



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คูหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญญู ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนุ ลอบันดิศ

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ปัญญารัตน์ ลาภวงส์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วนิดา ไชยวานิชย์พงษ์

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภัครพงษ์กุล

วีระวุฒิ อิมสำราญ

วิจิต อภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ธนะสิทธิชัย

สุดสวาท เลหาวิณีจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

อนันต์ กรลักษณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

อารีย์ ประสิทธิพงษ์

อรชร เขียมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

ผู้จัดการ

สมชาย ธนะสิทธิชัย

ผู้ช่วยผู้จัดการ

มลินี สนธิไชย

สุนิตย์ พุกกลาง

พิมพ์ที่ บริษัท โพลีกราฟพิมพ์ จำกัด

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



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Suleeporn Sangrajrang

Saowakon Sukarayodhin

Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vanida Chokvanichpong

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakrapongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Anant Karalak

Arkorn Chaiwerawattana

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreerat

Attasit Srisubat

Managing Editor

Somchai Thanasitthichai

Assistant Managers

Malinee Sontichai

Sunit Fuklang

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

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



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง
และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

สำนักงาน

สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2206
โทรสาร 0-2644-9097

เว็บไซต์เผยแพร่

www.nci.go.th, www.kmnci.com/km/,
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ>

กำหนดการตีพิมพ์

กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ (มกราคม-มีนาคม,
เมษายน-มิถุนายน, กรกฎาคม-กันยายน, ตุลาคม-ธันวาคม)

การส่งต้นฉบับ

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2206
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com

การบอกรับเป็นสมาชิก

- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
- หน่วยงานเอกชนและผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ เลขที่บัญชี 026-228501-4
ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง



สารบัญ Content

ปีที่ 34 ฉบับที่ 1

มกราคม-มีนาคม 2557

	หน้า
บทบรรณาธิการ	1
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)	
ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในประเทศไทย บุษกร พันธุ์เมธาฤทธิ, พิสมัย วัฒนสิทธิ์, อุทัยวรรณ พุทธรัตน์	3
ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 Gene Polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม दनัย ทิวาเวช, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์, ญานินี จรัสวิศรุตรพร, Takafumi Ishida	18
ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์, ภาณุการ์ ฤทธิไธ, พิมพภัฏญา หม้อกรอง, เพ็ญศรี แซ่หลี่	26
สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ ไพรัช ทองงาม, สิทธิรักษ์ รอยตระกูล, สุชาติพิย์ กิตติเสนาชัย, เพียงใจ คูประดินันท์, ทัยทิพย์ ศรีธนอุดมชัย	34
บทพินิจวิชาการ (Review Articles)	
บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี : คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี นพรัตน์ ส่งเสริม, คมสันต์ ธงชัย, อรอนงค์ บุรีเลิศ, นภาพรณ์ สันพนวัฒน์	42
คำแนะนำการส่งต้นฉบับ	50
หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณาในวารสารฯ	52
ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ	53

บทบรรณาธิการ

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV Testing

ในอดีตมะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับต้นๆของสตรีในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สาเหตุหลักมาจากเชื้อไวรัสชนิดที่เรียกว่า Human Papillomavirus (HPV) ซึ่งติดต่อได้จากการมีเพศสัมพันธ์ องค์การอนามัยโลกได้แนะนำว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่สามารถตรวจคัดกรองในระยะเริ่มแรกได้โดยมีข้อมูลเชิงประจักษ์ถึงการลดอัตราการเกิดและการตาย จึงได้สนับสนุนให้ทุกประเทศทั่วโลกมีโครงการการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ซึ่งสามารถตรวจพบโรคในระยะเริ่มแรกอันเป็นระยะที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ โดยควรตรวจในสตรีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป หรือ 3 ปีหลังมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกไปจนอายุ 70 ปี ซึ่งช่วงเวลาของการตรวจภายในและตรวจมะเร็งปากมดลูกควรทำทุก 3 ปี ในสตรีที่มีอายุ 25-49 ปี และทุก 5 ปีในสตรีที่มีอายุ 50-64 ปี¹ ประเทศไทยมีแผนดำเนินการป้องกันและควบคุมมะเร็งปากมดลูกปี 2548^{2,3} สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้จัดทำบันทึกข้อตกลงความร่วมมือระหว่างสำนักงานกับกระทรวงสาธารณสุขให้ดำเนินการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยมีเป้าหมายที่จะลดอัตราการตายของหญิงไทยจากมะเร็งปากมดลูกลงร้อยละ

50 ระยะเวลาดำเนินการ 5 ปี ใน 75 จังหวัดทั่วประเทศ โดยใช้การตรวจคัดกรองสองวิธีคือ Pap smear และ VIA ซึ่งการตรวจโดยวิธีแปปสเมียร์ (Pap smear) เป็นการตรวจทางเซลล์วิทยา มีความไว (sensitivity) ค่อนข้างต่ำ แต่มีความจำเพาะ (specificity) สูง^{4,5} ส่วนการตรวจโดยวิธี VIA (visual inspection with acetic acid) มีความไว (sensitivity) พอๆกันกับวิธีแปปสเมียร์ แต่มีความจำเพาะ (specificity) ที่ต่ำกว่าวิธีแปปสเมียร์⁶⁻⁸

เนื่องจากสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งปากมดลูกมาจากการติดเชื้อ HPV ปัจจุบันจึงได้มีการตรวจหา HPV DNA ซึ่งเป็นวิธีที่ให้ค่า sensitivity, specificity และ negative predictive value ต่อการตรวจพบ CIN2/3 ที่สูง⁹ นอกจากนี้ยังเป็นวิธีการตรวจที่ให้ผลความไวและความถูกต้องดีกว่าวิธี Pap smear หรือ VIA ในหลายประเทศจึงเปลี่ยนมาใช้เทคนิคนี้แทน แต่ค่าใช้จ่ายในการตรวจยังสูงมากและต้องใช้เครื่องมือเฉพาะ¹⁰ และมักทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลใหญ่ๆเท่านั้น ต่อมามีการพัฒนาชุดตรวจที่สามารถแยกสายพันธุ์ 16 กับ 18 ได้ จึงทำให้ง่ายต่อการคัดกรองที่จะส่งตรวจวินิจฉัยโรคต่อด้วย colposcopy

วิธีการทำไม่ยุ่งยากเพียงแต่เก็บเซลล์บริเวณช่องคลอดหรือปากมดลูก ใส่น้ำยาที่มากับชุดตรวจ นำเข้าเครื่องตรวจ ซึ่งเป็นแบบอัตโนมัติ ใช้เวลาประมาณ 3-6 ชั่วโมงครั้ง ก็สามารถทราบผลได้ โดยวิธีนี้มีความไว (sensitivity) สูงและสามารถตรวจหา HPV ชนิดกลุ่มเสี่ยงได้ นอกจากนี้ยังมีการใช้ HPV-DNA testing ร่วมกับการตรวจ cytology เรียกว่า combined test จะเพิ่มความไวในการค้นหา CIN 2/3+ ได้ใกล้เคียง 100% โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองการใช้เทคนิคนี้ในสตรีอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป เพื่อลดจำนวนผู้ป่วยที่จะถูกส่งต่อไปเพื่อรับการตรวจด้วยกล้อง colposcopy ลง¹¹ ดังนั้นจึงเหมาะที่จะนำวิธี HPV DNA testing ไปใช้ในพื้นที่ที่อยู่ห่างไกลจากการบริการทางการแพทย์ เพื่อที่จะสามารถให้ประชาชนในทุกท้องถิ่นได้มีโอกาสได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ด้วยวิธีที่มีคุณภาพและมีมาตรฐาน

เอกสารอ้างอิง

1. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening. 10th ed. Lyon: IARC Press; 2005.
2. เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล, ธีรวิมล คุหะเปรมะ, สมยศ ดีรัศมี, บรรณาธิการ. แผนการดำเนินงานการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งปากมดลูกที่เหมาะสมในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: บ.ร่ำไทย เพรส จำกัด; 2548.
3. Chumworathayi B, Limpaphayom KK, Srisupundit S, Lumbiganon P. VIA and cryotherapy: doing what's best. J Med Assoc Thai 2006;88:1333-9
4. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap-test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680-9.
5. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008;26:29-41.
6. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW,

- Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. Int J Gynaecol Obstet 2005;89:S30-7.
7. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary care setting. Lancet 1999;353:869-73.
8. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from IARC multicenter study in India and Africa. Int J Cancer 2004;110:907-13.
9. Laura Kuperman MD, Burton A, Krumholz MD. The Triage of Women with ASCUS Cytology Using Human Papillomavirus DNA Testing. New York: John Wiley & Sons; 2000. p. 1-6.
10. Khuhaprema T, Attasara P, Srivatanakul P, Sangrajrang S, Muwong R, Sauvaget C, et al. Organization and evolution of organized cervical cytology screening in Thailand. Int J Gynaecol Obstet 2012;118:107-11.
11. ACOG Committee on Practical Bulletins Gynecology. Clinical management guidelines for obstetrician and gynecologists. ACOG Practical Bulletin. Obstet Gynecol 2003;102:417-27.

บรรณาธิการ

ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในประเทศไทย

บุษกร พันธุ์เมธาฤทธิ
พิสมัย วัฒนสิทธิ์
อุทัยวรรณ พุทธิรัตน์

บทคัดย่อ การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงบรรยาย เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจงตามคุณสมบัติที่กำหนด คือ ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งวัยเรียน และวัยรุ่นที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ครั้ง มารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกและในกุมารเวชกรรมของโรงพยาบาล 8 แห่ง ใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทย ส่วนผู้ดูแลเป็นบิดามารดาหรือผู้เลี้ยงดูที่มาดูแลผู้ป่วยเด็กที่เจ็บป่วยในครั้งนั้น กลุ่มละ 603 ราย การเก็บข้อมูลใช้แบบสอบถาม 5 ชุด ได้แก่ 1) ข้อมูลส่วนบุคคลและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง 2) พฤติกรรมการดูแลตนเองของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง 3) พฤติกรรมการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งของผู้ดูแลเด็ก 4) คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก และ 5) คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็ก ซึ่งได้ผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาและความเที่ยงของเครื่องมือชุดที่ 2-5 ได้ค่าสัมประสิทธิ์อัลฟ่าของครอนบาคเท่ากับ 0.87, 0.85, 0.93 และ 0.90 ตามลำดับ วิเคราะห์ปัจจัยทำนายด้วยสถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบพร้อมกัน ผลการศึกษาพบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กโดยรวม 4 ภูมิภาค และในแต่ละภูมิภาคอยู่ในระดับสูง ยกเว้นภาคอีสานมีคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับปานกลาง โดยทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กจากภาคใต้มีการรับรู้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งโดยรวมสูงสุดในขณะที่กลุ่มจากภาคอีสานมีการรับรู้คุณภาพชีวิตโดยรวมต่ำสุด พฤติกรรมการดูแลตนเอง ระยะเวลาการเจ็บป่วย และความเพียงพอของรายได้ สามารถร่วมกันทำนายคุณภาพชีวิตโดยรวมตามการรับรู้ของเด็กป่วยได้ร้อยละ 17.5 ($P < 0.001$) และพฤติกรรมการดูแลเด็ก สัมพันธภาพในครอบครัว ความเพียงพอของรายได้ และระยะเวลาการเจ็บป่วยของเด็ก สามารถร่วมกันทำนายคุณภาพชีวิตโดยรวมตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กได้ร้อยละ 17.6 ($P < 0.001$) ดังนั้นพยาบาลจึงควรคำนึงถึงพฤติกรรมการดูแล และสัมพันธภาพในครอบครัว เพราะเป็นปัจจัยที่สามารถส่งเสริม ชี้แนะให้ผู้ป่วยเด็ก และผู้ดูแลปรับปรุงแก้ไขเพื่อให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งดียิ่งขึ้น (*วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:3-17*)

คำสำคัญ: คุณภาพชีวิต ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ปัจจัยทำนาย ผู้ดูแลเด็ก

Predictive Factors for Quality of Life among Children with Cancer in Thailand

by Busakorn Punthmatharith, Pissamai Wattanasit, Utaiwan Buddharat

Faculty of Nursing, Prince of Songkla University

Abstract The aim of this descriptive study was to identify predictive factors for quality of life (QoL) among children with cancer, as perceived by the children and their caregivers. Purposive sampling was used to select caregivers and school-aged children and adolescents with cancer who met the inclusion criteria; i.e., undergoing chemotherapy at least once at the pediatric outpatient departments and pediatric wards of eight hospitals in four regions of Thailand. The sample size of each group was 603. Data were collected from the children and their caregivers using five sets of self-completed questionnaires: 1) Demographic and Influencing Factors, 2) Children's Self-care Behaviors, 3) Caregivers' Caring Behaviors, 4) Perception of Quality of Life among Cancer Children, and 5) Caregivers' Perceptions of Quality of Life of Children with Cancer. The questionnaires were tested for content validity; for the reliability of questionnaires numbered 2-5, yielded Cronbach's alpha coefficients of 0.87, 0.85, 0.93, and 0.90, respectively. The predictive factors were analyzed using simultaneous multiple regression analysis. The results showed that the overall levels of perceived QoL for both children and caregivers in the four regions and in each region were high, except for the children and caregivers in the Northeast, who perceived them to be at a moderate level. Southern children and caregivers perceived QoL at the highest level, while the Northeast was lowest. Approximately 17.5% of variance in QoL perceived by the children could be explained by children's self-care behaviors, children's duration of illness, and adequacy of caregiver income ($P<0.001$). About 17.6% of the variance in QoL perceived by caregivers could be explained by caregivers' caring behaviors, family relationship, adequacy of caregiver income, and duration of children's illness ($P<0.001$). Thus, to provide effective nursing care to enhance the QoL of children with cancer, nurses should carefully consider and guide children and their caregivers to improve and strengthen modifiable predictive factors, such as caring behaviors and family relationship. (*Thai Cancer J 2014;34:3-17*)

Keywords: cancer children, caregivers, predictive factors, quality of life

บทนำ

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเป็นประเด็นที่กำลังได้รับความสนใจจากบุคลากรทางการแพทย์ เนื่องจากการเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งต้องใช้เวลาในการรักษานานหรือรักษาไม่หายขาด ซึ่งการเจ็บป่วยและการรักษาก็มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตเด็กทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ และสังคม รวมทั้งครอบครัว ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งชนิดต่างๆจัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับผลกระทบเช่นกัน ซึ่งในประเทศไทยพบว่ามีผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งอายุระหว่าง 1-15 ปี

ประมาณ 1000-1500 รายต่อปี โดยเกือบครึ่งหนึ่งเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว รองลงมาคือมะเร็งสมอง มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งต่อมหมวกไต และอื่นๆ¹ จากสถิติโรคมะเร็งที่รายงานล่าสุดโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2555 พบว่า มีผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเป็นเพศชายร้อยละ 2.8 และเพศหญิงร้อยละ 1.3²

ผลจากการแพทย์ที่เจริญก้าวหน้าทำให้โรคมะเร็งในเด็กสามารถรักษาให้โรคสงบได้ และมีอัตราการรอดโรค 5 ปีจากน้อยกว่าร้อยละ 30 ในปี พ.ศ. 2513 เป็นมากกว่าร้อยละ 75 ในปี พ.ศ. 2544³ โดยเฉพาะ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในเด็ก มีอัตราการรอดชีวิตยาวนานขึ้นถึงร้อยละ 80⁴ และสามารถรักษาให้หายขาดได้ถึงร้อยละ 65-75⁵ อย่างไรก็ตามจากสภาวะของโรค กระบวนการรักษาและผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีมีผลต่อเด็กทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ สังคมและครอบครัว⁶ ซึ่งสิ่งเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งของคุณภาพชีวิต ดังนั้นจึงมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งด้วย⁶

คุณภาพชีวิตหมายถึงความรู้สึกเป็นปกติสุข ความผาสุก หรือความสุข ตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งหรือผู้ดูแลเด็ก หรือความพึงพอใจในชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กหรือผู้ดูแลเด็กตามสภาพที่ผู้ป่วยเด็กเป็นอยู่หรือตามที่ผู้ป่วยเด็กสามารถทำกิจกรรมได้เองตามศักยภาพ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการแบ่งคุณภาพชีวิตออกเป็นองค์ประกอบย่อยแตกต่างกันออกไป 4-5 ด้าน โดย Vami และคณะ⁷ แบ่งคุณภาพชีวิตเป็นองค์ประกอบ 5 ด้าน คือ ด้านการทำงานของร่างกาย ด้านปัญหาที่เกี่ยวข้องกับโรคและการรักษา ด้านสติปัญญา ด้านสังคม และด้านจิตใจ⁷ แต่ Zhan แบ่งองค์ประกอบของคุณภาพชีวิตออกเป็น 4 ด้าน คือ ด้านความพึงพอใจในชีวิต ด้านอัตมโนทัศน์ ด้านสุขภาพและการทำงานของร่างกาย และด้านสังคมและเศรษฐกิจ⁸ ในการวิจัยครั้งนี้มีองค์ประกอบของคุณภาพชีวิต 8 ด้าน โดยเพิ่มเติมให้ครอบคลุมแนวคิดขององค์รวม ได้แก่ ด้านความพึงพอใจในชีวิต ด้านสุขภาพและการทำงานของร่างกาย ด้านปัญหาที่เกี่ยวข้องกับโรคและการรักษา ด้านจิตใจ ด้านสติปัญญา ด้านอัตมโนทัศน์ ด้านสังคมและเศรษฐกิจ และด้านจิตวิญญาณ ความเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นและผล

จากการรักษาจะส่งผลกระทบต่อการรับรู้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและผู้ดูแลเด็กเป็นอย่างมาก เช่น การศึกษาที่ผ่านมา พบว่า แม้ว่าคุณภาพชีวิตโดยรวมตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและผู้ดูแลเด็กในภาคใต้⁹ และจากสัมมนาภาคของประเทศไทย¹⁰ อยู่ในระดับสูง แต่เมื่อพิจารณาการรับรู้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและผู้ดูแลเด็กเป็นรายด้าน พบว่ามีคุณภาพชีวิตด้านจิตใจอยู่ในระดับปานกลาง โดยมีคะแนนเฉลี่ยต่ำสุดเมื่อเปรียบเทียบกับด้านอื่นๆ^{9,10} โดยที่ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งมีอาการซึมเศร้าอยู่ในระดับสูง¹¹ ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งมีระดับความวิตกกังวลสูงมาก¹² และมีผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งจำนวนมากกว่าครึ่งมีอาการซึมเศร้า รู้สึกไม่แน่นอนเกี่ยวกับการพยากรณ์ของโรค¹² ส่วนด้านสังคมพบว่า หลังสิ้นสุดการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งมีการรับรู้คุณภาพชีวิตด้านสังคมลดลง¹³ และรู้สึกสูญเสียการควบคุมในตนเอง ต้องพึ่งพาผู้อื่นมากขึ้น¹² นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งในวัยเด็กมีการรับรู้คุณภาพชีวิตอยู่ในระดับต่ำกว่าเพื่อนวัยเดียวกันที่ปกติ¹⁴ การรับรู้คุณภาพชีวิตด้านการทำงานของร่างกายอยู่ในระดับต่ำ^{15,16} เช่นเดียวกับผลการวิจัยเชิงคุณภาพในเด็กวัยเรียนที่ป่วยด้วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว พบว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่มีการรับรู้คุณภาพชีวิตด้านร่างกายมีการเจริญเติบโตหยุดชะงักล่าช้า และมีความสามารถในการทำกิจกรรมลดลง¹⁷

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าโรคมะเร็งส่งผลกระทบต่อการรับรู้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเป็นอย่างมาก หากไม่ได้รับการแก้ไขก็จะเป็นผลกระทบที่เกิดขึ้นในระยะยาว วิธีการหนึ่งที่จะให้ข้อมูล

ในการส่งเสริมให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กดีขึ้นได้ โดยการศึกษาปัจจัยทำนายการรับรู้คุณภาพชีวิตทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กว่ามีปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อการรับรู้คุณภาพชีวิต และนำปัจจัยเหล่านั้นมาใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนและปฏิบัติกิจกรรมการพยาบาลที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็ก จากการทบทวนงานวิจัยที่ผ่านมาสามารถสรุปปัจจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก คือ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์หรือทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ พฤติกรรมการดูแลตนเอง^{9,18} การศึกษาของผู้ป่วยเด็ก⁹ การศึกษาของบิดามารดาหรือผู้เลี้ยงดู รายได้ของครอบครัว ความรู้ในการดูแลบุตรของบิดามารดาหรือผู้เลี้ยงดู สัมพันธภาพในโรงเรียนและระยะเวลาที่เจ็บป่วย¹⁸ สัมพันธภาพระหว่างบิดามารดา/ครอบครัวและผู้ป่วยเด็ก^{19,20} นอกจากนี้ยังพบว่าอายุของเด็กและรายได้มีความสัมพันธ์ทางบวกกับการรับรู้คุณภาพชีวิตของเด็กชาวจีนที่อพยพย้ายถิ่นฐานตามบิดามารดาและเด็กที่ไม่ได้อพยพ²¹ ในทางตรงข้ามมีปัจจัยหลายประการที่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์หรือทำนายคุณภาพชีวิตของเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ เพศของเด็ก อายุของเด็ก อาชีพของบิดามารดาหรือผู้เลี้ยงดูและสัมพันธภาพในครอบครัว^{9,18} อายุของผู้ดูแล จำนวนบุตร การศึกษาของผู้ดูแล ระยะเวลาการเจ็บป่วย ความเพียงพอของรายได้และการศึกษาของเด็ก¹⁸ ส่วนปัจจัยที่ทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของบิดามารดาหรือผู้ดูแลเด็ก ได้แก่ พฤติกรรมการดูแลผู้ป่วยเด็ก อายุของผู้ป่วยเด็กและการศึกษาของผู้ดูแลเด็ก⁹ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Sung และคณะ²² ที่พบว่าอายุของเด็กสามารถทำนายการรับรู้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

ด้านร่างกาย อารมณ์และสังคมได้ ในขณะที่ปัจจัยที่ไม่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของบิดามารดาหรือผู้ดูแลเด็ก ได้แก่ เพศของเด็ก เพศของผู้ดูแล อายุของผู้ดูแล อาชีพ ระยะเวลาการเจ็บป่วย จำนวนบุตร ความเพียงพอของรายได้ และสัมพันธภาพในครอบครัว⁹ ส่วน Sitaresmi และคณะ²³ พบว่าเพศของเด็ก ลำดับที่ของบุตรในครอบครัว สถานะทางเศรษฐกิจ และการศึกษาของบิดามารดาไม่มีความสัมพันธ์กับการรับรู้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่ไม่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นทั้งผู้ป่วยเด็กและบิดามารดาพบกันว่า เพศและอายุของเด็กไม่สามารถทำนายการรับรู้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็ก²⁴ นอกจากนี้ Eiser และคณะ²⁵ ยังพบว่า อายุ เพศ หรือระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยโรคของเด็ก ไม่มีผลต่อการรับรู้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็ก ด้วยเหตุนี้จึงยังไม่ชัดเจนว่า มีปัจจัยใดบ้างที่สามารถทำนายการรับรู้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง นอกจากนี้ในประเทศไทยยังมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวน้อยมากค่อนข้างเก่าไม่ครอบคลุมทุกภูมิภาคของประเทศไทย ซึ่งแต่ละภูมิภาคของประเทศไทยมีความแตกต่างกันในเรื่องภูมิศาสตร์ เศรษฐกิจ ความเชื่อ และวัฒนธรรมและการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการหาความสัมพันธ์ของตัวแปรเท่านั้น¹⁸ ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก เพื่อนำผลการศึกษามาใช้เป็นแนวทางในการให้การพยาบาลซึ่งจะช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยเด็กเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เนื่องจากคุณภาพชีวิตเป็นตัวชี้วัดหนึ่ง que แสดงถึงคุณภาพของ

การพยาบาล คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นแสดงถึงประสิทธิภาพของผลการรักษาหรือการพยาบาลที่ให้กับผู้ป่วยเด็กได้^{26,27}

การวิจัยครั้งนี้ใช้แนวคิดจากการทบทวนงานวิจัยที่ผ่านมาข้างต้นซึ่งเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง^{9,18-22} ตัวแปรที่คาดว่าจะสามารถทำนายคุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก มี 11 ตัวแปร ได้แก่ พฤติกรรมการดูแลตนเอง สัมพันธภาพในครอบครัว ความเพียงพอของรายได้ การศึกษาของเด็ก การศึกษาของผู้ดูแล อาชีพ จำนวนบุตร ระยะเวลาการเจ็บป่วย อายุของเด็ก อายุของผู้ดูแล และเพศของเด็ก ส่วนตัวแปรที่คาดว่าจะสามารถทำนายคุณภาพชีวิตเด็กตามการรับรู้ของผู้ดูแลมี 11 ตัวแปร ได้แก่ พฤติกรรมการดูแลเด็ก ความเพียงพอของรายได้ สัมพันธภาพในครอบครัว การศึกษาของผู้ดูแล ระยะเวลาการเจ็บป่วย เพศของเด็ก เพศของผู้ดูแล อายุของเด็ก อายุของผู้ดูแล จำนวนบุตร และอาชีพ

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงบรรยาย โดยกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งวัยเรียนและวัยรุ่นและผู้ดูแลเด็กที่เป็นบิดาหรือมารดาหรือผู้เลี้ยงดูที่มารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกและแผนกผู้ป่วยในกุมารเวชกรรมของโรงพยาบาล เลือกลสถานที่เก็บข้อมูลแบบเฉพาะเจาะจง โดยเลือกเฉพาะโรงพยาบาลที่รับรักษาโรคมะเร็งในเด็กจาก 4 ภูมิภาคจำนวน 8 แห่ง ได้แก่ ภาคเหนือ (โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก และโรงพยาบาลเชียงใหม่ประจักษ์นครราชสีมา) ภาคกลาง (โรงพยาบาล

รามธิบดีและโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย) ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขอนแก่น) และภาคใต้ (โรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลหาดใหญ่) เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจงตามคุณสมบัติที่กำหนด คือ ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งอายุระหว่าง 6-19 ปี ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ครั้ง สามารถสื่อสารด้วยภาษาไทยและยินดีให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถาม ส่วนผู้ดูแลเป็นบิดามารดาหรือผู้เลี้ยงดูที่มาดูแลผู้ป่วยเด็กที่เจ็บป่วยในครั้งนี้ เกณฑ์ในการคัดออกของกลุ่มตัวอย่างคือ เป็นผู้ป่วยเด็กที่มารับการรักษาซ้ำและมีปัญหาในการสื่อสารภาษาไทย

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

คณะผู้วิจัยคำนวณโดยใช้สูตรของ Thorndike²⁸ ที่ว่า ขนาดกลุ่มตัวอย่าง (n) เท่ากับ $50 + (10 \times \text{จำนวนตัวแปรต้น})$ เท่ากับ $50 + (10 \times 11)$ ได้จำนวนเท่ากับ 160 รายต่อกลุ่ม ในการเก็บข้อมูลครั้งนี้จึงต้องการ $n = 160$ /กลุ่ม/ภูมิภาค เพราะต้องการแยกวิเคราะห์เปรียบเทียบในแต่ละภูมิภาค แต่ในการศึกษานี้เป็นการนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น ดังนั้นขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่เก็บได้จริงที่เป็นผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลรวมทั้งหมด 603 ราย ได้แก่ ภาคใต้ ภาคกลาง ภาคอีสาน และภาคเหนือ โดยเก็บได้ 160, 169, 158 และ 116 รายต่อกลุ่มตามลำดับ โดยทำการเก็บข้อมูลในแต่ละภูมิภาคระหว่างเดือนมกราคม 2549 ถึงกันยายน 2554 สำหรับภาคเหนือได้กลุ่มตัวอย่างไม่ครบเนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งไม่มาก บางส่วนเป็นชนกลุ่มน้อยซึ่งมีปัญหาในการสื่อสารภาษาไทยซึ่งผู้วิจัยได้ทำการขยายเวลาและโรงพยาบาลในการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมจนครบ

เครื่องมือการวิจัย

การศึกษานี้ใช้แบบสอบถามจำนวน 5 ชุด ดังนี้ แบบสอบถามชุดที่ 1 แบ่งเป็นข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยเด็กและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เพศ อายุ ศาสนา การศึกษา ผู้ที่เลี้ยงดูใกล้ชิด ผู้ให้การดูแลใกล้ชิดขณะเจ็บป่วย สถานภาพในครอบครัว สมาชิกในครอบครัวที่ป่วยด้วยโรคมะเร็ง สัมพันธภาพในครอบครัว สัมพันธภาพต่อเพื่อนและ/หรือครูในโรงเรียน การวินิจฉัยโรคระยะเวลาการเจ็บป่วย การรักษาที่ได้รับ และการจ่ายค่ารักษาพยาบาล ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ดูแลเด็กและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เพศ อายุ ศาสนา การศึกษา สถานภาพสมรส รายได้ ความเพียงพอของรายได้ อาชีพ จำนวนบุตร/เด็กที่ต้องดูแล การรับรู้ความรุนแรงของการเจ็บป่วยของบุตรและสัมพันธภาพในครอบครัว

แบบสอบถามชุดที่ 2-3 เป็นแบบสอบถามคู่ขนานกัน เพื่อใช้วัดพฤติกรรมการดูแลตนเองของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและวัดพฤติกรรมการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งของผู้ดูแลเด็ก ผู้วิจัยได้สร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรม งานวิจัยที่เกี่ยวข้องและดัดแปลงจากศิริร วรรณพงษ์และคณะ¹⁸ มีจำนวนคำถามชุดละ 25 ข้อ ลักษณะคำตอบเป็นการประเมินค่า 4 อันดับ คือ "0" เท่ากับ "ไม่ทำเลย" จนถึง "3" เท่ากับ "ทำเป็นประจำทุกครั้ง" เกณฑ์การแปลผลคะแนนในแบบสอบถามแต่ละชุด ใช้ค่าคะแนนโดยกำหนดจากค่าคะแนนสูงสุดลบค่าคะแนนต่ำสุดหารด้วยจำนวนระดับของพฤติกรรม²⁹ ซึ่งเท่ากับ $(3-0)/3 = 1$ ได้ระดับของค่าคะแนนเป็น 3 ระดับ คือ สูง ปานกลาง และต่ำ เท่ากับ 0.00-1.00, 1.01-2.01 และ 2.02-3.00 ตามลำดับ

แบบสอบถามชุดที่ 4-5 เป็นแบบสอบถาม

คู่ขนานกัน เพื่อใช้วัดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก ผู้วิจัยได้สร้างขึ้นโดยอาศัยวรรณคดีที่เกี่ยวข้องและดัดแปลงจากเครื่องมือ Pediatric Cancer Quality of Life Inventory-32 ของ Varni และคณะ⁷ และแบบวัดคุณภาพชีวิตของศิริร วรรณพงษ์และคณะ¹⁸ ประกอบด้วย 8 ด้าน ได้แก่ ด้านความพึงพอใจในชีวิต (6 ข้อ) ด้านสุขภาพและการทำงานของร่างกาย (10 ข้อ) ด้านปัญหาที่เกี่ยวข้องกับโรคและการรักษา (4 ข้อ) ด้านจิตใจ (8 ข้อ) ด้านสติปัญญา (4 ข้อ) ด้านอัตมโนทัศน์ (9 ข้อ) ด้านสังคมและเศรษฐกิจ (7 ข้อ) และด้านจิตวิญญาณ (4 ข้อ) ลักษณะคำตอบเป็นการประเมินค่า 5 อันดับ คือ 1 เท่ากับ ข้อความนั้นตรงกับการรับรู้ของตนเองน้อยที่สุด จนถึง 5 เท่ากับ ข้อความนั้นตรงกับการรับรู้ของตนเองมากที่สุด ข้อความที่เป็นการรับรู้ในทางลบมีการให้ค่าคะแนนกลับกัน เกณฑ์การแปลผลคะแนนในแต่ละชุดแบบสอบถามใช้ค่าคะแนนโดยกำหนดจากคะแนนสูงสุดลบคะแนนต่ำสุดหารด้วยจำนวนระดับของคุณภาพชีวิต ซึ่งเท่ากับ $(5-1)/3 = 1.33$ ³⁰ ได้ระดับของคะแนนเป็น 3 ระดับ คือ ต่ำ ปานกลาง และสูง เท่ากับ 1.00-2.33, 2.34-3.67 และ 3.68-5.00 ตามลำดับ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยทั้งหมด ได้ผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาโดยผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่าน และผ่านการหาความเที่ยงของเครื่องมือกับผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงหรือเหมือนกับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 20 ราย ได้ค่าสัมประสิทธิ์อัลฟ่าของครอนบาคของแบบสอบถามชุดที่ 2-5 เท่ากับ 0.87, 0.85, 0.93 และ 0.90 ตามลำดับ

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ มอ 604.2/699 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ SUB.EC 49/400-006 กลุ่มการพยาบาล โรงพยาบาลหาดใหญ่ ที่ สข 0033.103/พิเศษ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2549/153 เลขที่โครงการ/รหัส ID 04-49-35ย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ จพ.ชอ. 4875/2549 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ ศบ 0515(05)/2766 โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ที่ ชร 0027.102/36923 โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก เลขที่ 131/52 และมหาวิทยาลัยขอนแก่น ลำดับที่ 4.1.05: 04/2549 เลขที่ HE 490353 และได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลทั้ง 8 แห่ง ผู้ช่วยนักวิจัยได้อธิบายวัตถุประสงค์การวิจัย ชี้แจงการเก็บข้อมูลแก่กลุ่มตัวอย่าง โดยมีสิทธิเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการวิจัยได้ ถ้ากลุ่มตัวอย่างปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยจะไม่ส่งผลใดๆต่อการรักษาพยาบาลที่จะได้รับจากโรงพยาบาล เมื่อกลุ่มตัวอย่างได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้ช่วยนักวิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลและนำเสนอข้อมูลในภาพรวม

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เมื่อโครงการวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์และได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลแล้ว ผู้วิจัยจัดอบรมและฝึกการเก็บรวบรวมข้อมูลแก่ผู้ช่วย

นักวิจัยซึ่งเป็นพยาบาลวิชาชีพสาขาการพยาบาลเด็ก ในโรงพยาบาล 8 แห่ง จำนวน 2-3 คนต่อ 1 แห่ง จากนั้นผู้ช่วยนักวิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลโดยการแนะนำตนเอง บอกวัตถุประสงค์ ขั้นตอนของการทำวิจัย และการพิทักษ์สิทธิแก่กลุ่มตัวอย่าง ให้กลุ่มตัวอย่างได้เซ็นใบยินยอมเก็บข้อมูล และแจกแบบสอบถามให้กลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด ตอบแบบสอบถามด้วยตนเองหรือสัมภาษณ์ในบางรายที่ต้องการให้สัมภาษณ์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลและปัจจัยที่เกี่ยวข้องด้วยสถิติบรรยายและวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กด้วยสถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบพร้อมกัน และกำหนดระดับความมีนัยสำคัญที่ 0.05 ก่อนทำการวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก ผู้วิจัยได้ทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นของการใช้สถิติ regression พบว่าไม่มีข้อตกลงเบื้องต้นใดที่ขัดต่อการใช้สถิตินี้ ไม่มีตัวแปรต้นคู่ใดที่มีความสัมพันธ์สูงเกิน 0.65^{30} ($r = -0.15$ ถึง 0.27) ยกเว้นมีตัวแปรต้น 1 คู่ที่มีความสัมพันธ์สูงเกิน 0.65 คือ อายุของเด็กกับการศึกษาของเด็ก ($r = 0.91$) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยตัด 2 ตัวแปรนี้ที่ละตัวแปรพบว่าได้ผลไม่ต่างกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงพิจารณาตัดการศึกษาของเด็กออก เหลือตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลต่อคุณภาพชีวิตเด็กเพียง 10 ตัวแปร คือ พฤติกรรมการดูแลตนเอง ความเพียงพอของรายได้ ระยะเวลาการเจ็บป่วย การศึกษาของผู้ดูแล สัมพันธภาพในครอบครัว อาชีพ

เพศของเด็ก อายุของเด็ก อายุของผู้ดูแล และจำนวนบุตร ส่วนการหาปัจจัยทำนายตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กพบว่าไม่มีข้อตกลงเบื้องต้นใดที่ขัดต่อการใช้สถิตินี้ ไม่มีตัวแปรต้นใดที่มีความสัมพันธ์สูงเกิน 0.65³⁰ ($r = -0.16$ ถึง 0.25) ดังนั้นตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลต่อคุณภาพชีวิตเด็กมี 11 ตัวแปร คือ พฤติกรรมการดูแลเด็ก ความเพียงพอของรายได้ สัมพันธภาพในครอบครัว การศึกษาของผู้ดูแล ระยะเวลาการเจ็บป่วย เพศของเด็ก เพศของผู้ดูแล อายุของเด็ก อายุของผู้ดูแล จำนวนบุตร และอาชีพ

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งจากทั้ง 4 ภูมิภาค ได้แก่ ภาคใต้ ภาคกลาง ภาคอีสานและภาคเหนือ มีจำนวนทั้งสิ้น 603 ราย พบว่า เป็นเพศชายร้อยละ 57.4 มีอายุระหว่าง 6-18 ปี (median = 11.0 ปี) จบการศึกษาชั้นประถมศึกษาร้อยละ 65.4 นั้บถือศาสนาพุทธร้อยละ 90.2 ผู้เลี้ยงดูใกล้ชิดเด็กและผู้ดูแลเด็กใกล้ชิดเมื่อเด็กเริ่มเจ็บป่วยเป็นมารดาร้อยละ 66.5 และ 69.0 ตามลำดับ เป็นบุตรคนที่ 1 และ 2 ใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 37.5 และ 32.8 ไม่เคยมีสมาชิกในครอบครัวเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งร้อยละ 87.4 รับรู้ว่ามีสัมพันธภาพในครอบครัวดีร้อยละ 97.8 โดยที่เด็กชอบเล่นกับพี่น้องร้อยละ 54.1 รับรู้ว่ามีสัมพันธภาพอันดีกับเพื่อนและ/หรือครูในโรงเรียนร้อยละ 99.2 โดยเข้ากันได้ดีกับเพื่อนและ/หรือครูร้อยละ 97.0 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวร้อยละ 57.0 ระยะเวลาที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งตั้งแต่ 6 วันถึง 9 ปี 8 เดือน (median = 1.2 ปี) และมีการจ่ายค่ารักษาพยาบาลโดยใช้บัตรทองร้อยละ 79.8

สำหรับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ดูแลเด็กป่วยโรคมะเร็งจากทั้งหมด พบว่าเป็นมารดาร้อยละ 74.1 บิดาร้อยละ 13.6 และผู้เลี้ยงดูร้อยละ 12.3 มีอายุระหว่าง 17-77 ปี (median = 38.0 ปี) จบการศึกษาชั้นประถมศึกษาร้อยละ 54.0 เป็นเพศหญิงร้อยละ 83.9 นั้บถือศาสนาพุทธร้อยละ 90.5 แต่งงานร้อยละ 85.2 มีรายได้ครอบครัวเฉลี่ยต่อเดือนต่ำกว่า 5,000 บาท ร้อยละ 43.6 มีรายได้ไม่เพียงพอกับรายจ่ายในแต่ละเดือนร้อยละ 61.0 ทำงานในบ้านตนเองร้อยละ 55.1 มีอาชีพเกษตรกรรมร้อยละ 28.3 มีจำนวนบุตร 2 คนร้อยละ 52.7 รับรู้ว่ามีสัมพันธภาพในครอบครัวดีร้อยละ 94.4 โดยที่สมาชิกในครอบครัวมีเวลาพูดคุยพร้อมหน้ากันทุกวันคิดเป็นร้อยละ 66.2

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กโดยรวมทั้ง 4 ภูมิภาคพบว่าอยู่ในระดับสูง (mean \pm SD = 3.72 ± 0.41 และ 3.69 ± 0.40 ตามลำดับ) และเมื่อแยกในแต่ละภูมิภาคพบว่ามีความหมายชีวิตโดยรวมอยู่ในระดับสูง (mean \pm SD = 3.72 ± 0.40 ถึง 3.86 ± 0.37 และ 3.69 ± 0.33 ถึง 3.79 ± 0.37 ตามลำดับ) ยกเว้นภาคอีสานซึ่งมีความหมายชีวิตอยู่ในระดับปานกลาง (mean \pm SD = 3.55 ± 0.43 และ 3.55 ± 0.41 ตามลำดับ) โดยทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กจากภาคใต้มีการรับรู้ว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งโดยรวมสูงสุดในขณะที่ผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กจากภาคอีสานมีการรับรู้ว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งโดยรวมต่ำสุด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก โดยจำแนกตามภาพรวม 4 ภูมิภาคและแต่ละภูมิภาค

กลุ่มตัวอย่าง	คุณภาพชีวิต									
	รวม 4 ภูมิภาค		ภาคใต้		ภาคกลาง		ภาคอีสาน		ภาคเหนือ	
	n = 603	n=160	n=166	n=158	n=116					
	M(SD)	ระดับ	M(SD)	ระดับ	M(SD)	ระดับ	M(SD)	ระดับ	M(SD)	ระดับ
ผู้ป่วยเด็ก	3.72(0.41)	สูง	3.86(0.37)	สูง	3.72(0.40)	สูง	3.55(0.43)	ปานกลาง	3.75(0.38)	สูง
ผู้ดูแลเด็ก	3.69(0.40)	สูง	3.79(0.37)	สูง	3.71(0.42)	สูง	3.55(0.41)	ปานกลาง	3.69(0.33)	สูง

M = mean, SD = standard deviation

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์และปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก โดยใช้ simultaneous multiple regression (N = 580)

ตัวแปร	r	Beta	t	P
1. พฤติกรรมการดูแลตนเอง	0.32	0.32	8.20	0.000
2. ระยะเวลาการเจ็บป่วย	0.19	0.19	4.79	0.000
3. ความเพียงพอของรายได้	0.20	0.14	3.43	0.001

$R^2 = 0.189$, Adjusted $R^2 = 0.175$, $F(df; P) = 13.25(10, 569; 0.000)$

Beta = standardized coefficients

ผลการศึกษาปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก พบว่ามี 6 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ทางบวกในระดับต่ำ ($r = 0.09-0.32$)³⁰ กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ พฤติกรรมการดูแลตนเอง ($r = 0.32, P < 0.001$) ความเพียงพอของรายได้ ($r = 0.20, P < 0.001$) ระยะเวลาการเจ็บป่วย ($r = 0.19, P < 0.001$) การศึกษาของผู้ดูแล ($r = 0.17, P < 0.001$) สัมพันธภาพในครอบครัว ($r = 0.09, P < 0.05$) และอาชีพ ($r = 0.09, P < 0.05$) และเมื่อวิเคราะห์ถดถอยพหุแบบพร้อมกัน (N = 580) พบว่า มีตัวแปรเพียง 3 ตัว ได้แก่ พฤติกรรม

การดูแลตนเอง ระยะเวลาการเจ็บป่วย และความเพียงพอของรายได้ สามารถร่วมกันทำนายคุณภาพชีวิตของเด็กป่วยได้ร้อยละ 17.5 ($F = 13.25, df = 10, 569, P < 0.001$) และมีค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยมาตรฐาน (beta) เท่ากับ 0.32, 0.19 และ 0.14 ($t = 8.20, 4.79, 3.43; P < 0.001, < 0.001, < 0.01$) ตามลำดับ (ตารางที่ 2) โดยสมการความถดถอยในการทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง คือ $\text{คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็ก} = 2.70 + 0.32(\text{พฤติกรรมการดูแลตนเอง}) + 0.19(\text{ระยะเวลาการเจ็บป่วย}) + 0.14(\text{ความเพียงพอของรายได้})$

ผลการศึกษาปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็ก พบว่ามี 5 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ทางบวกในระดับต่ำกว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ พฤติกรรมการดูแลเด็ก ($r = 0.30$, $P < 0.001$) ความเพียงพอของรายได้ ($r = 0.23$, $P < 0.001$) สัมพันธภาพในครอบครัว ($r = 0.22$, $P < 0.001$) การศึกษาของผู้ดูแลเด็ก ($r = 0.19$, $P < 0.001$) และระยะเวลาการเจ็บป่วย ($r = 0.16$, $P < 0.001$) และเมื่อวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณแบบพร้อมกัน ($N = 579$) พบว่ามีตัวแปรเพียง 4 ตัว ได้แก่ พฤติกรรมการดูแลเด็ก สัมพันธภาพในครอบครัว ระยะเวลาการเจ็บป่วย และความเพียงพอของรายได้ สามารถร่วมกันทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งได้ร้อยละ 17.6 ($F = 12.23$, $df = 11, 567$, $P < 0.001$) และมีค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยมาตรฐาน (beta) เท่ากับ 0.26, 0.16, 0.15 และ 0.15 ($t = 6.52, 3.95, 3.84, 3.79$; $P < 0.001$) ตามลำดับ (ตารางที่ 3) โดยสมการความถดถอยในการทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

คือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็ก = $2.62 + 0.26$ (พฤติกรรมกรรมการดูแลเด็ก) + 0.16 (สัมพันธภาพในครอบครัว) + 0.15 (ระยะเวลาการเจ็บป่วย) + 0.15 (ความเพียงพอของรายได้)

วิจารณ์

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กโดยรวม 4 ภูมิภาค พบว่ามีความสอดคล้องกันคืออยู่ในระดับสูง ส่วนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กในแต่ละภูมิภาคพบว่ามีคุณภาพชีวิตโดยรวมอยู่ในระดับสูงเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา⁹ ยกเว้นภาคอีสานซึ่งมีคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับปานกลางทั้ง 2 กลุ่ม โดยคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กในภาคใต้สูงสุด ในขณะที่คุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กในภาคอีสานต่ำสุด ทั้งนี้ อาจเนื่องจากแต่ละภูมิภาคมีความแตกต่างกันในเรื่อง

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์และปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็ก โดยใช้ simultaneous multiple regression ($N = 579$)

ตัวแปร	r	Beta	t	P
1. พฤติกรรมการดูแลเด็ก	0.30	0.26	6.52	0.000
2. สัมพันธภาพในครอบครัว	0.22	0.16	3.95	0.000
3. ระยะเวลาการเจ็บป่วย	0.16	0.15	3.84	0.000
4. ความเพียงพอของรายได้	0.23	0.15	3.79	0.000

$R^2 = 0.192$, Adjusted $R^2 = 0.176$, F (df ; p) = 12.23 ($11, 567$; 0.000)

Beta = standardized coefficients

ความเชื่อ วัฒนธรรม การปฏิบัติกรดูแลเมื่อเจ็บป่วย และเศรษฐกิจ จึงอาจมีผลต่อการรับรู้คุณภาพชีวิตที่แตกต่างกันได้³¹ สำหรับปัจจัยที่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของทั้ง 2 กลุ่มพบว่า มีเพียงบางปัจจัยที่สามารถร่วมกันทำนายคุณภาพชีวิตได้และอยู่ในระดับต่ำเพียงร้อยละ 17.5-17.6 แสดงว่ายังมีปัจจัยอื่นๆที่อาจมีอิทธิพลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งซึ่งไม่ได้ทำการศึกษาในครั้งนี้ เช่น ความเครียด³ ความอ่อนล้า³² ความรู้^{18,33} ภาวะการดูแล ความทุกข์ทรมาน ความปวด ความวิตกกังวล เป็นต้น ในการวิจัยครั้งนี้พบว่า มี 3 ปัจจัยที่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตได้เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม แต่มีเพียงปัจจัยเดียวที่สามารถให้การช่วยเหลือแก้ไขให้ดีขึ้นได้ โดยบทบาทของพยาบาลและทีมสุขภาพ นั่นคือ พฤติกรรมการดูแล ซึ่งสอดคล้อง^{9,33} และเทียบเคียงกับงานวิจัยที่ผ่านมา¹⁸ พฤติกรรมการดูแลเป็นปัจจัยสำคัญที่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตได้ กล่าวคือ ถ้าคะแนนพฤติกรรมการดูแลตนเองของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเพิ่มขึ้น 1 หน่วย จะทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กดีขึ้น 0.32 หน่วย เมื่อควบคุมให้ระยะเวลาการเจ็บป่วยและความเพียงพอของรายได้มีค่าคงที่ และจะทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กดีขึ้น 0.26 หน่วย เมื่อควบคุมให้สัมพันธภาพในครอบครัว ระยะเวลาการเจ็บป่วย และความเพียงพอของรายได้มีค่าคงที่ เนื่องจากหากผู้ป่วยเด็กมีการดูแลตนเองหรือได้รับการดูแลอย่างดีโดยผู้ดูแลอย่างใกล้ชิดในด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์และสังคมแล้วก็จะส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กดีตามไปด้วย ดังจะเห็นได้จากการวิเคราะห์ผลวิจัยในครั้งนี้เพิ่มเติม

พบว่าพฤติกรรมการดูแลทั้งของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลอยู่ในระดับสูง แม้ว่าพฤติกรรมการดูแลทั้งของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลในภาพรวมอยู่ในระดับสูง โดยรายชื่อพฤติกรรมที่ปฏิบัติเป็นประจำมากที่สุดของทั้ง 2 กลุ่มคือการไปตรวจตามที่แพทย์นัดทุกครั้ง (ผู้ป่วยเด็กร้อยละ 88.7 และผู้ดูแลร้อยละ 96.2) และการรับประทานอาหารที่สะอาดและปรุงสุกใหม่ๆ (ผู้ป่วยเด็กร้อยละ 72.8 และผู้ดูแลร้อยละ 81.9) แต่ยังมีรายชื่อพฤติกรรมที่ผู้ป่วยเด็กยังปฏิบัติเป็นประจำน้อยอยู่ในช่วงร้อยละ 26.2-48.8 จำนวน 11 ข้อ จาก 25 ข้อ คิดเป็นร้อยละ 44 และรายชื่อพฤติกรรมที่ผู้ดูแลยังปฏิบัติเป็นประจำน้อยอยู่ในช่วงร้อยละ 38.0-49.4 จำนวน 6 ข้อ จาก 25 ข้อ คิดเป็นร้อยละ 24 โดยทั้ง 2 กลุ่มมีพฤติกรรมที่ปฏิบัติเป็นประจำน้อยคล้ายคลึงกันใน 5 อันดับแรก คือ 1) รับประทานอาหารครั้งละน้อยๆ แต่บ่อยครั้งเมื่อมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 2) รับประทานอาหาร เนื้อสัตว์ ไข่ นม ผัก ผลไม้ มากขึ้น เมื่อมีอาการซีดอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย 3) รับประทานอาหารและผลไม้มากขึ้น เมื่อมีอาการท้องผูก 4) หลีกเลี่ยงการไปในที่ชุมชนหรือที่มีคนแออัด และ 5) รับประทานอาหารครบ 5 หมู่อย่างน้อยวันละ 3 มื้อ ส่วนรายชื่อที่ผู้ป่วยเด็กไม่ปฏิบัติเลย คือ บ้วนปากด้วยน้ำเกลือหรือน้ำยาบ้วนปากหลังอาหารทุกมื้อเมื่อมีแผลในช่องปาก (ร้อยละ 10.8) และรับประทานอาหารครั้งละน้อยๆ แต่บ่อยครั้งเมื่อมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 8.5) ในขณะที่ผู้ดูแลไม่ปฏิบัติเลย คือ กระตุ้นให้เด็กถ่ายปัสสาวะทุกครั้งเมื่อรู้สึกปวดปัสสาวะ (ร้อยละ 7.6) และดูแลไม่ให้เด็กเล่นหรือคลุกคลีกับผู้ที่ เป็นหวัด งามหรือไอ (ร้อยละ 6.5) ดังนั้นพยาบาลจึงควรให้

คำแนะนำ ดูแลส่งเสริมในเรื่องการรับประทานอาหาร การขับถ่ายปัสสาวะ การป้องกันการติดเชื้อ และการดูแลช่องปาก ทั้งนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กได้มีการปฏิบัติเป็นประจำ ทำให้ผู้ป่วยเด็กมีสุขภาพที่ดี ส่งผลให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้ สำหรับระยะเวลาการเจ็บป่วยของเด็กสามารถทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กตามการรับรู้ของทั้ง 2 กลุ่ม กล่าวคือ ถ้าระยะเวลาการเจ็บป่วยของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งนานขึ้น 1 หน่วย จะมีผลทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กดีขึ้น 0.19 หน่วย เมื่อควบคุมให้พฤติกรรม การดูแลตนเองของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและความเพียงพอของรายได้มีค่าคงที่และจะมีผลทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กดีขึ้น 0.15 หน่วย เมื่อควบคุมให้พฤติกรรม การดูแลผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งสัมพันธ์ภาพในครอบครัวและความเพียงพอของรายได้มีค่าคงที่ ซึ่งเทียบเคียงได้กับงานวิจัยของศศิธร วรธพงษ์และคณะ¹⁸ ที่พบว่า ยังมีระยะเวลาการเจ็บป่วยนาน คุณภาพชีวิตก็ยิ่งดี รวมทั้งงานวิจัยของ Landolt และคณะ³⁴ ที่พบว่า ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษานาน 1 ปีมีคุณภาพชีวิตดีกว่าเด็กที่เพิ่งได้รับการรักษานาน 6 สัปดาห์ ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้พบว่าระยะเวลาการเจ็บป่วยของผู้ป่วยเด็กนานเท่ากับหรือมากกว่า 1 ปีขึ้นไปมีถึงร้อยละ 58.3 จึงมีผลทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลอยู่ในระดับสูง เด็กที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเป็นเวลานานมักได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่ดีและแนะนำผู้ดูแลในการดูแลเด็ก ผู้ป่วยเด็กอายุ 6-19 ปีเป็นวัยที่กำลังพัฒนาสติปัญญาและการรู้คิดมีมากขึ้นตลอดระยะเวลาการเจ็บป่วย ทำให้เด็กได้เรียนรู้ถึงวิธีการปรับตัว

และการดูแลตนเองได้มากขึ้น ระยะเวลาที่มีผลต่อการรับรู้และการเรียนรู้ของเด็กและผู้ดูแล ซึ่งนำไปสู่การปฏิบัติที่ถูกต้องและส่งผลให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี แต่ขัดแย้งกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่ว่าระยะเวลาการเจ็บป่วยไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก^{9,33} สำหรับความเพียงพอของรายได้สามารถทำนายคุณภาพชีวิตเด็กตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็ก กล่าวคือ ถ้าความเพียงพอของรายได้เพิ่มขึ้น 1 หน่วย จะมีผลทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กดีขึ้น 0.14 หน่วย เมื่อควบคุมให้พฤติกรรม การดูแลตนเองของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและระยะเวลาการเจ็บป่วยมีค่าคงที่ และจะมีผลทำให้คุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กดีขึ้น 0.15 หน่วย เมื่อควบคุมให้พฤติกรรม การดูแลผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง สัมพันธ์ภาพในครอบครัวและระยะเวลาการเจ็บป่วยมีค่าคงที่ ซึ่งจากงานวิจัยนี้พบว่า แม้ผู้ดูแลร้อยละ 61 มีรายได้ไม่เพียงพอ แต่เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 97) ใช้บัตรประกันสุขภาพหรือเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ ผลวิจัยนี้เทียบเคียงกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่พบว่า รายได้มีความสัมพันธ์ทางบวกกับคุณภาพชีวิตของเด็กโรคมะเร็ง¹⁸ และเด็กชาวจีนที่ย้ายถิ่นฐานตามบิดามารดา²¹ รายได้มีผลต่อการดำเนินชีวิตของสมาชิกในครอบครัว หากมีรายได้เพียงพอรวมกับการปฏิบัติที่ดีก็สามารถตอบสนองความต้องการพื้นฐานของสมาชิกในครอบครัวให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีได้ ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยที่ผ่านมา^{9,33} ส่วนสัมพันธ์ภาพในครอบครัวสามารถทำนายคุณภาพชีวิตเด็กตามการรับรู้ของผู้ดูแลเด็กเท่านั้น กล่าวคือ ถ้าสัมพันธ์ภาพในครอบครัวของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งดีขึ้น 1 หน่วย จะมีผลทำให้คุณภาพชีวิตตาม

การรับรู้ของผู้ดูแลเด็กดีขึ้น 0.16 หน่วย เมื่อควบคุมให้ พฤติกรรมการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ระยะเวลา การเจ็บป่วย และความเพียงพอของรายได้มีค่าคงที่ เทียบเคียงได้กับงานวิจัยที่ผ่านมา¹⁸ และขัดแย้งกับ งานวิจัยที่ผ่านมา^{9,33} การที่ครอบครัวมีสัมพันธภาพที่ดี ต่อกัน ทำให้มีการช่วยเหลือในการดูแลซึ่งกันและกัน ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่ดีได้ ซึ่งการวิจัยครั้งนี้ พบว่า ผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลมีการรับรู้ว่ามีสัมพันธภาพใน ครอบครัวดีสูงถึงร้อยละ 97.8 และ 94.4 ตามลำดับ

ส่วนปัจจัยที่พบว่าไม่สามารถทำนายคุณภาพ ชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กใน กลุ่มนี้ คือ การศึกษาของผู้ดูแล สัมพันธภาพใน ครอบครัว อาชีพ เพศของเด็ก อายุของเด็ก อายุของ ผู้ดูแล และจำนวนบุตร ซึ่งสอดคล้อง/เทียบเคียงกับ งานวิจัยที่ผ่านมา ที่พบว่าปัจจัยที่ไม่มีความสัมพันธ์ หรือไม่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของ ผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ การศึกษาของผู้ดูแล^{9,33} สัมพันธภาพ ในครอบครัว³³ อาชีพ^{9,33} เพศของเด็ก^{9,18,24,33} อายุของ เด็ก^{9,18,24,33} อายุของผู้ดูแล⁹ และจำนวนบุตร⁹ แต่ขัดแย้ง กับงานวิจัยที่ผ่านมาที่พบว่าการศึกษาของผู้ดูแล^{18,33} สัมพันธภาพในครอบครัว¹⁸ และอาชีพ¹⁸ มีความสัมพันธ์ กับคุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง และอายุของเด็กมีความสัมพันธ์ทางบวกกับคุณภาพ ชีวิตของเด็กชาวจีนที่อพยพย้ายถิ่นฐานตามบิดามารดา²¹

สำหรับปัจจัยบางประการที่พบว่าไม่สามารถ ทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตามการรับรู้ ของผู้ดูแลเด็ก คือ การศึกษาของผู้ดูแล เพศของเด็ก เพศของผู้ดูแล อายุของผู้ดูแล อายุของเด็ก อาชีพ และจำนวนบุตร ซึ่งผลการวิจัยในครั้งนี้สอดคล้องกับ

งานวิจัยที่ผ่านมาที่พบว่า เพศของเด็ก เพศของผู้ดูแล อายุของผู้ดูแล อาชีพและจำนวนบุตร ไม่สามารถ ทำนายคุณภาพชีวิตตามการรับรู้ของผู้ดูแล⁹ และยังมี การศึกษาพบว่าการศึกษาของผู้ดูแล เพศของเด็ก และ อาชีพที่ต่างกัน ไม่มีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตของ เด็กตามการรับรู้ของผู้ดูแล²³ แต่ก็มีบางรายงานพบว่า อายุของเด็ก^{9,22} การศึกษาของผู้ดูแล⁹ สามารถทำนาย คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งได้ ดังนั้นจาก ผลการวิจัยในครั้งนี้และที่ผ่านมา จะเห็นได้ว่ายังมีบาง ปัจจัยที่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ามีผลหรือไม่มีผลต่อ คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ซึ่งเป็นข้อดีที่ปัจจัย ส่วนมากดังกล่าวเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถหรือยากที่จะ ให้การแก้ไขได้โดยการพยาบาล

สรุป

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า แม้ว่าจะยังมี หลายปัจจัยที่ไม่สามารถทำนายคุณภาพชีวิตของ เด็กป่วยในกลุ่มนี้ได้ แต่พบว่าปัจจัยเด่นที่มีอิทธิพล ต่อคุณภาพชีวิต คือ พฤติกรรมการดูแลและสัมพันธภาพ ในครอบครัว ซึ่งปัจจัยดังกล่าวเป็นปัจจัยที่สามารถ ปรับปรุงแก้ไขได้ โดยพยาบาลสามารถมีบทบาทให้ การช่วยเหลือ สนับสนุน ส่งเสริมให้ทั้งเด็กและผู้ดูแลมี พฤติกรรมที่ดีในการดูแลเมื่อป่วยเป็นโรคมะเร็ง เช่น การรับประทานอาหารที่ครบทั้ง 5 หมู่และเหมาะสมกับ สภาพของผู้ป่วยเด็ก การขับถ่ายปัสสาวะ อุจจาระ การป้องกันการติดเชื้อและการดูแลช่องปาก รวมทั้ง การสร้างและคงไว้ซึ่งสัมพันธภาพที่ดีในครอบครัว ทั้งนี้เพื่อให้เด็กป่วยเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้นต่อไป ผลวิจัยนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาวิจัย

เชิงทดลองในประเด็นของการสร้างโปรแกรมการส่งเสริมพฤติกรรมที่ยังเป็นปัญหาในการดูแลตนเองของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและการดูแลผู้ป่วยเด็กโดยผู้ดูแลรวมทั้งการส่งเสริมสัมพันธ์ภาพในครอบครัวให้มีความรักใคร่ผูกพัน อบอุ่น มั่นคง ทั้งนี้เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ ให้มีชีวิตรอดอยู่ได้อย่างปกติสุขตามศักยภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยเด็กและผู้ดูแลเด็กทุกท่านพร้อมทั้งโรงพยาบาลต่างๆ ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการทำวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณ ศ.นพ.วิชัย เหล่าสมบัติ ที่ได้ให้คำปรึกษาและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการทำวิจัย ขอขอบคุณผู้ช่วยนักวิจัยทุกท่านที่ช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลด้วยดีเสมอมาและขอขอบคุณมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ให้ทุนสนับสนุนวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. นันทพร ภัทรพุทธ. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก. Available from: http://www.uniserv.buu.ac.th/forum2/topic.asp?TOPIC_ID=4377. Accessed January 20, 2014.
2. ภัทรวิมล อุตตะสาระ, รังสิยา บัวส้ม, บรรณานิการ. รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (Hospital based-cancer registry). กรุงเทพฯ, สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2555.
3. Meeske KA, Ruccione K, Globe DR, Stuber ML. Posttraumatic stress, quality of life, and psychological distress in young adult survivors of childhood cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:481-9.
4. รัชฎะ ลำกุล. Acute lymphoblastic leukemia in children. ใน: วิชัย ประยูรวิวัฒน์, ปัญญา เสกสรรค์, บรรณานิการ. เวชปฏิบัติทางโลหิตวิทยา. กรุงเทพฯ: นำอักษร; 2552. หน้า 277-88.
5. สุเดช หงส์อิง. Childhood leukemia. ใน: วิชัย ประยูรวิวัฒน์, แสงสุรีย์ จูฑา, ถนอมศรี ศรีชัยกุล, บรรณานิการ. ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย. ฉบับเรียบเรียง ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: นำอักษร; 2550. หน้า 291-310.
6. Feinberg SL. The child with cancer. In: M. J. Hockenberry MJ, Wilson D, editors. *Wong's nursing care of infants and children*. 8th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2007. p. 1558-611.
7. Varni JW, Katz ER, Seid M, Quiggins DJ, Friedman-Bender A. The pediatric cancer quality of life inventory-32 [PCQL-32]: I. reliability and validity. *Cancer* 1998; 82:1184-96.
8. Zhan L. Quality of life: Conceptual and measurement issues. *J Adv Nurs* 1992;17:795-800.
9. บุษกร พันธุ์เมธาฤทธิ, อุทัยวรรณ พุทธิรัตน์, พิสมัย วัฒนสิทธิ์. คุณภาพชีวิตและปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในภาคใต้. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2551;26:501-11.
10. บุษกร พันธุ์เมธาฤทธิ, อุทัยวรรณ พุทธิรัตน์, พิสมัย วัฒนสิทธิ์. คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง: ผู้ดูแลเด็กมีการรับรู้ต่างกันหรือไม่. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2556;31:123-35.
11. Zeltzer LK, Lu Q, Leiseneing W, Tsao JCI, Recklitis C, Armstrong G, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer Survivors: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol* 2008;17:435-46.
12. Li HCW, Chung OKJ, Chiu SY. The impact of cancer on children's physical, emotional, and psychosocial well-being. *Cancer Nurs* 2010;33:47-54.
13. Zebrack BJ, Chesler MA. Quality of life in childhood cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2002;11:132-41.
14. Stam H, Grootenhuys MA, Caron HN, Last BF. Quality of life and current coping in young adults survivors of childhood cancer: positive expectations about the further course of the disease were correlated with better quality of life. *Psycho-Oncology* 2006; 15:31-43.
15. Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voute PA, Haan RJD. Quality of life, self-esteem and worries in young

- adult survivors of childhood cancer. *Psycho-Oncology* 2004;13:867-81.
16. Maurice-Stam H, Oort FJ, Last BF, Brons PPT, Caron HN, Grootenhuis MA. School-age children after the end of successful treatment of non-central nervous system cancer: Longitudinal assessment of health-related quality of life, anxiety, and coping. *Eur J Cancer Care* 2009;18:401-10.
17. พัชรินทร์ วิเศษพานิชย์. คุณภาพชีวิตของเด็กวัยเรียนที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2541.
18. ศศิธร วรรณพงษ์, ฉันทิกา จันทร์เปี้ย, อัจฉรา เป็รื่องเวทย์, บุญเพียร จันทวัฒนา, นงลักษณ์ จินตนาดีดิก. คุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว [รายงานการวิจัย]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2540.
19. Barakat LP, Marmer PL, Schwartz LA. Quality of life of adolescents with cancer: Family risks and resources. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:1-8.
20. Chou LH, Hunter A. Factor affecting quality of life in Taiwanese survivors of childhood cancer. *J Adv Nurs* 2009;65:2131-41.
21. Jia Z, Shi L, Cao Y, Delancey J, Tian W. Health-related quality of life of "left-behind children": a cross-sectional survey in rural China. *Qual Life Res* 2010; 19:775-80.
22. Sung L, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Yanofsky R, Dzolganovski B, et al. Identification of paediatric cancer patients with poor quality of life. *Br J Cancer* 2009;100:82-8.
23. Sitaresmi MN, Mostert S, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJP. Health-related quality of life assessment in Indonesia childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:96-103.
24. Pogorzala M, Styczynski J, Kurylak A, Debski R, Wojtkiewicz M, Wysocki M. Health-related quality of life among paediatric survivors of primary brain tumors and acute leukemia. *Qual Life Res* 2010;19:191-8.
25. Eiser C, Vance YH, Horne B, Glaser A, Galvin H. The value of the PedsQLTM in assessing quality of life in survivors of childhood cancer. *Child Care Hlth Dev* 2003;29:95-102.
26. Eiser C. Children's quality of life measures. *Arch Dis Child* 1997;77:350-4.
27. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001;84:205-11.
28. ธวัชชัย วรพงศธร. ข้อพิจารณาการใช้สถิติการถดถอยพหุสำหรับงานวิจัย. *วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์* 2532;3:55-62.
29. ชูศรี วงศ์รัตน์. เทคนิคการใช้สถิติเพื่อการวิจัย. พิมพ์ครั้งที่ 12. นนทบุรี: ไทเนรมิตกิจ อินเทอร์เน็ตโปรดักส์; 2546.
30. Burns N, Grove SK. The practice of nursing research conduct, critique, & utilization. 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001.
31. Punthmatharith B, Buddhath U, Kamlangdee T. Comparisons of needs, need responses, and need response satisfaction of mothers of infants in neonatal intensive care unit. *J Pediatr Nurs* 2007;22:498-506.
32. ธัญญาศิริ โสมคำ. ความสัมพันธ์ระหว่างอาการอ่อนล้า การจัดการกับอาการอ่อนล้าและคุณภาพชีวิตของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2553.
33. ไช้มุข วิเชียรเจริญ, ศรีสมบูรณ์ มุกสิกสุนทร, สมหญิง โควสวนนท์, วีรยา จึงสมเจตไพศาล. คุณภาพชีวิตของเด็กวัยเรียนโรคหอบหืด. *วารสารการพยาบาลกุมารเวชศาสตร์* 2544;1:37-47.
34. Landolt MA, Vollrath M, Niggli FK, Gnehm HE, Sennhauser FH. Health-related quality of life in children with newly diagnosed cancer: A one year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:63-70.

ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 Gene Polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

दनัย ทิวาเวช¹

อาคม ชัยวีระวัฒน์²

วันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์²

ยุยานี จรัสวิศรุตพร³

Takafumi Ishida⁴

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญเนื่องจากเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในสตรีทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทย ปัจจุบันมีรายงานว่าความหลากหลาย (polymorphism) ของยีนด้านมะเร็ง P21 codon 31 และ P53 codon 72 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีไทย โดยการตรวจหา P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและกลุ่มคนปกติกลุ่มละ 200 ราย ด้วยการสกัด DNA จากเม็ดเลือดขาวของกลุ่มตัวอย่างและตรวจหาความหลากหลายของยีนทั้งสองชนิดโดยใช้วิธี real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) ผลการศึกษาพบว่า P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าผู้ที่มี P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยมีค่า crude odds ratio (OR) = 1.96 (95% CI = 1.06-3.62) และ 1.91 (95% CI = 1.03-3.53) และเมื่อวิเคราะห์ด้วยการปรับตัวแปร อายุ การสูบบุหรี่ การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งพบว่าค่า adjusted OR สูงขึ้นเท่ากับ 2.11 (95% CI = 1.10-4.03) และ 2.05 (95% CI = 1.07-3.94) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี P21 Ser/Ser และ P53 Arg/Arg genotype ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ค่า P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms ร่วมกันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้นด้วย โดยพบว่าผู้ที่มีทั้ง P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น โดยมีค่า adjusted OR = 2.53 (95% CI = 1.33-4.80) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม และผลร่วมกันที่เกิดจาก polymorphisms ของยีนทั้งสองชนิดดังกล่าวยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมอีกด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:18-25)

คำสำคัญ: P21 gene, P53 gene, ความหลากหลายของยีน, มะเร็งเต้านม

¹กลุ่มงานวิจัย ²กลุ่มงานศัลยศาสตร์ และ ³กลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

⁴Unit of Human Biology and Genetics, Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Association between P21 and P53 Gene Polymorphisms and Breast-Cancer Riskby **Danai Tiwawech¹, Arkom Chaiwerawattana², Wanchalerm Nunvititpong², Yaninee Jarratwisarutporn³, Takafumi Ishida⁴**¹Divisions of Research, ²Surgery, and ³Pathology, National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Bangkok 10400, Thailand. ⁴Unit of Human Biology and Genetics, Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Abstract Breast cancer is an extremely important public-health problem, since it is the most prevalent female cancer worldwide, including Thailand. Recently, P21 codon 31 and P53 codon 72 gene polymorphisms have been reportedly associated with several cancers. The aim of this study was to investigate the association between P21 codon 31 and P53 codon 72 gene polymorphisms and breast-cancer risk among Thai women. DNA was extracted from the peripheral leukocytes of breast-cancer patients and the control group (200 subjects per sample group), and determined for P21 codon 31 and P53 codon 72 gene polymorphisms by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The results showed that P21 codon 31 and P53 codon 72 gene polymorphisms were associated with increased risk of breast cancer. It was found that those with P21 Arg/Arg and P53 Pro/Pro genotypes had a higher risk of breast cancer, with crude odds ratio (OR) = 1.96 (95% CI = 1.06-3.62) and 1.91 (95% CI = 1.03-3.53). When analyzed with variables comprising age, smoking, alcohol consumption, and family history of cancer, the higher adjusted OR was 2.11 (95% CI = 1.10-4.03) and 2.05 (95% CI = 1.07-3.94), compared with those with P21 Ser/Ser and P53 Arg/Arg genotypes, respectively. The patients with the P21 Arg/Arg and P53 Pro/Pro genotypes had a significantly higher risk of breast cancer, with an adjusted OR = 2.53 (95% CI = 1.33-4.80). Our findings suggest that P21 codon 31 and P53 codon 72 gene polymorphisms are associated with breast-cancer risk and the combination of these two genetic polymorphisms increase the risk of breast cancer. (*Thai Cancer J 2014;34:18-25*)

Keywords: P21 gene, P53 gene, polymorphism, breast cancer**บทนำ**

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข เนื่องจากเป็นโรคที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในสตรีทั่วโลก (37.4 รายต่อสตรี 1 แสนคน) และคาดว่าในทุกปีจะตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วโลกมากกว่า 1 ล้านคน¹ ในประเทศไทยมะเร็งเต้านมพบมากเป็นอันดับหนึ่งในสตรีเช่นกัน (29,167 ราย หรือประมาณ 25.6 รายต่อสตรี 1 แสนคน)² กระทรวงสาธารณสุขรายงานว่ามีมะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของสตรีทั่วประเทศ และอัตราการตายของมะเร็งชนิดนี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี³ มะเร็งเต้านมหากตรวจพบในระยะเริ่มแรกเมื่อก่อนมีขนาดเล็กและยังไม่มี

การกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองจะมีผลของการรักษาที่ดี ผู้ป่วยจะมีการรอดชีวิตในช่วง 5 ปีประมาณร้อยละ 90 ในทางตรงกันข้ามหากตรวจพบมะเร็งเต้านมเมื่อมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. และมีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว การมีชีวิตรอดในช่วง 5 ปีของผู้ป่วยจะลดลงเหลือร้อยละ 40⁴ ดังนั้นการตรวจหามะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรกให้พบแต่เนิ่นๆ ในขณะที่ยังไม่มีอาการและให้การรักษาทันทีจะทำให้การรักษาและการพยากรณ์โรคดีขึ้น

จากผลของการวิจัยและพัฒนาอย่างรวดเร็วและต่อเนื่องทางด้านอณูชีววิทยาในปัจจุบัน ทำให้ทราบว่ามนุษย์มีความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic polymorphisms) ที่ทำให้แต่ละบุคคลมีความเสี่ยงต่อ

การเกิดโรคมะเร็งต่างกัน⁵ ซึ่งความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตรวจพบเหล่านี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ประโยชน์ เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรค และค้นหากลุ่มคนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งของปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ โพรงหลังจมูก กระเพาะปัสสาวะ เต้านม และตับ⁶⁻¹² เป็นต้น ดังนั้นการตรวจหาความหลากหลายทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมจะช่วยให้เกิดความเข้าใจในกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค นำไปสู่การป้องกันและการรักษาที่ได้ผลยิ่งขึ้น

การยับยั้งการควบคุมวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ (cell cycle) ที่มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ โดย cyclin-dependent kinase สามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งและเร่งการเจริญเติบโตของมะเร็งได้ มีการศึกษาพบว่า P21 (Waf-1) เป็นยับยั้งการทำงานของ cyclin kinase¹³ และการเพิ่มขึ้นของ P21 มีความสัมพันธ์กับยีน P53 ในการหยุดวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ให้อยู่ที่ระยะ G1/S โดยทั่วไป P53 เป็นยีนต้านมะเร็งซึ่งทำหน้าที่ควบคุมความสมดุลภายในเซลล์โดยผ่านทาง P21 ที่ทำให้เซลล์หยุดแบ่งตัวอยู่ที่ระยะ G1 หรือผ่านทาง Bax ที่ทำให้เซลล์มีการทำลายตัวเอง¹⁴ การเพิ่มขึ้นของ P21 และ P53 หลังจากการได้รับสารก่อมะเร็งสามารถทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งช้าลงหรือหยุดอยู่ที่ระยะ G1¹⁵ การกลายพันธุ์ ของ P21 หรือ P53 ทำให้เกิดการสูญเสียการควบคุมความสมดุลในเซลล์ระหว่างขบวนการเกิดโรคมะเร็งในมนุษย์ มีรายงานว่ายีนที่ควบคุมวงจรการแบ่งตัวของเซลล์หรือยีนต้านมะเร็งเหล่านี้มีความหลากหลายทางพันธุกรรมและความถี่

ของการตรวจพบความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ (race) ความหลากหลายทางพันธุกรรมของกลุ่มยีนต้านมะเร็งดังกล่าวได้แก่ P53 codon 72 polymorphism ซึ่งสร้างโปรตีนต่างกันที่มี arginine (CGC; Arg) หรือ proline (CCC; Pro) และ P21 codon 31 polymorphism ซึ่งสร้างโปรตีนต่างกันที่มี serine (AGC; Ser) หรือ arginine (AGA; Arg)^{16,17} จากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า P21 codon 31 polymorphism มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งของปอด ปากมดลูก กระเพาะอาหาร และเต้านม¹⁸⁻²² แม้ว่าจะมีรายงานจำนวนมากที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง P21 codon 31 polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว²³⁻²⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มี Pro/Pro genotype ของ P53 codon 72 polymorphism มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่มี Arg/Arg genotype²⁷⁻²⁹ อย่างไรก็ตามยังมีการวิจัยอื่นๆ³⁰⁻³³ ที่พบว่า P53 codon 72 polymorphism ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

จากรายงานล่าสุดของ Souto-García A และคณะ³⁴ พบว่าผู้ชายชาวสเปนที่สูบบุหรี่และมี P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้น 1.75 เท่า (OR = 1.75; 95% CI = 1.21-2.54) และ 1.43 เท่า (OR = 1.43, 95% CI = 1.09-1.86) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี P21 Ser/Ser และ P53 Arg/Arg genotype ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อนำผลของ P21 และ P53 polymorphisms มารวมกันพบความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นเป็น 3.61 เท่า (OR = 3.61, 95% CI = 1.80-7.22)

ซึ่งสรุปได้ว่า genetic polymorphisms ของ P21 และ P53 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดและ gene-gene interaction มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้น จากข้อมูลดังกล่าวทำให้คณะผู้วิจัยคาดว่า P21 และ P53 gene polymorphisms น่าจะมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้เช่นกัน การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนต้านมะเร็ง P21 และ P53 (P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphism) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีไทย

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

คณะผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างเลือด (EDTA blood 3 ml) จากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ซึ่งมารับการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่มีผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจำนวน 200 ราย และจากกลุ่มคนปกติที่มารับการตรวจร่างกายประจำปีที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2556 จำนวน 200 ราย กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียงกัน และได้ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (เอกสารรับรองเลขที่ 033/2555)

การสกัดดีเอ็นเอ

คณะผู้วิจัยได้นำตัวอย่างเลือด (EDTA blood 3 ml) จากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและกลุ่มคนปกติไป

ปั่นที่ 2500 rpm นาน 20 นาที และแยกเอาเม็ดเลือดขาว (buffy coat) ออกมา จากนั้นสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาวโดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป QIA amp® (QIAGEN, Germany) ดีเอ็นเอที่สกัดได้มีปริมาณ 40 ng/ml และนำไปเก็บไว้ที่ -20°C จนกว่าจะถึงเวลาที่ใช้ทำการศึกษา

การตรวจหา P21 codon 31 และ P53 codon 72 polymorphism ด้วยวิธี RT-PCR

ในการศึกษานี้การตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี RT-PCR ใช้เทคนิค TaqMan Probe และ specific primers (primers ของยีน P21 codon 31 ใช้ rs 1801270 ส่วน primers ของยีน P53 codon 72 ใช้ forward primer: 5'-ATGAAGCTCCCAGAATGC-3' และ reverse primer: 5'-GCGGGTGTAGGAGCT-3') โดยนำ PCR tube ที่มี PCR reaction mixture 20 µl (double distilled water 7.5 µl + assay mix reagent 10 µl + 40x ของ TaqMan Probe และ specific primers 0.5 µl + DNA template 2 µl) ใส่ในเครื่อง StepOne Plus (Applied Biosystems, USA) เพื่อ incubate ที่ 95°C นาน 10 นาที ก่อนการทำ PCR จากนั้นทำการเพิ่มจำนวน DNA โดยการทำให้ RT-PCR ตามโปรแกรมดังต่อไปนี้ 95°C นาน 15 วินาที และ 60°C 60 วินาที เป็นจำนวน 40 รอบ แล้วตามด้วย 60°C นาน 30 วินาที PCR products ของ P21 และ P53 gene ที่ได้มี 3 genotypes คือ wild type, variant type และ heterozygous type (P21 Ser/Ser, P21 Arg/Arg และ P21 Ser/Arg; P53 Arg/Arg, P53 Pro/Pro และ P53 Arg/Pro) ในการทำ RT-PCR ทุกครั้งใช้น้ำที่ผ่านการกลั่นสองครั้ง (double distilled water) เป็น negative control

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้ logistic regression model ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมโดยการคำนวณหาค่า crude และ adjusted odds ratios (OR) รวมทั้งค่า 95% confidence interval (CI) และค่า *P* ซึ่งในการหาค่า adjusted OR มีการปรับตัวแปรที่สำคัญคือ อายุ การสูบบุหรี่ การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งของกลุ่มตัวอย่าง และกำหนดค่า *P* ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่าง P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าผู้ที่มี P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype มี

ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม มีค่า crude OR = 1.96 (95% CI = 1.06-3.62) และ 1.91 (95% CI = 1.03-3.53) และเมื่อวิเคราะห์ด้วยการปรับตัวแปร อายุ การสูบบุหรี่ การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งพบว่าได้ค่า adjusted OR สูงขึ้นเป็น 2.11 (95% CI = 1.10-4.03) และ 2.05 (95% CI = 1.07-3.94) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี P21 Ser/Ser และ P53 Arg/Arg genotypes ตามลำดับ (ตารางที่ 1) เมื่อศึกษาผลที่เกิดจาก P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms ร่วมกันพบว่าผู้ที่มี P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype ร่วมกัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น โดยมีค่า adjusted OR = 2.53 (95% CI = 1.33-4.80) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี P21 Ser/Ser และ P53 Arg/Arg genotype (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

Genotype	ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จำนวน (ร้อยละ)	คนปกติ จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted OR ^a (95% CI)	<i>P</i>
P21 codon 31						
Ser/Ser	36 (18.0)	48 (24.0)	1.00		1.00	
Ser/Arg	114 (57.0)	118 (59.0)	1.29 (0.78-2.13)	0.323	1.33 (0.78-2.24)	0.290
Arg/Arg	50 (25.0)	34 (17.0)	1.96 (1.06-3.62)	0.030	2.11 (1.10-4.03)	0.030
P53 codon 72						
Arg/Arg	41 (20.5)	46 (23.0)	1.00		1.00	
Arg/Pro	108 (54.0)	124 (62.0)	0.98 (0.60-1.60)	0.927	0.98 (0.59-1.64)	0.950
Pro/Pro	51 (25.5)	30 (15.0)	1.91 (1.03-3.53)	0.039	2.05 (1.07-3.94)	0.029

OR, odds ratio; CI, confidence interval, ^a มีการปรับตัวแปรอายุ การสูบบุหรี่ การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง

ตารางที่ 2 P21 codon 31 ร่วมกับ P53 codon 72 gene polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

Genotypes		ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม	คนปกติ	Adjusted OR	P
P21 codon 31	P53 codon 72	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	(95% CI) ^a	
Ser/Ser	Arg/Arg	31 (15.5)	47 (23.5)	1.00	
Arg/Arg+Ser/Arg	Arg/Arg+Arg/Pro	63 (31.5)	59 (29.5)	1.62 (0.91-2.88)	0.100
Arg/Arg	Pro/Pro+Arg/Pro	56 (28.0)	64 (32.0)	1.33 (0.74-2.37)	0.338
Arg/Arg	Pro/Pro	50 (25.0)	30 (15.0)	2.53 (1.33-4.80)	0.004

OR, odds ratio; CI, confidence interval, ^a มีการปรับตัวแปรอายุ การสูบบุหรี่ การบริโภคเครื่องดื่ม

แอลกอฮอล์ และประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง

วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความถี่ในการตรวจพบ genotypes ชนิดต่างๆของ P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphism ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มีความแตกต่างจากกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าความถี่ของ P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสูงกว่ากลุ่มคนปกติ และพบว่าผู้ที่มี P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype ดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 2.11 และ 2.05 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี P21 Ser/Ser และ P53 Arg/Arg genotype (OR = 2.11, 95%CI = 1.10-4.03 และ OR = 2.05, 95% CI = 1.07-3.94) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่าผลของการมี P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphism ร่วมกัน มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้นอีกด้วย ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆก่อนหน้านี้ จากการศึกษาด้วยวิธี meta-analysis พบว่าในชาวคอเคเซียนที่มี P21 Arg/Arg มีความเสี่ยง

ต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงกว่าผู้ที่มี P21 Ser/Ser^{21,22} นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าในสตรีชาวออสเตรเลีย ญี่ปุ่น และสวีเดน ที่มี P53 Pro/Pro genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงกว่าผู้ที่มี P53 Arg/Arg genotype²⁷⁻²⁹ อย่างไรก็ตามยังมีรายงานการวิจัยอีกจำนวนมากที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม^{23-26,30-33}

สำหรับกลไกและขั้นตอนต่างๆในการที่ P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype ซึ่งเป็น SNP (single nucleotide polymorphism) ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน P21 และ P53 ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่า P21 Ser/Ser และ P53 Arg/Arg genotype ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายีน P21 เป็นยีนที่มีความสัมพันธ์กับยีน P53 และมีหน้าที่ร่วมกันในการยับยั้งการทำงานของ cyclin kinase เพื่อหยุดวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ให้อยู่ที่ระยะ G1/S และทำให้เซลล์มีการทำลายตัวเองก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็ง^{13,14} ดังนั้นจึงสันนิษฐาน

ได้ว่า P21 Arg/Arg และ P53 Pro/Pro genotype น่าจะทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของ cyclin kinase ได้น้อยลงหรือไม่ได้เลย ส่งผลให้การหยุดวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ให้อยู่ที่ระยะ G1/S ล้มเหลว จนไม่สามารถทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งตัวและทำลายตัวเองลงได้

จากผลของการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่า ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและน่าจะนำการตรวจหา P21 codon 31 และ P53 codon 72 gene polymorphisms นี้ไปใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมในการติดตามค้นหากลุ่มสตรีไทยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในอนาคต อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. Global Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society 2007. p.1-46.
- Kuhaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajrang S. Cancer in Thailand. Vol VI, 2004-2006. Bangkok; 2012.
- กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การทหารผ่านศึก; 2554.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- Palli D, Saieva C, Gemma S, Masala G, Gomez-Miguel MJ, Luzzi I, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Italian population. Int J Cancer 2005;115:284-9.
- Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, et al. The glutathione S-transferase polymorphism as a marker for susceptibility to lung cancer. Cancer Res 1993;53:2313-8.
- Cai L, Yu SZ, Zhang ZF. Glutathione S-transferases M1, T1 genotypes and the risk gastric cancer: A case-control study. World J Gastroenterol 2001;7: 506-9.
- Ateş NA, Tamer L, Ateş C, Ercan B, Elipek T, Ocal K, et al. Glutathione S-transferase M1, T1, P1 genotypes and risk for development of colorectal cancer. Biochem Genet 2005;43:149-63.
- Deng ZL, Wei Y, Ma Y. Frequent genetic deletion of detoxifying enzyme GSTM1 and GSTT1 genes in nasopharyngeal carcinoma patients in Guangxi Province, China. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2004; 26:598-600.
- Song DK, Xing DL, Zhang LR, Li ZX, Liu J, Qiao BP. Association of NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2A6, and CYP2A13 gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in Central China. Cancer Detect Prev 2009;32: 416-23.
- Syamala VS, Sreeja L, Syamala V, Raveendran PB, Balakrishnan R, Kuttan R, et al. Influence of germline polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and GSTP1 in familial versus sporadic breast cancer susceptibility and survival. Familial Cancer 2008;7:213-20.
- Deng ZL, Wei YP, Ma Y. Polymorphism of glutathione S-transferase mu 1 and theta 1 genes and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. World J Gastroenterol 2005;11:272-4.
- Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinase. Nature 1993;366:701-4.
- Somasundaram K, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: regulation and function. Front Biosci 2000;5: 424-7.
- Leonardo AD, Linke SP, Clarkin K, Wahl GM. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. Genes Dev 1994;8:2540-51.
- Koushik A, Platt RW, Franco EL. p53 Codon 72 Polymorphism and cervical neoplasia: a meta-analysis review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13:11-22.

17. Bahl R, Arora S, Nath N, Mathur M, Shukla NK, Ralhan R. Novel polymorphism in p21(waf1/cip1) cyclin dependent kinase inhibitor gene: association with human esophageal cancer. *Oncogene* 2000;19: 323-8.
18. Choi YY, Kang HK, Choi JE, Jang JS, Kim EJ, Cha SI, et al. Comprehensive assessment of p21 polymorphisms and lung cancer risk. *J Hum Genet* 2008;53: 87-95.
19. Roh J, Kim M, Kim J, Park N, Song Y, Kang S, et al. Polymorphisms in codon 31 of p21 and cervical cancer susceptibility in Korean women. *Cancer Lett* 2001;165:59-62.
20. Xi YG, Ding KY, Su XL, Chen DF, You WC, Shen Y, et al. p53 polymorphism and p21WAF1/CIP1 haplotype in the intestinal gastric cancer and the precancerous lesions. *Carcinogenesis* 2004;25:2201-6.
21. Qiu LX, Zhang J, Zhu XD, Zheng CL, Sun S, Wang ZH, et al. The p21 Ser31Arg polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 51,236 subjects. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:475-9.
22. Liu F, Li B, Wei Y, Chen X, Ma Y, Yan L, et al. P21 codon 31 polymorphism associated with cancer among white people: evidence from a meta-analysis involving 78,074 subjects. *Mutagenesis* 2011;26: 513-21.
23. Su L, Liu G, Zhou W, Xu LL, Miller DP, Park S, et al. No association between the p21 codon 31 serine-arginine polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:174-5.
24. Bhattacharya P, Sengupta S. Lack of evidence that proline homozygosity at codon 72 of p53 and rare arginine allele at codon 31 of p21, jointly mediate cervical cancer susceptibility among Indian women. *Gynecol Oncol* 2005;99:176-82.
25. Wu MT, Chen MC, Wu DC. Influences of lifestyle habits and p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms on gastric cancer risk in Taiwan. *Cancer Lett* 2004;8:205:61-8.
26. Ma H, Zhou Z, Wei S, Wei Q. Association between p21 Ser31Arg polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Chin J Cancer* 2011;30:254-63.
27. Proestling K, Hebar A, Pruckner N, Marton E, Vinatzer U, Schreiber M. The Pro allele of the p53 codon 72 polymorphism is Associated with decreased intratumoral expression of BAX and p21, and in creased breast cancer risk. *PLoS One* 2012;7: e47325.
28. Huang XE, Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, Hirose K, Mizutani M, et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of Japanese breast cancer. *Breast Cancer* 2003;10:307-11.
29. Sjalander A, Birgander R, Hallmans G, Cajander S, Lenner P, Athlin L, et al. P53 polymorphisms and haplotypes in breast cancer. *Carcinogenesis* 1996; 17:1313-6.
30. Baynes C, Healey CS, Pooley KA, Scollen S, Luben RN, Thompson DJ, et al. SEARCH breast cancer study: Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk. *Breast cancer Res* 2007;9:R27.
31. Mabrouk I, Baccouche S, El-Abed R, Mokdad-Gargouri R, Mosbah A, Saïd S, et al. No evidence of correlation between p53 codon 72 polymorphism and risk of bladder or breast carcinoma in Tunisian patients. *Ann NY Acad Sci* 2003;1010:764-770.
32. Khadang B, Fattahi MJ, Talei A, Dehaghani AS, Ghaderi A. Polymorphism of TP53 codon 72 showed no association with breast cancer in Iranian women. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;173:38-42.
33. Hou J, Jiang Y, Tang W, Jia S. p53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2013;5:1397-402.
34. Souto-García A, Fernández-Somoano A, Teresa P, Álvarez-Avellón SM, Tardón A. Association of p21 Ser31Arg and p53 Arg72Pro polymorphisms with lung cancer risk in CAPUA study. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2012:369-78.



ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์¹
ภาณุการ์ ฤทธิโต¹
พิมพ์กัญญา หม้อกรอง¹
เพ็ญศรี แซ่หลี่²

บทคัดย่อ Glutathione S-transferase (GSTs) เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการกำจัดสารพิษ โดยมีฤทธิ์ในการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารอนุมูลอิสระซึ่งได้แก่สารก่อมะเร็งชนิดต่างๆ การมีความหลากหลายของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ทำให้หน้าที่ของเอนไซม์เปลี่ยนไป Glutathione S-transferase กลุ่ม pi (GSTP1) จัดเป็นกลุ่มหนึ่งของ GSTs ซึ่งเป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 พบว่ามีความหลากหลายของยีนที่ codon 105 (Ile105Val) บน exon 5 และ codon 114 (Ala114Val) บน exon 6 ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด รวมทั้งมะเร็งเต้านม การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างผลของความหลากหลายของยีน GSTP1 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยโดยการตรวจหาความหลากหลายของยีน GSTP1 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 30 ราย ด้วยวิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีนดังกล่าวที่ตำแหน่ง codon 105 บน exon 5 และ codon 114 บน exon 6 แต่พบว่าความหลากหลายของยีน GSTP1 Ile105Val มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค ($P = 0.04$) นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTP1 Ala114Val กับผลทางพยาธิวิทยาคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:26-33)

คำสำคัญ: GSTP1 พืชอาร์อาร์เอฟแอลพี ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน มะเร็งเต้านม

¹ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปทุมธานี 12000

²งานพันธุศาสตร์ กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ



Glutathione-S-transferase P1 Gene Polymorphism at Ile105Val and Ala114Val in Patients with Breast Cancer

by Tanett Pongteerat¹, Panuka ritto¹, Pimkanya Morgong¹, Pensri Saelee²

¹Department of Medical Sciences, Faculty of Science, Rangsit University, Pathumthani. ²Research Division, National Cancer Institute, Bangkok, Thailand

Abstract Glutathione S-transferase (GSTs) enzymes play an important role in detoxification by conjugating with antioxidant substances, including carcinogens. The novel glutathione S-transferase class pi 1 (GSTP1) is a subclass of glutathione S-transferase (GSTs), a gene located on chromosome 11, where polymorphisms were found on codon 105 (Ile105Val) of exon 5, and codon 114 (Ala114Val) of exon 6, that may indicate heightened risk of cancer, including breast cancer. This study aimed to investigate the association of GSTP1 genetic polymorphisms with the clinicopathological characteristics of breast cancer. The GSTP1 polymorphisms were detected in 30 patients with breast cancer using polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The findings demonstrated no relationship between GSTP1 gene polymorphisms on codon 105 and codon 114. However, we found a significant association between GSTP1 Ile105Val polymorphism and aggressive histologic-disease type ($P = 0.04$). No relationship between GSTP1 Ala114Val gene polymorphism and the clinicopathological features of the patients was found. (*Thai Cancer J 2014;34:26-33*)

Keywords: GSTP1, PCR-RFLP, gene polymorphism, breast cancer

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก รวมทั้งผู้หญิงไทย โดยพบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านมในหญิงไทยอยู่ที่ 20.9 รายต่อประชากร 1 แสนคน และยังมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี¹ สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมมาจากหลายปัจจัย เช่น การบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง บริโภคเนื้อแดง การฉีกเนื้อของฮอร์โมน และอีกประมาณร้อยละ 20 เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม² กลุ่มยีนที่มีการศึกษามากกลุ่มหนึ่งคือยีนที่สร้างเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ biotransformation phase II ได้แก่ glutathione S-transferase (GSTs) ซึ่งเป็นกลุ่มเอนไซม์ที่มีหลายชนิด โดยพบว่าเอนไซม์ GSTs เกี่ยวข้องกับกระบวนการคอนจูเกตของ glutathione กับสารประกอบเชิงซ้อนที่เป็น electrophilic compound เช่น สารก่อมะเร็ง

และที่มีการศึกษากันมากคือ glutathione S-transferase ชนิด P1 (GSTP1) ซึ่งยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ชนิดนี้อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11q13³ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามี ความหลากหลายของยีน GSTP1 ตรง codon ที่ 105 บน exon 5 ทำให้เกิดการเปลี่ยนกรดอะมิโนจาก Ile เป็น Val และ codon ที่ 114 บน exon 6 เปลี่ยนกรดอะมิโนจาก Ala เป็น Val มีผลต่อการทำงานของ GSTP1 ทำให้การเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ลดลง⁴ ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งมากขึ้นเนื่องจากการขับสารพิษลดลง

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความหลากหลายของยีน GSTP1 ตรง codon ที่ 105 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม^{5,6} และมะเร็งต่อมลูกหมาก⁷ และความหลากหลายตรง codon ที่ 114 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง

ปอด^๑ แต่ยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาความหลากหลายของยีน GSTP1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในหญิงไทย ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายของยีน GSTP1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและหาความสัมพันธ์ของความหลากหลายของยีนทั้งสองตำแหน่งกับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยเพื่อเป็นข้อมูลช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในอนาคต

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่างดีเอ็นเอ

ตัวอย่างดีเอ็นเอของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าจำนวน 30 ราย พร้อมทั้งข้อมูลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยได้แก่ อายุ ขนาดของก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งสู่ต่อมน้ำเหลือง ผลทางจุลพยาธิวิทยา และผลตรวจ ER และ HER-2 ด้วยวิธี Immunohistochemistry

การตรวจหาความหลากหลายของยีน GSTP1 โดยวิธี PCR-RFLP

ความหลากหลายของยีนนี้ที่บริเวณ codon ที่ 105 บน exon 5 เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเบส A ไปเป็น G และ codon ที่ 114 บน exon 6 จากเบส C ไปเป็น T สามารถตรวจหาได้โดยการทำ PCR-RFLP คือการใช้เทคนิค PCR ในการเพิ่มปริมาณของยีนและตัดผลิตภัณฑ์ของ PCR ด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ สำหรับการทำให้

ของยีน GSTP1 exon 5 ใช้ดีเอ็นเอไพรเมอร์คือ forward primer: 5'-ACCCAGGGCTCTATGGGAA-3' และ reverse primer: 5'-TGAGGGCACAAAG AAGCCCCT-3'⁶ ส่วน GSTP1 exon 6 คือ forward primer: 5'GCAGAGGAGAATCTGGGACTCT3' และ reverse primer: 5'GGCTCACACCTGTGTC CATCTG3'⁹

ปริมาตรสุดท้ายของปฏิกิริยา คือ 50 μ l ประกอบไปด้วย 20 pmol ของแต่ละไพรเมอร์, 10x buffer 5 μ l, 1.25 mM dNTPs 8 μ l, 1.5 mM MgCl₂, 2 U of Taq DNA polymerase (Invitrogen) และ ดีเอ็นเอ 100 ng กำหนดอุณหภูมิในการเพิ่มปริมาณยีนสำหรับ GSTP1 exon 5 โดย initial denaturation 94^๐ซ 5 นาที, ตามด้วยขั้นตอนต่างๆในแต่ละรอบประกอบด้วย denaturation 94^๐ซ 30 วินาที annealing ที่ 60^๐ซ 30 วินาที และ extension 72^๐ซ 30 วินาที จำนวนทั้งหมด 30 รอบตามด้วย final elongation step 72^๐ซ 5 นาที และ GSTP1 exon 6 denaturation 94^๐ซ 30 วินาที annealing ที่ 62^๐ซ 30 วินาที และ extension 72^๐ซ 30 วินาที จำนวนทั้งหมด 30 รอบตามด้วย final elongation step 72^๐ซ 5 นาที เมื่อได้ PCR product แล้วนำไปตรวจสอบด้วยการ run ใน 2% agarose gel แล้วย้อมด้วย ethidium bromide เพื่อดู PCR product ของ GSTP1 exon 5 ขนาด 176 bp และ GSTP1 exon 6 ขนาด 280 bp ภายใต้แสง UV

หลังจากนั้นนำ PCR product ของ GSTP1 exon 5 ไปตัดด้วยเอนไซม์ BsmA1 และ PCR product ของ GSTP1 exon 6 ตัดด้วยเอนไซม์ Acil แล้วนำไป run ใน 2% agarose gel ย้อม gel ด้วย ethidium bromide เพื่อดูแถบดีเอ็นเอขนาดต่างๆภายใต้แสง UV

โดย GSTP1 exon 5 จะมีแถบดีเอ็นเอ 3 แบบคือถ้าเป็น wild-type homozygote จะพบแถบเดียวขนาด 176 bp mutant homozygote จะเห็นสองแถบขนาด 91 และ 85 bp ส่วน mutant heterozygote มีสามแถบขนาด 176, 91 และ 85 bp สำหรับ GSTP1 exon 6 มีรูปแบบดีเอ็นเอ 3 แบบคือ wild-type homozygote ซึ่ง PCR product จะถูกตัดด้วยเอ็นไซม์ได้จะเห็นสองแถบขนาด 170 และ 110 bp ขณะที่ mutant homozygote จะพบแถบเดียว ขนาด 280 bp และ mutant heterozygote มีสามแถบขนาด 280, 170 และ 110 bp

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การหาความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างความหลากหลายของแต่ละจีโนไทป์ของยีนกับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้แก่ อายุ ขนาดของก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งสู่ต่อมน้ำเหลือง ผลทางจุลพยาธิวิทยา และผลตรวจ ER PR และ HER-2 ด้วยวิธี immunohistochemistry โดยใช้สถิติ chi-square test ในการวิเคราะห์ข้อมูลและ

กำหนดค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผลจากการศึกษาความหลากหลายของยีน GSTP1 Ile105Val บน exon 5 และ Ala114Val บน exon 6 โดยวิธี PCR-RFLP พบว่าทั้งสองตำแหน่งมีความถี่ของความหลากหลายของยีนใกล้เคียงกันคือ GSTP1 Ile105Val มีลักษณะเป็น wild-type (Ile105Ile) ร้อยละ 81 และ mutant-type (Ile105Val + Val105Val) ร้อยละ 19 ขณะที่ GSTP1 Ala114Val มีลักษณะเป็น wild-type (Ala114Ala) ร้อยละ 83 และ mutant-type (Ala114Val) ร้อยละ 17 เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTP1 บน exon 5 และ exon 6 ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 1 (P = 0.14) แต่การศึกษานี้พบว่าความหลากหลายของยีน GSTP1 Ile105Val (exon 5) ชนิด wild-type มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค (P = 0.04) ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTP1 Ala114Val (exon 6) กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ผลการวิเคราะห์ความหลากหลายของยีน GSTP1 exon 5 และ exon 6

	GSTP1 exon 5		P
	Ile105Ile จำนวน (ร้อยละ)	Ile105Val + Val105Val จำนวน (ร้อยละ)	
GSTP1 exon 6			
Ala114Ala	20 (87)	3 (13)	0.14
Ala114Val	2 (50)	2 (50)	

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ความหลากหลายของยีน GSTP1 exon 5 กับพยาธิตุณิณกของผู้นป่วยมะเร็งเต้านม

ลักษณะทางพยาธิตุณิณก	Ile105Ile	Ile105Val + Val105Val	P
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)			
<45	11(41)	1(4)	0.61
≥45	12(44)	3(11)	
ต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็ง			
+	12(44)	2(8)	0.64
-	10(37)	3(11)	
ER			
+	7(26)	1(4)	1.00
-	15(56)	4(15)	
PR			
+	6(23)	3(12)	0.10
-	16(62)	1(3)	
HER-2			
+	16(60)	2(8)	0.29
-	6(22)	3(11)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)			
<3	7(30)	3(13)	0.61
≥3	12(52)	1(4)	
ผลทางจุลพยาธิตุณิณก (grade)			
I + II	7(28)	5(20)	0.04
III	10(40)	0(0)	

ER = Estrogen receptor, PR = Progesterone receptor, HER = human epidermal growth factor receptor

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความหลากหลายของยีน GSTP1 exon 6 กับพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ลักษณะทางพยาธิคลินิก	Ala114Ala	Ala114Val	P
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)			
<45	11(38)	1(3)	0.47
≥45	14(48)	3(10)	
ต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็ง			
+	12(44)	3(11)	0.62
-	11(41)	1(4)	
ER			
+	9(31)	2(7)	0.62
-	15(52)	3(10)	
PR			
+	9(31)	3(10)	0.33
-	15(52)	2(7)	
HER-2			
+	16(55)	3(10)	0.34
-	8(28)	2(7)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)			
<3	11(52)	2(10)	0.24
≥3	8(38)	0(0)	
ผลทางจุลพยาธิคลินิก (grade)			
I + II	9(41)	2(9)	1.00
III	9(41)	2(9)	

ER = Estrogen receptor, PR = Progesterone receptor, HER = human epidermal growth factor receptor

วิจารณ์และสรุป

เอนไซม์ glutathione S-transferase (GSTs) เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมทางด้าน biotransformation¹⁰ ซึ่งเป็นกระบวนการทางเคมีใน

สิ่งมีชีวิตที่จะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและคุณสมบัติการละลายของสารที่เป็นสารพิษหรือสารที่ร่างกายไม่ต้องการให้กลายเป็นสารที่มีพิษน้อยลงและมีความสามารถในการละลายได้ดีขึ้น GSTs ในมนุษย์แบ่งเป็น

หลายกลุ่มและที่มีการศึกษากันมากที่สุดได้แก่ กลุ่ม GST M1, P1 และ T1 ซึ่งในการศึกษาคั้งนี้ได้ศึกษาความหลากหลายของยีน GSTP1 ที่ exon 5 และ exon 6 จากข้อมูลรายงานวิจัยก่อนหน้านี้เกี่ยวกับยีน GSTP1 พบว่าความหลากหลายของยีนนี้ที่ตำแหน่ง exon 5 (Ile105Val) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม¹¹ และโรคมะเร็งอื่นอีกหลายชนิด^{12,13} ส่วนความหลากหลายของ GSTP1 ที่ exon 6 (Ala114Val) พบว่าเกี่ยวข้องกับกาเกิดมะเร็งปอด¹⁴ แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม

จากผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTP1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val กับ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมของหญิงไทย แต่เมื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีนกับพยาธิสภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้แก่ อายุ ขนาดของก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งสู่อวัยวะอื่น ER PR HER-2 และผลทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า GSTP1 ชนิด wild-type (Ile105Ile) สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้และมะเร็งรังไข่^{15,16} ซึ่งรายงานว่าผู้ป่วยที่มี GSTP1 ชนิด wild-type (Ile105Ile) มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยลดลง ทั้งนี้เนื่องจากเอนไซม์ GSTP1 มีหน้าที่ในการกำจัดสารพิษและสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา

โดยสรุปผลการศึกษาพบว่าความหลากหลายของยีน GSTP1 บน exon 5 ชนิด wild-type (Ile105Ile) มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของมะเร็งเต้านม

อย่างไรก็ตามรายงานนี้เป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้นเท่านั้น จำเป็นต้องมีการเพิ่มจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยมากขึ้น ตลอดจนต้องติดตามการรอดชีพของผู้ป่วยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์มากขึ้นในการช่วยพยากรณ์โรคผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kuhuaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. Cancer in Thailand. Vol V, 2001-2003. Bangkok; 2010.
2. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. Nat Med 2001;7:552-6.
3. Kettererr B. Glutathione-S-transferase and prevention of cellular free radical damage. Free Radic Res 1998;28:647-58.
4. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization, and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. J Biol Chem 1997;272:10004-12.
5. Kim SU, Lee KM, Park SK, Yoo KY, Noh DY, Choe KJ, et al. Genetic polymorphism of Glutathione S-transferase P1 and breast cancer risk. J Biochem Mol Biol 2004;37:582-5.
6. Balmukhanov TS, Khanseitova AK, Nigmatova VG, Ashirbekov EE, Talaeva Sh Zh, Aitkhozhina NA. Polymorphisms at GSTM1, GSTP1, GSTT1 Detoxification Genes Loci and Risk of Breast Cancer in Kazakhstan Population. ABCR 2013;2:114-8.
7. Ye Z, Song H. Glutathione s-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and the risk of acute leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2005;41:980-9.
8. Wang Y, Spitz MR, Schabath MB, Ali-Osman F, Mata H, Wu X. Association between glutathione S-transferase p1 polymorphisms and lung cancer risk in Caucasians: a case-control study. Lung Cancer 2003;40:25-32.
9. Ghosh P, Basu A, Mahata J, Basu S, Sengupta M, Das JK, et al. Cytogenetic damage and genetic variants

- in the individuals susceptible to arsenic-induced cancer through drinking water. *Int J Cancer* 2006;118:2470-8.
10. Smith G, Stanley IA, Dim E, Strange RC, Wolf CR. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1995;25:27-65.
 11. Egan KM, Cai Q, Shu XO, Jin F, Zhu TL, Dai Q, et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:197-204.
 12. Sun XF, Ahmadi A, Arbman G, Wallin A, Askid D, Zhang H. Polymorphisms in sulfotransferase1 A1 and glutathione S-transferase P1 genes in relation to colorectal cancer risk and patients' survival. *World J Gastroenterol* 2005;11:6875-9.
 13. Zafereo ME, Sturgis EM, Aleem S, Chaung K, Wei Q, Li G. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of second primary malignancy after index squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Prev Res* 2009;2:432-9.
 14. Ada AO, Kunak SC, Hancer F, Soydas E, Alpar S, Gulhan M, Iscan M. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk in a Turkish population. *Mol Biol Rep* 2012;39:5985-93.
 15. Kumamoto K, Ishibashi K, Okada N, Tajima Y, Kuwabara K, Kumagai Y, et al. Polymorphisms of GSTP1, ERCC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. *Oncol Lett* 2013;6:648-654.
 16. Beeghly A, Katsaros D, Chen H, Fracchioli S, Zhang Y, Massobrio M, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2006;100:330-7.

สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและ เหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์

ไพรัช ทองงาม¹

สิทธิรักษ์ รอยตระกูล²

สุธาทิพย์ กิตติเสนาชัย²

เพียงใจ คูประดินันท์³

หทัยทิพย์ ศรีธนะอุตมชัย^{4*}

บทคัดย่อ ดอกสะเดา (*Azadirachta indica* A. Juss) เป็นไม้พื้นบ้านที่นิยมบริโภคในประเทศไทยซึ่งสามารถต้านอนุมูลอิสระด้านการอักเสบและป้องกันการแตกหักของโครโมโซมได้ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะตรวจสอบผลของสารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอล (MENF) ต่อการยับยั้งการแบ่งตัวและส่งเสริมการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งในช่องปาก (HSC-4 cell) เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7 cell) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (SW-480 cell) โดยตรวจสอบผลการยับยั้งของ MENF ในช่วงความเข้มข้น 0 - 1000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งด้วยวิธี MTT และทดสอบผลของ MENF ต่อการตายของเซลล์วิเคราะห์ด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง และ real time-PCR ผลการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็ง HSC-4, MCF-7 และ SW-480 มีการเจริญเติบโตลดลงเป็นลำดับเมื่อเพาะเลี้ยงเป็นเวลา 24 ชั่วโมงร่วมกับ MENF ที่มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าความเข้มข้นของ MENF ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ลงครึ่งหนึ่งหรือค่า IC₅₀ เท่ากับ 220, 500 และ 250 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และเมื่อตรวจสอบภายใต้กล้องจุลทรรศน์พบว่าเซลล์มะเร็งทุกชนิดมีลักษณะรูปร่างกลมมากขึ้นและสูญเสียความสามารถในการยึดเกาะบนพื้นผิวภาชนะเพาะเลี้ยงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และการศึกษาที่ใช้ยีนที่เกี่ยวข้องกับอะพอพโทซิส ได้แก่ แคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และ แคสเปส 9 เพื่อตรวจสอบความสามารถของสารสกัด MENF ในการเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็ง พบว่าสารสกัด MENF กระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสโดยมีปริมาณการแสดงออกของยีนแคสเปสเพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งที่ทดสอบทั้งสามชนิด จากผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากดอกสะเดา MENF มีศักยภาพในการป้องกันมะเร็ง โดยจะหยุดการเจริญเติบโตและเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งของมนุษย์ตายแบบอะพอพโทซิส ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัด MENF จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการศึกษาต่อเพื่อยืนยันศักยภาพในการป้องกันโรคมะเร็งของสารสกัดจากดอกสะเดา (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:34-41)
คำสำคัญ: ดอกสะเดา การแบ่งตัว การตายแบบอะพอพโทซิส เซลล์มะเร็ง เอ็นไซม์แคสเปส

¹สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล นครปฐม ²ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ ปทุมธานี ³กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

⁴ภาควิชาชีววิทยาของปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

*Corresponding author

Methanolic Neem (*Azadirachta indica* A. Juss) Flower Extract Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Selected Human Cancer Cell Lines

by **Pirut Tong-ngam¹, Sittiruk Roytrakul², Suthathip Kittisenachai², Piengchai Kupradinun³, Hathaitip Sritanaudomchai⁴**

¹*Institute of Molecular Biosciences, Mahidol University, Nakhon Pathom,* ²*National Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Pathumthani,* ³*Research Division, National Cancer Institute,* ⁴*Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok*

Abstract Neem flowers (*Azadirachta indica* A. Juss) are a common vegetable consumed in Thailand with antioxidant, anti-inflammatory, and anticlastogenic properties. This study was designed to investigate the effects of methanolic extract of neem flowers (MENF) on anti-proliferation and pro-apoptosis in oral cancer cell (HSC-4), breast cancer cells (MCF-7), and colon cancer cells (SW-480). The MTT assay was used to determine the inhibitory effects of a range of MENF concentrations (0 - 1000 µg/ml) on cancer-cell growth. In addition, the effect of MENF on cell death was analyzed by light microscopy and real time-PCR. MENF treatment of HSC-4, MCF-7, and SW-480 cancer cells, resulted in a significantly dose-dependent growth inhibition, with medium cytotoxic concentration (IC₅₀) after 24-hour treatment of about 215, 500, and 250 µg/ml, respectively. Under a microscope, all cancer cell lines had more rounded morphologies and lost their ability to adhere to surfaces compared with the untreated control groups. Furthermore, the apoptosis-associated genes caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9, were used as markers to examine the apoptosis-inducing capacity of MENF. We found MENF induced apoptosis, evidenced by increased caspase expression in selected cancer cells. Together, these results indicate that the chemopreventive effects of MENF may be mediated by growth suppression and induce apoptotic cell death among human cancer cells. Further investigations of the mechanism of action of MENF are warranted in evaluating the potential usefulness of this herbal as a chemopreventive agent. (*Thai Cancer J* 2014;34:34-41)

Keywords: neem flower, proliferation, apoptosis, cancer cell, caspase

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่รุนแรงระดับโลก โดยอัตราการเสียชีวิตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมีรายงานพบผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลกปีละ 13.7 ล้านคน และเสียชีวิตปีละ 7.6 ล้านคน องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2573 จะมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้นี้ทั่วโลกถึงประมาณ 17 ล้านคน ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง มีการศึกษาวิจัยพบว่าประมาณร้อยละ 40 ของโรคมะเร็งทั้งหมดเชื่อว่าสามารถป้องกันได้ มะเร็งเป็นกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับการเจริญของเซลล์ที่ผิดปกติโดยมีการแบ่งตัวและเจริญอย่างควบคุม

ไม่ได้ เมื่อร่างกายได้รับสารพิษหรือสารก่อมะเร็งจะส่งผลให้กลไกการควบคุมการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสลดลงหรือเสียไปเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง² อะพอพโทซิสเป็นกระบวนการตายของเซลล์ที่ถูกโปรแกรมไว้ซึ่งเกี่ยวข้องกับชุดของปฏิกิริยาทางชีวเคมี เอนไซม์ที่สำคัญในกลไกการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสคือเอนไซม์แคสเปส (caspase) การแสดงออกของเอนไซม์แคสเปสที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เซลล์มีการปล่อยโปรตีนเพื่อไปกระตุ้นกระบวนการอะพอพโทซิส (pro-apoptosis) ทำให้เซลล์ตายมากขึ้น³ จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสารที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือต้านการเกิด

โรคมะเร็ง (chemopreventive agents) หลายชนิดสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส⁴

ปัจจุบันประเทศไทยได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงศักยภาพของสารที่สกัดจากผักและผลไม้พื้นบ้านในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง สะเดาเป็นพืชสมุนไพร มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า อะซาดิแรคตา อินดิคา (*Azadirachta indica* A. Juss) ซึ่งจัดอยู่ในวงศ์มีเลียซีอี (Meliaceae) พบในแถบเอเชียและแอฟริกา สะเดามีคุณสมบัติเป็นยาใช้ประโยชน์ได้ทั้งดอก ใบ ผล ก้าน ยาง แก่น ราก และเปลือก ราก โดยเฉพาะดอกสะเดาซึ่งเป็นที่ยอมรับในภาคในประเทศไทยมีสารต้านอนุมูลอิสระต้านการอักเสบและยับยั้งภาวะการเกิดความเสี่ยงของโครโมโซม^{5,6} นอกจากนี้พบว่าสารสกัดจากดอกสะเดาสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมในหนูชาวเพศเมียที่ได้รับสารก่อมะเร็ง DMBA (9,10-dimethylbenz(a) anthracene) และยับยั้งการเกิดมะเร็งตับในหนูชาวเพศผู้ที่ได้รับสารพิษ aflatoxin B1⁷ สำหรับการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบผลของสารสกัดจากดอกสะเดาด้วยตัวทำละลายเมทานอล (MENF) ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในช่องปาก (HSC-4 cell) เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7 cell) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (SW480 cell) ของมนุษย์ ตลอดจนศึกษาถึงรูปแบบการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์มะเร็งโดยประเมินผลการแสดงออกของยีนแคสเปส (caspase) ซึ่งให้เอนไซม์สำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส

วัสดุและวิธีการ

การเพาะเลี้ยงเซลล์และการทดสอบสารสกัด MENF

การเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งในช่องปาก (HSC-4) เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (SW480) ของมนุษย์ใช้อาหารที่ประกอบด้วย high glucose Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM; GIBCO) ผสมกับ 10% fetal bovine serum (FBS; Sigma) และ 100 U/ml penicillin/streptomycin (Gibco) แล้วนำไปเพาะภายใต้ตู้บ่มเชื้อที่อุณหภูมิ 37°C และคาร์บอนไดออกไซด์ 5%

การสกัดสารจากดอกสะเดาด้วยเมทานอล (MENF) ใช้วิธีเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของคุณประดินันท์และคณะ⁸ ละลายผงของสารสกัด MENF ด้วย dimethylsulfoxide (DMSO; Sigma) โดยมีความเข้มข้นสุดท้ายในการทดสอบเท่ากับ 0.1% DMSO เมื่อเซลล์เจริญเติบโตเต็มที่เซลล์จะหลุดจากภาชนะเพาะเลี้ยงโดยใช้เอนไซม์ trypsin-EDTA (Gibco) และนำมาเพาะเลี้ยงในจานเพาะเลี้ยงขนาด 96 well plate (Nunc), 6 well plate (Nunc) และ flask (Nunc) ขนาด 75 ml เพื่อทดสอบการมีชีวิตรอดของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ใช้กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงชนิดหัวกลับ (Nikon) และการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอะพอพโทซิส การศึกษานี้แบ่งเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิดออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 เพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์อย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) กลุ่มที่ 2 เลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับ 0.1% DMSO (กลุ่มควบคุมตัวทำละลาย) และกลุ่มที่ 3 เพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับสาร MENF

ที่ความเข้มข้น 0 - 1000 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร (กลุ่มทดสอบ) การเพาะเลี้ยงใช้เวลานาน 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นผู้วิจัยนำเซลล์ไปศึกษาคุณสมบัติต่างๆต่อไป

การศึกษาการมีชีวิตรอดของเซลล์ด้วยวิธี MTT assay

วิธีการเริ่มด้วยนำเซลล์มะเร็งที่เพาะเลี้ยงบน 96 well plate มาล้างด้วย phosphate-buffered saline (PBS) หลังจากนั้นเติม 100 ไมโครลิตรของสารละลาย MTT(3-(4,5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Sigma) ที่มีความเข้มข้นเท่ากับ 0.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิเมตร บ่มที่ 37°ซ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง นำตะกอนสีม่วงที่เกิดขึ้นมาละลายด้วย 100 ไมโครลิตรของ DMSO ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที จากนั้นนำสารละลายที่เกิดขึ้นไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร นำค่าดูดกลืนแสงที่ได้มาคำนวณเป็นอัตราส่วนการมีชีวิตรอดของเซลล์มะเร็ง

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงรูปร่างด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงชนิดหัวกลับ

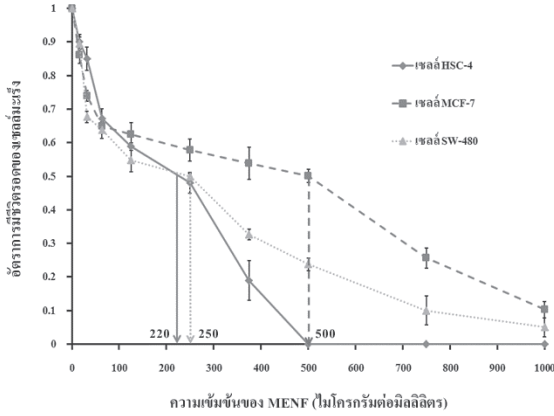
การศึกษาทำการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งบน 6 well plate ในอาหารเพาะเลี้ยงเซลล์ (DMEM ผสมกับ 10% FBS และ 100 U/ml penicillin/streptomycin) และในอาหารเพาะเลี้ยงเซลล์ผสมกับสารสกัด MENF ภายใต้บ่มเชื้อที่อุณหภูมิ 37°ซ และคาร์บอนไดออกไซด์ 5% เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นติดตามและตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงชนิดหัวกลับและถ่ายภาพเก็บไว้

การศึกษาการตายแบบอะพอโทซิสด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอไรเซชันแบบเรียลไทม์ (real time-PCR)

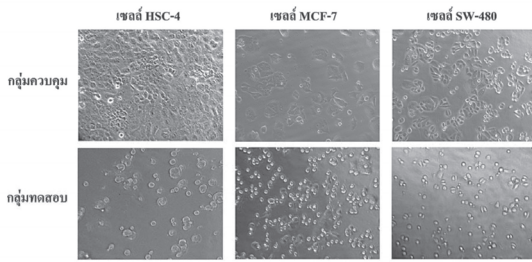
ผู้วิจัยนำเซลล์ที่เพาะเลี้ยงใน 75 cm² flask มาสกัดอาร์เอ็นเอด้วย Trizol reagent (Invitrogen) นำอาร์เอ็นเอที่สกัดได้มาสร้างสายดีเอ็นเอคู่ผสม (cDNA) ด้วยชุด Superscript III first-strand synthesis system for RT-PCR (Invitrogen) หลังจากนั้นทำปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอไรเซชันโดยใช้ไพรเมอร์ (primer) ที่จำเพาะต่อยีน แคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และ แคสเปส 9 ด้วยเครื่อง LightCycler® แล้วประมวลผลข้อมูลที่ได้โดยเปรียบเทียบกับยีนควบคุม (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase: GAPDH) ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของเครื่อง iCycler detection system (Bio-Rad)

ผลการศึกษา

เซลล์มะเร็งในช่องปาก HSC-4 เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ SW-480 เมื่อเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์อย่างเดียวหรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ผสมกับ 0.1% DMSO ไม่ส่งผลกระทบต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิด แต่เซลล์มะเร็งทั้งสามชนิดเมื่อเพาะเลี้ยงร่วมกับสารสกัด MENF ที่ความเข้มข้น 0 - 1000 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าเซลล์มะเร็งในช่องปาก HSC-4 มีอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ลดลงอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเพาะเลี้ยงใน MENF ที่มีความเข้มข้นสูงขึ้น และไม่พบการมีชีวิตรอดของเซลล์ HSC-4 ในอาหารเพาะเลี้ยงที่มีความเข้มข้นของ MENF ตั้งแต่

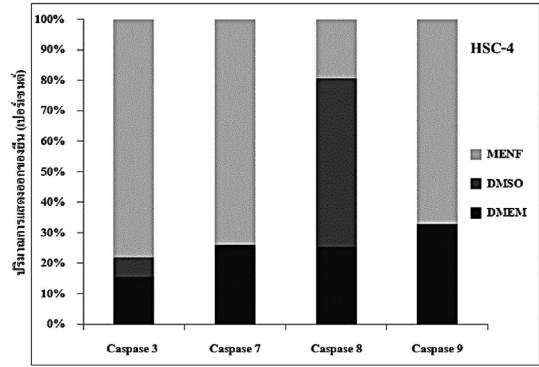


รูปที่ 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าอัตราการมีชีวิตรอดของเซลล์กับความเข้มข้นของสารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอล (MENF) ในเซลล์มะเร็งในช่องปาก HSC-4 เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ SW-480 โดยมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 220, 500 และ 250 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ



รูปที่ 2 แสดงลักษณะทางกายภาพของเซลล์มะเร็งในช่องปาก (HSC-4 cell) เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7 cell) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (SW-480 cell) หลังเพาะเลี้ยงในอาหาร เป็นเวลา 24 ชั่วโมง กลุ่มควบคุมเป็นเซลล์มะเร็งที่เพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์อย่างเดียว หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับ 0.1% DMSO กลุ่มทดสอบเป็นกลุ่มที่เพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับสาร MENF (กำลังขยาย X10)

500 - 1000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (รูปที่ 1) สำหรับเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ SW-480 ให้ผลเช่นเดียวกับเซลล์มะเร็งในช่องปาก คือถูกยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ โดยมีจำนวนเซลล์มะเร็งลดลงต่อเนื่องเป็นปฏิกิริยาผกผันกับความเข้มข้นของสารสกัด MENF ที่เพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 1) จากการทดลองดังกล่าวได้ค่าความสามารถของปริมาณ MENF ที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลงครึ่งหนึ่ง หรือค่า IC₅₀ ของเซลล์ HSC-4 เซลล์ MCF-7 และเซลล์ SW-



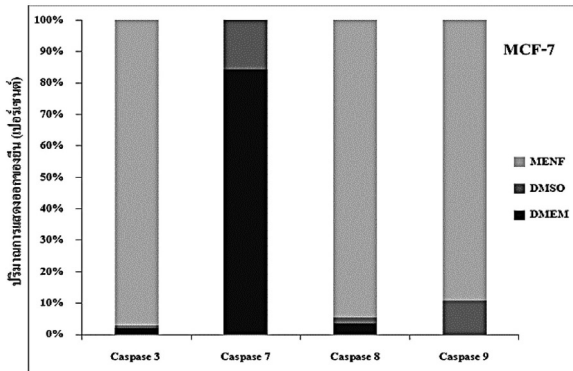
รูปที่ 3 กราฟแสดงปริมาณการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส (แคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และแคสเปส 9) วิเคราะห์ด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอไรสแบบเรียลไทม์ ภายหลังจากเลี้ยงเซลล์มะเร็งในช่องปาก HSC-4 ร่วมกับอาหารเลี้ยงเซลล์อย่างเดียว (DMEM) หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับตัวทำละลาย 0.1% DMSO (DMSO) หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับสารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอล (MENF) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

480 เท่ากับ 220, 500 และ 250 ไมโครกรัมต่อ มิลลิลิตร ตามลำดับ (รูปที่ 1)

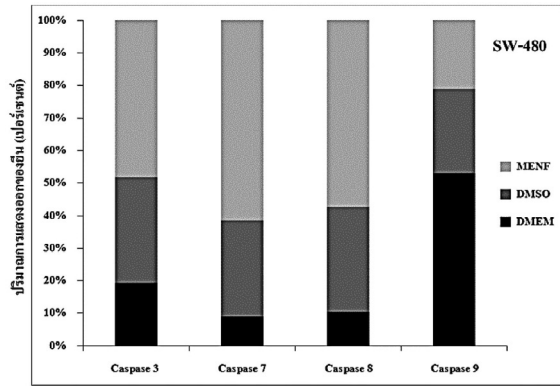
ผลการศึกษาลักษณะรูปร่างทางกายภาพเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิดภายใต้กล้องจุลทรรศน์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าเซลล์มะเร็งที่เพาะเลี้ยงร่วมกับสารสกัด MENF ที่ความเข้มข้น IC₅₀ ของเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด มีการหดตัว ลักษณะรูปร่างทางกายภาพกลมมากขึ้นและมีการสูญเสียความสามารถในการยึดเกาะบนพื้นผิวภาชนะเพาะเลี้ยงเพิ่มขึ้นอีกด้วย ดังแสดงในรูปที่ 2

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทดสอบความสามารถของสารสกัดจากดอกสะเดา MENF ในการเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโทซิส ด้วยการตรวจสอบการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ แคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และแคสเปส 9 ด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอไรสแบบเรียลไทม์โดยใช้ยีน elongation factor 1 alpha (housekeeping gene) เป็นตัวควบคุมปริมาณเริ่มต้นของอาร์เอ็นเอที่เท่ากันในทุกกลุ่มการทดลอง การมีชีวิตของเซลล์มะเร็งในช่องปาก HSC-4 ที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ MENF ลดลงสอดคล้องกับการแสดงออกที่มากขึ้นของยีนแคสเปส 3 แคสเปส 7

และแคสเปส 9 ในขณะที่การแสดงออกของยีนแคสเปส 8 ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ในกลุ่มควบคุมและในกลุ่มควบคุมตัวทำลาย DMSO โดยในกลุ่มเซลล์ HSC-4 ที่เพาะเลี้ยงในตัวทำลาย 0.1% DMSO ไม่พบการแสดงออกของยีนแคสเปส 7 และแคสเปส 9 ดังแสดงในรูปที่ 3 เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 ที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ MENF มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีนแคสเปส 3 แคสเปส 8 และแคสเปส 9 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่พบปริมาณอาร์เอ็นเอของแคสเปส 7 ในกลุ่มทดสอบ ดังแสดงในรูปที่ 4 สำหรับการแสดงออกของยีนแคสเปสในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ SW480 พบว่ากลุ่มทดสอบมีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีนแคสเปส 3 แคสเปส 7 และแคสเปส 8 เท่านั้นเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ในกลุ่มควบคุม ดังแสดงในรูปที่ 5 จากผลการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากดอกสะเดาด้วยตัวทำลายเมทานอลสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิด และมีการเหนี่ยวนำการตายด้วยกระบวนการอะพอพโทซิส ดังนั้นดอกสะเดาจึงเป็นที่น่าสนใจในการที่จะนำมาใช้เป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพในการป้องกันโรคมะเร็งต่อไป



รูปที่ 4 กราฟแสดงปริมาณการแสดงออกของยีนแคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และแคสเปส 9 ภายหลังจากเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 ร่วมกับอาหารเลี้ยงเซลล์อย่างเดี่ยว (DMEM) หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับตัวทำลาย 0.1% DMSO (DMSO) หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับสารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอล (MENF) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง



รูปที่ 5 กราฟแสดงปริมาณการแสดงออกของยีนแคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และแคสเปส 9 ภายหลังจากเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ SW-480 ร่วมกับอาหารเลี้ยงเซลล์อย่างเดี่ยว (DMEM) หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับตัวทำลาย 0.1% DMSO (DMSO) หรือในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ผสมกับสารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอล (MENF) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

วิจารณ์และสรุป

การป้องกันหรือการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมีซึ่งอาจจะเป็นสารสังเคราะห์หรือสารเคมีที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ สารเคมีที่มีคุณสมบัติป้องกันโรคมะเร็งเรียกว่า chemopreventive agent ในปัจจุบันสารเคมีหลายชนิดมีคุณสมบัติในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดโรคมะเร็งได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าสารสกัดจากดอกสะเดาด้วยเมทานอลมีศักยภาพในการยับยั้งหรือทำลายเซลล์มะเร็งในช่องปาก (HSC-4 cell) เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7 cell) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (SW-480 cell) ของมนุษย์โดยผ่านกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส สารสกัดจากดอกสะเดาด้วยเมทานอลที่ความเข้มข้นเพิ่มขึ้นทำให้เซลล์มะเร็งถูกทำลายมากขึ้นคล้ายกับสารเคมีชนิดอื่น⁹⁻¹² สารสกัดจากดอกสะเดาทำให้เซลล์มะเร็งทั้งสามชนิด

มีลักษณะรูปร่างทางกายภาพเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน คือเซลล์มีลักษณะหดตัวและแตกออกเป็นรูปร่างกลม อันเนื่องมาจากการสลายของโปรตีนไซโตสเกเลตอน (cytoskeleton) โดยเอนไซม์แคสเปส¹³ นอกจากนี้ยังพบว่า สารสกัดจากดอกสะเดาเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโทซิสซึ่งมีเอนไซม์เกี่ยวข้องที่สำคัญคือ เอนไซม์แคสเปส แคสเปสเป็นเอนไซม์ย่อยโปรตีนชนิด cysteine proteases เมื่อเซลล์ได้รับสิ่งเร้าจากภายนอก เอนไซม์แคสเปสจะถูกกระตุ้นให้ทำหน้าที่ในการสลายโปรตีน หรือเกิดกระบวนการ proteolysis^{14,15} ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้นี้ การแสดงออกของยีนแคสเปส 3 แคสเปส 7 แคสเปส 8 และ แคสเปส 9 เพิ่มขึ้นหลังจากเซลล์มะเร็งในช่องปาก HSC-4 เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ SW480 ถูกเพาะเลี้ยงในสารสกัดจากดอกสะเดา มีการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า กระบวนการเกิดอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งประกอบด้วย 2 วิธีหลัก ได้แก่ กลไกที่เกิดจากการกระตุ้นภายนอกเซลล์ (extrinsic pathway หรือ death receptor pathway) และกลไกที่เกิดจากภายในเซลล์เอง (intrinsic pathway หรือ mitochondrial pathway)^{16,17} โดยกลไกที่เกิดจากการกระตุ้นภายนอกเซลล์เริ่มต้นจากสัญญาณการตายภายนอก (death signal) จับจำเพาะกับโปรตีนตัวรับ (receptor) ส่งผลให้เอนไซม์แคสเปส 8 ถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนรูปร่างกลายเป็นเอนไซม์แคสเปส 8 ที่พร้อมทำงาน จากนั้นเอนไซม์แคสเปส 8 สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์แคสเปส 3 ให้ทำหน้าที่ในการย่อยโปรตีนชนิดต่างๆจนท้ายสุดทำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส¹⁸⁻²¹ สำหรับกลไกที่

เกิดภายในเซลล์เอง เริ่มจากตัวกระตุ้นชนิดต่างๆเข้าไปจับที่เยื่อหุ้มเซลล์ของไมโทคอนเดรีย เกิดการปล่อยสารไซโตโครมซี (cytochrome C) เข้าไปในไซโตรพลาสซึม มีผลทำให้เอนไซม์แคสเปส 9 อยู่ในรูปที่พร้อมทำงาน และไปกระตุ้นเอนไซม์แคสเปส 3 หรือ เอนไซม์แคสเปส 7 ให้อยู่ในรูปพร้อมทำงานอีกทอดหนึ่ง และนำไปสู่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส^{18-20,22,23} งานวิจัยในครั้งนี้นำมาแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากดอกสะเดาทำให้การมีชีวิตของเซลล์มะเร็งของมนุษย์ทั้งสามชนิดลดลง สอดคล้องกับการแสดงออกที่มากขึ้นของยีนแคสเปส 3 ซึ่งการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์แคสเปส 3 เกิดขึ้นได้ทั้ง 2 วิธี¹⁸⁻²⁴ ในขณะที่ยีนแคสเปส 7 แคสเปส 8 และแคสเปส 9 มีปริมาณการแสดงออกที่แตกต่างขึ้นกับชนิดของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นจากการศึกษานี้อาจสรุปได้ว่าสารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลสามารถกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งด้วยกระบวนการอะพอพโทซิส โดยอาศัยทั้งกลไกที่เกิดจากการกระตุ้นภายนอกเซลล์ และกลไกที่เกิดจากภายในเซลล์ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์มะเร็ง สิ่งที่น่าสนใจคือการศึกษาต่อคือการวิเคราะห์หาสารบริสุทธิ์ที่สกัดจากดอกสะเดาด้วยเมทานอล และศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารบริสุทธิ์ที่ได้เพื่อวิเคราะห์คุณสมบัติที่เป็นประโยชน์และนำมาใช้เป็นสารป้องกันหรือรักษาโรคมะเร็งต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- 2010 Campaign: "Cancer can be prevented too". Available at: <http://www.worldcancercampaign.org>. Accessed January 10, 2010.
- Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. Cell Prolif 2003;36:165-75.
- Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. CA Cancer J Clin 2005;55:178-94.

4. Steele VE. Current mechanistic approaches to the chemoprevention of cancer. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:78-81.
5. Chattopadhyay RR. Possible biochemical mode of anti-inflammatory action of *Azadirachta indica* A. Juss in rats. *Indian J Exp Biol* 1998;36:418-20.
6. Okpanyi SN, Ezeukwu GC. Anti-inflammatory and antipyretic activities of *Azadirachta indica*. *Planta Med* 1981;41:34-9.
7. Tepsuwan A, Kupradinun P, Kusamran WR. Chemopreventive potential of neem flowers on carcinogen-induced rat mammary and liver carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002;3:231-8.
8. Kupradinun P, Tepsuwan A, Tanthasri N, Meesiripan N, Tunsakul S, Tompat W, et al. Toxicity testing of flowers of neem tree (*Azadirachta indica* A. Juss). *Thai J Vet Med* 2010;40:47-55.
9. Sritanaudomchai H, Kusamran T, Kuakulkiat W, Bunyapraphatsara N, Hiransalee A, Tepsuwan A, et al. Quinone reductase inducers in *Azadirachta indica* A. Juss flowers, and their mechanisms of action. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:263-9.
10. Cui H, Lin Y, Yue L, Zhao X, Liu J. Differential expression of the α 2,3-sialic acid residues in breast cancer is associated with metastatic potential. *Oncol Rep* 2011;25:1365-71.
11. Ellerby M, Arap W, Ellerby M, Kain R, Andrusiak R, Del Rio G, et al. Anticancer activity of targeted proapoptotic peptides. *Nat Med* 1999;5:1032-7.
12. Gaspar D, Veiga S, Castanho A. From antimicrobial to anticancer peptides. A review. *Front Microbiol* 2013;1:294.
13. Wyllie AH, Morris RG, Smith AL, Dunlop D. Chromatin cleavage in apoptosis: association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis. *J Pathol* 1984;142:67-77.
14. Luthi AU, Martin SJ. The CASBAH: Asearchable database of caspase substrates. *Cell Death Differ* 2007;14:641-50.
15. Timmer JC, Salvesen GS. Caspase substrates. *Cell Death Differ* 2007;14:66-72.
16. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:741-52.
17. Arya R, Mallik M, Lakhota SC. Heat shock genes-integrating cell survival and death. *J Biosci* 2007; 32:595-610.
18. Stennicke HR, Jurqensmeier JM, Shin H, Deveraux Q, Wolf BB, Yang X, et al. Pro-caspase-3 is a major physiologic target of caspase-8. *J Biol Chem* 1998;273:27084-90.
19. Slee EA, Harte MT, Kluck RM, Wolf BB, Casiano CA, Newmeyer DD, et al. Ordering the cytochrome c-initiated caspase cascade: Hierarchical activation of caspases-2,-3,-6,-7,-8 and -10 in a caspase-9-dependent manner. *J Cell Biol* 1999;144:281-92.
20. Eeva J, Nuutinen U, Ropponen A, Matto M, Eray M, Pellinen R, et al. The involvement of mitochondria and the caspase-9 activation pathway in rituximab-induced apoptosis in FL cell. *Apoptosis* 2009;14:687-98.
21. Shinkai K, Akedo H, Mukai M, Imamura F, Isoai A, Kobayashi M, et al. Inhibition of in vitro tumor cell invasion by ginsenoside Rg3. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:357-62.
22. Chio JH, Lee HW, Park HJ, Kim SH, Lee KT. Kalopanaxsaponin A induces apoptosis in human leukemia U937 cells through extracellular Ca²⁺ influx and caspase-8 dependent pathways. *Food Chem Toxicol* 2008;46:3486-92.
23. Kim SS, Won SJ, Kim NJ, Yoo JK, Bae K, Lee KT. 3-Oxoolean-12-en-27-oic acid isolated from *Aceriphyllum rossii* induces caspase-8-dependent apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Biol Pharm Bull* 2009;32:91-8.
24. Deveraux QL, Roy N, Stennicke HR, Van Arsdale T, Zhou Q, Srinivasula SM, et al. IAPs block apoptotic events induced by caspase-8 and cytochrome c by direct inhibition of distinct caspases. *EMBO J* 1998;17:2215-23.

บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรคมะเร็งไอบไม้ตับ และมะเร็งท่อน้ำดี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัย ราชภัฏอุบลราชธานี

นพรัตน์ ส่งเสริม

คมสันต์ ธงชัย

อรอนงค์ บุรีเลิศ

นภาพรณีย์ สันพนวัฒน์

ในปัจจุบันมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับห้า¹ และเป็นสาเหตุของการตายมากเป็นอันดับสี่ของการตายจากโรคมะเร็งทุกชนิดทั่วโลก² มะเร็งตับมี 2 ชนิด คือ มะเร็งเซลล์ตับและมะเร็งท่อน้ำดีโดยในแต่ละปี มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีรายใหม่เกิดขึ้นประมาณ 315,000 ราย ในประชากรทั่วโลก³ ซึ่งส่วนใหญ่พบมากในประชาชนที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย⁴ มะเร็งท่อน้ำดีมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งไอบไม้ตับและสารไนโตรซามีน⁵⁻⁷ จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ รายงานว่าจังหวัดอุบลราชธานีมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดีสูงที่สุดเมื่อเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ โดยในปี พ.ศ. 2544-2546 มีอุบัติการณ์การเกิดเท่ากับ 74.9 และ 34.7⁸ และในปี พ.ศ. 2547-2549 พบสูงขึ้นเป็น 80.6 และ 41.6⁹ ต่อแสนประชากรในผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับ ดังนั้นทั้งโรคมะเร็งไอบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี

ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในพื้นที่จังหวัดอุบลราชธานี

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการในระยะสุดท้ายซึ่งเป็นระยะที่มีการแพร่ลุกลามไปยังอวัยวะอื่นๆแล้ว ดังนั้นการรักษาพยาบาลผู้ป่วยจึงยากที่จะรักษาให้หายขาดได้ เช่นเดียวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดีก็ยังมีข้อจำกัดในเรื่องความแม่นยำของเครื่องมือ ดังนั้นการป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดที่จะทำให้อุบัติการณ์ลดลง แต่ในเชิงปฏิบัติการยังไม่สามารถแก้ไขปัญหามาได้ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากประชาชนยังคงมีพฤติกรรมการบริโภคอาหารประเภทปลาน้ำจืดดิบหรือสุกๆดิบๆ ทั้งที่กระทรวงสาธารณสุขมีโครงการควบคุมโรคมะเร็งไอบไม้ตับระดับชาติอย่างต่อเนื่องมานานกว่า 30 ปี^{10,11} และยังคงมีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีรายใหม่จำนวนมากขึ้นทุกปี ดังนั้นทุกภาคส่วน

จึงน่าจะประสานความร่วมมือเพื่อหาแนวทางในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีเพื่อเป้าหมายสูงสุดคือการลดอัตราการป่วยด้วยมะเร็งท่อน้ำดีลงให้ได้อย่างเป็นรูปธรรม

คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี มีพันธกิจหลัก 4 ด้านคือ การจัดการเรียนการสอน การสังเคราะห์องค์ความรู้ใหม่โดยการวิจัย การบริการวิชาการชุมชนและการทำนุบำรุงศิลปวัฒนธรรม รวมถึงยังเป็นหน่วยงานที่ผลิตและพัฒนาบุคลากรทางด้านสาธารณสุขที่ตอบสนองของความต้องการของท้องถิ่น โดยการส่งเสริมการใช้ศักยภาพ ความรู้ และความพร้อมในการให้บริการวิชาการแก่ชุมชนอย่างเด่นชัด ดังนั้นเพื่อให้ตอบโจทย์ปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชาชนในท้องถิ่นแถบซึ่งมีปัญหากาเกิดพยาธิใบไม้ตับ และเกิดมะเร็งท่อน้ำดี คณะสาธารณสุขศาสตร์จึงได้สอดแทรกเนื้อหาเกี่ยวกับโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีผ่านกระบวนการตามภารกิจหลักดังกล่าว โดยมีรายละเอียดตามที่กล่าวต่อไปนี้

1. การจัดการเรียนการสอนที่สอดแทรกเนื้อหาการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี

1.1 ในรายวิชาปรสิตสาธารณสุขสำหรับนักศึกษาชั้นปีที่ 2 สาขาวิชาสาธารณสุขชุมชนได้สอดแทรกเนื้อหาเกี่ยวกับพยาธิใบไม้ตับ วงจรชีวิตสาเหตุการเกิดโรค การติดต่อ ผลกระทบที่เกิดจากการติดโรคพยาธิใบไม้ตับ (โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดี) การฝึกปฏิบัติเพื่อตรวจหาพยาธิใบไม้ตับ รวมถึงการป้องกันและควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับ¹² โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ให้นักศึกษาซึ่งเป็นคนในพื้นที่ได้เรียนรู้และทราบข้อมูลในแต่ละประเด็น เพื่อจะได้นำข้อมูลเรื่องนี้ไป

แนะนำต่อครอบครัวและชุมชนได้โดยผ่านกระบวนการให้สุศึกษา ซึ่งจะนำไปสู่การป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่มีประสิทธิภาพต่อไป

1.2 ในรายวิชาการบำบัดวิทยาสำหรับนักศึกษาชั้นปีที่ 3 สาขาวิชาสาธารณสุขชุมชนได้สอดแทรกเนื้อหาเกี่ยวกับการวินิจฉัยชุมชนโดยใช้รูปแบบการศึกษาทางระบาดวิทยาเพื่อให้ทราบปัญหาสาธารณสุขและนำไปสู่การแก้ไขปัญหาต่อไป โดยเฉพาะปัญหาโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของประชาชนในภูมิภาคนี้

1.3 รายวิชาการเฝ้าระวังวิจัยทางสาธารณสุขสำหรับนักศึกษาชั้นปีที่ 4 สาขาวิชาสาธารณสุขชุมชนได้ออกแบบให้นักศึกษาได้ใช้กระบวนการทางการวิจัยเพื่อค้นหาโจทย์การวิจัย ซึ่งนักศึกษาบางกลุ่มได้ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสาธารณสุข จากการศึกษาชุมชนซึ่งเริ่มจากการไปฝึกทักษะประกอบวิชาเรียนสาธารณสุขชุมชนในชั้นปีที่ 3 และนำมาเขียนโครงร่างวิจัยจนได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี ประจำปีการศึกษา 2555 ได้แก่งานวิจัยเรื่อง "การศึกษาพฤติกรรมสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีในประชาชนตำบลนาแวง อำเภอเขมราฐ จังหวัดอุบลราชธานี"¹³ นอกจากนี้ นักศึกษากลุ่มดังกล่าวยังได้รับรางวัลชนะเลิศในการประกวดการนำเสนอผลงานวิจัยด้วยวาจาในงานนิทรรศการเทิดพระเกียรติวันมหิดล ประจำปี 2555 เมื่อวันที่ 24 กันยายน 2555 ที่จัดโดยคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี

1.4 รายวิชาการฝึกทักษะประกอบวิชาเรียนสาธารณสุขชุมชน สำหรับนักศึกษาชั้นปีที่ 3 รายวิชา

การเตรียมฝึกประสบการณ์วิชาชีพสาธารณสุขชุมชน และรายวิชาการฝึกประสบการณ์วิชาชีพสาธารณสุขชุมชน สำหรับนักศึกษาชั้นปีที่ 4 เป็นรายวิชาที่กำหนดให้นักศึกษาได้ฝึกทักษะและประสบการณ์ในโรงพยาบาล ส่งเสริมสุขภาพตำบล และโรงพยาบาลชุมชนในเขตพื้นที่จังหวัดอุบลราชธานี ศรีสะเกษ ยโสธร และอำนาจเจริญ ตามข้อกำหนดของหลักสูตร กิจกรรมหลักอย่างหนึ่งคือการจัดโครงการแก้ไขปัญหาในชุมชน โดยเฉพาะปัญหาโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี เป็นปัญหาอันดับต้นๆที่ได้จากการค้นหาปัญหาร่วมกับชุมชน

2. การสังเคราะห์องค์ความรู้ใหม่โดยใช้กระบวนการวิจัยที่เน้นโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี

2.1 งานวิจัยที่เน้นโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่คณะนักวิจัยของคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานีได้ทำวิจัยและร่วมทำวิจัย ได้แก่ (1) งานวิจัยเรื่อง "ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่างประเทศไทย: การศึกษาแบบ Hospital-based case-control study"¹⁴ ที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2551 (2) งานวิจัยเรื่อง "การศึกษาทางระบาดวิทยาของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีนที่เกี่ยวข้องกับไซโตไคน์ การซ่อมแซมดีเอ็นเอ และกระบวนการเมตาโบไลต์ในมะเร็งท่อน้ำดีในจังหวัดขอนแก่น ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย"^{6,7} ที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2553-2555 (3) งานวิจัยเรื่อง "การศึกษาทางระบาดวิทยาของความหลากหลายทาง

พันธุกรรมของยีน MTHFR ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี: ความสัมพันธ์กับการรักษาคุณภาพชีวิตและการรอดชีพ"¹⁵ ที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจาก สกอ. - วช. (โครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ) ประจำปี 2554-2556 (4) งานวิจัยเรื่อง "ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อพยาธิลำไส้: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในชุมชนอำเภอเมือง จังหวัด อุบลราชธานี"^{16,17} ที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี ประจำปี 2555 (5) งานวิจัยเรื่อง "ประสิทธิผลของโครงการอบรมระยะสั้น อสม. แกนนำเพื่อป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีตับ" ที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี ประจำปี 2556 และ (6) งานวิจัยเรื่อง "การป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งท่อน้ำดีโดยการมีส่วนร่วมของชุมชน" ที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานีร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2557

2.2 การนำเสนอและเผยแพร่ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี ส่วนใหญ่นำมาจากการค้นหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรม ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างทั้งสองปัจจัยที่มีผลในการเพิ่มความไวต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี^{6,7} ในขณะเดียวกันการค้นหาปัจจัยเชิงป้องกันโรค เช่น การบริโภคอาหารที่มีโฟเลตเป็นสารประกอบ เช่น ผักและผลไม้ โดยเฉพาะในผู้ที่มีความผันแปรในยีนเมทิลลิเนสเตตราไฮโดรโฟเลตรีดักเทส (MTHFR polymorphisms) มีความสัมพันธ์ในเชิงการป้องกันมะเร็งท่อน้ำดี¹⁸ แม้ว่า

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่มาจากพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารที่ปรุงจากปลาดิบหรือปลาสุกๆ ดิบๆ เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี แต่ประชาชนในชนบทก็ยังคงไม่ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยงดังกล่าว ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับอายุและประสบการณ์ ความเคยชินจากการบริโภคอาหารเหล่านั้นมาตั้งแต่เยาว์วัย¹⁷ แต่จริงๆ แล้วประชาชนในพื้นที่จังหวัดอุบลราชธานีมีพฤติกรรมที่ถูกต้องในการป้องกันการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับโดยขึ้นอยู่กับปัจจัยทางด้านเพศ สถานภาพสมรส ระดับความรู้ และระดับการมีส่วนร่วมในชุมชน¹⁶ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าประชาชนส่วนใหญ่มีความรู้และมีส่วนร่วมในชุมชนสูงในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับ แต่ทัศนคติที่มีต่อการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับยังไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องจัดโครงการอย่างต่อเนื่องเพื่อรณรงค์ให้ประชาชนปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารที่ปรุงจากปลาดิบหรือปลาสุกๆ ดิบๆ ที่เป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและเกิดมะเร็งท่อน้ำดี

2.3 การนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์ของหน่วยงานภายนอกโดยการนำผลการวิจัยเรื่องระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในชุมชนอำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี ไปใช้ประโยชน์ ดังนี้ (1) โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองแก่นำผลงานวิจัยไปใช้เป็นฐานข้อมูลสุขภาพเพื่อจัดโครงการสุขภาพแก่นำครอบครัวไทยต้านภัยมะเร็งตับ (2) โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองขอนนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในการดำเนินโครงการ

ควบคุมป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับในพื้นที่เสี่ยงในเขตพื้นที่บริการ และ (3) โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองไหลนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในการดำเนินโครงการรณรงค์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งตับและพยาธิใบไม้ตับในพื้นที่รับผิดชอบ

3. การบริการวิชาการชุมชนที่ใช้การป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีเป็นฐานในการดำเนินงาน

การบริการวิชาการแก่สังคมเป็นภารกิจหลักประเด็นหนึ่งของมหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี โดยมหาวิทยาลัยกำหนดให้ทุกศูนย์ดำเนินงานได้กำหนดหลักเกณฑ์และขั้นตอนในการบริการวิชาการอย่างเป็นระบบ เพื่อตอบสนองความต้องการของท้องถิ่น สามารถชี้แนะแก้ปัญหา ให้คำปรึกษาแก่ชุมชน รวมถึงให้ความร่วมมือกับหน่วยงานภายนอกมหาวิทยาลัยในการจัดกิจกรรมที่หลากหลายรูปแบบอย่างต่อเนื่อง เป็นการตอบโต้และแก้ไขปัญหาให้ถูกต้องและเหมาะสม คณะนักวิจัยจึงได้ลงพื้นที่เพื่อสำรวจข้อมูลพื้นฐานของประชาชนในเขตจังหวัดอุบลราชธานี ซึ่งพบว่าประชาชนในชนบทส่วนใหญ่ยังมีฐานะยากจน มีการบริโภคอาหารที่ปรุงไม่ถูกสุขอนามัย มีอนามัยส่วนบุคคลที่ไม่ถูกต้อง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนเป็นสาเหตุที่จะนำไปสู่การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่เป็นจุดเริ่มต้นของมะเร็งท่อน้ำดี ดังนั้นคณะสาธารณสุขศาสตร์จึงได้จัดโครงการบริการวิชาการชุมชนที่เน้นการรณรงค์ป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี ดังนี้

3.1 ในปี พ.ศ. 2553 คณะสาธารณสุขศาสตร์ได้จัดโครงการรณรงค์และประชาสัมพันธ์ให้ความรู้เกี่ยวกับพิษภัยของโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็ง

ท่อน้ำดีสำหรับนักเรียนชั้นอนุบาลและชั้นประถมศึกษา ในเขตจังหวัดอุบลราชธานี โดยใช้รูปแบบ อสม.เยาวชน แกนนำร่วมกับสโมสรนักศึกษาคณะสาธารณสุขศาสตร์ เป็นผู้ดำเนินโครงการหลักใน 3 อำเภอคือ อำเภอเขื่องใน อำเภอพิบูลมังสาหารและอำเภวารินชำราบ ซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีอัตราการตายจากมะเร็งตับและท่อน้ำดีสูงสุด 3 อันดับแรกของจังหวัดอุบลราชธานี¹⁹ โดยการจัดโครงการในครั้งนี้มีความโดดเด่นของแผนกิจกรรม ดังต่อไปนี้

3.1.1 การจัดทำบทเรียนการ์ตูนสำเร็จรูปเรื่อง "เจ้าวายร้ายปลาติบ" ให้กับโรงเรียนในพื้นที่รณรงค์ เพื่อใช้เป็นสื่อในการจัดการเรียนการสอนของนักเรียน และเพื่อใช้ในการขยายผลของโครงการต่อไป

3.1.2 การแสดงบทบาทสมมติในเรื่อง "เจ้าวายร้ายปลาติบ" ที่เชื่อมโยงกับบทเรียนการ์ตูนสำเร็จรูป เพื่อให้นักเรียนได้เข้าใจเนื้อหาของบทเรียนการ์ตูนง่ายยิ่งขึ้น และสามารถนำไปถ่ายทอดสู่สมาชิกในครอบครัวรวมถึงชุมชนต่อไป

3.1.3 การแสดงหมอลำซึ่ง"รณรงค์ เลิกกินปลาติบ" จาก "คณะสา'สุข บ้านเทิงศิลป์" ที่จัดโดยสโมสรนักศึกษาคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งในการสอดแทรกเนื้อหาสาระไปพร้อมกับความบันเทิงเพื่อประชาสัมพันธ์ และเผยแพร่ให้ความรู้ในวาระต่างๆ

3.1.4 การใช้บทเพลงหมอลำ "รณรงค์ต่อต้านมะเร็งตับ" เป็นสื่อในการรณรงค์ในชุมชนผ่านสถานีวิทยุกระจายเสียงแห่งประเทศไทย กรมประชาสัมพันธ์ จังหวัดอุบลราชธานี คลื่น FM 98.5 MHz. ในรายการข่าวบ้านเฮา ช่วงเวลา 06.10-07.00 น.

และผ่านงานประชาสัมพันธ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี

3.1.5 การใช้บทเพลงสำหรับกิจกรรมสันตนาการ จำนวน 4 บทเพลงคือ "เพลงปลาติบ" "เพลงกินปลาสุก" "เพลงพยาธิใบไม้ตับ" และ "เพลงกินสุกเป็นสุข"

3.1.6 การจัดทำภาพพิมพ์ไวเนลและบอร์ดประชาสัมพันธ์การรณรงค์ป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ ป้ายไวเนลประชาสัมพันธ์โครงการสำหรับใช้ในพื้นที่ทั้ง 3 อำเภอ ป้ายไวเนลให้ความรู้เกี่ยวกับวงจรชีวิตพยาธิใบไม้ตับ ป้ายไวเนลให้ความรู้เกี่ยวกับพิษภัยหรืออันตรายของโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี และป้ายไวเนลกิจกรรมการเดินทางไกลโรคมะเร็ง"

โครงการดังกล่าวได้รับการสนับสนุนงบประมาณ จากมูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และบริษัทไบเออร์ไทย จำกัด ร่วมกับคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี และได้รับความร่วมมือจากมหาวิทยาลัย โรงเรียน และชุมชนเป็นอย่างดี

3.2 ในปี พ.ศ. 2555 คณะสาธารณสุขศาสตร์ มีการพัฒนาต่อยอดเพื่อให้เกิดการบูรณาการกับการเรียนการสอนและการวิจัย โดยการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบของการวิจัยในเรื่อง "ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อพยาธิลำไส้: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในชุมชนอำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี" เพื่อประเมินความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อพยาธิลำไส้รวมถึงพยาธิใบไม้ตับในประชาชนในเขต

รับผิดชอบของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองขอน โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองไผ่ และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองแก โดยเฉพาะพื้นที่เสี่ยงที่มีผู้ป่วยตายจากมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการเฝ้าระวังอย่างสม่ำเสมอ ด้วยวิธีการตรวจหาไข่พยาธิใบไม้ตับ และทำการรักษาผู้ติดพยาธิทันที ซึ่งน่าจะเป็นแนวทางในการลดอุบัติการณ์การเกิดของมะเร็งท่อน้ำดีลงได้ และเพื่อเป็นการเน้นย้ำกิจกรรมการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับ และมะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 3 พื้นที่ในปีเดียวกัน คณะสาธารณสุขศาสตร์จึงได้จัด "โครงการอบรมระยะสั้น อสม. แกนนำ เพื่อป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี" เมื่อวันที่ 20 กรกฎาคม 2555 ณ ห้องประชุม โกมุท มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี เพื่อให้เป็น อสม. แกนนำ ในการป้องกันโรคดังกล่าวให้กับชาวบ้าน ในเขตพื้นที่รับผิดชอบ ซึ่งน่าจะเป็นแนวทางในการวางแผนควบคุมและป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีในระดับชุมชนต่อไป

3.3 ในปี พ.ศ. 2556 คณะสาธารณสุขศาสตร์ ยังคงเล็งเห็นความสำคัญของโครงการดังกล่าว จึงได้วางแผนให้จัดโครงการบริการวิชาการชุมชนอย่างต่อเนื่องเพื่อให้สอดคล้องกับพันธกิจหลัก โดยประเด็นการบูรณาการบริการวิชาการชุมชนกับการวิจัย คณะสาธารณสุขศาสตร์ได้ทำวิจัยเรื่อง "ประสิทธิผลของโครงการอบรมระยะสั้น อสม. แกนนำ เพื่อป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี" เพื่อประเมินประสิทธิผลของโครงการอบรม อสม. แกนนำ ที่ได้จัดขึ้นในปีที่ผ่านมาในประเด็นความรู้ ทักษะ ทักษะ และ การมีส่วนร่วมของชุมชนในการป้องกันโรคพยาธิ

ใบไม้ตับ และมะเร็งท่อน้ำดีระดับของประชาชนในอำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี ส่วนประเด็นการบูรณาการบริการวิชาการชุมชนกับการเรียนการสอน คณะสาธารณสุขศาสตร์ได้จัดทำ "โครงการติดตามและประเมินผลโครงการ อสม. แกนนำ เพื่อป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี" ใน 3 พื้นที่ ในช่วงเดือนสิงหาคม 2556 เพื่อติดตามการปฏิบัติงานของ อสม. ในประเด็นการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีตามคู่มือที่กำหนดให้ และยังประเมินการรับรู้ของประชาชนในเรื่องการปฏิบัติงานของ อสม. รวมถึงการประเมินความรู้ ทักษะ ทักษะ และการมีส่วนร่วมของชุมชนในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีระดับของประชาชนในพื้นที่อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี

4. การจัดกิจกรรมป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีผ่านกระบวนการทำนุศิลปวัฒนธรรม

จากแผนกิจกรรมที่โดดเด่นในการรณรงค์ป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น คณะสาธารณสุขศาสตร์ได้มีการบูรณาการบริการวิชาการชุมชนผ่านกิจกรรมการทำนุศิลปวัฒนธรรม ดังนี้

4.1 การรณรงค์เพื่อให้ประชาชนชาวอีสาน เลิกกินปลาดิบ โดยผ่านการแสดงหมอลำซึ่งจาก "คณะสา'สุข บ้านเทิงศิลป์" ซึ่งถือเป็นการสืบสานศิลปวัฒนธรรมของชาวอีสานที่มีมาตั้งแต่บรรพบุรุษ โดยเยาวชนรุ่นใหม่ ซึ่งในที่นี้ก็คือ สโมสรนักศึกษา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี โดยอาศัยรูปแบบการสอดแทรกเนื้อหาสาระการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีควบคู่กับความ

บันเทิงเพื่อประชาสัมพันธ์และเผยแพร่ให้ความรู้ใน วาระต่างๆ

4.2 การรณรงค์เพื่อให้ประชาชนชาวอีสาน ร่วมต่อต้านมะเร็งตับโดยผ่านบทเพลงหมอลำที่แต่ง ทำนอง เนื้อร้องและขับร้องเองโดยนายกฤติวรรธน์ พระสุนัน นักศึกษาชั้นปีที่ 1 คณะสาธารณสุขศาสตร์ ซึ่งเป็นผู้ที่ได้รับตำแหน่งรองชนะเลิศการประกวด "น้องหล้า คำแพง ประจำปี 2554" ที่จัดโดยมหาวิทยาลัยราชภัฏ อุบลราชธานีเพื่อสืบสานประเพณี ศิลปวัฒนธรรม และ วิถีชีวิตความเป็นอยู่ของชาวอีสานในรูปแบบเพลงหมอลำ

กล่าวโดยสรุป คณะสาธารณสุขศาสตร์ได้ จัดกิจกรรมการรณรงค์เพื่อป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับ และมะเร็งท่อน้ำดีที่หลากหลายและครบวงจรของ กระบวนการคุณภาพ โดยแต่ละกิจกรรมได้รับความ ร่วมมือเป็นอย่างดีจากบุคลากร นักศึกษาคณะ สาธารณสุขศาสตร์ ตลอดจนมหาวิทยาลัยและชุมชน โดยเฉพาะกิจกรรมการบริการวิชาการชุมชนที่ได้ ดำเนินการอย่างต่อเนื่องและเป็นรูปธรรมส่งผลให้ ได้รับรางวัลแห่งความสำเร็จในการป้องกันโรคพยาธิ ใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คือ รางวัลชนะเลิศระดับ ประเทศในการประกวดโครงการ "เรียนรู้เท่าทันป้องกัน มะเร็งตับ ปีที่ 3 (ประจำปี 2554)" ที่จัดโดยมูลนิธิสถาบัน มะเร็งแห่งชาติและบริษัทไบเออร์ไทยจำกัด จุดมุ่งหมาย สูงสุดของเรานั้นไม่เพียงแต่ได้รับรางวัลแห่งความ ภาคภูมิใจเท่านั้น แต่การทำให้สุขภาพอนามัยของ ประชาชนในชุมชนมีความสมบูรณ์แข็งแรงและ ปราศจากโรคภัยไข้เจ็บนั้นสำคัญยิ่งกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer* 2010;127:2918-27.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed January 3, 2012.
3. Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, Vatanasapt V. Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:537-44.
4. Vatanasapt V, Sriamporn S, Vatanasapt P. Cancer control in Thailand. *Jpn J Clin Oncol* 2002;82-91.
5. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4:e201.
6. Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, et al. MTHFR polymorphisms and *Opisthorchis viverrini* infection: a relationship with increased susceptibility to cholangiocarcinoma in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1341-5.
7. Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol* 2012;36:e89-94.
8. Kruhprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y. *Cancer in Thailand, Vol. V, 2001-2003*. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2010.
9. Kruhprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajang S. *Cancer in Thailand, Vol. VI, 2004-2006*. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2012.
10. Jongsuksuntigul P, Imsomboon T. Epidemiology of opisthorchiasis and national control program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:327-32.
11. Jongsuksuntigul P, Imsomboon T. Opisthorchiasis control in Thailand. *Acta Trop* 2003;88:229-32.

12. นพรัตน์ ส่งเสริม. ปรสิตรักษารณสุข. อุบลราชธานี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี; 2556.
13. กนกพร นาจวน, ฤดีวรรณ คำดี, แอมฤทัย แก้วการไร่, วาสนา อนุพันธ์, คมสันต์ ธงชัย, นพรัตน์ ส่งเสริม. การศึกษาพฤติกรรมสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีในประชาชนตำบลนาแวง อำเภอเขมราฐ จังหวัดอุบลราชธานี. อุบลราชธานี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี; 2555.
14. Manwong M, Songserm N, Promthet S, Matsuo K. Risk factors for cholangiocarcinoma in the lower part of Northeast Thailand: a hospital-based case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1-5.
15. Woradet S, Promthet S, Songserm N, Parkin DM. Factors affecting survival time of cholangiocarcinoma patients: a prospective study in Northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1623-7.
16. Songserm N, Haruay S, Burelerd O, Woradet S, Promthet S. Preventing behavior of intestinal parasitic infection in Ubon Ratchathani Province of Thailand, the Thai-Lao-Cambodia border area. Abstract book of the 5th International Conference on Public Health among Greater Mekong Sub-regional Countries; 2013 Sep 28-29; Yangon, Myanmar; 2013.
17. Songserm N, Haruay S, Sanpanawat N, Woradet S, Promthet S. Factors associated with remaining of uncooked freshwater fish consumption, vehicles of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma. Abstract book of the APOCP/APJCP 12 Year Cycle Summit Meeting - ASEAN and Asian Policy Advocacy for Cancer Control; 2013 Feb 15-17; Chonburi, Thailand; 2013.
18. Songserm N, Promthet S, Woradet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, et al. Associations between MTHFR polymorphisms and folate dietary consumption - pointers for prevention of cholangiocarcinoma in high-risk population. Abstract book of the Bridging Cancer Research to Optimized Cancer Care and Control; 2012 Mar 14-16; Bangkok, Thailand; 2012.
19. ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล. อุบลราชธานี: หน่วยงานทะเบียนมะเร็งศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี; 2553.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำ ขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

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

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

- บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด
- บทความที่พิมพ์ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช่คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
- บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย
- ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)
- ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน
- ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น
- ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับกรอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

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

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

1. Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G, Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangio carcinoma. Gut 2001;48:80-6.

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

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

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

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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

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

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

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น
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"/> | ใบเทรค | 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 : thaicancerj@gmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"



วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/ บริษัท/ ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่ต.รอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์สมัครสมาชิกในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 33 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2556) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 34 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2557) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ

เลขที่บัญชี 026-228501-4 ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400