



Current Management of Hypertrophic Scars and Keloids

จิตรวี มณีวงศ์

อภิชัย อังสพัทธ์

หน่วยศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้าง ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Introduction

แผลเป็น Hypertrophic Scars และ Keloids เป็นปัญหาที่สาคัญและพบบ่อย โดยเฉพาะถ้าแผลเป็นดังกล่าวอยู่ในบริเวณที่เห็นได้ชัดเจน เช่น ใบหน้าและลำคอซึ่งยากต่อการปกปิด ทำให้ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เนื่องจากความกังวลในเรื่องความสวยงามเป็นสาคัญ เชื่อว่า Hypertrophic Scars และ Keloids เกิดจากมีการตอบสนองต่อขบวนการหายของแผลผิดปกติหรือมากเกินไป ทำให้เกิดแผลเป็นที่มากกว่าที่ควรจะเป็น¹

ลักษณะของ hypertrophic Scars มักจะนูนสีแดงหรือชมพู แต่จะไม่นูนออกนอกขอบเขตของแผลเดิม แผลเป็นอาจเล็กลงได้เมื่อเวลาผ่านไป ในขณะที่ keloids สามารถที่จะขยายกินเนื้อเยื่อปกติที่ล้อมรอบได้ ลักษณะแผลเป็นจึงพบได้บ่อยที่จะนูนออกนอกขอบเขตของแผลเดิม และอาการอาจเป็นมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป² นอกเหนือจากลักษณะทางคลินิกแล้ว keloids และ hypertrophic scars ยังสามารถแยกกันโดยลักษณะทาง histology ได้ กล่าวคือ ผิวหนังปกติจะประกอบด้วย collagen bundle ที่วางตัวขนานกับ epithelial surface แต่ใน

hypertrophic scars พบว่า collagen bundle ซึ่งส่วนใหญ่เป็น type III collagen จะมีลักษณะที่แบนกว่าปกติ วางตัวลักษณะหยักคล้ายคลื่นแต่ยังวางตัวขนานกับ epithelial surface เป็นหลัก ส่วนใน keloids พบว่า มี collagen ทั้ง type I และ III วางตัวเรียงกันหลวมๆ โดยไม่มีแบบแผนไม่วางตัวขนานกับ epithelial surface และไม่ได้รวมตัวกันเป็น collagen bundle ชัดเจน (ตารางที่ 1 : ตารางแสดงการเปรียบเทียบลักษณะของ keloids และ hypertrophic scar) นอกจากนั้นยังเชื่อว่า hypertrophic scars และ keloids เกิดจากมีการสร้าง transforming growth factor-beta (TGF- β) และ platelet-derived growth factor (PDGF) ที่มากเกินไป ทำให้ขบวนการยับยั้ง wound-healing signal เสียไป ผลที่ตามมาคือ down-regulation of wound-healing cells ล้มเหลวหรือเกิดขึ้นอย่างไม่สมดุล ทำให้เกิดแผลเป็นที่ผิดปกติตามมา¹

Normal wound-healing process^{1,2,4}

การเข้าใจในขบวนการหายที่ปกติของบาดแผล (normal wound-healing process) เป็นเรื่องสำคัญ

ตารางที่ 1 ตารางเปรียบเทียบลักษณะที่สำคัญของ hypertrophic scar และ keloids³

Keloids	Hypertrophic scar
<input type="checkbox"/> Elevated above skin level	<input type="checkbox"/> Elevated above skin level
<input type="checkbox"/> Demonstrate increased fibroblast density and increased fibroblast proliferation rates	<input type="checkbox"/> Demonstrate increased fibroblast density
<input type="checkbox"/> Invade normal surrounding dermis	<input type="checkbox"/> Remains within the boundaries of the original wound
<input type="checkbox"/> Proliferate indefinitely	<input type="checkbox"/> Regress after a period of several months
<input type="checkbox"/> Often arise after minor injury , such as ear piercing and insect bites	
<input type="checkbox"/> Tend to recur following surgical excision	

และทำให้เข้าใจถึงสาเหตุและแนวทางการรักษา hypertrophic scars และ keloids ได้ดีขึ้น normal wound-healing แบ่งเป็น 3 ระยะ

1. Inflammatory phase

เริ่มต้นที่ตั้งแต่เริ่มเกิดบาดแผล มีการกระตุ้น coagulation cascade, inflammatory pathway และ immune system ทำให้มีการหลั่ง cytokines และกระตุ้น chemotaxis ของ immune cell ต่างๆ เช่น neutrophils เข้าสู่แผล หลังจากนั้น 2 - 3 วัน monocyte จะเริ่มเข้ามาในแผลและจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น macrophage ซึ่งเชื่อว่าทั้ง neutrophil และ macrophage มีบทบาทสำคัญใน wound healing process แต่ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด

2. Proliferative phase

เริ่มประมาณ 48 - 72 ชั่วโมงไปจนถึงวันที่ 10 หลัง inflammatory phase ระยะนี้มีการ migrate เข้ามาของ cell หลายอย่างร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของ cell โดยเหตุการณ์แรกคือมีการ migrate ของ keratinocyte เข้ามาที่บาดแผล เริ่มมีการสร้างเส้นเลือดใหม่เข้ามาเลี้ยง โดยมี positive regulator ที่สำคัญในการสร้างเส้นเลือดใหม่เหล่านี้คือ vascu-

lar endothelial growth factor A (VEGFA) และ fibroblast growth factor2 (FGF2)

ระยะนี้ในภายหลังจะมีการดึง fibroblast เข้าสู่บริเวณแผลเพื่อผลิต granulation tissue ซึ่ง granulation tissue เหล่านี้ประกอบด้วย collagen, elastin, proteoglycans, hyaluronic acid ทั้งหมดนี้รวมตัวกันเป็น structural repair framework เพื่อเป็นที่ให้มีการเจริญเติบโตของเส้นเลือดเข้ามาเลี้ยง ขณะเดียวกัน myofibroblasts ที่มีส่วนประกอบเป็น myofilament เป็นตัวรับผิดชอบในการเกิด physiological wound contraction และเมื่อแผลปิดเกิดเป็น immature scar ก็จะไปเข้าสู่ระยะสุดท้ายต่อไป ระยะนี้ใช้เวลาประมาณ 3 - 6 สัปดาห์

3. Maturation phase (Remodeling phase)

เริ่มที่ 2 - 3 สัปดาห์หลังจากเกิดบาดแผลและสามารถกินระยะเวลายาวนานได้เป็นปีหรือมากกว่า ในระยะนี้ process ต่างๆ ที่เกิดขึ้นจะเริ่มชะลอตัวลงและค่อยๆ หยุตไป endothelial cell, macrophage และ myofibroblast จะเกิด apoptosis และออกจากบาดแผลไป เหลือไว้เพียงแผลเป็นที่ประกอบด้วย collagen และ extracellular matrix

proteins ระยะนี้ immature scar จะค่อยๆ แข็งแรงขึ้นจนเป็น mature scar แต่อย่างไรก็ตามคุณภาพของผิวหนังใหม่ไม่สามารถเทียบเท่าผิวหนังก่อนได้รับบาดเจ็บได้

ในการเกิด wound-healing process มี signaling molecules หลายตัวที่เกี่ยวข้อง เช่น growth factors [TGF- β , PDGF, vascular endothelial growth factor (VEGF)], mitogen-activated protein kinase (MAP), matrix metalloproteinases (MMPs) รวมถึง tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) แต่ยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจนว่าตัวใดที่มีผลต่อการเกิด regulatory signal มากที่สุด ทำให้ wound-healing process ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้ในปัจจุบัน²

Pathophysiology of hypertrophic scar and keloids

ใน maturation phase ปกติจะมีการเกิด simultaneous collagen synthesis และ degradation ที่สมดุลย์ รวมถึงมีการลดลงของ connective tissue element ทำให้แผลเป็นค่อยๆ นุ่มและราบลง แต่ใน keloids พบว่ามี collagen synthesis สูงกว่า normal unscarred skin 20 เท่า และสูงกว่า hypertrophic scars 3 เท่า

โดยปกติแล้วเริ่มแรกที่เกิดบาดแผลจะมีการสร้าง collagen type III ขึ้นมาก่อนแล้วจะค่อยๆ ถูกแทนที่ด้วย collagen type I มากขึ้นเมื่อแผลเป็นเริ่มมี maturation และเมื่อแผลหายดีอัตราส่วนของ collagen type I : III จะประมาณ 4 : 1 มีการศึกษาพบว่าอัตราส่วนดังกล่าวจะสูงในชั้น keloids และ hypertrophic Scars เชื่อว่าเกิดจากขบวนการ down regulation ในการผลิต collagen type I เสียไป

ทำให้เกิด overproduction ของ collagen type I และเกิด degradation ลดลง เป็นผลให้มี fibroblast activity สูงขึ้นนำไปสู่การเกิด keloids ตามมา

การศึกษาในระยะหลังพบว่ามีการมี growth factor หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับการเกิด hypertrophic scar และ keloids แต่ตัวที่สำคัญคือ TGF- β และ PDGF^{1,2,5-7} โดยเซลล์ส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับ wound healing process จะมีการปล่อย TGF- β ในลักษณะ inactive form ซึ่งมีผลทำให้มี chemotaxis ของ fibroblast เข้ามายังตำแหน่งที่มีบาดแผล รวมถึงกระตุ้นให้เกิด fibroblast proliferation และ collagen production ด้วย ในภาวะปกติเมื่อการซ่อมแซมบาดแผลเสร็จสิ้น บทบาทของ TGF- β ก็หมดลง แต่ใน keloids และ hypertrophic scars tissue จะมีการสร้าง growth factor ดังกล่าวมากขึ้น และถูกทำลายได้น้อยลง จึงทำให้เนื้อเยื่อ keloids และ hypertrophic Scars มีการตอบสนองที่มากเกินไปจนเกิดเป็น keloids และ hypertrophic scars ขึ้นมา¹

Epidemiology and Etiology

Incidence ที่แน่นอนของ hypertrophic scars และ keloids นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายรายงานพบว่ามักพบในคนผิวดำ อัตราการเกิดอยู่ที่ประมาณ 5 - 16% โดยพบว่ามีโอกาสเกิดมากกว่าคนผิวขาวถึงประมาณ 15 เท่า สามารถพบได้ทุกช่วงอายุแต่พบบ่อยที่อายุระหว่าง 10 - 30 ปี เกิดได้เท่าๆ กันทั้งเพศชายและหญิง พบได้ทั้งใน autosomal dominant และ autosomal recessive pattern และยังคงพบว่าบางรายสัมพันธ์กับ connective tissue disorder ได้

แม้จะมีการศึกษาออกมาอย่างมากมายแต่สา

เหตุจริงๆ ที่ทำให้เกิด hypertrophic scars และ keloids ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน ส่วนใหญ่แล้วสันนิษฐานว่าสาเหตุหลักเกิดจาก skin trauma, biochemical factor (เช่น PDGF, TGF- β), endocrine factor และ tension ที่มากผิดปกติ เช่นการมีแผลเป็นแนวตั้งฉากกับ relaxed skin tension lines, แผลบริเวณที่มีความตึงผิวมากเช่น หัวไหล่, หน้าอก, หลังส่วนบน เป็นต้น ส่วนตึงหุบพบว่า เป็นตำแหน่งที่เกิด keloids ได้บ่อยที่สุดของ head and neck region โดย keloids มีแนวโน้มจะโตขึ้นตามอายุในวัยหนุ่มสาวและช่วงตั้งครรภ์ และมีแนวโน้มจะเล็กลงได้บ้างในช่วงวัยหมดประจำเดือน⁸⁻¹⁰

การป้องกันการเกิด keloids และ hypertrophic scars มีสำคัญและคุ้มค่ากว่าการรักษา โดยการพยายามลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้เกิดแผลเป็นป้องกันการเกิดแผลที่ไม่จำเป็น โดยเฉพาะในผู้ที่มีแนวโน้มหรือตำแหน่งที่มีแนวโน้มจะเกิดอยู่แล้ว การเย็บแผลก็ไม่ควรให้มี tension มาก การลง incision ไม่ควรลงข้ามข้อ ควรลงตาม skin crease หรือ relaxing skin tension lines ตามด้วยการห้ามเลือดที่เหมาะสม ล้างทำความสะอาด กำจัดสิ่งแปลกปลอมในแผลให้เพียงพอ การเย็บแผลควรให้ขอบแผลอยู่ในลักษณะ eversion และใช้ atraumatic technique

ปัจจุบันการรักษา keloids และ hypertrophic scars มีอยู่หลายวิธี การศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized controlled trial นั้นมีไม่มาก รวมถึงการเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละแบบทำได้ยากเนื่องจากไม่ได้มีการกำหนดนิยามที่แน่นอนของการตอบสนองต่อการรักษา การตอบสนองต่อการรักษาต้องดูต่อเนื่องเป็นเวลานาน ซึ่งมีการศึกษาน้อยมากที่มีการติดตามการรักษาที่เพียงพอ เหตุผลเหล่านี้

เป็นข้อจำกัดที่ควรคำนึงถึงในการเลือกวิธีการรักษา¹¹ การรักษาที่ได้รับความนิยมและกำลังได้รับการศึกษาอย่างต่อเนื่องในปัจจุบันมีดังนี้

Corticosteroids

การใช้ corticosteroid เริ่มมีบทบาทตั้งแต่ประมาณปี ค.ศ. 1960 จนถึงปัจจุบัน ถึงแม้การศึกษาแบบ RCT จะมึน้อยแต่ก็เป็นที่ยอมรับว่าเป็น 1st line treatment modality ในการรักษา keloids และเป็น 2nd line treatment modality ในการรักษา hypertrophic scars มี corticosteroid หลายตัวที่สามารถนำมาใช้ได้ เช่น hydrocortisone acetate, methylprednisolone, dexamethasone แต่ที่เป็นที่นิยมมากที่สุดคือ triamcinolone acetate อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่นอน แต่มีสมมติฐานว่าเกิดจาก corticosteroid ไปยับยั้งขบวนการสร้างและเติบโตของ fibroblast ทำให้เกิด fibroblast degeneration, ลด product ของ TGF- β , VEGF, PDGF ทำให้ยับยั้ง inflammation process ได้, นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ potent vasoconstrictor ทำให้ลด oxygen delivery และสารอาหารเข้าไปที่แผลทำให้เกิดแผลเป็นได้ยากขึ้น รวมถึงยังมี antimitotic effect ยับยั้ง keratinocyte และ fibroblast มีผลให้เกิด epithelialization และ collagen formation ได้ช้าลง^{12,13}

ผลการศึกษาพบว่าการตอบสนองต่อ corticosteroid นั้นแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 50 - 100% และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ 9 - 50%^{1-3,12} ในอดีตการรักษามักเป็นการใช้ corticosteroid เพียงอย่างเดียวแต่ผลการศึกษาออกมาไม่เป็นที่น่าพอใจ ปัจจุบันจึงมีการศึกษาการรักษาแบบ combine therapy เช่น การใช้ steroid ควบคู่กับการผ่าตัด, laser, radion

หรือยาตัวอื่นๆ โดยคาดหวังว่าผลการรักษา น่าจะดีขึ้น Chowdri และคณะพบว่า การทำ surgical excision ร่วมกับ intraoperative local injection of triamcinolone acetate ตามด้วยการฉีดต่อเนื่องสัปดาห์ ละครั้งติดต่อกัน 2 - 5 สัปดาห์ หลังจากนั้นฉีดต่อ อีกเดือนละครั้งเป็นเวลา 4 - 6 เดือน ระยะเวลา ติดตามการรักษาเฉลี่ยที่ 30 เดือน พบว่าไม่พบการ กลับเป็นซ้ำใน keloid 91.9% และใน hypertrophic scars 95.2% โดยไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา วิธีนี้แต่อย่างใด¹⁴ และเนื่องจากผลการรักษาที่ดี การ รักษาควบคุมกันของสองวิธีนี้จึงน่าจะมีการนำไปใช้ และศึกษาถึงประโยชน์ที่แน่นอนต่อไป

ขนาด, ความเข้มข้นของ corticosteroid รวมถึงวิธีการและระยะเวลาที่ให้อย่างไม่มีการสรุปเป็น ขนาดมาตรฐานที่แน่นอน⁹ แต่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป ในการรักษาคือ triamcinolone acetate 10 - 40 mg /ml intralesional injection ทุก 4 - 8 สัปดาห์ ต่อ เนื่องกันประมาณ 6 เดือนขึ้นไป หรือจนกว่าแผล เป็นจะยุบ หรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดย ความเข้มข้นของยาขึ้นกับขนาดและตำแหน่งของ แผลเป็น พบว่าการตอบสนองนั้นมีตั้งแต่ขนาดของ แผลเล็กน้อย แบนราบลง นุ่มลง และถึงแม้บางราย ไม่มีความเปลี่ยนแปลงให้เห็นจากลักษณะภายนอก แต่ผู้ป่วยจะบอกว่าอาการต่างๆ เช่น เจ็บหรือคันลดลงได้ซึ่งก็ถือว่าการตอบสนองที่น่าพอใจ ในขณะที่เดียวกันก็มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่พบว่าอาการไม่ ดีขึ้นเลย^{3,11,13}

อาการข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ corticosteroid คือ hypopigmentation, depigmentation, skin and subcutaneous fat atrophy, telangiectasia, necrosis, ulceration โดยพบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด triamcinolone acetate

แต่อาการมักจะดีขึ้นเองโดยไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมใดๆ ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้มักพบมากจากการที่ฉีด corticosteroid เข้าในตำแหน่ง normal dermis และ subcutaneous tissue ที่อยู่ข้างเคียง นอกจากนั้น ยังมีภาวะ cushingoid syndrome ซึ่งเป็น systemic effect จากการใช้ steroid มานาน แต่พบได้น้อย มาก^{3,11,13}

Surgery

มีการทำ surgical excision ใน hypertrophic scars และ keloids ครั้งแรกเมื่อปีค.ศ. 1844 และ ได้รับการศึกษาต่อเนื่องมาเป็นเวลานานเนื่องจาก เป็นวิธีที่ง่าย และหวังว่าจะเป็น definite treatment modality ในการกำจัด keloids ได้ดีที่สุด แต่ผลการรักษาด้วย single treatment วิธีนี้กลับไม่ดี อย่างที่คาดไว้ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ตั้งแต่ 45 - 100% โดยส่วนใหญ่จะกลับเป็นซ้ำภายใน 2 ปีแรก หลังจากผ่าตัด สาเหตุสันนิษฐานว่าเกิดจากการทำ excision ใน keloids จะกระตุ้นให้มีการสร้าง collagen มากขึ้น ทำให้มีการกลับเป็นซ้ำได้เร็วและขนาดใหญ่ ขึ้นกว่าเดิมได้ ดังนั้นจึงมีการนำวิธีการรักษาอื่นๆ มาทดลองใช้ร่วมกับการผ่าตัด พบว่าเมื่อใช้ร่วมกับการฉีด steroid จะสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ เหลือน้อยกว่า 50 % และเมื่อใช้ร่วมกับการ silicone gel sheeting, radiation therapy สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้^{1,2,10,14}

สำหรับ hypertrophic scar สาเหตุมักเกิดจากการมี tension ของแผลมากเกินไป, แผลมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น การติดเชื้อ หรือแผลหายช้า ผลจาก genetic น้อยกว่า keloids การศึกษาพบว่า การรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ผลดี อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ และเป็นที่ยอมรับการใช้

surgical excision เป็น 1st line treatment modality สำหรับการรักษา

hypertrophic scars^{1,2} ในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงการรักษาโดยการผ่าตัดร่วมกับวิธีการรักษาอื่น ซึ่งพบว่าได้ผลดีเช่นกัน โดยเฉพาะการใช้ร่วมกับ intraoperative steroid injection และ silicone gel sheeting^{14,15}

Pressure Garment

pressure garment เริ่มมีที่ใช้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1835 แต่ไม่เป็นที่นิยม จนกระทั่งปี ค.ศ. 1960 เริ่มมีการรายงานว่าการใช้ pressure stocking บริเวณแขน ขา ในผู้ป่วยไฟไหม้น้ำร้อนลวก ทำให้แผลเป็น mature เร็วขึ้น แดงน้อยลง จึงกลับมาได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นนับตั้งแต่นั้น กลไกในการออกฤทธิ์ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่สันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากการที่ pressure garment ไปกดบริเวณแผลเป็นทำให้มีเลือดไปเลี้ยงน้อยลง สารอาหารและออกซิเจนก็ลดลงส่งผลต่อ fibroblast degeneration และ collagen degradation มีการปรับการสร้าง collagen ให้ลดลงมาอยู่ในระดับปกติ และช่วยให้มีการเรียงตัวของ collagen bundle ให้เป็นระเบียบมากขึ้นได้^{1,10,13}

การประเมินผลการใช้ pressure garment นั้นยากและยังไม่มีวิธีการวัดแน่นอน ในปัจจุบันก็ยังเป็นที่ถกเถียงกันถึง pressure ที่เหมาะสม ช่วงเวลาที่เหมาะสม และระยะเวลาในการใช้ว่าเป็นอย่างไรรวมทั้งการศึกษาแนะนำให้ใช้ pressure ที่ 20 - 40 mmHg โดยเริ่มใช้ทันทีหลังจากที่มี reepithelialization ของบาดแผล และควรใส่อย่างต่อเนื่อง 8 - 24 ชั่วโมงต่อวันเป็นเวลา 6 เดือนแรก^{2,13} โดยผลการศึกษาออกมาค่อนข้างดีคือพบว่าสามารถทำให้ hypertrophic scar ดีขึ้นประมาณ 60 - 85% และ

ในหลายสถาบันยอมรับให้ใช้เป็น 1st line therapy ในการรักษา hypertrophic scar จากแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกด้วย¹³ แม้ผลการศึกษาจะออกมาได้ผลค่อนข้างดี แต่ในทางปฏิบัติแล้วการใช้ pressure therapy ยัง จำกัดอยู่เพียงอวัยวะไม่กี่ตำแหน่ง ที่ได้ผลมากคือบริเวณตึงหู¹⁶ Russell และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 30 รายที่รักษา keloids โดยการผ่าตัดแล้วตามด้วยการใช้ pressure therapy ติดตามผลการรักษาที่ 1 ปีพบว่าไม่มีการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยถึง 80%¹⁷

การใช้ pressure garment นั้นมีข้อเสียคือต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยค่อนข้างมากเนื่องจากอาจมีความอึดอัดเวลาใส่ อากาศร้อน ขึ้น รวมถึงเกิดผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น skin maceration, eczema, และผื่นคันจึงอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายหยุดการรักษากลางคันเนื่องจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้ถือเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ราคาถูกลง ทำได้ง่ายและมีประสิทธิภาพสูง และน่าจะเป็นอีกแนวทางการรักษาหนึ่งที่ควรนำมาใช้กับผู้ป่วย^{2,13}

Silicone gel sheeting

Silicone gel เป็น cross-linked polymer of dimethylsiloxane เริ่มมีการนำมาใช้เป็นครั้งแรกในรูปแบบของ silicone gel เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยที่ถูกไฟไหม้น้ำร้อนลวกที่ Adelaide Children's Hospital ในประเทศออสเตรเลียตั้งแต่ปี ค.ศ. 1981 หลังจากนั้นมีการผลิตออกมาในหลายรูปแบบเช่น silicone cream compound, silicone oil, gel รวมถึงที่นิยมในปัจจุบันคือ adhesive silicone gel sheeting ถึงแม้ว่าการทำงานจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่จากหลายการศึกษาพบว่าได้ผลดีในการรักษา keloids และ hypertrophic scars โดยทาง Food and Drug

Administration (FDA) ของสหรัฐอเมริกาได้รับรองแล้วว่า silicone gel sheeting สามารถใช้เป็น adjunct therapy ร่วมกับ surgical excision ในการรักษา keloids และ hypertrophic scars และยัง สามารถป้องกันการเกิด keloids และ hypertrophic scars ใหม่ในกรณีที่จะต้องทำผ่าตัดและเสี่ยงต่อการเกิด keloids และ hypertrophic scars ในอนาคตได้อีกด้วย โดยแนะนำให้ใช้ silicone gel วางทับบนแผลเป็นทิ้งไว้อย่างน้อย 12 - 24 ชั่วโมง ต่อวัน ต่อเนื่องกันเป็นเวลาประมาณ 4 - 6 เดือน เอาออกได้เมื่อต้องทำความสะอาดผิวหนังบริเวณบาดแผล^{6,18}

ในอดีตเคยตั้งสมมติฐานกลไกการออกฤทธิ์ว่าเกิดจากสาร silicone ซึมเข้าสู่บาดแผล ทำให้มีผลต่อ fibroblast activity แต่ในปัจจุบันพบว่าสาร silicone ไม่สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ รวมถึงการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า silicone gel เป็นสารเฉื่อย ไม่ได้มีผลต่อการทำงานของ fibroblast แต่อย่างใด แต่มีผลในการรักษาความชุ่มชื้นให้แก่ keratinocyte ส่งผลในการลด capillary activity, ลด inflammatory process และ mitogenic mediators, รวมถึงลดการสร้าง collagen ได้ด้วย^{8,10,15,19}

ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ silicone gel ได้แก่ skin maceration, erosion รวมถึงผื่นคันซึ่งอาการเหล่านี้มักจะดีขึ้นหลังจากเอาแผ่น silicone ออก ถึงแม้ silicone gel จะใส่สบายแต่ในบางตำแหน่งที่มีการเคลื่อนไหวมาก ก็ต้องใช้ความร่วมมือจากผู้ป่วยค่อนข้างมากจึงจะเห็นผล

ก่อนหน้านี้มีหลายการศึกษาได้เปรียบเทียบการรักษาโดยใช้ silicone gel sheeting กับวิธีการรักษาอื่นๆ เช่น laser therapy, triamcinolone acetate injection ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ให้ผลออกมา

ว่าการใช้ silicone gel มีประโยชน์ในการรักษาได้ผลดี¹⁹⁻²¹ แต่การศึกษาดังกล่าวศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย การออกแบบการศึกษาไม่ดีพอ เมื่อปี ค.ศ. 2006 O'Brien และคณะได้รวบรวมการศึกษา 15 การศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 - 2005 ตีพิมพ์ใน COCHRANE COLLABORATION REVIEW สรุปว่าการใช้ silicone gel sheeting นั้นไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการป้องกันการเกิดแผลเป็นใหม่ในรายที่มีแนวโน้มจะเกิด และการรักษาในรายที่มีแผลเป็นเดิมอยู่แล้ว⁸ ต่อมาในปี ค.ศ. 2005 Chan และคณะได้ทำการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled, double-blind, เปรียบเทียบการใช้ silicone gel กับไม่ได้ใช้ พบว่า silicone gel มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิด hypertrophic scar สำหรับ sternotomy wound¹⁵ จากการศึกษาการใช้ silicone gel sheeting น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาและป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำใหม่ของ hypertrophic scars ได้

Radiation

เริ่มมีการใช้ radiation รักษา keloids ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1906 เชื่อว่าการฉายแสงทำให้มีผลโดยตรงต่อ fibroblast proliferation มีการเกิด apoptosis เร็วขึ้นมีผลต่อ collagen structure และ organization โดยมีประสิทธิภาพคืออยู่ระหว่าง 65 - 99% เมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดเพียงอย่างเดียว^{22,23} แต่เมื่อใช้เป็น single treatment modality พบว่ามีอัตราการเป็นซ้ำที่สูงอยู่ในช่วง 50 - 100%¹⁰ ปัจจุบันเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา ร่วมกับ surgical excision ขนาดที่แนะนำ คือ total dose 15 - 20 Gy แบ่งเป็น 5 - 6 ครั้ง (total dose ไม่ควรเกิน 40 Gy) โดยเริ่มให้ทันทีหลังจากการทำ surgical excision

โดยหลายสถาบันแนะนำให้เริ่ม radiation ที่ 24 - 48 ชั่วโมงภายหลังการทำ surgical excision^{1,2,6,13} ผลข้างเคียงที่พบได้คือ hyperpigmentation, ulceration มีบางการศึกษารายงานการเกิด radiation-induced malignancy โดยเฉพาะอวัยวะที่มี high carcinogenic potential เช่น breast และ thyroid tissue แต่มีจำนวนไม่มาก²³⁻²⁵ Malaker และคณะได้ทำการศึกษาย้อนหลังรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 64 ราย ตั้งแต่ปีค.ศ. 1977 - 2002 ที่ได้รับการฉายแสง 750 cGy สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 5 สัปดาห์ พบว่ามี complete response 90% ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือภาวะขนร่วง 100% และเมื่อติดตามต่อที่ 5 ปีหลังเริ่มการรักษาไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเป็นมะเร็งเลย²⁴

อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังหรือละเว้นการใช้ radiation therapy ในผู้ป่วยเด็ก หญิงมีครรภ์ และผิวหนังบริเวณที่อยู่เหนืออวัยวะภายในที่สำคัญของร่างกาย⁶

Laser therapy

Laser ที่ใช้ในการรักษามีหลายชนิดรวมถึงที่นิยมใช้คือ carbondioxide laser และ pulse dye laser (PDL) ซึ่งได้ถูกนำมาทดลองใช้ในการรักษา hypertrophic scars และ keloids โดยได้ผลการรักษาที่แตกต่างกันออกไป carbondioxide laser นั้นสามารถใช้ได้ทั้ง excision และ skin resurfacing ซึ่งสำหรับ CO₂ laser ที่ใช้ในการ excision นั้นได้ผลเทียบเท่ากับการทำ surgical excision และยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่สูงอีกด้วย ทำให้ CO₂ laser ไม่เป็นที่ยอมรับในการรักษา keloids และ hypertrophic scar^{2,11} ดังมีการศึกษาของ Apfelberg และคณะศึกษาการใช้ CO₂ laser ในการ excision

keloids 9 ตำแหน่งในผู้ป่วยจำนวน 7 ราย พบว่า 8 ใน 9 ตำแหน่งมีการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่ง keloids เดิม โดยกลับเป็นซ้ำเร็วสุดที่ 9 เดือนและช้าสุดที่ 22 เดือน โดย 1 รายที่ได้ผลดีจากการรักษาวิธีนี้ keloids อยู่ที่ตั้งหูและรักษาควบคู่กับการใช้ pressure garment ภายหลัง excision²⁶

ส่วน PDL ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าเป็นการรักษามาตรฐานในการรักษากลุ่ม vascular lesion เช่น port wine stains, initial hemangiomas และ facial telangiectasia นั้นปัจจุบันได้ยอมรับเพิ่มเติมว่าได้ผลดีกับ non-vascular lesion เช่น keloids และ hypertrophic scars ด้วย²⁷ โดยขนาดที่ยอมรับใช้กันคือ ความยาวคลื่น 585 และ 595 nm (585-nm PDL, 595-nmPDL) มีการศึกษาของ Alster และคณะในการใช้ PDL ในผู้ป่วยที่มี hypertrophic scar และ traumatic scar พบว่าดีขึ้น 57% หลังจากรักษาครั้งแรก และ 83% ในการรักษาครั้งที่ 2 รวมถึงอาการต่างๆ เช่น ลักษณะแดง นูนของแผลเป็น อาการเจ็บหรือคันก็ลดลงอย่างเห็นได้ชัดด้วย²⁸ อีกการศึกษาของ Alster ที่ให้ผลดีไปในทางเดียวกันศึกษาในผู้ป่วย 16 รายที่มี sternal hypertrophic scar และ keloids จากการผ่าตัดหัวใจ โดยแบ่งครึ่ง scar เป็นสองส่วน ส่วนหนึ่งได้รับการรักษาโดย 585-nm PDL ทุก 6 - 8 สัปดาห์ อีกส่วนหนึ่งเป็นส่วนควบคุม พบว่าเมื่อติดตามอาการที่ 6 เดือน ความหนาอาการแดง เจ็บ และคัน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ²⁹ โดยเชื่อว่า laser ท าให้ hypertrophic scars ดีขึ้นได้จากการที่ PDL ไปรบกวน pathway ของ collagen degradation และ fibroblast apoptosis ที่ผิดปกติให้กลับมาอยู่ในระดับที่เหมาะสม³⁰ เนื่องจากการรักษาวิธีนี้ได้ผลค่อนข้างดี ผลข้างเคียงน้อย laser therapy จึงเป็นที่นิยมใช้รักษากันอย่างกว้างขวาง

แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาออกมาด้านถึงประโยชน์ของ laser therapy โดย Chan และคณะศึกษาในผู้ป่วย 56 ราย โดยการใช้ 585-nm PDL รักษา hypertrophic scars พบว่าความหนาและความแข็งของ hypertrophic scars นั้นไม่ได้ดีขึ้นแต่อย่างใด แต่ถ้าพิจารณาในด้านอาการเช่นอาการคัน เจ็บ หรือลักษณะ hypersensitivity ของแผลเป็นนั้น พบว่า อาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ³¹ ในปัจจุบันการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ laser therapy เป็นวิธีที่ค่อนข้างใหม่และเพิ่งได้รับความนิยมทำให้การติดตามการรักษาที่ยังค่อนข้างจำกัด รวมถึงยังขาดการศึกษาแบบ controlled study ที่ดี ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมดังกล่าวในอนาคตเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อที่จะสรุปประโยชน์ที่แน่นอนของการรักษาวิธีนี้

Pharmacology

ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงยาตัวใหม่ๆ ซึ่งบางตัวก็ยังคงอยู่ในกระบวนการทดลอง เพื่อจุดมุ่งหมายในการลดขนาดและอาการของ keloids และ hypertrophic scars ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเพื่อใช้เป็นการรักษาร่วม (adjuvant therapy) กับ surgical excision หรือ steroid อย่างเช่น

5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU เป็น pyrimidine analog ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น anti-proliferative agent เป็นที่รู้จักกันดีในแง่ของการรักษามะเร็ง ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งขบวนการเกิด fibroblast proliferation ซึ่งจะทำให้เกิด collagen production ที่มากเกินไปตามมา ผลการรักษาจึงมีความแตกต่างกันอยู่มาก^{1,2} หลายการศึกษาพบว่า 5-FU มีประโยชน์ในการรักษา keloids และ hypertrophic scars ได้ดีโดยมีผลข้างเคียงน้อย

เช่น hypopigmentation, ulceration ซึ่งอาการเหล่านี้มักหายได้เองโดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม และยังสามารถใช้รักษา inflamed hypertrophic scars ได้ผลดีอีกด้วย^{13,32,33} มีการศึกษาโดยใช้ 5-FU intralesional injection ใน keloids และ hypertrophic scars เป็น monotherapy ในผู้ป่วยมากกว่า 1,000 ราย พบว่าตอบสนองดีในช่วงแรก แต่มีการกลับเป็นซ้ำที่สูงทำให้ต้องมีการฉีด 5-FU อย่างต่อเนื่อง (32) มีการศึกษาของ Apikian และคณะในปี 2004 พบว่าการใช้ 5-FU ผสมกับ steroid ในความเข้มข้นต่ำต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 18 เดือน โดยใช้อัตราส่วนของ 5-FU และ steroid ที่ 4:1 เพื่อลดการเกิด inflammatory process ได้ผลดีในการรักษา keloids ที่มีขนาดน้อยกว่า 2 ซม. พบว่าแผลเป็นยุบลงค่อนข้างมากและเมื่อติดตามการรักษาหลังจากหยุดการรักษาเป็นเวลา 1 ปีไม่พบว่ามีอาการกลับมาใหม่ของแผลเป็นแต่อย่างใด³³

Asilian และคณะทำการศึกษาโดยใช้การรักษาแบบผสมผสานระหว่าง steroid, 5-FU และ PDL โดยหวังผลลด inflammation จาก steroid, ลด fibroblast activity จาก 5-FU และ ลด angiogenesis จาก PDL พบว่าการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวได้ผลดีมาก³⁴

ขนาดที่แนะนำในการใช้ 5-FU คือ 5-FU 50 mg/ml (80%) ผสมกับ triamcinolone 10 mg/ml (20%) และ total dose ของ 5-FU ไม่ควรเกิน 80 mg ต่อการฉีดในแต่ละครั้ง การใช้ 5-FU นั้นมีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีภาวะ bone marrow depression, severe recurrent infection, ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร ขณะให้ยาอาจเกิดภาวะ anemia, leucopenia, thrombocytopenia ได้ ดังนั้นระหว่างการให้ยาและภายหลังสิ้นสุดการรักษาควรมีการ

ติดตามผลเลือด complete blood count เป็นระยะ³³

Onion Extract

onion extract เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มีขายในท้องตลาดเช่น Mederma skin care gel, Scar gel เชื่อว่าช่วยลด hypertrophic scar และ keloids ได้จากการที่มีฤทธิ์ยับยั้ง inflammatory process, มีคุณสมบัติเป็น bacteriostatic และกระตุ้นการเกิด down regulation ของ collagen ได้¹ แต่มีการศึกษาแบบ prospective double-blinded study โดย Chung และคณะ เปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษา ระหว่าง onion extract และ petrolatum ointment พบว่าการรักษาโดยใช้ onion extract ผลไม่ได้ดีกว่า petrolatum ointment ทั้งในด้านลักษณะและอาการแต่อย่างใด³⁵

Interferons

จากความรู้พื้นฐานที่มีว่า TGF- β นั้นสัมพันธ์กับการเกิด fibrotic disorder ทำให้เกิด hypertrophic scars และ keloids จากการศึกษาพบว่า มี serum TGF- β สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี hypertrophic Scars จาก burn injury ลัคนิษฐานว่าหากสามารถยับยั้งการทำงานของ TGF- β ได้ก็จะสามารถยับยั้งการเกิด hypertrophic scars และ keloids ได้ จึงได้มีการศึกษาถึง Interferon (IFN) ซึ่งเป็น cytokine ที่ผลิตจาก T-helper lymphocyte สามารถออกฤทธิ์เป็น antagonist ของ TGF- β พบว่า เมื่อใช้ INF- β 2b intralesional injection บริเวณ keloids และ hypertrophic scars 1.5 ล้าน IU วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน สามารถลดขนาดของ keloids ได้ถึง 50% เมื่อติดตามการรักษาที่วันที่ 9⁵ นอกจากนั้นมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ triamcinolone acetate ในผู้ป่วยที่ได้รับ surgical excision มาก่อนพบว่า

อัตราการกลับมาเป็นซ้ำนั้นต่ำกว่าอย่างชัดเจน (18.7% vs 58.5%)¹¹

การฉีด IFN เข้าที่บริเวณแผลมักทำให้เกิดอาการปวดค่อนข้างมากจึงแนะนำให้มีการใช้ anesthesia ควบคู่ไปด้วย นอกจากนั้น interferon ยังมีผลข้างเคียงเป็น systemic effect คือ dose-dependent flu-like symptoms (pyrexia, chill, night sweats, headache, myalgia, fatigue), laboratory abnormality เช่น granulocytopenia, elevation of hepatic transaminase และ elevation of serum triglycerides อีกด้วย การใช้จึงต้องระมัดระวังและอยู่ในมือผู้เชี่ยวชาญ โดยสรุปแล้วในปัจจุบัน interferons เป็นการรักษาใหม่ที่ได้ผลการรักษาค่อนข้างดีแต่ยังขาดการศึกษา clinical trial ที่เพียงพอ การศึกษาเพิ่มเติมจึงยังเป็นสิ่งที่จำเป็นก่อนจะสรุปถึงประสิทธิภาพที่แท้จริงได้^{1,2,6}

Imiquimod 5% cream

Imiquimod 5% cream เป็น topical immune response modifier ซึ่งเป็นที่ยอมรับในการรักษา anogenital wart และ actinic keratosis เชื่อว่าสามารถไปกระตุ้น interferon- α ซึ่งเป็น proinflammatory cytokine มีผลให้เกิด collagen breakdown มากขึ้น¹ Berman และคณะได้รักษาผู้ป่วยที่มี hypertrophic scar และ keloids จำนวน 12 รายด้วยการทำ surgical excision ตามด้วยการทา Imiquimod 5% cream เริ่มตั้งแต่หลังผ่าตัดเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์พบว่า เมื่อติดตามอาการที่ 24 สัปดาห์ ไม่มีผู้ป่วยกลับมาเป็น hypertrophic scar และ keloids ซ้ำเลย³⁶ แต่อย่างไรก็ตามภายหลังได้มีการศึกษาของ Malhotra และคณะรักษา hypertrophic scar และ keloids โดยการ excision ตาม

ด้วยการทา Imiquimod 5% cream เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าทุกรายมีการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาภายใน 4 สัปดาห์³⁷ ทำให้ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่า Imiquimod 5% cream มีประโยชน์จริงในการรักษา hypertrophic scar และ keloids

Immunotherapy

Immune modulators, immunosuppressants และ antibody therapies เป็นหนึ่งในขบวนการใหม่ที่ได้รับการคาดหวังว่าจะเป็นวิธีการรักษา keloids และ hypertrophic scars อย่างเช่น tacrolimus, sirolimus ซึ่งเป็นที่ทราบคืออยู่แล้วว่ามีผลต่อการกระตุ้น cytokine, tumor necrosis factor- β , interleukins โดยออกฤทธิ์ต่อ inflammation process และ cell-cycle regulation โดยมีการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ในรูปยาทาจะสามารถลด fibroblast activity และเพิ่มการเกิด fibroblast apoptosis³⁶ รวมถึงกำลังมีการศึกษากับสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ anti-TGF- β สามารถลดการทำงานของ TGF- β ได้ทำให้เกิด scar hypertrophy และ collagen contraction ลดลงได้^{38,39}

นอกจากนั้นยังมียาอีกหลายตัวที่อยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้า เช่น calcium channel blocker, antihistamine, penicillamine, colchicines เป็นต้น แต่ยังไม่มียาใดที่มีรายงานถึงประโยชน์ชัดเจน

Combination Therapy⁶

ได้มีการผสมผสานการรักษาวิธีต่างๆ เข้าด้วยกัน เนื่องจากหวังผลให้ลดขนาด keloids และ hypertrophic scars ให้ได้มากที่สุด การพิจารณาว่าจะรักษาด้วยวิธีใดในผู้ป่วยแต่ละรายอาจต่างกันขึ้นกับ distribution, size, thickness, consistency of the

lesion และ association of inflammation ซึ่งในปัจจุบันการรักษาแบบที่ได้รับความนิยมรับว่าดีที่สุดคือการผสมระหว่าง surgical excision ร่วมกับ steroids หรือ silicone gel sheeting^{5,40} ส่วนการผสมผสานแบบอื่นๆ เช่น

Carbon dioxide laser plus steroids : การ excision keloids และ hypertrophic scar โดยใช้ laser ตามด้วยการฉีด steroids เข้าในบาดแผล พบว่าให้ผลดีเทียบเท่ากับการทำ surgical excision ตามด้วยการฉีด steroids ถ้าจะข้อได้เปรียบบางประการของ laser ก็เนื่องจากมีรายงานว่าการใช้ carbon dioxide laser ทำให้มี postoperative pain น้อยลง

Surgery plus radiation : surgical excision ตามด้วยการฉายแสงบริเวณบาดแผลทันที นิยมใช้กับผิวหนังบริเวณที่ไม่มีรอยแผลในอยู่ข้างใต้ เช่น แขน ขา การใช้วิธีนี้พบว่าได้ผลดีอยู่ในช่วง 65 - 99% โดยมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยคือ pigment เปลี่ยนไป หรือเกิดบาดแผลได้แต่อาการมักดีขึ้นเมื่อหยุดการรักษา

Surgery plus compression earrings : สำหรับ keloids บริเวณดั้งหู การทำ surgical excision ตามด้วยการใช้ compression earrings ให้ผลการรักษาที่ดีมากกว่า 80% และยังมีภาวะแทรกซ้อนน้อยมากอีกด้วย จึงถือเป็นวิธีการที่เหมาะสมและแนะนำให้ใช้กับ keloids บริเวณนี้¹⁶

Conclusion

สรุปในปัจจุบันยังไม่มียาการรักษาใดสำหรับ keloids และ hypertrophic scars ได้หายขาดอย่างมีประสิทธิภาพ ยังมีการศึกษาผสมผสานการรักษาแบบต่างๆ ระหว่าง triamcinolone acetate,

surgical excision, pressure therapy, silicone gel sheeting หรือ radiation เพื่อให้ได้ผลการรักษาออกมาได้เป็นที่น่าพอใจอย่างต่อเนื่อง ซึ่งจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ combine therapy ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่า monotherapy แต่อย่างไรก็ตามการจับคู่การรักษาชนิดใดจะให้ประสิทธิภาพสูงสุดนั้นยังต้องอาศัยการศึกษาที่ออกแบบอย่างดีและเหมาะสมต่อไป ดังนั้นทางออกที่ดีที่สุดในการรักษา keloids และ hypertrophic scars ก็คือการป้องกันให้เกิดให้น้อยที่สุดและการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยถึงสาเหตุและขบวนการเกิดเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงแนวทางการรักษา

References

1. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids-a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009;35:171-81.
2. Slemple AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:396-402.
3. Jalali M, Bayat A. Current use of steroids in management of abnormal raised skin scars. *Surgeon* 2007;5:175-80.
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453:314-21.
5. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71:3-8.
6. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:286-300.
7. Marneros AG, Krieg T. Keloids-clinical diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:905-13.
8. O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD 003826.
9. Hochman B, Locali RF, Matsuoka PK, Ferreira LM. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:705-9.
10. Brissett AE, Sherris DA. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Facial Plast Surg* 2001;17:263-72.
11. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:560-71.
12. Roques C, Teot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds* 2008;7:137-45.
13. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31:468-92; discussion 93-4.
14. Chowdri NA, Masarat M, Mattoo A, Darzi MA. Keloids and hypertrophic scars: results with intraoperative and serial postoperative cortico-steroid injection therapy. *Aust N Z J Surg* 1999;69:655-9.
15. Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, Somasundaram S, Nasir-Zahari M. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1013-20; discussion 21-2.
16. Agrawal K, Panda KN, Arumugam A. An inexpensive self fabricated pressure clip for the ear lobe. *Br J Plast Surg* 1998;51:122-3.
17. Russell R, Horlock N, Gault D. Zimmer splintage: a simple effective treatment for keloids following ear-piercing. *Br J Plast Surg* 2001;54:509-10.
18. Berman B, Perez OA, Konda S, Kohut BE, Viera MH, Delgado S, et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg* 2007;33:1291-302; discussion 302-3.
19. Sproat JE, Dalcin A, Weitauer N, Roberts RS. Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:988-92.
20. Paquet P, Hermanns JF, Pierard GE. Effect of the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser for the treatment of keloids. *Dermatol Surg* 2001; 27:171-4.
21. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, Schultz LR, Rudner EJ, Chaffins ML, et al. Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Arch Dermatol* 1999;135:1049-55.
22. Klumpar DI, Murray JC, Ansher M. Keloids treated with

- excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:225-31.
23. Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:1853-9.
 24. Malaker K, Vijayraghavan K, Hodson I, Al Yafi T. Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:290-8.
 25. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:547-53; discussion 54-5.
 26. Apfelberg DB, Maser MR, White DN, Lash H. Failure of carbon dioxide laser excision of keloids. *Lasers Surg Med* 1989;9:382-8.
 27. Karsai S, Roos S, Hammes S, Raulin C. Pulsed dye laser: what's new in non-vascular lesions? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:877-90.
 28. Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Dermatol Clin* 1997;15:419-29.
 29. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet* 1995;345:1198-200.
 30. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, Huang HC, Yang KD, Sacks JM, et al. Activation of ERK and p38 kinase mediated keloid fibroblast apoptosis after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005;36:31-7.
 31. Chan HH, Wong DS, Ho WS, Lam LK, Wei W. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in chinese persons. *Dermatol Surg* 2004;30:987-94; discussion 94.
 32. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg* 1999;25:224-32.
 33. Apikian M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol* 2004;45:140-3.
 34. Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 2006;32:907-15.
 35. Chung VQ, Kelley L, Marra D, Jiang SB. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blinded study. *Dermatol Surg* 2006;32:193-7.
 36. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S209-11.
 37. Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Sharma VK. Imiquimod 5% cream for the prevention of recurrence after excision of presternal keloids. *Dermatology* 2007;215:63-5.
 38. Lu L, Saulis AS, Liu WR, Roy NK, Chao JD, Ledbetter S, et al. The temporal effects of anti-TGF-beta1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation. *J Am Coll Surg* 2005;201:391-7.
 39. Mukhopadhyay A, Tan EK, Khoo YT, Chan SY, Lim IJ, Phan TT. Conditioned medium from keloid keratinocyte/keloid fibroblast coculture induces contraction of fibroblast-populated collagen lattices. *Br J Dermatol* 2005;152:639-45.
 40. Smeets L, Grandjean FX, Nickers P, Deleuze JP, Schmitz C, Heymans O. [How I treat.. fibroproliferative scars]. *Rev Med Liege* 2006;61:11-5.