

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 42 ฉบับที่ 3

กันยายน - ธันวาคม 2565

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ภาวะช่องคลอดตีบและผลของการขยายช่องคลอด
3 วิธี ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะ
ที่ได้รับรังสีรักษา

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัด
กัญชาต่อเซลล์มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และ
ทวารหนัก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็ง
ปากมดลูก

การประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขา
การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ปัจจัยการเกิดโรคเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป
ของผิวหนังบริเวณตำแหน่งเจาะคอ

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

Amivantamab และโรคมะเร็งปอด
ชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจาย

Vol.42 No.3

September – November 2022

ISSN 0125 – 2038

ISSN 2730 – 2237 (ONLINE)



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)

ISSN 2730-2237(Online)

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการที่ปรึกษา

นพ.ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธ์ุ

นพ.เอกภพ แสงอริยวนิช

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

นพ.วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

นพ.สมชาย ณะสิทธิชัย

นพ.สาริศ อารยะพงษ์

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวราศัย

ดร.รจนา ชุมหับนิต

ผศ.ดร. พชรินทร์ พูลทวี

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ดร.นภัสสร ฉันทธารังศิริ

ดร.สีใส ยี่สุนแสง

รศ.นพ.อดิศักดิ์ นารถชนะรุ่ง

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล

ผู้จัดการ

นพ. ภาณุวิชญ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชณุ สุบรรณจัย

บรรณาธิการ

นพ.ชนะรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี

ดร.ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

สพญ.ศิริวรรณ สาครินทร์

ดร.สุชาญ อ่อนดี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Advising Editor

Thiravud Khuaprema

Editor

Thanarath Imsuwansri

Assistant Editors

Nuntana Meesiripan

Suleeporn Sangrajrang

Suchanuch Ondee

Ekapob Sangariyavanich

Siriwan Sakarin

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Attasit Srisubut

Department of Medical Services

Weerawut Imsamran

Department of Medical Services

Somchai Thanasitthichai

Udonthani Cancer Hospital

Sarit Arayapong

National Cancer Institute

Arkom Chaiwerawattana

Mettapracharak Watraikhing Hospital

Chatchai Ekpanyaskul

Srinakharinwirot University

Jintana Sirivarasai

Mahidol University

Rodjana Chunhabundit

Mahidol University

Patcharin Poonthawe

Burapha University

Vilasinee Hirunpanich Sato

Mahidol University

Naphatsorn Chanthathamrongsiri

Burapha University

Seesai Yeesoonsang

Department of Disease Control

Adisak Nartthanarung

Chulabhorn Royal Academy

Pichet Sampatanukul

Chulalongkorn Hospital

Manager

Phuwasit Wararatueangwut

National Cancer Institute

Assistant Managers

Ratchanoo Subannajui

National Cancer Institute



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัย เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

สำนักงาน

สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 02 202-6800 ต่อ 1424

โทรสาร 02 202-6800 ต่อ 1424

เว็บไซต์เผยแพร่

<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ>

โดย เผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)

กำหนดการตีพิมพ์

กำหนดออกทุก 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ

(มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน- ธันวาคม)

การส่งต้นฉบับ

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424

E – mail: thaicancerj@gmail.com

<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/index>



สารบัญ

Content

ปีที่ 42 ฉบับที่ 3

กันยายน- ธันวาคม 2565

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ภาวะช่องคลอดตีบและผลของการขยายช่องคลอด 3 วิธีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม

เฉพาะที่ที่ได้รับรังสีรักษา..... 130

สุวรรณณี วรรณศิริโรจน์ , ปานวาด รัตนศรีทอง , สุจิรา พึ่งเฟื่อง , รังษีนพดล โถทอง , อัจจิมา ชลไพศาล , โสภิตตรา สมหารวงศ์

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดกัญชาต่อเซลล์มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็งปากมดลูก 146

นันทนา มีศิริพันธุ์ , ศิริวรรณ สาครินทร์ , เกียรติทวี ชูวงศ์โกมล , สุภาภรณ์ สัทธา , ศิริลักษณ์ รัตนบรรยงค์ , ฤชา ทับทิมใหม่ ,
กนกต์กนิษฐ์ สุริยะจันทร์ , อิศระ เจียวิริยบุญญา , สมชาย ธนะสิทธิชัย

การประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

156

เปรมฤดี บุญภัทรานนท์ , พชรีย์ แสงทอง , สุจิรา พึ่งเฟื่อง

ปัจจัยการเกิดโรคเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปของผิวหนังบริเวณตำแหน่งเจาะคอ

168

ณัฐวุฒิ วิวัจนสิรินทร์ , ธนัญญา ฉัตรสุวรรณ , วรวรรณ ระหว่างบ้าน , ณปฏล ตั้งจาดูรณ์ศรีศรี

บทพิเคราะห์ (Review Articles)

Amivantamab และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจาย

181

เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร , ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ , มยุรี เจนบดินทร์

ภาวะช่องคลอดตีบและผลของการขยายช่องคลอด 3 วิธี ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับรังสีรักษา

สุวรรณี วรรณศิริโรจน์¹ ปานวาด รัตนศรีทอง¹
สุจิรา พึ่งเฟื่อง² รังษีนพดล โถทอง¹
อัจฉิมา ชลไพศาล¹ โสภิตตรา สมหารวงศ์¹

บทคัดย่อ การวิจัยภาวะช่องคลอดตีบและผลของการขยายช่องคลอด 3 วิธี ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับรังสีรักษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของความยาวช่องคลอดและภาวะช่องคลอดตีบ ระหว่างกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด แบบโค้งและแบบตรง และเปรียบเทียบความแตกต่างของความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดทั้งสองชนิดกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดแบบการรักษาหลักในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ จำนวน 97 ราย จำแนกเป็น 3 กลุ่ม เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป แบบบันทึกภาวะช่องคลอดตีบและแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา สถิติทดสอบที (T-Test) การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียว และสถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม ผลการวิจัย พบว่า ค่าเฉลี่ยความยาวของช่องคลอดของการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงให้ประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง และกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรงค่าเฉลี่ยความยาวช่องคลอดลดลงน้อยกว่าการใช้นิ้วมือในการขยายช่องคลอด ($F=42.35$; $P<.001$) และเมื่อเปรียบเทียบความพึงพอใจของตัวอย่างที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง พบว่า ตัวอย่างมีความพึงพอใจอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งมากกว่าอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:130-145)

คำสำคัญ : ช่องคลอดตีบ การขยายช่องคลอด อุปกรณ์ขยายช่องคลอด มะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม
รังสีรักษา

¹ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

² วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีสถาบันพระบรมราชชนก จังหวัดนนทบุรี

วันที่รับบทความ 4/10/2565, วันที่แก้ไข 29/11/2565, วันที่ตอบรับบทความ 30/11/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ: Sujira.jira@bcnnon.ac.th

Vaginal stenosis and the effect of 3 methods of vaginal dilation in patients with locally advanced cervical cancer receiving radiotherapy

by Suwannee Wannasiroratana¹, Sujira Foongfaung², Atchima Cholpaisal¹, Panwad Ratanasrithong¹
Rungsinoppadol Thotong¹, Sopittra Somharnwong¹

¹ National Cancer Institute, Bangkok, Thailand, ² Borommarajonani College of Nursing,
Praboromrajchanok Institute, Nonthaburi, Thailand

Corresponding Author: Sujira.jira@bcnnon.ac.th

Abstract This prospective analytic study vaginal stenosis and the effects of three methods of vaginal dilatation in patients receiving radiotherapy for locally advanced cervical cancer. This study aimed to compare the differences in vaginal length and vaginal stenosis between groups who enlarged the vagina with fingers who used curved and straight vaginal dilators were compared for differences in satisfaction with the use of both types of vaginal dilators. The sample included 97 cervical cancer patients who were divided into 3 groups receiving concurrent chemoradiation as the definitive treatment at the National Cancer Institute of Thailand. Data were collected using the vaginal stenosis record developed by the researcher, and the satisfaction with the questionnaire. Data were analyzed using descriptive statistics and one-way Analysis of variance (ANOVA), and Analysis of Covariance (ANCOVA) statistical procedures. The results indicated that the average vaginal length of the straight vaginal dilator was more effective than compared of the curved dilator. The group using curved and straight vaginal dilators averaged less vaginal length reduction than the group using finger to dilate the vagina ($F=42.35$; $P<.001$). and when comparing the satisfaction of samples with the curved and straight vaginal dilators. It was found that samples were more satisfied with the curved vaginal dilator than the straight dilator. (*Thai Cancer J 2022;42:130-145*)

Keyword: vaginal stenosis, vaginal dilation, vaginal dilator, locally advanced cervical cancer, radiotherapy

บทนำ

การรักษามะเร็งทางนรีเวช (ช่องคลอด, ปากมดลูกหรือมดลูก) การรักษาหลัก คือ การฉายรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของการฉายรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ได้แก่ ภาวะช่องคลอดตีบ (Vaginal stenosis; VS)¹⁻² เนื่องจากผลของการฉายรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ทำให้เนื้อเยื่อเกี่ยวพันและหลอดเลือดขนาดเล็กเกิดการอักเสบและการตายของเซลล์เฉพาะที่ ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังบริเวณนั้นลดลง เนื้อเยื่อขาดออกซิเจน สูญเสียอีลาสติน ส่งผล

ให้เนื้อเยื่อและรอยแผลเป็นบริเวณช่องคลอดแห้งและมีความยืดหยุ่นน้อยลง รวมถึงการเกิดแผลเป็นของเนื้อเยื่อในช่องคลอดส่งผลให้เกิดการยึดเกาะ และก่อตัวปิดผนังด้านข้างของช่องคลอดหรือทำให้ผนังช่องคลอดติด ทำให้ความกว้างของช่องคลอดส่วนปลายลดลง ส่งผลให้ช่องคลอดสั้นหรือแคบลง เป็นผลให้การตรวจทางช่องคลอดและการมีเพศสัมพันธ์ทำได้ยากหรือไม่ได้รับความสุขสบาย และอาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะช่องคลอดตีบจากรายงานแตกต่างกันพบร้อยละ 1.25 ถึง 88.00³⁻⁷ การเกิดภาวะช่องคลอดตีบมีสาเหตุปัจจัยด้านการรักษา จากการได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และบริเวณระหว่างลำไส้ใหญ่ส่วนปลายกับช่องคลอด โดยอัตราการเกิดสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ จากรายงานที่ผ่านมาพบว่า การได้รับรังสีปริมาณ 65 75 และ 85 เกรย์ พบภาวะช่องคลอดตีบได้ร้อยละ 20.0, 27.0 และ 34.0 ตามลำดับ⁸ และการให้รังสีระยะใกล้ (Brachytherapy) หรือการฝังแร่ที่มีอัตราปริมาณรังสีขนาดสูง (high dose rate intracavitary Brachytherapy: HDR) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะช่องคลอดตีบในระดับ 2 ถึง 3⁹ รวมถึงปัจจัยด้านผู้ป่วย คือ อายุ โดยอายุของผู้ป่วยที่มากกว่า 50 ปีมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของภาวะช่องคลอดตีบในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และ/หรือช่องคลอด² จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรม พบว่า วิธีการในการป้องกันภาวะช่องคลอดตีบหลังการรักษามีหลายวิธี ได้แก่ การมีเพศสัมพันธ์ (sexual intercourse) การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนแบบเฉพาะที่ ใช้กรดไฮยาลูรอนิก หรือ ไฮยาลูรอน การบำบัดด้วยเลเซอร์ และการขยายช่องคลอดด้วยอุปกรณ์ขยายช่องคลอด (Vaginal dilator; VD)

ปัจจุบันการฉายรังสีมะเร็งบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์เทคนิคที่นิยมใช้ ได้แก่ การฉายรังสี 3 มิติ (three-dimensional conformal radiation therapy: 3DCRT) และการฉายรังสีด้วยเทคนิคขั้นสูง เช่น การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity- modulated radiation therapy: IMRT) ซึ่งเป็นการให้ปริมาณรังสีสูงแก่ก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติได้รับ การฉายรังสีด้วยเทคนิคเหล่านี้ต้องการความแม่นยำสูงในการกำหนดตำแหน่งของก้อนมะเร็ง เพื่อให้รังสีครอบคลุมรอยโรคอย่างถูกต้อง ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ มีการฉายรังสีภายนอก (external beam radiation therapy: EBRT) โดยใช้เทคนิคการฉายรังสี 3 มิติร้อยละ 95 และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มร้อยละ 5 ปริมาณรังสีภายนอกประมาณ 50 - 60 เกรย์ ร่วมกับการการฝังแร่ที่มีอัตราปริมาณรังสีขนาดสูง (high dose rate :HDR -intracavitary brachytherapy : ICRT) ผ่านในช่องคลอดเป็นระยะเวลาสั้นๆ 6.5-7.0 เกรย์ต่อครั้งจำนวน 4 ครั้ง ชนิดอิริเดียม (Ir-192) และปริมาณรังสีโดยรวมในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced cervical cancer) ส่วนใหญ่อยู่ที่ 80 – 90 เกรย์ ร่วมกับการให้เคมีบำบัด จากการติดตามภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษา พบว่า ผู้ป่วยบางรายมีภาวะช่องคลอดตีบหลังการรักษาเริ่มตั้งแต่นัดมาตรวจติดตามครั้งแรกหลังการรักษา 6 สัปดาห์

จากข้อมูลข้างต้น ทำให้ทีมผู้วิจัยสนใจศึกษาวิธีการในการป้องกันภาวะช่องคลอดตีบโดยใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (stages IB3-IVA) ที่ได้รับรังสีรักษา ซึ่งจากรายงานที่ผ่านมา พบว่าการขยายช่องคลอดด้วยอุปกรณ์ขยายช่องคลอด เป็นวิธีที่ผู้ป่วยสามารถทำได้ด้วยตนเอง โดยเริ่มปฏิบัติหลังสิ้นสุดการรักษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยรังสีรักษาที่มีความสัมพันธ์กับการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ

ภาวะช่องคลอดตีบ ซึ่งอุปกรณ์ขยายช่องคลอดเป็นเครื่องมือที่มีลักษณะเรียบส่วนใหญ่เป็นทรงกระบอก โดยนำมาใช้ในการขยายช่องคลอดด้วยวิธีการสอดเข้าไปในช่องคลอดของผู้ป่วยมะเร็งทางนรีเวชที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ โดยขนาดอาจแตกต่างกันขึ้นอยู่กับสภาพช่องคลอดของผู้ป่วย¹⁰ และจากการศึกษาของ Vagal และคณะ (2017)¹¹ ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับรังสีรักษาที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด จำนวน 183 ราย ติดตามผลลัพธ์ 36 เดือน พบว่า ประสิทธิภาพของอุปกรณ์ช่วยรักษาความหย่อนคล้อยและเพิ่มความยาวช่องคลอด ได้ 8 ถึง 10 เซนติเมตร อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีการหาวิธีการและอุปกรณ์ขยายช่องคลอดตามลำดับ จึงได้พัฒนาอุปกรณ์ขยายช่องคลอดที่ทำมาจากซิลิโคนสีขาวชนิดใช้ในทางการแพทย์ยืดหยุ่นแต่มีความเหนียว ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองแก่ผิวปากมดลูก กล้ามเนื้ออวัยวะสืบพันธุ์และเนื้อเยื่อในช่องคลอด รูปร่างแบบตรง และแบบโค้งนำมาใช้ chez ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังจบการรักษาด้วยรังสีอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ดังนั้นด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เปรียบเทียบความแตกต่างของความยาวช่องคลอดและภาวะช่องคลอดตีบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ (ที่เป็นวิธีการเดิม) และกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง เพื่อเป็นข้อมูลในการสนับสนุนตัดสินใจแก่ทีมสุขภาพในการเลือกวิธีการหรืออุปกรณ์ในการขยายช่องคลอด เพื่อป้องกันภาวะช่องคลอดตีบในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับรังสีรักษาต่อไป การวิจัยนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของความยาวช่องคลอดและภาวะช่องคลอดตีบระหว่างกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือกับกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง และยังเปรียบเทียบความแตกต่างของความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดทั้งสองชนิด

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (prospective analytic study) โดยกลุ่มประชากรที่ศึกษา (study population) คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่อยู่ในระยะ IB3-IVA หลังได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ครบตามแผนการรักษาแบบการรักษาหลัก (definitive treatment) ตั้งแต่ 6 สัปดาห์เป็นต้นไป ใช้เกณฑ์การคัดเลือกประชากร (inclusion criteria) โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีเฉพาะเจาะจง (purposive sampling) จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มารับบริการรักษาด้วยรังสีรักษาที่กลุ่มงานรังสีรักษา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง แบบตรง และกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ โดยเก็บตัวอย่างกลุ่มละ 34 ราย เกณฑ์การคัดเข้า คือ

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกที่อยู่ในระยะที่ IB3-IVA หลังได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ครบตามแผนการรักษาแบบการรักษาหลัก (definitive treatment) ตั้งแต่ 6 สัปดาห์เป็นต้นไป
2. ผู้ป่วยไม่มีภาวะช่องคลอดอักเสบหรือมีความผิดปกติของช่องคลอดหลังจบการรักษา
3. อายุ 18 ปีขึ้นไปมีสติสัมปชัญญะสมบูรณ์ อ่านและเข้าใจภาษาไทย สามารถพูดจาตอบโต้รู้เรื่อง และยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ส่วนเกณฑ์การคัดออกประชากร (Exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ถูกย้ายหรือส่งต่อไปยังโรงพยาบาลอื่น หรือไม่สามารถติดตามผลการประเมินหลังการรักษาได้

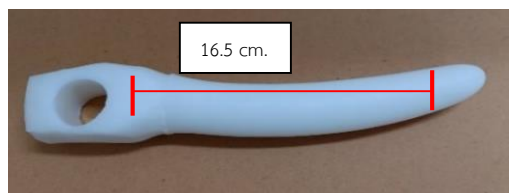
กลุ่มตัวอย่างใช้การคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรมจีพาวเวอร์ (G*Power)¹² เลือกการคำนวณแบบ A Priori: Compute required sample size – given α , power and effect size โดยกำหนดให้อำนาจการทดสอบเท่ากับ .80 ขนาดอิทธิพล เท่ากับ 0.26¹³ ตัวแปรร่วมในสมการ 4 ตัวแปร และยอมรับความเชื่อมั่นที่ระดับ 95% ได้ขนาดตัวอย่าง 93 ราย เพื่อป้องกันการสูญหายของข้อมูลจึงเก็บตัวอย่างเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 ได้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 102 ราย

วิธีการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ

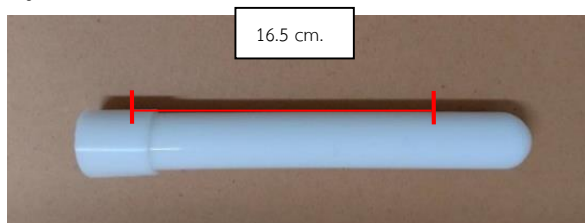
ส่วนที่ 1 เครื่องมือในการดำเนินการวิจัย ประกอบด้วย

1. อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง (curved shape) เป็นอุปกรณ์ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใหม่ทำมาจากซิลิโคน สีขาวชนิดใช้ในทางการแพทย์ยืดหยุ่นแต่มีความเหนียว ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองแก่ผิวปากมดลูก กล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานและเนื้อเยื่อในช่องคลอด รูปร่างทรงกระบอกปลายโค้งมนเข้ากับกายวิภาคสตรีวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ด้ามจับเหมาะสมตามหลักการยศาสตร์ จับง่ายเหมาะสมมือ อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2.5 เซนติเมตร ยาว 16.5 เซนติเมตร (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง (curved shape)

2. อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง (straight shape) เป็นนวัตกรรมที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใหม่ทำมาจากวัสดุและด้ามจับมีที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับแบบโค้ง แต่อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงจะมีรูปร่างเป็นแท่งทรงกระบอกตรงและตรงปลายทู่มน อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2.5 เซนติเมตร ยาว 16.5 เซนติเมตร (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง (straight shape)

ส่วนที่ 2 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบด้วยแบบสอบถาม และแบบบันทึกข้อมูล จำนวน 3 ชุด ดังนี้ ชุดที่ 1 แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลทั่วไป จำนวน 4 ข้อ เป็นแบบเติมคำตอบ และแบบเลือกตอบ ประกอบด้วย ข้อคำถามเกี่ยวกับ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษาสูงสุด ระยะของโรค ประวัติการได้รับรังสีรักษา ประกอบด้วย วันที่ครบการรักษา ปริมาณรังสีที่ได้รับทั้งหมด ปริมาณรังสีภายนอก (EBRT) ปริมาณรังสีภายในหรือการใส่แร่ (ICRT) และจำนวนครั้งของการใส่แร่ และระยะเวลาการตรวจติดตามหลังการรักษา ชุดที่ 2 แบบบันทึกภาวะช่องคลอดตีบ (Vaginal stenosis record) เป็นแบบประเมินที่ปรับปรุงมาจากแบบประเมินความยาวของช่องคลอดของ LENT SOMA (The Late Effect of Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic)⁵ ประกอบด้วย ข้อคำถามจำนวน 8 ข้อ ดังนี้ ข้อมูลตามที่ตัวอย่างบอก (subjective data) จำนวน 4 ข้อ จะสอบถามโดยพยาบาล ในเรื่องอาการที่เกิดขึ้นในช่องคลอดหลังครบการฉายรังสี โดยมีข้อคำถามดังนี้ 1)อาการเจ็บปวดขณะมีเพศสัมพันธ์ 2)อาการช่องคลอดแห้ง 3)มีเลือดออกในช่องคลอด และ 4) มีอาการปวดช่องคลอด แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ 1-4 คือ ระดับ 1 หมายถึง เกิดอาการเป็นครั้งคราวและมีอาการเล็กน้อย ระดับ 2 หมายถึง เกิดอาการไม่สม่ำเสมอและสามารถทนได้ ระดับ 3 หมายถึง อาการเกิดต่อเนื่องและรุนแรง และระดับ 4 หมายถึง อาการเกิดตลอดเวลาและรุนแรงมาก และข้อคำถามจำนวน 4 ข้อเป็นการประเมินโดยแพทย์มะเร็งรังสีหรือแพทย์รังสีรักษา (objective data) จากการตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยการตรวจภายในช่องคลอด ในเรื่อง 1) การตีบ/ความยาว (stenosis/length) 2) การมีแผล/เนื้อตาย (ulceration/necrosis) 3) มีพังผืดในช่องคลอด (synechiae) และ 4) มีภาวะเลือดออก (bleeding) แต่ละข้อประเมินระดับความรุนแรงของอาการ (grading scale) แบ่งเป็น 2- 4 ระดับ คือ 1-4 โดยกำหนดให้ 1) การตีบ/ความยาวของช่องคลอด ระดับ 1 หมายถึง ตรวจพบว่าช่องคลอดมีขนาดมากกว่า 2/3 ของความยาวปกติ ระดับ 2 หมายถึง ตรวจพบว่าช่องคลอดมีขนาด 1/3-2/3 ของความยาวปกติ ระดับ 3 หมายถึง ตรวจพบว่าช่องคลอดมีขนาดน้อยกว่า 1/3 ของความยาวปกติ และระดับ 4 หมายถึง ตรวจพบว่าช่องคลอดตีบตันสมบูรณ์ (ไม่เหลือความยาวของช่องคลอด) 2) การมีแผล/เนื้อตาย ระดับ 1 หมายถึง เกิดแผลในชั้นใต้ผิวหนัง ≤ 1 เซนติเมตร ระดับ 2 หมายถึง เกิดแผลในชั้นใต้ผิวหนัง > 1 เซนติเมตร ระดับ 3 หมายถึง เกิดแผลลึก และ ระดับ 4 หมายถึง มีแผลทะลุ 3) พังผืดในช่องคลอด (synechiae) เริ่มที่ ระดับ 2 หมายถึง เกิดพังผืดในช่องคลอดบางส่วน และ ระดับ 3 หมายถึง เกิดพังผืดในช่องคลอดทั้งหมด และ 4) มีภาวะเลือดออก ระดับ 2 หมายถึง มีเลือดออกเมื่อสัมผัส ระดับ 3 หมายถึง มีเลือดออกเป็นช่วงๆ และ ระดับ 4 หมายถึง มีเลือดออกตลอดเวลาโดยการสอบถามร่วมกับการตรวจ/ประเมินจะเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 และทุกครั้งที่มารับการตรวจติดตามที่แผนกรังสีรักษาและแผนกมะเร็งรังสี และชุดที่ 3 แบบสอบถามความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดที่ทีมผู้วิจัยได้พัฒนาขึ้น จำนวน 6 ข้อ ประเมินในเรื่องความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด ในเรื่องความเหมาะสมของขนาด ลักษณะของอุปกรณ์ (แบบตรงและแบบโค้ง) ผิวสัมผัสและความยืดหยุ่น ความสะดวกต่อการใช้งาน อุปกรณ์ทำความสะอาดง่าย และความเหมาะสมของราคาที่แนะนำ โดยมีเกณฑ์เป็นมาตราส่วนประมาณค่า (Rating scale) แบ่งเป็น 5 ระดับ ดังนี้ 5 คะแนน หมายถึง เห็นด้วยกับข้อความในประโยคนั้นในระดับมากที่สุด และ 1 คะแนน หมายถึง เห็นด้วยกับข้อความในประโยคนั้นในระดับน้อยที่สุด การแปลผลคิดจากคะแนนเฉลี่ยโดยรวมแบ่งเป็น 5 ระดับ¹⁴ โดยมีเกณฑ์ในการพิจารณาดังนี้ คะแนนเฉลี่ย 4.50 - 5.00 หมายถึงเห็นด้วยอยู่ในระดับมาก

ที่สุด คะแนนเฉลี่ย 3.50 – 4.49 หมายถึง เห็นด้วยอยู่ในระดับมาก คะแนนเฉลี่ย 2.50 – 3.49 หมายถึง เห็นด้วยอยู่ในระดับปานกลาง คะแนนเฉลี่ย 1.50 – 2.49 หมายถึง เห็นด้วยอยู่ในระดับน้อย และคะแนนเฉลี่ย 1.00 – 1.49 หมายถึง เห็นด้วยอยู่ในระดับน้อยที่สุด

การทดสอบคุณภาพเครื่องมือ

เครื่องมืออุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง

ทีมผู้วิจัยได้ออกแบบและพัฒนาอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง รวมไปถึงการพัฒนาคู่มือการใช้ อุปกรณ์ขยายช่องคลอด กระบวนการเริ่มตั้งแต่การศึกษาค้นคว้าข้อมูลเกี่ยวกับวัสดุอุปกรณ์ที่มีความเหมาะสมในการทำ อุปกรณ์ขยายช่องคลอดต้นแบบ prototype การขอคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช/แพทย์รังสีรักษา 1 ท่าน พยาบาลผู้มีประสบการณ์ด้านการดูแลผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช 1 ท่าน และผู้เชี่ยวชาญในการออกแบบเครื่องมือแพทย์ และอุปกรณ์ทางการแพทย์ 1 ท่าน ต้นแบบอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรงทำมาจากซิลิโคนสีขาวชนิดใช้ในทางการแพทย์ จำนวน 2 ชิ้น หลังจากตรวจสอบความสมบูรณ์และรายละเอียดของชิ้นงานแล้ว ผู้วิจัยได้ผลิตอุปกรณ์ขยายช่องคลอดอีกจำนวน 10 ชิ้น (แบบโค้งและแบบตรง ชนิดละ 5 ชิ้น) พร้อมกับคู่มือการใช้งานอุปกรณ์ขยายช่องคลอดถูกนำไป ทดลองใช้กับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 10 ราย เป็นเวลา 3 เดือน หลังการทดลองใช้ผู้ป่วยไม่มีการแพ้ซิลิโคนที่ใช้ผลิตอุปกรณ์ขยายช่องคลอดทั้งสองแบบ และมีความพึงพอใจที่ได้ใช้ อุปกรณ์ขยายช่องคลอดต้นแบบ

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาของแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด และแบบบันทึกภาวะช่องคลอดตีบ โดยมีผู้ทรงคุณวุฒิ 5 ท่าน เป็นผู้ตรวจสอบความตรงตามเนื้อหา (content validity index; CVI) เครื่องมือทั้งสองชนิดมีค่าดัชนีความตรงเชิงเนื้อหาสูงกว่า .80 ภายหลังจากปรับปรุงเครื่องมือ เก็บรวบรวมข้อมูลตามข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว จึงได้นำไปทดลองใช้กับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาที่ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 10 ราย จากนั้นนำมาหาวิเคราะห์ค่าความเที่ยง (internal consistency) ได้ค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's alpha coefficient) เท่ากับ .83 และ .80 ตามลำดับ

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้พิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง โดยการอธิบายให้กลุ่มได้ทราบถึงสิทธิในการตอบรับหรือปฏิเสธในการเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการทบทวนการวิจัยจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ วันที่ 17 มกราคม พ.ศ. 2562 หมายเลขเอกสารรับรองโครงการวิจัย 246_2018RC_IN576

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา หรือเคมีบำบัดแบบการรักษาหลักที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ กลุ่มตัวอย่างที่สนใจเข้าร่วมโครงการสามารถตัดสินใจว่า

จะอยู่ในกลุ่มใดได้ด้วยตนเอง การวิจัยครั้งนี้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งแบบตรง และกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ ทุกกลุ่มจะได้รับการนัดหมายเพื่อเฝ้าติดตามอาการ ประเมินผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการศึกษา โดยแพทย์และพยาบาลวิชาชีพที่กลุ่มงานรังสีรักษาและแผนกนรีเวช ระยะเวลาการติดตามผลลัพธ์จำนวน 5 ครั้ง เริ่มครั้งที่ 1 หลังครบการรักษา 6 สัปดาห์ (การติดตามในช่วงปีที่ 1-2 ตรวจทุก 3-4 เดือน) และได้รับการให้ความรู้เกี่ยวกับการปฏิบัติตนที่ถูกต้องเพื่อป้องกันการเกิดภาวะช่องคลอดตีบ แนะนำสาธิตวิธีการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด หรือนิ้วมือกับหุ่นจำลอง โดยขยายช่องคลอดอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์จนสิ้นสุดระยะเวลาการเฝ้าติดตาม รวมทั้งได้รับการโทรติดตามผลเดือนละครั้งเพื่อให้คำปรึกษาหากมีปัญหาหรือข้อซักถามเพิ่มเติม และการนัดหมายให้มาพบแพทย์อีกจำนวน 4 ครั้ง หรือรายละเอียดประมาณ 18 เดือน เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ครั้งที่ 5 จะได้รับการประเมินภาวะช่องคลอดตีบ ความยาวของช่องคลอด และความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่าต่ำสุด-สูงสุด ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้สำหรับแสดงการกระจายตัวของตัวแปรที่ศึกษาของตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่ม การเปรียบเทียบตัวแปรตัวแปรจัดกลุ่ม (categorical variables) ระหว่าง 3 กลุ่มใช้สถิติกรณีที่ตัวแปรอิสระเป็นข้อมูลแบบกลุ่มแสดงข้อมูลเป็นร้อยละ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Chi-square หากข้อมูลมีค่าคาดหวัง (expected value) น้อยกว่า 5 ไม่เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ ใช้ Fisher's exact test หากข้อมูลมีค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ ใช้สถิติอนุमान ได้แก่ สถิติการทดสอบที (independent t-test) สำหรับการเปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง และการเปรียบเทียบตัวแปรที่มีค่าเป็นตัวเลข (Numerical variable) ด้วยการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียว (One way ANOVA) ใช้สำหรับเปรียบเทียบความยาวของช่องคลอด และสถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (ANCOVA) ใช้สำหรับทดสอบความแตกต่างของการเกิดภาวะช่องคลอดตีบทั้งสามกลุ่ม โดยใช้ความยาวช่องคลอดที่วัดครั้งแรก และครั้งที่ 5 ปริมาณรังสีโดยรวมที่ได้รับ และอายุเป็นตัวแปรร่วม กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P < .05$

ผลการวิจัย

ส่วนที่ 1 การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป

กลุ่มตัวอย่างทั้งสามกลุ่มมีลักษณะทางประชากรศาสตร์ใกล้เคียงกัน จากการเปรียบเทียบลักษณะทางประชากรศาสตร์ และประวัติการรับรังสีรักษา ได้แก่ อายุ ระยะโรค ปริมาณรังสีภายใน และระยะเวลาการตรวจติดตามหลังการรักษา ของทั้งสามกลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > .05$) ส่วนปริมาณรังสีที่ได้รับโดยรวม และปริมาณรังสีภายนอกที่พบว่าทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่าง ($P = .004$) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรศาสตร์ ระยะโรค ประวัติการรับการฉายรังสี และการมีเพศสัมพันธ์หลังการรักษาของตัวอย่างทั้งสามกลุ่ม

ตัวแปร	อุปกรณ์ขยายช่องคลอด			P
	แบบโค้ง	แบบตรง	ขยายด้วยนิ้วมือ	
	(n=32)	(n=31)	(n=34)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน(ร้อยละ)	
อายุ (ปี)				.248
≤ 50	12 (37.5)	18 (58.1)	15 (44.1)	
≥ 50	20 (62.5)	13 (41.9)	19 (55.9)	
สถานภาพสมรส				.423
คู่	21 (65.6)	16 (51.6)	22 (64.7)	
โสด/หม้าย/หย่าร้าง/แยกกันอยู่	11 (34.4)	15 (48.4)	12 (35.3)	
ระดับการศึกษา				.911
ต่ำกว่าปริญญาตรี	18 (56.2)	18 (58.1)	19 (55.9)	
ปริญญาตรี	14 (43.8)	13 (41.9)	15 (44.1)	
ระยะโรค^a				.725
ระยะที่ 1	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	
ระยะที่ 2	21 (65.6)	20 (64.5)	20 (58.8)	
ระยะที่ 3	8 (25.0)	11 (35.5)	11 (32.4)	
ปริมาณรังสีโดยรวมที่ได้รับ				.004*
≤75 เกรย์	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	
>75 เกรย์	32 (100)	31 (100)	32 (94.1)	
ปริมาณรังสีภายนอกที่ได้รับ				.002*
≤55 เกรย์	14 (43.8)	13 (41.9)	23 (67.7)	
>55 เกรย์	18 (56.2)	18 (58.1)	11 (32.3)	
ปริมาณรังสีภายในที่ได้รับ				.215
≤26 เกรย์	6 (18.8)	8 (25.8)	7 (20.60)	
>26 เกรย์	26 (81.2)	23 (74.2)	27 (79.4)	
การมีเพศสัมพันธ์หลังการรักษา				.599
ไม่มีเพศสัมพันธ์	31 (96.9)	31 (100)	33 (97.1)	
มีเพศสัมพันธ์	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	
ระยะเวลาการติดตามหลังการรักษา				.343
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	11.5 (6-20)	10.0 (7-19)	9.1 (6-18)	

^aการแบ่งระยะโรคของมะเร็งปากมดลูกตาม The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): 2018¹⁵ *มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ P<.05

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลของการขยายช่องคลอด 3 วิธี

เมื่อวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบความยาวของช่องคลอดเมื่อพบแพทย์ครั้งแรก และครั้งที่ 5 ด้วยสถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA) พบว่า ค่าเฉลี่ยความยาวช่องคลอดทั้งสามกลุ่มเมื่อพบแพทย์ครั้งแรกไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($P>.05$) หลังจากเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 5 พบว่า ค่าเฉลี่ยความยาวช่องคลอดทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันทางสถิติ ($P<.05$) และจากการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบรายคู่ พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงจะมีความยาวของช่องคลอดลดลงน้อยที่สุด โดยความยาวที่ลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ ส่วนความยาวช่องคลอดของกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบความยาวของช่องคลอดระหว่างกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งกลุ่มที่ใช้
อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง และกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ

ความยาวช่องคลอด (ซม.)	อุปกรณ์แบบโค้ง (n=32)	อุปกรณ์แบบตรง (n=31)	ขยายด้วยนิ้วมือ (n=34)	P
	M±SD	M±SD	M±SD	
พบแพทย์ครั้งแรก	8.56±0.72	8.70±0.47	8.79±0.52	.125
พบแพทย์ครั้งที่ 5	8.52±0.68	8.65±0.50	8.27±0.64	.027*

Mean=ค่าเฉลี่ย, SD=ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, *เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA), มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P<.05$

เมื่อเปรียบเทียบความยาวของช่องคลอดหลังพบแพทย์ครั้งที่ 5 ของตัวอย่างทั้งสามกลุ่มด้วยการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (ANCOVA) โดยใช้ความยาวช่องคลอดช่วงที่พบแพทย์ครั้งแรก และปริมาณรังสีรวมที่ได้รับเป็นตัวแปรร่วม เพื่อเป็นการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรที่ส่งผลต่อความยาวช่องคลอด เมื่อควบคุมอิทธิพลของความยาวช่องคลอดช่วงที่พบแพทย์ครั้งแรกมีอิทธิพลต่อความยาวช่องคลอดหลังพบแพทย์ครั้งที่ 5 ($F=124.12$; $P<.001$) และปริมาณรังสีรวมที่ได้รับ ($F=0.70$; $P>.05$) พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงมีความยาวของช่องคลอดมากกว่ากลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($F=42.35$; $P<.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบความยาวของช่องคลอดหลังพบแพทย์ครั้งที่ 5 ของตัวอย่างทั้งสามกลุ่มด้วยการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (ANCOVA) โดยใช้ความยาวช่องคลอดช่วงที่พบแพทย์ครั้งแรก และปริมาณรังสีรวมที่ได้รับเป็นตัวแปรร่วม

แหล่งความแปรปรวน	ผลรวมความแปรปรวน(SS)	องศาอิสระ (df)	ค่าเฉลี่ยกำลัง		P
			สอง (MS)	สถิติเอฟ (F)	
ความยาวช่องคลอดที่พบแพทย์ครั้งแรก	10.03	1	10.03	124.12	.00*
ปริมาณรังสีรวมที่ได้รับ	0.91	1	0.80	0.70	.79
ระหว่างกลุ่ม	3.35	2	4.83	42.35	.00*
ความคลาดเคลื่อน	8.56	75	0.11		
รวม	9,769.83	97			

*มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P < .05$

การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดช่องคลอดตีบหลังพบแพทย์ครั้งที่ 1 (หลังครบการรักษา 6 สัปดาห์) ของกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง และกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ พบว่า ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > .05$) และเมื่อเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดช่องคลอดตีบหลังพบแพทย์ครั้งที่ 1 และหลังพบแพทย์ครั้งที่ 5 พบว่า ทั้ง 3 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .000$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงระดับความรุนแรงของการเกิดช่องคลอดตีบ และเปรียบเทียบอัตราการเกิดช่องคลอดตีบตันหลังพบแพทย์ครั้งที่ 1 และ ครั้งที่ 5

การพบแพทย์	ระดับความรุนแรงของช่องคลอดตีบ (grade)	อุปกรณ์แบบโค้ง (n=32)	อุปกรณ์แบบตรง (n=31)	ขยายด้วยนิ้วมือ (n=34)	P
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
ครั้งที่ 1	0	31 (96.9)	30 (96.8)	32 (94.12)	.074*
	1	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (5.9)	
ครั้งที่ 5	0	30 (93.8)	30 (96.8)	1 (2.9)	.000*
	1	2 (6.3)	1 (3.2)	15 (44.1)	
	2			11 (32.4)	
	3			7 (20.6)	

*มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P < .05$

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูลความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด

ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจของกลุ่มตัวอย่างต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง และแบบตรงมีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจโดยรวมเท่ากับ 4.76 ± 0.23 และ 4.49 ± 0.31 ตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจโดยรวมของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง สูงกว่ากลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบรายด้าน พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งมีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจ ด้านความเหมาะสมของขนาดและความยาว ลักษณะรูปแบบของอุปกรณ์ที่ใช้ และผิวสัมผัสและความยืดหยุ่น สูงกว่ากลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ส่วนค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจ ด้านสะดวกต่อการใช้งานทำความสะอาด ไม่มีความแตกต่างกัน ($P > 0.05$) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบความพึงพอใจของกลุ่มตัวอย่างต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง

ความพึงพอใจ	อุปกรณ์แบบโค้ง (n=32)	อุปกรณ์แบบตรง (n=31)	t ^a	P
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD		
ความพึงพอใจโดยรวม	4.76 $\pm$ 0.23	4.49 $\pm$ 0.31	3.95	<.001*
ความเหมาะสมของขนาดและความยาว	4.40 $\pm$ 0.49	3.93 $\pm$ 0.65	3.22	.002*
ลักษณะรูปแบบของอุปกรณ์ที่ใช้	4.84 $\pm$ 0.36	3.93 $\pm$ 0.70	6.51	<.001*
ผิวสัมผัสและความยืดหยุ่น	4.53 $\pm$ 0.50	4.18 $\pm$ 0.63	2.45	.017*
สะดวกต่อการใช้งาน	4.93 $\pm$ 0.24	4.87 $\pm$ 0.33	0.81	.420
ทำความสะอาดง่าย	4.93 $\pm$ 0.24	5.00 $\pm$ 0.00	-1.43	.161

Mean=ค่าเฉลี่ย, SD=ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ^aสถิติการทดสอบที (independent t-test), *มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$

วิจารณ์และสรุป

จากผลการวิจัยสามารถอภิปรายผลตามวัตถุประสงค์การวิจัยได้ดังนี้

1. การเปรียบเทียบความแตกต่างของความยาวช่องคลอดและภาวะช่องคลอดตีบระหว่างกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง จากผลการศึกษา พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้ง แบบตรง และกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือมีค่าเฉลี่ยความยาวช่องคลอดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลรายคู่พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง มีความยาวช่องคลอดลดลงน้อยที่สุด โดยความยาวที่ลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ ส่วนความยาวช่องคลอดของกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำข้อมูลมา

เปรียบเทียบความยาวของช่องคลอดหลังพบแพทย์ครั้งที่ 5 ของตัวอย่างทั้งสามกลุ่ม โดยใช้ความยาวช่องคลอดช่วงที่พบแพทย์ครั้งแรก และปริมาณรังสีรวมที่ได้รับเป็นตัวแปรร่วม เพื่อเป็นการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรที่ส่งผลต่อความยาวช่องคลอด พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง มีความยาวของช่องคลอดมากกว่ากลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งเมื่อเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่มในระดับความรุนแรง (grade) ของการเกิดช่องคลอดตีบในกลุ่มที่ขยายช่องคลอดด้วยนิ้วมือ พบว่า พบระดับความรุนแรงระดับที่ 2 และ 3 และระดับความรุนแรงระดับที่ 1 สูงกว่ากลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ทั้งสองกลุ่ม และอัตราการเกิดช่องคลอดตีบในกลุ่มตัวอย่างหลังพบแพทย์ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 5 พบว่า หลังพบแพทย์ครั้งที่ 1 อัตราการเกิดช่องคลอดตีบในกลุ่มตัวอย่างทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเกิดช่องคลอดตีบหลังพบแพทย์ครั้งที่ 5 พบว่า อัตราการเกิดช่องคลอดตีบในกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดทั้งแบบตรงและแบบโค้งน้อยกว่า แสดงให้เห็นว่า การใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดช่วยให้ความยาวช่องคลอดลดลงน้อยกว่าการใช้นิ้วมือ เนื่องด้วยการขยายช่องคลอดด้วยอุปกรณ์ขยายช่องคลอดมีความเหมาะสมกว่าการใช้นิ้วมือ ทั้งเรื่องของรูปร่างลักษณะของอุปกรณ์ที่เหมาะสมกับช่องคลอด ขนาด ความยาวของอุปกรณ์ที่ทำให้เกิดการสัมผัสกับทุกส่วนของผนังช่องคลอด ลดการยึดติดและลดการสร้างพังผืดในช่องคลอด ให้ความยาวของช่องคลอดลดลงน้อยกว่าการใช้นิ้วมือในการขยายช่องคลอด ซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยไม่สามารถสอดนิ้วมือเข้าไปดันผนังช่องคลอดได้ทุกด้าน รวมถึงขนาดและความยาวของนิ้วมือที่อาจไม่มีความเหมาะสมกับช่องคลอดเท่ากับอุปกรณ์ขยายช่องคลอด ทำให้ประสิทธิภาพในการขยายช่องคลอดน้อยกว่าการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด สอดคล้องกับการศึกษาของ Charatsi และคณะ (2022)¹⁶ ที่พบว่าระดับความรุนแรงของการเกิดช่องคลอดตีบลดลงในผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด และร้อยละ 60.9 ของผู้ป่วยรายงานว่า ไม่รู้สึกว้าช่องคลอดเล็กหรือแคบเกินไปในระหว่างการมีเพศสัมพันธ์หลังจากการขยายช่องคลอด 12 เดือน และสามารถใช้ได้ในกลุ่มที่ไม่มีคู่มือหรือที่ไม่สามารถมีเพศสัมพันธ์ได้¹¹ และยังสอดคล้องกับรายงานของ Morris และคณะ (2017)⁵ พบว่า “อุบัติการณ์ของภาวะช่องคลอดตีบตันพบได้แตกต่างกัน ความแตกต่างนี้ขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วย ปริมาณรังสีทั้งหมดที่ใช้ และวิธีการขยายช่องคลอด แต่เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงและแบบโค้งพบว่า ความยาวช่องคลอดในกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงลดลงน้อยกว่า อธิบายได้ว่า อุปกรณ์แบบตรงมีรูปทรงที่ใกล้เคียงกับสรีระของช่องคลอดที่มีลักษณะตรงเช่นเดียวกัน เมื่ออุปกรณ์ถูกสอดเข้าไปในช่องคลอดพื้นผิวของอุปกรณ์จะแนบกับผนังช่องคลอดโดยรอบได้ดีกว่าแบบโค้ง จึงสามารถกระตุ้นให้เกิดการไหลเวียนของโลหิตในบริเวณดังกล่าวได้ดีกว่าโอกาสเกิดพังผืดจะน้อยลง ให้ความยาวของช่องคลอดไม่ลดลง

2. การเปรียบเทียบความพึงพอใจของกลุ่มตัวอย่างต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งมีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจโดยรวมสูงกว่ากลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เมื่อพิจารณาความพึงพอใจของตัวอย่างต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดจำแนกรายด้าน พบว่า กลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งมีค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจด้านความเหมาะสมของขนาดและความยาว ลักษณะรูปแบบของอุปกรณ์ที่ใช้ ผิวสัมผัสและความยืดหยุ่นสูงกว่ากลุ่มที่ใช้อุปกรณ์

ขยายช่องคลอดแบบตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ส่วนค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจ ด้านสะดวกต่อการใช้งาน ทำความสะอาดง่ายไม่มีความแตกต่างกัน ($P > 0.05$) จากคะแนนเฉลี่ยความพึงพอใจของกลุ่มตัวอย่างต่อการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งที่สูงกว่าการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง ทั้งด้านความเหมาะสมของขนาดและความยาว ลักษณะรูปแบบของอุปกรณ์ที่ใช้ และผิวสัมผัสและความยืดหยุ่น อธิบายได้ว่า ลักษณะของอุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งเมื่อสอดในช่องคลอดจะเข้าสรีระของช่องคลอด ซึ่งในวัยผู้ใหญ่โดยเฉลี่ยจะมีความโค้งเล็กน้อย และสอดเข้าในช่องคลอดได้ง่ายทำให้รู้สึกว่ายืดหยุ่นสูงกว่ากลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง จากผลการศึกษา สรุปได้ว่าการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดให้ประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้วิธีขยายช่องคลอด แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบโค้งและแบบตรง พบว่า การใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง ช่วยให้อัตราการเกิดความยาวช่องคลอดลดลงน้อยกว่าการใช้อุปกรณ์แบบโค้ง ดังนั้นการแนะนำการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับรังสีรักษา จึงควรใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอดแบบตรง เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพที่ดีในการป้องกันการเกิดช่องคลอดตีบของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์

ข้อเสนอแนะ

1. ด้านการนำผลการวิจัยไปใช้

1.1 สถานบริการสุขภาพหรือหน่วยงานที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรนำหลักการและแนวคิดของใช้อุปกรณ์ในการขยายช่องคลอดไปใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับรังสีรักษา

1.2 ควรเลือกอุปกรณ์ขยายช่องคลอดที่เหมาะสมกับสรีระและกายวิภาคของช่องคลอด มีส่วนช่วยให้ความยาวช่องคลอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับรังสีรักษาบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ไม่สั้นลง ดังนั้นคำแนะนำการขยายช่องคลอด ควรมีเนื้อหาในเรื่องความสำคัญของการขยายช่องคลอดหลังได้รับรังสีรักษา การเลือกอุปกรณ์ที่มีขนาดและรูปร่างที่เหมาะสมกับสรีระของช่องคลอดจะทำให้ลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวจากรังสีรักษาได้

2. ด้านการวิจัย

2.1 ควรมีการติดตามผลลัพธ์ในระยะยาวถึงประสิทธิผลของการใช้อุปกรณ์ขยายช่องคลอด เพื่อเพิ่มการดูแลผลการศึกษาในอนาคตอย่างน้อย 36 เดือน

2.2 การศึกษาในอนาคตควรเพิ่มขนาดจำนวนตัวอย่างและประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญ คือ คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในระยะยาวภายหลังการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Law E, Kelvin JF, Thom B, Riedel E, Tom A, Carter J, et al. Prospective study of vaginal dilator use adherence and efficacy following radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015; 116(1):149-55.
2. Varytė G, Bartkevičienė D. Pelvic radiation therapy-induced vaginal stenosis: A review of current modalities and recent treatment advances. *Medicina (Kaunas).* 2012;57(4):336.

3. International Clinical Guideline Group. International guidelines on vaginal dilation after pelvic radiotherapy. Owen Mumford; Oxon, UK: National Forum of Gynecological Oncology Nurses; 2012.
4. Matos SRL, Lucas Rocha Cunha M, Podgaec S, Weltman E, Yamazaki Centrone AF, Cintra Nunes Mafra AC. Consensus for vaginal stenosis prevention in patients submitted to pelvic radiotherapy. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221054.
5. Morris L, Do V, Chard J, Brand AH. Radiation-induced vaginal stenosis: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:273-79.
6. Williamson CW, Kotha NV, Morris K, Simoes-Torigoe R, Kohanfars M, Chen J, et al. Radiation-induced vaginal stenosis in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(3):e624-25.
7. Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, et al. Longitudinal analysis of late vaginal mucosal reactions after high-dose-rate brachytherapy in patients with gynecological cancer. *Anticancer Research*. 2014;34(8):4433-38.
8. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016;118 (1):160-6.
9. Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, et al. Role of vaginal pallor reaction in predicting late vaginal stenosis after high-dose-rate brachytherapy in treatment-naïve patients with cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2015; 26(3):179-84.
10. Kachnic LA, Bruner DW, Qureshi MM, Russo GA. Perceptions and practices regarding women's Vaginal health following radiation therapy: a survey of radiation oncologists practicing in the United States . *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(5):356-63.
11. Vagal M, Shrivastava S, Mahantshetty U, Gupta S, Chopra S, Engineer R, et al. A retrospective study of vaginal stenosis following treatment of cervical Cancers and the effectiveness of rehabilitation interventions. *Int J Med Health Sci*. 2017;11(3):94-9.
12. ธวัชชัย วรพงศธร ,สุรีย์พันธ์ วรพงศธร. การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับงานวิจัยโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*Power. *วารสารการส่งเสริมสุขภาพและอนามัยสิ่งแวดล้อม*. 2561;41(1):11-21.
13. Cohen J. Quantitative methods in psychology: A power primer. *Psychological Bulletin*. 1992; 112(1):155-9.

14. ประคอง กรรณสุด. สถิติเพื่อการวิจัยทางพฤติกรรมศาสตร์. กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช; 2542.
15. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-35.
16. Charatsi D, Vanakara P, Evaggelopoulos E, Simopoulou F, Korfias D, Daponte A, et al. Vaginal dilator use to promote sexual wellbeing after radiotherapy in gynecological cancer survivors. Medicine (Baltimore). 2022;101(4):e28705.

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดกัญชาต่อเซลล์มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนัก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็งปากมดลูก

นันทนา มีศิริพันธุ์¹ ศิริวรรณ สาครินทร์¹ เกียรติทวี ชวงศ์โกมล²
สุภาภรณ์ สีทะหา² ศิริลักษณ์ รัตนบรรยงค์² ฤชา ทับทิมใหม่²
กัณฑ์กนิษฐ์ สุริยะจันทร์³ อิสระ เจียวิริยบุญญา⁴ สมชาย ธนะสิทธิชัย⁴

บทคัดย่อ โรคมะเร็งจัดเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่ง ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาหรือยาที่สามารถรักษาโรคมะเร็งให้หายขาดได้ การคิดค้นหาวิธีการรักษาที่จำเพาะ การพัฒนายารักษาแบบมุ่งเป้า และสิ่งที่น่าสนใจใช้บรรเทาโรค เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง เช่น ลดหรือบรรเทาอาการข้างเคียงจากยาเคมีและรังสีรักษา การเสริมสุขภาพผู้ป่วยให้อยากอาหาร พักผ่อนเพียงพอ หรือบรรเทาอาการปวด จึงเป็นสิ่งสำคัญ ปัจจุบันได้มีการนำกัญชาในรูปแบบต่าง ๆ มาใช้ในทางการแพทย์มากขึ้น กัญชาสายพันธุ์อัสระ01 (*Cannabis sativa* L.) ก็เป็นอีกสายพันธุ์หนึ่งที่จะถูกนำมาใช้ โดยสกัดจากช่อดอกและตรวจพบสารสำคัญ คือ Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) Cannabigerol (CBG) และ Cannabidiol (CBD) ที่ความเข้มข้น 77.57 ± 1.80 $\mu\text{g/mL}$ 35.84 ± 0.71 $\mu\text{g/mL}$ 0.75 ± 0.05 $\mu\text{g/mL}$ และ 0.05 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความเป็นพิษหรือฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาต่อเซลล์มะเร็งด้วยเทคนิคการทดสอบการออกฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาในการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบจำลองเซลล์สองมิติ โดยทำการทดสอบในเซลล์มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็งปากมดลูก ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน ผลการทดลองพบว่าสารสกัดกัญชาสามารถ ยับยั้งการเจริญเติบโตหรือเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงได้มากที่สุด ใน มะเร็งเต้านม สายพันธุ์ HCC 1937 และมะเร็งปอด สายพันธุ์ NCI-H2170 ที่ความเข้มข้น 11.0 ± 1.0 $\mu\text{g/mL}$ และ 16.45 ± 3.39 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ การทดลองนี้สามารถสรุปได้ว่าแม้ว่ากัญชาสายพันธุ์อัสระ01 จะประกอบด้วยสาร THC ที่สูง และสาร CBD ที่ต่ำมาก แต่ก็ยังสามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งเจริญหรือเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งได้ ดังนั้นจึงอาจนำไปใช้เพื่อพัฒนาเป็นกัญชาทางการแพทย์ต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:146-155)

คำสำคัญ: กัญชา มะเร็ง เซลล์เพาะเลี้ยง THC CBD กัญชาสายพันธุ์อัสระ01 เลี้ยงเซลล์แบบจำลองเซลล์สองมิติ

¹ กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

² ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ วิทยาเขตบางเขน มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

³ สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

⁴ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี

วันที่รับบทความ 24/08/2565, วันที่แก้ไข 09/11/2565, วันที่ตอบรับบทความ 13/12/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ : je_nus@yahoo.com

Efficiency and safety of cannabis extract in cancer cell cultures

by Nuntana Meesiripan¹, Siriwan Sakarin¹, Kiattawee Choowongkomon², Supaphorn Seetaha², Siriluk Rattanabunyong², Leaucha Tabtimmai², Kankanit Suriyajan³, Issara Chiawiriyabunya⁴, Somchai Thanasitthichai⁴

¹Division of research and academic support, National Cancer Institute, Bangkok, Thailand

²Department of Biochemistry, Faculty of Science, Kasetsart University, Bangkok, Thailand

³Institute of Medical Research and Technology Assessment, Nonthaburi, Thailand

⁴Udonthani Cancer Hospital, Udonthani, Thailand

Corresponding Author: je_nus@yahoo.com

Abstract Cancer is one of the most public health problems. Currently, no treatment or drug are available to completely cure the cancer. Finding a specific treatment, targeted therapy and techniques to alleviate symptoms to increase the quality of life of cancer patients, such as reducing or alleviating adverse reactions from chemotherapy and radiotherapy, enhancing appetite, increasing sleep quality or reducing pain are important. Nowadays, several strains of cannabis had been used in medical practices including Issara 01 strain (*Cannabis sativa* L.). The cannabis extract prepared from the inflorescences of Issara 01 strain composted of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), Tetrahydrocannabinolic acid (THCA), Cannabigerol (CBG) and Cannabidiol (CBD) at concentration of 77.57 ± 1.80 $\mu\text{g/mL}$, 35.84 ± 0.71 $\mu\text{g/mL}$, 0.75 ± 0.05 $\mu\text{g/mL}$, and 0.05 $\mu\text{g/mg}$, respectively. This study aimed to investigate the toxicity effect of this cannabis extract at different concentrations on cancer cells by using in vitro assay of cultivated two-dimensional cell cultures including lung cancer cells, colorectal cancer, breast cancer, liver cancer and cervical cancer. The results found that the inhibition or cytotoxicity of cannabis extract was mainly presented in breast cancer HCC 1937 and lung cancer NCI-H2170 at concentrations of 11.0 ± 1.0 $\mu\text{g/mL}$ and 16.45 ± 3.39 $\mu\text{g/mL}$, respectively. This study concluded that although, Issara 01 strain composed of high THC and low CBD, it can inhibit cancer cells growth or be toxic to cancer cells. Therefore, this cannabis extract could be used as an optional medicine in cancer patients. (*Thai Cancer J* 2022;42:146-155)

Keyword: cannabis, cancer, cell culture, THC, CBD, cannabis strain Issara 01, cultivated two-dimensional cell model

บทนำ

ปัจจุบันประชากรไทยมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งสูงขึ้นกว่าในอดีต ในปี ค.ศ 2013-2015 อัตราผู้ป่วยโรคมะเร็งในช่วงอายุ 30-70 ปี สูงถึง 64,866,002 คน โดยโรคมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น¹ สาเหตุการเกิดโรคมะเร็งนั้นเกิดจากพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร การดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป รวมถึงสารเคมีที่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม จึงเป็นที่มาที่การสาธารณสุขและการแพทย์ให้ความสำคัญกับการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง ทำให้มีการป้องกันและการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งขึ้นอย่างแพร่หลาย สำหรับการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันนี้ ทั้งการใช้สารเคมีและพืชสมุนไพรต่าง ๆ ซึ่งสารที่ใช้มีกลไกการยับยั้งหรือป้องกันการเกิดมะเร็งอยู่หลายวิธี ได้แก่ การยับยั้งการกระตุ้นของสารก่อมะเร็ง การกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายสารก่อมะเร็ง การกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซมตัวเอง และการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ เป็นต้น

กัญชาเป็นพืชในวงศ์ Cannabidaceae มีหลายสายพันธุ์ ในประเทศไทยสายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ สายพันธุ์ *Cannabis sativa* ซึ่งพบว่ามีส่วนประกอบของสารเคมีมากกว่า 450 ชนิด โดยมากกว่า 60 ชนิดเป็นสารกลุ่มแคนนาบินอยด์ (cannabinoids) ที่มีองค์ประกอบหลักคือ Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และสารชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน เช่น Cannabinol (CBN), Cannabidiol (CBD), Cannabichrome (CBC) และ Cannabigerol (CBG) เป็นต้น²⁻⁴ นอกจากสารธรรมชาติเหล่านี้แล้วปัจจุบันยังได้มีการสังเคราะห์สารที่เป็นอนุพันธ์ของสาร THC ขึ้นมาใหม่อีกหลายชนิด รวมถึงมีการค้นพบกลไกการออกฤทธิ์ของสารในกลุ่มนี้อีกด้วย THC เป็น psychoactive compound ซึ่งส่วนใหญ่จะจับกับ cannabinoid receptors ซึ่งพบอยู่ 2 กลุ่มหลักคือ CB1 และ CB2 โดย CB1 receptors จะพบมากที่ระบบประสาทส่วนกลาง (Central nerve system) โดยเฉพาะในส่วน basal ganglia, hippocampus, cerebellum และ cortex ซึ่งสะท้อนกลไกการเกิด psychotropic effect ของ THC ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักในสารสกัดกัญชา และพบที่ระบบประสาทส่วนปลาย (Peripheral nerve system) ในขณะที่ CB2 receptors จะพบที่เนื้อเยื่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune system)⁴⁻⁵ ดังนั้นจึงมีผลต่อ ความอยากอาหาร การย่อยอาหาร อารมณ์ ความรู้สึก ความจำ การเรียนรู้ และพฤติกรรม นอกจากนี้ยังมีการค้นพบว่าอาจมี receptors อื่น ๆ ที่อาจมาทำหน้าที่เช่นเดียวกับ cannabinoids receptor ในทางกลับกัน CBD มีความสามารถในการจับกับ CB1 และ CB2 receptors แบบโดยตรงได้เพียงเล็กน้อย แต่มีลักษณะเป็น negative allosteric modulator กับ CB1 receptor ซึ่งส่งผลกับการทำงานกับ receptors อื่นๆ ทำให้สามารถลดอาการปวด อาการอักเสบ และลดความกังวลได้ การค้นพบกลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ รวมถึงการค้นพบ endocannabinoids ซึ่งเป็น endogenous agonists ของ cannabinoids receptors เช่น N-arachidonoyl-ethanolamine (AEA; anandamide) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG)⁵ ทำให้มีความเข้าใจในกลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ รวมถึงผลข้างเคียงมากยิ่งขึ้น และมีการนำมาวิจัยเพื่อประโยชน์ในการรักษาอาการหรือโรคต่าง ๆ²

แม้ว่ากัญชายังถูกจัดให้อยู่ในรายการยาเสพติด ประเภทที่ 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 แต่หากนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ให้ยกเว้นจากการเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 รวมถึงสารสกัดกัญชาที่มีปริมาณสารเตตราไฮโดรแคนนาบินอล (tetrahydrocannabinol, THC) ไม่เกินร้อยละ 0.2 โดยน้ำหนัก เฉพาะที่ได้รับอนุญาตให้สกัดจากพืชกัญชาหรือกัญชงที่ปลูกภายในประเทศ และสารสกัดจากเมล็ดของพืช

กัญชาหรือกัญชง ที่ได้จากการปลูกภายในประเทศ ตามประกาศในราชกิจจานุเบกษา เมื่อวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 โดยรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข⁶ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการทดสอบคุณสมบัติการออกฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาต่อเซลล์มะเร็งเฉพาะเลี้ยงชนิดต่าง ๆ ในแบบจำลองเซลล์สองมิติที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน โดยใช้สารสกัดจากกัญชาสายพันธุ์อิสระ 01 ซึ่งเป็นกัญชาสายพันธุ์ไทยสายพันธุ์แรกที่ผ่านเกณฑ์พันธุ์พืชขึ้นทะเบียนของไทย โดยกรมวิชาการเกษตร กระทรวงเกษตรและสหกรณ์⁷

วัสดุและวิธีการ

สายพันธุ์ของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงที่ใช้ในการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเจริญจากสารสกัดกัญชา

1. เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก สายพันธุ์ HT-29 (ATCC® HTB-38™)
2. เซลล์มะเร็งปอด สายพันธุ์ NCI-H2170 (ATCC® CRL-5928™)
3. เซลล์มะเร็งเต้านม สายพันธุ์ HCC1937 (ATCC® CRL-2336™)
4. เซลล์มะเร็งปากมดลูก สายพันธุ์ HeLa (ATCC® CCL-2™)
5. เซลล์มะเร็งตับ สายพันธุ์ HepG2 (ATCC® HB-8065™)
6. เซลล์ปกติ สายพันธุ์ Vero (ATCC® CCL-81™)

การเตรียมสารละลายสารสกัดกัญชาเพื่อใช้ทดสอบ

สารสกัดกัญชาที่ใช้เป็นสารสกัดที่ได้จากการสกัดกัญชา สายพันธุ์อิสระ 01 ปลูกที่มหาวิทยาลัยแม่โจ้ จังหวัดเชียงใหม่ และได้รับจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยใช้ตัวอย่างสารสกัดแบบหยาบ (Crude Extracts) ละลายในตัวทำละลาย Dimethyl Sulfoxide (DMSO) และเตรียมให้สารสกัดมีความเข้มข้นสุดท้ายเท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร Vortex สารละลายดังกล่าวให้เป็นเนื้อเดียวกันก่อนนำไปผ่านแผ่นกรองที่มีขนาดรูพรุน 0.22 ไมโครเมตร สารละลายที่ผ่านการกรองจะถูกไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาใช้ทดสอบ

การเพิ่มจำนวนเซลล์เพาะเลี้ยงเพื่อเตรียมทดสอบ

เซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ จะถูกเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ตามที่ระบุไว้ใน American Type Culture collection (ATCC) (รายละเอียดดังตารางที่ 1) เซลล์ถูกเลี้ยงในขวดเลี้ยงเซลล์ปราศจากเชื้อขนาด 25 ลูกบาศก์เซนติเมตร (T25 cm²) บ่มในตู้บ่มเซลล์ที่มี 5% คาร์บอนไดออกไซด์ อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ทำการเปลี่ยนอาหารเลี้ยงเซลล์ทุก ๆ 3 วัน เมื่อเซลล์เพาะเลี้ยงเพิ่มปริมาณจนเต็มพื้นที่จึงทำการแยกเซลล์โดยใช้สารละลาย ทำการ Passage โดยใช้สารละลาย 0.25% Trypsin-EDTA ในการย่อยเซลล์ออกจากพื้นผิวของขวดเลี้ยงเซลล์ ปราศจากเชื้อ บั่นเซลล์เพื่อกำจัด 0.25% Trypsin-EDTA ออกจากเซลล์ หลังจากนั้นละลายตะกอนเซลล์ด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ที่จำเพาะต่อชนิดของเซลล์ไว้ในขวดเลี้ยงเซลล์ปราศจากเชื้อขนาด 75 ลูกบาศก์เซนติเมตร (T75 cm²) และบ่มในตู้บ่มเซลล์ที่มี 5% คาร์บอนไดออกไซด์ อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เมื่อเซลล์เจริญเติบโตจนถึง 80% ของพื้นที่ขวดเลี้ยงเซลล์ปราศจากเชื้อขนาด 75 ลูกบาศก์เซนติเมตร ทำการ Passage โดยใช้สารละลาย 0.25% Trypsin-EDTA ในการย่อยเซลล์ออกจากพื้นผิวของขวดเลี้ยงเซลล์ปราศจากเชื้อ บั่นเซลล์เพื่อกำจัด 0.25% Trypsin-EDTA ออกจากเซลล์ หลังจากนั้นละลายตะกอนเซลล์ด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ที่จำเพาะต่อชนิดของเซลล์ และนำสารละลายเซลล์ดังกล่าวมาเจือจางด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ในอัตราส่วน 1:10 สำหรับการ Passage

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงและอาหารเลี้ยงเซลล์ที่จำเพาะสำหรับการทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดกัญชา

ชนิดเซลล์มะเร็ง	สายพันธุ์	อาหารเลี้ยงเซลล์
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก	HT-29	McCoy's 5a Medium Modified (Catalog No. 30-2007) +10% FBS
มะเร็งปอด	NCI-H2170	RPMI-1640 Medium (Catalog No. 30-2001) +10% FBS
มะเร็งเต้านม	HCC 1937	RPMI-1640 Medium, ATCC 30-2001 +10% FBS
มะเร็งปากมดลูก	HeLa	Eagle's Minimum Essential Medium (Catalog No. 30-2003) +10% FBS
มะเร็งตับ	HepG2	Eagle's Minimum Essential Medium, Catalog No. 30-2003 30-2001 +10% FBS
เซลล์ปกติ	Vero	Eagle's Minimum Essential Medium (Catalog No. 30-2003) +10% FBS

การทดสอบหาความเข้มข้นของสารสกัดกัญชาส่วนดอกที่เป็นพิษและมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ด้วยเทคนิค MTT Assay

การทดสอบความเป็นพิษจะใช้วิธี MTT assay ซึ่งเป็นการวัดการทำงานของเอนไซม์ภายในเซลล์ด้วยเทคนิคสเปกโตรโฟโตเมตรี โดยค่าการดูดกลืนแสงที่ทดสอบได้จะแปรผันตรงกับจำนวนเซลล์ ก่อนเริ่มการทดลองทำการย้ายเซลล์จากขวดเลี้ยงเซลล์ T75 ไปยัง 96-well plate โดยในแต่ละหลุมจะใส่เซลล์จำนวน 1,000-6,000 เซลล์ ขึ้นอยู่กับชนิดเซลล์ (ตารางที่ 2) เซลล์ที่ใช้ในการทำการทดลองควรมีอัตราการรอดชีวิตมาก 85% โดยพิจารณาจากการย้อม Trypan Blue exclusion assay หลังจากบ่มเซลล์นาน 24 ชั่วโมง เพื่อให้เซลล์ยึดเกาะกับ plate ให้ดูดอาหารเลี้ยงเซลล์ในหลุมออกให้มากที่สุด พร้อมทั้งเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ใหม่ที่มีสารสกัดกัญชาที่ความเข้มข้นแตกต่างกันปริมาณ 200 ไมโครลิตร เพื่อทดสอบค่าความเป็นพิษ ทำการบ่มสารสกัดดังกล่าวเป็นเวลา 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นเติมสารละลาย MTT ความเข้มข้น 0.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อตรวจสอบความเป็นพิษของสารสกัดกัญชา โดยทำการเจือจางด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ หลังจากนั้นเติมลงในหลุมที่มีสารสกัดกัญชา และหลุมที่เป็นชุดควบคุม (ที่ไม่ได้บ่มกับสารสกัด) ปริมาณ 100 ไมโครลิตร บ่มที่ 37 องศาเซลเซียส 5% คาร์บอนไดออกไซด์ นาน 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นดูดสารละลายในหลุมออก และเติม dimethylsulfoxide (DMSO) 50 ไมโครลิตร เขย่าให้ผลึก formazan ละลาย และวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 570 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง microplate reader (Tecan, Switzerland) ร้อยละการอยู่รอดของเซลล์ (% Viability) คำนวณจาก ค่าการดูดกลืนแสงของเซลล์ที่บ่มกับสารสกัด/ค่าการดูดกลืนแสงของเซลล์ที่ไม่ได้บ่มกับสารสกัด

ตารางที่ 2 ตารางแสดงจำนวนเซลล์ของเซลล์แต่ละชนิดที่ใช้ในการทดลองสำหรับการทดสอบหาความเข้มข้นของสารสกัดกัญชาส่วนดอกที่เป็นพิษและมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (IC₅₀)

ชนิดเซลล์มะเร็ง	สายพันธุ์	จำนวนเซลล์ที่ใช้ในการทดลอง (เซลล์ ต่อ หลุม)
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก	HT-29	5,000
มะเร็งปอด	NCI-H2170	7,000
เซลล์มะเร็งเต้านม	HCC 1937	7,000
เซลล์มะเร็งปากมดลูก	HeLa	1,000
เซลล์มะเร็งตับ	HepG2	6,000
เซลล์ปกติ	Vero	2,000

ผลการทดลอง

สารประกอบในสารสกัดจากช่อดอกกัญชาสายพันธุ์อิสระ01

สารสกัดกัญชาที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นสารสกัดที่ได้จากการสกัดช่อดอกของกัญชาสายพันธุ์อิสระ01 ที่ปลูกที่มหาวิทยาลัยแม่โจ้ จังหวัดเชียงใหม่ และได้รับจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จากผลการทดสอบพบว่าสารสกัดกัญชาที่ได้จากการสกัดช่อดอกของกัญชาสายพันธุ์อิสระ01 ประกอบด้วยสารสำคัญ คือ Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), Tetrahydrocannabinolic acid (THCA), Cannabigerol (CBG) และ Cannabidiol (CBD) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ (ตารางที่ 3) โดยอัตราส่วนของสาร THC:CBD อยู่ที่ 155:1

ตารางที่ 3 แสดงสัดส่วนของสารประกอบในสารสกัดจากช่อดอกกัญชา

Cannabinoid content	$\mu\text{g}/\text{mg}$
Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)	77.57 ± 1.80
Tetrahydrocannabinolic acid (THCA)	35.84 ± 0.71
Cannabigerol (CBG)	0.75 ± 0.05
Cannabidiol (CBD)	0.05
Cannabinol (CBN)	ND

*ND = not detect

สารสกัดกัญชาต่อการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง

ฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งในเซลล์เพาะเลี้ยงประเมินจากการทดสอบความเป็นพิษด้วยวิธี MTT assay ซึ่งเป็นการวัดการทำงานของเอนไซม์ภายในเซลล์ด้วยเทคนิคสเปกโตรโฟโตเมตริ โดยค่าการดูดกลืนแสงที่ทดสอบได้จะแปรผันตรงกับจำนวนเซลล์ ทำการสร้างกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์ของอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ (% survival rate) เทียบกับความเข้มข้นของสารทดสอบหน่วยเป็น $\mu\text{g}/\text{mL}$ และแสดงผลเป็นค่าความเข้มข้นของสารสกัดกัญชาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงได้ร้อยละ 50 หรือค่า IC₅₀

(50% Inhibition concentration) US National Cancer Institute ได้กำหนดเกณฑ์ระดับการออกฤทธิ์ของสารในการยับยั้งการเจริญของเซลล์ คือ ต้องมีความเข้มข้นของสารสกัดไม่เกิน 20 $\mu\text{g/mL}$ ⁸

จากผลการศึกษาการทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาสายพันธุ์อิสระ 01 กับการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง 5 ชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก สายพันธุ์ HT-29 เซลล์มะเร็งปอด สายพันธุ์ NCI-H2170 เซลล์มะเร็งเต้านม สายพันธุ์ HCC1937 เซลล์มะเร็งปากมดลูก สายพันธุ์ HeLa และเซลล์มะเร็งตับ สายพันธุ์ HepG2 พบว่า สารสกัดกัญชาสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงได้ดีใน เซลล์มะเร็งปอด สายพันธุ์ NCI-H2170 และเซลล์มะเร็งเต้านม สายพันธุ์ HCC1937 โดยมีค่าความเข้มข้นของสารสกัดกัญชาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงได้ร้อยละ 50 หรือ IC_{50} อยู่ที่ $16.45 \pm 3.39 \mu\text{g/mL}$ และ $11.0 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงผลการทดลองการความทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดกัญชาต่อเซลล์มะเร็ง

ชนิดเซลล์มะเร็งและสายพันธุ์		ความเข้มข้น ($\mu\text{g/mL}$)
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก	HT-29	403.67 ± 84.85
มะเร็งปอด	NCI-H2170	16.45 ± 3.39
มะเร็งเต้านม	HCC1937	11.0 ± 1.0
มะเร็งปากมดลูก	Hela	165.77 ± 33.85
มะเร็งตับ	HepG2	71.49 ± 37.33
เซลล์ปกติ	Vero	52.6 ± 14.06

สรุปและวิจารณ์

กัญชามีการใช้กันอย่างแพร่หลายในหลายภูมิภาคทั่วโลก มีส่วนประกอบออกฤทธิ์ทางชีวภาพกว่า 400 ชนิด ซึ่งรวมถึงไฟโตแคนนาบินอยด์มากกว่า 100 ชนิด สารประกอบที่มีอยู่ใน *Cannabis sativa* L. เช่น Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) และ cannabidiol (CBD)⁹⁻¹⁰ มีผลต่อการอักเสบและลดความเจ็บปวดที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งได้ การใช้ *C. sativa* ได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง รวมถึงอาการปวด เบื่ออาหาร คลื่นไส้และอาเจียน และวิตกกังวล⁹ งานวิจัยหลายชิ้นได้อธิบายว่า CBD เป็นโมเลกุลที่มีหลายเป้าหมาย ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวดัดแปลงในรูปแบบต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับชนิดและตำแหน่งทั้งในสมองและในร่างกาย โดยส่วนใหญ่มีปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนตัวรับเฉพาะ CB1 และ CB2 ซึ่ง CBD ที่มีอยู่ทั้งในพืชสมุนไพรและพืช *C. sativa* แตกต่างจาก Δ^9 -THC ตรงที่ไม่ออกฤทธิ์ทางจิต *C. sativa* (กัญชา) แตกต่างจาก *C. sativa* ตรงที่มีระดับ Δ^9 -THC เพียงเล็กน้อยและมี CBD ในระดับสูงและมีสารประกอบอื่นๆที่ไม่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ดังนั้นจึงมีงานวิจัยพรีคลินิกจำนวนหนึ่งที่มุ่งเน้นไปที่บทบาทของ CBD ในการต้านมะเร็ง โดยพบว่า CBD มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและมีความเป็นไปได้ในการป้องกันทั้งโรคทางระบบประสาทและโรคหัวใจและหลอดเลือด อีกทั้งในแบบจำลองสัตว์ทดลองพบว่า CBD สามารถยับยั้งการลุกลามของเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งไกลโอบลาสโตมา และมะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ตับอ่อน ปากมดลูก และต่อมลูกหมาก⁹⁻¹⁰ กัญชาและองค์ประกอบของกัญชาสามารถปรับขบวนการที่

เกี่ยวข้องกับมะเร็งได้หลายทาง เช่น PKB, AMPK, CAMKK- β , mTOR, PDHK, HIF-1 α และ PPAR- γ สารแคนนาบินอยด์สามารถขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์ การลุกลามของวัฏจักรเซลล์ และชักนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง และยังสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษามะเร็งได้อีกด้วย⁹⁻¹⁰

การพัฒนาชนิดใหม่เพื่อต้านเนื้องอกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก (NSCLC) ที่มีกลไกเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผิว epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) เช่น ตัวรับแคนนาบินอยด์ (CB1 และ CB2) ซึ่งรวมถึง tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) นั้น พบว่าการใช้ THC และ CBD ร่วมกันทำให้เกิดประโยชน์มากขึ้น เนื่องจาก CBD ช่วยเพิ่มผลของ THC และลดภาวะทางจิต การศึกษาการออกฤทธิ์ทั้งแบบเดี่ยวและร่วมกัน (อัตราส่วน 1:1) ของสาร THC และ CBD (ที่ความเข้มข้น 10-100 μm) ต่อระดับการแสดงออกของยีน cannabinoid receptors CB1 และ CB2 ถูกประเมินโดยวิธี RT PCR เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับการแสดงออกของ CB1 และ CB2 กับลักษณะทางคลินิกของกลุ่มผู้ป่วย NSCLC และการเพิ่มจำนวน EMT และการเคลื่อนที่ในหลอดทดลองของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง A549, H460 และ H1792 พบว่า ระดับการแสดงออกของ CB1 และ CB2 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.035$ และ 0.025 ตามลำดับ) จึงสามารถสรุปได้ว่า cannabinoid receptors มีศักยภาพใช้เป็นตัวตรวจจับของการรอดชีวิตในผู้ป่วย NSCLC ได้ และสาร THC และ CBD ยังสามารถยับยั้งการแพร่กระจายและการแสดงออกของ EGFR ในเซลล์มะเร็งปอดที่ทำการศึกษาอีกด้วย¹¹

ในมะเร็งเต้านม Cannabinoids จาก Cannabis sativa ช่วยบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาการเบื่ออาหาร และอาการปวดตามเส้นประสาท ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งแบบประคับประคอง และยังสามารถลดการลุกลามของเนื้องอกได้อีกด้วย จากแบบการทดลองในสัตว์ทดลองมะเร็งเต้านม สาร Cannabinoids ออกฤทธิ์โดยส่งสัญญาณผ่านตัวรับ Cannabinoids ส่งผลไปยังขบวนการต่าง ๆ ทำให้ลดการสร้างเส้นเลือดใหม่และการแพร่กระจายของเนื้องอก¹²

จากข้อมูลทั้งหมดพบว่าสารสกัดกัญชาที่มีประโยชน์ทางด้านการแพทย์ สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้ทั้งในระดับหลอดทดลอง และสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามปัจจุบันได้มีการพัฒนากัญชาสายพันธุ์อิสระ01 ซึ่งเป็นกัญชาสายพันธุ์ไทยสายพันธุ์แรกที่ผ่านมาเกณฑ์พันธุ์พืชขึ้นทะเบียนของไทย และมีการนำช่อดอกมาสกัดเป็นสารสกัดกัญชา แต่ยังไม่มีความรู้ข้อมูลการศึกษาคุณสมบัติการออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงชนิดต่าง ๆ ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการทดสอบความเป็นพิษหรือฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาต่อเซลล์มะเร็งด้วยเทคนิคการทดสอบการออกฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาในการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบจำลองเซลล์สองมิติ โดยทำการทดสอบในเซลล์มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็งปากมดลูก ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน และพบว่า สารสกัดส่วนดอกของกัญชาสายพันธุ์อิสระ01 มีอัตราส่วนของสาร THC:CBD อยู่ที่ 155:1 สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงได้ดีใน เซลล์มะเร็งปอด สายพันธุ์ NCI-H2170 และเซลล์มะเร็งเต้านม สายพันธุ์ HCC1937 โดยมีค่าความเข้มข้นของสารสกัดกัญชาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงได้ร้อยละ 50 หรือ IC50 อยู่ที่ $16.45 \pm 3.39 \mu\text{g/mL}$ และ $11.0 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ ซึ่งผลจากการศึกษานี้เป็นเพียงข้อมูลเบื้องต้นสำหรับใช้เป็นแนวทางเพื่อคัดเลือกคุณสมบัติของสารสกัดกัญชา อาจจะต้องทำการตรวจสอบคุณสมบัติเพิ่มเติมทางปรีคลินิกหรือในสัตว์ทดลอง และทางด้านศักยภาพในการออกฤทธิ์ด้านเภสัชวิทยาอื่น ๆ เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการนำไปพัฒนาใช้เป็นยา อาหารเสริม หรือแนวทางด้านคลินิกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Imsamran W., Pattatang A., Supaattagorn P., Chiawiriyabunya I., Namthaisong K., Wongsena M., et al. 2018. Cancer in Thailand Vol.IX, 2013-2015. Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand.
2. ผกาทิพย์ รื่นระเริงศักดิ์. บทความเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน กัญชากับการรักษาโรค. เข้าถึงเมื่อ 3 กุมภาพันธ์ 2565. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pharmacy.mahidol.ac.th>.
3. Mechoulam, R., Hanuš L.O., Pertwee R., Howlett A.C. 2014. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nat. Rev. Neurol. 15: 757-64.
4. Velasco G., Sánchez C., Guzmán M. 2012. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. Nat. Rev. Cancer 12: 436-44.
5. Chalos F., Rocha M., Guilherme J., Stefano S., Silveira D. 2014. Systematic review of literature on clinical and experimental trials on the antitumor effect of cannabinoids in gliomas. J Neurooncol. 116: 11-24.
6. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท ๕ พ.ศ. ๒๕๖๕. เข้าถึงเมื่อ 3 กุมภาพันธ์ 2565. เข้าถึงได้จาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2565/E/035/T_0008.PDF.
7. กรมวิชาการเกษตร กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เข้าถึงเมื่อ 3 กุมภาพันธ์ 2565. เข้าถึงได้จาก: <https://www.doa.go.th/th/?p=26673>
8. Mahavorasirikul W., Viyanant V., Chaijaroenkul W., Itharat A., NaBangchang K. Cytotoxic activity of Thai medicinal plants against human cholangiocarcinoma, laryngeal and hepatocarcinoma cells in vitro. BMC Complement Altern Med 2010; 10:55. doi: 10.1186/1472-6882-10-55.
9. Pellati F., Borgonetti V., Brighenti V., Biagi M., Benvenuti S., Corsi L. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. Biomed Res Int. 2018;1691428. doi: 10.1155/2018/1691428. PMID: 30627539; PMCID: PMC6304621.
10. Lal S., Shekher A., Puneet , Narula AS., Abrahamse H., Gupta SC. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. Pharmacol Res. 2021;163:105302. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105302. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33246167.
11. Milian L., Mata M., Alcacer J., Oliver M., Sancho-Tello M., Martín de Llano JJ., et al. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-

- mesenchymal transition in vitro. PLoS One. 2020 Feb 12;15(2):e0228909. doi: 10.1371/journal.pone.0228909. PMID: 32049991; PMCID: PMC7015420.
12. Kisková T., Mungenast F., Suváková M., Jäger W., Thalhammer T. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2019 Apr 3;20(7):1673. doi: 10.3390/ijms20071673. PMID: 30987191; PMCID: PMC6479799.

การประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

เปรมฤดี บุญภัทรานนท์¹

พัชรีย์ แสงทอง¹

สุจิรา พึ่งเฟื่อง²

บทคัดย่อ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง (หลักสูตรปรับปรุง พ.ศ. 2558-2562) ตามรูปแบบชิปปี้ ประกอบด้วย 1)ด้านบริบทของหลักสูตร 2)ด้านปัจจัยนำเข้า 3)ด้านกระบวนการ และ 4)ด้านผลผลิต ตัวอย่างเป็นผู้สำเร็จการอบรมในปี พ.ศ. 2559-2561 (รุ่นที่ 18-20) และผู้บังคับบัญชาของผู้สำเร็จการอบรม จำนวน 201 คน เก็บรวบรวมข้อมูลด้วยแบบสอบถามที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น โดยประยุกต์ร่วมกับการประเมินสมรรถนะการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งมีค่าความเที่ยง 0.86 และ 0.83 ตามลำดับ วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และข้อมูลเชิงคุณภาพใช้การวิเคราะห์คำหลักและการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา ผลการวิจัย พบว่า การประเมินหลักสูตรในด้านบริบทของหลักสูตรอยู่ในระดับมากที่สุด ผู้สำเร็จการอบรม มีความเห็นว่า ด้านบริบทของหลักสูตรมีความเหมาะสมระดับมากที่สุด (4.56 ± 0.74) ด้านปัจจัยนำเข้า (4.41 ± 0.66) และด้านกระบวนการ (4.39 ± 0.73) มีความเหมาะสมระดับมาก ด้านผลผลิต ผู้สำเร็จการอบรม ประเมินว่า มีสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งทั้ง 8 ด้านอยู่ในระดับสูง และส่วนผู้บังคับบัญชา พบว่า ผู้สำเร็จการอบรมมีสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งทั้ง 7 ด้านอยู่ในระดับสูง ยกเว้นด้านการปฏิบัติการพยาบาล เฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้องอยู่ในระดับปานกลาง ในส่วนของการนำความรู้ไปประยุกต์ใช้ในปฏิบัติการพยาบาล และการบริหารจัดการระบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ผู้สำเร็จการอบรมสามารถนำความรู้มาปรับใช้ได้จริงและบูรณาการการดูแลผู้ป่วยมะเร็งและครอบครัวได้เป็นอย่างดี รวมถึงมีการใช้เครือข่ายในการดูแลผู้ป่วย โดยมีข้อเสนอแนะให้จัดเวทีให้ผู้สำเร็จการอบรมนำความรู้ที่ได้มาแลกเปลี่ยนทั้งการทำงาน และผลงานวิชาการด้านการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง สามารถขยายองค์ความรู้แนะนำเสนอในระดับประเทศและต่างประเทศ (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:156-167)

คำสำคัญ : การประเมินหลักสูตร การพยาบาลเฉพาะทาง การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง

¹ภารกิจด้านการพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

²วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีสถาบันพระบรมราชชนก

วันที่รับบทความ 25/08/2565, วันที่แก้ไข 11/11/2565, วันที่ตอบรับบทความ 13/12/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ : Sujira.jira@bcnnon.ac.th

Evaluation of the Program in Nursing Specialty in Oncology Nurse, National Cancer Institute

by Premruedee Boonphatthanon,¹ Patcharee Sangthong,¹ Sujira Foongfaung²

¹ National Cancer Institute, Bangkok, Thailand , ²Borommarajonani College of Nursing, Praboromrajchanok Institute, Nonthaburi, Thailand

Corresponding Author: Sujira.jira@bcnnon.ac.th

Abstract The purpose of this study was to evaluate specialized nursing courses. Cancer Nursing (revised curriculum B.E. 2015-2019) according to the CIPP Model. The samples were 201 certified oncology nurse in 2016-2019 and their supervisors. Data was collected using questionnaires developed by the researcher.together with the application of competency assessment in cancer nursing care, with reliability values of 0.86 and 0.83, respectively. Descriptive statistics were used to analyze quantitative data, and domain and content analysis were used to analyze qualitative data. The results showed that curriculum assessment in terms of course context was at the highest level. There is an opinion that the context of the curriculum was highest level (4.56 ± 0.74), input (4.41 ± 0.66), and process (4.39 ± 0.73) was high level. In terms of productivity, the graduates had a high level of competency in nursing care for cancer patients in all 8 areas. and the commanding officer There is an opinion that the graduates had a high level of competency in nursing care for cancer patients in all 7 areas with the exception of clinical nursing practice, which was related at a moderate level. Applying knowledge to the management of the cancer care system and nursing practice The graduates can put their knowledge to use by integrating it into practice, providing care for cancer patients and their families, as well as using a network to provide for the patients. It was suggested to create a forum where the trainees may discuss their expertise, as well as their professional and academic accomplishments, in regard to caring for cancer patients. Able to broaden the body of knowledge given both domestically and internationally. (*Thai Cancer J 2022;42:156-167*)

Keyword: evaluation of the program, nursing specialty, oncology nurse

บทนำ

ในปัจจุบันการบริหารคนทางด้านสุขภาพ มุ่งเป้าไปที่การฝึกอบรมวิชาชีพและการพัฒนาทรัพยากรมนุษย์ ที่เน้นการศึกษาแบบสะท้อนกลับและแบบมีส่วนร่วม ซึ่งกระบวนการเรียนรู้ในสภาพแวดล้อมขององค์กรสามารถ สร้างการค้นพบใหม่และนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงในทางปฏิบัติ โดยกระบวนการจัดอบรมของหลักสูตรควรเน้น

การปฏิบัติเพื่อให้ผู้อบรมสามารถนำความรู้และทักษะไปประยุกต์ใช้ ซึ่งกระบวนการจัดต้องใช้ความประณีต ศาสตร์ และ ศิลป์ของการจัดโปรแกรมการฝึกอบรมและการพัฒนา¹ การกิจด้านการพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ได้ดำเนินการจัดอบรมหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขากายการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งมาอย่างต่อเนื่อง โดยเริ่มจัดอบรมรุ่นที่ 1 เมื่อปี พ.ศ. 2534 เป็นหลักสูตร 3 เดือน ต่อมาปรับเป็นหลักสูตร 4 เดือน เมื่อปี พ.ศ. 2547 และมีการปรับปรุงหลักสูตรทุก ๆ 5 ปี ซึ่งการปรับปรุงหลักสูตรได้ดำเนินการปรับปรุงให้สอดคล้องกับนโยบายสาธารณสุข ที่มีการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ เน้นเรื่องการเข้าถึงบริการภายในระยะเวลาอันเหมาะสม มีการพัฒนาระบบส่งต่อให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เชื่อมโยงความรู้จากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ทุติยภูมิและปฐมภูมิ และเครือข่ายวิทยากรการดูแลรักษา ทางกายการแพทย์ภูมิปัญญาท้องถิ่นให้สอดคล้องกัน เพื่อให้บริการแก่ผู้ป่วยมะเร็งอย่างมีประสิทธิภาพเกิดคุณภาพชีวิตที่ดี มีทีมสหสาขาวิชาชีพที่มีความรู้ความสามารถในการ ร่วมรักษาและบูรณาการการดูแลผู้ป่วย

โดยในปี พ.ศ. 2558 การกิจด้านการพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ร่วมกับวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนครทุ่งทอง ได้ดำเนินการปรับปรุงและพัฒนาหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง (หลักสูตร 5 ปี) (หลักสูตรปรับปรุง พ.ศ. 2558-2562) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อฝึกอบรมให้พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ในเขตพื้นที่ต่างๆของประเทศ วัตถุประสงค์ของหลักสูตร เพื่อพัฒนาพยาบาลวิชาชีพให้มีความรู้ ความสามารถให้ความรู้ เพื่อให้ประชาชนตระหนักถึงวิธีการป้องกันโรคมะเร็ง ทำการคัดกรองเพื่อเข้าสู่วินิจฉัยโรคมะเร็ง ดูแลการจัดการข้อมูลทางสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพยาบาล บริหารยาเคมีบำบัดและให้การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยศัลยกรรม รังสีวิทยา การรักษาที่ใช้รูปแบบผสมผสาน (multimodality) รวมถึงการใช้เทคโนโลยีที่ทันสมัย ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีปัญหาซับซ้อน ทั้งในภาวะวิกฤตฉุกเฉินและภาวะเรื้อรัง โดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ ให้การฟื้นฟูสุขภาพทั้งช่วงระหว่างการรักษา และในช่วงปลอดโรคมะเร็ง รวมทั้งเฝ้าระวังการเกิดโรคซ้ำ ติดตามดูแลแบบประคับประคองในระยะลุกลามให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีอย่างต่อเนื่อง และให้การพยาบาลระยะท้ายของผู้ป่วยกลุ่มโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพรวมถึงให้มีสมรรถนะทั้ง 8 ด้าน ประกอบด้วย 1)สมรรถนะด้านจริยธรรม จรรยาบรรณ และกฎหมาย 2)สมรรถนะด้านการปฏิบัติการพยาบาลและการผดุงครรภ์ 3)สมรรถนะด้านคุณลักษณะเชิงวิชาชีพ 4)สมรรถนะด้านภาวะผู้นำ การจัดการ และการพัฒนาคุณภาพ 5)สมรรถนะด้านวิชาการและการวิจัย 6)สมรรถนะด้านการสื่อสารและสัมพันธภาพ 7) สมรรถนะด้านเทคโนโลยีและสารสนเทศ และ 8)สมรรถนะด้านสังคม ตลอดจนมีทักษะเฉพาะด้านการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง (กลุ่มภารกิจด้านการพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2558)² ดังนั้นทีมผู้วิจัยจึงดำเนินการประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขากายการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง โดยที่การประเมินหลักสูตรในครั้งนี้ใช้รูปแบบการประเมินแบบชิปปี้ (CIPP Model)³ ซึ่งเป็นการประเมินกระบวนการที่ต่อเนื่องครอบคลุมกระบวนการจัดการเรียนการสอน สามารถใช้ควบคู่กับการประเมินและบริหารจัดการหลักสูตรเพื่อช่วยในการตัดสินใจ ซึ่งเป็นการประเมินแบบนำไปใช้ประโยชน์ได้จริง และมีขั้นตอนการประเมินหลักสูตรอย่างเป็นระบบ ซึ่งครอบคลุม 4 ด้าน

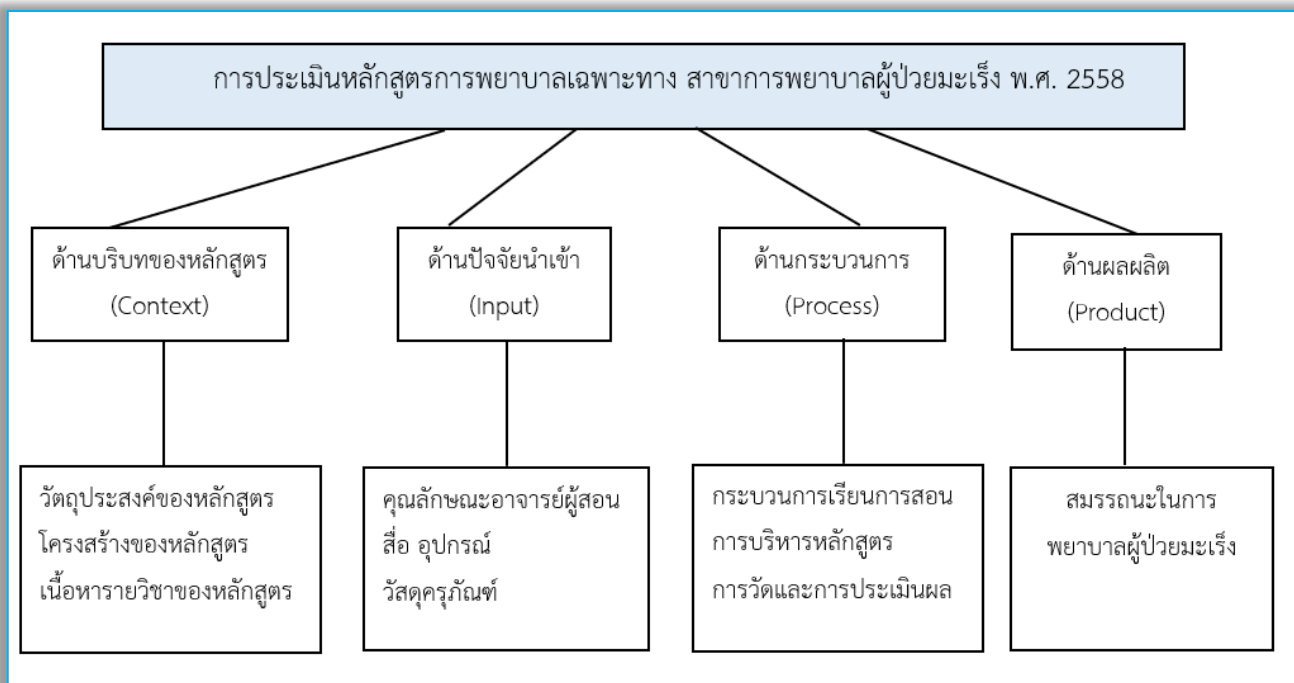
ประกอบด้วย 1)ด้านบริบทของหลักสูตร (context evaluation) ได้แก่ วัตถุประสงค์ของหลักสูตร โครงสร้างของหลักสูตร และเนื้อหาสาระวิชาของหลักสูตร 2)ด้านปัจจัยนำเข้า (input evaluation) ได้แก่ คุณลักษณะอาจารย์ผู้สอน สื่ออุปกรณ์การเรียนการสอน และวัสดุครุภัณฑ์ 3)ด้านกระบวนการ (process evaluation) ได้แก่ กระบวนการเรียนการสอน การบริหารหลักสูตร และการวัดและการประเมินผล และ 4)ด้านผลผลิต (product evaluation) โดยใช้ในการประเมินสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อพิจารณาว่าผู้สำเร็จการอบรมมีคุณลักษณะที่พึงประสงค์ที่จะนำไปใช้ในการบริหารจัดการระบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง และบูรณาการการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งผลจากการวิจัยครั้งนี้จะทำให้ได้ข้อมูลด้านบริบทของหลักสูตร ด้านปัจจัยนำเข้า ด้านกระบวนการ และด้านผลผลิตของหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่สามารถนำไปใช้วิเคราะห์ พัฒนาและปรับปรุงหลักสูตรให้เหมาะสมกับสถานการณ์การดูแลสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง (หลักสูตร 4 เดือน) (หลักสูตรปรับปรุง พ.ศ. 2558-2562) ตามรูปแบบซีบี (CIPP model) ประกอบด้วย 1)การประเมินด้านบริบทของหลักสูตร 2)การประเมินด้านปัจจัยนำเข้า 3)การประเมินด้านกระบวนการ และ 4)การประเมินด้านผลผลิต

กรอบแนวคิดในการวิจัย

รูปแบบการประเมินหลักสูตร เป็นกรอบแนวคิด หรือโครงร่างในการประเมินเปรียบเสมือนทฤษฎีหรือแบบแผนที่เป็นระบบแสดงให้เห็นภาพรวมทั้งหมดเกี่ยวกับการประเมิน⁴ ซึ่งผู้วิจัยได้ประยุกต์ใช้แนวคิดการประเมินด้วย CIPP Model ซึ่งเป็นรูปแบบการประเมินที่เน้นการตัดสินใจตามแนวคิดของ Stufflebeam ที่มีชื่อว่า CIPP model³ เพื่อให้ข้อมูลสารสนเทศที่เป็นประโยชน์อย่างลุ่มลึกแก่ผู้ที่เกี่ยวข้องกับหลักสูตรสำหรับการใช้ในการตัดสินใจอย่างรอบด้าน⁴ ประกอบด้วย 4 ด้าน คือ 1)ด้านบริบทของหลักสูตร (context evaluation) ได้แก่ วัตถุประสงค์ของหลักสูตร โครงสร้างของหลักสูตร และเนื้อหาสาระวิชาของหลักสูตร 2)ด้านปัจจัยนำเข้า (input evaluation) ได้แก่ คุณลักษณะอาจารย์ผู้สอน สื่ออุปกรณ์การเรียนการสอน และวัสดุครุภัณฑ์ 3)ด้านกระบวนการ (process evaluation) ได้แก่ กระบวนการเรียนการสอน การบริหารหลักสูตร และการวัดและการประเมินผล และ 4)ด้านผลผลิต (product evaluation) คือ สมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง มาเป็นรูปแบบในการประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นวิจัยเชิงประเมิน (evaluation research) โดยเป็นการประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องกับหลักสูตร พ.ศ. 2558 ประกอบด้วย 2 กลุ่ม คือ ผู้สำเร็จการอบรม 3 รุ่น (รุ่นที่สำเร็จการศึกษาในปี พ.ศ. 2559-2561) จำนวน 130 ราย และผู้บังคับบัญชาของผู้สำเร็จการอบรมหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 130 ราย

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องกับหลักสูตร พ.ศ. 2558 ประกอบด้วย 2 กลุ่ม คือ ผู้สำเร็จการอบรม 3 รุ่น (รุ่นที่สำเร็จการศึกษาในปี พ.ศ. 2559-2561) ได้รับแบบสอบถามกลับคืนมาจำนวน 108 คน คิดเป็นร้อยละ 83.07 และผู้บังคับบัญชาของผู้สำเร็จการอบรมหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 93 รายคิดเป็นร้อยละ 71.54

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินหลักสูตรด้านบริบทของหลักสูตร ด้านปัจจัยนำเข้า ด้านกระบวนการ และด้านผลผลิต ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 แบบสอบถามสำหรับผู้สำเร็จการอบรม ประกอบด้วย 2 ตอน มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเหมาะสมของหลักสูตร ครอบคลุมข้อคำถามด้านบริบทของหลักสูตร ด้านปัจจัยนำเข้า และด้านกระบวนการ จำนวน 64 ข้อ คือ ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้สำเร็จการอบรม จำนวน 8 ข้อ ตอนที่ 2 ข้อคำถามเกี่ยวกับด้านบริบท จำนวน

9 ข้อ ปัจจัยนำเข้า จำนวน 17 ข้อ และด้านกระบวนการ จำนวน 30 ข้อ ตอนที่ 2 เป็นแบบประเมินชนิด 5 ตัวเลือก แบ่งเป็นมาตราส่วนประมาณค่า (Rating scale) แบ่งเป็น 5 ระดับ โดยการคิดคะแนน คือ ระดับความคิดเห็น 5 ให้ 5 คะแนน และระดับความคิดเห็น 1 ให้ 1 คะแนน นำแบบสอบถามไปให้ผู้เชี่ยวชาญ จำนวน 5 คน ได้แก่ ผู้เชี่ยวชาญด้านการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง 3 คน และด้านการวัดและประเมินผล 2 คน เพื่อตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาด้วยวิธีการหา ค่าดัชนีความสอดคล้อง (Index of Item Objective Congruence: IOC) มีค่าอยู่ระหว่าง 0.70-1.00 ปรับปรุงแก้ไขข้อคำถามตามผู้เชี่ยวชาญ แล้วนำแบบสอบถามไปทดลองใช้กับกลุ่มบุคคลที่มีลักษณะคล้ายกลุ่มเป้าหมายจำนวน 30 คน ได้ค่าความเที่ยง ด้วยวิธีการหาค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's alpha coefficient) มีค่าเท่ากับ 0.86 การแปลผลในตอนที่ 2 ใช้เกณฑ์การแปลผลระดับความคิดเห็นดังนี้ 4.51-5.00 = มากที่สุด 3.51-4.50 = มาก 2.51-3.50 = ปานกลาง 1.51-2.50 = น้อย และ 1.00-1.50 = น้อยที่สุด⁵

ส่วนที่ 2 แบบสอบถามสำหรับผู้สำเร็จการอบรม และผู้บังคับบัญชาของผู้สำเร็จการอบรม มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินหลักสูตรด้านผลผลิต จำนวน 100 ข้อ คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป จำนวน 9 ข้อ ส่วนที่ 2 แบบประเมินสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งประยุกต์จากแบบสอบถามการประเมินสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งของ ธรรมชาติ เทียนทองและคณะ (Thienthong, et al, 2011)⁶และสภาการพยาบาล (2557, 2561)⁷⁻⁸ การประเมินแบ่งเป็น 8 ด้าน จำนวน 91 ข้อ คือ 1) ด้านการป้องกันและคัดกรองโรคมะเร็ง จำนวน 7 ข้อ 2) ด้านการจัดการและการประคับประคองในระยะที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง จำนวน 16 ข้อ 3) ด้านการจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งโดยรวม จำนวน 24 ข้อ ประกอบด้วย การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยการผ่าตัด จำนวน 6 ข้อ การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด จำนวน 6 ข้อ การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยรังสีรักษา จำนวน 6 ข้อ และการจัดการอาการแทรกซ้อนด้านจิตสังคม จำนวน 6 ข้อ 4) ด้านการดูแลในระยะโรคสงบ จำนวน 5 ข้อ 5) ด้านการดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้าย จำนวน 11 ข้อ 6) ด้านการดูแลด้านอื่นๆตลอดระยะการดำเนินของโรคมะเร็ง จำนวน 18 ข้อ 7) ด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้อง จำนวน 5 ข้อ และ 8) ด้านการพยาบาลเฉพาะทางด้านการจัดการทางพยาบาล จำนวน 5 ข้อ เป็นแบบประเมินชนิด 6 ตัวเลือก แบ่งเป็นมาตราส่วนประมาณค่า (rating scale) แบ่งเป็น 5 ระดับ โดยการคิดคะแนน คือ ระดับความคิดเห็น 4 ให้ 4 คะแนน ระดับความคิดเห็น 0 ให้ 0 คะแนน และระดับความคิดเห็น N/A ไม่คิดคะแนน นำแบบสอบถามไปให้ผู้เชี่ยวชาญ จำนวน 5 คน ได้แก่ ผู้เชี่ยวชาญด้านการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง 3 คน และด้านการวัดและประเมินผล 2 คน เพื่อตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาด้วยวิธีการหาค่าดัชนีความสอดคล้อง (IOC) มีค่าอยู่ระหว่าง 0.60-1.00 ปรับปรุงแก้ไขข้อคำถามตามผู้เชี่ยวชาญ แล้วนำแบบสอบถามไปทดลองใช้กับกลุ่มบุคคลที่มีลักษณะคล้ายกลุ่มเป้าหมายจำนวน 30 คน ได้ค่าความเที่ยง ด้วยวิธีการหาค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค มีค่าเท่ากับ 0.83 การแปลผลใช้เกณฑ์การแปลผลสมรรถนะดังนี้ แบ่งระดับสมรรถนะเป็น 3 ระดับ โดยใช้เกณฑ์คะแนนตามกลุ่มตามความคิดของเบสท์ (Best, 1981)⁹ โดยใช้ค่าคะแนนสูงสุดลบด้วยค่าคะแนนต่ำสุด และนำมาหารด้วยจำนวนกลุ่มหรือระดับได้ค่าเฉลี่ย

ของสมรรถนะมีช่วงคะแนนเฉลี่ยดังนี้ 3.01-4.00 = มีสมรรถนะสูง 2.01-3.00 = มีสมรรถนะปานกลาง 1.00-2.00 = มีสมรรถนะต่ำ และ 0 หมายถึง ไม่มีสมรรถนะในด้านนั้น

ส่วนที่ 3 แบบแสดงความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชาต่อผู้สำเร็จการอบรม เป็นคำถามปลายเปิด ในเรื่อง การนำความรู้ไปประยุกต์ใช้ในปฏิบัติการพยาบาลการบริหารจัดการระบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง และข้อเสนอแนะ ในการพัฒนาหลักสูตร

การเก็บรวบรวมข้อมูล

นำแบบประเมินส่งไปรษณีย์โดยแนบหนังสือขอความร่วมมือในการตอบแบบสอบถามไปด้วย และแนบซองติดแสตมป์จำหน่ายของถึงผู้วิจัย เพื่ออำนวยความสะดวกให้แก่ผู้ตอบแบบสอบถามในการส่งแบบสอบถาม กลับคืนตามระยะเวลาที่ผู้วิจัยกำหนดไว้ และติดตามผลแบบประเมินที่ไม่ได้รับคืนภายในระยะเวลาที่กำหนดโดย โทรศัพท์ติดตามอีกครั้ง

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์สถาบันมะเร็ง แห่งชาติ เลขที่ 223_2017RC_IN553 วันที่ 3 เมษายน พ.ศ. 2561

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลการประเมินความคิดเห็นต่อหลักสูตร ด้านบริบทของหลักสูตร ด้านปัจจัยนำเข้า ด้านกระบวนการ และด้านผลผลิต (สมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง) โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพจากคำถามปลายเปิดวิเคราะห์ ข้อมูล โดยใช้การวิเคราะห์คำหลัก (domain analysis) และการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา (content analysis)

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม ผู้ตอบแบบสอบถามทั้งสิ้นจำนวน 201 คน เป็นผู้สำเร็จการอบรม จำนวน 108 คน และผู้บังคับบัญชาของผู้สำเร็จการอบรม จำนวน 93 คน โดยมีรายละเอียดดังนี้

ผู้สำเร็จการอบรม ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 98.1) มีอายุเฉลี่ย 39.05 ± 7.08 ปี (ต่ำสุด 25 สูงสุด 59 ปี) ส่วนใหญ่มีระดับการศึกษาปริญญาตรี (ร้อยละ 87.0) และระดับปริญญาโท (ร้อยละ 13.0) ตำแหน่งในการปฏิบัติงานส่วนใหญ่เป็นหัวหน้างาน (ร้อยละ 89.8) ปฏิบัติในหอผู้ป่วยในมากที่สุด (ร้อยละ 50.0) รองลงมา คือ แผนกผู้ป่วยนอก (ร้อยละ 32.4) ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลมะเร็งมากที่สุด (ร้อยละ 39.8) รองลงมา คือ โรงพยาบาลศูนย์ (ร้อยละ 20.4) และโรงพยาบาลทั่วไป (ร้อยละ 17.6) ประสบการณ์การทำงานเฉลี่ย 13.91 ± 6.44 ปี (ต่ำสุด 2 สูงสุด 31 ปี) ประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเฉลี่ย 8.07 ± 4.64 ปี

ผู้บังคับบัญชาของผู้สำเร็จการอบรม ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 92.5) มีอายุเฉลี่ย 49.60 ± 6.12 ปี (ต่ำสุด 27 สูงสุด 59 ปี) ส่วนใหญ่มีระดับการศึกษาปริญญาตรี (ร้อยละ 62.4) และระดับปริญญาโท (ร้อยละ 37.6)

ตำแหน่งในการปฏิบัติงานส่วนใหญ่เป็นหัวหน้างาน (ร้อยละ 79.6) รองลงมา คือ หัวหน้ากลุ่มงาน (ร้อยละ 17.2) ประสบการณ์การทำงานเฉลี่ย 17.02 ± 6.63 ปี ประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเฉลี่ย 9.73 ± 3.08 ปี

2. ผลการประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง

ผลการประเมินหลักสูตรหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง แบ่งเป็น 4 ด้าน ได้แก่ ด้านบริบทของหลักสูตร ด้านปัจจัยนำเข้า ด้านกระบวนการ และด้านผลผลิต (สมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง) โดยมีรายละเอียดดังนี้

ผู้สำเร็จการอบรม มีความเห็นว่า ด้านบริบทของหลักสูตรมีความเหมาะสมระดับมากที่สุด 4.56 ± 0.74 ด้านปัจจัยนำเข้า 4.41 ± 0.66 และด้านกระบวนการมีความเหมาะสมระดับมาก 4.39 ± 0.73 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความเหมาะสมด้านบริบท ด้านปัจจัยนำเข้า และด้านกระบวนการของผู้สำเร็จการอบรมเกี่ยวกับหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขากายภาพบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง ($n=108$)

รายการประเมิน	ความเหมาะสม		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	ระดับ
ด้านบริบทของหลักสูตร	4.56	0.74	มากที่สุด
ด้านปัจจัยนำเข้า	4.41	0.66	มาก
ด้านกระบวนการ	4.39	0.73	มาก

3. ด้านผลผลิตของหลักสูตร

ในส่วนของผู้สำเร็จการอบรม มีความเห็นว่า หลังการอบรมมีสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งทั้ง 8 ด้านอยู่ในระดับสูง โดยในด้านการป้องกันและคัดกรองโรคมะเร็ง (3.34 ± 0.58) ด้านการจัดการและการประคับประคองในระยะที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง (3.24 ± 0.50) ด้านการจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งโดยรวม (3.30 ± 0.71) การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยการผ่าตัด (3.20 ± 0.77) การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด (3.44 ± 0.64) การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยรังสีรักษา (3.37 ± 0.81) ด้านการดูแลในระยะโรคสงบ (3.35 ± 0.60) ด้านการดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้าย (3.37 ± 0.49) ด้านการดูแลด้านอื่นๆตลอดระยะการดำเนินของโรคมะเร็ง (3.26 ± 0.81) ด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้อง (3.10 ± 0.56) และ ด้านการพยาบาลเฉพาะทางด้านการจัดการทางการพยาบาล (3.12 ± 0.57)

ในส่วนของผู้บังคับบัญชา มีความเห็นว่า ผู้สำเร็จการอบรมมีสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งทั้ง 7 ด้านอยู่ในระดับสูง ยกเว้นด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้องอยู่ในระดับปานกลาง โดยในด้านการป้องกันและคัดกรองโรคมะเร็ง (3.47 ± 0.80) ด้านการจัดการและการประคับประคองในระยะที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง (3.29 ± 0.60) ด้านการจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งโดยรวม (3.29 ± 0.62) การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยการผ่าตัด (3.48 ± 0.82) การจัดการอาการแทรก

ข้อที่เกิขึ้นจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด (3.49 ± 0.67) การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิขึ้นจากการรักษาด้วยรังสีรักษา 3.61 ± 0.83 ด้านการดูแลในระยะโรคสงบ (3.30 ± 0.53) ด้านการดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้าย (3.34 ± 0.68) ด้านการดูแลด้านอื่น ๆ ตลอดระยะการดำเนินของโรคมะเร็ง (3.29 ± 0.55) ด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้อง ($2.93, \pm 0.73$) และ ด้านการพยาบาลเฉพาะทางด้านการจัดการทางการพยาบาล (3.11 ± 0.67) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งของผู้สำเร็จการอบรมและผู้บังคับบัญชาเกี่ยวกับหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทาง สาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง

สมรรถนะ	ผู้สำเร็จการอบรม (n=108)			ผู้บังคับบัญชา (n=93)		
	M	SD	ระดับ	M	SD	ระดับ
1.ด้านการป้องกันและคัดกรองโรคมะเร็ง	3.34	0.58	สูง	3.47	0.80	สูง
2.ด้านการจัดการและการประคับประคองในระยะที่ได้ รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง	3.24	0.50	สูง	3.29	0.60	สูง
3.ด้านการจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิขึ้นจากการรักษา โรคมะเร็งโดยรวม	3.30	0.71	สูง	3.29	0.62	สูง
3.1การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิขึ้นจากการรักษาด้วยการผ่าตัด	3.20	0.77	สูง	3.48	0.82	สูง
3.2 การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิขึ้นจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด	3.44	0.64	สูง	3.49	0.67	สูง
3.3 การจัดการอาการแทรกซ้อนที่เกิขึ้นจากการรักษาด้วยรังสีรักษา	3.37	0.81	สูง	3.61	0.83	สูง
4.ด้านการดูแลในระยะโรคสงบ	3.35	0.60	สูง	3.30	0.53	สูง
5.ด้านการดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้าย	3.37	0.49	สูง	3.34	0.68	สูง
6.ด้านการดูแลด้านอื่นๆตลอดระยะการดำเนินของโรคมะเร็ง	3.26	0.81	สูง	3.29	0.55	สูง
7.ด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้อง	3.10	0.56	สูง	2.93	0.73	ปานกลาง
8.ด้านการพยาบาลเฉพาะทางด้านการจัดการทางการพยาบาล	3.12	0.57	สูง	3.11	0.67	สูง

นอกจากนี้ ผู้บังคับบัญชา ยังมีความเห็นในส่วนของการนำความรู้ไปประยุกต์ใช้ในปฏิบัติการพยาบาลและการบริหารจัดการระบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง โดยผู้สำเร็จการอบรมสามารถนำความรู้มาปรับใช้จริงในปฏิบัติงานได้ และนำความรู้เรื่องโรคและการพยาบาลเฉพาะโรคมะเร็งใช้ในการบูรณาการการดูแลผู้ป่วยมะเร็งและครอบครัวได้เป็นอย่างดี รวมถึงมีการใช้เครือข่ายในการดูแลผู้ป่วย

ข้อเสนอแนะในการพัฒนาหลักสูตร ควรเพิ่มชั่วโมงของเรื่องยาเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งระบบเลือดเพิ่มประสบการณ์ ทักษะการให้ยาเคมีบำบัด มีการแลกเปลี่ยนเรียนรู้ เทคนิคในการบริหารยาเคมีบำบัด และการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มยาแต่ละชนิดที่มีอาการเด่นๆ และเพิ่มการดูงาน เพื่อเสริมประสบการณ์ การเรียนรู้รูปแบบแนวปฏิบัติที่ดี ในการนำมาประยุกต์ใช้ในหน่วยงานของผู้อบรม นอกจากนี้ความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง

มีมากและมีการพัฒนาอยู่ตลอดเวลาควรมีหลักสูตรระยะสั้นเพื่อพัฒนาความรู้อยู่ตลอดเวลา รวมถึงมีการจัดสัมมนาพยาบาลที่สำเร็จการอบรมแล้ว โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติเป็นศูนย์กลางการจัดฯ เพื่อให้ผู้สำเร็จการอบรมนำความรู้ที่ได้มาแลกเปลี่ยนเรียนรู้ทั้งการทำงานและผลงานวิชาการด้านการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง สามารถขยายองค์ความรู้นำเสนอในระดับประเทศ และต่างประเทศ

วิจารณ์และสรุป

ผลจากการประเมินหลักสูตรดังกล่าวสามารถอภิปรายผลและสรุปตามด้านต่างๆ ได้ดังนี้

1. ด้านบริบทของหลักสูตร โดยรวมของหลักสูตรมีความเหมาะสม และสอดคล้องกับความต้องการของผู้สำเร็จการอบรมผู้ โดยผู้สำเร็จการอบรม มีความเห็นว่า ด้านบริบทของหลักสูตรมีความเหมาะสมระดับมากที่สุด 4.56 ± 0.74 ซึ่งสอดคล้องกับการผลการวิจัยอภิสิทธิ์ คุณวรปัญญาและคำณ โชนะโชติ (2557)¹⁰

ผลการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างความรู้ความเข้าใจเนื้อหาหลักสูตร กับการนำความรู้ไปใช้ประโยชน์ พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการนำความรู้ไปใช้ประโยชน์ในทิศทางเดียวกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยที่ผู้สำเร็จการอบรมสามารถนำความรู้มาปรับใช้จริงในปฏิบัติงานได้ และนำความรู้เรื่องโรคและการพยาบาลเฉพาะโรคมาใช้ในการบูรณาการการดูแลผู้ป่วยมะเร็งและครอบครัวได้เป็นอย่างดี

2 การประเมินด้านปัจจัยนำเข้า โดยรวมของหลักสูตรมีความเหมาะสมระดับมาก (4.41 ± 0.66) ซึ่งปัจจัยนำเข้า ได้แก่ คุณลักษณะอาจารย์ผู้สอน สื่ออุปกรณ์การเรียนการสอน และวัสดุครุภัณฑ์ โดยผู้รับผิดชอบหลักสูตรได้สรรหาผู้สอนจากหลายสถาบันที่มีคุณภาพ และปรับปรุงสื่อการสอน ในภาคทฤษฎีและอุปกรณ์ที่ใช้ในภาคปฏิบัติให้ทันสมัย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการเรียนการสอน สอดคล้องกับการศึกษาของ รวมพร มินานนท์ และคณะ (2556) และวราพร บุญมี (2564) คุณลักษณะของผู้สอนที่มีบุคลิกภาพดี ใจเย็น สอนเป็นลำดับขั้นตอน และผ่านประสบการณ์ในงานบริการบนหอผู้ป่วยมานาน จะส่งผลให้ผู้เรียนมีการเรียนรู้ได้ดีขึ้น และจะช่วยให้ผู้เรียนเกิดการเรียนรู้ที่ชัดเจน เกิดประสบการณ์ และทักษะเฉพาะตน สามารถนำองค์ความรู้ที่ได้จากการเรียนรู้ไปปรับใช้และต่อยอดในการประกอบอาชีพในอนาคต

3. การประเมินด้านกระบวนการ ได้แก่ กระบวนการเรียนการสอน การบริหารหลักสูตร และการวัดและการประเมินผล โดยรวมของหลักสูตรมีความเหมาะสมระดับมาก (4.39 ± 0.73) โดยเฉพาะประเด็นผู้จัดหลักสูตร การฝึกอบรมมีการประสานงานและอำนวยความสะดวกในการจัดอบรมที่มีคะแนนสูงสุด และมีข้อเสนอแนะเพิ่มเติมในส่วนการส่งเสริมให้ผู้อบรมรู้จักวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ ค้นคว้าวิจัย เพื่อหาข้อมูลและสร้างองค์ความรู้ ตลอดจนสามารถนำความรู้ไปประยุกต์ใช้กับการทำงานได้อย่างเหมาะสมให้มากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ สุพรรณิ กัณห์ดิลก และคณะ (2560)¹³ พบว่า ผู้เรียนขาดทักษะการเชื่อมโยงความรู้สู่การปฏิบัติการพยาบาล และไม่มีข้อมูลเพียงพอด้านการพยาบาลและการดูแลรักษาเพื่อนำมาใช้ในการปฏิบัติการพยาบาล การใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาผู้เรียนให้เข้าใจบริบทของผู้รับบริการและ

การพยาบาลที่มีประสิทธิภาพโดยผ่านขั้นตอนการศึกษาค้นคว้าและการคิดอย่างเป็นระบบภายใต้กระบวนการวิจัย จัดได้ว่าเป็นทักษะที่สำคัญของวิชาชีพการพยาบาล

4. การประเมินด้านผลผลิต ในด้านสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง ผู้สำเร็จการอบรม ประเมินว่ามีสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งทั้ง 8 ด้านอยู่ในระดับสูง และส่วนผู้บังคับบัญชา พบว่า ผู้สำเร็จการอบรม มีสมรรถนะในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งทั้ง 7 ด้านอยู่ในระดับสูง ยกเว้นด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้องอยู่ในระดับปานกลาง อธิบายได้ว่า ผู้อบรมในหลักสูตรส่วนใหญ่เป็นพยาบาลปฏิบัติในหอผู้ป่วยใน และปฏิบัติงานในโรงพยาบาลมะเร็งมากที่สุด ที่เป็นหน่วยงานที่มีการดูแลเฉพาะ ดังนั้นการปฏิบัติการพยาบาลทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้องด้านอื่นๆ จึงมีสมรรถนะด้านนี้น้อยกว่าด้านอื่น ๆ จึงเป็นช่องทางที่ผู้รับผิดชอบหลักสูตรจะได้นำมาเป็นประเด็นในการปรับปรุงหลักสูตรในครั้งต่อไปร่วมกับประเด็นข้อเสนอแนะในการพัฒนาหลักสูตรในการจัดเวทีให้ผู้สำเร็จการอบรมนำความรู้ที่ได้มาแลกเปลี่ยนทั้งการทำงานและผลงานวิชาการด้านการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง สามารถขยายองค์ความรู้นำเสนอในระดับประเทศและต่างประเทศ

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. ควรนำผลการวิจัย และข้อเสนอแนะที่ได้จากการวิจัยไปดำเนินการพัฒนาปรับปรุง โดยเฉพาะสมรรถนะด้านการปฏิบัติการพยาบาลเฉพาะทางด้านคลินิกที่เกี่ยวข้อง และด้านการพยาบาลเฉพาะทางด้านการจัดการทางการพยาบาลที่ทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่างประเมินสอดคล้องกันและต่ำกว่าสมรรถนะด้านอื่น ๆ
2. การเพิ่มการพิจารณาจัดหลักสูตรระยะสั้น เพิ่มการกำหนดชั่วโมงการฝึกประสบการณ์ เพื่อได้เรียนรู้รูปแบบระดับประเทศ และการจัดเวทีให้ผู้สำเร็จการอบรมนำความรู้ที่ได้มาแลกเปลี่ยนทั้งการทำงานและผลงานวิชาการด้านการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรประเมินหลักสูตรการพยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง ทุก ๆ รอบตามการปรับหลักสูตร 5 ปี เพื่อสอดคล้องกับความต้องการของหน่วยงานของผู้สำเร็จการอบรม และทันสมัยตามการเปลี่ยนแปลงของนโยบายสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับระบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง สภาพสังคม วัฒนธรรม เศรษฐกิจ และเทคโนโลยีสารสนเทศ
2. เพิ่มประเด็นหรือองค์ประกอบในการประเมินหลักสูตร เช่น การประเมินผลกระทบ ประสิทธิภาพ ความยั่งยืน และการถ่ายโยง/ถ่ายทอดความรู้ของผู้สำเร็จการอบรม รวมถึงเพิ่มข้อมูลเชิงคุณภาพจากผู้เกี่ยวข้อง เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงลึกและครอบคลุมมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Mira VL, Follador NN, Ferrari CRS, Oliveira LFMN, Silva JAM, Santos, PTD. Evaluation of effectiveness of training of nursing professionals: A correlational study. Online Brazilian Journal of Nursing 2012;11:595-606.
2. การกีดกันการพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. หลักสูตรฝึกอบรมการพยาบาลเฉพาะทาง สาขาการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง; 2558.
3. Stufflebeam DL, Coryn CLS. Evaluation: Theory, models and applications (2nd eds.). San Francisco: Jossey-Bass; 2014.
4. ศิริชัย กาญจนวาสี. โมเดล CIPP ที่เปลี่ยนไป: ความหมาย ความสำคัญและพัฒนาการ. สารสมาคมวิจัยสังคมศาสตร์แห่งประเทศไทย 2558;2(1):3-10.
5. บุญชม ศรีสะอาด. การวิจัยเบื้องต้น (พิมพ์ครั้งที่ 10). กรุงเทพฯ : สุวีริยาสาส์น; 2560.
6. Thienthong H, Tiansawad S, Wonghongkul T, Tonmukayakul O. Development of an oncology nursing competency scale for general professional nurses in Thailand. Chiang Mai University Journal of Natural Sciences 2011;10(1):2-14.
7. สภาการพยาบาล. ประกาศสภาการพยาบาล เรื่อง สมรรถนะหลักของผู้สำเร็จการศึกษาการพยาบาลเฉพาะทางสาขาพยาบาลศาสตร์; 2561.
8. สภาการพยาบาล. ประกาศสภาการพยาบาล เรื่อง เกณฑ์การจัดทำหลักสูตรฝึกอบรมการพยาบาลเฉพาะทางและการบริหารจัดการหลักสูตร พ.ศ. 2557. <https://www.tnmc.or.th/images/userfiles/files/H007.pdf>
9. Best JW. Research in education. New jersey: Prentice-Hall; 1981.
10. อภิสิทธิ์ คุณวรปัญญา, คำรณ โชนะโชติ. การประเมินผลหลักสูตรฝึกอบรมความรู้เกี่ยวกับการวิจัยทางสังคมศาสตร์. วารสารการพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย 2557;1(1):49-59.
11. รวมพร มินานนท์, จินตนา พรสัมฤทธิ์โชค, จิราพัชร ปัญญาดี, อัญพัชญ์ วิวัฒน์กมลชัย, ชญานิศา เขมทัสน์. ปัจจัยที่มีผลต่อการจัดการเรียนการสอนในกระบวนวิชาหลักการและเทคนิคการพยาบาลภาคทฤษฎีและภาคปฏิบัติวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี เชียงใหม่. พยาบาลสาร 2556;40(4):126-38.
12. วราพร บุญมี. สื่อการสอนกับการเรียนรู้ในศตวรรษที่ 21. วารสารการบริหารนิติบุคคลและนวัตกรรมการท่องเที่ยว 2564;7(9):373-85.
13. สุพรรณิ กัณหาดี, ตรีชฎา ปุ่นสำเร็จ, ชุติมา มาลัย. กลยุทธ์การสอนด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการพยาบาล. วารสารการพยาบาลและการดูแลสุขภาพ 2560;35(4):34-41.

ปัจจัยการเกิดโรคเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปของผิวหนังบริเวณตำแหน่งเจาะคอ

ณัฐวุฒิ วิวัจนสิรินทร์¹

ธนัชฐา ฉัตรสุวรรณ²

วรวรรณ ระหว่างบ้าน¹

ณปฏล ตั้งจตุรนต์รัศมี¹

บทคัดย่อ ผู้ป่วยจำนวนมากมีความจำเป็นต้องใช้ท่อหลอดคอ (tracheostomy tube) เมื่อทำนัดติดตาม ผู้ป่วยกลับพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป (hypergranulation) ในบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการเจาะคอ (tracheostoma) การเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณผิวหนังบริเวณที่เจาะคอทำให้เกิดปัญหาเลือดออกง่าย ระคายเคือง เปลี่ยนหลอดคอเจาะลำบากขึ้น มีการกล่าวถึงปัจจัยที่อาจทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณผิวหนังบริเวณหลอดคอ แต่ยังไม่มีการวิจัยหรือการเก็บข้อมูลอย่างละเอียดถึงปัจจัยกลุ่มนี้ รวมถึงยังไม่มีการศึกษาถึงแบคทีเรียที่พบในเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการเกิดภาวะดังกล่าว การวิจัยนี้ทำขึ้น เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปของผิวหนังบริเวณหลอดคอที่เจาะ รวมถึงอุบัติการณ์ของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปที่พบเชื้อแบคทีเรีย ชนิด และความไวต่อยาฆ่าเชื้อของแบคทีเรียที่พบ วิธีการศึกษางานวิจัยนี้เป็นเชิงพรรณนา (descriptive study) โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจรักษาที่แผนกโสต คอ นาสิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวน 100 คน โดยเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2562-พฤษภาคม 2563 มาศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปประกอบไปด้วย โรคประจำตัวของผู้ป่วย ระยะเวลาในการใช้ท่อหลอดคอ ประวัติการใช้ยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือน ประวัติการติดเชื้อบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการทำการเจาะคอ ประวัติปอดติดเชื้อ หรือประวัติติดเชื้อในกระแสเลือด ในช่วง 1 เดือน ชนิดวัสดุของท่อหลอดคอ การมีท่อป้องกันลม (cuff) บริเวณปลายหลอดคอ ความกว้างของหลอดคอ ความถี่ในการทำแผลทำความสะอาดท่อภายในและลักษณะของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป วันตรวจติดตาม กรณีผู้ป่วยมีภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการเจาะคอ จะมีการนำชิ้นเนื้อจากเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการเจาะคอมาศึกษาชนิดและความไวต่อยาของเชื้อแบคทีเรียในบริเวณนั้น จากการศึกษาวิจัย พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป ประกอบด้วย ประวัติการใช้ยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือน (OR 4.04 [1.22-13.43], $P=0.023$) การมีท่อป้องกันลมบริเวณปลายหลอดคอ (OR 6.25 [2.26-17.29], $P<0.001$) ความกว้างของ หลอดคอที่มากกว่าค่ามาตรฐาน (OR 4.12 [1.61-10.56], $P=0.003$) ความถี่ในการทำแผลทำความสะอาดท่อภายในที่น้อยลง (OR 5.27 [1.08-25.78], $P=0.04$) พบอุบัติการณ์ของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปที่พบเชื้อแบคทีเรีย 14 ราย จาก 36 ราย ร้อยละ 38.89 โดยพบเชื้อแบคทีเรียหลากหลายชนิดภายใน ดังนั้นจึงไม่ได้แสดงผลความไวต่อยาฆ่าเชื้อของแบคทีเรียที่พบบริเวณเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป สรุปได้ว่า การเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปของ

ผิวหนังบริเวณหลอดคอสัมพันธ์กับประวัติ การใช้ยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือน การมีท่อป่องลมบริเวณ ปลาเยหลอดคอ ความกว้างของหลอดคอที่มากกว่าค่ามาตรฐาน และความถี่ในการทำความสะอาดท่อภายในที่น้อยลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้น ร้อยละ 38.89 ของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปตรวจพบเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดภายใน (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:168-180)

คำสำคัญ: เนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป ปัจจัย แบคทีเรีย ท่อหลอดคอ

¹ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันที่รับบทความ 24/08/2565, วันที่แก้ไข 12/11/2565, วันที่ตอบรับบทความ 30/11/2565

Factors induce tracheostoma hypergranulation

by Natawut Vivatjanasirin¹, Tanittha Chatsuwan², Worawat Rawangban¹, Napadon Tangjaturonrasme¹

¹Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

²Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Corresponding author: Napadon.t@chula.ac.th

Abstract Objective: To evaluate the factors induce tracheostoma hypergranulation, incidence of bacteria of tracheostoma hypergranulation and type with drug sensitivity of bacteria of tracheostoma hypergranulation. Methods: The study was descriptive study. It was conducted at the King Chulalongkorn Memorial Hospital in Bangkok, Thailand. Total number of 100 patients were enrolled between February 2019 and May 2020. The data was concluded by history taking and physical examination, assessing factors induce tracheostoma hypergranulation include underlying diseases, length of tracheostomy tube used, history of antibiotic used within 1 month, history of stoma infection pneumonia or sepsis within 1 month, material of tracheostomy tube, cuff status, diameter of tracheostomy tube, frequency of inner tube cleaning and stoma status at visit period. In case of hypergranulation at stoma, biopsy was done to evaluate the type and drug sensitivity of organism. Results: Among total of 100 patients, factor induce stoma hypergranulation include history of antibiotic used within 1 month (OR 4.04 [1.22-13.43], $P=0.023$), tracheostomy tube with cuff (OR 6.25 [2.26-17.29], $P<0.001$), larger diameter of tracheostomy tube (OR 4.12 [1.61-10.56], $P=0.003$) and low frequency of inner tube cleaning (OR 5.27 [1.08-25.78], $P=0.04$) Incidence of bacteria of tracheostoma hypergranulation is 38.89% (14 from 36 patients), mixed types of bacteria were identified inside. According to mixed types of bacteria inside hypergranulation, drug sensitivity of bacteria wasn't performed. Conclusion: History of antibiotic used within 1 month, tracheostomy tube with cuff, larger diameter of tracheostomy tube and low frequency of inner tube cleaning are significant associated with tracheostoma hypergranulation. The incidence of bacteria inside granulation is 38.89%, mix types of bacteria were identified. (*Thai Cancer J* 2022;42:168-180)

Keyword: tracheostoma hypergranulation, factor, bacteria, tracheotomy tube

บทนำ

ผู้ป่วยจำนวนมากมีความจำเป็นต้องใช้ท่อหลอดคอ (tracheostomy tube) โดยการเจาะคอ (Tracheostomy) มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ การใช้ท่อช่วยหายใจนาน เพื่อทำความสะอาดปอด ป้องกันการสำลัก และรักษาภาวะทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน เมื่อทำการเจาะคอและนัดติดตามผู้ป่วยเพื่อการเปลี่ยนหลอดคอและติดตามอาการ กลับพบผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน (granulation tissue) ที่มากเกินไป (hypergranulation) ในบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการเจาะคอ (tracheostoma)

เนื้อเยื่อแกรนูเลชัน คือ เนื้อเยื่อเกิดใหม่ของแผลที่อยู่ในระยะเพิ่มจำนวน (proliferative phase) ของกลไกการสมานแผลซึ่งในระยะนี้จะมีการกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrous tissue) และเส้นเลือดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป คือ ภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่สูงเกินกว่าขอบแผล โดยเป็นภาวะความผิดปกติของการสมานแผลเนื่องจากเนื้อเยื่อแกรนูเลชันซึ่งแบ่งตัวสูงกว่าขอบแผลจะป้องกันการเคลื่อนที่ของเซลล์เคราติโนไซต์ (keratinocyte) มาปิดแผลทำให้แผลไม่สามารถสร้างเนื้อเยื่อบุผิว (epithelialization) ได้ซึ่งเกิดในระยะเพิ่มจำนวนของกลไกการสมานแผลที่ปล่อยให้เกิดการรักษาชนิดทุติยภูมิ (secondary intension)¹⁻³ การเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณผิวหนังบริเวณท่อหลอดคอพบได้บ่อยครั้ง ทำให้เกิดปัญหาเลือดออกง่าย ระคายเคือง เปลี่ยนท่อหลอดคอล์บากขึ้น มีการกล่าวถึงปัจจัยที่อาจทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณผิวหนังบริเวณท่อหลอดคอ แต่ยังไม่มีการวิจัยหรือการเก็บข้อมูลอย่างละเอียดถึงปัจจัยกลุ่มนี้ รวมถึงยังไม่มีการศึกษาถึงแบคทีเรียที่พบในเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการเกิดภาวะดังกล่าว⁴ โดยคาดหมายประโยชน์ที่จะได้รับคือได้ทราบถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณท่อหลอดคอ เพื่อใช้ในการปรับวิธีการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอเพื่อลดอัตราการเกิดโรค และได้ทราบข้อมูลชนิดและความไวต่อยาของเชื้อแบคทีเรียภายในเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป สามารถนำไปศึกษาต่อยอดถึงบทบาทของยาฆ่าเชื้อที่อาจเป็นวิธีการรักษาหลัก หรือเป็นปัจจัยเสริมในการรักษาของภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป อาจสามารถนำไปใช้ในกรณีการเลือกยาฆ่าเชื้อที่เหมาะสมต่อภาวะติดเชื้อของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป และอาจนำไปใช้ทดลองการรักษาในภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปในตำแหน่งที่วิธีการอื่นไม่สามารถรักษาได้ เช่น เนื้อเยื่อแกรนูเลชันภายในหลอดลม

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอและใส่หลอดคออยู่ ณ วันที่ตรวจ ซึ่งได้รับรักษาทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกทางโสต ศอ นาสิกวิทยา ที่ตรวจติดตามรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีความจำเป็นและข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนท่อเจาะคอในช่วงระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2562 ถึงเดือนพฤษภาคม 2563 จำนวน 100 ตัวอย่าง เกณฑ์การคัดออกประกอบด้วย ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลโดยชอบธรรมไม่สมัครใจในการให้ข้อมูลหรือเป็นกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากการตัดชิ้นเนื้อ ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ประกอบด้วย มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) ภาวะเกล็ดเลือดผิดปกติ (platelet dysfunction thrombocytopenia) โรคตับแข็ง (cirrhosis) โรคขาดวิตามินเค (vitamin K deficiency) หรือได้รับยาลดการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการทำหัตถการประกอบด้วย การได้รับยากดภูมิ การมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและไม่สามารถส่งตัวอย่างชิ้นเนื้อได้ภายใน 2 ชั่วโมง ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอและครบกำหนดเปลี่ยนหลอดคอ โดยจะทำการเก็บข้อมูล

ประวัติและตรวจร่างกายที่สำคัญในงานวิจัย ประกอบด้วย โรคประจำตัวของผู้ป่วย ระยะเวลาในการใช้หลอดคอ ประวัติการเข้าหามาซื้อในช่วง 1 เดือน ประวัติการติดเชื้อบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการทำการเจาะคอในช่วง 1 เดือน (วินิจฉัยจาก อาการบวม แดง ปวดที่มากขึ้น หรือมีการขยายของอาการบวม แดง กว้างกว่าบริเวณเนื้อเยื่อ แกรนูลชันที่มากขึ้นไป ร่วมกับ การมีน้ำเหลืองที่มากขึ้น หรือหนองจากบริเวณเนื้อเยื่อแกรนูลชันที่มากขึ้นไป หรือเคยได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อบริเวณผิวหนังส่วนที่ได้รับการทำการเจาะคอจากแพทย์) ปอดติดเชื้อในช่วง 1 เดือน (วินิจฉัยจากมีรอยโรคใหม่ในปอด ร่วมกับอาการน้อยกว่า 2 อาทิตย์ ร่วมกับมีอาการ 3 ข้อ จาก 5 ข้อ ประกอบด้วย ไข้ ไอ เหนื่อยหอบ เจ็บบริเวณปอด มีเสียงผิดปกติในปอดจากการตรวจร่างกาย หรือเคยได้รับการวินิจฉัยภาวะปอดติดเชื้อจากแพทย์ทั่วไปหรืออายุรแพทย์) ติดเชื้อในกระแสเลือดในช่วง 1 เดือน (วินิจฉัยโดยมี 2 ข้อ จาก 4 ข้อ ประกอบด้วย อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3 องศาเซลเซียส หรือน้อยกว่า 36 องศาเซลเซียส ชีพจรเร็วกว่า 90 ครั้ง/นาที หายใจเร็วกว่า 20 ครั้ง/นาที หรือค่าคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (PaCO_2) น้อยกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท เม็ดเลือดขาวในเลือด มากกว่า 12,000 ล้านเซลล์ต่อลิตร หรือน้อยกว่า 4000 ล้านเซลล์ต่อลิตร หรือเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (band form) มากกว่า 10 % หรือเคยได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากแพทย์ทั่วไปหรืออายุรแพทย์) ลักษณะของเนื้อเยื่อแกรนูลชันที่มากขึ้นไป ณ วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจ ชนิดวัสดุของหลอดคอ, การมีท่อป้องกันบริเวณปลายหลอดคอ ความกว้างของหลอดคอและความถี่ในการทำทำความสะอาดท่อภายใน เมื่อซักประวัติและตรวจร่างกายเรียบร้อยแล้วผู้ป่วยจะได้รับการเปลี่ยนหลอดคอใหม่ ทำข้อมูลประวัติ นัดหมายการตรวจติดตามครั้งต่อไป (ตามข้อบ่งชี้ และตัวโรคของผู้ป่วย) และได้รับการตรวจยืนยันว่าหลอดคอใหม่อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเนื้อเยื่อแกรนูลชันที่มากขึ้นไปของผิวหนังบริเวณหลอดคอ ผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติเพิ่มเติมถึงข้อห้ามการทำการตัดชิ้นเนื้อ รวมถึงถามถึงความสมัครใจในการให้เก็บชิ้นเนื้อบริเวณเนื้อเยื่อแกรนูลชันที่มากขึ้นไปของผิวหนังบริเวณหลอดคอ หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำหัตถการ และผู้ป่วยหรือผู้ดูแลอนุญาตให้เก็บชิ้นเนื้อได้ หลังจากถอดหลอดคอเดิมออก จะทำความสะอาดรูเจาะคอ โดยใช้การทำแผลวิธี wet dressing โดยใช้น้ำเกลือ (normal saline) สเปรย์ยาชา 10% ลิโดเคน (lidocaine) (เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยาลิโดเคนหรือยาที่อาจแพ้ร่วมกับลิโดเคน) จากนั้นผู้ป่วยจะถูกตัดชิ้นเนื้อบริเวณเนื้อเยื่อแกรนูลชันนำใส่ขวดปราศจากเชื้อ ทำการหยุดเลือด และรองจนแผลแห้ง แล้วผู้ป่วยจะได้รับการเปลี่ยนหลอดคอใหม่ ทำข้อมูลประวัติ นัดหมายการตรวจติดตามครั้งต่อไป (ตามข้อบ่งชี้ และตัวโรคของผู้ป่วย) และได้รับการตรวจยืนยันว่าหลอดคอใหม่อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง

ในกรณีที่ภายหลังจากการตัดชิ้นเนื้อพบว่าไม่สามารถหยุดเลือดได้จะมีวิธีการดูแลรักษาตามความรุนแรงของภาวะเลือดออก ได้แก่ การกดหยุดเลือด การใช้ผ้าก๊อชชุบยาอะดรีนาลีน (adrenaline) การใช้ป้ายกรดไตรคลอโรอะซิติก (trichloroacetic acid หรือ TCA) การนำเข้าห้องผ่าตัดฉุกเฉินเพื่อทำการหยุดเลือดในห้องผ่าตัดตามลำดับ ชิ้นเนื้อจะถูกนำไปส่งที่ภาควิชาจุลชีววิทยาจุลกาลงกรรมภายใน 2 ชั่วโมงตามหลักของ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵ เพื่อตรวจหาแบคทีเรียภายในเนื้อเยื่อแกรนูลชันที่มากขึ้นไป โดยการเพาะเชื้อ และนำไปตรวจความไวต่อยาฆ่าเชื้อผ่านระบบห้องจุลชีววิทยาของโรงพยาบาล ภายหลังจากวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการชิ้นเนื้อส่วนที่ได้รับการวิเคราะห์รวมถึงส่วนที่ไม่ได้รับการวิเคราะห์จะถูกคัดแยกไปรวมในส่วนขยะติดเชื้อของโรงพยาบาลเพื่อนำไปทำลายตามกรรมวิธีการทำลายขยะติดเชื้อของโรงพยาบาลเพื่อนำไปทำลายตามกรรมวิธีการทำลายขยะติดเชื้อของโรงพยาบาล โดยที่ไม่มีการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อไว้ในใช้การวิเคราะห์ในอนาคต

การวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) และวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยแบ่งเป็นปัจจัยหลักใน 2 ด้าน ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย และปัจจัยด้านหลอดคอ โดยปัจจัยด้านผู้ป่วย ประกอบไปด้วย โรคประจำตัว ระยะเวลาในการใช้หลอดคอ และภาวะการติดเชื้อ ในส่วนของปัจจัยด้านหลอดคอ ประกอบไปด้วย ชนิดวัสดุของหลอดคอ ความถี่ในการทำควมสะอาดท่อด้านในของหลอดคอ การมีท่อป้องกันบริเวณปลายหลอดคอ และความเหมาะสมของขนาดหลอดคอต่อคนไข้ เพื่อใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดในเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปของผิวหนังบริเวณหลอดคอ

ผลการเพาะเชื้อเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณจะถูกนำมาคำนวณอุบัติการณ์ของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปที่พบเชื้อแบคทีเรีย รวมถึงวิเคราะห์ข้อมูลโดยจัดลำดับของชนิดและความไวต่อยาฆ่าเชื้อ ของเชื้อแบคทีเรียที่พบมากที่สุด 3 ลำดับ

งานวิจัยฉบับนี้ได้รับการอนุญาตทางจริยธรรมทางการแพทย์ จาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No. 192/62) และทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลข RA63/011 ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการดูแลรักษาอย่างเท่าเทียมไม่ว่าจะเป็นผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย ปฏิเสธร่วมงานวิจัย หรือไม่สามารถร่วมในงานวิจัยเนื่องจากไม่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและออก

ผลการวิจัย

จากกลุ่มประชากรคนไข้ทั้งหมด 100 ราย แบ่งออกเป็น ผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป 50 ราย ผู้ป่วยที่ไม่มีเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป 50 ราย ข้อมูลพื้นฐานในแต่ละกลุ่มดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	Granulation		P
	Yes (N = 50)	No (N = 50)	
Age	64.18 ± 20.37	68.7 ± 18.71	
Sex			
Female	23 (46%)	24 (48%)	
Male	27 (54%)	26 (52%)	
Duration of tube used (day)	98.78 ± 105.05	125.4 ± 199.43	0.406
Underlying DM	14 (28%)	6 (12%)	0.051
History of ATB used	13 (26%)	4 (8%)	0.017
History of infection			
Stoma	6 (12%)	0 (0%)	0.012
Sepsis	0 (0%)	0 (0%)	
pneumonia	1 (2%)	1 (2%)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

		Granulation		
		Yes (N = 50)	No (N = 50)	P
Granulation status				
	infected	7 (14%)		
	noninfected	43 (86%)		
Brand of tracheostomy tube				
	Stainless	2 (4%)	1 (2%)	0.558
	Tracoe	19 (38%)	40 (80%)	<0.001
	Shiley	3 (6%)	4 (8%)	0.695
	Portex	26 (52%)	5 (10%)	<0.001
Material of tracheostomy tube				
	Stainless	2 (4%)	1 (2%)	0.558
	Silicone	3 (6%)	4 (8%)	0.695
	Plastic	45 (90%)	45 (90%)	1.000
Cuff status				
	Cuff	23 (46%)	6 (12%)	<0.001
	Cuffless	27 (54%)	44 (88%)	<0.001
Status of tube compare to proper size				
	smaller/proper	8 (16%)	22 (44%)	0.002
	larger	42 (84%)	28 (56%)	0.002
Frequency of inner tube cleaning				
	At least once daily	41 (82%)	48 (96%)	0.025
	1-2 Times weekly	9 (18%)	2 (4%)	

สำหรับผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปได้รับการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ 36 ราย (72%) มีข้อห้ามในการส่งตรวจ 12 ราย (ร้อยละ 24) และปฏิเสธการตัดชิ้นเนื้อ 2 ราย (ร้อยละ 4) ผลการเพาะเชื้อพบผู้ป่วย 14 ราย จาก 36 ราย (ร้อยละ 38.89) มีเชื้อแบคทีเรียภายในเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปจากการศึกษาพบเชื้อหลากหลายชนิด โดยในผู้ป่วย 1 ราย สามารถตรวจพบเชื้อแบคทีเรียได้ตั้งแต่ 1 ถึง 5 ชนิด ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลเชื้อแบคทีเรียจากชิ้นเนื้อส่งตรวจของผู้ป่วย

Patient	Number of pathogen(s)	Type of bacteria (inside granulation)
1	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Coagulase negative <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus ovalis</i>
2	3	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
3	1	<i>Morganella morganii</i>
4	3	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Corynebacterium</i> sp.
5	4	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6	1	<i>Staphylococcus aureus</i>
7	1	<i>Enterobacter choacae</i> complex
8	3	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
9	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
10	5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Streptococcus ovalis</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Corynebacterium</i> sp.
11	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Providencia rettgeri</i>
12	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus cereus</i> group
13	4	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Bacillus cereus</i> group, <i>Streptococcus ovalis</i>
14	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>

เนื่องจากผลการเพาะเชื้อของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปการพบเชื้อแบคทีเรียหลากหลายชนิด จึงไม่ได้แสดงผลความไวต่อยาฆ่าเชื้อของแบคทีเรียที่พบภายในเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอ โดยแบ่งตามปัจจัยต่าง ๆ ที่ได้กล่าวไปก่อนหน้านี้ที่ประกอบไปด้วยปัจจัยจากตัวผู้ป่วย รวมถึงปัจจัยจากหลอดคอ จากการรวบรวมข้อมูล ตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณหลอดคอ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีดังต่อไปนี้ คือ

1. ประวัติการใช้ยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือน (history of ATB used) (OR 4.04 [1.22-13.43], $P=0.023$)
2. การมีท่อป้องกันบริเวณปลายหลอดคอ (Cuff status) (OR 6.25 [2.26-17.29], $P=0.001$)
3. ความกว้างของหลอดคอที่มากกว่าค่ามาตรฐาน (Larger size of tube compare to proper size) (OR 4.12 [1.61-10.56], $P=0.003$)
4. ความถี่ในการทำความสะอาดท่อภายในที่น้อยลง (frequency of inner tube cleaning) (OR 5.27 [1.08-25.78], $P=0.04$)

ส่วนปัจจัยอื่นนอกจากที่ได้กล่าวไปข้างต้นคือ อายุ (age) เพศ (sex) ระยะเวลาในการใส่หลอดคอ ปัจจุบัน(duration of tube used) การมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน (underlying DM) ประวัติการติดเชื้อบริเวณหลอดคอ ปอดติดเชื้อ หรือติดเชื้อในกระแสเลือดภายใน 1 เดือน (history of infection) วัสดุของท่อเจาะคอ (material of tracheostomy tube) เมื่อเทียบอัตราการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่ออัตราการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอ (univariate analysis) ซึ่งมีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้น จึงได้นำปัจจัยดังกล่าว เข้ามาหาความสัมพันธ์ร่วมกัน เพื่อหาว่าปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่ออัตราการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (multivariate analysis) ดังแสดงในตารางดังกล่าว พบว่า เมื่อมีการนำปัจจัย 1.ประวัติการใช้ยาฆ่าเชื้อในช่วง1เดือน (history of ATB used) 2.การมีท่อป้องกันบริเวณปลายหลอดคอ (cuff status) 3.ความกว้างของหลอดคอที่มากกว่าค่ามาตรฐาน (larger size of tube compare to proper size) 4.ความถี่ในการทำทำความสะอาดท่อภายในที่น้อยลง (frequency of inner tube cleaning) และปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น อายุ(age) เพศ (sex) ระยะเวลาในการใส่หลอดคอปัจจุบัน (duration of tube used) การมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน(underlying DM) ประวัติการติดเชื้อบริเวณหลอดคอ ปอดติดเชื้อหรือติดเชื้อในกระแสเลือดภายใน 1 เดือน(history of infection) วัสดุของท่อเจาะคอ (material of tracheostomy tube)แล้ว พบว่า การมีท่อป้องกันบริเวณปลายหลอดคอ (cuff status) มีผลต่ออัตราการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.98, $P < 0.001$) ผลการวิเคราะห์แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Univariate and Multivariate for Granulation

Variables	Univariate		Multivariate	
	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR (95%CI)	P
Age	0.99 (0.97, 1.01)	0.249		
Sex				
Female	Reference	1		
Male	1.08 (0.49, 2.38)	0.841		
Duration of tube used	1 (0, 1)	0.441		
Underlying DM	2.85 (1, 8.17)	0.051		
History of ATB used	4.04 (1.22, 13.43)	0.023	3.26 (0.86, 12.32)	0.082
History of infection				
stoma	1 (0, 1)	0.999		
pneumonia	1 (0.06, 16.44)	1.000		
Material of tracheostomy tube				
stainless	2.04 (0.18, 23.27)	0.565		
silicone	0.73 (0.16, 3.46)	0.696		
plastic	1 (0.27, 3.69)	1.000		

ตารางที่ 3 Univariate and Multivariate for Granulation (ต่อ)

Variables	Univariate		Multivariate	
	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR (95%CI)	P
Cuff status				
cuff	6.25 (2.26, 17.29)	<0.001	5.98 (2.03, 17.59)	0.001*
no cuff	Reference	1	Reference	1
Status of tube compare to proper size				
smaller/proper	Reference	1	Reference	1
larger	4.12 (1.61, 10.56)	0.003	2.49 (0.87, 7.14)	0.088
Frequency of inner tube cleaning				
At least once daily	Reference	1	Reference	1
1-2 Times weekly	5.27 (1.08, 25.78)	0.040	3.77 (0.67, 21.38)	0.134

วิจารณ์

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกที่กล่าวถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณท่อหลอดคอโดยใช้การเก็บข้อมูลจริงจากผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอมาวิเคราะห์ทางสถิติ ซึ่งการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งถือเป็น referral center เป็นข้อดีในแง่ของการที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มากพอในการทำการศึกษาวิจัยโดยจากการทบทวนวรรณกรรมที่มีมาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณท่อหลอดคอ Christian และคณะ⁶ ได้ศึกษาตำแหน่งในการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอจำนวน 447 คน พบว่า ร้อยละ 75.6 พบที่ตำแหน่งขอบนอกของรูเจาะคอ และอีกร้อยละ 24.4 พบที่บริเวณเหนือต่อรูเจาะคอด้านในของหลอดลม สาเหตุของภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปมีกลไกอธิบายต่างมากมาย โดย Ryusake และคณะ⁷ ได้ศึกษาภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปที่เกิดบริเวณสายสวนกระเพาะอาหารทดแทน (gastrostomy tube) พบว่าการปล่อยให้เกิดการขัดสีระหว่างสายสวนและผิวหนังบริเวณที่ใส่สายสวน จะทำให้เกิดการอักเสบบริเวณผิวหนังส่วนบนและเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปต่อจากนั้น McShane และคณะ⁸ ศึกษาเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณหนังศีรษะและเล็บของเด็ก พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป คือ ตำแหน่งที่เกิดแผล การอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อ (โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย) การระคายเคืองเรื้อรังจากการเป็นสิ่งแปลกปลอมของเครื่องมือแพทย์ การอักเสบเรื้อรังจากการครูดของเครื่องมือแพทย์ การแพ้เรื้อรังต่อเครื่องมือแพทย์ และความไม่สมดุลของเอนไซม์เมทริกเมทัลโลโปรติเอส (matrix metalloproteinases) เอนไซม์ลามินิน (laminin) และภาวะการเกิดของเส้นเลือด โดย Vuolo และคณะ² ได้อธิบายเพิ่มเติมว่า เอนไซม์เมทริกเมทัลโลโปรติเอส (matrix metalloproteinases) มีหน้าที่ย่อยแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในระยะเพิ่มจำนวนของกลไกการสมานแผล โดยหากเอนไซม์เมทริกเมทัลโลโปรติเอสทำงานผิดปกติ ความสมดุลระหว่างการสร้างและทำลายของคอลลาเจน (collagen) จะเสียไป ทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป ดังนั้นหากจะแบ่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปจะแบ่งออกได้เป็น 2 ด้าน ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย

และปัจจัยด้านท่อหลอดคอ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ประกอบไปด้วย โรคประจำตัว เนื่องจากการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน เกิดตามกลไกการสมานแผล ดังนั้นหากมีโรคประจำตัวที่ลดการเกิดกลไกการสมานแผลอาจทำให้เนื้อเยื่อแกรนูเลชันเกิดน้อยลงได้ ระยะเวลาในการใช้ท่อหลอดคอเนื่องจากการใช้ท่อหลอดคอในระยะเวลาอันยาวนาน สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณท่อหลอดคอ โดย Yaremchuk และคณะ⁹ ได้ศึกษาพบว่าการเปลี่ยนท่อหลอดคอบ่อยขึ้นสามารถลดการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะการติดเชื้อบริเวณผิวหนังบริเวณที่ได้รับการเจาะคอ การติดเชื้อของปอด และการติดเชื้อในกระแสเลือด อาจทำให้มีเชื้อโรคมายูที่ผิวหนังส่วนที่ได้รับการเจาะคอได้ ภาวะแพ้เรื้อรังต่อหลอดคอเจาะ (type 4 hypersensitivity) สมดุลของเอนไซม์เมทริกซ์โปรตีนเอส (matrix metalloproteinases) ซึ่งมีหน้าที่ย่อยแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในระยะเพิ่มจำนวนของกลไกการสมานแผล

ปัจจัยด้านท่อหลอดคอ ประกอบไปด้วย ชนิดวัสดุของท่อหลอดคอโดยส่วนใหญ่ของท่อหลอดคอจะผลิตมาจาก ซิลิโคน (silicone) พลาสติก (plastic) และเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel) เนื่องจากวัสดุมีความแตกต่างจึงอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันได้ ความถี่ในการทำทำความสะอาดท่อด้านในของท่อหลอดคอ การมีท่อป้องกันบริเวณปลายท่อหลอดคอ (cuff) ความเหมาะสมของขนาดท่อหลอดคอต่อคนไข้ ซึ่งตามคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอของ The intensive care society ปี 2008¹⁰ แนะนำว่าขนาดความกว้างที่เหมาะสมของท่อหลอดคอ (outer diameter) ของผู้ใหญ่เพศชายคือ 11 มิลลิเมตร และผู้ใหญ่เพศหญิงคือ 10 มิลลิเมตร ดังนั้นการใส่หลอดคอที่ใหญ่เกินไปอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป ความแน่นของสายมัดท่อหลอดคอ เนื่องจากหากความแน่นของสายมัดท่อหลอดคอไม่เหมาะสมอาจทำให้เกิดการขยับเข้าออกของท่อหลอดคอที่มากขึ้น ซึ่งกลไกการเสียดสีของหลอดคอต่อผิวหนังอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป The intensive care society แนะนำความแน่นของสายมัดให้ใสนี้ระหว่างคอและสายมัดท่อหลอดคอได้ 1 นิ้วพอดี ขนาดของรูเจาะคอเมื่อเทียบกับขนาดของท่อหลอดคอเนื่องจากการที่มีรูใหญ่หรือเล็กเกินกว่าท่อเจาะคอมากเกินไปอาจสัมพันธ์กับการเสียดสีที่มากขึ้น

ผลจากการเก็บรวบรวมข้อมูลในงานวิจัยนี้ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอ ซึ่งสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประกอบด้วย ประวัติการใส่ยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือน (OR 4.04, $P=0.023$) การมีท่อป้องกันบริเวณปลายท่อหลอดคอ (OR 6.25, $P<0.001$) ความกว้างของท่อหลอดคอที่มากกว่าค่ามาตรฐาน (OR 4.12, $P=0.003$) ความถี่ในการทำทำความสะอาดท่อภายในที่น้อยลง (OR 5.27, $P=0.04$) แต่หากนำปัจจัยมาหาความสัมพันธ์ร่วมกัน (multivariate analysis) พบว่าการมีท่อป้องกันบริเวณปลายท่อหลอดคอ มีผลต่ออัตราการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.98, $P<0.001$)

อุบัติการณ์ของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปที่พบเชื้อแบคทีเรียคือ ร้อยละ 38.89 ดังนั้นอาจแสดงให้เห็นว่าภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปอาจไม่ได้สัมพันธ์กับเชื้อแบคทีเรีย แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาในเชิงพรรณนาจึงมีข้อจำกัดในการศึกษาประเด็นนี้ สำหรับภายในเนื้อเยื่อแกรนูเลชันพบว่ามีแบคทีเรียหลากหลายชนิดปะปนกันอยู่แต่ไม่สามารถแยกระหว่างแบคทีเรียประจำถิ่น (normal flora) และแบคทีเรียก่อโรค

(pathogen) ดังนั้นจึงไม่ได้แสดงผลความจำเพาะต่อยาฆ่าเชื้อของเชื้อแต่ละชนิดเนื่องจากไม่สามารถนำผลมาใช้ประโยชน์ในการเลือกยาฆ่าเชื้อได้

รายงานนี้มีข้อจำกัดอยู่บางประการ เช่น การไม่สามารถกำหนดขอบเขตงานวิจัยให้ครอบคลุมปัจจัยทุกอย่างที่คาดว่าจะอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปบริเวณท่อน้ำนมคอก เช่น ภาวะการฉีกขาดของท่อน้ำนมคอกเนื่องจากตามการวินิจฉัยอาการแพ้จำเป็นต้องใช้การตรวจร่างกายร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (patch test) ความสมดุลของเอ็นไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีเอส โดยทางโรงพยาบาลไม่สามารถตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะนี้ได้ จึงอาจทำให้การลงข้อมูลคลาดเคลื่อน ความแน่นของสายมัดท่อน้ำนมคอกซึ่งสัมพันธ์กับการขยับเข้าออกของท่อน้ำนมคอกไม่มีคำแนะนำชัดเจนถึงความแน่นของสายเนื่องจากตามคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอของ The intensive care society เพียงแนะนำให้ใส่紐ได้ 1 นิ้ว แต่ไม่มีการวัดที่ละเอียด อีกทั้งสายมัดยังสามารถเคลื่อนออกขณะที่ผู้ป่วยใช้ชีวิตตามปกติ จึงทำให้การวัดผลนี้ไม่สามารถทำให้เป็นข้อมูลที่เที่ยงตรงได้ ขนาดของรูเจาะคอเมื่อเทียบกับขนาดของท่อน้ำนมคอกไม่มีการวัดที่เที่ยงตรงหรือขนาดที่เหมาะสมเมื่อเทียบขนาดรูและท่อน้ำนมคอก ความเหมาะสมของขนาดท่อน้ำนมคอกต่อผู้ป่วย ใช้เป็นการคำนวณขนาดตามความเหมาะสมของค่าเฉลี่ยขนาดหลอดลมของคนทั่วไป ไม่ได้ใช้การคำนวณตามขนาดหลอดลมเฉพาะของบุคคล, ไม่สามารถศึกษาปัจจัยทางคลินิกทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป, จำนวนและความหลากหลายของกลุ่มตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษาเชิงพรรณนา จึงไม่สามารถศึกษาได้ว่าปัจจัยต่าง ๆ อะไรเป็นสาเหตุและอะไรเป็นผลในเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป บางปัจจัยอาจเป็นเพียงผลที่เกิดจากสาเหตุอื่นร่วมกัน บางปัจจัยอาจเป็นผลมาจากการมีภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไป หรือผู้ป่วยอาจมีภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปอยู่ก่อนแล้ว ก่อนที่จะได้รับปัจจัยต่างๆ เช่น การได้ยาฆ่าเชื้อหรือการใช้ท่อป่องลมบริเวณปลายท่อน้ำนมคอกอาจจะเป็นผลจากเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน อีกทั้งยังมีตัวแปรกวนมากมายที่ไม่สามารถควบคุมได้ซึ่งอาจมีผลเกี่ยวข้องกับผลการเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันไม่สามารถระบุได้ว่าเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบเป็นแบคทีเรียก่อโรค (pathogen) หรือแบคทีเรียที่อยู่บริเวณเนื้อเยื่อแต่ไม่ทำให้เกิดโรค (colonize bacteria) อีกทั้งยังพบแบคทีเรียหลากหลายชนิดทำให้ไม่สามารถใช้ผลความไวต่อยาฆ่าเชื้อมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้

สรุป

การเกิดภาวะเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปของผิวหนังบริเวณท่อน้ำนมคอกสัมพันธ์กับประวัติการใช้ยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือน การมีท่อป่องลมบริเวณปลายท่อน้ำนมคอก ความกว้างของท่อน้ำนมคอกที่มากกว่าค่ามาตรฐาน และความถี่ในการทำความสะอาดท่อน้ำนมคอกในทีน้อยลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นร้อยละ 38.89 ของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่มากเกินไปตรวจพบเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดภายใน

เอกสารอ้างอิง

1. Kessides MC, Khachemoune A. A review of epidermal maturation arrest: a unique entity or another description of persistent granulation tissue? *J Clin Aesthet Dermatol*. Dec 2014; 7(12):46-50.
2. Vuolo J. Hypergranulation: exploring possible management options. *Br J Nurs*. Mar 25-Apr 7 2010;19(6):S4, S6-8. doi:10.12968/bjon.2010.19.Sup2.47244
3. MarianneCullen LR. Management of Hypergranulationtissue.https://www.grha.org.au/images/documentlibrary/doc_download/management_of_hypergranulation.v2.pdf
4. Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. Jun 2004;12(3):185-90. doi:10.1097/01.moo.0000124936.46948.6a
5. SPECIMEN COLLECTION GUIDELINES. <https://www.cdc.gov/urdo/downloads/specCollectionguidelines.pdf>
6. Ledl C, Mertl-Roetzer M. Tracheal and tracheostomal hypergranulation and related stenosis in long-term cannulated patients: does the tracheostomy procedure make a difference? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Dec 2009;118(12):876-80. doi:10.1177/000348940911801208
7. Ae R, Kosami K, Yahata S. Topical Corticosteroid for the Treatment of Hypergranulation Tissue at the Gastrostomy Tube Insertion Site: A Case Study. *Ostomy Wound Manage*. Sep 2016;62(9):52-5.
8. McShane DB, Bellet JS. Treatment of hypergranulation tissue with high potency topical corticosteroids in children. *Pediatr Dermatol*. Sep-Oct 2012;29(5):675-8. doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01724.x
9. Yaremchuk K. Regular tracheostomy tube changes to prevent formation of granulation tissue. *Laryngoscope*. Jan 2003;113(1):1-10. doi:10.1097/00005537-200301000-00001
10. Bodenham A, Bell D, Bonner S, et al. Standards for the care of adult patients with a temporaryTracheostomy; STANDARDS AND GUIDELINES. https://www.wyccn.org/uploads/6/5/1/9/65199375/ics_tracheostomy_standards__2014_.pdf

Amivantamab และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจาย

เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร

ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ

มยุรี เจนบดินทร์

บทคัดย่อ โรคมะเร็งปอดเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย โดยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งปอด ซึ่งปัจจัยเสี่ยงหลักของการสูบบุหรี่ amivantamab เป็น fully human bispecific monoclonal antibody ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงทั้งต่อ EGFR และ MET บริเวณนอกเซลล์ โดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ต่อยีนที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง exon 20 insertion (ex20ins) ส่งผลให้เกิดการรบกวนกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง แนวทางการรักษา คือ การให้ยา amivantamab ขนาด 1,050 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม และ 1,400 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ยาทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ไม่สามารถทนได้ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุด (อุบัติการณ์ $\geq 2\%$) ได้แก่ ลิ้มเลือดออกในปอด ปอดอักเสบหรือเกิดผังผืดที่ปอด หอบเหนื่อย ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด (อุบัติการณ์ $\geq 20\%$) ได้แก่ ผื่น ท้องเสีย ขอบเล็บอักเสบ อ่อนแรง และหายใจลำบาก นอกจากนี้ยังไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยา amivantamab ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่องในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แต่อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่องระดับความรุนแรงมาก นอกจากนี้การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยสูงอายุ จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาเมื่อเทียบกับประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี นอกจากนี้ยา amivantamab ยังได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีข้อบ่งชี้ให้สามารถใช้เป็นยาแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:181-190)

คำสำคัญ: amivantamab มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก Exon 20 insertion mutation

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 27/09/2565, วันที่แก้ไข 17/11/2565, วันที่ตอบรับบทความ 24/12/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ :9chaleki@gmail.com

Amivantamab: New approval for metastatic non-small cell lung cancer

by Chaloeunkiat Leksakorn, Natchanon Sathapanapitakit , Mayuree Janbodin

Pharmacy Department Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand

Corresponding Author: 9chaleki@gmail.com

Abstract Lung cancer is one of the most public health problems in many countries, including Thailand. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. The most important risk factor of lung cancer is smoking. Amivantamab is a fully human bispecific monoclonal antibody directed against epidermal growth factor receptor (EGFR) and mesenchymal epithelial transition factor (MET). Amivantamab binds to the extracellular domains of both EGFR and MET, thereby blocks their interactions with the cognate ligands, resulting in the disruption of these signaling pathways. Amivantamab is being developed for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC harbouring EGFR Exon 20 insertion (Ex20ins) mutations, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy. The recommended dose of amivantamab is 1050 mg and 1400 mg in patients weighing < 80 kg and ≥ 80 kg, respectively, weekly for every 4 weeks, then every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Serious adverse reactions reported in ≥ 2% of patients: pulmonary embolism, pneumonitis/ILD, dyspnea, musculoskeletal pain, pneumonia and muscular weakness. The most common (incidence ≥ 20%) adverse reactions were rash, infusion-related reaction, paronychia, musculoskeletal pain, dyspnea, and fatigue. Furthermore, there are unnecessary to adjust dose of amivantamab in patients with impaired renal and hepatic function in mild to moderate grade, but no study in severe grade. Moreover, age >65 years or <65 years are not affected on efficacy and safety in the current study trial. Amivantamab was approved by United States Food and Drug Administration as a first drug of choice in patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR Ex20ins mutation. (*Thai Cancer J* 2022;42:181-190)

Keyword: amivantamab , non-small cell lung cancer (NSCLC), exon 20 insertion , mutation

บทนำ

ในปัจจุบันโรคมะเร็งปอดเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข จากข้อมูลของ GLOBALCAN ปี ค.ศ.2020 พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ทั่วโลกมากถึง 2.2 ล้านราย และเสียชีวิต 1.8 ล้านราย โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มโรคมะเร็งปอด โดยพบมากถึงร้อยละ 80-85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด¹ ในประเทศไทยจากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ.2563 พบโรคมะเร็งปอด

ในเพศชายร้อยละ 12.9 และในเพศหญิงร้อยละ 6.9² ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งปอด คือ การสูบบุหรี่ และร้อยละ 85 ของผู้ที่สูบบุหรี่ เสียชีวิตเนื่องจากโรคมะเร็งปอด แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษา พบว่าการหยุดสูบบุหรี่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปอดลงได้³ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นได้แก่ โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ประวัติโรคมะเร็งปอดในครอบครัว หรือประวัติการสัมผัสสารก่อมะเร็งปอดอื่น เช่น asbestos, arsenic, chromium และไอระเหยของน้ำมันดีเซล เป็นต้น³ ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้แบ่งโรคมะเร็งปอดตามผลทางพยาธิวิทยาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer; SCLC) และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) ซึ่งโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แบ่งย่อยได้อีก 2 กลุ่ม คือ squamous carcinoma และ non-squamous carcinoma (ได้แก่ adenocarcinoma, large cell carcinoma และกลุ่มที่ไม่ใช่ squamous carcinoma) สำหรับ Adenocarcinoma เป็นชนิดของเซลล์ที่พบได้บ่อยที่สุดของ NSCLC โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่⁴ การคัดกรองโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดอัตราการตายได้ และการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดจำเป็นต้องยืนยันด้วยการตรวจผลชิ้นเนื้อ (biopsy) ซึ่งจะบอกชนิดและการลุกลามของโรคมะเร็งว่ามีสาเหตุจากปอดหรือจากการแพร่กระจายจากอวัยวะอื่น และยังใช้ระบุการหลงเหลือของรอยโรคหลังการผ่าตัด เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

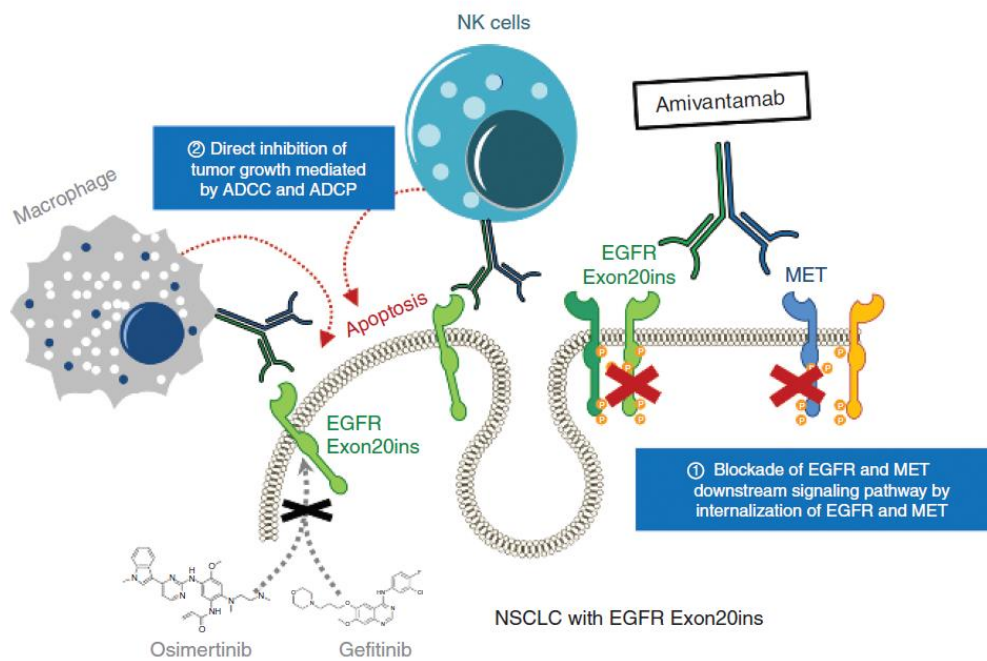
การใช้ยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วย NSCLC ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำการใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด มากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว โดยยาที่แนะนำให้ใช้ควรประกอบด้วยยากกลุ่มแพลทินัม (platinum-based chemotherapy) เช่น cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด นอกจากนั้นในปัจจุบันยังแนะนำให้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน โดยในผู้ป่วย NSCLC สามารถตรวจพบยีนส์กระตุ้นการแบ่งเซลล์ (proto-oncogene) ได้หลายชนิด เช่น epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), mesenchymal-epithelial transition (MET), K-ras protein (KRAS) และ GTPase จึงมีความพยายามในการคิดค้นยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวางยีนที่ผิดปกติเหล่านี้เพื่อนำมาใช้เป็นทางเลือกในการรักษา NSCLC ต่อไป

Amivantamab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด fully human bispecific monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงทั้งต่อ EGFR และ MET บริเวณนอกเซลล์ โดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ต่อยีนที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง exon 20 insertion (Ex20ins) ที่พบได้ร้อยละ 9-11 ของการกลายพันธุ์ของ EGFR ทั้งหมด โดยจะส่งผลให้รบกวนกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง amivantamab ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ได้รับการรับรองครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 21 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 สำหรับการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC แบบลุกลามเฉพาะที่หรือแบบแพร่กระจาย และยังคงมีการดำเนินของโรคอยู่หรือหลังจากการได้รับเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่บริเวณ Ex20ins จากเครื่องมือที่ได้รับการรับรองขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา⁵

เภสัชพลศาสตร์

Amivantamab เป็นแอนติบอดีที่ผลิตโดยเทคนิคพันธุวิศวกรรมจากเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์และถูกทำให้มีกระบวนการ Fucosylation ในระดับต่ำเพื่อเพิ่มการจับของตัวยาต่อส่วน FcγR1a บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน และ

เพิ่มกระบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) ทำให้ amivantamab มีกลไกการออกฤทธิ์หลายกลไก คือ 1) Fc-independent ได้แก่ การเข้าจับกับ EGFR และ MET receptor ส่งผลยับยั้งสัญญาณภายในเซลล์ 2) Fc-mediated โดยส่วน Fc domain ของ amivantamab จะจับกับ Fc γ receptors บน natural killer cells ส่งผลให้เกิดกระบวนการ ADCC ร่วมกับ Fc γ receptors บน monocytes และ macrophages ซึ่งจะนำไปสู่การกระตุ้นการหลั่ง cytokine และกระบวนการ trogocytosis ซึ่งจะช่วยลดจำนวน EGFR และ MET receptor รวมทั้งลดสัญญาณจากกระบวนการต่างๆภายในเซลล์ที่ใช้เพื่อการอยู่รอด รวมถึงการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง จึงเชื่อว่าการเกิด trogocytosis นี้เป็นกลไกการออกฤทธิ์หลักของ amivantamab⁶ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แบบจำลองกลไกการออกฤทธิ์ของยา amivantamab ในผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins⁶

เภสัชจลนศาสตร์

จากการติดตามระดับยา amivantamab ทางหลอดเลือดดำ พบว่าระดับยาเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของยา ในช่วง 350 – 1,750 มิลลิกรัม โดยยาจะเข้าสู่สภาวะสมดุล (steady state) เมื่อได้รับยาทางหลอดเลือดดำในครั้งที่ 9 โดยมีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) คือ 5.13 ลิตร ค่าเฉลี่ยในการกำจัดยาออกจากร่างกาย (clearance) เท่ากับ 360 มิลลิลิตรต่อวัน และมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ที่ 11.3 วัน นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับยา amivantamab ในขนาดเดียวกัน ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าการกำจัดยาออกจากร่างกายจะเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัว ดังนั้นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัมที่ได้รับยาขนาด 1,400 มิลลิกรัม และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัมที่ได้รับยา 1,050 มิลลิกรัม จะทำให้ระดับยาในร่างกายใกล้เคียงกัน ทั้งนี้พบสำหรับเพศชายหรือหญิงช่วงอายุ 32-87 ปี ที่มีการกำจัดยาออกทางไต โดยมีค่า creatinine clearance (CrCl) อยู่ในช่วง 29-276 มิลลิลิตรต่อนาที หรือในภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อย [total bilirubin $\leq$ upper limit of the normal (ULN) และ AST $>$ ULN หรือ total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN] ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา amivantamab อย่างไรก็ดีสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการ

ทำงานไตบกพร่องระดับรุนแรง (Clcr 15-29 mL/min) และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (total bilirubin 1.5-3 × ULN) ถึงรุนแรง (total bilirubin > 3 × ULN) ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา amivantamab⁵

การศึกษาทางคลินิก

ประสิทธิภาพของยา amivantamab ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือระยะแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนส์ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins จากการศึกษา CHRYSALIS⁷ phase I ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยที่มีการลุกลามระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum เป็นหลักมาก่อนแล้ว ส่วนผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่สมองที่ยังไม่ได้รับการรักษาและผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคพังผืดที่ปอด (Interstitial lung disease; ILD) ที่ต้องใช้ยาสเตียรอยด์ หรือใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นในการรักษาเป็นระยะเวลานาน จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยา ตามน้ำหนักตัว คือ 1,050 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม หรือ 1,400 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ยาต่อทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกจากการได้รับยาหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ไม่สามารถทนได้ โดยผลลัพธ์หลักของการรักษาในงานวิจัยนี้คือ อัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate ;ORR) ส่วนผลลัพธ์การรักษารอง คือ ระยะเวลาการตอบสนอง (duration of response rate; DOR) จากการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) เท่ากับร้อยละ 40 (95% CI 29-51%) การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response) มีค่าร้อยละ 3.7 การตอบสนองบางส่วน (partial response) มีค่าร้อยละ 36 ค่ามัธยฐานระยะเวลาการตอบสนอง (median DOR) อยู่ที่ 11.1 เดือน (95% CI 6.9 to not estimable) อีกทั้งร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมีระยะเวลาการตอบสนองมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (median progression free survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) เท่ากับ 8.3 เดือน และ 22.8 เดือน ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายจำนวน 302 ราย ที่ได้รับ amivantamab เป็นการรักษาเดี่ยว ในขนาดยาที่แนะนำ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มีอุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20) ได้แก่ ผื่น ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ขอบเล็บอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก หายใจลำบาก คลื่นไส้ บวม น้ำ ไอ อ่อนเพลีย เยื่อช่องปากอักเสบ ท้องผูก อาเจียน และอาการผื่นคัน⁵

จากการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins ที่โรคลุกลามในระหว่าง หรือหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum เป็นหลักและได้รับการรักษาด้วย amivantamab จำนวน 129 ราย พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3 ถึง 4 ที่เกิดขึ้นได้บ่อย โดยอุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ได้แก่ ผื่น (ร้อยละ 3.9) ท้องเสีย (ร้อยละ 3.1) ขอบเล็บอักเสบ (ร้อยละ 3.1) อ่อนแรง (ร้อยละ 2.3) และหายใจลำบาก (ร้อยละ 2.3) นอกจากนี้ยังพบผลทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ที่ระดับความรุนแรง 3 ถึง 4 (อุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2) ได้แก่ การลดลงของลิโพโซฟอสเฟต อัลบูมิน ฟอสเฟต โพแทสเซียม และโซเดียม และการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลกลูโคส อัลคาไลฟอสฟาเตส

และแถมมากลตามิลทรานเฟอเรส อาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาโดยต้องลดขนาดยาร้อยละ 15 พบได้ร้อยละ 78 และอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาถาวร (ร้อยละ 11) ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อ เกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา หอบเหนื่อย เยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleural effusion) และผื่น อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง พบร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ได้แก่ ลิ่มเลือดอุดตันในปอด ปอดอักเสบหรือเกิดพังผืดที่ปอด หอบเหนื่อย ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตพบในผู้ป่วย 2 ราย ได้แก่ รายที่ 1 เสียชีวิตจากอาการปอดอักเสบ และอีกรายเสียชีวิตกระทันหัน อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์ทางคลินิกที่พบน้อยกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ อาการพิษต่อตา ปอดอักเสบจากการเกิดพังผืดที่ปอด และอาการผื่นแพ้ยาอย่างรุนแรง (toxic epidermal necrolysis; TEN)⁵

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

Amivantamab จำหน่ายในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยมีลักษณะเป็นสารละลายใส มีตัวยาสำคัญ 350 มิลลิกรัมต่อปริมาตร 7 มิลลิลิตร บรรจุในขวดยาฉีดสำหรับการใช้เพียงครั้งเดียว โดยนำมาผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% หรือ สารละลายเดกซ์โทรสความเข้มข้น 5% ปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับสารละลายเท่ากับ 250 มิลลิลิตร โดยเมื่อคำนวณยา amivantamab ที่ต้องใช้ได้แล้ว ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีดความเข้มข้น 0.9% หรือ สารละลายเดกซ์โทรสความเข้มข้น 5% ออกจากภาชนะบรรจุตามปริมาตรที่คำนวณได้ จากนั้นดูดยา amivantamab ตามปริมาตรที่คำนวณได้ ใส่ในภาชนะบรรจุสารละลายด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับขึ้นมาเบาๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกันโดยระมัดระวังการเกิดฟอง และห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ ในส่วนของการบริหารยานั้น ต้องบริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนน้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.22 ไมโครเมตร

โดยขนาดยาที่แนะนำของ amivantamab ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม คือ 1,050 มิลลิกรัม ส่วนในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำ คือ 1,400 มิลลิกรัม ตามลำดับ โดยให้สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ต่อเนื่อง หลังจากนั้นให้ยาต่อในทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าการรักษาจะไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่สามารถยอมรับได้ สำหรับการรับยา amivantamab ครั้งแรก ควรแบ่งยาที่ควรจะได้รับเป็น 2 วันติดต่อกัน แสดงดังตารางที่ 1 และให้ยาป้องกันอาการแพ้ ได้แก่ diphenhydramine ขนาด 25-50 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทาน ร่วมกับ acetaminophen ขนาด 650-1,000 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทาน และ dexamethasone ขนาด 10 มิลลิกรัมหรือ methylprednisolone ขนาด 40 มิลลิกรัม รูปแบบฉีด ก่อนให้ยา amivantamab 15-60 นาที เพื่อลดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา (infusion-related reactions) นอกจากนี้ amivantamab ยังได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษา NSCLC ทั้งในยุโรป ออสเตรเลีย ญี่ปุ่น แคนาดา สวิตเซอร์แลนด์และจีน และในปัจจุบันมีการศึกษา phase III ใน NSCLC ทั่วโลก และยังอยู่ในขั้นตอนการพัฒนาสูตรเป็นรูปแบบฉีดใต้ผิวหนังในการศึกษา phase I ที่ประเทศอังกฤษ สหรัฐอเมริกา และเกาหลีใต้⁵

ตารางที่ 1 การบริหารยาทางหลอดเลือดดำตามขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยา 1,050 มิลลิกรัม (น้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม)			
สัปดาห์	ขนาดยา (มิลลิกรัม) ปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับ สารละลายเท่ากับ 250 มิลลิกรัม	อัตราเร็วในการหยดยาเริ่มต้น (มิลลิกรัม/ชั่วโมง)	อัตราเร็วในการหยดยา 2 ชั่วโมงถัดมา หากไม่เกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา (มิลลิกรัม/ชั่วโมง)
สัปดาห์ที่ 1 (แบ่งบริหารยา 2 วัน)			
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 1	350	50	75
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 2	700	50	75
สัปดาห์ที่ 2	1,050		85
สัปดาห์ที่ 3	1,050		125
สัปดาห์ที่ 4	1,050		125
สัปดาห์ถัดมา (ให้ทุก 2 สัปดาห์)	1,050		125
ขนาดยา 1,400 มิลลิกรัม (น้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม)			
สัปดาห์ที่ 1 (แบ่งบริหารยา 2 วัน)			
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 1	350	50	75
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 2	1,050	35	50
สัปดาห์ที่ 2	1,400	65	
สัปดาห์ที่ 3	1,400		85
สัปดาห์ที่ 4	1,400		125
สัปดาห์ถัดมา (ให้ทุก 2 สัปดาห์)	1,400		125

การปรับขนาดยา amivantamab

หากเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยาเล็กน้อยหรือปานกลาง (ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2) ให้หยุดบริหารยาจนกระทั่งอาการดีขึ้น หลังจากนั้นลดอัตราเร็วในการหยดยาลงร้อยละ 50 ตลอดช่วงของการให้ยาเข้าหลอดเลือด หากไม่เกิดปฏิกิริยาภายใน 30 นาที ให้ค่อยๆปรับอัตราเร็วในการหยดยาเพิ่มขึ้นแสดงดังตารางที่ 1 และให้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ร่วมกับยาป้องกันอาการแพ้ในครั้งถัดไป แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ระดับความรุนแรง 3 ให้บริหารยาเหมือนเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 แต่หากยังเกิดปฏิกิริยาระดับ 3 ซ้ำอีกครั้งให้หยุดบริหารยาและเลิกใช้ยาอย่างถาวร กรณีที่เกิดปฏิกิริยาระดับ 4 ให้หยุดบริหารยาและเลิกใช้ยาอย่างถาวร⁵

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

amivantamab มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยานี้หรือส่วนประกอบอื่นๆที่อาจทำให้เสียชีวิต⁵

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยเด็ก⁵

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยสูงอายุ และไม่พบความแตกต่างในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาเมื่อเทียบกับประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี⁵

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลการใช้ยา amivantamab ในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

การให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

กรณีที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง ($\text{CrCl} > 29\text{-}276$ มิลลิลิตร/นาที) ไม่ต้องปรับขนาดยา และยังไม่มีการศึกษาในกรณีที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง ($\text{CrCl} 15\text{-}29$ มิลลิลิตร/นาที)

การให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

กรณีที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง (total bilirubin และ AST เพิ่มขึ้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าปกติ) ไม่ต้องปรับขนาดยา และยังไม่มีการศึกษาในกรณีที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (total bilirubin และ AST เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ)

การตอบสนองภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)

จากการศึกษา CHRYSALIS⁷ พบ 3 ใน 286 (ร้อยละ1) ของผู้ที่ได้รับยา amivantamab ที่ได้รับการรักษาแบบเร่งด่วน จากการเกิดแอนติบอดีต่อต้านยา (anti-drug antibodies ; ADA) แต่อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่มีนี้ ยังไม่เพียงพอต่อการพิจารณาผลกระทบของ ADA ทั้งในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพ ของยา amivantamab ในปัจจุบัน

การศึกษาทางคลินิกที่ยังดำเนินอยู่

การศึกษาแบบ open- label , randomized, multinational, Phase III ที่กำลังดำเนินอยู่ ได้แก่ การศึกษา PAPILLON⁹ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ amivantamab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (carboplatin และ pemetrexed) กับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยให้เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins. และการศึกษา MARIPOSA¹⁰ ที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ amivantamab ร่วมกับ lazertinib เทียบกับการให้ osimertinib เพียงอย่างเดียว และ lazertinib เพียงอย่างเดียว โดยให้เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ในระยะลุกลาม นอกจากนั้นยังมีการดำเนินต่อของการศึกษา CHRYSALIS¹¹ และ phase I/Ib (CHRYSALIS-2) ซึ่งเป็นการประเมิน amivantamab ที่ให้ร่วมกับ lazertinib ในผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ในระยะลุกลาม ที่ประเทศญี่ปุ่น และการศึกษา NCT04606381 เป็นการศึกษา Phase I ที่ประเมินการใช้ amivantamab ในรูปแบบฉีดใต้ผิวหนัง ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน¹²

สรุป

Amivantamab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีตัวแรกที่มีความจำเพาะทั้งต่อ EGFR และ MET โดยตรง ชนิด fully human bispecific monoclonal antibody directed against และได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 21 พฤษภาคม พ.ศ.2564 โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วย NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins และมีการดำเนินของโรครอยู่หรือหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum โดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบเท่ากับ 8.3 เดือนและอัตราการรอดชีวิตโดยรวม 22.8 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ขอบเล็บอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก หายใจลำบาก คลื่นไส้ บวม ไอ อ่อนเพลีย เยื่อช่องปากอักเสบ ท้องผูก อาเจียน และคัน โดยจากแนวทางเวชปฏิบัติ National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) version 3.2022 ยังคงแนะนำการใช้ amivantamab สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)⁸

อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษา NSCLC ในอนาคต มีแนวโน้มที่จะใช้ยามุ่งเป้ามากขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้อย่างเฉพาะเจาะจง ยิ่งไปกว่านั้นการพัฒนาองค์ความรู้ด้านอณูชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) ที่เพิ่มมากขึ้น จะส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งและช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตยาวนานขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394–424.
2. หน่วยงานเวชระเบียนและฐานข้อมูลโรคมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564.
3. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kushner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 1986;70:51-6.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-160.
5. Janssen Biotech Inc. RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use: US prescribing information. 2021. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/Drug/satfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf. Accessed 15 Jan 2022.
6. Yun J, Lee SH, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. Cancer Discov. 2020 Aug;10(8):1194-1209.
7. Park K, Haura EB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39 (30):3391-3402.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed AUG 16, 2022.

9. Agrawal T, Artis E, Xie J, et al. PAPILLON: randomized phase 3 study of amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR Exon20ins NSCLC [abstract no. P76.74]. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S621.
10. Shreeve SM, Martinez M, Verheijen RB, et al. MARIPOSA: randomized phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib vs osimertinib vs lazertinib in EGFR-mutant NSCLC [abstract no.P76.73]. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S620–1.
11. Goto K, Hida T, Funami N, et al. A phase 1/1b study of Lazertinib as monotherapy and in combination with amivantamab in advanced EGFR-Mutated NSCLC [abstract no. P15.03]. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S344–5.
12. Syed Y.Y. Amivantamab: First Approval. Drugs 81, 1349–53 PMID: 34292533 DOI: 10.1007/s40265-021-01561-7.