

การหายของบาดแผล

พิชิต สุวรรณประกร *
รุจิเลขา เจียรไพศาลเจริญ **

Suvanprakorn P, Chearapisanjareon R. Wound healing. Chula Med J 1982 Nov; 26 (6) ; 571-578

The term wound healing refers to the repairative process of tissue in response to disease or injury. There are three types of healing, healing by first, second and third intension. Events and meachanism in wound healing are discussed. There are several factors which modify wound healing. The effects of mentioned factors are also reported herein.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ไลออนส์สัปรรณหงษ์คลินิก 63 ซอยศูนย์การค้าราชประสงค์, ถนนราชดำริ ปทุมวัน

ในระยะ 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษา เรื่องการหายของบาดแผลด้วยวิธีต่าง ๆ ทำให้ทราบกลไกการหายของบาดแผลดีขึ้น การทบทวนเรื่องนี้จะทำให้เข้าใจถูกต้องถึงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรและพยาธิสภาพ ในสถานการณ์ต่าง ๆ กัน ทำให้แพทย์สามารถเอาความรู้นี้ไปประยุกต์ ช่วยส่งเสริมให้แผลหายเร็วขึ้น ลดอุบัติการณ์การเกิดแผลเป็นใหญ่ (keloid) และลดความสับสนเปลืองในการใช้ยาที่ไม่จำเป็น ซึ่งไม่ส่งเสริมหรืออาจขัดขวางการหายของบาดแผลที่ควรหายได้ถ้าไม่ใช้ยาผิด

การหายของบาดแผล หมายถึงการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อในการตอบสนองต่อโรคหรือการเป็นแผล การซ่อมแซมของแต่ละอวัยวะที่มีความสามารถแตกต่างกัน ผู้เขียนจะกล่าวถึงเฉพาะผิวหนัง และเยื่อบุเท่านั้น

ชนิดต่าง ๆ ของการหายของบาดแผล

1. Healing by first intension

ซึ่งเป็นการหายของ primary suture และ aseptic incision

2. Healing by second intension

คือการปิดของแผลนั้นมี granulation tissue เข้ามาเกี่ยวข้อง แล้วแผลค่อย ๆ ปิด โดยการหดตัวของแผล (contraction) และ epithelium งอกมาปิด

3. Healing by third intension

คือเป็น secondary suture คือเอา granulation tissue 2 ข้างเข้าหากัน

ปรากฏการณ์ และ กลไก การหายของบาดแผล^(1,2) พบว่าเมื่อเกิดแผลขึ้นแล้วจะมีเหตุการณ์ดังนี้คือ substrate phase, collagen phase, wound contraction, re-epithelialization และ maturation ของแผลเป็นระยะเวลาการเกิดนั้นไม่ได้เรียงกันตามลำดับ จะมีการเหลื่อมซ้อนกัน

1. Substrate phase (lag หรือ autolytic หรือ catabolic หรือ inflammatory phase) ซึ่งจะมีการอักเสบเฉียบพลัน macrophage, fibroblast formation และมีการสะสมของ mucopolysaccharide แต่เหตุการณ์ต่าง ๆ นี้ไม่ได้เกิดเรียงกัน อาจเกิดพร้อมกัน หรือ ก่อน หน้าหลังกันเพียงเล็กน้อย คือ ภายหลังเกิดแผลขึ้นมาจะเกิดภาวะการอักเสบเฉียบพลันซึ่งมีหนองของ polymorph, เม็ดโลหิตแดง, ไฟบริน และ macrophage ให้เห็นในกล้องจุลทรรศน์ภายใน 12 ชั่วโมง พร้อมกันนี้ก็มี (ในส่วนที่เกิดแผล) permeability เพิ่มขึ้นและเกิดการบวมของ collagen นอกจากนี้ยังมีสารเคมีซึ่งหลั่งออกภายหลังการอักเสบ (inflammatory mediated substance) เราจะเห็น neutrophile แยกเป็นเสี่ยง ๆ

(fragment) ซึ่งจะถูกกินด้วย macrophage (24-72 ชั่วโมง) นอกจากนั้นยังเห็น fibroblast ซึ่งจะเริ่มปรากฏที่แผลภายใน 24 ชั่วโมง และจะเห็นมากที่สุดในระยะเวลาประมาณ 72 ชั่วโมง มักจะเห็นตั้งฉากกับแผลพบว่า เมื่อเวลาที่ fibroblast แบ่งตัวถึงจุดสุดท้ายก็แสดงว่าระยะที่ 1 กำลังจะสิ้นสุดลง แต่ระยะนี้ยังไม่มี หรือเกือบไม่มี tensile strength ซึ่งแสดงว่ายังไม่มีการสังเคราะห์หรือถ้ามีก็เพียงเล็กน้อย ปริมาณของ granulation และ fibroplasia ขึ้นกับความรุนแรงของการอักเสบ และขนาดของแผล พบว่า mucopolysaccharide ซึ่งจะเริ่มปรากฏประมาณ 24 ชั่วโมง หลังเกิดแผล และจะเกิดจุดสุดท้ายภายใน 3-5 วัน

2. Collagen phase (anabolic, fibroblastic หรือ proliferative phase) จากประมาณวันที่ 5 ถึง 15 ของ collagen phase tensile strength จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ พร้อมกับ collagen เกิดขึ้นในระยะนี้ เป็นที่เชื่อกันแล้วว่า fibroblast เป็นตัวทำให้เกิด fibrinogenesis โดย fibroblast เข้าไปตรงกลางของแผลไปตามเส้นเลือด ซึ่งเกิดขึ้นใหม่ โดยเห็น fibroblast และ collagen ซึ่งสร้างขึ้นมาใหม่ อยู่ในแนวขนานกับ epidermis ซึ่งเดิมนั้นอยู่ในแนวตั้งได้จาก

3. Wound contraction แผลซึ่งเกิดแล้วเป็นแผลเป็นนั้น ไม่ได้เป็นไปตามรูปของแผลเดิม แต่แผลเป็นนั้น มักจะมีขนาดเล็กกว่าแผลเดิม นั่นคือทันทีที่เกิดแผลแบบ full thickness คือ epidermis เสียไปหมด แผลจะแยกออกเพราะแรงยืดของเส้นใยอีลาสติค บริเวณใกล้เคียงแต่ต่อมาภายใน 2 วัน แผลจะมีขนาดเล็กลง อันเป็นผลจากการหดตัวของ scab และ coagulum ซึ่งเสียน้ำไป จากนั้นก็จะมีอาการหดตัวอีกแบบหนึ่ง ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างวันที่ 4 ถึงวันที่ 20 ขบวนการนี้เรียก "Wound contraction" ซึ่งเกิดขึ้นแบบ centripetal movement ของผิวหนังที่ขอบแผล wound contraction นี้ ต้องไม่สับสนกับ maturation ของแผลเป็น ซึ่งจะเกิดตามมาภายหลัง

กลไกของการหดตัว มีผู้ให้สมมติฐานไว้ 3 ประการ ด้วยกันคือ (3,4)

3.1 การหดตัวนั้น เกิดขึ้นที่ขอบแผล เหมือนเป็นวงแหวนรัดตัวเข้ามาเหมือนหลอด

3.2 บริเวณของเซลล์ เหมือนกับกรอปรูป เกิดขึ้นที่ขอบของแผลดึงให้ผิวหนังเคลื่อนตัวเข้ามาตรงกลาง

3.3 การหดตัวของแผล (Wound Contraction) (4), fibroblast เป็นตัวที่ทำให้เกิดการหดตัว ซึ่งขณะนั้นได้เป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย

4. Maturation of scar จากหลักฐานเมื่อไม่นานมานี้^(5,6) พบว่า collagen ที่เกิดขึ้นใหม่ อันเป็นผลจากแผลนั้น มีวงจรการเปลี่ยนแปลง (turnover) ซึ่งเรียกว่า remodeling ของแผลเป็น ซึ่งจะกินเวลาหลาย ๆ เดือน คือแผลหายมี normal tensile strength แล้ว จะเห็นเป็นลักษณะนูน แดง และในทาง histology พบว่า collagen มีขนาดปานกลาง และสารกันไปมาอยู่ ๆ อีกทั้งยังมี fibroblast อยู่มาก ต่อมาแผลเป็นจะนุ่มขึ้นและราบลง collagen fiber หนาขึ้น และเบียดชิดกันมากขึ้น ปริมาณของ fibroblast และปริมาณเส้นเลือดก็ลดลงด้วย

5. Re-epithelialization เมื่อเกิดแผลขึ้นกว่า epidermis จะเริ่ม response กินเวลา 55 ชั่วโมง ซึ่งถือว่าเป็น lag period แล้วจึงเริ่มมี mitotic rate เพิ่มขึ้น ซึ่งจะกินช่วงระยะเวลาเพียง 6-10 ชั่วโมง และตามตัวมีการแบ่งตัวตามปกติซึ่งกินเวลาประมาณ 12-18 ชั่วโมง แล้วจึงกลับมามี mitosis เพิ่มขึ้นใหม่เป็นอย่างสม่ำเสมอไปมา 2-3 ครั้ง แต่จุดของช่วงหลัง ๆ จะไม่สูงเท่ากับตอนแรก⁽⁷⁾ พร้อมกันนั้น epidermis ก็เคลื่อนไปตาม raw surface โดยอาศัยความชื้น คือถ้าผิวหนังของแผลแห้งก็จะเคลื่อน ไปให้น้ำหนองหรือ ก้อนเลือดแต่ถ้าชื้นพอสมควร ก็อาจ

แทรกไประหว่างน้ำหนองหรือก้อนเลือด แต่ ถ้าปิดแผลให้ชื้นมาก ๆ ก็จะเคลื่อนตัวอยู่บนผิวบนสุดเลย⁽⁸⁾ Winter⁽⁹⁾ ได้รายงานว่า ในแผลที่มีการปลูกผิวหนังชั้นต้นบางส่วน (split thickness skin graft wound) epidermis เคลื่อนตัวด้วยความเร็ว 1 มม./วันแต่ถ้าเป็น ผิวหนังทั้งชั้นต้นและชั้นลึก กว่าจะมีการเคลื่อนตัวของ epidermis ต้องกินเวลา 3-5 วัน เขาเชื่อว่าเป็นเพราะต้องรอให้มี granulation tissue ก่อน นอกจากนี้เขายังได้ประมาณว่า epidermis จะเคลื่อนตัวในแผลชั้นใต้เร็วกว่าแผลแห้ง เซลล์ที่เคลื่อนไปนั้นจะมีเอนไซม์ย่อยโปรตีน ซึ่งทำให้เกิดชั้นของ amorphous fluid ข้างใต้⁽⁹⁾ เมื่อเซลล์เคลื่อนมาบรรจบก็จะเริ่มมี differentiate จนมี epidermis สมบูรณ์ แต่ใหม่ ๆ ยังมี parakeratosis⁽¹⁰⁾

Viziam⁽¹¹⁾ ได้เรียงปรากฏการณ์ของการ re-epithelialization ไว้ดังนี้.—

5.1 Leukocytic invasion และเกิดเป็น poly band ซึ่งจะเกิดเร็วหรือช้าในเวลาประมาณ 18-22 ชั่วโมง

5.2 หลังจากมี poly band, epidermis ที่ขอบแผลจะมีการแบ่งตัวมากขึ้น

5.3 ต่อมา 24 ชั่วโมง ก็มี epidermal cell เคลื่อนตัวออกจากที่ขอบแผลโดยการ

เคลื่อนตัวไป ระหว่าง poly band กับ ชั้น dermis ที่ปกติ

5.4 ต่อมาการเคลื่อนตัวก็จะหยุด เมื่อ เซลล์มาบรรจบกัน แต่การแบ่งตัวของเซลล์ ยังคงสูงต่อไปอีกระยะหนึ่ง พร้อมกันนี้ epidermal cell ก็เริ่มมี differentiation จนเป็น epidermis สมบูรณ์

กรณีที่เป็นแผลปิดชั้นต้น (primarily closed wound) ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงเฉพาะ ข้อ 1, 2 และ 4 เท่านั้น แต่ถ้าเป็นแผลเปิด จะต้องการกลไกทั้ง 5 ข้อ

ในการหายของบาดแผลนั้น การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ใน 5 ข้อ นั้น อาจถูกอิทธิพลจากสิ่งต่าง ๆ หลายอย่างดังนี้ คือ

1. อิทธิพลของยาปฏิชีวนะ (antibiotic) และยาต้านจุลชีพ (antimicrobial agent) (11,12)

ยาปฏิชีวนะ อาจมีผลกับการหายของแผลได้ โดยไประงับการเจริญของเชื้อโรค แต่เนื่องจากผลของยาปฏิชีวนะนั้น ก่อให้เกิดการต้านการสังเคราะห์โปรตีน อาจทำให้แผลหายช้าก็ได้ในแง่ของยาปฏิชีวนะ จะมีส่วนลดอุปสรรคของการติดเชื้อหรือไม่นั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ แต่ในขณะนี้ส่วนมากแล้ว เชื่อกันว่ายาปฏิชีวนะทั้งทางทาเฉพาะที่และทางเส้นเลือดนั้น ไม่มีผลในการลดอุปสรรคของการ

การติดเชื้อของแผล⁽⁵⁾ ส่วนในแง่ของยาปฏิชีวนะที่อาจจะทำให้แผลหายช้านั้น จะเป็นผลต่อ tensile strength แต่ผลการทดลองจากหลาย ๆ แห่ง ก็ไม่พบว่ามันมีนัยสำคัญในทางสถิติเมื่อเร็ว ๆ นี้ Geronemus R.G. และคณะ⁽¹²⁾ ได้ศึกษาอิทธิพลของยาต้านจุลชีพที่ใช้ทา ต่อ re-epithelialization rate ในสุกรเลี้ยง เขาพบว่า ยาบางตัวจะเพิ่ม re-epithelialization rate ถึง 25% แต่ยาบางตัวก็จะทำให้ re-epithelialization rate ลดลง 24% และยาบางตัวก็จะมีผลต่ออัตราการหายของแผลเลย อิทธิพลของยาเหล่านี้ เราไม่สามารถอธิบายได้ในแง่ของฤทธิ์ต้านจุลชีพ

2. อิทธิพลของคอร์ติโคสเตอรอยด์⁽⁴⁾

พบว่า การทาสเตอรอยด์เฉพาะแห่ง ทำให้ tensile strength ของแผลช้าลง และจากทาง histology ปริมาณของ fibroblast ลดลงกว่าแผลปกติที่ไม่ได้ทาสเตอรอยด์ นอกจากนี้ขนาดของ collagen ก็เล็กลงและเรียงไปตามแนวเดียวกันกับรอยแผลผ่า อีกทั้งยังพบว่า mucopolysaccharide ลดลงด้วย

ในกรณีที่คนไข้ มีแนวโน้มที่จะเป็นแผลเป็นนูน หรือ keloid การทาหรือฉีดสเตอรอยด์เข้าบริเวณที่เป็น ก็ยังช่วยลดและทำให้เกิด keloid ช้าลงด้วย หรือในการตัด

keloid ออก ร่วมกับการให้ สเตอโรอยด์เฉพาะ ที่ ก็ทำให้ keloid เกิดขึ้นน้อยลง

3. อิทธิพลของ hemostatic ⁽⁵⁾

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสารละลายของ thrombin เฉพาะที่, สารละลายของ ferric subsulfate (Monsel's), ผง Gelfoam, Isobutyl-cyanocrylate ชนิดพ่นและความกดดันโดยตรง (direct pressure) พบว่าสารละลายของ thrombin เฉพาะที่และความกดดันโดยตรงทำให้เกิด re-epithelialization และ differentiation ได้เร็วที่สุด พร้อมทั้งยังมี fibrosis น้อยที่สุด คือ พอ ๆ กับ central wound ที่ทำให้เลือดหยุดเอง gelfoam ก็ให้ผลพอ ๆ กัน แต่ epidermis ไม่ mature เท่าและยังเปราะแตกกับสารละลาย Monsel's และวิธีช่วยไฟฟ้า นั้นทำให้เกิดการเสียน้ำและทำลายเนื้อเยื่อ ข้างใต้ช่วยแม้ว่าจะไม่มีผลเกี่ยวกับ re-epithelialization แต่ก็ทำให้เกิด fibrosis ขึ้นมา ส่วน isobutyl 2-cyanoacrylate นั้น จะทำให้ re-epithelialization ช้าลงไปประมาณ 10 วัน นอกจากนี้ยังทำให้ epidermis บางและเปราะด้วย

4. อิทธิพลของการปิดแผลด้วยวัสดุต่าง ๆ ⁽¹¹⁾

จากการทดลองแต่เดิมพบว่า occlusion ของแผลทำให้ระยะเวลาที่ทำให้แผลปิดนั้นสั้น

ลง จึงได้มีการทดลอง เทปชนิดต่าง ๆ occlusive porous tape (Micropore) ให้ผลไม่ต่างกับการ occlude ด้วย seran paper, occlusive tape และ occlusive adhesive tape (Blander) จึงสมควรที่จะใช้ Micropore เพราะเสี่ยงกับการติดเชื้อน้อยลง

นอกจากนี้ยังพบว่า การปิดของแผลด้วยเทป ของ แผลสด ๆ ทำให้แผลหายเร็วกว่าการเย็บ

5. อิทธิพลของโรคผิวหนังบางชนิด ⁽¹¹⁾

พบว่าในคนที่ เป็น Darier's disease (keratosis follicularis) แผลที่เกิดบริเวณที่เป็นโรคนี้หายเร็วกว่าบริเวณผิวหนังปกติของคน ๆ เดียวกัน psoriasis และ lamellar ichthyosis ที่มี mitosis เพิ่มขึ้นอยู่แล้ว ก็หายเร็วกว่าธรรมดา ใน collagen phase การเปลี่ยนแปลงของ collagen phase นั้นขึ้นอยู่กับ ^(1a)

— ความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น กลุ่มอาการ Ehlers Danlos หรือในกรณีที่มีความผิดปกติของส่วนประกอบ เช่นมี type III เพิ่มมากกว่าปกติ (มากกว่า 20%)

อิทธิพลของยาบางอย่าง เช่น สเตอโรอยด์ ทำให้ hydroxylation ของ proline ล้าช้า และทำให้เกิดการสลายตัวของ collagen

วิตามินเอ มีฤทธิ์ต้านทานต่อสเตอรอยด์, การอักเสบ และ Immune factor ทั้ง cellular และ humoral

6. อิทธิพลทางกายภาพและทางเคมี⁽¹¹⁾

อิทธิพลทางกายภาพ เช่นการไหม้จะมี การหดตัวของแผลมากกว่าใช้ความเย็นจัดและการใช้ความเย็นจัด ก็มีการหดตัว น้อยกว่าแผลเป็ด แต่ถ้าแผลแห้งแข็งที่แยกออก ก็จะมีการหดตัว พอ ๆ กับแผลเป็ด สารเคมีพวก colchicine และ prostaglandin E อาจมีผลในการหดตัว

การหายของบาดแผลแบ่งเป็นชนิดต่าง ๆ

ได้ 3 ชนิด ปรากฏการณ์และกลไกในการหายของบาดแผลมี 5 ขั้นตอนด้วยกัน คือ substrate phase, collagen phase, wound contraction, maturation of scar และ re-epithelialization แต่การหายของบาดแผลชนิดต่าง ๆ ไม่จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงทั้ง 5 ขั้นนี้ อิทธิพลของสิ่งต่าง ๆ หลายอย่าง อาจมีผลต่อการหายของบาดแผล เช่น ยาปฏิชีวนะและยาต้านจุลชีพ คอร์ติโคสเตอรอยด์ hemostatic, การปิดแผลด้วยวัสดุต่าง ๆ โรคผิวหนังบางชนิดและอิทธิพลทางกายภาพและทางเคมี

อ้างอิง

1. Devito RV. Healing of wounds. Surg Clin of N Amer 1965 Apr; 45 (2) : 441-447
2. Harkins HN, Moyer CA, Rhoad JE, Allen JG. Geriatrics surgical emergencies. Surgery. 2 ed. Philadelphia : JB Lippincott 1961, 6-10
3. Abercrombie M, Flint MH, James DW. Wound contraction in relation to collagen formation in scorbutic guinea-pigs. J Embryol Exp Morphol 1956; 4 : 167-175
4. Rudolph R. Ultrastructure of active versus passive contracture of wound Surg. Gynecol Obstet 1980 Sept ; 151 (3) : 396-400
5. Adamsons RJ, Enguist IE. The relationship of collagen content to wound strength in normal and scorbutic animals. Surg Gynecol Obstet 1964 Aug, 119 (2) : 323-332
6. Olson C, Forscher BK. Soluble collagen in acute inflammation. Proc Soc Exp Biol Med. 1962 ; 111 - 126
7. Sullivan DJ, Epstein WL. Mitotic activity of wounded human epidermis. J Invest Dermatol 1963 Jul : 41 (1) : 39-43
8. Winter GD, Scales JT. Effect of air drying and dressing on the surface of a wound. Nature 1963 Jan 5 ; 197 (4862) : 91-92

9. Winter GD. Formation of scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962 Jan 20 ; 193 (4812): 293-294
10. Viziám CB, Matoltsy AG Mescon H. Epithelization of small wounds. *J Invest Dermatol* 1964 Dec; 43 (6) : 499-507
11. Howard I M, Rovee DT. Epidermal wound healing. *Yearbook medical Publishers* 1972 : 113-122, 267-280, 281-290, 343-356, 357-364
12. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH. The effects of topical antimicrobial agents. *Arch Dermatol* 1979 Nov; 115 (16): 1311-1314
13. Kelman CI, McCoy BJ, Diegelmann RF. An update on wound healing. *Ann Plastic Surg* 1979 Sep; 3 (3) : 264-272