



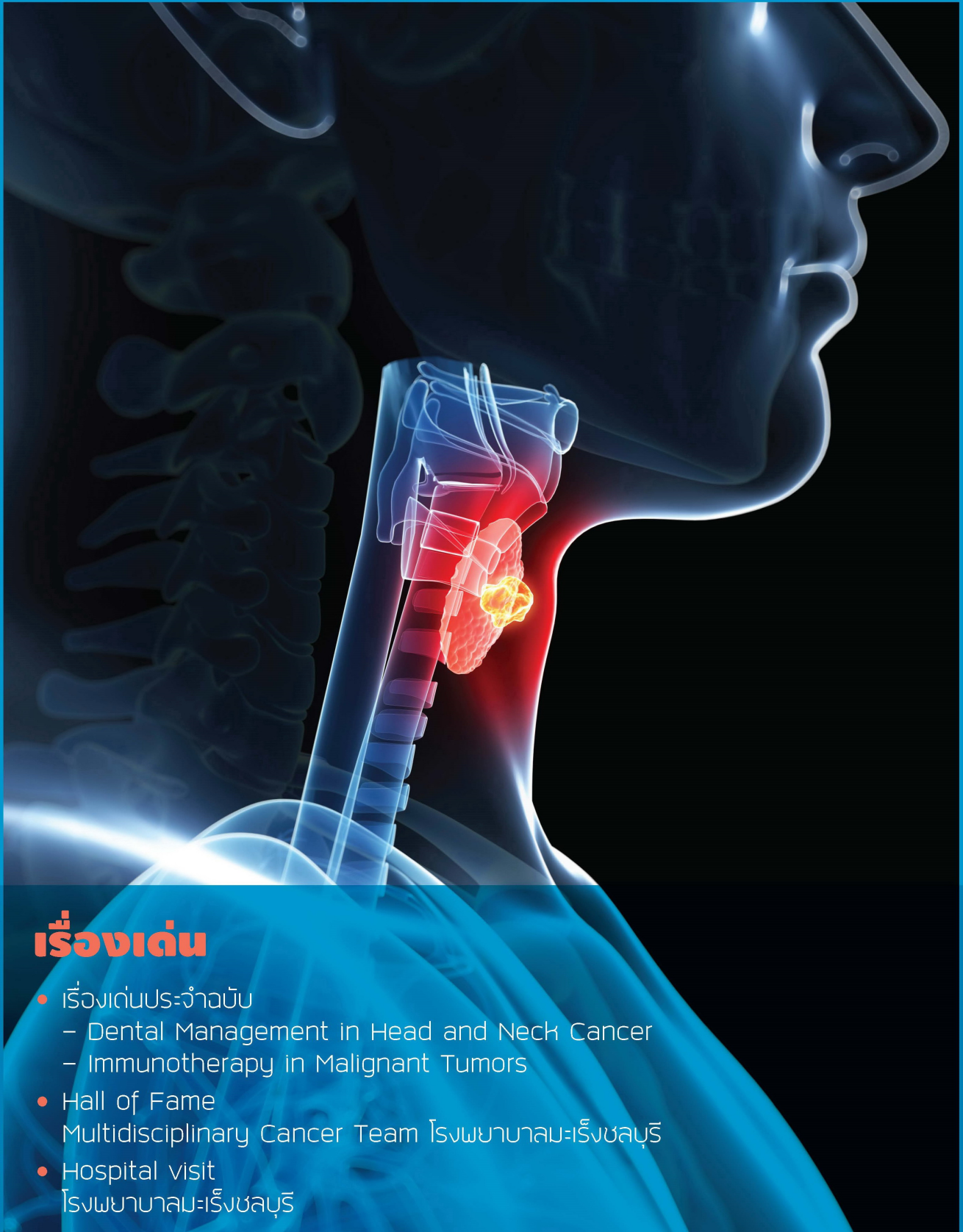
ISSN 0125-1643

JOURNAL OF THE DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES

วารสาร

กรมการแพทย์

วารสารราย 2 เดือน ปีที่ 42 ฉบับที่ 1 ประจำเดือนมกราคม-กุมภาพันธ์ 2560



เรื่องเด่น

- เรื่องเด่นประจำฉบับ
 - Dental Management in Head and Neck Cancer
 - Immunotherapy in Malignant Tumors
- Hall of Fame
Multidisciplinary Cancer Team โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี
- Hospital visit
โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี



ปีที่ 42 ฉบับที่ 1 ประจำปี ๒๕๖๑

วารสารกรมการแพทย์

ISSN 0125-1643

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ประสบการณ์ การวิจัย และค้นคว้าทางวิชาการแพทย์
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารการอบรมวิชาการทางการแพทย์
3. เพื่อพัฒนาองค์ความรู้ทางการแพทย์ นวัตกรรมทางการแพทย์ แก่บุคลากรด้านสาธารณสุข

ผู้อำนวยการ : อีรพล โตพันธานนท์

รองผู้อำนวยการ : ประพนธ์ ตั้งศรีเกียรติกุล, ภาสกร ชัยวานิชศิริ, ณรงค์ อภิกุลวณิช, ปานเนตร ปางพุมิพงศ์

บรรณาธิการ : อากาศ พัลณเรืองใจ

คณะบรรณาธิการ :

กมลเนตร วรรณเสวก

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

กฤษฎิ์ ประภาสวัตร

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

กฤษณพงศ์ มโนธรรม

โรงพยาบาลเลิดสิน

กิตติ เจริญชลวานิช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เกอริ่ง ตั้งสง่า

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกอริ่งไกร เสงี่ยมิ

สถาบันโรคทรวงอก

จารุวรรณ พันธ์มี

โรงพยาบาลราชวิถี

เจริญ ชูโชติถาวร

สถาบันโรคทรวงอก

ชัยชาญ ติโรจนวงศ์

โรงพยาบาลราชวิถี

ชัยรัตน์ โกคำวัฒนา

โรงพยาบาลราชวิถี

ชัยสิทธิ์ แสงทวีสิน

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ชกฤษ เวศ ศรีธำพุทธ

โรงพยาบาลเลิดสิน

โชคชัย เมธโรรัตน์

โรงพยาบาลศิริราช

ณปฏด ตั้งจาตุรนต์รัศมี

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คุณลดา จามจุรี

สาขาการวิจัยและพัฒนาหลักสูตร

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัย

ศรีนครินทรวิโรฒ

ศุภณัฐ สุวพันธ์

สถาบันสิรินธรเพื่อการฟื้นฟูสมรรถภาพ

ทางการแพทย์แห่งชาติ

ณอม บรรณประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทรงคุณ วิทยุวรรณ

สถาบันพยาธิวิทยา

ทวีรัตน์ ชูเอก

โรงพยาบาลราชวิถี

ทวีชัย เตชะพงษ์วรชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธนรัตน์ อัมสุวรรณ์ศรี

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยี

ทางการแพทย์ กรมการแพทย์

กระทรวงสาธารณสุข

ธโนนิตย์ โชตนฤดี

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บุษกร โลหารขุน

สถาบันสิรินธรเพื่อการฟื้นฟูสมรรถภาพ

ทางการแพทย์แห่งชาติ

เบญจมา เชี่ยวหวาน

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ

สำนักวิชาการสาธารณสุข

กระทรวงสาธารณสุข

ปฐมพร ศิริประภาศิริ

โรงพยาบาลราชวิถี

ประธาน จินายน

สถาบันร่วมผลิตแพทย์ กรมการแพทย์

มหาวิทยาลัยรังสิต

ประยูร โกทิพย์

โรงพยาบาลบ้านไผ่

ประเสริฐ ธนกิจจารุ

โรงพยาบาลราชวิถี

ปานเนตร ปางพุมิพงศ์

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ปาริชาติ สรเทศน์

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ปิยะภัทร เดชพระธรรม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เปี่ยมลาก แสงสายัณห์

สถาบันโรคทรวงอก

พงศ์ศักดิ์ ปัจฉิมะกุล

โรงพยาบาลราชวิถี

พงษ์ลดา สุพรรณชาติ

สถาบันโรคทรวงอก

พลรัตน์ วิไลรัตน์

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

พิมพ์ใจ นัยโกวิท

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

กระทรวงสาธารณสุข

พิมพ์พรรณ กฤตยรังสรรค์

สถาบันโรคผิวหนัง

ไพศาล ร่วมวิบูลย์สุข

โรงพยาบาลราชวิถี

ภาคภูมิ สุพิพันธ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภูทังค์ เอกะวิภาด

สถาบันประสาทวิทยา

ภูษิต เพื่องฟู

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ม.ล.กรเกียรติ์ สนิทวงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยิ่งสุมาลย์ เจาะจิตต์

สถาบันสิรินธรเพื่อการฟื้นฟูสมรรถภาพ

ทางการแพทย์แห่งชาติ

ยุทธนา แสงสุดา

โรงพยาบาลราชวิถี

รังสรรค์ นิรามิข

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

วรัท ทรศณะวิภาส

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วไลยอร์ ปรัชญพฤทธิ

สถาบันโรคผิวหนัง

วิจิตร อรานนท์

ศูนย์เทคโนโลยีทางทันตกรรมขั้นสูง

วิชัย อธิชัยกุลทล

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

วินัดดา ปิยะศิลป์

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

วินัย วานานุกุล

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

วิรัตน์ เศรษฐกิจ

สถาบันเวชศาสตร์สมเด็จพระสังฆราช-

ญาณสังวรเพื่อผู้สูงอายุ

วิโรจน์ วิรัช

สถาบันัญญรักษ์

วิระ บุรณะกิจเจริญ

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวนิช

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

สมชัย ชัยชุมมงคผลลาภ

สำนักวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวง

สาธารณสุข

สมชาย โทณะบุตร

สถาบันประสาทวิทยา

สมบุญธรรม คุณมาธิคม

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

สมบุญธรรม ทรัพย์วงศ์เจริญ

โรงพยาบาลราชวิถี

สมศักดิ์ คุปต์นริศชัยกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมศักดิ์ ลิเชวงวงศ์

โรงพยาบาลเลิดสิน

สละ อุบลฉาย

สมาคมรังสีเทคนิคแห่งประเทศไทย

สวิง ปันจัยสิทธิ์

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สุชาติ พหลภาคย์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล

สถาบันประสาทวิทยา

สุพจน์ แจ่มสุวรรณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุรศักดิ์ อำมาตย์โยธิน

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยี

ทางการแพทย์ กรมการแพทย์

กระทรวงสาธารณสุข

แสงชัย พฤทธิพันธุ์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

อดิเรก จิระพงศ์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

อรรถสิทธิ์ ศิริสุบัต

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยี

ทางการแพทย์ กรมการแพทย์

กระทรวงสาธารณสุข

อรุณ จิรวินัยกุล

คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

อรุณวรรณ พฤทธิพันธุ์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

อัญชลี ศิริพิทยาคุณกิจ

สถาบันวิจัยแห่งชาติ (องค์การมหาชน)

อากาศี จุฬาสัต

สถาบันประสาทวิทยา

อารยา ประเสริฐชัย

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ

มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

อุไรวรรณ โชติเกียรติ

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

เอกชัย โควาวีสาร

โรงพยาบาลราชวิถี

ฝ่ายจัดการ : ศิวาพร สังวรม - นิจันันต์ แก้วไธย - เสด็จ เป้าพุมมา

สำนักงาน : สำนักงานวารสารกรมการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทร. 0 2590 6276 โทรสาร. 0 2965 9862

กำหนดการตีพิมพ์ ปีละ 6 ฉบับ (ฉบับ ม.ค.-ก.พ. มี.ค.-เม.ย. พ.ค.-มิ.ย. ก.ค.-ส.ค. ก.ย.-ต.ค. พ.ย.-ธ.ค.)

วิสัยทัศน์ของกรมการแพทย์

ประชาชนได้รับบริการทางการแพทย์ที่มีคุณภาพและมาตรฐานวิชาชีพอย่างเสมอภาคภายในปี 2564

พันธกิจ

1. ศึกษา วิจัย ประเมิน พัฒนา และเผยแพร่องค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์
2. กำหนด พัฒนา และติดตามคุณภาพมาตรฐานการรักษาระบบของหน่วยงานทั้งภาครัฐและเอกชน
3. ถ่ายทอด เทียบเทียบระบบการทางการแพทย์ รวมทั้งสนับสนุนด้านวิชาการแก่เครือข่ายระดับบริการสุขภาพและประชาชน
4. บริการการแพทย์เฉพาะทางในระดับตติยภูมิและสูงกว่าอย่างได้มาตรฐานในระดับสากล
5. พัฒนาและเสนอแนะนโยบายด้านการแพทย์เพื่อแก้ไขปัญหาสุขภาพของประชาชน
6. เสนอแนะนโยบาย แนวทางการป้องกัน ควบคุม และบำบัดรักษาผู้ติดเชื้อและกลุ่มเสี่ยง



บทบรรณาธิการ

สวัสดิ์ครับท่านผู้อ่าน วารสารกรมการแพทย์ฉบับนี้ก้าวขึ้นสู่อายุที่ 42 แล้ว เป็นฉบับที่ 1 ประจำเดือนมกราคม-กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 และก็ยังเต็มอิ่มด้วยเนื้อหาที่มีประโยชน์

เรื่องเด่นประจำฉบับนี้เป็นเรื่อง Dental Management of Head and Neck Cancer ภาวะผลแทรกซ้อนในทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจากการรักษา โดยสมทกคณะรังสีวิทยาและศัลยศาสตร์ท่อน้ำลายของผู้ป่วย ทั้งระหว่างและภายหลังการรักษา ทีมแพทย์ในสถานะผู้ให้บริการด้านสุขภาพจึงจำเป็นต้องรู้และเข้าใจโรครวมทั้งมีทัศนคติช่วยเหลือที่เกิดขึ้นแก่ผู้ป่วย

คอลัมน์ Hospital visit ฉบับนี้มีเนื้อหาสอดคล้องกับเรื่องเด่น จะพาท่านผู้อ่านไปเยี่ยมชม “โรงพยาบาลมะเร็งรังสีวิทยา” โดยเฉพาะการทำงานของแผนกดูแลผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

ส่วนคอลัมน์ Hall of Fame ขอนำเสนอบุคลากรและทีมงานคุณภาพของหน่วยงานดังกล่าว ซึ่งนำทีมโดย นพ.อดิษฐ์ โตธีพานิช แพทย์เฉพาะทางโรคคอ นาสิก

คอลัมน์ Pro & Con? เป็นเรื่องราวหนึ่งเรื่องโรคสมองเสื่อม ซึ่งน่าสนใจมาก โดยเฉพาะสังคมไทยที่กำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ และเรื่องราวของไทยแลนด์ 4.0 ที่ได้บันทึกย่อครั้งนั้นอ่านได้ในคอลัมน์จดหมายจากผู้อ่านครับ

วารสารกรมการแพทย์ฉบับนี้ รอเวลาไปอ่าน... พบกันใหม่ฉบับหน้า สวัสดิ์ครับ

นพ.อาทศ พัฒนเรืองไล
บรรณาธิการ

วารสารกรมการแพทย์เป็นวารสารที่ผ่านการรับรองคุณภาพของศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (TCI) โดยเป็นวารสารที่ผ่านการประเมินในกลุ่มที่ 1 ประโยชน์ที่ได้รับแบ่งเป็น 3 กลุ่ม

๐ กลุ่มที่ 1 นักศึกษา : สามารถอ้างอิงบทความตีพิมพ์เพื่อขอจบการศึกษา

๐ กลุ่มที่ 2 ข้าราชการ : สามารถอ้างอิงบทความตีพิมพ์เพื่อขอปรับตำแหน่งทางวิชาการ

๐ กลุ่มที่ 3 วงศ์หรือสถาบัน : สามารถอ้างอิงคุณภาพวารสารได้

วารสารกรมการแพทย์ยินดีรับบทความและผลงานทางวิชาการเพื่อพิจารณาพิมพ์ลงในวารสาร จึงขอเชิญสมาชิกและผู้สนใจทุกท่านส่งต้นฉบับตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในคำชี้แจงการส่งเรื่องเพื่อลงพิมพ์ไปยังสำนักงานวารสารกรมการแพทย์

โดยส่งมาที่... บรรณาธิการ วารสารกรมการแพทย์

สำนักงานวารสารกรมการแพทย์

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ถ.ติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทร. 0 2590 6276 โทรสาร. 0 2965 9862

E-mail : arkas_dms@yahoo.com

ข้อความและข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ
ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการหรือของวารสารกรมการแพทย์

สารบัญ

เรื่องเด่นประจำฉบับ	หน้า
Dental Management in Head and Neck Cancer	005
Immunotherapy in Malignant Tumors	012
Hall of Fame	017
Multidisciplinary Cancer Team โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	
Hot จาก Web	026
innovation	028
Interesting Case	029
Pro & Con?	030
ทางหนีของโรคสมองเสื่อม	
Hospital visit	037
โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	
สารบัญนิพนธ์ต้นฉบับ	040
Photo Quiz	123
ข้อมูลบริการการอบรมทางการแพทย์	124
เกณฑ์การส่งบทความ	125
จดหมายจากผู้อ่าน	128
Thailand 400	

Dental Management in Head and Neck Cancer

จอนจง มั่งคั่ง ก.บ.
โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

บทนำ

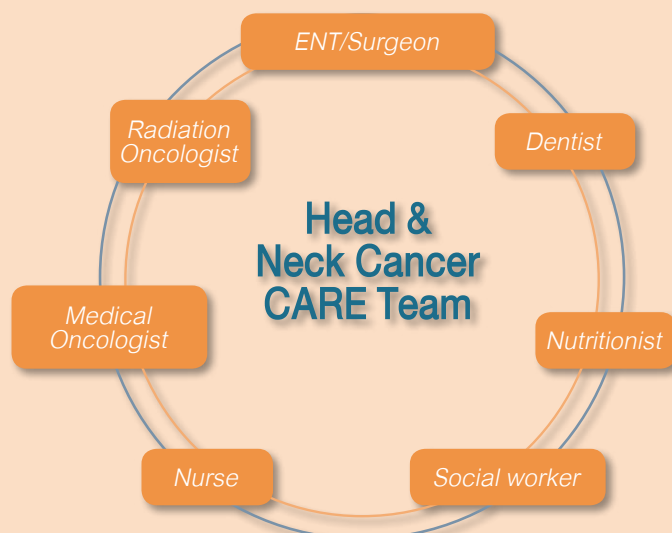
มะเร็งบริเวณศีรษะและคอ เป็นโรคที่เกิดจากเยื่อภายในบริเวณศีรษะและคอ ได้แก่ ช่องปาก คอหอย โปรงหลังจมูก โปรงจมูก ไซนัส กล้องเสียง เนื้อเยื่อรอบกล่องเสียง และต่อมน้ำลายต่างๆ โดยมากกว่าร้อยละ 90 เป็นมะเร็งชนิด Squamous cell carcinomas จากสถิติอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2553-2555 พบผู้ป่วยมะเร็ง ศีรษะ และคอ รายใหม่ 8,039 ราย คิดเป็นร้อยละ 7 ของมะเร็งทั่วร่างกาย การรักษาโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและคอมีหลายวิธีตั้งแต่การผ่าตัด การฉายรังสี หรือการใช้เคมีบำบัด โดยอาจใช้วิธีใดวิธีหนึ่งหรือใช้ร่วมกันก็ได้ ซึ่งจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาที่แตกต่างกันดังนี้

- การผ่าตัดเป็นการนำเนื้อเยื่อที่มีเซลล์ผิดปกติออกให้หมดโดยตัดเป็นบริเวณกว้างจนถึงเนื้อเยื่อที่ไม่มีเซลล์มะเร็ง ถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ หลังการผ่าตัดอาจทำให้เกิดความพิการบริเวณช่องปากและใบหน้า ส่งผลต่อการกลืน พูด เคี้ยว และรูปลักษณ์ของผู้ป่วย
- การฉายรังสีเป็นการใช้ลำแสงพลังงานสูงเพื่อยุติยั้งเซลล์มะเร็งไม่ให้เติบโตและเกิดการตายของเซลล์ แต่รังสีก็มีผลต่อเซลล์ปกติในบริเวณที่แสงครอบคลุมถึงด้วย ในกรณีที่ฉายแสงครอบคลุมบริเวณใบหน้าและช่องปากจะเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ผิวหนังอักเสบ น้ำลายข้นเหนียวเกิดภาวะปากแห้ง การรับรสเปลี่ยนไป ฟันผุลูกหลวม อ้าปากได้จำกัด และอาจเกิดภาวะกระดูกตายจาก

รังสี (Osteoradionecrosis) ผลกระทบเหล่านี้จะเกิดมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ชนิด ขอบเขต และปริมาณรังสีที่ได้รับ ความต้านทานต่อรังสีของแต่ละบุคคล ที่สำคัญคือการดูแลปฏิบัติตนของผู้ป่วย

- การให้ยาเคมีบำบัดเป็นการใช้ยาเพื่อลดและหยุดการเติบโตของเซลล์มะเร็ง โดยมีผลต่อเซลล์ที่แบ่งตัวเร็ว เซลล์ปกติบางเซลล์จึงได้รับผลด้วย ทั้งส่งผลให้เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ เยื่อช่องปากอักเสบ เกิดเยื่อช่องปากอักเสบ เสี่ยงต่อการเลือดออก การติดเชื้อ และการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา (Medicalment-related osteonecrosis of the jaw) ยาบางตัวทำให้น้ำลายลดลง การรับรสเปลี่ยนแปลงไป

จะเห็นได้ว่าผลแทรกซ้อนทางทันตกรรมที่เกิดจากการรักษาโรคมะเร็งนั้นเป็นสิ่งที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งระหว่างและภายหลังการรักษา ทันตแพทย์ในฐานะผู้ให้บริการด้านสุขภาพผู้มีความรู้และทักษะในการดูแลรักษาโรคในช่องปากและระบบบดเคี้ยวเป็นอย่างดีจึงจำเป็นต้องรู้และเข้าใจลักษณะและการดำเนินของโรค รวมทั้งการให้ความช่วยเหลือป้องกัน ดูแล และแก้ไขผลแทรกซ้อนและความพิการต่างๆ ที่เกิดขึ้น โดยเข้าไปมีส่วนร่วมเป็นหนึ่งในทีมแพทย์ผู้ให้การรักษา (Multidisciplinary team approach) โดยมีบทบาทหลักๆ ได้ดังนี้



1. บทบาทด้านการป้องกันและดูแลรักษาผลแทรกซ้อนทางทันตกรรม

ทันตแพทย์มีส่วนสำคัญอย่างมากที่จะช่วยเหลือผู้ป่วยในการป้องกันและดูแลรักษาจากผลกระทบของการรักษาโรคมะเร็งได้โดยแบ่งเป็น 3 ระยะดังนี้

	Before Treatment	During Treatment	After Treatment
Objectives	• Reduce risk & severity of complication • Prevent & reduce oral pain/infection that compromise nutrition	• Pain Control • Prevent Infection • Maintain hygiene and compliance	• Monitoring & Prevention • Reconstruction • Maintain hygiene
To Do	• Assessment • Formulate Treatment Plan • Patient Education • Oral Hygiene Instruction	• Oral Assessment • Management of Mucositis & Xerostomia • Give support and encouragement • Oral Hygiene Instruction	• Oral Assessment • Monitoring & Management of Trismus and Caries • Restorative Dental Care • Prosthodontic rehabilitation (if required) • Oral Hygiene Instruction

1.1 ก่อนรักษาโรคมะเร็ง

มีจุดประสงค์หลัก คือ ลดความเสี่ยงและความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น ป้องกันและลดภาวะที่จะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาได้ครบถ้วน เช่น อาการปวด การติดเชื้อ และภาวะทุพโภชนาการ โดยมีขั้นตอนดังนี้

- ทบทวนประวัติผู้ป่วย เช่น โรคประจำตัวอื่นๆ ประวัติการรักษาที่ผ่านมา ประเมินสภาวะทางร่างกาย ตรวจผลทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น ตรวจฟันและเนื้อเยื่ออย่างละเอียด ถ่ายภาพรังสี Panoramic X-ray ทุกกาย และ Periapical Film เพิ่มบริเวณที่สงสัยว่ามีรอยโรค

- สร้างแผนการรักษาที่เหมาะสม โดยพิจารณาจากข้อมูลต่างๆ แบบองค์รวม ซึ่งข้อมูลเหล่านี้นอกจากเราจะได้มาจากการตรวจร่างกายและตรวจฟันผู้ป่วยแล้วต้องมีการสื่อสารประสานงานที่ดีกับแพทย์ผู้รักษาและบุคลากรอื่นที่เกี่ยวข้องด้วย ปัจจุบันยังไม่มีกฎเกณฑ์ที่แน่นอนสำหรับการถอนฟันขึ้นกับประสบการณ์และการตัดสินใจของทันตแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย แต่มีหลักให้นำไปพิจารณาปรับใช้ตามความเหมาะสมแต่ละรายดังนี้

Criteria for teeth extraction before radiotherapy

- All teeth direct associate with tumor
- Teeth in high-dose radiation field with questionable prognosis
- Retained root
- Non-opposing teeth and compromised hygiene
- Partial eruption
- Periodontitis with furcation involvement
- Non-restorable caries
- Extensive periapical lesion
- Implant with poor maintenance

ให้พิจารณาเริ่มทำหัตถการที่ทำให้เกิดบาดแผล เช่น ถอนฟัน และตัดแต่งกระดูก ก่อนหัตถการอื่น และต้องทำโดยระมัดระวัง ให้มีการบาดเจ็บน้อยที่สุด โดยควรทำให้เสร็จก่อนฉายรังสีอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 5-7 วัน

- เตรียมผู้ป่วย บอกรายละเอียดเกี่ยวกับสภาวะที่ผู้ป่วยเป็น ชี้แจงและให้กำลังใจ บอกถึงปัญหาและให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความเสี่ยงในการเกิดผลแทรกซ้อน แนะนำวิธีการดูแลช่องปากด้วยตนเอง แนะนำเรื่องโภชนาการ ลดปัจจัยเสี่ยงและพฤติกรรมที่เป็นอันตรายต่อช่องปาก ชี้แจงแผนการเตรียมช่องปาก เหตุผล และความจำเป็น ควรมีเอกสารให้ผู้ป่วยและญาติ แล้วมีการเรียกกลับมาทบทวนเป็นระยะ

1.2 ระหว่างรักษาโรคมะเร็ง

บทบาทของทันตแพทย์ในการดูแลทางทันตกรรมในช่วงนี้นั้นมีจุดประสงค์เพียงเพื่อลดความเจ็บปวด ป้องกันการติดเชื้อ

รักษาสภาพช่องปากให้ปกติ กระตุ้นให้ผู้ป่วยยังคงปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างต่อเนื่อง และลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดขึ้น ขณะรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ภาวะปากแห้ง และภาวะอ้าปากจำกัด

ในขณะนี้ถ้าเป็นไปได้ควรนัดผู้ป่วยมาตรวจฟันสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เพื่อสามารถตรวจพบความผิดปกติและแก้ไขได้ทันเวลาที่หลีกเลี่ยงการทำหัตถการในช่องปากโดยเฉพาะหัตถการที่ทำให้เกิดแผลในช่องปาก ให้รักษาตามอาการและรักษาการติดเชื้อในช่องปากเท่านั้น

ถ้าจำเป็นต้องทำฟันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดควรตรวจ CBC ก่อน ถ้ามีค่า Absolute Neutrophil Count (ANC) มากกว่า $1,000 \text{ cell/mm}^3$ และ Platelet count (PLT) มากกว่า $40,000/\text{mm}^3$ สามารถทำหัตถการทั่วไปที่ไม่ใช่การถอนฟันและหัตถการที่ทำให้เลือดออกได้ตามปกติ โดยแนะนำให้นัดมาทำ 1 วันก่อนให้ยาเคมี cycle ต่อไป

คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

- แนะนำให้ทานอาหารอ่อนๆ ดื่มน้ำให้เพียงพอ หลีกเลี่ยงอาหารแข็งเหนียว
- การแปรงฟันและใช้ไหมขัดฟันยังทำได้ตามปกติ กรณีผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดร่วมด้วยให้หลีกเลี่ยงการแปรงฟันและใช้ไหมขัดฟันถ้ามีค่า ANC น้อยกว่า 500 cell/mm^3 หรือ PLT น้อยกว่า $20,000/\text{mm}^3$ ให้ใช้ผ้าก๊อชชุบน้ำเกลือหรือ Chlohexidine mouthwash เช็ดแทน
- อมบ้วนปากด้วย 0.9% Saline หรือ 0.12% Chlohexidine Gluconate ทุก 2-4 ชั่วโมง
- กรณีมีอาการปากแห้ง อมบ้วนปากด้วย Salt and Baking soda solution (ผงฟู 1 ช้อนชา + น้ำ 1 ลิตร + เกลือแกง 1 ช้อนชา) 4-6 ครั้งต่อวัน อาจใช้น้ำลายเทียมช่วยด้วยได้
- ถ้าผู้ป่วยมีแผลเจ็บปวดทานอาหารได้ลำบาก อาจให้ยาอมบ้วนปากผสมยาชา เช่น 2% Xylocaine viscous อมและกลืนก่อนทานอาหาร หรือใช้ยาชาแบบป้าย เช่น Xylocaine gel 4% ทาบริเวณที่เจ็บหรือเป็นแผล
- ให้ผู้ผู้ป่วยฝึกอ้าปากกว้างๆ เป็นประจำ หรือใช้เครื่องมือง่ายๆ ช่วย เช่น ใช้ไม้ไอศกรีมซ้อนกันพันด้วยผ้าก๊อช เพื่อป้องกันการขากรรไกรยึดติด
- หลีกเลี่ยงการใส่ฟันปลอมและสิ่งระคายเคือง
- งดสูบบุหรี่และดื่มสุรา

1.3 หลังรักษาโรคมะเร็ง

เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาครบถ้วนไม่ว่าจากการฉายแสงหรือให้ยาเคมีบำบัด ควรนัดผู้ป่วยมาตรวจเป็นระยะโดย 6 เดือน แรกนัดทุก 4-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นทุก 3-6 เดือน ขึ้นกับความ

สามารถในการดูแลสุขภาพช่องปากของผู้ป่วย เพื่อประเมินสภาวะอ้าปากจำกัดและฟันผุ ทบทวนการดูแลและทำความสะอาดช่องปาก ฟัน เหงือก ลิ้น

การทำฟันในผู้ป่วยหลังฉายแสง

- ในผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งมักมีฟันผุลุกลาม การอุดฟันควรใช้วัสดุที่มีคุณสมบัติปลดปล่อยสารฟลูออไรด์ และยับยั้งฟันผุ (Fluoride release & cariostatic)
- การขูดหินปูนและทำความสะอาดฟันสามารถทำได้ตามปกติ การรักษาโรคเหงือกสามารถทำได้ แต่ผลการรักษาไม่ดีนัก ควรป้องกันไม่ให้เกิดดีกว่า และให้หลีกเลี่ยงการทำ Periodontal surgery
- หลีกเลี่ยงการถอนฟันและหัตถการที่ทำให้เกิดแผลในช่องปาก ถ้าจำเป็นควรปรึกษาแพทย์ อาจต้องให้ Hyperbaric Oxygen ก่อน
- การทำครอบฟันและใส่ฟันสามารถทำได้ แต่ต้องทำด้วยความระมัดระวังและประเมินว่าผู้ป่วยสามารถดูแลรักษาได้เป็นอย่างดี

2. บทบาทในการบูรณะและฟื้นฟูความพิการ อันเกิดจากโรคมะเร็ง

ภายหลังการรักษาโรคมะเร็งโดยเฉพาะการผ่าตัดมักมีความพิการเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเสมอ โดยความรุนแรงขึ้นอยู่กับการปริมาณการสูญเสียเนื้อเยื่อและหน้าที่ของอวัยวะส่วนนั้นๆ มีตั้งแต่ความรุนแรงน้อยไปจนถึงมาก แบ่งได้เป็น

2.1 การสูญเสียฟันบางซี่หรือทั้งปาก

มักเกิดจากการเตรียมช่องปากก่อนการฉายรังสีหรือในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็ก ทำให้ยังคงเหลือเนื้อเยื่ออ่อน กระดูก และฟัน เพียงพอต่อการบูรณะด้วยฟันเทียมได้ อาจเป็นแบบติดแน่น เช่น ครอบฟัน สะพานฟัน และรากฟันเทียม หรือแบบถอดได้ทั้งบางส่วนและทั้งปาก

ฟันเทียม (Denture)



หลังรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยสูญเสียฟันไปบางซี่บูรณะด้วยฟันเทียมบางส่วนถอดได้



บูรณะด้วยฟันเทียมบางส่วนถอดได้
บูรณะด้วยฟันเทียมทั้งปาก

2.2 การสูญเสียอวัยวะในช่องปากซึ่งส่งผลต่อการทำหน้าที่

- ความพิการในขากรรไกรบน การสูญเสียส่วนของขากรรไกรบนเกิดเป็นช่องทะลุระหว่างปากกับจมูก ทำให้เกิดรูรั่วทำให้น้ำและอาหารเข้าสู่ช่องจมูก และการมีลมขึ้นจมูกทำให้มีปัญหาในการสื่อสารด้วยการพูด
- ความพิการของขากรรไกรล่างจะมีความรุนแรงที่สุด เมื่อการสูญเสียนั้นมีผลให้ขากรรไกรไม่ต่อเนื่อง ทำให้การเคลื่อนไหวของขากรรไกรผิดปกติ การสบฟันเปลี่ยน ลิ้นเคลื่อนไหวได้จำกัด และใบหน้าผิดรูป

งานทันตกรรมประดิษฐ์จึงมีความสำคัญในการส่งเสริมคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทั้งการฟื้นฟูด้านร่างกายและภาวะจิตสังคม โดยการบูรณะด้วยสิ่งประดิษฐ์ใบหน้าขากรรไกร เช่น เพดานเทียม อุปกรณ์ช่วยพูดและกลืน เป็นต้น

โดยในกรณีที่แพทย์เห็นว่าผู้ป่วยควรได้รับการบูรณะด้วยสิ่งประดิษฐ์ใบหน้าขากรรไกร (Maxillofacial Prosthesis) ควรส่งผู้ป่วยมารับการประเมินช่องปากและเตรียมการก่อน เนื่องจากการตัดสินใจให้การบูรณะด้วยสิ่งประดิษฐ์นั้น ต้องมีการประเมินหลายๆ ประเด็น อาทิ คุณภาพของเนื้อเยื่อในช่องปาก

การมีปุ่มกระดูกแหลมคม การมีพยาธิสภาพของกระดูกและฟัน ปริมาณน้ำลาย นอกจากนี้แล้วยังต้องมีการชั่งน้ำหนักระหว่าง ประโยชน์ที่จะได้รับและความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น ซึ่งมีทั้งสิ่งประดิษฐ์

ที่ใส่ในห้องผ่าตัด ใส่หลังผ่าตัด ใช้ระหว่างการรักษา และใส่หลัง รักษา โดยการที่ผู้ป่วยได้รับการบูรณะตั้งแต่ต้นจะช่วยให้ฟื้นตัว เร็วซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยในการรักษาต่อไป

เพดานเทียม (Obturator)



หลังรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยมีความ พิกัดของขากรรไกรบนทำให้พูด ไม่ชัดและไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้



ใส่เพดานเทียมเพื่อฟื้นฟูภาพลักษณ์ การสื่อสารด้วยการพูดและการ รับประทานอาหาร



หลังใส่เพดานเทียม 3 เดือน ผู้ป่วย สามารถใช้งานเพดานเทียมได้ดี พูดชัด และทานอาหารได้มากขึ้น

การใส่เพดานเทียมทันทีหลังผ่าตัด (Immediate Surgical Obturator)



หลังผ่าตัดมีช่องทะลุ ระหว่างจมูกและ ปาก



ปิดด้วย Immediate surgical obturator



ถอดเพดานเทียมหลังผ่าตัด 10-14 วัน



ใส่ฟันหน้าเพื่อความสวยงาม

ก่อนการผ่าตัดมีรอยโรค ขนาดใหญ่ที่ขากรรไกรบน

ผู้ป่วยสามารถทานอาหาร ทางปากได้ ภายใน 2-3 วัน หลังผ่าตัด

หลังผ่าตัด 2 สัปดาห์แผลดี ไม่ติดเชื้อ

นำ obturator เดิมมาดัดแปลง เป็น Interim Obturator เตรียมพร้อม สำหรับการ ฉายแสงต่อไป

โดยสรุปโรคมะเร็งเป็นโรคที่คุกคามต่อคุณภาพชีวิตของ ผู้ป่วย ทั้งก่อน ระหว่าง และหลังการรักษา ทันตแพทย์มีส่วน สำคัญในการช่วยเหลือบรรเทาและจัดการปัญหาเหล่านั้นได้ โดยต้องใช้ความรู้ ความสามารถ ทักษะและประสบการณ์ ซึ่งมี

หลายอย่างที่ทันตแพทย์ทั่วไปสามารถทำได้ไม่เพียงแต่การดูแล สุขภาพช่องปาก ทั้งการสนับสนุนทางด้านจิตใจและสังคมนั้น ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและสามารถกลับมาใช้ชีวิตได้ตาม ปกติต่อไป

References

1. Sook-Bin Woo, Nathaniel S. Treister, editors. *Management of the Oncologic Patient. Dental clinics of North America*. 2008; volume 52 issue 1 Pages 1-258
2. โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดูแลรักษาทางทันตกรรมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง. กันยายน; 2555.
3. Pavlatos J, Gilliam KK. Oral care protocols for patients undergoing cancer therapy. *Gen Dent J* 2008;56: 464-78.
4. Sutthavong S, Jansisyanont P, Boonyopastham N. Oral health care in head and neck cancer. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 3): S339-53.
5. Jay Lucas, David Rombach, Joel Goldwein. *Effects of Radiotherapy on the Oral Cavity*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania; Nov 2001. Available from: <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?c=157&id=17>
6. *Clinical Guidelines : The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and / or Bone Marrow Transplantation*. The Royal College of Surgeons of England / The British Society for Disability and Oral Health. Available from http://www.bsdh.org.uk/guidelines/BSDH_RCS_Onco_Radio_BMT_update_2012.pdf
7. *Radiation Therapy and You*. National Institute for Health: U.S. Department of Health and Human Services : Publication No. 12-7157 : 2012. Available from <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/radiation-therapy-and-you/radiationtherapy.pdf>
8. *Chemotherapy and You*. National Institute for Health: U.S. Department of Health and Human Services : Publication No. 11-7156 : 2011. Available from <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/chemotherapy-and-you.pdf>
9. Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *Sci World J [Internet]*. 2014 Jan 8 [cited 2016 Mar 19];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910370/>
10. Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg* 2014;5:117-25.
11. Walker MP, Wichman B, Cheng AL, Coster J, Williams KB. Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:142-8.
12. Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol* 2010;46:464-7.
13. Beumer III J, Curtis TA, Marunick MT, editors. *Maxillofacial rehabilitation: Prosthodontic and surgical consideration*. St. Louis: Ishiyaky EuroAmerica, Inc; 1996.
14. Sinha D, Banerjee S, Chowdhury S. Fabrication of an immediate surgical obturator for a patient with resection of the maxillary antrum and bony orbital floor. *J Prosthet Dent* 2014;112:376-8.
15. Choudhury M, Shanmuganathan N, Padmanabhan TV, Swarup S, Grover M, Arumugam M. Rehabilitation of post surgical maxillectomy defects using interim obturators-a case series. *Indian J Surg Oncol* 2014;5:315-20.
16. Patil PG. New technique to fabricate an immediate surgical obturator restoring the defect in original anatomical form. *J Prosthodont* 2011; 20:494-8.
17. Abdel Fattah H, Zaghloul A. Pre-prosthetic surgical alterations in maxillectomy to enhance the prosthetic prognoses as part of rehabilitation of oral cancer patient. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2010; 22:251-63.

References

18. Park KT, Kwon HB. The evaluation of the use of a delayed surgical obturator in dentate maxillectomy patients by considering days elapsed prior to commencement of postoperative oral feeding. *J Prosthet Dent* 2006;96:449–53.
19. Keyf F. Obturator prostheses for hemimaxillectomy patients. *J Oral Rehabil* 2001; 28:821–9.
20. Devlin H, Barker GR. Prosthetic rehabilitation of the edentulous patient requiring a partial maxillectomy. *J Prosthet Dent* 1992; 67:223–7.
21. Wolfaardt JF. Modifying a surgical obturator prosthesis into an interim obturator prosthesis. A clinical report. *J Prosthet Dent* 1989;62:619–21. ●

Immunotherapy in Malignant Tumors

สิทริ สุขวอชัย พ.บ.
โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

บทนำ

ความรู้พื้นฐานทางระบบภูมิคุ้มกัน

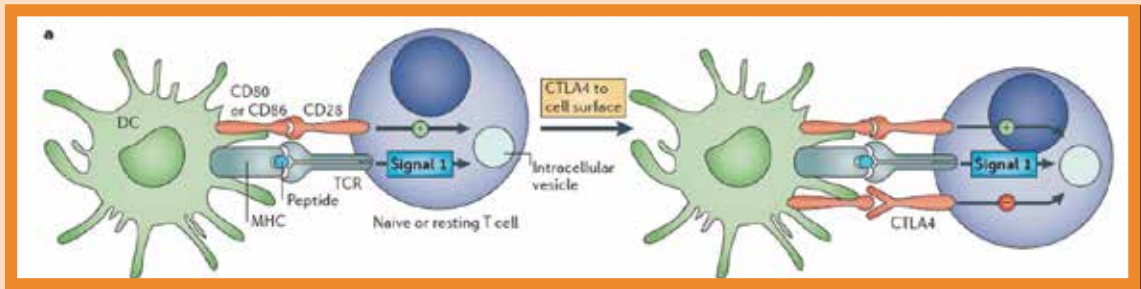
เซลล์มะเร็ง หากเปรียบเทียบกับเชื้อโรค มีคุณสมบัติที่คล้ายกัน คือ เป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย ดังนั้นระบบภูมิคุ้มกันของเราจึงมีการตอบสนองต่อ pathogen ที่แปลกปลอมนี้โดยระบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

กระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายมีคุณสมบัติที่สำคัญ 3 ประการ¹⁻³ 1. มี receptor ที่มากมายหลากหลายและจำเพาะต่อ antigen แปลกปลอมได้ทุกชนิดแทบไม่สิ้นสุด (diversity and specificity) 2. มีระบบความจำ เพื่อตอบสนองได้เร็วขึ้นเมื่อพบ antigen แปลกปลอมในครั้งต่อไป (memory) 3. สามารถแยก antigen ตัวเองออกจาก antigen แปลกปลอมได้เพื่อไม่ทำลายเนื้อเยื่อตนเอง (self tolerance) ภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถแบ่งได้เป็น 2 ระบบ ดังนี้ 1. innate immunity ประกอบด้วย epithelial cells, dendritic cells, natural killer (NK) cells, phagocytic cells (monocytes (รวมถึง macrophage) และ neutrophils), eosinophils, basophils (รวมถึง mast cells) รวมถึงสารเคมีที่สร้างออกมาและระบบโปรตีน complement และ 2. adaptive immunity ได้แก่ B และ T cell lymphocytes (ประกอบด้วย CD4+T-cell (T helper cell) และ CD8+T cell (cytotoxic T cell)) โดยที่ adaptive immunity แบ่งเป็น 2 ระบบ คือ 2.1 humoral immunity ซึ่งตอบสนองต่อ antigen ที่อยู่นอกเซลล์ ได้แก่ B-cell รวมถึง antibodies (Ab) และ 2.2 cellular immunity ซึ่งตอบสนองต่อการติดเชื้อภายในเซลล์ เช่น ไวรัส และตอบสนองต่อเซลล์มะเร็ง

การตอบสนองทาง innate immunity อาศัยตัวรับและตรวจจับความผิดปกติ ที่เรียกว่า pattern recognition receptors (PRR) ที่หลากหลาย ซึ่งหนึ่งในนั้นเป็นโปรตีนในกลุ่ม Toll-like receptors (TLRs) เพื่อเป็นการตอบสนองขั้นต้นต่อกลุ่ม pathogen ที่ไม่จำเพาะมากนัก (เรียกว่า pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) โดยกลไก 1. การปล่อยสารเคมีต่างๆ ออกมาเพื่อเป็นการตอบสนอง เช่น interleukin (IL), tumor necrosis factors (TNF), interferon (IFN) 2. engulf (phagocytosis) pathogen ดังกล่าวและทำลายภายใน หรือ 3. engulf ทำลาย และเสนอบางส่วน ของ pathogen (antigen) นั้น ให้แก่ T-cell ต่อไป หรือกล่าวได้ว่า

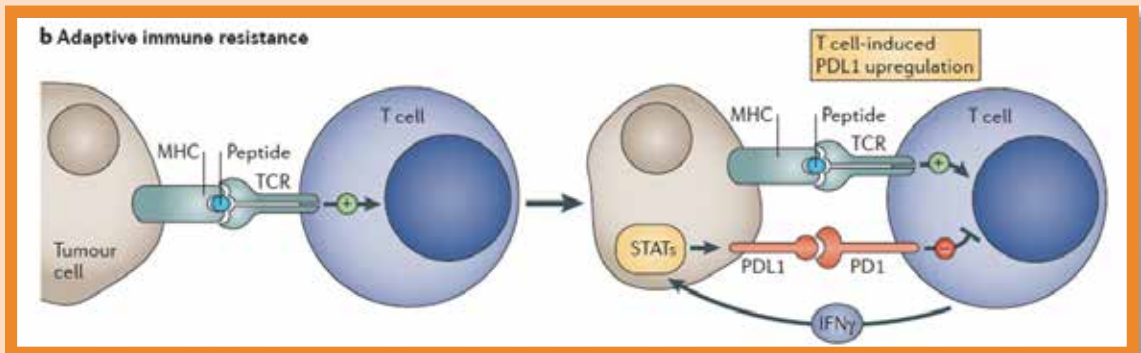
innate immunity อาจทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells (APC) ด้วย เช่น dendritic cells, macrophage และรวมถึง B-cell ด้วย หลังจากนั้นจะเกิดการกระตุ้น adaptive immunity โดย APC เป็นตัวกลาง ผ่านทางเส้นทางต่างๆ แบ่งเป็น 3 pathways ดังนี้ 1. Exogenous pathway เป็นการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมนอกเซลล์ เช่น แบคทีเรีย โดยอาศัย APC engulf และเสนอ antigen (peptide) ของแบคทีเรีย ผ่านทาง MHC II (major histocompatibility complex) เพื่อกระตุ้น CD4+T cell 2. Endogenous pathway เป็นการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมในเซลล์ เช่น ไวรัส อาศัย proteasome ย่อยโปรตีนและเสนอผ่านทาง MHC I เพื่อกระตุ้น CD8+T cell 3. Cross presentation เป็นการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมนอกเซลล์ (คล้าย Exogenous) เช่น protein ของเซลล์มะเร็งโดยอาศัย โดย APC engulf อาศัย proteasome ย่อยโปรตีนและเสนอ antigen (peptide) ของเซลล์มะเร็ง ผ่านทาง MHC I เพื่อกระตุ้น CD8+T cell (คล้าย endogenous) (โดยที่นี้จะเน้นที่เกี่ยวกับเซลล์มะเร็งเป็นหลัก)

การตอบสนองทาง adaptive immunity เป็นการตอบสนองที่ซับซ้อนมากขึ้นและจำเพาะต่อ antigen ชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นอย่างมาก กล่าวคือ dendritic cell ที่ engulf pathogen จะเดินทางจาก peripheral tissue ไปยัง lymph node ข้างเคียง เพื่อส่งสัญญาณต่อไปยัง T-cell ใน lymph node ดังกล่าว เมื่อ naïve หรือ memory T-cell ได้รับสัญญาณจาก APC ผ่านทาง T-cell receptors (TCR) ร่วมกับ Co-stimulatory signal (ทาง B28-B7 (CD80/86)) และเกิดการส่งสัญญาณ Co-inhibitory signal (ทาง CTLA4-B7(CD80/86) หรือ PD1-PDL1 หรือ PD1-PDL2) เพื่อเป็นการรักษาและปรับสมดุลการตอบสนองให้อยู่ในขอบเขตที่เหมาะสมไม่ให้มากเกินไป หรือน้อยเกินไป เรียกช่วงนี้ว่า priming phase (T cell activation stage) ช่วงนี้ดำเนินอย่างช้าๆ และต้องอาศัยสัญญาณต่างๆ มากมาย (ดังรูปที่ 1a) ในทางกลับกัน T-cell ก็ส่งสัญญาณให้ dendritic cell มีการแสดงออกของ co-stimulatory molecules, cytokines และทำให้ dendritic cell มีอายุยาวนานขึ้น ทำให้สามารถเสนอ antigen ได้นานขึ้น



หลังจากนั้น T-cell ดังกล่าวที่ได้รับการกระตุ้นจะเกิดการ differentiation และเข้าสู่ effector phase โดย activated T-cell จะเดินทางจาก lymph node เข้าสู่ infected tissue/ tumor cell (peripheral tissue) เพื่อตอบสนองสิ่งเร้านั้นโดย inflammation reaction และจากผลของ inflammation (เช่น การหลั่ง IFN ของ T cell) จะกระตุ้นให้ infected tissue/tumor เกิดการแสดงออกของ PDL1 และจับกับ PD1 receptor (หรือ

PD1-PDL2) ทำให้จำกัดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ไม่ให้เกิดการทำงานที่มากเกินไปของ activated T cell (negative feedback loop) ซึ่งทำให้ไม่เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเกินขอบเขต ซึ่งเป็นข้อดีต่อร่างกาย ในขณะที่เดียวกัน tumor ก็อาศัยประโยชน์จากกลไกนี้ในการหลบเลี่ยงการทำลายโดยภูมิคุ้มกัน ดังรูป 1b



ดังนั้นหากจะเปรียบเทียบ CTLA-4 และ PD-1 แล้ว⁵ พบว่า ทั้งคู่เหมือนกันที่พบบน T cell เมื่ออยู่ใน activated phase (ไม่พบบน naïve/memory T cell) และจะพบเมื่อมีการทำงานของ TCR แล้วเท่านั้น โดยทำหน้าที่เป็น inhibitory signal อย่างไรก็ตาม PD1 มีข้อแตกต่างจาก CTLA-4 คือ PD 1 ต้องอาศัยการส่งสัญญาณผ่านกระบวนการ transcription ทำให้ช้ากว่าในการแสดงหลังการกระตุ้น (6-12 ชั่วโมง) แต่ CTLA-4 ถูกสร้างเก็บไว้ใน vesicle ภายในเซลล์พร้อมใช้ได้เร็วกว่า (หมายเหตุ⁶ CTLA4 คือ cytotoxic T-lymphocyte antigen และ PD คือ programmed death โดย PD1 พบได้บนผิวเซลล์ต่างๆ หลายชนิด รวมถึง APC แต่ PD2 สามารถพบได้ที่ APC เท่านั้น)

(signaling pathway) หรือป้องกันการจับกันของ receptor บนเซลล์มะเร็ง (dimerization) โดยตรง หรือยับยั้งการสร้างหลอดเลือดโดยจับที่ vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor เช่น bevacizumab

1.2 กลไกที่อาศัยภูมิคุ้มกัน เช่น จับ receptor บนเซลล์มะเร็งแล้วกระตุ้นให้เกิดการกำจัดมะเร็งด้วยกลไกทางภูมิคุ้มกัน antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) โดยอาศัย NK cell เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งหรือกระตุ้นผ่านระบบ compliment แล้วเกิดการทำลายเซลล์มะเร็งโดยสร้างโปรตีนเชิงซ้อนจะทำลายเซลล์มะเร็ง (membrane attack complex, MAC) นอกจากนี้ monoclonal antibodies ยังสามารถจับ tumor antigen บนซากเซลล์มะเร็งที่ตาย (apoptotic body) ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น T cell โดยอาศัย dendritic cell เป็น APC และเกิดการกระตุ้นผ่าน cross presentation pathway ดังกล่าวข้างต้นได้อีกด้วย²

ชนิดของ Immunotherapy ในการรักษาโรคมะเร็ง⁶

1. Monoclonal antibodies มีโครงสร้างเหมือน antibody (Immunoglobulin G, IgG) ในร่างกาย แต่มี receptor ที่ค่อนข้างจำเพาะกับ receptor บนเซลล์มะเร็ง เช่น ยา Cetuximab, Pertuzumab, Rituximab, Trastuzumab โดยกลไกการยับยั้งการเติบโตของมะเร็งผ่านกลไกต่างๆ เช่น

1.1 กลไกที่ไม่อาศัยภูมิคุ้มกัน เช่น จับ receptor บนเซลล์มะเร็ง เพื่อยับยั้งการส่งสัญญาณต่อไปภายในเซลล์มะเร็ง

2. Immune checkpoint inhibitors มีโครงสร้างเป็น monoclonal antibodies เช่นเดียวกันแต่มีกลไกจำเพาะโดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่ immune checkpoint pathway จากที่กล่าวข้างต้นการยับยั้งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเป็นผลดีต่อร่างกาย ในขณะที่มะเร็งก็อาศัยกลไกนี้เพื่อหลบเลี่ยงการโดนทำลายด้วยเช่นกัน การให้ยาที่มีคุณสมบัติหยุดยั้งกลไกที่ยับยั้ง

ภูมิคุ้มกัน (ปลดเบรคออก) จึงเป็นการทำให้ภูมิคุ้มกันทำงานได้มากขึ้นในการกำจัดมะเร็ง แต่ก็เพิ่มผลข้างเคียงคล้ายโรคทางกลุ่ม autoimmune ด้วยเช่นกัน ได้แก่ ยา

2.1 PD-1 inhibitors เช่น nivolumab หรือ pembrolizumab ในการรักษามะเร็งปอด non-small cell และ melanoma

2.2 PD-L1 inhibitors เช่น atezolizumab ในการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

2.3 CTLA-4 inhibitors เช่น ipilimumab เพื่อรักษา melanoma

3. Cancer vaccines แบ่งเป็น

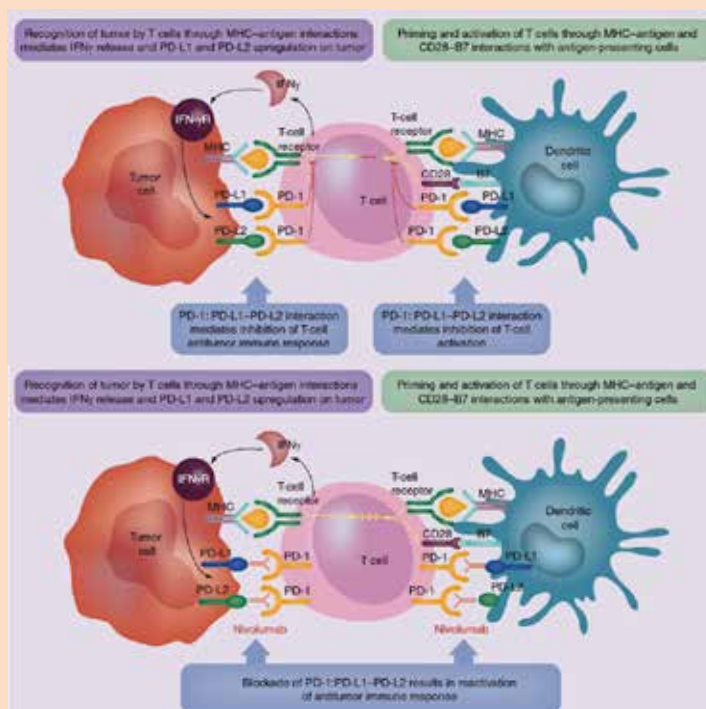
3.1 วัคซีนป้องกันโรค เป็นวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสที่เป็นเหตุของมะเร็ง โดยไม่มีความสามารถทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งตับ และ วัคซีนป้องกันไวรัสเอชพีวี ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก ทวารหนัก และคอหอย โดยที่วัคซีนป้องกันมะเร็งจะป้องกันได้เฉพาะมะเร็งที่เกิดจากการติดเชื้อเท่านั้น โดยมะเร็งอื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อยังอยู่ในช่วงวิจัยเพิ่มเติม

3.2 วัคซีนรักษาโรค เป็นวัคซีนที่มีคุณสมบัติช่วยให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง โดยการนำเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายออกมา และส่งไปห้องปฏิบัติการเพื่อสัมผัสกับเซลล์มะเร็ง หรือส่วนใดส่วนหนึ่งของเซลล์มะเร็ง หรือ antigen ของมะเร็ง ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน (adjuvant) ทำให้เซลล์ดังกล่าวเปลี่ยนเป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อทำลายมะเร็ง แล้วฉีดเซลล์ดังกล่าวกลับให้ผู้ป่วย เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันในการกำจัดมะเร็งในร่างกายต่อไป เช่น Sipuleucel-T ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก (โดยการฉีด dendritic cell กลับให้ผู้ป่วยหลังจากมาบ่มกับโปรตีน prostatic acid phosphatase (PAP) ภายนอกร่างกาย)

4. กลุ่มอื่นๆ หรือไม่จำเพาะเจาะจง (non-specific immuneotherapies) การรักษาโดยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั่วไป เพื่อช่วยให้ทำลายมะเร็งได้ดีขึ้น เช่น 4.1 Cytokines เช่น IL-2 มีฤทธิ์กระตุ้นการ proliferation ของ T cell และ NK cell ในการรักษามะเร็ง renal cell และ melanoma ระยะลุกลาม หรือ IFN- มีฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง ยับยั้งการแสดงของ oncogene และกระตุ้นการแสดงออกของ tumor suppressor gene ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดหลายชนิดมะเร็ง renal cell และ melanoma 4.2 thalidomide/ lenalidomide ในการรักษา multiple myeloma 4.3 วัคซีน BCG (Bacille Calmette-Guérin) มีผลกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ T cell ในบริเวณที่ใส่วัคซีนและเกิดทำลายเซลล์มะเร็งตามมา โดยใส่ในกระเพาะปัสสาวะเพื่อรักษามะเร็งในกระเพาะปัสสาวะระยะเริ่มต้น 4.4 Imiquimod กระตุ้น TLR7 บน dendritic cell เพื่อกระตุ้น T cell ต่อไปและให้มีการสร้าง IFN-ใช้เป็นยาทาผิวหนึ่งในการรักษามะเร็งผิวหนัง basal cell และรักษาหูด

Immune checkpoint inhibitor ทางคลินิกในการรักษามะเร็งปอด

ทั้ง Nivolumab และ Pembrolizumab เป็น fully-humanized IgG4 antibody ต่อ PD1 บนผิว activated T-cell เมื่อจับกับ PD1 ของ activated T-cell แล้วก่อให้เกิด activated T-cell ไม่ถูกยับยั้งการทำงานด้วย PD-L1 หรือ PD-L2 ที่พบบนผิว tumor ของผู้ป่วย non-small cell lung cancer (NSCLC) ทำให้ activated T-cell สามารถทำงานต่อไปเพื่อทำลาย tumor ได้ กล่าวได้ว่า Nivolumab และ Pembrolizumab ทำหน้าที่เป็น PD1/PD-L1 inhibitor ดังรูป⁷



1. Nivolumab

1.1 Squamous cell NSCLC

การศึกษา⁸ phase III (CheckMate 017) ในผู้ป่วยจำนวน 272 ราย เป็นมะเร็งปอด Squamous cell NSCLC ในระยะ IIIB-IV ที่เคยได้รับการรักษาเคมีบำบัดด้วยกลุ่ม platinum แล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับ nivolumab 3 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ ยา docetaxel 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ เป็น second line พบว่า overall survival (OS) ดีกว่า (9.2 เดือน เทียบกับ 6.0 เดือน $P<0.001$) progression free survival (PFS) ดีกว่า (3.5 เดือน เทียบกับ 2.8 เดือน $p<0.001$) และ overall response rate (ORR) ดีกว่า (20% เทียบกับ 9%, $p=0.008$) โดยที่ผลข้างเคียง grade 3-4 น้อยกว่า (7% เทียบกับ 55%) ในการศึกษา พบว่าการแสดงออกของ PD-L1 บน tumor ไม่สัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย nivolumab แต่อย่างใด กล่าวคือ ทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีการแสดงออกของ PD-L1 บน tumor ต่างก็ได้ประโยชน์จาก nivolumab เมื่อเทียบกับ docetaxel ทั้งในแง่ OS PFS และ ORR

1.2 Non-squamous NSCLC

การศึกษา⁹ phase III (CheckMate 057) ในผู้ป่วยจำนวน 582 ราย เป็นมะเร็งปอด Non-squamous cell NSCLC ในระยะ IIIB-IV ที่เคยได้รับการรักษาเคมีบำบัดด้วยกลุ่ม platinum แล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับ nivolumab 3 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยา docetaxel 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ เป็น second line หรือ third line พบว่า OS ดีกว่า (12.2 เดือน เทียบกับ 9.4 เดือน $P=0.002$) PFS ไม่ดีกว่า (2.3 เดือน เทียบกับ 4.2 เดือน $p=0.39$) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการตอบสนองของการรักษาด้วย immune อาจตอบสนองช้าและอาจมี pseudoprogression หากติดตามไปที่ 1 ปี พบว่า อัตรา PFS ที่ 1 ปี nivolumab มากกว่า docetaxel (19% เทียบกับ 8%) ORR ดีกว่า (19% เทียบกับ 12%, $p=0.02$) โดยที่ผลข้างเคียง grade 3-4 น้อยกว่า (10% เทียบกับ 54%) ในการศึกษา พบว่าการแสดงออกของ PD-L1 บน tumor เป็น predictive factor ที่สำคัญในแง่ OS PFS และ ORR ต่อการรักษาด้วย nivolumab กล่าวคือผู้ป่วยจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย nivolumab ก็ต่อเมื่อมีอาการแสดง ออกของ PD-L1 บน tumor เท่านั้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไม่มีแสดงออกของ PD-L1 บน tumor ยังคงได้ประโยชน์จาก nivolumab เมื่อเทียบกับ docetaxel (แม้ว่า OS ไม่ต่างกัน) เพราะมีระยะเวลาการตอบสนองที่นานกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่า และเมื่อ subgroup analysis พบว่า ผู้ป่วยไม่ได้ประโยชน์ด้าน OS จาก nivolumab เมื่อเทียบกับ docetaxel เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเป็น third line หรือมี epidermal growth factor receptor เป็นบวก หรือไม่มีประวัติการสูบบุหรี่

2. Pembrolizumab

การศึกษา¹⁰ phase II/III (KEYNOTE-010) ในผู้ป่วยจำนวน 1,034 ราย เป็นมะเร็งปอด NSCLC ในระยะ IIIB-IV ทั้งชนิด squamous และ non-squamous cell NSCLC และมีการแสดงออกของ PD-1 เป็นบวก ($\geq 1\%$) โดยเคยได้รับการรักษาเคมีบำบัดด้วยกลุ่ม platinum แล้ว แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับ pembrolizumab ขนาดน้อย (2 mg/kg) ขนาดมาก (10 mg/kg) และกลุ่ม docetaxel 75 mg/m² เป็น second-fourth line พบว่า OS ตามลำดับคือ 10.4, 12.7 และ 8.5 เดือน ตามลำดับ โดยที่ OS ดีกว่าในผู้ป่วยที่ได้ pembrolizumab ขนาดน้อยเมื่อเทียบกับ docetaxel (HR (hazard ratio) 0.71; 95% confidence interval (CI) 0.58-0.88; $p=0.0008$) และ OS ดีกว่าในผู้ป่วยที่ได้ pembrolizumab ขนาดมากเมื่อเทียบกับ docetaxel (HR 0.61; 95% CI 0.49-0.75; $p<0.0001$) และผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ PD-1 $\geq 50\%$ พบว่า OS ดีกว่าด้วยเช่นกันในผู้ป่วยที่ได้ pembrolizumab ทั้งสองขนาด ดังนี้ ขนาดน้อยเมื่อเทียบกับ docetaxel 14.9 เทียบกับ 8.2 เดือน (HR 0.54; 95% CI 0.38-0.77; $p=0.0002$) และขนาดมากเมื่อเทียบกับ docetaxel 17.3 เทียบกับ 8.2 เดือน (HR 0.50; 95% CI 0.36-0.70; $p<0.0001$) โดยที่ผลข้างเคียง grade 3-5 น้อยกว่า (13%, 16% และ 35% ตามลำดับ) ในขณะนี้มีการดำเนินการศึกษาโดยใช้ PD1/PD-L1 inhibitor ในการรักษา มะเร็งปอด NSCLC¹¹ เป็น first-line โดยเทียบกับ ยาเคมีบำบัดมาตรฐาน หรือเป็น first-line ร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน เทียบกับยาเคมีบำบัดมาตรฐานอย่างเดียว ซึ่งผลการศึกษาคงน่าจะทราบในเร็ววัน

ผลข้างเคียงของ antiPD-1 และการดูแลรักษา¹²

จากการศึกษาทางคลินิกของ anti PD-1 ผลข้างเคียง grade 3-4 ค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา CTLA-4 inhibitor ในการรักษา malignant melanoma หรือ เคมีบำบัด แต่อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงดังกล่าว เรียกว่า immune-related adverse events (irAEs) มีลักษณะเฉพาะที่คล้ายโรคทาง autoimmune disease แตกต่างจากยาเคมีบำบัด และต้องการดูแลรักษาที่แตกต่างออกไปบ้าง โดยต้อง exclude สาเหตุอื่นๆ ออกไปก่อน เช่น การติดเชื้อ (กรณี pneumonitis, colitis) โรคมะเร็งที่เป็นมากขึ้น (กรณี pneumonitis) ที่พบบ่อย ได้แก่

1. rash/itching พบได้ 16% ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับ nivolumab และ 6-9% ใน pembrolizumab โดยไม่พบ grade 3/4 การรักษา โดยการทา topical steroids เช่น betamethasone หรือ clobetasol หากมีอาการ อาจพิจารณาให้ systemic steroids เช่น prednisolone ได้ถึง 0.5mg/kg/day ร่วมกับ antihistamines เพื่อลดอาการคัน

2. **diarrhea/colitis** พบได้ 7-12% ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับ nivolumab หรือ pembrolizumab โดยพบ grade3-5 น้อยกว่า 1% หากอาการไม่มาก รักษาโดย ให้น้ำเกลือร่วมกับการรักษาตามอาการ (IV hydration, ORS) และพิจารณาให้ prednisolone 1 mg/kg/day ค่อยๆ ลดยาลงใน 4 สัปดาห์ หากอาการรุนแรงต้องให้ IV methylprednisolone 2 mg/kg วันละ 1-2 ครั้ง หากอาการดีขึ้นค่อยๆ ลดยาลงใน 4 สัปดาห์ แต่หากไม่ดีขึ้นใน 1 สัปดาห์ หรือแยลงระหว่างลดขนาดยา พิจารณาให้ Infliximab 5 mg/kg หากไม่มีข้อห้าม เช่น sepsis หรือ perforation

3. **endocrine toxicity** ที่พบได้ เช่น thyroiditis หรือ adrenal insufficiency ที่พบบ่อยที่สุด คือ hypothyroidism พบได้ 6% โดยทั่วไป ไม่มีอาการ โดยตรวจพบ TSH สูง และ

FT4 ต่ำ รักษาโดยให้ levothyroxine ทดแทน ปรับตามค่า TSH และ FT4 โดยที่ไม่ต้องหยุดยา PD1 inhibitor และพิจารณาปรึกษาอายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อร่วมดูแล

สรุป

การรักษาโดย immunotherapy อาศัยหลักการที่ส่งเสริมให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเอง สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งแตกต่างจากยาเคมีบำบัดทั้งกลไกการตอบสนองที่ช้ากว่า อาจมีปรากฏการณ์ pseudoprogression แต่การตอบสนองสามารถอยู่ได้ยาวนานกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และมีผลข้างเคียงที่เหมือนโรคทางกลุ่ม autoimmune disease ซึ่งบทบาทของ immunotherapy กำลังได้รับการศึกษาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในมะเร็งหลายชนิด

References

- Haynes BF, Soderberg KA, Fauci AS. The immune system in health and disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. n.p. Mc Graw Hill; 2008. p. 2019-45.
- Nguyen LT, Lind EF, Ohashi PS. The immune system and immunotherapy. In: Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington L, editors. *The basic science of oncology*. 5th ed. n.p. Mc Graw Hill; 2013. p. 501-28.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Diseases of the immune system. In: Robbins and Cotran *pathologic basis of disease*. 8th ed. PA. Saunders; 2010. p. 183-257.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews. Cancer*. 2012; 12:252-64.
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer cell*. 2015; 27: 450-61.
- American society clinical oncology. *Cancer immunotherapy [Internet]*. 2016 [Last Revised: 5/18/2016].
- Brahmer J, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015;11: 1307-26.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
- Roy S Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, Jose L Perez-Gracia, Ji-Youn Han, et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
- Gainor JF. Moving programmed death-1 inhibitors to the front lines in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2953-5
- Assunta Sgambato, Francesca Casaluze, Paola C. Sacco, Giovanni Palazzolo, Paolo Maione, Antonio Rossi, et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. *Current Drug Safety* 2016; 11: 62-8. ●

Multidisciplinary Cancer Team

โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี



คอลัมน์ Hall of fame ครั้งนี้ มีด้วยกันหลายท่าน ท่านเหล่านี้คือบุคลากรคุณภาพของทีมสหสาขาต้านมะเร็งศีรษะและคอของโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี (อ่านเรื่องราวของโรงพยาบาลได้ในคอลัมน์ Hospital visit) ซึ่งเป็นทีมงานที่เปี่ยมประสิทธิภาพและทุกท่านทำงานด้วยใจโดยคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

นายแพทย์อดิษฐ์ โชติพานิช (ENT Surgeon)

หลังเรียนจบคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และเริ่มทำงานด้วยการทำงานใช้ทุนที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรีในปี พ.ศ. 2546 ซึ่งตอนนั้นยังเป็นแพทย์ทั่วไป มีหน้าที่ช่วยแพทย์เฉพาะทางในการรักษา เมื่อทำงานครบ 3 ปี ผู้อำนวยการโรงพยาบาลในขณะนั้นแนะนำว่าทางโรงพยาบาลยังไม่มีแพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็ง ศีรษะและลำคอ และเนื่องจากมีใจชอบการผ่าตัด คุณหมอจึงเรียนต่อแพทย์เฉพาะทางที่โรงพยาบาลราชวิถี และกลับมาทำงานที่โรงพยาบาลต่อในปี พ.ศ. 2552



นพ.อดิษฐ์ เป็นหมอมทางด้านโสต ศอ นาสิกคนแรกของโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ด้วยเห็นแก่ความลำบากของคนไข้ที่ต้องถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่กรุงเทพฯ จึงสร้างทีมงานสหสาขาวิชาชีพขึ้นมา และเพิ่มสังคมสงเคราะห์เข้าไปด้วย เพราะคนไข้บางรายต้องตัดสินใจต้องเจาะคอตลอดชีวิต ควรประสานสิทธิให้เขาได้รับเบี้ยคนพิการ ส่วนการฟื้นฟูด้วยข้อจำกัดของโรงพยาบาล ไม่มีทีมกายภาพ จึงให้ทีมพยาบาลของโรงพยาบาลดูแลเรื่องนี้ได้

ผลงานที่โดดเด่นของคุณหมอคือการสร้างทีมสหสาขาวิชาชีพที่ประสานใจในการทำงาน จนประสบความสำเร็จ

ส่วนแนวคิดในการทำงานคุณหมอดูจากคนไข้เป็นหลัก พยายามให้คนไข้มีคุณภาพชีวิตที่ดีเท่าที่ทำได้ ซึ่งคุณหมอย้ำว่าจะไม่สามารถทำได้เลยถ้าไม่มีทีมผู้ช่วย ที่มีสัมพันธ์ภาพที่ดีต่อกัน คุณหมอมองว่าทุกวิชาชีพสำคัญเท่าเทียมกันหมด ไม่ได้มองว่าเป็นหมอดองดีกว่าคนอื่น

ส่วนเครื่องมือในการรักษานั้น คุณหมอนำสิ่งที่มีมาดัดแปลงใช้เพื่อให้คนไข้ได้ประโยชน์สูงสุด



ทันตแพทย์หญิง ออทอง มั่งคั่ง (Oral Cancer Dentist)

หลังเรียนทันตแพทย์จุฬาฯ และใช้ทุนที่โรงพยาบาลเลขาวิทยจุฬาฯจนบุรี คุณหมอย้ายมาทำงานที่ชลบุรีเพราะคุณพ่อเป็นคนพื้นเพ และเข้าทำงานที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรีในตำแหน่งทันตแพทย์ทั่วไป แต่ชอบงานด้านทันตกรรมประดิษฐ์ตั้งใจจะ



เรียนต่อทางด้านนี้ เป็นความประจวบเหมาะที่ทางโรงพยาบาลส่งคุณหมออดิษฐ์ไปเรียนต่อ คุณหมอออทองจึงไปเรียนต่อบริญญาโทด้านทันตกรรมประดิษฐ์ พอเรียนจบกลับมาก็ช่วยกันบุกเบิกสร้างทีมงานเพื่อดูแลผู้ป่วยมะเร็งด้านศีรษะและคอ

คุณหมอจะมีหน้าที่ทำเพดานเทียม ซึ่งลักษณะเหมือนแผ่นพลาสติกอะคริลิกใสที่จะช่วยปิดกั้นระหว่างท่ออาหารกับท่อนลมให้แยกกัน เพื่อไม่ให้คนไข้สำลักเวลาทานอาหาร รวมทั้งทำฟันปลอมทุกประเภท ทั้งแบบติดแน่นและถอดได้ เมื่อผ่าตัดรักษาคนไข้จะมีเนื้อเยื่อในปากเปลี่ยนไปถ้าหมอฟันตัดออกไปเยอะมาก อาจเหลือฟันปลอมแค่ครึ่งปาก เวลาฉายแสงเนื้อเยื่อจะเกิดแผลได้ง่ายมีโอกาสทำให้กระดูกขากรรไกรตาย คุณหมอจะพยายามป้องกันไม่ให้กระดูกขากรรไกรตาย หลายคนคิดว่าหลังผ่าตัดใส่ฟันปลอมไม่ได้ แต่สำหรับคนไข้การไม่มีฟันนั้น





เสียทั้งภาพลักษณ์และอาหาร คุณหมอมะจะอธิบายข้อดีข้อเสีย ในการทำฟันปลอมให้ และทำฟันให้คนไข้ เพื่อคุณภาพชีวิต ที่ดีขึ้น แต่ถ้าเมื่อไหร่ฟันไม่แน่นกระชั้นพอดีให้กลับมา และ อธิบายว่าคนไข้ต้องดูแลให้ดีถ้าเกิดแผลจะเกิดกระดูกขากรรไกร ตายได้

ในหลักของการทำงานนั้น สำหรับคนไข้มะเร็ง คุณหมอมะจะ มองในแง่ของชีวิต คือ ทำให้ดีที่สุดเพื่อให้คนไข้ได้รับประโยชน์ จากการทํางานของเธอและทีมมากที่สุด

พิชญาภา พิษะยะ หัวหน้างานวิจัยและ ถ่ายทอดองค์ความรู้ (Voice Therapist)

คุณพิชญาภาเลือกเป็นพยาบาลเพราะมีญาติ (คุณน้า) ใน ครอบครัวเป็นพยาบาลหลายท่าน และตัวเองก็เกิดวันพยาบาล แห่งชาติ (21 ตุลาคม) ด้วย รวมทั้งมีความสุขในการดูแลคนไข้ ด้วย โดยเริ่มจากการทํางานที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี เป็น แห่งแรกเนื่องจากเป็นคนชลบุรี โดยทำหน้าที่ดูแลผู้ป่วยหนัก จากนั้นไปเรียนต่อปริญญาโท แล้วกลับมาทํางานด้านวิจัย ควบคู่ไปกับการดูแลผู้ป่วย





คุณพิชาภาจะดูแลเรื่องการฝึกพูดให้กับคนไข้มะเร็งกล่องเสียงซึ่งต้องตัดกล่องเสียงออก เธอเล่าถึงการทำงานครั้งแรกให้ทางทีมงานฟัง “เขาเป็นหัวหน้าครอบครัว ทำงานเป็นช่างกลึง พอไม่มีเสียงต้องออกจากงาน เขาทุกข์ไปหมด เคยคิดจะฆ่าตัวตายพอมารู้จักกับเรา ในที่สุดก็พูดได้ตามปกติ เขาเปลี่ยนอาชีพไปขายของกับภรรยา เราดีใจมากที่เห็นเขาพูดได้ ปัจจุบัน

เขาเป็นนายขนมต้มผู้ไร้กล่องเสียง เขาจะมาช่วยงานที่โรงพยาบาลตลอด มาช่วยพูดให้กำลังใจคนที่ฝึกพูด”

ทุกปีทางโรงพยาบาลจะจัดแข่งขันการฝึกพูดด้วยการให้คนไข้แข่งกันเป่าลม เป่ากระดาด ร้องเพลง เป็นกุศโลบายในการออกเสียง และในปีที่ผ่านมาก็มีคนไข้มาเข้าร่วมงาน 50 คน อายุตั้งแต่ 40 ขึ้นไปจนถึงอายุ 70 กว่า



คุณสมใจ ขวัญเลิศ

โภชนาการชำนาญงาน (Nutritionist)

คุณสมใจเรียนจบด้านอาหารและโภชนาการจาก จ.ยะลา และทำงานที่โรงพยาบาลยะลา มา 5-6 ปี ต่อมาสอบบรรจุได้ที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี จึงมาทำงานที่นี่และเรียนต่อปริญญาตรีด้านครุศาสตร์และปริญญาโทด้านรัฐประศาสนศาสตร์





คุณสนใจเล่าว่า “ภูมิใจมากในงานที่ทำ คนไข้ที่มาโรงพยาบาล มักมาในระยะ 3-4 ซึ่งมีภาวะทุพโภชนาการ พอคุณหมอส่งตัวมา เราจะดัดแปลงอาหาร วันนี้ทานไม่ได้ก็เปลี่ยนให้ทานได้ เพราะไม่ว่าจะแผนการรักษาหรือการรักษาทางรังสี น้ำหนักและสภาพร่างกายมีผลมาก ถ้าทานไม่ได้ต้องกินทางสายหรือการฉีดยาสายเป็นเดือน และคุณหมอมองแผนจะถอดสาย เราจะทำเจลลี่ ซึ่งช่วยในการฝึกกลืนและเพิ่มแคลอรีให้ผู้ป่วยหนึ่งแก้วมี 150 กิโลแคลอรี ทำจากไข่ขาว น้ำหวาน นมผงและเอาอาหารทางสายยางซึ่งเป็นอาหารสำเร็จรูปผสมลงไปด้วย ทำให้ได้โภชนาการครบ”

คุณสนใจเล่าว่าเธอจะดูแลคนไข้อย่างต่อเนื่องแม้จะกลับบ้านแล้วก็ให้สูตรไปทำต่อ และจะแบ่งการติดตามเป็นระยะด้วยโทรศัพท์ไปคุยทุกๆ 3 วัน หรืออย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง และเธอยังบอกอีกว่า “ไม่เหนื่อย มีความสุข พอเห็นเขาดีขึ้นเราชื่นใจ เขามีความสุข เราก็มีความสุขตาม” และจบท้ายว่าภูมิใจที่ได้ทำงานเป็นทีม เพราะถึงจะมีความสามารถแต่ถ้าไม่มีทีมก็อยู่ไม่ได้เช่นกัน 🍀

Multidisciplinary Cancer Team

Chonburi Cancer Hospital



In this issue, Hall of Fame honors a team of head and neck cancer specialists from Chonburi Cancer Hospital, who always put their patients' needs above all. (You will find more about the hospital in Hospital visit.)

ENT Surgeon Adit Chotipanich

After obtaining a medical degree from the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Dr. Chotipanich interned as a general practitioner, assisting specialists, at Chonburi Cancer Hospital in 2003. At the end of the third years, Dr. Chotipanich decided to specialize in surgery by taking up a residency at Rajavithi Hospital. This decision owes much to his personal inclination towards the discipline and the words of the chief of staff at Chonburi Cancer Hospital, who told Dr. Chotipanich of the lack of head and neck cancer specialists. Dr. Chotipanich returned to Chonburi Cancer Hospital in 2009.



Dr. Chotipanich is Chonburi Cancer Hospital's first ear, nose and throat specialist. Understanding the inconvenience that patients experience whenever they

needed to be transferred to a hospital in Bangkok, Dr. Chotipanich put together a multidisciplinary cancer team. He even added an element of welfare to the team. Knowing that some patients would need to have their tongue removed or endure tracheotomy for the rest of their lives, he ensures that these patients receive handicap privileges and assigns a team of hospital nurses to oversee their rehabilitation, given that the hospital does not have a therapy department.

Dr. Chotipanich's outstanding achievement is the establishment of his successful multidisciplinary cancer team.

As for his work ethics, Dr. Chotipanich prioritizes his patients' needs and tries to the best of his abilities to optimize his patients' quality of life. He always says that he owes his success to his team, who work closely together. He also believes that all occupations are equal and that being a surgeon doesn't make him special.

In terms of treatment equipment, Dr. Chotipanich makes optimal use out of what he has at his disposal.

Oral Cancer Dentist On-ong Mungkung

After completing a dentistry degree from Chulalongkorn University and interning at Lao Khwan Hospital in Kanchanaburi, Dr. Mungkung moved to Chon Buri because her father is a native of this province. She first started in general dentistry at Chonburi Cancer Hospital, but she had always had her heart set on prosthodontics and wanted to specialize in this field. When Dr. Chotipanich went away to pursue a specialization, Dr. Mungkung also went to pursue a master's degree in prosthodontics. She came back and began working with Dr. Chotipanich to establish a team for head and neck cancer patients.



Dr. Mungkung specializes **palatal obturator**, which is a transparent plate of acrylic that is inserted inside the oral cavity to prevent patients from choking while eating by creating a barrier between the oral cavity and air ways. She also makes both fixed and removable partial dentures. After a surgery, patients' oral tissues usually show signs of change, especially if the surgeon needed to remove a lot of tissue. It is possible that only half a mouthful of denture remains. These tissues are prone to developing sores after radiation, elevating chances of osteoradionecrosis of the mandible (ORN), which Dr. Mungkung tries to prevent. Many people think that it is not possible to wear dentures after surgery, but not having teeth proves to be a disadvantage in terms of appearance and food consumption. Dr. Mungkung explains the pros and cons of dentures to her patients. She makes dentures to improve her patients' quality of life. Additionally, she always tells them to come back whenever their dentures become loose and explains that they need to take good care of their oral health to prevent ORN.

As for her work ethics for cancer patients, Dr. Mungkung takes a holistic approach – doing her best for the best interest of her patients.



Voice Therapist Pichayapa Pichaya, Chief of Research and Knowledge

Nurse Pichaya became a nurse because a number of her relatives are nurses. She herself was born on October 21, otherwise known as the National Nurses Day. She has found that taking care of patients gives her happiness. She began her nursing career at Chonburi Cancer Hospital since she's this province's native. She was first in charge of patients in the intensive care unit.



After completion of her master's degree, she returned to the hospital and began a career in research as well.

Nurse Pichaya now works as a **voice therapist** for cancer patients whose larynx has been removed. Reminiscing her first case, she said, "He was the head of his family. A turner. When he lost his voice, he lost his job. He was in a miserable place. He even thought of suicide. He worked with me until he could speak again. And he changed his job, becoming a seller, working with his wife. I'm really happy that he can speak again. Now he's the president of the local club for people who underwent laryngeal surgery. He's always here to help out, talking to other patients to give them words of encouragement.

Every year the hospital organizes a competition in which patients blow balloons and pieces of paper,



as well as sing. It's a strategy to help these patients speak again. Last year, around 50 patients participated in the event, ranging of 40 to 70 years of age.



Nutritionist Somjai Khawler

Khawler studied nutrition in Yala and worked at Yala Hospital for five to six years prior to being allotted a post at Chonburi Cancer Hospital. After moving here, she pursued a bachelor's degree in education and a master's degree in administration.

Khawler said, "I'm proud of the work I do. Patients who come in are usually at stage 3 or 4, suffering from malnutrition. When the doctor sends them here, we change their diet plan. If they can't eat, we have to deal with that. Their weight and physical conditions play a crucial role in their treatment plan and their radiation treatment. If they can't eat, they'll be fed through a tube. If they have been tube-fed for months and the doctor plans to remove the tube, we'll feed them **jelly** to help them learn how to swallow again. It also gives them the caloric intake their need. Each cup contains 150 kilocalories. It's made from egg whites, syrup and milk formula mixed with liquid food, which is pre-made. It gives them all the nutrients they need.

Khawler added that her care continues at patients' home. She gives them recipes and monitors them over a phone call every three days or at least once a week. She also said, "It's not tiring. I'm happy when they get better. It's heartening. When they are happy, so am I." She ended our conversation by stating that she's proud of being part of the team because without the others, she wouldn't have made it on her own, despite her capabilities. ●



เครื่องตรวจการตกไข่แบบใหม่

ในปัจจุบัน คนมักจะตรวจการตั้งครรภ์โดยใช้ปัสสาวะในการตรวจ ซึ่งนั่นจะทำให้รู้ว่าตอนนี้ตั้งครรภ์หรือไม่ แต่ยังไม่มียุคเครื่องตรวจความสมบูรณ์ของไข่เพื่อให้ผู้อยากมีบุตรได้กำหนดช่วงเวลาที่ดีที่สุด และเตรียมพร้อมถ้าต้องการตั้งครรภ์



ล่าสุด เฮเลน เดนิส ผู้บริหารของ Hilin Life Product จากนิวเจอร์ซีย์ คิดค้นเครื่อง KNOWHEN เครื่องตรวจการตกไข่ชนิดใหม่ เป็นเครื่องมือตรวจการตกไข่โดยใช้น้ำลาย ซึ่งตอนนี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา (FDA) แล้ว และมีความแม่นยำถึง 98.9% ยังสามารถตรวจความสมบูรณ์ของไข่ด้วยว่าอยู่ในระยะที่พร้อมปฏิสนธิหรือยัง

Dr. Kecia Gaither สูตินรีแพทย์ผู้ไม่ได้เกี่ยวข้องกับความคิดค้นเครื่องมือดังกล่าวบอกว่า น้ำลายมีความแม่นยำในการตรวจสูงกว่าปัสสาวะเพราะไม่มีสารเคมีตัวอื่นมาเกี่ยวข้อง อย่างเช่น แอลกอฮอล์

คุณหมออธิบายว่าเมื่อผู้หญิงตกไข่ จะวัดระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สูงขึ้นได้ น้ำลายจะเหมือนน้ำเกลือ ดังนั้นแค่หยดไม่กี่หยดบนเลนส์กล้องจุลทรรศน์ของเครื่อง ตอนตื่นนอนก่อนแปรงฟัน หรือก่อนดื่มกาแฟ ก็สามารถตรวจรู้ได้แล้ว

เพราะเมื่อครบน้ำลายแห้ง ถ้าเป็นช่วงตกไข่ ซึ่งพร้อมมีบุตรได้ น้ำลายจะเป็นจุดกลมๆ แต่ถ้าช่วงตันหรือท้ายของการตกไข่ น้ำลายจะเป็นรูปคล้ายเฟิร์น ส่วนถ้าตั้งครรภ์แล้ว ก็จะเป็นอีกแบบหนึ่งตามที่ระบุไว้ข้างกล่อง

Faith Kirkpatric เป็นหนึ่งในผู้หญิงที่ใช้เครื่องตรวจไข่โดยน้ำลาย เพื่อหาวันที่เหมาะสมในการที่จะใช้ในการปฏิสนธิ เธอใช้เวลาเพียงแค่เดือนเดียวเธอก็สามารถตั้งครรภ์ได้สนใจ ในขณะที่เพื่อนคนอื่นๆ ที่พยายามมีบุตรแต่ไม่รู้ช่วงสมบูรณ์ที่สุดของไข่ที่ตกนั้นเครียดกันมาก

ปัจจุบันเฟรวัย 36 และลูกสาวที่ใช้เครื่องตรวจเพื่อช่วยให้มีลูกก็อายุสองขวบแล้ว เธอบอกว่าพร้อมที่จะใช้เครื่องมือนี้อีกครั้งสำหรับการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป

เครื่องตรวจการตกไข่นี้จะวางจำหน่ายในต้นปีหน้าพร้อมแอปในมือถือ เพื่อให้ผู้หญิงสามารถตรวจหาช่วงเวลาการตกไข่ได้ตลอดเวลาที่ต้องการ ●

Reference : เว็บไซต์ foxnews.com

นักกีฬาระดับโลกมีปัญหา เรื่องการหลับยาก

ถึงแม้การออกกำลังกายเป็นประจำจะช่วยให้เรานอนหลับ
ง่ายขึ้น แต่ผลการศึกษาใหม่ล่าสุดพบว่านักกีฬาระดับโลก
จะมีปัญหาเรื่องการนอนหลับ



เมื่อนอนไม่พอก็จะส่งผลให้ร่างกายอ่อนแอ ทำให้
ประสิทธิภาพในการเล่นกีฬาลดลง Luke Gupta นักวิจัยจาก
Loughborough University ในอังกฤษ เขียนลงใน Journal
Sports Medicine

เขานำเอกสารทางวิชาการที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี 2001 ถึง 2016
จำนวน 37 ชิ้น มาประมวลผล และพบว่าไม่ว่าจะเป็นนักกีฬา
โอลิมปิก พาราลิมปิก หรือนักกีฬาระดับชาติ ที่ทำการสำรวจ
ซึ่งนักกีฬาส่วนมากเป็นผู้ชายจำนวน 2,067 คน อายุระหว่าง
18-30 ปี พบว่ามีอาการนอนไม่หลับ (Insomnia) นอนไม่เต็มอิ่ม
และไม่หลับลึก ทำให้อ่อนเพลียช่วงกลางวัน

การวิเคราะห์ผลการศึกษาลงทุนว่านักกีฬาหนึ่งในสามหรือ
อาจครึ่งหนึ่งต้องทุกข์ทรมานจากการนอนไม่หลับ โดยเฉพาะ
นักกีฬาพาราลิมปิกที่พบมากที่สุด

นักวิจัยเชื่อว่า สิ่งที่ทำให้นักกีฬามีปัญหาเรื่องการนอน
นั้น เกี่ยวเนื่องมาจากการเดินทางข้ามประเทศ การซ้อมแต่
เช้าและซ้อมอย่างหนักหน่วง รวมทั้งกังวลเรื่องการแข่งขันและ
เข้าอนดึก

เขาแนะนำให้นักกีฬาทั้งหลายงีบช่วงกลางวันเพื่อให้มี
เรี่ยวแรงมากขึ้น เพราะความกังวลและกระวนกระวายใจเรื่อง
การแข่งขัน รวมทั้งการตื่นตัวของร่างกายจากการแข่งขันดึก
ล้วนเป็นปัจจัยที่ทำให้หลับยากทั้งสิ้น ●

Reference : สำนักข่าว Reuter ธันวาคม 2559



อาหารแปรรูป ทำให้โรคหอบหืดกำเริบ

นักวิจัยเตือนว่าห้ามบริโภคอาหารแปรรูป อย่างไส้กรอก
หรือแฮมมากเกินไปสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด การบริโภค
เกิน 4 ครั้งต่อสัปดาห์ถือว่าเสี่ยง นี่คือการศึกษาค้น
คนจำนวนหนึ่งพันคนในฝรั่งเศสที่ตีพิมพ์ลงในวารสาร
Thorax

นักวิจัยเชื่อว่าเกิดจากไนโตรที่ที่ใช้ในการผลิต
ไส้กรอก ซาลามี และแฮม ที่ไปทำให้การหายใจติดขัด
ผู้เชี่ยวชาญแนะนำไม่ควรกินเนื้อแดงเกิน 70 กรัมต่อวัน คือ
ไส้กรอกหนึ่งแท่ง และเบคอนหนึ่งชิ้น

การศึกษาทำในปี 2003-2013 โดยให้ผู้ทำการทดลอง
กินอาหารแปรรูป อย่าง ไส้กรอก แฮม และเบคอน โดยครั้ง
หนึ่งของกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยโรคหอบหืด

ผู้ป่วยหอบหืดจะหายใจไม่ออก แน่นหน้าอก หายใจ
ลำบาก เมื่อรับประทานแฮมสองชิ้น หรือไส้กรอกหนึ่งชิ้นกับ
ซาลามีสองแผ่น สำหรับผู้ที่ป็นหอบหืดการทานเนื้อสัตว์
มากๆ ทำให้ปอดทำงานได้แย่ลง คนที่ทานมากที่สุดคือแฮม
แปดชิ้นหรือไส้กรอกสี่ชิ้น จะมีการของโรคหอบหืดรุนแรง
เมื่อการศึกษาจบลงโดยนักวิจัยพยายามควบคุมปัจจัยอื่น
เช่น ความอ้วน แต่ผลการศึกษาก็ยังพบความสอดคล้อง
ของอาหารแปรรูปที่ทำให้อาการหอบหืดแย่ลง

Dr. Erica Kennington หัวหน้าศูนย์วิจัย ที่ Asthma
ในอังกฤษ บอกว่า อาหารบางอย่างทำให้อาการภูมิแพ้
ในบางคนแย่ลง ผู้เป็นโรคหอบหืดควรกินอาหารที่ใหม่สด
น้ำตาลและเกลือต่ำ รวมทั้งเป็นไขมันไม่อิ่มตัว และบริโภค
อาหารให้ครบทุกหมวดทางโภชนาการ

Catherine Collins จาก British Dietetic Association
แนะนำว่าอาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียน ที่เต็มไปด้วยผลผลิต
ใหม่สดนั้นเหมาะกับทุกคน ไม่ว่าจะเป็นโรคหอบหืดหรือไม่
ก็ตาม ●

Reference : BBC NEWS ธันวาคม 2559

กระดาษทดสอบน้ำตาลแนวใหม่

ชื่อเจ้าของผลงาน นางมาลี เกตุแก้ว
 สังกัดงานการพยาบาลผู้ป่วยนอกจักษุ
 สาขาจักษุ
 โรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง)
 52 หมู่ 2 ต.ไร่ขิง อ.สามพราน จ.นครปฐม
 73210

ความเป็นมา

เป็นการปรับปรุงนวัตกรรมกระดาษทดสอบน้ำตาลให้มีจำนวนชิ้นน้อยลง จากเดิมที่มีจำนวน 80-100 ชิ้นต่อ 1 ห่อ ลดมาเป็น 2 ชิ้นต่อ 1 ห่อ เพื่อให้เหมาะกับการใช้ในผู้ป่วย 1 ราย และลดปัญหาความไม่สะอาดของกระดาษจากการเปิดทิ้งไว้เพื่อหยิบใช้หลาย ๆ ครั้ง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้ป่วยมีความมั่นใจว่ากระดาษที่ใช้ทดสอบน้ำตาล มีความสะอาดไม่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ
2. กระดาษที่เหลือจากการใช้มารีไซเคิลให้เกิดประโยชน์

ปัญหาและสาเหตุ

งานการพยาบาลผู้ป่วยจักษุได้ผลิตกระดาษทดสอบน้ำตาลที่เจ้าหน้าที่ผลิตขึ้นเอง โดยตัดกระดาษทดสอบน้ำตาลตามขนาดที่ต้องการพร้อมนำไปทำให้ปราศจากเชื้อก่อนนำมาใช้กับผู้ป่วย เนื่องจากเดิมกระดาษทดสอบน้ำตาลใน 1 ห่อ มีประมาณ 80-100 ชิ้น เมื่อเปิดใช้หนึ่งครั้งความสะอาดปลอดภัย (Sterile) ของกระดาษลดลง เกิดภาวะเสี่ยงต่อการนำเชื้อโรคเข้าสู่ตาผู้ป่วยได้ (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีแผลกระจกตา) จึงได้พัฒนาปรับปรุงและผลิตกระดาษทดสอบให้มีความสะอาดปลอดภัยมากกว่าเดิม

กิจกรรมการพัฒนา

ขั้นตอนการเตรียมวัสดุและอุปกรณ์

1. กระดาษกรองมาตรฐาน
2. กรรไกร
3. กระดาษรองสติ๊กเกอร์
4. ดินสอ
5. ไม้บรรทัด
6. เครื่องเย็บกระดาษเบอร์ -10



ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. นำกระดาษทดสอบน้ำตาลมาตัดให้ได้ขนาดที่ต้องการ โดยกระดาษทดสอบน้ำตาลจะต้องมีความยาวประมาณ 4.5×0.5 ซม.
2. ตัดส่วนบนของกระดาษที่จะวางบนขอบตาผู้ป่วย 1×0.5 ซม. โดยตัดกระดาษเป็นรูวงกลม (เพื่อพยาบาลผู้ป่วยทราบตำแหน่งกระดาษที่จะพับและวางด้านในเปลือกตาล่างของผู้ป่วย)
3. นำกระดาษทดสอบน้ำตาลที่ตัดแล้ว นำมาตัดให้ได้ 2 ชิ้นต่อ 1 ห่อ
4. บรรจุกระดาษทดสอบน้ำตาลเป็นหีบห่อ โดยนำมาวางบนกระดาษรองสติ๊กเกอร์และใช้เครื่องเย็บกระดาษเย็บเพื่อไม่ให้เลือนหลุด
5. เมื่อได้กระดาษน้ำตาลที่บรรจุห่อเสร็จแล้ว นำส่งหน่วยจ่ายกลางของโรงพยาบาล
6. นำกระดาษทดสอบน้ำตาลที่ผ่านกระบวนการปราศจากเชื้อแล้ว มาใช้กับผู้ป่วยบริการ

การวัดผลและผลของการเปลี่ยนแปลง

1. ลดการแพร่กระจายเชื้อ โดยจัดทำหีบห่อ 1 ชิ้นต่อผู้ป่วย 1 ราย
2. กระดาษทดสอบน้ำตาลหีบห่อเหมาะสมกับการใช้งาน
3. ผู้ป่วย แพทย์ และพยาบาลพึงพอใจ 100%

บทเรียนที่ได้รับ

การคิดและพัฒนานวัตกรรมอย่างต่อเนื่องย่อมก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยและองค์กร

รูปแบบเดิม



ปรับปรุงรูปแบบใหม่



CLINICO – PATHOLOGICAL CONFERENCE

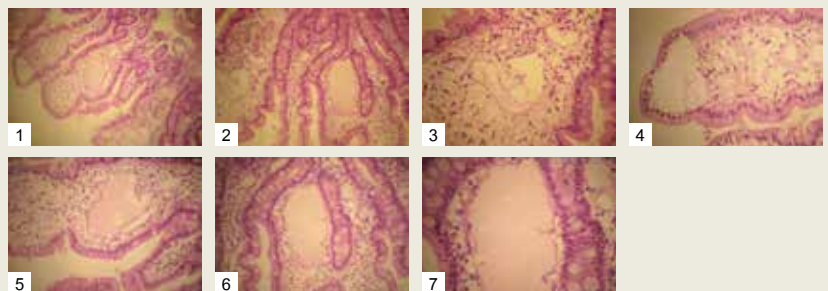
ผู้ป่วยหญิงไทย	อายุ 27 ปี	อาชีพ	รับราชการ
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร	อาการสำคัญ	มือ เท้าบวมมา 7 ปี
ประวัติปัจจุบัน	ผู้ป่วยสุขภาพแข็งแรงดี ไม่ป่วยง่าย มีปัญหาเท้าบวม เท้าบวม เป็นมาตลอด 7 ปี ที่ผ่านมามีเคยไปรับการตรวจที่โรงพยาบาลหลายแห่ง แพทย์บอกว่าไม่เป็นอะไร จึงย้ายมารักษาที่โรงพยาบาลราชวิถี ผู้ป่วยมารักษาที่อายุรกรรมเมื่อ 5 ปีที่แล้ว ได้ตรวจเลือดทราบผลดังนี้ FBS 84 mg%, BUN 8 mg%, Cr 0.8 mg%, Total protein 5.1 g/dl, alb 3.4 g/dl, SGOT 21 U/L, SGPT 15 U/L, alk phos 42 U/L รักษาตลอดแต่อาการไม่ดีขึ้น		
ประวัติครอบครัว	ครอบครัวปกติดี ไม่มีใครเป็นโรคเช่นนี้มาก่อน		
ประวัติอดีต	ไม่เคยป่วยโรคภัยแรงอะไร		
Physical Examination	VS: T 37° C, RR 14/min., BP 110/70, Pulse 72/min. GA • Normal appearance Thai woman, good consciousness HEENT • not pale, not icteric • no LN palpable • neck vein not engorged H&L • normal Abd • normal appearance, no distension, not tender Liver & spleen : not palpable Kidney: not palpable No ascites, no collateral vein dilatation Ext • pitting edema 4+ of both legs NS • normal		
Problem List : Edema			
Investigation	CBC • Hb 14.9 gm%, Hct 45% WBC • 3,300/cu.mm, PMN 53%, L 31%, Mono 10%, B 3%, E 1%, platelets count 244,000/cu.mm Urine Exam : SpGr 1.005, pH 5, Glucose, ketone, protein –ve, Blood -ve Stool exam : • No occult blood • No parasite and ova • No cell CXR - Normal		
Biochemistry	FBS 94 mg%, BUN 12 mg%, Cr 0.8 mg%, Uric acid 4.0 mg%, SGOT/SGPT 20/20 U/L,Alk phos 48 U/L, Alb/glob 2.8/5.4 g/dl, Ca ⁺⁺ 7.8 mg%, PO ₄ 3.7 mg%, Cholesterol 151 mg%, Triglyceride 30 mg%, Na 135, K 4.8, Cl 107, Co ₂ 21 mEq/L		
ANA - ve	Anti ds DNA –ve	Anti Sm –ve	Anti PNP –ve
Anti cardiolipin – ve	LE cell –ve	Thyroid function test –normal	
Ascending Radionuclear Venogram		No evidence of deep vein thrombosis	
Lymphoscintigraphy (Tc 99 – D)		No evidence of lymphatic obstruction of lower limbs	
MRI of lower abdomen	Normal	GI - albumin scan : Suggestion of protein loosing entuopathy	
Jejunal biopsy	• severe chronic jejunitis, non - specific		
Progression	ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย tetracycline HC1 อาการไม่ดีขึ้น ให้การรักษาด้วย diuretics อาการบวมก็ดีขึ้น จากนั้นอาการก็ไม่ดีขึ้นอีก เนื่องจากอาการไม่ดีขึ้นได้พิจารณาทำ diagnostic procedure ด้วยการทำให้ small bowel biopsy อีกครั้ง		

Duodenal biopsy

PATHOLOGICAL DIAGNOSIS :

Small intestine - Dilated

Lymphatic vessels in submucosa



ทางหนีของโรคสมองเสื่อม

วิทย์ สมบัติวรพัฒน์ พ.บ.



สมองเสื่อมเป็นกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองในด้านต่างๆ ที่เสื่อมไป ซึ่งความเสื่อมนั้นรุนแรงมากพอที่จะทำให้มีผลต่อการใช้ชีวิตประจำวัน การวินิจฉัยว่าสมองเสื่อมต้องอย่างน้อย 2 ประการจากหัวข้อต่อไปนี้คือ

- ความจำ
- ภาษาและการสื่อสาร
- การใช้สมาธิจดจ่อ
- การใช้เหตุผลและการตัดสินใจ
- การแปลความหมายจากภาพที่เห็น

ในบรรดากลุ่มอาการสมองเสื่อมทั้งหลาย โรคอัลไซเมอร์พบได้มากที่สุด 60-80%

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์และโรคสมองเสื่อมอื่นๆ

○ Senile Plaques

ลักษณะสำคัญที่พบในโรคอัลไซเมอร์คือ senile plaques ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มของโปรตีน amyloid beta สะสมอยู่และ

ทำให้เกิดการทำลายของเซลล์สมองในบริเวณ hippocampus ซึ่งเกี่ยวข้องกับความจำ อย่างไรก็ตามการรักษาลด amyloid beta เพียงอย่างเดียวกลับไม่ได้ผล แสดงว่าต้องมีองค์ประกอบอื่นที่ซับซ้อนเข้ามาเกี่ยวข้อง¹

Neurofibrillary Tangles ○

เซลล์ประสาทปกติจะมีโครงสร้างที่เรียกว่า microtubules ซึ่งยึดอยู่ด้วย tau proteins แต่ในโรคอัลไซเมอร์พบว่าเกิดความผิดปกติของ microtubules และตัว tau proteins เอง ก็มีการจับตัวกัน กลายเป็น neurofibrillary tangles (NFTs) ซึ่ง NFTs มีผลให้เซลล์ทำงานผิดพลาดและตายไปในที่สุดยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าระหว่าง amyloid beta และ NFTs อย่างไหนเกิดขึ้นก่อนกัน²

Acetylcholine deficit ○

ทฤษฎีนี้เคยได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง ทฤษฎีนี้เชื่อว่าโรคอัลไซเมอร์เป็นผลมาจากการผลิตสารสื่อประสาทชื่อ acetylcholine ไม่เพียงพอ แต่จากการวิจัยพบว่าการใช้ยาที่เพิ่ม acetylcholine แม้จะช่วยลดอาการของโรคได้

แต่ไม่สามารถหยุดโรคหรือทำให้หายได้ ปัจจุบันจึงมองกันว่าการลดลงของสารสื่อประสาทเป็นเพียงผลที่เกิดขึ้นจากความเสื่อมของสมองมากกว่าเป็นสาเหตุโดยตรง³

Oxidative Stress

อนุมูลอิสระเป็นของเสียที่เกิดขึ้นจากการเผาผลาญสมองเป็นอวัยวะที่ใช้ออกซิเจนราว 20% ของร่างกาย จึงมีอนุมูลอิสระเกิดขึ้นได้มาก และเนื่องจากสมองประกอบไปด้วย phospholipids จำนวนมาก จึงมีโอกาสเกิดการทำลายจากอนุมูลอิสระได้ง่ายในสภาพแวดล้อมที่มีเมตาบอลิซึมสูง⁴ ในภาวะที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึม เช่น mitochondrial dysfunction จะเกิดอนุมูลอิสระขึ้นจำนวนมากและอย่างรวดเร็ว ในโรคอัลไซเมอร์ oxidative stress จะไปส่งเสริมการเกิด amyloid beta และทำให้เกิดการทำลายของเซลล์มากยิ่งขึ้น⁵ มีการวิจัยหนึ่งทำในคนที่มีความจำเสื่อมเล็กน้อย 34 คน อัลไซเมอร์ 45 คน และคอนโทรล 28 คน พบว่าใน 2 กลุ่มแรกมี protein oxidation (protein carbonyls) เพิ่มขึ้น และมีระดับ glutathione ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญลดจำนวนลง⁶

Inflammation

สมองจะมี blood-brain barrier (BBB) คั่นอยู่ระหว่างสมองกับระบบไหลเวียนเลือด ในภาวะปกติจะยอมให้สารอาหารและสารที่ไม่มีเลกุลเล็กเท่านั้นผ่านเข้าไปสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ แต่ในภาวะที่มีการอักเสบเรื้อรัง เช่น จากการสูบบุหรี่ ความอ้วน การอดนอน การขาดสารอาหาร ความแข็งแรงของ BBB จะลดลง ปล่อยให้สารก่อการอักเสบสามารถเข้าสู่สมองได้ และไปกระตุ้นการเกิด inflammatory cytokines เช่น IL-1 β , IL-6, IL-18 และ TNF- α cytokines เหล่านี้จะไปรบกวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่⁹ นอกจากนั้น cytokine บางอย่างยังทำลายเซลล์ประสาทที่มีอยู่เดิมได้อีกด้วย¹⁰ การอักเสบมีบทบาทสำคัญการเกิดโรคอัลไซเมอร์ เมื่อ amyloid beta จำนวนมากมาสะสมอยู่ในสมอง มันจะไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน เป็นผลให้เกิดการอักเสบไปทำลายเซลล์ประสาท¹¹ การศึกษาในผู้สูงอายุมากกว่า 4,000 คน พบว่าคนที่มีความการอักเสบ CRP และปริมาณ IL-6 สูง สัมพันธ์กับความจำที่ลดลง จากการติดตามเป็นเวลา 5 ปี¹²

Mitochondrial Dysfunction

ไมโตคอนเดรียเป็นโรงงานผลิตพลังงานภายในเซลล์ในรูปของ ATP การเกิด Mitochondrial Dysfunction มีความเกี่ยวข้องกับโรคจากความเสื่อมทั้งหลาย รวมไปถึงอัลไซเมอร์¹³ และเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิด amyloid beta ทั้ง Mitochondrial Dysfunction เพิ่มอานุภาพการทำลายของ Oxidative stress และร่วมกันทำให้เกิด amyloid beta เพิ่มขึ้น นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาทในที่สุด¹⁴

Excitotoxicity

Glutamate เป็นสารสื่อประสาทที่มีมากที่สุดในสมอง และจำเป็นสำหรับการทำงานของเซลล์สมอง แต่ถ้ามีมากเกินไป

ก็เป็นพิษต่อเซลล์ประสาทได้ ภาวะเช่นนี้เรียกว่า Excitotoxicity Glutamate excitotoxicity เป็นผลมาจากการกระตุ้น N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors มากเกินไป ดังนั้นการแก้ไขที่ receptor นี้ จึงเป็นวิธีที่ช่วยลดความเสียหายจากการมี glutamate มากเกินไป¹⁵ แนวคิดนี้จึงเป็นที่มาของยารักษาอัลไซเมอร์

Loss of Sex Hormones

สมองมี steroid hormone receptors กระจายอยู่ทั่วไป ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับความจำและพฤติกรรม¹⁶ การกระตุ้น receptors เหล่านี้เพียงพอก็เป็นสิ่งจำเป็นในชีวิต เมื่อขาดฮอร์โมนไปกระตุ้น จึงเกิดปัญหาด้านความจำและอารมณ์เกิดขึ้นพบว่าระดับของ estrogen และ testosterone ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของ amyloid beta และ tau proteins ที่ผิดปกติ¹⁷

Cerebrovascular Health

Carotid arteries เป็นตัวนำออกซิเจนและอาหารไปเลี้ยงสมอง ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้นกับหลอดเลือดนี้ ก็ย่อมส่งผลกระทบต่อสมอง และมีผลให้ความจำลดลง ปัจจัยที่เกี่ยวข้องมีหลายอย่าง เช่น

HDL

เป็นตัวจับคอเลสเตอรอลจากผนังหลอดเลือดกลับเข้าสู่ตับ ดังนั้น HDL ที่มีไม่เพียงพอ จึงสัมพันธ์กับการเกิด endothelial dysfunction และ arterial plaque และสัมพันธ์กับการทำงานของสมองที่ลดลง มีการศึกษาในผู้สูงอายุ 139 คน พบว่าระดับ HDL สัมพันธ์กับความจำ¹⁸

Homocysteine

เป็นของเสียที่เกิดจากเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนในร่างกาย ซึ่งทำให้เกิดความเสียหายต่อ endothelial cells ของผนังหลอดเลือด ทำให้เกิด atherosclerosis¹⁹ ค่า homocysteine ที่สูงสัมพันธ์กับการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง การเสื่อมถอยของความจำ²⁰ และภาวะเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด โดยยังไม่มีอาการ²¹ จากการศึกษาแบบ Randomized double-blind ในผู้สูงอายุเกิน 70 ปี 231 คน ที่มีความจำเสื่อมเล็กน้อย พบว่ากลุ่มที่ให้ folic acid 800 mcg, B12 500 mcg และ B6 20 mg ต่อวัน เพื่อลด homocysteine เป็นเวลา 24 เดือน ช่วยลดอัตราการเกิดสมองฝ่อลงถึง 53% จากการตรวจด้วย MRI เมื่อเทียบกับกลุ่มคอนโทรล²²

Diabetes and Insulin Resistance

เนื่องจากสมองต้องการพลังงานมาก การรบกวนเมตาบอลิซึมของน้ำตาลแม้เพียงเล็กน้อย ก็ส่งผลกระทบต่อความจำได้ มีความเชื่อมโยงระหว่างเบาหวานกับ neuronal growth factors ที่ลดลง เนื้อสมองที่ลดลง และอุบัติการณ์ของสมองเสื่อมเพิ่มมากขึ้น มีการวิจัยในคนไข้เบาหวาน 89 คน เมื่อเทียบกับคนปกติ 438 คน เป็นเวลา 3 ปี โดยใช้ MRI ประเมินความเสื่อมของสมอง พบว่ากลุ่มเบาหวานมีการเกิดสมองฝ่อเพิ่มมากขึ้น ความจำและการเรียนรู้ก็ลดลง



Obesity

เนื้อเยื่อไขมันมีการสร้างสารหลายอย่างที่มีผลต่อการทำงานของสมอง²⁴ มีการศึกษาในคนไข้อัลไซเมอร์และกลุ่มที่มีความจำเสื่อมเล็กน้อย 700 คน พบความสัมพันธ์ที่เด่นชัดระหว่าง คนที่มี BMI สูงกับปริมาณเนื้อสมองและความจำที่ลดลง

Infections

เป็นทฤษฎีหนึ่งที่มีการถกเถียง แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในวงการแพทย์เท่าใดนัก ทฤษฎีนี้เชื่อว่าการติดเชื้อเรื้อรังจากแบคทีเรียและหรือไวรัส มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ มีรายงานว่ามีการพบเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่า Spirochetes ในราว 90% ของคนไข้โรคอัลไซเมอร์ แต่ไม่พบในคนปกติที่เป็นคอนโทรล ซึ่งจากการประเมินทางสถิติมีความเป็นไปได้ว่าเชื้อ Spirochetes นี้อาจเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์²⁶ Spirochetes และแบคทีเรียอื่นๆ สามารถก่อให้เกิดการอักเสบในสมองและทำให้เกิด amyloid beta และ neurofibrillary tangles ซึ่งเป็นเอกลักษณ์ของโรคอัลไซเมอร์ได้

การวินิจฉัยโรค

นอกจากการพิสูจน์ศพเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของสมองแล้ว ยังไม่มีวิธีการใดที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ได้อย่างเด็ดขาด การวินิจฉัยโรคนี้จึงต้องอาศัยการวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ออกไป เช่น สมองเสื่อมจากสาเหตุเกี่ยวกับหลอดเลือด เป็นต้น

การรักษาโรคอัลไซเมอร์ตามแนวทางแพทย์แผนปัจจุบัน

ปัจจุบันการรักษาอัลไซเมอร์อาศัยยาที่ออกฤทธิ์เกี่ยวกับสารสื่อประสาท cholinergic และ glutamatergic neurotransmission ซึ่งวิธีการเหล่านี้ช่วยให้อาการดีขึ้น แต่ไม่สามารถหยุดยั้งโรคหรือทำให้หายได้

Acetylcholinesterase Inhibitors

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นถึงปานกลาง ยานี้ไปป้องกันการสลายตัวของสารสื่อประสาท acetylcholine โดยยับยั้งการ

ทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับอนุมัติจาก FDA คือ Tacrine แต่ยาตัวนี้ถูกถอนออกจากตลาดสหรัฐเนื่องจากเป็นพิษต่อดับ²⁷ ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มีให้เลือกอยู่ ได้แก่ donepezil (Aricept[®]), Rivastigmine (Exelon[®]), และ Galantamine (Razadyne[®])²⁸

NMDA Receptor Blockers

Memantine (e.g., Namenda[®]) เป็นยาที่ได้รับอนุมัติจาก FDA สำหรับใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ระยะปานกลางถึงรุนแรง²⁹ ถึงแม้ยานี้จะช่วยลดการเกิด neurofibrillary tangles แต่ยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับ acetylcholinesterase inhibitors³⁰

สารอาหารที่มีการศึกษาวิจัยในโรคอัลไซเมอร์

Huperzine A

สกัดจากพืช Huperzia serrata โดย huperzine A ออกฤทธิ์เป็น NMDA receptor blocker ซึ่งช่วยป้องกันหรือลด glutamate-mediated excitotoxicity³¹ และยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase จึงมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับยารักษาโรคอัลไซเมอร์หลายตัว เช่น donepezil และ galantamine³² บางรายงานพบว่า huperzine A สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ มี bioavailability ดีกว่า และออกฤทธิ์นานกว่ายาแผนปัจจุบันบางตัวเสียอีก³³ และจาก meta-analysis พบว่าการให้ huperzine A ในขนาดสูงสามารถช่วยให้คนไข้ อัลไซเมอร์ทำแบบทดสอบความจำได้คะแนนดีขึ้นอย่างชัดเจน³⁴

Lipoic Acid

สาร antioxidant ตัวนี้ช่วยลดการอักเสบ ขับสารโลหะหนัก และช่วยเพิ่มระดับ acetylcholine ในสัตว์ทดลอง³⁵ ถึงแม้จะมีงานวิจัยในคนยังไม่มากนัก แต่ผลที่ได้ก็น่าสนใจ มีการศึกษาในคนไข้อัลไซเมอร์หรือมีอาการสมองเสื่อม 43 ราย เป็นเวลา 48 เดือน ปรากฏว่าการดำเนินโรคเป็นไปช้ามากเมื่อเทียบกับอัตราการดำเนินโรคโดยทั่วไปในคนที่ไม่ได้รับการรักษา³⁶

Acetyl-L-carnitine (ALC)

สาร antioxidant ตัวนี้ช่วยเพิ่ม acetylcholine ในสัตว์ทดลอง และปกป้องเซลล์ประสาทจาก amyloid beta โดย

ส่งเสริมให้ Mitochondria แข็งแรง³⁷ มีการใช้ ALC ร่วมกับ Lipoic acid พบว่าสามารถฟื้นฟูไมโทคอนเดรียที่เสื่อมสภาพในสัตว์ทดลองที่แก่แล้วได้นอกจากนี้จากการรื้องานวิจัย 21 ชิ้นเกี่ยวกับ ALC ในผู้ป่วยความจำเสื่อมและผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ALC มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่ม placebo อย่างเห็นได้ชัด³⁸

○ Panax ginseng

สารสกัดที่ได้จากพืชกลุ่มนี้คือ Ginsenosides จากการศึกษาการใช้ Panax ginseng 4.5 gm ต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ในคนไข้อัลไซเมอร์ 58 ราย พบว่าอาการค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อเทียบกับคอนโทรล 39 ราย ซึ่งความจำกลับลดลง แต่เมื่อหยุดไป 12 สัปดาห์ ความจำก็เริ่มเสื่อมไปใหม่³⁹

○ Vitamins C and E

วิตามินทั้ง 2 ตัวนี้เป็น antioxidant ที่รู้จักกันดี มีงานวิจัยจำนวนมากเกี่ยวกับการใช้วิตามินทั้ง 2 ร่วมกัน เพื่อลด oxidative damage ที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์⁴⁰

มีงานวิจัยที่เป็น placebo-controlled ให้ Vitamin E ขนาดสูง 2,000 IU ต่อวัน พบว่าช่วยชะลอความเสื่อมของสมองในคนไข้อัลไซเมอร์ได้⁴¹ และมีงานวิจัยพบว่า การให้ Vitamin C และ E ร่วมกัน ช่วยลด lipid peroxidation ในคนไข้อัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นถึงปานกลางได้⁴²

○ Ginkgo biloba

สาร antioxidant ตัวนี้ช่วยลดการอักเสบ ลดการเกิดลิ่มเลือดและช่วยกระตุ้นสารสื่อประสาท⁴³ มีงานวิจัยที่พบว่า ginkgo ช่วยยับยั้งการสร้าง amyloid fibrils ในสมอง⁴⁴ และพบว่า ginkgo ช่วยปกป้องเซลล์ประสาทจากการทำลายของ beta amyloid⁴⁵

○ Curcumin

เป็นสารสกัดจากขมิ้นชัน มีงานวิจัยหลายชิ้นที่สนับสนุนว่า curcumin มีประโยชน์ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ เพราะมีความสามารถในการปกป้องเซลล์ประสาทผ่านขบวนการหลายอย่าง นับตั้งแต่การยับยั้ง amyloid beta ช่วยลดการอักเสบ มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ช่วยชะลอความเสื่อมของเซลล์ประสาท ช่วยขับสารโลหะหนักจำพวกทองแดงและเหล็ก⁴⁶ มีงานวิจัยพบว่า การให้ curcumin 1-4 g ต่อวัน ช่วยลดการอักเสบและลดการสะสมของ amyloid beta ในคนไข้ 27 รายที่สงสัยว่าเป็นอัลไซเมอร์⁴⁷

สารอาหารที่มีการศึกษาวิจัยในคนที่มีความจำลดลงและสมองเสื่อม

○ Docosahexaenoic acid (DHA)

DHA เป็นกรดไขมันชนิด Omega-3 ที่พบในปลาและน้ำมันปลา DHA พบได้ในราว 30-50% ของปริมาณกรดไขมันทั้งหมดที่อยู่ในสมอง⁴⁸ การศึกษาในคนที่มีความจำลดลงตามวัย 485 คน พบว่าการให้ DHA 900 mg เป็นเวลา 6 เดือน ทำให้ผลการทดสอบการเรียนรู้และความจำดีขึ้นอย่างชัดเจน⁴⁹

○ Vinpocetine

สารตัวนี้ได้มาจากพืชจำพวก periwinkle (คล้ายแพงพวยฝรั่ง) มีคุณสมบัติปกป้องเซลล์ประสาทและเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมอง⁵⁰ สารตัวนี้มีการใช้เป็นยารักษาความจำเสื่อมในผู้สูงอายุในยุโรปตะวันออก (Altern Med Rev 2002) จากการศึกษาแบบ double-blind placebo controlled ในคนสูงอายุที่มีสมองเสื่อมจากการขาดเลือด 84 คน พบว่าการให้ vinpocetine 10 mg วันละ 3 ครั้ง ช่วยเพิ่มความจำได้

○ Pyrroloquinoline quinone (PQQ)

เป็นสารอาหารสำคัญที่ช่วยกระตุ้นการเจริญของไมโทคอนเดรียใหม่ๆ ในเซลล์ที่มีอายุมาก ช่วยปกป้องและฟื้นฟูไมโทคอนเดรีย การวิจัยในห้องทดลองชี้ว่า PQQ อาจช่วยยับยั้งการเกิดอัลไซเมอร์ได้⁵³

○ Phosphatidylserine (PS)

เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์ที่พบได้ตามธรรมชาติ มีงานวิจัยที่ญี่ปุ่นทำในผู้สูงอายุที่มีความจำเสื่อมเล็กน้อย 78 คน พบว่าการให้ PS เป็นเวลา 6 เดือน ทำให้ความจำดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁵⁴

○ Glycerophosphocholine (GPC)

เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์สมอง และเป็นสารต้นกำเนิดของสารสื่อประสาทชนิด acetylcholine จากงานวิจัย 13 ชิ้นในคนที่มีความจำลดลงและในคนที่มีโรคหลอดเลือดสมองจำนวนกว่า 4,000 คน พบว่าคนที่ได้รับ GPC มีการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทดีขึ้น และช่วยให้อาการสมองเสื่อมดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และดีเท่ากันหรือดีกว่ายาแผนปัจจุบัน⁵⁵

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า การใช้สารอาหารซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สาเหตุการเกิดโรคสมองเสื่อมโดยตรง เช่น ด้านการอักเสบ ด้านอนุมูลอิสระ ปกป้องเซลล์ประสาทและปกป้องไมโทคอนเดรีย จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการป้องกันและรักษาโรคสมองเสื่อม เพราะมุ่งไปที่สาเหตุการเกิดโรคมากกว่าแค่รักษาตามอาการเท่านั้น นอกจากการใช้สารอาหารแล้ว ยังมีทางเลือกอื่นๆ เช่น การล้างหลอดเลือดและสารพิษโลหะหนักด้วยการทำคีเลชั่น การฟื้นฟูเซลล์สมองด้วยเซลล์ซ่อมเซลล์เป็นต้น ซึ่งวิธีการเหล่านี้จะช่วยให้เราสามารถหลีกเลี่ยงโรคสมองเสื่อมได้

References

1. Marchesi VT. Alzheimer's disease 2012: the great amyloid gamble. *Am J Pathol* 2012; 180: 1762-7.
2. Crespo-Biel N, Theunis C, Van Leuven F. Protein tau: prime cause of synaptic and neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012:251426.
3. Nieuoullon A. [Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: further comments on their mechanisms of action and therapeutic consequences]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2010; 8:123-31.
4. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res* 2007; 35:7497-504.
5. Dong-gyu J. Evidence That γ -Secretase Mediates Oxidative-Stress Induced β -Secretase Expression in Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging*. 2010 Jun; 31(6):917-25.
6. Bermejo P, Martin-Aragon S, Benedi J, Susin C, Felici E, Gil P, et al. Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from Mild Cognitive Impairment. *Free Radic Res* 2008; 42:162-70.
7. Hickey WF. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin Immunol* 1999; 11:125-37.
8. Whitney NP, Eidem TM, Peng H, Huang Y, Zheng JC. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2009 ;108:1343-59.
9. Liu YP, Lin HI, Tzeng SF. Tumor necrosis factor- α and interleukin-18 modulate neuronal cell fate in embryonic neural progenitor culture. *Brain Res* 2005; 1054:152-8.
10. Jarskog LF, Xiao H, Wilkie MB, Lauder JM, Gilmore JH. Cytokine regulation of embryonic rat dopamine and serotonin neuronal survival in vitro. *Int J Dev Neurosci* 1997; 15:711-6.
11. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol* 2009; 87:181-94.
12. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frolich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:708-16.
13. Chen HK, Ji ZS, Dodson SE, Miranda RD, Rosenblum CI, Reynolds IJ, et al. Apolipoprotein E4 domain interaction mediates detrimental effects on mitochondria and is a potential therapeutic target for Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2011; 286:5215-21.
14. Leuner K, Müller WE, Reichert AS. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2012 ;46:186-93.
15. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *Br J Pharmacol* 2012 ;167:324-52.
16. Mani SK, Portillo W, Reyna A. Steroid hormone action in the brain: cross-talk between signalling pathways. *J Neuroendocrinol* 2009; 21:243-7.
17. Overk CR, Perez SE, Ma C, Taves MD, Soma KK, Mufson EJ. Sex steroid levels and AD-like pathology in 3xTgAD mice. *J Neuroendocrinol* 2013; 25:131-44.
18. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M712-5.
19. Alkhoury K, Parkin SM, Homer-Vanniasinkam S, Graham AM. Chronic homocysteine exposure upregulates endothelial adhesion molecules and mediates leukocyte: endothelial cell interactions under flow conditions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41:429-35.

References

20. Matte C, Pereira LO, Dos Santos TM, Mackedanz V, Cunha AA, Netto CA, et al. Acute homocysteine administration impairs memory consolidation on inhibitory avoidance task and decreases hippocampal brain-derived neurotrophic factor immunocontent: prevention by folic acid treatment. *Neuroscience* 2009; 163:1039-45.
21. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, Selhub J, Au R, Jacques PF, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol* 2008; 65:642-9.
22. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5:e12244.
23. van Elderen SG, de Roos A, de Craen AJ, Westendorp RG, Blauw GJ, Jukema JW, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology* 2010; 75:997-1002.
24. Penicaud L. The neural feedback loop between the brain and adipose tissues. *Endocr Dev* 2010; 19:84-92.
25. Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging* 2010; 31:1326-39.
26. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation* 2011; 8:90.
27. Meng Q, Ru J, Zhang G, Shen C, Schmitmeier S, Bader A. Re-evaluation of tacrine hepatotoxicity using gel entrapped hepatocytes. *Toxicol Lett* 2007; 168:140-7.
28. Uzun S, Kozumplik O, Folnegovic-Smalc V. Alzheimer's dementia: current data review. *Coll Antropol* 2011; 35:1333-7.
29. Lo D, Grossberg GT. Use of memantine for the treatment of dementia. *Expert Rev Neurother* 2011; 11:1359-70.
30. Creeley CE, Wozniak DF, Nardi A, Farber NB, Olney JW. Donepezil markedly potentiates memantine neurotoxicity in the adult rat brain. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 153-67.
31. Wang XD, Zhang JM, Yang HH, Hu GY. Modulation of NMDA receptor by huperzine A in rat cerebral cortex. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1999; 20:31-5.
32. Sun QQ, Xu SS, Pan JL, Guo HM, Cao WQ. Huperzine-A capsules enhance memory and learning performance in 34 pairs of matched adolescent students. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1999; 20: 601-3.
33. Wang R, Yan H, Tang XC. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from chinese herbal medicine. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1-26.
34. Wang BS, Wang H, Wei ZH, Song YY, Zhang L, Chen HZ. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *J Neural Transm* 2009; 116:457-65.
35. Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, Muscat S, Yong S, Hager K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Thera* 2007; 113: 154-64.
36. Hager K, Kenkies M, McAfoose J, Engel J, Munch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease—a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl* 2007; 72: 189-93.
37. Virmani MA, Caso V, Spadoni A, Rossi S, Russo F, Gaetani F. The action of acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by amyloid fragments and peroxide on primary rat cortical neurones. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 162-78.
38. Ames BN, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1033: 108-16.

References

39. Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 222-6.
40. Shireen KF, Pace RD, Mahboob M, Khan AT. Effects of dietary vitamin E, C and soybean oil supplementation on antioxidant enzyme activities in liver and muscles of rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 3290-4.
41. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 2: 630S-6S.
42. Galbusera C, Facheris M, Magni F, Galimberti G, Sala G, Tremolada L, et al. Increased susceptibility to plasma lipid peroxidation in Alzheimer disease patients. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1: 103-9.
43. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiweil N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehab* 2000; 81: 668-78.
44. Longpré F, Gameau P, Christen Y, Ramassamy C. Protection by EGb 761 against beta-amyloid-induced neurotoxicity: involvement of NF-kappaB, SIRT1, and Mapks pathways and inhibition of amyloid fibril formation. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 1781-94.
45. Aranda-Abreu GE, Hernandez-Aguilar ME, Manzo Denes J, Garcia Hernandez LI, Herrera Rivero M. Rehabilitating a brain with Alzheimer's: a proposal. *Clin Interv Aging* 2011; 6: 53-9.
46. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 196-208.
47. Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, et al. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 110-3.
48. Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 1-28.
49. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 456-64.
50. Szilagyi G, Nagy Z, Balkay L, Boros I, Emri M, Lehel S, et al. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 275-84.
51. Balestreri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 425-30.
52. Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, Wong A, Cortopassi GA, Rucker RB. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1alpha expression. *J Biol Chem* 2010; 285: 142-52.
53. Kim J, Haradg R, Kobayashi M, Kobayshi N, Sode K. The inhibitory effect of pyrroloquinoline quinone on the amyloid formation and cytotoxicity of truncated alpha-synuclein. *Mol Neurodegener* 2010; 5: 20.
51. Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, Nonaka C, Asano T, Miyamori T. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory functions of the elderly japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47: 246-55.
55. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 2041-55. ●

โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี



โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี เป็นสถานพยาบาลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง สังกัดกรมการแพทย์ เดิมชื่อ ศูนย์มะเร็งชลบุรี เปิดให้บริการตั้งแต่ พ.ศ. 2538 โดยช่วงแรกเน้นการรักษาด้วยการฉายแสงเป็นหลัก ต่อมาเปลี่ยนเป็นโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ปัจจุบันมีนายแพทย์สุทัศน์ ดวงดีเด่น เป็นผู้อำนวยการ

โรงพยาบาลตั้งอยู่เลขที่ 300 ม.2 ถ.พระยาสุรเสนา ต.เสม็ด อ.เมือง จ.ชลบุรี บนพื้นที่รวม 23 ไร่ อยู่ในพื้นที่เขตบริการสุขภาพที่ 6 รับผิดชอบ 6 จังหวัดทางภาคตะวันออก คือ ชลบุรี ระยอง จันทบุรี ตราด ฉะเชิงเทรา และสระแก้ว ด้านการรักษาจะมีบริการด้านต่างๆ อาทิ การฉายแสง เคมีบำบัด และมุ่งเน้นมะเร็ง 5 โรค คือ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งศีรษะและลำคอ และมะเร็งปากมดลูก

ในวันนี้จะขอแนะนำทีมรักษาผู้ป่วยด้านมะเร็งศีรษะและลำคอ ซึ่งเป็นทีมงานที่โดดเด่นและมีความเป็นเลิศในการรักษาสามารถรักษาผู้ป่วยได้ทุกขั้นตอนที่โรงพยาบาลโดยไม่ต้องส่งตัวไปรักษาต่อที่อื่น

ทีมสหสาขามะเร็งหู คอ จมูก (Multidisciplinary Cancer Team)

การรักษามะเร็งหู คอ จมูก ของโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี มีการรักษาแบบครบวงจร ในปี พ.ศ. 2552 เมื่อ นพ.อดิษฐ์ โชติพานิช ซึ่งปัจจุบันเป็นแพทย์ชำนาญการพิเศษด้านโสต ศอ

นาสิก ของโรงพยาบาลรับผิดชอบดูแลแผนกนี้ (เป็นคุณหมอแพทย์รุ่นแรกซึ่งทางโรงพยาบาลส่งไปเรียนด้านโสต ศอ นาสิก ที่โรงพยาบาลราชวิถีในปี พ.ศ. 2549 และกลับมาเมื่อปี พ.ศ. 2552)



เมื่อคุณหมอกลับมาทำงานจึงพัฒนาโครงสร้างทีม สาขาวิชา ซึ่งประกอบด้วยกัน 5 ทีม คือ ทีมแพทย์หู คอ จมูก ทีมทันตแพทย์ทีมพยาบาลทีมโภชนาการและทีมสังคมสงเคราะห์ ซึ่งทำให้ทางโรงพยาบาลประสบความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วย

และทางโรงพยาบาลมีเครื่องมือและเทคโนโลยีที่ทันสมัย โดยเฉพาะเครื่องฉายรังสีแบบเร่งอนุภาค แบบการฉายแสงแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) เป็นเครื่องแรกในภูมิภาค ซึ่งลดผลแทรกซ้อน มีความแม่นยำทำให้ลดผลกระทบจากอวัยวะข้างเคียง

และยังเป็นโรงพยาบาลแห่งแรกในภาคตะวันออกเฉียงใต้ที่ใส่กล่องเสียงเทียมเมื่อคนไข้เป็นมะเร็งกล่องเสียง ต้องตัดกล่องเสียงคนไข้จะพูดไม่ได้ นอกจากการฝึกพูดโดยใช้หลอดลมแล้วยังมีนวัตกรรมคือใช้กล่องเสียงเทียมฝังไว้ที่ลำคอ การใช้วิธีเดิมคือฝึกพูดจะประสบความสำเร็จ 10-20% ในขณะที่การใส่กล่องเสียงจะประสบความสำเร็จถึง 50% ที่คนไข้จะพูดได้

ทีมแพทย์ ENT

แผนกมะเร็งศีรษะและลำคอจะทำงานร่วมกันเป็นทีม ทุกฝ่ายมีความสำคัญเท่าเทียมกัน เมื่อมีผู้ป่วยเข้ามาใช้บริการทางทีมจะวางแผนในการรักษาร่วมกันระหว่างทีมแพทย์ผ่าตัด ทีมทันตกรรมและทีมพยาบาล โดยทีมพยาบาลจะทำหน้าที่คือสอนผู้ป่วยมะเร็งที่ตัดกล่องเสียงพูด และทีมโภชนาการที่คอยดูแลเรื่องอาหารของผู้ป่วยตั้งแต่เข้ามารักษา

ทีมทันตแพทย์

เมื่อคนไข้เข้ารับการรักษามะเร็งหู คอ จมูกหรือศีรษะ ปัญหาที่ตามมาคือด้านทันตกรรม อาทิ

1. ความพิการของช่องปาก ปัญหาในการกิน การพูด การกลืน การฉายแสงทำให้คนไข้สูญเสียกล้ามเนื้อบางส่วนหรือเป็นไซนัสที่ศีรษะ ลำคอ เพดานทะลุ การกลืนอาหารจะลำบากทางจมูก
2. การพูดไม่ชัดเสียงออกจุก
3. ความพิการของใบหน้า เพราะเวลาตัดกล้ามเนื้อออกต้องยกไปทิ้งขึ้น ทำให้ลักษณะรูปร่างของใบหน้าบิดเบี้ยวไป



จะมีปัญหาในการอ้าปาก ตอมน้ำลายเลื่อมทำให้ฟันผุง่าย กระดูกตายจากการเกิดฟันผุ

ทางทันตกรรมจะเข้ามาช่วยกับทีมหมอผ่าตัดและทีมโภชนาการ คนไข้จะเตรียมตัวก่อนและจะรู้ว่าเกิดอะไร ทีมทันตกรรมของโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรีมีจุดเด่น คือใช้ทันตประดิษฐ์ในการทำเพดานเทียม และฟันเทียมแบบช่วยปิดช่องจมูกและปาก และทีมทันตกรรมจะเข้าห้องผ่าตัดพร้อมคุณหมอผู้ทำการรักษามะเร็งเลย เป็น One stop service

อย่างเช่น พอมีคนไข้มะเร็งช่องปากบริเวณเพดานทีมแพทย์ประเมินแล้วว่าการรักษาคือการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเนื้อออกตามด้วยการฉายแสง พอคนไข้เจอทีมหมอผ่าตัด จากนั้นจะมาเจอทีมทันตกรรมซึ่งคุณหมอจะตรวจช่องปาก ตรวจความสะอาดดูว่าก้อนเนื้อที่ตัดกินพื้นที่ส่วนไหนบ้าง ฟันจะเหลือแค่ไหน ทางทีมทันตกรรมจะพิมพ์ฟันไว้เป็นโมเดลเพื่อเตรียมความพร้อมสำหรับการผ่าตัด ทันตกรรมประดิษฐ์จะพร้อมในวันผ่าตัดเลย เพราะว่าเมื่อถูกยกก้อนเนื้อออกไปแล้วจะมีรูทะลุ สิ่งประดิษฐ์จึงมีข้อดีหลายอย่างคือ

1. ปิดแผลและช่วยห้ามเลือด เพราะช่องปากเป็นทางที่มีเชื้อโรคผ่านเข้าไปได้
2. ทำให้คนไข้ฟื้นตัวได้เร็ว สามารถรับประทานอาหารได้โดยไม่ต้องทะลุน้ำไปข้างบนหลังจากนั้นส่งต่อให้ทางทีมโภชนาการดูแลเรื่องอาหารตามความเหมาะสม

ทีมพยาบาล อีกหัวใจสำคัญของการรักษา

ทางทีมพยาบาลของแผนกจะได้รับการฝึกอบรมให้ช่วยคนไข้ซึ่งผ่าตัดกล่องเสียงออกแล้วพูดไม่ได้ด้วยการให้กำลังใจและสอนคนไข้ฝึกพูดด้วย

คนไข้บางคนถึงขนาดไม่ยอมผ่าตัดเมื่อรู้ว่าผ่าตัดแล้วจะไม่มีเสียง ก่อนผ่าตัดคนไข้จะกลัวและทุกข์ใจมาก บางคนซึมเศร้า บางคนจะฆ่าตัวตาย ทางโรงพยาบาลจะนำ role model คือ นายกสมาคมผู้รักกล่องเสียงมาช่วยสอนพูดและให้กำลังใจคนไข้ โดยบอกว่าตอนแรกเขาก็คิดจะฆ่าตัวตายและมีหลายคนคิดเช่นนี้ แต่ปัจจุบันสามารถพูดได้เป็นปกติแล้ว

การฝึกพูดทางทีมพยาบาลจะต้องฝึกคนไข้ครั้งละ 2 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ด้วยการออกกำลังกาย ฝึกหายใจ ฝึกกลืนลม โดยจะมีน้ำให้คนไข้หนึ่งขวด เพราะบางคนกลืนลมแห้งๆ ไม่ลง พอฝึกเสร็จก็แนะนำให้คนไข้กลับไปทำที่บ้านทุกวัน ระยะเวลาในการฝึกของแต่ละคนไม่เท่ากันอาจจะสามเดือน หกเดือน หรือเก้าเดือน ซึ่งในที่สุดคนไข้ก็จะสามารถเปล่งเสียงได้ อาจจะเป็นคำ สองพยางค์หรือประโยค



อีกทั้งยังมีทีมจิตอาสาเย็บผ้าคลุมช่องลำคอไม่ให้เห็นรอยเจาะ ซึ่งจะทำเหมือนปกเสื้อดูกลมกลืนมาก ทำให้คนไข้สามารถใช้ชีวิตได้ตามปกติ

ทีมโภชนาการ

เมื่อผู้ป่วยเข้ามารักษา ทางทีมจะวางแผนกัน ถ้าน้ำหนักผู้ป่วยน้อยเกินไปไม่สามารถผ่าตัดได้ ทางทีมโภชนาการจะเข้ามาดูแลเรื่องอาหาร ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักเหมาะสม และจะดูแลต่อไปจนถึงหลังผ่าตัด ถ้าผู้ป่วยทานอาหารไม่ได้ก็จะปรับอาหารให้เหมาะสม เช่น อาจทำในรูปแบบเจลลี่ ที่สะดวกในการรับประทานแต่มีคุณค่าทางโภชนาการครบหมวดหมู่ และคอยติดตามผลของคนไข้ตลอด แม้หลังออกจากโรงพยาบาลไปแล้วดูแลต่อเนื่องไปจนถึง 5 ปีหลังเข้ารับการรักษาและทีมหมอผ่าตัดจะทำงานร่วมกับทีมทันตกรรมต่อไป



เมื่อทุกสหสาขาวิชาช่วยร่วมใจทำงานและเห็นความสำคัญของคนไข้เป็นหลักพร้อมต้องการมอบสิ่งที่ดีที่สุดให้ผู้มารักษา ทีมดูแลผู้ป่วยด้านโรคมะเร็งศีรษะและคอของโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรีจึงเป็นทีมงานคุณภาพผู้ทำงานด้วยใจอย่างแท้จริง ●

สารบัญ Contents		หน้า Page
นิพนธ์ต้นฉบับ • ORIGINAL ARTICLES		
การรักษาแผลเบาหวานที่เท้าแบบระบบสุญญากาศ : การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบอภิมาน ○ กิตติวัฒน์ มะโนจันทร์ พ.บ. ○ พัชรียิ้มแย้ม พย.ม. Negative-Pressure Wound Therapy for Diabetic Foot : A Systematic Review and Meta-Analysis ○ Kittiwat Manochantr, M.D. ○ Patcharee Yimyam, M.N.S.	○ วณิชชา เรืองศรี พย.ม. ○ ศศิธร ศิริกุล พย.ม. ○ Wanitcha Rounsri, M.N.S. ○ Sasitorn Sirikul, M.N.S.	42
การรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell ระยะลุกลามในโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ○ สิทธิ สุขอวยชัย พ.บ. Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Chonburi Cancer Hospital ○ Sitthi Sukauichai, M.D.		48
ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin และ Clopidogrel ร่วมกับ Warfarin ○ รतिक เมธาวีกุล พ.บ. Factors Influencing the Quality of Anticoagulation Control in Patients Receiving Combination Therapy with Aspirin, Clopidogrel and Warfarin ○ Ratikorn Methavigul, M.D.	○ คมสิงห์ เมธาวีกุล พ.บ. ○ Komsing Methavigul, M.D.	59
การเปรียบเทียบการตรวจหามะเร็งไวรัสเอ็บสไตน์-บาร์ (Epstein-Barr virus : EBV) ในเนื้อเยื่อมะเร็งหลังโพรงจมูกโดยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีกับเทคนิคระดับโมเลกุล ○ สุภาทิพย์ ตู่จินดา วทบ.,วท.ม. Comparison of Epstein-Barr virus (EBV) Detection in Nasopharyngeal Carcinoma between Immunohistochemical Technique (IHC) and in Situ Hybridization Technique (ISH) ○ Supatip Tujinda, B.Sc.,M.Sc.	○ นิพนธ์ ประดิษฐ์ผล พ.บ. ○ Niphon Pradiphol, M.D.	66
ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเลือดกับภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยหลังผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ ○ ภัทธยา สวัสดิ์วงศ์ พย.ม. Relationship between Hematocrit and Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Graft Surgery ○ Patarachaya Swatdiwong, M.N.S. ○ Benjawan Jangprasert, R.N.	○ สุทธิศักดิ์ มาสมพร พย.บ. ○ Suttisak Masomporn, R.N.	72
การศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าต่อการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์หลังผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบลaparoscopic total extraperitoneal repair โดยใช้ภาพถ่ายเอกซเรย์เปรียบเทียบกับวิธีปิดกั้นไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ ○ ประวิทย์ ต้นติวัฒนาศิริกุล พ.บ. A Prospective Randomized Controlled Trial on the Study of Mesh Displacement from Fixation and Non-Fixation Method by X-ray Film Assessment after Laparoscopic Total Extraperitoneal Hernia Repair (TEP) ○ Prawit Tantiwattanasirikul, M.D.		79

การรักษาแผลเบาหวานที่เท้าแบบระบบสุญญากาศ : การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบบอกลีมา

กิตติวัฒน์ มโนจันทร์ พ.บ.*

วณิชชา เรืองศรี พย.ม.**

พัชรีย์ ยิ้มแย้ม พย.ม.**

ศศิธร ศิริกุล พย.ม.***

*กลุ่มงานศัลยกรรม **กลุ่มงานวิชาการพยาบาล ***กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์
โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี แขวงคันนายาว เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร 10230

Abstract : Negative-Pressure Wound Therapy for Diabetic Foot : A Systematic Review and Meta-Analysis

Manochantr K*

Roungsri W**

Yimyam P**

Sirikul S***

*Department of surgery, **Department of Nursing Academic,

***Department of Medical Research and Technology Assessment

Nopparat Rajathanee Hospital, Khwang Khanna Yao, Khet Khanna Yao,
Bangkok, 10230

(E-mail : kityimpan@gmail.com)

Diabetic foot ulcer enhances to complication and high rate of amputations. The study was a systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the Negative pressure wound therapy (NPWT) compared to the Advance moisture wound therapy (AMWT) in point of complete ulcer wound closure and amputations rate. We identified the studies based paper following the methodology of The Cochrane Collaboration. Randomized controlled trials were published in English languages. We searched MEDLINE via PubMed search engine (from 1980 to the present) and found 30 records, 24 records were excluded, 6 records the results showed different outcomes. The synthesis using Meta-analysis from 2 records showed statistically significant differences in the

higher number of patients had complete ulcer closure (RR=1.47, 95% CI, 1.18, 1.83; p=0.0006) and statistically significant differences in the lower number of patients had amputations in the NPWT group (RR=0.36, 95% CI, 0.17, 0.75; p=0.0007). The both of results were no heterogeneity and pooling treatment effects by Random-effects model. It is concluded that there was statistically significant differences between the NPWT group and AMWT group in the diabetic foot patients. The NPWT group was higher complete ulcer closure and lower amputations of diabetic foot patients than AMWT group.

Keywords : Diabetic foot ulcer, Negative-pressure wound therapy, Systematic review and meta-analysis

ภาวะแทรกซ้อนจากแผลเบาหวานที่เท้าพบได้บ่อย ผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะติดเชื้อ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการหายของแผลเบาหวานที่เท้าและอัตราการถูกตัดขา เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบอภิมานตามแบบวิธีของ The Cochrane Collaboration เรื่องการรักษาแผลเบาหวานที่เท้าเปรียบเทียบการรักษา 2 วิธี คือการรักษาแบบระบบสุญญากาศกับการรักษาแบบมาตรฐาน วิธีดำเนินการศึกษาคัดเลือกเอกสารงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษสืบค้นทางอิเล็กทรอนิกส์จาก MEDLINE ผ่าน PubMed (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ถึงปัจจุบัน) ดำเนินการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล ผลการสืบค้นได้เอกสารทั้งสิ้น 30 รายการ ถูกคัดออกตามกระบวนการวิจัย 24 รายการ เหลือ 6 รายการ นำมาทบทวนอย่างเป็นระบบ มี 2 รายการที่พบมีการวัดผลลัพธ์ตรงกับวัตถุประสงค์ที่ศึกษาเพื่อนำมาวิเคราะห์แบบอภิมาน ผลลัพธ์เรื่องการหายของแผลพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีการแบบระบบสุญญากาศ มีโอกาสหายของแผลมากกว่า 1.47 เท่า (RR 1.47; 95% CI: 1.18, 1.83; P=0.0006) ผลลัพธ์เรื่องการถูกตัดขาพบว่า กลุ่มที่รักษาด้วยวิธีการแบบระบบสุญญากาศมีโอกาสดูถูกตัดขาน้อยกว่า 0.36 เท่า (RR 0.36; 95% CI: 0.17, 0.75; P=0.007) สรุปการรักษาแบบระบบสุญญากาศทำให้การหายของแผลของผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้าได้มากกว่าและจำนวนการถูกตัดขาน้อยกว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ : แผลเบาหวานที่เท้า การรักษาแบบระบบสุญญากาศ การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบอภิมาน

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคต่อมไร้ท่อที่พบบ่อย เกิดจากความผิดปกติของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ทำให้ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ มีสาเหตุจากการขาดฮอร์โมนอินซูลินที่หลังไม่เพียงพอ เรียกกลุ่มอาการนี้ว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และอีกกรณีที่มีการตอบสนองต่อฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลินลดลงหรือมีภาวะดื้อฮอร์โมนอินซูลิน เรียกกลุ่มอาการนี้ว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคเบาหวานในปัจจุบันมีแนวโน้มพบมากขึ้นเรื่อยๆ¹⁻² จากการติดตามขององค์การอนามัยโลกและสมาพันธ์เบาหวานนานาชาติพบว่าในปี 2010 มีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลกมากกว่า 285 ล้านราย คาดว่าอีก 20 ปี จะมีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเป็น 439 ล้านราย¹⁻² ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้อง จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูง โดยพบภาวะแทรกซ้อนในระบบต่างๆ ของร่างกาย แผลเบาหวานที่เท้าเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ภาวะเศรษฐกิจและสังคม

ความหมายของแผลเบาหวานที่เท้าหมายถึงภาวะที่เท้าเป็นแผลมีความสัมพันธ์กับภาวะปลายเส้นประสาทเสื่อม และ/หรือ ร่วมกับภาวะเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบในบริเวณเท้าส่วนปลาย³ ความชุกในการเกิดแผลเบาหวานที่เท้าพบได้ร้อยละ 4.0-10.0 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด¹⁻² พบมากในผู้ป่วยสูงอายุ ในช่วงชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ประมาณร้อยละ 15.0¹⁻² ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นแผลเบาหวานที่เท้ามากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้นหรือตามระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานที่นานขึ้น และพบมีอัตราการถูกตัดขาประมาณร้อยละ 10.0-15.0³

ภาวะปลายเส้นประสาทเสื่อม คือภาวะที่เส้นประสาทถูกทำลายจากการที่มีน้ำตาลในกระแสเลือดสูงเป็นเวลานาน สูญเสียทั้งระบบสั่งการเคลื่อนไหว ระบบรับรู้ความรู้สึกและระบบอัตโนมัติ ทำให้กล้ามเนื้อลีบ ผ่อนคลาย ไม่มีความรู้สึกเจ็บ ร้อน ไม่รู้สึกถูกกัดถูกตบ มีเหงื่อออกน้อยลง ผิวหนังเสียความยืดหยุ่น การไม่มีความรู้สึกทำให้เกิดการบาดเจ็บซ้ำๆ หลายๆ ครั้ง ทั้งภายในและภายนอกเท้า จนเกิดเป็นแผลขึ้นซ้ำๆ

ภาวะเส้นเลือดส่วนปลายมีการตีบตัน คือภาวะที่เส้นเลือดมีการตีบตันในผู้ป่วยเบาหวาน มักจะมีการตีบตันตั้งแต่ข้อเข่าลงไป ทำให้เลือดไปเลี้ยงเท้าลดลงอย่างมาก เมื่อเกิดมีแผลขึ้นมา แผลจึงหายช้า มีโอกาสติดเชื้อสูง ถ้ามีการติดเชื้อขึ้นมาจะทำให้แผลลุกลามอย่างรวดเร็ว

การรักษาแผลเบาหวานที่เท้าที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันประกอบไปด้วย การทำแผล หากมีหนองหรือเนื้อตาย ต้องกรีดเปิดแผลให้กว้างเพื่อระบายหนองออก ตัดเนื้อเน่าตายออก ล้างด้วยน้ำเกลือ แล้วปิดแผลให้ชุ่มชื้นด้วยผ้าก๊อชชุบน้ำเกลือหรือน้ำเกลือผสมน้ำยาฆ่าเชื้อ ทำแผล 2-4 ครั้งต่อวัน ตามด้วยการใช้วัสดุทางการแพทย์ เช่น แผ่นใยสังเคราะห์หรือน้ำยาช่วยกระตุ้นการหายของแผล ทำแผลต่อเนื่องจนกว่าแผลจะแห้งดี

การรักษาแบบระบบสุญญากาศเป็นวิธีรักษาชนิดหนึ่งที่มีการพัฒนานำมาใช้ในการรักษาแผลเบาหวานที่เท้า ประกอบไปด้วยชุดสร้างสุญญากาศ ชุดกักเก็บของเสีย ชุดทำแผลระบบปิด ทั้งสามชุดมีการต่อท่อเชื่อมกัน ชุดทำแผลระบบปิดประกอบไปด้วย ฟองน้ำปลอดเชื้อวางแนบกับแผลคลุมด้วยแผ่นใยสังเคราะห์ เพื่อทำให้เกิดเป็นระบบปิด มีหลักการทำงานคือ การใช้ระบบสุญญากาศในบริเวณตำแหน่งที่เป็นแผลโดยใช้ ชุดสร้างสุญญากาศที่เชื่อมต่อกับชุดทำแผลระบบปิดดูดเอาสารคัดหลั่งจากแผลที่ฟองน้ำดูดซับไว้ออกมาที่ชุดกักเก็บของเสีย โดยจะทำงานเป็นช่วงๆ เปิดปิดสลับกัน 3-5 นาที ใช้ระบบสุญญากาศประมาณ 75-125 มิลลิเมตรปรอท เปลี่ยนชุดทำแผลทุก 72 ชั่วโมง⁴ จากข้อมูลการศึกษาทดลองที่ผ่านมาพบว่าการรักษาด้วยระบบสุญญากาศมีผลดีคือช่วยเพิ่มการไหลเวียนกระแสเลือดมาที่แผล การเพิ่มการสร้างเส้นเลือดและ

ขยายขนาดของเส้นเลือด เพิ่มการไหลเวียนของเลือด ลดอาการบวมของแผล ดึงสารคัดหลั่ง และเชื้อโรคออกจากแผล ทำให้มีการแบ่งตัวและสร้างเนื้อเยื่อเร็วขึ้น⁴⁻⁵ เริ่มใช้การรักษาแบบระบบสุญญากาศ หลังจากการทำความสะอาดแผล หลังจากผ่าตัดเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อหรือตายออก และใช้ต่อไปจนแผลสร้างเนื้อเยื่อที่เหมาะสมแก่การปลูกถ่ายผิวหนังหรือจนกว่าแผลหายสนิท¹ จากการศึกษาทดลองที่ผ่านมาพบว่ามีแนวโน้มได้ผลดีกว่าการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ในแง่ของการหายของแผล ระยะเวลาการหายของแผล และลดภาวะแทรกซ้อนจากการที่ต้องถูกตัดขา⁵⁻¹³

ในการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวกับผลของการรักษาด้วยระบบสุญญากาศยังไม่ชัดเจนเกี่ยวกับการหายของแผลและการลดอัตราการถูกตัดขาในผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้า จากแนวคิดดังกล่าวที่ทีมผู้ศึกษา จึงสนใจศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยระบบสุญญากาศในการรักษาผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้า

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เพื่อศึกษาผลลัพธ์การหายของแผลและการถูกตัดขาของผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้า โดยเปรียบเทียบประสิทธิผลของวิธีการรักษา 2 วิธีคือการรักษาแบบระบบสุญญากาศกับวิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิม การศึกษานี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยตามวิธีของ The Cochrane Collaboration ใช้เอกสารที่เป็นผลงานวิจัยและได้รับการเผยแพร่ผ่านทางระบบอิเล็กทรอนิกส์ สืบค้นข้อมูลจาก MEDLINE ผ่าน Pub Med เอกสารการศึกษาถูกจำกัดไว้เฉพาะการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษและการศึกษาวิจัยที่เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ถึงปัจจุบัน เพื่อศึกษาผลลัพธ์การหายของแผลและการถูกตัดขาของผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้า โดยเปรียบเทียบประสิทธิผลของวิธีการรักษา 2 วิธีคือการรักษาแบบระบบสุญญากาศกับวิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิม คัดเลือกการศึกษาโดยทีมผู้ศึกษา 2 คน ตรวจสอบ ชื่อเรื่องและบทคัดย่อทั้งหมดที่ได้จากการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นอิสระต่อกัน การศึกษาที่ไม่ตรงกับวัตถุประสงค์อย่างชัดเจนจะถูกตัดออก รายงานวิจัยที่ตรงกับการศึกษาจะได้รับการประเมินโดยทีมผู้ศึกษาอย่างน้อย 2 คน หากมีข้อขัดแย้ง ทีมผู้ศึกษาจะประชุมร่วมกัน และให้ข้อคิดเห็นด้านวิชาการที่เกี่ยวข้อง และผู้ศึกษาคนที่ 3 จะเป็นผู้ตัดสินใจในการคัดเลือกการศึกษา

การประเมินคุณภาพเอกสารและการประเมินความเสี่ยงของอคติ

การศึกษาที่ได้จากการสืบค้นข้อมูล จะถูกประเมินอย่างมีวิจารณญาณและประเมินความเสี่ยงของอคติ โดยผู้ศึกษาอย่างเป็นอิสระต่อกัน หากมีประเด็นที่ความเห็นไม่ตรงกัน ทีมผู้ศึกษาจะปรึกษาร่วมกันจนได้ข้อยุติ การรายงานคุณภาพของ

เอกสารการศึกษาและประเมินความเสี่ยงของอคติแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ “Low risk”, “High risk” และ “Unclear risk” โดยใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงอคติของ The Cochrane Collaboration ซึ่งมีเกณฑ์ดังนี้ การสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมโครงการ การจัดผู้เข้าร่วมโครงการโดยสุ่มอย่างปกปิด การปกปิดวิธีการดูแลรักษา ผู้เข้าร่วมโครงการ จำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน การเลือกผลลัพธ์เพื่อรายงาน

การวัดผลลัพธ์ของการรักษา

ผลลัพธ์คือการหายของแผล พิจารณาตามคำจำกัดความคือ แผลหายสนิทหรือสามารถเย็บปิดผิวหนังได้โดยไม่มีท่อระบายและไม่ต้องทำแผล การถูกตัดขาพิจารณาตามคำจำกัดความคือมีการตัดส่วนใดส่วนหนึ่งของขาตั้งแต่ได้ข้อสะโพกลงไปหากผลที่ได้จากการศึกษาเป็นไปในทางเดียวกัน ทีมผู้ศึกษาประเมิน Dichotomous outcome data โดยใช้ Risk Ratio (RR) และ 95% CI ได้แก่ การหายของแผลและการถูกตัดขา

การจัดการกับข้อมูลที่ขาดไป

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการได้รับข้อมูลตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มโดยไม่พิจารณาวิธีการรักษาที่ได้รับ หากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการในการศึกษาไม่ได้รับการวิเคราะห์ตามกลุ่มที่ได้รับ ตั้งแต่เริ่มต้นหรือรายงานการศึกษามีข้อมูลไม่เพียงพอหรือไม่ได้จัดการให้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการอยู่ในกลุ่มที่ต้อง ทีมผู้ศึกษาจะไม่คำนวณข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดไป

การประเมินความแตกต่างของการศึกษา

ทีมผู้ศึกษาประเมินความแตกต่างของการศึกษา ด้วยการพิจารณาจาก forest plot (รูปที่ 4 และ 5) และร้อยละของความต่างกันของการศึกษาต่างๆ (Statistic) โดยพิจารณาที่ค่า chi-squared (χ^2) test (Q test) และ I^2 statistic

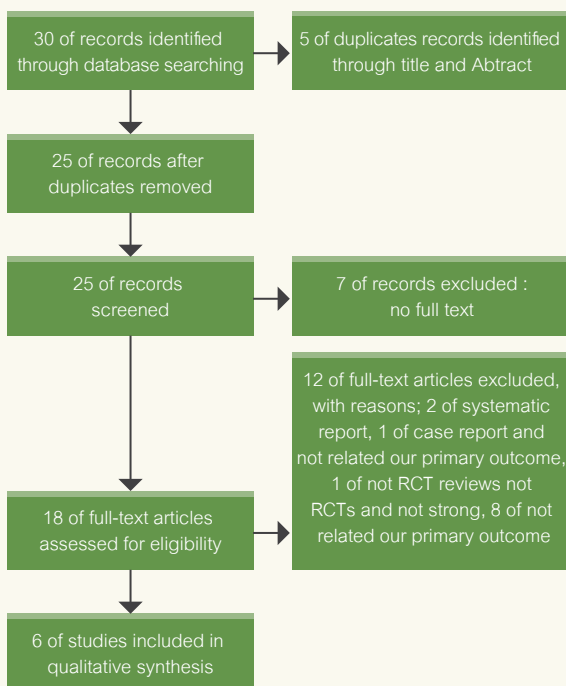
การประเมินอคติจากการรายงานการศึกษา

จำนวนการศึกษามีมากเพียงพอ ทีมผู้ศึกษาพิจารณาประเด็นอคติจากการรายงานการศึกษา โดยใช้ Funnel plots เพื่อประเมินอคติ และหากพบ funnel plots ไม่สมมาตร ทีมผู้ศึกษาจะศึกษาผลที่ได้ เพื่อสรุปผลของการทำการวิเคราะห์หอคอย ด้วยการวิเคราะห์ความไว แต่เนื่องจากการศึกษาจำนวนน้อยจึงไม่ได้แสดงข้อมูลที่ได้จากการศึกษาที่ได้รับการคัดเข้า อาทิ อายุ ระยะโรค จำนวนผู้ป่วยในแต่ละวิธีการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่หายไปจากการติดตาม ระยะเวลาการติดตามผลลัพธ์ต่างๆ จะถูกคัดแยกอย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยทีมผู้ศึกษา 2 คน ในประเด็นที่ความเห็นไม่ตรงกันทีมผู้ศึกษาได้มีการปรึกษาร่วมกันเพื่อหาข้อยุติหรือหากจำเป็นจะให้ผู้ศึกษาคนที่ 3 เป็นผู้ให้ข้อคิดเห็น

ทีมผู้ศึกษารวบรวมข้อมูลเข้าด้วยกันโดยใช้ random effect model จากผลที่ได้ของแต่ละการศึกษาตามรูป Forest plot และทำการวิเคราะห์หากลุ่มย่อย หากมีข้อมูลขนาดของแผลเบาหวานที่เท่าทีมผู้ศึกษาจะพิจารณาปัจจัยอื่นๆ อาทิ อายุ ระยะของโรค ระยะเวลาการติดตาม เพื่อพิจารณาในการแปลผลความไม่เข้ากันของผลการศึกษา (Heterogeneity) วิเคราะห์ความไวด้วยการคัดการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติสูงออก

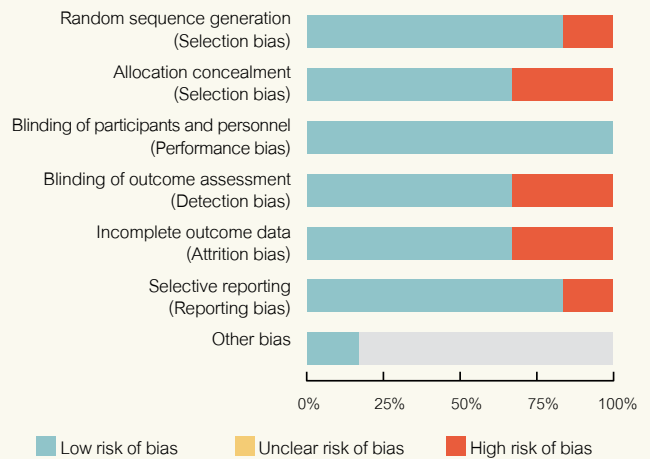
ผล

มีการสืบค้นข้อมูลตามกลยุทธ์การสืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed ได้เอกสารการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 30 รายการ มีเอกสารการศึกษาถูกคัดออกเนื่องจากเนื้อเรื่องหรือผลการศึกษาซ้ำ 5 ราย คัดเลือกเฉพาะเอกสารที่เกี่ยวข้องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อในเบื้องต้นได้จำนวน 25 รายการ เมื่อพิจารณา เนื้อหาฉบับเต็มจากการศึกษาที่ได้รับ และพิจารณาเฉพาะประเด็นที่เกี่ยวกับความน่าเชื่อถือของการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เหลือจำนวน 18 รายการ มีเอกสารการศึกษาถูกคัดออกเพิ่มอีก 12 รายการ เนื่องจากการวิเคราะห์การศึกษาไม่มีการวัดผลลัพธ์ตรงตามวัตถุประสงค์ เหลือเอกสารที่ใช้ในการศึกษาเพื่อวัดผลลัพธ์มีจำนวนทั้งสิ้น 6 รายการ โดยมีการวัดผลลัพธ์คือการหายของแผลและการถูกตัดขา (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แผนภูมิการคัดเลือกเอกสารการศึกษา

การประเมินเอกสารการศึกษาโดยทีมผู้ศึกษา 4 คน พบว่า เอกสารจำนวน 5 รายการ (ร้อยละ 83.3) อยู่ในเกณฑ์ที่มีความเสี่ยงของการบิดเบือนต่ำ เอกสารที่มีความเสี่ยงสูงจำนวน 1 รายการ (ร้อยละ 16.7) และไม่พบเอกสารการศึกษาที่มีความเสี่ยงไม่ชัดเจน (รูปที่ 2 และ 3)

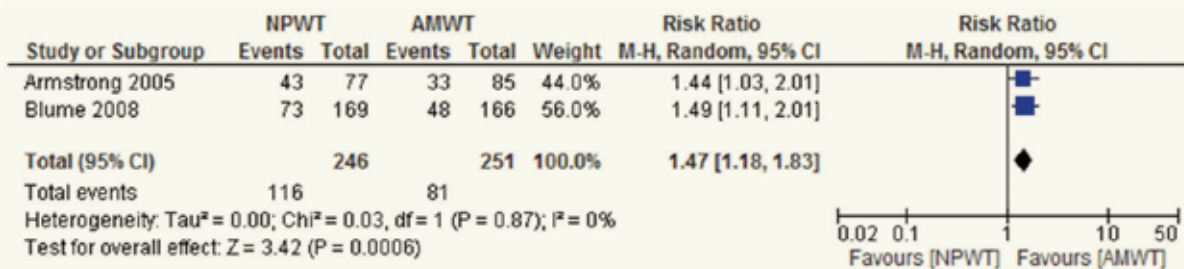


รูปที่ 2 การศึกษาความเสี่ยงของอคติ จากการประเมินของทีมผู้ศึกษาวิจัย แยกตามอคติในด้านต่างๆ

	Random sequence generation (Selection bias)	Allocation concealment (Selection bias)	Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Incomplete outcome data (Attrition bias)	Selective reporting (Reporting bias)	Other bias
Akbari 2007	+	+	+	+	-	-	
Apelqvist 2008	+	+	+	-	+	+	+
Armstrong 2005	+	+	+	+	+	+	
Armstrong 2007	+	-	+	+	+	+	
Blume 2008	+	+	+	-	+	+	
Lavery 2008	-	-	+	+	-	+	

รูปที่ 3 การศึกษาความเสี่ยงของอคติ ตามอคติในด้านต่างๆ แยกเรียงตามเอกสารที่นำมาศึกษา

ผลลัพธ์การหายของแผล พบว่ามีการวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยที่มีการหายของแผล 2 รายการและทั้ง 2 รายการไม่มีความแตกต่างกัน ประเมินจากการพิจารณาภาพ ค่า Forest plot และค่า I^2 statistic มีค่าเท่ากับ 0 ผลการศึกษาพบว่าวิธีการรักษาด้วยระบบสุญญากาศ มีผลทำให้ผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้ามีโอกาสการหายของแผลมากกว่า 1.47 เท่า (95% CI, 1.18, 1.83; $p=0.0006$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ทำแผลด้วยวิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิม (รูปที่ 4)

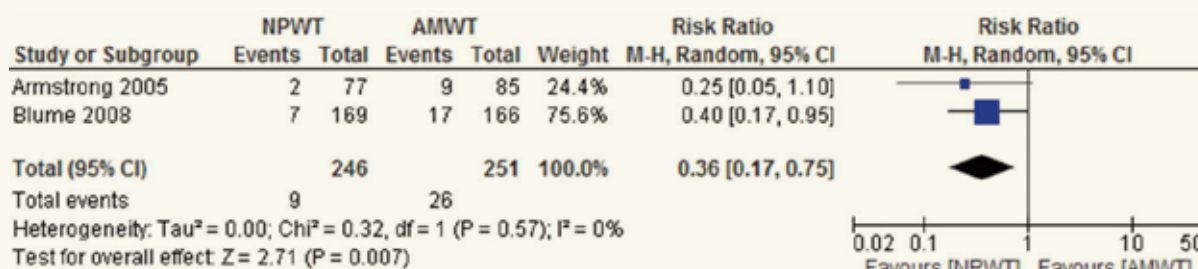


NPWT (Negative-pressure wound therapy)/AMWT (Advance moisture wound therapy)

รูปที่ 4 Forest plot of comparison : complete ulcer closure, outcome

ผลลัพธ์การถูกตัดขาพบว่าทั้ง 2 รายการมีการวัดผลลัพธ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้าโดยการประเมินการถูกตัดขาทั้ง 2 รายการไม่มีความแตกต่างกัน ประเมินจากการพิจารณาภาพ ค่า Forest plot และค่า I^2

statistic มีค่าเท่ากับ 0 ผลการศึกษาพบว่าวิธีการรักษาด้วยระบบสุญญากาศ ผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้ามีโอกาสถูกตัดขาน้อยกว่า 0.36 เท่า (95% CI, 0.17, 0.75; $p=0.007$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เท้าแผลด้วยวิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิม (รูปที่ 5)



NPWT (Negative-pressure wound therapy)/AMWT (Advance moisture wound therapy)

รูปที่ 5 Forest plot of comparison : amputations, outcome

วิจารณ์

ในปัจจุบันโรคเบาหวานยังเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้ทั่วไปและทั่วโลกและมีแนวโน้มจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้อง มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงโดยพบภาวะแทรกซ้อนในระบบต่างๆ ของร่างกาย แผลเบาหวานที่เท้าเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ภาวะเศรษฐกิจและสังคม ภาวะแทรกซ้อนจากแผลเบาหวานที่เท้าพบได้บ่อย¹⁻² ผู้ป่วยมีโอกาสถูกตัดขาสูง³ มีการค้นคิดและพัฒนาวิธีการรักษาแบบต่างๆ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากแผลเบาหวาน การรักษาแบบระบบสุญญากาศเป็นวิธีการชนิดหนึ่งที่มีการพัฒนานำมาใช้ในการรักษาแผลเบาหวาน⁴ จากการศึกษาทดลองเพื่อดูผลของการรักษาวิธีนี้ พบมีแนวโน้มว่าได้ผลดีกว่าการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน⁵⁻¹³ แต่ยังไม่มียุทธวิธีที่ชัดเจน

จากผลการศึกษานี้มี 6 รายการที่ได้รับการคัดเลือกจาก 30 รายการ โดยผ่านการประเมินคุณภาพการศึกษาและแยกข้อมูลอย่างเป็นอิสระต่อกัน เมื่อนำผลการรายงานมาศึกษาทั้ง 6 รายงานพบว่า ผลการรักษาแบบระบบสุญญากาศแผลเล็กลงเร็วกว่าและได้ผลดีกว่า แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบอิมามันมีเพียง 2 รายการที่มี homogeneity โดยรายงานของ Armstrong¹⁴ พบว่าระยะเวลาการหายของแผลแบบปิดสนิทใช้เวลา 56 วัน (IQR 26-92 วัน) ระยะเวลาสั้นกว่าเมื่อเทียบวิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิมที่ใช้เวลา 77 วัน (IQR 40-112 วัน)

และการรายงานของ Blume¹⁵ ที่แสดงผลของระยะเวลาการหายของแผลแบบปิดสนิทของวิธีการรักษาด้วยระบบสุญญากาศ พบว่าใช้เวลาเฉลี่ย 96 วัน (95% CI 75-114; $p=0.001$) วิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิมไม่สามารถประเมินได้ มีการเปรียบเทียบระยะเวลาของการทำแผลของทั้ง 2 วิธีพบว่าระยะเวลาการรักษาด้วยระบบสุญญากาศมีระยะเวลาการทำแผลสั้นกว่าเฉลี่ย 63.6 ± 36.57 วัน เมื่อเทียบกับวิธีการรักษาแบบมาตรฐานเดิม ใช้เวลาเฉลี่ย 78.1 ± 39.29 วัน ผลการศึกษาพบว่าวิธีการรักษาด้วยระบบสุญญากาศมีผลทำให้ผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้ามีโอกาสการหายของแผลมากกว่า 1.47 เท่า (95% CI, 1.18, 1.83; $p=0.0006$) และมีความเสี่ยงต่อการถูกตัดขาน้อยกว่า 0.36 เท่า (95% CI, 0.17, 0.75; $p=0.007$)

สรุป

การรักษาแบบระบบสุญญากาศทำให้การหายของแผลของผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้าได้มากกว่าและจำนวนการถูกตัดขาน้อยกว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ การนำวิธีการรักษาด้วยระบบสุญญากาศมาใช้ในประเทศไทยควรศึกษารายละเอียดของเครื่องมือเนื่องจากการศึกษาที่ทำในต่างประเทศวัสดุหรือผลิตภัณฑ์ที่ใช้ อาจมีความแตกต่างกัน ถ้าจะนำไปใช้ควรศึกษาเพิ่มเติม อาจต้องพิจารณาตัดแปลงผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมกับประเทศไทย

ขอขอบคุณกรมการแพทย์ที่สนับสนุนงบประมาณในการศึกษาครั้งนี้ และผู้ทรงคุณวุฒิ 2 ท่าน คือ นายแพทย์สมเกียรติ โพรสัดย์ และดร. นายแพทย์อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ ที่ให้คำปรึกษาทุกขั้นตอนของการศึกษาเป็นอย่างดี ขอขอบคุณผู้อำนวยการสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์และผู้อำนวยความสะดวก

การโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ที่สนับสนุนการดำเนินการและเจ้าหน้าที่ทุกท่านของสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่อำนวยความสะดวกตลอดระยะเวลาดำเนินการโครงการศึกษา จนทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

References

1. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19:377-84.
2. Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *J Wound Care* 2010;19:333-7.
3. Szabad G. [Diabetic foot syndrome]. *Orvosi hetilap* 2011;152:1171-7.
4. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Meta Res r* 2012 ;28 Suppl 1:72-7.
5. Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *J Rehabil Res* 2007;44:631-6.
6. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008 ;31:631-6.
7. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003 ;17:645-9.
8. Hemkens LG, Waltering A. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial: response to Blume et al. *Diabetes Care* 2008 ;31:e76; author reply e7.
9. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy/wound management* 2000 ;46:28-32, 4.
10. Ravari H, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH, Johari HG, Vatanchi AM, Sangaki A, et al. Comparision of vacuum-asisted closure and moist wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Cutaneous and Aesthetic surgery* 2013 ;6:17-20.
11. Ulusal AE, Sahin MS, Ulusal B, Cakmak G, Tuncay C. Negative pressure wound therapy in patients with diabetic foot. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica* 2011;45:254-60.
12. Farah R, Gantus M, Kogan L. [Vacuum-assisted therapy for various wound types including diabetic foot ulcer]. *Harefuah* 2011 ;150:222-6, 306, 5.
13. Karatepe O, Eken I, Acet E, Unal O, Mert M, Koc B, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot. *Acta chirurgica Belgica* 2011 ;111:298-302.
14. Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 66:1704-10.
15. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 631-6. ●

Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Chonburi Cancer Hospital

Sukauichai S

Chonburi Cancer Hospital, Samet, Mueang Chon Buri, Chonburi, 20000

(E-mail : maxstmdcu@yahoo.com)

บทคัดย่อ : การรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell ระยะลุกลามในโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

สิทธี สุขอวยชัย ผ.บ.

โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ตำบลเสม็ด อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20000

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี และประเมินคุณภาพการบริการผู้ป่วยมะเร็ง รวมถึงหาปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม **วิธีการ :** เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิด non-small cell ระยะที่ IIIB-IV ที่ได้รับรักษาที่หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ในช่วงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2558 **ผล :** พบผู้ป่วยจำนวน 94 ราย ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 61 ปี ค่ามัธยฐานการรอดชีพของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ที่ 8.62 เดือน โดยค่ามัธยฐานการรอดชีพของผู้ที่ได้รับการรักษาเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอยู่ที่ 10.60 เดือน และ 4.17 เดือน ตามลำดับ ($p < 0.001$) มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 12.5 ที่ได้รับการตรวจ EGFR mutation ด้านคุณภาพการบริการผู้ป่วยตามบันทึกเวชระเบียน พบว่าผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการพบแพทย์เกี่ยวกับโรค ผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการดูแลอาการเหนื่อยหรืออาการปวดอย่างเหมาะสม และผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการบันทึกสภาพความแข็งแรงของร่างกาย (ECOG performance status) ก่อนได้รับการตัดสินใจรักษา ด้านปัจจัยพยากรณ์โรค วิเคราะห์โดย Multivariate พบว่าผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ECOG 2-4 ($p < 0.001$) ไม่ได้รับการบันทึกสภาพร่างกายก่อนการรักษา ($p = 0.001$) และผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มปอด ($p = 0.017$) เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีต่อการรอดชีพ **สรุป :** การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่รักษาที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรีเทียบเท่าการศึกษาอื่นๆ การบริการผู้ป่วยมะเร็งและการรักษาแบบประคับประคองจำเป็นต้องได้รับการพัฒนาในโรงพยาบาล

เพื่อเพิ่มคุณภาพการดูแลผู้ป่วย และพบว่าผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่ดี การไม่ได้รับการบันทึกสภาพร่างกาย และการมีมะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มปอดเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีต่อการรอดชีพ

คำสำคัญ : มะเร็งปอดชนิด Non-small cell การรอดชีพ คุณภาพการบริการ ปัจจัยการพยากรณ์โรค

Abstract

Objectives : To study a survival of patients with advanced non-small cell lung cancer treated in Chonburi Cancer Hospital. A quality of care in the hospital and prognostic factors for survival in these patients were also assessed. **Methods :** This retrospective cohort study was performed by reviewing 94 medical records of stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma patients cared in Chemotherapy unit, Chonburi Cancer Hospital from July 1st 2013 to June 30th 2015. **Results :** There were 94 patients whose median age were 61 years. The median survival time of all patients was 8.62 months. Median survival times of patients receiving systemic therapy and not receiving systemic therapy were 10.60 months and 4.17 months, respectively ($p < 0.001$). The small number of patients (12.5%) were tested for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status. For quality cancer care aspects, according to medical records, we found that not all patients were informed about their diseases, appropriate care for their pains and difficulties of breath.

Some patients were not recorded their Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status before decisions of physicians for treatments. Multivariate analysis showed that the ECOG performance status 2-4 ($p<0.001$), no record for ECOG performance status ($p=0.001$) and pleural metastasis ($p=0.017$) were significantly unfavorable prognostic factors for the survival. **Conclusion** : The survival time of advanced non-small cell lung carcinoma of our patients was comparable to other studies. A development in the palliative care and other aspects of quality cancer care were necessary for patient care improvement. The poor ECOG performance status, no record for ECOG performance status and having pleural metastasis were poor prognostic factors for the overall survival.

Keywords : Non-small cell lung cancer, Survival, Quality cancer care, Prognostic factor.

Introduction

In 2012, lung carcinoma was the third most common cancer in the world¹, after prostate and breast cancers, respectively. Lung carcinoma, however, was the most common cause of death in cancer around the world. In Thailand, at the same time, lung carcinoma was the third most common cancer after breast and hepatobiliary malignancies, but it was the second cause of death in cancer after hepatobiliary malignancy. In the same year, at Chonburi Cancer Hospital (CCH)², lung cancer was again the third most common cancer after breast and cervical cancers, nevertheless, it was the most common cancer in male.

More than two decades, a standard treatment of patients with stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma has been a platinum-based chemotherapy which has been able to provide the median survival approximately 8-10 months³⁻⁵, moreover a developed regimen of therapy was more specific to types of patients' tumors such as a squamous or nonsquamous cell carcinoma⁶. However, a truly innovative therapy that opened a new era of the lung cancer treatment was an epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) studied by Mok⁷. This outstanding targeted therapy confirmed by a many later studies⁸⁻¹¹ needed to select more specific group of patients with positive epidermal growth factor

receptor (EGFR) mutation before giving them the EGFR-TKI in a first-line treatment and this therapy was able to provide median survival up to 20-30 months in these patients.

Nowadays, a standard recommendation for treatment¹² of patients with advanced stage non-small cell lung carcinoma primarily depends on an eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status, a pathologic type of cancer, an EGFR status, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) status. Nonetheless, in clinical practice, other factors need to be considered to make a decision to the treatment pathway such as patients' health funds, patients' preferences, meanwhile, the testing for EGFR and ALK statuses are not commonly done in clinical practice in CCH and may in Thailand.

This study intended to find the survival time of patients with advanced stage non-small cell lung carcinoma treated in CCH. Additionally, to evaluate quality of care in advanced cancer patients, we also paid attention to palliative care aspects such as a caring for pain, a caring for shortness of breath and an informing a patient to planning for his life and family. Besides, this study also aims to find prognostic factors for survival in the patients.

Materials and Methods

This research was a retrospective study to in patients with non-small cell lung carcinoma stage IIIB-IV according to International Union Against Cancer (seventh edition)¹³, confirmed by histology as well as an imaging and treated at chemotherapy unit in CCH during the past 2 years, July 1st 2013 to June 30th 2015. All patients had to be followed to the date of December 31st 2015. A status of the patient at the cut point time was taken from the medical record and registration information, Ministry of Interior, Thailand. This study was approved by Ethics committee of CCH.

An overall survival time was calculated from the date of entry to the study to the date of death. Progression free survival time was calculated from the date of starting treatment to the date of tumor progression or death. Tumor responses were assessed using response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria¹⁴ based on radiologic report (CT scan or plain-film) and physical examination.

Overall survival time was estimated using the method of Kaplan and Meier¹⁵. Fifteen variables were included for analyses to identify prognostic factors for overall survival. Comparisons of cumulative survival were obtained by univariate analyses using the log-rank test¹⁶ and multivariate analyses were performed using Cox proportional hazard regression. A p-value<0.10 in univariate analysis and <0.05 in multivariate analysis were considered statistical significant. SPSS version 16.0 was used in this study.

Results

From July 1st 2013 to June 30th 2015, one hundred eighteen medical files were selected to review. Twenty four files of patients were excluded because twenty patients also received systemic therapies from other hospitals and two patients were unclear in staging and the other two patients were diagnosed of small cell lung carcinoma. In sum, ninety four medical records of patients were actually included, reviewed and recorded their information to analyze. The data was cut off on December 31st 2015.

Patients' clinical characteristics were listed in Table 1. Median age was 61 years old (range 29-91). There were 59 males (62.8%) and 35 females (37.2%). Sixty one patients (64.9%) had current or former histories of tobacco smoking. Seventy eight (83%) and sixteen patients (17%) were diagnosed of stage IV and stage IIIB non-small cell lung carcinoma, respectively. The two most common histologic types were adenocarcinoma (76.6%) and squamous cell carcinoma (14.9%). The three most common presenting symptoms of the patients were cough (41.4%), dyspnea (18%) and chest pain (16%). An ECOG performance status was literally recorded by physicians in seventy patients (74.4%) at first visiting or before providing first-time systemic therapy. The three most common metastatic sites were pleura (36.1%), lung (31.9%) and bone (27.6%). Only nine patients (12.5%) and eight patients (11.1%) of adenocarcinoma patients were evaluated for EGFR mutation and ALK translocation statuses, respectively.

Table 1 Patient characteristic

N=94	Number	%
Age, years		
Median	61	
Range	29-91	
Sex		
Male	59	62.8
Female	35	37.2
Health fund group*		
UCC	63	67.0
SCC	18	19.1
GSEO	13	13.9
Smoking		
Former/current	61	64.9
None	33	35.1
Stage		
III-B	16	17.0
IV	78	83.0
Pathology		
Adenocarcinoma	72	76.6
Squamous cell carcinoma	14	14.9
Poorly differentiation	3	3.2
Others**	5	5.3
Tissue diagnosis		
Pathology	78	82.9
Cytology	16	17.1
ECOG*** performance status		
0-1	35	37.2
2	18	19.1
3-4	17	18.1
No record	24	25.5

Table 1 Patient characteristic (Continue)

N=94	Number	%
Presenting symptom		
Cough	39	41.4
Dyspnea	17	18.0
Chest pain	15	16.0
Brain metastasis	12	12.7
Lymphadenopathy	5	5.3
Bone metastasis	5	5.3
SVC obstruction ^{\$}	3	3.2
Others ^{\$\$}	17	18.1
Metastatic site		
Pleura	34	36.1
Lung	30	31.9
Bone	26	27.6
Brain	17	18.1
Distant lymph node	12	12.7
Liver	11	11.7
Adrenal gland	6	6.3
Others ^{\$\$\$}	10	10.6
* UCC : Universal coverage scheme, SCC : Social security scheme, and GSEO : Government or State Enterprise Officer ** no-other specifies 3, large cell carcinoma 1, adeno-squamous cell carcinoma 1 *** ECOG : Eastern cooperative oncology group \$ SVC : superior vena cava \$\$ abnormal chest x-rays 4, pneumonia 3, hoarseness of voice 3, hemoptysis 3, no record 2, weight loss 1, dysphagia 1, abdominal pain 1; (a patient might presented with more than one symptoms) \$\$\$ meninges 4, pericardium 3, breast 1, paravertebral soft tissue 1, spleen 1		

At the cut point of time on December 31st 2015, seventy two patients (76.5%) had died. On the other hand, twenty two patients who stayed alive, nine of whom were periodically appointed for following of imaging and their symptoms and were planned for further therapy if there was evidence of disease progression. In addition, systemic therapy and best-supportive care were given in three and seven patients, respectively. The other three patients lost to follow up.

First-line palliative systemic therapy was given to seventy two patients (Table 2) chemotherapy in 70 patients (stage IIIB 7, stage IV 63), EGFR-TKI in 2 patients. In sixteen patients with stage IIIB disease non-small cell lung carcinoma, seven patients received palliative chemotherapies (and/or a palliative radiotherapy) and five patients received concurrent chemo-radiotherapy (and/or induction chemotherapy), additionally, two of the five patients also received maintenance EGFR-TKI after concurrent chemo-radiotherapy. Two of sixteen patients received sequential chemo-radiotherapy and the other two received only best supportive care.

Table 2 Number of systemic regimens in 72 patients receiving palliative systemic therapy

Chemotherapy	Number	%
1 Regimen	72	100
2 Regimens	39	54
3 Regimens	14	19
4 Regimens	5	7
Median regimen	2	

Seventy eight patients with stage IV disease, in first-line treatment, sixty three patients received palliative chemotherapy, two received EGFR-TKI, and the other two received only best supportive care. In patients receiving palliative chemotherapy, all of whom were treated by third-generation conventional platinum doublets, excepting for three patients received non-conventional platinum combination chemotherapy; one received single agent gemcitabine, another received cisplatin/etoposide, and the other received carboplatin/S-1. The median cycle of first-line palliative chemotherapy was four (range 1-6). The commonly used chemotherapy regimens were carboplatin/paclitaxel and carboplatin/gemcitabine.

Second-line systemic therapies were given in thirty nine patients, twenty six of whom received docetaxel, seven of whom received EGFR-TKI, four of whom received conventional platinum doublets and the other two of whom received other platinum combinations (1 cisplatin/etoposide, 1 carboplatin/TS1). The median cycle of second-line palliative chemotherapy was three point five (range 1-6).

Third-line and fourth-line systemic therapies were provided in fourteen and five patients, respectively. Median regimen of systemic therapy was two (range 1-5).

Forty four patients received radiotherapy. The most common of radiotherapy was palliative whole brain radiation in twenty patients with brain metastasis. Palliative radiotherapy to bone and to mediastinum (and/or lung tumor) was provided in fifteen and ten patients, respectively. Seven patients received concurrent chemo-radiotherapy (five with stage IIIB and two with stage IV). The other two received sequential chemo-radiotherapy in stage IIIB disease.

According to the medical records, the prognosis of the disease was informed to the patients and their families in fifty-eight patients (61.7%). Difficulties in breathing and

cancer pains were recorded in forty-three patients (45.7%) and sixty-one patients (64.8%), respectively. In these patients, 43 out of 47 (91.4%) of breath difficulty patients and 59 out of 61 (96.7%) pain patients were actually cared for their symptoms.

Response to systemic therapy

In the first-line systemic therapy, the overall response rate was 20.9% (14/67) in patients receiving palliative chemotherapy (Table 3) and 100% (2/2) in patients receiving EGFR-TKI. In the second-line chemotherapy, the overall response rate with docetaxel was 7.7% (2/26), but no response was found in patients receiving platinum doublets.

Table 3. Response to systemic therapy

Chemotherapy	Number	Response to chemotherapy [#] , Number				
		CR	PR	SD	PD	NA
First-line	72	1	16	27	17	11
Paclitaxel/Carboplatin	35	1	8	14	5	7
Gemcitabine/Carboplatin	29		5	12	10	2
Gemcitabine/Cisplatin	3				2	1
Tyrosine kinase inhibitor	2		2			
Others*	3		1	1		1
Second-line	39	0	2	16	17	4
Docetaxel	26		2	11	9	4
Platinum doublets	4			3	1	
Tyrosine kinase inhibitor	7			1	6	
Others**	2			1	1	
Third-line	14	0	2	4	7	1
Docetaxel	3			1	1	1
Gem/Carboplatin	2			1	1	
Tyrosine kinase inhibitor	4		1		3	
Others***	5		1	2	2	
Fourth-line	5	0	0	1	3	1
Gemcitabine/Carboplatin	1				1	
Gemcitabine	2				2	
Tyrosine kinase inhibitor	2			1		1

* Carboplatin/S-1 (1PR), Gemcitabine (1SD), cisplatin/etoposide (1NA). ** Cisplatin/etoposide (1SD), Carboplatin/S-1 (1NA). ***

Carboplatin/Etoposide (1PR,1PD), Paclitaxel (2SD), Cisplatin/etoposide (1PD).[#] CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease, NA : non-available data

Median overall survival time of all patients in this study was 8.62 months. In addition, overall survival time in patients receiving and those who not receiving systemic treatment was 10.60 months and 4.17 months, respectively. Furthermore, after excluding two patients received EGFR-TKI for first-line systemic therapy, overall survival and progression free survival times in patients receiving palliative chemotherapy were 9.50 and 4.51 months, respectively. Two patients who received EGFR-TKI as first-line systemic therapy have survival at 13.57 and 18.37 months, and progression free survival at 7.23 and 4.30 months, respectively. Both of these patients, however, had not been tested for EGFR mutation before receiving EGFR-TKI.

Univariate factors for survival were assessed by log-rank test (Table 4) and found that the favorable significant prognostic factors ($p < 0.10$) for survival were ECOG 0-1 ($p < 0.001$), health fund group B ($p = 0.031$), positive EGFR mutation status ($p = 0.061$), no pleural metastasis ($p = 0.040$), receiving systemic therapy ($p < 0.001$), receiving radiotherapy ($p = 0.033$). On the contrary, factors not contributing to significant for prognostic factor were age group, sex, receiving EGFR-TKI (data not show), smoking status, stage, adenocarcinoma, lung metastasis, brain metastasis, bone metastasis, liver metastasis.

Table 4 Univariate analysis of plausible prognostic factors in stage IIIB-IV NSCLC

Factors	Number	Deaths	Median survival (Month)	95% CI	p-value
All patients	94	72	8.62	1.00-22.51	
Age					
≤ 70	65	51	8.04	5.74-10.34	0.599
> 70	29	21	10.70	7.58-13.83	
Sex					
Male	59	44	10.14	7.34-12.93	0.761
Female	35	28	8.70	5.84-11.55	
ECOG performance status					
0-1	35	22	12.67	7.60-17.73	<0.001
2-4	35	31	6.77	4.84-8.69	
No record	24	19	5.74	1.97-9.50	
Smoking status					
Never	33	26	10.34	5.11-15.56	0.831
Current/former	61	46	8.55	6.03-11.04	
Health fund*					
Group A	81	65	8.30	5.92-10.67	0.031
Group B	13	7	13.80	9.60-17.99	
Stage					
III-B	16	11	10.70	5.40-15.99	0.216
IV	78	61	8.70	6.21-11.18	
Adenocarcinoma					
Yes	72	53	9.50	7.46-11.53	0.104
No	22	19	5.74	1.60-9.87	

Table 4 Univariate analysis of plausible prognostic factors in stage IIIB-IV NSCLC (Continue)

Factors	Number	Deaths	Median survival (Month)	95% CI	p-value
EGFR mutation status					
Positive	5	2	22.87	9.68-36.05	0.061
Negative	4	3	6.00	0.00-12.76	
Unknown	85	67	8.54	6.11-10.97	
Pleural metastasis					
Yes	34	28	6.00	2.94-9.05	0.040
No	60	44	10.70	8.87-12.52	
Lung metastasis					
Yes	30	20	10.14	6.60-13.67	0.113
No	64	52	8.30	5.27-11.32	
Brain metastasis					
Yes	18	15	8.70	2.58-14.81	0.890
No	76	17	9.24	6.55-11.92	
Bone metastasis					
Yes	26	22	10.34	5.32-15.35	0.660
No	68	50	8.54	6.70-10.37	
Liver metastasis					
Yes	11	10	12.00	5.41-18.58	0.896
No	83	62	8.70	6.23-11.16	
Systemic therapy					
Yes	79	57	10.60	8.42-12.78	<0.001
No	15	15	4.17	0.88-7.45	
Radiotherapy					
Yes	44	33	10.60	8.82-12.37	0.033
No	50	39	6.57	3.23-9.90	

CI : confidence interval, ECOG : Eastern cooperative oncology group, EGFR : epidermal growth factor receptor, NSCLC : non-small cell lung carcinoma. *Group A : Universal coverage scheme or Social security scheme, Group B : Government or State Enterprise Officer.

The significant prognostic factors ($p < 0.10$) in univariate analysis, including health fund group, ECOG performance status, pleural metastasis, receiving radiotherapy and positive for EGFR mutation were further analyzed in Cox-regression model, with the exception for systemic therapy because the decision to perform a systemic therapy relied on an ECOG performance status of the patients.

In multivariate analysis showed that the ECOG performance status 2-4 ($p < 0.001$), no record for ECOG ($p = 0.001$) and pleural metastasis ($p = 0.017$) were the significantly adverse prognostic factors for survivals (Table 5), but health fund group, receiving radiotherapy and positive for EGFR mutation did not contribute to prognostic potential.

Table 5 Cox regression analysis

Factors		HR	95% CI	p-value
Health fund*	Group A	1.86	0.79-4.36	0.153
	Group B	1.00		
ECOG performance status	0-1	1.00	1.64-5.47	<0.001
	2-4	3.00		
	No record	3.15		
Pleural metastasis	No	1.00	1.11-3.01	0.017
	Yes	1.83		
Radiotherapy	Yes	1.00	0.98-1.20	0.683
	No	1.01		
EGFR mutation	Positive	1.00	0.61-27.85	0.144
	Negative	4.14		
	Unknown	2.74		

CI : confidence interval, ECOG : Eastern cooperative oncology group, EGFR : epidermal growth factor receptor, HR : hazard ratio.

*Group A : Universal coverage scheme or Social security scheme, Group B : Government or State Enterprise Officer.

Discussion

In this study, the overall survival of patients received palliative chemotherapy was a bit fewer than other studies^{5-6,17-18} (OS 9.5 vs 10.3-12.6 months), however if we explored survival only in patients with ECOG performance status 0 or 1, the survival in this group was comparable to other studies which enrolled only good performance status of patients with ECOG 0 or 1 (12.67 vs 10.3-12.6 months). The overall response rate of our study was similar to others⁵⁻⁶ (20.9 vs 15.0-22.0%).

At present, although the standard treatment guideline for advanced non-small cell carcinoma recommends for EGFR mutation and ALK rearrangement testing, in our practical study showed that less than 15 percent of patients were really performed for these. Unfortunately, the cost of targeted therapies in Thailand was really high and only the small number of patients were able to make an access to these therapies as a result a lot of physicians decided not to send for such molecular testing. Previous studies⁷⁻¹¹ showed exactly

that patients with positive EGFR mutation advanced non-small cell lung carcinoma who received EGFR-TKI as first-or second-line could achieve median survival 20-30 months, approximately. In our study, however, the two patients who received EGFR-TKI for first line systemic therapy were not tested for EGFR status before starting the treatments consequently the progression free survivals and the overall survivals were shorter than the pivotal studies. Moreover, five patients whose tumors were positive for EGFR mutation status reached median survival at 22.8 months, which was comparable to the previous studies. Nevertheless, none of these patients received first-line TKI, but two patients with stage IIIB received TKI as maintenance therapy and one received TKI as second-line therapy. Unfortunately, all of these three patients had died finally. The other two positive EGFR mutation patients with stage IV disease still had not received TKI and both of them stayed alive with periodic monitoring for their disease statuses.

In palliative and quality care aspects, this study suggested that there was no systematic approach in caring for patients with advanced cancer in our hospital. For example, only about sixty two percent of the patients were informed about the prognosis of the disease, not all of the patients were appropriately cared for their trouble symptoms such as dyspnea or pain. Studied by Temel and his colleagues¹⁹, early palliative care in metastatic non-small cell lung carcinoma patients showed not only improvement in quality of life and mood, but also, interestingly, longer survival and less aggressive therapy at the end of life than those who received only standard of care. Therefore, this is an opportunity to improve quality of care in order to provide better care to patients in our institute, like a multidisciplinary care approach and a pre-printed medical record form especially in a palliative care aspect. Most importantly, quality cancer care²⁰ is rather than palliative or multidisciplinary care, such as providing the patient a chance to get access to clinical trials, providing them an end-of-life care setting, etc. Thus, there is an opportunity to develop our quality cares in our hospital such as a co-operation with a medical school or a private organization to join a clinical study for achieving other innovative therapies.

In multivariate analysis, our study showed that the poor ECOG performance status, no record for ECOG performance status and pleural metastasis were unfavorable prognostic factors for the overall survival. Like other studies²¹⁻²³ patients with poor ECOG performance status had shorter survival time. Similarly, in our study, patients with no record for their ECOG performance statuses also had shorter survival time than those who were ECOG performance status 0-1. The no record for patient ECOG performance status is not only

the poor prognostic factor for the over survival, but also an indicator of an incomplete medical record. Our study showed that the pleural metastasis had shorter survival time, but other studies suggested that liver²³⁻²⁴, subcutaneous²³, adrenal²¹, bone²⁴ metastases were poor prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung carcinoma. Although EGFR status was a good prognostic factor showed in many studies²⁵⁻²⁶, but not in others²⁷⁻²⁸. In our study, EGFR status did not contribute to prognostic factor, however, the negative for EGFR mutation had a tendency to have a worse prognosis with HR=4.14, in other words, the positive for EGFR mutation tended to have a better survival. Nevertheless, the small number of the patients were tested for EGFR status as a consequence this caused the limitation to interpret the result.

Conclusion

Our study revealed that the survival time of advanced non-small cell lung carcinoma of our patients receiving systemic chemotherapy was comparable to other studies. An improvement in the palliative care and other aspects of quality cancer care were necessary for patient care development in our hospital. The poor ECOG performance status, no record for ECOG performance status and having pleural metastasis were poor prognostic factors for the overall survival.

Acknowledgements

The author was wholeheartedly appreciated and truly thanked to Associate Professor Dusit Sujirarat who kindly provided his suggestions on the statistical analysis in this study.

References

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Internet]. 2012 [cited 2016 May 31]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Thepsuwan K, Martin N, Tanabodee J, editors. Hospital-based cancer registry. Chonburi. Kamolsilp Priting; 2012.
3. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311: 899-909
4. Abratt RP, Hart GJ. 10-year update on chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Ann Onco* 2006; 17 (5Suppl): S33–36
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
9. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
10. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guideline in Oncology, Non-small cell lung cancer Version 4.2016. [Internet]. 2016. [cited 2016 May 31]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, editors. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. n.p. : Wiley-Blackwell; 2009
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45: 228-47.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
16. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-70.

References

17. Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM, et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 540–7.
18. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
19. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
20. ASCO-ESMO Consensus statement on quality cancer care. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3498-9.
21. Yamazaki K, Sugio K, Yamanaka T, Hirai F, Osoegawa A, Tagawa T, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence following third-generation chemotherapy. *Anticancer Res* 2010;30: 1311-6 .
22. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5: 620-30.
23. Meili M, Baohui H, Shen J, Hao B, Hao J, Yizuo Z, et al. Prognostic factors in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2: S641 (P2-180).
24. Laohavinij S, Maneechavakajorn J. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 1056-64.
25. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900 -9.
26. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, Muzikansky A, Fidias P, Meyerson M, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12:90–8.
27. Bonanno L, Schiavon M, Nardo G, Bertorelle R, Bonaldi L, Galligioni A, et al. Prognostic and Predictive Implications of EGFR Mutations, EGFR Copy Number and KRAS Mutations in Advanced Stage Lung Adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2010;30: 5121-8.
28. Kim YT, Seong YW, Jung YJ, Jeon YK, Park IK, Kang CH, et al. The presence of mutations in epidermal growth factor receptor gene is not a prognostic factor for long-term outcome after surgical resection of non–small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8: 171-8. ●

ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin และ Clopidogrel ร่วมกับ Warfarin

รติกร เมธาวิกุล พ.บ.

คมสิงห์ เมธาวิกุล พ.บ.

กลุ่มงานอายุรศาสตร์หัวใจ สถาบันโรคทรวงอก ตำบลบางกระสอ

อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract : Factors Influencing the Quality of Anticoagulation Control in Patients Receiving Combination Therapy with Aspirin, Clopidogrel and Warfarin

Methavigul R

Methavigul K

Department of Cardiology, Central Chest Institute of Thailand, Bang Kraso,
Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000

(E-mail : ratikornn@hotmail.com)

Background : Patients receiving the combination therapy of aspirin, clopidogrel and warfarin, known as the triple therapy, is associated with more bleeding risk. These patients tend to have lower time in therapeutic range (TTR) and poor anticoagulation control than patients receiving warfarin alone. Even there were some prospective observation studies of quality of anticoagulation control in atrial fibrillation patients, there is no information about factors affecting the TTR in patients receiving the triple therapy. **Objectives :** To assess the quality of anticoagulation control, and to identify certain predictors associated with low TTR in patients receiving the triple therapy. **Methods :** From January 2002 to March 2013, triple therapy patients were retrospectively enrolled. Patients were divided into 2 groups according to the TTR: the low TTR group ($TTR \leq 70\%$) and the high TTR group ($TTR > 70\%$). Baseline characteristics and factors associated with poor anticoagulation control were collected. Binary logistic regression was used to compare the predictors between two groups. **Results :** A total of 150 patients (the mean age was 62 ± 10 years) were

enrolled, contributing to 269 ± 182 days of observational period. Most patients were male. The average TTR was 41%, and 73% of patients had low TTR. The average INR was 2.35. One-third of patients had diabetes and two-third had hypertension. Predictor associated with poor anticoagulation control ($TTR \leq 70\%$) was the patients who had more than 4 comorbidities. **Conclusion :** The quality of anticoagulation control in patients receiving the triple therapy was low, and 73% of patients had $TTR \leq 70\%$. Predictors associated with poor anticoagulation control was multiple comorbidities. These patients need careful dose adjustment and close follow-up.

Keywords : Warfarin, Oral anticoagulant, Antiplatelet, Atrial fibrillation, Coronary artery disease

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง : ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดและยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ได้แก่ ยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin จะมีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกมากกว่าผู้ที่ได้รับ Warfarin เพียงตัวเดียวและมีแนวโน้มที่จะควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือด (International Normalized

Ratio (INR)) ได้ไม่ดีและมี Time in therapeutic range (TTR) ต่ำ ที่ผ่านมาการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อ TTR มักจะทำในผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin เพียงตัวเดียวเป็นส่วนใหญ่ และยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในผู้ป่วย Triple therapy โดยเฉพาะ **วัตถุประสงค์** : การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy และเพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ **วิธีการ** : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective observational study) เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มี $TTR \leq 70\%$ และ $TTR > 70\%$ นำมาวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงในแต่ละกลุ่ม และนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณทางสถิติ **ผล** : ผู้ป่วยทั้งหมดจากฐานข้อมูล 150 ราย เป็นกลุ่มที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) ร้อยละ 73 ค่าเฉลี่ยของ TTR ในผู้ป่วยของงานศึกษานี้คือร้อยละ 41 โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 62 ± 10 ปี (32-83 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยา Triple therapy เฉลี่ย 269 ± 182 วัน ระดับ INR เฉลี่ย 2.35 (0.8-9.8) ผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามเป็นเบาหวานและสองในสามเป็นความดันโลหิตสูง ปัจจัยที่สามารถทำนายว่าผู้ป่วยรายนั้น น่าจะควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) คือ การมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป **สรุป** : คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ค่อนข้างต่ำ โดยมีร้อยละ 73 ที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดีคือการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ : ยาละลายลิ่มเลือด ยาต้านเกล็ดเลือด หัวใจห้องบนสันพลิ้ว เส้นเลือดหัวใจตีบ ระดับยาละลายลิ่มเลือด

บทนำ

ยา Warfarin เป็นยาละลายลิ่มเลือดที่สำคัญในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสันพลิ้ว¹⁻² ผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายหรือผู้ป่วยหลังการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ³ เป็นต้น และเนื่องจากการใช้ยา Warfarin นี้มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin จึงมีความจำเป็นต้องตรวจและติดตามระดับ International Normalized Ratio (INR) เป็นระยะ ผลการรักษาจะออกมาดีหรือไม่ ขึ้นกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในระดับ INR เป้าหมาย (Time in therapeutic range; TTR) โดยการนับระยะเวลาในแต่ละช่วงของ INR ใช้วิธี Rosendaal method⁴ ในกลุ่มที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 60.0 จะมีอัตราการ

ตายต่อปีและภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี TTR มากกว่าร้อยละ 75.0⁵ และกลุ่มที่มี TTR สูงกว่า จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า โดยตัวเลข TTR เป้าหมายที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปคือควรจะมากกว่าร้อยละ 70.0 ผลการรักษาจึงจะออกมาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย⁷

เนื่องจากปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบมากขึ้น จึงมีผู้ที่ได้รับการขยายเส้นเลือดและใส่ขดลวด (Percutaneous coronary intervention with stents) มากขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากมีโรคประจำตัวอื่นที่มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น หัวใจห้องบนสันพลิ้ว หรือลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายอยู่ก็จำเป็นต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด และยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ได้แก่ ยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin เนื่องจากมีข้อบ่งชี้และเป็นที่ทราบกันดีว่า Aspirin และ Clopidogrel มีปฏิริยาต่อกันกับ Warfarin ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงมีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกมากกว่าผู้ที่ได้รับ Warfarin เพียงตัวเดียวและมีแนวโน้มที่จะควบคุมระดับ INR ได้ไม่ดีและมี TTR ต่ำ

ก่อนหน้านี้มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสันพลิ้ว ซึ่งประชากรส่วนใหญ่ไม่ใช่ผู้ที่ได้รับ Triple therapy จากการศึกษาของ Tomita⁸ พบว่าเพศหญิงและเคยมีประวัติหัวใจล้มเหลวนำมาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงของการมี TTR ต่ำ ส่วนการศึกษาของ Chan⁹ พบว่าผู้ป่วยที่มี TTR น้อยกว่าร้อยละ 65 มีแนวโน้มที่จะมีอายุมากกว่าและพบโรคเบาหวานมากกว่า จากการศึกษาของ Apostolakis¹⁰ พบว่าเพศหญิง อายุที่น้อยกว่า 60 ปี การมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย การได้รับยาที่มีปฏิริยาต่อกันอยู่ก่อน การสูบบุหรี่ และเชื้อชาติ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการควบคุมระดับ INR ได้ไม่ดี และมี TTR ต่ำ ข้อมูลทั้งหมดแสดงให้เห็นถึงข้อสรุปที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค และประชากรส่วนใหญ่ไม่ใช่กลุ่มที่ได้รับ Triple therapy การศึกษานี้จึงได้จัดทำขึ้นเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy และเพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกคือ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาทั้ง 3 ตัว คือ Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ร่วมกัน เช่น ผู้ป่วยโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ หรือผู้ป่วยโรคเส้นเลือดแดงรีนัลตีบที่ได้รับการใส่ขดลวดร่วมกับภาวะหัวใจห้องบนสันพลิ้ว ลิ่มเลือดอุดตันที่เส้นเลือดดำที่ขา ลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดงปอด ลิ่มเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย และโรคอื่นๆ ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาทั้ง 3 ตัวดังกล่าว เกณฑ์การ

คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ (Myeloproliferative disorders เช่น Polycythemic vera, Chronic myeloid leukemia, Essential thrombocythemia, Agnogenic myeloid metaplasia) หรือมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/มม.³ (Thrombocytopenia) ผู้ป่วยที่ใช้ยา Triple therapy น้อยกว่า 3 เดือน และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมเนื่องจาก INR เป้าหมายมีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดและตำแหน่งการใส่ลิ้นหัวใจเทียม การศึกษาที่ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัย สถาบันโรคทรวงอก ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มี TTR $\leq$ 70% และ TTR>70% วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงในแต่ละกลุ่ม และนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณทางสถิติ ความถี่ในการติดตามระดับ INR ของผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยข้อมูลและปัจจัยที่จะนำมาประเมิน คือ อายุ/เพศ ประวัติโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิตตัวบน $\geq$ 140 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตตัวล่าง $\geq$ 90 มิลลิเมตรปรอท หรือได้รับยารักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่) โรคเบาหวาน (น้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร $\geq$ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือได้รับยารักษาเบาหวานอยู่) โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ ประวัติเคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง โรคปอด โรคตับ เช่น ตับแข็ง หรือตับอักเสบ โรคไตเรื้อรัง และการมีโรคประจำตัวร่วมกัน 2, 3 หรือ 4 โรคขึ้นไป

○ นิยามของตัวแปร

ค่า INR ที่อยู่ในระดับการรักษา (Therapeutic range INR)

คือ 1.5-2.5

หัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation) หมายถึง หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติโดยเห็นจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะเป็น Fibrillatory wave หรือ ไม่เห็น P wave และ เห็น QRS complex ไม่เด่นสม่ำเสมอ

Triple therapy หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ร่วมกัน

Left ventricular (LV) systolic dysfunction หมายถึง การตรวจพบว่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricle) ที่วัดจาก LV ejection fraction <50%

ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test ในการเปรียบเทียบว่าแต่ละกลุ่มมีปัจจัยเสี่ยงต่างกันอย่างไรสำคัญหรือไม่ในการวิเคราะห์แบบหยาบ (Crude analysis) โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีค่า p value<0.2 จะนำไปวิเคราะห์ต่อใน Multivariate analysis โดยใช้ Binary logistic regression analysis ข้อมูลเชิงกลุ่ม เช่น เพศ โรคประจำตัว ฯลฯ แสดงเป็นเปอร์เซ็นต์ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และข้อมูลที่เป็นตัวเลข เช่น อายุ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผล

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple therapy ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2556 จากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอก ที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกมีทั้งหมด 150 ราย เป็นกลุ่มที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ดี (TTR>70%) ร้อยละ 26.6 ค่าเฉลี่ยของ TTR ในผู้ป่วยของงานวิจัยนี้คือร้อยละ 41 โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 62±10 ปี (32-83 ปี) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาในช่วงที่ได้รับยา Triple therapy เฉลี่ย 269±182 วัน ระดับ INR เฉลี่ย 2.35 (0.8-9.8) ผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามเป็นเบาหวานและสองในสามเป็นความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy

ลักษณะพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			P-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=150)	TTR≤70% (n=110)	TTR>70% (n=40)	
เพศชาย	119(79)	85(77)	34(85)	0.42
อายุ <75 ปี	135(90)	100(91)	35(87.5)	0.758
ระยะเวลาที่ได้รับ Triple therapy (วัน)	269±182	258±151	300±249	
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ใน INR แต่ละช่วง (วัน)				
<1.5	18,275(45)	17,565(61.9)	711(5.9)	
1.5-2.5	18,128(45)	7,414(26.1)	10,715(89)	
2.6-3.0	2,027(5)	1,652(5.8)	375(3.1)	
>3.0	1,982(4.9)	1,749(6.2)	233(1.9)	
LV ejection fraction (%)	47±18	46±17	51±19	
ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	73(48.7)	53(47.7)	20(50)	0.99
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	52(34.7)	40(36.4)	12(30)	0.596
ความดันโลหิตสูง	101(67.3)	76(69.1)	25(62.5)	0.573
ไขมันในเลือดสูง	111(74)	79(71.8)	32(80)	0.424
โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ	143(95.3)	104(94.5)	39(97.5)	0.748
โรคของลิ้นหัวใจ	39(26)	31(28.2)	8(20)	0.424
โรคไตเรื้อรัง	13(8.7)	11(10)	2(5)	0.526
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ	6(4)	3(2.7)	3(7.5)	0.193
ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง	3(2)	0(0)	3(7.5)	0.025
เคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว	25(16.7)	21(19.1)	4(10)	0.283
โรคเส้นเลือดสมองตีบ	19(12.7)	11(10)	8(20)	0.177
โรคมะเร็ง	1(0.7)	0(0)	1(2.5)	0.597
โรคตับ	2(1.3)	2(1.8)	0(0)	0.957
โรคปอด	3(2)	2(1.8)	1(2.5)	1.0
กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง [Cardiomyopathy] (LVEF<50%)	88(58.7)	68(61.8)	20(50)	0.266
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 1 โรค*	143(95.3)	105(95.5)	38(95)	1.0
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 2 โรค*	129(86)	95(86.4)	34(85)	1.0
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 3 โรค*	104(69.3)	75(68.2)	29(72.5)	0.759
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรค*	57(38)	46(41.8)	11(27.5)	0.159

*โรคประจำตัวร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ ประวัติเคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง (LV ejection fraction<50%) ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง โรคปอด โรคตับ หรือโรคไตเรื้อรัง

เมื่อวิเคราะห์แบบหยาบ พบว่า Predictors ที่แตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ($P < 0.02$) คือ โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง ประวัติเส้นเลือดสมองตีบ และการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป จากการทดสอบโดย Pearson correlation พบว่าทั้ง 4 ปัจจัยดังกล่าว

ไม่มี Colinearity และไม่มี Interaction ต่อกัน นำปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์ Multivariate analysis โดยใช้ Binary logistic regression analysis พบว่า ปัจจัยที่สามารถทำนายว่าผู้ป่วยรายนั้นจะควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$) คือ การมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis ของปัจจัยเสี่ยงต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดที่ไม่ดี ($TTR \leq 70\%$)

ปัจจัยเสี่ยง	Multivariate analysis	
	OR (95% CI of OR)	p-value
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายตีบ	0.386(0.058-2.583)	0.327
ภาวะความดันเส้นเลือดแดงในปอดสูง	0	0.999
โรคเส้นเลือดสมองตีบ	0.457(0.158-1.32)	0.148
มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรค	2.816(1.152-6.881)	0.023

วิจารณ์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) และเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากเป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มจะมีปัญหาปฏิกิริยาต่อกันของยา มีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกและควบคุมระดับ INR ได้ยากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Warfarin เพียงอย่างเดียว ซึ่งจากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy ทั้งหมด 150 ราย มี 40 ราย (ร้อยละ 27.0) เท่านั้นที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ดี ($TTR > 70\%$)

เป็นที่ทราบกันดีว่าสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin นั้นควรมีระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในระดับ INR เป้าหมาย (TTR) มาก ผลการรักษาจึงจะออกมาดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ค่าเฉลี่ย TTR ของผู้ป่วยแต่ละภูมิภาคไม่เท่ากัน และส่วนมากไม่ถึงร้อยละ 70.0 ตามที่ควรจะเป็น โดยในผู้ป่วยในภูมิภาคเอเชีย ค่าเฉลี่ย TTR เท่ากับร้อยละ 48.3 และผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา ค่าเฉลี่ย TTR เท่ากับร้อยละ 64.1¹¹ สำหรับงานศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy ค่า TTR เฉลี่ยคือร้อยละ 41 ซึ่งต่ำกว่าค่าเฉลี่ยโดยทั่วไปของชาวเอเชียที่ได้รับ Warfarin เพียงอย่างเดียว จากการวิเคราะห์โดยการคำนวณระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วง INR ต่างๆ พบว่า ระยะเวลาส่วนมากที่ผู้ป่วยไม่ได้อยู่ใน INR เป้าหมายนั้น เป็นช่วงที่ผู้ป่วยอยู่ใน INR ต่ำกว่าเป้าหมาย คือ $INR < 1.5$ ถึงร้อยละ 45 และ

เป็นช่วงที่ผู้ป่วยอยู่ใน INR สูงกว่าเป้าหมาย คือ INR ตั้งแต่ 2.6 ขึ้นไป เพียงร้อยละ 10.0 ทำให้สรุปได้ว่าการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy มีแนวโน้มที่จะมี INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมาย มากกว่า INR สูงกว่าเป้าหมาย ผลการศึกษานี้สามารถอธิบายได้จากการที่แพทย์ผู้ดูแลมีความกังวลเกี่ยวกับปฏิกิริยาต่อกันของยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติอยู่แล้วในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การปรับยา Warfarin แต่ละครั้งจึงมีแนวโน้มจะเพิ่มขนาดยาซ้ำกว่าเมื่อสั่งการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin เพียงอย่างเดียว มีผลให้ระดับ INR เพิ่มขึ้นซ้ำ และเข้าสู่ระดับ INR เป้าหมายซ้ำ ซึ่งความกังวลเกี่ยวกับภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy นี้พบได้ทั่วไปในเวชปฏิบัติ เช่น จากการศึกษาของ Dogan¹² เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วมกับเส้นเลือดหัวใจตีบจำนวน 1,828 ราย ซึ่งมี CHA_2DS_2-VASc score เฉลี่ย 4.1 ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะเส้นเลือดสมองตีบ และมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Anticoagulant) แต่พบว่า มีเพียง 2 ใน 3 เท่านั้นที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจริง ที่เหลืออีกร้อยละ 34.0 ของผู้ป่วยได้รับเพียง Antiplatelet โดยไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมด้วย

จากข้อมูลของ Apostolakis¹⁰ พบว่าเชื้อชาติอื่นที่ไม่ใช่ Caucasian (Nonwhite) เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี และมี TTR ต่ำ การศึกษาดังกล่าวได้มีการคิดหาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทำให้ TTR ต่ำ และ

นำมาคิดเป็น Same-TT_{R2} score ซึ่งถ้าคำนวณได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ขึ้นไป ถือว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะมี TTR ต่ำ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องได้รับการตรวจติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด หรือแม้แต่อาจต้องเปลี่ยนยาละลายลิ่มเลือดจาก Warfarin เป็นยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ (Non-vitamin K oral anticoagulant; NOAC) ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีข้อมูลว่ามีประสิทธิภาพต่อยาและอาหารน้อย และไม่ต้องปรับระดับ INR¹³⁻¹⁶ แต่มีราคาแพง หลักการให้คะแนนดังกล่าวหากมีเชื้อชาติเป็น Nonwhite จะได้คะแนนเบื้องต้น 2 คะแนน ซึ่งถ้าคิดคะแนนตามนี้คนไทยทุกคนจะมีความเสี่ยงที่จะมี TTR ต่ำหมด แต่ในทางปฏิบัติไม่ได้เป็นเช่นนั้น เพราะมีผู้ป่วยชาวไทยจำนวนหนึ่งที่มี TTR เข้าเกณฑ์ดี แม้แต่ข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง เช่น ผู้ที่ได้รับ Triple therapy ในงานศึกษานี้ก็ยังมี TTR เฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 41.0

จากปัจจัยต่าง ๆ ที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี (TTR≤70%) ของผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy ในการศึกษา คือการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป โดยปกติภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และโรคเส้นเลือดหัวใจตีบมีความสัมพันธ์กันและมักจะมียาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคทั้ง 2 โรคร่วมกันได้อยู่แล้ว เช่น อายุที่มากขึ้น ความดันโลหิตสูง เพศชาย เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว นั้นพบบ่อยว่ามีเส้นเลือดหัวใจตีบร่วมด้วย และเส้นเลือดหัวใจที่ตีบอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วได้¹⁷⁻¹⁸ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Triple therapy จึงมักมีโรคร่วมหลายโรคแทบทุกคน เห็นได้จากผลการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วมมากกว่า 2 โรค ถึงร้อยละ 95.3 และ 3 โรคขึ้นไปมีร้อยละ 86.0 ในการศึกษา การมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี สามารถอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหลายโรคจำเป็นต้องได้รับยาหลายชนิด และยา Warfarin เป็นยาที่มีปฏิกริยากับยาชนิดอื่นได้มาก

จากผลการศึกษา ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Triple therapy มีร้อยละ 73 ที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี (TTR≤70%) และ TTR เฉลี่ยของการศึกษานี้คือร้อยละ 41.0 ซึ่งต่ำกว่า TTR เฉลี่ยโดยรวมของผู้ที่ได้รับ Warfarin อย่างเดียว และถ้าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป จะมีโอกาสที่จะมี TTR ต่ำมากกว่ากลุ่มอื่น ข้อมูลตรงนี้สามารถนำมาปรับใช้ได้ในอนาคต กล่าวคือผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy รายใดที่มีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป ต้องเพิ่มความระมัดระวังในการปรับยาและปฏิกริยาต่อกันของยา รวมทั้งการวางแผนนัดตรวจติดตามใกล้ชิด นัดเข้าคลินิก Warfarin หรือพิจารณาเลือกยาในกลุ่ม Non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) เป็นรายๆ ไป การทราบความเสี่ยงดังกล่าวและวางแผนการรักษาแต่เนิ่นๆ เป็นการลดความเสี่ยงของผู้ป่วยและประหยัดค่าใช้จ่ายเนื่องจากสามารถลด Complication ได้ในระยะยาว

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งอาจมีการสูญหายของข้อมูลหรือขาดความครบถ้วนในบางจุด ในกรณีที่แพทย์ไม่ได้บันทึกไว้ในเวชระเบียน แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ก็ยังช่วยให้ข้อมูลเบื้องต้นเพื่อใช้ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าในแง่ของปัจจัยที่มีผลต่อ TTR ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับ Triple therapy และเพื่อวิเคราะห์คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

สรุป

คุณภาพการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา Aspirin, Clopidogrel และ Warfarin ทั้ง 3 ตัวร่วมกัน (Triple therapy) ค่อนข้างต่ำ โดยมีร้อยละ 73.0 ที่ควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดี (TTR≤70%) และ TTR เฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับ Triple therapy ทั้งหมดคือร้อยละ 41.0 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ไม่ดีคือการมีโรคประจำตัวร่วมเกิน 4 โรคขึ้นไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

References

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 64:e1-76.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Euro Heart J 2010; 12:1360-420.

References

3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 63:e57-185.
4. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69:236-9.
5. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167:239-45.
6. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124:37-41.
7. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1:84-91.
8. Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T, et al. Patient factors against stable control of warfarin therapy for Japanese non-valvular atrial fibrillation patients. *Thromb Res* 2013; 132:537-42.
9. Chan PH, Li WH, Hai JJ, Chan EW, Wong IC, Tse HF, et al. Time in Therapeutic Range and Percentage of International Normalized Ratio in the Therapeutic Range as a Measure of Quality of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32:1247.e23-8.
10. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013; 144:1555-63.
11. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000067.
12. Dogan V, Basaran O, Beton O, Tekinalp M, Bolat I, Kalaycioglu E, et al. Coronary artery disease in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the multicenter RAMSES study. *Coron Artery Dis* 2016; 27:497-503.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-104.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
17. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995; 311:1361-3.
18. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Uejima T, et al. Coronary artery diseases in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2014; 63:123-7. ●

การเปรียบเทียบการตรวจย้อมวินิจฉัยเชื้อไวรัสเอ็บสไตน์-บาร์ (Epstein-Barr virus : EBV)

ในเนื้อเยื่อมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีกับเทคนิคระดับโมเลกุล

ศุภกิตทิพย์ ตูจินดา วทบ., วท.ม.

นิพนธ์ ประดิษฐกุล พ.บ.

กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract : Comparison of Epstein-Barr virus (EBV) Detection in Nasopharyngeal Carcinoma between Immunohistochemical Technique (IHC) and In Situ Hybridization Technique (ISH)

Tujinda S

Pradiphol N

Department of Pathology, Rajavithi Hospital, Khwang Thung Phyathai, Khet Ratcha Thewi, Bangkok, 10400

(E-mail : Supatitujinda@hotmail.com)

บทคัดย่อ

Nasopharyngeal carcinoma biopsy specimens from 100 patients in Rajavithi Hospital were studied for the presence of Epstein-Barr virus (EBV) in order to determine the suitable and sufficient detection method in routine practice. Since Epstein-Barr virus (EBER ISH) is very specific, therefore it was used as the gold standard, compared with an immunohistochemical technique (IHC). The sensitivity and the specificity of IHC were 90.7% and 71.4%, respectively. The positive predictive value or post-test likelihood if test positive was 95.1%. The negative predictive value and post-test likelihood if test negative were 55.6% and 44.4 %, respectively. The accuracy was 88%. The prevalence of EBV in this study was 86%. We concluded for routine practice that IHC appeared to be reliable, suitable and sufficient to diagnose the presence of EBV. Moreover, in this study, IHC also showed more advantages over the gold standard (EBER ISH) because of its simplicity, rapidity and cheapness.

Keywords : EBV, IHC technique, EBER ISH technique

ชิ้นเนื้อเยื่อมะเร็งหลังโพรงจมูกของผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถีจำนวน 100 ราย ถูกนำมาศึกษาตรวจหาเชื้อไวรัสเอ็บสไตน์-บาร์ เพื่อหาวิธีที่เหมาะสมและเพียงพอต่อการนำมาใช้ในงานประจำโดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานระดับโมเลกุล ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการตรวจหาเชื้อโดยใช้วิธีการย้อมชิ้นเนื้อเยื่อด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี ผลการเปรียบเทียบพบว่าวิธีการย้อมด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีมีความไวและความจำเพาะ 90.7% และ 71.4% ตามลำดับ ค่าความสามารถในการทำนายผลการติดเชื้อถ้าผลการทดสอบเป็นบวก หรือโอกาสที่จะตรวจพบเชื้อหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบเป็นบวกมีค่าเท่ากับ 95.1% ส่วนค่าความสามารถในการทำนายผลการติดเชื้อถ้าผลการทดสอบเป็นลบและโอกาสที่จะตรวจพบเชื้อหลังการทดสอบ ถ้าผลการทดสอบเป็นลบมีค่าเท่ากับ 55.6% และ 44.4% ตามลำดับ สำหรับค่าความถูกต้องของเทคนิคนี้มีค่าเท่ากับ 88% ความชุกของการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตน์-บาร์ในการศึกษาครั้งนี้มีค่าเท่ากับ 86% สรุปได้ว่าการตรวจหาเชื้อไวรัสเอ็บสไตน์-บาร์โดยวิธีการย้อมชิ้นเนื้อเยื่อด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีเป็นวิธีการที่เชื่อถือได้มีความเหมาะสมและเพียงพอต่อการตรวจหาเชื้อในงานประจำวันนอกจากนี้จากการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าวิธีนี้สามารถทำได้ง่าย ให้ผลรวดเร็ว เสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับมาตรฐานระดับโมเลกุล

คำสำคัญ : เอ็บสไตน์-บาร์ไวรัส เทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี เทคนิคระดับโมเลกุล

Epstein-Barr virus (EBV) หรือที่เรียกว่า Human herpes virus 4 (HHV4) อยู่ใน Family Herpes viridae สามารถเข้าสู่ร่างกายได้โดยการสัมผัสใกล้ชิด พบได้บ่อยมากโดยการจูบ เนื่องจากมีปริมาณเชื้ออยู่ในน้ำลายจำนวนมาก นอกจากนี้ยังสามารถติดต่อจากแม่ไปสู่ลูก รวมทั้งการให้เลือดที่มีเชื้อไปสู่ผู้รับที่ไม่มีภูมิคุ้มกัน EBV มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลายชนิด ตั้งแต่โรคที่ไม่มีความรุนแรงและหายได้เองไปจนถึงโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหารบางชนิด มะเร็งหลังโพรงจมูก ในคนส่วนใหญ่แล้ว เชื้อ EBV เป็นไวรัสที่ไม่มีอันตราย แต่ในคนที่ภูมิคุ้มกันไม่ดี เชื้อ EBV อาจเป็นสาเหตุของโรคร้ายแรงถึงแก่ชีวิตได้ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อขึ้นอยู่กับ อายุ เพศ เชื้อชาติ และ HIV status¹⁻² EBV มีสารพันธุกรรมเป็น DNA เกลียวคู่ เส้นตรง (linear double stranded DNA) พันรอบแกนโปรตีน และหุ้มด้วยกลุ่มโปรตีนรูปก้อน (Nucleocapsid) รอบนอกห่อหุ้มโดย envelope ที่มี glycoprotein 350/220 (gp350/220) ซึ่งจะจับกับตัวรับ CD21 ที่อยู่บนผิวเซลล์ของ host cell³ EBV จะถอดรหัสให้โปรตีนมากกว่า 100 ชนิดระหว่างที่ไวรัสมีการแบ่งตัว โปรตีนเหล่านี้มีความสำคัญในการควบคุม expression ของยีนไวรัส การเพิ่มจำนวน DNA การสร้างโครงสร้างของไวรัส และการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันของ host เป็นต้น การติดเชื้อ EBV ใน epithelial cell จะทำให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัส และนำไปสู่การทำลายเซลล์ (cell lysis) ในที่สุด ในทางตรงข้ามการติดเชื้อ EBV ใน B-cells จะทำให้เกิดการติดเชื้อแบบแอบแฝง (latent infection) โดยไม่แบ่งตัว ในระยะแอบแฝง EBV จะสร้างโปรตีนออกมาเพียง 10 ชนิด (latent gene product) แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่ม Nuclear proteins (EBNA1, EBNA2, EBNA3a, EBNA3b, EBNA3c, EBNA-LP)
 2. กลุ่ม Nontranslated RNA (EBV encoded small RNAs, ได้แก่ EBER 1 และ EBER 2)
 3. กลุ่ม Membrane proteins (LMP1 และ LMP2)
- Latent membrane protein 1 (LMP1) เป็นโปรตีนที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในคนโดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Non-Hodgkin's lymphoma, T-cell and B-cell) และมะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma)⁴⁻⁶ กล่าวโดยสรุปคือโปรตีนที่ EBV สร้างขึ้นมามีผลต่อ host cell ทำให้เนื้อเยื่อของ host เป็นมะเร็งโดยกระบวนการสำคัญ 4 ประการคือ
1. ยับยั้งกระบวนการ apoptosis ของ cell
 2. เกิด genetic instability
 3. กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์
 4. ยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ (local immune response)

สำหรับมะเร็งหลังโพรงจมูก (NPC) จัดเป็นหนึ่งในสิบอันดับแรกของมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย พบอุบัติการณ์ในผู้ชายมากกว่าในผู้หญิงประมาณ 2 เท่า ส่วนมากอยู่ในวัยหนุ่มสาวถึงกลางคน NPC แบ่งเป็น 3 ชนิด คือ

1. keratinizing squamous cell carcinoma
2. non-keratinizing squamous cell carcinoma
3. undifferentiated carcinoma

โดยเฉพาะ 2 ชนิดหลังเกือบทุกรายพบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV⁷ นอกจากนั้นยังมีการตรวจพบสารพันธุกรรม (DNA) ของ เชื้อ EBV ในเซลล์มะเร็งหลังโพรงจมูกชนิด Poorly differentiated ซึ่งถ้าตรวจพบในระยะเริ่มแรกก็จะมีโอกาสเข้ารับการรักษาแต่เนิ่นๆ ในขณะที่ผู้ป่วยยังคงมีสุขภาพแข็งแรงพอที่จะได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วย การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ EBV ทางห้องปฏิบัติการมีด้วยกันหลายวิธีดังนี้

1. Serological diagnosis ได้แก่ การตรวจหา Ab ต่อ viral capsid Ag (VCA) โดยใช้เทคนิค ELISA⁸
2. Electron microscopy เป็นการตรวจหาเชื้อ EBV จากตัวอย่างชิ้นเนื้อเยื่อซึ่งทำได้ยากและแทบไม่พบเลย
3. Immunohistochemical study (IHC) เป็นการศึกษาหาโปรตีนของเชื้อ EBV ที่อยู่ในเซลล์ หรือเนื้อเยื่อ เพื่อให้ทราบถึงระยะต่างๆ ของการติดเชื้อ สามารถแสดงให้เห็นได้ว่าการติดเชื้อ EBV พบอยู่ในเซลล์กลุ่มใดโดยการใช้ Ab ต่อ latent membrane protein 1 (LMP1)^{2,10}
4. Molecular diagnosis แบ่งเป็น
 - 4.1 EBV genome detection เป็นการตรวจหาสารพันธุกรรม DNA ของเชื้อ EBV โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) แต่วิธีนี้ไม่สามารถบอกข้อมูลเกี่ยวกับตำแหน่งการกระจายตัวของเชื้อ EBV (cellular localization) ภายในเซลล์ได้¹¹

4.2 EBV- encoded small RNA (EBER) โดยวิธี in situ hybridization (ISH) เป็นการตรวจหา EBERS (EBER1 และ EBER 2) ในนิวเคลียสของเซลล์โดยวิธี ISH ซึ่งมีประโยชน์ต่อการตรวจหา EBV genome ในระยะการติดเชื้อแอบแฝง (latent infection) ในเนื้อเยื่อและเซลล์มะเร็ง วิธีนี้มีความไวสูงและยังสามารถระบุตำแหน่งของเซลล์ที่มีการติดเชื้อได้ จัดเป็นวิธีทดสอบมาตรฐาน (gold standard) นอกจากนั้นวิธีนี้ยังสามารถตรวจหาเชื้อ EBV ในระยะการติดเชื้อแอบแฝงได้ทุกรูปแบบ อีกทั้งยังสามารถแสดงให้เห็นได้ว่าการติดเชื้อ EBV พบในเซลล์กลุ่มใดเช่นเดียวกับการใช้เทคนิค IHC เทคนิคนี้จึงมีความไวสูงกว่าการตรวจด้วยเทคนิค IHC^{2,11,12}

4.3 การตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณโดยวิธี Real Time PCR (Quantitative analysis of EBV in plasma by real time PCR method) เป็นการตรวจหาปริมาณ DNA ของเชื้อ EBV ในเลือด

การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ EBV ในปัจจุบันที่นิยมทำได้แก่ Immunohistochemical study (IHC) และ EBV-encoded RNA in situ hybridization (EBER ISH) มีการศึกษาพบว่า การตรวจหาเชื้อ EBV ด้วยวิธี IHC มีความไวเพียง 40% เท่านั้น^{2,12} ในขณะที่การตรวจ EBER ISH มีความไวสูงมากกว่า 90% เนื่องจากตัวไวรัสจะทำให้ tumor cells ผลิต viral protein ที่เป็น nuclear protein เช่น EBNA1 เป็นต้นหรือที่เป็น membrane protein เช่น LMP1, LMP2 ได้ในจำนวนจำกัดแต่สำหรับ EBERS (กลุ่ม nontranslated RNA) จะมีเป็นจำนวนมากใน tumors cells (มากกว่า 1 ล้าน copies/cell)^{2,13} เทคนิคนี้จะช่วยให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยามีความแม่นยำถูกต้องมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามเทคนิค IHC ปัจจุบันได้ถูกนำมาพัฒนาปรับปรุงให้ผลรวดเร็วและมีประสิทธิภาพช่วยให้การวินิจฉัยโรคมีความแม่นยำสูงขึ้น นอกจากนั้นค่าใช้จ่ายในการตรวจก็ถูกกว่าเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยวิธี ISH ซึ่งเป็นวิธีทดสอบมาตรฐาน^{2,12} การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจหาเชื้อ EBV โดยวิธีการตรวจด้วยเทคนิค IHC กับวิธีทดสอบมาตรฐาน EBER ISH ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาวิธีที่เหมาะสมและเพียงพอสำหรับการตรวจหาเชื้อ EBV ในงานประจำ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทดสอบเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic test) จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลราชวิถีที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal biopsy) และได้รับการตรวจวินิจฉัยแล้วว่าเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 ถึงปี พ.ศ. 2558 ระยะเวลาในการศึกษาเริ่มตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2557 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2559 สำหรับขนาดตัวอย่างผู้ศึกษาใช้การคำนวณจากสูตรการประมาณค่าสัดส่วนอย่างง่าย (estimated single proportion)¹⁴ โดยผู้ศึกษากำหนดค่าความไวที่ร้อยละ 80 กำหนดค่าความคลาดเคลื่อนที่ร้อยละ 20 และกำหนดระดับนัยสำคัญ α ที่ 0.05 ดังนี้

ขนาดตัวอย่างเพื่อให้หา Sensitivity

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

n = จำนวนขนาดตัวอย่าง

p = ผู้ศึกษากำหนดหากการตรวจด้วยวิธี LMP1 Stain (IHC) มีความไวและความจำเพาะในการบอกรายการติดเชื้อหรือไม่ติดเชื้อได้ร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับวิธี EBER ISH ซึ่งถือว่าเป็น Gold Standard ในการศึกษาครั้งนี้จะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$ คือ 1.96
 d = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ กำหนดให้เป็นร้อยละ 20

ดังนั้นสามารถคำนวณหาขนาดตัวอย่างดังนี้

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.8(1-0.8)}{0.2^2}$$

$n = 16$ ราย

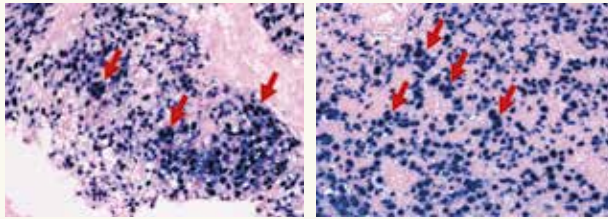
จากการคำนวณได้จำนวนขนาดตัวอย่าง = 16 ราย และจากการศึกษานำร่องพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาเชื้อ EBV ไม่พบการติดเชื้อร้อยละ 20 ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ต้องการศึกษาในครั้งนี้จึงใช้จำนวนทั้งสิ้นอย่างน้อย 16/0.2=80 ราย และเพื่อข้อมูลสูญหายอีก 20 ราย รวมเป็น 100 ราย การตรวจหาเชื้อ EBV ด้วยเทคนิค In Situ Hybridization (EBER In Situ Hybridization : EBERISH stain) มีขั้นตอนดังนี้

1. นำบล็อกพาราฟินชิ้นเนื้อรายที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าเป็น nasopharyngeal carcinoma (NPC) มาตัดเป็นแผ่นบางๆ ประมาณ 3 ไมครอน
2. ตีเรียงแผ่นเนื้อเยื่อลงบน coated slide (positive charged slide)
3. ติด bar code label ลงบนสไลด์
4. นำสไลด์ทั้งหมดมาเรียงลงบนฐานสำหรับวางแผ่นสไลด์ของเครื่องย้อมอัตโนมัติ (Bench Mark XT Automated Slide Stainers)
5. วาง reagents ทั้งหมด ได้แก่ RNA positive control probe (Ventana, cat.No.800-2846), VentanaISH/VIEW^{Blue} Detection Kit, Ventana ISH Protease 2 และ ISH Red counterstain ลงบนเครื่องย้อม
6. ตรวจสอบปริมาณน้ำยาอื่นๆ (Accessory reagents) ได้แก่ Reaction Buffer, SSC solution, EZ prepTM, LCS ให้เพียงพอต่อการย้อม
7. ตั้ง Protocol สำหรับการย้อมแบบ Fully automated stain
8. ทำการย้อม (ใช้เวลาประมาณ 4.20 ชม.)
9. นำสไลด์ออกจากเครื่องเมื่อเสร็จสิ้นการย้อม จากนั้นนำเข้าสู่กระบวนการเอาน้ำออกจากเนื้อเยื่อ (dehydration procedure) และ mounting slide ตามลำดับ

หมายเหตุ : ทุกสไลด์ของเนื้อเยื่อผู้ป่วย (patient specimens) จะมีเนื้อเยื่อควบคุมผลบวก (positive specimen control) ร่วมอยู่ด้วย เพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพการตรวจหาเชื้อ

○ การอ่านผล

เห็นเป็นตะกอนสีน้ำเงินเข้มที่บริเวณนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง และมี Counterstain เป็นสีแดง ตามรูปที่ 1 (ภาพซ้าย) และรูปที่ 2 (ภาพขวา)



การตรวจย้อมหาเชื้อ EBV ด้วยเทคนิค LMP1 immunohistochemical stain; LMP1 stain (IHC)

1-4. เหมือนวิธีการย้อม EBER stain

5. วาง reagents ทั้งหมด ได้แก่ EBV (CSI-4; Ventana, Cat.No.760-2640), ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana, Cat.No.760-500)

6-7. เหมือนวิธีการย้อม EBER ISH stain

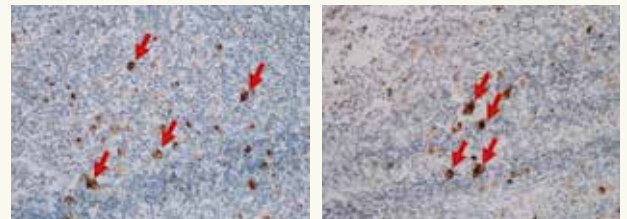
8. ทำการย้อม (ใช้เวลาประมาณ 3 ชม.)

9. นำสไลด์ออกจากเครื่องเมื่อเสร็จสิ้นการย้อม จากนั้นนำเข้าสู่กระบวนการเอาน้ำออกจากเนื้อเยื่อ (dehydration procedure) และ mounting slide ตามลำดับ

หมายเหตุ : ทุกสไลด์ของเนื้อเยื่อผู้ป่วย (patient specimens) จะมีเนื้อเยื่อควบคุมผลบวก (positive specimen control) รวมอยู่ด้วย เพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพการตรวจย้อม

○ การอ่านผล

เห็นเป็นเม็ดเล็กๆ สีน้ำตาลในบริเวณ cytoplasm และ cell membrane ของเซลล์มะเร็ง และมี counterstain เป็นสีน้ำเงินตามรูปที่ 3 (ภาพซ้าย) และรูปที่ 4 (ภาพขวา)



ผล

จากผลการตรวจย้อมวินิจฉัยเชื้อ EBV โดยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี (LMP1 stain) และเทคนิค In Situ Hybridization (EBER ISH stain) ในผู้ป่วยจำนวน 100 รายของโรงพยาบาลราชวิถีซึ่งมีอายุระหว่าง 16-88 ปี เป็นเพศชาย 81 ราย และเพศหญิง 19 ราย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2558 ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยโดยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal biopsy) ผ่านการย้อม Hematoxylin and Eosin แล้วว่าเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) แบ่งตามชนิดได้ (ตารางที่ 1) และเมื่อนำผลการตรวจย้อมทั้ง 2 เทคนิคมาเปรียบเทียบกันโดยใช้ตาราง 2x2 ให้ผล (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ผลการวินิจฉัยชนิดของ NPC จากเนื้อเยื่อหลังโพรงจมูกของผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจย้อมวินิจฉัยเชื้อ EBV

ชนิดของ NPC	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย (ราย)
1. Keratinizing squamous cell carcinoma	22
2. Non-keratinizing squamous cell carcinoma	47
3. Undifferentiated carcinoma	31
รวม	100

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบผลการตรวจย้อมวินิจฉัยเชื้อ EBV โดยวิธี EBER stain (ISH) และวิธี LMP1 stain (IHC)

		วิธีการตรวจย้อมด้วยเทคนิค EBER stain (ISH)		รวม
		พบการติดเชื้อ EBV (ราย)	ไม่พบการติดเชื้อ EBV (ราย)	
วิธีการตรวจย้อมด้วยเทคนิค LMP1 stain (IHC)	พบการติดเชื้อ EBV (ราย)	78 (TP)	4 (FP)	82
	ไม่พบการติดเชื้อ EBV (ราย)	8 (FN)	10 (TN)	18
	รวม	86	14	100

จากตารางที่ 2 เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยการคำนวณจะได้ค่าต่างๆ ของการตรวจย้อมวินิจฉัยเชื้อ EBV ด้วยเทคนิค อิมมูโนฮิสโตเคมี (LMP1 stain) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ค่าต่างๆ ของการตรวจย้อมวินิจฉัยเชื้อ EBV ด้วยเทคนิค LMP1 stain (IHC)

การวินิจฉัย	ผล (95%CI)
ความไวของการตรวจ (sensitivity)	90.7% (82.5, 95.9)
ความจำเพาะของการตรวจ (specificity)	71.4% (41.9, 91.6)
ความสามารถในการทำนายผลการติดเชื้อถ้าผลการทดสอบเป็นบวก (positive predictive value)	95.1% (88.0, 98.7)
ความสามารถในการทำนายผลการติดเชื้อถ้าผลการทดสอบเป็นลบ (negative predictive value)	55.6% (30.8, 78.5)
โอกาสที่จะตรวจพบเชื้อหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบเป็นบวก (post-test likelihood if test positive)	95.1% (88.0, 98.7)
โอกาสที่จะตรวจพบเชื้อหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบเป็นลบ (post-test likelihood if test negative)	44.4% (21.5, 69.2)
ความถูกต้อง (accuracy)	88% (80.0, 93.6)
ความชุกของการติดเชื้อ (prevalence)	86% (77.6, 92.1)

วิจารณ์

เนื่องจากปัจจุบันเป็นที่ยอมรับแล้วว่าเชื้อ EBV เป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก^{1,7,13,15-18} ดังนั้นวิธีการที่จะใช้ในการตรวจหาเชื้อได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพจึงมีบทบาทสำคัญต่อการวินิจฉัยถึงสาเหตุของโรคที่แท้จริง มีการศึกษาถึงวิธีการตรวจหาเชื้อ EBV กันมากมายหลายวิธีตลอดจนมีการเปรียบเทียบกันระหว่างวิธีต่างๆ เหล่านี้ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการหาวิธีที่ดีที่สุดในการตรวจหาเชื้อ^{2,15-18} ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการเปรียบเทียบการตรวจหาเชื้อ EBV ด้วยวิธีการย้อมด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีกับวิธีทดสอบมาตรฐานระดับโมเลกุล ผลการศึกษาพบว่า การตรวจหาเชื้อ EBV ด้วยวิธีการย้อมชิ้นเนื้อเยื่อด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี มีค่าความไว และค่าความจำเพาะของการตรวจเท่ากับ 90.7% และ 71.4% ตามลำดับ ค่าความสามารถในการทำนายผลการติดเชื้อถ้าผลการทดสอบเป็นบวกหรือโอกาสที่จะตรวจพบเชื้อหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบเป็นบวก มีค่าเท่ากับ 95.1% ค่าความสามารถในการทำนายผลการติดเชื้อถ้าผลการทดสอบเป็นลบ มีค่าเท่ากับ 55.6% นั่นหมายถึงโอกาสที่จะตรวจพบเชื้อหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบเป็นลบ เท่ากับ 44.4%

ค่าความถูกต้องของการตรวจหาเชื้อด้วยเทคนิคนี้ 88% ซึ่งหมายถึงวิธีนี้สามารถบอกได้ถูกต้องทั้งในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและไม่มีการติดเชื้อ EBV ได้ดี สำหรับความชุกของการติดเชื้อ EBV ในการศึกษาครั้งนี้มีค่า 86% อย่างไรก็ตามจากการศึกษาครั้งนี้ใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 100 รายไม่พบการติดเชื้อเพียง 14 ราย จึงอาจทำให้ผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้และเพื่อให้ผลการวิจัยน่าเชื่อถือได้มากยิ่งขึ้นจึงควรเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากขึ้นกว่านี้ ปัจจุบันมีการตรวจย้อมด้วยเครื่องย้อมอัตโนมัติที่ได้มาตรฐาน การย้อมด้วยวิธี LMP1 stain (IHC) สามารถให้ผลการตรวจที่รวดเร็วภายใน 3 ชั่วโมง ต้นทุนต่อ test เท่ากับ 550 บาทเมื่อเทียบกับเทคนิค EBER ISH ซึ่งมีต้นทุนต่อ test เท่ากับ 2,000 บาท

สรุป

การตรวจหาเชื้อ EBV โดยวิธีการย้อมชิ้นเนื้อเยื่อด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีมีความถูกต้องเชื่อถือได้ จึงนับว่ามีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการตรวจหาเชื้อ EBV ในงานประจำเมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐานระดับโมเลกุล

References

1. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P. EBV DNA in biopsies of Burkitt's tumors and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 1970; 228: 1056-8.
2. Gulley ML, Glaser SL, Craig FE, Borowitz M, Mann RB, Shema SJ. Guidelines for interpreting EBER ISH and LMP1 IHC tests for detecting EBV in Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002; 117: 259-67.
3. Sadler RH, Raab-Traub N. Structural analyses of the EBV Bam HIA transcripts. *J Viral*. 1995;69: 1132-41.
4. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cell. *Cell* 1985; 43: 831-40.
5. Cheung ST, Lo KW, Leung SF, Chan WY, Choi PH, Johnson PJ, et al. Prevalence of LMP1 detection variant of EBV in NPC and gastric tumors in Hong kong. *Int J Cancer* 1996; 66: 711-2.
6. Raab-Traub N. EBV in the pathogenesis of NPC. *Sc min Cancer Biol* 2002; 12: 431-41.
7. Chan JKC, Bray F, Mc Carron P, Foo W, Lee AWM, Yip T. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW. Reichart P, Sidransky D, eds. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. 1st ed. Albany. WHO Press; 2005.P. 81-97.
8. Klein G, Glovanella BC, Lindahl T. Direct evidence for the presence of EBV DNA and nuclear Ag in malignant epithelial cell from patients with poorly differentiated carcinoma of nasopharynx. *Proc Nat Acad Sci USA* 1974; 71: 4737-41.
9. Ho HC, Ng MH, Kwan HC, Chau JC. EBV specific IgA and IgG serum Ab in NPC. *Br J Cancer* 1976; 34: 655-60.
10. Arvanitakis L, Yaseen N and Sharma S. LMP1 induces cyclin D2 expression, and loss of TGF-beta 1-mediated growth inhibition in EBV-positive B cells. *J Immunol* 1995; 155: 1047-56.
11. Melino C, Cavallo R, Bergallo M. EBV virol load monitoring by quantitative PCR in renal transplant patients. *New Microbiol* 2003; 26: 141-9.
12. Fanaian NK, Cohen C, Waldrop S, Wang J, Shehata BM. EBV-encoded RNA: automated ISH compared with manual ISH and IHC for detection of detection of EBV in pediatric lymphoproliferative disorders. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12: 195-9.
13. Loughrey M, Trivett M, Lade S. Diagnostic application of EBV-encoded RNA ISH. *Pathol* 2004; 36: 301-8.
14. Lwanga SK., And Lemeshow S., 1991. *Sample Size determination in health studies: A practical manual*. Geneva: W.H.O. p25-42.
15. Lauritzen AF, Hording U, Nielsen HW. EBV and Hodgkin's disease: a comparative immunological, ISH and PCR study. *AP MIS* 1994; 102: 495-500.
16. Lin JC, Wang WY, Chen KY, Wei YH, Liang WM, Jan JS. Quantification of plasma EBV DNA in patients with advanced NPC. *N Engl J Med* 2004;350: 2461-70.
17. Perez-Ordóñez B. An update on EBV and NPC. *Head Neck Pathol* 2007;1: 141-5.
18. Clemens MJ. The small RNAs of EBV. *Mol Biol Rep* 1993;17: 61-81. ●

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเลือดกับภาวะไตวายเฉียบพลัน ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ

ภัทรชยา สวัสดิ์วงษ์ พย.ม.

สุทธิศักดิ์ มาสมพร พย.บ.

เบญจวรรณ จ้างประเสริฐ พย.บ.

สถาบันโรคทรวงอก ตำบลบางกระสอ อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract : Relationship between Hematocrit and Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Swatdiwong P

Masomporn S

Jangprasert B

Central Chest Institute of Thailand, Bang Kraso, Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000

(E-mail : cherry.yuy2551@gmail.com)

บทคัดย่อ

Acute Kidney Injury (AKI) is a common complication of coronary artery bypass graft with several serious complications. The purpose of this descriptive research was to study 1) the incidence of AKI after coronary artery bypass graft surgery (CABG) 2) relationship between preoperative-intraoperative factors and risk factors of AKI in CABG 3) relationship between hematocrit and risk factors of AKI. The samples consisted of 175 patients who underwent coronary artery bypass grafting from January through December 2012. The results of this study revealed that the incidence of AKI in patients after CABG was 9.14% and hematocrit associated with Acute Kidney Injury ($p<0.05$). **Conclusions** : Our findings confirm that low hematocrit was significantly associated with Acute Kidney Injury after coronary artery bypass graft surgery.

Keywords : Hematocrit, Acute Kidney Injury, Coronary Artery Bypass Graft surgery

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ การศึกษาเชิงพรรณานี้มีวัตถุประสงค์ คือ 1) เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 2) ศึกษาความสัมพันธ์ปัจจัยก่อนผ่าตัด ขณะผ่าตัดกับภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ 3) ศึกษาความสัมพันธ์ความเข้มข้นของเลือด ขณะผ่าตัดกับภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่เดือน มกราคม-ธันวาคม 2555 จำนวน 175 ราย ผลการศึกษาพบว่า มีอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจเท่ากับร้อยละ 9.14 และความเข้มข้นของเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยหลังผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) การศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าความเข้มข้นของเลือดต่ำมีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ

คำสำคัญ : ความเข้มข้นของเลือด ภาวะไตวายเฉียบพลัน ผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ

โรคหัวใจและหลอดเลือดยังเป็นสาเหตุการตายของคนไทยในระดับต้นๆ สถิติในปี 2553-2555 ในอัตรา 20.47 22.47 และ 23.45¹ ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้น การรักษาทั้งการใส่ยา การรักษาโดยการสวนหัวใจทำบอลลูนขยายเส้นเลือด หรือการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ซึ่งใช้ในกรณีที่มีการตีบของเส้นเลือดหัวใจมาก หรือในรายเส้นเลือดตีบที่บริเวณโคนของเส้นเลือดแดงโคโรนารีด้านซ้ายหรือรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากการทำบอลลูนขยายเส้นเลือดหัวใจ การทำผ่าตัด ทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจที่ใช้กันมาก คือแบบที่ต้องมีการใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียมช่วย เรียกว่า Conventional CABG หรือ Standard CABG² การผ่าตัดที่ต้องใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียมนี้อาจมีภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด โดยมีอัตราการตายถึงร้อยละ 13.6 ภาวะการติดเชื้อร้อยละ 0.3 ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทร้อยละ 0.9 และภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 3.2³ ดังจะเห็นว่าภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นค่อนข้างสูงและจะมีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยหลังผ่าตัดร้อยละ 50 สาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นได้ทั้งปัจจัยก่อนผ่าตัด เช่น อายุ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคตับ ระดับความเข้มข้นเลือดก่อนผ่าตัด ความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจขณะผ่าตัด เช่น ระดับค่าเฉลี่ยความดันในหลอดเลือดแดง (MAP) ไม่เหมาะสมระหว่างการผ่าตัดระยะเวลาการใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม และกระบวนการทำให้เลือดเจือจาง (Hemodilution) เพื่อเป็นการลดความหนืดของเลือด (Blood Viscosity) ทำให้เลือดมีการไหลเวียนดีขึ้นและช่วยลดการแตกของเม็ดเลือดแดงขณะใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม และกระบวนการนี้จะมีผลให้ค่าความเข้มข้นของเลือดผู้ป่วยลดลงโดยแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังนี้ ภาวะเจือจางของเลือดระดับน้อย (ความเข้มข้นของเลือด > 2.5%) ภาวะเจือจางของเลือดระดับปานกลาง (ความเข้มข้นของเลือด 21-25%) และภาวะเจือจางของเลือดระดับมาก (ความเข้มข้นของเลือด < 21%)⁴ ซึ่งมีการศึกษาเกี่ยวกับค่าความเข้มข้นของเลือดในขณะผ่าตัดที่เหมาะสมในการลดภาวะแทรกซ้อนไตวายเฉียบพลันจากการศึกษาของ Habib⁵ ศึกษาผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจ จำนวน 1,760 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของเลือดต่ำกว่า 22% มีโอกาสเกิดภาวะ

ไตวายเฉียบพลันได้ถึง 4 เท่า และการศึกษาของ Kumar⁶ ในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจชนิดโดยใช้เครื่องปอดและหัวใจเทียมจำนวน 300,000 ราย พบว่าเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 20-30 โดยมีปัจจัยขณะผ่าตัดที่ทำให้เกิดไตวายได้ คือระยะเวลาในการใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม และความเข้มข้นของเลือดระหว่างผ่าตัดกลุ่มที่ต่ำกว่า 21-24% มีผลต่อการเกิดไตวายทางสมาคมศัลยแพทย์และวิสัญญีหัวใจและทรวงอกได้แนะนำให้ควบคุมความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดไว้อย่างต่ำร้อยละ 21 โดยการศึกษาดังกล่าวทำให้เห็นวาระดับความเข้มข้นของเลือดน่าจะมีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดได้ ดังนั้นผู้ศึกษาในฐานะพยาบาลผู้ดูแลผู้ป่วยขณะผ่าตัดหัวใจโดยใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียมจึงมีความสนใจที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเลือดระหว่างการใช้เครื่องปอดและหัวใจเทียมกับภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจซึ่งผู้ศึกษาหวังว่าผลการศึกษากจะเป็นประโยชน์ต่อการลดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเพื่อลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวและอัตราการตายในผู้ป่วยผ่าตัดของสถาบันโรคทรวงอกได้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาพรรณนาประชากรเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจในปี 2555 จำนวน 418 ราย คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจง คือ เป็นผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจเพียงอย่างเดียว ไม่มีภาวะไตวายก่อนผ่าตัด (Creatinine < 1.5 mg/dL) และระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัดมากกว่าหรือเท่ากับ 30% เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดซ้ำ ผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจหยุดเต้น (Cardiac arrest) ก่อนและหลังทำผ่าตัด และผู้ป่วยที่ใช้เครื่องพุงหัวใจชนิด Intra Aortic Balloon Pump (IABP) หรือการใช้ Ventricular Assist Device (VAD) และ Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) หลังการผ่าตัด โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่คัดออกทั้งสิ้น 243 ราย รวมมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 175 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ของ AKIN criteria⁷ โดยมีเกณฑ์วินิจฉัยดังนี้

Stage	Serum Cr criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum Cr>0.3 mg/dl or increase to >150% to 200% (1.5-fold to 2-fold) from baseline	<0.5 ml/kg/hr>6 hours
2	Increase in serum Cr>200% to 300% (>2-fold to 3-fold) from baseline	<0.5 ml/kg/hr>12 hrs
3	Increase in serum Cr>300% (>3-fold) from baseline or serum Cr>4 mg/dl with an acute increase of at least 0.5 mg/dl	<0.3 ml/kg/hr for 24 an least 0.5 mg/dl auria for 12 hrs

การเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้ศึกษาสร้างขึ้นตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาโดยผ่านผู้ทรงคุณวุฒิ จำนวน 3 ท่าน เก็บรวบรวมจากเวชระเบียนผู้ป่วย แบบบันทึกขณะให้การพยาบาลผ่าตัดของวิสัญญี และของพยาบาล นักปฏิบัติการหัวใจและทรวงอก วิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยก่อนผ่าตัดปัจจัยขณะผ่าตัด ด้วยสถิติเชิงพรรณนาโดยการแจกแจงความถี่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ เพศ อายุ ความสามารถในการบีบตัว

ของหัวใจ ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัด ค่าความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (MAP) ระยะเวลาการหนีบเส้นเลือดเอออร์ตา (Aortic clamp time) และระยะเวลาการใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม (Cardiopulmonary bypass time) ความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด ด้วยสถิติไคสแควร์ (Chi-Square) การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัย สถาบันโรคทรวงอก

ผล

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด-ต่ำของปัจจัยก่อนผ่าตัดของผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (n=175)

ปัจจัยก่อนผ่าตัด	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	112	64.0
หญิง	63	36.0
อายุ (ปี)		
20-40	2	1.1
41-60	63	36.0
>60	110	62.9
$\bar{X}=64.46\pm SD\ 10.01\ min=34\ max=88$		
ความสามารถการบีบตัวของหัวใจ (%)		
≤ 35	19	10.9
>35	159	89.1
$\bar{X}=55.86\pm SD\ 15.18\ min=18\ max=87$		
ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัด (%)		
<30	1	0.6
31-40	115	65.7
>40	59	33.7
$\bar{X}=38.3\pm SD\ 4.2\ min=30\ max=50$		

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 64 มีอายุเฉลี่ย 64.46 ปี อายุอยู่ในกลุ่มมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 62.9 สามารถการบีบตัวของหัวใจเฉลี่ย 55.86% ส่วนมากมีค่าความ

สามารถการบีบตัวของหัวใจมากกว่า 35% ร้อยละ 89.1 และค่าความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 31-40% ร้อยละ 65.7

ตารางที่ 2 จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด-ต่ำของปัจจัยขณะผ่าตัดของผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (n=175)

ปัจจัยก่อนผ่าตัด	จำนวน	ร้อยละ
ค่าความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (mmHg)		
MAP 41-60	96	54.8
MAP>60	79	45.2
X=59.7±SD 7.4 min=41 max=81		
ระยะเวลา Aortic clamp time (นาที)		
AO time≤90	140	80.0
AO time>90	35	42.9
X=70.1±SD 24.1 min=22 max=132		
ระยะเวลา Cardiopulmonary bypass (นาที)		
CPB time≤120นาที	100	57.1
CPB time>120นาที	75	42.9
X=110.7±SD 33.7 min=38 max=190		
ความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด (%)		
<20 %	60	34.3
20-24%	95	54.3
>24 %	20	11.4
X=20.8±SD 2.7 min=15 max=29		

ปัจจัยขณะผ่าตัดส่วนใหญ่ มีค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยอยู่ในช่วง 41-60 mmHg ร้อยละ 54.8 ระยะเวลาหนีบเส้นเลือดเอออร์ตาเฉลี่ย 70 นาที ระยะเวลา Cardiopulmonary bypass ประมาณ 110 นาที และมีระดับความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดเฉลี่ย 20.8% ส่วนมากอยู่ในช่วง 20-24% ร้อยละ 54.3 รองลงมา คือ น้อยกว่า 20% ร้อยละ 34.3

ความชุกของภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในปี 2555 มีผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ ในจำนวน 175 รายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 16 ราย เท่ากับร้อยละ 9.1

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ปัจจัยก่อนและขณะผ่าตัดกับภาวะไตวายเฉียบพลัน (n=175)

ปัจจัย	ภาวะไตวายเฉียบพลัน		รวม	χ^2	p-value
	No	Yes	n=175		
	n=159	n=16			
ปัจจัยก่อนผ่าตัด					
เพศ					
ชาย	105(65.6%)	8(53.3%)	113(64.6%)	.906	.341
หญิง	55(34.4%)	7(46.7%)	62(35.4%)		
อายุ				.102	.749
น้อยกว่า 60 ปี	60(37.5%)	5(33.3%)	65(37.1%)		
มากกว่า 60 ปี	100(62.5%)	10(66.7%)	110(62.9%)		
ความสามารถการบีบตัวของหัวใจ (%)				.028	.868
น้อยกว่า 35	19(11.9%)	2(13.3%)	21(12.0%)		
มากกว่า 35	141(88.1%)	13(86.7%)	154(88.0%)		
ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัด (%)				.733	.392
น้อยกว่า 35	47(29.4%)	6(40.0%)	53(30.3%)		
มากกว่า 35	113(70.6%)	9(60.0%)	122(69.7%)		
ปัจจัยขณะผ่าตัด					
ค่าความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (mmHg)				.839	.360
น้อยกว่า 60	87(54.4%)	10(66.7%)	97(55.4%)		
มากกว่า 60	73(45.6%)	5(33.3%)	78(44.6%)		
ระยะเวลา Aortic clamp time (นาที)				.456	.500
น้อยกว่า 90	129(80.6%)	11(73.3%)	140(80.0%)		
มากกว่า 90	31(19.4%)	4(26.7%)	35(20.0%)		
ระยะเวลา Cardiopulmonary bypass (นาที)				.097	.755
น้อยกว่า 120	92(57.5%)	8(53.3%)	100(57.1%)		
มากกว่า 120	68(42.5%)	7(46.7%)	75(42.9%)		
ความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด (%)				4.815	.032*
<20 %	50(31.4%)	10(62.5%)	60(34.3%)		
20-24%	91(57.2%)	4(25.0%)	95(54.3%)		
>24 %	18(11.3%)	2(12.5%)	20(11.4%)		

* $p < 0.05$

ปัจจัยก่อนผ่าตัดที่เกี่ยวกับ เพศ อายุ ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัด ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปัจจัยขณะผ่าตัดที่ประกอบด้วยค่าความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง ระยะเวลาการหนีบเส้นเลือดเออร์ต้า ระยะเวลาการใช้เครื่องมือหัวใจและปอดเทียมไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด พบว่าความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.032$) ผู้ป่วยที่มีค่าความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดน้อยกว่า 20% มีจำนวนการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 62.5 ในขณะที่ระดับความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด 20-24% มีจำนวนการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 25 และผู้ป่วยที่มีค่าความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดมากกว่า 24% มีจำนวนการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยที่สุด คือ ร้อยละ 12.5

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้มีอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 9.14 ในผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจจากการศึกษาของ Giuseppe⁸ สรุปไว้ว่าการเกิดภาวะไตวายหลังผ่าตัดหัวใจนั้นมีอัตราการเกิดที่มีช่วงการเกิดตั้งแต่ร้อยละ 7.7-28.1 เนื่องจากการที่มีความแตกต่างกันในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันของแต่ละการศึกษา การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อธิบายได้จากการผ่าตัดหัวใจชนิดเปิดที่ต้องใช้เครื่องมือหัวใจและปอดเทียม มีกระบวนการทำให้เลือดเจือจาง การควบคุมระดับความเข้มข้นของเลือดในการศึกษานี้มีระดับที่ต่ำกว่า 20% ถึง 60 ราย เท่ากับร้อยละ 34.3 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Habib⁵ ที่อธิบายว่า ความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดหัวใจที่น้อยกว่า 24% มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ปัจจัยก่อนผ่าตัดเพศ อายุ ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัดไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ส่วนปัจจัยความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ระยะเวลาการใช้เครื่องมือหัวใจและปอดเทียม ระยะเวลาการหนีบเส้นเลือดเออร์ต้าไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งผลขัดแย้งกันกับการศึกษาของ Rosner⁹ ที่พบว่าปัจจัยดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน สำหรับการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่สูงอายุ แต่มีค่าความสามารถในการบีบตัวของหัวใจที่มีสภาพแข็งแรงมีค่ามากกว่า 35% ถึงร้อยละ 89.1 รวมถึงการผ่าตัดค่อนข้างใช้เวลาสั้น ระยะเวลาการใช้เครื่องมือหัวใจและปอดเทียมน้อยกว่า 2 ชั่วโมง ร้อยละ 57.1 ระยะเวลาการหนีบเส้นเลือดเออร์ต้า น้อยกว่า 90 นาที ร้อยละ 80 ซึ่งมีผลให้การกลับมาทำงานของไตเป็นไปได้ด้วยดีเนื่องจาก

ผ่าตัดได้เร็วอยู่ในเวลาที่ไม่เกินมาตรฐาน ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวกับเพศนั้นไม่สามารถสรุปผลได้เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างส่วนมากเป็นผู้ชาย มีผู้ป่วยเพศหญิงเพียงร้อยละ 36 จึงสรุปไม่ได้แน่ชัดว่า เพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ปัจจัยความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดหัวใจจากงานศึกษานี้ พบว่า ความเข้มข้นของเลือดที่ต่ำกว่าปกติเป็นเลือดที่มี Hemoglobin น้อยกว่าปกติ (เพศหญิงค่าปกติ 12-16 gm% หรือเท่ากับ Hematocrit 36-46% เพศชายค่าปกติ 13.5-17.5 หรือเท่ากับ Hematocrit 41-53%)¹⁰ ซึ่ง Hemoglobin มีคุณสมบัติในการจับกับ Oxygen ได้เป็น Oxyhemoglobin และจะนำ Oxygen ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ที่สำคัญรวมถึงไตของผู้ป่วยด้วยจึงเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น จากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดที่มากกว่า 24% เกิดไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 12.5 ความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดระหว่าง 20-24% เกิดไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 25 และความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดที่ต่ำกว่า 20% เกิดไตวายเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 62.5 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหลายการศึกษา เช่น การศึกษาของ Habib⁵ ที่สรุปว่าผู้ป่วยที่มีค่าระดับความเข้มข้นของเลือดที่ต่ำกว่า 24% มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) หรือการศึกษาของ Karkouti⁴ พบว่าความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด 21%-25% มีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันเพียงเล็กน้อย ความเข้มข้นของเลือดต่ำกว่า 21% เสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 และมีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน 2.34 เท่า ($OR=2.34$ $CI=1.47-3.71$) ดังนั้นการควบคุมระดับความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจจึงมีความสำคัญต่อการลดและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนไตวายเฉียบพลันโดยพยาบาลผู้ควบคุมระบบไหลเวียนภายนอกควรควบคุมระดับความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดให้อยู่ในระดับมากกว่า 24% หรืออย่างน้อยให้อยู่ระหว่าง 20-24% เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดในสถาบันโรคทรวงอก

สรุป

อัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ เท่ากับร้อยละ 9.14 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ คือความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัด โดยผู้ป่วยผ่าตัดที่มีค่าความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดมากกว่า 24% มีแนวโน้มในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยกว่าความเข้มข้นของเลือดที่ต่ำกว่า

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการนำผลการศึกษามาปรับใช้ในการควบคุมความเข้มข้นของเลือดขณะผ่าตัดให้อยู่ในระดับ 24% เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ และมีการติดตามประเมินผลการใช้แนวทางใหม่เป็นระยะๆ และอาจมีการขยายผลไปใช้ในการผ่าตัดหัวใจชนิดเปิดทุกประเภทด้วย

ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป

ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจที่มีปริมาณการผ่าตัดที่สูงขึ้นในสถาบัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ แพทย์หญิงสุวรรณี ตั้งวีระพรพงศ์ ผู้อำนวยการสถาบันโรคทรวงอก นายแพทย์ชูศักดิ์ เกษมศานต์ นายแพทย์ชัยวุฒิ ยศธาสโรดม คุณสุวรรณา โสธรินทร์ และคณะกรรมการวิจัยสถาบันโรคทรวงอก ที่อำนวยความสะดวกในการจัดทำงานศึกษานี้ รวมถึงเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่สนับสนุนให้กำลังใจในการดำเนินการศึกษาในครั้งนี้

References

1. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค. ข้อมูลโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง[อินเทอร์เน็ต].[เข้าถึงเมื่อ 10 ม.ค. 2555]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaincd.com/information-statistic/non-communicable-disease-data.php>.
2. ปุณณฤกษ์ ทองเจริญ. Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 10 ม.ค. 2555]. เข้าถึงได้จาก: http://www.thaiheart.org/images/sub_1296823951/Coronary%20Artery%20Bypass%20Grafting.pdf.
3. Little AG, Merrill WH. Complications in cardiothoracic surgery avoidance and treatment. 2nd ed. USA: Wiley-Blackwell Publishing; 2010: 345-8.
4. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129: 391-400.
5. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1438-50.
6. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary Bypass-associated Acute Kidney Injury. Anesthesiology 2011; 114: 964-70.
7. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 569-74.
8. Giuseppe Coppolino, Piera Presta, Laura Saturno, Giorgio Fuiano. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. Journal of nephrology. 2012; 26:1-3.
9. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 19-32.
10. วิระพล ภิมาลย์. มาตรฐานการบำบัดในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง[อินเทอร์เน็ต].[เข้าถึงเมื่อ 15 ม.ค. 2555]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.kpi.msu.ac.th/>. ●

การศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์ หลังผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบ Laparoscopic total extraperitoneal repair โดยใช้ภาพถ่ายเอกซเรย์เปรียบเทียบระหว่าง วิธียึดกับไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์

ประวิทย์ ตันติวัฒนศิริกุล พ.บ.

โรงพยาบาลสงฆ์ แขวงพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract : A Prospective Randomized Controlled Trial on the Study of Mesh Displacement from Fixation and Non-Fixation Method by X-ray Film Assessment after Laparoscopic Total Extraperitoneal Hernia Repair (TEP)

Tantiwattanasirikul P

Priest Hospital, Khwang Phyathai, Khet Ratcha Thewi, Bangkok, 10400

(E-mail : prawit_tan@hotmail.com)

Background : Mesh fixation during laparoscopic total extraperitoneal hernia repair (TEP) is believed that it is necessary to prevent the mesh displacement and recurrence. However, mesh fixation may cause postoperative pain and cost increment. Currently, many studies are conducted to demonstrate that the recurrence rate between fixation and non-fixation method are not different. Nevertheless, there are a few numbers of the studies regarding the outcomes of mesh fixation in terms of mesh displacement. **Objectives :** To compare mesh displacement after TEP between fixation and non-fixation methods. **Methods :** A prospective randomized controlled trial was conducted during April 2015-2016 in 60 consecutive patients who were treated with or without mesh fixation, 30 patients in each group. A mesh was marked with clips at different 4 sites; superomedial corner (SM), center (C), superolateral (SL) and inferomedial (IM) corner. The X-rays was taken after operation, 1 month and 3 month later. Mesh displacement was assessed by

comparing X-ray film between the first vs second film (d_1) and second vs third film (d_2). The other outcomes were also evaluated. **Results :** There was no difference of clip displacement between groups. The means $\pm$ SD of clip displacement (centimetre) between fixation and non-fixation of mesh were dSM_1 1.32 $\pm$ 0.71 vs 1.27 $\pm$ 0.79 ($p=0.821$), dC_1 1.09 $\pm$ 0.63 vs 1.06 $\pm$ 0.48 ($p=0.848$), dSL_1 2.02 $\pm$ 0.8 vs 1.88 $\pm$ 0.94 ($p=0.548$), dIM_1 0.55 $\pm$ 0.45 vs 0.65 $\pm$ 0.47 ($p=0.456$) and dSM_2 0.19 $\pm$ 0.16 vs 0.21 $\pm$ 0.14 ($p=0.636$), dC_2 0.24 $\pm$ 0.17 vs 0.24 $\pm$ 0.17 ($p=0.849$), dSL_2 0.33 $\pm$ 0.22 vs 0.33 $\pm$ 0.20 ($p=0.822$), dIM_2 0.08 $\pm$ 0.12 vs 0.09 $\pm$ 0.10 ($p=0.811$). The operative time was significantly longer in fixation group (68 $\pm$ 20 vs 54 $\pm$ 16 min, $p=0.005$). Postoperative pain, chronic pain, complication and recurrence rate were not different. **Conclusions :** TEP repair without mesh fixation for small inguinal hernia is safe and does not increase risk of mesh displacement.

Keywords : Inguinal hernia, Laparoscopic, TEP, Mesh fixation, Mesh displacement

ภูมิหลัง : การยึดตาข่ายสังเคราะห์ในการผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบแบบ Total extraperitoneal repair (TEP) ได้รับการยอมรับว่าเป็นสิ่งที่จำเป็นในการป้องกันการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์และการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตามการยึดตาข่ายสังเคราะห์อาจจะเกิดสาเหตุทำให้เจ็บปวดหลังผ่าตัดมากขึ้นและค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนไม่มีความแตกต่างกันทั้งวิธียึดและไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ แต่การศึกษาโดยตรงเกี่ยวกับเรื่องความสัมพันธ์ของการยึดตาข่ายกับการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์ยังมีน้อย **วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์หลังการผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบ (TEP) ระหว่างการยึดกับไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ **วิธีการ :** ทำการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าในผู้ป่วยทั้งหมด 60 รายที่ได้รับการผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบโดยวิธี TEP ระหว่างเดือนเมษายน 2558 ถึงเดือนเมษายน 2559 โดยสุ่มสลับเรียงกันแบ่งเป็นกลุ่มที่ยึดและไม่ได้ยึดตาข่ายสังเคราะห์ กลุ่มละ 30 ราย ทำการติดตามผลที่ตาข่ายสังเคราะห์ 4 ตำแหน่งคือ มุมบนด้านใกล้กลาง (superomedial, SM) ตรงกลางตาข่าย (center, C) มุมบนด้านข้าง (superolateral, SL) และมุมล่างด้านใกล้กลาง (inferomedial, IM) ถ่ายภาพเอกซเรย์ทั้งหมด 3 ครั้งเมื่อหลังผ่าตัดเสร็จที่เวลา 1 และ 3 เดือนหลังผ่าตัดตามลำดับ ทำการเปรียบเทียบการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์จากภาพถ่ายเอกซเรย์ระหว่าง ครั้งที่ 1 กับ 2 (d_1) และครั้งที่ 2 กับ 3 (d_2) รวมทั้งศึกษาผลการรักษาอื่นๆ ของทั้งสองวิธี **ผล :** พบว่าการเคลื่อนของคลิปป้องทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบที่ระยะเวลาดังกล่าว โดยค่าเฉลี่ยระยะการเคลื่อนของคลิปป้อง (เซนติเมตร) ในกลุ่มยึดตาข่ายสังเคราะห์และกลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์มีค่าดังนี้ตามลำดับ dSM_1 1.32 ± 0.71 กับ 1.27 ± 0.79 ($p=0.821$), dC_1 1.09 ± 0.63 กับ 1.06 ± 0.48 ($p=0.848$), dSL_1 2.02 ± 0.8 กับ 1.88 ± 0.94 ($p=0.548$), dIM_1 0.55 ± 0.45 กับ 0.65 ± 0.47 ($p=0.456$) และ dSM_2 0.19 ± 0.16 กับ 0.21 ± 0.14 ($p=0.636$), dC_2 0.24 ± 0.17 กับ 0.24 ± 0.17 ($p=0.849$), dSL_2 0.33 ± 0.22 กับ 0.33 ± 0.20 ($p=0.822$), dIM_2 0.08 ± 0.12 กับ 0.09 ± 0.10 ($p=0.811$) พบว่ากลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ใช้เวลาผ่าตัดนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (68 ± 20 กับ 54 ± 16 , $p=0.005$) โดยที่ความเจ็บปวดหลังผ่าตัด อาการปวดเรื้อรัง ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการกลับเป็นซ้ำ ไม่แตกต่างกัน **สรุป :** การผ่าตัด TEP ในไส้เลื่อนที่ขาหนีบขนาดเล็กโดยไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์สามารถทำได้ปลอดภัยและไม่ได้ทำให้ตาข่ายเคลื่อนมากขึ้น

คำสำคัญ : ไส้เลื่อนที่ขาหนีบ ผ่าตัดสองกล้อง TEP การยึดตาข่ายสังเคราะห์ การเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์

การผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบเป็นหัตถการที่ทำกันมากที่สุดหัตถการหนึ่งในแผนกศัลยกรรมทั่วไป¹⁻³ ปัจจุบันการใช้ตาข่ายสังเคราะห์ (mesh) ถือเป็นวิธีมาตรฐานสากล เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดีและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนได้^{1-2,4} Lichtenstein เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมแพร่หลายเนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดีและเรียนรู้ได้ไม่ยาก⁵ ในระยะหลังการผ่าตัดโดยวิธี laparoscopic total extraperitoneal hernia repair (TEP) ได้รับความนิยมและทำกันมากขึ้น ซึ่งมีข้อดีกว่าวิธีเดิมในเรื่องความเจ็บปวดน้อยกว่าและฟื้นตัวได้เร็วกว่า โดยที่อัตราการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน^{1,3-4} แต่มีข้อเสียที่การเรียนรู้ทำได้ยากกว่า ใช้เวลาผ่าตัดนานกว่าและค่าใช้จ่ายในการผ่าตัดสูงกว่า⁶⁻⁷ แต่ในขณะเดียวกัน ก็ยังคงมีข้อถกเถียงหลายประการเกี่ยวกับเทคนิคในการผ่าตัด ซึ่งประการหนึ่งคือเรื่องความจำเป็นของการยึดตาข่ายสังเคราะห์ (fixation of mesh) โดยทั่วไปวัตถุประสงค์ของการยึดตาข่ายสังเคราะห์เพื่อป้องกันการเคลื่อนของตาข่ายและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ⁸⁻¹¹ แต่ในขณะเดียวกันการยึดตาข่ายสังเคราะห์อาจจะเกิดสาเหตุทำให้เกิดอาการเจ็บปวดขึ้นทั้งในระยะสั้นหรือปวดเรื้อรังได้¹²⁻¹⁵ และยังเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา^{3,15} อย่างไรก็ตามถึงขณะนี้มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่าการศึกษาหรือไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์นั้นอัตราการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนไม่ได้แตกต่างกัน¹⁵⁻²⁷ แต่การศึกษาโดยตรงเกี่ยวกับเรื่องความสัมพันธ์ของการยึดตาข่ายกับการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์ยังคงมีน้อย ผู้ศึกษาจึงได้ทำการศึกษาขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์หลังผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบ TEP ระหว่างการยึดกับไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์โดยการประเมินด้วยภาพถ่ายเอกซเรย์และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาอื่นๆ ระหว่าง 2 วิธีดังกล่าว

วัตถุประสงค์และวิธีการ

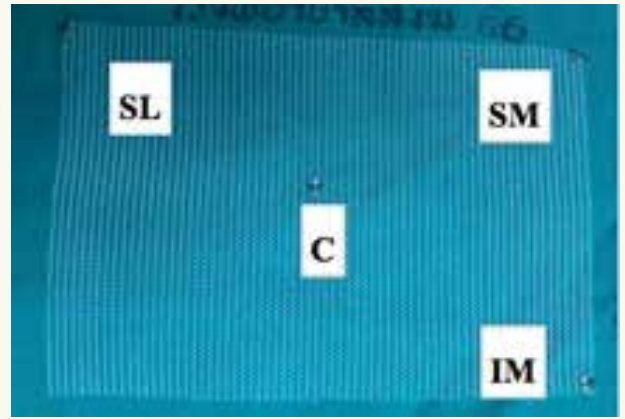
เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มไปข้างหน้า โดยศึกษาในผู้ป่วยพระภิกษุสงฆ์ที่ผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบโดยวิธีสองกล้อง TEP ณ โรงพยาบาลสงฆ์ตั้งแต่เดือนเมษายน 2558 ถึงเดือนเมษายน 2559 จำนวน 60 รูป เกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วยไส้เลื่อนที่ขาหนีบข้างเดียวที่มีอายุระหว่าง 18-80 ปี ที่สามารถให้การรับรู้ความรู้สึกแบบทั่วไปได้และไม่มีข้อห้ามอื่นในการผ่าตัด เช่น มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เป็นไส้เลื่อนที่สามารถถนกลับได้และไม่เคยผ่าตัดบริเวณอุ้งเชิงกรานมาก่อน เกณฑ์คัดออกคือผู้ป่วยไส้เลื่อนกลับเป็นซ้ำ ไส้เลื่อนที่มีขนาดรูเปิดมากกว่า 3 เซนติเมตร และผู้ป่วยที่ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะถูกสุ่มวิธี การผ่าตัดโดยสลับเรียงกันตามลำดับที่เข้ารับการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์และกลุ่มที่ไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ กลุ่มละ 30 ราย โดยที่ผู้ป่วย

ไม่ทราบวิธี การผ่าตัดทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ASA class ชนิดไส้เลื่อน ขนาดรูไส้เลื่อน ระยะเวลาติดตามผล และผลของการผ่าตัด ได้แก่ การเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์ ระยะเวลาผ่าตัด ความเจ็บปวดหลังผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อน อาการปวดเรื้อรัง และการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อน การประเมินความปวดให้คะแนนแบบ Numerical rating scale (คะแนน 0-10) อาการเจ็บเรื้อรัง คือการที่ยังมีความเจ็บปวดหลังผ่าตัดสามเดือนไปแล้ว ภาวะน้ำเหลืองคั่ง วินิจฉัยโดยการคลำพบมีก้อนถุงน้ำที่บริเวณขาหนีบหลังผ่าตัด ภาวะสายรั้งอัมพาตอีกเสบ วินิจฉัยโดยการคลำพบสายรั้งอัมพาตบวมอีกเสบหลังผ่าตัด ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการผ่าตัดภายใต้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป ทำผ่าตัดโดยศัลยแพทย์คนเดียวกัน ได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะและได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด (Cefazolin 1 กรัม หรือ Clindamycin 600 มิลลิกรัม)

เทคนิคการผ่าตัด

ลงแผลบริเวณแนวกลางลำตัว 3 แผล แผลแรกที่ได้สะดือสำหรับใส่ balloon trocar ขนาด 10 มิลลิเมตร แผลต่อมาที่ตำแหน่ง 3 เซนติเมตรเหนือกระดูกหัวหน่าว แผลสุดท้ายที่บริเวณตรงกลางระหว่างสองแผลแรก ใส่ port ขนาด 5 มิลลิเมตร ทั้งสองตำแหน่ง ใช้กล้องศูนย์องศาและแก๊ส CO₂ ความดัน 12 มิลลิเมตรปรอทในการผ่าตัด ทำการเลาะถุงไส้เลื่อนและช่องหน้าเยื่อช่องท้อง จากนั้นวัดขนาดรูไส้เลื่อนโดยใช้ไหมดำเบอร์ 2-0 วัดจากภายในเตรียมตาข่ายสังเคราะห์ polypropylene mesh (Parietene™, Covidien, USA) ขนาด 10×15 เซนติเมตร ติดคลิป (Ligaclip®, Ethicon, USA) ขนาด 5 มิลลิเมตร จำนวน 5 ตัวที่ตาข่าย 4 ตำแหน่ง ได้แก่ มุมบนด้านใกล้กลาง (superomedial, SM) จุดตรงกลางของตาข่าย (center, C) และมุมบนด้านข้าง (superolateral, SL) ตำแหน่งละ 1 ตัว ส่วนมุมล่างด้านใกล้กลาง (inferomedial, IM) ติดคลิป 2 ตัว (เพื่อป้องกันการสับสนในการวัดระยะจากภาพเอกซเรย์) ทำการผูกคลิปติดกับตาข่ายสังเคราะห์ด้วยไหมดำเบอร์ 3-0 (รูปที่ 1) ใส่ตาข่ายสังเคราะห์ผ่านทาง port ได้สะดือ วางคลุมปิด myopectineal orifice และให้ขอบของตาข่ายสังเคราะห์คลุมเลยจากขอบรูไส้เลื่อนอย่างน้อย 3 เซนติเมตร

ในกลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ใช้ตัวยึด (ProTack™, Covidien, USA) จำนวน 4 ตัว ยึดตาข่ายที่ตำแหน่งดังนี้ 1. ยึดกับ cooper ligament 2. ยึดกับผนังหน้าท้องบริเวณมุมบนด้านใกล้กลางของตาข่าย 3. ยึดกับผนังหน้าท้องบริเวณมุมบนด้านข้างของตาข่าย 4. ยึดกับผนังหน้าท้องบริเวณขอบบนของตาข่ายระหว่างมุมบนทั้งสองมุม (รูปที่ 2) หลังจากนั้นทำการปล่อยแก๊ส CO₂ ออก โดยขณะปล่อยแก๊สยังคงใช้กล้องส่องดูตลอดเวลา



รูปที่ 1 การติดคลิปบนตาข่ายสังเคราะห์ 4 ตำแหน่ง (สำหรับไส้เลื่อนข้างซ้าย)



รูปที่ 2 ตำแหน่งที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ ทั้ง 4 ตำแหน่ง (ไส้เลื่อนข้างซ้าย)

การถ่ายภาพเอกซเรย์

ถ่ายทำนอนหงายโดยให้ระยะห่างจากแหล่งกำเนิดรังสีเอกซเรย์ (X-ray tube) ถึงเตียง 1 เมตร จุดศูนย์กลางภาพถ่ายอยู่ที่กึ่งกลางระหว่างกระดูก anterior superior iliac spine (ASIS) สองข้างและกระดูกหัวหน่าว (pubis symphysis) ถ่ายภาพเอกซเรย์ทั้งหมด 3 ครั้ง ครั้งแรกหลังผ่าตัดเสร็จ ต่อมาที่ 1 และ 3 เดือนหลังผ่าตัดตามลำดับ การเปรียบเทียบการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์ทำโดยนำภาพถ่ายเอกซเรย์มาซ้อนทับกันโดยให้เงากระดูกเชิงกรานซ้อนทับกันมากที่สุด วัดระยะการเคลื่อนของคลิปแต่ละตำแหน่งโดยใช้จุดศูนย์กลางคลิปเป็นจุดอ้างอิง โดยความคลาดเคลื่อนจากการเอกซเรย์ให้วัดรวมเป็นการเคลื่อนของคลิปทั้งหมด (รูปที่ 3) ทำการเปรียบเทียบทั้งหมดสองครั้ง ครั้งแรกระหว่างหลังผ่าตัดเสร็จกับหนึ่งเดือนหลังผ่าตัด (d₁) ครั้งที่สองระหว่างหนึ่งเดือนกับสามเดือนหลังผ่าตัด (d₂)



รูปที่ 3 การวัดระยะการเคลื่อนของคลิปลง (เส้นทึบสีดำ) ในไส้เลื่อนข้างขวา โดยนำภาพเอกซเรย์มาซ้อนทับกัน

วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณใช้ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบทางสถิติด้วย Unpaired Student's t test ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ร้อยละ ค่าฐานนิยม ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด เปรียบเทียบทางสถิติด้วย Chi-Square test มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผล

ผู้ป่วยพระภิกษุสงฆ์ที่ได้รับการผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบ TEP จำนวนทั้งหมด 60 รูป ถูกสุ่มผ่าตัดแบบยึดและไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์กลุ่มละ 30 รูป ผู้ป่วยทั้งหมดผ่าตัดสำเร็จโดยไม่ต้องเปลี่ยนเป็นวิธีผ่าตัดแบบเปิดแผลปกติ ส่วนใหญ่ได้รับการติดตามผลการรักษาอย่างน้อย 3 เดือนหลังผ่าตัด ยกเว้นผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มยึดตาข่ายสังเคราะห์และ 3 รายในกลุ่มไม่ได้ยึดตาข่ายสังเคราะห์ที่ไม่ได้มาติดตามผลการรักษาเมื่อเวลา 3 เดือนหลังผ่าตัด พบว่าข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นค่าดัชนีมวลกาย ในกลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์มีค่าเฉลี่ยมากกว่า (24.79 ± 3.69 กับ 22.92 ± 3.51 , $p = 0.049$) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มยึดตาข่ายสังเคราะห์ (n=30)	กลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ (n=30)	p-value
อายุ (ปี)	$55 \pm 15^*$	$58 \pm 15^*$	0.459
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	$24.79 \pm 3.69^*$	$22.92 \pm 3.51^*$	0.049
ASA class Median (Min-Max)	2(1-3)	2(1-3)	0.607
ชนิดไส้เลื่อน			0.492
Direct hernia n (%)	8(26.7%)	9(30.0%)	
Indirect hernia n (%)	22(73.3%)	21(70.0%)	
ขนาดรูไส้เลื่อน (เซนติเมตร)	$2.63 \pm 0.44^*$	$2.56 \pm 0.4^*$	0.539
ระยะเวลาติดตามผล (เดือน)	$6.67 \pm 3.55^*$	$7.13 \pm 3.22^*$	0.596

* = Mean $\pm$ SD

เมื่อเปรียบเทียบการเคลื่อนของคลิปละหว่างหลังผ่าตัดเสร็จกับที่ระยะเวลา 1 เดือนหลัง ผ่าตัด (d_1) พบว่าค่าเฉลี่ยระยะการเคลื่อนของคลิปลตำแหน่งต่างๆ ในกลุ่มยึดตาข่ายและกลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์มีค่าดังนี้ตามลำดับ dSM_1 1.32 ± 0.71 กับ 1.27 ± 0.79 ($p = 0.821$), dC_1 1.09 ± 0.63 กับ 1.06 ± 0.48 ($p = 0.848$), dSL_1 2.02 ± 0.8 กับ 1.88 ± 0.94 ($p = 0.548$), dIM_1 0.55 ± 0.45 กับ 0.65 ± 0.47 ($p = 0.456$) และเมื่อเปรียบเทียบการเคลื่อนของคลิปลที่ระยะเวลา 1 เดือนและ

3 เดือน หลังผ่าตัด (d_2) พบว่าค่าเฉลี่ยระยะการเคลื่อนของคลิปลตำแหน่งต่างๆ ในกลุ่มยึดตาข่ายและกลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์มีค่าดังนี้ตามลำดับ dSM_2 0.19 ± 0.16 กับ 0.21 ± 0.14 ($p = 0.636$), dC_2 0.24 ± 0.17 กับ 0.24 ± 0.17 ($p = 0.849$), dSL_2 0.33 ± 0.22 กับ 0.33 ± 0.20 ($p = 0.822$), dIM_2 0.08 ± 0.12 กับ 0.09 ± 0.10 ($p = 0.811$) ซึ่งพบว่าทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบระยะการเคลื่อนของคลิปลที่ตำแหน่งต่างๆ

ระยะการเคลื่อนของคลิปล ตำแหน่งต่างๆ (เซนติเมตร)	กลุ่มยึดตาข่ายสังเคราะห์ (n=30)	กลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ (n=30)	p-value
dSM ₁ (Mean±SD)	1.32±0.71	1.27±0.79	0.821
dC ₁ (Mean±SD)	1.09±0.63	1.06±0.48	0.848
dSL ₁ (Mean±SD)	2.02±0.80	1.88±0.94	0.548
dIM ₁ (Mean±SD)	0.55±0.45	0.65±0.47	0.456
dSM ₂ (Mean±SD)	0.19±0.16*	0.21±0.14**	0.636
dC ₂ (Mean±SD)	0.24±0.17*	0.24±0.17**	0.849
dSL ₂ (Mean±SD)	0.33±0.22*	0.33±0.20**	0.822
dIM ₂ (Mean±SD)	0.08±0.12*	0.09±0.10**	0.811

d₁ ระยะเคลื่อนของคลิปลหลังผ่าตัดเสร็จเทียบกับ 1 เดือนหลังผ่าตัด

d₂ ระยะเคลื่อนของคลิปลเทียบ 1 เดือนกับ 3 เดือนหลังผ่าตัด

* n=28, ** n=27

เปรียบเทียบผลการรักษาอื่นๆ (ตารางที่ 3) พบว่าระยะเวลาผ่าตัดในกลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยึดตาข่ายสังเคราะห์อย่างมีนัยสำคัญ (68±20 กับ 54±16 นาที p=0.005) คะแนนความปวดหลังผ่าตัดที่ 4, 24 และ 48 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน (p=0.649, 0.343, 0.299 ตามลำดับ) มีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ได้รับยาฉีด pethidine ทางหลอดเลือดดำรายละ 30 มิลลิกรัมแต่ก็ไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ (p=0.161) ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ seroma ในกลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์พบ 7 ราย (ร้อยละ 23.3) 4 รายได้

รับการเจาะดูดน้ำออก กลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์พบ 6 ราย (ร้อยละ 20.0) 3 รายได้รับการเจาะดูดน้ำออก และมีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์ พบภาวะการบวมอักเสบของ spermatic cord ได้รับการรักษาโดยใช้ยารับประทาน อาการปวดเรื้อรังในกลุ่มที่ยึดตาข่ายสังเคราะห์พบ 5 ราย (ร้อยละ 17.9) ในกลุ่มไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์พบ 5 ราย (ร้อยละ 18.5) ทั้งหมดมีอาการปวดเพียงเล็กน้อย ไม่พบมีการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนหลังผ่าตัดระหว่างที่ติดตามอาการในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 3 ผลการรักษาอื่นๆ และภาวะแทรกซ้อน

ผลการรักษา	กลุ่มยึดตาข่าย สังเคราะห์ (n=30)	กลุ่มไม่ยึดตาข่าย สังเคราะห์ (n=30)	p-value
ระยะเวลาผ่าตัด (นาที)	68±20	54±16	0.005
Mean±SD			
NRS 4	2(0-4)	2(0-5)	0.649
Median (Min-Max)			
NRS 24	2(0-5)	2(0-3)	0.343
Median (Min-Max)			
NRS 48	1(0-4)	1(0-2)	0.299
Median (Min-Max)			
Pethidine (มิลลิกรัม)	0±0	2±7.16	0.161
Mean±SD			
Complication			0.477
Seroma n (%)	7(23.3%)	6(20.0%)	
Spermatic cord inflammation n(%)	2(6.7%)	0(0%)	
Chronic pain n (%)	5(17.9%)*	5(18.5%)**	0.947
Recurrence n (%)	0(0%)	0(0%)	NA

NRS=numerical rating scale ที่ 4, 24 และ 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

* n=28, ** n=27

วิจารณ์

ในปัจจุบันนี้การผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบโดยวิธีสองกล้อง TEP ได้รับความนิยมมากขึ้นจากข้อดีต่างๆ ดังได้กล่าวแล้ว ซึ่งสิ่งที่ศัลยแพทย์ให้ความสนใจเป็นพิเศษคือเรื่องอัตราการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนและความปวดหลังผ่าตัด โดยทั่วไปพบว่าสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดโดยวิธีสองกล้องมีหลายปัจจัย เช่น การเลาะถุงไส้เลื่อนและช่องหน้าเยื่อช่องท้องไม่เพียงพอ ขนาดตาข่ายเล็กเกินไป การวางตาข่ายคลุมปิดไส้เลื่อนได้ไม่ดี การเคลื่อนหรือพับของตาข่ายจากก้อนเลือด หรือจากการยึดตาข่ายไม่เพียงพอ²⁸ เพื่อป้องกันการเคลื่อนหรือพับของตาข่าย ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการกลับเป็นซ้ำ ศัลยแพทย์ส่วนใหญ่จึงยังคงใช้วิธียึดตาข่ายสังเคราะห์อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันนี้ มีการศึกษาหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบการยึดกับไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์และพบว่าการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนไม่แตกต่างกัน¹⁵⁻²⁷ แต่การศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของการยึดตาข่ายกับการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์หลังผ่าตัด TEP โดยตรงนั้นยังมีน้อย Choy²⁹ ได้ศึกษาการของ

ของสะโพกว่ามีผลต่อการเคลื่อนของตาข่ายหรือไม่ โดยหลังใส่ตาข่ายและปล่อยแก๊สออกแล้วจะทำการปรับเตียงจาก -20 องศาไป 90 องศา แล้วจึงทำการใส่แก๊ส และดูซ้ำว่าตาข่ายมีการเคลื่อนหรือไม่ หลังจากนั้นจึงทำการยึดตาข่ายและทำแบบเดิมทั้งหมดอีกครั้ง พบว่าตาข่ายไม่มีการเคลื่อนหรือพับทั้งก่อนยึดและหลังยึดตาข่าย Claus¹⁸ ได้เปรียบเทียบการเคลื่อนของตาข่ายหลังผ่าตัดระหว่างยึดและไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์โดยทำการติดคลิปไว้ที่ตาข่าย 3 ตัว และเอกซเรย์เปรียบเทียบหลังจากออกจากห้องผ่าตัดและ 30 วันหลังผ่าตัดพบว่าการเคลื่อนของคลิปไม่แตกต่างกัน ในการศึกษาครั้งนี้ได้ผลทำนองเดียวกัน พบว่าการเคลื่อนของคลิปแต่ละตำแหน่ง เมื่อเปรียบเทียบจากภาพถ่ายเอกซเรย์ทั้งสองช่วงเวลาไม่ได้แตกต่างกันทั้งสองวิธี และพบว่าหลัง 1 เดือนไปแล้วคลิปมีการเคลื่อนน้อยมากหรือไม่เคลื่อนเลย การยึดตาข่ายสังเคราะห์จึงไม่ได้เป็นปัจจัยหลักที่มีผลกับการเคลื่อนของตาข่ายสังเคราะห์หลังผ่าตัดและการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อน สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงมากกว่าได้แก่

การเลาะถุงไส้เลื่อนและช่องหน้าเยื่อช่องท้องให้กว้างเพียงพอ ขนาดตาข่ายไม่ควรเล็กเกินไป (อย่างน้อย 10×15 เซนติเมตร) วางตาข่ายคลุมปิดรูไส้เลื่อนให้ดีและคลุมเลยออกมาอย่างน้อย 3 เซนติเมตร³⁰ การจับตาข่ายให้อยู่ในตำแหน่งและใช้ กล้องดูตลอดเวลาขณะปล่อยแก๊สออกจากการประชุมของผู้เชี่ยวชาญ (The European Association of Endoscopic Surgery (EAES)) ปี 2012 ลงความเห็นว่าการคลุมตาข่าย ปิดให้กว้างเพียงพอมีความสำคัญมากกว่าการยึดตาข่ายขนาด ตาข่ายไม่ควรน้อยกว่า 15×10 เซนติเมตรและควรหลีกเลี่ยง การใช้วัสดุยึดหรือการเย็บยึดตาข่ายยกเว้นในไส้เลื่อน ขนาด ใหญ่¹ เช่นเดียวกับ International Endohernia Society (IEHS) guideline แนะนำว่า ในไส้เลื่อนทั่วไปสามารถทำผ่าตัดโดย วิธีไม่ยึดตาข่ายได้ยกเว้นกรณีไส้เลื่อนขนาดใหญ่²² (LIII, MIII ตาม EHS classification³¹) อย่างไรก็ตามในการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวมารวมทั้งการศึกษานี้ด้วยไส้เลื่อนส่วนใหญ่มีขนาดเล็ก กว่า 3-4 เซนติเมตร เนื่องจากในไส้เลื่อนที่มีขนาดใหญ่แรงพุง ตาข่ายกับผนังหน้าท้องไม่เพียงพอที่จะป้องกันการเลื่อนของ ตาข่ายเข้าไปในไส้เลื่อนได้³² จึงควรทำการยึดตาข่ายในไส้เลื่อน ขนาดใหญ่ตามคำแนะนำดังกล่าว

สำหรับระยะการเคลื่อนของคลิป์ที่วัดได้ในการศึกษานี้ อาจมีค่าผิดพลาดจากความจริง ไปบ้างเล็กน้อย เนื่องจากการ คลาดเคลื่อนของการถ่ายภาพเอกซเรย์ซึ่งไม่สามารถถ่ายให้ได้ ภาพที่เหมือนเดิมทุกครั้ง ซึ่งในการแปลผลได้วัดรวมเป็นการ เคลื่อนของคลิป์ทั้งหมด การวัดใช้วิธีเดียวกันทั้งสองกลุ่มจึง น่าจะส่งผลน้อยต่อการวิเคราะห์

นอกจากนี้ในการศึกษานี้พบว่าการผ่าตัดโดยไม่ยึด ตาข่ายใช้เวลาน้อยกว่าซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับผลการศึกษาอื่น ก่อนหน้านี้^{1,15,17-18} จากการศึกษาของ Taylor¹⁵ พบว่าอาการ ปวดเรื้อรังหลังผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับจำนวนตัวยึดที่ใช้และ จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อมากกว่า 6 ตัว อย่างไรก็ตามใน การศึกษานี้พบว่าการเจ็บปวดและอาการปวดเรื้อรังไม่ได้ แตกต่างกันซึ่งได้ผลเหมือนกับการศึกษา Meta-analysis ก่อนหน้านี้^{18-19,24}

สรุป

การผ่าตัด TEP ในไส้เลื่อนที่ขาหนีบขนาดเล็ก (ไม่เกิน 3 เซนติเมตร) โดยไม่ยึดตาข่ายสังเคราะห์สามารถทำได้ปลอดภัย และไม่ได้ทำให้ตาข่ายเคลื่อนมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กำธร ดันติวิทยาทันต์ศูนย์การแพทยากุญแจเกษมมหาวิทยาลัยมหิดล นายแพทย์สุทัศน์ โชตนะพันธ์ สถาบันบำราศนราดูร ที่ให้ คำปรึกษา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกเอกซเรย์ ห้องผ่าตัด และ หอผู้ป่วยศัลยกรรมโรงพยาบาลสงฆ์ที่ให้ความร่วมมือใน การศึกษานี้

References

1. Poelman MM, van den Heuvel B, Deelder JD, Abis GSA, Beudeker N, Bittner RR, et al. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias. *Surg Endosc* 2013; 27: 3505-19.
2. Lomanto D, Cheah WK, Faylona JM, Huang CS, Lohsiriwat D, Maleachi A, et al. Inguinal hernia repair: toward Asian guideline. *Asian J Endosc Surg* 2015; 8:16-23.
3. Bittner R, Arregui ME, Bisgaard T, Dudai M, Ferzli GS, Fitzgibbons RJ et al. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia (International Endohernia Society (IEHS). *Surg Endosc* 2011;25:2773-843.
4. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G, Conze J et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia* 2009; 13: 343-403.
5. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989;157:188-93.
6. Voitek AJ. The learning curve in laparoscopic inguinal hernia repair for the community general surgeon. *Can J Surg* 1998;41:446-50.

References

7. Lawrence K, McWhinnie D, Goodwin A, Gray A, Gordon J, Storie J, et al. An economic evaluation of laparoscopic versus open inguinal hernia repair. *J Public Health Med* 1996;18:41–8.
8. Schwab R, Schumacher O, Junge K, Binnebösel M, Klinge U, Becker HP, et al. Biomechanical analyses of mesh fixation in TAPP and TEP hernia repair. *Surg Endosc* 2008; 22:731–8.
9. Deans GT, Wilson MS, Royston CM, Brough WA. Recurrent inguinal hernia after laparoscopic repair: possible cause and prevention. *Br J Surg* 1995; 82:539–41.
10. Chowbey PK, Bandyopadhyay SK, Sharma A, Khullar R, Soni V, Bajjal M. Recurrent hernia following endoscopic total extraperitoneal repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003;13:21–5.
11. Dion YM, Laplante R, Charara J, Marois M. The influence of the number of endoclips and of mesh incorporation on the strength of an experimental hernia patch repair. *Surg Endosc* 1994;8:1324–8.
12. Chevallier JM, Wind P, Lassau JP. Damage to the inguino- femoral nerves in the treatment of hernias. An anatomical hazard of traditional and laparoscopic techniques. *Ann Chir* 1996;50: 767–75.
13. Stark E, Oestreich K, Wendl K, Rumstadt B, Hagmüller E. Nerve irritation after laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc* 1999;13:878–81.
14. Lantis JC 2nd, Schwaitzberg SD. Tack entrapment of the ilioinguinal nerve during laparoscopic hernia repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999;9:285–9.
15. Taylor C, Layani L, Liew V, Ghush M, Crampton N, White S. Laparoscopic inguinal hernia repair without mesh fixation, early results of a large randomised clinical trial. *Surg Endosc* 2008;22:757–62.
16. Garg P, Nair S, Shereef M, Thakur JD, Nain N, Menon GR, et al. Mesh fixation compared to nonfixation in total extraperitoneal inguinal hernia repair: a randomized controlled trial in a rural center in India. *Surg Endosc* 2011;25:3300–6.
17. Tam KW, Liang HH, Chai CY. Outcomes of staple fixation of mesh versus nonfixation in laparoscopic total extraperitoneal inguinal repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2010;34:3065–74.
18. Claus CM, Rocha GM, Campos AC, Bonin EA, Dimbarre D, Loureiro MP, et al. Prospective, randomized and controlled study of mesh displacement after laparoscopic inguinal repair: fixation versus no fixation of mesh. *Surg Endosc* 2016;30:1134–40.
19. Teng YJ, Pan SM, Liu YL, Yang KH, Zhang YC, Tian JH, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of fixation versus nonfixation of mesh in laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair. *Surg Endosc* 2011;25:2849–58.
20. Beattie GC, Kumar S, Nixon SJ. Laparoscopic total extraperitoneal hernia repair: mesh fixation is unnecessary. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000; 2:71–3.
21. Ayyaz M, Farooka MW, Malik AA, Khan A, Mansoor R, Toor AA, et al. Mesh fixation vs. non-fixation in total extra peritoneal mesh hernioplasty. *J Pak Med Assoc* 2015;65:270–2.
22. Bittner R, Montgomery MA, Arregui E, Bansal V, Bingener J, Bisgaard T, et al. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia (International Endohernia Society). *Surg Endosc* 2015;29: 289–321.
23. Garg P, Rajagopal M, Varghese V, Ismail M. Laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair with nonfixation of the mesh for 1,692 hernias. *Surg Endosc* 2009;23:1241–5.

References

24. Sajid MS, Ladwa N, Kalra L, Hutson K, Sains P, Baig MK. A meta-analysis examining the use of tacker fixation versus no-fixation of mesh in laparoscopic inguinal hernia repair. *Int J Surg* 2012;10:224-31.
25. Saggarr VR, Sarangi R. Laparoscopic totally extraperitoneal repair of inguinal hernia: a policy of selective mesh fixation over a 10-year period. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18:209-12.
26. Koch CA, Greenlee SM, Larson DR, Harrington JR, Farley DR. Randomized prospective study of totally extraperitoneal inguinal hernia repair: fixation versus no fixation of mesh. *JSLS* 2006;10:457-60.
27. Messaris E, Nicastrì G, Dudrick SJ. Total extraperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair without mesh fixation: prospective study with 1-year follow-up results. *Arch Surg* 2010;145:334-8.
28. Lowham AS, Filipi CJ, Fitzgibbons RJ Jr, Stoppa R, Wantz GE, Felix EL, et al. Mechanisms of hernia recurrence after preperitoneal mesh repair. Traditional and laparoscopic. *Ann Surg* 1997;225:422-31.
29. Choy C, Shapiro K, Patel S, Graham A, Ferzli G. Investigating a possible cause of mesh migration during totally extraperitoneal (TEP) repair. *Surg Endosc* 2004;18:523-5.
30. Knook MT, van Rosmalen AC, Yoder BE, Kleinrensink GJ, Snijders CJ, Looman CW, et al. Optimal mesh size for endoscopic inguinal hernia repair: a study in a porcine model. *Surg Endosc* 2001;15:1471-7.
31. Miserez M, Alexandre JH, Campanelli G, Corcione F, Cuccurullo D, Pascual MH, et al. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember. *Hernia* 2007;11:113-6. ●

Erythropoietin Dosage Adjustment Protocol in the Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Stage 4 and 5

Khoohaphatthanakul S

Sutthidee W

Danchang Hospital, Danchang, Suphan Buri, 72180

(E-mail : air_kssk@hotmail.com)

บทคัดย่อ : การศึกษาผลของยา Erythropoietin ทางคลินิกโดยใช้แนวทางการปรับยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีภาวะซีด

สมดุลย์ กุหาพัฒนกุล พ.บ.

วิภา สุทธิดี พ.บ.

โรงพยาบาลด่านช้าง อำเภอด่านช้าง จังหวัดสุพรรณบุรี 72180

ภูมิหลัง : ภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในการใช้ยาฮอร์โมนอีริทรอยโอยด์ในการรักษา **วัตถุประสงค์ :** ผู้ศึกษาต้องการศึกษาผลของแนวทางการปรับยาฮอร์โมนอีริทรอยโอยด์ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีภาวะซีด **วิธีการ :** เป็นการศึกษาแบบเปิดและไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 19 เดือน ของผู้ป่วยทั้งหมด 12 รายที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีภาวะซีด (ฮีมาโตคริตน้อยกว่า 30%) ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน ค่าเฟอร์ริตินในเลือดและค่าความอิ่มตัวของทรานส์เฟอร์รินมากกว่า 100 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร และมากกว่าร้อยละ 20 ตามลำดับ โดยได้รับยาฉีดใต้ผิวหนังเริ่มต้นที่ขนาด 4,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ และปรับขนาดยาตามแนวทางการปรับยาเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินในช่วง 10-12 กรัมต่อเดซิลิตร **ผล :** มีผู้ป่วย 9 รายที่เข้าร่วมจนจบการศึกษาโดยมีค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตในเลือดเริ่มต้นอยู่ที่ 8.76 ± 0.83 กรัมต่อเดซิลิตร และร้อยละ 26.33 ± 2.00 ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่าฮีโมโกลบินอยู่ในระดับที่ต้องการ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการรักษาระดับฮีโมโกลบินที่ 10-12 กรัมต่อเดซิลิตรติดต่อกันอย่างน้อยสามครั้งในการติดตามนัดอยู่ที่ 112.33 ± 45.11 วัน และขนาดยาเฉลี่ยอยู่ที่ 15555.56 ± 3711.84 ยูนิตต่อเดือน อย่างไรก็ตามพบว่าขนาดยาเฉลี่ยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 อยู่ที่ 14400 ± 3577.71 ยูนิตต่อเดือน ซึ่งน้อยกว่าระยะที่ 5 อยู่ที่ 17000 ± 3829.71 ยูนิตต่อเดือน ผู้ป่วยทุกรายมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นจากการตรวจโดยแบบสอบถาม

และไม่พบผลข้างเคียงอื่นๆ ในการศึกษา **สรุป :** การใช้แนวทางการปรับยาฮอร์โมนอีริทรอยโอยด์ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีภาวะซีดจากการศึกษานี้ สามารถเพิ่มความเข้มข้นของเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการได้

คำสำคัญ : อีริทรอยโอยด์ ภาวะซีด โรคไตวายเรื้อรัง

Abstract

Background : Anemia is one of the most common complications among patients with chronic kidney disease (CKD). Erythropoietin (EPO) has been recommended for treatment of anemia in these patients. **Objectives :** To evaluate the clinical efficacy, safety and usefulness of EPO dosage adjustment protocol in the treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD stage 4 and 5. **Method :** A nineteen months, open, non-comparative, prospective study of EPO administration was conducted in 12 patients. Eligible criteria included hematocrit (Hct) of less than 30% at least 3 consecutive months with serum ferritin level, and transferrin saturation level of higher than 100 ng/dl and 20%, respectively. Initial dose of EPO was 4,000 units/week subcutaneously and dosage was adjusted as in protocol to maintain the hemoglobin (Hb) level at 10-12 g/dl. **Results :** Nine patients were finally included into this

study. Baseline Hb and Hct were 8.76 ± 0.83 g/dl and 26.33 ± 2.00 % respectively. All patients reached to the targeted Hb, and mean duration to maintain target on 3 consecutive visits was 112.33 ± 45.11 days. The mean EPO doses was $15,555.56 \pm 3,711.84$ units/month. The mean doses of EPO in patients with CKD stage 4 ($14,400 \pm 3,577.71$ units/month) was lower than those with CKD stage 5 ($17,000 \pm 3,829.71$ units/month). General conditions including KDQOL-SF™ Version 1.3 score were improved. There were no significant adverse events. **Conclusion :** This study developed erythropoietin dosage adjustment protocol in the treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD stage 4 and 5.

Keywords : Erythropoietin, Anemia, Chronic kidney disease

Introduction

Renal anemia is one of the major complications among chronic kidney disease (CKD). Multiple factors such as the deficiencies of iron and other nutrients, gastrointestinal bleeding were associated with this complication and inadequate erythropoietin is also one of the critical factors. Erythropoietin (EPO) is a siaglycoprotein hormone secreted primarily by a mature kidney in response to tissue hypoxia or the decrease in red blood cell mass. It stimulates erythrocyte production from the bone marrow¹. The introduction of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in 1987 offered a new way to manage the anemia problem, which affected more than 90% of these patients²⁻³. Several studies have reported the clinical efficacy of rHuEPO on several clinical aspects including anemia. In hemodialysis patients, effective EPO level could reach when administered subcutaneously or intravenously⁴. Less transfusion frequency and improvement in quality of life were also reported³. So, several clinical recommendations have suggested the using of EPO to correct anemia in these patients⁵. However, EPO treatment is expensive and not generalized affordable in many developing countries. The approved starting dose of epoetin alfa for correction of anemia of CKD in adults is 20-50 IU/kg body weight three times a week⁶. For maintenance of hemoglobin (Hb) levels, the dosage of epoetin alfa is adjusted by increments or decrements of 25%⁷ to maintain the Hb within the target range of 11 to 12 g/dl⁵ or between 10 to

12 g/dl⁸. When administered subcutaneously, the serum half-life of epoetin alfa ranges from 28 to 43 hours⁹. However the pharmacodynamics effect, as measured by an increase in red blood cell count, is evident for weeks to months. This reflects the life span (up to 120 days) of the red blood cells produced in response to EPO administration. In support of this concept, several studies in patients with CKD have reported that epoetin alfa administered (subcutaneously) up to every 4 weeks can achieve and maintain Hb levels within a specified target range¹⁰⁻¹⁶. These data suggest that dosing of epoetin alfa at extended intervals may be a potential treatment option. Changing the intervals between doses would be expected to provide significant benefits to patients by decreasing the frequency of injections, reducing the time spent in clinics, and potentially improving compliance. Furthermore, adjustment the intervals between doses of epoetin alfa would be the best choice for small hospital where did not have many drug items. This study was conducted to evaluate the EPO dosage adjustment protocol that adjusted by increments or decrements the frequency of injection of 25% of total monthly doses in the treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD stage 4 and 5.

Materials and Methods

This is an open, non-comparative, prospective, cohort study at CKD outpatient clinic, Danchang hospital, between August 2014 and February 2016, among patients with non-dialysis-dependent CKD stage 4 and 5. Inclusion criteria included patients of age more than 18 years with hematocrit level less than 30% for at least 3 consecutive months, Serum ferritin level and transferrin saturation level for eligible patients were more than 100 ng/dl and 20%, respectively.

Exclusion criteria included patients who developed active infection or inflammatory disease, history of blood loss, especially gastrointestinal and vaginal bleeding, currently received immunosuppressive drugs, poor control blood pressure (Diastolic blood pressure more than 110 mmHg and systolic blood pressure more than 180 mmHg), history of allergy to erythropoietin or albumin, and history of convulsion.

Methods

1) Epoetin alfa dose and administration method

The Espogen™ (Epoietin alfa, LG Life Science Ltd.) was used in this study. As initial dose for all patients, 4,000 units/week was administered by subcutaneous route.

Dosage of EPO was adjusted according to hemoglobin change during visits. If hemoglobin (Hb) level was increased more than 2 g/dl within 4 weeks, the EPO dose would be reduced in frequency as in the protocol (table 1). If Hb level did not increase more than 1 g/dl within 4-6 weeks and was less than 10 g/dl, the dose was adjusted as in the protocol (table 1). If Hb reached 10 g/dl, the dose was adjusted to maintain Hb target between 10 and 12 g/dl according to researcher's adjustment.

Table 1 EPO dosage adjustment protocol

Step	EPO dose	Frequency
3	4,000	4 days
2	4,000	5 days
1	4,000	6 days
0	4,000	7 days
-1	4,000	10 days
-2	4,000	15 days

2) Iron therapy and blood pressure control

All patients were supplemented with ferrous fumarate (at least 200 mg/day) in with no diet restriction and blood pressure were controlled according to researcher's adjustment.

3) Methodology verification

The patients who signed the informed consent for this study have been initial blood collected for complete blood count (CBC), reticulocyte count, ferritin level, transferrin saturation, parathyroid hormone level. Stool occult blood was also be performed and patients was also evaluated by KDQOL-SF™ Version 1.3 score. During the follow up period, clinical evaluations included general symptoms and adverse effects were evaluated.

Blood pressure was recorded to evaluate the mean arterial blood pressure. Complete blood count was performed every 4-6 weeks for EPO dosage adjustment. At the end of this study, all eligible patients were also evaluated for general condition, KDQOL-SF™ Version 1.3 score and any adverse effects.

4) Efficacy and safety evaluation Methods

Categorical data was presented as mean and standard deviation due to normal distribution. To evaluate the clinical efficacy of EPO dosage adjustment protocol, treatment duration from the initial dose of EPO to the targeted Hb at 10-12 g/dl on 3 consecutive visits was determined. To evaluate the safety of this regimen, adverse reactions were evaluated at every visits. Blood pressure and mean arterial pressure were also determined.

Results

Twelve patients were included in this study. But only nine patients completed the study follow up period Two patients were died from peptic ulcer perforation and cellulitis with septic shock and 1 patient was loss to follow up.

Table 2 Demographic data

Demographic data	CKD stage IV (5)	CKD stage V (4)	total (9)
Male	3	1	4
Age (Mean±Sd; year)	74.60 ± 5.68	60.00 ± 4.24	68.11 ± 9.06
Body weight (Mean±Sd; Kg)	48.20 ± 10.18	54.62 ± 10.40	51.06 ± 10.19
Mean arterial pressure (Mean±Sd; mmHg)	94.75 ± 8.08	87.54 ± 6.97	90.74 ± 7.95
KDQOL-SFTM score (Mean±Sd)	53.26 ± 3.51	56.13 ± 8.75	54.54 ± 6.10
Serum creatinine (Mean±Sd; mg/dl)	5.03 ± 1.71	2.54 ± 0.45	3.65 ± 1.71
eGFR (Mean±Sd; ml/min/1.73 m2)	9.91 ± 3.16	22.07 ± 6.78	16.66 ± 8.24
Intact parathyroid hormone level	68.13 ± 25.3	224.90 ± 96.96	137.80 ± 102.96

Table 2 Demographic data (continue)

Demographic data	CKD stage IV (5)	CKD stage V (4)	total (9)
(Mean±Sd; pg/ml) (normal 16-62 pg/ml)			
Mean transferrin saturation (%)	30.40 ± 10.11	31.50 ± 10.41	30.89 ± 9.60
Mean ferritin (Mean±Sd; ng/dl)	410.24 ± 218.29	516.1 ± 167.06	457.29 ± 193.40
Hemoglobin (Mean±Sd; g/dl)	9.06 ± 0.83	8.37 ± 0.75	8.76 ± 0.83
Hematocrit (Mean±Sd; %)	27.00 ± 2.00	25.50 ± 1.91	26.33 ± 2.00
Comorbidity (number)			
Diabetes	4	2	6
Hypertension	5	4	9

eGFR, estimated glomerular filtration rate; KDQOL-SF™, Kidney Disease and Quality of Life Short-Form™ Questionnaire Version 1.3

Nine patients (4 men and 5 women) were analyzed in this study. Five patients had CKD stage 4. Mean patients' age was 68.11±9.11 years and the average body weight was 51.06±10.19 kg. All patients had hypertension and 6 of them had type 2 diabetes mellitus (table 2).

Hematological response

All nine patients' hemoglobin and hematocrit level were increased after EPO therapies (table 3). The mean duration of treatment to maintain hemoglobin target aforementioned was 112.33±45.11 days (table 4).

Epoietin alfa dose

The mean dose of EPO was 15,555.56±3,711.84 units/month. The mean dose of EPO in patients with CKD

stage 4 (14,400±3,577.71 units/month) was lower than that of patients with CKD stage 5 as expected. (17,000 ± 3,829.71 units/month) (table 3).

Blood pressure change

Mean arterial blood pressures during follow up periods were increased in 5 patients (6.25 ± 6.87 mmHg) and decreased in four patients (6.83 ± 2.89 mmHg) (table 5).

Quality of life improvement

All nine patients' quality of life by KDQOL-SF™ Version 1.3 score were improved after 24 weeks evaluation (table 6).

Adverse events and abnormal responses

During EPO administration, any adverse events such as headache, dizziness, rash, fever etc. were not reported.

Table 3 Hematological change

Patient No.	Baseline Hb (g/dl)	End point Hb (g/dl)	Hb change (g/dl)	Duration (weeks)	% change/week (%)
1	8.00	10.10	2.10	17.71	1.48
2	9.50	11.67	2.17	13.00	1.76
3	8.00	10.00	2.00	20.86	1.20
4	8.00	11.00	3.00	6.29	5.96
5	7.90	10.13	2.23	26.00	1.09
6	8.70	11.37	2.67	11.00	2.79
7	9.90	11.07	1.17	23.57	0.50
8	9.80	11.93	2.13	12.00	1.81
9	9.00	10.33	1.33	14.00	1.06
Total (mean±Sd)	8.76±0.83	10.84±0.73	2.09±0.57	16.05±6.44	1.96±1.63

Hb, Hemoglobin

Table 4 Erythropoietin (EPO) dose and duration

	CKD stage IV (5)	CKD stage V (4)	Total
Duration of EPO treatment (days)	121.20±48.71	101.25±44.36	112.33±45.11
Dosage of EPO (units/month)	14400±3577.71	17000±3829.71	15555.56±3711.84

Table 5 Blood pressure change

Patient No.	Baseline MAP (mmHg)	End point MAP (mmHg)	MAP change (mmHg)
1	92.3	94.37	↑2.07
2	84.7	85.15	↑0.45
3	103.3	93.3	↓10.00
4	98.7	91.3	↓7.40
5	85.7	94.08	↑8.38
6	87	90	↑3.00
7	80	97.33	↑17.33
8	86	79.5	↓6.50
9	99	96	↓3.00

MAP, Mean arterial pressure

Table 6 Quality of life by KDQOL SF™ change

Patient No.	Baseline KDQOL-SF™ (0-100)	End point KDQOL-SF™ (0-100)	% Change
1	65.50	69.67	6.37
2	50.93	57.19	12.29
3	61.34	66.77	8.85
4	46.76	54.40	16.34
5	52.69	57.93	9.94
6	59.25	65.50	10.55
7	50.51	60.08	18.95
8	52.88	58.10	9.87
9	50.97	55.31	8.51
Total (mean±Sd)	54.54 ± 6.10	60.55 ± 5.43	11.30 ± 3.99

KDQOL-SF™, Kidney Disease and Quality of Life Short-From™ Questionnaire Version 1.3

Discussion

Anemia in chronic kidney disease patients had a significant impact on morbidity, mortality and quality of life (QOL). It is primarily a consequence of inadequate erythropoietin production by the kidneys. Therefore, many clinical practice guidelines have been issued to recommend the EPO therapy for treatment of anemia in CKD patients⁵. rHuEPO is rather safe and effective for reducing the risk of cardiovascular disease and improve clinical outcomes in patients with CKD¹⁷. In our study, EPO dosage adjustment protocol was successfully used to improve clinical practice in renal anemia problem at CKD outpatient clinic.

After treatment, all nine patients had increased in hemoglobin and hematocrit level with the average duration of four months to reach the hemoglobin target which is less than prior randomized controlled trial that required 6 to 9 months¹⁸.

Current clinical practice guideline has suggested the clinician to reevaluate the ferritin level if the patients had no or suboptimal response to EPO therapy¹⁹. However, there were no patient who had suboptimal response to EPO therapy in our study.

According to the National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Qualitative (K-DOQI) anemia guidelines, administration of sufficient iron to maintain the transferrin saturation (TSAT) of >20% and serum ferritin >100 ng/ml were suggested⁵. In this study, all patients were supplemented with ferrous fumarate (at least 200 mg/day) in with no diet restriction, which is our unit routine practice. Routine evaluation of TSAT and serum ferritin in our clinic may not be cost effective.

Interestingly, not only laboratory parameter improvement, general condition and quality of life of the patients in this study were also improved after 24 weeks

evaluation. The functional status, appetite, well-being, and symptoms of easily fatigued and dizziness showed significant improvement after the treatment. These may be related to the improvement of anemia or additional effects of erythropoietin itself³.

Giving EPO may give risen in blood pressure level²⁰. The exact mechanism is still controversial, but possibly related to nitric oxide and impairment of endothelial function²⁰. In our study, mean arterial pressure (MAP) before and after the treatment were compared, with 5 patients having increases in MAP and 4 patients having decreases in MAP. This adverse effect should be noted and observed for wider use.

Adverse effects including rash, nausea, vomiting and dizziness were not observed in the presented patients. In addition, pure red cell aplasia²¹ which has not been found in our study can explained by short period of study and small sample size.

In summary, we developed erythropoietin dosage adjustment protocol for the treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD stage 4 and 5. We found that the mean duration and optimal doses of EPO to maintain targeted hemoglobin at 10-12 g/dl were 112 days and 15,555 units monthly. Adverse effects were not shown in our study. Limitation was small sample size and short followed up period. Long-term side effects should be monitored for long term clinical efficacy and adverse events.

Acknowledgements

The authors would like to thank all patients who enrolled in our study. The study was sponsored by Danchang hospital.

1. Macdougall IC. Erythropoietin and renal failure. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 459-64.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
3. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with endstage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
4. Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. IV and SC erythropoietin. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 171-7.
5. National Kidney Foundation. IV. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 1): S182-S238.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 179-335.
7. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 36-9.
8. PROCrit Prescribing Information [online]. Available at: www.procrit.com. Accessed April 20, 2009.
9. McGowan T, Vaccaro NM, Beaver JS, Massarella J, Wolfson M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of extended dosing of epoetin alfa in anemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1006-14.
10. Spinowitz B, Germain M, Benz R, Wolfson M, McGowan T, Tang KL, Kamin M. A randomized study of extended dosing regimens for initiation of epoetin alfa treatment for anemia of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1015-21.
11. Piccoli A, Malagoli A, Komninos G, Pastori G. Subcutaneous epoetin-alpha every one, two, and three weeks in renal anemia. *J Nephrol* 2002; 15: 565-74.
12. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin Nephrol* 2005; 64: 113-23.
13. Lim VS, Kirchner PT, Fangman J, Richmond J, DeGowin RL. The safety and the efficacy of maintenance therapy of recombinant human erythropoietin in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 496-506.
14. Provenzano R, Garcia-Mayol L, Suchinda P, Von Hartitzsch B, Woollen SB, Zabaneh R, et al. Once-weekly epoetin alfa for treating the anemia of chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004; 61: 392-405.
15. Benz R, Schmidt R, Kelly K, Wolfson M. Epoetin alfa once every 2 weeks is effective for initiation of treatment of anemia of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 215-21.
16. Germain M, Ram CV, Bhaduri S, Tang KL, Klausner M, Curzi M. Extended epoetin alfa dosing in chronic kidney disease patients: a retrospective review. *Nephrol Dialysis Transplant* 2005; 20: 2146-52.
17. Rao M, Pereira BJ. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1432-8.
18. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1463-70.
19. National Kidney Foundation. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3): S81-5.
20. Singbartl G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute/short-term treatment. *Clin Invest* 1994; 72: S36-43.
21. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 1584-6. ●

ต้นทุนทันตกรรมรายบริการ โรงพยาบาลบางบ่อ เปรียบเทียบกับค่าบริการทันตกรรม ของกระทรวงสาธารณสุขปี 2547 และกรมบัญชีกลาง

รุ่งทิพย์ บุญล้ำสัน ก.บ., ส.ม.

โรงพยาบาลบางบ่อ ตำบลบางเพรียง อำเภอบางบ่อ จังหวัดสมุทรปราการ 10560

Abstract : The Comparison of Itemized Dental Service Cost of Bang Bo Hospital and Dental Service Fee List of Public Health Service Units, Ministry of Public Health 2004 and Dental Service Fee of The Comptroller General's Department

Boonlumsun R

Bang Bo Hospital, Bang Phriang, Bang Bo, Samutprakarn, 10560

(E-mail : brungto@hotmail.com)

The purpose of this study was to analyze total direct cost and itemized unit cost of dental services in order to evaluate the dental service efficiency. In addition, the outcomes from this study were utilized for further enhancement of resources and process management. The results from this study revealed that the proportion of labour cost, material cost and capital cost was 81:14:5. Most of unit costs of dental services were higher than the dental service fee of Public Health Service Units, Ministry of Public Health and the dental service fee of The Comptroller General's Department.

Keywords : Unit cost, Dental Service Fee

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง วิเคราะห์ต้นทุนทางตรงรวมและต้นทุนต่อหน่วยทันตกรรมรายบริการ ในปีงบประมาณ 2558 โดยศึกษาเฉพาะต้นทุนทางบัญชีในมุมมองของผู้ให้บริการ ใช้ข้อมูลทุติยภูมิจากฐานข้อมูล HOSXP ค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ และทะเบียนวัสดุครุภัณฑ์ทันตกรรม เพื่อประเมินประสิทธิภาพในงานบริการทันตกรรม และนำผลการศึกษาที่ได้มาใช้ในการบริหารจัดการทรัพยากรและจัดระบบบริการทันตกรรมให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของต้นทุนค่าแรง ต่อต้นทุนค่าวัสดุ และต่อต้นทุน

ค่าลงทุนเท่ากับ 81:14:5 และงานบริการทันตกรรมส่วนใหญ่ มีต้นทุนสูงกว่าอัตราค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุข ปี 2547 และของกรมบัญชีกลาง

คำสำคัญ : ต้นทุนต่อหน่วย ค่าบริการทันตกรรม

บทนำ

ประสิทธิภาพในการดำเนินงานในเชิงเศรษฐศาสตร์มีหลายความหมาย เช่น ประสิทธิภาพ หมายถึงผลการปฏิบัติงานที่ทำให้เกิดความพึงพอใจและได้รับผลกำไรจากการปฏิบัติงาน¹ งานใดมีประสิทธิภาพสูงสุด ให้ดูจากความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยนำเข้ากับผลผลิตที่ได้รับออกมา² ประสิทธิภาพสูงสุดในการบริหารงานทางธุรกิจ หมายถึงความสามารถในการผลิตสินค้าหรือบริการในปริมาณและคุณภาพที่เหมาะสม และต้นทุนน้อยที่สุด โดยคำนึงถึงองค์ประกอบ 5 ประการ คือ ต้นทุน คุณภาพ ปริมาณ เวลา และวิธีการในการผลิต³ หลักการที่สำคัญของประสิทธิภาพคือ การเปรียบเทียบทรัพยากรที่ใช้ในการผลิตสินค้าหรือบริการเทียบกับผลผลิตตามคุณภาพที่กำหนด หรือเทียบกับผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากทรัพยากรนั้น ทรัพยากรที่ใช้เมื่อคิดเป็นต้นทุนคือต้นทุน หากใช้ต้นทุนน้อยที่สุดในการผลิตสินค้าหรือบริการในปริมาณและคุณภาพที่กำหนด แสดงถึงการมีประสิทธิภาพสูงสุด ดังนั้นการวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วยจึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญอย่างหนึ่งในการประเมินประสิทธิภาพการดำเนินงาน

การวิเคราะห์ต้นทุนหมายถึงการประเมินมูลค่าของทรัพยากรที่ใช้ไปในการผลิตสินค้าหรือบริการ นิยมทำให้อยู่ในรูปของต้นทุนต่อหน่วย (Unit cost) เพื่อความสะดวกในการนำไปใช้ประโยชน์ เช่น การเปรียบเทียบภายในองค์กรเดียวกัน (Internal Benchmarking) หรือเปรียบเทียบกับคู่แข่ง (Competitive Benchmarking) ต้นทุนต่อหน่วยสามารถใช้พัฒนาและเป็นแนวทางในการปรับปรุงประสิทธิภาพในการดำเนินงาน ซึ่งจะมีประโยชน์เมื่อทำการวิเคราะห์ต่อเนื่องตามรอบระยะเวลาดำเนินงาน องค์ประกอบของต้นทุนบริการสุขภาพ (Financial health care cost) ซึ่งคิดเฉพาะต้นทุนที่เป็นตัวเงิน ประกอบด้วย ต้นทุนทางตรง (Direct cost) และต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost) ต้นทุนทางตรง เป็นต้นทุนที่สัมพันธ์โดยตรงกับการผลิต ได้แก่ ค่าแรง ค่าวัสดุ และค่าเสื่อมราคาครุภัณฑ์ โดยไม่รวมค่าเสียโอกาส เมื่อรวมต้นทุนทางตรงทั้งหมดเรียกว่าต้นทุนทางตรงรวม (Total direct cost) ส่วนต้นทุนทางอ้อม เป็นต้นทุนที่รับจัดสรรมาจากต้นทุนที่เกิดขึ้นร่วมกันและสนับสนุนการบริการเช่นจากฝ่ายบริหาร หน่วยจ่ายกลางหรือเวชระเบียน เพื่อรวมเป็นต้นทุนทั้งหมด (Full cost) ของบริการ⁴ สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนบริการทันตกรรมอาจคิดเฉพาะต้นทุนดำเนินการ (Operating cost) จากต้นทุนค่าแรงและค่าวัสดุ⁵⁻⁷ หรือคิดจากต้นทุนทางตรงรวม (Total direct cost) คือรวมค่าเสื่อมราคาครุภัณฑ์ด้วย⁸ หรือใช้ต้นทุนทั้งหมด (Full cost) ซึ่งรวมต้นทุนทางอ้อมที่มาจากหน่วยงานสนับสนุนอื่นๆ⁹⁻¹⁰ การเลือกวิเคราะห์ต้นทุนแบบใดย่อมขึ้นกับวัตถุประสงค์ กรอบการศึกษา และบริบทของหน่วยต้นทุนนั้น

การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุนงานบริการทันตกรรม ของโรงพยาบาลบางป่อ โดยวิเคราะห์ต้นทุนทางตรงรวมและต้นทุนต่อหน่วยรายบริการ ในปีงบประมาณ 2558 เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาใช้ในการบริหารจัดการทรัพยากร จัดระบบบริการทันตกรรมให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น และเปรียบเทียบต้นทุนงานบริการทันตกรรมกับอัตราค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุข ปี 2547 และกรมบัญชีกลาง

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยศึกษาเฉพาะต้นทุนทางบัญชีในมุมมองของผู้ให้บริการ ใช้ข้อมูลทุติยภูมิจากฐานข้อมูล HOSxP ค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่และทะเบียนวัสดุครุภัณฑ์ทันตกรรมของปีงบประมาณ 2558 นำมาบันทึกในแบบกรอกข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ซึ่งออกแบบเฉพาะสำหรับการศึกษา¹¹ และคำนวณต้นทุนรายชนิดบริการโดยมีนิยามปฏิบัติการดังนี้

1. ต้นทุนทางตรงรวม (Total direct cost) หมายถึง มูลค่ารวมของต้นทุนค่าแรง ต้นทุนค่าวัสดุ และต้นทุนค่าลงทุน
2. ต้นทุนค่าแรง (Labour cost) หมายถึง เงินเดือน เงินประจำตำแหน่ง เบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย เงินเพิ่มพิเศษสำหรับ

ตำแหน่งที่มีเหตุพิเศษของผู้ปฏิบัติงานด้านการสาธารณสุข (พ.ต.ส.) ค่าใช้จ่ายในการไปประชุมอบรม

3. ต้นทุนค่าวัสดุ (Material cost) หมายถึง มูลค่าวัสดุทันตกรรม เวชภัณฑ์มีชีเยา ค่าจ้างทำฟันปลอม ค่าซ่อมบำรุงครุภัณฑ์รวมถึงเครื่องมือที่มีอายุการใช้งานเกิน 1 ปี แต่ไม่จัดเป็นครุภัณฑ์ เช่น ชุดตรวจคัดกรองฟัน ค้ำมกรอฟัน เครื่องมืออุดฟัน

4. ต้นทุนค่าลงทุน (Capital cost) หมายถึง มูลค่าสินทรัพย์ถาวรที่ลดลงจากการใช้งานตามช่วงเวลา หรือต้นทุนค่าเสื่อมราคาของครุภัณฑ์ทุกรายการที่ใช้ในการบริการ และรวมถึงอาคารที่ตั้งของฝ่ายทันตสาธารณสุขด้วย

5. จำนวนครั้งรายบริการหมายถึง จำนวนครั้งทันตกรรมรายบริการที่ปรากฏในฐานข้อมูล HOSxP

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. บันทึกข้อมูลจำนวนครั้งตามรายบริการของปีงบประมาณ 2558 ที่ได้จากฐานข้อมูลใน HOSxP ในแบบบันทึกงานบริการ

2. บันทึกค่าแรงของทันตบุคลากรในฝ่าย ได้แก่ เงินเดือนเงินประจำตำแหน่ง เงินเพิ่มพิเศษสำหรับตำแหน่งที่มีเหตุพิเศษของผู้ปฏิบัติงานด้านการสาธารณสุข (พ.ต.ส.) เบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย ค่าใช้จ่ายในการไปประชุมอบรมเป็นรายเดือนตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 ในแบบบันทึกค่าแรง และคำนวณต้นทุนค่าแรงต่อคนต่อหน้าที่ ทั้งผู้ให้บริการและผู้ช่วย เมื่อนำไปคูณกับเวลาที่ให้บริการทันตกรรมแต่ละรายบริการ โดยใช้เวลาเฉลี่ยของงานบริการของทันตบุคลากรภายในฝ่าย ได้ต้นทุนค่าแรงต่อรายบริการ

3. บันทึกค่าวัสดุทันตกรรมและเวชภัณฑ์มีชีเยาที่เบิกในปีงบประมาณ 2558 คำนวณต้นทุนตามราคาซื้อ และกระจายต้นทุนตามปริมาณการใช้ในแต่ละรายบริการ ค่าจ้างทำฟันปลอมคิดเป็นต้นทุนในงานทันตกรรมประดิษฐ์ ส่วนค่าเครื่องมือคิดเป็นต้นทุนต่อครั้งบริการ เมื่อรวมต้นทุนค่าวัสดุทันตกรรม เวชภัณฑ์มีชีเยา ค่าเครื่องมือ และค่าซ่อมบำรุงครุภัณฑ์ จะได้ต้นทุนค่าวัสดุต่อรายบริการ

4. บันทึกค่าลงทุน คิดจากค่าเสื่อมราคาของครุภัณฑ์ตามอายุการใช้งาน คำนวณเป็นต้นทุนบาทต่อครั้ง ส่วนอาคารสถานที่ไม่รวมค่าที่ดิน คำนวณค่าเสื่อมราคาแบบเส้นตรง (Straight line method) คิดตามหลักเกณฑ์และวิธีการตีราคาทรัพย์สินสถานพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขปี 2554¹² เป็นบาทต่อหน้าที่

5. ต้นทุนทางตรงรวม (Total direct cost) ของแต่ละรายบริการ เท่ากับผลรวมต้นทุนค่าแรง ต้นทุนค่าวัสดุ และต้นทุนค่าลงทุนของแต่ละรายบริการ

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และร้อยละ

ในปีงบประมาณ 2558 ฝ่ายทันตสาธารณสุข โรงพยาบาลบางบ่อ มีจำนวนบุคลากรที่นำมาคิดเป็นต้นทุนค่าแรงดังนี้ ทันตแพทย์ระดับชำนาญการพิเศษ 3 คน ทันตแพทย์ระดับชำนาญการ 5 คน เจ้าพนักงานทันตสาธารณสุข 4 คน และ

ผู้ช่วยทันตแพทย์ 7 คน (ตารางที่ 1) ต้นทุนทันตแพทย์เท่ากับ 9.30 บาทต่อนาที เจ้าพนักงานทันตสาธารณสุขเท่ากับ 3.54 บาทต่อนาที และผู้ช่วยทันตแพทย์เท่ากับ 1.92 บาทต่อนาที

ตารางที่ 1 จำนวนบุคลากรฝ่ายทันตสาธารณสุข ปีงบประมาณ 2558

ตำแหน่ง	ข้าราชการ	ลูกจ้างประจำ	พนักงานกระทรวงสาธารณสุข	ลูกจ้างชั่วคราว
ทันตแพทย์ชำนาญการพิเศษ	3			
ทันตแพทย์ชำนาญการ	5			
เจ้าพนักงานทันตสาธารณสุข	3		1	
ผู้ช่วยทันตแพทย์		2	3	2

มีต้นทุนทางตรงรวมเท่ากับ 10,156,479 บาท โดยแบ่งเป็นต้นทุนค่าแรง 8,268,596 บาท ต้นทุนค่าวัสดุซึ่งรวมค่าจ้างทำฟันปลอมจากบริษัทเอกชน 1,427,181 บาท และต้นทุนค่าลงทุน

460,702 บาท คิดเป็นสัดส่วนเท่ากับ 81:14:5 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ต้นทุนทางตรงรวมและสัดส่วน ปีงบประมาณ 2558

ประเภทงาน	ต้นทุนค่าแรง (บาท)	ต้นทุนวัสดุ (บาท)	ต้นทุนค่าลงทุน (บาท)	ต้นทุนทางตรงรวม (บาท)	
งานบริการทันตกรรมทุกประเภท	8,268,596	1,427,181	460,702	10,156,479	
สัดส่วน	81	:	14	:	5

เมื่อพิจารณาต้นทุนต่อหน่วยในหมวดศัลยกรรมพบว่าการถอนฟัน 1 ซี่ มีต้นทุนต่อหน่วยเท่ากับ 223.06 บาท การผ่าตัดเลาะถุงน้ำขนาดใหญ่มีต้นทุนต่อหน่วยมากที่สุดเท่ากับ 1,162.19 บาท เนื่องจากมีต้นทุนค่าแรงมากตามเวลาที่ใช้ การล้างแผลในช่องปากมีต้นทุนต่อหน่วยน้อยที่สุดเท่ากับ 137.26 บาท เนื่องจากต้นทุนค่าแรงและค่าวัสดุน้อย ในหมวดทันตกรรมบูรณะ การอุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam 3 ด้าน มีต้นทุนต่อหน่วยมากที่สุดเท่ากับ 649.95 บาท ในขณะที่การอุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam ด้านเดียวมีต้นทุนต่อซี่เท่ากับ 335.48 บาท ซึ่งต่ำกว่าการอุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟันด้านเดียวที่มีต้นทุน

ต่อซี่เท่ากับ 390.79 บาท ในหมวดเอ็นโดดอนท์บำบัด การรักษาคลองรากฟันกราม (1-4 ราก) มีต้นทุนต่อหน่วยมากที่สุด คือ 3,422.72 บาท จากต้นทุนค่าแรงและค่าวัสดุสูง การขูดหินน้ำลายทั้งปากมีต้นทุนที่ 262.57 บาท อย่างไรก็ตามในหมวดทันตกรรมประดิษฐ์มีต้นทุนต่อหน่วยสูงกว่าทุกหมวดเนื่องจากรวมค่าจ้างทำฟันปลอมในต้นทุนวัสดุด้วย โดยต้นทุนที่สูงที่สุดคือการใส่ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิกทั้งปากบนและล่างเท่ากับ 5,809.00 บาท ส่วนการเคลือบหลุมร่องฟันมีต้นทุนต่อหน่วยน้อยที่สุดเท่ากับ 84.20 บาท (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ต้นทุนต่อหน่วยรายบริการ ปีงบประมาณ 2558

งานบริการ*	หน่วย	จำนวน	ต้นทุน ค่าแรง ต่อหน่วย (บาท)	ต้นทุนค่า วัสดุ ต่อหน่วย (บาท)	ต้นทุนค่า ลงทุน ต่อหน่วย (บาท)	ต้นทุน ต่อหน่วย (บาท)
หมวดศัลยกรรม						
ถอนฟัน	ซี่	2,645	168.35	35.88	18.82	223.06
ถอนฟันที่ยาก (เช่น กรอบแบ่งรากฟัน)	ซี่	120	336.71	72.92	79.14	488.77
Soft tissue impaction	ซี่	28	336.71	49.48	79.14	465.33
Partial bony impaction	ซี่	109	505.06	72.92	79.14	657.13
Complete bony impaction	ซี่	32	897.89	72.92	79.14	1,049.95
Alveoloplasty/Alveolectomy	ตำแหน่ง	82	561.18	72.92	18.82	652.92
Torectomy/Ostectomy บน (ไม่รวม Stent)	arch	8	1,010.12	72.92	18.82	1,101.87
Torectomy/Ostectomy ล่าง (ไม่รวม stent)	arch	48	673.42	72.92	18.82	765.16
ผ่าตัดเลาะถุงน้ำ/หนองขนาดเล็ก (<1.5 cm.)	ตำแหน่ง	20	673.42	72.92	79.14	825.48
ผ่าตัดเลาะถุงน้ำ/หนองขนาดใหญ่ (>1.5 cm.)	ตำแหน่ง	2	1,010.12	72.92	79.14	1,162.19
เจาะถุงหนองภายในช่องปาก	ตำแหน่ง	20	168.35	49.80	18.82	236.98
ล้างแผลในช่องปาก	ครั้ง	203	112.24	6.20	18.82	137.26
หมวดทันตกรรมบูรณะ						
อุดฟันชั่วคราว/Pulp capping	ซี่	59	168.35	100.87	20.76	289.98
อุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam ด้านเดียว	ซี่	822	224.47	88.32	22.69	335.48
อุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam 2 ด้าน	ซี่	632	336.71	118.32	22.69	477.72
อุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam 3 ด้าน	ซี่	23	448.94	178.32	22.69	649.95
อุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟัน ด้านเดียว	ซี่	1,260	280.59	87.70	22.49	390.79
อุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟัน 2 ด้าน	ซี่	649	336.71	109.66	22.49	468.86
อุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟัน 3 ด้าน	ซี่	129	448.94	131.55	22.49	602.98

ตารางที่ 3 ต้นทุนต่อหน่วยรายบริการ ปีงบประมาณ 2558 (ต่อ)

งานบริการ*	หน่วย	จำนวน	ต้นทุน ค่าแรง ต่อหน่วย (บาท)	ต้นทุนค่า วัสดุ ต่อหน่วย (บาท)	ต้นทุนค่า ลงทุน ต่อหน่วย (บาท)	ต้นทุน ต่อหน่วย (บาท)
หมวดเอ็นโดดอนท์บำบัด						
เอ็นโดดอนท์บำบัดฉุกเฉิน	ซี่	48	336.71	94.78	105.93	537.42
Pulpotomy ฟันน้ำนม	ซี่	17	336.71	76.89	105.93	519.53
Pulpectomy ฟันน้ำนม	ซี่	3	336.71	230.67	105.93	673.31
Pulpectomy ฟันหลังน้ำนม	ซี่	77	448.94	280.67	105.93	835.54
การรักษาคลองรากฟันหน้า	ซี่	25	1,010.12	740.88	105.93	1,856.93
การรักษาคลองรากฟันกรามน้อย (1-3 ราก)	ซี่	9	1,346.83	1,111.32	105.93	2,564.08
การรักษาคลองรากฟันกราม (1-4 ราก)	ซี่	44	2,020.25	1,296.54	105.93	3,422.72
หมวดปริทันตวิทยา						
ขูดหินน้ำลาย	ทั้งปาก	1,767	224.47	19.28	18.82	262.57
Root planning/Curettage	quadrant	41	336.71	35.88	18.82	391.41
Crown lengthening	ซี่	17	448.94	72.92	79.14	601.01
หมวดทันตกรรมประดิษฐ์						
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก	ชิ้น	16	2,020.25	1,298.62	18.82	3,337.69
ทั้งขากรรไกร 1 ชิ้น บนหรือล่าง						
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก	ชุด	86	3,591.55	2,198.62	18.82	5,809.00
ทั้งปาก 2 ชิ้น บนและล่าง						
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก 1-5 ซี่	ชิ้น	32	785.65	618.62	18.82	1,423.10
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก ≥ 6 ซี่	ชิ้น	40	1,122.36	1,228.62	18.82	2,369.81
ฟันเทียมถอดได้ฐานโลหะ 1-5 ซี่	ชิ้น	10	1,795.78	2,538.62	18.82	4,353.22
ฟันเทียมถอดได้ฐานโลหะ ≥ 6 ซี่	ชิ้น	2	2,244.72	3,048.62	18.82	5,312.17
ครอบฟันแท้	ซี่	31	1,346.83	2,361.62	79.14	3,787.59
(Porcelain fused to metal crown)						
หมวดทันตกรรมป้องกัน						
เคลือบฟลูออไรด์ทั้งปาก	ครั้ง	96	81.86	47.82	18.82	148.50
เคลือบหลุมร่องฟัน	ซี่	479	54.57	10.80	18.82	84.20

หมายเหตุ * แสดงเฉพาะงานที่มีจำนวนครั้งของการใช้บริการมากในแต่ละหมวด

เมื่อเปรียบเทียบต้นทุนต่อหน่วยรายบริการของฝ่ายทันต
 สาธารณสุขโรงพยาบาลบางบ่อปี 2558 กับค่าบริการทันตกรรม
 ของกระทรวงสาธารณสุขปี 2547 พบว่างานบริการในหมวด
 เอ็นโดดอนท์บำบัด และหมวดปริทันตวิทยา มีต้นทุนต่ำกว่าค่า
 บริการของกระทรวงสาธารณสุข งานบริการในหมวดศัลยกรรม
 ส่วนใหญ่มีต้นทุนสูงกว่าค่าบริการของกระทรวง หมวดทันตกรรม
 บำรุงมีต้นทุนสูงกว่าค่าบริการของกระทรวง ยกเว้นการอุดฟัน
 หนึ่งด้านและสองด้านที่มีต้นทุนต่ำกว่า ในส่วนของงานทันตกรรม

ประดิษฐ์เนื่องจากค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุข
 ปี 2547 ไม่ได้รวมค่าจ้างทำฟันปลอมไว้ด้วย จึงเปรียบเทียบกับ
 อัตราค่าบริการสาธารณสุขที่ใช้ในการเบิกจ่ายของกรมบัญชี
 กลางปี 2559 ที่รวมค่าจ้างทำฟันปลอมแล้ว พบว่าส่วนใหญ่
 มีต้นทุนสูงกว่ากรมบัญชีกลาง รวมถึงงานบริการในหมวด
 ศัลยกรรม หมวดทันตกรรมบำรุง และหมวดเอ็นโดดอนท์บำบัด
 ที่ส่วนใหญ่มีต้นทุนสูงกว่ากรมบัญชีกลางเช่นกัน (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4 ต้นทุนต่อหน่วยรายบริการ ปีงบประมาณ 2558 เปรียบเทียบกับค่าบริการทันตกรรมของ
 กระทรวงสาธารณสุขปี 2547 และอัตราค่าบริการสาธารณสุขที่ใช้ในการเบิกจ่ายของกรมบัญชีกลาง
 ปี 2559**

งานบริการ*	หน่วย	ต้นทุนต่อหน่วย (บาท)	กระทรวง สาธารณสุข (บาท)	กรมบัญชีกลาง (บาท)
หมวดศัลยกรรม				
ถอนฟัน	ซี่	223.06	250.00	200.00
ถอนฟันที่ยาก (เช่น กรอแบ่งรากฟัน)	ซี่	488.77	450.00	350.00
Soft tissue impaction	ซี่	465.33	450.00	350.00
Partial bony impaction	ซี่	657.13	650.00	700.00
Complete bony impaction	ซี่	1,049.95	850.00	1,000.00
Alveoloplasty/Alveolectomy	ตำแหน่ง	652.92	650.00	500.00
Torectomy/Ostectomy บน (ไม่รวม stent)	arch	1,101.87	1,000.00	860.00
Torectomy/Ostectomy ล่าง (ไม่รวม stent)	arch	765.16	700.00	860.00
ผ่าตัดเลาะถุงน้ำ/หนองขนาดเล็ก (<1.5 cm.)	ตำแหน่ง	825.48	650.00	600.00
ผ่าตัดเลาะถุงน้ำ/หนองขนาดใหญ่ (>1.5 cm.)	ตำแหน่ง	1,162.19	900.00	790.00
เจาะถุงหนองภายในช่องปาก	ตำแหน่ง	236.98	250.00	340.00
ล้างแผลในช่องปาก	ครั้ง	137.26	150.00	130.00

ตารางที่ 4 ต้นทุนต่อหน่วยรายบริการ ปีงบประมาณ 2558 เปรียบเทียบกับค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุขปี 2547 และอัตราค่าบริการสาธารณสุขที่ใช้ในการเบิกจ่ายของกรมบัญชีกลางปี 2559 (ต่อ)

งานบริการ*	หน่วย	ต้นทุนต่อหน่วย (บาท)	กระทรวง สาธารณสุข (บาท)	กรมบัญชีกลาง (บาท)
หมวดทันตกรรมบูรณะ				
อุดฟันชั่วคราว/Pulp capping	ซี่-	289.98	250.00	240.00
อุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam ด้านเดียว	ซี่-	335.48	350.00	260.00
อุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam 2 ด้าน	ซี่-	477.72	550.00	360.00
อุดฟันด้วยวัสดุ Amalgam 3 ด้าน	ซี่-	649.95	550.00	500.00
อุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟัน ด้านเดียว	ซี่-	390.79	450.00	400.00
อุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟัน 2 ด้าน	ซี่-	468.86	600.00	500.00
อุดฟันด้วยวัสดุสีเหมือนฟัน 3 ด้าน	ซี่-	602.98	600.00	600.00
หมวดเอ็นโดดอนต์บำบัด				
เอ็นโดดอนต์บำบัดฉุกเฉิน	ซี่-	537.42	700.00	700.00
Pulpotomy ฟันน้ำนม	ซี่-	519.53	650.00	500.00
Pulpectomy ฟันน้ำนม	ซี่-	673.31	1,100.00	820.00
Pulpectomy ฟันหลังน้ำนม	ซี่-	835.54	1,300.00	970.00
การรักษาคลองรากฟันหน้า	ซี่-	1,856.93	2,300.00	1,750.00
การรักษาคลองรากฟันกรามน้อย (1-3 ราก)	ซี่-	2,564.08	3,000.00	2,500.00
การรักษาคลองรากฟันกราม (1-4 ราก)	ซี่-	3,422.72	4,000.00	3,500.00
หมวดปริทันตวิทยา				
ขูดหินน้ำลาย	ทั้งปาก	262.57	400.00	280.00
Root planing/Curettage	quadrant	391.41	500.00	400.00
Crown lengthening	ซี่-	601.01	1,000.00	780.00
หมวดทันตกรรมประดิษฐ์				
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก	ซี่	3,337.69	2,400.00**	3,000.00
ทั้งขากรรไกร 1 ซี่บนหรือล่าง				
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก	ชุด	5,809.00	4,100.00**	6,000.00
ทั้งปาก 2 ซี่บนและล่าง				
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก 1-5 ซี่	ซี่	1,423.10	1,200.00**	1,500.00
ฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิก ≥ 6 ซี่	ซี่	2,369.81	1,400.00**	2,000.00
ฟันเทียมถอดได้ฐานโลหะ 1-5 ซี่	ซี่	4,353.22	2,100.00**	-
ฟันเทียมถอดได้ฐานโลหะ ≥ 6 ซี่	ซี่	5,312.17	2,200.00**	-
ครอบฟันแท้	ซี่-	3,787.59	2,200.00**	3,000.00
(Porcelain fused to metal crown)				

ตารางที่ 4 ต้นทุนต่อหน่วยรายบริการ ปีงบประมาณ 2558 เปรียบเทียบกับค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุขปี 2547 และอัตราค่าบริการสาธารณสุขที่ใช้ในการเบิกจ่ายของกรมบัญชีกลางปี 2559 (ต่อ)

งานบริการ*	หน่วย	ต้นทุนต่อหน่วย (บาท)	กระทรวง สาธารณสุข (บาท)	กรมบัญชีกลาง (บาท)
หมวดทันตกรรมป้องกัน				
เคลือบฟลูออไรด์ทั้งปาก	ครั้ง	148.50	200.00	170.00***
เคลือบหลุมร่องฟัน	ซี่	84.20	250.00	-

หมายเหตุ * แสดงเฉพาะงานที่มีจำนวนครั้งของการใช้บริการมากในแต่ละหมวด

ไม่รวมค่าจ้างทำฟันปลอม * เบิกได้เฉพาะกลุ่มพิเศษ

วิจารณ์

การวิเคราะห์ต้นทุนบริการทันตกรรมของแต่ละหน่วยบริการหรือหน่วยบริการเดียวกันแต่วิเคราะห์ต่างช่วงเวลาย่อมได้ผลลัพธ์ที่ต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นกับกรอบการศึกษา วิธีการวิเคราะห์ และความสมบูรณ์ของข้อมูลที่มีอยู่ การศึกษาที่ผ่านมามักเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนเฉลี่ยรวมทุกงานบริการต่อครั้งบริการ^{7,9,13,14} หรือ กลุ่มบริการ^{6,8,15} แต่ก็มีการศึกษาที่วิเคราะห์ต้นทุนรายบริการเช่นเดียวกัน^{11,16}

การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุนทันตกรรมรายบริการโดยศึกษาแบบย้อนหลังจากข้อมูลที่มีอยู่ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงเฉพาะงานบริการทันตกรรม ไม่รวมค่าสาธาณูปโภค และต้นทุนทางอ้อมจากหน่วยงานสนับสนุน เนื่องจากยังไม่มีกรวิเคราะห์ต้นทุนทางตรงในหน่วยงานอื่นๆ ของโรงพยาบาล ดังนั้นต้นทุนต่อหน่วยที่ได้จึงน้อยกว่าต้นทุนที่แท้จริง ต้นทุนทางตรงรวมของการศึกษานี้มีส่วน ต้นทุนค่าแรง ต่อต้นทุนค่าวัสดุ ต่อต้นทุนค่าลงทุนเท่ากับ 81:14:5 ต้นทุนค่าแรงมีส่วนสัดส่วนสูงที่สุดซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษา^{5-11,13-16} เนื่องจากทันตแพทย์ที่ปฏิบัติงานอยู่ในระดับชำนาญการพิเศษ 3 คน และระดับชำนาญการ 5 คน มีอายุราชการค่อนข้างมากมีค่าตอบแทนที่สูงทั้งจากเงินเดือน เงินประจำตำแหน่ง และเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย

เมื่อพิจารณาถึงต้นทุนค่าวัสดุ ต้นทุนสูงที่สุดอยู่ในหมวดทันตกรรมประดิษฐ์เนื่องจากมีค่าจ้างทำฟันปลอมรวมอยู่ด้วยสอดคล้องกับหลายการศึกษา^{5,10,16} และฟันเทียมถอดได้ฐานอะคริลิกตั้งแต่ 6 ซี่ขึ้นไป รวมถึงฟันปลอมถอดได้ฐานโลหะมีต้นทุนค่าวัสดุสูงกว่าค่าแรง เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาที่พบว่าต้นทุนวัสดุในงานทันตกรรมประดิษฐ์ทุกรายการสูงกว่าต้นทุนค่าแรง¹⁶ ต้นทุนวัสดุที่สูงรองจากหมวดทันตกรรมประดิษฐ์ได้แก่หมวดเอ็นโดดอนท์บำบัด และมีการศึกษาที่พบว่าต้นทุนค่าวัสดุของงานกลุ่มเอ็นโดดอนท์ส่วนใหญ่สูงกว่าต้นทุนค่าแรงอีกด้วย¹¹

ต้นทุนค่าลงทุนของการศึกษานี้ยังมีมูลค่าสูงเนื่องจากอาคารสถานที่เป็นอาคารใหม่และครุภัณฑ์ทันตกรรม

ส่วนใหญ่ยังมีอายุการใช้งานไม่มาก ยังมีค่าเสื่อมราคาเป็นต้นทุนอยู่ แต่ก็มีสัดส่วนเท่ากับ 81:14:5 ใกล้เคียงกับการศึกษาของโรงพยาบาลในเขตปริมณฑลแห่งหนึ่ง⁹ ที่พบว่ามีสัดส่วนของต้นทุนค่าแรง ต่อค่าวัสดุ และค่าลงทุนเท่ากับ 81.00:14.40:4.49

การเก็บข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ของการศึกษานี้ ใช้ข้อมูลทั้งหมดจากระยะเวลาทั้งปีงบประมาณ ทำให้ลดความผันแปรของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลาที่มีงานบริการและกิจกรรมที่ต้องทำตามช่วงเวลาที่เหมาะสม เช่น การเปิดหรือปิดภาคเรียนของโรงเรียน ซึ่งมีผลอย่างมากต่อต้นทุนที่คำนวณได้ การเพิ่มประสิทธิภาพของงานบริการโดยการลดต้นทุนต่อหน่วย ทำให้จากการลดต้นทุนค่าแรงโดยการลดเวลาที่ใช้ในงานบริการลง จากการบริหารจัดการระบบงานบริการในคลินิกทันตกรรม และการพัฒนาทักษะความชำนาญของทันตบุคลากรโดยที่ยังคงคุณภาพและความพึงพอใจในบริการ สำหรับต้นทุนวัสดุนั้นระบบการเบิกวัสดุทันตกรรมของทางฝ่ายทันตสาธารณสุขโรงพยาบาลบางบ่อ มีการเบิกจ่ายจากคลังใหญ่เป็นรายไตรมาส ดังนั้นจึงไม่มีวัสดุที่เหลือค้างในคลังย่อยของฝ่าย มูลค่าของต้นทุนค่าวัสดุจึงใกล้เคียงกับปริมาณที่ใช้จริง นอกจากนี้จังหวัดสมุทรปราการ ยังมีการจัดซื้อวัสดุทันตกรรมร่วมกันทั้งจังหวัด ในรายการหลักที่มีปริมาณการใช้สูง ทำให้มีราคาวัสดุต่ำลง การลดต้นทุนในส่วนนี้จึงเน้นการทำแผนบำรุงรักษาเครื่องมือและครุภัณฑ์เพื่อลดค่าซ่อมแซมหรือลดการจัดซื้อใหม่และสร้างจิตสำนึกในการใช้ทรัพยากรอย่างคุ้มค่าเพื่อลดปริมาณการเบิกวัสดุลง

เมื่อพิจารณาด้านต้นทุนทันตกรรมรายบริการของโรงพยาบาลบางบ่อ ในปีงบประมาณ 2558 เปรียบเทียบกับอัตราค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุขปี 2547 และกรมบัญชีกลางพบว่า งานบริการส่วนใหญ่ในหมวดศัลยกรรมมีต้นทุนสูงกว่าส่วนงานทันตกรรมประดิษฐ์เมื่อรวมค่าจ้างทำฟันปลอมแล้ว มีต้นทุนสูงกว่าอัตราของกรมบัญชีกลาง

การศึกษาพบว่าต้นทุนทันตกรรมรายบริการเปรียบเทียบกับอัตราค่าบริการทันตกรรมของกระทรวงสาธารณสุขปี 2547 และของกรมบัญชีกลาง งานบริการส่วนใหญ่มีต้นทุนสูงกว่า ดังนั้นเพื่อให้การบริการทางทันตกรรมมีประสิทธิภาพ เพื่อให้ประชาชนมีสุขภาพช่องปากที่ดีขึ้น การจัดการทางด้านการบริหารบุคลากรและทรัพยากรที่ใช้ ตลอดจนการปรับอัตราค่าบริการอย่างสมเหตุสมผลเป็นสิ่งสำคัญที่ควรจะได้รับปรับปรุงและดำเนินการ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลบางบ่อ ที่สนับสนุนและอนุญาตให้เผยแพร่การศึกษานี้ เจ้าหน้าที่คลังวัสดุและงานการเงิน ที่ให้ข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ และดร.เพ็ญแข ลากยั้ง ที่จัดอบรมโครงการวิเคราะห์ต้นทุนทันตกรรมรายบริการที่สำนักทันตสาธารณสุข

References

1. John D. Millet. *Management in the public service; the guest for effective performance*. New York, McGraw – Hill; 1954:4.
2. Herbert A. Simon. *Administrative Behavior*. New York. Macmillan. 1960:180-1.
3. Elmore Petersen, E. Grosvenor Plowman. *Business Organization and Mangement*. Illinois. Irwin. 1953:433.
4. เพ็ญแข ลากยั้ง. การวิเคราะห์ต้นทุนย่อยภายในหน่วยต้นทุนบริการสุขภาพ. นนทบุรี. ไชเบอร์เพรส; 2547.
5. ชัยรัตน์ ทับทอง. ต้นทุนต่อหน่วยบริการสุขภาพช่องปาก โรงพยาบาลหนองบุญมาก จังหวัดนครราชสีมา ปีงบประมาณ 2549. วิทยาสารทันตสาธารณสุข. 2550; 12: 18-27.
6. บุษราภรณ์ จิตต์รุ่งเรือง, เพ็ญแข ลากยั้ง. ต้นทุนบริการสุขภาพช่องปากรายกลุ่มบริการปีงบประมาณ 2546. วิทยาสารทันตสาธารณสุข. 2545; 7: 65-77.
7. วราภรณ์ อินทร์พงษ์พันธุ์, เพ็ญแข ลากยั้ง. ประสิทธิภาพคลินิกทันตกรรมนอกเวลาราชการ โรงพยาบาล ท่าม่วง. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข. 2557; 8: 1-7.
8. วิวัฒน์ ธาราสมบัติ. ต้นทุนต่อหน่วยและอัตราการค้าต้นทุนของบริการทันตกรรม โรงพยาบาลบางกรวย ปีงบประมาณ 2556. วิทยาสารทันตสาธารณสุข. 2558; 20: 9-18.
9. เพ็ญแข ลากยั้ง, จิราภรณ์ ชีดีดี, อัมพร เดชพิทักษ์. ต้นทุนบริการสุขภาพช่องปากของโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดเชียงใหม่ พ.ศ.2551. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2552; 18: 674-84.
10. เพ็ญแข ลากยั้ง, บุษราภรณ์ จิตต์รุ่งเรือง. ต้นทุนบริการสุขภาพช่องปากปีงบประมาณ 2546. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2547; 13: 56-66.
11. เพ็ญแข ลากยั้ง. อัตราค่าบริการทันตกรรมพ.ศ. 2557 สำหรับระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ. วารสารส่งเสริมสุขภาพและอนามัยสิ่งแวดล้อม. 2558; 39: 48-67.
12. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข การกำหนดอายุการใช้งานสินทรัพย์ถาวรและอัตราค่าเสื่อมราคาของสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. หนังสือด่วนที่ สธ 0201.024.6 /ว 68 ลงวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2555.
13. เพ็ญแข ลากยั้ง. ต้นทุนรายหัวประชากรของบริการสุขภาพช่องปากในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า. วิทยาสารทันตสาธารณสุข. 2545; 7: 7-20.
14. อัทธมา เอี่ยมอริคม. ประสิทธิภาพคลินิกทันตกรรม โรงพยาบาลวิเศษชัยชาญ จังหวัดอ่างทอง. วิทยาสารทันตสาธารณสุข. 2558; 20: 52-8.
15. อรุมา คงทวีเลิศ. ต้นทุนบริการทันตกรรม สถาบันราชานุกูล ปีงบประมาณ 2557. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข. 2559; 10: 35-42.
16. อารยา วรรณไพริกุล. ต้นทุนทันตกรรมรายบริการ ปี 2557 โรงพยาบาลท่าตูม. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข. 2559; 10: 23-34. ●

0.45% Hypotonic Saline Versus 0.9% Isotonic Saline Irrigation in Allergic Rhinitis : **An Open Label, Randomized, Non – Inferiority Study**

Riwluang S*

Thongdee C**

Petkeang R***

Jingvattana N***

*Department of Otolaryngology, **Department of Research and technology assessment, ***Department of Out-patient Otolaryngology

Nopparat Rajathanee Hospital, Khwang Khanna Yao, Khet Khanna Yao, Bangkok, 10230

(E-mail : riwluang@gmail.com)

บทคัดย่อ : การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือความเข้มข้น 0.45% มีประสิทธิภาพ
ไม่ด้อยไปกว่าการใช้น้ำเกลือความเข้มข้น 0.9% ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

สุวิษา ธีรพลอง พ.บ.*

จิตรดา ทองดี พ.บ., พ.บ.**

รัตเกล้า เพชรเกลี้ยง พ.บ.***

เนาวรัตน์ เจริญวัฒน์ พ.บ.***

*กลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก **กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี

***กลุ่มงานการให้บริการวิชาการ ห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนก หู คอ จมูก กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก
โรงพยาบาลพรตนาธรธานี แขวงคันนายาว เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร 10230

ภูมิหลัง : ในการรักษาโรคภูมิแพ้มีการใช้น้ำเกลือล้างจมูก
มาใช้ร่วมกับการรับประทานยา เนื่องจากเป็นวิธีการที่มี
ประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย และทำให้อาการต่างๆ ของจมูก
ดีขึ้น **วัตถุประสงค์ :** เพื่อประเมินน้ำเกลือล้างจมูกความเข้มข้น
0.45% ว่ามีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าน้ำเกลือ ความเข้มข้น
0.9% ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ **วิธีการ :** เป็นการศึกษา
เปรียบเทียบแบบสุ่มโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทดลอง กับ
กลุ่มควบคุม โดยวัดค่าเวลาการทำงานของเยื่อและขนอ่อน
อาการทางจมูก และปริมาณการใช้น้ำยาทั้งก่อนและหลังการ
ล้างจมูกด้วยน้ำเกลือทั้งสองชนิดภายในระยะเวลา 3 สัปดาห์
ผล: พบว่าอาการทางจมูกในกลุ่มทดลองดีขึ้นจาก 16.8 ± 6.3
เป็น 5.8 ± 3.8 คะแนน ส่วนกลุ่มควบคุมดีขึ้นจาก 14.5 ± 6.6 เป็น
 4.1 ± 2.5 คะแนน ส่วนการกำจัดเสมหะโดยการทำงานของ
เยื่อและขนอ่อนในกลุ่มทดลองดีขึ้นจาก 12.4 ± 6.9 เป็น 8.5 ± 3.8
นาที ในกลุ่มควบคุมดีขึ้นจาก 11.7 ± 7.1 เป็น 7.2 ± 4.3 นาที เมื่อ

เปรียบเทียบความแตกต่าง ของค่าเวลาการทำงานของเยื่อ
และขนอ่อน อาการทางจมูก และปริมาณการใช้น้ำยาขึ้นยังไม่พบ
ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.054$, $P=0.595$,
 $P=0.705$) **สรุป :** น้ำเกลือล้างจมูกความเข้มข้น 0.45% มี
ประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าน้ำเกลือ ความเข้มข้น 0.9% ในการ
รักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

คำสำคัญ : การล้างจมูก โรคภูมิแพ้ทางจมูก การกำจัด
เสมหะโดยการทำงานของเยื่อและขนอ่อน

Abstract

Background : Normal saline solution is recommended
for adjuvant treatment in allergic rhinitis. It is safe, effective
and tolerable therapy that resulted in improvement of
allergic rhinitis symptoms. **Objectives :** To determine
whether hypotonic saline is non-inferior to isotonic saline

in treatment for allergic rhinitis. **Methods** : An opened-label, randomized controlled trial (parallel-group design) was done into two groups (intervention, control). Primary outcome measures were the mucociliary clearance time and nasal symptom scores, and secondary outcome measure was medication consumption before and after nasal saline irrigation in 3 weeks. **Results** : Nasal symptom scores improved from 16.8 ± 6.3 to 5.8 ± 3.8 in intervention group, and from 14.5 ± 6.6 to 4.1 ± 2.5 in control group. Acceleration of mucociliary clearance time improved from 12.4 ± 6.9 to 8.5 ± 3.8 in intervention group, and 11.7 ± 7.1 to 7.2 ± 4.3 in control group. Nasal symptom scores, mucociliary clearance and reduction in medicine consumption were not significant difference between groups $P=0.054$, $P=0.595$, $P=0.705$ respectively. Neither intervention group nor control group caused side effects. **Conclusions** : Hypotonic saline was non-inferior to isotonic saline in order to improve nasal symptom scores and mucociliary clearance in allergic rhinitis patients.

Keywords : Nasal irrigation, Allergic rhinitis, Mucociliary clearance

Introduction

Allergic rhinitis is a common disease, and cause of morbidities such as asthma, sinusitis, and otitis media, leading to increase healthcare costs, impact on society and loss of productivity¹ and affects 5-40% of general population and there is evidence that its prevalence is increasing.² One study administrated in Finland reported a tripling of the prevalence from 1977 through 1979, to 1991³ In 2003 Thailand had showed the prevalence of allergic rhinitis within the past 12 months was 57.4%⁴ The estimated cost is 2.7 billion dollars for the year 1995, associated with medical problems such as sinusitis and asthma.⁵

Saline nasal irrigation is a therapy that flushes the nasal cavity with saline solution, facilitating a wash of the structures within; it has been suggested as adjunctive therapy for allergic rhinitis and sinus symptoms. The benefits of irrigation are improvement of mucociliary clearance, decrease mucosal edema, decrease in inflammatory mediators, and mechanical cleaning of inspissated mucus.¹

Many trials examining nasal irrigation have suggested that nasal irrigation is safe, improves nasal symptoms, and is tolerable.⁵⁻¹¹ Improvement of QOL scores⁵⁻⁷ have been reported. Isotonic saline solution have been used and found essentially equivalent in efficacy and safety whereas adverse effects, the burning feeling in the nose, was found.¹² In vitro study Min YG published in 2001 revealed that isotonic and hypotonic solutions did not decrease ciliary beat frequency and showed normal electron microscopy, no disruption of intercellular tight junctions without contracted cells.¹³

Non-inferiority randomized trials generally compare the standard treatment with a new treatment that is expect to be less expensive and good compliance but no “worse” within a tolerance margin than the standard treatment in terms of clinical outcomes. The purpose of this non-inferiority trial design was based on the expectation that non-inferiority of hypotonic saline would be sufficient to tip the risk-benefit ratio in its favour and could substitute for isotonic saline.

Materials and Methods

This opened-label, randomized controlled trial (parallel-group design) took place at the Otolaryngology clinic of Nopparat Rajathanee Hospital in Kannayao, Bangkok, from January 2016 to September 2016. Kannayao is the major commercial city of Bangkok, with a population of 91,242 and patients that diagnosed allergic rhinitis about 2,166 in adult of Nopparat Rajathanee Hospital (2016).

A total of 105 participants aged 18-78 years were enrolled during the study period. The participants were evaluated via clinical history by filling in a questionnaire containing items on nasal symptom problems from The Score for Allergic Rhinitis (SFAR)¹⁴ included sneezing, stuffy or runny nose, blocked nose, watery rhinorrhea, itchy watery eye, itchy mouth, throat, ears, and face, post-nasal drip, and dry cough. All participants were examined physical examination, the saccharine clearance test method and skin prick test by a clinical consultant who was blinded to the answers of the questionnaire.

The saccharine clearance test method described by Prior¹⁵ measured mucociliary clearance time. A saccharine particle (1.5 mm diameter) was placed on the floor of nasal cavity about 1 cm behind the anterior end of the inferior turbinate. The subject was asked not to sniff, sneeze, smoke, eat or drink during the test and to avoid deep breathing. The time measurements were recorded as perception of a sweet taste in the pharynx by the same physician. And it had been performed again when the patients followed up in 3 weeks.

Standard aeroallergens were used. It is a simple, safe and quick test, providing results within 15-20 minutes by introducing a tiny amount of allergen into the skin, eliciting a small, localized allergic response, in the form of a wheal (bump) and flare (redness) at the site of testing. In this study, allergen we had used were House dust, Mite *Dermatophagoides pteronyssinus*, Mite *Dermatophagoides farina*, Cockroach (American), Kapok, Cat (pelt), Dog (pelt), Mixed feather, Johnson grass, Careless weed, Bermuda grass. A wheal average diameter of 3 mm is considered as a positive skin prick test. Exclusion criteria in this study included history of asthma, pregnancy, negative for skin test and patients using antihistamines medications.

Baseline patient demographics (age, gender, numbers of positive allergen and medication usage), skin test, nasal symptom score, mucociliary clearance time and adverse effects will be extracted and recorded by the study investigator.

We estimated the study size in each treatment group and yielded a power of 80% at the 20% difference (delta) to detect a mean on nasal symptom scores change, mucociliary clearance time change and medication usage for the hypotonic saline compare with isotonic saline. We calculated the study size numbers of nasal symptom scores, mucociliary clearance time and medication usage were 180, 682, and 162 patients. But it had limited duration of study, meanwhile a total study population were 105 patients.

Patients were allocated by simple random allocation into intervention (hypotonic saline, n=56) or control (isotonic saline, n=49) group (Figure 1). The saline were in bottle and identical in appearance and provided for 3

weeks of daily nasal irrigation. The allocation group was concealed from the researcher (JR) enrolling and assessing participants in sequentially numbered, opaque, sealed and stapled envelopes. Sealed envelopes containing the patient's randomized group assignment were distributed to subjects in the order they entered the room. Participants heard a brief presentation about allergic rhinitis disease and its treatment. Nasal irrigation technique was explained by investigator administering a disposable syringe and irrigated saline solution each nostril about 40 ml, 2 times a day in 3 weeks (Figure 2). Thereafter, investigators will not blind to subject assignment. Study personnel involved with data abstraction and analysis will be blinded to the study intervention.

Primary outcomes were mucociliary clearance time change and nasal symptom scores change. The mucociliary clearance time was measured by the difference of saccharine clearance time method at pre-treatment and post-treatment. The patient sat in sitting position, then placed a small piece of saccharine on the medial part of the inferior concha, 1.5 cm behind the anterior end of inferior turbinate. Patient could swallow every 30 seconds, and the time was recorded as perception of a sweet taste. Nasal symptoms scores change were the difference of nasal symptom scores between pre and post treatment. These scores were measured on a scale from 0 to 5 as follow: 0 = none; 1 = very mild; 2 = mild or slightly; 3 = moderate; 4 = severe; 5 = problem as bad as it can be. Four nasal symptoms (rhinorrhea, congestion, sneezing and itching) were recorded. Secondary outcome were medicine consumption (decreased, increased and equal dose).

The statistics using to compare mucociliary clearance time change and nasal symptom scores change is Gaussian regression and medicine consumption using Binary regression. $P < .05$ was defined as statistically significant.

Ethical approval has been granted from the Research Ethics Committee of Nopparat Rajathanee Hospital.

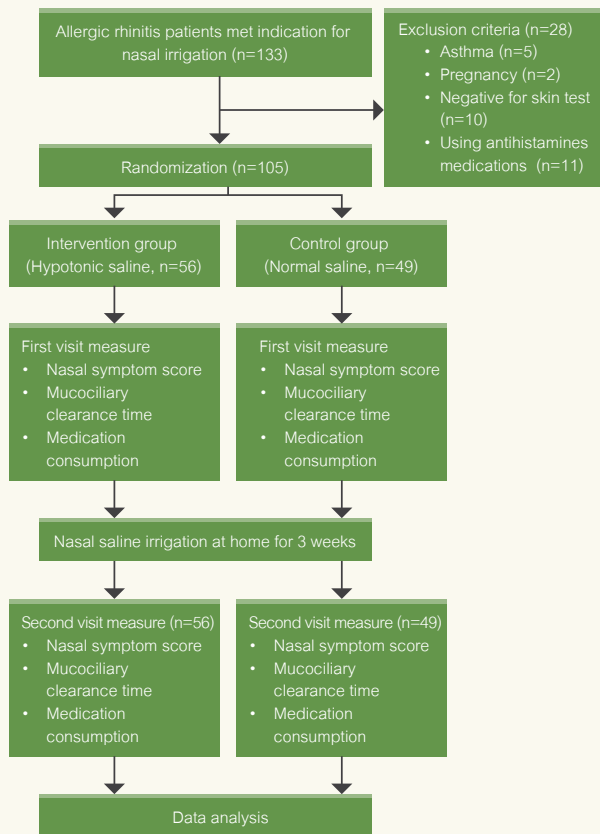


Figure 1. Flow diagram of the clinical study



Figure 2. Position of nasal irrigation

Results

We approached 133 participants. Five were excluded because of asthma; 2 for pregnancy; 10 for negative for skin test; and 11 using antihistamines medications. Of the 105 participants enrolled (56 in the intervention group and 49 in the control group) listed in Table 1. Females accounted for majority in this study with mean age of 42.4 ± 1.8 and 45.2 ± 1.7 of the intervention and control groups (range 18-78 years). About 92.9% presented with itching in intervention group, 85.7% presented with rhinorrhea in control group. Of those with medicine consumption, antihistamine used most in both groups. Avoidance of allergen was 100%. There resulted in similar baseline characteristics with regard to age, gender, numbers of positive allergen, presenting nasal symptoms and medication usage between 2 groups.

Acceleration of mean mucociliary clearance time (MCT) was 12.4 ± 6.9 to 8.5 ± 3.8 in intervention group and 11.7 ± 7.1 to 7.2 ± 4.3 in control group. Mean prolong MCT > 15 minutes decreased from 19.6% to 5.4% in intervention group, and 20.4% to 4.1% in control group. Improvement in mean nasal symptom scores was 16.8 ± 6.3 to 5.8 ± 3.8 in intervention group, and 14.5 ± 6.6 to 4.1 ± 2.5 in control group. Mean reducing medicine consumption was reported 73.2% in intervention group, 71.4% in control group (Table 2).

After adjusting data for gender, age and pre-treatment score, the difference in mucociliary clearance time change between 2 groups met the non-inferiority criterion. The mucociliary clearance time change in intervention group is slightly less than control group (-0.49 minutes with 95% CI, -2.30-1.33; $p=0.595$). The difference in nasal symptom score change between 2 groups also met the non-inferiority criterion too. The nasal symptom score change in intervention group is slightly less than control group (-0.85 minutes with 95% CI -1.71-0.01; $p=0.054$). Using of 0.45%NSS increase risk of medicine consumption about 3% (95% CI -0.14-0.20; $p=0.705$) (Table 3). In control group 6.1% ($n=3$) reported burning in the nose more than intervention group 1.8% ($n=1$), no other adverse effect was reported (Table 3).

Table 1 baseline demographic parameters of participants

Characteristic	Intervention (n=56)	Control (n=49)	P value
Age (year) mean+ SD	42.4±1.8	45.2±1.7	0.254
Gender			
Male	12(21.4%)	17(34.7%)	0.189
Female	44(78.6%)	32(65.3%)	
Numbers of positive allergen			
<4	43(76.8%)	36(73.5%)	0.821
≤4	13(23.2%)	13(26.5%)	
Presenting symptoms			
Sneezing	49(87.5%)	40(81.6%)	0.286
Itching	52(92.9%)	39(79.6%)	0.043
Nasal congestion	42(75.0%)	35(71.4%)	0.423
Rhinorrhea	51(91.1%)	42(85.7%)	0.290
Avoidance of allergen	56(100%)	49(100%)	
Medicine consumption			
Antihistamine	55(98.2%)	47(95.9%)	0.597
Pseudoephedrine	49(87.5%)	40(81.6%)	0.429
Intranasal steroid spray	10(17.9%)	16(32.6%)	0.112

Table 2 baseline primary outcomes for pre-treatment and post-treatment

	Intervention (n=56)	Control (n=49)	P value
MCT* (Pre-treatment)	12.4±6.9 (Range 5-29)	11.7±7.1 (Range 4-29)	0.620
MCT (Post-treatment)	8.5±3.8 (Range 2-20)	7.2±4.3 (Range 3-18)	0.109
Prolong MCT>15 minutes (Pre-treatment)	11(19.6%)	10(20.4%)	>0.999
Prolong MCT>15 minutes (Post-treatment)	3(5.4%)	2(4.1%)	>0.999
Nasal symptom score (Pre-treatment)	16.8±6.3	14.5±6.6	0.07
Nasal symptom score (Post-treatment)	5.8±3.8	4.1±2.5	0.008
Medicine consumption			
Increase/Same Dose	15(26.8%)	14(28.6%)	>0.999
Decrease Dose	41(73.2%)	35(71.4%)	

* MCT, Mucociliary clearance time

Table 3 Mucociliary clearance time change, nasal symptom score change and medication usage compared between groups post-treatment

	Parameter*		95% CI	P value
Mucociliary clearance time change				
0.45%NSS	Mean difference	-0.49	-2.30,1.33	0.595
Nasal symptom score change				
0.45%NSS	Mean difference	-0.85	-1.71,0.01	0.054
Medicine consumption				
0.45%NSS	Risk difference	0.03	-0.14,0.20	0.705

*Compared to 0.9%NSS, Adjusted for gender, age and pre-treatment score

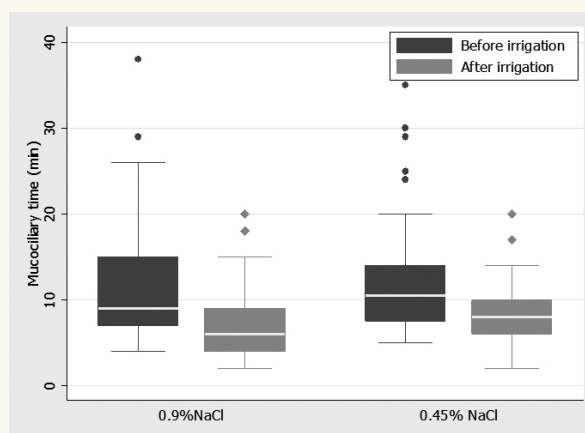


Figure 3 Showing treatment effect in mucociliary clearance time using 0.9% saline and 0.45% saline (before and after irrigation). Reduction of mucociliary clearance time is observed in both groups.

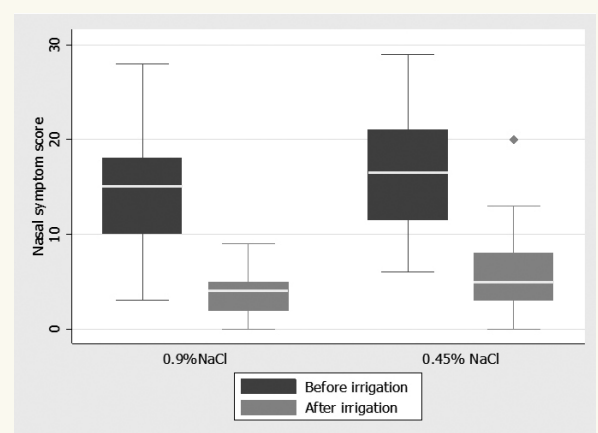


Figure 4 Showing treatment effect in nasal symptom score using 0.9% saline and 0.45% saline (before and after irrigation). Nasal score symptom is improved in both groups.

The modalities of treatment in allergic rhinitis include the use of pharmacotherapy, immunotherapy and education. Several studies have documented results by using nasal saline irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis.^{1, 16-19} It is a simple and inexpensive technique that relieves the symptoms of nasal conditions, reduces the use of medical resources and helps minimize antibiotic resistance.¹⁶ The benefits of irrigation are (1) better mucociliary clearance (2) direct physical cleaning by flushing out thick mucus and allergen¹ (3) removal of inflammatory mediators direct physical cleaning of inspissated mucus.¹

Isotonic saline solution was formally identified as an effective solution and found equivalent in efficacy and safety. Osmolarity is 310 mOsm/L nearly of blood serum (285 mOsm/L). Osmolarity of 0.45% saline solution is only 155 mOsm/L. Although osmolarity is known to affect ciliary beat frequency (CBF) and osmotic gradient but from the study²⁰ in human nasal turbinate mucosa has shown that both isotonic and hypotonic saline solution preserved the shape of each epithelial cell, the nucleus, the cytoplasmic organelles and ciliary ultrastructure so they did not induce changes in ciliary beat frequency (CBF). Kim¹⁷ found that mRNA expression levels of MUC5AC and MUC5B (major airway mucins) did not change after treatment with 0.3% (hypotonic saline) and 0.9% saline solution.

A randomized study of 105 patients investigated improvement in mucociliary clearance time and prolong MCT > 15 minutes of allergic rhinitis patients before and after using hypotonic (0.45%) or isotonic saline, the result had no significant difference between the groups. There is no consensus for normal MCT, most study such as Lale²¹ and Prior¹⁵ propose 7-15 minutes. Prolong MCT in patients with rhinitis had changed significantly in the rheology of mucus including edema.²² In vivo study Sood²⁰ found mucociliary clearance was equivalent in hypotonic (0.12%) and isotonic saline in 16 volunteers treated with the sodium blocker amiloride and various concentration of aerosolized saline following clearance with a gamma scan.

In our study most patients had sneezing and rhinorrhea. Total symptom scores were recorded and an

improvement was calculated in both groups. It was found no significant difference between the groups.

All seventy six patients in both groups reported decrease with medicine consumption (41 patients for hypotonic saline, 35 patients for isotonic saline) but in hypotonic saline group was no significant difference when compared to isotonic saline group. The patients used isotonic saline solution had reported burning in the nose more than participants used 0.45% saline solution, all of the participants had no serious adverse effects.

Our findings indicate that even though there was improvement; there was no significant difference between the groups treated with 0.45% hypotonic saline and 0.9% isotonic saline.

Methodologic and recruitment strengths of this study include effective randomization, low missing data rates and high compliance rate. A limitation of our study included time study that affected to numbers of participants. The power to detect a clinically significant difference is not particularly high. It is possible that a study with adequate subjects might detect a clinical significantly in improvement mucociliary clearance time and nasal symptom score.

Despite limitations, we believe that there is greater chance of benefits to patients because there is a likelihood of a good compliance, the reduction of adverse effects, and decreasing cost of 0.45% saline solution compared to isotonic saline solution. The patients maybe receive saline from the hospital or prepare at home by using 0.9% normal saline mixed with sterile water.

Conclusions

Hypotonic saline was non-inferior to isotonic saline to improve nasal symptom scores and mucociliary clearance in allergic rhinitis patients. Using hypotonic saline solution can be recommended as adjuvant therapy in allergic rhinitis.

Acknowledgement

We thank Siphawit Phaksupharat (Pharmacist), Kumlung Chayanin (Pharmacist) and Alisa Khantharak (Pharmacy Technician) for their assistance in saline preparation.

1. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Kooman C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACT position statement from the EAACI. *Allergy* 2001;56:813-24.
3. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haahtela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977-1991. *Scand J Soc Med* 1995;23:60-5.
4. Uthaisangsook S. Prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in the university population of Phitsanulok, Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunology* 2007; 25:127-32.
5. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29-32.
6. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
7. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Levenson GE. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:44-8.
8. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:537-41.
9. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:602-5.
10. Rabone SJ, Saraswati SB. Acceptance and effects of nasal lavage in volunteer woodworkers. *Occupat Med* 1999;49:365-9.
11. Holmstrom M, Rosen G, Wahlander L. Effect of nasal lavage on nasal symptoms and physiology in wood industry workers. *Rhinology* 1997;35:108-12.
12. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. *J allergy Clin Immunol*. 1988 May;101(5):602-5.
13. Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY, et al. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124: 313-6.
14. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy* 2002;57:107-14.
15. Prior MJ, Schofield K, Boivin CM, Anderson P, Drake-Lee AB. Assessment of mucociliary transport in patients with chronic mucoid rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24:242-6.
16. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Berardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:140-3.
17. Kim CH, Hyun Song M, Eun Ahn Y, Lee JG, Yoon JH. Effect of hypo-, iso- and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells. *Acta Otolaryngol* 2005 ;125:1296-300.
18. Topal B, Ozsoylu S. Are antibiotic required for the treatment of acute sinusitis in children. *Yeni Tip Dergisi* 2001;18(suppl):58-60.
19. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997;107:500-3.
20. Kang Soo Lee, Chang Ho Lee, Yang-Gi Min. Effects of Saline Solution on Ciliary Movement in Human Nasal Epithelium in vitro. *J Rhinol* 2000;7:132-6.
21. Lale AM, Mason JD, Jones NS. Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clinic Otolaryngol Allied Sci* 1998;23: 388-96.
22. Mukara BK, Mugwe P. Mucociliary clearance time in patients with and without rhinitis. *East Cent Afr J surg* 2014;19:30-4. ●

ความสัมพันธ์ระหว่างการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดกับการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน

อภิชัย สิริกุลจิรา ผ.บ.

กลุ่มงานเวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี แขวงคันนายาว เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร 10230

Abstract : The Relationship between Blood Sugar Control and the Risk of Dementia in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Sirakuljira A

General Practice Department, Nopparat Rajathanee Hospital,
Khwang Khanna Yao, Khet Khanna Yao, Bangkok, 10230

(E-mail : apichai0111@gmail.com)

The Cross-Sectional Descriptive Study aimed to find the relationship between blood sugar control and the risk of Dementia disease in patients with diabetes mellitus type 2. The 258 patients with diabetes mellitus type 2 were diagnosed and treated continuously at OPD GP of Nopparat Rajathanee Hospital. They were divided into 2 groups, i.e., controllable blood sugar group and uncontrollable blood sugar group. Tools used in this research were Case Record Form of Patient with Diabetes Mellitus Type 2 that passed content validity test conducted by the experts and MMSE-Thai 2002 Test that was the standard test. Data were collected from patients with diabetes mellitus type 2 who were 40 years old and over during July 15th, 2016 to August 31st, 2016. Descriptive statistics of percentage, mean, standard deviation and Chi Square test were employed. The results showed that 258 patients with diabetes mellitus type 2 were divided into 2 groups (controllable and uncontrollable blood sugar group) with 129 patients each. Dementia was found in 12 patients (9.3%) in uncontrollable blood sugar group, and 4 patients (3.1%) in controllable blood sugar group. Patients with diabetes mellitus type 2 in uncontrollable blood sugar group had higher risk on Dementia than those of patients in controllable blood sugar group by 3.20 times (OR=3.20, 95%CI 1.10 – 2.99). Sex and educational background were not significantly different. According to such research, the findings showed that patients with diabetes mellitus type 2 in uncontrollable blood sugar

group had no higher risk on Dementia than patients with diabetes mellitus type 2 in controllable blood sugar group. As a result, the goal for treating patients with diabetes mellitus type 2 to decrease risk of Dementia was to control blood sugar to be in the range from 110-130 mg. /dl, and accumulated blood sugar should to be <7% upon standard criteria.

Keywords: Blood sugar control, Dementia, Relationship, Patients with diabetes mellitus type 2

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินระหว่างกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกับกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน จำนวน 258 ราย ที่มารับการตรวจรักษาต่อเนื่องที่ห้องตรวจโรคทั่วไป โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน ซึ่งผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาจากผู้เชี่ยวชาญและแบบทดสอบสภาพสมองเบื้องต้นเป็นภาษาไทย MMSE-Thai 2002 ซึ่งเป็นแบบทดสอบมาตรฐาน มีการเก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ระหว่างวันที่ 15 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2559 ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินทั้งหมดจำนวน 258 ราย โดยมี 2 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุมได้ดีและกลุ่มที่ควบคุมไม่ได้ กลุ่มละ 129 รายเท่ากัน พบภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในกลุ่มที่ควบคุม

ระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ 12 ราย (ร้อยละ 9.3) และพบในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี 4 ราย (ร้อยละ 3.1) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้มีโอกาสเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมมากกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี 3.20 เท่า (95%CI 1.10 - 2.99) โดยที่พบว่าปัจจัยเรื่องเพศ การศึกษาไม่ได้มีความแตกต่างกัน จากการค้นพบดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้มีความเสี่ยงสมองเสื่อมมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ดังนั้นเป้าหมายในการรักษาเพื่อลดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินจึงควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ระหว่าง 110-130 มก./ดล. และน้ำตาลในเลือดสะสม < 7% ตามเกณฑ์มาตรฐาน

คำสำคัญ : การควบคุมน้ำตาลในเลือด ภาวะสมองเสื่อม ความสัมพันธ์และผลกระทบ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน

บทนำ

ภาวะสมองเสื่อม (Dementia) เป็นกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียการทำงานของสมองขั้นสูง (Higher Cortical Function) หลายส่วนร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ พฤติกรรม รวมทั้งบุคลิกภาพ เป็นผลให้รบกวนการทำงาน การเข้าสังคม หรือการมีสัมพันธภาพบุคคลอื่น¹ โรคสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease ; AD) และโรคสมองเสื่อมชนิด Vascular Demetia (VaD)² เป็นโรคสมองเสื่อมที่พบบ่อย มีสาเหตุเนื่องจากมีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดสมอง และความผิดปกติของหลอดเลือด โรคสมองเสื่อมชนิด Vascular Dementia พบได้บ่อยมีการประมาณว่าในผู้สูงอายุ 100 ราย ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีจะพบได้ถึง 1-4 ราย และความชุกเพิ่มเป็น 14-16 ราย ในผู้สูงอายุที่อายุเกิน 80 ปี และจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงการเกิดโรคมากขึ้น 1-2 เท่า ในผู้สูงอายุที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย³

ในปัจจุบันภาวะสมองเสื่อมพบได้มากขึ้น เนื่องจากประชากรมีอายุยืน ดังจะพบว่าปัจจุบันทั่วโลกเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุมากขึ้น สำหรับประเทศไทยอายุขัยเฉลี่ยของประชากรไทยในปัจจุบันคือ 72 ปีโดยผู้ชายมีอายุขัยเฉลี่ย 68 ปีและผู้หญิงมีอายุขัยเฉลี่ย 75 ปี และพบอุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุร้อยละ 2 - 9.88 องค์การอนามัยโลก⁴ ได้ประมาณการว่า จะมีผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม 18 ล้านคนในทวีปยุโรป แอฟริกา เอเชีย และลาตินอเมริกา และในปี 2563 จะเพิ่มขึ้นนั้นเป็น 29 ล้านคน มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ในปี พ.ศ. 2540 มีผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ 2.32 ล้านคน และคาดการณ์ว่าจะเพิ่มขึ้น 4 เท่าในอีก 50 ปีข้างหน้า แต่ถ้ามีวิธีการที่สามารถชะลอการเกิดโรคได้ 2 ปี จะมีผู้ป่วยลดลงได้ 2 ล้านคน ถ้าชะลอได้ 1 ปี จะลดลงได้ 800,000 คน ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคจึงเป็นการดูแลผู้สูงอายุที่สำคัญ⁵

โรคสมองเสื่อมในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาให้หายขาดได้ การรักษาเป็นเพียงชะลอการดำเนินของโรค การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ในวัยก่อนที่จะเป็นโรคสมองเสื่อมได้ ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายและการสูบบุหรี่ซึ่งโรคเบาหวานเป็นปัจจัยเดียวของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคสมองเสื่อมโดยไม่ขึ้นกับอายุ ในการศึกษาที่เป็น Observational Cohort Study หนึ่งพบว่าผู้ที่เป็นเบาหวานมีโอกาสเกิดโรคสมองเสื่อมมากกว่าคนที่ไม่เป็นเบาหวาน 1.85 เท่า (95% CI 1.34 to 2.56) และการควบคุมเบาหวานให้ดีขึ้นสามารถลดการเกิดโรคสมองเสื่อมถึง 4.9 เท่า (9.5% CI 1.9-8.0)⁶ อย่างไรก็ตามบางรายงานพบว่าผู้ป่วยโรค AD ที่เป็นเบาหวาน กลับมีสติปัญญาลดลงช้ากว่าผู้ป่วยโรค AD ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน โดยกลุ่มที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยกลับพบว่ามีพยาธิสภาพในสมองแบบ AD ที่มีผลต่อการแก้ไขปัญหาน้อยกว่า กล่าวคือ มี amyloid plaques และ neurofibrillary tangles น้อยกว่า⁷ นอกจากนั้นยังพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำก็มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคสมองได้เช่นกัน โดยความถี่ของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำสัมพันธ์กัน โอกาสการเกิดโรคสมองเสื่อมมากขึ้น จากสถิติผู้ป่วยเบาหวานในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานีในปี 2558 มีประมาณ 4,000 ราย ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุ ดังนั้นการค้นหาผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อโรคสมองเสื่อมโดยเร็วจะเป็นการป้องกันที่ดีที่สุด ดังนั้นผู้ศึกษาจึงต้องการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน ระหว่างกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี กับกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ เพื่อนำผลศึกษาไปกำหนดแนวทางการเฝ้าระวังและติดตามภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป โดยเริ่มเก็บข้อมูล ระหว่างวันที่ 15 กรกฎาคม 2559 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2559 ประชากรกลุ่มตัวอย่างจากการศึกษาต้องการเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกับกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ จากงานวิจัยที่ผ่านมาของ Toshihar² พบสัดส่วนการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานประมาณ 7.9 เท่า จึงทำการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยการเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์สถิติโดยใช้โปรแกรม N4STUDIES

Version 14.1 ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 129 ราย ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 258 คน โดยการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี 129 ราย และกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ 129 ราย เช่นเดียวกัน

● Inclusion ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี

1. ผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดไม่พึ่งอินซูลิน เป็นเพศชายหรือเพศหญิง
2. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ที่มีค่า FBS 70 - 130 มก./ดล. หรือ HbA1C < 7% หรือ post prandial BS < 180 มก./ดล. ค่าใดค่าหนึ่งอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกันในช่วง 6 เดือน

● Exclusion ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี

1. มีภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน เช่น ภาวะแทรกซ้อนที่ตา ไต เท้า
2. มีการใช้ยาทางจิตเวช
3. มีการบาดเจ็บที่ศีรษะ
4. มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย

● Inclusion ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินเพศชายหรือเพศหญิง
2. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่มีอายุมากกว่า 40 ปี
3. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่มีผลการตรวจระดับน้ำตาลในเลือด FBS > 130 มก./ดล. หรือ HbA1C > 7% หรือ postprandial BS > 180 มก./ดล. ค่าใดค่าหนึ่ง อย่างน้อย 2 ครั้งในช่วง 6 เดือน

● Exclusion ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้

เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี

● นิยามศัพท์

ภาวะเสี่ยงสมองเสื่อม หมายถึง กลุ่มของอาการที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียการทำงานของสมองหลายส่วนร่วมกัน มีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ พฤติกรรมรวมทั้งบุคลิกภาพ เป็นผลให้รบกวนการทำงาน การเข้าสู่สังคม หรือการมีสัมพันธภาพกับบุคคลอื่น การประเมินภาวะสมองเสื่อมในการศึกษานี้จะใช้แบบทดสอบ MMSE-THAI 2002

โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน หมายถึง โรคเบาหวานชนิดที่มีผลจากการมีภาวะดื้ออินซูลินร่วมกับภาวะบกพร่องใน

การผลิตอินซูลินที่เหมาะสม มักพบในผู้ที่อายุ 40 ปีขึ้นไป มีค่า Fasting Plasma Glucose (FBS) ≥ 126 มก./ดล.⁴ โดยผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี หมายถึงผู้ป่วยที่มีค่า 1) FBS อยู่ระหว่าง 70-130 มก./ดล. 2) HbA1C < 7% 3) Postprandial BS < 180 มก./ดล. ค่าใดค่าหนึ่ง ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งในช่วง 6 เดือน⁶

เก็บรวบรวมข้อมูล โดยแบบสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่างและแบบคัดกรองภาวะสมองเสื่อมโดยใช้แบบทดสอบสภาพสมอง เบื้องต้นฉบับภาษาไทย (MMSE-Thai 2002) ซึ่งแปลมาจากแบบประเมินสภาพสมองเบื้องต้น (Mini-mental State Examination : MMSE) พัฒนาโดย Folsstein, Folsstein & Mchugh เมื่อปี 1975 ประกอบไปด้วยการประเมิน 6 ด้านคือ การรับรู้สถานที่ การจดจำ ความตั้งใจ การคำนวณ การใช้ภาษา การระลึกได้ แบบประเมินนี้ได้รับความนิยม ใช้คัดกรองภาวะสมองเสื่อมมากที่สุดและได้แปลเป็นหลายภาษารวมทั้งภาษาไทย ใช้ชื่อแบบทดสอบสภาพสมองเบื้องต้นฉบับภาษาไทย พ.ศ. 2542 (MMSE-Thai 2002) แปลโดยคณะกรรมการการจัดทำแบบทดสอบสภาพสมองเบื้องต้นและสถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ (2542) ที่ยังคงแก่นและความหมายของแบบทดสอบต้นฉบับภาษาไทยไว้โดยการเจาะลึกถึงแก่นแท้ของแต่ละคำถามทั้ง 11 ข้อ คงความหมายดั้งเดิมของภาษาและวัฒนธรรมทางภาษาของคำถามไว้ โดยไม่มีการตัด หรือการเติม การปรับเปลี่ยนของแต่ละคำถาม (วันดี โภคะกุลและคณะ, 2542) เป็นแบบประเมินที่นิยมใช้เนื่องจากใช้เวลาในการประเมินน้อยโดยใช้เวลาประมาณ 5-10 นาที

● สถิติในการวิเคราะห์ และประมวลผลข้อมูล

1. ข้อมูลส่วนบุคคล ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistic) จำนวนและร้อยละ
2. ภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมใช้คะแนนจุดตัด (Cut-off point) ที่สงสัยภาวะนี้ < 17 คะแนนและ < 22 คะแนน สำหรับกลุ่มผู้ที่เรียนระดับประถมศึกษา และกลุ่มที่เรียนสูงกว่าระดับประถมศึกษา ตามลำดับ¹⁷ ใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงด้วยจำนวนและร้อยละ
3. การเปรียบเทียบสัดส่วนของการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ ใช้สถิติอนุมาน (Inferential statistic) ได้แก่ Chi-Square test ทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Odd ratio , 95% CI

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เข้าร่วมโครงการวิจัยมีจำนวน 258 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้กลุ่มละ 129 ราย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีและกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มควบคุมระดับน้ำตาล ในเลือดได้ดี		กลุ่มควบคุมระดับน้ำตาล ในเลือดไม่ได้	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ				
ชาย	49	38.0	56	43.4
หญิง	80	62.0	73	56.6
อายุ (ปี)	$\bar{x} = 62.27, SD = 9.59$		$\bar{x} = 60.36, SD = 9.78$	
40-49	11	8.5	13	10.1
50-59	38	29.5	55	42.6
60-69	50	38.8	40	31.0
70-79	23	17.8	14	10.9
≥ 80	7	5.4	7	5.4
การศึกษา				
ประถมศึกษาตอนต้น	71	55.0	76	58.9
ประถมศึกษาตอนปลาย	18	14.0	18	14.0
มัธยมศึกษาตอนต้น	7	5.4	9	7.0
มัธยมศึกษาตอนปลาย	5	3.9	5	3.9
ปวช.	9	7.0	12	9.3
ปวส.	17	13.2	9	7.0
ปริญญาตรี	2	1.6	0	0
อาชีพ				
รับจ้าง	37	28.7	29	22.5
รับราชการ	19	14.7	23	17.8
ค้าขาย	10	7.8	6	4.7
ธุรกิจส่วนตัว	0	0	2	1.6
ไม่ได้ทำงาน	63	48.8	69	53.5
สิทธิการรักษา				
บัตรทอง	41	31.8	35	27.1
จ่ายตรง	63	48.8	66	51.2
จ่ายเอง	22	17.1	22	17.1
ประกันสังคม	3	2.3	6	4.7
อายุที่เริ่มป่วยด้วยเบาหวาน (ปี)	$\bar{x} = 54.64, SD = 8.85$		$\bar{x} = 51.80, SD = 8.52$	
40-49	36	27.9	53	41.1
50-59	53	41.1	57	44.2
60-69	32	24.8	15	11.6
70-79	7	5.4	1	0.8
≥ 80	1	0.8	3	2.3
ระยะเวลาที่ป่วยด้วยเบาหวาน (ปี)	$\bar{x} = 7.57, SD = 6.07$		$\bar{x} = 9.33, SD = 7.1$	
1-5	65	50.3	48	37.2
6-10	28	21.7	32	24.8
11-15	22	17.1	29	22.5
16-20	11	8.5	15	11.6
21-25	2	1.6	2	1.6
>25	1	0.8	3	2.3

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีพบภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมร้อยละ 3.10 กลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้พบภาวะสมองเสื่อมร้อยละ 9.30 ซึ่งมีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p < .050$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้แสดงรายละเอียด อายุ เพศ และการศึกษา

ภาวะเสี่ยงสมองเสื่อม	กลุ่มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี		กลุ่มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้		p
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
รวมภาวะเสี่ยงสมองเสื่อม	4	3.10	12	9.30	<.050
อายุ					
50-59	-	-	1	0.76	
60-69	1	0.77	5	3.87	
70-79	3	2.33	6	4.65	
การศึกษา					
ประถมศึกษาตอนต้น	1	0.78	4	3.10	
ประถมศึกษาตอนปลาย	2	1.55	3	2.28	
มัธยมศึกษาตอนต้น	-	-	2	1.62	
มัธยมศึกษาตอนปลาย	1	0.77	1	0.76	
ปวช.	-	-	1	0.76	
ปริญญาตรี	-	-	1	0.76	

ผล

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี มีอายุมากที่สุดระหว่าง 60-69 ปี ร้อยละ 38.8 อายุเฉลี่ย 62.27 ปี กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ เป็นเพศหญิงร้อยละ 56.6 มีอายุระหว่าง 50-59 ปี มากที่สุดร้อยละ 42.6 อายุเฉลี่ย 60.36 ปี กลุ่มที่ควบคุมได้ดีและควบคุมไม่ได้ทั้งสองกลุ่ม มีข้อมูลจบการศึกษาระดับประถมศึกษาตอนต้นร้อยละ 55.0 และ 58.9 เป็นเพศหญิงร้อยละ 62.0 และ 56.6 ส่วนใหญ่ไม่ได้ประกอบอาชีพร้อยละ 48.8 และ 53.5 ใช้สิทธิการรักษาจ่ายตรงร้อยละ 48.8 และ 51.2 อายุที่เริ่มป่วยด้วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินระหว่างอายุ 50-59 ปี ร้อยละ 41.1 และ 44.2 ระยะเวลาที่ป่วยด้วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินอยู่ระหว่าง 1-5 ปี ร้อยละ 50.3 และ 37.2 มีดัชนีมวลกายระดับปกติร้อยละ 50.4 และ 48.1 รับการรักษาด้วยยารับประทานและการควบคุมอาหารร้อยละ 98.4 และ 95.3 การใช้อินซูลินชนิดฉีดร่วมกับยารับประทาน

ร้อยละ 1.6 และ 4.7 ส่วนใหญ่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ร้อยละ 92.2 และ 90.7 ไม่สูบบุหรี่ร้อยละ 98.4 และ 91.5 มีการใช้ยารักษาความดันโลหิตสูงร่วมด้วยร้อยละ 38.8 และ 47.3 มีการใช้ยาลดไขมันในเลือดร่วมด้วยร้อยละ 27.9 เท่ากันทั้งสองกลุ่ม มีการออกกำลังกายโดยการเดินเช่นเดียวกันทั้งสองกลุ่มคิดเป็นร้อยละ 41.1 มีการเข้าร่วมกิจกรรมทางสังคมร้อยละ 26.4 และ 29.5 มีการอ่านหนังสือเป็นประจำร้อยละ 34.9 และ 38.8 มีการเขียนหนังสือเป็นประจำร้อยละ 18.6 และ 17.8 ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินมีภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมทั้งหมด 16 ราย เมื่อเปรียบเทียบภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน พบในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ได้ 12 ราย และพบในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี 4 ราย สรุปได้ว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ มีโอกาสเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมมากกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี 3.20 เท่า (95% CI 1.09-2.99)

ภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน 16 ราย โดยพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.30 และในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.10 ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุ และเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีอายุเพิ่มขึ้น โดยที่พบว่าปัจจัยด้านเพศและการศึกษาไม่มีข้อแตกต่างกันสำหรับโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และเนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้มักจะมีระดับไขมันคลอเรสเตอรอลและความดันโลหิตสูงด้วย ซึ่งจะทำให้หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมองแข็งตัวหรือมีการตีบตัวผิดปกติ ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองลดลง ถ้าลดลงมากจนถึงระดับที่ไม่เพียงพอกับการใช้งานของสมองก็จะทำให้เนื้อสมองตายไป เนื้อสมองส่วนที่ตายไปนั้น ถ้าเกิดขึ้นในพื้นที่เล็กๆ ก็อาจจะยังไม่มีอาการในระยะแรก แต่ถ้ามีการตายของเนื้อสมอง เนื่องจากการขาดเลือดนี้เกิดขึ้นซ้ำแล้วซ้ำอีกจนเนื้อสมองมีการตายเป็นจำนวนมาก จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหลงลืมหรือสมองเสื่อมได้ ถึงแม้ว่าจะมีเส้นเลือดอุดตันเพียงครั้งเดียวก็ตาม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาด บริเวณของสมองที่มีการเสียหายเนื่องจากขาดเลือดไปเลี้ยง โดยโรคเบาหวานและภาวะดื้อต่ออินซูลินตลอดจนระดับน้ำตาลที่สูงอยู่นาน จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคอัลไซเมอร์สูงกว่าคนปกติเป็น 2 เท่า⁸

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากโรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมโดยเฉพาะกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ ดังนั้นเป้าหมายสำคัญของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่ไม่เคยเป็นโรคสมองเสื่อมหรือมีสาเหตุอื่นๆ ต่อการเกิดภาวะดังกล่าว ให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับ 70-130 มก./ดล. และน้ำตาลสะสม (HbA1C) <7% น่าจะเป็นการป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ดี ควรมีการประเมินภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินทั้งในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้และไม่ได้ทุกราย ทุก 6 เดือน เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันภาวะสมองเสื่อมและควรศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน เพื่อนำผลการวิจัยมาพัฒนาโปรแกรมการดูแลรักษาเพื่อป้องกันภาวะเสี่ยงสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน

References

1. ปณิตา ลิ้มปะวัฒนา. Preventive Strategies of Dementia. สมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2554; 1: 16-23.
2. Toshiharu N. Diabetes mellitus and dementia. Curr diab Rep 2014 ;14 : 1-9.
3. Barky A, Hou AC. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. Clin Interv Aging 2007; 2: 327-35.
4. World Health Organization. World Health Statistics 2012: World Health Organization [serial online]. 2012 [cited 2012 Jun 12]. Available from: http://www.who.int.gho/publicational/world_health_statistics/2012/enl.
5. วีระศักดิ์ เมืองไพศาล. ปัจจัยเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อมและการป้องกัน [อินเทอร์เน็ต]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.si.maidol.ac.th/sidoctor/e-pl/article/detail>. สืบค้นเมื่อ 22 มีนาคม 2558.
6. Ritchie K, Carriere I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin ML. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. BMJ 2010; 341-3885.
7. Middleton LE, Yaffe K. Targets for the prevention of dementia. J Alzheimers DIS. 2010; 20: 915-24.
8. สิรินทร ฉั่นศิริกาญจน์. ความรู้เรื่องโรคสมองเสื่อม [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 2 ธ.ค.2558] เข้าถึงได้จาก: <http://rxra.com.article003.html>. ●

Polycythemia in the Young

Insiripong S

Yingsitsiri W

Boondumrongsagul J

Hematology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital,
Mueang Nakhon Ratchasima, Nakhon Ratchasima, 30000

(E-mail : chaikorat@gmail.com)

บทคัดย่อ : ภาวะเม็ดเลือดแดงมากในผู้ป่วยอายุน้อย

สมชาย อินทศิริพงษ์ พ.บ.

วัชรินทร์ บึงสิทธิ์สิริ พ.บ.

จรี บุญดำรงสกุล พ.บ.

หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

ภาวะเม็ดเลือดแดงมาก เป็นภาวะที่มีมวลเม็ดเลือดแดงมากเกินไปในทางปฏิบัติใช้ความเข้มข้นฮีโมโกลบินมากกว่า 18.5 กรัม% ในเพศชาย และมากกว่า 16.5 กรัม% ในเพศหญิงเป็นเกณฑ์ รายงานนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยภาวะเม็ดเลือดแดงมาก ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในปี 2554-2558 ซึ่งมี 10 ราย เป็นชาย 9 ราย หญิง 1 ราย อายุ 24 ถึง 31 ปีเฉลี่ย 26.8 ± 2.7 ปีมาพบแพทย์ด้วยอาการที่แตกต่างกัน ความเข้มข้นฮีโมโกลบินระหว่าง 17.3-21.3 กรัม% เฉลี่ย 18.3 ± 1.3 กรัม% ไม่มีใครมีโรคหัวใจ หรือออกซิเจนในเลือดต่ำ ม้ามไม่โต ผู้ป่วย 6 ใน 10 ราย สูบบุหรี่ประจำ มีผู้ป่วยเพียง 2 รายเท่านั้นที่มี JAK2 V617F mutation เป็นชายและหญิงอย่างละ 1 ราย และเฉพาะสองรายนี้เท่านั้นที่ต่างก็มี Panmyelosis ในขณะที่รายอื่นๆ ปริมาณเซลล์ในไขกระดูกปกติ ระดับ Erythropoietin (EPO) ในกลุ่มที่ไม่มี JAK2 mutation เฉลี่ย 5.2 ± 3.6 mIU/มล, พิสัย 1.0 ถึง 10.0 mIU/มล ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มี JAK2 V617F ที่ EPO มี 2.2 ± 0.9 mIU/มล ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเจาะเลือดออกบ่อยๆ เพื่อให้ค่า Hct ใกล้เคียง 45% ร่วมกับการรักษาโรคเดิม ติดตามการรักษา 2 เดือนต่อมา พบว่ากลุ่มที่ไม่มี JAK2 V617F ความเข้มข้นฮีโมโกลบินกลับเป็นปกติทุกราย เฉลี่ย 14.5 กรัม% ส่วนในผู้ป่วยที่มี JAK2 V617F mutation พบค่า ฮีโมโกลบิน 17.9 กรัม% ในเพศชาย และ 15.5 กรัม% ในเพศหญิงเนื่องจาก

ไม่มีการตรวจมวลของเม็ดเลือดแดง จึงสรุปได้ไม่ชัดเจนว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มี JAK2 V617F mutation ทั้ง 8 รายนั้น เป็นภาวะเม็ดเลือดแดงมากแบบปฐมภูมิหรือไม่

คำสำคัญ : ภาวะเม็ดเลือดแดงมาก ผู้ป่วยอายุน้อย ภาวะเม็ดเลือดแดงมากแบบปฐมภูมิ

Abstract

Polycythemia is the state of an increase of the red blood cell (RBC) mass and usually represented by the hemoglobin (Hb) concentration in practice that is more than 18.5 g% for males and 16.5 g% for females. This report was a retrospective study on the polycythemia patients of less than 40 years of age in the department of medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital between 2011 and 2015. Ten patients, nine males and one female were recruited. Ages ranged from 24 to 31, and mean age was 26.8 ± 2.7 years. The manifestation of each patient was totally different. Their Hb ranged from 17.3 to 21.3 g%, mean 18.3 ± 1.3 g%. No one had heart disease, hypoxemia and splenomegaly. Six patients were regular smokers. Only 2 patients, one man and one woman, had not only JAK2 V617F mutation but also

panmyelosis. The others had normocellularity. The mean EPO in JAK2 V617F-negative group was 5.2 ± 3.6 mIU/ml, ranging from 1.0 to 10.0 mIU/ml and was not different from 2.2 ± 0.9 mIU/ml of the JAK2 V617F-positive group. Phlebotomy was frequently performed for keeping Hct around 45% while the underlying diseases were also treated. At two-month follow-up, the Hb level among the JAK2 V617F-negative group became normal, mean 14.5 g%. For the JAK2 V617F-positive group, Hb level was 17.9 g% in male and 15.5 g% in female patient. Because the RBC mass was not studied, the 8 JAK2 V617F-negative patients could not be definitely diagnosed whether they had primary polycythemia.

Keywords : Polycythemia, The Young, Polycythemia Vera

Introduction

Polycythemia is the state of an increase of the RBC mass that is officially represented by the high hemoglobin (Hb) concentration or high hematocrit (Hct) in clinical practice. It can be classified as polycythemia vera (PV), the autonomous production of the erythroid precursors, and the secondary polycythemia which is the increased RBC production responding to the increased EPO level mainly due to the hypoxia from any cause. To distinguish PV from the secondary polycythemia, WHO proposed the criteria; 2 major : the presence of the JAK2 mutation and the high Hb, >18.5 g% for males and >16.5 g% for females, and 3 minor : the panmyelosis in the bone marrow, low serum EPO and the endogenous erythroid colony formation in vitro. To make the diagnosis of PV, it needs 2 major criteria or the presence of high Hb level and 2 minor criteria¹.

For PV, it is the disease predominantly of the 6th decade and more prominently in males² but for the secondary polycythemia, it can occur in the any group depending on the etiologies, congenital or acquired.

If PV is found in the individuals with less than 40 years of age, it is considered unusual and called PV in the young³⁻⁴. So far, it has been occasionally reported⁵. Herein, we report case series of polycythemia in the young Thai patients and some of them fulfilled the criteria of PV.

Patients and Methods

This retrospective study was aimed to describe the patients who were referred to the hematology unit because of having polycythemia during routine investigation at the Department of Medicine, Maharajit Nakhon Ratchasima Hospital between 2011 and 2015. Their chief complaints were individually different but the patients who had hypoxia, cyanotic heart disease, diabetes insipidus, high O_2 affinity hemoglobinopathy, chronic kidney or liver disease, or diuretic usage, would be excluded. All were investigated for JAK2 V617F mutation using the PCR method. The demographic and clinical data were expressed as percent, mean $\pm$ standard deviation and analyzed with student-T test, p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Within the 5-year period, 10 cases, 9 males and 1 female were recruited. The chief complaints or underlying diseases were exclusively different in each patient including the cerebral venous sinus thrombosis, CVA, chronic headache, head injury, convulsion with subarachnoid hemorrhage, acute myocardial infarction with nephrotic syndrome, sudden left blindness, sudden dyspnea, abdominal pain and the last patient who was the only one lady, searching for the routine health check-up. Smoking was found in 6 of 10 (60%), frequent drinking in 7 of 10 (70%).

Their ages ranged from 24 to 31, mean 26.8 ± 2.7 years. The initial hematologic parameters were shown in the table.

Table showed the initial hematologic parameters of 10 patients with polycythemia

	range	mean±SD
Age (years)	24-31	26.8±2.7
Hb (g%)	17.3-21.3	18.8±1.3
WBC (/mm ³)	5,700-25,400	12,630±7,162.6
Platelet (/mm ³)	156,000-701,000	267,800±160,898
Serum EPO (mIU/ml)	1.0-10.0	4.5±3.3
O ₂ saturation (%)	95-100	98.9±1.7
MCV (fl)	70.7-109.6	90.0±10.2
Ferritin (ng/ml)	10.6-718.6	223.4±291.3

Note : Hb-hemoglobin, WBC-white blood cell, EPO-erythropoietin, O₂-oxygen, MCV-mean corpuscular volume

Discussion

The JAK2 V617F mutation was found in 2 patients (20%) who had neither smoking nor drinking. And one of them was the only one female of our series.

The mean serum EPO was 4.5±3.3 mIU/ml (normal 3.7-29.5). If the patients were allocated into the JAK2 V617F-negative and positive, the EPO of the former was 5.2±3.6, range 1.0-10.0, compared to 2.2±0.9 mIU/ml of the latter, p 0.15.

Hb typing using the high performance liquid chromatography method, the Hb E trait was found in one man who had no JAK2 V617F mutation while the others had normal Hb constituents.

The bone marrow biopsy were allowed in 7 patients, only 2 patients who had JAK2 V617F mutation had panmyelosis while the rest without JAK2 V617F had normocellularity and normal trilineage.

During admission, phlebotomy was performed in every case every one to three days hopefully to bring the Hct to be around 45% before discharge. The main active diseases were appropriately treated in each patient. At the 2-month follow-up, Hb levels in all JAK2 V617F-negative patients became normal, ranging from 12.9 to 15.6, mean 14.5 g%. Among the patients with JAK2 V617F mutation, the Hb level was 17.9 g% in male and 15.5 g% in female.

Only 2 from 10 patients had JAK2 V617F mutation along with the panmyelosis and the low EPO, so only these 2 patients completely fulfilled the criteria and could be definitely diagnosed as PV in the young while the rest had only polycythemia, no panmyelosis, no JAK2 V617F, normal or low EPO, the diagnosis of PV could not be concluded⁶ even though JAK2 was actually found only in 3 from 11 PV patients with less than 20 years of age⁷. When the criteria for diagnosis of PV in JAK2-negative are considered, only 3 from our 8 patients had Hct>60% but no one had neutrophil >10,000/mm³ or platelet >450,000/mm³ or splenomegaly⁸.

At the 2-month follow-up, the Hb level among all JAK2 V617F-negative men became normal. It seemed they had transient polycythemia during some active diseases but the diagnosis of spurious polycythemia could not be made due to lack of the demonstration of the normal RBC mass⁹. Some authors claimed that high Hb level was not a good delegate of the increased RBC mass and could not be used to separate PV and apparent polycythemia because of its low sensitivity and low specificity¹⁰.

Some authors showed that the minority of JAK2 V617F-negative PV patients may have other JAK2 mutations, eg., exon 12¹¹. And all patients with this mutation always have only erythrocytosis, no leukocytosis, no thrombocytosis¹². Moreover, they are always younger than the JAK2 V617F-positive group¹³ but test for JAK2 exon 2 mutation is not available in our hospital.

Although the median survival of PV in the young is more than 23 years, the life expectancy is markedly lower than in the general population because PV may evolve into acute leukemia or myelofibrosis⁴. Moreover PV is more commonly found in the first degree relatives of the patients¹⁴ probably due to the abnormal genes transmission¹⁵, therefore when PV in the young is faced, the birth control should be strongly emphasized. And any study for making the definite diagnosis of PV should be attempted. And for treating PV in the young, hydroxyurea should be avoided because in the long term use, it may be associated with the occurrence of acute leukemia¹⁶.

The EPO among JAK2 V617F-positive is not different from that of JAK2 V617F-negative groups. It is expected to increase in hypoxic polycythemia but it is metabolized

by its target cells and its production is suppressed by erythrocytosis or an increased blood viscosity unless hypoxia is severe. Therefore many patients with hypoxic erythrocytosis may have normal EPO level¹³.

Fujita et al found the microcytosis (MCV<79 fl) in 2 from 10 PV patients but no microcytosis in all 9 patients with secondary polycythemia at the initial presentation². Similarly, our all 8 patients without JAK2 V617F had MCV>80 fl whereas only 1 of 2 definite PV patients had MCV<80 fl.

Conclusion

Ten cases of polycythemia in Thai young patients were studied. Their mean age was 26.8 ± 2.7 years and the mean Hb was 18.8 ± 1.3 g% and serum EPO was 4.5 ± 3.3 mIU/ml. Only two of them had JAK2 V617F mutation and all 8 cases without JAK2 V617F had normal Hb concentration two months later.

References

1. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009; 115: 3842-7.
2. Fujita H, Kurosawa S, Nishimura S, Tomiyama J, Hamaki T, Ohwada A. Significance of microcytosis in the clinical course of erythrocytosis. *Internet J Geriatr Gerontol* 2009; 6: 1-6.
3. Najean Y, Mugnier P, Dresch C, Rain JD. Polycythaemia vera in young people: an analysis of 58 cases diagnosed before 40 years. *Br J Haematol* 1987; 67: 285-91.
4. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Baratè C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica* 2003; 88: 13-8.
5. Cario H, McMullin MF, Pahl HL. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. *Ann Hematol* 2009; 88: 713-9.
6. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110: 1092-7.
7. Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood* 2012; 119: 2219-27.
8. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2008; 30: 447-59.
9. Watts EJ, Lewis SM. Spurious polycythemia-a study of 35 patients. *Scand J Haematol* 1983; 31: 241-7.
10. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol* 2005; 129: 701-5.
11. Williams DM, Kim AH, Rogers O, Spivak JL, Moliterno AR. Phenotypic variations and new mutations in JAK2 V617F-negative polycythemia vera, erythrocytosis, and idiopathic myelofibrosis. *Exp Hematol* 2007; 35: 1641-6.
12. Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theodorides A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111: 1686-9.
13. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood* 2008; 112: 231-9.
14. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008; 112: 2199-204.
15. Ranjan A, Penninga E, Jelsig AM, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Inheritance of the chronic myeloproliferative neoplasms. A systematic review. *Clin Genet* 2013; 83: 99-107.
16. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol* 1994; 52: 134-9. ●

CASE 1

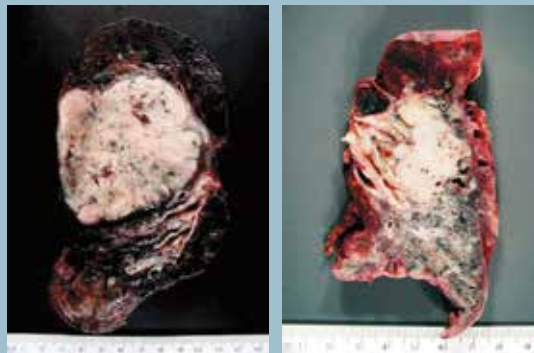
LIP



Squamous cell carcinoma of lip

CASE 2

LUNG



Pulmonary carcinoma

CASE 3

OMENTUM



Metastatic carcinoma to omentum

CASE 4

KIDNEY



Pyonephrosis

ข้อมูลบริการการอบรมทางการแพทย์

หน่วยงาน	หลักสูตร	ระยะเวลาฝึกอบรม	ค่าลงทะเบียน	ช่วงเวลาฝึกอบรม	ที่ติดต่อ
1. โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	การพัฒนาศักยภาพและเพิ่มพูนความรู้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งสำหรับพยาบาล	5 วัน		มิ.ย.	0 3845 5061
2. สถาบันประสาทวิทยา	การดูแลผู้ป่วยผ่าตัดสมองและกระดูกสันหลังสำหรับพยาบาล	2 สัปดาห์	8,000	มิ.ย.-ก.ค.	0 2306 9899 ต่อ 2336, 2340
3. โรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง)	การอบรมเชิงปฏิบัติการอุบัติเหตุและภาวะฉุกเฉินทางตาสำหรับพยาบาล	2 วัน	2,500	มิ.ย.	0 3422 5818 ต่อ 1305
4. สถาบันประสาทวิทยา	ประชุมวิชาการสถาบันประสาทวิทยา	2 วัน		พ.ค.	0 2306 9899 ต่อ 2017
5. โรงพยาบาลราชวิถี	การประชุมเชิงปฏิบัติการการใช้และบำรุงรักษาเครื่องมือแพทย์สำหรับผู้ใช้	3 วัน	ผู้เข้าอบรมภายนอกคนละ 2,200 บาท	พ.ค.	0 2354 8108 ต่อ 3561-2
6. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	หลักสูตรการผ่าตัดมะเร็งเต้านมสำหรับแพทย์ในกลุ่มอาเซียน	3 วัน		มิ.ย.	0 2354 7025 ต่อ 2205
7. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	การพัฒนาความร่วมมือวิจัยและดูแลรักษาโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ อุบัติซ้ำในประชาคมเศรษฐกิจอาเซียน	3 วัน		มิ.ย.	1415 ต่อ 2404
8. โรงพยาบาลนพรัตนฯ	เวชกิจฉุกเฉิน (EMTB) ปฏิบัติการแพทย์ขั้นพื้นฐานและช่วยปฏิบัติการขั้นตอนพื้นฐาน-ขั้นสูง	18 วัน		มิ.ย.-ส.ค.	0 2517 4270 ต่อ 1420, 1715, 1104, 1123
9. โรงพยาบาลเลิดสิน	การอบรมเชิงปฏิบัติการ Scrub nurse in orthopaedic	1 เดือน		พ.ค.-มิ.ย.	0 2353 9728
10. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	การอบรมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง ทักษะการเด็กแบบบูรณาการสำหรับแพทย์ทั่วไป	1 เดือน	20,000	มิ.ย.	1415 ต่อ 5113, 5120