

# Skin Substitutes

ธนพร เต็มวัฒนาภักดี

อภิชัย อังสพัตร์

หน่วยศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้าง ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทคัดย่อ

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์ มีหน้าที่เป็นด่านแรกในการป้องกันการติดเชื้อโรค ป้องกันการสูญเสียน้ำ ช่วยควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย และยังเป็นอวัยวะรับความรู้สึกที่สำคัญ ความสมบูรณ์ของผิวหนังมีผลต่อการดำรงชีวิตอยู่ของมนุษย์ ถ้าผิวหนังมีการเสียหายหรือถูกทำลายไปเป็นจำนวนมาก เช่น ในแผลไฟไหม้ จะทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้ ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อเป็นอย่างมาก ซึ่งความรู้เหล่านี้นำมาสู่การพัฒนา ผิวหนังสังเคราะห์ (bioengineered skin substitutes) เมื่อมีการพัฒนาต่อเนื่องมากกว่า 20 ปีผิวหนังสังเคราะห์จึงมีการปรับปรุงพัฒนามากขึ้นทั้งในแง่ ชนิดและรูปแบบ สามารถนำไปใช้ทดแทนผิวหนังทั้งแบบชั่วคราวและถาวร ถือได้ว่าเป็นการพัฒนาการรักษาบาดแผลที่ผิวหนังไปสู่อีกระดับหนึ่ง

คำสำคัญ : ผิวหนังสังเคราะห์

## Abstract

### Skin Substituted

Tanaporn Termwatanapakdee, Apichai Angspatt

\*Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University

Skin is the largest organ in human body. It is the first barrier to prevent microorganism, protect water loss, and be a sensation. Its integrity influences on human living. Accident including burn which losses skin function will affect to patients' immobility and death. Nowadays, there is interesting knowledge of tissue engineering technology. This progresses bioengineered skin substitute researches more than 20 years. The advance skin substitutes can be used as temporary and permanent skin substitutes in wound treatment.

Key word: skin substitutes

## Introduction

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์<sup>1-3</sup> มีหน้าที่เป็นด่านแรกในการป้องกันการติดเชื้อโรค ป้องกันการสูญเสียน้ำ ช่วยควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย และยังเป็นอวัยวะรับความรู้สึกที่สำคัญ<sup>2</sup> ความสมบูรณ์ของผิวหนังมีผลต่อการดำรงชีวิตอยู่ของมนุษย์ ถ้าผิวหนังมีการเสียหายหรือถูกทำลายไปเป็นจำนวนมาก เช่น ในแผลไฟไหม้ จะทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้จากการสูญเสียน้ำเกลือแร่ โปรตีนและจากการติดเชื้อ หรือถ้าผิวหนังมีการเสียหายที่ไม่มาก เช่น แผลเรื้อรังแผลเบาหวานที่เท้า ก็สามารรถก่อให้เกิดความพิการและมีผลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง<sup>1</sup>

กระบวนการหายของแผลนั้นเกิดจากการทำงานร่วมกันของ epithelial และ mesenchymal cell โดยมี extracellular matrix ทำหน้าที่เหมือนเป็นโครงสร้างสำหรับการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ<sup>4</sup> การดูแลรักษาบาดแผลได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยในปี ค.ศ. 1871 Reverdin ประสบความสำเร็จในการปิดบาดแผลด้วย autologous skin graft ซึ่งได้กลายมาเป็นวิธีการปิดแผลที่ปฏิบัติกันจนถึงปัจจุบัน<sup>3</sup> แต่ในผู้ป่วยที่สูญเสียผิวหนังจำนวนมาก เช่น ในผู้ป่วย massive burn หรือมีความจำเป็นต้องตัดผิวหนังออกเป็นปริมาณมาก เช่น ในผู้ป่วย giant congenital nevi จะเกิดปัญหาในการปิดบาดแผล เนื่องจากมีผิวหนังที่จะเป็น donor ไม่เพียงพอ จึงได้มีการพัฒนาผิวหนังทดแทน (skin substitutes) เพื่อใช้ในการปิดบาดแผล ทั้งกรณีปิดแผลชั่วคราว หรือปิดแผลถาวร<sup>5</sup>

## Skin substitutes

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีความก้าวหน้าทางด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีที่ใช้ในการเพาะเลี้ยง

เนื้อเยื่อเป็นอย่างมาก ซึ่งความรู้เหล่านี้นำมาสู่การพัฒนา bioengineered skin<sup>6</sup> โดยในปี ค.ศ.1975 Rheinward และ Green ประสบความสำเร็จในการเพาะเลี้ยง keratinocyte ในหลอดทดลอง และได้มีการพัฒนาขึ้นมาเป็นผิวหนังทดแทน (skin substitutes) ชนิดแรกคือ autologous keratinocyte sheet หรือ cultured epithelial autograft (CEA)<sup>3,7</sup> แต่ยังใช้ปิดบาดแผลไม่ค่อยดีนัก เนื่องจากมีความเปราะบางมาก และเป็นเพียงชั้น epidermis โดยไม่มีชั้น dermis จึงทำให้เกิด wound contraction ได้มาก นักวิจัยจึงได้พยายามพัฒนาผิวหนังทดแทนที่มีส่วนประกอบของชั้น dermis เพื่อแก้ไขปัญหานั้น<sup>6</sup>

### Ideal skin substitute มีลักษณะดังนี้<sup>2,8</sup>

- ปราศจากความเป็น Antigen
- มีความคล้ายคลึงกับเนื้อเยื่อปกติ
- ไม่มีความเป็นพิษเฉพาะที่หรือทั่วร่างกาย
- มีความสามารถในการป้องกันไม่ให้เชื้อโรคผ่านได้
- ไอน้ำสามารถระเหยออกได้เช่นเดียวกับผิวหนังปกติ
- ติดกับแผลได้รวดเร็วและทนทาน
- สามารถวางไปตามผิวหนังที่ซُرูระได้
- แข็งแรงพอที่จะป้องกันการแตกหัก
- ทนทานต่อแรงเสียดสี
- ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่ผิวหนัง
- สามารถเก็บได้นานและวิธีการจัดเก็บไม่ยุ่งยาก
- ราคาถูก
- ไม่ต้องการการดูแลแผลมาก
- มีลักษณะโปร่งใสสามารถมองเห็นกันแผลได้
- ช่วยลดระยะเวลาการหายของแผล
- ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ
- ใช้แล้วผู้ป่วยลดความเจ็บปวด และยอม รับผิดชอบ

### Type of skin substitute<sup>3</sup>

การแบ่งประเภทของผิวหนังทดแทนสามารถทำได้หลายแบบ เช่น

- แบ่งตามวัสดุที่ใช้ในการผลิต เป็น Biological (Autogenic, Allogenic, Xenogenic) กับ Synthetic

- แบ่งตามโครงสร้างของชั้นผิวหนัง เป็น Epidermal, Dermal และ Composite

- แบ่งตามลักษณะการปิดแผล เป็น Temporary coverage, Permanent coverage

ในที่นี้ได้แบ่งประเภทของผิวหนังทดแทนตามลักษณะการปิดแผล

### Temporary wound coverage

#### Human amnion membrane

ทำหน้าที่เป็นส่วนของ dermis ใช้ในการปิดแผลสะอาดที่เป็น partial thickness หรือ donor site ไร่ชั่วคราว โดยมีข้อดีที่ราคาไม่แพง ลดความเจ็บปวดได้ดี เก็บรักษาความชุ่มชื้น ช่วยป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อนที่ผิวหนัง เนื้อเยื่อบางใสสามารถมองเห็นการหายของแผลได้ แต่ยังคงมีความยุ่งยากในด้านการจัดเตรียม และยังคงอาจเป็นพาหะนำโรคได้<sup>9,10</sup>

#### Human allograft (cadaver skin)

เป็นผิวหนังของผู้ที่เสียชีวิตแล้ว สามารถหาได้จาก skin bank ทำหน้าที่แทนส่วนของ epidermis และ dermis ใช้ในการปิดบาดแผล partial หรือ full thickness burns และแผลที่มี autologous tissue ไม่เพียงพอ ช่วยลดความเจ็บปวดและกระตุ้นการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ แต่อาจเป็นพาหะนำโรคและเกิดปฏิกิริยาต่อต้านได้ การจัดเก็บค่อนข้างยุ่งยาก<sup>11,12</sup>

#### Xenograft (Pig skin)

ทำหน้าที่แทนส่วนของ epidermis และ der-

mis เช่นเดียวกับ human allograft ใช้ในการปิดแผล partial thickness burns ช่วยลดความเจ็บปวด หาได้ง่ายและราคาถูกกว่า human allograft แต่ก็ยังคงมีปัญหาด้านการจัดเก็บ และความเสี่ยงในการติดเชื้อเช่นกัน

#### Cultured allogenic keratinocyte

ผลิตมาจากการเพาะเลี้ยง allogenic keratinocyte<sup>1</sup> จะเป็นส่วนของ epidermis ซึ่งช่วยกระตุ้นการหายของแผลโดยการหลั่ง growth factor และ cytokine จาก cell ใช้ในการปิดแผลเรื้อรัง หรือใช้ปิดแผล donor เพื่อช่วยกระตุ้นให้หายเร็วขึ้น<sup>11,13,14</sup>

#### E-Z Derm

พัฒนามาจาก xenograft เป็น porcine derived biosynthetic acellular dermal matrix สามารถใช้ปิดแผลชั่วคราวในบาดแผลชนิด partial thickness สามารถเก็บไว้ได้นานถึง 18 เดือน ไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากคน แต่ทำให้เกิดมี exudate เพิ่มขึ้นเนื่องจากผลิตจากสัตว์ ยังมีข้อมูลด้านความปลอดภัยในการใช้ค่อนข้างน้อย และอาจเป็นพาหะของโรคที่มาจากสัตว์ได้<sup>5,13</sup>

#### Oasis

พัฒนามาจาก xenograft เช่นเดียวกัน เป็น porcine submucosa ที่ได้จากการขจัดส่วนของ serosa, smooth muscle และ mucosa ออกแล้ว เหลือเป็น acellular collagen และ extracellular matrix ซึ่งจะช่วยให้เป็นโครงร่างของการสร้างเนื้อเยื่อใหม่<sup>1,13</sup>

#### Biobrane® (Bertek Pharmaceuticals Inc., West Virginia, USA)

เริ่มผลิตขึ้นในปี ค.ศ. 1979 เป็นเยื่อ 2 ชั้น ประกอบด้วย trifilament nylon mesh fabric วางอยู่บนแผ่น silicone film และจะถูกเคลือบด้วย por-

cine collagen type I เพื่อช่วยเพิ่มความยืดหยุ่น และการยึดติดกับบาดแผล<sup>1,5,11</sup> โดย silicone film จะทำหน้าที่เป็น semipermeable membrane ช่วยป้องกันการสูญเสียน้ำและความชุ่มชื้นจากแผล ใช้ในการปิดแผลชั่วคราวและลอก silicone film ออกเมื่อแผลหายหรือพร้อมที่จะปิดแผลด้วย autograft Biobrane มีประสิทธิภาพดีเช่นเดียวกับการใช้ allograft หรือ human amnion membrane แต่มีข้อเสียที่ราคาแพง และจะลอกออกยากถ้าทิ้งไว้นานกว่า 2 สัปดาห์<sup>5</sup>

#### **TransCyte™ or Dermagraft-TC®**

เป็น Nonviable cellular dermal matrix ผลิตเป็นเยื่อ 2 ชั้นเช่นเดียวกับ Biobrane ชั้นนอกทำหน้าที่แทนส่วนของ epidermis ชั้นในทำหน้าที่แทนส่วนของ dermis ผลิตจากการเพาะเลี้ยง neonatal foreskin fibroblast ลงบน silicone และ nylon mesh โดยตัว fibroblast จะสร้าง extracellular matrix growth factor และ cytokines ต่างๆ ที่ช่วยกระตุ้นการหายของแผล<sup>1,5,11</sup> หลังจากนั้นจะถูกแช่แข็งที่อุณหภูมิ  $-70^{\circ}\text{C}$  ซึ่งทำให้ fibroblast ไม่มีชีวิต<sup>1,11</sup>

TransCyte™ ได้รับการยอมรับจาก FDA ให้ใช้ในการรักษาบาดแผล partial thickness burns หรือ full thickness burns โดยจะช่วยป้องกันการสูญเสียน้ำและความชุ่มชื้นจากแผล ลดการติดเชื้อของแผล และกระตุ้นการเกิด epithelialization<sup>11</sup>

#### **Dermograft**

เป็น cryopreserved living dermal structure มีลักษณะคล้าย TransCyte แต่ใช้โครงร่าง 3 มิติของวัสดุที่สามารถละลายได้ (vicryl mesh) และเคลือบด้วย fibroblast ที่ได้จากการเพาะเลี้ยง neonatal foreskin<sup>1,5,11</sup> เช่นเดียวกับ TransCyte แต่

fibroblast จะยังคงมีชีวิตหลังจากสร้าง extracellular matrix, growth factor และ cytokines แล้ว<sup>5</sup> จุดมุ่งหมายของผลิตภัณฑ์นี้เพื่อใช้ปลูกถ่ายในผู้ป่วยที่สูญเสียผิวหนังชั้น dermis ไป และสามารถใช่วางได้ autologous skin graft ได้<sup>11</sup>

Dermograft ได้รับการยอมรับจาก FDA ให้ใช้ในการรักษาแผลเบาหวาน<sup>11</sup>

#### **Apligraf (Graftskin)**

เป็น cellular composite graft ประกอบด้วย fibroblast และ keratinocyte ที่ได้มาจากการเพาะเลี้ยง neonatal foreskin บน dermal matrix ที่ผลิตมาจาก bovine collagen type I<sup>1</sup>

Apligraf สามารถใช้ได้ง่าย การติดของ Apligraf จะแตกต่างจาก autologous skin graft ตรงที่มีแนวโน้มจะแยกหลุดจากแผลได้ง่าย หลังจากวางแล้ว Apligraf อาจจะมีลักษณะใส กลายเป็นสีเขียวยหรือสีเหลืองก็ได้ และขอบแผลจะแดง โครงสร้างที่ทำหน้าที่เป็น epidermis ของ Apligraf จะหลุดลอกใน 2-3 สัปดาห์แรก จึงทำให้แผลดูซึมและแฉะมากขึ้น หลังจากนั้นจะมี epithelialization จากขอบแผลมาปิด<sup>15</sup>

Griffiths M. และคณะศึกษาถึงระยะเวลาที่ Apligraf จะยังคงอยู่ที่แผลในผู้ป่วยหญิงจำนวน 13 คน พบว่า ณ สัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยทุกคนยังคงตรวจพบ Y chromosome จากการตัดแผลที่วางด้วย Apligraf แต่ ณ สัปดาห์ที่ 6 ตรวจพบ Y chromosome ในผู้ป่วยเพียงคนเดียว และหลังจากนั้นตรวจไม่พบ Y chromosome อีก<sup>15</sup>

Apligraf ได้รับการยอมรับจาก FDA ในปี 1998<sup>1</sup> เพื่อใช้ในการรักษาแผลเรื้อรังที่เป็นมานานกว่า 1 เดือน แผลเบาหวาน และสามารถใช้ในการรักษา epidermolysis bullosa (EB)<sup>1,5</sup>

### Orcel

เป็น cellular composite graft เช่นเดียวกับ Apligraf ประกอบด้วย allogenic keratinocyte และ fibroblast แต่จะใช้ type I collagen sponge ออกแบบเพื่อใช้ในการปิดแผล partial thickness หรือ ปิดแผล donor<sup>5</sup>

### Permanent wound closed

**CEA** (Cultured autologous keratinocyte, EpiCel)

เป็นการนำผิวหนังของผู้ป่วยมาเพาะเลี้ยง โดยใช้เวลาประมาณ 3 สัปดาห์ จากผิวหนังผู้ป่วย ขนาด 1-2 cm<sup>2</sup> จะได้เป็น CEA ที่มีความหนา ประมาณ 2-8 ชั้นของ cell และมีขนาดประมาณ 1 m<sup>2</sup> นำมาใช้ปิดแผลไฟไหม้, แผลเรื้อรัง, vitiligo, Giant congenital nevi และใช้ซ่อมแซมกระจกตา<sup>1</sup>

CEA มีข้อเสียที่มีความเปราะบางมาก ขนส่งยาก มีโอกาสที่จะติดเชื้อสูง อัตราการติดของ graft ก่อนข้างต่ำประมาณ 30-40% และหลังจากติดแล้ว จะเกิดตุ่มน้ำได้บ่อย รวมทั้งเกิดแผลดั่งรังได้มาก เนื่องจาก CEA มีแค่ส่วนของ epidermis ไม่มีชั้น dermis จึงไม่เกิดการสร้างชั้น basement membrane<sup>13,15</sup>

### Integra

เป็นเยื่อ 2 ชั้น ส่วนของ dermis ผลิตมาจาก bovine collagen และ chondroitin-6-sulfate glycosamine จากปลาฉลาม และส่วนของ epidermis เป็น silicone polymer<sup>1,5</sup> ในชั้นของ dermis มีลักษณะเป็นรูพรุน เพื่อให้ fibroblast และ endothelial cell อกเข้ามาได้<sup>11</sup> Integra จะติดกับแผล โดยเกิด neovascular ขึ้นประมาณสัปดาห์ที่ 3-6 หลังจากนั้นจึงลอกชั้น silicone ออก แทนที่ด้วย thin

autograft<sup>5</sup>

Integra ได้รับการยอมรับจาก FDA เพื่อใช้รักษาผู้ป่วย full thickness หรือ deep partial thickness burns ที่รุนแรง และใช้รักษาแผลเรื้อรัง<sup>11</sup> มีข้อดีที่ช่วยให้แผลหายได้เร็ว จากการเป็นโครงร่างการเกิดเนื้อเยื่อใหม่<sup>16</sup> ลดปฏิกิริยาการอักเสบของแผล<sup>17</sup> เกิดแผลเป็นน้อย มีความยืดหยุ่นสูง และไม่มีเสี่ยงต่อการเป็นพาหะนำโรค<sup>18</sup> แต่มีข้อเสียที่โอกาสแผลติดเชื้อสูงกว่าการใช้ autograft<sup>19</sup> ต้องผ่าตัด 2 ครั้ง และต้องมีความชำนาญ<sup>11</sup>

### AlloDerm

ผลิตจากผิวหนังของผู้ที่เสียชีวิตแล้ว นำมาผ่านกระบวนการทางเคมี เพื่อจัดส่วนของ epithelial และ cellular ออก จึงไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านทางระบบภูมิคุ้มกัน<sup>1,5,11</sup> ทำหน้าที่เสมือนเป็น dermal graft แต่มีความสามารถในการเป็น barrier ต่ำ<sup>11</sup> สามารถใช้วางควบคู่กับ CEA หรือใช้ AlloDerm อย่างเดียวแล้ววาง ultra thin skin graft ภายหลัง จะพบว่ามี fibroblast และ keratinocyte จาก autograft เข้ามาใน AlloDerm หลังจากวางประมาณ 10 วัน<sup>1</sup>

AlloDerm ผลิตขึ้นครั้งแรกเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยที่มีแผลไหม้<sup>13</sup> โดยได้รับการยอมรับจาก FDA ในปี ค.ศ. 1992 ต่อมาได้มีการนำมาใช้ในการซ่อมแซมเยื่อแก้วหู และใช้เสริมสร้างเยื่อผิวหนังต่างๆ<sup>20</sup>

AlloDerm มีข้อดีที่วาง graft ได้ทันทีไม่ต้องผ่าตัด 2 ครั้ง และการเกิดแผลเป็นและแผลดั่งรังลดลง เนื่องจากมีส่วนของชั้น dermis<sup>11</sup> แต่จะมีความเสี่ยงที่จะเป็นพาหะนำโรคได้เพราะผลิตจากผิวหนังมนุษย์<sup>1</sup>

### Role of skin substitute

#### Burns

ผิวหนังทดแทน (skin substitutes) มีที่ใช้ทั้ง

ใน partial และ full thickness burns ในผู้ป่วยที่มีผิวหนังไม่พอบิดบาดแผล หรือใช้ปิดแผลเพื่อลดความเจ็บปวด<sup>21</sup> มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ผิวหนังทดแทนชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีแผลไหม้ เช่น

Ravishanker R. ศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ human amnion membrane ในผู้ป่วยจำนวน 71 คน เปรียบเทียบกับการรักษาโดยปิดบาดแผลในผู้ป่วย 73 คน พบว่ากลุ่มที่ใช้ human amnion membrane มีความเจ็บปวดในการเปลี่ยนแผลน้อยกว่า และไม่จำเป็นต้องให้ยานอนหลับหลังทำแผล ส่วนกลุ่มที่รักษาด้วยการปิดแผลต้องให้ยานอนหลับถึง 80%<sup>22</sup>

Lukish JR. และคณะได้ศึกษาการใช้ TransCyte ในผู้ป่วยเด็กที่มีแผลไหม้ เปรียบเทียบกับการรักษาปกติ พบว่าสามารถลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TransCyte จะอยู่โรงพยาบาล 5.9±0.9 วัน ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาปกติอยู่โรงพยาบาล 13.8±2.2 วัน และความจำเป็นในการใช้ผิวหนังของผู้ป่วย (autograft) เพื่อปิดแผลในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TransCyte น้อยกว่า คือ 5% (1 คนจากผู้ป่วย 20 คน) เปรียบเทียบกับ 35% (7 คนจาก 20 คน) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาปกติ<sup>23</sup>

Klein MB. และคณะ ได้ศึกษาการใช้ Integra ในการรักษาบาดแผลไหม้บนใบหน้าผู้ป่วย 12 คน พบว่าผู้ป่วย 4 คนที่ใช้ unmeshed Integra จะไม่ติดกับแผล ส่วนผู้ป่วยอีก 8 คนที่ใช้ meshed Integra ติดกับแผลเป็นอย่างดี สามารถวาง thin autograft ได้และหลังจากติดตาม ผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 9 เดือน พบว่า ลักษณะของผิวหนังเป็นที่ยอมรับได้ แต่ความอ่อนนุ่มของผิวหนังไม่เหมือนกับการใช้ thick autograft<sup>24</sup>

ข้อดีของผิวหนังทดแทนคือ ช่วยลดความเจ็บปวด

ลดการสูญเสียน้ำและเกลือแร่จากแผล ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลน้อยลง แผลหายเร็วขึ้น และต้องการ autograft ลดลง แต่มีข้อเสียคือ ผิวหนังทดแทนที่เป็นได้จากมนุษย์หรือสัตว์จะมีโอกาสในการเป็นพาหะนำโรค มีความยุ่งยากในการเก็บรักษา ส่วนผิวหนังทดแทนจากการสังเคราะห์จะมีราคาแพง และการใช้ผิวหนังทดแทนจะต้องระวังในการติดเชื้อของแผล

### Diabetic ulcer

Harvima IT. และคณะได้ศึกษาการใช้ allogenic cell culture ซึ่งประกอบด้วย fibroblast และ keratinocyte ในผู้ป่วยแผลเบาหวานจำนวน 26 แผล พบว่าสามารถลดขนาดของแผลลงครึ่งหนึ่งในระยะเวลา 32±32 วัน (5-112 วัน) และแผลหายสนิทในเวลา 99±110 วัน (14-386 วัน)<sup>25</sup>

Marston WA. และคณะศึกษาการใช้ Dermagraft ในการรักษาผู้ป่วยแผลเบาหวาน เปรียบเทียบกับการรักษาแบบดั้งเดิม พบว่าใน 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Dermagraft แผลหาย 30% (39 คนจาก 130 คน) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบดั้งเดิมแผลหาย 18.3% (21 คนจาก 115 คน) ผลข้างเคียงจากการรักษาทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน<sup>26</sup>

ผิวหนังทดแทนจะช่วยกระตุ้นการหายของแผล เนื่องจากการหลั่ง growth factor และ cytokine ต่างๆ ผิวหนังทดแทนที่มีส่วนของชั้น dermis จะเป็นโครงร่างในการหายของแผล

### Chronic venous ulcer

Falanga V. และคณะได้ศึกษาการใช้ Apligraf ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (compression therapy) เปรียบเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Apligraf จะมีการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์ 24% และที่ 6 เดือน

47% ซึ่งมากกว่าการรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ที่พบการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์ 8% และที่ 6 เดือน 19%<sup>27</sup>

Campitiello E. และคณะ ศึกษาผู้ป่วยที่มีแผลเรื้อรังจำนวน 7 คน ที่ได้รับการรักษาด้วย Integra พบว่าผู้ป่วยทุกคนมีการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ใน 15 วัน และสามารถวาง thin autograft ได้ใน 3 ถึง 4 สัปดาห์<sup>28</sup>

ผิวหนังทดแทนจะช่วยลดระยะเวลาที่ใช้ในการหายของแผล เนื่องจากการหลั่ง growth factor, cytokine และบางชนิดจะเป็นโครงสร้างของการเกิดเนื้อเยื่อใหม่<sup>29-31</sup>

อย่างไรก็ตาม compression therapy ยังคงเป็นวิธีการรักษาที่สำคัญ โดยในผู้ป่วยที่ไม่มีคามผิดปกติของหลอดเลือดแดง แนะนำให้ใช้ pressure 30-40 mmHg<sup>32</sup>

### Skin reconstruction

Moiemen NS. และคณะศึกษาการแก้ไขแผลเป็นที่ผิวหนังด้วย Integra ในผู้ป่วยจำนวน 20 คน (30 แผล) พบว่าแผลเป็นดูดีขึ้น 59% แผลนูนมลง 62% และสามารถเพิ่มการเคลื่อนไหวได้ 72% เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทำการรักษา แต่พบว่าผู้ป่วยจะมีอาการคันหลังผ่าตัด และเมื่อตัดผิวหนังที่บริเวณซ่อมแซมด้วย Integra มาตรวจจะไม่พบปลายประสาท ต่อมขน หรือต่อมเหงื่อ จึงทำให้ผิวหนังแห้งและรับความรู้สึกได้ไม่ดี<sup>33</sup>

Frame JD. และคณะได้ศึกษาการแก้ไขแผลดิ่งด้วย Integra ในผู้ป่วยจำนวน 89 คน (127 แผล) พบว่าผู้ป่วย 46% สามารถเคลื่อนไหวข้อได้ปกติ 29% สามารถเคลื่อนไหวและใช้งานได้มากขึ้น 11% การเคลื่อนไหวข้อดีขึ้นบ้าง 16% ไม่ดีขึ้น และพบว่าแผลดิ่งที่เกิดขึ้นนานกว่า 12 เดือนจะให้ผลการ

รักษาที่ต่ำกว่า ในการศึกษาที่พบการติดเชื้อมากถึง 20%<sup>34</sup>

แต่ศึกษาของ Groos N. และคณะ พบว่าการใช้ Integra แก้ไขแผลดิ่งรั้งที่เกิดจากแผลไหม้ มีโอกาสเกิดแผลดิ่งรั้งขึ้นซ้ำได้มากกว่าการใช้ full thickness autograft<sup>35</sup>

ผิวหนังทดแทนชนิดที่มีส่วนของชั้น dermis จะช่วยแก้ไขปัญหาแผลดิ่งรั้งและแผลเป็น ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี dermis ไม่เพียงพอในการแก้ไขแผล<sup>36,37</sup>

### Abdominal wall reconstruction

มีการศึกษาถึงการใช้ผิวหนังทดแทนชนิดถาวรในการซ่อมแซมผนังหน้าท้อง ทั้งการใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับวัสดุชนิดอื่น

Butler CE. และคณะได้ศึกษาการใช้ AlloDerm ร่วมกับ polypropylene mesh เพื่อซ่อมแซมผนังหน้าท้องในหนูตะเภา โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกใช้ polypropylene mesh เพียงอย่างเดียว กลุ่มที่ 2 วาง AlloDerm บน peritomium แล้ววาง polypropylene mesh ไว้ด้านบน กลุ่มที่ 3 วาง AlloDerm บน polypropylene mesh หลังจากการผ่าตัด 4 สัปดาห์ พบว่าทั้ง 3 กลุ่มมีความแข็งแรงของผนังหน้าท้อง และการเกิดปฏิกิริยาต่อสิ่งแปลกปลอมไม่ต่างกัน แต่พบว่ากลุ่มที่ใช้ mesh อย่างเดียวเกิด adhesion ระหว่าง mesh กับผนังลำไส้ ถึง 67% ส่วนอีก 2 กลุ่มไม่เกิด adhesion ของ mesh กับผนังลำไส้<sup>38</sup>

Patton JH. และคณะ ศึกษาการซ่อมแซมผนังหน้าท้องด้วย AlloDerm ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในช่องท้อง จำนวน 67 คน โดย 51% (34 คน) วางไว้ใต้ขอบ fascia เหลือมประมาณ 3 ซม. 42% (28 คน) วางชิดกับขอบ fascia และอีก 8% (5 คน) วางไว้บน fascia ที่เย็บปิดแล้ว พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย 35% โดย 4.5% (3 คน) เกิด seroma 4.5% (3 คน) เกิด fistula (เป็น recur-

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบผิวหนังทดแทน (skin substitutes) ชนิดต่างๆ

Type	Characteristics	Indications	Advantages	Disadvantages
Human amnion membrane	-Temporary -Biological: allogenic	- Partial thickness wound - Donor site	- บางใส สามารถมองเห็นบาดแผลได้	- อาจเป็นพาหะนำโรค
Human allograft	-Temporary -Biological: allogenic	- Partial and full thickness wound	- สามารถหาได้จาก skin bank	- อาจเป็นพาหะนำโรค
Xenograft	-Temporary -Biological: xenogenic	- Partial and full thickness wound	- ราคาถูกและหาได้ง่ายกว่า allograft	- อาจเป็นพาหะนำโรค
Cultured allogenic keratinocyte	-Temporary -Biological: allogenic -cultured epidermal cell	- Chronic wound - Donor site	- ไม่ต้องตัดผิวหนังของผู้ป่วย	- อาจเป็นพาหะนำโรค
E-Z Derm	-Temporary -Biosynthetic: xenogenic -Acellular dermal matrix	- Partial thickness wound	- มีใช้ได้ทันที - เก็บได้นาน 18 เดือน	- มีข้อมูลน้อย
Oasis	-Temporary -Biological: xenogenic -Acellular dermal matrix	- Partial thickness wound	- มีใช้ได้ทันที - เก็บได้นาน 1-2 ปี	- มีข้อมูลน้อย
Biobrane	-Temporary -Biosynthetic: xenogenic - Dermal matrix	- Partial thickness wound	- มีใช้ได้ทันที	- ราคาแพง - ถ้าทิ้งไว้นานกว่า 2 สัปดาห์จะลอกออกยาก
TranCyte	-Temporary -Biosynthetic: allogenic -Nonviable cellular dermal matrix	- Partial and full thickness wound	- มีใช้ได้ทันที	- ราคาแพง
Dermograft	-Temporary -Biosynthetic: allogenic -Cellular dermal matrix	- Diabetic ulcer	- มีใช้ได้ทันที	- ราคาแพง
Allograft	-Temporary -Biosynthetic: allogenic -Cellular composite matrix	- Chronic wound - Diabetic ulcer - Epidermolysis bullosa	- มีใช้ได้ทันที	- ราคาแพง - เก็บได้ไม่นาน
Orcel	-Temporary -Biosynthetic: allogenic -Cellular composite matrix	- Partial thickness wound - Donor site	- มีใช้ได้ทันที	- มีข้อมูลน้อย
CEA	-Permanent -Biological: autogenic -Epidermal graft	- Burn - Chronic wound - Vitiligo - Cornea replacement	- สามารถปิดแผลได้บริเวณกว้างจากการตัดผิวหนังเพียงเล็กน้อย	- ราคาแพง - ต้องตัดผิวหนังผู้ป่วย - รอ 3 สัปดาห์ - ไม่มีส่วนของ dermis
Integra	-Permanent -Biological: xenogenic -Acellular dermal graft	- Partial and full thickness wound - Chronic wound	- มีใช้ได้ทันที	- ราคาแพง - ต้องการประสบการณ์ - ต้องทำการผ่าตัด 2 ครั้ง
AlloDerm	-Permanent -Biological: allogenic -Acellular dermal graft	- Partial and full thickness wound - Reconstructive surgery	- มีใช้ได้ทันที	- ราคาแพง - อาจเป็นพาหะนำโรค - ต้องการ thin autograft

Hospital case ตั้งแต่ 1 มิ.ย. 2545 ถึง วันที่ 30 มิ.ย. 2550

ผู้ป่วยที่พกรักษาตัวที่หอผู้ป่วย Burn ทั้งหมดจำนวน 192 คน ชาย 129 คน หญิง 63 คน อายุตั้งแต่ 10 เดือน - 91 ปี อายุเฉลี่ย 29.8 ปี

ผู้ป่วยที่ต้อง debridement จำนวน 83 คน ชาย 54 คน หญิง 29 คน อายุตั้งแต่ 1 ปี - 81 ปี อายุเฉลี่ย 26.3 ปี

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย skin substitute (Tranocyte) จำนวน 1 คน

เป็นผู้ป่วยชาย อายุ 16 ปี วินิจฉัย 60% 2-3 degree burn

Debridement with Tranocyte and acticoat วันที่ 7 ก.ย. 2549

Adimit ตั้งแต่ 20 มิ.ย. 2549 ถึง 2 เม.ย. 2550 รวมทั้งสิ้น 286 วัน



rent fistula ทั้งหมด) 16% (11 คน) เกิดการติดเชื้อ แต่มีเพียง 2 คนที่ต้องเอา AlloDerm ออก<sup>39</sup>

ประโยชน์ของการใช้ผิวหนังทดแทนในการซ่อมแซมผนังหน้าท้องคือ การเกิด adhesion ลดลง เนื่องจากการทำหน้าที่เป็นโครงร่างในการสร้างเนื้อเยื่อและทำให้มีเส้นเลือดเข้ามามากขึ้น<sup>38,40</sup> นอกจากนี้ผิวหนังทดแทนยังสามารถใช้ซ่อมแซมผนังหน้าท้องในกรณีที่มีการปนเปื้อนของแผล ซึ่งไม่สามารถใช้ mesh ในการซ่อมแซมได้<sup>39,41,42</sup>

### Others

ผิวหนังทดแทนยังสามารถใช้ในการแก้ไข และรักษาความผิดปกติอื่นๆ เช่น ซ่อมแซมผนังช่องอก ด้วย AlloDerm, Intrega<sup>43-45</sup> การใช้ Intrega ในการซ่อมแซมกระเพาะปัสสาวะ<sup>45</sup> หรือใช้ในเพื่อเสริมเนื้อเยื่อที่หายไปเช่น ที่ต้นแขน หน้าอก<sup>46</sup> การใช้ human amnion membrane ในการรักษาดวงตาที่ได้รับบาดเจ็บจากความร้อนและสารเคมี<sup>47</sup> การใช้ AlloDerm ในการซ่อมแซมเยื่อแก้วหู<sup>48</sup>

### Conclusion

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาความรู้และเทคโนโลยีเป็นอย่างมาก ทำให้เกิดการผลิตผิวหนังทดแทน (skin substitutes) เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่สามารถนำผิวหนังหรือเนื้อเยื่อของตนเอง (autologous tissue) มาปิดบาดแผลได้ ช่วยกระตุ้นการหายของแผลเรื้อรัง รวมทั้งใช้เพื่อซ่อมแซมและเสริมสร้างเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งผิวหนังทดแทนชนิดต่างๆ ที่ผลิตขึ้นนั้นจะเป็นวัสดุปิดแผล (wound dressing) ที่ดี แต่ในการเป็นผิวหนังทดแทนถาวรยังต้องรอดูผลในระยะยาวต่อไป ดังนั้นการจะเลือกวิธีการรักษาและซ่อมแซมบาดแผลจำเป็นต้องพิจารณาถึง ข้อดี ข้อเสีย และความคุ้มค่า อย่างรอบคอบ

### เอกสารอ้างอิง

1. Bello YM, Falabella AF. Use of skin substitutes in dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19:555-61.
2. Ehrenreich M, Ruzsaczak Z. Update on tissue-engineered biological dressings. *Tissue Eng* 2006;12:2407-24.
3. Horch RE, Kopp J, Kneser U, Beier J, Bach AD. Tissue engineering of cultured skin substitutes. *J Cell Mol Med* 2005;9:592-608.
4. Badylak SF. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:377-83.
5. Supp DM, Boyce ST. Engineered skin substitutes: practices and potentials. *Clin Dermatol.* 2005;23:403-12.
6. Shen JT, Falanga V. Innovative therapies in wound healing. *J Cutan Med Surg* 2003;7:217-24.
7. Price RD, Das-Gupta V, Harris PA, Leigh IM, Navsaria HA. The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1719-29.
8. Kremer M, Lang E, Berger AC. Evaluation of dermal-epidermal skin equivalents ("composite-skin") of human keratinocytes in a collagen-glycosaminoglycan matrix(Integra artificial skin). *Br J Plast Surg* 2000;53:459-65.
9. Ramakrishnan KM, Jayaraman V. Management of partial-thickness burn wounds by amniotic membrane: a cost-effective treatment in developing countries. *Burns* 1997;23 Suppl 1:S33-6.
10. Sheridan RL, Moreno C. Skin substitutes in burns. *Burns*. 2001;27:92.
11. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg* 2002;55:185-93.
12. Kagan RJ, Robb EC, Plessinger RT. Human skin banking. *Clin Lab Med* 2005;25:587-605.
13. Bello YM, Falabella AF, Eaglstein WH. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:305-13.
14. Bolivar-Flores YJ, Kuri-Harcuch W. Frozen allogeneic human epidermal cultured sheets for the cure of complicated leg ulcers. *Dermatol Surg* 1999;25:610-7.
15. Griffiths M, Ojeh N, Livingstone R, Price R, Navsaria H. Survival of Apligraf in acute human wounds. *Tissue Engl* 2004;10:1180-95.
16. Mensik I, Lamme EN, Riesle J, Brychta P. Effectiveness and Safety of the PEGT/PBT Copolymer Scaffold as Dermal Substitute in Scar Reconstruction Wounds (Feasibility Trial). *Cell Tissue Bank* 2002;3:245-53.
17. Muangman P, Deubner H, Honari S, Heimbach DM, Engrav

- LH, Klein MB, et al. Correlation of clinical outcome of Integra application with microbiologic and pathological biopsies. *J Trauma* 2006;61:1212-7.
18. Harrison CA, Dalley AJ, Mac Neil S. A simple in vitro model for investigating epithelial/mesenchymal interactions: keratinocyte inhibition of fibroblast proliferation and fibronectin synthesis. *Wound Repair Regen*. 2005;13:543-50.
  19. Li W, Dasgeb B, Phillips T, Li Y, Chen M, Garner W, et al. Wound-healing perspectives. *Dermatol Clin* 2005;23:181-92.
  20. Owens JM. Soft tissue implants and fillers. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:361-9.
  21. Heitland A, Piatkowski A, Noah EM, Pallua N. Update on the use of collagen/glycosaminoglycate skin substitute-six years of experiences with artificial skin in 15 German burn centers. *Burns* 2004;30:4:9-5.
  22. Ravishanker R, Bath AS, Roy R. "Amnion Bank" the use of long term glycerol preserved amniotic membranes in the management of superficial and superficial partial thickness burns. *Burns* 2003;29:369-74.
  23. Lukish JR, Eichelberger MR, Newman KD, Pao M, Nobuhara K, Keating M, et al. The use of a bioactive skin substitute decreases length of stay for pediatric burn patients. *J Pediatr Surg* 2001;36:1118-21.
  24. Klein MB, Engrav LH, Holmes JH, Friedrich JB, Costa BA, Honari S, et al. Management of facial burns with a collagen/glycosaminoglycan skin substitute-prospective experience with 12 consecutive patients with large, deep facial burns. *Burns* 2005;31:257-61.
  25. Harvima IT, Virnes S, Kauppinen L, Huttunen M, Kivinen P, Niskanen L, et al. Cultured allogeneic skin cells are effective in the treatment of chronic diabetic leg and foot ulcers. *Acta Derm Venereol* 1999;79:217-20.
  26. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2003;26:1701-5.
  27. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 199;7:201-7.
  28. Campitiello E, Della Corte A, Fattopace A, D'Acunzi D, Canonico S. The use of artificial dermis in the treatment of chronic and acute wounds: regeneration of dermis and wound healing. *Acta Biomed* 2005;76 Suppl 1:69-71.
  29. Brem H, Balledux J, Sukkarieh T, Carson P, Falanga V. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered living skin substitute: results from a general surgery and dermatology department. *Dermatol Surg* 2001;27:915-9.
  30. Gibbs S, van den Hoogenband HM, Kirtschig G, Richters CD, Spiekstra SW, Breetveld M, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006;155:267-74.
  31. Harding KG, Krieg T, Eming SA, Flour ML, Jawien A, Cencora A, et al. Efficacy and safety of the freeze-dried cultured human keratinocyte lysate, LyphoDerm 0.9%, in the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2005;13:138-47.
  32. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg* 2004;188(1A Suppl):1-8.
  33. Moiemens NS, Vlachou E, Staiano JJ, Thawy Y, Frame JD. Reconstructive surgery with Integra dermal regeneration template: histologic study, clinical evaluation, and current practice. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:160S-74S.
  34. Frame JD, Still J, Lakhele-LeCoadou A, Carstens MH, Lorenz C, Orlet H, et al. Use of dermal regeneration template in contracture release procedures: a multicenter evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1330-8.
  35. Groos N, Guillot M, Zilliox R, Braye FM. Use of an artificial dermis (Integra) for the reconstruction of extensive burn scars in children. About 22 grafts. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15:187-92.
  36. Ahmed S, Hussein SS, Philp B, Healy C. Use of biologic dressing as a temporary wound dressing in reconstruction of a significant forehead Mohs defect. *Dermatol Surg* 2006;32:765-7.
  37. Chou TD, Chen SL, Lee TW, Chen SG, Cheng TY, Lee CH, et al. Reconstruction of burn scar of the upper extremities with artificial skin. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108:378-84: discussion 85.
  38. Butler CE, Prieto VG. Reduction of adhesions with composite AlloDerm/polypropylene mesh implants for abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114:464-73.
  39. Patton JH Jr, Berry S, Kralovich KA. Use of human acellular dermal matrix in complex and contaminated abdominal wall reconstructions. *Am J Surg* 2007;193:360-3; discussion 3.
  40. Menon NG, Rodriguez ED, Byrnes CK, Giroto JA, Goldberg NH, Silverman RP. Revascularization of human acellular dermis in full-thickness abdominal wall reconstruction in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 2003;50:523-7.
  41. Kim H, Bruen K, Vargo D. Acellular dermal matrix in the

- management of high-risk abdominal wall defects. *Am J Surg* 2006;192:705-9.
42. Schuster R, Singh J, Safadi BY, Wren SM. The use of acellular dermal matrix for contaminated abdominal wall defects: wound status predicts success. *Am J Surg* 2006; 192:594-7.
  43. Butler CE, Langstein HN, Kronowitz SJ. Pelvic, abdominal, and chest wall reconstruction with AlloDerm in patients at increased risk for mesh-related complications. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1263-75; discussion 76-7.
  44. Holton LH 3rd, Chung T, Silverman RP, Haerian H, Goldberg NH, Burrows WM, et al. Comparison of acellular dermal matrix and synthetic mesh for lateral chest wall reconstruction in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119:1238-46.
  45. Upadhyaya M, Orford JE, Smith N, Barker A, Gollow I. Incorporation of Integra<sup>®</sup> in tissue defects: a pilot study in the rat model. *Pediatr Surg Int* 2007;23:669-73.
  46. Frame JD, Frame JE. Modifying integra as a regeneration template in deep tissue planes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:460-4.
  47. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology* 2000; 107:980-9; discussion 90.
  48. Fishman AJ, Marrinan MS, Huang TC, Kanowitz SJ. Total tympanic membrane reconstruction: AlloDerm versus temporalis fascia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132: 906-15.