหรับการประเมิน โปรดทำเครื่องหมายกากบาทลงบนเส้นตรงซึ่งแสดงค่าระดับ โดยปลายด้านซ้ายมือสุดของเส้นคือแย่ที่สุด และปลายด้านขวามือสุดของเส้นคือดีที่สุด ดังนี้

1.คะแนนความพึงพอใจโดยรวม 0 – 10

โดยคะแนนเท่ากับ 0 คือ ไม่พึงพอใจ 5 คือ มีความพึงพอใจระดับปานกลางและ 10 คือ มีความพึงพอใจมาก

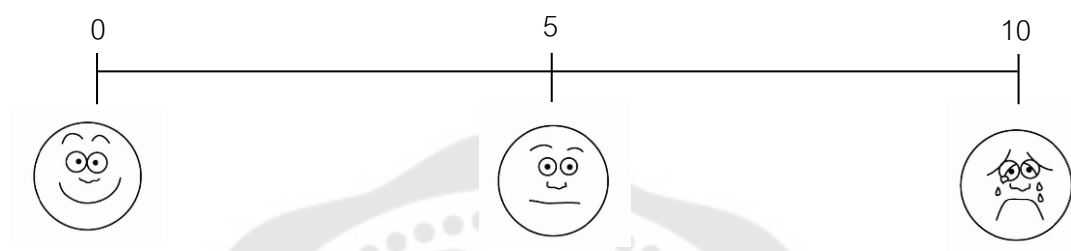


2.คะแนนความเจ็บ คะแนน ในช่วง 0 – 10

โดยคะแนนเท่ากับ 0 คือ ไม่มีอาการเจ็บเลย และ

10 คือ มีอาการเจ็บมากที่สุด

โดยผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถให้คะแนนโดยดูจากรูปภาพการแสดงสีหน้าประกอบการให้คะแนน



คะแนน	สัปดาห์
1.คะแนนความพึงพอใจโดยรวม	
2. คะแนนความเจ็บ	

4..ผลข้างเคียงของการรักษา

ผลข้างเคียง (สัปดาห์)	ไม่มี	มี
1.ปวดบริเวณแผล		
2. ติดเชื้อ		
3. ผื่นหนังยุบตัว		
4. เส้นเลือดฝอยขยาย		
5. สีจางกว่าปกติ		
6. สีเข้มกว่าปกติ		

แบบบันทึกข้อมูลโดยผู้เข้าร่วมวิจัย (Record Form by Patient)

1. ความพึงพอใจในการรักษาแผลเป็นนูนและแผลคีลอยด์ (Visual analog scale – patient)

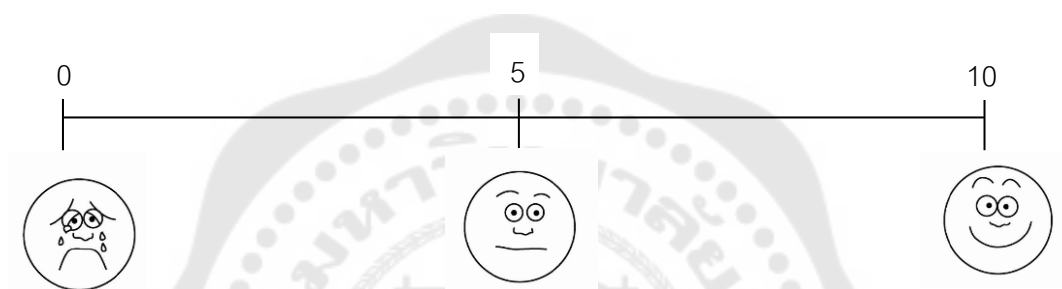
สำหรับการประเมิน โปรดทำเครื่องหมายกากบาทลงบนเส้นตรงซึ่งแสดงค่าระดับโดยปลายด้านซ้ายมือสุดของเส้นคือแย่ที่สุด และปลายด้านขวามือสุดของเส้นคือดีที่สุด ดังนี้

- คะแนนความพึงพอใจโดยรวม 0 – 10

โดยคะแนนเท่ากับ 0 คือ ไม่พึงพอใจ

5 คือ มีความพึงพอใจระดับปานกลาง

และ 10 คือ มีความพึงพอใจมาก



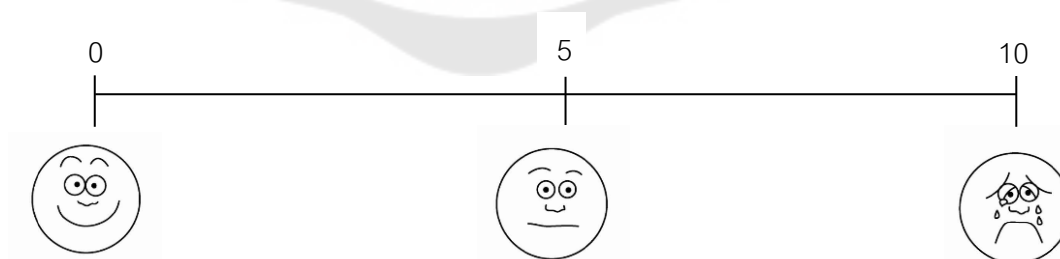
- คะแนนความเจ็บ คะแนน ในช่วง 0 – 10

โดยคะแนนเท่ากับ 0 คือ ไม่มีอาการเจ็บเลย และ

10 คือ มีอาการเจ็บมากที่สุด

โดยผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถให้คะแนนโดยดูจากรูปภาพการแสดงสีหน้าประกอบการให้

คะแนน



คะแนน	สัปดาห์
1.คะแนนความพึงพอใจโดยรวม	
2. คะแนนความเจ็บ	

ระดับฮอริโมนคอร์ติซอลในกระแสเลือด

ประเมินผล	สัปดาห์ที่ 12
ระดับยาไตรแอนซิโนโลนในกระแสเลือด	

ประวัติผู้เขียน

