



ความปลอดภัยของยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเซรีซินในการดูแลบาดแผลไหม้

Systemic Safety of Silver Zinc Sulfadiazine with Silk Sericin Cream for Burn Wound Treatment

สิรินุช พละภิญโญ¹, พรพรหม เมืองแมน² และพรอนงค์ อร่ามวิทย์^{1*}

Sirinoot Palapinyo¹, Pornprom Muangman² and Pornanong Aramwit^{1*}

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท กทม. 10330

²หน่วยศัลยศาสตร์อุบัติเหตุ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล กทม. 10700

*Correspondent author: aramwit@gmail.com

Received September 2, 2010

Accepted October 21, 2011

บทคัดย่อ

ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนเป็นยาทาเฉพาะที่ๆ ใช้ในการรักษาบาดแผลไหม้ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาบาดแผลไหม้แต่ไม่มีผลต่อการกระตุ้นการหายของบาดแผล จากการศึกษาพบว่าโปรตีนกาวไหมเซรีซินมีคุณสมบัติกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนซึ่งมีผลต่อการสมานแผล แต่การใช้ยาทาเฉพาะที่ดูแลบาดแผลไหม้ที่จัดเป็นแผลเปิดอาจมีการดูดซึมของตัวยาเข้าสู่กระแสเลือดและก่อให้เกิดความเป็นพิษได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาความปลอดภัยของยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเซรีซินในการดูแลบาดแผลไหม้ ผลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 16 คนซึ่งมีบาดแผลทั้งสี่จำนวน 34 บาดแผล แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน และกลุ่มที่สองได้รับการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหม พบว่าบาดแผลของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มไม่เกิดการติดเชื้อ ระดับคะแนนความเจ็บปวดของบาดแผลในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ผลการทำงานของตับและไตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจสรุปได้ว่ายาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเซรีซินมีความปลอดภัยในการใช้สำหรับดูแลบาดแผลไหม้

Abstract

Silver zinc sulfadiazine cream has been widely used as antibacterial agent for the treatment of burn wounds. However, it has no effect in promoting wound healing. Recently, silk sericin, a degumming protein from silk cocoon, was found to promote healing by activate collagen production. Since open wound area can also absorb chemical from topical formulation used during treatment and cause some systemic toxicity, the safety of silver zinc sulfadiazine with silk sericin cream needs to be investigated. Sixteen patients with total of 34 second degree burn wounds were enrolled in this study and divided into two groups. Patients in control group received silver zinc sulfadiazine cream while patients in treatment group received silver zinc sulfadiazine with silk sericin cream for treatment of

burn wounds. We found no infection from all wounds in both groups. Moreover, the pain score together with liver and kidney function of patients showed no significant difference between both groups. It can be concluded that silver zinc sulfadiazine with silk sericin cream is safe to use in the treatment of burn wounds.

คำสำคัญ: ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน โปรตีนกาวไหม บาดแผลไหม้ ความปลอดภัย

Keywords: silver zinc sulfadiazine, sericin, burn wound, safety

1. บทนำ

อัคคีภัยและอุบัติเหตุไฟไหม้น้ำร้อนลวกเป็นสาเหตุหนึ่งนำไปสู่ความสูญเสียทั้งชีวิตและทรัพย์สิน จากการรวบรวมข้อมูลการป้องกันและบรรเทาสาธารณภัยในปี พ.ศ. 2552 มีรายงานการเกิดอัคคีภัยทั้งสิ้น 2,302 ครั้ง โดยมีผู้ได้รับบาดเจ็บจำนวน 426 คน และผู้เสียชีวิตจำนวน 374 คน เมื่อเกิดอัคคีภัยขึ้นผู้ป่วยจะได้รับการช่วยเหลือเพื่อให้รอดชีวิตในขั้นต้น ต่อมาผู้ป่วยจะได้รับการดูแลแบบองค์รวมโดยดูแลความเจ็บป่วยทั้งทางร่างกายและจิตใจ ทั้งนี้บุคลากรทางการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องการดูแลบาดแผลจะทำหน้าที่หลักในการดูแลผู้ป่วยโดยแพทย์จะวินิจฉัยและประเมินสาเหตุระดับความลึก พื้นที่ของบาดแผลซึ่งถือเป็นจุดเริ่มต้นของการดูแลผู้ป่วย จากนั้นจึงเลือกวิธีดูแลบาดแผลที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย ช่วยให้ผู้ป่วยกลับไปใช้ชีวิตอย่างเป็นปกติได้เร็วขึ้น ลดภาวะทุพพลภาพ ลดค่าใช้จ่ายและช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น (1-3)

การดูแลบาดแผลไหม้ในปัจจุบันมุ่งเน้นการป้องกันการติดเชื้อและกระตุ้นการหายของบาดแผล ควบคู่กับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ (3-4) ยาทาซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน (silver zinc sulfadiazine) ถือเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับป้องกันและรักษาการติดเชื้อของบาดแผลไหม้ในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลทั่วไปหลายแห่ง (5) เนื่องจากออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด

หรือระคายเคือง (3, 5-6) อย่างไรก็ตามพบรายงานว่า ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนมีผลชะลอการหายของบาดแผล เนื่องจากมีพิษต่อเซลล์โดยตรงและทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชั่วคราว (transient leukopenia) (7-9) ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยบางราย แต่เนื่องจากซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนไม่มีผลต่อการกระตุ้นการหายของบาดแผลจึงทำให้เกิดแนวคิดที่จะนำโปรตีนกาวไหมเซรีซิน (sericin) ซึ่งเป็นวัสดุธรรมชาติเตรียมได้จากรังของหนอนไหมและมีคุณสมบัติกระตุ้นการหายของบาดแผล (10-11) มาเติมลงในตำรับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนเพื่อประโยชน์ในการดูแลบาดแผลไหม้ แม้ว่าโปรตีนกาวไหมเซรีซินจะไม่สามารถลดโอกาสการเกิดพิษของซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนได้ แต่อย่างไรก็ตามได้มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าโปรตีนกาวไหมเซรีซินไม่มีผลต่อการกระตุ้นการทำงานของ macrophage หรือกระตุ้นให้เกิดการสร้างสารก่อการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) เช่น interleukin-1 β หรือ tumor necrosis factor- α (12-13) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเติมโปรตีนกาวไหมเซรีซินเข้าไปในสูตรของซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนไม่น่าจะส่งผลให้เพิ่มการเกิดพิษต่อเซลล์โดยตรงหรือทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชั่วคราวมากขึ้น

เซรีซิน (sericin) ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอางและมีการศึกษาพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ (14-16) หลายปีที่ผ่านมามีการศึกษาในระดับเซลล์และในสัตว์ทดลองแสดงประโยชน์

ของเซริชินที่เตรียมในรูปแบบต่างๆ เพื่อใช้ดูแลบาดแผล จากการศึกษาในอดีตพบว่า เมื่อผสมเซริชินในอาหารเลี้ยงเซลล์มีรายงานเกี่ยวกับการกระตุ้นการสมานของบาดแผล โดยเซริชินมีผลเพิ่มอัตราการเกิดกระบวนการเพิ่มจำนวนและเร่งการเจริญเติบโตของเซลล์ในหนูทดลองและเซลล์ผิวหนังมนุษย์ (17-18) ต่อมา Teramoto และคณะ ได้ศึกษาการเตรียมแผ่นเจลเซริชินสำหรับปิดแผล และทำการทดสอบประสิทธิภาพในเซลล์ผิวหนังมนุษย์พบว่าแผ่นเจลปิดแผลที่เตรียมจากเซริชินสามารถกระตุ้นการสมานของบาดแผลโดยไม่พบผลพิษต่อเซลล์ (19) ด้านการศึกษาความปลอดภัยในการใช้เซริชิน พบเพียงการศึกษาในปี ค.ศ. 2005 ของ Padamwar และคณะศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเซริชินในอาสาสมัครสุขภาพดี ผิวปกติเพื่อยืนยันคุณสมบัติเพิ่มความชุ่มชื้นโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (16)

การใช้ยาทาเฉพาะที่ดูแลบาดแผลใหม่เกิดจากการดูดซึมของตัวยาหรือสารเคมีที่ใช้เข้าสู่กระแสเลือด โดยปริมาณตัวยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดขึ้นกับขนาดของบาดแผล ความลึกของบาดแผล รูปแบบเภสัชภัณฑ์และระยะเวลาที่ใช้กับบาดแผล (20) เป็นผลให้ข้อมูลความปลอดภัยมีความสำคัญต่อการตัดสินใจในการเลือกใช้ยาหรือเภสัชภัณฑ์กับผู้ป่วยแต่ละราย (21) การศึกษาของ Wilson และคณะ (22) สังเกตพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลบาดแผลใหม่โดยกรดแทนนิกซึ่งเป็นยาทาบาดแผลใหม่ที่นิยมใช้ในอดีตเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นเนื่องจากมีความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxic) (23) ต่อมาการศึกษาอื่นสนับสนุนข้อมูลข้างต้นจนทำให้การใช้กรดแทนนิกในการดูแลบาดแผลใหม่ลดลงอย่างมาก (24) จากข้อมูลข้างต้นนำมาสู่การให้ความสำคัญต่อการศึกษาค้นคว้าของยาทาเฉพาะที่ต่อระบบต่างๆ ภายในร่างกาย ทำให้สรุปได้ว่ายาทาเฉพาะที่ที่เตรียมจากกรดแทนนิก (tannic acid) ซิลเวอร์ไนเตรด (silver nitrate) โพวิโดน

ไอโอดีน (povidone iodine), มาฟิไนด์ (mafenide) หรือยาต้านจุลชีพอื่นๆ มีรายงานการเกิดอันตรายต่อระบบต่างๆ ของร่างกายแตกต่างกันไปทั้งอาการแสดงและความรุนแรงที่เกิดขึ้น (25-26) แม้ว่าจากประสบการณ์การใช้เภสัชภัณฑ์ที่ประกอบด้วยซิลเวอร์จะมีผลพิษน้อย (27) เมื่อนำเซริชินมาเติมในตำรับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน ควรคำนึงถึงความปลอดภัยทั้งลักษณะอาการทางคลินิกและปริมาณสารเคมีในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับและไต ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเซริชินในผู้ป่วยบาดแผลใหม่

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลบาดแผลใหม่ด้วยยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนครีมผสมโปรตีนกาวไหมเซริชินเปรียบเทียบกับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน

2. วิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized clinical study) โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาโดยวิธีสะดวก (convenient sampling) ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเข้าจะได้รับการคัดเลือกเข้าในการศึกษาทุกคน หลังจากนั้นทำการจับฉลากผู้ป่วยเพื่อแบ่งเป็น 2 กลุ่มอันได้แก่กลุ่มควบคุม (ได้รับยาซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน) และกลุ่มทดลอง (ได้รับยาซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเซริชิน) โดยผู้ป่วยที่คัดเข้าจะต้องมีคุณสมบัติดังนี้คือ เป็นผู้ป่วยที่มีบาดแผลใหม่ระดับสอง (partial thickness burn) เข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ 4 (Burn unit) โรงพยาบาลศิริราช ในช่วงเดือนกันยายน 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม 2554 มีขนาดบาดแผลใหม่ไม่น้อยกว่าร้อยละ 15 ของพื้นที่ร่างกายและมีอายุระหว่าง 15-60 ปี ไม่มีประวัติแพ้

ยากุ่มซัลฟาและโปรตีนกาวไหมเซรีซิน ไม่ใช่ผู้ที่มีความผิดปกติทางจิต ความจำเสื่อม หรือมีอุปสรรคอื่นๆ ในการให้ข้อมูล รวมถึงไม่มีประวัติเป็นผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงหรือได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังหรือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง สามารถใช้ภาษาไทยในการสื่อสารและสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา โครงการนี้ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล เลขที่อนุมัติ Si

471/2010

2.1 ขั้นตอนการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการดูแลบาดแผลไหม้วันละ 1 ครั้ง โดยล้างแผลด้วยน้ำเกลือ (normal saline) แล้วทาพบบด้วยยาครีม จากนั้นใช้ก๊อชพบนชนิดปลอดเชื้อแห่ง 5 ชั้นคลี่คลุมลงบนแผลให้มีผิ วางพบบด้วยแแกมจีสอดใต้ชนิดปลอดเชื้อ และปิดพบบด้วยเทปแต่งแผลชนิดใส ภายหลังล้างทำความสะอาดบาดแผล 30 นาที ประเมินระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจค่าการทำงานของตับ และไต

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดแผลไหม้

ข้อมูล	ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน (ร้อยละ) [พิสัย]	ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน ผสมโปรตีนกาวไหมเซรีซิน ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน (ร้อยละ) [พิสัย]	p-value
เพศ			
- ชาย	8 (100)	8 (100)	
อายุ (ปี)	39.88±7.36 [29-52]	39.75±9.33 [24-50]	0.924
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	70.36±10.17 [57.80-89.40]	70.86±10.54 [51.80-81.70]	0.924
ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)			
- ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว	130.75±16.72 [102-148]	122.63±15.30 [68-92]	0.328
- ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว	81.00±8.99 [102-140]	75.00±8.07 [62-84]	0.182
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./มล.)	104.29±12.05 [88-117]	92.60±22.47 [65-122]	0.268
ประวัติการดื่มสุรา			
- เคยดื่มสุรา แต่เลิกแล้ว	3 (37.50)	4 (50.00)	0.614
- ไม่มีประวัติดื่มสุรา	5 (62.50)	4 (50.00)	
ประวัติการดื่มกาแฟ/ชา			
- เคยดื่มกาแฟ/ชา	3 (37.50)	3 (37.50)	
- ไม่มีประวัติดื่มกาแฟ/ชา	5 (62.50)	5 (62.50)	
ประวัติการสูบบุหรี่			
- เคยสูบบุหรี่ แต่เลิกแล้ว	5 (62.50)	5 (62.50)	
- ไม่มีประวัติสูบบุหรี่	3 (37.50)	3 (37.50)	
ประวัติแพ้ยาหรือสารเคมี			
- มีประวัติแพ้ยา	1 (11.77)	0 (0)	1.000
- ไม่มีประวัติ	7 (88.23)	8 (100)	

ในวันแรก, วันที่ 7, 14 และ 30 ขณะเข้ารับการรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลบาดแผลใหม่ ทำการประเมินการติดเชื้อของบาดแผล โดยการสังเกตจากลักษณะของบาดแผลว่ามีอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณผิวหนังที่อยู่รอบขอบแผล มากกว่าปกติ หรือแผลมีกลิ่นเหม็นผิดปกติหรือมีหนอง มีเนื้อเยื่อที่เน่าตาย

2.2 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ค่าความดันโลหิต แสดงข้อมูลในรูปค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และพิสัย เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย โดยใช้สถิติ student t-test และใช้สถิติ Fisher's Exact Test เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ประวัติทางสังคม สาเหตุการเกิดแผลใหม่ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS.co.th, Bangkok, Thailand) for Window version 16.0 โดยกำหนดความเชื่อมั่นในการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ($p\text{-value} = 0.05$)

3. ผลการวิจัยและอภิปราย

3.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดแผลใหม่

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานของบาดแผลใหม่

ข้อมูล	ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์	ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน	<i>p</i> -value
	ซัลฟาไดอะซีน	ผสมโปรตีนกาวไหมเชริซิน	
	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน (ร้อยละ) [พิสัย]	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน (ร้อยละ)[พิสัย]	
จำนวนบาดแผลใหม่	17 (100)	17 (100)	
สาเหตุการเกิดบาดแผลใหม่			
- ไฟไหม้ (flame)	3 (37.50)	3 (37.50)	
- น้ำร้อนลวก (scald)	5 (62.50)	5 (62.50)	
ขนาดบาดแผลใหม่ (%TBSA)	37.42±9.41 [20.5-48]	37.50±8.43 [29.5-51]	0.980
บริเวณที่เกิดบาดแผล			
- แขน	4 (23.53)	4 (23.53)	0.934
- ขา	5 (29.41)	5 (29.41)	
- ลำตัว	6 (35.29)	7 (41.18)	
- สะโพก	2 (11.77)	1 (5.88)	

ผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บจากอุบัติเหตุไฟไหม้น้ำร้อนลวกที่ผ่านเกณฑ์รับเข้าการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้จำนวนทั้งสิ้น 16 คน มีบาดแผลใหม่จำนวน 34 บาดแผล แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน จำนวน 8 คน และกลุ่มทดลองที่ได้รับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเชริซิน จำนวน 8 คน โดยผู้ป่วยที่มีบาดแผลใหม่ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งสองกลุ่มมีลักษณะข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด และประวัติทางสังคม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 1) รวมถึงมีข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับบาดแผลใหม่ ได้แก่ สาเหตุการเกิดบาดแผลใหม่ ขนาดบาดแผลใหม่และบริเวณที่เกิดบาดแผลใหม่ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 2)

3.2 ผลความปลอดภัย

3.2.1 การติดเชื้อของบาดแผลใหม่

การศึกษาบาดแผลใหม่มีแนวโน้มเกิดการติดเชื้อจำนวน 5 บาดแผล คิดเป็นร้อยละ 14.71 โดย

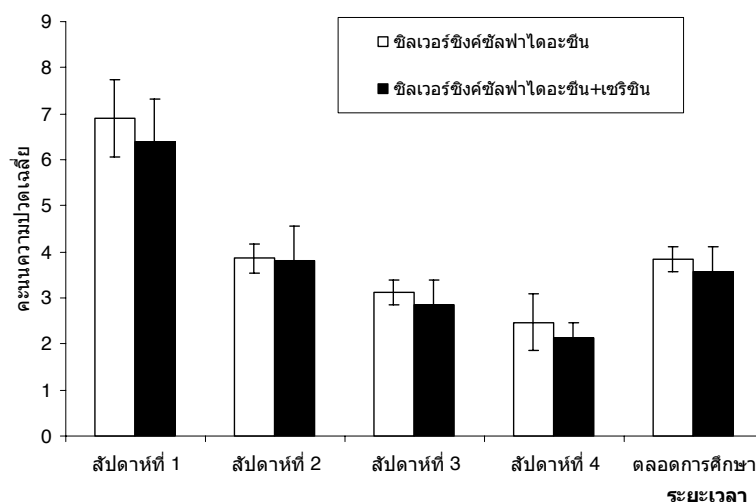
สังเกตจากลักษณะแดงผิปกติ มีสะเก็ด (eschar) ปกคลุมบาดแผลซึ่งอาจขัดขวางการดูดซึมยา แบ่งเป็นบาดแผลไหม้กลุ่มควบคุม 2 บาดแผลและอีก 3 บาดแผลเป็นบาดแผลไหม้กลุ่มทดลอง อย่างไรก็ตามเมื่อส่งตรวจสารคัดหลั่งหรือน้ำหนอง (pus) บริเวณบาดแผลไหม้ ไม่พบเชื้อแบคทีเรียจึงอาจสรุปได้ว่าไม่มีบาดแผลไหม้ติดเชื้อในการศึกษา

3.2.2 ระดับความเจ็บปวด (Pain score)

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะประเมินระดับความเจ็บปวดภายหลังได้รับการดูแลบาดแผลไหม้ 30 นาที โดยมีช่วงคะแนนความรู้สึกปวดเท่ากับ 0-10 คะแนน คะแนนเท่ากับ 0 หมายถึงไม่รู้สึกเจ็บปวดเลย ขณะที่คะแนนเท่ากับ 10 หมายถึง เจ็บปวดมากที่สุด ในวันแรกเริ่มมีผู้ป่วยไม่สามารถประเมินระดับความเจ็บปวดได้จำนวน 5 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 2 คนและกลุ่มทดลอง 3 คน เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารได้ในขณะนั้น โดยตลอดการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีระดับคะแนนความเจ็บปวดเท่ากับ 3.83 ± 0.55 และ 3.58 ± 1.07 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระดับความเจ็บปวดทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปที่ 1)

3.2.3 การทำงานของตับและไต

ศึกษาความปลอดภัยของการทำงานของตับและไตของผู้ป่วยบาดแผลไหม้ทั้งสองกลุ่มจากการตรวจปริมาณสารเคมีในเลือด โดยค่าเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) แสดงการทำงานของตับ (ตารางที่ 3) ส่วนค่าครีอาทีนีนในซีรัม (Serum Creatinine, SCr) และปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือด (Blood Urea Nitrogen, BUN) แสดงการทำงานของไต (ตารางที่ 4) เมื่อเริ่มต้นการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0) ผู้ป่วยที่มีบาดแผลไหม้ทั้งสองกลุ่มมีผลตรวจวิเคราะห์ปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ครีอาทีนีน และค่าเอนไซม์ ALP อยู่ในช่วงค่าปกติ มีเพียงเอนไซม์ AST และ ALT ที่มีค่าสูงกว่าค่าปกติ ทั้งนี้ผลการทำงานของตับและไตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาผลตรวจปริมาณสารเคมีในเลือดตลอดการศึกษานี้พบว่าปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ครีอาทีนีนและเอนไซม์ ALP ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงค่าปกติ มีเพียงค่าเอนไซม์ AST และ ALT ที่สูงกว่าช่วงค่าปกติในวันแรกเริ่มและในสัปดาห์ที่ 1 ค่าเอนไซม์ทั้งสองมีแนวโน้มลดลงจนกลับสู่ค่า



รูปที่ 1. ระดับคะแนนความเจ็บปวดจากการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 3. ปริมาณสารเคมีในเลือดแสดงการทำงานของตับ

ค่าการทำงานของตับ	สัปดาห์ที่	ยาทาเฉพาะที่ ซิลเวอร์ซิงค์ ซัลฟาไดอะซีน	ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสม โปรตีนกาวไหมเชริชิน	p-value
- Aspartate aminotransferase, AST (ยูนิต/ลิตร) (Normal range 0-37 ยูนิต/ลิตร)	0	50.24±23.49	43.41±19.12	0.360
	1	39.47±7.49	34.12±6.47	0.033*
	2	35.12±5.93	31.29±5.24	0.055
	3	28.76±3.54	28.75±1.5	0.990
	4	30.42±1.61	29.95±1.66	0.407
- Alanine aminotransferase, ALT (ยูนิต/ลิตร) (Normal range 0-40 ยูนิต/ลิตร)	0	47.41±32.74	37.88±16.55	0.292
	1	46.47±29.55	31.71±8.94	0.063
	2	35.18±5.00	29.12±6.02	0.003*
	3	29.18±2.32	29.86±2.07	0.374
	4	29.01±2.84	28.72±2.53	0.752
- Alkaline phosphatase, ALP (ยูนิต/ลิตร) (Normal range 39-117 ยูนิต/ลิตร)	0	98.47±41.91	81.24±35.09	0.203
	1	77.35±23.99	76.88±25.02	0.956
	2	71.65±28.55	64.88±26.80	0.481
	3	66.53±23.09	73.54±13.92	0.292
	4	65.23±21.32	71.41±12.63	0.312

*แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยใช้สถิติ Student t-test

ตารางที่ 4. ปริมาณสารเคมีในเลือดแสดงการทำงานของไต

ค่าการทำงานของไต	สัปดาห์ที่	ยาทาเฉพาะที่ ซิลเวอร์ซิงค์ ซัลฟาไดอะซีน	ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสม โปรตีนกาวไหมเชริชิน	p-value
- Blood Urea Nitrogen, BUN (มก./มล.) (Normal range	0	14.46±3.17	14.47±3.84	0.996
	1	11.49±4.77	12.29±4.06	0.602
	2	12.27±2.07	13.07±3.20	0.393
	3	11.70±1.35	12.18±2.05	0.430
	4	12.24±0.30	12.12±1.62	0.772
- Creatinine (มก./มล.)	0	1.08±0.28	1.09±0.43	0.963
	1	0.95±0.26	1.10±0.34	0.157
	2	0.95±0.21	0.98±0.22	0.753
	3	0.82±0.15	0.94±0.18	0.043*
	4	0.87±0.14	0.87±0.20	0.921

*แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยใช้สถิติ Student t-test

ปกติในสัปดาห์ที่ 2 ดังนั้นการใช้ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนที่เดิมเชริชินมีผลต่อการทำงานของตับและไตเช่นเดียวกับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน โดยไม่มีผลเพิ่มค่าเอนไซม์ AST, ALT, ALP, ค่าครีอาตินินในซีรัม และปริมาณยูเรียในโคเรนในเลือด

3.3 อภิปรายผล

การศึกษาการเกิดการติดเชื้อของบาดแผลไหม้ที่ได้รับการดูแลโดยยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนและยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนผสมโปรตีนกาวไหมเชริชินพบว่า

บาดแผลไหม้ทั้งสองกลุ่มไม่มีรายงานแสดงการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณบาดแผลตลอดระยะเวลาการศึกษา แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้าแสดงว่า 1% ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีมที่เดิมเชริชินจากไหมมีผลลดคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial activity) ของ 1% ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนครีมในการศึกษาแบบนอกร่างกาย (*in vitro* study) (11) เนื่องจากเชริชินประกอบด้วยกรดอะมิโนที่มีโครงสร้างทางเคมีแสดงความเป็นขั้วที่แข็งแรง (strong polar side chain) ทำให้สามารถจับกับไอออนของซิลเวอร์ ซึ่งเป็นสาร

ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียในซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนครีมีได้ (28-29) โดยพบว่าบางการศึกษา กลับให้ผลสนับสนุนคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของเซริซิน อาทิ การศึกษาของ Sarovart และคณะ แสดงผลการฆ่าเชื้อแบคทีเรียและการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ของเซริซินที่เคลือบบนแผ่นกรองอากาศ (28) โดยสรุปยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนที่เติมเซริซินมีคุณสมบัติเพียงพอที่จะป้องกันและรักษาการติดเชื้อของบาดแผลไหม้เช่นเดียวกับการใช้ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการดูแลบาดแผลไหม้

การศึกษาระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าผู้ป่วยมีคะแนนความเจ็บปวดสูงในช่วงสัปดาห์แรกและมีแนวโน้มค่อยๆ ลดลงเมื่อพิจารณาระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตลอดระยะเวลาการเข้ารับการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีคะแนนความเจ็บปวดแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งนี้คะแนนความเจ็บปวดที่สูงในสัปดาห์แรกเป็นผลจากทั้งความเจ็บปวดของบาดแผลไหม้ที่เกิดขึ้นและความเจ็บปวดจากการทำแผล เมื่อบาดแผลเริ่มมีการหายและไม่พบการติดเชื้อ คะแนนความเจ็บปวดของผู้ป่วยจะมีแนวโน้มลดลงเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น (29-30) ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยแสดงความวิตกกังวลหรือไม่ยอมรับการทำแผลโดยมีสาเหตุจากความเจ็บปวดจากการทำแผลในแต่ละวัน (cyclic acute wound pain) ควรให้ยาบรรเทาปวดก่อนการทำแผลประมาณ 30 - 60 นาทีเพื่อลดปวดและความวิตกกังวลเกี่ยวกับวิธีการทำแผล (31)

ปริมาณสารเคมีในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับและไตเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญต่อการตัดสินใจในการเลือกใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์กับผู้ป่วยแต่ละรายและมีผลต่อกระบวนการหายของบาดแผล (21) การศึกษานี้เมื่อแรกเริ่ม (สัปดาห์ที่ 0) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงค่า AST, ALT, ALP, ครีอาตินินและปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือดสูงขึ้น

และมีแนวโน้มลดลงจนมีค่าอยู่ในช่วงปกติในสัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 4 ทั้งนี้ไม่พบการเกิดพิษต่อตับและไตตลอดการศึกษาเช่นเดียวกับการศึกษาความปลอดภัยของแผ่นฟิล์มปิดแผลที่เตรียมจากเซริซิน (32) ทั้งนี้ในการศึกษาค่า AST และ ALT เมื่อแรกเริ่มมีค่าสูงกว่าค่าปกติเนื่องจากเซลล์ผิวหนังและกล้ามเนื้อของผู้ป่วยถูกทำลายโดยตรงจากความร้อน จากนั้นร่างกายจะตอบสนองต่อการอักเสบของบาดแผลไหม้ (acute-phase systemic inflammatory response) ที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากผู้ป่วยได้รับอุบัติเหตุทำให้ค่าเอนไซม์ AST และ ALT สูงขึ้น (33-34) ต่อมาสัปดาห์ที่ 2-3 ผลตรวจค่า AST และ ALT อยู่ในช่วงปกติซึ่ง Davies และคณะ สรุปความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อบริเวณบาดแผลไหม้กับปัจจัยต่างๆ พบว่าค่า AST และ ALT ที่สูงขึ้นในช่วงดังกล่าวสะท้อนถึงการเกิดการติดเชื้อบริเวณบาดแผลไหม้ (35, 36) ถือเป็น การสนับสนุนลักษณะทางคลินิกของบาดแผลไหม้ในการศึกษานี้ว่าไม่เกิดการติดเชื้อของบาดแผล เมื่อพิจารณาการทำงานของไตพบว่าค่าครีอาตินินและปริมาณยูเรียไนโตรเจนที่เพิ่มสูงขึ้นในช่วงแรกนั้นไม่สูงจนทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันดังเช่นการศึกษาก่อนหน้านี้ (37) อีกทั้งไม่พบความผิดปกติของการทำงานของไตเนื่องจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่มในสัปดาห์ต่อมาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการควบคุมปัจจัยอื่น ๆ เนื่องจากแพทย์จำเป็นต้องดูแลภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นของผู้ป่วยด้วย และจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีไม่มากนักจึงควรขยายจำนวนผู้เข้าร่วมในการศึกษา นอกจากนี้ผลการทำงานของตับและไตที่ตรวจวัดอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงอันเนื่องมาจากสภาวะอื่น ๆ ของผู้ป่วยได้โดยไม่จำเป็นต้องเกิดจากยาที่ใช้รักษาบาดแผลแต่เพียงอย่างเดียว

4. สรุป

ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนที่เติมเซริซินมีคุณสมบัติป้องกันการติดเชื้อของบาดแผลไหม้เช่นเดียวกับยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีนที่เป็นการรักษามาตรฐาน โดยไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดความเจ็บปวดเพิ่มขึ้นและมีความปลอดภัยต่อการทำงานของตับและไตตลอดการศึกษา

5. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิต บัณฑิต วิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและได้รับความอนุเคราะห์สารเคมีจากบริษัท ที.โอ. เคมีคอลส์ (1979) และผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณรัชนี เบญจธนี คุณสุภาพรรณ สุวรรณโชติ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำหน่วยไฟลวก หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ 4 (Burn unit) โรงพยาบาลศิริราช ทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยจนสำเร็จ

6. เอกสารอ้างอิง

- (1) DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Adv Skin Wound Care*. 2005; 18(6): 323-32; quiz 32-4.
- (2) Miser WF, Morgan ED. *Burns*. 2nd ed. Taylor RB, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- (3) Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(2): 403-34.
- (4) Moss LS. Outpatient management of the burn patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2004; 16(1): 109-17.
- (5) Ives TJ. Photosensitivity and burns. 8th ed. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, Corelli RL, editors. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- (6) Gueugniaud PY, Carsin H, Bertin-Maghit M, Petit P. Current advances in the initial management of major thermal burns. *Intensive Care Med*. 2000; 26(7): 848-56.
- (7) Fraser JF, Cuttle L, Kempf M, Kimble RM. Cytotoxicity of topical antimicrobial agents used in burn wounds in Australasia. *ANZ J Surg*. 2004; 74(3): 139-42.
- (8) Salas Campos L, Fernandes Mansilla M, Martinez de la Chica AM. Topical chemotherapy for the treatment of burns. *Rev Enferm*. 2005; 28(5): 67-70.
- (9) Fox CL, Jr., Rao TN, Azmeth R, Gandhi SS, Modak S. Comparative evaluation of zinc sulfadiazine and silver sulfadiazine in burn wound infection. *J Burn Care Rehabil*. 1990; 11(2): 112-7.
- (10) Kundu SC, Dash BC, Dash R, Kaplan DL. Natural protective glue protein, sericin bioengineered by silkworms: Potential for biomedical and biotechnological applications. *Prog Polym Sci*. 2008; 33(10): 998-1012.
- (11) Aramwit P, Kanokpanont S, Punyarit P, Srichana T. Effectiveness of inflammatory cytokines induced by sericin compared to sericin in combination with silver sulfadiazine cream on wound healing. *Wounds*. 2009; 21(8): 198-206.
- (12) Aramwit P, Kanokpanont S, De-Eknamkul W, Srichana T. Monitoring of inflammatory mediators induced by silk sericin. *J Biosci Bioeng*. 2009; 107(5): 556-61.

- (13) Panilaitis B, Altman GH, Chen J, Jin HJ, Karageorgiou V, Kaplan DL. Macrophage responses to silk. *Biomaterials*. 2003; 24(18): 3079-85.
- (14) Kurioka A, Kurioka F, Yamazaki M. Characterization of sericin powder prepared from citric acid-degraded sericin polypeptides of the silkworm, *Bombyx Mori*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004; 68(4): 774-80.
- (15) Oh H, Lee J, Kim A, Ki C, Kim J, Park Y, et al. Preparation of silk sericin beads using LiCl/DMSO solvent and their potential as a drug carrier for oral administration. *Fibers Polym*. 2007; 8(5): 470-6.
- (16) Padamwar MN, Pawar AP, Daithankar AV, Mahadik KR. Silk sericin as a moisturizer: an in vivo study. *J Cosmet Dermatol*. 2005; 4(4): 250-7.
- (17) Terada S, Nishimura T, Sasaki M, Yamada H, Miki M. Sericin, a protein derived from silkworms, accelerates the proliferation of several mammalian cell lines including a hybridoma. *Cytotechnology*. 2002; 40(1-3): 3-12.
- (18) Tsubouchi K, Igarashi Y, Takasu Y, Yamada H. Sericin enhances attachment of cultured human skin fibroblasts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005; 69(2): 403-5.
- (19) Teramoto H, Kameda T, Tamada Y. Preparation of gel film from *Bombyx mori* silk sericin and its characterization as a wound dressing. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008; 72 (12): 3189-96.
- (20) Aoyama H, Nishizaki A, Aoki Y, Izawa Y, Okuda J. The effect of some ointment bases on the systemic absorption of tobramycin from various wound surfaces of burned patients. *Burns Incl Therm Inj*. 1984; 10(4): 290-9.
- (21) Kane DP, Krasner DL. Wound healing and wound management. 2nd ed. Krasner DL, editor. King of Prussia, PA: Health Management Publications; 1990.
- (22) Wilson WC, Macgregor AR, Stewart CP. The clinical course and pathology of burns and scalds under modern methods of treatment. *Brit J Surg*. 1938; 25(100): 826-65.
- (23) Saltonstall H, Walker J, Rhoads JE, Lee WE. The Influence of Local Treatment of Burns on Liver Function. *Ann Surg*. 1945; 121(3): 291-300.
- (24) Cope O. The end of the tannic acid era. *Harvard Med Alumn Bull*. 1992; 65: 17-9.
- (25) Moncrief JA. Topical therapy for control of bacteria in the burn wound. *World J Surg*. 1978; 2(2): 151-65.
- (26) Shelanski HA, Shelanski MV. PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J Int Coll Surg*. 1956; 25(6): 727-34.
- (27) Parkes A. Silver-coated dressing Acticoat. *J Trauma*. 2006; 61(1): 239-40.
- (28) Zhang YQ, Tao ML, Shen WD, Zhou YZ, Ding Y, Ma Y, et al. Immobilization of L-asparaginase on the microparticles of the natural silk sericin protein and its characters. *Biomaterials*. 2004; 25(17): 3751-9.

- (29) Sarovart S, Sudatis B, Meesilpa P, Grady PB, Magaraphan R. The use of sericin as antioxidant and antimicrobial for polluted air treatment. *Rev Adv Mater Sci.* 2003; 5: 193-8.
- (30) Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns.* 2009; 35(7): 921-36.
- (31) Dauber A, Osgood PF, Breslau AJ, Vernon HL, Carr DB. Chronic persistent pain after severe burns: a survey of 358 burn survivors. *Pain Med.* 2002; 3(1): 6-17.
- (32) Krasner DL. Managing wound pain in patients with vacuum-assisted closure devices. *Ostomy Wound Manage.* 2002; 8(5): 38-43.
- (33) Padol AR, Jayakumar K, Shridhar NB, Narayana Swamy HD, Narayana Swamy M, Mohan K. Safety evaluation of silk protein film (a novel wound healing agent) in terms of acute dermal toxicity, acute dermal irritation and skin sensitization. *Toxicol Int.* 2011; 18(1): 17-21.
- (34) Zheng H, Chen XL, Han ZX, Wang SY, Chen ZW. Effect of Ligustrazine on liver injury after burn trauma. *Burns.* 2006; 32(3): 328-34.
- (35) Chiarelli A, Siliprandi L, Casadei A, Schiavon M, Mazzoleni F. Aminotransferase changes in burned patients. *Intensive Care Med.* 1987; 13(3): 199-202.
- (36) Davies J. Physiological responses to burning injury. New York: Academic Press; 1982.
- (37) Barisoni D, Bertolini D. Kidney function in the extensive burn. *Burns.* 1981; 7(5): 361-4.