

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2554 • Thai Cancer Journal Vol. 31 No. 4 October-December 2011

ปีที่ 31 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2554

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย
- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษา
- การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย
- การป้องกันและเฝ้าระวังผู้ป่วย Tumor Lysis Syndrome

Vol. 31 No. 4

October-December 2011

ISSN 0125-2038



บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุณะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ

นงพงา สุวัฒน์นานันท์

ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

เพ็ญศรี แซ่หลี

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

คณะบรรณาธิการ

กนกพร ใจสถาพร

ฉันทนา หมอกเจริญพงศ์

ธิดา ปัญญาพันธ์วงศ์

ธีระวุฒิ อิมสำราญ

วสันต์ ลีนะสมิต

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สุพล มโนรมณ์

อนงค์ เทพสุวรรณ์

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อรชร เขียมอารีรัตน์

กิติ จินดาวิจักษณ์

ชนินทร์ อภิภาณิชย์

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

วิจิต อาภรณ์วิรัตน์

วรรณเพ็ญ เบ็ญจชัย

สมชาย ณะสิทธิ์ชัย

สุเมธ รินสุรวงศ์

อมรรัตน์ วิจิตรลีลา

อารยะ อุดลยพันธ์

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

สมจิตร ประภากร

สายพิน ตั้งศรีชาติ

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อัศรียา สมรรคบุตร

อารีย์ ประสิทธิ์พิงค์

ผู้จัดการ

อาคม ชัยวิระวัฒน์

ผู้ช่วยผู้จัดการ

พรนภา จันทรวีระกุล

เสาวคนธ์ ศุภกรโยธิน

มลินี สนธิไชย

อุมานาฏ อุณอนันต์

วาริพร ศักดิ์สมบูรณ์

พิมพ์ที่ บริษัท โสสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.เจริญสนิทวงศ์ 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

Jarunya Ngamkham

Nongpanga Suwattananand

Pensri Saelee

Wirote Lausoontornsiri

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Kanokporn Jaisathaporn

Kiti Chindavijak

Kawin Leelawat

Chantana Morkchareonpong

Chanin Apiwanich

Danai Tiwawech

Thida Panchaphanpong

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Wanpen Benjachai

Somjit Prapakorn

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Saipin Tangkarat

Suphon Manoromana

Sumate Rinsurongkawong

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Amornrat Vijitleela

Akariya Samakhaputra

Anant Karalak

Araya Adulbhan

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreerat

Managing Editor

Arkorn Chaiwerawattana

Assistant Managers

Pornnapa Jantaraweragul

Malinee Sontichai

Wareeporn Saksomboon

Saowakon Sukarayodhin

Aumanad Aunan

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.nci.go.th, 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) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี เลขที่บัญชี 026-2-27518-2
ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ



สารบัญ Content

ปีที่ 31 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2554

	หน้า
บทบรรณาธิการ	123
ประสิทธิผลของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย อภิญญา ปรีสุทธิ์กุล, มลิวรรณ สุคันธพันธ์, ทิพย์วรรณ อรัญดร, อนงนาฎ เรืองดำ, อรุณี เตชาพันธุ์กุล, ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์	125
คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษา สุขุมาลัย (เสนอศักดิ์) สว่างวารี, เทวินทร์ โกสิยตระกูล	137
การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรีย และการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน อนงค์ เทพสุวรรณ, นันทนา มีศิริพันธุ์, นพศรัณย์ ตัณฑศรี	144
ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ทิพย์ธิดา ปาสาจันทร์, วรรณภา เศรษฐีธรรม-อิชิตะ, ศีตกานต์ นัดพบสุข, Takafumi Ishida, ดนัย ทิวาเวช	164
การป้องกันและเฝ้าระวังผู้ป่วย Tumor Lysis Syndrome พัชราภรณ์ สุดชาฎา, สิ้นธุ์วิสุทธิ์ สุธีชัย	172

บทบรรณาธิการ

การใช้โทรศัพท์มือถือเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งสมอง

โทรศัพท์มือถือจะแปลงพลังงานคลื่นความถี่วิทยุ (radio frequency) ซึ่งก่อให้เกิดรังสีแม่เหล็กไฟฟ้า (electromagnetic radiation) ที่มีผลต่อร่างกายมนุษย์¹ รังสีแม่เหล็กไฟฟ้าแบ่งออกได้เป็นสองชนิด คือ ชนิด ionizing ซึ่งมีความถี่สูง (high-frequency) และชนิด non-ionizing ความถี่ต่ำ (low-frequency)² รังสีชนิด ionizing เช่นรังสีจากเครื่อง x-ray ซึ่งมีการศึกษาพบแล้วว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง สำหรับรังสีชนิด non-ionizing เช่นรังสีที่แปลงจากโทรศัพท์มือถือ ในปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานว่าเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง²

การใช้โทรศัพท์มือถือได้เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็วในหลายประเทศทั่วโลก จึงตามมาด้วยความกังวลถึงผลกระทบต่อสุขภาพและความปลอดภัยจากการใช้ปลายปี ค.ศ. 1990 มีผู้เชี่ยวชาญหลายกลุ่มได้รวบรวมและทบทวนหลักฐานต่างๆเกี่ยวกับรังสีแม่เหล็กไฟฟ้าที่มาจากโทรศัพท์มือถือที่มีผลต่อสุขภาพ พบว่าการใช้โทรศัพท์มือถืออาจมีผลต่อสุขภาพได้³⁻⁵ ต่อมาปี ค.ศ. 1998-1999 International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้สรุปจากผลการศึกษาระหว่างนานาชาติ พบความเชื่อมโยงของการใช้โทรศัพท์มือถือกับการเกิดมะเร็งสมอง^{6,7} เมื่อปีที่ผ่านมามี IARC รายงานว่า

โดยรวมไม่พบความเชื่อมโยงระหว่างการใช้โทรศัพท์มือถือกับการเกิดมะเร็งสมองชนิด glioma หรือ meningioma แต่การสัมผัสกับคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจากการใช้โทรศัพท์มือถือเป็นเวลานานอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด glioma ได้⁸

แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันได้อย่างแน่ชัดว่าคลื่นสัญญาณจากโทรศัพท์มือถือเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งสมอง ดังนั้นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้โทรศัพท์มือถือเป็นสิ่งจำเป็น เช่น ควรใช้เท่าที่จำเป็นโดยเฉพาะในกลุ่มเด็กและผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 16 ปี เนื่องจากสมองและระบบประสาทกำลังอยู่ในช่วงที่กำลังพัฒนา

เอกสารอ้างอิง

1. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 2004;112:1741-54.
2. U.S. Food and Drug Administration. Radiation-Emitting Products: Reducing Exposure: Hands-free Kits and Other Accessories. Silver Spring, MD. Available at: <http://www.fda.gov/RadiationEmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/HomeBusinessandEntertainment/CellPhones/ucm116293.htm> Accessed December 27, 2011.

3. Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi MH editors. Non-thermal effects of RF electromagnetic fields. Proceedings of the International Seminar on Biological Effects of RF Electromagnetic Fields and Related Health Risks; 1996 Nov 20. Munich, Germany: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection; 1997.
4. McKinlay A. Possible health effects related to the use of radiotelephones - recommendations of a European Commission Expert Group. Radiol Protect Bull 1997;187:9-16.
5. Repacholi MH. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs (Review article). Bioelectromagnetics 1998;19:1-19.
6. Cardis E, Kilkenny M. International case-control study of cancers of brain and salivary gland - Report of the feasibility study. 99/004. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Internal Reports; 1999.
7. Cardis E, Kilkenny M. International Case-Control Study of Adult Brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. Rad Prot Dos 1999;83: 179-83.
8. INTERPHONE Study Group. Brain tumor risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. Int J Epidemiol 2010;39:675-94.

บรรณาธิการ



ประสิทธิผลของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย

อภิญญา ปรีสุทธิกุล
มลิวรรณ สุคันธพันธ์
ทิพย์วรรณ อรัญตร
อนงนาฎ เรืองดำ
อรุณี เตชาพันธ์กุล
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

บทคัดย่อ การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (true-experimental research) โดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบ pre-test post-test control group design มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบผลของการให้ความรู้ตามโปรแกรมที่ให้ต่อการลดความวิตกกังวลและความรู้ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกที่ศูนย์ยศจีรกรรมเพื่อการศึกษาและบำบัดโรคมะเร็ง สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2552 ถึงเดือนมีนาคม 2553 จำนวน 100 ราย โดยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ กลุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น กลุ่มควบคุม 50 ราย (กลุ่มที่ได้รับโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติเป็นแบบรายบุคคล 25 ราย และแบบรายกลุ่มอีก 25 ราย) กลุ่มทดลอง 50 ราย (กลุ่มที่ได้รับโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น เป็นแบบรายบุคคล 25 รายและแบบรายกลุ่มอีก 25 ราย) เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินและศึกษาประกอบด้วย แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล แบบวัดประเมินความรู้ แบบสอบถามประเมินความวิตกกังวลแบบ State Anxiety และวิธีทัศนการให้ความรู้ผู้ป่วย คณะผู้วิจัยประเมินความรู้และความวิตกกังวล 2 ครั้ง คือ ก่อนและหลังให้ความรู้ ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนความรู้หลังการทดลองมีค่ามากกว่าก่อนการทดลองในผู้ป่วยทุกกลุ่มตัวอย่าง ($P < 0.05$) และคะแนนความวิตกกังวลหลังการทดลองมีค่าน้อยกว่าก่อนการทดลองในผู้ป่วยทุกกลุ่มตัวอย่าง ($P < 0.05$) ผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติ โดยมีผลให้ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีระดับความรู้ที่เพิ่มขึ้นและระดับความวิตกกังวลที่ลดลง โปรแกรมการให้ความรู้ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจึงสามารถนำไปใช้ในการให้ความรู้กับผู้ป่วยได้เป็นอย่างดีเทียบเท่ากับการที่ผู้ป่วยได้รับความรู้จากบุคลากรสาธารณสุข (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:125-136.)

ศูนย์ยศจีรกรรมเพื่อการศึกษาและบำบัดโรคมะเร็ง สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Efficacy of Chemotherapy Education Programs on Knowledge Gain and Anxiety Reduction in Cancer Patients: A Prospective Study Comparing a Novel Multi-media Education Tool with a Conventional Program

by Apinya Prisutkul, Maliwan Sukuntapan, Tippawan Arundon, Anongnart Ruangdam, Arunee Dechaphunkul, Patrapim Sunpaweravong

Holistic Center for Cancer Study and Care (HOCC-PSU), Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Prince of Songkla University

Abstract This experimental research study used pre- and post-test control group design. The objective was to compare knowledge gain and anxiety reduction among cancer patients undergoing chemotherapy for the first time at HOCC-PSU, Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Prince of Songkla University, in August 2009-March 2010. Fifty patients were enrolled into the experimental group (patients who participated in a chemotherapy-education program, with a novel multi-media education program) and 50 patients in the control group (patients who participated in conventional chemotherapy education). Individualized, or group-based, chemotherapy education programs were utilized in both experimental (25 cases each) and control groups (25 cases each). Experimental instrumentation consisted of a patients' characteristics form, and questionnaires to assess education and anxiety levels, and the novel multi-media chemotherapy-education program. The results showed the post-test mean knowledge scores for all patient groups were significantly higher than the pre-test ones ($P<0.05$). The mean anxiety scores for all patient groups were significantly lower after chemotherapy-education ($P<0.05$). The findings showed that the multi-media chemotherapy education program was of similar benefit to the conventional approach. Therefore, the multi-media chemotherapy-education program was as useful for increasing patient knowledge as standard education delivered by a healthcare professional. (*Thai Cancer J 2011;31:125-136.*)
Keywords: efficacy, knowledge, chemotherapy, anxiety, multi-media

บทนำ

ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรโลก เป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ใน 3 รองลงมาคือ อุบัติเหตุ และโรคหัวใจ ในปี 2548 มีคนทั่วโลกเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปีละ 7 ล้านคน และมีผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นปีละประมาณ 11 ล้านคน องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าจะเพิ่มเป็น 16 ล้านคนในปี 2563 และเพิ่มเป็น 24 ล้านคนในปี 2593¹ ในประเทศที่พัฒนาและกำลังพัฒนา พบผู้ป่วยโรคมะเร็งมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 50 และมากกว่าร้อยละ 80 ตามลำดับ² สำหรับประเทศไทย ซึ่งเป็นหนึ่งในประเทศกำลังพัฒนา ได้ประสบปัญหาการขยายตัวของโรคมะเร็งเช่นเดียวกับหลายประเทศทั่วโลก

จากสถิติโรคมะเร็งมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทุกปี ในปี 2531 พบจำนวนผู้ป่วย 18,284 ราย และเพิ่มขึ้นเป็น 45,834 ราย ในปี 2545 จากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (hospital-based cancer registry) ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าสถิติผู้ป่วยโรคมะเร็งในภาคใต้ ตั้งแต่ ปี 2545-2550 มีแนวโน้มขยายตัวเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 4.5-4.8³ ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับข้อมูลสถิติทะเบียนโรคมะเร็งของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบอัตราการขยายตัวของผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่เพิ่มมากขึ้นทุกปี⁴

การให้ยาเคมีบำบัดมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งอย่างมาก เนื่องจากสามารถใช้รักษาทั้งในระยะที่เริ่มมีอาการจนถึงระยะสุดท้ายของโรค แต่ใน

ขณะเดียวกันก็ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย และรุนแรงคืออาการคลื่นไส้และอาเจียน ซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยไม่สุขสบายและทุกข์ทรมาน⁵ ไม่สามารถดูแลตนเองได้อย่างต่อเนื่อง ต้องพึ่งพาครอบครัวและญาติ พี่น้อง ทำให้สูญเสียอำนาจในการควบคุมตัวเอง ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกกลัว วิตกกังวล และรู้สึกคุณค่าในตนเองลดน้อยลง สุขภาพจิตและความผาสุกในการใช้ชีวิตก็ลดน้อยลงไปด้วย

ความวิตกกังวลเป็นภาวะทางอารมณ์ของมนุษย์ เป็นสภาวะของความตึงเครียดความกระวนกระวายใจในการตอบสนองต่อเหตุการณ์หรืออันตรายที่เกิดขึ้นหรือกำลังจะเกิดขึ้นเนื่องจากความคิดของตน⁶ ทำให้เกิดความรู้สึกไม่สบาย มีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางร่างกาย จิตใจ อารมณ์ และความรู้สึก ความวิตกกังวลส่งผลต่อบุคคลทั้งด้านการรับรู้ การแสดงออก และการแปรเปลี่ยนทางสรีรวิทยา การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของสิ่งที่ก่อให้เกิดความวิตกกังวล ความวิตกกังวลเป็นสิ่งที่ควบคุมมาด้วยความเครียดที่ถูกคุกคามเป็นความกลัวของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น⁷ ชนิดของความวิตกกังวล จากแนวคิดของ Spielberger CD และคณะ⁸ ได้แบ่งความวิตกกังวลออกเป็น 2 ชนิด คือ ความวิตกกังวลขณะเผชิญ (state anxiety) และความวิตกกังวลแฝง (trait anxiety)

ในปัจจุบัน ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการบำบัดด้วยเคมีบำบัด ครอบครัวและญาติส่วนใหญ่ยังขาดความรู้ ความเข้าใจของการให้ยาเคมีบำบัด การได้รับข้อมูลเพื่อการดูแลตนเองหรือการชี้แนะ สนับสนุนจากแพทย์พยาบาลและบุคลากรที่เกี่ยวข้องยังไม่เพียงพอ หรือข้อมูลที่ได้ อาจไม่ตรงกับความต้องการของผู้ป่วย ครอบครัวและญาติ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถปฏิบัติได้อย่างถูกต้องตามแผนการรักษา จากข้อจำกัดใน

การดูแลตนเองเนื่องจากความเจ็บป่วย การรักษาและผลของการรักษา การมีชีวิตอยู่รอด หรือแม้กระทั่งเรื่องค่าใช้จ่ายในการรักษา⁹ ทำให้ผู้ป่วย ครอบครัว และญาติ เกิดความวิตกกังวลและขาดความสนใจในการเรียนรู้ที่จะดูแลตนเองหรือคิดที่จะเข้าร่วมกิจกรรมต่างๆ ส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 24 มีอาการซึมเศร้า และร้อยละ 50 พบอาการทางคลินิกเพิ่มขึ้น¹⁰ นอกจากนี้จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการอ่อนล้าและความวิตกกังวล¹¹ บทบาทหน้าที่ที่สำคัญของพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่มารับยาเคมีบำบัด คือการให้ความรู้ผู้ป่วยใหม่ทุกรายให้มีความรู้ในการดูแลตนเองขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดและการจัดการกับอาการเหล่านั้น โปรแกรมการให้ความรู้ที่ผ่านมามีแบบแผนการดำเนินงานคือ พยาบาลพูดคุยให้ความรู้กับผู้ป่วยและครอบครัวเป็นรายบุคคล ในผู้ป่วยแต่ละรายใช้ระยะเวลาประมาณ 15-20 นาที แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละวันมีจำนวนเพิ่มขึ้นและด้วยภาระงานที่มากขึ้นของพยาบาล การให้ความรู้จึงถูกจำกัดด้วยเวลา ทำให้ในบางครั้งส่งผลให้การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยบางรายไม่ครอบคลุมในทุกหัวข้อตามโปรแกรมที่กำหนดไว้ และในบางครั้งหลังจากให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแล้ว ผู้ป่วยและครอบครัวบอกว่าอยากฟังอีกครั้ง เนื่องจากในวันที่ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาล ได้รับข้อมูลจากบุคลากรหลายแผนก จึงจดจำข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน ทำให้การให้ความรู้ไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาแบบแผนการสอนที่มีแบบแผนโดยวิธีทัศน์ เพื่อช่วยให้โปรแกรมการให้ความรู้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาและเปรียบเทียบผลของการให้ความรู้ต่อความวิตก

กังวลและความรู้ที่ได้รับในการดูแลตนเองของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดระหว่างกลุ่มควบคุมที่ได้รับโปรแกรมความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติ โดยพยาบาลกับกลุ่มทดลองที่ได้รับโปรแกรมความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นโดยการดูแลที่ตนเองในผู้ป่วยมะเร็งที่มารับยาเคมีบำบัดครั้งแรก

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (true-experimental research) โดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบ pre-test post-test control group design ประชากรเป้าหมายที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกที่ศูนย์องค์รวมเพื่อการศึกษาและบำบัดโรคมะเร็ง สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยการเลือกแบบสุ่มตัวอย่างโดยอาศัยหลักความน่าจะเป็น (probability sampling) โดยใช้การสุ่มแบบเป็นระบบ (systemic-random sampling) จากผู้ป่วยมะเร็งที่แผนกผู้ป่วยนอกตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2552 ถึงเดือนมีนาคม 2553 และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาทั้งหมด 100 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มควบคุม 50 ราย และกลุ่มทดลอง 50 ราย นอกจากนี้ในแต่ละกลุ่มยังแบ่งเป็นรายบุคคล 25 ราย รายกลุ่ม 25 ราย โดยกำหนดคุณสมบัติดังนี้ 1) มีอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ 2) ยินดีให้ความร่วมมือในการรักษาและการให้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ 3) ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา

เคมีบำบัดมาก่อน และ 4) สามารถเข้าใจ พูด ภาษาไทยได้

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย มีจำนวน 2 ชุด ประกอบด้วย

ชุดที่ 1 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลเกี่ยวกับเพศ อายุ สถานภาพ ระดับการศึกษา อาชีพ รายได้ สิทธิในการรักษา performance status (PS) แบบวัดประเมินความรู้ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น และแบบวัดความวิตกกังวลของ Spielberger CD และคณะ^๖ ที่ได้รับการแปลเป็นภาษาไทย โดยนิตยา คชภักดี, สายฤดี วรภิโรคาธร และมาลี นิสสัยสุข เป็นความวิตกกังวลแบบเผชิญ วัดความวิตกกังวลต่อสถานการณ์เฉพาะ เป็นความวิตกกังวลในขณะนั้นมีจำนวน 20 ข้อ คะแนนความวิตกกังวลเป็นคะแนนผลรวมทั้งหมดมีค่าสูงสุด 80 คะแนน ค่าคะแนนต่ำสุด 20 คะแนน รวมรวมมากแสดงว่ามีความวิตกกังวลสูง คะแนนรวมน้อยแสดงว่ามีความวิตกกังวลต่ำ

การแปรผลค่าคะแนนความวิตกกังวลมีดังนี้ คือ คะแนนความวิตกกังวลมีค่า 20-40 คะแนน แสดงว่ามีความวิตกกังวลในระดับต่ำ คะแนนความวิตกกังวลมีค่า 41-60 คะแนน แสดงว่ามีความวิตกกังวลในระดับปานกลาง คะแนนความวิตกกังวลมีค่า 61-80 คะแนน แสดงว่ามีความวิตกกังวลในระดับสูง

ชุดที่ 2 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ คู่มือการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผน ประกอบด้วย วิดีทัศน์การให้ความรู้ผู้ป่วยเรื่องการได้รับยาเคมีบำบัด เนื้อหาประกอบด้วยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การปฏิบัติตัวก่อน ระหว่าง และหลังได้รับยาเคมี

บำบัดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด การดูแลตนเองเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัดอาการที่ต้องพบแพทย์ทันทีและอาหารกับผู้ป่วยมะเร็งใช้เวลาประมาณ 20 นาที

ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์กลุ่มตัวอย่างโดยใช้แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลแบบวัดประเมินความรู้และแบบวัดความวิตกกังวลก่อนได้รับโปรแกรมการให้ความรู้ โปรแกรมการให้ความรู้จะให้ก่อนที่ผู้ป่วยจะพบแพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็งวิทยา และเมื่อผู้ป่วยได้รับโปรแกรมการให้ความรู้แล้วก็จะเปิดโอกาสให้ซักถามข้อสงสัยต่างๆ หลังจากนั้นก็ใช้แบบสอบถามชุดเดิมในการประเมินความรู้และความวิตกกังวลอีกครั้งหลังจากที่ผู้ป่วยเข้าพบแพทย์แล้ว

การหาคุณภาพของแบบประเมินความวิตกกังวลด้านความตรงของเนื้อหา ผู้วิจัยได้ส่งแบบประเมินให้ผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่าน เพื่อตรวจความถูกต้องของเนื้อหา ลำดับเนื้อหาและภาษาที่ใช้ ซึ่งจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าแบบประเมินความวิตกกังวลของแบบวัดความวิตกกังวลของ Spielberger CD และคณะ⁸ เป็นความวิตกกังวลแบบเผชิญ วัดความวิตกกังวลต่อสถานการณ์เฉพาะที่ได้รับการแปลเป็นภาษาไทย โดยนิตยา คชภักดี, สายฤดี วรจิโกคาร และมาลี นิสสัยสุข อังโนโสรัจญา สุริยนต์¹² เป็นแบบประเมินที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและเป็นที่ยอมรับจากการนำไปหาความเชื่อมั่นโดยชนิษฐา นาคะ¹³ โดยใช้สัมประสิทธิ์อัลฟาตามวิธีของครอนบาค ได้ค่าความเชื่อมั่นแบบประเมิน State Anxiety:Form X-I (แบบประเมินความวิตกกังวลขณะเผชิญ) เท่ากับ 0.93

ในส่วนของกรจัดทำคู่มือการให้ความรู้ผู้ป่วยและแบบประเมินความรู้ผู้ป่วย หลังจากได้

รับข้อเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่านแล้ว ผู้วิจัยได้ปรับปรุงแก้ไขคู่มือการให้ความรู้ผู้ป่วยและแบบประเมินความรู้ผู้ป่วยตามคำแนะนำของผู้ทรงคุณวุฒิ แล้วนำไปทดลองใช้กับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 20 ราย แล้วนำมาวิเคราะห์หาความเที่ยงได้ค่า KR-20 = 0.86 และทำการเก็บรวบรวมข้อมูลเมื่อโครงการวิจัยผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอนุกรรมการจริยธรรมด้านวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เพื่อพิทักษ์สิทธิผู้ป่วยก่อนทำการเก็บข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ แจกแจงความถี่ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วยจำนวนและร้อยละ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวลและคะแนนความรู้ก่อนและหลังการให้ความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม แต่ละกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สถิติ pair t-test เปรียบเทียบความรู้และความวิตกกังวลระหว่างการให้ความรู้แบบเดี่ยวและแบบกลุ่มภายในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยใช้ independent t-test หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานกับระดับความรู้ ระดับความวิตกกังวล โดยใช้ chi-square และใช้ระดับ P-value < 0.05 เป็นระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยมะเร็งที่มารับยาเคมีบำบัดครั้งแรกที่ศูนย์อภินิหารเพื่อการศึกษาและบำบัดโรคมะเร็ง สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จำนวน 100 ราย เป็นเพศชาย 64 ราย

เพศหญิง 36 ราย ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มช่วงอายุ 40-59 ปี (ร้อยละ 63) รองลงมาคือ อายุ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 25) ระดับการศึกษามัธยมศึกษา พบสูงสุด (ร้อยละ 22) ประกอบอาชีพรับจ้างเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 34) รายได้ช่วงสูงสุดคือ 2,000-5,000 บาท (ร้อยละ 32) ใช้สิทธิบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า 30 บาท สูงสุด (ร้อยละ 74) และจากการประเมินสมรรถภาพของร่างกาย (PS) พบสูงสุดคือ PS 1 (ร้อยละ 35)

ค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวลของผู้ป่วย มะเร็งก่อนและหลังการให้ความรู้ในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวลของผู้ป่วยมะเร็งหลังให้ความรู้ ในทุกกลุ่มตัวอย่างมีค่าน้อยกว่าก่อนให้ความรู้

มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยคะแนน วิตกกังวลก่อนให้ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรมตามระบบปกติเป็นแบบรายบุคคล (กลุ่มตัวอย่างที่ 1) คือ 48.96 และ 42.52 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยคะแนนวิตกกังวลก่อนให้ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรมตามระบบปกติเป็นแบบรายกลุ่ม (กลุ่มตัวอย่างที่ 2) คือ 46.84 และ 37.64 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยคะแนนวิตกกังวลก่อนให้ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเป็นแบบรายบุคคล (กลุ่มตัวอย่างที่ 3) คือ 50.04 และ 41.04 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยคะแนน วิตกกังวลก่อนให้ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเป็นแบบรายกลุ่ม (กลุ่มตัวอย่างที่ 4) คือ 50.72 และ 45.32 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวล ก่อนและหลังการให้ความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมของแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวล		P
	ก่อนการทดลอง	หลังการทดลอง	
1	48.96	42.52	0.00
2	46.84	37.64	0.00
3	50.04	41.04	0.00
4	50.72	45.32	0.00

จากการวัดความรู้ของผู้ป่วยมะเร็งก่อนและ หลังการให้ความรู้ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนความรู้ ของผู้ป่วยมะเร็งหลังให้ความรู้ในทุกกลุ่มตัวอย่างมี ค่ามากกว่าก่อนให้ความรู้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยคะแนนความรู้ก่อนให้ความรู้

และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรมตามระบบ ปกติเป็นแบบรายบุคคล (กลุ่มตัวอย่างที่ 1) คือ 5.20 และ 7.80 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยคะแนนความรู้ก่อนให้ ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรม ตามระบบปกติเป็นแบบรายกลุ่ม (กลุ่มตัวอย่างที่ 2) คือ 4.84 และ 7.76 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยคะแนนความรู้

ก่อนให้ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับ โปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเป็นแบบรายบุคคล (กลุ่ม ตัวอย่างที่ 3) คือ 5.48 และ 7.20 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย คะแนนความรู้ก่อนให้ความรู้และหลังให้ความรู้ของกลุ่มที่ได้รับโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเป็นแบบราย กลุ่ม (กลุ่มตัวอย่างที่ 4) คือ 6.04 และ 7.60 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนความรู้ ก่อนได้รับความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับ ในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมของแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยคะแนนความรู้		P
	ก่อนการทดลอง	หลังการทดลอง	
1	5.20	7.80	0.00
2	4.84	7.76	0.00
3	5.48	7.20	0.00
4	6.04	7.60	0.00

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยพื้นฐาน (เพศ อายุ สถานภาพ อาชีพ ระดับ การศึกษา รายได้ครอบครัวต่อเดือน สิทธิในการรักษา สมรรถภาพของร่างกาย) กับระดับความรู้และความ วิดกกังวลในตารางที่ 3 พบว่า เพศ อายุ สถานภาพ อาชีพ มีความสัมพันธ์ทางบวกกับระดับความรู้ อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ส่วนระดับการศึกษา รายได้ครอบครัวต่อเดือน สิทธิในการรักษา สมรรถภาพ ของร่างกาย พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับระดับความรู้ นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยพื้นฐานที่ใช้ในการศึกษานี้ ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับความวิตกกังวล

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานกับระดับความรู้และความวิตกกังวล

ปัจจัยพื้นฐาน	ความรู้ P-value	ความวิตกกังวล P-value
เพศ	0.034	0.917
อายุ	0.000	0.157
สถานภาพ	0.002	0.331
ระดับการศึกษา	0.370	0.391
อาชีพ	0.000	0.482
รายได้ครอบครัวต่อเดือน	0.551	0.752
สิทธิในการรักษา	0.999	0.195
สมรรถภาพของร่างกาย (PS)	0.823	0.528

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบระดับความรู้และความวิตกกังวลระหว่างการให้ความรู้แบบเดี่ยวและแบบกลุ่ม ภายในกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง

	กลุ่มควบคุม			กลุ่มทดลอง		
	N	Mean±SD	P	N	Mean±SD	P
ความรู้						
แบบเดี่ยว	25	2.6±1.9	0.53	25	1.7±1.6	0.78
แบบกลุ่ม	25	2.9±1.7		25	1.6±1.4	
ความวิตกกังวล						
แบบเดี่ยว	25	6.4±7.0	0.23	25	9.0±9.0	0.11
แบบกลุ่ม	25	9.2±9.0		25	5.14±6.5	

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระดับความรู้และความวิตกกังวลระหว่างการใช้โปรแกรมตามระบบปกติ และโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น

โปรแกรมการให้ความรู้	N	ความรู้		ความวิตกกังวล	
		Mean±SD	P	Mean±SD	P
โปรแกรมตามระบบปกติ	50	7.8±1.3	0.21	40.1±10.6	0.13
โปรแกรมที่สร้างขึ้น	50	7.4±1.5		43.2± 9.4	

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเพิ่มเติม โดยการเปรียบเทียบระดับความรู้และความวิตกกังวลระหว่างการให้ความรู้แบบรายบุคคลและแบบกลุ่ม ภายในในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง พบว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีความรู้และความวิตกกังวลไม่แตกต่างกันทั้งการให้ความรู้แบบเดี่ยวและแบบกลุ่ม (ตารางที่ 4) และเมื่อทำการเปรียบเทียบระดับความรู้และความวิตกกังวลหลังใช้โปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติ และโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

วิจารณ์และสรุป

การให้ข้อมูลและความรู้แก่ผู้ป่วยและครอบครัวเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นับว่าเป็นส่วนประกอบสำคัญ เนื่องจากระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน อาจต้องเปลี่ยนชนิดของยาหลายครั้ง ต้องมีการเจาะเลือดและตรวจหลายอย่างทั้งก่อนให้ยา ขณะให้ยา และหลังจากให้ยาผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากผลของยาซึ่งก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานทั้งทางกายและมีผลต่อความเครียดด้านจิตใจของผู้ป่วย ซึ่งทำให้ในผู้ป่วยบางรายเลือกที่จะปฏิเสธการรักษาด้วยยา

เคมีบำบัด หรือเมื่อรักษาไปได้ 1-2 รอบการให้ยา ผู้ป่วยเลือกที่จะปฏิเสธการให้ยาเคมีบำบัดต่อไป หรือหยุดการรักษาก่อนที่จะครบตามแผนการรักษาถึงร้อยละ 15-20¹⁴ ดังนั้น ก่อนการรักษาถ้าผู้ป่วยได้รับข้อมูลและความรู้ที่เพียงพอ อาจช่วยลดอัตราการปฏิเสธการรักษาหรือการหยุดการรักษาเอง ซึ่งมีผลต่อการรักษาให้หายขาดและโอกาสกลับเป็นซ้ำใหม่ของโรค การให้ข้อมูลและความรู้เป็นส่วนประกอบสำคัญของการป้องกันและการจัดการกับอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดและการให้ข้อมูลที่เฉพาะเจาะจงจะช่วยให้ผู้ป่วยมีการดูแลตนเองมากขึ้น¹⁵ จากการรายงานของ Lock KK และ Wilson B¹⁶ พบว่าข้อมูลส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยมะเร็งซึ่งรักษาด้วยยาเคมีบำบัดต้องการรู้คือข้อมูลเกี่ยวกับอาการข้างเคียงของยาและข้อมูลเกี่ยวกับกลยุทธ์ในการเผชิญกับอาการข้างเคียง วิธีการให้ข้อมูลและความรู้แก่ผู้ป่วยมีหลายวิธีซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายควรใช้วิธีที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น อายุ ระดับการศึกษา เนื้อหา หรือข้อมูล que ผู้ป่วยควรได้รับ และความชอบส่วนบุคคล วิธีการที่พบว่ามีประสิทธิภาพและผู้ป่วยพึงพอใจ ได้แก่ การพูดคุยกับแพทย์หรือพยาบาลตัวต่อตัว การใช้สิ่งตีพิมพ์ วิดีทัศน์ เป็นต้น การให้ข้อมูลและความรู้แก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัวจากแพทย์หรือพยาบาลเป็นวิธีการหนึ่ง que ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่หอบผู้ป่วยนอกชอบมากพบถึงร้อยละ 63¹⁷ การใช้สิ่งตีพิมพ์ เช่น แผ่นพับ คู่มือ เป็นแหล่งข้อมูลที่ี่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด เพราะผู้ป่วยสามารถนำกลับบ้านและอ่านบ่อยเท่าที่ผู้ป่วยต้องการ ดังเช่น การศึกษาครั้งนี้ เป็นการให้ความรู้เรื่องการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโดยการนำโปรแกรมการให้ความรู้ใน

การดูแลตนเองตามระบบปกติและการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น มาประยุกต์ใช้ขณะที่ทำการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับทราบถึงข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยครอบครัว และญาติ เตรียมพร้อมกับสถานการณ์จริงที่จะเกิดขึ้น

ผลการศึกษาพบว่า การให้ความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนความวิตกกังวลหลังการทดลองมีค่าน้อยกว่าก่อนการทดลองในผู้ป่วยทุกกลุ่มตัวอย่าง สอดคล้องกับการศึกษาของอรทัย สนใจยุทธ¹⁸ ที่ได้ทำการศึกษาผลการพยาบาลระบบสนับสนุนและให้ความรู้ต่อความวิตกกังวลและพฤติกรรม การดูแลตนเองในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีความวิตกกังวลภายหลังได้รับการพยาบาลระบบสนับสนุนและให้ความรู้ น้อยกว่าก่อนได้รับการพยาบาลระบบสนับสนุนและให้ความรู้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ความวิตกกังวลที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัดครั้งแรก ซึ่งผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน อาจเกิดจากความไม่รู้ หรือมีการรับรู้ที่ไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดและผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น รวมทั้งไม่ทราบวิธีในการดูแลและปฏิบัติตัวที่ถูกต้องเพื่อป้องกันและบรรเทาอาการเหล่านั้น ดังนั้นการให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด อาการข้างเคียงของยาและการปฏิบัติตนที่ถูกต้องเพื่อป้องกันและบรรเทาอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้ซักถามพูดคุย ระบายความรู้สึกต่างๆที่ไม่สบายใจ ซักถามข้อสงสัย ผู้วิจัยให้ความ

ช่วยเหลือโดยการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวเพื่อเตรียมร่างกายและจิตใจในการมารับยาเคมีบำบัด ทั้งในระยะก่อน-ระหว่าง-หลัง ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเกิดการเรียนรู้ได้ดีขึ้น มีแนวทางในการดูแลและสามารถนำไปปฏิบัติได้ ทำให้บรรเทาหรือลดอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดได้ ลดความไม่สุขสบาย สิ่งต่างๆเหล่านี้จะช่วยทำให้ผู้ป่วยมีกำลังใจที่ดีขึ้นที่จะต่อสู้กับโรคและแผนการรักษา ทำให้ความวิตกกังวลลดลงได้

ผลของการให้ความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนความรู้หลังการทดลองมีค่ามากกว่าก่อนการทดลองในผู้ป่วยทุกกลุ่มตัวอย่าง และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความรู้ก่อนและหลังให้ความรู้ในทุกกลุ่มตัวอย่าง พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Thomas R และคณะ¹⁷ ซึ่งได้จัดทำวิทยุทัศน์ให้ความรู้เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ adjuvant chemotherapy โดยอธิบายอาการข้างเคียงที่พบบ่อยและวิธีการลดอาการข้างเคียงแก่ผู้ป่วยพบว่าร้อยละ 78 ของกลุ่มตัวอย่างคิดว่าวิทยุทัศน์มีประโยชน์ ช่วยเพิ่มความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็ง การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์ที่วัฏระบบร่างกายโดยใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัดครั้งแรกมักจะขาดความรู้และความเข้าใจที่ถูกต้องในการรักษา มีการรับรู้ข่าวสารหรือการบอกเล่าจากผู้อื่นเกี่ยวกับผลข้างเคียงหรือการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยรายอื่นที่อาจจะเป็นโรคมะเร็งในตำแหน่งที่ต่างกัน ซึ่งวิธีการรักษาหรือยาที่ใช้ต่างกัน ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นก็แตกต่างกัน ดังนั้นการให้ความรู้แบบเฉพาะ

เจาะจงในผู้ป่วยแต่ละรายเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นแนวทางการดูแลตนเองในการระหว่งการรักษาจะทำให้ผู้ป่วยมีความรู้และความเข้าใจที่ถูกต้องในการรักษามากขึ้น เกิดความมั่นใจในแผนการรักษา ให้ความร่วมมือในการรักษามากขึ้น

ผลของการให้ความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่าเพศ อายุ สถานภาพ อาชีพ มีความสัมพันธ์ทางบวกกับระดับความรู้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ระดับการศึกษา รายได้ครอบครัวต่อเดือน สิทธิในการรักษา สมรรถภาพของร่างกาย ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับความรู้ เพศมีความสัมพันธ์กับความรู้ อธิบายได้ว่าเพศเป็นองค์ประกอบบางประการของปัจจัยพื้นฐานที่มีอิทธิพลต่อความสามารถในการเรียนรู้ ความต้องการในการหาความรู้ ช่วงอายุที่แตกต่างกันมีความสนใจในการค้นหาความรู้ที่แตกต่างกัน

เมื่อทำการเปรียบเทียบโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติกับโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นพบว่า ระดับคะแนนความรู้และความวิตกกังวลก่อนและหลังให้ความรู้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน และเมื่อทำการเปรียบเทียบระดับความรู้และความวิตกกังวลหลังใช้โปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติ และโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน การนำโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นมาใช้ในการปฏิบัติงาน เนื่องจากการเรียนรู้ที่ดีจะต้องให้ผู้เรียนรู้ได้ใช้ประสาทสัมผัสพร้อมกันหลายด้าน ได้เห็นภาพการสอนต่างๆชัดเจน จะทำให้ผู้เรียนรู้

เกิดการเรียนรู้และจดจำได้ง่าย รวดเร็วและถูกต้องตลอดจนกระตุ้นให้ผู้เรียนรู้เกิดความสนใจและจดจำได้ง่ายขึ้น¹⁹ ซึ่งองค์การศึกษาศาสตร์และวัฒนธรรมแห่งสหประชาชาติ²⁰ ได้ทำการวิจัยพบว่าสื่อการสอนที่มีการผสมผสานระหว่างภาพและเสียงจะช่วยสร้างความประทับใจและความจำระยะยาวแก่ผู้เรียนรู้นอกจากนี้ผู้เรียนรู้อย่างสามารถเรียนรู้ได้ด้วยตนเองการใช้ชีวิตก็เป็นวิธีการให้ข้อมูลที่ผู้ป่วยรับรู้ได้ทั้งภาพและเสียง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการพยาบาลแบบการให้คำปรึกษาแบบกลุ่มช่วยให้ผู้ป่วยมีการดูแลสุขภาพตนเองมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการพยาบาลแบบปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$)²¹

ผลของการให้ความรู้ตามโปรแกรมความรู้ที่ได้รับในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในการศึกษานี้พบว่าโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามระบบปกติกับโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น มีผลให้ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีระดับความรู้ที่เพิ่มขึ้นและระดับความวิตกกังวลที่ลดลง ดังนั้นโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น จึงน่าจะนำไปใช้ในการให้ความรู้กับผู้ป่วยได้เป็นอย่างดีเทียบเท่ากับการที่ผู้ป่วยได้รับความรู้จากบุคลากรทางสาธารณสุขเนื่องจากในปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนเพิ่มขึ้นมาก แต่จำนวนบุคลากรทางสาธารณสุขมีเท่าเดิมและในบางครั้งเนื่องจากข้อจำกัดของเวลาทำให้ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับความรู้ในเวลาจำกัด ความรู้ที่ได้รับอาจจะไม่ครบถ้วน การนำโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองตามโปรแกรมที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นมาใช้กับผู้ป่วยก็จะทำให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับความรู้ที่เหมือนกับการที่ผู้ป่วยได้รับความรู้จากบุคลากรทางสาธารณสุข

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ทุนวิจัย ผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ตลอดจนผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Moph.go.th [homepage on the internet]. Thailand: Bureau of information and public relations office ministry of public health, Ministry of Public Health. Available at: http://www.moph.go.th/ops/iprg/include/admin_hotnew/show_hotnew.php?idHot_new=1880WHO Accessed January 12, 2009.
2. WHO. Primary health care. Report of the international conference on primary health care, Alma Ata, USSR, 6-12 September. Geneva; 1993.
3. Hospital-Based Cancer Registry. รายงานประจำปี 2002 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. กรุงเทพฯ; 2002.
4. Hospital-Based Cancer Registry. รายงานประจำปี 2006 โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. สงขลา; 2006.
5. สิริทิพร อิงคदारวงศ์. การพยาบาลมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี. สงขลา : มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2541
6. Alexander CJ, Parsons A. Collecting Psychological data. In: Kneeder JA, Dodge GH, editors. Perioperative Patient care: The Nursing Perspective. 2nd ed. Boston: Black well Scientific Publication; 1987. p. 67-84.
7. Lader M, Marks I. Clinical Anxiety. In: Mc Cleane GJ, Cooper R, editors. The Nature of Pre-operative Anxiety. New York: Grune and Stratton, Inc; 1971. p. 158.
8. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory ("Self-Evaluation Questionnaire"). Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press; 1970.
9. สุภาณี กาญจนจारी. การดูแลผู้ป่วยสูงอายุ. ใน: สมจิต หนูเจริญกุล, บรรณานิติการ. การพยาบาลทางอายุรศาสตร์ กรุงเทพมหานคร; 2535. หน้า 227-54.
10. Hann D, Winter K, Jacobsen P. Measurement of depressive symptoms in cancer patients: evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). J Psychosom Res. 1999;46:437-43.

11. Badger TA, Braden CJ, Mishel MH. Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:567-74.
12. ไสริจญา สุริยนต์. ผลของการผ่อนคลายต่อการลดความวิตกกังวล และความปวดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีหลังผ่าตัด. *วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาล ศาสตรมหาบัณฑิต: มหาวิทยาลัยขอนแก่น*; 2545
13. ชนิษฐา นาคะ. ความวิตกกังวลและความต้องการข้อมูลในผู้ป่วย ก่อนผ่าตัด. *วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต:บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล*; 2534
14. Levin M, Mermelstein H, Rigberg C. Factors associated with acceptance or rejection of recommendation for chemotherapy in a community cancer center. *Cancer Nurs* 1999;22:246-50.
15. Sitzia J, Wood N. Patient satisfaction with cancer chemotherapy nursing: a review of the literature. *Int J Nurs Stud* 1998;35:1-12.
16. Lock KK, Willson B. Information needs of cancer patients receiving chemotherapy in an ambulatory-care setting. *Can J Nurs Res* 2002;34:83-93.
17. Thomas R, Deary A, Kaminski E, Stockton D, De Zueew N. Patients' preferences for video cassette recorded information: effect of age, sex and ethnic group. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8:83-6.
18. อรทัย สนใจยุทธ. ผลการพยาบาลระบบสนับสนุนและให้ความรู้ต่อ ความวิตกกังวลและพฤติกรรมดูแลตนเองในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด. *วิทยานิพนธ์ปริญญาศาสตรมหาบัณฑิต. มหาวิทยาลัยมหิดล*; 2539
19. สุนทรีย์ ภาณุทัต. การพยาบาลฟื้นฟูสภาพผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคมะเร็ง. เอกสารการสอนชุดวิชาการเลือกสรร การพยาบาลเพื่อการฟื้นฟู. *มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาราช*; 2530. หน้า 261-336.
20. McLaren N. The healthy village: an experiment in visual education in west China. In: UNESCO editor. *Its Monographs on Fundamental Education 5, Art Department report*. Paris: UNESCO publication; 1951. p. 119.
21. อมรรัตน์ พงศ์จรรยากุล. ผลของการให้การปรึกษาแบบกลุ่มต่อการดูแลตนเองในผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น. *วิทยานิพนธ์ปริญญาศึกษาศาสตรมหาบัณฑิตมหาวิทยาลัยขอนแก่น*; 2543.

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลัง การรักษา

สุขุมาลย์ (เสนอศักดิ์) สว่างวารี
เทวินทร์ โกสิยตระกูล

บทคัดย่อ มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งที่พบเป็นอันดับสองของโรคมะเร็งในสตรีไทย ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวนมากมีอาการผิดปกติที่อาจส่งผลกระทบต่อการดำรงชีวิต และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดความกังวลจากอาการผิดปกติ มีผลต่อการมีเพศสัมพันธ์ สภาพอารมณ์จิตใจ ความตึงเครียด การปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น จนถึงจำกัดการทำกิจกรรมต่างๆ ที่อาจทำให้เกิดความไม่มั่นใจจากอาการผิดปกติดังกล่าวรวมถึงการส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคมด้วย ดังนั้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระหว่างก่อนและหลังการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ด้วยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ที่ได้รับการรักษาที่คลินิกมะเร็งนรีเวช สถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2551 ถึง เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2552 จำนวน 100 รายโดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิตของ EORTC-C30 และติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาครบจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2554 พบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังรักษาแล้วกลับมารับการตรวจอีกจำนวน 78 ราย และได้สัมภาษณ์ผู้ป่วยทั้ง 78 รายอีกครั้งโดยใช้แบบสอบถามชุดเดิม พบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 52 ปี และช่วงอายุประมาณ 30-75 ปี ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดร้อยละ 45.2 ได้รับการฉายรังสีและหรือร่วมกับเคมีบำบัดร้อยละ 42.5 และได้รับการรักษาทั้งสองวิธีร้อยละ 12.3 จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนการรักษามีคุณภาพชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยหลังการรักษา โดยเฉพาะคุณภาพชีวิตในส่วนของภาพรวม (global health/QoL) การเบื่ออาหาร และปัญหาการเงิน ดังนั้นจากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการดูแลผู้ป่วยก่อนการรักษาคือครอบคลุมทั้งโรคทางกายและปัจจัยต่างๆ ในเชิงคุณภาพชีวิตมีความจำเป็น (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:137-143.)

คำสำคัญ: คุณภาพชีวิต มะเร็งปากมดลูก ก่อน-หลังการรักษา

Pre- and Post-Treatment Quality of Life among Cervical Cancer Patients

by **Sukumarn Sanersak Swangvaree, Tewintr Kosiyatrakul**

Gynecologic Oncology Unit, National Cancer Institute, Bangkok 10400

Abstract Cervical cancer is the second most common female malignancy in Thailand. Patients with cervical cancer may have abnormal symptoms that affect their normal lives, causing anxiety, sexual dysfunction, emotional dysfunction, stress, disruption to personal relationships, and so inhibit their normal lifestyle that it affects their immediate families and the wider society. Thus, this study aimed to compare patients' pre-and post-treatment quality of life (QoL). The study method included interviewing 100 newly diagnosed cervical-cancer patients in the Gynecologic Oncology Clinic of the National Cancer Institute, in October 2008-May 2009, using EORTC-C30 QoL questionnaires. Cases were then followed up until completion of treatment, in March 2011. Seventy-eight (78) patients were followed up, and re-interviewed using the same questionnaires. The mean age of the cases was 52 (range 30-75) years. The patients underwent surgical treatment (45.2%), radiotherapy or concurrent chemo-radiation (42.5%), and combined surgery and radiotherapy (12.3%). It was found that the pre-treatment QoL of the cervical-cancer patients was significantly worse than post-treatment, especially global QoL, appetite loss, and financial problems. Therefore, a holistic pre-treatment approach is needed for cervical-cancer patients. (*Thai Cancer J 2011;31:137-143.*)

Keywords: quality of life, cervical cancer, pre-treatment, post-treatment

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยจากสถิติล่าสุดในประเทศไทยพบผู้ป่วยมากเป็นอันดับสองของโรคมะเร็งในเพศหญิง โดยพบผู้ป่วยรายใหม่จำนวนประมาณหมื่นรายต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิตสูงประมาณมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกซึ่งอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้นี้สูงกว่าในมะเร็งเต้านม¹ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมีจำนวนมากที่มีอาการผิดปกติของอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ได้แก่ อาการตกขาวผิดปกติ มีกลิ่นเหม็น อาการเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ทั้งเลือดออกหลังมีเพศสัมพันธ์ เลือดประจำเดือนมามากกว่าปกติ ประจำเดือนมาไม่เป็นรอบ อาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง หรือการอักเสบในอุ้งเชิงกรานเรื้อรัง เป็นต้น โดยอาการผิดปกติดังกล่าวส่งผลกระทบต่อ การดำรงชีวิต อาจเป็นสาเหตุให้เกิดความกังวลจากอาการผิดปกติ จากกลิ่นที่ผิดปกติ มีผลต่อการมีเพศ

สัมพันธ์ สภาพอารมณ์ จิตใจ ความตึงเครียด ปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น จนถึงจำกัดการทำกิจกรรมต่างๆ ที่อาจทำให้เกิดความไม่มั่นใจจากอาการผิดปกติดังกล่าว รวมถึงส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคมด้วย²⁻⁴ มีรายงานการศึกษาพบว่าคุณภาพชีวิตของสตรีเริ่มลดลงตั้งแต่ว่าได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่ผิดปกติแล้ว⁵

การประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีหลายมิติ ซึ่งประกอบด้วย การประเมินสภาวะทางด้านกายภาพ ด้านอารมณ์ ด้านสังคม รวมถึงการปฏิสัมพันธ์กับบุคคลอื่นด้วย³ การประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของผู้ป่วย (patient's health-related quality of life; HRQoL) แม้ว่าไม่มีรูปแบบที่แน่นอน แต่ประกอบด้วย การประเมินแบบกว้างโดยประเมินผู้ป่วยแบบองค์รวม และการประเมินแบบเฉพาะเจาะจง การประเมินแบบองค์รวมจะเป็นการประเมินสุขภาพโดย

รวมและบุคลิกลักษณะ การประเมินแบบเฉพาะเจาะจงจะประเมินเป็นข้อๆ เพื่อวัดถึงผลกระทบของตัวโรคมะเร็งโดยเฉพาะที่มีผลต่อผู้ป่วย แบบประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะถูกสร้างเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถประเมินตนเองได้⁶ การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการใช้แบบประเมินที่แตกต่างกัน และแปลผลในลักษณะที่ต่างกัน⁷⁻¹⁰ สำหรับการประเมินด้วยการใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิตของ The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)¹¹⁻¹³ ยังมีศึกษาน้อย อีกทั้งยังไม่มีรายงานการนำแบบประเมินนี้มาใช้ในการประเมินผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอย่างแพร่หลายมากนัก ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงได้นำแบบสอบถามคุณภาพชีวิตของ EORTC มาใช้ในการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ที่ได้รับการตรวจรักษาที่คลินิกมะเร็งนรีเวชระหว่างเดือนตุลาคม 2551 ถึงเดือนพฤษภาคม 2552 จำนวน 100 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้ตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิต จากนั้นมีการติดตามผู้ป่วยต่อหลังการรักษาครบตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป จนถึงเดือนมีนาคม 2554 พบว่ามีผู้ป่วยที่สามารถมารับการติดตามการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ จำนวน 78 ราย

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ติดตามได้หลังการรักษา ได้ตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิตชุดเดียวกับที่ตอบในครั้งแรก (ก่อนการรักษา) กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถอ่านหนังสือหรือตอบแบบสอบถามด้วยตนเองไม่ได้ จะมีเจ้าหน้าที่ให้การช่วยเหลือในการสัมภาษณ์ผู้ป่วย โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิตของ The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ) ซึ่งเป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตที่ใช้กันอย่างกว้างขวางทั่วโลก และมีความเหมาะสมแก่ผู้ป่วยมะเร็งโดยเฉพาะ¹¹⁻¹³ เครื่องมือที่ใช้ได้รับการพัฒนาโดยการแปลเป็นภาษาต่างๆมากกว่า 80 ภาษารวมภาษาไทยด้วย และมีค่าความแม่นยำ (Cronbach's alpha coefficient) ระหว่าง 0.64 ถึง 0.89¹⁴⁻¹⁵ แบบสอบถามคุณภาพชีวิตนี้มีข้อคำถามทั้งหมด 30 ข้อ ที่ประกอบด้วยการประเมินผู้ป่วยแบบองค์รวมในส่วนของการทำงาน 5 กลุ่ม คือ ด้านร่างกาย ด้านบทบาท ด้านความคิด ด้านอารมณ์ และด้านสังคม การประเมินกลุ่มอาการ 3 กลุ่ม ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย อาการปวด และอาการคลื่นไส้อาเจียน การประเมินคุณภาพชีวิตโดยรวม และการประเมินอาการเดี่ยว 6 อาการประกอบด้วยอาการที่พบบ่อยของผู้ป่วยมะเร็งโดยเฉพาะ คือ อาการเหนื่อย อาการเบื่ออาหาร อาการนอนไม่หลับ อาการท้องผูก และอาการถ่ายเหลว รวมถึงการประเมินสภาวะทางการเงินของผู้ป่วยที่เป็นผลจากตัวโรคและการรักษาด้วย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้สถิติเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยวิเคราะห์เชิงพรรณนา โดยการหาค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การแจกแจงความถี่ และใช้

paired t-test วิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยก่อนและหลังรักษา

สถิติเกี่ยวกับคะแนนของคุณภาพชีวิตวิเคราะห์โดยใช้สูตรตามคู่มือการวิเคราะห์ของ EORTC¹⁶ โดยคะแนนคุณภาพชีวิตมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 100 ค่าที่มากบ่งบอกถึงการมีคุณภาพชีวิตที่ดีในส่วนของแบบประเมินการทำงาน สำหรับแบบประเมินกลุ่มอาการและอาการเดี่ยวหากมีคะแนนที่สูงบ่งบอกถึงมีความผิดปกติจากอาการมากขึ้น

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่จำนวน 100 รายได้ยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้ระหว่าง ตุลาคม พ.ศ. 2551 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2552 จากการศึกษาพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 52.43 ปี โดยอยู่ในช่วง 30-75 ปี และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 11.48 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับจ้างร้อยละ 36 รองลงมาเป็นแม่บ้านร้อยละ 29 ส่วนใหญ่มีสถานะภาพสมรส ร้อยละ 65 และร้อยละ 51 มีประวัติมีบุตรมากกว่า

3 คน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติโรคประจำตัวและไม่มีประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2554 มีจำนวน 78 ราย อายุเฉลี่ย 51.01 ปี โดยอายุน้อยที่สุดคือ 31 ปี และมากที่สุดคือ 75 ปี ระยะโรคของผู้ป่วยที่มารับการติดตามหลังการรักษาประกอบด้วยระยะที่ 1-2 พบร้อยละ 65.4 และระยะที่ 3-4 พบร้อยละ 34.6 เซลล์มะเร็งปากมดลูกชนิดสแควมัสพบร้อยละ 78.2 ชนิดอะดีโนพบร้อยละ 17.9 และชนิดอื่นๆ พบร้อยละ 3.9 ผู้ป่วยร้อยละ 45.2 ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ร้อยละ 42.5 ได้รับการฉายรังสีและหรือร่วมกับเคมีบำบัด และร้อยละ 12.3 ได้รับการรักษาทั้งสองวิธีร่วมกัน

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้พบว่า มีค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตด้านการทำงานที่ประกอบด้วย ด้านร่างกาย ด้านบทบาท ด้านความคิด ด้านอารมณ์ และด้านสังคม รวมถึงคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยก่อนการรักษา มีคะแนนน้อยกว่าหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในส่วนของการทำงาน

EORTC QLQ-C30	คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก คะแนนเฉลี่ย(ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา
การประเมินการทำงาน (functioning scales)		
ด้านร่างกาย (physical functioning)	80.87(16.67)	86.57(14.67)
ด้านบทบาท (role functioning)	84.83(20.93)	88.37(18.05)
ด้านความคิด (cognitive functioning)	69.27(19.25)	78.66(19.48)
ด้านอารมณ์ (emotional functioning)	77.83(17.95)	84.22(16.64)
ด้านสังคม (social functioning)	85.18(20.46)	92.54(15.72)
คุณภาพชีวิตโดยรวม (global health/QoL)	49.01(26.42)	79.42(17.05)

สำหรับคุณภาพชีวิตในเรื่องกลุ่มอาการที่ประกอบด้วยอาการอ่อนเพลีย อาการปวด อาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการเดียวที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยเฉพาะประกอบด้วย อาการเหนื่อย อาการ

เบื่ออาหาร อาการนอนไม่หลับ อาการท้องผูก พบว่าผู้ป่วยก่อนการรักษามีคุณภาพชีวิตด้านอาการที่น้อยกว่าหลังการรักษาครบแล้ว ($P < 0.001$) ยกเว้นอาการถ่ายเหลวที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยหลังการรักษามะเร็งปากมดลูก ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในส่วนของกลุ่มอาการและอาการเดียว

EORTC QLQ-C30	คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก คะแนนเฉลี่ย(ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา
การประเมินกลุ่มอาการ (symptom scales)		
อาการอ่อนเพลีย (physical functioning)	34.56(19.84)	33.03(18.75)
อาการปวด (role functioning)	10.54(16.64)	7.55(14.04)
อาการคลื่นไส้ อาเจียน (emotional functioning)	26.02(22.71)	23.11(23.23)
การประเมินอาการเดียว (single item scales)		
อาการเหนื่อย (dyspnea)	19.67(20.70)	16.88(26.83)
อาการเบื่ออาหาร (appetite loss)	33.67(28.62)	23.80(27.49)
อาการนอนไม่หลับ (insomnia)	29.00(27.48)	18.61(25.06)
อาการท้องผูก (constipation)	26.67(28.81)	25.43(38.43)
อาการถ่ายเหลว (diarrhea)	7.07(13.69)	10.22(17.30)
ปัญหาทางเศรษฐกิจ (financial difficulties)	37.37(32.39)	18.42(23.97)

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ทำการประเมินผู้ป่วยตั้งแต่แรกเริ่มก่อนการรักษา และติดตามผู้ป่วยจนรักษาครบ แล้วประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกครั้งหลังการรักษา โดยจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่มีสถานะภาพสมรส อายุของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เฉลี่ยยังคงอยู่ในวัยทำงานที่อาจส่งผลกระทบต่อถึงสถานะทางการเงินและเศรษฐกิจ ซึ่งพบว่า

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกพบปัญหาคุณภาพชีวิตเรื่องสภาพการเงินและเศรษฐกิจมากถึงร้อยละ 37.3 ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก¹⁷⁻¹⁹

เมื่อติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78 กลับมารับการรักษาที่คลินิกมะเร็งนิเวศสถาบันมะเร็งแห่งชาติอย่างต่อเนื่องจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2554 โดยมีช่วงติดตามหลังการรักษา นานประมาณ 18-26 เดือน ผู้ป่วยบางรายไม่ได้

มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งคณะผู้วิจัยได้โทรศัพท์ติดตามพบว่าผู้ป่วยบางราย สะดวกที่จะไปรับการรักษาต่อในโรงพยาบาล ใกล้บ้าน บางส่วนปฏิเสธการรักษาทางการแพทย์แผนปัจจุบัน และมีบางรายติดต่อไม่ได้จึงไม่สามารถตามผู้ป่วย มาประเมินคุณภาพชีวิตได้ครบทั้ง 100 ราย

เมื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตระหว่างผู้ป่วย มะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษา พบว่า คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษาดีขึ้นอย่างเห็น ได้ชัด ยกเว้นสภาวะถ่ายเหลวแสดงว่าการรักษาและการปราศจากโรคส่งผลโดยตรงจากโรคทางกายไปสู่ คุณภาพชีวิตในทุกด้านของผู้ป่วย ดังนั้นทีมพัฒนา คุณภาพการดูแลผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมีความจำเป็น ที่จะต้องดูแลผู้ป่วยตั้งแต่ก่อนการรักษารวมไปถึงระหว่าง การรักษาเป็นอย่างดีทั้งโรคทางกายและปัจจัยคุณภาพ ชีวิตให้ครอบคลุมทุกด้านด้วยสภาวะการถ่ายเหลว ที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยหลังการรักษาสามารถพบได้ เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น²⁰ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็ง ปากมดลูกจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี บริเวณอุ้งเชิงกราน ส่งผลต่อการเกิดภาวะลำไส้อักเสบ หลังการฉายรังสี (radiation proctitis)²¹

ผลจากการติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาพบว่าคุณภาพชีวิตโดยรวมและการทำงานด้านความคิด วิเคราะห์มีคะแนนสูงกว่าก่อนการรักษา ซึ่งคล้ายกับ ผลที่ได้จากรายงานก่อนหน้านี²² ภาวะดังกล่าวอาจ เกิดจากผู้ป่วยมะเร็งมีภาวะความกดดัน และความ เครียดด้านจิตใจที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตทุกมิติอย่าง มากเมื่อเริ่มเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกช่วงก่อนการรักษา และเมื่อทำการรักษาหายจากโรคทำให้เกิดกลไกการ ปรับตัว (coping mechanism) จึงทำให้คะแนน คุณภาพชีวิตที่ประเมินได้สูงขึ้น

สรุปและข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ปากมดลูกในรายงานนี้ พบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หลังการรักษาอยู่ในเกณฑ์ที่ดีกว่าก่อนได้รับการรักษา ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยช่วงก่อนและระหว่างการรักษา มี ความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อหวังผลจากการรักษา และมีให้ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา หรืออาศัยการรักษาทาง เลือกลื่นที่อาจเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย ดังนั้นจึงมี ความจำเป็นอย่างยิ่งที่ทีมผู้รักษาโรคมะเร็งควรต้อง ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในทุกช่วงของการดูแล ผู้ป่วยเพื่อจะได้เข้าใจปัญหา รวมถึงเวลาที่ผู้ป่วย แก้ไขปัญหาที่มีผลกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเอง เพื่อให้ผู้ป่วยหายจากโรคและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณในความอนุเคราะห์ ต่างๆ จากทีมพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ปากมดลูก หน่วยมะเร็งนรีเวช ทีมพยาบาลผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตลอดจนผู้ป่วย มะเร็งปากมดลูกทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือใน การศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Thailand. Summary Report 2010. Available at: <http://www.who.int/hpvcentre>. Accessed December 15, 2011.
2. Greimel E, Thiel I, Peintinger F, Cegnar I, Pongratz E. Prospective Assessment of Quality of Life of Female Cancer Patients. *Gynecol Oncol* 2002;85:140-7.
3. Chan YM, Ngan HY, Li BY, Yip AM, Ng TY, Lee PW, et al. A longitudinal study on quality of life after gynecologic cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2001;83:10-9.

4. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005;23:7428-36.
5. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life--The components and means for management. *Gynecol Oncol* 2007;107:572-7.
6. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. Quality of life measures. *Br J Rheumatol* 1996;35:275-81.
7. Chan YM, Ngan HYS, Yip PSF, Li BYG, Lou OWK, Tang GWK. Psychosocial adjustment in gynecologic cancer survivors: A longitudinal study on risk factors for maladjustment. *Gynecol Oncol* 2001;80:387-94.
8. Lutgendorf SK, Anderson B, Ullrich P, Johnsen EL, Buller RE, Sood AK, et al. Quality of life and mood in women with gynecologic cancer: a one year prospective study. *Cancer* 2002;94:131-40.
9. Boini S, Briancon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact of cancer occurrence on health-related quality of life: A longitudinal pre-post assessment. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:1-11.
10. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, van de Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen M. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: A population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1-9.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
12. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. *EORTC Study Group on Quality of Life Qual Life Res* 1993;2:287-95.
13. Koller M, Aaronson NK, Blazeby J, Bottomley A, Dewolf L, Fayers P, et al. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach. *Eur J Cancer* 2007;43:1810-20.
14. Sirisinha T, Ratanatharathorn V, Jirajarus M, Sirilertrakul S, Silpakit C, Sirachainan E, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire: translation and reliability study of the Thai version. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1210-9.
15. Silpakit C, Sirilertrakul S, Jirajarus M, Sirisinha T, Sirachainan E, Ratanatharathorn V. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): validation study of the Thai version. *Qual Life Res* 2006;15:167-72.
16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual 3rd ed.* Brussels: EORTC; 2001.
17. Swangvaree S, Kosiyatrakul T. The quality of life of cervical cancer patients. *JPHD* 2010;8:45-57.
18. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. Persistent area socioeconomic disparities in U.S. incidence of cervical cancer, mortality, stage, and survival, 1975-2000. *Cancer* 2004;101:1051-7.
19. Newmann SJ, Garner EO. Social inequities along the cervical cancer continuum: A structured review. *Cancer Causes Control* 2005;16:63-70.
20. Barna E, Skrt Magier o J, Skrt A, Bidzinski M. The quality of life of women treated for cervical cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2011;[Epub ahead of print]
21. Vistad I, Foss SD, Dahl AA. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102: 563-72.
22. Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005;97:310-17.

การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน

อนงค์ เทพสุวรรณ
นันทนา มีศิริพันธุ์
นพศรัณย์ ตัณฑศรี

บทคัดย่อ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน โดยการศึกษาในยาแผนโบราณชนิดรับประทานจำนวน 50 ตัวอย่าง ทดสอบความเป็นพิษต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธี Salmonella/microsome mutagenicity Test (Ames test) พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 10 ตัวอย่าง แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย Salmonella typhimurium สายพันธุ์ TA98 (frame-shift mutation) โดยออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในระบบที่เติมเอนไซม์ มีเพียง 2 ตัวอย่างที่สามารถออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้โดยตรงต่อสายพันธุ์ TA 98 เมื่อทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย S. typhimurium สายพันธุ์ TA100 (base-pair substitution) พบว่ามีเพียง 2 ใน 50 ตัวอย่าง ที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ โดย 1 ตัวอย่างออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้โดยตรง ส่วนอีก 1 ตัวอย่างออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เมื่อเติมเอนไซม์ เมื่อทดสอบความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) ด้วยวิธี cytokinesis-block micronucleus assay (CBMN assay) พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 16 ใน 20 ตัวอย่างกระตุ้นให้เกิด micronucleus เพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็น 2.17 - 12.50 เท่า เมื่อเทียบกับตัวทำละลาย DMSO และพบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณสารทดสอบที่เพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้สารสกัดยาแผนโบราณ 11 ใน 20 ตัวอย่าง ยังกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของ HepG2 binucleated cells อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทดสอบด้วยวิธี single cell gel electrophoresis (comet assay) พบว่าสารสกัด 20 ตัวอย่างที่ทดสอบ ทำให้ comet tail length ยาวเพิ่มขึ้นเป็น 1.67-6.93 เท่า เมื่อเทียบกับตัวทำละลาย DMSO แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับปริมาณสารทดสอบที่เพิ่มขึ้น

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ยาแผนโบราณที่ทดสอบบางชนิดออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียแบบ frame-shift mutation ทั้งออกฤทธิ์ได้โดยตรง (direct mutagenicity) และต้องใช้อิเหนอไซม์กระตุ้น (indirect mutagenicity) นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดยาแผนโบราณทุกตัวอย่างที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียแสดงพิษต่อสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) และสารสกัดยาแผนโบราณบางชนิดยังสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ HepG2 ได้อีกด้วย สารสกัดบางชนิดที่ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียสามารถแสดงความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมในเซลล์ HepG2 การศึกษานี้ยังพบว่าการทดสอบความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมด้วยวิธี CBMN assay และ comet assay ในเซลล์ HepG2 มีความไวในการทดสอบสารพิษมากกว่าวิธี Ames test (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:144-163.)
คำสำคัญ: ความเป็นพิษต่อยีน, ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์, ยาแผนโบราณ, เซลล์มะเร็งตับของคน

The Toxic Effects of Traditional Medicines on Mutagenicity of Bacteria and Genetic Damage in Human Hepatoma Cell Line

by Anong Tepsuwan, Nuntana Meesiripun, Nopsarun Tanthasri

Biochemistry and Chemical Carcinogenesis Section, Research Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, Thailand

Abstract This study aimed to assess the toxicity of traditional orally administered medicines on the mutagenicity of bacteria and genetic damage in the human hepatoma cell line (HepG2). Fifty (50) traditional Thai medicines were evaluated for mutagenicity using the *Salmonella*/microsome mutagenicity Test (Ames test). Ten of fifty (10/50; 20%) of the methanol extracts of traditional medicines showed mutagenicity toward *Salmonella typhimurium* strain TA98 (frame-shift mutation) in the presence of S9 mix. Only two of ten (2/10) extracts also showed mutagenicity toward TA98 in the absence of S9 mix. Only 2 of 50 (2/50; 4%) samples showed mutagenicity toward TA100 (base-pair substitution), one in the presence, and the other in the absence, of S9 mix. Twenty (20) samples were tested for genetic damage in HepG2 cells, using cytokinesis block micronucleus (CBMN) assay and single-cell gel electrophoresis (comet assay). Sixteen of twenty (16/20) samples exhibited significant dose-response induction of the micronucleus in binucleated cells, showing 2.17-12.50 fold micronucleus frequency, compared with DMSO. Eleven of twenty (11/20) samples showed significant HepG2-binucleated cell induction. All 20 samples exhibited genotoxic effects on HepG2 cells using comet assay, showing 1.67-6.93 fold longer comet-tail length than DMSO. However, no correlation was found between comet-tail length and amount of extract added.

The results showed that some traditional medicines caused either direct or indirect acting frame-shift mutations. All traditional-medicine samples that exhibited mutagenicity toward *S. typhimurium* also exerted genotoxic activity on HepG2 cells. Moreover, some traditional medicines also stimulated HepG2-cell proliferation. Some traditional medicines exhibiting non-mutagenic activity had genotoxic effects on HepG2 cells. This study also found that genotoxic testing of HepG2 cells using CBMN and comet assay were more sensitive than the Ames test. (*Thai Cancer J* 2011;31:144-163.)

Keywords: genotoxicity, mutagenicity, traditional medicines, Ames Test, comet assay, CBMN, micronucleus assay, HepG2

บทนำ

ยาแผนโบราณ เป็นยาที่อาศัยความรู้จากตำรายาแผนโบราณ ซึ่งได้จากการเรียนสืบทอดกันมา หรือเป็นยาที่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นยาแผนโบราณตามพระราชบัญญัติ พ.ศ. 2517-2520 ยาเหล่านี้ส่วนมากทำจากสมุนไพรต่างๆที่มีกรรมวิธีการผลิตแบบธรรมชาติไม่ซับซ้อน ในปี 2544 สำนักงานสถิติแห่งชาติได้ทำการสำรวจจำนวนผู้ใช้ยาแผนโบราณ พบว่ามีผู้นิยมใช้ยาแผนโบราณถึงร้อยละ 14.6

ในจำนวนนี้ร้อยละ 90 เป็นการใช้เพื่อการรักษาโรค ส่วนอีกร้อยละ 10 ใช้เพื่อการบำรุงร่างกาย โรคที่นิยมรักษาด้วยยาแผนโบราณจากสมุนไพรส่วนมากเป็นโรคทั่วไป เช่น ปวดเมื่อย ฟกช้ำ เคล็ดขัดยอก จิงเวียนอ่อนเพลีย ไข้หวัด ไอ เจ็บคอ เป็นต้น¹ จากการส่งเสริมการใช้สมุนไพรทำให้ความนิยมในการใช้ยาแผนโบราณเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจากข้อมูลของกองควบคุมยา สำนักงานอาหารและยาพบว่าในปี 2553 มีมูลค่าการผลิตยาแผนโบราณกว่า 3,000 ล้านบาท²

แม้ว่าจะมีการส่งเสริมการใช้สมุนไพร การผลิตและจำหน่ายยาแผนโบราณอย่างมาก แต่งานวิจัยเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยาจากสมุนไพรหรือยาแผนโบราณยังมีอยู่น้อยมาก งานวิจัยส่วนมากมักมุ่งเน้นทางด้านการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชกรรม การแยกสกัดสารบริสุทธิ์ การใช้ในด้านการกำจัดแมลงศัตรูพืช การใช้เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์ ตลอดจนงานพัฒนาเพื่อการส่งออก เป็นต้น รายงานการวิจัยทางด้านความปลอดภัยที่พบ เป็นเรื่องของ การปนเปื้อนของจุลินทรีย์ก่อโรค และสารโลหะหนัก³⁻⁴ งานวิจัยทางด้านการศึกษาประเภทยาที่ก่อกลายพันธุ์ของยาแผนโบราณโดยใช้วิธีการทดสอบในแบคทีเรีย *Salmonella/microsomal mutagenicity Test* หรือที่นิยมเรียกว่า Ames Test ซึ่งการศึกษามุ่งเน้นในยาแผนโบราณที่มีตำรับขึ้นทะเบียนที่ระบุส่วนผสมไว้ชัดเจน หรือในรูปแบบของสมุนไพรเชิงเดี่ยว ซึ่งในรายงานการวิจัยเหล่านี้ไม่พบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *Salmonella typhimurium*⁴⁻¹²

การประเมินความเป็นพิษมีวิธีการทดสอบหลากหลายวิธี แต่ละวิธีจะมีข้อจำกัดแตกต่างกันไป ซึ่งการศึกษาความเป็นพิษต่อยีนก็เป็นวิธีการหนึ่งที่ยังคง Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) ใช้เป็นข้อกำหนดแนวทางการทดสอบพิษของสารเคมี ซึ่งมีวิธีการทดสอบหลายวิธี เช่น การทดสอบการก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย และ mammalian cell line การทดสอบการทำลายโครโมโซมทั้งในรูปแบบของ chromosome aberration และการเกิด micronucleus ในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสัตว์ทดลอง เป็นต้น¹³ สำหรับ Ames test นั้นเป็นการทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* ที่มีการกลายพันธุ์ที่ยีนที่สร้างกรดอะมิโน histidine

พบว่าสารก่อมะเร็งส่วนมากประมาณร้อยละ 80-90 สามารถทำให้เกิดการกลายพันธุ์จากวิธีการทดสอบแบบนี้¹⁴⁻¹⁶ แต่การทดลองดังกล่าวมีข้อจำกัดในการแปลผลสู่คน เพราะเป็นการทดสอบต่อแบคทีเรียและทำในหลอดทดลอง อีกทั้งมีการใช้เอนไซม์จากตับหนูที่กระตุ้นด้วยสารเคมีในการทดสอบ ซึ่งอาจแตกต่างจากสภาวะจริงที่เกิดขึ้นในคน อย่างไรก็ตามวิธีการนี้เป็นที่ยอมรับในมาตรฐานสากลในการทดสอบความเป็นพิษต่อยีน¹³

ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคต่างๆ เพื่อเพิ่มขีดความสามารถในการทดสอบและการแปลผลสู่คนให้ใกล้เคียงมากขึ้น เช่น การทดสอบ single cell gel electrophoresis (SCGE) หรืออาจเรียกอีกชื่อว่า comet assay และ cytokinesis block-micronucleus (CBMN) assay เป็นวิธีการทดสอบผลต่อการทำลายโครโมโซมที่ใช้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในคน¹⁷⁻¹⁹ การทดสอบ micronucleus จากการศึกษาก่อนหน้านี้มักทำใน bone marrow ของสัตว์ทดลอง ต่อมาได้มีการพัฒนาเทคนิค CBMN assay โดยศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง เช่น เซลล์ lymphocyte และ human liver cell line ด้วยการใส่สารยับยั้งการทำงานของ spindle fiber ในระยะแบ่งตัว เกิดเป็นเซลล์ที่มี 2 นิวเคลียส จึงสามารถศึกษาการเกิด micronucleus เฉพาะในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเท่านั้น จึงมีความจำเพาะมากขึ้น²⁰⁻²² ส่วนการทดสอบ alkaline comet assay เป็นวิธีการทดสอบความเป็นพิษต่อยีนโดยดูการเคลื่อนที่ของดีเอ็นเอในสนามไฟฟ้า หากเซลล์ดีเอ็นเอถูกทำลายจะพบเซลล์รูปดาวหางจึงทำให้มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า comet assay สามารถทดสอบได้เซลล์หลากหลายชนิดที่เป็นเซลล์เดี่ยวหรือในเซลล์เพาะเลี้ยงต่างๆได้²³⁻²⁵ และสามารถตรวจพบการ

แตกหักของดีเอ็นเอทั้งแบบสายเดี่ยวและสายคู่ได้²⁶ และเมื่อไม่นานมานี้มีการพัฒนาทดสอบ comet assay และ CBMN assay ใน human hepatoma cell line (HepG2) ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งตับในคนที่ยังคงสภาพของ เอนไซม์ในระบบเมตาบอลิซึมของเซลล์ตับปกติไว้²⁵ ไม่จำเป็นต้องเติมเอนไซม์จากภายนอกเพิ่ม ทำให้สามารถตรวจสอบสารก่อมะเร็งได้ในสภาวะที่เป็นจริง ในเซลล์ตับของคนและตรวจสอบสารพิษได้แม้ที่ความเข้มข้นต่ำ²⁷

การใช้ยาแผนโบราณผู้ใช้ส่วนใหญ่มักใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน บางชนิดกินเป็นประจำทุกวัน จึงควรมีการพิจารณาถึงคุณภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา ในการศึกษาวิจัยทำการประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณชนิดที่รับประทานที่วางจำหน่ายโดยทั่วไปในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑลด้วยการทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย โดยวิธี Ames test และศึกษาความเป็นพิษต่อยีนในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) ด้วยวิธี CBMN assay และ comet assay

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่างผลิตภัณฑ์

ในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยได้สุ่มซื้อตัวอย่างยาแผนโบราณชนิดที่รับประทานที่วางจำหน่ายบริเวณท่าพระจันทร์ ท่าเตียน วัดโพธิ์ ปากคลองตลาด วัดมหาธาตุ จำนวน 50 ตัวอย่าง

สารเคมี แบคทีเรียและเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2)

สารเคมีต่างๆ ใช้ผลิตภัณฑ์ของ SIGMA, BDH, MERCK, FLUKA ที่เป็น analytical reagent

grade, Bacto agar เป็นผลิตภัณฑ์ของ Difco (Becton, Dickinson and Company), nutrient broth เป็นของ Oxoid ประเทศอังกฤษ, อาหารเลี้ยงเชื้อ DMEM เป็นผลิตภัณฑ์ของ SIGMA (biological grade), fetal bovine serum เป็นผลิตภัณฑ์ของ Biological Industries ประเทศอิสราเอล, methyl alcohol เป็นผลิตภัณฑ์ของ Merck และ dimethylsulfoxide เป็นผลิตภัณฑ์ของ Lab Scan (spectrological grade)

แบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ TA98 (มีการกลายพันธุ์แบบ frame-shift mutation) และ TA100 (มีการกลายพันธุ์แบบ base-pair substitution mutation) ได้รับความเชื่อใจจากศาสตราจารย์ T. Mutsushima จากมหาวิทยาลัยโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น และเซลล์ human hepatoma cell (HepG2) ได้รับความอนุเคราะห์จาก ดร. ผ่องพรรณศิริพงษ์ งานวิจัยสมุนไพร กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การสกัดสารเคมีจากตัวอย่างผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนการสกัดเริ่มต้นด้วยการนำตัวอย่างผลิตภัณฑ์มาสกัดด้วยตัวทำละลายเมทิลแอลกอฮอล์ในอัตราส่วน 10 กรัม ต่อเมทิลแอลกอฮอล์ 200 มิลลิลิตร โดยวิธีการบั่นในโถแก้ว ครั้งละ 5 นาที 3 ครั้ง กรองส่วนใสเก็บไว้ นำกากมาสกัดซ้ำอีกครั้ง รวมส่วนสกัดเมทิลแอลกอฮอล์ที่ได้ แล้วนำไประเหยแห้งโดยใช้เครื่องระเหยแห้งภายใต้ความดัน (rotary evaporator) ซึ่งส่วนสกัดที่ได้ เก็บไว้ที่ -20 องศาเซลเซียส

การทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย

การศึกษากิจกรรมก่อกลายพันธุ์ใช้วิธี *Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test*

หรือ Ames test แบบที่เรียกที่ใช้ตรวจจสอบมี 2 สายพันธุ์ ได้แก่ *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ TA98 และสายพันธุ์ TA100

วิธีการทดสอบ

ใช้วิธีของ Maron DM และคณะ¹⁶ โดยมีขั้นตอนดังนี้ นำสารสกัดมาละลายในตัวทำละลาย dimethylsulfoxide (DMSO) ใช้สารละลายของสารสกัด 0.1 มิลลิลิตร ผสมกับ 0.5 มิลลิลิตรของสารละลาย 0.1 M sodium phosphate buffer pH 7.4 ที่มีหรือไม่มี S9 mix (ส่วนผสมเอนไซม์ที่ได้จากตับหนูที่กระตุ้นด้วยสาร polychlorinated biphenyl กับ cofactor NADP และ G6P)¹⁶ และ 0.1 มิลลิลิตรของแบคทีเรีย (ที่เลี้ยงใน Oxoid broth No. 2 เป็นเวลา 12 ชั่วโมง) และเติม Top agar 2.5 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน แล้วเทลงใน minimal agar plate นำไปบ่มที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง นับจำนวนโคโลนีแบคทีเรียกลายพันธุ์ที่สามารถเติบโตได้ใน minimal agar plate (histidine revertant colony) จากตัวอย่างที่ทดสอบเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย DMSO

การแปลผล

หากจำนวนโคโลนีของแบคทีเรียกลายพันธุ์ที่พบสูงเป็นลำดับแปรผันตามขนาดของตัวอย่างที่ทดสอบหรือสูงมากกว่า 2 เท่าเมื่อเทียบกับตัวทำละลาย DMSO ที่สารสกัดขนาดใดขนาดหนึ่ง จึงนับว่ามีฤทธิ์ในการก่อการกลายพันธุ์

การทดสอบผลต่อสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2)

การทดสอบเริ่มด้วยการเลี้ยงเซลล์ HepG2 ในอาหารเพาะเลี้ยง DMEM ที่ผสม 10% fetal bovine

serum (FBS) จนได้เป็น monolayer แล้วนำมาทดสอบด้วยสารสกัดยาแผนโบราณที่ละลายใน DMSO เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำไปทดสอบตามวิธีต่างๆดังนี้

วิธี Cytokinesis block micronucleus (CBMN assay)

การทดสอบใช้วิธีของ Natarajan AT และ Darroudi F²⁸ ดังนี้ นำเซลล์ HepG2 ที่ทดสอบด้วยสารสกัดยาแผนโบราณแล้วมาล้างเซลล์ด้วยสารละลาย phosphate buffer saline (PBS) แล้วนำเซลล์มาเลี้ยงต่อในอาหาร DMEM ที่ผสม 10% FBS และ cytochalasin B (4.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ไปอีก 30 ชั่วโมง จากนั้นล้างเซลล์ด้วย PBS เดิมอาหารเลี้ยงที่เจือจางด้วย PBS ในอัตราส่วน 1:1 เป็นเวลา 5 นาที เพื่อให้เซลล์บวม จากนั้นแยกเซลล์จากกันด้วย trypsin แล้วตรึงเซลล์ด้วย acetic acid/ethanol (1/3, v/v) เป็นเวลา 15 นาที แล้วเจือจางด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อ (1/1, v/v) หยดเซลล์ลงบนแผ่นสไลด์ ทิ้งให้แห้งแล้วย้อมด้วย May-Grunwald ที่เจือจางด้วย Sorensen buffer pH 7 เป็นเวลา 8 นาที แล้วย้อมด้วยสี Giemsa ที่เจือจางด้วย Sorensen buffer (1:10) เป็นเวลา 25 นาที ตรวจนับจำนวน binucleated cell และ micronucleus ที่เกิดขึ้นด้วยกล้องจุลทรรศน์ แล้วประเมินผลด้วยการนับจำนวน binucleated cell ต่อ 1000 cells และ micronucleus ต่อ 1000 binucleated cells นับ 2 สไลด์ต่อความเข้มข้น ทำทั้งหมด 3 ความเข้มข้นต่อตัวอย่างที่ทดสอบ

วิธี single cell gel electrophoresis assay (comet assay)

วิธีนี้เริ่มต้นด้วยการใช้สารละลาย PBS ล้างเซลล์ที่ผ่านการทดสอบกับสารตัวอย่างแล้ว จากนั้น

ทำให้เป็น single cell โดยใช้สารละลาย trypsin/EDTA เป็นเวลา 5 นาที นำเซลล์ที่ได้มาล้างด้วยสารละลาย PBS นำเซลล์ จำนวน 5×10^4 เซลล์ ผสมใน 0.5% low melting point (LMP) agarose หยดลงบนแผ่นสไลด์ที่เคลือบด้วย 1% agarose ที่เตรียมไว้แล้ว จากนั้นนำไปวิ่งในสนามไฟฟ้า ตามวิธีของ Singh NP และคณะ²⁶ นำแผ่นสไลด์ที่ได้มาย้อมด้วยวิธี silver staining ของ Nadin SB และคณะ²⁹ ตรวจสอบผลด้วยกล้อง light microscope ถ่ายรูปด้วยกล้อง Moticcam 1000 แล้ววิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรม TriTek CometScore™ โดยใช้ค่า comet tail length (ความยาวของหางที่เกิดการแตกหักของสารพันธุกรรม) โดยการวัดเซลล์จำนวน 1000 เซลล์ต่อสไลด์ ตรวจวัด 2 สไลด์ต่อความเข้มข้น โดยทำทั้งหมด 3 ความเข้มข้น ตัวอย่าง

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ในการประเมินความแตกต่างทางสถิติของการแตกหักของโครโมโซมโดยวิธี comet assay ใช้ student's t-test ส่วนการประเมินค่าความแตกต่างของการเกิด micronucleus จากวิธี CBMN assay ใช้สถิติ chi-square test

ผลการศึกษา

คณะผู้วิจัยได้สำรวจและสุ่มตัวอย่างยาแผนโบราณจากแหล่งจำหน่ายในกรุงเทพฯ และปริมาณผลจำนวน 50 ตัวอย่าง ตามที่แสดงในตารางที่ 1 โดยจำแนกเป็น ชนิดลูกกลอน 31 ตัวอย่าง (ร้อยละ 62) ชนิดผง 15 ตัวอย่าง (ร้อยละ 30) ชนิดแคปซูล 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4) และชนิดเป็นชิ้นสมุนไพร 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4) ยาแผนโบราณที่ศึกษามีการระบุสรรพคุณ

แก้โรคต่างๆ เช่น แก้กษัย ปวดเมื่อย (ร้อยละ 28) แก้กมวิงเวียน (ร้อยละ 20) เป็นยาบำรุง (ร้อยละ 14) แก้โรคมะเร็ง (ร้อยละ 6) รักษาโรคความดัน (ร้อยละ 6) รักษาโรคเบาหวาน (ร้อยละ 6) เป็นต้น เมื่อนำยาแผนโบราณเหล่านี้มาสกัดด้วยเมทิลแอลกอฮอล์ ปริมาณสารสกัดที่ได้จากยาแผนโบราณที่ศึกษามีค่าเฉลี่ย เป็นร้อยละ 29.8 (10.75-49.35) ของน้ำหนักยา หรือสารสกัด 1 กรัมเทียบได้เท่ากับยาประมาณ 2.03-9.30 กรัม

การศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย

เมื่อนำสารสกัดมาทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA98 และ TA100 พบว่าสารสกัดจากยาแผนโบราณที่ศึกษาส่วนมากไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ (ทดสอบที่ขนาด 5 - 20 มิลลิกรัม) อย่างไรก็ตาม พบสารสกัดยาแผนโบราณ 10 ตัวอย่างที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA 98 และมีเพียง 2 ตัวอย่างที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อสายพันธุ์ TA100 โดยสามารถชักนำให้เกิดการกลายพันธุ์ได้มากกว่า 2 เท่าของตัวทำละลาย แต่ส่วนมากฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ค่อนข้างต่ำ มีเพียง 4 ชนิดที่ทำให้แบคทีเรียกลายพันธุ์สูงกว่า 5 เท่าของตัวทำละลายที่ใช้ และมีความสัมพันธ์กับปริมาณสารสกัดที่ทดสอบ ได้แก่ ยาฟอกโลหิตสาวสวย แฮ่ม ยาหอมมหาโยธา ยาลมคลายเส้นมหาโยธา (ยาแผนโบราณหมายเลข 18, 19, 27 และ 45 ตามลำดับ) ตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยทุกตัวอย่างจะแสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อสายพันธุ์ TA98 ในสภาวะที่เติมเอนไซม์ (แสดงถึงมีสารชนิด indirect mutagen) โดยแสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เป็น 392, 247,

ตารางที่ 1 ชื่อ ลักษณะ และผลผลิตสารสกัด ของยาแผนโบราณที่ศึกษา

หมายเลข ตัวอย่างยา	ชื่อยา	ลักษณะ	สารสกัด ร้อยละ
1	ยาแผนโบราณบรรเทาอาการไอ ตราเอ (G70/48)	ลูกกลอน	24.04
2	ยาแผนโบราณบรรเทาอาการไข้ ตราเอ (G611/48)	ลูกกลอน	19.92
3	ยาแก้ปวดเมื่อย ตราไผ่เขียว เบอร์ 2	ลูกกลอน	44.93
4	ยาสมุนไพรรานตะวัน	ลูกกลอน	47.3
5	ยาจ๊กง	ลูกกลอน	38.05
6	ยาดองเหล้า ผู้เฒ่าอุมซ้าง	ผง	6.45
7	ยาแก้มะเร็ง วัดโพธิ์	ลูกกลอน	44.9
8	ยาคลายเส้นวัดโพธิ์	ลูกกลอน	41.45
9	ยาลดความชื้นวัดโพธิ์	ลูกกลอน	41.85
10	ยาบำรุงร่างกายชายชาตรี	ลูกกลอน	49.35
11	ยาแก้โรคกระเพาะอาหาร	ลูกกลอน	47.15
12	ยาแก้ลมหลายชนิด (ตำราสมเด็จ)	ลูกกลอน	30.85
13	ยาสาวเสมอ 1000 ปี	ลูกกลอน	48.35
14	ยาแก้โรคเบาหวาน อายุวัฒนะ หมอบุญยั้ง	ลูกกลอน	27.5
15	ยาแก้โรคหัวใจ หมอบุญยั้ง	ลูกกลอน	33.45
16	ยาแก้อัมพฤกษ์-อัมพาต หมอบุญยั้ง	ลูกกลอน	31.35
17	ยาคลายเส้นวัดโพธิ์ คณะ 33	ลูกกลอน	44.35
18	ยาฟอกโลหิตสาวสวย	ลูกกลอน	26.15
19	แฮ่ม	ขึ้นเนื้อไม้	10.75
20	สมุนไพรดองเหล้า	ขึ้น-ผง	13.05
21	ยาฟ้าทลายโจร แก้โรคเอดส์ เบอร์ 91	ลูกกลอน	38.7
22	ยาดับพิษฝีมะเร็ง เบอร์ 112	ลูกกลอน	32
23	ยาหัวเข้า-เย็น ดับพิษโรคร้าย เบอร์ 14	ลูกกลอน	26.6
24	ยาหอมสมุนไพรวังโบราณ	ผง	15.65
25	ยาหอมบำรุงหัวใจ	ผง	19
26	ยาหอม อ.ประจวบวัดโพธิ์(ชนะเลิศ 100 จำพวก)	ผง	17.8

ตารางที่ 1 ชื่อ ลักษณะ และผลผลิตสารสกัด ของยาแผนโบราณที่ศึกษา (ต่อ)

หมายเลข ตัวอย่างยา	ชื่อยา	ลักษณะ	สารสกัด ร้อยละ
27	ยามหาโยธา	ผง	15.75
28	ยาหอมชนะลม 108 จำพวก	ผง	16.65
29	ยาสมุนไพรรักษาโรคปวดข้อ	ผง	21.2
30	ยาสมุนไพรรักษา เบอร์ 21	ลูกกลอน	44.3
31	ยาแก้หอบหืด สมุนไพรรักษา 5	ลูกกลอน	44.25
32	ยาแก้โรคเบาหวาน อายุวัฒนะ วัดโพธิ์ 5	ลูกกลอน	44.75
33	ยาสมุนไพรรักษาโรคความดันโลหิตสูง	ลูกกลอน	36.05
34	ยาพอกเลือด แก้เลือดเสีย แก้ตกขาว 5	ลูกกลอน	35.85
35	ยาแก้ริดสีดวง ไชนัส วัดโพธิ์ 5	ลูกกลอน	41
36	ยาแก้ปวดประสาท ปวดข้อ กล้ามเนื้อ ปวดกระดูก	ลูกกลอน	25.5
37	ยาลดความอ้วนสูตรพิเศษ แป๊ะยิ้ม	ลูกกลอน	33.4
38	ยาบรรเทาอาการปวดเมื่อย คลายเส้น ตราโพธิ์ดาว	ลูกกลอน	44.45
39	ยาประดงผื่นคัน น้ำเหลืองเสีย ตราโพธิ์ดาว	ลูกกลอน	43.9
40	ยาบำรุงร่างกาย วิยทอง ตราโพธิ์ดาว	ลูกกลอน	36.9
41	ยาบรรเทาโรคความดันโลหิตสูง โรคไต ลดไขมัน	แคปซูล	11.47
42	ยาบรรเทาอาการโรคเบาหวาน โรคตับ โรคหัวใจโต	แคปซูล	11.07
43	ยาหอมบำรุงหัวใจ สูตรพิเศษ แผนโบราณวัดโพธิ์	ผง	20.35
44	ยาหอมบำรุงหัวใจห้าร้อยจำพวก แผนโบราณ เบอร์ 2	ผง	18.65
45	ยาลมคลายเส้นมหาโยธา แก้ลมพิษปวดกระดูก เบอร์ 1	ผง	14.25
46	ยาหอมชนะจิตร์กำลังข้างสาร เบอร์ 32	ผง	24.1
47	ยาหอม ก.16 เบอร์ 3 ชนิดผง แก้ลมจุกเสียดแน่น	ผง	17.2
48	ยาหอมมหากำลังราชสีห์ เบอร์ 27	ผง	25.95
49	ยาหอมชนะลมอินทจักร์เทพรักรักษ์แก้ลมร้อยจำพวก บำรุงหัวใจ เบอร์ 28	ผง	21.65
50	ยาหอม ก16 เบอร์ 32 ชนิดผง แก้ลมกองหยาบ	ผง	19.25
		ค่าเฉลี่ย	29.78

211 และ 146 โคโลนีกลายพันธุ์ต่อสารสกัด 10 มิลลิกรัมตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้ต่อเมื่อมีเอนไซม์เป็นตัวกระตุ้น และมีเพียง 2 ตัวอย่าง ได้แก่ สารสกัดจาก ยาฟอกโลหิตสาวสวย และแฮม ที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อสายพันธุ์ TA98 ได้ในสถานะที่ไม่เติมเอนไซม์ (แสดงถึงมีสารชนิด direct mutagen) โดยแสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เป็น 91 และ 429 โคโลนีกลายพันธุ์ต่อสารสกัด 10 มิลลิกรัม

ตามลำดับ แสดงว่าทั้งสองตัวอย่างนี้มีสารที่ออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้ด้วยตัวเองโดยไม่ต้องการ เอนไซม์ในการกระตุ้น และพบว่าการก่อกลายพันธุ์ของสารสกัดยาแผนโบราณที่พบ มีความสัมพันธ์กับปริมาณสารสกัดที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่สารตัวทำละลาย DMSO มีค่าเฉลี่ยที่ 38 ± 12 และ 36 ± 10 โคโลนีกลายพันธุ์ของ TA98 และ 148 ± 40 และ 146 ± 38 โคโลนีกลายพันธุ์ของ TA100 ในสถานะที่ไม่เติมและเติมเอนไซม์ (S9 mix) ตามลำดับ

ตารางที่ 2 พิษของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการก่อกลายพันธุ์ของ *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ TA98 และ TA100

สารและตัวอย่างที่ทดสอบ	ปริมาณสารสกัด (มิลลิกรัม)	จำนวนโคโลนีของ His+ Revertants							
		สายพันธุ์ TA98				สายพันธุ์ TA100			
		-S9 mix		+S9 mix		-S9 mix		+S9 mix	
		จำนวน	เท่าของ DMSO	จำนวน	เท่าของ DMSO	จำนวน	เท่าของ DMSO	จำนวน	เท่าของ DMSO
DMSO	0	38 ± 12	1.0	36 ± 10	1.0	148 ± 40	1.0	146 ± 38	1.0
1	5	32	0.8	50	1.4	207	1.4	211	1.4
	10	50	1.3	57	1.6	159	1.1	184	1.3
	20	63	1.7	84	2.3	207	1.4	158	1.1
8	5	43	1.1	55	1.5	170	1.1	212	1.5
	10	41	1.1	63	1.8	138	0.9	222	1.5
	20	49	1.3	110	3.1	152	1.0	276	1.9
18	5	76	2.0	346	9.6	180	1.2	280	1.9
	10	91	2.4	392	10.9	167	1.1	284	1.9
	20	99	2.6	500	13.9	116	0.8	323	2.2
19	2.5	227	6.0	115	3.2	246	1.7	178	1.2
	5	366	9.6	265	7.4	310	2.1	268	1.8
	10	429	11.3	247	6.9	143	1.0	212	1.5
	20	432	11.4	263	7.3	148	1.0	144	1.0
	20	44	1.2	75	2.1	164	1.1	197	1.3

ตารางที่ 2 พิษของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการก่อกลายพันธุ์ของ *Salmonella typhimurium* สายพันธุ์ TA98 และ TA100 (ต่อ)

สารและตัวอย่างที่ทดสอบ	ปริมาณสารสกัด (มิลลิกรัม)	จำนวนโคโลนีของ His+ Revertants							
		สายพันธุ์ TA98				สายพันธุ์ TA100			
		-S9 mix		+S9 mix		-S9 mix		+S9 mix	
		จำนวน	เท่าของ DMSO	จำนวน	เท่าของ DMSO	จำนวน	เท่าของ DMSO	จำนวน	เท่าของ DMSO
20	5	72	1.9	84	2.3	215	1.5	250	1.7
	10	103	2.7	68	1.9	242	1.6	215	1.5
	20	130	3.4	78	2.2	257	1.7	222	1.5
27	5	62	1.6	179	5.0	103	0.7	214	1.5
	10	48	1.3	211	5.9	103	0.7	220	1.5
	20	29	0.8	221	6.1	67	0.5	185	1.3
41	5	42	1.1	89	2.5	192	1.3	276	1.9
	10	40	1.1	96	2.7	203	1.4	245	1.7
	20	34	0.9	89	2.5	188	1.3	238	1.6
42	5	50	1.3	68	1.9	219	1.5	213	1.5
	10	55	1.4	73	2.0	202	1.4	176	1.2
	20	44	1.2	75	2.1	164	1.1	197	1.3
45	5	50	1.3	76	2.1	136	0.9	220	1.5
	10	57	1.5	146	4.1	109	0.7	197	1.3
	20	61	1.6	186	5.2	91	0.6	251	1.7
48	5	49	1.3	92	2.6	100	0.7	190	1.3
	10	32	0.8	104	2.9	81	0.5	142	1.0
	20	28	0.7	89	2.5	49	0.3	52	0.4
AF-2	1/0.1 ^a	795±88		-		570±42		-	
Benzopyrene	5/1.25 ^a	-		1144±360		-		1162±277	

DMSO: Dimethylsulfoxide; AF-2: Furylfuramide

ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ยจาก 3 การทดสอบ

-S9 mix หมายถึง ทดสอบในสภาวะที่ไม่เติมเอนไซม์

+S9 mix หมายถึง ทดสอบในสภาวะที่เติมเอนไซม์จากตับหนู และ co-factors

^a: ความเข้มข้นเป็นไมโครกรัม ที่ใช้กับสายพันธุ์ TA98/TA100

การทดสอบผลต่อสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2)

ผลการทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดยาแผนโบราณที่มีและไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์จำนวน 20 ชนิดต่อเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการด้วยวิธี CBMN assay พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 16 ตัวอย่าง (ร้อยละ 80) ได้แก่ ยาแผนโบราณหมายเลข 1, 2, 6, 7, 8, 9, 18, 19, 22, 23, 25, 27, 34, 39, 42 และ 48 ในขนาดทดสอบตามที่ระบุในตารางที่ 3 มีผลต่อสารพันธุกรรมของเซลล์ HepG2 ในขณะที่มีการแบ่งเซลล์โดยกระตุ้นให้เกิด micronucleus ใน binucleated cells สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัมพันธ์กับปริมาณสารสกัดที่เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับตัวทำละลาย DMSO ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 โดยสามารถกระตุ้นให้เกิด micronucleus สูงสุดเป็น 12.5, 2.83, 5.42, 2.00, 2.92, 2.83, 2.42, 3.00, 2.17, 2.33, 2.42, 5.00, 3.17, 2.83, 3.92 และ 4.08 เท่าของ DMSO ตามลำดับ ในขณะที่ตัวทำละลาย DMSO และสารมาตรฐาน Aflatoxin B₁ ทำให้เกิด micronucleus จำนวน 12 ± 2 และ 63 ± 3 ต่อ 1000 binucleated cells ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าสารสกัด 11 ตัวอย่าง ได้แก่สารสกัดหมายเลข 2, 7, 18, 19, 20, 25, 27, 34, 39, 41 และ 42 กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ HepG2 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับตัวทำละลาย DMSO ในจำนวนนี้ทุกตัวอย่างที่กระตุ้นให้เกิด micronucleus สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นหมายเลข 20 และ 41 อย่างไรก็ตามพบว่าสารสกัดจากยาแผนโบราณ 2 ชนิดในขนาดที่ทดสอบทำให้การแบ่งเซลล์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่หมายเลข 1 และ

48 (ยาบรรเทาไอตราเอ และยาหอมมหากำลังราชสีห์) โดยทำให้การแบ่งตัวลดลงกว่าร้อยละ 60 แสดงถึงความเป็นพิษต่อการแบ่งเซลล์ และยังสามารถกระตุ้นการเกิด micronucleus เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย เมื่อนำสารสกัดยาแผนโบราณมาทดสอบความเป็นพิษต่อยีนของเซลล์ HepG2 ด้วยวิธี comet assay พบว่าสารสกัดทั้ง 20 ชนิดในขนาด 250-1000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรที่ทดสอบมีฤทธิ์ทำลายดีเอ็นเอของเซลล์ HepG2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 โดยสามารถทำให้ comet tail length ยาวกว่าตัวทำละลาย DMSO ในทุกขนาดที่ทดสอบ โดยมีค่าอยู่ในช่วง 1.67-6.93 เท่าของ DMSO โดยค่า comet tail length ของ DMSO และสารมาตรฐาน N-nitroso-N-methylurea เป็น 2.22 ± 0.51 และ 4.92 ± 0.01 ไมโครเมตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตามในการทดลองนี้ไม่พบว่าปริมาณของสารสกัดที่เพิ่มขึ้นมีฤทธิ์ในการทำลายสารพันธุกรรมของเซลล์ HepG2 เพิ่มมากขึ้น

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษา Ames test, CBMN assay และ comet assay ในสารสกัดยาแผนโบราณจำนวน 20 ตัวอย่าง พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 10 ตัวอย่างที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA98 และมี 7 จาก 10 ตัวอย่างที่ทำให้เกิด micronucleus ในเซลล์ HepG2 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ 9 จาก 10 ตัวอย่างพบว่าไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ แต่มีผลกระตุ้นให้เกิด micronucleus ได้ในเซลล์ HepG2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย นอกจากนี้ทั้ง 20 ตัวอย่างมีผลทำให้ comet tail length ยาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของฤทธิ์การก่อ มะเร็งตับของคนศึกษาโดยวิธี CBMN assay และ กลายพันธุ์ในแบคทีเรียเกี่ยวกับการทำลายดีเอ็นเอในเซลล์ comet assay

ตารางที่ 3 ผลของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2)

สารและ ตัวอย่าง ที่ทดสอบ	ความเข้มข้น ^a (µg/ml)	CBMN assay ^b				Comet assay	
		จำนวน BN/1000		เซลล์ จำนวน MN/1000BN		Tail length (µm)	
		M±SE	Risk ratio	M±SE	Risk ratio	M±SE	เท่าของ DMSO
DMSO	0.50%	178±16	1.00	12± 2	1.00	2.22 ±0.51	1.00
AFB ₁	3.00	138±64	0.78	63±3 **	5.25	ND	ND
NMU	10mM	ND	ND	ND	ND	4.92±0.01 **	2.22
1	ND/250	ND	ND	ND	ND	5.27±0.06 **	2.37
	500/500	50 **	0.28	110 **	9.17	5.77±0.19 **	2.60
	1000/1000	56 **	0.31	150 **	12.50	6.42±0.29 **	2.89
2	200/250	432 **	2.43	18	1.50	5.85±0.52 **	2.64
	500/500	382±136 **	2.15	30±4 *	2.50	7.01±1.42 **	3.16
	1000/1000	325±124 **	1.83	34±1 **	2.83	8.43±1.72 **	3.80
6	ND/250	ND	ND	ND	ND	6.02±0.69 **	2.71
	500/500	124±12 **	0.70	32±8 *	2.67	6.36±0.77 **	2.86
	1000/1000	148±8	0.83	65 **	5.42	6.32±0.39 **	2.85
7	ND/250	ND	ND	ND	ND	6.28±0.45 **	2.83
	500/500	194	1.09	18	1.50	6.37±2.50 **	2.87
	1000/1000	278 **	1.56	24 *	2.00	7.67±2.36 **	3.45
8	ND/250	ND	ND	ND	ND	7.22±0.20 **	3.25
	500/500	205	1.15	26	2.17	7.22±0.16 **	3.25
	1000/1000	230 *	1.29	35 *	2.92	6.26±0.12 **	2.82
9	200/250	203±100	1.14	26±8 *	2.17	4.72±0.22 **	2.13
	500/500	199±84	1.12	26 *	2.17	7.41±2.59 **	3.34
	1000/1000	184±71	1.03	34 **	2.83	6.75±1.65 **	3.04
18	200/250	246±10 **	1.40	25±13 *	2.08	6.49±0.10 **	2.92
	500/500	218±26	1.22	29±15 *	2.42	6.50±0.71 **	2.93
	1000/1000	171±2	0.96	23±1	1.92	6.47±1.15 **	2.91

ตารางที่ 3 ผลของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) (ต่อ)

สารและ ตัวอย่าง ที่ทดสอบ	ความเข้มข้น ^a (µg/ml)	CBMN assay ^b				Comet assay	
		จำนวน BN/1000		เซลล์ จำนวน		Tail length (µm)	
				MN/1000BN			
		M±SE	Risk ratio	M±SE	Risk ratio	M±SE	เท่าของ DMSO
19	100/ND	402±92 **	2.26	18±5	1.50	ND	ND
	200/250	412±4 **	2.31	22±8	1.83	4.18±0.63 **	1.88
	500/500	451±57 **	2.53	28±9 *	2.33	5.74±0.66 **	2.59
	1000/1000	241±46 **	1.35	36±10 **	3.00	6.77±1.38 **	3.05
20	200/250	240 **	1.35	10	0.83	3.71±0.12 **	1.67
	500/500	193±19	1.08	21±6	1.75	4.36±1.14 **	1.96
	1000/1000	175±25	0.98	23	1.92	6.72±1.33 **	3.03
22	200/250	221 *	1.24	12	1.00	7.34±1.79 **	3.31
	500/500	202	1.13	16	1.33	6.86±0.18 **	3.09
	1000/1000	155	0.87	26 *	2.17	9.72±0.85 **	4.38
23	ND/250	ND	ND	ND	ND	6.44±1.68 **	2.90
	500/500	223±2 *	1.25	18±2	1.50	8.37±0.94 **	3.77
	1000/1000	225±15 *	1.26	28 *	2.33	6.24±0.26 **	2.81
25	100/250	253±17 **	1.42	14±3	1.17	4.74±1.32 **	2.14
	250/500	280±166 **	1.57	17±2	1.42	7.38±0.11 **	3.32
	500/1000	298±197 **	1.67	29±1 *	2.42	7.42±1.41 **	3.34
27	ND/250	ND	ND	ND	ND	6.86±0.24 **	3.09
	500/500	259 **	1.46	30	2.50	7.13±0.20 **	3.21
	1000/1000	112 **	0.63	60 **	5.00	7.51±0.23 **	3.38
34	200/250	497 **	2.79	21	1.75	4.88±0.67 **	2.20
	500/500	293±171 **	1.65	30±1 *	2.50	5.11±1.36 **	2.30
	1000/1000	278±144 **	1.56	38 **	3.17	5.32±0.77 **	2.40
36	ND/250	ND	ND	ND	ND	7.87±0.37 **	3.55
	500/500	197±32	1.11	16±2	1.33	6.89±1.65 **	3.10
	1000/1000	177±24	0.99	22±7	1.83	8.14±2.24 **	3.67

ตารางที่ 3 ผลของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) (ต่อ)

สารและตัวอย่างที่ทดสอบ	ความเข้มข้น ^a (µg/ml)	CBMN assay ^b				Comet assay	
		จำนวน BN/1000		เซลล์ จำนวน MN/1000BN		Tail length (µm)	
		M±SE	Risk ratio	M±SE	Risk ratio	M±SE	เท่าของ DMSO
39	200/250	344 **	1.93	23	1.92	5.99±0.50 **	2.70
	500/500	319±28 **	1.79	27±8 *	2.25	8.04±0.51 **	3.62
	1000/1000	314 **	1.76	34±7 **	2.83	7.58±0.90 **	3.41
41	ND/250	ND	ND	ND	ND	15.83±0.30 **	6.93
	500/500	225 *	1.26	18	1.50	6.89±0.15 **	3.10
	1000/1000	142	0.80	23	1.92	6.6±0.16 **	2.97
42	130/250	435 **	2.44	36 **	3.00	9.77±2.33 **	4.40
	325/500	257±53 **	1.44	34±13 **	2.83	6.76±0.21 **	3.05
	650/1000	260±150 **	1.46	47±21 **	3.92	3.96±0.18 **	1.78
45	ND/250	ND	ND	ND	ND	8.45±0.21 **	3.81
	500/500	196	1.10	18	1.50	7.13±0.20 **	3.21
	1000/1000	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic	10.89±0.45 **	4.91
48	ND/250	ND	ND	ND	ND	7.85±0.16 **	3.54
	500/500	59 **	0.33	44 **	3.67	10.11±0.25 **	4.55
	1000/1000	56 **	0.31	49 **	4.08	7.25±0.19 **	3.27

a: ความเข้มข้นในการทดสอบ CBMN Test/Comet Assay

b: M±SE ได้จากการทดลองซ้ำ 2 ครั้ง ส่วนตัวเลขเดียวเกิดจากการทดลองครั้งเดียว

*: ความแตกต่างเมื่อเทียบกับตัวทำลาย DMSO ที่ระดับความเชื่อมั่น $P \leq 0.05$

** : ความแตกต่างเมื่อเทียบกับตัวทำลาย DMSO ที่ระดับความเชื่อมั่น $P \leq 0.001$

DMSO: Dimethylsulfoxide; AFB₁: Aflatoxin B1; NMU: N-nitroso-N-methylurea

ND: ไม่ได้ทดสอบ, BN: Binucleated cell, MN: micronucleus cell

M: Mean, SE: Standard error

Toxic: ความเข้มข้นที่ทำให้เซลล์ตาย

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลการทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2)

ตัวอย่าง	Ames test (TA98)		CBMN assay	Comet assay
	-S9mix	+S9 mix		
1	-	+	++++ *	+
2	-	-	+	+
6	-	-	++	+
7	-	-	+	+
8	-	+	+	+
9	-	-	+	+
18	+	++++	+	+
19	++++	+++	+	+
20	+	+	-	+
22	-	-	+	++
23	-	-	+	+
25	-	-	+	+
27	-	++	++	+
34	-	-	+	+
36	-	-	-	+
39	-	-	+	+
41	-	+	-	+++
42	-	+	+	++
45	-	++	- *	++
48	-	+	+ *	++

ค่าที่แสดงเป็นค่าสูงสุดที่ทดสอบได้เมื่อเทียบกับตัวทำลายโดย -: 1 เท่า; +: 2-4 เท่า; ++: 4-6 เท่า; +++: 6-8 เท่า; ++++: มากกว่า 8 เท่า ของตัวทำลาย DMSO

*: ความเข้มข้นที่ทดสอบทำให้เซลล์ตายมากกว่าร้อยละ 60

วิจารณ์และสรุป

จากการประเมินความเป็นพิษของสารสกัดยาแผนโบราณชนิดรับประทานที่วางจำหน่ายในเขตกรุงเทพมหานคร จำนวน 50 ตัวอย่าง ร้อยละ 88 ไม่มีการระบุส่วนประกอบของยาที่ผลิตว่ามีสมุนไพรชนิดใดบ้าง มีเพียง 6 ตัวอย่างที่ระบุส่วนประกอบของยา

และมีเพียง 3 ตัวอย่างที่ระบุเลขที่ทะเบียนยาไว้ เมื่อนำมาสกัดด้วยเมทิลแอลกอฮอล์ แล้วทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *Salmonella typhimurium* (Ames test) และทดสอบการทำลายสารพันธุกรรมทั้งในรูปแบบของการเกิด micronucleus (CBMN assay) และการเกิดเซลล์รูปดาวหาง (comet assay)

ในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 10 ใน 50 ตัวอย่าง แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์แบบ frame-shift mutation โดยออกฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA98 ได้แก่ ยาแผนโบราณหมายเลข 1, 8, 18, 19, 20, 27, 41, 42, 45 และ 48 โดยจะแสดงฤทธิ์ได้ต้องเติมเอนไซม์จากตับหนูที่กระตุ้นด้วยสารเคมี polychlorinated biphenyl เพื่อเปลี่ยนสภาพของสารสกัดให้ออกฤทธิ์มีเพียง 3 ตัวอย่างที่ออกฤทธิ์ได้โดยไม่ต้องเติมเอนไซม์ ได้แก่ สารสกัดหมายเลข 18, 19 และ 20 แต่ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ที่พบค่อนข้างต่ำ โดยที่ขนาด 5- 20 มิลลิกรัม ทำให้แบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA98 กลายพันธุ์สูงสุดประมาณ 2-14 เท่าของตัวทำละลาย DMSO จากการศึกษาก่อนหน้านี้มีรายงานการศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในยาแผนโบราณที่ได้จดทะเบียนตำรับยาที่ระบุส่วนผสมไว้ชัดเจน ได้แก่ ยาตำรับยาไทย 8 ตำรับที่กระทรวงสาธารณสุขประกาศให้ใช้ในราชกิจจานุเบกษา ได้แก่ ยาธาตุนครจบ ยาประสะไหล ยาตรีหอม ยาเขียวหอม ยาเหลืองปิดสมุทร ยาประสะมะแว้ง ยาหอมนวโกศ และยาจันทลีลา⁵, ยาริดสีดวงมหากาฬ⁶, ยาเบญจโลกวิเชียร⁷ และยาแผนโบราณ 5 ตำรับ⁸ คือ ยาหอมนวโกฐ ยาหอมอินทจักร ยาหอมปราสาททอง ยาแก้ปวดโคคลาน และยาแก้ปวดสหสธารา⁹ โดยการศึกษาด้วยวิธี Ames test ไม่พบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อ *S. typhimurium*⁶⁻⁸ แต่เมื่อนำส่วนผสมสกัดยาตำรับต่างๆ ไปทำปฏิกิริยากับสารไนโตรทในสภาวะที่เป็นกรด (ตามสมมุติฐานที่อาจเกิดขึ้นในกระเพาะอาหารของคนได้) พบว่าทุกตัวอย่างทำให้เกิดการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียได้⁶⁻⁷ อย่างไรก็ตาม ปริมาณของสารไนโตรทที่ใช้สูงกว่าระดับปกติที่พบมาก

มีรายงานวิจัยจำนวนมากที่ประเมินฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในรูปแบบของสมุนไพรวัดเดียวไม่พบฤทธิ์กลายพันธุ์โดยวิธี Ames test^{6, 9-11} อย่างไรก็ตามมีบางรายงานพบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์อย่างอ่อนในสารสกัดจากมะขามแขก ดอกคำฝอยและใบบัวบก⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าสารสกัดจากสมุนไพรวัดเดียวที่ทำปฏิกิริยากับไนโตรทในสภาพที่เป็นกรด ทำให้เกิดการกลายพันธุ์โดยวิธี Ames test และแสดงความเป็นพิษต่อยีนในเซลล์กระเพาะอาหารของหนูเมื่อทดสอบด้วยวิธี alkaline elution technique และยังกระตุ้นให้เซลล์กระเพาะอาหารหนูมีการแบ่งตัวมากขึ้นด้วย¹²

เมื่อทำการทดสอบพิษของสารสกัดยาแผนโบราณต่อยีนในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) ด้วยวิธี CBMN assay พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 16 ชนิดจาก 20 ตัวอย่างสามารถทำลายสารพันธุกรรมของเซลล์ตับได้ โดยกระตุ้นให้เกิด micronucleus ในเซลล์มะเร็งตับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสูงขึ้นไป 2.0-12.5 เท่าของสารตัวทำละลาย DMSO แม้ว่าสารสกัดยาแผนโบราณที่ทดสอบ 11 ใน 20 ตัวอย่างสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ตับเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าเมื่อเทียบกับตัวทำละลาย DMSO ทำให้เพิ่มโอกาสในการเข้าทำลายสารพันธุกรรมเพิ่มขึ้นด้วย เมื่อทดสอบด้วยวิธี comet assay พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณทั้ง 20 ตัวอย่างที่ทดสอบมีผลต่อพันธุกรรมของเซลล์ HepG2 โดยทำให้ comet tail length ยาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับสารตัวทำละลาย DMSO

การศึกษานี้พบว่าสารสกัดยาแผนโบราณ 9 ใน 10 ตัวอย่างไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย แต่แสดงความเป็นพิษต่อยีนในเซลล์มะเร็งตับของคนโดยการกระตุ้นให้เกิด micronucleus เพิ่มขึ้น

และทุกตัวอย่างทำให้เกิด comet tail length ยาวขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการศึกษานี้คล้ายคลึงกับรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่น พบว่าสารพิษ Fumonisin B1 จากเชื้อราในสกุล *Fusarium* ที่พบปนเปื้อนในข้าวโพดและเป็นสารก่อมะเร็งตับในสัตว์ทดลองและอาจก่อมะเร็งในคนไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย (Ames test) แต่สามารถกระตุ้นให้เกิดความเป็นพิษต่อยีนของเซลล์ HepG2 ทั้งการกระตุ้นให้เกิด micronucleus และ comet tail length ยาวขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเพิ่มขึ้นตามปริมาณของสารทดสอบที่มากขึ้นด้วย³⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาพบว่ายาฆ่าแมลง malathion ที่ใช้อย่างกว้างขวางไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์³¹ แต่สามารถทำลายสารพันธุกรรมของเซลล์ HepG2 ได้เมื่อทดสอบด้วยวิธี comet assay³² เช่นเดียวกับการศึกษาความเป็นพิษของน้ำชะหน้าดินพบว่าตัวอย่างทั้งหมดที่นำมาทดสอบ Ames test ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ แต่กลับแสดงความเป็นพิษต่อดีเอ็นเอของเซลล์ HepG2 ในการทดสอบด้วย comet assay³³ สารสกัดกวาวเครือแดงไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย แต่ทำให้เกิดไมโครนิวเคลียสในไขกระดูกของหนูทดลองได้¹¹ พิษหลายชนิดที่ใช้ในยาแผนโบราณของแอฟริกาได้แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์/ทำลายดีเอ็นเอได้และชักนำให้เกิด micronucleus และทำให้เกิดการแตกหักของดีเอ็นเอในเซลล์เม็ดเลือดขาวด้วย³⁴ ในการศึกษาสารสกัดยาแผนโบราณที่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ 7 ใน 10 ตัวอย่าง สามารถชักนำให้เกิด micronucleus ในเซลล์ HepG2 ได้ และตัวอย่างทั้งหมดแสดงถึงการทำลายดีเอ็นเอของเซลล์ HepG2 เมื่อทดสอบด้วยวิธี comet assay

เทคนิคของการใช้ comet assay และ CBMN assay ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในการตรวจสอบสารในระดับต่ำที่ส่งผลกระทบต่อการทำลายดีเอ็นเอ เช่น การใช้วิธี comet assay ตรวจสอบความแตกต่างของเซลล์เม็ดเลือดของคนที่ถูกและไม่ถูกบุหรี่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ³⁵ การใช้วิธี CBMN assay เพื่อดูผลกระทบของปริมาณรังสีระดับต่ำต่อการประกอบอาชีพของบุคลากรในโรงพยาบาลพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด micronucleus ในเซลล์ lymphocyte มากกว่าบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานเกี่ยวข้องกับรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁶ และยังพบว่าพยาบาลที่ทำงานในการให้ยาเคมีบำบัดมีอุบัติการณ์ของการเกิด micronucleus ในเซลล์บุช่องปากมากกว่าพยาบาลที่ทำงานด้านอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย³⁷ และจากรายงานพบว่าสี Sudan I ที่ระดับความเข้มข้น 25-100 μM แสดงความเป็นพิษต่อยีนของเซลล์ HepG2 โดยทำให้ comet tail length ยาวขึ้นและอุบัติการณ์ของ micronucleus เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁸ นอกจากนี้ยังมีผู้ใช้วิธี comet assay และ micronucleus assay ในการประเมินมลภาวะจากสิ่งแวดล้อม³⁹ เช่นมีรายงานพบว่าอุบัติการณ์ของ micronucleus ในเซลล์เม็ดเลือดเซลล์เยื่อบุช่องปาก และ urothelial cell ของผู้ที่ดื่ม น้ำที่มีสารหนูปนเปื้อนต่อเนื่องมานานสูงกว่า 4 เท่าของคนทั่วไป⁴⁰ จะเห็นได้ว่าทั้ง comet assay และ CBMN assay เป็นวิธีที่มีความไวค่อนข้างสูงในการตรวจวัดผลกระทบต่อสารพันธุกรรมของเซลล์หลากหลายชนิด

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าร้อยละยี่สิบของยาแผนโบราณชนิดรับประทานที่นำมาศึกษา

แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA98 (frame-shift mutation) และมีผลต่อการทำลายดีเอ็นเอในเซลล์มะเร็งตับของคน (HepG2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทดสอบด้วยวิธี CBMN assay และ comet assay นอกจากนี้ ยังพบว่าสารสกัดยาแผนโบราณที่ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรียสามารถออกฤทธิ์ทำลายดีเอ็นเอของเซลล์ HepG2 ได้ และสารสกัดยาแผนโบราณบางชนิดสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ HepG2 ได้อีกด้วย ดังนั้นการประเมินความปลอดภัยของยาแผนโบราณที่วางจำหน่ายทั่วไปควรได้รับความใส่ใจและจำเป็นต้องมีการวิจัยที่มากขึ้นก่อนนำไปวางจำหน่ายตามท้องตลาด

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากเงินบำรุงของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 และเงินงบประมาณของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประจำปี พ.ศ. 2551

ผู้วิจัยขอขอบคุณคุณอนงค์ ปุ่กคานนท์ และคุณศรีนวล ยิ้มจั่น ที่ช่วยเหลืองานตลอดการวิจัยนี้ เจ้าหน้าที่ธุรการของกลุ่มงานวิจัยที่ทำงานด้านธุรการต่างๆ เจ้าหน้าที่ของงานโลหิตวิทยาที่ช่วยเหลือแนะนำเรื่องการดูแลย้อมเซลล์ และอาจารย์สมศักดิ์ อภิสิทธิ์วานิช และเจ้าหน้าที่จากภาควิชาพันธุศาสตร์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ช่วยสาธิตและแนะนำเทคนิคของวิธี comet assay

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานสถิติแห่งชาติ สำนักนายกรัฐมนตรื สรุปผลการสำรวจเบื้องต้นการสำรวจเกี่ยวกับอนามัยและสวัสดิการ พ.ศ. 2544 สืบค้นจาก: <http://www.service.nso.go.th/>

- nso/nso_center/project/search_center/23project-th.htm. วันที่เข้าไปสืบค้น 21 พฤศจิกายน 2554.
2. กองควบคุมยา สำนักงานอาหารและยา สถิติมูลค่าการผลิตและการนำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร สำหรับยาแผนโบราณ ตั้งแต่ ปี 2530-2553 สืบค้นจาก: http://wwwapp1.fda.moph.go.th/drug/zone_search/files/sea001_002.asp. วันที่เข้าไปสืบค้น 27 ธันวาคม 2554.
3. บังอร ศรีพานิชกุลชัย, นิรามย์ ผางกระโทก, จินตนา จุลทัศน์, กิตติศักดิ์ ศรีพานิชกุลชัย. การปนเปื้อนของจุลินทรีย์ก่อโรคและโลหะหนักในยาแผนโบราณไทยที่ผลิตใน 5 อำเภอของจังหวัดขอนแก่น. วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยขอนแก่น 2550;12:499-507.
4. วชิรย์ ธมิตรามณี, พงษ์ธร ทองบุญ, ปัทม์ ธาราไพศาล, มุฮัมมัดสุเปียน ปะคอเล็ง ความปลอดภัยของยาแผนโบราณที่จำหน่ายในร้านขายยาจังหวัดสุราษฎร์ธานี สืบค้นจาก: <http://www.dmsc.moph.go.th/webroot/suratthani/File/โครงการสำคัญ/ความปลอดภัยของยาที่จำหน่ายในร้านขายยา.pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 21 ธันวาคม 2554.
5. Kangsadalampai K, Kusamran W, Bootyee C. Mutagenicity modification of Thai folklore medicine by nitrite in Ames Salmonella mutagenicity test. Thai J Toxicol 1996;11-12:8-17.
6. Singharachai C, Palanuvej C, Kiyohara H, Yamada H, Ruangrunsi N. Safety evaluation of Thai traditional medicine remedy: Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian. J health Res 2011;25:83-90.
7. ลินนา ทองยงค์, ธนสร ตันศฤงฆาร, ชนิตา พลานูเวช, อนุสรณ์รังสิโยธิน, สมชาย อิศระวานิชย์, อัญชลี จุฑะพุทธิ, et al. ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ยับยั้งการกลายพันธุ์ของตำรับยาไทย: ยาริดสีดวงมหาเทพ. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2549;20:155-70.
8. บังอร ศรีพานิชกุลชัย, นิรามย์ ผางกระโทก, พร้อมจิต ศรีลัมภ์, นพมาศ สุนทรเจริญนนท์. การตรวจสอบฤทธิ์กลายพันธุ์และด้านการกลายพันธุ์ของสารสกัดยาแผนโบราณ. วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยขอนแก่น 2550; 12:492-98.
9. Thepouyporn A, Kwanbunjan K, Pooudong S, Changbumrung S. Mutagenicity study of weeds and common plants use in traditional medicine and for animal feed. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006;37:195-202.
10. Cherdshewasart W, Sutjit W, Pulcharoen K, Chulasiri M. The mutagenic and antimutagenic effects of the traditional phytoestrogen-rich herbs, Pueraria mirifica and Pueraria lobata. Braz J Med Biol Res 2009;42:816-23.

11. Cherdshewasart W, Sutjit W, Pulcharoen K, Chukasiri M. Mutagenic and antimutagenic effects of the traditional herb used for treating erectile dysfunction, *Butea superba* Roxb. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:923-7.
12. Tepsuwan A, Furihata C, Rojanapo W, Matsushima T. Genotoxicity and cell proliferative activity of nitrosated *Oroxylum indicum* Vent fraction in the pyloric mucosa of rat stomach. *Mutat Res* 1992;281:55-61.
13. Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects, Test No. 471. OECD Publishing; 1997.
14. Ames BN, Mccann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res* 1975;31:347-64.
15. Sugimura T, Sato S, Nagao M, Yahagi T, Matsushima T, Seino Y, et al. Overlapping of Carcinogens and Mutagens. In: Magee PN, et al., editors. *Fundamental in Cancer Prevention*. Tokyo/Univ: Univ. of Tokyo Press; 1976. p. 191-215.
16. Maron DM, Ames BN. Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. *Mutat Res* 1983; 113:173-215.
17. Kassie F, Parzefall W, Knasmuller S. Single cell gel electrophoresis assay: a new technique for human biomonitoring studies. *Mutat Res* 2000;463:13-31.
18. Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutat Res* 1993;285:35-44.
19. Heddle JA, Hite M, Kirkhart B, Mavournin K, MacGregor JT, Newell GW, et al. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 1983;123:61-118.
20. Mavournin KH, Blakey DH, Cimino MC, Salamone MF, Heddle JA. The *in vivo* micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 1990;239:29-80.
21. Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat Res* 1985;147:29-36.
22. Darroudi F, Meijers CM, Hadjidekova V, Natarajan AT. Detection of aneugenic and clastogenic potential of X-rays, directly and indirectly acting chemicals in human hepatoma (HepG2) and peripheral blood lymphocytes using the micronucleus assay and fluorescent *in situ* hybridization with a DNA centromeric probe. *Mutagenesis* 1996;11:425-33.
23. Musatov SA, Anisimov VN, Andr V, Vigreux C, Godard T, Gauduchon P, et al. Modulatory effects of melatonin on genotoxic response of reference mutagens in Ames test and the comet assay. *Mutat Res* 1998;417:75-84.
24. Horv thov E, Slamenov D, Hlinc kov L, Mandal TK, G belov A, Collins AR The nature and origin of DNA single-strand breaks determined with the comet assay. *Mutat Res* 1998;409:163-71.
25. Uhl M, Helma C, Knasm ller S. Evaluation of the single cell gel electrophoresis assay with human hepatoma (HepG2) cells. *Mutat Res* 2000;468:213-25.
26. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 1988;175:184-91.
27. Valentin-Severin I, Le Hegarat L, Lhuguenot JC, Le Bon AM, Chagnon MC. Use of HepG2 cell line for direct or indirect mutagens screening: comparative investigation between comet and micronucleus assays. *Mutat Res* 2003;536:79-90.
28. Natarajan AT, Darroudi F. Use of human hepatoma cells for *in vitro* metabolic activation of chemical mutagens/carcinogens. *Mutagenesis* 1991;6:399-403.
29. Nadin SB, Vargas-Roig LM, Ciocca DR. A Silver Staining Method for Single-cell Gel Assay. *J Histochem Cytochem* 2001;49:1183-6.
30. Ehrlich V, Darroudi F, Uhl M, Steinkellner H, Zsivkovis M, Knasmueller S. Fumonisin B(1) is genotoxic in human derived hepatoma (HepG2) cells. *Mutagenesis* 2002;17:257-60.
31. Pednekar MD, Gandhi SR, Netrawali MS. Evaluation of mutagenic activities of endosulfan, phosalone, malathion, and permethrin, before and after metabolic activation, in the Ames *Salmonella* Test. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987;38:925-33.
32. Moore PD, Yedjou CG, Tchounwou PB. Malathion-induced oxidative stress, cytotoxicity in human liver carcinoma (HepG2) cells. *Environ Toxicol* 2010;25:221-6.

33. Lah B, Vidic T, Glasencnik E, Cepeljnik T, Gorjanc G, Marinsek-Logar R. Genotoxicity evaluation of water soil leachates by Ames test, Comet assay, and preliminary Tradescantia micronucleus assay. *Environ Monit Assess* 2008;139:107-18.
34. Taylor JL, Elgorashi EE, Maes A, Van Gorp U, DeKimpe N, Van Staden J, et al. Investigating the safety of plants used in South African traditional medicine: testing for genotoxicity in micronucleus and alkaline comet assays. *Environ Mol Mutagen* 2003;42:144-54.
35. Ellahue e MF, Perez-Alzola LP, Farf n-Urzua M, Gonzalez-Hormazabal P, Garay M, Olmedo MI, Preliminary evaluation of DNA damage related with the smoking habit measured by the Comet Assay in whole blood cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1223-9.
36. Sari-Minodier I, Orsi re T, Auquier P, Martin F, Botta A Cytogenetic monitoring by use of the micronucleus assay among hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation. *Mutat Res* 2007;629:111-21.
37. Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Sal E, Iavicoli S. Micronucleus induction and Fish analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. *Mutat Res* 2007;628:11-8.
38. An Y, Jiang L, Coa J, Geng C, Zhong L. Sudan I induces Genotoxic effects and oxidative DNA damage in HepG2 cells. *Mutat Res* 2007;627:164-70.
39. Villela IV, de Oliveira IM, Silveira JC, Dias JF, Henriques JA, da Silva J. Assessment of environmental stress by the micronucleus and comet assay on *Limnoperna fortunei* exposed to Guaiba hydrographic region samples (Brazil) under laboratory condition. *Mutat Res* 2007;628:76-86.
40. Basu A, Ghosh P, Das JK, Banerjee A, Ray K, Giri AK. Micronuclei as biomarkers of Exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: A comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:820-7.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

ทิพย์ธิดา ปาสาจันทร¹

วรรณภา เศรษฐธุธรรม-อิชิตะ¹

คีตกานต์ นัตพบสุข¹

Takafumi Ishida²

दनัย ทิวาเวช³

บทคัดย่อ มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในหญิงไทยมากเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม การป้องกันและควบคุมมะเร็งปากมดลูกด้วยการตรวจหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็งปากมดลูกโดยใช้ตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมจึงเป็นกลยุทธ์สำคัญที่อาจช่วยลดอัตราการเกิดและตายของมะเร็งปากมดลูกได้ multidrug resistance 1 gene (MDR1) เป็นยีนควบคุมการแสดงออกและการทำงานของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งทำหน้าที่เป็นปั๊มอยู่บนผิวเซลล์ช่วยขับสารก่อมะเร็งและยาออกจากเซลล์ มีรายงานว่า MDR1 ในตำแหน่ง nucleotide 3435 ของ exon 26 ในมนุษย์นั้น cytosine base (C) จะถูกแทนที่ด้วย thymine base (T) ทำให้เกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphisms) ได้ 3 แบบ (genotypes) คือ CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) และ TT genotype (mutant type) และพบว่าผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง MDR1 (C3435T) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มคนปกติและกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก กลุ่มละ 174 ราย และทำการตรวจหา MDR1 (C3435T) polymorphism ด้วยวิธี PCR-RFLP ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก 1.98 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี CC genotype (OR=1.98, 95%CI=1.08-3.65) ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเชื่อว่า TT genotype ของ MDR1 (C3435T) polymorphism น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่มีประโยชน์ในการค้นหากลุ่มหญิงไทยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพื่อช่วยให้แพทย์ตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรกซึ่งเป็นระยะที่รักษาให้หายได้ (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:164-171.)

คำสำคัญ: ยีน MDR1, ความหลากหลายทางพันธุกรรม, มะเร็งปากมดลูก, ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม

¹ภาควิชาสูติศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ²Unit of Human Biology and Genetics, Department of Biological Sciences, School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan ³งานชีววิทยามะเร็ง กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Association between MDR1 (C3435T) Polymorphism and Cervical Cancer Risk in North-eastern Thailand

by Tiphida Pasachan¹, Wannapa Settheetham-Ishida¹, Sitakan Natphopsuk¹, Takafumi Ishida², Danai Tiwawech^{3*}

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon-Kaen University. ²Unit of Human Biology and Genetics, Department of Biological Sciences, School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan. ³Cancer Biology Section, Research Division, National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand. * Correspondence.

Abstract Cervical cancer (CVC) is a serious public health problem in Thailand. Among Thai females, it rates as the second most prevalent cause of cancer-related deaths after breast cancer. The use of genetic risk factors to control CVC among high-risk groups promises to be a key strategy for decreasing both incidence and mortality. The multidrug resistance 1 gene (MDR1) plays an important role in regulating the expression and function of P-glycoprotein (P-gp), an efflux-pump on the cell membrane, to excrete toxins and drugs from cells. In humans, a nucleotide at position 3435 on exon 26 of MDR1 is reportedly polymorphic, since it can substitute cytosine base (C) with thymine base (T), yielding 3 genotypes: CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) and TT genotype (mutant type). Individuals with the TT genotype have been found to be at increased risk of several cancers. Therefore, the purpose of this study was to investigate the association between MDR1 (C3435T) polymorphism and the risk of CVC among females in northeast Thailand. The 348 age-matched study subjects were divided into two groups--normal controls (174 persons) and CVC patients (174 persons). Genomic DNA, which had been extracted from the peripheral blood leukocytes of each subject, was analyzed for MDR1 (C3435T) polymorphism by PCR-RFLP technique. It was found that individuals with the TT genotype were at 1.98-fold higher risk of CVC, than those with the CC genotype (OR=1.98, 95%CI=1.08-3.65). The results showed that MDR1 (C3435T) polymorphism was associated with risk of CVC among the sample group of women from northeast Thailand. Therefore, the TT genotype of MDR1 (C3435T) polymorphism may be a useful genetic risk factor for use in screening for women at high risk of CVC. This can help physicians detect early-stage cases that are susceptible to successful treatment. (*Thai Cancer J* 2011;31:164-171.)

Keywords: MDR1, polymorphism, cervical cancer, genetic risk factor, northeastern Thailand

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทยที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตในหญิงไทยสูงเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม และพบอัตราการเกิดประมาณร้อยละ 18.1¹ จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าโรคมะเร็งชนิดนี้เป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 4 ของประชากรทั่วประเทศรองจากมะเร็งตับและท่อน้ำดี ปอด และเต้านม ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตาย

ของมะเร็งดังกล่าวมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี² การพยากรณ์โรคของมะเร็งชนิดนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและผลของการรักษา หากตรวจพบในระยะเริ่มแรกขณะที่ก้อนยังมีขนาดเล็กและไม่มีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองจะมีผลการรักษาที่ดีกว่าเมื่อตรวจพบขณะที่ก้อนมีขนาดใหญ่และมีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลือง³ ดังนั้นการตรวจหาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรกให้พบตั้งแต่ยังไม่มีการโตๆและให้การรักษาในทันที จะทำให้การรักษาและการพยากรณ์

โรคดีขึ้น ซึ่งนับว่าเป็นกลยุทธ์ที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งชนิดนี้

โดยทั่วไปการรักษาทางเคมีบำบัดมีความสำคัญมากในการรักษาโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามการดื้อยา ยังคงเป็นปัญหาหลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยวิธีเคมีบำบัด ด้วยเหตุนี้จึงทำให้อัตราความสำเร็จของการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวถูกจำกัดโดยผลจากการดื้อยาของผู้ป่วย⁴ กลไกสำคัญอย่างหนึ่งที่ทราบกันดีซึ่งทำให้เกิดการดื้อยาในผู้ป่วยคือการเพิ่มความสามารถของเซลล์มะเร็งในการขับยาออกจากเซลล์โดยใช้ ATP-dependent transporters⁵ จากการศึกษาพบว่าพี-ไกลโคโปรตีน (P-gp) เป็น ATP-dependent transporters ชนิดหนึ่งที่ถูกสร้างขึ้นจากการถอดรหัสบน multidrug resistant 1 gene (MDR1) และมีคุณสมบัติเป็น transmembrane glycoprotein ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 170 kDa⁶ และพบว่า P-gp มีหน้าที่ขับสารพิษและยาออกจากเซลล์ (efflux pump) ทำให้เกิดการดื้อยาใน cell lines ต่างๆ⁷ เช่นเดียวกับในมะเร็งเต้านม⁸

MDR1 เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม 7q21.12 มีความยาว 600 กิโลเบส (Kb)^{9,10} และมีความหลากหลายทางพันธุกรรม ซึ่งความหลากหลายของยีน MDR1 มีผลต่อการแสดงออกของการทำงานของ P-gp อยู่ใน exon 26 ตำแหน่ง nucleotide 3435 (C3435T)^{9,11} MDR1 ที่ nucleotide 3435 เกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphisms) ได้ 3 แบบ (genotypes) คือ CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) และ TT genotype (mutant type) ความหลากหลายของ MDR1 อาจมีผลต่อการดื้อยาและอาจทำให้อาการกำเริบหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด¹² จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบว่า C ที่ ตำแหน่ง nucleotide 3435 ถูกแทนที่ด้วย

T (C3435T) รายงานที่ผ่านมาพบว่าผู้หญิงที่มี TT genotype มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าผู้หญิงที่มี CC genotype¹² Cizmarikova M และคณะ¹³ รายงานว่า MDR1 (C3435T) polymorphism มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าผู้หญิงในประเทศสาธารณรัฐสโลวักที่มี MDR1 แบบ TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่มี MDR1 แบบ CC genotype 2.12 เท่า (OR=2.12, 95%CI=1.12-4.03) แต่ในทางตรงกันข้ามมีการศึกษาในมะเร็งต่อมลูกหมากกลับพบว่าผู้ที่มี MDR1 แบบ CC genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าผู้ที่มี MDR1 แบบ TT genotype¹⁴

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นทำให้คาดได้ว่า MDR1 (C3435T) polymorphism น่าจะมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยเช่นกัน อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับโรคมะเร็งชนิดนี้ยังไม่ชัดเจนและยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในประเทศไทยมาก่อน ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง MDR1 (C3435T) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

คณะผู้วิจัยเก็บเม็ดเลือดขาว (buffy coat) จากกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นอาสาสมัครเพศหญิงที่มารับการตรวจรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และโรงพยาบาล

ศุภมาส วิชาเวช, จักรกฤษณ์ วิชาเวช, การศึกษาในแง่ของอสมมาตรออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาและวินิจฉัยจากสูติรีแพทย์ว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) จำนวน 174 ราย และกลุ่มคนปกติ (กลุ่มควบคุม) ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 174 ราย โดยมีการคัดเลือกให้อาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันโดยต่างกันไม่เกิน 5 ปี (aged-match) และทุกรายได้ลงชื่อให้ความยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษากิจการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรม ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333

การวิเคราะห์ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T)

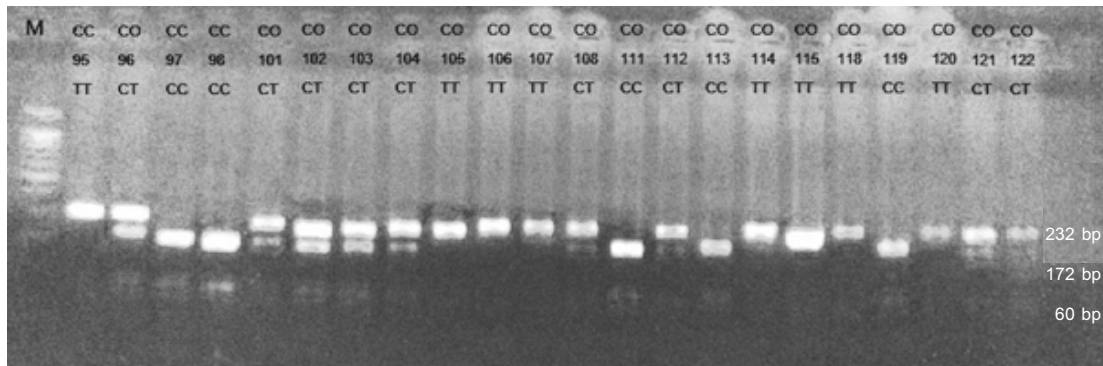
การสกัด DNA: คณะผู้วิจัยเจาะเลือดเก็บตัวอย่าง EDTA blood จำนวน 3 มิลลิลิตรจากอาสาสมัคร 348 ราย และแยกเม็ดเลือดขาวออกจาก EDTA blood ด้วยการนำไปปั่นที่ความเร็ว 2500 rpm นาน 20 นาที แล้วนำเม็ดเลือดขาวที่ได้ไปเก็บไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -20°C จากนั้นนำตัวอย่างเม็ดเลือดขาวทั้งหมดไปสกัด DNA (genomic DNA) โดยใช้ GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) ปฏิบัติตามคำแนะนำที่แนบมากับชุดน้ำยา ความเข้มข้นของ DNA ที่สกัดได้มีค่าเฉลี่ย 40 ng/μl จากนั้นนำ DNA ที่สกัดได้ทั้งหมดไปเก็บไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำไปศึกษา

การตรวจหา MDR1 (C3435T) polymorphism: ในการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) ครั้งนี้ใช้เทคนิค polymerase chain reaction-restriction fragment length poly-

morphism (PCR-RFLP) โดยใช้ primer 5'-GCTGG TCCTGAAGTTGATCTGTGAAC-3' (forward) และ 5'-ACATTAGGCAGTGACTCGATGAAGGCA-3' (reverse) เพื่อเพิ่มจำนวนของ MDR1 exon 26 โดยนำ PCR reaction mixture 50 μl (double distilled water 32.8 μl + PCR buffer 5 μl + MgCl₂ 4 μl + dNTP 5 μl + 20 pmole ของแต่ละ primer 1 μl + Taq DNA polymerase 0.2 Unit + DNA template 1 μl) ไปป้อนที่ 95°C นาน 2 นาที จากนั้นทำการเพิ่มจำนวน DNA ด้วยเครื่อง Thermocycler (Biometra TPersonal, Germany) ตามโปรแกรมดังนี้ 94°C นาน 30 วินาที 61°C 30 วินาที และ 72°C นาน 30 วินาที เป็นจำนวน 35 รอบ และตามด้วย 72°C นาน 4 นาที จากนั้นนำ PCR product ที่ได้ไปตรวจสอบขนาดของ DNA ด้วยวิธี electrophoresis บน agarose gel ความเข้มข้น 2.5% และย้อม DNA ด้วยสี GelStar® (Cambrex Bio Science, Rockland, USA) จะได้ PCR product ที่มีขนาด 247 base pair (bp) ในการทำ PCR ทุกครั้งใช้น้ำกลั่น 2 ครั้ง (DW) เป็น negative control จากนั้นนำ PCR product ที่ได้ไปย่อยด้วยวิธี RFLP โดยใช้เอ็นไซม์ 2U, *MboI* restriction enzyme ซึ่งตัดจำเพาะลำดับ nucleotide 5'-gatc-3' (Fermentas, Germany) ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 30 นาที และอุณหภูมิ 65°C เป็นเวลา 15 นาที ตามลำดับ นำ PCR-RFLP product ที่ได้ไปตรวจสอบ ขนาดของ DNA อีกครั้งหนึ่งด้วยวิธี electrophoresis บน agarose gel ความเข้มข้น 3% แล้วย้อม DNA ด้วยสี GelStar® หาก PCR-RFLP product ใหม่ที่ได้เป็น CC genotype จะตรวจพบ DNA ขนาด 172, 60 และ 15 bp (DNA product จะถูก *MboI* ตัดที่ nucleotide 5'-gatc-3' ได้ 2 ตำแหน่งคือ nucleotide ที่ 3435 และ nucleotide ที่

3495) ส่วนที่เป็น TT genotype จะตรวจพบ DNA ขนาด 232 bp (DNA product ถูก *MboI* ตัด nucleotide ที่ 3495 ไป 15 bp แต่ใน ตำแหน่ง nucleotide ที่ 3435 ที่เกิด SNP จะไม่ถูกตัด) สำหรับส่วนที่เป็น CT genotype นั้น จะตรวจพบ DNA ขนาด 232, 172, 60

และ 15 bp (DNA product จะถูก *MboI* ตัด nucleotide ที่ 3495 ไป 15 bp ทั้งเส้นและตัดที่ DNA เส้นใดเส้นหนึ่งตรง nucleotide 3435 ที่ไม่เกิด SNP) เนื่องจาก DNA ขนาด 15 bp ที่ถูก *MboI* ตัดออกไป มีขนาดเล็กและปริมาณน้อยจึงไม่สามารถแสดงในรูปได้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แถบ DNA หลังจากตัดด้วยเอนไซม์ *MboI* แสดงให้เห็นความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) ที่มี genotype แบบ CC (172 bp และ 60 bp), TT (232 bp) และ CT (232, 172 และ 60 bp) บน agarose gel ความเข้มข้น 3 %

การวิเคราะห์ทางสถิติ

คณะผู้วิจัยประเมินคุณค่าของ MDR1 (C3435T) polymorphism ในการใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรม ค้นหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ในหญิงไทยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือด้วยการนำข้อมูลที่ได้ไปทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยการคำนวณหาค่า *P*-value ด้วยวิธี chi-square test (กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $P < 0.05$) พร้อมทั้งทำการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วยการคำนวณหาค่า odds ratio (OR) และค่า 95% confidence interval (CI) โดยใช้วิธี logistic regression จากโปรแกรม STATA

ผลการศึกษา

จากผลการตรวจหา MDR1 (C3435T) polymorphism พบว่าในกลุ่มควบคุมจำนวน 174 ราย ตรวจพบความถี่ของผู้ที่มี genotype แบบ CC, TT และ CT เท่ากับ 53, 43 และ 78 ราย ตามลำดับ (ร้อยละ 31.36, 25.44 และ 46.15 ตามลำดับ) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 174 ราย ตรวจพบความถี่ของผู้ที่มี genotype แบบ CC, TT และ CT เท่ากับ 38, 61 และ 75 ราย ตามลำดับ (ร้อยละ 22.49, 36.09 และ 44.38 ตามลำดับ) เมื่อนำค่าความถี่ของ genotype ของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมาทำการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม STATA เพื่อหา

ค่า OR, 95%CI และค่า P พบว่าในกลุ่มของผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้นโดยมีค่า OR เท่ากับ 1.98 (95%CI=1.08-3.65, P=0.0186) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มของผู้ที่มี CC genotype และเมื่อนำข้อมูลไป adjusted ด้วยอายุ ประวัติการสูบบุหรี่และการรับประทานยาคุมกำเนิดของ

กลุ่มตัวอย่าง พบว่ากลุ่มที่มี TT genotype ยังคงมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นโดยมีค่า OR เท่ากับ 1.94 (95% CI =1.07-3.51, P=0.028) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี CC genotype อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบว่าในกลุ่มของผู้ที่มี CT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี CC genotype ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง MDR1 polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก

MDR1 genotype	ผู้ป่วย จำนวน (ร้อยละ)	คนปกติ จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR ^a (95%CI)	P
CC	38 (22.49)	53 (31.36)	1		1	
TT	61 (36.09)	43 (25.44)	1.98 (1.08-3.65)	0.0186	1.94 (1.07-3.51)	0.028
CT	75 (44.38)	78 (46.15)	1.34 (0.77-2.34)	0.2713	1.29 (0.75-2.22)	0.353

^a: Adjusted ด้วยอายุ ประวัติการสูบบุหรี่ และการรับประทานยาคุมกำเนิดของกลุ่มตัวอย่าง,
OR: odds ratio, CI: confidence interval

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของหญิงไทยเป็นจำนวนมากในทุกปี โดยมีความชุกประมาณร้อยละ 18.1 ของผู้หญิงที่เป็นโรคมะเร็ง¹ การเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้มีหลายสาเหตุ ทั้งการติดเชื้อ HPV (human papilloma virus) การสูบบุหรี่ การรับสารเคมีและสารก่อมะเร็งต่างๆจากสิ่งแวดล้อมรวมทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมของมนุษย์อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคด้วย เช่น ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน p53, GSTM1 และ GSTT1 เป็นต้น มีนักวิจัยจำนวนมากให้ความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MRD1 exon26 nucleotide 3435 กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆกันอย่าง

แพร่หลาย อย่างไรก็ตามจากการสืบค้นยังไม่พบการรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MRD1 ดังกล่าวกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง MDR1 (C3435T) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ด้วยการใช้วิธี PCR-RFLP ในการตรวจหา MDR1 (C3435T) polymorphism จาก DNA ที่สกัดได้จากเม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครที่เป็นคนปกติและผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ในภาพรวมของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า MDR1 (C3435T) polymorphism มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.0186$) โดยพบว่าในกลุ่มผู้ที่มี TT genotype (mutant type) ของ MDR1 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าผู้ที่มี CC genotype (wild type) 1.98 เท่า (crude OR=1.98, 95%CI=1.08-3.65) และเมื่อวิเคราะห์ด้วยการ adjusted กับอายุ ประวัติการสูบบุหรี่และการรับประทานยาคุมกำเนิดของกลุ่มตัวอย่าง พบว่ากลุ่มที่มี TT genotype ยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกมากกว่าผู้ที่มี CC genotype 1.94 เท่า (adjusted OR=1.94, 95%CI=1.07-3.51, $P=0.028$) แสดงว่า TT genotype ของ MDR1 นั้นเป็น genetic risk factor ที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยโดยตรง (ตารางที่ 1) ซึ่งผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ Turgut S และคณะ¹¹ และ Cizmarikova M และคณะ¹³ รายงานไว้คือ MDR1 (C3435T) polymorphism มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าผู้หญิงในประเทศตุรกี และสาธารณรัฐสโลวาเกียที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่มี CC genotype โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.50 และ 2.12 (95%CI=1.09-1.96 และ 95%CI=1.12-4.03 ตามลำดับ) ทั้งนี้อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากการเกิด SNP (single nucleotide polymorphism) บน exon26 ตำแหน่ง nucleotide ที่ 3435 ของ MDR 1 ซึ่ง C ถูกแทนที่ด้วย T เป็นการกลายพันธุ์แบบ silent mutation¹⁵ ส่งผลให้ P-gp มีความสามารถในการขับสารก่อมะเร็งและยาออกจากเซลล์ลดลง^{12,13} มีรายงานว่าเมื่อทำการศึกษาในระดับการแสดงผลของโปรตีนพบว่า ผู้ที่มี TT genotype จะมีการแสดงออกของ

P-gp น้อยกว่าผู้ที่มี CC และ CT genotype อีกด้วย¹⁶ ทำให้ผู้ที่มี TT genotype นั้นมีการขับสารก่อมะเร็งและยาออกจากเซลล์น้อยลง ทำให้เกิดการสะสมของสารก่อมะเร็งในเซลล์มากขึ้นจนกระทั่งก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้ อย่างไรก็ตามผลของการศึกษานี้มีผลตรงกันข้ามกับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากซึ่งพบว่าผู้ที่มี MDR1 (C3435T) polymorphism แบบ CC genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าผู้ที่มี TT genotype¹⁴ ซึ่งความแตกต่างที่พบนี้อาจเกิดจากเชื้อชาติ เพศ อายุ และขนาดของกลุ่มประชากรที่นำไปศึกษา

โดยสรุปการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ดังนั้น TT genotype ของ MDR1 (C3435T) polymorphism น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมสำหรับใช้ค้นหากลุ่มหญิงไทยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก เพื่อช่วยให้แพทย์ตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรกซึ่งเป็นระยะที่สามารถรักษาให้หายได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น เงินทุนสนับสนุนวิจัย คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอขอบคุณกลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ให้การสนับสนุนอุปกรณ์ และสถานที่ในการปฏิบัติงานวิจัย และขอขอบคุณโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kluhapprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. Cancer in Thailand. Vol. V, 2001-2003. Bangkok; 2010.
2. กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2552.
3. National Cancer Institute Annual Report. Thailand; 2010.
4. Atalay C, Deliloglu Gurhan I, Irkkan C, Gunduz U. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. *Tumour Biol* 2006;27:309-18.
5. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002;2:48-58.
6. van Herwaarden AE, Wagenaar E, Karnekamp B, Merino G, Jonker JW, Schinkel AH. Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) reduces systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin B1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. *Carcinogenesis* 2006;27:123-30.
7. Decl ves X, Fajac A, Lehmann-Che J, Tardy M, Mercier C, Hurbain I, et al. Molecular and functional MDR1-Pgp and MRPs expression in human glioblastomamultiforme cell lines. *Int J Cancer* 2002;98:173-80.
8. Linn SC, Giaccone G, van Diest PJ, Blokhuis WM, van der Valk P, van Kalken CK, et al. Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:679-85.
9. Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:159-71.
10. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J* 2005;7:E1-5.
11. Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res* 2007;38:539-44.
12. Siegsmond M, Brinkmann U, Sch ffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1847-54.
13. Cizmarikova M, Wagnerova M, Schonova L, Habalova V, Kohut A, Linkova A, et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* 2010;10:62-9.
14. Narter F, Yilmaz H, Yucebas E, Sengor F, Ercelen N, Isbir T. Effects of MDR1 C3435T wobble polymorphism on metastase and stage in prostate cancer. *Adv Mol Med* 2006;2:23-8.
15. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao* 2006;33:93-104.
16. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockm ller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiplesequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3473-8.

การป้องกันและเฝ้าระวังผู้ป่วย Tumor Lysis Syndrome

พัชราภรณ์ สุดชาภา
สินธุ์วิสุทธิ สุธีชัย

บทคัดย่อ Tumor lysis syndrome (TLS) เป็นภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยมะเร็งที่พบได้บ่อยในมะเร็งทางโลหิตวิทยา ภาวะดังกล่าวเกิดจากการสลายของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก ทำให้เกิดการปลดปล่อยส่วนประกอบภายในเซลล์เข้าสู่กระแสเลือดโดยทันที ส่งผลให้เกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิกต่างๆ ได้แก่ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะเหล่านี้อาจรุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นการป้องกันการเกิด TLS จึงเป็นสิ่งสำคัญ และจำเป็นเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งทำได้โดยการประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย และวางแผนให้การป้องกัน รวมถึงการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ในบทความนี้จึงได้กล่าวถึงแนวทางการจัดการและการป้องกันการเกิด TLS (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:172-180.)

Pharmacotherapy Prevention of Tumor Lysis Syndrome

by **Patcharaporn Suchada, Sinwisuth Sutheechai**

Pharmaceutical Care Research Unit, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

Abstract Tumor lysis syndrome (TLS) is an oncological emergency commonly found among patients with a hematologic malignancy. The condition results from the lysis of malignant cells, leading to simultaneous release of intracellular components into the bloodstream. Patients may suffer from several metabolic aberrations, including hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia and secondary hypocalcemia, which can be fatal. Therefore, the prevention of TLS is important and necessary to preserve and improve the quality of life of such cancer patients. TLS prevention includes evaluating patient risk, establishing prevention modalities, and close monitoring. This paper provides management and prevention strategies for TLS. (*Thai Cancer J 2011;31:172-180.*)

หน่วยวิจัยการบริบาลทางเภสัชกรรม ภาคเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

Tumor lysis syndrome (TLS) เป็นภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยมะเร็งที่พบได้บ่อยในมะเร็งทางโลหิตวิทยา¹ ภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน² การป้องกันและการเฝ้าระวังภาวะดังกล่าวจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

พยาธิสรีรวิทยา

TLS เกิดจากการสลายของเซลล์มะเร็งจำนวนมากอย่างรวดเร็ว ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นผลจากการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก^{3,4} การสลายของเซลล์มะเร็งเหล่านี้ทำให้เกิดการปลดปล่อยส่วนประกอบของเซลล์ เช่น กรดนิวคลีอิก โปแทสเซียมและฟอสฟอรัสเข้าสู่กระแสเลือดอย่างมหาศาลในระยะเวลาดังกล่าวนี้เกินขีดความสามารถของร่างกายที่จะควบคุมระดับของสารเหล่านี้ให้อยู่ในระดับปกติได้¹ จึงก่อให้เกิดกลุ่มความผิดปกติทางเมตาบอลิก ซึ่งได้แก่ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ¹ ความผิดปกติเหล่านี้อาจนำไปสู่ภาวะไตทำงานบกพร่อง หัวใจเต้นผิดจังหวะ ชักและเสียชีวิตได้¹

ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ที่พบบ่อยได้แก่

1. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมักพบในช่วง 12-24 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาโรคมะเร็ง² และมักเป็นความผิดปกติแรกที่สังเกตได้ใน TLS ภาวะดังกล่าวถือว่ามีความร้ายแรงสูงสุด เนื่องจากส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตได้^{1,5}

2. ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงมักพบในช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาโรคมะเร็ง² โดยเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำตามมา ส่ง

ผลให้เกิดการชักเกร็ง (tetany) หัวใจเต้นผิดจังหวะ และชักได้ นอกจากนี้ยังเกิดการตกตะกอนในรูปผลึกแคลเซียมฟอสเฟตในร่างกายได้ โดยเฉพาะเมื่อ calcium-phosphorus product มากกว่า 58 mg²/dL^{2,6} หากเกิดขึ้นที่ไตอาจส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้¹ ภาวะ TLS ที่เกิดขึ้นเองมักไม่พบภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง สันนิษฐานว่าเกิดจากการนำฟอสฟอรัสกลับไปใช้โดยเซลล์มะเร็งใหม่⁷

3. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมักพบในช่วง 48-72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาโรคมะเร็ง² ซึ่งเกิดจากการสลายของกรดนิวคลีอิกกลุ่มพิวรีน (purine) ได้เป็น hypoxanthine และ xanthine ตามลำดับ ก่อนถูกเปลี่ยนแปลงได้เป็นกรดยูริกในที่สุด² นอกจากการตกตะกอนของผลึกกรดยูริกที่ท่อไต กรดยูริกยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากกลไกอื่นได้อีกด้วย^{1,6,8}

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงมีความแตกต่างกันตามความผิดปกติทางเมตาบอลิกที่พบ โดยทั่วไปมักพบอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วงและเบื่ออาหาร⁹ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอาจพบภาวะง่วงซึม (lethargy) และมีอาการและอาการแสดงของภาวะทางเดินปัสสาวะอุดตัน (obstructive uropathy) หรือไตวาย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง อาจพบอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ชา (paresthesia) หัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งอาจรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ อาจพบกล้ามเนื้อเป็นตะคริว ชักเกร็ง ชัก ไตวายและหัวใจเต้นผิดจังหวะ⁹ อาการและอาการแสดงที่สำคัญในภาวะ TLS ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงที่สำคัญในภาวะ tumor lysis syndrome^{1,2}

อาการที่พบ	สาเหตุ
ภาวะไตทำงานบกพร่อง	การตกตะกอนของผลึกกรดยูริกที่ท่อไต (ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง) การตกตะกอนของผลึกแคลเซียมฟอสเฟตที่ท่อไต (ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ)
ไตวายเฉียบพลัน	การตกตะกอนของ xanthine ที่ท่อไต
ชัก	ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง
หัวใจเต้นผิดจังหวะ/ เสียชีวิตกะทันหัน	ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

การวินิจฉัย

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัย TLS ที่เป็นมาตรฐาน โดยทั่วไป TLS วินิจฉัยจากอาการทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ² โดยนิยมอ้างอิงแนวทางของ Cairo และ Bishop ซึ่งแบ่ง TLS ออกเป็น Laboratory และ Clinical TLS¹

Laboratory TLS หมายถึง ความผิดปกติทางเมตาบอลิกอย่างน้อย 2 ชนิดที่พบร่วมกันภายใน 24

ชั่วโมง โดยเกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 3 วันก่อนได้รับการรักษาจนถึง 7 วันหลังเริ่มการรักษาโรคมะเร็ง¹ ความผิดปกติทางเมตาบอลิก ได้แก่ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 2 อย่างไรก็ตาม มีผู้เสนอให้ยกเลิกการประเมินภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจากมักเป็นผลสืบเนื่องมาจากภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง⁴

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ที่พบบ่อยในผู้ที่มีภาวะ tumor lysis syndrome^{1,2}

ความผิดปกติที่พบ	เกณฑ์การวินิจฉัย
ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง	ระดับกรดยูริกในเลือด >8.0 mg/dL หรือเพิ่มขึ้นจากเดิม (baseline) มากกว่าร้อยละ 25
ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง	ระดับฟอสฟอรัสในเลือด >4.5 mg/dL หรือเพิ่มขึ้นจากเดิม (baseline) มากกว่าร้อยละ 25
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	ระดับโพแทสเซียมในเลือด >6.0 mEq/L หรือเพิ่มขึ้นจากเดิม (baseline) มากกว่าร้อยละ 25
ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ	ระดับแคลเซียมในเลือด (corrected calcium) <7.0 mg/dL หรือลดลงจากเดิม (baseline) มากกว่าร้อยละ 25

Clinical TLS หมายถึง laboratory TLS ที่เกิดขึ้นร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินิน ตั้งแต่ 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของช่วงปกติ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชัก หรือเสียชีวิต^{1,2} ดังแสดงในตารางที่ 3 เนื่องจากระดับของครีเอตินินในเลือดอาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีในการบ่งบอกถึงสภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติ และขึ้นอยู่กับปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ เช่น อายุ และมวลกล้ามเนื้อ เป็นต้น จึงมีผู้เสนอให้ใช้ glomerular filtration rate (GFR) ในการประเมินสภาวะการทำงานของไตร่วมด้วย โดยประเมินจากการคำนวณโดยใช้ สมการ Modification of Diet in Renal

Disease Study Group (MDRD) formula หรือ ใช้ สมการ Cockcroft and Gault equation¹⁰ เป็นต้น

ระบาดวิทยา

TLS มีอุบัติการณ์ร้อยละ 3-20¹¹ โดยขึ้นอยู่กับความเสี่ยงในการเกิด TLS ของกลุ่มผู้ป่วย และแนวทางการให้การป้องกัน¹ TLS มักพบในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา โดยเฉพาะ acute lymphoblastic leukemia และ Burkitt's lymphoma พบได้น้อยในมะเร็งที่เป็น solid tumor อย่างไรก็ตาม TLS ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า TLS

ตารางที่ 3 Clinical tumor lysis syndrome แบ่งตามระดับความรุนแรง^{2,4}

ระดับความรุนแรง	ภาวะแทรกซ้อน		
	ซีรัมครีเอตินิน	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ชัก
0		ไม่มี Clinical TLS	
1	1.5 ULN หรือ CrCl 30-45 ml/min	ไม่ต้องการ intervention ต้องการ medical	-
2	>1.5-3.0 ULN หรือ CrCl 20-30 ml/min	intervention แต่ไม่เร่งด่วน	ชักทั่วร่างกายช่วงสั้นๆ อาการชักสามารถควบคุมได้ด้วยยากันชัก หรือชักแบบ focal motor seizure ที่ไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน
3	>3.0-6.0 ULN หรือ CrCl 10-20 ml/min	มีอาการและไม่สามารถควบคุมอาการทั้งหมดได้ด้วยยา หรือต้องควบคุมอาการด้วยเครื่องมือ เช่น defibrillator	การชักที่มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว ควบคุมการชักได้ไม่ดี มีการชักเกิดขึ้นในขณะได้รับยากันชัก
4	>6.0 ULN หรือ CrCl <10 ml/min	เป็นอันตรายถึงชีวิต เช่น ช็อก ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ	การชักมีระยะเวลายาวนาน เกิดขึ้นซ้ำ หรือควบคุมอาการได้ยาก เช่น status epilepticus เป็นต้น
5		หมดสติชั่วคราว เสียชีวิต	

CrCl : creatinine clearance; ULN : upper limit of normal

ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา⁸ ซึ่งเชื่อว่าสาเหตุมาจากมะเร็งทางโลหิตวิทยามีการป้องกันและเฝ้าระวัง TLS มากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁰

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด TLS^{1-4,10} แบ่งออกดังนี้ ปัจจัยจากโรคมะเร็ง ได้แก่ ขนาดใหญ่/จำนวนเซลล์มาก อัตราการเจริญเติบโตสูง มีการแทรกซึมที่ไต มีความไวต่อการรักษาสูง ปัจจัยจากการรักษา ได้แก่ การรักษามีประสิทธิภาพสูง ความเข้มข้นของการรักษาสูง ปัจจัยจากผู้ป่วย ได้แก่ สูงอายุ ภาวะไต

ทำงานบกพร่อง ไตวาย ภาวะปัสสาวะน้อย ไม่มีปัสสาวะ ภาวะขาดน้ำ ปัสสาวะมีความเป็นกรด การอุดตันของทางเดินปัสสาวะ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง

การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วย

ความเสี่ยงของการเกิด TLS ในผู้ป่วยแต่ละราย เป็นผลรวมของหลายปัจจัย ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการประเมินความเสี่ยงในการเกิด TLS ที่เป็นมาตรฐาน แนวทางของการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยตามที่ Coiffier และคณะ⁴ ได้นำเสนอไว้ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความเสี่ยงในการเกิด tumor lysis syndrome ในผู้ป่วย¹²

ชนิดของมะเร็ง	ความเสี่ยง		
	สูง	ปานกลาง	ต่ำ
NHL	Burkitt's Lymphoblastic B-ALL	DLBCL	Indolent NHL
ALL	WBC \geq 100,000	WBC 50,000-100,000	WBC \leq 50,000
AML	WBC \geq 50,000 monoblastic	WBC 10,000-50,000	WBC \leq 10,000
CLL	-	WBC 10,000-100,000 รักษาด้วย fludarabine	WBC \leq 10,000
อื่นๆ	-	มะเร็งมีอัตราการเจริญสูง และคาดว่าจะตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว	ผู้ป่วยที่เหลือทั้งหมด

NHL: non-Hodgkin's lymphoma, B-ALL: Burkitt's acute lymphoblastic leukemia, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloid leukemia, CLL: chronic lymphocytic leukemia, WBC: white blood cell

แนวทางการป้องกัน

ก่อนการให้การรักษาโรคมะเร็ง ควรประเมินความเสี่ยงในการเกิด TLS ของผู้ป่วยและวางแผนให้การป้องกันที่เหมาะสม แนวทางการป้องกัน TLS

ในผู้ป่วยดังสรุปในตารางที่ 5 หลังเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในช่วง 3-4 วันแรกเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงในการเกิด TLS สูง^{3,8} ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด โดยทั่วไปหากไม่พบ TLS ใน 2 วัน โอกาสในการเกิด TLS ถือว่าน้อยมาก⁶

ตารางที่ 5 แนวทางการป้องกัน tumor lysis syndrome^{1,4}

ระดับความเสี่ยง	แนวทางการป้องกัน
สูง (อุบัติการณ์ของ clinical TLS มากกว่าร้อยละ 5)	ให้สารน้ำ Rasburicase ตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการทุก 6-8 ชั่วโมง
ปานกลาง (อุบัติการณ์ของ clinical TLS ร้อยละ 1-5)	ให้สารน้ำ Allopurinol หรือ rasburicase ตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการทุก 8-12 ชั่วโมง
ต่ำ (อุบัติการณ์ของ clinical TLS น้อยกว่าร้อยละ 1)	ให้สารน้ำ allopurinol ตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการทุก 24 ชั่วโมง

การให้สารน้ำ การได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอช่วยป้องกันและลดความรุนแรงของ TLS ผู้ป่วยทุกรายที่มีความเสี่ยงในการเกิด TLS ควรได้รับสารน้ำ อย่างน้อย 2 เท่าของปริมาณสารน้ำที่ร่างกายต้องการ ต่อวัน (maintenance fluid)^{1,6} หรือประมาณ 2-3 ลิตร/วัน² โดยอาจปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วยควรเริ่มการบริหารสารน้ำ 24-48 ชั่วโมงก่อน เริ่มการรักษา⁶ และต่อเนื่องหลังจากได้รับการรักษา เป็นระยะเวลา 2-3 วัน⁵

ยาขับปัสสาวะ การให้สารน้ำเป็นการเพิ่มปริมาณปัสสาวะที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะ โดยทั่วไปหากผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำหรือทางเดินปัสสาวะอุดตันอาจพิจารณา mannitol ในขนาด 0-5 mg/kg หรือยาขับปัสสาวะในกลุ่ม loop diuretics เช่น furosemide ในขนาด 0.5-1.0 mg/kg¹³ โดยมีเป้าหมายให้มีปริมาณ

ปัสสาวะอย่างน้อย 2 ml/kg/hr¹ หรือ 80-100 ml/mm²/hr¹² และปริมาณสารน้ำที่เข้า-ออกร่างกาย สมดุล

ยาลดระดับกรดยูริกในเลือด ได้แก่ allopurinol (xanthine-oxidase inhibitor) และ rasburicase (recombinant urate oxidase enzyme)

Allopurinol ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase ลดการสร้างกรดยูริกโดยไม่มีผลต่อกรดยูริกที่มีอยู่ในแล้วในร่างกาย ดังนั้นจึงต้องอาศัยระยะเวลาอย่างน้อย 2 วัน ระดับของกรดยูริกจึงเริ่มลดลง การยับยั้ง enzyme xanthine oxidase ส่งผลให้ระดับของ xanthine เพิ่มขึ้นในร่างกาย ซึ่งมีรายงานเกิดการตกตะกอนที่ท่อไตส่งผลให้ไตทำงานบกพร่องได้^{6,14} ขนาดยาและการบริหาร 100 mg/m² ทุก 8 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุด 800 mg/day) โดยเริ่มยาอย่างน้อย 1-2 วันก่อนการรักษาโรคมะเร็ง และให้ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 3-7 วัน จนกระทั่งระดับของกรดยูริกอยู่

ในช่วงปกติ² ควรปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย¹²

Rasburicase ออกฤทธิ์ในการสลายกรดยูริกโดยตรงได้เป็น allantoin ซึ่งเป็นสารที่มีการละลายน้ำได้ดี rasburicase มีประสิทธิภาพเหนือกว่า allopurinol ในการป้องกันและรักษา TLS จึงแนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด TLS มีระดับของกรดยูริกในเลือด ≥ 7.5 mg/dL และในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงในขณะที่ได้รับ allopurinol^{2,9} ยานี้มีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีโรค glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency เนื่องจากอาจทำให้เกิด methemoglobinemia หรือ hemolytic anemia¹²

การส่งตรวจระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ที่ได้รับยา rasburicase เลือดตัวอย่างต้องมีการแช่เย็นโดยทันทีและตลอดจนเสร็จสิ้นการตรวจ ซึ่งแนะนำให้กระทำภายใน 4 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการสลายของกรดยูริกซึ่งยังคงเกิดได้ที่อุณหภูมิห้อง ส่งผลให้ตรวจพบระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่าความเป็นจริงได้³ ขนาดยาและการบริหารควรให้ 0.15-0.20 mg/kg/day (ไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดในผู้ที่มีความผิดปกติของไต)⁴ เริ่มยาก่อนการรักษาโรคเมเร็ง 4-24 ชั่วโมง และให้ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 วัน^{6,9} การลดขนาดหรือจำนวนวันการบริหารยาอาจมีประสิทธิภาพในการป้องกัน TLS⁶ อย่างไรก็ตามยังคงต้องการหลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม^{9, 10}

การเพิ่มความเป็นต่างของปัสสาวะ ปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงถึงความเหมาะสมของการเพิ่มความเป็นต่างของปัสสาวะ แม้ว่ากรดยูริกมีการละลายเพิ่มขึ้นเมื่อความเป็นต่างของปัสสาวะสูงขึ้น (pH ≥ 7.0) แต่วิธีการดังกล่าวยังไม่มีความสนับสนุนประสิทธิภาพ

ที่ชัดเจน และความเป็นต่างที่เพิ่มขึ้นในปัสสาวะมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการตกตะกอนของผลึกแคลเซียมฟอสเฟตที่ท่อไต^{3,12} จึงควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง² อาจพิจารณา NaHCO_3 50-100 mEq/L เพื่อเพิ่มความเป็นต่างของปัสสาวะในผู้ที่ได้รับ allopurinol ที่มีระดับของกรดยูริกในเลือดสูง⁶ โดยมีเป้าหมายให้ปัสสาวะมี pH 6.5-7.5^{2,6}

การป้องกันภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง^{6,12}

- ประเมินและทบทวนยาที่มีผลต่อระดับโพแทสเซียมที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น การเสริมโพแทสเซียมยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors เป็นต้น

- จำกัดการได้รับโพแทสเซียมในผู้ป่วย
- ให้สารน้ำอย่างเพียงพอ

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ¹²

- จำกัดการได้รับฟอสเฟตในผู้ป่วย
- ให้สารน้ำอย่างเพียงพอ
- หลีกเลี่ยงการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำที่ไม่มีอาการ

แนวทางการติดตามผู้ป่วย⁸

- ปริมาณปัสสาวะ
- สมดุลของสารน้ำเข้า-ออกจากร่างกาย
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ครีเอตินิน

ระดับโซเดียมในเลือด ระดับโพแทสเซียมในเลือด ระดับแคลเซียมในเลือด ระดับฟอสฟอรัสในเลือด ระดับกรดยูริกในเลือดและ lactate dehydrogenase (LDH)

การบำบัดทดแทนไต โดยทั่วไป intermittent hemodialysis เป็นที่นิยมใช้มากกว่า peritoneal dialysis

เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการกำจัดกรดยูริก และฟอสฟอรัสเหนือกว่า อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดกรดยูริก แต่ intermittent hemodialysis มีประสิทธิภาพในการกำจัดฟอสฟอรัสค่อนข้างต่ำ และมักเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงหลังได้รับการทำ hemodialysis (rebound hyperkalemia) จากการปลดปล่อยส่วนประกอบภายในเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยจึงควรได้รับการทำ

intermittent hemodialysis ทุกวัน^{4,10} ข้อบ่งชี้ของการบำบัดทดแทนไต ดังแสดงในตารางที่ 6

การบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการอื่นๆ เช่น continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD), continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) และ continuous venovenous hemofiltration (CVVH) อาจพิจารณาเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในผู้ที่ไม่สามารถทนต่อ intermittent hemodialysis²

ตารางที่ 6 ข้อบ่งชี้ของการบำบัดทดแทนไต^{2,8}

ข้อบ่งชี้ของการบำบัดทดแทนไต

- การทำงานของไตลดลงในขณะที่ได้รับการรักษา
- ภาวะหัวใจล้มเหลว
- ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 6 mEq/L
- ระดับครีเอตินินในเลือดสูงกว่า 10 mEq/L
- ระดับฟอสฟอรัสในเลือดมากกว่า 10 mEq/L
- ระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 10 mEq/L
- ภาวะน้ำเกินที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ
- ภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง (severe metabolic acidosis)
- Overt uremic symptoms เช่น pericarditis หรือ severe encephalopathy

สรุป

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพสูงขึ้น และอาจส่งผลให้เซลล์มะเร็งที่มีเป็นจำนวนมาก ถูกทำลายอย่างรวดเร็ว ซึ่งนำไปสู่ภาวะ TLS ได้ ดังนั้นเมื่อเริ่มการรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยจึงควรได้รับการประเมินความเสี่ยงในการเกิด TLS และวางแผนให้การป้องกันที่เหมาะสม ผู้ป่วยทุกรายที่มีความเสี่ยงในการเกิด TLS ระดับปานกลางขึ้นไป ควรได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอร่วมกับยาลดระดับกรดยูริกในเลือดก่อนเริ่ม

การรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำอาจพิจารณาการให้สารน้ำ และ/หรือยาลดระดับกรดยูริกในเลือดก่อนการรักษา ตลอดช่วงเวลาที่มีความเสี่ยงในการเกิด TLS ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับอาการทางคลินิกเพื่อเฝ้าระวัง TLS หากเกิดขึ้น ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ซึ่งการป้องกันและรักษาภาวะ TLS อย่างมีประสิทธิภาพและทันท่วงที จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844-54.
2. Muslimani A, Chisti MM, Wills S, Nadeau L, Zakalik D, Daw H, et al. How we treat tumor lysis syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:369-75.
3. Coiffier B, Riouffol C. Management of tumor lysis syndrome in adults. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:233-9.
4. Pession A, Masetti R, Gaidano G, Tosi P, Rosti G, Aglietta M, et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: Consensus of an Italian expert panel. *Adv Ther* 2011;28:684-97.
5. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546-54.
6. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis* 2010;55:S1-13.
7. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 2011 doi: 103322/caac20124. [Epub ahead to print]
8. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010;36:164-76.
9. Kennedy LD, Ajiboye VO. Rasburicase for the prevention and treatment of hyperuricemia in tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:205-13.
10. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93:1877-85.
11. Huen AO. Tumor Lysis Syndrome: Review of Pathophysiology And Prevention Strategies. *Clinical Oncology News Special Edition* 2007;10:216-24.
12. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-78.
13. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
14. Pais VM Jr, Lowe G, Lallas CD, Preminger GM, Assimos DG. Xanthine urolithiasis. *Urology* 2006;67:1084.e9-11.

ดัชนีผู้พิมพ์

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 31 ฉบับที่ 1-4 2554

จรัญญา งามขำ

- มะเร็งปากมดลูกและการตรวจหาไวรัสฮิวแมนแพปพิวโลมา. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 115-122.

จิตลัดดา โพธิ์ผ่อง

- ประสิทธิภาพการพยาบาลต่อการลดความวิตกกังวล และเพิ่มความสามารถในการปรับตัวของผู้ดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับ และท่อน้ำดีระยะสุดท้าย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 3-12.

ชลธิชา ปานโบ

- ความเหนื่อยล้าในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 13-24.

ชุลีรัตน์ สาระรัตน์

- ประสิทธิภาพการพยาบาลต่อการลดความวิตกกังวล และเพิ่มความสามารถในการปรับตัวของผู้ดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับ และท่อน้ำดีระยะสุดท้าย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 3-12.

ญาณิณี จรัสวิศรุตพร

- การตรวจหา GSTM1 และ GSTT1 Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Multiplex Real Time PCR. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 63-74.
- การเปรียบเทียบผลการตรวจวิเคราะห์ความสมบูรณ์ของเลือดในผู้ป่วยมะเร็งด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Sysmex XE 2100D และ Abbott CELL-DYN RUBY. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 54-62.

दनัย ทิวาเวช

- การตรวจหา GSTM1 และ GSTT1 Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Multiplex Real Time PCR. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 63-74.

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 164-171.

ทิพย์ธิดา ปาสาจันทร์

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 164-171.

ทิพย์วรรณ อรัญดร

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

เทวินทร์ โกสิยตระกูล

- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษา. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 137-143.

นพศรัณย์ ตัณฑศรี

- การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 144-163.

นันทนา มีศิริพันธุ์

- การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลาย

สารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 144-163.

นารี ปานทอง

- การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 82-92.

เน่งน้อย ม่วงแก้วงาม

- การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 82-92.

เบญจมาศ คุณี

- ผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 93-105.

พัชราภรณ์ สุดชาภา

- การป้องกันและเฝ้าระวังผู้ป่วย Tumor Lysis Syndrome. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 172-180.

ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

มนธิดา แสงเรืองเอก

- ประสิทธิภาพการพยาบาลต่อการลดความวิตกกังวล และเพิ่มความสามารถในการปรับตัวของผู้ดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับ และท่อน้ำดีระยะสุดท้าย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 3-12.

มลิวรรณ สุคันธพันธ์

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

รุ่งรัตน์ วีระกุล

- ผลการสนทนอย่างมีแบบแผนต่อความรู้และพฤติกรรมการดูแลตนเองของผู้ป่วยมะเร็งปอด

ที่ได้รับยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 25-33.

- ผลการประคบร้อนด้วยผ้าห่มไฟฟ้าต่อความปวดประสาทส่วนปลายขณะได้รับยา Oxaliplatin ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 41-53.

วรรณภา เศรษฐธรรม-อิชิตะ

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 164-171.

วจนา สุคนธ์วัฒน์

- ประสิทธิภาพการพยาบาลต่อการลดความวิตกกังวล และเพิ่มความสามารถในการปรับตัวของผู้ดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับ และท่อน้ำดีระยะสุดท้าย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 3-12.

วิชัย ปุริสา

- เชื้อ Helicobacter pylori กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 34-37.

วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ

- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

ศิตกานต์ นัตพบสุข

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 164-171.

สาคร หับเจริญ

- ความเหนียวล้าในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับการรักษา ด้วยเคมีบำบัด. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 13-24.

- ผลการสออย่างมีแบบแผนต่อความรู้และพฤติกรรมการดูแลตนเองของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 25-33.
- ผลการประคบร้อนด้วยผ้าห่มไฟฟ้าต่อความปวดประสาทส่วนปลายขณะได้รับยา Oxaliplatin ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 41-53.

สิทธิรักษา รอยตะกุด

- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

สินธุ์วิสุทธิ์ สุธีชัย

- การป้องกันและเฝ้าระวังผู้ป่วย Tumor Lysis Syndrome. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 172-180.

สุขุมาลัย (เสนอศักดิ์) สว่างวารีย์

- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษา. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 137-143.

สุธาสินี หัสรินทร์

- ผลการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 93-105.

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

- เชื้อ Helicobacter pylori กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 34-37.
- การถ่ายทอดสัญญาณผ่านกลไก RAS-RAF. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 75-80.
- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

อดิศร เจริญพิยะวงศ์

- การถ่ายทอดสัญญาณผ่านกลไก RAS-RAF. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 75-80.

- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

อดิศักดิ์ ศรพรหม

- การตรวจหา GSTM1 และGSTT1 Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Multiplex Real Time PCR. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 63-74.

อนงค์ เทพสุวรรณ

- การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 144-163.

อนงนาฏ เรืองดำ

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

อนันต์ กรลักษณ์

- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

อภิญา ปรีสุทธิ์กุล

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

อรุณี เตชาพันธุ์กุล

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูนความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

อังศุมา อภิชาติ

- การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 82-92.

AUTHOR INDEX

Thai Cancer J Vol. 31, No. 1-4, 2011

Takafumi Ishida

- การตรวจหา GSTM1 และGSTT1 Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Multiplex Real Time PCR. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 63-74.

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 164-171.



ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 31 ฉบับที่ 1-4 2554

การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

- อติศร เจษฎาปิยะวงศ์, สิทธิรักษร์ อวยตระกูล, อนันต์กรลักษ์ณ, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วุฒิ สุเมธโชติเมธา, วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 106-114.

การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

- แฉ่งน้อย ม่วงแก้วงาม, อังศุมา อภิชาโต, นารีปานทอง. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 82-92.

การตรวจหา GSTM1 และ GSTT1 Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Multiplex Real Time PCR

- ดนัย ทิวาเวช, อติศักดิ์ ศรพรหม, ญานิณี จรัสวิศรุตพร, Takafumi Ishida. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 63-74.

การถ่ายทอดสัญญาณผ่านกลไก RAS-RAF

- อติศร เจษฎาปิยะวงศ์, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 75-80.

การประเมินความเป็นพิษของยาแผนโบราณต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียและการทำลายสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งตับของคน

- อนงค์ เทพสุวรรณ, นันทนา มีศิริพันธุ์, นพศรัณย์ ตันตศศิริ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 144-163.

การป้องกันและเฝ้าระวังผู้ป่วย Tumor Lysis Syndrome

- พัชราภรณ์ สุตชาภา, ลินลิวีสุทธิ สุทธิชัย. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 172-180.

การเปรียบเทียบผลการตรวจวิเคราะห์ความสมบูรณ์ของเลือดในผู้ป่วยมะเร็งด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Sysmex XE 2100D และ Abbott CELL-DYN RUBY

- ญานิณี จรัสวิศรุตพร. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 54-62.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

- ทิพย์ธิดา ปาสาจันทร์, วรณภา เศรษฐธรรม-อิชิตะ, ศีตกานต์ นัดพบสุข, Takafumi Ishida, ดนัย ทิวาเวช. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 164-171.

ความเหนื่อยล้าในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

- สาคร หับเจริญ, ชลธิชา ปานโบ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 13-24.

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการรักษา

- สุขุมาลัย (เสนอดศักดิ์) สว่างวาริ, เทวินทร์ โกสิยตระกูล. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 137-143.

**เชื้อ Helicobacter pylori กับการเกิดมะเร็ง
กระเพาะอาหาร**

- สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย บุริสา. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 34-37.

**ประสิทธิผลการพยาบาลต่อการลดความวิตกกังวล
และเพิ่มความสามารถในการปรับตัวของผู้ดูแล
ผู้ป่วยมะเร็งตับ และท่อน้ำดีระยะสุดท้าย**

- ชุติรัตน์ สาระรัตน์, จิตลัดดา โพธิ์ผ่อง, มณิศา แสงเรืองเอก, วัจนา สุคนธ์วัฒน์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 3-12.

**ประสิทธิผลของโปรแกรมการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย
มะเร็งที่รับประทานเคมีบำบัดต่อการเพิ่มพูน
ความรู้และลดความวิตกกังวลให้แก่ผู้ป่วย**

- อภิญา ปรีสุทธิกุล, มลิวรรณ สุคันธพันธ์, ทิพย์วรรณ อรัญดร, อนงนาฏ เรืองดำ, อรุณี เดชาพันธุ์กุล, ภัทรพิมพ์ สรรพวิรวงศ์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 หน้า 125-136.

**ผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
ที่รับประทานเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี**

- เบญจมาศ คุณณี, สุธาสินี หัสรินทร์. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 93-105.

**ผลการประคบร้อนด้วยผ้าห่มไฟฟ้าต่อความปวด
ประสาทส่วนปลายขณะได้รับยา Oxaliplatin ใน
ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่**

- สาคร หับเจริญ, รุ่งรัตน์ วีระกุล. ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 หน้า 41-53.

**ผลการสอนอย่างมีแบบแผนต่อความรู้และพฤติกรรม
การดูแลตนเองของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่รับประทาน
เคมีบำบัด โรงพยาบาลสงขลานครินทร์**

- รุ่งรัตน์ วีระกุล, สาคร หับเจริญ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 หน้า 25-33.

**มะเร็งปากมดลูกและการตรวจหาไวรัสฮิวแมนแพพ-
พิวโลมา**

- จริญญา งามขำ. ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 หน้า 115-122.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 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 วิจารณ์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (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 พร้อมด้วยสถานที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวาด้านบน

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ให้ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

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

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคน แต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไป ให้ใส่เพียง 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 cholangiocarcinoma. Gut 2001;48:80-6.

2. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติวิริศุภกร, 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 บรรณานิกการ 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
เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ 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

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

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

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

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- | | | | |
|--------------------------|-----------|-------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 1 | เดือน มกราคม - มีนาคม | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 2 | เดือน เมษายน - มิถุนายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 3 | เดือน กรกฎาคม - กันยายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 4 | เดือน ตุลาคม - ธันวาคม | ปีที่..... |

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า | อัตรา 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า | อัตรา 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า | อัตรา 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | ใบแทรก | อัตรา 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | 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"



วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/บริษัท/ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่.....ต.รอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 31 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2554) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 32 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2555) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ

เลขที่บัญชี 026-2-27518-2 ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400



สมาคมโรคมะเร็งแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ก่อตั้งขึ้นในปี 2526 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คนไทยตระหนักถึงความสำคัญของการป้องกันโรคมะเร็ง รวมทั้งการให้กำลังใจผู้ป่วยโรคมะเร็ง เพื่อให้ผู้ป่วยมีกำลังใจในการต่อสู้กับโรค

กิจกรรมสมาคม



รอกแมมโมแกรม (Mammogram) เคลื่อนที่

เสวนาความรู้ในวันมะเร็งโลก



รถรงค์ป้องกันมะเร็งเต้านม

รถรงค์ต้านภัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก