

ปีที่ 33 ฉบับที่ 3
กรกฎาคม-กันยายน 2556

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ผลของการมองภาพอาหารต่อการหลั่งน้ำลายและภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ระหว่างได้รับรังสีรักษา
- ประสิทธิภาพการมีอาหาร กลวิธีการจัดการอาการ และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด
- สารคัดหลั่งของเซลล์ต้นกำเนิดจากน้ำคร่ำยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- DNA Methylation กับการเกิดโรคมะเร็ง

Vol. 33 No. 3
July-September 2013

ISSN 0125-2038



บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุณะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

เพ็ญศรี แซ่หลี่

ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนุ ลอบันดิศ

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วนิดา ไชยวณิชย์พงษ์

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภักครพงษ์กุล

วีระวุฒิ อิมสำราญ

วิจิต อภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ณะสิทธิชัย

สุดสวาท เลหาวินิจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

อนันต์ กรลักษณ์

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์

อรรช เอี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

ผู้จัดการ

อาคม ชัยวีระวัฒน์

ผู้ช่วยผู้จัดการ

พรนภา จันทรวีระกุล

มลินี สนธิไชย

เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน

สุนิตย์ ฟูกกลาง

พิมพ์ที่ บริษัท โสติดการพิมพ์ จำกัด

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



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Pensri Saelee

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vanida Chokvanichpong

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakarangkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Anant Karalak

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreerat

Attasit Srisubat

Managing Editor

Arkom Chaiwerawattana

Assistant Managers

Pornnapa Jantaraweragul

Malinee Sontichai

Saowakon Sukarayodhin

Sunit Fuklang

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

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



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2206
โทรสาร 0-2644-9097
- เว็บไซต์เผยแพร่** www.nci.go.th, www.kmnci.com/km/,
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ>
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ (มกราคม-มีนาคม,
เมษายน-มิถุนายน, กรกฎาคม-กันยายน, ตุลาคม-ธันวาคม)
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2206
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com
- การขอรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
 - หน่วยงานเอกชนและผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี เลขที่บัญชี 026-228501-4
ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง



สารบัญ Content

ปีที่ 33 ฉบับที่ 3

กรกฎาคม-กันยายน 2556

	หน้า
บทบรรณาธิการ	83
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)	
ผลของการมองภาพอาหารต่อการหลั่งน้ำลายและภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ระหว่างได้รับรังสีรักษา สุวิญญา ธนสีลังกุล, วิพร เสนารักษ์, ประมาภรณ์ กลั่นฤทธิ	85
ประสบการณ์การมีอาการ กลวิธีการจัดการอาการ และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการบำบัดด้วยยาเคมีบำบัด อภิญญา ปริสุทธิกุล, มลิวรรณ สุคันธพันธ์, ทิพย์วรรณ อริญดร, อรุณี เดชาพันธุ์กุล, นันทน์ภัส พรุเพชรแก้ว	98
สารคัดหลั่งของเซลล์ต้นกำเนิดจากน้ำคร่ำยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ ทัศนีย์ เพิ่มไทย, ศุภรัตน์ วิจิตรเวียงรัตน์, ศศิประภา ทองบพิตร, อธิเศก เรืองประชา	111
บทพินิจวิชาการ (Review Articles)	
DNA Methylation กับการเกิดโรคมะเร็ง ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์	120
คำแนะนำการส่งต้นฉบับ	126
หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณาในวารสารฯ	128
ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ	129

บทบรรณาธิการ

สารพิษจากพลาสติกกับการเกิดโรคมะเร็ง

พลาสติกที่ผลิตกันทุกวันนี้ แบ่งออกได้ 7 ชนิดด้วยกัน แต่ละชนิดจะระบุเป็นตัวเลข 1-7 ภายในเครื่องหมายลูกศรสามเหลี่ยมให้คนสามารถดูได้ เช่น หากเป็นขวดหรือน้ำดื่มก็จะอยู่ด้านล่างสุดของขวดซึ่งทั้ง 7 ชนิดมีดังต่อไปนี้

ชนิดที่ 1 เป็นพีอีทีอี (PETE) ชื่อเต็มคือ polyethylene terephthalate ethylene เป็นพลาสติกใสใช้บรรจุ น้ำดื่ม น้ำอัดลม เครื่องดื่ม น้ำผลไม้ น้ำยาซักผ้า น้ำยาทำความสะอาด และอาหารบางชนิด ควรใช้ครั้งเดียวทิ้ง ไม่ควรนำกลับมาใช้ใหม่

ชนิดที่ 2 เป็น เอชดีพีอี (HDPE) ชื่อเต็มคือ high density polyethylene เป็นพลาสติกสีทึบ ใช้บรรจุนมสด น้ำดื่ม น้ำยาฟอกขาว น้ำยาซักผ้า แชมพู ขวดยา และถุงพลาสติก

ชนิดที่ 3 เป็นพีวีซี (PVC) เป็นชื่อย่อของ polyvinyl chloride ใช้เป็นพลาสติกสำหรับห่อหุ้มเชือกพลาสติก เป็นขวดบรรจุชนิดบีบ มักจะใช้บรรจุน้ำมันพืช น้ำยาซักผ้า น้ำยาเช็ดกระจก ที่ใช้กันมากคือ ถุงหิ้วที่ใช้ใส่ของกันตามร้านค้า ซุปเปอร์มาเก็ต ร้านสะดวกซื้อ

ชนิดที่ 4 เป็นแอลดีพีอี (LDPE) ชื่อเต็มเป็น low

density polyethylene ใช้เป็นถุงหิ้ว ใช้ห่อหุ้มขวดพลาสติกบางชนิด และที่ใช้กันมากที่สุดก็คือ ถุงเย็นใส่อาหาร ขนม กาแฟเย็น ชาเย็น

ชนิดที่ 5 เป็นพีพี (PP) ชื่อเต็มคือ polypropylene ใช้เป็นยางลบ ใช้บรรจุภาชนะไซรัป โยเกิร์ต หลอดดูด ขวดนมเด็ก ถุงร้อนใช้สำหรับบรรจุอาหารร้อน เช่น ก๋วยเตี๋ยว กาแฟร้อน เป็นถ้วยกาแฟ ชาชนิดใช้แล้วทิ้ง

ชนิดที่ 6 เป็นโพลีสไตรีน (polystyrene) เป็นพลาสติกที่ใช้เรียกทั่วไปว่าโฟม ใช้บรรจุรองรับการกระแทกพวกอุปกรณ์เช่น ตู้เย็น วิทยุ โทรศัพท์ โน้กล่องกระดาษอีกที ใช้ทำกล่องสำหรับบรรจุอาหารที่เรียกว่า ข้าวกล่อง ที่ใส่ไข่ ถ้วยที่ใช้แล้วทิ้ง ช้อน ส้อม มีดพลาสติกที่ใช้แล้วทิ้ง

ชนิดที่ 7 เป็นชนิดอื่นๆ เช่น โพลีคาร์บอนเนต (polycarbonate) ทำเป็นขวดน้ำ เข็ยอกน้ำ ขวดนม ขวดน้ำบรรจุ 5 ลิตร ขวดน้ำนักกีฬา ใช้บุกระป๋องโลหะสำหรับใส่อาหาร เป็นถ้วยใส ช้อนส้อม มีดชนิดใส ในกรณีที่จะต้องใช้บรรจุอาหารจะต้องเป็นพลาสติกชนิดที่ 1, 2, 4 และ 5 เท่านั้น ต้องหลีกเลี่ยงพลาสติกพวก 3, 6 และ 7¹ เนื่องจากพลาสติกพวกโพลีคาร์บอนเนต

(ชนิดที่ 7) จะมีสาร bisphenol A (BPA) ออกมา ซึ่งสารชนิดนี้เป็นสารที่มีโครงสร้างคล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ของเพศหญิง ทำให้มีโอกาสเกิดเป็นมะเร็งเต้านม¹ และมะเร็งต่อมลูกหมาก² พลาสติกชนิดที่ 3 ที่เป็นพีวีซี สารไวนิลคลอไรด์ (vinyl chloride) เป็นสารพิษต่อคน พบว่ามีคนงานที่สัมผัสกับสารพีวีซีเป็นมะเร็งตับ กล่องโฟมที่นิยมใช้กันทุกวันนี้เมื่อบรรจุอาหารร้อนจะปล่อยสไตรีนโมโนเมอร์ออกมาเป็นสารก่อมะเร็ง³

เอกสารอ้างอิง

1. Exposure to Chemical in Plastic. Available at: <http://www.breastcancer.org/risk/factors/plastic>. Accessed June 20, 2013.
2. Cancer risk could be increased by expectant mothers drinking from plastic bottle. Available at: <http://www.express.co.uk/news/health/408256/CANCER-risk-could-be-increased-by-expectant-mothers-drinking-from-plastic-bottles>. Accessed September 12, 2013.
3. Agents Classified by the IARC Monographs, Volume 1-108. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>. Accessed June 22, 2013.

บรรณาธิการ

ผลของการมองภาพอาหารต่อการหลั่งน้ำลาย และภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ระหว่างได้รับรังสีรักษา

สุวิญญา ธนสีลังกูล

วิพร เสนารักษ์

ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์

บทคัดย่อ การวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-experimental research) นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการกระตุ้นด้วยการมองภาพอาหารต่อการหลั่งน้ำลายและภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ระหว่างได้รับรังสีรักษา กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยรังสี ณ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ในช่วงเดือนกันยายน 2554 ถึงเดือนมิถุนายน 2555 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด จำนวน 38 ราย โดยให้ผู้ป่วย 19 รายแรกอยู่ในกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลตามปกติ และผู้ป่วยอีก 19 รายอยู่ในกลุ่มทดลองที่ได้รับการดูแลตามปกติร่วมกับการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายด้วยการมองภาพอาหาร เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลประกอบด้วย แบบประเมินภาวะน้ำลายแห้ง (visual analog scale xerostomia questionnaire) ที่มีค่าความเที่ยง (Cronbach's alpha coefficient) 0.84 และการเก็บวัดปริมาณน้ำลายด้วยวิธีให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลายลงในภาชนะ (spitting method) โดยการวัดเมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีครบทุก 1000 เซนติเกรย์ (ทุก 1 สัปดาห์) จนครบ 6000 เซนติเกรย์ (6 สัปดาห์) ส่วนเครื่องมือที่ใช้ในการทดลองคือการกระตุ้นด้วยการมองภาพอาหารที่ผู้ป่วยเคยมีการหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้นทุกครั้งที่มีองภาพวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา สถิติ independent t-test และ paired t-test

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกันในเรื่อง เพศ สถานภาพสมรส ศาสนา อาชีพ และชนิดของโรคมะเร็ง ซึ่งเกินครึ่งเป็นมะเร็งที่โพรงหลังจมูกระยะ 2b และพบว่าการกระตุ้นด้วยการมองภาพอาหารมีผลต่อการหลั่งน้ำลายและการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ โดยกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำลายขณะถูกกระตุ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และในด้านการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งนั้นเมื่อเปรียบเทียบสองกลุ่มพบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังนั้นพยาบาลจึงควรนำวิธีการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายด้วยการมองภาพอาหารซึ่งเป็นวิธีที่ง่าย ไม่มีค่าใช้จ่าย และนำไปใช้ได้โดยอิสระเพื่อช่วยในการลดความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งตามการรับรู้ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอในระหว่างรับรังสีรักษา (วารสารโรคมะเร็ง 2556;33:85-97.)

คำสำคัญ: มะเร็งศีรษะและคอ รังสีรักษา ภาวะน้ำลายแห้ง การมองภาพอาหาร

The Effect of Food-picture Visualization on Salivation and Xerostomia among Head- and Neck-cancer Patients During Radiation Therapy

by **Suwinya Dhanasilangkura, Poramaporn Klanrit, Wiporn Senarak**

Faculty of Nursing, Adult Nursing, Graduate School, Khon Kaen University.

Abstract This quasi-experimental research study examined the effects of food-picture visualization on salivation and xerostomia among head- and neck-cancer patients during radiation therapy. The study was conducted from September 2011-June 2012, at Udonthani Cancer Hospital. The sample consisted of 38 patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer, and who met the selection criteria. To avoid contamination, the first 19 patients were assigned to a control group who received routine care, while the remaining 19 patients were assigned to an experimental group who received both routine care and the food-picture visualization intervention. By using xerostomia questionnaires (Cronbach's alpha coefficient 0.84) and spitting methods, results were assessed each week, or over a dosage of 1000 centiGray (cGy) of radiation therapy during a 6-week period. Descriptive statistics, the independent t-test, and the paired t-test were used to analyze the data.

The results revealed that the characteristics of the samples in the control and experimental groups were similar in categories of sex, marital status, occupation and medical diagnosis; most had stage 2b nasopharyngeal cancer. Patient salivation in the experimental group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). In addition, the xerostomia scores of patients in the experimental group were significantly lower than the control group ($P<0.05$). These findings conclude that food-picture visualization can improve the secretion of saliva, and decrease the perception of xerostomia among patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. It is therefore recommended that nurses implement food-picture visualization intervention into their routine care, to decrease patients' discomfort from xerostomia while undergoing radiotherapy. In addition, this nursing intervention is very simple, with little or no cost involved, and can be independently implemented by nurses. (*Thai Cancer J 2013;33:85-97.*)

Keywords: head & neck cancer, radiation therapy, xerostomia, food-picture visualization

บทนำ

การรักษา มะเร็งศีรษะและคออาจใช้วิธีการรักษาเพียงอย่างเดียวหรือหลายวิธีร่วมกัน เช่น ใช้รังสีรักษา ร่วมกับการผ่าตัด หรือ ร่วมกับการให้เคมีบำบัด ขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่เป็น ความเห็นของแพทย์ผู้ทำการรักษา และการตัดสินใจของผู้ป่วย¹ พบว่าร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอได้รับการรักษาด้วยรังสี² ซึ่งก่อให้เกิดอาการแทรกซ้อนได้ในขณะรับการรักษา โดยผู้ป่วยจะมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่าง เช่น ปวดในช่องปาก ภาวะน้ำลายแห้ง เยื่อช่องปากอักเสบ การกลืนลำบาก คลื่นไส้และ

เหนื่อยล้า นอกจากนี้ภายหลังจากการรักษา ยังพบการดึงรั้งของเนื้อเยื่อรอบปากทำให้ช่องปากแคบ น้ำลายลดลง ทำให้เกิดภาวะน้ำลายแห้งและสูญเสียการรับรส³ อาการข้างเคียงที่เกิดจากรังสีรักษาที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 91.8 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ภาวะน้ำลายแห้ง⁴

ภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) คือภาวะที่มีการผลิตน้ำลายได้น้อยลงจากสาเหตุต่างๆ ทำให้เกิดอาการน้ำลายเหนียว ปวดแสบปวดร้อนในปาก โดยเฉพาะลิ้น มีรอยแตกที่ริมฝีปากหรือมุมปาก กลืนลำบาก ฟันผิวลิ้นเปลี่ยนแปลง การรับรสผิดปกติ

สุขภาพช่องปากไม่ดีทำให้เกิดฟันผุ เยื่อช่องปากอักเสบ และติดเชื้อในช่องปากรบกวนการรับประทานอาหาร การนอนหลับรวมถึงการพูดด้วย³

จากประสบการณ์ของผู้วิจัยในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอขณะรับการรักษารังสีที่โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานีเป็นเวลา 10 ปี พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่รักษารังสีมีภาวะน้ำลายแห้งทุกรายทั้งในระหว่างรับการรักษารังสีจนกระทั่งหลังครบการฉายรังสีไปแล้ว โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับปริมาณรังสีวันละ 200 เซนติเกรย์ โดยรังสีรักษาจะเริ่มทำลายต่อมน้ำลายต่างๆในช่องปากตั้งแต่สัปดาห์แรกของการฉายรังสี ทั้งนี้เพราะปริมาณรังสีตั้งแต่ 40 เซนติเกรย์ขึ้นไปสามารถทำให้ต่อมน้ำลายหลังน้ำลายลดลงได้⁵ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆในช่องปาก และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย

ในปัจจุบันพบว่ามีการศึกษาวิจัยที่มุ่งเน้นช่วยเหลือผู้ป่วยจากภาวะน้ำลายแห้ง ทั้งการป้องกันและการช่วยเหลือเพื่อลดความรุนแรง โดยในด้านการป้องกันภาวะน้ำลายแห้ง ได้มีการพัฒนาวิธีการฉายรังสีให้เกิดผลในการทำลายเนื้อเยื่อในช่องปาก โดยเฉพาะต่อมน้ำลายให้น้อยที่สุด⁶ เช่น การฉายรังสีสามมิติ (three-dimensional conformal radiotherapy: 3-DCRT)⁷ การใช้รังสีแปรความเข้มข้นสามมิติ (intensity modulated radiation therapy: IMRT)⁸ แต่ทั้ง 2 วิธีจะต้องใช้เครื่องมือทางรังสีรักษาที่มีราคาสูงมากจึงมีการนำมาใช้ในวงจำกัด ขณะเดียวกันสถาบันการรักษามะเร็งหลายแห่งยังไม่มีเครื่องฉายรังสีดังกล่าว นอกจากวิธีการข้างต้นแล้ว ยังมีการใช้วิธีการทาง

ศัลยกรรมในการป้องกันภาวะน้ำลายแห้ง โดยการผ่าตัดเคลื่อนย้ายต่อมน้ำลายให้ออกไปอยู่นอกบริเวณฉายรังสีในระหว่างรักษา ต่อเมื่อรับการรักษารังสีครบแล้วจึงย้ายต่อมน้ำลายหลักเหล่านั้นกลับคืนมาที่เดิม⁹ ซึ่งวิธีการผ่าตัดดังกล่าวต้องใช้ทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น ปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานการผ่าตัดวิธีนี้ในประเทศไทย จะมีก็เพียงแต่การปรับปรุงวิธีการฉายรังสี นอกจากวิธีการทางศัลยกรรมที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยังมีการใช้สารต้านรังสีเช่น amifostine เพื่อกำจัดพิษของยาเคมีและรังสีรักษาที่กระทำต่อเนื้อเยื่อปกติในระหว่างการฉายรังสี ซึ่งพบว่าสามารถลดความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งได้⁸ แต่ยังมีข้อจำกัดในการใช้ คือต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงประมาณ 478,695 บาทต่อคอร์ส (course) และสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่ใช้สิทธิจ่ายตรงเท่านั้น

วิธีการช่วยเหลือเมื่อผู้ป่วยมีภาวะน้ำลายแห้งเกิดขึ้นแล้ว จะมีทั้งในรูปแบบการให้ยาและไม่ให้ยา โดยรูปแบบการให้ยานั้นได้แก่ การใช้ยาพิโลคาร์ปิน (pilocarpine) ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นประสาทพาราซิมพาเทติก พบว่าสามารถบรรเทาภาวะน้ำลายแห้งได้ แต่ก็มีผลข้างเคียงทำให้มีเหงื่อออกมากคลื่นไส้ อาเจียน ร้อนวูบวาบ ปวดศีรษะ และเยื่อจมูกอักเสบ ส่วนการแก้ไขภาวะน้ำลายแห้งโดยรูปแบบไม่ให้นั้น ได้แก่ การใช้หมากฝรั่งชนิดไม่มีน้ำตาลช่วยกระตุ้นการหลั่งน้ำลายได้ โดยใช้หลักการเคี้ยวอาหารกระตุ้นตัวรับรู้ส่งสัญญาณเข้าสู่ศูนย์ควบคุมการหลั่งน้ำลายโดยตรง ซึ่งใช้ได้ในกรณีผู้ป่วยมีฟันสำหรับเคี้ยวหมากฝรั่ง สำหรับการใช่วิธีสะกดจิตเพื่อแก้ไขภาวะน้ำลายแห้ง พบว่าเป็นวิธีที่ได้ผลแต่ยังมี

ข้อจำกัดในความถูกต้องของผลการวิจัยเนื่องจากใช้กลุ่มตัวอย่างเพียง 12 ราย และไม่มีกลุ่มควบคุม¹⁰ ยิ่งไปกว่านั้นในการนำวิธีสะกดจิตมาใช้เพื่อแก้ไขอาการน้ำลายแห้งต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ซึ่งในประเทศไทยยังขาดบุคลากรด้านนี้ นอกจากนี้ยังมีวิธีการเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปาก โดยการใช้ น้ำลายเทียม แม้ว่าในประเทศไทยมีการผลิตน้ำลายเทียมว่านหางจระเข้ผสมโซลิตอลและฟลูออไรด์ และนำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีและเคมีบำบัด¹¹ แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ชอบใช้น้ำลายเทียมเนื่องจากรสชาติไม่ดีได้ผลในระยะสั้น และมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยมักเลือกใช้น้ำเปล่าแทน อย่างไรก็ตามแม้ว่าน้ำเปล่าสามารถช่วยในเรื่องความชุ่มชื้นในช่องปากได้ แต่ในด้านคุณสมบัติแล้วยังไม่สามารถทดแทนน้ำลายได้ นอกจากนี้ยังเป็นการสร้างภาระทำให้ผู้ป่วยต้องไปห้องน้ำเพื่อขับถ่ายปัสสาวะบ่อยขึ้น และรบกวนการพักผ่อนนอนหลับของผู้ป่วย ด้วยข้อจำกัดของวิธีการป้องกันและช่วยเหลือผู้ป่วยเมื่อมีภาวะน้ำลายแห้งที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้ผู้วิจัยสนใจหาวิธีการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายเพื่อลดความไม่สบายจากภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าเราสามารถกระตุ้นการหลั่งน้ำลายได้โดยผ่านปฏิกิริยาการตอบสนองฉับพลันแบบมีเงื่อนไข (conditioned reflexes)¹² การตอบสนองชนิดนี้จะเกิดกับบุคคลที่มีประสบการณ์ต่างๆเกี่ยวกับอาหารมาแล้ว เช่น การนึกถึงอาหารเปรี้ยวหรือเค็มจะเกิดปฏิกิริยาตอบสนองฉับพลันไปกระตุ้นการหลั่งน้ำลายออกมา โดยผ่านศูนย์ต่างๆของสมองส่วนกลางไปกระตุ้นการทำงานของศูนย์ควบคุม

การหลั่งน้ำลาย ซึ่งอยู่บริเวณก้านสมองส่วนท้าย ให้มีการหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการกระตุ้นแบบมีเงื่อนไขนี้จะได้ผลก็ต่อเมื่อตอมน้ำลายยังไม่ถูกรังสีทำลายทั้งหมด คือตอมน้ำลายต้องได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 6400 เซนติเกรย์ จึงยังสามารถทำหน้าที่สร้างและหลั่งน้ำลายได้⁵

จากการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยการสอบถามถึงประสบการณ์เกี่ยวกับอาหารที่กระตุ้นการหลั่งน้ำลายในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มารับการรักษาที่งานผู้ป่วยนอกรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ในช่วงเดือนเมษายน 2553 โดยเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างฉายรังสีสัปดาห์ที่ 2-6 จำนวน 8 ราย พบว่าอาหารที่นึกถึงแล้วทำให้เกิดอาการน้ำลายสอมากที่สุดได้แก่ ส้มตำ 3 ราย มะม่วง 2 ราย มะยม 2 ราย มะขาม 1 ราย ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวบอกว่ารู้สึกปากคอแห้งน้อยลงเมื่อมองภาพอาหารและนึกถึงประสบการณ์ที่อาหารเหล่านี้เคยกระตุ้นให้เกิดน้ำลายสอ มีน้ำลายออกมากขึ้น รู้สึกสุขสบายขึ้น แต่เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้มาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาผลของการมองภาพอาหารต่อการหลั่งน้ำลาย และภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระหว่างการได้รับรังสีรักษา เพื่อนำไปใช้เป็นอีกหนึ่งทางเลือกเกี่ยวกับกิจกรรมการพยาบาลผู้ป่วยต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental research) นี้ ผู้วิจัยใช้แนวคิดทฤษฎีการวางเงื่อนไขแบบคลาสสิก (classical conditional) ของอีวาน

พาฟลอฟ (Ivan Pavlov)¹³ ที่เชื่อว่าการตอบสนองที่เป็นไปโดยอัตโนมัติเมื่อมีการนำเข้าสู่เร้าใหม่ ได้แก่ การมองภาพอาหารที่เคยกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำลายร่วมกับสิ่งเร้าเดิมได้แก่ ประสบการณ์เกี่ยวกับอาหารที่เคยกระตุ้นให้เกิดการหลั่งน้ำลาย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลประกอบด้วย แบบประเมินภาวะน้ำลายแห้ง (visual analog scale xerostomia questionnaire) ที่มีค่าความเที่ยง (Cronbach's alpha coefficient) 0.84 และการเก็บวัดปริมาณน้ำลายด้วยวิธีให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลายลงในภาชนะ (spitting method) แล้ววัดปริมาณน้ำลายที่ได้จากผู้ป่วยเมื่อได้รับรังสีครบทุก 1000 เซนติเกรย์ (ทุก 1 สัปดาห์) จนครบ 6000 เซนติเกรย์ (6 สัปดาห์) ส่วนเครื่องมือที่ใช้ในการทดลองคือการกระตุ้นด้วยการมองภาพอาหารที่ผู้ป่วยเคยมีการหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้นทุกครั้งที่มองภาพ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี ณ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ในช่วงเดือนกันยายน 2554 ถึงเดือนมิถุนายน 2555 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด จำนวน 38 ราย โดยให้ผู้ป่วย 19 รายแรกอยู่ในกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลตามปกติ และผู้ป่วยอีก 19 ราย อยู่ในกลุ่มทดลองที่ได้รับการดูแลตามปกติร่วมกับการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายด้วยการมองภาพอาหาร โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าของประชากรศึกษาดังนี้ (inclusion criteria)

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอ ระยะที่ 1, 2 และ 3 ที่ยังไม่เคยได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำลาย
 2. เพศชายและหญิงที่มีอายุระหว่าง 35 - 75 ปี
 3. ได้รับการวางแผนการรักษาว่าจะฉายรังสีไม่น้อยกว่า 6 สัปดาห์
 4. ยินดีให้ความร่วมมือในการวิจัย
- เกณฑ์ในการคัดเลือกออกของประชากรศึกษาดังนี้ (exclusion criteria)

1. มีโรคร่วมที่มีผลต่อการหลั่งน้ำลาย ได้แก่ Sjogren's syndrome, โรคเบาหวาน, Systemic Lupus Erythematosus, ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและการติดเชื้อเอชไอวี
2. ได้รับยาที่มีผลต่อการหลั่งน้ำลาย ได้แก่ กลุ่มยาด้านอาการซึมเศร้า ยารักษาอาการทางจิต ยาลดความดันโลหิต ยารักษาโรคหอบหืด และยากระตุ้นการหลั่งน้ำลาย เช่น pilocarpine
3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการมองเห็น

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมแบบ non-probability sampling เนื่องจากในระหว่างการฉายรังสีผู้ป่วยมีโอกาสพบปะพูดคุยกันเป็นการส่วนตัว และในการทดลองนั้นจะต้องใช้ระยะเวลา 6 สัปดาห์ในการเก็บข้อมูล ดังนั้นเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของการทดลองระหว่างกลุ่มตัวอย่างทั้งสอง ผู้วิจัยจึงจัดผู้ป่วยเข้ากลุ่มควบคุมจนครบตามจำนวน และดำเนินการเก็บข้อมูลหลังได้รับการดูแลตามปกติครบ 6 สัปดาห์เรียบร้อยแล้ว

แล้ว จึงเริ่มดำเนินการคัดเลือกผู้ป่วยที่มาที่หลังเข้ากลุ่มทดลองและดำเนินการทดลองตามแผนคือเก็บวัดปริมาณน้ำลายและประเมินภาวะน้ำลายแห้งโดยใช้แบบสอบถาม

วิธีการเก็บน้ำลายให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลายลงในภาชนะ (spitting method) เมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีครบทุก 1000 เซนติเกรย์ (ทุก 1 สัปดาห์) การวัดปริมาณน้ำลายในแต่ละสัปดาห์วัด 2 ครั้งคือ ก่อนและหลังการกระตุ้นน้ำลายด้วยวิธีการมองภาพอาหารจนครบ 6000 เซนติเกรย์ (6 สัปดาห์)

สำหรับการสอบถามภาวะน้ำลายแห้งทำทุก 1 สัปดาห์ก่อนการเก็บวัดปริมาณน้ำลาย ผลคะแนนภาวะน้ำลายแห้งตามแบบสอบถามทั้งหมด 8 อาการ แต่ละอาการมีคะแนน 0-10 และนำมาหาค่าเฉลี่ยคะแนนการรับรู้ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้ง โดย 0 คะแนน หมายถึงไม่มีอาการ 1-3 คะแนน หมายถึงระดับความรุนแรงน้อย 4-7 คะแนน หมายถึงระดับความรุนแรงปานกลาง และ 8-10 คะแนน หมายถึงระดับความรุนแรงมาก

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ลำดับที่ 4.2.02: 19/2554 เลขที่ HE542124 และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ รหัสโครงการ 228/2554 และทำหนังสือจากบัณฑิต

วิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขออนุญาตเข้าเก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี และหัวหน้ากลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ผู้วิจัยพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่เริ่มต้นกระบวนการเก็บรวบรวมข้อมูล จนกระทั่งเสนอผลงานวิจัย โดยแจ้งให้ทราบถึงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล พร้อมทั้งขอความร่วมมือในการวิจัยโดยไม่มีการบังคับใด ๆ มีเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ชี้แจงให้ทราบว่าหากเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วสามารถออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลาที่ต้องการโดยไม่ต้องอธิบายเหตุผล และไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ได้รับ ข้อมูลทั้งหมดของกลุ่มตัวอย่างผู้วิจัยจะเก็บเป็นความลับ และมีการใช้รหัสแทนชื่อจริงของกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลโดยการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและใช้ independent t-test วิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณการหลั่งน้ำลายระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำลายระยะพัก (ก่อน) และระยะพักกระตุ้น (หลัง) ใช้ paired t-test

ผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 84.2 และ 89.5 ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ มีสถานภาพคู่ คิดเป็นร้อยละ 94.7 ในกลุ่มควบคุม และร้อยละ 84.1 ในกลุ่มทดลอง ทั้งสองกลุ่มทุกราย นับถือศาสนาพุทธ ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพเกษตรกรรม ร้อยละ 79 และ 73.7 ตามลำดับ และมีระดับการ

ศึกษาที่ใกล้เคียงกัน กล่าวคือทั้งสองกลุ่มมีระดับการศึกษาในช่วงประถมศึกษาและมัธยมศึกษา ในส่วนของข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรคพบว่า กลุ่มควบคุมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60) เป็นมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะ 2b และเป็นมะเร็งช่องปากระยะ 2a 1 ราย คล้ายคลึงกันกับกลุ่มทดลองซึ่งพบมะเร็งโพรงหลังจมูก ระยะ 2b ร้อยละ 50 และพบมะเร็งช่องปากระยะ 2b 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระหว่างได้รับรังสีรักษา จำแนกตามกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง	
	จำนวน (n=19)	ร้อยละ	จำนวน (n=19)	ร้อยละ
เพศ				
ชาย	16	84.2	17	89.5
หญิง	3	15.8	2	10.5
สถานภาพ				
โสด	1	5.3	1	5.3
คู่	16	84.1	18	94.7
หม้าย/หย่า	2	10.6	0	0
ศาสนา				
พุทธ	19	100	19	100
อาชีพ				
รับจ้าง	2	10.5	2	10.5
เกษตรกรรม	15	79	14	73.7
อื่นๆ	2	10.5	3	15.8
ระดับการศึกษา				
ประถมศึกษา	17	89.5	10	52.6
มัธยมศึกษา	2	10.5	9	47.4

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระหว่างได้รับรังสีรักษา
จำแนกตามกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง	
	จำนวน (n=19)	ร้อยละ	จำนวน (n=19)	ร้อยละ
การวินิจฉัยโรค				
มะเร็งโพรงหลังจมูก				
ระยะ 2a	3	15	5	25
ระยะ 2b	12	60	10	50
ระยะ 3	3	15	3	15
มะเร็งช่องปาก				
ระยะ 2a	1	5	-	-
ระยะ 2b	-	-	1	5

ตารางที่ 2 การกระจายและเปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระหว่างได้รับรังสีรักษาจำแนก
ตามกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

อายุ	กลุ่มควบคุม (n=19)		กลุ่มทดลอง (n=19)		P
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
41-50 ปี	4	21.1	5	26.3	
51-60 ปี	10	52.6	8	42.1	
61-70 ปี	5	26.3	6	31.6	
$\bar{X} \pm SD$	56.68 \pm 7.76		56.57 \pm 7.15		1.0

กลุ่มทดลองมีอายุเฉลี่ย 56.57 ปี (SD=7.76) และกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 56.68 ปี (SD=7.15) ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 51-60 ปี คิดเป็น ร้อยละ 42.1 และ 52.6 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบ อายุของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้วิจัยพิจารณาค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง

ก่อน-หลัง โดยดูจากความแตกต่างของปริมาณ น้ำลายก่อนและหลังการทดลองของทั้ง 2 กลุ่ม ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มควบคุมมีผลต่างของค่าเฉลี่ย ปริมาณน้ำลายก่อนและหลังทดลองในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 เท่ากับ -15.4, -8.5, -6.3, -22.6, -4.5 และ -6.6 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มทดลองมี ผลต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำลายก่อนและหลังทดลอง ในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 เท่ากับ 45.3, 23.0,

42.5, 18.75, 29.5 และ 24.5 ตามลำดับ ผลการทดสอบ พบว่ากลุ่มทดลองมีผลต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำลาย ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยผลต่างของปริมาณน้ำลาย ก่อนและหลังมากกว่ากลุ่มควบคุมในทุกสัปดาห์อย่างมี ก่อนและหลังทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง นัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 3 ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผลต่างของปริมาณน้ำลายในขณะพักและขณะถูกกระตุ้น ระหว่างกลุ่ม ควบคุมและกลุ่มทดลองในแต่ละสัปดาห์

สัปดาห์ ที่	กลุ่มควบคุม			กลุ่มทดลอง			P
	ปริมาณน้ำลาย (µl)			ปริมาณน้ำลาย (µl)			
	ขณะพัก	ขณะกระตุ้น	\bar{d}	ขณะพัก	ขณะกระตุ้น	\bar{d}	
1	2443.0	2135.0	-15.4	1778.0	2684.5	45.3	0.009
2	1922.0	1759.0	-8.5	1293.0	1753.0	23.0	0.000
3	1549.5	1423.0	-6.3	1160.5	2009.5	42.5	0.000
4	876.0	424.5	-22.6	1015.5	1390.5	18.75	0.000
5	684.0	593.5	-4.5	1051.5	1642.0	29.5	0.015
6	540.0	408.5	-6.6	1379.0	1868.5	24.5	0.006

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนภาวะน้ำลายแห้งของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในระหว่างรับรังสีรักษาแยกตามการรับรู้อาการ

การรับรู้อาการ	ค่าเฉลี่ย		P
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	
1. น้ำลายแห้งจนรู้สึกยากลำบากในการพูด	3.62	2.55	0.002
2. น้ำลายแห้งจนรู้สึกยากลำบากในการเคี้ยว	4.03	2.74	0.003
3. น้ำลายแห้งจนรู้สึกกลิ่นอาหารที่แห้งหรือแข็ง ได้ยากลำบาก	4.04	2.78	0.002
4. น้ำลายแห้งจนต้องตื่นนอนขณะนอนหลับในช่วง กลางคืน	4.09	2.83	0.001
5. ปากและคอแห้งในขณะรับประทานอาหาร	4.25	2.75	0.001
6. ปากและคอแห้งในเวลาอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับประทาน	4.17	3.07	0.003
7. การจิบน้ำเพื่อช่วยในการกลืน	4.38	3.00	0.001
8. การจิบน้ำเพื่อบรรเทาอาการปากและคอแห้ง นอกเหนือจากเวลารับประทานอาหาร	4.47	3.16	0.001
9. ความรุนแรงของการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งโดยรวม	4.13	2.86	0.000

จากผลที่แสดงในตารางที่ 4 พบว่า ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งโดยรวมของกลุ่มควบคุมอยู่ในระดับปานกลาง (ค่าเฉลี่ย=4.13) และความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งโดยรวมของกลุ่มทดลองอยู่ในระดับน้อย (ค่าเฉลี่ย=2.86) อาการที่กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มรับรู้ว่ามีระดับความรุนแรงมากที่สุดคือ ต้องจิบน้ำเพื่อบรรเทาอาการปากและคอแห้ง นอกเหนือจากเวลารับประทานอาหาร ซึ่งอยู่ในความรุนแรงระดับปานกลาง (ค่าเฉลี่ย=4.47 และ 3.16 ตามลำดับ) และพบว่าคะแนนการรับรู้ระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในทุกอาการและโดยรวมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

เมื่อเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งในแต่ละสัปดาห์ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง พบว่า กลุ่มควบคุมเริ่มมีระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งในระดับปานกลางตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 (ค่าเฉลี่ย=4.36-6.12) ในขณะที่กลุ่มทดลองเริ่มมีระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งระดับปานกลางช้ากว่า กล่าวคือตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 (ค่าเฉลี่ย=4.41-4.68) และพบว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3-6 คะแนนการรับรู้ระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งระหว่างกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลองมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนภาวะน้ำลายแห้งของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ในระหว่างรับรังสีรักษาแยกตามระยะเวลา

สัปดาห์ที่	ค่าเฉลี่ย		P
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	
1	0.60	0.34	0.063
2	2.24	1.58	0.093
3	4.36	2.53	0.000
4	5.52	3.90	0.002
5	5.96	4.41	0.045
6	6.12	4.68	0.001

วิจารณ์และสรุป

เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ระยะเวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ เพื่อป้องกันกลุ่มตัวอย่างปนเปื้อนระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง การคัดเลือกเข้ากลุ่มจึงจำเป็นต้อง

คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดยให้ผู้ป่วย 19 รายแรกที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์เป็นกลุ่มควบคุม และหลังจากเก็บข้อมูลกลุ่มควบคุมรายสุดท้ายครบในสัปดาห์ที่ 6 แล้ว จึงคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์เข้ากลุ่มทดลองอีกจำนวน 19 คน ทำให้มี

ข้อจำกัดในการกระจายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ข้อมูลทั่วไปพบว่าทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 56.57-56.68 ปี สถานภาพสมรสคู่ นับถือศาสนาพุทธ การศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในระดับประถมศึกษา และมัธยมศึกษา ในส่วนของข้อมูลการเจ็บป่วย การศึกษาครั้งนี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการทดลองคือต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น มะเร็งศีรษะและคอซึ่งหมายรวมถึง มะเร็งบริเวณโพรงจมูก ไชน์ส रिมีปาก ในช่องปาก กระพุ้งแก้ม เหงือก ลิ้น เพดานปาก กล่องเสียง คอหอย¹⁴ และส่วนใหญ่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการวินิจฉัยเป็น มะเร็งโพรงหลังจมูกระยะ 2b จะเห็นได้ว่าลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะคล้ายคลึงกัน

ผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการมองภาพอาหารมีปริมาณน้ำลายในระยะถูกกระตุ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมทุกสัปดาห์ และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในสัปดาห์ที่ 3-6 แสดงว่าการกระตุ้นด้วยการมองภาพอาหารทำให้มีการหลั่งน้ำลายมากขึ้น การรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอคือรังสีรักษาซึ่งพบว่า ร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอได้รับการรักษาด้วยรังสี² ผลของรังสีก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้ในขณะรับการรักษา โดยผู้ป่วยจะมีอาการบางอย่างโดยหนึ่งหรือหลายอย่าง เช่น เยื่อช่องปากอักเสบ ปวดแสบปวดร้อนในช่องปาก ภาวะน้ำลายแห้ง การกลืนลำบาก คลื่นไส้ และเหนื่อยล้า ซึ่งอาการข้างเคียงที่เกิดจากรังสีรักษาที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 91.8 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ

ภาวะน้ำลายแห้ง⁴ ซึ่งเป็นผลจากการที่ต่อมน้ำลายถูกทำลายโดยรังสี ในสัปดาห์ที่ 3-6 ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสี 3000-6000 เซนติเกรย์ ส่งผลให้การทำหน้าที่ของต่อมน้ำลายที่อยู่ในบริเวณฉายรังสีลดลง แต่ต่อมน้ำลายบางส่วนยังคงสามารถทำงานได้ เนื่องจากได้รับปริมาณรังสีไม่ถึงระดับที่จะทำให้ต่อมน้ำลายถูกทำลายอย่างถาวร ซึ่งปริมาณรังสีที่จะทำลายต่อมน้ำลายจนไม่สามารถฟื้นคืนสภาพเดิมได้จะอยู่ที่ 6400 เซนติเกรย์ขึ้นไป การมองภาพอาหาร เป็นหนึ่งในวิธีการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายได้โดยผ่านปฏิกิริยาการตอบสนองฉับพลันแบบมีเงื่อนไข (conditioned reflexes)¹² ให้มีการหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้น จึงทำให้กลุ่มทดลองมีการหลั่งน้ำลายขณะถูกกระตุ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม ในสัปดาห์ที่ 3-6 ($P < 0.05$) กลุ่มควบคุมมีภาวะน้ำลายแห้งระดับรุนแรงกว่ากลุ่มทดลองในภาพรวมทุกๆอาการ เห็นได้จากคะแนนภาวะน้ำลายแห้งของกลุ่มควบคุมอยู่ในระดับปานกลาง (ค่าเฉลี่ย = 4.13) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ นิรมล พจด้วง และคณะ¹⁵ ที่ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอเมื่อได้รับการรักษาด้วยรังสีครบกำหนด พบว่าผู้ป่วยมีคะแนนภาวะน้ำลายแห้งในระดับปานกลาง (ค่าเฉลี่ย = 6.07) เช่นเดียวกัน และสอดคล้องกับการศึกษาของ Dirix P และคณะ⁶ ที่ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอหลังครบรังสีรักษา 6 เดือน พบว่า ร้อยละ 65 มีระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งในระดับปานกลางถึงมาก ส่วนกลุ่มทดลองอยู่ในระดับน้อย (ค่าเฉลี่ย = 2.86) เมื่อแยกตามอาการของภาวะน้ำลายแห้ง จะเห็นได้ว่าทั้ง 2 กลุ่มรับรู้ว่ามีระดับความรุนแรงมากที่สุดคือ ต้องจิบน้ำเพื่อบรรเทาอาการปากและคอแห้ง

นอกเหนือจากเวลารับประทานอาหาร ซึ่งอยู่ในความรุนแรงระดับปานกลาง (ค่าเฉลี่ย=4.47 และ 3.16 ตามลำดับ) ซึ่งเมื่อพิจารณาในรายข้อของทุกอาการแล้วจะเห็นได้ว่า คะแนนใกล้เคียงกันคืออยู่ในระดับความรุนแรงปานกลางเกือบทุกอาการในกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างกับกลุ่มทดลองจะมีระดับความรุนแรงในระดับปานกลางเพียง 3 อาการนั่นคือ ต้องจิบน้ำเพื่อบรรเทาอาการปากและคอแห้งนอกเหนือจากเวลารับประทานอาหาร ปากและคอแห้งในเวลาอื่นๆที่ไม่ได้รับประทานอาหาร และต้องจิบน้ำเพื่อช่วยในการกลืน ส่วนอาการอื่นๆอยู่ในระดับน้อย

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง และมีข้อจำกัดเกี่ยวกับความตรงภายนอกของการวิจัย ดังนั้นในการทำการวิจัยครั้งต่อไป จึงควรใช้การวิจัยเชิงทดลอง (randomized control trial) รวมทั้งควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องผลของการมองภาพอาหารในผู้ป่วยที่มีปัญหาน้ำลายแห้งด้วยสาเหตุอื่นๆที่ต่อมน้ำลายยังไม่ถูกทำลายอย่างถาวร

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร.วิพร เสนารักษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทพญ.ดร. ปรมมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ได้ให้คำแนะนำตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ รองศาสตราจารย์ ดร. สุวรรณ นุญยะลีพรรณ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ ตลอดจนช่วยแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น รองศาสตราจารย์ ดร. วรณชนก จันทชุม ที่ให้

คำแนะนำเสนอแนะเกี่ยวกับการเลือกใช้สถิติและการคำนวณกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานีทุกท่าน ที่สนับสนุนและให้ความร่วมมือในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สรวุฑ สันติดำรงกุล, นุชนารถ โอบิลันธน์. การดูแลสุขภาพช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและคอ. ได้ร่่มพระบารมี รามาธิบดี เพื่อสุขภาพของปวงประชา 2550;1:454-8.
2. Haggood AS. Head and neck cancer. In: Otto SE, editor. Oncology Nursing. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2001.p.285-325.
3. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. Head Neck 2007;29:58-63.
4. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 1999;21:1-11.
5. Bomfort CK, Kenkler IH, Sheriff SB. Text book of radiotherapy: radiation physics therapy and oncology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
6. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. Cancer 2006;107:2525-34.
7. Jen YM, Shih R, Lin YS, Su WF, Ku CH, Chang CS, et al. Parotid gland-sparing 3-dimensional conformal radiotherapy results in less severe dry mouth in nasopharyngeal cancer patients: a dosimetric and clinical comparison with conventional radiotherapy. Radiother Oncol 2005;75:204-9.
8. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2-year follow up of a prospective, randomized, Phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:985-90.
9. Rieger J, Seikaly H, Jha N, Harris J, Williams D, Lui R, et al. Submandibular gland transfer for preven-

- tion of xerostomia after radiation therapy: swallowing outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:140-5.
10. Shiff E, Mogilner JG, Sella E, Doweck I, Hershko O, Ben-Arye E, et al. Hypnosis for postradiation xerostomia in head and neck cancer patients: a pilot study. J Pain Symptom Manage 2009;37:1086-92.
 11. ธนเดช สิ้นธุเสก, นวกมล สุริยันต์, นุชลินดา เขี่ยมบุตรลบ, วรณา ฉายอรุณ, สุมิตร เมตไตรย์, บัจจัย เนื่องโคตะ. การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำลายเทียมว่านหางจระเข้ ผสมไซลิทอลและฟลูออไรด์ในการป้องกันเหงือกอักเสบ และปากแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีและเคมีบำบัด. วารสารทันต 2551;58:189-95.
 12. ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว. สรีรวิทยาทางเดินอาหาร. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัลพับลิเคชัน; 2542.
 13. Pavlov IP. Translated by Anrep GV. Condition reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Available from: <http://psychclassics.yorku.ca/Pavlov/lecture3.htm> . Accessed January 19, 2010.
 14. Brady WT, Heilman PH, Moll M. Cancer of Head and Neck. In: Parker RG, Janian NA, Selch MT, Mellinkoff SM, Brady LW, Heilmann HP, et al. editors. Radiation Oncology for cure and palliation. New York: Springer; 2003.
 15. นิรมล พจด้วง, ขวี่วรรณ เจริมสม, จุไรรัตน์ ธรรมเพียร. ประสพการณ์อาการ วิธีการจัดการกับอาการและคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งศีรษะ และคอที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งหลังครบรังสีรักษา ณ ศูนย์มะเร็งลพบุรี. มะเร็งวิทยุ 2551; 15:93-106.

ประสบการณ์การมีอาการ กลวิธีการจัดการอาการ และผลลัพธ์ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

อภิญญา ปริสุทธิกุล
มลิวรรณ สุคันธพันธ์
ทิพย์วรรณ อรัญตร
อรุณี เตชาพันธุ์กุล
นันทน์ภัส พรุเพชรแก้ว

บทคัดย่อ การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสบการณ์การมีอาการ อาการที่พบบ่อย กลวิธีการจัดการอาการ ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเมื่อได้รับโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเอง โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกที่สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา จำนวน 115 ราย เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินและศึกษาประกอบด้วย แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล ใช้แบบจำลองการจัดการกับอาการของดอดด์และคณะ และวิธีทัศนการให้ความรู้ผู้ป่วย คณะผู้วิจัยศึกษาประสบการณ์การมีอาการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดและเก็บข้อมูลอีกครั้งหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีทุกรอบการรักษาตามสูตรยาที่ได้รับ ผลการศึกษาพบว่า ประสบการณ์การมีอาการที่พบบ่อย 5 อันดับแรก ใน 6 รอบการรักษา คือ อาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง อาการมีแผลในช่องปาก อาการคลื่นไส้/อาเจียน อาการมมร่วง อาการท้องผูก สำหรับความรุนแรงของอาการ 5 อันดับแรกคือ อาการท้องเสีย อาการคลื่นไส้/อาเจียน อาการมีแผลในช่องปาก อาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง อาการท้องผูก การจัดการอาการที่พบบ่อยมากที่สุด 5 อันดับแรกได้แก่ อาการอ่อนเพลีย จัดการโดยวิธีพักผ่อน/นอนหลับ อาการมีแผลในช่องปาก จัดการโดยวิธีดื่มน้ำ อาการคลื่นไส้/อาเจียน จัดการโดยวิธีกินยาแก้อาเจียน อาการมมร่วง จัดการโดยวิธีโกนผม อาการท้องผูก จัดการโดยวิธีกินยาระบาย ผลลัพธ์การจัดการอาการเป็นไปในทิศทางที่ดีขึ้นคือ อาการทุเลาลง ซึ่งการจัดการอาการส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับจากโปรแกรมการให้ความรู้ในการดูแลตนเองเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดที่คณะผู้วิจัยจัดทำขึ้นซึ่งเป็นการส่งเสริมให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดดีขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2556;33:98-110.)

คำสำคัญ: ประสบการณ์การมีอาการ กลวิธีการจัดการอาการ ผลลัพธ์ เคมีบำบัด

ศูนย์องค์รวมเพื่อการศึกษาและบำบัดโรคมะเร็ง สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Symptom Experiences, Symptom Management Strategies and Outcomes in Patients Undergoing Chemotherapy

by Apinya Prisutkul, Maliwan Sukuntapan, Tippawan Arundon, Arunee Dechaphunkul, Nongnat Pripetchkaew

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

Abstract The aim of this descriptive correlational research was to study the symptom experiences, symptom management and outcomes using a novel multi-media educational program. The study included 115 cancer patients undergoing chemotherapy for the first time at HOCC-PSU, Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Prince of Songkla University, between September 2012 and February 2013. The instruments used in this study comprised personnel questionnaires, the framework of which was based on the concept of symptom management proposed by Dodd et al, and video-assisted educational programs conducted by the authors. Data were collected prior to the initiation of chemotherapy, and then at every treatment cycle. The findings showed that after six cycles of chemotherapy, the five most common symptoms were fatigue, mucositis, nausea/vomiting, alopecia, and constipation. The five most severe symptoms were diarrhea, nausea/vomiting, mucositis, fatigue, and constipation. The most common symptoms were alleviated through the following practices: fatigue was managed by rest/sleep, mucositis by drinking water, nausea/vomiting by taking preventive medicine, alopecia by shaving the head, and constipation by taking laxatives. After the introduction of the intervention programs, there was an improvement in patients' self-management actions, resulting in better quality of life. (*Thai Cancer J* 2013;33:98-110.)
Keywords: symptom experiences, symptom management strategies, outcomes, chemotherapy

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคร้ายที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข เป็นโรคที่คุกคามชีวิตมนุษย์ เพราะต้องอาศัยการรักษาพยาบาลเป็นระยะเวลาที่ยาวนาน และผลข้างเคียงของการรักษาค่อนข้างรุนแรง ทำให้เกิดผลกระทบทางเศรษฐกิจ ทรัพยากรบุคคล และเป็นอุปสรรคต่อการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมของประเทศ WHO ได้คาดการณ์ว่า ในปี พ.ศ. 2563 ทั่วโลกจะมีคนตายด้วยโรคมะเร็งมากกว่า 11 ล้านคน¹ สำหรับในประเทศไทยมีแนวโน้มของการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มมากขึ้นเป็นไปในทิศทางเดียวกับประเทศอื่นๆ ทั่วโลก จากข้อมูลสถิติของสำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2550 ที่ผ่านมาพบว่า

อัตราการตายของผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี และเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546-พ.ศ. 2550²

ในอดีตทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะให้การรักษาแบบผู้ป่วยใน แต่ในปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งที่มารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จะให้การบริการแบบผู้ป่วยนอก³ มีส่วนน้อยที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล เนื่องจากมีความจำเป็นในการให้รูปแบบยาที่พิเศษแตกต่างกันไปและต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากทีมแพทย์และพยาบาล การปรับโครงสร้างการให้บริการยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอกมีความเกี่ยวข้องทั้งต่อผู้ป่วยและพยาบาล

ผู้ป่วยจำกัดโอกาสที่รับการดูแลจากแพทย์และพยาบาล ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยประสบปัญหาจากผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วยตนเองเมื่อกลับไปอยู่ที่บ้าน ทำให้ต้องแก้ไขปัญหาและดูแลตนเองตามความรู้ที่ได้จากคำแนะนำของพยาบาลหรือต้องหาวิธีแก้ไขปัญหาด้วยตนเอง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว เมื่อผู้ป่วยกลับไปอยู่บ้าน 1-5 วันแรก มักพบอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย อ่อนล้า ไม่มีแรง ผอมร่วง เบื่ออาหาร มีแผลในปาก ท้องผูก ท้องเสีย เกิดการติดเชื้อได้ง่าย วิดกกังวล ซึมเศร้า ท้อแท้และสิ้นหวัง ซึ่งอาการแต่ละอาการมีความสัมพันธ์เชื่อมโยงกัน เมื่อเกิดอาการหนึ่งขึ้นอาจกระตุ้นให้เกิดอาการอื่นตามมาได้⁴ ซึ่งอาการต่างๆที่เกิดขึ้นส่งผลต่อความสามารถในการทำกิจกรรมลดลง ผู้ป่วยจะรู้สึกกลัว หดงอ กังวล สิ้นหวัง บั่นทอนคุณภาพชีวิต⁵ ไม่มีกำลังใจในการมารักษา ต่อเนื่องตามนัด ส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาที่วางไว้ ส่งผลให้เกิดการลุกลามและแพร่กระจายของโรค และการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ เพราะฉะนั้นพฤติกรรม การดูแลตนเองของผู้ป่วยหลังการได้รับยาเคมีบำบัดจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อบรรเทาอาการข้างเคียงต่างๆที่เกิดขึ้น เพื่อให้การรักษาเป็นไปอย่างต่อเนื่องตามแผนการรักษาที่วางไว้ เพิ่มคุณภาพชีวิตและอัตราการรอดชีวิต⁶ จากการศึกษาของสิรินุช บุรณะเรืองโรจน์⁷ ศึกษาประสบการณ์และการจัดการกับอาการอ่อนล้าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสบการณ์ของการเกิดอาการอ่อนล้า วิธีจัดการกับอาการอ่อนล้า อารมณ์ซึมเศร้าและความวิตกกังวล และความสัมพันธ์ระหว่างประสบการณ์ของการเกิด

อาการอ่อนล้า อารมณ์ซึมเศร้าและความวิตกกังวล ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด โดยใช้แบบจำลองการจัดการกับอาการของดอดด์และคณะ⁸ เป็นกรอบแนวคิดในการวิจัย ผลการวิจัยพบว่าประสบการณ์ของการเกิดอาการอ่อนล้าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด โดยมีความรุนแรงสูงที่สุดในช่วง 24 - 72 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับยา และมีคะแนนเฉลี่ยอาการอ่อนล้าโดยรวมสูงที่สุดภายหลังจากได้รับยา 1 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร Doxorubicin, Cyclophosphamide (AC) มีอาการอ่อนล้าสูงที่สุด ส่วนการจัดการกับอาการอ่อนล้า คือ การนอนพักผ่อนเพิ่มขึ้น รองลงมาคือ การออกกำลังกาย

ประทุม สร้อยวงค์ และคณะ⁹ ศึกษาวิธีที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูกดูแลตนเองเพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด พบว่า วิธีที่ใช้และได้ประสิทธิภาพพอควร ได้แก่ การดมยาตาม รับประทาน ผลไม้รสเปรี้ยว อยู่นิ่งๆ รับประทานยาเอ็นโดกแซน ก่อนอาหาร อดลูกอมเมเนทอล หลีกเลี่ยงอาหารมันๆ ออกกำลังกาย ดื่มน้ำมากๆ ให้อาเจียน และล้างคอ ให้อาเจียน โดยวิธีที่ประเมินว่ามีประสิทธิภาพมากที่สุด ได้แก่ รับประทานยาเอ็นโดกแซนหลังอาหารทันที รับประทานผลไม้รสเปรี้ยว ไม่คิดถึงยาที่ฉีด ดื่มน้ำอุ่นที่ละน้อยและดื่มน้ำมากๆ ให้อาเจียน สอดคล้องกับการศึกษาของประคอง อินทรสมบัติ และคณะ¹⁰ พบว่าการลดและการปรับความไม่สุขสบายจากอาการคลื่นไส้และอาเจียนของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะดูแลตนเองโดยลดสิ่งกระตุ้น หลีกเลี่ยงอาหารที่มีกลิ่นแรง อาหารมัน พยายามอย่าให้ท้องว่าง

เบี่ยงเบนความสนใจ ทำจิตใจให้ว่างและสงบ พยายามไม่คิดถึงอาการอาเจียน รับประทานยาแก้คลื่นไส้ นอนพัก การอมลูกอมที่มีรสเปรี้ยว เป็นต้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Somthong¹¹ ศึกษาการจัดการอาการ การประเมินอาการ และผลลัพธ์จากการจัดการกับอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด พบว่า กลุ่มตัวอย่างจะใช้วิธีการจัดการกับอาการข้างเคียงมากกว่า 1 วิธีการจัดการอาการ (symptom management) มีความหมายคล้ายกับ การควบคุมอาการตนเองหรือ การดูแลตนเอง (self-monitor, self-care, self-regulation, self-management) ที่หมายถึง วิธีการต่างๆที่ผู้ป่วยและครอบครัวปฏิบัติเมื่อมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งเกิดขึ้น ผู้ป่วยแต่ละคนมีองค์ประกอบที่ส่งผลให้ประสบการณ์ของบุคคลแตกต่างกัน รวมถึงการรับรู้และการประเมินอาการ ซึ่งมีผลทำให้บุคคลตอบสนองต่ออาการที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะเป็นผลกระทบทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการเกิดอาการ การรักษา การแสวงหาการรักษา และการจัดการกับอาการต่างๆ ตลอดจนผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในแต่ละบุคคล^{12,13} วิธีการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นใช้หลายวิธีการ และจำเป็นต้องมีทักษะในการสังเกต การติดตามพฤติกรรม หรือการเปลี่ยนแปลงตนเอง ซึ่งต้องอาศัยการเรียนรู้จากประสบการณ์มาเป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกวิธีที่จะจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นให้ได้ผลตามที่คาดหวัง จากการศึกษาของ Murphy & Moller¹⁴ ได้รายงานถึงวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยจิตเวชว่า ผู้ป่วยจิตเวชใช้วิธีการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นหลายวิธี เช่น ผู้ป่วยใช้การเบี่ยงเบนความสนใจ การตอบโต้กลับ การค้นหาความช่วยเหลือ การพยายามทำให้อารมณ์ดีขึ้น การแยกตัว และการหลีกเลี่ยง เป็นต้น

ด้วยลักษณะดังที่ได้กล่าวถึงการจัดการอาการจึงมีความจำเป็นในการดูแลผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งในทุกระยะ ดังนั้นคณะผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาประสบการณ์การมีอาการ อาการที่พบได้บ่อย ลักษณะอาการที่เกิดขึ้น ความถี่และความรุนแรงของอาการ การจัดการกับอาการ และผลลัพธ์ในการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่มารับยาเคมีบำบัด โดยใช้แนวคิดการจัดการกับอาการ (symptom management) ของ ดอดด์และคณะ⁵ มาเป็นแนวคิดในการศึกษาครั้งนี้ ผลการศึกษาที่ได้สามารถนำมาวางแผนและพัฒนาคุณภาพในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่มารับยาเคมีบำบัดต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมายที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกที่สาขาวิชา มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัด สงขลา คำนวณหาขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตร ยามาเน่ (Yamane)¹⁵ ที่ระดับความคลาดเคลื่อน 0.05 นำมาเข้าสมการเพื่อคำนวณหาขนาดของกลุ่มตัวอย่าง ได้จำนวนประชากร 115 ราย ตั้งแต่เดือน กันยายน 2555-กุมภาพันธ์ 2556 โดยกำหนดคุณสมบัติดังนี้ คือ มีอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ ยินดีให้ความร่วมมือในการรักษาและการให้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน และสามารถเข้าใจ พูด ภาษาไทยได้ คุณสมบัติการคัดออกคือ มีอายุน้อยกว่า 18 ปีบริบูรณ์ เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย มีจำนวน 2 ชุด ประกอบด้วย

ชุดที่ 1 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล ประกอบด้วย ข้อมูลเกี่ยวกับเพศ อายุ สถานภาพ ศาสนา อาชีพ รายได้ สิทธิในการรักษา Performance status ระยะของโรค ชนิดของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด โรคประจำตัว และแบบสอบถามอาการที่พบบ่อยของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยเป็นกลุ่มอาการที่จัดทำวิดิทัศน์การให้ความรู้ผู้ป่วยเรื่องการได้รับยาเคมีบำบัดที่ผู้วิจัยได้จัดทำขึ้น โดยสอบถามการรับรู้อาการที่เกิดขึ้นในด้านความถี่ ความรุนแรง การจัดการอาการและผลลัพธ์การจัดการอาการ โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษารั้งแรกที่สาขาวิชามะเร็งวิทยา และเก็บข้อมูลอีกครั้งหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีทุกรอบการรักษาจำนวน 6 รอบการรักษาตามสูตรยาที่ได้รับ

ชุดที่ 2 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ คู่มือการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผน ประกอบด้วย วิดิทัศน์การให้ความรู้ผู้ป่วยเรื่องการได้รับยาเคมีบำบัด เนื้อหาประกอบด้วย การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การปฏิบัติตัวก่อน ระหว่าง และหลังได้รับยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด การดูแลตนเองเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัด อาการที่ต้องพบแพทย์ทันที และอาหารกับผู้ป่วยมะเร็ง ใช้เวลาประมาณ 20 นาที ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูล โดยการสัมภาษณ์กลุ่มตัวอย่างโดยใช้แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล แบบสอบถามอาการที่พบบ่อยของผู้ป่วย

มะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยสอบถามการรับรู้อาการที่เกิดขึ้นในด้านความถี่ ความรุนแรง การจัดการอาการ และผลลัพธ์การจัดการอาการ โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษารั้งแรกที่สาขาวิชามะเร็งวิทยา หลังจากนั้นจะได้รับโปรแกรมการให้ความรู้โดยวิดิทัศน์ และเก็บข้อมูลหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีทุกรอบการรักษาจำนวน 6 รอบการรักษาหรือตามสูตรยาที่ได้รับ

การหาคุณภาพของแบบสอบถามอาการที่พบบ่อยของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดด้วยการเสนอผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่าน เพื่อตรวจความถูกต้องของเนื้อหา ลำดับเนื้อหาและภาษาที่ใช้ ผู้วิจัยได้ปรับปรุงแก้ไขแบบสอบถามตามคำแนะนำของผู้ทรงคุณวุฒิ แล้วนำไปทดลองใช้กับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 20 ราย หลังจากนั้นนำมาวิเคราะห์หาความเที่ยงได้ค่า KR-20 = 0.85 และทำการเก็บรวบรวมข้อมูลเมื่อโครงการวิจัยผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอนุกรรมการจริยธรรมด้านวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เพื่อพิทักษ์สิทธิผู้ป่วยก่อนทำการเก็บข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบเชิงบรรยาย วิเคราะห์ความสัมพันธ์ (descriptive correlational research) ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน และข้อมูลตัวแปรชนิดต่อเนื่อง (continuous variable) นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบน ข้อมูลตัวแปรชนิดนับ (discrete variable) นำเสนอในรูปร้อยละ หลังจากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพในการจัดการอาการที่พบบ่อย 5 อันดับแรก โดยวิธี

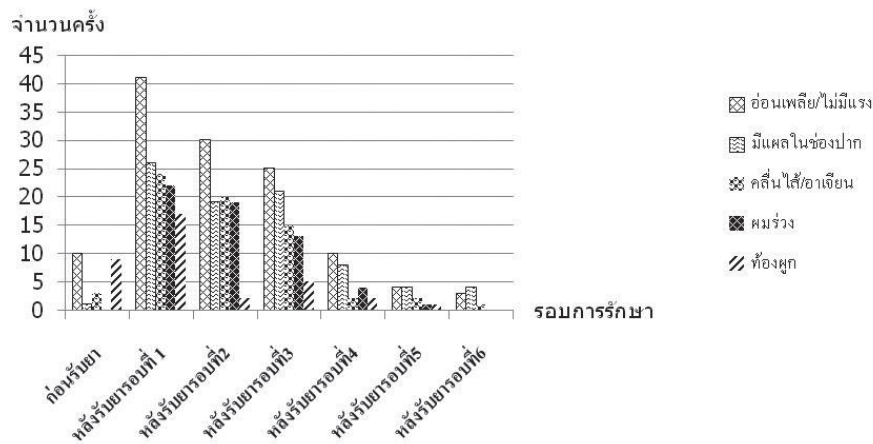
วิเคราะห์เนื้อหาอย่างง่าย (simple content analysis) หาค่าความถี่และอัตราร้อยละ

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 115 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 65.2 อายุเฉลี่ย 54.29 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในสถานภาพสมรส ร้อยละ 88.7 และนับถือศาสนาพุทธร้อยละ 89.6 ระดับการศึกษา ประถมศึกษาพบสูงสุดร้อยละ 58.3 ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพเกษตรกรรมร้อยละ 28.7 และมีรายได้ครอบครัวต่อเดือนอยู่ในช่วง 5,001 - 10,000 บาท โดยใช้สิทธิในการรักษาจากบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า 30 บาท มากที่สุดร้อยละ 65.2 ได้รับความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับการดูแลตนเอง และการจัดการอาการที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาคิดเป็นร้อยละ 4.3 โดยได้รับข้อมูลจากหน่วยรังสีรักษา (ห้องฉายแสง) ระยะความรุนแรงของโรค ส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 4 ร้อยละ 59.1 ประเมินสมรรถภาพของร่างกาย (Performance

Status) ส่วนใหญ่มีค่าเท่ากับ 1 หมายความว่ามีความรู้สึกเหนื่อยหรืออ่อนเพลียบ้าง แต่ยังคงสามารถทำกิจกรรมต่างๆได้ตามปกติ ร้อยละ 81.7 การฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) เป็นการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษามากที่สุด (ร้อยละ 32.2) ตำแหน่งปฐมภูมิของโรคมะเร็งที่พบมากที่สุดคือ มะเร็งศีรษะและคอ คิดเป็นร้อยละ 33.2 โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 8.7 สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดคือ Cisplatin คิดเป็นร้อยละ 24.3

ผลการศึกษาพบว่า ประสบการณ์การมีอาการที่พบบ่อย 5 อันดับแรก ใน 6 รอบการรักษา คือ อาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง อาการมีแผลในช่องปาก อาการคลื่นไส้/อาเจียน อาการผมร่วงและอาการท้องผูก ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการที่เกิดขึ้นจากภาวะเจ็บป่วยจากโรคมะเร็งเอง เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัด ทำให้ผู้ป่วยมีความถี่ของอาการเพิ่มขึ้น และอาการที่เกิดขึ้นยังคงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงความถี่ของอาการที่เกิดขึ้นในแต่ละรอบการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการบำบัด

อาการ	ค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรง
ท้องเสีย	2.50
คลื่นไส้/อาเจียน	2.11
มีแผลในช่องปาก	2.06
อ่อนเพลีย/ไม่มีแรง	2.05
ท้องผูก	1.97

สำหรับความรุนแรงของอาการ 5 อันดับแรก และความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นเป็นกลุ่มอาการที่พบ บ่อยใน 5 อันดับแรก 4 อาการด้วยกัน คือ อาการ มีแผลในช่องปาก อาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง อาการ ท้องผูก โดยมีค่าเฉลี่ยคะแนนความถี่ของระดับความ รุนแรงคือ 2.5, 2.11, 2.06, 2.05 และ 1.97 ตามลำดับ และอาการท้องเสีย อาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการมี

ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์ของการจัดการอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

อาการ/กลวิธีการจัดการ อาการ	จำนวน ครั้ง	ร้อยละ	ผลลัพธ์ของการจัดการ (ร้อยละ)		
			อาการลดลง	เหมือนเดิม	อาการมากขึ้น
อาการอ่อนเพลีย	123				
พักผ่อน/นอนหลับ	78	63.41	100	0	0
ออกกำลังกาย/เดิน	4	3.25	100	0	0
ทานอาหารเพิ่มขึ้น	21	17.07	100	0	0
ไปโรงพยาบาลให้น้ำเกลือ	1	0.81	100	0	0
อาบน้ำ	1	0.81	100	0	0
ดื่มน้ำเกลือแร่	1	0.81	100	0	0
ไม่ได้ทำอะไร	36	29.27	NA	NA	NA
อาการมีแผลในช่องปาก	83				
ดื่มน้ำ	45	54.22	93.33	6.66	0
กินยาแก้เจ็บปาก	11	13.25	100	0	0
บ้วนปากด้วยน้ำเกลือ	11	13.25	100	0	0
บ้วนปากด้วยน้ำเปล่า	9	10.84	100	0	0
ทานข้าวต้ม	8	9.64	100	0	0
อมน้ำแข็ง/ดื่มน้ำเย็น	3	3.61	100	0	0

ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์ของการจัดการอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (ต่อ)

อาการ/กลวิธีจัดการ อาการ	จำนวน ครั้ง	ร้อยละ	ผลลัพธ์ของการจัดการ (ร้อยละ)		
			อาการลดลง	เหมือนเดิม	อาการมากขึ้น
พุดน้อยลง	1	1.20	100	0	0
เคี้ยวอาหารด้านที่ไม่มีแผล	1	1.20	100	0	0
ไม่ได้ทำอะไร	16	19.28	NA	NA	NA
อาการคลื่นไส้/อาเจียน	66				
กินยาแก้อาเจียน	49	74.24	95.91	4.09	0
ดื่มน้ำ	4	6.06	100	0	0
ไปโรงพยาบาล	4	6.06	100	0	0
ทานอาหารลดลง	3	4.55	100	0	0
กินข้าวโอ๊ต	2	3.03	100	0	0
ทานอาหารให้ตรงเวลา	1	1.52	100	0	0
กินขนมปังกรอบ	1	1.52	100	0	0
ดื่มน้ำผลไม้	1	1.52	100	0	0
ทานข้าวต้ม	1	1.52	100	0	0
ไม่ได้ทำอะไร	7	12.07	NA	NA	NA
อาการผมร่วน	59				
โกนผม	27	45.76	100	0	0
ตัดผมสั้น	3	5.08	66.67	33.33	0
ใส่หมวก	3	5.08	33.33	66.67	0
โพกผ้าคลุมศีรษะ	1	1.69	100	0	0
ใส่วิกผม	1	1.69	100	0	0
ไม่ได้ทำอะไร	29	49.15	NA	NA	NA
อาการท้องผูก	36				
กินยาระบาย	20	55.56	100	0	0
ดื่มน้ำ	9	25	100	0	0
กินผัก/ผลไม้	6	16.67	100	0	0
กินยาสมุนไพร	3	8.33	100	0	0
ออกกำลังกาย	2	5.56	50	0	0
ดื่มน้ำมะขาม	1	2.78	100	0	0
ไม่ได้ทำอะไร	3	8.33	NA	NA	NA

NA = ไม่ได้ประเมินผล

จากตารางที่ 2 พบว่า การจัดการกับอาการที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรกของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 63.41 จัดการโดยวิธีพักผ่อน/นอนหลับ ผลลัพธ์การจัดการอาการลดลงร้อยละ 100 อาการมีแผลในช่องปาก กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 54.22 จัดการโดยวิธีดื่มน้ำ ผลลัพธ์การจัดการอาการลดลงร้อยละ 93.33 อาการคลื่นไส้/อาเจียน กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 74.24 จัดการโดยวิธีกินยาแก้อาเจียน ผลลัพธ์การจัดการอาการลดลงร้อยละ 95.91 อาการผมร่วง กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 45.76 จัดการโดยวิธีโกนผม ผลลัพธ์การจัดการอาการลดลงร้อยละ 100 อาการท้องผูก กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 55.56 จัดการโดยวิธีกินยาระบาย ผลลัพธ์การจัดการอาการลดลงร้อยละ 100

อภิปราย

ประสบการณ์การมีอาการที่พบบ่อย 5 อันดับแรกใน 6 รอบการรักษา คือ อาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง อาการมีแผลในช่องปาก อาการคลื่นไส้/อาเจียน อาการผมร่วงและอาการท้องผูก ซึ่งอาการดังกล่าวไม่เพียงแต่พบบ่อย แต่เป็นอาการที่กลุ่มตัวอย่างรับรู้ว่ามีอาการรุนแรง ยกเว้นอาการผมร่วงสำหรับความรุนแรงของอาการ 5 อันดับแรกคืออาการท้องเสีย อาการคลื่นไส้อาเจียน อาการมีแผลในช่องปาก อาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรงและอาการท้องผูก ซึ่งผลการวิจัยครั้งนี้สนับสนุนแบบจำลองการจัดการกับอาการของ Dodd M และคณะ^๑ ที่กล่าวว่าประสบการณ์การมีอาการมีหลายมิติ ทั้งนี้การรายงานลักษณะอาการที่เกิดขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับ

การรับรู้ของผู้ป่วยซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล โดยมีองค์ประกอบที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ด้านบุคคล ด้านสุขภาพและการเจ็บป่วยและด้านสิ่งแวดล้อม

ผลการศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างรับรู้ว่าการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดและมีความรุนแรงเป็นอันดับสอง และยังคงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในทุกรอบการรักษา เนื่องจากยาเคมีบำบัดทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งรวมทั้งเซลล์มะเร็งปกติการทำงานของไขกระดูก ประกอบกับกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับยาในกลุ่ม alkylating agents (cisplatin) ซึ่งยาในกลุ่มดังกล่าวมีฤทธิ์รุนแรงในการก่อกำเนิดของไขกระดูก ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดลดลง เกิดภาวะซีดส่งผลให้เนื้อเยื่อในร่างกายได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ ร่างกายจึงขาดพลังงานเกิดอาการอ่อนเพลีย/อ่อนล้า/ไม่มีแรงสอดคล้องกับการศึกษาของอมรรัตน์และคณะ¹⁶ พบว่าอาการที่มีความรุนแรง ความทุกข์ทรมาน และรบกวนชีวิตประจำวันในอันดับแรกคือ อ่อนเพลีย/อ่อนล้า/ไม่มีแรง การจัดการอาการอ่อนเพลียในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ (ร้อยละ 63.41) จัดการโดยวิธีพักผ่อน/นอนหลับ ผลลัพธ์การจัดการอาการลดลงร้อยละ 100 สอดคล้องกับการศึกษาของปิยวรรณและคณะ¹⁷ พบว่า กลุ่มตัวอย่างมีการจัดการกับอาการโดยการพักผ่อนนอนหลับมากที่สุด ซึ่งเป็นวิธีที่ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดใช้จัดการกับอาการอ่อนเพลีย/อ่อนล้า/ไม่มีแรงได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด การผ่อนคลายโดยการนอนหลับทำให้มีการใช้พลังงานลดลงและมีการเสริมสร้างพลังงานเพิ่มมากขึ้นเป็นการรักษาสมดุลของร่างกาย ส่งผลให้

อาการอ่อนเพลีย/อ่อนล้า/ไม่มีแรงบรรเทาหลงได้

อาการมีแผลในช่องปากเป็นอาการที่พบบ่อยเป็นอันดับสอง มีความรุนแรงเป็นอันดับสามและเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในทุกรอบการรักษา ประกอบกับกลุ่มตัวอย่างมีตำแหน่งต้นกำเนิดของโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดคือ มะเร็งศีรษะและคอ ซึ่งมักจะได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) ผลที่ได้นี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของกิตติกรและคณะ¹⁸ ที่พบว่าอาการปากแห้ง-คอแห้งพบบ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการฉายแสงบริเวณใบหน้า ศีรษะและลำคอ และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในเคมีบำบัด โดยพบอาการนี้สูงถึงร้อยละ 54-82 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างคนไทยพบว่าอาการปากแห้งคอแห้งเป็นหนึ่งในห้าอันดับแรกที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งรายงานว่าเกิดขึ้นบ่อยและรุนแรง ทั้งนี้การฉายแสงโดยตรงบริเวณใบหน้า ศีรษะและลำคอทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อและอะซิโนอาร์เซลล์ของต่อมน้ำลายโดยเฉพาะต่อมพาโรติดซึ่งมีความไวต่อรังสีสูง ทำให้การผลิตน้ำลายทั้งในขณะพักและเมื่อถูกกระตุ้นลดลง นอกจากนี้รังสียังมีผลให้ส่วนประกอบอื่นๆในน้ำลายเปลี่ยนแปลงไป คือทำให้น้ำลายเป็นกรด เนื่องจากความเข้มข้นของไปคาร์บอนเนทลดลง¹⁹ กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่จัดการโดยวิธีดื่มน้ำ เช่นเดียวกับการศึกษาของชุตติมาและคณะ²⁰ ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดส่วนใหญ่ใช้วิธีดื่มน้ำ จิบน้ำบ่อยๆ ซึ่งเป็นวิธีการปฏิบัติที่ง่ายและสะดวก ทั้งนี้การดื่มน้ำเป็นการจัดการเพื่อป้องกันและบรรเทาอาการแผลในช่องปากที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้

อาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการที่พบบ่อย

เป็นอันดับสาม มีความรุนแรงเป็นอันดับสอง อาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยผลการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบอาการคลื่นไส้และอาเจียนร้อยละ 30²¹ และเป็นอาการที่ผู้ป่วยกลัวมากที่สุด²² สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่คือ cisplatin ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนมากที่สุด นอกจากนี้การรับรู้ข้อมูลเกี่ยวกับสถานการณ์ในการได้รับยาเคมีบำบัด เช่น กลิ่น แสง ความเครียด ความวิตกกังวล รวมถึงผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน ซึ่งสิ่งต่างๆเหล่านี้จะไปกระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียน ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้มากขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกทุกข์ทรมานมากขึ้น นอกจากนี้อาการคลื่นไส้อาเจียนจะทำให้สูญเสียน้ำ สารอาหาร และน้ำหนักตัวลง เมื่อเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ยอมรับประทานอาหาร เกิดภาวะขาดสารอาหาร เกิดอาการอ่อนเพลีย ความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันลดลง ซึ่งอาจจะส่งผลให้ผู้ป่วยบางรายต้องหยุดพักการรักษาชั่วคราวหรือยุติการรักษาได้ การศึกษานี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่จัดการกับอาการดังกล่าวด้วยการกินยาแก้อาเจียน ซึ่งสามารถป้องกันหรือบรรเทาอาการได้บ้าง

อาการผม่วังเป็นอาการที่พบบ่อยเป็นอันดับสี่แต่ไม่ใช่อาการที่มีความรุนแรงในห้าอันดับแรก เนื่องจากอาการผม่วังส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายน้อย และเป็นอาการที่จะกลับหายเป็นปกติได้อีกทั้งกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยอยู่ในวัยผู้ใหญ่ตอนปลาย ประกอบอาชีพเกษตรกรรม ทำให้การยอมรับสภาพลักษณะที่

เกิดขึ้นได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ผู้ป่วยบางรายบอกว่า "ผมร่วงไม่เป็นไร อายุมากแล้วผมก็มีอยู่น้อย ร่วงไปหน่อยก็ไม่เป็นไร" การจัดการอาการส่วนใหญ่จึงเป็นการโกนผม

อาการท้องผูกเป็นอาการที่พบบ่อยและมีความรุนแรงเป็นอันดับห้า อาจเกิดได้จากหลายปัจจัย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการอ่อนเพลีย/ไม่มีแรง ทำให้ความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันลดลง มีการเคลื่อนไหวร่างกายลดลง ทำให้กล้ามเนื้อที่ช่วยในการเบ่งถ่ายอุจจาระอ่อนแรง อีกทั้งผู้ป่วยมักมีแผลในช่องปาก ทำให้การเคี้ยวอาหารลำบาก ไม่อยากรับประทานอาหาร ร่างกายอ่อนเพลีย ขาดสารน้ำ สารอาหารที่จำเป็นต่อร่างกาย ส่งผลให้ลำไส้เคลื่อนไหวลดน้อยลง จึงทำให้เกิดอาการท้องผูกตามมา การจัดการอาการส่วนใหญ่ของผู้ป่วยคือการกินยาระบายและการดื่มน้ำ

กลวิธีในการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ปฏิบัติตามความรู้ที่กลุ่มตัวอย่างได้รับจากโปรแกรมการให้ความรู้ผู้ป่วยในการดูแลตนเองเมื่อได้รับยาเคมีบำบัด ที่ทางคณะผู้วิจัยได้จัดทำขึ้น ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่ได้รับความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับการดูแลตนเอง และการจัดการอาการที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการรักษา ถึงร้อยละ 95.7 จากโปรแกรมการให้ความรู้ดังกล่าว ทำให้กลุ่มตัวอย่างได้รับความรู้เกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดและผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น และการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องเพื่อบรรเทาอาการที่อาจจะเกิดขึ้น จากผลการวิจัยพบว่าอาการที่เกิดขึ้นมักจะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในรอบการรักษา ควรมีการประเมิน

ผลข้างเคียงรวมทั้งให้คำแนะนำในการจัดการอาการอย่างต่อเนื่อง

ผลลัพธ์ในการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นไปในทิศทางที่ดีคือ อาการที่เกิดขึ้นทุเลาลง เมื่อผู้ป่วยสามารถจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นได้ และผลลัพธ์การจัดการทำให้ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้น สบายขึ้น จะส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น สามารถมารับการรักษาตามแผนการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง

สรุปและเสนอแนะ

1. บุคลากรในทีมสุขภาพ ต้องมีการเพิ่มพูนความรู้และทักษะในการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มโรคเฉพาะทาง เช่น โรคมะเร็ง ได้แก่ กลไกการเกิดโรค สาเหตุ ชนิดของมะเร็ง การรักษาและผลกระทบจากการรักษา รวมทั้งในเรื่องอาการและการจัดการอาการ ทั้งอาการที่อาจจะเกิดขึ้นจากตัวโรคและการรักษา นำความรู้เหล่านี้ไปใช้ในการวางแผนและให้ความช่วยเหลืออย่างมีประสิทธิภาพ ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งจะมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาศักยภาพผู้ป่วยและครอบครัวในการดูแลตนเอง สามารถจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นได้ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด

2. การประเมินประสบการณ์การมีอาการในผู้ป่วยนอกจากมีการประเมินอาการที่เกิดขึ้นด้านร่างกายแล้ว ควรมีการประเมินทางด้านจิตใจ ด้านสังคมและด้านจิตวิญญาณควบคู่ไปด้วย ประเมินเพื่อค้นหาสาเหตุและปัจจัยส่งเสริม และให้การช่วยเหลือเพื่อป้องกัน และจัดการปัญหาที่เกิดขึ้นในทุกด้าน เนื่องจากผู้ป่วยควรได้รับการดูแลแบบองค์รวมเพื่อครอบคลุมทุกมิติของภาวะสุขภาพ

3. ผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการจัดการกับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น ผู้วิจัยไม่ได้มีการประเมินว่าอาการมากขึ้น อาการลดลง หรืออาการเท่าเดิม ทำให้ขาดข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้จัดการกับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น ซึ่งถ้ามีข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการจัดการอาการที่เกิดขึ้นจะทำให้สามารถนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการวางแผนการพยาบาลผู้ป่วยที่มีความหลากหลายมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ทุนวิจัย ผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ตลอดจนผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization [Internet]. New York: WHO Definition of Health; 2006. Available at: <http://www.who.int/about/definition/en>. Accessed September 7, 2008.
2. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. ข้อมูลสถิติ. สืบค้นจาก <http://bps.ops.moph.go.th>. วันที่เข้าไปสืบค้น 21 พฤศจิกายน 2551.
3. Sitzia J, Wood N. Patients satisfaction with cancer chemotherapy nursing: a review of the literature. International Journal of nursing Studies 1998;35:1-12.
4. Lenz ER, Pugh LC, Milligan RA, Gift A, Suppe F. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update. Advance Nursing Science 1997;19:14-27.
5. Armstrong TS. Symptom experience: A concept analysis. Oncology Nursing Forum 2003;30:601-6.
6. Nail LM, Jone LS, Green D, Schipper LD, Janse R. Use and perceived efficacy of self-care activity in patients receiving chemotherapy. Oncology Nursing Forum 1991;18:883-7.

7. สิริบุษ นูระณะเรืองโรจน์. ประสบการณ์และการจัดการกับอาการอ่อนล้าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ได้รับเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2549.
8. Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. J Adv Nurs 2001;33:668-76.
9. ประทุม สร้อยวงค์, สมจิต หนูเจริญกุล, วรชัย รัตนธรร. แบบแผนการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกี่ยวข้องและการดูแลตนเองของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2539;2:5-18.
10. ประคอง อินทรสมบัติ, ชนิษฐา หาญประสิทธิ์คำ, วรชัย รัตนธรร. ผลของการมีส่วนร่วมในการดูแลตนเองต่ออาการไม่สุขสบาย สภาวะอารมณ์และความไม่สุขสบาย สภาวะทางอารมณ์ และความบกพร่องในการดูแลตนเองในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2535;2:57-69.
11. Somthong C. A study of symptom management symptom evaluation and management outcome in non-hodgin lymphoma patients receiving chemotherapy [Master thesis]. Bangkok: Mahidol University; 2002.
12. Kleinman A, Eisenberg L, Good B. Culture, illness, and care. Ann Intern Med 1978;88:251-8.
13. Kleinman A. Patient and Healer in Context of Culture. Berkley: University of California; 1980.
14. Murphy MG, Moller MD. Relapse management in neurobiological disorder: The moller-murphy symptom management assessment tool. Arch Psychiatric Nursing 1993;7:226-35.
15. Taro Y. Statistic: An Introduction Analysis. Tokyo: Harper International Edition; 1970.
16. อมรรัตน์ ณะสนธิ์. อาการและการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. ขอนแก่น: มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2550.
17. ปิยวรรณ ปุณฺษภาณุรังสี, สมจิต หนูเจริญกุล, วรชัย รัตนธรร. แบบแผนความอ่อนล้า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดูแลตนเองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2544;7:97-100.
18. กิตติกร นิลมานัต, วงจันทร์ เพชรพิเชฐเขียว, วันธนีย์ วิรุฬห์พานิช, สุรีย์พร กฤษเจริญ. การสำรวจอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทย. วารสารสงขลานครินทร์ เวชสาร 2548;23:285-95.

19. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B:281-92.
20. ชูติมา ฉันทมิตรโอสภาส. ประสบการณ์อาการ และวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็งจังหวัดชลบุรี. *วารสารโรคมะเร็ง* 2555;32:45-60.
21. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34:94-104.
22. Hainsworth JD. Nausea and Vomiting In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical Oncology* .4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.p.759-74.

สารคัดหลั่งของเซลล์ต้นกำเนิดจากน้ำคร่ำยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ

ทัศนีย์ เพิ่มไทย

ศุภรัตน์ วิจิตรเวียงรัตน์

ศศิประภา ทองบพิตร

อติเศก เรืองประชา

บทคัดย่อ การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell, MSC) กับโรคมะเร็งในสัตว์และในหลอดทดลองพบว่า MSC และสารคัดหลั่งของ MSC มีความสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และจากการศึกษาที่ผ่านมา คณะผู้วิจัยพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากน้ำคร่ำ (human amniotic fluid stem cell, hAFSC) ซึ่งเป็น MSC ชนิดหนึ่งสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ (HepG2 cell line) ได้ จึงคาดว่าสารคัดหลั่งจาก hAFSC (hAFSCS) น่าจะยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ HepG2 ได้เช่นกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติของ hAFSCS ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ HepG2 ในหลอดทดลองหลังการเพาะเลี้ยงนาน 24 ชั่วโมงในการศึกษาครั้งนี้มีวิธีการทดลองโดยทำการทดสอบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ และปริมาณของเซลล์ HepG2 จำนวน 3000 เซลล์ที่เลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ (media) ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเซลล์ HepG2 โดยเซลล์มะเร็งที่เลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS ไม่สามารถสร้างโคโลนี่เป็นก้อนกลมเหมือนกับเซลล์มะเร็งในกลุ่มควบคุมที่มีเซลล์ HepG2 เพียงอย่างเดียว และมีลักษณะการถูกทำลายของเซลล์มากขึ้นตามเวลาที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเซลล์ HepG2 นี้ไม่เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ hAFSCS ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้เมื่อตรวจสอบปริมาณของเซลล์ HepG2 หลังการเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS นาน 24 ชั่วโมง พบว่าเซลล์มะเร็งมีปริมาณลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่การลดลงนี้จะไม่แปรผันตามความเข้มข้นของ hAFSCS ที่เพิ่มขึ้น ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า hAFSCS สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ HepG2 ในหลอดทดลองได้ (วารสารโรคมะเร็ง 2556;33:111-119.)
คำสำคัญ: เซลล์ต้นกำเนิดจากน้ำคร่ำ สารคัดหลั่ง เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ เซลล์มะเร็งตับ

หน่วยวิจัยและพัฒนาเซลล์ต้นกำเนิดฯ ภาควิชาสูติศาสตร์-รีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Human Amniotic Fluid Stem Cell Secretion Inhibits Liver Cancer Cell Growthby **Tatsanee Phermtha, Suparat Wichitwiengrat, Sasiprapa Tongbopit, Athisek Reaugpracha***Stem Cell Research and Development Unit, Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok.*

Abstract Mesenchymal stem cells (MSC) and their secretions have demonstrated inhibitory effects on cancer-cell growth both in vivo and in vitro. A previous study showed that human amniotic fluid stem cell (hAFSC), a kind of MSC, inhibits the growth of liver cancer cells (HepG2). The objective of this study was to examine the effects of hAFSC secretion (hAFSCS) on HepG2 growth after culturing for 24 hours. A sample size of 3000 HepG2 cells was used in measuring changes in the morphology and quantity of cells, after culturing with hAFSCS at 10 μ l and 20 μ l, respectively. The results showed that the morphological appearance of HepG2 cells had changed after culturing with hAFSCS; the cells lost their round-shape colony-forming ability when compared with the control group that had HepG2 cells alone. The forming colony of HepG2 cells in the hAFSCS-treated group dispersed and the cells were destroyed gradually over time. However, the morphological changes in the HepG2 cells did not increase with an increase in the concentration of hAFSCS. In addition, a dose-dependent effect was not observed in the decreased number of HepG2 cells after treatment with hAFSCS. In conclusion, the results of our study suggest that hAFSCS has the capacity to inhibit liver cancer cell growth in vitro. (*Thai Cancer J 2013;33:111-119.*)

Keywords: amniotic fluid stem cell, secretion, mesenchymal stem cell, liver cancer cell**บทนำ**

เซลล์ต้นกำเนิดจากร่างกายมนุษย์โดยมากเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิด mesenchymal (MSC) ซึ่งเป็นเซลล์ที่สามารถสร้างเซลล์ตัวเองใหม่ได้ด้วยตนเองและเป็นเซลล์ที่มีศักยภาพในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่อยู่ในกลุ่มของ mesoderm ชนิดต่างๆ เช่น adipocytes, osteocytes และ chondrocytes ได้อีกด้วย¹ ตามปกติ MSC จะถูกแยกออกมาจากไขกระดูกมากที่สุด² นอกจากนี้ MSC ยังแยกได้จากเนื้อเยื่ออื่นๆ ได้แก่ เนื้อเยื่อไขมัน^{3,4} รก⁵ น้ำคร่ำ⁶ และเลือดจากสายสะดือ^{7,8} ซึ่ง MSC ที่แยกได้เหล่านี้สามารถนำไปเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนในหลอดทดลองได้ง่าย⁹⁻¹² นอกเหนือจากความสะดวกในการแยกเซลล์และการขยายจำนวนเซลล์ได้ง่ายแล้ว MSC ยังมีลักษณะเฉพาะสามประการที่

เหมาะสมในการนำมาใช้เพื่อรักษาโรคต่างๆ ดังนี้คือ MSC มีความสามารถในการ differentiate ข้ามสายพันธุ์ไปเป็นเซลล์อื่นๆที่ไม่ใช่ mesoderm ได้อีกหลายชนิดซึ่งนำไปสู่การประยุกต์ใช้ MSC ในการรักษาด้าน regenerative medicine และ tissue repair อีกทั้ง MSC สามารถที่จะเคลื่อนที่เข้าไปยังบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บอักเสบและเนื้องอกได้ ทำให้ MSC ได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นยานพาหนะสำหรับการนำยาและสารต่างๆไปยังตำแหน่งที่เกิดโรคในการรักษาแบบกำหนดเป้าหมาย เช่น ใช้ MSC นำสาร interferon ที่ใช้ทำลายเซลล์มะเร็งไปยังก้อนเซลล์มะเร็ง¹³⁻¹⁵ และมีรายงานพบว่า MSC เองสามารถทำให้ก้อนมะเร็งยุบตัวลงและไม่กระจายตัวไปที่อื่นเมื่อฉีด MSC เข้าไปในก้อนมะเร็งของสัตว์

ทดลอง¹⁶⁻¹⁸ และช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งที่ได้นาม และมีการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณปอดเมื่อฉีด MSC เข้า กระแสเลือดของหนูที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปที่ปอดอีกด้วย¹⁹ และ MSC ยังสามารถสร้างสารคัดหลั่งที่ก่อให้เกิดการลดความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายด้วยการยับยั้งการกระตุ้น immune cells ซึ่งทำให้ MSC มีประโยชน์ที่จะนำไปใช้ในการรักษาโรคต่างๆในผู้ป่วยอื่นได้อย่างปลอดภัย²⁰⁻²³ นอกจากนี้ MSC ยังสามารถหลั่งสารจำพวก transforming growth factor- β (TGF- β), hepatocyte growth factor (HGF), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) และ prostaglandin E2 (PGE2) ที่กีดการทำงานของ T-cell²⁴⁻²⁶ และสาร nitric oxide (NO) ที่ช่วยกีดการเพิ่มจำนวนของ T-cell²⁷ จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นส่งผลทำให้มีการศึกษาวิจัยเพื่อที่จะนำ MSC ไปใช้ในการรักษาโรคมะเร็งกันอย่างกว้างขวาง

เซลล์ต้นกำเนิดจากน้ำคร่ำของมนุษย์ (hAFSC) เป็น MSC ชนิดหนึ่งที่แยกมาจากน้ำคร่ำในช่วง second trimester ของการตั้งครรภ์ มีรายงานว่า hAFSC เป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้เร็วกว่า MSC ชนิดอื่นเช่น MSC ของไขกระดูก²⁸ มีการเคลื่อนตัวไปในทุกทิศทางได้รวดเร็วมากและเคลื่อนเข้ารวมตัว และหลุดออกจากเซลล์รอบๆ อยู่ตลอดเวลา²⁹ ด้วยเหตุนี้จึงเป็นข้อได้เปรียบหากใช้ hAFSC นี้ให้เคลื่อนที่เข้าสู่กลุ่มเซลล์มะเร็งเพื่อใช้ในการทดสอบปฏิกิริยาของเซลล์ต้นกำเนิดกับเซลล์มะเร็ง ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า hAFSC และสารคัดหลั่งของ hAFSC สามารถช่วยรักษาโรคตับล้มเหลว³⁰ โรคตับแข็งระยะสุดท้าย³¹ และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะใน

สัตว์ทดลอง³² ได้ผลดี และจากการศึกษาของคณะวิจัยที่ผ่านมาพบว่า hAFSC สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ HepG2 ในหลอดทดลองได้อย่างชัดเจน³³ จึงทำให้คาดได้ว่า hAFSCS น่าจะสามารถช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ HepG2 ในหลอดทดลองได้เช่นกัน แต่ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ hAFSCS ในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งจากมนุษย์ยังไม่มีรายงานมาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบคุณสมบัติของ hAFSCS ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับจากมนุษย์ในหลอดทดลอง

วัสดุและวิธีการ

การเพาะเลี้ยง hAFSC

การศึกษานี้ได้สายพันธุ์ hAFSC จากห้องปฏิบัติการของหน่วยวิจัยและพัฒนาเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาทางการแพทย์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล นำมาเพาะเลี้ยงด้วยน้ำยาเพาะเลี้ยง AFS medium ที่ประกอบด้วย α -MEM (Gibco, Invitrogen, CA), 15% Fetal bovine serum ชนิด Embryonic stem cell grade (ES-FBS; Sigma, MO) และ 20% Chang medium (Irvine Scientific, CA), 1% L-glutamine (Sigma, USA) และ 1% Penicillin-streptomycin (Sigma, USA) ในตู้บ่มเพาะที่มีก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ 5% ที่อุณหภูมิ 37°C โดยระหว่างการเพาะเลี้ยงมีการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาเพาะเลี้ยงทุก 3 วัน และการ sub-culture จะทำเมื่อ hAFSC มีปริมาณเท่ากับร้อยละ 80 ของพื้นที่ภาชนะที่ใช้ในการเพาะเลี้ยง เพื่อเพิ่มจำนวน

เซลล์ให้ได้ปริมาณมากพอที่จะใช้ในการศึกษา

การเตรียม hAFSCS

ผู้วิจัยนำ hAFSC มาล้างด้วย Phosphate buffer saline (PBS) 2 ครั้ง ก่อนนำมาเตรียมให้ได้จำนวนเซลล์เท่ากับ 5×10^6 เซลล์ต่อน้ำยา α -MEM 1 มิลลิลิตร จากนั้นกระตุ้น hAFSC ด้วยการให้คลื่นความถี่เสียงที่ 20% มิลลิแอมป์ (mAmp) นาน 10 วินาที เพื่อทำลายผนังเซลล์ ตามด้วยการนำเซลล์และสารประกอบที่ได้มาผ่านตัวกรองปลอดเชื้อที่มีรูผ่าน (pore) บนเมมเบรนขนาด 0.45 ไมครอน เพื่อแยกเศษเซลล์ทิ้งไป และเก็บสารละลายโปรตีนที่ได้ไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อใช้ในการทดลองต่อไป

การเพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 ใน media ที่มี hAFSCS

การทดลองเริ่มจากการนำเซลล์มะเร็งตับสายพันธุ์ HepG2 มาเพาะเลี้ยงและเตรียมเซลล์ให้ได้จำนวน 3000 เซลล์ต่อน้ำยาเพาะเลี้ยง 10% α -MEM ในปริมาตร 100 μ l แล้วจึงนำเซลล์ในปริมาตร 100 μ l ใส่ลงในหลุมทดลองแต่ละหลุม โดยใช้ถาดทดลองชนิด 96 หลุม ในการทดลองนี้แบ่งเซลล์ออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 เพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 ชนิดเดียวจำนวน 3000 เซลล์ (กลุ่มควบคุม) กลุ่มที่ 2 เพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 จำนวน 3000 เซลล์ใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และกลุ่มที่ 3 เพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 จำนวน 3000 เซลล์ใน media ที่มี hAFSCS 20 μ l ในการศึกษานี้การเพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 ใช้เวลานาน 24 ชั่วโมง และทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้ง

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเซลล์ HepG2

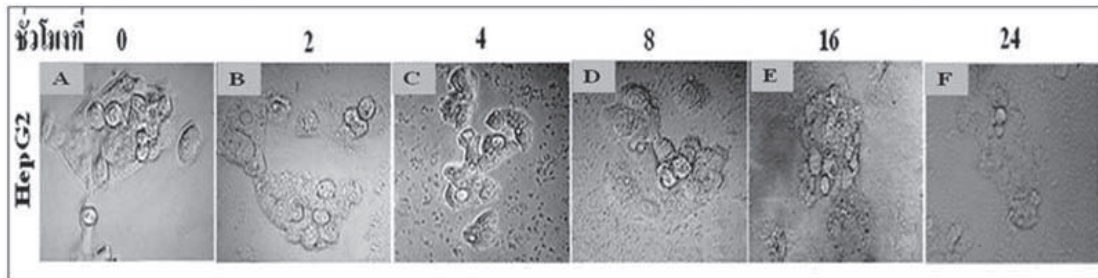
ในการศึกษาลักษณะและรูปร่างของเซลล์ HepG2 ที่มีการเปลี่ยนแปลงในหลอดทดลอง หลังการเพาะเลี้ยงเป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง ใช้กล้องจุลทรรศน์ชนิดหัวกลับที่กำลังขยายของเลนส์ 200 เท่า และถ่ายภาพเก็บไว้เพื่อทำการวิเคราะห์ต่อไป

การตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเซลล์ HepG2

หลังการเพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 ใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l นาน 24 ชั่วโมง มีการตรวจสอบปริมาณของเซลล์โดยใช้เทคนิค MTT assay ด้วยการเติมสาร 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) ลงไปให้เซลล์ที่ยังมีชีวิต เมื่อเซลล์ได้รับสาร MTT เป็นเวลานาน 4 ชั่วโมง แล้วใส่สาร isopropanol เพื่อกระตุ้นปฏิกิริยาการเกิดสี และวัดความเข้มของสีด้วยเครื่องอ่าน microplate reader ที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร ซึ่งความเข้มของสีที่เกิดขึ้นหรือค่า optical density (OD) จะแปรผันตรงกับปริมาณเซลล์ที่ยังมีชีวิต โดยรวมที่มีอยู่ในหลุมทดลองที่ใช้เพาะเลี้ยงเซลล์นั้น

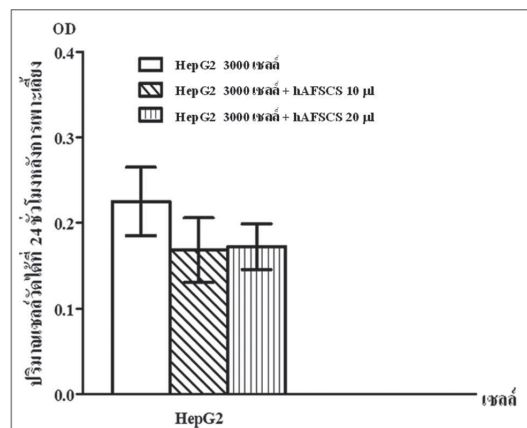
ผลการศึกษา

ผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพของเซลล์ HepG2 ภายหลังจากเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l ภายใต้อุณหภูมิห้อง ชนิดหัวกลับในชั่วโมงที่ 2, 4, 8, 16 และ 24 พบว่า เซลล์ HepG2 มีลักษณะเสียสภาพและถูกทำลายในชั่วโมง



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของเซลล์ HepG2 หลังเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS ในชั่วโมงต่างๆ ภาพ A แสดงเซลล์ HepG2 ก่อนเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS ในชั่วโมงที่ 0 และภายหลังจากเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS จะเห็นได้ว่าเซลล์เริ่มถูกทำลายในลักษณะการย่อยสลายเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 (ภาพ B), ชั่วโมงที่ 4 (ภาพ C), ชั่วโมงที่ 8 (ภาพ D), ชั่วโมงที่ 16 (ภาพ E) และชั่วโมงที่ 24 (ภาพ F) ตามลำดับ

ที่ 2 หลังการเพาะเลี้ยงเซลล์ โดยเซลล์ HepG2 ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีลักษณะอยู่เป็นกลุ่มและแบนราบนั้น จะพบการเสื่อมสภาพเกิดขึ้น ในระยะชั่วโมงที่ 2 นี้พบว่าเซลล์ HepG2 มีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน โดยแต่ละเซลล์ในโคโลนีเริ่มหดตัวและเห็นขอบของเซลล์แต่ละเซลล์ได้ชัดเจน คล้ายเป็นเซลล์เดี่ยวที่มาอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม ไม่สามารถสร้างโคโลนีเป็นก้อนกลมเหมือนกับเซลล์มะเร็งในกลุ่มควบคุมที่มีเซลล์ HepG2 เพียงอย่างเดียวและเซลล์ยังมีลักษณะการถูกทำลายและในชั่วโมงที่ 4 และ 8 หลังการเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS พบว่าเซลล์ HepG2 ถูกทำลายเพิ่มมากขึ้นและสังเกตเห็นเศษเซลล์เป็นจำนวนมาก ต่อมาในชั่วโมงที่ 16 พบเศษเซลล์มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นในหลุมทดลอง แต่ยังคงพบเซลล์มะเร็งอยู่จำนวนน้อย โดยลักษณะเซลล์ที่เหลืออยู่นั้นเป็นเซลล์เดี่ยว และในชั่วโมงที่ 24 ยังคงมีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ในปริมาณที่น้อยที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 2 กราฟแสดงปริมาณของเซลล์ HepG2 ภายหลังจากการเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS

อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเซลล์ HepG2 นี้ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเซลล์ที่เลี้ยงใน media ที่มีความเข้มข้นของ hAFSCS 10 µl และ 20 µl

ในการเพาะเลี้ยงเซลล์ HepG2 ใน media ที่มี hAFSCS 10 µl และ 20 µl เมื่อทดสอบปริมาณเซลล์มะเร็งที่เหลือในชั่วโมงที่ 24 ด้วยการใช้

ปฏิกิริยา MTT พบว่ามีปริมาณเซลล์ HepG2 ที่เลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l มีค่า OD เท่ากับ 0.168 ± 0.04 และ 0.172 ± 0.03 ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่า ในหลุมเซลล์ควบคุมที่มีค่า OD เท่ากับ 0.225 ± 0.04 อย่างเห็นได้ชัด แต่ปริมาณเซลล์ HepG2 ที่ลดลงในกลุ่มที่เพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l นั้นไม่มีความแตกต่างกัน (รูปที่ 2)

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งตับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขโดยพบมากเป็นอันดับหนึ่งในประเทศไทย อุบัติการณ์ของมะเร็งตับในประชากรไทยพบ 61.0 รายต่อคนไทยแสนราย (ผู้ชาย : ผู้หญิง เท่ากับ 2 : 1)³⁴ ในทางพยาธิวิทยาแบ่งมะเร็งตับเป็น 2 กลุ่มคือ มะเร็งของเซลล์ตับและมะเร็งของเซลล์บุท่อน้ำดี โดยทั่วไปพบว่าการได้รับสารก่อมะเร็งจากอาหาร เช่น nitrosamines และ aflatoxin B1 การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การติดเชื้อ hepatitis B virus หรือ hepatitis C virus และการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งชนิดนี้³⁵ ในปัจจุบันการรักษามะเร็งตับมี 3 วิธี ได้แก่ การผ่าตัด การใช้รังสีรักษา และเคมีบำบัด แต่ยังคงพบว่าการรักษาโดยรวมไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจากผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่ออยู่ในระยะสุดท้ายของโรค อย่างไรก็ตามนักวิทยาศาสตร์ยังคงทำการวิจัยและพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งตับกันอยู่อย่างต่อเนื่อง และพบว่าการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากร่างกายมนุษย์มาใช้เพื่อการรักษาโรคมะเร็งต่างๆ โดยเฉพาะมะเร็งตับนั้นเป็นแนวทางใหม่ที่จะช่วยทำให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

จากข้อมูลการศึกษาจำนวนมากที่มีในปัจจุบันช่วยให้ทราบว่า MSC มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการนำไปใช้รักษาโรคต่างๆในมนุษย์ได้ เช่น สามารถสร้างเซลล์ตัวเองใหม่ได้รวดเร็ว สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ชนิดใหม่ได้หลายชนิด สามารถเคลื่อนที่เข้าไปหาก้อนเนื้องอก สามารถสร้างสารคัดหลั่งที่กดภูมิคุ้มกันและสามารถทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง ซึ่งข้อมูลการศึกษาเหล่านี้ ทำให้ MSC กลายเป็นความหวังใหม่ที่จะนำไปใช้เป็นเครื่องมือในการรักษาโรคมะเร็ง regenerative medicine, tissue repair, โรคตับล้มเหลว, โรคตับแข็งและโรคมะเร็ง ฯลฯ ในอนาคต

ในการศึกษาที่ผ่านมา คณะผู้วิจัยพบว่า hAFSCS ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม MSC สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ HepG2 ในหลอดทดลองได้เป็นอย่างดี³³ จึงทำให้มีความเป็นไปได้ว่า hAFSCS น่าจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ HepG2 ในหลอดทดลองได้เช่นเดียวกัน ดังนั้นในการศึกษาคั้งนี้จึงต้องการที่จะทดสอบศักยภาพของ hAFSCS ที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ HepG2 จากมนุษย์ โดยการนำเซลล์ HepG2 ไปเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS ผสมอยู่ในปริมาณ 10 μ l และ 20 μ l ตามลำดับ จากผลการศึกษานี้พบว่าลักษณะทางกายภาพของเซลล์ HepG2 ภายหลังจากการเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l มีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน โดยมีลักษณะการถูกทำลายของเซลล์เพิ่มขึ้นตามเวลาที่ใช้ในการเพาะเลี้ยง แต่ไม่พบความแตกต่างกันใน media ที่มีปริมาณ hAFSCS ที่เพิ่มขึ้นและปริมาณเซลล์ HepG2 ที่เลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS 10 μ l และ 20 μ l ในช่วงเวลาที่ 24 มีปริมาณ

ลดลงใกล้เคียงกัน การที่ hAFSCS มีผลทำให้เซลล์มะเร็งตับไม่สามารถสร้างโคโลนีและถูกทำลายไปนั้น สอดคล้องกับผลงานวิจัยของ Nakamura และคณะ³⁶ และ Zhu และคณะ³⁷ ที่รายงานไว้ว่าเมื่อฉีดเซลล์ต้นกำเนิดเข้าสู่ก้อนเนื้องอกในสัตว์ทดลองจะทำให้ก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็กลงได้ และการที่ MSC สามารถทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงได้ เนื่องจาก MSC สามารถผลิตสารคัดหลั่งเข้าไปยับยั้งกลไกการทำงานของ Wnt pathway ภายในเซลล์มะเร็ง

โดยสรุปผลจากการศึกษานี้พบว่า hAFSCS สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ HepG2 ของมนุษย์ในหลอดทดลองได้ อย่างไรก็ตามเพื่อเป็นการสร้างองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับกลไกของ hAFSCS ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ HepG2 ดังกล่าว ควรมีการศึกษาในเชิงลึกทางด้าน proteomics และ genomics เพื่อตรวจหาสารโปรตีนใน hAFSCS ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ และการเปลี่ยนแปลงของ proteome, metabolome, DNA และ RNA ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์มะเร็งตับหลังจากเพาะเลี้ยงใน media ที่มี hAFSCS ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ดร. ดนัย ทิวาเวช หัวหน้างานชีววิทยามะเร็ง กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ สำหรับคำแนะนำและข้อเสนอแนะทางวิชาการต่างๆ ที่ทำให้การศึกษาในครั้งนี้ประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kim EJ, Kim N, Cho SG. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Mol Med* 2013;45:1-10.
2. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-7.
3. Izadpanah R, Trygg C, Patel B, Kriedt C, Dufour J, Gimble JM, et al. Biologic properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem* 2006;99:1285-97.
4. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211-28.
5. Zhang Y, Li C, Jiang X, Zhang S, Wu Y, Liu B, et al. Human placenta-derived mesenchymal progenitor cells support culture expansion of long-term culture-initiating cells from cord blood CD34+ cells. *Exp Hematol* 2004;32:657-64.
6. Roubelakis MG, Pappa KI, Bitsika V, Zaqoura D, Vlahou A, Papadaki HA, et al. Molecular and proteomic characterization of human mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid: comparison to bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2007;16:931-52.
7. Bieback K, Kern S, Kluter H, Eichler H. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004;22:625-34.
8. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000;109:235-42.
9. Phermthai T, Odglun Y, Chuenwattana P, Julavijitphon S, Titapant V, Vantanasiri C. Successful Derivation and Characteristics of Xeno-Free Mesenchymal Stem Cell Lines from Human Amniotic Fluid Generated Under Allogenic Cord Blood Serum Supplementation. *TERM* 2011;8:216-23.
10. Roobrouck VD, Clavel C, Jacobs SA, Ulloa-Montoya F, Crippa S, Sohni A, et al. Differentiation potential of human postnatal mesenchymal stem cells, mesoan-

- gioblasts and multipotent adult progenitor cells reflected in their transcriptome and partially influenced by the culture conditions. *Stem Cells* 2011;29:871-82.
11. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol* 2007;25:100-6.
 12. Kim J, Lee Y, Kim H, Hwang KJ, Kwon HC, Kim SK, et al. Human amniotic fluid-derived stem cells have characteristics of multipotent stem cells. *Cell Prolif* 2007;40:75-90.
 13. Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:739-48.
 14. Fritz V, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: an emerging tool for cancer targeting and therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008;3:32-42.
 15. Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther* 2009;17:939-46.
 16. Lee HJ, Doo SW, Kim DH, Cha YJ, Kim JH, Song YS, et al. Cytosine deaminase-expressing human neural stem cells inhibit tumor growth in prostate cancer-bearing mice. *Cancer Lett* 2013;335:58-65.
 17. Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira II, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumor effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006;203:1235-47.
 18. Ganta C, Chiyo D, Ayuzawa R, Rachakatla R, Pyle M, Andrews G, et al. Rat umbilical cord stem cells completely abolish rat mammary carcinomas with no evidence of metastasis or recurrence 100 days post-tumor cell inoculation. *Cancer Res* 2009;69:1815-20.
 19. Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, et al. Naive human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2009;280:31-7.
 20. Ozawa K, Sato K, Oh I, Ozaki K, Uchibori R, Obara Y, et al. Cell and gene therapy using mesenchymal stem cells (MSCs). *J Autoimmun* 2008;30:121-7.
 21. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004;363:1439-41.
 22. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lonnie H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006;81:1390-7.
 23. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999;5:309-13.
 24. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002;99:3838-43.
 25. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Gobel U, Daubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004;103:4619-21.
 26. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-22.
 27. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood* 2007;109:228-34.
 28. Roubelakis MG, Pappa KI, Bitsika V, Zagoura D, Vlahou A, Papadaki HA, et al. Molecular and proteomic characterization of human mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid: comparison to bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2007;16:931-52.
 29. Phermthai T, Odglun Y, Julavijitphong S, Titapant V, Chuenwattana P, Vantanasiri C, et al. A novel method to derive amniotic fluid stem cells for therapeutic purposes. *BMC Cell Biol* 2010;11:79.
 30. Zagoura DS, Roubelakis MG, Bitsika V, Trohatou O, Pappa KI, Kapelouzou A, et al. Therapeutic potential of a distinct population of human amniotic fluid mesen-

- chymal stem cells and their secreted molecules in mice with acute hepatic failure. *Gut* 2012;61:894-906.
31. Kharaziha P, Hellstrom PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1199-205.
 32. Bitsika V, Roubelakis MG, Zagoura D, Trohatou O, Makridakis M, Pappa KI, et al. Human Amniotic Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells As Therapeutic Vehicles: A Novel Approach For the Treatment of Bladder Cancer. *Stem Cells and Development* 2012; 21:1097-111.
 33. Phermtha T, Wichitwiengrat S, Tongbopit S, Reaugpracha A. Human amniotic fluid stem cell inhibits liver cancer cell growth in in vitro. *Thai Cancer J* 2013;33:62-9.
 34. Khuhaprema T, Attasala P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajrang S. *Cancer in Thailand. Vol VI, 2004-2006.* Bangkok; 2012.
 35. Chuanga SC, Vecchia CL, Boffetta P. Liver cancer: Descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 2009;286:9-14.
 36. Nakamura K, Ito Y, Kawano Y, Kurozumi K, Kobune M, Tsuda H, et al. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model. *Gene Ther* 2004;11:1155-64.
 37. Zhu Y, Sun Z, Han Q, Liao L, Wang J, Bian C, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1. *Leukemia* 2009;23: 925-33.

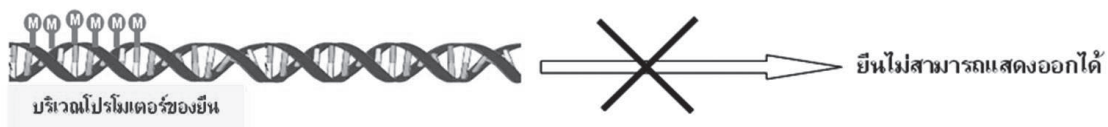
DNA Methylation กับการเกิดโรคมะเร็ง

ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

DNA methylation คือการเติมหมู่เมทิลให้กับดีเอ็นเอตรงตำแหน่งที่ 5 ของวงแหวน pyrimidine ของเบส cytosine หรือเรียกว่า 5-methylcytosine โดยเอ็นไซม์ DNA methyltransferase เป็นขบวนการปกติที่เกิดขึ้นในจีโนมของมนุษย์ โดยเฉพาะบริเวณที่มีเบสคู่ CpG โดย p คือ phosphodiester bond ที่เชื่อมระหว่างเบส C และ G บริเวณที่มี CpG อยู่บนสายดีเอ็นเอเป็นจำนวนมากกว่าปกติ เมื่อเทียบกับบริเวณอื่นคือบริเวณที่เรียกว่า CpG island (มักอยู่ที่บริเวณโปรโมเตอร์ของยีน) ถ้าเซลล์ไม่ต้องการให้ยีนชนิดนี้ทำงานก็จะเติมหมู่เมทิลเข้าไปที่ CpG island ทำให้เกิด CpG island hypermethylation เพื่อหยุดการแสดงออกของยีน^{1,2}

CpG island hypermethylation

จากการศึกษาผลกระทบต่อการแสดงออกของยีนจากขบวนการเติมหมู่เมทิลเข้าไปที่บริเวณ CpG island ของยีนพบว่า การเติมหมู่เมทิลเข้าไปจะทำให้โปรตีนกลุ่ม methyl-CpG binding protein เข้ามาจับกับ 5-methylcytosine ซึ่งมีผลต่อโครงสร้างของ chromatin และโปรตีน histone ทำให้มีการยับยั้งการแสดงออกของยีน และยังพบว่าการเติมหมู่เมทิลนั้นจะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของนิวคลีโอไทด์บริเวณโปรโมเตอร์ของยีนทำให้ไม่สามารถจับแบบจำเพาะกับ transcription factors ต่างๆ เช่นโปรตีน c-myc หรือ E2F ได้ ส่งผลให้ยีนหยุดการสังเคราะห์โปรตีน^{2,3} ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงขบวนการเติมหมู่เมทิลเข้าไปที่บริเวณ CpG island ของยีน ทำให้ยีนไม่สามารถแสดงออกได้ตามปกติ

ถ้าการควบคุมปฏิกิริยาการเติมหมู่เมทิลบนดีเอ็นเอผิดปกติไปก็จะทำให้เกิดภาวะ CpG island hypermethylation ของยีนได้ง่ายโดยเฉพาะการเกิด DNA methylation ของยีนด้านมะเร็งที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้นการเกิด DNA methylation ที่บริเวณโปรโมเตอร์ของยีนมีผลทำให้เกิดการยับยั้งการแสดงออกของยีน โดยเฉพาะยีนด้านมะเร็งชนิดต่างๆ ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการลุกลามและรุนแรงเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาโรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมพบว่าครึ่งหนึ่งของยีนด้านมะเร็งมักจะพบภาวะการเกิด DNA methylation ที่บริเวณโปรโมเตอร์ของยีน เช่นการเกิด DNA methylation ของยีน p16, GSTP1 ในมะเร็งต่อมลูกหมากและยีน ER, PR, BRCA1, GSTP1 ในมะเร็งเต้านม^{3,4} นอกจากนี้ CpG island hypermethylation ยังมีผลทำให้ยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอหยุดการทำงาน เช่น ยีน hMLH1 ทำให้เกิดภาวะ microsatellite instability ที่พบมากที่สุดโรคมะเร็งลำไส้⁵

Hypomethylation

ขบวนการเติมหมู่เมทิลนอกจากจะควบคุมการแสดงออกของยีนแล้วยังพบว่ายังควบคุมการแสดงออกของดีเอ็นเอกลุ่ม retrotransposon ได้ด้วย ซึ่ง retrotransposon เป็นหน่วยดีเอ็นเอที่อยู่บนจีโนมของมนุษย์มีลักษณะการเรียงตัวของลำดับเบสแบบซ้ำกันชนิด interspersed repeat พบกระจายอยู่ที่ต่างๆ ในดีเอ็นเอ สามารถเคลื่อนย้ายไปยังจุดต่างๆบนจีโนมได้เพราะมีโครงสร้างแบบอาร์เอ็นเอนำรหัส แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ SINEs (short interspersed repeated

sequences) มีขนาดสั้นประมาณ 130-300 เบส ที่รู้จักกันดีคือกลุ่มเบส Alu ซึ่งพบกระจายอยู่ทั่วไปของจีโนม และกลุ่ม LINEs (long interspersed repeated sequences) เป็นกลุ่มของเบสซ้ำที่มีขนาดยาวกว่า SINEs กลุ่มที่รู้จักกันดีคือ LINE-1 หรือ L1 การเคลื่อนย้ายของทั้ง SINEs และ LINEs จะเข้าไปแทรกที่บริเวณต่างๆของดีเอ็นเอ โดยการตัดสายดีเอ็นเอเป้าหมายและสร้างสายดีเอ็นเอใหม่ การเข้าไปแทรกบนตำแหน่งต่างๆของดีเอ็นเออาจเป็นสาเหตุของการกลายพันธุ์หรือความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ มีรายงานพบว่าขบวนการ hypermethylation จะช่วยยับยั้งการทำงานและการแสดงออกของดีเอ็นเอกลุ่มนี้ ในกรณีของ LINE-1 การเข้าไปแทรกที่จุดต่างๆบนจีโนมมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงถ้าจุดที่แทรกเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ควบคุมยีน เช่นเกิดการยับยั้งการทำงานของยีนที่สร้างโปรตีนในการควบคุมการแบ่งเซลล์ (tumor suppressor) หรือกระตุ้นยีนที่สร้างโปรตีนส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์ (oncogene) เซลล์จึงต้องมีวิธีการยับยั้งการทำงานของ LINE-1 คือการเติมหมู่เมทิลที่บริเวณ CpG island ของ LINE-1 ทำให้ไม่สามารถเกิด transcription ได้โดยเอ็นไซม์ DNA methyltransferase แต่ถ้าเอ็นไซม์ตัวนี้ผิดปกติไปสิ่งที่ตามมาคือ 5'methylcytosine เปลี่ยนกลับมาเป็นไซโตซีนหรือเรียกว่า LINE-1 hypomethylation ทำให้ LINE-1 สามารถสังเคราะห์อาร์เอ็นเอได้เป็น retrotransposon และเคลื่อนย้ายไปแทรกที่ต่างๆบนจีโนม และไปกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่สร้างโปรตีนที่ช่วยในการแบ่งตัวของเซลล์ เช่นยีน c-myc หรือ H-Ras ได้จึงสามารถพบ LINE-1 hypomethylation

ได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูกและอาจมีส่วนทำให้มะเร็งลุกลามได้^{2,3}

การศึกษา DNA methylation ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทย

จากงานวิจัยต่างๆพบว่า การเกิด DNA methylation ของยีนที่เกี่ยวข้องมักจะเกิดในโรคมะเร็งระยะเริ่มต้นทำให้สามารถใช้ความผิดปกติของการเกิด methylation ของยีนเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญในการตรวจสอบโรคมะเร็งชนิดต่างๆ จึงมีการศึกษาการเกิด DNA methylation ของยีนต่างๆเพิ่มมากขึ้นรวมทั้งการศึกษาในประเทศไทยด้วยดังตัวอย่างที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้

มะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งตับที่สำคัญมี 2 ชนิดคือ hepatocellular carcinoma และมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ซึ่งพบมากที่สุดในโลกที่ภาคอีสานของไทย เนื่องจากประชาชนแถบนี้นิยมรับประทานปลาดิบซึ่งมีพยาธิใบไม้ตับ (opisthorchis viverrini) อยู่ในตัวปลา พยาธิจะหลั่งสารเมตาบอไลต์ที่ส่งผลให้เกิดอนุมูลอิสระและทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังที่บริเวณท่อน้ำดีจนเกิดความผิดปกติของดีเอ็นเอ และสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ได้ ในการศึกษาการเกิด DNA methylation ในมะเร็งมะเร็งท่อน้ำดีในปี พ.ศ.2548 นักวิชาการจากมหาวิทยาลัยขอนแก่นได้ศึกษายีนในกลุ่มที่ทำหน้าที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอคือ hMLH1 และพบว่าร้อยละ 44.6 ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมีการเกิด hypermethylation ที่ตำแหน่งโปรโมเตอร์ของยีน hMLH1 และยังพบว่าร้อยละ 17.2

ของผู้ป่วยที่มี hypermethylation มีภาวะ loss of heterozygosity (LOH) ด้วย นอกจากนี้การเกิด hypermethylation ยังมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยกลุ่ม poorly differentiated อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴ ต่อมาในปี พ.ศ. 2552 นักวิจัยจากมหาวิทยาลัยขอนแก่นเช่นกัน ได้ศึกษายีนด้านมะเร็งชื่อ Runt-related transcription factor 3 (RUNX3) ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1(1p36) พบการเกิด hypermethylation ของยีน RUNX3 ร้อยละ 49.1 ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและร้อยละ 57.1 ใน intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines ขณะเดียวกันก็พบว่าการเกิด hypermethylation มีผลต่อการยับยั้งการแสดงออกของยีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ สำหรับการศึกษานี้ในมะเร็งตับนั้น คณะวิจัยที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติได้ทดลองตรวจการเกิด DNA methylation บนตำแหน่งโปรโมเตอร์ของยีนด้านมะเร็ง p16^{INK4a} ที่อยู่บนโครโมโซม 9p21 ซึ่งผลการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็งร้อยละ 41.1 พบการเกิด DNA methylation ในขณะที่พบในเซลล์ปกติข้างเคียงเพียงร้อยละ 6.9⁸ และในปี พ.ศ. 2553 คณะวิจัยได้ศึกษายีนด้านมะเร็งเพิ่มเติมคือยีน ras association domain family 1A (RASSF1A) บน โครโมโซม 3p21.3 พบว่าเกิดภาวะ DNA methylation ถึงร้อยละ 86 ของเซลล์มะเร็งตับ และมีการแสดงออกของยีนลดลงร้อยละ 36 และยังพบความสัมพันธ์กับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีด้วย⁹

มะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการตายของสตรีทั่วโลกเป็นอันดับหนึ่งรวมทั้งประเทศไทยด้วย โดยพบ

อัตราการเกิดโรคมะเร็งในจังหวัดที่มีความเจริญ เช่น กรุงเทพมหานคร เชียงใหม่ สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมมาจากปัจจัยหลายอย่างได้แก่ การใช้ชีวิตประจำวัน เช่นการบริโภคอาหารที่มีสารก่อมะเร็งหรือสารที่มีไขมันสูง การอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่เป็นพิษ ความผันแปรของฮอร์โมนเพศ และที่สำคัญเกิดจากภาวะทางพันธุกรรมหรือความผิดปกติของยีน โดยยีนที่เกิดความผิดปกติในมะเร็งเต้านมมีหลายกลุ่มที่สำคัญเช่นยีนในกลุ่ม GST ที่มีหลายชนิด และมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง เช่นการศึกษาในปี พ.ศ. 2552 ของ ธนศ พงศ์ธีรรัตน์ และคณะ¹⁰ รายงานการหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด DNA methylation และความหลากหลายของยีน GSTP1 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทยโดยใช้เทคนิคพีซีอาร์ ผลการศึกษาพบว่ามีความถี่ของการเกิด hypermethylation ของยีน GSTP1 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 26 และการเกิด hypermethylation นี้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการแพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วย แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีนและการเกิด DNA methylation ของยีน GSTP1 และต่อมาในปี พ.ศ. 2553 มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง DNA methylation และการแสดงออกของยีน GSTP1 ในมะเร็งเต้านมโดยนักวิจัยจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพบการเกิด DNA methylation ของยีน GSTP1 ร้อยละ 28 ของผู้ป่วยและยังมีส่วนต่อการยับยั้งการแสดงออกของยีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹

มะเร็งโพรงหลังจมูก

มะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นโรคมะเร็งที่พบบาก

ในตอนใต้ของประเทศจีนและประเทศในกลุ่มอาเซียน สาเหตุพบว่ามีมาจากไวรัส Epstein-Barr virus (EBV) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของยีนต่างๆของเซลล์ในเนื้อเยื่อโพรงหลังจมูก จึงคาดว่าไวรัส EBV จะเป็นตัวส่งเสริมที่สำคัญในการทำให้เกิดขบวนการ DNA methylation ของยีนต้านมะเร็งในเซลล์ในปี พ.ศ. 2550 นักวิชาการที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ศึกษาการเกิด DNA methylation ของกลุ่มยีนต้านมะเร็งได้แก่ CCNA1, HRASLS3, RARRES1, CLMN, EML1, TSC22, LOH11CR2A และ MCC ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่ายีนกลุ่มนี้มีการแสดงออกของยีนที่ลดลงในเซลล์ผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก ผลการศึกษาพบว่ามีความ hypermethylation ที่บริเวณตำแหน่งโปรโมเตอร์ของยีน CCNA1 RARRES1 และ HRASLS ร้อยละ 48, 51 และ 17 ตามลำดับ ในเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยขณะที่ไม่พบภาวะดังกล่าวในเซลล์เนื้อเยื่อโพรงหลังจมูกปกติ¹² ต่อมาในปี พ.ศ. 2551 คณะวิทยาศาสตร์ โรงพยาบาลรามคำแหง มหาวิทยาลัยมหิดล ได้ศึกษายีนด้านการแพร่กระจายของมะเร็งชื่อ E-cadherin กับความสัมพันธ์ต่อปริมาณของไวรัส EBV พบว่าเกิดภาวะ DNA methylation ของยีนดังกล่าวถึงร้อยละ 73.7 และพบไวรัส EBV ร้อยละ 78.6 ในเซลล์ของผู้ป่วยซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยในขณะที่ไม่พบการเกิด DNA methylation และเชื้อไวรัส EBV ในเซลล์ปกติ¹³

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัยเช่น การอักเสบ สารอนุมูลอิสระ ภาวะ

oxidative stress ที่มีส่วนทำให้เซลล์พัฒนาจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งและปัจจัยสำคัญคือ ปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งอาจมีทั้งการกลายพันธุ์ของยีน หรืออาจเกิดจากความผิดปกติอื่นๆทางพันธุกรรมโดยเฉพาะการเกิด DNA methylation ของยีนที่เกี่ยวข้องรวมทั้งภาวะ hypomethylation ของดีเอ็นเอ LINE-1 ก็มีผลต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะได้เช่นกัน โดยคาดว่าภาวะ oxidative stress จะมีส่วนส่งเสริมให้เกิดภาวะ hypomethylation ในปี พ.ศ. 2555 นักวิจัยจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ศึกษาความสำคัญของการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะดังกล่าว โดยเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วย และกลุ่มคนปกติมาสกัดดีเอ็นเอเพื่อนำไปใช้ศึกษา ผลการทดลองสรุปว่ามีความเกี่ยวข้องกันระหว่างภาวะ oxidative stress และ hypomethylation โดยเมื่อมีภาวะ oxidative stress ที่สูงขึ้นพบว่าสัมพันธ์กับการลดลงของการเกิด DNA methylation ของดีเอ็นเอ LINE-1¹⁴ และในปี พ.ศ. 2556 ก็มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ oxidative stress ที่สูงกับการเกิด methylation ของ LINE-1 อีกครั้งหนึ่ง โดยศึกษาพร้อมกับยีน RUNX3 พบว่าการเกิด DNA methylation ของ LINE-1 ลดลงเมื่อมีภาวะ oxidative stress แต่ DNA methylation ของยีน RUNX3 กลับเพิ่มขึ้นเมื่ออยู่ในสภาวะเดียวกันซึ่งเป็นไปได้ว่ากลไกที่อนุมูลอิสระจะไปกระตุ้นการเกิด DNA methylation ของดีเอ็นเอแบบ interspersed repeat และการเกิด DNA methylation ที่ตำแหน่งโปรโมเตอร์ของยีนมีความแตกต่างกัน¹⁵

เอกสารอ้างอิง

1. Kulis M, Queirós AC, Beekman R, Martín-Subero JI. Intragenic DNA methylation in transcriptional regulation, normal differentiation and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1829:1161-74.
2. How Kit A, Nielsen HM, Tost J. DNA methylation based biomarkers: practical considerations and applications. *Biochimie* 2012;94:2314-37.
3. ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์. ชีวโมเลกุลของโรคมะเร็ง. ปทุมธานี: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยรังสิต; 2555.
4. Taylor SM. P53 and deregulation of DNA methylation in cancer. *Cellscience Reviews* 2006;2:1742-8130.
5. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008;29: 673-80.
6. Limpaboon T, Khaenam P, Chinnasri P, Soonklang M, Jearanaikoon P, Sripa B, et al. Promoter hypermethylation is a major event of hMLH1 gene inactivation in liver fluke related cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2005;217:213-9.
7. Dachrut S, Banthaisong S, Sripa M, Paeyao A, Ho C, Lee SA, et al. DNA copy-number loss on 1p36.1 harboring RUNX3 with promoter hypermethylation and associated loss of RUNX3 expression in liver fluke-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:575-82.
8. Saelee P, Petmitr S, Wongkham S, Chariyalertsak S, Homcha-cm P. Detection of DNA methylation of p16INK4a in hepatocellular carcinoma by methylation specific polymerase chain reaction. *Thai Cancer J* 2009;29:72-9.
9. Saelee P, Wongkham S, Chariyalertsak S, Petmitr S, Chuensumran U. RASSF1A promoter hypermethylation as a prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1677-81.
10. Pongtheerat T, Pakdeethai S, Purisa W, Chariyalertsak S, Petmitr S. Promoter methylation and genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene (GSTP1) in Thai breast-cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2731-4.

11. Pakdeethai S, Fongchaiya V, Pongtheerat T, lampenkhæ K, Sampatanukul P. Relation between promoter methylation and protein expression of Glutathione S-transferase gene class P1 (GSTP1) in breast cancer. *Asian Archives of Pathology* 2012; 8:45-53.
12. Yanatatsaneejit P, Chalermchai T, Kerekhanjanarong V, Shotelersuk K, Supiyaphun P, Mutirangura A, et al. Promoter hypermethylation of CCNA1, RARRES1, and HRASLS3 in nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2008;44:400-6.
13. Niemhom S, Kitazawa S, Kitazawa R, Maeda S, Leopairat J. Hypermethylation of epithelial-cadherin gene promoter is associated with Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 2008;32:127-34.
14. Patchsung M, Boonla C, Amnattrakul P, Dissayabutra T, Mutirangura A, Tosukhowong P. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation and oxidative stress: correlation and bladder cancer diagnostic potential. *PLoS One* 2012;7:e37009.
15. Wongpaiboonwattana W, Tosukhowong P, Dissayabutra T, Mutirangura A, Boonla C. Oxidative stress induces hypomethylation of LINE-1 and hypermethylation of the RUNX3 promoter in a bladder cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:3773-8.

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 วิเคราะห์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด

2. บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

3. บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย

4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และใส่เลขหน้าทางมุมขวามือ

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

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

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิง จะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จาการวารสาร

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

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

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

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

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

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

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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

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

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

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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

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

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

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

หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

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

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

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

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

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- | | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า | อัตรา | 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า | อัตรา | 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า | อัตรา | 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า | อัตรา | 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า | อัตรา | 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | 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 32 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2555) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

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

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาคิบัติ

เลขที่บัญชี 026-228501-4 ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400