



ราชวิทยาลัย
จุฬาภรณ์

วารสารวิชาการ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ ๖ ฉบับที่ ๓
Vol.6 No.3

กรกฎาคม - กันยายน ๒๕๖๗
July - September 2024



ISSN: 3027-7418
(online)



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy



ปีที่ ๖ ฉบับที่ ๓ เดือนกรกฎาคม - กันยายน ๒๕๖๗

Vol.6, No.3, July - September, 2024

ISSN : 3027-7418 (Online)

บทความวิจัย/Research article

- การพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพรจากคัมภีร์การแพทย์แผนไทย
Development of Chitosan Patch Containing Herbal Extract from Traditional Thai Medicine Scripture
- Utility of 18F-FDG PET/CT Combined With Dedicated Brain PET/MRI in
Determination Of Brain Metastasis From Lung Cancer

บทความวิชาการ/Academic article

- เภสัชพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากกลุ่ม Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)
Pharmacogenomics and the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)
- การแพทย์ทางไกลสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม
Telemedicine for Patients with Advanced Cancer
- แนวทางการเพิ่มพูนความสามารถทางภาษาอังกฤษสำหรับพยาบาลวิชาชีพ
A Path to Improving English Proficiency for Registered Nurses



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

สำนักงาน: ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

ฝ่ายสารนิเทศและวิชาการ ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

เลขที่ 906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์: +66 2576 6000 ต่อ 8140-8147 **email:** journal.cra@cra.ac.th

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

ISSN: 3027-7418 (online)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี มีปณิธานและความมุ่งมั่นที่จะเป็นศูนย์กลางการศึกษาระดับอุดมศึกษาและวิจัยสู่ความเป็นเลิศด้านวิชาการและวิชาชีพ เพื่อส่งเสริมและพัฒนาศักยภาพทางการวิจัย อาจารย์ นักวิจัย นักศึกษา บุคลากรของราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรีและของประเทศ วารสารวิชาการจึงเป็นสื่อกลางในการเผยแพร่องค์ความรู้จากการศึกษาค้นคว้าและการวิจัยตลอดจนความเคลื่อนไหวในแง่มุมต่าง ๆ ทางวิชาการ และเป็นเวทีสำหรับการแนะนำและนำเสนอผลงานค้นคว้าวิจัยใหม่หรือความเห็นทางวิชาการใหม่ ๆ ฝ่ายสารนิเทศและวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี จึงได้มีการริเริ่มโครงการจัดทำวารสาร โดยมีเป้าหมายสู่การเป็นวารสารที่มีคุณภาพระดับชาติและนานาชาติต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ (Focus)

1. เพื่อเป็นแหล่งเผยแพร่ผลงานวิจัยและผลงานทางวิชาการด้านวิทยาศาสตร์ วิทยาศาสตร์สุขภาพ วิทยาศาสตร์เทคโนโลยีการแพทย์ การพยาบาล การสาธารณสุข สิ่งแวดล้อม และนวัตกรรมให้กับนักศึกษา อาจารย์ นักวิชาการ นักวิจัย ทั้งในประเทศและต่างประเทศ
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านสุขภาพ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการแพทย์ การสาธารณสุข การพยาบาล และสิ่งแวดล้อมที่สามารถนำไปปฏิบัติได้จริง สามารถชี้นำและขับเคลื่อนการพัฒนาประเทศและสังคมนวัตกรรม
3. เพื่อเป็นการสร้างเสริมเครือข่ายความร่วมมือทางวิชาการระหว่างนักศึกษา อาจารย์ นักวิจัย นักวิชาการ นักนวัตกรรม ทั้งในประเทศและต่างประเทศ



ขอบเขตสาขาวิชา (Scope)

สาขาวิชาที่รับตีพิมพ์ ได้แก่ Health Science (วิทยาศาสตร์สุขภาพ) Science and Technology (วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) Health Professional Education (การศึกษาด้านวิชาชีพทางสุขภาพ) และ Health Technology (เทคโนโลยีด้านสุขภาพ)

ประเภทบทความที่รับตีพิมพ์ (Type of Article)

วารสารของราชวิทยาลัย รับตีพิมพ์บทความ 2 ประเภท ดังนี้

1. บทความวิจัย (Research article) หมายถึง บทความที่เขียนจากรายงานวิจัย รายงานผลการศึกษาค้นคว้าวิจัย หรือวิทยานิพนธ์ จากข้อมูลเชิงประจักษ์ของผู้วิจัย โดยสรุปย่อกระบวนการวิจัยของงานวิจัยนั้น ๆ ให้มีความกระชับและสั้น อยู่ในรูปแบบของบทความตามโครงสร้าง องค์ประกอบของบทความวิจัย โดยมีความยาวบทความ 10-15 หน้ากระดาษ A4

2. บทความวิชาการ (Academic article) หมายถึง บทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ ทบทวนวรรณกรรมในเรื่องใดเรื่องหนึ่งหรือหลายเรื่อง ในสาขาที่รับตีพิมพ์ เรียบเรียงเนื้อหาขึ้นใหม่ เพื่ออธิบาย วิเคราะห์ ข้อมูลจากเนื้อหา หรือเสนอแนะองค์ความรู้ทางวิชาการ นวัตกรรม ผลงานที่เป็นประโยชน์ต่อสังคม โดยมีความยาวบทความ 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 ไม่เกิน 10 เรื่อง ต่อ ฉบับ**



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬารักษ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

กองบรรณาธิการ วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬารักษ์

ราชวิทยาลัยจุฬารักษ์มีคำสั่ง ที่ ๖๗๖/๒๕๖๗ สั่ง ณ วันที่ ๑๕ พฤษภาคม ๒๕๖๗ เรื่อง แต่งตั้ง บรรณาธิการ รองบรรณาธิการ กองบรรณาธิการ และคณะกรรมการฝ่ายจัดการวารสารวิชาการ ราชวิทยาลัย จุฬารักษ์ ดังมีรายชื่อต่อไปนี้

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์รัชตะ รัชตะนาวิน

รองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์ ดร.นวลทิพย์ กมลวารินทร์

กองบรรณาธิการ

๑. ศาสตราจารย์ ดร.ชิตชนก เหลือสินทรัพย์
๒. ศาสตราจารย์ ดร.วิภาดา คุณาวิกติกุล
๓. ศาสตราจารย์ ดร.วิระพงษ์ ปรัชญาลิทธิกุล
๔. ศาสตราจารย์ นาวาอากาศตรี แพทย์หญิงสุภณีวรรณ เชาววิศิษฐ์
๕. ศาสตราจารย์ ดร.ประสพ กิตตะคุปต์
๖. รองศาสตราจารย์ ดร.ธงชัย ศรีวิริยรัตน์
๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรรักษ์ อิงคเตชะ

ฝ่ายจัดการวารสารวิชาการ

๑. นางชนัญชิตา ขวัญถาวร
๒. นางสาวศรัณญา จันทรวง
๓. นางสาววรรณ ไรจน์อัมพร
๔. นางสาวหทัยชนก แสงนวน
๕. นางสาวปาริชาติ ปาวิชัย
๖. นายศิวิธ ณ นคร



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราม

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

บทบรรณาธิการ

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราม ขอเชิญชวนทุกท่านได้อ่านวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราม ปีที่ ๖ ฉบับที่ ๓ (เดือนกรกฎาคม - กันยายน) ประจำปี พ.ศ. ๒๕๖๗

วารสารฯ ฉบับนี้ ยังคงมุ่งเน้นที่การเป็นเวทีสำคัญของวงการวิชาการ ที่สนับสนุนผู้นิพนธ์ ในการเผยแพร่บทความวิจัยและบทความทางวิชาการ รวมถึงการเป็นแหล่งรวบรวมองค์ความรู้ทางวิจัยและทางวิชาการ ในด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพ (Health Science) วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (Science and Technology) การศึกษาด้านวิชาชีพทางสุขภาพ (Health Professional Education) และเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (Health Technology)

กองบรรณาธิการฯ ขอขอบคุณผู้นิพนธ์ทุกท่าน ที่ให้ความไว้วางใจในการเผยแพร่บทความวิจัยและบทความทางวิชาการกับวารสารราชวิทยาลัยจุฬาราม รวมถึงผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ที่ได้ให้การสนับสนุนในการกลั่นกรอง ตรวจสอบ ให้ข้อเสนอแนะ ในบทความของวารสารฯ ให้อุดมไว้ซึ่งคุณภาพทางวิชาการ ทั้งนี้ กองบรรณาธิการฯ หวังว่าบทความวิจัยและบทความทางวิชาการในวารสารฯ ฉบับนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์ให้กับผู้อ่านทุกท่าน ทั้งด้านการถ่ายทอดองค์ความรู้ การแลกเปลี่ยนแบ่งปันความคิดเห็นด้านวิชาการในมุมมองที่จะสนับสนุน และยกระดับให้วงการวิชาการ เปี่ยมไปด้วยคุณภาพและเกิดประสิทธิผลยิ่งขึ้นต่อไป

วิภา! ปณ

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์รัชตะ รัชตะนาวิน
บรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราม

CONTENTS



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ ๖ ฉบับที่ ๓ เดือนกรกฎาคม - กันยายน ๒๕๖๗

Vol.6 No.3 July - September 2024

บทความวิจัย/Research article

- การพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพรจากตำราการแพทย์แผนไทย 129-139
Development of Chitosan Patch Containing Herbal Extract from Traditional Thai Medicine Scripture
เกศชญา โชติพูล, รัชณี หมื่นรัก, ชยานนท์ เขาวนวุฒิกุล
Ketchada Chotpool, Ratchanee Muenrak, Chayanon Chaowuttikul
- Utility of 18F-FDG PET/CT Combined With Dedicated Brain PET/MRI in 169-178
Determination Of Brain Metastasis From Lung Cancer
Supanida Mayurasakorn, Dheeratama Siripongsatian, Anchisa Kunawudhi, Chetsadaporn Promteangtrong, Peerapon Kiatkittikul, Attapon Jantarato, Chanisa Chotipanich

บทความวิชาการ/Academic article

- เกล็ดพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากกลุ่ม Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine 140-154
Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)
Pharmacogenomics and the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)
ปนัดดา เดชวงศ์ญา, นพดล นันทะมูล, ณัฐพรินทร์ แพทยานนท์, และอัศวิน ดาดูเคิล
Panudda Dechwongya, Nopphadol Nuntamool, Natharin Phattayanon, and Assawin Dadookel
- การแพทย์ทางไกลสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม 155-162
Telemedicine for Patients with Advanced Cancer
ฤชตา โมเหล็ก, จอมธนา ศิริไพบูลย์, สุจินดา เกรียงสมุทร, สิริขวัญ รสมนตรี และพงศ์ธรา วิจิตเวชไพศาล
Ruechuta Molek, Jomtana Siripaibun, Sujinda Kreangsamut, Sirikhwan Rotmontri, Phongthara Vichitvejpaisal
- แนวทางการเพิ่มพูนความสามารถทางภาษาอังกฤษสำหรับพยาบาลวิชาชีพ 163-168
A Path to Improving English Proficiency for Registered Nurses
พัชชา ห่อตระกูล, กรนิกา ยานการ, กัญธรณ์ สุระป้อม, พงศ์ธรา วิจิตเวชไพศาล
Patcha Hortrakul, Kornnika Yangan, Kanranach Surapom, Phongthara Vichitvejpaisal

Research article

การพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพรจากคัมภีร์การแพทย์แผนไทย
Development of Chitosan Patch Containing Herbal Extract
from Traditional Thai Medicine Scripture

เกษชญา โชติพูล*, รัชนี หมั่นรัก, ชยานนท์ เซาวนวุฒิกุล
Ketchada Chotpool*, Ratchanee Muenrak, Chayanon Chaowuttikul

หลักสูตรการแพทย์แผนไทย วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
Thai Traditional Medicine Program, College of Integrative Medicine,
Dhurakij Pundit University

*Corresponding author, e-mail: ketchada.cho@dpu.ac.th

Received: 28 April 2023; Revised: 22 April 2024; Accepted: 3 May 2024

บทคัดย่อ

บทนำ: ตำรับสมุนไพรที่มีสรรพคุณพอกแก้พิษฝี มีความน่าสนใจในการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย และพัฒนาในรูปแบบที่ง่ายต่อการใช้งาน **วัตถุประสงค์:** เพื่อตรวจสอบเอกลักษณ์ทางเคมีของสารสกัดสมุนไพรด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบผิวบาง (TLC) ทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ATCC25923 และพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพร **วิธีการศึกษา:** สารสกัดตำรับเตรียมจากสมุนไพร 4 ชนิด คือ ผลสมอพิเภก เนื้อไม้กระพังอาด ผลมะคำดีควาย และเหง้าทองดี แช่สกัดด้วย 95% เอทานอล แล้วนำไปตรวจสอบเอกลักษณ์ทางเคมีด้วย TLC โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ Toluene : Ethyl acetate : Methanol : Formic acid : Acetic acid (15 : 15 : 1 : 4 : 1) และทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธี Inhibition zone, MIC และ MBC **ผลการศึกษา:** การตรวจสอบเอกลักษณ์ทางเคมีด้วย TLC พบว่าสารสกัดมีแถบที่ R_f เท่ากับ 55 ตรงกับ R_f ของ Gallic acid ซึ่งเป็นสารมาตรฐานเปรียบเทียบ การทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* พบว่า มีความกว้างของ Inhibition zone เท่ากับ 7.74 ± 0.20 มิลลิเมตร โดยมีค่า MIC และ MBC เท่ากับ 12.5 และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ การศึกษาพัฒนาสูตรแผ่นแปะที่ดีที่สุดจากการประเมินคุณสมบัติทางพบว่า สูตรที่ดีที่สุดประกอบด้วยไคโตซาน 1.25 กรัม ซอร์บิทอล 10 กรัม และผสมสารสกัดเป็น 2 เท่าของค่า MBC ได้แผ่นแปะที่มีคุณสมบัติที่ยอมรับได้ **บทสรุป:** สารสกัดตำรับมี Gallic acid เป็นสารสำคัญ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ซึ่งสามารถนำสารสกัดไปพัฒนาแผ่นแปะเพื่อนำไปใช้ในการแพทย์ต่อไป

คำสำคัญ: สารสกัดสมุนไพร, ไคโตซาน, คัมภีร์การแพทย์แผนไทย, โครมาโทกราฟีแบบผิวบาง, ฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย

Abstract

Background: Herbal remedies with abscess-poultice properties are interesting to test for antibacterial activity and development in an easy-to-use form. **Objectives:** This study aimed to determine the chemical identity of the herbal remedy extract using Thin layer chromatography (TLC), tested for antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC25923 and developed a chitosan patch containing an herbal extract. **Methods:** The remedy extract was prepared from 4 species, namely, *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb., *Strychnos lucida* R. Br., *Sapindus rarak* DC and *Gloriosa superba* Linn. All crude drugs were extracted with 95% ethanol by maceration method and then examined the TLC chemical identity with the mobile phase system; Toluene : Ethyl acetate : Methanol : Formic acid : Acetic acid (15 : 15 : 1 : 4 : 1) and evaluated for antibacterial activity with inhibition zone, MIC, and MBC methods. **Results:** TLC chemical identity

testing revealed that the extract had a band with an R_f at 55, matching the R_f of Gallic acid standard. The *S. aureus* antibacterial activity testing showed an inhibition zone of 7.74 ± 0.20 millimeters, MIC and MBC of 12.5 and 25 milligrams per milliliter, respectively. The study developed the best patch formula based on the evaluation of its properties. The best formula consists of 1.25 grams of chitosan, 10 grams of sorbitol, and the extract is mixed twice the MBC value, resulting in a patch with acceptable properties. **Conclusions:** Gallic acid is the principal compound in the remedy extract, which has antibacterial properties against *S. aureus*. The extract can be utilized to develop patches for further medical use.

Keywords: Herbal extract, Chitosan, Traditional Thai scriptures, Thin-layer chromatography, Antibacterial activity

บทนำ (Introduction)

ฝี เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* เป็นเชื้อที่ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณผิวหนังที่ไม่รุนแรง ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นที่สามารถพบได้ในทางเดินอาหาร โพรงจมูก และผิวหนังแต่เมื่อใดก็ตามที่ร่างกายอ่อนแอ ภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือเกิดบาดแผลบริเวณผิวหนัง เชื้อชนิดนี้ก็สามารถก่อโรคได้ โดยก่อโรคตั้งแต่ระดับไม่รุนแรงจนกระทั่งก่อโรคระดับรุนแรง เช่น ปอดอักเสบ ข้ออักเสบ และติดเชื้อในกระแสเลือด¹ นอกจากนี้ยังมีการรายงานการติดเชื้อซ้ำซ้อนหลายชนิดทำให้การรักษายากขึ้นรวมถึงมีโอกาเสียชีวิตได้สูงเนื่องจากเชื้อเหล่านี้มักไม่มียาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการต้านเชื้อหรือเป็นยาที่มีผลข้างเคียงสูง² ซึ่งในปัจจุบันสมุนไพรถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง สารสกัดจากสมุนไพรบางชนิดสามารถใช้ในการรักษาโรคได้โดยไม่ก่อให้เกิดสารพิษตกค้างในร่างกาย³ หลายประเทศทั่วโลกจึงเริ่มให้ความสำคัญกับสมุนไพรอย่างมากโดยเฉพาะอุตสาหกรรมยาต้านจุลชีพที่ตระหนักถึงปัญหาเชื้อดื้อยาที่เพิ่มขึ้น จึงมีการนำสมุนไพรมาประยุกต์ใช้ในการแพทย์มากขึ้นเพื่อทดแทนยาแผนปัจจุบันที่มีราคาแพง อีกทั้งยาที่ได้จากสมุนไพรยังช่วยแก้ปัญหาเรื่องการดื้อยาของเชื้อก่อโรคบางชนิดได้⁴

คัมภีร์ไพจิตรมหาวงศ์เป็นคัมภีร์ทางการแพทย์แผนไทยซึ่งอธิบายเกี่ยวกับลักษณะของฝีประเภทต่าง ๆ ว่าเป็นเม็ดยอดเดียวเกิดภายนอกร่างกายอยู่ในตำแหน่งต่างกับบริเวณด้านหน้าและด้านหลังของร่างกาย ยังกล่าวถึงการเกิดฝีในเดือนต่าง ๆ ทั้ง 12 เดือน และตำรับยาที่ใช้รักษาโรคฝีหลายตำรับตำรับยาพอกแก้พิษฝีในคัมภีร์ไพจิตรมหาวงศ์มีอยู่ 5 ตำรับซึ่งตำรับที่ 5 ประกอบด้วยสมุนไพรที่ยังคงหาได้ในปัจจุบัน

คือ รากสมอพิเภก (*Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb.) รากกระพังอาดหรือพญามือเหล็ก (*Strychnos lucida* R. Br.) รากมะคำติควาย (*Sapindus rarak* DC) และหัวทองดึง (*Gloriosa superba* Linn.)⁵ จากการศึกษาข้อมูลสารพฤกษเคมีที่พบในสมุนไพรทั้ง 4 ชนิด พบว่าสมอพิเภกมีสารกลุ่มแทนนิน (Tannins) ได้แก่ Chebulagic acid, Ellagic acid และ Gallic acid เป็นต้น กระพังอาดมีสาร Brucine, Polyneuridine และ Mucosine B เป็นต้น ทองดึงมีสาร Colchicine, Gloriosine, Superbicine, Benzoic acid, Salicylic acid และ Sterols เป็นต้น มะคำติควายมีสาร Hederagenin, Sapindoside B และ Emarginatoside B เป็นต้น⁶ จากรายงานการวิจัยในระดับหลอดทดลอง พบว่าสารกลุ่มแทนนินมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสามารถยับยั้งเอนไซม์หลายชนิด เช่น เอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinases) ด้านการอักเสบ ช่วยลดน้ำตาลในเลือด รวมถึงยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคและเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลได้ ตลอดจนช่วยปกป้องกระบวนการทำลายตับในระดับสัตว์ทดลอง มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง เช่น เซลล์มะเร็งตับ เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก เซลล์มะเร็งเต้านม⁷ หากพิจารณาตามหลักโครงสร้างยาไทยในยาหนึ่งตำรับประกอบด้วย ตำรายาตรง คือ ตำยาที่เข้าไปกระทำกับโรคโดยตรง ตำยาช่วย คือ ตำยาที่ใช้รักษาโรคแทรกหรือหลายโรครวมกัน ตำยาประกอบ คือ ตำยาที่ช่วยป้องกันโรคตามหรือคุ้มครองด้วยยาอื่น ตำยาชูกำลัง บำรุงและแต่งสี คือ ตำยาที่ทำให้ยารับประทานง่ายขึ้น⁸ เมื่อวิเคราะห์ตำรับยาพอกแก้พิษฝีในคัมภีร์ที่ 5 พบว่า ตำยาตรงเป็นสมุนไพรที่มีรสฝาด สรรพคุณสมานแผล ตำยาช่วยเป็นสมุนไพรที่มีรสเมาเบื่อ สรรพคุณ แก้พิษ และตำยาประกอบเป็นสมุนไพรที่มีรสร้อน สรรพคุณ ขับลม จากข้อมูลสนับสนุนดังกล่าวตำรับยานานที่ 5 จึงเหมาะสมที่จะนำมาพัฒนาเป็นแผ่นแปะไคโดซาน

ไคโดซานจัดเป็นพอลิแซ็กคาไรด์และเป็นอนุพันธ์ของไคตินทั้งไคตินและไคโตซานสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย ยับยั้งแบคทีเรียและมีสารต้านอนุมูลอิสระ ไคตินสามารถพบได้ในธรรมชาติทั่วไปโดยมากจะพบในสัตว์น้ำที่ไม่มีกระดูกสันหลัง จัดอยู่ในโพลีเมอร์โทโพดา เช่น กุ้ง กุ้งปู เป็นต้น ไคโดซานจะละลายได้ดีในกรดอินทรีย์ เช่น กรดอะซิติก กรดโพรพานิก และกรดแลคติก สารละลายไคโดซานจะมีความเหนียวใสสามารถขึ้นรูปเป็นแผ่นฟิล์มได้ จากคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้นจึงมีการนำไคโดซานมาประยุกต์ใช้ทำวัสดุปิดแผลทางการแพทย์ ในปัจจุบันมีการพัฒนาแบบผลิตภัณฑ์ลดการอักเสบสำหรับใช้ภายนอกโดยอาศัยการนำส่งยาผ่านผิวหนัง เช่น ขี้ผึ้ง ครีม เจล แผ่นแปะ เป็นต้น แต่มักมีข้อจำกัดในเรื่องการควบคุมปริมาณยาของผลิตภัณฑ์ขี้ผึ้ง ครีม เจล ในขณะที่แผ่นแปะผิวหนังเป็นรูปแบบที่สามารถควบคุมปริมาณยาที่นำส่งได้แน่นอนกว่า⁹⁻¹⁰

ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจสมุนไพรในตำรับที่ 5 ในคัมภีร์ไพจิตรมหาวงศ์ แต่ใช้ส่วนของสมุนไพรแต่ละชนิดที่สามารถหาซื้อได้ตามร้านขายสมุนไพรไทยและนำสารสกัดมาพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานซึ่งเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ ให้อยู่ในรูปแบบแผ่นแปะที่สะดวกต่อการใช้งาน เป็นทางเลือกในการรักษาโดยไม่ก่อให้เกิดสารพิษตกค้างในร่างกาย

วิธีการศึกษา (Method)

1. วิธีการเตรียมสารสกัดสมุนไพร

ตำรับสมุนไพรประกอบด้วยผลสมอพิเภก เนื้อไม้กระพังอาด ผลมะคำดีควาย และเหง้าตองดิง (รูปที่ 1) ซึ่งจากร้านขายสมุนไพรไทย นำมาทำความสะอาด อบให้แห้ง แล้วบดหยาบ นำผงสมุนไพรแต่ละชนิดอย่างละ 200 กรัมมาผสมกัน แล้วนำไปสกัดสารด้วย 95% เอทานอล ปริมาตร 1,500 มิลลิลิตร แยกสกัดไว้ 7 วัน โดยทำการคนทุกวัน จากนั้นนำมากรองด้วยกระดาษ Whatman™ No.1 และนำไประเหยเอทานอลออกด้วยเครื่อง Rotary evaporator แล้วระเหยต่อด้วยขามระเหยบน Water bath จนแห้ง คำนวณหาร้อยละของสารสกัด (% yield) ที่ได้ (ร้อยละของสารสกัด = (น้ำหนักของสารสกัด/น้ำหนักแห้งของตัวอย่าง) × 100) นำสารสกัดตำรับที่ได้เก็บไว้ในที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

2. การตรวจเอกลักษณ์ทางเคมีของสารสกัดด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบผิวบาง (Thin layer chromatography)

เตรียมสารสกัดตำรับ 0.2 กรัม ละลายด้วย 95% เอทานอล ปริมาตร 1 มิลลิลิตร เตรียมสารละลายมาตรฐาน โดยชั่ง Gallic acid 1 มิลลิกรัม ละลายใน 95% เอทานอล ปริมาตร 1 มิลลิลิตร จากนั้นใช้ micropipette หยด (Spot) สารสกัดและสารมาตรฐานลงบนแผ่น TLC ขนาด 3×10 เซนติเมตร โดยกำหนดให้ห่างจากปลายล่างขอบแผ่น TLC ขึ้นมา 1 เซนติเมตร ในแต่ละจุดห่างกัน 0.5 เซนติเมตร ด้านบนของแผ่น TLC plate ขีดระดับตัวทำละลายไว้ (Solvent front) ห่างจากขอบ 1 เซนติเมตร เตรียมวัฏภาคเคลื่อนที่ คือ Toluene : Ethyl acetate : Methanol : Formic acid : Acetic acid อัตราส่วน 15 : 15 : 1 : 4 : 1 จากนั้นเทลงใน TLC chamber นำกระดาษกรองใส่และปิดฝาทิ้งไว้อย่างน้อย 30 นาที เพื่อให้ภายใน TLC chamber อิ่มตัวไปด้วยวัฏภาคเคลื่อนที่ นำแผ่น TLC ที่เตรียมไว้ไปตั้งใน TLC chamber ที่อิ่มตัวด้วยไอของตัวทำละลายพร้อมกับปิดฝาตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง ปล่อยให้ตัวทำละลายเคลื่อนที่จนถึงระดับ Solvent front ที่กำหนดไว้ จากนั้นนำแผ่น TLC ออกจาก TLC chamber ปล่อยให้ตัวทำละลายระเหยจนแห้ง ตรวจสอบแถบสารสำคัญที่เกิดขึ้นบนแผ่น TLC โดยมองด้วยตาเปล่าและภายใต้แสง UV ที่ความยาวคลื่น 254 และ 365 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง UV chamber บันทึกภาพแล้วคำนวณค่า R_f ของสารสกัดและสารมาตรฐาน โดยใช้สูตรดังนี้

$$R_f = \frac{\text{ระยะทางที่สารเคลื่อนที่ (เซนติเมตร)}}{\text{ระยะทางที่ตัวทำละลายเคลื่อนที่ (เซนติเมตร)}} \times 100$$

3. การทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย

Staphylococcus aureus ATCC25923 ของสารสกัดสมุนไพรและ Ampicillin ด้วยวิธี Agar well diffusion

ดัดแปลงตามวิธีการของ CLSI M2-A9 (2006)¹¹ โดยเตรียมเชื้อแบคทีเรียทดสอบโดยบ่มเพาะเชื้อแบคทีเรียทดสอบในอาหาร TSB ภายใต้สภาวะแบบใช้อากาศ ที่อุณหภูมิ 35±2 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง เมื่อครบเวลาบ่มเพาะนำเชื้อมาปรับปริมาณให้ได้เท่ากับ 0.5 McFarland standard (1-2 ×10⁸ CFU ต่อ มิลลิลิตร) ด้วยอาหาร TSB

เตรียม Stock solution ของสารสกัดตำรับ โดยละลายสารสกัดใน 95% เอทานอล ให้มีความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร เตรียม Stock solution ของ Positive control โดยเจือจางยา Ampicillin ใน DI water ให้มีความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร และเตรียม Stock solution ของ Negative control โดยใช้ 95% เอทานอล และ DI water ปริมาตร 1 มิลลิลิตร

เตรียมจานอาหารทดสอบปริมาตร 20 มิลลิลิตร วางไว้ให้แห้งตัวที่อุณหภูมิห้องป้ายหัวเชื้อทดสอบลงในแต่ละจานอาหารทดสอบ เจาะเนื้อวุ้นอาหารให้เกิดเป็นรูตรงกลางและเติมสารสกัดความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร และ Ampicillin ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร ปริมาตร 20 ไมโครลิตรต่อหลุม บ่มเพาะจานอาหารทดสอบ ทำการทดสอบเช่นเดียวกันนี้กับกลุ่มควบคุม ได้แก่ 95% เอทานอล (กลุ่มควบคุมของสารสกัด), DI water (กลุ่มควบคุมของ Ampicillin) และอาหารทดสอบ TSB ตรวจสอบและบันทึกผลทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย อ่านผลความแรงต้านเชื้อทดสอบของสารสกัด โดยวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางบริเวณการยับยั้ง (Inhibition zone) ด้วยเวอร์เนียคาลิเปอร์

4. การทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (Minimal Inhibitory Concentration; MIC) โดยวิธี Agar dilution method

ดัดแปลงตามวิธีของ CLSI M7-A9 (2006)¹² โดยเตรียมเชื้อแบคทีเรียทดสอบโดยบ่มเพาะเชื้อแบคทีเรียทดสอบในอาหาร TSB ภายใต้สภาวะแบบใช้อากาศ ที่อุณหภูมิ 35±2 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง เมื่อครบเวลาบ่มเพาะนำเชื้อมาปรับปริมาณให้ได้เท่ากับ 0.5 McFarland standard (1-2 ×10⁸ CFU ต่อ มิลลิลิตร) ด้วยอาหาร TSB

เตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อทดสอบปริมาตรรวม 10 มิลลิลิตร ซึ่งประกอบด้วยอาหารทดสอบ TSA และสารสกัดตำรับให้มีความเข้มข้นตั้งแต่ 800 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันและมีความเข้มข้นสุดท้ายของสารสกัดในจานอาหารเลี้ยงเชื้อทดสอบจำนวน 3 ความเข้มข้น เท่ากับ 25, 12.5 และ 6.25 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร วางไว้ให้อาหาร

ทดสอบในจานอาหารแข็งตัวที่อุณหภูมิห้อง และเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อกลุ่มควบคุม 2 กลุ่ม ปริมาตรกลุ่มละ 10 มิลลิลิตร ประกอบด้วยอาหารทดสอบ TSA และ 95% เอทานอล (กลุ่มควบคุมของสารสกัด) และอาหารทดสอบ TSA การทดสอบทำซ้ำ 3 ซ้ำต่อตัวอย่างทดสอบ

ทำ Spot inoculation บนจานอาหารทดสอบโดยปิเปตต์หัวเชื้อแบคทีเรียทดสอบ ปริมาตร 0.01 มิลลิลิตร แตะบนผิวหน้าของอาหารทดสอบ (ปริมาณเชื้อสุดท้ายในการอาหารทดสอบ เท่ากับ 1×10^5 CFU ต่อ มิลลิลิตร) ปลอຍให้สารละลายเชื้อที่ผิวหน้าอาหารขึ้นแข็งซึ่มลงไปหมดในแต่ละจานอาหารทดสอบ ป้มเพาะจานอาหารทดสอบ ทำ 3 ซ้ำ เมื่อครบระยะเวลาที่กำหนด ตรวจสอบและบันทึกผลทดสอบ หากไม่พบการเจริญของเชื้อบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อที่ความเข้มข้นต่าง ๆ เป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียทดสอบ

5. การทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (Minimal Bactericidal Concentration; MBC) โดยวิธี Agar dilution method

ดัดแปลงตามวิธีของ CLSI M7-A9 (2006)¹² โดยคัดเลือกจานอาหารทดสอบที่ตรวจไม่พบการเจริญของเชื้อทดสอบเจาะจานอาหารทดสอบบริเวณที่ตรวจไม่พบการเจริญของจานอาหารดังกล่าวด้วย Cork borer ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว และวางจานอาหารดังกล่าวบนเมมเบรนชนิดไนลอนขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ที่ผ่านการฆ่าเชื้อซึ่งอยู่บนจานอาหารทดสอบที่มีอาหาร TSA ผ่านการฆ่าเชื้อ ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ป้มเพาะจานอาหารทดสอบที่อุณหภูมิ 35 ± 2 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง เมื่อครบระยะเวลาที่กำหนด ตรวจผลการไม่พบการเจริญของเชื้อดังกล่าวบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อทดสอบเป็นค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียทดสอบ

6. การเตรียมแผ่นแปะโคโตซานสูตรต้นแบบ

นำผงโคโตซานขนาด 30 mesh มาทำการทดลองโดยใช้น้ำหนักของผงโคโตซาน 1, 1.25, 1.50, 1.75 และ 2 กรัม ละลายใน 1% กรดอะซิติก (Acetic acid) และ 1% กรดแลคติก (Lactic acid) นำไปปั่นโดยใช้เครื่องกวนสารละลาย (Magnetic stirrer) จนโคโตซานที่ได้เป็นสารละลายใส ทดสอบค่า pH ด้วย pH-indicator strips และปรับค่า pH ด้วย Triethanolamine นำไปทำการทดลองผสมกับซอร์บิทอล (Sorbitol) จากนั้นเทสารละลายที่ได้ลงใน petri dish นำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นนำไปเก็บใน desiccator เป็นเวลา 24 ชั่วโมงจนโคโตซานแห้งและศึกษาลักษณะภายนอกของฟิล์มที่ได้ สี กลิ่น ความเหนียว ความสม่ำเสมอของเนื้อแผ่นแปะ เลือกสูตรที่ดีที่สุดเป็นสูตรต้นแบบ และทดสอบคุณสมบัติต่อไป

7. การพัฒนาแผ่นแปะโคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพร

นำสารละลายโคโตซานสูตรที่ดีที่สุดผสมกับสารสกัดตำรับที่มีความเข้มข้นเป็น 2 เท่าของความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัด

ที่สามารถฆ่าเชื้อได้ปริมาตร 1 มิลลิลิตร เทสารละลายที่ได้ลงใน petri dish ทดสอบค่า pH ด้วย pH-indicator strips นำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส จากนั้นนำไปเก็บใน desiccator เป็นเวลา 24 ชั่วโมงจนโคโตซานแห้ง ทดสอบลักษณะทางกายภาพ โดยศึกษาลักษณะภายนอกของแผ่นแปะที่ได้ สี กลิ่น ความเหนียว ความสม่ำเสมอของเนื้อแผ่นแปะ และศึกษาการยึดติดของแผ่นแปะโคโตซานโดยใช้จำนวน 5 แผ่น แปะไว้ด้านในของบีกเกอร์ที่บรรจุน้ำไว้ แล้วนำบีกเกอร์ไปปั่นโดยใช้เครื่อง (Magnetic stirrer) จับนเวลาที่แผ่นแปะเกาะอยู่จนหลุดออกจากบีกเกอร์

ผลการศึกษา (Results)

สารสกัดตำรับที่ได้มีลักษณะขุ่นหนืดสีน้ำตาลเข้ม (รูปที่ 2) ปริมาณของสารสกัด คิดเป็นร้อยละ 7.74 (% yield) การตรวจเอกลักษณ์ทางเคมีของสารสกัดด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบผิวบาง (Thin layer chromatography) โดยใช้ วัฏภาคเคลื่อนที่ซึ่งประกอบด้วย Toluene : Ethyl acetate : Methanol : Formic acid : Acetic acid อัตราส่วน 15 : 15 : 1 : 4 : 1 แล้วมองด้วยตาเปล่าและภายใต้แสง UV ที่ความยาวคลื่น 254 และ 365 นาโนเมตรเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน (รูปที่ 3) พบว่าสารสกัดมีแถบที่ R_f เท่ากับ 55 ซึ่งตรงกับ R_f ของ Gallic acid

ผลการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ATCC25923 เปรียบเทียบกับยา Ampicillin ด้วยวิธี Agar well diffusion พบการสร้างโซนใสต้านเชื้อแบคทีเรีย ของสารสกัดที่มีความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ปริมาตร 20 มิลลิกรัมต่อหลอด) โดยมีความกว้างของเส้นผ่าศูนย์กลางของโซนใสเท่ากับ 7.74 ± 0.20 มิลลิเมตร (ตารางที่ 1 และรูปที่ 4A) พบการสร้างโซนใสต้านเชื้อแบคทีเรียของ Ampicillin ที่ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ปริมาตร 100 ไมโครกรัมต่อหลอด) โดยมีความกว้างของเส้นผ่าศูนย์กลางของโซนใสเท่ากับ 42.29 มิลลิเมตร และไม่พบการสร้างโซนใสในกลุ่มควบคุมทั้งสอง (ตารางที่ 1 และรูปที่ 4C, 4B และ 4D ตามลำดับ)

ผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC) และการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อ (MBC) โดยวิธี Agar dilution method พบว่ามีการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* บนอาหารทดสอบ TSA ที่มีความเข้มข้นของตัวอย่างสารสกัด 6.25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ 2) แต่ไม่พบการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* บนอาหารทดสอบ TSA ที่มีความเข้มข้นของตัวอย่างสารสกัด 12.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ 2 และภาพที่ 5A) และพบการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* บนอาหารทดสอบ TSA ที่มีเอทานอลซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 2 และภาพที่ 5B) ผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อ (MBC) พบว่ามีการเจริญของแบคทีเรีย *S. aureus* บนอาหารทดสอบ TSA ที่มีตัวอย่างสารสกัดความเข้มข้น 12.5 มิลลิกรัมต่อ

มิลลิลิตรบนเมมเบรนชนิดในลอนที่ผ่านการฆ่าเชื้อซึ่งอยู่บนจานอาหาร TSA (ตารางที่ 2 และภาพที่ 6A) แต่ไม่พบการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* บนจานอาหารทดสอบ TSA ที่มีตัวอย่างสารสกัดความเข้มข้น 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ 2 และ ภาพที่ 6B) ดังนั้นสารสกัดตำรับมีค่า MIC และ MBC เท่ากับ 12.5 และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ

ผลการพัฒนาแผ่นแปะจากไคโตซานสูตรต้นแบบทั้งหมด 20 สูตร (ตารางที่ 3) โดยนำผงไคโตซานละลายในกรดอะซิติกและกรดแลคติก ผสมกับซอร์บิทอล (Sorbitol) ในสัดส่วนต่างกัน นำไปอบและเก็บไว้ในโถดูดความชื้น (Desiccator) พบว่าการพัฒนาแผ่นแปะจากไคโตซานสูตรต้นแบบทุกสูตรที่ยังไม่ผสมสารสกัดให้แผ่นแปะสีใส เนื้อแผ่นแปะมีความสม่ำเสมอ ไม่มีกลิ่นกรด สูตรที่ดีที่สุดคือสูตรที่ 5 ซึ่งเตรียมจากไคโตซาน 1.25 กรัม ที่ละลายอยู่ใน 1% กรดอะซิติกและ 1% กรดแลคติก นำมาปริมาณ 5 กรัม ผสมกับซอร์บิทอล 10 กรัม ได้เนื้อแผ่นแปะมีความสม่ำเสมอและมีความยืดหยุ่นดี ไม่แข็งเกินไป (รูปที่ 7) เมื่อผสมสารสกัดตำรับที่ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรในสูตรต้นแบบสูตรที่ 5 ให้แผ่นแปะสีน้ำตาลอ่อนใส เนื้อแผ่นแปะมีความสม่ำเสมอ และมีความยืดหยุ่นดี ไม่มีกลิ่นกรด (รูปที่ 8) ผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบและแผ่นแปะที่มีส่วนผสมของสารสกัดตำรับ พบว่าค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) ของน้ำหนักแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบมีค่าเท่ากับ 0.092 ± 0.020 กรัม ซึ่งน้อยกว่าแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดตำรับมีค่าเท่ากับ 0.122 ± 0.020 กรัม การทดสอบเวลาการยืดยึดของทั้งสองสูตร พบว่าแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัด มีเวลาในการยืดยึดน้อยกว่าแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นตำรับ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 16 นาที และ 2 ชั่วโมง ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

อภิปรายผล (Discussion)

ในการศึกษาการตรวจเอกลักษณ์ทางเคมีของสารสกัดด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบผิวบาง (TLC) ผู้วิจัยได้ดัดแปลงวิธภาคเคลื่อนที่จากงานวิจัยก่อนหน้า¹³ ที่ได้ศึกษาการวิเคราะห์เชิงคุณภาพของเครื่องยาด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบผิวบางของเครื่องยาไทยจำนวน 30 ชนิด โดยเลือกใช้วิธภาคเคลื่อนที่ของสมอไทย คือ Toluene : Ethyl acetate : Methanol : Formic acid แต่เนื่องจากสารละลายนี้แยกแถบของสารสกัดได้ไม่ชัดเจน ผู้วิจัยจึงเติม Acetic acid เพื่อให้การแยกสารสกัดได้ชัดเจนขึ้น ได้วิธภาคเคลื่อนที่ที่เหมาะสม คือ Toluene : Ethyl acetate : Methanol : Formic acid : Acetic acid อัตราส่วน 15 : 15 : 1 : 4 : 1 ปรากฏแถบและมีค่า R_f ตรงกับสารมาตรฐาน Gallic acid นอกจากนี้ในตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย¹⁴ มีการจัดทำโครมาโทกราฟีแบบผิวบางของผลสมอพิเภก โดยใช้วิธภาคเคลื่อนที่ คือ Toluene : Ethyl acetate : Anhydrous formic acid อัตราส่วน 10 : 9 : 2

เปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน Gallic acid ปรากฏแถบและมีค่า R_f ที่ 47-50 ดังนั้นในสารสกัดตำรับนี้มีสาร Gallic acid เป็นองค์ประกอบ ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มฟีนอลิก (Phenolic compound) ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *S. aureus*¹⁵ จากงานวิจัยก่อนหน้าได้ทำการศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ATCC 9144 ด้วยวิธี Disc diffusion พบว่าสารสกัดน้ำและสารสกัดเมทานอลของผลสมอพิเภกที่ความเข้มข้น 4 มิลลิกรัม มีความกว้างของบริเวณการยับยั้ง (Inhibition zone) เท่ากับ 28 และ 30 มิลลิเมตร ตามลำดับ และการศึกษาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ด้วยวิธี Broth dilution พบว่าสารสกัดน้ำและสารสกัดเมทานอลของผลสมอพิเภกสามารถยับยั้งเชื้อได้ที่ความเข้มข้น 300 และ 250 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ¹⁶ ซึ่งในงานวิจัยนี้ สารสกัดตำรับมีค่า MIC และ MBC เท่ากับ 12.5 และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าสามารถยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ได้เช่นกัน

การพัฒนาตำรับแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบทุกสูตรที่ยังไม่ใส่สารสกัดตำรับจำนวน 20 สูตร ประกอบด้วยไคโตซานและซอร์บิทอล ละลายใน 1% กรดอะซิติกและ 1% กรดแลคติก เมื่อศึกษาลักษณะภายนอกของฟิล์มที่ได้ สี กลิ่น ความเหนียว ความสม่ำเสมอของเนื้อแผ่นแปะ พบว่าสูตรแผ่นแปะที่ดีที่สุดคือ สูตรที่เตรียมจากไคโตซาน 1.25 กรัม ที่ละลายอยู่ใน 1% กรดอะซิติกและ 1% กรดแลคติก นำมาปริมาณ 5 กรัม ผสมกับซอร์บิทอล 10 กรัม ลักษณะของแผ่นแปะมีสีใส บาง ยืดหยุ่นดี เนื้อแผ่นแปะมีความสม่ำเสมอ ไม่มีกลิ่นกรด จึงเลือกสูตรนี้มาพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่ผสมสารสกัดตำรับที่มีความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็น 2 เท่าของค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อ *S. aureus* ได้ (MBC) สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้า¹⁷ ได้ศึกษาผลการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียด้วยแผ่นแปะจากตำรับยาทาแก้พิษฝี ซึ่งความเข้มข้นของสารสกัดที่ใช้มีค่าเป็น 2 เท่าของค่า MBC การทดสอบทางกายภาพของแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบและแผ่นแปะไคโตที่มีส่วนผสมของสารสกัดตำรับโดยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) ของน้ำหนักแผ่นแปะทั้ง 2 สูตร มีค่าต่างกันเล็กน้อย แต่เมื่อนำไปทดสอบการยืดยึดของแผ่นแปะ พบว่าแผ่นแปะไคโตซานที่ผสมสารสกัดตำรับ มีค่าเฉลี่ยการยืดยึดน้อยกว่า คือ 16 นาที ต่างจากสูตรต้นแบบของแผ่นแปะไคโตซานที่ให้ค่าเฉลี่ยการยืดยึดอยู่ที่ 2 ชั่วโมง จะเห็นได้ว่าเมื่อผสมสารสกัดในสูตรต้นแบบส่งผลให้ความยืดหยุ่นของแผ่นแปะลดลง มีความแข็งมากขึ้น

บทสรุป (Conclusion)

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาการพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพร ประกอบด้วย ผลสมอพิเภก เนื้อไม้กระพังอาด ผลมะคำดีควาย และเหง้าตองดิง สกัดด้วย 95% เอทานอล ด้วยวิธีการแช่สกัด (Maceration) นำสารสกัดที่ได้ไปตรวจเอกลักษณ์ทางเคมีด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบผิวบาง โดยเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน Gallic acid พบว่า มีค่า hR_f เท่ากันที่ 55 และทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ATCC25923 ด้วยวิธี Agar well diffusion และ Agar dilution method พบว่ามีความกว้างของเส้นผ่านศูนย์กลางของโซนใสเท่ากับ 7.74 ± 0.20 มิลลิเมตร และมีค่า MIC และ MBC เท่ากับ 12.5 และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ การเตรียมแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบโดยการผสมไคโตซานกับซอร์บิทอลที่มีความเข้มข้นต่างกัน เพื่อศึกษาสูตรต้นแบบที่ดีที่สุดจากการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ ได้แก่ สี กลิ่น ความสม่ำเสมอของเนื้อแผ่นแปะ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนัก และการยืดเกาะของแผ่นแปะไคโตซาน พบว่าสูตรที่ดีที่สุดซึ่งประกอบด้วยไคโตซาน 1.25 กรัม ซอร์บิทอล 10 กรัม ผสมสารสกัดตำรับที่มีความเข้มข้นเป็น 2 เท่าของค่า MBC จะได้แผ่นแปะที่มีสีน้ำตาลอ่อน ใส เนื้อแผ่นแปะมีความสม่ำเสมอ และมีความยืดหยุ่นดี ไม่มีกลิ่นกรด ซึ่งเหมาะนำสารสกัดไปพัฒนาแผ่นแปะเพื่อนำไปใช้ในการแพทย์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Piewngam P, Zheng Y, Nguyen TH, Dickey SW, Joo HS, Villaruz AE, et al. Pathogen elimination by probiotic *Bacillus* via signalling interference. *Nature*. 2018;562:532-537. doi:10.1038/s41586-018-0616-y
2. อารยา ขั้วคำ. ยาปฏิชีวนะและการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย. *วารสารการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ*. 2563;27(2):125-139.
3. วันทนีย์ สว่างอารมณ์, พาฝัน จันทร์เล็ก. การเปรียบเทียบผลของสารสกัดจากสมุนไพรต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli*. *วารสารก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์*. 2555;55(12):47-57.
4. วชิรพันธ์ รังสิยานุรัตน์, พิชรี กัมมาระเกตุกุล, อธิยา จันทรวินยานุชิต. ฤทธิ์ของสารสกัดสมุนไพรไทย 10 ชนิดต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* และ *Escherichia coli* ATCC 25922. *วารสาร มฉก. วิชาการ*. 2559;19(38):35-48.
5. ปณิศา ถนอมวงศ์. *คู่มือประกอบการเรียนเวชกรรมไทย เล่ม 2*. บริษัท วิชั่น พรินเทส จำกัด: 2559.

6. สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์แผนไทย และการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข. *คู่มือการกำหนดพื้นที่ส่งเสริมการปลูกสมุนไพรเพื่อใช้ในทางเภสัชกรรมไทย*. สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก: 2558.
7. พิมพ์สุนัน เจริญบุญศรี. เกล็ดจลนศาสตร์ของสารกลุ่มแทนนิน. *วารสารวิทยาศาสตร์ลาดกระบัง*. 2562;28(1):1-14.
8. กองการประกอบโรคศิลปะ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. *ตำราแพทย์แผนโบราณทั่วไป สาขาเภสัชกรรม*. กองการประกอบโรคศิลปะ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข: 2541.
9. สุริดา คงทอง. ไคติน-ไคโตซาน (Chitin-Chitosan). *วารสารวิชาการอุตสาหกรรมศึกษา*. 2552;3(1):1-7.
10. ไพรัช วงศ์ยุทธไกร, โอภาส สุขหวาน, สุริดา คงทอง. การผลิตแผ่นซับหน้ามันจากไคโตซานแบบแผ่นฟิล์มและแผ่นกระดาษ. *วารสารวิชาการอุตสาหกรรมศึกษา*. 2552;3(1):25-31.
11. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standard - 9th ed*. CLSI document M2-A9. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA: 2006.
12. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard - 7th ed*. CLSI document M7-A7. Clinical Laboratory Standards Institute, Villanova, PA: 2006.
13. นพมาศ สุนทรเจริญนนท์, อุทัย โสธนะพันธุ์, ประไพ วงศ์สินคงมัน. ทีแอลซี : วิธีอย่างง่ายในการวิเคราะห์คุณภาพเครื่องยาไทย. สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก: 2551.
14. Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. *Thai Herbal Pharmacopoeia 2021, Volume II*. Keawjawjom printing & publishing Suan Sunandha Rajabhat university: 2017.
15. Pu SB, Ma ZJ, Wang Q. Anti-*Staphylococcus aureus* evaluation of gallic acid by isothermal microcalorimetry and principle component analysis. *J Therm Anal Calorim*. 2019;136:1425-1432. doi:10.1007/s10973-018-7726-5

16. Elizabeth KM. Antimicrobial activity of *Terminalia bellerica*. *Indian J Clin Biochem*. 2005;20:150-153. doi: 10.1007/BF02867416
17. วาลูกา พลายงาม, ชลิตา สมโภชน์, นันทปภัสร นทีพิทักษ์. ผลของสารสกัดด้วยเอทานอลและแผ่นแปะจากตำรับยาทาแก้พิษฝีต่อการต้านเชื้อ *Staphylococcus epidermidis*. *การประชุมวิชาการระดับชาติมหาวิทยาลัยรังสิต*. มหาวิทยาลัยรังสิต; 2561. 29-37. จาก: <https://rsucon.rsu.ac.th/proceeding/article/4>

การอ้างอิง

เกศขุภา โขติพูล, รัชณี หมื่นรัก, ชยานนท์ เขาวนวุฒิกุล. การพัฒนาแผ่นแปะไคโตซานที่มีส่วนผสมของสารสกัดสมุนไพรจากคัมภีร์การแพทย์แผนไทย. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2567; 6(3): 129-139. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262690>

Chotpool K., Muenrak R., Chaowuttikul C. Development of Chitosan Patch Containing Herbal Extract from Traditional Thai Medicine Scripture. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2024; 6(3): 129-139. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262690>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262690>



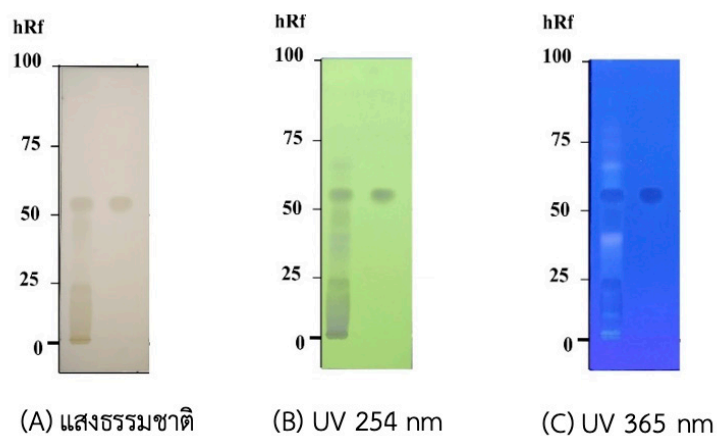
รูปภาพและตาราง (Figures and Tables)



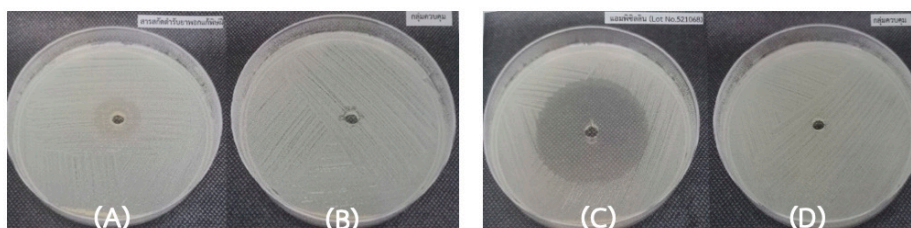
รูปที่ 1 ลักษณะส่วนที่ใช้ของสมุนไพรในตำรับ



รูปที่ 2 ลักษณะของสารสกัด



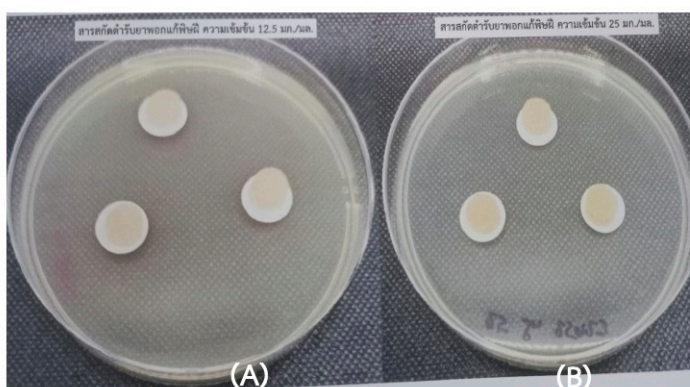
รูปที่ 3 โครมาโทแกรมของสารสกัดตำรับเทียบกับสารมาตรฐาน Gallic acid



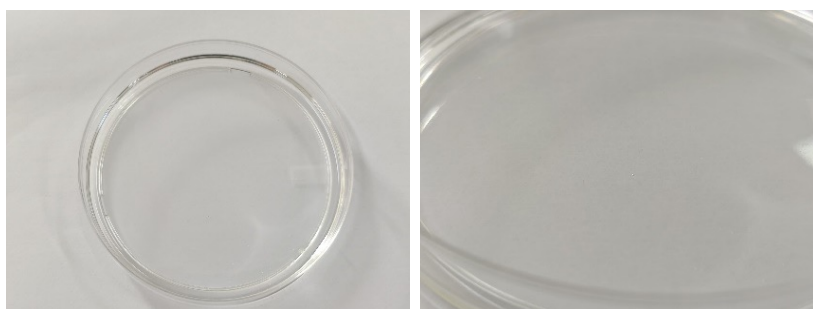
รูปที่ 4 บริเวณการยับยั้ง (Inhibition zone) ของเชื้อ S. aureus
(A) สารสกัดตำรับ, (B) 95% เอทานอล, (C) Ampicillin และ (D) DI water



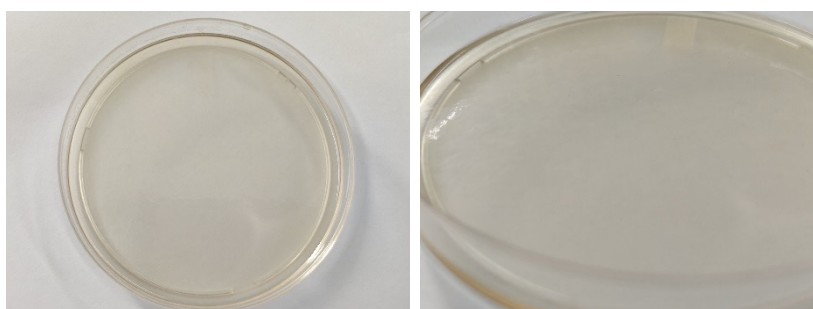
รูปที่ 5 ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC)
(A) สารสกัดตำรับ และ (B) 95% เอทานอล



รูปที่ 6 ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อ (MBC) บนเมมเบรนชนิดไนลอน
(A) สารสกัดตำรับที่ความเข้มข้น 12.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
(B) สารสกัดตำรับที่ความเข้มข้น 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร



รูปที่ 7 ลักษณะของแผ่นแปะโคโคซานสูตรที่ 5



รูปที่ 8 ลักษณะของแผ่นแปะที่ผสมสารสกัดสมุนไพร

ตารางที่ 1 ผลการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ATCC25923 ของสารสกัด ด้วยวิธี Agar well diffusion

ตัวอย่างทดสอบ	ค่าเฉลี่ยบริเวณที่เชื้อถูกยับยั้ง $\pm$ SD (mm)
สารสกัดสมุนไพร	7.74 $\pm$ 0.20 mm
Ampicillin (Positive control)	42.29 mm
95% เอทานอล (Negative control)	ไม่เกิด Clear zone
DI water (Negative control)	ไม่เกิด Clear zone

หมายเหตุ: ความกว้างของบริเวณการยับยั้งแสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าคลาดเคลื่อน

ตารางที่ 2 การเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ATCC25923 ในอาหารทดสอบ TSA ที่มีตัวอย่างสารสกัด

ค่าความเข้มข้นของสารสกัดสมุนไพร (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)	การพบการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ทดสอบ	
	บนอาหาร TSA	บนวุ้นอาหาร TSA ที่มีค่าความเข้มข้นที่ คัดเลือกจากผลทดสอบหาค่า MIC
6.25	G	NT
12.5	NG	G
25	NG	NG
กลุ่มควบคุม A	G	NT
กลุ่มควบคุม B	G	NT

หมายเหตุ: G หมายถึง พบการเจริญของเชื้อทดสอบในอาหารทดสอบ
NG หมายถึง ไม่พบการเจริญของเชื้อทดสอบในอาหารทดสอบ
NT หมายถึง ไม่ทำการทดสอบ
กลุ่มควบคุม A หมายถึง จานอาหารเลี้ยงเชื้อ TSA ที่มี 95% เอทานอล
กลุ่มควบคุม B หมายถึง จานอาหารเลี้ยงเชื้อ TSA ปริมาตร 20 มิลลิลิตร

ตารางที่ 3 สูตรแผ่นแปะไคโตซานต้นแบบ

สูตรที่	ปริมาณของไคโตซานที่ละลายอยู่ใน 1% กรดอะซิ ติกและ 1% กรดแลคติก (กรัม)	ปริมาณสารละลาย ไคโตซานที่ใช้ตั้งตำรับ (กรัม)	ปริมาณ ซอร์บิทอล (กรัม)
1	1.00	5.00	10.00
2	1.00	5.00	20.00
3	1.00	10.00	10.00
4	1.00	10.00	20.00
5	1.25	5.00	10.00
6	1.25	5.00	20.00
7	1.25	10.00	10.00
8	1.25	10.00	20.00
9	1.50	5.00	10.00
10	1.50	5.00	20.00
11	1.50	10.00	10.00
12	1.50	10.00	20.00

สูตรที่	ปริมาณของไคโตซานที่ละลายอยู่ใน 1% กรดอะซิติกและ 1% กรดแลคติก (กรัม)	ปริมาณสารละลายไคโตซานที่ใช้ตั้งตำรับ (กรัม)	ปริมาณซอร์บิทอล (กรัม)
13	1.75	5.00	10.00
14	1.75	5.00	20.00
15	1.75	10.00	10.00
16	1.75	10.00	20.00
17	2.00	5.00	10.00
18	2.00	5.00	20.00
19	2.00	10.00	10.00
20	2.00	10.00	20.00

ตารางที่ 4 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบ

สูตรที่	สี	กลิ่น	ความเหนียวและการยืดหยุ่น	ความสม่ำเสมอของเนื้อแผ่นแปะ
1-4	ใส	ไม่มีกลิ่นกรด	บาง, เปราะง่าย	มีความสม่ำเสมอ
5-8	ใส	ไม่มีกลิ่นกรด	บาง, ยืดหยุ่นดี	มีความสม่ำเสมอ
9-12	ใส	ไม่มีกลิ่นกรด	หนา, ยืดหยุ่น	มีความสม่ำเสมอ
13-16	ใส	ไม่มีกลิ่นกรด	แข็ง, เปราะ	มีความสม่ำเสมอ
17-20	ใส	ไม่มีกลิ่นกรด	แข็ง, เปราะ	มีความสม่ำเสมอ

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบคุณสมบัติระยะเวลาในการยัดติระหว่างแผ่นแปะไคโตซานสูตรต้นแบบและสูตรผสมสารสกัด

สูตร	ค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) ของน้ำหนัก)	S.D.	เวลาในการยัดติ
สูตรต้นแบบ	0.092 กรัม	0.02	2 ชั่วโมง
สูตรผสมสารสกัด	0.122 กรัม	0.02	16 นาที

Academic article

เภสัชพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากกลุ่ม Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)

Pharmacogenomics and the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)

ปณัดดา เดชวงศ์ญา, นพดล นันตะมูล*,
ณัฐพรินทร์ แพทยานนท์, และอัศวิน ดาดูเคล
Panudda Dechwongya, Nopphadol Nuntamool*,
Natharin Phattayanon, and Assawin Dadookel

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ
Faculty of pharmacy, Payap University

*Corresponding Author, e-mail: nopphadol_n@payap.ac.th

Received: 23 March 2023; Revised: 15 August 2024; Accepted: 16 August 2024

บทคัดย่อ

การกลายพันธุ์ของโปรตีนตัวรับบนผิวเซลล์ epidermal growth factor receptor (EGFR) มีบทบาทสำคัญในการเจริญเติบโต เพิ่มจำนวน และการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งหลายชนิด พบมากถึงประมาณครึ่งหนึ่งของมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) โดยเฉพาะในผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชีย ให้การรักษาด้วยยามุ่งเป้าที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบจำเพาะเจาะจงต่อ EGFR พบว่า มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม ยากลุ่ม epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) จึงกลายเป็นการรักษาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย NSCLC ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของตัวรับ EGFR อย่างไรก็ตาม ความแปรผันทางพันธุกรรม และความแตกต่างของชนิดการกลายพันธุ์ของเซลล์มะเร็งส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs ที่แตกต่างกัน อีกทั้งความแปรผันทางพันธุกรรมของเซลล์ร่างกายปกติยังส่งผลให้เกิดความแปรผันทั้งในด้านเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งล้วนแล้วแต่ส่งผลต่อระดับยา ณ เซลล์เป้าหมาย และการตอบสนองที่ดีทางคลินิก บทความนี้ได้กล่าวถึงความสำคัญของเภสัชพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากกลุ่ม EGFR-TKIs ในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ซึ่งมีขอบเขตครอบคลุมถึงการศึกษเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการแปรผันทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยา คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

คำสำคัญ: เภสัชพันธุศาสตร์, ยากลุ่ม EGFR-TKI, การตอบสนอง, อาการไม่พึงประสงค์

Abstract

The mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) on the surface of cells plays a crucial role in the growth, proliferation, and survival of various cancer cells. About half of non-small cell lung cancer (NSCLC) cases, particularly among Asian patients, have this mutation. Studies have demonstrated that treatment with targeted drugs that specifically inhibit EGFR is more effective than traditional chemotherapy. Therefore, EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have become the first-line treatment for NSCLC patients with EGFR mutations. However, genetic variability and different types of cancer cell mutations result in varying responses to EGFR-TKIs. Furthermore, genetic variations in normal body cells affect both pharmacodynamics and pharmacokinetics, influencing drug levels in the target cells and clinical response. This article discusses

the importance of pharmacogenomics in treating patients with *EGFR* mutations using EGFR-TKIs. It covers the study of the relationship between genetic variations and drug response, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, factors affecting drug response, and the occurrence of adverse drug reactions.

Keywords: Pharmacogenomics, EGFR-TKI, Drug response, Adverse Drug Reactions

บทนำ

Epidermal growth factor receptor (EGFR) เป็นโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ cytoplasmic kinase ซึ่งมีบทบาทในการส่งสัญญาณจากลิแกนด์ (เช่น growth factor) จากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ โปรตีนตัวรับ EGFR มีน้ำหนัก 170 กิโลดาลตัน ควบคุมการสร้างโดยยีน *EGFR* บนโครโมโซมคู่ที่ 7 (7p11.2) สามารถพบได้ทั่วไปในเซลล์ร่างกายปกติ จัดเป็นโปรตีนตัวรับในกลุ่ม HER/ErbB family ของโปรตีนตัวรับในกลุ่ม tyrosine kinase (RTKs) อันประกอบด้วยโปรตีนตัวรับ 4 กลุ่ม ได้แก่ HER1 (EGFR/erbB1), HER2 (neu/erbB2), HER3 (erbB3) and HER4 (erbB4) โดย EGFR มีโครงสร้างเป็นไกลโคโปรตีนแทรกตัวอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ (type I transmembrane growth factors receptor) เมื่อถูกจับโดยลิแกนด์จะทำงานผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ในบริเวณส่วนที่อยู่ไซโทพลาซึม (cytoplasmic domain) กระบวนการนี้ส่งผลให้เกิดการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ ผ่านทาง RAS-RAF-MEK-MAPK, ทาง PI3K-PTEN-AKT, ทาง JNK, และ STAT ซึ่งมีผลให้เกิดการสังเคราะห์สารพันธุกรรมภายในนิวเคลียส เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์ และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์มากขึ้น¹

การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ในโรคมะเร็งหลายชนิด อาทิ มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอด มีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง tyrosine kinase ของตัวรับ EGFR ซึ่งเป็นการรักษาแบบมุ่งเป้าในโรคมะเร็ง พบการกลายพันธุ์ที่มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ตำแหน่ง kinase domain บนโปรตีนตัวรับ EGFR ประมาณร้อยละ 10-15 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวคอเคเซียน และสูงถึงร้อยละ 50 ในชาวเอเชีย พบว่า มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติเอเชีย เพศหญิง โดยชนิดของชิ้นเนื้อมะเร็งเป็น adenocarcinoma ทั้งที่มีประวัติสูบบุหรี่และในผู้ที่ไม่มีสูบบุหรี่^{2,3} ลักษณะของการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ การกลายพันธุ์บริเวณ exon 19 (exon 19 deletion) และ exon 21 (L858R) พบได้ร้อยละ 85-90 ของลักษณะการกลายพันธุ์ทั้งหมด การแปรผันทางพันธุกรรมนี้

มีผลเปลี่ยนแปลงการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนตัวรับ และการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอยู่รอด การเติบโต และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ โปรตีนตัวรับ EGFR ที่เกิดการกลายพันธุ์มีความสามารถในการกระตุ้นกระบวนการเติมฟอสเฟตได้ด้วยตัวเอง (autophosphorylation) โดยไม่ต้องอาศัยการจับกับลิแกนด์ จึงมีการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง มีการกระตุ้นการเติบโตและการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ที่มากขึ้นผิดปกติ จึงสนับสนุนให้เซลล์มะเร็งเติบโตและเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็ว²

โปรตีนตัวรับ EGFR จึงได้กลายเป็นเป้าหมายที่สำคัญของการรักษามะเร็งปอด นำไปสู่การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง EGFR ขึ้น นอกจากนี้ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase (EGFR-TKIs) บนยีน *EGFR* มีประสิทธิภาพการรักษาที่ดี โดยเฉพาะในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน การรักษาด้วยยาในกลุ่ม EGFR-TKIs มีประสิทธิภาพดีเหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR*⁴ ยาในกลุ่ม EGFR-TKIs จึงการเป็นทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนก่อนเริ่มการรักษาจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการจำแนกผู้ป่วย เพื่อการวางแผนการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ให้สอดคล้องกับทั้งลักษณะทางพยาธิวิทยา การแสดงออกทางคลินิกที่พบ ตลอดจนลักษณะการกลายพันธุ์ที่ติดต่อยา กลุ่ม EGFR-TKIs⁵

การพัฒนาโมเลกุลขนาดเล็กที่ออกฤทธิ์ต้าน EGFR ได้กลายเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษา NSCLC ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มีความไวต่อยาและได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม EGFR-TKIs ยารุ่นแรกในกลุ่มนี้ได้แก่ gefitinib และ erlotinib ออกฤทธิ์ต้าน EGFR โดยการแย่งจับแบบย้อนกลับได้ ที่ตำแหน่ง ATP-binding site บน tyrosine kinase domain ยารุ่นที่สอง ได้แก่ afatinib และ dacomitinib ได้ถูกพัฒนาให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น โดยการแย่งจับแบบไม่ย้อนกลับที่ตำแหน่งเดียวกันของ EGFR และยังสามารถจับกับโปรตีนตัวรับอื่นใน ErbB family เช่น EGFR, HER2 และ HER4 ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม EGFR-TKIs จะมีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีในการใช้เป็นสูตรการรักษาเริ่มต้น อย่างไรก็ตาม พบว่าเกิดการดื้อต่อยาได้ภายในระยะเวลา 1 ปีแรก ถึงร้อยละ 50-60 ผ่านกลไกการกลายพันธุ์แบบ T790M ของยีน *EGFR* นำไปสู่การพัฒนาารุ่นที่สามที่ยังสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง EGFR ได้ แม้มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ได้แก่ osimertinib ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์แบบ T790M นอกจากนี้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่แตกต่างกัน ทั้งด้านขอบเขตการยับยั้งเอนไซม์ kinase ชนิดต่างๆ การจับกับตัวรับแบบย้อนกลับได้หรือย้อนกลับไม่ได้ ยังมีความแตกต่างด้านเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาแต่ละชนิดในกลุ่ม EGFR-TKIs รวมถึงแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน²

ปัจจัยใดๆที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง ทั้งต่อระดับยา ในเลือด ปริมาณยาที่เข้าสู่เซลล์เป้าหมาย การเปลี่ยนแปลง โปรตีนตัวรับ โปรตีนนำส่งยา หรือโปรตีนเป้าหมายของยา ล้วนแล้วแต่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา การตอบสนองทางคลินิก และประสิทธิภาพการรักษาได้ทั้งสิ้น ความแปรผันทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญ ที่ก่อให้เกิดความแปรผันทางชีวภาพ ของทั้งโปรตีน ฮอร์โมน โกรทแฟคเตอร์ และกระบวนการเมแทบอลิซึมระดับเซลล์ ซึ่งมีบทบาทในการทำงานเชื่อมโยงกัน ตั้งแต่การนำยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ตลอดจนการเกิดพิษจากยาหลากหลายชนิด รวมถึง ยากลุ่ม EGFR-TKIs ด้วยเช่นกัน ความแปรผันทางพันธุกรรมของโปรตีนตัวรับ โปรตีนนำส่งสารเข้า-ออกเซลล์ เอนไซม์ต่างๆ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับยาในเลือด และการตอบสนองต่อยา ตั้งแต่การดูดซึม การกระจายยา ทั้งนี้ การแปรผันทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจะส่งผลต่อการตอบสนองต่อ ยากลุ่ม EGFR-TKIs ได้มากหรือน้อย ขึ้นกับทั้งลักษณะความแปรผันที่เกิดขึ้น และคุณลักษณะที่แตกต่างของยาแต่ละตัว ทั้งด้านเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งต้องนำมาพิจารณาประกอบกัน

เภสัชพลศาสตร์

เซลล์มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มีคุณลักษณะเฉพาะในการกระตุ้นตัวเองให้เกิดการเติมหมู่ ฟอสเฟต (autophosphorylation) โดยเอนไซม์ tyrosine kinase ที่ตำแหน่ง tyrosine residue บน kinase domain ในส่วนที่เป็น cytoplasmic domain จึงเกิดการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ (downstream signal) ผ่านทางช่องทางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) หลากหลายช่องทาง อาทิ RAS-RAF-MEK-MAPK pathway, PI3K-PTEN+AKT pathway, และ STAT pathway การส่งสัญญาณผ่านช่องทางดังกล่าวลงสู่ภายในเซลล์ ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ไปสู่เนื้อเยื่อบริเวณอื่น (metastasis) และลดการตายของเซลล์ตามปกติ (apoptosis)

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ของโปรตีนตัวรับ EGFR แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มที่มีโครงสร้างเป็น monoclonal antibody ได้แก่ ยา cetuximab และ panitumumab ซึ่งออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับโปรตีนตัวรับ EGFR ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular domain) ทำให้ลิแกนด์ไม่สามารถเข้าจับกับตัวรับ EGFR ได้ และอีกกลุ่มหนึ่งมีโครงสร้างเป็น small molecule ที่จับกับส่วน cytoplasmic domain ภายในเซลล์ ตรงตำแหน่ง ATP-binding site และยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตโดยเอนไซม์ tyrosine kinase ซึ่งก็คือ ยากลุ่ม EGFR-TKIs ในการพัฒนา ยารุ่นแรก ได้แก่ ยา erlotinib และ gefitinib โมเลกุลของยา

ได้ถูกออกแบบให้สามารถจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับ EGFR และยับยั้งการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่า ยาสามารถจับกับตัวรับ EGFR ที่มีการกลายพันธุ์ได้ดีกว่าตัวรับ EGFR ปกติ (wild-type) โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์แบบ G719A/C บน exon 18 แบบ L858R และ L861Q บน exon 21 และการกลายพันธุ์แบบ in-frame deletion บน exon 19 ด้วยเหตุนี้จึงส่งผลให้ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มีความไวต่อ ยากลุ่ม EGFR-TKIs ต่อมาในรุ่นที่สองได้แก่ ยา dacomitinib และ afatinib ได้ถูกพัฒนาประสิทธิภาพทางคลินิกโดยการเพิ่มความสามารถในการจับกับโปรตีนตัวรับชนิดอื่นในกลุ่ม EGFR/HER2 family แบบไม่ผันกลับ (irreversible) และมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่มีการดื้อยาโดยกลไกการกลายพันธุ์บางชนิดได้ และยาในรุ่นที่สาม ได้แก่ ยา osimertinib ที่ถูกพัฒนาขึ้นให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์แบบ T790M ซึ่งดื้อต่อ ยากลุ่ม TKIs ณ ตำแหน่ง ATP-binding site ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายของยา EGFR-TKIs ทั้งในรุ่นแรกและในรุ่นที่สอง ³

เภสัชจลนศาสตร์

ยากลุ่ม EGFR-TKIs มีลักษณะเป็นโมเลกุลขนาดเล็กจับกับโปรตีนได้ดี ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) ผ่านกลุ่มเอนไซม์ cytochrome-P450 (CYP450) และยังเป็น substrate ของโปรตีนนำส่ง P-glycoprotein (P-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP) ⁶ ยารุ่นแรกในกลุ่มนี้คือ ยา gefitinib ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงทางหลักผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 และมีส่วนน้อยที่จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A5 ⁷ โดยพบว่าเอนไซม์ CYP1A1 ก็เป็นอีกตัวที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา gefitinib แต่การแปลผลการทำงานของเอนไซม์นี้ยังมีข้อจำกัดอีกมากเพราะสามารถพบ CYP1A1 ได้ข้างนอกตับด้วย เช่น ในปอด ⁸ ยา gefitinib ยังเป็น substrate ของ P-gp และ BCRP อีกด้วย ⁹ ส่วนยา erlotinib นอกจากจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 แล้วยังสามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีน *CYP3A4* ทำให้เอนไซม์นี้มีการทำงานที่เพิ่มขึ้นมาอีกเล็กน้อยได้ ¹⁰ ส่วน P-gp และ BCRP นั้น พบว่ามีความสำคัญในการขจัดยา erlotinib ¹¹ ยา afatinib เป็นยากลุ่ม EGFR-TKIs ตัวเดียวที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP450 โดยจะถูกขับออกในรูปแบบเดิมในอุจจาระ แต่ก็ยังเป็น substrate ทั้ง ของ P-gp และ BCRP ¹² สำหรับยา dacomitinib ถูกเปลี่ยนแปลงทางหลักโดยเอนไซม์ CYP2D6 ให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ แต่ไม่ได้ผ่านทั้ง P-gp และ BCRP ¹³ ส่วนยา osimertinib นั้นถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 ในปริมาณร้อยละ 44.40 CYP2A6 ร้อยละ 15.50 CYP2C9 ร้อยละ 12.00 CYP3A5 ร้อยละ 9.60 และ CYP2E1 ร้อยละ 3.00 แต่ถูกขับทาง P-gp และ BCRP เพียงเล็กน้อย ^{14,15} อีกด้วย ยา mobocertinib

เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม EGFR-TKIs นี้ โดยถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 ได้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ 2 ตัว¹⁶ โดยยังไม่ทราบว่ายา mobocertinib นี้จะเป็น substrate ของ P-gp และ BCRP หรือไม่

การดื้อยา

การดื้อต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลักๆ ได้แก่ การดื้อยาโดยไม่อาศัยการกลายพันธุ์ของยีน (non-genetic mechanism) เช่น การเปลี่ยนชนิดทางพยาธิวิทยาของเซลล์ (histological transformation) การเปลี่ยนแปลงชนิดและโครงสร้างของเซลล์จากเอพิทีเลียลไปเป็นมีเซนไคมอล (epithelial to mesenchymal transition) และการเปลี่ยนแปลงในระดับเหนือยีน (epigenetic alteration) จากกลไกเหล่านี้ ล้วนส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs อีกกลไกหนึ่งคือ การดื้อยาโดยอาศัยกลไกการกลายพันธุ์ของยีน (genetic-dependent mechanism) เช่น การเพิ่มจำนวนโปรตีนตัวรับ EGFR ให้มากขึ้น (amplification) การเพิ่มปริมาณของโปรตีนตัวรับ EGFR (upregulation) การหลอมรวมกันของโปรตีนตัวรับ EGFR (fusion) และการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* (mutation)²¹⁷

การดื้อยาโดยอาศัยกลไกการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ การกลายพันธุ์แบบปฐมภูมิ (primary mutation) ซึ่งใช้เป็นทั้งปัจจัยการพยากรณ์โรค การตอบสนองต่อยา หรือการดื้อต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs เช่น การกลายพันธุ์แบบ V689M, N700D, L718P, V765A, V783A, A839T, และ K846R มีการตอบสนองต่อยา gefitinib ได้ดี ในขณะที่ การกลายพันธุ์แบบ E709Q/L, A763V, N826S, และ V752I จะดื้อต่อยา ส่วนการกลายพันธุ์แบบทุติยภูมิ (secondary mutation) พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม EGFR-TKIs และมีการตอบสนองต่อยามาก่อน จากนั้นจึงเริ่มมีการกลายพันธุ์ในลักษณะที่ดื้อต่อยาขึ้น การกลายพันธุ์แบบทุติยภูมิที่พบได้บ่อยที่สุด คือ การกลายพันธุ์แบบ T790M บน exon 20 โดยมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโน ณ ตำแหน่งโคดอนที่ 790 จาก threonine ไปเป็น methionine การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งดังกล่าวก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีนในส่วน tyrosine kinase domain โครงสร้างโปรตีนที่ถูกแทนที่ด้วยกรดอะมิโน methionine ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันขนาดใหญ่กว่า ก่อให้เกิดความเกะกะขึ้นในโครงสร้าง ณ ตำแหน่ง ATP-binding site ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายของยา EGFR-TKIs จึงขัดขวางการจับเกาะของยา ยาจึงไม่สามารถยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ได้^{2,3,18}

เภสัชพันธุศาสตร์

ในปัจจุบันมีศาสตร์ใหม่ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางและนำมาใช้ในการดูแลรักษาคนไข้ ได้แก่ เภสัชพันธุศาสตร์

ซึ่งมาจากคำว่า pharmacogenetics และ pharmacogenomics ซึ่ง 2 คำนี้ยังไม่ได้มีนิยามแยกความหมายที่ชัดเจน โดยเภสัชพันธุศาสตร์ เป็นศาสตร์ที่ศึกษาถึงความหลากหลายของยีนมนุษย์ที่มีความสัมพันธ์กับกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาทั้งเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และเภสัชพิษศาสตร์ ทำให้ส่งผลต่อทั้งระดับยาในร่างกายและการตอบสนองต่อยา เช่น ผู้ป่วยบางรายอาจใช้ยาไม่ได้ผลหรือผู้ป่วยบางรายเกิดอาการแพ้ยาอย่างรุนแรง เป็นต้น¹⁹

การศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ในขณะนี้ปัจจุบันได้มีการค้นคว้าทั้งพันธุกรรมของคนไข้ (germline) และของมะเร็ง (somatic) โดย DNA ของ germline จะสืบทอดมาจากเลือดของคนไข้ หรือเยื่อหุ้มกระดูกไขกระดูก ส่วน DNA ของ somatic นั้นจะได้อาจมาจากการเกิดขึ้นใหม่ของมะเร็งเป็นหลักซึ่งจะมีกระบวนการเก็บที่ยากกว่าการเก็บจากเลือด ในการประยุกต์ใช้ข้อมูลการแปรผันของยีนใน germline จึงมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งอาจส่งผลต่อทั้งประสิทธิภาพของยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ในขณะที่การแปรผันของยีน somatic ในเซลล์มะเร็งจะมีประโยชน์ในกระบวนการเภสัชพลศาสตร์ของยา ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาเป็นหลัก²⁰

ยากลุ่ม EGFR-TKIs มีประสิทธิภาพดีในการรักษา non-small cell lung cancer (NSCLC) ที่ตรวจพบยีน *EGFR* mutation อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการใช้ยากลุ่ม EGFR-TKIs ยังไม่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่มียีน *EGFR* แบบ wild type อีกทั้งยังมีปัจจัยทั่วไปอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา เช่น อายุ เพศ ภาวะโภชนาการ โรคร่วม และสถานะของคนไข้ แต่ยังมีปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างต่อการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยเฉพาะรายคือปัจจัยด้านการแปรผันทางพันธุกรรมทั้งในตัวผู้ป่วย และในเซลล์มะเร็ง โดยการแปรผันของยีน *EGFR* ในเซลล์มะเร็งนั้นส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาอย่างชัดเจน ส่วนการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนผู้ป่วยนั้นก็มีการศึกษาที่แสดงถึงการตอบสนองต่อการรักษาเช่นกัน²¹

การแปรผันของยีน

1. ยีน *EGFR*

การแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *EGFR* ใน somatic ที่สำคัญ และพบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา ได้แก่ rs712829 (G→T substitution at -216 upstream from the initiator codon), rs712830 (C→A substitution at -191 upstream from the initiator codon) และ rs11568315 (CA simple sequence repeat in intron 1)

1.1 *EGFR*-216 (rs712829)

การแปรผันของ *EGFR*-216 พบอยู่บน SP1-binding site ซึ่งเป็นส่วน transcription factor ของยีน *EGFR* ซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของยีน พบว่าการที่เบส G ถูกแทนที่โดย

เบส T นั้นจะส่งผลให้การแสดงออกของ *EGFR* mRNA เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 40²² และยังมีการศึกษาที่พบว่า อัลลีล T สัมพันธ์กับอัตราการคงที่ของโรคที่เพิ่มขึ้น หรือการตอบสนองที่ดี ($P=0.01$) การเกิดผื่นแพ้ผิวหนัง และอาการท้องเสีย ($P=0.004$, multivariate model) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์ อัลลีล T ร่วมกับยีน *EGFR* intron 1 ที่มีการซ้ำกันของ CA สั้นๆ (≤ 16 CA) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการชะลอการดำเนินไปของโรค (progression free survival; PFS) (LRT $P=0.0006$; adjusted hazard ratio (AHR), 0.60 (95% confidence interval, 0.36–0.98)) และยืดระยะเวลาการรอดชีพ (overall survival; OS) (LRT $P=0.02$; AHR, 0.60 (0.36–1.00)) เมื่อเทียบกับการแปรผันของยีนแบบอื่น²³

1.2 *EGFR*-191 (rs712830)

การศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IB-IV เชื้อชาติ Caucasian 175 ราย เป็นการศึกษา haplotype ของ *EGFR*-216G/-191C โดยหากมี haplotype G-C จะจำแนกเป็น *EGFR**1 พบว่า *EGFR**1 สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ดีของ OS (HR=0.54; 95%CI=0.32, 0.91; non-*EGFR**1 vs *EGFR**1) และ PFS (HR=0.65; 95%CI=0.42, 0.99; non-*EGFR**1 vs *EGFR**1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴ ในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้น มีงานวิจัยที่พบความสัมพันธ์ของ haplotype *EGFR*-216G/-191C กับการเกิดผื่นผิวหนังที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.029$)²⁵

1.3 *EGFR* intron 1 CA repeats (rs11568315)

พบการซ้ำกันของเบส CA บน intron 1 ของยีน *EGFR* ซึ่งพบการซ้ำกันได้ตั้งแต่ 9 ถึง 21 ตัว โดยการซ้ำกันเป็นสายยาวจะสัมพันธ์กับการที่มีระดับ mRNA และระดับโปรตีนที่ต่ำ²⁶ มีงานวิจัยในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่พบว่า การซ้ำกันของ CA สั้นๆ (< 16 CA) ส่งผลให้มีการตอบสนองที่ดีของ OS และ PFS²⁷ และงานวิจัยในผู้ป่วย ระยะ IIIB-IV ชาวเอเชีย 52 คน ที่มีการซ้ำกันของ CA สายยาว (> 16 CA) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ผิวหนังได้²⁶

1.4 *EGFR* 497G>A (rs11543848)

การแปรผันนี้เป็นลักษณะ nonsynonymous โดยมีกรดแทนที่เบส G ด้วยเบส A ที่ตำแหน่ง codon ที่ 497 บน exon 13 ทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก arginine ไปเป็น lysine ส่งผลให้การทำงานของ *EGFR* ลดลง²⁸ โดยการศึกษาทางคลินิกพบว่าอัลลีล A มีความสัมพันธ์กับระยะเวลา OS ที่ยาวขึ้นจากการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ I-IV ชาวเอเชียจำนวน 225 ราย (Log-rank test, $p=0.0072$ and $p=0.0038$, respectively) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่ใช้ยา gefitinib²⁹ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของอัลลีล A กับการเกิดผื่นแพ้ผิวหนังที่ต่ำในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB-IV ชาว Caucasian ที่ใช้ยา EGFR-TKIs²⁵

2. Metabolizing enzymes

ยา EGFR-TKIs จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ CYP450 เป็นหลัก^{7,8,13,14,16} ซึ่งยีนที่แปลรหัสเอนไซม์นี้มักจะมี การแปรผันทางพันธุกรรมโดยที่พบคือเป็นลักษณะ single nucleotide polymorphisms (SNPs) เกิดจากเบสตัวเดียวเปลี่ยนแปลงไป และมักถูกจำแนกลักษณะรหัสพันธุกรรม (genotype) โดยใช้การจัดกลุ่ม haplotype เป็น star genotype (* genotype) ส่วนการทำงานของเอนไซม์จะถูกจำแนกเป็นลักษณะ predicted phenotype โดยการทำงานของเอนไซม์ที่ปกติจะเรียกว่า extensive metabolizers (EM) ซึ่งจะเป็นคนส่วนใหญ่ หากมีการทำงานของเอนไซม์ที่เพิ่มขึ้นจะเรียกว่า ultrarapid metabolizers (UM) แต่ถ้ามีการทำงานลดลงจะเรียกว่า poor-metabolizers (PM) ส่วน phenotype อีกแบบที่มีการทำงานอยู่ระหว่าง PM กับ EM จะถูกเรียกว่า Intermediate metabolizers (IM)³⁰

2.1 เอนไซม์ CYP1A1/CYP1A2

เอนไซม์ CYP1A1 เป็นเอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา EGFR-TKIs^{7,8} จากการศึกษาพบว่ายีน *CYP1A1**2A และ *CYP1A1**2C สัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์ที่ลดลง³¹ โดยการศึกษาในผู้ป่วย advanced NSCLC ชาวเอเชียจำนวน 115 คน พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP1A1**2A-TT จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี (TT vs CT/CC, $p=0.011$) และ OS (0.73 for TT vs CT/CC, HR=0.48; CI95%=0.31) ที่ดีกว่า CT/CC ในการใช้ยา EGFR-TKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะเมื่อวิเคราะห์ร่วมกับ *EGFR* intron 1 CA repeats โดยพบว่า *CYP1A1* TT และการซ้ำกันของ CA สั้นๆ ใน *EGFR* intron 1 (≤ 16 CA) จะมีการตอบสนองที่ดีกว่า ($p = 0.002$) เมื่อเทียบกับ *CYP1A1* T/C หรือ C/C allele และการซ้ำกันของ CA ที่ยาวมากกว่า 16 ตัว ส่วน *CYP1A1**2C นั้นไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EGFR-TKI³² ส่วนความสัมพันธ์ของการแปรผันของยีน *CYP1A1* กับอาการไม่พึงประสงค์นั้นยังไม่มีการศึกษา

สำหรับเอนไซม์ CYP1A2 นั้นมีการศึกษาที่พบว่า *CYP1A2**1F ที่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ ส่งผลต่อการขจัดยา erlotinib ทำให้ระดับยาลดลง³³ มีการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC คนไทย ที่แสดงให้เห็นถึงการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP1A2* ต่อการตอบสนองต่อยาอย่างชัดเจน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib 80 mg เพียงอย่างเดียว วันละครั้ง พบว่า มีการเพิ่มอัตราการเกิด bullous dermatitis ในผู้ป่วยที่มียีน *CYP1A2* rs762551 (C/C) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.006$) และพบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP1A2* rs2069514 (A/A) จะมี time to treatment failure (TTF) เพียง 3 เดือน ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ wild type และ heterozygous mutant ($p < 0.001$)³⁴ แต่เอนไซม์ CYP1A2 ยังถูกเหนี่ยวนำให้เพิ่มจำนวนขึ้นในคนที่สูบบุหรี่³⁵ ทำให้ปัจจัยการสูบบุหรี่มีผลรบกวนการทำงานของเอนไซม์

และการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นการศึกษาการแปรผันของเอนไซม์นี้จึงยังมีความซับซ้อน

2.2 เอนไซม์ CYP2A6

เอนไซม์ CYP2A6 ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา osimertinib ประมาณร้อยละ 15.50¹⁴ ยีน *CYP2A6* มีการแปรผันที่หลากหลายพบทั้ง การเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (SNPs) เช่น *2, *9, การลบยีนทั้งหมดและบางส่วน เช่น *4, ยีนไฮบริดกับ *CYP2A7* เช่น *12 และการแปลงยีน เช่น *46 การแปรผันที่พบว่ามีผลสำคัญต่อการทำงานของเอนไซม์ ได้แก่ *CYP2A6**4³⁶ จากการศึกษาการใช้ยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP2A6**4 มีการเพิ่มอัตราการเกิดอาการท้องเสียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งส่งผลให้ต้องลดขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังพบอีกว่าผู้ป่วยกลุ่ม *CYP2A6* rs28399433 mutant-type (C/C) มี PFS 6 เดือน ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม A/A และ A/C (33.30 และ 42.00 ตามลำดับ)³⁴

2.3 เอนไซม์ CYP2C9

เอนไซม์ CYP2C9 ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา osimertinib ประมาณร้อยละ 12.00¹⁴ ยีน *CYP2C9* มีความแปรผันที่หลากหลาย โดย star genotype ที่สำคัญคือ *CYP2C9**2 (rs1799853) และ *CYP2C9**3 (rs1057910) ซึ่งจะมีผลทำให้เอนไซม์ทำงานลดลง สำหรับ *2 จะพบในคนเชื้อชาติ คอเคเซียน ร้อยละ 10-20 แต่พบได้น้อยในคนเอเชีย (ร้อยละ 1-3) และแอฟริกัน (ร้อยละ 0-6)³⁷ ส่วน *3 สามารถพบได้ในคนเอเชียถึงร้อยละ 10³⁸ จากการศึกษาการใช้ยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C9* rs1057910 (C/C) สัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ acneiform rash อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินอกจากนี้ rs1057910 (A/C) ยังสัมพันธ์กับผลการรักษาโดยพบ TTF และ PFS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ wild type (C/C) (14 เดือนกับ 23 เดือน และ 24 เดือนกับ 42 เดือน ตามลำดับ)³⁴

2.4 เอนไซม์ CYP2D6

เอนไซม์ CYP2D6 ถูกแปลรหัสมาจากยีน *CYP2D6* ซึ่งมีขนาดค่อนข้างใหญ่โดยจะอยู่บน chromosome คู่ที่ 22 ร่วมกับ pseudo genes *CYP2D8* และยีน *CYP2D7* โดยพบว่ายีน *CYP2D6* มีความแปรผันที่หลากหลายแบ่งเป็น star genotype มีลักษณะ star genotype ที่พิเศษเช่น *5 ที่พบการขาดหายไปของยีน *CYP2D6* ทั้งยีนส่งผลให้ไม่มีการทำงานของเอนไซม์นี้เลย และยังพบการผันแปรแบบเพิ่มจำนวนยีน (duplication) สำหรับการแปลผลลักษณะปรากฏ หรือ การทำงาน (Predicted phenotype) ของเอนไซม์ CYP2D6 ได้มีแนวทางการแปลผลโดยคิดตามผลรวมคะแนน โดยจะเป็นการนำคะแนนของ 2 อัลลีลมารวมกันหากได้เท่ากับ 0 จะแปลเป็น PM หากมีค่าอยู่ระหว่าง 0 – 1.25 จะแปลเป็น IM หากอยู่ระหว่าง 1.25-2.25 จะแปลเป็น EM หากมากกว่า 2.25

จะแปลเป็น UM^{39,40} มีหลายงานวิจัยที่ประเมินความสัมพันธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา gefitinib เช่น ผื่นหรือพิษต่อตับในคนที่มี CYP2D6 predicted phenotype เป็นแบบที่มีการทำงานที่ลดลง มีงานวิจัยในคนญี่ปุ่นที่พบว่าคนที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 แบบ EM และ IM จะมีระดับยาที่ออกฤทธิ์ในเลือดสูง แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์⁴¹ แต่มีอีกงานวิจัยในคนญี่ปุ่นที่พบว่าคนที่มียีน *CYP2D6* *10/*10 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นมากในการใช้ยา gefitinib⁴² ซึ่งคล้ายกับอีกการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ชาวญี่ปุ่นจำนวน 60 รายที่พบการเกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ CYP2D6 เป็นแบบ PM มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ PM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *CYP2D6* PM vs. non-PM: 80.0% vs. 27.3%, P = 0.0364)⁴³ มีอีกงานวิจัยที่แสดงถึงระดับยา gefitinib ในเลือดที่สูงในคนที่มี CYP2D6 predicted phenotype เป็นแบบ EM เมื่อเทียบกับในคนที่เป็นแบบ PM⁴⁴ พบบางงานวิจัยในผู้ป่วย NSCLC ชาวเอเชีย 2 งานวิจัยที่ประเมินผลของยีน *CYP2D6* *5 และ *10 กับอาการเกิดพิษจากยา gefitinib แต่ปรากฏว่าไม่พบความต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดอาการท้องเสีย ผื่นผิวหนัง หรือการเกิดพิษต่อตับ^{45,46} ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มียานวิจัยที่ประเมินถึงการตอบสนองที่ดีทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้กับการแปรผันของยีน *CYP2D6*

2.5 เอนไซม์ CYP3A4/CYP3A5

เอนไซม์ CYP3A4 เป็นอีกตัวที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา กลุ่ม EGFR-TKIs ซึ่งการแปรผันของยีน *CYP3A4* นั้นแสดงถึงการทำงานของเอนไซม์ที่แตกต่างกัน การศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ *CYP3A4* กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม EGFR-TKIs ยังให้ผลไม่ชัดเจน มีเพียงการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา erlotinib ในคนเกาหลีกับการแปรผันของยีน *CYP3A4* แต่ก็ไม่พบความแตกต่างของค่าปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด (Area under the time-concentration curve; AUC) และความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (Cmax) จากการแปรผันของยีน *CYP3A4* แต่ละแบบ⁴⁷ ส่วนการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยา gefitinib, osimertinib และ mobocertinib ในยีน *CYP3A4* นั้นยังมีจำกัดอยู่ มีเพียง 1 การศึกษาของยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP3A4* rs28371759 (A/G) สัมพันธ์กับการเกิด QTc prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁴

สำหรับเอนไซม์ CYP3A5 นั้นมีเพียง *CYP3A5**3 เท่านั้นที่มีการศึกษาทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์กับยา gefitinib การศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB-IV ชาวเอเชียจำนวน 31 ราย ไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาทั้งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และการตอบสนองที่ดีทางคลินิก⁴⁵ แต่การศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ชาวญี่ปุ่นจำนวน 60 ราย นั้นพบการเกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ CYP3A5

เป็นแบบ PM มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ PM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CYP3A5 PM vs. non-PM: 48.4% vs. 13.8%, $P = 0.0069$)⁴³

3. Drug transporters

โปรตีนนำส่ง P-gp และ BCRP อยู่ในกลุ่มของ ATP-binding cassette (ABC) transporters และถูกแปลรหัสมาจากยีน *ABCB1* และ *ABCG2* ตามลำดับ⁴⁸ P-gp และ BCRP พบมากที่ผนังลำไส้และผนังกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) เพื่อป้องกันการแพร่ผ่านของสารแปลกปลอมผ่านเนื้อเยื่อเข้าไปในกระแสเลือด และระบบประสาทส่วนกลาง ตามลำดับ⁴⁹ การแปรผันของ *ABCB1* และ *ABCG2* พบว่ามีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ P-gp และ BCRP ตามลำดับหากการแปรผันของ *ABCB1* และ *ABCG2* ทำให้การแสดงออกของ P-gp และ BCRP เพิ่มขึ้น อาจทำให้ส่งผลต่อชีวประสิทธิภาพของยาที่สามารถจับกับ P-gp และ BCRP ได้ มีค่าลดลง เช่น gefitinib, erlotinib, afatinib และ osimertinib เนื่องจากระดับยาในกระแสเลือดลดลง⁵⁰ ในทางกลับกันหากการแสดงออกของ P-gp และ BCRP ลดลงจะทำให้ค่าชีวประสิทธิภาพของยาเพิ่มขึ้น และทำให้ความเป็นพิษของยาเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน⁵¹

3.1 โปรตีน P-gp/ABCB1

Endo-Tsukude และคณะได้นำเสนอประเด็นการเกิดผื่นที่มากขึ้นในคนญี่ปุ่นที่มียีน *ABCB1* 1236C > T แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵² มี 1 การศึกษาในผู้ป่วย stage III-IV NSCLC ชาวเอเชียจำนวน 50 รายที่รักษาด้วยยา erlotinib พบความสัมพันธ์ของ haplotype *ABCB1* rs1045642-TT; rs2032582-TT; rs1128503-TT ที่สัมพันธ์กับระดับยา EGFR-TKI ในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา แต่ไม่ได้มีการประเมินด้านการตอบสนองที่ดีทางคลินิกกับการแปรผันใน haplotype นี้⁵¹

3.2 โปรตีน BCRP/ABCG2

การศึกษาของ Fukudo และคณะพบว่าคนญี่ปุ่นที่มียีน *ABCG2* 421C > A มีระดับยา erlotinib ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอาการท้องเสีย⁵³ สอดคล้องกับการศึกษาของยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทยที่พบว่า A/A สัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Akasaka และคณะที่ศึกษาในคนญี่ปุ่นกลับไม่พบความเสี่ยงในการเกิดท้องเสียที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มียีน *ABCG2* 421C > A⁵⁴ แต่มีการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIV ชาวเอเชีย จำนวน 83 รายที่รักษาด้วยยา gefitinib แล้วพบว่ายีน *ABCG2* G→A, rs2231137 อัลลีล A ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ผื่นผิวหนัง⁵⁵ ส่วนการศึกษาในคนไทยนั้นพบว่าอาการท้องเสียสัมพันธ์กับยีน *ABCG2* rs2622604 (T/T)³⁴

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของยีน *ABCB1* และ *ABCG2* กับการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมอง ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ที่ใช้ยา osimertinib เมื่อวิเคราะห์ร่วมกันของจีโนไทป์ *ABCB1* 3435 CC และ/หรือ *ABCG2* 34 GA/AA พบว่ามีการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองโดยวัดจาก CNS disease-free survival (CNS-DFS) ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ *ABCB1* 3435 CT/TT และ *ABCG2* 34 GG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.28; 95% CI 0.11–0.73; $p = 0.009$) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดพิษแบบรุนแรงของยา osimertinib เมื่อจำแนกตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) มีอัตราที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ *ABCG2* 421CA/AA เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนนี้ (27.0% versus 16.5%; $p = 0.010$) ซึ่งการเกิดพิษที่รุนแรงนี้ส่งผลต่อการลดขนาดยา หยุดยา และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์⁵⁶

โปรตีน P-gp และ BCRP ที่มีการทำงาน และการแสดงออกเพิ่มขึ้นที่ผนังกั้นระหว่างเลือดกับสมอง อาจทำให้การนำส่ง EGFR-TKIs เข้าระบบประสาทส่วนกลางลดลง การศึกษาในหลอดทดลองและ การศึกษาเบื้องต้นทางคลินิกของยา gefitinib, erlotinib, และ osimertinib^{9,15,57} แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ P-gp และ BCRP จะมีปริมาณยาผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางลดลง ซึ่งจะส่งผลต่อผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองมีการตอบสนองต่อยาที่แย่ง ในทางกลับกันการลดลงของ P-gp และ BCRP ในทางทฤษฎีแล้วจะเพิ่มความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ตารางที่ 1 งานวิจัยแสดงความสัมพันธ์ของเภสัชพันธุศาสตร์กับผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ ยากลุ่ม EGFR-TKIs

ยีน และการแปรผัน	ประเทศที่ ศึกษา	ขนาด กลุ่ม ตัวอย่าง	ยาที่ศึกษา	ผลการศึกษาด้าน ประสิทธิภาพ	ผลการศึกษาด้าน ความปลอดภัย	ผู้วิจัย
<i>EGFR</i> -216 rs712829	สหรัฐอเมริกา	92 คน	Gefitinib	อัลลีล T สัมพันธ์กับอัตรา การคงชีพของโรคที่เพิ่มขึ้น หรือการตอบสนองที่ดี อัลลีล T ร่วมกับ การซ้ำกัน ของ CA ล้วนๆ (< 16 CA) พบ ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ PFS ยึด ระยะเวลา OS	การเกิดผื่นแพ้ ผิวหนัง และอาการ ท้องเสีย	Liu G et al, 2008
*1 (-216G/-191C)	อิตาลี	175 คน	Gefitinib	*1 สัมพันธ์กับการตอบสนอง ที่ดีของ OS และ PFS		Gregorc V et al, 2008
	เยอรมันนี	109 คน	Erlotinib Gefitinib Cetuximab Panitumumab		GC สัมพันธ์กับการ เกิดผื่นแพ้ผิวหนัง ที่ต่ำ	Parmar S et al, 2013
497G>A (rs11543848)	เยอรมันนี	109 คน	Erlotinib Gefitinib Cetuximab Panitumumab		อัลลีล A สัมพันธ์ กับการเกิดผื่นแพ้ ผิวหนังที่ต่ำ	Parmar S et al, 2013
intron 1 CA repeats (rs11568315)	ไต้หวัน	52 คน	Gefitinib		การซ้ำกันของ CA สายยาว (> 16 CA) ลดความเสี่ยง ต่อการเกิดผื่นแพ้ ผิวหนัง	Huang C-L et al, 2009
	จีน	84 คน	Gefitinib	การซ้ำกันของ CA ล้วนๆ (< 16 CA) ส่งผลให้มีการ ตอบสนองที่ดีของ OS และ PFS		Ma F et al, 2009
<i>CYP1A1</i> *2A	จีน	115 คน	Gefitinib Erlotinib	ผู้ป่วยที่มี <i>CYP1A1</i> *2A-TT จะมีการตอบสนองต่อการ รักษาที่ดี และ OS ที่ดีกว่า CT/CC และเมื่อวิเคราะห์ร่วมกับการ ซ้ำกันของ CA ล้วนๆ (< 16 CA) จะมีการตอบ สนองที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ <i>CYP1A1</i> T/C หรือ C/C allele และ intron 1 CA repeats > 16 CA		Nie Q et al, 2011

ยีน และการแปรผัน	ประเทศที่ ศึกษา	ขนาด กลุ่ม ตัวอย่าง	ยาที่ศึกษา	ผลการศึกษาด้าน ประสิทธิภาพ	ผลการศึกษาด้าน ความปลอดภัย	ผู้วิจัย
CY- P1A2	rs762551	ไทย	63 คน	Osimertinib	เพิ่มอัตราการเกิด bul- lous dermatitis ในผู้ ป่วยกลุ่ม C/C จากการ ใช้ยา osimertinib	Majam T et al, 2023
	rs2069514	ไทย	63 คน	Osimertinib	TTF ลดลงในผู้ป่วยที่มี ยีน CYP1A2 rs2069514 (A/A)	
CY- P2A6	*4	ไทย	63 คน	Osimertinib	เพิ่มอัตราการเกิด อาการท้องเสียในผู้ป่วย ที่ใช้ยา osimertinib	Majam T et al, 2023
	rs28399433	ไทย	63 คน	Osimertinib	มี PFS ลดลงในผู้ป่วยกลุ่ม C/C เมื่อเทียบกับกลุ่ม A/A และ A/C	
CY- P2C9	*3 (rs1057910)	ไทย	63 คน	Osimertinib	A/C สัมพันธ์กับ TTF และ PFS ที่ลดลงเทียบกับ C/C	Majam T et al, 2023
CY- P2D6		ญี่ปุ่น	60 คน	Gefitinib	พบการเกิดพิษต่อตับ อย่างรุนแรงในผู้ป่วย ที่มีการทำงานของ CYP2D6 เป็นแบบ PM มากกว่ากลุ่มที่ ไม่ใช่ PM	Sugiyama E et al, 2015
	*10	ญี่ปุ่น	289 คน	Gefitinib Erlotinib	ผู้ป่วยกลุ่ม *10/*10 มี ความเสี่ยงมากต่อการ เกิดผื่นจากการใช้ยา gefitinib	Suzumura T et al, 2012
CY- P3A4	rs28371759	ไทย	63 คน	Osimertinib	ผู้ป่วยกลุ่ม A/G สัมพันธ์กับการเกิด QTc prolongation	Majam T et al, 2023
CY- P3A5		ญี่ปุ่น	60 คน	Gefitinib	พบการเกิดพิษต่อตับ อย่างรุนแรงในผู้ป่วย กลุ่ม PM มากกว่ากลุ่ม ที่ไม่ใช่ PM	Sugiyama E et al, 2015
ABCB1	1236C>T	ญี่ปุ่น	50 คน	Erlotinib	การเกิดผื่นที่มากขึ้น	Endo- Tsukude C et al, 2018
		ญี่ปุ่น	50 คน	Erlotinib	haplotype ABCB1 rs1045642-TT; rs2032582-TT; rs1128503-TT สัมพันธ์กับระดับยา erlotinib ในเลือดที่ เพิ่มสูงขึ้น และการเพิ่ม ความเสี่ยงในการเกิด พิษจากยา	Hamada A et al, 2012
	3435C>T	เนเธอร์แลนด์	572 คน	Osimertinib	ABCB1 3435CC และ/ หรือ ABCG2 34GA/ AA มี CNS-DFS น้อย กว่าเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ ABCB1 3435CT/TT และ ABCG2 34GG	Veerman GDM et al, 2023

ยีน และการแปรผัน	ประเทศที่ ศึกษา	ขนาด กลุ่ม ตัวอย่าง	ยาที่ศึกษา	ผลการศึกษาด้าน ประสิทธิภาพ	ผลการศึกษาด้าน ความปลอดภัย	ผู้วิจัย
ABCG2 421C>A	ญี่ปุ่น	88 คน	Erlotinib		มีระดับยา erlotinib ในเลือดที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้น ของอาการท้องเสีย	Fukudo M et al, 2013
	ไทย	63 คน	Osimertinib		จีนไทป์ A/A สัมพันธ์ กับอัตราการเกิดอาการ ปวดกล้ามเนื้อ	Majam T et al, 2023
	เนเธอร์แลนด์	572 คน	Osimertinib		มีอัตราการเกิดพิษแบบ รุนแรงสูงกว่าในผู้ป่วย ที่มีจีนไทป์ ABCG2 421CA/AA เทียบ กับกลุ่มที่ไม่เกิดการ แปรผันทางพันธุกรรม	Veerman GDM et al, 2023
rs2231137	ญี่ปุ่น	83 คน	Gefitinib		อัลลีล A สัมพันธ์กับ การเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ผิวหนัง	Tamura M et al, 2012
rs2622604	ไทย	63 คน	Osimertinib		จีนไทป์ T/T สัมพันธ์ กับอาการท้องเสีย	Majam T et al, 2023

อภิปราย และสรุป

ยาในกลุ่ม EGFR-TKIs เป็นยารักษาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย NSCLC ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของตัวรับ EGFR ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ของโปรตีนตัวรับ EGFR ยีน *EGFR* มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจหาการกลายพันธุ์หรือการแสดงออกมากเกินไป (overexpression) ของ *EGFR* ซึ่งเป็น driver mutation ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดนี้ตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย การตรวจหา *EGFR* mutation เป็นขั้นตอนสำคัญที่ช่วยในการวางแผนการรักษาและการใช้ยาเฉพาะบุคคลที่เหมาะสม⁵ จากหลายๆ การศึกษาพบว่า การแปรผันของยีน *EGFR* ที่แปลรหัสโปรตีน EGFR ซึ่งเป็นเป้าหมายของยารักษาในกลุ่มนี้นั้น มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนในด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงบทบาทการเป็นปัจจัยพยากรณ์ (prognostic factor) ทั้งด้านการตอบสนองที่ดีทางคลินิก ทั้งประสิทธิภาพในการยืดระยะเวลาการรอดชีพ (overall survival; OS) ระยะเวลาการชะลอการดำเนินไปของโรค (progression free survival; PFS) และด้านการดื้อต่อยาในกลุ่ม EGFR-TKIs รวมถึง ความสัมพันธ์ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น การเกิดผื่นผิวหนัง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการใช้ข้อมูลจากการศึกษาเหล่านี้ในทางปฏิบัติ เช่น การกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของการรักษา การปรับขนาดยาเพื่อติดตามการรักษาทั้งทางด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย เนื่องด้วยการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติยังมีข้อจำกัด เช่น การเก็บชิ้นเนื้อเพื่อตรวจยีนยังมีความซับซ้อน และมีวิธีการที่ยุ่งยากทำให้ยังมีข้อจำกัดในการนำไปใช้จริง

ส่วนการแปรผันของยีนใน germline ที่สำคัญคือยีนที่แปลรหัส CYP450 ซึ่งยาในกลุ่มนี้แต่ละตัวสามารถถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ได้หลายตัวทำให้ความแตกต่างในการทำงานของเอนไซม์ยังไม่แสดงผลต่อการออกฤทธิ์ของยาที่ชัดเจน รวมไปถึงการแปลผลการทำงานของเอนไซม์จากยีนอาจมีความผิดพลาดได้จากการแบ่งกลุ่ม predicted phenotype ที่ไม่เหมาะสม ดังนั้นปัจจุบันจึงยังไม่มีแนวทางการใช้ขนาดยาที่สามารถปรับตาม predicted phenotype ได้ ในด้านการแปรผันของยีนที่แปลรหัสโปรตีนนำส่งยานั้นพบเพียงยีน *ABCB1* และ *ABCG2* ที่แปลรหัสโปรตีน P-gp และ BCRP ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่เนื่องจาก P-gp และ BCRP ยังสามารถพบได้ในเซลล์มะเร็ง หาก P-gp และ BCRP ทำงาน หรือมีจำนวนเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เกิดการดื้อยา และทำให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ ดังนั้นข้อมูลการศึกษาในตอนนี้จึงยังไม่ได้สนับสนุนบทบาทของเภสัชพันธุศาสตร์ในการกำหนดขนาดยา หรือปรับปริมาณยาของยาในกลุ่ม EGFR-TKIs

บทความนี้ได้รวบรวมงานวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการแปรผันของยีนทั้งในส่วน of germline และ somatic ต่อการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม EGFR-TKIs ในทุกรุ่น ทั้งด้านการตอบสนองที่ดี และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และมีการรวบรวมข้อมูลการวิจัยจากหลายเชื้อชาติรวมถึงการศึกษาปัจจุบันในคนไทย ซึ่งในปัจจุบันบทความหรือการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ยังมีน้อยโดยเฉพาะในคนไทย ซึ่งจากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นได้ว่ายังไม่ได้มีการกำหนดแนวทางปฏิบัติในการใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยาในกลุ่ม EGFR-TKIs ทั้งในแนวทางการรักษาเฉพาะโรคหรือแนวทางของ Clinical

Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) ⁵⁸ อย่างไรก็ตามการแปรผันของยีนที่แปลรหัส CYP450 ได้แก่ *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* และ *CYP3A5* ที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลงส่งผลต่อระดับยาในเลือดที่สูงขึ้น และการแปรผันของยีน *ABCG2* ที่แปลรหัสโปรตีนนำส่ง BCRP ที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือดที่สูงขึ้น พบว่าทั้งหมดแสดงให้เห็นผลที่ชัดเจนในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งได้รวบรวมไว้ในบทความนี้ แต่ในทางกลับกันหากการแปรผันเหล่านี้ทำให้การทำงานของโปรตีนเพิ่มขึ้นก็ส่งผลให้การรักษาที่ลดลงเช่นกัน ดังนั้นหากจะนำข้อมูลเหล่านี้ไปปรับใช้ในเวชปฏิบัติควรทำการศึกษเพิ่มเติมในการหาขนาดยาที่เหมาะสมตามการทำงานของยีนเพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และให้ผลการรักษาที่ดี แต่ทั้งนี้ควรมีการเก็บข้อมูลในกลุ่มคนที่มากขึ้น และทำการศึกษเป็นกลุ่มในเชื้อชาติที่มีการแปรผันของยีนที่ใกล้เคียงกัน หรือศึกษาเฉพาะในเชื้อชาติที่มีการแปรผันของยีนแตกต่างกัน เพื่อหาแนวทางการปรับใช้ขนาดยาในแต่ละเชื้อชาติตามการแปรผันทางพันธุกรรมเพื่อนำไปสู่การกำหนดเป็นแนวทางการรักษาตามเภสัชพันธุศาสตร์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chang YS, Choi CM, Lee JC. Mechanisms of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance and Strategies to Overcome Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(4):248-256. doi:10.4046/trd.2016.79.4.248
2. Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer*. 2021;2(4):377-391. doi:10.1038/s43018-021-00195-8
3. da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:49-69. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130206
4. Kucharczuk CR, Ganetsky A, Vozniak JM. Drug-Drug Interactions, Safety, and Pharmacokinetics of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):189-200.
5. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(43):75712-75726. Published 2017 Aug 9. doi:10.18632/oncotarget.20095
6. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35(3):259-280. doi:10.1002/hon.2335
7. McKillop D, McCormick AD, Millar A, Miles GS, Phillips PJ, Hutchison M. Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib. *Xenobiotica*. 2005;35(1):39-50. doi:10.1080/00498250400026464
8. Alfieri RR, Galetti M, Tramonti S, et al. Metabolism of the EGFR tyrosin kinase inhibitor gefitinib by cytochrome P450 1A1 enzyme in EGFR-wild type non small cell lung cancer cell lines. *Mol Cancer*. 2011;10:143. Published 2011 Nov 23. doi:10.1186/1476-4598-10-143
9. Vlaming ML, Läppchen T, Jansen HT, et al. PET-CT imaging with [(18)F]-gefitinib to measure Abcb1a/1b (P-gp) and Abcg2 (Bcrp1) mediated

- drug-drug interactions at the murine blood-brain barrier. *Nucl Med Biol.* 2015;42(11):833-841. doi:10.1016/j.nucmedbio.2015.07.004
10. Svedberg A, Vikingsson S, Vikström A, et al. Erlotinib treatment induces cytochrome P450 3A activity in non-small cell lung cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(8):1704-1709. doi:10.1111/bcp.13953
 11. White-Koning M, Civade E, Georger B, et al. Population analysis of erlotinib in adults and children reveals pharmacokinetic characteristics as the main factor explaining tolerance particularities in children. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4862-4871. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3278
 12. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(3): 235-250. doi:10.1007/s40262-016-0440-1
 13. Bello CL, LaBadie RR, Ni G, Boutros T, McCormick C, Ndongo MN. The effect of dacomitinib (PF-00299804) on CYP2D6 activity in healthy volunteers who are extensive or intermediate metabolizers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):991-997. doi:10.1007/s00280-011-1793-7
 14. Dickinson PA, Cantarini MV, Collier J, et al. Metabolic Disposition of Osimertinib in Rats, Dogs, and Humans: Insights into a Drug Designed to Bind Covalently to a Cysteine Residue of Epidermal Growth Factor Receptor. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(8):1201-1212. doi:10.1124/dmd.115.069203
 15. van Hoppe S, Jamalpoor A, Rood JJM, et al. Brain accumulation of osimertinib and its active metabolite AZ5104 is restricted by ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2 (breast cancer resistance protein). *Pharmacol Res.* 2019;146:104297. doi:10.1016/j.phrs.2019.104297
 16. Zhang S, Jin S, Griffin C, et al. Effects of Itraconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of Mobocertinib (TAK-788), an Oral Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(9):1044-1053. doi:10.1002/cpdd.967
 17. Shah R, Lester JF. Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clash of the Generations. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(3): e216-e228. doi:10.1016/j.clcc.2019.12.003
 18. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2006;11(3): 190-198. doi:10.1007/s10147-006-0583-4
 19. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52(4):345-347. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x
 20. Patel JN, Mandock K, McLeod HL. Clinically relevant cancer biomarkers and pharmacogenetic assays. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(1):65-72. doi:10.1177/1078155212473862
 21. Jimeno A, Hidalgo M. Pharmacogenomics of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1766(2):217-229. doi:10.1016/j.bbcan.2006.08.008
 22. Liu W, Innocenti F, Wu MH, et al. A Functional Common Polymorphism in a Sp1 Recognition Site of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Promoter. *Cancer Research.* 2005; 65(1):46-53. doi:10.1158/0008-5472.46.65.1
 23. Liu G, Gurubhagavatula S, Zhou W, et al. Epidermal growth factor receptor polymorphisms and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(2):129-138. doi:10.1038/sj.tpj.6500444
 24. Gregorc V, Hidalgo M, Spreafico A, et al. Germline polymorphisms in EGFR and survival in patients with lung cancer receiving gefitinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(3): 477-484. doi:10.1038/sj.clpt.6100320
 25. Parmar S, Schumann C, Rüdiger S, et al. Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(2):181-188. doi:10.1038/tpj.2011.51
 26. Huang CL, Yang CH, Yeh KH, et al. EGFR intron 1 dinucleotide repeat polymorphism is associated with the occurrence of skin

- rash with gefitinib treatment. *Lung Cancer*. 2009;64(3):346-351. doi:10.1016/j.lungcan.2008.09.009
27. Ma F, Sun T, Shi Y, et al. Polymorphisms of EGFR predict clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with Gefitinib. *Lung Cancer*. 2009;66(1):114-119. doi:10.1016/j.lungcan.2008.12.025
 28. Moriai T, Kobrin MS, Hope C, Speck L, Korc M. A variant epidermal growth factor receptor exhibits altered type alpha transforming growth factor binding and transmembrane signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(21):10217-10221. doi:10.1073/pnas.91.21.10217
 29. Sasaki H, Okuda K, Shimizu S, et al. EGFR R497K polymorphism is a favorable prognostic factor for advanced lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(2):313-318. doi:10.1007/s00432-008-0464-5
 30. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics*. 2010;4(4):278-281. doi:10.1186/1479-7364-4-4-278
 31. Kiyohara C, Nakanishi Y, Inutsuka S, et al. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics*. 1998;8(4):315-323. doi:10.1097/00008571-199808000-00005
 32. Nie Q, Yang XN, An SJ, et al. CYP1A1*2A polymorphism as a predictor of clinical outcome in advanced lung cancer patients treated with EGFR-TKI and its combined effects with EGFR intron 1 (CA)_n polymorphism. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1962-1970. doi:10.1016/j.ejca.2011.04.018
 33. Evelina Cardoso, Guidi M, Khoudour N, et al. Population Pharmacokinetics of Erlotinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: Its Application for Individualized Dosing Regimens in Older Patients. *Clin Ther*. 2020; 42(7):1302-1316. doi:10.1016/j.clinthera.2020.05.008
 34. Majam T, Sukasem C, Reungwetwattana T, et al. CYP450 and drug efflux transporters polymorphism influence clinical outcomes of Thai osimertinib-treated non-small cell lung cancer patients. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1222435. Published 2023 Nov 6. doi:10.3389/fphar.2023.1222435
 35. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):917-926. doi:10.1097/JTO.0000000000000191
 36. PharmVar. CYP2A6. Accessed 30 July 2024. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2A6>
 37. PharmGKB. Very Important Pharmacogene: CYP2C9. Accessed 30 July 2024. <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166169913>
 38. PharmGKB. CYP2C9*3. Accessed 30 July 2024. <https://www.pharmgkb.org/haplotype/PA165816544>
 39. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):234-242. doi:10.1038/sj.clpt.6100406
 40. PharmGKB. Gene Reference Materials for CYP2D6. Accessed 31 January 2023. <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>
 41. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, et al. Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib. *Med Oncol*. 2016;33(6):57. doi:10.1007/s12032-016-0773-5
 42. Suzumura T, Kimura T, Kudoh S, et al. Reduced CYP2D6 function is associated with gefitinib-induced rash in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:568. Published 2012 Dec 4. doi:10.1186/1471-2407-12-568
 43. Sugiyama E, Umemura S, Nomura S, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on severe hepatotoxicity induced by EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with

- non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2015;90(2):307-313. doi:10.1016/j.lungcan.2015.08.004
44. Swaisland HC, Cantarini MV, Fuhr R, Holt A. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(6):633-644. doi:10.2165/00003088-200645060-00006
 45. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, Miura H, Ito H, Miura M. Relationship Among Gefitinib Exposure, Polymorphisms of Its Metabolizing Enzymes and Transporters, and Side Effects in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(4): 274-281. doi:10.1016/j.clcc.2014.12.004
 46. Takimoto T, Kijima T, Otani Y, et al. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(5):502-507. doi:10.1016/j.clcc.2013.03.003
 47. Choi HG, Jeon JY, Im YJ, et al. Pharmacokinetic properties of two erlotinib 150 mg formulations with a genetic effect evaluation in healthy Korean subjects. *Clin Drug Investig*. 2015;35(1): 31-43. doi:10.1007/s40261-014-0248-4
 48. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res*. 2001;42(7):1007-1017.
 49. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(16):1295-1302. doi:10.1093/jnci/92.16.1295
 50. Sakamoto S, Sato K, Takita Y, et al. ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Invest New Drugs*. 2020;38(6):1687-1695. doi:10.1007/s10637-020-00946-x
 51. Hamada A, Sasaki J, Saeki S, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with erlotinib pharmacokinetics and toxicity in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*. 2012;13(5):615-624. doi: 10.2217/pgs.11.176
 52. Endo-Tsukude C, Sasaki JI, Saeki S, et al. Population Pharmacokinetics and Adverse Events of Erlotinib in Japanese Patients with Non-small-cell Lung Cancer: Impact of Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes and Transporters. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(1):47-56. doi:10.1248/bpb.b17-00521
 53. Fukudo M, Ikemi Y, Togashi Y, et al. Population pharmacokinetics /pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(7):593-609. doi:10.1007/s40262-013-0058-5
 54. Akasaka K, Kaburagi T, Yasuda S, et al. Impact of functional ABCG2 polymorphisms on the adverse effects of gefitinib in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(4): 691-698. doi:10.1007/s00280-009-1211-6
 55. Tamura M, Kondo M, Horio M, et al. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG2, ABCB1) and gefitinib toxicity. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74(1-2):133-140.
 56. Veerman GDM, Boosman RJ, Jebbink M, et al. Influence of germline variations in drug transporters ABCB1 and ABCG2 on intracerebral osimertinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer. *EClinicalMedicine*. 2023;59: 101955. Published 2023 Apr 13. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101955
 57. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Invest New Drugs*. 2012;30(2): 443-449. doi:10.1007/s10637-010-9569-1
 58. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines. Accessed 30 July 2024. <https://cpicpgx.org/guidelines/>

การอ้างอิง

ปนัดดา เดชวงศ์ญา, นพดล นันต๊ะมูล, ญัฐพรินทร์ แพทยานนท์, อัครวิน ดาตุเคล. เภสัชพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากลุ่ม Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs). *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2567; 6(3): 140-154. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/261964>

Dechwongya P., Nuntamool N., Phattayanon N., Dadookel A. Pharmacogenomics and the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs). *J Chulabhorn Royal Acad*. 2024; 6(3): 140-154. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/261964>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/261964>



Academic article

การแพทย์ทางไกลสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม Telemedicine for Patients with Advanced Cancer

ฤชตา โมเหล็ก¹, จอมธนา ศิริไพบุณย์², สัจจินดา เกรียงสมุทร¹,
สิริขวัญ รสมนตรี¹ และพงศ์ธารา วิจิตเวชไพศาล*

Ruechuta Molek, Jomtana Siripaibun, Sujinda Kreangsamut,
Sirikhwan Rotmontri, Phongthara Vichitvejpaisal*

¹งานการพยาบาลผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์
Division of Inpatient, Chulabhorn Hospital,
Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand

²งานอายุรศาสตร์ มะเร็งวิทยา ศูนย์มะเร็งวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์
Division of Medical Oncology Chulabhorn Hospital,
Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand

³ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
³ Department of Anesthesiology,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University,

*Corresponding Author, e-mail: phongthara@gmail.com

Received: 31 March 2023; Revised: 12 September 2024; Accepted: 13 September 2024

บทคัดย่อ

มะเร็งระยะลุกลามเป็นโรคร้ายแรง ที่ผู้ป่วยต้องเผชิญกับภาวะแทรกซ้อนในหลายระบบทั่วร่างกาย ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาดูแลอย่างใกล้ชิด ตลอดจนการประคับประคองเพื่อชะลอความรุนแรงของโรค และบรรเทาให้พ้นจากอาการทุกข์ทรมาน แม้ความก้าวหน้าทางการแพทย์ จะรุดหน้าไปอย่างรวดเร็ว แต่พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งยังคงลดลงไม่มาก ปัจจุบันการแพทย์ทางไกล ได้เริ่มเข้ามามีบทบาท เอื้อให้การสื่อสาร สารสนเทศทางการแพทย์ สามารถเข้าถึงทุกขั้นตอนการรักษาอย่างต่อเนื่อง ด้วยเทคโนโลยีดิจิทัล ผู้ป่วยสามารถขอคำแนะนำได้โดยตรงจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การดูแลจากทีมพยาบาลและสหสาขาวิชาชีพที่ครอบคลุมในทุกมิติ ตามสภาพเวลาจริงที่เป็นปัจจุบัน ทุกเวลา ทุกสถานที่ ที่มีเครือข่าย

อินเทอร์เน็ต ทั้งยังช่วยลดอัตราการกลับเข้ามารับการรักษา และการนอนโรงพยาบาลโดยไม่ได้คาดการณ์ล่วงหน้า จึงช่วยลดความแออัด การรักษาระยะห่าง การประหยัดเวลา และค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ส่งผลให้เกิดความพึงพอใจกับทุกฝ่าย โดยเฉพาะผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล ซึ่งนำไปสู่การให้บริการทางการแพทย์ที่มั่นคงและยั่งยืน อย่างไรก็ตาม การขยายตัวของระบบการแพทย์ทางไกลในเวชปฏิบัติ มีความจำเป็นที่บุคลากรทางด้านสาธารณสุขทุกระดับ ต้องพึงระวังในเรื่องจริยธรรม คุณธรรมอันดีงามของสังคม และจรรยาบรรณในวิชาชีพอย่างเคร่งครัด

คำสำคัญ: การแพทย์ทางไกล, โรคมะเร็งระยะลุกลาม

Abstract

Advanced cancer is a devastating disease that can cause various complications in different body systems. Patients with advanced cancer require sustained care to slow down the aggressive disease and relieve their symptoms. While high-tech medical interventions can provide support, they are often not sufficient to improve outcomes, as the death rate remains high. However, telemedicine has emerged as a promising solution to provide comprehensive and continuous care to these patients. By leveraging internet networks via digital technology, telemedicine enables patients to consult with specialists and multidisciplinary teams directly, covering all aspects of their care at the real-time fashion. Moreover, telemedicine can reduce unplanned hospital visits and readmission rates, alleviate overcrowding in hospitals, and save time and money while improving patient and caregiver satisfaction. Nonetheless, amidst the widespread adoption of telemedicine in clinical practice, all healthcare personnel must be aware of and adhere strictly to societal values, ethics, and professional etiquette.

Keywords: Telemedicine, Advanced cancer

มะเร็งเป็นโรคร้ายแรง ที่คร่าชีวิตมนุษย์เป็นอันดับต้นๆ องค์การอนามัยโลกระบุว่าในปีพ.ศ.2563 จากผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่จำนวน 19.3 ล้านคน¹ มีผู้เสียชีวิตประมาณ 10 ล้านคน สำหรับประเทศไทย โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 มาตั้งแต่ปีพ.ศ.2542² ถึงแม้การรักษาจะมีความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก แต่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยก็ยังคงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจพบเนื้องอก เมื่อโรคเข้าสู่ระยะลุกลามแล้ว³

ผู้ป่วยโรคมะเร็งทุกรายจำเป็นต้องเผชิญกับปัญหาทางด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ สังคม และจิตวิญญาณ รวมทั้งเกิดความวิตกกังวลกับระยะของโรค ภาวะแทรกซ้อน การรักษาที่ไม่หายขาด ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ภาระที่ตกอยู่กับบุคคลในครอบครัว และสภาพของตนเองที่เปลี่ยนแปลงไป⁴ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีโรคแทรกซ้อนเรื้อรังร่วมด้วย⁵ ทำให้เมื่อต้องเข้ารับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ หรือการรักษาผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดและการฉายแสง เช่น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion) หรือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและอาการไข้ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด (febrile neutropenia) ผู้ป่วยมักมีภาวะติดเชื้อมากขึ้น อาการปวด หายใจหอบเหนื่อย ความผิดปกติของเกลือแร่ในร่างกาย การ

ทำงานของไตบกพร่อง และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป^{6,7} ด้วยเหตุนี้ ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด เพื่อชะลอความรุนแรงของโรค บรรเทาอาการทุกข์ทรมานต่างๆ ให้สามารถใช้ชีวิตประจำวันด้วยความมั่นใจอย่างมีคุณภาพมีความสุข จนกระทั่งวาระสุดท้ายของชีวิต⁸

ในขั้นตอนของการดูแลผู้ป่วยนั้นพบว่า ผู้ป่วยและญาติยังขาดแหล่งความรู้ การให้คำปรึกษาเฉพาะกาล ด้วยสาเหตุข้อจำกัดหลายประการ อาทิ ที่ตั้งของหน่วยบริการใกล้บ้าน ศักยภาพในการดูแลตนเองของผู้ป่วย ข้อจำกัดของญาติและสมาชิกในครอบครัวที่ต้องทำงานหาเลี้ยงชีพ ตลอดจนข้อจำกัดด้านทรัพยากร การสาธารณสุข บุคลากร และอุปกรณ์ทางการแพทย์ ไม่พอเพียงในการรองรับจำนวนผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นทุกปี⁹

ปัจจุบัน เทคโนโลยีดิจิทัล (Digital technology) การเชื่อมสรรพสิ่งด้วยเครือข่ายอินเทอร์เน็ต (Internet of Things, IoT) ได้เอื้ออำนวยให้เกิดการสื่อสารสารสนเทศทางการแพทย์อย่างไร้พรมแดน ผ่านวิดีโอทัศน์ (Video call) เรียกว่า การแพทย์ทางไกล (Telemedicine) มาใช้ในงานบริการสุขภาพอย่างแพร่หลายทั้งในประเทศและต่างประเทศ¹⁰ ซึ่งเป็นช่องทางที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษา (accessibility) ได้อย่างทั่วถึง ผู้ป่วยและญาติได้รับคำแนะนำ การเสริมแรงที่ถูกต้อง แม่นยำ สะดวก ประหยัด รวดเร็ว และเที่ยงตรงในการระบุบุคคล ตามเวลาที่เป็จริงในปัจจุบัน (real-time fashion) นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดความพึงพอใจทั้งผู้ป่วยและทีมแพทย์ ซึ่งต่างมีส่วนร่วมในการรักษา การดูแลสุขภาพ การแก้ปัญหา การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม บนรากฐานของความสัมพันธ์อันมีมิตรเอื้ออาทร ซึ่งช่วยลดอัตราการกลับมาเข้ารับการรักษาซ้ำในแผนกผู้ป่วยนอก และการเข้านอนโรงพยาบาลโดยไม่ได้อำนาจการนัดหมาย (unplanned re-admission)¹¹

การแพทย์ทางไกลคืออะไร

ตามประกาศแพทยสภาที่ 54/2563 ลงวันที่ 9 กรกฎาคม พ.ศ.2565 ได้ให้นิยามของโทรเวช หรือการแพทย์ทางไกลไว้ว่าเป็นการส่งผ่านหรือการสื่อสารเนื้อหาทางการแพทย์แผนปัจจุบัน โดยผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมทั้งจากสถานพยาบาลภาครัฐและ/หรือเอกชน จากสถานที่หนึ่งไปยังอีกสถานที่หนึ่งโดยอาศัยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อให้การปรึกษา คำแนะนำแก่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือบุคคลอื่นใด เพื่อบำบัดการทางการแพทย์ในกรอบแห่งความรู้ ตามภาวะ วิสัย และพฤติการณ์ที่เป็นอยู่ ทั้งนี้ โดยความรับผิดชอบของผู้ส่งผ่านหรือการสื่อสารเนื้อหาทางการแพทย์นั้นๆ¹²

ส่วนองค์การอนามัยโลกได้อธิบายไว้ว่า การแพทย์ทางไกลคือการให้บริการดูแลสุขภาพทางไกลโดยผู้เชี่ยวชาญ ด้วยการใช้เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร เพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลในการวินิจฉัย การรักษา การป้องกันโรค และการประเมินผลอย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีองค์ประกอบที่สำคัญ 4 ประการได้แก่

- 1) เป็นระบบที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้การสนับสนุนทาง การแพทย์
- 2) เป็นระบบที่มีความมุ่งหมายเพื่อเอาชนะอุปสรรคทาง ภูมิประเทศ หรือการเข้าถึงบริการทางการแพทย์ใน สถานที่ห่างไกล
- 3) เป็นการนำเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารหลาย ชนิดมาใช้ร่วมกัน
- 4) มีเป้าหมายเพื่อปรับปรุงผลลัพธ์ด้านการรักษาโรคของ ผู้ป่วยให้ดีขึ้น¹³

ประเภท

ก) แบ่งตามลักษณะงานทางเวชปฏิบัติ เพื่อบันทึกรายงาน การ แปลผล การขอคำปรึกษา หรือให้การวินิจฉัย

- 1) Teleradiology เป็นการส่งภาพถ่ายรังสีหรือภาพดิจิทัล
- 2) Telepathology เป็นการส่งภาพชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา จากกล้องจุลทรรศน์
- 3) Teledermatology เป็นการส่งรายละเอียดความผิดปกติของผิวหนัง
- 4) Telepsychiatry เป็นการส่งผลการประเมินความผิดปกติทางจิตเวช

ข) แบ่งตามลักษณะข้อมูล เพื่อการวางแผน การติดตาม การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

1) การเก็บข้อมูลแล้วส่งต่อ (store-and-forward telemedicine) เป็นการส่งข้อมูลทางการแพทย์ ภาพเอ็กซเรย์ (medicine imaging) และสัญญาณทางชีวภาพ (bio-signals) ผ่านทางระบบอิเล็กทรอนิกส์ไปยังแพทย์ทั่วไปหรือผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งต้องใช้เวลาเป็นชั่วโมงหรือหลายวัน เมื่อได้รับข้อมูลดังกล่าวแล้ว แพทย์ก็สามารถวินิจฉัยโรค หรือวางแผนการรักษา ในวันเวลาที่สะดวก โดยไม่จำเป็นต้องอยู่หน้าจอในเวลาเดียวกัน

2) การปฏิสัมพันธ์ (interactive telemedicine) เป็นการให้บริการสุขภาพ การตอบข้อซักถามความรู้เรื่องโรค โดยการสืบค้นข้อมูลผ่านเครือข่ายคอมพิวเตอร์ หรือปรึกษาโดยตรงกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ซึ่ง ผู้ป่วยสามารถเห็นหน้าและตอบโต้กันได้ตามเวลาที่เป็นจริงในปัจจุบัน

3) การเฝ้าติดตามการรักษาผู้ป่วย (remote monitoring telemedicine หรือ self-monitoring/ testing) นิยมใช้ติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่อยู่ห่างไกลโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยสามารถเฝ้าระวังดูแลตนเอง ด้วยการบันทึกข้อมูลสัญญาณชีพ ค่าน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัว ปริมาณน้ำเข้าและออกจากร่างกาย แล้วส่งผ่านระบบเพื่อขอคำปรึกษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อการปรับยา หรือเพื่อการวินิจฉัยพร้อมให้คำแนะนำ โดยผู้ป่วยสามารถกลับเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลได้ตามความเหมาะสม¹⁴

การปรับใช้ในเวชปฏิบัติ

ปัจจุบันโรงพยาบาลหลายแห่ง ได้มีการนำการแพทย์ทางไกลมาใช้กันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีประสิทธิภาพ คำนวณค่าการลงทุน ช่วยประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายอย่างมีนัยสำคัญ อาทิ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์กับแอปพลิเคชัน “Raksa-ป่วยพัก รักษา” โรงพยาบาลอวลิค จังหวัดกระบี่ และโรงพยาบาลแม่สะเรียง จังหวัดแม่ฮ่องสอน ฯลฯ เป็นต้น

ก) ในด้านผู้รับบริการคือ ผู้ป่วยและญาติ ตลอดจนประชาชนทั่วไป

1) ความสะดวกในการตรวจสอบสิทธิการรักษาพยาบาล โดยผ่านทาง www.eservice.nhso.go.th ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งมีส่วนช่วยในการบริหารจัดการ การเข้าถึงการบริการทางการแพทย์ อย่างเป็นรูปธรรม

2) การลงทะเบียน เพื่อทำเวชระเบียนผู้ป่วยใหม่ หรือการนัดหมายพบแพทย์เพื่อขอคำปรึกษา การติดต่อผู้ป่วยให้เข้าพบในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือเพื่อตรวจด้วยเครื่องมือพิเศษ เช่น เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT Scan) เครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ใช้เทคโนโลยีร่วมระหว่างเครื่อง Positron emission tomography และเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (PET-SCAN) เป็นต้น โดยผ่านทางเว็บไซต์ของโรงพยาบาล เช่น รพ.รามาธิบดี(<https://www.rama.mahidol.ac.th/medicalrecord/>) รพ.ธรรมศาสตร์ (www.hospital.tu.ac.th) รพ.ศิริราช (www.si.mahidol.ac.th/mronline) เป็นต้น

3) การรายงานผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผ่านระบบสารสนเทศโรงพยาบาล (Hospital Information System, HIS) โดยมีระดับชั้นการเข้าถึงข้อมูลด้วยรหัสที่ปกปิดมิดชิดสำหรับแพทย์ผู้มีหน้าที่ความรับผิดชอบโดยตรง เพื่อรักษาความลับของผู้ป่วยอย่างเคร่งครัด เช่น การเข้าถึงผลตรวจเชื้อโรคเอดส์ เป็นต้น ยกเว้นผลตรวจร่างกายประจำปีของผู้ป่วย ที่ทางโรงพยาบาลอนุญาตให้เจ้าหน้าที่ส่งให้เป็นรายบุคคล

4) การตรวจร่างกาย ความผิดปกติของผื่นผิวหนัง อาการชักเกร็ง ตลอดจนรายละเอียดการตรวจวัดสัญญาณชีพ ฯลฯ โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีปัญหาในการเคลื่อนย้าย ญาติสามารถนำบันทึกภาพวิดีโอ หรือรายงานแฟ้มข้อมูล ส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป

5) การจ่ายยา เมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทราบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ บันทึกสัญญาณชีพ และให้การวินิจฉัยแล้ว แพทย์สามารถสั่งยาให้ผู้ป่วย พร้อมส่งเวชภัณฑ์ผ่านทางไปรษณีย์ คนนำสาร หรือรถจัดส่งสินค้าในแต่ละช่วงเวลาได้ทันที

6) การติดตามดูอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ผลข้างเคียงจากการใช้ยา การปรับขนาดยา การประเมินผลการรักษาอย่างใกล้ชิด ช่วยลดเวลาการนัดหมาย การรอคอยเตียง การเข้านอนโรงพยาบาลโดยขาดการวางแผนหรือการคาดการณ์ล่วงหน้า แพทย์เจ้าของไข้จะนำข้อมูลจากผู้ป่วย หรือบันทึกจากญาติผู้ใกล้ชิด นำลงในระบบฐานข้อมูลสารสนเทศโรงพยาบาล พร้อมแจ้งให้กับทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อมีส่วนร่วมวางแผนการดูแลผู้ป่วยต่อไป

7) การฟื้นฟูสภาพร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยและญาติ ในการสร้างขวัญและกำลังใจ ในการต่อสู้ชีวิต ไม่รู้สึกโดดเดี่ยวกับการที่ต้องนอนให้ยา หรือสารอาหารทางหลอดเลือดดำอยู่คนเดียว คอยกระตุ้นให้มีความสนใจในการต่อสู้กับโรคร้ายสามารถใช้ชีวิตผ่านอุปสรรคได้อย่างมีความสุขตามอัตภาพ การยอมรับในความสูญเสีย ด้วยความเข้าใจจากญาติ จิตแพทย์ และทีมแพทย์พยาบาลที่คอยดูแลอย่างใกล้ชิดตลอดเวลา

ข) ในด้านทีมแพทย์พยาบาลและสหสาขาวิชาชีพ

1) การเชื่อมต่อบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยตามเวลาจริงในปัจจุบัน เข้ากับระบบสารสนเทศโรงพยาบาล ภายใต้ความถูกต้องในการยืนยันตัวบุคคล และการรักษาชั้นความลับอย่างเคร่งครัดด้วยรหัสปกปิด ช่วยเอื้อประโยชน์ในการวางแผนการรักษา สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ พยาบาล เภสัชกร และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขทุกระดับ เพิ่มความสะดวก ประหยัดเวลา ค่าใช้จ่าย หลีกเลี่ยงความแออัด การรักษาระยะห่าง การสัมผัสใกล้ชิด ในสถานพยาบาล ตลอดจนขั้นตอนการทำงานที่ซับซ้อนได้อย่างมีนัยสำคัญ

2) บันทึกสารสนเทศที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย ซึ่งได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยและญาติแล้ว มีส่วนช่วยพัฒนางานทางด้านแพทยศาสตรศึกษา โดยการนำความรู้เรื่องโรคมะเร็งกับความแปรเปลี่ยนของวิถีชีวิตในยุคเทคโนโลยีดิจิทัล (life disruption) ไปประยุกต์ใช้ในการเรียนการสอนนักศึกษา การเปิดอภิปรายหมู่ในกลุ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ หรือการประชุมสัมมนาระหว่างสหสาขาวิชาชีพ เป็นการพัฒนาต่อยอดองค์ความรู้ในเชิงลึกได้อย่างยั่งยืน

3) ศูนย์กลางการสร้างสายสัมพันธ์ ระหว่างแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และทีมสหสาขาวิชาชีพ กับทีมพยาบาลฉุกเฉิน ผู้ทำหน้าที่เป็นด่านแรกในการแก้ไขปัญหาความทุกข์ทรมานของผู้ป่วย หรือกับศูนย์บริการสาธารณสุขใกล้บ้าน ให้เกิดความร่วมมือด้วยวัตถุประสงค์เดียวกัน เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

โรคมะเร็งระยะลุกลาม

โรคมะเร็งระยะลุกลาม (advanced cancer) หมายถึง โรคมะเร็งที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ซึ่งอาจมีหรือไม่มี การแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ อาทิ โรคมะเร็งสมองบางชนิด โรคมะเร็งตับอ่อน เป็นต้น¹⁵

การดูแลผู้ป่วย

การแพทย์ทางไกล ช่วยอำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม สามารถเข้าถึงบริการได้ในหลายลักษณะ ทุกเวลาทุกสถานที่ ที่มีเครือข่ายอินเทอร์เน็ต

ก) เมื่อผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล

1) แผนกผู้ป่วยนอก (outpatient department) จะเป็นด่านแรกในการคัดกรองผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม ที่มีระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพต่างๆ กัน ที่สามารถติดตามให้การรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม เช่นในกรณีที่ต้องรายงานผลตรวจทางห้องปฏิบัติการภายใน 1 สัปดาห์ เพื่อประโยชน์ในการลดหรือปรับยาให้เหมาะสม ทีมแพทย์อาจให้คำแนะนำผู้ป่วยไปเจาะเลือดที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน หรือนัดหมายกับหน่วยเคลื่อนที่ของโรงพยาบาล สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่คงที่ หรือมีความผิดปกติในหลายระบบ หรือในกรณีที่ทราบแน่ชัดแล้วว่า ยามีความจำเพาะกับลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยอย่างไร ที่เรียกว่าการบริหารด้วยยามุ่งเป้า/การแพทย์เฉพาะ เจาะจง (targeted therapy/precision medicine) ผู้ป่วยยังคงได้รับความสะดวกในการพบแพทย์ที่โรงพยาบาลตามปกติ ตัวอย่างโครงการให้ยาเคมีบำบัดที่บ้านของรพ.จุฬารัตน์ (expanded Chulabhorn Hospital home chemotherapy) ช่วยลดความแออัดที่โรงพยาบาล โดยแพทย์ยังสามารถเฝ้าดูแลกิจกรรมความเป็นไปของผู้ป่วยได้อย่างใกล้ชิด พร้อมบันทึกรายงาน ภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ตลอดเวลา

2) แผนกผู้ป่วยใน (inpatient department) ปัญหาเดียวไม่พอกับจำนวนผู้ป่วยที่เพิ่มมากขึ้นในแต่ละวัน ในขณะที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามต้องการเข้ารับยาเคมีบำบัด การตรวจพิเศษ ฯลฯ อาจมีสาเหตุจากการที่ ผู้ป่วยขาดที่พึ่ง ขาดความช่วยเหลือ ไม่มีญาติคอยดูแล ไม่มีแหล่งความรู้ที่เพียงพอที่จะดูแลตนเองที่บ้านได้ ด้วยเหตุนี้ การที่จะบริหารจัดการเพียงเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด ลดอัตราการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ การแพทย์ทางไกลจะช่วยในการเฝ้าติดตามดูแลอาการผู้ป่วยอย่างเฝ้าอาทร การให้ความรู้คำแนะนำขั้นตอนในการปฏิบัติตัว เพื่อลดความเครียด ความรู้สึกที่ถูกทอดทิ้ง จนผู้ป่วยสามารถดูแลตนเองได้ และพร้อมที่จะดำเนินชีวิตอย่างมีคุณภาพต่อไป ตัวอย่างรพ.จุฬารัตน์ใช้แบบประเมินสภาพจิตใจของผู้ป่วยระยะลุกลาม ด้วยเครื่องมือวัดระดับความทุกข์ (Distress thermometer) ถ้าผู้ป่วยมีคะแนนตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไปจะได้รับการดูแลแบบประคับประคองตั้งแต่เริ่มการรักษาในโรงพยาบาลจนออกจากโรงพยาบาล พร้อมติดตามโทรเยี่ยมผู้ป่วยที่บ้านเป็นระยะๆ เพื่อช่วยดูแลแบบประคับประคองทั้งร่างกาย จิตใจ สังคม และจิตวิญญาณ แม้ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว ยังคงโทรเยี่ยมญาติ เพื่อประคับประคองจิตใจ (Bereavement Care) ให้สามารถยอมรับกับการสูญเสียที่เกิดขึ้น หรือพิจารณาปรึกษาจิตแพทย์ ในกรณีที่มีอาการ

ซึ่งเสริมสร้างความคิดอยากฆ่าตัวตาย

3) หน่วยวางแผนการรักษาโรคมะเร็ง (Tumor board) ซึ่งประกอบด้วย ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ร่วมกันเพื่อกำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งปัจจุบันรพ.จุฬารัตน์และโรงพยาบาลหลายๆแห่งในประเทศ ได้มีนโยบายเพื่อให้คำแนะนำความรู้เชิงลึกในการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็ง เพื่อเชื่อมต่อแพทย์ที่อยู่ห่างไกลหรือขาดความชำนาญ ในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ ให้มีโอกาสเข้าถึงเทคโนโลยีทางการแพทย์ เพื่อเป็นการวางแผนทางพัฒนาการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งได้ตามมาตรฐานสากล กับผู้ป่วยทุกคน โดยเฉพาะผู้ยากไร้ (แผนภาพที่ 1)

ข) เมื่อผู้ป่วยอยู่นอกโรงพยาบาล

1. ผู้ป่วยพักอาศัยที่บ้าน ก่อนผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลพยาบาลประจำหอผู้ป่วยใน จะทำหน้าที่เป็นผู้ประสานงาน ให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัว การแก้ไขปัญหาเฉพาะหน้า ตลอดจนการติดตามประเมินผลทั้งกับผู้ป่วยและญาติ เช่น กรณีที่ผู้ป่วยมีปัสสาวะกะปริดกะปรอยภายหลังการผ่าตัดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก หรือผู้ป่วยเคมีบำบัดที่มีภูมิคุ้มกันต่ำมีอาการแพ้ในสัปดาห์แรกๆ ส่วนที่แผนกผู้ป่วยนอก พยาบาลจะโทรศัพท์คอยเตือนให้ผู้ป่วยมาตามนัด หรือเลื่อนการนัดหมายหรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สะดวกมาพบแพทย์ด้วยสาเหตุใดๆ เช่น มีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ซึ่งญาติสามารถทำการบันทึกภาพวิดีโอทัศนกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย พร้อมส่งให้แพทย์ดูเพื่อประเมินอาการได้

2. ผู้ป่วยพักอาศัยต่างสถานพยาบาล เนื่องจากกระทรวงสาธารณสุขได้จัดวางเครือข่ายความร่วมมือทางวิชาการระหว่างโรงพยาบาลกับสถานพยาบาลไว้แล้ว การปรึกษาหารือ การสืบค้นแลกเปลี่ยนข้อมูล การรับและส่งต่อผู้ป่วยจึงไร้ข้อจำกัดในเรื่องการให้บริการ ทั้งนี้เป็นการสนับสนุนผู้ป่วยทุกระดับ โดยเฉพาะผู้ยากไร้หรืออยู่ห่างไกลความเจริญ ให้สามารถเข้าถึงอุปกรณ์การแพทย์ที่ได้มาตรฐาน มีความทันสมัยและการได้รับการดูแลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและสหสาขาวิชาชีพอย่างใกล้ชิด อาทิ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ได้ประสานความร่วมมือกับโรงพยาบาลหลายๆแห่ง ในสังกัดกระทรวงฯ เช่น โรงพยาบาลน่าน โรงพยาบาลร้อยเอ็ด โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ โรงพยาบาลหาดใหญ่ จัดให้มีการประชุมทางไกล เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย และการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นระยะๆ

3. ผู้ป่วยอยู่ระหว่างการเดินทาง ในกรณีฉุกเฉิน ผู้ป่วยและญาติสามารถติดต่อกับโรงพยาบาลเพื่อขอความช่วยเหลือได้ตลอดเวลา ซึ่งจะมีการประสานผ่านหน่วยงาน EMS (emergency medical services) นำรถพยาบาลรุดเข้าถึงจุดให้บริการได้อย่างเร่งด่วน ทั้งสามารถสื่อสารสายตรงเพื่อรายงานอาการผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ ความดันโลหิต คลื่นไฟฟ้าหัวใจ พร้อมขอคำปรึกษา คำสั่งการรักษาจากแพทย์ฉุกเฉิน (emergency physician, EP) ที่ประจำการ

อยู่ ณ ที่ตั้งได้อย่างทันทั่วทั้งที่ ตลอดจนการเตรียมบุคลากรและอุปกรณ์ให้พร้อมรองรับผู้ป่วยเมื่อมาถึงโรงพยาบาล

ปัญหาในเวชปฏิบัติ

ก) ด้านกฎหมาย

เนื่องจากลักษณะของปฏิสัมพันธ์ระหว่างผู้ให้บริการทางการแพทย์ กับผู้ป่วยมีลักษณะที่แตกต่างไปจากการรักษาในสถานพยาบาล เป็นประเด็นทางจริยธรรม ดังนี้คือ

1) ความสัมพันธ์ที่เปลี่ยนไปจากเดิม ซึ่งปกติเมื่อแพทย์และผู้ป่วยพบหน้ากันในสถานพยาบาล จะสามารถรับรู้ถึงอารมณ์ ความนึกคิด ความรู้สึก การแสดงออกทางสีหน้า กริยาท่าทางของแต่ละฝ่ายได้ เป็นการสร้างสื่อสัมพันธ์ที่มีคุณภาพแน่นแฟ้นกว่าการสื่อสารผ่านเทคโนโลยีดิจิทัล อาจเกิดปัญหาความเข้าใจผิด นำไปสู่ความขัดแย้ง ข้องข้องเกี่ยวกับการรักษาความไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือการฟ้องร้องทางกฎหมายได้

2) ภาระที่ผู้ป่วยต้องแบกรับ ในการจัดหาอุปกรณ์การสื่อสารที่ทันสมัย ด้วยข้อจำกัดทางด้านทุนทรัพย์ ผนวกกับความรู้ความสามารถเฉพาะบุคคลในการใช้เทคโนโลยี อุปสรรคจากภาวะสูงวัย หรือสภาพร่างกายที่ทรุดโทรมจากโรคภัยไข้เจ็บเป็นอุปสรรคในการเข้าถึงอุปกรณ์เหล่านั้น

3) ประสิทธิภาพในการรักษา ยังเป็นข้อโต้แย้งถึงผลของการรักษาผู้ป่วยในสถานพยาบาล กับการรักษาโดยอาศัยการแพทย์ทางไกล ซึ่งมีข้อเสียเปรียบที่ไม่มีโอกาสได้สัมผัสกับผู้ป่วยโดยตรง การตรวจร่างกาย โดยการดู คลำ เคาะ ฟัง การรับรู้ด้วยโสตราประสาททั้งห้า เช่น การได้กลิ่นจากแผลติดเชื้อ เป็นต้น

4) ความปลอดภัยของข้อมูล ในเรื่องความเป็นส่วนตัว และการรักษาชั้นความลับของผู้ป่วย เนื่องจากการรั่วไหลของข้อมูลมักเกิดขึ้นตามจำนวนครั้งในการส่งต่อ ความหละหลวมในการเก็บรหัสไว้ในที่มืดชิด การปล่อยปลະละเลยในการคัดกรองเจ้าหน้าที่ผู้เข้าถึงระบบสารสนเทศโรงพยาบาล การโจรกรรมข้อมูลผู้ป่วยตลอดจนอาชญากรรมซึ่งเกิดขึ้น จากบุคลากรผู้ให้บริการเทคโนโลยีเอง

5) การสื่อสารข้อมูลทางเดียว (one-way communication) แม้จะสามารถสื่อสารโต้ตอบได้อย่างซึ่งหน้า แต่ด้วยมารยาทของคนไทยซึ่งให้เกียรติแพทย์เป็นทุนเดิม มักสงวนท่าทีไม่ซักถามข้อสงสัย อาจทำให้เกิดความเข้าใจผิดได้ง่าย โดยเฉพาะในการตัดสินใจของแพทย์ เพื่อบอกความจริงกับผู้ป่วยหรือญาติในเรื่องที่สำคัญ แพทย์ควรใช้เวลาเพื่อให้แน่ใจว่าจะสามารถทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงเข้าใจข้อมูลที่ได้รับ และมีความตอบคำถามทุกประเด็นอย่างสิ้นข้อสงสัย อีกทั้งแพทย์ยังต้องทราบข้อมูลพื้นฐาน บุคลิก ความสัมพันธ์ และความสามารถในการใช้วิจารณญาณของบุคคลในครอบครัว เพื่อลำดับชั้นความสำคัญ ผู้ที่สามารถตัดสินใจแทนผู้ป่วยได้อย่างเป็นทางการ

ข) ด้านจริยธรรมการให้บริการ

1) วิจารณ์ญาณในการตัดสินใจ (competence) หมายถึงความสามารถที่ผู้ป่วยจะเข้าใจถึงข้อมูลและผลลัพธ์ของการรักษา เพราะการตัดสินใจของผู้ป่วย เป็นจริยธรรมที่อยู่บนพื้นฐานของความเคารพตัวเอง (autonomy) ต่อเมื่อผู้ป่วยไม่สามารถตัดสินใจเองได้ เช่น มีภาวะแทรกซ้อนจากแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia) มะเร็งกระจายไปที่สมอง (Brain metastasis) หรือติดเชื้อในกระแสเลือด (Septicemia) ซึ่งอาจเกิดขึ้นชั่วคราวหรือถาวรก็ได้ ในกรณีนี้ การตัดสินใจแทนจะขึ้นกับความปรารถนาของผู้ป่วยครั้งก่อนๆ จากคำพูดหรือความเชื่อของผู้ป่วยเอง หรือจากแพทย์เจ้าของไข้และสมาชิกในครอบครัวที่รู้จักผู้ป่วยดี ทั้งนี้เพียงเพื่อรักษาสีทธิประโยชน์และการป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย (beneficence)

2) การเปิดเผยข้อมูล (disclosure of information) แพทย์พึงตระหนักในการอธิบายถึงความเสี่ยง ของโรค ประโยชน์ของการเข้ารับการตรวจรักษา ผลแทรกซ้อนที่เป็นอันตราย ผลข้างเคียงที่พบบ่อย และถึงแม้ว่าอาจจะพบไม่บ่อยก็ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบ เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะปลายประสาทเสื่อม (peripheral neuropathy) จากยาเคมีบำบัด เป็นต้น ตลอดจนทางเลือกอื่นๆ ในการบำบัดความเจ็บป่วยครั้งนี้ เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบในการตัดสินใจของผู้ป่วย ทั้งนี้ การเปิดเผยความจริง จำเป็นต้องปราศจากอคติ บนพื้นฐานวิชาการ ภูมิหลังการศึกษา การแสวงหาความรู้จากสื่อ ทัศนคติในการมองโลกของฝ่ายแพทย์และผู้ป่วยเป็นสำคัญ

3) การเข้าใจข้อมูลที่ได้รับ (comprehension of information disclosed) เป็นส่วนที่สำคัญที่สุดของกระบวนการแจ้งความจำนงค์ในการตรวจรักษาของผู้ป่วย ที่ต้องเป็นไปด้วยความสมัครใจ (voluntariness) โดยไม่ได้ตกอยู่ภายใต้อิทธิพลใดๆ ก่อนที่ผู้ป่วยจะมอบอำนาจอนุมัติ (authorization) ให้กับแพทย์เจ้าของไข้ โดยการลงลายมือชื่อผู้ป่วย หรือผู้แทนโดยชอบธรรมไว้เป็นหลักฐานทางกฎหมาย

4) การปฏิเสธการรักษา (refusal of treatment) มีหลักการคล้ายกับการยินยอมเข้ารับการตรวจ โดยผู้ป่วยสามารถปฏิเสธการรักษาของแพทย์ได้ทุกขณะ ด้วยเหตุผลส่วนตัวประการใดประการหนึ่ง ซึ่งผู้ป่วยมีสิทธิอันชอบธรรมที่จะไม่แจ้งเหตุผลแก่แพทย์ได้^{16,17}

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Hintistan และคณะ (2017) ได้ทำการวิจัยแบบทดลอง เรื่องผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด ในประเทศตุรกี ด้วยการโทรศัพท์ติดตามโดยพยาบาล เพื่อศึกษาผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดจำนวน 60 ราย ด้วยการโทรศัพท์ติดตาม พบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองจำนวน 30 ราย สามารถปรับตัวกับอาการและผลข้างเคียงจากการรักษา รวมทั้งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸

Sato (2020) ได้ทำการวิจัยศึกษา เรื่องประสิทธิภาพใน

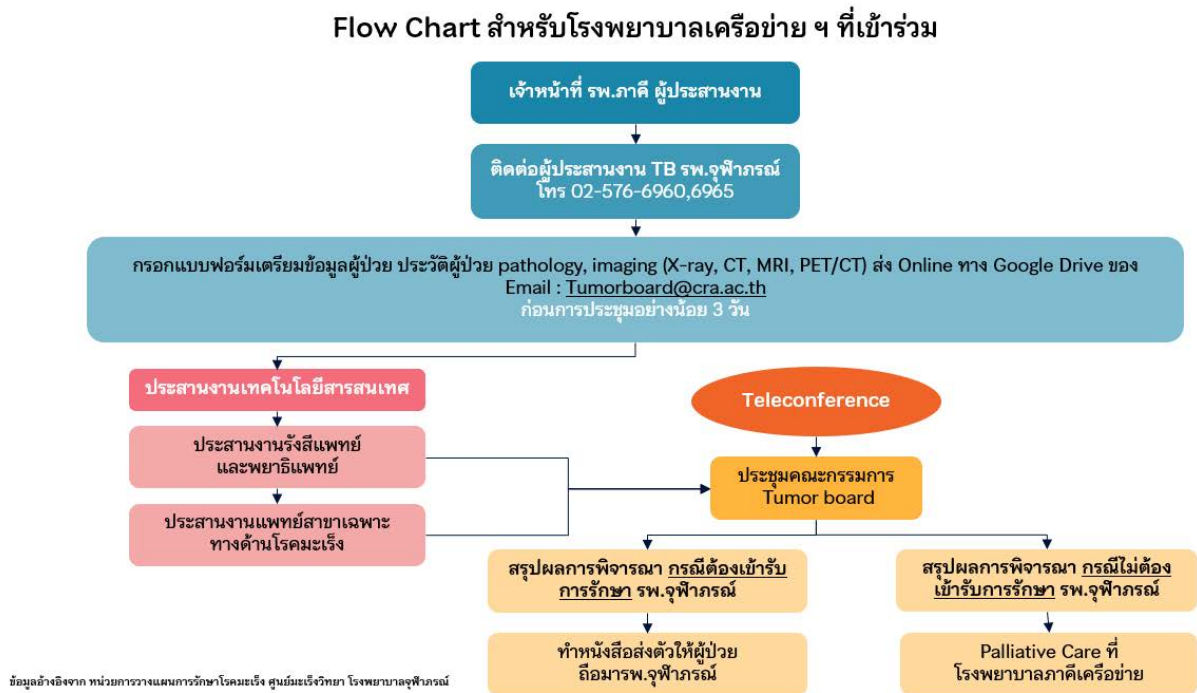
การลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 30 ราย โดยที่ผู้วิจัยได้โทรให้คำแนะนำผู้ป่วยด้วยตนเอง ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วย สามารถกลับปัสสาวะภายหลังผ่าตัดได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากภายหลังผ่าตัด มีคุณภาพชีวิต และสุขภาพทางกายดีขึ้น¹⁹

Qiao และคณะ (2019) ได้ทำการวิจัย เรื่องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของพยาบาลที่ใช้โทรศัพท์ ร่วมกับโปรแกรม We-chat ในการบริหารจัดการความปวด ภาวะแทรกซ้อน การใช้ยาอย่างถูกต้อง ความพึงพอใจในการบริหารความปวดให้กับผู้ป่วยมะเร็งในแผนกผู้ป่วยนอกจำนวน 231 ราย พบว่าผู้ป่วย กลุ่มทดลองที่ได้รับการโทรศัพท์ ร่วมกับโปรแกรม We-chat สามารถบริหารจัดการความปวดและภาวะแทรกซ้อนได้เป็นอย่างดี²⁰

สรุป

การรักษาโรคมะเร็งระยะลุกลามด้วยการผ่าตัด การฉายแสง การให้ยาเคมีบำบัด หรือยามุ่งเป้า เป็นสิ่งที่ต้องการ การประสานงานและความร่วมมือจากผู้ป่วยและญาติอย่างเต็มที่ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการบริการที่เหมาะสม จัดอุปสรรคในเรื่องการเดินทางและความแออัดเพื่อเข้าถึงบริการ ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจรักษา ภาวะจิตใจที่แปรปรวนต่อการดำเนินโรค อารมณ์ที่เศร้าหมองต่อสภาพแวดล้อมในสังคม ด้วยเหตุนี้ การวางแผนอย่างรอบคอบ การให้การดูแลแบบประคับประคอง การเอาใจใส่ต่อความรู้สึก การปฏิบัติที่สอดคล้องกับจริยธรรมจรรยาบรรณวิชาชีพตามบริบทของกฎหมาย ในเกียรติและศักดิ์ศรีของมนุษย์ จึงเป็นหัวใจของการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตได้อย่างมีความสุข ซึ่งการแพทย์ทางไกลจะสามารถอำนวยความสะดวกในการเข้าถึงกลุ่มประชากรเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

แผนภาพที่ 1 ตัวอย่างการใช้ประโยชน์จากการแพทย์ทางไกล ในการประสานงานเพื่อการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ระหว่างโรงพยาบาลในเครือข่ายฯ และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



หมายเหตุ : หลังดำเนินการได้มีการติดตามปัญหา และอุปสรรคร่วมกับโรงพยาบาลเครือข่าย ฯ ทุก 4-6 เดือน

References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Insamran W, Sangrajang S. National Cancer Control Program of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(3):577-582. Published 2020 Mar 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.3.577
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The Global Burden of Cancer 2013 [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):690. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2892. Jonas, Jost [corrected to Jonas, Jost B]; Tillman, Taavi [corrected to Tillmann, Taavi]]. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-527. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0735
- Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):94-104. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015
- Renzi C, Kaushal A, Emery J, et al. Comorbid chronic diseases and cancer diagnosis: disease-specific effects and underlying mechanisms. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(12):746-761. doi:10.1038/s41571-019-0249-6
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer.* 2010;116(23):5555-5563. doi:10.1002/cncr.25332
- Yang C, Yang TT, Tsou YJ, et al. Initiating palliative care consultation for acute critically ill patients in the emergency department intensive care unit. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(5):500-506. doi:10.1097/jcma.0000000000000297
- Kayastha N, LeBlanc TW. When to integrate palliative care in the trajectory of cancer care.

- Current treatment options in oncology*. 2020 May;21:1-3.
9. Zibelli A, Holland K, Wei E. Causes of Cancer Re-Admissions: A Patient-Centered Approach. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(8):e734-e740. doi:10.1200/JOP.19.00518
 10. ธิราชกุล อรรถพรชัย, ชวณ กิจศิริกุล. การประยุกต์ใช้ระบบการแพทย์ทางไกลเพื่อการพัฒนา คุณภาพ การให้บริการทางการแพทย์ฉุกเฉินทางไกลในชนบท. *วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยเวสเทิร์นมนุษยศาสตร์ และ สังคมศาสตร์*. 2021 Dec 25;7(3):258-71.
 11. Eustache J, El-Kefraoui C, Ekmekjian T, Latimer E, Lee L. Do postoperative telemedicine interventions with a communication feature reduce emergency department visits and readmissions?-a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(11): 5889-5904. doi:10.1007/s00464-021-08607-7
 12. ตามพงศ์ ขอบอิสระ. ประเด็นทางจริยธรรมของการ แพทย์ทางไกล. *วารสารนิติศาสตร์ มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์*. 2022 Sep 30;51(3).
 13. ชวณ กิจศิริกุล, ธิราชกุล อรรถพรชัย. จริยธรรม ทาง การ แพทย์: กรณีศึกษาการรักษาด้วยวิธีโทร เวชกรรม. *วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยเวสเทิร์นมนุษย ศาสตร์ และ สังคมศาสตร์*. 2021 Dec 25;7(3):244-57.
 14. ขจิตวรรณ เรืองรัตนอัมพร. ความรับผิดชอบทางละเมิด ของแพทย์ : ศึกษากรณีการรักษาด้วยวิธีโทรเวชกรรม. (ออนไลน์). จาก: <http://libdoc.dpu.ac.th/thesis/Khajitwan.Rua.pdf>
 15. Definition of advanced cancer-NCI dictionary of Cancer Terms. (ออนไลน์). จาก: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/advanced-cancer>
 16. ตาม พงศ์ ขอบ อิสระ. ประเด็นทางจริยธรรมของการ แพทย์ทางไกล. *วารสารนิติศาสตร์มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์*. 2022 Sep 30;51(3).
 17. พระเมตตาณโท ภิกขุ, นรินทร์ วรวิทย์, นันทนา ศิริทรัพย์. จริยธรรมแห่งวิชามะเร็งวิทยา. (ออนไลน์). จาก: http://clmjournal.org/_fileupload/journal/293-4-6.pdf
 18. Hintistan S, Nural N, Cilingir D, Gursoy A. Therapeutic Effects of Nurse Telephone Follow-up for Lung Cancer Patients in Turkey. *Cancer Nurs*. 2017;40(6):508-516. doi:10.1097/NCC.0000000000000461
 19. Sato D. Effectiveness of Telenursing for Postoperative Complications in Patients

with Prostate Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2020;7(4):396-403. Published 2020 Sep 14. doi:10.4103/apjon.apjon_28_20

20. Qiao S, Tang L, Zhang W, et al. Nurse-led follow-up to outpatients with cancer pain treated with opioids at home-telephone calls plus WeChat versus telephone calls only: a quasi-experimental study. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:923-931. Published 2019 Jun 7. doi:10.2147/PPA.S203900

การอ้างอิง

อุษตา โมเหล็ก, จอมธนา ศิริไพบุลย์, สุจินดา เกรียงสมุทร, สิริขวัญ รสมนตรี และพงศ์ธรา วิจิตเวชไพศาล. การแพทย์ทางไกลสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2567; 6(3): 155-162. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262154>

Molek R., Siripaibun J., Kreangsamut S., Rotmontri S., Vichitvejpaisal P. Telemedicine for Patients with Advanced Cancer. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2024; 6(3). 155-162. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262154>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262154>



Academic article

แนวทางการเพิ่มพูนความสามารถทางภาษาอังกฤษสำหรับพยาบาลวิชาชีพ
A Path to Improving English Proficiency for Registered Nurses

พัชชา ห่อตระกูล, กรนิกา ยานการ,
กัณรณัช สุระป้อม, พงศธรา วิจิตเวชไพศาล*
Patcha Hortrakul, Kornnika Yangan,
Kanranach Surapom, Phongthara Vichitvejpaisal,

*ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Bangkok Thailand

*Corresponding author, e-mail: phongthara@gmail.com

Received : 10 April 2023 ; Revised : 13 August 2024 ; Accepted : 29 August 2024

บทคัดย่อ

การปฏิบัติงานในสายวิชาชีพพยาบาลเป็นการประกอบโรคศิลป์ที่มีความใกล้ชิดผู้ป่วยกว่าสายงานแขนงอื่นๆ และเพื่อให้บริการแก่ผู้ป่วยจากทุกมุมโลกที่เข้ามาในประเทศไทย ในฐานะเป็นศูนย์กลางทางการแพทย์ของภูมิภาคเอเชีย พยาบาลจึงต้องมีทักษะความรู้ความเข้าใจในการใช้ภาษาอังกฤษในระดับสากลเพื่อให้การรักษาเกิดประโยชน์สูงสุด

แต่ด้วยเหตุที่ประเทศไทยไม่เคยอยู่ภายใต้อาณัติของชาติตะวันตก ทำให้ความสนใจในภาษาอื่นๆ ถูกมองข้ามไป ถึงแม้ปัจจุบันจะมีการเรียนการสอนกับเจ้าของภาษาโดยตรง แต่ด้วยค่าใช้จ่ายที่สูง ส่งผลให้ผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนอยู่ในวงจำกัด โดยเฉพาะพยาบาลวิชาชีพปฏิบัติงานในชนบทที่ห่างไกล มักขาดโอกาสและความเชื่อมั่นในการฝึกฝนทบทวนการติดต่อสื่อสารด้วยภาษาอังกฤษ

การที่ภาษาอังกฤษยังคงเป็นสิ่งที่ท้าทาย บทความนี้ จึงมีวัตถุประสงค์นำเสนอความก้าวหน้าทางการเรียนการสอน ผ่านทางนวัตกรรมเทคโนโลยีดิจิทัล อาทิ คอมพิวเตอร์ช่วยสอน แพลตฟอร์มหรือเว็บไซต์เพื่อการศึกษา ตลอดจนการค้นคว้าเพื่อเข้าถึงองค์ความรู้ผ่านออนไลน์ เป็นต้น ซึ่งนอกจากจะช่วยประหยัดเวลาค่าใช้จ่ายในการเดินทาง และการรักษาระยะห่างเพื่อหลีกเลี่ยงการสัมผัสแล้ว ยังเป็นเครื่องมือที่ช่วยสนับสนุนให้พยาบาลเกิดการเรียนรู้ด้วยตนเองอย่างต่อเนื่อง สามารถทบทวนบทเรียนซ้ำได้บ่อยครั้ง ส่งผลให้เกิดความทรงจำที่คงทน สร้างความมั่นใจ เพิ่มพูนทักษะ และศักยภาพในการใช้ภาษาอังกฤษได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: พยาบาลวิชาชีพ, ความสามารถทางภาษาอังกฤษ, เทคโนโลยีดิจิทัล

Abstract

Nursing practice is a medical profession that maintains a close relationship with patients, often more so than other healthcare professions. In Thailand, which is emerging as a medical hub in Asia, nurses must possess skills, knowledge, and an understanding of English at an international level to optimize patient care for a diverse, global patient population.

However, due to Thailand's historical independence from Western colonization, the emphasis on foreign language acquisition has been limited. Although English language courses with native speakers are available, their high cost restricts access and learning achievement, particularly for nurses in remote rural areas who often lack the opportunity and confidence to practice and improve their English communication skills.

Recognizing the ongoing challenges in English proficiency, this article explores advancements in teaching methodologies through digital technology innovations, such as computer-assisted instruction, online

educational resources, and research databases. These tools not only reduce time and travel expenses while supporting social distancing measures but also empower nurses to engage in self-directed learning, consistently review lessons, retain knowledge, and build confidence. Ultimately, this approach enhances their ability to use English effectively in a professional healthcare setting, thereby improving the overall quality of patient care.

Keywords: Registered nurses, English potential, Digital technology

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีดิจิทัลทำให้สังคมโลกแคบลง สามารถติดต่อกันได้อย่างอิสระเพียงปลายนิ้วสัมผัส ภาษาซึ่งเคยเป็นอุปสรรคในการติดต่อสื่อสารค่อยๆ จางหายไป ด้วยซอฟต์แวร์คอมพิวเตอร์ที่สามารถแปลภาษาได้ครบทุกองค์ประกอบ ทั้งการเขียนและการออกเสียง ส่งเสริมศักยภาพด้านธุรกิจ การศึกษา การบริการ สันทนาการ การรักษาพยาบาล ฯลฯ อย่างไรก็ตาม มนุษย์ยังคงมีพื้นฐานความมุ่งมั่นที่จะพัฒนาตัวเองอยู่ตลอดเวลาตั้งแต่ อับราฮัม มาสโลว์ (Abraham Maslow)¹ ศาสตราจารย์ทางด้านจิตวิทยาที่มหาวิทยาลัยเบรนดิส ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้เคยกล่าวไว้ถึงการบรรลุความสำเร็จ การเป็นที่ยอมรับ ความเคารพนับถือ และความมีศักดิ์ศรีแห่งตน ด้วยเหตุนี้ การสื่อสารระหว่างบุคคลจึงนับเป็นตัวกลางสำคัญที่ใช้ถ่ายทอดความนึกคิด อารมณ์ ความรู้สึกที่ละเอียดอ่อน เพื่อส่งข้อมูลของตนเองสู่ผู้อื่น ซึ่งแม้ปัจจุบันมีระบบปฏิบัติการปัญญาประดิษฐ์ (Artificial Intelligence, AI) ก็ยังคงต้องใช้เวลามากกว่า 10 ปี ที่จะสามารถทำงานอย่างดีเพื่อประมวผลทางความคิดและสื่อสารได้เช่นเดียวกับเซลล์ในระบบประสาทของมนุษย์²

การปฏิบัติงานในสายวิชาชีพพยาบาลเป็นงานสำคัญที่มีความใกล้ชิดผู้ป่วยกว่าสายงานแขนงอื่นๆ จำเป็นต้องใช้การสื่อสารในทุกมิติ ไม่ว่าจะเป็นภาษากาย ภาษาใจ เพื่อให้การรักษาเกิดประโยชน์สูงสุด ทักษะในการใช้ภาษาจึงมีความสำคัญในการสอดแทรกความรักความห่วงใย และเพื่อให้สอดคล้องกับการก้าวเข้าสู่ความเป็นสากลในการให้บริการทางการแพทย์ พยาบาลจึงต้องมีความรู้ความเข้าใจในภาษาที่สอง โดยเฉพาะภาษาอังกฤษอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้^{3,4}

ภาษาอังกฤษกับการเปลี่ยนแปลงของสังคมโลก

การขยายอาณาเขตของประเทศสหราชอาณาจักรและกลุ่มชาติตะวันตกในอดีต ซึ่งยังคงเป็นผู้ควบคุมระเบียบโลกมาจนปัจจุบัน ผสมกับความเป็นประเทศมหาอำนาจที่มีความก้าวหน้าเพียงพาร่วมด้านเศรษฐกิจ การแลกเปลี่ยนเงินตราต่างประเทศ การบูรณาการองค์ความรู้ในศาสตร์ต่างๆ

บนพื้นฐานสังคมประชาธิปไตยที่ครอบคลุมผลประโยชน์และกิจการงานเมืองทุกรูปแบบ ตลอดจนความเจริญรุดหน้าทางเทคโนโลยีและนวัตกรรม ทำให้ภาษาอังกฤษถูกใช้เป็นเครื่องมือการติดต่อ สื่อสารในทุกสาขาวิชาชีพ ส่งผลให้ประเทศที่เคยตกอยู่ภายใต้อาณัติ มีความได้เปรียบ นำภาษาอังกฤษมาใช้เป็นเครื่องมือในการแข่งขัน ซึ่งเท่ากับได้ปิดล้อมบีบบังคับให้ประเทศไทยต้องตื่นตัวคล้อยตามสังคมโลกในการใช้ภาษาอังกฤษโดยเท่าเทียมกัน เพื่อรักษาไว้ซึ่งความเสมอภาค ภารดรภาพ มิตรภาพและเสถียรภาพในอธิปไตยของตนท่ามกลางเวทีนานาชาติ⁵

ปัญหาและอุปสรรคในการพัฒนา

จากการสำรวจของสำนักงานจัดอันดับทักษะการใช้ภาษาอังกฤษ หรือ Education First (EF) ซึ่งมีสำนักงานใหญ่ในประเทศสวิตเซอร์แลนด์พบว่า ในปี พ.ศ. 2565 คนไทยมีความรู้ความเข้าใจในภาษาอังกฤษอยู่ในลำดับ 22 จาก 24 อันดับของทวีปเอเชีย และลำดับ 97 จาก 111 อันดับของประเทศในโลก นับว่าอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างต่ำ⁶ แสดงให้เห็นว่า ระบบการศึกษาไทยอาจกำลังเผชิญกับปัญหาในการพัฒนาความสามารถทางภาษาอังกฤษกับประชากรทุกระดับซึ่งสะสมเรื้อรังเรื่อยมาเป็นเวลาช้านาน

วัฒนธรรม ขนบธรรมเนียมประเพณี

แม้ประเทศไทยจะรายล้อมด้วยเพื่อนบ้านที่อยู่ภายใต้อาณานิคม แต่ก็ยังสามารถดำรงความเป็นไทยอยู่ได้ ด้วยมีแผ่นดินที่อุดมสมบูรณ์ มีวัฒนธรรมและความมั่นคงในศาสนาประจำชาติมาช้านาน ตลอดเวลาที่ผ่านมา จึงมีแรงต่อต้านพฤติกรรมของชาวต่างชาติพร้อมปฏิเสธการชักชวนให้เข้ารับจากอดีตจนถึงปัจจุบันจึงมีผู้นับถือศาสนาคริสต์เพียงร้อยละ 1.3⁷ ของประชากรในประเทศ อาจเป็นสาเหตุให้คนไทยเริ่มศึกษาภาษาต่างประเทศล่าช้า ขาดความลึกซึ้งในการใช้ภาษา หรือเป็นไปอย่างล่าช้าไม่ทันเหตุการณ์

ความเป็นภาษาราชการ

ประเทศไทยมีภาษาของตนเอง ทั้งภาษาพูดและภาษาเขียน มีอักษรวิธีที่มีความเป็นเอกลักษณ์ และใช้เป็นภาษาราชการมาช้านาน ความสนใจในภาษาอื่นๆ จึงถูกมองข้ามไป สำหรับภาษาอังกฤษเริ่มต้นขึ้นในสมัยที่มิชชันนารีเข้ามาเผยแผ่ศาสนาในปีพ.ศ. 2054⁸ ซึ่งคงจำกัดอยู่ในวงแคบๆ จนกระทั่งในปีพ.ศ. 2544⁹ รัฐบาลจึงเริ่มส่งเสริมให้มีการเรียนการสอนภาษาอังกฤษในโรงเรียนสายสามัญและสนับสนุนให้เปิดสถานศึกษาภาษาต่างประเทศ แต่ด้วยค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูงจึงกลายเป็นปัญหาความเหลื่อมล้ำในสังคมตามมา

การฝึกฝนและทักษะ

แม้เด็กไทยบางกลุ่มจะได้มีโอกาสเข้าศึกษาเล่าเรียนภาษาอังกฤษจากโรงเรียนนานาชาติ แต่เมื่อเรียนจบขาดโอกาสในการนำไปใช้ในชีวิตประจำวัน ทำให้ภาษาที่เล่าเรียนมาค่อยๆ หายไปในที่สุด¹⁰ สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่ต้องเดินทางกลับภูมิลำเนาไปใช้ทุนต้นสังกัด ยังมีโอกาสในการพูดภาษาอังกฤษน้อยลงอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในท้องถิ่นที่ผู้เข้ารับบริการมีความหลากหลายทางเชื้อชาติ ด้วยภาระงานที่หนักประกอบกับเครือข่ายอินเทอร์เน็ตที่ยังครอบคลุมไม่ถึงถึงและมีค่าใช้จ่ายยิ่งเป็นการตัดโอกาสในการฝึกหาความรู้เพิ่มเติม¹¹

ความมั่นใจในการสื่อสาร

เนื่องจากสังคมรอบข้างแทบไม่มีการสื่อสารด้วยภาษาอังกฤษ ในขณะที่การฝึกพูดภาษาต้องการความมั่นใจและความกล้าในการแสดงออกท่ามกลางสายตาที่จ้องมองในความแตกต่าง จึงเป็นอุปสรรคสำคัญก่อให้เกิดความประหม่า ความกลัวที่จะออกเสียงผิด ทำให้ขาดความเชื่อมั่นและล้มเหลวในการพัฒนาภาษาเพื่อการสื่อสาร แม้ในสถาบันอุดมศึกษามีการบรรยายหรือการนำเสนอด้วยภาษาอังกฤษ แต่ก็ไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร เพราะเป็นการสื่อสารทางเดียวที่มีขาดการตอบสนองจากผู้เรียนหรือผู้เข้าร่วมประชุม¹²

หลักสูตรการเรียนการสอนภาษาอังกฤษ

แม้โรงเรียนทั่วไปมีการสอนภาษาอังกฤษสำหรับเด็กตั้งแต่วัยประถม แต่เพราะชั่วโมงเรียนที่จำกัดตามกำลังทุนทรัพย์ที่ผู้ปกครองและราชการส่วนกลางจะบูรณาการร่วมกันได้ เป็นการตัดโอกาสที่ได้เรียนจากเจ้าของภาษาโดยตรง การเรียนการสอนจึงเป็นแบบรวบรัด เน้นการเขียนและการอ่านมากกว่าการฟังสำเนียงที่ถูกต้อง ซึ่งแตกต่างกับเด็กทารกที่เรียนรู้การฟังคำพูดของพ่อแม่จนเกิดความลึกซึ้ง แล้วถ่ายทอดออกมาเป็นคำพูดของตนเองได้อย่างเป็นธรรมชาติด้วยความมั่นใจ¹³ ด้วยเหตุนี้โรงเรียนจึงควรจัดหลักสูตรการเรียนการสอนภาษาอังกฤษ ที่เน้นการฟังการพูดในวัยอนุบาล-ประถม ส่วนการอ่านและการเขียนควรเหมาะสำหรับเด็กในชั้นเรียนที่สูงขึ้น¹⁴

ภาษาอังกฤษกับพยาบาลวิชาชีพ

ภาษาอังกฤษเป็นเครื่องมือสำคัญในการติดต่อสื่อสารกับทุกสาขาวิชาชีพ ซึ่งสอดคล้องกับโมเดลการพัฒนาเศรษฐกิจของประเทศในปัจจุบัน (Thailand 4.0) ที่รัฐได้กำหนดวิสัยทัศน์ว่า “มั่นคง มั่งคั่ง และยั่งยืน” ประกอบกับนโยบายความร่วมมือทางเศรษฐกิจในเอเชีย-แปซิฟิก (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC) ประเทศไทยได้ประกาศตัวเป็นศูนย์กลางทางการแพทย์ครบวงจร (medical hub) ในด้านการบริการ การส่งเสริมสุขภาพ ยาและเวชภัณฑ์ เพื่อความเป็นเลิศทางด้านการรักษาพยาบาลในภูมิภาคแถบนี้ ล้วนสอดรับให้มีความจำเป็นที่ต้องมีความสามารถทางภาษาอังกฤษให้สื่อสาร

อย่างดี เพื่อพร้อมต่อความหลากหลายทางการปฏิสัมพันธ์ที่มาร่วมกันจากทั่วโลก

พยาบาลในฐานะเป็นวิชาชีพด้านแรกที่ต้องสัมผัสกับผู้ป่วยมากหน้าหลายตาที่มาจากประเทศต่างๆ จึงมีความจำเป็นต้องมีความสามารถในการใช้ภาษาอังกฤษค่อนข้างดี เพื่อสื่อสารกับผู้ป่วยเหล่านั้นได้อย่างราบรื่น ทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก หน่วยอุบัติเหตุ หอผู้ป่วย หรือในห้องผ่าตัด ฯลฯ อีกทั้งเพื่อประสานการทำงานที่ลงตัวกับแพทย์ผู้ให้การรักษาในทุกมิติ อาทิ วิสัญญีพยาบาล ซึ่งจบหลักสูตรพยาบาลศาสตรบัณฑิต และมีประสบการณ์การปฏิบัติงานพยาบาลวิชาชีพมาแล้ว เข้ารับการฝึกอบรมหลักสูตรวิสัญญีวิทยาเพิ่มเติมอีก 1 ปี จะปฏิบัติงานภายใต้การควบคุมของวิสัญญีแพทย์ นอกจากสนับสนุนแบ่งเบาภาระในห้องผ่าตัดแล้ว ยังทำหน้าที่ตรวจเยี่ยมผู้ป่วยสร้างปฏิสัมพันธ์ความไว้วางใจเชื่อใจซึ่งเป็นเรื่องละเอียดอ่อน การสื่อสารอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงข้อมูลสำคัญๆ ก่อนเข้ารับการระงับความรู้สึกเพื่อการผ่าตัด ตลอดจนการตอบข้อซักถามรายละเอียด ความมั่นใจที่จะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดตลอดเวลาที่ได้รับการบริการ และการเยี่ยมไข้ที่หอผู้ป่วย พร้อมรับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวก่อนกลับบ้าน¹⁵ เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม นักศึกษาผู้เข้าเรียนในหลักสูตรพยาบาลศาสตรมาจากส่วนต่างๆ ทุกภูมิภาคทั่วประเทศที่มีการเปิดการเรียนการสอนสาขาพยาบาลศาสตร์ อันเนื่องมาจากการขาดแคลนวิชาชีพพยาบาลของประเทศไทย ทำให้มีความหลากหลายในพื้นฐานความรู้ภาษาอังกฤษจากทั้งด้วยปัญหาและอุปสรรคต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น การเรียนการสอนถูกตีกรอบด้วยเวลา และเนื้อหาวิชาที่ขยายออกไปอย่างไร้ขอบเขต (content diversification) ตลอดจนความรับผิดชอบในสถานการณ์สภาพแวดล้อมวิกฤต การเก็บเกี่ยวประสบการณ์การทำงาน เพื่อปรับวุฒิภาวะให้พร้อมกับการงานที่ต้องเผชิญเมื่อจบการศึกษา ส่งผลให้การเพิ่มพูนความรู้ทางด้านภาษาอังกฤษเป็นเพียงวิชาในหลักสูตรแฝง (hidden curriculum) ซึ่งนักศึกษาจำเป็นต้องขวนขวายหาความรู้เพิ่มเติมนอกเวลาเรียน กลายมาเป็นข้อด้อยในการก้าวสู่ความหลากหลายในการเลือกองค์กรเมื่อต้องเข้าทำงาน

แนวทางในการพัฒนา

เทคโนโลยีการสอนหลากหลายวิธีถูกนำมาใช้แก้ปัญหาในการเรียนการสอน เพื่อให้ผู้เรียนมีโอกาสใช้ความสามารถของตนเองในการเรียนรู้อย่างเต็มที่และยังเอื้อให้ผู้เรียนมีโอกาสตัดสินใจในการเลือกเรียนตามช่องทางที่เหมาะสมกับความสามารถของตนเอง ทั้งยังลดช่องว่างทางการพัฒนาความสามารถด้านภาษาอังกฤษให้น้อยลง ถือเป็นปัจจัยสำคัญที่มีอิทธิพลอย่างมากต่อผู้สนใจและพยาบาลที่ต้องการเข้าถึงการเพิ่มข้อได้เปรียบให้ตนเอง

เทคโนโลยีดิจิทัลและการเชื่อมสรรพสิ่งด้วยเครือข่ายอินเทอร์เน็ต (Internet of Things, IoT) น่าจะเป็นทางออก

ในการแสวงหาเทคนิคการเรียนการสอนใหม่ๆ เช่น คอมพิวเตอร์ช่วยสอน (computer-assisted instruction, CAI)¹⁶ แพลตฟอร์มหรือเว็บไซต์เพื่อการศึกษา (education platform or website) อีเลิร์นนิงหรือการเรียนผ่านออนไลน์ (online or e-learning)¹⁷ และการเพิ่มพูนศักยภาพทางภาษา (computer-aided language processing, CALP)¹⁸ เป็นต้น นับเป็นนวัตกรรมที่ทันยุคทันเหตุการณ์ในปัจจุบันที่ได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้นโดยลำดับ เพราะผู้เรียนสามารถเพิ่มพูนทักษะการเรียนรู้ด้วยตนเอง (self-directed learning)¹⁴ ส่งเสริมทักษะโดยผู้เชี่ยวชาญหรือเจ้าของภาษา ทุกเวลา ทุกสถานที่ มีความคล่องตัว ประหยัดเวลา ค่าใช้จ่ายในการเดินทาง โดยเฉพาะความจำเป็นที่ต้องรักษาระยะห่างเพื่อหลีกเลี่ยงการสัมผัส ผู้เรียนสามารถทบทวนบทเรียนได้ซ้ำแล้วซ้ำอีก ทำให้เกิดความรู้ความจำที่คงทน (retention of knowledge)¹⁹ จนเกิดความมั่นใจในการนำไปใช้และพร้อมที่จะพัฒนาตนเองต่อไปได้

อย่างไรก็ตาม การเรียนผ่านอินเทอร์เน็ตมีข้อเสีย เนื่องจากการสื่อสารทางเดียว ทำให้ผู้เรียนขาดปฏิสัมพันธ์ต่อครู ผู้สอนและเพื่อนๆ ใช้เวลาส่วนใหญ่มากกับหน้าจอคอมพิวเตอร์หรือเครื่องโทรศัพท์ หมกหมุ่นกับเนื้อหาวิชา ส่งผลให้เกิดความเครียดทางร่างกายและจิตใจ ความเหนื่อยล้าของสายตา มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังและบริเวณต้นคอ จนสูญเสียสมาธิในการทำกิจกรรมอื่นๆ ได้ (office syndrome)²⁰

พัชชา ห่อตระกูลและคณะ²¹ ได้ทำการศึกษาเรื่อง เรื่อง A Crossover Study of English Proficiency Test For Communication in Nurse Anesthetist Students ในกลุ่มนักศึกษาวิทยาลัยพยาบาล จำนวน 36 คน โดยเปรียบเทียบการใช้ภาษาอังกฤษเพื่อการสื่อสารในห้องเรียนและออนไลน์ ในช่วงเวลาที่ห่างกัน 2 สัปดาห์ เพื่อลดความทรงจำที่เหลือ (carry over effect) ด้วยแบบทดสอบที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพ (validation of the tests) ตามตารางวิเคราะห์หลักสูตร (table of specification) พบว่า การเรียนผ่านออนไลน์ มีคะแนนพัฒนาการสัมพัทธ์ (relative growth scores) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เชื่อมโยงถึงประโยชน์ของการเรียนการสอนด้วยตนเองผ่านการเรียนแบบออนไลน์นั้น ช่วยให้เกิดการจดจำได้ดีและสะดวกในการเข้าถึงแหล่งความรู้ เมื่อต่อสาขาอาชีพที่มีภาระงานมากและยากต่อการเรียนแบบห้องเรียน

ปาริชาติ อภิเดชากุล และคณะ²² ได้ทำการศึกษาเรื่อง Crossover Study in Simulation-based and Problem-based Learning in Difficult Airway Management ในกลุ่มนักศึกษาวิทยาลัยพยาบาล จำนวน 37 คน โดยเปรียบเทียบคะแนนสัมฤทธิ์และคะแนนพัฒนาการสัมพัทธ์ของบทเรียน เรื่องการใส่ท่อช่วยหายใจยาก ในช่วงเวลาที่ห่างกัน 2 สัปดาห์ เพื่อลดความทรงจำที่เหลือด้วยแบบทดสอบที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพแล้ว พบว่า การเรียนด้วย Simulation-based

Learning ได้คะแนนสัมฤทธิ์และคะแนนพัฒนาการสัมพัทธ์มากกว่า Problem-based Learning อย่างมีนัยสำคัญ เห็นได้ว่าแม้การเรียนรูปแบบที่แตกต่างกันนั้น การใช้คะแนนสัมฤทธิ์และคะแนนพัฒนาการสัมพัทธ์มาเพื่อช่วยประเมินผล เป็นการวัดประเมินที่เอื้อต่อรูปแบบการเรียนหลากหลายรูปแบบได้เท่าเทียม ไม่จำเป็นต้องวัดผลแบบดั้งเดิม ซึ่งการเรียนออนไลน์หลากหลายรูปแบบนั้นช่วยทั้งผู้เรียนและผู้สอนเลือกวิธีการพัฒนาตนเองได้เหมาะกับเวลา ความถนัดหรือความสนใจของตนได้

พงศ์ธรา วิจิตเวชไพศาลและคณะ²³ ได้ทำการศึกษาเรื่อง A comparison of knowledge retention between online and in-class problem-based learning ในกลุ่มนักศึกษา จำนวน 36 คน เกี่ยวกับการคงอยู่ของความรู้ จากการเรียน 2 วิธี คือ การเรียนแบบในห้องเรียนและออนไลน์ ทดสอบทั้งหมด 3 ครั้ง ในช่วงเวลาที่ห่างกัน 2 และ 3 สัปดาห์ โดยไม่ได้มีการแจ้งให้เตรียมตัวล่วงหน้า เพื่อลดความทรงจำที่เหลือ และตัดปัจจัยที่อาจส่งผลต่อความรู้ด้วยแบบทดสอบที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพ พบว่า การเรียนด้วยวิธีออนไลน์ มีการคงอยู่ของความรู้ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งปัจจัยสนับสนุนคือแรงจูงใจในการบรรลุผลสัมฤทธิ์ในการเรียนและความรู้สึกสำนึกในตนเองของผู้เรียน กล่าวได้ว่าปัจจัยเกื้อหนุนในการเพิ่มการคงอยู่ของความรู้ของการเรียนด้วยวิธีออนไลน์ ไม่ว่าในด้านความคล่องตัว ประหยัดเวลา ค่าใช้จ่ายในการเดินทางและการทบทวนบทเรียนซ้ำได้ไม่จำกัดนั้น ล้วนส่งเสริมให้ผู้เรียนมีแรงจูงใจต่อการพัฒนาความสามารถทางภาษาอังกฤษได้

สุทธนันท์ กัลป์กะและคณะ²⁴ ได้ทำการศึกษาเรื่อง การพัฒนาสมรรถนะภาษาอังกฤษในนักศึกษาพยาบาล ซึ่งเกี่ยวกับวิธีจัดการสอนภาษาอังกฤษเพื่อพัฒนาสมรรถนะภาษาอังกฤษของนักศึกษาพยาบาลปี 4 จำนวน 96 คน ครอบคลุมทักษะทั้ง 4 ด้าน ได้แก่ การฟัง การพูด การอ่าน และการเขียน โดยใช้รูปแบบโครงงานมาจัดกิจกรรม ผู้รับผิดชอบรายวิชาใช้การประเมินผลร่วมกันระหว่างผู้รับผิดชอบรายวิชาและผู้สอน พบว่า นักศึกษามีการฝึกและบูรณาการทักษะภาษาอังกฤษทั้ง 4 ด้านในขั้นตอนต่างๆ ของโครงงาน นับเป็นวิธีการหนึ่งในการช่วยพัฒนาสมรรถนะด้านภาษาอังกฤษให้นักศึกษาพยาบาล แสดงให้เห็นถึงการให้ความสำคัญในการใช้รูปแบบการสอนใหม่ๆ เพื่อพัฒนาภาษาอังกฤษแก่ผู้เรียนตั้งแต่ก่อนไปประกอบอาชีพ เป็นการเพิ่มทางเลือกในอนาคต สอดรับกับแนวทางการปรับตัวเข้ากับความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีเพื่อการศึกษาของประเทศไทยในช่วงหลายปีนี้และวิธีรูปแบบพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้คนในปัจจุบันอย่างชัดเจนว่าเข้าใจหลักการเรียนภาษาเพื่อการสื่อสารอย่างมีประสิทธิภาพได้ดี ต้องเรียนรู้ทุกทักษะอย่างเหมาะสมกับวัยและบริบท

อิทธิวัติ อึ้งรัศมี และ นิรมล สิริภักดินันท์²⁵ ได้ร่วมวิเคราะห์เรื่อง แนวทางการบูรณาการการเรียนรู้ภาษาอังกฤษโดยใช้

แนวทางการเรียนรู้ตลอดชีวิตเพื่อใช้ในหน่วยงานและชุมชน
ศึกษานำเสนอแนวทาง การบูรณาการการเรียนรู้ภาษาอังกฤษ
โดยใช้แนวทางการเรียนรู้ตลอดชีวิต เพื่อทำให้ผู้เรียนรู้วัยผู้ใหญ่
สามารถขึ้นนำตนเองสู่การเรียนรู้และให้การเรียนรู้นั้นเป็นไป
อย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ ชี้ให้เห็นว่ารูปแบบการเรียนรู้
ที่มีการสนับสนุนการเรียนรู้ด้วยตนเองของผู้ใหญ่ ล้วนเป็น
แนวการส่งเสริมให้การเรียนรู้นั้นประสบความสำเร็จได้อย่าง
เหมาะสมกับบริบทผู้ทำงานในวัยผู้ใหญ่ และกระตุ้นให้เกิด
การเรียนรู้ที่ยั่งยืน

นิพร บัณฑิตาและคณะ²⁶ ได้ทำการศึกษาเรื่อง ปัจจัยที่ส่งผล
ต่อความวิตกกังวลและสมรรถนะด้านภาษาอังกฤษของนักศึกษา
พยาบาลวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนครลำปาง, ประเทศไทย
ซึ่งเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลต่อความวิตกกังวลและสมรรถนะ
ด้านภาษาอังกฤษของนักศึกษาพยาบาลหลักสูตรพยาบาล
ศาสตรบัณฑิต 4 ชั้นปี จำนวน 280 คน ด้วยแบบสอบถามที่
ตรวจสอบคุณภาพด้วยความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา (content
validity) และทดสอบค่าความเชื่อมั่น (reliability) พบปัจจัย
ที่ส่งผลต่อความวิตกกังวลในการเรียนภาษาอังกฤษ ได้แก่
ปัจจัยด้านการรับรู้ต่อตนเองในการใช้ภาษาอังกฤษเชิงวิชาการ
และสิ่งสนับสนุนการเรียนรู้ในด้านภาษาอังกฤษด้านสิ่งแวดล้อม
สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่กล่าวถึงแหล่งการเรียนรู้ที่
เหมาะสมและเข้าถึงได้ง่าย เช่น การเรียนออนไลน์ ส่งเสริมให้
ผู้เรียนสามารถพัฒนาทั้งความสามารถด้านภาษาอังกฤษและ
ความมั่นใจทางภาษาได้อย่างมีนัยสำคัญ

สรุป

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีดิจิทัล ด้วยเทคนิคการเรียน
การสอนใหม่ๆ เช่น การเรียนแบบออนไลน์เช่น คอมพิวเตอร์
ช่วยสอน แหล่งหรือเว็บไซต์เพื่อการศึกษา อีเลิร์นนิ่งหรือ
การเรียนผ่านออนไลน์ เป็นต้น เพิ่มความสะดวกในการเข้าถึง
แหล่งความรู้ ส่งเสริมการเรียนรู้แบบผู้ใหญ่ การเรียนรู้ด้วย
ตนเองอย่างต่อเนื่อง เหมาะสมต่อสาขาวิชาชีพที่มีภาระงานมาก
น่าจะเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มพูนศักยภาพ
ภาษาอังกฤษของบุคลากรในสายงานวิชาชีพพยาบาลได้มาก
ซึ่งมีหน้าที่ต้องปฏิบัติงานใกล้ชิดกับผู้ป่วย ด้วยการสื่อสารใน
ทุกมิติทั้งภาษากายและภาษาใจ และด้วยหลักการนี้ ยังช่วย
ส่งเสริมให้เกิดการเรียนรู้ด้วยตนเอง ความทรงจำที่คงทน
การพัฒนาที่ยั่งยืน เมื่อบุคคลพัฒนาศักยภาพของตนเองเต็ม
ขีดความสามารถแล้ว ก็จะเป็นกลไกสำคัญที่ช่วยขับเคลื่อน
และพัฒนาเศรษฐกิจของประเทศให้ก้าวหน้าและก้าวหน้าสังคม
โลกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Neto, M. Self-Actualisation as Contextual Driver. Educational Motivation Meets Maslow. Education Matters. *J Student Engagement*, 2015;5:18-29.
2. สุชาวดี สมสำราญ. สักกเสก พัชรดิฐ. ผลกระทบของ
ปัญญาประดิษฐ์และการเตรียมพร้อมของระบบการศึกษา.
*วารสารวิชาการหลักสูตรและการสอน มหาวิทยาลัย
ราชภัฏสกลนคร*, 2564;37:263-268.
3. กฤษณะ โฆษณพูนพันธ์. การใช้ภาษาอังกฤษเพื่อการ
สื่อสารของวิศวกรไทย. *วารสารสุทธิปริทัศน์*, 2559;30:
146-159.
4. อติศักดิ์ ย่อมเยา. ปัญหาการใช้ทักษะภาษาอังกฤษ
ที่จำเป็นสำหรับพยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานในโรง
พยาบาลขนาดกลางและโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ใน
จังหวัดเชียงราย. สมาคมสถาบันอุดมศึกษาเอกชน
แห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพ
รัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. 2560:56-66.
จาก: <https://apheit.bu.ac.th/journal/social-23-2-2560/p56.pdf>.
5. ศรีมงคล เทพเรณู. สังคมไทยสังคมโลก. 2559. จาก:
<https://identity.bsru.ac.th/archives/2619>
6. EF. English Proficiency Index for Companies. Education First [Ebook]. 2022; <http://www.ef.com>. Accessed November 30, 2022
7. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. จาก: <https://www.nso.go.th/sites/2014/Pages/home.aspx>
8. มูลนิธิโครงการสารานุกรมไทยสำหรับเยาวชน. ความ
สัมพันธ์ทางด้านวัฒนธรรมกับชาติตะวันตก. จาก:
<https://www.saranukromthai.or.th/sub/book/book.php?book=20&chap=2&page=t20-2-infodetail03.html>
9. กรมวิชาการ กระทรวงศึกษาธิการ. หลักสูตรการศึกษา
ขั้นพื้นฐาน. กรุงเทพฯ: องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์;
2544.
10. ปิณฑนพ พงอุทรพรรค, ญัฐวุฒิ โพธิ์ทักษิณ และ
นรินทร์ มุกมณี. ปัญหาการเรียนภาษาอังกฤษของคนไทย.
2021. <https://so06.tci-thaijo.org/index.php/mcjou/article/view/249630/170603>. Accessed
November 30, 2022
11. Toro, V., Camacho-Minuche, G., Pinza-Tapia, E. & Paredes, F. The Use of the Communicative Language Teaching Approach to Improve Students' Oral Skills. *English Language Teaching* 2018;12(1):110-118.

12. Kourkouta L, Papathanasiou IV. Communication in nursing practice. *Mater Sociomed*. 2014;26(1): 65-67. doi:10.5455/msm.2014.26.65-67
13. Diana S. COMMUNICATIVE LANGUAGE TEACHING AND ITS MISCONCEPTIONS ABOUT THE PRACTICE IN ENGLISH LANGUAGE TEACHING (ELT). *Jurnal Bahasa & Sastra*. 2014;14:36-44. doi:10.17509/bs_jpbs.v14i1.700
14. Du, F. Student Perspectives of Self-Directed Language Learning. *International J Scholars Teach Learn*, 2013;7(2):1-7.
15. ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช. จาก: https://www.si.mahidol.ac.th/Th/department/anesthesiology/anesthesia/atp_nurses.htm
16. Verma, Richa. Computer Assisted Instruction (CAI). *Int J Res Soc Sci*. 2016;6(12):136-46.
17. Swan K. RESEARCH ON ONLINE LEARNING. *Online Learning*. 2019;11. doi:10.24059/olj.v11i1.1736
18. Guo M, Han L, Anacleto M. Computer-Assisted Interpreting Tools: Status Quo and Future Trends. *TPLS*. 2022;13:89-99. doi:10.17507/tpls.130111
19. Vichitvejpaisal P, Panjamawat T, Varasunun P. A comparison of knowledge retention between online and in-class problem-based learning. *SEAJME*. 2011;5(2):41-48. doi:10.4038/seajme.v5i2.196
20. Shariat A, Mohd Tamrin SB, Arumugam M, Danaee M, Ramasamy R. Office Exercise Training to Reduce and Prevent the Occurrence of Musculoskeletal Disorders among Office Workers: A Hypothesis. *Malays J Med Sci*. 2016;23(4):54-58. doi:10.21315/mjms2016.23.4.7
21. Hortrakul P, Yangan K, Phoson P, Charoensri A, Vichitvejpaisal P, Sombood P. A Crossover Study of English Proficiency Test for Communication in Nurse Anaesthetist Students. *SEAJME*. 2020; 14(2):31-37. doi:10.4038/seajme.v14i2.218
22. Apidechakul P, Vichitvejpaisal P, Jirativanont T, Triyasunant N, Iramaneerat C, Udompandurak S. Crossover Study in Simulation-based and Problem-based Learning in Difficult Airway Management. *MedEdPublish*, 2017;6(23):1-16.
23. Vichitvejpaisal P, Panjamawat T, Varasunun P. A comparison of knowledge retention between online and in-class problem-based learning. *SEAJME*. 2011;5(2):41-48. doi:10.4038/seajme.v5i2.196
24. สุพธานันท์ กัลป์กะ และขวัญตา ฐิติวิทยารัระ. การพัฒนาสมรรถนะภาษาอังกฤษในนักศึกษาพยาบาล. *รามธิบดีพยาบาลสาร*, 2016;22(2):123-33.
25. อภิทธิดี อึ้งรัมย์ และนิรมล สิริภักคันธ์. แนวทางการบูรณาการการเรียนรู้ภาษาอังกฤษโดยใช้แนวคิดการเรียนรู้ตลอดชีวิตเพื่อใช้ในหน่วยงานและชุมชน. *วารสารวิชาการมนุษยศาสตร์และสังคมศาสตร์ โรงเรียนนายร้อยพระจุลจอมเกล้า*. 2021;8:95-105.
26. นิพร ขัดตา, โจน่า จีน ปินาส ปิลาสิโอ และนฤพร พงษ์คุณากร. ปัจจัยที่ส่งผลต่อความวิตกกังวลและสมรรถนะด้านภาษาอังกฤษของนักศึกษาพยาบาลวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนครลำปาง, ประเทศไทย. *วารสารวิชาการสุขภาพภาคเหนือ*, 2564; 8(1):148-67

การอ้างอิง

พัชชา ห่อตระกูล, กรนิกา ยานการ, กัญธณัษ สุระป้อม, พงศ์ธรราร วิจิตเวชไพศาล. แนวทางการเพิ่มพูนความสามารถทางภาษาอังกฤษสำหรับพยาบาลวิชาชีพ. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2567; 6(3): 163-168. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262326>

Hortrakul P., Yangan K., Surapom K., Vichitvejpaisal P. A Path to Improving English Proficiency for Registered Nurses. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2024; 6(3): 163-168. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262326>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262326>



Research article

Utility of ^{18}F -FDG PET/CT Combined With Dedicated Brain PET/MRI in Determination Of Brain Metastasis From Lung Cancer

Supanida Mayurasakorn, Dheeratama Siripongsatian,
Anchisa Kunawudhi, Chetsadaporn Promteangtrong,
Peerapon Kiatkittikul, Attapon Jantarato, Chanisa Chotipanich*

National Cyclotron and PET Centre, Chulabhorn Hospital

*Corresponding author, email: chanisa.cho@cra.ac.th

Received: 26 March 2023; Revised: 11 October 2024; Accepted: 15 October 2024

Abstract

Background and Purpose: Diagnosing brain metastasis is important in managing lung cancer. We compared ^{18}F -FDG PET/CT combined with dedicated brain PET/MRI and ^{18}F -FDG PET/CT alone in diagnosing brain metastasis from lung cancer and investigated the quantitative parameters affecting the positivity of PET scans. **Methods:** This study included 89 patients (age: 43–88 years; 58% men) with pathologically confirmed lung cancer who underwent whole-body ^{18}F -FDG PET/CT and dedicated brain PET/MRI with gadolinium contrast enhancement. Imaging data acquired between October 2020 and February 2021 were retrospectively collected, and MRI findings were used as the reference standard for diagnosing brain metastasis. The detection of brain metastasis was compared between ^{18}F -FDG PET/CT alone and ^{18}F -FDG PET/CT combined with dedicated brain PET/MRI. Quantitative parameters were analyzed to determine factors affecting the positivity of the PET scan results. Correlations between these quantitative parameters were also examined. **Results:** Per-patient and per-lesion detection of brain metastasis on PET/CT alone versus that combined with dedicated brain PET/MRI with gadolinium contrast enhancement showed ratios of 0.64 and 0.17, respectively. Quantitative parameters with the highest areas under the curve from receiver operating characteristics analysis were the maximum tumor-to-background ratio and the size of the metastasis. The optimum maximum tumor-to-background ratio cut-off, with the highest area under the curve, for PET positivity was 1.83. The minimum and mean lesion sizes for detection on PET were 0.3 cm and 1.45 cm, respectively. **Conclusions:** PET/MRI can augment the detection of brain metastasis from lung cancer compared with PET/CT alone. High FDG background activity in the brain parenchyma may hinder the positivity of PET results. Therefore, MRI is important for detecting brain metastasis.

Keywords: Brain metastasis, ^{18}F -FDG, lung cancer, PET/CT, PET/MRI

Introduction

Lung cancer is a substantial cause of morbidity and mortality. In 2020, the World Health Organization ranked lung cancer as the second most common malignancy type causing mortality worldwide¹. One of important sites of lung cancer metastasis is the brain. A study reported that 10.4% of patients with lung cancer had brain metastasis at the time of their diagnosis². Despite asymptomatic cases and the advancement of targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors, radiotherapy treatment is still suggested in some

patients. There has been a decreasing role for whole-brain radiotherapy because of its potential long-term neurocognitive effects³. Stereotactic radiosurgery is an option for those with oligometastasis in the brain^{3,4,5}. Therefore, the efficacy of imaging is crucial for optimal surgical planning. Additionally, thorough screening for metastasis from lung cancer can reduce the number of unnecessary invasive procedures without a cure, such as thoracotomy, and their associated costs^{2,6-8}.

Computed tomography (CT) of the chest and other parts of the body is the imaging technique of choice for diagnosing metastases. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) combined with CT provides better information on lesion metabolism and anatomy than a PET scan or CT alone, especially in the detection of extrathoracic metastasis⁹⁻¹⁷. PET imaging also provides details about tumor physiology, which is a unique aspect of its nature as functional imaging. Nevertheless, the efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting brain metastasis, which is hindered by high FDG background activity, may be lower than that of brain MRI^{9-11,16,18-19}. MRI is the current gold standard, but it might not be widely available and has limitations in the cases of patients with implanted devices and in claustrophobic patients. Gadolinium contrast agent used in MRI might also be contraindicated in some patients with poor renal function owing to nephrogenic systemic fibrosis.

In this study, we compared ¹⁸F-FDG PET/CT combined with dedicated brain PET/MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT alone in the diagnosis of brain metastasis. Additionally, we evaluated the quantitative PET parameters that affect positivity in the visual imaging analysis.

Methods

This retrospective study was approved by the Human Research Ethics Committee of Chulabhorn Research Institute (IRB no. 127/2564). We included data from patients with pathologically confirmed lung cancer who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT with dedicated brain PET/MRI at our center between October 2020 and February 2021. The exclusion criteria were as follows: (1) neurological symptoms

suggestive of brain metastasis, (2) a history of any type of cranial surgery, (3) a history of other primary malignancies, and (4) a lack of pathological results for primary lung cancer.

¹⁸F-FDG PET/CT and dedicated brain PET/MRI were performed on the same day. All patients fasted for at least 8 hours before scanning and had a serum glucose concentration no higher than 180 mg/dL. All ¹⁸F-FDG PET/CT whole-body procedures were performed using a 64-slice Siemens Biograph scanner (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) 60 minutes after the ¹⁸F-FDG was injected intravenously. The dose of radiopharmaceuticals was calculated according to the following equation: 2.59 MBq×body weight (kg). A three-dimensional emission scan was performed from the vertex to the proximal thighs with continuous bed motion over 10 minutes. Noncontrast CT imaging was also performed from the vertex to the proximal thighs for the correction of attenuation and structural images. The reconstruction parameters for attenuation correction images were ultra-high-definition PET (point spread function and time of flight) with two iterations and five subsets, an image size of 440×440, all pass filters, and a zoom factor of 1. The PET data were reconstructed into whole-body static images.

¹⁸F-FDG PET/MRI of the brain was performed after whole-body acquisition on a simultaneous PET-MRI 3 Tesla scanner (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) approximately 70 minutes after an intravenous injection of 2.59 MBq/kg of ¹⁸F-FDG. Single-bed PET dynamic list-mode acquisition was carried out simultaneously with MRI acquisition. The DIXON high-resolution brain sequence was used, with a voxel size of 1.3×1.3×2.0 mm, an echo time of 1.28/2.51 ms, and a repetition time of 4.14 ms. A five-compartment segmentation (air, water, lung, adipose tissue, and bone) was used. Various MRI sequences were applied, including sagittal T1 three-dimensional, axial diffusion-weighted imaging with b0 and b1000, axial T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery with fat suppression, axial susceptibility-weighted imaging, and coronal T2-weighted images. An axial T1-weighted volumetric interpolated breath-hold examination was performed before gadolinium enhancement. Contrast-enhanced

MRI was performed with 10–15 mL (0.2 mL/kg) of gadolinium at an injection rate of 2 mL/s. Clinicians did not use gadolinium contrast in patients with a history of gadolinium hypersensitivity or impaired renal function (glomerular filtration rate <45 mL/minute). This procedure was followed by an axial T-1 weighted volumetric interpolated breath-hold examination and sagittal T1 three-dimensional imaging with fat suppression. PET data were reconstructed using the following parameters: point spread function of high-definition PET with 6 iterations and 21 subsets, matrix size=512×512, zoom=2, and an all-pass filter. The data were interpreted using the MM oncology workflow of the Syngovia workstation (Siemens Healthineers).

PET imaging was interpreted by at least two nuclear medicine physicians. CT and MRI imaging were interpreted by diagnostic radiologists. The experience of the interpreters ranged from 3 to more than 10 years. Pathological confirmation of the brain lesions was not performed for ethical reasons.

The detection rates of PET/CT compared with PET/MRI were calculated in per-patient and per-lesion analyses. PET and MRI parameters, such as lesion size, specific uptake value (SUV), metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), and apparent diffusion coefficient (ADC), were calculated automatically from the same volume of interest (VOI) using Syngovia software. The VOI was selected according to the anatomical images from the MRI.

The maximum tumor-to-background ratio (TBR_{max}) was calculated as the maximum SUV of the tumor VOI divided by the mean background activity in the normal contralateral hemisphere. The mean TBR (TBR_{mean}) was calculated as the mean SUV of the tumor VOI divided by the mean background activity in the normal contralateral hemisphere. The standardized uptake value ratio (SUV_R) was calculated as the maximum SUV of the tumor VOI divided by the mean background activity in the normal contralateral cerebellum. Quantitative PET and MRI parameters calculated from the same VOI were compared between patients who were positive and negative for brain metastasis on PET imaging.

A logistic regression analysis was performed to determine the associations between the parameters and the positivity of the PET imaging. Receiver operating characteristics (ROC) analysis was also carried out. The degree of correlation between these quantitative parameters was assessed using Spearman's rank correlation. P values <0.05 indicated statistical significance.

Results

Eighty-nine patients were included in the study. The patients' ages ranged from 43 to 88 years, with a median age of 66 years. Fifty-two (58%) patients were men.

The indication for scanning was initial staging in 76 (85%) patients. Some patients underwent scans for restaging and workup because of disease recurrence. In the group of patients sent for initial staging, 47% had no extrathoracic metastasis. However, 53% of the patients had extrathoracic metastasis. Lymph nodes were the most common site, followed by bones and the brain. Isolated brain metastasis accounted for 6.6% of patients sent for initial staging. Brain MRI was used as the reference standard for the diagnosis of brain metastasis. The detection rate was calculated only for PET/CT because there were no false-negative results for brain MRI.

In the per-patient analysis, there were 14 patients with brain metastases, all of whom showed positive lesions on the brain MRI. However, PET/CT enabled the detection of brain metastases in only nine (64%) of these patients. The other five (36%) patients showed negative results. An example of a positive case is shown in Figure 1.

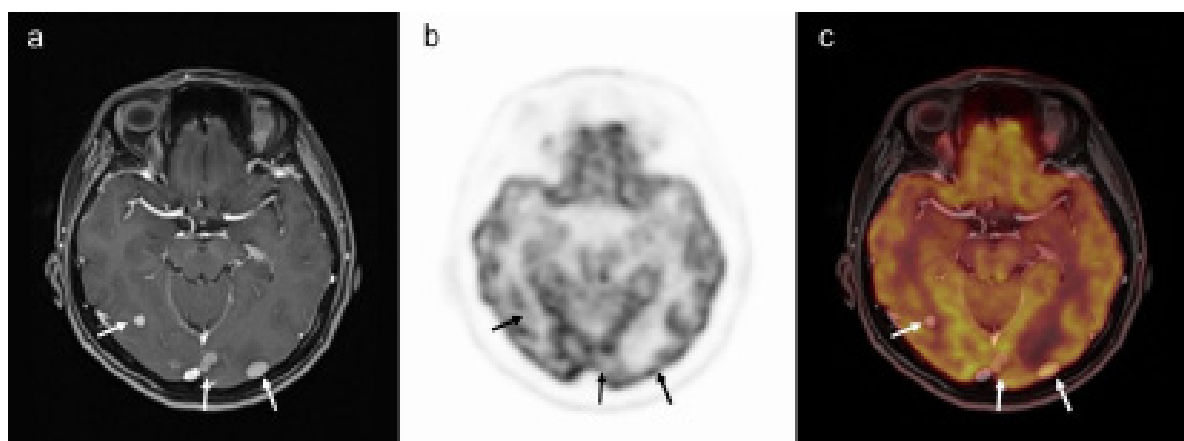


Figure 1 Images of a 63-year-old woman with lung cancer who was sent for restaging after lobectomy and chemotherapy in 2019. (A) Axial T1-weighted image with gadolinium enhancement shows multiple enhancing nodules scattered over the bilateral cerebral hemispheres. (B) and (C) Attenuation-corrected axial ^{18}F -FDG PET and fused axial ^{18}F -FDG PET images of the same plane show no abnormal hypermetabolic uptake beyond that of the normal brain parenchyma.

In the per-lesion analysis, 81 brain metastatic lesions were detected on brain MRI, of which only 14 (17.3%) were detected on PET. The remaining 67 lesions were undetected. The quantitative PET parameters calculated from PET/MRI images in patients who showed positive and negative results for brain metastasis on PET imaging are shown in Table 1.

Table 1 Comparison of quantitative parameters of metastatic lesions detected on PET and those not detected on PET.

Parameter		Lesions that were positive on PET (n=14)	Lesions that were negative on PET (n=67)
Lesion size (cm)	Mean	1.45	0.45
	Max/Min	3.6/0.3	1.4/0.16
	Median	1.3	0.4
	IQR	0.93–1.42	0.3–0.5
SUVmax	Mean	15.04	11.11
	Max/Min	30.12/8.43	17.08/6.66
	Median	14.35	10.88
	IQR	10.92–16.79	8.97–12.84
SUVmean	Mean	9.49	8.1
	Max/Min	20.21/4.5	12.37/4.66
	Median	9.32	8.21
	IQR	6.6–10.74	6.81–8.78

SUVpeak	Mean	8.14	7.84
	Max/Min	16.2/3.31	11.51/5.2
	Median	8.16	7.84
	IQR	6.97–8.69	6.59–8.78
TLG	Mean	20.66	2.25
	Max/Min	171.55/1.39	14.9/0.18
	Median	8.16	1.36
	IQR	4.28–13.33	0.98–2.53
MTV	Mean	2.1	0.28
	Max/Min	12.18/0.08	2.23/0.02
	Median	0.87	0.17
	IQR	0.5–1.63	0.12–0.29
TBRmax	Mean	2.67	1.5
	Max/Min	5/1.63	3.4/1.08
	Median	2.35	1.4
	IQR	1.98–3.0	1.3–1.6
TBRmean	Mean	2.67	1.5
	Max/Min	5/1.63	3.4/1.08
	Median	2.35	1.4
	IQR	1.98–3.0	1.3–1.6
TBRmean	Mean	1.66	1.1
	Max/Min	3.36/1.06	2.8/0.84
	Median	1.4	1.1
	IQR	1.23–1.9	0.96–1.15
SUVR	Mean	2.73	1.62
	Max/Min	5.45/1.09	2.3/0.98
	Median	2.37	1.64
	IQR	1.97–3.38	1.37–1.87
Mean ADC	Mean	998.35	839.48
	Max/Min	1285.04/698	1088/589.5
	Median	909.5	817.8
	IQR	831.73–1224.5	759.5–931.1

The detection rate of the per-lesion analysis was 0.17. IQR, interquartile range; SUV, standardized uptake value; TLG, total lesion glycolysis; MTV, metabolic tumor volume; TBR, tumor-to-background ratio; SUVR, standardized uptake value ratio; ADC, apparent diffusion coefficient.

The logistic regression and ROC analyses of quantitative parameters from the 81 detected brain metastatic lesions that could affect the positivity of the PET component of PET/MRI are shown in Table 2. A multivariate

logistic regression analysis could not be performed because of the inadequate number of positive lesions (only 14 lesions). Therefore, only crude odds ratio values from the univariate analysis were reported. Multicollinearity between the parameters was also found, which resulted in a wide range of 95% confidence intervals.

In the ROC analysis, TBRmax and lesion size were the parameters with the highest area under the curve (AUC) for differentiating negative and positive lesions on PET imaging. The optimum TBRmax cutoff with the highest AUC for PET positivity was 1.83.

Table 2 Univariate logistic regression analysis and area under the ROC curve for each quantitative PET parameter.

Parameter	Univariate analysis		Area under the ROC curve (95% CI)
	Crude OR (95% CI)	P value	
TBRmax	69.3 (6.8–708.4)	<0.001	0.96 (0.92–1.00)
Lesion size	100.7 (11.9–848.2)	<0.001	0.92 (0.83–1.00)
TLG	1.4 (1.2–1.7)	<0.001	0.89 (0.80–0.98)
TBRmean	29.9 (2.9–309.8)	0.004	0.87 (0.76–0.97)
MTV	10.7 (2.5–45.9)	0.001	0.83 (0.69–0.98)
SUVr	18.1 (2.9–110.2)	0.002	0.81 (0.63–0.99)
SUVmax	1.34 (1.09–1.65)	0.006	0.73 (0.56–0.89)
Mean ADC	1.01 (1.00–1.01)	0.002	0.72 (0.55–0.88)
SUVmean	1.25 (0.98–1.59)	0.068	–
SUVpeak	1.09 (0.81–1.47)	0.579	–

TBRmax and the size of the lesion had the highest crude ORs and AUCs. $P < 0.05$ indicates statistical significance.

Only significant parameters from the logistic regression analysis underwent Spearman's correlation analysis. Lesion size showed a strong significant correlation with TLG and MTV and a weak-to-moderate correlation with SUVmax, SUVr, TBRmax, and the mean ADC value. There was a strong correlation between TBRmax and TBRmean (Table 3).

Spearman's rho (P value)	Size	SUV max	TLG	MTV	TBR max	TBR mean	SUVr	Mean ADC value
Lesion size	1.0							
SUVmax	0.28 (0.01)	1.0						
TLG	0.75 (<0.001)	0.51 (<0.001)	1.0					

MTV	0.75 (<0.001)	0.23 (0.04)	0.93 (<0.001)	1.0				
TBRmax	0.4 (<0.001)	0.33 (0.003)	0.44 (<0.001)	0.4 (<0.001)	1.0			
TBRmean	0.1 (0.4)	0.17 (0.13)	0.18 (0.13)	0.15 (0.2)	0.83 (<0.001)	1.0		
SUVR	0.35 (0.001)	0.85 (<0.001)	0.56 (<0.001)	0.32 (0.003)	0.44 (<0.001)	0.26 (0.02)	1.0	
Mean ADC value	0.36 (0.001)	0.34 (0.002)	0.33 (0.003)	0.26 (0.2)	0.11 (0.34)	-0.07 (0.5)	0.32 (0.004)	1.0

P <0.05 indicates statistical significance.

Discussion

Additional detection of brain metastasis by dedicated brain PET/MRI

In the patient-based analysis, the detection of brain metastasis by PET/CT alone had a ratio of 0.64 per patient compared with MRI as the reference standard, which is higher than that reported in previous studies¹⁹⁻²¹. A comparison of the sensitivity of PET/CT for detecting brain metastasis in our study and in previous studies is shown in Table 4.

Table 4 Sensitivity for the diagnosis of brain metastasis on PET/CT compared with dedicated brain MRI or PET/MRI in previous studies.

Study	Origin	Study type	No. of patients	No. of patients positive for brain metastasis	Contrast-enhanced CT	MRI	PET/CT sensitivity (%)	Brain MRI sensitivity (%) ^a
Kruger et al.	Germany	Prospective	104	22	Yes	1.5 T	27.3% (6/22)	-
Lee et al.	Korea	Prospective	442	50	No	3 T	24% (12/50)	88
Ho et al.	Taiwan	Retrospective	805	79	No	3 T	27% (21/79)	-
This study	Thailand	Retrospective	89	14	No	3 T	64% (9/14)	-

^aBrain MRI sensitivity was not available for some studies because MRI was used as the reference standard.

In the per-lesion analysis, the detection rate of PET/CT was relatively low (0.17). The reason for this finding may be that some patients had both positive and negative PET brain metastasis. Small lesions may not have been detected, although these patients were still considered positive cases in the per-patient analysis. This fact, along with other potential differences, such as fewer patients with brain metastases and different scanners, might have resulted in more positive cases in our per-patient analysis than in other previous studies. The improved brain metastasis detection rate achieved with dedicated brain PET/MRI appears to be necessary to supplement standard PET/CT for detecting brain metastasis.

Quantitative parameters associated with positivity of PET and correlations between parameters.

Following univariate logistic regression and ROC analysis, quantitative PET parameters which affected the positivity of lesions on the PET imaging with an AUC of >0.8 were TBRmax, size, TLG, TBRmean, MTV, and SUVR. The high AUCs reflected their potential to differentiate between negative and positive lesions on PET imaging. When a lesion was large and the uptake of FDG was high compared with relatively high background activity in the brain, the lesion was more visible. However, the TBRmean might not be an ideal parameter for differentiating between the positivity and negativity of lesions. The reason for this could be because some lesions had low central FDG uptake and TBRmean values, even though the lesions were clearly visible (Figure 2).

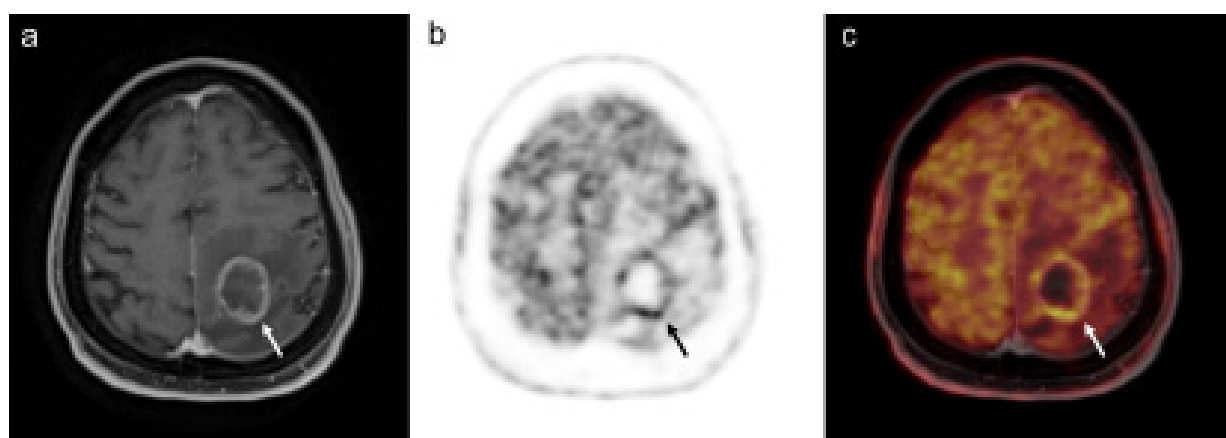


Figure 2 Images of a 62-year-old man with lung cancer who was sent for initial staging: (A) Axial T1-weighted image with gadolinium enhancement shows a 3-cm ring-enhancing lesion in the left frontoparietal region. (B) and (C) Attenuation-corrected axial ^{18}F -FDG PET image and fused axial ^{18}F -FDG PET image of the same plane with increased ^{18}F -FDG uptake at the periphery of the lesion and low central ^{18}F -FDG uptake, resulting in a low TBRmean value.

The most important findings related to the quantitative parameters involved TBRmax and lesion size. The lesion size was related to the positivity of the PET images, which is similar to the results of a study conducted by Deuschl et al. in 2017¹¹. In 2019, Ho et al.²¹ reported that the minimum and mean sizes of positive PET lesions were 0.6 cm and 1.8 ± 1.2 cm, respectively. These sizes are slightly different from our results of 0.3 cm and 1.45 cm, respectively. Regarding TBRmax, Ho et al. reported that the mean and minimum TBRmax values of lesions positive on PET were 2.6 ± 0.8 and 1.6, respectively. In our study, no lesions with a TBRmax <1.6 were positive on PET. Additionally, we found that the TBRmax cut-off point at which all PET scans should be positive was 1.83, which had optimum sensitivity and specificity, as shown by the ROC analysis.

However, 4 of the 17 lesions with a TBRmax >1.83 were negative on PET. This finding may be explained by the small size of some lesions, causing difficulty in selecting the region of interest. Additionally, the lesion sites were near the cortex of the brain, where the TBRmax values may have been exaggerated.

The correlation analysis between the quantitative parameters showed a strong correlation between lesion size and TLG and MTV, which is consistent with the fact that lesion size can directly affect TLG and MTV values in the formulas. However, there was a poor correlation between the ADC values and the FDG PET parameters. This finding suggests that the cellularity of brain metastasis from lung cancer has no association with tumor glucose metabolism.

In summary, PET/MRI provided improved detection of brain metastasis compared to PET/CT alone, and the MRI was the main component of this result. Besides controllable factors, such as blood glucose, the detection of brain metastasis in PET imaging is hindered by high physiological background activity. Currently, this problem has no definite solution. An adequate tumor-to-background ratio and size were required to visually detect the lesions. If a lesion is detected, positive FDG uptake of the lesion could reflect useful information on tumor biology. PET/CT showed false-negative results for brain metastasis of up to 33% in the per-patient analysis and up to 83% in the per-lesion analysis. Therefore, dedicated brain MRI or PET/MRI should still be considered in high-risk patients, depending on local availability. The limitations of this study include the small sample size and the lack of a long-term follow-up. A longer follow-up may yield information on the effects of these investigations on patient outcomes, such as the survival benefit.

Conclusion

PET/CT alone showed relatively high false-negative results for brain metastasis compared with PET/MRI. Therefore, dedicated brain MRI or PET/MRI in addition to the standard PET/CT protocol should be considered in high-risk patients with negative PET/CT findings. The most important parameters in differentiating between negative and positive lesions on PET imaging are TBRmax and lesion size.

Acknowledgements

We thank Ellen Knapp, PhD, from Scribendi (www.scribendi.com) for editing a draft of this manuscript.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. The Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(2):425-434.
3. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1392. doi: 10.1200/JCO.22.00593]. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):492-516. doi:10.1200/JCO.21.02314
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 7. 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed November 10, 2021.
5. Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer [published correction appears in *JCO Oncol Pract*. 2020 Mar;16(3):149. doi: 10.1200/JOP.20.00042]. *J Oncol Pract*. 2019;15(11):563-570. doi:10.1200/JOP.19.00357
6. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9315):1388-1393. doi:10.1016/s0140-6736(02)08352-6
7. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. *J Nucl Med*. 1996;37(9):1428-1436.
8. Chao F, Zhang H. PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:783739. doi:10.1155/2012/783739
9. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact

- of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol imaging*. 2004;31(12):1614-1620. doi:10.1007/s00259-004-1606-x
10. Steinert HC. PET and PET-CT of lung cancer. *Methods Mol Biol*. 2011;727:33-51. doi:10.1007/978-1-61779-062-1_3
 11. Deuschl C, Nensa F, Grueneisen J, et al. Diagnostic impact of integrated 18F-FDG PET/MRI in cerebral staging of patients with non-small cell lung cancer. *Acta Radiol*. 2017; 58(8):991-996. doi:10.1177/0284185116681041
 12. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009;33(1):201-212. doi:10.1183/09031936.00035108
 13. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348(25): 2500-2507. doi:10.1056/NEJMoa022136
 14. De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol*. 2007;17(1):23-32. doi:10.1007/s00330-006-0284-4
 15. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2007;29(5):995. doi:10.1183/09031936.00119106
 16. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013; 132(2):E37-E47. doi:10.1002/ijc.27779
 17. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):1017-1023. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.067
 18. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(3):886-893. doi:10.1016/s0003-4975(98)00675-4
 19. Krüger S, Mottaghy FM, Buck AK, et al. Brain metastasis in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. *Nuklearmedizin*. 2011;50 (3):101-106. doi:10.3413/Nukmed-0338-10-07
 20. Lee HY, Lee KS, Kim BT, et al. Diagnostic efficacy of PET/CT plus brain MR imaging for detection of extrathoracic metastases in patients with lung adenocarcinoma. *J Korean Med Sci*. 2009;24(6):1132-1138. doi:10.3346/jkms.2009.24.6.1132
 21. Ho KC, Toh CH, Li SH, et al. Prognostic impact of combining whole-body PET/CT and brain PET/MR in patients with lung adenocarcinoma and brain metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(2):467-477. doi:10.1007/s00259-018-4210-1

การอ้างอิง

Mayurasakorn S., Siripongsatian D., Kunawudhi A., Promteangtrong C., Kiatkittikul P., Jantarato A., Chotipanich C. Utility of 18F-FDG PET/CT Combined With Dedicated Brain PET/MRI in Determination Of Brain Metastasis From Lung Cancer. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2024; 6(3): 169-178. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262025>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/262025>



คำแนะนำสำหรับผู้เขียน

การประเมินบทความ (Peer Review Process)

บทความที่ลงตีพิมพ์ในวารสารฯ จะต้องผ่านการพิจารณาให้ความเห็น ทบทวน และตรวจสอบ วิพากษ์ วิจัย ความถูกต้องเหมาะสมทางวิชาการ จากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง จำนวนอย่างน้อย 3 ท่าน ตอบบทความในรูปแบบพิชญพิจารณา (Peer-Review) ก่อนลงตีพิมพ์ และเป็นการประเมินแบบการปกปิดสองทาง (Double blinded review)

ขั้นตอนการส่งบทความและการประเมินบทความมีดังต่อไปนี้

1. ผู้เขียนส่งไฟล์บทความไปยังระบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์
<https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>
2. กองบรรณาธิการดำเนินการแจ้งให้ผู้เขียนทราบ เมื่อกองบรรณาธิการได้รับไฟล์บทความเรียบร้อยแล้ว
3. กองบรรณาธิการดำเนินการตรวจสอบหัวข้อ บทคัดย่อ และเนื้อหาของบทความ รูปแบบการจัดพิมพ์บทความ ประเด็นทางจริยธรรม ตรวจสอบการคัดลอกบทความ (Plagiarism Checker) และความเหมาะสม และสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของวารสาร รวมถึงประโยชน์ในเชิงทฤษฎีและเชิงปฏิบัติเบื้องต้น
4. ในกรณีที่กองบรรณาธิการพิจารณาเห็นควรรับไว้พิจารณาตีพิมพ์ กองบรรณาธิการจะดำเนินการจัดส่งบทความเพื่อทำการกลั่นกรองต่อไปโดย ส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้อง เพื่อตรวจสอบคุณภาพของบทความว่าอยู่ในระดับที่เหมาะสมที่จะลงตีพิมพ์หรือไม่ กระบวนการพิจารณาการกลั่นกรองนี้เป็นการประเมินแบบปกปิดสองทาง (Double blind review) กล่าวคือ จะไม่เปิดเผยชื่อผู้ส่งบทความให้ผู้ทรงคุณวุฒิทราบ และจะไม่เปิดเผยชื่อผู้ทรงคุณวุฒิให้ผู้เขียนทราบ และกองบรรณาธิการจะไม่เปิดเผยทั้งชื่อผู้เขียนและชื่อผู้ทรงคุณวุฒิให้บุคคลอื่น ทราบด้วยเช่นกัน
5. เมื่อบทความได้รับการทบทวน ประเมิน วิจัย จากผู้ทรงคุณวุฒิ และมีความเห็นอย่างไร กองบรรณาธิการจะดำเนินการดังต่อไปนี้
 - กรณีมีความเห็นให้ ผู้เขียนแก้ไขบทความ (Revision Require) กองบรรณาธิการจะจัดส่งผลการประเมิน รวมถึงคำแนะนำจากบรรณาธิการให้ผู้เขียน แก้ไขบทความ และเมื่อแก้ไขเสร็จแล้วให้ส่งกลับคืนมายังบรรณาธิการ และพิจารณาใหม่อีกครั้ง โดยอาจส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิตรวจสอบผลการแก้ไข หรือบรรณาธิการตรวจสอบด้วยตนเอง ซึ่งหากต้องมีการแก้ไขในรอบที่สอง (round 2) ก็จะสามารถส่งกลับไปยังผู้เขียนให้แก้ไข และตรวจสอบผลการแก้ไข จนกว่าจะมีเนื้อหาบทความสมบูรณ์
 - กรณีมีความเห็นให้ ปฏิเสธการรับตีพิมพ์ (Decline Submission) กองบรรณาธิการจะส่งจดหมายแจ้งผลดังกล่าวให้ผู้เขียนรับทราบ พร้อมทั้งเหตุผลของการปฏิเสธการรับ
 - กรณีมีความเห็นให้ ตอรับการตีพิมพ์ (Accept Submission) กองบรรณาธิการจะแจ้งผู้เขียนให้ทราบ และดำเนินการส่งไฟล์บทความเข้าสู่ขั้นตอนการปรับแก้ต้นฉบับ การพิสูจน์อักษร และการจัดรูปแบบเอกสารตามเทมเพลตบทความของวารสารก่อนนำไปเผยแพร่ โดยทีมผู้ช่วยบรรณาธิการวารสาร

หลังจากบรรณาธิการได้ส่งข้อมูลการแก้ไขจากผลการประเมินของผู้ทรงคุณวุฒิให้กับผู้เขียนให้ผู้เขียนแก้ไขเอกสารและจัดทำตารางสรุปผลการแก้ไขส่งกลับบรรณาธิการดังนี้

ตารางที่ 1 การแก้ไขบทความตามคำแนะนำของผู้ทรงคุณวุฒิ

คำแนะนำของผู้ทรงฯ	รายละเอียดการแก้ไข	หลักฐานการแก้ไข	ไม่แก้ไข
คนที่ 1 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมิน คนที่ 1 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทางวิชาการ
คนที่ 2 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมินคน ที่ 2 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทางวิชาการ
คนที่ 3 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมินคน ที่ 3 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทางวิชาการ

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

ลิขสิทธิ์และสิทธิให้ใช้บทความ (Copyright and Right)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ เป็นวารสารในรูปแบบเปิด (Open Access) ผู้ใช้ทั่วไปหรือระบบสารสนเทศของหน่วยงาน ฐานข้อมูลอัตโนมัติ ระบบห้องสมุดอัตโนมัติ สามารถเข้าถึงดาวน์โหลดเอกสารไฟล์บทความบนเว็บไซต์วารสาร โดยไม่มีค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด

ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ทั้งหมด รวมถึงรูปภาพประกอบตารางเป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็น รูปภาพ ตาราง ของบทความไปจัดพิมพ์เผยแพร่ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ ต้องได้รับอนุญาตจากกองบรรณาธิการวารสารอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

ราชวิทยาลัยฯ อนุญาตให้สามารถนำไฟล์บทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้ โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไขสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอน (Creative Commons License : CC) โดย ต้องแสดงที่มาจากวารสาร – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขดัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) ข้อความที่ปรากฏในบทความในวารสารเป็นความคิดเห็นส่วนตัวของผู้เขียนแต่ละท่านไม่เกี่ยวข้องกับราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และบุคลากร คณะอาจารย์ท่านอื่น ๆ ในราชวิทยาลัยฯ แต่อย่างใด ความรับผิดชอบ องค์ประกอบทั้งหมดของบทความแต่ละเรื่องเป็นของผู้เขียนแต่ละท่าน หากมีความผิดพลาดใด ๆ ผู้เขียนแต่ละท่านจะรับผิดชอบบทความของตนเอง ตลอดจนความรับผิดชอบด้านเนื้อหา และการตรวจร่างบทความเป็นของผู้เขียน ไม่เกี่ยวข้องกับกองบรรณาธิการ

นโยบายการจัดเก็บข้อมูลระยะยาว (Archiving)

วารสารมีการจัดเก็บข้อมูลในระยะยาวโดยเข้าสู่ระบบฐานข้อมูล Thai Journal Online ซึ่งเป็นฐานข้อมูลวารสารวิชาการอิเล็กทรอนิกส์ของประเทศไทย

นโยบายจริยธรรมการทดลอง (Research Integrity Policy)

บทความจากงานวิจัยที่ส่งเข้ามารับการตีพิมพ์และเกี่ยวข้องกับการทำวิจัยในมนุษย์ ต้องได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนจากสถาบันที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานมาตรฐานการวิจัยในคน สำนักงานการวิจัยแห่งชาติ และเป็นไปตามมาตรฐานจริยธรรมและกฎหมายสากล สำหรับการทดลองในสัตว์ทดลองต้องผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ เช่นกัน และอยู่ภายใต้หลักพระราชบัญญัติสัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ พ.ศ. 2558

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

นโยบายการจัดการผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of Interest/Competing Interest Policy)

วารสารมีนโยบายที่จะหลีกเลี่ยงต่อการขัดกันของผลประโยชน์ ในกลุ่มกองบรรณาธิการ ผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความ ผู้เขียนทุกท่าน เพื่อให้การตีพิมพ์บทความมีความโปร่งใสทางวิชาการ ดังนั้นในกรณีที่ฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งมีความเกี่ยวข้องทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อบทความ ผู้เขียนหลัก (Corresponding Author) ต้องแจ้งให้กับบรรณาธิการทราบถึงเหตุความสัมพันธ์ดังกล่าวอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร หรือผ่านการส่งข้อความผ่านระบบเว็บไซต์วารสาร

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

สำหรับผู้ทรงคุณวุฒิประเมินบทความ ควรให้ข้อมูลต่อบรรณาธิการผู้รับผิดชอบบทความ หากคาดว่าจะมีผลประโยชน์เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ให้แจ้งต่อบรรณาธิการ เพื่อยืนยันความโปร่งใสต่อการประเมินบทความ ทั้งนี้ การเกี่ยวข้องย่อมมีโอกาสเกิดขึ้นได้เสมอ บรรณาธิการจะเป็นผู้พิจารณาให้ความเห็นในการยอมรับต่อการประเมินบทความอีกครั้ง

การจัดเตรียมต้นฉบับ

ต้นฉบับที่ส่งมาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ ผู้เขียนสามารถจัดเตรียมต้นฉบับได้ทั้งในรูปแบบภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ได้ตามข้อกำหนดของวารสารฯ ดังต่อไปนี้

1. บทความจัดพิมพ์ลงบนขนาดกระดาษ A4 (21×29.7 ซม.) และมีความยาวอยู่ระหว่าง 10 - 15 หน้าให้ตั้งค่าน้ำกระดาษโดยเว้นระยะขอบบน 3.81 ซม. ขอบล่าง 2.54 ซม. ขอบซ้าย 3.81 ซม. และขอบขวา 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. การใช้ภาษาไทยให้ยึดคำสะกดและคำแปลความหมายตามหลักราชบัณฑิตยสถาน โดยใช้ภาษาไทยเป็นหลักและใช้ภาษาอังกฤษในกรณีที่ไม่มีคำสะกดในภาษาไทยหรือมีความจำเป็นการใช้ อักษรย่อต้องเขียนคำเต็มไว้ในการเขียนในครั้งแรกก่อน และไม่ใช้คำย่อที่ไม่เป็นมาตรฐานยกเว้นการย่อเพื่อเขียนเนื้อหาให้กระชับขึ้น การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดตามหลักราชบัณฑิตยสถาน
4. รูปแบบการเขียนแต่ละเนื้อหา มีรายละเอียดแนวทางการปฏิบัติดังนี้

หน้าแรก (สำหรับ บทความวิจัย และ บทความวิชาการ)

- **ชื่อเรื่อง (Title)** ชื่อเรื่องควรสั้นกะทัดรัดและสื่อถึงเป้าหมายหลักของบทความ ความยาวไม่ควรเกิน 120 ตัวอักษร ชื่อเรื่องสำหรับบทความภาษาไทย ต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้เขียน (Author name)** เขียนต่อจากชื่อเรื่องต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อมไม่ใส่ยศหรือตำแหน่งวิชาการ ในกรณีที่ผู้เขียนมากกว่า 1 คน ให้เรียงชื่อตามลำดับตามการมีส่วนร่วมเชิงปัญญา เริ่มจากชื่อแรกมากที่สุดถึงชื่อสุดท้ายน้อยที่สุด พร้อมทั้งแสดงสังกัดหน่วยงานของผู้เขียนทุกคนขณะทำการวิจัย และ e-mail เฉพาะของผู้รับผิดชอบหลักบทความ (Corresponding author) แทรกเป็นตัวเลขเชิงอรรถตามลำดับด้านท้ายหน้าแรก
- **บทคัดย่อ (Abstract)** เขียนเนื้อความย่อตามลำดับโครงสร้างของบทความ ได้แก่ ความสำคัญวัตถุประสงค์ (Background and Purpose) วิธีการศึกษา (Methods) ผลการศึกษา (Results) และบทสรุป (Conclusions) โดยใช้ภาษาเหมาะสมไม่ฟุ่มเฟือยคำ เป็นประโยคสมบูรณ์และสื่อความหมายได้ชัดเจนอย่างกระชับ อ่านเข้าใจง่าย ไม่ซับซ้อน 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 เหตุผลความจำเป็นของการศึกษา มีการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับบทความและตรงกับวัตถุประสงค์โดยให้ข้อมูลและอ้างอิงงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง ควรอ้างเอกสารจากบทความทางวิชาการเป็นหลัก ไม่ควรอ้างข้อมูลบนหน้าเว็บไซต์ทั่วไป (ที่ไม่ใช่ eJournal) ไม่ควรคัดลอกข้อความเนื้อหาของเอกสารอื่นมาอ้างทั้งข้อความ และไม่ควรใช้เอกสารที่เก่าเกินกว่า 10 ปี นำมาอ้าง (ยกเว้นเป็นทฤษฎี ระเบียบ ข้อกฎหมาย หรือเนื้อหาสำคัญ)
- **วิธีการศึกษา (Methods)** ให้ระบุระเบียบวิธีการวิจัยหรือการศึกษา เครื่องมือวิจัย (ถ้ามี) ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (ถ้ามี) วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล เครื่องมือทางสถิติที่ใช้ การจัดทำเนื้อหาอาจแยกหัวข้อย่อยหรือแบ่งย่อหน้าตามหัวข้อย่อยได้ กรณีการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์หรือสัตว์ทดลอง ผู้เขียนต้องมีเอกสารระบุว่าโครงการวิจัยผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์หรือสัตว์ทดลอง พร้อมทั้งระบุเลขอนุมัติโครงการ และส่งหลักฐานมาเพื่อประกอบการพิจารณา และต้องระมัดระวังต่อการแสดงเนื้อหาที่ขัดต่อจริยธรรมการวิจัยและจริยธรรมการตีพิมพ์บทความ (ตามนโยบายของ CI Policy)

- **ผลการศึกษา (Results)** ให้เขียนรายงานผลการศึกษาหรือผลการทดลอง โดยเป็นการบรรยายเนื้อหาจากข้อมูลทางสถิติที่ค้นพบจากงานวิจัย และ/หรือ ผ่านทางตาราง หรือ รูปภาพ หรือ แผนภูมิ
- **อภิปรายผล (Discussion)** ส่วนนี้ควรวิเคราะห์ สังเคราะห์ อภิปรายข้อมูลที่ได้มาจากผลการวิจัยข้างต้นร่วมกับมีการอ้างอิงงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องอื่น ไม่ใช้การอธิบายโดยไม่มีหลักการงานวิจัยอ้างอิงใด ๆ
- **บทสรุป (Conclusions)** เขียนสรุปสิ่งที่ได้ดำเนินการและแสดงให้เห็นความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์การวิจัยจากข้อมูลของผลการศึกษาและการอภิปราย ผู้เขียนสามารถแสดงทัศนะทางวิชาการของตนได้ 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 และให้เหตุผลของประเด็นที่เขียนโดยอาศัยตาราง รูปภาพ แผนภูมิ เพื่อประกอบคำอธิบายและอ้างอิงเอกสารร่วมด้วยโครงสร้างการเขียนสามารถเรียงลำดับหัวข้อตามความเหมาะสมของผู้เขียนอย่างเป็นลำดับ แต่ละหัวข้อมีความสมบูรณ์ในตนเอง ไม่ยาวไปหรือมากจนเกินไปจากสัดส่วนของบทความทั้งหมด
- **บทสรุป (Conclusions)** เขียนสรุปสิ่งที่ได้อธิบายความ ข้อดีข้อเสีย หรือเสริมส่วนที่ไม่ปรากฏในเนื้อหาหรือย้ำในสิ่งสำคัญของเรื่อง และ แนวทางการนำไปใช้ประโยชน์ต่อ หรือตัดสินใจในประเด็นที่ปรากฏในงานเขียนอย่างไรก็ดีไม่ควรเขียนนอกเรื่องที่ไม่ปรากฏในบทความ

การอ้างอิงในเนื้อหาและเอกสารอ้างอิง (Cite and References)

- วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ใช้อ้างอิงและเอกสารอ้างอิงแบบ AMA (American Medical Association) โดยมีรายละเอียดดังนี้
- เอกสารอ้างอิงไม่ควรเกิน 30 รายการ
- ควรให้ความสำคัญกับอ้างอิง บทความที่ได้รับการตีพิมพ์ (Peer Review Article) แล้วในวารสารวิชาการ (Scholarly Journal) หรือ บทในหนังสือที่ผ่านการประเมิน (Peer-reviewed books) และไม่ควรย้อนหลังเกิน 10 ปีจากวันที่เขียน กรณีอ้างอิงเอกสารจากการประชุมวิชาการไม่ควรเกิน 2 ปี หลังการประชุม และควรระบุแหล่งข้อมูลถาวรที่เข้าถึงได้จาก DOI (ถ้ามี)
- การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ ควรค้นหาเอกสารเพิ่มเติมว่า วิทยานิพนธ์ดังกล่าวได้รับการตีพิมพ์เป็นบทความ ในวารสารวิชาการ/การประชุมวิชาการ หรือไม่ และให้อ้างอิงจากแหล่งข้อมูลนั้นยกเว้นค้นหาไม่พบ
- ไม่ควรอ้างอิงบทความหรือเนื้อหาเว็บไซต์ส่วนบุคคลบนอินเทอร์เน็ต รวมถึงเว็บ Wikipedia และหากเป็นการอ้างอิงเว็บไซต์หน่วยงาน ให้ระบุ URL และวันที่เข้าถึง
- การอ้างอิงในเนื้อหา เป็นระบบตัวเลข (numbering system)
 - การอ้างอิงระบุตามลำดับที่อ้างอิงในเนื้อหาบทความ ไม่ใช้การเรียงตามตัวอักษรของชื่อผู้เขียนโดยใส่ตัวเลขไว้ยกขึ้นท้ายข้อความที่ต้องการอ้างอิง เช่น ข้อความอ้างอิง³
 - การอ้างอิงในเนื้อหา หลายรายการที่ตำแหน่งเดียวกันให้ใช้เครื่องหมาย comma คั่นระหว่างตัวเลข เช่น ข้อความอ้างอิง^{1,5,6,9}
- การเขียนเลขหน้าในเอกสารอ้างอิง
 - ใช้ตัวเลขฮินดูอารบิก เท่านั้น ยกเว้นเลขหน้ากรณีวารสารมีเลขหน้าเป็นภาษาโรมันให้ใส่ตามที่ปรากฏ เช่น viii-x.
 - การเขียนเลขหน้าให้ใช้ตัวเลขเต็มช่วง ยกเว้นเลขหน้าที่มีตัวอักษรท้ายต้องใส่ทั้งหมด 124A-126A หรือกรณีที่เลขหน้าเป็นรหัสเอกสารดิจิทัล ให้ใช้รหัสเอกสารแทนเลขหน้าเช่น 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 ได้ที่หน้าเว็บไซต์การส่งบทความของวารสาร <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra/about/submissions> ผู้เขียนที่ประสงค์จะขอข้อมูลหรือรายละเอียดเพิ่มเติมโปรดติดต่อกองบรรณาธิการ ได้ที่

ฝ่ายจัดการวารสาร (Publisher)

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

ฝ่ายสารนิเทศและวิชาการ สำนักงานราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

เลขที่ 906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์: +66 2576 6000 ต่อ 8140-8147 อีเมล journal.cra@cra.ac.th

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

ฝ่ายสารนิเทศและวิชาการ
เลขที่ ๙๐๖ ถนนกำแพงเพชร ๖ แขวงตลาดบางเขน
เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร ๑๐๒๑๐
โทรศัพท์ ๐ ๒๕๗๖ ๖๐๐๐ ต่อ ๘๑๔๐-๘๑๔๖

email: journal.cra@cra.ac.th
website: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>

