

## บทที่ 3

### ผลการทดลอง

#### การยืนยันความเหมาะสมของวิธีการวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม

##### 1. Lowest limit of detection (LLD)

ความเข้มข้นต่ำสุดของแคฟเฟอีนในซีรัมที่สามารถวิเคราะห์ได้ คือ ความเข้มข้นที่ 0.25 มก.ก./ม.ล. โดยมีค่าของ Area Ratio เฉลี่ยเท่ากับ 0.049 ( $n = 10$ ) และค่าของ % RSD เท่ากับ 6.57

##### 2. ความถูกต้องของการวิเคราะห์

###### Analytical Recovery

ความถูกต้องของการวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัมโดยคำนวณหาค่า Analytical Recovery ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4 พบว่ามีค่าอยู่ระหว่าง 96.46-99.84 % ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $98.36 \pm 1.729\%$  ดังนั้นวิธีวิเคราะห์นี้สามารถวิเคราะห์หาปริมาณแคฟเฟอีนในซีรัมได้ถูกต้อง

###### Physical Recovery

แสดงถึงประสิทธิภาพของวิธีการเตรียมสารเพื่อการวิเคราะห์ โดยแสดงด้วยค่าเปอร์เซ็นต์การคืนกลับ ผลการทดลองแสดงไว้ใน ตารางที่ 5 พบว่าเปอร์เซ็นต์ Physical Recovery มีค่าอยู่ระหว่าง 80.54-116.33 % โดยมีค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การคืนกลับเท่ากับ  $93.06 \pm 13.82\%$  ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ การเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์ด้วยวิธีนี้ให้ผลการคืนกลับของแคฟเฟอีนค่อนข้างสูงเกือบร้อยเปอร์เซ็นต์

##### 3. ความเที่ยงตรงของการวิเคราะห์

ความเที่ยงตรงของการวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัมมีความแปรปรวนของการวิเคราะห์น้อยกว่า 15 % ทั้งการวิเคราะห์ในวันเดียวกันและต่างวันกัน โดยมีค่าเปอร์เซ็นต์ RSD สำหรับการวิเคราะห์ในวันเดียวกันอยู่ระหว่าง 0.92-5.86 ดังแสดงในตารางที่ 6 และการวิเคราะห์ต่างวันกันอยู่ระหว่าง 3.66-8.28 ดังแสดงในตารางที่ 7 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์นี้มีความเที่ยงตรงเป็นที่ยอมรับได้

#### 4. ความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์

ความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์นี้แสดงได้จากโครมาโตแกรมในรูปที่ 6 กล่าวคือค่า Retention time ของแคฟเฟอีนในสารละลายซีรัมเมื่อฉีดแต่ละครั้งมีค่าใกล้เคียงกันคืออยู่ระหว่าง 7.48 และ 7.58 นาทีและตรงกับสารมาตรฐานบริสุทธิ์ของแคฟเฟอีนและแยกจากพีคของ 8 - Chlorotheophylline ที่ใช้เป็น internal standard ซึ่งมีค่า Retention time อยู่ในช่วง 8.6 และ 8.75 นาทีและพีคของแคฟเฟอีนในซีรัมและ internal standard ไม่ถูกรบกวนด้วยสารอื่นๆในซีรัม

#### 5. ความสัมพันธ์ระหว่างค่า PAR และความเข้มข้น

ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมกับค่า PAR มีลักษณะเป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้นระหว่าง 0.5-8 µg/ml ดังแสดงในรูปที่ 7 โดยการวิเคราะห์แบบ linear regression ได้ในตัวแทนสมการเส้นตรงของความสัมพันธ์คือ  $Y = 0.2555 X + 0.0066$  เมื่อ Y เป็นค่า PAR และ X เป็นค่าความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัม มีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of determination,  $R^2$ ) เท่ากับ 0.9998

#### การศึกษานำร่อง

จากการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างพบว่า ควรรวบรวมตัวอย่าง (Subjects) ให้ได้อย่างน้อย 11 คน จึงจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบค่าแคฟเฟอีนเคลียร์ร่าช์ ก่อนและหลังรักษาด้วยวิธี TOCE โดยหาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของแคฟเฟอีนกับเวลาของ ผู้ป่วยทั้ง 5 คน ดังแสดงในรูปที่ 8

#### ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษา

ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE ทั้งหมด 12 คน พบว่ามีอายุระหว่าง 31-72 ปี เพศชาย 10 คน และเพศหญิง 2 คน น้ำหนักอยู่ระหว่าง 38-84 กิโลกรัม มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยจำนวน 8 คน ความรุนแรงของโรคตับประเมินโดยใช้เกณฑ์ตาม Child-Pugh score (แสดงในภาคผนวก) พบจำนวนผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน Child A 8 คน, Child B 3 คน Child C 1 คน และประเมินความรุนแรงของโรคตามขนาดของก้อนมะเร็งโดยใช้เกณฑ์ Okuda's staging (แสดงในภาคผนวก) พบจำนวนผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน Okuda I เท่ากับ 7 คน, Okuda II เท่ากับ 4 คน และ Okuda III เท่ากับ 1 คน ดังแสดงในตารางที่ 8

## ผลการศึกษาระดับสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ประเมินการทำงานของตับ

สารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ในการประเมินได้แก่ AST, ALT, Total Bilirubin (TB), Albumin, Alkaline phosphatase (AP) และ ค่า prothrombin time (PT) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ศึกษา 1 วัน ก่อนทำ TOCE และหลังทำ TOCE 5 สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่ 9 และ 10 ผลการศึกษาพบว่า ค่า AST, ALT, TB, Albumin, AP และ ค่า PT ที่ศึกษา 1 วันก่อนทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $77 \pm 19.2$ ,  $46.5 \pm 9.44$ ,  $1.06 \pm 0.26$ ,  $3.96 \pm 0.12$ ,  $396.4 \pm 89.1$  และ  $3.5 \pm 1.47$  ตามลำดับ และที่ 5 สัปดาห์ หลังทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $91 \pm 18.30$ ,  $61.13 \pm 13.22$ ,  $2.3 \pm 1.43$ ,  $3.51 \pm 0.13$ ,  $278.8 \pm 54.08$  และ  $1.13 \pm 0.34$  ตามลำดับเมื่อนำค่าสารชีวเคมีดังกล่าวข้างต้นมาเปรียบเทียบกันพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$  ยกเว้นค่า albumin ดังแสดงในตารางที่ 11

## ผลการศึกษาระดับแคฟเฟอีนในซีรัม

เส้นกราฟแสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 1 ถึงคนที่ 12 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE แสดงในรูปที่ 9 ถึง 20 ตามลำดับรูปที่ 21 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยทั้งหมด จากเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ดังกล่าวสามารถนำมาหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแคฟเฟอีนได้ดังนี้

AUC (Area Under Concentration time curve)

ผลการศึกษาพบว่า AUC ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $144.2 \pm 37.96$ ,  $223.7 \pm 63.35$  และ  $246.9 \pm 73.31$ . ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 12 เมื่อนำค่า AUC มาเปรียบเทียบก่อนและหลังทำ TOCE 1 วัน หรือ 5 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  ดังแสดงในตารางที่ 17

Volume of distribution (Vd)

ผลการศึกษาพบว่า Vd ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.88 \pm 0.18$ ,  $0.89 \pm 0.19$  และ  $0.83 \pm 0.11$ . ตามลำดับ เมื่อนำค่า Vd ดังแสดงในตารางที่ 13 มาเปรียบเทียบก่อนและหลังทำ TOCE 1 วันหรือ 5 สัปดาห์ พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  ดังแสดงในตารางที่ 17

## Elimination rate constant (Kel)

ผลการศึกษาพบว่า Kel ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.052 \pm 0.007$ ,  $0.033 \pm 0.005$  และ  $0.039 \pm 0.008$ . ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 15 เมื่อนำค่า Kel มาเปรียบเทียบก่อนและหลังทำ TOCE 1 วันหรือ 5 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  ดังแสดงในตารางที่ 17

Half life ( $T_{1/2}$ )

ผลการศึกษาพบว่า  $T_{1/2}$  ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $23.2 \pm 7.02$ ,  $31.1 \pm 6.1$  และ  $39.9 \pm 11.1$  ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 14 เมื่อนำค่า  $T_{1/2}$  มาเปรียบเทียบก่อนและหลังทำ TOCE 1 วันหรือ 5 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  ดังแสดงในตารางที่ 17

## Clearance (Cl)

ผลการศึกษาพบว่า Cl ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.79 \pm 0.2$ ,  $0.40 \pm 0.06$  และ  $0.41 \pm 0.07$  ตามลำดับดังแสดงในตารางที่ 16 เมื่อนำค่า Cl มาเปรียบเทียบก่อนและหลังทำ TOCE 1 วันหรือ 5 สัปดาห์พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 4 แสดงค่าความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม (n = 5)

caffeine Concentration spiked ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Analytical recovery					Analytical recovery (Mean $\pm$ SD)	% RSD
	1	2	3	4	5		
1	96.85	102.1	98.68	98.97	97.3	98.79 $\pm$ 2.06	2.81
2	100.2	98.19	95.85	106.8	81.29	96.46 $\pm$ 9.415	9.76
8	96.73	95.4	104.5	104.6	97.88	99.84 $\pm$ 4.426	4.43
Mean % Analytical recovery = 98.36 $\pm$ 1.729 %							1.76

ตารางที่ 5 แสดงค่า Physical recovery ของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม (n = 3)

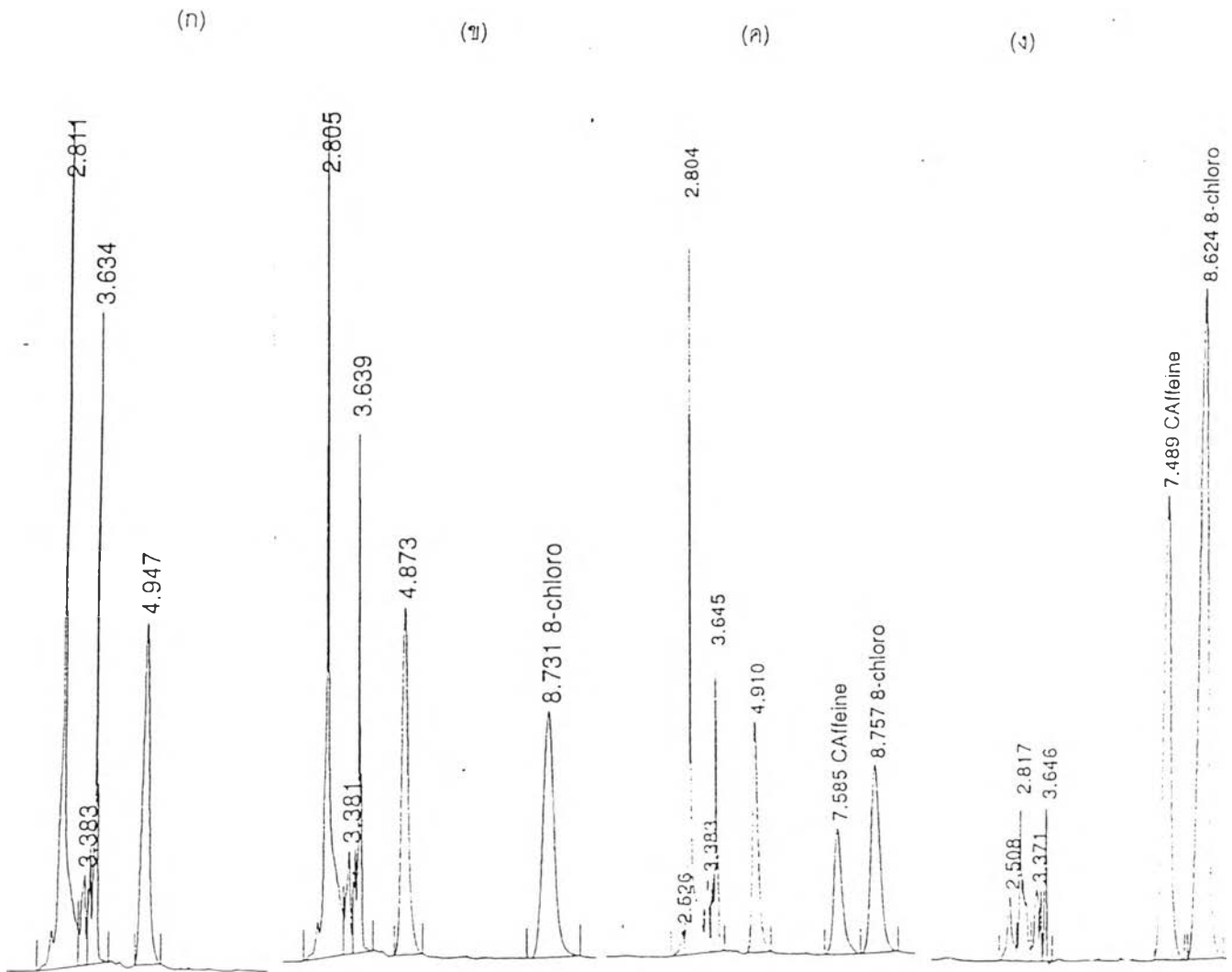
caffeine Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	% recovery (n = 3)			Physical recovery (Mean $\pm$ SD)	% RSD
	1	2	3		
0.5	90.4	76.08	89.25	85.23 $\pm$ 7.95	9.33
1	85.08	97.06	95.85	92.67 $\pm$ 6.59	7.11
2	98.43	93.74	88.52	90.57 $\pm$ 2.78	3.07
4	79.76	81.55	80.33	80.54 $\pm$ 0.91	11.29
8	119.6	124.5	106	116.3 $\pm$ 9.58	8.24
Mean % Physical recovery = 93.06 $\pm$ 13.82%					1.95

ตารางที่ 6 แสดงความเที่ยงตรงของการวิเคราะห์แคฝเฟอีนในซีรัมเมื่อทำการวิเคราะห์ในวันเดียวกัน (Intraday precision) (n = 5)

Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak area ratio (Mean $\pm$ SD)	% RSD
0.5	0.516 $\pm$ 0.0075	1.463
1	0.644 $\pm$ 0.0059	0.922
2	0.912 $\pm$ 0.0535	5.865
4	1.516 $\pm$ 0.0401	2.644
8	2.632 $\pm$ 0.1006	3.821

ตารางที่ 7 แสดงความเที่ยงตรงของการวิเคราะห์แคฝเฟอีนในซีรัมเมื่อทำการวิเคราะห์ในวันต่างกัน (Interday precision) (n = 5)

Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak area ratio (Mean $\pm$ SD)	% RSD
0.5	0.520 $\pm$ 0.019	3.667
1	0.648 $\pm$ 0.029	4.524
2	0.927 $\pm$ 0.039	4.260
4	1.461 $\pm$ 0.121	8.283
8	2.771 $\pm$ 0.178	6.434



รูปที่ 6 แสดงโครมาโตแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์แคฟเฟอีนที่เติมลงในซีรัม

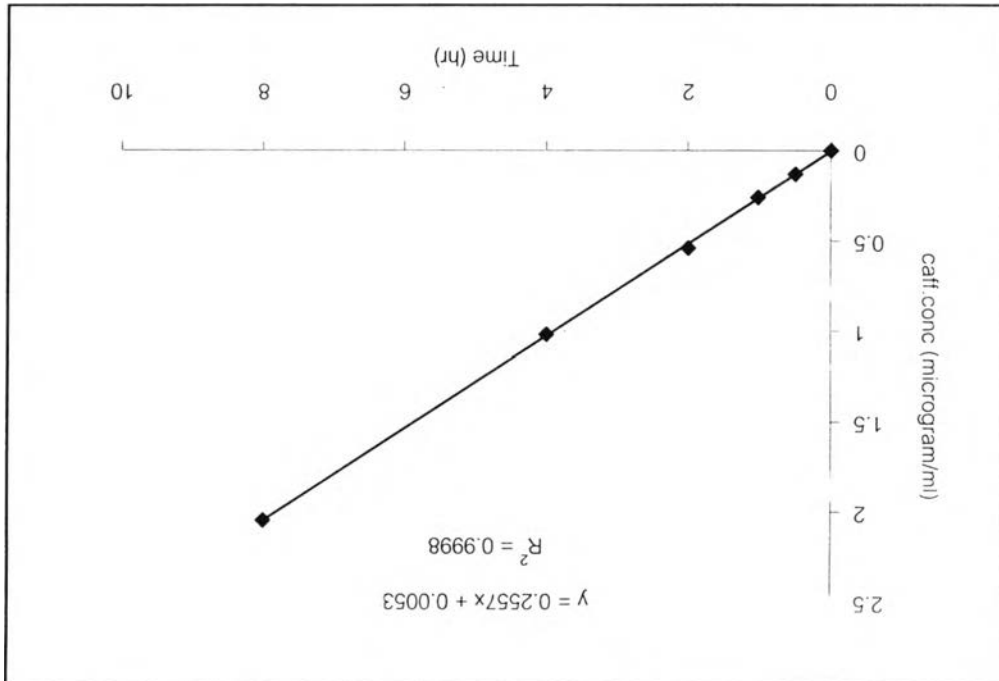
- ก. Blank serum
- ข. Blank serum + IS (8-chlorotheophylline)
- ค. Blank serum + caffeine + IS
- ง. สารละลายมาตรฐานของแคฟเฟอีนและ IS

caffeine (4  $\mu\text{g/ml}$ )

ค่า Retention time 7.4-7.5 min

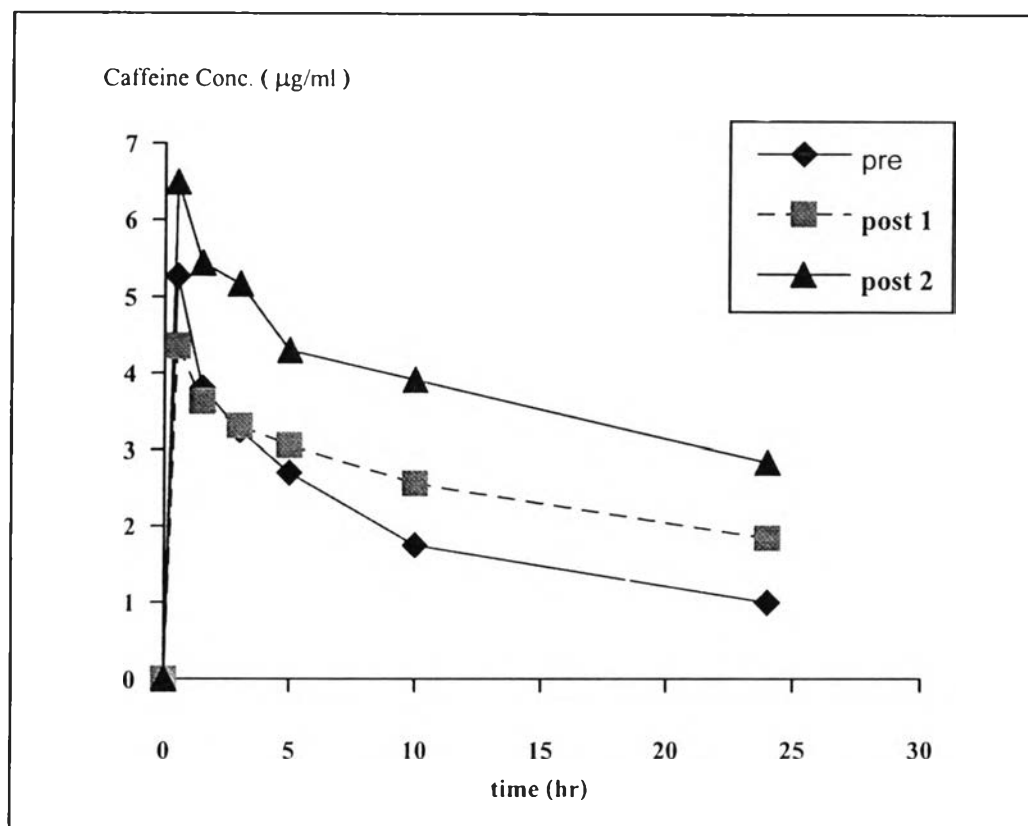
8-chlorotheophylline

ค่า Retention time 8.6-8.7 min



รูปที่ 7 แสดงกราฟมาตรฐานของแคฟเฟอีนในซีรัม





รูปที่ 8 แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของแคฟเฟอีนที่เวลาต่างๆ ของผู้ป่วยมะเร็งตับ  
ในการศึกษานำร่องโดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5  
สัปดาห์หลังทำ TOCE

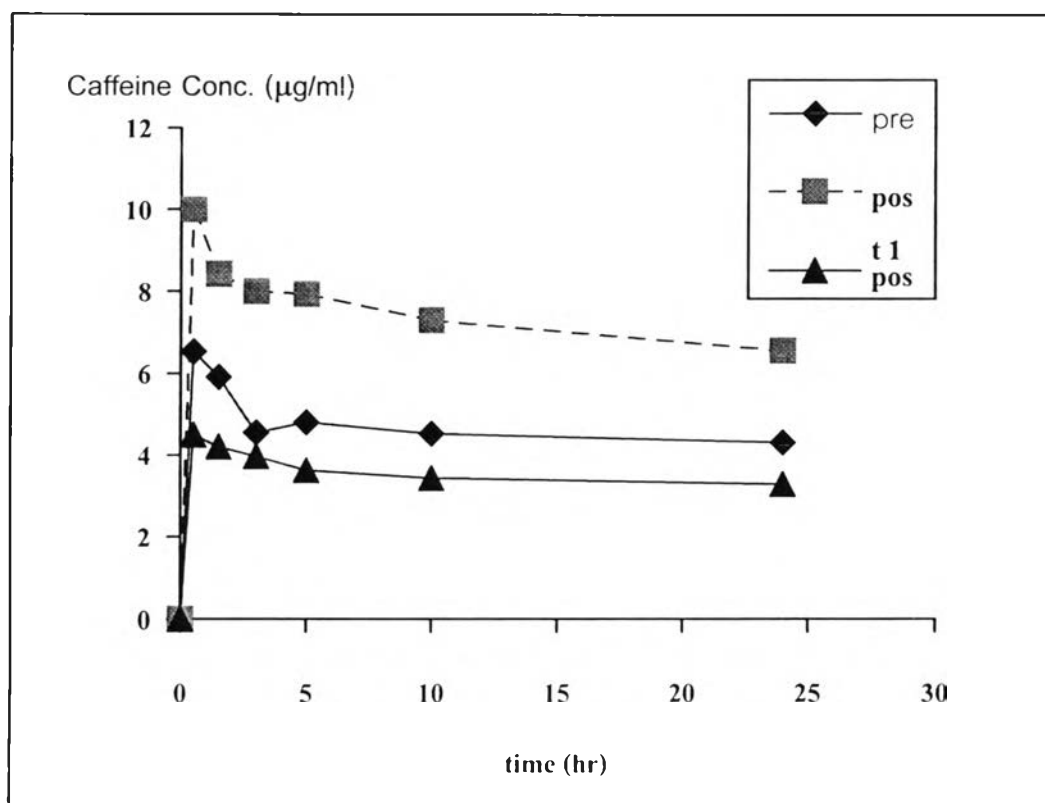
ตารางที่ 8 แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วย  
วิธี TOCE

treatment	Sex M/F	Age (yrs.)	Weight (kg)	Cirrhosis		Child's score			Okuda staging		
				+ve	-ve	A	B	C	I	II	III
Pre	10/2	45 ± 20	59 ± 15	8	4	8	3	1	7	4	1
Post 5 weeks			58 ± 13	9	3	7	3	2	5	6	1

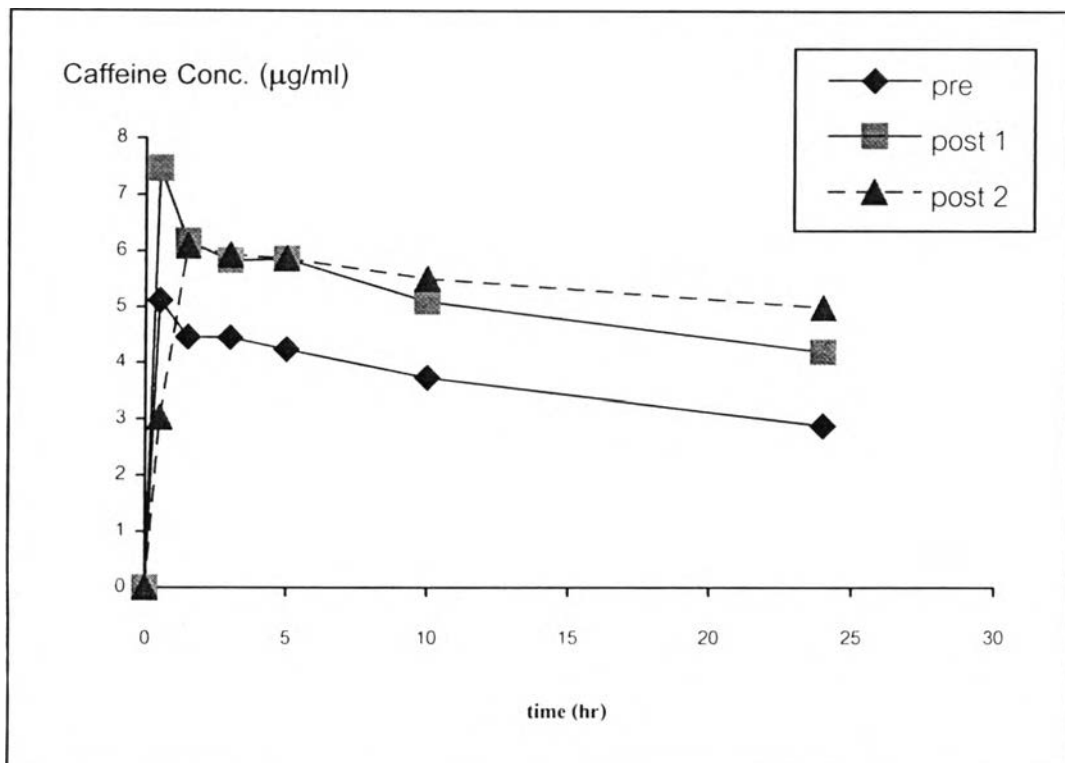
หมายเหตุ (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก)

+ ve = มีภาวะ cirrhosis

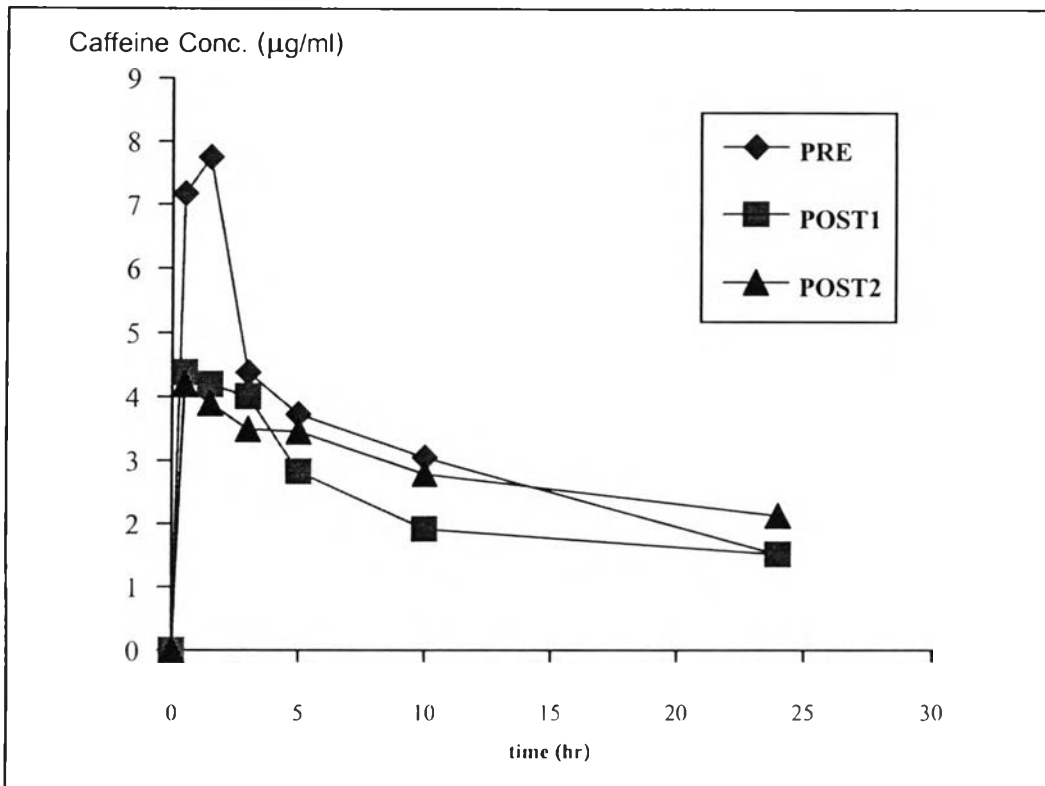
- ve = ไม่มีภาวะ cirrhosis



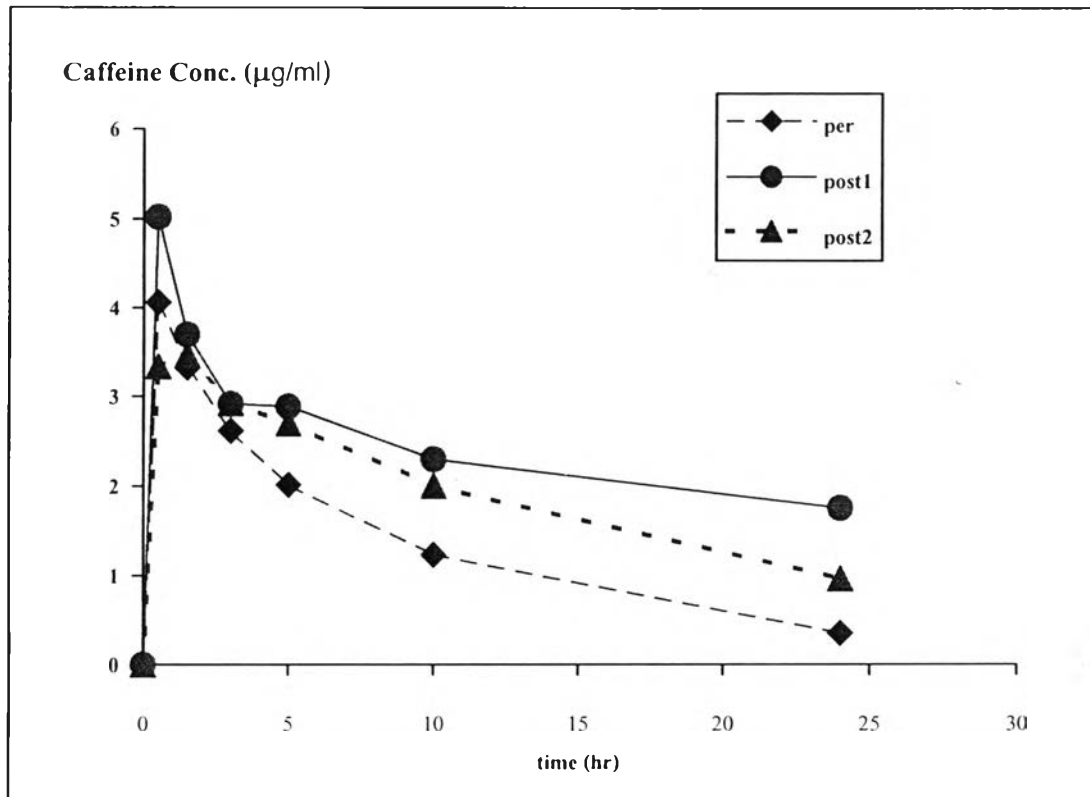
รูปที่ 9 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 1 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



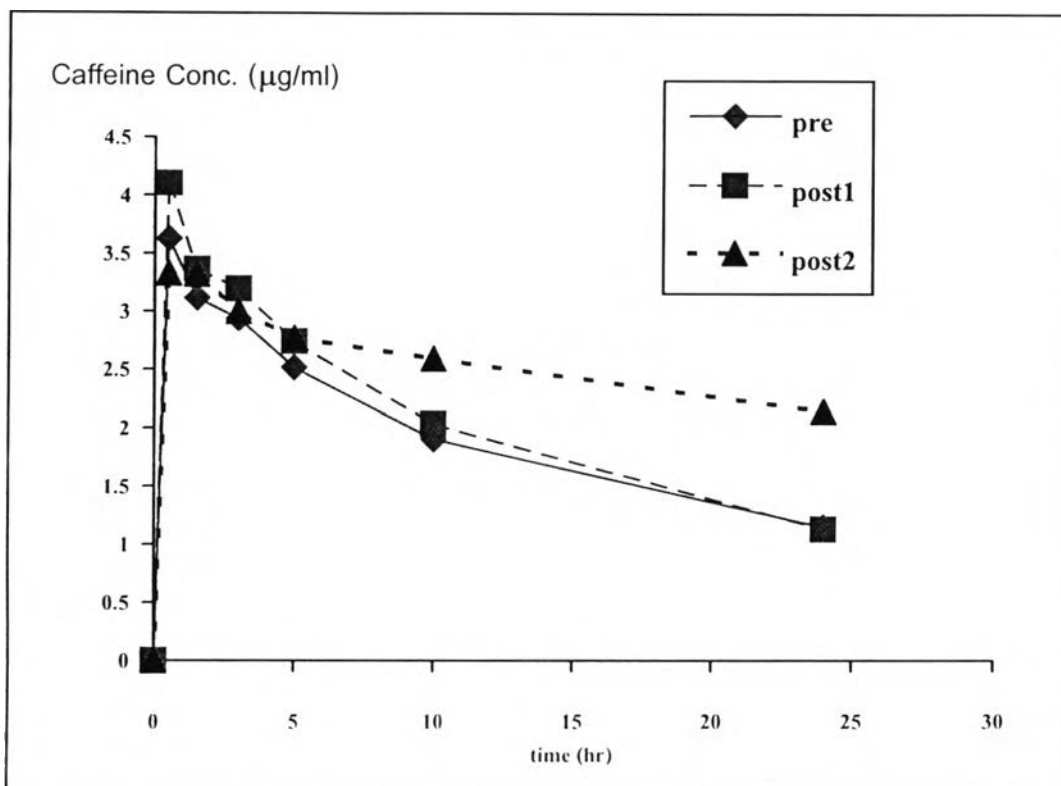
รูปที่ 10 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 2 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



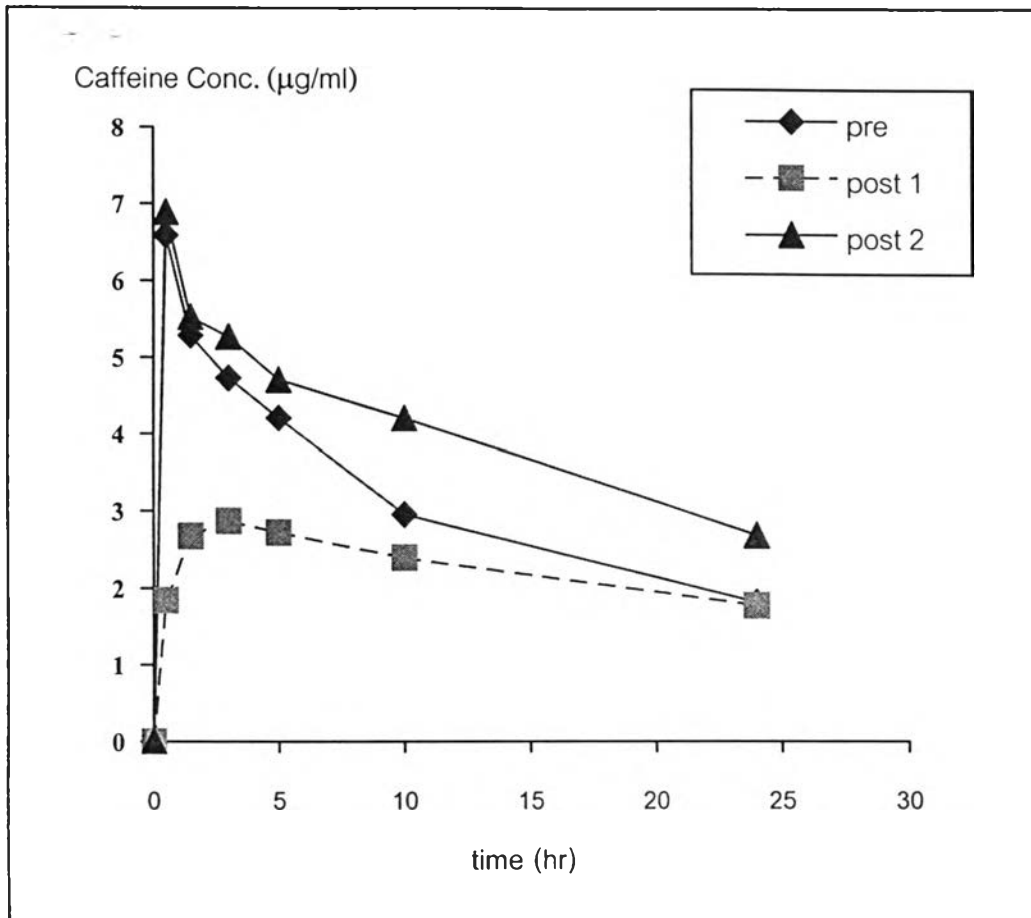
รูปที่ 11 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งระดับคนที่ 3 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



รูปที่ 12 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 4 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

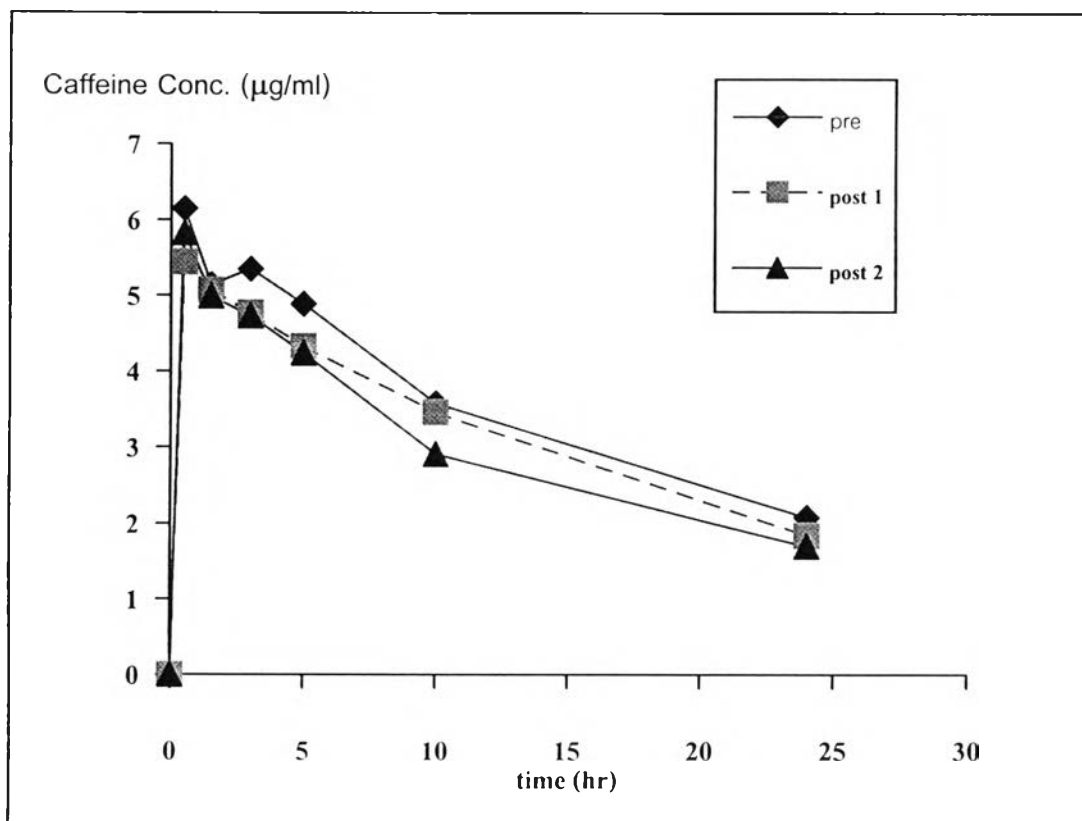


รูปที่ 13 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 5 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

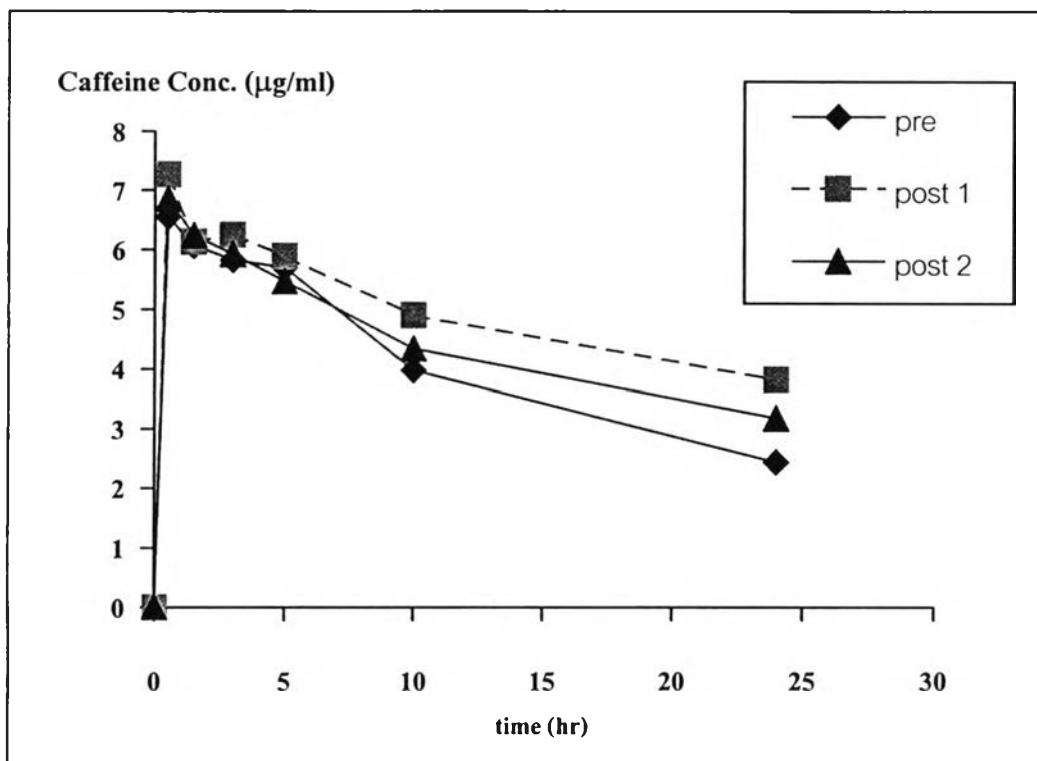


รูปที่ 14 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 6 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

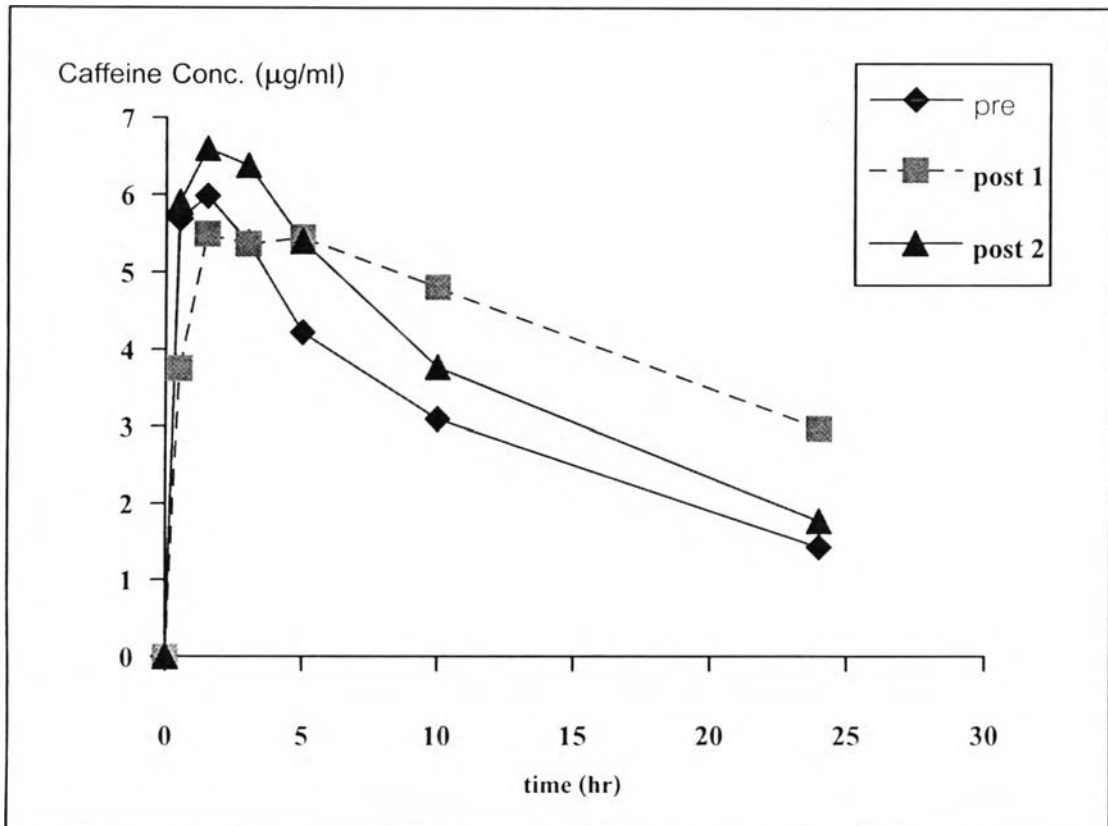




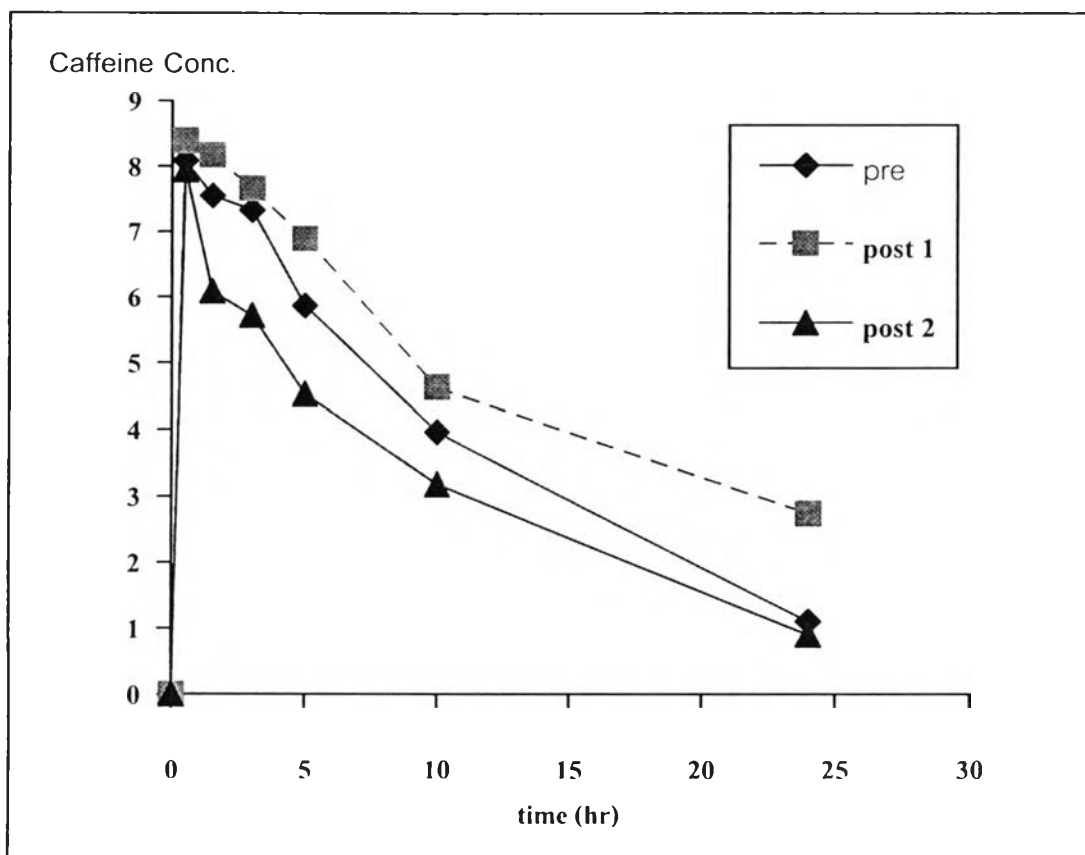
รูปที่ 15 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 7 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



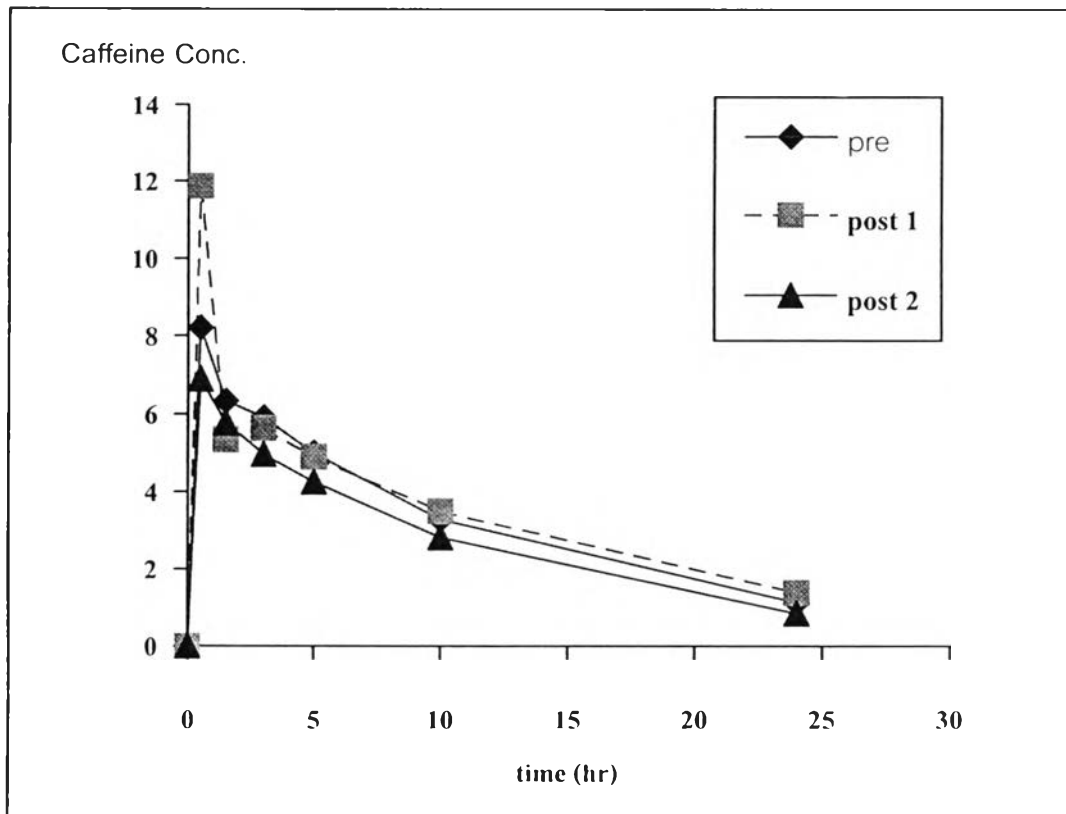
รูปที่ 16 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 8 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



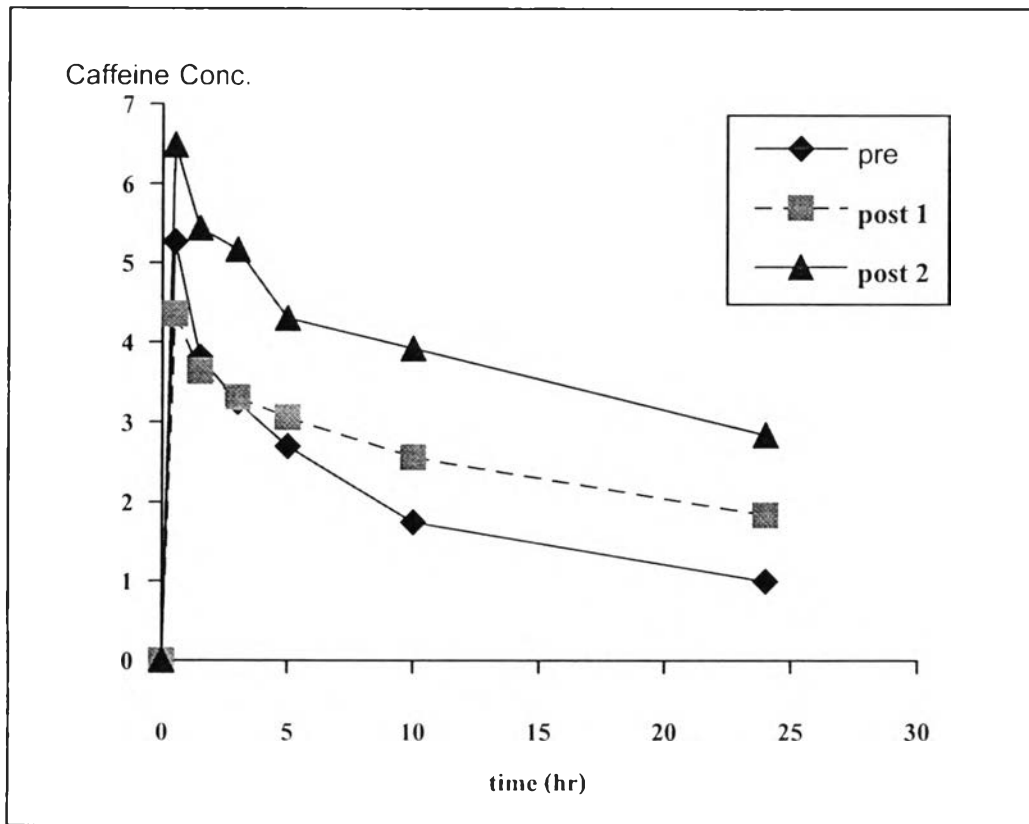
รูปที่ 17 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 9 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



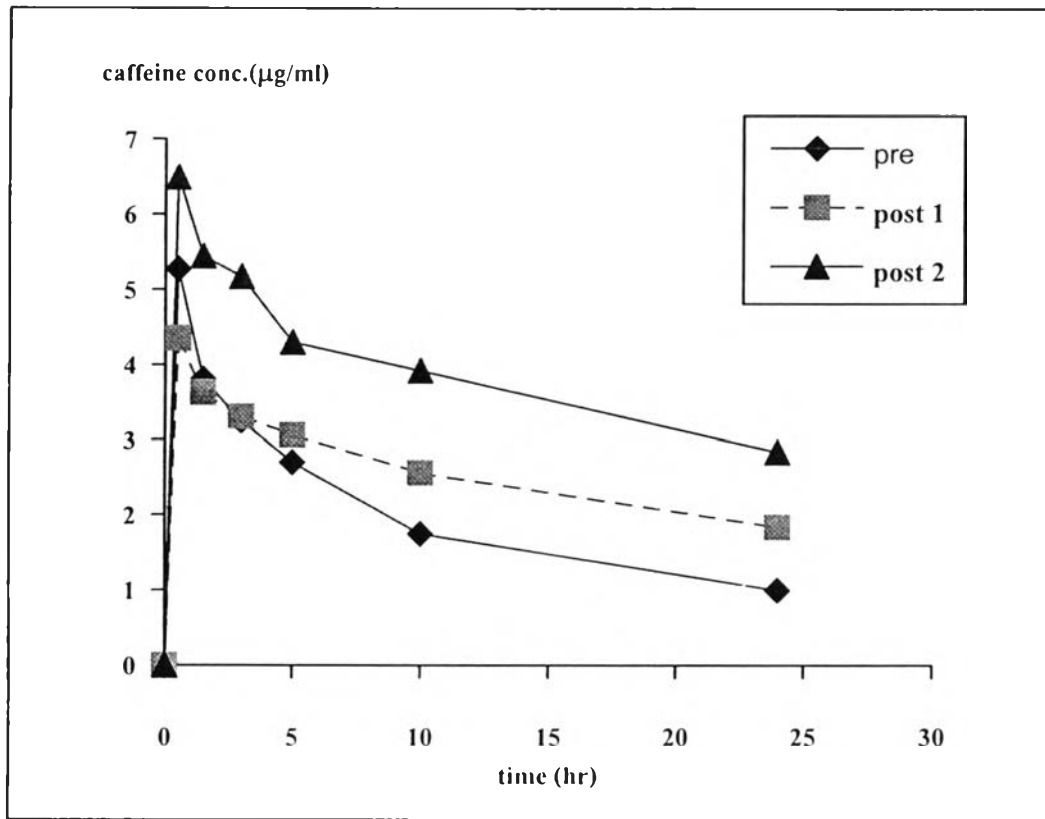
รูปที่ 18 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 10 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



รูปที่ 19 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 11 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



รูปที่ 20 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็งตับ คนที่ 12 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE



รูปที่ 21 แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยมะเร็ง  
 ดับจำนวน 12 คนโดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วัน และ 5 สัปดาห์หลัง  
 ทำ TOCE

ตารางที่ 9 แสดงค่าสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ  
ศึกษา 1 วันก่อนทำ TOCE

Subjects	AST (u/l)	ALT (u/l)	Total bilirubin (mg/dl)	ALB (g/dl)	AP (u/l)	PT prolong (sec)	AFP (ng/ml)
1	34	30	3.1	3.5	84	9.9	8,000
2	79	68	2.65	3.4	409	4.6	559
3	247	14	0.61	3.7	287	3.6	2.3
4	132	78	0.89	3.6	472	0.8	1302.9
5	125	30	1.31	4.0	283	1.5	358,857
6	35	49	1.29	3.5	724	0.5	1.9
7	29	23	0.33	4.5	251	0.4	3.0
8	108	131	0.79	3.9	115	17.2	171.6
9	39	29	0.15	4.3	278	0.9	514.3
10	29	31	0.63	4.3	87	0.3	3.7
11	23	25	0.35	4.6	104	0.5	4
12	44	50	0.73	4.3	252	1.8	1.6
Mean	77	46.5	1.06	3.96	396.4	3.5	30785
SE	19.24	9.44	0.26	0.12	89.10	1.47	29831

หมายเหตุ		ค่าปกติ
	AST = Aspartate aminotransferase	0-38 U/L
	ALT = Alanine aminotransferase	0-38 U/L
	AP = Alkaline phosphatase	39-117 U/L
	PT = Prothrombin time	0-3 sec
	ALB = Albumin	3.4-5.5 g/dl
	AFP = Alpha fetoprotein	0-28 ng/ml



ตารางที่ 10 แสดงค่าสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ  
ศึกษาที่ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

Subjects	AST (u/l)	ALT (u/l)	Total bilirubin (mg/dl)	ALB (g/dl)	AP (iu/l)	PT prolong (sec)	AFP (ng/ml)
1	226	121	17.75	2.8	325	1.9	6,000
2	120	75	4.17	3.8	694	4.2	12.9
3	57	16	0.33	3.1	285	0.3	12.2
4	78	43	0.77	3.2	241	0.	13.3
5	111	32	1.56	3.1	649	1.7	267,288
6	28	27	1.22	3.6	1320	0.8	0.9
7	19	13	0.44	3.8	212	0.7	2.9
8	109	116	0.96	4.2	101	2	287.4
9	50	43	0.64	3.9	176	0.1	1,086.2
10	23	25	0.43	3.9	169	0.7	2.2
11	16	14	0.1	3.8	87	0.7	1.9
12	51	59	0.12	3.0	325	0.5	4.8
Mean	91	61.13	2.30	3.51	278.8	1.13	22891
SE	18.3	13.22	1.43	0.13	54.08	0.34	22223

หมายเหตุ		ค่าปกติ
	AST = Aspartate aminotransferase	0-38 U/L
	ALT = Alanine aminotransferase	0-38 U/L
	AP = Alkaline phosphatase	39-117 U/L
	PT = Prothrombin time	0-3 sec
	ALB = Albumin	3.4-5.5 g/dl
	AFP = Alpha fetoprotein	0-28 ng/ml

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วย  
โรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

พารามิเตอร์ที่ใช้	Mean difference	SE difference	การวิเคราะห์ทางสถิติ (Paired t-test)
AST (u/l)	-14.0	28.01	NS (p=0.63)
ALT (u/l)	-15.0	13.33	NS (p=0.28)
TB (mg/dl)	-1.30	1.22	NS (p=0.31)
ALB (g/ml)	0.45	0.086	P=0.001
AP (u/l)	117.58	70.20	NS (p=0.12)
PT (sec)	2.37	1.35	NS (p=0.11)
AFP	7893.21	7609.57	NS (p=0.32)

หมายเหตุ

NS = แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่  $P > 0.05$

ตารางที่ 12 แสดงค่า AUC ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ  
TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

subjects	Child's score	AUC (mg.hr/l)		
		Pre – treatment	Post – treatment (1 day )	Post – treatment (5 weeks)
1	C	533	856	820
2	B	226.34	399.06	735.57
3	A	102.8	90.49	154.3
4	A	35.86	128.03	64.61
5	A	72.71	72.09	204.18
6	B	131.11	119.1	107.17
7	A	114.72	132.36	182.19
8	B	153.64	281.48	213.47
9	A	97.57	203.33	118.81
10	A	104.7	171.38	84.32
11	A	93.73	103.5	76.96
12	A	64.69	127.9	202
Mean		144.23	223.7	246.9
SE		37.96	63.35	73.31
p value			p=0.16 a	p=0.42 b

หมายเหตุ a = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 1 วัน

b = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์

ตารางที่ 13 แสดงค่า Vd ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ  
TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

subjects	Child's score	Vd (l/kg)		
		Pre – treatment	Post – treatment (1 day )	Post – treatment (5 weeks)
1	C	0.9	0.43	0.7
2	B	0.58	0.53	0.57
3	A	0.65	1.0	0.95
4	A	1.09	1.11	1.02
5	A	1.15	1.04	1.15
6	B	0.62	0.66	0.70
7	A	0.56	0.54	0.58
8	B	0.70	1.15	0.70
9	A	0.59	0.57	0.49
10	A	0.51	0.41	0.43
11	A	0.57	0.50	0.53
12	A	2.78	2.77	1.86
Mean		0.88	0.89	0.83
SE		0.18	0.19	0.11
p value			p=0.75 a	p=0.65 b

หมายเหตุ a = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 1 วัน

b = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์

ตารางที่ 15 แสดงค่า Kel ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

subjects	Child's score	Kel (hr <sup>-1</sup> )		
		Pre – treatment	Post – treatment (1 day )	Post – treatment (5 weeks)
1	C	0.007	0.010	0.007
2	B	0.020	0.015	0.008
3	A	0.049	0.040	0.024
4	A	0.094	0.025	0.053
5	A	0.042	0.047	0.015
6	B	0.044	0.045	0.048
7	A	0.044	0.023	0.029
8	B	0.040	0.023	0.029
9	A	0.060	0.029	0.06
10	A	0.089	0.049	0.086
11	A	0.078	0.067	0.085
12	A	0.054	0.027	0.026
Mean		0.052	0.033	0.039
SE		0.007	0.005	0.008
p value			p=0.011 a	p=0.013 b

หมายเหตุ a = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 1 วัน

b = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์

ตารางที่ 14 แสดงค่า  $T_{1/2}$  ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

subjects	Child's score	$T_{1/2}$ (hr)		
		Pre - treatment	Post - treatment (1 day )	Post - treatment (5 weeks)
1	C	94.9	72.6	114
2	B	33.39	45.28	84
3	A	13.25	17.98	28.9
4	A	7.4	28.14	12.82
5	A	16.46	14.72	46.41
6	B	15.85	15.5	14.78
7	A	15.82	30.13	22.52
8	B	16.73	30.4	24.24
9	A	11.36	22.98	11.53
10	A	8.06	14.67	8.31
11	A	9.02	10.42	8
12	A	35.73	70.28	102
Mean		23.2	31.1	39.9
SE		7.02	6.1	11.1
p value			p=0.61a	p=0.38 b

หมายเหตุ a = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 1 วัน

b = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์

ตารางที่ 16 แสดงค่า CI ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

subjects	Child's score	CI (ml/min.kg)		
		Pre - treatment	Post - treatment (1 day )	Post - treatment (5 weeks)
1	C	0.110	0.068	0.070
2	B	0.243	0.138	0.079
3	A	0.559	0.640	0.380
4	A	1.627	0.450	0.903
5	A	0.802	0.810	0.290
6	B	0.446	0.490	0.540
7	A	0.509	0.440	0.268
8	B	0.380	0.210	0.270
9	A	0.597	0.290	0.490
10	A	0.560	0.340	0.690
11	A	0.620	0.560	0.760
12	A	0.900	0.460	0.290
Mean		0.79	0.40	0.41
SE		0.20	0.06	0.07
p value			p=0.06a	p=0.03 b

หมายเหตุ a = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 1 วัน

b = เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์

ตารางที่ 17 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแกเฟเฟอีนในผู้ป่วยโรคมะเร็ง  
 ดับที่ 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE

parameter	Mean Pre treatment	Mean Difference	
		Pre - Post treatment (1day)	Pre - Post treatment (5weeks)
AUC (mg.hr/l)	144.23	- 79.48	-121.26
Vd (l/kg)	0.88	- 0.018	0.04
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.052	0.018	0.012
T <sub>1/2</sub> (hr)	23.2	0.21	0.19
CL (ml/min.kg)	0.79	-7.927	-16.73