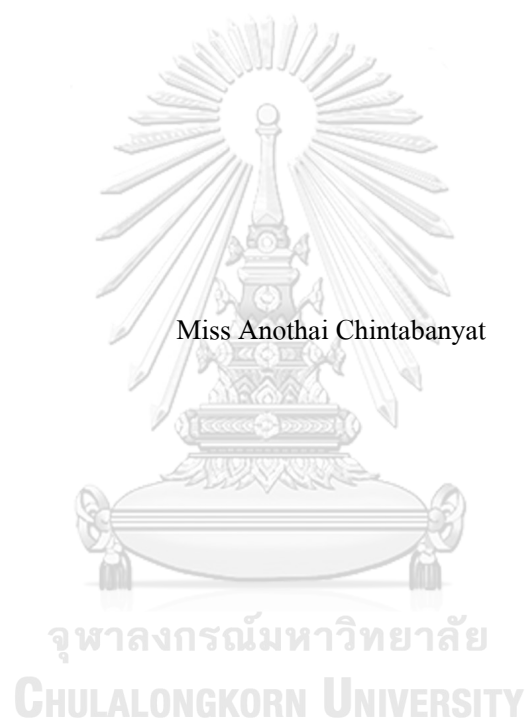


ผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อการทำงานของรังไข่ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการรักษามะเร็ง
ระบบโลหิตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of Chemotherapy on Ovarian Function Following Hematologic Malignancy Treatment in
Women of Reproductive Age at King Chulalongkorn Memorial Hospital



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อการทำงานของรังไข่ในสตรี
วัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการรักษามะเร็งระบบโลหิตใน
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โดย

น.ส.อโณทัย จินตบุญญ์ดี

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ)

..... กรรมการ
(นายแพทย์เอกกร อริยะชัยพาณิชย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(นายแพทย์เอกพล อัจฉริยะประสิทธิ์)

อโณทัย จินตบัญญัติ : ผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อการทำงานของรังไข่ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการรักษา
มะเร็งระบบโลหิตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (Effect of Chemotherapy on Ovarian Function Following
Hematologic Malignancy Treatment in Women of Reproductive Age at King Chulalongkorn Memorial Hospital)
อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อภาวะที่รังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์
ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

วิธีการวิจัย ทำการศึกษาโดยการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยเพศหญิงที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ด้วยโรคมะเร็งระบบโลหิตประกอบด้วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์
กิน และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน อายุ 18-40 ปี จำนวน 29 ราย เพื่อส่งตรวจระดับฮอร์โมน anti-
Müllerian hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) และ estradiol หลังหยุดการ
รักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูกที่ระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือนเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่อายุเท่ากัน
และผู้ป่วยควบคุมแบบสอบถามเกี่ยวกับรูปแบบของประจำเดือนและอาการของภาวะหมดประจำเดือนก่อน ระหว่าง และ
หลังการได้รับยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษา ในผู้ป่วย 29 รายพบว่า ผู้ป่วยที่หยุดยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไปมีจำนวน 21 ราย พบว่า
ระดับ AMH ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย 0.96 ± 0.98 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เทียบกับกลุ่มอาสาสมัครมีค่าเฉลี่ย 3.78 ± 2.68
ng/mL นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เช่นเดียวกับระดับ FSH โดยในกลุ่มผู้ป่วย
มีค่าเฉลี่ย 23.91 ± 37.96 ยูนิท/ลิตร และในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย 4.90 ± 3.96 ยูนิทต่อลิตร ($p = 0.03$) ในขณะที่ฮอร์โมนอื่น
ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยหลังหยุดยาเคมีบำบัดที่ 3 และ 6 เดือนพบว่าได้จำนวน
ประจำเดือนน้อยเกินไปซึ่งจะไม่แสดงผลการศึกษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจะมีระดับ AMH ต่ำว่า
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ผู้ป่วย 17 ใน 21 รายมีการเปลี่ยนแปลงของ
ประจำเดือน โดย 6 รายที่ไม่มีประจำเดือนเลย หลังหยุดยาเคมีบำบัด ผู้ป่วย 4 รายไม่มีประจำเดือนอีกเลย ซึ่ง 4 รายนี้เป็น
ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูก

สรุป ระดับฮอร์โมน AMH และ FSH มีความไวในการประเมินการทำงานของรังไข่ในผู้ป่วยมะเร็งระบบ
โลหิตหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายไขกระดูก ในขณะที่ระดับของ estradiol และ LH จะ
เปลี่ยนแปลงเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเท่านั้น

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6074046830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Primary ovarian failure, Hematologic malignancy, anti-Müllerian hormone

Anothai Chintabanyat : Effect of Chemotherapy on Ovarian Function Following Hematologic Malignancy Treatment in Women of Reproductive Age at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Advisor: Assoc. Prof. NOPPACHARN UAPRASERT, M.D.

Objective to evaluate female reproductive functions after chemotherapy. The impacts of treatment on menstruation and perimenopausal symptoms were also assessed.

Method We measured the serum AMH, estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels in 29 reproductive-aged women with hematologic malignancies, including Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma and acute myeloid leukemia, after the last course of chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) compared with those of 29 age-matched healthy females. The hormone assays were performed at 3, 6 and more than 12 months after the end of treatment. The AMH levels at over 12 months were the primary outcome. Questionnaires about changes of menstruation and postmenopausal symptoms were completed by patients at the 12th months of study.

Results Twenty-nine patients diagnosed hematologic malignancies were included. The hormone levels at over 12 months after treatment were performed in 21 patients. The AMH levels at over 12 months in the patient group were significantly lower than those of the control group (0.96 ± 0.98 vs. 3.78 ± 2.68 ng/mL, $P < 0.01$). Other hormone levels were not significantly different between the patient group and the control group. There was too small sample size to analyzed in patient group at 3 and 6 months after the end of treatment. Among 21 patients with available hormonal data, 17 patients had decreased (6) or absent (11) menstruation during treatment. Normal menstrual cycles returned in 13 patients, while 4 patients underwent HSCT remained permanent amenorrhea.

Conclusion AMH and FSH levels were sensitive marker to determine an ovarian reserve in hematologic malignancy patients after chemotherapy and HSCT. Estradiol, FSH and LH levels were substantially changed only in patients undergoing HSCT.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากรองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ และอาจารย์ แพทย์หญิงสุนิสา ก้องเกียรติกมล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพี่ทัศนีย์ เจ้าหน้าที่หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยตลอดโครงการวิจัย ขอบพระคุณผู้ป่วยและอาสาสมัครกลุ่มควบคุมทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอบคุณเพื่อนๆแพทย์ประจำบ้านหน่วยโลหิตวิทยาที่แนะนำผู้ป่วยที่มีเกณฑ์คัดเข้าได้ และขอบพระคุณทางห้องปฏิบัติการกลางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สำหรับการเก็บตัวอย่างเลือดและการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนในให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

อโนทัย จินตบัญญัติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ	1
สารบัญตาราง	2
สารบัญแผนภูมิ.....	3
บทที่ 1 บทนำ	4
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	4
1.2 คำถามของการวิจัย	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	6
1.4 สมมติฐาน	6
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย	7
7	
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	8
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	9
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	9
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	10

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย	10
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย	10
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	12
ระบาดวิทยา.....	12
พยาธิวิทยาของรังไข่และฮอร์โมนเพศหญิง	12
ผลต่อยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายไขกระดูกต่อรังไข่.....	15
ภาวะรังไข่ทำงานได้ไม่สมบูรณ์.....	19
Anti-Müllerian hormone และความสำคัญ.....	19
ระดับ anti-Müllerian hormone และโรคมะเร็ง	21
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	23
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย	23
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	24
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย	25
3.5 การรวบรวมข้อมูล	26
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย	27
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย	27
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	27
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	29
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	29
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	47
5.1 อภิปรายผล.....	47
5.2 สรุปผล.....	50

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้	50
5.4 ข้อดีของการศึกษานี้	50
5.5 ข้อเสนอแนะ	51
ภาคผนวก	52
ภาคผนวก ก แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว	53
ภาคผนวก ข แบบสอบถามเรื่องแบบแผนของประจำเดือน	54
บรรณานุกรม	57
ประวัติผู้เขียน	62



สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดบุ๊กมาร์ก
รูปภาพที่ 2 แสดงลักษณะการเจริญของเซลล์ไข่ ตั้งแต่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไข่	13
รูปภาพที่ 3 แสดงถึง hypothalamo-pituitary-gonadal axis ที่ควบคุมการหลั่งของฮอร์โมน	14
รูปภาพที่ 4 แสดงลักษณะเซลล์ไข่ในรังไข่ที่สร้างฮอร์โมนแต่ละชนิด	15
รูปภาพที่ 5 แสดงวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle).....	16
รูปภาพที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย	29



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ตารางแสดงชนิดของยาเคมีบำบัดและความรุนแรงต่อการทำลายเซลล์สืบพันธุ์.....	18
ตารางที่ 2	ตารางแสดงชนิดของโรคมะเร็งและความเสี่ยงทำให้เกิดการมีบุตรยาก.....	18
ตารางที่ 3	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด	31
ตารางที่ 4	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป	34
ตารางที่ 5	ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ที่เก็บตัวอย่างที่ระยะเวลา 12 เดือนขึ้นไปของกลุ่มผู้ป่วยเทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร	38
ตารางที่ 6	ตารางแสดงค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมน โดยแบ่งตามลักษณะประจำเดือนระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดและค่า P value เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี การเปลี่ยนแปลงแบบแผนการมีประจำเดือน	40
ตารางที่ 7	ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูกเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป (จำนวนประชากรต่อกลุ่มจำนวน 4 รายและ 17 ราย ตามลำดับ)	42
ตารางที่ 8	ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากด alkylating agent เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alkylating agent โดยเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป.....	44
ตารางที่ 9	ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากด alkylating agent เทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป	46

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตตามชนิดของมะเร็งตามพยาธิวิทยา.....	30
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ	32
แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป.....	35
แผนภูมิที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะมากกว่า 12 เดือนในกลุ่มผู้ป่วย (patients) เทียบกับอาสาสมัคร (control group).....	36
แผนภูมิที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ FSH (รูป A), LH (รูป B) และ estradiol (รูป C) ที่ระยะมากกว่า 12 เดือนในกลุ่มผู้ป่วย (patients)	37
แผนภูมิที่ 6 แสดงลักษณะแบบแผนของการมีประจำเดือนภายหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของแบบแผนการมีประจำเดือนระหว่างการรักษาจำนวน 17 ราย	39
แผนภูมิที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะมากกว่า 12 เดือน โดยแบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของรูปแบบการมีประจำเดือน (regular cycle), ประจำเดือนปริมาณลดลงชั่วคราว (transient-decreased in amount), ขาดประจำเดือนชั่วคราว (transient amenorrhea) และขาดประจำเดือนถาวร (permanent amenorrhea).....	41
แผนภูมิที่ 8 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูก (HSCT patients) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (Non-HSCT patients).....	43
แผนภูมิที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากด alkylating agent (non-alkylating agent) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา alkylating agent	45
แผนภูมิที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากด alkylating agent (non-alkylating agent) เทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร (control group)	46

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาซึ่งหมายความรวมถึง โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิดฮอดจ์กิน (Hodgkin lymphoma) และนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin lymphoma) และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia) มีอุบัติการณ์การเกิดโรคในคนไทยสูงมากขึ้นทุกปี ถึงแม้ว่าจะมีอุบัติการณ์สูงแต่เนื่องจากการรักษาหลักโดยการให้ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพและการปลูกถ่ายไขกระดูกในปัจจุบันทำให้โรคเหล่านี้เป็นโรคมะเร็งที่พบการหายขาดจากโรคหลังการรักษาได้ถึงร้อยละ 60-80⁽¹⁻³⁾ ทำให้ผู้ป่วยโรคนี้อายุยืนยาวมากขึ้น และหลังจากที่ตัวโรคหายขาดนั้น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้อาจเป็นส่วนเป็นเพศหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งการมีชีวิตครอบครัวและการมีบุตรนั้นเป็นคุณภาพชีวิตที่สำคัญประการหนึ่งที่แพทย์ต้องคำนึงถึงหลังจากผู้ป่วยหายขาดจากโรคแล้ว

การรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ต้องให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงนั้นมีผลต่อการเจริญพันธุ์และการมีบุตรยากซึ่งเป็นภาวะที่รังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ (primary ovarian failure) เกิดจากยาเคมีบำบัดไปทำลายเซลล์ไข่ (oocyte) ภายในรังไข่ซึ่งเป็นเซลล์สืบพันธุ์ของเพศหญิง⁽⁴⁾ นอกจากนี้การรักษาโดยการฉายแสงที่หน้าท้องบริเวณตำแหน่งรังไข่ก็ส่งผลในการทำลายเซลล์ไข่เช่นเดียวกัน⁽⁵⁾

ภาวะที่รังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ หรือ primary ovarian failure หมายถึงภาวะที่รังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ก่อนวัยอันควร หรือภาวะหมดประจำเดือนก่อนวัยอันควรในเพศหญิงที่อายุต่ำกว่า 40 ปี⁽⁶⁾ โดยมีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีการใช้ระดับฮอร์โมน anti-Müllerian hormone (AMH) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์ของรังไข่โดยตรง (follicle) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการทำงานของรังไข่ที่เหลืออยู่ (ovarian reserve) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด^(7,8)

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรของประเทศไทยเกี่ยวกับผลกระทบของยาเคมีบำบัดกับการเจริญพันธุ์และมีบุตรยากของผู้ป่วย การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อดูระดับ AMH ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิดฮอดจ์กินและนอนฮอดจ์กินหลังจากการรักษาด้วยยาเคมี

บำบัดทั้งสูตรที่ประกอบด้วย alkylating agent และสูตรที่ไม่ประกอบด้วย alkylating agent และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เทียบกับระดับ AMH ของคนปกติ เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการรักษาในอนาคตเกี่ยวกับการแนะนำผู้ป่วยเพื่อเก็บเซลล์สืบพันธุ์ (cryopreservation) ก่อนการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

ระดับ anti-Müllerian hormone ที่ระยะเวลา 12 เดือนขึ้นไปหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ต่ำกว่าประชากรทั่วไปหรือไม่

Are AMH levels in hematologic malignancy patients after the complete treatment with chemotherapy over 12 months lower than those of healthy population?

คำถามรอง (secondary research question)

1. ระดับค่าฮอร์โมน anti-Müllerian hormone ที่ระยะเวลาที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดต่ำกว่าประชากรทั่วไปหรือไม่

2. ระดับค่าฮอร์โมน follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone และ estradiol ที่ระยะเวลาที่ระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแตกต่างจากระดับในประชากรทั่วไปหรือไม่

3. ประวัติแบบแผนของประจำเดือนและอาการวัยทองที่เปลี่ยนแปลงไปขณะได้รับและหลังได้รับยาเคมีบำบัด

1. Are AMH levels in hematologic malignancy patients after the complete treatment with chemotherapy at 3 and 6 months lower than those of healthy population?

2. Are follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol levels in hematologic malignancy patients after the complete treatment with chemotherapy at 3, 6 and 12 months different from those of healthy population?

3. Do menstrual cycles of patients change and postmenopausal symptoms develop during and after received chemotherapy?

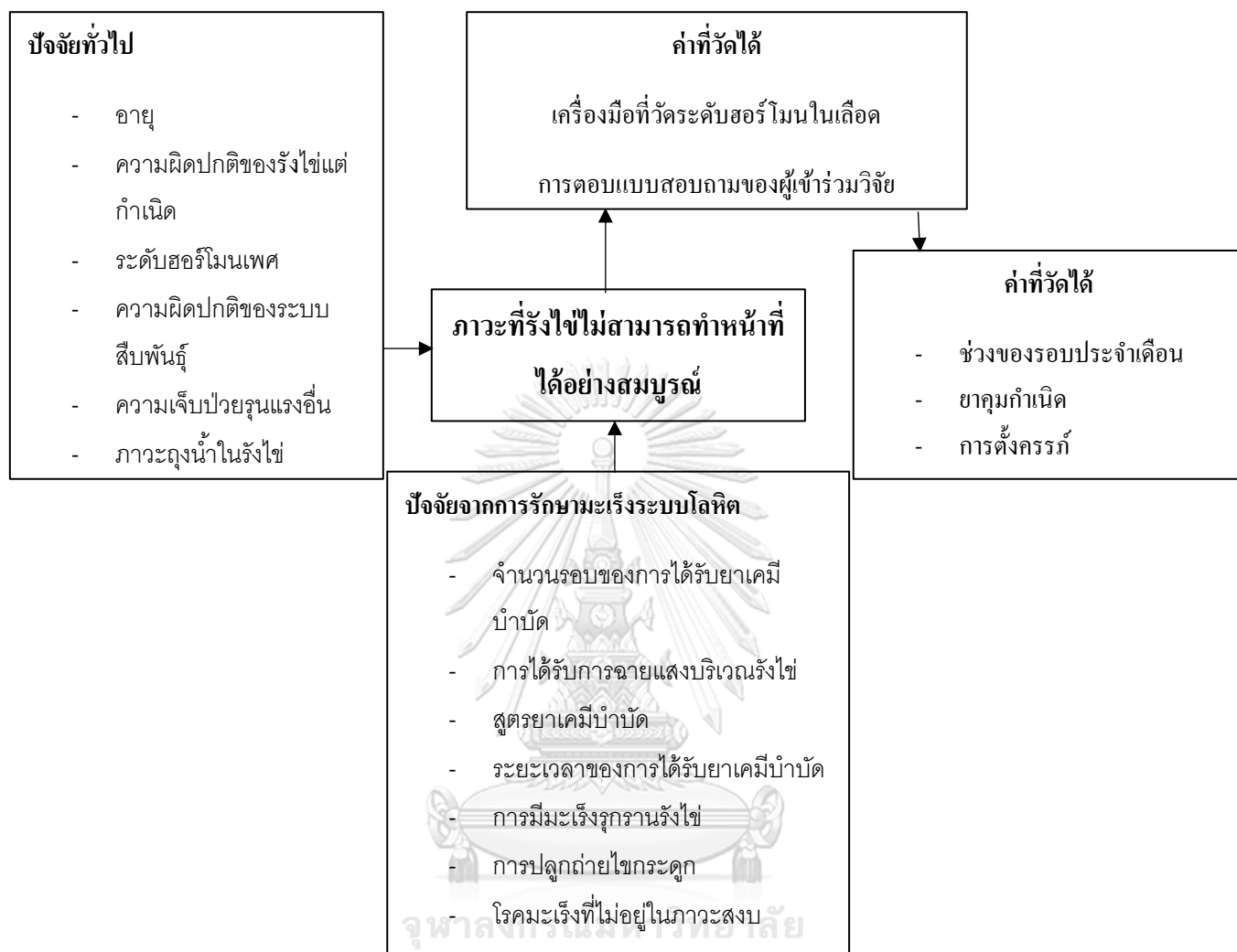
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อประเมินผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อภาวะที่รังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด
2. เพื่อประเมินแบบแผนของประจำเดือนและอาการวัยทองที่อาจเกิดขึ้นหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเก็บรักษาเซลล์สืบพันธุ์ก่อนให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด

1.4 สมมติฐาน

ระดับ AMH ที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ต่ำกว่าประชากรทั่วไป

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

หญิงอายุ 18-40 ปี ผ่านการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก และอยู่ในภาวะโรคสงบ และอาสาสมัครที่อายุ 18-40 ปีที่มีสุขภาพดี

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- Acute myeloid leukemia (AML) คือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนมีการกลายพันธุ์เกิดเป็นเซลล์มะเร็งที่มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ปริมาณมากในไขกระดูกภายในระยะเวลาอันสั้น ทำให้เกิดภาวะซีด ติดเชื้อ และเกล็ดเลือดต่ำ
- Non-Hodgkin lymphoma (NHL) คือโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์เกิดเป็นเซลล์มะเร็งบริเวณต่อมน้ำเหลือง ไขกระดูก หรือบริเวณนอกต่อมน้ำเหลือง และอาจทำให้มีไข้ ทานอาหารได้น้อยและน้ำหนักลด วินิจฉัยโดยพบลักษณะพยาธิวิทยาจากเนื้อเยื่อเป็นเซลล์แบบนอนฮอดจกิน
- Hodgkin lymphoma คือโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เกิดจากเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์เช่นเดียวกับ non-Hodgkin lymphoma แต่พยาธิวิทยาจากเนื้อเยื่อพบเซลล์ชนิดReed–Sternberg cell
- Complete remission คือภาวะที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะสงบ ซึ่งในกลุ่ม acute myeloid leukemia หมายความว่ามีการมีเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 ของเซลล์ในไขกระดูกทั้งหมด และในกลุ่ม non-Hodgkin และ Hodgkin lymphoma หมายความว่าภายหลังการรักษาแล้วภาพรังสีโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) พบต่อมน้ำเหลืองเล็กลงขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตรหรือไม่พบรอยโรคจากการทำเพทซีที (PET/CT or positron emission tomography/computed tomography)
- Anti-Müllerian hormone (AMH) คือฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์ในรังไข่ (follicle) จะมีปริมาณลดลงถ้าหากเซลล์ในรังไข่ลดลง
- Follicle-stimulating hormone (FSH) คือฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าเพื่อกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนเพศที่รังไข่
- Luteinizing hormone (LH) คือฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าเพื่อกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนเพศที่รังไข่
- Estradiol คือฮอร์โมนเพศหญิงที่ผลิตจากรังไข่ โดยเป็นฮอร์โมนหลักที่ทำให้เกิดลักษณะของเพศหญิง เช่น หน้าอก ทำให้สะโพกผายออก เป็นต้น นอกจากนี้ยังผลิตจากต่อมหมวกไตได้อีกด้วย
- Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) คือการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิด โดยผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงก่อนการใส่เซลล์ต้นกำเนิดใหม่

- Ann Arbor staging คือระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิด Hodgkin และ non-Hodgkin มีจำนวน 4 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 คือมีมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองอยู่ใน 1 บริเวณของร่างกาย, ระยะที่ 2 คือมะเร็งอยู่ที่ต่อมน้ำเหลือง 2 กลุ่มขึ้นไปซึ่งอยู่เพียงด้านเดียวของฝั่งกระดูกสันหลังเท่านั้น, ระยะที่ 3 คือมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง 2 กลุ่มขึ้นไปแต่อยู่ข้ามฝั่งกระดูกสันหลัง และระยะที่ 4 คือมีมะเร็งกระจายไปบริเวณอื่นออกไปหรือนอกตัวต่อมน้ำเหลือง
- Risk stratification of acute myeloid leukemia (AML) คือการบอกพยากรณ์โรคของกลุ่มโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ กำหนดโดยองค์กร the European LeukemiaNet (ELN) ซึ่งอ้างอิงจากผลตรวจโครโมโซมและการตรวจในระดับโมเลกุล (chromosome and molecular study) โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มพยากรณ์โรคดี (favorable risk) กลุ่มพยากรณ์โรคนานกลาง (intermediate risk) และกลุ่มพยากรณ์โรคไม่ดี (unfavorable risk)

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ (analytic study) แบบการศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort study)

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หากผู้ป่วยและอาสาสมัครมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยมาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ดำเนินการวิจัยนัดหมาย ผู้ทำวิจัยจะอธิบายข้อมูล แจกเอกสารข้อมูลและแบบขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยให้อาสาสมัครนำกลับไปพิจารณาก่อนตัดสินใจ เมื่อตัดสินใจเข้าร่วมโครงการผู้วิจัยจะซักประวัติ ตรวจร่างกายภายนอก เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐานในแบบสอบถาม และเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูกที่ 3, 6 เดือนและ 12 เดือนขึ้นไป และตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 1 ครั้งเพื่อตรวจวิเคราะห์ผลเลือด AMH, FSH, LH และ estradiol นอกจากนี้เมื่อผู้ป่วยมาตรวจเลือดที่ระยะเวลา 12 เดือนขึ้นไป ให้ผู้ป่วยทำแบบสอบถามส่วนตัวเรื่องแบบแผนของการมีประจำเดือนก่อน ระหว่าง และหลังการรักษา ร่วมกับอาการของภาวะหมดประจำเดือน

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้ใช้หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) ผู้ป่วยจะได้รับความเสี่ยงจากการเจาะเลือดเพียงเล็กน้อย มีการรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย และหลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน ซึ่งคาดว่าจะไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยนี้วางแผนเก็บข้อมูลตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่ 3, 6 และ 12 เดือนหลังจากหยุดยาเคมีบำบัด ต้องอาศัยการนัดตรวจติดตาม และให้ผู้ป่วยมาเก็บตัวอย่างเลือดให้ตรงนัด ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการให้ผู้ป่วยมาตรวจตัวอย่างเลือดในระยะเวลาดังกล่าว ซึ่งได้แนะนำและพูดคุยทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียดอาจช่วยแก้ปัญหาในจุดนี้ได้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับระดับฮอร์โมนทั้ง AMH, FSH, LH และ estradiol ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในประเทศไทย และเนื่องจากปัจจุบันมีเทคโนโลยีด้านการเก็บเซลล์สืบพันธุ์ไว้ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อที่จะสามารถมีบุตรได้ต่อไปในอนาคตหลังการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด แต่เนื่องจากยังมีราคาสูง ไม่สามารถเข้าถึงเทคโนโลยีได้ในผู้ป่วยทุกราย งานวิจัยนี้อาจใช้เป็นข้อมูลที่สำคัญในการตัดสินใจแนะนำผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรใด ควรที่จะมีการวางแผนในการเก็บเซลล์สืบพันธุ์ไว้ก่อนที่จะทำการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมค่อนข้างมาก และติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยถึง 3 ครั้ง อาจทำให้ไม่สามารถหาผู้ป่วยหรือกลุ่มควบคุมได้ตามจำนวนที่ต้องการ อาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษ หรือไม่สามารถเก็บตัวอย่างเลือดได้ครบตาม

จำนวนครั้งที่กำหนด การแก้ไขคือต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างความสัมพันธ์และแรงจูงใจที่ดีกับ
ผู้ป่วย ตรวจสอบติดตามและโทรศัพท์สอบถามต่อเนื่องเป็นระยะ



บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบาดวิทยา

ปัจจุบันโรคมะเร็งระบบโลหิตเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์มากขึ้น แม้จะเป็นส่วนน้อยของโรคมะเร็งทั้งหมดจากรายงานความชุก 5 ปีของโรคมะเร็งในประเทศไทยในปีพุทธศักราช 2555 พบว่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวคิดเป็นร้อยละ 4 และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองคิดเป็นร้อยละ 3 ของโรคมะเร็งทั้งหมด⁽⁹⁾ แต่พบว่าผู้ป่วยโรคนี้อยู่ในวัยรุ่นจนถึงวัยกลางคนจำนวนมาก

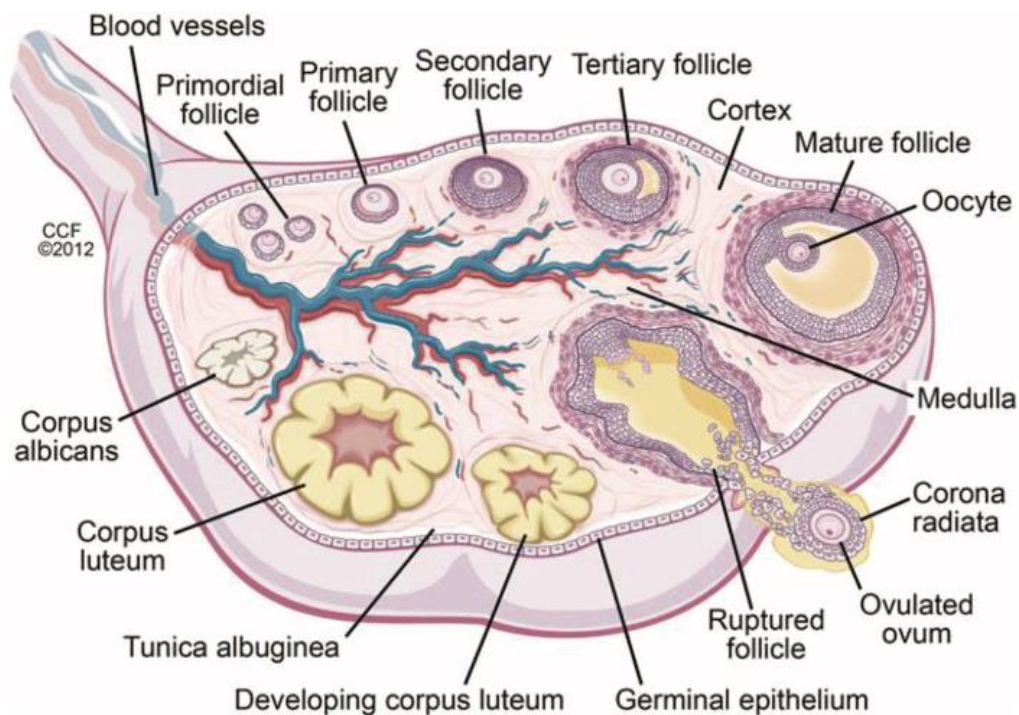
โดยพบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกินพบในเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 44 ของผู้ป่วยทั้งหมด และกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือตั้งแต่อายุ 20-40 ปี⁽¹⁰⁾ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินพบในช่วงกลุ่มอายุ 15-30 ปีคิดเป็นร้อยละ 17 ของผู้ป่วยทั้งหมด และครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเป็นเพศหญิง และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์แม้จะพบในผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ แต่กลุ่มอายุน้อยพบว่าค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยอยู่ที่ 20 ปี และเป็นเพศหญิงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁽¹¹⁾

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งระบบโลหิตด้วยยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายไขกระดูกทำให้เพิ่มจำนวนของการที่โรคหายขาดได้ถึงร้อยละ 60 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน ส่วนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกินมีอัตราหายขาดถึงร้อยละ 80⁽⁴⁾

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

พยาธิวิทยาของรังไข่และฮอร์โมนเพศหญิง

โดยปกติเพศหญิงจะสร้างเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไข่ (primordial follicle) ตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์อายุ 15 สัปดาห์⁽¹²⁾ จนกระทั่งอายุครรภ์ 20 สัปดาห์จะมีเซลล์ไข่ (oocyte) จำนวน 6-7 ล้านเซลล์ หลังจากนั้นเซลล์ไข่บางส่วนจะค่อยๆเกิดการตายของเซลล์ที่มีการวางรูปแบบไว้แล้ว (apoptosis) และบางส่วนจะเจริญต่อเป็นเซลล์ไข่ที่เต็มวัย (รูปภาพที่ 2) จนกระทั่งเมื่อเกิดเป็นทารกจะเหลือเซลล์ไข่เพียง 1-2 ล้านเซลล์ และมีจำนวนลดลงเมื่ออายุมากขึ้น โดยเมื่ออายุ 37 ปีเซลล์ไข่จะเหลือจำนวนประมาณ 25,000 เซลล์ และเหลือ 1,000 เซลล์เมื่ออายุ 51 ปีซึ่งเป็นวัยที่เริ่มเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือน⁽⁴⁾

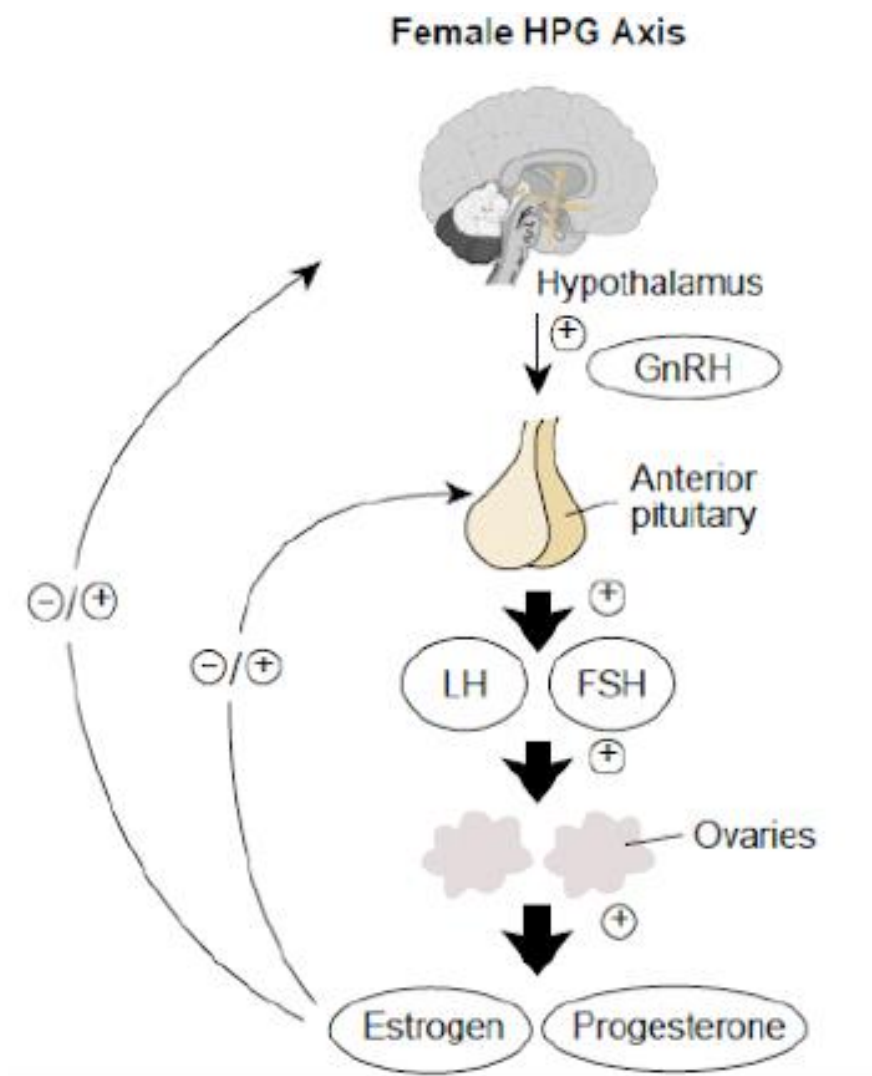


รูปภาพที่ 2 แสดงลักษณะการเจริญของเซลล์ไข่ ตั้งแต่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไข่ (primordial follicle) จนกลายเป็นเซลล์ไข่เต็มวัย (oocytes) (ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 4)⁽⁴⁾

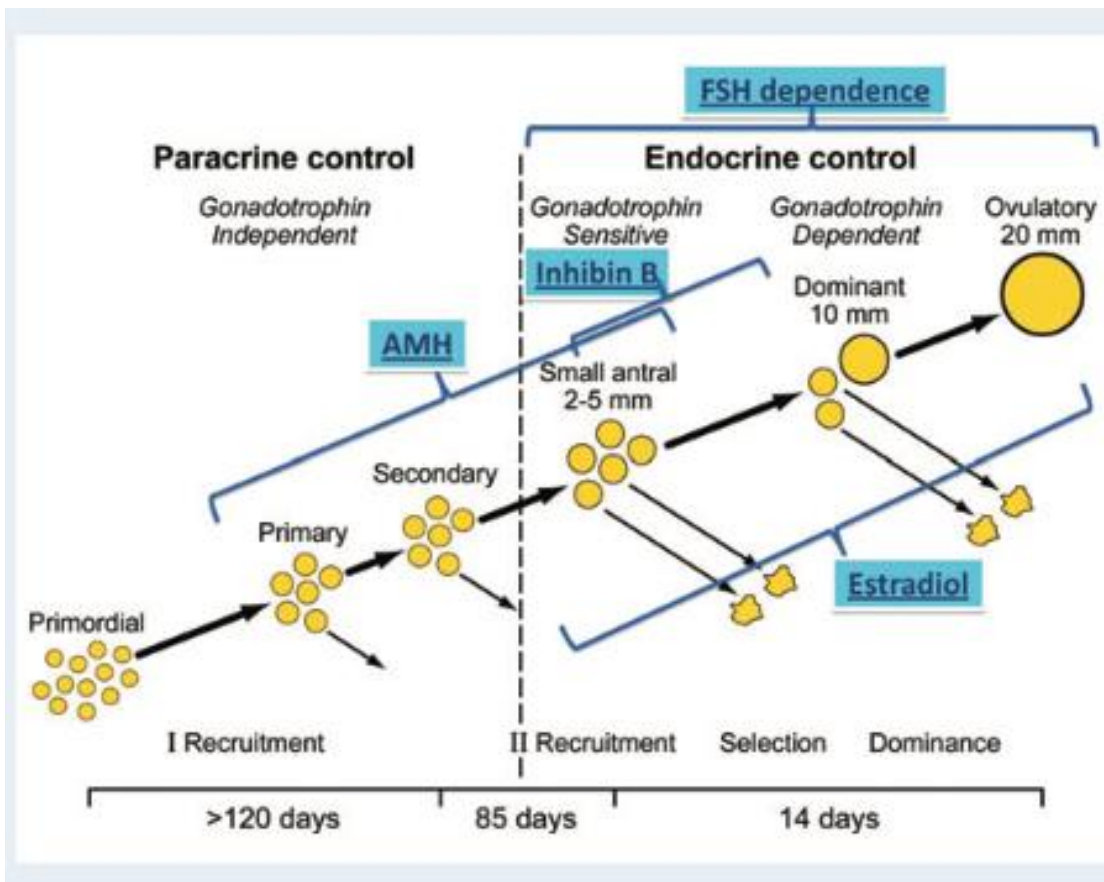
เมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ระบบสืบพันธุ์จะถูกควบคุมด้วยลำดับชั้นแกนของต่อมในสมองไฮโปทาลามัส พิทูอิทารีมาถึงรังไข่ (hypothalamo-pituitary-gonadal axis) ดังแสดงในรูปภาพที่ 3 โดยต่อมไฮโปทาลามัสจะสร้างฮอร์โมน gonadotrophin releasing hormone (GnRH) ซึ่งจะไปกระตุ้นให้ต่อมพิทูอิทารีสร้างฮอร์โมน FSH และ LH ซึ่งจะไปกระตุ้นรังไข่ต่อไปให้สร้างฮอร์โมน estradiol และ progesterone และเมื่อ estradiol ออกมามากขึ้นจะไปลดการทำงานของ (negative feedback) ของ GnRH และ FSH และเมื่อปริมาณ estradiol ในเลือดเข้มข้นที่สุดจะเกิดการกระตุ้นไปที่ GnRH อีกครั้งซึ่งทำให้ LH ถูกหลั่งออกมาปริมาณมาก (LH surge) ซึ่งทำให้เกิดการตกไข่ (ovulation) ในเวลาต่อมา⁽¹³⁾ นอกจากนี้ estradiol ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางเพศแบบทุติยภูมิ (secondary sex characteristic) เช่น มีเต้านม สะโพกที่ผายออก และขนบริเวณอวัยวะเพศ เป็นต้น⁽¹⁴⁾

Anti-Müllerian hormone (AMH) เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากรังไข่โดยตรง โดยหลั่งจากเซลล์ไข่ที่ยังไม่เต็มวัย (preantral follicle) ดังรูปภาพที่ 4 ซึ่งปริมาณของเซลล์ชนิดนี้จะคงที่แม้ในช่วงมี

ประจำเดือนเพราะเป็นเซลล์ไข่ที่ไม่ได้เกิดการตกไข่ ทำให้สามารถวัดค่า AMH ได้คงที่ตลอด และเมื่อจำนวนเซลล์ไข่ลดลงตามอายุ ระดับ AMH จะลดลงด้วยเช่นกัน⁽¹⁵⁾



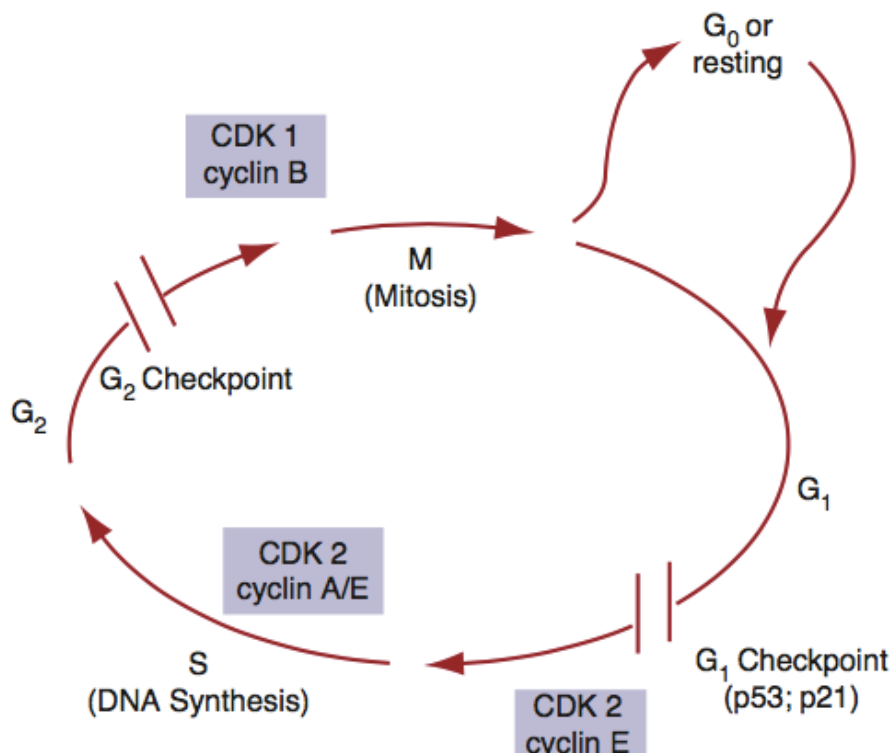
รูปภาพที่ 3 แสดงถึง hypothalamo-pituitary-gonadal axis ที่ควบคุมการหลั่งของฮอร์โมน (ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 16)⁽¹⁶⁾



รูปภาพที่ 4 แสดงลักษณะเซลล์ไข่ในรังไข่ที่สร้างฮอร์โมนแต่ละชนิด (ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 17)⁽¹⁷⁾

ผลต่อยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายไขกระดูกต่อรังไข่

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลัก (standard treatment) ของโรคมะเร็งระบบโลหิต ในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งนั้นจะมีวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) ดังแสดงในรูปภาพที่ 5 โดยเซลล์จะเข้าสู่วงจร S-phase เพื่อเพิ่มจำนวน DNA (DNA replication) หลังจากนั้นเซลล์จะอยู่ใน G2 เป็นช่วงระหว่างรอการเพิ่ม DNA จนเสร็จสิ้นแล้วเข้าสู่ M-phase ซึ่งเป็นระยะแบ่งตัวของเซลล์ (mitosis) และไปสู่ G1 ซึ่งเป็นช่วงระหว่างรอแบ่งตัวเรียบร้อยแล้วเข้าสู่ S-phase อีกครั้ง เซลล์บางเซลล์หากไม่ต้องการแบ่งตัวเพิ่มเติมหลังจาก M-phase จะไปเข้าสู่ G0 เพื่อหยุดการแบ่งตัว ก่อนจะเข้า G1 อีกครั้งหากพร้อมที่จะเพิ่มจำนวนอีกครั้ง⁽¹⁸⁾



รูปภาพที่ 5 แสดงวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle)

(ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 18)⁽¹⁸⁾

เมื่อเซลล์ปกติของร่างกายมนุษย์เกิดความเสียหายขึ้นภายในเซลล์ก็จำเป็นต้องได้รับการซ่อมแซมเช่นเดียวกับเซลล์มะเร็ง ซึ่งยาเคมีบำบัดนี้จะออกฤทธิ์ไปทำลายระบบภายในเซลล์มะเร็งที่ใช้ซ่อมแซมตนเอง จนทำให้เกิดการการตายของเซลล์ที่มีการวางรูปแบบไว้แล้ว (apoptosis) ซึ่งการ apoptosis นั้นเป็นการทำให้เซลล์ตายโดยธรรมชาติ ผ่านกลไกภายในตัวเซลล์เองที่ปกติร่างกายใช้ในการกำจัดเซลล์ที่ไม่ต้องการ โดยยาเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์ผ่านกลไกสร้าง DNA ทำให้เซลล์ไม่สามารถสร้าง DNA และโปรตีนต่อไปได้

ชนิดของยาเคมีบำบัดจะแบ่งตามกลุ่มของกลไกการออกฤทธิ์ เช่น กลุ่ม alkylating agent เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ต่อ DNA โดยตรงโดยการเติมหมู่อะมิโนลงบน DNA ทำให้ DNA ของเซลล์ไม่สามารถแบ่งตัวได้ ซึ่งเป็นการออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อการวางรแบ่งตัวของเซลล์ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cyclophosphamide ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญในสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน กลุ่ม antimetabolite ซึ่งออกฤทธิ์ต่อวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ที่ระยะ

S-phase ทำให้ยับยั้งการสร้าง DNA ของเซลล์มะเร็ง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cytarabine ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ เป็นต้น⁽¹⁹⁾ ส่วนการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้นคือการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงก่อนจะให้เซลล์ต้นกำเนิดใหม่ให้เข้าสู่ไขกระดูกและสร้างเซลล์เม็ดเลือดต่อไป

นอกจากยาเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งแล้วยังมีผลต่อเซลล์ปกติของร่างกายอีกด้วย ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา⁽²⁰⁾ ไม่ว่าจะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีผลในระยะสั้น เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก การติดเชื้อ เป็นต้น หรือภาวะแทรกซ้อนที่มีผลระยะยาว ได้แก่ อาการหาบริเวณปลายประสาท ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ รวมไปถึงการสืบพันธุ์และมีบุตร

โดยยาเคมีบำบัดนั้นจะออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว และเซลล์ที่เต็มวัยแล้วให้เกิดการตายของเซลล์ที่มีการวางรูปแบบไว้แล้ว (apoptosis) นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดอาจทำให้เกิดพังผืดภายในรังไข่ทำให้เลือดไปเลี้ยงเซลล์ต่างๆในรังไข่ลดลงและเกิดการตายของเซลล์ได้⁽⁴⁾ เกิดเป็นภาวะรังไข่ทำงานไม่สมบูรณ์ ซึ่งความเสี่ยงจะเกิดภาวะดังกล่าวขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็งและยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (ตารางที่ 1 และ 2)

นอกจากยาเคมีบำบัดแล้วการฉายแสงยังเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะรังไข่ทำงานไม่สมบูรณ์ โดยขึ้นกับตำแหน่งของการฉายแสงและปริมาณรังสีที่ใช้ โดยพบว่าตำแหน่งที่ทำให้เกิดการภาวะการมีบุตรยากได้แก่ บริเวณสมองเนื่องจากอันตรายต่อต่อมไฮโปทาลามัส และบริเวณอุ้งเชิงกรานและช่องท้อง เป็นต้น และปริมาณรังสีที่ใช้ที่มากเกินไป 18-24 Gy (หน่วยของปริมาณรังสี) ขึ้นไปบริเวณสมอง หรือมากเกินไป 14-20 Gy ขึ้นไปบริเวณอุ้งเชิงกราน จะทำให้ความเสี่ยงของการเกิดภาวะมีบุตรยากมีมากขึ้น⁽²¹⁾

ตารางที่ 1	
High risk	Alkylating agents (cyclophosphamide, busulphan, chlorambucil, procarbazine, melphalan, ifosfamide, chlormethamine)
Medium risk	Platinum agents (cisplatin, carboplatin); anthracycline antibiotics (adriamycin[doxorubicin]); taxoids (docetaxel and paclitaxel)
Low risk	Vinca plant alkaloids (vincristine and vinblastine); anthracycline antibiotics (bleomycin), antimetabolites (methotrexate, 5-fluorouracil, 6-MP [mercaptopurine])

ตารางที่ 1 ตารางแสดงชนิดของยาเคมีบำบัดและความรุนแรงต่อการทำลายเซลล์สืบพันธุ์
(ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 21)⁽²¹⁾

ตารางที่ 2		
Low risk (<20%)	Medium risk	High risk (>80%)
<ul style="list-style-type: none"> - Acute lymphoblastic leukemia - Wilms' tumour - Soft tissue sarcoma: stage 1 - Germ-cell tumours (with gonadal preservation and no radiation) - Retinoblastoma - Brain tumour: surgery only, cranial irradiation <24 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> - Acute myeloid leukemia - Hepatoblastoma - Osteosarcoma - Ewing's sarcoma: non-metastatic - Soft tissue sarcoma: stage 2 or 3 - Neuroblastoma - Non-Hodgkin lymphoma - Hodgkin's lymphoma: alternating treatment - Brain tumour: craniospinal radiotherapy, cranial irradiation > 24 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> - Whole-body irradiation - Localized pelvic radiotherapy - Chemotherapy conditioning regimen for bone marrow transplantation - Hodgkin's disease: treatment with alkylating-drugs - Soft-tissue sarcoma: stage 4 - Ewing's sarcoma: metastatic

ตารางที่ 2 ตารางแสดงชนิดของโรคมะเร็งและความเสี่ยงทำให้เกิดการมีบุตรยาก
(ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 21)⁽²¹⁾

โดย Green DM และคณะ ทำการศึกษาเรื่องการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยหญิงที่รอดชีวิตจากการรักษาโรคมะเร็งในช่วงวัยเด็กจำนวน 5,149 คน พบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ในการที่จะเกิดการตั้งครรภ์ 0.81 โดยเทียบกับพี่น้องเพศหญิงด้วยกัน ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) และโอกาสที่จะเกิดการตั้งครรภ์ยังน้อยลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงที่ต่อมใต้สมอง และฉายแสงที่บริเวณรังไข่และมดลูก โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.61 และ 0.56 ตามลำดับ⁽²²⁾

ภาวะรังไข่ทำงานได้ไม่สมบูรณ์

ภาวะรังไข่ทำงานได้ไม่สมบูรณ์ (primary ovarian failure or primary ovarian insufficiency) เป็นภาวะขาดประจำเดือนมากกว่า 4 เดือนในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 40 ปี โดยสาเหตุเกิดจาก 2 กลไกหลักคือ จำนวนเซลล์ไข่ลดลง หรือเซลล์ไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ โดยแบบที่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้นั้นคือปริมาณเซลล์ไข่อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่เกิดพยาธิสภาพที่การทำงานของฮอร์โมน ภาวะนี้ไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน ปัจจุบันจึงวินิจฉัยจากอาการขาดประจำเดือนร่วมกับตรวจเลือดพบระดับ FSH สูงมากกว่า 25 ยูนิตต่อลิตรจำนวน 2 ครั้งห่างกันมากกว่า 4 สัปดาห์⁽²³⁾ ในบางรายอาจมีอาการของการขาดฮอร์โมน estrogen เช่น ร้อนวูบวาบ มีปัญหาด้านการนอนหลับ เป็นต้น ภาวะนี้อาจเป็นอยู่ชั่วคราวหรือคงอยู่ถาวร อาจทำให้โอกาสในการตั้งครรภ์ลดลง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยร้อยละ 5-10 ของภาวะนี้แต่เกิดการตั้งครรภ์ภายหลังการวินิจฉัย⁽⁶⁾

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Anti-Müllerian hormone และความสำคัญ

Anti-Müllerian hormone (AMH) เป็นฮอร์โมนชนิด glycoprotein ที่อยู่ในกลุ่ม transforming growth factor beta (TGF- β superfamily) เริ่มสร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ไข่ และเซลล์ไข่ขนาดเล็กที่ยังไม่เต็มวัย (primary and preantral follicle) ตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์อายุ 36 สัปดาห์ และหลังคลอดยังมีการสร้างฮอร์โมนอย่างต่อเนื่องจนถึงระดับสูงสุดในเลือดที่อายุ 25 ปี หลังจากนั้น AMH จะมีระดับลดลงตามวัยที่มากขึ้นจนกระทั่งหมดประจำเดือน⁽²⁴⁾ โดยหน้าที่ของ AMH พบว่าแม้ในหนูที่ขาด AMH จะสามารถมีการตกไข่ได้ปกติ แต่พบว่าจำนวนเซลล์ไข่ลดลงมากขึ้น ซึ่งเชื่อว่า AMH จะเป็นปัจจัยสำคัญในการคงอยู่ของเซลล์ไข่⁽²⁵⁾

การประเมินการทำงานของรังไข่ (ovarian reserve) เป็นสิ่งที่ทำได้ยาก จึงมีข้อมูลในการใช้ระดับ AMH เพื่อประเมิน ovarian reserve มากขึ้น โดยมีการศึกษาของ Fanchin และคณะ ในการดูความสัมพันธ์ของระดับ AMH, estradiol, inhibin B, FSH และ LH กับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อดูจำนวนของเซลล์ไข่ (antral follicle) พบว่า ระดับ AMH มีความสัมพันธ์กับจำนวนของเซลล์ไข่มากที่สุด โดยมากกว่าระดับฮอร์โมนตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ AMH ยังมีข้อได้เปรียบกว่าฮอร์โมนตัวอื่นตรงจุดที่ระดับจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงระหว่างช่วงมีประจำเดือน และไม่ถูกเปลี่ยนแปลงแม้จะได้รับยากระตุ้นฮอร์โมนในกลุ่ม gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogue และระดับที่ลดลงตามอายุมักเกิดก่อนฮอร์โมนตัวอื่นๆ ข้อได้เปรียบเหล่านี้จึงทำให้ปัจจุบันมีการส่งตรวจระดับ AMH มากขึ้น

ระดับ AMH ยังถูกใช้ในเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted-reproductive technology) เช่น การทำเด็กหลอดแก้ว (In-vitro fertilization) อีกด้วย โดยระดับ AMH จะบ่งชี้ความสำเร็จในการเก็บเซลล์ไข่ของผู้ป่วย⁽²⁷⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AMH และโอกาสในการตั้งครรภ์ จากการศึกษาของ Steiner และคณะ พบว่าระดับ AMH ที่ต่ำกว่า 0.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในผู้หญิงอายุ 30-42 ปีที่ไม่เคยมีปัญหาด้านการมีบุตรมาก่อนและต้องการจะมีบุตร มีโอกาสที่จะตั้งครรภ์ต่ำกว่าผู้หญิงที่ระดับ AMH สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁸⁾ ในขณะที่ Hagen และคณะศึกษาในผู้หญิงสุขภาพดีอายุ 19-35 ปีโดยประชากรส่วนใหญ่ร้อยละ 90 อายุต่ำกว่า 30 ปี พบว่าระดับ AMH ที่ต่ำกว่า 14 พิโคโมลต่อลิตร (เทียบเป็น 1.09 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ไม่มีผลต่อโอกาสในการตั้งครรภ์เมื่อเทียบกับผู้มีระดับ AMH ที่สูงกว่า⁽²⁹⁾ แม้ทั้งสองการศึกษาจะได้ผลที่ขัดแย้งกัน แต่เนื่องจากอายุของประชากรในการศึกษา และค่าจุดตัดของระดับ AMH ที่ต่างกันจึงอาจทำให้ผลของการศึกษาออกมาต่างกันได้ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็นบทสรุปของความสัมพันธ์ของระดับ AMH และโอกาสของการตั้งครรภ์ที่ชัดเจน และไม่มีค่าจุดตัดที่แน่นอนของระดับ AMH การใช้ระดับ AMH เป็นการคาดการณ์การมีบุตรจึงต้องใช้อย่างระมัดระวัง

ระดับ anti-Müllerian hormone และโรคมะเร็ง

ภายหลังการพบว่าระดับ AMH มีความสัมพันธ์กับ ovarian reserve จึงเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัด โดย Bath และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่รอดชีวิตจากโรคมะเร็งพบว่า AMH มีระดับต่ำกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้หญิงสุขภาพดีที่มีประจำเดือนปกติ และ FSH มีระดับสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดของรังไข่และจำนวนไข่ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมีขนาดรังไข่ที่เล็กกว่ากลุ่มควบคุม แต่จำนวนเซลล์ไข่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁰⁾

ในขณะที่ van Beek และคณะทำการศึกษาในเด็กหญิงที่ได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินจำนวน 32 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมีระดับ FSH สูงกว่ากลุ่มเด็กหญิงสุขภาพดี และระดับ inhibin B และ AMH ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³¹⁾ เมื่อเทียบกับระดับฮอร์โมนของกลุ่มควบคุมเพศหญิงที่อายุเท่ากับผู้ป่วย Krawczuk-Rybak และคณะพบว่าระดับ AMH ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินและผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่ายไขกระดูกมีระดับต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่อายุเท่ากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ร้อยละ 51.8 ของผู้ป่วยที่ระดับ AMH ต่ำมีระดับ FSH และ LH อยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽³²⁾

เมื่อพิจารณาชนิดและความแรงของสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ Rosendahl และคณะศึกษาในผู้ป่วย 92 รายหลังเก็บรังไข่ 1 ข้างเพื่อรักษาเซลล์สืบพันธุ์ (cryopreservation) เพื่อตรวจระดับฮอร์โมนหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วยสูตรยาต่างๆของมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน และการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา ABVD regimen (ไม่ประกอบด้วยตัวยา alkylating agent) มีระดับ AMH สูงกว่าและจำนวนเซลล์ไข่ (antral follicle count) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่แรงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่าระดับ AMH ต่ำในระดับที่วัดไม่ได้ (undetectable) ถึงร้อยละ 94⁽³³⁾

Behringer และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินจำนวน 562 คนในประเทศเยอรมนีพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะเริ่มต้นและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดความรุนแรงน้อยจำนวน 2-4 ครั้งมีระดับ AMH และ FSH แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดขนาดความรุนแรงสูงและต้องได้จำนวน 6-8 ครั้ง และ

ค่าเฉลี่ยของระดับ AMH ที่มากกว่า 2 ไมโครกรัมต่อลิตรพบในกลุ่มที่ได้รับยาสูตร ABVD regimen เท่านั้น มีเพียงร้อยละ 29 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการตั้งครรภ์ที่ 4 ปีหลังรักษา⁽³⁴⁾

ยาเคมีบำบัดมีผลต่อระดับ AMH อย่างชัดเจนจากผลการศึกษาของ Decanter และคณะ ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิดซอดจ์กินหญิง 30 ราย โดยเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งระดับ AMH ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด 15 วันหลังเริ่มยาเคมีบำบัดครั้งแรก 15 วันหลังจากยาเคมีบำบัด และหลังจากนั้นติดตามหลังยาเคมีบำบัดครบที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน พบว่าระดับ AMH ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ 15 วันแรกหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัด ภายหลังจากนั้นระดับ AMH จะค่อยๆ สูงกลับขึ้นมา และระดับ AMH ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มี alkylating agent มีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลับมาสู่ระดับก่อนได้รับยาเคมีบำบัด⁽³⁵⁾

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ (analytic study) แบบการศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (study population)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิตที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก
ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งหมด 29 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิตเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (inclusion criteria)

1. ผู้หญิงอายุ 16-40 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (Hodgkin lymphoma), ชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin lymphoma) หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia)
3. เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูกและอยู่ในระยะโรคสงบ (complete remission)
4. หยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก 3-12 เดือน
5. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้
6. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิตออกจากการศึกษาวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด promyelocytic leukemia
2. ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่รังไข่ข้างใดข้างหนึ่งหรือสองข้าง
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดรังไข่ข้างใดข้างหนึ่งหรือสองข้าง
4. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดจากมะเร็งอื่นๆมาก่อน
5. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หลังจากการรักษา
6. ผู้ป่วยที่พบว่ามีอาการกลับมาของตัวโรคมะเร็ง (relapsed disease)

กลุ่มควบคุม (Control group)

อาสาสมัครประชากรเพศหญิงอายุ 18-40 ปี ไม่มีโรคประจำตัวจากการซักประวัติ ประจำเดือนมาปกติสม่ำเสมอ และไม่อยู่ในภาวะตั้งครรภ์ โดยใช้การประชาสัมพันธ์แผ่นติดประกาศรับอาสาสมัคร โดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครจะเป็นกลุ่มควบคุมให้กับกลุ่มผู้ป่วยที่อายุเท่ากัน

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัวที่เป็นอิสระต่อกัน (Testing two independent means formula)



$$n_1 = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r} \right]}{\Delta^2}$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, \Delta = \mu_1 - \mu_2$$



จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาโดย Krawczuk-Rybak และคณะ⁶

มีค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด (μ_1) = 11.58

ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มตัวอย่าง (σ_1) = 14.13

มีค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนในกลุ่มควบคุม (μ_2) = 25.26

ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มควบคุม (σ_2) = 12.31

เมื่อกำหนดค่า Alpha (α) = 0.05, $Z(0.975) = 1.959964$ และ Beta (β) = 0.100, $Z(0.900) = 1.281552$ จะได้ค่า n ในกลุ่มตัวอย่าง = 20 คน และ n ในกลุ่มควบคุม = 20 คน

แต่การศึกษานานถึง 6 เดือนอาจทำให้ผู้ป่วยไม่มาติดตามตามนัดหมาย โรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ หรือเสียชีวิตได้ จึงกำหนด drop out rate 10% ดังนั้นจึงเพิ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มละ 23 คน

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ ชนิดของ โรคกระเจ็งทางโลหิตวิทยา และสูตวิทยาเคมีบำบัดที่ได้รับ

ตัวแปรตามคือ ระดับ AMH

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้เครื่องตรวจวัดระดับ AMH, FSH, LH และ estradiol ของห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และแบบสอบถามแบบแผนของการมีประจำเดือน

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ขอบริการวิจัยจรรยา จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตทำวิจัยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. ผู้ป่วยโรคกระเจ็งระบบโลหิต หลังจากได้รับการประเมินตาม inclusion และ exclusion criteria แล้ว ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมการศึกษา
4. ขอความร่วมมือในการประชาสัมพันธ์ประกาศหาอาสาสมัครสุขภาพดีเข้าร่วม โครงการวิจัย เพื่อเป็นกลุ่มควบคุม โดยวิธีตีพิมพ์ประกาศ และเบอร์โทรศัพท์ติดต่อสำหรับผู้ที่สนใจเข้าร่วมโครงการวิจัย
5. ผู้วิจัยจะต้องอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ที่มาของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ เปิดโอกาสให้ซักถามตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยและอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆจะเป็นความลับและนำเผยแพร่เฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของการวิจัย
6. ขอความยินยอมการเข้าร่วมทำการวิจัยจากผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยให้มีการเซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (consent form เอกสารแนบท้าย)
7. เก็บตัวอย่างเลือดจากการเจาะหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับแขนข้างใดข้างหนึ่ง หรือบริเวณหลังมือ ขนาดปริมาณ 30 มิลลิลิตรส่งตรวจห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อวัดระดับ

AMH, FSH, LH และ estradiol ที่ระยะเวลาหลังหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูก 3, 6 และ 12 เดือนขึ้นไปในกลุ่มผู้ป่วย และเก็บเพียงครั้งเดียวในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี

8. ผู้ป่วยที่มาเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะเวลา 12 เดือนขึ้นไป จะมีการตอบแบบสอบถามข้อมูลส่วนตัวเรื่องแบบแผนของประจำเดือนในช่วงก่อน ระหว่าง และหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และอาการของภาวะหมดประจำเดือน

3.5 การรวบรวมข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล

- ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ประวัติการเจ็บป่วยด้วยมะเร็งระบบโลหิต ระยะของมะเร็งระบบโลหิต การรักษาโรคมะเร็งดังกล่าว จำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด ระยะเวลาของการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายหรือได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก และการตอบสนองต่อการได้รับยาเคมีบำบัด
- ผลการตรวจระดับฮอร์โมน AMH, FSH, LH และ estradiol ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและอาสาสมัครที่ได้รับจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะถูกบันทึกไว้เป็นข้อมูลตามระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือนขึ้นไปหลังหยุดการรักษา
- ข้อมูลจากแบบสอบถามเรื่องแบบแผนของประจำเดือนจะถูกบันทึกเป็นข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัย

ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลในแบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว (ภาคผนวก ก)

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้บันทึกแบบสอบถามเรื่องแบบแผนของประจำเดือน (ภาคผนวก ข) การรวบรวมข้อมูลทำโดยผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 22 ในการวิเคราะห์

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนของประชากรส่วนมากที่เป็นโรคมะเร็งระบบโลหิต
- ตามขั้นตอนการวิจัยที่มีการตรวจเลือดเพื่อระดับฮอร์โมนที่ 3, 6 และ 12 เดือนพบว่าผู้ป่วยมีจำนวนไม่มากพอในการเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ 3 เดือน ทำให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเก็บครบทั้ง 3 ตัวอย่างมีจำนวนน้อย และส่วนมากเก็บได้เพียง 1-2 ตัวอย่าง
- ข้อมูลเรื่องแบบแผนการประจำเดือนก่อน ระหว่าง และหลังได้รับการรักษาเป็นการนึกย้อนความจำทำให้ข้อมูลอาจมีการคลาดเคลื่อนได้ในผู้ป่วยบางราย
- ระดับฮอร์โมน AMH ที่จะระบุว่าเป็นภาวะรังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ (primary ovarian failure) นั้นยังไม่มีค่าจุดตัดที่แน่นอนในคนไทย ซึ่งอาจต้องระมัดระวังในการประเมินข้อมูล

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ข้อมูลอายุ น้ำหนัก โรคประจำตัวที่เป็น สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของแบบแผนการมีประจำเดือนระหว่างและหลังได้รับยาเคมีบำบัดจะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มจะทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีความแจกแจงแบบปกติโดยตรวจสอบโดยใช้ Shapiro-Wilk test จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย unpaired student t-test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Mann-Whitney U test

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างระดับฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วยเทียบกับอาสาสมัครด้วย
unpaired Mann-Whitney U test

วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างระดับฮอร์โมนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยตามการเปลี่ยนแปลงแบบแผน
ของการมีประจำเดือนด้วย one-way ANOVA และ post hoc analysis

ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ
เมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

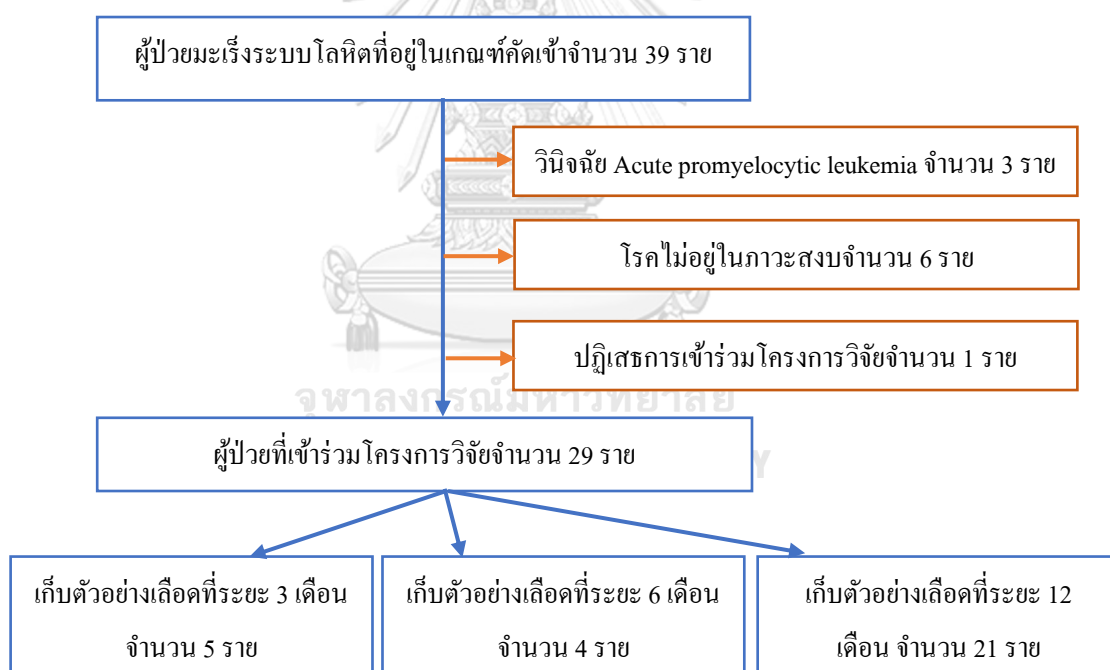


บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ประชากรที่นำมาศึกษา

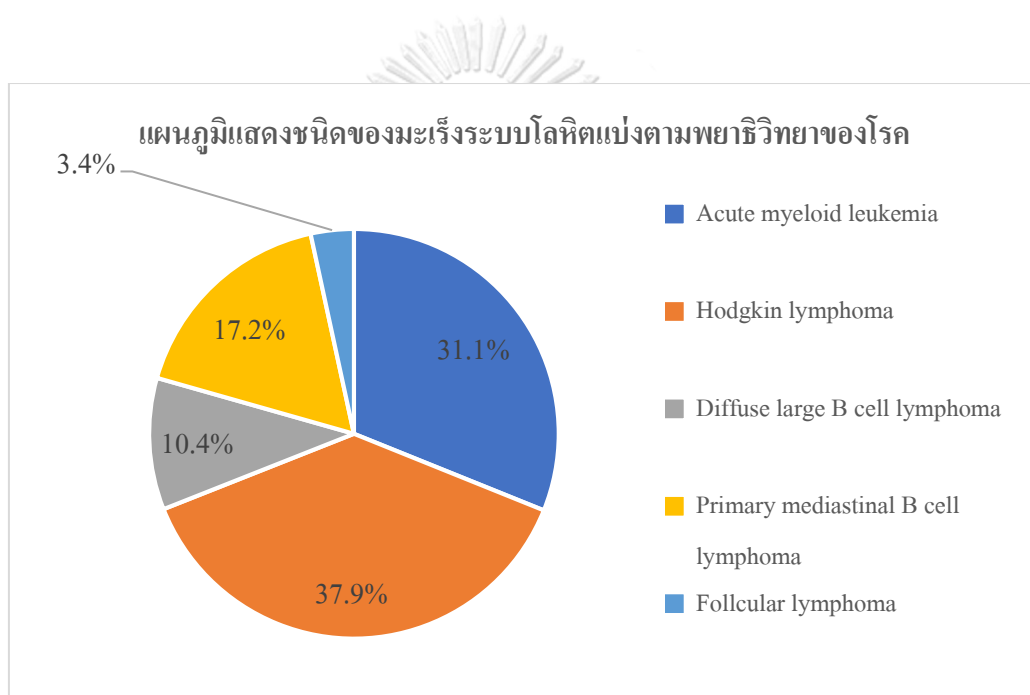
อยู่ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม 2561 ถึง เมษายน 2562 มีผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 39 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 3 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia ผู้ป่วยจำนวน 6 รายพบว่าโรคไม่อยู่ในภาวะสงบ และผู้ป่วยจำนวน 1 รายปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการวิจัย จึงได้ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยและยินยอมเข้าร่วมการรักษาจำนวนทั้งหมด 29 ราย ดังแสดงในรูปภาพที่ 6



รูปภาพที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย

2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต จำนวนทั้งสิ้น 29 รายแบ่งเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ 9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 31.1) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน 11 ราย (คิดเป็นร้อยละ 37.9) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน 9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 31.1) โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน แบ่งโรคตามพยาธิสภาพออกเป็น diffuse large B cell lymphoma 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 10.4) primary mediastinal B cell lymphoma 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.2) และ follicular lymphoma 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3.4) ดังแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตตามชนิดของมะเร็งตามพยาธิวิทยา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต พบว่าค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 32 ปี (18-40) มีดัชนีมวลกายอยู่ที่ 21.41 กิโลกรัมต่อเมตรยกกำลังสอง(16.3-31.7) ดังตารางที่ 3

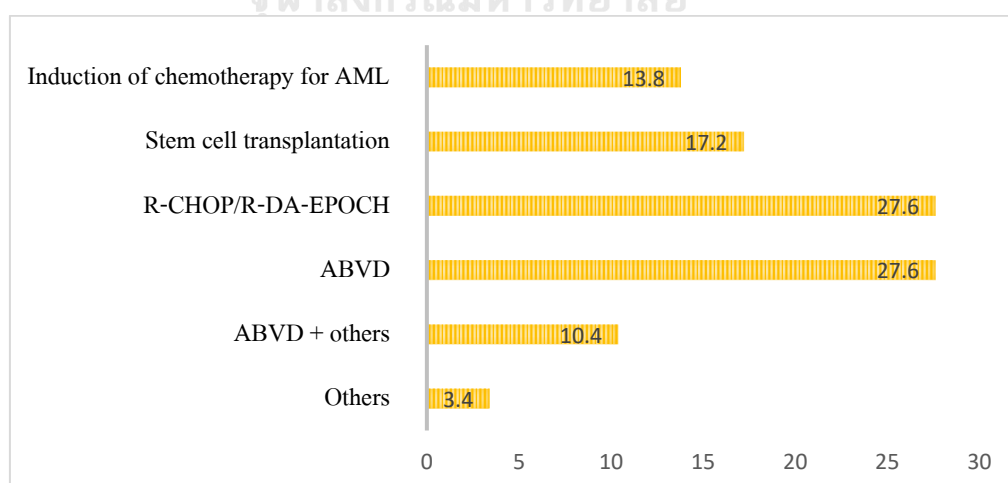
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

ข้อมูลทั่วไป (N=29)	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	32 (18-40)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	21.41 (16.3-31.7)
ชนิดของมะเร็งระบบโลหิต	
- Acute myeloid leukemia	9 (31.1)
- Hodgkin lymphoma	11 (37.9)
- Diffuse large B cell lymphoma	3 (10.4)
- Primary mediastinal B cell lymphoma	5 (17.2)
- Follicular lymphoma	1 (3.4)
สูตรยาเคมีบำบัดและการรักษา	
- Induction of chemotherapy for AML then consolidation	4 (13.8)
- Stem cell transplantation	5 (17.2)
- R-CHOP/R-DA-EPOCH	8 (27.6)
- ABVD only	8 (27.6)
- ABVD + อื่นๆ	3 (10.4)
- อื่นๆ	1 (3.4)
ระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Ann Arbor staging)	
- ระยะที่ 1	10 (50.0)
- ระยะที่ 2	8 (40.0)
- ระยะที่ 3-4	2 (10.0)
พยากรณ์โรคของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์	
- Intermediate risk	5 (55.5)
- Unfavorable risk	4 (44.5)

หมายเหตุ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณประกอบด้วย อายุและดัชนีมวลกาย ค่าในตารางคือค่ามัธยฐาน (พิสัย)

ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยใช้เกณฑ์ของ Ann Arbor staging แบ่งได้เป็น stage I จำนวน 10 ราย (คิดเป็นร้อยละ 50) stage II จำนวน 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) และ stage III-IV จำนวน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 10) สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์จะกำหนดระยะโดยใช้พยากรณ์โรคได้แก่ พยากรณ์โรคระดับปานกลาง (intermediate risk) จำนวน 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 55.5) พยากรณ์โรคที่ไม่ดี (unfavorable risk) จำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 44.5) และไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มพยากรณ์โรคดี (favorable risk) ในการศึกษา

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดประกอบไปด้วย การให้ยาเคมีบำบัดสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ (induction of chemotherapy for AML) จำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 13.8) การปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน (stem cell transplantation) จำนวน 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.2) การรับยาเคมีบำบัดสำหรับรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 20 รายโดยแบ่งตามสูตรยาเคมีบำบัดดังนี้ สูตรยา R-CHOP และ R-DA-EPOCH (ซึ่งประกอบไปด้วยยา rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone และ rituximab-etoposide-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone ตามลำดับ มีจำนวน 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 27.6) สูตรยา ABVD (ประกอบด้วย doxorubicin-bleomycin-vinblastine-dacarbazine ซึ่งเป็นสูตรที่ไม่มี alkylating agent เป็นส่วนประกอบ) จำนวน 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 27.6) สูตรยา ABVD ร่วมกับยาอื่นจำนวน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 10.4) และสูตรยาเคมีบำบัดอื่นๆจำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3.4) **ผังแผนภูมิที่ 2**



แผนภูมิที่ 7 แสดงจำนวนร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ
(จำนวนประชากร 29 ราย)

สำหรับกลุ่มควบคุม มีอาสาสมัครจำนวน 1 คนในแต่ละอายุจำนวน 19 ราย โดยซักประวัติอาสาสมัครพบว่าไม่มีโรคประจำตัว สุขภาพดี และไม่อยู่ในภาวะตั้งครรภ์ ค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่มอาสาสมัครอยู่ที่ 31.5 ปี (พิสัย 18-40)

ในผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 29 คน มีผู้ป่วยจำนวน 21 รายได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ผู้ป่วย 3 รายได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 6 เดือน และผู้ป่วยอีก 4 รายเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 3 เดือน มีผู้ป่วย 1 รายได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดทั้งที่ระยะ 3 และ 6 เดือน โดยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป (ตารางที่ 4) พบว่าค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 32 ปี(18-40) มีดัชนีมวลกายอยู่ที่ 21.40 กิโลกรัมต่อเมตรยกกำลังสอง (พิสัย 17.79-31.34) และค่ามัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่หยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูกถึงเวลาที่เก็บตัวอย่างเท่ากับ 26 เดือน (12-70)

กลุ่มควบคุมหรืออาสาสมัครสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไปมีจำนวน 18 ราย โดยค่ามัธยฐานของอายุในอาสาสมัครกลุ่มนี้อยู่ที่ 32 ปี (พิสัย 18-40)

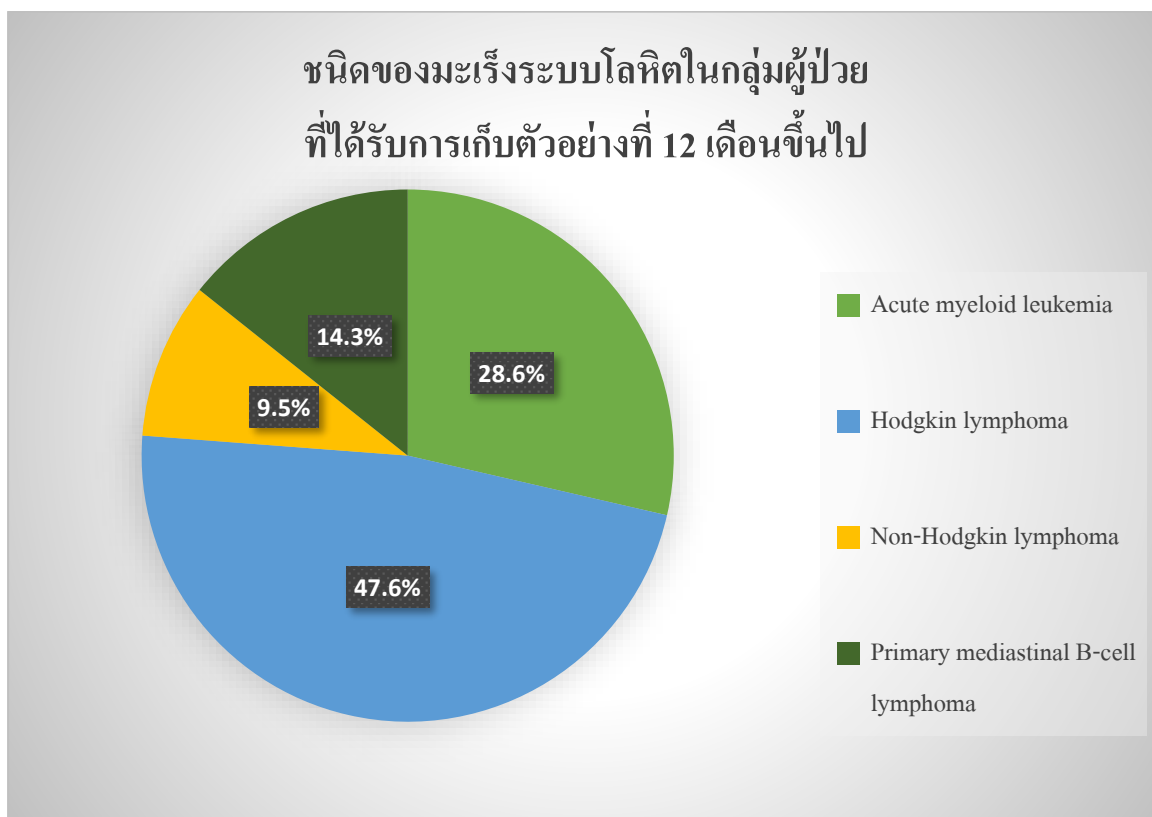
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป (จำนวนประชากร 21 ราย)

ข้อมูลทั่วไป (N=21)	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	32 (18-40)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	21.40 (17.79-31.34)
ระยะเวลาตั้งแต่หยุดยาเคมีบำบัดถึงการเก็บตัวอย่าง (เดือน)	26 (12-70)
ชนิดของมะเร็งระบบโลหิต	
- Acute myeloid leukemia	6 (28.6)
- Hodgkin lymphoma	10 (47.6)
- Diffuse large B cell lymphoma	2 (9.5)
- Primary mediastinal B cell lymphoma	3 (14.3)
สูตรยาเคมีบำบัดและการรักษา	
- Stem cell transplantation	4 (19)
- ABVD only	7 (33.3)

หมายเหตุ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณประกอบด้วย อายุ ดัชนีมวลกาย และระยะเวลาตั้งแต่หยุดยาเคมีบำบัดถึงการเก็บตัวอย่าง ค่าในตารางคือค่ามัธยฐาน (พิสัย)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ชนิดของมะเร็งระบบโลหิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ 12 เดือนขึ้นไป (แผนภูมิที่ 3) ประกอบด้วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์จำนวน 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 28.6) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินจำนวน 10 ราย (คิดเป็นร้อยละ 47.6) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินแบบ diffuse large B cell lymphoma จำนวน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 9.5) และแบบ primary mediastinal B cell lymphoma จำนวน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 14.3) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 19) และการรับยาเคมีบำบัดสูตร ABVD จำนวน 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 33.3)



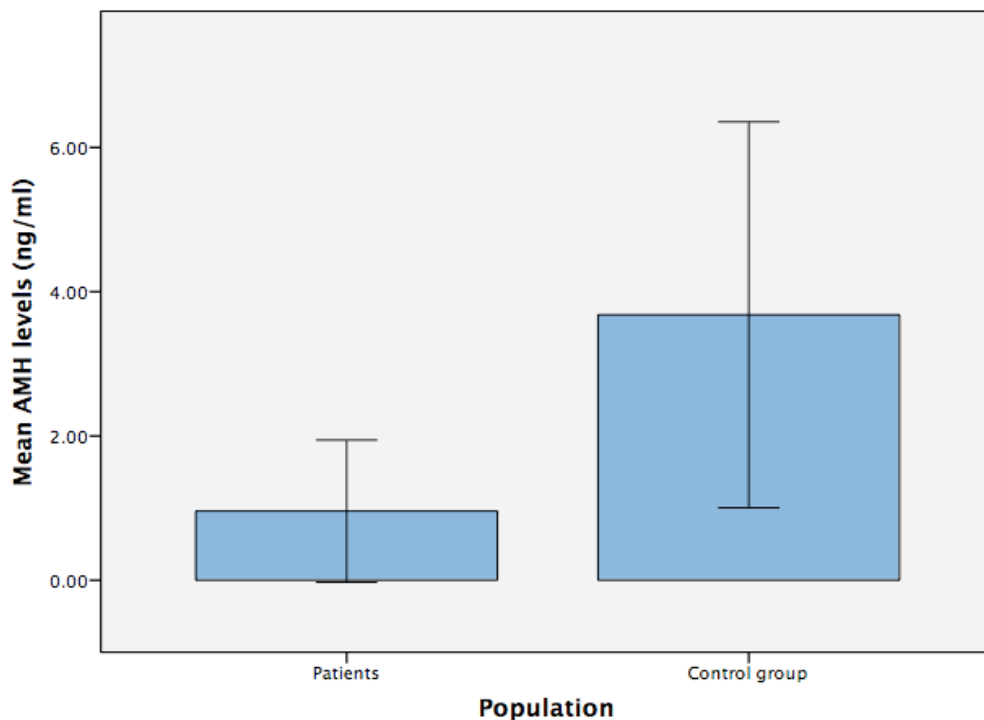
แผนภูมิที่ 8 แสดงจำนวนร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป
(จำนวนประชากร 21 ราย)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3. ผลการศึกษา

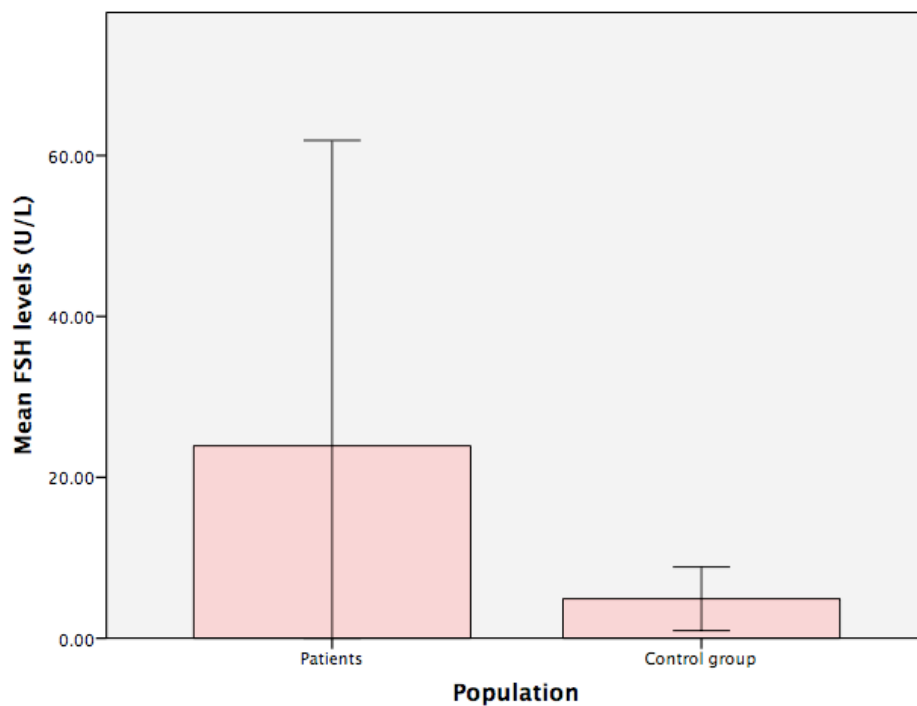
จากการเก็บตัวอย่างของผู้ป่วยในโครงการวิจัยทั้งหมดพบว่ามีข้อจำกัดของขนาดประชากรในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดตามและเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 3 เดือนและ 6 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวนเพียง 5 รายและ 4 รายตามลำดับจึงทำให้ผลการศึกษาของในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่เพียงพอที่จะวิเคราะห์และตอบคำถามวิจัยรองให้ได้ผลที่น่าเชื่อถือ นอกจากนี้ยังทำให้การศึกษาแบบเหตุไปหาผล (cohort study) ที่เคยวางแผนไว้ จำเป็นต้องเปลี่ยนการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นแบบการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) โดยจะแสดงข้อมูลของคำถามวิจัยหลักและคำถามวิจัยรองของระดับฮอร์โมนเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไปหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูก

ผลการศึกษาในกลุ่มกลุ่มผู้ป่วยที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไปจำนวนกลุ่มละ 21 รายพบว่า ระดับ AMH ที่ระยะนี้ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.96 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีระดับต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่อายุเท่ากันซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.78 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4 และค่าเฉลี่ยของระดับ FSH ในกลุ่มผู้ป่วยเท่ากับ 23.91 ยูนิตต่อลิตรซึ่งสูงกว่ากลุ่มอาสาสมัครซึ่งมีค่าเฉลี่ย 4.90 ยูนิต ต่อลิตรแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) ในขณะที่ระดับ estradiol และ LH ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและอาสาสมัคร โดยค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและอาสาสมัครของ estradiol เท่ากับ 88.55 และ 10.441 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ($p = 0.33$) และของ LH เท่ากับ 20.18 และ 9.99 ยูนิตต่อลิตรตามลำดับ ($p = 0.09$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5 และตารางที่ 5

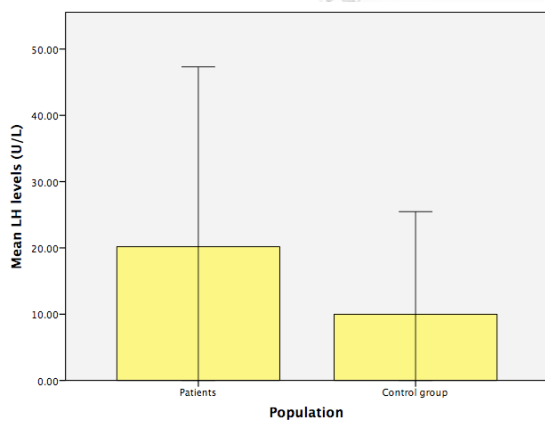


แผนภูมิที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะมากกว่า 12 เดือนในกลุ่มผู้ป่วย (patients) เทียบกับอาสาสมัคร (control group) (จำนวนประชากร 21 รายต่อกลุ่ม)

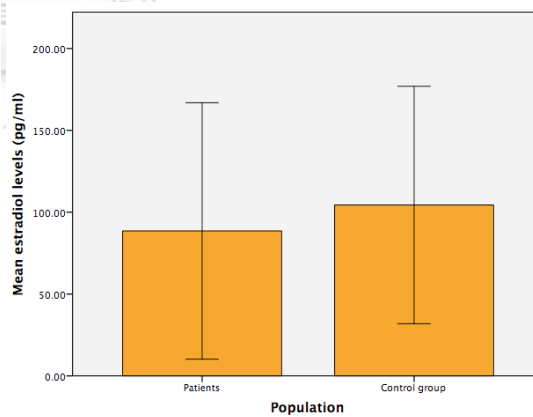
A



B



C



แผนภูมิที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ FSH (รูป A), LH (รูป B) และ estradiol (รูป C) ที่ระยะมากกว่า 12 เดือนในกลุ่มผู้ป่วย (patients) เทียบกับอาสาสมัคร (control group) (จำนวนประชากร 21 รายต่อกลุ่ม)

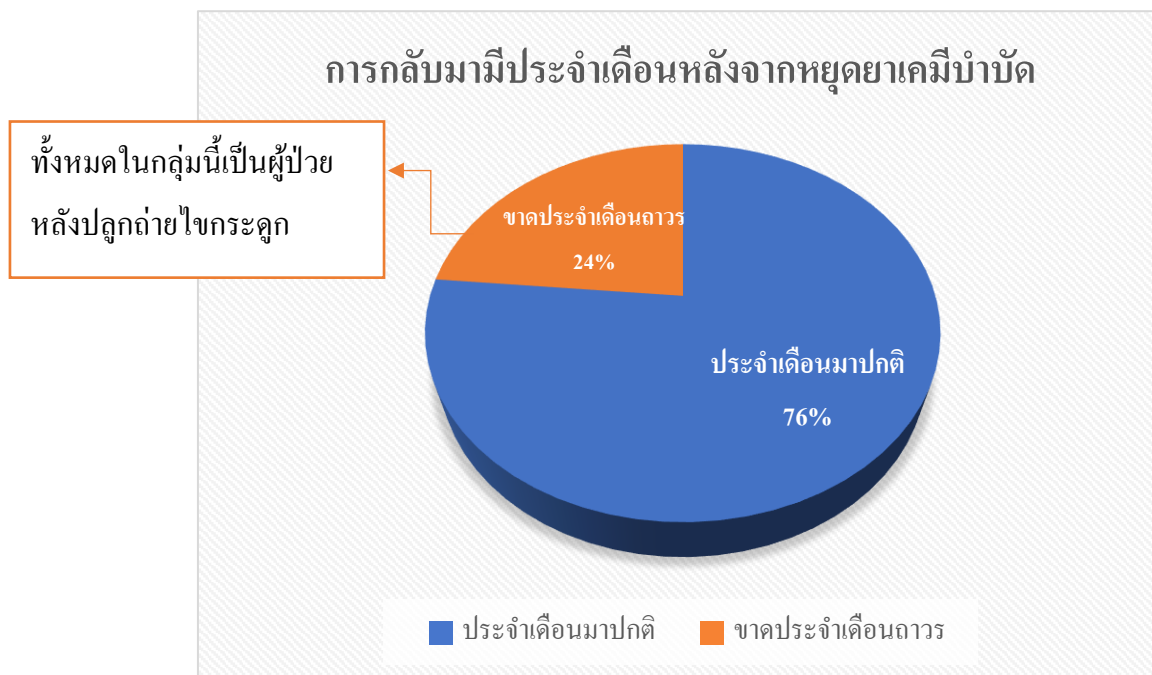
ตารางที่ 5 ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ที่เก็บตัวอย่างที่ระยะเวลา 12 เดือนขึ้นไปของกลุ่มผู้ป่วยเทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร

(จำนวนประชากรทั้งหมด 21 รายต่อกลุ่ม)

ระดับฮอร์โมน	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มอาสาสมัคร	P value
AMH level (ng/mL)	0.96 (0.98)	3.78 (2.68)	<0.01
Estradiol level (pg/mL)	88.55 (78.33)	104.41 (72.51)	0.33
FSH level (IU/L)	23.91 (37.96)	4.90 (3.96)	0.03
LH level (IU/L)	20.18 (27.14)	9.99 (15.48)	0.09

หมายเหตุ ค่าในตารางคือ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

แบบแผนของการมีประจำเดือนของผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ 12 เดือนจำนวน 21 รายพบว่าผู้ป่วยจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 81 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการเปลี่ยนแปลงของแบบแผนการมีประจำเดือนในระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่ง 11 รายในกลุ่มนี้มีการขาดหายไปของประจำเดือน (amenorrhea) และ 6 รายมีปริมาณประจำเดือนที่ลดลง ภายหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วย 13 รายกลับมามีแบบแผนของประจำเดือนตามปกติ โดยค่ามัธยฐานของเวลาตั้งแต่หยุดยาจนกลับมามีประจำเดือนปกติอยู่ที่ 1.5 เดือน (ค่าต่ำสุด 1 เดือน, ค่าสูงสุด 8 เดือน) และผู้ป่วยอีก 4 รายไม่กลับมามีประจำเดือนอีกเลย ซึ่งในผู้ป่วย 4 รายนี้ ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยหลังจากปลูกถ่ายไขกระดูก ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6



แผนภูมิที่ 11 แสดงลักษณะแบบแผนของการมีประจำเดือนหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของแบบแผนการมีประจำเดือนระหว่างการรักษาจำนวน 17 ราย

มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายมีอาการของการขาดประจำเดือน (postmenopausal symptoms) คิดเป็นร้อยละ 29 ของผู้ป่วยที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะมากกว่า 12 เดือนทั้งหมด (จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 21 ราย) โดยเป็นผู้ป่วยที่ประจำเดือนมาลดลง 1 ราย และอีก 4 รายเป็นรายที่ขาดประจำเดือน อาการได้แก่ ร้อนวูบวาบ หงุดหงิดง่าย นอนไม่หลับ เหงื่อออกตอนกลางคืน ปวดเมื่อยตามตัว เป็นต้น

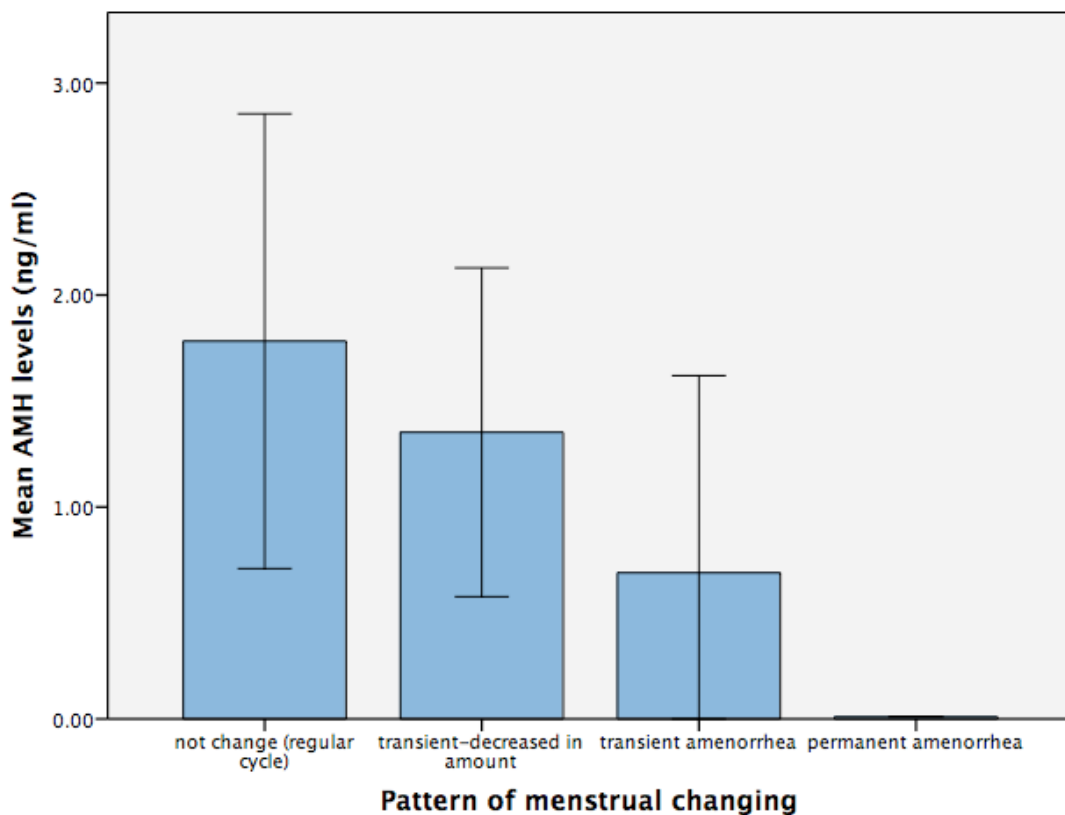
เมื่อดูที่ระดับฮอร์โมน AMH ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนของการมีประจำเดือนระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนของการมีประจำเดือนมีค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมน AMH เท่ากับ 1.78 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร, กลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะที่ประจำเดือนมาลดลงแบบชั่วคราวมีค่าเฉลี่ยของระดับ AMH อยู่ที่ 1.35 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่กลุ่มของผู้ป่วยที่ขาดประจำเดือนระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าในกลุ่มที่กลับมาเป็นประจำเดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัดนั้น (แบบชั่วคราว) มีค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมน AMH เท่ากับ 0.69 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดประจำเดือนแบบถาวรมีค่าเฉลี่ยของระดับ AMH เท่ากับ 0.01 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรดังแสดงในแผนภูมิที่ 7 เมื่อดูความแตกต่างทางสถิติด้วยวิธี one-way ANOVA พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มแบบมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ($p = 0.03$) และเมื่อวิเคราะห์แบบ post hoc analysis พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีประจำเดือนมาในปริมาณที่ลดลงแบบชั่วคราวและกลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการมีประจำเดือน ($p = 0.43$) ในขณะที่กลุ่มที่ขาดประจำเดือนแบบชั่วคราวและถาวรนั้นพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ AMH ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการมีประจำเดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.05$ และ 0.008 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมน โดยแบ่งตามลักษณะประจำเดือนระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดและค่า P value เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการมีประจำเดือน

ระดับฮอร์โมน AMH (ng/mL)		P value
กลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการมีประจำเดือน	1.78 (1.07)	
กลุ่มที่มีประจำเดือนมาในปริมาณที่ลดลงแบบชั่วคราว	1.35 (0.77)	0.43
กลุ่มที่ขาดประจำเดือนแบบชั่วคราว	0.69 (0.93)	0.05
กลุ่มที่ขาดประจำเดือนแบบถาวร	0.01 (0.00)	0.008

หมายเหตุ ค่าในตารางคือ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

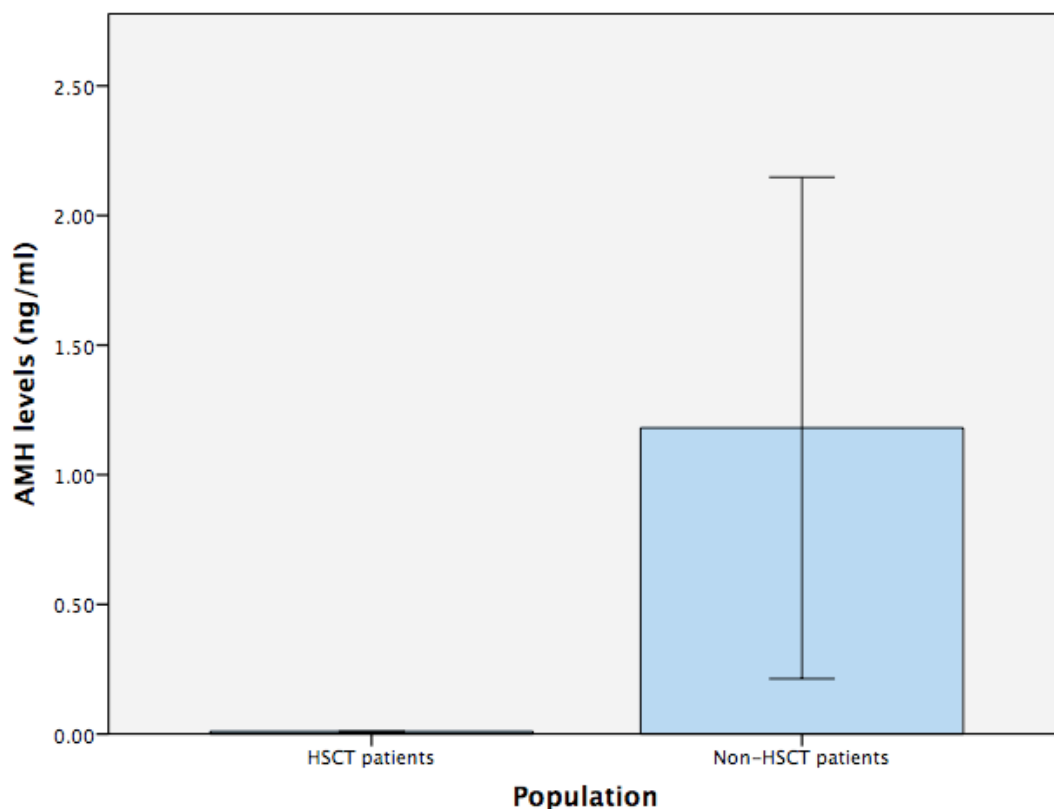


แผนภูมิที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะมากกว่า 12 เดือน โดยแบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของรูปแบบการมีประจำเดือน (regular cycle), ประจำเดือนปริมาณลดลงชั่วคราว (transient-decreased in amount), ขาดประจำเดือนชั่วคราว (transient amenorrhea) และขาดประจำเดือนถาวร (permanent amenorrhea)

ในผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่าระดับฮอร์โมนทั้ง AMH, estradiol, FSH และ LH มีค่าเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 4 รายแตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 17 รายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของฮอร์โมนของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกและกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นดังนี้ ระดับ AMH เท่ากับ 0.01 และ 1.18 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ($p = 0.001$) ดังแผนภูมิที่ 8 ระดับ estradiol เท่ากับ 5.10 และ 104.77 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ($p = 0.002$) ระดับ FSH เท่ากับ 97.96 และ 6.49 ยูนิตต่อลิตร ($p = 0.002$) และระดับ LH เท่ากับ 72.95 และ 7.77 ยูนิตต่อลิตร ($p = 0.002$) ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไข่
 กระจกเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไข่กระจกโดยเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือน
 ขึ้นไป (จำนวนประชากรต่อกลุ่มจำนวน 4 รายและ 17 ราย ตามลำดับ)
 หมายเหตุ ค่าในตารางคือ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ระดับฮอร์โมน	กลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไข่ กระจก (N=4)	กลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูก ถ่ายไข่กระจก (N=17)	P value
AMH level (ng/mL)	0.01 (0.0)	1.18 (0.97)	0.001
Estradiol level (pg/mL)	5.10 (0.19)	104.77 (77.68)	0.002
FSH level (IU/L)	97.96 (23.13)	6.49 (2.80)	0.002
LH level (IU/L)	72.95 (14.39)	7.77 (4.65)	0.002



แผนภูมิที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูก (HSCT patients) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (Non-HSCT patients)

(จำนวนประชากรต่อกลุ่มจำนวน 4 รายและ 17 ราย ตามลำดับ)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นอกจากนี้เมื่อดูในกลุ่มของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย alkylating agents จำนวน 7 รายเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agents จำนวน 14 ราย พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ AMH ที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะมากกว่า 12 เดือนในกลุ่มที่ไม่ได้รับ alkylating agents เท่ากับ 1.89 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรโดยมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ alkylating agents ซึ่งมีค่า 0.49 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 9 ในขณะที่ฮอร์โมน estradiol, FSH และ LH ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alkylating agent และกลุ่มที่ได้รับยา alkylating agent มีระดับดังนี้ ฮอร์โมน estradiol 112.37 และ 76.63 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ($p = 0.20$),

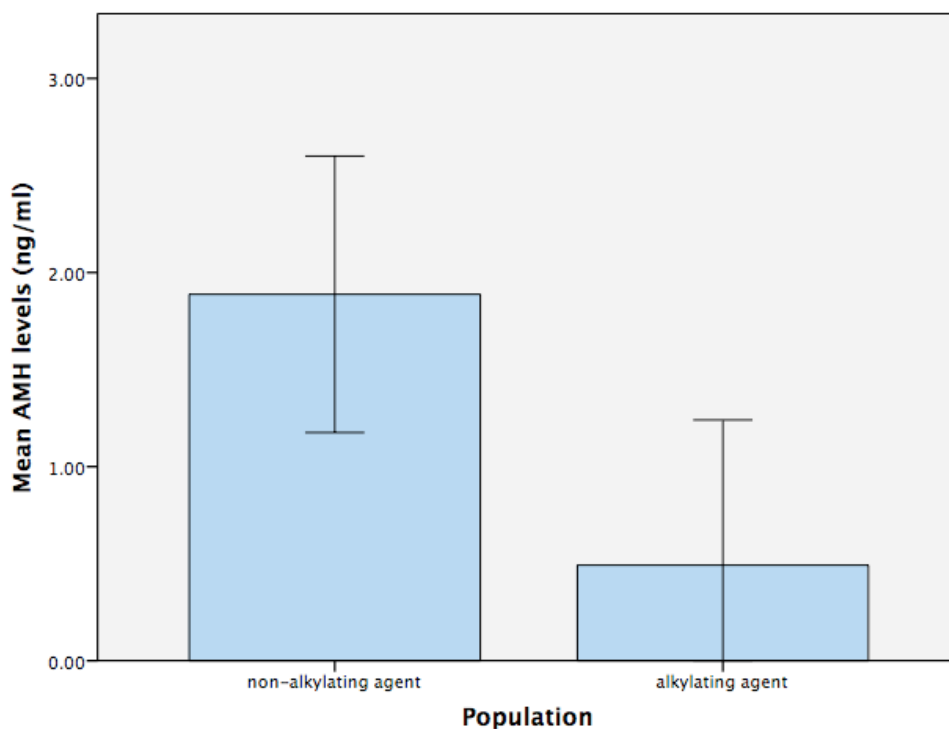
FSH 5.68 และ 33.03 หน่วยต่อลิตรตามลำดับ ($p = 0.06$) และ LH 8.01 และ 26.34 หน่วยต่อลิตรตามลำดับ ($p = 0.33$) ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากดกลุ่ม alkylating agent เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alkylating agent โดยเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป

(จำนวนประชากรต่อกลุ่มจำนวน 7 รายและ 14 ราย ตามลำดับ)

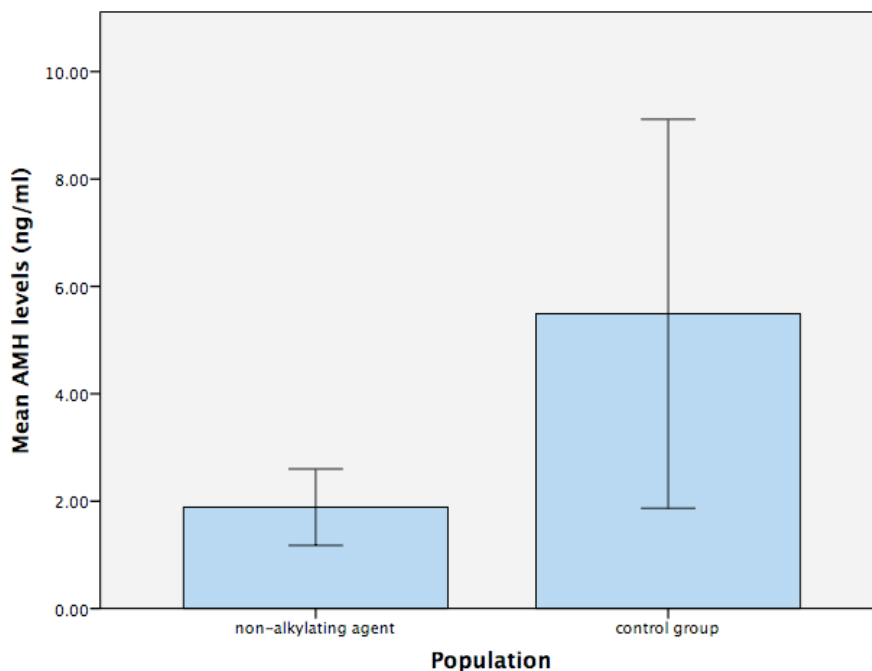
ระดับฮอร์โมน	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alkylating agent (N=7)	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alkylating agents (N=14)	P value
AMH level (ng/mL)	1.89 (0.71)	0.49 (0.75)	0.02
Estradiol level (pg/mL)	112.37 (75.33)	76.63 (79.77)	0.20
FSH level (IU/L)	5.68 (2.29)	33.03 (44.11)	0.06
LH level (IU/L)	8.01 (4.99)	26.34 (31.72)	0.33

หมายเหตุ ค่าในตารางคือ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)



แผนภูมิที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากดกลุ่ม alkylating agent (non-alkylating agent) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา alkylating agent (จำนวนประชากรต่อกลุ่มจำนวน 7 รายและ 14 ราย ตามลำดับ)

เมื่อเทียบระดับฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alkylating agent กับอาสาสมัครพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ AMH ของกลุ่มผู้ป่วยเท่ากับ 1.89 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีระดับต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัครซึ่งมีค่าเฉลี่ย 4.93 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 10 ในขณะที่ฮอร์โมนอื่นไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของระดับ estradiol ในกลุ่มผู้ป่วยและอาสาสมัครเท่ากับ 112.37 และ 63.36 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ($p = 0.09$) ระดับ FSH ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.68 และกลุ่มอาสาสมัครเท่ากับ 3.51 ยูนิต์ต่อลิตร ($p = 0.06$) และระดับ LH ในผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย 8.01 และ 5.59 ยูนิต์ต่อลิตรในกลุ่มอาสาสมัคร ($p = 0.28$) ดังตารางที่ 9



แผนภูมิที่ 15 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ AMH ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากด alkylating agent (non-alkylating agent) เทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร (control group) (จำนวนประชากรจำนวน 7 รายต่อกลุ่ม)

ตารางที่ 9 ตารางแสดงระดับฮอร์โมน AMH, estradiol, FSH และ LH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากด alkylating agent เทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร ที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไป (จำนวนประชากรจำนวน 7 รายต่อกลุ่ม)

ระดับฮอร์โมน	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alkylating agent	กลุ่มอาสาสมัคร	P value
AMH level (ng/mL)	1.89 (0.71)	4.93 (3.79)	0.01
Estradiol level (pg/mL)	112.37 (75.33)	63.36 (77.70)	0.09
FSH level (IU/L)	5.68 (2.29)	3.51 (1.75)	0.06
LH level (IU/L)	8.01 (4.99)	5.59 (3.74)	0.28

หมายเหตุ ค่าในตารางคือ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาโดยมีกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตทั้งสิ้น 29 รายและกลุ่มอาสาสมัครที่อายุเท่ากันกับกลุ่มตัวอย่าง โดยเป็นเพศหญิงอายุ 18-40 ปี เก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เดือนธันวาคม 2561 ถึงเดือนเมษายน 2562 โดยเก็บรวบรวมตัวอย่างที่ 3 ระยะเวลาหลังจากผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก 3, 6 และ 12 เดือนขึ้นไป ส่งตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจระดับ AMH, estradiol, FSH และ LH ของผู้ป่วยเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่เก็บตัวอย่างเลือดเพียงครั้งเดียวพบว่า ข้อมูลพื้นฐานในกลุ่มผู้ป่วยประกอบไปด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมียาเคมีบำบัดทั้งที่ประกอบด้วย alkylating agent และไม่ประกอบด้วย alkylating agent และมีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกอยู่ภายในงานวิจัยนี้ 5 ราย

ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายไขกระดูก 12 เดือนขึ้นไป จำนวน 21 ราย กลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยระดับ AMH ต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัคร ซึ่งเป็นไปตามการศึกษาหลายๆการศึกษาก่อนหน้านี้ แม้ในการศึกษานี้จะมีข้อจำกัดเรื่องการไม่มีระดับฮอร์โมน AMH ก่อนการรักษาในกลุ่มผู้ป่วย แต่หากอ้างอิงจากการศึกษาของ Decanter และคณะพบว่าระดับฮอร์โมน AMH ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิดซอดจ์กินและนอนซอดจ์กินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดมีระดับไม่แตกต่างกับระดับ AMH ของผู้หญิงที่มีการตกไข่ปกติที่อายุ 18-35 ปีในการศึกษาของ Pigny และคณะ⁽³⁶⁾ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับระดับ AMH ของกลุ่มควบคุมในการศึกษานี้พบว่าอยู่ในระดับใกล้เคียงการศึกษาที่อ้างอิงมาทั้ง 2 การศึกษา เช่นเดียวกับระดับ FSH ที่มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าในกลุ่มของผู้ป่วย ในขณะที่ระดับ estradiol และ LH ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อฮอร์โมนของรังไข่จริง โดยทั้งระดับ AMH และ FSH มีความไวในการตรวจพบความผิดปกตินี้ ในขณะที่ estradiol และ LH มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนอาจทำให้ไม่พบความเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 3 เดือนและ 6 เดือนพบว่าเกิดปัญหาในการเก็บกลุ่มตัวอย่าง ทำให้ได้ประชากรน้อยเกินไป โดยในกลุ่มที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 3 เดือนเพียง 5 ราย และกลุ่มที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 6 เดือนจำนวน 4 รายทำให้ไม่มีกำลังมากพอในแสดงผล

ของการวิเคราะห์ข้อมูลออกมาแบบน่าเชื่อถือ ทางผู้วิจัยจึงไม่ขอกล่าวถึงผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เรื่องแบบแผนของการมีประจำเดือน จากการศึกษาพบว่าโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะมีการเปลี่ยนแปลงของแบบแผนการมีประจำเดือนทั้งปริมาณประจำเดือนที่ลดลงและการขาดหายไปของการมีประจำเดือน ซึ่งมักเป็นเพียงชั่วคราว โดยหลังจากหยุดการรักษาพบว่าแบบแผนประจำเดือนจะกลับมาเป็นดังเดิมเหมือนก่อนได้รับยาเคมีบำบัด แต่เว้นเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งต้องได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high intensity) ซึ่งอาจเป็นเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ทั้งหมดมีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนประจำเดือนในลักษณะที่เป็นการขาดหายไปของการมีประจำเดือน และเป็นแบบถาวรโดยผู้ป่วยที่ประจำเดือนขาดหายไปนานที่สุดของการวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลที่ระยะเวลา 38 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเมื่อพิจารณาระดับฮอร์โมน AMH กับการเปลี่ยนแปลงแบบแผนของประจำเดือนในขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการมีประจำเดือน ระดับ AMH ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของประจำเดือนในลักษณะที่ปริมาณลดลง แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีการขาดประจำเดือนชั่วคราวและถาวรพบว่ามีระดับ AMH ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนประจำเดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เดียวกันพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ AMH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดประจำเดือนชั่วคราวพบว่ามีระดับไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดประจำเดือนถาวร

ส่วนของอาการของการขาดประจำเดือน (menopausal symptom) พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 29 ของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนของการมีประจำเดือนเท่านั้นที่มีอาการ โดยอาการหลักได้แก่ ร้อนวูบวาบ มีปัญหาด้านการนอนหลับ หงุดหงิดง่าย เหงื่อออกกลางคืน และปวดเมื่อยตามตัว เป็นต้น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้นพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ตัวที่เก็บตัวอย่างที่ระยะมากกว่า 12 เดือนมีความแตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของระดับ AMH และ FSH ในกลุ่มผู้ป่วยมีระดับต่ำชัดเจนและสูงชัดเจนตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงผลของยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อรังไข่จริง ซึ่งในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high intensity) ดังเช่นในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกจะเกิดความ

เปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ตัว ในขณะที่ยาเคมีบำบัดที่ความรุนแรงไม่มากนักจะทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงเพียงระดับ AMH และ/หรือ FSH ร่วมด้วย ซึ่งโดยปกติการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจะมีบทบาทในกลุ่มโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์มาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็น intermediate risk หรือ unfavorable risk ซึ่งถ้าหากมีผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่เข้ากันได้ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก สำหรับในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้น การปลูกถ่ายไขกระดูกจะมีบทบาทในกลุ่มผู้ป่วยที่คือต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก หรือมีการกลับมาของตัวโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหลังจากหายขาดไปแล้ว ซึ่งทางผู้วิจัยเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มเหล่านี้มีโอกาสที่จะต้องได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงซึ่งมีแนวโน้มจะมีผลต่อการทำงานของรังไข่อย่างถาวร จึงอาจมีประโยชน์ในการแนะนำการเก็บเซลล์สืบพันธุ์ (cryopreservation) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่ได้ประกอบด้วย alkylating agent ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการทำลายเซลล์ไขภายในรังไข่ชัดเจนตามการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยมีผู้ป่วยจำนวน 7 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไปพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ AMH มีระดับสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วย alkylating agent อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ซึ่งเป็นในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ในขณะที่ระดับฮอร์โมน FSH, estradiol และ LH ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม P-value ของค่าเฉลี่ยระดับ FSH นั้นมีแนวโน้มที่จะแตกต่างกันในระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.06$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่ได้ประกอบด้วย alkylating agent และกลุ่มอาสาสมัครพบว่าระดับค่าเฉลี่ยของ AMH ในกลุ่มผู้ป่วยต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัครอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเช่นเดียวกันกับผลที่ได้รับในกลุ่มก่อนหน้านี้ คือไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของฮอร์โมนอีก 3 ตัวและค่า P-value ของค่าเฉลี่ยระดับ FSH เท่ากับ 0.06 เช่นกัน

แม้จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Decanter และคณะที่พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ AMH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่ได้ประกอบด้วย alkylating agent หรือ ABVD ในการศึกษา หลังจากหยุดยาเคมีบำบัดที่ 12 เดือนจะมีค่าสูงขึ้นกลับมาเทียบเท่ากับระดับ AMH ก่อนเริ่มทำการรักษา⁽³⁵⁾ แต่จากในการวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีจึงอาจทำให้ผลการศึกษาที่ได้ออกมาแตกต่างกัน

5.2 สรุปผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการรักษามะเร็งระบบโลหิตด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยนั้น ทำให้การทำงานของรังไข่ลดลง โดย AMH และ FSH เป็นฮอร์โมนที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมีแนวโน้มที่การทำงานของรังไข่ที่ลดลงจะเกิดขึ้นอย่างถาวร ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูงอย่างการปลูกถ่ายไขกระดูก การพิจารณาการเก็บเซลล์สืบพันธุ์ก่อนการรักษาจึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยที่เก็บข้อมูลของฮอร์โมนเพศในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต และในปัจจุบันการเก็บเซลล์สืบพันธุ์ในเพศหญิงนอกจากมีราคาสูงแล้วยังมีกระบวนการเก็บเซลล์ที่ต้องใช้ทรัพยากรและเวลาเป็นอย่างมาก ซึ่งข้อมูลที่ได้อาจมีส่วนช่วยในการตัดสินใจของผู้ป่วยในการเก็บเซลล์สืบพันธุ์ก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

- การศึกษานี้ถูกวางแผนให้เก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยคนเดียวกันที่ระยะ 3, 6 และ 12 เดือน แต่เนื่องจากประชากรน้อย และผู้ป่วยบางรายโรคไม่อยู่ในภาวะสงบซึ่งทำให้ไม่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้า ทำให้มีประชากรศึกษาไม่เพียงพอ ผู้ป่วยในการศึกษานี้ที่ระยะเวลาต่างๆ มีจำนวนไม่เท่ากัน

- การศึกษานี้มีจำนวนประชากรน้อยในกลุ่มที่เก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 3 และ 6 เดือนหลังหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทำให้ไม่มีกำลังมากพอในการวิเคราะห์ผลให้ออกมาน่าเชื่อถือ และทำให้ต้องเปลี่ยนแบบการศึกษาจากแบบเหตุไปหาผล (cohort study) เป็นการศึกษาแบบ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study)

- การศึกษานี้ประชากรประกอบด้วยโรคมะเร็งระบบโลหิตที่หลากหลาย ทำให้ข้อมูลมีความหลากหลาย (heterogenicity)

- การศึกษานี้ใช้ระดับฮอร์โมนความเครียดของอาสาสมัคร ซึ่งฮอร์โมนก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ถูกสันนิษฐานว่าอยู่ในระดับปกติเนื่องจากไม่มีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของแบบแผนการมีประจำเดือนก่อนการรักษา

- การตอบแบบสอบถามเรื่องแบบแผนการมีประจำเดือน เนื่องจากการตอบแบบสอบถามที่ระยะ 12 เดือนขึ้นไปทำให้ต้องใช้ความจำของผู้ป่วย ซึ่งคำตอบอาจคลาดเคลื่อนได้

5.5 ข้อเสนอแนะ

- หากมีการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยน่าจะมีประโยชน์ต่อการประเมินผลกระทบของยาเคมีบำบัดจริงๆต่อไป

- ถ้าหากเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะ 3, 6 และ 12 เดือนในผู้ป่วยทุกคนน่าจะแสดงให้เห็นถึงผลของยาเคมีบำบัดที่เป็นแบบชั่วคราวหรือถาวร

- การติดตามผู้ป่วยต่อไปเรื่องการตั้งครรภ์และการมีบุตร น่าจะมีประโยชน์ในการใช้เป็นข้อมูลในชีวิตจริงในอนาคต

- รวบรวมข้อมูลและเก็บตัวอย่างในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตจากสถาบันอื่นเพิ่มเติม เพื่อให้ประชากรในการศึกษามีมากขึ้น และลดความหลากหลายของประชากร รวมถึงทำให้ผลการศึกษาในยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆชัดเจนมากยิ่งขึ้น



ภาคผนวก ก แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว

แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว

1. Patient or general population Patient General population
2. Code _____
3. Age _____
4. Underlying disease (โรคประจำตัว)
ถ้ามีให้บรรยาย _____
5. Type of hematologic malignancy
 Hodgkin lymphoma non-Hodgkin lymphoma
 Acute myeloid leukemia
6. Staging if lymphoma I II III IV
7. Risk stratification if acute myeloid leukemia
 Favorable risk Intermediate risk Adverse risk
8. First line treatment received (Chemotherapy regimen and cycle)
 Chemotherapy regimen (ระบุนุสตรยา) _____
 Number of cycle _____ cycles
9. Duration of treatment _____ months
10. Response to first line treatment
 CR CRu PR SD PD
11. Next line treatment (ถ้ามี ระบุนุสตรยา) _____
12. Bone marrow transplantation Yes No
 ถ้าตอบ yes โปรดระบุนุสตรยา conditioning regimen _____
13. Last date that received chemotherapy/bone marrow transplantation
 Chemotherapy _____ (DD/MM/YYYY)
 Bone marrow transplantation (last day of conditioning regimen) _____
 (DD/MM/YYYY)
14. Radiation Yes No
 ถ้าตอบ yes โปรดระบุตำแหน่ง _____

ภาคผนวก ข แบบสอบถามเรื่องแบบแผนของประจำเดือน

แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัวเรื่องแบบแผนของการมีประจำเดือนและอาการวัยทอง

(แบบสอบถามนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยเรื่อง ผลกระทบต่อยาเคมีบำบัดต่อการทำงานของรังไข่ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการรักษามะเร็งระบบโลหิตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งดำเนินการวิจัยโดยแพทย์หญิงอโณทัย จินตบัญญัติ)

1. แบบแผนของการมีประจำเดือนของท่าน ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก

มาตรงรอบประจำเดือนทุกเดือนสม่ำเสมอ

โปรดระบุ จำนวนวันของประจำเดือน _____ วัน ระยะห่างระหว่างรอบ _____ วัน

ประจำเดือนมาไม่ตรงรอบเดือน

โปรดระบุลักษณะ (เช่น 1รอบ/2เดือน) _____

จำนวนวันของประจำเดือน _____ วัน

2. แบบแผนของการมีประจำเดือนของท่าน ระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ไม่มีประจำเดือน

เปลี่ยนแปลงจากเดิม

โปรดระบุความเปลี่ยนแปลง ไม่สม่ำเสมอ ปริมาณลดลง ปริมาณมากขึ้น

ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม

* ถ้าตอบไม่มีประจำเดือนหรือเปลี่ยนแปลงจากเดิม โปรดระบุเดือนที่มีความเปลี่ยนแปลง โดยนับตั้งแต่หลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก: เดือนที่ _____

3. แบบแผนของการมีประจำเดือนของท่าน หลังจากหยุดยาเคมีบำบัด

- ไม่มีประจำเดือน ประจำเดือนมาปกติสม่ำเสมอ ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ

* ถ้ากลับมามีประจำเดือนหลังจากประจำเดือนหายไป โปรดระบุระยะเวลาหลังจากหยุดยาเคมีบำบัด _____ เดือน

4. อาการระหว่างที่ประจำเดือนหายไป หรือประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ

- ไม่มีอาการผิดปกติ
- มีอาการผิดปกติ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)
- โปรดระบุ ร้อนวูบวาบ ปวดเมื่อยตัว หงุดหงิดง่าย
- นอนไม่หลับ เหงื่อออกกลางคืน
- อื่นๆ _____



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. Bessell EM, Bouliotis G, Armstrong S, Baddeley J, Haynes AP, O'Connor S, et al. Long-term survival after treatment for Hodgkin's disease (1973-2002): improved survival with successive 10-year cohorts. *Br J Cancer*. 2012;107(3):531-6.
2. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin MF, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):586-95.
3. Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, Vaska M, Naugler C, Rashid-Kolvear F. The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2017;18(1):94.
4. Loren AW. Fertility issues in patients with hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:138-45.
5. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2374-81.
6. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14.
7. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013;99(4):963-9.
8. Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-mullerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1336-43.
9. Virani S, Bilheem S, Chansaard W, Chitapanarux I, Daoprasert K, Khuanchana S, et al. National and Subnational Population-Based Incidence of Cancer in Thailand: Assessing Cancers with the Highest Burdens. *Cancers (Basel)*. 2017;9(8).
10. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116-32.
11. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical

- features, and survival from Thailand. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):28-36.
12. Meiorow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(4):727-39.
 13. Christensen A, Bentley GE, Cabrera R, Ortega HH, Perfito N, Wu TJ, et al. Hormonal regulation of female reproduction. *Horm Metab Res.* 2012;44(8):587-91.
 14. Motta-Mena NV, Puts DA. Endocrinology of human female sexuality, mating, and reproductive behavior. *Horm Behav.* 2017;91:19-35.
 15. ACOG Committee Opinion No. 773 Summary: The Use of Antimullerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. *Obstet Gynecol.* 2019;133(4):840-1.
 16. Kong L, Tang M, Zhang T, Wang D, Hu K, Lu W, et al. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):21253-69.
 17. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):688-701.
 18. Greer JP. *Wintrobe's clinical hematology.* Thirteenth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014. xxvii, 2,278 p. p.
 19. Malhotra V, Perry MC. Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window. *Cancer Biol Ther.* 2003;2(4 Suppl 1):S2-4.
 20. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Front Pharmacol.* 2018;9:245.
 21. Zulpaite R, Bumbuliene Z. Reproductive health of female childhood cancer survivors. *Ginekol Pol.* 2018;89(5):280-6.
 22. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2677-85.
 23. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37.
 24. Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F. Anti-Mullerian Hormone: genetic and environmental effects. *Clin Chim Acta.* 2018;476:123-9.
 25. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The

physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85.

26. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18(2):323-7.
27. Granger E, Tal R. Anti-Mullerian Hormone and Its Predictive Utility in Assisted Reproductive Technologies Outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):238-56.
28. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, Meadows JW, Stanczyk FZ, Hoberman S, et al. Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):798-804.
29. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE, Andersson AM, Main KM, et al. Low concentration of circulating antimullerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1602-8 e2.
30. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2368-74.
31. van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Hakvoort-Cammel FG, et al. Anti-Mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3869-74.
32. Krawczuk-Rybak M, Leszczynska E, Poznanska M, Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J. Anti-mullerian hormone as a sensitive marker of ovarian function in young cancer survivors. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:125080.
33. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Lossl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*. 2010;94(1):156-66.
34. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):231-9.
35. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Mullerian

hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(2):280-5.

36. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):941-5.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	อโณทัย จินตบัญญัติ
วัน เดือน ปี เกิด	22 กันยายน 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	ประวัติการศึกษาและการทำงาน พ.ศ. 2549 – 2555 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล พ.ศ. 2555 – 2556 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลตราด จังหวัด ตราด พ.ศ. 2556 – 2559 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะ แพทยศาสตร์วชิรพยาบาล จังหวัดกรุงเทพมหานคร พ.ศ. 2560 – ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปริญญาและประกาศนียบัตร พ.ศ. 2555 แพทยศาสตร์บัณฑิต พ.ศ. 2559 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
ที่อยู่ปัจจุบัน	84/26 ถนนนนทบุรี แขวงช่องนนทรี เขตยานนาวา กรุงเทพมหานคร 10120