

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกในสตรีติดเชื้อไวรัส Human Papillomavirus สายพันธุ์ความเสี่ยงสูง (HR-HPV) ในโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โรงพยาบาลมหาสารคาม

ปณัญพงศ์ ภูนาขาว, วท.บ.* อูมาพร ศรีมันตะ, วท.บ.**,
สิทธิศักดิ์ พิมพะละมาศ, วท.บ.*** ธนิน จูติพรรณกุล, พบ.****

บทคัดย่อ

การติดเชื้อไวรัส Human Papillomavirus สายพันธุ์ความเสี่ยงสูง (HR-HPV) เป็นสาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูก การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของ HR-HPV และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกในสตรีอายุ 30–60 ปี ที่เข้ารับการตรวจคัดกรอง ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างปี พ.ศ. 2566–2568 จำนวน 8,319 ราย โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีผลตรวจ HPV DNA และ Liquid-based cytology ครบถ้วน 227 ราย วิเคราะห์ด้วยการถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

พบความชุก HR-HPV ร้อยละ 12.4 โดย HPV16 HPV18 และ HPV52 มีความชุกร้อยละ 1.5, 0.5 และ 0.3 ตามลำดับ ในกลุ่มตัวอย่าง 227 ราย พบความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกร้อยละ 15.4 การวิเคราะห์พหุตัวแปรพบปัจจัยอิสระที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ HPV16 (adjusted OR = 60.3; 95% CI: 15.82, 229.77) HPV18 (adjusted OR = 19.0; 95% CI: 2.58, 139.84) Gravida 1 ครั้ง (adjusted OR = 4.95; 95% CI: 1.11, 22.09) และ Gravida มากกว่า 2 ครั้ง (adjusted OR = 4.55; 95% CI: 1.21, 17.15) ปัจจัยด้านอายุ สถานภาพสมรส จำนวนครั้งการคลอดบุตร และการคุมกำเนิด ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ

HPV16 และ HPV18 เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระที่สำคัญที่สุด สนับสนุนการใช้ HPV genotyping เพื่อแบ่งระดับความเสี่ยงในทางคลินิก ความชุกสูงของ HPV52 เป็นหลักฐานสนับสนุนการพิจารณาใช้วัคซีน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ในระดับนโยบาย

คำสำคัญ : High risk HPV, มะเร็งปากมดลูก, การติดเชื้อ HPV, การติดเชื้อ HR-HPV

*นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการพิเศษ, กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์, โรงพยาบาลมหาสารคาม

**นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการ, กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์, โรงพยาบาลมหาสารคาม

***นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการ, กลุ่มงานพยาธิกายวิภาค, โรงพยาบาลมหาสารคาม

****นายแพทย์เชี่ยวชาญ, กลุ่มงานพยาธิกายวิภาค, โรงพยาบาลมหาสารคาม

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ; ปณัญพงศ์ ภูนาขาว, E-mail: panunpong.p@gmail.com

Factors Associated with Cervical Cytological Abnormalities among Women with High-Risk Human Papillomavirus infection: A Cervical Cancer Screening Program at Mahasarakham Hospital

Panunpong Punakhaw, B.Sc.^{*1} Umaphorn Srimunta, M.Sc.^{**}

Sittisak Pimlamat, B.Sc.^{***} Tanin Titipungul, MD.^{****}

Abstract

High-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection is the primary cause of cervical cancer. This cross-sectional analytical study aimed to determine HR-HPV prevalence and analyze factors associated with cervical cytological abnormalities among women aged 30–60 years undergoing cervical cancer screening at Mahasarakham Hospital between 2023 and 2025 (n = 8,319). Women with complete HPV DNA and liquid-based cytology results (n = 227) were analyzed using univariate and multiple logistic regression at p < 0.05.

HR-HPV prevalence was 12.4%, with HPV16, HPV18, and HPV52 detected in 1.5%, 0.5%, and 0.3%, respectively. Cervical cytological abnormalities were found in 15.4% of the analytic sample. Multiple logistic regression identified HPV16 (adjusted OR = 60.3; 95% CI: 15.82, 229.77), HPV18 (adjusted OR = 19.0; 95% CI: 2.58, 139.84), gravida of 1 (adjusted OR = 4.95; 95% CI: 1.11, 22.09), and gravida of more than 2 (adjusted OR = 4.55; 95% CI: 1.21, 17.15) as independent risk factors. Age, marital status, parity, and contraceptive methods showed no significant associations.

HPV16 and HPV18 are the most significant independent risk factors, supporting HPV genotyping for risk-stratified clinical management. The high local prevalence of HPV52 provides evidence for considering nonavalent HPV vaccination at the policy level.

Keywords : High risk HPV, Cervical cancer, HPV infection, high-risk HPV infection

* Medical technologist, Senior Professional level, Medical technology department, Mahasarakham Hospital

** Medical technologist, Professional level, Medical technology department, Mahasarakham Hospital

*** Medical technologist, Professional level, Anatomical pathology department, Mahasarakham Hospital

**** Pathologist, Expert level, Anatomical pathology department, Mahasarakham Hospital

¹Corresponding author: Panunpong Punakhaw, E-mail: panunpong.p@gmail.com

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกที่สำคัญ ข้อมูล GLOBOCAN ปี พ.ศ. 2563 รายงานผู้ป่วยรายใหม่ทั่วโลก 604,000 ราย และเสียชีวิต 342,000 ราย⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขรายงานใน ปี พ.ศ.2560 ว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 2 ของสตรีไทย พบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 10,000 รายต่อปี และเสียชีวิตปีละประมาณ 5,000 ราย โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือ 35–60 ปี⁽²⁾

สาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูกคือการติดเชื้อไวรัส Human Papillomavirus (HPV) สายพันธุ์ความเสี่ยงสูง (HR-HPV) ซึ่งมีมากกว่า 14 สายพันธุ์ โดย HPV16 และ HPV18 มีศักยภาพก่อมะเร็งสูงสุดผ่านการทำงานของโปรตีน E6 และ E7⁽³⁾ การศึกษาความชุกในสตรีไทย 4 ภูมิภาคพบ HR-HPV ร้อยละ 12.1 สายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ HPV16, 66, 52 และ 53 ตามลำดับ โดยอายุน้อยกว่า 30 ปีและการมีคู่นอนมากกว่าหนึ่งคนเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญ⁽⁴⁾ การศึกษาในจังหวัดนนทบุรี พบความชุก HR-HPV ร้อยละ 7.9 โดยอายุต่ำกว่า 45 ปีและการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์⁽⁵⁾ ในระดับภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือ การศึกษาในจังหวัดกาฬสินธุ์รายงานความชุก HR-HPV ร้อยละ 11.5⁽⁶⁾ และมีรายงานว่าสายพันธุ์ HPV52 มีความถี่สูงสุดในกลุ่ม Non-16/18 ซึ่งมีนัยต่อการเลือกใช้วัคซีนที่ครอบคลุมหลายสายพันธุ์⁽⁷⁻⁸⁾ นอกจากนี้ ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระดับนานาชาติ ได้แก่

ระดับการศึกษาต่ำ อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก น้อยกว่า 19 ปี และการไม่ใช้ถุงยางอนามัย⁽⁹⁻¹⁰⁾

อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมาเน้นความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HPV ในประชากรทั่วไป ยังขาดข้อมูลที่วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกเฉพาะในกลุ่มสตรีที่ติดเชื้อ HR-HPV แล้ว รวมถึงการกระจายตัวของสายพันธุ์ในระดับพื้นที่ โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ⁽¹¹⁾ การวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาความชุกของ HR-HPV และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกในสตรีที่รับบริการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โรงพยาบาลมหาสารคาม เพื่อเป็นฐานข้อมูลสนับสนุนการพัฒนาแนวทางคัดกรองและป้องกันที่สอดคล้องกับระบาดวิทยาท้องถิ่น

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกและลักษณะการกระจายตัวของชนิดสายพันธุ์เชื้อไวรัส Human Papillomavirus สายพันธุ์ความเสี่ยงสูง (HR-HPV) ในสตรีที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม
2. เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกในกลุ่มสตรีที่ติดเชื้อ HR-HPV

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ แบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional analytical study) โดยใช้ข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective data) จากระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล เพื่อศึกษา ความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV และวิเคราะห์ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ ปากมดลูกในสตรีที่เข้ารับการตรวจคัดกรอง มะเร็งปากมดลูก ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา คือ สตรีอายุ 30–60 ปี ที่เข้าร่วมโครงการตรวจคัดกรองมะเร็ง ปากมดลูก ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างปี พ.ศ. 2566 ถึง พ.ศ. 2568 รวมทั้งสิ้น 8,319 ราย การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างขั้นต่ำใช้สูตรของ Cochran⁽¹²⁾ โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($Z = 1.96$) อ้างอิงความชุกของความผิดปกติ ของเซลล์ปากมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อ HR-HPV ร้อยละ 15.4 จากการศึกษาของ Boonthum และ คณะ⁽⁹⁾ และกำหนดความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ที่ร้อยละ 5 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างขั้นต่ำ 201 ราย นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาตามหลัก Events Per Variable (EPV ≥ 10) สำหรับการวิเคราะห์ ถดถอยโลจิสติกพหุตัวแปรตามแนวทางของ Peduzzi และคณะ⁽¹³⁾ พบว่าแบบจำลองสุดท้าย ประกอบด้วยตัวแปรอิสระ 2 ตัว และมี outcome events 35 ราย คิดเป็น EPV เท่ากับ 17.5 ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ที่ยอมรับได้

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างดำเนินการตาม เกณฑ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า โดยเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ สตรีที่มีผลการตรวจวิเคราะห์ทั้ง HPV DNA test และ Liquid-based cytology (ThinPrep Pap Test) ครบถ้วน ผลตรวจอยู่ในระบบทะเบียน ห้องปฏิบัติการ และมีข้อมูลทางคลินิกในเวช ระเบียบสมบูรณ์ ส่วนเกณฑ์คัดออก ได้แก่ สตรีที่ มีผลการตรวจเพียงวิธีใดวิธีหนึ่ง ภายหลังการคัด กรองตามเกณฑ์ดังกล่าว ได้กลุ่มตัวอย่างที่นำมา วิเคราะห์รวมทั้งสิ้น 227 ราย ซึ่งมากกว่าขนาดขั้นต่ำที่คำนวณได้

เครื่องมือและการเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นข้อมูล ทุติยภูมิที่รวบรวมจากระบบสารสนเทศทาง ห้องปฏิบัติการ (LIS) และระบบสารสนเทศ โรงพยาบาล (HIS) ซึ่งประกอบด้วยตัวแปร 3 กลุ่มหลัก ได้แก่ ข้อมูลทางคลินิก ผลการตรวจ HPV DNA และผลการตรวจเซลล์วิทยา

ข้อมูลทางคลินิกที่นำมาศึกษา ประกอบด้วย อายุ สถานภาพสมรส จำนวนครั้ง ของการตั้งครรภ์ (Gravida) จำนวนครั้งของการ คลอดบุตร (Parity) และวิธีการคุมกำเนิด ผลการ ตรวจ HPV DNA ดำเนินการด้วยน้ำยา Anyplex™ II HPV HR (Seegene Inc., Korea) สามารถวิเคราะห์แยกชนิดสายพันธุ์ HR-HPV ได้ 14 สายพันธุ์ ส่วนผลการตรวจเซลล์วิทยา ดำเนินการด้วยเทคนิค Liquid-based cytology (ThinPrep Pap Test; Hologic Inc., USA) โดย รายงานความผิดปกติก่อนเป็นมะเร็ง ได้แก่ LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion),

HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) และ Squamous cell carcinoma

วิธีดำเนินการวิจัย

กระบวนการวิจัยเริ่มจากการขออนุมัติเข้าถึงและรวบรวมข้อมูลจาก LIS และ HIS ของโรงพยาบาลมหาสารคาม จากนั้นสืบค้นรายชื่อสตรีอายุ 30–60 ปี ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระหว่างปี พ.ศ. 2566–2568 ทั้งสิ้น 8,319 ราย นำมาคัดกรองตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกที่กำหนดไว้ล่วงหน้า ได้กลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์จำนวน 227 ราย จากนั้นสกัดตัวแปรที่ศึกษาจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ข้อมูลทางคลินิก ผล HPV DNA test และผล ThinPrep Pap Test บันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูลมาตรฐาน ตรวจสอบความสมบูรณ์และความถูกต้องของข้อมูล ก่อนนำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม GraphPad Prism เวอร์ชัน 10.6.1 และ IBM SPSS เวอร์ชัน 29.0.2.0 โดยแบ่งการวิเคราะห์เป็น 2 ระดับ ในระดับสถิติเชิงพรรณนา ใช้ค่าความถี่และร้อยละในการอธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV และการกระจายตัวของสายพันธุ์ที่ตรวจพบ

ในระดับสถิติเชิงอนุมาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้น (สายพันธุ์ HPV และข้อมูลทางคลินิก) กับตัวแปรตาม (ความ

ผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก) ด้วยการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (Univariate logistic regression) เพื่อประมาณค่า Crude Odds Ratio (OR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI) และการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปร (Multiple logistic regression) ด้วยวิธี Backward elimination เพื่อระบุปัจจัยอิสระที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการวิจัย

ความชุกและการกระจายตัวของสายพันธุ์ HR-HPV (N = 8,319)

จากการศึกษาสตรีอายุ 30–60 ปี จำนวน 8,319 ราย ที่เข้าร่วมโครงการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างปี พ.ศ. 2566–2568 พบความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV โดยรวมร้อยละ 12.4 (n = 1,029 ราย) สายพันธุ์ที่ตรวจพบมากที่สุด คือ HPV16 (ร้อยละ 1.5, n = 125 ราย) รองลงมาคือ HPV18 (ร้อยละ 0.5, n = 38 ราย) สำหรับกลุ่ม Non-16/18 พบว่า HPV52 มีความชุกสูงสุด (ร้อยละ 0.3, n = 27 ราย) ตามด้วย HPV58 (ร้อยละ 0.3, n = 21 ราย) และ HPV51 (ร้อยละ 0.2, n = 15 ราย) การติดเชื้อหลายสายพันธุ์พร้อมกันพบร้อยละ 0.3 (n = 20 ราย) รายละเอียดแสดงใน Table 1

Table 1. Prevalence of HR-HPV Genotypes among Screening Population (N = 8,319)

HPV Genotype	n (N=8,319)	%	HPV Genotype	n (N=8,319)	%
Negative	7,290	87.6	Single infection (Continue)		
HPV-positive (total)	1,029	12.4	HPV66	9	0.1
Single infection			HPV59	8	0.1
HPV16	125	1.5	HPV31	6	0.1
HPV18	38	0.5	HPV45	5	0.1
HPV52	27	0.3	HPV56	4	<0.1
HPV58	21	0.3	HPV35	1	<0.1
HPV51	15	0.2	Multiple infection		
HPV39	14	0.2	HPV52 + other HR-HPV	6	0.1
HPV68	10	0.1	Other multiple	14	0.2
HPV33	9	0.1	Other (single, untyped)	717	8.6

Abbreviation: HR-HPV = high-risk human papillomavirus.

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ (n = 227)

ภายหลังการคัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก ได้กลุ่มตัวอย่างที่มีผลตรวจ HPV DNA และ Liquid-based cytology ครบถ้วนจำนวน 227 ราย กลุ่มตัวอย่างมีสัดส่วนอายุใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มอายุน้อยกว่า 41 ปี (ร้อยละ 49.8) และกลุ่มอายุ 41 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 50.2) สตรีส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรสคู่ (ร้อยละ 66.1) ด้านประวัติการตั้งครรภ์ พบว่าร้อยละ 33.5 ไม่เคยตั้งครรภ์ และร้อยละ 33.5 เคยตั้งครรภ์ 2 ครั้ง ส่วนด้านการ

คุมกำเนิด พบว่าส่วนใหญ่ไม่ได้คุมกำเนิด (ร้อยละ 37.0) รองลงมาคือกลุ่มคุมกำเนิดแบบถาวร (ร้อยละ 29.1)

ด้านสายพันธุ์ HPV พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ติดเชื้อสายพันธุ์ Non-16/18/52 (ร้อยละ 76.7) โดย HPV52 เป็นสายพันธุ์เฉพาะที่พบมากที่สุดในกลุ่มตัวอย่างนี้ (ร้อยละ 9.7) ตามด้วย HPV16 (ร้อยละ 8.8) และ HPV18 (ร้อยละ 2.2) ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา พบความผิดปกติใน 35 ราย (ร้อยละ 15.4) ประกอบด้วย ASC-US ร้อยละ 4.4 LSIL ร้อยละ 6.6 และ HSIL ร้อยละ 4.4 รายละเอียดแสดงใน Figure 1

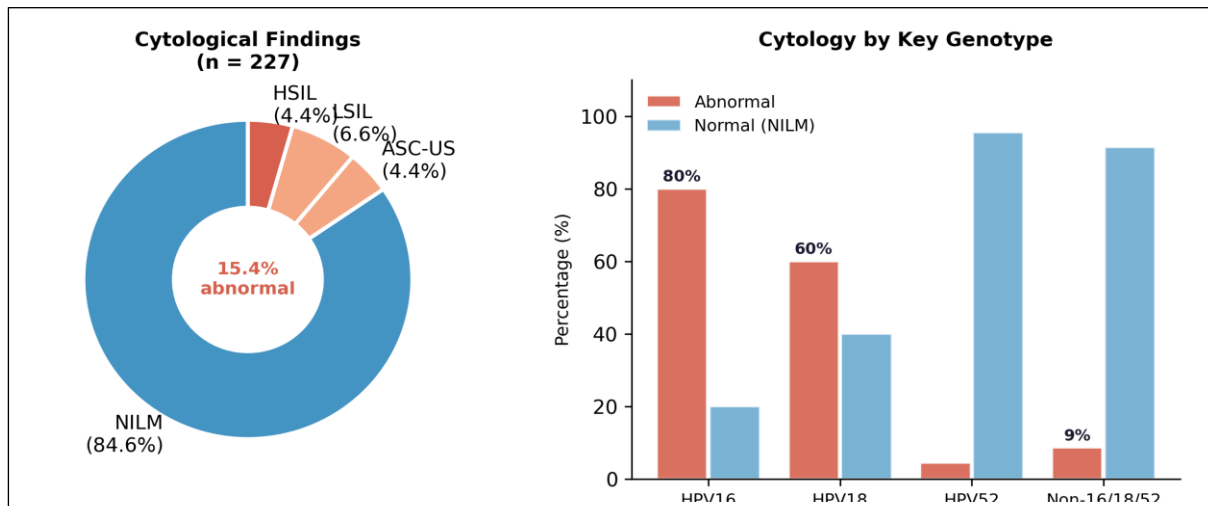


Figure 1. Cytological Findings (left) and Abnormality Rate by Genotype (right) among HR-HPV-Infected Women

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก (การวิเคราะห์เดียว)

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (Univariate logistic regression) เพื่อประมาณค่า Crude Odds Ratio (OR) และช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI) ของแต่ละปัจจัยเสี่ยง แสดงผลในตารางที่ 3 และ Forest plot ในรูปที่ 3

สายพันธุ์ HPV เป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก สตรีที่ติดเชื้อ HPV16 มีอัตราความผิดปกติสูงถึงร้อยละ 80.0 คิดเป็น OR = 42.4 (95% CI: 12.56, 143.17; $p < 0.001$) ซึ่งสูงที่สุดในการศึกษานี้ การติดเชื้อ HPV18 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน โดยพบความผิดปกติร้อยละ 60.0 (OR = 15.9; 95% CI:

2.46, 102.74) และ $p = 0.008$ ที่น่าสังเกตคือ แม้ HPV52 จะเป็นสายพันธุ์ Non-16/18 ที่พบบ่อยที่สุดในพื้นที่ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญต่อความผิดปกติของเซลล์ (OR = 0.50; 95% CI: 0.06, 4.02) และ $p = 1.000$ ความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่าง HPV16/18 และสายพันธุ์อื่น ๆ

ในทางตรงกันข้าม ปัจจัยทางคลินิกและประชากร ได้แก่ อายุ สถานภาพสมรส จำนวนครั้งการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งการคลอดบุตร และวิธีการคุมกำเนิด ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก กลุ่มอายุน้อยกว่า 41 ปี มีแนวโน้มพบความผิดปกติมากกว่าแต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญ (OR = 1.88; 95% CI: 0.89, 3.94) และ $p = 0.094$ วิธีการคุมกำเนิดทุกประเภทให้ค่า OR ใกล้เคียง 1.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง โดยมีช่วงความเชื่อมั่นกว้าง และค่า p ระหว่าง 0.41–0.72 ดังแสดงใน Table 2

Table 2. Univariate Analysis of Factors Associated with Cervical Cytological Abnormalities (n = 227)

Characteristics	Abn	%	Norm	Total	OR (95% CI)	p-value
Age (years)						
<41	22	19.5	91	113	1.88 (0.89–3.94)	0.094
≥41 (ref)	13	11.4	101	114	-	-
Marital status						
Married/Widowed/Divorced	26	16.8	129	155	1.41 (0.62–3.19)	0.413
Single (ref)	9	12.5	63	72	-	-
Gravida						
0 (ref)	9	11.8	67	76	-	-
1	7	26.9	19	26	2.74 (0.90, 8.33)	0.073
2	9	11.8	67	76	1.00 (0.37, 2.68)	1.000
>2	10	20.4	39	49	1.91 (0.71, 5.10)	0.194
Parity						
0 (ref)	10	12.0	73	83	-	-
1	8	21.1	30	38	1.95 (0.70, 5.41)	0.201
2	17	18.1	77	94	1.61 (0.69, 3.75)	0.263
>2	0	0.0	12	12	0.00	1.000
Contraception						
Unspecified (ref)	6	11.5	46	52	-	-
Non-permanent	4	16.0	21	25	1.46 (0.37–5.73)	0.723
Permanent	11	16.7	55	66	1.53 (0.53–4.47)	0.433
None	14	16.7	70	84	1.53 (0.55–4.28)	0.413

Table 2. Univariate Analysis of Factors Associated with Cervical Cytological Abnormalities (n = 227) (Continue)

Characteristics	Abn	%	Norm	Total	OR (95% CI)	p-value
HPV Genotype						
Non-HPV16/18/52 (ref)	15	8.6	159	174	-	-
HPV16	16	80.0	4	20	42.4 (12.56, 143.17)	<0.001*
HPV18	3	60.0	2	5	15.9 (2.46, 102.74)	0.008*
HPV52	1	4.5	21	22	0.50 (0.06, 4.02)	1.000
HPV52+other HR-HPV	0	0.0	6	6	-†	1.000

Abbreviations: Abn = abnormal; Norm = normal (NILM); OR = odds ratio; CI = confidence interval.

* p < 0.05 (statistically significant). † Zero events; Fisher's exact test applied; OR not estimable.

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุตัวแปร (Multiple Logistic Regression)

การวิเคราะห์พหุตัวแปรดำเนินการด้วยวิธี Backward Elimination โดยคัดเลือกตัวแปรที่มีค่า p < 0.25 ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวเข้าสู่แบบจำลองเริ่มต้น ได้แก่ สายพันธุ์ HPV (p<0.001) อายุ (p=0.094) และจำนวนครั้งการตั้งครรภ์ (Gravida; p=0.073) สร้างแบบจำลอง

ทั้งหมด 4 แบบ ดังแสดงใน Table 3 ผลการเปรียบเทียบ พบว่า แบบจำลอง M4 (HPV+Gravida) มีค่า AIC ต่ำสุด (143.3) และ Nagelkerke R² = 0.331 การทดสอบ LR test ระหว่าง M3 กับ M2 ได้ค่า chi-squared = 8.03, df = 2, p = 0.018 ยืนยันว่าการเพิ่ม Gravida ปรับปรุงความเหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่อายุให้ค่า p = 0.54 ในแบบจำลอง M3 จึงตัดออกตามหลัก parsimony

Table 3. Comparison of Model Fit Indices (n = 221)

แบบจำลอง	ตัวแปร	AIC	-2LL	Nagelkerke R ²
M1: Crude	สายพันธุ์ HPV เท่านั้น	145.1	137.1	0.290
M2: HPV + อายุ	HPV + อายุ	146.7	136.7	0.292
M3: HPV + อายุ + Gravida	HPV + อายุ + Gravida	144.7	128.7	0.334
M4: FINAL (HPV + Gravida)	HPV + Gravida	143.3	129.3	0.331

AIC = Akaike Information Criterion; -2LL = -2 Log-Likelihood; แบบจำลองที่ดีกว่า: AIC ต่ำกว่า, Nagelkerke R² สูงกว่า

แบบจำลองสุดท้ายประกอบด้วยสายพันธุ์ HPV และ Gravida ผ่านการทดสอบ Hosmer-Lemeshow (chi-square = 3.84, df = 8, p = 0.871) แสดงความเหมาะสมของโมเดล ($p >$

0.05) โดยมี Nagelkerke $R^2 = 0.331$ อธิบายได้ว่าแบบจำลองอธิบายความแปรปรวนได้ร้อยละ 33.1 ตามรายละเอียดตาม Figure 2

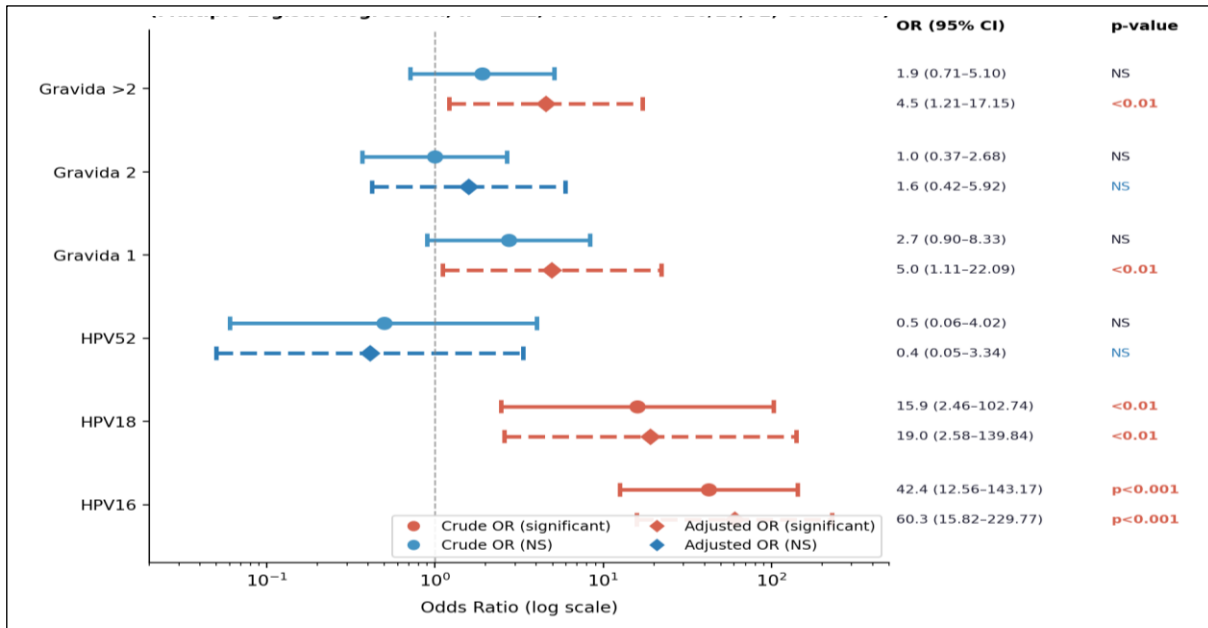


Figure 2. Crude vs Adjusted Odds Ratios for Cytological Abnormalities (Multiple Logistic Regression; n = 221; ref: Non-HPV16/18/52, Gravida 0)

สำหรับสายพันธุ์ HPV เมื่อควบคุม Gravida แล้ว HPV16 ยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระสูงสุด โดยมี adjusted OR = 60.3 (95% CI: 15.82, 229.77) และ $p < 0.001$ ซึ่งเพิ่มขึ้นจาก Crude OR = 42.4 ซึ่งให้เห็นว่า Gravida ทำหน้าที่เป็น negative

confounder ที่ซ่อนขนาดความเสี่ยงที่แท้จริงของ HPV16 ไว้ HPV18 มี adjusted OR = 19.0 (95% CI: 2.58, 139.84) และ $p = 0.004$ ยืนยันความเป็นปัจจัยอิสระ HPV52 ยังคงไม่มีนัยสำคัญ (adjusted OR = 0.41; $p = 0.405$)

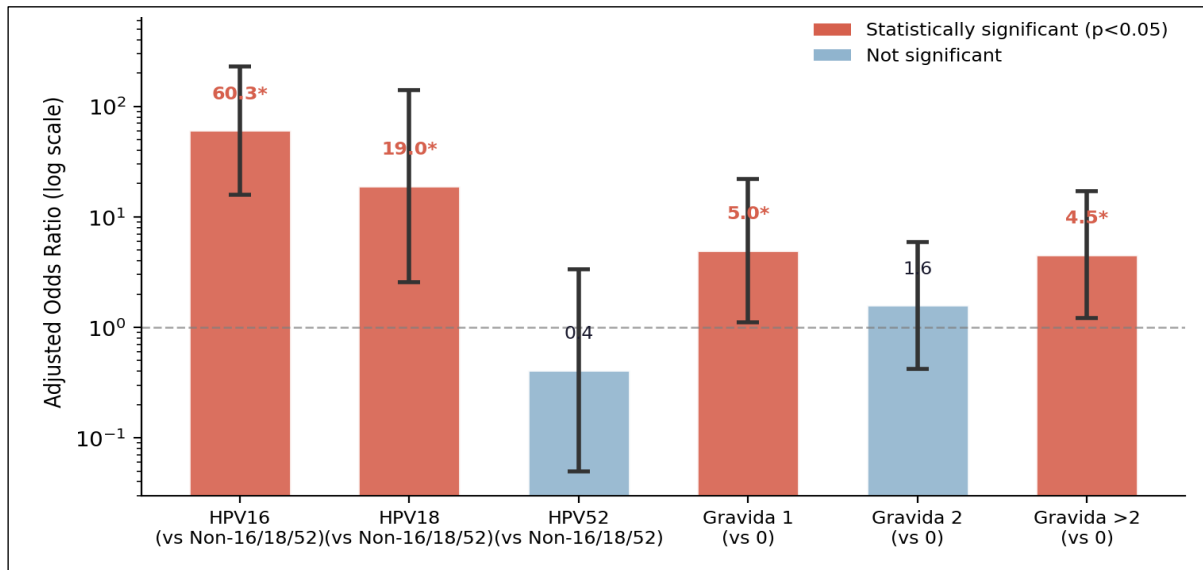


Figure 3. Adjusted Odds Ratios from Final Multiple Logistic Regression Model (n = 221; * p < 0.05)

และประเด็นที่น่าสนใจ คือ Gravida หลังการปรับค่า ซึ่งเป็น “added value” สำคัญของการวิเคราะห์หัตถ์แปร: Gravida 1 ครั้ง ซึ่งในการวิเคราะห์เชิงเดี่ยวให้ค่า OR = 2.74 (p=0.073; ไม่มีนัยสำคัญ) กลับปรากฏนัยสำคัญหลังปรับค่า โดย adjusted OR = 4.95 (95% CI: 1.11, 22.09) และ p = 0.036 เช่นเดียวกับ Gravida > 2 ครั้ง ที่มี adjusted OR = 4.55 (95% CI: 1.21, 17.15) และ p=0.025 ปรากฏการณ์ “Unmasking Effect” นี้เกิดขึ้นเพราะการกระจายตัวของ Gravida และสายพันธุ์ HPV มีความสัมพันธ์กันในฐานะตัวแปรกวน เมื่อควบคุม HPV genotype แล้ว บทบาทของจำนวนครั้งการตั้งครรภ์จึงปรากฏชัดขึ้น ในขณะที่ Gravida 2 ครั้ง ยังไม่มีนัยสำคัญ (adjusted OR = 1.58; p = 0.498) ในทั้งสองการวิเคราะห์

อภิปรายและสรุปผล

ความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV ร้อยละ 12.4 ในการศึกษาครั้งนี้ สอดคล้องกับรายงานในประเทศไทยและภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 11.5–12.1^(4,6) และ HPV52 ที่พบสูงสุดในกลุ่ม Non-16/18 สอดคล้องกับรูปแบบการกระจายตัวของสายพันธุ์ในประเทศไทยที่รายงานในหลายพื้นที่^(7,14)

ประเด็นสำคัญที่สุดของการศึกษาคือ HPV16 และ HPV18 เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระเพียงสองประการที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก โดย HPV16 มี adjusted OR สูงถึง 60.3 และ HPV18 มี adjusted OR เท่ากับ 19.0 ซึ่งสอดคล้องกับหลักฐานระดับนานาชาติที่ยืนยันว่าสตรีที่ติดเชื้อ HPV16 มีความเสี่ยงต่อ CIN3+ สูงถึงร้อยละ 57.8 และ HPV18 ร้อยละ 40.2⁽¹⁵⁾ กลไกที่อธิบายได้คือ โปรตีน E6 และ E7 ของ HPV16 มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง

p53 และ pRb สูงกว่าสายพันธุ์อื่นอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ ผลนี้สนับสนุนแนวทางการส่งต่อสตรีที่ตรวจพบ HPV16/18 เพื่อตรวจ colposcopy ทันที โดยไม่ต้องรอผลเซลล์วิทยาผิดปกติก่อน ซึ่งการใช้ HPV genotyping เพื่อแบ่งระดับความเสี่ยงในลักษณะนี้ได้รับการสนับสนุนจากหลักฐานในระบบคัดกรองหลายประเทศ⁽¹⁸⁾

แม้ HPV52 จะพบบ่อยที่สุดในกลุ่ม Non-16/18 แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ที่มีนัยสำคัญ (adjusted OR = 0.41; p = 0.405) สอดคล้องกับรายงานของ Mo และคณะที่พบว่า HPV52 มีแนวโน้มคงอยู่ในระยะ CIN โดยไม่พัฒนาไปสู่รอยโรครุนแรงได้ง่ายเท่า HPV16⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ความชุกสูงของ HPV52 ในพื้นที่ยังมีนัยสำคัญต่อนโยบายวัคซีน เนื่องจากเป็นหลักฐานสนับสนุนการเปลี่ยนมาใช้วัคซีน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ที่ครอบคลุม HPV52 และ HPV58 ซึ่งมีหลักฐานความคุ้มค่าในบริบทประเทศไทย⁽¹⁹⁻²⁰⁾

ข้อค้นพบสำคัญอีกประการจากการวิเคราะห์หัตถ์ตัวแปรคือปรากฏการณ์ Unmasking Effect ของ Gravida โดย Gravida 1 ครั้ง (adjusted OR = 4.95) และ Gravida มากกว่า 2 ครั้ง (adjusted OR = 4.55) แสดงนัยสำคัญหลังควบคุมสายพันธุ์ HPV แล้ว ซึ่งสอดคล้องกับกลไกที่การตั้งครรภ์ซ้ำหลายครั้งทำให้เซลล์บริเวณ transformation zone เปลี่ยนแปลง และภาวะภูมิคุ้มกันที่ถูกปรับลดเอื้อต่อการคงอยู่ของ HPV(25) ในขณะที่ปัจจัยด้านอายุ สถานภาพสมรส จำนวนครั้งการคลอดบุตร และการคุมกำเนิด ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองการวิเคราะห์ ซึ่งให้เห็นว่าเมื่อ

สตรีติดเชื้อ HR-HPV แล้ว ชนิดสายพันธุ์ไวรัสเป็นตัวกำหนดผลลัพธ์ทางเซลล์วิทยามากกว่าปัจจัยพื้นฐานทางประชากร

การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดที่ควรพิจารณาประการแรก เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางที่ใช้ข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลได้ ประการที่สอง ขนาดตัวอย่างของกลุ่มที่ติดเชื้อ HPV18 และ HPV52 มีจำนวนน้อย ทำให้ช่วงความเชื่อมั่นกว้างและอาจส่งผลต่อความแม่นยำของการประมาณค่าความเสี่ยง ประการที่สาม ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงบางประการ เช่น จำนวนคู่นอน ประวัติการสูบบุหรี่ และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่ได้ถูกบันทึกในเวชระเบียน จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ร่วมได้

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้พบความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV ในสตรีที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม ร้อยละ 12.4 โดย HPV52 เป็นสายพันธุ์ Non-16/18 ที่พบบ่อยที่สุดในพื้นที่ ในกลุ่มสตรีที่ติดเชื้อ HR-HPV จำนวน 227 ราย พบความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกร้อยละ 15.4 ปัจจัยอิสระที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกในแบบจำลองหัตถ์ตัวแปรสุดท้าย ได้แก่ การติดเชื้อ HPV16 (adjusted OR = 60.3) และ HPV18 (adjusted OR = 19.0) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีขนาดผลสูงมาก และ Gravida 1 ครั้ง (adjusted OR = 4.95) และ Gravida มากกว่า 2 ครั้ง (adjusted OR = 4.55) ซึ่งเป็นข้อค้นพบที่ปรากฏจากการวิเคราะห์หัตถ์ตัวแปร ในขณะที่ปัจจัยด้านอายุ สถานภาพสมรส จำนวนครั้งการคลอดบุตร และ

วิธีการคุมกำเนิด ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมี
นัยสำคัญ

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะเชิงปฏิบัติ

สตรีที่ตรวจพบการติดเชื้อ HPV16 หรือ HPV18 ในโปรแกรมคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ควรได้รับการส่งต่อเพื่อตรวจ colposcopy ทันที โดยไม่ต้องรอผลเซลล์วิทยาผิดปกติ เนื่องจากทั้งสองสายพันธุ์มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดรอยโรคปากมดลูก ในขณะที่สตรีที่ติดเชื้อสายพันธุ์ Non-16/18 อาจใช้การติดตามด้วยเซลล์วิทยาตามแนวทางปกติก่อนได้ นอกจากนี้สตรีที่ติดเชื้อ HR-HPV และมีประวัติการตั้งครรภ์ 1 ครั้ง หรือมากกว่า 2 ครั้ง ควรได้รับการนัดติดตามเซลล์วิทยาในระยะเวลาที่สั้นกว่าปกติ เนื่องจากจำนวนครั้งการตั้งครรภ์เป็นตัวแปรกวนที่ปิดบังความเสี่ยงที่แท้จริงในกลุ่มนี้

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ความชุกสูงของ HPV52 ในพื้นที่เป็นข้อมูลสนับสนุนการพิจารณาเปลี่ยนมาใช้วัคซีน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ในโครงการวัคซีนแห่งชาติ เนื่องจากครอบคลุม HPV52 และ HPV58 ซึ่งพบบ่อยในประชากรไทยและมีหลักฐานความคุ้มค่าในบริบทประเทศไทยแล้ว

ข้อเสนอแนะเชิงวิจัย

ควรดำเนินการศึกษาแบบ cohort ระยะยาวในสตรีที่ติดเชื้อ HR-HPV เพื่อติดตามการดำเนินโรคและยืนยันบทบาทของจำนวนการ

ตั้งครรภ์ในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ขึ้น รวมถึงควรศึกษาปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมที่ไม่ได้บันทึกในเวชระเบียน เช่น จำนวนคู่นอน และประวัติการสูบบุหรี่ เพื่อให้ได้แบบจำลองการทำนายความเสี่ยงที่สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ข้อพิจารณาจริยธรรมด้านการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาสารคามเลขที่ MSKH_REC 68-01-093 ลงวันที่ 3 ตุลาคม พ.ศ. 2568

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209-49. DOI:[10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข 2560. นนทบุรี: กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2561. เข้าถึงได้จาก: <https://spd.moph.go.th/wp-content/uploads/2022/11/Hstastic60.pdf>

3. Monteiro JC, Tsutsumi MY, de Carvalho DO, daSilva Costa EDC, Feitosa RNM, Laurentino RV, et al. Prevalence, Diversity, and Risk Factors for Cervical HPV Infection in Women Screened for Cervical Cancer in Belém, Pará, Northern Brazil. *Pathogens* 2022;11(9):960. DOI:[10.3390/pathogens11090960](https://doi.org/10.3390/pathogens11090960)
4. ทุมวดี ตั้งศิริวัฒนา, สุขใจ ผลอำไพสถิตย์, อัญชลี ชัยนวล, กรองทิพย์ บุญสม, สังคม วิทยานันท์, สมคิด ธิจักร, และคณะ. ความชุกของการติดเชื้อไวรัส Human papillomavirus (HPV) และไทป์ต่าง ๆ ในสตรีไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติ. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์* 2562;61(2):73-85. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/dmsc/article/view/240805>
5. อารยา เอี่ยมกุลเจริญศรี. ความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ Human Papillomavirus ของสตรีในจังหวัดนนทบุรี. *วารสารวิจัยและนวัตกรรมการสาธารณสุข* 2566;1(4):43-53. DOI:<https://doi.org/10.55164/jphri.v1i4.267589>
6. วราภรณ์ จันทร์รัตน์. ความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ Human papillomavirus ของสตรีในพื้นที่อำเภอขามเฒ่า จังหวัดกาฬสินธุ์. *วารสารอนามัยสิ่งแวดล้อมและสุขภาพชุมชน* 2567;9(2):631-9. <https://he03.tci-thaijo.org/index.php/ech/article/view/2518>
7. Mitchai M, Pratipanawatr S, Kraitree P, Wattanavises S, Sombatkeereepaiboon S. Multiple genotype infection of human papilloma virus is associated with cervical cytological abnormalities. *Arch AHS* 2021;33(3):54-60. <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/ams/article/view/251012>
8. โทนี่ สุวรรณมาลี. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดในโรงพยาบาลภูเขียว เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดชัยภูมิ. *ชัยภูมิเวชสาร* 2567;44(1):63-75. <https://thaidj.org/index.php/CMJ/article/view/15193>
9. Boonthum N, Suthutvoravut S. Prevalence, Types, and Factors of HPV Infection Among Women With Abnormal Cervical Cytology Screening at Ramathibodi Hospital. *Rama Med J* 2021;44(3):12-9. DOI:<https://doi.org/10.33165/rmj.2021.44.3.249847>
10. Yang D, Zhang J, Cui X, Ma J, Wang C, Piao H. Risk Factors Associated With Human Papillomavirus Infection, Cervical Cancer, and Precancerous Lesions in Large-Scale Population Screening. *Front Microbiol* 2022;13:914516. DOI:[10.3389/fmicb.2022.914516](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.914516)

11. พนารัตน์ เพียงปราชญ์. ผลสัมฤทธิ์ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยรูปแบบการให้บริการวินิจฉัย รักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วยวิธี Test and Treat ในโรงพยาบาลชัยภูมิ. ชัยภูมิเวชสาร 2567;44(2):13-26.
<https://thaidj.org/index.php/CMJ/article/view/16091>
12. Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York : John Wiley & Sons, 1977.
13. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 1996;49(12):1373-9. DOI:[10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)
14. ศรีัญญา เพชรพิชัย, ณัฐพร คล้ายคลึง, อมรรัตน์ โพธิ์ตาม. ความชุกของสายพันธุ์เอชพีวีจากการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV DNA test ชนิด 14 สายพันธุ์เสี่ยงสูงในเขตสุขภาพที่ 3. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2567;33(1):63-73.
<https://thaidj.org/index.php/JHS/article/view/12645>
15. Hashim D, Engesaeter B, Skare GB, Castle PE, Bjørge T, Tropé A, et.al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. Br J Cancer 2020;122(11):1715-23.
DOI:[10.1038/s41416-020-0790-1](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0790-1)
16. Zou J, Li Y, Chen T, Zhu C. An E7-retinoblastoma protein pathway mechanism may account for the higher carcinogenic ability of HPV16 over HPV58 in cervical cancer. Transl Cancer Res 2024;13(4):1876-86. DOI:[10.21037/tcr-23-1211](https://doi.org/10.21037/tcr-23-1211)
17. Gottschlich A, Smith LW, Proctor L, Ogilvie GS. HPV extended genotyping to triage abnormal cervical cancer screens: balancing the harms and benefits. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2024;33(8):979-81.
DOI:[10.1158/1055-9965.EPI-24-0655](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-0655)
18. Mo B, Ye Y, Yu M, Tong X, Cao H, Du C, et.al. Prevalence and genotype distribution of HPV combined with cervical pathological results in women from Sichuan, China: A cross-sectional study 2019–2023. Cancer Med 2024;13(16):e70148.
DOI:[10.1002/cam4.70148](https://doi.org/10.1002/cam4.70148)
19. Nilyanimit P, Vichaiwattana P, Aeemchinda R, Bhunyakitikorn W, Thantithaveewat T, Seetho S, et.al. Effectiveness of HPV vaccine as part of national immunization program for preventing HPV infection in Thai schoolgirls after seven years post-vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2024;20(1):2394855.
DOI:[10.1080/21645515.2024.2392330](https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2392330)

20. Termrungruanglert W, Khemapech N, Vasuratna A, Havanond P, Tantitamit T. Cost-effectiveness analysis of single-dose or 2-dose of bivalent, quadrivalent, or nonavalent HPV vaccine in a low/middle-income country setting. J Gynecol Oncol 2024;35(6):e85. DOI:[10.3802/jgo.2024.35.e85](https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e85)