



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิ์พิพงค์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนุ ลอบันดิส

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ประติรพ ปุณโณทก

ปัญญรัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภัครพงษ์กุล

วีรวุฒิ อิมสำราญ

วิจิต อาภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ธนะสิทธิชัย

สุดสวาท เลหาวิณีจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

อรรช เยี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

ผู้จัดการ

ปฐมพร ศิระประภาศิริ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

มลินี สนั่นไชย

จตุรรัตน์ ไช้ทา

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.จรัญสนิทวงศ์ 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

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Pratirop Poonotoke

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakarapongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anant Karalak

Arkom Chaiwerawattana

Orachorn Aimarreerat

Attasit Srisubat

Managing Editor

Pathomphorn Siraprapasiri

Assistant Managers

Malinee Sontichai

Chutarat Khaita

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. 0-2202-6800 ต่อ 2205
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. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com
- การบอกรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
 - หน่วยงานเอกชนและผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาธิบดี เลขที่บัญชี 026-228501-4
ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง



สาขานาย Content

ปีที่ 36 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2559

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบ 127
ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาล
ศูนย์ขอนแก่น
เบญจมาศ คุชณี, วิระพล ภิมาลัย, ปุณทริกา วันชูเสริม, ฝนทิพย์ สิงห์ทอง,
ไพรินทร์ ปาแส, ศุภกฤต สวัสดิ์ดิรัจฉ
- แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพและคุณลักษณะระดับโมเลกุลของ 139
เชื้อสแตฟิโลคอคคัสออเรียสที่ดื้อต่อยาเมธิซิลินซึ่งแยกจากผู้ป่วยมะเร็งจาก
โรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร
พัชรีย์ แสงทอง, ชญาภรณ์ ศรีณพฤต, อรษา สุดเอี่ยมกุล
- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ 149
เพ็ญศรี แซ่หลี่, อนันต์ กรลักษณ์, วุฒิ สุเมธโชติเมธา, กฤติยา บุตรทองคำวงศ์,
คมสัน สุนทรหม, ญาณิณี จรัสวิศรุตพร, อติศร เจษฎ์ปิยะวงศ์

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- ผื่นผิวหนังจากยา cytarabine: การทบทวนวรรณกรรมและกรณีศึกษา 159
ภัทราภา ชุนศักดิ์โยดม
- ดัชนีผู้นิพนธ์ 172
- ดัชนีชื่อเรื่อง 177
- คำแนะนำการส่งต้นฉบับ 179
- หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณาในวารสารฯ 181
- ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ 182

ผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการ ป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมี บำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

เบญจมาศ คุณณี วีระพล ภิมาลย์
ปทุมทริกา วันชูเสริม ผนทิพย์ สิงห์ทอง
ไพรินทร์ ปาแส ศุภกฤต สวัสดิ์รักษ์

บทคัดย่อ การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง วัดผลก่อนและหลังการศึกษา มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ความรู้การดูแลช่องปาก และคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ 5-fluorouracil (5-FU) ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จำนวน 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 20 รายและกลุ่มทดลอง 20 ราย กลุ่มทดลองได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมและอมน้ำแข็งก่อนได้รับ 5-FU 5 นาที จากนั้นให้อมอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับการดูแลตามปกติของผู้ป่วย ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจสุขภาพช่องปากด้วยการประเมินเยื่อช่องปากอักเสบโดยยึดตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ทดสอบความรู้การดูแลช่องปาก pre-test และคุณภาพชีวิต เมื่อผู้ป่วยกลับมารับยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป ได้รับการตรวจสุขภาพช่องปากอีกครั้ง ทดสอบความรู้ post-test และคุณภาพชีวิต พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีคะแนนความรู้การดูแลช่องปาก post-test สูงกว่า pre-test อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติในการเกิดเยื่อช่องปากระหว่างสองกลุ่ม ส่วนด้านคุณภาพชีวิต พบว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่อยู่ในกลุ่มทดลองเท่านั้นที่มีคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตรวมสูงขึ้นหลังการให้บริหารทางเภสัชกรรม ($P < 0.05$) สรุปได้ว่าการให้บริหารทางเภสัชกรรมเป็นบทบาทที่มีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วย ดังนั้นเภสัชกรควรมีแนวทางการพัฒนาสื่อการสอนที่ช่วยป้องกันการเกิดเยื่อช่องปากของผู้ป่วย (วารสารโรคมะเร็ง 2559;36:127-138)
คำสำคัญ: 5-fluorouracil ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ การอมน้ำแข็ง ผู้ป่วยมะเร็ง

Effects of Pharmaceutical Care with Oral Cryotherapy in Preventing Oral Mucositis in Cancer Patients Undergoing 5-fluorouracil (5-FU) Regimens at Khon Kaen Hospital

by Benjamart Cushnie, Wirapol Pimarn, Puntariga Wanchoserm, Fonthip Singthong, Pairin Pase, Supakit Sawasdirak

Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Maha Sarakham 44150

Abstract This quasi-experimental study aimed to investigate the effects of pharmaceutical care with oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis (OM), knowledge of oral care and quality of life among a sample of cancer patients undergoing 5-fluorouracil (5-FU) treatment in the Chemotherapy Unit, Khon Kaen Hospital. Forty patients met the inclusion criteria for study and agreed to participate. Of these, 20 were assigned to a control group for routine care and 20 to an intervention group for pharmaceutical care with oral cryotherapy, which consisted of the administration of ice chips for 5 minutes before 5-FU therapy, followed by 30 minutes of oral ice chips administration concurrent with 5-FU therapy. The oral health of the participants was evaluated using the WHO grading system, with pre-test (questionnaire on knowledge of oral care) and quality of life (QoL) assessment before chemotherapy. The oral health of all patients was again assessed by post-test with the next cycle of chemotherapy. It was found that patients in the intervention group at post-test had significantly higher levels of knowledge of oral care than pre-test ($P<0.001$), but showed no significant reduction in OM compared to the control group. Significant QoL improvements were found only in the colorectal-cancer patients in the intervention group who had no oral mucositis ($P<0.05$). In conclusion, pharmaceutical care could play a key role in QoL improvements in the patients. (*Thai Cancer J 2016;36:127-138*)

Keywords: 5-fluorouracil, oral mucositis, oral cryotherapy, cancer patients

บทนำ

โรคมะเร็งจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลก จากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งของประเทศไทย โดยเฉลี่ยมีผู้ป่วยรายใหม่ราว 120,000 ราย/ปี โรคมะเร็งยังเป็นสาเหตุการตาย 1 ใน 3 อันดับแรกของประชากรไทยอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 จนถึงปัจจุบัน¹ ในการรักษาโรคมะเร็ง ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีหนึ่งที่ยอมรับใช้และมีประสิทธิภาพดี ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์โดยยับยั้งการแบ่งตัวหรือทำลายเซลล์มะเร็ง ในขณะที่เดียวกัน ยาเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อเซลล์ปกติที่มีการแบ่งตัวเร็วด้วย เช่น เยื่อบุทางเดินอาหาร เส้นผม และเม็ดเลือด เป็นต้น ทำให้ผู้ที่ใช้ยาเคมีบำบัดเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ได้แก่ เยื่อบุช่องปากอักเสบ คลื่นไส้อาเจียน ผมหงอก โลหิตจาง เป็นต้น²

ยา 5-fluorouracil หรือที่รู้จักกันในชื่อ 5-FU เป็นยาเคมีบำบัดชนิดหนึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม antimetabolites มีโครงสร้างเลียนแบบ pyrimidine เป็นแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้แบบฉีดแบบครั้งเดียว (bolus injection) หรือหยดยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องระยะสั้น (short-term infusion) มีค่าครึ่งชีวิตของยาสั้น (10-15 นาที) ใช้ในการรักษามะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับอ่อน เป็นต้น² อาการไม่พึงประสงค์ของยาชนิดนี้ที่พบได้บ่อย คือ

เยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis; OM) อาการเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาไม่กี่วัน โดยเริ่มจากมีอาการที่ลิ้น ข้างกระพุ้งแก้ม หรือในลำคอ ซึ่งการเกิดแผลในช่องปากอาจนำไปสู่การติดเชื้อที่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนพักรักษาที่โรงพยาบาลนานเกินความจำเป็นได้ พบอัตราการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบประมาณร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดมาตรฐาน ส่วนผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่ามาตรฐาน พบได้มากกว่าร้อยละ 50³ โดยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนั้นก่อให้เกิดความเจ็บปวดและทรมาน ทำให้ผู้ป่วยมีความลำบากในการรับประทานอาหาร รับประทานผักผลไม้ และอุปสรรคต่อการพูดคุยสื่อสาร อีกทั้งยังอาจส่งผลกระทบต่อการยอมรับ/ปฏิเสธการรักษา และลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นแนวทางในการลดอัตราการเกิดหรือความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-FU ร่วมด้วยจึงได้รับความสนใจในการศึกษาทางคลินิกมากขึ้น

การอมน้ำแข็ง (oral cryotherapy) สามารถช่วยป้องกันหรือลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบจากยาเคมีบำบัดที่ให้แบบ bolus ได้ เนื่องจากความเย็นจากการอมน้ำแข็งทำให้หลอดเลือดในเยื่อช่องปากหดตัว (local vasoconstriction) จึงทำให้เลือดไหลเวียนไปได้ได้น้อย ช่วยลดปริมาณการนำเข้าของยาเคมีบำบัด จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ^{4,5} โดยได้ผลดีเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ 5-FU แบบ bolus เท่านั้น⁶ Multinational Association of Supportive Care in Cancer และ International Society of Oral Oncology ได้ทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์และจัดทำแนวทางปฏิบัติทางคลินิกใน

การป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการใช้ยาเคมีบำบัด (Clinical Practice Guidelines for Oral Mucositis) โดยมีข้อเสนอแนะให้อมน้ำแข็งก่อนได้รับยา 5-FU 5 นาที จากนั้นให้อมอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที⁷ ในการปฏิบัติงานทางคลินิก เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นถ้าเภสัชกรให้บริหารทางเภสัชกรรม (ให้ความรู้เรื่องโรคและยา รวมถึงการดูแลสุขภาพช่องปาก) ร่วมกับการอมน้ำแข็งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งในปัจจุบันยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้บริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มี 5-FU ในการป้องกันการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ และผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพื่อพัฒนาเป็นแนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ใช้รูปแบบการวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) วัดผลก่อนและหลังการศึกษา (a two-group pre-test and post-test design) กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-FU ร่วมด้วย 1 รอบการรักษาขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น ระหว่างเดือนธันวาคม 2554 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2555 ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์จำนวน 40 ราย โดยมีเกณฑ์ที่

คัดเลือกคือ ผู้ป่วยที่มีอายุ 40-70 ปี รับประทานเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-FU ร่วมด้วย (บริหารยาโดยชนิดแบบ bolus) 1 รอบการรักษาขึ้นไป ไม่มีปัญหาของสุขภาพในช่องปากและยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ส่วนเกณฑ์ที่คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาคือ ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสุขภาพจิตและไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ การวิจัยครั้งนี้ใช้สูตรคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างตามตำราการวิจัยทางคลินิก ด้วยสูตรการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันจากการศึกษา ลักษณะเดียวกัน⁸

$$n = [2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2] / (\mu_1 - \mu_2)^2$$

n = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างของแต่ละกลุ่มที่ต้องการ

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าระดับความเชื่อมั่น/นัยสำคัญทางสถิติ (significance level of test) ร้อยละ 95 (=1.96)

Z_{β} = ค่าอำนาจจำแนกความแตกต่างระหว่าง กลุ่ม (power of test) ร้อยละ 80 (=0.84)

σ = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลลัพธ์ในกลุ่มควบคุม โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของวันทกานต์ ราชวงศ์และคณะ⁹ ซึ่งมีค่า σ เท่ากับ 2.67

$\mu_1 - \mu_2$ = ค่าผลต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของ 2 กลุ่มที่คาดว่าจะพบ (effect size) โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของวันทกานต์ ราชวงศ์และคณะ⁹ ซึ่งมีค่า $\mu_1 - \mu_2$ เท่ากับ 2.62

เมื่อแทนค่าสูตรข้างต้น กลุ่มตัวอย่างน้อยที่สุดเท่ากับกลุ่มละ 17 รายเพิ่มร้อยละ 10 ในแต่ละกลุ่มเพื่อป้องกันการสูญหาย จึงเป็นกลุ่มละ 19 ราย ระหว่างดำเนินการเก็บข้อมูลไม่มีการคัดออก ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีกลุ่มควบคุม 20 รายและกลุ่มทดลอง 20 ราย รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมี 40 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การศึกษานี้ใช้เครื่องมือในการเก็บข้อมูลประกอบด้วย 5 ส่วน ได้แก่

1) แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและข้อมูลเกี่ยวกับการรับประทานเคมีบำบัดของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา ประวัติการดื่มสุรา สถานภาพ ระดับการศึกษา ชนิดของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จำนวนรอบของการรับประทานเคมีบำบัด

2) แบบบันทึกอาการในช่องปาก การประเมินระดับความรุนแรงของอาการเยื่อในช่องปากอีกเสบใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก แบ่งเป็น 5 ระดับ คือ ระดับ 0: เยื่อช่องปากปกติ ระดับ 1: เยื่อช่องปากเริ่มมีสีแดง บวม มีแผล เริ่มมีอาการเจ็บเล็กน้อย ระดับ 2: เยื่อช่องปากมีสีแดง มีแผลและปวด รับประทานอาหารอ่อนได้ ระดับ 3: เยื่อช่องปากมีสีแดงบวม มีแผลและปวด แต่รับประทานอาหารเหลวได้ และระดับ 4: เยื่อช่องปากอีกเสบรุนแรง ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ ต้องให้อาหารทางสายยางหรือทางหลอดเลือดดำแทน¹⁰

การประเมินความปวดในช่องปากใช้เกณฑ์การประเมินแบบตัวเลข (numerical rating scale) โดยใช้ตัวเลข 0-10 บอกระดับความรู้สึกของอาการปวด คือ คะแนน 0: ไม่ปวด คะแนน 1-3: ปวดเล็กน้อย คะแนน 4-6: ปวดปานกลาง และคะแนน 7-10: ปวดรุนแรง

3) แบบประเมินคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง เวอร์ชัน 4 ฉบับภาษาไทย (Functional Assessment of Cancer Therapy, General Form; FACT-G)¹¹

ประกอบด้วยคำถามเกี่ยวกับความผาสุก 4 ด้าน คือ ด้านร่างกาย (28 คะแนน; 7 ข้อ) ด้านสังคม/ครอบครัว (28 คะแนน; 7 ข้อ) ด้านอารมณ์จิตใจ (24 คะแนน; 6 ข้อ) และด้านการปฏิบัติกิจกรรม (28 คะแนน; 7 ข้อ) ลักษณะคำถามเป็นแบบเลือกตอบ 5 ระดับ (0-4: ไม่มีเลย เล็กน้อย ปานกลาง ค่อนข้างมากและมากที่สุด) คะแนนรวมอยู่ในช่วง 0-108 คะแนน ยกเว้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใช้แบบประเมิน FACT-B (เพิ่มความผาสุก ด้านอื่น ๆ อีก 9 ข้อ 36 คะแนน จึงมีคะแนนรวมอยู่ในช่วง 0-144 คะแนน) และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนักใช้แบบประเมิน FACT-C (เพิ่มความผาสุก ด้านอื่น ๆ อีก 7 ข้อ 28 คะแนน จึงมีคะแนนรวมอยู่ในช่วง 0-136 คะแนน) ทั้ง FACT-B และ FACT-C เวอร์ชัน 4 ผู้วิจัยได้ขออนุญาตจากเจ้าของเครื่องมือ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement¹² และเจ้าของเครื่องมือได้จัดส่งต้นฉบับที่แปลเป็นภาษาไทย เพื่อให้ใช้ในการศึกษานี้ การแปลผล ถ้าคะแนนต่ำ หมายถึง คุณภาพชีวิตในระดับต่ำ และคะแนนสูง หมายถึง คุณภาพชีวิตในระดับที่ดี

ผู้วิจัยได้ทดสอบความเชื่อมั่น (reliability) ของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิดกับกลุ่มตัวอย่าง ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นจำนวน 15 ราย พบว่าเมื่อทดสอบความเชื่อมั่นโดยใช้สูตรสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's alpha coefficient) มีความเชื่อมั่นที่ยอมรับได้ โดยค่า Cronbach's alpha ของ FACT-G, FACT-B และ FACT-C เท่ากับ 0.74, 0.81 และ 0.79 ตามลำดับ

4) แบบทดสอบความรู้การดูแลสุขภาพช่องปาก ผู้วิจัยดัดแปลงจากงานวิจัยของปวีตรา เจริญอารีย์¹³

มีคำถาม 15 ข้อ แบ่งเป็นความรู้เกี่ยวกับการดูแลสุขภาพช่องปาก (6 ข้อ) สุขอนามัยทั่วไป (5 ข้อ) การป้องกันและหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (4 ข้อ) ถ้าตอบถูกได้ 1 คะแนน ตอบผิดได้ 0 คะแนน ดังนั้น คะแนนรวมอยู่ในช่วง 0-15 คะแนน ผู้วิจัยได้ทดสอบความเชื่อมั่น (reliability) ของเครื่องมือนี้กับกลุ่มตัวอย่าง ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นจำนวน 15 ราย ได้ค่าความเชื่อมั่นที่ยอมรับได้ Cronbach's alpha เท่ากับ 0.80

5) คู่มือการดูแลสุขภาพช่องปากในรูปแบบสมุดพกและแผ่นพลิกขนาดกระดาษ A4 เนื้อหาประกอบด้วย ความรู้เรื่องโรค ยาเคมีบำบัด การดูแลช่องปากและการประเมินเยื่อช่องปาก เพื่อป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบ

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการรับรองและอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม เอกสารรับรองเลขที่ 0176/2554 และจากคณะกรรมการด้านจริยธรรมวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลขอนแก่น เอกสารรับรองลำดับที่ 03/02/2555

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด โดยสำรวจรายชื่อจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัด ดึกเคมีบำบัด โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ผู้วิจัยแนะนำตนเอง แจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการ แจ้งการพิทักษ์สิทธิ ผู้ป่วย ขอความร่วมมือและลงชื่อ

ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์จำนวน 40 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม 20 ราย และกลุ่มทดลอง 20 ราย เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างเข้ารับการรักษาคือเดียวกันทั้งหมด เพื่อป้องกันการปนเปื้อนในการศึกษา (contamination) จึงจัดให้ผู้ป่วย 20 รายแรกเป็นกลุ่มควบคุมและ 20 รายหลังเป็นกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินเยื่อช่องปาก การประเมินความรู้การดูแลสุขภาพช่องปากและคุณภาพชีวิตก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ในกลุ่มทดลองได้รับการอมน้ำแข็งก่อนได้รับยา 5-FU เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นให้อมน้ำแข็งอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ก่อนผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาผู้วิจัยให้บริหารทางเภสัชกรรม โดยให้สุขศึกษาเรื่องโรคและยา เน้นการดูแลสุขภาพช่องปากด้วยวาจาแบบตัวต่อตัวจากผู้วิจัย โดยใช้แผ่นพลิกขนาดกระดาษ A4 มีภาพสีและเนื้อหาที่ผู้ป่วยควรทราบเนื้อหาประกอบด้วยความรู้เรื่องโรคช่องปากและการดูแลช่องปาก การประเมินเยื่อ ช่องปากอักเสบ (เช่น กลั้วปากด้วยน้ำเกลือวันละ 4 ครั้ง ใช้แปรงสีฟันขนนุ่มเป็นต้น) พร้อมทั้งให้หนังสือพกพา เรื่องดังกล่าวให้ผู้ป่วยนำกลับบ้าน จากนั้นประเมินความรู้หลังให้สุขศึกษา ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับการดูแลตามปกติของหอผู้ป่วยเท่านั้น ในรอบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบถัดไป ทุกกลุ่มได้รับการประเมินเยื่อ ช่องปาก การประเมินความรู้ การดูแลสุขภาพช่องปากและคุณภาพชีวิตอีกครั้ง

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทางประชากรศาสตร์และลักษณะทางคลินิกของตัวอย่างผู้ป่วย แสดงค่าในรูปร้อยละ

ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) สำหรับการทดสอบความแตกต่างของคุณลักษณะส่วนบุคคล อัตราการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบระหว่างสองกลุ่ม ใช้สถิติ chi-square test และสถิติ independent t-test และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังรับการรับยาทางเภสัชกรรมในแต่ละกลุ่มด้วย paired sample t-test กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

ผลการศึกษา

งานศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 40 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 20 ราย คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 55 ปี เพศหญิงร้อยละ 72.5 ศึกษาในระดับประถมศึกษาร้อยละ 82.5 มีอาชีพเกษตรกรร้อยละ 75 กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 55) รองลงมาคือ มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ร้อยละ 30) สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับในการรักษา ได้แก่ CAF (cyclophosphamide/doxorubicin/5-FU) (ร้อยละ 42.5) รองลงมา ได้แก่ 5-FU/leucovorin (ร้อยละ 32.5), CMF (cyclophosphamide/methotrexate/5-FU) (ร้อยละ 12.5), และ 5-FU/cisplatin (ร้อยละ 10) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะข้อมูลดังกล่าวไม่แตกต่างกันทางสถิติ

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ 5 ราย (กลุ่มควบคุม 4 ราย โดยมีความรุนแรงระดับ 1 จำนวน 3 ราย และระดับ 2 จำนวน 1 ราย ส่วนความเจ็บปวดระดับเล็กน้อย 2 ราย ระดับปานกลาง 1 ราย และระดับรุนแรง 1 ราย และกลุ่มทดลอง 1 ราย โดยมีความรุนแรงระดับ 1 และความเจ็บปวดระดับ

เด็กน้อย) ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ 1 ราย (กลุ่มควบคุม 1 ราย ความรุนแรงระดับ 1 และความเจ็บปวดระดับเล็กน้อย) ส่วนผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งโพรงจมูก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เกิดเยื่อช่องปากอักเสบ 4 ราย (กลุ่มควบคุม 1 ราย ความรุนแรงระดับ 2 และความเจ็บปวดระดับเล็กน้อย และกลุ่มทดลอง 3 ราย โดยมีความรุนแรงระดับ 1 และมีความเจ็บปวดระดับเล็กน้อยทั้ง 3 ราย) ซึ่งพบว่า การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ผลการเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยด้านความรู้การดูแลช่องปากพบว่า คะแนน pre-test และ post-test ในกลุ่มทดลองหลังได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม มีความรู้เฉลี่ยสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 11.70 เพิ่มขึ้นเป็น 14.00; $P < 0.001$) ส่วนกลุ่มควบคุมหลังได้ดูแลตามปกติของหอผู้ป่วย มีความรู้เฉลี่ยสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่น้อยกว่ากลุ่มทดลอง (จาก 12.05 เพิ่มขึ้นเป็น 13.15; $P < 0.05$) แต่เมื่อเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยทั้ง pre-test และ post-test ระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P = 0.034$ และ $P = 0.011$ ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 อัตราการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ (OM)

ชนิดมะเร็ง	เกิด/ไม่เกิด OM	จำนวน (ร้อยละ)		P
		กลุ่มควบคุม (n=20)	กลุ่มทดลอง (n=20)	
มะเร็งเต้านม (n=22)	เกิด ไม่เกิด	4 (18.18) 9 (40.91)	1 (4.55) 8 (36.36)	0.279
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (n=11)	เกิด ไม่เกิด	1 (9.09) 3 (27.27)	0 (0.00) 7 (63.63)	0.165
มะเร็งชนิดอื่น (n=7)	เกิด ไม่เกิด	1 (14.28) 2 (28.57)	3 (42.85) 1 (14.28)	0.270

ตารางที่ 2 สรุปคะแนนเฉลี่ยความรู้การดูแลช่องปากก่อนและหลังการให้บริหารทางเภสัชกรรม

กลุ่ม	ความรู้การดูแลช่องปาก (คะแนนเฉลี่ย±SD)		P
	ก่อน	หลัง	
กลุ่มควบคุม (n=20)	12.05±1.31	13.15±1.22	<0.05
กลุ่มทดลอง (n=20)	11.70±1.86	14.00±1.25	<0.001
P	0.034	0.011	

ตารางที่ 3 สรุปคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรม

หัวข้อประเมิน (คะแนน)	ผู้ป่วยที่เกิด OM		P	ผู้ป่วยที่ไม่เกิด OM		P
	ก่อน	หลัง		ก่อน	หลัง	
FACT-B (144) (n=35)						
กลุ่มควบคุม (n _{OM} =4, n _{NOM} =9)	112.00±17.87	116.00±16.33	0.165	114.44±13.65	125.11±7.42	0.001
กลุ่มทดลอง (n _{OM} =1, n _{NOM} =8)	137.00	117.00	-	112.50±13.65	110.75±20.63	0.095
FACT-C (136) (n=15)						
กลุ่มควบคุม (n _{OM} =1, n _{NOM} =3)	116.00	124.00	-	84.00±15.71	95.00±10.81	0.05
กลุ่มทดลอง (n _{OM} =0, n _{NOM} =7)	-	-	-	101.43±19.35	119.43±10.21	0.006
FACT-G (108) (n=10)						
กลุ่มควบคุม (n _{OM} =1, n _{NOM} =2)	60.00	83.00	-	99.00±5.65	95.50±2.12	0.156
กลุ่มทดลอง (n _{OM} =3, n _{NOM} =1)	92.00±1.73	93.6.43±4.04	0.307	92.00	74.00	-

OM = oral mucositis, NOM = non-oral mucositis

การประเมินคุณภาพชีวิตพบว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มทดลองของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเท่านั้นที่มีคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิต (FACT-C) รวมทุกด้านสูงขึ้นหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในกลุ่มที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้แสดงผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา 5-FU ณ ตึกเคมีบำบัดโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น เป็นระยะเวลา 3 เดือนในรูปแบบการวิจัยกึ่งทดลอง วัดผลก่อนและหลังการศึกษา โดยเปรียบเทียบกลุ่มควบคุม (n=20) และกลุ่มทดลอง (n=20) เน้นศึกษาการป้องกันการเกิด

เยื่อช่องปากอักเสบ ความรู้การดูแลช่องปาก และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีต่อกรบริบาลทางเภสัชกรรมในกลุ่มทดลองได้รับการอมน้ำแข็งก่อนได้รับยา 5-FU เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นให้อมน้ำแข็งอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ก่อนผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาผู้วิจัยให้บริบาลทางเภสัชกรรม โดยให้สุศึกษาเรื่องโรคและยา เน้นการดูแลสุขภาพช่องปาก โดยใช้แผ่นฟลิคขนาดกระดาษ A4 ในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัวด้วยวาจา อีกทั้งให้หนังสือพกพาที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับแผ่นฟลิคให้ผู้ป่วยสามารถนำกลับบ้านเพื่อใช้ทบทวนขณะที่กลุ่มควบคุมได้รับการดูแลตามปกติของหอผู้ป่วย จากผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางด้านลักษณะทางประชากรศาสตร์ ลักษณะทางคลินิกและประวัติการรักษา ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญพิเศษในการใช้ยาเคมีบำบัด โดยมีเภสัชกร

ประจำหอผู้ป่วยเป็นผู้คำนวณขนาดยาให้ผู้ป่วยซ้ำอีกหนึ่งรอบ และได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากเจ้าหน้าที่พยาบาล ดังนั้นโอกาสในการเกิดข้อผิดพลาดเกี่ยวกับการใช้และบริหารยาจึงเป็นไปได้น้อยมาก แต่ปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้ค่อนข้างบ่อยและควบคุมได้ค่อนข้างยาก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย เป็นต้น ทั้งนี้รวมถึงเยื่อช่องปากอักเสบ

ผลการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการให้บริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งก่อนได้รับยา 5-FU เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นให้ออมอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ยังไม่แสดงผลชัดเจนในการป้องกันการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียา 5-FU โดยพบการเกิดเยื่อช่องปาก 4 รายจาก 20 รายในกลุ่มควบคุมและ 6 รายจาก 20 รายในกลุ่มควบคุม ($P>0.05$) ซึ่งไม่สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้⁴⁻⁶ ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-FU ร่วมด้วยแบบ bolus พบว่ากลุ่มที่อมน้ำแข็งสามารถลดการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่อมน้ำแข็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้จะทราบดีว่าการอมน้ำแข็งช่วยป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เนื่องจากทำให้หลอดเลือดในเยื่อช่องปากหดตัว (local vasoconstriction) จึงทำให้เลือดไหลเวียนได้น้อย ส่งผลให้ลดปริมาณการนำเข้าของยาในบริเวณนั้น เทคนิคนี้ได้ผลดีกับผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทำให้ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น เช่น 5-FU (ค่าครึ่งชีวิต 10-15 นาที) อีกทั้ง MASCC/ISOO (2014) ได้มีข้อเสนอแนะให้ออมน้ำแข็งก่อนได้รับยา 5-FU เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นให้ออมอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที จึงจะได้ผล

ในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ⁷

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตามระดับความรุนแรงและระดับความเจ็บปวดในการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบของผู้ป่วยกลุ่มทดลองทั้ง 4 รายนั้น จะพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่เกิดเยื่อช่องปากอักเสบจัดอยู่ในระดับความรุนแรงระดับ 1 และมีความเจ็บปวดระดับเล็กน้อย จากข้อมูลข้างต้นยังเห็นความสำคัญในการใช้วิธีอมน้ำแข็งเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากจัดว่าเป็นวิธีที่ง่าย ราคาถูกและสะดวก เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอื่น ๆ เช่น allopurinol mouthwash¹⁴, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor¹⁵, sucralfate¹⁶ เป็นต้น ถึงแม้การศึกษานี้ได้คำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการตามหลักวิชาการแล้ว แต่อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างเพื่อลดความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดได้อีกสิ่งหนึ่งที่ผู้วิจัยควรคำนึงถึง นั่นคือ ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่ให้ร่วมด้วยในสูตรยานั้น ๆ เช่น cisplatin, doxorubicin, methotrexate เป็นต้น² ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากได้เช่นเดียวกัน ถึงแม้อัตราการเกิดจะไม่มากและบ่อยเท่ายา 5-FU แต่เพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นนั่นเอง สำหรับการศึกษาในครั้งต่อไปขอเสนอแนะให้เลือกยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-FU ชนิดเดียวกันทั้งหมดในการประเมินการให้บริหารทางเภสัชกรรมแล้วเปรียบเทียบจะเห็นผลชัดเจนมากกว่า เพื่อจะได้ตระหนักในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่เกิดจากสูตรยาที่มียา 5-FU สูตรนั้น ๆ โดยเน้นการให้คำแนะนำที่จำเพาะมากขึ้น (case management)

ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีคะแนนเฉลี่ยความรู้การดูแลช่องปาก post-

test สูงกว่า pre-test อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$ และ $P < 0.001$ ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างของ pre-test และ post-test ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม การให้บริบาลทางเภสัชกรรมโดยให้ออมน้ำแข็งควบคู่กับการให้สุขศึกษาแก่ผู้ป่วยโดยเน้นอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจแนวทางในการรักษาและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ด้วยตนเอง เช่น เยื่อช่องปากอักเสบ ถือว่าเป็นสิ่งที่จำเป็นและสำคัญมาก ทั้งนี้เพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยสามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง อีกทั้งป้องกันปัญหาการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นจากผลของยาเคมีบำบัด สื่อการสอนที่เลือกใช้จัดว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อประสิทธิผลในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ซึ่งการศึกษานี้ใช้แผ่นพลิกขนาดกระดาษ A4 ในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัวด้วยวาจาและให้หนังสือพกพาที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับแผ่นพลิกให้ผู้ป่วยนำกลับบ้านเพื่อใช้ทบทวนเมื่อกลับบ้าน

De Lorenzo และคณะ¹⁷ ได้แสดงผลการให้สุขศึกษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วยมะเร็งชาวอิตาลีที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก พบว่าหนังสือพกพามีประโยชน์เป็นอย่างมากในการทบทวนความรู้มากกว่าการให้ข้อมูลแบบปากเปล่าเพียงอย่างเดียวหรือครั้งเดียว โดยไม่มีการทบทวน อีกทั้งยังประหยัดเวลาของผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งในการอธิบายกับผู้ป่วยโดยตรงอีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น สื่อการสอนที่มีคุณภาพดีต้องได้รับการยอมรับจากผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านโรคและยาเคมีบำบัด อีกทั้งต้องมีความน่าสนใจ และช่วยกระตุ้นการเรียนรู้จากผู้ป่วยด้วย

ส่วนด้านคุณภาพชีวิต งานวิจัยนี้ได้เลือกเครื่องมือที่นิยมใช้ในการวิจัยทางคลินิกในระดับสากล มีความจำเพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชนิดนั้น ๆ อีกทั้งมีความเที่ยงตรงและความเชื่อมั่นสูง (Cronbach's $\alpha > 0.7$) กล่าวคือ ใช้ FACT-B, FACT-C และ FACT-G สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และมะเร็งชนิดอื่น ๆ ตามลำดับ การศึกษาค้นนี้ได้เปรียบเทียบระหว่างคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตก่อนและหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็ง โดยห่างกันหนึ่งรอบการรักษา จากผลการศึกษาค้นนี้พบว่าคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิต (FACT-C) รวมทุกมิติของหลังให้บริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็ง ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ไม่เกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ($n=7$) มีค่าสูงกว่าก่อนให้บริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็ง ($P < 0.05$) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งชนิดอื่น ๆ ทั้งกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ข้อมูลที่ได้ในส่วนคุณภาพชีวิตในงานวิจัยนี้ ยังไม่สามารถแสดงแนวโน้มหรือสรุปผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมได้ชัดเจนนัก อาจเนื่องจากปัจจัยสำคัญที่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรมมีหลายประการด้วยกัน ได้แก่ จำนวนครั้งในการให้บริบาลทางเภสัชกรรม จำนวนรอบการรักษาและระยะเวลาในการติดตาม ประเมินผล เป็นต้น

De Lorenzo และคณะ¹⁷ ได้แสดงให้เห็นว่าการให้หนังสือพกพาแก่ผู้ป่วยจะช่วยให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นนั้น ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 1 ปี แต่การศึกษาในครั้งนี้ใช้เวลาติดตามผลเพียงหนึ่งรอบการรักษาเท่านั้น

ซึ่งไม่เพียงพอในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัญหาความเครียดด้านจิตใจ ครอบครัวและเศรษฐกิจอย่างมาก ส่วน Iconomou และคณะ¹⁸ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งชาวกรีก เพื่อศึกษาผลการให้ข้อมูลโดยใช้หนังสือพกพาเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดต่อความพึงพอใจในการรับข้อมูล สภาวะทางอารมณ์และคุณภาพชีวิต พบว่าการให้ข้อมูลโดยใช้หนังสือพกพาไม่มีผลลดความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้าหรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งแต่อย่างใด อีกทั้งการให้ความรู้และความเข้าใจแก่ผู้ป่วยมะเร็งอย่างเดียวยังไม่เพียงพอในการเพิ่มคุณภาพชีวิตด้านอารมณ์และจิตใจ แต่สิ่งที่ขาดไม่ได้สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ผู้ดูแลสุขภาพผู้ป่วยมะเร็งต้องคำนึงถึง นั่นคือ การใช้เวลาในการดูแลเอาใจใส่ให้มากขึ้น¹⁹ ทั้งนี้ รวมถึงญาติผู้ดูแลผู้ป่วยที่มีส่วนช่วยลดความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยด้วยเช่นกัน

ดังนั้นทีมผู้ดูแลผู้ป่วยอาจต้องให้ความใส่ใจในการค้นหาปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยมีพฤติกรรมดูแลตนเองที่ไม่เหมาะสม และเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้เล่าหรือระบายความเครียด เพื่อให้ผู้ป่วยผ่อนคลายและพร้อมรับความรู้ได้มากขึ้น นอกจากนี้ควรคำนึงถึงปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น ความสามารถในการดูแลตนเองของผู้ป่วย ศักยภาพการดูแลของญาติผู้ดูแลในครอบครัว เป็นต้น ถึงแม้ว่าในครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตในกลุ่มทดลอง แต่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความพึงพอใจในการรับข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับการดูแลตนเอง เนื่องจากได้ทราบรายละเอียดและความชัดเจนที่ควรทราบ อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ความรู้และความเข้าใจเพียงครั้งเดียวในระยะเวลาสั้น ๆ

อาจไม่เพียงพอในการเพิ่มคุณภาพชีวิต แต่สิ่งหนึ่งที่ต้องตระหนักเพิ่มเติม คือ การประสานการดูแลระหว่างทีมสหสาขาทางการแพทย์ (เช่น เภสัชกร แพทย์ พยาบาล เป็นต้น) เพื่อช่วยลดความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยด้วย

สรุปได้ว่าการให้บริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งก่อนให้ 5-FU 5 นาทีและให้อมอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ยังมีส่วนสำคัญในการช่วยป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ถึงแม้จะยังไม่แสดงผลชัดเจน แต่มีแนวโน้มที่ดี ก่อให้เกิดประโยชน์ทางคลินิกในด้านความรู้เรื่องการดูแลช่องปากสามารถดูแลตนเองได้อย่างเหมาะสมทั้งที่โรงพยาบาลและที่บ้าน ต้องให้ความสำคัญของพื้นฐานความรู้ของผู้ป่วยแต่ละราย อีกทั้งยังแสดงให้เห็นว่าเภสัชกรมีบทบาทที่สำคัญในทีมผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งควรได้รับการพัฒนาคุณภาพในการให้บริการผู้ป่วยมะเร็งอย่างต่อเนื่องต่อไป ส่วนการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งในกลุ่มนี้ ควรมีการวางแผนด้านระยะเวลาในการติดตามประเมินผลในระยะยาวเพื่อให้เห็นผลที่ชัดเจนขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ คณะผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณ ทีมพยาบาลและบุคลากร ณ ตึกเคมีบำบัด โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์ทั้งในด้านคำแนะนำและอำนวยความสะดวกในระหว่าง การเก็บข้อมูล ทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ประเทศไทย). รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (Hospital - Based Cancer Registry). กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2555.
2. Chu E & Sartorelli AC. Chapter 54: Cancer Chemotherapy. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 13th edition. New York: McGraw-Hill Companies Inc.; 2015.
3. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis - are there new strategies?. Bone Marrow Transplant 1999;24:1095-108.
4. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;30:234-6.
5. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therasse TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol Mar 1991;9:449-52.
6. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I. Prevention of oral mucositis due to 5-Fluorouracil treatment with oral cryotherapy. Med J 2005;97:1161-4.
7. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. Cancer 2014;120:1453-61.
8. จรณิต แก้วกั้งวาล, ประตาลี สิงห์วิมานนท์. บทที่ 4: ขนาดกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยทางคลินิก. ใน พรณี ปิติสุทธธรรม, ชัยนัต พิเชียรสุนทร, ตำราวิจัยทางคลินิก. คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพมหานคร; 2554. p. 107-43.
9. วันทนกานต์ ราชวงศ์, ปรางทิพย์ ฉายพุทธ, สุวิมล กิมปี, นันทกานต์ เอี่ยมนวนานนชัย. ผลของโปรแกรมการจัดการดูแลช่องปากด้วยตนเองต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด. วารสารสภาการพยาบาล 2556;25:34-48.
10. World Health Organization. World health organization for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
11. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11:570-9.
12. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Available at: <http://www.facit.org>. Accessed September 1, 2016.
13. ปวีตรา เขียงอารีย์. ผลการให้คำแนะนำปรึกษาโดยเภสัชกร ร่วมกับการได้รับซีดีเรียนรู้อันผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลค่ายสุรนารี. นครราชสีมา: วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยมหาสารคาม; 2554.
14. Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, Ezzell PS, Burnham NL, Therasse TM, et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. Cancer 1990;65:1879-82.
15. Chi KH, Chen CH, Chan WK, Chow WK, Chen SY, Yen SH, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil and leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 1995; 13:2620-8.
16. Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, Sloan J, Steen PD, Michalak JD, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil based chemotherapy. Cancer J Clin Oncol 1997;15:1235-8.
17. De Lorenzo F, Ballatori E, Di Costanzo F, Giacalone A, Ruggeri B, Tirelli U. Improving information to Italian cancer patients: results of a randomized study. Ann Oncol 2004;15:721-5.
18. Iconomou G, Viha A, Koutras A, Koukourikou I, Mega V, Makatsoris T, et al. Impact of providing booklets about chemotherapy to newly presenting patients with cancer: a randomized controlled trial. Ann Oncol 2006;17:515-20.
19. Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. Ann Oncol 2011; 22:761-72.

แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพและคุณลักษณะระดับโมเลกุล ของเชื้อสแตฟฟีโลคอคคัสออเรียสที่ดื้อต่อยาเมธิซิลินซึ่ง แยกจากผู้ป่วยมะเร็งจากโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร

พัชรีย์ แสงทอง^{1,2}
ชญาภรณ์ ศรัณพฤติ²
อรษา สุตเธียรกุล³

บทคัดย่อ สแตฟฟีโลคอคคัสออเรียสที่ดื้อต่อยาเมธิซิลิน (methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MRSA) เป็นเชื้อก่อโรคในคนที่สำคัญ โดยเฉพาะการติดเชื้อในโรงพยาบาลและในชุมชน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ MRSA ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงกันยายน พ.ศ. 2555 การศึกษานี้ได้แยก MRSA 85 ไอโซเลทจากผู้ป่วย 52 ราย โดยวิธีมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการและทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ 13 ชนิดด้วยวิธี disc diffusion พร้อมกับการเก็บข้อมูลทางคลินิกจากใบเฝ้าระวังการติดเชื้อของผู้ป่วยและจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อ MRSA เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 55.8) และอายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 61.6) จากแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ MRSA พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดดื้อต่อยากลุ่ม penicillin และ cefoxitin และยังพบว่าไวต่อยา vancomycin, gentamycin และ fosfomycin (ร้อยละ 100, 71.8 และ 70.6 ตามลำดับ) นอกจากนี้พบว่า MRSA เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลร้อยละ 92.3 และพบในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการร้อยละ 7.7 พบ MRSA เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบ (ร้อยละ 37.5) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 27.1) การติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (ร้อยละ 16.7) โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ร้อยละ 12.5) และการติดเชื้อในกระแสโลหิต (ร้อยละ 6.3) ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 21 วัน นอกจากนี้ยังพบว่า MRSA ที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดพบยีน nuc และยีน mecA (วารสารโรคมะเร็ง 2559;36:139-148)

คำสำคัญ: สแตฟฟีโลคอคคัสออเรียสที่ดื้อต่อยาเมธิซิลิน ความไวต่อยาต้านจุลชีพ โรคมะเร็ง ยีน nuc ยีน mecA

¹บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล นครปฐม ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

²คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ปทุมธานี

Antimicrobial Susceptibility Profile and Molecular Characteristics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Cancer Patients at a Hospital in Bangkok

by Patcharee Sangthong^{1,2}, Chayaporn Saranpuetti^{2*}, Orasa Suthienkul³

¹Faculty of Graduate Studies, Mahidol University, Nakhonpathom, ²Department of Microbiology, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok, ³Faculty of Public Health, Thammasat University, Rangsit Center, Pathumthanee

*Correspondence; e-mail: chayaporn.sar@mahidol.ac.th

Abstract Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a significant human pathogen, particularly in hospital- and community-acquired infections. The objective of this study was to determine antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) previously isolated from cancer patients at a hospital in Bangkok, between October 2010 and September 2012. Eighty-five MRSA isolates were identified from 52 patients by standard laboratory methods. Antimicrobial susceptibility was determined by disc diffusion method with 13 antimicrobial agents. Clinical data were obtained from infection control surveillance and patients' records. The majority of the cancer patients with MRSA were female (55.8%) and over 60 years old (61.6%). By antibiogram, all MRSA isolates showed resistance to penicillin and cefoxitin, as well as sensitivity to vancomycin (100%), gentamycin (71.8%), and fosfomycin (70.6%). MRSA caused healthcare-associated infection (92.3%) and colonization (7.7%). The patients were diagnosed with pneumonia (37.5%), urinary tract infection (27.1%), surgical-site infection (16.7%), ventilator-associated pneumonia (12.5%), and bloodstream infection (6.3%). The median length of hospital stay was 21 days. In addition, all MRSA infections among the cancer patients were found to carry *nuc* and *mecA* genes. (*Thai Cancer J* 2016;36:139-148)

Keywords: MRSA, antibiogram, cancer, *nuc* gene, *mecA* gene

บทนำ

เชื้อ *Staphylococcus aureus* เป็นแบคทีเรียก่อโรคที่สำคัญพบได้บ่อยในโรงพยาบาลและในชุมชน ก่อโรคได้ในหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ การติดเชื้อที่ผิวหนัง การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจระบบทางเดินปัสสาวะ กระดูกและข้อจนไปถึงการติดเชื้อในกระแสโลหิตและอวัยวะภายใน ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต นอกจากนี้ยังเป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยที่มีร่างกายอ่อนแอหรืออยู่ในสภาวะพักฟื้นโดยมักแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ติดเชื้อทำให้มีอาการรุนแรงขึ้น เช่น ทำให้เกิดโรคปอดบวมที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50¹ ก่อนการค้นพบยาเพนิซิลินและยาเมธิซิลินพบว่า ผู้ป่วยที่

ติดเชื้อ *S. aureus* มีโอกาสเสียชีวิตถึงร้อยละ 80 ปัจจุบัน *S. aureus* มีวิวัฒนาการด้านพันธุกรรมจนสามารถดื้อต่อยาทั้งสองชนิดได้ จำแนกสายพันธุ์ของ *S. aureus* โดยอาศัยคุณสมบัติการดื้อยาเมธิซิลินออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มไวต่อยาเรียกว่า methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) และกลุ่มดื้อต่อยาเรียก methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)² โดยกลไกการดื้อยาเกิดจากยีน *mecA* ที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ penicillin-binding protein 2a (PBP2a) มีคุณสมบัติเป็น transpeptidase ทำหน้าที่สร้างชั้นเปปติโดไกลแคนได้เช่นเดียวกับ PBP2 แต่จับกับยาเมธิซิลินและยากลุ่มปีต้าแลคแตมได้น้อยลง ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

เป็นผลให้เชื้อที่มี mecA ตีต่อยาในกลุ่มปีต้าแลคแตมทุกชนิด³ ทำให้การรักษาทำได้ยากขึ้น ต้องใช้ยาในกลุ่มไกลโคเปปไทด์ เช่น แวนโคมัยซิน ฟอสโฟมัยซินซึ่งมีราคาแพง มีผลข้างเคียงสูง ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และสูญเสียค่าใช้จ่ายที่มากขึ้น⁴

ปัจจุบันการตรวจทางอณูชีววิทยามีบทบาทสำคัญในการตรวจหาเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลเพื่อช่วยให้สามารถตรวจได้รวดเร็วขึ้น ในการตรวจยืนยันเชื้อ MRSA มีกลไกการตีต่อยาจากการสร้าง penicillin binding protein (PBP) เปลี่ยนเป็น PBP2a ถูกกำหนดโดยยีน mecA ซึ่งการแสดงออกของยีน mecA ในการสร้าง PBP2a ของ MRSA ในแต่ละสายพันธุ์มักแสดงออกได้ไม่เท่ากัน (heterogeneous phenotypic expression) ดังนั้นวิธีการทดสอบประจำวัน (conventional methods) ได้แก่ coagulase test, oxacillin agar screen test, disk diffusion หรือ broth microdilution method อาจจะให้ผลลบลง (false negative) ได้ และการทดสอบดังกล่าวต้องใช้เวลานาน นอกจากนี้การใช้วิธีทดสอบยืนยัน (gold standard method) คือ การหายีน mecA โดยวิธี PCR เป็นวิธีที่มีความแม่นยำสูง แต่มีข้อจำกัดทางด้านทรัพยากรและงบประมาณ รวมถึงต้องอาศัยผู้ที่มีความชำนาญเป็นผู้ทดสอบอีกด้วย

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (healthcare-associated infection; HAI) คือการติดเชื้อซึ่งเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อหรือพิษของเชื้อ (toxin) ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลโดยที่ผู้ป่วยไม่มีการติดเชื้อนั้นมาก่อน หรือการติดเชื้อนั้นไม่อยู่ในระยะพักตัวของโรค และผู้ป่วยส่วนใหญ่รับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป⁴ ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งมี

โอกาสติดเชื้อในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของมะเร็ง ภาวะโภชนาการ การรักษาต่าง ๆ ที่ได้รับ เป็นต้น เช่น การผ่าตัด การใช้รังสีรักษา และการใช้ยาเคมีบำบัด ซึ่งการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งส่วนมากจะเป็นการผ่าตัดใหญ่ที่มักมีผลกระทบต่ออวัยวะหลายระบบ รวมทั้งระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยด้วย ส่วนรังสีรักษามักทำลายเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียง ยาเคมีบำบัดมีผลลดการทำงานของไขกระดูก ทำให้การสร้างเม็ดเลือดขาวลดลง ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อได้ง่าย อีกทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมักมีการแตกทำลายของเยื่อในบริเวณช่องปาก ระบบทางเดินอาหาร และระบบทางเดินปัสสาวะ ทำให้เป็นช่องทางให้เชื้อโรคที่อยู่ภายในร่างกายเข้าไปในเนื้อเยื่อภายในร่างกายได้ง่ายขึ้น ส่งเสริมให้ผู้ป่วยต้องเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น นอกจากวิธีการรักษาดังกล่าวแล้วผู้ป่วยมะเร็งเมื่อมารับการรักษา มักได้รับเหตุการณ์ต่าง ๆ ซึ่งส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ง่ายยิ่งขึ้น ได้แก่ การได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำ การคาสายสวนทางหลอดเลือดดำส่วนกลาง และการคาสายสวนปัสสาวะ เป็นต้น ผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้แทบทุกตำแหน่งของร่างกาย ตำแหน่งของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด ระบบทางเดินหายใจ บริเวณช่องปากและลำคอ ระบบผิวหนังและเยื่อเมือก แผลผ่าตัดและระบบทางเดินปัสสาวะ^{5,6} ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาและหน่วยป้องกันและควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าตั้งแต่ปีพ.ศ. 2551-2553 การติดเชื้อในโรงพยาบาล

ที่เกิดจาก MRSA มีแนวโน้มที่เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MRSA และยืนยันด้วยผลตรวจวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และตำแหน่งการติดเชื้อที่พบในระบบต่าง ๆ เพื่อที่จะนำไปออกแบบระบบการเฝ้าระวังการติดเชื้อในโรงพยาบาล การกำหนดมาตรการต่าง ๆ รวมถึงการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพของแพทย์ได้อย่างเหมาะสมต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาคั้งนี้เป็น *S. aureus* ที่ดื้อต่อยาเมธิซิลิน (MRSA) แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 85 สายพันธุ์ ที่เก็บในคลังเชื้อซึ่งแยกจากสิ่งส่งตรวจทางคลินิกที่ส่งมาวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ระหว่างตุลาคม พ.ศ.2553 ถึงกันยายน พ.ศ.2555 นอกจากนี้ได้เก็บข้อมูลทางคลินิกจากใบการเฝ้าระวังการติดเชื้อและจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย โครงการวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของมหาวิทยาลัยมหิดล (เลขที่ 97/2554) และสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (เลขที่ EC 222/2011)

การตรวจหา MRSA ในห้องปฏิบัติการ

การตรวจ *S. aureus* แต่ละสายพันธุ์เริ่มด้วยการนำมาเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลว trypticsoy broth (TSB) นาน 3 ชั่วโมง จากนั้นนำมาปรับเทียบความขุ่นให้เท่ากับสารละลายมาตรฐาน McFarland No. 0.5 ซึ่งมีปริมาณเชื้อประมาณ 10^8

เซลล์ต่อมิลลิลิตร นำเชื้อไปยาลงบนอาหาร Mueller-Hinton Agar (MHA) ซึ่งมีโซเดียมคลอไรด์ 4% และยาปฏิชีวนะออกซาซิลลิน (oxacillin) 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (Sigma-Aldrich, USA) บ่มเพาะที่อุณหภูมิ 35°C เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง จากนั้นสังเกตการเจริญเติบโตของเชื้อบนเพลทดังกล่าว ยืนยัน MRSA โดยการย้อมแกรม การทดสอบทางชีวเคมีและการใช้อาหารเลี้ยงเชื้อเพื่อคัดเลือก (selective media) MRSA ดังกล่าวให้ผลแกรมบวก รูปร่างกลม เรียงตัวเป็นกลุ่ม คล้ายรวงองุ่น ให้ผลการทดสอบเอนไซม์คะตะเลส (catalase) เป็นบวก ผลการทดสอบเอนไซม์โคแอกกูเลส (coagulase) เป็นบวก และสามารถเจริญบนอาหารแข็ง MHA ซึ่งมีโซเดียมคลอไรด์ 4% และยาปฏิชีวนะออกซาซิลลิน 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งเป็นอาหารเลี้ยงเชื้อเพื่อใช้คัดเลือก MRSA ได้

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MRSA ด้วยวิธี disc diffusion ตามวิธีมาตรฐานของ Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2013)⁷ ผ่านยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการศึกษา (Oxoid, ประเทศอังกฤษ) มีดังนี้ ampicillin (10 ไมโครกรัม) amoxicillin/clavulanate (20/10 ไมโครกรัม) Piperacillin/Tazobactam (100/10 ไมโครกรัม) cefalothin (30 ไมโครกรัม) cefoxitin (30 ไมโครกรัม) cefotaxime (30 ไมโครกรัม) fosfomycin (200 ไมโครกรัม) gentamycin (10 ไมโครกรัม) erythromycin (15 ไมโครกรัม) levofloxacin (5 ไมโครกรัม) clindamycin (2 ไมโครกรัม) trimethoprim (5 ไมโครกรัม) และ vancomycin (30 ไมโครกรัม) ทั้งนี้ใช้ *S. aureus*

ATCC25923 เป็นสายพันธุ์ควบคุมในการทดสอบ

การตรวจหายีน Staphylococcus 16S rRNA, nuc และ mecA ด้วยวิธีพีซีอาร์

ในการตรวจหา Staphylococcus 16S rRNA ยีน nuc และ ยีน mecA ด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส หรือพีซีอาร์ โดยใช้ไพรเมอร์ 3 ชุด ดังแสดงลำดับนิวคลีโอไทด์ในตารางที่ 1^{8,9} เริ่มด้วยสกัดสารพันธุกรรมของ S.aureus ด้วยวิธีการต้ม นำสารพันธุกรรมจากตัวอย่างที่บริสุทธิ์ แล้ว มาผสมดีออกซีนิวคลีโอไทด์ ไตรฟอสเฟตหรือดีเอ็นเอทีพี สารละลายแมกนีเซียมคลอไรด์ เอนไซม์ดีเอ็นเอโพลีเมอเรส และไพรเมอร์ที่ออกแบบและสังเคราะห์ไว้ ละลายในบัฟเฟอร์ที่บรรจุอยู่ในหลอดทดลองเฉพาะสำหรับทำพีซีอาร์ จากนั้นนำส่วนผสมในหลอดดังกล่าวทำปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส โดยในขั้นตอนแรก แยกดีเอ็นเอต้นแบบให้เป็นสายเดี่ยวที่อุณหภูมิ 94°C นาน 30 วินาที ขั้นตอนที่ 2 ลดอุณหภูมิลง เพื่อให้ไพรเมอร์จับดีเอ็นเอต้นแบบสายเดี่ยวที่อุณหภูมิ 50°C นาน 30 วินาที และขั้นตอนสุดท้ายต่อสายดีเอ็นเอ

ให้ยาวขึ้นโดยการทำงานของเอนไซม์ดีเอ็นเอโพลีเมอเรส ที่อุณหภูมิ 72°C นาน 30 วินาที ทำซ้ำทั้ง 3 ขั้นตอน ที่อุณหภูมิและเวลาดังกล่าว 30 รอบ โดยในรอบแรก ของขั้นตอนการแยกสายดีเอ็นเอเพิ่มเวลาอีก 2 นาที และในรอบสุดท้ายขั้นตอนการต่อสายดีเอ็นเอเพิ่มเวลาอีก 4 นาที ผลผลิตพีซีอาร์ของ Staphylococcus 16S rRNA, nuc และ mecA ที่ได้จะมีขนาด 756, 279 และ 147 base pair ใน 2.5% agarose gel electrophoresis เมื่อย้อมด้วย ethidium bromide ในการทำพีซีอาร์ ทุกครั้งใช้ MRSA SCCmec type III (PCR product มีขนาด 756, 279 และ 147 base pair) และ S. aureus ATCC25923 (PCR product มีขนาด 756, 279 base pair) เป็นตัวควบคุมบวก และใช้น้ำกลั่นสำหรับทำพีซีอาร์เป็นตัวควบคุมลบ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลโดยการหาค่าความถี่ร้อยละ ของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามข้อมูลส่วนบุคคล ถึงลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย การเจ็บป่วยและการรักษา

ตารางที่ 1 ลำดับนิวคลีโอไทด์ของไพรเมอร์ที่ใช้ตรวจหายีน Staphylococcus 16S rRNA, nuc, mecA ด้วยวิธี multiplex-PCR

ชุดที่	ชื่อไพรเมอร์	ลำดับนิวคลีโอไทด์ (5'-3')	ความเข้มข้น (µM)	ขนาดของผลผลิต PCR (คู่เบส)	ความจำเพาะ	เอกสารอ้างอิง
1	Staph756F	AACTCTGTTATTAGGGAAGAACA	0.07	756	Staphylococcus 16S rRNA	8
	Staph756R	CCACCTTCCTCCGTTTGTACACC				
2	NUC-F	GCGATTGATGGTGATACGGTT	0.4	279	nuc	8
	NUC-R	AGCCAAGCCTTGACGAACTAAAGC				
3	MecA147-F	GTGAAGATATACCAAGTGATT	0.046	147	mecA	8,9
	MecA147-R	ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT				

ตารางที่ 2 ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA

ลักษณะเฉพาะ	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	29 (55.8)
ชาย	23 (44.2)
รูปแบบมะเร็ง (malignancies)	
มะเร็งแบบก้อน	38 (73.1)
มะเร็งแบบ hematologic	14 (26.9)
แผนก	
แผนกผู้ป่วยนอก	4 (7.7)
แผนกผู้ป่วยใน	48 (92.3)
หอผู้ป่วย	30 (62.5)
หอผู้ป่วยหนัก	18 (37.5)
ระยะเวลาพักรักษาตัวเฉลี่ย (วัน)	21 (2-120)
การรักษา	
การรักษาแบบประคับประคอง	19 (36.5)
การผ่าตัด	12 (23.1)
เคมีบำบัด	18 (34.6)
รังสีบำบัด	1 (1.9)
เคมีบำบัดร่วมกับรังสีบำบัด	2 (3.8)
การใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์	
สายสวนหลอดเลือดดำ (intravenous line)	52 (31.7)
สายสวนปัสสาวะ (urinary catheter)	32 (19.5)
ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube)	30 (18.3)
ท่อระบายต่างๆ (drainage devices*)	25 (15.2)
ท่อสอดลงไปในกระเพาะอาหาร	25 (15.2)
จำนวนอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ใส่	
1	11 (21.2)

ตารางที่ 2 ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA (ต่อ)

ลักษณะเฉพาะ	จำนวน (ร้อยละ)
> 1	41 (78.8)
การได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเก็บตัวอย่าง	
ได้รับยาปฏิชีวนะ	52 (100.0)
ยาปฏิชีวนะ 1 ชนิด	15 (28.8)
ยาปฏิชีวนะ > 1 ชนิด	37 (71.2)
ชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้	
3 rd generation cephalosporins	26 (50.0)
Metronidazole	24 (46.2)
Aminoglycosides	23 (44.2)
Clindamycin	8 (15.4)
1 st generation cephalosporins	7 (13.5)
Fluoroquinolones	6 (11.5)
Penicillins	1 (1.9)
β -lactamase inhibitors	1 (1.9)

*Drainage devices: radivac drain, peritoneal drain and thoracic drain

ผลการศึกษา

S. aureus จำนวน 604 ไอโซเลทจากสิ่งส่งตรวจทางคลินิกที่ส่งมาวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงกันยายน พ.ศ. 2555 พบ 85 ไอโซเลทเป็น MRSA โดยความชุกของ MRSA ที่โรงพยาบาลดังกล่าวพบร้อยละ 14 ซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจทางคลินิกดังนี้ ปัสสาวะจากสายสวน 32 ไอโซเลท (ร้อยละ 37.6) เสมหะจากท่อช่วยหายใจ 30 ไอโซเลท (ร้อยละ 35.3) ฝืนหนอง 14 ไอโซเลท (ร้อยละ 16.5) โลหิต 8 ไอโซเลท (ร้อยละ 9.4) และ drain 1 ไอโซเลท (ร้อยละ 1.2)

ตารางที่ 3 ความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MRSA ทั้ง 85 ไอโซเลท

ยาต้านจุลชีพ	จำนวน MRSA (ร้อยละ)		
	Sensitive	Intermediate	Resistant
Ampicillin	0	0	85 (100.0)
Amoxicillin/clavulanate	14 (16.5)	0	71 (83.5)
Piperacillin/tazobactam	40 (47.1)	6 (7.1)	39 (45.9)
Cephalothin	0	0	85 (100.0)
Cefoxitin	0	0	85 (100.0)
Cefotaxime	15 (17.6)	4 (4.7)	66 (77.6)
Gentamycin	61 (71.8)	0	24 (28.2)
Levofloxacin	20 (23.5)	5 (5.9)	60 (70.6)
Trimethoprim	12 (14.1)	8 (9.4)	65 (76.5)
Fosfomycin	60 (70.6)	0	25 (29.4)
Clindamycin	21 (24.7)	5 (5.9)	59 (69.4)
Erythromycin	18 (4.7)	4 (4.7)	63 (74.1)
Vancomycin	85 (100.0)	0	0

ตารางที่ 4 ตำแหน่งการติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วย (n=52)

ตำแหน่งการติดเชื้อ	จำนวน (ร้อยละ)
การติดเชื้อในโรงพยาบาล	48 (92.3)
โรคปอดอักเสบ	18 (37.5)
การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	13 (27.1)
การติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัด	8 (16.7)
โรคปอดอักเสบจากการใส่ท่อหายใจ	6 (12.5)
การติดเชื้อในกระแสโลหิต	3 (6.2)
ผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อแต่ไม่แสดงอาการ	4 (7.7)

มะเร็งดังแสดงในตารางที่ 2 พบผู้ป่วย 29 รายเป็นเพศหญิง (ร้อยละ 55.8) และ 23 รายเป็นเพศชาย (ร้อยละ 44.2) ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 21-95 ปี โดยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 61.6) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งในการศึกษานี้ 38 ราย เป็นมะเร็งชนิดก้อน (ร้อยละ 73.1) และ 14 รายเป็นมะเร็งชนิด hematologic malignancy (ร้อยละ 26.9) โดยในจำนวนนี้ 48 ราย เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาล (ร้อยละ 92.3) และอีก 4 ราย เป็นผู้ป่วยนอก (ร้อยละ 7.7) ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยใน 30 ราย ได้เข้าพักรักษาในแผนกทั่วไป (ร้อยละ 62.5) ส่วนอีก 18 ราย เข้าพักรักษาในหอผู้ป่วยหนัก (ร้อยละ 37.5) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 36.5 ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง

MRSA 85 ไอโซเลท แยกได้จากสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วย 52 ราย โดยมีลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย

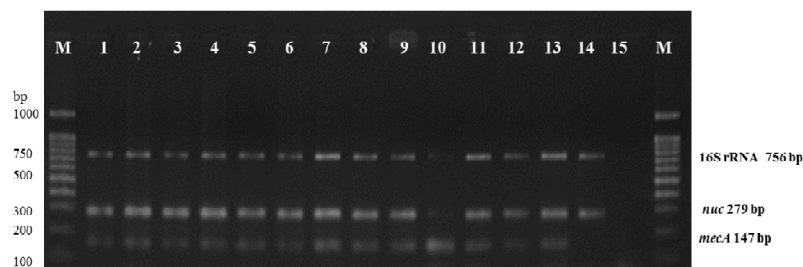
ร้อยละ 34.6 ได้รับเคมีบำบัด ร้อยละ 23.1 ได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 1.9 ได้รับรังสีบำบัด และร้อยละ 3.8 ได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัดร่วมกับรังสีบำบัด ผู้ป่วยทุกรายได้รับการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ เช่น สายสวนหลอดเลือดดำ (intravenous catheter) อุปกรณ์ระบายของเหลว (drainage device) สายสวนปัสสาวะ (urinary catheter) ท่อสอดลงไปในกระเพาะอาหาร (nasogastric tube) และท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) เนื่องจากผู้ป่วยมีการติดเชื้อ MRSA จึงพบว่าในช่วงที่มีการเก็บตัวอย่างมีการให้ยาปฏิชีวนะแก่ผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าวทุกราย (ร้อยละ 100) โดยพบว่ามีการให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ซึ่งเป็น 3rd generation of cephalosporin อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยที่ศึกษา

ผลการศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MRSA ทั้ง 85 ไอโซเลท พบว่ามีการดื้อยาหลายชนิด (multidrug resistance) ดังแสดงในตารางที่ 3 ในการศึกษาพบ MRSA ทั้งหมดมีการดื้อยา ampicillin, cephalothin และ cefoxitin (ร้อยละ 100) 66 ไอโซเลท (ร้อยละ 77.6) ดื้อยา cefotaxime (3rd generation cephalosporin) นอกจากนี้ MRSA ที่พบดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones เช่นกัน โดยพบ 60 ไอโซเลท (ร้อยละ 70.6) ดื้อยา levofloxacin และพบดื้อต่อ

ยาในกลุ่ม macrolides โดย 63 ไอโซเลท (ร้อยละ 74.1) ดื้อยา erythromycin และ 59 ไอโซเลท (ร้อยละ 69.4) ดื้อต่อยา clindamycin และพบว่ายังดื้อต่อยาปฏิชีวนะอื่น ได้แก่ trimethoprim (ร้อยละ 76.5) β -lactam และ β -lactam inhibitors-amoxicillin/clavulanate (ร้อยละ 83.5) และ piperacillin/tazobactam (ร้อยละ 45.9) นอกจากนี้จากการศึกษาพบว่า MRSA ไวต่อยา gentamycin (ร้อยละ 71.8) fosfomycin (ร้อยละ 70.6) และ piperacillin/tazobactam (ร้อยละ 47.1) และทุกไอโซเลทไวต่อยา vancomycin (ตารางที่ 3)

จากการพิจารณาเชื้อ MRSA พบว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (HAI) ตำแหน่งการติดเชื้อที่พบมากที่สุด คือ โรคปอดอักเสบ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัด โดยพบร้อยละ 37.5, 27.1 และ 16.7 ตามลำดับและตรวจพบ MRSA แต่ไม่แสดงอาการติดเชื้อ (colonization) พบร้อยละ 7.7 ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้ใช้วิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสเพื่อตรวจยืนยันเชื้อ *S. aureus* 604 ไอโซเลทจากสิ่งส่งตรวจทางคลินิกที่ส่งมาวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงกันยายน พ.ศ. 2555 โดยการตรวจ *Staphylococcus*



รูปที่ 1 ผลผลิตพีซีอาร์ของการตรวจ *Staphylococcus* 16S rRNA, nuc และ mecA ที่ได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยภายใต้แสงอุลตราไวโอเล็ต เลน M แสดงดีเอ็นเอมาตรฐาน เลน 1-12 แสดงตัวอย่างที่แยกได้จากผิวหนัง (เลน 1-3) เสมหะ (เลน 4-6) ปัสสาวะ (เลน 7-9) และโลหิต (เลน 10-12) เลน 13 แสดงผลควบคุมบวก (MRSA SCCmec type III) เลน 14 แสดงผลควบคุมบวกที่ไม่มียีน mecA (*S. aureus* ATCC25923) และเลน 15 แสดงผลควบคุมลบ (ไม่มีดีเอ็นเอต้นแบบ)

16S rRNA ยีน nuc และยีน mecA พบทั้ง 85 ไอโซเลท เป็น MRSA ที่ให้ผลบวกของยีนทั้ง 2 ชนิด (รูปที่ 1)

วิจารณ์และสรุป

การติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยมะเร็งที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงกันยายน พ.ศ. 2555 พบร้อยละ 14 ของการติดเชื้อ S. aureus ทั้งหมด ซึ่ง MRSA เหล่านี้เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลในอัตราส่วนสูงสุด (ร้อยละ 37.5) ในประเทศอียิปต์มีการรายงานโรคปอดอักเสบเนื่องจาก MRSA ในผู้ป่วยมะเร็ง 40 ราย (ร้อยละ 17.5) และ MRSA ทั้งหมดให้ผลบวกสำหรับ mecA gene¹⁰ สอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ซึ่งพบ MRSA เป็นสาเหตุหลักของโรคปอดอักเสบและ MRSA ทั้งหมดให้ผลการตรวจหายีน mecA เป็นบวกเช่นเดียวกัน มีรายงานความชุกของ MRSA ในผู้ป่วยมะเร็ง 289 ราย ในโรงพยาบาล (tertiary care hospital) พบร้อยละ 9¹¹ จากการสำรวจระดับชาติถึงความชุกของการติดเชื้อ MRSA หรือ colonization ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งเข้ารับการรักษากลายเป็นผู้ป่วยในของสถานพยาบาล 590 แห่งในสหรัฐอเมริกา พบว่า อัตราความชุกการติดเชื้อ MRSA และอัตราความชุก colonization เป็น 25.3 และ 41.1 ต่อ 1000 รายของผู้ป่วยในตามลำดับ การติดเชื้อ MRSA ประมาณร้อยละ 50 เป็นการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับบริการสุขภาพ สัดส่วนของ colonization และ MRSA ที่สัมพันธ์กับชุมชนเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับข้อมูลจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2549¹² ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาครั้งนี้ พบสัดส่วนของ colonization เพียงร้อยละ 7.7 และมีการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับโรงพยาบาลถึงร้อยละ 92.3 โดยการศึกษานี้ได้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งผู้ป่วย

มะเร็งนั้นโดยปกติมีภูมิคุ้มกันสำหรับด้านการติดเชื้อไม่สูงนัก ดังนั้นมีความเป็นไปได้ที่ MRSA ที่เจริญในผู้ป่วยแต่ยังไม่แสดงอาการอาจเป็นสาเหตุก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ Crysandt และคณะ¹³ รายงานว่ามี MRSA colonize หรือติดเชื้อในหลาย ๆ ส่วนของร่างกาย ผู้ป่วยมะเร็งพร้อมกัน และมีการติดเชื้อในกระแสโลหิตถึงร้อยละ 42 ในรายที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ดังนั้นจึงเกิดการติดเชื้อ MRSA ได้ในรายที่มีเม็ดเลือดขาวน้อยมากและ phagocytosis activity ต่ำ

เมื่อศึกษาถึงชนิดของโรคมะเร็ง ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อนร้อยละ 73 ซึ่งมะเร็งชนิดนี้เป็นอุปสรรคขัดขวางการทำงานที่ของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายผู้ป่วย เช่น ปอด ตับ ไต และนำไปสู่การติดเชื้อในที่สุด ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีการพัฒนาเป็นโรคปอดบวมท่อน้ำดีอักเสบหรือกรวยไตอักเสบ ตามลำดับ ในบางรายก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ก่อให้เกิดเนื้อเยื่อหรือกลุ่มของเซลล์ตายและมีการติดเชื้อร่วมด้วย ส่งผลให้การรักษาศักดิ์ชนมากยิ่งขึ้น¹⁴

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการวิจัยซึ่งใช้ข้อมูลในโรงพยาบาลเป็นหลัก (hospital-based research) ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่อยู่ระหว่างการรักษาและร้อยละ 92 เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลโดยลักษณะเฉพาะของประชากรที่ทำการศึกษากลายเป็นผู้ป่วยมะเร็งโดยทั่วไป ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี มีอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเป็น 2 ต่อ 3 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์อย่างน้อย 1 อุปกรณ์ เช่น สายสวนหลอดเลือดดำ (intravenous catheter) อุปกรณ์ระบายของเหลว (drainage device) สายสวนปัสสาวะ (uri-

nary catheter) ท่อสอดลงไปในกระเพาะอาหาร (nasogastric tube) และเครื่องช่วยหายใจหรือท่อช่วยหายใจ (mechanical ventilator/ endotracheal tube) และอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ต้องคงไว้ในอวัยวะเหล่านี้ยังส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้ออีกด้วย แพทย์จึงจำเป็นต้องให้ยาต้านจุลชีพแก่ผู้ป่วย ในการศึกษาี้พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด (multidrug resistance) โดยพบว่าร้อยละ 100 มีการดื้อยา ampicillin cephalothin และ cefoxitin ร้อยละ 77.6 ดื้อยา cefotaxime ร้อยละ 70.6 ดื้อยา levofloxacin ร้อยละ 74.1 ดื้อยา erythromycin และทุกรายไวต่อยา vancomycin ดังนั้นแพทย์จึงควรมีความเข้มงวดในการสั่งยาปฏิชีวนะให้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่มีการติดเชื้อ MRSA โดยใช้ข้อปฏิบัติจากประสบการณ์ของแพทย์และควรให้ความสำคัญในการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไวต่อสายพันธุ์ก่อโรค โดยคำนึงถึงภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของผู้ป่วยมะเร็งด้วย รวมถึงการปฏิบัติตามมาตรการการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล เพื่อลดอุบัติการณ์และการแพร่กระจายของเชื้อ MRSA

เอกสารอ้างอิง

1. Livermore MD. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:S3-10.
2. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008;8:747-63.
3. Kloos W. *Staphylococcus*. In: Collier L, Balows A, Sussman M, editors. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London: Arnold; 1998. P. 577-631.
4. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Available at: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf. Accessed June 15, 2014.
5. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10:589-97.
6. Rolston KVI. Bacterial infection in neutropenic cancer patients: an overview. *Clin Infect Dis* 2009;4:115-22.
7. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
8. McClure JA, Conly JM, Lau V, Elsayed S, Louie T, Hutchins W, et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Panton-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from resistant staphylococci. *J Clin Microbiol* 2006;44:1141-4.
9. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43:5026-33.
10. Khamees AA, Abdelbary NM, Elmasry EA, Gohar SF. Incidence of MRSA infection in pneumonia in cancer patients with phenotyping & genotyping study. *Egyptian J Chest Dis Tuberc* 2015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt2015.04.013>. Accessed June 19, 2015.
11. Ghanem HM, Abou-Allia AM, Alsirafy SA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in hospitalized palliative care patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:377-9.
12. Jarvis WR, Jarvis AA, Chinn RY. National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at United States health care facilities, 2010. *Am J Infect Control* 2012;40:194-200.
13. Crysandt M, Lemmen SW, Jost E, Brummendorf TH, Osieka R, Wilop S. Antineoplastic chemotherapy in cancer patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Onkologie* 2010;33:598-603.
14. Smiley S, Almyroudis N, Segal BH. Epidemiology and management of opportunistic infections in immunocompromised patients with cancer. *Hematol Oncol* 2005;8:20-30.

ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็ง ท่อน้ำดีตับ

เพ็ญศรี แซ่หลี่¹ อนันต์ กรลักษ์ณ²
วุฒิ สุเมธโชติเมธา³ กฤติยา บุตรทองคำวงษ์⁴
คมสัน ลุนพรหม⁵ ญาณิณี จรัสวิครุตพร⁶
อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์¹

บทคัดย่อ ยีน vascular endothelial growth factor (VEGF) พบอยู่บนโครโมโซม 6p21.3 โปรตีนของยีนชนิดนี้เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) โดยกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อหลอดเลือด การซึมผ่านของสารที่ผนังเส้นเลือด (vascular permeability) การเคลื่อนย้าย (migration) และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโดยใช้วิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ด้วยการเพิ่มขยายยีนจากตัวอย่างดีเอ็นเอที่สกัดจากตัวอย่างบลิ๊อคชิ้นเนื้อฝั่งพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับจำนวน 66 ราย และตัวอย่างดีเอ็นเอที่สกัดจากตัวอย่างเลือดของคนปกติจำนวน 253 ราย แล้วตรวจวิเคราะห์จำแนกชนิดของ genotype และ allele ของยีน VEGF 936 C/T ด้วยเอ็นไซม์ตัดจำเพาะ ผลการศึกษาตรวจพบ genotypes ชนิด CC TC TT ร้อยละ 69.6 (176/253) 28.9 (73/253) และ 1.6 (4/253) ตามลำดับในกลุ่มคนปกติ และร้อยละ 36.4 (24/66) 60.6 (40/66) และ 3.0 (2/66) ตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ และพบความถี่ของ C และ T allele ร้อยละ 84.0 (452/506) และ 16.0 (81/506) ตามลำดับในกลุ่มคนปกติ และร้อยละ 67.7 (88/132) และ 33.3 (44/132) ตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ นอกจากนี้ยังพบว่า variant T allele และ TC genotype ของยีน VEGF 936 C/T เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับโดยมีค่า odds ratio (OR)=2.62 (95%CI=1.70-4.05, P<0.001) และ 4.10 (95%CI=2.23-7.53, P<0.001) ตามลำดับ จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายของยีน VEGF ตำแหน่ง 936 C/T ที่มี genotype ชนิด TC และ variant T allele เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับของคนไทย แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่แม่นยำมากขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2559;36:149-158)

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดีตับ ความหลากหลายของยีน อัลลีล VEGF PCR-RFLP

¹กลุ่มงานวิจัย ²กลุ่มงานพยาธิ ³กลุ่มงานศัลยศาสตร์ ⁴กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามหก แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ ⁵กลุ่มงานเคมีบำบัด ⁶กลุ่มงานพยาธิ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี อุดรธานี

Detection of VEGF936 C/T Polymorphisms in Thai Patients with Cholangiocarcinoma

by Pensri Saelee¹, Anant Karalak², Wutthi Sumetchotimaytha³, Kritiya Butthongkomvong⁴, Komsan Loonprom⁵, Yaninee Jarratwisarutporn⁶, Adisorn Jedpiyawongse¹

¹Divisions of Research, ²Pathology, ³Surgery, ⁶Medical Technology, National Cancer Institute, Bangkok, ⁴Divisions of Medical Oncology and ⁵Pathology, Udonthani Cancer Hospital, Udonthani

Abstract Vascular endothelial growth factor (VEGF) located on chromosome 6p21.3 is functionally associated with angiogenesis, proliferation of epithelial cells, vascular permeability, migration and metastasis. The aim of this study was to examine the correlation between VEGF 936 C/T polymorphism and cholangiocarcinoma (CCA) risk, and survival. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used to determine VEGF 936 C/T genotype and allele frequency among 66 CCA patients and 253 healthy control samples. It was found that the frequencies of CC, TC, and TT were 69.6% (176/253), 28.9% (73/253), and 1.6% (4/253), respectively, in the healthy control group, and 36.4% (24/66), 60.6% (40/66), and 3.0% (2/66), respectively, in the CCA patient group. The C and T allele frequencies were 84.0% (452/506) and 16.0% (81/506), respectively in the control group, and 67.7% (88/132) and 33.3% (44/132), respectively, in the CCA patient group. The results indicated that the variant T allele and TC genotype of VEGF 936 C/T increased the risk of Thai patients with CCA (OR=2.62, 95%CI=1.70-4.05, $P<0.001$; OR=4.10, 95%CI=2.23-7.53, $P<0.001$, respectively). In conclusion, the TC genotype and variant T allele of VEGF 936 C/T gene were associated with Thai cholangiocarcinoma patient's risk. No correlation was found between VEGF 936 C/T polymorphism and patient survival. However, this study should be confirmed with a larger sample size for greater reliability. (Thai Cancer J 2016;36:149-158)

Keywords: Cholangiocarcinoma, gene polymorphism, allele, VEGF, PCR-RFLP

บทนำ

มะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในผู้ชายไทยและอันดับสามในผู้หญิงไทย โรคมะเร็งชนิดนี้ประกอบด้วยมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีตับ (cholangiocarcinoma)¹ สาเหตุสำคัญของมะเร็งเซลล์ตับเกิดจากหลายปัจจัยซึ่งมีผลเกี่ยวพันกันและจากขบวนการซับซ้อนได้แก่ การติดเชื้อไวรัสบี ไวรัสซี การได้รับสาร aflatoxin ที่ปนเปื้อนมากับอาหาร สารก่อมะเร็งตับเหล่านี้ ฮอร์โมน ภาวะตับแข็ง และภาวะภูมิคุ้มกันของบุคคลนั้น ๆ ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีตับเกิดบริเวณเซลล์เยื่อผนังของท่อน้ำดีซึ่งรวมถึงท่อน้ำดีภายในและ

ภายนอกตับ โดยสาเหตุสำคัญของการเกิดพบว่าเกี่ยวข้องกับการรับประทานปลาน้ำจืดที่มีเกล็ดแบบดิบซึ่งทำให้ตัวอ่อนของพยาธิใบไม้ในตับ (metacercaria ของ *Opisthorchis viverrini*) เจริญเติบโตอยู่ในท่อน้ำดีของท่อน้ำดี² มะเร็งท่อน้ำดีตับมีอุบัติการณ์เกิดสูงทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยและยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ดังนั้นการศึกษาทางด้านอณูชีววิทยาของเซลล์มะเร็งชนิดนี้เพื่อให้ทราบถึงกลไกและขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของยีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องและทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะการศึกษาความหลากหลายของดีเอ็นเอ (DNA polymorphisms) มีความสำคัญต่อความเข้าใจในกระบวนการ

เกิดและการดำเนินโรค นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดโรคด้วย

ความหลากหลายของดีเอ็นเอบางชนิดพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งในคน มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการก่อมะเร็งและพฤติกรรมของเซลล์มะเร็งที่ต่างกันของผู้ป่วยแต่ละคน และเป็นเสมือนตัวเร่งระยะเวลาให้โรคเกิดได้เร็วขึ้น และความหลากหลายของดีเอ็นเอของยีนบางชนิดเป็นตัวเสริมการเกิดเนื้องอกให้เร็วขึ้นมากกว่าจะแสดงบทบาทหลักในการเกิดโรคมะเร็ง ความหลากหลายของสารพันธุกรรม (genetic polymorphism) โดยเฉพาะ single nucleotide polymorphisms (SNPs) มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดความแปรเปลี่ยนในแต่ละบุคคลรวมทั้งความเสี่ยงในการเกิดโรคและความรุนแรงของโรค^{3,4} ส่วนใหญ่เกิดที่บริเวณโปรโมเตอร์ (promoter) ด้านปลาย 5' (5'-untranslated) และบริเวณปลาย 3' (3'-untranslated) ของยีน โดย SNPs เหล่านี้ส่วนใหญ่ไม่มีผลต่อการทำงานของยีน แต่พบว่า functional SNPs บางชนิดมีผลต่อการสร้างโปรตีนและควบคุมการทำงานของยีน^{5,6} เช่น G allele (rs1570360) ของ VEGFA เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีน VEGF ของเซลล์ leukocyte ในหลอดทดลอง⁷ รวมทั้ง C936T บริเวณปลาย 3'-untranslated เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนของยีนชนิดนี้^{6,8}

ยีน vascular endothelial growth factor (VEGF) พบอยู่บนโครโมโซม 6p21.3 ประกอบด้วย 8 exon⁹ โปรตีน VEGF เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเส้นเลือด โดยกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (epithelial cell) การเคลื่อนย้าย และการซึมผ่านของสารที่ผนังเส้นเลือด^{10,11} จากรายงาน

การศึกษาใน in vitro และ in vivo พบว่าการเพิ่มการแสดงออกของ VEGF สัมพันธ์กับการเติบโตของก้อนเนื้องอก (tumor growth) และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งการส่งสัญญาณของ VEGF ส่งผลให้มีการยับยั้ง การสร้างเส้นเลือดและการเติบโตของเซลล์มะเร็ง¹² นอกจากนี้ยังใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการแทรกซึม (invasion) และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง¹³ การเกิดความหลากหลายของดีเอ็นเอ (DNA polymorphism) หรือการเกิดความแตกต่างของลำดับนิวคลีโอไทด์ระหว่างสองโครโมโซม ณ ตำแหน่งเดียวกัน (locus) ของยีนชนิดนี้พบอย่างน้อย 30 SNP (single-nucleotide polymorphisms) และบางตำแหน่งของการเกิดความหลากหลายของยีนชนิดนี้เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนโดยเฉพาะตำแหน่ง G405C, 634 G/C บริเวณ 5'-untranslated และ C460T, 1154 G/A, 2578 C/A บริเวณโปรโมเตอร์ (promoter) ของยีนรวมทั้ง 936 C/T บริเวณ 3'-untranslated^{7,12,14-17}

จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งลำไส้ (colon cancer)¹⁸ มะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer)¹⁹ มะเร็งเซลล์ไต (renal cell carcinomas)²⁰ มะเร็งเซลล์เยื่อช่องปาก (oral squamous cell carcinoma)²¹ มะเร็งปอดชนิด small cell (small cell lung carcinoma)^{22,23} มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)²⁴ และยังพบว่าเป็นตัวบ่งชี้ในการทำนายผลการรักษาโรค (predictive marker) ในมะเร็งเต้านม^{12,25} มะเร็งรังไข่ (ovary cancer)²⁶ นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี variant allele ของ VEGF 936 C/T มีการพยากรณ์

โรคที่ไม่ดีในมะเร็งกระเพาะอาหาร^{27,28} และมะเร็งรังไข่²⁹ แต่จากการสืบค้นข้อมูลพบว่ายังไม่เคยมีรายงานการศึกษาของยีน VEGF 936 C/T ต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับในคนไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง genotype ของยีน VEGF 936 C/T กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับ และอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (overall survival) ด้วยวิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) โดยการเพิ่มขยายยีนจากตัวอย่างดีเอ็นเอที่สกัดจากตัวอย่างเนื้อเยื่อปลอกพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ 66 ราย และตัวอย่างดีเอ็นเอที่สกัดจากตัวอย่างเลือดของคนปกติจำนวน 253 ราย

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ใช้ตัวอย่างจากปลอกชิ้นเนื้อฝักรพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับจำนวน 66 ราย จากสถาบันมะเร็งแห่งชาติและโรงพยาบาลศูนย์มะเร็งอุดรธานี โดยบันทึก อายุขณะวินิจฉัย เพศ และระยะเวลาการรอดชีพ จากแฟ้มประวัติของผู้ป่วย และตัวอย่างเลือดของคนปกติที่เข้ารับการรักษาสุขภาพทั่วไปที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติและไม่มีประวัติโรคมะเร็งจำนวน 253 ราย พร้อมกับให้ผู้เข้าร่วมโครงการเซ็นยินยอมให้ใช้ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานตรวจประจำเพื่อนำมาใช้ในการศึกษาวิจัย งานวิจัยนี้ได้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติเลขที่ EC 247/2554

การเก็บตัวอย่างจากปลอกชิ้นเนื้อฝักรพาราฟินตัวอย่างเลือดและการสกัดดีเอ็นเอ

ผู้วิจัยได้นำปลอกชิ้นเนื้อฝักรพาราฟินมาตัด section ขนาด 10 ไมครอน จำนวน 4 แผ่น จัดเก็บไว้ในหลอดทดลองขนาด 1.5 มิลลิลิตร เขียนชื่อและรหัสตามตัวอย่างปลอกชิ้นเนื้อฝักรพาราฟิน จัดเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องจนกระทั่งนำออกมาใช้ ส่วนการเก็บตัวอย่างเลือด ใช้ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานตรวจประจำจำนวน 3 ซีซี นำไปปั่นที่ความเร็วรอบ 3000 rpm 20 นาที ที่อุณหภูมิ 4 °ซ ปิปตูดส่วนที่เป็นเม็ดเลือดขาวเก็บใส่หลอดทดลองขนาด 1.5 มิลลิลิตร นำไปเก็บที่ตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -80 °ซ จนกว่าจะนำออกมาใช้ หลังจากนั้นนำตัวอย่างชิ้นเนื้อและตัวอย่างเลือดมาแยกสกัดดีเอ็นเอโดยใช้ชุดน้ำยาสำเร็จรูป high pure PCR template preparation kit (Roche Diagnostics, Germany) โดยปฏิบัติตามคู่มือที่มาพร้อมกับชุดน้ำยา

การตรวจหายีน VEGF 936 C/T ด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (PCR)

วิธีการเริ่มด้วยการนำดีเอ็นเอที่สกัดได้มาเพิ่มจำนวนยีน VEGF บริเวณตำแหน่ง 936C/T ด้วยไพรเมอร์ (primer); F-VEGF: 5'-AAg gAA gAg gAg ACT CTg CgC-3' และ R-VEGF: 5'-TAT gTg ggT ggg TgT gTC TAC Agg-3' (rs3025039)¹⁷ โดยใช้ปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (PCR) ในสารละลายปฏิกิริยา ลูกโซ่โพลีเมอเรส 25 ไมโครลิตร ประกอบด้วย ดีเอ็นเอ 100 นาโนกรัม PCR buffer (ประกอบด้วย 50 มิลลิโมลาร์ KCL 1.5 มิลลิโมลาร์ MgCL₂ 10 มิลลิโมลาร์ Tris-HCL

pH 9.0) 200 ไมโครโมลาร์ ของ dNTP แต่ละตัว (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) 1 ยูนิต ของ Taq DNA polymerase (Promega, Madison, USA) และ 20 พิโคโมลของ forward และ reverse ไพร์เมอร์ นำหลอดที่มีสารละลายไปขยายยีนด้วยเครื่อง S100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories, CA) ตั้งจำนวนรอบไว้ที่ 42 รอบ แต่ละรอบประกอบด้วยปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกเป็นการทำให้ดีเอ็นเอแตกตัวเป็นสายเดี่ยวโดยการทำให้ร้อนที่อุณหภูมิ 94 °ซ 1 นาที ขั้นตอนที่สองเป็นการจับกันของดีเอ็นเอแต่ละสายกับไพร์เมอร์แต่ละเส้น โดยลดอุณหภูมิลงที่ 62 °ซ 30 วินาที ขั้นตอนสุดท้ายเป็นการสร้างดีเอ็นเอสายใหม่ต่อจากไพร์เมอร์ทั้งสองเส้น โดยเพิ่มอุณหภูมิเป็น 72 °ซ 30 วินาที เมื่อครบ 42 รอบ แล้วนำสารละลายที่ได้มาวิเคราะห์ด้วย 1.4% agarose gel electrophoresis (agarose gel 1.4 กรัม เต็ม 1xTBE buffer 100 มิลลิลิตร) นำแผ่นเจลไปถ่ายรูปด้วยเครื่องดูเจล (gel documentation) ภายใต้แสง UV โดยที่ PCR product ของยีน VEGF จะมีขนาด 198 basepair (bp)

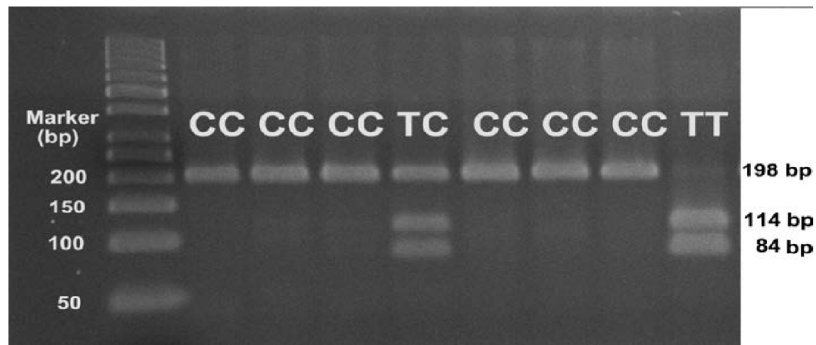
การตรวจวิเคราะห์จำแนกชนิดของ VEGF 936 C/T genotype ด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ (restriction fragment length polymorphisms)

การจำแนกชนิด genotypes ของยีน VEGF 936 C/T genotype ใช้ปฏิกิริยาเอนไซม์ตัดจำเพาะ (restriction enzyme) Nla III (New England Biolabs) โดยเตรียมส่วนผสม (master mix) 25 ไมโครลิตร ประกอบด้วย sterile distilled water 8.5 ไมโครลิตร PCR product 13 ไมโครลิตร 10x buffer (NEB) 2.5

ไมโครลิตร และ 10 ยูนิต ของ Nla III นำไปบ่ม (incubate) ที่อุณหภูมิ 37 °ซ นาน 16 ชั่วโมง แล้วนำ 25 ไมโครลิตร ของปฏิกิริยาเอนไซม์ตัดจำเพาะ ผสมกับ 2.5 ไมโครลิตรของ 6x loading dye (0.1% Bromophenol blue, 40% Ficoll, 5 mM EDTA) นำไป load ใน 3% เอกาโรสเจลที่ 100 โวลต์ นาน 40 นาที นำแผ่นเจลไปแช่ในสารละลายอีทีเดียมโบรไมด์ (ethidium bromide) นาน 1 นาที แล้วนำไปแช่ใน น้ำกลั่น 1 ชั่วโมง นำแผ่นเอกาโรสเจลไปส่องดูด้วย เครื่องดูเจล (gel documentation) พร้อมถ่ายรูป วิเคราะห์ผล โดยจำแนก genotypes ของยีน VEGF 936 C/T ออกเป็น 3 แบบ คือ CC (homozygous wild type) ซึ่งมีขนาดเท่ากับ PCR product จะเห็นแถบ ดีเอ็นเอแถบเดียวขนาด 198 bp TC (heterozygous genotype) จะเห็นดีเอ็นเอสามแถบ ขนาด 198 bp 114 bp และ 84 bp และ TT (homozygous variant) มีดีเอ็นเอสองแถบขนาด 114 bp และ 84 bp (รูปที่ 1)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยใช้ chi-square test วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T กับอายุขณะวินิจฉัย เพศ ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ และใช้ logistic regression analysis คำนวณค่า odds ratio และ 95% confident interval ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับและกลุ่มคนปกติ โดย adjusted กับอายุของผู้ป่วย รวมทั้งใช้ Kaplan-Meier method วิเคราะห์อัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (overall survival) โดยใช้ $P < 0.05$ เป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 1 แสดงแถบดีเอ็นเอของปฏิกิริยาเอ็นไซม์ตัดจำเพาะ (restriction enzyme) NlaIII ของยีน VEGF 936 C/T ในตัวอย่างมะเร็งท่อน้ำดีตับ; CC (homozygous wild type), TC (heterozygous genotype) และ TT (homozygous variant) โดย C allele มีขนาด 198 bp และ T allele ขนาด 114 bp และ 84 bp

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบความถี่ของ genotypes และ allele ของยีน VEGF 936 C/T ระหว่างกลุ่มคนปกติ (253 ราย) และผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ (66 ราย)

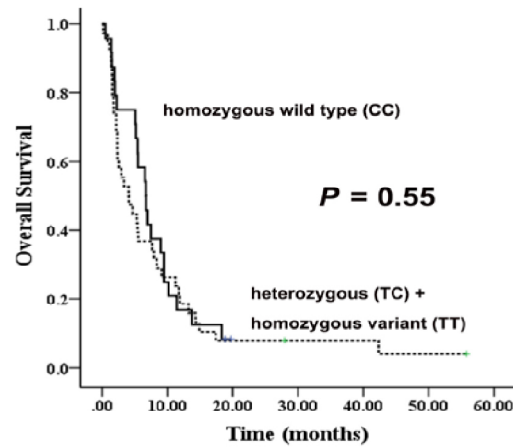
Polymorphism/ Genotype	จำนวน (ราย)	กลุ่มคนปกติ จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ จำนวน (ร้อยละ)	OR* (95%CI)	P
VEGF936 C/T	319	253	66		
CC	200	176 (69.6)	24 (36.4)		Reference
TC	113	73 (28.9)	40 (60.6)	4.10 (2.23-7.53)	<0.001
TT	6	4 (1.6)	2 (3.0)	2.90 (0.44-18.95)	0.270
VEGF936 C/T/Allele	638	506	132		
C	513	425 (84.0)	88 (66.7)		Reference
T	125	81 (16.0)	44 (33.3)	2.62 (1.70-4.05)	<0.001

*ปรับค่า OR ด้วยอายุของผู้ป่วย

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาดูพบ VEGF 936 C/T genotypes ชนิด CC TC TT ร้อยละ 69.6 (176/253) 28.9 (73/253) และ 1.6 (4/253) ตามลำดับในกลุ่มคนปกติและร้อยละ 36.4 (24/66) 60.6 (40/66) และ 3.0 (2/66) ตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ นอกจากนี้ตรวจพบความถี่ของ C และ T allele ร้อยละ 84.0 (425/506) และ 16.0 (81/506) ตามลำดับในกลุ่ม

คนปกติและร้อยละ 66.7 (88/132) และ 33.3 (44/132) ตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับจากผลการศึกษานี้พบว่า variant T allele ของยีน VEGF 936 C/T รวมทั้ง TC genotype ซึ่งเป็นพาหะของ variant T allele เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับคนไทยโดยมีค่า age adjusted odds ratio (OR)=2.62 (95% CI= 1.70-4.05, P<0.001) และ 4.10 (95% CI=2.23-7.53, P<0.001) ตามลำดับ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับแบ่งตาม genotype ของยีน VEGF 936 C/T ชนิด homozygous wild type (CC) และชนิด heterozygous genotype (TC) รวมกับ homozygous variant (TT)

แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (รูปที่ 2)

วิจารณ์และสรุป

ยีน VEGF (vascular endothelial growth factor) มีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซม 6p21.3 ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างหลอดเลือด การเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อบุ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในกระบวนการเกิดและการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง³⁰ จากการศึกษาของ Ferrara และคณะ³¹ พบว่าในพลาสมาของผู้ป่วยมะเร็งจะมีระดับโปรตีน VEGF สูงขึ้นและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (poor survival) ซึ่งพบได้ในมะเร็งรังไข่ (ovary cancer) มะเร็งปอดชนิด non-small cell (non-small cell lung cancer) มะเร็งปลายลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) และมะเร็งเยื่อบุช่องปาก (oral squamous cell carcinoma)^{26, 32-35}

การศึกษานี้ได้ตรวจหาความหลากหลาย

ของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับของชาวไทย พบว่า TC genotype และ variant T allele ของยีน VEGF 936 C/T เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า TC, TT genotype และ T allele ของ VEGF 936 C/T เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเซลล์ไต²⁰ ส่วน genotype ชนิด TC และ TC รวมกับ TT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งเซลล์เยื่อบุช่องปาก มะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะอาหาร^{19-21,36,37}

อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่า T allele ของ VEGF 936 C/T ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเช่น มะเร็งเต้านม¹⁷⁻²³ มะเร็งปอดชนิด small cell²² และมะเร็งกระเพาะอาหาร³⁸ และยังมีหลายการศึกษาพบว่า T allele สัมพันธ์กับระดับโปรตีน VEGF ที่ลดลง เนื่องจาก VEGF 936 C/T มีตำแหน่งอยู่บน 3' untranslated ซึ่งมี C allele เป็น binding site สำหรับ AP-4 (activator protein) AP-4 เป็น helix-loop-helix transcription factor จะกระตุ้นการแสดงออกของยีนในไวรัสและ

ยีนของเซลล์ โดยจับกับตำแหน่งจำเพาะของตัวกระตุ้น (specific enhancer site) การ loss ของ binding site นี้ (โดย T แทนที่ C) ทำให้ระดับการแสดงออกของยีนลดลงและอาจจะมีผลต่อการทำงานของยีนชนิดนี้^{39,40}

จากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายของยีน VEGF ตำแหน่ง 936 C/T ที่มี genotype ชนิด TC และ variant T allele เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับในคนไทย แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่แม่นยำมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนการทำวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2558

เอกสารอ้างอิง

1. Kluhapprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangrajrang S, editors. Cancer in Thailand Vol. VII, 2007-2009. Bangkok; 2013.
2. อาคม ชัยวีระวัฒน์ อาคม เขียวศิลป์ เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน และธีรภูมิ คูหะเปรมะ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข.
3. Balasubramanian SP, Brown NJ, Reed MW. Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis. Br J Cancer 2002;87:1057-65.
4. Borase AP, Ganvir SM, Hazarey VK, Gosavi SR, Mohatta AA, Singh J. Estimation of vascular endothelial growth factor gene -460 C/T polymorphism as a biomarker in oral squamous cell carcinoma patients from the Indian subcontinent. J Investig Clin Dent 2014;5:1-6.
5. Jain L, Vargo CA, Danesi R, Sissung TM, Price DK, Venzon D, et al. The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic

markers for major solid tumors. Mol Cancer Ther 2009;8:2496-508.

6. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, Obermayer-Pietsch B, Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res 2000;37:443-8.
7. Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, Brogan IJ, Ramsay HM, Hutchinson IV, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. J Am Soc Nephrol 2002; 13:260-4.
8. Stevens A, Soden J, Brenchley PE, Ralph S, Ray DW. Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter. Cancer Res 2003;63:812-6.
9. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. Circulation 1996;93:1493-5.
10. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997;386:671-4.
11. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. J Mol Med 1999;77:527-43.
12. Lu H, Shu XO, Cui Y, Kataoka N, Wen W, Cai Q, et al. Association of genetic polymorphisms in the VEGF gene with breast cancer survival. Cancer Res 2005;65:5015-9.
13. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249-57.
14. Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkubo T, Watanabe M, Inukai K, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes 2002;51:1635-9.
15. Sa-Nguanraksa D, Kooptiwut S, Chuangsuwanich T, Pongpruttipan T, Malasit P, O-Charoenrat P. Vascular endothelial growth factor polymorphisms affect gene expression and tumor aggressiveness in patients with breast cancer. Mol Med Rep 2014;9:1044-8.
16. Brito AB, Lourenço GJ, Oliveira GB, De Souza CA, Vassallo J, Lima CS. Associations of VEGF and VEGFR2 polymorphisms with increased risk and aggressiveness of multiple myeloma. Ann Hematol 2014;93:1363-9.

17. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B, Wolf G, Wascher TC, et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003;106:468-71.
18. Bae SJ, Kim JW, Kang H, Hwang SG, Oh D, Kim NK. Gender-specific association between polymorphism of vascular endothelial growth factor (VEGF 936 C>T) gene and colon cancer in Korea. *Anticancer Res* 2008;28:1271-6.
19. Qasim I, Bhat IA, Masoodi KZ, Shah ZA. Role of +405C>G and +936C>T polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and risk of esophageal cancer in the Kashmiri population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:97-101.
20. Xian W, Zheng H, Wu WJ. Predictive value of vascular endothelial growth factor polymorphisms on the risk of renal cell carcinomas. *Genet Mol Res* 2015;14:7634-42.
21. Yapijakis C, Vairaktaris E, Vassiliou S, Vylliotis A, Nkenke E, Nixon AM, et al. The low VEGF production allele of the +936C/T polymorphism is strongly associated with increased risk for oral cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:787-91.
22. Lee SJ, Lee SY, Jeon HS, Park SH, Jang JS, Lee GY, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 571-5.
23. Kataoka N, Cai Q, Wen W, Shu XO, Jin F, Gao YT, et al. Population-based case-control study of VEGF gene polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1148-52.
24. Giacalone A, Montalto G, Giannitrapani L, Balasus D, Terranova A, Cervello M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the cyclooxygenase-2, tumor necrosis factor- α , and vascular endothelial growth factor-A genes, and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *OMICS* 2011;15:193-6.
25. Jin Q, Hemminki K, Enquist K, Lenner P, Grzybowska E, Klaes R, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11:3647-53.
26. Hefler LA, Mustea A, Könsgen D, Concin N, Tanner B, Strick R, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:898-901.
27. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Cho YY, Bae HI, Yan G, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1030-6.
28. Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Giannopoulos G, Papaconstantinou I, Theodoropoulos G, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in gastric cancer development, prognosis, and survival. *J Surg Oncol* 2006;94:624-30.
29. Schultheis AM, Lurje G, Rhodes KE, Zhang W, Yang D, Garcia AA, et al. Polymorphisms and clinical outcome in recurrent ovarian cancer treated with cyclophosphamide and bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2008;14:7554-63.
30. Dong-Ju Z, Ai-Ju X, Yun-Jiao T, Ming-Qiu Z. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor on prognosis in osteosarcoma patients. *Pak J Med Sci* 2014;30:1072-6.
31. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
32. Han H, Silverman JF, Santucci TS, Macherey RS, d'Amato TA, Tung MY, et al. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis. *Ann Surg Oncol* 2001;8:72-9.
33. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, De Laurentiis M, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:881-6.
34. Ferroni P, Spila A, Martini F, D'Alessandro R, Mariotti S, Del Monte G, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor tumor tissue content of colorectal cancer. *Oncology* 2005;69:145-53.
35. Shang ZJ, Li JR, Li ZB. Circulating levels of vascular endothelial growth factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:495-8.
36. Kapahi R, Manjari M, Sudan M, Uppal MS, Singh NR, Sambyal V, et al. Association of +405C>G and +936C>T polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene with sporadic breast cancer in North Indians. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:257-63.

37. Bae SJ, Ahn DH, Hong SP, Kang H, Hwang SG, Oh D, et al. Gender-specific association between polymorphism of vascular endothelial growth factor (VEGF 936C>T) gene and patients with stomach cancer. *Yonsei Med J* 2008;49:783-91.
38. Chae YS, Kim JG, Sohn SK, Cho YY, Moon JH, Bae HI, et al. Investigation of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and its association with clinicopathologic characteristics in gastric cancer. *Oncology* 2006;71:266-72.
39. Hu YF, Lüscher B, Admon A, Mermod N, Tjian R. Transcription factor AP-4 contains multiple dimerization domains that regulate dimer specificity. *Genes Dev* 1990;4:1741-52.
40. Mermod N, Williams TJ, Tjian R. Enhancer binding factors AP-4 and AP-1 act in concert to activate SV40 late transcription in vitro. *Nature* 1988;332:557-61.

ผื่นผิวหนังจากยา cytarabine: การทบทวนวรรณกรรมและ กรณีศึกษา

ภัทราภา ขุนศักดิ์โยดม

บทคัดย่อ Cytarabine เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายในมะเร็งเม็ดเลือด มีประโยชน์ในการลดอัตราการตายและชะลอการดำเนินโรคในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด ในขณะที่เดียวกันก็พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ได้ในหลายระบบของร่างกาย เช่น ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท ระบบหัวใจและปอด ตา ตับ ไต และผิวหนัง สำหรับผื่นผิวหนังมีรายงานอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 2-72 โดยผื่นชนิด maculopapular rash (MP rash) สามารถพบรายงานได้บ่อยที่สุดพยาธิวิทยาการเกิดผื่นพบได้ทั้งแบบกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immune mediated) และแบบที่สัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ เช่น ขนาดยา หรืออัตราเร็วในการบริหารยา เป็นต้น อย่างไรก็ตามการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผื่นจากยา cytarabine ยังมีอย่างจำกัด บทความนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผื่นผิวหนังจากยา cytarabine พร้อมนำเสนอกรณีศึกษาในผู้ป่วยรายหนึ่งที่เกิด MP rash ซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยา cytarabine ในขนาดสูง (วารสารโรคมะเร็ง 2559;36:159-171) คำสำคัญ: cytarabine ผื่น กรณีศึกษา ทบทวนวรรณกรรม

Cutaneous Reaction to Cytarabine: A Literature Review and Case Report

by **Pattarapa Khunsakdeeyodom**

Adverse Drug Reaction Center, Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract Cytarabine is widely used in hematologic cancer treatment and has resulted in decreased mortality rates and slowed disease progression. Cytarabine toxicity has reportedly affected several systems, including the gastrointestinal tract, neurological system, cardiopulmonary system, ocular, liver and renal systems, and the skin. The incidence of cutaneous reactions ranges between 2-72%. Maculopapular rash (MP rash) is the most common reaction. The pathogenesis of reaction is mediated by immune mechanisms and factors such as higher doses or rates of administration. The literature contains few study reports of cutaneous reactions induced by cytarabine. The current literature review includes case reports of MP rash associated with high doses of cytarabine. (*Thai Cancer J 2016;36:159-171*)

Key words: cytarabine, cutaneous reaction, case report, literature review

บทนำ

Cytarabine (ara-C) เป็นยาต้านมะเร็งในกลุ่มด้านการสังเคราะห์สารเมแทบอลิต์ (antimetabolites) มีโครงสร้างคล้าย deoxycytidine nucleosides ที่พบในร่างกาย (deoxycytidine analogues) กลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อเข้าสู่ร่างกายตัวยาคจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นเมแทบอลิต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ (active metabolite) เข้าไปแทนที่ในสายพันธุกรรม ส่งผลให้มีการยับยั้งการสังเคราะห์ deoxyribonucleic acid (DNA) ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะกับ S phase ของวงจรการแบ่งเซลล์ เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดหลายชนิด เช่น acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL) และ non-Hodgkin's lymphoma (NHL) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมียาในกลุ่ม antimetabolites ชนิดอื่น เช่น 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, capecitabine cladribine, fludarabine, gemcitabine, methotrexate และ pemetrexed เป็นต้น¹ สำหรับขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกมีหลายแบบ

ได้แก่ standard dose ara-C (SDAC) หมายถึง ยาในขนาด 100-200 mg/m²/day, intermediated dose ara-C (IDAC) หมายถึงยาในขนาด 0.4-1.0 g/m²/day มักใช้ยาขนาด 500-1000 mg/m²/dose และ high dose ara-C (HDAC) หมายถึงการให้ยาขนาด 5-36 g/m²/day มักใช้ยาในขนาด 1000-3000 mg/m²/dose โดยให้ยาทางเส้นเลือดดำ (intravenous infusion: i.v.) 1-3 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง 8-12 dose²

อาการไม่พึงประสงค์จากยาพบได้ในหลายระบบของร่างกาย เช่น ไข้ ผื่นผิวหนัง พิษต่อตับ กดไขกระดูก เป็นต้น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 2-72 ส่วนใหญ่มักพบเป็นผื่นชนิด maculopapular rash (MP rash) หรือ acral erythema และมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นมักสัมพันธ์กับยาที่ใช้ในขนาดสูง^{3,4} ในบทความนี้เป็น การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการเกิดผื่นผิวหนังจากยา ara-C ชนิดที่เกิิดช้า (delayed type) รวมทั้งแนวทางการจัดการผื่น และรวบรวมรายงานกรณีศึกษาที่สามารถ

เข้าถึงได้จากฐานข้อมูลต่าง ๆ พร้อมนำเสนอกรณีศึกษาที่น่าสนใจในผู้ป่วยที่เกิดผื่นสัมพันธ์กับการได้รับยา ara-C

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายอายุ 49 ปี เริ่มแรกมีไข้เรื้อรังปวดเมื่อยตามตัว มีจุดจ้ำเลือดบริเวณขาเป็นเวลา 1 เดือน หลังตรวจ bone marrow biopsy ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยด้วยโรค AML ระยะ M1 จึงเริ่มรับยาเคมีบำบัดสูตร 3+7 regimen (ara-C 100 mg/m²/day 7 วัน ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m²/day 3 วัน) ทุก 1 เดือน รวม 3 course ไม่มีผื่นใด ๆ หลังรับยาเคมีบำบัด ล่าสุดผลตรวจไขกระดูกพบว่าเข้าสู่ระยะสงบสมบูรณ์ (complete remission: cr) แพทย์จึงวางแผนให้ยาระยะ consolidation therapy ด้วยสูตร HDAC ทั้งสิ้น 4 cycle

ใน cycle ที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยา HDAC 3000 mg/m²/dose ทาง i.v. ในเวลา 3 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1, 3 และ 5 รวม 6 dose และได้รับ premedication ได้แก่ ondansetron 8 mg i.v. ก่อนให้ยา ara-C 30 นาที วันที่ 1, 3 และ 5 dexamethasone eye drop หยดตา 2 หยด ทุก 8 ชั่วโมง วันที่ 1-7 และมียาอื่นที่เริ่มพร้อมกับการให้ยา ara-C วันที่ 1 ได้แก่ domperidone ทางการรับประทาน (per oral: p.o.) omeprazole p.o. ในวันที่ 2 ของการให้ยาเคมีบำบัด พบผื่นลักษณะตุ่มนูนปนผื่นราบสีแดงขนาดเล็กและคันกระจายบริเวณหลัง แขนและขา ผลตรวจร่างกายพบ erythematous MP rash อุณหภูมิร่างกาย 36.9 °ซ แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นจากยา ara-C ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันที่ 2 หลังเริ่มพบผื่น มีผล AST 17

units/litre, ALT 15 units/litre, ALP 12 units/litre, total bilirubin 0.9 mg%, direct bilirubin 0.2 mg%, white blood cell 7930 cells/ml, neutrophil 95.3%, lymphocyte 2.8%, monocyte 0.8%, eosinophil 1.1% และ platelet 327,000 cells/ml ได้รับการรักษาด้วยยา hydroxyzine p.o. จากนั้นอีก 1 วัน จึงมีการให้ยา HDAC ใน dose ที่ 3 (วันที่ 3 ของการให้ ยาเคมีบำบัด) ผื่นกระจายเพิ่มมากขึ้นไปที่ใบหน้า ลำคอ ผู้ป่วยยังคงได้รับ HDAC ต่อ โดยรักษาด้วย triamcinolone 0.1% cream ทาผื่น วันละ 2 ครั้ง หลังหยุดยา 6 วัน ผื่นจึงเปลี่ยนเป็นสีคล้ำ (hyperpigmentation) และลดลงจนหายเป็นปกติ

จากนั้นหนึ่งเดือนต่อมา ใน cycle ที่ 2 ได้ให้ยา HDAC 3000 mg/m²/dose โดยไม่มี premedication สำหรับป้องกันผื่น ในวันที่ 4 ของการให้ยา พบผื่นคันที่แขนและขา 2 ข้าง โดยตรวจไม่พบความผิดปกติของระบบเลือดหรืออวัยวะภายใน แพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนังวินิจฉัยว่าเป็นผื่น MP rash ซึ่งไม่ใช่อาการที่รุนแรง จึงให้ยาต่อจนครบ 6 dose และรักษาผื่นด้วย hydroxyzine p.o. loratadine p.o. และทา triamcinolone 0.1% cream หลังหยุดยาผื่นดีขึ้นใน 7 วัน

สองเดือนต่อมาตรวจพบว่ามี relapse AML (M1) จึงระงับการให้ HDAC ใน cycle ที่ 3 และเริ่ม reinduction therapy ด้วย 3+7 regimen อีกครั้ง (ara-C 100 mg/m²/day) โดยไม่มียา premedication เพื่อป้องกันผื่น ผู้ป่วยได้รับยาจนครบ 7 วันโดยไม่พบผื่นใด ๆ

วิจารณ์กรณีศึกษา

ผื่นแพ้ยาชนิด MP rash จัดเป็นผื่นชนิด type IVc hypersensitivity มีกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่าน T-cell (T-cell mediated) ยาที่มักพบว่าเป็นสาเหตุ เช่น phenytoin, carbamazepine, allopurinol และยากลุ่ม sulfonamides เป็นต้น⁵ สำหรับยาเคมีบำบัด ก็พบรายงานผื่น MP rash ได้เช่นกัน ได้แก่ cytarabine, dacarbazine, hydroxyurea และ paclitaxel⁶ ระยะเวลาหลังได้รับยาจนกระทั่งพบผื่น (onset of reaction) กรณีที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน (primary sensitization) มักพบใน 5-14 วัน หากเป็นกรณีที่เคยได้รับยามาก่อน (secondary sensitization) มักพบใน 2-3 วัน⁵

กรณีศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นถึงการเกิดผื่น MP rash ที่สัมพันธ์กับการให้ยา ara-C ในขนาดสูง ยืนยันจากการได้รับยา HDAC เข้าแล้วพบผื่น MP rash เช่นเดิม และภายหลังได้รับยา SDAC โดยไม่มียา premedication เพื่อป้องกันการเกิดผื่น แต่กลับไม่พบผื่นใด ๆ ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้คาดว่ากลไกการเกิดผื่น MP rash อาจไม่ใช่การแพ้ยาซึ่งมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่าน T-cell เนื่องจากกรณีที่เคยได้รับยามาก่อน น่าจะเกิดผื่นภายใน 2-3 วัน ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้กลับไม่พบผื่นหลังได้ยา SDAC จนครบ 7 วัน สอดคล้องกับรายงานของ Wright ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่น MP rash คือ ยาขนาดสูงกว่า 700 mg/m²/day และสมมติฐานการเกิดผื่นคาดว่ามีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีการหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น interleukin (IL)-1, IL-6, interferon (IFN)-alpha และ tumor necrosis factor (TNF)-alpha⁷ นอกจากนั้นยังมีผื่นชนิดอื่นที่สัมพันธ์กับ

ยา ara-C ที่ขึ้นกับขนาดยา (dose dependent) เช่น acral erythema³ และ neutrophilic eccrine hidradenitis (NEH)⁸ สำหรับผื่น MP rash ในผู้ป่วยรายนี้มีความรุนแรงระดับ grade 1 อ้างอิงตาม NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 สำหรับแนวทางการรักษา⁹ ไม่แนะนำให้หยุดยาหรือปรับขนาดยา เพียงแต่ให้ยาเพื่อบรรเทาอาการ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้สามารถให้ยาต่อจนครบ course

จากการรวบรวมข้อมูลที่พบในช่วงปี ค.ศ. 1984-2016 เกี่ยวกับผื่นชนิดเกิดช้า (delayed type) จากยา ara-C จากฐานข้อมูลต่างๆ พบผื่นจำนวน 8 ชนิด พบทั้งผื่นชนิดไม่รุนแรง เช่น MP rash ไปจนถึงผื่นแพ้ที่รุนแรง เช่น toxic epidermal necrolysis และ พบกรณีศึกษาที่มีข้อมูลครบถ้วนทั้งหมดจำนวน 16 กรณีศึกษา โดยมีข้อมูลดังต่อไปนี้

1. Acral erythema (palmar-plantar erythrodysesthesia หรือ hand-foot syndrome หรือ Burgdorf's reaction)

อุบัติการณ์ พบ 15 case reports¹⁰

อาการและอาการแสดง ผื่นแดงที่มักพบบริเวณมือเท้า ฝ่ามือ และฝ่าเท้า และอาจมีส่วนน้อยที่พบบริเวณองคชาติ อัณฑะ ลำตัว หู และหน้า ลักษณะผื่นมักสมมาตรทั้ง 2 ข้างของร่างกายและรู้สึกเจ็บหรือชาภายใน 3-4 วันหลังเริ่มพบผื่นครั้งแรกผื่นจะบวมขึ้นต่อมาจะพองเป็นตุ่มน้ำแล้วลอก^{11,12} การเกิดผื่นเป็นแบบ dose dependent^{3,12}

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction) 2-12 วัน^{11,12}

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น 2-4 สัปดาห์^{11,13}

กลไกการเกิดผื่น ยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าเกิดจากยาสะสมที่ผิวหนังเฉพาะที่ และมีผลโดยตรงต่อ keratinocytes ของผิวหนัง¹⁴

ปัจจัยเสี่ยง ยาขนาดมากกว่า 1000 mg/m²/dose และได้ยามากกว่า 8 dose ขึ้นไป¹²

การจัดการ

แนวทางการรักษา ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ยาในกลุ่ม steroids ทาภายนอกชนิด ultrapotent เช่น clobetasol ทาฝ่ามือ ฝ่าเท้าวันละ 2 ครั้ง 2-3 วัน ก่อนให้ยาและระหว่างให้ยา ช่วยป้องกันและบรรเทาอาการได้¹⁴

2. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

อุบัติการณ์ 1 case report¹⁰

อาการและอาการแสดง มีตุ่มหนองปราศจากเชื้อ (nonfollicular sterile pustule) ขนาดเล็กกว่า 5 มิลลิเมตรจำนวนมาก มีไข้ > 38 °C เมื่อตรวจเนื้อเยื่อจะพบตุ่มหนองในชั้น subcorneal ร่วมกับ superficial perivascular and interstitial infiltrate มักพบระดับนิวโทรฟิล (neutrophil) เพิ่มขึ้น >7 x 10⁹ เซลล์ต่อลิตร¹⁵

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction)

ตารางที่ 1 แนวทางการจัดการ acral erythema⁹

ความรุนแรง ¹	อาการแสดง	การจัดการ
grade 1 mild	มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังเล็กน้อย/ อักเสบ เช่น ผิวด่าง บวม หรือ hyperkeratosis โดยไม่มีอาการเจ็บปวด ประเมินผื่นในสัปดาห์ที่ 2 ถ้าไม่ดีขึ้นให้ดูขั้นต่อไป↓	- ให้ยาต่อในขนาดเดิม - รักษาด้วย urea 20% cream ทาวันละ 2 ครั้ง และ clobetasol 0.05% cream ทาวันละ 1 ครั้ง
grade 2 moderate	มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง และมีอาการเหล่านี้ ² ร่วมกับมีอาการเจ็บปวด และมีข้อจำกัดในการทำ instrumental ADL ¹ ประเมินผื่นในสัปดาห์ที่ 2 ถ้าไม่ดีขึ้นให้ดูขั้นต่อไป↓	- ให้ยาต่อในขนาดเดิม - รักษาด้วย urea 20% cream ทาวันละ 2 ครั้ง และ clobetasol 0.05% cream ทาวันละ 1 ครั้ง - ถ้าปวดใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs, GABA agonists, Narcotics
grade 3 severe	มีการเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนังอย่างรุนแรง และมีอาการเหล่านี้ ³ ร่วมกับมีอาการเจ็บปวด มีข้อจำกัดในการทำ self care ADL ¹	- หยุดยาชั่วคราวจนกว่าผื่นจะดีขึ้นถึงระดับ grade 0-1 - จากนั้นรักษาด้วย clobetasol 0.05% cream ทาวันละ 2 ครั้ง - ถ้าปวดใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs, GABA agonists, Narcotics

¹อ้างอิงตาม CTCAE version 4.0 ²อาการเหล่านี้ ได้แก่ ผิวดอกมีตุ่มน้ำเลือดออกบวมหรือ hyperkeratosis ³instrumental activities of daily living (กิจกรรมที่ต้องใช้เครื่องมือ) เช่น การเตรียมอาหาร การซื้อของที่ร้านค้าหรือการใช้โทรศัพท์ เป็นต้น ⁴self care activities of daily living (กิจกรรมประจำวันที่ต้องทำด้วยตนเอง) เช่น การอาบน้ำ การเข้าห้องน้ำและการรับประทานอาหาร เป็นต้น

- กรณีไม่เคยได้รับยามาก่อน (primary sensitization) 1-3 สัปดาห์¹⁵

- กรณีเคยได้รับยามาก่อน (secondary sensitization) ภายใน 2-3 ชั่วโมงจนถึง 2-3 วัน¹⁵

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น ภายใน 15 วัน^{15,16}

กลไกการเกิดผื่น ผื่นแพ้ยาชนิด AGEP โดยทั่วไปเกิดจากยากระตุ้นให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพึ่ง T-cell มีการสร้าง neutrophil และหลั่ง cytokines เช่น IL-3 และ IL-8¹⁵

ปัจจัยเสี่ยง ไม่มีข้อมูล

การจัดการ

หยุดยาที่สงสัย และพิจารณาให้ยาลดไข้ หากมีไข้¹⁵
 ระยะเวลาที่มีตุ่มหนอง ควรทำแผลโดยใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ¹⁶
 ระยะเวลาที่ตุ่มหนองแห้งลอก ให้ใช้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้น¹⁶

ยากลุ่ม steroids ชนิดทาภายนอกใช้เพื่อบรรเทาอาการส่วนชนิดฉีดหรือรับประทานควรใช้เมื่อผื่นมีความรุนแรงหรือมีการอักเสบที่แพร่กระจายทั่วผิวหนัง¹⁶

3. Auricular edema and palmar dyshidrotic eczema

อุบัติการณ์ 1 case report¹⁷

อาการและอาการแสดง พบหูบวมแดงเจ็บ ตุ่มน้ำใส มีเลือดออก บริเวณฝ่ามือ 2 ข้าง ร่วมกับไข้¹⁷

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction) 6 วัน¹⁷

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น ภายใน 7 วัน¹⁷

กลไกการเกิดผื่น ไม่ทราบแน่ชัด แต่ไม่ได้เกิดผ่าน T cell¹⁷

ปัจจัยเสี่ยง ไม่มีข้อมูล

การจัดการ

ยากลุ่ม steroids ชนิดทาภายนอกหรือชนิด

รับประทาน¹⁷

4. Cytarabine syndrome

อุบัติการณ์ ร้อยละ 3-72¹⁸ และ 3 case reports¹⁸⁻²⁰

อาการและอาการแสดง ไข้และอ่อนเพลีย ร่วมกับมืออย่างน้อย 1 อาการดังนี้ได้แก่ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อหรือมีผื่นขึ้น และยังมีอาการอื่น ๆ ได้ด้วย เช่น สับสน ภาวะเยื่อตาบวมแดง หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตต่ำ

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction) พบได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ให้ยา มักพบใน 6-12 ชั่วโมง¹⁹ ไม่เกิน 24 ชั่วโมง¹⁴

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น 4-5 วัน^{18,19}

กลไกการเกิดผื่น ไม่ทราบชัดเจน แต่คาดว่ายาเพิ่มผลเพิ่ม reactive oxygen species ของเซลล์ ทำให้มีการเพิ่มการ transcription ของ nuclear factor kappa B (NFkB) จึงส่งผลให้มีการหลั่งของ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ได้แก่ IL-6, TNF-alpha และ IFN-gamma¹⁹

ปัจจัยเสี่ยง สัมพันธ์กับความเข้มข้นของยา และอัตราเร็วในการให้ยา (infusion reaction)²⁰

การจัดการ

อาการสามารถดีขึ้นได้เองหลังหยุดยา²¹

รักษาและป้องกันอาการได้โดยยากลุ่ม steroids^{19,22}

ตามคำแนะนำสำหรับการให้ยาทาง i.v. ควรให้ยา

เป็นเวลา 1-3 ชั่วโมง ถ้าเกิด cytarabine syndrome ควรให้ยาในอัตราเร็วที่ช้าลง และให้ premedication ด้วยยากลุ่ม steroids ยากลุ่ม antihistamines²⁰ และยา paracetamol 1 dose ก่อนให้ยาและวันถัดมาหลังให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก สามารถป้องกันอาการได้^{20,21}

วิธี desensitization แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ premedication และลดอัตราเร็วในการให้ยาแล้ว แต่ยังคงเกิดอาการที่รุนแรง²⁰

5. Neutrophilic eccrine hidradenitis (NEH)

อุบัติการณ์ 11 case reports¹⁰

อาการและอาการแสดง เป็นผื่นที่มีพยาธิสภาพที่ต่อมเหงื่อ มักพบในผู้ป่วยโรค AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะ ara-C แต่ก็พบในมะเร็งอื่นได้ ผื่นมีหลายรูปแบบ เช่น ผื่นราบสีแดงหรือม่วง ตุ่มนูนหรือเป็นปื้น มีสีเข้มกว่าผิวปกติ (hyperpigmentation) มักพบลักษณะเป็นวงจำนวนตั้งแต่ 1 วงหรือมากกว่า อาจมีอาการเจ็บร่วมหรือไม่มีอาการใด ๆ ก็ได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีไข้และมี neutropenia ในช่วงที่พบผื่น บริเวณที่พบคือ ลำตัว แขนขา อาจมี cellulitis รอบดวงตา ใบหน้า และมีหูบวม 2 ข้างได้ รอยโรคมีความคล้ายคลึงกับผื่นชนิดอื่น เช่น การติดเชื้อ, ผื่นแพ้ยา, leukemia cutis, Sweet's syndrome, erythema multiforme หรือ vasculitis เป็นต้น จึงจำเป็นต้องตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันเสมอ ผลตรวจเนื้อเยื่อจะพบ neutrophilic infiltrate around and within the eccrine ducts⁸

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction) 2 วัน -3 สัปดาห์²⁴ เฉลี่ย 9.3 วัน²³

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น ภายใน 1 สัปดาห์²⁴

กลไกการเกิดผื่น ไม่ทราบชัดเจน คาดว่ายา มีพิษโดยตรงต่อต่อมเหงื่อเฉพาะที่²⁴

ปัจจัยเสี่ยง ยาขนาด HDAC⁸

การจัดการ

ผื่นสามารถหายได้เองหลังหยุดยา

หากมีไข้หรือปวดรักษาด้วย ยากลุ่ม NSAIDs

dapsone สามารถป้องกันการเกิดผื่นซ้ำได้²⁴

6. Maculopapular rash (MP rash) หรือ exanthematous rash หรือ morbilliform eruption

อุบัติการณ์ 7 case reports¹⁰

อาการและอาการแสดง ผื่นแดงราบ (macule) หากเป็นผื่นกลมมักมีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดมากกว่า 1 เซนติเมตร ปนกับผื่นลักษณะเป็นตุ่มนูน (papule) จัดเป็นชนิดผื่นที่พบได้บ่อยที่สุดสำหรับยา cytarabine และเป็นผื่นชนิดที่มักพบใน cytarabine syndrome¹³

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction) 1-3 สัปดาห์¹³

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น 5-14 วัน²⁵

กลไกการเกิดผื่น โดยทั่วไปผื่นแพ้ยาชนิด MP rash จัดเป็นผื่นชนิด Type IVc เกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่าน T-cell สำหรับยา ara-C แม้ยังไม่ทราบกลไกการเกิดผื่นที่ชัดเจน แต่สันนิษฐานว่าไม่น่าสัมพันธ์กับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่าน T-cell แต่คาดว่ายาทำให้เกิดการกระตุ้นให้มีการหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น IL-1, IL-6, IFN-alpha และ TNF-alpha^{7,26}

ปัจจัยเสี่ยง

ยาขนาดสูงกว่า 700 mg/m²/dose⁷

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AML ครั้งแรกซึ่งได้รับยาในระยะ induction therapy⁷

การจัดการ

แนวทางการรักษาดังแสดงในตารางที่ 2

ติดตามการมีแผลที่เยื่อぶตา ปากและอวัยวะเพศ การมีผื่นที่เป็นตุ่มน้ำหรือเจ็บที่ผิว⁹

ตารางที่ 2 แนวทางการจัดการ maculopapular rash⁹

ความรุนแรง ¹	อาการแสดง	การจัดการ
Grade 1 mild	ผื่นราบ (macule) และผื่นนูน (papule) กระจาย <ร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวร่างกาย โดยอาจมีหรือไม่มีอาการเหล่านี้ ¹ ประเมินผื่นในสัปดาห์ที่ 2 ถ้าไม่ดีขึ้นให้ดูขั้นต่อไป↓	- ให้ยาต่อในขนาดเดิม - hydrocortisone 2.5% cream ทาที่หน้า triamcinilone 0.1% cream ทาที่ลำตัว วันละ 2 ครั้ง
Grade 2 moderate	ผื่นราบ (macule) และผื่นนูน (papule) กระจายร้อยละ 10-30 ของพื้นที่ผิวร่างกาย โดยอาจมีหรือไม่มีอาการเหล่านี้ ¹ และมีข้อจำกัดในการทำ Instrumental ADL ประเมินผื่นในสัปดาห์ที่ 2 ถ้าไม่ดีขึ้นให้ดูขั้นต่อไป↓	- ให้ยาต่อในขนาดเดิม - hydrocortisone 2.5% cream ทาที่หน้า วันละ 2 ครั้ง flucanide 0.1% cream ทาที่ลำตัว วันละ 2 ครั้ง
Grade 3 severe	ผื่นราบ (macule) และผื่นนูน (papule) กระจาย >ร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวร่างกาย โดยอาจมีหรือไม่มีอาการเหล่านี้ ¹ และมีข้อจำกัดในการทำ Self care ADL	- ปรับลดขนาดยาเคมีบำบัด - hydrocortisone 2.5% cream ทาที่หน้า วันละ 2 ครั้ง flucanide 0.1% cream ทาที่ลำตัว วันละ 2 ครั้ง - prednisolone 0.5 mg/kg เป็นเวลา 10 วัน

¹อ้างอิงตาม CTCAE version 4.0 *อาการเหล่านี้ ได้แก่ คัน แสบร้อน หรือตึงที่ผิวหนังร่วมด้วย

7. Generalized papular purpuric eruption

อุบัติการณ์ 1 case report²⁷

อาการและอาการแสดง ผื่นนูนสีม่วง หรือแดงปนม่วง พบผื่นได้ทั่วร่างกาย เช่น ท้อง หลัง หน้าอก บริเวณที่มีการกดทับ เป็นต้น มักคันร่วมด้วย บางรายมีผื่นเจ็บที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้าเป็นผื่นที่พบอย่างเฉพาะเจาะจงในยาราคา-C²⁷

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction) 1-2 สัปดาห์²⁷

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น 15-30 วัน เฉลี่ย 15 วัน²⁷

กลไกการเกิดผื่น ยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าเกิดจากยาสะสมที่ผิวหนังเฉพาะที่ และมีผลโดยตรงต่อ keratinocytes ของผิวหนัง คล้ายกับ acral erythema²⁷

ปัจจัยเสี่ยง ไม่มีข้อมูล

การจัดการ

หยุดยาที่สงสัย

ยากลุ่ม steroids ทาภายนอกหรือชนิดฉีด เช่น 0.1% triamcinolone acetonide ointment, clobetasol ointment และ dexamethasone ชนิดฉีด 10 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2-6 วัน และยาอื่นๆ เช่น hydroxyzine²⁷

8. Toxic epidermal necrolysis (TEN)

อุบัติการณ์ 2 case report⁹

อาการและอาการแสดง²⁸ อาการนำคือมีไข้ เคืองตากลิ้นลำบาก จากนั้น 2-3 วันต่อมามีผื่นขึ้นที่ลำตัว ใบหน้า ฝ่ามือ ฝ่าเท้า มีแผลหรือแดงในกระพุ้งแก้ม ตา หรืออวัยวะเพศ บางรายพบความผิดปกติของการหายใจ และระบบทางเดินอาหาร และมีผลบวกต่อ Nikolsky sign รอยโรคมีความคล้ายคลึงกับ Stevens Johnson

syndrome (SJS) แต่แยกกันจากพื้นที่ผิวร่างกาย
ถ้าน้อยกว่าร้อยละ 10 ถือเป็น SJS แต่ถ้ามากกว่า
ร้อยละ 30 ถือเป็น TEN

ระยะเวลาที่พบผื่น (onset of reaction)

- กรณีไม่เคยได้รับยามาก่อน (primary sensitization) 1-3 สัปดาห์
- กรณีเคยได้รับยามาก่อน (secondary sensitization) 2-3 วัน²⁸

ระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้น 1-3 สัปดาห์หลังหยุดยา²⁸

กลไกการเกิดผื่น major histocompatibility (MHC) class-I นำเสนอยาให้กับ CD8+ cytotoxic T-cell และ natural killer cell บางรายงาน cytotoxic molecules Fas L และ granulysin ทำให้เกิด keratinocyte apoptosis²⁸

ปัจจัยเสี่ยง สำหรับยา cytarabine ยังไม่มีข้อมูล

การจัดการ²⁹

ประเมน SCORTEN หากมากกว่า 3 ควรให้
การรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit: ICU)

รักษาปริมาณน้ำปัสสาวะ (urine output) ให้ได้
50-80 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ด้วยสารน้ำ และเฝ้าระวังภาวะ
hyponatraemia, hypokalaemia หรือ hypophosphataemia

ยา dexamethasone ขนาดสูงเป็นช่วงสั้นและให้
เป็นระยะ (pulse therapy)

intravenous immunoglobulins 2 กรัม/กิโลกรัม
มีกลไกเป็นยาต้าน Fas (anti-Fas)

ciclosporin (CsA) หลังให้ dexamethasone
ขนาดสูงแล้วต่อยด้วย CsA ช่วยหยุดการดำเนินโรคได้ใน

72 ชั่วโมง

รายงานกรณีศึกษาเกี่ยวกับผื่นทั้ง 8 ชนิดที่
รวบรวมจากฐานข้อมูล ผู้เขียนได้สรุปรายละเอียดไว้ใน
ตารางที่ 3

สรุป

มะเร็งเม็ดเลือดขาวจัดเป็นโรคมะเร็งที่มีความรุนแรงสูงและมีอันตรายถึงแก่ชีวิต มักมีการดำเนินโรคที่เลวลงต่อเนื่องหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ยา cytarabine มีประโยชน์ในการรักษาชะลอการดำเนินของโรคและลดอัตราการตายได้ อย่างไรก็ตามมักพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้หลายระบบรวมถึงผื่นผิวหนัง หากบุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจในเรื่องผื่นรวมถึงการจัดการผื่นทั้งในด้านการรักษาและป้องกัน จะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดความปลอดภัยสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Chu E, Sartorelli AC. Cancer chemotherapy. In: Katzung BG; Trevor AJ, editor. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. New York, McGraw-Hill Education; 2014. p.1364-9.
2. Estey E, Kantarjian HM, Treatment of acute myeloid leukemia In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ. Hematology: Basic principles and practices. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1099-120.
3. Cetkovská P, Pizinger K, Cetkovský P. High-dose cytosine arabinoside-induced cutaneous reactions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:481-5.
4. Richards Ch, Wujcik D. Cutaneous toxicity associated with high-dose cytosine arabinoside. Oncol Nurs Forum 1992;19:1191-5.
5. Bircher AJ. Exanthematous (morbilliform) drug eruption. Available at: <http://www.uptodate.com/>

ตารางที่ 3 รายงานกรณีศึกษาที่รวบรวมจากฐานข้อมูล

ข้อมูลผู้ป่วย							
ชนิดของผื่น (ผู้วิจัย/ปีที่รายงาน)	เพศ/จำนวน/อายุ(ปี)	โรค	สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับขณะเกิดผื่น	วิธีการบริหารยา	อาการแสดง	ระยะเวลาที่ผื่นขึ้นหลังได้รับยาจนเกิดผื่น	การรักษา
1. Acral erythema (Demircay 1997) ³⁰	ช:8.ญ:7/15-65 ปี	AML/	14 คน:(ara-C+Dau)	100 mg/m ² /dose i.v.	ผื่นแดงที่หลังมือ ฝ่ามือ 3 รายมีตุ่มน้ำ ทุกรายมีอาการเจ็บ ร้อยละ 80 พบผื่นที่ตำแหน่งอื่นด้วย	4-17 วัน	ประคบเย็น
(Demircioglu 2008) ³¹	ญ:1/17 ปี	AML	1 คน:(ara-C+Dox)	ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1-10	ส่วนใหญ่เป็นผื่น MP rash	4 วัน	3-4 วัน และยากกลุ่ม steroids app. ประคบเย็น
(Rosenbeck 2011) ³²	ช:1/52 ปี	AML	AI (HDAC+Ida)	2000 mg/m ² /dose i.v.	ฝ่ามือแดง แสบร้อน	9 dose	ประคบเย็น และanalgesics app. ไม่ระบุ
(Ozmen 2013) ¹¹	ญ:1/14 ปี	AML	HDAC+Dau	1500 mg/m ² /dose i.v.	ผื่นแดงที่ฝ่ามือ เข้าเล็บ ลอก มีตุ่มน้ำ ขนาดใหญ่ที่เท้าซ้าย	4 วัน	2 สัปดาห์ Prenisolone p.o. hydrocortisone 0.05% app. ไม่ระบุ
2. Acute generalized exanthematous pustulosis (Chiu 2002) ³³	ญ:1/14 ปี	AML	BMF ขณะได้ HDAC+Eto	ทุก 12 ชั่วโมง 12 dose	ผื่นแดงที่ฝ่ามือ เข้าเล็บ ลอก มีตุ่มน้ำ ขนาดใหญ่ที่เท้าซ้าย	2 วัน	2 สัปดาห์ Triamcinolone app.
3. Auricular edema and palmar dyshidrotic eczema (Brandt 2010) ³⁴	ญ:1/38 ปี	AML	AML BFM 2004 ขณะได้ HAM	3000 mg/m ² /dose i.v. วันที่ 1-3	ผื่นแดงที่ฝ่ามือ เข้าเล็บ ลอก มีตุ่มน้ำ ขนาดใหญ่ที่เท้าซ้าย	2 วัน	2 สัปดาห์ Triamcinolone app.
4. Cytarabine syndrome (Tay 2002) ¹⁸	ช:1/66 ปี	AML	HDAC+ phoma High dose MTX	1000 mg/m ² /dose i.v. วันที่ 1-3	ผื่นแดงที่ฝ่ามือ เข้าเล็บ ลอก มีตุ่มน้ำ ขนาดใหญ่ที่เท้าซ้าย	24 ชั่วโมง	Triamcinolone app.
(Chng 2003) ³⁵	ญ:1/32 ปี	AML	3+7 (ara-C+Dau)	ไม่ระบุ	ใช้ ผื่นบวมแดงที่ลำตัว ศีรษะ แขนและขา	6 วัน	ยากกลุ่ม steroids p.o. และ app.
			3+7 (ara-C+Ida)	100 mg/m ² /day i.v. วันที่ 1-7	บวมแดงเจ็บ ตุ่มน้ำ ามีเลือดออก และผื่นแดงเป็นปื้นที่ฝ่ามือ 2 ข้าง	5 วัน	ไม่ระบุ
			HDAC course ที่ 2	3000 mg/m ² /dose วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2,3 และ 5	MP rash ไม่คัน กดไม่เจ็บ ที่ลำตัว แขน ขา ข้อนิ้ว ใช้ด้า ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ใช้แฉะหัวใจเต้นเร็ว	dose ที่ 1	หลังได้ premedication ด้วยยา hydrocortisone i.v. ไม่มีใช้ด้า

ara-C=cytarabine, Ida=idarubicin, HDAC=High dose ara-C, Eto=etoposide, Dau=daunorubicin, Dox=doxorubicin, MTX=Methotrexate, HAM=HDAC+mitoxantrone, p.o.=รับประทาน, i.v.=ยาให้ทางเส้นเลือดดำ, app.=ยาทาภายนอก

ตารางที่ 3 รายงานกรณีศึกษาที่รวบรวมจากฐานข้อมูล (ต่อ)

ชนิดของผื่น (ผู้วิจัย/ปีที่รายงาน)	เพศ:จำนวน/ อายุ(ปี)	โรค	สูตรยาเคมีบำบัดที่ ได้รับขณะเกิดผื่น	วิธีการบริหารยา cytarabine	ข้อมูลผู้ป่วย		การรักษ
					อาการแสดง	ระยะเวลาที่ ได้รับยาจน ผื่นขึ้นหลัง เกิดผื่น หยุดยา	
4. Cytarabine syndrome (ต่อ) (Jirasek 2015) ³⁶	ญ:1/41ปี	AML	3+7 (ara-C+Ida)	100 mg/m ² /day i.v. วันที่ 1-7	อ่อนเพลีย ปวดทั่วตัวและหน้าอก มีไข้ หายใจเร็ว มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ	26 ชั่วโมง 1 วัน	ปรับยา premedication (dexamethasone)
5. Neutrophilic eccrine hidradenitis (Flynn 1984) ³⁴	ช:1/63 ปี	AML	Dox+ara-C	200 mg/m ² /day i.v. วันที่ 1-5	ผื่นตุ่มแดงกุดเจ็บ ตรงกลางมีสีคล้ำที่ข้อนิ้วมือ ต่อมาผื่นที่หน้าอก แขน	12 วัน 21 วัน	ไม่ระบุ
	ช:1/55 ปี	AML	Dox+ara-C	200 mg/m ² /day i.v. วันที่ 1-7	ผื่นแดงม่วง กุดเจ็บเป็นปื้นที่ไหล	8 วัน	ไม่ระบุ
(Wong 1998) ⁸	ช:1/44 ปี	AML	HDAC	1500 mg/m ² /dose i.v. วันที่ 1-4	หลังหยุดยาวันที่ 5-14 พบ neutropenia หลังหยุดยา วันที่ 16 พบ MP rash มีไข้	16 วัน 4 วัน	prednisolone p.o.
(Grahovac 2012) ²³	ญ:1/51 ปี	AML	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	ใช้ ผื่นลมพิษในตุ่มหนองที่อก แขนหา cellulitis รอบตา	16 วัน 2-3 วัน	ยากลุ่ม low potency steroids app.
6. Maculopapular rash (Wright 2006) ⁷	ไม่ระบุ:14	หลาย หลาย	HDAC	100-6000 mg/m ² /dose i.v.	MP rash ไม่ระบุตำแหน่งการเกิด	2-24 วัน 17 วัน	ไม่ระบุ
7. Generalized papularpurpuric eruption (Ruben 2015) ²⁷	ญ:7, ช:9 19-77 ปี	หลาย- หลาย	HDAC	<1000 mg/m ² /dose:3 ราย ≥1000 mg/m ² /dose:13 ราย	ผื่นนูนสีม่วงแดง พบบริเวณที่มีอาการกดทับ คอ หู ศีรษะ	2 สัปดาห์ ภายใน 6-30 วัน	ไม่ระบุ
8. Toxic epidermal necrolysis (Figueiredo 1998) ³⁷	ญ:1/16 ปี	ALL	HDAC	1500 mg/m ² /dose i.v.	ตุ่มน้ำที่ก้นซ้าย มีผิวหนังตาย ติดเชื้อ	2 วัน	เสียชีวิต
(Ozkan 2001) ³⁸	ญ:1/13 ปี	ALL	BFM-95	2000 mg/m ² /dose i.v.	ตุ่มน้ำที่มือและฝ่าเท้า มีผิวหนังตาย	5 วัน	เสียชีวิต

ara-C=cytarabine, Ida=Idarubicin, HDAC=High dose ara-C, Eto=etoposide, Dau=daunorubicin, Dox=doxorubicin, Dox=doxorubicin, HAM=HDAC+mitoxantrone, p.o.=รับประทาน, i.v.=ยาให้ทางเส้นเลือดดำ, app.=ยาทาภายนอก

- contents/exanthematous-morbilliform-drug-eruption. Accessed August 25, 2016.
- Naftanel M. BMJ best practice: Assessment of maculopapular rash. Available at: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph-pdf/774.pdf>. Accessed September 9, 2016.
 - Wright LG. Maculopapular skin rashes associated with high-dose chemotherapy: prevalence and risk factors. *Oncol Nurs Forum* 2006;33:1095-103.
 - Wong GC, Lee LH, Chong YY. A case report of neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient receiving chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:860-3.
 - Olver LN, editor. *The MASCC textbook of cancer supportive care and survivorship*. New York: Springer; 2011.
 - Litt JZ. *Litt's drug eruption and reaction manual*. 22nd ed. London: Crc press; 2016.
 - Ozmen S, Dogru M, Bozkurt C, Kocaoglu AC. Probable cytarabine-induced acral erythema: report of 2 pediatric cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:11-3.
 - Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic-therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:225-34.
 - Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:45-63.
 - Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH. *Cancer symptom management*. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett learning; 2014.
 - Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
 - Fernando SL. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol* 2012;53:87-92.
 - Brandt K, Schäkel K, Stölzel F, Janschek J, Ehninger G, Schaich M. Auricular oedema and dyshidrotic eczema in a patient with acute myeloid leukaemia treated with cytarabine. *Case Rep Oncol* 2010;3:349-53.
 - Tay J. Erythematous eruption in a man with acute myeloid leukemia. *CMAJ* 2002;167:672-3.
 - Jirasek MA, Herrington JD. Cytarabine syndrome despite corticosteroid premedication in an adult undergoing induction treatment for acute myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2015;22:795-800.
 - Lim KH, Kim JY, Kang MG, Park HK, Kang HR. Two cases of cytarabine syndrome successfully resolved by desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:80-2.
 - Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:257-64.
 - Chng WJ. Cytarabine syndrome revisited. *Br J Haematol* 2003;122:875.
 - Grahovac M, Maximiliane EL, Flaig M, Reibke R, Wollenberg A. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by cytarabine. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012;20:272-5.
 - Flynn TC, Harrist TJ, Murphy GF, Loss RW, Moschella SL. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:584-90.
 - Bircher AJ. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:79.
 - Ammannagari N, Kaewpoowat Q, Ratanapo S, Patel A. Florid skin rash in acute myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep* 2013;1:1-2.
 - Ruben BS, Yu WY, Liu F, Truong SV, Wang KC, Fox LP. Generalized benign cutaneous reaction to cytarabine. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:821-8.
 - Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-32.
 - Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
 - Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdoğan TB, Yücelten D, Alpdoğan O, Kurtkaya O, et al. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases. *Int J Dermatol* 1997;36:593-8.
 - Demircioglu F, Oren H, Yilmaz S, Arslansoyu S, Eren S, Irken G. Chemotherapy-induced acral erythema in a pediatric patient with acute monoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:211-5.

32. Rosenbeck L, Kiel PJ. Palmar-plantar rash with cytarabine therapy. *N Engl J Med* 2011;364:5.
33. Chiu A, Kohler S, McGuire J, Kimball AB. Cytarabine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:633-5.
34. Brandt K, Schäkel K, Stölzel F, Janschek J, Ehninger G, Schaich M. Auricular oedema and dyshidrotic eczema in a patient with acute myeloid leukaemia treated with cytarabine. *Case Rep Oncol* 2010;3:349-53.
35. Chng WJ. Cytarabine syndrome revisited. *Br J Haematol* 2003;122:875.
36. Jirasek MA, Herrington JD. Cytarabine syndrome despite corticosteroid premedication in an adult undergoing induction treatment for acute myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2015;22:795-800.
37. Figueiredo MS, Yamamoto M, Kerbauy J. [Toxic epidermal necrolysis after the use of intermediate dose of cytosine arabinoside]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 1998;44:53-5.
38. Ozkan A, Apak H, Celkan T, Yüksel L, Yildiz I. Toxic epidermal necrolysis after the use of high-dose cytosine arabinoside. *Pediatr Dermatol* 2001;18:38-40.

ดัชนีผู้พิมพ์

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 36 ฉบับที่ 1-4 2559

กมลรัตน์ ลีดี

- การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

กฤติกา บุญมาก

- การตรวจหาการแสดงออกของ HPV16 E5 mRNA ในเซลล์ปากมดลูกที่พบความผิดปกติในระยะต่าง ๆ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 104-115.
- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

กฤติยา บุตรทองคำวงษ์

- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

กานัจพิชชา ชูศรีเลิศ

- การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

คมสัน ลุนพรหม

- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

จรรย์ญา งามขำ

- การตรวจหาการแสดงออกของ HPV16 E5 mRNA ในเซลล์ปากมดลูกที่พบความผิดปกติในระยะต่าง ๆ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 104-115.
- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

จันทร์นภา กาญจนประทุม

- ประสิทธิภาพการเจ็บป่วยของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 41-50.

ชญากรณ์ ศรีณพฤติ

- แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ และคุณลักษณะระดับโมเลกุลของเชื้อสแตฟิโลคอคคัส ออเรียส ที่ดื้อต่อยาเมธิซิลิน ซึ่งแยกจากผู้ป่วยมะเร็งจากโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 139-148.

ญานินี จรัสวิศรุตพร

- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

ณัฐพล ลาวจันทร์

- การตรวจหาการแสดงออกของ HPV16 E5 mRNA ในเซลล์ปากมดลูกที่พบความผิดปกติในระยะ

ต่าง ๆ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 104-115.

- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

เทียนแสง พันธุ์ศรี

- การตรวจหาการแสดงออกของ HPV16 E5 mRNA ในเซลล์ปากมดลูกที่พบความผิดปกติในระยะต่าง ๆ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 104-115.
- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

- การป้องกันโรคมะเร็งด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 31-36.

ธราดล เก่งการพานิช

- โปรแกรมการดูแลช่องปากและการรับประทานอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสี หรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 7-19.

ธิราภรณ์ จันทร์ตา

- ประสบการณ์การเจ็บป่วยของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 41-50.

นภาพร ทรัพย์เจริญ

- การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

นันทนา มีศิริพันธุ์

- การแสดงออกของยีนเป้าหมายใหม่ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 116-121.

นุชจรี ปลื้มประเสริฐกุล

- การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

เบญจมาศ คุณนิ

- ผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

ประมวล นาคผู้

- สถิติผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ระหว่างปี พ.ศ.2552-2556. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 51-59.

ปทุมทริกา วันชูเสริม

- ผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

ฝนทิพย์ สิงห์ทอง

- ผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

พัชรีย์ แสงทอง

- แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพและคุณลักษณะระดับโมเลกุลของเชื้อสแตฟฟีโลคอคคัส ออเรียส ที่ดื้อต่อ ยาเมธิซิลิน ซึ่งแยกจากผู้ป่วยมะเร็งจากโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 139-148.

เพ็ญศรี แซ่หลี่

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.
- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

ไพรินทร์ ปาแส

- ผลการบริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับประทานเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

ภัทรภา ขุนศักดิ์โยดม

- ผื่นผิวหนังจากยา cytarabine การทบทวนวรรณกรรมและกรณีศึกษา. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 159-171

ภาวินี มหาสิทธิวัฒน์

- การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

มณฑา เก่งการพานิช

- โปรแกรมการดูแลช่องปากและการรับประทานอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีหรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 7-19.

มณิรัตน์ มัสอูดี

- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.
- การตรวจหาการแสดงออกของ HPV16 E5 mRNA ในเซลล์ปากมดลูกที่พบความผิดปกติในระยะต่าง ๆ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 104-115.

ละออ ชมพักตร์

- สถิติผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลมหาวิทาลัยนครสวรรค์ ระหว่างปี พ.ศ.2552-2556. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 51-59.

ลักขณา เสาวเวียง

- โปรแกรมการดูแลช่องปากและการรับประทานอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีหรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 7-19.

ล่ายอง ไกรฤทธิชัย

- ต้นทุนต่อหน่วยและจุดคุ้มทุนของการให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกด้วยรถถ่ายภาพรังสีเต้านมชนิดเคลื่อนที่. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 20-30.

วนิดา พงศ์สถาพร

- มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ในเด็ก. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 68-75.

वलสุตา โพเย็น

- การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

วิมล สุขตั้งมั่น

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.
- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

วิระพล ภิมาลัย

- ผลการบริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

ศุภกฤต สวัสดิรักษ์

- ผลการบริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.
- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.
- ต้นทุนต่อหน่วยและจุดคุ้มทุนของการให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกด้วยรอยถ่ายภาพ

รังสีเต้านมชนิดเคลื่อนที่. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 20-30.

สิทธิรักษ์ รอยตระกูล

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.

สิริมาศ สลิววงศ์

- สถิติผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลมหาวิทาลัยนเรศวร ระหว่างปี พ.ศ.2552-2556. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 51-59.

สุดิณีย์ หฤทัยเปรมปรีดี

- ต้นทุนต่อหน่วยและจุดคุ้มทุนของการให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกด้วยรอยถ่ายภาพรังสีเต้านมชนิดเคลื่อนที่. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 20-30.

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.

สุปรียา ต้นสกุล

- โปรแกรมการดูแลช่องปากและการรับประทานอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีหรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 7-19.

เสาวคนธ์ ศุภโรยอิน

- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

อดิศร เจริญปิยะวงศ์

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.

- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

อดิศักดิ์ ศรีพรหม

- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

อนันต์ กรลักษณ์

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.
- ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 149-158.

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

- ต้นทุนต่อหน่วยและจุดคุ้มทุนของการให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกด้วยรถถ่ายภาพรังสีเต้านมชนิดเคลื่อนที่. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 20-30.

อรษา สุตเธียรกุล

- แบบแผนความไวต่อยาด้านจุลชีพ และคุณลักษณะระดับโมเลกุลของเชื้อสแตฟิโลคอคคัส ออเรียส ที่ดื้อต่อยาเมธิซิลิน ซึ่งแยกจากผู้ป่วยมะเร็งจาก

โรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 139-148.

อัจฉริยา ปทุมวัน

- ประสิทธิภาพการเจ็บป่วยของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 41-50.

อาคม ชัยวีระวัฒน์

- ต้นทุนต่อหน่วยและจุดคุ้มทุนของการให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกด้วยรถถ่ายภาพรังสีเต้านมชนิดเคลื่อนที่. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 20-30.
- ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งในครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

อาทิตย์ ทิมอ่วม

- ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.

AUTHOR INDEX

Thai Cancer J Vol. 36, No. 1-4, 2016

Chutima Paiboon

- Adrenocortical Carcinoma: A Case Report.

Vol. 36 No. 1 page 1-6.

ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 36 ฉบับที่ 1-4 2559

การเกิดภาวะน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและ
ลำคอที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลศิริราช
ปียมหาราชการุณย์

- กมลรัตน์ ลีดี, วลสุดา โพเย็น, นภาพร ททรัพย์เจริญ,
นุชจรี ปลื้มประเสริฐกุล, กานัจพิชชา ชูศรีเลิศ,
ภาวินี มหาสิทธิวัฒน์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 81-90.

การแสดงผลของยีนเป้าหมายใหม่ในผู้ป่วยมะเร็ง
เต้านมชาวไทย

- นันทนา มีศิริพันธ์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 116-121.

การตรวจหาการแสดงออกของ HPV16 E5 mRNA
ในเซลล์ปากมดลูกที่พบความผิดปกติในระยะต่าง ๆ

- จริญญา งามขำ, มณีนรัตน์ มัสสูดี, ณัฐพล ลาวจันทร์,
กฤติกา บุญมาก, เทียนแสง พันธุ์ศรี. ปีที่ 36 ฉบับที่
3 หน้า 104-115.

การป้องกันโรคมะเร็งด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ

- ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 31-36.

ความสัมพันธ์ทางคลินิกของยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

- อติศร เจริญปิยะวงศ์, สิทธิรักษ์ รอยตระกูล,
อนันต์ กรลักษ์ณ์, อาทิตย์ ทิมอ่วม, สุนันทา
จริยาเลิศศักดิ์, เพ็ญศรี แซ่หลี่, วิมล สุขตั้งมั่น,
สมชาย ธนะสิทธิชัย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 3 หน้า 91-103.

ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการเป็นโรคมะเร็งใน
ครอบครัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม
ในหญิงไทย

- ณัฐพล ลาวจันทร์, จริญญา งามขำ, สมชาย
ธนะสิทธิชัย, วิมล สุขตั้งมั่น, อาคม ชัยวีระวัฒน์,
อดิศักดิ์ ศรพรหม, มณีนรัตน์ มัสสูดี, เสาวคนธ์
ศุภริโยธิน, กฤติกา บุญมาก, เทียนแสง พันธุ์ศรี.
ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 60-67.

ความหลากหลายของยีน VEGF 936 C/T ในผู้ป่วย
มะเร็งท่อน้ำดีตับ

- เพ็ญศรี แซ่หลี่, อนันต์ กรลักษ์ณ์, วุฒิ สุขเมธโชติเมธา,
กฤติยา บุตรทองคำวงศ์, คมสัน สุนทรพรหม, ญานินณี
จรัสวิศรุตพร, อติศร เจริญปิยะวงศ์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4
หน้า 149-158.

ต้นทุนต่อหน่วยและจุดคุ้มทุนของการให้บริการตรวจ
คัดกรองมะเร็งเต้านมเชิงรุกด้วยรถถ่ายภาพรังสีเต้านม
ชนิดเคลื่อนที่

- สุธธิณีย์ หฤทัยเปรมปรีดี, สมชาย ธนะสิทธิชัย,
อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัตติ, อาคม ชัยวีระวัฒน์, ล้ายอง
ไกรฤทธิชัย. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 20-30.

แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ และคุณลักษณะระดับโมเลกุลของเชื้อสแตฟฟีโลคอคคัส ออเรียสที่ดื้อต่อยาเมธิซิลิน ซึ่งแยกจากผู้ป่วยมะเร็งจากโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร

- พัชรีย์ แสงทอง, ชญาภรณ์ ศรัณพฤติ, อรษา สุตเธียรกุล. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 139-148.

ประสบการณ์การเจ็บป่วยของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- จันทรรักษา กาญจนประทุม, อธิภรณ์ จันทรรักษา, อัจฉริยา ปทุมวัน. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 41-50.

โปรแกรมการดูแลช่องปากและการรับประทานอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีหรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

- ลักขณา เสาวเวียง, ธราดล เก่งการพานิช, สุปรียา ตันสกุล, มณฑา เก่งการพานิช. ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 7-19.

ผลการบริหารทางเภสัชกรรมร่วมกับการอมน้ำแข็งต่อการป้องกันเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-fluorouracil ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

- เบญจมาศ คุชณี, วิระพล ภิบาลย์, ปุณศรีภา วันชูเสริม, ฝนทิพย์ สิงห์ทอง, ไพรินทร์ ปาแสง, ศุภกฤต สวัสดิ์รักษ์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 127-138.

ผื่นผิวหนังจากยา cytarabine : การทบทวนวรรณกรรมและกรณีศึกษา

- ภัทราภา ชุนศักดิ์โยดม. ปีที่ 36 ฉบับที่ 4 หน้า 159-171.

มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดลิมโฟยติในเด็ก

- วนิดา พงศ์สถาพร. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 68-75.

สถิติผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ระหว่างปีพ.ศ. 2552-2556

- ประมวล นาคผู้, สิริมาศ สลึงค์, ละออ ชมพักตร์. ปีที่ 36 ฉบับที่ 2 หน้า 51-59.

TITLE INDEX

Thai Cancer J Vol. 36, No. 1-4, 2016

Adrenocortical Carcinoma: A Case Report

- Chutima Pailboon. Vol. 36 No. 1 page 1-6.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง 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 วิจาร์ณ สรุปลง กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุปลง และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

- บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด
- บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
- บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ 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 ให้กำกับการอ้างด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิง จะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

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

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

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

2. สุันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ จิ๋วสมุทร, 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 ประธานที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

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

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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

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

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

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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

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

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 26, 1996.

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

หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

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

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

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

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

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

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

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้สั่งโฆษณา

(.....)

หมายเหตุ

ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : 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.....

ที่อยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์สมัครสมาชิกในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 36 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2559) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 37 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2560) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริพดี

เลขที่บัญชี 026-228501-4 ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400