

ประสิทธิผลของครีมสารสกัดดอกดาวเรืองฝรั่งเทียบกับครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนต่อ การหายของแผลในผู้ป่วยที่มีแผลกดทับ: การศึกษานำร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม

นัสรียา มุขตารี¹, ตถาพร ไผ่สน¹, วิกิต ประกายหาญ¹, กุลชนิต วนรัตน์¹, ภณ ไวยวาสา²,
อาสิต ยาประจัน³, อุไรวรรณ จินตรัตน์³, มงคล อิงคะโลหะกุล⁴

¹กลุ่มงานวิจัยและคัดกรองศาสตร์ สถาบันการแพทย์ทางเลือก กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

²โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหมู่ที่ 5 ตำบลบางบัวทอง กองสาธารณสุข องค์การบริหารส่วนจังหวัดนนทบุรี

³โรงพยาบาลบางกล่ำ อำเภอบางกล่ำ จังหวัดสงขลา

⁴โรงพยาบาลดอนตูม อำเภอดอนตูม จังหวัดนครปฐม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของครีมสารสกัดดาวเรืองฝรั่งความเข้มข้นร้อยละ 5 กับครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนความเข้มข้นร้อยละ 1 ในการรักษาแผลกดทับ **วิธีการ:** การศึกษานำร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม ดำเนินการในผู้ป่วยแผลกดทับจำนวน 44 ราย ที่ได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มที่ได้รับครีมสารสกัดดาวเรืองฝรั่ง 24 ราย และกลุ่มที่ได้รับครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 20 ราย ตัวชี้วัดผลลัพธ์หลัก คือ การเปลี่ยนแปลงคะแนน pressure ulcer scale for healing (PUSH) ตลอดระยะเวลา 10 สัปดาห์ การศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลที่มีการวัดซ้ำด้วย linear mixed-effects model (LMM) โดยปรับค่าตั้งต้นและตัวแปรร่วมที่เกี่ยวข้อง การเปรียบเทียบการหายของแผลเมื่อสิ้นสุดการติดตาม 10 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มใช้ chi-square test ส่วนความปลอดภัยประเมินจากอุบัติการณ์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AEs) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง (serious adverse events: SAEs) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา (treatment-emergent adverse events: TEAEs) **ผลการวิจัย:** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ด้วย LMM พบว่า ในช่วงสัปดาห์ที่ 6–10 กลุ่มสารสกัดดาวเรืองฝรั่งมีแนวโน้มลดคะแนน PUSH ได้มากกว่า และพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 9 และ 10 (ความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยที่ประมาณโดยใช้วิธีกำลังสองน้อยที่สุดเท่ากับ 1.90, $P=0.02$ และ 2.03, $P=0.01$ ตามลำดับ) สัดส่วนการหายของแผลเมื่อครบ 10 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.10$) และไม่พบ AEs, SAEs หรือ TEAEs ในทั้งสองกลุ่ม **สรุป:** ครีมสารสกัดดาวเรืองฝรั่งความเข้มข้นร้อยละ 5 มีแนวโน้มช่วยลดค่า PUSH score ได้ดีกว่าครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในสัปดาห์ที่ 9–10 ทั้งนี้ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ใดๆก็ตาม ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้านสัดส่วนการหายของแผล ผลลัพธ์ดังกล่าวจึงบ่งชี้เพียงว่า *Calendula officinalis* อาจมีศักยภาพในการส่งเสริมกระบวนการสมานแผล แต่ยังไม่สามารถสรุปประสิทธิผลเชิงยืนยันได้อย่างชัดเจน และควรมีการศึกษานำร่องเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลดังกล่าว

คำสำคัญ: ครีมสารสกัดดอกดาวเรืองฝรั่ง ดาวเรืองฝรั่ง ครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน แผลกดทับ

รับต้นฉบับ: 6 พ.ย. 2568, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 18 ก.พ. 2569, รับผิดชอบพิมพ์: 21 ก.พ. 2569

ผู้ประสานงานบทความ: นัสรียา มุขตารี กลุ่มงานวิจัยและคัดกรองศาสตร์ สถาบันการแพทย์ทางเลือก กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

E-mail: nusriya.km@gmail.com

Effectiveness of Calendula Officinalis Extract Cream versus Silver Sulfadiazine Cream on Ulcer Healing in Patients with Pressure Ulcers: A Pilot Randomized Controlled Trial

Nusriya Mooktaree¹, Tathaporn Maison¹, Wikit Prakaihar¹, Kulthanit Wanaratna¹, Paul Vaivasa²,
Aseed Yaprachan³, Uraiwan Chintarat³, Mongkol Ingkalohakul⁴

¹Division of Research and Modalities Assessment, Institute of Alternative Medicine,
Department of Thai Traditional and Alternative Medicine

²Moo 5 Bang Bua Thong Subdistrict Health Promoting Hospital, Public Health Division,
Nonthaburi Provincial Administrative Organization

³Bangklam Hospital, Bangklam District, Songkhla

⁴Don Tum Hospital, Don Tum District, Nakornphatom

Abstract

Objective: To compare the efficacy and safety of 5% *Calendula officinalis* extract cream with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of pressure ulcers. **Methods:** This pilot randomized controlled trial recruited 44 patients with pressure ulcers who were randomly assigned to receive either *Calendula officinalis* extract cream (n=24) or silver sulfadiazine cream (n=20). The primary outcome was change of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) scores over a 10-week follow-up period. The study analyzed repeatedly measured variables using a Linear Mixed-Effects Model (LMM), adjusting for baseline values and relevant covariates. The proportion of ulcers healed at 10 weeks was compared using Chi-square test. Safety was assessed by monitoring the incidence of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and treatment-emergent adverse events (TEAEs). **Results:** Baseline characteristics were comparable between the two groups. LMM analysis demonstrated that from weeks 6–10, the *Calendula officinalis* group showed a greater reduction in PUSH scores, with statistically significant differences at weeks 9 and 10 (Least square mean difference 1.90, P=0.02 and 2.03, P=0.01, respectively). The proportion of ulcers healed at 10 weeks did not differ significantly between groups (P=0.10). No AEs, SAEs, or TEAEs were observed in either group. **Conclusion:** The 5% *Calendula officinalis* extract cream showed a greater reduction in PUSH scores at weeks 9–10 compared with silver sulfadiazine, without observed adverse events. However, no statistically significant differences were found in the proportion of ulcers healed. These findings suggest that *Calendula officinalis* may have potential in promoting wound healing, but its definitive clinical efficacy has not yet been established. Further large-scale studies are warranted.

Keywords: *Calendula officinalis* extract, *Calendula officinalis*, silver sulfadiazine cream, pressure ulcer

บทนำ

แผลเรื้อรังเป็นบาดแผลที่กระบวนการหายของแผลไม่สามารถดำเนินไปตามปกติ แผลอยู่ในภาวะอักเสบแต่ไม่มีการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ โดยรักษาแล้วไม่หายภายใน 4 สัปดาห์หรือมากกว่านั้น (1) แผลเรื้อรังที่พบบ่อย ได้แก่ แผลกดทับ แผลเบาหวาน แผลขาดเลือด และแผลจากความผิดปกติของหลอดเลือด (2) การรักษาแผลเรื้อรังหลาย ๆ ประเภทมีความซับซ้อน เนื่องจากเป็นแผลที่ไม่สามารถหายได้เองตามระยะเวลาของกระบวนการหายของแผลปกติ หายช้า ไม่สามารถคาดคะเนระยะเวลาการหายได้ หรือเกิดใหม่ซ้ำ ๆ ซึ่งอาจมาจาก 2 สาเหตุหลัก คือ 1. การรักษาที่ไม่ถูกต้อง และ 2. ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเดิม เช่น การติดเชื้อ ภาวะทุพโภชนาการ โรคเบาหวาน เป็นต้น ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล เพิ่มค่าใช้จ่าย และส่งผลกระทบต่อสภาพสังคม-จิตใจของผู้ป่วยด้วย (3)

ในกลุ่มแผลเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ แผลกดทับ (pressure ulcer) ซึ่งเกิดจากแรงกดหรือแรงเสียดทานเป็นเวลานาน ทำให้เลือดไปเลี้ยงผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นลึกไม่เพียงพอจนเกิดเนื้อเยื่อตาย โดยเฉพาะในตำแหน่งปุ่มกระดูก เช่น ก้น ส้นเท้า สะโพก และหลัง ผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการเคลื่อนไหว เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยอัมพาตหลังเส้นเลือดสมองตีบ และผู้ป่วยติดเตียง มีความเสี่ยงสูงในการเกิดแผลชนิดนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั่วโลก พบว่า อุบัติการณ์ของแผลกดทับอยู่ระหว่างร้อยละ 0.4 ถึง 38 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด (4) รายงานจากหลายประเทศพบว่า แผลกดทับมีอัตราการเกิด ร้อยละ 3.8-19.3 ในโรงพยาบาลทั่วไป (5) ส่งผลให้แผลกดทับกลายเป็นภาระสำคัญของระบบบริการสุขภาพซึ่งต้องใช้งบประมาณจำนวนมากในการดูแลรักษา

กระบวนการหายของแผลประกอบด้วย 4 ระยะสำคัญ ได้แก่ ระยะการหยุดเลือด (hemostasis) ระยะอักเสบ ระยะการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ และระยะการปรับโครงสร้างใหม่ (remodeling) แต่ในผู้ป่วยแผลเรื้อรังกระบวนการหายมักหยุดในระยะอักเสบและระยะการสร้างเนื้อเยื่อใหม่เนื่องจากการสะสมของสารก่อการอักเสบ (pro-inflammatory mediators) มีการสร้างคอลลาเจนบกพร่อง และมี oxidative stress สูง ทำให้เนื้อเยื่อใหม่ไม่สามารถสร้างขึ้นได้ตามปกติ ยาที่ใช้บ่อยในคลินิก ได้แก่ ครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (silver sulfadiazine: SSD) ซึ่ง

มีฤทธิ์ต้านเชื้อกว้างขวางและได้รับการยอมรับว่าเป็นมาตรฐานสำหรับการป้องกันการติดเชื้อในแผลเรื้อรังและแผลไฟไหม้ อย่างไรก็ตาม SSD ไม่เหมาะสมสำหรับผู้แพ้ยากลุ่มซัลฟา ทำให้ต้องหาทางเลือกอื่นที่มีศักยภาพในการส่งเสริมการสมานแผลได้ดีกว่าและมีความปลอดภัยสูงกว่า SSD (6) การรักษาที่มีประสิทธิภาพควรจะมีฤทธิ์ลดการอักเสบ กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ส่งเสริมการสร้างคอลลาเจนและควบคุมอนุมูลอิสระในบริเวณแผลเพื่อให้กระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อกลับมาทำงานได้ครบถ้วน (7)

ในทศวรรษที่ผ่านมา มีความสนใจในการค้นหาวิธีการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเพื่อส่งเสริมการหายของแผล โดยเฉพาะสารสกัดจากสมุนไพรมีฤทธิ์ทางชีวภาพต่อกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ หนึ่งในนั้นคือ ดาวเรืองฝรั่ง (*Calendula officinalis* L.) ซึ่งมีองค์ประกอบทางเคมีสำคัญหลายกลุ่ม ได้แก่ flavonoids, triterpenoids, saponins, carotenoids และ polysaccharide ซึ่งมีบทบาทในกระบวนการสมานแผลและการควบคุมการอักเสบ (8, 9) โดย triterpenoids และ flavonoids มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการสร้างไซโตไคน์อักเสบ (เช่น $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) และเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ลดระยะเวลาของระยะอักเสบ ขณะเดียวกัน carotenoids เช่น lutein และ β -carotene มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ช่วยลดภาวะ oxidative stress บริเวณแผล และส่งเสริมการสร้างเนื้อเยื่อแกรนูเลชันและคอลลาเจนในระยะการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ และระยะการเจริญบริบูรณ์ (maturation) ของการสมานแผล (10, 11) รายงานการประเมินความปลอดภัยระบุว่าสารสกัดดาวเรืองฝรั่ง (*Calendula officinalis* extract: COE) มีความเป็นพิษเฉียบพลันต่ำ การทดสอบในสัตว์และการใช้ในมนุษย์ก่อให้เกิดการระคายเคืองหรืออาการแพ้ในระดับต่ำ (12) ทำให้เป็นสมุนไพรมีศักยภาพในการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์หรือเสริมการรักษาในคลินิกแผล

แม้มีข้อมูลเชิงเภสัชวิทยาที่ชัดเจน แต่การศึกษาทางคลินิกในประเทศไทยที่ประเมินผลของ COE ในรูปแบบครีมต่อการสมานแผลมีค่อนข้างจำกัด การพัฒนาผลิตภัณฑ์นี้เพื่อใช้รักษาแผลจึงเป็นโอกาสสำคัญในการสร้างนวัตกรรมทางการแพทย์ ลดการนำเข้าผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศ ลดค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วย และเพิ่มทางเลือกทางการรักษาที่ปลอดภัย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่แพ้หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา SSD การวิจัยนาร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม

ครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของครีม COE เทียบกับครีม SSD ต่อการหายของแผลในผู้ป่วยที่มีแผลกดทับ ผลการวิจัยสามารถใช้ต่อยอดการพัฒนารูปแบบการรักษาแผลเรื้อรัง และใช้เป็นหลักฐานอ้างอิงสำหรับเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยในสถานบริการ อีกทั้งสามารถเพิ่มทางเลือกในการรักษาแผลเรื้อรัง และช่วยลดข้อจำกัดจากการใช้ยาแผนปัจจุบันในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา sulfamida อีกด้วย

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยในคนแบบการศึกษา นำร่องชนิดสุ่มมีกลุ่มควบคุม ซึ่งเริ่มดำเนินการหลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ลงวันที่ 17 ตุลาคม 2567 รหัสโครงการวิจัย FB 04-2567 และเลขลงทะเบียนวิจัยทางคลินิก TCTR20251016003 ขั้นตอนการลงทะเบียนเกิดขึ้นภายหลังจากเริ่มรับอาสาสมัคร เนื่องจากข้อจำกัดด้านกระบวนการเอกสารและการประสานงานเชิงระบบ การวิจัยดำเนินการระหว่างตุลาคม 2567 ถึงกันยายน 2568

สถานที่วิจัย

สถานที่วิจัยได้แก่ 1) กองการแพทย์ทางเลือก กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก 2) โรงพยาบาลบางกล้า อำเภอบางใหญ่ จังหวัดสงขลา 3) โรงพยาบาลลาดบัวหลวง อำเภอลาดบัวหลวง จังหวัดพระนครศรีอยุธยา และ 4) โรงพยาบาลดอนตูม อำเภอดอนตูม จังหวัดนครปฐม

ตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร คือ 1) ผู้ป่วยเพศชายหรือเพศหญิง อายุระหว่าง 55–75 ปีที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาและลงนามในแบบฟอร์มแสดงเจตนายินยอม 2) ผู้ป่วยมีสภาพจิตใจและสติสัมปชัญญะสมบูรณ์ สามารถสื่อสารและปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัยได้ 3) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีแผลกดทับระดับไม่เกินระยะที่ 3 ตามเกณฑ์มาตรฐานทางคลินิก และ 4) แพทย์ประเมินว่าเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาแบบไม่ผ่าตัดและไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเฉียบพลันบริเวณแผลในขณะคัดเลือกเข้าศึกษา

เกณฑ์การคัดออกอาสาสมัคร คือ 1) ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาปฏิชีวนะชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายทั้งชนิดรับประทานหรือฉีดเข้าเส้นเลือดสำหรับการรักษาแผล 2)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานในทุกระยะ 3) ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานควบคุมไม่ได้โดยมีค่า HbA1c มากกว่าร้อยละ 7.5 และ 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน

การศึกษานำร่องครั้งนี้มีข้อจำกัดด้านจำนวนผู้ป่วย จึงกำหนดขนาดตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 20 ราย โดยประมาณ เพื่อประเมินค่าขนาดอิทธิพลเบื้องต้นสำหรับใช้วางแผนการทดลองขนาดใหญ่ในอนาคต การดำเนินการจริงสามารถรับอาสาสมัครได้รวม 44 ราย (กลุ่ม COE 24 รายและกลุ่ม SSD 20 ราย) อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกได้รับการแบ่งกลุ่มโดยใช้การสุ่มด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ในอัตราส่วนที่ใกล้เคียง 1:1 โดยไม่ได้กำหนดให้จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มต้องเท่ากันอย่างแน่นอน

การแทรกแซง

กลุ่มทดลองได้รับครีม COE ความเข้มข้นร้อยละ 5 บรรจุในหลอดสีขาวขนาด 100 กรัม ผลิตโดยบริษัท Thai Herbal Products ซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐาน GMP PIC/S, ISO 9001 และ ISO 14001 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องใช้ยาทาแผลวันละ 1 ครั้งเป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ (70 วัน) ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับครีม SSD ความเข้มข้นร้อยละ 1 เลขทะเบียนตำรับยา 1A 15106/63 ผลิตโดยบริษัท R.X. Manufacturing บรรจุในหลอดสีขาวขนาด 100 กรัม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องใช้ยานี้ทาแผลวันละ 1 ครั้งเป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ (70 วัน)

การประเมินผล

การประเมินผลลัพธ์หลักหรือการหายของแผลใช้ดัชนี pressure ulcer scale for healing (PUSH) (13) เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของแผลกดทับ PUSH ประกอบด้วย 3 องค์ประกอบ ได้แก่ 1) ขนาดแผล (surface area; cm²) 2) ปริมาณสารคัดหลั่ง และ 3) ชนิดเนื้อเยื่อแผล (tissue type) แต่ละองค์ประกอบถูกให้คะแนนตามระดับความรุนแรง แล้วนำมารวมกันเป็นคะแนนรวมตั้งแต่ 0–17 คะแนน โดยคะแนนที่สูงกว่าบ่งบอกแผลที่มีภาวะที่รุนแรงกว่า และคะแนนที่ลดลงเมื่อเวลาผ่านไปสะท้อนการหายของแผลที่ดีขึ้น การประเมิน PUSH score ทำโดยพยาบาลวิชาชีพในแต่ละสถานที่วิจัย ก่อนเริ่มเก็บข้อมูล ผู้ประเมินทุกคนผ่านการอบรมเชิงปฏิบัติการเรื่องการใช้ PUSH tool จากทีมวิจัย และผ่านการฝึกประเมินแผลตัวอย่างร่วมกันเพื่อให้สามารถให้คะแนนเป็นไปในทิศทาง

เดียวกัน การศึกษานี้เป็นแบบ double-blind โดยปกปิดการรักษาต่ออาสาสมัครและผู้ประเมินผลด้วย PUSH score

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่มีการหายของแผลอย่างค่อยเป็นค่อยไปและมีรอยผิวหนังบางหรือ crust ปกคลุมอยู่ในระยะสุดท้ายของการหาย การกำหนดค่า PUSH score = 1 แทนค่า 0 จึงสะท้อนภาวะที่แผลเกือบหายสนิท (almost completely epithelialized) และถือเป็นภาวะที่แพทย์ประเมินว่าสามารถยุติการรักษาได้ในทางปฏิบัติ ทั้งนี้เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบระยะเวลาการหายของแผลระหว่างกลุ่มได้ภายในระยะเวลาติดตาม 10 สัปดาห์

การประเมินความปลอดภัยของการรักษาทำโดยติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AEs) อย่างเป็นระบบตลอดระยะเวลาการศึกษาโดยเจ้าหน้าที่วิจัยซึ่งเป็นพยาบาลวิชาชีพประจำแต่ละศูนย์วิจัย อาสาสมัครทุกรายได้รับการซักถามอาการทั่วไปและอาการผิดปกติทุกครั้งที่ทำผลตามนัดหมายประจำสัปดาห์ พร้อมบันทึกข้อมูลลงในแบบรายงาน AEs เหตุการณ์ใด ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาไม่ว่าจะมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาหรือไม่ถูกบันทึกและจัดเป็น AEs เว้นแต่มีหลักฐานว่าเกิดจากโรคประจำตัวหรือภาวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษา AEs ที่มีความรุนแรงจนจำเป็นต้องหยุดการรักษา ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงจะถูกจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง (serious adverse events: SAEs) ส่วนเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นภายหลังเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์และมีความเป็นไปได้ว่าจะเกี่ยวข้องกับการรักษา ถูกจำแนกเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา (treatment-emergent adverse events: TEAEs) ผู้ประเมิน AEs ทุกคนได้รับการอบรมเกี่ยวกับนิยามและเกณฑ์การจำแนกประเภท AEs ก่อนเริ่มโครงการและปฏิบัติตามแนวทางการประเมินเดียวกันตามคู่มือการวิจัย เพื่อให้การบันทึกข้อมูลมีความถูกต้องและสอดคล้องกันในทุกสถานที่วิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลหลักเป็นแบบ intention-to-treat คือ แยกกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัยตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มแยกโดยไม่คำนึงถึงการปฏิบัติตามการรักษาหรือเหตุการณ์ที่ผิดไปจากแผนการศึกษา การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ และใช้ Chi-square test หรือ Fisher's

Exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ การเปรียบเทียบสัดส่วนการหายของแผลเมื่อสิ้นสุดการติดตาม 10 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มใช้ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test ตามความเหมาะสมของจำนวนตัวอย่าง

การเปลี่ยนแปลงคะแนน PUSH จากค่าตั้งต้นทุกสัปดาห์และที่สัปดาห์ที่ 10 วิเคราะห์ด้วย Linear Mixed-Effects Model (LMM) โดยมีตัวแปรอิสระที่เป็นตัวแปรแบบคงที่ (fixed effects) คือ ยาที่ได้รับ เวลา ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาที่ได้รับกับเวลา PUSH score ก่อนการวิจัย และระยะของแผล ส่วนตัวอย่าง (subject) เป็นตัวแปรสุ่ม (random effects) การวิเคราะห์เลือกโครงสร้างความแปรปรวนร่วมเป็นแบบ unstructured หรือ first-order autoregressive ตามความเหมาะสม การศึกษารายงานค่า least-squares means (LS-means) และความแตกต่างระหว่างกลุ่มพร้อม 95% CI โดยควบคุมผลของตัวแปรแทรกซ้อนที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ คือ ค่าตั้งต้นของ PUSH (baseline) และตัวแปรร่วมที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม ระยะของแผล ระยะเวลาเป็นแผล และตำแหน่งแผล การศึกษานี้กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย

ลักษณะของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยทั้งหมด 44 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับครีม COE จำนวน 24 ราย และกลุ่มที่ได้รับครีม SSD จำนวน 20 ราย ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องอายุ โดยมีอายุเฉลี่ย 67.78 ± 6.56 ปี กลุ่ม COE และ SSD เป็นหญิงร้อยละ 54.17 และ 35.0 ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.20$) โรคเบาหวานพบในกลุ่ม COE และ SSD ร้อยละ 20.83 และ 5.00 ตามลำดับ ($P=0.19$) โรคความดันโลหิตสูงพบในสัดส่วนใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 37.50 และ 40.0 ตามลำดับ, $P=0.86$) ในขณะที่โรคไขมันในเลือดสูงพบมากกว่าในกลุ่ม SSD (ร้อยละ 35.0 เทียบกับร้อยละ 8.33 ในกลุ่ม COE) ($P=0.05$) กลุ่ม COE พบแผลในแต่ละระยะต่าง ๆ ไม่ต่างจากกลุ่ม SSD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.42$) โดยส่วนใหญ่เป็นแผลในระยะที่ 3 กลุ่ม COE และ SSD มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาเป็นแผลเท่ากับ 105 และ 75 วันตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.91$) ตำแหน่งที่พบแผลมากที่สุด คือ ก้น (ร้อยละ 43.18)

รองลงมาคือสะโพก (ร้อยละ 27.27) และหลัง (ร้อยละ 11.36) โดยไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ค่าเฉลี่ย PUSH เริ่มต้นในกลุ่ม COE และ SSD ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.85$) โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10.70 ± 3.35 (ตารางที่ 1)

ค่า PUSH score

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย LMM แสดงอยู่ในตารางที่ 2 ในช่วงสัปดาห์ที่ 0–5 ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มที่ประมาณโดยใช้วิธีกำลังสองน้อยที่สุด (LS-mean difference) ระหว่างกลุ่ม COE และกลุ่ม SSD ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) โดยมีค่า LS-mean difference อยู่ในช่วง 0.18–1.17 คะแนน ในช่วงสัปดาห์ที่ 6–8 ค่า LS-mean difference มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นต่อเนื่อง

(1.50–1.62 คะแนน) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.07$, 0.06 และ 0.05 ตามลำดับ) ส่วนในช่วงสัปดาห์ที่ 9–10 พบว่า กลุ่ม COE มี PUSH score น้อยกว่ากลุ่ม SSD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า LS-mean difference เท่ากับ 1.90 (95% CI: 0.28 ถึง 3.52, $P=0.02$) และ 2.03 (95% CI: 0.41 ถึง 3.66, $P=0.01$) ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่แผลหาย

เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการติดตาม 10 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับครีม COE มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่แผลหายคิดเป็นร้อยละ 54.17 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่ม SSD (ร้อยละ 30.00) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.10$)

ตารางที่ 1. ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ตัวแปร	กลุ่ม COE (n=24)	กลุ่ม SSD (n=20)	รวม (n=44)	P
จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย	24	20	44	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	68.75 $\pm$ 6.24	66.4 $\pm$ 6.87	67.78 $\pm$ 6.56	0.24
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.20
หญิง	13 (54.17)	7 (35.0)	20 (45.45)	
ชาย	11 (45.83)	13 (65.0)	24 (54.55)	
โรคร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
เบาหวาน	5 (20.83)	1 (5.0)	6 (13.64)	0.19
ความดันโลหิตสูง	9 (37.50)	8 (40.0)	17 (38.64)	0.86
ไขมันสูง	2 (8.33)	7 (35.0)	9 (20.45)	0.05
ระยะของแผล, จำนวน (ร้อยละ)				0.42
1	4 (16.67)	4 (20.0)	8 (18.18)	
2	7 (29.17)	9 (45.0)	16 (36.36)	
3	13 (54.17)	7 (35.0)	20 (45.45)	
ระยะเวลาที่เป็น (วัน), มัธยฐาน (IQR)	105 (30-240)	75 (30-272)	90 (30-240)	0.91
ตำแหน่งแผลกดทับ				0.42
ก้น	11 (45.83)	8 (40.0)	19 (43.18)	
ก้นกบ	1 (4.17)	2 (10.0)	3 (6.82)	
ขา	2 (8.33)	0 (0)	2 (4.55)	
สะโพก	7 (29.17)	5 (25.0)	12 (27.27)	
สันเท้า	0 (0)	2 (10.0)	2 (4.55)	
หลัง	3 (12.50)	2 (10.0)	5 (11.36)	
ไหล่	0 (0)	1 (5.0)	1 (2.27)	
PUSH score ก่อนการวิจัย, ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	10.79 $\pm$ 3.77	10.60 $\pm$ 2.87	10.70 $\pm$ 3.35	0.85

ตารางที่ 2. ค่า PUSH score และความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มที่ประมาณโดยใช้วิธีกำลังสองน้อยที่สุด (LS-mean difference) ระหว่างกลุ่มสารสกัดดอกดาวเรือง (COE) และกลุ่มซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (SSD) ในสัปดาห์ต่าง ๆ

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		LS-mean difference (95% CI)	P
	COE	SSD		
0	10.79 $\pm$ 3.77	10.6 $\pm$ 2.87	0.17 (-1.44 to 1.79)	0.83
1	10.20 $\pm$ 4.34	10.05 $\pm$ 3.34	0.20 (-1.41 to 1.83)	0.80
2	8.95 $\pm$ 4.10	9.45 $\pm$ 3.95	0.85 (-0.76 to 2.48)	0.29
3	8.0 $\pm$ 4.08	8.45 $\pm$ 4.48	0.81 (-0.80 to 2.44)	0.32
4	7.12 $\pm$ 4.22	7.70 $\pm$ 4.46	0.94 (-0.67 to 2.56)	0.25
5	6.25 $\pm$ 4.45	7.05 $\pm$ 4.45	1.16 (-0.45 to 2.79)	0.15
6	5.66 $\pm$ 4.28	6.80 $\pm$ 4.36	1.50 (-0.12 to 3.12)	0.07
7	5.20 $\pm$ 4.23	6.40 $\pm$ 4.50	1.55 (-0.06 to 3.18)	0.06
8	5.0 $\pm$ 4.29	6.25 $\pm$ 4.64	1.61 (-0.004 to 3.24)	0.05
9	4.41 $\pm$ 4.33	5.95 $\pm$ 4.54	1.90 (0.27 to 3.52)	0.02
10	4.08 $\pm$ 4.31	5.75 $\pm$ 4.63	2.03 (0.41 to 3.65)	0.01

หมายเหตุ: การวิเคราะห์ LMM มีการควบคุมตัวแปรอายุ เพศ โรคร่วม ระยะของแผล ระยะเวลาเป็นแผล ตำแหน่งแผล และค่า PUSH score ที่เวลาเริ่มต้น

ความปลอดภัยของการรักษา

จากการประเมินความปลอดภัยของการรักษาไม่พบผู้ป่วยรายใดในทั้งสองกลุ่มที่มี AEs, SAEs และ TEAEs รวมถึงไม่พบ AEs ทั้งในระบบผิวหนังและระบบทางเดินอาหารในทั้งสองกลุ่ม

การอภิปรายผล

การวิจัยนาร่องแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบครีม COE ความเข้มข้นร้อยละ 5 กับครีม SSD ความเข้มข้นร้อยละ 1 ซึ่งเป็นยามาตรฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในทางคลินิกสำหรับการดูแลแผลกดทับโดยมีระยะเวลาการติดตาม 10 สัปดาห์ พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มของการหายของแผลที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับครีม COE ซึ่งมีค่า PUSH score น้อยกว่ากลุ่ม SSD อย่างมีนัยสำคัญในช่วงสัปดาห์ที่ 9–10 ($P < 0.05$) แต่การศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในสัดส่วนการหายของแผลภายใน 10 สัปดาห์ระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของค่า PUSH score แสดงให้เห็นแนวโน้มของการฟื้นตัวของแผลในระยะปลายการติดตามในกลุ่มที่ได้รับ COE ซึ่งอาจสะท้อนผลต่อคุณภาพเนื้อเยื่อและ

กระบวนการซ่อมแซมในช่วง proliferative–remodeling phase ได้ (14)

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับงานวิจัยในระดับสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะงานของ Nunes และคณะในปี 2022 (15) ในหนูสายพันธุ์ Swiss โดยเปรียบเทียบน้ำมันจากดาวเรืองฝรั่งเศสกับยาทาผิวหนังชนิดอื่น ได้แก่ น้ำมันดอกทานตะวัน ครีม dexpanthenol และน้ำเกลือ 0.9% พบว่า น้ำมันจากดาวเรืองฝรั่งเศสมีประสิทธิภาพในการลดขนาดพื้นที่ของแผลอย่างมีนัยสำคัญภายใน 14 วัน อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของน้ำมันจากดาวเรืองฝรั่งเศส ไม่ได้แตกต่างจากยาทางเลือกอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสะท้อนว่า สารในดาวเรืองฝรั่งเศสอาจมีบทบาทในระดับเทียบเท่าผลิตภัณฑ์เวชสำอางพื้นฐานในแง่ของการหดตัวของบาดแผล (wound contraction) แต่ไม่ได้เด่นชัดในระยะเวลานั้น ในทำนองเดียวกันงานวิจัยของ Tanideh และคณะ (16) ที่ศึกษาผลของดาวเรืองฝรั่งเศสในหนู Sprague-Dawley ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดแผลไฟไหม้ระดับลึก (third-degree burns) พบว่า สารในดาวเรืองฝรั่งเศสมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ alpha ointment (ผลิตภัณฑ์สมุนไพรของอิหร่านที่มีส่วนผสมหลักจากสารสกัดใบเฮนนาและขี้ผึ้ง) และมีประสิทธิภาพสูงกว่า SSD อย่างมีนัยสำคัญในทุกตัวชี้วัด ได้แก่ ขนาดแผล ระยะเวลาการหายของแผล และคุณภาพของการสมานแผลในระดับ

เนื้อเยื่อเนื้อ งานดังกล่าวยังเสนอว่า ดาวเรืองฝรั่งและขี้ผึ้ง Alpha เป็นทางเลือกที่มีต้นทุนต่ำกว่า เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดด้านเศรษฐกิจ หรือผู้ที่มีภาวะแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา ซึ่งถือเป็นประเด็นที่สอดคล้องกับบริบทของประชากรผู้สูงอายุและกลุ่มเปราะบางในระบบสาธารณสุขของประเทศไทย นอกจากนี้ Givol และคณะ (17) ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิผลของสารสกัดจากดาวเรืองฝรั่งในการสมานแผล โดยพบว่าในกรณีของแผลเฉียบพลัน (acute wounds) มีแนวโน้มว่า ดาวเรืองฝรั่งช่วยลดระยะเวลาของการอักเสบ และส่งเสริมการสร้างเนื้อเยื่อแกรนูเลชันได้ดีขึ้น โดยผลลัพธ์นี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาทางสัตว์จำนวน 5 ฉบับ และ การศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในมนุษย์ 1 ฉบับ อย่างไรก็ตามในกรณีของแผลเรื้อรัง เช่น แผลหลอดเลือดดำและแผลเบาหวาน ผลการศึกษาให้ผลลัพธ์ที่หลากหลายโดยมีเพียงบางการศึกษาที่รายงานว่า ดาวเรืองฝรั่งมีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มควบคุม ในขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยแผลเบาหวานกลับไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจน

การศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ พบว่า *Calendula officinalis* มีแนวโน้มที่ดีในกระบวนการสมานแผล โดยเฉพาะในระยะการสร้างเนื้อเยื่อใหม่และระยะการเจริญบริบูรณ์ (maturation) ซึ่งอาจเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของสารสำคัญ เช่น flavonoids และ triterpenoids ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ กระตุ้นการสร้างหลอดเลือด และเสริมสร้างคอลลาเจน ในทุกการศึกษาที่ทบทวนไม่พบรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีสารจากดาวเรืองฝรั่งอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้ สมุนไพรชนิดนี้เป็นตัวเลือกที่มีความปลอดภัยสูงและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีผิวหนังไวต่อการระคายเคือง หรือผู้ที่มีข้อห้ามใช้ SSD ดาวเรืองฝรั่งเป็นพืชสมุนไพรที่มีต้นทุนการผลิตต่ำกว่ายามาตรฐานอย่าง SSD ในขณะที่มีผลลัพธ์เชิงคลินิกที่ใกล้เคียงกันในหลายมิติ จึงเหมาะสมที่จะนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ทางเลือกในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติหรือในบริบทของการแพทย์ชุมชนในพื้นที่ห่างไกล

การศึกษามีข้อจำกัด คือ เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีขนาดตัวอย่างจำกัด ดังนั้นอำนาจการทดสอบทางสถิติอาจไม่เพียงพอในการตรวจพบความแตกต่างที่มีอยู่จริง ผลลัพธ์จึงควรถือว่าเป็นข้อมูลเบื้องต้น นอกจากนี้ กลุ่มตัวอย่างทั้งสองมีความแตกต่างกันในลักษณะพื้นฐานบางประการ เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูงและโรคเบาหวาน ความไม่สมดุลของ

ปัจจัยพื้นฐานเหล่านี้อาจเป็นตัวแปรกวนที่ส่งผลกระทบต่อผลของการแผล แม้มีการปรับค่าทางสถิติแล้วก็ตาม การศึกษาที่ใช้การเปลี่ยนแปลงของค่า PUSH score เป็นตัวชี้วัดหลัก ซึ่งแม้สะท้อนการสมานแผลได้ดี แต่ยังไม่ใช้ตัวชี้วัดผลลัพธ์ที่ชัดเจนดังเช่นการหายสมบูรณ์ของแผล จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์ในมิติที่หลากหลายมากขึ้น

การศึกษาในอนาคตควรมีขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น เพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการวิจัย รวมทั้งควรมีการวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก เช่น ผู้ป่วยเบาหวานควบคุมไม่ได้ โรคไตเรื้อรัง หรือผู้สูงอายุที่มีภาวะทุพโภชนาการ เพื่อให้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือได้จริงในกลุ่มเปราะบาง การศึกษาในอนาคตควรเปรียบเทียบครีม COE ในหลายความเข้มข้น เช่น ร้อยละ 5, 7, และ 10 เพื่อศึกษาความเข้มข้นที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด และสามารถประเมินความสัมพันธ์แบบ dose-response ได้ การติดตามผลในระยะยาว ($\geq 12-16$ สัปดาห์) เพื่อประเมินการกลับมาเป็นซ้ำของแผลและผลต่อรอยแผลเป็นในระยะยาวเป็นประเด็นที่ควรได้รับการศึกษาเช่นกัน การศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรตำรับทางเภสัชกรรมที่มีความคงตัวสูงทั้งในรูปแบบเจล ครีม หรือแผ่นปิดแผลที่มีสารสกัดจากดาวเรืองฝรั่งเป็นส่วนประกอบหลักจะมีประโยชน์อย่างยิ่ง รวมทั้งควรมีการศึกษาด้านการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล และต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการใช้ COE เปรียบเทียบกับ SSD เพื่อสนับสนุนการตัดสินใจของผู้บริหาร

สรุป

การศึกษานำร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมครั้งนี้เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของครีม COE ความเข้มข้นร้อยละ 5 กับครีม SSD ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในผู้ป่วยแผลกดทับเรื้อรัง โดยใช้ PUSH score เป็นตัวชี้วัดหลัก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มของการสมานแผลดีขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาติดตาม 10 สัปดาห์ การวิเคราะห์ด้วย LMM พบว่าในช่วงสัปดาห์ที่ 9-10 กลุ่มที่ได้รับครีม COE การหายของแผลที่มากกว่ากลุ่ม SSD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่สัดส่วนการหายของแผลเมื่อครบ 10 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม และไม่พบ AEs ในทั้งสองกลุ่มการรักษา อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานำร่องที่มีขนาดตัวอย่างจำกัด ผลลัพธ์จึงถือเป็นข้อมูลเบื้องต้น และ

ควรมีการศึกษาในตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันประสิทธิภาพเชิงคลินิกก่อนนำไปครีมี COE ใช้ในทางคลินิกอย่างกว้างขวาง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณสำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (สกสว.) ที่สนับสนุนงบประมาณในการวิจัยครั้งนี้ ตลอดจนขอขอบคุณบุคลากรทางการแพทย์ ทีมวิจัย และอาสาสมัครทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วง

เอกสารอ้างอิง

- Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing: an overview. Clin Plast Surg 2003; 30: 1-12.
- Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Kapp S, et al. Chronic wounds primer. Nat Rev Dis Primers 2022; 8: 50.
- Eriksson E, Liu PY, Schultz GS, Martins-Green MM, Tanaka R, Weir D, et al. Chronic wounds: treatment consensus. Wound Repair Regen 2022; 30: 156-71.
- Chen HL, Chen XY, Wu J. The incidence of pressure ulcers in surgical patients of the last 5 years: a systematic review. Wounds 2012; 24: 234-41.
- Zhang N, Yu X, Shi K, Shang F, Hong L, Yu J. A retrospective analysis of recurrent pressure ulcer in a burn center in Northeast China. J Tissue Viability 2019; 28: 231-6.
- Cheng M, Long X, Guo J, Li C. The efficacy of silver sulfadiazine dressing combined with recombinant human epidermal growth factor in the treatment of third-grade radiation dermatitis: a randomized controlled study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2023; 117: e372-3.
- Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, Diegelmann RF. Principles of wound healing. In: Fitridge R, Thompson M, editors. Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists [online]. 2011 [cited Dec 4, 2025]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/
- Arora D, Rani A, Sharma A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. Pharmacogn Rev 2013; 7: 179-87.
- Shahane K, Kshirsagar M, Tambe S, Jain D, Rout S, Ferreira MKM, et al. An updated review on the multifaceted therapeutic potential of *Calendula officinalis* L. Pharmaceuticals 2023; 16: 611.
- Silva D, Ferreira MS, Sousa-Lobo JM, Cruz MT, Almeida IF. Anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* L. flower extract. Cosmetics 2021; 8: 31. doi:10.3390/cosmetics8020031.
- Sapkota B, Kunwar P. A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn. Nat Prod Commun 2024; 19. doi:10.1177/1934578X241259021.
- Andersen FA, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Final report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel amended safety assessment of *Calendula officinalis*-derived cosmetic ingredients. Int J Toxicol 2010; 29 (6 Suppl): 221S-43S. doi:10.1177/1091581810384883.
- Stotts NA, Rodeheaver GT, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C, et al. An instrument to measure healing in pressure ulcers: development and validation of the pressure ulcer scale for healing (PUSH). J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M795-9.
- Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound healing phases. In: StatPearls [online]. 2017 [cited Dec 4, 2025]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/
- Nunes LAS, Nunes HAS, Dergan JN, Siqueira RNP, Souza J. Análise comparativa do efeito cicatrizante da *Calendula officinalis* em feridas cutâneas induzidas em camundongos da linhagem Swiss. Res Soc Dev 2022; 11: e299111638232.
- Tanideh N, Yavari M, Seddighi A, Hosseinabadi OK, Farshad M, Mokhtari M, et al. Comparison between Alpha and *Calendula* for healing of third-

degree burn in rats. Iran J Pharm Sci 2017; 13: 51-60.

17. Givol O, Kornhaber R, Visentin D, Cleary M, Haik J, Harats M. A systematic review of Calendula

officinalis extract for wound healing. Wound Repair Regen 2019; 27: 548-61.