

ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา

นาง ปริญญาภรณ์ วิถีสำราญธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

PREVALENCE OF HYPOPITUITARISM IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA
PATIENTS AFTER CRANIAL RADIOTHERAPY

Ms. Preeyaporn Vitheesamrantham

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา
โดย	นางปริญาภรณ์ วิถีสำราญธรรม
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธิตี สันับบุญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา โชติเลอศักดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ประวิตร อัสวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิตี สันับบุญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กาญจนา โชติเลอศักดิ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ รัชฎ์พงษ์ ณ นคร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ทิพาพร ธาระวนิช)

ปริญญานิพนธ์ วิทยาสำราญกรรม : ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา (PREVALENCE OF HYPOPITUITARISM IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS AFTER CRANIAL RADIOTHERAPY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก:
ศศ.นพ. ธิติ สันบุญญ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ.พญ. กาญจนา โชติเลิศศักดิ์, 82 หน้า

ที่มา ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดหลังการได้รับรังสีรักษาเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

วัตถุประสงค์ในการศึกษา เพื่อศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา

วิธีการศึกษา วัดระดับฮอร์โมน ACTH, cortisol, FT4, TSH, IGF-I, prolactin, estrogen, testosterone, FSH, และ LH ในผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาและวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ

ผลการศึกษา ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกจำนวน 121 คน เป็นเพศชาย 82 คน เพศหญิง 39 คน อายุตั้งแต่ 27-80 ปี พบภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมพิทูอิทารี 24 คน (ร้อยละ 20) ชนิดของฮอร์โมนที่มีจำนวนผู้ป่วยผิดปกติเรียงลำดับจากมากไปน้อยคือ secondary hypogonadism มีจำนวน 21 คน (ร้อยละ 17.4), secondary hypothyroidism มีจำนวน 5 คน (ร้อยละ 4.1), hyperprolactinemia มีจำนวน 5 คน (ร้อยละ 4.1), GH deficiency มีจำนวน 1 คน (ร้อยละ 0.8), secondary adrenal insufficiency มีจำนวน 1 คน (ร้อยละ 0.8) ผู้ป่วยจำนวน 10 คนขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองมากกว่า 1 ชนิด มีผู้ป่วยจำนวน 62 คนที่มี abnormal TSH และมีผู้ป่วย 26 คนมี borderline adrenal function พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองคือ 48 เดือนหลังจากฉายรังสี นอกจากนี้พบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผลการศึกษา ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษาพบได้ร้อยละ 20 เพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้ยืนยันถึงความสำคัญของการประเมินฮอร์โมนต่อมใต้สมองอย่างสม่ำเสมอเพื่อการวินิจฉัยและการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

ภาควิชา	อายุรศาสตร์.....	ลายมือชื่อนิติ.....
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์.....	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา	2555.....	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5474134430: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : HYPOPITUITARISM / RADIOTHERAPY / NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

PREEYAPORN VITHEESAMRANTHAM : PREVALENCE OF HYPOPITUITARISM IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS AFTER CRANIAL RADIOTHERAPY.

ADVISOR : ASST. PROF. THITI SNABBOON, M.D., CO-ADVISOR : ASSOC. PROF.

KANCHANA SHOTELERSUK, M.D. 82 pp.

Background: Radiation-induced hypopituitarism is a complication leading to increased morbidity and mortality.

Objective: To study the prevalence and risk factors of hypopituitarism in nasopharyngeal carcinoma patients who received radiotherapy.

Subjects and Methods: Blood measured for cortisol, ACTH, FSH, LH, estrogen, testosterone, FT4, TSH and IGF-I in nasopharyngeal carcinoma patients. And analysis for the association of risk factors.

Results: 121 nasopharyngeal carcinoma patients were included in this study. Age range 27-80 years old, 82 were males and 39 were females. 24 patients (20%) had hypopituitarism. The frequency of secondary hypogonadism, secondary hypothyroidism, hyperprolactinemia, GH deficiency and secondary adrenal insufficiency was 21 (17.4%), 5 (4.1%), 5 (4.1%), 1 (0.8%) and 1 (0.8%) patients, respectively. 10 patients had more than one pituitary hormone deficiency. 62 patients had abnormal TSH and 26 patients had borderline adrenal function. Median survival time to hypopituitarism was 48 months. Female gender was associated with hypopituitarism.

Conclusions: Prevalence of hypopituitarism in nasopharyngeal carcinoma patients was 20%. The most common pituitary hormone deficiency was secondary hypogonadism. Female gender was associated with hypopituitarism. Our data support regular measurement of pituitary hormonal function to ensure timely diagnosis and early hormone replacement.

Department :Medicine.....

Student's Signature

Field of Study :Medicine

Advisor's Signature.....

Academic Year :2012.....

Co-advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฐิติ
สนับบุญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กาญจนา โชติเลอ
ศักดิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งได้ช่วยแก้ปัญหา ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆใน
การวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณกองทุนคณะแพทยศาสตร์ที่ให้การสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายตลอดการวิจัย
ขอขอบคุณอาจารย์และเจ้าหน้าที่ประจำหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึมภาควิชา
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำ
วิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชศาสตร์ชั้นสูงที่ได้กรุณาช่วยเก็บตัวอย่างเลือดผู้เข้าร่วมวิจัย
ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายรังสีรักษาที่ได้กรุณาช่วยเหลือเพื่อข้อมูลเกี่ยวกับการรังสีรักษา
และสุดท้ายต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาและให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้เสร็จ
สมบูรณ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ฉ
สารบัญแผนภูมิ.....	ค
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ง
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.7 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	7
1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	8
1.9 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	9
1.10 ขอบเขตการวิจัย.....	9

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	9
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	34
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	34
3.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง.....	35
3.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	38
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
บทที่ 4 รายงานผลการวิจัย.....	40
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	57
รายการอ้างอิง.....	64
ภาคผนวก.....	69
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	82

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 Causes of hypopituitarism.....	11
ตารางที่ 2 Clinical features of hypopituitarism.....	13
ตารางที่ 3 แสดง standardized mortality ratio (SMR)ในผู้ที่มีภาวะ hypopituitarism.....	15
ตารางที่ 4 แสดงจำนวนของฮอร์โมนที่ผิดปกติกับ standardized mortality ratio (SMR)...	15
ตารางที่ 5 Neuroendocrine dysfunction following radiotherapy.....	19
ตารางที่ 6 Signs and symptoms of hypogonadism	23
ตารางที่ 7 Endocrine testing for pituitary function	26
ตารางที่ 8 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานทั่วไป.....	41
ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับ clinical features.....	42
ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับ nasopharyngeal carcinoma และการรักษา.....	42
ตารางที่ 11 แสดง hormonal status ของประชากรทั้งหมด.....	43
ตารางที่ 12 แสดงลักษณะข้อมูลของประชากรกลุ่ม hypopituitarism, n=24.....	45
ตารางที่ 13 แสดงความชุกของภาวะ hypopituitarism โดยแยกตามชนิดฮอร์โมน.....	46
ตารางที่ 14 แสดงรายละเอียดฮอร์โมนต่อมพิทูอิทารีแต่ละชนิดในประชากรทั้งหมด.....	47
ตารางที่ 15 แสดงจำนวนของประชากรแยกตาม thyroid function.....	48
ตารางที่ 16 แสดงค่าของ FT4, TSH ในประชากร hypothyroidism.....	49
ตารางที่ 17 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์จำแนกตาม thyroid function.....	49
ตารางที่ 18 แสดงจำนวนประชากรแยกตาม gonadal function.....	50

ตารางที่ 19 แสดงจำนวนประชากรที่มี secondary adrenal insufficiency.....	50
ตารางที่ 20 แสดงจำนวนประชากรที่มี growth hormone deficiency.....	51
ตารางที่ 21 แสดงจำนวนประชากรที่มีภาวะ hyperprolactinemia.....	51
ตารางที่ 22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะของประชากรกับภาวะ hypopituitarism.....	52
ตารางที่ 23 วิเคราะห์ logistic regression ของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ hypopituitarism.....	53
ตารางที่ 24 วิเคราะห์ multiple logistic regression ของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ hypopituitarism.....	53
ตารางที่ 25 เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับฮอร์โมน.....	55
ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะประชากรกับ hormonal status.....	55
ตารางที่ 27 เปรียบเทียบความชุกของภาวะ hypopituitarism ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ของแต่ละการศึกษาในอดีต.....	58

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1 แสดงการขั้นตอนการรวบรวมประชากรเข้าร่วมการศึกษา.....	36
--	----

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนประชากรจำแนกตามรูปแบบของ hormone dysfunction.....	47
แผนภูมิที่ 2 แสดงการวิเคราะห์ median survival time.....	54
แผนภูมิที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ median survival time แยกเพศ.....	54

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
BMD	Bone mineral density
cGy	Centigray
FSH	Follicle-stimulating hormone
FT4	Free thyroxin
GH	Growth hormone
GHD	Growth hormone deficiency
GHRH	Growth hormone-releasing hormone
HPA	Hypothalamic pituitary axis
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
ITT	Insulin tolerance test
LH	Luteinizing hormone
PRL	Prolactin
TSH	Thyroid-stimulating hormone
VMAT	Volumetric-modulated arc therapy

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

Hypopituitarism หรือ ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง คือภาวะที่ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ขับน้ำคั่งหลังน้อยเกินไปตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไปมักหมายถึงส่วนหน้าของต่อมใต้สมอง (anterior pituitary gland) ซึ่งทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนหลายชนิดได้แก่ growth hormone (GH), prolactin (PRL), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ thyroid-stimulating hormone (TSH) ฮอร์โมนดังกล่าวมีผลต่อระบบการทำงานของร่างกายทั้งในด้านการเจริญเติบโต การพัฒนาทางเพศและความสมดุลของร่างกาย พบว่าผู้ป่วยภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองจะมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดีและเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองมากขึ้น [1, 2]

สาเหตุของการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง มีได้หลายสาเหตุตั้งแต่ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นที่ต่อมใต้สมองได้แก่ เนื้องอกต่อมใต้สมองหรือเนื้องอกของอวัยวะข้างเคียง การติดเชื้อที่ต่อมใต้สมอง ภาวะเลือดออกที่ต่อมใต้สมองหรือจากความผิดปกติภายนอกต่อมใต้สมองแล้วมีผลต่อต่อมใต้สมอง ได้แก่ การกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมใต้สมอง การได้รับอุบัติเหตุทางสมองอย่างรุนแรงจนต่อมใต้สมองได้รับการกระทบกระเทือนหรือเกิดภายหลังจากการรักษา เช่น การได้รับการผ่าตัดบริเวณต่อมพิทูอิทารี การได้รับรังสีรักษาในบริเวณศีรษะ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคที่ต้องได้รับการรักษาด้วยรังสีในปริมาณที่สูง ซึ่งปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณศีรษะได้แก่ เนื้องอกต่อมใต้สมอง (pituitary tumor), มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma), เนื้องอกสมองในส่วนที่ไม่ใช่ต่อมใต้สมอง (non-pituitary brain tumors), มะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma), เนื้องอกของฐานกะโหลก (skull base tumor) ซึ่งปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษาจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของโรคที่วินิจฉัยโดยกลุ่มโรคที่

ต้องรักษาด้วยปริมาณรังสีที่สูง (5000-7000 cGy) พบว่ามีการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองหลายชนิด

Nasopharyngeal carcinoma คือมะเร็งของส่วนของคอหอยที่อยู่ข้างหลังและเหนือเพดานอ่อนของปาก ซึ่งเป็นมะเร็งที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการฉายรังสีและเป็นการรักษาหลักในปัจจุบันร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด จากรายงานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma 80-100 คนจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการฉายแสงบริเวณศีรษะทั้งหมด 150 -180 คนต่อปีที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ปริมาณรังสีที่ใช้รักษามีขนาดสูงและครอบคลุมบริเวณส่วนต่างๆของสมองได้แก่ base of skull, orbit, sinus, brain stem ซึ่งต่อมใต้สมองและสมองส่วนไฮโปธาลามัส (hypothalamus) มีโอกาสที่จะได้รับรังสีด้วย ดังนั้นผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma จึงจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

ปัญหาในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง คืออาการและอาการแสดงที่หลากหลายไม่มีความจำเพาะขึ้นกับสาเหตุและความรุนแรงของโรค ชนิดและจำนวนฮอร์โมนที่ขาด ระยะเวลาที่ผ่านมาไปหลังจากฉายรังสี รวมถึงเพศและอายุของผู้ป่วย ทำให้การวินิจฉัยทำได้ล่าช้า ดังนั้นการตระหนักถึงภาวะนี้หรือการตรวจคัดกรองอย่างสม่ำเสมอในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติการฉายแสงบริเวณศีรษะด้วยปริมาณรังสีที่สูงซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและทำการรักษาภาวะดังกล่าวได้ตั้งแต่ในระยะแรกเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผลเสียที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจและทำให้คุณภาพของชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อทราบถึงความชุกของการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยที่ได้รับรังสีรักษาด้วยวิธีการตรวจฮอร์โมนและศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยและการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้นรวมถึงการสร้างแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อไป

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ความชุกของการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่ได้รับรังสีรักษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

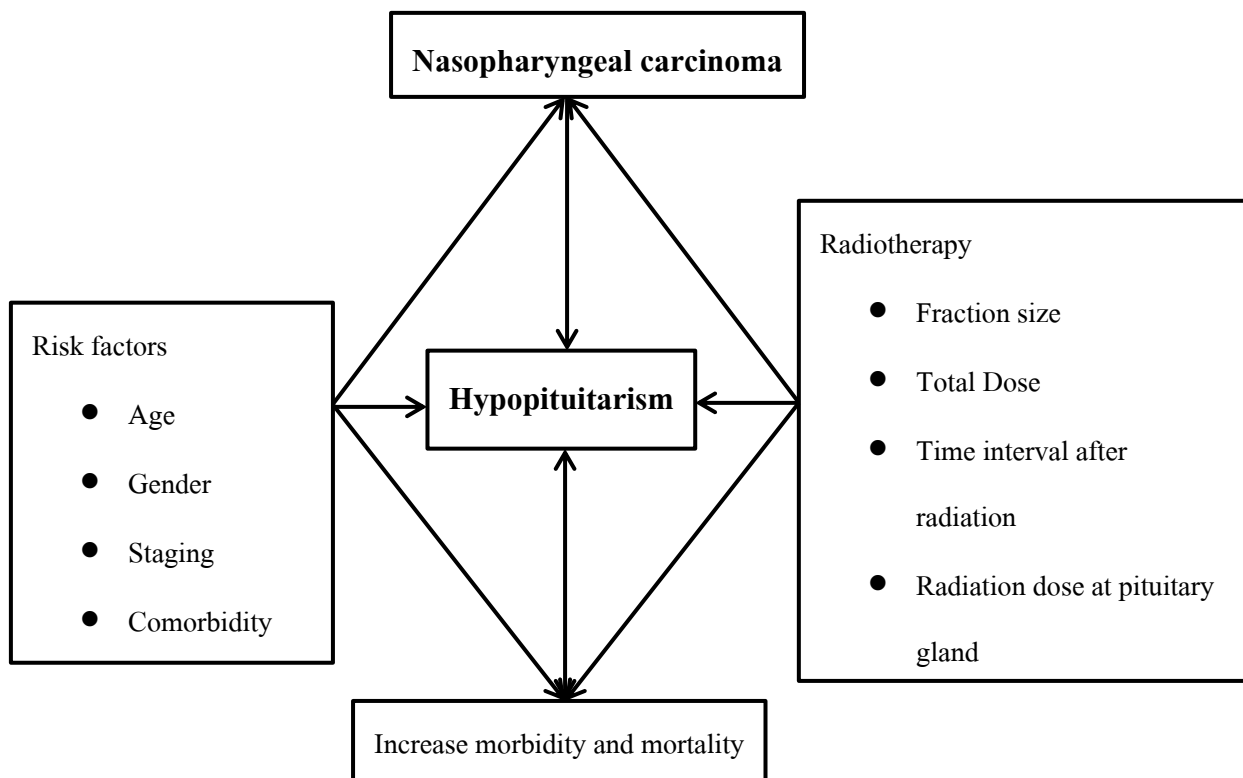
คำถามรอง (Secondary research question)

ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่ได้รับรังสีรักษา ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่ได้รับรังสีรักษา

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- ระดับ morning cortisol $\geq 10 \mu\text{g/dl}$ หมายถึง adrenal function ปกติ อ้างอิงจากการศึกษาของ Lee และคณะ [3]
- Borderline adrenal function หมายถึง ระดับฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ที่ยังไม่สามารถระบุได้ว่ามีความผิดปกติหรือไม่ ซึ่งต้องประเมินด้วย stimulation test จึงจะระบุได้ ได้แก่ ประชากรที่มีค่า morning cortisol มากกว่าหรือเท่ากับ 3 แต่น้อยกว่า $10 \mu\text{g/dl}$
- Abnormal TSH หมายถึงระดับ TSH มากกว่าหรือน้อยกว่าค่าปกติรวมกับการที่มีระดับ FT4 ปกติ
- Undetermine hormonal function หมายถึงประชากรที่ยังไม่สามารถระบุได้ว่ามีความผิดปกติหรือไม่ได้แก่ ประชากรที่อยู่ในกลุ่ม abnormal TSH หรือ borderline adrenal function

1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- 1) Non-hypopituitarism หมายถึง ภาวะที่ไม่มีการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง
- 2) Hypopituitarism หมายถึง ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง โดยมีการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองอย่างน้อย 1 ชนิด
- 3) เกณฑ์ของระดับฮอร์โมนที่ผิดปกติที่ใช้ในการวิจัยดังนี้

3.1 GH deficiency คือระดับ IGF-I ต่ำกว่าค่าปกติในอายุ เพศและเชื้อชาติเดียวกัน [4] โดยอ้างอิงค่าปกติจากการศึกษาในคนไทย [5]

อายุ (ปี)	IGF-I (ng/ml)	
	เพศชาย	เพศหญิง
21 - 30	186.31 ± 117.12	182.94 ± 131.64
31 - 40	146.64 ± 94.48	157.11 ± 106.54
41 - 50	129.94 ± 82.26	129.16 ± 108.84
51 - 60	111.13 ± 73.92	109.41 ± 81.60
≥ 61	86.52 ± 59.82	80.56 ± 50.48

3.2 Secondary adrenal insufficiency คือระดับ morning cortisol $< 3 \mu\text{g/dl}$

3.3 Secondary hypothyroidism คือระดับ FT4 ที่ต่ำกว่าค่าปกติ (ค่าปกติ FT4 0.8-1.8 ng/dl) ร่วมกับระดับ TSH น้อยกว่าค่าปกติหรือปกติหรือมากกว่าค่าปกติแต่ไม่เกิน 10 μ U/ml [6], (ค่าปกติ TSH 0.3-4.1 μ U/ml)

3.4 Primary hypothyroidism คือระดับ FT4 ที่ต่ำกว่าค่าปกติร่วมกับระดับ TSH > 10 μ U/ml

3.5 Secondary hypogonadism หรือ hypogonadotropic hypogonadism

- ในผู้ชายคือระดับ testosterone < 10 nmol/L ร่วมกับระดับ LH ที่ต่ำกว่าค่าปกติหรือมีค่าปกติ (ค่าปกติ 1-10.5 IU/L)

- ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนคือระดับ estradiol < 100 pmole/L ร่วมกับระดับ FSH ต่ำกว่าค่าปกติหรืออยู่ในค่าปกติ (ค่าปกติ FSH 1.6-9.3 IU/L)

- ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนคือระดับ FSH หรือ LH มีค่าต่ำกว่า 35 IU/L [7]

3.6 Normal menstruation คือการที่ประจำเดือนปกติโดยมีลักษณะดังต่อไปนี้ [8]

Frequency of menses คือมีประจำเดือนทุก 24-38 วัน

Regularity of menses คือระยะเวลาแต่ละรอบประจำเดือนเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง \pm 2-20 วัน

Duration of flow คือระยะเวลาที่มีประจำเดือนแต่ละรอบ 4.5-8 วัน

Volume of monthly blood loss คือปริมาณเลือดในแต่ละรอบ 5-80 ซีซี

3.7 Abnormal menstruation คือการที่ไม่เข้าเกณฑ์ของ normal menstruation ดังกล่าวข้างต้น

3.8 Hyperprolactinemia คือระดับ prolactin ที่มากกว่าค่าปกติ (ค่าปกติ 3-25 ng/ml)

4) ระยะของมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal cancer staging) โดยการวินิจฉัยของแพทย์ผู้รักษาตาม TNM staging [9] ดังนี้

T classification

Tx Primary tumor cannot be assessed.

T0 No evidence of primary tumor.

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor confined to the nasopharynx, or tumor extends to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal extension.

T2 Tumor with parapharyngeal extension.

- T3 Tumor involves bony structures of skull base and/or paranasal sinuses.
- T4 Tumor with intracranial extension and/or involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, or with extension to the infratemporal fossa/masticator space.

N classification

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed.
- N0 No regional lymph node metastasis.
- N1 Unilateral metastasis in cervical lymph node (s), ≤ 6 cm in greatest dimension, above the supraclavicular fossa, and/or unilateral or bilateral, retropharyngeal lymph nodes, ≤ 6 cm in greatest dimension.
- N2 Bilateral metastasis in cervical lymph node (s), ≤ 6 cm in greatest dimension, above the supraclavicular fossa.
- N3 Metastasis in a lymph node (s), > 6 cm and/or to supraclavicular fossa.
- N3a > 6 cm in dimension.
- N3b Extension to the supraclavicular fossa.

M classification

- M0 No distance metastasis
- M1 Distance metastasis

Staging	T Classification	N Classification	M Classification
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0

IVB	Any T	N3	M0
IVC	Any T	Any N	M1

5) เทคนิคการฉายรังสี

5.1 Intensity modulated radiotherapy (IMRT) คือการฉายรังสีปรับความเข้มแบบไม่หมุนทิศทางลำรังสีในขณะฉายรังสี

5.2 Volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) คือการฉายรังสีปรับความเข้มโดยหมุนทิศทางลำรังสี

6) การรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี

การให้เคมีบำบัดของหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ร.พ.จุฬาลงกรณ์ให้ใน nasopharyngeal carcinoma stage II ขึ้นไปโดยมีการให้แบบ concurrent chemotherapy (cisplatin 100 mg/m²) ทุก 1 สัปดาห์ในระหว่างการฉายรังสีร่วมกับ adjunctive chemotherapy (cisplatin ร่วมกับ 5-FU ทุก 4 สัปดาห์จำนวน 3 ครั้ง) ยกเว้นผู้ป่วยบางคนที่สูงอายุหรือสภาพร่างกายไม่พร้อมสำหรับการได้เคมีบำบัด ซึ่งขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ที่รักษา

1.7 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

โดยการศึกษาแบบ cross-sectional study ประชากรที่นำมาศึกษาคือผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่ได้รับการฉายแสงรักษาบริเวณศีรษะในช่วง 1 มกราคม 2551- 31 ธันวาคม 2553 ของร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่อายุมากกว่า 18 ปี ผู้วิจัยทำการรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยจากเวชระเบียนแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา ร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา ตั้งแต่ปี 1 มกราคม 2551- 31 ธันวาคม 2553 จากนั้นดำเนินการดังต่อไปนี้

1.7.1 ติดต่อขอความยินยอมจากผู้ป่วยโดยอธิบายให้ทราบถึงประโยชน์ที่ประชากรจะได้รับ คือการรักษาที่รวดเร็วกว่าหากพบความผิดปกติ ประโยชน์ต่อส่วนรวมคือทราบแนวโน้มของการเกิด ความผิดปกติเพื่อจะพัฒนาการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังอธิบายถึงวิธีการดำเนินงานโดยขอ อนุญาตเก็บข้อมูลการรักษาพยาบาลในอดีตจากแฟ้มประวัติ จากนั้นสัมภาษณ์โดยใช้แบบสอบถาม จำนวน 4 ข้อและตรวจร่างกายอย่างละเอียด 1 ครั้งโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 20 นาทีและทำการตรวจเลือดระดับฮอร์โมน 1 ครั้งปริมาณ 4 ซ่อนชาโดยถ้าหากพบความผิดปกติจะแจ้ง

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทันทีและสงักรักษาต่อกับแพทย์เจ้าของไป และให้เวลาแก่ผู้ป่วย ในการซักถามข้อสงสัย ก่อนจะลงนามให้ความยินยอม

1.7.2 ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยด้วยการสัมภาษณ์โดยใช้แบบสอบถาม 4 ข้อซึ่งใช้เวลา ประมาณ 20 นาทีและจากเวชระเบียนแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาหลังจากผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วม วิจัย แบบสอบถามที่สร้างขึ้น โดยผู้วิจัยมีข้อมูลดังนี้

- a. ข้อมูลทั่วไปได้แก่ อายุ เพศ ภูมิลำเนา
- b. โรคประจำตัวและประวัติในอดีต อาการและอาการแสดง (clinical features)
- c. การวินิจฉัยโรค รายละเอียดของการรักษา
- d. ผลการตรวจระดับฮอร์โมนต่อมใต้สมอง

1.7.3 ตรวจร่างกาย 1 ครั้ง โดยผู้วิจัย

1.7.4 การตรวจระดับฮอร์โมนในเลือด 1 ครั้ง ปริมาณ 4 ซ้อนชาโดยพยาบาลที่ชำนาญ ดังนี้ ฮอร์โมน IGF-I, cortisol, ACTH, TSH, FT4, LH, FSH, prolactin, estradiol (เฉพาะผู้หญิง) และ testosterone (เฉพาะผู้ชาย)

1.7.5 แจ้งให้อาสาสมัครทราบผลตรวจเลือด หากพบความผิดปกติจะทำการนัดอาสาสมัคร เพื่อแจ้งผลอย่างละเอียด จากนั้นทำการรักษาต่อไป

1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

1.8.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจน อาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย และ ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โดยไม่มีการระบุตัวตนในแบบบันทึกข้อมูล

1.8.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) โดย ประโยชน์ที่ได้รับคือการรักษาที่รวดเร็วถ้าหากพบความผิดปกติ ประโยชน์ต่อส่วนรวมเพื่อจะ พัฒนาการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดีขึ้น ส่วนอันตรายที่อาจเกิดได้มีน้อยมากเนื่องจากไม่ได้มีการใช้ยา หรือสารเคมีใดๆ และมีการเจาะเลือดเพียง 1 ครั้ง ปริมาณ 4 ซ้อนชา ความเสี่ยงที่อาจได้รับคือการ เจ็บปวด มีจ้ำเลือดหรือมีการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือด ซึ่งจะทำการลดความเสี่ยงโดยการกระทำที่ ปราศจากเชื้อและด้วยวิธีที่นุ่มนวล โดยพยาบาลที่มีความชำนาญสูงและหากเกิดอันตรายแก่

อาสาสมัครสามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมงตามเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ใน information sheet และผู้ทำวิจัยจะให้การดูแลอย่างดีที่สุด

1.8.3 หลักความยุติธรรม (Justice) อาสาสมัครทุกท่านจะได้รับโอกาสในการเข้าร่วมงานวิจัยอย่างเสมอภาค ตามเกณฑ์การคัดเข้าและออก อาสาสมัครมีอิสระที่จะปฏิเสธหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลใดๆ ต่อการรักษาพยาบาลที่ควรจะได้รับตามมาตรฐานหรือสูญเสียผลประโยชน์ใดๆ

1.9 ข้อยกจำกัดของการวิจัย (Limitation)

ไม่มีค่าพื้นฐานฮอร์โมนของต่อมใต้สมองส่วนหน้าก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี และยังไม่มีการวิจัยที่เป็นของประชากรในประเทศไทย

1.10 ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยผู้ป่วยต้องได้รับการฉายแสงมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected Benefits and Applications)

1.11.1 ทราบความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงบริเวณศีรษะของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1.11.2 ทราบถึงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง เช่น เพศ อายุที่ได้รับการฉายแสง ระยะเวลาหลังจากได้รับรังสีรักษาจนถึงมีภาวะขาดฮอร์โมน ปริมาณรังสีเทคนิคการฉายรังสี และความถี่ที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น

1.11.3 ผลระยะสั้นคือผู้ที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจระดับฮอร์โมนทำให้ทราบและได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วหากพบความผิดปกติ

1.11.4 แพทย์ที่ติดตามการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการแจ้งผลการตรวจฮอร์โมนเพื่อผลประโยชน์ในการดูแลรักษาต่อผู้เข้าร่วมวิจัยต่อไป

1.11.5 ผลทางอ้อมคือทีมแพทย์ผู้รักษาจะได้ตระหนักถึงความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นได้

1.11.6 ผลระยะยาวคือทีมดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถนำผลที่ได้จากการวิจัยนี้เพื่อกำหนดแนวทางการรักษาและติดตามผู้ป่วยในอนาคต

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (hypopituitarism) คือ ต่อมใต้สมองขับน้ำคัตหลังน้อยเกินไปตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไป [2] อุบัติการณ์และความชุกของภาวะนี้ประมาณ 4.2 ต่อ 100,000 ประชากรต่อปีและ 45.5 ต่อ 100,000 ประชากรต่อปีตามลำดับ เนื่องจากอาการที่พบมักมีลักษณะที่ไม่จำเพาะ [10] ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า อย่างไรก็ตามภาวะนี้สามารถทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ โดยมีหลายการศึกษาในอดีตที่ให้ผลสรุปเหมือนกันคือภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าคนที่ไม่มีภาวะนี้ [1, 2]

ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ประกอบด้วย 2 ส่วนคือต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior lobe) และต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior lobe) ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยต่อมใต้สมองส่วนหน้าประกอบด้วยกลุ่มเซลล์ 5 กลุ่มที่ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่ต่างชนิดกัน 5 ชนิด ฮอร์โมนดังนี้

1. Corticotropes สร้างฮอร์โมน adrenocorticotropin (ACTH)
2. Gonadotropes สร้างฮอร์โมน luteinizing hormone (LH) และ follicle-stimulating hormone (FSH)
3. Somatotropes สร้าง growth hormone (GH)
4. Lactotropes สร้างฮอร์โมน prolactin (PRL)
5. Thyrotropes สร้าง thyroid-stimulating hormone (TSH)

ในภาวะปกติต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะทำงานโดยสร้างและหลั่งฮอร์โมนเข้าสู่กระแสเลือด และมีผลต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้อง (specific peripheral glandular tissues) โดยอยู่ภายใต้การควบคุมจากไฮโปทาลามัส โดยควบคุมผ่านระบบ hypophysiotropic neurohormonal regulation ดังนั้นการหลั่งฮอร์โมนที่ปกติจะขึ้นอยู่กับ 3 กระบวนการที่สำคัญคือ การมีระบบควบคุมจากไฮโปทาลามัส (hypothalamic control of pituitary function) ที่ปกติ การส่งฮอร์โมนจากไฮโปทาลามัสมาที่ต่อมใต้สมองผ่านมาทางระบบเลือดที่มาเลี้ยง และการทำงานที่ปกติของต่อมใต้สมองเอง

ความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายในและจากภายนอกร่างกายสามารถที่จะทำให้เกิดความผิดปกติของระบบนี้ได้ ทั้งในส่วนของควบคุมการสร้างและการหลั่งฮอร์โมน ดังนั้นภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง สามารถเกิดได้จากการที่มีการขัดขวางการทำงานในแต่ละขั้นของการสร้างฮอร์โมน (production), การกระตุ้น (stimulation), การหลั่ง (secretion) และการควบคุม (regulation) ของฮอร์โมน

สาเหตุ (Etiology)

สาเหตุของการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง มีหลายสาเหตุ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 ซึ่งสามารถแบ่งได้อย่างกว้างๆ เป็นความผิดปกติที่โครงสร้างและความผิดปกติของการทำงานของฮอร์โมน (structural causes and functional causes) โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือเนื้องอกของต่อมใต้สมอง (pituitary tumor) โดยพบประมาณ 61 % รองลงมาคือกลุ่มความผิดปกตินอกต่อมใต้สมอง (non-pituitary lesions) พบประมาณ 9 % และกลุ่มที่ไม่ใช่เนื้องอก (non-cancerous causes) พบประมาณ 30 % [11] จากนี้มีการรวบรวมข้อมูลพบว่า การที่สมองถูกทำลาย (brain damage) จากภาวะอุบัติเหตุของศีรษะ (traumatic brain injury) ภาวะเลือดออกในชั้นใต้ต่อเยื่อหุ้มสมอง (aneurysmal subarachnoid hemorrhage) โรคหลอดเลือดสมอง (ischemic stroke) การผ่าตัดสมอง (neurosurgery) รวมถึงการฉายรังสีบริเวณศีรษะ (cranial irradiation) ก็เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดความผิดปกติของไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง (hypothalamic-pituitary dysfunction) [10]

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง [10]

Neoplastic
<ul style="list-style-type: none"> ● Tumor : pituitary adenoma, pituitary carcinoma, craniopharyngioma, pituicytoma, fibroma, glioma, meningioma, paraganglioma, teratoma, chordoma, angioma, sarcoma, ependymoma, germinoma, ganglioneuroma, astrocytoma ● Cysts : rathke’s cleft cyst, arachnoid cyst, epidermoid cyst, dermoid cyst ● Metastatic : breast cancer, lung cancer, colon cancer, prostate cancer
Treatment of sellar, parasellar and hypothalamic disease
<ul style="list-style-type: none"> ● Surgery ● Radiotherapy ● Radiosurgery

Infiltrative disease
<ul style="list-style-type: none"> ● Autoimmune : lymphocytic hypophysitis ● Granulomatous : sarcoidosis, langerhans cell histiocytosis, giant cell granuloma, granulomatous hypophysitis, xanthomatous hypophysitis, wegener's granulomatosis ● Hemochromatosis
Vascular disorders
<ul style="list-style-type: none"> ● Pituitary tumor apoplexy ● Sheehan's syndrome ● Intrasellar carotid artery aneurysm ● Subarachnoid hemorrhage
Genetic disorders
<ul style="list-style-type: none"> ● Combined pituitary hormone deficiencies ● Isolated pituitary hormone deficiencies
Developmental
<ul style="list-style-type: none"> ● Midline cerebral and cranial malformations ● Pituitary hypoplasia or aplasia ● Ectopic pituitary
Traumatic : head injury, perinatal trauma
Infection : bacterial, viral, fungal, tuberculosis, syphilis
<ul style="list-style-type: none"> ● Abscess ● Meningitis ● Hypophysitis ● Encephalitis
Medications
<ul style="list-style-type: none"> ● Opiates, glucocorticoid therapy, megestrol acetate, suppressive thyroxine treatment, dopamine, sex steroid treatment, GnRH agonists
Others
<ul style="list-style-type: none"> ● Obesity, anorexia nervosa ● Chronic illness

- Empty sellar
- Idiopathic

สรีรวิทยาของการปฏิบัติหน้าที่ที่บกพร่อง (Pathophysiology)

ต่อมพิทูอิทารีมีเลือดมาเลี้ยงปริมาณมากโดยเส้นเลือดที่เป็นแขนงด้านบน (superior hypophyseal arteries) ของหลอดเลือดแดงคาโรติด (internal carotid artery) จะเลี้ยงไฮโปธาลามัส และประกอบกันเป็นร่างแห (capillary network) อยู่บริเวณของมีเดียน อิมิเนน (median eminence) และบริเวณก้านของต่อมใต้สมอง (pituitary stalk) ซึ่งมีการเชื่อมต่อกับระบบพอร์ทัลต่อมใต้สมอง ส่วนหน้าถูกเลี้ยงโดยระบบเลือดพอร์ทัลเป็นหลัก (hypophyseal-portal circulation) ซึ่งนำฮอร์โมนจากไฮโปธาลามัส (releasing and inhibiting hormones) ลงมาสู่ต่อมใต้สมอง ส่วนต่อมใต้สมองส่วนหลังจะถูกเลี้ยงโดยแขนงด้านล่าง (inferior hypophyseal arteries) ของหลอดเลือดแดงคาโรติด

สรีรวิทยาของการปฏิบัติหน้าที่ที่บกพร่องของต่อมใต้สมองขึ้นอยู่กับสาเหตุเป็นหลัก จากข้อมูลที่มีอยู่พบว่ากลไกการเกิดภาวะนี้ในผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมใต้สมองเกิดจากการถูกกดเบียดของระบบเส้นเลือดพอร์ทัล (portal vessels) และก้านของต่อมใต้สมองจึงเกิดการตายของเซลล์ในส่วน of ต่อมใต้สมองส่วนหน้าบางส่วนหรือทั้งหมดซึ่งเป็นกลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะ hypopituitarism นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของความดันในเซลล์ (intracellular pressure) ก็เป็นอีกกลไกหนึ่งที่พบในเนื้องอกต่อมใต้สมองขนาดใหญ่ (pituitary macroadenomas) ซึ่งทำให้ปริมาณเลือดไปที่เส้นเลือดพอร์ทัลและก้านของต่อมใต้สมองลดลงทำให้ฮอร์โมนจากไฮโปธาลามัสส่งผ่านไปต่อมใต้สมองได้น้อยลง [12] ส่วนภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสี ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในการสรุปกลไกที่ทำให้เกิดภาวะนี้

อาการและอาการแสดง (signs and symptoms)

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง จะขึ้นอยู่กับชนิดของฮอร์โมนที่ผิดปกติและระยะเวลาที่เกิดความผิดปกติดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง [13]

Clinical features
Corticotropin deficiency
Acute: fatigue, weakness, dizziness, nausea, vomiting, hypotension, hypoglycemia

<p>Chronic: tiredness, pallor, anorexia, weight loss, hypoglycemia</p> <p>Children: failure to thrive, hypoglycemia</p>
<p>Thyrotropin deficiency</p> <p>Tiredness, cold intolerance, constipation, weight gain, hair loss, dry skin, bradycardia, hoarseness, slow mental processes</p>
<p>Gonadotropin deficiency</p> <p>Children: delayed puberty</p> <p>Women: amenorrhea, oligomenorrhea, infertility, loss of libido, dyspareunia (short-term); osteoporosis, premature atherosclerosis (long-term)</p> <p>Men: loss of libido, impaired sexual function, decreased muscle and bone mass, erythropoiesis and hair growth</p>
<p>Growth hormone deficiency</p> <p>Children: growth retardation</p> <p>Adults: decreased muscle mass and strength, increased visceral fat mass, fatigue, premature atherosclerosis, decreased quality of life</p>
<p>Hyperprolactinemia</p> <p>Galactorrhea</p>

ภาวะทุพพลภาพและอัตราการตาย (Morbidity and mortality)

มีการศึกษาทั้งแบบ prospective และ retrospective ก่อนหน้านี้ยืนยันว่าภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง เพิ่มอัตราการตายเมื่อเทียบกับคนปกติที่อายุเท่ากัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ พบว่ามี standardized mortality ratio (SMR) ประมาณ 1.2-2.2 ปี [14] และมีอุบัติการณ์ของโรกระบบทางเดินหายใจ (respiratory) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular) และโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular events) มากกว่าคนทั่วไป การขาด growth hormone เป็นสาเหตุสำคัญของการเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนการให้ฮอร์โมนสเตียรอยด์ซดเซย (glucocorticoid replacement) ที่มากเกินไปก็เพิ่มภาวะทุพพลภาพด้วยเหมือนกัน แต่อย่างไรก็ตามยังขาดการศึกษาระยะยาวที่ดูผลเสียที่เกิดจากของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

ตารางที่ 3 แสดง standardized mortality ratio (SMR) ในผู้ที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

Study	N	Populations	Standardized mortality ratio (SMR)
Bates, 1996 [15]	172	Pituitary tumor, extrapituitary tumor	1.73, $p < 0.01$ ผู้หญิง 2.29, $p < 0.01$ ผู้ชาย 1.50, $p < 0.01$
Tomlinson และคณะ, 2001 [14]	1014	57% pituitary tumor	1.87, $p < 0.0001$ ผู้หญิง 2.29 ผู้ชาย 1.57, $p 0.002$

การศึกษาของ Tomlinson และคณะ [14] พบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิดไม่หลั่งฮอร์โมน (non-functioning pituitary tumours) ในผู้หญิงมีอาการการเสียชีวิตมากกว่าผู้ชายและสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยคือ ระบบทางเดินหายใจ ระบบหลอดเลือดสมอง และระบบหัวใจตามลำดับ พบว่าในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัดหรือได้รับรังสีรักษามีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วย hypogonadism เมื่อได้รับการรักษาจะทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับไม่ได้รับการรักษา และพบว่าจำนวนของความผิดปกติของชนิดของฮอร์โมนมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนฮอร์โมนที่ผิดปกติกับ standardized mortality ratio (SMR) [14]

Number of endocrine axes deficient	Number of deaths	National SMR (99% CI)	Heterogeneity test
1	36 of 229	2.38 (1.55 - 3.66)	$P = 0.84^*$
2	50 of 223	1.78 (1.24 - 2.56)	
3	68 of 345	1.73 (1.27 - 2.37)	
4	27 of 166	2.63 (1.60 - 4.32)	
5	2 of 23	7.00 (1.13 - 43.39)	

*Test for trend.

Radiation-induced hypopituitarism

(ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสี)

การฉายรังสี (radiation) เป็นสาเหตุสำคัญอีกประการที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ hypothalamic–pituitary axis (HPA) ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองอยู่ในขอบเขตของการฉายรังสี [1] มีรายงานการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองอย่างน้อยหนึ่งชนิดเกิดตามหลังการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณศีรษะ (therapeutic cranial irradiation) เพื่อรักษาโรคที่อยู่บริเวณสมองหรือใกล้เคียงได้แก่ primary brain tumors, tumors involving HPA, nasopharyngeal tumors, skull base tumors และ face and neck tumor นอกจากนี้ยังมีรายงานการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองหลังจากการทำการฉายรังสีแบบ prophylactic cranial irradiation ในเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟซัยต์แบบเฉียบพลัน (acute lymphoblastic leukemia) และหลังจากการทำการฉายรังสีแบบ total-body irradiation ก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone-marrow transplant) แม้ว่าเป้าหมายของการรักษามะเร็งคือการหายขาด แต่ปัญหาที่พบตามหลังการรักษาคือความผิดปกติของระบบต่างๆในร่างกายรวมถึง neuroendocrine ซึ่งพบในผู้ป่วยที่รอดชีวิต (cancer survivors) [1, 16]

Epidemiology and Pathophysiology of Radiation-induced hypopituitarism

(ระบาดวิทยาและสรีรวิทยาของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดหลังจากการฉายรังสี)

การเกิดความผิดปกติและความรุนแรงของ radiation-induced hypopituitarism ขึ้นกับปริมาณรังสีที่ได้รับ (total radiation dose), ปริมาณรังสีของการฉายแต่ละครั้ง (fraction size) และระยะเวลาระหว่างการฉายรังสีแต่ละครั้ง (time allowed between fractions for tissue repair) เช่น duration of the radiation schedule ความผันแปรเหล่านี้สามารถคำนวณโดยใช้ biological effective dose ซึ่งจะพบว่าปริมาณรังสีที่ได้รับที่แท้จริงจะถูกกำหนดโดย dose volume histograms คาดว่าไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองจะได้รับ 10–100 % ของปริมาณรังสีทั้งหมดโดยจะขึ้นอยู่กับตำแหน่งว่าอยู่ในส่วนรอบๆหรือใจกลางของขอบเขตในการฉายรังสี (radiation field) พบว่าหากได้รับปริมาณรังสีที่สูงในแต่ละครั้ง (large fraction size) จะมีผลทำลายระบบการทำงานของไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองมากกว่าปริมาณรังสีที่น้อย (small fraction size) แม้จะได้ปริมาณรังสีรวมทั้งหมดที่เท่ากันและพบว่า

การฉายรังสีมีผลทำลายแบบจำเพาะต่อเซลล์ประสาทในส่วนไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง จึงสันนิษฐานว่ามีความแตกต่างในเรื่องความไวต่อรังสี (radiosensitivity) จากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตพบว่าเซลล์ somatotrophs เป็นส่วนที่มีความไวต่อรังสีมากที่สุด รองลงมาคือ gonadotrophs, corticotrophs และ thyrotrophs ดังนั้นเมื่อระยะเวลาผ่านไปหลังจากการฉายรังสีฮอร์โมนแต่ละชนิดของต่อมใต้สมองจะเกิดความผิดปกติที่ระยะเวลาที่แตกต่างกันไป

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีประมาณน้อยกว่า 4000 cGy พบว่ามีความผิดปกติของ GH อย่างเดียว ในขณะที่การได้รับปริมาณรังสีระหว่าง 4000–5000 cGy (ซึ่งเป็นปริมาณที่ใช้ในการรักษาเนื้องอกของสมอง) จะมีความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนชนิดอื่นๆด้วย [16, 17] การพบความผิดปกติของฮอร์โมนทุกชนิดของต่อมใต้สมองมักเกิดตามหลังการฉายรังสีที่ได้รับปริมาณรังสีที่สูงมากกว่า 6000 cGy ซึ่งใช้ในการรักษา nasopharyngeal carcinoma และ skull-base tumors แต่อย่างไรก็ตามก็สามารถเกิดได้แม้ได้รับรังสีปริมาณเพียงเล็กน้อย ซึ่งพบในผู้ที่มีการทำงานของไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองที่น้อยกว่าปกติอยู่ก่อนแล้วซึ่งอาจเป็นจากการได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดบริเวณนี้มาก่อน

มีรายงานความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วย pituitary tumors ทั้งที่ได้รับการผ่าตัดและไม่ได้รับการผ่าตัดพบว่าหลังจากได้รับรังสีรักษาด้วยปริมาณรังสีรวมทั้งหมด 3000–5000 cGy แล้วพบว่าความชุกเทียบเท่ากับผู้ป่วย non-pituitary brain tumors ที่ได้รับปริมาณรังสีรวมขนาดสูงคือ 5000–7000 cGy ส่วนวิธีการรักษาแบบ stereotactic radiosurgery นั้นพบว่าในช่วงแรกมีความผิดปกติในการทำงานของต่อมใต้สมองน้อยกว่าการฉายรังสีแบบปกติ แต่อย่างไรก็ตามหลังจากติดตามระยะยาวแล้วพบว่าอุบัติการณ์รวมไม่ต่างกันคือ 66%

อายุและการฉายรังสี

ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ในเรื่องอายุกับผลของการฉายรังสีต่อการทำงานของไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง ข้อมูลในระยะแรกพบมีภาวะ GH deficiency มากในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี พบว่ามีการตอบสนองที่น้อยกว่าปกติ (subnormal response) ของ GH ต่อการทดสอบ insulin-tolerance test (ITT) ซึ่งพบบ่อยในเด็กที่ได้รับรังสีแบบ total-body irradiation แต่ไม่พบในผู้ใหญ่ที่ได้รับรังสีแบบทั้งร่างกาย [18, 19] ในเด็กอายุน้อยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะแบบ prophylactic cranial irradiation อาจเกิด radiation-induced GH deficiency มากกว่าผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า จาก

การศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีที่สูง (high-dose irradiation) ของที่บริเวณศีรษะและคอซึ่งเป็น การศึกษาที่ติดตามไปข้างหน้า (cohort study) พบว่าเด็กที่อายุน้อยกว่า 15 ปีมีอุบัติการณ์ของ GH deficiency มากกว่ากลุ่มที่อายุมากกว่านี้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่อายุมากกว่าจะมีปัญหา ACTH และ LH deficiency มากกว่า [16, 20]

Agha และคณะ [20] ศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ non-pituitary brain tumors ที่ได้รับการฉายรังสี พบมีภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง 41% โดยพบ GH deficiency 32% ส่วน ACTH deficiency พบ 21%, TSH deficiency 9% และ gonadotropin deficiency 27% จากข้อมูลดังกล่าวทำให้มี สมมติฐานว่าอายุในขณะที่ได้รับรังสีรักษาจะมีผลต่อความไวในการที่ถูกทำลายจากรังสีซึ่งเซลล์ที่ สร้างโกรทฮอร์โมนจะถูกทำลายจากรังสีได้ง่ายในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ในขณะที่เซลล์ที่สร้าง ACTH ถูก ทำลายง่ายในผู้ใหญ่มากกว่าเด็กแสดงให้เห็นว่าในเด็กมีการทำงานมากของเซลล์ที่สร้างโกรท ฮอร์โมนเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ ส่วนใน ACTH axis ก็มีการทำงานมากขึ้นในผู้ใหญ่เมื่อเทียบกับเด็ก อย่างไรก็ตาม GH deficiency ก็ยังคงพบบ่อยมากกว่า ACTH deficiency ในทุกกลุ่มอายุ

ระยะเวลาการติดตามหลังการฉายรังสี

Radiation-induced HPA dysfunction จะเกิดมากขึ้นเรื่อยๆตามระยะเวลาที่ผ่านไป ทั้งในส่วน ของการเพิ่มอุบัติการณ์และความรุนแรงของการขาดฮอร์โมน [21-23] การที่ภาวะขาดฮอร์โมนมีการ ดำเนิน โรคมากขึ้นเรื่อยๆนั้นมีผลให้ต่อมพิทูอิทารีฝ่อ (secondary pituitary atrophy) ซึ่งเกิดจากการ ขาดฮอร์โมนจากไฮโปทาลามัสมาควบคุมด้วย โดยเฉพาะหลังจากการได้รับรังสีปริมาณสูง อีกกลไกที่ อธิบายคือการที่มีอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับ prolactin ที่ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป [22, 24]

ตำแหน่งที่มีการทำลายของรังสี (Site of radiation damage)

ผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีที่สูงมากกว่า 6000 cGy พบว่ารังสีทำลายทั้งในส่วนของไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองจึงเกิดการขาดฮอร์โมนขึ้นในระยะเวลาไม่นานหลังจากการฉายรังสี โดยมี ฮอร์โมนที่ขาดหลายชนิด (multiple anterior-pituitary hormone deficiencies) [21, 25, 26] การทำลาย ของเซลล์ในส่วนของต่อมใต้สมองทำให้เกิดการตอบสนองที่ผิดปกติของ GH, LH, FSH และ TSH เมื่อทำการทดสอบด้วย GH-releasing hormone (GHRH), LH-releasing hormone (LHRH) และ TSH-releasing hormone (TRH) ตามลำดับ ส่วนการทำลายของเซลล์ในส่วนของไฮโปทาลามัส พบว่ามีการ ตอบสนองช้า (delayed response) เมื่อทำการทดสอบด้วย LH-releasing hormone และ TSH-releasing

hormone และที่สำคัญคือมีภาวะ hyperprolactinemia ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของสารสื่อประสาทที่มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน prolactin ได้แก่โดปามีน (dopamine) ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma และผู้ป่วย skull base tumor ซึ่งได้รังสีปริมาณสูง แต่จะพบน้อยในผู้ป่วย brain tumor หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ซึ่งใช้ปริมาณรังสีที่น้อยกว่า [25, 27]

พบว่าไฮโปธาลามัสจะเกิดการทำลายด้วยรังสีก่อนด้วยปริมาณรังสีที่น้อยกว่า 4000 cGy โดยเฉพาะหลังจากการทำการฉายรังสีแบบ prophylactic cranial irradiation ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ด้วยปริมาณรังสี 1800–2400 Gy ซึ่งผลต่อต่อมได้สมองอาจพบเพียง GH deficiency อย่างเดียวเท่านั้น จากนั้นจึงมีการเกิดการฝ่อของเซลล์ที่สร้างโกรทฮอร์โมน (somatotroph atrophy) และมีการทำงานที่ผิดปกติมากขึ้นเรื่อยๆจากการที่มีลดลงของฮอร์โมนจากไฮโปธาลามัส (hypothalamic GHRH release) [23, 28] อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาที่ตรงข้ามคือมีการทำลายของต่อมพิทูอิทารีแม้จะได้รับรังสีปริมาณน้อยๆ [29, 30]

ตารางที่ 5 ความผิดปกติของระบบนิวโรเอนโดครินที่เกิดหลังจากการฉายรังสี [16]

Condition treated	Radiation schedule	Hypothalamic pituitary axis dysfunction
Leukemia and lymphoma	Fractionated total brain irradiation (700–1600 cGy)	Isolated GHD (mostly in pubertal children)
Leukemia and Lymphoma	Fractionated prophylactic cranial irradiation (1800–2400 cGy)	Isolated GHD (< 30% of children only) Pubertal GH insufficiency Compensated GHD in adults* Increased spontaneous cortisol secretion** Precocious puberty (girls only)
Non-pituitary brain tumors	Conventional fractionated cranial irradiation (3000–5000 cGy)	GHD (30–100%), Compensated GHD in adults* Precocious puberty (both sexes) Gonadotropin deficiency (> 20% long-term) TSH deficiency (3–9% long-term) Subtle abnormalities in TSH secretion (30%) ACTH deficiency (3% long-term) Increased spontaneous cortisol secretion** Hyperprolactinemia (5–20%, mostly in women)***
Nasopharyngeal carcinoma and	Conventional fractionated cranial irradiation	GHD (almost all patients after 5 years) Gonadotropin deficiency (20–50% long-term)

skull-base tumors	(5000–7000 cGy)	TSH deficiency ($\leq 60\%$ long-term) ACTH deficiency (27–35% long-term) Hyperprolactinemia (20–50%, mostly in women)***
Pituitary tumors	Conventional fractionated cranial irradiation (3000–5000 cGy)	GHD (almost all patients after 5 years) Gonadotropin deficiency ($\leq 60\%$ after 10 years) TSH deficiency ($\leq 30\%$ after 10 years) ACTH deficiency ($\leq 60\%$ after 10 years) Hyperprolactinemia (20–50%, mostly in women)***
<p>*Compensated GHD refers to subnormal stimulated, but normal spontaneous, GH secretion.</p> <p>** Increased spontaneous cortisol secretion and levels in the context of a normal response to the ITT.</p> <p>*** Hyperprolactinemia is often subclinical and rarely seen in children; it diminishes and can normalize with time as a consequence of slowly evolving, radiation-induced damage to the pituitary lactotrophs.</p>		

Growth hormone deficiency (GHD)

ภาวะ GH deficiency มักเป็นความผิดปกติที่พบเป็นอันดับแรกและพบบ่อยซึ่งเป็นอีกปัญหาหนึ่งที่บอกรว่าการทำลายของไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองหลังจากการได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะ โดยความรุนแรงและความผิดปกติขึ้นอยู่กับปริมาณรังสี (dose-dependent) และเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ผ่านไปหลังจากการฉายรังสี โดยเกือบ 100% ของเด็กที่ได้รับปริมาณรังสีที่มากกว่า 3000 cGy จะพบมีการตอบสนองของ GH ที่ลดลงขณะที่ทำ ITT ขณะที่ 35% ของคนที่ได้รับรังสีที่ต่ำกว่า ยังคงมีการตอบสนองที่ปกติในช่วงเวลา 2 ถึง 5 ปีหลังจากได้รับการฉายรังสี [31] พบมีการขาด GH อย่างเดียว (isolated GH deficiency) ในคนที่ได้รับการฉายรังสีปริมาณน้อย 1800–2400 cGy ซึ่งพบบ่อยในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่และพบหลังจากการทำการฉายรังสีแบบ total-body irradiation ด้วยปริมาณ 1000 cGy ในเด็กเท่านั้น [18, 32, 33] บางการศึกษาพบว่ามากกว่า 20% ของผู้ใหญ่ที่รอดชีวิตหลังจากรักษาเนื้องอกของสมองตั้งแต่เด็กพบมีการตอบสนองที่ปกติของ GH ที่เวลามากกว่า 10 ปีหลังจากการฉายรังสี ซึ่งไม่ได้สัมพันธ์กับการฟื้นตัวของ GH แต่เป็นจากการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ต่างกันของเด็กและผู้ใหญ่ซึ่งในผู้ใหญ่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย GH deficiency คือ peak GH $< 3 \mu\text{g/l}$ ส่วนในเด็กใช้ peak GH $< 7 \mu\text{g/l}$ เมื่อทำการทดสอบ [16]

ผลทางด้านคลินิก (Clinical effects)

GH deficiency เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดการเจริญที่ไม่เต็มที่ของกระดูกในเด็กที่รอดชีวิตจากการรักษามะเร็งด้วยรังสีรักษา พบว่าการให้ GH therapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถทำให้มีความ

สูงเข้าเกณฑ์ปกติเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ได้ ตรงข้ามกับเด็กที่ไม่ได้ GH therapy พบว่ามีการลดลงในเรื่องของส่วนสูงและมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะตัวเตี้ยได้ ประโยชน์อีกประการหนึ่งของ GH therapy คือในช่วงที่เปลี่ยนระหว่างวัยเด็กสู่วัยผู้ใหญ่จะช่วยให้เพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone mineral density, BMD) และป้องกันการเกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งพบบ่อยมากขึ้นในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโรคมะเร็ง [34, 35]

Radiation-induced GH deficiency ในผู้ใหญ่พบว่าสัมพันธ์กับอาการและอาการแสดงของการขาด GH ทั้งในส่วนของคุณภาพกระดูกที่ลดลง การอ้วนลงพุง ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง อารมณ์ที่เปลี่ยนแปลง ความผิดปกติของไขมัน รวมไปถึงคุณภาพชีวิตที่แย่ลง [36] โดยการให้ GH replacement therapy สามารถทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ระดับไขมันลดลง เพิ่มปริมาณกล้ามเนื้อ เพิ่มมวลกระดูก เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้หญิงที่ขาด GH มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจมากขึ้นเมื่อไม่ได้รับการรักษาแม้ว่าจะได้รับการรักษาโปรยอร์โมนและสเตอรอยด์อย่างเหมาะสมแล้วก็ตาม [37] ดังนั้นการวินิจฉัย radiation-induced GH deficiency จำเป็นต้องทำการตรวจวินิจฉัยและให้ GH replacement therapy ในเวลาที่เหมาะสม

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย GH deficiency ต้องยืนยันโดยทำการทดสอบแล้วไม่ผ่านอย่างน้อยสองครั้งของการทำ provocative tests

Radiation-induced HPA dysfunction มีผลทำให้มีการตอบสนองที่ต่างกันเมื่อทำการทดสอบด้วยวิธีที่ต่างกัน (discordant GH responses) ซึ่งการได้รับรังสีที่น้อยกว่า 4000 cGy เป็นสาเหตุของการทำลายส่วนของไฮโปธาลามัสทำให้เกิด GHRH deficiency ซึ่งยืนยันจากการที่ยังมีการตอบสนองที่ปกติของ ต่อมใต้สมองขณะทำการกระตุ้นด้วย exogenous GHRH เมื่อเทียบกับการตอบสนองด้วย provocative tests อื่น โดยเฉพาะ ITT

ITT ถือว่าเป็น 'gold standard' และมีความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัย radiation-induced GH deficiency การที่ไม่พบการตอบสนองหลังจากทำการทดสอบ ITT ในผู้ป่วยที่ฉายรังสีบริเวณศีรษะสามารถวินิจฉัยว่ามี GH deficiency โดยไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบอื่นอีก ในทางตรงกันข้ามหลายการศึกษาพบว่า arginine-stimulation test (AST) จะมีความแม่นยำน้อยกว่าการทำ ITT [33] มีการศึกษาที่ยืนยันว่า radiation-induced HPA damage ในคนที่ได้รับปริมาณรังสีที่น้อยกว่า 5000 cGy

จะเกิดความผิดปกติที่ต่อมพิทูอิทารีและมีการชดเชยโดยมีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนที่มาจากไฮโปธาลามัส เช่น เพิ่มการหลั่ง GHRH ซึ่งการที่มีการเพิ่มการหลั่งของ GHRH ในกรณีที่ยังมีบางส่วนของ somatotrophs ที่ปกติอยู่ (partially damaged somatotrophs) ทำให้มีการหลั่งที่ปกติแต่การตอบสนองต่อการกระตุ้นมีลักษณะเป็นแบบ subnormal stimulated GH responses ดังนั้นจึงพบว่าในผู้ป่วยที่ partially damaged somatotrophs จะมีการตอบสนองปกติต่อการตรวจด้วย combined GHRH + AST แม้ตรวจด้วยวิธี ITT แล้วไม่ผ่านก็ยังมีมีการหลั่ง GH ที่ยังปกติอยู่ [17, 29] อย่างไรก็ตามตำแหน่งของการถูกทำลาย ก็ยังมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้องซึ่งรวมถึงขอบเขตของการฉายรังสีด้วย

การประเมินภาวะ GH deficiency สามารถทำได้โดยการตรวจ GH-dependent markers คือ insulin-like growth factor I (IGF-I) เมื่อนำค่า IGF-I ที่ได้มาพิจารณาร่วมกับอายุและเพศ (age-corrected และ sex-corrected IGF-I) แล้วมีค่าลดลงมากกว่า 2 standard deviation ถือว่ามีภาวะ GH deficiency โดยต้องไม่มีปัจจัยอื่นที่มีผลลดระดับ IGF-I production เช่น ภาวะทุพโภชนาการ, ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ, ภาวะไตวาย, โรคตับหรือโรคเบาหวานที่คุมได้ไม่ดี [4] ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไฮโปธาลามัสหรือต่อมใต้สมองจะเกิด GH deficiency โดยสัมพันธ์กับจำนวนฮอร์โมนที่ผิดปกติของต่อมใต้สมอง พบว่าความชุกจะเพิ่มขึ้นหากมีการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองมากกว่าหรือเท่ากับสามชนิดซึ่งเมื่อประกอบกับระดับ IGF-I ที่ต่ำกว่าค่าปกติจะมีโอกาสเกิด GH deficiency ได้มากถึง 97% โดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจด้วย provocative test [1]

การทดสอบ ITT ในผู้ใหญ่ถ้าค่า peak GH response น้อยกว่า 3 $\mu\text{g/L}$ หรือน้อยกว่า 9 $\mu\text{g/L}$ หากทดสอบด้วยการ combined GHRH + AST ให้ถือว่ามีความ severe GH deficiency ส่วนในเด็กจะวินิจฉัยเมื่อค่า peak GH response น้อยกว่า 10 $\mu\text{g/L}$ การทดสอบหาภาวะ GH deficiency ควรทำการทดสอบผู้ป่วยอยู่ในช่วงเวลาที่การให้ GH therapy มีความปลอดภัย ซึ่งโดยทั่วไปแล้ว GH therapy ควรหลีกเลี่ยงให้ช่วง 2-3 ปีแรกหลังการรักษามะเร็ง ซึ่งเป็นช่วงที่มะเร็งกลับเป็นซ้ำสูงที่สุดแม้ว่ายังขาดหลักฐานที่ยืนยันความเป็นเหตุเป็นผลระหว่าง GH therapy และการกลับเป็นซ้ำ

Gonadotropin deficiency

Gonadotropin deficiency พบน้อยในคนที่ได้รับรังสีรักษาปริมาณน้อยกว่า 4000 cGy แต่จะพบเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับปริมาณรังสีที่มากขึ้น โดยเฉพาะการฉายรังสีเพื่อรักษาเนื้องอกของต่อมใต้สมอง [22] อาการมีตั้งแต่ไม่แสดงอาการซึ่งตรวจพบความผิดปกติได้จากการการทำ GnRH testing จนถึง

การขาดฮอร์โมนอย่างรุนแรงจนทำให้ระดับฮอร์โมนเพศในกระแสเลือดลดลง หากทำการตรวจพิเศษ (dynamic testing) จะพบว่ามีความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมน LH หรือ FSH พบมีอุบัติการณ์ 20–50% เมื่อติดตามระยะยาว

การวินิจฉัย gonadotropin deficiency ยืนยันโดยพบมีค่า basal LH หรือ FSH ที่ปกติหรือ low-normal ร่วมกับการลดลงของฮอร์โมนเพศหรือมีอาการของการขาดฮอร์โมนเพศโดยเฉพาะภาวะเป็นหมัน (infertility) ภาวะ gonadotropin deficiency ทำให้พัฒนาการทางเพศเมื่อเข้าวัยรุ่นช้า (delay pubertal development) และ linear growth ในเด็กลดลงได้โดยเฉพาะหากเกิดร่วมกับภาวะ GH deficiency ซึ่งมักเกิดร่วมกันได้บ่อยหลังได้รับรังสีรักษา ภาวะ gonadotropin deficiency พบบ่อยในผู้ใหญ่มากกว่าเด็กซึ่งผลที่ตามมาคือสมรรถภาพทางเพศและคุณภาพชีวิตที่แย่ลง การทำ GnRH test สามารถช่วยแยกสาเหตุของ gonadotropin deficiency ว่าเป็นจาก ไฮโปธาลามัสหรือต่อมใต้สมอง ถ้ามีการตอบสนองที่ช้าของ FSH, LH (delayed peak gonadotropin response) บ่งชี้ว่าสาเหตุมาจากความผิดปกติในส่วนของไฮโปธาลามัส ถ้าหากมีการตอบสนองที่น้อยลง (blunted gonadotropin response) บ่งชี้บอกว่าสาเหตุมาจากความผิดปกติของต่อมใต้สมอง ส่วนการตอบสนองแบบผสมทั้งสองแบบ (mixed response) บ่งชี้ว่าความผิดปกติเกิดขึ้นทั้งที่ไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง การทดสอบโดยการให้ repeated-intermittent infusions of GnRH อาจทำให้ต่อมพิทูอิทารีมีการตอบสนองดีขึ้นและช่วยแยกแยะระหว่าง primary และ secondary pituitary atrophy [38] การรักษาด้วยฮอร์โมนเพศสามารถทำให้การทำงานของฮอร์โมนเพศ อาการและอาการแสดงต่างๆของภาวะ gonadotropin deficiency รวมถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ตารางที่ 6 Signs and symptoms of hypogonadism [1]

Female	Male
1. Reduced libido	1. Reduced libido
2. Breast atrophy	2. Erectile dysfunction
3. Loss of body hair	3. Breast tenderness
4. Amenorrhea	4. Loss of body hair
5. Infertility	5. Shrinking testes
6. Low bone mineral density	6. Infertility/ low or zero sperm counts
7. Increased visceral body fat	7. Low bone mineral density
8. Hot flushes	8. Increased visceral body fat
9. Depress mood	9. Hot flushes

10. Decrease ability for working	10. Depress mood
	11. Decrease ability for working
	12. Decrease muscle strengre

ACTH deficiency

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของร่างกายในเรื่องของ homeostasis และการตอบสนองต่อความเครียดต่างๆที่เกิดขึ้นกับร่างกาย และยังเป็นระบบที่มีความทนทานต่อการถูกทำลายจากรังสี (radioresistant) หากผู้ป่วยไม่ได้มีความผิดปกติของต่อมใต้สมอง โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะมีเพียง 3% จะมีอาการและอาการแสดงของภาวะ ACTH deficiency (หรือ secondary adrenal insufficiency หรือ secondary hypocortisolism) เมื่อได้รับรังสีปริมาณ 4000–5000 cGy [39] มีรายงานอัตราการเกิด ACTH deficiency มากขึ้นในผู้ใหญ่ที่ได้รับการฉายรังสีประมาณ 21% แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อทดสอบ ITT พบมีการตอบสนองของ cortisol ที่น้อยกว่าปกติ (borderline subnormal stimulated cortisol responses) [40] ภาวะ ACTH deficiency จะเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 5000 cGy ซึ่งมีการรายงานถึง 27–35% เมื่อติดตามจนถึง 15 ปีหลังจากได้รับการฉายรังสี อาการที่พบมีได้ ส่วนใหญ่มักมีปัญหาการขาดฮอร์โมนเพียงเล็กน้อยหรือบางส่วน (partial ACTH deficiency) มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับสเตียรอยด์ฮอร์โมนทดแทน (hydrocortisone replacement) เพื่อรักษาอาการของ hypocortisolism ส่วนผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่ได้รับ conventional irradiation เป็นกลุ่มที่มีอุบัติการณ์ของ ACTH deficiency สูงที่สุดถึง 31–60% [21, 25, 39] อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการขาดฮอร์โมนและระยะเวลาที่ขาดโดยในผู้ใหญ่มีอาการน้ำหนักลด เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อ่อนเพลีย และมีลักษณะค่อมเป็นค่อมไป

ผู้ป่วย ACTH deficiency ส่วนใหญ่มักมีระดับ cortisol ที่ต่ำหรือปกติและระดับ ACTH ที่ต่ำหรือปกติเหมือนกัน การวินิจฉัยโดยการวัดระดับ morning cortisol โดยหาก $< 3 \mu\text{g/dl}$ จึงวินิจฉัยภาวะ ACTH deficiency ในขณะที่ค่าที่มากกว่า $18 \mu\text{g/dl}$ (500 nmol/l) บอกได้ว่าไม่มีภาวะ significant ACTH deficiency แต่หากน้อยกว่า $10 \mu\text{g/dl}$ (300 nmol/l) หรือมีอาการควรพิจารณาทำ ACTH stimulation test

ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ปกติ (normal peak cortisol responses) ต่อการทดสอบด้วย ITT พบในผู้ป่วยที่ได้รังสีปริมาณตั้งแต่ 1800–5000 cGy สันนิษฐานว่ามีการกระตุ้น corticotropin-releasing hormone และกระตุ้น ACTH–adrenal axis ตามมาซึ่งการกระตุ้นนี้ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ cortisol ตลอด 24 ชั่วโมง จึงสันนิษฐานว่าภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังหรือความเครียดเรื้อรัง (chronic stress) จากโรคมะเร็งน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการตอบสนองแบบนี้ ส่วนการทดสอบโดย metyrapone stimulation test ถือเป็น การทดสอบที่มีความไวมากเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของ ACTH levels ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในการมาใช้ทดสอบเพื่อวินิจฉัยภาวะ partial ACTH deficiency ด้วยเหมือนกันกับ ITT

TSH deficiency (secondary/central hypothyroidism)

Hypothalamic-pituitary–thyroid axis เป็นตำแหน่งที่ทนทานต่อการถูกทำลายด้วยรังสี โดยไม่พบรายงานภาวะ secondary hypothyroidism ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบ prophylactic cranial irradiation ซึ่งได้ปริมาณรังสีในช่วง 1800–2400 cGy หรือได้รับการฉายรังสีแบบ total-body irradiation พบภาวะ secondary hypothyroidism ประมาณ 3–6% ในผู้ป่วยเด็กที่วินิจฉัย non-pituitary brain tumors ส่วนในผู้ใหญ่พบได้ถึง 9 % นอกจากนี้ผู้ป่วย pituitary tumors จะพบลักษณะของ secondary hypothyroidism ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วย non-pituitary brain tumors [22] ซึ่งการเกิดภาวะ secondary hypothyroidism นั้นจะพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ปริมาณรังสีที่มากกว่า 5000 cGy [21, 25, 39]

การวินิจฉัยภาวะ secondary hypothyroidism โดยการพบ subnormal FT4 levels ร่วมกับ normal basal TSH แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากค่าปกติของ FT4 levels ค่อนข้างกว้าง ดังนั้นหากตรวจ thyroid-function tests แล้วพบว่าการลดลงของระดับ free T4 levels ชัดเจนร่วมกับ normal หรือ low-normal TSH ให้สงสัยว่ามีภาวะ secondary hypothyroidism หรือพบร่วมกันระหว่าง primary และ secondary hypothyroidism โดยการวินิจฉัยจะง่ายขึ้นหากผู้ป่วยมีภาวะ gonadotropin หรือ ACTH deficiency ร่วมด้วยหรือมีประวัติได้รับ spinal (thyroidal) irradiation การวินิจฉัยภาวะ secondary hypothyroidism ค่อนข้างยากหากใช้การทดสอบเดียว ดังนั้นหากสามารถตรวจพบว่ามี TSH response ต่อ TRH test หรือมีการลดลงของ nocturnal TSH surge ในขณะที่ระดับ FT4 ปกติ ก็จะช่วยในการวินิจฉัยได้ซึ่งเรียกว่ามี ‘hidden’ secondary hypothyroidism [27]

ในทางตรงข้ามมีการศึกษาที่พบว่า การ loss of nocturnal TSH surge พบได้ประมาณ 20% ในผู้ใหญ่ที่ euthyroid cancer survivors ซึ่งอาจเป็นเพียง physiological shift ดังนั้นจึงควรที่จะทำการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์เพื่อดูการลดลงของระดับ T4 ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้ ในผู้ป่วยที่ได้ GH therapy อาจทำให้มีการลดลงของระดับ FT4 และทำให้วินิจฉัยว่ามีภาวะ central hypothyroidism ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมพิทูอิทารี ดังนั้นควรใช้ระดับ FT4 ก่อนการได้รับ GH therapy มาช่วยในการวินิจฉัย ถ้าหากมีระดับ low-normal FT4 ก่อนได้ GH replacement therapy ให้วินิจฉัยว่ามี secondary hypothyroidism แนะนำให้ levothyroxine replacement [41]

Hyperprolactinemia

Radiation-induced hyperprolactinemia พบบ่อยหลังได้รับรังสีปริมาณสูงทำให้มีการทำลายในตำแหน่งของไฮโปธาลามัส จึงมีการลดลงของสารสื่อประสาทที่ทำหน้าที่ยับยั้งการสร้างและหลั่งฮอร์โมน prolactin (inhibitory neurotransmitter) เช่น dopamine โดยพบได้ในทั้งเพศชายและหญิง และทุกกลุ่มอายุ แต่พบบ่อยที่สุดในผู้หญิงที่ได้รับปริมาณรังสีที่มากกว่า 4000 cGy พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับ prolactin ได้ประมาณ 20–50 % ในผู้ป่วยและพบน้อยกว่า 5% ในเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับ low radiation doses

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี radiation-induced hyperprolactinemia อาจมีอาการไม่ชัดเจน แต่บางครั้งทำให้การหลั่งฮอร์โมนเพศผิดปกติได้ (impair gonadotropin secretion) และเกิดการพัฒนาล่าช้า (pubertal delay) หรือไม่มีการเข้าสู่วัยรุ่นได้ในเด็ก นอกจากนี้ทำให้ความต้องการทางเพศลดลง (decreased libido) และเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (impotence) ได้ในผู้ชาย ส่วนในผู้หญิงเกิดภาวะน้ำนมไหล (galactorrhea) หรือประจำเดือนผิดปกติ (ovarian dysfunction) ได้ [10, 16, 39]

ตารางที่ 7 Endocrine testing for pituitary function [10]

Pituitary hormonal axis	Criteria for hormone deficiency
Corticotrophic function	
Morning cortisol	< 3 µg/dl (100 nmol/L): hypocortisolism >18 µg/dl (500 nmol/L): hypocortisolism excluded
Morning ACTH	Below upper reference range: secondary adrenal

Insulin tolerance test 250 µg ACTH test	insufficiency Cortisol < 18 µg/dl (500 nmol/L) Cortisol < 18 µg/dl (500 nmol/L) after 30 min
Thyrotropic function	
Free thyroxine TSH	Low Low or normal (occasionally slightly raised)
Gonadotropic function	
Women Premenopausal Postmenopausal Men	Oligoamenorrhoea, estradiol < 100 pmol/L, LH and FSH inappropriately low LH and FSH inappropriately low Testosterone low (<10 nmol/L), LH and FSH inappropriately low
Somatotropic function	
IGF-I Insulin tolerance test GHRH+arginine test GHRH+GHRP-6 test	Below or in the normal reference range Children: growth hormone ≤ 10 µg/L Transition phase: growth hormone ≤ 5 µg/L Adults: growth hormone ≤ 3 µg/L Underweight or normal weight (BMI < 25), < 11.5 µg/L Overweight (BMI ≥ 25 to < 30), < 8.0 µg/L Obese (BMI ≥ 30), < 4.2 µg/L Growth hormone ≤ 10 µg/L

Nasopharyngeal carcinoma and hypopituitarism

(มะเร็งหลังโพรงจมูกและภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง)

Nasopharyngeal carcinoma เป็นโรคที่พบบ่อยในคนจีนและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 40 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง โดยมีลักษณะเป็นมะเร็งที่มีการแบ่งตัวของเซลล์ที่รวดเร็วและมีการกระจายได้ดี (highly malignant and extensive infiltration) โดยถ้ามี superior local invasion จะอยู่ในตำแหน่งของฐานกะโหลกและโพรงเส้นเลือดคาโรติด (cavernous sinus) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ใกล้กับต่อมใต้สมองและมีการแพร่กระจายทางน้ำเหลืองอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่

มักจะมีลักษณะโรคที่รุนแรง (advanced disease) ขณะที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก โดยธรรมชาติของโรคจะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการฉายรังสีปริมาณสูง (high radiation dose) และครอบคลุมในตำแหน่งที่มีความเสี่ยงสูง (adequate coverage of high-risk sites) [42] ดังนั้นการฉายรังสี (radiotherapy, RT) จึงเป็นการรักษาหลักในเกือบทุกระยะของโรคนี้ในคนที่ไม่มีภาวะกระจายของโรค (distant metastasis) ส่วนในกรณีมีการกระจายของโรค การฉายรังสีใช้เพื่อควบคุมโรคเท่านั้น (controlling local disease) ซึ่งจะได้ประโยชน์ในแง่ของคุณภาพชีวิต การรักษาด้วยเทคนิคทางรังสีรักษาในอดีตมีรูปแบบ 2 มิติ และ 3 มิติ (conventional radiotherapy) ต่อมาพัฒนาไปเป็นเทคนิคปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) และล่าสุดคือเทคนิคปรับความเข้มรอบตัว (volumetric modulated arc therapy, VMAT)

เทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) เป็นเทคนิคการรักษาแบบพิเศษที่มีการใช้ลำรังสีหลายลำที่ไม่มีลำรังสีแบบขนานและตรงข้ามกัน ปรับความเข้มโดยการปรับความเร็วของวัสดุกำบังรังสีรูปซี่ บริเวณที่ต้องการให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีเยอะ วัสดุกำบังรังสีรูปซี่จะเคลื่อนช้าๆ แต่ถ้าผ่านอวัยวะปกติที่ไม่ต้องการให้ได้รับรังสี วัสดุกำบังรังสีรูปซี่จะเคลื่อนเร็ว แต่ละลำปริมาณรังสีจะไม่สม่ำเสมอเนื่องจากถูกปรับความเข้ม แต่เมื่อรวมผลของทุกลำรังสีเข้าด้วยกัน ปริมาณรังสีจะสูง สม่ำเสมอและเป็นไปตามรูปร่างของก้อนมะเร็งในขณะเดียวกันยังสามารถลดปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติที่อยู่ใกล้เคียงได้ โดยการปรับความเข้มนี้จะใช้การวางแผนการรักษาแบบย้อนกลับ คือกำหนดปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งและปริมาณรังสีสูงสุดที่อวัยวะปกติสามารถทนได้ เทคนิคการรักษาแบบนี้ทำให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีที่มากขึ้น ขณะเดียวกันอาการข้างเคียงจากการที่อวัยวะปกติได้รับรังสีก็น้อยลงเมื่อเทียบกับการรักษาแบบ 3 มิติ อย่างไรก็ตาม เทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มนี้ใช้เวลาในการฉายรังสีค่อนข้างเยอะ ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่สามารถรักษาได้ถูกจำกัด [43]

เทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มรอบตัว (volumetric modulated arc therapy, VMAT) จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อลดเวลาในการฉายรังสีแต่ละวัน เทคนิคนี้เป็นการฉายรังสีพร้อมกับหัวเครื่องฉายรังสีหมุนรอบตัวผู้ป่วย การวางแผนการรักษาในเทคนิคนี้ใช้การวางแผนการรักษาแบบย้อนกลับ โดยการกำหนดปริมาณรังสีที่ต้องการให้ก้อนมะเร็งได้รับและขีดจำกัดยอมให้เนื้อเยื่อปกติรับได้ก่อน เช่นเดียวกับเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้ม แต่พารามิเตอร์ที่ใช้ในการปรับความเข้มมีมากกว่า คือไม่เพียงแต่ปรับความเข้มจากการเคลื่อนที่ของวัสดุกำบังรังสีแบบซี่เท่านั้น แต่ยังสามารถปรับ

ความเข้มจากการปรับค่าอัตราปริมาณรังสีและความเร็วในการเคลื่อนของหัวเครื่องฉายรังสีอีกด้วย การคำนวณปริมาณรังสีจึงมีความซับซ้อนและใช้เวลามากกว่า เทคนิคการรักษาแบบนี้ได้รับการยอมรับว่าเป็นเทคนิคที่ดี ทันสมัยที่สุดในปัจจุบัน สามารถให้ปริมาณรังสีที่สูงและปรับรังสีเข้ากับรูปร่างของก้อนมะเร็ง แม้ก้อนมะเร็งจะมีรูปร่างที่ซับซ้อนและยังสามารถลดปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติที่อยู่รอบข้างได้มากไม่ด้อยกว่าเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้ม และข้อเด่นที่สุดของเทคนิคนี้เมื่อเทียบกับเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มคือ สามารถลดเวลาในการฉายรังสีลงได้ 3-5 เท่า ทำให้สามารถรับการรักษาผู้ป่วยได้มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งและอวัยวะต่างๆ ด้รบรวมถึงการกระจายของปริมาณรังสี ระหว่างเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มและเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มรอบตัว พบว่ารังสีของทั้ง 2 เทคนิคแสดงค่าปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติไม่แตกต่างกันมากนัก แต่เทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มรอบตัวจะแสดงความต่อเนื่องของการกระจายปริมาณรังสีได้ดีกว่า [44, 45] ในปัจจุบันโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้นำทั้งสองเทคนิคมาใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกโดยการเลือกใช้ขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้รักษาเป็นหลักในการเลือกแต่ละวิธี [46]

การศึกษาที่ผ่านมารายงานอุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาเนื่องจากมีความหลากหลายในปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิดภาวะนี้ โดยมีการศึกษาที่สำคัญดังนี้

Samaan และคณะ [25]

ศึกษาแบบ prospective study ปี 1982 โดยกลุ่มประชากรในการศึกษาจำนวน 110 คน วินิจฉัย nasopharyngeal carcinoma และ paranasal sinus tumor เป็นผู้ชาย 70 คน ผู้หญิง 40 คน อายุตั้งแต่ 4-75 ปี ทุกคนได้รับการฉายรังสีครบเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี (1-26ปี) ค่ามัธยฐานของปริมาณรังสีที่ไฮโปทาลามัส (median hypothalamic dose) 5000 cGy, ค่ามัธยฐานของปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารี (median pituitary doses) 5618 cGy, ค่ามัธยฐานของปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์ (median thyroid doses) 5000 cGy ขณะทำการศึกษาอยู่ในช่วงที่โรคมะเร็งสงบ (free of primary disease) ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจ basal hormone และทำการทดสอบ stimulation test ผลการศึกษาพบว่า 91 ใน 110 คน (82.7%) มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 ฮอร์โมนและมีจำนวน 76 คนที่มีความผิดปกติที่ตำแหน่งไฮโปทาลามัส ส่วนอีก 43 คนมีความผิดปกติที่ต่อมพิทูอิทารี (primary pituitary deficiency) ส่วนคนที่ได้รังสีรักษาบริเวณคอจำนวน 40 คน จาก 66 คนพบว่ามิไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำชนิดความผิดปกติที่ต่อมไทร

รอยด์ (primary hypothyroidism) นอกจากนี้พบว่าความผิดปกติของฮอร์โมนต่างๆ (endocrine dysfunction) เป็นมากขึ้นตามระยะเวลาที่นานขึ้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกๆที่ยืนยันว่าการได้รับรังสีรักษาทำให้เกิดความผิดปกติของต่อมใต้สมอง โดยสันนิษฐานว่าเป็นจาก ผลทางอ้อมต่อไฮโปธาลามัส (indirect effect hypothalamus) หรือเป็นความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือดพอร์ทัล (hypothalamic portal circulation) หรือทั้ง 2 อย่าง

Lam และคณะ [47]

ศึกษาแบบ prospective study ปี 1986 ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma จำนวน 8 คน ผู้ชาย 1 คน ผู้หญิง 7 คน โดยไม่มีใครที่มีปัญหา hypothalamic-pituitary disease มาก่อน ทุกคนได้รับการฉายรังสีครบแล้วมี remission 5-9 ปีซึ่งผู้ป่วยทุกคนมีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ใน 2-4 ปีหลังจากฉายรังสี จากนั้นนำมาดูการตอบสนองเมื่อการกระตุ้นด้วย hypothalamic releasing factor ผลการศึกษาพบว่าทุกคนมี GHD โดยที่ 4 คนไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ GH ขณะทำ insulin tolerance tests (ITT) แต่มีการตอบสนองโดยการเพิ่มขึ้นของ GH เมื่อได้ synthetic human growth hormone releasing factor (GRF-44) มี 4 คนที่มี impaired cortisol responses ต่อการทำ ITT และลดลงเมื่อกระตุ้นด้วย ovine corticotrophin releasing factor (CRF-41) ส่วน TSH responses ต่อ TRH มีลักษณะ delayed response ใน 5 คนและอีก 2 คนไม่มีการตอบสนอง มี 4 คนใน 7 คนนี้ที่มีระดับ low free T4 index และระดับ prolactin สูงขึ้นในผู้หญิงทุกคนและเพิ่มขึ้นเมื่อกระตุ้นด้วย TRH มี 2 รายที่ impaired gonadotrophin responses ต่อ LHRH ไม่มีหลักฐานของ diabetes insipidus ทั้ง clinical และ biochemical จากข้อมูลนี้ สันนิษฐานว่าภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผลมาจากการทำลายของรังสี (radiation damage) ที่เกิดที่ไฮโปธาลามัสและทำให้มีการขาดฮอร์โมนจากไฮโปธาลามัส (hypothalamic releasing หรือ inhibitory factors)

Lam และคณะ [48]

ศึกษาแบบ prospective study ปี 1987 ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma จำนวน 31 คน เพศชาย 22 คน อายุระหว่าง 43.7 ± 8.4 ปี และเพศหญิง 9 คน อายุระหว่าง 36.8 ± 9 ปี ปริมาณรังสีที่ได้รับบริเวณไฮโปธาลามัส 3979 ± 78 cGy และที่ต่อมใต้สมอง 6167 ± 122 cGy (24 ครั้งใน 6 สัปดาห์) ผู้ป่วยได้รับการตรวจฮอร์โมนก่อนทำการรักษา หลังครบการรักษาที่ 1 และ 2 ปี ผลการศึกษาพบดังนี้

GH: ที่ 1 และ 2 ปีหลังการรักษา มีการตอบสนองของ GH เมื่อกระตุ้นด้วย ITT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0005$)

Cortisol: basal และ stimulated cortisol ที่ 1 ปีไม่พบการเปลี่ยนแปลงแต่ที่ 2 ปีมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ของ basal cortisol ส่วน stimulated cortisol ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

PRL: ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ 1 ปี แต่ที่ 2 ปี มีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะผู้หญิง ($p < 0.01$)

Testosterone และ estrogen: ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งที่ 1 ปีและ 2 ปี

Gonadotropin: LH ที่ 1 และ 2 ปีให้ผลเหมือนกันคือ basal LH ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแต่มีการตอบสนองของ LH ลดลงต่อการกระตุ้นด้วย LHRH อย่างมีนัยสำคัญทั้งที่ 1 ปี และ 2 ปี (< 0.0005 , < 0.001 ตามลำดับ), ส่วน FSH มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้ง basal FSH และ stimulated FSH ที่ 1 ปีและ 2 ปี ($p < 0.0001$)

TSH: พบการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับ cervical radiation มีระดับ basal TSH สูงขึ้นและระดับ T4 ลดลงร่วมกับ delayed TSH response อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ cervical radiation มีระดับ T4 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่ระดับ basal TSH และ TSH response ต่อ TRH ไม่เปลี่ยนแปลง

หลังได้รับรังสีรักษาพบมี progressive impairment ของ GH response ต่อ ITT ดังนั้นจึงสมมติฐานว่าจะมี hypothalamic disturbance ของ GHRH ในช่วง early of postirradiation และการพบว่ามี alteration in gonadotropin secretion ที่ 1 ปีและที่ 2 ปีหลังรังสีรักษา บ่งชี้ว่าน่าจะเกิดจากการลดลงของ pulsatile LHRH release ผู้ป่วยจำนวน 28 รายจาก 31 ราย มี delayed TSH response ต่อ TRH ที่ 1 ปี บ่งชี้ว่า early effects of cranial irradiation ทำให้มี disturbance ของ TRH release ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีสำหรับ cervical lymphadenopathy นั้นมีภาวะ mild primary hypothyroidism ร่วมด้วยโดยอธิบายจากเป็นผลโดยตรงในการทำลายเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์ ส่วนภาวะ hyperprolactinemia นั้นพบเฉพาะในผู้หญิงซึ่งคล้ายกับการศึกษาที่กล่าวถึงก่อนนี้ การศึกษานี้พบมีภาวะต่อมได้สมองทำงานน้อย จำนวน 4 (19%) รายจาก 21 ราย

Chen และคณะ [26]

ศึกษาแบบ prospective study ในปี 1989 จุดประสงค์เพื่อดูผลของการได้รับรังสีรักษาขนาดสูง ปริมาณ 6500 cGy จำนวนอย่างน้อย 36 ครั้ง ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma (early stage) จำนวน 24 คน เพศชาย 16 คน เพศหญิง 8 คน อายุระหว่าง 16-67 ปี โดยไม่รวมผู้ป่วยที่มี การกระจาย

ของมะเร็ง (distant metastasis) จากนั้นทำการวัดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองจำนวน 3 ครั้งในผู้ป่วยแต่ละราย คือ ก่อนการได้รับการฉายรังสี หลังการฉายรังสี 1 เดือน และหลังการฉายรังสีที่ 15-18 เดือน พบว่าการตอบสนองของฮอร์โมน LH และ GH ต่อการกระตุ้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยที่ GH เริ่มผิดปกติตั้งแต่ที่ 1 เดือน ขณะที่ LH เริ่มผิดปกติที่ 15-18 เดือนหลังได้รับรังสีรักษา ส่วน FSH มีระดับที่ลดลงหลังการรักษาแต่ไม่มีนัยสำคัญ ในขณะที่ฮอร์โมนอื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลง

Bhandare และคณะ [49]

ศึกษาแบบ retrospective ในปี 2008 ในผู้ป่วย head and neck cancer ที่ได้รับรังสีรักษาจำนวน 312 คน เพศชาย 200 คน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1965 ถึงปี 2000 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะ hypopituitarism และศึกษาความสัมพันธ์กับตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ปริมาณรังสีที่ได้รับ (total dose) จำนวนครั้งที่ได้รับรังสี การได้รับยาเคมีบำบัด โดยติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาเฉลี่ย 5.3 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยเป็น nasopharynx carcinoma 119 คน (38.14%) รองลงมาคือ maxillary sinus tumors 59 คน (18.9%) และ nasal cavity tumors 55 คน (17.6%) ผู้ป่วยจำนวน 190 คนได้รับการฉายแสงแบบวันละครั้ง (once-daily RT) คิดเป็น fraction sizes ปริมาณ 1360-2000 cGy และอีก 122 คนได้รับการฉายแสงแบบวันละ 2 ครั้ง (twice-daily RT) คิดเป็น fraction sizes ขนาด 1100 cGy จำนวน 5 วันต่อสัปดาห์ ทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดร่วมด้วยจำนวน 40 คน ผลการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์เกี่ยวกับอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (clinical hypopituitarism) จำนวน 44 คน (14.1%) ส่วนใหญ่ขาดฮอร์โมนมากกว่า 2 ชนิด ความผิดปกติที่พบส่วนใหญ่อยู่ที่ต่อมใต้สมองจำนวน 30 คน ส่วนที่เหลือ 14 คนเกิดทั้งที่ไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง ปัจจัยเสี่ยงที่พบคือ ปริมาณรังสี ซึ่งมีค่ามัธยฐาน 6260 cGy (3900-7300 cGy) ในการเกิดความผิดปกติที่ต่อมพิทูอิทารี ขณะที่กลุ่มที่มีความผิดปกติที่ไฮโปธาลามัส มีค่ามัธยฐานของปริมาณรังสีที่ได้รับ 3950 cGy (1850-5550 cGy) ระยะเวลาที่เกิดหลังจากได้รับรังสีรักษา 5.6 ปี (4.5-8.1 ปี) ส่วนปัจจัยอื่น ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ เพศ การได้รับรังสีรักษาแบบ fractional RT และการได้รับเคมีบำบัด ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

การมีความเข้าใจในระบาดวิทยาและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสี จำเป็นในการที่จะค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้ และเพื่อประโยชน์ในการได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีที่ถูกต้องและในเวลาที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ซึ่งมักเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective) ส่วนใหญ่จะเป็นข้อมูล

ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง ส่วนในผู้ใหญ่ข้อมูลยังมีน้อยและพบว่าความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสี นั้นมีความแตกต่างกันมากตั้งแต่ประมาณ 10-90% ซึ่งอาจเนื่องมาจากความแตกต่างในด้านเชื้อชาติหรือการดำเนินชีวิตหรือแม้แต่วิธีรักษาที่มีเครื่องมือที่แตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาในเรื่องของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสี ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่มาเข้ารับการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษามากกว่าผู้ป่วยโรคอื่น การศึกษาวิจัยเรื่องนี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ต้องการศึกษาในเรื่องความชุกในผู้ป่วยคนไทยที่เป็น nasopharyngeal carcinoma และความสัมพันธ์ของปัจจัยที่อาจมีผลเกี่ยวข้องกันกับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสี อันจะทำให้ทราบถึงความเหมือนและความต่างกับผู้ป่วยในการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Cross-sectional study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma

3.2.2 ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะ ของร.พ.

จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

3.2.3 หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่าง (Study population) เพื่อเข้ามาศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. วินิจฉัย nasopharyngeal carcinoma โดยแพทย์และมีผลชิ้นเนื้อยืนยันการวินิจฉัย

2. อายุ >18 ปี

3. ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะครบเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ได้รับยากุมกำเนิดหรือ hormone replacement therapy หรือยาที่มีส่วนผสมของสเตอรอยด์
ทั้งชนิด ยารับประทานและยาทา ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษา

2. อยู่ในระหว่างการได้รับยาเคมีบำบัดหรือหลังจากได้เคมีบำบัดน้อยกว่า 6 เดือน

3. อยู่ในภาวะตั้งครภ์

4. มีภาวะโรคตับหรือโรคไตเรื้อรัง

3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณหาขนาดตัวอย่างตามสูตร ดังนี้

$$N = Z^2 \alpha P(1-P) / d^2$$

กำหนดให้

$$\alpha = 0.05$$

N = จำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษา

$$Z\alpha = Z 0.05 = 1.96 \text{ (two tail) ที่ความเชื่อมั่น 95\%}$$

d = acceptable error ของความชุกจากประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ เท่ากับ 7%

P = ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่เกิดจากการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะจากการศึกษาที่ผ่านมาอย่างน้อย 19% จากการศึกษาของ Lam และคณะในปี 1987 [48]

$$N = 1.96^2(0.19)(1-0.19)/(0.07)^2 = 121$$

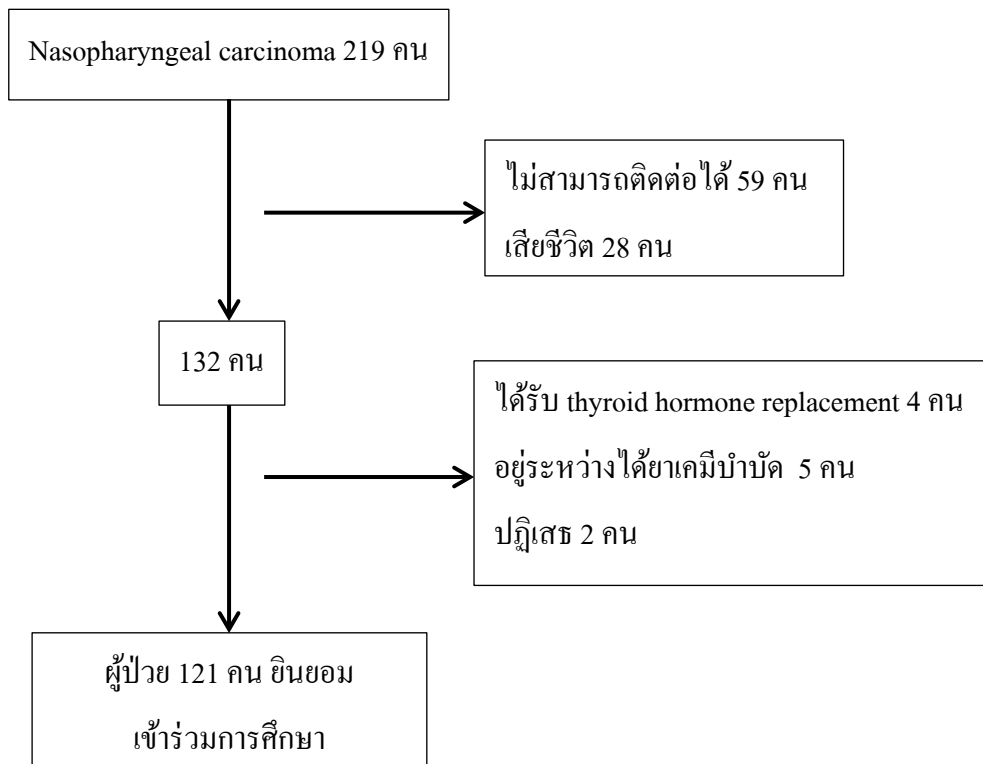
ศึกษานี้ใช้ประชากรในการศึกษาจำนวน 121 ราย

3.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

สุ่มตัวอย่างโดย consecutive technique ซึ่งคัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษาวิจัยนี้

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชา รังสีวิทยา ร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยของผู้ป่วยที่ได้รังสีรักษาตั้งแต่ 1 มกราคม 2551 - 31 ธันวาคม 2553 โดยมีผู้ป่วยจำนวน 219 คนหลังจากดำเนินการแล้วเหลือเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 121 คน มีขั้นตอนต่อไปนี้



รูปที่ 1 แสดงการขั้นตอนการรวบรวมประชากรเพื่อเข้าร่วมการศึกษา

3.4.1 ติดต่อขอความยินยอมจากผู้ป่วยโดยอธิบายให้ทราบถึงจุดประสงค์ของการศึกษาและประโยชน์ที่ประชากรจะได้รับคือการรักษาที่รวดเร็วถ้าหากพบความผิดปกติ รวมถึงประโยชน์ต่อส่วนรวมคือทราบแนวโน้มของการเกิดความผิดปกติเพื่อจะพัฒนาการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังอธิบายถึงวิธีการดำเนินงานโดยขออนุญาตเก็บข้อมูลการรักษาพยาบาลในอดีตจากแฟ้มประวัติ จากนั้นสัมภาษณ์โดยใช้แบบสอบถามจำนวน 4 ข้อและตรวจร่างกายอย่างละเอียด 1 ครั้งโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 20 นาทีและทำการตรวจเลือดระดับฮอร์โมน 1 ครั้ง ปริมาณ 4 ชั่วโมง โดยถ้าหากพบความผิดปกติจะแจ้งอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทันทีและส่งรักษาต่อกับแพทย์เจ้าของไข้ต่อไป และให้เวลาแก่ผู้ป่วยในการซักถามข้อสงสัย ก่อนจะลงนามให้ความยินยอม

3.4.2 ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยด้วยการสัมภาษณ์โดยใช้แบบสอบถาม 4 ข้อซึ่งใช้เวลาประมาณ 20 นาทีและจากเวชระเบียนแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาหลังจากผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมวิจัย

แบบสอบถามที่สร้างขึ้น โดย ผู้วิจัย มีข้อมูลดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปได้แก่ อายุ เพศ ภูมิลำเนาเดิม

2. ข้อมูลเกี่ยวกับอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง
3. ข้อมูลส่วนตัวเช่น โรคประจำตัว ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต การแพ้ยา ประวัติครอบครัว
4. ข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัย nasopharyngeal carcinoma ข้อมูลของการรักษาด้วยวิธีการฉายรังสี
5. ผลการตรวจระดับฮอร์โมนของต่อมพิทูอิทารี

3.4.3 ตรวจร่างกาย 1 ครั้ง โดยผู้วิจัยโดยตรวจอาการแสดงที่สัมพันธ์กับภาวะ hypopituitarism ได้แก่

- ขนาดของต่อมไทรอยด์ ผิวแห้ง ซึ่พจรเต้นช้า บวม slow reflex relaxation
- น้ำหนัก ส่วนสูง อ้วนลงพุง ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
- เต้านม ขนตามร่างกาย อวัยวะเพศ (กรณีและผู้เข้าร่วมวิจัยยินยอม)
- ความดันโลหิตต่ำนอน ท่ายืน

3.4.4 การตรวจระดับฮอร์โมนในเลือด 1 ครั้ง ปริมาณ 4 ซ้อนชาโดยพยาบาลที่ชำนาญ เพื่อส่งตรวจระดับฮอร์โมนที่ต้องการศึกษา ดังนี้

- IGF-I (วิธี CLIA)
- 8 AM cortisol (วิธี CLIA)
- ACTH (วิธี CLIA)
- TSH (วิธี 4th generation ECMA)
- FT4 (วิธี ECLIA)
- LH (วิธี ECLIA)
- FSH (วิธี ECLIA)
- Estradiol (วิธี ECLIA)
- Testosterone (วิธี ECLIA)
- Prolactin วัดด้วยวิธี 2-site fluoroimmunoassay เครื่อง Delfia บริษัท Perkin

Elmer Life and Analytical Sciences ประเทศฟินแลนด์

ฮอร์โมนที่ตรวจด้วยวิธี ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) ใช้เครื่อง Elecsys and Cobase immunoassay analyzers บริษัท Roche Diagnostics ประเทศสหรัฐอเมริกา

ฮอร์โมนที่ตรวจด้วยวิธี CLIA (Chemiluminescent immunometric assay) ใช้เครื่อง IMMULITE/IMMULITE 1000 บริษัทซีเมน (Siemens) ประเทศสหราชอาณาจักร

เลือดที่เก็บจะนำมาปั่นแยกซีรัมแล้วเก็บในตู้แช่แข็งที่ -80°C เมื่อเก็บได้ครบตามจำนวนประชากรที่ต้องการแล้ว จึงนำมาวัดระดับฮอร์โมนต่างๆ ตามวิธีที่ได้แจกแจงไว้ข้างต้น

3.4.5 แจ้งให้อาสาสมัครทราบผลตรวจเลือด หากพบความผิดปกติจะทำการนัดอาสาสมัคร เพื่อแจ้งผลอย่างละเอียด จากนั้นส่งรักษาต่อกับแพทย์เจ้าของไข้ต่อไป

3.4.6 การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรอิสระ ได้แก่ อายุ เพศ ปริมาณรังสี ความถี่ เทคนิคการฉายรังสีที่ได้รับและระยะเวลา ระหว่างการได้รังสีรักษากับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (time interval after radiation to hypopituitarism)

ตัวแปรตาม คือ ภาวะต่อมใต้สมองทำงานน้อย

ตัวแปรที่ควบคุม คือ ยาที่มีผลต่อการวัดระดับฮอร์โมน ได้แก่ ยาที่มีส่วนผสมของสเตียรอยด์ ยาคุมกำเนิด การได้ฮอร์โมนทดแทน (เช่น thyroid hormone, estrogen, testosterone) และการตั้งครรภ์

3.4.7 เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร คือแบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานและประวัติการรักษา, วัดระดับรังสีที่ได้รับในตำแหน่งของต่อมใต้สมองด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์โดยผู้วิจัยร่วมกับนักฟิสิกส์ประจำหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Collection data)

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกบันทึกลงแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อจะนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.6 การวิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูล	ชนิด	วิธีการทางสถิติที่ใช้
1.ระดับของฮอร์โมน	เชิงปริมาณ	ค่าสังเกต
2.ลักษณะปัจจัยด้านพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ปริมาณรังสีรักษากับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง	เชิงคุณภาพและปริมาณ	จำนวน, ร้อยละ, ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
3.ความชุกของภาวะ	เชิงคุณภาพ	Proportion one sample

hypopituitarism 4.ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย เสี่ยงกับภาวะ hypopituitarism	เชิงคุณภาพและคุณภาพ เชิงคุณภาพและปริมาณ	Chi-square test t-test
---	--	---------------------------

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา

มีประชากรเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 121 ราย ลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษามีดังนี้

1.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (ตารางที่ 8)

ประชากรที่ศึกษามีอายุตั้งแต่ 27-80 ปี เพศชาย 82 คน เพศหญิง 39 คน โดยผู้หญิงจำนวน 21 คน (คิดเป็นร้อยละ 54 ของผู้หญิงทั้งหมด) อยู่ในวัยหมดประจำเดือน โรคประจำตัวที่พบเรียงตามลำดับจากมากไปน้อยคือ ความดันโลหิตสูง ไ้ไขมันสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง ประชากรในการศึกษามีค่ามัธยฐาน body mass index 21.6 kg/m^2 (14.8-36.7) และร้อยละ 67.8 ของประชากรไม่มีประวัติสูบบุหรี่

1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับ clinical features (ตารางที่ 9)

ประชากรจำนวน 70 คนที่มี clinical features อย่างน้อย 1 กลุ่ม คิดเป็นร้อยละ 60 ของประชากรในการศึกษาทั้งหมด และจำนวน 27 คน (ร้อยละ 22) มีมากกว่า 2 กลุ่มอาการ ดังแสดงรายละเอียดในตาราง และมีผู้หญิง 1 คนอายุ 40 ปีที่มีประจำเดือนผิดปกติ (ไม่มีประจำเดือนตั้งแต่เริ่มมีอาการป่วยเป็น nasopharyngeal carcinoma)

1.3 ข้อมูลเกี่ยวกับ nasopharyngeal carcinoma และการรักษา (ตารางที่ 10)

อายุขณะได้รับการวินิจฉัย nasopharyngeal carcinoma ตั้งแต่ 25-77 ปี ประชากรส่วนใหญ่คือจำนวน 89 คน (ร้อยละ 73.6) ที่อยู่ใน stage II ของ nasopharyngeal carcinoma พบว่าประชากร 90 คน (ร้อยละ 74) ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษาร่วมกับได้เคมีบำบัด ส่วนอีก 31 คน (ร้อยละ 26) ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว มีประชากรจำนวน 108 คน (ร้อยละ 89.2) ที่ได้รับปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษา (planning target volume, PTV) ตั้งแต่ 7000 cGy ขึ้นไป, มีประชากรจำนวน 109 คน (ร้อยละ 90.1) ที่จำนวนครั้งของการฉายรังสี (number of fractions) มากกว่า 30 ครั้ง โดย 60 คนฉายรังสี 33 ครั้งและ

อีก 49 คนฉายรังสี 35 ครั้ง, ปริมาณรังสีแต่ละครั้ง (fraction dose) ที่ประชากรได้รับส่วนใหญ่คือ 200 และ 212 cGy ซึ่งมีจำนวนประชากร 51 และ 56 คนตามลำดับ

มีประชากรจำนวน 40 คนที่มีข้อมูลในส่วนของปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารีได้รับโดยมีค่ามัธยฐานคือ 4462 cGy (210-7595) และมีจำนวน 32 คนที่มีข้อมูลปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์ได้รับโดยมีค่ามัธยฐานคือ 5341 cGy (21-5946) ประชากรจำนวน 84 คน (ร้อยละ 69) ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT (Intensity modulated radiotherapy), จำนวน 37 คน (ร้อยละ 31) ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค VMAT (volumetric modulated arc therapy) นอกจากนี้ระยะเวลาหลังจากฉายรังสีครบจนถึงเข้าร่วมการวิจัยเฉลี่ย 1.94 ± 0.8 ปี

ตารางที่ 8 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

Baseline characteristic	Numbers n=121,(%)	Median (range)
Age (y)		50 (27-80)
Gender		
Male	82 (68)	
Female	39 (32)	
Menopause	21 (54)	
Premenopause	18 (46)	
BMI (kg/m ²)		21.6 (14.8-36.7)
Smoking	2 (1.6)	
Used to smoke	37 (30.6)	
Non smoking	82 (67.8)	
Underlying disease		
Hypertension	23 (19)	
Dyslipidemia	12 (10)	
Diabetes mellitus	10 (8.3)	
Coronary heart disease	7 (5.8)	
Cerebrovascular disease	5 (4)	

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับ clinical features

Signs and symptoms (at time of hormone evaluation)	Numbers (%) n=121
Fatigue, weight loss, anorexia, dizziness	39 (32)
Cold intolerance, constipation, hair loss, dry skin	35 (29)
Loss of libido, impaired sexual function	24 (20)
Abnormal menstruation (female, n=39)	1 (2.6)

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับ nasopharyngeal carcinoma และการรักษา

Characteristic and treatment	Numbers (%)	Median (range)
Age at diagnosis		49 (25-77)
Nasopharyngeal staging		
Stage I	9 (7.4)	
Stage II	89 (73.6)	
Stage III	19 (15.7)	
Stage IV	4 (3.3)	
Radiation technique		
Volumetric modulated arc therapy (VMAT)	37 (31)	
Intensity modulated radiotherapy (IMRT)	84 (69)	
Radiation dose at thyroid gland (cGy), n = 32		5341 (21-5946)
Radiation dose at pituitary gland (cGy), n = 40		4462 (210-7595)
Time interval after radiation to evaluate hormone, mean (y)		1.94 ± 0.8
< 2	83 (68.6)	
≥ 2	38 (31.4)	
Planning target volume (cGy)		
< 7000	13 (10.7)	
≥ 7000	108 (89.2)	
Number of fractions		

28	12 (9.9)	
33	60 (49.6)	
35	49 (40.5)	
Fraction size (cGy)		
200	51(42.1)	
212	56 (46.3)	
250	14 (11.6)	
Treatment		
Radiotherapy with chemotherapy (cisplatin+5FU)	90 (74)	
Radiotherapy alone	31 (26)	

2. ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (hypopituitarism)

ผลการวิจัยพบว่ามีประชากรจำนวน 24 คนจากประชากรทั้งหมด 121 คน คิดเป็นร้อยละ 19.8 มีภาวะต่อมใต้สมองทำงานน้อย โดยประชากรจำนวน 34 คนจากประชากรทั้งหมด 121 คน (ร้อยละ 28.1) มีฮอร์โมนทุกชนิดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 11 แสดง hormonal status ของประชากรทั้งหมด

Hormonal status	Patients (%) n = 121
ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (hypopituitarism)	24 (19.8)
Non-hypopituitarism	97 (80.2)
Normal pituitarism	34
Primary hypothyroidism alone	1
Undetermine hormonal function*	62

* Undetermine hormonal function หมายถึง ประชากรที่อยู่กลุ่มของ abnormal TSH 42 คน และ borderline adrenal function 9 คน และอีก 11 คนมีเป็นทั้ง abnormal TSH และ borderline adrenal function ซึ่งยังไม่สามารถระบุได้ว่าการทำงานของฮอร์โมนเป็นอย่างไร

กลุ่มประชากรที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง 24 คน มีอายุตั้งแต่ 32-77 ปี เป็นเพศชาย 8 คน และเพศหญิง 16 คน พบว่าส่วนใหญ่ของประชากรมีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป โดยมีจำนวน

15 คนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 62.5, ประชากรจำนวน 18 คน (ร้อยละ 75) วินิจฉัย nasopharyngeal carcinoma stage II และมีประชากรเพียง 2 คนที่รักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียวเนื่องจากวินิจฉัย stage I ส่วนอีก 22 คนได้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด (cisplatin, 5-FU) ซึ่งเทคนิคของการฉายแสงที่ได้รับพบว่ามีประชากรจำนวน 18 คนที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิค intensity modulated radiotherapy (IMRT) และ 6 คนได้รับการรักษาด้วยเทคนิค volumetric modulated arc therapy (VMAT) และประชากรจำนวน 18 คน (ร้อยละ 75) มีระยะเวลาหลังจากได้รับรังสีรักษาจนถึงการขาดฮอร์โมนตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป, ประชากรจำนวน 20 คน (ร้อยละ 83) ได้รับการรักษาด้วยปริมาณรังสี (planning target volume, PTV) ตั้งแต่ 7000 cGy ขึ้นไป, และประชากรที่ฉายรังสีจำนวน (number of fractions) 28 ครั้งมี 2 คน, ฉายรังสี 33 ครั้งมี 9 คนและฉายรังสี 35 ครั้งมี 13 คน ส่วนประชากรที่ฉายรังสีแต่ละครั้ง (fraction dose) ด้วยปริมาณ 200 cGy มีจำนวน 14 คน, 212 cGy มี 9 คน และ 250 cGy มี 1 คน นอกจากนี้ทุกคนไม่มีข้อมูลของปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์, มีเพียง 6 คนที่มีข้อมูลของปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารี่ดังแสดงไว้ในตารางที่ 12 ซึ่งค่าเฉลี่ยคือ 5237 cGy ประชากรจำนวน 9 คนที่มี abnormal TSH และจำนวน 15 คนที่ borderline adrenal function

ตารางที่ 12 แสดงลักษณะข้อมูลของประชากรที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง, n=24

	Sex	Age (y)	Staging	Time interval after radiation to evaluate hormone (y)	Dose at pituitary n=6 (cGy)	Radiation technique		Type of pituitary hormone deficiency				
						IMRT	VMAT	GH	Gonado tropin	Cortisol	TSH	PRL
1	M	56	2	2	6434	-	*	-	def	-	abnT	-
2	F	77	2	1	4397	-	*	-	def	B	abnT	def
3	F	55	2	1	NA	-	*	-	def	B	-	def
4	M	69	2	2	NA	*	-	-	def	B	-	-
5	F	40	2	3	NA	*	-	-	-	B	-	def
6	M	51	2	1	6664	-	*	-	def	-	abnT	-
7	F	44	3	3	NA	*	-	-	def	def	def	-
8	M	50	2	3	NA	*	-	-	def	B	-	-
9	M	71	3	3	7225	*	-	-	def	-	-	-
10	F	38	4	3	5212	*	-	-	def	B	abnT	-
11	M	64	3	2	NA	-	*	-	def	B	-	def
12	M	43	2	1	NA	*	-	-	def	B	def	-
13	F	32	2	3	NA	*	-	-	def	-	abnT	-
14	F	46	2	1	1491	-	*	-	def	-	abnT	-
15	M	46	1	3	NA	*	-	-	def	B	-	-
16	F	43	2	3	NA	*	-	-	def	B	-	-
17	F	69	2	3	NA	*	-	-	-	B	def	-
18	F	56	1	2	NA	*	-	def	def	B	abnT	-
19	F	46	2	3	NA	*	-	-	-	B	def	def
20	F	55	2	2	NA	*	-	-	def	-	abnT	-
21	F	55	2	2	NA	*	-	-	def	-	-	-
22	F	61	2	1	NA	*	-	-	def	-	-	-
23	F	51	2	3	NA	*	-	-	def	B	abnT	-
24	F	56	2	3	NA	*	-	-	def	-	-	-

หมายเหตุ def คือ ระดับฮอร์โมนชนิดนั้นมีระดับผิดปกติตามนิยามที่กำหนด

abnT คือมีระดับฮอร์โมนอยู่ในกลุ่ม abnormal TSH

B คือ borderline adrenal function

*คือ ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคดังกล่าว

M คือเพศชาย, F คือเพศหญิง

NA คือ ไม่มีข้อมูล

2.1 ชนิดและจำนวนของฮอร์โมนของต่อมใต้สมองที่ผิดปกติ

วิเคราะห์แยกตามชนิดของฮอร์โมนที่ผิดปกติจากจำนวนประชากรที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง 24 คน พบว่าฮอร์โมนที่มีจำนวนประชากรผิดปกติเรียงลำดับจากมากไปน้อยคือ secondary hypogonadism 21 คน โดยเป็นเพศชาย 8 คนและเพศหญิง 13 คน, secondary hypothyroidism 5 คน เป็นเพศชาย 2 คนและเพศหญิง 3 คน, hyperprolactinemia 5 คนเป็นเพศชาย 1 คนและเพศหญิง 4 คน, GH deficiency 1 คน (เพศหญิง) และ secondary adrenal insufficiency 1 คน (เพศหญิง) พบว่าประชากรจำนวน 14 คน จาก 24 คนมีการขาดฮอร์โมนของต่อมพิทูอิทารี 1 ชนิด ส่วน 9 คนขาดฮอร์โมน 2 ชนิด และมี 1 คนที่ขาดฮอร์โมน 3 ชนิดซึ่งเป็นเพศหญิงอายุ 44 ปี วินิจฉัย nasopharyngeal stage III และระยะเวลาหลังจากฉายรังสีจนถึงการตรวจระดับฮอร์โมน 3 ปีมีฮอร์โมนที่ผิดปกตินี้ secondary adrenal insufficiency, secondary hypothyroidism และ secondary hypogonadism

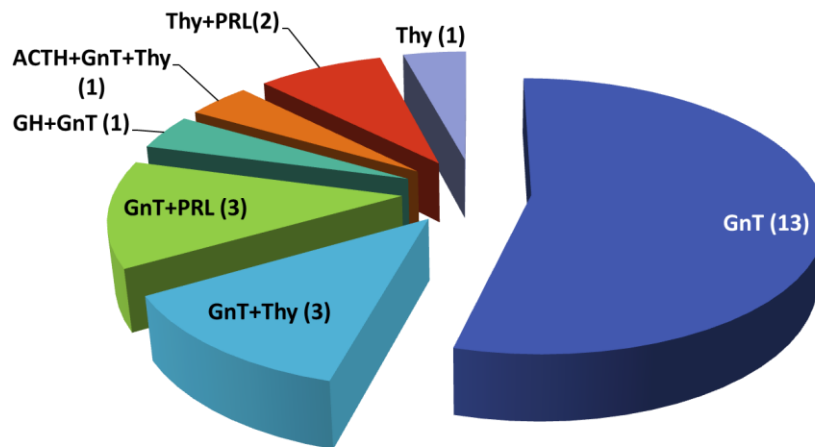
ตารางที่ 13 แสดงความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองโดยแยกตามชนิดฮอร์โมน

Pituitary hormone	Patients (%) n=121
Hypopituitarism	24 (19.8)
Secondary hypogonadism	21 (17.4)
Secondary hypothyroidism	5 (4.1)
Hyperprolactinemia	5 (4.1)
Growth hormone deficiency	1 (0.8)
Secondary adrenal insufficiency	1 (0.8)

ตารางที่ 14 แสดงรายละเอียดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองแต่ละชนิดในประชากรทั้งหมด

Pituitary hormone status	Thyroid axis	Adrenal axis	Gonadal axis	GH axis	Prolactin axis
Deficiency	5	1	21	1	5
Normal	51	94	100	120	116
Undetermined	62 (abnormal TSH)	26 (borderline adrenal function)	-	-	-
Total	118*	121	121	121	121

*ไม่รวมผู้ป่วย primary hypothyroidism จำนวน 3 คน



GnT = secondary hypogonadism

Thy = secondary hypothyroidism

PRL = hyperprolactinemia

ACTH = secondary adrenal insufficiency

GH = growth hormone deficiency

แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนประชากรจำแนกตามรูปแบบของ hormone dysfunction

2.2 ความผิดปกติฮอร์โมนแต่ละชนิด

2.2.1 Thyroid function

ประชากรทั้งหมด 121 คนมีค่ามัธยฐานของ TSH 4.5 mIU/ml (range 0.005-100) และค่ามัธยฐานของ FT4 1.17 ng/dl (range 0.327-2.00)

ประชากรจำนวน 8 คน (ร้อยละ 6.6) มีภาวะ hypothyroidism โดยแบ่งเป็น secondary hypothyroidism จำนวน 5 คนและ primary hypothyroidism จำนวน 3 คน ส่วนอีกจำนวน 51 คน (ร้อยละ 42.1) มีระดับไทรอยด์ฮอร์โมนปกติ (euthyroidism) และประชากรจำนวน 62 คน (ร้อยละ 51.2) มี abnormal TSH ซึ่งมีค่ามัธยฐานของ TSH 6.64 mIU/ml (range 0.005-33.46) และค่ามัธยฐานของ FT4 1.12 ng/dl (range 0.8-1.73) ซึ่งมีประชากรจำนวน 43 คนมีค่า TSH \leq 10 mIU/ml และ 19 คนมีค่า TSH $>$ 10 mIU/ml

วิเคราะห์ในส่วนในระดับ FT4 และ TSH ในประชากร 8 คนที่อยู่ในภาวะ hypothyroidism พบว่าระดับ TSH ไม่มีใครที่มีค่าต่ำกว่าค่าปกติ (normal reference range) นอกจากนี้ประชากรลำดับที่ 6-8 ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 16 เข้าได้กับภาวะ primary hypothyroidism โดยเป็นเพศหญิงทุกคน

ตารางที่ 15 แสดงจำนวนของประชากรแยกตาม thyroid function

Thyroid function	Numbers (%) n=121
Euthyroidism	51 (42.1)
Hypothyroidism	8 (6.6)
Primary hypothyroidism*	3
Secondary hypothyroidism	5
Abnormal TSH**	62 (51.2)
Abnormal TSH alone	42
Abnormal TSH with other hormone abnormal***	20
Total	121 (100)

* 2 คนมีภาวะ secondary hypogonadism

** 3 คนมีค่า TSH ต่ำกว่า reference range

*** 9 คนอยู่ในกลุ่ม hormone deficiency, 11 คนอยู่ในกลุ่ม borderline adrenal function

ตารางที่ 16 แสดงค่าของ FT4, TSH ในประชากร hypothyroidism

Hypothyroidism (n = 8)	FT4 (0.8-1.8 ng/dl)	TSH (0.3-4.1 mIU/ml)
1	0.622	3.650
2	0.646	7.140
3	0.737	6.680
4	0.772	8.230
5	0.462	3.960
6	0.692	43.66*
7	0.327	100*
8	0.402	100*

มีประชากรที่สามารถวัดระดับปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์ได้รับจำนวน 32 คน พบว่ามีจำนวน 15 คน ที่ผลเป็น euthyroidism และจำนวน 17 คนเป็น abnormal TSH โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีของทั้ง 2 กลุ่ม *p*-value มีค่า 0.40

ตารางที่ 17 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์จำแนกตาม thyroid function, n=32

Thyroid function	Number (%) n=32	Mean radiation dose at thyroid gland (cGy)
Euthyroidism	15 (47)	5120 ± 511
Abnormal TSH	17 (53)	4790 ± 1431

2.2.2 Gonadal function

ประชากรทั้งหมด 121 คน เพศชาย 82 คนมีค่ามัธยฐานของ LH 6.04 IU/L (range 1.67-20.68), FSH 5.41 IU/L (range 0.1-24.3) และค่ามัธยฐานของ testosterone 17.89 nmol/L (range 1.35-35.1) ส่วนเพศหญิง 39 คนมีค่ามัธยฐานของ LH 23.53 IU/L (range 0.1-106.9), FSH 21.38 IU/L (range 0.13-87.58) และค่ามัธยฐานของ estradiol 18.5 pmol/L (range 18.35-533)

พบมีภาวะ secondary hypogonadism หรือ hypogonadotropic hypogonadism จำนวน 21 คน คิดเป็นร้อยละ 17.4 ของจำนวนประชากรที่เข้าการศึกษาทั้งหมด โดยเป็นเพศชาย 8 คนและเพศหญิง 13 คน ในกลุ่มนี้มี postmenopausal 8 คน premenopause 5 คนซึ่งไม่มีใครมีประจำเดือนผิดปกติ

ประชากรเพศหญิง 1 คนอายุ 40 ปีมี abnormal menstruation แต่ไม่มีภาวะ hypopituitarism มีระดับ FSH 37.8 IU/L, LH 65.7 IU/L และ estradiol 157.90 pmol/L

ตารางที่ 18 แสดงจำนวนประชากรแยกตาม gonadal function

Gonadal function	Number (%) n=121
Normal function	100 (82.6)
Secondary hypogonadism	21 (17.4)

2.2.3 Corticotropin axis

ประชากรทั้งหมด 121 คนมีค่ามัธยฐานของ cortisol 13.1 µg/dl (range 1-28.1) และค่ามัธยฐานของ ACTH 25.6 pg/ml (range 10-422)

พบว่ามีประชากร 1 คนมีภาวะ secondary adrenal insufficiency เป็นผู้หญิงอายุ 44 ปีซึ่งผู้ป่วยมีภาวะ secondary hypothyroidism และ secondary gonadonadism ร่วมด้วย ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัย nasopharyngeal stage III ได้รับรังสีรักษาด้วยเทคนิค IMRT ระยะเวลาหลังจากรักษาครบจนถึงการขาดฮอร์โมน 3 ปีมีระดับ cortisol 1.0 µg/dl, ACTH 15.1 pg/ml, มีประชากรจำนวน 94 คนที่มี corticotropin function ปกติ และมีประชากรจำนวน 26 คนที่อยู่ในกลุ่ม borderline adrenal function โดยมีค่ามัธยฐาน cortisol 8.55 µg/dl (range 5.7-9.8), และค่ามัธยฐาน ACTH 20.85 pg/ml (range 10-51.8)

ตารางที่ 19 แสดงจำนวนประชากรที่มี secondary adrenal insufficiency

Corticotropin function	Number (%) n=121
Normal function	94 (77.7)
Secondary adrenal insufficiency	1 (0.8)
Borderline adrenal function	26 (21.5)
Alone	9
With other hormone abnormal	17*

* 6 คนอยู่ในกลุ่ม hypopituitarism , 11 คนอยู่ในกลุ่ม abnormal TSH

2.2.4 Growth hormone axis

ประชากรทั้งหมด 121 คนมีค่ามัธยฐานของ IGF-I 150 ng/ml (range 25-356) ประชากรจำนวน 120 คนมีระดับ IGF-I อยู่ในช่วงปกติของคนไทยที่มีอายุและเพศเดียวกัน มีประชากร 1 คนที่มีภาวะ growth hormone deficiency ร่วมกับ gonadotropin deficiency ซึ่งเป็นผู้หญิงอายุ 56 ปีวินิจฉัย nasopharyngeal stage I ได้รับรังสีรักษาด้วยเทคนิค IMRT ระยะเวลาหลังจากรักษาครบจนถึงการขาดฮอร์โมน 2 ปี มีระดับ IGF1 25 ng/ml (ค่าปกติของคนไทยในอายุและเพศเดียวกัน 28-191)

ตารางที่ 20 แสดงจำนวนประชากรที่มี growth hormone deficiency

Growth hormone	Number (%) n=121
Normal function	120 (99.2)
Growth hormone deficiency	1 (0.8)

3.5 Prolactin

ประชากรทั้งหมด 121 คนมีค่ามัธยฐานของ prolactin 7.24 ng/ml (range 1.68-67.6) พบประชากร 5 คนมีภาวะ hyperprolactinemia เป็นเพศชาย 1 คน เพศหญิง 4 คน โดยไม่มีใครที่มี galactorrhea ทั้งจากประวัติและตรวจร่างกาย

ตารางที่ 21 แสดงจำนวนประชากรที่มีภาวะ hyperprolactinemia

Prolactin	Number (%) n=121
Normal function	116 (96)
Hyperprolactinemia	5 (4)

3. ความสัมพันธ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองกับปัจจัยต่างๆ

ปัจจัยที่นำมาศึกษาได้แก่ อายุ, เพศ, clinical features, ปริมาณรังสีที่ต่อมใต้สมอง (radiation dose at pituitary), ระยะเวลาหลังได้รังสีรักษาจนเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง, stage of nasopharyngeal carcinoma, การได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีและเทคนิคการฉายรังสี (technique of radiotherapy)

พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง กับเพศอย่างมีนัยสำคัญโดย $p\text{-value} < 0.001$

ตารางที่ 22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะของประชากรกับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

Characteristic	Hormonal status		<i>p</i> -value
	Non Hypopituitarism (n= 97)	ภาวะพร่อง ฮอร์โมนของ ต่อมใต้สมอง (n=24)	
Age (y)			
< 50	48 (49.48)	9 (37.50)	0.292
≥ 50	49 (50.52)	15 (62.50)	
Gender			
Female	23 (23.71)	16 (66.67)	< 0.001*
Male	74 (76.29)	8 (33.33)	
BMI (mean, SD)	21.78 ± 3.36	22.69 ± 5.34	0.310
Clinical features			
yes	56 (57.73)	14 (58.33)	0.833
no	41 (42.27)	10 (41.67)	
Nasopharyngeal staging			
Stage I	8 (8.25)	1 (4.17)	0.875
Stage II	70 (72.16)	19 (79.17)	
Stage III	16 (16.49)	3 (12.50)	
Stage IV	3 (3.09)	1 (4.17)	
Radiation technique			
VMAT	32 (32.99)	5 (20.83)	0.247
IMRT	65 (67.01)	19 (79.17)	
Number of fractions			

28	10 (10.31)	2 (8.33)	0.312
33	51 (52.58)	9 (37.50)	
35	36 (37.11)	13 (54.17)	
Fraction size (cGy)			
200	37 (38.14)	14 (58.33)	0.191
212	47 (48.45)	9 (37.50)	
250	13 (13.40)	1 (4.17)	
Time interval after radiation to evaluate hormone (y)			
< 2	39 (40.21)	6 (25.00)	0.168
≥ 2	58 (59.79)	18 (75.00)	
Radiation with chemotherapy			
yes	69 (71.13)	21 (87.50)	0.100
No	28 (28.87)	3 (12.50)	
Planning target volume (cGy)			
< 7000	8 (8.25)	5 (20.83)	0.132
≥ 7000	89 (91.75)	19 (79.17)	
Radiation dose at pituitary gland (cGy)			
≤ 5000	20 (55.56)	2 (33.33)	0.400
> 5000	16 (44.44)	4 (66.67)	

* $p < 0.05$

ตารางที่ 23 วิเคราะห์ logistic regression ของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

Factor	Odds ratio	95% CI	p -value
Gender			
Female	6.43	2.44, 16.95	< 0.001*
Male	1		

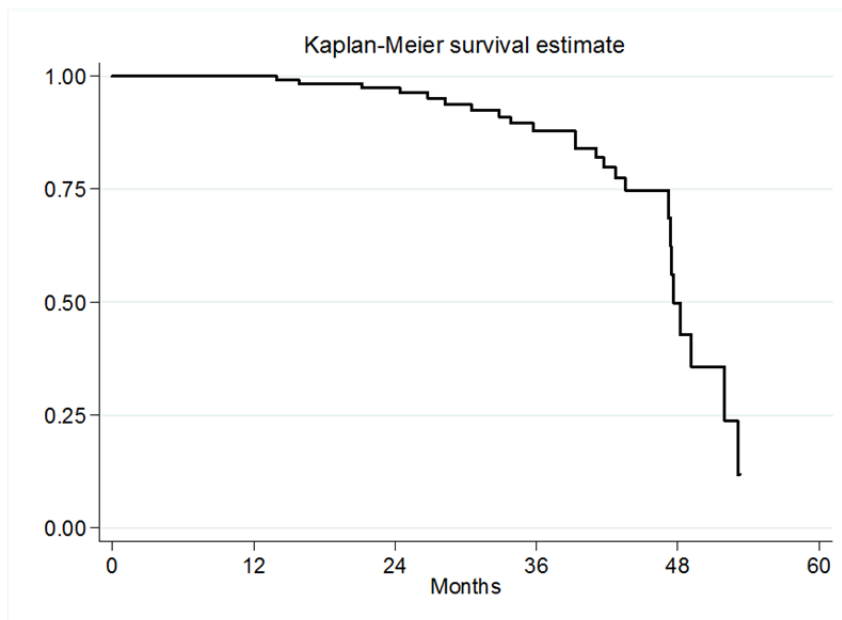
* $p < 0.05$

ตารางที่ 24 วิเคราะห์ multiple logistic regression ของปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

Factor	Odds Ratio	95% CI	p-value
Gender			
Female	7.00	2.53, 19.42	<0.001*
Male	1		

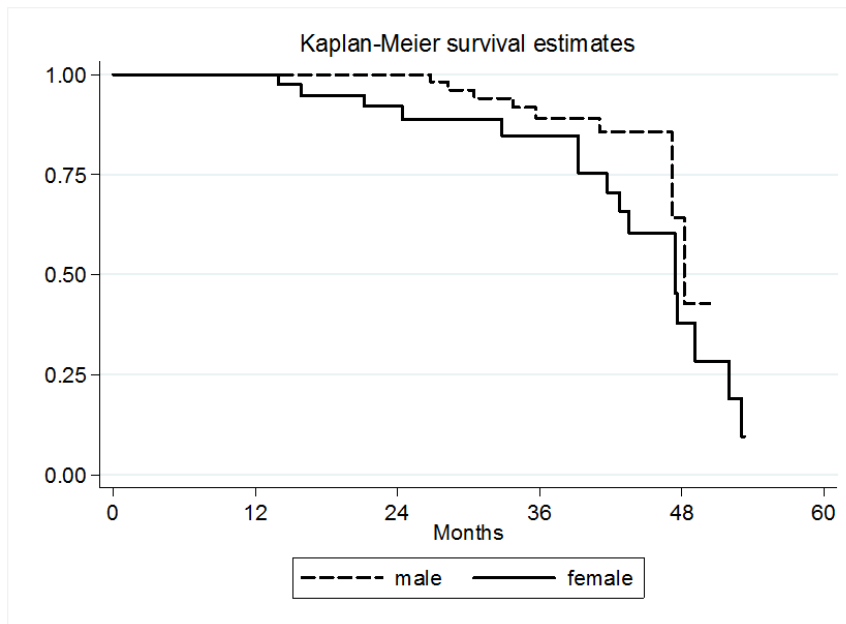
* $p < 0.05$

จากผลการวิเคราะห์พบว่าระยะเวลาในการเกิด hypopituitarism (median survival time) คือ 48 : 95% CI (47 , 52) เดือน และเพศหญิงมีโอกาสที่จะเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง สูงกว่าเพศชาย 7 (2.53, 19.42) เท่า



แผนภูมิที่ 2 แสดงการวิเคราะห์ median survival time

เมื่อวิเคราะห์แยกเพศพบว่าระยะเวลาในการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (median survival time) ในเพศชายคือ 4 ปี 95% CI (3.9 , -) และในกลุ่มเพศหญิง คือ 3.9 ปี 95% CI (3.4, -)



แผนภูมิที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ median survival time แยกเพศ

ตารางที่ 25 เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับฮอร์โมน

Hormone	Hormonal status		p-value
	Non Hypopituitarism (n= 97)	ภาวะพร่อง ฮอร์โมนของต่อม ใต้สมอง (n=24)	
FT4 (ng/dl)	1.19 (0.40, 2)	1.06 (0.32, 1.73)	0.006
TSH (mIU/ml)	4.48 (0.009, 100)	4.645 (0.005, 100)	0.876
ACTH (ng/ml)	26.4 (10, 422)	23.9 (10, 101)	0.073
Cortisol (mcg/dl)	13.2 (5.7, 27.4)	12.5 (1, 28.1)	0.666
LH (IU/L)	6.85 (1.47, 106.9)	5.70 (0.1, 43.46)	0.253
FSH (IU/L)	6.34 (0.1, 87.58)	5.80 (0.13, 63.56)	0.961
IGF-I (ng/ml)	161 (37.8, 356)	111.5 (25, 272)	<0.001*
PRL (ng/ml)	6.56 (1.68, 22.5)	11 (3.21, 67.6)	0.001*

*p < 0.05

ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะของประชากรกับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

Characteristic	Hormonal status			p-value
	Normal (n= 34)	ภาวะพร่อง ฮอร์โมนของต่อม ใต้สมอง (n=24)	Undetermined (n=63)	
Age (y)				
< 50	13 (38.24)	9 (37.50)	35 (55.56)	0.152
≥ 50	21 (61.76)	15 (62.50)	28 (44.44)	
Gender				
Female	8 (23.53)	16 (66.67)	15 (23.81)	<0.001*
Male	26 (76.47)	8 (33.33)	48 (76.19)	
Abnormal Clinical features				
yes	11 (34.38)	6 (31.58)	16 (30.77)	0.942
no	21 (65.63)	13 (68.42)	36 (69.23)	
IGF-I in upper half of age and sex-matched reference range				
yes	29 (85.29)	12 (50.00)	46 (73.02)	0.013*
no	5 (14.71)	12 (50.00)	17 (26.98)	
Radiation technique				
VMAT	12 (35.29)	5 (20.83)	20 (31.75)	0.479
IMRT	22 (64.71)	19 (79.17)	43 (68.25)	
Time interval after radiation to evaluate hormone (y)				
< 2	14 (41.18)	6 (25.00)	25 (39.68)	0.382
≥ 2	20 (58.82)	18 (75.00)	38 (60.32)	
Radiation with chemotherapy				
yes	24 (70.59)	21 (87.50)	45 (71.43)	0.258
no	10 (29.41)	3 (12.50)	18 (28.57)	
Radiation dose at pituitary gland(Gy)				

≤ 5000	6 (46.15)	2 (33.33)	14 (60.87)	0.419
> 5000	7 (53.85)	4 (66.67)	9 (39.13)	

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วย มะเร็งที่ได้อัตราการรักษา ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่หายจากการรักษามะเร็ง ผลที่ตามมาคือความบกพร่องของการทำงานของฮอร์โมนหลายชนิดในร่างกายที่ทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการเจริญเติบโต การทำงานของต่อมไทรอยด์ การควบคุมสมดุลของร่างกาย การทำงานของระบบสืบพันธุ์หรือแม้แต่ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและกระดูก อันนำมาสู่การเกิดโรคสำคัญได้แก่ โรคระบบทางเดินหายใจ โรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองซึ่งเป็นสาเหตุของการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในที่สุด นอกจากนี้ยังมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตด้วย โดยพบว่าปริมาณรังสีที่ได้รับมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ทำให้ผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ซึ่งถือเป็นโรคที่ต้องได้รับปริมาณรังสีขนาดสูงในการรักษาดังนั้นโอกาสเกิดภาวะนี้มากกว่ามะเร็งชนิดอื่น อีกทั้งยังเป็นโรคที่พบบ่อยในเอเชียรวมทั้งคนไทยด้วย

การศึกษานี้พบความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่เกิดหลังจากการได้อัตราการรักษา 24 รายจากผู้ป่วย 121 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนนี้ที่พบความชุกตั้งแต่ 25 – 100% [50] ปัจจัยหลายประการที่อาจมีผลให้พบความชุกน้อยกว่า หนึ่งคือการไม่ได้ทำการตรวจ stimulation test ซึ่งการศึกษาในอดีตมีการตรวจด้วย stimulation test ในหลายการศึกษาทำให้พบความผิดปกติของฮอร์โมนได้มากขึ้น สองคือเทคนิคในการฉายรังสีที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นเทคนิครุ่นใหม่ซึ่งบริเวณเนื้อเยื่อข้างเคียงก่อนเนื้ออกจะได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าเทคนิคในอดีตจึงทำให้ปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารีได้รับน้อยกว่าในการศึกษาในอดีตซึ่งยืนยันจากปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารีได้รับมีปริมาณที่น้อยกว่า โดยในการศึกษานี้มีค่าประมาณ 4500 cGy แต่การศึกษาที่ผ่านมามีค่าประมาณ 6000-7000 cGy [50] สามคือการศึกษานี้มีระยะเวลาหลังการฉายรังสีจนถึงการตรวจฮอร์โมนสั้นกว่าการศึกษาที่ผ่านมา โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีระยะเวลาตั้งแต่ฉายรังสีจนถึงเข้าการศึกษาน้อยกว่า 2 ปี แต่การศึกษาในอดีตมีระยะเวลา

หลังการฉายรังสีจนถึงการตรวจฮอร์โมนตั้งแต่มากกว่า 1 ปีและมากกว่า 5 ปีขึ้นไป [50] ลี้คืออายุของผู้ป่วยในการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษาในอดีตคือ 50 ปี และนอกจากนี้ยังมีความแตกต่างในด้านเชื้อชาติ สิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่ามีจำนวน 6 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 121 รายที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนเกิดขึ้นหลังจากฉายรังสีไปแล้วเพียง 1 ปี การศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่มีฮอร์โมนผิดปกติอย่างน้อย 1 ชนิด ฮอร์โมนที่มีความผิดปกติมากที่สุดคือ gonadotropin hormone โดยพบจำนวน 21 รายจากผู้ป่วย 121 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.4 รองลงมาคือ thyrotropin hormone 8 คน, prolactin 5 คน, corticotropin hormone 1 คนและ growth hormone 1 คน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในอดีตที่พบว่า growth hormone และ gonadotropin hormone มีความชุกมากเป็นอันดับต้นๆ ส่วน thyrotropin hormone และ corticotropin hormone มีความชุกค่อนข้างน้อย ผู้ป่วยจำนวน 62 คนที่มีความผิดปกติของระดับ TSH โดยมีค่าสูงหรือต่ำกว่าค่าปกติใน ขณะที่ระดับ FT4 อยู่ในเกณฑ์ปกติและ 26 คนมีระดับ morning cortisol มีลักษณะเป็น indeterminate คือไม่สามารถบอกได้ว่ามีการขาดของฮอร์โมนหรือไม่จำเป็นต้องทำ stimulation test จึงจะให้การวินิจฉัยได้

จากการศึกษาพบว่าเพศและระยะเวลาที่ผ่านไปหลังการได้รังสีรักษา มีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 27 เปรียบเทียบความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ของแต่ละการศึกษาในอดีต, ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข [50]

First author, year	Prevalence pituitary insufficiency per axis (%)					
	Any	GH	HPA	TSH	LH/FSH	PRL
Bhandare, 2008	60	36	32	38	27	15
Lam, 1991	75	55	25	15	35	30
Woo, 1988	82	90	18	45	55	27
Samaan, 1987	75	75	18	20	35/20	36
Lam, 1987	25	19	6	13	16	19
Lam, 1986	100	50	50	50	25	88
Huang, 1979	82	NR	NR	NR	82/64	100
Rosenthal, 1976	67	100	50	67	NR	NR
Samaan, 1975	100	60	50	40	30	50

ภาวะ gonadotropin deficiency เป็นภาวะที่พบว่ามีคามผิดปกติมากที่สุดในการศึกษานี้คือมีผู้ป่วยจำนวน 21 คนจาก 121 คนคิดเป็นร้อยละ 17.4 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ฉายรังสีบริเวณศีรษะและคอมีความชุกประมาณร้อยละ 20-30 [21, 40] เหตุผลที่สนับสนุนคือ gonadotrope เป็นเซลล์ที่ถูกทำลายได้ง่ายจากการฉายรังสี [16] โดยพบว่าเพศชายมีความชุกของภาวะ gonadotropin deficiency น้อยกว่าเพศหญิง จากข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าทำไมผู้หญิงจึงมีความผิดปกติมากกว่าซึ่งข้อสังเกตจากการศึกษานี้พบว่าผู้หญิงที่มี gonadotropin deficiency อยู่ในวัยหมดประจำเดือนมากกว่าร้อยละ 50 และส่วนใหญ่เพิ่งหมดประจำเดือนมาไม่นานโดยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 55 ปี

ภาวะ hypothyroidism มีความชุกร้อยละ 6.6 ซึ่งพบในผู้ป่วย 8 คนโดยเกิดในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีความชุกร้อยละ 9 ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยหลังฉายรังสีจนถึงการตรวจฮอร์โมนประมาณ 3 ปี [40] ซึ่งการศึกษานี้มีระยะเวลาเฉลี่ยน้อยกว่าคือประมาณ 1.94 ปี จึงทำให้พบความชุกน้อยกว่า นอกจากนี้พบว่าผู้หญิง 3 คนมีระดับไทรอยด์ฮอร์โมนที่ผิดปกติเข้าได้กับภาวะ primary hypothyroidism อธิบายจากขอบเขตของรังสีขณะที่ฉายแสงครอบคลุมถึงต่อมไทรอยด์ซึ่งยืนยันได้จากข้อมูลปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์ที่ได้รับปริมาณค่อนข้างสูงคือประมาณ 5000 cGy ซึ่งมีผลในการทำลายต่อมไทรอยด์โดยตรงแต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากภาวะ autoimmune thyroid disease เป็นอีกภาวะที่เป็นสาเหตุของ primary hypothyroidism ได้บ่อยดังนั้นมีคามจำเป็นที่ต้องทำการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ผู้ทำการวิจัยมีความเห็นว่าเนื่องจากงานวิจัยนี้มีระยะเวลาหลังจากฉายรังสีจนถึงการตรวจฮอร์โมนยังค่อนข้างสั้นคือเฉลี่ย 1.94 ปี และ thyrotroph เป็นเซลล์ที่มีความทนทานต่อการถูกทำลายด้วยรังสีจึงใช้เวลานานจึงจะเกิดความผิดปกติ ดังนั้นผู้เขียนแนะนำว่าควรมีการประเมินและติดตามการทำงานของไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นระยะตั้งแต่ระยะแรกหรือหากเป็นไปได้ควรมีการตรวจก่อนที่จะทำการรักษา ความผิดปกติเกิดขึ้นเร็วอาจเป็นผลจากการถูกทำลายของต่อมไทรอยด์เองมากกว่าที่จะเป็นผลจากความผิดปกติของต่อมพิวอิทารี่และควรมีการตรวจหาสาเหตุอื่นของ primary hypothyroidism ร่วมด้วยเพื่อการวินิจฉัยและระบุสาเหตุที่แน่นอน อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในเรื่องข้อมูลของปริมาณรังสีที่ต่อมไทรอยด์ได้รับไม่เพียงพอที่จะสรุปถึงความสัมพันธ์ของปริมาณรังสีที่ได้รับกับการเกิดความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ซึ่งหากการศึกษาต่อไปมีข้อมูลในส่วนนี้ครบถ้วนจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

พบความชุกของภาวะ hyperprolactinemia ร้อยละ 4 การเกิดภาวะ hyperprolactinemia เนื่องมาจากไฮโปธาลามัส ซึ่งถูกทำลายได้ง่ายจากรังสีปริมาณน้อยๆ ดังนั้นผลที่เกิดขึ้นทำให้มีการสูญเสียหน้าที่ในการยับยั้งการหลั่งและการทำงานของฮอร์โมน prolactin ทำให้ระดับ prolactin สูงขึ้น โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบความชุกของภาวะนี้มากถึงร้อยละ 15-100 (โดยการศึกษาเหล่านั้นมีการตรวจด้วยการทำ stimulation test ร่วมด้วย) เมื่อติดตามไปนานมากกว่า 3 ปีหลังการได้รับรังสีรักษา [50] อธิบายจากระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยซึ่งในการศึกษานี้สั้นกว่าและเทคนิคการฉายรังสีที่ใช้รักษาผู้ป่วยในการศึกษานี้คือเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้ม (IMRT) และเทคนิคการรักษาแบบปรับความเข้มรอบตัว (VMAT) ซึ่งเทคนิคเหล่านี้มีข้อดีคือก่อนมะเร็งจะได้รับปริมาณรังสีที่สูง ส่วนเนื้อเยื่อปกติรอบข้างจะได้รับปริมาณรังสีที่น้อยลงทำให้ความชุกลดลง รวมถึงการตรวจด้วย stimulation test ทำให้วินิจฉัยภาวะนี้ได้เร็วขึ้น

การศึกษานี้พบว่าภาวะ GH deficiency พบร้อยละ 0.8 แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าภาวะ GH deficiency จะเกิดได้เร็วและบ่อยกว่าความผิดปกติของฮอร์โมนชนิดอื่นแม้จะได้รับปริมาณรังสีที่น้อย เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำการตรวจ insulin tolerance test (ITT) ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐานซึ่งต้องระมัดระวังอย่างมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากอายุมากร่วมกับมีโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือด การศึกษานี้จึงใช้เพียงการตรวจ IGF-I ในการ screening ภาวะ GH deficiency โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Aimaretti พบว่าระดับ IGF-I ที่ต่ำมากสามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะ GH deficiency ได้ [51] การศึกษานี้ใช้ค่าปกติของคนไทยที่อายุและเพศเดียวกันจากการศึกษาของ ธิติ และคณะ [52] การศึกษาที่ผ่านมาของ Bulow และคณะ [37] พบว่าผู้หญิงที่มีภาวะ hypopituitarism และมีภาวะ GH deficiency ร่วมด้วยแม้จะได้รับฮอร์โมนไทรอยด์และสเตอรอยด์ทดแทนแล้วก็พบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้หญิงที่ปกติและยังพบว่าระดับ IGF-I ยังมีความสัมพันธ์กับ LV mass index ด้วยอย่างมีนัยสำคัญ จะเห็นว่าภาวะ GH deficiency มีความสำคัญในการเกิดโรคหัวใจ Lam และคณะ [48] ได้ทำการศึกษาพบว่าในระยะเวลา 1 ปีหลังฉายรังสีพบภาวะ GH deficiency ได้ถึง 19% ดังนั้นผู้วิจัยแนะนำให้ตรวจหาภาวะ GH deficiency ด้วยการทำ provocative test โดยพิจารณาในรายที่จะได้ประโยชน์จากการรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ IGF-I ที่มีค่าอยู่ในช่วง upper half ของ reference range กับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าระดับที่อยู่ในช่วง upper half ของ reference

range มีแนวโน้มจะมีการทำงานของ GH ที่ปกติซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Biller [53] ที่พบว่าไม่มีผู้ป่วย GH deficiency ที่มีระดับ IGF-I อยู่ในช่วง upper half ของ reference range

ภาวะ ACTH deficiency หรือ secondary adrenal insufficiency พบ 1 คนคิดเป็นร้อยละ 0.8 การศึกษานี้ได้ใช้การตรวจ morning cortisol เพื่อ screening ภาวะ ACTH deficiency เนื่องจากมีข้อมูลของ Lee และคณะ [3] ที่พบว่าระดับ morning cortisol ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 300 nmol/L (10 µg/dl) จะมีการตอบสนองที่ปกติเมื่อทำการตรวจด้วย ACTH stimulation test โดยมี sensitivity 80.6 % specificity 91.4 % โดยถือว่าการตรวจ morning cortisol เป็นการตรวจที่มีค่าใช้จ่ายน้อยและคุ้มค่า การพบภาวะ ACTH deficiency น้อยเนื่องจากเซลล์ corticotroph ซึ่งสร้างฮอร์โมน ACTH เป็นเซลล์ที่มีความทนทานต่อการถูกทำลายจากรังสีดังนั้นอาจใช้เวลานานจึงจะเกิดภาวะ ACTH deficiency การศึกษาในอดีตพบความชุกแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 6-50 [50] ซึ่งแต่ละการศึกษาแตกต่างกันในเรื่องของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงจนเกิดภาวะ ACTH deficiency โดยการศึกษาที่มีระยะเวลาระหว่างการฉายแสงจนเกิดภาวะ ACTH deficiency นานจะพบความชุกที่มากกว่า อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้หลังจากตรวจด้วย morning cortisol แล้วมีผู้ป่วยจำนวน 26 คนจาก 121 คน คิดเป็นร้อยละ 21.5 ที่ระดับ cortisol อยู่ในเกณฑ์ borderline adrenal function ซึ่งจำเป็นต้องทำการตรวจด้วย ACTH stimulation test ต่อไป ซึ่งผู้วิจัยแนะนำให้ตรวจในคนที่มีความเสี่ยง morning cortisol 3-10 µg/dl เพื่อความคุ้มค่าและประหยัด

พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง กับเพศ โดยเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชายถึง 7 เท่า จากการศึกษาพบว่าผู้หญิงจะเกิดความผิดปกติของฮอร์โมนทุกชนิดมากกว่าผู้ชาย ซึ่งยังไม่สามารถสรุปสาเหตุได้ ยังต้องการการศึกษาต่อไป

ข้อดีของการศึกษานี้ ประการแรกคือเป็นการศึกษาแรกในผู้ป่วยคนไทยซึ่งจะมีประโยชน์ในการนำข้อมูลไปใช้ในการวางแผนการติดตามผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma หรือใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาวิจัยในอนาคต ประการที่สองเป็นการศึกษาที่มีจำนวนประชากรมากเมื่อเทียบกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ ประการที่สามเป็นการศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาด้วยเทคนิครุ่นใหม่ซึ่งสามารถวัดปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารีและต่อมไทรอยด์ที่ได้รับทำให้มีความแม่นยำมากขึ้น ซึ่งจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง มาก่อนในผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิค IMRT หรือ VMAT

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการคือ ประการแรกไม่มีการตรวจด้วย stimulation test ซึ่งการวินิจฉัย GH deficiency นั้นจำเป็นต้องทำการทดสอบพิเศษโดยเฉพาะกรณีที่ระดับ IGF-I มีค่าปกติซึ่งพบในผู้ป่วย GH deficiency ได้มากกว่า 50% [51] ซึ่งถือว่าเป็นวิธีที่มีความแม่นยำและได้มาตรฐาน (gold standard) ส่วนการวินิจฉัยภาวะ secondary adrenal insufficiency นั้นในผู้ป่วยที่ morning cortisol มีค่า 3-10 µg/dl จำเป็นต้องทำการทดสอบพิเศษจึงจะให้การวินิจฉัยได้แม่นยำ ประการที่สองคือ ข้อมูลในส่วนของปริมาณรังสีที่ตำแหน่งของต่อมพิทูอิทารีและต่อมไทรอยด์ที่ไม่ครบถ้วน ซึ่งถ้าหากได้ข้อมูลครบถ้วนอาจพบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีที่ต่อมพิทูอิทารีได้รับกับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมได้สมอง ประการที่สามคือ เนื่องจากการศึกษาที่ใช้ข้อมูลย้อนหลังจึงไม่มีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในส่วนของฮอร์โมนของต่อมพิทูอิทารี อันจะทำให้ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ในช่วงเวลาที่ผ่านมา ประการสุดท้ายคือการติดตามที่ระยะเวลาที่ค่อนข้างสั้นอาจทำให้อาการและอาการแสดงของฮอร์โมนที่ผิดปกติน้อยกว่าความจริง

ปัจจุบันความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งมีการพัฒนามากขึ้นตามลำดับ จึงพบว่าผู้ป่วยมะเร็งส่วนหนึ่งที่หายจากโรคมะเร็งมีอายุที่ยืนยาวมากขึ้น ดังนั้นนอกจากจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับอายุที่นานขึ้นแล้วเช่น โรคหัวใจ เบาหวาน ยังต้องเสี่ยงกับผลข้างเคียงระยะยาวของการรักษามะเร็งด้วย ผู้ป่วย nasopharyngeal carcinoma ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นมะเร็งที่มีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการฉายรังสีปริมาณสูง ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะหายจากโรคมะเร็ง จึงเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวของการฉายรังสีได้ ซึ่งภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมพิทูอิทารีเป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่แพทย์ผู้ดูแลมักไม่ได้นึกถึงเนื่องมาจากอาการของภาวะนี้ไม่จำเพาะเจาะจงและบางคนมีอาการไม่ชัดเจนหรือไม่รุนแรง ร่วมกับความผิดปกติที่เกิดขึ้นจะเกิดที่ระยะเวลาหลายปีหลังได้รับรังสีรักษา อย่างไรก็ตามก็ตีจากข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่มีการศึกษาที่ระบุได้ชัดเจนถึงจุดเริ่มต้นของความผิดปกติของฮอร์โมน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาในผู้ป่วยไทยที่เป็น nasopharyngeal carcinoma โดยใช้วิธีการตรวจฮอร์โมนที่ไม่ซับซ้อนสามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลหลายแห่ง พบว่ามีความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมได้สมอง เกือบร้อยละ 20 โดยเกิดได้ภายในไม่นานหลังได้รับรังสีรักษา พบว่าเพศมีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมได้สมอง นอกจากนี้ยังพบว่าความผิดปกติของต่อมไทรอยด์มากขึ้นกว่าในอดีต เนื่องจากภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมได้สมอง เป็นภาวะที่ไม่

หายขาดและเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ผู้วิจัยแนะนำว่าควรนึกถึงภาวะนี้เสมอในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและแนะนำให้การประเมินการทำงานของต่อมพิทูอิทารีและการทำงานของต่อมไทรอยด์ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกหลังได้รับรังสีรักษาและแพทย์ที่ดูแลสามารถตรวจด้วย basal hormone ซึ่งมีความสะดวกและสามารถทำได้ในหลายๆ โรงพยาบาล ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมได้สมมติว่ามี ความสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อที่จะให้การวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างเหมาะสม อันจะช่วยให้การทำงานของระบบต่างๆ ที่เกี่ยวข้องเป็นไปตามปกติรวมไปถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งดีขึ้น

รายการอ้างอิง

1. Melmed S PK, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
2. Melmed S, editor. THE PITUITARY. 3rd ed. London Elsevier Inc.; 2011.
3. Lee MT WJ, Lee TI, Yang HJ, Lin HD, Tang KT. The relationship between morning serum cortisol and the short ACTH test in the evaluation of adrenal insufficiency. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 2002;65(12):580-7.
4. E. Ghigo GA, G. Corneli. Diagnosis of adult GH deficiency. Growth Hormone & IGF Research 2008(18):1-16.
5. Wanee Plengpanich, Jintara Mangkala PB, Kanjana Boonruang SS. Normal Reference Range of Serum Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I in Healthy Thai Adults. J Med Assoc Thai 2008;91(11):1681-4.
6. Giovanni Faglia LB, Aldo Pinchera, Carlo Ferrari, Alessandra Paracchi, Paolo Beck-Peccoz et al. Thyrotropin Secretion in Patients with Central Hypothyroidism: Evidence for Reduced Biological Activity of Immunoreactive Thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 1979;48(6):989-98.
7. HENRY G. BURGER ECD, JOHN L. HOPPER, JULIA M. SHELLEY, ADELE GREEN, ANTHONY SMITH et al. The Endocrinology of the Menopausal Transition: A Cross-Sectional Study of a Population-Based Sample. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3537-45.
8. Edge SB BD, Compton CC, et al, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: NY: Springer; 2010.
9. Harald Jörn Schneider GA, Ilonka Kreitschmann-Andermahr, Günter-Karl Stalla, Ezio Ghigo. Hypopituitarism. Lancet 2007;369:1461-70.
10. Regal M PC, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 2001;55(6):735-40.

11. BM. A. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5(2):109-17.
12. Van Aken MO LS. Diagnosis and Treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary* 2005(8):183–91.
13. J W Tomlinson NH, R K Hills, K Wheatley, R N Clayton, A S Bates. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425–31.
14. Bates AS V HW, Jones PJ, Clayton RN The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996(81):1169–72.
15. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2009;5(2):88-99.
16. Darzy KHS, Stephen M. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2008;12(1):40-50.
17. Ogilvy-Stuart AL CD, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992;67(9):1107-10.
18. Littley MD SS, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and Reproductive Dysfunction Following Fractionated Total Body Irradiation in Adults. *Q J med* 1991;78(287):265-74.
19. Agha A SM, Brennan S. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6355–60.
20. K. S. L. LAM CW, R. T. T. YEUNG, J. T. C. MA, J. H. C. HO, V. K. C. TSE, N. LING. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function-a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med* 1991;78:165-76.
21. Littley MD. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J med* 1989;70:145-60.
22. Schmiegelow M. Growth hormone response to a growth hormone-releasing hormone stimulation test in a population-based following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Horm Res* 2000;54:53-9.

23. Ken H. Darzy. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009;12:40–50.
24. Samaan NA. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1982;8:1857-67.
25. Chen MS LF, Huang MJ, Wang PW, Tang S, Leung WM. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:265-70.
26. Rose SR. Diagnosis of hidden central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4472-79.
27. Lustig RH ea. Effect of growth hormone releasing factor on growth hormone release in children with radiation-induced growth hormone deficiency. *Pediatrics* 1985;76:274-9.
28. Darzy KH. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction : a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1666-72.
29. Darzy KH. The dynamics of growth hormone(GH)secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired following brain irradiation in childhood for non-pituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2794-803.
30. Clayton PE S. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118:226-8.
31. G. C. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988;142:847-52.
32. Darzy KH. The usefulness of the combined growth hormone(GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:95-102.
33. Brennan BM. Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:689-94.

34. Murray RD. Survivors of childhood cancer: long-term endocrine and metabolic problems dwarf of growth hormone disturbance. *Acta paediatr suppl* 1999;88:5-12.
35. Bengtsson BA. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:933-42.
36. Bulow B HL, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. . *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):574-84.
37. Yoshimoto Y. Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1975;292:242-45.
38. Constine LS. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumours. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.
39. Amar Agha MS, Sinead Brennan, Stephen A O'Connor, Eoin O'Sullivan, Bairbre Rogers, et al. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after Irradiation of Nonpituitary Brain Tumors in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6355-60.
40. Agha A. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:72-7.
41. Anne W.M. Lee. The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2012;104:272-8.
42. Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61:275-80.
43. Tomokazu Yoshizaki. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:137-44.

44. Vanetti E, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol* 2009;92:111-7.
45. Chawalit Lertbutsayanukul KS, Chonlakiet Khorprasert, Taweap Sanghangthum, Sornjarod Oonsiri, Isra Israngkul Na Ayuthaya et al. A Two-Year Experience of Implementing 3 Dimensional Radiation Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy for 925 Patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2008;91(2):215-24.
46. K. S. L. LAM CW, R. T. T. YEUNG, J. T. C. MA, J. H. C. HO, V. K. C. TSE, N. LING. Hypothalamic hypopituitarism following cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Endocrinology* 1986;24:634-51.
47. K. S. L. LAM VKCT, C. WANG, R. T. T. YEUNG, J. T. C. MA, J. H. C. HO, V. K. C. TSE, et al. Early Effects of Cranial Irradiation on Hypothalamic Pituitary Function. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(3):418-24.
48. Bhandare Niranjan K, Laurence Malyapa, Robert S. Morris, Christopher G. Mendenhall, William M. Hypopituitarism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers. *Head & Neck* 2008;30(9):1182-92.
49. Natasha M. Appelman-Dijkstra NEK, Olaf M. Dekkers, Karen J. Neelis, Nienke R. Biermasz, Johannes A. Romijn, et al. Pituitary Dysfunction in Adult Patients after Cranial Radiotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2330-40.
50. G. Aimaretti GC, R. Baldelli, C. Di Somma, V. Gasco CD, L. Ausiello. Diagnostic reliability of a single IGF-I measurement in 237 adults with total anterior hypopituitarism and severe GH deficiency. *Clinical Endocrinology* 2003(59):56-61.
51. Snabboon T SV, Sunthornyothin S, Suwanwalaikorn S, Vongthavaravat V. A more appropriate algorithm of thyroid function test in diagnosis of hyperthyroidism for Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87:19-21.

ภาคผนวก

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

(Information sheet for research participant)

ชื่อโครงการวิจัย ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิง ปริญาภรณ์ วิถีสารานุกรม

ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-2564101, 081-7835877

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จิตติ สนับบุญ, รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา โชติเลิศศักดิ์

ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์และหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาภาควิชา
รังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564101

แหล่งทุนวิจัย

ทุนวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ

จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

อาสาสมัครทุกท่านที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ จำนวน 121 คน

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูกและได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะในช่วงเวลา 1 ม.ค.2551-31 พ.ค. 2554 ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาสอบถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้โดยท่านจะได้รับคำอธิบายให้ทราบถึงรายละเอียดของโครงการวิจัย สิทธิของผู้ป่วย สิ่งที่ต้องทำเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย และมีโอกาสสอบถามได้ตลอดเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เนื่องจากภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองเป็นภาวะที่พบบ่อยหลังจากได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะ และผลกระทบที่เกิดขึ้นคือคุณภาพชีวิตที่แย่ลงเนื่องจากฮอร์โมนของต่อมใต้สมองมีหลายชนิดและทำหน้าที่ควบคุมการทำงานหลากหลายในร่างกายเพื่อให้ร่างกายทำงานสัมพันธ์กันเป็นปกติ ซึ่งมีผู้ป่วยหลายโรคที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ซึ่งวิธีรังสีรักษาเป็นการรักษาหลักในปัจจุบัน แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในเรื่องของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับรังสีรักษา และยังไม่มีความรู้เกี่ยวกับแนวทางปฏิบัติที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วย

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วย มะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับรังสีรักษา ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยในช่วงเวลา 1 ม.ค. 2551-31 พ.ค.2554 จำนวน 121 คน และศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านยินดีเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเชิญท่านมาพบที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ตึกวชิรญาณสามัคคีพยาบาล(ชั้น 2) ร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพียงครั้งเดียวเพื่อขอให้อ่านเอกสารข้อมูลโครงการวิจัยและลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนจะปฏิบัติต่อท่านตามขั้นตอนดังนี้

1.ท่านจะได้รับการสัมภาษณ์ด้วยคำถาม 4 ข้อ ใช้เวลาประมาณ 20 นาที และตรวจร่างกายอย่างละเอียด

2.ท่านจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 20 ซีซี (4 ช้อนชา) เพื่อประเมินการทำงานของต่อมใต้สมองโดยตรวจเลือด 1 ครั้งส่งตรวจดังนี้ ระดับฮอร์โมนการเจริญเติบโต ฮอร์โมนไทรอยด์ ฮอร์โมนเพศ ฮอร์โมนคอติซอล (cortisol) ฮอร์โมนเกี่ยวกับการสร้างน้ำนม และระดับเกลือแร่ในเลือด เลือดที่เหลือหลังจากตรวจจะถูกทำลายทิ้งเมื่อสิ้นสุดโครงการวิจัย

3.การเจาะเลือดจะใช้วิธีปลอดเชื้อ โดยพยาบาลหรือเจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ซึ่งชำนาญ โดยจะทำความสะอาดบริเวณที่เจาะเลือดก่อนเจาะเลือดด้วยเข็มปลอดเชื้อ ท่านอาจรู้สึกเจ็บเล็กน้อยและอาจพบรอยเขียวช้ำบริเวณที่ถูกเจาะเลือด ซึ่งมักจะหายไปได้เองใน 2-3 วัน หลังเจาะเลือด

4.หากพบความผิดปกติจากผลตรวจเลือด ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบโดยเร็วที่สุด โดยจะโทรศัพท์นัดหมายให้มาพบผู้วิจัยที่ตึกสามัคคีพยาบาลชั้น 2 หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม และส่งท่านพบแพทย์เจ้าของไข้เพื่อจะได้รับการรักษาตามความเหมาะสม ซึ่งอาจแตกต่างกันในแต่ละคนขึ้นอยู่กับความผิดปกติที่พบ โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้แจ้งผลให้กับแพทย์เจ้าของไข้ด้วยตนเอง

5.กรณีที่เกิดผลเลือดปกติ ท่านจะได้รับแจ้งผล ทางโทรศัพท์ จากผู้วิจัย
ความรับผิดชอบของท่าน

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การเจาะเลือดจากแขนอาจทำให้ท่านรู้สึกเจ็บ ปวด หรือมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นในบริเวณที่เจาะสามารถหายได้ในเวลาประมาณ 2-3 วัน ด้วยการดูแลรักษาตามปกติ และท่านยังสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ แต่หากพบมีความผิดปกติที่เกิดขึ้นไม่ว่ากรณีใดก็ตามท่านสามารถติดต่อกับ พ.ญ. ปริญญาภรณ์ วิถีสำราญธรรม หมายเลขโทรศัพท์ 02-2564101 , 081-7835877 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจทำให้ท่านได้รับการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองตั้งแต่วัยเริ่มแรกที่เป็นเพื่อให้คำแนะนำและส่งต่อแพทย์ให้การรักษา และได้รับการรักษาและดูแลอย่างต่อเนื่องซึ่งมีผลทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบหากท่านมีความจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อบรรเทาหรือรักษาอาการใดๆก็ตามก่อนที่จะได้รับการตรวจเลือด เนื่องจากยาบางชนิดอาจมีผลทำให้ระดับฮอร์โมนที่ตรวจเปลี่ยนแปลงได้ โดยหากยานั้นมีผลดังกล่าวผู้ทำวิจัยอาจจำเป็นต้องเลื่อนนัดการตรวจเลือด

ค่าใช้จ่ายสำหรับท่านที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ค่าใช้จ่ายต่างๆในโครงการวิจัย เช่น ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของ การตรวจเลือดแต่อย่างใด และท่านจะได้รับเงินชดเชยค่าเดินทางและค่าเสียเวลา 200 บาทในวันที่มาตรวจเลือด

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ ท่านมีอิสระที่จะปฏิเสธ หรือถอนตัวจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลใดๆ ต่อการรักษาพยาบาลที่ควรจะได้รับตามมาตรฐาน หรือสูญเสียผลประโยชน์ใดๆ

การปกป้องรักษาข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่เกิดการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และท่านมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลา แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ.ปริญาภรณ์ วิถีสำราญธรรม หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำการวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นอาสาสมัครเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชัดเจนอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ให้ติดต่อสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา

วันที่คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่

.....ได้อ่านรายละเอียด

จากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอม

เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และจะได้รับค่าชดเชยในเรื่องค่าเดินทางและค่าเสียเวลาจำนวน 200บาท

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้าเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในระบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต หรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย ด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

เรื่องความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา

ส่วนที่ 1. ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ

1. ชาย 2. หญิง

2. อายุ.....ปี

3. อาชีพ

1. รับราชการ 2. พนักงานรัฐวิสาหกิจ 3. นักเรียน/นักศึกษา

4. แม่บ้าน/พ่อบ้าน 5. ธุรกิจส่วนตัว 6. รับจ้าง

ส่วนที่ 2 ข้อมูลส่วนตัว

1. ประวัติการสูบบุหรี่ 1. ไม่เคย 2. ยังสูบบุหรี่อยู่ 3. เคยสูบบุหรี่แต่หยุดแล้ว

2. ประวัติการดื่มสุรา 1. ไม่ดื่ม 2. ยังดื่มอยู่ 3. เคยดื่มแต่หยุดแล้ว

3. โรคประจำตัว

3.1 โรคเบาหวาน 1. ไม่มี 2. มี

3.2 โรคความดันโลหิตสูง 1. ไม่มี 2. มี

3.3 โรคไขมันในเลือดสูง 1. ไม่มี 2. มี

3.4 โรคหัวใจ 1. ไม่มี 2. มี

3.5 โรคหลอดเลือดสมอง 1. ไม่มี 2. มี

3.6 โรคไต 1. ไม่มี 2. มี

3.7 โรคตับ 1. ไม่มี 2. มี

- 3.8 โรคไทรอยด์ (ระบุ.....) 1. ไม่มี 2. มี
- 3.9 โรคมะเร็งที่อื่น (ระบุ.....) 1. ไม่มี 2. มี
4. ประวัติการตั้งครรภ์ 1. ปกติ 2. ผิดปกติ 3. ไม่เคยตั้งครรภ์
5. อายุที่เริ่มมีประจำเดือนปี
6. อายุขณะหมดประจำเดือน..... ปี
7. ยาที่ใช้ประจำ 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)
8. การใช้ยาคุมกำเนิด 1. ไม่เคย 2. ใช้อยู่ 3. เคยใช้แต่หยุดแล้ว

ส่วนที่ 3 ประวัติครอบครัว

1. โรคของพ่อแม่ได้สมองในครอบครัว 1. ไม่มี 2. มี
2. โรคไทรอยด์ในครอบครัว 1. ไม่มี 2. มี

ส่วนที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติของต่อมใต้สมอง

1. ผิวแห้ง เชื่องช้า ขี้หนาว หลับมาก น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)
2. อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ หน้ำมืดเวลาเปลี่ยนท่า
- คลื่นไส้ เบื่ออาหาร 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)
3. ความรู้สึกทางเพศลดลง morning erection ลดลง
- โกนหนวดลดลง ประจำเดือนผิดปกติ 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)
4. อ้วนลงพุง น้ำหนักขึ้น กล้ามเนื้อไม่มีแรง ซึมเศร้า 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)
5. น้่านมไหลผิดปกติ 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)
6. กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย 1. ไม่มี 2. มี (ระบุ.....)

ส่วนที่ 5.ตรวจร่างกาย

1. ลักษณะ โดยทั่วไป 1.แข็งแรง 2.อ่อนเพลีย
2. Postural hypotension 1.ไม่มี 2.มี (ระบุ.....)
3. น้ำหนัก.....กก.
4. ส่วนสูง.....ซม.
5. BMI.....
6. Thyroid gland
- 6.1 ขนาดต่อมไทรอยด์ 1.ปกติ 2.โต 1-3 เท่า 3.โตมากกว่า 3 เท่า
- 6.2 ผิวแห้ง 1.ไม่มี 2.มี
- 6.3 Myoedema 1.ไม่มี 2.มี
- 6.4 Slow relaxation 1.ไม่มี 2.มี
7. Breast atrophy 1.ไม่มี 2.มี
8. น้ำนมไหลผิดปกติ 1.ไม่มี 2.มี
9. Testicular size 1.ปกติ 2.เล็กกว่าปกติ
10. Pubic hair 1.ปกติ 2.น้อยกว่าปกติ

ส่วนที่ 6.วินิจฉัยโรคและการรักษา Nasopharyngeal carcinoma

1. Staging.....
2. Date of diagnosis.....
3. อายุขณะได้รับรังสีรักษา.....ปี..... เดือน

4. CT/MRI ก่อนรักษา 1. ไม่ได้ทำ 2. ได้ทำ
5. CT/MRI หลังจากรักษา 1. ไม่ได้ทำ 2. ได้ทำ
6. การรักษา 1. ฉายแสง 2. เคมีบำบัด 3. ฉายแสงร่วมกับเคมีบำบัด 4. อื่นๆ
7. ผลการรักษา 1. แย่ลง 2. คงที่ 3. ดีขึ้น
8. ชนิดและวิธีของการฉายแสง 1. 3-D 2. IMRT 3. VMAT
9. ปริมาณรังสีที่ pituitary gland.....c Gy
10. วันที่เริ่มฉายรังสี.....
11. วันที่ฉายรังสีครบ.....
12. จำนวนครั้ง (Number of fractions).....
13. PTV dose (c Gy).....
14. Dose per fraction (c Gy).....
15. Chemotherapy 1. ไม่ได้ 2. ได้

ส่วนที่ 7. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (วันที่.....)

1. ระยะเวลาหลังจากฉายแสงครบจนถึงวันตรวจเลือด.....เดือน.....วัน
2. TFT
- 2.1 FT4..... (0.8-1.8ng/dl)
- 2.2 TSH.....(0.3-4.1 mIU/ml)
3. Morning cortisol..... (7-25µg%)
4. ACTH (0-71pg/ml)
5. Sex

5.1 LH.....(M1-10.5 IU/l, F 2.4-9.3 IU/l)

5.2FSH.....(M1.0-8.4 IU/l,F1.6-9.3 IU/l)

5.3Testosterone.....(2-25ng/ml)

5.4Estradiol.....(80-790pmole/l)

6. IGF-1.....(50-475 mg/dl)

7. Prolactin.....(F: 3-25ng/ml, M: 2-25ng/ml)

ส่วนที่ ๓ สรุปผลการศึกษา

1. ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง 1.ไม่มี 2.มี
2. ชนิดฮอร์โมนที่ขาด 1.GH 2. Sex 3.Thyroid 4.Prolactin 5.ACTH

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ	นางปริญาภรณ์ วิถีสำราญธรรม
วัน เดือน ปี เกิด	29 มกราคม พ.ศ. 2518 จังหวัดอุดรธานี
สถานภาพ	สมรส

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ระดับมัธยมศึกษา โรงเรียนเฉลิมขวัญสตรี พิษณุโลก	2531 - 2536
ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2536 - 2542
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศรีสังวาลย์ จ.แม่ฮ่องสอน	2542 - 2543
แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 โรงพยาบาลศรีสังวาลย์ จ.แม่ฮ่องสอน	2543 - 2544
แพทย์ใช้ทุนปีที่ 3 โรงพยาบาลปาย จ.แม่ฮ่องสอน	2544 - 2545
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่	2545 - 2547
อายุรแพทย์ โรงพยาบาลศรีสังวาลย์ จ.แม่ฮ่องสอน	2547 - 2553
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย	2554 - ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2542
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2547

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกแพทยสภา
- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย

