บทที่ 2

ทฤษฎี

เวชศาสตร์นิวเคลียร์

เวชศาสตร์นิวเคลียร์เกิดขึ้นเมื่อมนุษย์สามารถผลิตสารไอโซโทปรังสี (Radionuclide) ได้จากเครื่องเร่งอนุภาคไซโคลตรอนและเครื่องปฏิกรณ์นิวเคลียร์ และใช้รังสีเป็นตัวติดตาม (Radiotracer) ซึ่งมีชื่อเรียกเฉพาะว่า สารเภสัชรังสี (Radiopharmaceutical) เพื่อให้ทราบถึงปัญหาทางคลินิคในเทอมของเคมีชีวภาพและสรีรวิทยาของร่างกายของสิ่งมีชีวิต โดยสามารถตรวจพบความผิดปกติของโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น โดยที่อาการทางกายวิภาคของโรคยังไม่ปรากฏให้เห็น

1. การตรวจวินิจฉัยทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์

การตรวจวินิจฉัยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 แบบด้วยกันคือ

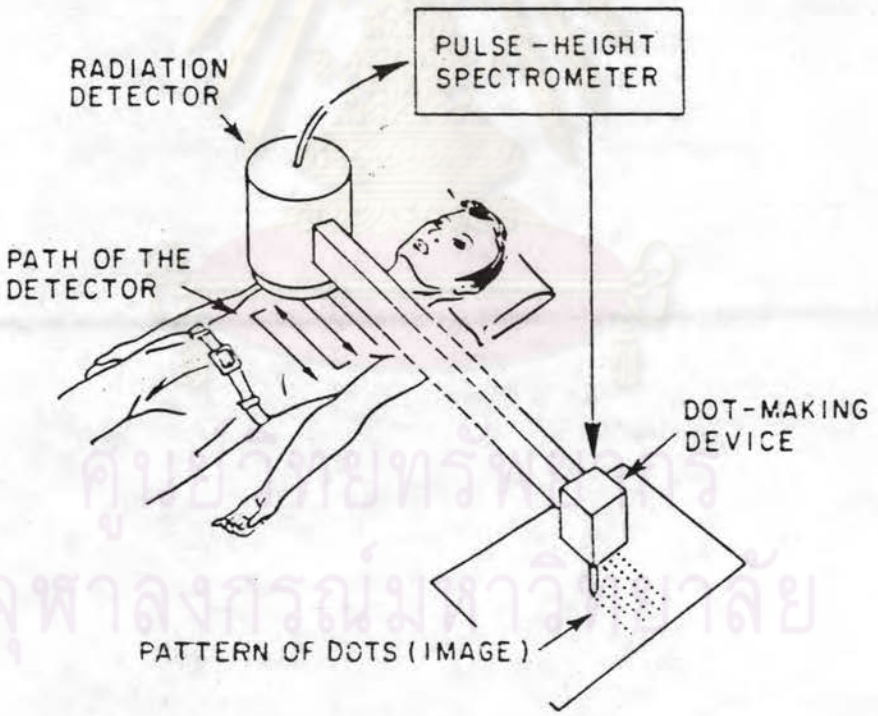
1.1 การศึกษาภายในร่างกาย (*In vivo* study) เป็นการศึกษาสมบัติการกระจายตัวและการสะสมของสารเภสัชรังสีเมื่ออยู่ในร่างกาย โดยการฉีดสารเภสัชรังสีนี้เข้าทางเส้นเลือดดำหรือให้ผู้ป่วยรับประทาน แล้วปล่อยให้สารเภสัชรังสีเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะเป้าหมาย เมื่อนำผู้ป่วยเข้าเครื่องตรวจโดยใช้เครื่องมือทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์แล้วทำให้สามารถตรวจดูรูปร่างลักษณะของอวัยวะ (Morphology imaging) หรือศึกษาการทำงานของอวัยวะ (Organ - functioning study) เช่น การตรวจการขับถ่ายของไตด้วย ^{131}I -sodium-ortho-iodo-hippurate

1.2 ศึกษานอกร่างกาย (*In vitro* study) เป็นการศึกษาภายนอกร่างกายโดยใช้เทคนิคทางชีวเคมีร่วมกับการใช้รังสีเป็นตัวติดตาม เช่น การศึกษาเกี่ยวกับฮอร์โมนและภูมิคุ้มกันต่างๆ

2. <u>เครื่องมือถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์</u>

เครื่องมือถ่ายภาพรังสีที่ใช้ในงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ใช้กันในปัจจุบันมีดังนี้

2.1 <u>Rectilinear Scanner</u> ประกอบด้วย หัววัดรังสี NaI (Tl) ซึ่งโดยทั่วไปจะมีความหนา 2 นิ้ว เส้นผ่านศูนย์กลาง 5 นิ้ว ติดอยู่กับ collimator มีหลักการทำงานดังนี้คือ ชุดของหัววัดรังสีนี้จะเคลื่อนที่กวาดกลับไปกลับมาบนบริเวณที่สนใจ หัววัดจะเคลื่อนที่แต่ละครั้งได้ประมาณ 3-4 มิลลิเมตร สัญญาณจากหัววัดจะถูกขยายปรับแต่งและวิเคราะห์ด้วยวงจรไฟฟ้าจากเครื่องวิเคราะห์สัญญาณ (Pulse Height Analyzer) สัญญาณนี้จะถูกส่งไปยังเครื่องมือสร้างจุด (Dot-making Device) ซึ่งเคลื่อนที่ตามการเคลื่อนที่ของหัววัด เครื่องสร้างจุดจะทำให้เกิดจุดบนแผ่นฟิล์มหรือกระดาษหรือสื่อกลางชนิดอื่นๆที่ใช้บันทึกผล จำนวนจุดที่จะตีพิมพ์เป็นสัดส่วนต่อจำนวนรังสีที่นับได้ บริเวณที่มีความหนาแน่นของจุดมากก็แสดงว่าบริเวณนั้นมีรังสีมาก ขนาดของภาพที่ได้ต่อขนาดของอวัยวะอาจย่อหรือขยายให้มีขนาดที่เหมาะสมสำหรับการนำไปวิเคราะห์



รูปที่ 8 แสดงส่วนประกอบและการทำงานของ Rectilinear Scanner (17)

Rectilinear Scanner บางรุ่นบันทึกผลด้วย Photoscanner ซึ่งมีข้อดีในเรื่องของการเพิ่มประสิทธิภาพความคมชัดของภาพ โดยการปรับความสว่างของหลอดไฟตามจำนวนรังสีที่เปลี่ยนไปในระหว่างการวัด ดังนั้นช่วงบริเวณที่มีความแรงรังสีเพิ่มมากขึ้นจำนวนรังสีที่นับได้ที่ปรากฏบนภาพนอกจากจะมีความหนาแน่นของจุดมากแล้วยังมีความดำของจุดมากอีกด้วย ผลที่ได้คือภาพที่ปรากฏจะมีความแตกต่างระหว่างบริเวณที่มีความแรงรังสีสูงและต่ำอย่างชัดเจน

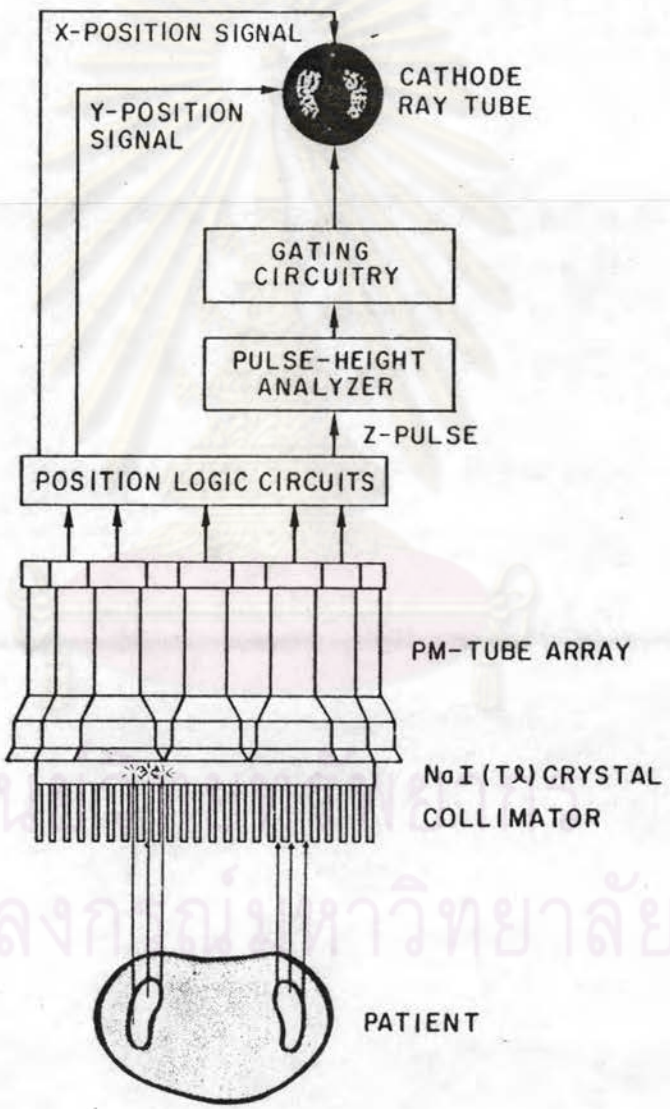
ข้อเสียของ Rectilinear Scanner คือใช้เวลาในการวัดนาน (ปกติเป็นเวลาหลายๆ นาที) เพราะภาพที่ได้เกิดจากการไล่วัดเป็นลำดับแบบอนุกรมต่อเนื่องกันไปตลอดช่วงบริเวณที่ต้องการตรวจวินิจฉัย โดยเฉพาะเมื่อต้องทำการวัดตลอดทั้งตัว เช่น กรณีการทำภาพถ่ายระบบโครงกระดูกจะใช้เวลานานมาก จึงทำให้มีการพัฒนา Gamma Camera ขึ้น

2.2 Gamma Camera ในปี ค.ศ. 1953 Hal Anger ได้สร้าง Gamma Camera ขึ้นเป็นเครื่องแรก เครื่อง Gamma Camera นี้สามารถบันทึกภาพที่ทุกๆจุดได้พร้อมกันจากการถ่ายภาพครั้งเดียว โดยใช้แผ่นตะกั่วเจาะรูเล็กๆ เป็นช่องให้รังสีผ่านเข้าสู่เครื่องวัดที่ประกอบด้วย หัววัด NaI (Tl) แผ่นบางๆ และแผ่นฟิล์ม X-ray จะถูก expose จากการเรืองแสงของ NaI(Tl) เนื่องจากรังสีแกมมาแต่มีข้อเสียคือจะต้องใช้เวลาในการ expose นานเป็นชั่วโมง และต้องใช้ความแรงรังสีสูงพอๆ กับการบำบัดรักษาจึงจะทำให้ได้ภาพที่ดีตามต้องการ ในช่วงปลายทศวรรษนั้น Anger ได้ทำการปรับปรุงเครื่องโดยเปลี่ยนมาใช้ผลึก NaI (Tl) ที่มีขนาดใหญ่แผ่นเดียวและหลอดโฟโตมัลติพลาย (PMT) หลายอันจัดเป็นชุดเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการตรวจวัด เครื่องมือชนิดนี้ได้รับการปรับปรุงและพัฒนาให้มีความสามารถสูงขึ้นตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา แม้ว่าจะมีเครื่องมือถ่ายภาพแบบอื่นๆ ขึ้นอีกแต่ว่า Gamma Camera ก็ยังเป็นเครื่องมือมาตรฐานสำหรับการถ่ายภาพทางนิวเคลียร์ เพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์

การถ่ายภาพการกระจายตัวของรังสีแกมมาโดย Gamma Camera นั้น จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องใช้ collimator เนื่องจากไม่สามารถโฟกัสรังสีแกมมาได้ด้วยเลนส์อย่างเช่นการถ่ายภาพธรรมดา การรวมรังสีแกมมาทำได้เพียงแค่ปล่อยให้รังสีแกมมาเคลื่อนที่ไปในทิศทางที่แน่นอนเป็นทางเดียวกัน เทคนิคการใช้ collimator ให้ผลเสียกับการวัดคือ collimator นี้ใช่เพียงแต่จะรวมรังสีแกมมาให้เคลื่อนที่ไปในแนวเดียวกันเพียงอย่างเดียว แต่ยังกั้นทำให้รังสีแกมมาจากแหล่งกำเนิดที่เดินทางมาถึงหัววัดมีจำนวนน้อยลงด้วย การเลือกพลังงานของรังสีที่จะวัดทำได้โดยการเลือกช่วงพลังงานหรือเลือกชนิดของไอโซโทป

อุปกรณ์แสดงภาพของเครื่องมือนี้คือจอ Cathode Ray Tube (CRT) ซึ่งเมื่อเกิดการเรืองแสงขึ้นที่ผลึกของหัววัด ลำแสงอิเลคตรอนในจอ CRT ที่มีตำแหน่งในแนวแกน x และ y จะสอดคล้องกับตำแหน่งที่เกิดการเรืองแสง ดังนั้นบนจอ CRT จึงแสดงรูปที่เกิดจากการเรืองแสงของ

รังสีแกมมาได้ ส่วนระบบการถ่ายภาพจะเป็นแบบ Digital Image - Processing System ซึ่งสามารถใช้ถ่ายภาพการทำงานของอวัยวะได้ทั้งแบบนิ่ง(static) และแบบที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว(dynamic) ซึ่งต้องการภาพถ่ายหลายๆ ภาพต่อวินาที ดังนั้นจึงใช้ร่วมกับเครื่องเลื่อนฟิล์มแบบอัตโนมัติหรือระบบการเก็บภาพเป็นตัวเลข (Digital Image Stotrage System) ภาพจากจอ CRT จะถูกบันทึกลงบนฟิล์มโพลาลอยด์หรือแผ่นฟิล์มใส หรืออุปกรณ์ Multiformat Imaging Syetem



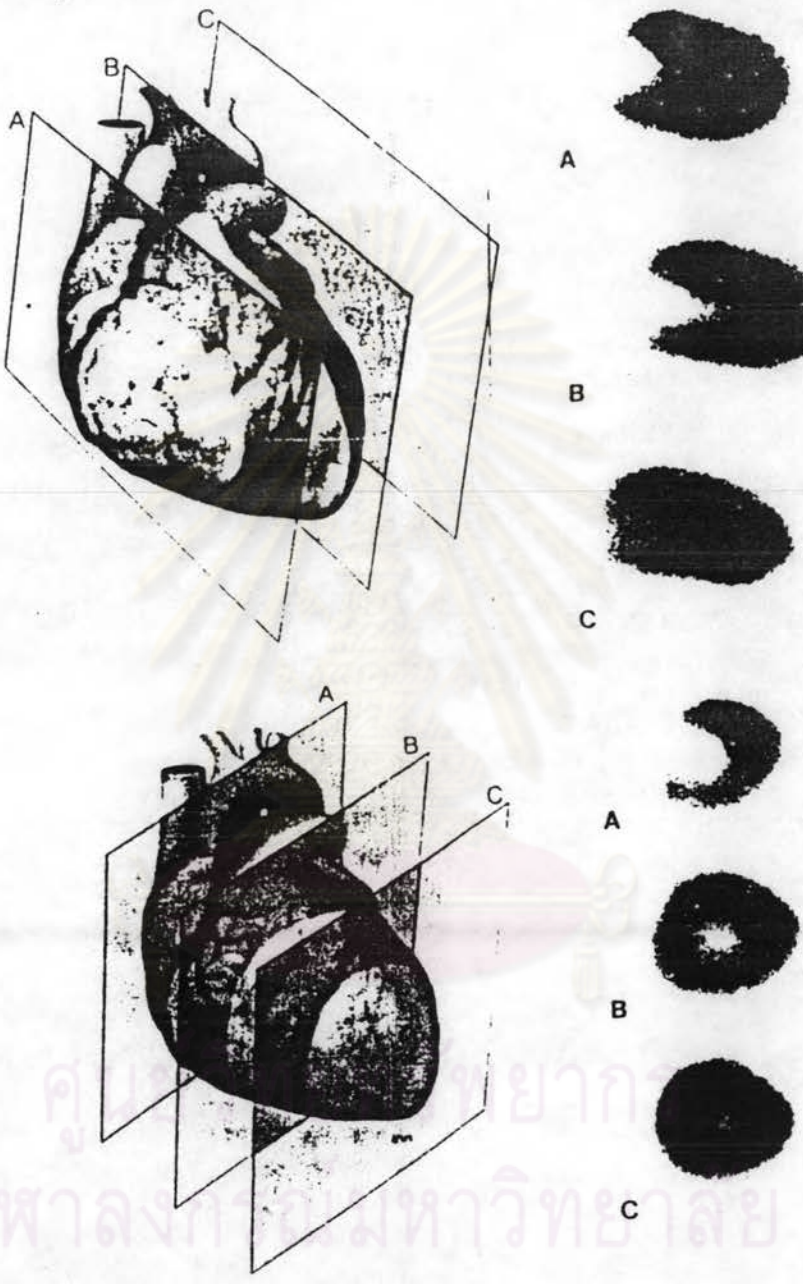
รูปที่ 9 แสดงส่วนประกอบและหลักการทำงานของ Gamma Camera (17)

ปัญหาที่เกิดขึ้นของการทำภาพถ่ายรังสีโดย Rectilinear Scanner และ Gamma Camera คือ ได้ภาพสองมิติจากต้นกำเนิดรังสีที่มีรูปทรงสามมิติ กล่าวคือ ได้ภาพเดียวซึ่งเกิดจากการซ้อนทับกันของภาพที่ความลึกต่างๆกัน ปัญหานี้ได้รับการแก้ไขในช่วงแรกๆโดยการถ่ายจากหลายๆ มุมรอบตัวคนไข้ คือ ด้านหน้า ด้านหลัง ด้านข้างซ้าย-ขวา และแนวเฉียง เป็นต้น จากนั้นผู้อ่านผลก็จะนำภาพที่ได้ไปประเมินว่าภาพสามมิติจริงๆ แล้วควรเป็นอย่างไร ซึ่งทำได้ยากมากในกรณีของสารเภสัชรังสีที่มีการกระจายตัวอย่างสลับซับซ้อน ดังนั้นจึงได้เกิดวิธีการที่เรียกว่า Tomography ซึ่งวิธีการนี้เป็นการวัดอวัยวะตามแนวขวางของลำตัวรอบลำตัวเป็นชิ้นบางๆ ชิ้นละ 1-2 ซม. หลายๆ มุม ข้อมูลที่ได้จะถูกรวบรวมและแก้ไขค่าความแรงรังสีที่ลดลงเนื่องจากผ่านเนื้อเยื่อออกมาให้มีค่าถูกต้องด้วยคอมพิวเตอร์ แล้วนำไปสร้างภาพใหม่ให้ได้ภาพที่ไม่มีการรบกวนจากชิ้นอื่นๆ เข้ามาเกี่ยวข้อง ซึ่งจะสามารถเรียกภาพออกมาดูได้ทั้งภาพเต็มของอวัยวะหรือเฉพาะส่วนใดส่วนหนึ่ง ทำให้ทราบว่าเนื้อเยื่อที่ผิดปกติอยู่ที่ส่วนใดของอวัยวะนั้น เครื่องมือที่ใช้มีดังนี้คือ Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) และ Position Emission Tomography (PET)

2.3 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) เป็นการวัดเรดิโอนิวไคลด์ที่สลายตัวให้รังสีแกมมา โดยมี collimator ติดอยู่กับหัววัดรังสี อาศัยเทคนิคการวัดโฟตอนเดี่ยว (Single Photon Counting, SPC) โดยการวัดจากด้านตรงข้ามกันแล้วนำมาเฉลี่ยเพื่อลดอิทธิพลของ collimator และของเนื้อเยื่อที่ทำให้จำนวนนับรังสีต่ำลง จากความจริงที่ว่าต้นกำเนิดรังสีที่อยู่ใกล้กับหัววัดเมื่อทำการวัดที่ด้านหนึ่งจะอยู่ไกลจากหัววัดเมื่อทำการวัดในด้านตรงข้าม ด้วยการแก้ไขค่าของผลเหล่านี้จากค่าของแนวเส้นจำนวนนับรังสีที่วัดได้กับแก้ไขค่าจำนวนนับรังสีที่น้อยลงเนื่องจากเดินทางผ่านเนื้อเยื่อออกมาให้ถูกต้อง

เครื่อง SPECT เครื่องแรกสร้างโดย Kuhl ในปีค.ศ. 1960 ใช้สำหรับทำภาพถ่ายรังสีของสมอง โดยจัดวัดหัววัด NaI (Tl) เป็นสี่ชุดในแนวสี่เหลี่ยมจัตุรัสรอบศีรษะของผู้ป่วย แล้วเลื่อนไปวัดในแนวอื่นๆ เป็นมุมเพิ่มขึ้นครั้งละ 7.5 องศา เครื่องรุ่นอื่นๆ จะใช้หัววัดของ Camma Camera ที่ยึดติดกับแกนเหล็กที่หมุนไปได้รอบตัวคนไข้ หรือให้หัววัดอยู่กับที่แล้วให้เตียงวางผู้ป่วยหมุนได้โดยรอบด้านหน้าหัววัด

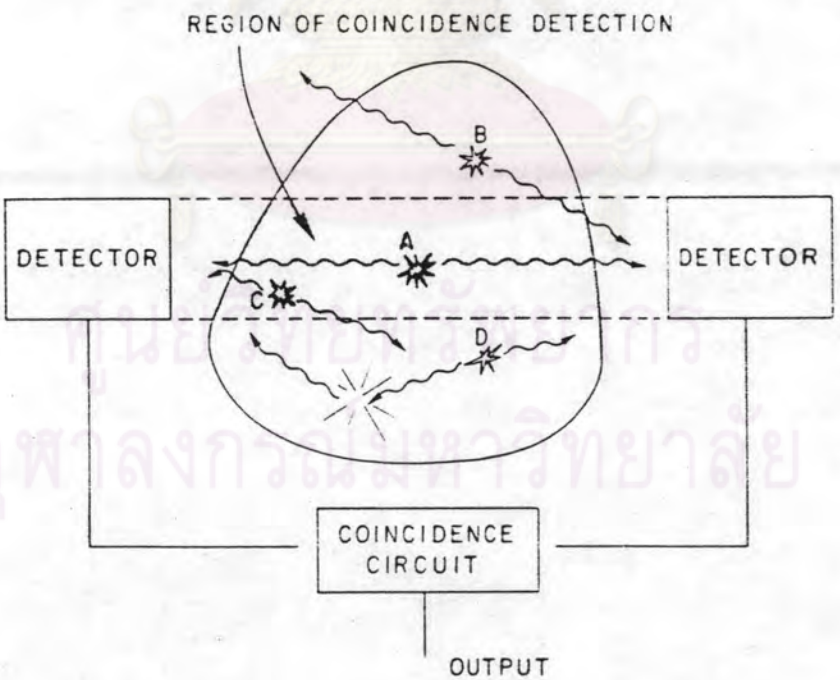
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 10 แสดงภาพรังสีของหัวใจโดยใช้หลักการถ่ายภาพตัดขวาง ด้วย SPECT (ภาพบน) แสดงภาพตัดตามยาวของหัวใจ (ภาพล่าง) แสดงภาพตัดตามขวางของหัวใจ (18)

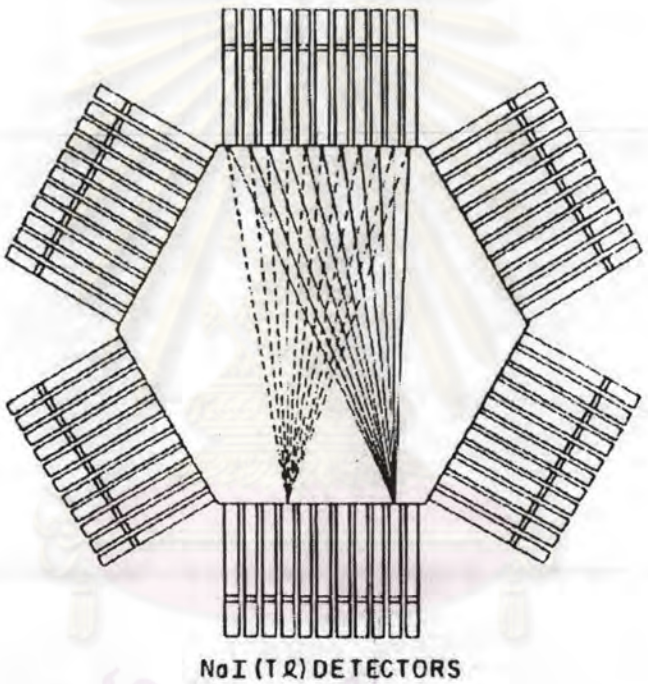
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.4 Position Emission Tomography (PET) เป็นเครื่องที่ใช้ถ่ายถาพเรดิโอนิวไคลด์ที่สลายตัวให้โพสิตรอน โดยใช้เทคนิคการตรวจนับแบบ Annihilation Coincident Detection (ACD) กล่าวคือ เมื่อโพสิตรอนเคลื่อนที่ออกจากต้นกำเนิดรังสีได้ระยะหนึ่ง (ประมาณ 2-3 ซม.) มันจะจับกับอิเลคตรอนซึ่งมีอยู่ทั่วไปเกิดปฏิกิริยา Annihilation ผลคือ ได้คู่รังสีแกมมาที่เรียกว่า Annihilation Photon ที่มีพลังงานตัวละ 511 keV เคลื่อนที่ออกไปในทิศทางตรงข้ามกัน (ทำมุม 180 องศาซึ่งกันและกัน) ด้วยหลักการที่ว่า Annihilition Photon ที่เกิดจากโพสิตรอนตัวเดียวกันจะต้องเดินทางถึงหัววัดที่อยู่ตรงข้ามกันได้ในเวลาพร้อมๆกัน ระบบการวัดของ ACD จะมีหัววัดเป็นคู่ๆ วางในแนวตรงข้ามกันของผู้ป่วย ผลที่ได้จะถูกป้อนเข้าระบบ coincidence ซึ่งจะให้สัญญาณออกไปต่อเมื่อสัญญาณที่เข้ามานั้นเข้ามาพร้อมๆ กันจากหัววัดทั้งสองที่อยู่ตรงข้ามกัน ระบบ ACD นี้มีความไวต่อ Annihilation ที่เกิดในแนวทรงกระบอกแคบๆ ระหว่างหัววัดทั้งสองเท่านั้นจึงให้ Ray-Path ที่ดีเป็น collimator โดยตัวของมันเอง (Electronic Collimator) คือไม่ต้องใช้ collimator แต่ระบบของการทำงานจะจำกัดแนวให้รังสีพุ่งไปในแนวเดียวกันเท่านั้นที่ได้รับการตรวจนับ แต่ยังคงต้องแก้ไขค่าปริมาณรังสีที่ลดลงเนื่องจากเคลื่อนที่ผ่านเนื้อเยื่อ ซึ่งทำได้โดยวิธีการเดียวกับ SPECT เครื่องโพสิตรอนเครื่องแรกสร้างขึ้นในทศวรรษ 1970



รูปที่ 11 แสดงการจัดเครื่องวัดในระบบ Annihilation Coincidence (17)

เทคนิค ACD ยังนำไปใช้ใน Multiple-coincidenet scheme ระหว่างชุดของหัววัด (ภาพที่12) โดยจัดชุดของหัววัด NaI(Tl) เรียงอยู่ 6 ฝั่ง ฝั่งละ 11 หัววัด เป็นรูปหกเหลี่ยม หัววัด 11 อันของแต่ละแนวจะทำงานในลักษณะ coincident กับอีก 11 อันที่อยู่ตรงข้าม ดังนั้นจะทำให้เกิดแนวเส้นจำนวนนับรังสีขึ้น 121 (11x11) Ray-Path รวม Ray-Path ระหว่างคู่ของแต่ละชุดทั้งหมดแล้วจะได้ 363 Ray-Path และยังมี Ray-Path ที่เกิดจากการขยับเลื่อนชุดของหัววัดไปทีละ 5 องศาอีกด้วย ระบบ ACD ในอดีตส่วนใหญ่จะใช้หัววัด NaI(Tl) และมีการเปลี่ยนมาใช้ Bismuth Germanate มากขึ้น เพราะมีประสิทธิภาพในการวัดรังสีแกมมาที่มีพลังงาน 511 keV. ที่เกิดจากโพสิตรอน



รูปที่ 12 แสดงการจัดหัววัดแบบ Multiple-coincident Scheme (17)

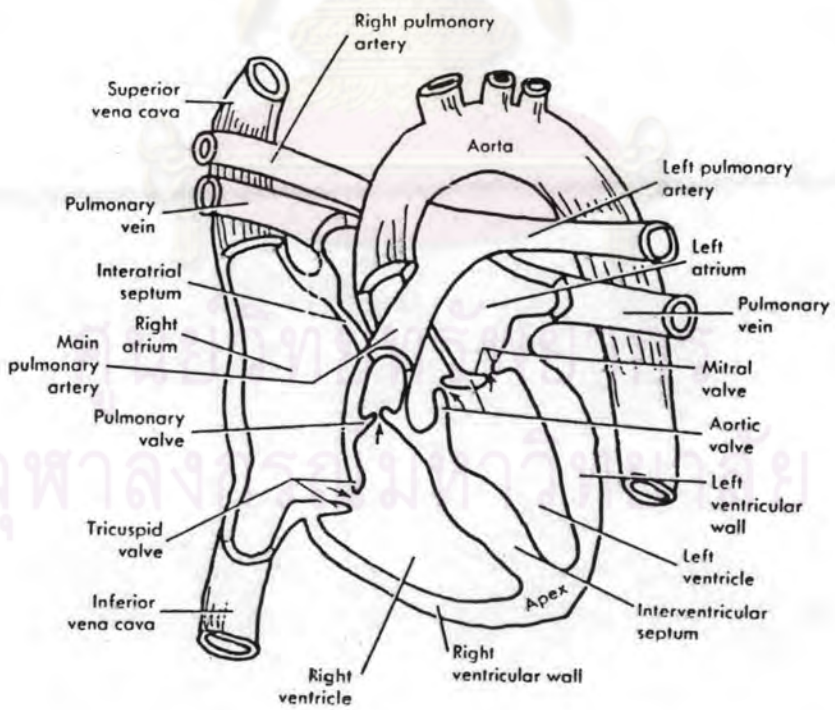
PET เป็นเครื่องมือที่น่าสนใจที่สุดในการศึกษาปริมาณกระบวนการเคมีของสารใน metabolic และยาอีกหลายชนิดที่ติดฉลากด้วยเรดิโอนิวไคลด์ที่สลายตัวให้โพสิตรอน เช่น ^{11}C ^{13}N ^{15}O และ ^{18}F แต่เรดิโอนิวไคลด์เหล่านี้มีอายุสั้น และผลิตได้จากเครื่องไซโคลตรอน (Cyclotron) ซึ่งมีราคาแพง จำเป็นต้องใช้ในบริเวณที่เป็นแหล่งผลิต ประโยชน์ของเทคนิคนี้ในทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์จึงยังคงอยู่ในวงแคบ อย่างไรก็ตามเทคนิคนี้เป็นเทคนิคที่ให้ผลแน่นอนในการที่ชี้ให้เห็นชัดถึงกลไกของสรีระของร่างกายในสภาพปกติ หรือ ป่วยไข้

การตรวจหัวใจและหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจด้วยเทคนิคทางนิวเคลียร์

1. กายวิภาคและหน้าที่ของหัวใจ

หัวใจเป็นอวัยวะที่ประกอบด้วยกล้ามเนื้อภายในกลวง หนักประมาณ 300 กรัม ตั้งอยู่ในช่องอกระหว่างปอดทั้งสองข้างค่อนไปทางซ้าย โดยมียอด (Apex) ของหัวใจชี้ไปทางซ้ายและชี้ลงล่างเล็กน้อย หัวใจทำหน้าที่เปรียบเสมือนกับปั๊ม 2 ตัว ทำงานพร้อมกันโดยส่วนหนึ่งทำหน้าที่ฉีดเลือดที่ฟอกแล้ว (มีออกซิเจนสูง) ส่งไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายเพื่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนทั่วร่างกาย (Systemic circulation) อีกส่วนหนึ่งจะทำหน้าที่ส่งเลือดที่ใช้แล้ว (มีออกซิเจนต่ำ) ไปฟอกที่ปอด (Pulmonary circulation) หัวใจไม่ได้รับออกซิเจนและอาหารจากเลือดที่ผ่านห้องหัวใจโดยตรง แต่ได้รับอาหารและออกซิเจนจากหลอดเลือดโคโรนารีที่แยกแขนงออกมาจากหลอดเลือดใหญ่เออร์ตา

โครงสร้างของหัวใจแบ่งเป็น 3 ส่วนสำคัญคือ ส่วนของกล้ามเนื้อซึ่งหดตัวและสูบฉีดโลหิต ส่วนของลิ้นหัวใจซึ่งเป็นทางผ่านของเลือดเข้าสู่หัวใจและออกจากห้องหัวใจ และส่วนของหลอดเลือดโคโรนารีที่นำออกซิเจนและอาหารมาเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ



รูปที่ 13 แสดงโครงสร้างของหัวใจ (18)

หัวใจประกอบด้วยห้อง 4 ห้องซึ่งมีหน้าที่ คือ

ห้องบนซ้าย (Left atrium) ทำหน้าที่รับเลือดที่ฟอกแล้ว (เลือดแดง มีออกซิเจนสูง) จากปอดทางเส้นเลือดพัลโมนารีเวน (Pulmonary vein)

ห้องล่างซ้าย (Left ventricle) รับเลือดแดงจากหัวใจห้องบนซ้ายแล้วส่งเลือดเข้าสู่เส้นเลือดเอออร์ตา (Aorta) ไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกาย

ห้องบนขวา (Right atrium) ทำหน้าที่รับเลือดที่ใช้แล้ว (เลือดดำ มีออกซิเจนต่ำ) จากเส้นเลือดเวนาคาวา (Vena cava)

ห้องล่างขวา (Right ventricle) รับเลือดดำจากห้องหัวใจห้องบนขวาแล้วส่งเลือดผ่านเส้นเลือดพัลโมนารี อาร์เทอรี (Pulmonary artery) ไปฟอกที่ปอดเพื่อให้เป็นเลือดแดงอีกครั้งหนึ่ง

ผนังของหัวใจเป็นกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardium) ซึ่งจะถูกหุ้มด้วยเยื่อหุ้มหัวใจ (Epicardium) ทางด้านนอก ส่วนด้านในจะถูกบุด้วยเยื่อบุหัวใจ (Edocardium) โดยที่หัวใจห้องล่างจะมีขนาดใหญ่กว่าหัวใจห้องบนเพราะหัวใจห้องล่างทำงานมากกว่าหัวใจห้องบน โดยเฉพาะหัวใจห้องล่างซ้ายจะมีผนังหนามากเพราะต้องบีบตัวเพื่อให้เลือดไหลไปตามเส้นเลือดทั่วร่างกาย

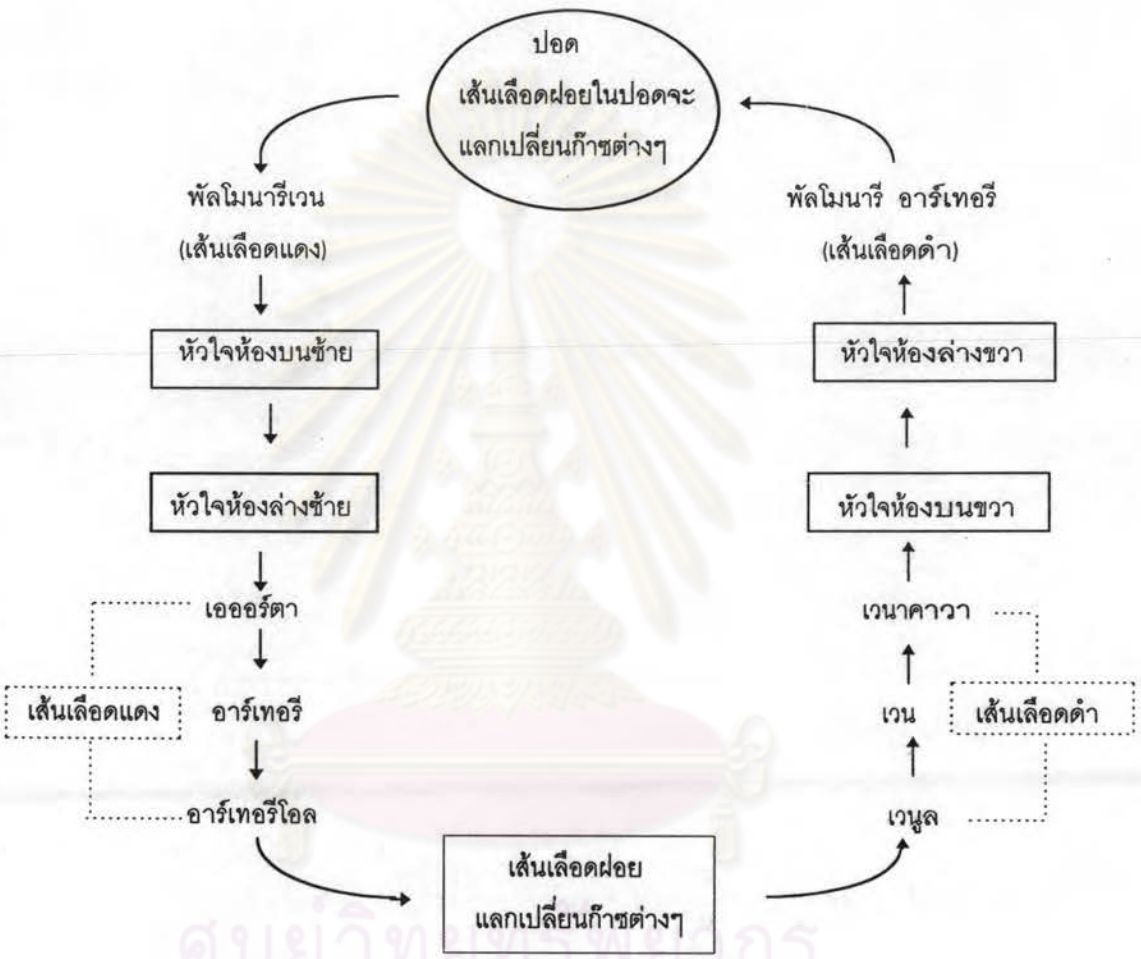
ลิ้นหัวใจ ทำหน้าที่ในการปิดเปิดให้กระแสเลือดวิ่งไปในทิศทางเดียว ลิ้นหัวใจมีอยู่ 4 ชุด ซึ่ง 2 ชุดแรกเป็นพวก Cuspid valve อยู่ในหัวใจทำหน้าที่กั้นระหว่างหัวใจห้องบนและหัวใจห้องล่าง ซึ่งประกอบด้วย Tricuspid valve กั้นระหว่างหัวใจห้องบนขวากับหัวใจห้องล่างขวา และ Bicuspid valve หรือมักเรียกว่า Mitral valve กั้นระหว่างหัวใจห้องบนซ้ายกับหัวใจห้องล่างซ้าย ส่วนอีก 2 ชุดเป็น Semilunar valve ซึ่งอยู่ที่เส้นเลือดพัลโมนารี อาร์ทอรี (Pulmonary artery) และ เอออร์ตา (Aorta)

2. <u>การไหลเวียนของเลือดผ่านหัวใจ</u>

เลือดดำเป็นเลือดที่มีออกซิเจนต่ำจะเข้าสู่หัวใจห้องบนขวาโดยเส้นเลือดเวนา-คาวา เมื่อหัวใจห้องบนทั้งสองบีบตัวเลือดดำนี้จะไหลผ่านลิ้นไตรคัสปิก (Tricuspid valve) ลงสู่หัวใจห้องล่างขวา เมื่อหัวใจห้องล่างทั้งสองบีบตัวเลือดดำจะไหลออกทาง Pulmonary trunk แยกไป Pulmonary artery ซ้ายและขวาไปยังปอดเพื่อรับออกซิเจนจากปอดและส่งถ่ายคาร์บอนไดออกไซด์ทำให้เลือดดำกลายเป็นเลือดแดงที่มีออกซิเจนสูง จากนั้นจะไหลกลับเข้าสู่หัวใจโดยเส้นเลือดพัลโมนารีเวนซ้ายและขวาเข้าสู่หัวใจห้องบนซ้าย เมื่อหัวใจห้องบนบีบตัวเลือดจะไหลผ่านลิ้นไบคัสปิก (Bicuspid valve) ลงสู่หัวใจห้องล่างซ้าย ต่อมาเมื่อหัวใจห้องล่างบีบตัวเลือดจะไหลผ่านลิ้นเอออร์ติก (Aortic valve) เข้าสู่เส้นเลือดแดงใหญ่เออร์ตาไปเลี้ยงเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกายรวมทั้งตัวหัวใจเอง โดยผ่านหลอดเลือดแดง ออกซิเจนที่ได้รับมาใหม่ในหลอดเลือดแดงจะแลกเปลี่ยนกับ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คาร์บอนไดออกไซด์ที่เป็นของเสียจากระบบการเผาผลาญอาหาร เลือดนี้จะถูกนำกลับไปยังหัวใจห้องบนขวาและเริ่มวงจรเดิมอีก



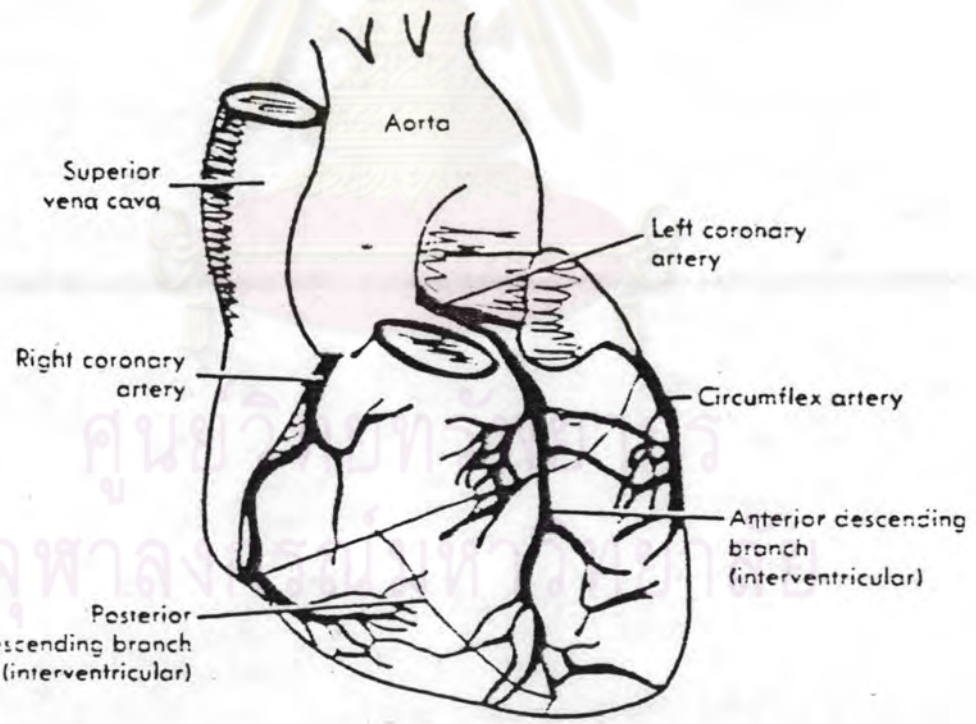
รูปที่ 14 แสดงการไหลเวียนของเลือด ซึ่งมีลักษณะการไหลทางเดียวตลอดและเป็นวงจรเชื่อมต่อกัน

ปริมาณเลือดที่หัวใจสูบฉีดไม่เท่ากันในแต่ละชั่วโมง ขณะที่เราพักผ่อนหรืออยู่เฉยๆ หัวใจจะสูบฉีดเลือดประมาณ 75-120 มิลลิลิตรในแต่ละครั้ง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. <u>หลอดเลือดแดงโคโรนารี</u> (Coronary artery)

หลอดเลือดแดงโคโรนารีเป็นหลอดเลือดที่นำเลือดมาเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจนั้นประกอบด้วย 2 แขนงใหญ่ คือ หลอดเลือดแดงโคโรนารีขวา (Right Coronary Artery ; RCA) และหลอดเลือดแดงโคโรนารีซ้าย (Left Coronary Artery ; LCA) ซึ่งจะแยกแขนงไปยังผิวนอกของหัวใจทั่วไป (รูปที่15) หลอดเลือดฝอยที่แยกออกจากหลอดเลือดแขนงเหล่านี้อีกทีจะแทรกตัวเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจภายหลังที่หลอดเลือดเหล่านี้นำออกซิเจนไปให้กล้ามเนื้อหัวใจแล้วก็จะรับเอาคาร์บอนไดออกไซด์และของเสียจากกล้ามเนื้อหัวใจไหลกลับหัวใจห้องขวา จากหัวใจเลือดจะไหลไปยังปอดเพื่อรับออกซิเจนใหม่ หากหลอดเลือดแดงโคโรนารีนี้เกิดความผิดปกติ เช่น เกิดการอุดตันโดยกระบวนการแข็งตัวของหลอดเลือดทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบริเวณนั้นได้รับเลือดมาเลี้ยงน้อยลงก็จะทำให้เกิดอาการเจ็บหน้าอกขึ้น และถ้าหากกล้ามเนื้อหัวใจยังขาดเลือดต่อไปจะทำให้มีอาการรุนแรงขึ้นจนกระทั่งกล้ามเนื้อหัวใจตายได้เช่นกัน



รูปที่ 15 แสดงหลอดเลือดโคโรนารี (18)

4. โรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจุบันโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญ ซึ่งสามารถแบ่งตามพยาธิสรีรภาพของปัญหาเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดออกเป็น 4 พวกใหญ่ ๆ คือ

4.1 โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease) เป็นโรคที่เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอต่อความต้องการ ทั้งนี้เนื่องจากเกิดโรคที่หลอดเลือดโคโรนารี เช่น atherosclerotic coronary artery disease และ nonatherosclerotic coronary artery disease เป็นต้น

4.2 โรคของลิ้นหัวใจ (Valvular heart disease) ความผิดปกติของลิ้นหัวใจจะเป็นแบบตีบหรือแบบรั่ว หรืออาจเป็นแบบทั้งตีบและรั่ว โรคของลิ้นหัวใจที่พบได้แก่ ลิ้นไมตรัลตีบ ลิ้นไมตรัลรั่ว ลิ้นเอออร์ต้าตีบ ลิ้นเอออร์ต้ารั่ว ลิ้นไตรคัสปิกตีบ ลิ้นไตรคัสปิกรั่ว และลิ้นพัลโมนารีตีบเป็นต้น

4.3 หัวใจวาย (Congestive heart failure) เป็นภาวะที่หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกายได้อย่างเพียงพอกับความต้องการของร่างกายขณะพัก ภาวะหัวใจวายเป็นผลสุดท้ายของโรคหัวใจและหลอดเลือดทุกชนิด ซึ่งเกิดจากหัวใจต้องทำงานมากขึ้นจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคของลิ้นหัวใจรั่วหรือตีบและโรคความดันเลือดสูงเป็นต้น

4.4 โรคความดันเลือดสูง (Hypertension) ความดันสูงหมายถึงการมีความดันซีสโตลิกมากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท และความดันไดแอสโตลิกมากกว่า 95 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งความดันที่สูงกว่าปกติเกิดขึ้นเนื่องจากหัวใจต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อเอาชนะความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่สูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ตีบตัน และถ้าหากภาวะนี้ดำเนินไปเรื่อยๆก็จะก่อให้เกิดผลเสียหายต่อหัวใจและหลอดเลือดโดยหัวใจจะมีขนาดโตขึ้นและล้มเหลวในที่สุด

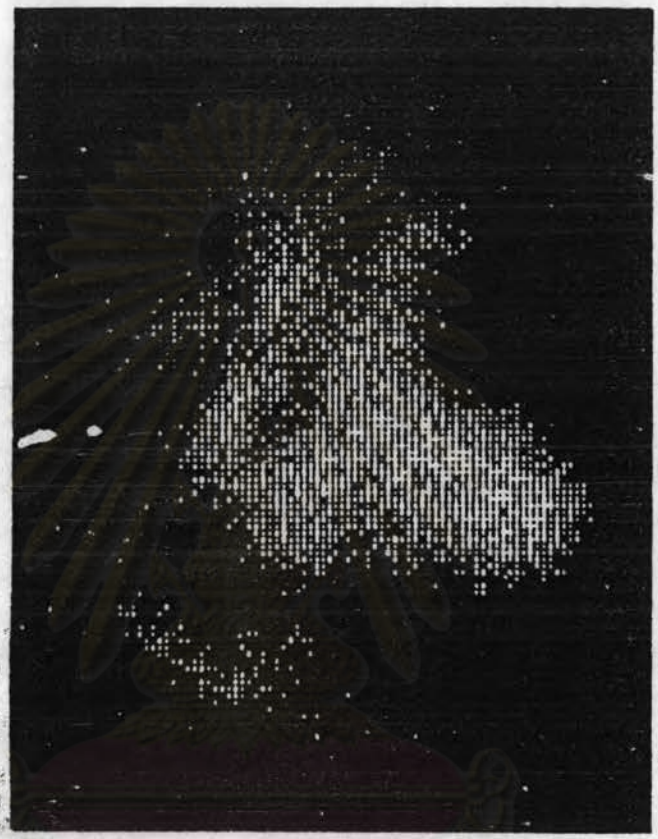
5. เทคนิคการตรวจหัวใจและหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจโดยใช้สารไอโซโทปรังสี

ในปี พศ. 2510 มีผู้เริ่มนำสารไอโซโทปรังสีมาใช้ประกอบการวินิจฉัยโรคหัวใจในคน โดยนำ Radioiodinated human serum albumin (^{131}I RISA) มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ หลังจากนั้นก็ได้มีการนำเอาเทคนิคใหม่ๆ หลายอย่างมาประยุกต์ใช้ เพื่อทำการศึกษาเยื่อหุ้มหัวใจ, หัวใจแต่ละห้อง, หลอดเลือดใหญ่และรวมทั้งกล้ามเนื้อหัวใจด้วย

การตรวจวินิจฉัยหัวใจและหลอดเลือดด้วยสารไอโซโทปรังสีแบ่งเป็น 4 ประเภท (18) คือ

5.1. Blood pool imaging วิธีนี้สามารถตรวจหา ejection fraction, cardiac output, cardiac index และ left to right shunt ทำโดยการฉีดสารเภสัชรังสีที่สลายตัวให้รังสีแกมมา

(gamma-ray emitting isotope) เข้าหลอดเลือดจากนั้นใช้กล้องถ่ายภาพ ภาพที่ได้จะเป็น blood pool ในห้องหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งอาจถ่ายออกมาเป็นรูป (รูปที่16) หรืออาจบันทึกใส่วีดีโอเพื่อศึกษาการไหลเวียนของเลือด สารเภสัชรังสีที่ใช้ในกรณีนี้ เช่น ^{99m}Tc-labeled red blood cells



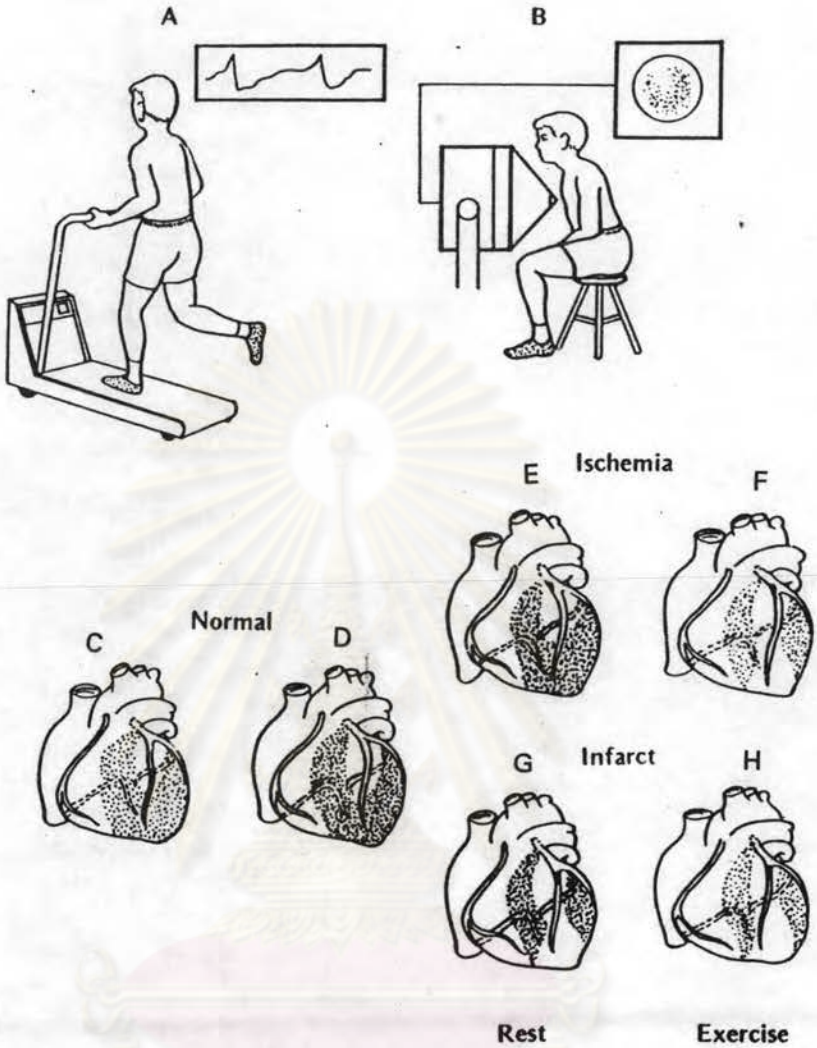
รูปที่16 แสดงภาพหัวใจและหลอดเลือดถ่ายด้วยกล้องถ่ายภาพรังสีแกมมาหลังจากฉีดสารเภสัชรังสีจุดขาวๆเกิดจากรังสีแกมมาที่อยู่ภายในหัวใจและหลอดเลือด (18)

5.2 Myocardial infarction imaging ในรายที่กล้ามเนื้อหัวใจตายที่บริเวณนี้จะจับสารเภสัชรังสีเช่น ^{99m}Tc-Pyrophosphate มากขึ้นทำให้บริเวณนี้มีภาพของสารกัมมันตภาพรังสีเข้มที่เรียกว่า Hot spot ซึ่งสามารถพิสูจน์และหาขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลันได้

A B

รูปที่ 17 แสดงภาพถ่ายรังสีของหัวใจหลังฉีด ^{99m}Tc-Pyrophosphate
A ภาพถ่ายรังสีของหัวใจปกติถ่ายในตำแหน่ง Anterior
B ภาพถ่ายรังสีของหัวใจที่ผิดปกติถ่ายในตำแหน่ง Anterior (18)

5.3 Myocardial perfusion imaging ใช้ตรวจวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หลักการตรวจคือ ในภาวะที่มีการไหลเวียนของเลือดปกติภายหลังฉีดสารเภสัชรังสีเข้าหลอดเลือดดำ เมื่อสารนี้ผ่านหลอดเลือดโคโรนารีและหลอดเลือดฝอยที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ สารนี้จะถูกจับไว้ที่กล้ามเนื้อหัวใจ ถ้าหากหลอดเลือดที่เลี้ยงหัวใจปกติสารเภสัชรังสีจะกระจายตัวอยู่ทั่วกล้ามเนื้อหัวใจอย่างสม่ำเสมอขณะที่พัก และเมื่อฉีดสารเภสัชรังสีซ้ำอีกครั้งหนึ่งหลังออกกำลังกายเต็มที่จะพบว่าการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีที่กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นและยังสม่ำเสมอ ถ้าหากมีการไหลเวียนของเลือดที่ผิดปกติการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีอาจปกติในขณะพัก แต่เมื่อฉีดสารเภสัชรังสีหลังออกกำลังกายเต็มที่กล้ามเนื้อหัวใจบางบริเวณจะขาดเลือดเลี้ยง ภาพกัมมันตรังสีในบริเวณที่ขาดเลือดไปเลี้ยงหรือมีหลอดเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอจะลดลง



รูปที่18 แสดงการถ่ายภาพรังสีและภาพรังสีของหัวใจหลังใช้สารไอโซโทปรังสีประเภท Myocardial perfusion agent

AและB ภาพแสดงการทดสอบหัวใจด้วยการออกกำลังโดยทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจถ่ายภาพด้วยกล้องถ่ายภาพรังสีแกมมาก่อนและหลังการออกกำลังกาย

CและDภาพรังสีแกมมาหัวใจในรายปกติจะเห็นว่าหลังออกกำลังกาย(D) การกระจายตัวของรังสีแกมมาเข้มข้นขึ้นกว่าก่อนออกกำลังกาย(C)

EและFในภาวะหัวใจขาดเลือดที่ภาพรังสีแกมมาหัวใจปกติก่อนออกกำลัง(E) แต่จะปรากฏน้อยในบริเวณขาดเลือดเลี้ยง(F)

GและHแสดงภาพรังสีแกมมาหัวใจในรายที่กล้ามเนื้อหัวใจตายจะแสดงบริเวณขาดเลือดเลี้ยงทั้งก่อน(G)และหลังการออกกำลัง (H) (19)

สารเภสัชรังสีที่ใช้ตรวจหัวใจประเภทนี้บางทีเรียกว่า Cold spot agent ด้วยเหตุที่ว่ากัมมันตภาพรังสีของสารเหล่านี้จะปรากฏอยู่น้อยในบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด Cold spot agents ที่สามารถนำมาใช้แบ่งเป็น 3 ประเภทคือ

1.) Radioactive potassium and potassium analogue

2.) Radioactive iodinated fatty acids

3.) Radioactive particles

แต่ที่ใช้กันมากเพราะให้ผลที่ดีคือพวก potassium analogue เช่น ^{201}Tl และ ^{99m}Tc-MIBI ซึ่งมีประจุ +1 เช่นเดียวกับ K^+ และสารประกอบของเทคนีเชียม-99เอ็ม อีกชนิดหนึ่งซึ่งมีคุณสมบัติเป็นกลางคือ ^{99m}Tc-Teboroxime

5.4 Myocardial metabolism imaging เป็นการศึกษา metabolism ของหัวใจ ซึ่งสารเภสัชรังสีที่ใช้ในกรณีนี้เช่น ^{123}I-fatty acids หรือพวกสารเภสัชรังสีที่ให้โปสิตรอน (positron emitting radiopharmaceutical) เช่น ^{14}C-labeled fatty acids หรือ ^{18}F-fluorodeoxyglucose

สารเภสัชรังสี (Radiopharmaceutical)

สารเภสัชรังสี คือ สารประกอบของสารไอโซโทปรังสี หรือ ยาที่นำมาติดฉลากด้วยสารไอโซโทปรังสี ซึ่งในปัจจุบันได้นำมาใช้ทางด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โดยใช้ทั้งในการบำบัดรักษาและวินิจฉัยหาสมมุติฐานของโรค

1. คุณสมบัติของสารไอโซโทปรังสีที่ใช้เป็นสารเภสัชรังสี

คุณสมบัติของสารไอโซโทปรังสีที่ใช้เป็นสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมในการตรวจวินิจฉัยในทางคลีนิคมีดังนี้คือ

1.1 สลายตัวให้รังสีแกมมาอย่างเดียว ไม่ให้รังสีแอลฟาและเบตา เพราะรังสีแอลฟาและเบตาเป็นตัวเพิ่มปริมาณรังสีที่ได้รับ

1.2 รังสีแกมมาที่ให้ต้องมีพลังงานอยู่ในช่วง 0.1 - 0.4 MeV เพราะเป็นพลังงานที่พอเหมาะสำหรับหัววัดของเครื่องมือเวชศาสตร์นิวเคลียร์

1.3 มีครึ่งชีวิตที่เหมาะสม คือถ้าครึ่งชีวิตสั้นไปจะทำให้การตรวจวินิจฉัยไม่ดี แต่ถ้ายาวเกินไปก็จะทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีสูง

1.4 สะดวกต่อการใช้งาน และราคาถูก

2. <u>คุณสมบัติของสารที่นำมาจับกับไอโซโทปรังสีเพื่อใช้เป็นสารเภสัชรังสี</u>

2.1 มีความสามารถเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ดี

2.2 มีความเฉพาะเจาะจงกับอวัยวะเป้าหมายสูง

2.3 เป็นสารประกอบหรือลิแกนด์ที่สามารถจับตัวกับสารไอโซโทปรังสีที่เหมาะสมได้ง่าย

3. <u>การสะสมของสารเภสัชรังสีในอวัยวะเป้าหมาย</u>

เมื่อฉีดสารเภสัชรังสีเข้าไปในร่างกาย สารเภสัชรังสีจะเคลื่อนที่ไปสะสมยังอวัยวะเป้าหมาย (Target organ) 2 ลักษณะคือ

3.1 <u>การสะสมของสารเภสัชรังสีที่อวัยวะเป้าหมายในส่วนที่ผิดปกติ</u> (Direct localization) การวินิจฉัยดูจากบริเวณที่มีการสะสมของรังสีมาก (Hot area) ว่าเป็นบริเวณที่ผิดปกติ ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีที่มีการสะสมแบบนี้ ได้แก่ ^{99m}Tc-Sodiumpertechnetate หรือ ^{99m}Tc-Glucoheptonate

3.2 <u>การสะสมของสารเภสัชรังสีที่อวัยวะเป้าหมายในส่วนที่ปกติ</u> (Indirect localization) ซึ่งทำให้เห็นว่าส่วนที่ปกติมีการสะสมของรังสี ส่วนบริเวณที่ผิดปกติจะไม่มีการสะสมของรังสี (Cold area) เป็นบริเวณที่เกิดโรค ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีที่มีการสะสมแบบนี้ ได้แก่ ^{99m}Tc-Sulfer colloid ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคตับ

4. <u>กลไกการเคลื่อนที่ของสารเภสัชรังสี</u>

หลังจากฉีดสารเภสัชรังสีเข้าไปในร่างกาย สารเภสัชรังสีจะเคลื่อนที่ไปสะสมยังอวัยวะเป้าหมายด้วยกลไกต่างๆ กันคือ

4.1 <u>Active transport</u> คือ กลไกที่มีการเคลื่อนที่ของสารบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารสูงกว่า เช่น การเคลื่อนที่ของไอโอไดด์ออออน (I^-) ไปยังต่อมธัยรอยด์

4.2 <u>กลไกการจับกิน</u> (Phagocytosis) กลไกนี้จะเกิดกับสารที่เป็นอนุภาคขนาด 0.1-1 ไมครอนจะถูกจับกินโดยระบบเรติคูโลเอ็นโดธีเรียล (Reticulo Endothelail System,RES) ระบบนี้มีมากในตับและม้าม มีอยู่ส่วนน้อยในไขกระดูก ดังนั้นหากคนไข้ได้รับสารเภสัชรังสีที่มีลักษณะเป็นอนุภาคดังกล่าวข้างต้น RES ที่ปกติในตับและม้ามจะจับอนุภาคนั้นกิน

4.3 <u>กลไกการอุดตันที่เส้นเลือดฝอย</u> (Capillary blocking) เนื่องจากเส้นเลือดฝอยมีขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 7-10 ไมครอน ดังนั้นเมื่อฉีดสารเภสัชรังสีที่มีขนาดโตกว่า

10 ไมครอนเข้าไปตามเส้นเลือด สารนั้นจะถูกกักไว้ที่เส้นเลือดฝอยบริเวณปอดเป็นแห่งแรก เนื่องจากปอดเป็นอวัยวะที่มีเส้นเลือดฝอยกระจายอยู่อย่างหนาแน่น และเมื่อสารเภสัชรังสีกระจายอยู่ทั่วปอด ก็จะสามารถถ่ายภาพปอดออกมาดูได้ว่าบริเวณใดบ้างของปอดมีการไหลเวียนของเลือดผิดปกติ ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีชนิดนี้คือ ^{99m}Tc-Macroaggregrate Albumin (^{99m}Tc-MAA) หรือ ^{99m}Tc-Human Serum Albumin Microsphere (^{99m}Tc-HAM)

4.4 <u>กลไกการแยกเซลล์</u> (Cell sequestration) ม้ามมีหน้าที่จับแยกเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ตายแล้วหรือที่เสื่อมคุณภาพในการทำงาน ดังนั้นถ้านำเม็ดเลือดแดงบางส่วนมาทำให้เสื่อมคุณภาพลงโดยใช้ความร้อนหรือสารเคมีที่เหมาะสม แล้วติดฉลากด้วยสารรังสี จากนั้นนำมาฉีดเข้าร่างกาย ม้ามจะทำหน้าที่จับเซลล์ที่เสื่อมคุณภาพไว้ จึงถ่ายภาพและตรวจการทำงานของม้ามได้ ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีประเภทนี้คือ ^{99m}Tc-Damage red blood cell

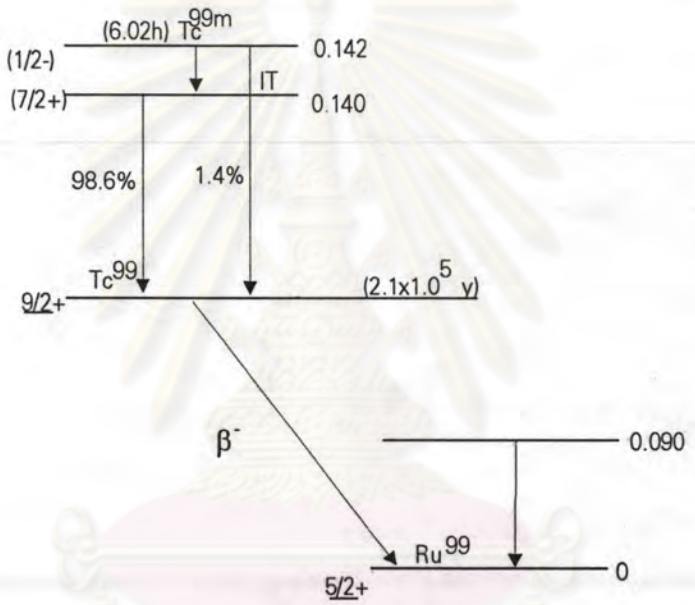
4.5 <u>Compartmental localization</u> ได้แก่การสะสมของยาในเนื้อเยื่อบริเวณที่ให้ยาเข้าไป หรือในของเหลวในร่างกาย (Body fluid) ที่เวลาต่างๆ กัน เช่น ในช่องปาก, ระบบทางเดินอาหาร, ระบบหมุนเวียนโลหิต, ระบบน้ำเหลือง เป็นต้น ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีประเภทนี้คือ โปรตีนที่ติดฉลากด้วย ^{99m}Tc หรือ ^{131}I หรือ ^{113}In

4.6 <u>กลไกการแลกเปลี่ยนอิออน</u> (Ion exchange) ได้แก่การแลกเปลี่ยนอิออนในสารเภสัชรังสีกับอิออนชนิดเดียวกันที่มีอยู่ในอวัยวะเป้าหมาย อิออนเรดิโอนิวไคล์ในสารเภสัชรังสีจะเข้าไปแทนที่ในขณะที่อิออนที่มีอยู่เดิมเคลื่อนที่ออกไป เช่น การแลกเปลี่ยนอิออนของโลหะอัลคาไลด์และอิออนอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติคล้ายกัน ตัวอย่างของกลไกประเภทนี้ได้แก่การแลกเปลี่ยนโปแตสเซียมอิออนกับสารเภสัชรังสีที่มีความคล้ายกันกับโปรแตสเซียมอิออน (มีอิออนรวม +1 เหมือนกัน) ที่บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งจะเกิดการแลกเปลี่ยนได้เฉพาะเซลล์กล้ามเนื้อที่ปกติเท่านั้น บริเวณที่กล้ามเนื้อตายจะไม่มีการแลกเปลี่ยนอิออน ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีประเภทนี้คือ ^{201}Tl และ ^{99m}Tc-Methoxyisobutyl isonitrile

4.7 <u>การแพร่</u> (Diffusion) เป็นการเคลื่อนที่ของสารจากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำซึ่งใช้ประโยชน์ในการศึกษาสมอง ปกติสารแปลกปลอมต่างๆจะไม่สามารถแพร่ผ่าน Blood Brain Barrior (BBB) เข้าไปยังสมองได้ เว้นแต่เกิดความผิดปกติขึ้นจึงจะยอมให้ผ่านเข้าไปได้ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้สามารถถ่ายภาพรังสีของสมองที่ผิดปกติได้ ตัวอย่างของสารเภสัชรังสีประเภทนี้คือ ^{99m}Tc-Sodium pertechnetate และ ^{99m}Tc-DTPA

5. <u>สารเภสัชรังสีเทคนีเซียม-99เอ็ม</u>

เทคนีเซียม-99เอ็มเป็นสารไอโซโทปรังสีที่นำมาใช้ประโยชน์ทางด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์มากไอโซโทปหนึ่ง ทั้งนี้เนื่องจากมีคุณสมบัติทางนิวเคลียร์ที่เหมาะสมและสามารถหาใช้ได้ง่ายในรูปของ $^{99}Mo/^{99m}Tc$ generator ในราคาถูก ^{99m}Tc สลายตัวให้รังสีแกมมาพลังงาน 140 KeV (98.6%) เป็นพลังงานที่เหมาะสมในการถูก absorbed โดยผลึกของโซเดียมไอโอไดด์บางๆ (Thin NaI(Tl) crystals) ของกล้องถ่ายภาพ ทั้งยังมีครึ่งชีวิตที่ยาวพอที่จะเตรียมเป็นสารเภสัชรังสีชนิดต่างๆ ได้และครึ่งชีวิตของ ^{99m}Tc เพียง 6.02 ชั่วโมงนั้นก็ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับรังสีใน dose สูงเกินไปนัก



รูปที่ 18. แสดงการสลายตัวของเทคนีเซียม-99เอ็ม (20)

^{99m}Tc สลายตัวให้ long-live daughter คือ ^{99}Tc ($t_{1/2}$= 2.1x10^5 y, E=0.292 MeV) ซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อคนไข้ต่ำมากทั้งนี้เนื่องจากคุณสมบัติของ ^{99}Tc ดังต่อไปนี้

1. ^{99}Tc มี biological half life เท่ากับ biological half life ของ ^{99m}Tc คือประมาณ 75 ชั่วโมง และสามารถขับออกจากร่างกายได้หมดภายใน 14 วัน

2. การขจัด ^{99}Tc ออกจากอวัยวะจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกมีการขับออกถึง 80 % โดยขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

3. ปริมาณของ ^{99}Tc ที่เกิดขึ้นหลังจากฉีด ^{99m}Tc 10 มิลลิคูรี มีเพียง 3.3 x 10^6 ไมโครกรัมเท่านั้น

เทคนีเชียมมีออกซิเดชันเสตทหลายค่า คือ ตั้งแต่ -1 ถึง +7 (ตารางที่ 2) จึงสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนโคออร์ดิเนชันกับลิแกนด์ที่เป็นทั้งสารอินทรีย์และอนินทรีย์ได้หลายชนิด(21,22,23) สารประกอบของเทคนีเชียมที่พบและเสถียรมากในสารละลายน้ำ คือ เปอร์เทคนีเตทอิออน (TcO_4^-) โดยที่เทคนีเชียมมีออกซิเดชันเสตท +7 เทคนีเชียมที่ใช้เป็นสารเภสัชรังสีส่วนใหญ่จะมีค่าออกซิเดชันเสตทเป็น Tc(V) , Tc (IV) , Tc(III) และTc(I)

ตารางที่ 2 แสดงออกซิเดชันสเตทของ Tc (21)

Oxidation state	cores
VII	TcO_4^-
VI	TcN^{3+}
V	TcO^{3+} ,tr-TCO_2^- ,$Tc_2O_3^{4+}$,TcN^{2+} , TcS^{3+}
IV	Tc^{4+} , TcP_2^{4+} , $TcO(OH)^+$, $Tc(OH)_2^{2+}$
III	TcP_3^{3+} , Tc^{3+}
II	Tc^{2+}
I	Tc^+ , TcP_6^+ , $Tc(CNR)_6$
0	Tc , Tc_2
-I	Tc^-

เนื่องจากเทคนีเชียมมีออกซิเดชันเสตทหลายค่าดังได้กล่าวแล้ว และการที่จะนำเทคนีเชียมมาจับกับลิแกนด์ให้เป็นสารเภสัชรังสีนั้น เทคนีเชียมที่ใช้จะต้องมีออกซิเดชันสเตทที่เหมาะสม โดยเหตุที่เทคนีเชียม-99เอ็มที่ได้จาก $^{99}Mo/^{99m}Tc$-generator หรือโดยวิธีอื่นๆจะได้สารละลายของเทคนีเชียมที่มีออกซิเดชันเสตท +7 ดังนั้นจึงต้องรีดิวซ์เทคนีเชียมให้อยู่ในออกซิเดชันเสตทที่เหมาะสมก่อนที่จะจับกับลิแกนด์

วิธีการรีดิวซ์เทคนีเชียมมีด้วยกันหลายวิธีเช่น

1. รีดิวซ์ด้วย Ferrous-ascorbate (Tc + $FeCl_3$ + ascorbic acid)
2. รีดิวซ์ด้วย Stannous ion (Sn^{2+})
3. รีดิวซ์ด้วยไฟฟ้า (Electrolysis)

การที่จะนำเทคนีเชียมมารีดิวซ์ให้มีออกซิเดชันที่เหมาะสมก่อนแล้วจึงนำไปจับกับลิแกนด์ภายใต้เทคนิคการเตรียมยาปราศจากเชื้อเป็นเรื่องที่ยุ่งยากและเสียเวลาแก่บุคลากรของหน่วย

งานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ จึงได้มีการคิดวิธีที่จะเตรียมเป็นสารเภสัชสำเร็จรูปขึ้นมา คือเมื่อนำเทคนีเชียมเติมลงไปในสารเภสัชสำเร็จรูปแล้วเขย่าหรือต้มสักระยะก็จะได้สารเภสัชรังสีตามต้องการ ซึ่งในสารเภสัชสำเร็จรูปจะประกอบไปด้วยลิแกนด์ที่ต้องการพร้อมทั้งตัวรีดิวซ์ ดังนั้นสแตนนัสไอออน (Sn^{2+}) จึงเป็นสารที่ใช้สะดวกและนิยมมากที่สุดในการรีดิวซ์เทคนีเชียม

สารเภสัชรังสีของเทคนีเชียม แบ่งออกเป็น 2 ประเภท (24) คือ

1. Technetium-tagged radiopharmaceuticals เป็นสารเภสัชรังสีที่ติดฉลากกับเทคนีเชียม โดยที่การกระจายตัวจะขึ้นอยู่กับชนิดของลิแกนด์ที่ติดอยู่กับเทคนีเชียม นั้นคือโมเลกุลดังเดิม (native molecules) ที่ไม่ติดฉลากกับเทคนีเชียมจะมีการกระจายตัวภายในร่างกายเหมือนกับที่มันติดฉลากด้วยเทคนีเชียมทุกประการ

สารประเภทนี้โดยทั่วไปจะมีน้ำหนักโมเลกุลสูง เช่น โปรตีน อนุภาคขนาดใหญ่ คอลลอยด์ และ เซลล์ สารประกอบติดฉลากเทคนีเชียมประเภทนี้ได้แก่ ^{99m}Tc-Sulfer colloids ใช้ถ่ายภาพ Reticuloendothetial system ของตับ ม้าม ไขกระดูก ^{99m}Tc-Marcroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA) ใช้ศึกษาการแพร่ของปอด สารติดฉลากไอโซโทปกับเม็ดเลือดแดง (^{99m}Tc-RBC) ใช้ถ่ายภาพ blood pool และ ^{99m}Tc ที่ติดฉลากกับแอนติบอดีที่ได้มีการพัฒนาเพื่อถ่ายภาพเซลล์เนื้องอกของ soft tissue ต่างๆ

2. Technetium-essential radiopharmaceuticals ประกอบด้วยสารประกอบเชิงซ้อนแบบโคออร์ดิเนชันขนาดเล็กระหว่างเทคนีเชียมกับลิแกนด์ การกระจายตัวของสารเภสัชรังสีของเทคนีเชียมประเภทนี้จะถูกควบคุมโดยคุณสมบัติทางกายภาพของสารประกอบเชิงซ้อนของเทคนีเชียม การกระจายตัวในร่างกายของสารเภสัชรังสีเหล่านี้จะเปลี่ยนไปตามโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนเทคนีเชียม, ออกซิเดชันเสตทของเทคนีเชียม, หมู่แทนที่ (Functional groups) ของลิแกนด์ และรูปแบบของคอร์ของเทคนีเชียม (Technetium core configuration เช่น monomeric และ polynuclear) สารประเภทนี้ได้แก่ สารประกอบเชิงซ้อนของเทคนีเชียมที่ถ่ายภาพเนื้อเยื่อเช่น ไต ตับ หัวใจ และกระดูก

6. <u>การควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี</u>

การควบคุมคุณภาพ (Quality control) หมายถึง วิถีทางที่ใช้ในการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจได้ว่ายาที่ผลิตออกมาแต่ละครั้งมีคุณสมบัติตามข้อกำหนดของเอกลักษณ์ ความแรง ความบริสุทธิ์ และคุณสมบัติอย่างอื่นๆ ของยานั้นๆ ซึ่งการควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสีจะทำการทดสอบทั้งความบริสุทธิ์ทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์ทางเคมี และ ความบริสุทธิ์ทางด้านเรดิโอนิวไคด์

6.1 <u>การทดสอบความบริสุทธิ์ทางชีวภาพ</u> (Biological purity)

สารเภสัชรังสีใช้ฉีดเข้าทางเส้นเลือดเหมือนยาฉีดปราศจากเชื้อ ดังนั้นในการผลิตจะต้องได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและมาตรฐานที่ดี มีความบริสุทธิ์สูง ไม่มีพิษ ไม่มีสิ่งเจือปน จะต้องผ่านการทดสอบความปราศจากเชื้อ (Sterility test) และความปราศจากสารที่ทำให้เกิดไข้ (Apyrogenicity) ตามข้อกำหนดของคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration : FDA)

6.1.1 <u>การทดสอบความปราศจากเชื้อ</u> (Sterility test)

Sterility test หมายถึง การทดสอบการมีเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และยีสต์อยู่ในวัตถุหรือ เภสัชภัณฑ์ที่นำมาทดสอบ ซึ่งยาปราศจากเชื้อจะต้องมีคุณสมบัติปราศจากเชื้อจุลินทรีย์

<u>วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ</u> การทำให้ปราศจากเชื้อสามารถทำได้หลายวิธี ซึ่งการจะเลือกใช้วิธีใดจะต้องพิจารณาจากคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ โดยวิธีที่เลือกใช้ต้องไม่ทำให้ผลิตภัณฑ์เสื่อมคุณภาพ (25) ทำได้โดยวิธีต่างๆ ดังนี้

1. <u>การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อน</u> (Heat sterilization) เป็นการทำลายเชื้อจุลินทรีย์โดยใช้ความร้อน ซึ่งความร้อนที่ใช้อาจจะเป็น Moist heat หรือ Dry heat

การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนชนิด Moist heat วิธีนี้ใช้ฆ่าเชื้ออุปกรณ์หรือเครื่องมือที่เปียกน้ำได้ ส่วนอุปกรณ์ หรือเครื่องมือที่โดนน้ำไม่ได้จะต้องใช้วิธีอื่นๆ การทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีนี้อาศัยการสัมผัสกับไอน้ำที่อิ่มตัวภายใต้ความดัน (Exposure to saturated steam under pressure) ในตู้ที่ออกแบบที่เหมาะสม โดยจะต้องมีความสัมพันธ์อย่างถูกต้องระหว่างอุณหภูมิของไอน้ำและความดัน ซึ่งตามมาตรฐานของอเมริกา (U.S.P. XXI) กำหนด Steam sterilization ทำใน Autocave โดยใช้อุณหภูมิ 121 ^{o}C ความดัน 18 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 15 นาที

การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนชนิด Dry heat เหมาะสำหรับพวกอุปกรณ์ต่างๆ พวกของเหลวที่ไม่ใช่น้ำ (Non-aqueous liquids) และวัสดุอื่นๆ ที่ทนความร้อนสูงๆ ได้ โดยทั่วไปเวลาที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อจะเป็นสัดส่วนผกผันกับอุณหภูมิที่ใช้ Perkins ได้แนะนำเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างเวลาและอุณหภูมิ (Time-temperature relationship) สำหรับการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์โดยใช้อากาศร้อนไว้ดังนี้คือ

อุณหภูมิ (^{o}C)	เวลา (นาที)
140	180
150	150
160	120
170	60

ซึ่งในทางปฏิบัติโดยทั่วไปจะใช้อุณหภูมิ 160-170 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตามมาตรฐานของอเมริกา (U.S.P.XXI)

2 <u>การทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีการกรอง</u> ไม่ควรนำมาใช้ถ้าหากสิ่งของเหล่านั้นสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้โดยวิธีการใช้ความร้อน พวกน้ำยาหรือยาที่เป็นของเหลวสามารถที่จะทำให้ปราศจากเชื้อได้โดยวิธีการกรองผ่าน Sterile filter ซึ่งมี nominal pore size ขนาด 0.22 ไมครอน หรือเล็กกว่า หรือ ใช้เครื่องกรองที่มีความสามารถในการขจัด Micro-organism ได้เท่าเทียมกัน โดยกรองลงในภาชนะที่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

3 <u>การทำให้ปราศจากเชื้อโดยรังสี</u> รังสีที่ใช้ในการฆ่าเชื้ออาจจะเป็นรังสีแกมมา (Gamma rays) จาก Cobalt-60 (^{60}Co) หรือพวก High energy electron จาก Electron accelerator ซึ่งขนาดต่ำสุดที่ยอมรับโดยทั่วไปสำหรับการฆ่าเชื้อ คือ 25 kGy หรือ 2.5 megarads

4 <u>การทำให้ปราศจากเชื้อโดยก๊าซเอทีลีนออกไซด์</u> ประสิทธิภาพของ Ethylene oxide ในการฆ่าเชื้อขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ความเข้มข้น อุณหภูมิ ความชื้น ระยะเวลาในการสัมผัส และปริมาณการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ Ethylene oxide สามารถใช้ฆ่าเชื้อตามพื้นผิวของเครื่องแก้ว โลหะ สายยาง และพลาสติกได้

<u>วิธีการทดสอบความปราศจากเชื้อ</u>

1. <u>การเพาะเชื้อ</u> การทดสอบความปราศจากเชื้อตามมาตรฐานของอเมริกา (USP XXI) ทำโดยวิธีการเพาะเชื้อโดยเก็บเชื้อไว้ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อรา ทำการตรวจสอบการเจริญเติบโตของเชื้อราในตัวกลางของ Fluial Thioglycolate Media (FTM) ที่ระยะเวลาต่างๆ ซึ่งขึ้นอยู่กับกระบวนการหีบห่อครั้งสุดท้ายและวิธีการเตรียมว่าจะทำการสังเกตุที่เวลาใดจึงจะเหมาะสม (3-14 วัน) การมีเชื้อเกิดขึ้นจะแสดงผลเป็นบวก วิธีนี้สารมารถตรวจสอบแบคทีเรียทั้งชนิดที่ใช้อากาศและไม่ใช้อากาศในการเจริญเติบโต แต่เป็นวิธีที่ค่อนข้างช้า

2. <u>Automated radiometric assay</u> ทำโดยเพาะเชื้อในตัวกลางที่มี ^{14}C-glucose ซึ่งแบคทีเรียที่ใช้ในการหมักจะผลิตสารติดฉลาก $^{14}CO_2$ สามารถตรวจสอบโดยกระบวนการ Automate radiometric assay system วิธีนี้ใช้เวลาในการตรวจสอบไม่นานนัก สามารถตัดสินการปราศจากเชื้อได้ภายในเวลา 24 ชั่วโมง การทดสอบความปราศจากเชื้อโดยวิธี Automate radiometric assay มีข้อเสียคือไม่สามารถตรวจหาแบคทีเรียบางชนิดที่ไม่ให้ CO_2

6.1.2 <u>การทดสอบไพโรเจน</u> (Pyrogen test)

ไพโรเจน (Pyrogen) หมายถึง สารซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะทำให้เกิดอาการที่เรียกว่า " Pyrogenic reaction" คือมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดตามข้อ ปวดศีรษะ คนไข้จะมีอาการมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับสภาพของคนไข้แต่ละคนและปริมาณไพโรเจนที่ได้รับ เชื้อโรคต่างๆ เช่น แบคทีเรีย (Bacteria) , เชื้อรา (Fungi) และ ไวรัส (Virus) เป็นแหล่งกำเนิดของไพโรเจนซึ่งรวมทั้งที่ยังมีชีวิตอยู่หรือตายแล้วก็ได้ โดยเชื้อโรคเหล่านี้จะปล่อยสารที่เรียกว่า Endotoxin ออกมาปะปนอยู่ในยาฉีด หรือ ผลิตภัณฑ์ต่างๆ นอกจากนี้การปนเปื้อนของฝุ่นละออง และสารเคมี ก็เป็นแหล่งเพิ่มไพโรเจนด้วย แต่สาเหตุ 2 อย่างหลังนี้สามารถกำจัดหรือควบคุมได้ถ้าหากมีการควบคุมการปฏิบัติการที่ดีในการผลิตและควบคุมคุณภาพของยา (Good practices in the Manufacture and Quality control of Drugs : GMP)

จากการศึกษาพบว่าไพโรเจนที่พบส่วนใหญ่จะเป็น Endotoxin ซึ่งเป็นสารประกอบจำพวก Lipopolysaccharides (LPS) และอาจจะมีหรือไม่มีโปรตีนปะปนด้วยก็ได้ สาร LPS นี้มาจาก Cell wall ชั้นนอกของ Gram negative bacteria การที่ยาฉีดหรือผลิตภัณฑ์ผ่านการทดสอบความปราศจากเชื้อแล้วนั้น ไม่ได้หมายความว่าจะผ่านการทดสอบไพโรเจนด้วย ทั้งนี้เพราะเมื่อเชื้อโรคตายหรือถูกทำลาย Endotoxin ก็อาจจะยังคงอยู่ได้ เนื่องจากมันสามารถคงทนต่อความร้อน และยังสามารถละลายในน้ำได้บ้างนั่นเอง ดังนั้นการกรองด้วยวิธีธรรมดาจึงกำจัดไพโรเจนไม่หมด

การกำจัดไพโรเจนมีหลายวิธี เช่น ใช้สารเคมี (พวกกรด, ด่าง) , ความร้อน และการกรองเป็นต้น ซึ่งการจะเลือกใช้วิธีใดก็จะต้องพิจารณาให้เหมาะสมกันผลิตภัณฑ์นั้นๆ สำหรับวิธีที่แนะนำไว้ในเภสัชตำรับมักใช้ Dry heat เช่น อบที่อุณหภูมิ 180 °C 2 ชั่วโมง , 200 °C 1 ชั่วโมง และ 250 °C 30 นาที เป็นต้น ซึ่งความร้อนขนาดนี้ตัวเชื้อโรคจะตายแต่ สปอร์ (Spore) อาจจะยังอยู่ ดังนั้นอาจปะปนมาในผลิตภัณฑ์จึงต้องใช้วิธีการกรองด้วยแมมเบรนขนาด 0.22 ไมครอน แต่ถ้าหากไพโรเจนอยู่ในรูปของ LPS จะไม่สามารถกรองได้หมด นอกจากจะกรองด้วย Molecular filter จึงจะกรองได้หมด ส่วนการฆ่าเชื้อแบบ Moist heat เช่นใช้ Autoclave ก็กำจัดได้ไม่หมด ดังนั้นการกำจัดไพโรเจนในเครื่องมือต่างๆ ต้องพยายามล้างด้วยน้ำกลั่นยาฉีดหลายๆ ครั้ง ทั้งนี้เพื่อไล่ไพโรเจนที่ละลายน้ำได้ออกมาให้หมด แล้วจึงนำไปทำให้ปราศจากเชื้อด้วยวิธี Dry heat หรือ Moist heat ตามความเหมาะสมต่อไป

วิธีการทดสอบไพโรเจนมี 2 แบบ คือ

1 *In Vivo* เป็นการทดสอบในสัตว์ทดสอบ ซึ่งสัตว์ที่ใช้ทดสอบและให้ปฏิกิริยาคล้ายกับคนคือกระต่ายและวิธีนี้สามารถให้ผลกับไพโรเจนทุกชนิด ดังนั้นจึงยังคงใช้อยู่

I 16998726

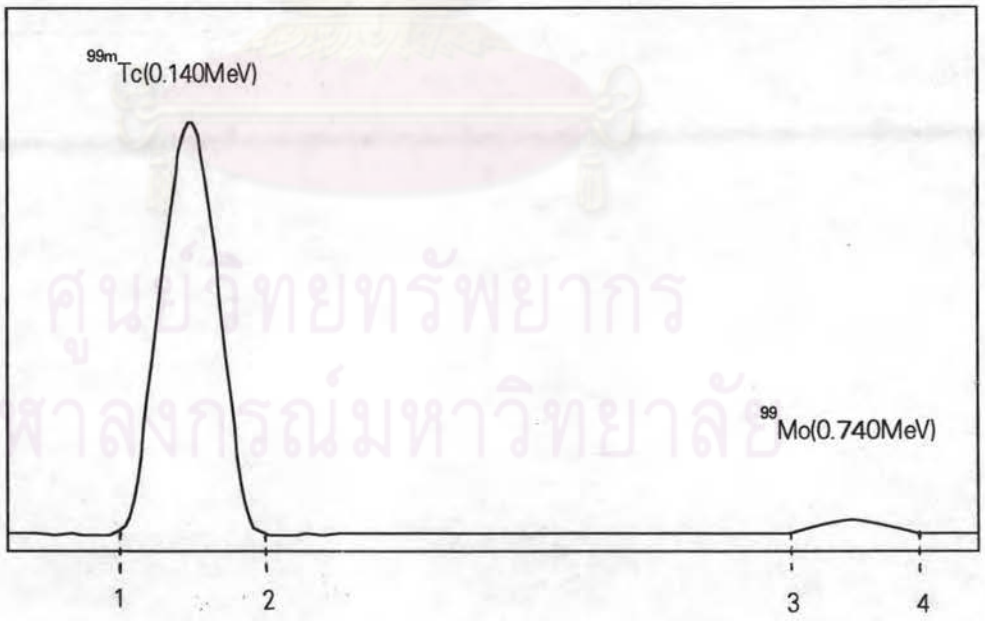
ในเภสัชตำรับ (BP. 1980 และ USP XXI) แต่วิธีนี้ยุ่งยากสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูงมาก และใช้เวลาในการทดสอบนาน

2 In Vitro เป็นการทดสอบในหลอดทดลองโดยดูปฏิกิริยา gelation ระหว่าง Limulus กับ Endotoxin วิธีนี้ใช้ sample น้อย ใช้เวลาทดสอบรวดเร็ว มีความไว (sensitivity) สูง แต่มีข้อเสียคือจะได้ผลกับไพโรเจนที่เกิดจาก Endotoxin เท่านั้น ดังนั้นเภสัชตำรับจึงยังไม่กำหนดวิธีนี้เป็นวิธีทดสอบไพโรเจนในยาฉีด แต่จะใช้สำหรับหาปริมาณของ Endotoxin ใน Biological product ต่างๆ ที่เรียกการทดสอบนี้ว่า Bacterial Endotoxin Test

Endotoxin ขนาด 1-10 ng/Kg จะทำให้เกิดอาการไข้ในคน

6.2 <u>การทดสอบความบริสุทธิ์ทางรังสี</u> (Radionuclidic purity)

ความบริสุทธิ์ทางรังสี คือ สัดส่วนของความแรงรังสีทั้งหมดที่อยู่ในรูปของสารไอโซโทปรังสีกับความแรงรังสีที่อยู่ในรูปไอโซโทปที่ต้องการ (26) เช่น การผลิต ^{99m}Tc จากปฏิกิริยา $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo \xrightarrow{\beta} {}^{99m}Tc$ อาจมี ^{99}Mo ปนเปื้อน การตรวจสอบทำโดยตรวจหาแกมมาสเปคตรัม โดยใช้หัววัดแบบ Na(Tl) หรือ Ge(Li) ต่อกับเครื่องวิเคราะห์สัญญาณแบบหลายช่อง (Multichannel analyzer : MCA)



รูปที่ 19. แกมมาสเปคตรัมของ ^{99m}Tc ที่มี ^{99}Mo ปนเปื้อน (26)

จากตัวอย่างรูปที่ 20 จำนวน counts ระหว่าง1 ถึง 2 เท่ากับ 99500 cps และจาก 3 ถึง 4 เท่ากับ 500 cps คำนวนร้อยละของ ^{99}Mo ที่ปนเปลื้อนได้เท่ากับ [500/ (99500+500)] x 100 = 0.005%

6.3 <u>การทดสอบความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี</u> (Radiochemical purity)

ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี คือ สัดส่วนของความแรงรังสีทั้งหมดกับความแรงรังสีที่อยู่ในรูปเคมีที่ต้องการ (26) เช่น การเตรียม ^{99m}Tc -Pyrophosphate มี 6% free $^{99m}TcO_4^-$ และ 3% reduced-hydrolyzed ^{99m}Tc คำนวณหาความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีได้ดังนี้คือ

ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี = 100 - (free $^{99m}TcO_4^-$ + reduced-hydrolyzed ^{99m}Tc)

= 100 - (6 + 3) = 91 %

การตรวจสอบความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมีด้วยกันหลายวิธี เช่น Paper chromatography, Thin layer chromatography, Eletrophoresis, Isotope dilution, Radiometric titration และวิธีอื่นๆ (27) แต่วิธีที่นิยมใช้ในการตรวจสอบความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีของสารเภสัชรังสีคือวิธี Paper chromatography, Thin layer chromatography และ Eletrophoresis ทั้งนี้เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายสะดวกต่อการปฏิบัติงานและให้ผลที่เชื่อถือได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย