

บทที่ 2

ไคตินและไคโตซาน

2.1 แหล่งที่มา [16-17]

ไคตินเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติจัดอยู่ในกลุ่มคาร์โบไฮเดรต พบมากเป็นอันดับสองรองจากเซลลูโลส ไคตินพบในเปลือกของสัตว์จำพวกที่มีปล้อง (Crustacean) เช่น กุ้ง ปู แขนหัดของปลาหมึก เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบในโครงร่างของแมลง (Insect exoskeletons) และพบในผนังเซลล์ของเห็ดรา และยีสต์ ซึ่งในเปลือกของสัตว์ดังกล่าวนี้มีส่วนประกอบหลัก 3 ส่วน คือ ไคติน โปรตีน และเกลือแร่ต่างๆ ที่สำคัญได้แก่ แคลเซียมคาร์บอเนต ปริมาณของไคตินในสัตว์ต่างๆ มีปริมาณตั้งแต่ 0.01 % จนกระทั่งสูงถึง 40 % ของน้ำหนักแห้งของมัน

ไคโตซานไม่ค่อยพบในธรรมชาติพบบ้างแต่น้อย พบในผนังเซลล์ของเห็ดราบางชนิด โดยปกติแล้วไคโตซานจะถูกเตรียมโดยปฏิกิริยาดีอะเซทิลเลชัน (Deacetylation) ของไคตินในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น

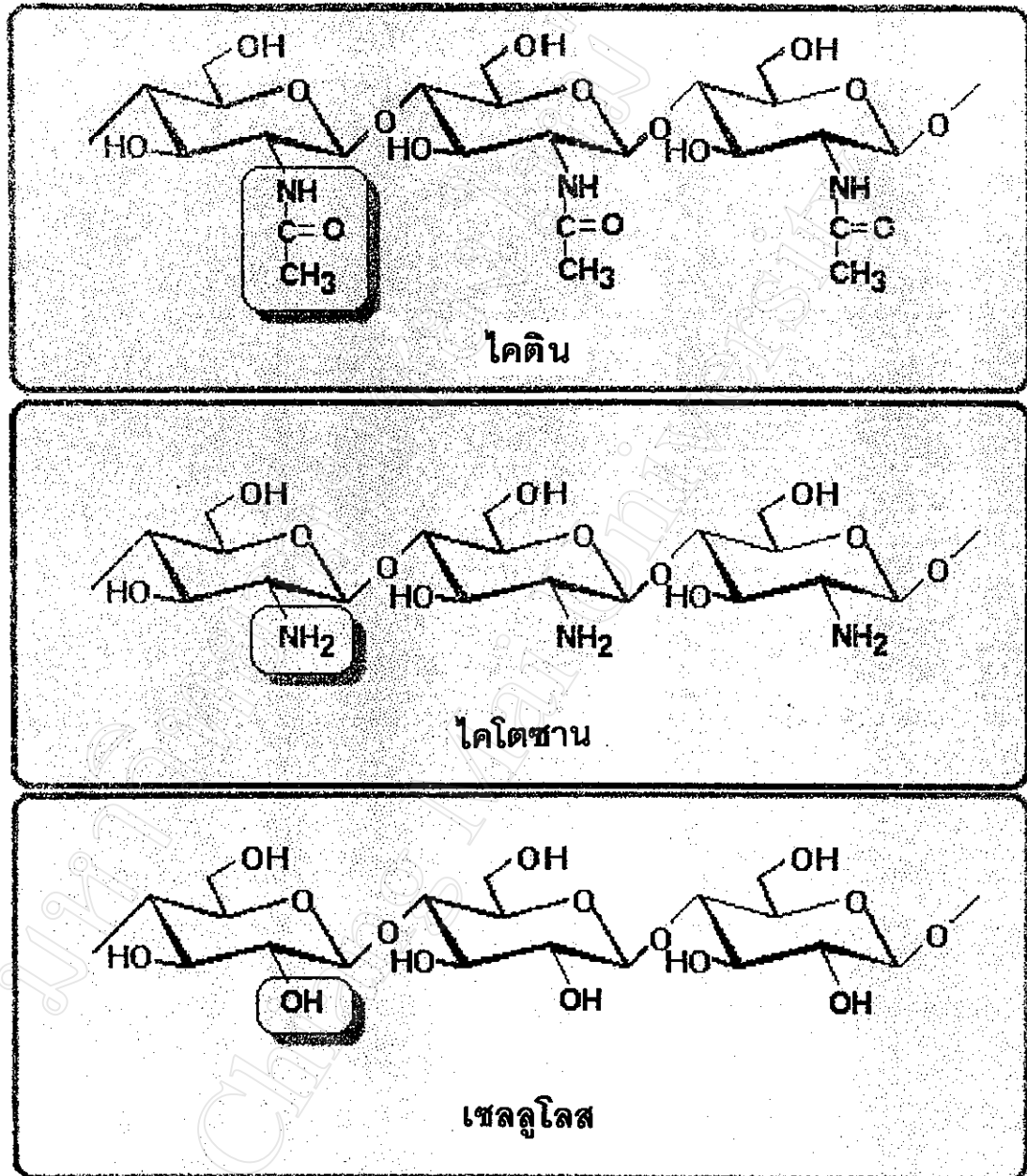
2.2 โครงสร้างทางเคมี [16,18]

ไคตินมีชื่อทางเคมีว่า พอลิ-(1,4)-2-อะเซตามิโด-2-ดีออกซี-เบต้า-ดี-กลูโคส (Poly-(1,4)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucose) หรือ เรียกง่าย ๆ ว่า พอลิ(เอ็น-อะเซทิลกลูโคซามีน) (Poly (N-acetylglucosamine)) โครงสร้างทางเคมีของไคตินมีความคล้ายคลึงกับเซลลูโลสแต่ต่างกันตรงที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของเซลลูโลสจะเป็นหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ดังรูป 2.1 และหน่วยย่อยของเซลลูโลสเป็น ดีกลูโคส (D-glucose) ส่วนของไคตินคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 จะถูกแทนที่ด้วยหมู่อะเซทาไมด์ (-NHCOCH₃) ดังรูป 2.1 และหน่วยย่อยของไคตินเป็นอนุพันธ์ของกลูโคส คือ เอ็น-อะเซทิลกลูโคซามีน (N-acetylglucosamine) ซึ่งหมู่อะเซทาไมด์นี้เป็นหมู่ที่ค่อนข้างเฉื่อย จึงทำให้ไคตินเฉื่อยต่อปฏิกิริยาเคมียิ่งกว่าเซลลูโลส และละลายได้ยากกว่า

ไคโตซานมีชื่อทางเคมีว่า พอลิ-(1,4)-2-อะมิโน-2-ดีออกซี-เบต้า-ดี-กลูโคส (Poly-(1,4)-2-amino-2-deoxy- β -D-glucose) หรือ เรียกง่าย ๆ ว่า พอลิกลูโคซามีน (Polyglucosamine) ไคโตซานคืออนุพันธ์ของไคตินซึ่งได้จากปฏิกิริยาคีอะเซทีเลชันของไคติน โครงสร้างตรงคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 จึงเป็นหมู่เอมีน ($-NH_2$) ดูรูป 2.1 ซึ่งทำให้ไคโตซานสามารถละลายได้ง่ายในสารละลายกรดอินทรีย์และกรดอนินทรีย์ส่วนใหญ่ได้ นอกจากนี้หมู่เอมีนในไคโตซานยังสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ในทำนองเดียวกันกับปฏิกิริยาส่วนใหญ่ในสารประกอบอินทรีย์ประเภทเอมีนอีกด้วย หมู่เอมีนในไคโตซานสามารถทำให้ไคโตซานเป็นคีเลตติงพอลิเมอร์ (Chelating polymer) ได้ โดยสามารถดูดซับไอออนของโลหะหนักได้หลายชนิด เช่น Zn^{2+} Cu^{2+} Ni^{2+} Co^{2+} Cd^{2+} Ag^{2+} และ Mn^{2+} เป็นต้น สมบัตินี้ได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการบำบัดน้ำเสียในโรงงานอุตสาหกรรม

ไคตินสามารถเปลี่ยนไปเป็นไคโตซานได้โดยขบวนการคีอะเซทีเลชัน ในขณะที่ไคโตซานก็สามารถทำกลับเป็นไคตินได้โดยขบวนการอะเซทีเลชันที่หมู่เอมีน ไคตินบริสุทธิ์และไคโตซานบริสุทธิ์มีอยู่น้อยมาก ดังนั้นถ้าในโครงสร้างตรงหน่วยย่อยที่เป็นกลูโคซามีน ในสายพอลิเมอร์มีค่า degree of deacetylation มากเกินกว่า 50% ขึ้นไป ถือว่าเป็นไคโตซาน

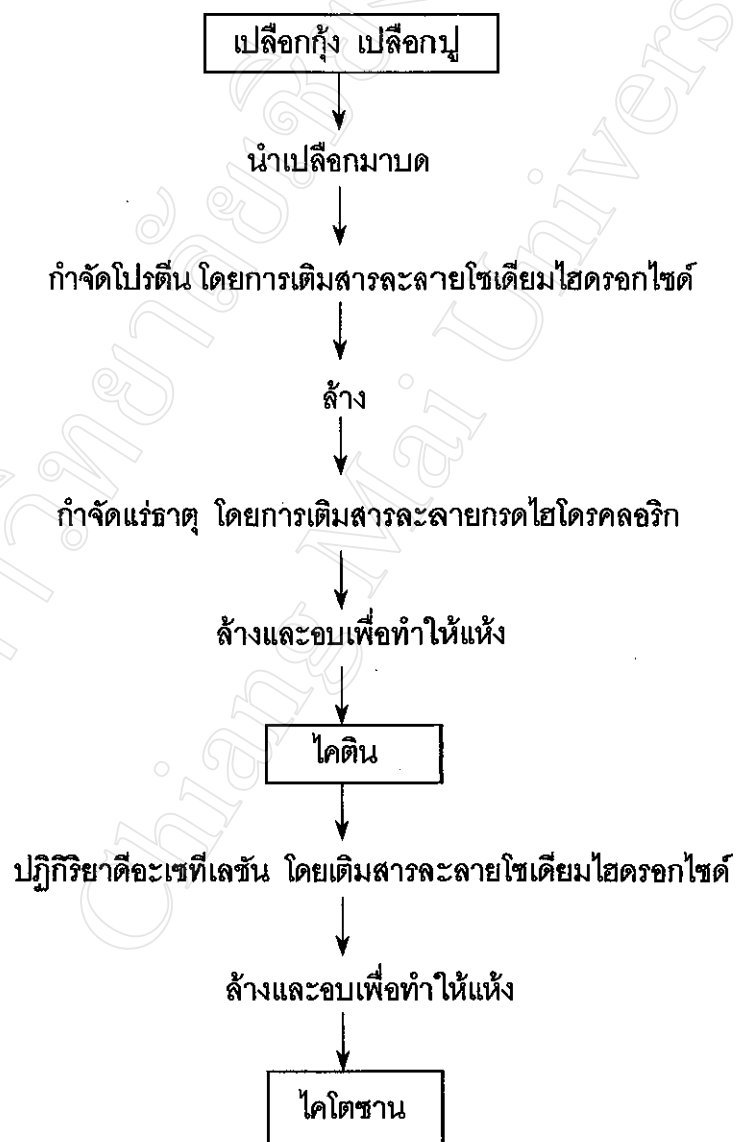
โครงสร้างทางเคมีของไคติน ไคโตซานและเซลลูโลส แสดงในรูป 2.1



รูป 2.1 โครงสร้างทางเคมีของไคติน ไคโตซาน และเซลลูโลส [19]

2.3 การเตรียม [17]

วิธีการเตรียมไคตินและไคโตซานจากเปลือกกุ้ง เปลือกปู โดยสังเขปมีดังนี้ นำเปลือกกุ้ง เปลือกปู มาบด กำจัดโปรตีนโดยใช้สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ แล้วจึงละลายเอาส่วนของแคลเซียมคาร์บอเนตที่อยู่ในเปลือกออกโดยใช้สารละลายกรดไฮโดรคลอริก จากนั้นทำปฏิกิริยาดีอะเซทิเลชัน จะได้ไคโตซาน ดังแผนภาพการเตรียมไคตินและไคโตซาน จากเปลือกกุ้ง เปลือกปู



2.4 สมบัติและประโยชน์ [20-28]

ไคตินและไคโตซานประกอบด้วยอนุพันธ์ของน้ำตาลกลูโคสที่มีธาตุไนโตรเจนเกาะอยู่ภายในโมเลกุลทำให้มีสมบัติเฉพาะตัวในการเกิดปฏิกิริยากับสารหลายชนิด ไคตินไม่ละลายในตัวทำละลายทั่วๆ ไปจึงมักใช้ในรูปแบบของแข็งโดยตรง ไคโตซานละลายได้ดีในกรดอินทรีย์เมื่ออยู่ในสารละลายจะเกิดเป็นสารพอลิเอมีนซึ่งมีความเข้มข้นของประจุบวกสูงมีสมบัติพร้อมจะทำปฏิกิริยากับชีวโมเลกุลที่มีประจุลบได้เป็นอย่างดี ไคโตซานจึงมีสมบัติเป็นแคทอิกอนิกพอลิเมอร์ (Cationic polymer) อีกทั้งยังสามารถเกิดสารเชิงซ้อนได้เป็นอย่างดีกับโลหะหลายชนิด เช่น ทองแดง ไครเมียม ตะกั่ว เหล็ก สังกะสี เป็นต้น ในประเทศญี่ปุ่น สหรัฐอเมริกา และเยอรมนี ได้มีการผลิตไคตินและไคโตซานจากเปลือกกุ้งและปูที่เหลือทิ้งจากโรงงานอุตสาหกรรมอาหารเป็นการค้าอย่างเป็นล่ำเป็นสัน ดังในตาราง 2.1

ตาราง 2.1 บริษัทต่างๆ ในประเทศญี่ปุ่น สหรัฐอเมริกา และเยอรมนี ที่นำเอาไคตินและไคโตซานเป็นวัตถุดิบในการผลิตผลิตภัณฑ์และวิจัย [20-21]

บริษัท	ประเทศ	การผลิตและวิจัย
Lion Corporation	ญี่ปุ่น	เป็นผู้ผลิตยาสีฟันรายใหญ่ของญี่ปุ่น มีการพัฒนาใช้ไคโตซาน ผสมในยาสีฟัน
Snow Brand Milk Products Company Ltd.	ญี่ปุ่น	มีผลิตภัณฑ์ทางด้านเทคโนโลยีขั้นสูงทางการแพทย์และยา และวิจัยการนำไคตินและไคโตซานเพื่อใช้ห่อหุ้ม (encapsulate) เซลล์ หรือ ยา
Shisedo	ญี่ปุ่น	บริษัทผลิตเครื่องสำอางใหญ่ที่สุดของญี่ปุ่น มีการพัฒนาใช้ไคโตซานเป็นวัตถุดิบในการผลิตผลิตภัณฑ์รักษาเส้นผมและบำรุงรักษาผิว และเป็นบริษัทที่ถือสิทธิบัตรเกี่ยวกับไคโตซานด้านเครื่องสำอางมากที่สุด
3M Company	สหรัฐอเมริกา	นำไคโตซานไปผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ด้านการแพทย์และเภสัชกรรม

ตาราง 2.1 (ต่อ)

บริษัท	ประเทศ	การผลิตและวิจัย
I du Pont de Nemours and Company	สหรัฐ อเมริกา	นำไคตินและไคโตซานไปเป็นส่วนผสมสำหรับการผลิตเส้นใยและไฟเบอร์
Protan	สหรัฐ อเมริกา	ผลิตไคตินและไคโตซานเป็นส่วนผสมของยาประเภทแอนติคอเลสเตอรอล (Anticholesterol)
Wella AG	เยอรมนี	ใช้ไคโตซานเป็นส่วนผสมภายใต้ผลิตภัณฑ์ของ Wella ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ด้านเส้นผมและการบำรุงรักษาผิว

ดังนั้นไคตินและไคโตซาน จึงมีศักยภาพในการนำไปใช้ประโยชน์ได้หลายทาง [22-24] ดังนี้

i. ด้านการปรับปรุงคุณภาพน้ำและการบำบัดน้ำเสีย เช่น ใช้ในการดูดซับโลหะหนักออกจากน้ำ เป็นสารตกตะกอนพวกโปรตีน และกรดอะมิโนและทำให้น้ำดื่มบริสุทธิ์ เป็นต้น

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (วท.) [25] ทำการวิจัยและพัฒนาการผลิตไคโตซานและประยุกต์ใช้ในการดูดซับโลหะทองแดง นิกเกิล และสังกะสี โดยใช้ไคโตซานและอนุพันธ์ของไคโตซาน คือ ไพริดอกซอลไคโตซาน (Pyridoxal chitosan) และเมอร์แคปโทซัคซินิก แอซิด-ไคโตซาน (Mercaptosuccinic acid-chitosan) เป็นสารดูดซับโลหะหนักในน้ำทิ้งของโรงงานชุบโลหะด้วยไฟฟ้าซึ่งประกอบด้วย Cu^{2+} Ni^{2+} และ Zn^{2+} อนุพันธ์ทั้งสองชนิดให้ประสิทธิภาพการดูดซับ Cu^{2+} Ni^{2+} และ Zn^{2+} 58% 13% และ 25% ตามลำดับ

ii. ด้านอุตสาหกรรมอาหารและเครื่องสำอาง เช่น ใช้ในการกำจัดสีและของแข็งแขวนลอยผลิตหรือเติมลงไปเพื่อปรับปรุงคุณภาพอาหาร ถนอมอาหาร เติบโตแต่งในอาหารสัตว์ แต่งกลิ่นและรสชาติอาหาร และใช้เป็นอาหารเสริมสุขภาพเพื่อลดความอ้วน เป็นต้น

ไคตินและไคโตซานได้ผ่านการขึ้นทะเบียนเป็น Food Processing Aids โดยคณะกรรมการอาหาร (Codex Committee on Food Additives and Contaminants) ที่กรุงเฮก ประเทศเนเธอร์แลนด์ เมื่อปี ค.ศ. 1990 [18]

iii. ด้านการเกษตร เช่น ใช้เป็นสารเคลือบเมล็ดเพื่อป้องกันเชื้อราและแมลง ส่วนประกอบในอาหาร และใช้เป็นยาฆ่าแมลง เป็นต้น

ไพโรจน์ โสภนดร และคณะ [26] ทำวิจัยเกี่ยวกับการนำไคโตซานเป็นสารเคลือบผิวเพื่อยืดอายุการเก็บรักษามะนาว โดยใช้สารละลายไคโตซาน ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 1.25 เคลือบผิวมะนาวที่ผ่านการทำความสะอาดด้วยน้ำผสมสารป้องกันเชื้อรา สามารถยืดระยะเวลาการเปลี่ยนสีผิวของมะนาวได้อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นเวลา 24 วัน และ 56 วัน เมื่อเก็บรักษามะนาวที่อุณหภูมิห้อง $28 \pm 1^{\circ}\text{C}$ และ 11°C ตามลำดับ

iv. ด้านเครื่องสำอาง เช่น นำไคโตซานมาทำปฏิกิริยากับกรดเพื่อใช้สำหรับเครื่องสำอางประทินผิวและบำรุงรักษามัน ให้เป็นสารเพิ่มความเหนียวในครีมและยาสระผม และอนุพันธ์ของไคตินบางตัวถูกนำมาใช้แทนกรดไฮอะลูโรนิก (Hyaluronic acid) ที่เป็นส่วนผสมในครีม โลชั่น แชมพู โฟมล้างหน้า สบู่เหลว ยาสีฟัน ผงซักฟอกและครีมทาหน้า เป็นต้น ซึ่งได้รับการยอมรับให้ใช้ผสมอาหารและยาในประเทศญี่ปุ่น ประเทศญี่ปุ่นได้นำไคตินและไคโตซานมาใช้ประโยชน์ในเชิงอุตสาหกรรมมากที่สุดประมาณ 700 ตันปี [18]

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (วท.) [27] ได้มีงานวิจัยในการใช้อนุพันธ์ของไคตินเป็นสารผสมในแชมพู โดยใช้ไคตินที่ถูกดัดอะเซทิลเพียงบางส่วน (Partially deacetylated chitin, PDC) และ คาร์บอกซีเมทิลไคติน (Carboxymethyl chitin, CM-chitin) เป็นสารผสมในแชมพู พบว่าปริมาณ 0.3% ของคาร์บอกซีเมทิลไคติน ทำให้เส้นผมมีความนุ่มและเงามากขึ้น และทำให้การแตกปลายลดลง

v. ด้านอุตสาหกรรมผลิตกระดาษ ไคตินมีประสิทธิภาพมากในการผลิตกระดาษ [28] เพราะถ้าเพิ่มไคตินเพียง 1% โดยน้ำหนักลงในเนื้อเยื่อกระดาษ จะเพิ่มความทนทานของกระดาษ และเร่งอัตราเร็วในการแยกน้ำออกจากเยื่อกระดาษ นอกจากนี้ยังเพิ่มปริมาณเส้นใยที่เหลือเมื่อทำเป็นแผ่นกระดาษแล้ว กระดาษที่ผสมไคตินจะมีความแข็งแรงขณะเปียกดีขึ้นอย่างมาก ซึ่งเป็นข้อดีสำหรับถุงช้อปปิ้ง กระดาษเช็ดมือ และผ้าอ้อมแบบใช้แล้วทิ้ง นอกจากนี้ยังใช้ปรับปรุงคุณภาพของเยื่อกระดาษต่างๆ

2.5 การนำเอาโคตินและโคโตซานมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์

โคโตซานมีสมบัติเฉพาะตัวที่น่าสนใจในการนำมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ [18] ดังนี้ คือ ประการแรกโคโตซานสามารถทำเป็นแผ่นเยื่อบางได้และมันสามารถเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อสัตว์ ประการที่สองโคโตซานสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้อย่างช้าๆ และไม่เป็นพิษ ประการที่สามโคโตซานสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่มักพบในแผลไฟไหม้ได้ ประการสุดท้ายโคโตซานยังมีความสามารถในการกระตุ้นกระบวนการหยุดไหลของเลือดได้ จากสมบัติเหล่านี้จึงได้มีการประยุกต์นำไปใช้ในด้านต่างๆ เช่น นำไปเป็นวัสดุตกแต่งบาดแผล [16,23] เยื่อหุ้มไตเทียม [17,23] ครีมสำหรับใส่แผล [23] ไหมที่ใช้ในการผ่าตัด [23] คอนแทคเลนส์ [23] วัสดุปิดบาดแผล [29-30] ควบคุมการปลดปล่อยยา [29,31] รักษาบาดแผล [32,33] และนำไปใช้ทางด้านออร์โธปิดิกส์ [23] เป็นต้น

การนำเอาโคตินและโคโตซานมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ มีดังนี้

i. วัสดุตกแต่งบาดแผล

วัสดุตกแต่งบาดแผลซึ่งผลิตมาจากโคตินและโคโตซาน สามารถเร่งการสมานบาดแผลเพิ่มขึ้นถึง 75% [16] แสดงให้เห็นถึงสมบัติในการรักษาบาดแผลของโคตินและโคโตซาน นอกจากนี้โคตินและโคโตซานยังเข้ากันได้ดีกับสิ่งมีชีวิต สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ และยังเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่ไม่เป็นพิษ ที่สำคัญโคตินและโคโตซานเมื่อใช้กับบาดแผลของผู้ป่วย จะมีสมบัติฮีโมสแตติก (Hemostatic) ทำให้เกิดแผลเป็นน้อยลง

ii. วัสดุปิดบาดแผล

Dr. Jack Winterowd และคณะศัลยแพทย์ ของมหาวิทยาลัย Washington Medical Center [30] ได้ทำการทดลองพัฒนาวัสดุปิดบาดแผลซึ่งประกอบด้วยแผ่นฟิล์มบางของโคโตซานกับอีพิเดอร์มอล โกรท แฟคเตอร์ (Epidermal Growth Factor, EGF) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่พบในหนู คาดว่าจะสามารถช่วยเร่งการเกิดผิวหนังของผู้ป่วยที่ได้รับแผลไฟไหม้ได้ วัสดุปิดบาดแผลนี้สามารถย่อยสลายได้ง่าย โดยเอนไซม์ที่มีชื่อว่าไลโซไซม์ (Lysozymes) ซึ่งพบอยู่ในบริเวณบาดแผลมากที่สุด และจะสลายตัวทางชีวภาพได้ภายในไม่กี่วัน โดยไม่ต้องขูดเอาผิวหนังออกจากบาดแผล จึงไม่รบกวนกระบวนการเกิดเนื้อเยื่อใหม่ นอกจากนี้โคโตซานช่วยกระตุ้นการผลิตของโมโนไซต์ (Monocytes) ซึ่งก็คือ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งที่ดักจับอนุภาคแปลกปลอม และยังช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของแบคทีเรียและเห็ดราซึ่งทำให้การติดเชื้อลดลง จึงสามารถนำเอาวัสดุปิดบาดแผลนี้ไปใช้ได้ในการฉีดยาผิวหนังถูกไหม้อย่างรุนแรงและสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับบาดแผลไฟ

ใหม่ในระดับที่ 2 และ 3 วัสดุปิดบาดแผลนี้จะทำให้การเสี่ยงของการติดเชื้อลดลงพร้อมกับร่างกายสร้างผิวหนังใหม่ ซึ่งไม่เพียงแต่ป้องกันบาดแผลแต่ยังกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนัง ซึ่งน่าจะดีกว่าวิธีการตกแต่งบาดแผลที่เคยทำกันมา ซึ่งในขณะนี้ ได้มีการศึกษาอยู่ในขั้นการทดลองกับสัตว์

iii. เยื่อหุ้มไตเทียม

แผ่นเยื่อบางไคโตซานสามารถใช้เป็นเยื่อหุ้มไตเทียม [17] เพราะมีความแข็งแรงทางเชิงกลสูง นอกจากนี้ยังสามารถให้ยูเรีย และครีเอทีน (Creatine) ซึมผ่าน แต่ไม่ให้ ซีรัมโปรตีน (Serum protein) ซึมผ่าน จากการทดลองของ Mima, Yoshikawa และ Miya ในปี 1975 ใช้ไคโตซาน ผสมกับ พอลิ(ไวนิล อัลกอฮอล์) ได้แผ่นเยื่อบางไคโตซานหนา 30 ไมครอน ซึ่งแผ่นเยื่อบางนี้ดูดซับน้ำได้ 102% และได้ค่าความแข็งแรงทางเชิงกล ค่าการยืดทางความยาว และประสิทธิภาพในการให้ยูเรียซึมผ่าน เป็นที่น่าพอใจ

iv. ควบคุมการปลดปล่อยยา

M. M. Bonvin และ M. M. de Bertorello [31] ทำการศึกษาแผ่นไคโตซานฟิล์มในการปลดปล่อยไซเดียม ซาลิไซเลต (Sodium salicylate) โดยใช้ไคโตซานจากกระดองปู มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยความหนืดเท่ากับ 5.9×10^5 จากนั้นนำมาทำเป็นแผ่นฟิล์มแล้วนำมาทดสอบกับไซเดียม ซาลิไซเลต โดยทำการทดลองหาอัตราการปลดปล่อยไซเดียม ซาลิไซเลต ผ่านแผ่นฟิล์มไคโตซาน ซึ่งอยู่ในน้ำ ควบคุมอุณหภูมิที่ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ จากนั้นตรวจวัดปริมาณของไซเดียม ซาลิไซเลต ที่ถูกปลดปล่อยออกมา โดยการวิเคราะห์ทางสเปกโทรโฟโตเมตรี ผลที่ได้คืออัตราเร็วของไซเดียม ซาลิไซเลต ที่ถูกปลดปล่อยออกมาเท่ากับ 7.4×10^{-2} มิลลิกรัม/นาที่ และได้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไซเดียม ซาลิไซเลต (มิลลิกรัม) กับ เวลา (นาที่) เป็นไปตามสมการอัตราของปฏิกิริยาอันดับศูนย์

v. การรักษาบาดแผล

F. F. Bartone และ E. D. Adickes [32] ศึกษาผลของไคโตซานบนบาดแผลของสุนัขเพศผู้ จำนวน 14 ตัว ซึ่งมีน้ำหนักประมาณ 40-50 ปอนด์ โดยใช้ไคโตซานซึ่งสกัดมาจากกระดองปู ที่มี %degree of deacetylation เท่ากับ 85% น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 6.0×10^5 และ 8.0×10^5 โดยทำการรักษาบาดแผลซึ่งอยู่บริเวณใต้ และกระเพาะปัสสาวะ พบว่าไคโตซานไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงบนบริเวณบาดแผลที่ทำการรักษา และมีการลดลงของไฟโบรซิส (Fibrosis) ในบาดแผล

G. Biagini และคณะ [33] ศึกษาการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดด้วยแผ่นพรีซดรายด์ เอ็น-คาร์บอกซีบิวทิลไคโตซาน (Freeze-dried N-carboxybutyl chitosan) ขนาด 10 x 20 x 0.5 cm. มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยน้ำหนักเท่ากับ 7.2×10^5 เพื่อจะกระตุ้นให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นมาใหม่ พบว่าสามารถทำให้เกิดเนื้อเยื่อคิวทาเนียส (Cutaneous) และลดอะโนมาลัสฮีลลิง (Anomalous healing)