



บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ชนินทร์ อภิวัตินิชย์

ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

นงพงา สุวัฒนานันท์

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

เพ็ญศรี แซ่หลี่

คณะบรรณาธิการ

กนกพร ใจสถาพร

दनัย ทิวาเวช

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วิชิตร อภรณ์วิรัตน์

วสันต์ สีนะสมิต

สายพิน ตั้งศรีชาติ

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อรุณลักษณ์ โคมินทร์

อารยะ อุดลยพันธ์

อรชร เขียมอารีรัตน์

กิติ จินดาวิจักษณ์

ฉันทนา หมอกเจริญพงศ์

ธิดา ปัญจพันธ์พงศ์

วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ

วรรณเพ็ญ เบ็ญจชัย

สุพล มโนรมณ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

อัศรียา สมรรคนบุตร

อารีย์ ประสิทธิ์พียงค์

กวิญ ลีละวัฒน์

ผ่องพรรณ ศิริพงษ์

วีระวุฒิ อิมสำราญ

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สุเมธ รินสุรวงศ์

อมรรัตน์ วิจิตรลีลา

อนันต์ กรลักษณ์

อรสา อัศวราชกูร

ผู้จัดการ

อาคม ชัยวีระวัฒน์

ผู้ช่วยผู้จัดการ

ปรียาดา บุญเย็น

วาริพร ศักดิ์สมบูรณ์

พรนภา จันทรวีระกุล

เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน

มลินี สนั่นไชย

พิมพ์ที่ บริษัท โสติดการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.จรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715, 0-2433-3011



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

The National Cancer Institute Foundation

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Chanin Apiwanich Nongpanga Suwattananand Pensri Saelee
Suleeporn Sangrajrang Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Kanokporn Jaisathaporn	Kiti Chindavijak	Kawin Leelawat
Danai Tiwawech	Chantana Morkchareonpong	Pongpun Siripong
Petcharin Srivatanakul	Thida Panchaphanpong	Weerawut Imsamran
Vichit Arpornwirat	Wirote Lausoontornsiri	Wutthi Sumetchotimaytha
Vasant Linasmita	Wanpen Benjachai	Somjin Chindavijak
Saipin Tangkarat	Suphon Manoromana	Sumate Rinsurongkawong
Suwat Chariyalertsak	Anong Tepsuwan	Amornrat Vijitleela
Arunluck Komindr	Akariya Samakhaputra	Anant Karalak
Araya Adulbhan	Aree Prasitthipayong	Orasa Akkarawacharangkul
Orachorn Aimarreerat		

Managing Editor

Arkorn Chaiwerawattana

Assistant Managers

Preyada Boonyen Pornnapa Jantaraweragul Malinee Sontichai
Wareeporn Saksomboon Saowakon Sukarayodhin

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715, 0-2433-3011



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
- เว็บไซต์เผยแพร่** www.kmnci.com
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : nci_journal@hotmail.com
- การบอกรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
 - หน่วยงานเอกชน อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่ง โดยสมัครสมาชิกผ่านเว็บไซต์ www.kmnci.com และโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี เลขที่บัญชี 026-2-27518-2
ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ



สารบัญ Content

ปีที่ 28 ฉบับที่ 2

เมษายน-มิถุนายน 2551

	หน้า
บทบรรณาธิการ	53
การเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง ที่มีภาวะซึมเศร้า : กรณีศึกษาศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี ชลียา วามะลุน , จิรัฏฐร ญ์รังสี, พิชนี เทพอภีรักษ์, ศิริลักษณ์ เงยวิจิตร	55
การศึกษารูปแบบการเตรียมปริมาณเลือดและส่วนประกอบของเลือด ที่เหมาะสมสำหรับใช้ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ สุพล ดรณชู, ศุภรัตน์ ประวันเณย์, นवलจันทร์ ดวงพุ่มเมศ	64
Assessment of the Relationship Between RNA Integrity and Post-Chip QC Variables of Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array Experiments Anchalee Tantiwetrueangdet, Ravat Panvichian, Sansanee Wongwaisayawan, Koset Pinpradap, Surasak Leelaudomlipi	74
Detection of IgA Antibody Against Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 in Nasopharyngeal Carcinoma Patients by ELISA Danai Tiwawech, Somjin Chindavijak, Pensri Saelee, Soawakon Sukarayodhin, Takafumi Ishida, Park SP Ng	83
Toxicological Review of Benzene: Cancer Aspect Suleeporn Sangrajang	93

บทบรรณาธิการ

การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมระยะ เริ่มแรกเชิงรุกในกลุ่มเสี่ยง

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ ทำให้เกิดการสูญเสียชีวิตของประชาชนและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งเริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 เป็นต้นมาและมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง¹ โดยเฉพาะมะเร็งเต้านมเป็นปัญหาการเจ็บป่วยและการตายที่สำคัญของสตรีไทย จากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2542 พบอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีสูงเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปากมดลูก โดยมีผู้ป่วยใหม่จำนวน 5854 ราย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยพบมากที่สุดในกรุงเทพมหานคร ซึ่งพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ 2430 ราย คิดเป็นร้อยละ 42 ของจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ที่พบทั้งประเทศ² ทั้งนี้ผู้เกี่ยวข้องทั้งภาครัฐ องค์กรเอกชน รวมทั้งประชาชนจะต้องร่วมกันเฝ้าระวัง และควบคุมในการลดปัญหาดังกล่าว ซึ่งกระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศนโยบาย และมาตรฐานการดำเนินงาน เพื่อลดความรุนแรงของโรคและอัตราการตายของสตรี

ไทยจากโรคมะเร็งเต้านม โดยดำเนินงานเฝ้าระวังโรคให้ครอบคลุมอย่างมีคุณภาพทั่วประเทศ เริ่มตั้งแต่การสอนให้สตรีทุกรายได้เรียนรู้ เพื่อการมีพฤติกรรมในการตรวจเต้านมด้วยตนเอง การสร้างความเข้มแข็งของชุมชน อาสาสมัคร แกนนำสตรี ให้มีการรณรงค์เพื่อให้ประชาชนสามารถตรวจเต้านมด้วยตนเองได้อย่างชำนาญและถูกต้อง การพัฒนาทักษะของบุคลากรทุกระดับ รวมทั้งการตรวจคัดกรอง การดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องครบวงจร ตลอดจนระบบข้อมูลที่สามารถสร้างฐานข้อมูลตั้งแต่ระดับชุมชนถึงระดับชาติ เพื่อการเฝ้าระวังโรคมะเร็งเต้านม เพื่อลดภาวะการเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ลดการสูญเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมของสตรีก่อนวัยอันควร ตลอดจนการลดเวลาและค่าใช้จ่ายในการรักษา รวมทั้งสุขภาพจิตผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและบุคคลในครอบครัว กระทรวงสาธารณสุขจึงได้มีแผนแม่บทการเฝ้าระวังและดูแลสตรีไทยจากโรคมะเร็งเต้านมโดยการสร้างทักษะการตรวจเต้านมด้วยตนเอง พัฒนาระบบบริการ ระบบบริหารจัดการฐานข้อมูล เผยแพร่ประชาสัมพันธ์และพัฒนาองค์ความรู้เทคโนโลยีและบุคลากรระดับทุติยภูมิและตติยภูมิ หนึ่งใน การตรวจคัดกรองนั้น ยิ่งคัดกรองได้เร็วเท่าใดยิ่งลดอัตราการเป็นมะเร็ง

ด้านมะเร็งลุกลามได้มากขึ้นเท่านั้น นอกจากนี้ยังเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย และเพิ่มอัตราการอยู่รอดให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย

สำหรับการพัฒนาระบบบริการ ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรกแบบเชิงรุกนั้น สถาบันมะเร็งแห่งชาติได้รับการสนับสนุนจากกรมการแพทย์ ให้จัดโครงการบริการแบบเป็นรูปธรรมที่ลงสู่ประชาชนอย่างแท้จริงอย่างต่อเนื่องและยั่งยืนนำไปสู่การบริหารจัดการระบบฐานข้อมูล และทำให้มีการพัฒนาระบบการรักษาพยาบาลโรคมะเร็งเต้านมแบบครบวงจรมากยิ่งขึ้น โดยเริ่มในปี พ.ศ. 2551 โดยการจัดซื้อรถยนต์ขนาดใหญ่ จำนวน 1 คัน พร้อมติดตั้งเครื่องมือและอุปกรณ์การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม เพื่อให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกแก่กลุ่มเป้าหมาย คือ ประชากรสตรีอายุระหว่าง 40-60 ปี และสตรีกลุ่มเสี่ยงที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไปในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑลรวมทั้งจังหวัดที่ประสงค์เข้าร่วมโครงการ ผลการดำเนินงานคาดว่าจะร้อยละ 80 ของ ประชากร สตรีอายุระหว่าง 40-60 ปี รวมทั้งสตรีกลุ่มเสี่ยงให้ความสนใจและมารับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรก และถ้าการดำเนินงานดังกล่าวสามารถครอบคลุมกลุ่มเป้าหมายได้ตามที่กำหนดไว้ คาดว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมระยะลุกลามในสตรีไทยจะลดลง ร้อยละ 20^{3,4}

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2547. กรุงเทพฯ: สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2547.
2. Kruhprema T, Sivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. editors. Cancer in Thailand. Vol IV, 1998-2000. Bangkok; 2007.
3. Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, de Koning H, Fracheboud J, Moss S, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. Int J Epidemiol 1998; 27:735-42.
4. Malmgren JA, Atwood MK, Kaplan HG. Increase in mammography detected breast cancer over time at a community based regional cancer center: a longitudinal cohort study 1990-2005. BMC Cancer. 2008; 8:131.

บรรณาธิการ



การเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า : กรณีศึกษาศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี

ชลียา วามะลูน*
จิรังกูร ณ์ฐรังสี**
พัชนี เทพาอภิรักษ์*
ศิริลักษณ์ เงยวิจิตร*

บทคัดย่อ การศึกษาผลของโปรแกรมการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยมะเร็ง จำนวน 22 คน ที่รับการรักษาด้วยรังสี ณ ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ระหว่างเดือนพฤษภาคมถึงมิถุนายน 2550 คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจง โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 12 คน และกลุ่มควบคุม 9 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ประกอบด้วยโปรแกรมกลุ่มในการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง ตามแนวคิดการทำกลุ่มบำบัดของยาออมแบบวัดความหวัง แบบวัดความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองและแบบประเมินภาวะซึมเศร้า ซึ่งมีค่าความเชื่อมั่นโดยใช้สัมประสิทธิ์ แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's coefficient) เท่ากับ 0.89 0.91 และ 0.86 ตามลำดับ ผลการวิจัยหลังจากกลุ่มทดลองได้เข้าร่วมโปรแกรมพบว่ามีความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.01$) และคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.01$) ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างของคะแนนต่างๆ ดังกล่าว และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ในขณะที่คะแนนความหวังและคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า ไม่มีความแตกต่างกัน (วารสารโรคมะเร็ง 2551;28:55-63.)

Abstract Strengthening Hope and Self-esteem for the Cancer Patients with Depression : the Study of Ubon Ratchathani Cancer Center

by Chaliya Wamaloon*, Jirungkoon Nattharungsri**, Patchanee Thepa-apiruk*, Siilak Ngeoywijit*
* Ubon Ratchathani Cancer Center, ** Prasimahabodi Hospital

The purpose was to study the effect of hope and self-esteem strengthening program on the cancer patients with depression. Twenty-two cancer patients who received radiation therapy at the Ubon

* ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

** โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข

Ratchathani Cancer Center between May 2007 to June 2007 were enrolled in this study. Thirteen patients were assigned to be the experimental group and the other nine were the control group, all of whom received conventional nursing care. A hope and self-esteem strengthening program was used in this study. The hope, self-esteem inventory and depression scale were employed to evaluate, and the reliability was performed by using Cronbach's coefficient, at 0.89, 0.91 and 0.86 respectively.

The findings revealed that, after joining the program, there was a significant increase in hope and self-esteem ($P < 0.01$) and a significant decrease in depression among the experimental group whereas no significant difference was found in the control group. Moreover, self-esteem in the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), but no significance of the hope and depression was observed among the study group. (*Thai Cancer J 2008;28:55-63*)

บทนำ

โรคมะเร็งเกิดขึ้นได้กับทุกเพศทุกวัย และทุกอวัยวะของร่างกาย ความเจ็บป่วยเมื่อเกิดขึ้นแล้วมิได้เกิดผลกระทบต่อร่างกายเท่านั้น หากยังมีความเจ็บป่วยทางจิตใจด้วย¹ การได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคที่รักษาไม่หายต้องเผชิญกับโรคร้าย เช่น โรคมะเร็ง ย่อมก่อให้เกิดปฏิกิริยาด้านจิตใจและอารมณ์ ทั้งผู้ป่วยและญาติ ผู้ป่วยเกือบทุกรายเมื่อรับรู้ความจริงที่สะเทือนใจ ปรับตัวปรับใจไม่ทัน ในระยะแรกมักจะปฏิเสธไม่ยอมรับความจริง อาจแสดงปฏิกิริยาหลายอย่าง เช่น งง หนึ่งเงียบ พุดไม่ออก² บางคนอาจแสดงอารมณ์โกรธหรือเศร้าออกมาอย่างรุนแรง ผู้ป่วยอาจมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย รู้สึกหมดหวัง ท้อแท้ และสิ้นหวัง นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับผลกระทบโดยตรงจากโรคแล้ว ยังได้รับผลกระทบจากการรักษาด้วยรูปแบบต่างๆ เช่น การรักษาโดยการผ่าตัดที่ทำให้สูญเสียอวัยวะ หรือภาพลักษณ์ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย ทั้งทางร่างกายและจิตใจ ส่วนการรักษาด้วยการฉายรังสี ผู้ป่วยส่วนมากคิดว่ารังสีรักษาเป็นสัญลักษณ์ของความสิ้นหวัง ทำให้เกิดความรู้สึกหวาดกลัว ความซึมเศร้า คิดว่าการเปลี่ยนแปลงภาพลักษณ์³ อากาโรซึมเศร้านั้นเป็นปัญหาทางจิตเวชที่พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยโรคมะเร็ง⁴

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า อาจมีปัญหาในการรักษา เพราะไม่สามารถดูแลตนเองและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ และส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาที่วางไว้อย่างต่อเนื่อง ภาวะซึมเศร้าจึงเป็นการตอบสนองทางอารมณ์ของบุคคลที่มีต่อการสูญเสีย ผิดหวัง หมดหวัง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการความทุกข์ทรมานจากการเจ็บป่วย หรือมีความสูญเสียเกิดขึ้นจากกระบวนการรักษา ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีชีวิตรอด แต่ก็ไม่รู้สึกถึงตนเอง มีความสุข ขาดความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง ผลกระทบจากภาวะซึมเศร้าทำให้บุคคลอยู่ในความสิ้นหวัง เมื่อสิ้นหวังก็ทำให้บุคคลรู้สึกสูญเสียความมั่นใจในตนเอง เป็นบุคคลที่มีความเชื่อซ้า สมยอมยอมแพ้ ตัดสินใจไม่ดี ไม่รู้ความหมายของชีวิต⁵ และจากผลงานการวิจัยของ Chernomas⁶ พบว่าผู้ที่ตกอยู่ในภาวะซึมเศร้า จะเริ่มรู้สึกสูญเสียความเป็นตัวเอง รู้สึกขาดความมั่นใจในตนเอง ไม่มีความสุข ไม่มีความพอใจหรือตื่นเต้น ชีวิตมีความกังวล สงสัยตนเองจนทำให้เกิดความรู้สึกอ่อนแอและรู้สึกไร้ที่พึ่ง

การที่จะทำให้ผู้มีภาวะซึมเศร้า โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งสามารถเผชิญกับความสิ้นหวังและความรู้สึกไม่มีคุณค่าในตนเอง หรือภาวะซึมเศร้า

ได้ก็คือการสร้างความหวัง และความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองซึ่งความหวังจะเป็นตัวจัดความสิ้นหวังทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อสถานการณ์ที่ยุงยากและคงแรงใจไว้⁵ เพราะความหวังเป็นแหล่งพลังงานที่สร้างสรรค์ ทำให้มนุษย์สามารถเผชิญกับปัญหาที่เกิดขึ้น ปรับตัวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในชีวิต เพราะความหวังทำให้เกิดการดิ้นรนต่อสู้เพื่อไปสู่เป้าหมายที่ต้องการ เกิดความมั่นคงทางจิตใจ ทำให้รู้สึกเป็นสุข⁷

การเสริมสร้างความหวัง และความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง จึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญที่จะนำไปสู่การดูแลส่งเสริมสุขภาพจิตและเป็นทางเลือกหนึ่งของการดูแลทางสังคมจิตใจและช่วยฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งและผู้มีปัญหาด้านการช่วยเหลือผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า โดยอาศัยกระบวนการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองจะต้องอาศัยกระบวนการกลุ่ม ช่วยกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนวิธีการคิดและเกิดการเรียนรู้ในกระบวนการกลุ่มในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า โดยเฉพาะกิจกรรมที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยมีความตื่นตัว สนุกสนาน ได้มีการเรียนรู้สิ่งรอบตัว การได้รับความรู้ที่เป็นที่ยอมรับของเพื่อน การทำให้ผู้ป่วยได้มีกิจกรรมที่สนใจร่วมกัน ได้เห็นแบบอย่างที่ดีจะช่วยผลักดันให้เกิดการรู้จักตนเอง ได้รับความรู้การแก้ไขปัญหาคนอื่นที่คล้ายกับตนเอง นอกจากนี้ยังเป็นการสร้างความหวังและ ความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองให้เกิดขึ้นได้ การที่ผู้ป่วยมีความหวังและรู้สึกมีคุณค่าในตนเองจะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกมีอำนาจในทางเลือกมีการคิดในทางบวก มีความสามารถที่จะรับมือกับตนเองคงความหวัง ความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองและมองโลกในแง่ดี สามารถดำรงชีวิตได้อย่างมีความสุข

ด้วยเหตุผลดังกล่าวเบื้องต้น คณะผู้วิจัยเห็นว่าการศึกษาเพื่อค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้า ความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง

ของผู้ป่วยโรคมะเร็งรวมถึงการพัฒนาโปรแกรมการจัดกิจกรรมการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง โดยอาศัยกิจกรรมกลุ่มให้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้าน่าจะเป็นวิธีการและเป็นทางออกที่ดีเพื่อส่งเสริมคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อพัฒนาโปรแกรมการเสริมสร้างความหวัง และความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า
2. เพื่อศึกษาผลของการใช้โปรแกรมการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า

สมมติฐานการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้าที่เข้าร่วมโปรแกรมการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองครบขั้นตอน จะมีค่าคะแนนความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองเพิ่มขึ้น และมีระดับภาวะซึมเศร้ามลดลง

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-Experimental Research) โดยแบ่งกลุ่ม ตัวอย่าง ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษา จำนวน 13 คนได้ เข้าร่วมโปรแกรมกิจกรรมการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง และกลุ่มควบคุมจำนวน 9 คน ซึ่งรับบริการตามปกติที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ได้จัดไว้สำหรับการดูแลรักษาและฟื้นฟูผู้ป่วยมะเร็งและไม่ได้เข้าร่วมโปรแกรมกิจกรรมการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองมีการเก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามประเมินกลุ่ม

ตัวอย่าง ก่อนและหลังการเข้าร่วมโปรแกรมฯ ตามรูปแบบการศึกษา The Pretest-Posttest Control Group Design

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีที่งานผู้ป่วยนอกรังสี ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี ระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึงมิถุนายน 2550 กลุ่มตัวอย่าง ใช้วิธีการคัดเลือกแบบเฉพาะเจาะจง จำนวน 22 คน โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษาดังนี้

1. เป็นผู้ป่วยชาย หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง และต้องเข้ารับการรักษาด้วยรังสี
2. อายุ 20 ปีขึ้นไป
3. สามารถอ่านออกเขียนและพูดคุยสื่อสารได้

4. สม่ครใจเข้าร่วมในการวิจัย

ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง จำนวน 13 คน และกลุ่มควบคุม จำนวน 9 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง คือ โปรแกรมกลุ่มในการเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยคณะผู้วิจัยดัดแปลงมาจากโปรแกรมฯ ของบุญพา ณ นคร และคณะ⁸ โดยอาศัยแนวคิดการเสริมสร้างความหวังของเฮิร์ท⁹ และแนวคิดความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองของโรเซนเบิร์ก¹⁰ โดยใช้กระบวนการกลุ่มตามแนวคิด การทำกลุ่มบำบัดของยาลอม¹¹ ซึ่งประกอบด้วยแผนในการดำเนินกิจกรรมกลุ่มทั้งหมด 8 ครั้ง ผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหา (Content validity) และความตรงตามโครงสร้าง (Construct validity) จากผู้ทรงคุณวุฒิ 5 ท่าน

เครื่องมือที่ใช้ในการวัดผลประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง แบบวัดความหวังตามแนวคิดของเฮิร์ท⁹ ซึ่งแปลและดัดแปลงโดยเรณูการ์ทองคำรอด¹² ซึ่งมีค่าความเชื่อมั่นโดยใช้สัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's coefficient) เท่ากับ 0.89 แบบวัดความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองตามแนวคิดของโรเซนเบิร์ก¹⁰ ซึ่งแปลและดัดแปลงโดยรูปนีย์ ตั้งจิตภักดีสกุล¹³ ซึ่งมีค่าความเชื่อมั่นโดยใช้สัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's coefficient) เท่ากับ 0.91 และแบบประเมินภาวะซึมเศร้าใช้แบบประเมินของมาโนช หล่อตระกูลและปราโมทย์ สุขคนิชย์¹⁴ ซึ่งมีค่าความเชื่อมั่นโดยใช้สัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's coefficient) เท่ากับ 0.86 และมี concurrent validity โดยใช้ Spearman-brown formula เท่ากับ 0.72

วิธีการทดลอง

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจง พร้อมทั้งชี้แจงการพิทักษ์สิทธิแก่กลุ่มตัวอย่าง เมื่อกลุ่มตัวอย่างยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยจึงดำเนินการโดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินความหวัง ความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง และประเมินภาวะซึมเศร้าก่อนทดลองใช้โปรแกรม ดำเนินการทดลองใช้โปรแกรมฯ แก่กลุ่มทดลอง จำนวน 8 ครั้ง ในขณะที่กลุ่มควบคุมได้รับการรักษาตามปกติที่ศูนย์มะเร็งใช้เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง โดยตลอดกระบวนการมีการบันทึกและวิเคราะห์กระบวนการหลังจบกลุ่ม และทำการประเมินความหวังความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง และประเมินภาวะซึมเศร้า เมื่อสิ้นสุดการทดลองใช้โปรแกรมฯ ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าคะแนนเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติทดสอบ Wilcoxon W test และ Mann-Whitney U test

ผลการศึกษา

การใช้โปรแกรมเสริมสร้างความหวัง และความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองของผู้ป่วยโรคมะเร็ง

1. การเปรียบเทียบค่าคะแนนความหวังก่อน และหลังทำการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบค่าคะแนนความหวังก่อนและหลังทำการศึกษาโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่า ในกลุ่มทดลองมีคะแนนความหวังของกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น จำนวน 12 คน และเท่าเดิม 1 คนโดยคะแนนดังกล่าวมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

2. การเปรียบเทียบคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง ก่อนและหลังทำการศึกษา

เมื่อเปรียบเทียบค่าคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง ก่อนและหลังทำการศึกษา โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่าในกลุ่มทดลองมีคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองของกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น ทั้ง 13 คน โดยคะแนนดังกล่าวมีความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองก่อนและหลังศึกษา ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยใช้ Mann-Whitney Test พบว่าก่อนทำการศึกษาไม่มีความแตกต่างกัน แต่หลังทำการศึกษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

3. การเปรียบเทียบคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าก่อนและหลังทำการศึกษา

เมื่อเปรียบเทียบค่าคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าก่อนและหลังทำการศึกษาโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่าในกลุ่มทดลองมีคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าของกลุ่มทดลองลดลง จำนวน 11 คน และเท่าเดิม 2 คน โดยคะแนน ดังกล่าวมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความหวังก่อนและหลังทำการศึกษาของกลุ่มทดลอง

ผลการเปรียบเทียบคะแนนความหวัง	จำนวน (n=13)	Mean rank	Z	P-value
ลดลง (Negative ranks)	0	0.00	-3.066	0.002*
เพิ่มขึ้น (Positive ranks)	12	6.50		
เท่าเดิม (Ties)	1			

*p < 0.01

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองก่อนและหลังทำการศึกษาของกลุ่มทดลอง

ผลการเปรียบเทียบคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง	จำนวน (n=13)	Mean rank	Z	P-value
ลดลง (Negative ranks)	0	0.00	-3.246	0.001*
เพิ่มขึ้น (Positive ranks)	13	7.00		
เท่าเดิม (Ties)	1			

*p = 0.001

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองหลังทำการศึกษาระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

กลุ่ม	จำนวน (n=13)	Mean rank	Sum of rank	Z	P-value
กลุ่มควบคุม	9	7.39	66.50	-2.517	0.012*
กลุ่มทดลอง	13	14.35	186.50		

*p <0.01

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าก่อนและหลังทำการศึกษาของกลุ่มทดลอง

ผลการเปรียบเทียบ คะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า	จำนวน (n=13)	Mean rank	Z	P-value
ลดลง (Negative ranks)	11	6.00	-2.952	0.003*
เพิ่มขึ้น (Positive ranks)	0	0.00		
เท่าเดิม (Ties)	2			

*p <0.01

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่าคะแนนความหวังของผู้ป่วยโรคมะเร็ง หลังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ มีค่าเพิ่มขึ้นกว่าก่อนเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) แสดงให้เห็นว่าการเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ ดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความหวังเพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าการเข้าร่วมกลุ่มกิจกรรม ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีการสร้างสัมพันธภาพระหว่างผู้ป่วยด้วยกัน เกิดการเรียนรู้ในการอยู่ร่วมกับคนอื่น รู้จักรับฟังผู้อื่น มีโอกาสได้เปิดเผยตนเอง เข้าใจตนเองและเข้าใจผู้อื่น ทราบว่าผู้ป่วยทุกคนต่างก็ประสบปัญหา เมื่อตนเองเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง ซึ่งมีทั้งในสิ่งที่เหมือนและแตกต่างกันไป ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนเรียนรู้ ช่วยเหลือซึ่งกันและกัน ทำให้มีแนวทางในการแก้ไขปัญหาหรือทำให้ปัญหาเบาบางลงได้ จึงทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความหวังเพิ่มขึ้นดัง คำกล่าวของเฮิร์ท^{9,15,16} ได้กล่าวถึงวิธีการส่งเสริมความหวังไว้ด้านหนึ่งว่า การที่ผู้ประสบ

ปัญหาได้มีปฏิสัมพันธ์กับบุคคลอื่น จะทำให้บุคคลนั้นมีส่วนร่วมในบางสิ่งบางอย่าง มีการแบ่งปันประสบการณ์ได้รับกำลังใจ ได้รับการประดับประดาทางอารมณ์ การสัมผัสรับรู้ถึงความรู้สึกยินดีที่จะรับฟัง ทำให้บุคคลมีความเข้มแข็งในการมองโลกสามารถพึ่งตนเองและดำรงบทบาทตามที่คนคาดหวัง

ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาของวาคอนและลืออล¹⁷ ที่ทำกลุ่มจิตบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าการเข้ากลุ่มช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งลดความวิตกกังวลลง ทำให้เกิดกำลังใจและเกิดความหวังขึ้น นอกจากนี้สุนทรีย์ วัฒนเบญจไศยา¹⁸ ได้ศึกษาผลของกลุ่มจิตบำบัดระดับประคองต่อความหวังของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษาพบว่าการรู้สึกมีความหวังเป็นปัจจัยที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง

ในการศึกษานี้พบว่าคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองของผู้ป่วย โรคมะเร็งหลังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ มีค่าเพิ่มขึ้นกว่าก่อนเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) แสดงให้

เห็นว่าการเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ ดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองเพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าการที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งมาทำกิจกรรมร่วมกัน มีปฏิสัมพันธ์ มีความไว้วางใจกัน ยอมรับกัน ช่วยเหลือซึ่งกันและกัน จึงทำให้แต่ละคนพบว่าตนเองก็สามารถให้การช่วยเหลือ และมีประโยชน์ต่อบุคคลอื่น ซึ่งจะก่อให้เกิดความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองดังที่มาสโลว์¹⁰ ได้กล่าวถึงความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง เป็นการประเมินคุณค่าของตนเอง จากการได้รับการยอมรับจากบุคคลอื่นก่อน บุคคลจึงจะเริ่มนับถือตนเอง มนุษย์ทุกคนมีความต้องการให้คนอื่นยอมรับถ้าความต้องการได้รับการตอบสนอง ก็จะส่งผลให้บุคคลนั้นมีความเชื่อมั่นในตนเอง จากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการเข้าร่วมกิจกรรมกลุ่ม ช่วยให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองมากขึ้น

นอกจากนั้นการศึกษานี้ ยังพบอีกว่าคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยโรคมะเร็ง หลังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ มีค่าลดลงกว่าก่อนเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) แสดงให้เห็นว่าการเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ ดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าลดลง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าการที่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง เข้าร่วมกิจกรรมกลุ่มและมีปฏิสัมพันธ์กับบุคคลอื่น ทำให้ผู้ป่วยที่มีอารมณ์เศร้ามีอารมณ์ที่ผ่อนคลายขึ้น จากการที่ได้ระบายความรู้สึก และได้เรียนรู้ในการปรับเปลี่ยนความคิด ลดการมองตัวเองและโลกในทางลบ ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกที่ดีกับตนเองมากขึ้น

ดังที่ยาลอม¹¹ ได้กล่าวว่าการเข้ากลุ่มช่วยให้สมาชิกได้พูดระบายและแสดงอารมณ์ลึกๆ ทั้งสิ่งที่ดีและไม่ดีออกมาให้กับสมาชิกกลุ่มได้รับฟัง ถ้ากลุ่มมีความผูกพันทางจิตใจสูง สมาชิกจะมีการพูดระบายและเปิดเผยตนเองสูงด้วย การระบายออกมาจะช่วย

ให้สมาชิกรู้สึกสบายใจ คลายความวิตกกังวล ทำให้เข้าใจชีวิต และมีพัฒนาการด้านจิตใจ และอารมณ์ในทางที่ดี พร้อมทั้งมีแนวทางในการแก้ปัญหาชีวิตได้

สรุป

ผลการวิจัยนี้พบว่า ในกลุ่มทดลองมีคะแนนความหวังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ มีค่าเพิ่มขึ้นกว่าก่อนเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง หลังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ มีค่าเพิ่มขึ้นกว่าก่อนเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าหลังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ มีค่าลดลงกว่าก่อนเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างของคะแนนต่างๆ ดังกล่าว และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองหลังเข้าร่วมโปรแกรมกลุ่มฯ สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย แต่คะแนนความหวังและคะแนนความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าไม่มีความแตกต่างกัน

ข้อเสนอแนะ

1. ควรส่งเสริมให้บุคลากรในทีมสุขภาพที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ได้เรียนรู้และมีส่วนร่วมในการนำโปรแกรมกลุ่มฯ ดังกล่าวไปใช้เพื่อเสริมสร้างความหวัง และความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองให้แก่ผู้ป่วยทุกราย รวมทั้งนำโปรแกรมดังกล่าวไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยแบบรายบุคคลต่อไป

2. จากผลการศึกษานี้ สามารถที่จะนำโปรแกรมกลุ่มฯ ที่นำมาใช้ในการศึกษานี้เพื่อไปประยุกต์ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยอื่นๆ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาทางอารมณ์และจิตใจหรือผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยพิการ หรือทุพพลภาพ ผู้ป่วย

โรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง หรือแม้แต่ผู้ป่วยที่เจ็บป่วยทางจิตที่มีอาการทางจิตสงบ

3. ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม เช่น เพศ อายุ ระดับการศึกษา ภาวะของการเจ็บป่วย ความรุนแรงของโรค หรือผู้ดำเนินกิจกรรมกลุ่ม ซึ่งถ้าสามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ไม่ให้มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม จะช่วยสะท้อนถึงประสิทธิผลของโปรแกรมฯ ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

4. ในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากมีข้อจำกัดของระยะเวลาในการดำเนินการศึกษา จึงไม่ทำการติดตามผลระยะยาวหลังสิ้นสุดการทดลองไปแล้ว ในการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการติดตามผลในระยะยาวเพื่อติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองของผู้ป่วย รวมทั้งประเมินถึงการคงอยู่ของประสิทธิผลของโปรแกรมดังกล่าว

5. ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของโปรแกรมกลุ่มฯ ดังกล่าวกับวิธีการบำบัดหรือเทคนิคอื่นๆ ที่มีผลต่อความหวัง ความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง หรือภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยมะเร็งหรือโรคอื่นๆ ว่ามีผลแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร เพื่อพัฒนาและหารูปแบบในการช่วยเหลือหรือบำบัดผู้ป่วย หรือผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับความหวัง ความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง หรือมีภาวะซึมเศร้าต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สาขาเขตพื้นที่ (อุบลราชธานี) ที่ให้ทุนสนับสนุนงบประมาณ นายแพทย์ถวิล กลิ่นวิมล ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี ที่ให้การสนับสนุนด้านบุคลากร อาคารสถานที่ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ที่ให้การสนับสนุน บุคลากรพยาบาลร่วมเป็นผู้วิจัย

ตลอดจนการถ่ายทอดความรู้กระบวนการทำกิจกรรมบำบัด และทีมบุคลากร ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี ที่มีส่วนเกี่ยวข้องและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี รวมทั้งผู้ป่วยมะเร็ง และญาติที่ทำให้ผู้วิจัยได้เกิดการเรียนรู้ในการพัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

1. พระไพศาล วิสาโล. การช่วยเหลือผู้ป่วยระยะสุดท้ายในมุมมองของพระพุทธศาสนา. วารสารเกื้อการุณย์ 2547; 11(2): 1.
2. Kubler – Ross E. Question & answers on dead and dying. New York:Simon & Schuster;1997.
3. สุนิสา วัฒนกิตติศักดิ์. เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการส่งเสริมการดูแลตนเอง 2 วิธี ต่อคุณภาพชีวิตและภาวะอารมณ์ทุกข์ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษา [วิทยานิพนธ์ วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาพยาบาลศาสตร์]. กรุงเทพฯ:บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล;2535.
4. ธนา นิลชัยโกวิท, มาโนช หล่อตระกูล, อุมาภรณ์ ไพศาล สุทธิเดช. การพัฒนาแบบสอบถาม Hospital and Depression Scale ฉบับภาษาไทยในผู้ป่วยมะเร็ง. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2539;4(1):18-30.
5. Rawlins RP, Williams P, Beck CK. Mental health psychiatric nursing : A holistic life-cycle approach. 3rd ed. St.Louis: Mosby Yearbook;1993.
6. Chemomas WM. Experiencing depression women s perspective in recovery. J Psychiatr Ment Health Nurs 1997; 4: 393-400.
7. วิมลรัตน์ ภูวราวุฒิปานิช. การพยาบาลผู้ป่วยให้เกิดความหวังได้อย่างไร?. วารสารพยาบาลศาสตร์ 2538;13: 20-6.
8. บุญพา ณ นคร และคณะ.ผลของการใช้โปรแกรมกลุ่มเสริมสร้างความหวัง และความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองของผู้ติดเชื้อเอชไอวี. สุราษฎร์ธานี: โรงพยาบาลสวนสราญรมย์;2546.
9. Herth KA. Abbreviated instrument to measure hope : Development and psychometric evaluation. J Advance Nursing 1992;17:1251-9.
10. Rosenberg M. Society and the adolescent self-image. New Jersey : Prinecton University Press; 1965.
11. Yalom JD. The therapy and practice of group psychotherapy. 4th ed. New York : Basic Book;1995.
12. เรณูการ์ ทองคำรอด.ความหวังของผู้ติดเชื้อเอชไอวี [วิทยานิพนธ์พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาสุขภาพจิตและการพยาบาลจิตเวช]. เชียงใหม่: บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2541.

13. รูปนีย์ ตั้งจิตภักดีสกุล. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเห็นคุณค่าในตนเอง และความรู้สึกสิ้นหวังในเด็ก และเยาวชนที่กระทำผิดในสถานพินิจ และคุ้มครองเด็กและเยาวชนกลาง [วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาจิตวิทยาคลินิก]. กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล; 2545.
14. ปราโมทย์ สุคนิษฐ์ และมาโนช หล่อตระกูล. DSM IV ฉบับภาษาไทย (ใช้รหัส ICD10). กรุงเทพฯ: ชวนพิมพ์; 2539.
15. Herth KA. Fostering hope in terminally - ill people. J Advance Nursing 1990;15:1250-9.
16. Herth KA. Hope in older adults in community and institutional setting. Issues in Mental Health Nursing 1993;14:139-56.
17. Benioff RL, Vinogradov S. Group psychotherapy with cancer patients and the terminally ill. Comprehensive group psychotherapy. 3rd ed;1993.
18. สุนทรี วัฒนเบญจโสภา. ผลของกลุ่มจิตบำบัดแบบประคับประคอง ต่อความหวังของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา [วิทยานิพนธ์พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต สาขาสุขภาพจิตและการพยาบาลจิตเวช]. เชียงใหม่: บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยเชียงใหม่;2543.
19. Maslow A. Motivation and personality. 2nd ed. New York : Haper & Row;1970.



การศึกษารูปแบบการเตรียมปริมาณเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับใช้ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สุพล ดรุณชู

ศุภรัตน์ ประวันณีย์

นवलจันทร์ ดวงพุมเมศ

บทคัดย่อ คณะผู้ศึกษาได้ทำการรวบรวมข้อมูลการใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือด จากการเก็บข้อมูลของงานธนาคารเลือดในการเตรียมเลือดให้ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ระยะเวลา 1 ปี ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2549 ถึงเดือนกันยายน 2550 โดยการแยกใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดตามหมู่เลือด ABO คำนวณหาค่าเฉลี่ยตามความต้องการในแต่ละวัน แล้วคำนวณหาปริมาณของเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ธนาคารเลือดควรมีสำรองไว้ โดยกำหนดให้ผลิตภัณฑ์ที่มีเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนประกอบหลัก (red cell products) และพลาสมาแช่แข็ง (fresh frozen plasma) มีปริมาณเพียงพอสำหรับการใช้ 7 วัน เกล็ดเลือด (platelets) มีปริมาณเพียงพอสำหรับการใช้ 3 วัน ส่วนไครโอพรีซิปีเตท (cryoprecipitate) ให้มีปริมาณสำหรับการใช้สูงสุดต่อปีและกำหนดให้มีปริมาณสำรองสำหรับการใช้ในภาวะเร่งด่วนฉุกเฉินอีกร้อยละสิบ ผลการศึกษาพบว่า ตลอดทั้งปีมีการใช้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงเป็นส่วนประกอบหลักจำนวน 4265 ยูนิต พลาสมาสดแช่แข็ง 3119 ยูนิต เกล็ดเลือด 1427 ยูนิตและไครโอพรีซิปีเตท 20 ยูนิต นอกจากนั้นยังพบว่า ปริมาณเลือดและส่วนประกอบของเลือด ที่ธนาคารเลือดควรมีตลอดเวลา โดยแยกตามหมู่เลือด A, B, O และ AB ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ที่มีเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนประกอบหลักคือ 19, 30, 32 และ 9 ยูนิตตามลำดับ เกล็ดเลือดคือ 5, 1.7, 2.6 และ 0.1 ยูนิตตามลำดับ พลาสมาแช่แข็ง 15, 23, 26 และ 5 ยูนิตตามลำดับและไครโอพรีซิปีเตท 20 ยูนิต ข้อมูลที่ได้นี้สามารถนำไปกำหนดเป้าหมายในการบริหารจัดการธนาคารเลือดทั้งในสถานการณ์ที่มีปริมาณเลือดพอเพียงและขาดแคลน หรือในภาวะที่มีปริมาณเลือดมากเกินไป อีกทั้งสามารถลดการสูญเสียลงได้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการทบทวนข้อมูลเป็นระยะ ตามสภาพการณ์ที่เปลี่ยนแปลงเพื่อจะได้ปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสม (วารสารโรคมะเร็ง 2551;28:64-73.)

Abstract A Model Study of Determination of Proper Blood Supply for the National Cancer Institute

by Suphol Daroonchu, Suparat Prawannay and Nualchan Duangphoommes

Blood Bank Section, Pathology Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, Thailand.

A total use of blood components for each ABO blood type over a period of one year, between October 2006 and September 2007 was determined to establish the level of adequate blood supply

งานธนาคารเลือด กลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10400

for the National Cancer Institute, which will be used as a guide for blood inventory in both shortage and excess situations. The average daily use was calculated and multiplied by seven to estimate weekly usage especially for red cell products and fresh frozen plasma. For platelets, which has only five days shelf-life is stocked to cover three-day-use. The reserved level of cryoprecipitate is based on maximum utilization per week. All products were calculated to cover emergency need with ten percent addition. From this study, we found that there were 4265 units of red cell products, 1427 units of platelets, 3119 units of fresh frozen plasma and 20 units of cryoprecipitate being prepared for transfusion. The ideal inventory levels of the blood components group A,B,O and AB, were 19, 30, 32 and 9 units respectively; for red cell products, 5, 1.7, 2.6 and 0.1 units respectively; for platelets, and 15, 23, 26 and 5 units respectively; for fresh frozen plasma. The inventory level for cryoprecipitate was 20 units. The information of blood products evaluation obtained from this study will provide appropriate supplies of blood products for either routine or emergency conditions in our institute. However, the ideal inventory level should be evaluated periodically, and proper adjustment is needed whenever a change is detected. (*Thai Cancer J 2008;28:64-73.*)

บทนำ

ตั้งแต่ Lansteiner¹ ได้ค้นพบหมู่เลือดระบบ ABO เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1900 จากคุณสมบัติของน้ำเหลือง ในการทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะกลุ่มกัน ส่งผลให้มีการพัฒนาการให้เลือดผู้ป่วยเป็นไปอย่างปลอดภัยและถูกต้องได้เริ่มขึ้น นับแต่นั้นเป็นต้นมา การให้เลือดจึงมีความสำคัญ และมีบทบาทอย่างมาก ในทางการแพทย์ หน้าที่หลักของการจัดหาเลือดและการเตรียมเลือดให้มีปริมาณเพียงพอกับความต้องการของผู้ป่วยในสถาบัน หรือโรงพยาบาลเหล่านั้นคือ ธนาคารเลือด ในอดีตระยะแรกๆ การหาเลือดสามารถกระทำได้โดยการรับบริจาคเลือดและในสมัยนั้น การรับบริจาคเลือดส่วนใหญ่จะเป็นชนิดเลือดรวม (whole blood) ข้อบ่งชี้ของการใช้ประโยชน์ของผู้ป่วยนั้นมักใช้กับสภาวะของโรคที่มีความจำเป็นหลากหลายในการใช้เลือดชนิดนี้ ดังนั้นความต้องการของสถานพยาบาลและโรงพยาบาลต่างๆ เริ่มมีมากขึ้นจนกระทั่งไม่เพียงพอกับความต้องการ

ในปี ค.ศ.1973 Jennings² ได้ศึกษาปัญหาที่เกิดขึ้น เนื่องจากไม่เพียงพอแต่เลือดรวมที่มีอายุสั้นเพียง 21 วัน เป็นเหตุของการขาดแคลนเลือดเท่านั้น

ยังพบว่าในแต่ละแห่งของสถานบริการเลือด ยังขาดการจัดระเบียบ จัดหา การบริหารจัดการเลือดและวิธีการต่างๆ ยังไม่มีความชัดเจน หรือความสะดวกและง่ายต่อการปฏิบัติ และในปีเดียวกันนี้เอง Rabinowitz³ ได้ริเริ่มวางนโยบายและระบบของธนาคารเลือดในการบริหารจัดการให้มีความเพียงพอกับความต้องการและลดการสูญเสียเนื่องจากการหมดอายุของเลือดลง เพื่อป้องกันการขาดแคลนเลือด นับเป็นการเปิดศักราชใหม่ของการควบคุมและจัดการกับปัญหาของการบริการเลือดได้เริ่มขึ้น ต่อมาเรารู้จักส่วนประกอบของเลือดและสามารถแยกส่วนประกอบของเลือดนำมาใช้ประโยชน์อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้เลือด 1 ยูนิตสามารถแยกส่วนประกอบของเลือดใช้กับผู้ป่วยได้หลายคน⁴ ถึงกระนั้นก็ตามความเจริญเติบโตของบ้านเมืองมีมากขึ้น ความต้องการเลือดจึงมีมากขึ้นตามไปด้วย ในแต่ละปี การหาเลือดของศูนย์บริการโลหิตเพิ่มมากขึ้นทุกปี แต่ก็ยังไม่พอเพียงต่อความต้องการของโรงพยาบาลต่างๆ การสำรองเลือดและส่วนประกอบของเลือดจึงมีเพิ่มขึ้นเพื่อป้องกันการขาดแคลนเลือด บางแห่งอาจจะมีการสำรองเลือดมากเกินไปจนความจำเป็น ใช้ไม่ทัน

เลือดหมดอายุ สูญเสียทรัพยากรเลือดอย่างน่าเสียดาย บางแห่งสำรองเลือดไม่เหมาะสมน้อยเกินไปไม่พอเพียง มีผลเสียโดยตรงกับผู้ป่วย ส่วนหนึ่งจะไม่ได้เลือดตามต้องการ ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดจะถูกงดหรือเลื่อนการผ่าตัดออกไป อาจส่งผลกระทบต่อเกิดความเสียหายเพราะสภาวะของโรคบางชนิดไม่อาจรอได้และอาจลุกลามมากขึ้น เช่น โรคมะเร็ง เป็นต้น นอกจากนี้แพทย์ได้กำหนดวันเวลาในการใช้ห้องผ่าตัด มีการวางแผนไว้ล่วงหน้าและกำหนดวันทำการผ่าตัดได้เฉพาะบางวันในสัปดาห์

ถึงแม้ว่าเราจะสามารถแยกส่วนประกอบของเลือดได้ด้วยวิธีการปั่นแยกด้วยเครื่องปั่นและการทำ Apheresis⁵ ช่วยให้การหาเลือดได้เพิ่มขึ้นและมีความหลากหลายของผลิตภัณฑ์มีมากขึ้นด้วย ผลิตภัณฑ์ของเลือดแต่ละชนิดนอกจากมีความแตกต่างทางคุณสมบัติและยังมีอายุใช้งานที่แตกต่างกัน⁶ การให้ผลิตภัณฑ์เลือดยังต้องให้ความสำคัญของระบบเลือดหมู่ ABO ด้วย การไม่มีเป้าหมายที่ชัดเจนของความ ต้องการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดแต่ละหมู่จำนวน ปริมาณเท่าใดจึงยังคงเป็นปัญหาของการบริการเลือดต่อไป ดังนั้นในปี ค.ศ. 2004 Chapman กับคณะ⁷ ได้มีการศึกษาและกำหนดเป้าหมายในการหาเลือดให้เพียงพอเป็นประโยชน์กับการบริการเลือดอย่างมาก ช่วยให้สามารถวางแผนการจัดการเลือดที่ดี มีประสิทธิภาพและการผลิตส่วนประกอบของเลือดในปริมาณที่เหมาะสม ควบคุมดูแลระดับเลือดสำรองของธนาคารเลือดให้สามารถปฏิบัติงานทั้งในเวลาปกติและภาวะฉุกเฉินได้ ตลอดจนการบริหารเพื่อลดการสูญเสียที่เกิดจากการหมดอายุของเลือด เปรียบเสมือนเป็นเครื่องมือช่วยควบคุมดูแลความต้องการให้มีเลือดสำรองคงคลังไว้แต่ละหมู่จำนวนเท่าใดในแต่ละวัน หากเลือดหมู่ใดไม่เพียงพอก็จะมีกลไกในการจัดหาเลือดได้แก่การติดตามญาติผู้ป่วย

ผู้บริจาคเลือดหมู่พิเศษหายากที่ขึ้นบัญชีไว้ผู้บริจาคเลือดประจำทั่วไปและการหาเลือดจากศูนย์บริการโลหิตหรือแหล่งเลือดอื่นๆ จะเห็นว่าหากธนาคารเลือดมีข้อมูลและสามารถ คำนวณเกณฑ์สำรองเลือดไว้ล่วงหน้าได้ จะสามารถช่วยลดปัญหาการสูญเสียต่างๆ ลงและเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยอย่างยิ่ง การศึกษานี้ ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากการใช้เลือดที่เกิดขึ้นในการปฏิบัติงานจริงจากวันทำการปกติ วันหยุดราชการและวันหยุดนักขัตฤกษ์รายละเอียดสถิติที่มีการเก็บตัวเลขและข้อมูลจำนวนเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ให้ผู้ป่วยแยกหมู่เลือด ABO การกำหนดเป้าหมายที่ชัดเจน⁸ จัดหาเลือดให้เพียงพอมีเลือดแต่ละหมู่จำนวนเท่าใด บางครั้งธนาคารเลือดอาจจะต้องมีการเตรียมเลือดสำรองไว้ในระดับสูงเนื่องจากมีการผ่าตัดใหญ่และต้องสามารถรองรับความต้องการเลือดที่อาจเพิ่มสูงขึ้นในเวลาอันจำกัดได้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้มีประโยชน์ และยังสามารถเป็นแนวทางให้ผู้ปฏิบัติงานในงานธนาคารเลือด โดยเฉพาะสถาบันมะเร็งแห่งชาติและโรงพยาบาลหรือสถาบันอื่นๆ ที่มีลักษณะหน้าที่ใกล้เคียงกันนำไปพิจารณาปรับใช้ได้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. การเก็บข้อมูล เก็บข้อมูลการใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดทุกชนิดจากห้องปฏิบัติการของธนาคารเลือด เพื่อจัดหาและเตรียมเลือดให้กับผู้ป่วยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2549 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยแยกบันทึกการใช้เลือดตามหมู่เลือดระบบ ABO และชนิดของผลิตภัณฑ์มีหน่วยนับเป็นยูนิต

1.1. ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง (red cell products) ได้แก่ whole blood (WB), packed red cells (PRC), leukocyte poor blood (LPB), leukocyte

poor packed red cells (LPRC), leukodepleted packed red cells (LPRC)

1.2. ผลิตภัณฑ์เกล็ดเลือด (platelet products) ได้แก่ random donor platelets (RDP) หรือ platelet concentrates (PC), leukocyte poor platelet concentrates (LPPC), leukodepleted single donor platelet (LDSDP) หรือ apheresis platelet (AP) หน่วยนับเกล็ดเลือดเป็น random donor platelet unit เพื่อให้หน่วยนับเป็นหน่วยเดียวกันทั้งหมด LPPC 1 ถุง หรือ apheresis platelets มีปริมาณเกล็ดเลือดเท่ากับ 4 ยูนิตของ RDP หน่วยนับจะเป็น 4 แทน สามารถ นำมารวมกันได้หมด

1.3. ผลิตภัณฑ์พลาสมา ได้แก่ fresh frozen plasma (FFP), cryoremoved plasma (CRP), leukodepleted fresh frozen plasma (LDFFP)

1.4. ไครโอพรีซิปปิเตท (cryoprecipitate) ไม่ต้องการค้ำแข็งหมู่เลือด ABO

1.5. หมู่เลือดหายาก ได้แก่ Rh negative (หมู่เลือด Rh ลบ) เก็บข้อมูลเฉพาะเม็ดเลือดแดงซึ่งมีอัตราการใช้น้อยมากในแต่ละปีจึงสรุปเป็นรายวันไม่ได้ แต่ได้รวบรวมข้อมูลจากการใช้เป็นระยะเวลา 1 ปี และจำนวนยูนิตที่ใช้สูงสุดในแต่ละครั้งที่มีการใช้เลือด Rh ลบ

2. การวิเคราะห์ข้อมูล จำนวนปริมาณเลือด และผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ธนาคารเลือดควรมีสำรองไว้ในธนาคารเลือด เพื่อให้มีใช้อย่างเพียงพอกับความต้องการของผู้ป่วยสามารถกำหนดได้ดังนี้⁹

2.1. กำหนดผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงมีอายุการใช้งาน (shelf-life) นาน 35-42 วัน และพลาสมาแช่แข็ง มีอายุการใช้งานนาน 1 ปี คำนวณหาปริมาณการใช้โดยเฉลี่ยต่อวันสำหรับแต่ละหมู่เลือด ABO ทั้ง 4 หมู่ คือ A , B , O และ AB แล้วนำมาคูณด้วย 7

จะเป็นปริมาณเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ธนาคารเลือดควรมีสำหรับการใช้ภายใน 7 วัน

2.2. เกล็ดเลือด มีอายุการใช้งาน 5 วัน ใช้การคำนวณหาปริมาณการใช้โดยเฉลี่ยต่อวันของหมู่เลือด ABO แต่ละหมู่แล้วนำมาคูณด้วย 3

2.3. ไครโอพรีซิปปิเตท (cryoprecipitate) หาปริมาณการใช้สูงสุดต่อปี

2.4. การสำรองเลือดเพื่อรองรับภาวะฉุกเฉินเมื่อคำนวณหาตัวเลขของปริมาณผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่ต้องการตามข้อ 2.1-2.3 ได้แล้ว เพิ่มอีกร้อยละ 10 ของตัวเลขที่คำนวณได้

2.5. เลือดหมู่ Rh ลบ สำรองปริมาณการใช้เลือด Rh ลบ สูงสุดในแต่ละครั้งเฉพาะผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงเท่านั้น แล้วกำหนดเป็นจำนวนยูนิตที่ธนาคารเลือด ควรมีสำรองไว้ในธนาคารเลือด

ผลการศึกษา

ปริมาณการใช้เลือด และส่วนประกอบของเลือดทั้งหมด แยกตามหมู่เลือดระบบ ABO ในระยะเวลา 1 ปี ที่ทำการศึกษา มีการใช้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง 4265 ยูนิต เกล็ดเลือด 1427 ยูนิต พลาสมาแช่แข็ง 3119 ยูนิต ไครโอพรีซิปปิเตท 20 ยูนิต ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนการใช้เลือดในระบบ Rh นั้นพบว่าใช้หมู่เลือด Rh ลบทั้งหมด 4 ยูนิต ในระยะเวลา 1 ปี ที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนยูนิตที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงชนิดต่างๆ แยกตามหมู่เลือด โดยแสดง ปริมาณการใช้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงเฉลี่ยต่อวัน จำนวนที่ใช้มากที่สุดและน้อยที่สุดในแต่ละวัน ตารางที่ 3 แสดงการใช้เกล็ดเลือดชนิดต่างๆ แยกตามหมู่เลือด รายละเอียดการใช้พลาสมาสดแช่แข็งแสดงในตารางที่ 4 สำหรับไครโอพรีซิปปิเตทมีการใช้เฉลี่ย 20 ยูนิตต่อปี ปริมาณที่ควรมี 20-30 ยูนิต

ปริมาณการใช้เลือด และส่วนประกอบของเลือดยังมีความแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับวัน เวลา

ปฏิบัติงาน ได้แก่ วันทำการปกติ ซึ่งมีทั้งผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่จะรับการผ่าตัด รังสีบำบัด เคมีบำบัด เป็นต้น อัตราการใช้เลือดโดยเฉลี่ยวันละ 12-13 ยูนิต ในวันหยุดราชการและวันหยุดนักขัตฤกษ์ ปริมาณการใช้เลือดโดยเฉลี่ยประมาณ 2 ยูนิต ซึ่งต่ำกว่าวันทำการปกติดังแสดงในตารางที่ 5 เลือดหมู่ที่หายาก ได้แก่ หมู่เลือด Rh ลบ มีอัตราการใช้ต่ำมาก ปริมาณการใช้เลือดในระยะเวลา 1 ปีทั้งหมดมีเพียง 4 ยูนิต จำนวนที่ใช้มากที่สุดแต่ครั้ง 2 ยูนิต (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 1 จำนวนยูนิตของเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เตรียมให้ผู้ป่วยโรคมะเร็ง แยกตามหมู่เลือดระบบ ABO ระหว่างเดือนตุลาคม 2549 ถึง กันยายน 2550

ชนิดผลิตภัณฑ์	จำนวนผลิตภัณฑ์ (ยูนิต)				จำนวนรวม
	O	A	B	AB	
เม็ดเลือดแดง	1578	869	1428	390	4265
พลาสมาแช่แข็ง	1157	723	1048	191	3119
เกล็ดเลือด	418	775	202	32	1427
โครโอปริซิปีเตท					20

*เก็บจากข้อมูลรวมทุกหมู่เลือด ABO เพราะโครโอปริซิปีเตทให้กับผู้ป่วยทุกหมู่เลือด

ตารางที่ 2 ปริมาณการใช้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง (red cell products) แยกตามชนิดหมู่เลือด ระบบ ABO

	จำนวนผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง (ยูนิต)			
	A	B	O	AB
จำนวนที่ใช้เฉลี่ยต่อวันแยกตามชนิดของผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง				
WB	0	0	0	0
PRC	0.2	0	0.1	0.1
LPRC	2.2	3.8	4.1	1.0
LDPRC	0	0.01	0	0
จำนวนที่ใช้เฉลี่ยต่อวัน (Mean ± SD)	2.4 ± 2.9	3.8 ± 4.5	4.2 ± 5.1	1.1 ± 2.1
จำนวนที่ใช้สูงสุดต่อวัน	19	23	33	15
จำนวนที่ใช้ต่ำสุดต่อวัน	0	0	0	0
จำนวนที่ใช้สำหรับ 7 วัน	17	27	30	8
จำนวนที่ควรมีสสำรองไว้ (ตลอดเวลา)	19	30	32	9

ตารางที่ 3 ปริมาณการใช้ผลิตภัณฑ์เกล็ดเลือด (platelet products) แยกตามชนิดหมู่เลือดระบบ ABO

	จำนวนผลิตภัณฑ์เกล็ดเลือด (ยูนิต)			
	A	B	O	AB
จำนวนที่ใช้เฉลี่ยต่อวัน				
แยกตามชนิดเกล็ดเลือด				
PC	0.6	0	0.4	0.04
LPPC	1.5	0.5	0.8	0
จำนวนที่ใช้เฉลี่ยต่อวัน	2.1 ± 5.0	0.5 ± 2.7	1.2 ± 3.6	0.04 ± 1.0
(Mean ± SD)				
จำนวนที่ใช้สูงสุดต่อวัน	24	32	26	12
จำนวนที่ใช้สำหรับ 3 วัน	7	2	4	1
จำนวนเกล็ดเลือดที่ควรมีสำรอง	7-8	2-3	4-5	1-2
(ตลอดเวลา)				

ตารางที่ 4 ปริมาณการใช้ผลิตภัณฑ์พลาสมาแช่แข็ง แยกตามหมู่เลือดระบบ ABO

	จำนวนผลิตภัณฑ์พลาสมา (ยูนิต)			
	A	B	O	AB
จำนวนที่ใช้เฉลี่ยต่อวันแยกตาม				
ชนิดของพลาสมา				
FFP	2	3	4	1
LDFFP	0	0.01	0	0
จำนวนที่ใช้เฉลี่ยต่อวัน	2.0 ± 3.3	2.9 ± 4.0	3.4 ± 6.2	0.6 ± 1.8
(Mean ± SD)				
จำนวนที่ใช้สูงสุดต่อวัน	19	20	80	12
จำนวนที่ใช้ต่ำสุดต่อวัน	0	0	0	0
จำนวนที่ใช้สำหรับ 7 วัน	14	21	24	4
จำนวนที่ควรมีสำรองไว้	15	23	26	5
(ตลอดเวลา)				

ตารางที่ 5 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้เลือดโดยเฉลี่ยต่อวันระหว่างวันทำการปกติ วันหยุดราชการและวันหยุดนักชดถุกษ์

ชนิดผลิตภัณฑ์	จำนวนเลือดที่ใช้เฉลี่ยต่อวัน (ยูนิต)			
	หมู่เลือดระบบ ABO	วันทำการปกติ	วันหยุดราชการและวันหยุดนักชดถุกษ์	จำนวนที่ควรมีสำรองไว้ใช้ในแต่ละวัน
เม็ดเลือดแดง	A	2.4	0.7	19
	B	3.8	1.1	30
	O	4.2	1.3	32
	AB	1.1	0.2	9
เกล็ดเลือด	A	1.8	0.9	18
	B	0.3	0.3	5
	O	0.8	0.6	10
	AB	0.1	0.01	1
พลาสมาแช่แข็ง	A	2.0	0.7	15
	B	2.7	1.1	23
	O	3.6	1.0	26
	AB	0.6	0.2	5
โครโอปรีซิปีเตท	ทุกหมู่เลือด			20-30 (ต่อปี)

ตารางที่ 6 ปริมาณการใช้เลือดหมู่ Rh ลบ ในระยะเวลา 1 ปี

หมู่เลือดระบบ ABO	จำนวน(ยูนิต)	ปริมาณที่ใช้มากที่สุดแต่ละครั้ง
A	0	0
B	3	2
O	1	1
AB	0	0

วิจารณ์

การศึกษานี้ สามารถกำหนดเป้าหมายการจัดหาเลือดให้เพียงพอกับความต้องการใช้เลือดของสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้ ทำให้งานธนาคารเลือดทราบจำนวนเลือดที่ควรมีสำรองและจำนวนการใช้เลือดที่เป็นข้อมูลจริง สามารถที่จะบริหารจัดการโดยการคำนวณและวิเคราะห์ข้อมูล ช่วยให้ทราบว่า

เมื่อใดควรจะมีการสำรองเลือดไว้ในธนาคารเลือดสำหรับการใช้เลือดปริมาณสูงสุดได้ อาจเป็นการจัดหาโดยรับบริจาคเลือด หรือจัดหาจากศูนย์บริการโลหิตหรือแหล่งเลือดอื่นๆ ต่อไป

ในการศึกษานี้ต้องอาศัยปัจจัยหลายๆ ด้านที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการใช้เลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ได้แก่ การพิจารณารายละเอียดของจำนวนเลือดที่พร้อมใช้ (uncrossmatch blood) หรือเลือดที่ควรจะมีอยู่ในตู้เย็นเก็บเลือดเพื่อครอบคลุมปริมาณเลือดที่มีการสั่งจอง (crossmatch blood) อาจจะเป็นการจองไว้สำหรับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด หรือเพื่อการสนับสนุนการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีเคมีบำบัด หรือรังสีบำบัดก็ตาม นอกจากนี้อัตราการจองเลือดต่ออัตราการให้เลือดย่อมมีความแตกต่างกัน ในแต่ละแห่ง^{9,10} สำหรับสถาบันมะเร็งแห่งชาติในแต่ละวันทำการ จำนวนเลือดที่ถูกสั่งจองมีปริมาณที่แตกต่างกันในช่วงระยะเวลา 1 ปีที่ทำการศึกษามีค่าเท่ากับ 1.3 ซึ่งมีค่าค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับรายงานอื่น⁹ ถ้าหากอัตราการจองเลือดต่อการให้เลือด (crossmatch to transfusion ratio) มีค่าเท่ากับหรือ มากกว่า 2 แสดงว่ามีการสั่งจองเลือดมากเกินไป แนวโน้มที่เลือดจะหมดอายุมีมาก¹⁰

จากรายงานนี้พบว่า ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงซึ่งประกอบไปด้วย WB, PRC, LPRC, LDPRC เรียงตามหมู่ A, B, O และ AB ควรจะมีสำรองไว้ 19, 30, 32, และ 9 ตามลำดับ ซึ่งเป็นข้อมูลในการสำรองเลือดที่ควรมีอย่างเหมาะสม

สำหรับเลือดหายากหมู่ Rh ลบ พิจารณาจากการใช้สูงสุดภายในระยะเวลา 1 ปี เนื่องจากมีความจำเป็นในการใช้น้อย เพราะในคนไทยมี Rh ลบน้อยมากคือ ประมาณ 1 ใน 1000 คน หรือ ร้อยละ 0.1¹¹ จากการศึกษาปริมาณการใช้เลือด Rh ลบสูงสุดคือ 2 ยูนิต ไม่สามารถคำนวณตัวเลขที่แน่นอนได้ ดังนั้นจำนวนยูนิตของ Rh ลบที่ใช้สูงสุดเป็นจำนวนเลือด Rh ลบที่ควรมีสำรองไว้ให้ผู้ป่วยทุกหมู่คือ เลือดหมู่ O Rh ลบ⁹

จากการศึกษาพบว่าความต้องการผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงจะเป็นตัวกำหนดจำนวนเลือดที่ธนาคารเลือดต้องจัดหาให้เพียงพอ ส่วนจำนวนเกล็ดเลือดที่ต้องการนอกจากจะต้องจัดหาจากแหล่งอื่นแล้วยัง

เป็นตัวกำหนดในการรับบริจาคเลือดและแยกส่วนประกอบของเลือดในแต่ละวัน เนื่องจากมีความต้องการมาก และอายุการเก็บค่อนข้างสั้นประมาณ 3 วันและ 5 วันตามลำดับ⁶ จำนวนพลาสมาสดแช่แข็งที่มีการเก็บสำรองนั้น นอกจากพิจารณาจำนวนที่ใช้แต่ละวัน จำนวนการใช้อย่างน้อย 1 สัปดาห์ และการใช้ที่อาจเพิ่มขึ้นในภาวะฉุกเฉินมีส่วนร่วมพิจารณาด้วย การใช้พลาสมาสดแช่แข็งในปัจจุบันปริมาณการใช้สูงมากขึ้นในแต่ละปีและสามารถใช้ร่วมกับเม็ดเลือดแดงเข้มข้น ในการเตรียมเลือดก่อนและหลังการผ่าตัดผู้ป่วยโรคมะเร็งและสามารถใช้ทดแทน whole blood ได้เป็นอย่างดีและมีแนวโน้มที่จะใช้มากกว่าผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง การใช้ FFP ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติไม่มีปัญหาเรื่องการหมดอายุเนื่องจากมีอายุการเก็บได้นานถึง 1 ปี ซึ่งสามารถจัดลำดับการใช้ก่อน-หลังตามวันหมดอายุโดย ใช้ยูนิตที่จะหมดอายุก่อนถูกใช้เรียงตามลำดับกันไปตลอดทั้งปีและมีการผลิตสม่ำเสมอตลอดปีเช่นกัน⁷ FFP มีความสำคัญในการช่วยรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งเนื่องจากการผลิตได้ง่าย สถาบันมะเร็งแห่งชาติจึงได้ยกเลิกการใช้ CRP (cryoremoved plasma) มานานมากกว่า 10 ปีแล้ว

การศึกษาในครั้งนี้คณะผู้ทำการศึกษาเห็นว่าตัวเลขที่ได้จากการศึกษามีค่าใกล้เคียงกับความต้องการที่แท้จริงเนื่องจากช่วงที่ทำการศึกษเป็นช่วงเวลาที่เลือดจำนวนมากเกินกว่าความต้องการ จึงทำให้เลือดพร้อมใช้ไม่ตกลงจนถึงศูนย์ ถ้าพิจารณาถึงการกระจายของหมู่เลือดในคนไทยที่เข้ารับการตรวจสุขภาพของสถาบันมะเร็งแห่งชาติจำนวน 20553 ราย ที่มีหมู่ A, B, O และ AB ในสัดส่วนร้อยละ 21, 33, 39 และ 7 ตามลำดับ พบว่าการใช้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงและพลาสมาสดแช่แข็งจะได้ค่าใกล้เคียงกับผลการศึกษา แต่จำนวนเกล็ดเลือดที่คำนวณได้มีค่าแตกต่างจากผลการศึกษา

การบริหารจัดการธนาคาร เลือดเพื่อให้แน่ใจ ได้ว่าจะมีเลือดและส่วนประกอบ ของเลือดอย่าง เพียงพอสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง เนื่องจากผู้ป่วยส่วน มากมักมีภาวะขาดเลือด จึงมีความจำเป็นต้องการผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือดอย่างมาก การทราบระดับปริมาณของเลือดและส่วนประกอบ ของเลือดที่เหมาะสมจะเป็นเครื่องเตือนให้การทำงานของ ธนาคารเลือดสมบูรณ์ยิ่งขึ้น ช่วยในการวางแผนการสำรองเลือด หากพบว่ามียกระดับการสำรอง ของเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดชนิด และ หมู่เลือดใดต่ำกว่าที่กำหนดไว้ จะสามารถตัดสินใจ ได้ว่า ควรจัดให้มีการรับบริจาคเลือด การทำ Autologous blood donation¹² (การบริจาคเลือดให้ตนเอง) หรือการบริจาคเลือดเฉพาะส่วน (apheresis) หรือ กำหนดให้มีการติดตามผู้บริจาคเลือดเมื่อใด และการ หาเลือดจากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ เพื่อเพิ่ม ปริมาณของเลือดให้เพียงพอก่อนขาดแคลนเลือด หากมีจำนวนเลือดมากเกินกว่าความต้องการก็สามารถวางแผนการรับบริจาคเลือดให้เหมาะสมต่อไป การขอ แลกเปลี่ยนเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดหมู่ที่มี จำนวนมากกับเลือดหมู่อื่นกับแหล่งเลือดอื่นๆ หรือใน เครือข่ายที่มีความสัมพันธ์กัน นอกจากนี้ยังสามารถ นำผลการศึกษามาประเมินความต้องการใช้เครื่องมือ ทางธนาคารเลือดที่เกี่ยวข้องเพื่อพิจารณาขอ บประมาณการจัดซื้อจัดหาครุภัณฑ์ล่วงหน้าได้ ทั้ง จำนวนและขนาดบรรจุ เช่น ตู้เย็นเก็บเลือด ตู้เย็นเก็บ พลาสมา เครื่องเก็บเกล็ดเลือด เครื่องละลายพลาสมา สดแช่แข็ง เป็นต้น นอกจากนี้การพัฒนาปรับปรุง แก้ไขภาวะการณืใช้ทรัพยากรเลือดที่มีอยู่อย่างจำกัด อย่างคุ้มค่าและมีประสิทธิภาพ ลดอัตราการหมดอายุ ของเลือดและส่วนประกอบของเลือด ลดงบประมาณ รายจ่ายลง ถ้าสามารถกำหนดแผนการจัดเลือดที่มีไว้ ในห้องปฏิบัติการและมีระบบจัดเก็บข้อมูลที่ทันสมัย เชื่อว่าการจัดหาเลือดจะไม่วิกฤติและขาดแคลนถ้า

สามารถรู้ข้อมูลจากสมาชิกทั่วไปในแต่ละวันว่ามี เลือดชนิดใด หมู่เลือดใดบ้าง

นอกจากนี้หากนำนโยบายและมาตรการ ต่างๆ ของ Rabinowitz เช่น การทำ double cross-match การใช้เลือดที่ใกล้หมดอายุก่อนมาใช้ก่อนหรือ การทำการเตรียมเลือดให้ผู้ป่วยโดยการทำให้ screening antibody ให้ผลลบ มาตรการเหล่านี้จะช่วยลด การสำรองเลือดได้อย่างมากและลดการหมดอายุ สูญเปล่าของเลือดด้วย³ ในอนาคตถ้าธนาคารเลือด มีระบบข้อมูลที่ดี มีระบบสารสนเทศ ศึกษาหาข้อมูล ที่เป็นปัจจุบันที่สุดจะเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนงาน ได้ง่ายและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น การมีข้อมูลที่ถูกต้อง ชัดเจน ทำให้การวางแผนสมบูรณ์ เป้าหมายชัดเจน ประสานงานการวางแผนล่วงหน้าเพื่อพัฒนาการบริการ ให้ดีขึ้นต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์ งาน พันธุศาสตร์ กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการเขียนรายงานนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Race RR, Sanger R. Blood groups in man. 5 th ed. Philadelphia: FA Davis Com, 1970:332.
2. John B. Jennings. Blood Bank Inventory Control. Management Science 1973; 19: 637-45.
3. Rabinowitz M. Blood Bank Inventory Polices: A Computer Simulation. Health Serv Res 1973; 8: 271-82.
4. พิมล เชี่ยวศิลป์. เลือดและส่วนแยกของเลือด. ใน: พิมล เชี่ยวศิลป์, บรรณาธิการ. การให้เลือด. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์พิชเนต; 2526: 14-30.
5. Cohen MA, Oberman HA. Safety and long-term effects of plasmapheresis. Transfusion 1970;10:58-66.
6. Myhre BA, ed. Blood component therapy: A physician's handbook, AABB, 2nd ed. 1975.
7. Chapman JF, Hyam C, Hick C, Hick R. Blood Inventory management. Vox Sang 2004; 87:143-5.

8. Blood utilization management. In: Brecher ME. editor. Technical Manual 15th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks 2005: 89-95.
9. ปาริชาติ เพิ่มพิกุล, กาญจนา เอื้อตระกูลพูนสุข, บัณฑิต ใจเย็น, สุภาพร พิสุทธิพร, วิโรจน์ จงกลวัฒนา. การศึกษาหาปริมาณเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับโรงพยาบาลศิริราช. วารสารโลหิตวิทยา และเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2550; 17: 115-22.
10. Novis DA, Renner S, Friedberg R, Walsh MK, Saladino AJ. Quality Indicators of Blood Utilization : three College of American Pathologists Q-Probes studies of 12,288,404 red blood cell units in 1639 hospital. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 150-6.
11. พิมล เชี่ยวศิลป์. หมู่เลือดระบบต่างๆ. ใน: พิมล เชี่ยวศิลป์, บรรณาธิการ. การให้เลือด. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์พิมพ์เนต; 2526: 32-45.
12. Whyte G, Coghlan P. Coroparative safty of units donated by autologous, designated and allogeneic (homologous) donor. Transfus Med. 1996; 6: 209-11.



Assessment of the Relationship Between RNA Integrity and Post-Chip QC Variables of Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array Experiments

Anchalee Tantiwettrueangdet^{*}
Ravat Panvichian^{**}
Sansanee Wongwaisayawan^{***}
Koset Pinradap^{***}
Surasak Leelaudomlpi^{****}

Abstract RNA purity and integrity are important factors for reliability and reproducibility of downstream applications, especially for microarray analysis. However, it is difficult in practice to obtain perfect RNA from cancerous tissues and thus microarray experiments of gene expression are very expensive. So, it would be very useful to be able to predict, based on their RNA integrity, which RNA samples should be proceeded and will give interpretable results after hybridization. To assess the relationship between the RNA integrity and post-chip quality control variables of Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array experiments, total cellular RNA was isolated from 13 snap-frozen tissues including 7 breast tissues (2 tissues of normal breast, 2 tissues of primary breast cancer without metastasis and 3 tissues of primary breast cancer with metastasis) and 6 axillary lymph node tissues (3 tissues of normal axillary lymph node and 3 tissues of metastatic axillary lymph node). All samples were verified and confirmed by pathologist. RNA samples with RNA integrity number (RIN) between 5.5 and 7.9 were selected as starting material for conducting 13 chips of Affymetrix GeneChip Human U133 Plus 2.0 Array. Pearson correlation test was used to determine the correlation between RIN and post-chip quality control variables of Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array experiments. The assessed variables included the followings: background, noise (RawQ), scaling factor, percentage of present genes (%P), as well as 3'/5' ratio of GAPDH (Sig3'/5'). We found that post-chip quality control variables after hybridizing RNA samples with RIN 5.8 -7.9 to Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array were acceptable. We also observed a significant negative correlation between RIN and scale factor ($r = -0.593$, $p=0.033$, $n=13$) but no correlation between RIN and others variables. Based on this study, our data suggested that RNA samples with RIN not lower than 5.8 could be proceeded to conduct Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array experiments. (*Thai Cancer J 2008;28:74-82.*)

^{*} Research Center, Ramathibodi Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University.

^{**} Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Ramathibodi Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University.

^{***} Department of Pathology, Ramathibodi Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University.

^{****} Division of General Surgery, Department of Surgery, Ramathibodi Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University.

บทคัดย่อ การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างค่าความสมบูรณ์ของ RNA (RIN) กับตัวแปรที่ใช้ในการประเมินคุณภาพผลการวิเคราะห์ของ Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array

โดย อัญชลี ตันติเวทเรืองเดช*, เรวัต พันธุ์เขียว**, ศันสนีย์ วงศ์ไศยวรรณ***, โกเศศ ปิ่นประดับ***, สุรศักดิ์ ลีลาอุดมลิปิ****

*สำนักงานวิจัย, **ภาควิชาอายุรศาสตร์, ***ภาควิชาพยาธิวิทยา, ****ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ 10400

ในการวิเคราะห์การแสดงออกของยีนโดยเทคนิคไมโครอาร์เรย์ ปัจจัยที่มีความสำคัญต่อผลการวิเคราะห์ ก็คือ ความบริสุทธิ์และความสมบูรณ์ของ RNA อย่างไรก็ตามเป็นการยากที่จะได้ RNA ที่สมบูรณ์จากเนื้อเยื่อที่เป็นมะเร็ง ประกอบกับการวิเคราะห์การแสดงออกของยีนโดยเทคนิคไมโครอาร์เรย์นั้นค่อนข้างแพง ดังนั้นจึงจะเป็นประโยชน์อย่างมากถ้าผู้วิจัยสามารถมีเกณฑ์ช่วยตัดสินใจว่าตัวอย่าง RNA ที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อต้องมีความสมบูรณ์เพียงใด จึงจะสามารถนำไปใช้ในการวิเคราะห์หาค่าด้วยเทคนิคไมโครอาร์เรย์ได้ วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความสมบูรณ์ของ RNA กับตัวแปรที่ใช้ในการประเมินคุณภาพผลการวิเคราะห์ของ Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array โดยสกัด RNA จากชิ้นเนื้อที่แช่แข็งไว้ 13 ตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วย ชิ้นเนื้อเต้านมที่ปกติ 2 ตัวอย่าง, ชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมที่ยังไม่แพร่กระจาย 2 ตัวอย่าง, ชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจาย 3 ตัวอย่าง, ชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองปกติ 3 ตัวอย่าง และชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็ง 3 ตัวอย่าง โดยที่ชิ้นเนื้อจากทุกตัวอย่างได้รับการยืนยันทางพยาธิจากพยาธิแพทย์ นำ RNA ที่สกัดได้จากชิ้นเนื้อทั้ง 13 ตัวอย่างซึ่งมีค่าความสมบูรณ์ของ RNA (RIN) อยู่ระหว่าง 5.5 ถึง 7.9 เป็นสารตั้งต้นในการทำ Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array จากนั้นใช้ Pearson correlation test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าความสมบูรณ์ของ RNA กับตัวแปรที่ใช้ในการประเมินคุณภาพผลการวิเคราะห์ของ Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array ซึ่งตัวแปรเหล่านั้นประกอบด้วย background, noise (RawQ), scaling factor, percentage of present genes (%P), และ 3'/5' ratio of GAPDH (Sig3'/5') จากการศึกษพบว่า ตัวอย่าง RNA ซึ่งมีค่าความสมบูรณ์ของ RNA (RIN) อยู่ระหว่าง 5.8 ถึง 7.9 เมื่อนำมาเป็นสารตั้งต้นในการวิเคราะห์ด้วย Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array จะให้ค่าของตัวแปรที่ใช้ในการประเมินคุณภาพผลการวิเคราะห์อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด นอกจากนี้ยังพบว่าความสมบูรณ์ของ RNA มีความสัมพันธ์เชิงลบอย่างมีนัยสำคัญกับ Scale factor ($r = -0.593$, $p = 0.033$, $n = 13$) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรอื่นๆ

ข้อมูลจากงานวิจัยเรื่องนี้บ่งชี้ว่าตัวอย่าง RNA ที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อควรมีค่า RIN ไม่น้อยกว่า 5.8 จึงจะเหมาะสมสำหรับการนำไปทำการวิเคราะห์ด้วย Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array (วารสารโรคมะเร็ง 2551;28:74-82.)

Introduction

For many years, molecular biologists investigate one or a few genes at a time. The availability of genome information and the parallel development of microarray technology have provided the means to perform global analyses of the expression of ten thousands of genes in a single assay.^{1,2} Microarrays are high-throughput devices that are able to access the abundance of ten thousands of RNA transcripts in

one sample; for example, Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 array (Affymetrix, Santa Clara, CA) offers researchers to measure transcription over the entire human genome in a single hybridization. Greater than 54,000 probe sets are used to analyze the expression level of more than 47,000 transcripts and variants, including approximately 38,500 well-characterized human genes. Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 arrays are

commercially available oligonucleotide microarray containing pairs of 25-nucleotide sequences (probe pairs) synthesized on silica wafers: one of each pair exactly matches the sequence of interest, and the other contains a mismatched nucleotide in the center. A single transcript sequence is interrogated by at least one group of 11 probe pairs that constitute a probe set. The standard Affymetrix protocol uses 1-8 microgram of high quality total RNA as starting material, which is used as a template for the synthesis of cDNA from which biotinylated cRNA is synthesized.³ RNA purity and integrity are known to be important factors for reliability and reproducibility of downstream applications. The ratio of absorbance at wavelength 260 nm to 280 nm (A260/A280 ratio) is reflecting RNA purity, but is not informative regarding the integrity of the RNA. An A260/A280 ratio greater than 1.8 is usually considered an acceptable indicator of good RNA quality.^{4,5} RNA isolation by commercial RNA extraction kit usually provides an acceptable A260/A280 ratio. In general, the ratio of the ribosomal bands (28S: 18S) equal to 2.0 is regarded as perfect total RNA.⁶⁻⁸ But in practice this value is hard to obtain especially for RNA from tissues, and currently it appears that relationship between the rRNA electropherogram profile and mRNA integrity is somewhat unclear.⁹ Today high innovative lab-on-chip technologies like Agilent 2100 Bioanalyzer are used to assess RNA quality and quantity.¹⁰ The RNA samples are electrophoretically separated on micro-fabricated chip and detected via laser-induced fluorescence detection. For RNA 6000 Nano LabChips (Agilent Technologies, Palo Alto, CA), it requires only a small amount of total RNA sample down to 50

nanogram. A new tool for RNA quality assessment is the RNA Integrity Number (RIN) for the lab-on-chip capillary gel-electrophoresis used in the Bioanalyzer 2100.^{7,8} The output RIN is a decimal or integer number in the range of 1-10: a RIN of 1 is returned for a completely degraded RNA samples whereas a RIN of 10 is achieved for intact RNA sample. Conducting microarray experiments using Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 arrays is very expensive. Therefore, it would be very useful to be able to predict, based on their RNA integrity, which RNA samples should be proceeded and will give interpretable results after hybridization. However, only few publications have reported what extent RNA damage remains appropriate for this expression microarray. In this study we investigated the relationship between the RNA integrity and post-chip quality control variables of Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array experiments. We hope that it would be very useful for researchers to use as a guideline for making decision which RNA samples are suitable for this expression microarray.

Materials and Methods

Tissue sample collection

All tissues were obtained from newly diagnosed breast cancer patients who underwent surgery at Ramathibodi Hospital. Tissues were snap-frozen in liquid nitrogen. Histopathology of all tissues was confirmed by a pathologist. This study was approved by the Ethics Committee of Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital.

RNA preparation

One 10- μ m frozen section of each tissue sample was stained with H&E to confirm pathology by a pathologist. Total cellular RNA was isolated from selected snap-frozen tissues by using RNeasy mini kit (Qiagen Inc.), including 7 breast tissues: 2 tissues of normal breast (BRN1-2), 2 tissues of primary breast cancer without metastasis tissues (BRTN1-2) and 3 tissues of primary breast cancer with metastasis (BRTM1-3), and 6 axillary lymph nodes: 3 tissues of normal axillary lymph nodes (LNN1-3) and 3 tissues of metastasis axillary lymph nodes (LNT1-3). RNA samples were measured for their absorbance at 260 and 280 nm to investigate RNA purity. RNA integrity was assessed by running 1 μ l of each sample in RNA 6000 Nano LabChips on the 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) according to the manufacturer's protocol.

Affymetrix Genechip standard protocol

The Affymetrix Genechip protocol has been described elsewhere.³ Briefly, it was started with 5 μ g of total RNA from each sample; then double strand cDNA was generated using T7-Oligo (dT) primer. After second strand synthesis, in vitro transcription was performed with GeneChip IVT Labeling kit to generate biotin-labeled cRNA. Twenty micrograms of the cRNA product were fragmented and 15 μ g were used in hybridization cocktail. The HG-133 Plus 2.0 microarrays (Affymetrix, Santa Clara, CA) containing 54,675 probe sets were used to hybridize. Hybridization was carried out for 16-18 hours. Each microarray was washed and stained with streptavidinphycoerythrin. Scanner 3000 6G was used

to scan each HG-133 Plus 2.0 array. After scanning of the chips, the raw intensities for every probe were stored in electronic files (in .DAT and .CEL formats) by GeneChip Operating Software (GCOS). Affymetrix guidelines for quality control are produced in the RPT file. All experiments were carried out by the same person and the same instruments.

Description of the assessed post-chip variables

1. Average background

Background is a measure of the fluorescent signal on the array due to non-specific binding and autofluorescence from the array surface at the scanning wavelength (570 nm). A high background may indicate the presence of impurities such as cell debris or salts. The non-specific binding causes a low signal to noise ratio, resulting in reduced sensitivity for the detection of low expressing mRNA. Affymetrix has found that typical average background values range from 20 to 100 for arrays scanned with the GeneChip Scanner 3000 6G. Arrays being compared should ideally have comparable background values.

2. Noise (Raw Q) values

Noise (Raw Q) is a measure of the pixel-to-pixel variation of probe cells on a GeneChip array. Electrical noise from the scanner and sample quality can both contribute to Raw Q.

3. Scaling factor

The scaling factor is used to scale all probe sets to an arbitrary target value (TGT). In this study,

the scaling factor should not exceed 15 when the TGT values was set at 500 and should be consistent with in a given range for a set of samples.

4. Percentage of present genes (%P)

The percentage of present genes (%P) will vary according to tissue types. Generally, it should be more than 20% and should be consistent with in a given range for a set of samples.

5. The 3'/5' ratio of GAPDH (Sig 3'/5')

It has been suggested in the literature that the 3'/5' ratio of GAPDH should be examined for assessing the quality of the sample hybridized to the given array. The GeneChip Operating Software (GCOS) estimates the 3'/5' ratio of GAPDH after the perfect match (PM) and mismatch (MM) probes have been summarized into a probe set expression measure.³ The 3'/5' ratio of GAPDH is dependent on the method of amplification. Generally, for one-cycle target labeling, the ratio should not exceed 6.

Statistical analysis

Pearson correlation test was used to determine the correlation between RIN and average background, noise(Raw Q), scaling factor, percentage of present genes (%P), as well as 3'/5' of GAPDH ratio.

Results

In this study, total cellular RNA was isolated from snap-frozen tissues of breast and axillary lymph node by using RNeasy mini kit. The ratios of absorbance at 260 and 280 nm were measured by spectrophotometer and illustrated in Table 1. The

ratios of all samples were in the range of 1.74 to 2.0, indicating that the purity was acceptable. The RIN obtained from running total RNA by lab on chip capillary gel- electrophoresis, 6000 Nano LabChips, on the 2100 Bioanalyzer was between 5.5 to 7.9 (Table 1, Figure 1). The post chip QC variables were as follow: background was between 41.78 and 48.88 as recommended, noise (RawQ) was between 1.30 and 1.51 as recommended, scale factor varied from 6.06 to 14.92, percentage of present genes (%P) was from 41.4 to 49.7 and the 3':5' ratio of GAPDH (Sig3'/5') varied from 1.4 to 12.77 (Table1). Considering the post chip QC variables for each group, we found that samples from normal breast tissue group passed QC criteria, except that BRN2 showed 3':5' ratio of GAPDH (Sig3'/5') exceeding the recommended value. However, both primary breast cancer tissue without metastasis group and primary breast cancer tissue with metastasis passed all QC criteria. In addition, samples of normal axillary lymph node group and metastatic axillary lymph node group also passed QC criteria, except LNN2 and LNT2 which showed 3'/5' ratio of GAPDH (Sig3'/5') slightly higher than recommended. Pearson correlation test showed a significant negative correlation between RIN and scale factor ($r = -0.593$, $p=0.033$, $n=13$) but no correlation of RIN with others variables, as shown in Figure 2.

Discussion

DNA microarray technology enables researchers to investigate the several thousands of genes simultaneously in a biological specimen. However, the reliability and reproducibility of the microarray technology to detect transcriptional

Table 1 Purity and integrity of RNA samples and post chip variables assessed on HG-133 Plus 2.0 microarrays in breast and node tissues

GROUP	Normal breast		Primary breast tumor without metastasis			Primary breast tumor with metastasis			Normal axillary lymph node			Metastasis axillary lymph node		
	BRN1	BRN2	BRT1	BRT2	BRT1	BRT2	BRT3	LNN1	LNN2	LNN3	LNT1	LNT2	LNT3	
CASE	BRN1	BRN2	BRT1	BRT2	BRT1	BRT2	BRT3	LNN1	LNN2	LNN3	LNT1	LNT2	LNT3	
A260/A280	1.80	1.74	1.75	1.76	1.89	1.94	1.93	1.94	1.93	1.81	1.83	1.80	1.74	
RIN number	6.30	5.50	6.50	5.80	5.80	6.00	5.80	5.90	5.5	5.8	6.90	6.30	7.90	
Background	47.03	48.36	43.94	43.87	41.78	47.57	44.82	47.34	47.03	44.55	43.36	48.88	45.23	
Noise (RawQ)	1.48	1.51	1.33	1.32	1.3	1.45	1.46	1.47	1.42	1.33	1.35	1.45	1.43	
Scale Factor	10.07	9.27	9.07	11.45	8.39	8.01	9.01	14.92	14.61	11.84	7.97	11.47	6.06	
Percentage of present genes (%P)	49.00	48.90	45.90	44.00	45.50	48.80	44.0	41.40	44.0	46.80	42.80	45.40	49.70	
3':5' ratio of GAPDH (Sig3/5')	3.74	7.53	2.30	3.55	1.78	2.87	1.86	5.84	12.77	4.09	2.52	6.62	1.40	

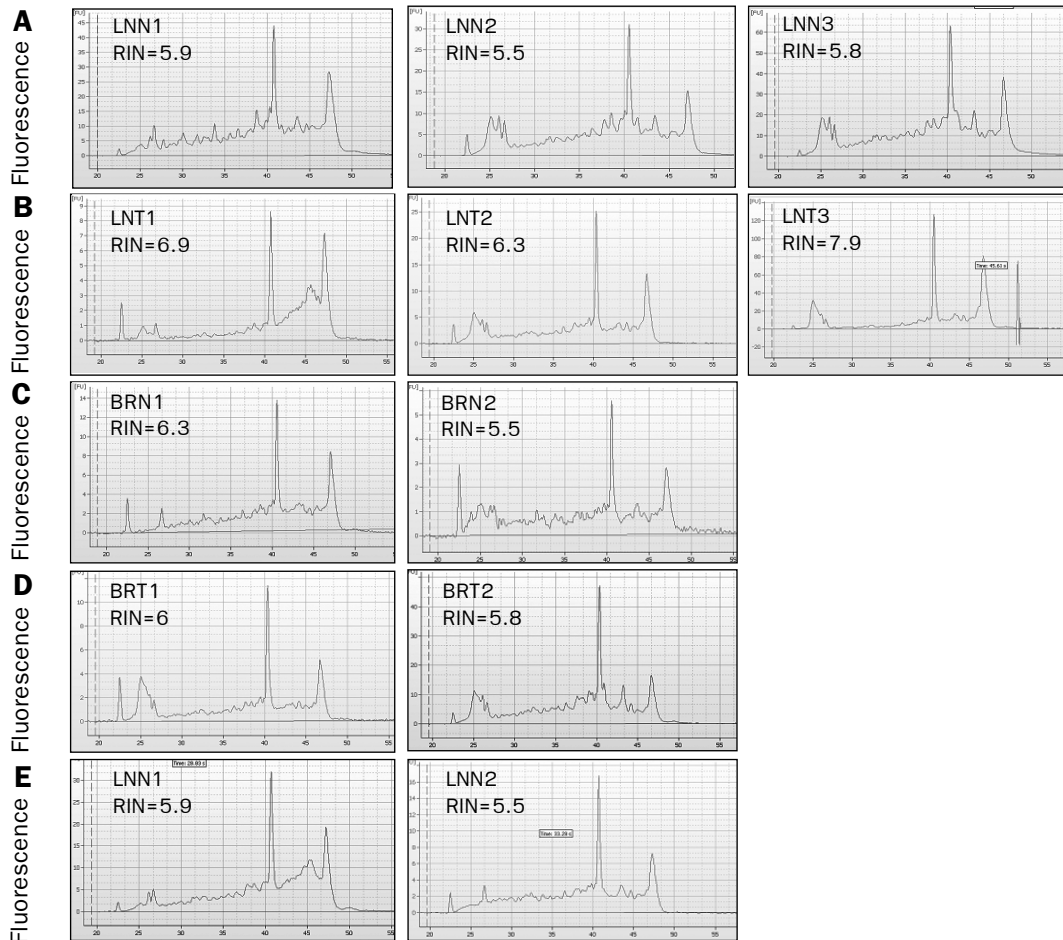


Figure 1. Total RNA was analyzed on the Agilent 2100 bioanalyzer using RNA 6000 Nano Chips. Electropherograms were plotted for total RNA isolated from normal axillary lymph node (A) ; total RNA isolated from metastatic axillary lymph node (B) ; total RNA isolated from normal breast (C) ; total RNA isolated from primary breast tumor without metastasis (D) ; total RNA isolated from primary breast tumor with metastasis (E)

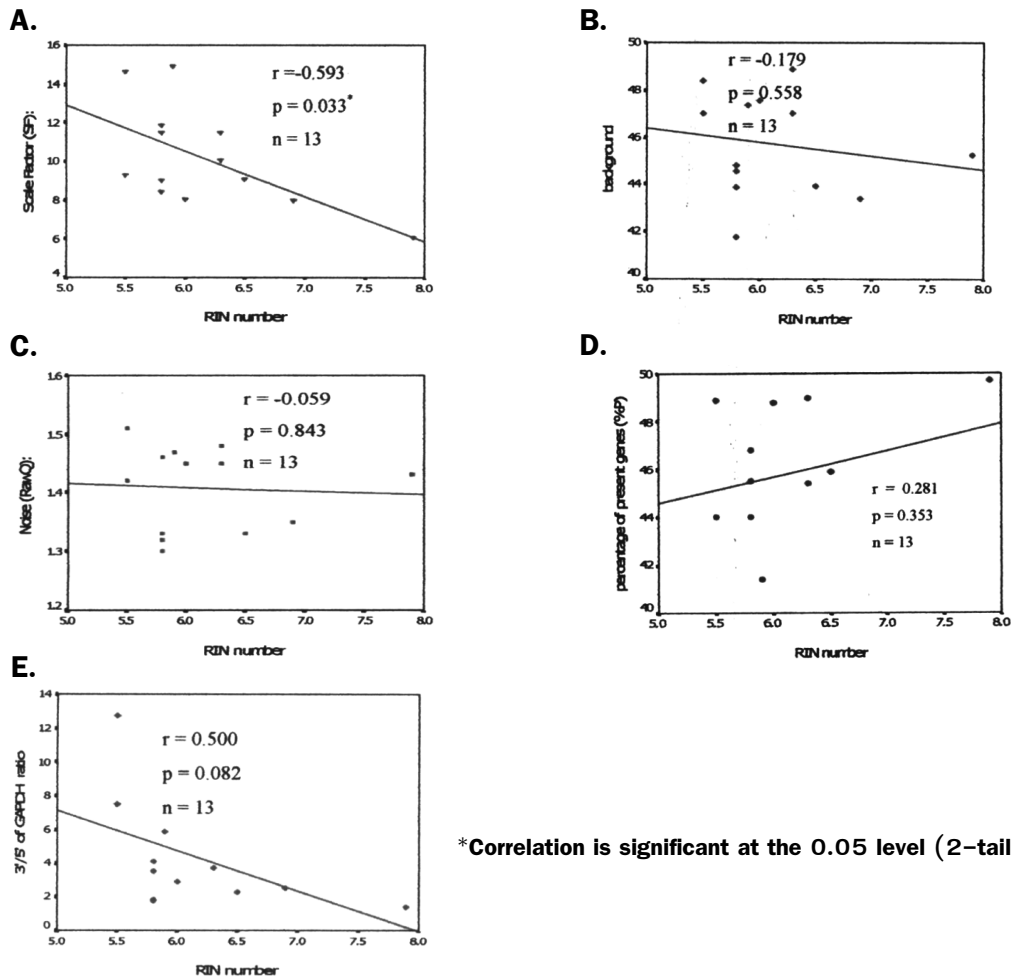


Figure 2. Correlation between RIN number and post chips QC variables. (A.) Pearson test showed a significant negative correlation between RIN and scale factor. Pearson test showed no correlation between RIN and (B.) average background, (C.) noise(Raw Q), (D.) percentage of present genes (%P) and (E) 3'/5' of GAPDH ratio.

differences representative of original samples is affected by several factors such as array production, RNA quality, probe labeling, hybridization conditions and image analysis.¹¹ RNA quality is the important factor for reliability and reproducibility of expression by microarray experiments. Normally, intact RNA sample and free of protein and DNA contamination was recommended as starting material, but in

practice it is difficult to obtain intact RNA from tumor tissues. RNA degradation may be caused by several factors such as by postmortem degradation in tissues, destruction during isolation, tissue fixation, apoptosis or storing. In this study, we obtained fresh tissues from surgery section and snap frozen in liquid nitrogen as soon as possible and then kept them at -80°C . In the

past, the proportion of the ribosomal bands (28S:18S) should be 2:1 for intact RNA.⁽⁴⁾ However, this method is sample consuming, using 0.5-2 µg total RNA and often not sensitive enough to detect slight RNA degradation. It appears that total RNA with lower rRNA ratios is not necessarily of poor quality, especially if no degradation products can be observed in the electrophoretic trace.¹² Today, RIN has become widely used. The RIN offers repeatability and quality control to determine whether that sample is used or discarded. It would be very useful to be able to predict which RNA samples should be proceeded that will give interpretable results after hybridization, based on their RNA integrity. In this study, because conducting microarray would be very expensive, we therefore performed only 13 samples with RIN values ranging from 5.5 to 7.9. BRN2 and LNN2, with RIN=5.5, had the 3':5' ratio of GAPDH (Sig3'/5') exceeding the recommended value. The 3'/5' of GAPDH ratio (Sig 3'/5') is a relevant indicator of RNA degradation. Therefore, samples with RIN 5.5 might not be suitable for analysis with Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array. In LNT2 (RIN=6.3), the 3'/5' of GAPDH ratio (Sig3'/5') was slightly higher than recommended. This might be due to the technical variation or biological variation. Sometimes, even intact RNA does not guarantee good results because RNA sample may contain inhibitors that can reduce reaction efficiency. Based on this data, we recommended that the RNA samples with RIN not lower than 5.8 be proceeded in expression array of Affymetrix

GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0. Lesley Jones et al.¹³ reported that for Affymetrix GeneChip Human Genome U133A experiment, samples with RIN >5.5 can produce expression data of sufficient quality to be included in analyses. Agilent Technologies recommends that the RIN be at least 7 to perform well in gene expression studies. Thus, RIN should be verified for each platform before conducting experiment. The correlation between RIN and post chips QC variables showed a significant negative correlation between RIN and scale factor, in agreement with the previous¹³ but no correlation with other variables. Thus, scaling factors will be smaller if the RNA is more intact. However, scaling factors should be as consistent as possible across all chips in an experiment.

Acknowledgements

This study was supported by research grant of Mahidol University. The authors are indebted to Professor Amnuay Thithapandha (Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital) for helpful advice and suggestion with the English editing. The authors thank Mrs. Umaporn Udomsubpayakul for statistic support.

References

1. Eisen MB, Brown PO. DNA arrays for analysis of gene expression. *Methods Enzymol.* 1999;303: 179-205.
2. King HC, Sinha AA. Gene expression profile analysis by DNA microarrays: promise and pitfalls. *JAMA* 2001; 286:2280-8.
3. Affymetrix Genechip Expression Analysis Technical Manual. http://www.affymetrix.com/support/technical/manual/expression_manual.affx. Santa

- Clara, CA: Affymetrix. 2003.
4. Sambrook J, Fritsch E F, and Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY,1989.
 5. Manchester KL. Use of UV methods for measurement of protein and nucleic acid concentrations. *Biotechniques* 1996 ; 20:968-70.
 6. Sambrook J, Russel D W. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001.
 7. Mueller O, Lightfoot S, Schroeder A. RNA integrity number (RIN)-standardization of RNA quality control. *Agilent Application Note*, Publication 5989-1165EN, 2004.1-8.
 8. Schroeder A, Mueller O, Stocker S, Salowsky R, Leiber M, Gassmann M, et al. The RIN: an RNA integrity number for assigning integrity values to RNA measurements. *BMC Mol Biol* [serial online]. 2006; 7: 3. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2199/7/3>. Accessed June 16, 2007.
 9. Monstein HJ, Nylander AG, Chen D. RNA extraction from gastrointestinal tract and pancreas by a modified Chomczynski and Sacchi method. *Biotechniques* 1995; 19: 340-4.
 10. Mueller O, Hahnenberger K, Dittmann M, Yee H, Dubrow R, Nagle R, et al. A microfluidic system for high-speed reproducible DNA sizing and quantitation. *Electrophoresis* 2000, 21:128-34.
 11. Schuchhardt J, Beule D, Malik A, Wolski E, Eickhoff H, Lehrach H, et al. Normalization strategies for cDNA microarrays. *Nucleic Acids Res* 2000; 28 : 47.
 12. Imbeaud S, Graudens E, Boulanger V, Barlet X, Zaborski P, Eveno E, et al. Towards standardization of RNA quality assessment using user-independent classifiers of microcapillary electrophoresis traces. *Nucleic Acids Res* 2005 ; 33: 56.
 13. Jones L, Goldstein DR, Hughes G, Strand AD, Collin F, Dunnett SB, et al. Assessment of the relationship between pre-chip and post-chip quality measures for Affymetrix GeneChip expression data. *BMC Bioinformatics* [serial online]. 2006;7:211. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/7/211>. Accessed August 14, 2007.



Detection of IgA Antibody Against Epstein–Barr Virus Nuclear Antigen 1 in Nasopharyngeal Carcinoma Patients by ELISA

Danai Tiwawech^{*}

Somjin Chindavijak^{**}

Pensri Saelee^{*}

Soawakon Sukarayodhin^{*}

Takafumi Ishida^{***}

Park SP Ng^{****}

Abstract Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a multi-factorial disease caused by genetic, viral (Epstein Barr virus, EBV) and environmental factors. The elevation of IgA antibody titers against EBV viral capsid antigen (VCA) measured by indirect immunofluorescence assay (IFA) has been use as 'gold standard' for NPC diagnosis for over thirty years. However, IFA is unsuitable for mass screening among population since it is time-consuming, inconvenient to perform and difficult to standardize. To date, these difficulties of IFA have been solved by using recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) is the only latent EBV antigen consistently expressed in NPC tissues. Recently, it has been found that IgA antibody against EBNA1 (IgA/EBNA1) measured by ELISA may be a useful marker for NPC and the early detection of this cancer. The purpose of this study is to evaluate the usefulness of IgA/EBNA1 from a commercial kit in Thai NPC cases. The concentration of serum IgA/EBNA1 was measured in 54 NPC patients and 122 age match healthy controls by using Sinoclone EBV IgA ELISA kit. The normal cut off value (mean+2SD) of serum IgA/EBNA1 showed a relative optical density (ROD) at 1.26 units. Serum IgA/EBNA1 level was positive in 52 (96.30%) out of 54 NPC patients and in 5 (4.10%) out of 122 healthy controls. NPC cases showed significantly higher serum IgA/EBNA1 levels than healthy controls ($P < 0.001$). In NPC patients, the serum IgA/EBNA1 level was increased with aggressiveness and advance stages of the disease. Detection of IgA/EBNA1 by Sinoclone EBV IgA ELISA kit in serum had a sensitivity, a specificity, positive predictive values and negative predictive values of 96.30, 95.90, 91.23 and 98.32%, respectively, for the diagnosis of NPC. The results of our study suggest that serum IgA/EBNA1 may be a suitable marker for diagnosis and prognosis of NPC in Thailand and that this test may be a useful addition to the panel of tests used for this purpose. Further studies are currently underway to evaluate the effectiveness of this marker as an early detection tool for NPC in Thailand. (*Thai Cancer J 2008;28:83-92.*)

Key words: IgA antibody, Epstein-Barr virus, nuclear antigen 1, nasopharyngeal carcinoma, ELISA

^{*}Research, and ^{**}Otolaryngology Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, Thailand.

^{***}Unit of Human Biology and Genetics, Department of Biological Sciences, School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

^{****}Department of Microbiology, Queen Mary Hospital Compound, Hong Kong.

บทความคัดย่อ การตรวจหา IgA Antibody ต่อ Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกด้วยวิธี ELISA

โดย ดนัย ทิวาเวช* สมจินต์ จินดาวิจักษณ์** เพ็ญศรี แซ่หลี่* เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน* Takafumi Ishida*** Park SP Ng ****

* กลุ่มงานวิจัย และ**กลุ่มงานโลหิต ศศ นาสิก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ***Unit of Human Biology and Genetics, Department of Biological Sciences, School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan. **** Department of Microbiology, Queen Mary Hospital Compound, Hong Kong.

โรคมะเร็งโพรงหลังจมูก (Nasopharyngeal carcinoma, NPC) เกิดจากปัจจัยหลายชนิด เช่น พันธุกรรม ไวรัส (Epstein Barr virus, EBV) และสารก่อมะเร็งต่างๆในสิ่งแวดล้อม การตรวจหาปริมาณของ IgA antibody titers ต่อ EBV viral capsid antigen (VCA) ที่เพิ่มขึ้นด้วยวิธี indirect immunofluorescence assay (IFA) ถูกนำไปใช้เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) สำหรับช่วยวินิจฉัย NPC มานานกว่า 30 ปี แต่อย่างไรก็ตามวิธี IFA นี้ไม่เหมาะที่จะใช้ตรวจกับตัวอย่างครั้งละมากๆได้ เนื่องจากใช้เวลานาน ไม่สะดวกต่อการปฏิบัติงาน และการทำ standardize ทำได้ยาก ในปัจจุบันปัญหาของวิธี IFA ได้รับการแก้ไขด้วยการใช้วิธี recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) โดยทั่วไป EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) เป็น latent EBV antigen ชนิดเดียวที่พบอยู่ในเนื้อเยื่อของ NPC ตลอดเวลา ในปัจจุบันพบว่า IgA antibody ต่อ EBNA1 (IgA/EBNA1) ซึ่งตรวจวัดด้วยวิธี ELISA อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ช่วยตรวจหามะเร็งระยะเริ่มแรกของNPCได้ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้น้ำยาสำเร็จรูป IgA/EBNA1 ในการช่วยตรวจหา NPC ระยะเริ่มแรกในคนไทย ได้ทำการตรวจหาปริมาณของ IgA/EBNA1 ในซีรัมผู้ป่วย NPC จำนวน 54 ราย และคนปกติที่มีอายุใกล้เคียงกัน 122 ราย โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป Sinoclone EBV IgA ELISA kit ผลของการศึกษาพบว่าค่าปกติ (cut off value) ของปริมาณซีรัม IgA/EBNA1 อยู่ที่ค่า relative optical density (ROD) เท่ากับ 1.26 หน่วย (units) พบผู้ป่วย NPC 52 ราย (ร้อยละ 96.30) จาก 54 ราย และคนปกติ 5 ราย (ร้อยละ 4.10) จาก 122 ราย มีปริมาณของซีรัม IgA/EBNA1 สูงกว่าค่าปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณของซีรัม IgA/EBNA1 ในผู้ป่วย NPC มีค่าสูงกว่าในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ยิ่งไปกว่านั้นพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วย NPC ปริมาณซีรัม IgA/EBNA1 มีค่าเพิ่มขึ้นตามความรุนแรง และระยะของโรคอีกด้วย ในการตรวจหาปริมาณของซีรัม IgA/EBNA1 โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป Sinoclone EBV IgA ELISA kit ครั้งนี้พบว่า sensitivity, specificity, positive predictive values และ negative predictive values ในการช่วยวินิจฉัยโรค NPC มีค่าเท่ากับร้อยละ 96.30, 95.90, 91.23 และ 98.32 ตามลำดับ ผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ซีรัม IgA/EBNA1 น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ที่เหมาะสมสำหรับการช่วยวินิจฉัย และพยากรณ์โรคNPCในคนไทยได้ และน่าจะใช้ร่วมกับการตรวจวิธีอื่นๆเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคดังกล่าว โดยเฉพาะช่วยในการค้นหา NPC ระยะเริ่มแรกซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาอยู่ในขณะนี้ (วารสารโรคมะเร็ง 2551;28:83-92.)

Introduction

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a predominantly harmful cancer in Southern China and Southeast Asia but it is rare in the Western world¹. In Thailand, NPC is ranked at 6th of all cancers in male and causes a huge loss of human resources and economy every year^{2,3}. Actually, NPC patients in stage I respond well to

radiotherapy with overall 5 year survival rate of 70-80% but in stage IV the 5 year survival rate reduced to 20-30%^{4,5}. This suggested that NPC might be a treatable disease. A mass screening of a high-risk population to identify the early stage NPC patients followed by early treatment is an important strategy to control this cancer.

Epidemiologically, NPC is caused by Epstein-Barr virus (EBV) infection⁶⁻¹⁰, environmental carcinogens¹¹ and genetic susceptibility^{12,13} with unknown mechanisms. Concerning EBV infection, the synthesis of typical antibodies to EBV antigens including anti-EBV nuclear antigen1 (anti-EBNA1), anti-EBV early antigen (anti-EA), and anti-EBV viral capsid antigen (anti-VCA) has been observed. For example, IgA antibody to EBV-EBNA1 (IgA/EBNA1), EBV-EA (IgA/EA) and EBV-VCA (IgA/VCA) for NPC has been well documented¹⁴⁻¹⁹. Therefore, IgA/EBNA1, IgA/EA and IgA/VCA are successfully used as tumor markers for early detection, diagnosis, prognosis and monitoring of NPC^{14, 20-23}.

With respected to EBNA1, the only latent EBV gene products that is consistently expressed in NPC cells²⁴⁻²⁷ and is strongly induced IgA and IgG antibody responses²⁸⁻²⁹, it has been reported that IgA/EBNA1 measured by ELISA is a useful marker for diagnosis of NPC. Cheng et al.¹⁴ analyzed IgA/EBNA1 level of NPC and normal subjects in a high incidence area and demonstrated that NPC subjects exhibited significantly higher IgA/EBNA1 levels than normal subjects. In addition, they found that the percentage of NPC subjects that showed diagnostic criteria for positive, suspected positive, and negative were 75.13%, 17.44% and 7.44%, respectively and of normal subjects, 4.81%, 17.31%, 77.88% respectively. Moreover, Zhang et al.¹⁵ and Fachiroh et al.¹⁶ have been reported that IgA/EBNA1 is a good marker for diagnosis of NPC with the sensitivity of 91.10% and 88.60%,

respectively. Thus, IgA/EBNA1 is suggested to be a useful tool for mass screening of NPC.

In Thailand, serum IgA/VCA level is well recognized as a useful serological marker for early detection and diagnosis of NPC³⁰⁻³². The elevation of IgA/VCA measured by indirect immunofluorescence assay (IFA) has been used as 'gold standard' for NPC early stages detection and diagnosis for over thirty years. Although IFA is a useful technique it is unsuitable for mass screening of IgA to EBV antigens in populations because this method is time-consuming, inconvenient to perform and difficult to standardize. To date, however, these problems have been solved by using recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) such as IgA/EBNA1 ELISA. Since IgA/EBNA1 ELISA is suggested to be a suitable technique for the screening of NPC, thus the purpose of this study is to evaluate the usefulness of IgA/EBNA1 level in Thai NPC cases by using a commercial IgA/EBNA1 ELISA kit.

Materials and Methods

Serum

Serum samples from a total of 54 untreated NPC patients (40 males and 14 females, ranging from 24-79 years with a mean age of 54 years) who were admitted at the National Cancer Institute of Thailand (NCIT) were examined. All patients were pathologically proven to have NPC based on the criteria of the World Health Organization (WHO). There were 11 cases of WHO

type I (squamous cell carcinoma), 17 cases of WHO type II (non-keratinizing carcinoma) and 26 cases of WHO type III (undifferentiated carcinoma). NPC staging was based on the TNM tumor classification by the 1997 AJCC system³³. There were 1 cases of stage I, 10 cases of stage II, 18 cases of stage III and 25 cases of stage IV. At the same time, serum from 122 age-matched (\pm 5 years) healthy controls (83 males and 39 females, ranging 30-70 years with a mean age of 53 years) who attended the NCIT for general check-ups and cancer investigations were used as controls. All samples were kept at -20°C prior to the analyzed.

IgA/EBNA1 detection by ELISA

The Sinoclone EBV IgA ELISA kit (Zhongshan Bio-tech Co. Ltd., China) used in this study is an enzyme-linked immunoassay that is specific for the determination of the level of human IgA antibodies against EBV-EBNA1 antigen. The measurement procedure for serum IgA/EBNA1 level was performed according to the recommendations of the manufacturer. Briefly, 100 μl each of the dilution buffer, positive, negative and reference control sera and test sera (diluted at 1:200) were added to the purified recombinant EBNA1 antigen coated wells in 96 wells polystyrene microplate and then incubated for 1 hour at 37°C followed by washing 5 times with 400 μl wash buffer each (aspirated the wash buffer and tap dry after each wash). After removal of non-specific materials by washing, the bound specific antibodies were further reacted with

100 μl of anti-human IgA secondary antibodies that conjugated with the enzyme horse-radish peroxidase and then incubated for 1 hour at 37°C followed by washing 5 times as in the previous washing. After the second washing, 100 μl of tetramethylbenzidine (TMB) substrate was added as a chromogen to the enzyme which turned a blue colour in a positive reaction after incubation for 15 minutes at 37°C . Finally, the chromogenic reaction was stopped with 100 μl of sulphuric acid which turned the blue colour into yellow colour and measured the colour intensity in microplate reader at 450 nm against a reference of 630 nm.

In this study, the results are valid only if the mean OD (Optical Density) values for the positive control serum is >1.5 unit, the negative control serum is <0.3 unit and the reference control serum is >0.6 and <1.4 unit (assigned by the manufacturer).

IgA/EBNA1 level is expressed in rOD (relative Optical Density) units that calculated by dividing observed OD values of individual test samples by the mean OD value obtained concurrently with the reference control in the same experiment.

Statistical Analyses

The differences in the prevalent and the mean level (rOD unit) of serum IgA/EBNA1 between NPC patients and healthy controls were calculated by student's t test. The differences in the distribution of serum IgA/EBNA1 in the clinical stage and histological type of NPC

patients were tested by student's t test and ANOVA test respectively. P value less than 0.05 was considered as significantly different.

Results

The results of the ELISA of serum IgA/EBNA1 of cases and healthy controls groups are shown in Table 1. and Figure 1. The rOD unit for the cut off value of serum IgA/EBNA1 in controls (mean+2SD, 0.47+0.79) is 1.26. Five (4.10 %) out of the 122 healthy subjects tested were IgA/EBNA1 positive (rOD > 1.26 unit), whereas IgA/EBNA1 was positive in 52 (96.30%) out of the 54 NPC cases. The mean rOD unit of serum IgA/EBNA1 of healthy controls and NPC groups were 0.47 and 2.69, respectively. The mean level of serum IgA/EBNA1 in NPC patients was significantly higher than that in healthy controls ($P < 0.001$). Serum IgA-EBNA1

detection using the Sinoclone EBV IgA ELISA kit illustrated a sensitivity, a specificity, positive predictive values and negative predictive values for the diagnosis of NPC at 96.30%, 95.90%, 91.23% and 98.32% respectively.

The relationship between the clinical stage and histological type of NPC and the mean rOD unit of serum IgA/EBNA1 is demonstrated in Table 2. The mean rOD unit of serum IgA/EBNA1 in NPC patients increased with the stage of the disease (the mean rOD unit of serum IgA/EBNA1 = 1.51 for stage I & II and 3.79 for stage III & IV). In addition, the mean rOD unit of serum IgA/EBNA1 showed a tendency to increase with an aggressiveness of the disease or histological type (the mean rOD unit of serum IgA/EBNA1 = 1.79 for WHO type I, 2.10 for WHO type II and 3.94 for WHO type III).

Table 1. Mean value, cut off value and prevalence of serum IgA/EBNA1 in NPC patients and healthy controls

	No. of sample	Mean age	Serum IgA/EBNA1, (rOD unit)			
			Mean	Cut off value	Positive (>1.26)	negative (<1.26)
NPC patients	54	54	2.69***		52 (96.30%) ***	2
- male	40	56			39	1
- female	14	53			13	1
Healthy controls	122	53	0.47	1.26	5 (4.10%)	117
- male	83	55			3	80
- female	39	51			2	37

***, significant difference from healthy controls at $P < 0.001$ and rOD = relative optical density.

Table 2. Mean levels of serum IgA/EBNA1 in NPC patients

	No. of sample	Mean age	Mean of IgA/EBNA1 (rOD unit)	P value
NPC patients	52	54	2.69	
Stage				
- Stage I & II	11	48	1.51	
- Stage III & IV	43	61	3.79	>0.001
WHO type				
- WHO type I	11	50	1.79	
- WHO type II	17	55	2.10	
- WHO type III	26	57	3.94	>0.01

Serum IgA/EBNA1 level (rOD)

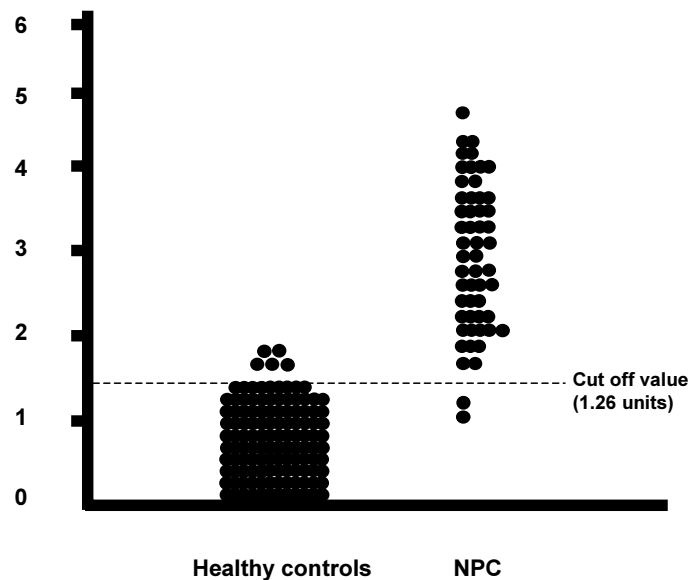


Figure 1. The distribution of serum IgA/EBNA1 levels in healthy controls and NPC patients

Discussion

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a highly silent-killer cancer in Southern China and Southeast Asia including Thailand. The early stages of NPC can be successfully treated, but most of NPC cases are detected at late stages

because early symptoms of NPC are not specific and innocuous. In addition, NPC afflicts mainly adults in the prime of their life between ages 30-60 years old. NPC is thus has a significant economic impact in this region. Ji et al.³⁴, have

reported that EBV antibody levels of virtually all NPC patients are elevated before diagnosis, and suggested that this serologic change precedes clinical onset of the cancer by an average of 37 months. Based on this finding, a biennial check-up program has been proposed for early NPC detection involving regular serologic screening of serum IgA/EBNA1 in adult population followed by examination with nasopharyngoscopy of the EBV seropositive subjects identified. Recently, the efficacy and benefit of such program has been assessed.

The results of this study clearly showed that high levels of IgA/EBNA1 could be detected in the serum of Thai NPC patients with the cut off value of rOD at 1.26 units. The prevalence of serum IgA/EBNA1 positive samples in NPC patients (96.30%) was significantly higher than the healthy controls (4.10%) (Table 1). In addition, we found that the mean rOD of serum IgA/EBNA1 of NPC patients (2.96 units) is significantly higher than healthy controls (0.47 units) (Table I and Figure I). This finding implied that the serum IgA/EBNA1 is a useful marker to identify NPC patients from healthy controls. The high prevalence of serum IgA/EBNA1 (96.30%) from NPC patients in this study is comparable to that of 91.09% reported by Zhang et al.¹⁵. However, elevated serum IgA/EBNA1 in our study is slightly higher than those in the previous studies of Cheng et al.¹⁴ (75.13%) and Fachiroh et al.¹⁶ (88.50%), respectively. In addition, the means of serum IgA/EBNA1 in NPC patients were increased with advancing stage and the aggressiveness or

histological types of the disease (Table II). These results indicated that serum IgA/EBNA1 might be a useful tool not only for early detection but also for prognosis in Thai NPC patients.

Regarding the clinical usefulness of the serum IgA/EBNA1 ELISA, it seems that this marker is a better tool for diagnosis of NPC patients because it shows the higher sensitivity when compared with our standard routine marker, IgA/VCA IFA. However, the number of healthy controls in this study is quite limited, a large screening test should be carried out to obtain basic data such as cutting off values in the Thai population.

Notably, 2 (3.70%) out of 54 NPC patients had serum IgA/EBNA1 lower than the cut off value, even their tumors were clearly evident. This may be due to a low immune response to IgA/EBNA1 which existed in these patients. It is important to warn that the use of single serodiagnostic marker misses this group of NPC patients and detection as well as monitoring of treatment of NPC ends in vain. Therefore, investigations of other specific and sensitive techniques for identifying and monitoring of IgA/EBNA1 sero-negative NPC patients are awaited. Since it was found that anti-ZEBRA³⁵, neutralizing antibodies against EBV DNase³⁶, and anti EBV BamHI A rightward open-reading frame-1 (BARF1) protein³⁷ were highly specific for NPC. Thus, we propose that these markers may be useful for this group of NPC. On the other hand, we found that 5 (4.10%) out of 122 healthy controls had serum IgA/EBNA1 higher than cut off value. This may be caused by the reactivation of EBNA1 gene by other unknown

factors to produce high level of EBNA1 in those people leading to an increasing of IgA/EBNA1 level in serum samples.

Interestingly, we observed that using serum IgA/EBNA1 and IgA/VCA markers in combination for NPC diagnosis gave more accuracy than using each of the markers alone (data not shown). With this evidence, we recommend the use of a combination of these 2 markers for improving the outcome of NPC examination. For this concern, Zhang et al.¹⁵ reported that the sensitivity of IgA/EBNA1 test alone at 91.09% was increased to 94.83% when combined with IgG/EA test. In addition, Fachiroh et al.¹⁶ also found that IgA/EBNA1 ELISA alone correctly identified 88.5% of NPC patients, whereas combined single-well coating with EBNA1- and VCA-p18 peptides ELISA test yielded sensitivity values of 90.09%. The use of the combined markers for seroepidemiological screening studies is thus purposed. Recently, Ho et al.³⁸ reported that the combination of IgA/EBNA1 test with SELDI-TOF-MS serum protein profiles (a proteomics analysis) could improve the accuracy of NPC screening by increasing the sensitivity of the IgA/EBNA1 test alone from 87.00% to 99.00%. The combination of serum protein profiles with an EBV antibody serology test could further improve the accuracy of NPC screening. Diagnostic techniques other than serological means are molecular diagnostic measures such as cell free EBV-DNA in the patients' plasma or serum. Although the high sensitivity of molecular methods is proved by the

PCR techniques, the low specificity derived from the high sensitivity subsides its practice³⁹.

Early detection and radiotherapy are the major components of a strategy to control of NPC. However, most NPC patients are diagnosed after metastases or at late stages of the disease. Any method which are able to detect tumors at an early stage with higher sensitivity should be suitable for such a large-scale screening. It should also be simple and inexpensive. The present method fulfills these criteria and it would therefore be valuable for Thai public health screening program in the near future. In conclusion, we found that an association between the levels of serum IgA/EBNA1 and NPC development existed. In addition, the level of serum IgA/EBNA1 was tending to increase with aggressiveness and advancing stages of the disease. Therefore, we conclude that serum IgA/EBNA1 may be a useful serological marker for early detection, diagnosis and prognosis of Thai NPC.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the Thai National Cancer Institute for the grant support. We thank Dr. Sunanta Chariyalertsak for her kind comment on the manuscript preparation.

References

1. McDermott AL, Dutt SN, Watkinson JC. The aetiology of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2001;26: 82-90.
2. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VI, edited by Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J Raymond and Young J. IARC Scientific Publications No. 143: Lyon, 814-5, 1997.

3. Lee AW, Poon YF, Foo W, Law SC, Cheung FK, Chan DK, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma-treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:261-70.
4. Sham JS, Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Br J Radiol* 1990; 63:51-8.
5. Young LS, Dawson CW, Clark D, Rupani H, Busson P, Tursz T, et al. Epstein-Barr virus gene expression in nasopharyngeal carcinoma. *J Gen Virol* 1988;69: 1051-65.
6. Raab-Traub N, Hood R, Yang CS, Henry B 2nd, Pagano JS. Epstein-Barr virus transcription in nasopharyngeal carcinoma. *J Virol* 1983;48:580-90.
7. Pearson GR. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *J Cell Biochem Suppl* 1993;17F:150-4.
8. Kottaridis SD, Panotopoulou E, Diamantis I, Goula I, Danilidis J, Fountzilias G. Nasopharyngeal carcinoma: Epstein-Barr virus significance. *Anticancer Res* 1996;16:785-9.
9. Niemhom S, Kitazawa S, Murao S, Kunachak S, Maeda S. Co-expression of p53 and bcl-2 may correlate to the presence of Epstein-Barr virus genome and the expression of proliferating cell nuclear antigen in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett* 2000;160: 199-208.
10. Zheng YM, Tuppin P, Hubert A, Jeannel D, Pan YJ, Zeng Y, et al. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a casecontrol study in Zangwu County, Guangxi, China. *Br J Cancer* 1994;69:508-14.
11. Lu SJ, Day NE, Degos L, Lepage V, Wang PC, Chan SH, et al. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region. *Nature* 1990;346:470-1.
12. Golovleva I, Birgander R, Sjalander A, Lundgren E, Beckman L. Interferon-alpha and p53 alleles involved in nasopharyngeal carcinoma. *Carcinogenesis* 1997;18:645-7.
13. Kottaridis SD, Dafnou M, Besbeas S, Garas J. Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma and other neoplastic conditions. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:89-91.
14. Cheng WM, Ji MF, Zong YS, Gu YL, Ng SP, Li XL, et al. Establishment of diagnostic criteria using EBNA1 IgA antibody levels in a high-risk area for nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2005;2: 637-40.
15. Zhang CG, Zong YS, Sun Y, Zhang Y, Lin SX, Ye YZ, et al. Evaluation of combined EBNA1-IgA and EA-IgG assays in serological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Chinese J Clin Oncol* 2003;15:1-4.
16. Fachiroh J, Paramita DK, Hariwiyanto B, Harijadi A, Dahlia HL, Indrasari SR, et al. Single-Assay Combination of Epstein-Barr Virus (EBV) EBNA1- and Viral Capsid Antigen-p18-Derived Synthetic Peptides for Measuring Anti-EBV Immunoglobulin G (IgG) and IgA Antibody Levels in Sera from Nasopharyngeal Carcinoma Patients: Options for Field Screening. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1459-67.
17. Henle G, Henle W. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1976;17:1-7.
18. Zong YS, Sham JS, Ng MH. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992;69:3-7.
19. Desgranges C, de The'G. IgA and nasopharyngeal carcinoma. In: *Oncogenesis and Herpesviruses III* (de The'G, Ito Y, Rapp F, eds.), 883-891. Lyon: IARC 1978.
20. Zeng Y, Zhang LG, Li HY, Jan MG, Zhang Q, Wu YC, et al. Serological mass survey for early detection of nasopharyngeal carcinoma in Wuzhou City, China. *Int J Cancer* 1982;29:139-41.
21. Zeng J, Gong CH, Jan MG, Fun Z, Zhang LG, Li HY. Detection of Epstein-Barr virus IgA/EA antibody for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by immunoautoradiography. *Int J Cancer* 1983a;31: 599-601.
22. Pi GH, Zeng Y, de The' G. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of nasopharyngeal carcinoma by Epstein-Barr virus IgA/EA antibodies. *Ann Virol Inst Pasteur* 1985;136E:131-40.
23. Desgranges C, de-The G. Epstein-Barr virus specific IgA serum antibodies in nasopharyngeal and other respiratory carcinomas. *Int J Cancer* 1979;24:555-9.
24. Middeldorp JM, Brink AA, van den Brule AJ, Meijer CJ. Pathogenesis roles of Epstein-Barr virus (EBV) gene products in EBV-associated proliferative disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:1-36.
25. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma, p. 93-111. In J. A. Goedert (ed.), *Infectious causes of cancer: targets for intervention*. Humana Press, Totowa, N.J., 2000.
26. Wolf H, zur Hausen H, Becker Y. Epstein-Barr viral genomes in epithelial nasopharyngeal carcinoma cells. *Nature* 1973;244:245-57.
27. World Health Organization-International Agency for Research on Cancer. Epstein-Barr virus and Kaposi's

- sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8, p.165-166. In IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 70. IARC Press, Lyon, France, 1997.
28. Meij P, Vervoort MB, Aarbiou J, van Dissel P, Brink AA, Bloemena E, et al. Restricted low-level human antibody responses against Epstein-Barr virus (EBV)-encoded latent membrane protein 1 in a subgroup of patients with EBV associated diseases. *J Infect Dis* 1999;5:1108-15.
 29. van Beek J, Jorritsma T, Snel SN, Vos W, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. In vivo, BARF1 transcript does not result in significant BARF1 protein expression in the context of the Epstein-Barr viral genome, chapter 7, p. 99-120. Ph.D. thesis. Free University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, 2005.
 30. Srivatanakul P, Tiwawech D, Boonyaratavej C, Sombooncharoen S. Early detection of nasopharyngeal carcinoma by using serum IgA antibody to Epstein-Barr virus as a screening test. *Thai Cancer J* 1988;14:18-24.
 31. Srivatanakul P, Boonyaratavej C, Tiwawech D, Sombooncharoen S. Serum IgA antibodies to Epstein-Barr virus determination as a diagnostic test for nasopharyngeal carcinoma. *Thai Cancer J* 1985;11:115-8.
 32. Puthavathana P, Sutthent R, Vitavasiri A, Wasi C, Chantarakul N, Thongcharoen P. Epstein-Barr virus serological markers for nasopharyngeal carcinoma in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991;22:326-31.
 33. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al., Eds. *AJCC cancer staging manual*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
 34. Ji MF, Wang DK, Yu YL, Guo YQ, Liang JS, Cheng WM, et al. Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma. *British Journal of Cancer* 2007; 69:623-30.
 35. Cheng WM, Chan KH, Chen HL, Luo RX, Ng SP, Luk W, et al. Assessing the risk of nasopharyngeal carcinoma on the basis of EBV antibody spectrum. *Int J Cancer* 2002;97:489-92.
 36. Chien YC, Chen JY, Liu MY, Yang HI, Hsu MM, Chen CJ, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Eng J Med* 2001;345:1877-82.
 37. Tanner JE, Wei MX, Alfieri C, Ahmad A, Taylor P, Ooka T, et al. Antibody and antibody-dependent cellular cytotoxicity responses against the BamHI A rightward open-reading frame-1 protein of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated disorders. *J Infect Dis* 1997;175:38-46.
 38. Ho DW, Yang ZF, Wong BY, Kwong DL, Sham JS, Wei WI, et al. Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry serum protein profiling to identify nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006;107:99-107.
 39. Kantakamalakul W, Chongkolwatana C, Naksawat P, Muangsomboon S, Sukpanichnant S, Chongvisal S, et al. Specific IgA antibody to Epstein-Barr viral capsid antigen: a better marker for screening nasopharyngeal carcinoma than EBV-DNA detection by polymerase chain reaction. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000; 18:221-6.



Toxicological Review of Benzene: Cancer Aspect

Suleeporn Sangrajang

Abstract Benzene is an organic solvent that has been used in industry for about 100 years throughout the world. It widely used as an industrial solvent, as an intermediate in chemical syntheses, and as a component of gasoline; hence, the potential for human exposure is great. The main sources of environment exposure to benzene are road traffic exhaust and volatile organic compounds. Inhalation exposure is the major route of exposure to benzene, although oral and dermal routes are also important. Exposure to benzene can result in haematotoxicity, immunotoxicity and carcinogenicity in humans and animals. Acute benzene poisoning affects the central nervous system with symptoms such as dizziness, headache, nausea, fatigue, insomnia, and incoherent speech. Chronic benzene poisoning, a more common industrial form, is an exposure to a low level of benzene over an extended period of time. The critical human health effects from long term exposure to benzene are bone marrow depression and leukemia, specifically acute myeloid leukemia (AML). Benzene classified as a human carcinogen. It is considered to be a genotoxic carcinogen for which no safe level of exposure can be recommended. The link between exposure to benzene and other cancer such as lymphoma, multiple myeloma, bladder, stomach and lung have also been suggested.

In this review, we summarize the impact on human health of benzene exposure, particularly that related to cancer. (*Thai Cancer J 2008;28:93-100*)

Key words : benzene, cancer, toxicology

บทคัดย่อ พิษของเบนซีนกับการเกิดโรคมะเร็ง

โดย ศุภิพร แสงกระจ่าง

งานระบาดวิทยาโมเลกุล กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

เบนซีน เป็นสารทำละลายอินทรีย์ที่ใช้กันแพร่หลายในโรงงานอุตสาหกรรมมากกว่า 100 ปี ที่ใช้มาก ได้แก่ อุตสาหกรรมตัวทำละลาย ซึ่งมักจะใช้เป็นสารตั้งต้นของการผลิตสารเคมีหลายชนิด และยังเป็นส่วนประกอบ

ในน้ำมันแก๊สโซลีน จึงเป็นสารสำคัญที่มีผลกระทบต่อร่างกายมนุษย์ จำนวนเบนซินที่พบในสิ่งแวดล้อมส่วนมาก จะมาจากท่อไอเสียรถยนต์และสารอินทรีย์ระเหยง่ายในบรรยากาศ การเข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่เกิดจากการหายใจ รับสารเข้าไป และมีบางส่วนเกิดจากการรับประทานและผ่านทางผิวหนัง การสัมผัสสารเบนซินจะเป็นพิษต่อระบบ โลหิตวิทยา ระบบภูมิคุ้มกัน และมีผลต่อการเกิดมะเร็ง ทั้งในมนุษย์และสัตว์ การได้รับพิษแบบเฉียบพลัน จะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีอาการมึนงง ปวดหัว คลื่นไส้ เหนื่อยล้างวงนอน พุดซ้าลง การได้รับพิษเรื้อรัง ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเกิดในโรงงานอุตสาหกรรม การได้รับสารชนิดนี้โดยการสัมผัสในระดับต่ำเป็นเวลานาน จะมีผลต่อการกดไขกระดูก และอาจทำให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะชนิด Acute myeloid leukemia เบนซิน จัดอยู่ในพวกสารก่อมะเร็งจึงไม่มีค่าความปลอดภัยในการสัมผัสสารดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่าการสัมผัสสารเบนซิน เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง กระเพาะอาหาร กระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งปอด

ในบทความนี้ ผู้เขียนได้รวบรวมอันตรายของการสัมผัสสารเบนซินที่มีผลต่อสุขภาพของมนุษย์ โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็ง (วารสารโรคมะเร็ง 2551;28:93-100.)

General description

Benzene (C₆H₆) is a volatile, colourless liquid at room temperature (melting point 5.5 °C) with a density of 0.87g/cm³ at 20 °C, causing it to evaporate rapidly at room temperature. It is slightly soluble in water (1.8 g/litre at 25 °C) and miscible with most organic solvents. Benzene in air exists predominately in the vapour phase, with residence times varying between a few hours and a few days, depending on the environment, the climate and the concentration of other pollutants. Reaction with hydroxyl radicals is the most important means of degradation. It can also be removed from air by rain.

Sources

Benzene occurs naturally in fossil fuels and is incidentally in the course of natural processes and human activities that involve the combustion of organic matter such as wood, coal and petroleum product. Large quantities of benzene are produced during the refining of petroleum and retained as a component of petrol.

The main industrial use of benzene is as a starting material for the chemical synthesis of ethyl benzene (for Styrofoam and other plastics), phenol, cyclohexane (for nylon and other synthetic fibers) and other substituted aromatic hydrocarbons. Benzene is an important raw material for the manufacture of synthetic rubbers, gums, lubricants, dyes and pharmaceutical and agricultural chemicals; it is also found in consumer products such as glues, paints, and marking pens.

The major environment sources include automobile exhaust and automobile refueling. Cigarette smoke is an important source of benzene in indoor air. The estimated of daily intake of benzene from a single cigarette vary from 5.9 to 73.0 micrograms¹. Passive or "secondhand" smoke is also a source of exposure. According to Hattermer-Frey *et al.*², nonsmoker who live with a smoker have about 30% to 50% higher benzene levels in their breath than do nonsmokers who do not live with a smoker.

Benzene toxicity

Absorption

Inhalation accounts for more than 99% of the exposure of the general population², whereas intake from food and water is minimal. The parent compound is preferentially stored in fat, and the relative uptake appears to be dependent on the blood perfusion rates of tissues.

Metabolism and elimination

The majority of benzene metabolism occurs in the liver, but the bone marrow is the target organ where its toxicity is expressed with the greatest sensitivity. The oxidative metabolism of benzene occurs primarily in the liver through the cytochrome P4502E1 system³. The major hepatic metabolites of benzene are phenol, catechol, and hydroquinone. Catechol and hydroquinone have been shown to accumulate in bone marrow after benzene exposure⁴. The bone marrow has high peroxidase activity, which results in oxidation of the phenolic metabolites produced in the liver to highly reactive 1,4-benzoquinone⁵.

The metabolism of benzene can be inhibited by toluene, leading to decreased toxicity. On the other hand, ethanol can increase the metabolism of benzene, primarily by inducing xenobiotic metabolizing enzymes⁶. The average half-time of benzene in humans is 28 hours⁷. In rat and mice, metabolites are excreted in the urine within 40 hours of dosing by any route of administration⁸.

At high exposure levels (above 32 mg/m³, 10 ppm) there is a correlation between

phenol excretion in urine and the level of exposure⁹. At lower concentration, overall benzene exposure is reflected in the amount excreted in breath⁷. The urinary excretion of specific benzene metabolite *trans, trans*-muconic acid has been found to be enhanced in benzene-exposed workers and in smokers^{10,11,12,13}. The excretion of 8-hydroxy-deoxyguanosine, formed as a result of oxidative DNA damage, correlated with benzene exposure in petrol station attendants¹⁴.

Health effects

Benzene poisoning occurs primarily through the inhalation of its airborne vapors. Acute benzene poisoning is an exposure to a high level of benzene in a short period of time, generally in an enclosed space. Acute benzene poisoning affects the central nervous system with symptoms such as dizziness, headache, nausea, fatigue, insomnia, and incoherent speech. Acute benzene poisoning can also result from contaminated food and water, including symptoms of vomiting, stomach irritation, convulsions and even death. Haematotoxicity resulting from chronic benzene exposure can present as anaemia, aplastic anaemia, leucopenia, lymphocytopenia, thrombocytopenia, or pancytopenia¹⁵.

Benzene and cancer

Benzene exposure, and its association with cancer, has been extensively covered in the literature. There is sufficient evidence to have declared benzene as a human carcinogen¹⁶. It is considered to be a genotoxic carcinogen for

which no threshold has been established^{17, 18, 19}. Exposure in the workplace is the most common source of developing benzene related cancer.

Carcinogenic effects

While the liver is the initial site for biotransformation of benzene, hepatotoxicity is not a consequence of benzene exposure. Subsequently, these metabolites become localized within bone marrow⁴ where they undergo activation by peroxidase enzymes, which are present in bone marrow. The changes in cellular function result in altered growth factor production with inhibition of bone marrow stem cell proliferation, differentiation and maturation. The formation of reactive oxygen species damage cells and results in DNA adduct formation, DNA base modification, chromosome aberrations²⁰. Damaged cells not deleted by apoptosis and which possess activated oncogenes or damaged tumour suppressor genes may begin to proliferate as clonal lines, which may result in leukemia in humans or solid tumours in animals.

Benzene and leukemia

It is well documented through numerous epidemiological studies that principle human health hazards are bone marrow depression and leukemia, particularly acute myeloid leukemia (AML). The time between exposure to benzene and cancer development may take up to thirty years, or the effects may be revealed in a shorter time²¹. One of the first epidemiological studies demonstrated an increased incidence of

leukemia, in shoe workers in Istanbul²². Also shoe workers in Florence, Italy, showed an increased risk of leukemia before 1963²³. There are four key occupational cohort studies demonstrating an association between benzene and leukemia for which the exposures have been assessed in detail. The most thorough and well investigated study, which has also been the main study used for quantitative risk assessment, is on workers that used to be employed in the manufacture of rubber film, the so-called Pliofilm cohort^{24, 25}. Another study used for risk assessment in the past was the Dow Chemical cohort^{26, 27}. The third one was the large study from the USA comprised 7676 men employed in seven different chemical industries during 1946-1975²⁸. And, a large study from China encompassed 28,460 workers employed in different factories in 12 cities between 1972 and 1981^{29, 30}. Up to date, numerous epidemiologic studies have demonstrated a causal relationship between benzene exposure and leukemia in occupationally exposure workers^{31, 32, 33, 34, 35}.

Benzene and other cancers

Many studies have indicated that Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma may also related to benzene exposure^{36, 37, 38, 39}, but the published literature is inconsistent^{40, 41, 42}. Exposure to benzene or mixtures containing benzene have also been implicated in causing other types of cancer in humans. These cancers include bladder, stomach, and lung cancer. Stomach cancer was

reported for shoe workers⁴³. In 1989, Steineck *et al.*⁴⁴ observed a small increase in the risk of urinary bladder cancer after exposure to benzene. In addition, the cohort study of 2,008 Italian shoe workers, Fu *et al.*⁴³ found some evidence for an excess of bladder cancer. Among Turkish workers, benzene exposure was related to the development of other forms of cancer, such as lung cancer⁴⁵.

Air quality guideline

Benzene is carcinogenic to humans and no safe level of exposure can be recommended. For purpose of guideline derivation, the WHO decided to use the 1994 risk calculation of Crump (of the Pliofilm cohort) rather than to derive new estimates. It was recognized that this use of existing analyses of the most recently updated cohort ruled out the inclusion of certain of the analyses noted earlier. The geometric mean of the range of estimates of the excess lifetime risk of leukemia at an air concentration of 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ is 6×10^{-6} .

Concentration of airborne benzene	An excess lifetime risk of leukemia
17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1/10,000
1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1/100,000
0.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1/1,000,000

Conversion factors

$$1 \text{ ppm} = 3.19 \text{ mg}/\text{m}^3$$

$$1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.313 \text{ ppm}$$

$$\text{ppm} = \text{parts per million}$$

Benzene safety policy

Up to the present, benzene safety policy was estimated in many countries in order to

reduce the frequency of benzene exposure. There are three areas of the United State benzene safety policy which limit the amount of benzene that is permissible. These areas of benzene safety policy include workplace standards, air quality standards and drinking water limitations. Benzene exposure is heavily regulated by Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and Environmental Protection Agency (EPA). OSHA allows for a maximum benzene level of one part per million in the workplace during an eight hour day, and five parts per million in a fifteen minute period. The benzene safety policy is strictest in the area of workplace standards, because of the high risk factors associated with benzene poisoning in the workplace. The US government also includes air emission standards in their benzene safety policy. The EPA regulates motor vehicle fuel and emissions levels because these are both sources of dangerous benzene poisoning. As part of their benzene safety policy, the EPA has required a reduction in the levels of benzene found in gasoline. Vehicle sources are the largest contributor to air emissions of benzene. The government's benzene safety policy restricts the quantity of benzene in ambient air emissions to five parts per million. Another component of the benzene safety policy includes the EPA's restriction of benzene levels in drinking water. The maximum contaminant level for benzene in drinking water is set at five parts per billion.

In Thailand, benzene is a common toxic volatile organic, found in many industrial processes. The government has taken extensive

steps to help reduce the levels of benzene in products and environments. Pollution Control Department, Ministry of Natural Resources and Environment established the ambient VOCs (Volatile Organic Compounds) monitoring program in 2006. The concentration of benzene in ambient air in some area in Bangkok and Mapthaput were shown in Table 1 and 2, respectively. The government also required regulation of benzene in gasoline emissions, the maximum allowable concentration is 3.5% by volume. In the United States,

gasoline typically contains approximately 1% benzene. However, the information regarding benzene exposure in the workplace is quite limited. As described above that exposure in the workplace is the most common source of developing benzene related cancer. Even no evidence study can be linked between exposure to benzene and cancer in our country. Companies whose work environments expose employees to benzene are requested to take action to reduce benzene levels in the environment.

Table 1. Benzene concentration in Bangkok ambient air

Benzene concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) Annual average (January – December, 2007)					
Lad Phrao 71	Intamara 42	Phaholyotin 50	Chom Tong	Ladkrabung	Annual standard
3.8	4.6	5.2	4.5	2.8	1.7

Source: Seminar on Development of Environmental and Emission Standards of Volatile Organic Compounds (VOCs) February 29, 2008

Table 2. Benzene concentration in Maptaphut ambient air

Benzene concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) Data collection during April – June, 2007					
Maptaphut Health Center	Maptaphut New Town Station	Wat Mapchalut	Bantaguan Sanitation Center	Banplong Community	Watnongfab School
1.8 – 3.7	1.1 – 2.3	1.3 – 1.9	1.5 – 3.3	2.6 – 5.3	1.8 – 3.5

Source: Volatile Organic Compounds (VOCs) monitoring data in Maptaphut from www.aqnis.pcd.go.th

References

1. Brunnemann KD, Kagan MR, Cox JE, Hoffmann D. Analysis of 1,3-butadiene and other selected gas-phase components in cigarette mainstream and sidestream smoke by gas chromatography-mass selective detection. *Carcinogenesis* 1990;11: 1869-8.
2. Hattemer-Frey HA, Travis CC, Land ML. Benzene: Environmental partitioning and human exposure. *Environ Res* 1990;53:221-32.
3. Ulusoy G, Adali O, Tumer TB, Sahin G, Gozdasoglu S, Arinc E. Significance of genetic polymorphisms at multiple loci of CYP2E1 in the risk of development of

- childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncology* 2007;72: 125-31.
4. Rickert DE, Baker TS, Bus JS, Barrow CS, Irons RD. Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;49: 417-23.
 5. Smith MT, Yager JW, Steinmetz KL, Eastmond DA. Peroxidase - dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1989;82: 23-9.
 6. Medinsky MA, Schlosser PM, Bond JA. Critical issues in benzene toxicity and metabolism: the effect of interactions with other organic chemicals on risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994;102 : 119-24.
 7. Air quality guidelines for Europe. World Health Organization Regional Office for Europe, (WHO Regional Publications, European Series, No. 23). Copenhagen: WHO; 1987.
 8. Benzene. World Health Organization (Environmental Health Criteria, No.150). Geneva, 1993.
 9. Rothman N, Bechtold WE, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wang YZ, et al. Urinary excretion of phenol, catechol, hydroquinone, and muconic acid by workers occupationally exposed to benzene. *Occup Environ Med* 1998;55 :705-11.
 10. Ducos P, Gaudin R, Bel J, Maire C, Francin JM, Robert A, et al. *Trans,trans*-muconic acid, a reliable biological indicator for the detection of individual benzene exposure down to the ppm level. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64 :309-13.
 11. Bechtold WE, Henderson RF. Biomarkers of human exposure to benzene. *J Toxicol Environ Health* 1993;40 :377-86.
 12. Melikian AA, Prahalad AK, Secker-Walker RH. Comparison of the levels of the urinary benzene metabolite *trans,trans*-muconic acid in smokers and nonsmokers, and the effects of pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3: 239-44.
 13. Popp W, Rauscher D, Müller G, Angerer J, Norpoth K. Concentrations of benzene in blood and *S*-phenylmercapturic and *t,t*-muconic acid in urine in car mechanics. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66 :1-6.
 14. Lagorio S, Tagesson C, Forastiere F, Iavarone I, Axelson O, Carere A. Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occup Environ Med* 1994;51 :739-43.
 15. Aksoy M. Hematotoxicity and carcinogenicity of benzene. *Environ Health Perspect* 1989;82 :193-7.
 16. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;60: 1-560.
 17. NICNAS. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Benzene, Priority Existing Chemical Assessment Report No. 21, 2001.
 18. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Carcinogenic Effects of Benzene: An Update (January 2000), 2000.
 19. WHO. Air Quality Guidelines for Europe, 2nd edition-WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2000.
 20. Trkel B, Egeli U. Analysis of chromosomal aberrations in shoe workers exposed long term to benzene. *Occup Environ Med* 1994;51 :50-3.
 21. Collins JJ, Ireland B, Buckley CF, Shepperly D. Lymphohaematopoietic cancer mortality among workers with benzene exposure. *Occup Environ Med* 2003;60 :676-9.
 22. Aksoy M, Erdem S, Dincol G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood* 1974;44 :837-41.
 23. Paci E, Buiatti E, Costantini SA, Miligi L, Pucci N, Scarpelli A, et al. Aplastic anemia, leukemia and other cancer mortality in a cohort of shoe workers exposed to benzene. *Scand J Work Environ Health* 1989;15 :313-8.
 24. Infante PF, Rinsky RA, Wagoner JK, Young RJ. Leukemia in benzene workers. *Lancet* 1977;2 :76-8.
 25. Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV. Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort. II. Risk estimates. *Risk Anal* 1994; 14 :155-61.
 26. Ott MG, Townsend JC, Fishbeck WA, Langner RA. Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health* 1978;33 :3-10.
 27. Bond GG, McLaren EA, Baldwin CL, Cook RR. An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med* 1986;43 :685-91.
 28. Wong O. An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. II. Dose response analyses. *Br J Ind Med* 1987;44 :382-95.
 29. Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, et al. Leukemia in benzene workers: a retrospective cohort study. *Br J Ind Med* 1987;44 :124-8.
 30. Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, et al. A retrospective cohort study of leukaemia and other cancers in benzene workers. *Environ Health Perspect* 1989;82 :207-13.

31. Hayes RB. Biomarkers in occupational cancer epidemiology: Considerations in study design. *Environ Health Perspect* 1992;98 :149-54.
32. Hunting KL, Longbottom H, Kalavar SS, Stern F, Schwartz E, Welch LS. Haematopoietic cancer mortality among vehicle mechanics. *Occup Environ Med* 1995;52 :673-8.
33. Costantini SA, Quinn M, Consonni D, Zappa M. Exposure to benzene and risk of leukemia among shoe factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2003;29 :51-9.
34. Adegoke OJ, Blair A, Shu XO, Sanderson M, Jin F, Dosemeci M, et al. Occupational history and exposure and the risk of adult leukemia in Shanghai. *Ann Epidemiol* 2003;13 :485-94.
35. Li G, Yin S. Progress of epidemiological and molecular epidemiological studies on benzene in China. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076 :800-9.
36. Linos A, Blair A, Gibson RW, Everett G, Van Lier S, Cantor KP, et al. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma and residential proximity to industrial plants. *Arch. Environ Health* 1991;46 :70-4.
37. Wolff SP. Correlation between car ownership and leukemia: Is non-occupational exposure to benzene from petrol and motor vehicle exhaust a causative factor in leukemia and lymphoma? *Experientia* 1992;48 :301-4.
38. Decoufle P, Blattner WA, Blair A. Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. *Environ Res* 1983;30 :16-25.
39. Yin SN, Hayes RB, Linet MS, Li GL, Dosemeci M, Travis LB, et al. A cohort study of cancer among workers exposed to benzene in China: overall results. *Am J Ind Med* 1996;29 :227-35.
40. Ireland B, Collins JJ, Buckley CF, Riordan SG. Cancer mortality among workers with benzene exposure. *Epidermiology* 1997;8 :318-20.
41. Bezabeh S, Engel A, Morris CB, Lamm SH. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case – control literature. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 6) :1393-8.
42. Savitz DA, Andrews KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med* 1997;31 :287-95.
43. Fu H, Demers PA, Costantini SA, Winter P, Colin D, Kogevinas M, et al. Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. *Occup Environ Med* 1996;53 :394-8.
44. Steineck G, Plato N, Alfredson L, Norell SE. Industry-related urothelial carcinogens, application of a job-exposure matrix on census data. *Am J Ind Med* 1989;16 :209-24.
45. Aksoy M. Malignancies due to occupational exposure to benzene. *Am J Ind Med* 1985;7: 395-402.



คำแนะนำการส่งต้นฉบับ เพื่อตีพิมพ์ในวารสารโรคมะเร็ง

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการ หรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารของเรา โดยคณะผู้จัดทำวารสารโรคมะเร็งขอให้ผู้เขียนส่งต้นฉบับซึ่งจัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้ มายัง

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี

กรุงเทพฯ 10400

หรือทาง E-mail : nci_journal@hotmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรเขียนลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้นๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิเคราะห์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด
2. บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช่คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
3. บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย
4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)
5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะ

ห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน

6. ภาพประกอบ ใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น หรือเป็นรูปดิจิทัลไฟล์ file.jpeg ความละเอียด 600 dpi กำกับหมายเลขภาพ และคำบรรยาย ส่งเป็นไฟล์แยกต่างหากจากเนื้อเรื่อง

7. ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิง จะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่: หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

1. Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G,

Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangio carcinoma. Gut 2001;48:80-6.

2. สุมนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติรัฐศุภกร, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

Getzen TE. Health economics: fundamental of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.; 1998.

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN:Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น

Bennett GL, Horuk R. Iodination of chemokines for use in receptor binding analysis. In:Horuk R, editor. Chemokine receptors. New York: Academic Press; 1997. p. 134-48. (Methods in enzymology; vol 288).

หมายเหตุ : Chemokine receptors = ชื่อหนังสือ
Methods in enzymology = ชื่อหัวข้อเรื่อง
ของ series

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น เรื่องจากหนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution : study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col.5).

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น

Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial

online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 26, 1996.

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น

Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at : <http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed June 30, 1998.



หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม - มีนาคม
- ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน - มิถุนายน
- ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม - กันยายน
- ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม - ธันวาคม

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า อัตรา 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า อัตรา 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า อัตรา 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- โใบแทรก อัตรา 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- พิมพ์สี จ่ายค่าเพลทและค่าพิมพ์เพิ่ม 10,000 บาท

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้สั่งโฆษณา

(.....)

หมายเหตุ

ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : nci_journal@hotmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"



Legalon[®] 70/140

Improves liver function
Protects against liver damage

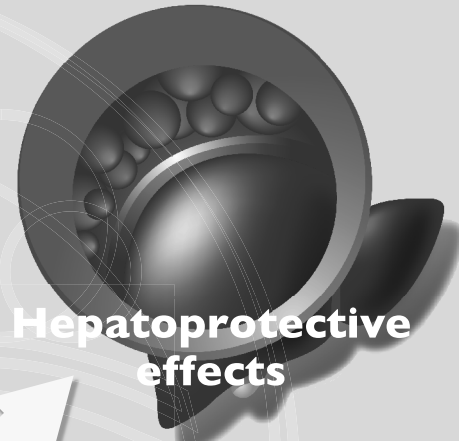


Legalon[®]

Contains

Silymarin MZ 80

A special milk thistle
(*Silybum marianum*)
fruit extract



Hepatoprotective
effects

Activated into

Silibinin

Active ingredient

Produces

Legalon[®] has been clinically proven to exert **significant hepatoprotective effects** due to its **high silibinin** content.

Clinically proven hepatoprotective effects in:

- Acute and chronic hepatitis
- Toxic metabolic liver damage
- Fatty liver
- Liver cirrhosis

Good safety record

Minimal side effects



Recommended dosage

	Legalon [®] 70 mg capsule	Legalon [®] 140 mg capsule
Therapeutic dose	2 cap, 3x daily	1 cap, 3x daily
Maintenance dose	1 cap, 3x daily	1 cap, 2x daily

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ศส 908/48

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 28 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2551 • Thai Cancer Journal Vol. 28 No. 2 April-June 2008

ปีที่ 28 ฉบับที่ 2
เมษายน-มิถุนายน 2551

- การเสริมสร้างความหวังและความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะซึมเศร้า : กรณีศึกษาศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี
- การศึกษารูปแบบการเตรียมปริมาณเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับใช้ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ
- Assessment of the Relationship Between RNA Integrity and Post-Chip QC Variables of Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array Experiments
- Detection of IgA Antibody Against Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 in Nasopharyngeal Carcinoma Patients by ELISA
- Toxicological Review of Benzene: Cancer Aspect

Vol. 28 No. 2
April-June 2008

ISSN 0125-2038

PRESCRIBED IN OVER 1 MILLION PATIENTS WORLDWIDE¹ FOR PATIENTS WITH BONE METASTASES

THE BIPHOSPHONATE PROVEN EFFECTIVE IN A BROAD RANGE OF TUMORS^{2,3}

BREAST CANCER

- Significantly reduces the risk of skeletal-related events (SREs), such as fracture, by an additional 20 % vs pamidronate (P=.025)²

PROSTATE CANCER

- Significantly reduces the risk of skeletal-related events (SREs), such as fracture, by 36 % vs placebo (P=.002) and delays median time to first SRE by > 5 months (P =.009)⁴
- Consistently achieves lower pain scores⁴

LUNG AND OTHER SOLID TUMORS

- Significantly reduces the risk of skeletal-related events (SREs), such as fracture, by 27 % vs placebo (P=.017) and delays median time to first SRE by >2 months (P=.023)⁵


CONVENIENCE

- Convenient over 15-minute IV infusion every 3 or 4 weeks³

SAFETY

- Manageable safety profile³



ZOMETA[®]
zoledronic acid 
PREVENT THE EVENT, PROTECT THE PATIENTS

ZOMETA is indicated for patients with multiple myeloma and documented bone metastases from solid tumors in conjunction with standard antineoplastic therapy; prostate cancer should have progressed after treatment with at least one hormonal therapy. SAFETY INFORMATION ZOMETA is contraindicated in patients with clinically significant hypersensitivity to zoledronic acid or other bisphosphonates, or any of the excipients in the formulation of ZOMETA. Due to the risk of clinically significant deterioration in renal function, which may progress to renal failure, single doses of ZOMETA should not exceed 4 mg and the duration of infusion should be no less than 15 minutes. Risk factors for the deterioration of renal function include impaired baseline renal function and multiple cycles of bisphosphonate treatment. ZOMETA is not recommended in patients with bone metastases with severe renal impairment. In patients with mild to moderate renal impairment at baseline, lower doses of ZOMETA are recommended based on calculated creatinine clearance. Before each ZOMETA dose serum creatinine should be measured and treatment should be withheld for renal deterioration until serum creatinine has returned to within 10% of the baseline value. ZOMETA should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant. If the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential harm to the fetus. Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) has been reported in patients with cancer receiving treatment including bisphosphonates, chemotherapy, and/or corticosteroids. The majority of reported cases have been associated with dental procedures such as tooth extraction. A dental examination with appropriate preventive dentistry should be considered prior to treatment with bisphosphonates in patients with concomitant risk factors. While on treatment, these patients should avoid invasive dental procedures if possible. No data are available as to whether discontinuation of bisphosphonate therapy reduces the risk of ONJ in patients requiring dental procedures. In post-marketing experience, severe and occasionally incapacitating bone, joint, and/or muscle pain has been reported infrequently in patients taking bisphosphonates. The most common adverse events (<15%) in bone metastases clinical trials regardless of causality with ZOMETA 4 mg (n=1031) were as follows: bone pain (55%), nausea (46%), fatigue (39%), anemia (33%), pyrexia (32%), vomiting (32%), constipation (31%), dyspnea (27%), diarrhea (24%), weakness (24%), myalgia (23%), anorexia (22%), cough (22%), arthralgia (21%), lower-limb edema (21%), malignant neoplasm aggravated (20%), headache (19%), dizziness (excl vertigo) (18%), insomnia (16%), decreased weight (16%), back pain (15%), paresthesia (15%). Caution is advised when bisphosphonates are administered with aminoglycosides, loop diuretics, and potentially nephrotoxic drugs. ZOMETA should be used with caution in patients with aspirin-sensitive asthma. Patients should be administered an oral calcium supplement of 500 mg and a multiple vitamin containing 400 IU of vitamin D daily.

References: 1. Comprehensive Medical Safety Evaluation Osteonecrosis of the Maxillofacial Area December 2004 Overview, Novartis Pharmaceutical Corporation. 2. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer. 2003;98:1735-1744. 3. P. CONTE, et al. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing Regimens. The Oncologist. 2005; 4. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004;96:879-882. 5. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3150-3157.

FOR FURTHER INFORMATION CONSULT FULL PRESCRIBING INFORMATION

NOVARTIS (THAILAND) LTD. PHARMACEUTICAL DIVISION
622 EMPORIUM TOWER, 15TH FL.
SUKHUMVIT ROAD, KLONGTON,
KLONGTOEY, BANGKOK 10110.
TEL.662-6850999 FAX.662-6850788

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ส.ผ. 461/2549

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY