

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดกับ  
ยาหลอกตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด ในการรักษาหูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย



นางสาว อรพินท์ สุขวงษ์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-17-6973-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY, COMBINATION  
TOPICAL 5% IMIQUIMOD CREAM UNDER OCCLUSION WITH 20% SALICYLIC ACID  
FOR COMMON WARTS



Miss Orapin Sukwong

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2005

ISBN 974-17-6973-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์                      การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิดควิมอดครีม  
ตามด้วยแผ่นปิดกับยาหลอกตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก  
แอซิด ในการรักษาหูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย  
โดย    นางสาว อรพินท์ สุขวงษ์  
สาขาวิชา                                      อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา                              รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ

---

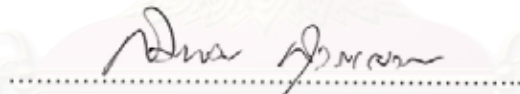
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยดำเนินการ  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)



อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

จกมล                      วดปีณพร

กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง จงกลณี วงศ์ปิยะบวร)

อรพินท์ สุขวงษ์ : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดกับ ยาหลอกตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด ในการรักษาหูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย (A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY, COMBINATION TOPICAL 5% IMIQUIMOD CREAM UNDER OCCLUSION WITH 20% SALICYLIC ACID FOR COMMON WARTS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. วิวัฒน์ ก่อกิจ ; 97 หน้า. ISBN 974-17-6973-3.

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย : หูดเป็นโรคผิวหนังที่พบบ่อยชนิดหนึ่ง เกิดจากการติดเชื้อฮิวแมน แพปิลโลมาไวรัส การรักษาหูดมีหลายวิธี ปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐานของการรักษาหูด ยา 5% อิมิควิมอดครีมเป็นที่ยอมรับในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศ น่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาหูดชนิดอื่น

วัตถุประสงค์ในการวิจัย : เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิควิมอดครีมกับยาหลอก โดยใช้ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นปิดในการรักษาหูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย ศึกษาผลข้างเคียงจากการใช้ยา และศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังรักษาหาย

วิธีการทำวิจัย : ทำการศึกษาทดลองในผู้ป่วยจำนวน 30 คน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย โดยจะเลือกรอยโรคหูดที่มีขนาดใกล้เคียงกัน และอยู่คนละด้านซ้ายขวาของร่างกายบนอวัยวะเดียวกันมา ทำการทดลองเปรียบเทียบกัน โดยตอนเช้าทายา 20% ซาลิไซลิก แอซิดทั้งสองข้าง กลางคืนด้านหนึ่งทายา 5% อิมิควิมอดครีม อีกด้านหนึ่งทายาหลอกตามด้วยแผ่นปิดทั้งคู่ ทายา 5 ครั้งต่อสัปดาห์ นัดติดตามการรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ประเมินผลจากรอยโรคหายสนิทหรือไม่ มีการประเมินผลข้างเคียงของยา เมื่อรอยโรคหายสนิทนัดติดตามดูการกลับเป็นซ้ำเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์

ผลการวิจัย : พบว่ายา 5% อิมิควิมอดครีมกับแผ่นปิดร่วมกับทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดรักษารอยโรคหูดหายสนิทต่างกับยาหลอกกับแผ่นปิดร่วมกับทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.002$ ) โดยหลังการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมมีปริมาตรเฉลี่ยของหูดน้อยกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = <0.001$ ) ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 8.625 สัปดาห์ อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมเท่ากับร้อยละ 53.3 ผลข้างเคียงน้อย และอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 6.25

สรุปผลการวิจัย : ยา 5% อิมิควิมอดครีมกับแผ่นปิดร่วมกับทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดมีประสิทธิภาพรักษารอยโรคหูดหายสนิทดีกว่ายาหลอกกับแผ่นปิดร่วมกับทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด ผลข้างเคียงน้อย อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ

ภาควิชา \_\_\_\_\_ อาจารย์ \_\_\_\_\_  
สาขาวิชา \_\_\_\_\_ อาจารย์ \_\_\_\_\_  
ปีการศึกษา \_\_\_\_\_ 2548 \_\_\_\_\_

ลายมือชื่อนิสิต \_\_\_\_\_ อมิตาภ สารวัช  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา \_\_\_\_\_

## 4674812130 : MAJOR MEDICINE (DERMATOLOGY)

KEYWORDS : IMIQUIMOD, COMMON WARTS, SALICYLIC ACID, OCCLUSION

ORAPIN SUKWONG : A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY, COMBINATION TOPICAL 5% IMIQUIMOD CREAM UNDER OCCLUSION WITH 20% SALICYLIC ACID FOR COMMON WARTS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. WIWAT KORKIJ, M.D. 97 pp. ISBN 974-17-6973-3.

Background : Warts are the common skin diseases. Warts are caused by infection with human papillomaviruses. Up to now, there is no standard treatment for warts available. Imiquimod 5% cream is currently approved as the treatment for external genital/perianal warts. It is an interesting alternative option to treat other types of warts.

Objective : We compared the safety, effectiveness and recurrent rate between topical 5% imiquimod and placebo under occlusion combined with 20% salicylic acid in the treatment of common warts.

Methods : Thirty patients with common warts were recruited into this study. In each patient, at least two identical lesions at the symmetrical location on the opposite side of the body were selected for treatment. The patients were instructed to apply 20% salicylic acid ointment to each warts in the morning. At night, each identical wart was randomized to apply either 5% imiquimod cream or placebo cream under occlusion. The treatment was done only five days a week for 12 weeks or until the warts were completely disappeared. Follow up was done every 2 weeks to assess the effectiveness and side effects of the medications. For those whose warts were completely disappeared, 24 weeks follow up was done to evaluate the recurrent rate.

Results : There were significant differences in effectiveness between the two groups ( $p=0.002$ ) and in volume reduction of common warts between the two groups ( $p < 0.001$ ). Sixteen of 30 patients (53.3%) with warts achieved a total clearance after a mean treatment period of 8.625 weeks. No severe side effects were detected. The recurrent rate for patients using 5% imiquimod cream was 6.25%.

Conclusion : 5% imiquimod cream under occlusion combines with 20% salicylic acid is an effective and safe self-administered therapy for common warts. The recurrent rate is low.

Department Medicine Student's signature อรพิน สุวงศ์  
 Field of study Medicine Advisor's signature Wiwat Korkij  
 Academic year 2005

## กิตติกรรมประกาศ



วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่งของ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ อาจารย์แพทย์หญิง จงกลณี วงศ์ปิยะบวร ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ในการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณคุณวสันต์ ปัญญาแสง ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำในการใช้สถิติในการคำนวณขนาดตัวอย่างและการวิเคราะห์ข้อมูลแก่ผู้วิจัยในเรื่องนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่และพยาบาลแผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการคัดกรองผู้ป่วยที่มาทำการรักษา รวมทั้งพยาบาลแผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนังที่ทำการจ่ายยาและให้คำแนะนำในการใช้ยาแก่ผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้ทุกท่าน

ขอขอบคุณคุณอรทัย กังวาลชิรธาดา เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยภูมิคุ้มกัน ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำในการเลือกใช้เครื่องมือในการวัดปริมาตร และอำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยเมื่อเข้ามาใช้เครื่องมือมาโดยตลอด

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งและคัดเลือกผู้ป่วยมาเข้าการศึกษา และขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา ซึ่งให้กอรสนับสนุนผู้วิจัยเสมอมา จนสำเร็จการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญรูป.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์การวิจัย.....	3
สมมติฐาน.....	3
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
3. โรคหูด.....	11
กลไกการเกิดโรค.....	14
ลักษณะอาการที่ปรากฏ.....	16
การรักษา.....	18
4. ยา 5% อิมิดควิมอดครีม.....	22
5. ยาซาลิไซลิก แอซิด.....	28
6. วิธีการดำเนินการวิจัย.....	30
ประชากรศึกษาและตัวอย่าง.....	30
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	30
รูปแบบการวิจัย.....	33
วิธีดำเนินการวิจัย.....	33

	หน้า
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	37
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
7. รายงานผลการวิจัย.....	42
8. การอภิปรายผลการวิจัย.....	68
9. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	75
รายการอ้างอิง.....	78
ภาคผนวก.....	83
ภาคผนวก ก. แบบบันทึกข้อมูล.....	84
ภาคผนวก ข. ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	95
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	97



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงสายพันธุ์หูดสัมพันธ์กับชนิดและตำแหน่งของรอยโรคหูด.....	12
2. แสดงสายพันธุ์หูดสัมพันธ์กับรอยโรคหูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก.....	13
3. แสดงจำนวนและร้อยละของประชากรที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคลและข้อมูลทั่วไป.....	42
4. แสดงลักษณะข้อมูลปริมาณหูดก่อนการรักษา ( $\mu\text{L}$ ) เปรียบเทียบระหว่างสองตำแหน่ง.....	44
5. แสดงการเปรียบเทียบวิธีการวิจัยและผลการวิจัยระหว่างการศึกษาทดลองก่อนหน้ากับการศึกษาทดลองของผู้วิจัยครั้งนี้.....	73
6. แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นพลาสติกออร์ปิด.....	75

## สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมिवงกลมที่ 1 แสดงสัดส่วนของเพศชายและเพศหญิง.....	44
แผนภูมิแท่งที่ 1 แสดงกลุ่มอายุของประชากร.....	45
แผนภูมิแท่งที่ 2 แสดงอาชีพของประชากร.....	46
แผนภูมิแท่งที่ 3 แสดงตำแหน่งรอยโรคหู.....	47
แผนภูมिवงกลมที่ 2 แสดงสัดส่วนประวัติการรักษาโรคหู.....	48
แผนภูมิแท่งที่ 4 แสดงระยะเวลาที่เป็นหู.....	48
แผนภูมิ Boxplot ที่ 1 แสดงปริมาตรหูก่อนการรักษาระหว่างสองกลุ่มทดลอง.....	49
แผนภูมิ Boxplot ที่ 2 แสดงปริมาตรหูหลังการรักษาระหว่างสองกลุ่มทดลอง.....	54
กราฟที่ 1 แสดงปริมาตรหู ( $\mu\text{L}$ ) ในแต่ละสัปดาห์ที่ติดตามผลการรักษาผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างยาทั้งสองชนิด.....	59

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1.	แสดงรอยโรคหูดชนิด common warts บริเวณนิ้วมือ.....	20
2.	แสดงรอยโรคหูดชนิด common warts บริเวณขา.....	20
3.	แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของหูดชนิด common warts.....	21
4.	แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของหูดชนิด common warts.....	21
5.	แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาอิมิควิมอด.....	26
6.	แสดงระดับซัยโตไคน์ที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดที่เพาะเลี้ยงของมนุษย์เมื่อได้ยาอิมิควิมอด.....	27
7.	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลหลังซัยโตไคน์กระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน.....	27
8.	แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของซาลิไซลิก แอซิด.....	29
9.	แสดงสาร Vinyl polysiloxane(PROVIL) ชนิด Light ใช้สำหรับพิมพ์เพื่อวัดปริมาตรหูด.....	39
10.	แสดงการใช้สาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) ชนิด Light โดยใช้ Base 7 ส่วน....	39
11.	แสดงการใช้สาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) ชนิด Light โดยใช้ Catalyst 1 ส่วน	40
12.	แสดงการใช้สาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) โดยใช้ Base ผสมกับ Catalyst.....	40
13.	แสดงการใช้สารที่ผสมแล้วทาบริเวณรอยโรคหูดที่ต้องการวัดปริมาตร.....	40
14.	แสดง block หูดที่ได้เมื่อทำการลอกออกมาจากผิวหนัง.....	41
15.	แสดง Hamilton-Bonaduz Schweiz เป็นเครื่องมือสำหรับวัดปริมาตรหูด โดยเครื่องมือนี้หยดน้ำได้ครั้งละ 1 $\mu$ L .....	41
16.	แสดงผลการรักษาในผู้ป่วยรายที่ 1.....	64
17.	แสดงผลการรักษาในผู้ป่วยรายที่ 3.....	66

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย(Background and Rationale)

หูด(Warts) เกิดจากการติดเชื้อ Human papillomaviruses(HPV) ซึ่งเป็น double-stranded DNA virus ลักษณะรอยโรคเกิดก่อนเนื้อที่โตขึ้นช้า ๆ มักไม่มีอาการอยู่เป็นระยะเวลานาน หูดมีหลายชนิด ชนิดที่พบบ่อย ได้แก่ ชนิด common warts ลักษณะเป็นตุ่มแข็งขรุขระ (keratotic papule) มีสะเก็ด(scale) ขึ้นได้ทุกส่วนของผิวหนังในร่างกาย หูดชนิดนี้ส่วนมากมักเกิดเป็นที่เดียวหรือเป็นกลุ่มที่มือและนิ้วมือ[1] หูดบางสายพันธุ์สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง

ผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อ HPV และเกิดรอยโรคได้นานหลายปี เนื่องจากรอยโรคอาจไม่ถูกรับรู้โดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[2] รอยโรคจึงไม่ถูกกำจัดออกไป การที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกำจัดรอยโรคไม่ได้เนื่องจาก[2]

1. HPV ไม่ได้ทำให้เกิดการแตกของเซลล์ (cell lysis) ดังนั้นจึงมี HPV antigen เพียงเล็กน้อยที่ถูกปล่อยออกมาจากเซลล์ที่ติดเชื้อ
2. HPV ทำให้เกิดการติดเชื้อที่เซลล์ของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า(keratinocytes) และเซลล์นี้เป็น antigen presenting cells ที่ไม่ดีเพราะขาด costimulatory molecules คือ CD 80 และ CD 86 ซึ่งโมเลกุลเหล่านี้ทำหน้าที่กระตุ้น T cells กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อไป
3. HPV ไม่ได้ทำให้เกิดไวรัสเข้ากระแสเลือด(viremia) และ การติดเชื้ออยู่ในระดับชั้นหนังกำพร้า ซึ่งเป็นชั้นที่ระบบเลือดเข้ามาเลี้ยงจำกัด
4. HPV อาจลดการสร้าง interferon(IFN) โดยผ่านทาง STAT-1 เนื่องจาก STAT-1 มีบทบาทสำคัญในการสร้างและตอบสนองของ IFN มีรายงาน high-oncogenic risk HPV 31 สามารถกด STAT-1[3]

สิ่งเหล่านี้อาจมีผลกับระบบภูมิคุ้มกันปฐมภูมิ (innate immune) ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถทำลายเชื้อหูดได้จึงมีการติดเชื้ออยู่ได้นาน

ถ้าไม่รักษาหูดสามารถหายได้เองประมาณ 10-20 เปอร์เซ็นต์[4] ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษามาตรฐาน (standard treatment) ของการรักษาหูด วิธีการรักษาในปัจจุบันมีทั้ง จี้ด้วยความเย็น(cryosurgery) , จี้ด้วยไฟฟ้า (electrodesiccation) , คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ (CO<sub>2</sub> laser) , ฉีด bleomycin หรือ cantharidin เข้าบริเวณรอยโรค , หรือทายากลุ่มลอกขุย(keratolytic agents) เช่น salicylic acid , lactic acid

ยาอิมิควิมอด(Imiquimod) เป็นยาตัวใหม่พัฒนามาจาก imidazoquinolin heterocyclic amine เป็นกลุ่มของยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน(immunostimulators)[5] 5% อิมิควิมอดครีม ประกอบด้วยอิมิควิมอด 50 mg ใน oil-in-water vanishing cream base [1] ยานี้สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย เช่น โมโนไซต์(monocytes) และ มาโครฟาจ(macrophages) สามารถกระตุ้นสารไซโตไคน์(cytokines) หลายตัว เช่น IFN- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 , TNF- $\alpha$  มีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันด้านเซลล์(cell-mediated immunity)[6] ทำให้เกิดการต่อต้านไวรัสเฉพาะที่(local antiviral) ต่อต้านเนื้องอก(antitumor) และควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน(immunoregulatory activity)[7] นอกจากนี้ยังกระตุ้น natural killer cell , Langerhans cells (เป็นเซลล์นำเสนอแอนติเจนที่สำคัญของผิวหนัง) มีการเพิ่มขึ้นของ B cells[7] IFN- $\alpha$  เป็นส่วนหนึ่งของระบบการป้องกันปฐมภูมิ(primary natural defense mechanism) ในการกำจัดการติดเชื้อไวรัสในเซลล์[8] ยาอิมิควิมอดครีมสามารถกระตุ้นการสร้าง IFN- $\alpha$  ซึ่งยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสในเซลล์และปกป้องเซลล์ข้างเคียงจากการติดเชื้อไวรัส[1] ผลอีกทางหนึ่งของยาอิมิควิมอดครีม คือกระตุ้น T-helper (Th)-1 cells ให้หลั่ง cytokines เช่น IFN- $\gamma$  ซึ่งสามารถกระตุ้น cytotoxic T lymphocytes เนื่องจากมีการศึกษาทดลองในสัตว์ชนิด guinea pigs ที่มีการติดเชื้อ herpes simplex virus พบว่าหลังการรักษาด้วยยาอิมิควิมอดสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ[9] และการศึกษาทดลองในหนู (mice) เมื่อรักษาก่อนเนื้องอกของหนูด้วยยาอิมิควิมอดจนหาย ไม่มีก่อนเนื้องอกเกิดขึ้นใหม่หลังการรักษา 8 เดือน[10] การลดอัตราการกลับเป็นซ้ำในสัตว์ทดลองได้อาจเนื่องมาจาก cytotoxic T lymphocytes ซึ่งเซลล์เหล่านี้สามารถฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสและเนื้องอกและเป็นตัวสำคัญในการสร้างภูมิคุ้มกันความจำ(immunological memory) เป็นตัวป้องกันในการติดเชื้อไวรัสครั้งต่อไป[5]

ปัจจุบัน 5% อิมิควิมอดครีม ได้รับการยอมรับ (approved indication) ในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศ(anogenital warts)[1] พบว่าอัตราการกลับเป็นหูดซ้ำในการใช้ยานี้รักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศค่อนข้างต่ำกว่าวิธีอื่น อาจเป็นเพราะมีภูมิคุ้มกันความจำอยู่(recall of a specific immune response)[1]

ยา 5% อิมิควิมอดครีมยังไม่เป็นที่ยอมรับในการรักษาหูดชนิด common warts เนื่องจากเป็นยาใหม่รายงานการศึกษาวิจัยยังออกมาน้อย รายงานที่ออกมาถ้าใช้วิธีการทายาอย่างเดียว เหมือนหูดบริเวณอวัยวะเพศผลยังไม่เป็นที่น่าพอใจ แต่มีรายงานที่ใช้ยานี้ร่วมกับวิธีการรักษาอื่น พบว่าได้ผลค่อนข้างดี การศึกษาทดลองในครั้งนี้จึงนำวิธีการทายา 5% อิมิควิมอดครีมมาใช้ร่วมกับแผ่นพลาสติกปิด เพื่อให้ยาสัมผัสกับรอยโรคนานขึ้น และใช้ 20% ซาลิไซลิก แอซิดทาร่วมด้วย เนื่องจากยานี้เป็นกลุ่มยาลอกขุย(keratolytic agents) ทำให้รอยโรคหูดบางลง การซึมผ่านของยาดีขึ้น การเลือกใช้ทั้งสองวิธีนี้ร่วมกัน เนื่องจากราคาถูกและผู้ป่วยสามารถใช้เองที่บ้าน

ได้อย่างปลอดภัย และจากการศึกษาทดลองที่ผ่านมายังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยานี้ จากการศึกษาหนึ่งผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ 5% อิมิควิมอดครีม คือ คัน(itching) , แดง (erythema) , แสบร้อน(burning)[11]

## คำถามของการวิจัย(Research Question)

### คำถามหลัก (Primary research question)

ประสิทธิภาพระหว่างการใช้ 5% อิมิควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% salicylic acid และการใช้ยาหลอก (topical placebo) ตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% salicylic acid ในคนอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่แข็งแรง เป็นหูดชนิด common warts ที่คล้ายกันอย่างน้อยสองที่ โดยการเลือกใช้ยาแบบสุ่มในคนคนเดียวกัน มีความแตกต่างกันหรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research question)

1. ผลข้างเคียงของการใช้ 5% อิมิควิมอดครีมในการรักษาหูดชนิด common warts เป็นอย่างไร
2. อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังรักษาหายด้วยยาเป็นเท่าไร

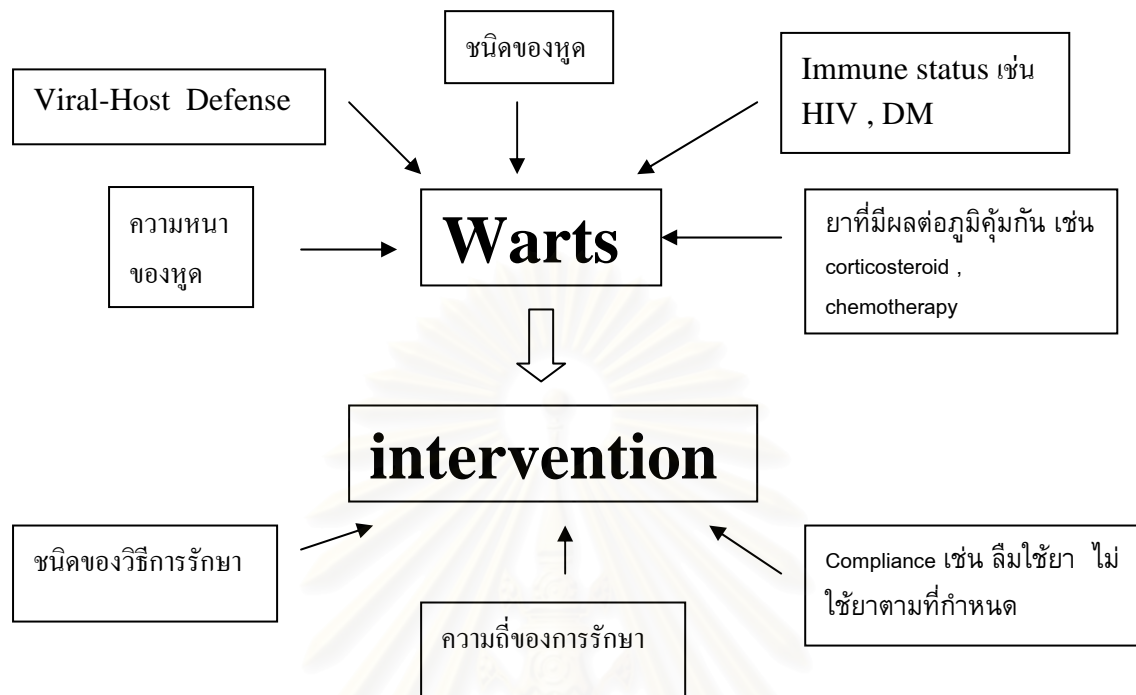
## วัตถุประสงค์ของการวิจัย(Objectives)

1. ศึกษาประสิทธิภาพระหว่างการใช้ 5% อิมิควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% salicylic acid เปรียบเทียบกับยาหลอกตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% salicylic acid ในการรักษาหูดชนิด common warts
2. ศึกษาความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ topical 5% imiquimod ในการรักษาหูดชนิด common warts
3. ศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาหายแล้ว

## สมมติฐาน(Hypothesis)

ประสิทธิภาพระหว่างการใช้ 5% อิมิควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดกับยาหลอกตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด ในคนอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่แข็งแรง เป็นหูดชนิด common warts ที่คล้ายกันอย่างน้อยสองที่ โดยการเลือกใช้ยาแบบสุ่มในคนคนเดียวกัน มีความแตกต่างกัน

### กรอบแนวความคิดในการวิจัย(Conceptual Framework)



### ข้อตกลงเบื้องต้น(Assumption)

ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรงแต่มีหูดชนิด common warts ที่คล้าย ๆ กันอย่างน้อย 2 แห่งที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### คำสำคัญ(Key words)

Imiquimod  
 common warts  
 salicylic acid  
 occlusion

## การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย(Operational Definitions)

1. การวินิจฉัยหูดชนิด common warts วินิจฉัยจากการ
  - 1.1 ตรวจร่างกาย เข้าได้กับหูดชนิด common warts ลักษณะรอยโรคตุ่มนูนแข็ง โตช้า ผิวยรุขระ(slow-growing, benign , proliferative tumors , usually rough , scaly , keratotic papules)
  - 1.2 ประวัติ ไม่เคยมีประวัติเคยมีการอักเสบบริเวณที่เป็นหูด
2. การประเมินผลแบ่งเป็น
  1. รอยโรคหายสนิท(total clearance) หมายถึง ไม่เห็นรอยโรคเหลืออยู่ด้วยตาเปล่า ผิวนิ่งกลับสู่ปกติ และวัดปริมาตรรอยโรคหูด = 0  $\mu$ L
  2. รอยโรคไม่หายสนิท(no total clearance) หมายถึง ยังเห็นรอยโรคปรากฏบนผิวนิ่ง หรือวัดปริมาตรรอยโรคหูด  $\neq$  0  $\mu$ L
3. อายุ  $\geq$  15 ปี หมายถึง นับรวมถึงบุคคลที่อายุ  $\geq$  15 ปี ใน พ.ศ. นั้นตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ของ พ.ศ. นั้น
4. หูดที่คล้ายกัน หมายถึง
  - 3.1 ขนาดคล้ายกัน ต่างกันไม่เกิน 5  $\mu$ L จากการวัดปริมาตร (วิธีการวัดจะกล่าวต่อไป)
  - 3.2 ตำแหน่งคล้ายกัน เช่น ถ้าเป็นที่มือ มือเหมือนกัน ถ้าเป็นที่นิ้วเหมือนกันแต่เป็นคนละ นิ้วสามารถเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยนี้ได้
5. หูดใหม่ หมายถึง หูดซึ่งเป็นมาก็ปิกได้ และไม่เคยรักษาหูดมาก่อน  
หูดเก่า หมายถึง หูดซึ่งเป็นมาก็ปิกได้ และเคยผ่านการรักษามาแล้วแต่ไม่หายหรือหายแล้วแต่เป็นซ้ำที่เก่า
6. ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน โรคไต โรคเอดส์ ในการศึกษาวินิจฉัยที่ตัดออกนี้ อาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย โรคเบาหวาน หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยทราบมาก่อนว่าเป็นเบาหวานหรือมีอาการสงสัยโรคนี้ โรคไต หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยทราบมาก่อนว่าเป็นโรคไตหรือมีอาการสงสัยโรคนี้ เช่น บวมหน้าตา บวมตามตัว โรค AIDS หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยทราบมาก่อนว่าเป็นโรคนี้ หรือมี Oral candidiasis(OC), Oral hairy leukoplakia(OHL), Pruritic papular eruption(PPE)
7. ยาหลอก(topical placebo) คือ วาสลีน (petrolatum) นำยามาจากหน่วยเภสัชกรรม ร.พ. จุฬาลงกรณ์
8. 20%salicylic acid นำยามาจากหน่วยเภสัชกรรม ร.พ. จุฬาลงกรณ์



## ปัญหาทางจริยธรรม(Ethical considerations)

จากการศึกษาหลายรายงานทั้งจากการใช้ยานี้รักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศและหูดชนิด common warts ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยานี้ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ยานี้ เช่น คัน(itching),แดง(erythema), แสบร้อน(burning), ตุ่มน้ำใส(vesiculation), แผลถลอกตื้นๆ(erosion), แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulceration), รอยถลอกจากการเกา(excoriation), บวมบริเวณที่ใช้ยา(edema) เป็นผลข้างเคียงเล็กน้อย

การทดลองต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร(informed consent) จากผู้ป่วย โดยอธิบายวัตถุประสงค์ วิธีการที่ใช้ อธิบายประโยชน์ที่จะได้รับและอันตรายหรือผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้ถูกทดลองต้องได้รับการยืนยันว่ามีสิทธิจะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อไรก็ได้ โดยการถอนตัวนั้นจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการดูแลรักษาพยาบาลต่อไป ข้อมูลทั้งหลายจะถูกเก็บเป็นความลับ

## ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยต้องอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี มีสุขภาพแข็งแรง เป็นหูดชนิด common warts ที่คล้ายกันอย่างน้อยสองที่ รอยโรคหูดคล้ายกันทั้งขนาดและตำแหน่งที่ทำการศึกษาทดลอง

## ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย(Expected Benefits & Application)

1. ทราบว่ายา 5% อิมิดควิมอดครีมเมื่อนำมาใช้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น คือ การใช้แผ่นพลาสติกปิดและ 20% ซาลิไซลิก แอซิดสามารถนำมารักษาหูดชนิด common warts มีประสิทธิภาพเพียงใด
2. ทราบผลข้างเคียงจากการใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีม
3. ทราบอัตราการกลับเป็นซ้ำของหูดจากการใช้ยานี้
4. อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งให้ผู้ป่วยเลือกในการรักษาหูดที่จะไม่เจ็บตัว และสามารถนำไปใช้เองที่บ้านได้ ไม่ต้องเสียเวลาและเงินค่าเดินทางมาโรงพยาบาลบ่อยๆ

## อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข(Obstacle)

ผู้ปวยใช้ยาสลับกัน ไม่ใช้ยาตามคำแนะนำ ลืมททายา แก้ไขโดยอธิบายวิธีการใช้อย่างละเอียด เน้นไม่ให้ใช้ยาสลับกัน อธิบายผู้ปวยถ้าอีกข้างหนึ่งไม่หายขอให้ผู้ปวยปฏิบัติตามการวิจัยก่อน หลังจบการศึกษาวิจัยจะให้ยาตัวนี้แก่ผู้ปวยใช้ประมาณ 12 สัปดาห์โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

เนื่องจากระยะเวลาททายานาน 12 สัปดาห์ ผู้ปวยอาจททายาไม่สม่ำเสมอ ไม่อยากททายาต่อ เพราะรู้สึกว่าการรักษาวิธีนี้ใช้เวลานาน แก้ไขโดยอธิบายรูปแบบ ระยะเวลาทำการศึกษาวิจัยอย่างชัดเจน อธิบายว่าการหายด้วยวิธีนี้ต้องอาศัยการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของตัวเองจึงจำเป็นต้องใช้ระยะเวลานาน ประเมินว่าผู้ปวยสามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หรือไม่

ผู้ปวยไม่มาตรวจตามนัด อธิบายวิธีการศึกษาวิจัยอย่างละเอียด ขอความร่วมมือจากผู้ปวย ประเมินว่าผู้ปวยสามารถมาตามนัดได้หรือไม่



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง(Review of Related Literatures)

หูดเกิดจากการติดเชื้อ HPV ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษามาตรฐาน(standard treatment)ในการรักษาหูด เนื่องจากไม่มีวิธีการรักษาที่ดีที่สุด ทุกวิธีมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยบางรายหูดรักษาหายยากต้องใช้หลายวิธีร่วมกัน 5% อิมิควิมอดครีมเป็นยาตัวใหม่ ปัจจุบันได้รับการยอมรับ(approved indication) ในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศ(anogenital warts)[1] 5% อิมิควิมอดครีมเป็นยาทา ผู้ป่วยใช้เองได้สะดวก ผลข้างเคียงน้อย จึงเป็นที่น่าสนใจในการนำมารักษาหูดชนิดอื่น ๆ

แม้ว่ายังไม่เป็นที่ยอมรับในการรักษาหูดชนิดอื่น ๆ แต่ 5% อิมิควิมอดครีมน่าจะจะมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดชนิดอื่นได้

ในปี ค.ศ. 2000 Hengge UR และคณะ[12] ทำการศึกษาทดลองผู้ป่วยเป็นหูดชนิด common warts ที่รักษายาก เคยรักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล 50 ราย ทายา 5% อิมิควิมอดครีมวันละครั้งทิ้งยาไว้ตลอดคืน ตอนเช้าล้างออก 5 วันต่อสัปดาห์ ติดตามประเมินผลการรักษาทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าหายหรือครบ 16 สัปดาห์ ผลการทดลองพบว่า 15 ราย ใน 50 ราย รอยโรคหายสนิท(total clearance = 30%) หูดไม่หายสนิทแต่ลดขนาดลงมากกว่าร้อยละ 50 จำนวน 13 ราย ใน 50 ราย (26%) ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 9.2 สัปดาห์ ไม่มีผู้ใดกลับเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้วเมื่อติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 32 สัปดาห์(ระยะเวลาตั้งแต่ 24-64 สัปดาห์) ในการศึกษานี้ได้แยกดูผลการตอบสนองต่อการรักษาในด้านเพศ ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง(Atopic dermatitis) ไม่มีความแตกต่างกันในการตอบสนองต่อการรักษา สรุปผลการศึกษาทดลอง ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ดื้อต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น

ในปี ค.ศ. 2002 Grussendorf-Conen EI และคณะ[13] ทำการศึกษาทดลองผู้ป่วยเป็นหูดชนิด common warts ที่เป็นมาระยะเวลานาน(ระยะเวลาเป็นหูดเฉลี่ย 6.3 ปี)ที่ดื้อต่อการรักษาวิธีอื่น 38 ราย ทายา 5% อิมิควิมอดครีมวันละ 2 ครั้ง ติดตามประเมินผลการรักษาทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าหายหรือครบ 24 สัปดาห์ ผู้ป่วย 31 ราย เข้าร่วมการวิจัยจนจบ ผลการทดลองพบว่า 10 ราย ใน 37 ราย รอยโรคหายสนิท(total clearance = 27%) หูดไม่หายสนิทแต่ลดขนาดลงมากกว่าร้อยละ 50 จำนวน 18 ราย(49%) รอยโรคหูดขนาดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จำนวน 5 ราย(14%) ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย

19.2 สัปดาห์ สรุปผลการศึกษาทดลอง ยา 5% อิมิดควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น การทายาระยะเวลานานไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง

ในปี ค.ศ. 2002 Housman TS และคณะ[14] รายงานผลการรักษาผู้ป่วยหูดชนิด common warts ที่ต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น 3 ราย วิธีรักษาให้ผู้ป่วยจัดด้วยความเย็น(cryosurgery) ทายา 17% ซาลิไซลิก แอซิด(salicylic acid) ก่อนนอนทุกคืนและทา 5% อิมิดควิมอดครีมทุกเช้า ผู้ป่วย 1 ราย รอยโรคหูดหายสนิทในสัปดาห์ที่ 7 ผู้ป่วยอีกสองรายรอยโรคหูดลดขนาดลงแต่ไม่หายสนิทเมื่อรักษาได้ 7 และ 9 สัปดาห์ผู้ป่วยไม่ขอรับการรักษาคต่อ ผลข้างเคียงที่พบบริเวณผิวหนังที่ทายามีรอยแดงเล็กน้อย ไม่มีผลข้างเคียงอื่น

ในปี ค.ศ. 2002 Muzio G และคณะ[15] ทำการศึกษาทดลองผู้ป่วยเป็นหูดชนิด common warts ที่ทำการรักษาไม่หายจำนวน 10 ราย ทายา 5% อิมิดควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิด ทายาวันละครึ่งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ การรักษาได้ผลในผู้ป่วย 9 ราย ไม่มีรอยโรคหูดเกิดขึ้นใหม่หลังติดตามผู้ป่วย 3 เดือน

ในปี ค.ศ. 2003 Hesterberg U และคณะ[16] ทำการศึกษาทดลองผู้ป่วยเป็นหูดที่ต่อการรักษา 22 คน รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 41 รอยโรคหูดหายบางส่วนร้อยละ 50 รอยโรคหูดไม่ดีขึ้นร้อยละ 9 สังเกตว่าผู้ป่วยที่ทำการรักษาถ้าเกิดบริเวณรอบ ๆ รอยโรคแดง แสดงว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาดี สรุปผลการทดลองยา 5% อิมิดควิมอดครีมมีประสิทธิภาพการรักษาหูดที่ต่อการรักษา ใช้สะดวก ผลข้างเคียงน้อย (งานวิจัยนี้ไม่สามารถหาเนื้อหาทั้งหมดได้ เนื่องจากเป็นงานวิจัยตีพิมพ์ภาษาเยอรมัน ศึกษาได้จากบทคัดย่อเท่านั้น ซึ่งไม่ได้บอกวิธีการทายา)

การทายา 5% อิมิดควิมอดอย่างเดียวในการรักษาหูดชนิด common warts ดังเช่นการศึกษาทดลองของ Hengge UR และคณะ[12] และ Grussendorf-Conen EI และคณะ[13] ยามีประสิทธิภาพในการรักษาแต่อัตราการหายสนิท(total clearance) ยังต่ำ เมื่อมีการใช้ยานี้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่นดังเช่นการศึกษาทดลองของ Housman TS และคณะ[14] และ Muzio G และคณะ[15] ได้ผลมากขึ้น เนื่องจากหูดชนิด common warts ค่อนข้างหนากว่าหูดบริเวณอวัยวะเพศ การซึมผ่านของยาจึงยากกว่า เมื่อใช้วิธีรักษาอื่นร่วมด้วยโดยการทำลายเนื้อหูดบางลงหรือให้ยาสัมผัสบริเวณผิวหนังนานขึ้นผลการรักษาจึงดีขึ้น

ดังนั้น 5% อิมิดควิมอดครีมน่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดชนิด common warts ดี เมื่อนำการรักษาด้วยวิธีอื่นมาใช้ร่วมด้วย แต่ละการศึกษาทดลองทายาแตกต่างกัน จากการสืบค้นยังไม่มีผู้ทำการทดลองเปรียบเทียบวิธีการทายาแตกต่างกันให้ผลต่างกันหรือไม่ในการรักษาหูดชนิด

common warts พบข้อมูลการทายาแตกต่างกันในหูดบริเวณอวัยวะเพศด้านนอก(external genital

warts) โดยในปี ค.ศ. 2001 Fife KH และคณะ[17] ทำการศึกษาทดลองทายา 5% อิมิดควิมอดครีမ် รักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศด้านนอก ดูการหายสนิทของรอยโรคหูดใน 16 สัปดาห์ เมื่อทายา 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 35 , ทายาวันละครั้งรอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 28 , ทายาวันละ 2 ครั้ง รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 24 , ทายาวันละ 3 ครั้ง รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 27 สรุปผลการทดลอง การทายาบ่อยขึ้นไม่ได้เพิ่มอัตราการหายของหูด แต่เพิ่มผลข้างเคียงของยา ผลข้างเคียงนั้น ได้แก่ แแดง(erythema) , ตุ่มน้ำใส(vesiculation) , แผล(ulceration) และแผลถลอกจากการเกา(excoriation)

การศึกษานี้ใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีမ်ร่วมกับวิธีอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยใช้ร่วมกับการทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด เนื่องจากยานี้เป็นยากลุ่มลอกขุย(keratolytic agent) ทำให้รอยโรคหูดบางลง การซึมผ่านของยาดีขึ้น ราคาถูก และผู้ป่วยทาเองที่บ้านอย่างปลอดภัย และใช้พลาสติกปิดหลังทายา 5% อิมิดควิมอดครีမ်และยาลอก ทั้งไว้ทั้งคืนเพื่อให้ยาสัมผัสรอยโรคนานขึ้น วิธีทายาให้ผู้ป่วยทายา 5 วันต่อสัปดาห์ ตามผลการศึกษาทดลองที่มีผู้ทำมาก่อนที่ทายาน้อยที่สุดที่ได้ผลกับหูดชนิดนี้ การเกิดและหายของรอยโรคหูดขึ้นกับแต่ละบุคคล(viral-host defense) จึงทำการศึกษาทดลองในคนคนเดียว

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### หูด (Warts)

#### การติดเชื้อหูด (Warts)

หูด(Warts) เกิดจากการติดเชื้อ HPV ลักษณะรอยโรคเกิดเป็นก้อนเนื้อชนิดไม่รุนแรงบริเวณผิวหนังและเยื่อเมือก(mucosa) ไม่มีอาการ ก้อนโตขึ้นช้า ๆ ส่วนมากเกิดในเด็กและวัยรุ่น ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หูดมีหลายชนิด หูดที่พบบ่อย คือ ชนิด common warts ลักษณะเป็นตุ่มแข็ง ผิวขรุขระ มักอยู่รวมกันเป็นกลุ่มหรือเมื่อมีการเกาหรือรอยถลอก หูดอาจเกิดขึ้นตามรอยเกาหรือรอยถลอก(Koebner's phenomenon) เชื้อ HPV บางสายพันธุ์มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง(epithelial malignancies)

#### 1. สาเหตุ(Etiologic agent)

หูดเกิดจากการติดเชื้อ HPV เชื้อ Papillomaviruses อยู่ในกลุ่ม double-stranded DNA viruses พบในมนุษย์และสัตว์ชนิดอื่น ๆ[18] Papillomaviruses ทุกชนิดมีความสามารถในการติดเชื้อในสัตว์ได้จำเพาะแต่ละชนิด สายพันธุ์หนึ่งของ papillomaviruses ติดเชื้อในสายพันธุ์ของสัตว์เฉพาะกลุ่ม เช่น HPV(human papillomaviruses) ติดเชื้อเฉพาะในคน จึงเป็นเหตุผลหนึ่งซึ่งเป็นข้อจำกัดในการทดลองทางห้องปฏิบัติการโดยการใช้สัตว์ทดลอง

Papillomavirus genome สร้างโปรตีนได้ 8-9 ตัว แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

1. **E (early) proteins** ส่วนใหญ่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการแบ่งตัวของไวรัส ถูกสร้างออกมาก่อน L proteins และไม่ได้เข้าไปอยู่ใน infectious virus particle เนื่องจาก E gene ไม่ได้สร้าง DNA polymerase หรือ thymidine kinase ยา Acyclovir จึงใช้ไม่ได้ผลในการรักษาการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มนี้
2. **L (late) proteins** L1 และ L2 genes สร้างโปรตีนซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของเปลือกหุ้มไวรัส (capsid of viral particle)

## 2. สายพันธุ์ Human Papillomavirus(HPV types)

ขณะนี้เราทราบสายพันธุ์ที่ประมาณ 80 ชนิด[19] จำนวนสายพันธุ์ทั้งหมดอาจจะประมาณ 100-150 ชนิด สายพันธุ์ของ HPV แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามบริเวณที่พบรอยโรค , ลักษณะทางพยาธิวิทยา และทางชีววิทยา

- A. cutaneous(nongenital) types เช่น HPV-1 , -2 , -3 , -4
- B. genital-mucosal types เช่น HPV-6 , -11 , -16 , -18
- C. epidermodysplasia verruciformis(EV) เช่น HPV-5 , -8

ตารางที่ 1 แสดงสายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับชนิดและตำแหน่งของรอยโรคหูด

Lesion	Location	HPV Genotype
Common wart	Mostly hands	2, 4
Plantar wart	Bottom of feet	1
Mosaic wart	Hands and feet	2
Flat wart	Arms, face, knees	3, 10, 28, 41
Butcher wart	Hand	7
Extragenital Bowen disease	Upper and lower extremities, head	2, 3, 5, 16, 18, 20, 31, 33, 34, 54, 56, 58, 61, 62, 73
Macular plaques of epidermodysplasia verruciformis	Light-exposed areas	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 47, 50

ตารางที่ 2 แสดงสายพันธุ์หูดสัมพันธ์กับรอยโรคหูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก

Lesions	HPV Genotype
Genital warts	6, 11
Flat condylomata	6, 11, 16, 18, 31
Cervical intraepithelial neoplasia	16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56
Bowen disease	6, 11
Buschke-Löwenstein tumors	6, 11
Vulvar intraepithelial neoplasia	16 (occasionally 6, 11)
Cervical cancer	16, 18 (strong association)
	31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 (moderate association)
	6, 11, 42, 43, 44 (weak association)
Penile intraepithelial neoplasia	16, 18
Anal intraepithelial neoplasia	16 (rarely 6, 11, 18, 33)

บางสายพันธุ์ของหูดมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง พบว่าเกิดมะเร็งผิวหนัง ชนิด squamous cell carcinoma ในรอยโรคหูดชนิด EV ซึ่งมีสายพันธุ์จำเพาะ ได้แก่ HPV-5 , HPV-8 ในผู้ป่วยโรค EV รายเดียวกัน หูดตำแหน่งอื่นที่เป็นสายพันธุ์อื่นไม่มีมะเร็งเกิดขึ้น มะเร็งปากมดลูก พบหูดสายพันธุ์ HPV-16 , HPV-18 จึงเรียกลายพันธุ์ 2 ชนิดนี้เป็นสายพันธุ์ความเสี่ยงสูง(high-risk types) ในขณะที่สายพันธุ์ HPV-6 , HPV-11 พบในก้อนเนื้อบริเวณปากมดลูกชนิดไม่ร้ายแรง

### 3. ระบาดวิทยา(Epidemiology)

การติดเชื้อ HPV ขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่

- ตำแหน่งรอยโรค
- ปริมาณไวรัส
- ลักษณะการสัมผัส
- ภูมิคุ้มกันทั่ว ๆ ไป และภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ HPV ของแต่ละบุคคล



ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกันด้านเซลล์(cell-mediated immunity) และผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันเกิดการติดเชื้อ HPV มากกว่า

พบเชื้อหูดในคนที่มีและไม่มีรอยโรคและในสิ่งแวดล้อม

หูดชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่หูดที่อวัยวะเพศมักพบในเด็กและผู้ใหญ่ตอนต้น ประมาณ 10%[20] แตกต่างจากหูดบริเวณอวัยวะเพศที่ไม่ค่อยพบในเด็ก

หูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนักเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ คู่่นอนสามารถแพร่เชื้อไวรัสได้สูง[21] รอยโรคบริเวณองคชาติในเพศชายพบได้บ่อยในผู้ที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้หญิงที่มีเนื้องอกบริเวณปากมดลูก(cervical intraepithelial neoplasia) [22]

หูดบริเวณทางเดินหายใจส่วนใหญ่มักพบในทารกและเด็ก มีสายพันธุ์หูดเหมือนกับที่พบหูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก เกิดจากการติดต่อกับแม่ที่มีการติดเชื้อหูดบริเวณอวัยวะเพศ ตอนที่เด็กสำลักและได้รับเชื้อเข้าไประหว่างการคลอด[23] ปัจจัยของแม่ที่มีผลต่อการเกิดหูดบริเวณทางเดินหายใจในเด็ก ได้แก่ ครรภ์แรกและมารดาอายุน้อย[24]

มีการทดลองทำการตรวจบริเวณปากมดลูกด้วยวิธีหาสารพันธุกรรม(DNA) ของเชื้อ HPV พบว่าบริเวณปากมดลูกที่พบสารพันธุกรรมของ HPV ส่วนใหญ่ไม่มีรอยโรคปรากฏ[25] การพบสารพันธุกรรมของ HPV ซ้ำที่เดิมหลาย ๆ ครั้งสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติ(cervical dysplasia) และมะเร็งระยะลุกลาม(invasive cancer) ผิวหนังหรือเยื่อเมือกที่ดูภายนอกปกติอาจเป็นแหล่งแพร่เชื้อได้

#### 4. กลไกการเกิดโรค(Pathogenesis)

การติดเชื้อ HPV เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเข้าไปในชั้นผิวหนังที่มีชีวิต โดยผ่านทางรอยถลอกที่ผิวหนัง ผิวหนังที่เปื่อยยุ่ยเป็นแผ่นสีขาว(maceration) เป็นปัจจัยการเกิดโรคที่สำคัญ ดังที่พบอุบัติการณ์ของหูดบริเวณฝ่าเท้าสูงขึ้นในผู้ที่ไปว่ายน้ำในสระว่ายน้ำสาธารณะ[26] แม้ว่ายังไม่ทราบว่ามีตัวรับ(receptors) ตัวไหนที่เป็นตัวพา HPV เข้าไปในเซลล์ แต่การติดเชื้อ HPV ต้องการสารที่อยู่รอบ ๆ เซลล์ คือ heparan sulfate ในการจับกับ papillomavirus particles[27] การที่หูดติดเชื้อเป็นระยะเวลานานอาจมีการติดเชื้อบริเวณเซลล์สร้างเซลล์ผิวหนัง(epidermal stem cell) เมื่อเซลล์ชั้นล่างมีการแบ่งตัวสารพันธุกรรมของไวรัสจะแบ่งตัวและเข้าไปอยู่ในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวออกไป และเคลื่อนขึ้นไปสู่ผิวหนังชั้นบนเรื่อย ๆ

การทดลองเพาะเชื้อ papillomavirus ใช้เวลา 2-9 เดือน จึงมีรอยโรคปรากฏ สอดคล้องกับที่ว่าอาจมีการติดเชื้ออยู่เป็นเวลานานก่อนรอยโรคจะปรากฏ แม้ว่าผิวหนังชั้นหนังกำพวดในรอยโรค

หูดหน้าตัวขึ้น(acanthosis) เซลล์ชั้นล่างของผิวหนังไม่ได้มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นชัดเจน สอดคล้องกับการมีรอยโรคหูดโตช้า ๆ

เมื่อมีการติดเชื้อหูดเกิดขึ้น รอยโรคหูดอาจเกิดขึ้นใช้เวลาเป็นสัปดาห์ถึงเป็นเดือน รอยโรคใหม่ของหูดอาจเกิดจากเพิ่งได้รับเชื้อบริเวณนั้น หรือกระจายมาจากหูดบริเวณอื่น ไม่มีหลักฐานว่าหูดกระจายมาทางกระแสเลือด การเกิด autoinoculation พบบ่อยบริเวณนิ้วที่ติดกันและบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และทวารหนัก

การสังเคราะห์ของ RNA ไวรัสอยู่ในระดับต่ำเมื่ออยู่บริเวณเซลล์ชั้นล่าง เมื่อเซลล์มาเกือบชั้นบนก่อนถึงชั้น granular layer สารพันธุกรรมของไวรัสมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นเป็นร้อยละ ๗๕ ส่วนของโปรตีนที่หุ้มไวรัส(capsid proteins) คือ L1 และ L2 ถูกสร้างและประกอบเป็นชิ้นส่วนของไวรัส(virions)ภายในนิวเคลียส โปรตีนของไวรัส คือ E1 – E4 อาจกระตุ้นให้เกิดการทำลายเครือข่ายเคราตินฟิลาเมนต์(keratin filaments) ที่อยู่ในไซโตพลาสซึม

ไวรัสที่เกิดหูดไม่มีเปลือกหุ้ม เพราะไม่ได้แบ่งตัวออกมาจากนิวเคลียสหรือเยื่อหุ้มเซลล์ ไวรัสที่มีเปลือกหุ้มเป็นสารพวก ไลโปโปรตีน(lipoprotein) ถูกทำลายได้ง่ายโดยสภาวะของสิ่งแวดล้อม เช่น การแช่แข็ง การทำให้แห้ง หรือสารเคมี ได้แก่ เอทานอล(ethanol) ตรงข้ามกับไวรัสเกิดหูดทนต่อการทำให้แห้ง[28] สาร nonoxynol-9 , formalin , sodium dodecyl sulfate หรือ อุณหภูมิสูง ๆ สามารถลดความสามารถในการติดเชื้อ ไวรัสหูดยังคงความสามารถในการติดเชื้อได้หลายปีเมื่อเก็บในกลีเซอรอล(glycerol) ที่อุณหภูมิห้อง ยิ่งกว่านั้น L1 และ L2 เป็นโปรตีนที่ประกอบกันแน่นหนาสามารถต้านเอนไซม์ proteases ได้

มีหลักฐานทางการทดลอง พบว่ายีนของ papillomavirus(papillomavirus gene) สามารถเปลี่ยนทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น[29,30] ยีนของไวรัสที่มีผลกับเรื่องนี้ ได้แก่ E5 , E6 และ E7 การศึกษานอกสิ่งมีชีวิตการศึกษาหนึ่ง นำสารพันธุกรรมของ HPV-16 หรือ HPV-18 เข้าไปในเซลล์เพาะเลี้ยงของมนุษย์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์ การพัฒนาการของเซลล์มีความผิดปกติและมีความสามารถแบ่งตัวเรื่อย ๆ ต่างจากการนำสารพันธุกรรมของ HPV-6 หรือ -11 ใส่เข้าไป ดังนั้นเชื้อหูดบริเวณอวัยวะเพศบางชนิดมีความสัมพันธ์อย่างมากในการกระตุ้นให้เซลล์เปลี่ยนแปลงไปและสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง

ในผิวหนังหรือเซลล์บริเวณปากมดลูก เซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ไม่ดีสัมพันธ์กับทั้ง E6 และ E7 จาก HPV-16 หรือ HPV-18 กลไกหนึ่ง คือ โปรตีน E6 และ E7 จับกับส่วนของโปรตีนที่อยู่ในเซลล์บางชนิด มีผลทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์ผิดปกติ ดังเช่น E6 จับกับโปรตีน p53 และ E7 จับกับ retinoblastoma susceptibility protein(Rb) อย่างไรก็ตาม โปรตีน E6 จากบางสายพันธุ์ของ

หูด รวมทั้งสายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งในโรค EV และตัวกดภูมิคุ้มกันไม่ได้ผ่านทาง p53 หลาย ๆ การทดลองแสดงให้เห็นว่า E6 และ E7 มีหลายเป้าหมายในเซลล์ การเป็นหูดลดลงในอายุที่มากขึ้น อาจบอกได้ว่าการต่อต้านการติดเชื้อต้องอาศัยเวลาและอาจเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน ภูมิคุ้มกันด้านเซลล์มีบทบาทสำคัญที่สุดในการหายของหูด

## 5. ลักษณะอาการที่ปรากฏ(Clinical manifestations)

หูดแบ่งได้หลายแบบ แต่ที่นิยมมักแบ่งตามตำแหน่งรอยโรคและลักษณะรอยโรคหูด ในที่นี้แบ่งหูดเป็น

1. หูดบริเวณผิวหนัง (cutaneous infections)
2. หูดเกิดบริเวณอื่นที่ไม่ใช่ผิวหนัง (extracutaneous infections)

### 1. หูดบริเวณผิวหนัง มีหลายชนิด ได้แก่

- ชนิด common warts (verruca vulgaris) หูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย ลักษณะตุ่มนูนแข็ง หยาบ ขรุขระ มีสะเก็ด พบได้ทุกตำแหน่งบนผิวหนัง มักพบเดี่ยว ๆ หรือเป็นกลุ่มบริเวณมือและนิ้วมือ พบประมาณร้อยละ 70 ของหูดที่พบบริเวณผิวหนัง[31] ( รูปที่ 1 , 2 )
- ชนิด flat warts (verruca plana) ลักษณะตุ่มค่อนข้างนูนเล็กน้อย ข้างบนค่อนข้างเรียบ มีสะเก็ดเล็กน้อย พบบ่อยบริเวณหน้า , มือ , เท้าส่วนล่าง
- ชนิด plantar and palmar warts หูดหนาแข็ง อาจเจ็บเมื่อมีการกดทับ อยู่บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า
- ชนิด mosaic warts เกิดจากการรวมกันของหูดบริเวณฝ่ามือหรือฝ่าเท้า ทำให้เกิดรอยโรคหูดเป็นปื้นใหญ่ขึ้น
- ชนิด Butcher's warts ตุ่มนูนขรุขระ มักมีหลายตุ่ม พบบนหลังมือหรือรอบเล็บและนิ้วมือของคนขายเนื้อ
- ชนิด anogenital warts ตุ่มอยู่บริเวณฝีเย็บ , อวัยวะเพศ , รูเปิดทวารหนัก มีหลายขนาด อาจมีขนาดใหญ่ซึ่งมักอยู่บริเวณที่ชื้น ๆ หูดอาจเข้าไปในบริเวณอวัยวะภายใน เช่น ช่องคลอด , ท่อทางเดินปัสสาวะ และ รอบ ๆ ทวารหนัก
- ชนิด Bowenoid papulosis ตุ่มขนาด 2-3 มิลลิเมตร มักมีหลายตุ่ม บริเวณอวัยวะเพศ ผลพยาธิวิทยา มีเซลล์ผิดปกติคล้าย Bowen's disease หรือ squamous cell carcinoma in situ รอยโรคเหล่านี้มักเกิดจากการติดเชื้อ HPV-16 ดังนั้นรอยโรคเหล่านี้ก็นำไปสู่

มะเร็งบริเวณของคชาติและมะเร็งอวัยวะเพศหญิง อย่างไรก็ตามก็ดีอัตราการกลายเป็นมะเร็งต่ำมากสำหรับมะเร็งบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกต่างจากมะเร็งปากมดลูก รอยโรคเล็ก ๆ เหล่านี้ควรรักษาเพราะอาจเป็นแหล่งแพร่เชื้อ

- ชนิด epidermodysplasia verruciformis มักพบในเด็กและกระจายทั่วตัว ลักษณะรอยโรคมี 2 แบบ

A. คล้ายหูดชนิดแบนราบ(flat warts) มักเกิดการติดเชื้อของ HPV สายพันธุ์เดียวกับหูดชนิดแบนราบทั่ว ๆ ไป เช่น HPV-3 , HPV-10

B. คล้ายเกล็ดสี(tinea versicolor) หรือผื่นดอกกุหลาบ(pityriasis rosea) มักเกิดการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ EV เช่น HPV-5 , HPV-8

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการติดเชื้อของ HPV หลายสายพันธุ์ในคนคนเดียว การวินิจฉัยโรคนี้คิดถึงเมื่อมีหูดกระจายทั่วตัวหรือรักษาหูดไม่หาย แม้ว่าได้รับการรักษาที่เหมาะสม ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็น autosomal recessive pattern มีรายงานถ่ายทอดแบบ x-link[32]

## 2. หูดเกิดบริเวณอื่นที่ไม่ใช่ผิวหนัง ได้แก่

- ชนิด oral warts ลักษณะตุ่มขนาดเล็ก ค่อนข้างนูน นิ่ม สีชมพูหรือขาว อาจพบบริเวณเยื่อในช่องปาก , เหงือก , ลิ้น , เพดานปาก[33]
- ชนิด oral florid papillomatosis ลักษณะก้อนใหญ่ผิวขรุขระภายในช่องปาก อาจกลายเป็นมะเร็ง(verrucous carcinoma) ได้
- หูดหงอนไก่(oral condylomata acuminata) ติดมาจากการสัมผัสอวัยวะเพศ สามารถเกิดในท่อทางเดินปัสสาวะได้ อาจกระจายเข้ากระเพาะปัสสาวะ
- ชนิด respiratory (laryngeal) papillomatosis มีรอยโรคจำนวนมากบริเวณกล่องเสียง อาจลามขึ้นไปในช่องคอ(oropharynx) หรือหลอดลม(bronchopulmonary epithelia) ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการเสียงแหบ และหายใจลำบาก(stridor) มักพบเด็กทารกติดจากแม่ที่เป็นหูดหงอนไก่ระหว่างการคลอด

## 6. ความสัมพันธ์ของ papillomaviruses กับการเกิดมะเร็ง

สายพันธุ์หูดส่วนใหญ่เป็นลักษณะเนื้ออกชนิดไม่ร้ายแรง หูดบางสายพันธุ์มีความสัมพันธ์กับการกลายเป็นเซลล์มะเร็ง[34,35] papillomaviruses ไม่ได้กระตุ้นกลายเป็นมะเร็งโดยตรง แต่

เป็นปัจจัยหนึ่งในการเปลี่ยนเซลล์ที่มีการติดเชื้อมากลายเป็นเซลล์มะเร็ง อาจต้องมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย นอกจากสายพันธุ์หูด เช่น แสงแดด , ภูมิคุ้มกันของร่างกาย

มะเร็งชนิด squamous cell carcinoma(SCC) ใน EV เป็นเชื้อหูดสายพันธุ์ HPV-5 , HPV-8 และมักเกิดบริเวณโดนแสงแดด หูดบริเวณทางเดินหายใจ(respiratory papillomatosis) กลายเป็นมะเร็งชนิด SCC ภายหลังได้รับการฉายแสง ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ เช่น ผ่าตัดเปลี่ยนไต , โรคเอดส์ มักมีรอยโรคของการติดเชื้อ HPV ที่กลายเป็นเนื้อร้าย(severe dysplasia and cancer) [36,37]

## 7. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา(Histopathology)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของหูดชนิด common warts[38]

ชั้นเคราตินและหนังกำพร้าหนาตัวมากขึ้นสูงขึ้นเหนือระดับผิวหนังปกติ ในชั้นเคราตินจะมี parakeratosis ซ้อนขึ้นไปเป็นแถว (tier of parakeratosis) บนยอดของหนังกำพร้าที่มี papillomatosis โดยที่หนังกำพร้าส่วนนี้จะมีส่วน granular ลดลง ในขณะที่ส่วนที่เป็นหลืบหว้าของหนังกำพร้าจะมีชั้น granular หนาขึ้น ร่วมกับมีความผิดปกติของ keratohyaline granule ที่มีขนาดใหญ่หยาบ ขนาดของ granule ไม่เท่ากัน และมีเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ มีนิวเคลียสอยู่กลาง มีซัยโตพลาสซึมสีใสเหมือนมีช่องว่างล้อมรอบนิวเคลียส(vacuolated cell หรือ koilocyte) แทรกอยู่ในบริเวณนี้ ในส่วนของ papillary dermis ซึ่งยื่นสูงขึ้นไปตามลักษณะที่เป็น papillomatosis ของหนังกำพร้าจะมีหลอดเลือดที่ขยายตัวโป่งพองอยู่ ลักษณะเช่นนี้ ทำให้เมื่อใช้ใบมีดฝานที่ผิวของหูดให้ลึกพอจะมีเลือดออกเป็นจุด ๆ ต่างจากตาปลาที่ฝานแล้วไม่มีเลือดออก เนื่องจากส่วนที่หนาตัวขึ้นเป็นชั้นเคราตินอย่างเดียวไม่มีส่วนยอดของ dermal papilla ที่ยื่นสูงขึ้นไปด้วย (รูปที่ 3,4)

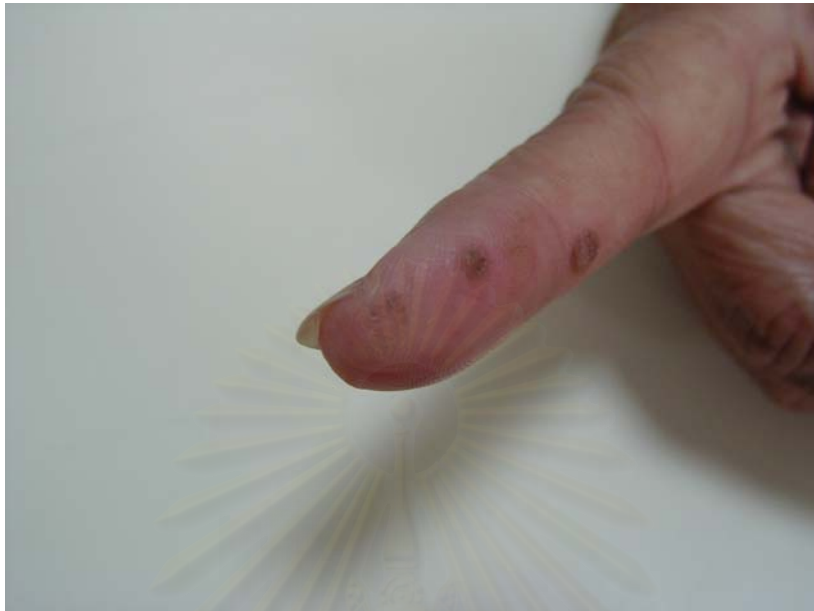
## 8. การรักษา(treatment)

การรักษาหูดมีหลายวิธี ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานสำหรับการรักษาหูด วิธีเลือกการรักษาขึ้นอยู่กับตำแหน่ง , ขนาด , จำนวน , ชนิดของหูด , อายุ และความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย วิธีการรักษาหูด ได้แก่

- การจี้ด้วยความเย็น (cryotherapy) โดยใช้ไนโตรเจนเหลวพ่นหรือจี้บริเวณรอยโรคหูด เป็นวิธีรักษาที่นิยมใช้และได้ผลดีในการรักษาหูดหลายชนิด[39,40] ต้องระวังเมื่อจี้ใกล้ nail matrix การจี้มากเกินไปอาจทำลายอวัยวะที่อยู่ข้างล่าง เช่น nail matrix หรือ

เส้นประสาทได้ หูดบริเวณข้อศอกและเข่าของเด็กการใช้วิธีนี้อาจเกิดแผลเป็นได้ควรทำ  
พอประมาณ

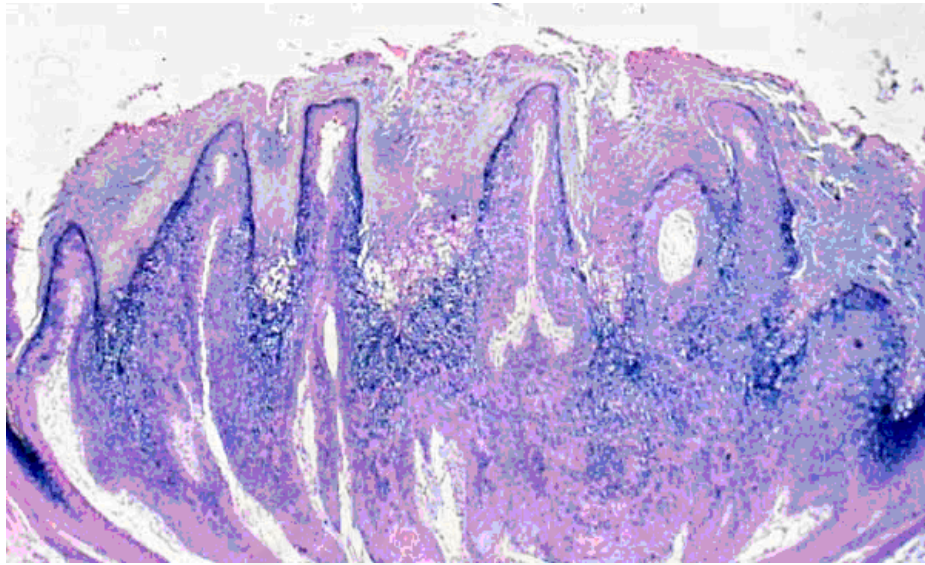
- Cured or surgical excised มักทำใน large anogenital warts ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น
- การจี้ด้วยความร้อน (electrodesiccation) ต้องใช้ยาชาเฉพาะที่ มักทำในหูดที่เป็นอันเดียว ถ้าทำลึกเกินไปอาจมีแผลเป็นจากการรักษา
- การใช้เลเซอร์ (laser treatment) สามารถใช้ทำลายหูดที่ติดต่อการรักษาหรือใช้เพื่อต้องการคุมความกว้างและลึก เช่น large periungual warts เวลาทำการรักษาต้องใส่ surgical mask เนื่องจากเชื้อไวรัสหูดที่ยังไม่ตายอาจฟุ้งในอากาศขณะทำการรักษา[41]
- Microscopically controlled (Mohs) surgery ใช้รักษา verrucous carcinoma
- Nucleotide analogue cidofovir ได้ผลในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศ แต่ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ เจ็บและเป็นแผล[42,43]
- ทายา podophyllin resin เป็นวิธีนิยมรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก เนื่องจากจะได้ประสิทธิภาพดีเมื่อใช้บริเวณเยื่อเมือก(mucosal surface) มีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์
- การฉีดสาร bleomycin เข้าบริเวณรอยโรคหูด มักใช้ในรายที่รักษาหายยาก รักษาด้วยวิธีธรรมดาไม่ได้ผล ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจเกิด extensive tissue necrosis การรักษาด้วยวิธีนี้จะทำให้เล็บผิดปกติแบบถาวรได้[44]
- การทายาสารลอกขุยหรือกรด เช่น ซาลิไซลิก แอซิด , กรดแลคติก(lactic acid) , Trichloroacetic acid(TCA) ใช้สารทำลายและทำให้ผิวหนังบริเวณที่ติดเชื้อหลุดออกมา
- การทายากลุ่ม retinoic acid ใช้ทาหูดชนิดราบ(flat warts) ได้
- ทา Cantharidin เป็นสารสกัดจากแมลง green blister beetle ยานี้เป็นสารพิษควรทาโดยแพทย์ และบางครั้งมีอาการปวดหลังทายาได้ 12-24 ชั่วโมง
- การรักษาโดยกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ต่อต้านหูดด้วยสารเช่น dinitrochlorobenzene(DNCB) , squaric acid dibutylester(SADBE) , diphenylcyclopropanone(DPC)
- การใช้ interferon ได้ผลในการลดจำนวนหูดใน laryngeal papillomatosis และ EV แต่มักกลับเป็นใหม่เมื่อหยุดการรักษา[45,46]
- ยาทา 5% อิมิควิมอดครีม(imiquimod) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศ[1]



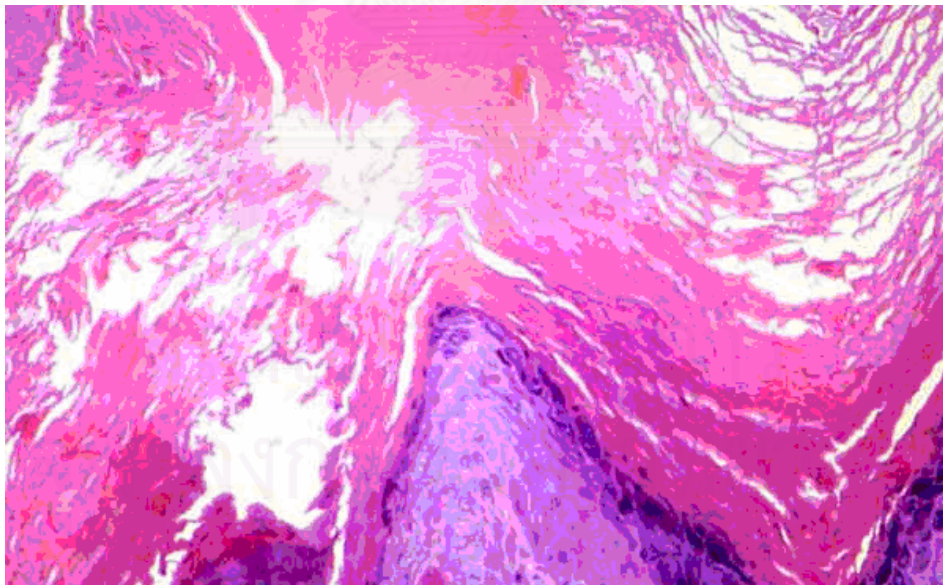
รูปที่ 1 แสดงรอยโรคหูดชนิด common warts บริเวณนิ้วมือ



รูปที่ 2 แสดงรอยโรคหูดชนิด common warts บริเวณขา



รูปที่ 3 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของหูดชนิด common warts



รูปที่ 4 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของหูดชนิด common warts



## บทที่ 4

### ยา 5% อิมิควิมอดครีม

ยา 5% อิมิควิมอดครีม(imiquimod) เป็นยากลุ่มกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน สูตรโครงสร้างเคมีของยา คือ 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo(4,5-C)quinolin-4-amine สูตรโมเลกุล คือ  $C_{14}H_{16}N_4$  น้ำหนักโมเลกุล 240.3 ( รูปที่ 5)

ยาอิมิควิมอดเป็นผลึกแข็ง ไม่มีกลิ่น สีขาว ยาอิมิควิมอดจุดหลอมเหลว 297 องศาเซลเซียส ถึง 299 องศาเซลเซียส ยา 5% อิมิควิมอดครีม 1 กรัม ประกอบด้วย อิมิควิมอด 50 มิลลิกรัม ใน oil-in-water vanishing cream base ในครีมเบสประกอบด้วย isotearic acid , cetyl alcohol , stearyl alcohol , white petrolatum , polysorbate 60 , sorbitan monostearate , glycerin , xanthan gum , purified water , benzyl alcohol , methylparaben และ propylparaben

#### การจัดกลุ่มยา

ยาอิมิควิมอดเป็นยากลุ่มใหม่สุด เป็นยากลุ่ม immune-response modifier ยามีข้อบ่งชี้ในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนักในผู้ป่วยทั้งเพศชายและเพศหญิง

การศึกษาแรก ๆ ในสัตว์ทดลอง ยาอิมิควิมอดกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์(cytokines) กลไกหลักของไซโตไคน์ในการยับยั้งไวรัส คือ การสร้างอินเตอร์เฟอรอนชนิดแอลฟา(IFN- $\alpha$ ) อิมิควิมอดสามารถกระตุ้นการสร้างอินเตอร์เฟอรอนชนิดแอลฟาได้ 5 กลุ่มย่อย กระบวนการนี้เหมือนปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายตามธรรมชาติเมื่อมีการติดเชื้อไวรัส[47] ยาอิมิควิมอดกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ตัวอื่น ๆ เช่น Tumor necrosis factor(TNF) , Interleukins(ILs) การทายาอิมิควิมอดทางผิวหนังมีผลต่อผิวหนังและระบบภูมิคุ้มกัน

#### การศึกษาทางเภสัชวิทยาต้านระบบภูมิคุ้มกัน

ผลการศึกษาทดลองทั้งในสิ่งมีชีวิตและไม่มีชีวิตพบว่ายาอิมิควิมอดกระตุ้นการสร้าง cytokine โดยเฉพาะอินเตอร์เฟอรอนชนิดแอลฟา ในหนู (mice , rats , guinea pigs) , ลิง และคน (ทำการทดลองในเซลล์เม็ดเลือดที่เพาะเลี้ยง) ยาอิมิควิมอดยังกระตุ้นไซโตไคน์ตัวอื่น เช่น TNF , IL-1 , IL-6 และ IL-8[48,49-52]

การทดลองในเซลล์เม็ดเลือดที่เพาะเลี้ยงของมนุษย์ การกระตุ้นการสร้างซัยโตไคน์  
หลาย ๆ ตัวของยาอิมิควิมอดแปรผันตามขนาดยา โดยเฉพาะอินเตอเฟอรอนชนิดแอลฟา

ในการศึกษาสามารถพบซัยโตไคน์ 1-2 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาอิมิควิมอด การสร้าง  
ซัยโตไคน์มากที่สุดภายใน 8 ชั่วโมงแรก[50,53] โมโนไซต์(monocytes) เป็นเซลล์หลักในการ  
ตอบสนองต่อซัยโตไคน์เหล่านี้[53] ยาอิมิควิมอดกระตุ้นการสร้างซัยโตไคน์ในเซลล์เนื้อเยื่อหนู  
รูปแบบของซัยโตไคน์ขึ้นกับเซลล์ต้นกำเนิด[48]

### เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)

ยาอิมิควิมอดสามารถกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่ผิวหนัง (immune cell , monocyte ,  
macrophage , keratinocyte cell) เหนี่ยวนำให้เกิดสารซัยโตไคน์และอินเตอเฟอรอน ในผิวหนัง  
เฉพาะบริเวณที่ทายา จากการศึกษาทดลองหนึ่งของ Testerman และคณะ[53] ได้ทำการศึกษา  
ทดลองในเซลล์เม็ดเลือดที่เพาะเลี้ยงของมนุษย์ โดยดูการสร้างซัยโตไคน์ออกมาที่ระดับ  
ยาอิมิควิมอดเท่ากับ 5 µg/mL พบว่าสามารถกระตุ้นซัยโตไคน์ออกมาได้ภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้  
ยา และขึ้นไปสูงสุดประมาณ 8 ชั่วโมงหลังได้ยา อินเตอเฟอรอนเป็นซัยโตไคน์ตัวแรกที่พบ ระดับ  
ความเข้มข้นของอินเตอเฟอรอนอยู่ได้นาน 24 ชั่วโมง ระดับของ IL-8 ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นช่วง 8-24  
ชั่วโมง ( รูปที่ 6 )

### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

การดูดซึมยาเข้ากระแสโลหิตผ่านทางผิวหนังเกิดได้น้อยมาก ในการศึกษาทดลองหนึ่งทำ  
ในคนปกติจำนวน 6 คน โดยทาอิมิควิมอดครีมที่มีสารกัมมันตรังสี ( $^{14}\text{C}$  labeled) บริเวณแขนเพียง  
ครั้งเดียว พบว่า ไม่สามารถตรวจพบกัมมันตรังสีในซีรัม (ค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดได้คือ  
1 ng/ml) และพบว่ายาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในปริมาณน้อยกว่า 0.9% ของขนาด  
ยาที่ใช้

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา (Mechanism of action)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในการรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศยังไม่ทราบ จากหลักฐานใน  
ปัจจุบันมีสมมติฐานยาน่าจะมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

จากการศึกษาของ Miller และคณะ[49] ได้นำเสนอกลไกการออกฤทธิ์ของยาอิมิควิมอด  
คือ ยาอิมิควิมอดจับกับตัวรับ (receptors) บริเวณผิวเซลล์ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น

โมโนไซต์ และมาโครฟาจ(macrophages) เมื่อเข้าไปในเซลล์มีการกระตุ้นเกิด phosphorylation ของ NF- $\kappa$ B (the kappa-gene enhancer binding protein) และ IFN transcription factors โดยผ่านทาง tyrosine kinase หรือ protein kinase C การกระตุ้นให้เกิด phosphorylated molecules โมเลกุลนี้ทำให้เกิดการสังเคราะห์ mRNA ของซัยโตไคน์หลายตัว เกิดการสร้างซัยโตไคน์ เช่น อินเตอเฟอรอน , TNF , IL-1 , IL-6 , IL-8 ขึ้นมา ( รูปที่ 7 )

นอกจากนี้ยา cycloheximide ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการสร้างโปรตีน ไม่สามารถยับยั้งการสร้าง mRNAs ของอินเตอเฟอรอน , TNF , อินเตอลิวคิน ที่เกิดจากยาอิมิควิมอดได้[49] ยาอิมิควิมอดกระตุ้นการหลั่งซัยโตไคน์ และการสร้าง mRNAs ของซัยโตไคน์จากการกระตุ้นของยาอิมิควิมอดเกิดโดยตรงและเป็นอิสระ[49]

## การเป็นพิษของยา (toxicology)

### การเป็นพิษต่อผิวหนัง (dermal toxicity)

การศึกษาทดลองในหนู โดยการทายาอิมิควิมอดบริเวณผิวหนังหนูซ้ำ ๆ พบว่า ยาไม่มีผลเข้าสู่ร่างกาย (systemic) แต่มีผลเฉพาะที่ คือมีการระคายเคืองเฉพาะบริเวณที่ทายาเท่านั้น[54] ทำการทดลองทายาอิมิควิมอดในกระต่าย โดยใช้ยาปริมาณสูงครั้งเดียว คือ 2,000 mg/kg และ 5,000 mg/kg ไม่พบว่ามีอาการตายหรืออาการเป็นพิษเกิดขึ้น แสดงว่าค่า dermal LD<sub>50</sub> (median lethal dose) มากกว่า 5,000 mg/kg[54]

### การเป็นพิษต่อร่างกาย (systemic toxicity)

จากการศึกษาทดลองในสัตว์ 3 สายพันธุ์ คือ หนู (mouse) , หนู (rats) และลิง โดยการให้ยา 4 ทาง คือ กิน (oral) , ฉีดยาเข้าช่องท้อง (intraperitoneal) , ฉีดยาเข้าใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous) และฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous) ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ สัตว์เชื่องช้า และ ซึมลง การชักพบบ่อยขึ้นเมื่อถึงระดับยาที่สัตว์ใกล้ตาย[54]

การให้ยาขนาดสูง คือ 10-30 mg/kg/day เมื่อให้ในหนู (rats) และลิงทางการกินพบว่า ยาอิมิควิมอดทำให้ lymphoid organs มีขนาดใหญ่ขึ้น

เมื่อให้ยาขนาดสูงพบมีซีด (anemia) และเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) IFN มีผลทำให้มีการลดลงของเม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือด ยิ่งกว่านั้นอินเตอเฟอรอนและซัยโตไคน์ตัวอื่น ๆ มีผลกดเซลล์ต้นกำเนิดสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก

พบว่ายาอิมิควิมอดกระตุ้นให้สร้างเซลล์พลาสมา (plasma cell) มากขึ้นในต่อมน้ำเหลืองม้าม และไขกระดูก การสร้างเซลล์พลาสมามากขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับโกลบูลิน

(globulin) และ IgG ในซีรัม มีการลดระดับของอัลบูมิน(albumin) ในซีรัมเมื่อได้ยาขนาดสูง พบว่าน้ำหนักตัวของหนู (rats) และลดลง และมีการตายเกิดขึ้นในสัตว์บางตัวเมื่อได้ยาขนาด 10-30 mg/kg/day[54]

### ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ยังไม่ทราบแน่ชัด[55] ไม่แนะนำให้ใช้ยาอิมิดควิมอดครีมรักษาภาวะติดเชื้อไวรัสบริเวณทางเดินปัสสาวะ ภายในช่องคลอด ปากมดลูก ถ้าใส่ใหญ่ ภายในทวารหนัก เนื่องจากยังไม่มีผลการประเมินผลการรักษาในโรคดังกล่าว[55]

### ผลข้างเคียงจากการใช้ยา (Side effects)

รายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบบ่อยจากการศึกษาทดลอง คือ อาการเฉพาะที่ทางผิวหนังและบริเวณที่ทายา อาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมักไม่ค่อยรุนแรงถึงรุนแรงปานกลาง

#### ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ผลข้างเคียงของผิวหนังที่ทายา ได้แก่

- แดง (redness)
- บวม (swelling)
- ผิวหนังเป็นแผลหรือตุ่มน้ำ (sore , blister , ulcer)
- ผิวหนังแข็งหรือหนาขึ้น (skin that becomes hard or thickened)
- ผิวหนังลอก (skin peeling)
- ผิวหนังมีสะเก็ด (scabbing and crusting)
- ปวด (pain)
- เจ็บ (tenderness)
- คัน (itching)
- แสบร้อน (burning)

#### ผลข้างเคียงที่พบน้อย

- ผิวหนังเปลี่ยนสี (changes in skin color)
- ปวดศีรษะ (headach)
- ปวดหลัง (back pain)
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (muscle aches)

- อ่อนเพลีย (tiredness)
- คล้ายเป็นหวัด (flu-like symptoms)
- ต่อม้ำเหลืองโต (swollen lymph node)
- ท้องเสีย (diarrhea)

### ปฏิกิริยากับยาอื่น (Drug interactions)

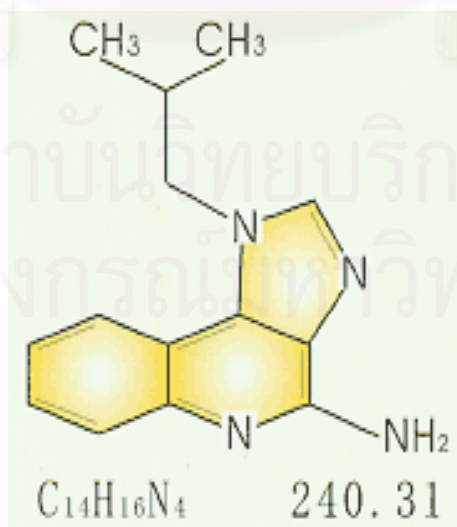
ยังไม่มีข้อมูล

### ขนาดบรรจุยา

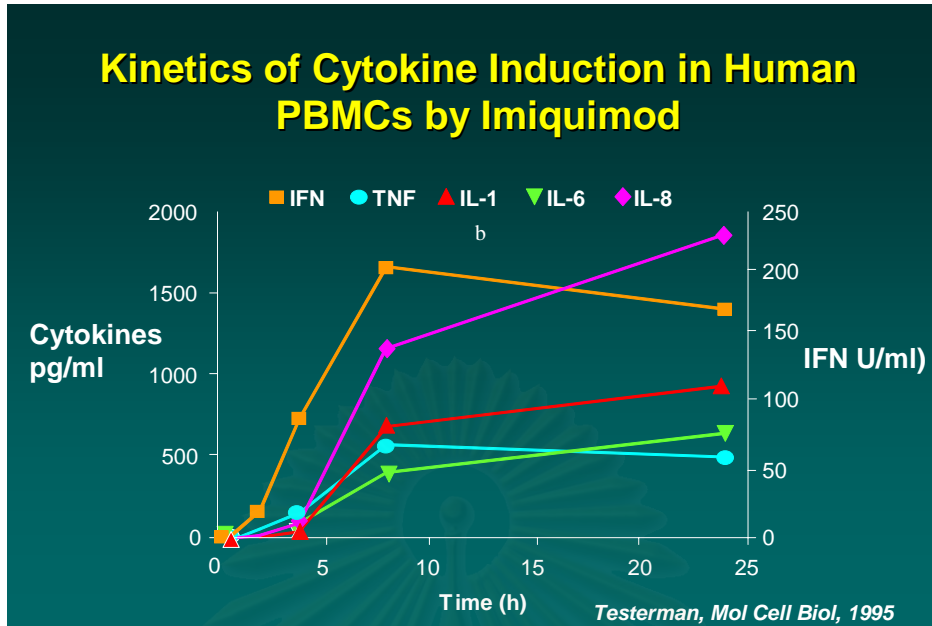
ยา 5% อิมิดควิมอดครีมบรรจุในซอง หนึ่งซองมีเนื้อครีม 250 มิลลิกรัม สามารถทาบริเวณผิวหนังพื้นที่ประมาณ 20 ตารางเซนติเมตร

### การเก็บรักษา

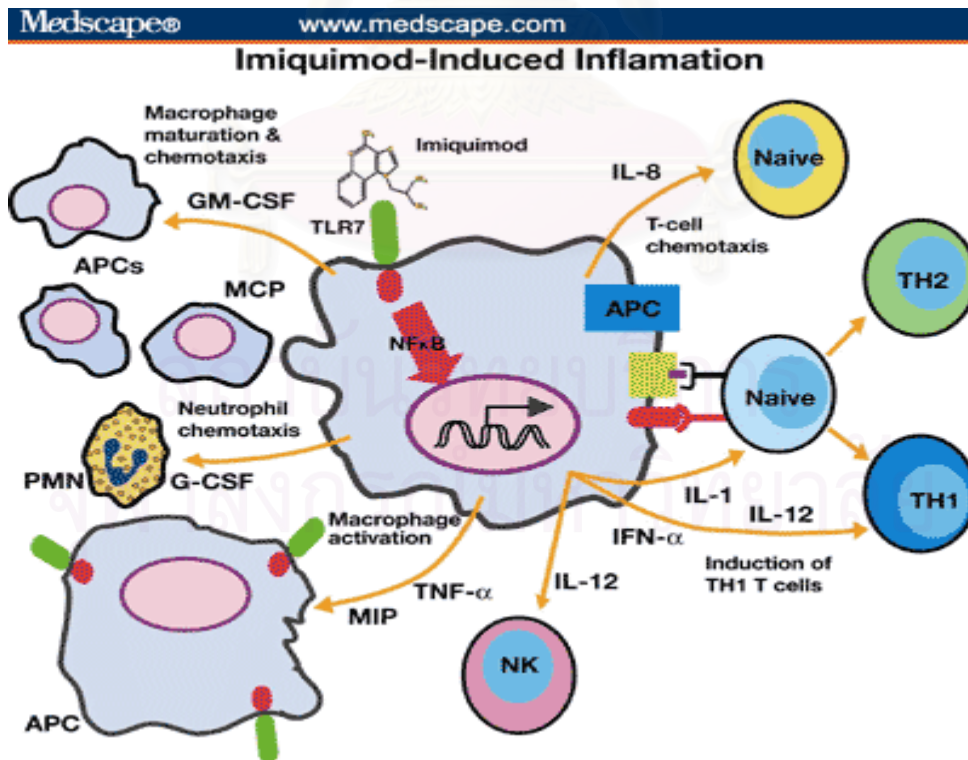
ควรเก็บยาในที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส และหลีกเลี่ยงการแช่แข็ง



รูปที่ 5 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาอิมิดควิมอด



รูปที่ 6 แสดงระดับไซโตไคน์ที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดที่เพาะเลี้ยงของมนุษย์เมื่อได้ยาอิมิควิมอด



รูปที่ 7 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลหลังไซโตไคน์กระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน

## บทที่ 5

### ยาซาลิไซลิก แอซิด

ยาซาลิไซลิก แอซิด(salicylic acid) มีชื่อเคมีทั่วไป คือ Ortho Hydroxybenzoic acid ; Phenolic acid (2-Hydroxy benzoic acid) สูตรโมเลกุล คือ  $C_6H_4(OH)(COOH)$  ( รูปที่ 8 )

#### คุณสมบัติทางกายภาพและเคมี

เป็นผงผลึกไม่มีสีหรือเป็นผลึกรูปเข็ม ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ ละลายได้บ้างเล็กน้อยในน้ำ น้ำหนักโมเลกุล 138.12 จุดหลอมเหลว 159 องศาเซลเซียส ความหนาแน่นสัมพัทธ์เท่ากับ 1.4 จุดวาบไฟ 157 องศาเซลเซียส อุณหภูมิที่ติดไฟได้เอง 54 องศาเซลเซียส อันตรายทางกายภาพคือ การระเหิดเป็นฝุ่นอาจเกิดขึ้นถ้าสารเป็นผง หรือแอมัลผสมกับอากาศ อันตรายทางเคมีคือ สารสลายตัวเมื่อได้รับความร้อน ทำให้เกิดไอฟีนอล สารเป็นกรดแก่ปานกลาง ทำปฏิกิริยาอย่างรุนแรงกับด่างแก่และสารออกซิไดซ์อย่างแรง

#### กลไกการออกฤทธิ์

เป็นยากลุ่มลอกขุย(keratolytic agents) ทำงานโดยทำให้เกิดมีการลดความเป็นกรดต่าง (pH) ซึ่งเป็นผลทำให้เกิดการบวมน้ำ(hydration) ของเคราติน ฉะนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมียาเพื่อให้ซาลิไซลิก แอซิดออกฤทธิ์ได้เต็มที่ และพบว่าซาลิไซลิก แอซิดจะทำงานได้ดีใน water in oil emulsion นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย (bacteriostatic) และฆ่าเชื้อรา (fungicidal) อีกด้วย

#### ประวัติความเป็นมาของซาลิไซลิก แอซิด

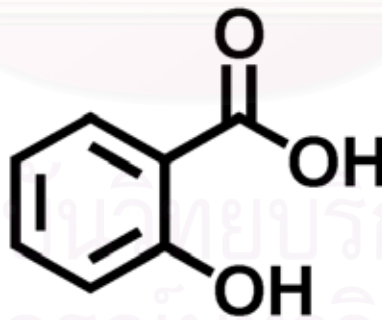
ปี ค.ศ.1827 Leroux ค้นพบสารสำคัญ คือ Salicin โดยสกัดได้จาก Willow bark เป็นสารในกลุ่ม bitter glycoside ต่อมาในปี ค.ศ.1838 Piria ก็สามารถเตรียมซาลิไซลิก แอซิดได้จาก Salicin

ปี ค.ศ.1844 Cahoues สามารถเตรียมซาลิไซลิก แอซิดได้จาก Oil of gaulthuria (oil of wintergreen) ซึ่งจะมีลักษณะเป็นผงสีเหลืองอ่อน หรือมีสีชมพูปนอยู่ด้วย มีกลิ่นหอมของ mint

ถึงแม้ว่าจะสามารถสกัดซาลิไซลิก แอซิดได้จากพืชก็ตาม แต่ซาลิไซลิก แอซิดที่ใช้ปัจจุบัน ส่วนใหญ่ ได้มาจากการสังเคราะห์ โดยในปี ค.ศ.1860 Kolbe และ Lauterman ประสบความสำเร็จ ในการสังเคราะห์ซาลิไซลิก แอซิดจากฟีนอล จนกลายเป็นการผลิตในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งจะมีลักษณะเป็นผลึกสีขาว หรือใสไม่มีสี หรือเป็นผงสีขาว และหากได้จากการสังเคราะห์จะไม่มีกลิ่น

### การใช้ซาลิไซลิกแอซิดในทางการแพทย์

ในทางการแพทย์ใช้ซาลิไซลิก แอซิดเป็นยาที่ใช้ทาภายนอกและใช้เฉพาะที่ในการรักษาโรคผิวหนัง ที่มีลักษณะหนาแข็งกระด้าง เนื่องจากซาลิไซลิก แอซิด มีคุณสมบัติเป็น ยาลอกขุย กล่าวคือ จะทำให้ผิวหนังชั้นนอกหลุดลอกออกไปได้เร็วขึ้น โดยจะไปละลาย intercellular cement ของผิวหรือแผ่นสะเก็ดของผิวหนังที่เคยเกาะติดกันในชั้น Stratum corneum ให้ละลายแล้วหลุดลอกออกได้ง่ายขึ้น ยาที่ใช้ทาภายนอกที่มีส่วนผสมของซาลิไซลิก แอซิดอยู่ด้วย และเป็นที่ยู้งักกันดีมานานแล้ว คือ Whitfield's ointment ซึ่งประกอบด้วยเบนโซอิก แอซิด (Benzoic acid) และ ซาลิไซลิก แอซิดในอัตราส่วน 2:1 โดยทั่วไปใช้ 12%เบนโซอิก แอซิด และ 6% ซาลิไซลิก แอซิด ใช้รักษาเชื้อราที่ผิวหนัง รวมทั้งใช้ซาลิไซลิก แอซิด 10-20% ในการรักษาหูดและตาปลา หรือใช้ซาลิไซลิก แอซิด 2-4% ผสมกับผง Talcum เป็นผงโรยเท้าใช้รักษาอาการเหงื่อออกมากผิดปกติที่เท้า



รูปที่ 8 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของซาลิไซลิก แอซิด



## บทที่ 6

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### ประชากรศึกษาและตัวอย่าง(Population and sample)

##### ประชากรเป้าหมาย(Target population)

ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี มีสุขภาพแข็งแรงเป็นหูดชนิด common warts

##### ประชากรตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี มีสุขภาพแข็งแรงเป็นหูดชนิด common warts และมีรอยโรคขนาดคล้ายกันและอยู่ตำแหน่งคล้ายกันอย่างน้อย 2 แห่ง โดยอยู่คนละด้านซ้ายขวาของร่างกาย ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากไม่มีการศึกษาทดลองใดก่อนหน้านี้ ที่ทำการทดลองเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา 5% อิมิดควิมอดครีมเทียบกับยาหลอก และใช้วิธีอื่นร่วมด้วยในผู้ป่วยหูดชนิด common warts ในคนคนเดียว

ข้อมูลจากการศึกษาของ Hengge UR และคณะ[12] ทำการศึกษาทดลองผู้ป่วยเป็นหูดชนิด common warts ที่ติดต่อการรักษา 50 ราย ทายา 5% อิมิดควิมอดครีมอย่างเดียวนั้นจะดีกว่าก่อนนอน ทา 5 วันต่อสัปดาห์ ผลการทดลองพบว่า รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 30 การศึกษาทดลองนี้คล้ายกับการศึกษาของผู้วิจัยมากที่สุด ผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลจากการศึกษานี้เพื่อมาคำนวณหาขนาดตัวอย่างดังนี้

เนื่องจากเป็นการศึกษาทดลองที่กระทำในผู้ป่วยคนเดียว ข้อมูลชนิดนับจึงใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างสองกลุ่ม ที่มีความเกี่ยวข้องกันไม่เป็นอิสระต่อกัน (two dependent samples)[56] โดยประเมินหลังใช้ยารอยโรคหูดหายสนิทหรือไม่

$$N_{\text{pair}} = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{P_1 Q_1} + Z_{\beta} \sqrt{P_2 Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- ตั้งสมมติฐานเป็นแบบ two tail

- ต้องการ power 80% with 95% confident interval

หมายถึง  $\alpha = \text{type 1 error} = 0.05$

$\beta = \text{type 2 error} = 0.2$

- ได้ค่า  $Z_\alpha = 1.96$  (จากตาราง)[57]

$Z_\beta = 0.84$  (จากตาราง)[57]

- ได้ค่า  $P_1 = \text{อัตราหยุดหายสนิทในกลุ่มทายาหลอก} = 0.1[4]$

$P_2 = \text{อัตราหยุดหายสนิทในกลุ่มทายา} = 0.3[12]$

- ได้ค่า  $Q_1 = 1 - P_1$

$Q_2 = 1 - P_2$

เมื่อแทนค่าลงไปในสูตร

$$\begin{aligned}
 N_{\text{pair}} &= \frac{(Z_\alpha \sqrt{P_1 Q_1} + Z_\beta \sqrt{P_2 Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2} \\
 &= \frac{(1.96 \sqrt{(0.1)(0.9)} + 0.84 \sqrt{(0.3)(0.7)})^2}{(0.1 - 0.3)^2} \\
 &= \frac{((1.96 \times 0.3) + (0.84 \times 0.46))^2}{0.04} \\
 &= \frac{(0.588 + 0.3864)^2}{0.04} \\
 &= \frac{0.949}{0.04} \\
 &= 23.73
 \end{aligned}$$

จากค่า N ที่คำนวณได้ คือ ใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 24 คน

แต่เนื่องจากเป็นวิธีการรักษาใช้ระยะเวลาสั้น ต้องมีการติดตามผู้ป่วย อาจมีผู้ป่วยไม่มาติดตามตามนัด ถอนตัวออกจากการศึกษาทดลอง จึงกำหนดให้ drop out rate เป็น 20%

$$N = \frac{24}{1 - 0.2}$$

$$= 30$$

ดังนั้นจึงเพิ่มจำนวนตัวอย่างทั้งหมดเป็น 30 คน

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นหูดชนิด common warts โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนังที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก หน่วยโรคผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. มีรอยโรคหูดชนิด common warts อย่างน้อยสองแห่ง และรอยโรคมีขนาดคล้ายกันและตำแหน่งคล้ายกัน โดยอยู่คนละด้านซ้ายขวาของร่างกาย อยู่บนผิวหนังทุกตำแหน่งยกเว้นบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก
3. ผู้ป่วยมีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคไต โรคเอดส์
4. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี
5. หูดชนิด common warts ที่เป็นใหม่หรือเก่า
6. หูดชนิด common warts ทุกขนาด
7. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาทดลองครั้งนี้

#### กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา(Exclusion criteria)

1. ผู้ที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ยา corticosteroid , chemotherapy
2. ผู้เป็นโรคเบาหวาน โรคไต โรคเอดส์
3. ผู้หญิงซึ่งตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร
4. ผู้รักษาด้วยวิธีใด ๆ กับหูดที่จะทำการวิจัยภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา และ ผิวหนังไม่กลับสู่สภาพปกติหลังการรักษา
5. ผู้ที่มีโรคผิวหนังในบริเวณหูดที่จะทำการศึกษา
6. ผู้ที่ใช้ยาเฉพาะที่ เช่น topical corticosteroids บริเวณที่จะทำการศึกษา
7. ผู้ที่แพ้ยา 5% imiquimod cream หรือ 20% salicylic acid

### เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

1. คัดผู้ป่วยทุกคนที่ตรงกับ inclusion criteria และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาทดลอง
2. การศึกษาทดลองนี้ไม่มี random sample แต่จะทำการสุ่มในผู้ป่วยรายเดียวกัน ด้านใดของร่างกายได้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมหรือยาหลอก โดยใช้วิธี randomized permuted block และเก็บตารางนี้กับพยาบาลที่แจกยาผู้ป่วย ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าย่างใดผู้ป่วยใช้ยาใด

### รูปแบบการวิจัย (Research design)

Experimental study แบบ randomized , double-blind , placebo-controlled study เป็นการศึกษาดทดลองในมนุษย์เพื่อเปรียบเทียบยา 5% อิมิดควิมอดครีมเทียบกับยาหลอกในการรักษาหูดชนิด common warts ในผู้ป่วยรายเดียวกัน ใช้วิธี randomized permuted block เพื่อเลือกว่าข้างใดของร่างกายใช้ยาตัวใด และเก็บตารางนี้ไว้กับพยาบาลผู้จ่ายยา เป็นการ blind ผู้ทำวิจัย ซงยาของยาทั้ง 2 ชนิดคล้ายกันผู้ป่วยไม่ทราบว่ายาใดเป็นยาจริง ยาใดเป็นยาหลอก

### วิธีดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ วิธีการและประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัยแก่ผู้ป่วยที่มีความประสงค์จะเข้าร่วมในการศึกษาทดลอง
2. ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยและอธิบายผู้ป่วย มีสิทธิถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อใดก็ได้ โดยการถอนตัวนั้นจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการดูแลรักษาพยาบาลต่อไป ข้อมูลทั้งหลายถูกเก็บเป็นความลับ
3. การซักประวัติ
  - a. บันทึกชื่อ นามสกุล ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ Hospital number(HN) วันเดือนปี ที่เริ่มทำการวิจัย อายุ เพศ อาชีพ
  - b. ระยะเวลาเริ่มสังเกตเห็นรอยโรคหูด อาการ การเปลี่ยนแปลงรอยโรค
  - c. เคยทำการรักษาหูดมาก่อนหรือไม่ ก็ครั้ง เคยรักษาด้วยวิธีใดบ้าง รักษาครั้งสุดท้ายระยะเวลาานเท่าใด
  - d. โรคประจำตัว
  - e. ประวัติการใช้ยา ประวัติการแพ้ยา
  - f. ขณะทำการศึกษาดทดลองอยู่ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรหรือไม่

## 4. การตรวจร่างกาย

- ตรวจร่างกายทั่วไป เพื่อดูผู้ป่วยมีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว เช่น โรคไต หนองตาบวม บวมตามตัว , โรคเอดส์ มีเชื้อราในปาก , OHL , PPE

- รอยโรคหูดชนิด common warts อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ขนาดคล้ายกันและตำแหน่งคล้ายกัน โดยอยู่คนละด้านซ้ายขวาของร่างกาย รอยโรคไม่มีการอักเสบ และไม่มีโรคผิวหนังบริเวณรอยโรคหูด

- บันทึกตำแหน่งของรอยโรคหูดที่ถูกคัดเลือกทำการศึกษาทดลอง

- ถ่ายภาพรอยโรคหูดทั้งสองตำแหน่ง

- วัดปริมาตรของรอยโรคหูดที่จะทำการศึกษาทดลองทั้งสองตำแหน่ง โดยใช้สาร Vinyl Polysiloxane (PROVIL) ชนิด Light (รูปที่ 9) โดยใช้ Base ผสมกับ Catalyst ในอัตราส่วน 7:1 (รูปที่ 10,11,12) ทาบนรอยโรคหูดที่ต้องการวัด (รูปที่ 13) รอให้สารแข็งตัวลอกออก ได้ block หูดที่ต้องการวัดปริมาตร (รูปที่ 14) ใช้ Hamilton-Bonaduz Schweiz (รูปที่ 15) ซึ่งสามารถหยดน้ำได้ครั้งละ  $1 \mu\text{L}$  หยดเข้าไปใน block หูด หยดจนระดับน้ำในหลุมเสมอกับขอบ นับปริมาตรที่หยดเข้าไป หน่วยเป็น  $\mu\text{L}$  เนื่องจากน้ำมีแรงตึงผิว การวัดปริมาตรรอยโรคหูดอาจมีความคลาดเคลื่อนได้จากแรงตึงผิวของน้ำ จากการทดลองใช้เครื่องมือ กำหนดความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นได้  $\pm 3 \mu\text{L}$

## 5. ให้ผู้ป่วยพบพยาบาลที่ทำการจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยโครงการวิจัยนี้ พยาบาลทำการเปิด

ตาราง randomized permuted block ที่ทำไว้ ว่ารอยโรคด้านใดใช้ยาใดรักษา

โดย A = ยา 5% อิมิดควิมอดครีม

B = ยาหลอก

Research case	รอยโรคด้านซ้าย	รอยโรคด้านขวา
1	A	B
2	B	A
3	A	B
4	B	A
5	A	B
6	A	B
7	B	A
8	B	A
9	A	B

10	B	A
11	B	A
12	A	B
13	B	A
14	B	A
15	A	B
16	A	B
17	B	A
18	A	B
19	A	B
20	B	A
21	A	B
22	B	A
23	B	A
24	A	B
25	B	A
26	A	B
27	A	B
28	B	A
29	B	A
30	A	B

6. แนะนำผู้ป่วยอีกครั้ง ก่อนพยายามให้ผู้ป่วยล้างและเช็ดบริเวณหูให้แห้ง ในตอนเช้าวันจันทร์ถึงวันศุกร์ทายา 20% ซาลิไซลิก แอซิด ในรอยโรคหูทั้งสองตำแหน่ง กลางคืนวันจันทร์ถึงวันศุกร์รอยโรคตำแหน่งหนึ่งทายา 5% อิมิดควิมอดครีม อีกตำแหน่งหนึ่ง ทายาหลอกตามตาราง randomized permuted block เน้นกับผู้ป่วยห้ามสลับซองยา กัน ซองเดิมใช้กับตำแหน่งเดิมตลอด วิธีทายาใช้ยาปริมาณตามขนาดหูและอนุญาต ชี้มลงไปไม่เห็นตัวยาและใช้แผ่นพลาสติกกันน้ำ (Nexcare) ปิดบริเวณที่ทายาทิ้งไว้ ทั้งคืนไม่ต่ำกว่า 6-10 ชั่วโมง พยายามหลีกเลี่ยงโดนน้ำ ตอนเช้าล้างออกด้วยน้ำและ สบู่ตามปกติ ไม่อนุญาตทายาใด ๆ บริเวณรอยโรคหูที่ทำการศึกษาคทดลอง

7. จ่ายยา 20% ซาลิไซลิก แอซิด , 5% อิมิควิมอดครีม , ยาหลอก และแผ่นพลาสติกเกอร์กันน้ำให้ผู้ป่วยกลับไปใช้ที่บ้าน
8. นัดติดตามผลการรักษาทุก 2 สัปดาห์ จนกระทั่งรอยโรคหายสนิทหรือครบ 12 สัปดาห์
9. การนัดติดตามผู้ป่วยแต่ละครั้ง สอบถามผู้ป่วยทายาถูกต้องหรือไม่ ใช้น้ำสบู่ล้างมือหรือไม่ ประเมินจากการสอบถามวิธีการใช้ยาและให้ผู้ป่วยนำซองยาเก่ามาด้วยทุกครั้ง เพื่อประเมินว่าใช้ยาในปริมาณใกล้เคียงกัน ทำการบันทึกตำแหน่งรอยโรคหูดถ่ายภาพ วัดปริมาตรหูดวิธีเดิม ประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยแบ่งเป็น 2 ส่วน

a. **ส่วนแรก ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน** โดยให้ผู้ป่วยทำแบบสอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยาในรอยโรคทั้งสองตำแหน่ง โดยแบ่งเป็น 4 ระดับ ดังนี้

๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)
๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน
๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนกิจวัตรประจำวัน
๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย

b. **ส่วนที่สอง แพทย์เป็นผู้ประเมิน** โดยการตรวจบริเวณรอยโรคหูดทั้งสองตำแหน่งว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยมีอาการหรืออาการแสดงดังนี้หรือไม่

มี	ไม่มี	
.....	.....	คัน(itching)
.....	.....	แดง(erythema)
.....	.....	แสบร้อน(burning)
.....	.....	ตุ่มน้ำใส(vesicle)
.....	.....	แผลถลอกตื้น(erosion)
.....	.....	แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
.....	.....	รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
.....	.....	บวม(edema)
.....	.....	อื่น ๆ ระบุ.....

ถ้ารอยโรคหลุดไม่หายสนิท จ่ายยา 20% ซาลิไซลิก แอซิด , 5% อิมิดควิมอดครีမ် , ยาหลอก และแผ่นพลาสติกกันน้ำให้ผู้ป่วยกลับไปใช้ที่บ้านต่อ

10. เมื่อรอยโรคหลุดหายสนิทให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยา นัดติดตามผู้ป่วยต่อจนครบ 24 สัปดาห์ เพื่อดูการกลับเป็นซ้ำ โดยนัดผู้ป่วยทุก 4 สัปดาห์
11. การนัดติดตามเพื่อดูการกลับเป็นซ้ำแต่ละครั้ง มีการบันทึกรอยโรคหายสนิทหรือมีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่ ถ้าเกิดขึ้นใหม่วัดปริมาตรด้วยวิธีเดิม ทำการถ่ายภาพ
12. จบการศึกษาทดลองเมื่อรอยโรคหลุดไม่หายใน 12 สัปดาห์ หรือ รอยโรคหลุดหายและมีการเกิดซ้ำภายใน 24 สัปดาห์หลังจากรักษาหาย หรือ รอยโรคหลุดหายและไม่เกิดซ้ำใน 24 สัปดาห์
13. เมื่อจบการศึกษาทดลองผู้วิจัยทำการเปิดตาราง randomized permuted block เพื่อทราบว่าผู้ป่วยใช้ยาชนิดใดด้านใด
14. ระหว่างทำการศึกษาทดลอง ถ้ามีความผิดปกติหรือข้อสงสัยอันเกี่ยวข้องกับการวิจัย ผู้ป่วยสามารถมาพบหรือติดต่อได้ที่ พญ. อรพินท์ สุขวงษ์ หน่วยผิวหนัง ตึกจิระประวัติชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564253 ต่อ 0

#### การเก็บรวบรวมข้อมูล(data collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยถูกรวบรวมในรูปแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล ที่บันทึกเกี่ยวกับชื่อ นามสกุล ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ ผู้เข้าร่วมศึกษาทดลองรายที่เท่าใด(ID) , Hospital number(HN) , วันเดือนปีที่เริ่มการศึกษาทดลอง อายุ เพศ อาชีพ ระยะเวลาเริ่มสังเกตเห็นรอยโรคหลุด ตำแหน่งรอยโรคหลุด ปริมาตรหลุดทั้งสองตำแหน่ง เคยทำการรักษาขนาดมาก่อนหรือไม่ ก็ครั้ง เคยรักษาวิธีใดบ้าง ครั้งสุดท้ายรักษานานเท่าใด โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยา ประวัติการแพ้ยา อยู่ในช่วงตั้งครรภ์ให้นมบุตรหรือไม่ มีโรคผิวหนังบริเวณทำการวิจัยหรือไม่

เมื่อนัดติดตามผลการรักษาแต่ละครั้ง บันทึกข้อมูลในรูปแบบประเมินนัดติดตามผู้ป่วย บันทึกตำแหน่งและปริมาตรหลุดทั้งสองตำแหน่ง ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมิน) และผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมิน) ของรอยโรคหลุดทั้งสองตำแหน่ง

เมื่อนัดติดตามดูการกลับเป็นซ้ำแต่ละครั้ง บันทึกข้อมูลในรูปแบบประเมินดูการกลับเป็นซ้ำ หลังจากหายแล้ว บันทึกรอยโรคหลุดหายสนิทหรือไม่ ถ้ากลับเป็นซ้ำบันทึกปริมาตรที่วัดได้ทั้งสองตำแหน่ง

นอกจากนี้ข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกบันทึกลงในโปรแกรม SPSS (โปรแกรมทางสถิติเพื่อใช้ในการวิจัย) โดยผู้วิจัย เพื่อที่จะนำข้อมูลมาทำการวิเคราะห์ทางสถิติต่อไป



## การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่  
เพศ , อาชีพ , ตำแหน่งรอยโรคหู , ประวัติเคยรักษารอยโรคหูมาก่อน  
โดยนำเสนอข้อมูลในรูปแบบของความถี่และค่าร้อยละ
2. ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่  
อายุ , ระยะเวลาที่เป็นหู , ปริมาตรหู  
โดยนำเสนอข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย (mean) , ค่าสูงสุด(max) , ค่าต่ำสุด(min) , ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD)
3. การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 5 % อิมิดควิมอดคริมกับยาหลอก โดยประเมินรอยโรคหายสนิทหรือไม่ ใช้การวิเคราะห์ด้วย Mc Nemar Chi-square
4. การเปรียบเทียบปริมาตรหูก่อนการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด และปริมาตรหูหลังรักษาด้วยยาแต่ละชนิด ใช้การวิเคราะห์ด้วย paired t-test
5. ระยะเวลารักษาเฉลี่ย ใช้ค่าเฉลี่ย(mean)
6. อัตราการหายสนิทของรอยโรคหูจากการใช้ยา 5% อิมิดควิมอดคริม ใช้ค่าร้อยละ
7. อัตราการหายสนิทของรอยโรคหูจากการใช้ยาหลอก ใช้ค่าร้อยละ
8. การประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมิน) ของยาสองชนิดมีความแตกต่างกันหรือไม่ ใช้ Wilcoxon Singed Ranks Test
9. การประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมิน) ว่ามีอาการหรืออาการแสดงดังต่อไปนี้หรือไม่ ใช้ Mc Nemar Chi-square ในแต่ละอาการหรืออาการแสดง
10. อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาหูหนวกด้วยยา 5% อิมิดควิมอดคริม ใช้ค่าร้อยละ
11. สัปดาห์ที่รอยโรคหูเริ่มดีขึ้นโดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับรอยโรคหูเริ่มต้น ใช้การวิเคราะห์ด้วย Repeated ANOVA
12. รอยโรคหูที่หาย 5% อิมิดควิมอดคริม ระหว่างกลุ่มที่รอยโรคหูหายสนิทและไม่หายสนิท ปัจจัยด้านเพศ , อายุ , ตำแหน่งรอยโรคหู , ประวัติเคยรักษาหูมาก่อน , ระยะเวลาที่เป็นหู และปริมาตรหูก่อนการรักษามีความแตกต่างกันหรือไม่ การวิเคราะห์ปัจจัยด้านเพศ , ตำแหน่งรอยโรคหู และประวัติเคยรักษาหูมาก่อนใช้ Chi-square ส่วนปัจจัยด้านอายุ , ระยะเวลาที่เป็นหู และปริมาตรหูก่อนการรักษาใช้ Independent-samples t test

13. รอยโรคหูดที่ท่ายาหลอก ระหว่างกลุ่มที่รอยโรคหูดหายสนิทและไม่หายสนิท ปัจจัยด้านเพศ , อายุ , ตำแหน่งรอยโรคหูด , ประวัติเคยรักษาหูดมาก่อน , ระยะเวลาที่เป็นหูด และปริมาตรหูดก่อนการรักษามีความแตกต่างกันหรือไม่ การวิเคราะห์ปัจจัยด้านเพศ , ตำแหน่งรอยโรคหูด และประวัติเคยรักษาหูดมาก่อนใช้ Chi-square ส่วนปัจจัยด้านอายุ , ระยะเวลาที่เป็นหูด และปริมาตรหูดก่อนการรักษานำมาใช้ Independent-samples t test
14. นำเสนอข้อมูลเป็นตาราง , แผนภูมิ และกราฟ



รูปที่ 9 แสดงสาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) ชนิด Light ใช้สำหรับพิมพ์เพื่อวัดปริมาตรหูด



รูปที่ 10 แสดงการใช้สาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) ชนิด Light โดยใช้ Base 7 ส่วน



รูปที่ 11 แสดงการใช้สาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) ชนิด Light โดยใช้ Catalyst 1 ส่วน



รูปที่ 12 แสดงการใช้สาร Vinyl Polysiloxane(PROVIL) โดยใช้ Base ผสมกับ Catalyst



รูปที่ 13 แสดงการใช้สารที่ผสมแล้วทาบริเวณรอยโรคหูดที่ต้องการวัดปริมาตร



รูปที่ 14 แสดง block หูดที่ได้เมื่อทำการลอกออกมาจากผิวหนัง



รูปที่ 15 แสดง Hamilton-Bonaduz Schweiz เป็นเครื่องมือสำหรับวัดปริมาตรหูด โดยเครื่องมือนี้  
หยดน้ำได้ครั้งละ 1  $\mu\text{L}$

สถาบันจุฬารักษ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 7

### รายงานผลการวิจัย

#### คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษา พบว่าเป็นเพศชายร้อยละ 66.7 เพศหญิงร้อยละ 33.3 โดยมีอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 2:1 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 60 มีอายุระหว่าง 15-24 ปี อายุเฉลี่ย 27.9 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 15 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 68 ปี ส่วนใหญ่เป็นนักเรียนนักศึกษาคิดเป็นร้อยละ 46.7 ตำแหน่งรอยโรคหูดเป็นบริเวณนิ้วมือมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 50 บริเวณขาร้อยละ 16.7 ผู้ไม่เคยรักษาหูดมาก่อนคิดเป็นร้อยละ 53.3 ระยะเวลาเป็นหูดเฉลี่ย 29.13 เดือน ระยะเวลาต่ำสุดเป็นหูดเท่ากับ 3 เดือน ระยะเวลานานสุดเป็นหูดเท่ากับ 10 ปี ค่าเฉลี่ยปริมาตรหูดก่อนทำการรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมเท่ากับ 13.8  $\mu\text{L}$  ปริมาตรหูดต่ำสุด 4  $\mu\text{L}$  ปริมาตรหูดมากที่สุด 51  $\mu\text{L}$  ค่าเฉลี่ยปริมาตรหูดก่อนทำการรักษาด้วยยาหลอกเท่ากับ 14.07  $\mu\text{L}$  ปริมาตรหูดต่ำสุด 5  $\mu\text{L}$  ปริมาตรหูดมากที่สุด 53  $\mu\text{L}$

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนและร้อยละของประชากรที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคลและข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
1. เพศ		
เพศชาย	20	66.7
เพศหญิง	10	33.3
เพศชาย : เพศหญิง = 2:1		
2. อายุ		
15-24 ปี	18	60
25-34 ปี	5	16.7
35-44 ปี	2	6.7
45-54 ปี	1	3.3
55-64 ปี	3	10
65-74 ปี	1	3.3
Mean = 27.9 SD = 15.24 min = 15 max = 68		

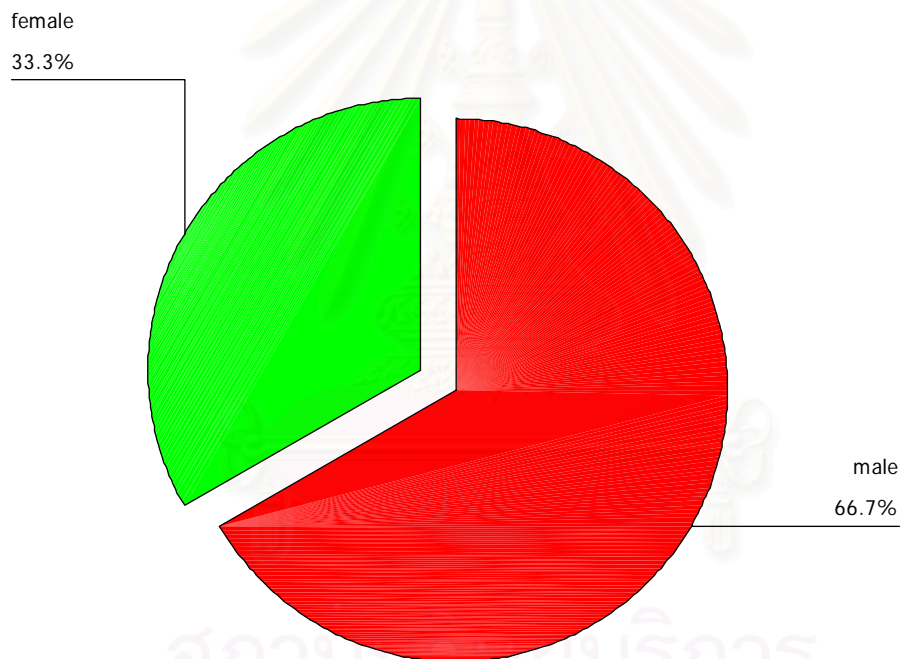
ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงจำนวนและร้อยละของประชากรที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคลและข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
3. อาชีพ		
แม่บ้าน	4	13.3
รับจ้าง	8	26.7
รับราชการ	1	3.3
ธุรกิจส่วนตัว	2	6.7
นักเรียน นักศึกษา	14	46.7
สามเณร	1	3.3
4. ตำแหน่งรอยโรคหู		
นิ้วมือ	15	50
รอบเล็บ	1	3.3
ฝ่ามือ	3	10
แขน	2	6.7
นิ้วเท้า	4	13.3
ขา	5	16.7
5. ประวัติเคยรักษาหูมาก่อน		
เคยรักษามาก่อน	14	46.7
ไม่เคยรักษามาก่อน	16	53.3
6. ระยะเวลาที่เป็นหู		
1-15 เดือน	14	46.7
16-30 เดือน	8	26.7
31-45 เดือน	1	3.3
46-60 เดือน	5	16.7
≥ 61 เดือน	2	6.7
Mean = 29.13 SD = 27.82 min = 3 max = 120		

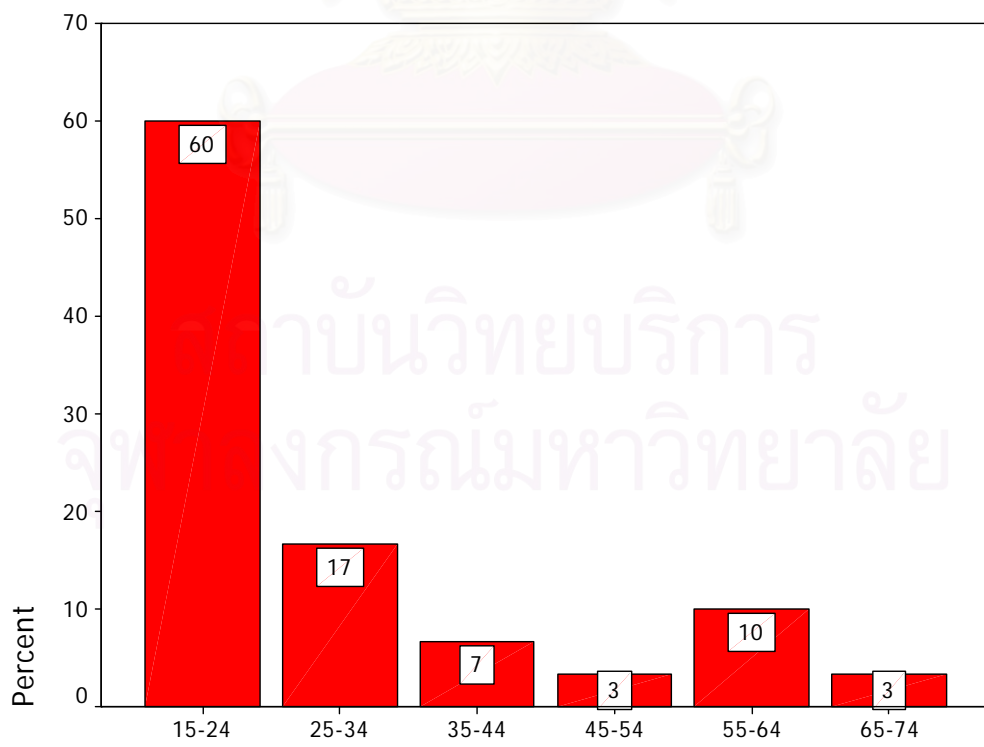
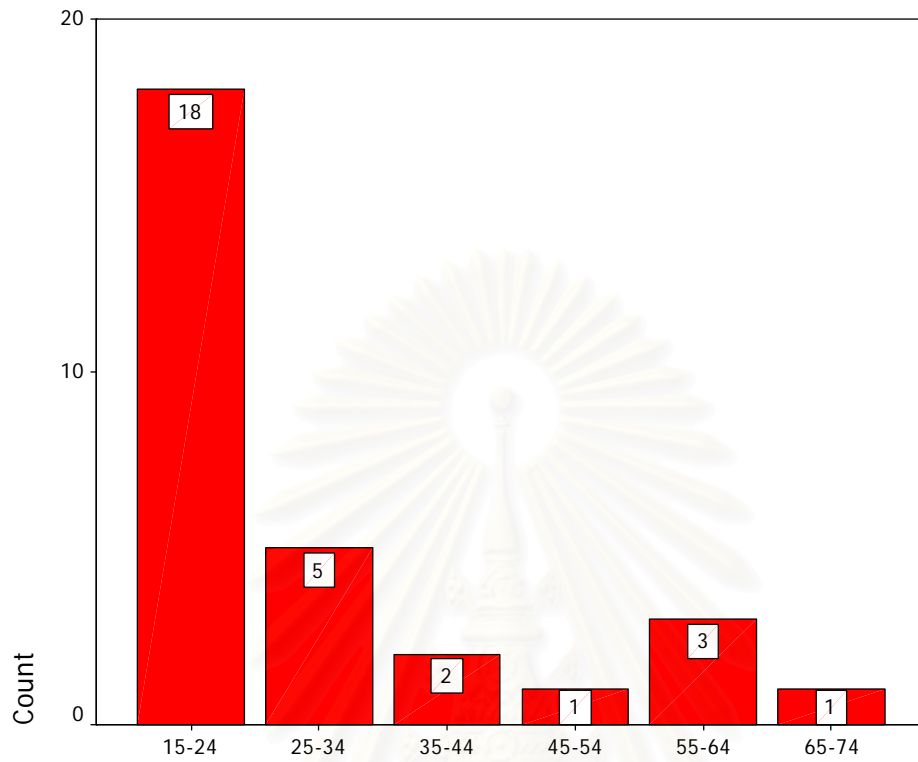
ตารางที่ 4 แสดงลักษณะข้อมูลปริมาณธาตุก่อนการรักษา ( $\mu\text{L}$ ) เปรียบเทียบระหว่างสองตำแหน่ง

ปริมาณธาตุ ( $\mu\text{L}$ )	5% อิมิควิมอดครีม	ยาหลอก
Mean	13.8	14.09
SD	9.49	9.996
Min	4	5
Max	51	53

แผนภูมิวงกลมที่ 1 แสดงสัดส่วนของเพศชายและเพศหญิง



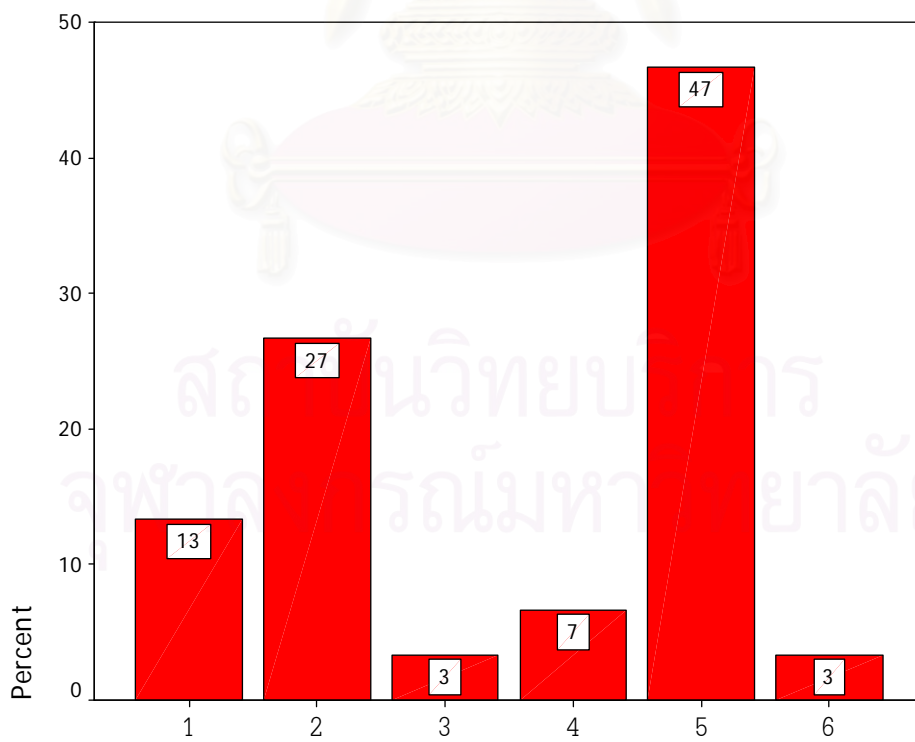
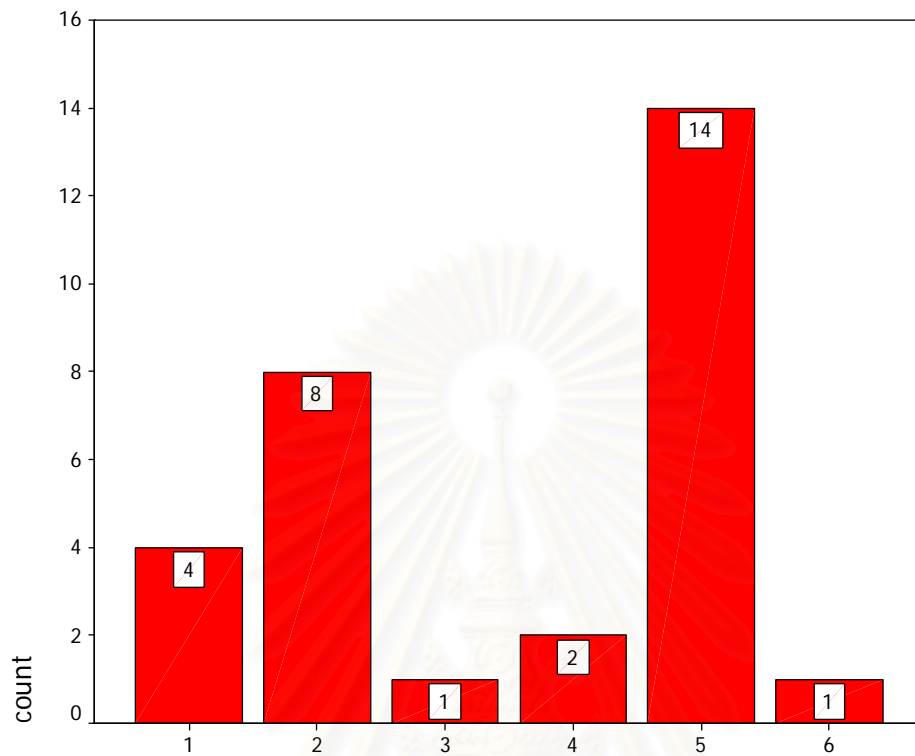
### แผนภูมิแท่งที่ 1 แสดงกลุ่มอายุของประชากร



year

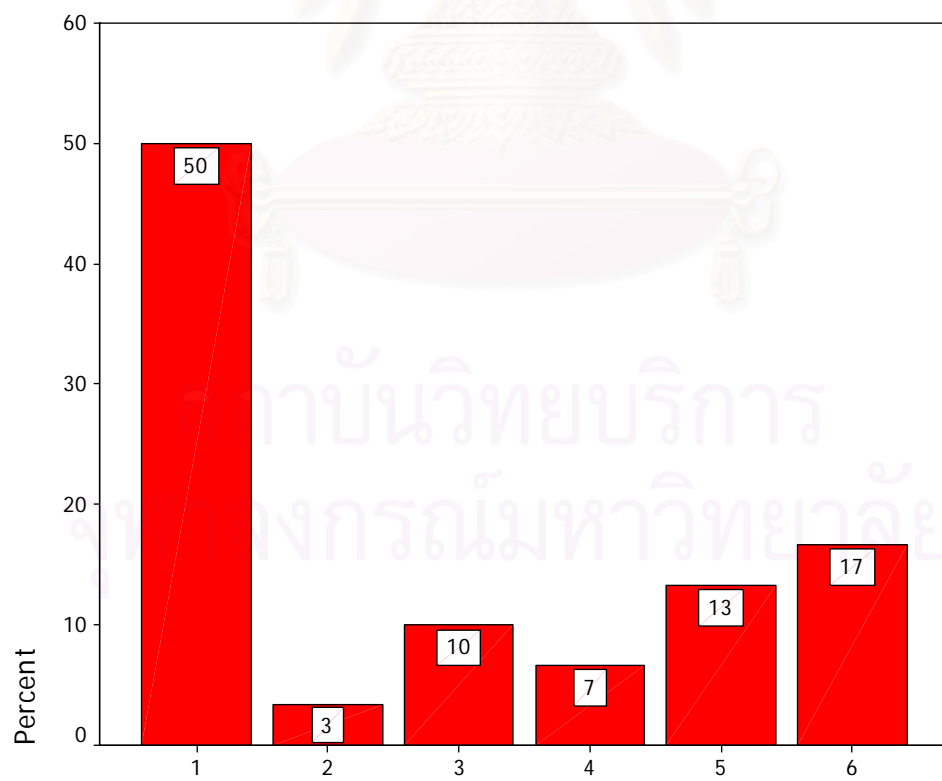
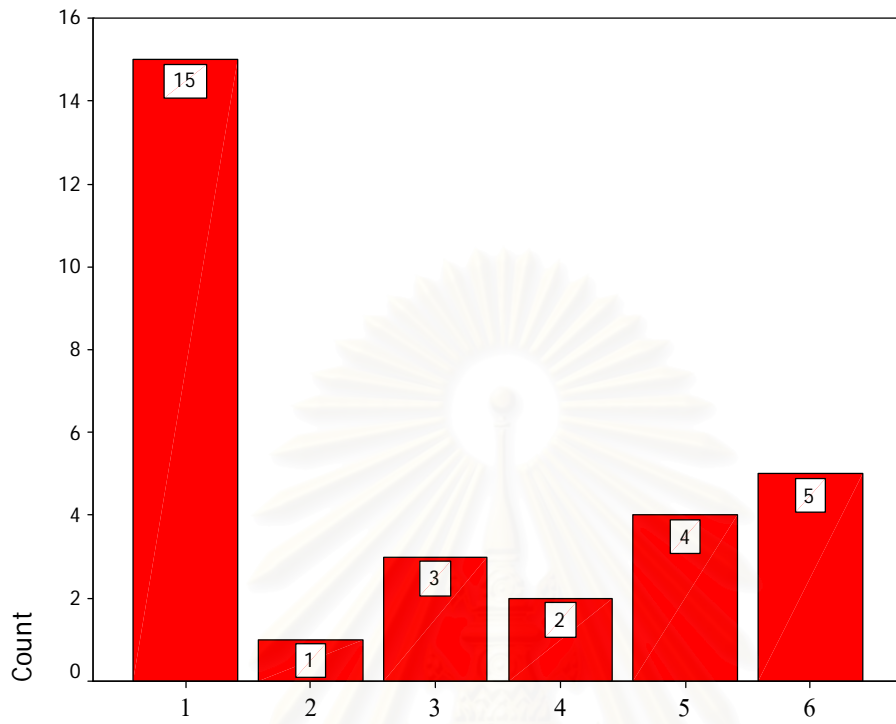


แผนภูมิแท่งที่ 2 แสดงอาชีพของประชากร



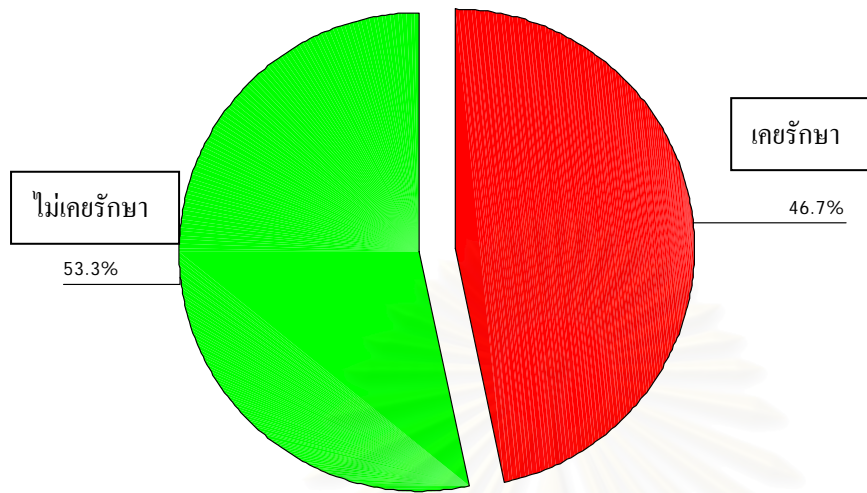
โดย 1 = แม่บ้าน 2 = รับจ้าง 3 = รับราชการ 4 = ธุรกิจส่วนตัว 5 = นักเรียน นักศึกษา  
6 = สามเณร

แผนภูมิแท่งที่ 3 แสดงตำแหน่งรอยโรคหูด

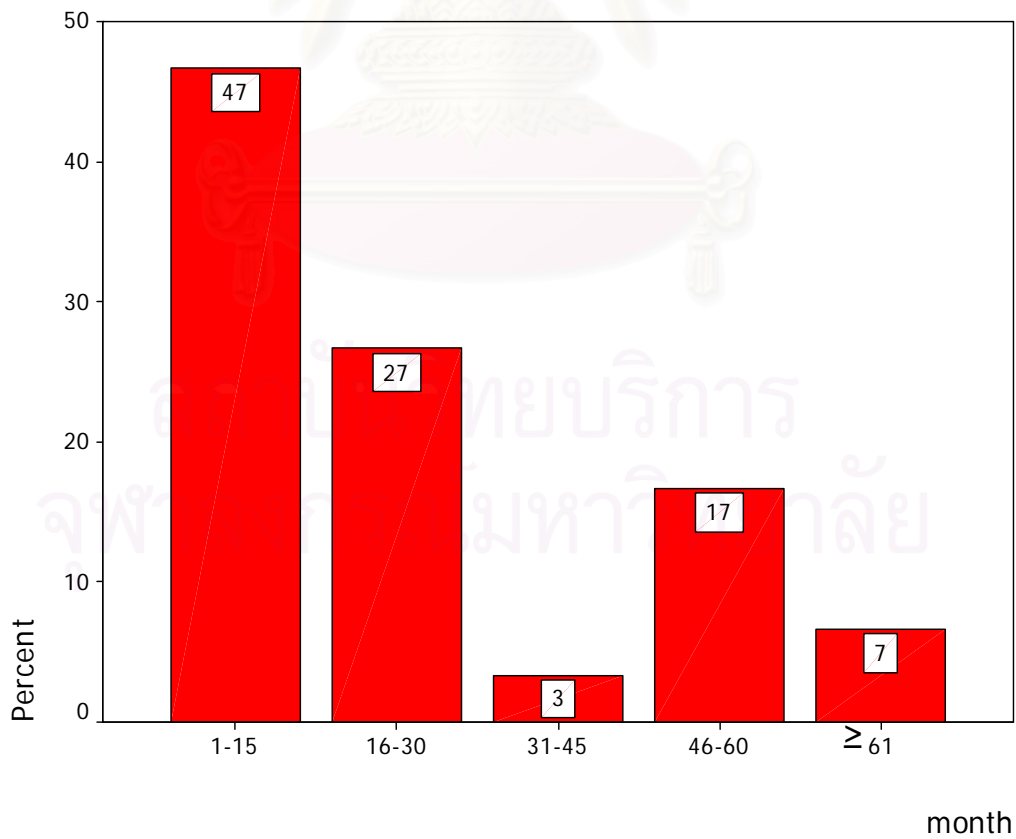


โดย 1 = นิ้วมือ 2 = รอบเล็บ 3 = ฝ่ามือ 4 = แขน 5 = นิ้วเท้า 6 = ขา

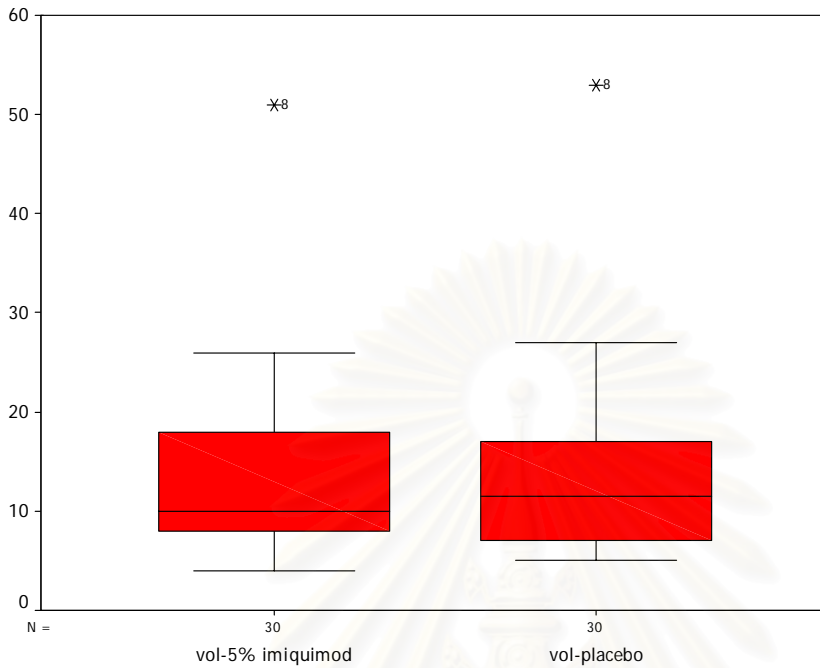
แผนภูมิวงกลมที่ 2 แสดงสัดส่วนประวัติการรักษาโรคหูด



แผนภูมิแท่งที่ 4 แสดงระยะเวลาที่เป็นหูด



แผนภูมิ Boxplot ที่ 1 แสดงปริมาณหลุดก่อนการรักษาระหว่างสองกลุ่มทดลอง



เนื่องจากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ สามารถคำนวณว่าปริมาณหลุดก่อนการรักษาของข้อมูลสองกลุ่มมีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้วิธี Paired t-test พบว่าค่า p-value เท่ากับ 0.368 หมายความว่า ปริมาณหลุดก่อนการรักษาในสองกลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จำนวนผู้ป่วยที่รอยโรคหายสนิทหลังทำการศึกษาทดลองยาทั้งสองชนิดในผู้ป่วยรายเดียวกัน

		ยาหลอก		รวม
		หายสนิท	ไม่หายสนิท	
5%อิมิกวิมอด	หายสนิท	6	10	16
	ไม่หายสนิท	0	10	10
รวม		6	20	26

เนื่องจากทำการศึกษาทดลองในผู้ป่วยรายเดียวกัน ข้อมูลชนิดนับ จึงสามารถคำนวณว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมและยาหลอกมีประสิทธิภาพในการรักษาต่างกันหรือไม่ โดยใช้ Mc Nemar Chi-square พบว่า ค่า p-value เท่ากับ 0.002 หมายความว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดมีประสิทธิภาพรักษารอยโรคหูดหายสนิทต่างกับยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.002)

### ปริมาตรหูดในแต่ละสัปดาห์ที่นัดติดตามผลการรักษาผู้ป่วย

ผู้ป่วย	ปริมาตรหูด( $\mu\text{L}$ ) ในสัปดาห์ที่						
	0	2	4	6	8	10	12
1.							
5% อิมิควิมอดครีม	10	9	7	6	2	0	0
ยาหลอก	11	11	7	6	4	0	0
2.							
5% อิมิควิมอดครีม	9	9	7				
ยาหลอก	7	6	6				
3.							
5% อิมิควิมอดครีม	23	24	11	7	0	0	0
ยาหลอก	22	21	17	10	5	0	0
4.							
5% อิมิควิมอดครีม	9	7	0	0	0	0	0
ยาหลอก	10	7	3	3	2	3	3
5.							
5% อิมิควิมอดครีม	7	5	5	5	3	0	0
ยาหลอก	6	6	6	5	4	2	2
6.							
5% อิมิควิมอดครีม	4	3	3	4	3	0	0
ยาหลอก	5	4	5	4	4	2	2
7.							
5% อิมิควิมอดครีม	14	15	5	3	0	0	0
ยาหลอก	16	18	10	10	10	8	10

ปริมาณทรูดในแต่ละสัปดาห์ที่นัดติดตามผลการรักษาผู้ป่วย(ต่อ)

ผู้ป่วย	ปริมาณทรูด( $\mu\text{L}$ ) ในสัปดาห์ที่						
	0	2	4	6	8	10	12
8. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	51 53						
9. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	6 7	6 7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
10. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	18 17						
11. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	8 7	9 8	3 4	2 3	0 3	0 3	0 2
12. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	10 12	10 12	10 12	7 11	7 11	4 11	0 11
13. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	5 6	5 6	5 8	4 6	3 7	2 7	2 7
14. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	26 27	26 27	19 24	17 22	17 22	15 22	15 23
15. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	25 24	25 23	18 20				
16. 5% อิมิควิมอดครีမ် ยาหลอก	15 12	14 12	14 12	13 12	10 10	7 8	5 7

ปริมาณทรูดในแต่ละสัปดาห์ที่นัดติดตามผลการรักษาผู้ป่วย(ต่อ)

ผู้ป่วย	ปริมาณทรูด( $\mu\text{L}$ ) ในสัปดาห์ที่						
	0	2	4	6	8	10	12
17.							
5% อิมิควิมอดครีม	25	26	26	22	17	12	10
ยาหลอก	27	27	26	25	23	20	20
18.							
5% อิมิควิมอดครีม	20	21	20	12	0	0	0
ยาหลอก	22	20	20	15	2	0	0
19.							
5% อิมิควิมอดครีม	8	6	4	2	0	0	0
ยาหลอก	7	7	7	6	6	6	6
20.							
5% อิมิควิมอดครีม	16	18	15	10	6	2	0
ยาหลอก	15	15	14	12	8	4	2
21.							
5% อิมิควิมอดครีม	20	21	18	11	6	0	0
ยาหลอก	23	24	14	13	12	4	0
22.							
5% อิมิควิมอดครีม	10	10	5	2	2	0	0
ยาหลอก	12	12	10	10	8	8	8
23.							
5% อิมิควิมอดครีม	7	6	6	4	2	2	2
ยาหลอก	6	6	6	5	4	4	4
24.							
5% อิมิควิมอดครีม	10	12	10	6	5	4	4
ยาหลอก	9	10	8	8	7	7	6
25.							
5% อิมิควิมอดครีม	10	11	9	7	5	3	2
ยาหลอก	8	8	8	8	7	6	6

ปริมาณทรูดในแต่ละสัปดาห์ที่นัดติดตามผลการรักษาผู้ป่วย(ต่อ)

ผู้ป่วย	ปริมาณทรูด( $\mu\text{L}$ ) ในสัปดาห์ที่						
	0	2	4	6	8	10	12
26.							
5% อิมิควิมอดครีမ်	7	5	6	5	3	0	0
ยาหลอก	8	6	6	6	2	0	0
27.							
5% อิมิควิมอดครีမ်	15	16	15	10	6	5	5
ยาหลอก	17	17	16	12	11	12	11
28.							
5% อิมิควิมอดครีမ်	10	10	10	8	6	4	3
ยาหลอก	12	12	11	10	10	9	9
29.							
5% อิมิควิมอดครีမ်	7	8	4	0	0	0	0
ยาหลอก	6	6	5	5	5	5	5
30.							
5% อิมิควิมอดครีမ်	9	8	7	6	4	3	3
ยาหลอก	8	8	7	6	5	4	4

ได้ทำการวัดปริมาณทรูดก่อนหลังการรักษา ใช้การวิเคราะห์ด้วย Paired t-test พบว่า ปริมาณทรูดก่อนการรักษาในสองกลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถคำนวณปริมาณทรูดหลังการใช้ยาว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้วิธี Paired t-test พบว่าค่า p-value เท่ากับ  $<0.001$  หมายความว่า หลังการรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีမ် ร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดปริมาณทรูดน้อยกว่ารักษาด้วยยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ









**ประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาโดยแพทย์เป็นผู้ประเมิน คิดเป็นร้อยละ (ต่อ)**

โดย A = ยา 5% อิมิดควิมอดคริม P = ยาหลอก

อาการหรือ อาการแสดง	ผลข้างเคียงคิดเป็นร้อยละในสัปดาห์ที่(จำนวนคน)											
	2		4		6		8		10		12	
	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P
แผลลึกถึงชั้น หนังแท้(ulcer)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
รอยถลอกจาก การเกา (excoriation)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
บวม(edema)	3.57 (1)	0	3.85 (1)	3.70 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0

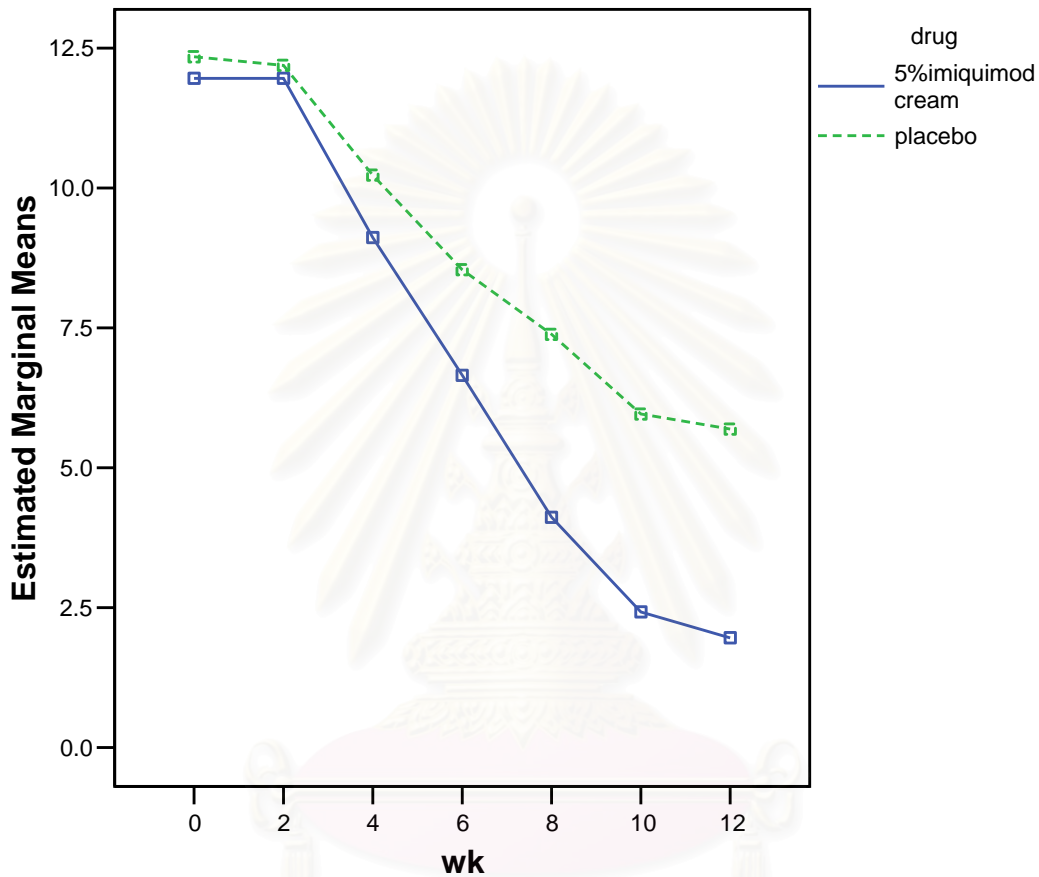
เนื่องจากค่าที่วัดในการประเมินผลข้างเคียงนี้เป็นข้อมูลชนิดนับ คือมีหรือไม่มีอาการ เมื่อนำมาคำนวณเพื่อเปรียบเทียบว่ามีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ จึงต้องใช้วิธี Mc Nemar Chi-square ในแต่ละคู่ พบว่า ในสัปดาห์ที่ 2 กลุ่มที่ใช้ยา 5% อิมิดควิมอดคริมมีอาการคันในร้อยละ 10.71 มีอาการแสบร้อนร้อยละ 10.71 มีแผลถลอกตื้นร้อยละ 14.29 มีอาการบวมร้อยละ 3.57 ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกมีอาการแสบร้อนร้อยละ 3.57 มีแผลถลอกตื้นร้อยละ 7.14 จากการวิเคราะห์ในแต่ละคู่ผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p-value > 0.05) ในสัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ใช้ยา 5% อิมิดควิมอดคริมมีอาการคันในร้อยละ 3.85 มีอาการแดงร้อยละ 3.85 มีอาการแสบร้อนร้อยละ 7.69 มีแผลถลอกตื้นร้อยละ 3.85 มีอาการบวมร้อยละ 3.85 ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกมีอาการแดงร้อยละ 3.70 มีอาการบวมร้อยละ 3.70 จากการวิเคราะห์ในแต่ละคู่ผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p-value > 0.05) ในสัปดาห์ที่ 6 กลุ่มที่ใช้ยา 5% อิมิดควิมอดคริมมีอาการแสบร้อนร้อยละ 4.35 มีแผลถลอกตื้นร้อยละ 4.35 ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกมีอาการแดงร้อยละ 4.00 จากการวิเคราะห์ในแต่ละคู่ผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p-value > 0.05) ในสัปดาห์ที่ 8 กลุ่มที่ใช้ยาหลอกมีอาการแดงร้อยละ 4.17 จากการวิเคราะห์ในแต่ละคู่ผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p-value > 0.05)

จากข้อมูลการศึกษาทดลองในครั้งนี้ทดลองในผู้ป่วยทั้งหมด 30 คน ผู้ป่วยที่อยู่ใน การศึกษาจนถึงสุดการศึกษาจำนวน 26 คน มีผู้อกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดการศึกษาจำนวน 4 คน เนื่องจากผู้ป่วย 1 คน เป็นนักเรียน ไม่สะดวกมาติดตามการรักษาทุก 2 สัปดาห์ ในวัน ราชการ ผู้ป่วย 2 คน ต้องกลับไปทำงานต่างจังหวัดกะทันหันไม่สามารถกลับมาติดตามการรักษา ได้ และผู้ป่วย 1 คน ไม่สามารถมาติดตามการรักษาตามนัดได้ เนื่องจากมีปัญหาการกลางานในวัน ราชการขอเปลี่ยนการรักษาด้วยวิธีอื่น มีผู้อกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดการศึกษาร้อยละ 13.3

หลังจากทายา 5% อิมิดควิมอดคริมตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิดรอยโรค หูดหายสนิททั้งหมด 16 คน ในผู้ป่วยจำนวน 30 คน คิดเป็นร้อยละ 53.3 อัตราการกลับเป็นซ้ำ หลังจากรักษาหูดหายสนิทด้วยยา 5% อิมิดควิมอดคริมคิดเป็นร้อยละ 6.25 คือ มีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย กลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาด้วยยาจนรอยโรคหายสนิท เมื่อนัดติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 15 คน ไม่กลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาด้วยยาจนรอยโรคหายสนิทเมื่อนัดติดตามผู้ป่วย เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ หลังจากทายาหูดตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด รอยโรคหูดหายสนิททั้งหมด 6 คน ในผู้ป่วยจำนวน 30 คน คิดเป็นร้อยละ 20 อัตราการกลับเป็น ซ้ำหลังจากรักษาหูดหายสนิทด้วยยาหูดคิดเป็นร้อยละ 0 คือไม่มีผู้ใดกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษา ด้วยยาจนรอยโรคหายสนิทเมื่อนัดติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์

จากการศึกษาทดลองเมื่อวิเคราะห์ตาม Treatment failure analysis พบว่า อัตราหูดหาย สนิทในกลุ่มทายา 5% อิมิดควิมอดคริมตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด คิดเป็นร้อย ละ 61.54(16 คน ในผู้ป่วย 26 คน) และอัตราหูดหายสนิทในกลุ่มทายาหูดตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด คิดเป็นร้อยละ 23.08 (6 คน ในผู้ป่วย 26 คน)

กราฟที่ 1 แสดงปริมาณทรูด( $\mu\text{L}$ ) ในแต่ละสัปดาห์ที่ติดตามผลการรักษาผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างยาทั้งสองชนิด



จากข้อมูลการศึกษาทดลองในครั้งนี้ เมื่ออยากทราบว่าในสัปดาห์ใดรอยโรคทรูดเริ่มดีขึ้น โดยแตกต่างจากรอยโรคทรูดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Repeated ANOVA พบว่า ปริมาณทรูดเริ่มมีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ เมื่อรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด โดยในยาทั้งสองชนิดปริมาณทรูดลดลงต่างจากรอยโรคทรูดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังจากรักษา ( $p\text{-value} = 0.002$ )

จากการเปรียบเทียบกลุ่มที่รอยโรคหูหนวกสายตาสั้นและไม่สายตาสั้น โดยการรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดคริมตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด การวิเคราะห์ปัจจัยด้านเพศ , ตำแหน่งรอยโรคหู และประวัติเคยรักษาหูตามาก่อนมีความแตกต่างกันหรือไม่ ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Chi-square ส่วนปัจจัยด้านอายุ , ระยะเวลาที่เป็นหู และปริมาตรหูตก่อนการรักษามีความแตกต่างกันหรือไม่ ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Independent-samples t test พบว่า ปัจจัยด้านเพศ , ตำแหน่งรอยโรคหู และประวัติเคยรักษาหูตามาก่อนไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนปัจจัยด้านอายุและปริมาตรหูตก่อนการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% แต่ปัจจัยด้านระยะเวลาที่เป็นหูมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.016$ ) โดยระยะเวลาที่เป็นหูเฉลี่ยในกลุ่มรอยโรคหูหนวกสายตาสั้นเท่ากับ 40.69 เดือน ระยะเวลาที่เป็นหูเฉลี่ยในกลุ่มรอยโรคหูไม่สายตาสั้นเท่ากับ 17.10 เดือน

จากการเปรียบเทียบกลุ่มที่รอยโรคหูหนวกสายตาสั้นและไม่สายตาสั้น โดยการรักษาด้วยยา หลอกตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด การวิเคราะห์ปัจจัยด้านเพศ, ตำแหน่งรอยโรคหู และประวัติเคยรักษาหูตามาก่อนมีความแตกต่างกันหรือไม่ ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Chi-square ส่วนปัจจัยด้านอายุ, ระยะเวลาที่เป็นหู และปริมาตรหูตก่อนการรักษามีความแตกต่างกันหรือไม่ ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Independent-samples t test พบว่าปัจจัยด้านเพศ, อายุ, ตำแหน่งรอยโรคหู, ประวัติเคยรักษาหูตามาก่อน, ระยะเวลาที่เป็นหู และปริมาตรหูตก่อนการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95%

## สรุปผลการทดลองโดยภาพรวม

ตัวแปร	5% อิมิดควิมอด(n=30)	ยาหลอก(n=30)	p-value
เพศ(ชาย:หญิง)	2 :1	2 :1	-
อายุ(mean)	27.9	27.9	-
ตำแหน่งรอยโรค			
นิ้วมือ	15 (50.0%)	15 (50.0%)	-
รอบเล็บ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	-
ฝ่ามือ	3 (10.0%)	3 (10.0%)	-
แขน	2(6.7%)	2(6.7%)	-
นิ้วเท้า	4(13.3%)	4(13.3%)	-
ขา	5(16.7%)	5(16.7%)	-
ประวัติเคยรักษาหูดมาก่อน			
เคย : ไม่เคย	1:1.14	1:1.14	-
ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นหูด (เดือน)	29.13	29.13	-
ปริมาตรหูด (µL) ก่อนรักษา (mean)	13.8	14.09	0.368
ปริมาตรหูด (µL) หลังรักษา (mean)	1.96	5.69	<0.001
อัตราการหายสนิทของหูด	53.3%	20%	0.002
ผลข้างเคียง(ผู้ป่วยประเมิน) 1-4 ordinal scale(median)			
สัปดาห์ที่ 2	1	1	0.008
สัปดาห์ที่ 4	1	1	0.025
สัปดาห์ที่ 6	1	1	1
สัปดาห์ที่ 8	1	1	1
สัปดาห์ที่ 10	1	1	1
สัปดาห์ที่ 12	1	1	1
อัตราการกลับเป็นซ้ำ	6.25%	0%	-



เนื่องจากการทดลองในบุคคลเดียวกันดังนั้นปัจจัยทางด้านเพศ อายุ อาชีพ ตำแหน่ง รอยโรค ประวัติการรักษาหูดมาก่อน ระยะเวลาที่เป็นหูดจึงเหมือนกันในสองกลุ่มทดลอง นอกจากนี้ตำแหน่งของรอยโรคหูดที่ทำการศึกษาทั้งสองยังเป็นตำแหน่งเดียวกัน ปริมาตรของรอยโรคหูดพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในสองกลุ่มทดลอง จึงไม่เป็นอุปสรรคในการนำมาเปรียบเทียบกัน

ผลการทดลองพบว่ายา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด มีประสิทธิภาพรักษารอยโรคหูดหายสนิทต่างกับยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.002$ ) โดยหลังการรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมปริมาตรหูดน้อยกว่ารักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.001$ )

ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนถึงสุดการศึกษาจำนวน 26 คน เมื่อใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 8.625 สัปดาห์ อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดคิดเป็นร้อยละ 53.3 อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดคิดเป็นร้อยละ 20

ในการเปรียบเทียบผลข้างเคียงในการใช้ยาทั้งสองกลุ่มโดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน ผลข้างเคียงของยามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในสัปดาห์ที่ 2 ( $p\text{-value} = 0.008$ ) และผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 , 6 , 8 , 10 และ 12 โดยผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยประเมินทั้งหมดอยู่ในระดับ 1 และ 2 เท่านั้น

การเปรียบเทียบผลข้างเคียงในการใช้ยาทั้งสองกลุ่มแพทย์เป็นผู้ประเมิน พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาทั้งสองชนิดที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาหายสนิทด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมคิดเป็นร้อยละ 6.25 อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาหายสนิทด้วยยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 0 เมื่อนัดติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์

ปริมาตรหูดเริ่มมีขนาดเล็กลงเรื่อยๆ เมื่อรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด โดยในยาทั้งสองชนิด ปริมาตรหูดลดลงต่างจากรอยโรคหูดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังจากรักษา ( $p\text{-value} = 0.002$ )

จากการเปรียบเทียบกลุ่มที่รอยโรคหูดหายสนิทและไม่หายสนิททั้งจากการรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดหรือยาหลอก พบว่า ปัจจัยด้านเพศ , ตำแหน่งรอยโรคหูด และประวัติเคยรักษาหูดมาก่อนไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ปัจจัยด้านอายุและปริมาตรหูดก่อนการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ระยะเวลาที่เป็นหูดในกลุ่มทายาหลอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% แต่ปัจจัยด้านระยะเวลาที่เป็นเหตุในกลุ่มทายา 5% อิมิดควิมอดคริมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.016$ ) โดยระยะเวลาที่เป็นเหตุเฉลี่ยในกลุ่มรอยโรคหูดหายสนิทเท่ากับ 40.69 เดือน ระยะเวลาที่เป็นเหตุเฉลี่ยในกลุ่มรอยโรคหูดไม่หายสนิทเท่ากับ 17.10 เดือน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 16 แสดงผลการรักษาในผู้ป่วยรายที่ 1

รอยโรคหูดบริเวณนิ้วมือข้างซ้าย  
ทายา 5% อิมิดควิมอดครีม



วันแรกก่อนเริ่มทำการรักษา

รอยโรคหูดบริเวณนิ้วมือข้างขวา  
ทายาหลอด



วันแรกก่อนเริ่มทำการรักษา



สัปดาห์ที่ 6 หลังการรักษา



สัปดาห์ที่ 6 หลังการรักษา

รอยโรคหูดบริเวณนิ้วมือข้างซ้าย  
ทายา 5% อิมิควิมอดครีม

รอยโรคหูดบริเวณนิ้วมือข้างขวา  
ทายาหลอด



สัปดาห์ที่ 10 หลังการรักษา

สัปดาห์ที่ 10 หลังการรักษา



หลังนัดติดตามผู้ป่วย 24 สัปดาห์

หลังนัดติดตามผู้ป่วย 24 สัปดาห์

รูปที่ 17 แสดงผลการรักษาในผู้ป่วยรายที่ 3



วันแรกก่อนเริ่มทำการรักษา



สัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษาทายา  
5% อิมิดาโซลครีม



สัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษา  
ทายาหลอก



สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษาทายา  
5% อิมิดควิมอดครีม



สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา  
ทายาหลอก



สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษาทายา  
5% อิมิดควิมอดครีม



สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา  
ทายาหลอก



หลังนัดติดตามผู้ป่วย 24 สัปดาห์  
ทายา 5% อิมิดควิมอดครีม



หลังนัดติดตามผู้ป่วย 24 สัปดาห์  
ทายาหลอก

## บทที่ 8

### การอภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิควิมอดครีมกับยา หลอกเมื่อใช้ร่วมกับทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นปิดในผู้ป่วยเป็นหูดชนิด common warts ในผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยประเมินจากรอยโรคหูดหายสนิทจากการดูด้วยตาเปล่าและวัดปริมาตร หูด = 0  $\mu\text{L}$  นอกจากนี้ยังมีการประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยให้ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน ใช้ 1-4 ordinal scale ประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาโดยแพทย์เป็นผู้ประเมินจากการใช้ยาทั้งสองชนิด คู่อัตราการหายสนิทของหูดจากการใช้ยา อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังรักษาหายด้วยยา หลังจากการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาหูดชนิด common warts ระหว่างยา 5% อิมิควิมอดครีมและยาหลอกโดยใช้ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นพลาสติกปิดร่วมด้วย พบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหูดหายสนิทดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ( $p\text{-value} = 0.002$ )

การศึกษานี้ได้คำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษาโดยใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง สองกลุ่มที่มีความเกี่ยวข้องกัน ไม่เป็นอิสระต่อกัน โดยใช้ข้อมูลตัววัดเป็นจำนวนนับ คือ รอยโรค หูดหายสนิทหรือไม่หายสนิท เนื่องจากไม่มีการศึกษาใดก่อนหน้านี้ทำการทดลองคล้ายการวิจัย ในครั้งนี้ การศึกษาทดลองนี้ใช้ระยะเวลาค่อนข้างนานการทำ Pilot study ต้องใช้เวลานาน จึงใช้ ข้อมูลจากการศึกษาของ Hengge UR และคณะ[12] ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของผู้วิจัยมากที่สุด ผู้วิจัยใช้ข้อมูลจากการศึกษานี้เพื่อมาคำนวณหาขนาดตัวอย่าง โดยกำหนดให้ค่า  $\alpha$  (type 1 error) = 0.05 ,  $\beta$  (type 2 error) = 0.2 ดังนั้น power = 80%

เมื่อพิจารณาข้อมูลเกี่ยวกับคุณลักษณะประชากรซึ่งมีทั้งหมด 30 คน พบว่าผู้ป่วยที่ ศึกษาเป็นเพศชาย 20 คน คิดเป็นร้อยละ 66.7 และเพศหญิง 10 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3 ซึ่ง พบว่าเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2 เท่า ประชากรที่เข้าการศึกษาทดลองมีอายุตั้งแต่ 15 ปี ถึง 68 ปี กลุ่มอายุที่มากที่สุด คือ อายุ 15 ปี ถึง 24 ปี มี 18 คน คิดเป็นร้อยละ 60 อาจเนื่องจากหูดที่ไม่ใช่หูดที่พบบริเวณอวัยวะเพศมักพบในเด็กและผู้ใหญ่ตอนต้น กลุ่มอายุนี้อาชีพจึงเป็นนักเรียน นักศึกษามากที่สุด จำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 46.7

ในประชากรที่นำมาศึกษา พบว่า ตำแหน่งรอยโรคหูดมากที่สุด คือ บริเวณนิ้วมือจำนวน 15 คน คิดเป็นร้อยละ 50 เนื่องจากหูดชนิด common warts มักพบบริเวณมือและนิ้วมือ ประวัติ เคยรักษาโรคหูดมาก่อน ในกลุ่มที่เคยและไม่เคยรักษามาก่อนจำนวนใกล้เคียงกัน จำนวน 14 คน และ 16 คน ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 46.7 และ 53.3 ตามลำดับ ระยะเวลาที่เป็นหูด มี ตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 120 เดือน ช่วงระยะเวลาที่เป็นหูดในการศึกษาทดลองนี้พบมากที่สุด คือ

1 เดือน ถึง 15 เดือน จำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 46.7 อาจเนื่องจากรอยโรคหูดมีลักษณะเป็นก้อนเนื้อผิวขรุขระโตบริเวณผิวหนังของร่างกาย มีการกระจายได้ อาจมีรอยโรคหลายตำแหน่ง ผู้ป่วยจึงอยากมาทำการรักษา แต่รอยโรคหูดโตช้า ๆ ไม่มีอาการผู้ป่วยจึงไม่ได้รับมาทำการรักษา มาก

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยเลือกรอยโรคหูดบริเวณอวัยวะเดียวกัน ที่มีขนาดใกล้เคียงกันมากที่สุด โดยจะต้องอยู่คนละด้านซ้ายขวาของร่างกายด้วย และในการสุ่มว่ารอยโรคด้านใดใช้ยาชนิดใด ใช้วิธี randomized permuted block โดยให้พยาบาลเป็นผู้ทำการเปิดตารางและจ่ายยาแก่ผู้ป่วย เพื่อผู้วิจัยไม่ทราบว่าจะข้างใดได้ยาตัวใด

จากการศึกษาพบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพรักษารอยโรคหูดหายสนิทต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.002) โดยใช้ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นพลาสติกปิดร่วมด้วยทั้งสองกลุ่มทดลอง เมื่อทำการเปรียบเทียบปริมาตรหูดก่อนหลังการรักษา พบว่าปริมาตรหูดก่อนการรักษาในสองกลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.368) แต่ปริมาตรหูดหลังการรักษา พบว่า หลังรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมปริมาตรหูดน้อยกว่ารักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = <0.001) เมื่อใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด ระยะเวลารักษาเฉลี่ย 8.625 สัปดาห์ อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดคิดเป็นร้อยละ 53.3 อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดคิดเป็นร้อยละ 20 ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับผลการทดลองจากการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำเพื่อดูประสิทธิภาพของยา 5% อิมิควิมอดครีมในการรักษาหูดชนิด common warts โดยพบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ติดต่อการรักษา และเมื่อใช้วิธีอื่นร่วมด้วยในการรักษา ผลการรักษาดีขึ้น ไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรงจากการใช้ยา

โดยจากการศึกษาของ Hengge UR และคณะ[12] ทำการศึกษาทดลองดูประสิทธิภาพของยา 5% อิมิควิมอดครีมในการรักษาหูดชนิด common warts ที่ติดต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยทายา 5% อิมิควิมอดครีม 5 วันต่อสัปดาห์ พบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ติดต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 30 ระยะเวลารักษาเฉลี่ย 9.2 สัปดาห์ อัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 0 เมื่อทำการติดตามผู้ป่วยระยะเวลาเฉลี่ย 32 สัปดาห์ ซึ่งการศึกษานี้แสดงว่ายา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูด การที่อัตราการหายสนิทของรอยโรคหูดของการศึกษานี้มากกว่า อาจเนื่องจากการศึกษาของผู้วิจัยมีการใช้วิธีอื่นร่วมด้วยผลการรักษาจึงดีกว่าหรือเกิดจากประชากรที่นำมาศึกษามีความแตกต่างกัน คือ จากการศึกษานี้ของ Hengge UR และคณะ[12] สัดส่วนผู้เคยรักษามาก่อนต่อผู้ไม่เคยรักษามาก่อน



เท่ากับ 7.3:1 แต่จากการศึกษาทดลองครั้งนี้สัดส่วนผู้เคยรักษามาก่อนต่อผู้ไม่เคยรักษามาก่อน เท่ากับ 1:1.4 ประชากรในการศึกษาทดลองของผู้วิจัยจึงอาจตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่า ระยะเวลารักษาเฉลี่ยใกล้เคียงกับผลการทดลองของผู้วิจัยในครั้งนี้ และอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ

การศึกษาของ Grussendorf-Conen EI และคณะ[13] ทำการศึกษาทดลองดู ประสิทธิภาพของยา 5% อิมิควิมอดครีมในการรักษาหูดชนิด common warts ที่ติดต่อการรักษา ด้วยวิธีอื่น โดยทายา 5% อิมิควิมอดครีมวันละ 2 ครั้ง พบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมี ประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ติดต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น การทายาระยะเวลานานไม่มี ผลข้างเคียงที่รุนแรง รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 27 ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 19.2 สัปดาห์ การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูด การที่อัตราการหาย สนิทของรอยโรคหูดของการศึกษาครั้งนี้มากกว่า อาจเนื่องจากการศึกษาของผู้วิจัยมีการใช้วิธีอื่น ร่วมด้วยผลการรักษาจึงดีกว่าหรือเกิดจากประชากรที่นำมาศึกษามีความแตกต่างกัน คือ จาก การศึกษาของ Grussendorf-Conen EI และคณะ[13] สัดส่วนผู้เคยรักษามาก่อนต่อผู้ไม่เคย รักษามาก่อน เท่ากับ 8.5:1 แต่จากการศึกษาทดลองครั้งนี้สัดส่วนผู้เคยรักษามาก่อนต่อผู้ไม่เคย รักษามาก่อน เท่ากับ 1:1.4 ประชากรในการศึกษาทดลองของผู้วิจัยจึงอาจตอบสนองต่อการรักษา ได้ดีกว่า ผลการศึกษาไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงคล้ายกับการวิจัยนี้

การศึกษาของ Hesterberg U และคณะ[16] ทำการศึกษาทดลองดูประสิทธิภาพของยา 5% อิมิควิมอดครีมในการรักษาหูดที่ติดต่อการรักษา เนื่องจากเป็นวารสารตีพิมพ์เป็น ภาษาเยอรมัน ผู้วิจัยไม่สามารถหาต้นฉบับได้ ศึกษาได้แต่บทคัดย่อ ไม่ทราบว่าในการทดลองนี้ ทายาอย่างไร ในการศึกษาพบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ติดต่อ การรักษา ผลข้างเคียงน้อย รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 41 ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของ ผู้วิจัยในครั้งนี้

การศึกษาของ Muzio G และคณะ[15] ทำการศึกษาทดลองดูประสิทธิภาพของยา 5% อิมิควิมอดครีมในการรักษาหูดชนิด common warts ที่รักษาไม่หาย โดยทายา 5% อิมิควิมอดครีม วันละครั้งตามด้วยแผ่นปิด พบว่า ยา 5% อิมิควิมอดครีมมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดที่ติดต่อ การรักษา รอยโรคหูดหายสนิทร้อยละ 90 ไม่มีรอยโรคหูดเกิดขึ้นใหม่หลังติดตามผู้ป่วย 3 เดือน การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าเมื่อใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ผลการรักษาดีขึ้น อัตราการเกิดรอยโรคซ้ำต่ำซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของผู้วิจัยในครั้งนี้

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยผู้ป่วยประเมิน พบว่า ผลข้างเคียงจากการใช้ยาระหว่าง ยา 5% อิมิควิมอดครีมและยาหลอกมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉพาะในการ รักษาสัปดาห์ที่ 2 เท่านั้น (p-value = 0.008) ซึ่งผลข้างเคียงอยู่ในระดับมีผลเล็กน้อย (mild) มี

การระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วยและไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน ในการรักษาสัปดาห์ที่ 4 , 6 , 8 ,10 และ 12 ผลข้างเคียงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยแพทย์เป็นผู้ประเมิน พบว่า ผลข้างเคียงไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการใช้ยา 5% อิมิควิมอดคริมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ในผู้ป่วยที่ใช้ยา 5% อิมิควิมอดคริมพบรอยโรคบริเวณทวารในสัปดาห์ที่ 2 มีอาการคันร้อยละ 10.71 แสบร้อนร้อยละ 10.71 ลอกของผิวหนังเล็กน้อยร้อยละ 14.29 บวมร้อยละ 3.57 , ในสัปดาห์ที่ 4 พบมีอาการคันร้อยละ 3.85 แดงร้อยละ 3.85 แสบร้อนร้อยละ 7.69 ลอกของผิวหนังเล็กน้อยร้อยละ 3.85 บวมร้อยละ 3.85 , ในสัปดาห์ที่ 6 มีอาการแสบร้อนร้อยละ 4.35 ลอกของผิวหนังเล็กน้อยร้อยละ 4.35 ผลข้างเคียงพบมากที่สุดช่วง 4 สัปดาห์แรกของการรักษา ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นพบว่าอยู่ในระดับเล็กน้อย ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตต่อเนื่องได้อย่างปกติ ดังในผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยผู้ป่วยประเมิน ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 1-2 คือ ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา ถึง มีผลข้างเคียงเล็กน้อย มีการระคายเคืองเล็กน้อย ไม่รบกวนผู้ป่วยและไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวันและไม่พบว่ามีผู้ป่วยคนใดทนต่อผลข้างเคียงไม่ได้จนต้องออกจากการทดลอง ดังนั้นจึงถือได้ว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนั้นมีเพียงเล็กน้อย และไม่มีผลใด ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกทรมานใช้ยาไม่ได้

การศึกษาทดลองนี้ทำในผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ไม่ได้อยู่ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ดังนั้นเมื่อนำไปใช้กับผู้ป่วยที่มีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น โรคที่มีผลกับภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ผลการรักษาที่ได้อาจแตกต่างจากนี้ เนื่องจากเป็นยาใหม่ยังไม่มีผลการศึกษาในเด็กเล็กและหญิงอยู่ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร จึงยังมีข้อจำกัดการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 30 คน ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษาจำนวน 26 คน มีผู้ออกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดการศึกษาจำนวน 4 คน เนื่องจากมีปัญหาในการนัดติดตามผลการรักษา ไม่มีผู้ใดออกจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา มีผู้ออกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดการศึกษาร้อยละ 13.3 เนื่องจากการศึกษาทดลองมีการรักษาระยะเวลาสั้น มีการนัดติดตามเป็นระยะ ในการคำนวณขนาดตัวอย่างผู้วิจัยจึงคำนวณเพื่อผู้ป่วยออกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดการศึกษาทดลองร้อยละ 20 (เพื่อ drop out rate 20%) ผู้ออกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดการศึกษามีจำนวนน้อยกว่าที่คำนวณไว้จึงไม่มีปัญหา

การศึกษาในครั้งนี้ช่วยยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา 5% อิมิควิมอดคริมในการรักษาหูดชนิด common warts มีผลข้างเคียงน้อย อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ

ดังนั้นจะเห็นว่าการศึกษาทดลองก่อนหน้านี้นี้ มีการทนายแตกต่างกัน มีผลต่อการทนายของรอยโรคหูดต่างกันหรือไม่ ผลข้างเคียงเป็นอย่างไร ดังเช่น การศึกษาของ Fife KH และคณะ[17] ทำการศึกษาทดลองทนายยา 5% อิมิควิมอดคริมรักษาหูดบริเวณอวัยวะเพศด้านนอก ดูการทนาย

สันทิของรอยโรคหูด วิธีทายาต่าง ๆ กัน พบว่า การทายาบ่อยขึ้นไม่ได้เพิ่มอัตราการหายของหูด แต่เพิ่มผลข้างเคียงของยา จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ยังไม่มีการศึกษาทดลองใด ทำการศึกษาลักษณะเช่นนี้ในการรักษาหูดชนิด common warts และในการศึกษาของ Muzio G และคณะ [15] ซึ่งทายาทุกวัน วันละครั้งและใช้แผ่นปิดร่วมด้วย พบว่าอัตราการหายสันทิร้อยละ 90 ซึ่งสูงกว่าผลที่ได้ของผู้วิจัยในครั้งนี้ ดังนั้นการทายาต่างกันอาจมีผลการหายที่ต่างกัน ในหูดชนิด common warts

ปัจจัยด้านเพศ , อายุ , ตำแหน่งรอยโรคหูด , ประวัติเคยรักษาหูดมาก่อน และปริมาตรหูด ก่อนการรักษา ไม่มีผลต่อการหายสันทิของรอยโรคหูดทั้งในกลุ่มที่ทายา 5% อิมิดควิมอดครีมและยา หลอก ระยะเวลาที่เป็นหูดไม่มีผลต่อการหายสันทิของรอยโรคหูดในกลุ่มทายาหลอก แต่ระยะเวลา ที่เป็นหูดมีผลต่อการหายสันทิของรอยโรคหูดในกลุ่มทายา 5% อิมิดควิมอดครีม โดยกลุ่มที่รอยโรค หูดหายสันทิมีระยะเวลาที่เป็นหูดนานกว่าในกลุ่มที่รอยโรคหูดไม่หายสันทิ คือ ระยะเวลาเฉลี่ยที่ เป็นหูดในกลุ่มรอยโรคหูดหายสันทิเท่ากับ 40.69 เดือน และระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นหูดในกลุ่มรอย โรคหูดไม่หายสันทิเท่ากับ 17.10 เดือน อาจเนื่องจากขนาดตัวอย่างในการศึกษาทดลองนี้ ค่อนข้างน้อย เมื่อนำมาแบ่งกลุ่มดูปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของยาจึงเหลือขนาดตัวอย่าง น้อย ถ้าต้องการทำการศึกษาในเรื่องนี้อาจต้องมีการคำนวณขนาดตัวอย่างใหม่ ข้อมูลจาก การศึกษาในครั้งนี้จึงอาจใช้ดูแนวโน้มปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาเท่านั้น

การที่ไม่มีผู้ใดกลับเป็นซ้ำหลังจากทายาหลอก อาจเนื่องจากผู้ป่วยเริ่มมีภูมิคุ้มกันต่อต้าน เชื้อหูด อาจเกิดขึ้นหลังจากการใช้แผ่นปิดและทายา 20% ซาลิไซลิก แอซิด หรือการหายเองตาม ธรรมชาติ(spontaneous remission)

เรื่องค่าใช้จ่าย เมื่อใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีม ถ้าทายา 5 ครั้งต่อสัปดาห์ รอยโรคหูด ขนาดประมาณ 13-14  $\mu\text{L}$  ยา 1 ซอง ใช้ได้ประมาณ 2 สัปดาห์ การรักษาเฉลี่ย 8.625 สัปดาห์ ใช้ ยาประมาณ 4-5 ซอง ยา 1 ซอง ราคา 200 บาท ค่าใช้จ่ายในการรักษาหูดประมาณ 800-1,000 บาท ค่ารักษาอาจสูงกว่าวิธีอื่น เช่น การจี้ด้วยความเย็นรอยโรคไม่เกิน 5 ตำแหน่งราคา 50 บาท ต่อครั้ง การจี้ด้วยไฟฟ้ารอยโรคไม่เกิน 5 ตำแหน่งราคา 100 บาทต่อครั้ง (ราคาจากหน่วยผิวหนัง ภาพร 2 ร.พ. จุฬาลงกรณ์) แต่เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาที่ผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัว สะดวก สามารถใช้เองได้อย่างปลอดภัย ประหยัดค่าเดินทางมาโรงพยาบาลบ่อย ๆ เนื่องจากวิธีอื่นแพทย์ เป็นผู้ทำการรักษา ไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา จึงเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยในการ รักษาหูดชนิด common warts

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบวิธีการวิจัยและผลการวิจัยระหว่างการศึกษาดลองก่อนหน้ากับการศึกษาดลองของผู้วิจัยครั้งนี้

ลำดับที่	งานวิจัยครั้งนี้	Hengge UR และคณะ	Grussendorf และคณะ	Hesterberg U และคณะ	Muzio G และคณะ
1.รักษาหูดชนิด	Common warts	Common warts	Common warts	ไม่ทราบ	Common warts
2.จำนวน ผู้เข้าร่วมการ วิจัย(คน)	30	50	38	22	10
3.เพศ ชาย:หญิง	2:1	1.5:1	0.4:1	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ
4.อายุเฉลี่ย(ปี)	27.9	34.2	37.4	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ
5.ประวัติรักษา หูดมาก่อน เคย:ไม่เคย	1:1.4	7.3:1	8.5:1	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ
6.ระยะเวลา เฉลี่ยที่เป็นหูด (เดือน)	29.13	29.2	76	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ
7.วิธีวัดขนาด หูดก่อนการ รักษา	ปริมาตรหูด ( $\mu\text{L}$ )	ขนาด ( $\text{mm}^2$ )	ปริมาตรหูด กว้างxยาวxลึก ( $\text{mm}^3$ )	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ
8.ปีที่ ทำการศึกษา	2005	2000	2002	2003	2002
9.วิธีการทายา	5 ครั้งต่อ สัปดาห์	5 ครั้งต่อ สัปดาห์	วันละ 2 ครั้ง	ไม่ทราบ	วันละครั้ง
10.การใช้วิธีอื่น รักษาร่วมด้วย	20% ซาลิไซ ลิกและแผ่น พลาสติกเตอร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่ทราบ	แผ่น พลาสติกเตอร์
11.อัตราหาย สนิท(ร้อยละ)	61.54	30	27	4	90

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบวิธีการวิจัยและผลการวิจัยระหว่างการศึกษาดลองก่อนหน้ากับการศึกษาดลองของผู้วิจัยครั้งนี้ (ต่อ)

ลำดับที่	งานวิจัยครั้งนี้	Hengge UR และคณะ	Grussendorf และคณะ	Hesterberg U และคณะ	Muzio G และคณะ
12.ระยะเวลาดูการกลับเป็นซ้ำ	24 สัปดาห์	24-64 สัปดาห์	ไม่ได้ประเมิน	ไม่ทราบ	12 สัปดาห์
13.control group	มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 9

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิดควิมอดครีมกับยาหลอกในการรักษาหูดชนิด common warts โดยใช้ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นพลาสติกปิดร่วมด้วย พบว่า พบว่า ยา 5% อิมิดควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดมีประสิทธิภาพรักษารอยโรคหูดหายสนิทต่างกับยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.002) โดยหลังการรักษาด้วยยา 5% อิมิดควิมอดครีมปริมาณหูดน้อยกว่ารักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = <0.001)

เมื่อใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด ระยะเวลารักษาเฉลี่ย 8.625 สัปดาห์ อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดคิดเป็นร้อยละ 53.3 อัตราการหายสนิทของหูดเมื่อใช้ยาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดคิดเป็นร้อยละ 20

ผลข้างเคียงในการใช้ยาทั้งสองกลุ่มโดยผู้ป่วยเป็นผู้ประเมิน ผลข้างเคียงของยามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในสัปดาห์ที่ 2 (p-value = 0.008) และผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 , 6 , 8 , 10 และ 12 โดยผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยประเมินทั้งหมดอยู่ในระดับ 1 และ 2 เท่านั้น

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยแพทย์เป็นผู้ประเมิน พบว่า ผลข้างเคียงไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95%

**ตารางที่ 6** แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นพลาสติกปิด

ผลข้างเคียง	จำนวนเป็นร้อยละในสัปดาห์ที่		
	2	4	6
คัน(itching)	10.71	3.85	-
แสบร้อน(burning)	10.71	7.69	4.35
ลอกของผิวหนังเล็กน้อย(excoriation)	14.29	3.85	4.35
บวม(edema)	3.57	3.85	-
แดง(erythema)	-	3.85	-

ผลข้างเคียงพบมากที่สุดช่วง 4 สัปดาห์แรกของการรักษา ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นพบว่าอยู่ในระดับเล็กน้อย ไม่รบกวนผู้ป่วย ไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน ผู้ป่วยสามารถเข้าทำงานได้อย่างปกติ

อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาหายสนิทด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมคิดเป็นร้อยละ 6.25 อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาหายสนิทด้วยยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 0 เมื่อนัดติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์

ปริมาตรหูดเริ่มมีขนาดเล็กลงเรื่อยๆ ๗ เมื่อรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด โดยในยาทั้งสองชนิด ปริมาตรหูดลดลงต่างจากรอยโรคหูดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังจากรักษา (p-value = 0.002)

แนวโน้มปัจจัยด้านเพศ , อายุ , ตำแหน่งรอยโรคหูด , ประวัติเคยรักษาหูดมาก่อน และ ปริมาตรหูดก่อนการรักษาไม่มีผลต่อการหายสนิทของรอยโรคหูด ระยะเวลาที่เป็นหูดในรอยโรคที่หายาหลอกตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด ไม่มีผลต่อการหายสนิทของรอยโรคหูด แต่ระยะเวลาที่เป็นหูดในรอยโรคที่หายา 5% อิมิควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด มีผลต่อการหายสนิทของรอยโรคหูด โดยรอยโรคหูดหายสนิทมีระยะเวลาที่เป็นหูดนานกว่าในกลุ่มที่รอยโรคหูดไม่หายสนิทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.016)

จึงสรุปได้ว่ายา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดมีประสิทธิภาพรักษารอยโรคหูดหายสนิทดีกว่ายาหลอกร่วมกับแผ่นปิดและทา 20% ซาลิไซลิก แอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.002) มีผลข้างเคียงน้อย อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ

### ข้อเสนอแนะ

1. หูดชนิด common warts การรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับวิธีอื่นร่วมด้วยเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ จึงน่าจะลองมีการใช้ยา 5% อิมิควิมอดครีมร่วมกับวิธีอื่น เช่น การจี้ด้วยความเย็น(cryosurgery) เพื่อดูว่าอัตราการหายเพิ่มขึ้นหรือไม่ อัตราการกลับเป็นซ้ำเป็นอย่างไร
2. การศึกษาทดลองในครั้งนี้อายา 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ผู้วิจัยไม่ทราบว่าถ้าทายาบ่อยกว่านี้จะเพิ่มอัตราการหายได้หรือไม่ ยังไม่มีผู้ใดทำการศึกษาเปรียบเทียบการทายาแตกต่างกันให้ผลในการรักษาหูดชนิด common warts ต่างกันหรือไม่ ผลข้างเคียงเป็นอย่างไร
3. เนื่องจากการศึกษาทดลองครั้งนี้ สังเกตว่ารอยโรคหูดในกลุ่มที่ทายาหลอก รอยโรคหูดมีขนาดเล็กลงตามลำดับคล้ายกับการรักษาด้วยยา 5% อิมิควิมอดครีม อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ เป็นที่น่าสังเกตว่ายา 5% อิมิควิมอดครีมเป็นยากลุ่มกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การศึกษาก่อนหน้านี้

รายงานว่ายา 5% อิมิดควิมอดครีมเป็นยากระตุ้นซัยโตไคน์เฉพาะที่ จึงนำทำการศึกษาทดลองต่อว่ายาชนิดนี้มีผลเฉพาะที่หรือมีผลทางร่างกาย (systemic)

4. การรักษาด้วยยา 5% อิมิดควิมอดครีมร่วมกับวิธีอื่นร่วมด้วยมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดชนิด common warts จึงน่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาหูดหายากชนิดอื่น เช่น หูดบริเวณฝ่าเท้า (plantar warts) เนื่องจากการรักษาหูดชนิดนี้มีข้อจำกัดมากกว่า หายยากกว่า การรักษาด้วยวิธีทายานี้ไม่เกิดแผลเป็น จึงน่ามีการศึกษาทดลองในหูดรักษาหายากชนิดอื่น ๆ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## รายการอ้างอิง

1. Robert B. Skinner. Imiquimod. Dermatol clin 2003;21:291-300.
2. Richard Miller. Imiquimod stimulates innate and cell mediated immunity which controls virus infections and tumors. Int J of Dermatol 2002;41(suppl.1):3-6.
3. Chang YE, Laimins LA. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. J Virol 2000;74(9):4174-82.
4. Coleman N. Immunological events in regressing genital warts. Am J Clin Pathol 1994;102:768-74.
5. Mario Marini. Imiquimod 5% cream : a topical immune response modifier. Int J of Dermatol 2002;41(Suppl.1):1-2.
6. Imbertson LM, Beaurline JM, Couture AM. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifier imiquimod and S-28463. J Invest Dermatol 1998;110:734-9.
7. Miller RL, Gerster JF. Imiquimod applied topically : a novel immune response modifier and new class of drug. Int J Immunopharmacol 1999;21:1-14.
8. Dahl MV. An immune response modifier. J Am Acad Dermatol 2000;43:s1-5.
9. Harison CJ, Miller RL, Bernstein DI. Posttherapy suppression of genital herpes simplex virus(HSV) recurrences and enhancement of HSV-specific T-cell memory by imiquimod in guinea pigs. Antimicrob Agents Chemo 1994;38(9):2059-64.
10. Borden EC, Sidky YA, Weeks CE. Mechanisms of anti-tumor action of the interferon inducer R-837. Proc Am Assoc Cancer Res 1991;32:258.
11. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol 1998;38:230-9.
12. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stockfleth E. Self-administered topical 5% imiquimod for treatment of common warts and molluscum. Br J dermatol 2000 Nov;143(5) :1026-31.

13. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rubben A, Dethlefsen U. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. Dermatology 2002;205(2):139-45.
14. Housman TS, Jorizzo JL. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. J Am Acad Dermatol 2002 Oct;47(4suppl):s217-20.
15. Muzio G, Massone C, Rebora A. Treatment of non-genital warts with topical imiquimod 5% cream. Eur J Dermatol 2002 Jul-Aug;12(4):347-9.
16. Hesterberg U, Bohlen LM, Brand CU. Imiquimod in the treatment of recalcitrant warts: a new therapy option?. Schweiz Rundsch Med Prax 2003 Mar 19;92(12):535-9.(Abstract).
17. Fife KH, Ferenczy A, Douglas Jr Jm. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily or three times a day. Sex Transm Dis 2001;28:226-31.
18. Favre M. Human papillomaviruses: General features. Clin Dermatol 1997;15:181.
19. de Villiers EM. Papillomavirus and HPV typing. Clin Dermatol 1997;15:199.
20. Laurent R, Kienzler JL. Epidemiology of HPV infections. Clin Dermatol 1985;3:64.
21. Kokelj F. Study of the partners of women with human papillomavirus infection. Int J Dermatol 1993;32:661.
22. Barrasso R. High prevalence of papillomavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 1987;317:916.
23. Kashima HK. Recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1996;23:699.
24. Shah KV. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Pediatr Infect Dis J 1998;17:372.
25. Hildesheim A. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Infect Dis 1994;169:235.
26. Gentles JC, Evans EGV. Foot infections in swimming baths. Br Med J 1973;2:260.

27. Giroglou T. Human papillomaviruses infection requires heparin sulfate. J Virol 2001;75:1565.
28. Roden RB. A broad-spectrum microbicide with virucidal activity against sexually transmitted viruses. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:314.
29. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer:Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92:690.
30. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses and their replication. In fields virology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins. 2001:2197.
31. Cobb MW. Human papillomavirus infection. J Am Acad Dermatol 1990;22:547-66.
32. Androphy EJ. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis:Genetic and virologic studies of a kindred. Arch Dermatol 1985;121:864.
33. Praetorius F. HPV-associated diseases of oral mucosa. Clin Dermatol 1997;15:399.
34. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 1995;76:1888.
35. Lowy DR, Howley PM. Papillomaviruses. In Fields Virology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikins. 2001:2231.
36. Palefsky JM. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1(HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. J Natl Cancer Inst 1999;91:226.
37. Frisch M. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst 2000;92:1500.
38. Penneys N. Diseases caused by viruses. Lever's Histopathology of the skin. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia:lippincott-Raven.1997:569-89.
39. Ahmed I. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts:Cryo-spray vs. cotton wool bud. Br J Dermatol 2001;144:1006.
40. Connolly M. Cryotherapy of viral warts: A sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. Br J Dermatol 2001;145:554.

41. Sawchuk WS. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: Detection and protection. J Am Acad Dermatol 1989;21:41.
42. Matteelli A. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. Sex Transm Dis 2001;28:343.
43. Snoeck R. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. Clin Infect Dis 2001;33:597.
44. Miller R.A.W. Nail dystrophy following intralesional infections of bleomycin for a periungual wart. Arch Dermatol 1984;120:963.
45. Haglund S. Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. Arch Otolaryngol 1981;107:327.
46. Androphy EJ. Response of warts in epidermodysplasia verruciformis to treatment with systemic and intralesional alpha interferon. J Am Acad Dermatol 1984;11:197.
47. Megyeri K, Au W-C, Rosztoczy I. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by sendai virus utilize similar signal transduction pathways. Mol Cell Biol 1995;15:2207-18.
48. Sidky UA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MS, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. Cancer Res 1992;52:3528-33.
49. Miller R, Birmachu W, Geister J. Imiquimod: cytokine induction and antiviral activity. Int Antiviral News 1995;3:111-3.
50. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and s-27609. J Leukoc Biol 1995;58:365-72.
51. Bernstein Di, Harrison CJ. Effects of the immunomodulating agent R837 on acute and latent herpes simplex virus type 2 infections. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1511-15.
52. Kende M, Lupton HW, Canonico PG. Treatment of experimental viral infections with immunomodulators. Adv Biosci 1989;68:51-63.

53. Reichman RC, Oakes K, Bonnez W. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1988;108:675-9.
54. Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals.
55. Full Prescribing Information for Aldara™ (imiquimod), March 1997.
56. ภิรมย์ กมลรัตนกุล, มนต์ชัย ซาลาประวรวรตน์, ทวีสิน ต้นประยูร. หลักการทำให้สำเร็จ. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร:บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด 2545:128.
57. เต็มศรี ชำนิจารกิจ. สถิติประยุกต์ทางการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 6. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2001.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## แบบบันทึกข้อมูล

เรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิดควิมอดคริมตามด้วยแผ่นปิด  
กับยาหลอกตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด ในการรักษาหูดธรรมดาชนิดที่  
พบบ่อย

ID .....

1 2

HN .....

วันที่ .....

## I. ข้อมูลส่วนตัว

1. ชื่อ ..... นามสกุล.....  
ที่อยู่ .....  
โทรศัพท์ .....

2. อายุ ..... ปี

3. เพศ .....1. ชาย .....2. หญิง

4. อาชีพ

- ..... 1. แม่บ้าน  
..... 2. รับจ้างทั่วไป  
..... 3. รับราชการ  
..... 4. ธุรกิจส่วนตัว  
..... 5. อื่น ๆ ระบุ .....

5. เป็นหูดมานาน ..... เดือน

เฉพาะเจ้าหน้าที่

.. .. AGE

3 4

.. SEX

5

.. OCC

6

... .. TIME

7 8 9

6. หูดบริเวณที่จะทำการศึกษาวิจัย		
1. ....	ปริมาตร..... $\mu\text{L}$	.. .. .VOL1 10 11 12
2. ....	ปริมาตร..... $\mu\text{L}$	.. .. .VOL2 13 14 15
7. หูดเป็นครั้งที่เท่าใด .....	1. ใหม่ .....	2. เก่า .. NEW 16
8. ถ้าหูดเก่าเคยผ่านการรักษามาแล้ว .....	ครั้ง	.. .. RECUR 17 18
9. เคยใช้วิธีใดรักษาบ้าง		
.....1. cryosurgery		.. M1 19
.....2. electrocautery		.. M2 20
.....3. laser		.. M3 21
.....4. salicylic acid		.. M4 22
.....5. lactic acid		.. M5 23
.....6. TCA		.. M6 24
.....7. อื่น ๆ ระบุ.....		.. M7 25
<b>II ข้อมูลของการวิจัย</b>		
1. โรคประจำตัว		
.....0. ไม่มี		.. DIS
.....1. มี	.....1.โรคเบาหวาน	26
	.....2.โรคไต	



.....3.โรค AIDS	
.....4.โรคหัวใจ	
.....5. โรคความดันโลหิตสูง	
.....6.อื่น ๆ ระบุ.....	
2. ให้อาหารอะไรบ้างในขณะนี้	
.....0. ไม่ใช้	.. DRUG
.....1. ใช้	27
.....1.corticosteroid	
.....2.chemotherapy	
.....3.อื่น ๆ ระบุ.....	
3. ตั้งครรภ์ LMP.....	.. PREG
.....1. กำลังตั้งครรภ์อยู่	28
.....2. ไม่ได้ตั้งครรภ์	
4. ให้นมบุตร	.. LAC
.....1. อยู่ช่วงให้นมบุตร	29
.....2. ไม่ได้อยู่ช่วงให้นมบุตร	
5. เคยรักษาหูดมาก่อน	
.....0. ไม่เคยรักษาหูดมาก่อน	
.....1. เคยรักษาหูดมาก่อน	.. BEFORE
.....1. เคยรักษาหูดนาน $\geq 4$ สัปดาห์	30
.....2. เคยรักษาหูดไม่เกิน 4 สัปดาห์	
6. โรคผิวหนังบริเวณหูดที่จะทำการศึกษา	.. SKIN
.....1. ไม่มี	31
.....2. มี ระบุ.....	
7. ประวัติการแพ้ยา	.. ALLERGY
.....1. ไม่มี	32
.....2. มี ระบุ ชื่อยา.....	
อาการที่แพ้.....	

### III แบบประเมินนัดติดตามผู้ป่วย

#### ครั้งที่ 1

หูดที่แรก..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมิน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมิน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คัน(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และ ไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยา รบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

หูดที่สอง..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมิน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมิน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คัน(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และ ไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยา รบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

## ครั้งที่ 2

ชุดที่แรก..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมิน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมิน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คั้น(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

ชุดที่สอง..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมิน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมิน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คั้น(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

## ครั้งที่ 3

ชุดที่แรก..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คั้น(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

ชุดที่สอง..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คั้น(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

## ครั้งที่ 4

ชุดที่แรก..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	มี    ไม่มี
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    คัน(itching)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    แดง(erythema)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	.....    .....    แสบร้อน(burning)
	.....    .....    ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	.....    .....    แผลถลอกตื้น(erosion)
	.....    .....    แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	.....    .....    รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	.....    .....    บวม(edema)
	.....    .....    อื่น ๆ ระบุ.....

ชุดที่สอง..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	มี    ไม่มี
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    คัน(itching)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    แดง(erythema)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	.....    .....    แสบร้อน(burning)
	.....    .....    ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	.....    .....    แผลถลอกตื้น(erosion)
	.....    .....    แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	.....    .....    รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	.....    .....    บวม(edema)
	.....    .....    อื่น ๆ ระบุ.....

## ครั้งที่ 5

ชุดที่แรก..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	มี    ไม่มี
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    คัน(itching)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    แดง(erythema)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	.....    .....    แสบร้อน(burning)
	.....    .....    ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	.....    .....    แผลถลอกตื้น(erosion)
	.....    .....    แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	.....    .....    รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	.....    .....    บวม(edema)
	.....    .....    อื่น ๆ ระบุ.....

ชุดที่สอง..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	มี    ไม่มี
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    คัน(itching)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	.....    .....    แดง(erythema)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	.....    .....    แสบร้อน(burning)
	.....    .....    ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	.....    .....    แผลถลอกตื้น(erosion)
	.....    .....    แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	.....    .....    รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	.....    .....    บวม(edema)
	.....    .....    อื่น ๆ ระบุ.....

## ครั้งที่ 6

ชุดที่แรก..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คั้น(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

ชุดที่สอง..... ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(ผู้ป่วยประเมน)	ผลข้างเคียงจากการใช้ยา(แพทย์ประเมน)
มี	ไม่มี
.....๑. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)	..... คั้น(itching)
.....๒. มีผลเล็กน้อย (mild) มีการระคายเคืองเล็กน้อยไม่รบกวนผู้ป่วย และไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แดง(erythema)
.....๓. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วยแต่ยังไม่รบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน	..... แสบร้อน(burning)
.....๔. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย	..... ตุ่มน้ำใส(vesicle)
	..... แผลถลอกตื้น(erosion)
	..... แผลลึกถึงชั้นหนังแท้(ulcer)
	..... รอยถลอกจากการเกา(excoriation)
	..... บวม(edema)
	..... อื่น ๆ ระบุ.....

#### IV แบบประเมินดูการกลับเป็นซ้ำหลังจากหายแล้ว

##### ครั้งที่ 1

หูดที่แรก .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

หูดที่สอง .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

##### ครั้งที่ 2

หูดที่แรก .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

หูดที่สอง .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

##### ครั้งที่ 3

หูดที่แรก .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

หูดที่สอง .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$



**ครั้งที่ 4**

หูดที่แรก .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$ 

หูดที่สอง .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$ **ครั้งที่ 5**

หูดที่แรก .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$ 

หูดที่สอง .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$ **ครั้งที่ 6**

หูดที่แรก .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$ 

หูดที่สอง .....

.....๐. หายเป็นปกติ

.....๑. กลับเป็นซ้ำ ปริมาตร.....  $\mu\text{L}$

## ภาคผนวก ข

### ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

#### ชื่อโครงการ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 5% อิมิดควิมอดครีมตามด้วยแผ่นปิดกับ ยาหลอกตามด้วยแผ่นปิด ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิด ในการรักษาหูดธรรมดาชนิดที่พบบ่อย

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ 5% อิมิดควิมอดครีมเทียบกับการใช้ยาหลอก โดยใช้ร่วมกับ 20% ซาลิไซลิก แอซิดและแผ่นปิด ดูผลข้างเคียงจากการใช้ยาและอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังหูดหายสนิท

#### รายละเอียดของการศึกษาวิจัย

ทำการถ่ายภาพหูด วัดปริมาตรหูด และบันทึกหูดอยู่ตำแหน่งใด ผู้ป่วยหนึ่งคนจะถูกสุ่มโดยผู้ป่วยและผู้วิจัยไม่ทราบว่ายาตัวใดคือยาอิมิดควิมอดครีมตัวใดคือยาหลอก ก่อนใช้ยาให้ผู้ปวยล้างและเช็ดบริเวณหูดให้แห้ง ในตอนเช้าของวันจันทร์ถึงวันศุกร์ ทา 20% ซาลิไซลิก แอซิด กับหูดที่ทำการศึกษาทั้งหมด ตอนกลางคืนของวันจันทร์ถึงวันศุกร์ ทา 5% อิมิดควิมอดครีมกับหูดข้างที่ทำการสุ่มไว้ตอนแรก และหูดอีกข้างให้ทายาหลอก ห้ามสลับชองยากันใช้ของเดิมกับที่เดิมตลอด วิธีทายาให้ใช้ยาปริมาณตามขนาดของหูดและถูยาจนยาซึมลงไปไม่เห็นตัวยา และใช้แผ่นพลาสติกปิดบริเวณที่ทายาทิ้งไว้ทั้งคืนไม่ต่ำกว่า 6-10 ชั่วโมง ตอนเช้าล้างออกด้วยสบู่และน้ำตามปกติ ใช้ยาเช่นนี้จนกระทั่งหูดหายสนิทหรือ 12 สัปดาห์ นัดติดตามผู้ป่วยทุก 2 สัปดาห์ ไม่อนุญาตให้ทายาใด ๆ ระหว่างช่วงการทดลอง เมื่อหูดหายให้ผู้ปวยหยุดใช้ยาติดตามผู้ป่วยต่ออีก 24 สัปดาห์เพื่อติดตามการกลับเป็นซ้ำ นัดติดตามผู้ป่วยทุก 4 สัปดาห์ จบการศึกษาเมื่อครบ 24 สัปดาห์ หลังหูดหายหรือหูดกลับเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้ว

ถ้ามีความผิดปกติหรือข้อสงสัยอันเกี่ยวข้องกับการวิจัย ผู้ป่วยสามารถมาพบหรือติดต่อได้ที่ พญ.อรพินท์ สุขวงษ์ หน่วยผิวหนัง ตึกจระะประวัติ ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564253 ต่อ 0

#### ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการศึกษา

ได้ใช้ยา 5% อิมิดควิมอดครีมในระหว่างการศึกษาวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ

### คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีสิทธิจะถอนตัวจากการศึกษาเมื่อใดก็ได้ โดยการถอนตัวนั้นจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการดูแลรักษาพยาบาลต่อไป ข้อมูลทั้งหลายจะถูกเก็บเป็นความลับ

### คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า ..... ได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมนี้ครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับใด ๆ

..... วันที่

ลงชื่อ.....(ผู้ยินยอม)

(.....)

.....(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

.....(พยาน)

(.....)

.....(ผู้ปกครอง)

(.....)

(เฉพาะกรณีผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี)

สถาบันวิจัยและพัฒนาสุขภาพ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นามสกุล	นางสาวอรพินท์ สุขวงษ์
ประวัติส่วนตัว	เกิดวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ. 2522 ที่จังหวัดนครปฐม
ประวัติการศึกษา	สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2544
ประวัติการทำงาน	ได้รับการบรรจุเป็นพนักงานของรัฐตำแหน่งนายแพทย์ 4 ที่โรงพยาบาล ศรีสำโรง จ.สุโขทัย ในปี พ.ศ.2545-2546 และลาออกจากราชการเพื่อ ศึกษาต่อในระดับปริญญาโท สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปี พ.ศ.2546



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย