



ราชวิทยาลัย
จุฬาภรณ์

วารสารวิชาการ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

The journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ ๒ ฉบับที่ ๓
Vol.2 No.3

กรกฎาคม - กันยายน ๒๕๖๓
July - September 2020



ISSN: 2697-5203 (online)



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ ๒ ฉบับที่ ๓ เดือน กรกฎาคม – กันยายน ๒๕๖๓

Vol.2, No.3, July - September, 2020

ISSN : 2697-5203 (Online)



บทความวิชาการ/Academic article

- การจัดการเรียนการสอนออนไลน์สู่กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา
The Management of Online Learning and Teach : Towards the Professional Standards Framework for teaching and supporting learning in higher education
- ผลของ COVID-19 ต่อโรคมะเร็งและโรคหัวใจและหลอดเลือด
How COVID-19 affects cancer and cardiovascular disease
- Part 2 : Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities
- Update on Demodex Blepharitis

บทความวิจัย/Research article

- A survey of post-transplant direct non-medical and indirect costs for recipients and caregivers at five transplant centers in Thailand



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราม

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

สำนักงาน: ราชวิทยาลัยจุฬาราม ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้ ราชวิทยาลัยจุฬาราม

เลขที่ 906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์: +66 2105 4669 ต่อ 8148 **email:** journal.cra@cra.ac.th

website: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>

ISSN: 2697-5203 (online)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราม

ราชวิทยาลัยจุฬาราม มีปณิธานและความมุ่งมั่นที่จะเป็นศูนย์กลางการศึกษาและวิจัยสู่ความเป็นเลิศด้านวิชาการและวิชาชีพ เพื่อส่งเสริมและพัฒนาศักยภาพทางการวิจัย อาจารย์ นักวิจัย นักศึกษา บุคลากรของราชวิทยาลัยจุฬารามและของประเทศ วารสารวิชาการจึงเป็นสื่อกลางในการเผยแพร่องค์ความรู้จากการศึกษาค้นคว้าและการวิจัยตลอดจนความเคลื่อนไหวในแง่มุมต่าง ๆ ทางวิชาการ และเป็นเวทีสำหรับการแนะนำและนำเสนอผลงานค้นคว้าวิจัยใหม่หรือความเห็นทางวิชาการใหม่ ๆ ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้ ราชวิทยาลัยจุฬาราม จึงได้มีการริเริ่มโครงการจัดทำวารสาร โดยมีเป้าหมายสู่การเป็นวารสารที่มีคุณภาพระดับชาติและนานาชาติต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ (Focus)

1. เพื่อเป็นแหล่งเผยแพร่ผลงานวิจัยและผลงานทางวิชาการด้านวิทยาศาสตร์ วิทยาศาสตร์สุขภาพ วิทยาศาสตร์เทคโนโลยีการแพทย์ การพยาบาล การสาธารณสุข สิ่งแวดล้อม และนวัตกรรม ให้กับนักศึกษา อาจารย์ นักวิชาการ นักวิจัย ทั้งในประเทศและต่างประเทศ
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านสุขภาพ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการแพทย์ การสาธารณสุข การพยาบาล และสิ่งแวดล้อม ที่สามารถนำไปปฏิบัติได้จริง สามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนาประเทศและสังคมนวัตกรรม
3. เพื่อเป็นการสร้างเสริมเครือข่ายความร่วมมือทางวิชาการระหว่างนักศึกษา อาจารย์ นักวิจัย นักวิชาการ นักนวัตกรรม ทั้งในประเทศและต่างประเทศ

ขอบเขตสาขาวิชา (Scope)

สาขาวิชาที่รับตีพิมพ์ ได้แก่ แพทยศาสตร์ พยาบาลศาสตร์ วิทยาศาสตร์สุขภาพ สัตวแพทยศาสตร์ สิ่งแวดล้อม วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี การสาธารณสุขศาสตร์ และสาขาที่เกี่ยวข้อง

ประเภทบทความที่รับตีพิมพ์ (Type of Article)

วารสารของราชวิทยาลัย รับตีพิมพ์บทความ 2 ประเภท ดังนี้

1. **บทความวิจัย (Research article)** หมายถึง บทความที่เขียนจากงานวิจัย รายงานผลการศึกษา ค้นคว้า วิจัย หรือวิทยานิพนธ์ จากข้อมูลเชิงประจักษ์ของผู้วิจัย โดยสรุปย่อกระบวนการวิจัยของงานวิจัยนั้น ๆ ให้มีความกระชับ และสั้น อยู่ในรูปแบบของบทความตามโครงสร้าง องค์ประกอบของบทความวิจัย โดยมีความยาวบทความ 10-15 หน้า กระดาษ A4

2. **บทความวิชาการ (Academic article)** หมายถึง บทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ ทบทวนวรรณกรรมในเรื่องใดเรื่องหนึ่งหรือหลายเรื่อง ในสาขาที่รับตีพิมพ์ เรียบเรียงเนื้อหาขึ้นใหม่ เพื่ออธิบาย วิเคราะห์ ข้อมูลจากเนื้อหา หรือเสนอแนะองค์ความรู้ทางวิชาการ นวัตกรรม ผลงานที่เป็นประโยชน์ต่อสังคมโดยมีความยาวบทความ 10-15 หน้ากระดาษ A4

กำหนดการตีพิมพ์เผยแพร่วารสารฯ (Publication Frequency)

วารสารมีกำหนดออก ตามเวลาที่กำหนด ปีละ 4 ฉบับ (ราย 3 เดือน)

ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม – มีนาคม

ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน – มิถุนายน

ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม – กันยายน

ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม – ธันวาคม

วารสารฯ รับตีพิมพ์ บทความภาษาไทย และ บทความภาษาอังกฤษ

จำนวนบทความที่ตีพิมพ์ ใน จำนวน 5-6 เรื่อง ต่อ ฉบับ



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

กองบรรณาธิการ วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรีมีคำสั่งแต่งตั้ง ที่ ๑๔๖๖/๒๕๖๒ สั่ง ณ วันที่ ๑๙ สิงหาคม ๒๕๖๒ เรื่อง แต่งตั้งบรรณาธิการ
รองบรรณาธิการ กองบรรณาธิการ และฝ่ายจัดการ ดังมีรายชื่อต่อไปนี้

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์นิธิ มหานนท์ ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

รองบรรณาธิการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นิมมวล ศรีชาติ ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

กองบรรณาธิการ

- | | | |
|--|-----------------|-------------------------|
| ๑. ศาสตราจารย์ ดร.วีระพงษ์ | ปรัชญาสิทธิกุล | มหาวิทยาลัยมหิดล |
| ๒. ศาสตราจารย์ ดร.ชิดชนก | เหลื่อสินทรัพย์ | จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ๓. ศาสตราจารย์ นาวาอากาศตรี แพทย์หญิงสุภณีวรรณ | เชาว์วิศิษฐ์ | มหาวิทยาลัยมหิดล |
| ๔. ศาสตราจารย์ ดร.วิภาดา | คุณาวิกติกุล | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| ๕. รองศาสตราจารย์ ดร.ประสาธ | กิตตะคุปต์ | ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี |
| ๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรรวิชัย | อิงคเดชะ | ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี |

ฝ่ายการจัดการวารสาร

- | | |
|-------------------|----------|
| ๑. นายชาติรี | วงศ์แก้ว |
| ๒. นางลัดดา | มากเพชร |
| ๓. นายชนัญชิตา | ขวัญถาวร |
| ๔. นางสาวศรีบุญญา | จันทร์คง |
| ๕. นายสุรัชพงศ์ | อินทร |



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

Editorial

A “new normal” present day living is a phrase frequently recognized on a daily basis. Those who have practiced “new normal” may question whether or not it is really a new trend. However, upon giving a thorough consideration, one cannot deny the phenomena affected by the CONVID-19 such as better environment, safer health behavior, and even the idea of creating a more harmonious and balanced living.

This issue of the Journal of Chulabhorn Royal Academy (JCRA) contains articles of current interests, for example, 1) How COVID-19 Affects Cancer and Cardiovascular Disease; 2) The Management of Online Learning and Teaching: Towards the Professional Standards Framework for Teaching and Supporting Learning in Higher Education; 3) A Survey of Posttransplant Direct Non-Medical and Indirect Costs for Recipients and Caregivers from 5 Transplant Centers in Thailand 4) Update in Demodex Blepharitis; and 5) a continued article on Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities (Part 2).

An appreciation is extended to those academicians who prepared the research and academic articles for the JCRA. This enables the journal to publish regularly and continuously. Therefore we can reach our aims of being a standard forum for disseminating ideas, knowledge, and innovations.

We invite all of the readers to give comments, critics, suggestions and submit academic and research papers for publication in the JCRA.

Professor Nithi Mahanonda, M.D.

Chief Editor



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

บทบรรณาธิการ

ในช่วงเวลานี้ การดำรงอยู่ใน “วิถีปกติใหม่” เป็นวิถีที่ได้มีการรับรู้ซ้ำๆ เป็นประจำทุกวัน หลายท่านที่เคยปฏิบัติอยู่แล้ว อาจตั้งข้อสงสัยกับตนเองว่า เป็นเรื่อง “วิถีปกติใหม่” จริงหรือไม่ เมื่อพิจารณาในเชิงบวกแล้ว เราคงไม่ปฏิเสธว่า ปรากฏการณ์หลังการระบาดของ Covid-19 มีผลต่อสภาวะสิ่งแวดล้อม พฤติกรรมสุขภาพ สุขอนามัยที่ดีขึ้น ตลอดจนการริเริ่มแนวคิดเพื่อสร้างโลกใหม่ที่สมดุลยิ่งขึ้น เป็นต้น

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี ฉบับนี้ มีบทความวิชาการที่อยู่ในกระแสความสนใจหลายเรื่อง เช่น เรื่อง “ผลของ COVID-19 ต่อโรคมะเร็งและโรคหัวใจและหลอดเลือด” (How COVID-19 Affects Cancer and Cardiovascular Disease) เรื่อง “การพัฒนาการจัดการเรียนการสอนออนไลน์ สู่กรอบมาตรฐานวิชาชีพ การสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา” (The Management of Online Learning and Teaching : Towards the Professional Standards Framework for Teaching and Supporting Learning in Higher Education) เรื่อง “A Survey of Posttransplant Direct Non-Medical and Indirect Costs for Recipients and Caregivers from 5 Transplant Centers in Thailand” เรื่อง “Update in Demodex Blepharitis” และบทความต่อเนื่อง เรื่อง Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities (Part 2)

ขอขอบคุณ นักวิชาการผู้รังสรรค์บทความวิจัย บทความวิชาการ เผยแพร่ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี ทำให้สามารถตีพิมพ์ได้อย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องมาโดยตลอด ทำให้วารสารฯ สามารถดำเนินการได้ตามมาตรฐานของวารสารวิชาการ ที่มุ่งเป็นเวทีสำหรับเผยแพร่แนวคิด ความรู้ ผลงานวิจัย และนวัตกรรม จึงขอเชิญชวนท่านผู้อ่าน ได้ให้ข้อเสนอแนะ วิพากษ์ หรือนำเสนอผลงานในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี ด้วย

ผอ. มานนท์

ศาสตราจารย์ นายแพทย์นิธิ มหานนท์

บรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

CONTENTS



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬารามณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ 2 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม – กันยายน 2563

Vol.2 No.3 July – September 2020

หน้าบรรณาธิการ/Editorial

- บทบรรณาธิการ Editorial

บทความวิชาการ/Academic article

- การจัดการเรียนการสอนออนไลน์สู่กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา 1-17
The Management of Online Learning and Teaching: Towards the Professional Standards Framework for teaching and supporting learning in higher education
บุญทิพย์ สิริธรงค์ศรี
Boontip Siritarungsri
- ผลของ COVID-19 ต่อโรคมะเร็งและโรคหัวใจและหลอดเลือด 18-26
How COVID-19 affects cancer and cardiovascular disease
ชลธิชา ตังกิจ
Chonthicha Tanking
- Part 2: Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities 27-43
Prasat Kittakoop
- Update on Demodex Blepharitis 44-52
Tassapol Singalavanija

บทความวิจัย/Research article

- A survey of post-transplant direct non-medical and indirect costs for recipients and caregivers at five transplant centers in Thailand 53-63
Pannapa Sangmala, Udomsak Bunworasate, Pimjai Niparuck, Chagriya Kitiyakara, Cholatip Pongskul, Natavudh Townamchai, Sirima Jaroenpatarapesaj

Academic article

การจัดการเรียนการสอนออนไลน์ สู่กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา The Management of Online Learning and Teaching: Towards the Professional Standards Framework for teaching and supporting learning in higher education

บุญทิพย์ สิริรังศรี
Boontip Siritarungsri

สาขาวิชาพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช
School of Nursing, Sukhothai Thammathirat Open University

email: boontip@gmail.com

Received: 2 May 2020; Revised: 14 June 2020; Accepted: 26 June 2020

บทคัดย่อ

จากการแพร่ระบาดของอย่างรุนแรงของเชื้อโคโรนาไวรัสไปทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย ทำให้เทคโนโลยีดิจิทัลและเทคโนโลยีการศึกษาเข้ามาเป็นส่วนสำคัญในชีวิตของผู้เรียน สถาบันการศึกษาทุกแห่งต้องจัดการเรียนการสอนออนไลน์เพื่อดำเนินภารกิจของสถาบันให้มีความต่อเนื่อง ในขณะเดียวกันธุรกิจด้านเทคโนโลยีการสื่อสารได้มีการพัฒนาโปรแกรมออนไลน์ให้มีความหลากหลายเพื่อรองรับการสอนให้เป็นเสมือนการสอนในชั้นเรียนจริง โดยเพิ่มเครื่องมือบางอย่างที่การสอนในชั้นเรียนไม่สามารถทำได้ ด้วยเหตุนี้ จึงมีความจำเป็นที่ผู้สอนต้องพัฒนาทักษะการสอนออนไลน์เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและบังเกิดผลลัพธ์การเรียนรู้ตามที่สถาบันกำหนด โดยออกแบบการสอนออนไลน์ตามกรอบแนวคิดของอีแพคที่มีการบูรณาการความรู้ทั้งด้านเนื้อหาสาระ ศาสตร์และศิลป์การสอนและความรู้ด้านเทคโนโลยี และใช้กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษาในการสอนเพื่อนำไปสู่การเป็นผู้สอนออนไลน์มืออาชีพที่ได้รับการยอมรับในระดับนานาชาติ

คำสำคัญ: การจัดการเรียนการสอนออนไลน์ กรอบมาตรฐานวิชาชีพ การสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา

Abstract

In the climate of the Coronavirus pandemic throughout the world including Thailand, digital and educational technologies have become an increasingly important part of students' lives. Online teaching and learning have been arranged to continue the mission of the institutes of all educational institutions. At the same time, various online programs have been developed to support online teaching as virtual classroom teaching by communication technology business. However, tools in particular online programs are considered applicable comparing to limitation in classroom teaching. For this reason, teachers are required to improve instructional skills through the usage of technology so as to maximize educational benefits while achieving learning outcomes of the institutions. The Technological Pedagogical Content Knowledge (TPACK) framework is therefore proposed in term of applying learning design, whereas using the Professional Standards Framework for teaching and supporting learning in higher education in teaching towards the professional online instructors to be recognized at the international level.

Keywords: Online teaching and learning, Professional Standards Framework, teaching and supporting learning, Higher education

บทนำ (Introduction)

ทักษะด้านคอมพิวเตอร์และเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร (Computing and ICT Literacy) เป็นทักษะสำคัญของคนในศตวรรษที่ 21 และเป็นเครื่องมือสำคัญในการนำไปสู่การเรียนรู้ตลอดชีวิต จึงเป็นเป้าหมายของสถาบันการศึกษาในการพัฒนาผู้เรียนให้มีทักษะดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ที่ผ่านมามีการขับเคลื่อนไปได้ช้าเนื่องจากความไม่พร้อมของผู้สอนและขาดการสนับสนุนของสถาบันการศึกษา^{1,2} จนกระทั่งเกิดเหตุการณ์การระบาดอย่างรุนแรงของเชื้อไวรัสโคโรนา (Corona Virus Disease, COVID 19)³ ในประเทศจีนเมื่อปลายปี พ.ศ. 2562 และแพร่ระบาดอย่างรุนแรงไปทั่วโลกไม่เว้นประเทศไทย การป้องกันการแพร่ระบาดอย่างหนึ่ง คือ มาตรการการเว้นระยะห่างทางสังคม

(Social Distancing) จึงทำให้เป็นแรงผลักดันให้มีการนำคอมพิวเตอร์และเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารมาใช้ในการจัดการเรียนการสอน เป็นการสอนผ่านออนไลน์อย่างทั่วถึงในทุกสถาบันและสาขาวิชาชีพ รวมทั้งวิชาชีพการพยาบาล เพื่อให้ผู้เรียนและผู้สอนสามารถเรียนรู้และทำงานจากพักของตนได้

การเปลี่ยนแปลงของโลกอย่างพลิกโฉมดังกล่าว นำมาซึ่งการปรับเปลี่ยนกระบวนทัศน์และรูปแบบการเรียนการสอนจนมีการตั้งคำถามว่า “โมเดลการเรียนรู้ในโลกหลัง COVID 19” จะเป็นอย่างไร คำถามดังกล่าว ดร. สุวิทย์ เษชินทรีย์ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงการอุดมศึกษา วิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (พ.ศ. 2563) ได้ให้มุมมอง เกี่ยวกับแพลตฟอร์มการเรียนรู้ชุดใหม่นี้ผ่านหนังสือเรื่อง “โลกเปลี่ยน คนปรับ” ว่า

“การเรียนรู้จากนี้ไปสามารถเกิดขึ้นจากใคร ที่ไหนและเมื่อไรก็ได้ ไม่จำเป็นต้องยึดติดกับห้องเรียนหรือระบบการศึกษาอีกต่อไป...เพราะการศึกษาออนไลน์ปัญญาประดิษฐ์ และเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องจะมีบทบาทมากขึ้นในโลกหลังโควิด”⁴

ด้วยเหตุนี้ ผู้สอนในยุคใหม่และสถาบันการศึกษาจึงต้องปรับบทบาทหน้าที่ตน ซึ่งถือเป็นความท้าทายในยุคนิวนอร์มัลหรือฐานวิถีชีวิตใหม่ (New normal)

ผู้เขียนในฐานะนักการศึกษาคนหนึ่งที่อยู่ในระบบการศึกษาพยาบาลทางไกลมาตลอด 35 ปี มีประสบการณ์การจัดการเรียนการสอนและทำวิจัยผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ ตั้งแต่ยุคแรกที่ใช้ CAI (Computer Assisted Instruction) เป็นระบบโปรแกรมติดตั้งและทำงานที่เครื่องตนเอง (stand alone) จนสื่อดังกล่าวได้พัฒนาเรื่อยมาตามความเจริญทางด้านเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์และอินเทอร์เน็ต ซึ่งล่าสุดผู้เขียนได้ทำวิจัยเรื่อง การนำ ICT (Information Communication Technology) มาทดแทนการสอนแบบเผชิญหน้า โดยกลุ่มตัวอย่างเป็นนักศึกษาพยาบาลระดับบัณฑิตศึกษา พบว่า ผลจากการเรียนออนไลน์ดังกล่าวสามารถสร้างคุณลักษณะผู้เรียนที่คาดหวังในศตวรรษที่ 21 โดยเฉพาะด้านทักษะด้านการคิดอย่างมีวิจารณญาณและการแก้ปัญหา (Critical Thinking and Problem Solving) ด้านการสร้างสรรค์และนวัตกรรม (Creativity and Innovation) ด้านการทำงานร่วมกัน การทำงานเป็นทีม และภาวะผู้นำ (Collaboration, teamwork and leadership) ด้านการสื่อสาร (Communications) ทักษะด้านคอมพิวเตอร์และเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร (Computing

and ICT literacy) และด้านอาชีพและการเรียนรู้ (Career and learning skills) รวมทั้งผู้เรียนยังประหยัดในค่าใช้จ่าย เกิดความปลอดภัยจากการไม่ต้องเดินทางจากต่างจังหวัดเข้ามาสัมมนาในกรุงเทพฯ⁵

ผลการศึกษาวิจัยดังกล่าว มีความสอดคล้องกับยุคของการเปลี่ยนผ่านการจัดการศึกษาพยาบาล (transitional nursing education) ที่เน้นทักษะนักศึกษาในศตวรรษที่ 21 ที่พึงประสงค์ 3 ด้าน ได้แก่ 1) ทักษะการเรียนรู้และการพัฒนานวัตกรรม (Learning and innovation skills) 2) ทักษะด้านเทคโนโลยีและการสื่อสารข้อมูลข่าวสาร (Information media and Technology skills) และ 3) ทักษะการดำรงชีวิตและการอาชีพ⁶ จากผลการวิจัยดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการจัดการเรียนการสอนออนไลน์ เป็นเครื่องมือสำคัญในทำให้ผู้เรียนเกิดผลสัมฤทธิ์การเรียนรู้ได้ ด้วยเหตุการณ์การระบาดของ COVID-19 เกิดขึ้นกระทันหันและมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้สอนและสถาบันการศึกษาส่วนใหญ่เตรียมตัวและปรับตัวไม่ทันกับการต้องมาสอนออนไลน์ บางคนเร่งรีบหรือขาดความเข้าใจในรูปแบบการสอนออนไลน์ จึงได้นำเนื้อหา วิชาที่จะสอนขึ้นวางไว้บนออนไลน์และให้ผู้เรียนศึกษาด้วยตนเอง บางคนอาจสอนแบบบรรยายที่ขาดการมีปฏิสัมพันธ์ ทำให้ผู้เรียนเกิดความเบื่อหน่ายและไม่สัมฤทธิ์ผลทางการศึกษา เป็นต้น

การขาดการเตรียมความพร้อมผู้สอนและสถาบันการศึกษาในการสอนออนไลน์ดังกล่าว จึงเป็นเรื่องสำคัญต่อผลสัมฤทธิ์ในการเรียนรู้ของผู้เรียน และถึงแม้สถาบันการศึกษาจะมีอำนาจในการจัดซื้อโปรแกรมออนไลน์ได้ แต่คงเป็นการยากที่จะสร้างครูให้มีศาสตร์และศิลป์ในการสอนออนไลน์ (online pedagogy) ในห้วงเวลาสั้น ๆ ในการเปลี่ยนผ่านนี้

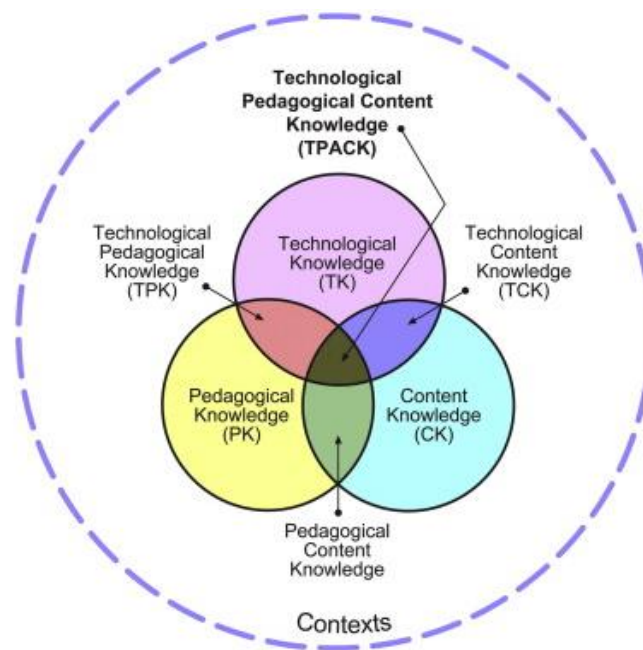
โดยเฉพาะการสอนให้ได้ตามมาตรฐานระดับสากล ดังนั้น ผู้เขียนจึงเล็งเห็นถึงประโยชน์ต่อการถ่ายทอดประสบการณ์ตรงในการสอนตามมาตรฐานวิชาชีพ การสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษาด้วยรูปแบบของการออนไลน์ โดยผนวกกับการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำเสนอเป็น 3 ประเด็นหลัก ได้แก่ 1) แนวคิดการจัดการเรียนการสอนออนไลน์และการนำไปประยุกต์ 2) กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา 3) การจัดการเรียนการสอนออนไลน์เพื่อสร้างการเรียนรู้แก่ผู้เรียนตามกรอบมาตรฐานวิชาชีพ การสอน และสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา และ 4) การประเมินผลการจัดการเรียนการสอนออนไลน์

1. แนวคิดการจัดการเรียนการสอนออนไลน์และการนำไปประยุกต์

การจัดการเรียนการสอนออนไลน์เป็นแนวคิดที่พัฒนามาตั้งแต่ ค.ศ. 1990⁷ เพื่อรองรับระบบการเรียนการสอนทางไกลที่ผู้เรียนและผู้สอนอยู่ไกลกัน ต่อมาในปี ค.ศ. 2012 พบว่า มีผู้นำการศึกษาในสถาบันการศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริการ้อยละ 69 ได้นำออนไลน์มาใช้ในรายวิชาและจัดเป็นโปรแกรมการศึกษาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ไม่เพียงแต่รองรับระบบการเรียนการสอนทางไกล แต่เพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้เรียนในทุกสถาบันการศึกษา และรูปแบบการเรียนการสอนออนไลน์ได้ถูกพัฒนาขึ้น จนปัจจุบันมีการใช้โปรแกรมที่สมบูรณ์แบบ เสมือนเรียนในชั้นเรียนจริง อาทิ Microsoft teams, Zoom, Cisco WebEx Meeting เป็นต้น

เมื่อโปรแกรมออนไลน์ได้พัฒนาให้มีความสมบูรณ์เพียงพอ การออกแบบการสอนย่อมต้องพัฒนาให้ทันกับสภาพแวดล้อมการสอนที่เป็นออนไลน์ ซึ่งหลักการและแนวคิดการสอนออนไลน์มีหลายรูปแบบ สำหรับในที่นี้ขอนำเสนอแนวคิดการสอนออนไลน์ที่ผู้เขียนมีประสบการณ์ในการนำไปประยุกต์ในการสอนทางสุขภาพและทางการแพทย์ ซึ่งเป็นแนวคิดที่ได้บูรณาการเป็นองค์ประกอบของความรู้ 3 มิติ⁸ ได้แก่ ความรู้ด้านเนื้อหา (Contents knowledge) ความรู้ด้านศาสตร์และศิลป์ในการสอน (pedagogical knowledge) และความรู้ด้านเทคโนโลยี (technology knowledge) ที่ถูกนำมาจัดให้ลงตัวและเรียกรูปแบบนี้ว่า Technological Pedagogical Content Knowledge (TPACK) ดังแสดงในรูปที่ 1 จากรูปที่ 1 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของความรู้ (knowledge) สำหรับการสอนออนไลน์ร่วมกัน 3 องค์ประกอบ ดังนี้

1) ความรู้ด้านเนื้อหา (Content Knowledge) ผู้สอนจะต้องมีความรู้ในเนื้อหาที่จะสอนเป็นอย่างดี โดยมีการวิเคราะห์ว่าเนื้อหาใดที่ต้องการให้ผู้เรียนได้ความรู้หรือเกิดทักษะตามที่กำหนดไว้ในผลลัพธ์การเรียนรู้ (Expected learning outcomes) ความรู้หรือทักษะใดที่ผู้เรียนสามารถเรียนรู้หรือทำได้ด้วยตนเอง หรือต้องมีผู้อื่นมาช่วยจึงจะเกิดความกระจ่างและทำให้ผู้เรียนสัมฤทธิ์ผลได้ การออกแบบความรู้ในการสอนออนไลน์จึงเป็นเรื่องสำคัญและต้องการการออกแบบที่รองรับผลลัพธ์การเรียนรู้ในแต่ละระดับ มิใช่เป็นการนำเนื้อหาวิชาไปวางบนระบบออนไลน์หรือบนอีเลิร์นนิ่งและปล่อยให้ผู้เรียนต้องรับภาระเรียนรู้ด้วยตนเองเพียงฝ่ายเดียว



รูปที่ 1 รูปแบบการสอนที่บูรณาองค์ประกอบของความรู้ด้านเนื้อหา ความรู้ในศาสตร์และศิลป์การสอน และ ความรู้ด้านเทคโนโลยี⁸

2) ความรู้ด้านเทคโนโลยี (Technological knowledge) ควรเลือกใช้เทคโนโลยีที่เหมาะสมกับการถ่ายทอดเนื้อหา ปัจจุบันมีแพลตฟอร์มการเรียนรู้สมบูรณ์แบบให้เลือกรวมหลาย และสามารถรองรับการเรียนการสอนแบบปฏิสัมพันธ์ (Interactive learning) เสมือนเรียนอยู่ในห้องเรียนจริง โดยสามารถปฏิสัมพันธ์ระหว่างผู้สอนกับผู้เรียน ผู้เรียนกับผู้เรียน และผู้เรียนกับสื่อการเรียนรู้อื่น ๆ ซึ่งผู้บริหารสถาบันการศึกษาต้องผู้สนับสนุนแพลตฟอร์มและร่วมวางแผนออกแบบการเรียนการสอนออนไลน์ ดังนั้นผู้สอนจึงต้องมีความรู้ด้านการใช้เทคโนโลยี (Technological knowledge) และสามารถใช้โปรแกรมออนไลน์ที่ทางสถาบันเลือกใช้ ซึ่งบางสถาบันอาจมีหลายแพลตฟอร์มให้ผู้สอนได้เลือกใช้ หรือผู้สอนบางคนอาจเลือกใช้โปรแกรมฟรีมาเสริมตามที่ตนเองสนใจ เพื่อให้ผู้เรียนได้เกิดการเรียนรู้และบรรลุผลลัพธ์ทางการเรียนรู้

3) ความรู้ศาสตร์และศิลป์ในการสอน (Pedagogical knowledge) ซึ่งผู้สอนต้องมี โดยเฉพาะศาสตร์และศิลป์ในการสอนออนไลน์ (Online pedagogy) เนื่องจากการสอนออนไลน์เป็นการสอนที่ผู้เรียนและผู้สอนอยู่ห่างไกลกันทางกายภาพ จะทำอย่างไรที่ผู้สอนจะสามารถถ่ายทอดเนื้อหาไปยังผู้เรียนหรือทำกิจกรรมการเรียนรู้ร่วมกันให้บรรลุตามผลลัพธ์การเรียนรู้ที่กำหนดได้ ซึ่ง Professor Bill Pelz ผู้มีประสบการณ์การสอนออนไลน์มากกว่า 20 ปี กล่าวว่า การจัดการเรียนการสอนออนไลน์ที่ประสบความสำเร็จนั้นต้องมุ่งให้ผู้เรียนเกิดผลลัพธ์การเรียนรู้ที่ดีและประสบความสำเร็จในการเรียน ต้องมีหลัก 3 ประการ ได้แก่ 1) การยึดผู้เรียนเป็นสำคัญ 2) การสอนแบบปฏิสัมพันธ์ ผู้เรียนและผู้สอนเข้าใจกันและกัน และ 3) มีสภาพแวดล้อมหรือบรรยากาศการเรียนการสอนที่ดี¹⁰ สามประการดังกล่าวเกิดได้เมื่อผู้สอนมีศาสตร์

และศิลป์ในการสอน

นอกจากนั้น ภารกิจหลักของสถาบันอุดมศึกษาที่กำหนดไว้ในพระราชบัญญัติอุดมศึกษา 2562 การจัดการเรียนการสอนมีเป้าหมายสำคัญเพื่อพัฒนาบุคคลให้เป็นมนุษย์ที่สมบูรณ์ทั้งร่างกาย จิตใจ สติปัญญา ความรู้ และทักษะที่จำเป็น รวมทั้งเป็นคนดี มีวินัย ภูมิใจในชาติ เข้าใจสังคมและวัฒนธรรมในการดำรงชีวิต สามารถปรับเปลี่ยนตนเองเพื่อรองรับสังคมโลกที่จะเปลี่ยนแปลงในอนาคต มีความรับผิดชอบต่อครอบครัว ชุมชน สังคมและประเทศชาติ ร่วมกันแก้ปัญหาสังคม และสามารถอยู่ร่วมกับผู้อื่นได้อย่างมีความสุข ดังนั้น จึงเป็นประเด็นความท้าทายว่าการจัดการเรียนการสอนออนไลน์อย่างไร จึงบรรลุภารกิจหลักของสถาบันอุดมศึกษาดังกล่าว

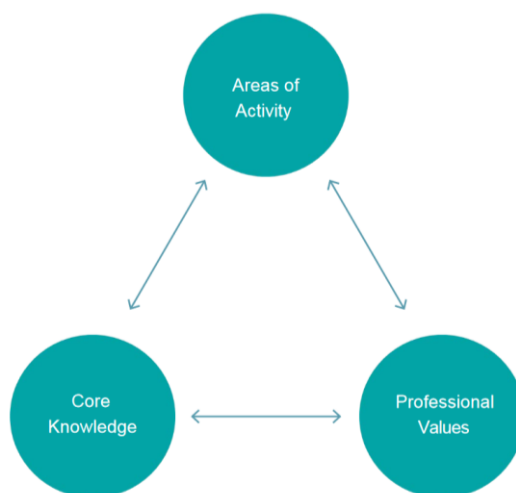
ด้วยเหตุนี้ การจัดระบบการจัดการเรียนการสอนออนไลน์ในยุคดิจิทัล ที่ผู้เรียนและผู้สอนต้องมีการปรับเปลี่ยนทั้งวิถีชีวิต การเรียนรู้และการทำงานให้เกิดความสมดุล ผู้เรียนและผู้สอนจึงต้องมีเจตคติทางบวกต่อการเรียนการสอนออนไลน์ โดยมีความเชื่อร่วมกันว่า การเรียนรู้ไม่จำเป็นต้องเกิดขึ้นในชั้นเรียน แต่สามารถเกิดได้จากการสอนออนไลน์ โดยผู้สอนจำเป็นต้องมีมาตรฐานในวิชาชีพที่สอนและมีหน้าที่สนับสนุนการเรียนรู้ด้วย เพื่อพัฒนาบัณฑิตให้เป็นคนที่สมบูรณ์ โดยเฉพาะการผลิตบุคลากรทางสุขภาพที่ต้องไปช่วยเหลือดูแลผู้อื่นตามบทบาทของวิชาชีพ ดังนั้น บทบาทและหน้าที่ของผู้สอนสอนออนไลน์อาจต้องเปลี่ยนจากการสอนมาเป็นผู้ออกแบบการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ โดยออกแบบการสอนที่ทำให้ผู้เรียนสามารถเรียนรู้ด้วยตนเอง รวมทั้งเป็นผู้สนับสนุนการเรียนรู้ แนะนำช่วยเหลือเพิ่มเติมในระดับความรู้หรือทักษะที่ผู้เรียนไม่สามารถเรียนรู้หรือ

ปฏิบัติด้วยตนเองได้ ทั้งนี้ เพื่อให้ผู้เรียนสัมฤทธิ์ผลตามผลลัพธ์ที่ต้องการ

2. สาระสำคัญของกรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา

กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษาของประเทศสหราชอาณาจักร (United Kingdom Professional Standards Framework (UKPSF) for Teaching and Supporting learning in higher education) เป็นกรอบมาตรฐานที่พัฒนาโดยสถาบันการอุดมศึกษาประเทศสหราชอาณาจักร (The Higher Education Academy: HEA หรือ Advance Higher Education: AHE) ซึ่งเป็นหน่วยงานอิสระระดับชาติที่ทำหน้าที่ประเมินและรับรองหลักสูตรการพัฒนาคุณภาพการสอนและวิทยฐานะวิชาชีพการสอนของคณาจารย์และบุคลากรสนับสนุนการเรียนรู้ในสถาบันอุดมศึกษา

UKPSF ได้รับการยอมรับและมีการนำไปใช้กันอย่างกว้างขวางในหลายประเทศทั่วโลก สำหรับประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาได้ให้ความสำคัญกับ UKPSF จึงร่วมมือกับสมาคมเครือข่ายการพัฒนาวิชาชีพอาจารย์ และองค์กรระดับอุดมศึกษาแห่งประเทศไทย (ควอท.) จัดโครงการฝึกอบรมหลักสูตรวิทยากรแกนนำด้านการจัดการเรียนการสอนตามกรอบ UKPSF นอกจากนี้ มหาวิทยาลัยหลายแห่งได้ให้ความสำคัญและนำกรอบมาตรฐานมาพัฒนาผู้สอนเพื่อให้การจัดการเรียนการสอนสู่ระดับมาตรฐานสากล เช่น มหาวิทยาลัยสุรนารี มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และมหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช เป็นต้น



รูปที่ 2 องค์ประกอบของมาตรฐานการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา¹¹

องค์ประกอบของ UKPSF

องค์ประกอบของ UKPSF มี 3 มิติหลัก ได้แก่ มิติด้านกิจกรรม (Areas of activity) มิติด้านความรู้หลัก (Core knowledge) และมิติด้านค่านิยมทางวิชาชีพ (Professional values)¹¹ ดังภาพที่ 1 โดยแต่ละมิติหลักยังมีมิตีย่อยที่มีความเชื่อมโยงและสัมพันธ์กันและกัน การนำกรอบมาตรฐาน UKPSF มาใช้ในการจัดการเรียนการสอน จำเป็นต้องคำนึงถึง 3 มิติหลัก และ มิตีย่อยในแต่ละด้าน ดังนี้

1. มิติด้านกิจกรรม (Area of Activity, A)

ประกอบด้วย 5 A ได้แก่ A1 คือ ออกแบบและวางแผนกิจกรรมการเรียนรู้และ/หรือโปรแกรมการศึกษา A2 คือ สอนและ/หรือสนับสนุนการเรียนรู้ A3 คือ ประเมินและให้ข้อมูลการป้อนกลับแก่ผู้เรียน A4 คือ พัฒนาสภาพแวดล้อมการเรียนรู้ที่มีประสิทธิภาพ และวิธีการที่สนับสนุนนักศึกษาและการแนะแนว A5 คือ เข้าร่วมในการพัฒนาวิชาชีพอย่างต่อเนื่องในด้านรายวิชา/สาขาวิชาและวิทยาการการสอน การวิจัย ความเป็นนักวิชาการ และการประเมินผลการปฏิบัติทางวิชาชีพ

2. มิติด้านความรู้หลัก (Core Knowledge, K)

ประกอบด้วย 6 K ได้แก่ K1 คือ สารระยวิชา K2 คือ วิธีการที่เหมาะสมสำหรับการสอน การเรียนรู้และการประเมินในสารระยวิชาและที่ระดับของหลักสูตร วิชาการ K3 คือ ผู้เรียนรู้อย่างไร ทั้งโดยทั่วไปและภายในสารของรายวิชา/สาขาวิชา K4 คือ การใช้และเห็นคุณค่าของเทคโนโลยีการเรียนรู้ที่เหมาะสม K5 คือ วิธีการประเมินประสิทธิผลของการสอน K6 คือ ความเกี่ยวข้องกับการประกันคุณภาพและการปรับปรุงคุณภาพสำหรับการปฏิบัติทางวิชาการและวิชาชีพเน้นการสอน

3. มิติด้านค่านิยมทางวิชาชีพ (Professional Values, V)

ประกอบด้วย 4 V ได้แก่ V1 คือ คำนึงถึงผู้เรียนเป็นรายบุคคล และความหลากหลายของชุมชนการเรียนรู้ V2 คือ ส่งเสริมการมีส่วนร่วมในการศึกษาระดับอุดมศึกษาและความเท่าเทียมด้านโอกาสของผู้เรียน V3 คือ ใช้แนวทางข้อมูลเชิงประจักษ์ และผลลัพธ์จากการวิจัย ความเป็นนักวิชาการและการพัฒนาเชิงวิชาชีพอย่างต่อเนื่อง V4 คือ ให้ความสำคัญกับการดำเนินงานของระบบ

อุดมศึกษาในบริบทที่กว้างขวางขึ้น และผลที่ตามมาสำหรับการปฏิบัติเชิงวิชาชีพเพื่อสนองตอบความต้องการของสังคม

จากมิติหลัก 3 มิติ และมิตีย่อย 15 มิติดังกล่าว ผู้สอนมืออาชีพที่ได้รับการพัฒนาการสอนตามกรอบมาตรฐานการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา (UKPSF) ถือว่าเป็นผู้สอนมืออาชีพในระดับสากลที่จะต้องสามารถสอนและพัฒนาการสอนของตนให้มีความเชื่อมโยงในแต่ละมิตีย่อยของมิติหลัก และมีความเชื่อมโยงกันในทุกมิติหลักเพื่อให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้และบังเกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อวิชาชีพและสังคม

แนวคิดการเรียนรู้

เป้าหมายสำคัญในการจัดการเรียนการสอน ไม่ว่าจะเป็นแบบเผชิญหน้าในชั้นเรียนหรือบนออนไลน์ คือต้องการให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้ ทำให้ผู้เรียนมีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมที่เกิดขึ้นจากความสัมพันธระหว่างสิ่งเร้ากับการตอบสนอง อันเป็นผลเนื่องมาจากการได้รับประสบการณ์เพิ่มขึ้นหรือการฝึกฝน พฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงนี้จะนำไปในลักษณะค่อนข้างถาวร^{6,12-15} ซึ่งการเรียนรู้สามารถเริ่มต้นด้วยตนเอง หรืออาจอาศัยความช่วยเหลือจากผู้อื่น^{16,17} เกษม วัฒนชัย และ Mezirow ย้ำว่าการเตรียมผู้เรียนให้มีทักษะและความสามารถในการเรียนรู้ จะช่วยให้ผู้เรียนมีความพร้อมในการเรียนรู้ด้วยตนเอง ซึ่งเป็นการเรียนรู้แบบผู้ใหญ่ (Adult learner) ซึ่งการเรียนรู้ด้วยตนเองถือเป็นการเรียนรู้ที่แท้จริงจะนำไปสู่การเรียนรู้ตลอดชีวิต (lifelong learner)^{18,19}

จาก UKPSF และเป้าหมายการจัดการเรียนการสอน สู่การเรียนรู้แบบถาวร ทำให้ผู้เขียนย้อนถึงคำพูดของ Peter Drucker (1994) ที่กล่าวว่า “ในอนาคตผู้

ที่ต้องการศึกษา จะต้องมีคนกลุ่มหนึ่งที่ปรารถนาการศึกษาตลอดชีวิต ความสามารถในการใช้เทคโนโลยีคอมพิวเตอร์จึงเป็นเครื่องมือสำคัญในการเข้าสู่การเรียนรู้ตลอดชีวิตได้” คำทำนายดังกล่าวเริ่มเป็นความจริงมากขึ้นเมื่อก้าวเข้าสู่ศตวรรษที่ 21 และปรับเปลี่ยนอย่างพลิกโฉมในช่วงจุดเปลี่ยน (disruptive change) จากการระบาดอย่างรุนแรงของไวรัสโคโรนา ที่ทุกประเทศทั่วโลกเผชิญอยู่จึงเชื่อว่าการจัดการเรียนการสอนออนไลน์อย่างเต็มรูปแบบให้มีประสิทธิภาพและบังเกิดประสิทธิผลโดยอิงตามกรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษาจะช่วยทำให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้และเกิดผู้สอนแบบมืออาชีพ

3. การจัดการเรียนการสอนออนไลน์เพื่อสร้างการเรียนรู้แก่ผู้เรียนตามกรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา

การเรียนรู้เป็นได้ทั้งกระบวนการ (process) และผลผลิต (product) ที่เกิดขึ้นกับมนุษย์ได้ตลอดชีวิต โดยองค์ประกอบที่ทำให้เกิดกระบวนการเรียนรู้และสัมฤทธิ์ผลของผู้เรียน ที่เกิดจากการจัดการเรียนการสอนออนไลน์ตามกรอบมาตรฐาน UKPSF มี 3 องค์ประกอบ ได้แก่ ผู้เรียน วิธีการเรียนรู้ และผู้สอน โดยการนำเสนอในแต่ละองค์ประกอบ ได้แสดงให้เห็นถึงความเชื่อมโยงของมิตีย่อยในแต่ละมิติหลักและความเชื่อมโยงของทั้ง 3 มิติหลักของ UKPSF โดยได้กำกับอักษรย่อไว้ท้ายมิตีย่อย ดังนี้

1. ผู้เรียน เป็นองค์ประกอบสำคัญที่ทำให้เกิดการเรียนรู้อย่างมีประสิทธิภาพ และเป็นบุคคลสำคัญในการเรียนการสอนออนไลน์¹⁰ ผู้สอนจะต้องออกแบบการสอน (instructional design) ให้สอดคล้องกับ

ผลลัพธ์การเรียนรู้ (Learning outcomes, LOs) และคำนึงถึงคุณลักษณะของผู้เรียนทั้งรายกลุ่มและรายบุคคล ดังนี้

1.1 ความสามารถของผู้เรียน ผู้เรียนแต่ละคนมีความสามารถในการเรียนรู้แตกต่างกันบางคนเรียนรู้เร็ว บางคนเรียนรู้ช้า ดังนั้น ผู้สอนออนไลน์จำเป็นต้องคำนึงถึงการออกแบบและวางแผนการเรียนรู้เพื่อสอดคล้องกับความสามารถของผู้เรียนแต่ละคน (A1) ดังตัวอย่าง ผู้เขียนสอนผ่านโปรแกรม Microsoft teams ซึ่งเป็นโปรแกรมที่มีเครื่องมือต่างๆ ที่ช่วยในการสอนให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้ (K2 และ K4) จึงได้มีการเตรียมความพร้อมผู้เรียนในการใช้โปรแกรมและกิจกรรมการเรียนรู้ที่ต้องปรับเปลี่ยนในช่วงการระบาดของ COVID 19 (A4) ก่อนที่จะถึงกำหนดการสัมมนาเสริมที่มีคะแนนให้ จากนั้นได้มีการประเมินผลการเตรียมความพร้อม (A4, K5) ผ่าน Google form พบว่า ผู้เรียนได้รับประโยชน์และมีความพึงพอใจต่อการเตรียมความพร้อมในระดับมากที่สุด แต่พบว่า มีนักศึกษา 2 คน ที่ตอบคำถามปลายเปิด โดยคนหนึ่งตอบว่า “ครั้งหน้า ต้องเตรียมเครื่องคอมพิวเตอร์รับการใช้โปรแกรมนี้” อีกคนตอบว่า “ต้องกลับไปฟังเทปที่โปรแกรมบันทึกไว้ เพื่อทบทวนความเข้าใจเพราะขณะฟังบรรยายตามไม่ค่อยทัน” จะเห็นได้ว่าผู้เรียนแต่ละคนมีความสามารถแตกต่างกัน และการเรียนผ่านออนไลน์นั้น ผู้สอนไม่เพียงแต่ต้องคำนึงถึงความสามารถในการเรียนรู้ด้านเนื้อหาสาระวิชาของผู้เรียนแต่ละคนเท่านั้น แต่ต้องคำนึงถึงความสามารถในการใช้เทคโนโลยีของผู้เรียนด้วย (V1)

1.2 แรงจูงใจในการเรียนรู้ของผู้เรียน ซึ่งนอกจากผู้เรียนจะสร้างด้วยตนเองแล้ว ผู้สอนเป็นบุคคลสำคัญในการสภาพแวดล้อมการจัดการเรียนการ

สอนเพื่อเสริมแรงให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้ โดยเฉพาะการเรียนออนไลน์ วิธีการหนึ่งคือให้ผู้เรียนได้แนะนำตัว กล่าวทักทายอย่างเป็นกันเอง สนใจรับฟังผู้เรียนซึ่ง¹⁰ กล่าวว่าเป็นหลักการสำคัญประการหนึ่งของการสอนออนไลน์ ด้วยผู้เรียนแต่ละวัยแต่ละคนอาจมีความสนใจ มีความสามารถหรือมีเจตคติต่อการเรียนออนไลน์แตกต่างกัน ทำอย่างไรจะสร้างแรงจูงใจให้ผู้เรียนเรียนด้วยความอยากรู้ และมีปฏิสัมพันธ์ต่อเนื่อง (interactive learning) (V1) จะทำให้เกิดการเรียนรู้ อย่างมุ่งมั่นและมีเป้าหมาย (purposeful learning)⁴ ตัวอย่าง ผู้สอนเคยสอนวิชาหนึ่งบนบีเลิร์นนิ่ง ใช้ LMS ของ Moodle ซึ่งมีโปรแกรม Chat แบบเขียนอย่างเดียว นักศึกษาบางคนไม่ถนัดเขียน ชอบที่จะพูด หรือสื่อสาร 2 ทาง แรงจูงใจในการเรียนจึงน้อยลง ดังนั้น ผู้เขียนต้องเพิ่มการสื่อสารแบบพูด เช่น การใช้โปรแกรม skype เสริม (K3) ทำให้ผู้เรียนเกิดแรงจูงใจในการเรียน

1.3 ความพร้อมและการเตรียมตัวในการเรียนรู้ของผู้เรียน ผู้เรียนแต่ละคนมีความพร้อมแตกต่างกันทั้งปัจจัยด้านบุคคล เช่น สติปัญญา ช่วงเวลาในการเรียน เป็นต้น และปัจจัยภายนอก เช่น ความพร้อมของเครื่องมือสื่อสารในการเรียนรู้ และทักษะในการใช้เครื่องมือสื่อสารเพื่อการเรียนรู้ที่ต้องเลือกให้เหมาะสมกับผู้เรียนและวิชาที่สอน (K4) เป็นต้น โดยเฉพาะการเรียนออนไลน์ ผู้เรียนแต่ละวัยแต่ละคนอาจมีความพร้อมแตกต่างกัน ทำอย่างไรจะให้ผู้เรียนมีความพร้อมในการเรียนรู้ เรียนไม่เครียด สนุกสนาน และรักที่จะเรียนรู้ออนไลน์อย่างต่อเนื่อง ซึ่งจำเป็นต้องมีการวิเคราะห์รูปแบบการเรียนรู้ของผู้เรียนเรียนรู้อย่างไร (K3)

2. *วิธีการสอน* การโน้มน้าวชักจูงให้ผู้เรียนเกิดแรงจูงใจในการเรียนรู้และมีความกระตือรือร้นที่จะเรียนรู้ มีวิธีการสอนหลายแบบแต่ละแบบมีความเหมาะสมแตกต่างกันตามผลลัพธ์ของโปรแกรม (Program learning outcomes) (K2) ผลลัพธ์การเรียนรู้ (Learning outcomes) เนื้อหาวิชา ภาคทฤษฎี การปฏิบัติ และบริบทการสอน รวมทั้งความแตกต่างของผู้เรียน ทำอย่างไรจะทำให้ผู้สอนคำนึงถึงความแตกต่างและเคารพในความแตกต่างของผู้เรียนแต่ละคน (V1) ซึ่งเป็นองค์ประกอบและวิธีการสอนที่ทำให้เกิดการเรียนรู้บนออนไลน์ มีดังนี้

2.1 *การสอนแบบการบรรยาย* เหมาะสำหรับการเสนอแนวความคิดและเนื้อหาสาระใหม่ ๆ เพราะสามารถจัดลำดับขั้นตอนการอธิบายเรื่องที่สลับซับซ้อนและมีเนื้อหาวิชาการมาก ๆ และการเรียนรู้ในส่วนที่เป็นเนื้อหาสาระทางวิชาการย่อมขึ้นอยู่กับตัวผู้เรียนแต่ละคนว่าจะรับได้มากน้อยเพียงใด (A1) การสอนแบบบรรยายจึงควรสอนให้ผู้เรียนได้คิด และมีช่วงของการป้อนกลับ (feedback) (A2) จะช่วยพัฒนาการเรียนรู้ของผู้เรียนได้ การสอนออนไลน์ที่ต้องมีกิจกรรมให้นักศึกษาได้คิด เช่น การมีสถานการณ์หรือโจทย์ให้ผู้เรียนได้คิดและตอบ รวมทั้งมีการป้อนกลับถือว่าเป็นกระบวนการที่สำคัญที่จะทำให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้ในระดับใด หรือมีอุปสรรคอย่างไรที่ขัดต่อการเกิดการเรียนรู้ (A3)

การสอนบรรยายโดยการถ่ายทอดความรู้ให้ผู้เรียน ควรเป็นการสอนที่มีลักษณะทำให้ผู้เรียนเกิดความ "เข้าใจ" ดีกว่าการสอนในลักษณะ "ท่องจำ" วิธีการอาจจะเริ่มจากสอนในสิ่งที่ย่อยไปหาสิ่งที่ยาก หรืออาจใช้การเล่าเรื่องจากสิ่งที่อยู่รอบๆ ตัว หรืออยู่ใกล้ๆ ตัว ยกตัวอย่างหรือยกสถานการณ์ที่สามารถ

มองเห็นภาพชัดเจนแล้วนำมาเชื่อมโยงเข้ากับบทเรียน และสรุปให้เกิดความเข้าใจ

การสอนแบบบรรยาย ปัจจุบันมีบนเรียนสำเร็จรูปที่กำลังเป็นที่นิยมกันทั่วโลก คือ บนเรียนออนไลน์แบบเปิด (Massive Open Online Course, MOOC) เช่น คอร์สเรียนออนไลน์ (Coursera) ของมหาวิทยาลัยต่าง ๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกา และ MOOC ของ ThaiMOOC ในโครงการไซเบอร์ไทย เป็นต้น ซึ่งการสอนออนไลน์แบบเปิดนี้ เป็นการเรียนการสอนเบ็ดเสร็จในห้องเรียน ที่มีแบบประเมินผลผู้เรียนก่อนเรียน ระหว่างเรียน และหลังเรียน รวมทั้งสามารถ print certificate ออกมาได้เมื่อเรียนจบ ในต่างประเทศสามารถเก็บเป็น credit bank และสะสมหน่วยกิตสามารถเทียบและรับประกาศนียบัตรหรือปริญญาได้ ซึ่งในประเทศไทยมหาวิทยาลัยต่าง ๆ อยู่ระหว่างดำเนินการ รวมทั้งสภาการพยาบาลและสภาวิชาชีพด้านสุขภาพอื่น

อย่างไรก็ตาม การเลือกใช้เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์เป็นสื่อการสอน มีหลายแบบการสอน โดยเลือกใช้วิธีการที่หลากหลายและเหมาะสมกับผู้เรียน (K4) จะช่วยลดความเบื่อหน่ายในการเรียน อีกทั้งยังเป็นการสร้างความน่าสนใจในเนื้อหาวิชา และส่งเสริมให้ผู้เรียนเกิดความกระตือรือร้น สนใจที่จะเรียน เช่น การใช้สื่อการสอนประกอบการบรรยายให้มีความน่าสนใจการตั้งคำถามแก่ผู้เรียน เพื่อกระตุ้นให้เกิดความคิด และสร้างการมีส่วนร่วมในการเรียน

2.2 *การสอนแบบสื่อสารสองทาง* หรือสอนแบบปฏิสัมพันธ์ช่วยในการแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างผู้สอนกับผู้เรียน ผู้เรียนกับผู้เรียน ช่วยให้ได้รับรู้ถึงความเข้าใจของผู้เรียนต่อการสอน และยังเป็นการสร้างความสัมพันธ์ที่ดีให้เกิดขึ้นช่วยลดช่องว่าง

ระหว่างผู้สอนกับผู้เรียน สร้างความสัมพันธ์ระหว่างผู้เรียนด้วยกัน การที่ผู้สอนเปิดโอกาสให้ผู้เรียนแสดงความคิดเห็นในสิ่งที่ผู้สอนได้สอน พร้อมทั้งรับฟังผู้เรียนอย่างมีเหตุผล จะเป็นการส่งเสริมให้ผู้เรียนมีความคิดริเริ่มสร้างสรรค์ เกิดการเรียนรู้อย่างสร้างสรรค์ (Creative learning) กล่าวพูดด้วยข้อมูลและหลักฐานเชิงประจักษ์ (V3) หรืออาจจะใช้วิธีการแบ่งกลุ่มในห้องเรียนออนไลน์ เพื่อให้ได้มีการแลกเปลี่ยนความคิดเห็น และมีการรู้จักสนิทสนมและสร้างเครือข่ายกันมากขึ้นแบบชุมชนออนไลน์ (online community of practice) (A1)

ยกตัวอย่าง สื่อการสอนแบบ off line เช่น การทำเป็นโมดูลให้ผู้เรียนได้เรียน แบบ Modular learning พร้อมอัดเป็น clip video สั้นๆ ที่เป็นโจทย์หรือสถานการณ์ให้ผู้เรียนที่ฟังเนื้อหาจากโมดูลหรือทำเป็น quick test ไว้ แล้วให้ตอบคำถามหรือวิเคราะห์บทเรียนดังกล่าว สำหรับการเรียนแบบสอนสด หรือแบบ real time มีปฏิสัมพันธ์ออนไลน์ เช่น google classroom หรือสอนผ่านโปรแกรมต่าง ๆ เช่น Microsoft teams หรือ Zoom เป็นต้น

ผู้เขียนเคยใช้ไลน์กลุ่มสอนนักศึกษาแบบปฏิสัมพันธ์ โดยเริ่มจากให้นักศึกษาเล่าและแบ่งประสบการณ์ในเรื่องที่จะสอน (A1) นักศึกษาแต่ละคนมีความภูมิใจที่ได้เล่าให้ฟัง มีผู้ตั้งใจฟังและซักถาม ทำให้ผู้เรียนรู้สึกว่าการประสบการณ์ที่ตนเองเล่ามีประโยชน์ ครูก็ซักถามและมีการโต้ตอบด้วยความสนใจ (A3) จากนั้นได้ให้เพื่อนแลกเปลี่ยนมุมมอง ถือเป็นหลักการสำคัญของการสอนออนไลน์ที่ Bill Pelz เน้นว่าเป็นการสอนแบบปฏิสัมพันธ์ (Interactive learning) ทำให้ผู้เรียนมีความสนใจในการสอน¹⁰ หลังจากนั้นผู้เขียนจึงได้สรุปบทเรียน โดยเพิ่มแนวคิดทฤษฎี

พร้อมยกตัวอย่างผลงานวิจัยมาประกอบ ในการนำเรื่องราวต่าง ๆ ที่นักศึกษาได้เล่ามาผูกโยงกัน ทำให้ผู้เรียนเกิดความเข้าใจว่าเรื่องของการปฏิบัติสามารถพัฒนาขึ้นได้โดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์และแนวคิดทฤษฎีมาประกอบ โดยวิธีการสอนที่ใช้ประสบการณ์ผู้เรียนเป็นตัวนำ

อย่างไรก็ตาม ในยุคของความซุกซมของสื่อที่มีจำนวนมากและหลากหลาย มีโปรแกรมให้เลือกมากมาย ผู้สอนบางคนเลือกใช้สื่อต่าง ๆ จนลืมเนื้อหาสาระที่จะสอน จึงถือเป็นประเด็นปัญหาของการเลือกสื่อที่เหมาะสมกับเนื้อหาสาระหรือผลลัพธ์การเรียนรู้ ดังนั้น ควรวิเคราะห์ LO หรือความยากง่ายของเนื้อหาสาระที่จะสอน แล้วค่อยเลือกสื่ออิเล็กทรอนิกส์ที่เหมาะสมในการสอน เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ตอบสนอง LO ที่ต้องการ

2.3 การสอนแบบมอบหมายงาน โดยมีกิจกรรมให้ เช่น การให้ทำโครงการ การศึกษาดูงาน หรือการทำ workshop ต้องอาศัยการเรียนรู้ผ่านประสบการณ์ หรือเป็นความรู้ที่เกิดขึ้นจากการไปทำกิจกรรมร่วมกัน เป็นต้น วิธีการสอนแบบนี้ จะช่วยให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้โดยเน้นสัมฤทธิ์ผล (Result based learning) เห็นผลอย่างเป็นรูปธรรม ตัวอย่างผู้สอนให้ผู้เรียนไปศึกษาดูงานการจัดการดูแลผู้สูงอายุในสถานที่ต่าง ๆ และนำผลการศึกษาดูงานมาพัฒนาหน่วยงานตน และนำเสนอผลในโปรแกรมออนไลน์ ปรากฏว่าผู้เรียนได้มีการแลกเปลี่ยนประสบการณ์กันหลากหลาย รวมทั้งได้ผลงานที่เป็นรูปธรรม เป็นต้น

2. ผู้สอน เป็นบุคคลที่มีความสำคัญยิ่ง และต้องมีจิตวิญญาณของความเป็นครู เพราะผู้เรียนเป็นมนุษย์ที่มีชีวิตจิตใจ มีครอบครัวและสังคม ผู้สอนจึงยังมีความสำคัญและจำเป็นอยู่ ถึงแม้จะมีเทคโนโลยีจะมี

มากมายและหลากหลาย ผู้เขียนยังยืนยันว่า หากเป็นผู้สอนที่เป็นมืออาชีพแล้ว เทคโนโลยีใด ๆ จะไม่สามารถทดแทนได้ แต่จะเป็นเพียงเครื่องมือในการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ อย่างไรก็ตามความจำเป็นที่จะต้องมีการมีครูจำนวนมากก็อาจจะลดลง เพราะผู้สอน 1 คนสามารถออกแบบการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ได้มากกว่าในอดีตที่ครูต้องสอนเอง อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยสอดคล้องกันว่า อุปสรรคสำคัญต่อการใช้เทคโนโลยีเพื่อการเรียนการสอน หรือการสอนออนไลน์ปัจจัยสำคัญที่สุดคือ เจตคติของผู้สอน หากผู้สอนมีเจตคติในทางบวกจะส่งเสริมการเรียนรู้ของผู้เรียน หากมีเจตคติในทางลบจะทำให้เกิดอุปสรรคต่อการเรียนรู้ของผู้เรียน ดังนั้น ผู้สอนที่เหมาะสมกับการสอนออนไลน์ในยุคจึงควรสร้างเจตคติในทางบวกกับการสอนออนไลน์ และควรมีคุณลักษณะ ดังนี้

2.1 มีความรอบรู้ในด้านเนื้อหาวิชาที่สอน และสามารถบูรณาการความรู้เข้ากับองค์ความรู้อื่น ๆ ที่อยู่ในหลักสูตรได้ และความรู้นั้นต้องทันสมัย (K1) เนื่องจากปัจจุบันผู้เรียนสามารถเข้าถึงความรู้ได้ไม่ต่างจากผู้สอน ผู้สอนจึงต้องศึกษาหาความรู้ในวิชาที่สอนอยู่เสมอ ไม่ว่าจะเป็นการศึกษด้วยตนเองหรือเข้าอบรมสัมมนา (A5) นอกจากนี้ควรมีความรู้ในเนื้อหาวิชาที่สอนแล้ว ยังจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับโปรแกรมออนไลน์ที่สอนด้วย :

2.2 มีการเตรียมการสอน โดยการวางแผนและออกแบบการสอนมาล่วงหน้า (A1) ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการสอนให้ครอบคลุมทั้งวัตถุประสงค์ของการสอน กิจกรรมการเรียนการสอน การใช้สื่อประกอบการสอน รวมทั้งผลลัพธ์การเรียนรู้ ซึ่ง Reushle & Mitchell กล่าวว่า ผู้สอนออนไลน์ต้องเป็นผู้ออกแบบการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ของ

(A2) ผู้สอนต้องรู้ว่าผู้เรียนรู้อย่างไร ทั้งโดยทั่วไปและการเรียนภายในสาระของรายวิชา (K3) รวมถึงเลือกใช้เทคโนโลยีการเรียนรู้ที่เหมาะสมและเห็นคุณค่าตลอดจนหาวิธีการประเมินประสิทธิภาพของการสอน (K5)²⁰

2.3 มีความกระตือรือร้นที่จะสอน บุคลิกของผู้สอนโดยเฉพาะสอนออนไลน์ที่แสดงออกมาให้ผู้เรียนได้เห็น กล่าวคือ ลักษณะของผู้สอนที่ดีควรจะมีระดับกระแฉะ ไม่เฉื่อยชา มีใบหน้ายิ้มแย้มแจ่มใส มีน้ำเสียงที่น่าฟัง สอดแทรกอารมณ์ขันในการสอน เพื่อช่วยให้ผู้เรียนมีการตื่นตัว และไม่ให้เกิดความเครียดในด้านวิชาการมากเกินไป จะช่วยให้ผู้เรียนเกิดความรู้สึกผ่อนคลาย เป็นการสร้างบรรยากาศที่ดีในการเรียน (A4) อย่างไรก็ตาม จากงานวิจัยพบว่า ผู้เรียนรุ่นใหม่จะมีความอดทนในการฟังน้อยลง โดยทั่วไปไม่เกิน 9 นาที ดังนั้น การทำคลิป (clip) จึงควรทำสั้นๆ สื่อสารชัดเจน ใช้เวลาประมาณ 5 นาทีต่อคลิป (A2)

2.4 มีความสามารถนำความรู้ที่สอนมาเชื่อมโยงกับประสบการณ์ชีวิตของผู้เรียนได้ จะทำให้ผู้เรียนสามารถนำเอาความรู้กลับไปใช้งาน และแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการนำความรู้ ไปใช้ในการทำงานและการดำเนินชีวิตได้ (V4)

2.5 มีความยืดหยุ่นในการเรียนการสอน เพื่อให้ผู้เรียนมีความสุขในการเรียน ไม่เคร่งเครียด เพราะการมีระเบียบวินัย กฎเกณฑ์มากเกินไป อาจจะทำให้ผู้เรียนรู้สึกเกร็งและกลัวผู้สอน ไม่กล้าที่จะแสดงความรู้สึกออกมา ทำให้ไม่มีความสุขในการเรียน ส่งผลเสียต่อการเรียนรู้ นอกจากนั้น การเรียนออนไลน์หรืออีเลิร์นนิง มักมีการตั้งระบบการส่งงานรับงาน และผู้เรียนอาจถูกตัดคะแนนเมื่อถึงเวลาและไม่ส่งงาน สิ่งเหล่านี้เป็นการสร้างระเบียบวินัยให้

นักศึกษาจริงจัง แต่ก็สร้างความเครียดให้นักศึกษาไปพร้อม ๆ กัน ทำให้เสียบรรยากาศในการเรียนรู้ (A4) หากระบบรองรับไม่ดี หรือระบบอินเทอร์เน็ตไม่เสถียร รวมทั้งความไม่พร้อมในด้านอื่น ๆ ของผู้เรียน ซึ่งผู้สอนต้องยอมรับและคำนึงถึงความสามารถที่ต่างกันของผู้เรียนแต่ละคน (V1)

2.6 เรียนรู้ร่วมกับผู้เรียน ผู้สอนต้องให้เกียรติผู้เรียนโดยถือว่าเป็นการเรียนรู้ซึ่งกันและกัน (V1) โดยเฉพาะผู้เรียนที่เป็นผู้ใหญ่และมีประสบการณ์จะทำให้ผู้เรียนกล้าแสดงออก และสามารถต่อยอดการเรียนรู้ได้ดี ผู้เรียนจะได้เรียนรู้จากเพื่อนๆ ด้วย ซึ่งช่วยส่งเสริมการเรียนรู้แบบแบ่งปัน (Collective Learning) นอกจากนี้ ผู้สอนอาจเรียนรู้กับผู้เรียนในเรื่องของประสบการณ์ โดยเฉพาะผู้เรียนที่เป็นผู้ใหญ่

โดยสรุปแล้วพบได้ว่า การสอนเป็นกระบวนการของการจัดการเรียนการสอนที่สำคัญและต้องใช้ทั้งศาสตร์ที่เป็นองค์ความรู้และใช้ศิลปะในการถ่ายทอด ถือว่าเป็นเรื่องที่ทำนายสำหรับผู้สอนออนไลน์หรือการสอนผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ต่าง ๆ ซึ่งต้องอาศัยทั้งคุณลักษณะที่ดีของผู้สอน การออกแบบที่ดี และวิธีการสอนที่มีปฏิสัมพันธ์สูง

4. การประเมินผลการจัดการเรียนการสอนออนไลน์

การประเมินผลการจัดการเรียนการสอนออนไลน์ประกอบด้วย การประเมินผลลัพธ์การเรียนรู้ และประเมินผลสื่อการเรียนรู้

การประเมินผลลัพธ์การเรียนรู้

การประเมินผลการเรียนรู้ (Learning assessment) เป็นการประเมินการจัดการเรียนรู้อย่างไรเพื่อให้ได้ทราบว่าจัดการเรียนการสอนนั้นมีคุณภาพมากน้อยเพียงใด เพื่อนำไปปรับปรุงและ

พัฒนาการเรียนการสอนให้ดีขึ้นต่อไป จึงเป็นการประเมินการปฏิบัติของผู้เรียนและประเมินจากผู้เรียนเป็นหลักเพื่อให้การสอนเป็นตามที่คุณสอนกำหนดวัตถุประสงค์หรือผลลัพธ์การเรียนรู้ไว้ในรายวิชาหรือชุดวิชา เมื่อประเมินแล้วผู้สอนจะให้ข้อมูลป้อนกลับแก่ผู้เรียน (Feedback) ดังนั้น ในระบบการประเมินผลออนไลน์ จึงมีลักษณะของประเมินและให้ข้อมูลการป้อนกลับแก่ผู้เรียน (Assessment & feedback) (A2) ซึ่งในระบบการสอนออนไลน์จะมีเครื่องมือสำหรับการทำกิจกรรมนี้ซึ่งผู้สอนต้องเลือกให้เหมาะสม (K4)

สำหรับการประเมินตัดสินผลการเรียนรู้ (Learning evaluation) แบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ การประเมินผลระหว่างการเรียนรู้ (Formative evaluation) และการประเมินความรู้รวบยอดเมื่อสิ้นสุดการเรียนรู้ในวิชานั้น ๆ (Summative evaluation) สำหรับการให้สัดส่วนหรือน้ำหนักคะแนน ขอแนะนำให้ประเมินระหว่างเรียนมากกว่าเมื่อสิ้นสุดการเรียนรู้ เช่น คิดเป็นสัดส่วน 60:40 หรือ 70: 30 ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับผลลัพธ์การเรียนรู้ที่กำหนดและในการออกข้อสอบออนไลน์ผู้สอนจะต้องเป็นผู้กรอกเนื้อหาข้อสอบทั้งปรนัยและอัตนัยลงระบบออนไลน์ที่ทางสถาบันกำหนดไว้ เพราะถือว่าข้อสอบเป็นความลับระหว่างผู้สอนและผู้สอบ ดังนั้น ผู้สอนจึงต้องมีทักษะทั้งด้านเนื้อหาวิชา และการใช้เทคโนโลยี เช่น โปรแกรมสำหรับการสอนและสอบ จึงต้องมีการพัฒนาตนเองต่อเนื่อง และทันสมัยในด้านการใช้เทคโนโลยีให้เท่าทันกับโปรแกรมที่เลือกใช้ด้วย (A5)

จากผลการทบทวนงานวิจัยการสอนออนไลน์อย่างเป็นระบบ (Meta-analysis) โดย Barbara Means และคณะ มีจำนวน 51 ฉบับ จากปี ค.ศ.

1996 - 2008 สรุปสาระสำคัญ พบดังนี้ (1) นักศึกษาที่เรียนออนไลน์มีผลลัพธ์การเรียนรู้ (performances) ดีกว่านักศึกษาที่ได้รับการสอนแบบเผชิญหน้าในชั้นเรียน อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ (2) ผู้เรียนออนไลน์ต้องทำงานมากกว่าผู้เรียนแบบเผชิญหน้าแต่ผู้เรียนก็ได้รับประโยชน์มากขึ้นจากการเรียนออนไลน์ นอกจากนี้ยังพบว่า ผลงานวิจัย 3 ฉบับมีความสอดคล้องกันว่า คือ การสอนออนไลน์สามารถให้ข้อมูลป้อนกลับนักศึกษาแต่ละคน และช่วยทำให้เกิดผลลัพธ์การเรียนรู้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม จากผลสรุปโดยรวมของงานวิจัย พบว่า การสอนแบบออนไลน์ ผสมกับการสอนแบบเผชิญหน้า (Blended learning) ได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าการสอนแบบออนไลน์เพียงอย่างเดียว²¹ ดังนั้น จึงเป็นความท้าทายผู้สอนว่า ในช่วงการระบาดของโควิด สถานศึกษาส่วนใหญ่ต้องปรับรูปแบบเป็นออนไลน์สมบูรณ์แบบ จะมีรูปแบบการจัดการเรียนการสอนออนไลน์แบบใด ถึงจะมีประสิทธิผลและประสิทธิภาพสูงสุด ซึ่งผลการประเมินผลลัพธ์การเรียนรู้จะนำไปสู่การปรับปรุงคุณภาพการเรียนการสอนออนไลน์ ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการประกันคุณภาพและการปรับปรุงคุณภาพ (K6)

การประเมินผลสื่อการเรียนรู้

การประเมินผลสื่อการเรียนรู้ เป็นการนำเอาผลการวัดและประเมินสื่อการเรียนการสอนมาตีความหมาย (interpretation) และตัดสินคุณค่า (Value judgment) เพื่อจะรู้ว่าสื่อที่ทำหน้าที่ตามวัตถุประสงค์ที่กำหนดไว้ได้มากน้อยหรือมีคุณภาพหรือไม่เพียงใด มีลักษณะถูกต้องตามที่ต้องการหรือไม่เพียงใด โดยเทียบจากสิ่งที่วัดได้กับวัตถุประสงค์หรือผลลัพธ์การเรียนรู้ที่กำหนด เพื่อที่จะได้ข้อมูลที่มีความเที่ยงตรง สามารถบ่งบอกถึงศักยภาพของสื่อได้ถูกต้อง

ตรงตามความเป็นจริง การประเมินผลจึงต้องกระทำอย่างมีหลักการและเหตุผลอย่างเป็นระบบ โดยใช้เครื่องมือในการวัดและประเมินผล สื่อการเรียนรู้หลากหลายประเภทหลายรูปแบบที่สามารถเลือกใช้ตามความเหมาะสม²² การประเมินผลสื่อการเรียนรู้จึงเป็นการพิจารณาถึงคุณค่าหรือประสิทธิภาพในด้านต่าง ๆ ของสื่อ เพื่อนำไปแก้ไขปรับปรุง หรือเป็นข้อมูลในการเลือกสื่อหรือโปรแกรมการสอนที่เหมาะสมให้ได้ตามผลลัพธ์ที่ต้องการก่อนที่จะนำสื่อไปใช้ในการจัดการเรียนการสอนครั้งต่อไป (K4)

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

(Conclusion and Suggestion)

การจัดการเรียนการสอนออนไลน์สู่กรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษาจะเป็นไปได้เพียงใดนั้น ผู้สอนจำเป็นต้องมีความเข้าใจและออกแบบโดยคำนึงถึงองค์ประกอบของความรู้ด้านเนื้อหา (Contents knowledge) ความรู้ด้านศาสตร์และศิลป์ในการสอน (pedagogical knowledge) และความรู้ด้านเทคโนโลยี (technology knowledge) รวมทั้งสามารถสอนตามกรอบมาตรฐานวิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษาได้

ปัจจุบัน โปรแกรมออนไลน์ได้พัฒนามากขึ้นเพื่อตอบสนองความต้องการของลูกค้าและการแข่งขันทางการตลาด จนสามารถสร้างระบบรวบรวมข้อมูลจากผู้เรียน เพื่อนำมาวิเคราะห์และแสดงให้เห็นถึงพัฒนาการหรือผลการเรียนรู้ของผู้เรียนได้ (learning analytic) ช่วยให้ผู้สอนได้เรียนรู้พฤติกรรมของผู้เรียนเป็นรายบุคคล และช่วยออกแบบเพื่อตอบสนองการเรียนรู้ของผู้เรียนเป็นรายบุคคลได้ (personalize

learning) นอกจากนั้น ข้อมูลจากการเรียนการสอนผ่านโปรแกรมออนไลน์สามารถบันทึกข้อมูลไว้เป็นหลักฐาน เพื่อให้ผู้สอนได้ทบทวนการสอนและพัฒนาการสอนของตนเองได้ และผู้เรียนสามารถทบทวนบทเรียนย้อนหลังได้ช่วยในการพัฒนาการเรียนรู้เช่นกัน นับว่าเป็นผลดีต่อทั้งผู้เรียนและผู้สอน

อย่างไรก็ตาม หากมีแค่ข้อมูลการจัดการเรียนการสอนออกไป หากผู้สอนไม่มีศาสตร์และศิลป์การสอน หรือมีกิจกรรมการสอนที่ไม่น่าสนใจ หรือสอนเนื้อหาผิดหรือไม่ทันสมัย เป็นต้น จะส่งผลกระทบต่อผู้สอนได้อย่างรวดเร็วและกว้างขวาง แต่ก็จะเป็นผลดีต่อสถาบันการศึกษาในการประเมินผู้สอน ด้วยเหตุนี้ผู้สอนและสถาบันการศึกษาจึงควรนำจุดเด่นของการเรียนการสอนออนไลน์ไปพัฒนาการเรียนรู้ของผู้สอนผู้เรียน รวมทั้งการพัฒนาการจัดการเรียนการสอนของสถาบันการศึกษา การเรียนการสอนออนไลน์จึงเป็นเครื่องมือในการพัฒนาผู้เรียน ผู้สอน รวมถึงเป็นประโยชน์ต่อสถาบันโดยการประเมินผู้สอนแบบเปิดเผยและโปร่งใสได้ โดยสรุปแล้วการเรียนการสอนออนไลน์จึงเป็นนวัตกรรมสำหรับพัฒนาการเรียนการสอนของผู้สอน และพัฒนาการเรียนรู้ของผู้เรียน รวมทั้งเป็นเครื่องมือประเมินผู้สอนของสถาบันการศึกษาได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Matsom Y. A Model of a Decision Making Planning Strategy for the Development of Online Courses for Teacher Education Program. In: Association for the Advancement of Computing in Education (AACE); 2006:1274-1278.
<https://www.learntechlib.org/primary/p/22235/>
2. Keengwe J, T. Kidd T. Towards Best Practices in Online Learning and Teaching in Higher Education. *MERLOT J Online Learn Teach*. 2010;6(2):533-541.
3. World Health Organization. Coronavirus. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Accessed April 20, 2020.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. สุวิทย์ เมษินทรีย์. โลกเปลี่ยน คนปรับ เตรียมคนไทยเป็นมนุษย์ที่สมบูรณ์ในโลกหลังโควิด-19. Published online April 20, 2563.
<https://waa.inter.nstda.or.th/stks/pub/2020/20200506-2-the-world-changes-covid19.pdf>
5. บุญทิพย์ สิริธรรังศรี, ชุตติวัฒน์ สุวัทธิพงศ์, เปรมฤทัย น้อยหมื่นไวย, พัทยา แก้วสาร, เรณูการ์ ทองคำรอด. การใช้ ICT ทดแทนการสัมมนาแบบเผชิญหน้า สำหรับการเรียนการสอนทางการบริหารการพยาบาล. *วารสารพยาบาลทหารบก*. 2561;19(Sppl.):203-212.
6. Laros A, Fuhr T, Taylor EW, eds. *Transformative Learning Meets Bildung: An International Exchange*. Sense Publishers; 2017.
doi:10.1007/978-94-6300-797-9
7. Kentnor H. Distance Education and the Evolution of Online Learning in the United States. *Curric Teach Dialogue*. 2015;17(1 & 2):21-34.
8. Koehler MI, Mishra P. Introducing TPCK. In: AACTE Committee on Innovation and Technology, ed. *Handbook of Technological Pedagogical Content Knowledge (TPCK) for Educators*. Routledge for the American Association of Colleges for Teacher Education; 2008.
9. Maybin J, Mercer N, Stierer B. "Scaffolding": learning in the classroom. In: Norman K, ed.

- Thinking Voices: The Work of the National Oracy Project*. Hodder & Stoughton; 1992:186-195. Accessed June 16, 2020.
<http://oro.open.ac.uk/20227/>
10. Pelz B. (My) Three Principles of Effective Online Pedagogy. *J Asynchronous Learn Netw*. 2010;14(1):103-116.
 11. UK higher education sector, Guild HE and Universities U. UK Professional Standards Framework (PSF) | Advance HE. Published 2011. <https://www.advance-he.ac.uk/guidance/teaching-and-learning/ukpsf>
 12. Klein HJ, Noe RA, Wang C. Motivation to Learn and Course Outcomes: The Impact of Delivery Mode, Learning Goal Orientation, and Perceived Barriers and Enablers. *Pers Psychol*. 2006;59(3):665-702. doi:10.1111/j.1744-6570.2006.00050.x
 13. Hergenhahn BR, Olson MH. *An Introduction to Theories of Learning*. 6th ed. Prentice Hall; 2001.
 14. Merriam SB, Caffarella RS. *Learning in Adulthood: A Comprehensive Guide*. Jossey-Bass; 1991.
 15. สุมณ อมรวิวัฒน์. *การพัฒนาการเรียนรู้ตามแนวพุทธศาสตร์*. 1st ed. มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช; 2542.
 16. Fisher M, King J, Tague G. Development of a self-directed learning readiness scale for nursing education. *Nurse Educ Today*. 2001;21(7):516-525. doi:10.1054/nedt.2001.0589
 17. Knowles MS. *Self-Directed Learning: A Guide for Learners and Teachers*. Cambridge Adult Education; 1975.
 18. Mezirow J. Learning to think like an adult: Core concepts of transformation theory. In: Mezirow J, ed. *Learning as Transformation: Critical Perspectives on a Theory in Progress*. Jossey-Bass; 2000:3-34.
 19. เกษม วัฒนชัย. *การปฏิรูปการศึกษาไทย*. สำนักงานคณะกรรมการการศึกษาแห่งชาติ; 2545.
 20. Reushle S, Mitchell M. Sharing the journey of facilitator and learner: Online pedagogy in practice. *J Learn Des*. 2012;3(1):11-20. doi:10.5204/jld.v3i1.45
 21. Barbara M, Yukie T, Robert M, Marianne B, Karla J. *Evaluation of Evidence-Based Practices in Online Learning: A Meta-Analysis and Review of Online Learning Studies*. U.S. Department of Education, Office of Planning, Evaluation, and Policy Development; 2010. <https://www2.ed.gov/rschstat/eval/tech/evidence-based-practices/finalreport.pdf>
 22. สุรศักดิ์ ปาเฮ. *การประเมินผลสื่อการเรียนรู้ (ออนไลน์)*. Published 2555. Accessed November 23, 2015. <http://addkute3.com/wp-content/.../learning-media-evaluation.pdf>

สัญญาอนุญาต ไฟล์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความนี้เผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากล ในรูปแบบที่ ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้า และห้ามแก้ไขดัดแปลง เวอร์ชัน 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความ
ท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร

บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal
Academy) พ.ศ.2563

การอ้างอิง

Siritarungsri B. The Management of Online Learning and
Teaching: Towards the Professional Standards Framework for
teaching and supporting learning in higher education. *J
Chulabhorn Royal Acad.* 2020;2(3):1-17. [https://he02.tci-
thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241595](https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241595)

บุญทิพย์ สิริธรงค์ศรี. การจัดการเรียนการสอนออนไลน์สู่กรอบมาตรฐาน
วิชาชีพการสอนและสนับสนุนการเรียนรู้ระดับอุดมศึกษา.
วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์. 256; 2(3):1-17.
<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241595>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241595>



Academic article

ผลของ COVID-19 ต่อโรคมะเร็งและโรคหัวใจและหลอดเลือด How COVID-19 affects cancer and cardiovascular disease

ชลธิชา ตั้งกิจ

Chonthicha Tanking

หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์
Cardiovascular unit, Chulabhorn hospital, Chulabhorn Royal Academy

Email: chonthicha.t@gmail.com

Received: 25 April 2020; Revised: 16 June 2020; Accepted: 24 June 2020

บทคัดย่อ

โลกได้รู้จักกับไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ SARS-CoV-2 ในเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 ก่อนที่ไวรัสชนิดนี้จะลามไปกว่า 185 ประเทศทั่วโลกในช่วงระยะเวลาไม่กี่เดือน เนื่องจากความสามารถในการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้โรค COVID-19 เป็นภาวะระบาดใหญ่ทั่วโลก หรือ Pandemic ในเดือนมีนาคม พ.ศ.2563 ในขณะที่เรายังมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงก่อโรคและผลของโรคค่อนข้างจำกัด มีข้อมูลจากรายงานเบื้องต้นพบว่ามีความสัมพันธ์กันของโรค COVID-19 กับโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคมะเร็ง ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคมะเร็งมีโอกาสดติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้มากกว่า และหากติดเชื้อก็มีความเสี่ยงในการเกิดอาการรุนแรงหรือเสียชีวิตได้มากกว่าอีกด้วย เราจำเป็นต้องทำความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกก่อโรคของ SARS-CoV-2 เพื่อนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ บทความนี้กล่าวถึงอุบัติการณ์ สมมุติฐานกลไกก่อโรค และผลของโรค COVID-19 ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคมะเร็ง

คำสำคัญ: COVID-19 โรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด กลไกก่อโรค COVID-19

Abstract

After Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) was introduced to the world in December 2019, it rapidly continues its journey to more than 185 countries/regions throughout the world in just only a few months¹. Due to its powerful transmission capacity, WHO declared COVID-19 a pandemic in March 2020. While the knowledge about risk and its impact is still limited, recent data has shown an association between COVID-19 and the world's two most common diseases; cardiovascular disease and cancer. Data suggested that these patients are not only more susceptible to SARS-CoV-2 infection, but also likely to develop severe form of disease with higher mortality rate. It is significantly importance to understand the underlying mechanisms of SARS-CoV-2 in order to treat these patients. The purpose of this article is to review current data on the incidence, proposed mechanisms and impacts of COVID-19 among patients with cardiovascular disease and cancer.

Keywords: COVID-19, Cancer, Cardiovascular disease, Mechanisms of COVID-19

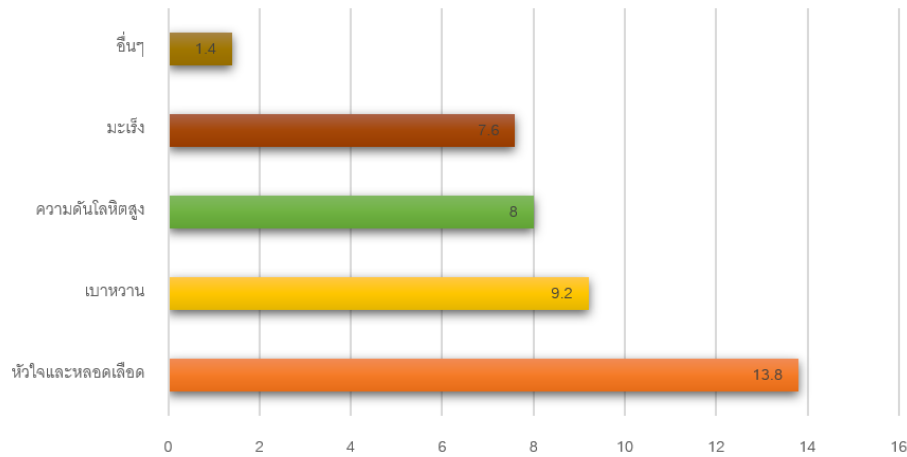
บทนำ (Introduction)

ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2562 มนุษย์ได้รู้จักกับเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ ต้นเหตุของภาวะปอดติดเชื้อรุนแรงที่ระบาดขึ้นในเมืองอู่ฮั่นของประเทศจีน และต่อมาได้ลุกลามไปทุกทวีปทั่วโลก จนองค์การอนามัยโลกออกมาประกาศให้เป็นสถานการณ์ฉุกเฉินและภาวะระบาดใหญ่ทั่วโลก หรือ Pandemic ในวันที่ 21 มีนาคม พ.ศ.2563 ข้อมูลการติดเชื้อทั่วโลกในช่วงปลายเดือนเมษายนอยู่ที่สองล้านหกแสนราย มีผู้เสียชีวิตเกือบสองแสนราย และยังมีแนวโน้มสูงขึ้นต่อเนื่อง¹ ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่นี้ได้ถูกขนานนามอย่างเป็นทางการว่า Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 หรือ SARS-CoV-2 อยู่ในกลุ่มโคโรนาไวรัส เช่นเดียวกับไวรัสที่ก่อให้เกิดโรค SARS และ MERS ซึ่งเคยระบาดในปีพ.ศ.2545 และ 2555 ตามลำดับ^{2,3} แต่ไวรัสตัวใหม่นี้มีความสามารถ

พิเศษที่มากกว่าคือ แพร่กระจายได้รวดเร็วกว่า แม้ว่าผู้ที่แพร่เชื้อไม่มีอาการเลยก็ตาม จึงทำให้การควบคุมการระบาดของโรค coronavirus disease 2019 หรือ COVID-19 ที่เกิดจากเชื้อ SARS-CoV-2 นี้เป็นไปได้ลำบาก อีกทั้งเนื่องจากเป็นเชื้ออุบัติใหม่ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคนั้นมีไม่มากนัก และ ณ ปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนหรือยารักษามาตรฐานที่มีหลักฐานรองรับจากการทดลองในมนุษย์

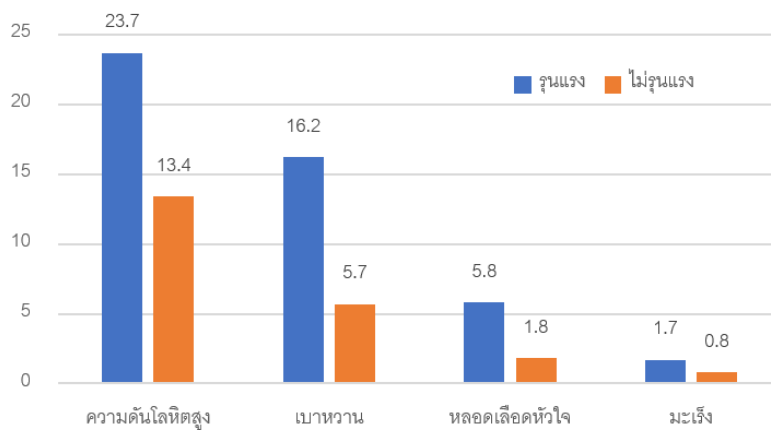
จากข้อมูลเบื้องต้นในรายงานจากประเทศจีน จุดเริ่มต้นของการระบาดพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวคือ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หัวใจและหลอดเลือด และมะเร็ง มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการชนิดรุนแรงและเสียชีวิตจากตัวโรค COVID-19 ดังแสดงในรูปที่ 1 และ⁴ นอกจากนี้การมีปัจจัยอื่นร่วมด้วยเช่นภาวะชราภาพ หรือการสูบบุหรี่ จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค COVID-19

อัตราเสียชีวิต (%)



รูปที่ 1 อัตราการเสียชีวิตจำแนกตามโรค⁴

สัดส่วนอาการแสดงนำของผู้ป่วย (%)



รูปที่ 2 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีความรุนแรงต่อไม่รุนแรงตามโรค⁴

1. กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่าประชากรทั่วไปเนื่องจากการมีภาวะภูมิคุ้มกันที่ลดลง และจากยารักษาโรคมะเร็ง รายงานจากประเทศจีน พบว่าในผู้ป่วย COVID-19 มีประมาณ 1% ที่เป็นผู้ป่วยมะเร็ง เท่ากับประมาณ 5 เท่าของอุบัติการณ์ทั่วไปของโรคมะเร็งในประเทศจีน ซึ่งชนิดที่พบมากที่สุดคือมะเร็งปอด⁵ สอดคล้องกับรายงานจาก

สหรัฐอเมริกาที่เก็บข้อมูลผู้ป่วย 5,700 รายในเมืองนิวยอร์กพบสัดส่วนผู้ป่วยมะเร็งรวมถึง 6%⁶ นอกจากนี้ความชุกที่มากขึ้น ยังพบความรุนแรงที่มากกว่าในผู้ป่วยมะเร็งจากรายงานการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งจาก 3 โรงพยาบาลในเมืองอู่ฮั่น⁵ พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งที่มี COVID-19 รวมด้วยจำนวน 28 ราย ผู้ป่วยมากกว่าครึ่ง (53.6%) มีภาวะรุนแรง กล่าวคือ ต้องนอนหอผู้ป่วยวิกฤต ใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือเสียชีวิต

และมีอัตราเสียชีวิตสูงถึง 28.6%⁵ การได้รับยาต้านมะเร็งภายใน 14 วันก่อนวินิจฉัย COVID-19 เพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญต่อภาวะรุนแรงจากโรค COVID-19 ถึง 4 เท่า⁷ บางรายงานพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการเกิดภาวะรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ (39% ต่อ 8%, $p = 0.0003$) โดยเฉพาะกลุ่มที่เพิ่งได้รับการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดหรือผ่าตัดก่อนติดเชื้อมีความเสี่ยงมากกว่าถึง 5.34 เท่า และอัตราตายสูงถึง 5.6% เมื่อเทียบกับอัตราจากโรค COVID-19 ในประชากรทั่วไปในประเทศจีน⁸ สอดคล้องกับรายงานจากองค์กรอนามัยโลกที่มีอัตราเสียชีวิต 7.6% ในที่ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็ง⁹ จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการได้รับการรักษามะเร็งในระยะไม่นานก่อนติดเชื้ออาจเป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่ความรุนแรงของโรค COVID-19 ณ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของมะเร็งหรือการรักษาที่ส่งผลต่อปัจจัยดังกล่าว แต่ตามหลักทฤษฎีแล้วกลุ่มมะเร็งโลหิต และการมีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำน่าจะเป็นปัจจัยที่เสี่ยงมากต่อการเกิดภาวะรุนแรงของโรค COVID-19⁴ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ศึกษาเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยารักษามะเร็งแบบเฉพาะเจาะจงเช่น targeted therapy หรือ immunotherapy ในผู้ป่วย COVID-19

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในช่วงระบาดของโรค COVID-19 อ้างอิงตามประเทศสหรัฐอเมริกาคือการนัดหรือติดตามผู้ป่วยให้พิจารณาติดต่อสื่อสารแบบทางไกลในผู้ป่วยที่อาการคงที่ โดยการให้เทคโนโลยีเช่น VDO call เพื่อพูดคุยกับแพทย์ผู้รักษาและรับยาผ่านทางไปรษณีย์โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องมาโรงพยาบาลด้วยตัวเอง สำหรับการรักษาด้วยการให้ยาต้านมะเร็งให้ขึ้นกับดุลยพินิจและการตัดสินใจของแพทย์ร่วมกับ

ผู้ป่วย และควรกักตัวหลังได้รับการรักษา ผู้ป่วยควรได้รับความรู้ในด้านการดูแลและระมัดระวังตัวเอง⁴ ทั้งด้านร่างกายและจิตใจ หมั่นล้างมือด้วยสบู่

2. กลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากข้อมูลเดิมของ MERS-CoV หนึ่งในไวรัสในกลุ่มโคโรนา พบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมีโอกาสติดเชื้อมากกว่า อีกทั้งในผู้ติดเชื้อ MERS-CoV ชนิดรุนแรงพบว่า 50% ของผู้ป่วยมีโรคความดันโลหิตสูงและเบาหวานร่วมและ 30% มีโรคหัวใจร่วมด้วย¹⁰ ข้อมูลเบื้องต้นของ SARS-CoV-2 เป็นไปทิศทางเดียวกัน รายงานจากประเทศจีนพบว่าในผู้ติดเชื้อ 191 ราย มีโรคความดันโลหิตสูง 58 ราย (30%) โรคเบาหวาน 36 ราย (19%) และโรคหลอดเลือดหัวใจ 15 ราย (8%)¹¹ สอดคล้องกับข้อมูลล่าสุดจากนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบว่าในผู้ป่วย 5700 ราย มีโรคความดันโลหิตสูง 3,026 ราย (56.6%) โรคเบาหวาน 1,808 ราย (33.8%) โรคหลอดเลือดหัวใจ 595 ราย (11.1%)⁶ ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าโรคประจำตัวดังกล่าวน่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการติดเชื้อ COVID-19 และมีอัตราเสียชีวิตที่สูงกว่าดังแสดงในรูปที่ 1 ข้างต้น

กลไกของ SAR-CoV-2 ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ในปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดที่ชัดเจนได้ แต่ได้มีการนำเสนอสมมุติฐานไว้ดังนี้

- การทำลายกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงผ่านทาง Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptor ซึ่งมีกลไกทำงานอยู่ในปอดและหัวใจ ACE-2 receptor นี้เองเป็นตำแหน่งที่ไวรัสโคโรนาใช้จับเพื่อเข้าเซลล์มนุษย์ ดังนั้นระบบปอดและหัวใจที่มี ACE-2 receptor มากจึงมีความเสี่ยงต่อการถูกเชื้อโจมตี¹⁰

มีสมมุติฐานว่าการที่ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและความรุนแรงของโรค COVID-19 ที่มากกว่าเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีการแสดง ACE-2 receptor ที่มากกว่าคนทั่วไป¹⁰

- การอักเสบทั่วร่างกายผ่านการหลั่งของ cytokine (โปรตีนที่หลั่งออกมาโดยเซลล์ภูมิคุ้มกัน) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงจะมีการตอบสนองของการอักเสบทั่วร่างกายและมีการหลั่งสาร cytokine ที่มหาศาลออกมา นำไปสู่การทำลายอวัยวะในหลายระบบ และการทำงานที่ล้มเหลวของอวัยวะต่าง ๆ ในที่สุด

- ภาวะขาดออกซิเจนเนื่องจากระบบปอดและการแลกเปลี่ยนแก๊สโดนทำลายจาก COVID-19 ทำให้ออกซิเจนที่มาเลี้ยงไม่พอต่อความต้องการที่มากขึ้นของกล้ามเนื้อหัวใจในสภาวะร่างกายติดเชื้อ จึงนำไปสู่การทำลายกล้ามเนื้อหัวใจในที่สุด

- การแตกของ plaque และอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ (Plaque rupture and coronary thrombosis) ภาวะการอักเสบของร่างกายและแรงเสียดสีผนังหลอดเลือดจากการเพิ่มขึ้นของกระแสเลือดในหลอดเลือดหัวใจ นำไปสู่การกระตุ้นการแตกของ plaque ก่อให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ นอกจากนี้ ภาวะการอักเสบเองก็สามารถกระตุ้นกระบวนการอุดตันของหลอดเลือดได้ด้วย¹²

- ผลข้างเคียงจากการรักษา ยาที่ถูกนำมาใช้รักษา COVID-19 บางตัวมีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจได้ เช่น กลุ่ม chloroquine ที่ทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงและอาจนำไปสู่หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง ถึงขั้นหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันได้ และยังก่อให้เกิดหัวใจล้มเหลวได้อีกด้วย

- ค่าเกลือแร่ที่ผิดปกติ จากสถิติพบว่ากลุ่มผู้ป่วย

COVID-19 มีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำได้สูง ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่ SAR-CoV-2 ไปรบกวนระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone ที่ควบคุมสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย¹³ ซึ่งภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำนี้เพิ่มโอกาสเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยได้

3. ผลของ COVID-19 ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด แบ่งเป็น ระยะเฉียบพลันและระยะยาว

3.1 ผลในระยะเฉียบพลัน

3.1.1 ภาวะบาดเจ็บของหัวใจเฉียบพลัน

การบาดเจ็บของหัวใจเฉียบพลัน มักวินิจฉัยจากค่า troponin หรือค่าเลือดที่บ่งชี้การมีกล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลายที่สูงกว่าค่าปกติ พบได้เฉลี่ย 8-12%¹⁴ ค่า troponin เป็นค่าที่สามารถใช้พยากรณ์แนวโน้มโรค COVID-19 ได้ โดยค่า troponin สูงกว่าปกติบ่งถึงความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิดภาวะรุนแรงหรือเสียชีวิตของผู้ป่วย มีหลักฐานพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่นอนหอผู้ป่วยวิกฤตหรือเสียชีวิตมีค่า troponin สูงกว่าอีกกลุ่มหลายเท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$)¹¹ และมีหนึ่งรายงานจากเมืองอู่ฮั่นที่ศึกษาผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 187 ราย พบว่าในกลุ่มที่มี troponin สูงกว่าปกติมีอัตราการเสียชีวิต 59.6% เมื่อเทียบกับ 8.9% ในกลุ่มที่ troponin ปกติ¹⁵

สำหรับข้อมูลการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน และหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วย COVID-19 ยังไม่มีรายงานตีพิมพ์ ณ ปัจจุบัน

3.1.2 ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

มีรายงานการเต้นผิดจังหวะของหัวใจทั้งแบบเร็วและแบบช้าในผู้ป่วย COVID-19 อุบัติการณ์พบได้

16.7% จากรายงานหนึ่ง¹⁶ โดยเฉพาะกลุ่มที่นอนหอผู้ป่วยวิกฤตมีอุบัติการณ์ที่มากกว่า (44.4% ต่อ 8.9%) อุบัติการณ์เกิดการเต้นผิดจังหวะจากหัวใจห้องล่างซ้าย (Ventricular tachycardia/fibrillation) พบได้ 5.9% และสัมพันธ์กับค่า troponin ที่สูงกว่าปกติ¹⁵

3.2 ผลในระยะยาว

ด้วยระยะเวลาไม่กี่เดือนที่โลกเพิ่งได้รู้จักกับ SAR-CoV-2 อาจจะเร็วเกินไปที่จะคาดการณ์ผลกระทบในระยะยาวของเชื้อนี้ อย่างไรก็ตามเรามีข้อมูลจากประสบการณ์การระบาดของเชื้อไวรัสในกลุ่มเดียวกันอย่างไวรัสโคโรนาชนิด SARS รายงานการติดตามผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อแล้ว ที่ 12 ปี พบว่า 68% มีไขมันในเลือดสูง 40% มีความผิดปกติด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด และ 60% มีความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมกลูโคส¹⁷ โดยยังไม่สามารถอธิบายกลไกที่แน่ชัดได้ เนื่องจาก SAR-CoV-2 มีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ SARS จึงมีความเป็นไปได้อย่างมากว่า SAR-CoV-2 อาจก่อผลระยะต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเช่นเดียวกัน จึงควรพิจารณาติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วย COVID-19 เหล่านี้ในระยะยาว

แนวทางการดูแลผู้ป่วยหัวใจและหลอดเลือดในช่วงระบาดของโรค COVID-19 อ้างอิงตามประเทศสหรัฐอเมริกาคือ ให้พิจารณาติดต่อสื่อสารทางไกลในผู้ป่วยที่อาการคงที่ พิจารณาเลื่อนหัตถการที่ไม่เร่งด่วน ให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับความเสี่ยงและข้อควรระวังของโรค COVID-19 สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดให้ทำการรักษาตัวโรคหัวใจและหลอดเลือดตามหลักทั่วไป แต่ถ้ามีอาการน่าสงสัยหรือมีประวัติเสี่ยงต่อ COVID-19 ให้กักตัวผู้ป่วยและสังเกตเชื้อ

สมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกา (American Heart Association; AHA) ไม่แนะนำให้ส่งตรวจค่าเลือดของหัวใจ (cardiac biomarker) เช่น troponin, natriuretic peptides ทุกราย แต่ให้พิจารณาเฉพาะในรายที่จะมีประโยชน์ในการรักษา¹⁸ เช่นเดียวกับการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจจากสมาคมอัลตราซาวด์หัวใจแห่งอเมริกา (American Society of Echocardiography; ASE)¹⁹ สำหรับยาในกลุ่ม ACE inhibitors (ACEi) และ angiotensin receptor blockers (ARB) แม้ว่าจะมีความกังวลว่ายาเหล่านี้จะทำให้ ACE-2 ในร่างกายสูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อความรุนแรงจากโรค แต่ยังไม่มีความหลักฐานจากการทดลองที่พิสูจน์ทฤษฎีนี้ ในขณะที่มีหลักฐานยืนยันว่าการหยุดยาในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อความเสี่ยงมากมาย ดังนั้นสมาคมโรคหัวใจทั้งฝั่งอเมริกาและยุโรปจึงแนะนำให้หยุดในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการได้ยาเหล่านี้แม้ผู้ป่วยเป็น COVID-19 ก็ตาม^{20,21} มีคำแนะนำว่าไม่ควรให้ยาในกลุ่ม chloroquine หรือ hydroxychloroquine ร่วมกับ azathioprine เนื่องจากมีโอกาสสูงในการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติ และผู้ได้รับยาเหล่านี้ควรได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นประจำเพื่อติดตามค่า QT โดยเฉพาะหากมีการทำงานของตับหรือไตที่ผิดปกติ โดยในปลายเดือนมีนาคม องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองแบบเร่งด่วนให้ยา chloroquine และ hydroxychloroquine ใช้ในการรักษาโรค COVID-19 เพิ่มเติมจากยา Remdesivir แม้ว่าการศึกษาที่ผ่านมาผลของยายังไม่ชัดเจนว่ามีประโยชน์จริง

อย่างไรก็ดี ข้อมูลเมื่อวันที่ 15 มิถุนายน 2563 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; FDA) ได้ยกเลิกการรับรองยา chloroquine และ hydroxy-

chloroquine แล้ว เนื่องจากพบผลข้างเคียงชนิดรุนแรงต่อระบบหัวใจ และอาจจะไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรค COVID-19

บทสรุป (Conclusion)

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในแต่ละปีพบว่า โรคมาเร็ง และโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุลำดับต้นๆของภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตของผู้คนทั่วโลกมาโดยตลอด การระบาดขึ้นของโรค COVID-19 และการพบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากกว่าของเชื้อนี้ต่อผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคมาเร็ง แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเปราะบางกว่าคนทั่วไป ควรได้รับการเฝ้าระวัง และมีมาตรการติดตามดูแลรักษาอย่างใกล้ชิด ในขณะนี้โลกกำลังรอคอยข้อมูลจากการศึกษาที่จะนำมาซึ่งถูกแจปไปสู่ชัยชนะในสงครามกับโรค COVID-19 นี้ สิ่งหนึ่งประชากรทุกคนช่วยกันได้คือการช่วยลดการแพร่เชื้อ เช่น รักษาระยะห่างระหว่างกัน งดการชุมนุมหรือไปในที่คนแออัด หมั่นล้างมืออย่างถูกวิธี เป็นเวลาอย่างน้อย 20 วินาที เป็นต้น

โรค COVID-19 ยังเป็นโรคที่ใหม่สำหรับมนุษย์ ยังต้องอาศัยเวลาในการศึกษาและเรียนรู้ตัวโรค ข้อมูลยังมีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละวัน เนื้อหาในบทความนี้ยึดถือข้อมูลที่มีจนถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2563

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Coronavirus. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Accessed April 20, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Chan J, Ng C, Chan Y, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58(8):686-689. doi:10.1136/thorax.58.8.686
3. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2016;49:129-133. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.015
4. Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *Jacc Cardiooncolgy*. 2020;2(2):350-355. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.001
5. Feng R-M, Zong Y-N, Cao S-M, Xu R-H. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun*. 2019;39. doi:10.1186/s40880-019-0368-6
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
7. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. Published online March 26, 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.296
8. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337.

doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6

9. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16- 24 February 2020. Accessed March 9, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
10. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(3):247-250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013
13. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. Published online February 29, 2020:2020.02.27.20028530. doi:10.1101/2020.02.27.20028530
14. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;58(7):1131-1134. doi:10.1515/cclm-2020-0198
15. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
17. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):9110. doi:10.1038/s41598-017-09536-z
18. American College of Cardiology. ACC Clinical Bulletin Focuses on Cardiac Implications of Coronavirus (COVID-19). American College of Cardiology. Accessed March 20, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov>
19. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(6):648-653. doi:10.1016/j.echo.2020.04.001
20. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology. Accessed March 23, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
21. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension

on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology.

Accessed March 27, 2020.

[https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

ชลธิชา ตั้งกิจ. ผลของ COVID-19 ต่อโรคมะเร็งและโรคหัวใจและหลอดเลือด. วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ 2563;2(3):18-26.

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241371>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241371>



สัญญาอนุญาต ไฟล์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความนี้เผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากล ในรูปแบบที่ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้าและห้ามแก้ไขดัดแปลง เวอร์ชัน 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความ ท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร

บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal Academy) พ.ศ.2563

การอ้างอิง

Tanking C. How COVID-19 affects cancer and cardiovascular disease. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2020;2(3):18-26.

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241371>

Academic article

Part 2: Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities

Prasat Kittakoop

Chulabhorn Graduate Institute, Program in Chemical Sciences, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand

Email: prasat.kit@cra.ac.th

Received: 30 March 2020; Revised: 12 May 2020; Accepted: 1 June 2020

Abstract

Part 2 review is a continuing version of Part 1, providing more examples of racemic natural products isolated from higher plants and microorganisms. The natural products reported here are from the research articles mostly published over the past few years, 2018-2020. This part also provides the information of marine racemic natural products, which had been isolated from marine invertebrates.

Keywords: Natural Products, Racemic mixture, Racemate, Biological activity; Marine natural products

Introduction

Part 1 of the review article covers many examples of natural products isolated as a racemic mixture; these racemates were obtained from higher plants and microorganisms. Herein, racemic natural products are presented in Part 2, which provides more examples of racemic natural compounds isolated from plants and microorganisms. This review also gives examples of racemic mixtures of marine natural products, which were isolated from marine invertebrates.

Occurrence of Racemic Natural Products in Plants

Two racemic mixtures of polyprenylated acylcyclopentanones, evodialones A (**1**) and B (**2**), were obtained from the aerial parts of *Evodia lepta* (Figure 1).¹ Both evodialones A (**1**) and B (**2**) have 3-ethyl-1,1-diisopentyl-4-methylcyclopentane skeleton, however, their specific rotation values are close to zero, suggesting that they are racemates. Separation by chiral HPLC led to the isolation of a racemic

mixture of evodialone A (**1**), giving pure enantiomers, (-)-evodialone A (**1a**) and (+)-evodialone A (**1b**) (Figure 1). Effort to separate evodialone B (**2**) by chiral HPLC had been made, but failed to isolate into pure enantiomers. The absolute configurations of (-)-evodialone A (**1a**) and (+)-evodialone A (**1b**) were spiro-established by a combination of computational techniques, i.e., gauge-independent atomic orbital calculation of 1D NMR data and experimental and time dependent density functional theory (TDDFT)-calculated electronic circular dichroism (ECD) spectra.¹ Antimicrobial activity of (-)-evodialone A (**1a**), (+)-evodialone A (**1b**), and (±)-evodialone B (**2**) was evaluated. They were inactive toward the bacterial strains tested. However, both compounds **1a** and **1b** exhibited antifungal activity against *Candida parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, and *C. lusitaniae* with MIC values of 17.1-68.3 μM, while (±)-evodialone B (**2**) did not show the activity at 220 μM.¹

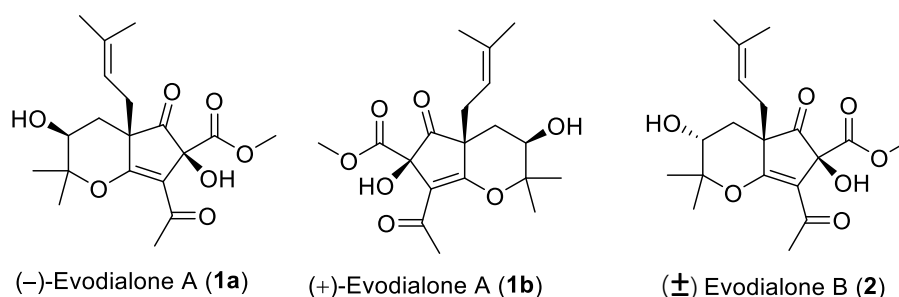


Figure 1: Structures of (-)-evodialone A (**1a**), (+)-evodialone A (**1b**), and (±)-evodialone B (**2**) isolated from *Evodia leptota*.

Armoracia rusticana or horseradish is an edible plant, and its roots are used as condiments and have intense pungency and flavor that is from sulfur-containing compounds. Investigation of a methanol extract of the roots of *A. rusticana* led to the isolation of two classes of compounds, thiohydantoin (**3** and **5**) and hydantoin (**4** and **6**) (Figure 2).² Compounds **3-6** had specific rotation values close to zero with the absence of Cotton effects in the ECD spectrum, suggesting the racemic property of these natural products. They have different absolute configuration at position 8 in the molecule (Figure 2). Individual enantiomers of compounds **3-6**

were obtained after separation by chiral-phase semipreparative HPLC, giving enantiomers **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **5a**, **5b**, **6a**, and **6b** (Figure 2). The neuroprotective properties on nerve growth factor (NGF) induction in C6 glioma were evaluated for an individual enantiomer; the enantiomers **3b** and **4a** displayed potent NGF secretion stimulation activities, and they were more potent than 6-shogaol, a standard neuroactive compound of ginger.³ These biological results indicated that the *N*-2 allylic functional group and the 8*S* absolute configuration in compounds **3b** and **4a** are important for the NGF induction property.

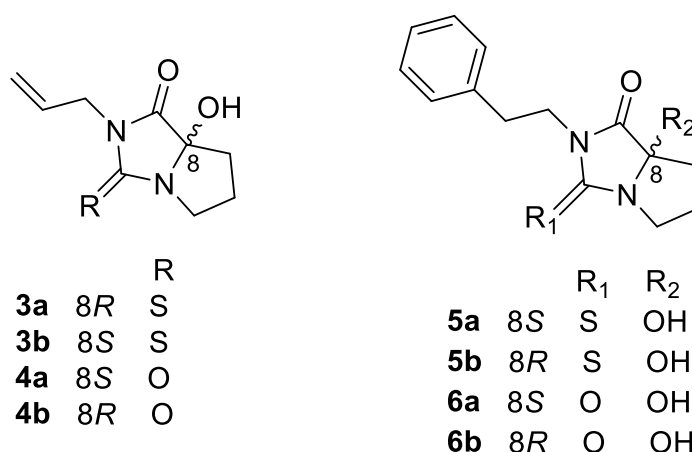


Figure 2: Structures of thiohydantoin (**3a**, **3b**, **5a** and **5b**) and hydantoin (**4a**, **4b**, **6a** and **6b**) isolated from the roots of *A. rusticana*.

Morus nigra is a Chinese herbal medicine used for improving immunity and anti-aging property. Two pairs of a flavonoid racemate, namely nigranol C (**7**) and nigragenon E (**8**), were isolated from the twigs of *M. nigra* (Figure 3).⁴ Nigranol C (**7**) is an isoprenylated flavonol racemate uniquely featured with an unprecedented 7/6/6 ring system. Both nigranol C (**7**) and nigragenon E (**8**) did not have the Cotton effects in CD spectra, and their optical rotation values were close to zero. Chiral HPLC separation of compounds **7** and **8** provided pure enantiomers of (+)-nigranol C (**7a**), (-)-nigranol C (**7b**), (-)-nigragenon E (**8a**), and (+)-nigragenon E (**8b**) (Figure 3). The absolute configurations of **7a**, **7b**, **8a**, and **8b** were determined by experimental and TDDFT-calculated ECD spectra. Individual enantiomers were evaluated for their α -glucosidase and tyrosinase inhibitory activities. Note that the α -glucosidase inhibitory activity is one of the mechanisms for the

design of antidiabetic drugs,^{5,6} while tyrosinase inhibitory activity can be applied in cosmetics as whitening agent and in food and agriculture industries as antibrowning agents.⁷ Compounds **7a**, **7b**, **8a**, and **8b** were found to be potent α -glucosidase inhibitors with IC_{50} values ranging from 9.79 to 30.21 μ M, which were better than a positive control, acarbose (IC_{50} value of 987.90 μ M). (-)-Nigragenon E (**8a**) and (+)-nigragenon E (**8b**) displayed tyrosinase inhibitory activity with IC_{50} values of 25.72 and 27.14 μ M, respectively, which were comparable to that of kojic acid (IC_{50} value of 27.01 μ M), a standard tyrosinase inhibitor.⁴ The two pairs of enantiomers of compounds **7** and **8** exhibited comparable α -glucosidase and tyrosinase inhibitory activities, suggesting that the absolute configuration of these compounds did not have the influence on the inhibitory activity toward α -glucosidase and tyrosinase.

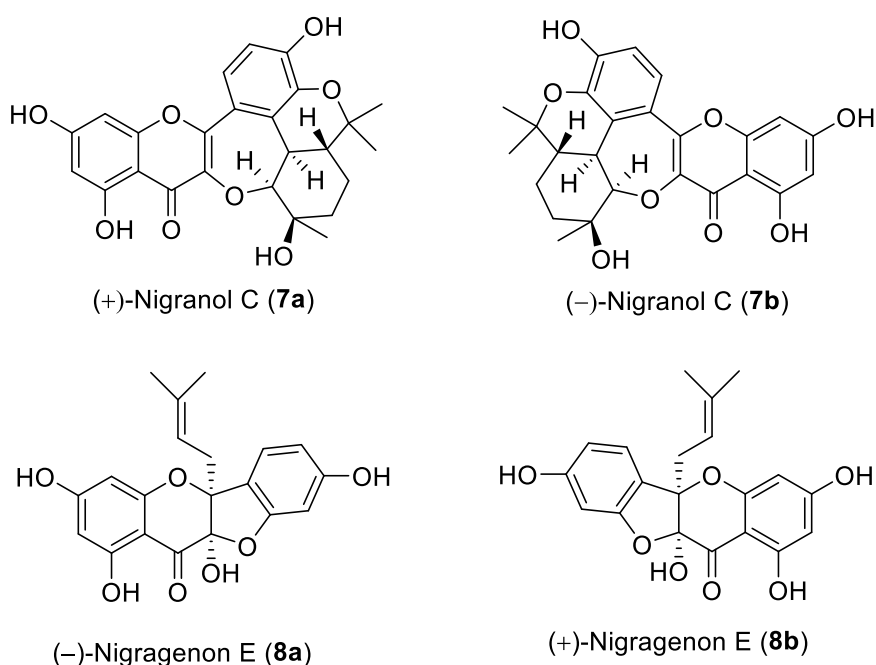


Figure 3: Structures of (+)-nigranol C (**7a**), (-)-nigranol C (**7b**), (-)-nigragenon E (**8a**), and (+)-nigragenon E (**8b**) isolated from the twigs of *M. nigra*.

Fruits of *Xanthium sibiricum* are used in Chinese herbal medicine, which are known as “Cang-Er-Zi” in Chinese Materia Medicinal material.⁸ In the traditional Chinese medicine, fruits of *X. sibiricum* are used for the treatment of herpes, fever, leukoderma, sinusitis, headache, and cancer.^{9–11} Enantiomers of (±)-xanthiazinones A–C, sulfur-containing natural products, were isolated from the fruits of *X. sibiricum*. The isolated enantiomers were (+)-xanthiazinone A (**9a**), (–)-xanthiazinone A (**9b**), (+)-xanthiazinone B (**10a**), (–)-xanthiazinone B (**10b**), (+)-xanthiazinone C (**11a**), and (–)-xanthiazinone C (**11b**) (Figure 4).⁸ Comparison of NMR data of compound **9** with those of xanthiazone previously isolated from *X. sibiricum*¹² revealed a great deal of similarities of NMR data between compound **9** and xanthiazone. Detailed analysis of NMR data suggested that compound **9** contained a thiazinedione core structure attached to a pyrrolidinone moiety. Previous work assigned the thiazinedione core structure attached to a pyrrolidinone moiety via the nitrogen atom (Figure 4),¹² however a single crystal X-ray crystallographic analysis revealed that a linkage was through an oxygen atom of a hydroxyl group of a pyrrolidinone moiety.⁸ Therefore, the structure of xanthiazone was revised accordingly as shown in Figure 4. A single crystal X-ray crystallographic analysis of compounds **10** and **11** was also performed, and the X-ray analysis not only confirmed the structures of compounds **10** and **11**, but also indicated the racemic nature of these compounds. Compounds **9–11** were separated by chiral HPLC, giving individual enantiomers of (+)-xanthiazinone A (**9a**), (–)-xanthiazinone

A (**9b**), (+)-xanthiazinone B (**10a**), (–)-xanthiazinone B (**10b**), (+)-xanthiazinone C (**11a**), and (–)-xanthiazinone C (**11b**) (Figure 4). The absolute configurations of each enantiomer were established by ECD calculations.

The isolated compounds were tested for anti-inflammatory activity by suppressing lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 cells. (+)-Xanthiazinone B (**10a**) and (–)-xanthiazinone C (**11b**) exhibited anti-inflammatory activity with IC₅₀ values of 8.75 and 19.44 μM, respectively. The drug dexamethasone was used as a standard drug, exhibiting an IC₅₀ value of 10.50 μM. Therefore, (+)-xanthiazinone B (**10a**) is considered as a potent anti-inflammatory agent, while its corresponding enantiomer **10b** did not have the activity. (–)-Xanthiazinone C (**11b**) exhibited anti-inflammatory activity, however, its corresponding enantiomer **11a** was inactive. Therefore, the absolute configuration of this compound class is essential for anti-inflammatory activity. Compounds **9b**, **10a**, **11a**, and **11b** displayed cytotoxic activity against human cancer cell lines (HepG2, MCF-7, and A549 cancer cells) with IC₅₀ values ranging from 24.23 to 87.22 μM.⁸ Again, only certain enantiomers of compounds **9** and **10**, i.e., **9b** and **10a**, showed anticancer activity, indicating the importance of the absolute configuration for the activity. However, both enantiomers of compound **11**, i.e., **11a** and **11b**, displayed the activity, suggesting that the absolute configuration is not essential for the activity.

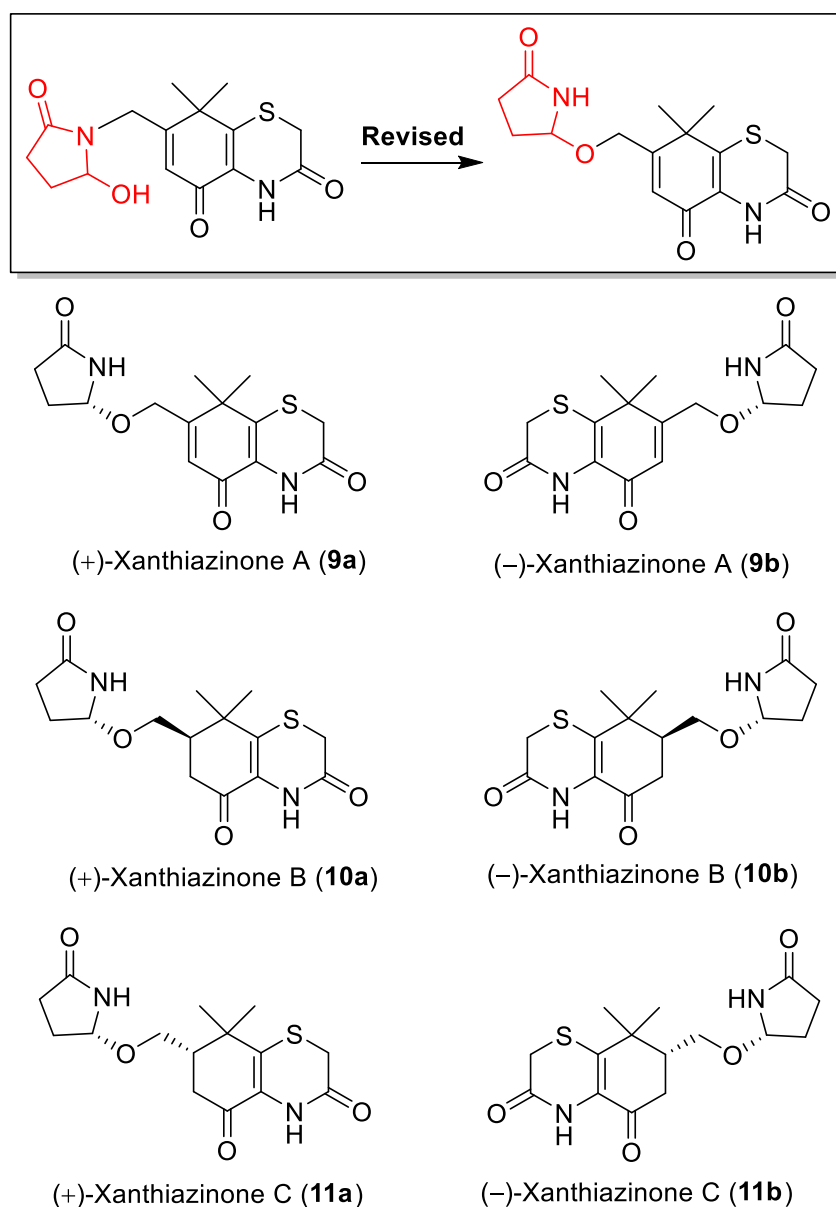


Figure 4: Structure revision of xanthiazinone; and structures of (+)-xanthiazinone A (**9a**), (-)-xanthiazinone A (**9b**), (+)-xanthiazinone B (**10a**), (-)-xanthiazinone B (**10b**), (+)-xanthiazinone C (**11a**), and (-)-xanthiazinone C (**11b**) isolated from the fruits of *X. sibiricum*.

Corydalis yanhusuo is a Chinese herbal medicine, known as “Yan-Hu-Suo” in a traditional Chinese medicine (TCM). Dried tuber of *C. yanhusuo* is well documented in the Chinese Pharmacopoeia, and it is used for the treatment of abdominal pain, spasms and menstrual pain.¹³ Six pairs of isoquinoline alkaloid enantiomers including (+)-yuanhusanine A (**12a**), (-)-yuanhusanine A (**12b**), (+)-

yanhusanine B (**13a**), (-)-yuanhusanine B (**13b**), (+)-yanhusanine C (**14a**), (-)-yuanhusanine C (**14b**), (+)-yanhusanine D (**15a**), (-)-yuanhusanine D (**15b**), (+)-yanhusanine E (**16a**), (-)-yuanhusanine E (**16b**), (+)-yanhusanine F (**17a**), and (-)-yuanhusanine F (**17b**), were isolated from the aqueous tuber extract of *C. yanhusuo* (Figure 5).¹³

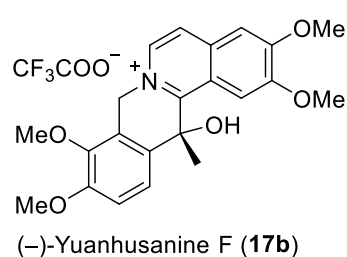
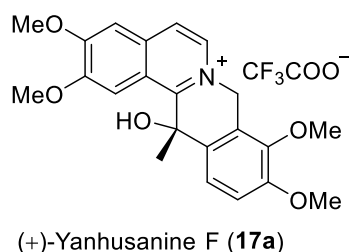
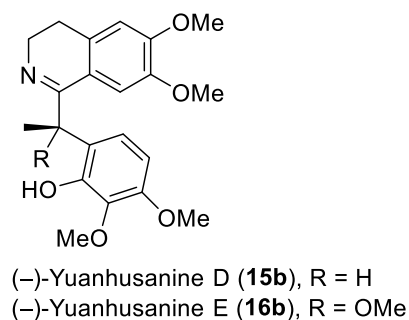
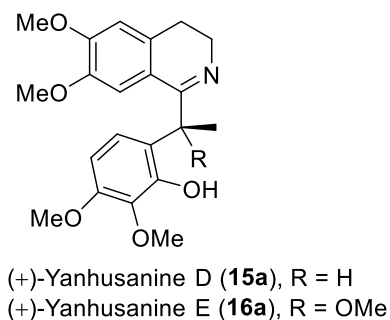
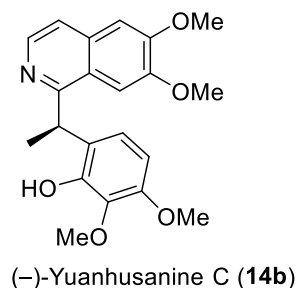
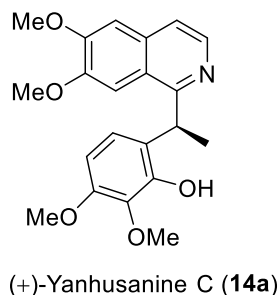
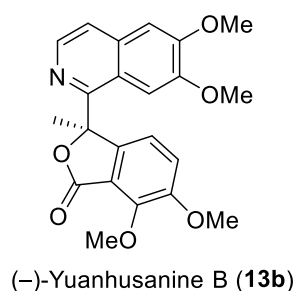
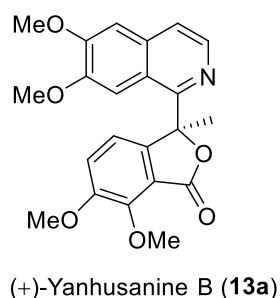
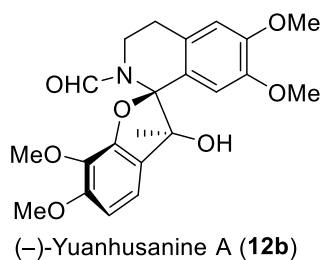
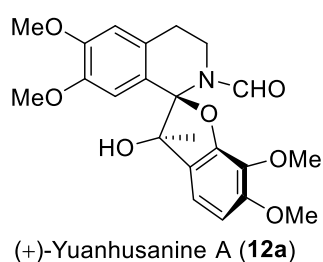


Figure 5: Structures of (+)-yuanhusanine A (**12a**), (-)-yuanhusanine A (**12b**), (+)-yanhusanine B (**13a**), (-)-yuanhusanine B (**13b**), (+)-yanhusanine C (**14a**), (-)-yuanhusanine C (**14b**), (+)-yanhusanine D (**15a**), (-)-yuanhusanine D (**15b**), (+)-yanhusanine E (**16a**), (-)-yuanhusanine E (**16b**), (+)-yanhusanine F (**17a**), and (-)-yuanhusanine F (**17b**).

The isolated compounds **12-17** had the specific rotation close to zero, and lack of Cotton effects in CD spectra indicating that they were racemates. The enantiomer of individual compounds was obtained after the separation by Chiral HPLC, and the configurations of an individual enantiomer were determined by DP4+ NMR calculation methods and by comparison of experimental and calculated ECD spectra. The isolated compounds were evaluated for the inhibition of human carboxylesterases hCE1 and hCE2, the two isoenzymes which are involved in xenobiotic metabolism, and thus playing a role in drug metabolism and insecticide detoxication.¹⁴ Except for compounds (+)-**12a**, (-)-**12b**, (+)-**14a**, and (-)-**14b**, the remaining enantiomers, selectively exhibited hCE2-mediated fluorescein diacetate hydrolysis.¹³ The activity of (+)-yuanhusanine B (**13a**) and (-)-yuanhusanine B (**13b**) was more active than that of the reference drug, loperamide. It is worth mentioning that each pair of this isoquinoline alkaloid enantiomer did not have different activity toward carboxylesterase enzyme, implying that the absolute configuration of this class of alkaloid is not important for carboxylesterase inhibitory activity.

Melicope patulinervia is in the Rutaceae family, which is comprised of many species, but *Melicope patulinervia* is the major species of this plant family.¹⁵ *M. patulinervia* is found mainly in Hainan province, China, not in other areas. Previous investigations on this plant revealed the presence of flavonoids.¹⁶ Three pairs of enantiomers of (±)-melipatulines A-C (**18-20**) were isolated from *M. patulinervia*, and they are lignin-phloroglucinol hybrids decorated with a novel spiro[hydrobenzofuran-2,3'-furan] 5/5/6

tricyclic ring system, as well as spiro[cyclopenta[*b*]hydrofuran-2,3'-furan] 5/5/5 tricyclic framework (Figure 6).¹⁷ The structure of melipatuline A (**18**) was confirmed by X-ray analysis with Cu K α radiation, but showing absence of a Flack parameter; this suggested that melipatuline A (**18**) was a racemic mixture. Moreover, the value of optical rotation of melipatuline A (**18**) was close to zero, and thus confirming the racemic nature of this compound.¹⁷ Chiral HPLC separation led to the isolation of the two enantiomers, (+)-melipatuline A (**18a**) and (-)-melipatuline A (**18b**), whose absolute configurations were determined by ECD calculation and TDDFT. Optical rotation values of (±)-melipatulines B and C (**19** and **20**) were also close to zero, implying that they are racemates. Individual enantiomers of (±)-melipatulines B and C (**19** and **20**) were obtained after chiral HPLC separation, yielding (+)-melipatuline B (**19a**), (-)-melipatuline B (**19b**), (-)-melipatuline C (**20a**), and (+)-melipatuline C (**20b**), respectively (Figure 6). The absolute configurations of these enantiomers were determined by ECD calculation and TDDFT. The isolated compounds were evaluated for the inhibition of pancreatic lipase, which is one of the mechanisms for the drug design for controlling of obesity.¹⁸ The racemic (±)-melipatulines A-C (**18-20**) were found to inhibit pancreatic lipase with IC₅₀ values of 6.14, 10.66, and 3.48 μ M, respectively.¹⁷ However, individual enantiomers of compounds **18-20** exhibited 2 to 5 folds less inhibitory activity than its corresponding racemate; this implied that the pair of enantiomer may have synergistic effect toward the inhibition of pancreatic lipase.

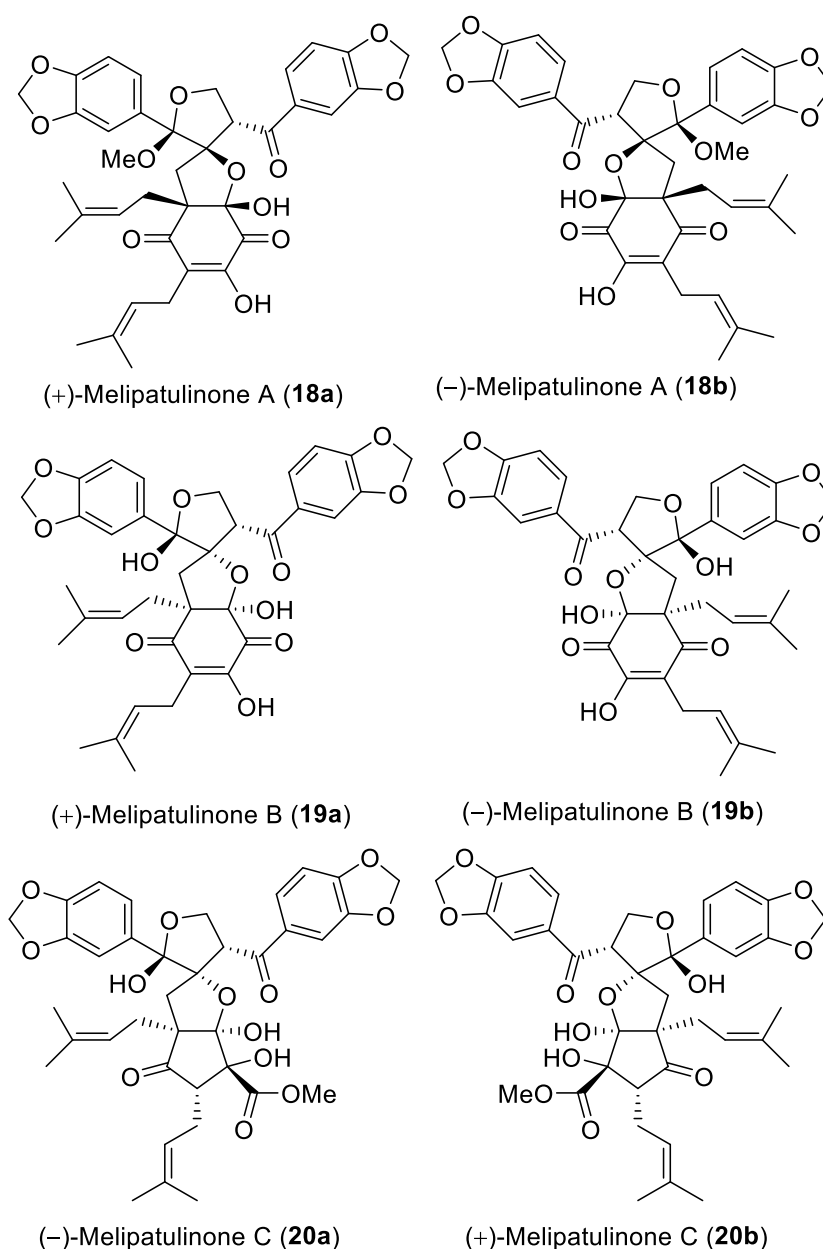


Figure 6: Structures of (+)-melipatulinsonone A (**18a**), (-)-melipatulinsonone A (**18b**), (+)-melipatulinsonone B (**19a**), (-)-melipatulinsonone B (**19b**), (-)-melipatulinsonone C (**20a**), and (+)-melipatulinsonone C (**20b**).

Occurrence of Racemic Natural Products in Microorganisms

Recent investigations of bioactive compounds from microorganisms revealed the presence of racemic mixtures of microbial metabolites. Three pairs of enantiomers of aromatic polyketide dimers, ($\pm$)-canescones A-C (**21-23**), were isolated from the fungus

Penicillium canescens (Figure 7).¹⁹ ($\pm$)-Canescones A-C (**21-23**) have an unprecedented 5/6/6/6/5 heterocyclic chemical structure, and they have a rare pentacyclic dihydrobenzo[1,4]dioxine core in their molecules. Canescone A (**21**) existed as a racemic mixture as revealed by a single crystal X-ray analysis with Cu K α radiation,

showing the crystallization space group $P21/c$, which was centrosymmetric. X-ray analysis also revealed that canescenes B and C (**22** and **23**) were racemic mixtures. Chiral HPLC separation of ($\pm$)-canescenes A-C (**21-23**) gave pure enantiomers, (+)-canescene A (**21a**), (-)-canescene A (**21b**), (+)-canescene B (**22a**), (-)-canescene B (**22b**), (+)-canescene C (**23a**), and (-)-canescene C (**23b**), respectively (Figure 7). The absolute configurations of an individual enantiomer were determined by the experimental and simulated spectra generated by TDDFT at the B3LYP/6-311++G(d,p) level (Gaussian 09 W).¹⁹ The

isolated compounds were assessed for their protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity, which is a drug target for the treatment of type 2 diabetes and obesity.^{20,21} (+)-Canescene C (**23a**) and (-)-canescene C (**23b**) exhibited potent protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity with respective IC_{50} values of 11.39 and 9.42 μ M, while the positive control, oleanolic acid, had the IC_{50} value of 7.85 μ M.¹⁹ Both enantiomers **23a** and **23b** displayed relatively the same level of activity, implying that the absolute configuration is not essential for the inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B enzyme.

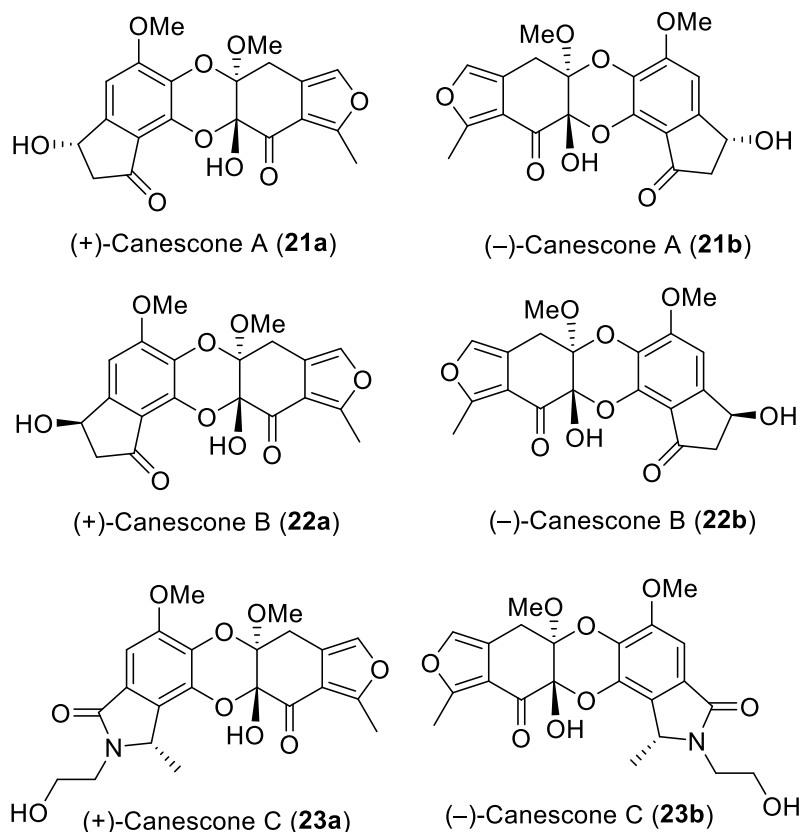


Figure 7: Structures of (+)-canescene A (**21a**), (-)-canescene A (**21b**), (+)-canescene B (**22a**), (-)-canescene B (**22b**), (+)-canescene C (**23a**), and (-)-canescene C (**23b**).

Three pairs of enantiomeric alkaloids, (+)-(S)-pratensilin A (**24a**), (–)-(R)-pratensilin A (**24b**), (+)-(S)-pratensilin B (**25a**), (–)-(R)-pratensilin B (**25b**), (+)-(S)-pratensilin C (**26a**), and (–)-(R)-pratensilin C (**26b**) (Figure 8), were isolated from a marine bacterium *Streptomyces* sp., which was isolated from a marine sediment in China.²² These alkaloids have a novel algae indolinone-naphthofuran skeleton. The structures of pratensilin A (**24**) and pratensilin B (**25**) were elucidated by analysis of spectroscopic data, as well as by X-ray diffraction analysis. The centrosym-metric space obtained from X-ray analysis revealed that pratensilin A (**24**) was racemate. Chiral HPLC separation of compounds **24** and **25** successfully yielded pure enantiomers, (+)-(S)-pratensilin A (**24a**), (–)-(R)-pratensilin A (**24b**), (+)-(S)-pratensilin B (**25a**), and (–)-(R)-pratensilin B (**25b**). Pratensilin C (**26**) was a derivative of pratensilin B (**25**), and it also existed as a racemic mixture. Chiral HPLC separation led to the isolation of the two enantiomers, (+)-(S)-pratensilin C (**26a**) and (–)-(R)-pratensilin C (**26b**) (Figure 8).²² The absolute configuration of each enantiomer was addressed by DFT and TDDFT calculations. Interestingly, a racemization of (+)-(S)-pratensilin A (**24a**) and (–)-(R)-pratensilin A (**24b**) was observed either in aprotic or in protic solvents, while that of (+)-(S)-pratensilin B (**25a**) and (–)-(R)-pratensilin B (**25b**) occurred in protic solvents. The racemization of these alkaloids might be *via* a keto-enol-type tautomerism. To prove the mechanism of the racemization, the hydroxyl group of (±)-pratensilin B (**25**) was protected by methylation to give a methylated product (**27**), which was then isolated by chiral HPLC to give the enantiomers, Me-(+)-(S)-pratensilin B (**27a**) and Me-(–)-(R)-pratensilin B (**27b**) (Figure 8). Indeed, the enantiomers of the methylated products **27a** and **27b**

could not undergo racemization, confirming that the racemization of the alkaloids **24a** and **24b** or **25a** and **25b** occurs through a keto-enol-type tautomerism. Racemic mixture of pratensilin A (**24**) displayed moderate cytotoxic activity toward cancer cell lines, while that of pratensilin B (**25**) exhibited only weak activity. The enantiomers (+)-(S)-pratensilin C (**26a**) and (–)-(R)-pratensilin C (**26b**) showed weak cytotoxic activity, and both enantiomers displayed similar levels of cytotoxicity. The enantiomer Me-(+)-(S)-pratensilin B (**27a**) showed better cytotoxic activity than Me-(–)-(R)-pratensilin B (**27b**).²²

Two pairs of alkaloids, (+)-farinomalein F (**28a**), (–)-farinomalein F (**28b**), (+)-farinomalein G (**29a**), and (–)-farinomalein G (**29b**) were isolated from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. (Figure 9), which was isolated from a mangrove tree, *Kandelia candel*.²³ Optical rotation and CD spectra suggested that both farinomaleins F and G (**28** and **29**) existed as racemic mixtures. Individual enantiomers of farinomaleins F and G (**28** and **29**) were obtained after chiral HPLC separation, and the absolute configuration of each isomer was established by the calculated and experimental ECD data. Accordingly, the absolute configurations of (+)-farinomalein F (**28a**) and (–)-farinomalein F (**28b**) were assigned to be 2*R* and 2*S*, respectively. Similarly, the absolute configurations of (+)-farinomalein G (**29a**) and (–)-farinomalein G (**29b**) were also established by ECD calculation technique. Each enantiomer was evaluated for its anti-inflammatory activity through the inhibition of nitric oxide production in the lipopolysaccharide-induced mouse macrophages RAW 264.7 cells. The enantiomers of farinomaleins F and G (**28** and **29**) exhibited weak anti-inflammatory activity with IC₅₀ values of 48.5–50.0 μM.²³

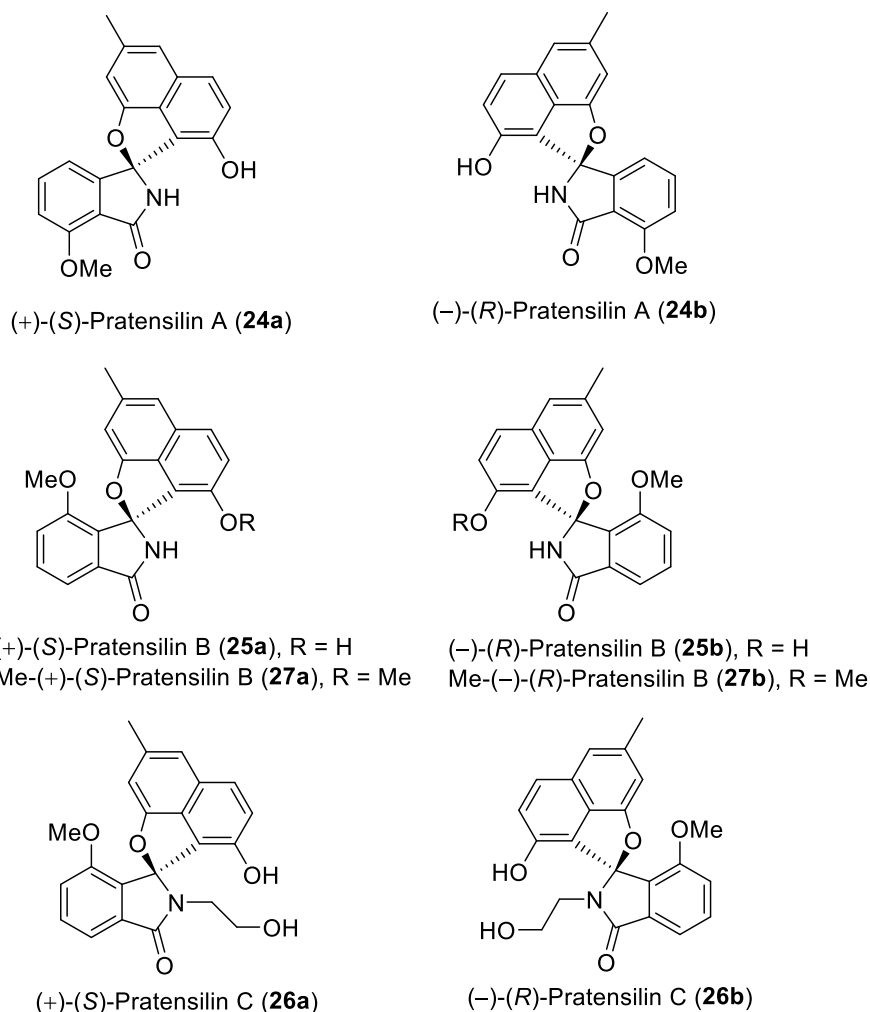


Figure 8: Structures of (+)-(S)-pratensilin A (**24a**), (-)-(R)-pratensilin A (**24b**), (+)-(S)-pratensilin B (**25a**), (-)-(R)-pratensilin B (**25b**), (+)-(S)-pratensilin C (**26a**), (-)-(R)-pratensilin C (**26b**), Me-(+)-(S)-pratensilin B (**27a**), and Me-(-)-(R)-pratensilin B (**27b**).

A pair of an enantiomeric benzo-phenone-hemiterpene hybrid, (+)-cytorhizophin A (**30a**) and (-)-cytorhizophin A (**30b**), was isolated from the endophytic fungus *Cytospora rhizophorae* (Figure 9), which was isolated from a Chinese herb, *Morinda officinalis*.²⁴ Cytorhizophin A (**30**) had an unprecedented 6/ 7/ 6/ 7 tetracyclic fused ring system, and its structure was confirmed by a single crystal X-ray analysis, which also indicated that cytorhizophin A (**30**)

existed as a racemic mixture. The enantiomers, (+)-cytorhizophin A (**30a**) and (-)-cytorhizophin A (**30b**), were isolated by chiral HPLC separation, and ECD calculations were used to address the absolute configurations of the two enantiomers. Both enantiomers were evaluated for antimicrobial activity, but unfortunately they did not show the activity at a concentration of 100 µg/mL.²⁴ alga

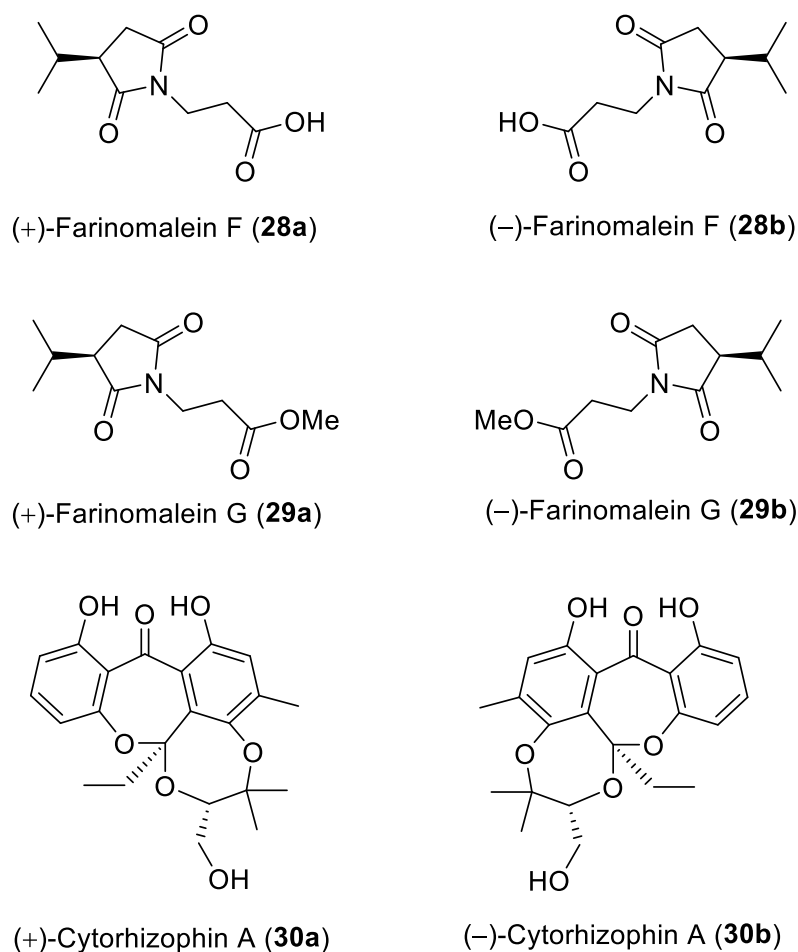


Figure 9: Structures of (+)-farinomalein F (**28a**), (-)-farinomalein F (**28b**), (+)-farinomalein G (**29a**), (-)-farinomalein G (**29b**), (+)-cytorhizophin A (**30a**), and (-)-cytorhizophin A (**30b**).

Occurrence of Racemic Natural Products in Marine Invertebrates

Marine natural products are important sources of bioactive compounds in drug discovery because many drugs are inspired or derived from marine natural products.²⁵⁻²⁷ Marine organisms, i.e., marine sponges, algae, and tunicates, are rich sources of natural products with a variety of chemical skeletons and biological activities.²⁸⁻³⁰ A few racemic mixtures of marine natural products have been recently reported. Here are examples of racemic natural products isolated from marine bio-resources.

Screening of antifungal activity of crude extracts of marine invertebrates revealed that an extract of a marine sponge *Hippospongia*

lachne had antifungal property. A pair of enantiomeric sesterterpenoid, hippolide J (**31**) (Figure 10), was isolated from the sponge *H. lachne*.³¹ The specific rotation value of + 20 for hippolide J (**31**) suggested that it might be a racemic mixture, and chiral HPLC analysis revealed the enantiomeric ratio of 47:53 for the two enantiomers, (-)-hippolide J (**31a**) and (+)-hippolide J (**31b**) (Figure 10). The absolute configurations of the two enantiomers were addressed by the calculated ECD spectra through TDDFT method. Both (-)-hippolide J (**31a**) and (+)-hippolide J (**31b**) showed potent antifungal activity against *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, and *C. glabrata* with the MIC values of 0.125–0.25 µg/mL, which were more potent than antifungal drugs, itraconazole

(MIC values of 2-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and terbinafine (MIC values of 0.5-64 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Moreover, both enantiomers (**31a** and **31b**) displayed only weak cytotoxic activity, suggesting that both compounds have potential in further antifungal drug development.³¹ However, the two enantiomers (**31a** and **31b**) had the same magnitude of activity, indicating that the stereochemistry of this compound type does not play a significant role for the antifungal activity.

Two pairs of enantiomers of furan butanolides, sponalisolides A (**32**) and B (**33**), were isolated from a marine sponge *Spongia officinalis* (Figure 10).³² Sponalisolide A (**32**) had a butanolide moiety, while sponalisolide B (**33**) was decorated with an *N*-acyl homoserine lactone moiety. Both sponalisolides A (**32**) and B (**33**) were optically inactive, indicating

the racemic nature of these sponge metabolites. Enantiomers of the two compounds, (+)-sponalisolide A (**32a**), (-)-sponalisolide A (**32b**), (+)-sponalisolide B (**33a**), and (-)-sponalisolide B (**33b**) were obtained after chiral HPLC separation. The total synthesis of sponalisolides A (**32**) and B (**33**) was performed in order to assign the absolute configuration of an individual enantiomer. Individual enantiomer of each compound was synthesized, and finally the absolute configuration of each natural enantiomer was assigned as shown in Figure 10.³² The enantiomers, (**32a**), (**32b**), (**33a**), and (**33b**), displayed inhibitory activity against LasR and functioned as *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing inhibitors. LasR is a transcriptional activator of *P. aeruginosa* virulence genes.³³

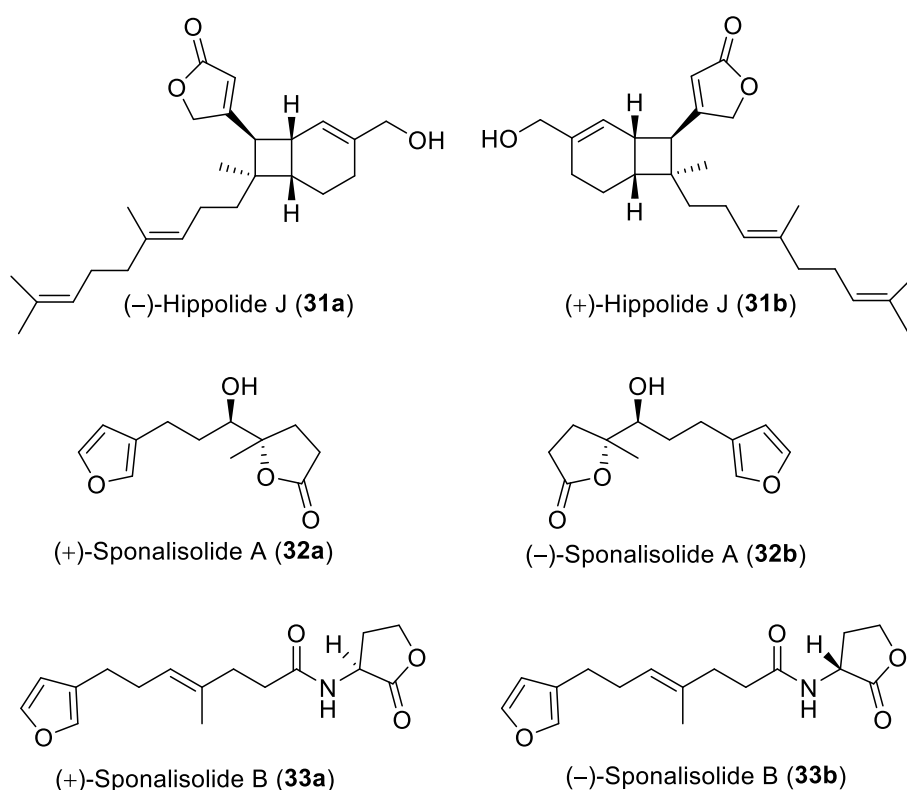


Figure 10: Structures of (-)-hippolide J (**31a**), (+)-hippolide J (**31b**), (+)-sponalisolide A (**32a**), (-)-sponalisolide A (**32b**), (+)-sponalisolide B (**33a**), and (-)-sponalisolide B (**33b**).

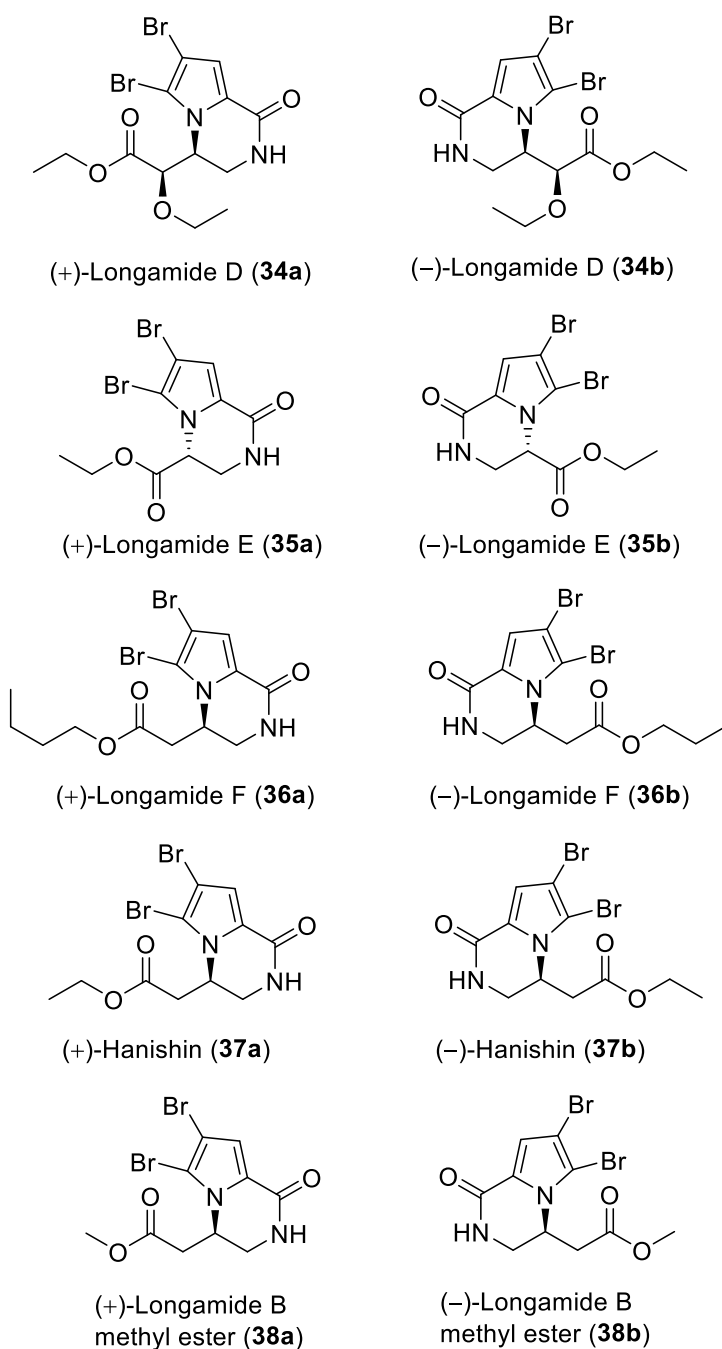


Figure 11: Structures of (+)-longamide D (**34a**), (-)-longamide D (**34b**), (+)-longamide E (**35a**), (-)-longamide E (**35b**), (+)-longamide F (**36a**), (-)-longamide F (**36b**), (+)-hanishin (**37a**), (-)-hanishin (**37b**), (+)-longamide B methyl ester (**38a**), and (-)-longamide B methyl ester (**38b**).

Screening of extracts of marine organisms showed that an extract of a marine sponge *Agelas* sp. collected from the Xisha Islands, South China Sea, exhibited antifungal activity. Bromopyrrole alkaloids including (+)-longamide

D (**34a**), (-)-longamide D (**34b**), (+)-longamide E (**35a**), (-)-longamide E (**35b**), (+)-longamide F (**36a**), (-)-longamide F (**36b**), (+)-hanishin (**37a**), (-)-hanishin (**37b**), (+)-longamide B methyl ester (**38a**), and (-)-longamide B

methyl ester (**38b**) were isolated from the sponge *Agelas* sp. (Figure 11).³⁴ Among these alkaloids, hanishin (**37**) and longamide B methyl ester (**38**) were previously obtained from the marine sponges, *Acanthella carteri* and *Agelas ceylonica*, respectively.^{35,36} Optical rotation values of these bromopyrrole alkaloids were close to zero, suggesting that they were racemates. Chiral HPLC separation led to the isolation of an individual enantiomer with the structure shown in Figure 11. The absolute configurations of these enantiomers were established by ECD calculations, as well as by comparison of CD spectra. Among the enantiomers isolated, (+)-longamide D (**34a**), (-)-longamide E (**35b**), (+)-longamide F (**36a**), (+)-hanishin (**37a**), and (+)-longamide B methyl ester (**38a**) exhibited antifungal activity. However, the opposite configuration of the corresponding enantiomer did not show the activity. These results indicate that the absolute configuration significantly contributes to the effects toward antifungal activity of bromopyrrole alkaloids.³⁴

In summary, several natural products existing as racemic mixtures have been isolated from higher plants, microorganisms, and marine invertebrates. Natural racemates have a variety of chemical skeletons with diverse biological activities.

Acknowledgments

The author thanks the support from the Center of Excellence on Environmental Health and Toxicology, Science & Technology Postgraduate Education and Research Development Office (PERDO), Ministry of Education.

References

1. Tang YQ, Li YQ, Xie YB, et al. Evodialones A and B: polyprenylated acylcyclopentanone racemates with a 3-ethyl-1,1-diisopentyl-4-methylcyclopentane skeleton from *Evodia lepta*. *J Nat Prod*. 2018;81(6):1483-1487.
2. Lee TH, Khan Z, Kim SY, Lee KR. Thiohydantoin and hydantoin derivatives from the roots of *Armoracia rusticana* and their neurotrophic and anti-neuroinflammatory activities. *J Nat Prod*. 2019;82(11):3020-3024.
3. Seow SLS, Hong SL, Lee GS, Malek SNA, Sabaratnam V. 6-Shogaol, a neuroactive compound of ginger (jahe gajah) induced neuritogenic activity via NGF responsive pathways in PC-12 cells. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):334.
4. Xu L, Huang T, Huang C, Wu C, Jia A, Hu X. Chiral separation, absolute configuration, and bioactivity of two pairs of flavonoid enantiomers from *Morus nigra*. *Phytochemistry*. 2019;163:33-37.
5. Moelands SV, Lucassen PL, Akkermans RP, De Grauw WJ, Van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD005061.
6. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD003639.
7. Zolghadri S, Bahrami A, Hassan Khan MT, et al. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2019;34(1):279-309.
8. Xia Z, Xu TQ, Zhang HX, Chen YM, Xu W, Zhou GX. Bioactive sulfur-containing compounds from *Xanthium sibiricum*, including a revision of the structure of xanthiazinone. *Phytochemistry*. 2020;173:112293.
9. Lin B, Zhao Y, Han P, et al. Anti-arthritis activity of *Xanthium strumarium* L. extract on complete Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2014;155(1):248-255.
10. Hsu F-L, Chen Y-C, Cheng J-T. Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats. *Planta Med*. 2000;66(03):228-230.
11. Fan W, Fan L, Peng C, et al. Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of *Xanthium strumarium* L.: A review. *Molecules*. 2019;24(2):359-399.
12. Ma Y-T, Huang M-C, Hsu F-L, Chang H-F. Thiazinedione from *Xanthium strumarium*. *Phytochemistry*. 1998;48(6):1083-1085.
13. Wang LY, Qiu BL, Xia H, et al. Yanhusanines A-F, isoquinoline-derived alkaloid enantiomers from *Corydalis yanhusuo* and their biological activity. *J Nat Prod*. 2020;83(2):489-496.
14. Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YJ, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability

- and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. *Biochem Pharmacol.* 2009;77(2):238-247.
15. Adersen A, Smitt UW, Simonsen HT, Christensen SB, Jaroszewski JW. Prenylated acetophenones from *Melicope obscura* and *Melicope obtusifolia* ssp. *obtusifolia* var. *arborea* and their distribution in Rutaceae. *Biochem Syst Ecol.* 2007;35(7):447-453.
 16. Liu T, Liao H, Yuan K, Zhang Y. A new flavone from the *Melicope patulinervia* (Merr. & Chun) Huang. *J Chem Res.* 2012;36(1):31-33.
 17. Vu VT, Chen XL, Kong LY, Luo JG. Melipatulines A-C, three lignan-phloroglucinol hybrids from *Melicope patulinervia*. *Org Lett.* 2020;22(4):1380-1384.
 18. Rajan L, Palaniswamy D, Mohankumar SK. Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. *Pharmacol Res.* 2020:104681.
 19. Zang Y, Gong Y-H, Li X-W, et al. Canescenes A-E: aromatic polyketide dimers with PTP1B inhibitory activity from *Penicillium canescens*. *Org Chem Front.* 2019;6(18):3274-3281.
 20. Zinker BA, Rondinone CM, Trevillyan JM, et al. PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(17):11357-11362.
 21. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science.* 1999;283(5407):1544-1548.
 22. Zhang S, Yang Q, Guo L, et al. Isolation, structure elucidation and racemization of (+)- and (-)-pratensilins A-C: unprecedented spiro indolinone-naphthofuran alkaloids from a marine *Streptomyces* sp. *Chem Commun.* 2017;53(72):10066-10069.
 23. Chen Y, Zhang L, Zou G, et al. Anti-inflammatory activities of alkaloids from the mangrove endophytic fungus *Phomopsis* sp. SYSUQYP-23. *Bioorg Chem.* 2020;97:103712.
 24. Liu H, Tan H, Wang W, et al. Cytorhizophins A and B, benzophenone-hemiterpene adducts from the endophytic fungus *Cytospora rhizophorae*. *Org Chem Front.* 2019;6(5):591-596.
 25. Jimenez C. Marine natural products in medicinal chemistry. *ACS Med Chem Lett.* 2018;9(10):959-961.
 26. Khalifa SAM, Elias N, Farag MA, et al. Marine natural products: A source of novel anticancer drugs. *Mar Drugs.* 2019;17(9):491.
 27. Alves C, Silva J, Pinteus S, et al. From marine origin to therapeutics: The antitumor potential of marine algae-derived compounds. *Front Pharmacol.* 2018;9:777.
 28. Carroll AR, Copp BR, Davis RA, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep.* 2019;36(1):122-173.
 29. Blunt JW, Carroll AR, Copp BR, Davis RA, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep.* 2018;35(1):8-53.
 30. Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, Munro MHG, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep.* 2017;34(3):235-294.
 31. Jiao W-H, Hong L-L, Sun J-B, et al. (±)-Hippolide J-A pair of unusual antifungal enantiomeric sesterterpenoids from the marine sponge *Hippospongia lachne*. *Eur J Org Chem.* 2017;2017(24):3421-3426.
 32. Sun D-Y, Han G-Y, Yang N-N, Lan L-F, Li X-W, Guo Y-W. Racemic trinorsesquiterpenoids from the Beihai sponge *Spongia officinalis*: structure and biomimetic total synthesis. *Org Chem Front.* 2018;5(6):1022-1027.
 33. Kiratisin P, Tucker KD, Passador L. LasR, a transcriptional activator of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes, functions as a multimer. *J Bacteriol.* 2002;184(17):4912-4919.
 34. Zhu Y, Wang Y, Gu B-B, et al. Antifungal bromopyrrole alkaloids from the South China Sea sponge *Agelas* sp. *Tetrahedron.* 2016;72(22):2964-2971.
 35. Mancini I, Guella G, Amade P, Roussakis C, Pietra F. Hanishin, a semiracemic, bioactive C9 alkaloid of the Axinellid Sponge *Acanthella carteri* from the Hanish Islands. A shunt metabolite? *Tetrahedron Lett.* 1997;38(35):6271-6274.
 36. Srinivasa Reddy N, Venkateswarlu Y. S-(+)-Methyl ester of hanishin from the marine sponge *Agelas ceylonica*. *Biochem Syst Ecol.* 2000;28(10):1035-1037.

License, Supplementary Material and Copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY NC ND 4.0) License. You may share the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the license and indicate if changes were made. You may not use the material for commercial purposes. If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the Chulabhorn Royal Academy, 2020.

Citation

Kittakoop P. Part 2: Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2020;2(3):27-43. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/240787>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/240787>



Academic article

Update on *Demodex* Blepharitis

Tassapol Singalavanija

Ophthalmology Department, Chulabhorn Hospital, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand

Email: tassapol.sin@pccms.ac.th

Received: 13 April 2020; Revised: 21 June 2020; Accepted: 29 June 2020

Abstract

Although *Demodex* mites are commonly found on normal human eyelids, these mites can cause anterior and posterior blepharitis. Underdiagnosis and undertreatment often occur because the symptoms of *Demodex* blepharitis considerably overlap with those of other anterior segment disorders. The presence of cylindrical dandruff around the base of the eyelashes and microscopic observation of the mites may support definitive diagnosis. Various treatments have been attempted, but specific eyelid cleansers with long-term eyelid scrubs are generally necessary to control *Demodex* infestation, improve clinical signs, and ameliorate patient symptoms. This article summarizes the pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, diagnostic criteria, and clinical management of *Demodex* blepharitis.

Keywords: *Demodex* blepharitis, cylindrical dandruff, tea tree oil

Introduction

1. What is *Demodex*?

Demodex mites are parasites from the phylum Arthropoda, which are generally found in human skin (often in hair follicles and pilosebaceous glands). Two species typically affect the human body: *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*. Both mites are cigar-shaped with four pairs of legs; *D. folliculorum* is larger (0.3–0.4 mm) than *D. brevis* (0.2–0.3 mm).¹

The overall life cycle of *Demodex* mites is approximately 3 weeks in length: 2 weeks to develop from egg to larva, then 1 week in the adult stage. Notably, *Demodex* mites cannot live outside the host's body.¹ Because of the limited life span of *Demodex* mites, mating plays an important role in maintenance of a *Demodex* infestation.¹ Mites typically are active

at night; they inhabit regions such as the sebaceous glands in facial skin (e.g., nose, nasolabial folds, eyelids, cheek, forehead, chin, and neck).² The pathologic nature of these mites is not yet clear because *Demodex* mites constitute normal residents of eyelid flora and can be found in both symptomatic and asymptomatic individuals.³ The current consensus considers fewer than three mites at the root of each eyelash and fewer than five mites per square centimeter of skin as physiologically appropriate.^{4,5} However, there is considerable literature to suggest a relationship between *Demodex* mites and anterior ocular surface disorders including anterior blepharitis, posterior blepharitis, meibomian gland dysfunction, ocular rosacea, and keratitis.^{3,6–8}



Figure 1: *Demodex folliculorum* under light microscopy



Figure 2: *Demodex brevis*

(Source: https://en.wikipedia.org/wiki/Demodex_brevis)

2. Pathogenesis of *Demodex* blepharitis

Because of the distinct habitats of these two mite species in the eyelash, the pathogenesis of *Demodex* blepharitis has been divided into two main regions of eyelashes. *D. folliculorum* typically inhabit the eyelash follicle or root, causing anterior blepharitis. Misdirected eyelashes and follicular distention occur when *Demodex* mites feed on follicular and glandular epithelial cells,¹ as well as when they lay eggs at the base of the eyelashes.⁹ Direct mechanical damage caused by mite claws induces reactive hyperkeratinization and epithelial hyperplasia around the eyelash base, forming cylindrical dandruff.¹⁰ In contrast, *D. brevis* burrows deep into sebaceous glands and meibomian glands, causing posterior blepharitis. *D. brevis* can cause mechanical blockage at meibomian gland orifices, creating meibomian gland dysfunction with lipid tear deficiency.⁷ Upon burrowing deep into the meibomian glands, the chitinous exoskeletons of these

mites act as a foreign body, producing a granulomatous reaction.¹¹ Recurrent and refractory chalazia may be associated with *Demodex* infestation, because *D. brevis* has been observed in the center of meibomian granulomas, surrounded by epithelioid cells, histiocytes, fibroblasts, lymphocytes, and plasma cells.⁸ In addition to direct mechanical damage, delayed hypersensitivity reactions may be induced by proteins inside the mites, as well as their debris or wastes, which contain proteases and lipases that cause inflammatory responses around eyelids; these responses lead to clinical symptoms of irritation in affected patients.^{1,12} Bacteria on the surface of *Demodex* mites (i.e., streptococci and staphylococci) can also cause anterior and posterior blepharitis.¹

3. Risk factors for *Demodex* blepharitis

Demodex mites are a normal member of the eyelid flora; however, factors that cause an unbalanced eyelid environment can enhance proliferation of these mites. Skin phototype, sunlight exposure, alcohol intake, smoking, stress, hot beverages, spicy food, and abrupt changes in temperature are all factors that may change the eyelid environment.^{13,14} Immunocompromised patients (e.g., those with leukemia or human immunodeficiency virus, as well as those receiving local or systemic immunosuppressive agents such as steroids) may have a greater likelihood of *Demodex* infestation.¹⁵ The anatomical arrangement of the human face is such that the eyelids are covered by the cheek, nose, and brow; accordingly, this region may be difficult to clean for some individuals, thus providing a favorable environment for *Demodex* to spread. There is also a close relationship between the severity of rosacea and the presence of *Demodex* blepharitis.¹⁶ Patients with facial and ocular rosacea have skin that exhibits heavy oil production, which may facilitate *Demodex* proliferation.¹⁶

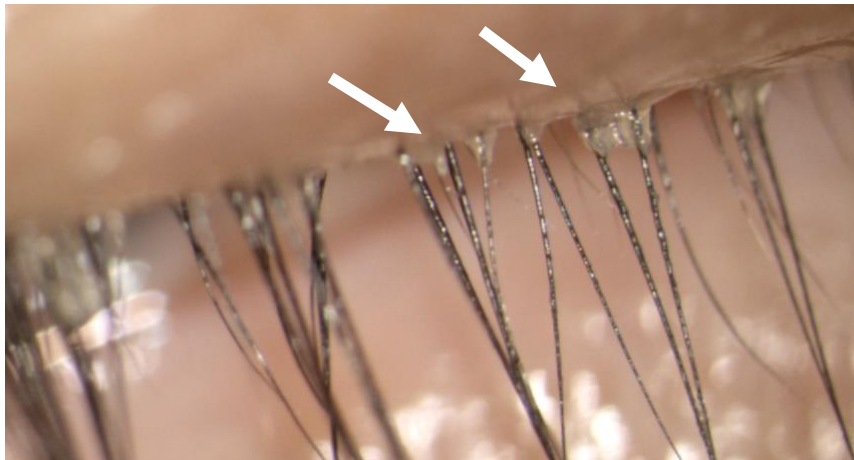


Figure 3: Cylindrical dandruff at the eyelash root

4. Clinical manifestations

Patients with demodicosis (a *Demodex*-related skin condition) may exhibit symptoms of itching, burning, irritation, foreign body sensation, crusting at the eyelashes, blurry vision, and ocular discomfort, similar to the manifestation of other ocular surface disorders.⁶ These clinical findings are important for the diagnosis of *Demodex* blepharitis. Notably, the clinical manifestations can be divided on the basis of anatomical location (i.e., anterior blepharitis and posterior blepharitis) and adjacent organs (i.e., conjunctivitis or keratitis). Because the main affected areas are at the eyelash roots and follicles, patients with *Demodex* blepharitis commonly exhibit eyelash disorders such as malalignment, trichiasis, distichiasis, madarosis or erythema of the eyelid margin.⁶ Cylindrical dandruff or the epithelial hyperplasia and reactive hyperkeratinization around the base of the eyelashes are pathognomonic signs of high-density *Demodex* infestation.² Misdirection of the eyelashes may induce trauma to the corneal epithelium, causing punctate epithelial erosions followed by corneal ulceration and pannus formation in severe longstanding cases.¹ Meibomian gland dysfunction and eyelid margin inflammation have been linked

to *D. brevis*, which causes a primary mechanical blockage of the orifice that leads to evaporative dry eye.¹⁰ The localized granulomatous reaction from chitinous exoskeletons of the mites results in hordeolum or chalazion at the eyelid.¹¹ Patients with recurrent and refractory chalazion should be examined for *Demodex* infestation around the eyelashes. Uncontrolled inflammation from the eyelid margin may spread over to the conjunctiva and cornea, causing blepharconjunctivitis and a wide range of corneal disorders (e.g., superficial punctate keratopathy, stromal and marginal infiltration, and cornea ulcer with perforation).⁶ Improvement of recalcitrant blepharoconjunctivitis was reported in 12 pediatric patients who did not respond to conventional therapy, following treatment of *Demodex* blepharoconjunctivitis with short course tea tree oil therapy.¹⁷ Corneal involvement could range from mild irritation of superficial punctate keratopathy to sight-threatening corneal lesions, depending on disease severity. Chronic irritation from mechanical eyelash abrasion and inflammation may lead to superficial corneal vascularization, marginal infiltration, phlyctenule-like lesions, limbitis, superficial opacity, and nodular scarring.¹⁸



Figure 4: Anterior blepharitis with eyelid margin inflammation

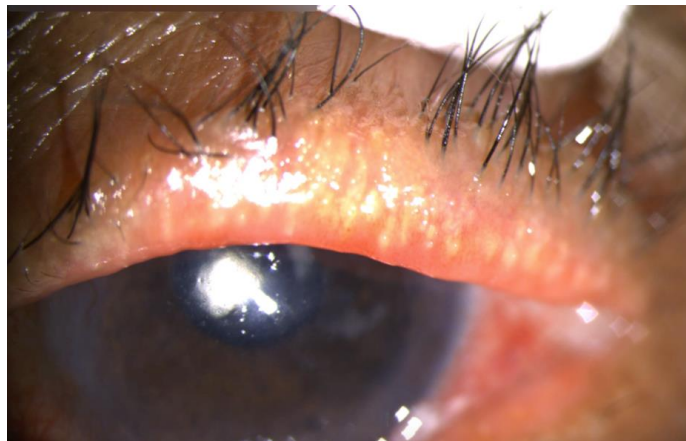


Figure 5: Posterior blepharitis or meibomian gland dysfunction

5. Diagnosis

Evidence of *Demodex* blepharitis can be found in the patient's clinical history, slit-lamp and microscopy examinations.

1) *Clinical history*: *Demodex* blepharitis should be suspected in adult patients with a history of recurrent blepharitis, conjunctivitis, or keratitis that is unresponsive to conventional treatments, as well as in pediatric patients with a history of blepharoconjunctivitis or recurrent chalazion that is unresponsive to conventional treatments.

2) *Slit lamp examination*: A fine, waxy, dry debris concentrated at the base of the eyelashes or "cylindrical dandruff" at the root of the eyelashes is considered pathognomonic sign for diagnosis of *Demodex* blepharitis.⁶

3) *Microscopic examination*: A definitive diagnosis of *Demodex* infestation is made by examining eyelash samples with a confocal microscope. The detection of *Demodex* eggs, larvae, and adult mites in epilated eyelashes confirms the diagnosis.⁶ Sampling eyelashes with cylindrical dandruff is more likely to yield more result of *Demodex* count. Four separate random epilated eyelashes are recommended; they should be covered with coverslips before the addition of a 20- μ L drop of saline to the edge of the coverslip.¹⁹ Twenty-microliter drops of 100% alcohol or 0.25% fluorescein may be added and incubated for 20 min to allow deep-rooted *Demodex* to migrate from the cylindrical dandruff.²⁰



Figure 6: Light microscopic view of groups of *Demodex folliculorum* in cylindrical dandruff of eyelash root.

6. Management

To control *Demodex* infestation around the eyelid, patients need both education and medication.

7. In vitro studies

Demodex is known to be resistant to antiseptic solutions consisting of 75% alcohol, 10% povidone-iodine, and erythromycin, as well as to 100% mineral oil, 50% baby shampoo, and 4% pilocarpine.²¹ Norn reported that only a few agents could kill *Demodex* within several minutes including absolute alcohol, ether, xylol, benzene, Danish (sulfur-containing) ointment, dill weed oil, caraway oil, and 100% alcohol.²² However, due to the intrinsic toxicity of these agents, which results in eye irritation, they were unsuitable for clinical use. Notably, tea tree oil (TTO)—a natural essential oil steam distilled from the leaf of *Melaleuca alternifolia*, which has been used for treatment of wounds and cutaneous infections in Aboriginal traditional medicine in Australia—has potential for controlling *Demodex* infestation with well-tolerated degrees

of irritation. TTO exhibits a clear dose-dependent ability to kill *Demodex*. One hundred percent TTO has been shown to kill *Demodex* in 3.7 min, whereas 50%, 25%, and 10% TTO require 14.8, 34.7, and 150 min to kill *Demodex*, respectively.²² The mechanism of killing action is presumably induced by anti-cholinesterase activity²³ and Terpinen-4-ol is the active ingredient in tea tree oil.²⁴



Figure 7: Leaf of *Melaleuca alternifolia* (tea tree)

(Source: <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Melaleuca+alternifolia>)

8. In vivo studies and medication

Both in vivo and clinical studies showed that usual lid hygiene with warm compression and antibiotic ointment with or without steroid eye application could not control the *Demodex* infestation and may led to chronic blepharitis.²⁵ There were recent systemic reviews and meta-analysis which evaluated the efficacies of different treatments for *Demodex* blepharitis by assessing mite counts, improvement of symptoms, and mite eradication. Sulphuric ointment, yellow mercury ointment, and local antibiotics did not reduce the *Demodex* counts on eyelashes²⁶. However, pilocarpine gel could reduce mite count and alleviate itching in patients with *Demodex* blepharitis.²⁷ Local therapy with TTO and terpinen-4-ol has been shown to reduce *Demodex* count, improve symptoms, and enhance mite eradication.²⁶ An eyelid scrub treatment comprising 5% TTO twice daily and 50% TTO once weekly applied at areas of cylindrical dandruff for 1 month is an effective approach for reduction of *Demodex* infestation.⁷ The weekly application of 50% TTO has a direct killing effect on the mites and arouses mite migration out of the eyelash follicle, while daily application of 5% TTO interrupts mite proliferation by interfering with the mating environment.⁷ Furthermore, 38% terpinen-4-ol is reportedly effective for reduction of *Demodex* mites over a 1-month period.²⁴ High concentrations of TTO may cause ocular irritation, allergy, and dermatitis in patients with skin sensitivities.²⁸ Once or twice daily eyelid scrub with TTO, terpinen-4-ol, or pilocarpine gel for 1–3 months has been proposed as first-line treatment for patients with *Demodex* blepharitis.²⁶ Systemic ivermectin and metronidazole were proposed to be used as second-line as well as for severe disease (e.g., *Demodex* blepharitis with keratitis, corneal ulcer, severe itching with skins lesions, trichiasis, ectropion or entropion with cornea lesions)²⁶. The ivermectin mechanism of action involves selective

activity against glutamate-gated chloride ion channels, which are present in the invertebrate peripheral nervous system. Nevertheless, systemic usage may cause serious side effects such as the Mazzotti reaction (hypotension, arthralgias, tachycardia, edema, and abdominal pain), Stevens-Johnson and Lyell disease, fatal encephalopathy, elevated international normalized ratio with hemorrhage, hepatitis, and anemia. Notably, ivermectin should not be used during pregnancy.^{5,29}

9. Eyelid cleansers and other treatment modalities



Figure 8: Commercial eyelid cleansers available in Thailand. Cleanradex (Left), OCuSOFT Plus (Right)

Commercial eyelid cleansing wipes that help to control *Demodex* blepharitis include Cliradex (USA), OUST Demodex Cleanser (USA), OCuSoFT (USA), and Avenova (USA). These eyelid cleansers should be applied twice daily, with a focus on scrubbing at the roots of upper and lower eyelashes.⁴ Long-term hygiene is necessary, as the primary purpose of scrubbing with eyelid cleansers is reduction of the number of *Demodex* mites; it is difficult to

eradicate the entire mite population.³⁰ Eyelid cleansers make the eyelid environment unsuitable for mites to mate, lay eggs, or hatch.³¹ Cleanradex is an eyelid cleanser available in Thailand; this cleanser is produced by a Thai manufacturer and contains TTO, which shows promise for treatment of *Demodex* blepharitis. In addition to eyelid cleansers, BlephEx is a cleansing device that uses microblepharoexfoliation to remove eyelash collarettes.³² The high-speed rotary sponge is soaked in eyelid cleanser for microblepharoexfoliation; this approach aids in removal of biofilm on eyelid and eyelash surfaces, while removing mite eggs at the base of the eyelash follicle.³²



Figure 9: BlephEx device

Conclusion

Demodex mites could physiologically be found at eyelash without causing any disease symptoms. Overpopulation of these mites commonly leads to eyelid disorders, which may progress to ocular surface disorders if ineffective treatment is performed. Cylindrical dandruff is a pathognomonic sign of *Demodex* blepharitis and microscopic examination is necessary to confirm the diagnosis. Eyelid

scrubbing with eyelid cleansers containing anti-*Demodex* substances can inhibit proliferation of *Demodex* and reduce their overgrowth, leading to improvements in clinical signs and symptoms.

Acknowledgments

We thank Ryan Chastain-Gross, Ph.D., from Edanz Group (<https://en-author-services.edanzgroup.com>) for editing a draft of this manuscript.

References

1. Liu J, Sheha H, Tseng SCG. Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):505-510. doi:10.1097/ACI.0b013e32833df9f4
2. Gao Y-Y, Di Pascuale MA, Li W, et al. High prevalence of *Demodex* in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3089-3094. doi:10.1167/iovs.05-0275
3. Nicholls SG, Oakley CL, Tan A, Vote BJ. *Demodex* species in human ocular disease: new clinicopathological aspects. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):303-312. doi:10.1007/s10792-016-0249-9
4. Forton F, Germaux M-A, Brasseur T, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):74-87. doi:10.1016/j.jaad.2004.05.034
5. Salem DA-B, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2013;17(5):e343-347. doi:10.1016/j.ijid.2012.11.022
6. Luo X, Li J, Chen C, Tseng S, Liang L. Ocular Demodicosis as a Potential Cause of Ocular Surface Inflammation. *Cornea*. 2017;36 Suppl 1:S9-S14. doi:10.1097/ICO.0000000000001361
7. Gao Y-Y, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SCG. Clinical treatment of ocular demodicosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea*. 2007;26(2):136-143. doi:10.1097/01.ico.0000244870.62384.79
8. English FP, Cohn D, Groeneveld ER. Demodectic mites and chalazion. *Am J Ophthalmol*. 1985;100(3):482-483. doi:10.1016/0002-9394(85)90522-7

9. Liang L, Ding X, Tseng SCG. High prevalence of demodex brevis infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):342-348.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.09.031
10. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol*. 1981;91(3):362-372. doi:10.1016/0002-9394(81)90291-9
11. Yam JCS, Tang BSF, Chan T-M, Cheng ACK. Ocular demodicosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(2):159-163. doi:10.5301/ejo.5000341
12. Bevins CL, Liu F-T. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med*. 2007;13(8):904-906. doi:10.1038/nm0807-904
13. Wilkin JK. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol*. 1981;76(1):15-18. doi:10.1111/1523-1747.ep12524458
14. Bernstein JE. Rosacea flushing. *Int J Dermatol*. 1982;21(1):24. doi:10.1111/j.1365-4362.1982.tb00483.x
15. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, Cetinkaya Z. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol*. 2008;47(1):72-77. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03336.x
16. Li J, O'Reilly N, Sheha H, et al. Correlation between Ocular Demodex Infestation and Serum Immunoreactivity to Bacillus Proteins in Patients with Facial Rosacea. *Ophthalmology*. 2010;117(5):870-877.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.057
17. Liang L, Safran S, Gao Y, Sheha H, Raju VK, Tseng SCG. Ocular demodicosis as a potential cause of pediatric blepharoconjunctivitis. *Cornea*. 2010;29(12):1386-1391. doi:10.1097/ICO.0b013e3181e2eac5
18. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SCG. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):743-749. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.054
19. Hom MM, Mastrotta KM, Schachter S. Demodex: Clinical Cases and Diagnostic Protocol. *Optom Vis Sci*. 2013;90(7):e198-e205.
20. Kheirkhah A, Blanco G, Casas V, Tseng SCG. Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of demodex in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea*. 2007;26(6):697-700. doi:10.1097/ICO.0b013e31805b7eaf
21. Gao Y-Y, Di Pascuale MA, Li W, et al. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1468-1473. doi:10.1136/bjo.2005.072363
22. Norn MS. Demodex folliculorum. Incidence and possible pathogenic role in the human eyelid. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1970;108:7-85.
23. Mills C, Cleary BJ, Gilmer JF, Walsh JJ. Inhibition of acetylcholinesterase by Tea Tree oil. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(3):375-379. doi:10.1211/0022357022773
24. Tighe S, Gao Y-Y, Tseng SCG. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol*. 2013;2(7). doi:10.1167/tvst.2.7.2
25. Leibowitz HM, Capino D. Treatment of chronic blepharitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1988;106(6):720. doi:10.1001/archophth.1988.01060130790006
26. Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C, et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*. 2019;17(4):655-669. doi:10.1016/j.jtos.2019.06.004
27. Fulk GW, Murphy B, Robins MD. Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis--a case series. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 1996;73(12):742-745. doi:10.1097/00006324-199612000-00004
28. Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular Surface Discomfort and Demodex: Effect of Tea Tree Oil Eyelid Scrub in Demodex Blepharitis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1574-1579. doi:10.3346/jkms.2012.27.12.1574
29. Filho PAN, Hazarbasanov RM, Grisolia ABD, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JÁP. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(6):893-895. doi:10.1136/bjo.2010.201194
30. Schachter OS. A different approach to treating demodex blepharitis. [optometrytimes.com](https://www.optometrytimes.com). Published 2014. <https://www.optometrytimes.com/view/different-approach-treating-demodex-blepharitis>
31. Ngo W, Jones L, Bitton E. Short-Term Comfort Responses Associated With the Use of Eyelid Cleansing Products to Manage Demodex folliculorum. *Eye Contact Lens*. 2018;44 Suppl 2:S87-S92. doi:10.1097/ICL.0000000000000415
32. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2018;41(1):77-82. doi:10.1016/j.clae.2017.10.012

License, Supplementary Material and Copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY NC ND 4.0) License. You may share the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the license and indicate if changes were made. You may not use the material for commercial purposes. If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the Chulabhorn Royal Academy, 2020.

Citation

Singalavanija T. Update on Demodex Blepharitis. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2020;2(3):44-52.
<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241089>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/241089>



Research article

A survey of post-transplant direct non-medical and indirect costs for recipients and caregivers at five transplant centers in Thailand

Pannapa Sangmala^{1,*}, Udomsak Bunworasate², Pimjai Niparuck³, Chagriya Kitiyakara³, Cholatip Pongskul⁴, Natavudh Townamchai², Sirima Jaroenpatarapesaj⁵

¹Division of Health Economics Research, Department of Research Innovation and International Relations, HRH Princess Chulabhorn College of Medical Science, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand

²Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

³Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

⁴Department of Medicine, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁵Nursing Department, Chulabhorn Hospital, HRH Princess Chulabhorn College of Medical Science, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand

*Corresponding author: Pannapa Sangmala (pannapa.san@pccms.ac.th)

Received: 7 January 2020; Revised: 25 June 2020; Accepted: 30 June 2020

Abstract

Background: A previous study in Thailand examined the cost-effectiveness model of an oral form of anti-cytomegalovirus drug, valganciclovir, versus intravenous ganciclovir in post-transplant care for national policy decision. Due to valganciclovir gave lower costs for hospital visits, but higher drug costs than ganciclovir. This study therefore presented the direct non-medical and indirect costs from the same study, to enable a fuller description how these cost parameters simulated in the model came from. **Methods:** A total of 87 kidney and 67 bone marrow transplant recipients in Thailand were followed-up 1 year after transplantation at three kidney and two bone marrow transplant centers. They were surveyed to identify the direct non-medical costs arising from their transplant. These included out-of-pocket payments for traveling to centers, food during visits, and hotel stays. Patient and caregiver productivity losses were included as indirect costs using the human capital approach and estimated from Thai Gross National Income per capita. Mean and standard error (SE) were used to estimate all costs. **Results:** The mean daily traveling costs were 400.4286 Thai baht (THB) (SE = 28.1833). The incidental daily costs for food were 162.7792 THB (SE = 13.6701). The annual accommodation cost was 402.2727 THB (SE = 200.2631), and the individual daily productivity loss was estimated as 390.7139 THB for patients and 189.0142 THB for caregivers. **Conclusions:** This study identified the unit costs for patients visiting hospitals during 1 year of post-transplant care. These costs can be used to supplement information about the management patterns for valganciclovir or ganciclovir modelling, and may also be useful in economic evaluation of other post-transplant care for future decision-making in Thailand.

Keywords: Direct non-medical costs, Indirect costs, Transplantation, Kidney, Bone marrow

Introduction

Transplantation is a medically sophisticated therapy with a lifetime duration. In Thailand, the direct medical costs of post-transplant care are covered by national insurances of social security benefits, and the civil servant medical benefit scheme.^{1,2} Kidney transplantation is one of the optional treatments for end-stage renal failure patients.³ The registered service units or transplant centers provide service activity codes to the national data center to receive payment for their services, in line with the protocol from the Thai Transplantation Society.⁴ The costs covered for post-transplant care include treatment and monitoring for clinical outcomes such as drug prescriptions, laboratory and urine testing, and therapeutic monitoring of immunosuppressive drugs. They are reimbursed by monthly lump sums, as a flat rate of 30,000 and 25,000 Thai baht (THB) for months 1–6 and 7–12 after transplantation. The reimbursement system for drugs only covers those on the National List of Essential Medicines (NLEMs).¹ For bone marrow transplantation, a total of 750,000 THB is paid for all recipients before and for up to 1 year after transplantation. The benefit coverage is similar to kidney transplantation. The direct medical costs of post-transplant care are covered by the three schemes, but depend on the criteria, terms and conditions, and the guidelines.⁵

Direct non-medical and indirect costs are out-of-pocket expenses incurred by patients. Direct non-medical costs are defined as expenditure arising as the result of an illness but not from the direct purchase of medical services. These may include costs such as travel, lodging, and home services. Indirect costs are losses in earnings and productivity for the patient or caregiver related to morbidity and mortality arising from the illness.⁶ Transplantation is a resource-intensive therapy.⁷ Many current drugs and novel technologies used after transplantation are not included in the

protocol and economic evaluation evidence is needed to support reimbursement decisions.^{8–14}

Oral valganciclovir, a high-cost anti-cytomegalovirus drug, has been proposed for inclusion in the NLEMs, because it is more convenient for recipients than intravenous ganciclovir. The strategies of pre-emptive or prophylactic treatment, or wait-and-treat, can also affect both clinical outcomes and frequency of hospital visits.^{15–17} Drug and treatment strategies that do not require frequent hospital visits are both more convenient for patients, and have lower direct non-medical and indirect costs for them. This affects the decision about the balance between minimizing the direct non-medical and indirect costs, and the higher purchasing costs of valganciclovir in considering the cost-effectiveness for societal purposes.

This study was part of the economic evaluation and budget impact analysis of the use of valganciclovir in solid organ and bone marrow post-transplantation care, with three indications proposed by the Infectious Drug and Vaccine Selection Expert Committee under the NLEMs Development Subcommittee 2016-2018. Researchers from Her Royal Highness (HRH) Princess Chulabhorn College of Medical Science were asked by the Health Economics Working Committee under the NLEMs Development Subcommittee 2016-2018 to carry out an economic evaluation and budget impact analysis for valganciclovir use, compared with intravenous ganciclovir (the current drug included in the NLEMs). Oral use of valganciclovir has a similar efficacy at an equivalent dosage, and was proposed as an alternative therapy option.^{18,19} The criteria for inclusion of valganciclovir in the special access medicines category of the NLEMs were that valganciclovir offers lower direct non-medical and indirect costs for patients, although the drug costs are higher. It is therefore essential to include the direct non-medical and indirect costs in the economic evaluation of the drug. This study aimed to explore the direct non-medical and indirect costs occurring after

transplantation in a real-life Thai context, to provide a model input for the valganciclovir evaluation study.

Method

Three of the five kidney transplant centers with the highest number of transplants were selected as representative kidney transplant centers from statistics included in the annual report of the Thai Transplantation Society.⁴ One was selected as a provincial site. These were Ramathibodi Hospital, King Chulalongkorn Memorial Hospital, and Srinagarind Hospital. The two bone marrow transplant centers selected, Ramathibodi Hospital and King Chulalongkorn Memorial Hospital, were chosen because they were the two main bone marrow transplant centers in Thailand.²⁰

We estimated the sample size for each site as a proportion of the number of cases of kidney transplantation in each center in 2016. There were 50 cases in Ramathibodi Hospital, 13 in King Chulalongkorn Memorial Hospital and 25 in Srinagarind Hospital. The ethical committee of Srinagarind Hospital required a postal survey rather than face-to-face or phone interviews, and one questionnaire sent by mail was not returned. There were 36 bone marrow transplant cases at each of Ramathibodi Hospital and King Chulalongkorn Memorial Hospital. The limited data collection time and lack of appointments during that time meant that only 31 of the 36 cases were surveyed at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Recipients within 1 year of their transplant were recruited. A total of 87 kidney and 67 bone marrow transplant recipients or their caregivers were asked to recall their daily expenses associated with the transplant. If this was impossible, they were asked to estimate an average over a longer period of time, for example a year. The data record form (Figure 1) included sex, age, rights or benefit coverage, employment status, and income. It also asked about the number of caregivers, and the

number of half or whole days lost from work by both recipients and caregivers for both outpatient and inpatient visits.

Direct non-medical costs on traveling to and from the hospital were considered to be the patients' expenses for the trip. They included expenses for Meals-on-Wheels or the additional costs of food because of travelling. The cost of accommodation was the expense of any hotel stays required for patients or caregivers during out-of-town treatment. The indirect costs were the loss of productivity for patients and caregivers. Caregivers were anyone accompanying the patient, including relatives, neighbors, or friends. Absence from work for recipients or caregivers caused by hospital stays or outpatient visits was analyzed using the human capital approach.

Actual salary and employment status from self-report or the data record form are shown as characteristics of the survey population, but not used in the analysis. The human capital approach was used to estimate wage or productivity losses by assuming that economic productivity was the Thai Gross National Income (GNI) per capita per day. The consumer price index was used to adjust GNI base years from 2015 to 2018. To calculate the indirect costs, the daily mean costs from the human capital approach were multiplied by the mean missed time in a day obtained from the survey. Both outpatient visits and time in hospital were analyzed. The caregivers' figures were also multiplied by the average number of caregivers per patient.

Statistical analysis

Sample size was determined from the annual transplantation statistics. The number of transplantations was considered as a finite population (636 and 200 for kidney and bone marrow transplant cases) using Yamane's formula (1973) with the margin of error set at 10%.²¹ The results of this study will be used further as a parameter in the valganciclovir health economics

decision model, so the mean was calculated to identify the average daily costs of each unit cost component. It could also be estimated as the population mean unit costs. Standard error (SE) was calculated to manage and specify the uncertainty of the model input. The statistical testing compared each sociodemographic factor to find associations between kidney and bone marrow transplant recipients.

Frequencies of categorical variables and means were calculated. The chi-squared test was used to test the categorical variables, and the Mann–Whitney U test for the differences in means for non-normally distributed variables. Fisher's exact test was used instead of the chi-squared test for categorical variables where the sample was small and the observed count less than five.

Data record form	
Direct non-medical and indirect costs occurred in 1 year after transplantation	
☐ Kidney transplantation	☐ Bone marrow transplantation
Gender male / female Age years Date of transplantation / /	
Please give an estimation of the average value in each topic	
Informant:	☐ Recipient ☐ Caregiver(s)
Rights:	
☐ Universal coverage ☐ Social security benefit scheme ☐ Civil servant medical benefit scheme ☐ Out-of-pocket expenses	
Patient income:	
Salary per month baht (THB) (from both main and part time jobs)	
Direct non-medical costs:	
1. Transportation expenses per round trip of recipient and caregiver(s), or transportation expenses per round trip of caregiver(s) in case of patient admitted baht (THB)	
2. The incidental food expenses from normal life per day of both recipient and caregiver(s) during hospital visit baht (THB)	
3. Overnight accommodation expenses during hospital visit	
☐ No overnight stay, or no need to pay for any accommodation ☐ Have overnight stay, averaged in a year after transplantation bath (THB)	
Indirect costs:	
1. Did the recipient have caregiver(s) taken to the hospital? How many?	4. How many times did the caregiver(s) spend during each patient admission?
☐ None	☐ Half day, or less than half day
☐ Yes, person(s) come together	☐ Full day, or more than half day
☐ Yes, person(s) alternately come	5. Does the first-person caregiver have a career? What are his/her average income?
2. How many times did the recipient spend to travel and stay at the hospital during each outpatient visit?	☐ No
☐ Half day, or less than half day	☐ Yes, baht (THB)
☐ Full day, or more than half day	6. Does the second-person caregiver have a career? What are his/her average income?
3. How frequency did the caregiver(s) stay at the hospital to take care the patient during admission (inpatient service)?	☐ No
☐ Everyday	☐ Yes, baht (THB)
☐ Every other day	7. Does the third-person caregiver have a career? What are his/her average income?
☐ Every week	☐ No
☐ Every days	☐ Yes, baht (THB)
Medical services provided outside hospital	
☐ No ☐ Other hospital..... ☐ Home service	

Figure 1: Data record form

Results

The characteristics of the recipients are shown in Table 1.

The average number of caregivers per day of outpatient and inpatient visits was 0.6461

and 1.0260. The work time loss for caregivers was 0.3831 days for each visit to a hospitalized recipient. These numbers were used to create a “discounting factor” for productivity loss estimation.

Table 1: Characteristics of the study population

Characteristics	Kidney (n=87)	Bone marrow (n=67)	p-value
The annual number of transplantation of Thailand (Statistics) ¹	636	200	-
Informant, recipient n (%)	85 (97.70)	63 (94.03)	-
Sex, male n (%)	47 (54.02)	35 (52.24)	0.826 ²
Age			
18-30 years, n (%)	11 (12.64)	11 (16.42)	0.835 ²
31-40 years, n (%)	15 (17.24)	15 (22.39)	
41-50 years, n (%)	27 (31.03)	18 (26.87)	
51-60 years, n (%)	25 (28.74)	16 (23.88)	
> 60 years, n (%)	9 (10.34)	7 (10.45)	
Rights			
Universal coverage (UC), n (%)	27 (31.03)	25 (37.31)	0.637 ⁴
Social security benefit scheme (SSS), n (%)	25 (28.74)	21 (31.34)	
Civil servant medical benefit scheme (CSMBS), n (%)	33 (37.93)	19 (28.36)	
None, n (%)	2 (2.30)	2 (2.99)	
Employed, n (%)	57 (65.52)	35 (52.24)	0.096 ²
Average income per month (THB), mean			
Recipient	15,251.80	20,182.59	0.176 ³
Caregiver	11,510.77	13,519.35	
Average numbers of caregivers for each outpatient visit	0.5690	0.7463	0.623 ³
Average numbers of caregivers taking care for each admission	1.0460	1.0000	0.055 ³
Average time loss of recipient and accompanying caregivers for outpatient visit per day, day	0.9655	0.7910	0.076 ³
Average time loss of recipient for hospitalization per day, day	1.0000	1.0000	<0.001 ³
Average time loss of caregivers for hospitalization per day, day	0.4310	0.3209	0.068 ³

¹Annual report of Thai Transplantation Society 2016 for kidney and expert estimation for bone marrow

²Chi-square test

³Mann–Whitney U test

⁴Fisher’s exact test

Table 2: The average direct non-medical and indirect costs for the study population

Type of costs	per unit	Value (THB) mean (SE)
Direct non-medical costs		
• Travel costs	day	400.4286 (28.1833)
• Incidental food costs	day	162.7792 (13.6701)
• Accommodation costs	year	402.2727 (200.2631)
Thai Gross National Income (GNI) per capita ¹	day	390.7139
Indirect costs		
• Productivity/wage loss, a recipient from GNI ²	day	347.5831
• Productivity/wage loss, a caregiver from GNI ³	day	189.0142

¹adjusted by consumer price index (CPI)

²adjusted by the work time loss per outpatient visit

³adjusted by the work time loss and the number of caregivers

The participants were asked to estimate their out-of-pocket expenses per day for the previous year. If they had mostly stayed with relatives, they were asked to estimate the cost of accommodation for one year. The mean and standard error for the kidney and bone marrow transplant groups were calculated and are shown in Table 2. The mean daily traveling cost was 400.4286 THB (SE = 28.1833). The daily incidental costs for food were 162.7792 THB (SE = 13.6701) and the annual accommodation costs were 402.2727 THB (SE = 200.2631).

Thai Gross National Income (GNI) per capita in the base year (2015) was collected from National income of Thailand 2015. Chain volume was measured as 137,899 THB per year or approximately 383.0528 THB per day and was adjusted by consumer price index (CPI) inflation rates for the year 2018. For all commodities, the latest index in July 2018 equaled 102% of 2015, and this figure was used to adjust by comparing to 100% in the base year 2015. Thai Gross National Income (GNI) per capita per day was therefore approximately 390.7139 THB.

The productivity loss per day was calculated as:

(1) For recipients, for both outpatient visits and hospital admissions:

$$\text{productivity loss} = 390.7139 * \text{time loss}$$

- The productivity loss was estimated in baht per day
- Time loss was estimated as the average proportion of a day lost

(2) For caregivers, for both outpatient visits and hospital admissions for the recipient:

$$\text{productivity loss} = 390.7139 * \text{time loss} * \text{number of caregivers}$$

- The productivity loss was estimated in baht per day
- Time loss was estimated as the average proportion of a day lost
- Number of caregivers was the number of caregivers who accompanied the recipients on that outpatient visit or admission.

The average monetary value of productivity loss is shown in Table 2. It was estimated to be 347.5831 THB for a recipient and 189.0142 THB for a caregiver. The time loss and the number of caregivers were used as the discounting factors as shown in Table 3.

Table 3: The discounting factor for post-transplant productivity loss costs

Variant	Discounting value
The mean daily work time loss of a recipient for outpatient visit, kidney	0.9655
The mean daily work time loss of a recipient for outpatient visit, bone marrow	0.7910
The mean daily work time loss of a recipient for hospital admission	1.0000
The mean daily work time loss of a caregiver for outpatient visit, kidney	0.9655
The mean daily work time loss of a caregiver for outpatient visit, bone marrow	0.7910
The mean daily work time loss of a caregiver for hospital admission	0.3831
Number of caregivers for outpatient visit	0.6461
Number of caregivers for hospital admission	1.0260

Discussion

Post-transplant care is associated with intensive resource use and a significant economic burden. In Thailand, transplant centers are in medical universities in each region. The national policy on the inclusion of the high cost anti-cytomegalovirus drug, valganciclovir, into the NLEMs needed evidence for consideration. This study therefore aimed to find the real direct non-medical and indirect unit costs for care after both kidney and bone marrow transplants. A systematic review on evaluation of ganciclovir and valganciclovir for prevention and treatment strategies¹⁵ showed one study out of seven covered the costs of the use of healthcare facilities, home administration, home nursing, travel time, length of visit, and salary of nurses for the Spanish National Health System.²² However, no study has explored travel, meal, and accommodation costs. Two of the seven studies explored the opportunity costs in term of wage loss. Both studies were by Luen et al and provided figures for the monetary value of the wages lost from inpatient care for CMV disease.^{16,17} In Mexico, kidney transplant patients experienced extreme economic hardship because of the high cost of immunosuppressant medicines, attending medical appointments and loss of earnings.²³ Direct medical costs and travel costs were obtained from healthcare data from reimbursement and official records.^{24,25} The use of new drugs, including anti-cytomegalovirus drugs, aimed to reduce graft rejection and prolong graft survival but had high costs.

Evidence of cost-effectiveness is needed for decisions on national reimbursement requirements. An economic evaluation of immunosuppressive agents in the UK included the NHS costs, but not societal costs or estimates of loss of productivity, because the study relied on the NICE technology appraisal²⁶ methodology. The evaluation of rabbit anti-thymocyte globulin versus basiliximab in Germany focused only on the treatment costs.²⁷

This study aimed to establish the real-world costs for the Thai population to support the economic evaluation of valganciclovir and ganciclovir. It therefore followed seven previous studies,¹⁵ but used a societal perspective. Recipients and caregivers incur direct non-medical and indirect costs from follow-up for laboratory monitoring under a pre-emptive or treatment strategy. The anti-cytomegalovirus drug chosen therefore explains why there are relevant differences. The frequency of patient visits to the transplant center depends on the strategies and the laboratory testing schedule. These treatment plans were started after transplantation, but estimated to start differences after hospital discharge, following a hospital stay of 14 days for kidney transplantation and 21 days for bone marrow transplantation. For example, pre-emptive valganciclovir is given orally as two 450mg tablets (900mg), twice daily until the viral load test was negative. The prescription needed to be refilled every 2 weeks, and patients are tested every week for 3 months. Pre-emptive ganciclovir requires a daily intravenous dose of 5 mg/kg ganciclovir twice a day for

the same period of time, with a similar testing schedule to pre-emptive valganciclovir. Moreover, treatment valganciclovir (no prevention strategy) is given orally the same dosage, but shorter period of time comparing to pre-emptive therapy (prevention strategy).

This study had some limitations. The human capital approach may be biased against unemployed individuals, but this group is approximately 50% of the survey population. However, Thai health technology assessment guidelines recommend the use of GNI to mitigate any uncertainty in economic status of the selected population, and avoid inequity, especially if the assessment is to be used to support national policy decisions. This minimizes the selection bias, and does not emphasize the wealth of participants.

The study did not consider the cost of illnesses occurring after transplantation, only the daily costs for food, accommodation, productivity loss, and annual costs of travel. However, these could be multiplied by the frequency of hospital admission or outpatient visit, as required. We used these unit cost parameters to consider the pre-emptive use of anti-cytomegalovirus drugs, valganciclovir and ganciclovir, with treatment patterns giving different frequencies of hospital visit and treatment duration, as well as cytomegalovirus infection in the first year after transplantation. The informal care costs, such as the opportunity costs or time loss for personal care and household tasks were not considered in the indirect costs analysis. However, the purpose of this study was to compare the differences in time or productivity loss between two alternatives, less frequent hospital visits for oral valganciclovir versus daily hospital visits for intravenous ganciclovir. The measurement of the informal care costs may therefore not be relevant.

No valid conclusions could be drawn about the frequency of hospital visits and admissions. The length of hospital stay and admission rate were not investigated. The population in

this study had heterogeneous clinical status. The duration of outpatient visits varied significantly between the kidney and bone marrow group, suggesting that there may be differences in medical services provided that were related to clinical status. We also did not collect clinical characteristic and other treatments which might act as confounders. We recommend that future studies collect more information about resource utilization and clinical variables to provide a better estimate of the cost of illness.

A figure of 18 outpatient visits per year was acquired from an empirical review of medical records, and the length of hospital stay following transplant was based on expert opinion. Trying to use 18 days of outpatient visit and 14 days of hospital stay for the first year after kidney transplant, we obtained estimates of the direct non-medical and indirect costs of recipients and caregivers of 41,596.9223 THB or 29.57% of the 2018 GNI per capita per year (140,657 THB). Using 18 days of outpatient visits and 21 days in hospital for the first year after bone marrow transplant gave direct non-medical and indirect costs of recipients and caregivers of 50,608.2519 THB or 35.98% of the 2018 GNI per capita per year. The simple survey data suggested that the mean and SE of daily productivity loss for a recipient and a caregiver were more than the figures obtained from the human capital approach estimation, 485.6645 (68.8287) and 238.4605 (28.8121) THB. This information implies that there is a significant social and economic burden.

The direct non-medical costs obtained in this study were from primary data collection. There are no social cost studies related to post-transplant care in Thailand. We performed a direct survey with respondents, so our data can be considered reliable for further economic evaluation in Thailand. We also showed the discounting factor value separately for outpatient and inpatient care, and for recipients and caregivers. Other studies can use these values adjusted by CPI for further analysis. These

discounting factors provide a suitable Thai context for the number of caregivers accompanying patients and the time lost from work.

Conclusion

This study reflects real-life evidence of societal constraints in Thailand. The direct non-medical and indirect costs may be used as unit cost model parameters for valganciclovir cost-utility analysis. The results may also be useful for evaluating the cost-effectiveness of other post-transplant care in Thailand, provided information is available about frequency of use and hospital stays.

Acknowledgements

We are grateful to all nursing staff from the five transplant centers for their facilitation in the data collection process. This study was part of the economic evaluation and budget impact analysis project to provide evidence for the national drug policy. Special thanks are also extended to the Health Economics Working Committee under the NLEMs Development Subcommittee 2016-2018 and all stakeholders from seven sectors who participated in the process of that economic evaluation project. They ensured that the direct non-medical and indirect costs from this study were discussed and verified, providing valuable suggestions for improvements. This work would not have been possible without the support from HRH princess Chulabhorn College of Medical Science that encouraged to conduct the research that potentially inform national health policy for people.

We also thank Melissa Leffler, MBA, from Edanz Editing Group (<https://en-author-services.edanzgroup.com>) for editing a draft of this manuscript.

Declarations

- **Ethics approval and consent to participate**

Ethics approval was obtained from the Human Research Ethics Committee of Chulabhorn Research Institute (003/2561), Institutional Review

Board (IRB), Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (COA NO.360/2018), Ethical Clearance Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University (MURA2018/153), and Ethics Committee in Human Research, Khon Kaen University (HE611136).

We proposed to use telephone interviews in this study. The ethics committee of Chulabhorn and Ramathibodi approved this proposal, but Khon Kaen ethics committee recommended a change to postal interviews for hospital service reasons. The patients from the Khon Kaen site already receive many phone calls from the hospital and it was thought that another call would disturb them. Informed consent was obtained verbally before participation. Patients could refuse to answer if they felt uncomfortable both by phone and mail, so approval was given for verbal consent from Human Research Ethics Committee Chulabhorn Research Institute, Ethical Clearance Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, and Ethics Committee in Human Research, Khon Kaen University.

The Institutional Review Board (IRB), Faculty of Medicine, Chulalongkorn University refused permission to contact patients by mail before receiving a consent form from them at follow-up. Written consent forms were therefore obtained from the patients at Chulalongkorn before face-to-face interviews were held.

- **Consent for publication**

The data were reported in general, not individually. The information sheet and informed consent form for participants were reviewed by the IRB of Chulalongkorn. Verbal consent or consent by action were approved by the other committees.

- **Availability of data and material**

The datasets used and/or analyzed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

- **Competing interests**

The authors declared that they have no competing interests.

- **Funding**

This study was conducted as a part of the economic evaluation and budget impact analysis of valganciclovir used in solid organ and bone marrow post-transplantation, funded by the Health Systems Research Institute (HSRI), Thailand. HSRI had no role in the design of the study, collection, analysis, and interpretation of the data, or writing the manuscript.

- **Authors' contributions**

PS organized the project and made substantial contributions including conceptualization, design, analysis, interpretation of the data, drafting, and revising the manuscript. CK, PN, UB, CP, and NT are all specialists in kidney and bone marrow transplantation. They provided useful suggestions and clinical data about their patients. They also proposed and provided ideas to support the conceptualization and design of the work. SJ performed the data collection. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Social Security Office. Social Security Benefit Scheme. Benefit package of renal replacement therapy. Ministry of Labour. Published 2017. https://www.sso.go.th/wpr/main/service/กองทุนประกันสังคม_detail_detail_1_125_0/23. In Thai.
2. Social Security Office, Comptroller General's Department, National Health Security Office (NHSO). *Manual of three scheme integration, universal coverage-social security benefit-civil servant medical benefit scheme*. National Health Security Office (NHSO); 2018. [https://www.nhso.go.th/files/userfiles/file/2018/001/คู่มือถาม-ตอบบุคลากร3กองทุนทั้งเล่ม\(เผยแพร่\).pdf](https://www.nhso.go.th/files/userfiles/file/2018/001/คู่มือถาม-ตอบบุคลากร3กองทุนทั้งเล่ม(เผยแพร่).pdf). In Thai.
3. Ghanta M, Jim B. Renal Transplantation in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Med Clin North Am*. 2016;100(3):465-476. doi:10.1016/j.mcna.2015.12.003
4. Thai Transplantation Society. *Annual Report 2016 Kidney Transplantation in Thailand.*; 2016. http://www.transplantthai.org/upload/170905105531507_MNB.pdf. In Thai.
5. Social Security Office. Social security benefit scheme for bone marrow transplantation. Ministry of Labour. Published 2017. https://www.sso.go.th/wpr/main/service/กองทุนประกันสังคม_detail_detail_1_125_0/19. In Thai.
6. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA*. 1989;262(20):2879-2886. doi:10.1001/jama.262.20.2879
7. Weeda ER, Su Z, Taber DJ, et al. Hospital admissions and emergency department visits among kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2019;33(5):e13522. doi:10.1111/ctr.13522
8. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):733-744. doi:10.1002/phar.1426
9. Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, et al. Evaluation of Low- Versus High-dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in High-risk Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2015;99(7):1499-1505. doi:10.1097/TP.0000000000000570
10. Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):503-511. doi:10.1007/s11255-014-0862-3
11. Tanriover B, Wright SE, Foster SV, et al. High-dose intravenous immunoglobulin and rituximab treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a cost analysis. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3393-3396. doi:10.1016/j.transproceed.2008.08.131
12. Momin F, Chandrasekar PH. Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1995;123(3):205-215. doi:10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00008
13. Goa KL, Bryson HM. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rGM-CSF): an appraisal of its pharmacoeconomic status in neutropenia associated with chemotherapy and autologous bone marrow transplant. *Pharmacoeconomics*. 1994;5(1):56-77. doi:10.2165/00019053-199405010-00008
14. Stewart A, Powles R, Hewetson M, Antrum J, Richardson C, Mehta J. Costs of antifungal prophylaxis after bone marrow transplantation. A model comparing oral fluconazole, liposomal amphotericin and oral polyenes as prophylaxis against oropharyngeal infections.

- Pharmacoeconomics*. 1995;8(4):350-361. doi:10.2165/00019053-199508040-00009
15. Sangmala P. The systematic review of economic evaluation of oral valganciclovir and intravenous ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) prevention and treatment in transplant recipients. *J Health Syst Res*. 2018;12(3):500-514.
 16. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation*. 2011;91(2):237-244. doi:10.1097/TP.0b013e318200000c
 17. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(11):2449-2458. doi:10.1681/ASN.2008111166
 18. Wiltshire H, Hirankarn S, Farrell C, et al. Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):495-507. doi:10.2165/00003088-200544050-00003
 19. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1119-1126. doi:10.1056/NEJMoa011759
 20. Issaragrisil S. Hematopoietic stem cell transplantation in Thailand. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42 Suppl 1:S137-S138. doi:10.1038/bmt.2008.142
 21. Yamane T. *Statistics: An Introductory Analysis*. 3d ed. Harper & Row; 1973.
 22. Oppenheimer F, Gonzalez-Molina M, Rubio M. Cost of prophylaxis in the management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007;21(4):441-448. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00612.x
 23. Mercado-Martínez FJ, Hernández-Ibarra E, Ascencio-Mera CD, Díaz-Medina BA, Padilla-Altamira C, Kierans C. [Kidney transplant patients without social protection in health: what do patients say about the economic hardships and impact?]. *Cad Saude Publica*. 2014;30(10):2092-2100. doi:10.1590/0102-311x00150713
 24. Helanterä I, Isola T, Lehtonen TK, Åberg F, Lempinen M, Isoniemi H. Association of Clinical Factors with the Costs of Kidney Transplantation in the Current Era. *Ann Transplant*. 2019;24:393-400. doi:10.12659/AOT.915352
 25. Chamberlain G, Baboolal K, Bennett H, et al. The economic burden of posttransplant events in renal transplant recipients in Europe. *Transplantation*. 2014;97(8):854-861. doi:10.1097/01.TP.0000438205.04348.69
 26. Snowsill TM, Moore J, Mujica Mota RE, et al. Immunosuppressive agents in adult kidney transplantation in the National Health Service: a model-based economic evaluation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(7):1251-1259. doi:10.1093/ndt/gfx074
 27. Cremaschi L, von Versen R, Benzing T, et al. Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab after kidney transplantation: a health economic analysis from a German perspective. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2017;30(10):1011-1019. doi:10.1111/tri.12991

License, Supplementary Material and Copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY NC ND 4.0) License. You may share the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the license and indicate if changes were made. You may not use the material for commercial purposes. If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the Chulabhorn Royal Academy, 2020.

Citation

Sangmala P, Bunworasate U, Niparuck P, Kitiyakara C, Pongskul C, Townamchai N, Jaroenpatarapesaj S. A survey of post-transplant direct non-medical and indirect costs for recipients and caregivers at five transplant centers in Thailand. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2020;2(3):53-63. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/234429>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/234429>



คำแนะนำสำหรับผู้เขียน

การประเมินบทความ (Peer Review Process)

บทความที่ลงตีพิมพ์ในวารสารฯ จะต้องผ่านการพิจารณาให้ความเห็น ทบทวน และตรวจสอบ วิพากษ์ วิจัย วิจารณ์ ความถูกต้อง เหมาะสมทางวิชาการ จากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง จำนวนอย่างน้อย 2 ท่าน ต่อบทความ ในรูปแบบพิชยพิจารณา (Peer-Reviewed) ก่อนลงตีพิมพ์ และเป็นการประเมินแบบการปกปิดสองทาง (Double blinded)

ขั้นตอนการส่งบทความและการประเมินบทความมีดังต่อไปนี้

1. ผู้เขียนส่งไฟล์บทความไปยังระบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>
2. กองบรรณาธิการดำเนินการแจ้งให้ผู้เขียนทราบ เมื่อกองบรรณาธิการได้รับไฟล์บทความเรียบร้อยแล้ว
3. กองบรรณาธิการดำเนินการตรวจสอบหัวข้อ บทคัดย่อ และเนื้อหาของบทความ รูปแบบการจัดพิมพ์บทความ ประเด็นทางจริยธรรม ตรวจสอบการคัดลอกบทความ (Plagiarism Checker) และความเหมาะสมและสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของวารสาร รวมถึงประโยชน์ในเชิงทฤษฎีและเชิงปฏิบัติ ในเบื้องต้น
4. ในกรณีที่กองบรรณาธิการพิจารณาเห็นควรรับไว้พิจารณาตีพิมพ์ กองบรรณาธิการจะดำเนินการจัดส่งบทความเพื่อทำการกลั่นกรองต่อไปโดย ส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้อง เพื่อตรวจสอบคุณภาพของบทความว่าอยู่ในระดับที่เหมาะสมที่จะลงตีพิมพ์หรือไม่ กระบวนการพิจารณากลั่นกรองนี้เป็นการประเมินแบบปกปิดสองทาง (Double blind review) กล่าวคือ จะไม่เปิดเผยชื่อผู้ส่งบทความให้ผู้ทรงคุณวุฒิทราบ และจะไม่เปิดเผยชื่อผู้ทรงคุณวุฒิให้ผู้เขียนทราบ และกองบรรณาธิการจะไม่เปิดเผยทั้งชื่อผู้เขียนและชื่อผู้ทรงคุณวุฒิให้บุคคลอื่น ทราบด้วยเช่นกัน
5. เมื่อบทความได้รับการทบทวน ประเมิน วิจัย วิจารณ์ จากผู้ทรงคุณวุฒิ และมีความเห็นอย่างไร กองบรรณาธิการจะ ดำเนินการดังต่อไปนี้
 - กรณีมีความเห็นให้ ผู้เขียนแก้ไขบทความ (Revision Require) กองบรรณาธิการ จะจัดส่งผลการประเมิน รวมถึงคำแนะนำจากบรรณาธิการให้ผู้เขียน แก้ไขบทความ และเมื่อแก้ไขเสร็จแล้วให้ ส่งกลับคืนมายังบรรณาธิการ และพิจารณาใหม่อีกครั้งโดยอาจส่งให้ ผู้ทรงคุณวุฒิตรวจสอบผลการแก้ไข หรือ บรรณาธิการตรวจสอบ ด้วยตนเอง ซึ่งหากต้องมีการแก้ไขในรอบที่ สอง (round 2) ก็จะดำเนินการส่งกลับไปยังผู้เขียนให้แก้ไข และตรวจสอบผลการแก้ไข จนกว่าจะมีเนื้อหาบทความสมบูรณ์
 - กรณีมีความเห็นให้ ปฏิเสธการรับตีพิมพ์ (Decline Submission) กองบรรณาธิการ จะส่งจดหมายแจ้งผลดังกล่าวให้ผู้เขียนรับทราบ พร้อมทั้งเหตุผลของการปฏิเสธการรับ
 - กรณีมีความเห็นให้ ตอรับการตีพิมพ์ (Accept Submission) กองบรรณาธิการ จะแจ้งผู้เขียนให้ทราบ และดำเนินการส่งไฟล์บทความเข้าสู่ขั้นตอนการปรับแก้ต้นฉบับ การพิสูจน์อักษร และการจัดรูปแบบเอกสารตามเทมเพลตบทความของวารสาร ก่อนนำไปเผยแพร่ โดยทีม ผู้ช่วยบรรณาธิการวารสาร

หลังจากบรรณาธิการได้ส่งข้อมูลการแก้ไขจากผลการประเมินของผู้ทรงคุณวุฒิให้กับผู้เขียน ให้ผู้เขียนแก้ไขเอกสาร และ จัดทำตารางสรุปผลการแก้ไขส่งกลับบรรณาธิการดังนี้

ตารางที่ 1 การแก้ไขบทความตามคำแนะนำของผู้ทรงคุณวุฒิ

คำแนะนำของ ผู้ทรงฯ	รายละเอียดการแก้ไข	หลักฐานการแก้ไข	ไม่แก้ไข
คนที่ 1 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมิน คนที่ 1 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทาง วิชาการ
คนที่ 2 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมิน คนที่ 2 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทาง วิชาการ

ทั้งนี้ กิจกรรมการพิจารณาบทความทั้งหมด ต้องดำเนินการผ่านทางระบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ของวารสารภายในเว็บไซต์ Thai Journal Online (ThaiJO) URL : <https://www.tci-thaijo.org> ซึ่งรับผิดชอบดูแลระบบโดยศูนย์ TCI และ ศูนย์เทคโนโลยีอิเล็กทรอนิกส์และคอมพิวเตอร์แห่งชาติ (National Electronics and Computer Technology Center ; NECTEC) เพื่อให้การทำงานเป็นระบบวารสารของราชวิทยาลัยฯ เป็นไปตามมาตรฐานสากล

ลิขสิทธิ์และสิทธิให้ใช้บทความ (Copyright and Right)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ เป็นวารสารในรูปแบบเปิด (Open Access) ผู้ใช้ทั่วไปหรือระบบสารสนเทศของหน่วยงาน ฐานข้อมูลอัตโนมัติ ระบบห้องสมุดอัตโนมัติ สามารถเข้าถึง ดาวน์โหลด เอกสารไฟล์บทความบนเว็บไซต์วารสาร โดยไม่มีค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด

ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ทั้งหมด รวมถึงรูปภาพประกอบ ตารางเป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็น รูปภาพ ตาราง ของบทความไปจัดพิมพ์เผยแพร่ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ ต้องได้รับอนุญาตจากกองบรรณาธิการวารสารอย่างเป็นทางการ

ราชวิทยาลัยฯ อนุญาตให้สามารถนำไฟล์บทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้ โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไขสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอน (Creative Commons License : CC) โดย ต้องแสดงที่มาจากวารสาร – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขดัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) ข้อความที่ปรากฏในบทความในวารสารเป็นความคิดเห็นส่วนตัวของผู้เขียนแต่ละท่านไม่เกี่ยวข้องกับราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์และบุคลากร คณาจารย์ท่านอื่น ๆ ในราชวิทยาลัยฯแต่อย่างใด ความรับผิดชอบองค์ประกอบทั้งหมดของบทความแต่ละเรื่องเป็นของผู้เขียนแต่ละท่าน หากมีความผิดพลาดใด ๆ ผู้เขียนแต่ละท่านจะรับผิดชอบบทความของตนเองตลอดจนความรับผิดชอบด้านเนื้อหาและการตรวจร่างบทความของผู้เขียน ไม่เกี่ยวข้องกับกองบรรณาธิการ

นโยบายการจัดเก็บข้อมูลระยะยาว (Archiving)

วารสารมีการจัดเก็บข้อมูลในระยะยาวโดยเข้าสู่ระบบฐานข้อมูล Thai Journal Online ซึ่งเป็นฐานข้อมูลวารสารวิชาการอิเล็กทรอนิกส์ของประเทศไทย

นโยบายจริยธรรมการทดลอง (Research Integrity Policy)

บทความจากงานวิจัยที่ส่งเข้ามารับการตีพิมพ์และเกี่ยวข้องกับการทำวิจัยในมนุษย์ ต้องได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนจากสถาบันที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานมาตรฐานการวิจัยในคนสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ และเป็นไปตามมาตรฐานจริยธรรมและกฎหมายสากล สำหรับการทดลองในสัตว์ทดลองต้อง

ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ เช่นกัน และอยู่ภายใต้หลักพระราชบัญญัติสัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ พ.ศ. 2558

นอกจากนี้วารสารคาดหวังให้ผู้เขียนเคารพสิทธิความเป็นส่วนตัว (privacy) ของผู้เข้าร่วมการวิจัย และได้รับความยินยอมที่จะนำข้อมูลมาเผยแพร่ก่อนที่จะส่งบทความมายังวารสาร สำหรับข้อมูลและเอกสารต่าง ๆ ผู้เขียนจะต้องส่งหลักฐาน แนบมาพร้อมกับบทความ หรือส่งมาภายหลังเมื่อบทความได้รับการรับพิจารณาตีพิมพ์และกองบรรณาธิการร้องขอไป โดยจัดส่งเป็นไฟล์หลักฐานผ่านระบบวารสารออนไลน์

นโยบายการจัดการผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of Interest/Competing Interest Policy)

วารสารมีนโยบายที่จะหลีกเลี่ยงต่อการขัดกันของผลประโยชน์ ในกลุ่มกองบรรณาธิการ ผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความ ผู้เขียนทุกท่าน เพื่อให้การตีพิมพ์บทความมีความโปร่งใสทางวิชาการ ดังนั้นในกรณีที่ ฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งมีความเกี่ยวข้องกับทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อบทความ ผู้เขียนหลัก (Corresponding Author) ต้องแจ้งให้กับบรรณาธิการทราบถึงเหตุความสัมพันธ์ดังกล่าว อย่างเป็นลายลักษณ์อักษร หรือผ่านทาง การส่งข้อความผ่านระบบเว็บไซต์วารสาร

สำหรับผู้เขียน ต้องมีการใช้ข้อมูลในการเขียนงานวิจัยโดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องที่อาจทำให้เกิดความโน้มเอียงในงานวิจัย ในผลการศึกษา สรุปผล หรือ การอภิปรายผล โดยเฉพาะผลประโยชน์ทางตรงหรือทางอ้อมต่อการทำงานวิจัย อาทิเช่น การรับการสนับสนุนงบประมาณ ค่าเดินทาง ค่าใช้จ่าย ค่าตอบแทน ค่าทำวิจัยจากบริษัทเอกชน รวมถึงการได้ผลประโยชน์อย่างใดอย่างหนึ่งต่อการทำงานวิจัยจากบริษัทเอกชนหรือหน่วยงาน หรือผู้เขียนเป็นสมาชิกขององค์กรเอกชนหรือหน่วยงาน ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้

สำหรับผู้ทรงคุณวุฒิประเมินบทความ ควรให้ข้อมูลต่อบรรณาธิการผู้รับผิดชอบบทความ หากคาดว่าจะมีผลประโยชน์เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ให้แจ้งต่อบรรณาธิการ เพื่อยืนยันความโปร่งใสต่อการประเมินบทความ ทั้งนี้ การเกี่ยวข้องย่อมมีโอกาสเกิดขึ้นได้เสมอ บรรณาธิการจะเป็นผู้พิจารณาให้ความเห็นในการยอมรับต่อการประเมินบทความอีกครั้ง

การจัดเตรียมต้นฉบับ

ต้นฉบับที่ส่งมาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ ผู้เขียนสามารถจัดเตรียมต้นฉบับได้ทั้งในรูปแบบภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ได้ตามข้อกำหนดของวารสารฯ ดังต่อไปนี้

1. บทความจัดพิมพ์ลงบนขนาดกระดาษ A4 (21×29.7 ซม.) และมีความยาวอยู่ระหว่าง 10 - 15 หน้า ให้ตั้งค่าหน้ากระดาษโดยเว้นระยะขอบบน 3.81 ซม. ขอบขวา 2.54 ซม. ขอบซ้าย 3.81 ซม. และ ขอบขวา 2.54 ซม.
2. การพิมพ์ด้วยโปรแกรมไมโครซอฟท์เวิร์ด (Microsoft Word) พิมพ์หน้าเดียว 1 คอลัมน์ ระยะห่างบรรทัด 1 เท่า (single space) ด้วยรูปแบบอักษร (font) TH Sarabun New ขนาด 16 ตัวอักษรต่อนิ้ว ทั้งอักษรภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
3. การใช้ภาษาไทยให้ยึดคำสะกดและคำแปลความหมายตามหลักราชบัณฑิตยสถานโดยใช้ภาษาไทยเป็นหลัก และใช้ภาษาอังกฤษในกรณีที่ไม่มีคำสะกดในภาษาไทยหรือมีความจำเป็น การใช้ อักษรย่อ ต้องเขียนคำเต็มไว้ในการเขียนในครั้งแรกก่อน และไม่ใช่คำย่อที่ไม่เป็นมาตรฐานยกเว้นการย่อเพื่อเขียนเนื้อหาให้กระชับขึ้น การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดตามหลักราชบัณฑิตยสถาน
4. รูปแบบการเขียนแต่ละเนื้อหาต้องมีรายละเอียดแนวทางการปฏิบัติดังนี้

หน้าแรก (สำหรับ บทความวิจัย และ บทความวิชาการ)

- **ชื่อเรื่อง (Title)** ชื่อเรื่องควรสั้นกะทัดรัดและสื่อถึงเป้าหมายหลักของบทความ ความยาวไม่ควรเกิน 120 ตัวอักษร ชื่อเรื่องสำหรับบทความภาษาไทย ต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

- **ชื่อผู้เขียน (Author name)** เขียนต่อจากชื่อเรื่องต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อม ไม่ใส่ยศหรือตำแหน่งวิชาการ ในกรณีที่ผู้เขียนมากกว่า 1 คนให้เรียงชื่อตามลำดับตามการมีส่วนร่วมเชิงปัญญา เริ่มจากชื่อแรกมากที่สุดถึงชื่อสุดท้ายน้อยที่สุด **พร้อมทั้งแสดงสังกัดหน่วยงานของผู้เขียนทุกคน** ระบุการวิจัย และ e-mail เฉพาะของผู้รับผิดชอบหลักบทความ (Corresponding author) แทรกเป็นตัวเลขเชิงอรรถตามลำดับด้านท้ายหน้าแรก
- **บทคัดย่อ (Abstract)** เขียนเนื้อความย่อตามลำดับโครงสร้างของบทความ ได้แก่ ความสำคัญ วัตถุประสงค์ (Background and Purpose) วิธีการศึกษา (Methods) ผลการศึกษา (Results) และ บทสรุป (Conclusions) โดยใช้ภาษาเหมาะสมไม่ฟุ่มเฟือยคำ เป็นประโยคสมบูรณ์และสื่อความหมายได้ชัดเจนอย่างกระชับ อ่านเข้าใจง่ายไม่ซับซ้อน เขียนแยกสองภาษาในภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เริ่มบทคัดย่อภาษาไทยก่อนบทคัดย่อภาษาอังกฤษ โดยบทคัดย่อภาษาไทยไม่ควรเกิน 300 คำ และบทคัดย่อภาษาอังกฤษไม่ควรเกิน 250 คำ
- **คำสำคัญ (Keywords)** ระบุคำสำคัญในแต่ละภาษา เขียนด้านท้ายบทคัดย่อ ให้ใช้คำที่สื่อความหมายกับเนื้อหาของงานวิจัย จำนวน 3-5 คำ เรียงลำดับตามตัวอักษร

ส่วนเนื้อหาของบทความ (สำหรับ บทความวิจัย)

- **บทนำ (Introduction)** เขียนแสดงที่มาและความสำคัญของปัญหา แนวคิดและทฤษฎี วัตถุประสงค์ เหตุผล ความจำเป็นของการศึกษา มีการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับบทความและตรงกับวัตถุประสงค์ โดยให้ข้อมูลและอ้างอิงงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง ควรอ้างอิงเอกสารจากบทความทางวิชาการเป็นหลัก ไม่ควรอ้างอิงข้อมูลบนหน้าเว็บไซต์ทั่วไป (ที่ไม่ใช่ eJournal) ไม่ควรคัดลอกข้อความเนื้อหาของเอกสารอื่นมาอ้างทั้งข้อความ และไม่ควรใช้เอกสารที่เก่าเกินกว่า 10 ปี นำมาอ้าง (ยกเว้นเป็นทฤษฎี ระเบียบข้อกฎหมาย หรือเนื้อหาสำคัญ)
- **วิธีการศึกษา (Methods)** ให้ระบุระเบียบวิธีการวิจัยหรือการศึกษา เครื่องมือวิจัย (ถ้ามี) ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (ถ้ามี) วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล เครื่องมือทางสถิติที่ใช้ การจัดทำเนื้อหา อาจแยกหัวข้อย่อยหรือแบ่งย่อหน้าตามหัวข้อย่อยได้
กรณีการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์หรือสัตว์ทดลอง ผู้เขียนต้องมีเอกสารระบุว่าการวิจัยผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์หรือสัตว์ทดลอง พร้อมทั้งระบุเลขอนุมัติโครงการ และส่งหลักฐานมาเพื่อประกอบการพิจารณา และต้องระมัดระวังต่อการแสดงเนื้อหาที่ขัดต่อจริยธรรมการวิจัยและจริยธรรมการตีพิมพ์บทความ (ตามนโยบายของ CI Policy)
- **ผลการศึกษา (Results)** ให้เขียนรายงานผลการศึกษาหรือผลการทดลอง โดยเป็นการบรรยายเนื้อหาจากข้อมูลทางสถิติที่ค้นพบจากงานวิจัย และ/หรือ ผ่านทางตาราง หรือ รูปภาพ หรือ แผนภูมิ
- **อภิปรายผล (Discussion)** ส่วนนี้ควรวิเคราะห์สังเคราะห์อภิปรายข้อมูลที่ได้มาจากการวิจัยข้างต้น ร่วมกับมีการอ้างอิงงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องอื่น ไม่ใช้การอธิบายโดยไม่มีหลักการ งานวิจัยอ้างใด ๆ
- **บทสรุป (Conclusions)** เขียนสรุปสิ่งที่ได้ดำเนินการและแสดงให้เห็นความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์การวิจัย จากข้อมูลของผลการศึกษาและการอภิปราย ผู้วิจัยสามารถแสดงทัศนะ ผู้เขียนได้แสดงทัศนะทางวิชาการของตนได้ไว้ มีลำดับของเนื้อหาทั้งส่วนนำเนื้อหาและบทสรุปที่เหมาะสมและอ่านเข้าใจได้ง่าย พร้อมทั้งประโยชน์ที่ได้จากงานวิจัย และให้ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยต่อไปในอนาคต

ส่วนเนื้อหาของบทความ (สำหรับ บทความวิชาการ)

- **บทนำ (Introduction)** เขียนแสดงที่มา ที่ไป ภูมิหลัง ความสำคัญ ขอบเขตของเรื่องที่ต้องการอธิบาย แสดงวัตถุประสงค์ และอาจให้ข้อมูลถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากบทความ โดยสามารถอ้างอิงเอกสารร่วมด้วยเพื่อเน้นย้ำในประเด็นของหัวข้อดังกล่าว ความยาวของบทนำควรอยู่ระหว่าง 5-10% ของส่วนเนื้อหา
- **เนื้อหา** ผู้เขียนสามารถเขียนอธิบาย วิธีการ หลักการทฤษฎี วิธีการรวบรวมข้อมูล ข้อมูล และให้เหตุผลของประเด็นที่เขียน โดยอาศัยตาราง รูปภาพ แผนภูมิ เพื่อประกอบคำอธิบายและอ้างอิงเอกสารร่วมด้วย โครงสร้างการเขียนสามารถเรียงลำดับหัวข้อตามความเหมาะสมของผู้เขียนอย่างเป็นลำดับ แต่ละหัวข้อมีความสมบูรณ์ในตนเอง ไม่ยาวไปหรือมากเกินไปจากสัดส่วนของบทความทั้งหมด
- **บทสรุป (Conclusions)** เขียนสรุปสิ่งที่ได้อธิบายความ ข้อดีข้อเสีย หรือเสริมส่วนที่ไม่ปรากฏในเนื้อหา หรือย้ำในสิ่งสำคัญของเรื่อง และ แนวทางการนำไปใช้ประโยชน์ต่อ หรือ ตัดสินความในประเด็นที่ปรากฏในงานเขียน อย่างไรก็ตามไม่ควรเขียนนอกเรื่องที่ไม่ปรากฏในบทความ

การอ้างในเนื้อหาและเอกสารอ้างอิง (Cite and References)

- วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ใช้อ้างอิงและเอกสารอ้างอิงแบบ **AMA (American Medical Association)** โดยมีรายละเอียดดังนี้
- เอกสารอ้างอิงไม่ควรเกิน 30 รายการ
- ควรให้ความสำคัญกับอ้าง บทความที่ได้รับการตีพิมพ์ (Peer Review Article) แล้วในวารสารวิชาการ (Scholarly Journal) หรือ บทในหนังสือที่ผ่านการประเมิน (Peer-reviewed books) และไม่ควรย้อนหลังเกิน 10 ปีจากวันที่เขียน กรณีอ้างอิงเอกสารจากการประชุมวิชาการ ไม่ควรเกิน 2 ปี หลังการประชุม และควรระบุแหล่งข้อมูลถาวรที่เข้าถึงได้จาก DOI (ถ้ามี)
- การอ้างวิทยานิพนธ์ ควรค้นหาเอกสารเพิ่มเติมว่า วิทยานิพนธ์ดังกล่าวได้รับการตีพิมพ์เป็นบทความในวารสารวิชาการ/การประชุมวิชาการ หรือไม่ และให้อ้างจากแหล่งข้อมูลนั้น ยกเว้นค้นหาไม่พบ
- ไม่ควรอ้างบทความหรือเนื้อหาเว็บไซต์ส่วนบุคคลบนอินเทอร์เน็ต รวมถึงเว็บ Wikipedia และหากเป็นการอ้างเว็บไซต์หน่วยงาน ให้ระบุ URL และวันที่เข้าถึง
- การอ้างอิงในเนื้อหา เป็นระบบตัวเลข (numbering system)
 - การอ้างอิงระบุตามลำดับที่อ้างอิงในเนื้อหาบทความ ไม่ใช้การเรียงตามตัวอักษรของชื่อผู้เขียน โดยใช้ใส่ตัวเลขไว้ยกขึ้นท้ายข้อความที่ต้องการอ้าง เช่น ข้อความอ้าง³
 - การอ้างอิงในเนื้อหา หลายรายการที่ตำแหน่งเดียวกันให้ใช้เครื่องหมาย comma คั่นระหว่างตัวเลข เช่น ข้อความอ้าง^{1,5,6,9}
- การเขียนเลขหน้าในเอกสารอ้างอิง
 - ใช้ตัวเลขฮินดูอารบิก เท่านั้น ยกเว้นเลขหน้ากรณีวารสารมีเลขหน้าเป็นภาษาโรมันให้ใส่ตามที่ปรากฏ เช่น viii-x.
 - การเขียนเลขหน้าให้ใช้ตัวเลขเต็มช่วง ยกเว้นเลขหน้าที่มีตัวอักษรท้ายต้องใส่ทั้งหมด 124A-126A หรือกรณีที่เลขหน้าเป็น รหัสเอกสารดิจิทัล ให้ใช้ รหัสเอกสารแทนเลขหน้า เช่น e100285 หรือ PMID :
- การเขียนชื่อย่อวารสาร (abbreviation name) ในเอกสารอ้างอิง

- กรณีวารสารต่างประเทศใช้ตาม National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) ค้นหาได้จาก <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentlyindexed>
หรือ Web of Science
https://images.webofknowledge.com/images/help/WOS/A_abrvjt.html
หรือ Elsevier
<https://www.elsevier.com/solutions/sciencedirect/content/journal-title-lists>
- กรณีวารสารในประเทศและเป็นภาษาไทย ใช้ชื่อเต็มในภาษาไทยของวารสารได้

ข้อกำหนดและตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

ผู้เขียนสามารถศึกษารายละเอียดตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิงตามแต่ละประเภทเอกสาร ได้ที่หน้าเว็บไซต์ การส่งบทความของวารสาร

<https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra/about/submissions>

ผู้เขียนที่ประสงค์จะขอข้อมูลหรือรายละเอียดเพิ่มเติมโปรดติดต่อกองบรรณาธิการ ได้ที่

สำนักงานวารสาร (Publisher)

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

เลขที่ 906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์: +66 2105 4669 ต่อ 8148 อีเมล journal.cra@cra.ac.th

ISSN: 2697-5203 (online)

ปีที่ ๒ ฉบับที่ ๓ กรกฎาคม - กันยายน ๒๕๖๓
Vol. 2 No. 3 July - September 2020

ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

เลขที่ ๙๐๖ ถนนกำแพงเพชร ๖ แขวงตลาดบางเขน

เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร ๑๐๒๑๐

โทรศัพท์ ๐ ๒๑๐๕ ๔๖๖๙ ต่อ ๘๑๔๖, ๘๑๔๘

email: journal.cra@cra.ac.th

website: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>