

การวิจัยนำร่องทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเทียบกับการให้อาหาร
ตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทร
ฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The Effect of Immunonutrition and Chemotherapy Induced Neutropenia in Advanced
Gastrointestinal Cancer Receiving Palliative Chemotherapy

A Pilot Randomized Controlled Trial



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---------------------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การวิจัยนำร่องทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเทียบกับการให้อาหารตาม มาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะ แพร่กระจายต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจาก การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด |
| โดย | น.ส.จุงประกาย อินจอง |
| สาขาวิชา | อายุรศาสตร์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์(พิเศษ) แพทย์หญิงนภา ปริญญานิติกุล |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | อาจารย์ แพทย์หญิงนิชา สมหล่อ |

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิริพิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วันลา กุลวิจิต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์(พิเศษ) แพทย์หญิงนภา ปริญญานิติกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิงนิชา สมหล่อ)

..... กรรมการ
(ดร. แพทย์หญิงอรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไวยรัฐ ประสงค์สุข)

ร่างกาย อื่นๆ : การวิจัยนำร่องทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. (The Effect of Immunonutrition and Chemotherapy Induced Neutropenia in Advanced Gastrointestinal Cancer Receiving Palliative ChemotherapyA Pilot Randomized Controlled Trial) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ.(พิเศษ) พญ.นภา ปริญญาติกุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อจ. พญ.ณิชา สมหล่อ

ที่มา: ภาวะทุพโภชนาการส่งผลต่อภาวะสุขภาพของแต่ละบุคคลและผลกระทบต่อการตอบสนองต่อเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง นอกจากนี้ เคมีบำบัดอาจทำให้ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยเหล่านี้แย่ลงได้ ดังนั้น การให้อาหารทางการแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นสูตรมาตรฐานหรือสูตรพิเศษ ได้รับการแนะนำจากหลายคำแนะนำ การให้อาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันช่วยลดลดภาวะขาดสารอาหาร ช่วยลดการอักเสบในร่างกาย และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งได้ดีขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลการให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันกับอาหารทางการแพทย์สูตรมาตรฐานกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่เกรด 2-4 ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจาย

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดทั้งสองด้าน ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่ได้รับเคมีบำบัดแบบประคับประคอง ผู้ป่วยถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มแบบ 1 :1 เพื่อเข้ารับอาหารทางการแพทย์สูตรมาตรฐาน (ONS-SF; กลุ่มควบคุม) ที่มี 500 กิโลแคลอรี/วัน ในขณะที่อีกกลุ่มได้รับ ONS ที่มีพลังงานไม่ต่างกันที่มีภูมิคุ้มกัน (ONS-IM; กลุ่มทดลอง) ตัวชี้วัดหลักของการศึกษาคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่เกรด 2-4 และมีการประเมินการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว มวลกล้ามเนื้อ ประเมินภาวะทุพโภชนาการโดยใช้คะแนน PG-SGA ปริมาณอาหารที่ได้รับต่อวัน ผลตรวจทางชีวเคมี และผลข้างเคียงทางระบบเลือดและระบบอื่นๆ โดยจะทำการประเมินที่เริ่มต้นได้รับยาเคมีบำบัด และที่ 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษา: ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2564 ถึงเมษายน 2565 ผู้ป่วยทั้งหมด 50 รายได้รับการสุ่ม (24 vs 26 ในกลุ่ม ONS-IM เทียบกับกลุ่ม ONS-SF ตามลำดับ) ทั้งหมดนี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดย 24 ใน 50 คน (48%) เป็นผู้ชาย โดยมีอายุเฉลี่ย 65.8 ปี (IOR 34-84) PG-SGA ≥ 9 คิดเป็นร้อยละ 60 มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไปร้อยละ 40 ผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนร้อยละ 54 ซึ่งข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มประชากรไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเกรด 2-4 เกิดขึ้นน้อยกว่าในกลุ่ม ONS-IM เมื่อเทียบกับกลุ่ม ONS-SF (ร้อยละ 16.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 42.3 , p 0.067) โดยผู้ป่วยที่รับประทานอาหารทางการแพทย์อย่างต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ 70 ขึ้นไป พบว่าช่วยลดการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเกรด 2-4 ONS-IM เมื่อเทียบกับกลุ่ม ONS-SF (ร้อยละ 14.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 45.8 , p 0.028) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนคะแนนเฉลี่ย PG-SGA ในกลุ่ม ONS-IM ดีขึ้นกว่ากลุ่ม ONS-SF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6.70 (95% CI 5.35,8.14) กับ 4.72 (95% CI 3.09, 6.35) จำนวน BFM และระดับร้อยละ CD3 ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม ONS-IM เมื่อเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ไม่มีความแตกต่างในตัวบ่งชี้การอักเสบอื่น ระหว่างสองกลุ่ม

สรุปผล: ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารเสริมภูมิคุ้มกันพบว่ามีภาวะนิวโทรพีเนียร์ระดับ 2-4 ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางการแพทย์มากกว่าร้อยละ 70 ขึ้นไป คะแนน PG-SGA เปรี่ดีขึ้นต่อของจำนวน และมวลไขมันในร่างกาย (body fat mass) และระดับร้อยละ CD3 เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ ONS-IM เมื่อเทียบกับกลุ่ม ONS-SF

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370098930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Immunonutrition, Chemotherapy induced neutropenia, Advanced gastrointestinal cancer

Rungprakai Injong : The Effect of Immunonutrition and Chemotherapy Induced Neutropenia in Advanced Gastrointestinal Cancer Receiving Palliative Chemotherapy A Pilot Randomized Controlled Trial. Advisor: Assoc. Prof. NAPA PARINYANITIKUL, M.D. Co-advisor: Nicha Somlaw, M.D.

Background: Malnutrition affects individual health status and impacts on chemotherapy response in cancer patients. Moreover, chemotherapy may worsen nutritional status in these patients vice versa. Therefore, oral nutrition supplements (ONS), either standard formula or special formula, have been recommended by several guidelines in these setting. Immunonutrition formulas theoretically provide better anticachectic, anti-inflammatory and anti-tumoral effect to regular diet or standard formula.

Objective: To compare the effect of ONS with immunonutrients and standard ONS on grade II-IV neutropenia in advance gastrointestinal cancer receiving palliative chemotherapy.

Methods: We conducted a prospective, single center, double-blinded, randomized controlled trial in patients receiving palliative chemotherapy. Patients were divided into two nutrition support regimens. One group received standard formula ONS (ONS-SF; control group) with 500 kcal/day, while the other group receive isocaloric ONS with immunonutrients (ONS-IM; experimental group). Primary endpoint was incidence of neutropenia grade II-IV. Additionally, body weight, body composition, PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment) scores, dietary intake, inflammatory parameters, and hematologic and non-hematologic toxicities were assessed at baseline and after 12 weeks of chemotherapy between two groups.

Results: From August 2021 to April 2022, a total of 50 patients underwent randomization (24 vs 26 in ONS-IM group vs ONS-SF group, respectively). All of these were colorectal cancer patients, 24 out of 50 (48%) were men, with a mean age of 65.8 years (IQR 34-84). PG-SGA ≥ 9 was 60%, 46% had equal or more than 2 organ metastases and 54% received first-line chemotherapy. There were no statistical differences in baseline characteristics between ONS-IM group and ONS-SF group. Neutropenia grade II-IV occurred less frequently in ONS-IM group compared to ONS-SF group (16.7% vs 42.3%, $P = 0.067$). The rates of neutropenia grade II-IV in patients who received either ONS-IM group and ONS-SF group more than 70% (14.3% vs 45.8% , $p = 0.028$). Mean differences of PG-SGA scores were significantly better than in ONS-IM group 6.70 (95% CI 5.35,8.14) vs 4.72 (95% CI 3.09, 6.35). Body fat mass and the percentage of CD3 counts were significantly improved in the ONS-IM group compared to ONS-SF group. There was no difference in other inflammatory markers between two groups.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะ รองศาสตราจารย์(พิเศษ) แพทย์หญิง นภา ปริญญานิติกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก วิทยานิพนธ์ และอาจารย์แพทย์หญิง ณิชยา สมหล่อ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ผู้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้โอกาส และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในหน่วยมะเร็งวิทยา และพยาบาลทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้ป่วยใน ชั้น 20A2 และ day care อาหารและว่องวานิช ชั้น 4 นักโภชนาการทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณครอบครัวและทุกการสนับสนุนดูแลที่ทำให้งานวิจัยประสบความสำเร็จ ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขามะเร็งวิทยาที่ช่วยรวบรวมเก็บข้อมูลผู้ป่วย และขอบคุณอาสาสมัครและญาติของอาสาสมัครทุกท่าน ที่ให้ข้อมูลต่างๆ สำหรับงานวิจัยทำให้งานวิจัยสามารถสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

รุ่งประกาย อินจง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

| | หน้า |
|---|------|
| | ค |
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ค |
| | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ง |
| กิตติกรรมประกาศ..... | จ |
| สารบัญ..... | ฉ |
| ตารางที่..... | ช |
| แผนภูมิที่..... | ฉ |
| บทที่ 1 บทนำ..... | 1 |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... | 1 |
| 1.2 คำถามของการวิจัย..... | 5 |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... | 6 |
| 1.4 สมมุติฐาน..... | 7 |
| 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น..... | 7 |
| 1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... | 7 |
| 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย..... | 7 |
| 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย..... | 9 |
| 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข..... | 9 |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... | 10 |
| บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย..... | 14 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย..... | 14 |

| | | |
|--|---|----|
| 3.2 | ระเบียบวิธีการวิจัย..... | 14 |
| 3.3 | ขนาดตัวอย่าง | 15 |
| 3.4 | ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย..... | 15 |
| 3.5 | การรวบรวมข้อมูล..... | 18 |
| 3.6 | ข้อจำกัดทางการวิจัย..... | 19 |
| 3.7 | การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย | 20 |
| 3.8 | การวิเคราะห์ข้อมูล | 20 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย | | 21 |
| 4.1 | ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย | 21 |
| 4.2 | ผลการวิเคราะห์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบเลือด (Hematologic toxicities)..... | 24 |
| 4.3 | ผลการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา | 28 |
| 4.4 | ผลการวิเคราะห์แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก การประเมินคัดกรองภาวะทุพโภชนาการโดยใช้คะแนน PG-SGA มวลไขมันและมวลกล้ามเนื้อ..... | 30 |
| 4.5 | ผลการวิเคราะห์การตรวจทางชีวเคมี | 33 |
| บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ | | 36 |
| 5.1 | อภิปรายผล..... | 36 |
| 5.2 | สรุปผล | 41 |
| 5.3 | ข้อดีของการศึกษานี้ | 42 |
| 5.4 | ข้อด้อยของการศึกษานี้..... | 42 |
| 5.5 | ข้อเสนอแนะ..... | 43 |
| บรรณานุกรม..... | | 44 |
| ภาคผนวก (Appendix)..... | | 47 |
| ประวัติผู้เขียน..... | | 61 |

ตารางที่

หน้า

| | |
|---|----|
| ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลแสดง PG-SGA ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับไม่ได้รับยาเคมีบำบัด | 4 |
| ตารางที่ 2 ตารางแสดงสัดส่วนอาหารที่ได้รับในอาหารทางการแพทย์แต่ละชนิด | 17 |
| ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร ระหว่างกลุ่ม ONS-IM เทียบกับกลุ่ม ONS-SF | 22 |
| ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบเลือด (Hematologic toxicities) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF | 24 |
| ตารางที่ 5 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 (univariate and multivariate analysis) | 25 |
| ตารางที่ 6 จำแนกภาวะการเกิดเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1 และสูตรที่ 2 | 27 |
| ตารางที่ 7 การปรับเปลี่ยนขนาดยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารกลุ่ม ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF | 28 |
| ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบอื่นๆ (non-hematologic toxicities) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF | 29 |
| ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก การประเมินคัดกรองภาวะทุพโภชนาการ (PG-SGA score) มวลไขมันและมวลกล้ามเนื้อ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์ | 31 |
| ตารางที่ 10 แสดงการตรวจทางชีวเคมี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์ | 34 |

แผนภูมิที่

| | หน้า |
|---|------|
| แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย | 7 |
| แผนภูมิที่ 2 ภาพแสดงโครงร่างของการวิจัย..... | 14 |
| แผนภูมิที่ 3 แสดงขั้นตอนการเก็บข้อมูล | 19 |
| แผนภูมิที่ 4 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย | 21 |
| แผนภูมิที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงภาวะทางสุขภาพโภชนาการ แสดงคะแนน PG-SGA ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM group กลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF..... | 35 |



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคมะเร็งเป็นโรคที่ซับซ้อน เป็นผลมาจากการปฏิสัมพันธ์หลายอย่างระหว่างยีนและสิ่งแวดล้อม โดยถือได้ว่าเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตทั่วโลกในปัจจุบัน การเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมตาบอลิซึม และโภชนาการสามารถส่งผลต่อการอยู่รอดและการฟื้นตัวของผู้ป่วยมะเร็ง⁽¹⁾
(2)

การเกิดโรคมะเร็งส่วนใหญ่ จะเริ่มโดยมีการผิดปกติทางพันธุกรรม หรือการเปลี่ยนแปลงของยีน นำไปสู่การสร้าง neoantigen ทำให้เซลล์มะเร็งถูกตรวจพบ และทำลายได้โดยระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะไปมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ทั้ง 1. ระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (Innate immunity) ทั้งทางกายภาพ ทางเคมี และทางพันธุกรรม หรือทางเคมีระดับเซลล์ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวจำพวก Neutrophils, Eosinophils, Monocyte และที่สำคัญคือ APCs ได้แก่ Macrophage, Dendritic cell ออกจากเส้นเลือดไปสู่บริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอมและจับกินเชื้อโรค (Phagocytosis) ทำให้มีการหลั่ง cytokines ได้แก่ Interleukin (IL) และ Tumor necrosis factor (TNF) ออกมา ส่งผลร่างกายเกิดกระบวนการอักเสบมากขึ้น 2. ระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity) เป็นภูมิคุ้มกันที่มีการจดจำ โดยมีเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่สำคัญคือ B lymphocyte ซึ่งจะสร้าง Antibody และ T lymphocyte ซึ่งจะสร้าง T cells ทั้ง CD4 Helper T cells และ CD8 effector T cells เพื่อมากำจัดเซลล์มะเร็งเหล่านี้⁽³⁾

ผู้ป่วยมะเร็งนั้น มักจะมีปัญหาภาวะขาดสารอาหาร หรือน้ำหนักลดในช่วงที่ทำการรักษาถึงร้อยละ 40-85 โดยเมื่อจากภาวะการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) เช่น tumor necrosis factor alpha (TNF- α) และ Interleukin 6 (IL-6) ที่ส่งสัญญาณไปที่สมองทำให้เกิดอาการเบื่ออาหาร มีการดึงโปรตีนจากกล้ามเนื้อออกมาเผาผลาญ การสลายไขมันเพิ่มขึ้น ทำให้สูญเสียมวลกล้ามเนื้อและไขมันในร่างกาย น้ำหนักลดและเกิดภาวะขาดสารอาหารตามมา ส่งผลต่อการรักษา ชะลอการหายของแผล ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อแย่ง และลดการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดนั้นมีผลอย่างมากต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ในระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดนั้นพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 มีอาการเบื่ออาหาร มีคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย น้ำหนักตัวลดลง ซึ่งนำไปสู่การเกิดเยื่ออักเสบ เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ติดเชื้อได้มากขึ้น ส่งผลให้

ผู้ป่วยไม่สามารถมารับยาเคมีบำบัดได้ตรงกำหนด ต้องเลื่อนออกไปหรือต้องยุติไป รวมไปถึงถึงหนทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ลดลง

จากหลายการศึกษา (1), (2), (4), (5) พบว่า การให้โภชนบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งแต่เริ่มต้น (early nutritional support) โดยไม่ต้องรอให้เกิดภาวะขาดสารอาหาร จะช่วยชะลอและรักษาภาวะขาดสารอาหาร (improved nutritional status and performance status) ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วย เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาและลดภาวะแทรกซ้อนได้ มีข้อมูลว่าการให้สารอาหารโดยสารอาหารที่จะช่วยเหลือระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยหวังที่จะทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายดีขึ้น เรียกว่า Immunonutrition สารอาหารที่มีการศึกษาที่จะเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย ได้แก่ **1.อาร์จินีน (Arginine)** ซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนและเสริมสร้างการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell อีกทั้งช่วยให้ระดับ T Helper cell สูงขึ้นอีกด้วย นอกจากนี้ สามารถจะกระตุ้นการทำงานของ macrophage และ natural killer cell ช่วยทำให้ระดับภูมิคุ้มกันของร่างกายตามธรรมชาติดีขึ้น ช่วยลดการติดเชื้อ และช่วยให้แผลผ่าตัดหายเร็วขึ้น ลดระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล (3) **2. Omega-3 fatty acid** โดยลดการผลิตสารกระตุ้นการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) ลดการเกิด active leukotriene และ prostaglandin ส่งผลให้ลดการอักเสบในร่างกาย (6), (7)**3. ไรบิโวนิวคลีโอไทด์ (Ribonucleotide)** คือ ส่วนประกอบของพันธุกรรม (DNA/RNA) ช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์ในลำไส้และเซลล์เม็ดเลือดขาว จึงช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันในร่างกาย **4. กลูตามีน (Glutamine)** คือ กรดอะมิโนอีกชนิดหนึ่ง ที่คล้ายกับอาร์จินีน คือ ร่างกายจำเป็นต้องใช้ระหว่างที่ร่างกายเจ็บป่วย เป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของเซลล์ลำไส้ (enterocyte), macrophage และ lymphocyte ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ดีขึ้น นอกจากนี้ glutamine ยังช่วยลดการเสื่อมลงของ gut permeability และยังทำให้ mucosal structure อยู่ในภาวะปกติ ช่วยลด bacterial translocation ได้ (3) (6) (8) (9)

ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยนอกของคลินิกมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เข้ามารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อประเมินปัญหาด้านโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง โดยใช้แบบคัดกรองภาวะทุพโภชนาการชนิด Patient -Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) (10) (11) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม 1.กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด 2. กลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ผลพบว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 244 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้น 79 ราย และมะเร็งระยะแพร่กระจาย 165 ราย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีคะแนน PG-SGA ≥ 4 ขึ้นไป ถึงร้อยละ 57 ส่วนผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่ามีคะแนน PG-SGA ≥ 4 ขึ้นไป ถึงร้อยละ 57.3

ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 100 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งเริ่มต้น 64 ราย และมะเร็งระยะแพร่กระจาย 36 ราย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งในระยะเริ่มต้นคะแนน PG-SGA ≥ 4 ขึ้นไปร้อยละ 14.2 ส่วนผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามี คะแนน PG-SGA ≥ 4 ขึ้นไป ร้อยละ 43.7

จากการเก็บข้อมูลแบบ Pilot Study เพื่อประเมินภาวะโภชนาการ จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจะมีปัญหาเรื่องของภาวะทุพโภชนาการสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจาย ซึ่งก็จะส่งผลต่อการรักษามะเร็ง รวมไปถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีตามมา โดยผู้ป่วยที่ได้ทำการเก็บข้อมูลพบว่าเป็นผู้ป่วยที่พบมากที่สุด เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ และมะเร็งตับและท่อน้ำดี ตามลำดับ

มีการศึกษาพบว่า การให้ Nutritional intervention ก่อนเริ่มการรักษามะเร็งจะมีผลดี ทั้งช่วยในการลดต้นทุนในการรักษา ลดการติดเชื้อ และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล รวมไปถึงช่วยเพิ่มภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยได้มากขึ้น โดยหลายการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอด พบว่าการให้ประกอบด้วย omega-3 และ Eicosatetraenoic acid (EPA) ซึ่งช่วยลดการผลิตสารกระตุ้นการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) ลดการอักเสบในร่างกาย พบว่าจะช่วยลดการเกิดน้ำหนักลดลงแบบไม่ได้ตั้งใจ (unintentional weight loss) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย ช่วยเพิ่มความอยากอาหาร ได้รับพลังงานเพิ่มขึ้น น้ำหนักเพิ่มขึ้น และเพิ่มมวลกล้ามเนื้อ (12) (13)

ดังนั้นแม้ว่ายาเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ในการรักษา แต่จากการเก็บข้อมูล Pilot study เห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังมีปัญหาทางโภชนาการค่อนข้างสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคทางเดินอาหาร มะเร็งปอด สอดคล้องกับการศึกษาของ Muscaritoli และ (14) คณะ พบว่า Prevalence ของการเกิด malnutrition นั้นพบ ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายมากที่สุด โดยพบมะเร็งกระเพาะอาหาร ร้อยละ 25.9 มะเร็งตับอ่อน ร้อยละ 24.2 และมะเร็งปอดร้อยละ 16.2 ตามลำดับ ซึ่งนำไปอยู่การเกิดภาวะทุพโภชนาการ ได้รับยาได้ไม่ตรงตามกำหนด ติดเชื้อได้มากขึ้น ส่งผลต่อการรักษาที่ไม่ดีตามมา

การให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่แบบเปรียบเทียบ (randomized control trial) พบว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยก่อนผ่าตัด (perioperative immunonutrition) และใน ESPEN guideline แนะนำให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันทั้งก่อนและหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ช่วยลดการติดเชื้อหลังผ่าตัดและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ แต่ข้อมูลของการให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่เข้ารับการฉายแสง หรือยาเคมีบำบัดนั้นการศึกษายังมีไม่มากนัก จากข้อมูลการศึกษา พบว่าการให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันช่วยเพิ่ม T lymphocyte ช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงในระบบเลือด และลดค่าการอักเสบได้แก่ C-Reactive protein, IL-6 และ TNF ได้แต่ในบางการศึกษาก็พบว่าไม่มีการ

เปลี่ยนแปลงของค่าการอักเสบเหล่านี้ (2) (5) (12) (15) โดยผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับยาเคมีบำบัด มีบางส่วนพบว่าไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ตรงตามรอบได้เนื่องจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ผลเลือดไม่ผ่านเกณฑ์ และจะได้รับคำแนะนำให้เพิ่มโภชนาการ หรือมีการแนะนำให้รับประทานอาหารเสริมภูมิคุ้มกัน แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การศึกษาในเรื่องนี้ยังพบว่ามีค่อนข้างน้อย ว่าสามารถสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันสามารถช่วยเพิ่มเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลได้จริงหรือไม่

จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้โดยศึกษาการให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับ การให้สารอาหารตามมาตรฐานทั่วไป (Standard Formula) ที่ให้พลังงานไม่ต่างกัน ว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) และผลข้างเคียงอื่นๆ จากยาเคมีบำบัดอย่างไร

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลแสดง PG-SGA ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับไม่ได้รับยาเคมีบำบัด

| | Chemotherapy (264) | | No Chemotherapy (96) | |
|-------------------------------|--------------------|---------------|----------------------|--------------|
| | Early (93) | Advance (171) | Early (64) | Advance (32) |
| Sex | | | | |
| ● Male | 21 (22.6%) | 72 (42.1%) | 49 (70.3%) | 10 (31.3%) |
| ● Female | 72 (77.4%) | 99 (57.9%) | 15 (23.4%) | 22 (68.7%) |
| Age | | | | |
| ● <40 | 8 (8.6%) | 6 (3.5%) | 4 (6.3%) | 3 (9.4%) |
| ● 40-60 | 37 (39.8%) | 72 (42.1%) | 20 (31.3%) | 5 (15.6%) |
| ● >60 | 48 (43.0%) | 64 (37.4%) | 40 (62.4%) | 24 (75.0%) |
| BMI (kg/m²) | | | | |
| ● <18.5 | 14 (15.1%) | 29 (16.9%) | 8 (12.5%) | 10 (31.2%) |
| ● 18.5-23.0 | 39 (41.9%) | 78 (45.6%) | 26 (40.6%) | 11 (34.4%) |
| ● >23.0 | 40 (43.0%) | 64 (37.4%) | 30 (46.8%) | 11 (34.4%) |
| Cancer type | | | | |
| ● Ca breast | 45 (48.4%) | 39 (22.8%) | 14 (21.9%) | 3 (9.4%) |
| ● Colorectal | 7 (7.5%) | 36 (21.1%) | 3 (4.7%) | 6 (18.7%) |
| ● Ca lung | 17 (18.3%) | 31 (18.1%) | 2 (3.1%) | 11 (34.4%) |

| | | | | |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|
| ● Hepatobiliary | 8 (8.6%) | 33 (19.3%) | 1 (1.7%) | 2 (6.3%) |
| ● CA stomach | 0 (0%) | 4 (2.3%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| ● TCC | 3 (3.2%) | 9 (5.2%) | 0 (0%) | 3 (9.4%) |
| ● H&N cancer | 5 (5.3%) | 8 (4.6%) | 3 (4.7%) | 0 (0%) |
| ● CA Esophagus | 3 (3.2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| ● Sarcoma | 2 (2.1%) | 5 (2.9%) | 0 (0%) | 1 (3.1%) |
| ● Other | 3 (3.2%) | 6 (3.5%) | 3 (4.7%) | 6 (18.7%) |
| PG-SGA scores | | | | |
| ● 0-1 | 29 (31.2%) | 41 (24%) | 47 (73.3%) | 11 (34.4%) |
| ● 2-3 | 11 (11.8%) | 32 (18.7%) | 8 (12.5%) | 7 (21.6%) |
| ● 4-8 | 27 (29.0%) | 54 (31.6%) | 8 (12.5%) | 10 (31.2%) |
| ● ≥9 | 26 (28.0%) | 44 (25.7%) | 1 (1.7%) | 4 (12.5%) |

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน เปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่เกรด 2-4 ได้หรือไม่

****หมายเหตุ :** ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่เกรด 2-4 นั้นจะนับเพียงเหตุการณ์เดียว ที่เกิดในระดับของเกรดที่มากสุดในผู้ป่วยแต่ละราย

คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

- การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก มวลกล้ามเนื้อ มวลไขมัน (ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง, % change)
- การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) มีผลต่อ

การเปลี่ยนแปลงความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (Hand grip strength) หรือไม่ (ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง, % change)

- การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง Pre-albumin, albumin, CRP, IL-6, CD3, CD4, CD8 หรือไม่ (ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง, % change)
- การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง PS-SGA หรือไม่ (ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง, % change)
- การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของผลข้างเคียงอื่น จากยาเคมีบำบัด ได้แก่ Mucositis, Febrile neutropenia, Diarrhea หรือไม่ (ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง, % change)

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) ช่วยลดการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดได้
2. เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) นั้นมีผลช่วยเพิ่มในเรื่องน้ำหนักตัว มวลกล้ามเนื้อ และมวลไขมันของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร
3. เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) ช่วยเพิ่มการเปลี่ยนแปลงความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (Hand grip strength)
4. เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) ในเรื่องการเปลี่ยนแปลง pre-albumin, albumin, CRP, IL-6, CD3, CD4, CD8
5. เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) ช่วยทำให้ลดคะแนน PG-SGA ลง

6. เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) สามารถลดสัดส่วนของผลข้างเคียงอื่นจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ Mucositis, Febrile neutropenia, Diarrhea

1.4 สมมุติฐาน

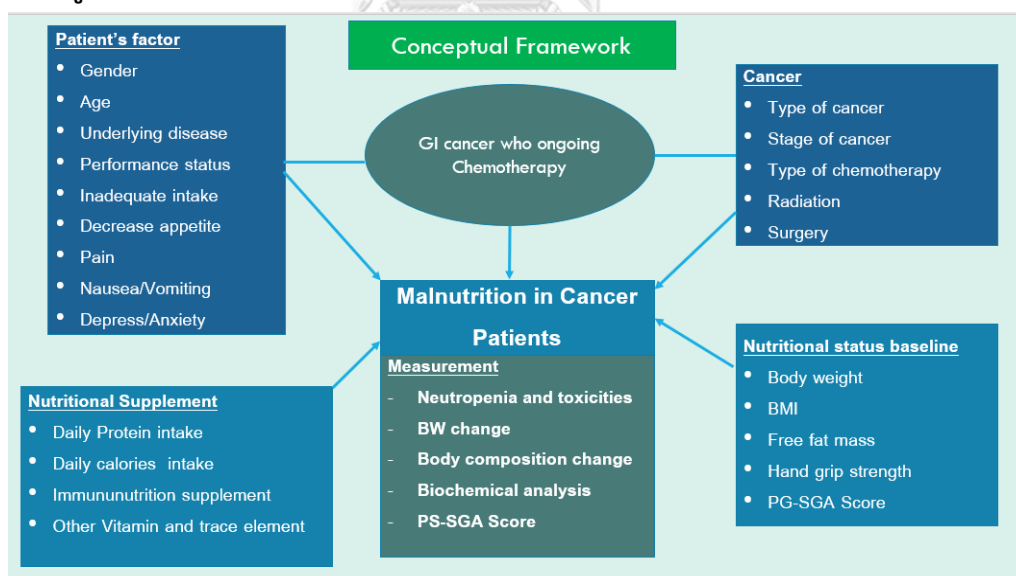
การให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันผู้ป่วยป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ในระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) ช่วยลดสัดส่วนการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดได้

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ในระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะต้องไม่ใช้อาหารเสริมทางการแพทย์อื่นๆ นอกเหนือจากที่งานวิจัยกำหนดเท่านั้น

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

1. ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ (neutropenia) หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล คือ absolute neutrophil count (ANC) ต่ำกว่าปกติ โดยแบ่งเป็น grade ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) ดังนี้

Grade 1: จำนวนเม็ดเลือดขาว absolute neutrophil count < Lower normal limit - 1500/mm³

Grade 2: จำนวนเม็ดเลือดขาว absolute neutrophil count < 1500-1000/mm³

Grade 3: จำนวนเม็ดเลือดขาว absolute neutrophil count < 1000-500/mm³

Grade 4: จำนวนเม็ดเลือดขาว absolute neutrophil count < 500 /mm³

2. Mucositis

Grade 0: ไม่มีอาการ ไม่มีอาการอักเสบหรือเป็นแผล

Grade 1: เยื่อช่องปากเริ่มมีสีแดง มีแผลแต่ไม่มีอาการปวด หรือเริ่มมีอาการเจ็บในช่องปากเล็กน้อย

Grade 2: เยื่อช่องปากเริ่มมีสีแดง มีอาการบวม หรือมีแผลแต่สามารถรับประทานอาหารธรรมดา หรืออาหารอ่อนได้

Grade 3: เยื่อช่องปากมีสีแดง มีอาการบวม มีอาการปวดหรือมีแผล รับประทานอาหารได้แต่อาหารเหลวหรือน้ำ

Grade 4: มีอาการเยื่อช่องปากอักเสบอย่างรุนแรงจนไม่สามารถรับประทานอาหารหรือน้ำได้ ต้องรับอาหารทางสายยางหรือหลอดเลือดดำแทน

3. Diarrhea

Grade 1: ถ่ายเหลว < 4 ครั้ง/วัน

Grade 2: ถ่ายเหลว 4-6 ครั้ง/วัน

Grade 3: ถ่ายเหลว ≥ 7 ครั้ง/วัน และจำเป็นต้องได้รับสารน้ำ หรือรับไว้ในโรงพยาบาล

Grade 4: ถ่ายเหลวจนมีผลต่อสัญญาณชีพ และจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน

4. Febrile neutropenia

นิยาม : Febrile neutropenia คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีอุณหภูมิทางปากวัดอย่างน้อย 1 ครั้ง ≥ 38.3 °C หรือ ≥ 38.0 °C เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมงร่วมกับมีปริมาณ neutrophil ในกระแสเลือด < 500/ μL หรือ < 1,000/ μL แต่มีแนวโน้มที่จะมีการลดลงของปริมาณ neutrophil จนมีปริมาณ < 500/ μL

5. Nutritional status ประเมินโดยใช้คัดกรองภาวะทุพโภชนาการชนิด Patient -Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) หน้าแรก โดยจะประเมินเรื่องน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง

ไป การรับประทานอาหาร อากาารร่วมอื่นๆ กิจกรรมต่างๆ และการทำงานของร่างกาย โดยหากคะแนน ≥ 4 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นปัญหาทางโภชนาการ ควรได้รับการดูแลทางโภชนาการ

- PG-SGA 0-1 ยังไม่จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางโภชนาการ
- PG-SGA 2-3 ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและครอบครัวโดยนักโภชนาการ
- PG-SGA 4-8 ควรได้รับการดูแลทางโภชนาการ
- PG-SGA ≥ 9 มีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลทางโภชนาการ

6. Biochemical analysis (BIA) โดยเครื่องมือวัดองค์ประกอบในร่างกาย รุ่น Inbody770 (Bioelectrical Impedance Analysis; BIA) โดยจะได้ค่าออกมาเป็นมวลไขมัน มวลกล้ามเนื้อ

7. Hand grip strength: เป็นการวัดแรงบีบมือ เพื่อประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ โดยบันทึกผลการวัดเป็นกิโลกรัม นำผลที่ได้มาหารด้วยน้ำหนักตัวผู้เข้ารับการทดสอบ

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบว่าประสิทธิภาพของการให้อาหารที่สร้างภูมิคุ้มกันนั้น สามารถช่วยทำให้ผู้ป่วยสามารถรับยาเคมีบำบัดได้แข็งแรงมากขึ้น ช่วยลดปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ระบบเลือดทั้งเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด ลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ลดการติดเชื้อ ทำให้สามารถรับตรงตามกำหนดมากขึ้น รวมไปถึงช่วยลดการเบื่ออาหาร น้ำหนักเพิ่มขึ้นหรือคงที่ ส่งผลให้ผลลัพธ์ของการรักษาโรคมะเร็งดีขึ้น และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยได้ดีขึ้น

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

การวิจัยนี้อาจจะต้องใช้งบสนับสนุนในการวิจัย เนื่องจากอาหารทางการแพทย์นั้นจำเป็นต้องใช้งบประมาณในการจัดซื้อให้แก่ผู้ป่วย ดังนั้นอาจจะมีผลต่อจำนวนประชากรที่เข้ามาในการศึกษา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องหางบประมาณสนับสนุนเพิ่มเติม จากกองทุนมหาวิทยาลัยและงบประมาณจากบริษัท โดยที่ผู้สนับสนุนงบเพิ่มเติมจะไม่มีส่วนเข้ามาเกี่ยวข้องกับรูปแบบของการศึกษา การเก็บข้อมูล การวิเคราะห์และแปลผลข้อมูล

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรม โดยมีการค้นหาผ่าน electronic searching ผ่าน electronic database “Pubmed” โดยจากการทบทวนวรรณกรรม มีการให้ Immunonutrition มากขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบว่า

- Chitapanarux และคณะ⁽⁵⁾ ศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) ที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการกลืนลำบาก และเกิดภาวะทุพโภชนาการ โดยนำผู้ป่วยจำนวน 40 รายมาแบ่งกลุ่มแบบสุ่ม โดยกลุ่ม A ได้รับอาหารตามปกติและให้คำปรึกษาด้านโภชนาการ และกลุ่มที่ B ได้รับอาหารเป็นสารอาหารเสริมภูมิคุ้มกันและให้คำปรึกษาด้านโภชนาการ โดยศึกษาดูน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงไป pre-albumin, albumin และผลข้างเคียงจากการฉายแสงเป็นประจำทุกสัปดาห์พบว่า
 - ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีน้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ 2 น้ำหนักลดลงแต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p = 0.109$)
 - ระดับการพร้อัลบูมินและอัลบูมินลดลงหลังจาก CCRT ในทั้งสองกลุ่ม ระดับอัลบูมินในกลุ่ม A ลดลงอย่างมีนัยสำคัญมากกว่ากลุ่ม B เมื่อสิ้นสุดการรักษา ระหว่าง CCRT; ผู้ป่วย 4 คน (20%) ในกลุ่ม A และ 1 คน (5%) ในกลุ่ม B มีอาการเยื่อโพรงมดลูกอักเสบเกรด 3 ตามลำดับ ผู้ป่วยรายหนึ่ง (5%) ในกลุ่ม A มี Mucositis grade 3 และมีผลต่อ hematologic toxicity grade 3-4 พบในกลุ่ม A มากกว่ากลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญ 20% เทียบกับ 0% ($p = 0.035$)
 - ดังนั้นการให้คำปรึกษาด้านโภชนาการและสารอาหารเสริมภูมิคุ้มกันสามารถลดการเสื่อมสภาพของภาวะโภชนาการและยังช่วยลดทั้ง hematologic and non-hematologic toxicity ในผู้ป่วยที่ให้ CCRT ใน Head and neck cancer ได้⁽⁵⁾
- Kim และคณะ⁽⁴⁾ ศึกษาแบบไปข้างหน้า เรื่องประสิทธิภาพของการให้ nutrition intervention ด้วยอาหารเสริมภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อนและท่อทางเดินน้ำดีที่ได้รับยาเคมีบำบัดในประเทศเกาหลีใต้ ในผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับอาหารเสริมภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับผู้ป่วย 19 รายที่ไม่ได้รับอาหารเสริมภูมิคุ้มกัน พบว่า
 - กลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมภูมิคุ้มกันนั้นเพิ่มพลังงานที่ได้รับในแต่ละวัน (Daily intake), fat free mass, skeletal muscle mass, และเพิ่ม quality of life score มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อาหารเสริมภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁾

- ส่วนน้ำหนักไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าคะแนน PG-SGA ที่ 8 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญ โดยคะแนนจาก 9.5+- 0.9 ลดลงเป็น 5.6 +- 0.8 ($p=0.002$)
- Kim J-M และคณะ⁽¹⁶⁾ ศึกษา Systematic review เรื่องประสิทธิภาพของการให้ nutrition intervention ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะทุพโภชนาการ (Malnourished) พบว่า
 - ดัชนีสถานะทางโภชนาการ คุณภาพชีวิต และระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลดีขึ้นประมาณ 40% ของการศึกษา ตัวบ่งชี้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและการตอบสนองต่อการอักเสบดีขึ้นหลังจากได้รับอาหารเสริมทางการแพทย์ ร้อยละ 65 ของการศึกษาที่เลือกเข้ามา ผลลัพธ์เหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการใช้ Oral nutrition support อย่างเหมาะสมอาจเป็นวิธีที่ดีในการปรับปรุงประสิทธิภาพการรักษา⁽¹⁶⁾
- Feijó และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาแบบสุ่มโดย Omega-3 supplement ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเปรียบเทียบกับสูตรอาหารมาตรฐานไม่มี Omega-3 และติดตามไปที่ระยะเวลา 30 วัน พบว่า
 - พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับอาหารที่มี Omega-3 พบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้น 1.2 กิโลกรัม (0.9-9) เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับสูตรอาหารทั่วไป (Isocaloric diet) น้ำหนักเพิ่มขึ้น 0.7 kg (0.4-1.3), $P=0.03$
 - ค่าของการอักเสบลดลง Interleukin-6 ในกลุ่มที่ได้รับอาหารที่มี Omega-3 ลดลงเป็น 5.7 pg/ml เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 6.3 pg/ml, $P=0.03$
 - จะเห็นได้ว่าการให้อาหารเสริมที่มี Omega-3 ช่วยทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น ลดค่าของการอักเสบและช่วยคงภาวะทางโภชนาการและภูมิคุ้มกันให้เท่าๆ เดิม
- Sánchez-Lara และคณะ⁽¹³⁾ ศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด โดยเปรียบเทียบการให้สารอาหารที่ประกอบด้วย Eicosapentaenoic acid (ONS-EPA) กับสูตรอาหารมาตรฐานทั่วไป (Isocaloric diet) พบว่า
 - ผู้ป่วยจำนวนกลุ่มที่ได้สารอาหารที่มี EPA เป็นประเภคนั้นพบว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก 1.6 +- 5 kg เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับอาหารที่มี EPA เป็นส่วนประกอบ พบว่าน้ำหนักลดลง -2 +-6 ($P=0.01$)
 - พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ EPA มีอาการอ่อนเพลีย อาการเบื่ออาหาร และอาการชาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้สารอาหารที่มี EPA
- Chitapanarux และคณะ⁽¹⁵⁾ ศึกษาในปี 2020 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้อาร์จินีน กลูตามีน และ Fish oil (Neomune) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง

เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารอาหารสูตรทั่วไป (Blendera) ในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 88 รายที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงอย่างเฉียบพลัน พบว่า

- สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับอาหารเสริมภูมิคุ้มกัน (Neomune) เกิดผลข้างเคียงต่อระบบเลือดเกรด 3-4 ร้อยละ 5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับสูตรมาตรฐานทั่วไป (Blendera) เกิดผลข้างเคียงต่อระบบเลือดเกรด 3-4 ร้อยละ 23 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.03$)
- สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงจนครบในกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมภูมิคุ้มกัน Neomune ร้อยละ 91 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสูตรมาตรฐานทั่วไป (Blendera) ร้อยละ 75
- Sunpaweravong และคณะ⁽¹⁷⁾ ศึกษาแบบเปรียบเทียบในปี 2014 ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่เข้ารับการฉายแสงและยาเคมีบำบัดพร้อมกันก่อนไปผ่าตัด (Neoadjuvant CCRT) เปรียบเทียบการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Neomune) และอาหารสูตรมาตรฐาน (Modified Blendera) โดยให้อาหารผ่านทางสายหน้าท้องเป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 72 รายที่เข้ารับการศึกษาคพบว่า
 - ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน ช่วยลดระดับของ inflammatory cytokines ลง โดยค่าของการอักเสบ CRP ลดลง ($P = 0.001$) และ ลด TNF ($P = 0.014$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ
 - IL-6, IL-10 และ IFN ลดลงด้วยเช่นกันในกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ
 - CD3, CD4, CD8, เม็ดเลือดขาว (White blood count), PMN ลดลงในกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันมากกว่าแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- Talvas และคณะ^{(18) (19)} ศึกษาแบบเปรียบเทียบในปี 2014 ว่าสารอาหารที่มีภูมิคุ้มกันช่วยเพิ่มความสามารถในการทำงานของเม็ดเลือดขาวและระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอและหลอดอาหารที่ได้รับรังสีรักษา โดยให้อาหารที่มีภูมิคุ้มกัน (Impact) เปรียบเทียบอาหารสูตรมาตรฐาน เป็นระยะ 5-7 สัปดาห์ที่ฉายแสง ผู้ป่วยจำนวน 28 ราย พบว่า
 - กลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน พบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้น $2.1 \text{ kg} \pm 3.1 \text{ kg}$ ($P < 0.05$) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน (น้ำหนักเพิ่ม 1.8 ± 2.7 , $P < 0.05$)
 - กลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันพบว่า อัตราส่วน CD4/CD8 T lymphocyte count และ CD3 ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบก่อนการฉายแสง เมื่อเทียบกับหลังฉายแสงครบ

- เม็ดเลือดขาวชนิดชนิดนิวโทรฟิล (CD62L and CD15 densities และ ROS production) มีการสร้างเพิ่มขึ้น และค่า peripheral blood mononuclear cell ซึ่งบอกถึงระดับค่าการอักเสบ prostaglandin E2 มีสัดส่วนคงที่ในกลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน
- แสดงให้เห็นว่าสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันช่วยเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีการอักเสบในร่างกาย และกรณีมีภาวะความไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระ (oxidative stress)



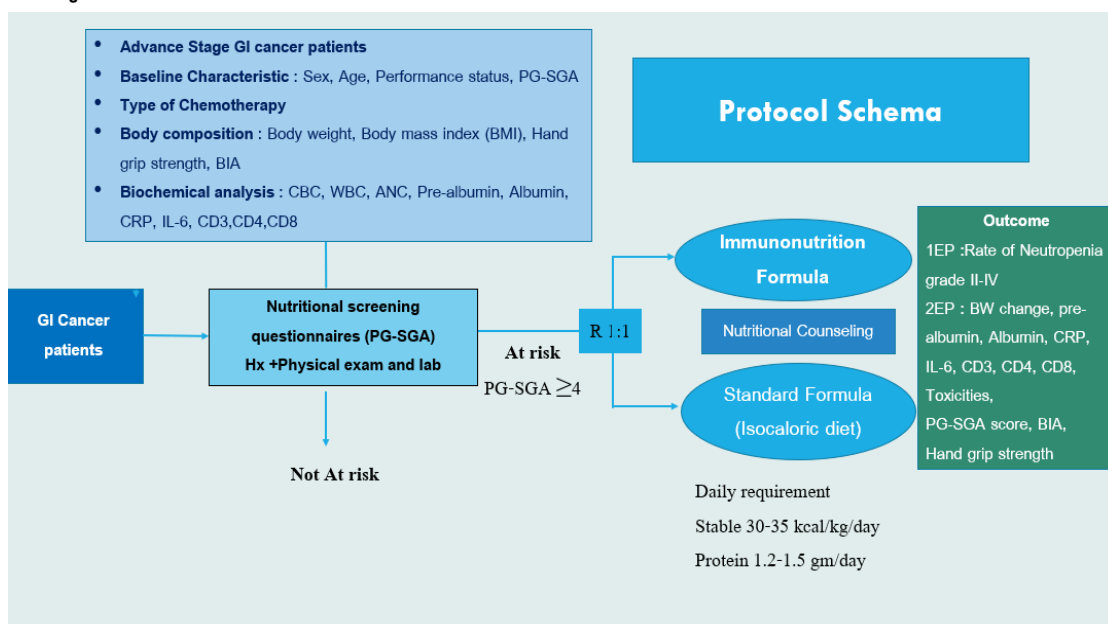
บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ therapeutic trial แบบนำร่องทางคลินิกแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (A Pilot study , Randomized double-blind placebo control trial)

แผนภูมิที่ 2 ภาพแสดงโครงสร้างของการวิจัย



3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study population)

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจาย ที่วางแผนจะให้ยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) โดยรวมผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่หนึ่ง สูตรที่สอง หรือมากกว่าร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 20 ปีขึ้นไป
3. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่ดี (ECOG 0-2)
4. ผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคอยู่ได้นานมากกว่า 6 เดือน
5. ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้เองทางปาก
6. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าการศึกษา
7. ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านโภชนาการ โดยการคัดกรองคะแนน PG-SGA ≥ 4 ขึ้นไปก่อนเข้าการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการให้โภชนบำบัด หรืออาหารที่มีโปรตีนสูง
2. ผู้ป่วยที่มีอวัยวะที่มีการทำงานผิดปกติ (organ dysfunction) ได้แก่
 - ภาวะที่ตับมีปัญหา ได้แก่ ค่า TB > 1.5x upper limit normal (ULN), SGOT/SGLT > 2.5XULN หรือ >5xULN ในผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปตับ
 - เม็ดเลือดขาว (Total white blood cell count) < 3000/mm³, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count) < 1500/mm³ และเกล็ดเลือด < 100,000/mm³
 - ภาวะไตวาย ได้แก่ Cr Clearance (CrCL) <30 mL/min (คำนวณจาก CKD-EPI formula)
 - โรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ ได้แก่ HbA1C >9% ขึ้นไป
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสงร่วมด้วย
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการยาฉีดกระตุ้นเม็ดเลือดขาว มาก่อนทำการศึกษา
5. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับอาหารเสริมทางการแพทย์น้อยกว่าร้อยละ 70
6. ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาอื่นๆ อยู่ก่อนที่จะทำการศึกษา

3.3 ขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาลักษณะนี้มาก่อน ผู้วิจัยจึงไม่มีค่าต่างๆ ที่จำเป็นในการคำนวณขนาดตัวอย่าง จึงต้องทำการศึกษานำร่องแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ (A Pilot study, Randomized controlled trial) คิดจำนวนประชากรที่จะเข้าศึกษาครั้งนี้ กลุ่มละ 20 ราย รวมเป็นผู้ป่วยที่ทำการศึกษารวม 50 ราย เนื่องจากอาจมี dropout rate ได้ประมาณ 20% ต่อกลุ่ม

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวข้อง
2. เก็บข้อมูลในผู้ป่วยนอกของคลินิกมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เข้ามารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อประเมินปัญหาด้านโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง โดยใช้แบบคัดกรองภาวะทุพโภชนาการชนิด Patient -Generated Subjective Global Assessment (PS-SGA) เพื่อเลือกประชากรเป้าหมาย โดยคะแนน PG-SGA ≥ 4 ถือว่ามีปัญหาทางด้านโภชนาการสูง จำเป็นต้องได้รับการดูแลด้านโภชนาการ
3. เสนอโครงร่างงานวิจัย และขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. ผู้ทำการวิจัย คัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งโรคมะเร็งทางเดินอาหาร ที่วางแผนจะเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

(Inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) ดังกล่าวข้างต้น

5. วิธีการเข้าถึงอาสาสมัครและกระบวนการขอความยินยอม
 - ผู้ทำการวิจัยจะดำเนินกระบวนการขอความยินยอม โดยติดต่ออาสาสมัครโดยตรง ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการทำวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้วิจัยจะขอความยินยอมโดยสมัครใจและขออนุญาตอาสาสมัครลงนามในเอกสารให้ความยินยอมในวันที่มารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
 - อาสาสมัครผู้สนใจเข้าร่วมโครงการจะได้รับการให้ข้อมูล คำอธิบายเกี่ยวกับที่มา วัตถุประสงค์ของของงานวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ประโยชน์ที่อาสาสมัครจะได้รับ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
6. ทำแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม(1:1) และสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ โดยเทคนิค stratified block randomization โดยกลุ่มทดลองจะได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Oral nutrition support, immunonutrition; ONS-IM) และกลุ่มควบคุมจะได้รับอาหารเป็นสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (Oral nutrition support, standard formula; ONS-SF)โดยจะได้รับอาหารเป็นถุง (Sachet) ที่มีสี และลักษณะเหมือนกัน วันละ 2 Sachet ต่อวัน คิดเป็น 500 กิโลแคลอรีต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยผู้ทำวิจัยก็จะถูกปกปิด (blinded) ด้วยเช่นกัน สัดส่วนอาหารที่ได้รับในอาการทางกาแพทย์แต่ละชนิดดังตารางแสดงที่ 2
7. ผู้ทำการวิจัย จะทำการเก็บรวบรวมข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล (case record form) โดยมีการประเมิน 3 รอบของการให้ยาเคมีบำบัด คือ 1.ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดภายใน 2 สัปดาห์ และ 2. เก็บข้อมูลที่ 6 สัปดาห์ และ 3. เก็บข้อมูลที่ 12 สัปดาห์ระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งข้อมูลได้แก่
 - ข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลอายุ เพศ ชนิดและระยะของโรคมะเร็งที่เป็น Performance status ผ่าน แบบสอบถาม และเก็บผลการคัดกรองทางโภชนาการเบื้องต้น (PG-SGA)
 - บันทึกปัญหาทางโภชนาการโดยใช้แบบประเมินภาวะโภชนาการของ Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) โดยผู้วิจัย
 - ตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเพื่อวัดระดับ Complete blood count (CBC), Absolute neutrophil count (ANC), C-Reactive Protein (CRP), Pre-albumin, albumin, IL-6, CD3, CD4, CD8 โดยจะเจาะเลือด 2 ครั้ง คือ 1.ก่อนเก็บข้อมูลและ 2.สัปดาห์ที่ 12 ปริมาณ 10 มิลลิลิตรต่อรอบ

- การวัดสัดส่วนของร่างกาย ได้แก่ น้ำหนักตัว น้ำหนักที่ลดลง ดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI)
 - ตรวจวิเคราะห์ไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือ Bioelectrical impedance analysis (BIA) ด้วยเครื่อง Inbody 770 โดยได้รับการตรวจในท่ายืน ใช้ระยะเวลาประมาณ 1 นาที 30 วินาทีในการวิเคราะห์ข้อมูล
 - วัดแรงบีบมือ (Handgrip strength) เพื่อประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
 - อาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม จะได้รับสมุดบันทึกเพื่อจดบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหาร (food diary) พร้อมรายละเอียดคำแนะนำในการบันทึก โดยได้รับคำอธิบายและแนะนำการลงบันทึกข้อมูล รวมไปถึงคำแนะนำทางโภชนาการจากนักโภชนาการ (dietician)
 - มีการ Stratified กลุ่มผู้ป่วยให้เป็นประชากรที่ใกล้เคียงกัน ได้แก่ ชนิดของโรคมะเร็ง (Cancer type) คะแนน PG-SGA Score และอายุ แยกเป็น อายุ < 65 ปี และอายุ \geq 65 ปี
8. ติดตามการรักษาในวันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ 6 และ 12 สัปดาห์ เพื่อทำการเก็บข้อมูลและประเมินภาวะโภชนาการ PG-SGA รวมทั้งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและตรวจวิเคราะห์ไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือ BIA และข้อมูลสมุดบันทึกการรับประทานอาหารเป็นครั้งที่ 2 และ 3 พร้อมทั้งบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ ภาวะ Neutropenia, การเกิด Febrile neutropenia, การเกิด Mucositis หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ระหว่างที่ทำการศึกษา
9. ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษ将被บันทึกลงบนแบบบันทึกข้อมูล (case record form) และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อจะนำข้อมูลไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป โดยผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้รวบรวม

ตารางที่ 2 ตารางแสดงสัดส่วนอาหารที่ได้รับในอาหารทางการแพทย์แต่ละชนิด

| | ONS-IM | ONS-SF |
|-------------------------------|--|--|
| พลังงาน (กิโลแคลอรี/ซีซี) | 1.0 | 1.0 |
| โปรตีน (กรัม/1000 กิโลแคลอรี) | 62 | 37.5 |
| แหล่งโปรตีน | โซเดียม เคซีน 70% อาร์จินีน 20%, กลูตามีน 10% | โปรตีนถั่วเหลือง 92% โซเดียม เคซีน 8% |
| ไขมัน (กรัม/1000 กิโลแคลอรี) | 28.5 | 33.75 |
| | น้ำมันมะพร้าว (MCT oil) | น้ำมันมะพร้าว (MCT oil) 8%, |

| | | |
|--|---|--|
| | 52%, น้ำมันข้าวโพด 29% น้ำมันตับปลา 19% | น้ำมันรำข้าว 92% |
| คาร์โบไฮเดรต (กรัม/1000 กิโลแคลอรี) | 124.3 | 195.51 |
| แหล่งคาร์โบไฮเดรต | มอลโทเดกซ์ทรีน 81%, ฟรุคโตส 10% โพลีเดกซ์โตส 8% | มอลโทเดกซ์ทรีน 64%, ซูโครส 32% ฟรุคโต โอลิโกแซคคาไรด์ (FOS) 4% |
| สัดส่วน (โปรตีน: ไขมัน: คาร์โบไฮเดรต) | 25: 25: 50 | 15: 30: 55 |
| หมายเหตุ กรัม/1000 กิโลแคลอรี | อาร์จินีน 17.3 กรัม กลูตามีน 8.7 กรัม น้ำมันตับปลา 5.6 กรัม | - |

ตารางที่ 2 แสดงสัดส่วนอาหารที่ได้รับในอาหารทางการแพทย์แต่ละชนิด อาหารทางการแพทย์ทั้งสองชนิดให้พลังงานไม่แตกต่างกัน คือ 1 กิโลแคลอรี/ซีซี โดย Neomune 1000 กิโลแคลอรี ประกอบด้วยโปรตีน 61.5 กรัม คาร์โบไฮเดรต 124.3 กรัม และไขมัน 28.5 gm (โปรตีน: คาร์โบไฮเดรต: ไขมัน =25:50:50%) และยังมีสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน ได้แก่ อาร์จินีน 17.3 กรัม กลูตามีน 8.7 กรัม และน้ำมันตับปลา 5.6 กรัม ต่อพลังงาน 1,000 กิโลแคลอรี ส่วน Blendera 1000 กิโลแคลอรี ประกอบด้วย โปรตีน 37.5 กรัม คาร์โบไฮเดรต 195.51 กรัม และไขมัน 33.75 กรัม (โปรตีน:คาร์โบไฮเดรต: ไขมัน=15:55:30 (%)) โดยจะไม่มีส่วนประกอบของสารอาหารที่เพิ่มภูมิคุ้มกัน

3.5 การรวบรวมข้อมูล

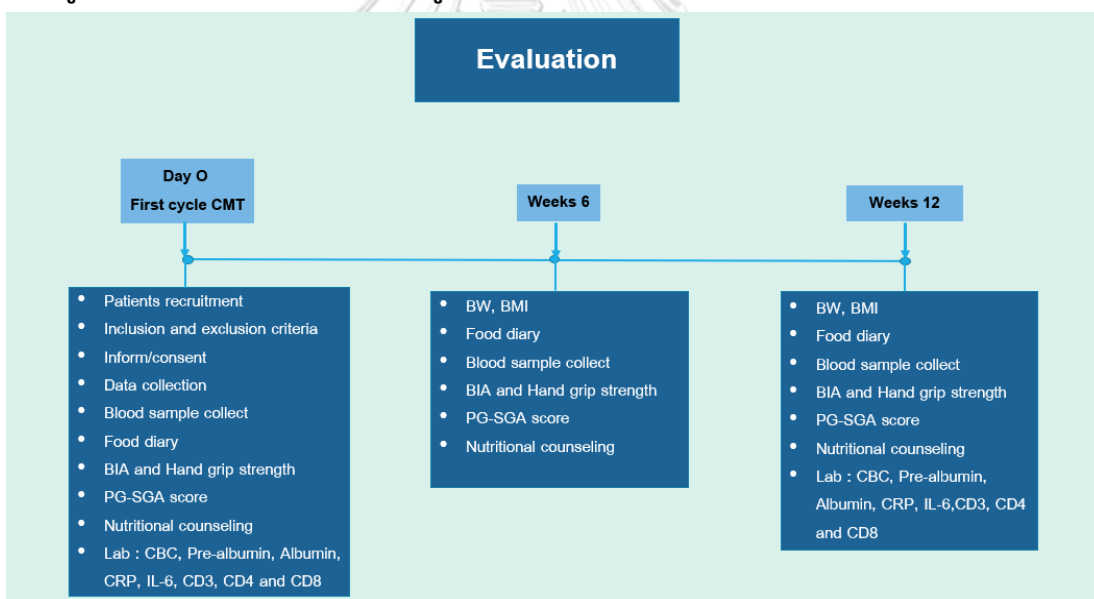
เก็บข้อมูลจากหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และ ผู้บันทึกข้อมูลและเก็บรวบรวม คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกผลทางการศึกษา ได้แก่ ผลบันทึกแบบประเมินภาวะโภชนาการของ PG-SGA, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ผลการตรวจวิเคราะห์ห่มวลไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่อง BIA และผลบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหารแล้วนำมาวิเคราะห์รูปแบบอาหารด้วยโปรแกรม INMUCAL-N โดยนักโภชนาการโดยเก็บข้อมูลก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และสัปดาห์ที่ 6 และ 12 หลังจากอาสาสมัครได้เริ่มยาเคมีบำบัด ดังรายละเอียดดังนี้

- เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน แบบสอบถามและแบบคัดกรองทางโภชนาการเบื้องต้น (PG-SGA), แบบบันทึกอาหารประจำวัน (Food diary) โดยนักโภชนาการ เป็นผู้ประเมินและวิเคราะห์สมุดบันทึกการรับประทานอาหาร
- การวัดสัดส่วนของร่างกาย ได้แก่ น้ำหนักตัว น้ำหนักที่ลดลง ดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI)
- การวัดองค์ประกอบในร่างกาย ได้แก่ การวัดมวลกล้ามเนื้อ การวัดมวลไขมันในร่างกาย โดยเครื่องมือวัดมวลกล้ามเนื้อในร่างกาย รุ่น Inbody770 (Bioelectrical Impedance Analysis; BIA)
- การวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ โดยเครื่องมือที่ใช้วัด คือ วัด Hand grip strength
- การตรวจทางชีวเคมี ได้แก่ CBC, white blood count, Absolute neutrophil count (ANC), Pre-albumin, albumin, C-Reactive Protein (CRP), IL-6, CD3, CD4, CD8 โดยเก็บตัวอย่างเลือด 2 ครั้ง คือ 1.ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และ 2.สัปดาห์ที่ 12

แผนภูมิที่ 3 แสดงขั้นตอนการเก็บข้อมูล



3.6 ข้อจำกัดทางการวิจัย

การวิจัยนี้ ต้องให้ผู้ป่วยได้อาหารกลับไปทานเองที่บ้าน จึงไม่สามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานอาหารในการทดลองทั้งหมดหรือไม่ แต่การแนะนำพูดคุย ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด การติดตามผลเป็นระยะและการเช็คปริมาณ กระบองที่ผู้ป่วยได้ทานไปแล้ว อาจช่วยแก้ปัญหาจุดนี้ได้

และเนื่องจากปัจจุบัน ผู้ป่วยสามารถหาซื้ออาหารเสริมทางการแพทย์มาทานเองได้ง่ายมากขึ้น ดังนั้นมีโอกาสที่ประชากรทั้งสองกลุ่มจะไปซื้ออาหารเสริมทางการแพทย์นี้มารับประทานเองโดยที่ไม่ได้แจ้งแก่ผู้วิจัย แต่อย่างไรก็ตามจะทำการอธิบายแก่ผู้ป่วยอย่างชัดเจนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยว่าจะไม่ไปซื้ออาหารเสริมทางการแพทย์อื่นๆ นอกจากที่ได้รับจากการวิจัย

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

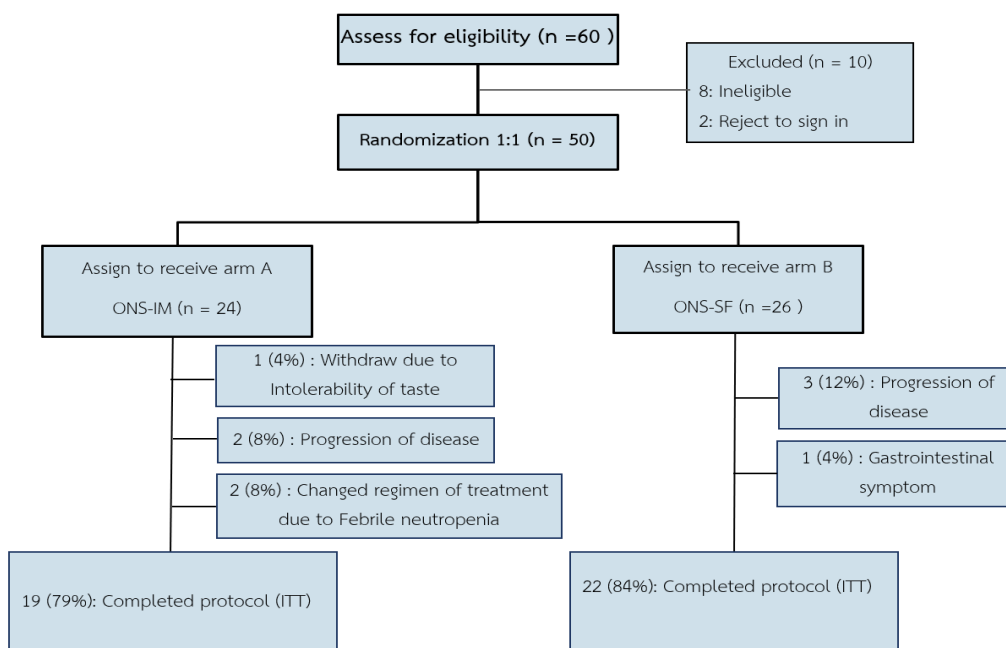
ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ผู้วิจัยจะให้รายละเอียดแก่ผู้ป่วยถึงประโยชน์ที่ได้รับในการเข้าร่วมโครงการวิจัย และจะรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วยจะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ใช้ข้อมูลเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม ที่เป็นอิสระต่อกัน โดยวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS
- ข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงมาตรฐาน (Mean +/- SD)
- ตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว แสดงเป็นจำนวนจำนวนนับ ร้อยละ หรือความถี่
- วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันเป็น mean ข้อมูลเชิงปริมาณทดสอบโดย unpaired t-test ในส่วนของข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้ chi square test เพื่อเปรียบเทียบอัตราส่วน และทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรสองตัวแปร
- กำหนดความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ทุกการทดสอบใช้ two-sided และจะถือว่ามีความแตกต่างอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p < 0.05$

บทที่ 4 ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล ประชากรที่นำมาศึกษา



แผนภูมิที่ 4 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พุทธศักราช 2564 จนถึง 30 เมษายน พุทธศักราช 2565 มีผู้ป่วยทั้งหมด 50 คนที่ตรงกับเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) และได้รับการสุ่มได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) (n = 24) หรือได้รับอาหารเป็นสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) (n = 26) ระหว่างการติดตามการรักษามีผู้ป่วย 1 รายขอออกจากการวิจัย (Drop out) เนื่องจากไม่ชอบกลิ่นอาหารทางการแพทย์ที่ได้รับ มีผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 19 คน (79%) และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 22 คน (84%) ได้รับการรักษาครบรอบการรักษาที่วางแผนไว้ทั้งหมด ดังแผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย แสดงในแผนภูมิที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร ระหว่างกลุ่ม ONS-IM เทียบกับกลุ่ม ONS-SF

| | ONS-IM (n=24) | ONS-SF (n=26) | p-value |
|---|------------------|------------------|---------------------|
| อายุเฉลี่ย (ปี; ค่าเฉลี่ย) ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี) | 65.50 ± 11.19 | 66.08 ± 10.50 | 0.852 [¶] |
| อายุ < 65 ปี | 10 (41.7%) | 10 (38.5%) | >0.999 [‡] |
| อายุ ≥ 65 ปี | 14 (58.3%) | 16 (61.5%) | |
| BMI kg/m ² (ค่าเฉลี่ย)± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 21.85 ± 2.89 | 22.37 ± 4.31 | 0.624 [¶] |
| เพศ : คน(%) | | | 0.088 [‡] |
| ● ชาย | 15 (62.5%) | 9 (34.6%) | |
| ● หญิง | 9 (37.5%) | 17 (65.4%) | |
| ECOG | | | 0.801 [‡] |
| ● 0 | 1 (4.2%) | 3 (11.5%) | |
| ● 1 | 22 (91.7%) | 22 (84.6%) | |
| ● 2 | 1 (4.2%) | 1 (3.8%) | |
| โรคประจำตัว | | | >0.999 [‡] |
| ● ไม่มี | 12 (50.0%) | 12 (46.2%) | |
| ● มี | 12 (50.0%) | 14 (53.8%) | |
| Charlson Comorbidity Index | 8.21±1.41 | 8.46±1.12 | 0.482 [‡] |
| PG-SGA score | 10.04 | 8.88 | 0.779 [‡] |
| ● PG-SGA 4-8 | 9 (37.5%) | 11 (42.3%) | |
| ● PG-SGA ≥ 9 | 15 (62.5%) | 15 (57.7%) | |
| จำนวนอวัยวะที่มีการกระจายของโรคมะเร็ง | | | 0.395 [‡] |
| 1 ตำแหน่ง | 11 (45.8%) | 16 (61.5%) | |
| ≥2 ตำแหน่ง | 13 (54.2%) | 10 (38.5%) | |
| จำนวนสูตรเคมีบำบัดที่เคยได้รับ | | | 0.272 [‡] |

| | | | |
|--|------------|------------|--------------------|
| มาก่อน | | | |
| สูตรที่ 1 | 15 (62.5%) | 12 (46.2%) | |
| สูตรที่ 2 | 9 (37.5%) | 14 (53.8%) | |
| สูตรของยาเคมีบำบัด | | | 0.572 [‡] |
| FU+ Oxaliplatin | 13 (54.2%) | 11 (42.3%) | |
| FU+ Irinotecan | 11 (45.8%) | 15 (57.7%) | |
| [‡] P value were derived from the Fisher's exact test between the ONS-IM group vs ONS-SF group, ¶: P value were derived from independent T test | | | |

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัยดังแสดงในตารางที่ 3 โดยเปรียบเทียบในกลุ่มทดลองที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) (n = 24) หรือได้รับอาหารเป็นสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) (n =26) ผลที่ได้ดังนี้ ค่าเฉลี่ยของอายุผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 65 ปี เทียบกับ 66 ปี, สัดส่วนเพศชาย 24 คน (48.0%) เทียบกับ 26 คน (52.0%) ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 21.85 กก./ตรม. เทียบกับ 22.37 กก./ตรม. ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสภาวะร่างกายประเมินตามระดับสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score) อยู่ในระดับที่ 1 คิดเป็น 22 คน (91.7%) เทียบกับ 22 (84.6%) ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับ ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว 24 คน (48.0%) และมีโรคประจำตัว 26 คน (52.0%) ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson comorbidity index) กลุ่มทดลอง (ONS-IM group) 8.21 ± 1.41 เทียบกับกลุ่มควบคุม (ONS-SF group) 8.46 ± 1.12 , p 0.48 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของโรคประจำตัวและดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน การประเมินโดยใช้คัดกรองภาวะทุพโภชนาการชนิด Patient - Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยมีปัญหาด้านโภชนาการคะแนน PG-SGA 4-8 จำนวน 9 คน (37.5%) และคะแนน PG-SGA ≥ 9 จำนวน 19 คน (62.5%) ในกลุ่มทดลอง (ONS-IM group) เทียบกับ สัดส่วนผู้ป่วยมีปัญหาด้านโภชนาการคะแนน PG-SGA 4-8 จำนวน 11 คน (44.3%) และคะแนน PG-SGA ≥ 15 จำนวน 15 คน (57.7%) ในกลุ่มควบคุม (ONS-SF group) (ตารางที่ 3)

ข้อมูลพื้นฐานของชนิดเนื้องอกมะเร็งเป็นดังนี้ ผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด 50 คน (100%) เป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย โดยจำนวนอวัยวะที่มีการกระจายของโรคมะเร็ง (number of organ metastasis) จำนวน 1 ตำแหน่ง ในกลุ่ม ONS-IM 11 คน (45.8%) และ 2 ตำแหน่งขึ้นไป จำนวน 13 คน (54.2%) เทียบกับ จำนวน 1 ตำแหน่ง ในกลุ่ม ONS-SF 16 คน (61.5%) และ 2 ตำแหน่งขึ้นไปจำนวน 13 คน (38.5%) สูตรเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยกลุ่ม ONS-IM ได้รับ เป็นสูตรที่ 1

จำนวน 15 คน (62.5%) และสูตรที่ 2 จำนวน 9 คน (37.5%) เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยกลุ่ม ONS-SF ได้รับ เป็นสูตรที่ 1 จำนวน 12 คน (46.2%) และสูตรที่ 2 จำนวน 14 คน (53.8%) ตามลำดับ ($p = 0.25$) โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับเป็น สูตรที่มีส่วนประกอบของ oxaliplatin based 13 คน (54.2%) เทียบกับ 11 คน (42.3%) และผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่มีส่วนประกอบของ Irinotecan based 11 คน (45.8%) เทียบกับ 15 คน (57.7%) กลุ่ม ONS-IM และกลุ่ม ONS-SF ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

4.2 ผลการวิเคราะห์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบเลือด (Hematologic toxicities)

จากผู้ป่วยทั้งหมด (intention to treat population) 50 ราย พบว่า ภาวะการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลัก (Primary endpoint) ของการศึกษานี้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 4 ราย (16.7%) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกรด 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) 11 ราย (42.3%) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.067 – two side alpha) โดยสัดส่วนของการเกิดภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยกลุ่ม ONS-IM เกิด 2 ราย (8.3%) เทียบกับกลุ่ม ONS-SF 3 ราย (11.5%) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วย 45 ราย ที่ได้รับอาหารทางการแพทย์ และทานต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ 70 ขึ้นไป พบว่า กลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 3 ราย (14.3%) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกรด 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) 11 ราย (45.8%) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.028 – two side alpha) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบเลือด (Hematologic toxicities)

ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF

| A. ผู้ป่วยทั้งหมด | | ชนิดของ ONS | | p-value |
|-------------------|----------|-------------|------------|---------|
| | | ONS-IM | ONS-SF | |
| Neutropenia | | n=24 | n=26 | 0.067 |
| | เกรด 0-1 | 20 (83.3%) | 15 (57.7%) | |
| | เกรด 2-4 | 4 (16.7%) | 11 (42.3%) | |

| | | | | |
|--|----------|-------------|-------------|----------------|
| Febrile neutropenia | | | | >0.999 |
| | ไม่มี | 22 (91.7%) | 23 (88.5%) | |
| | มี | 2 (8.3%) | 3 (11.5%) | |
| B. **ผู้ป่วยที่ทานอาหารทาง การแพทย์ >70% | | ชนิดของ ONS | | p-value |
| | | ONS-IM | ONS-SF | |
| Neutropenia | | n=21 | n=24 | 0.028* |
| | เกรด 0-1 | 18 (85.7%) | 13 (54.2%) | |
| | เกรด 2-4 | 3 (14.3%) | 11 (45.8%) | |
| Febrile neutropenia | | | | 0.611 |
| | ไม่มี | 20 (95.2%) | 21 (87.5%) | |
| | มี | 1 (4.8%) | 3 (12.5.0%) | |
| P value were derived from the Fisher's exact test between the ONS-IM group vs ONS-SF group *Statistically significant P value <0.05 | | | | |

จากตารางที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 โดยใช้สถิติ logistic regression แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่า ปัจจัยที่มีผลการเกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 ได้แก่ (1) สูตรยาเคมีบำบัดที่มี Irinotecan เป็นส่วนประกอบ 6.00 เท่า (1.43-25.19); p 0.014 (2) สูตรยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง 5.27 เท่า(1.38-20.14); p 0.015 แต่จากข้อมูลพื้นฐานที่ศึกษาและนำมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 5 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 (univariate and multivariate analysis)

| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--------------|----------------------|---------|-------------------------|---------|
| | Crude OR (95% CI) | P-value | Adjusted OR (95% CI) | P-value |
| Age | | | | |
| อายุ < 65 ปี | 1 (ref) | | 1 (ref) | |
| อายุ ≥ 65 ปี | 0.89 (0.26-3.06) | 0.849 | 0.69 (0.12-4.21) | 0.692 |

| | | | | |
|--|--------------------|-------|--------------------|-------|
| Sex | | | | |
| ชาย | 1 (ref) | | 1 (ref) | |
| หญิง | 3.67 (0.97-13.80) | 0.055 | 3.58 (0.75-17.22) | 0.111 |
| ECOG | | | | |
| 0 | 1 (ref) | | | |
| 1 | 1.26 (0.12-13.24) | 0.848 | | |
| 2 | 3.00 (0.08-107.44) | 0.547 | | |
| โรคประจำตัว | | | | |
| ไม่มี | 1 (ref) | | | |
| มี | 1.08 (0.32-3.62) | 0.902 | | |
| Charlson Comorbidity Index | 1.45 (0.45-4.64) | 0.533 | | |
| จำนวนอวัยวะที่มีการกระจายของโรคมะเร็ง | | | | |
| 1 ตำแหน่ง | 1 (ref) | | 1 (ref) | |
| ≥2 ตำแหน่ง | 3.38 (0.95-12.10) | 0.061 | 5.51 (0.93-32.50) | 0.060 |
| จำนวนสูตรเคมีบำบัดที่เคยได้รับมาก่อน | | | | |
| สูตรที่ 1 | 1 (ref) | | 1 (ref) | |
| สูตรที่ 2 | 5.27 (1.38-20.14) | 0.015 | 1.88 (0.11-32.34) | 0.662 |
| Chemotherapy Regimen | | | | |
| FU+ Oxaliplatin | 1 (ref) | | 1 (ref) | |
| FU+ Irinotecan | 6.00 (1.43-25.19) | 0.014 | 4.92 (0.19-128.72) | 0.339 |
| PGSGA scores | | | | |
| PG-SGA 4-8 | 1 (ref) | | | |
| PG-SGA ≥ 9 | 0.35 (0.10-1.21) | 0.097 | | |

ตารางที่ 6 จำแนกภาวะการเกิดเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1 และสูตรที่ 2

| ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1 | | ชนิดของ ONS | | p-value |
|--|----------|-------------|------------|---------|
| | | ONS-IM | ONS-SF | |
| Neutropenia | | N=15 | N=12 | 0.294 |
| | เกรด 0-1 | 14 (60.9%) | 9 (39.1%) | |
| | เกรด 2-4 | 1 (6.7%) | 3 (25.0%) | |
| ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 | | ชนิดของ ONS | | p-value |
| | | ONS-IM | ONS-SF | |
| Neutropenia | | N=9 | N=14 | 0.400 |
| | เกรด 0-1 | 6 (66.7%) | 6 (42.9%) | |
| | เกรด 2-4 | 3 (33.3%) | 11 (57.1%) | |
| P value were derived from the Fisher's exact test between the ONS-IM group vs ONS-SF group | | | | |
| *Statistically significant P value <0.05 | | | | |

จากตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ ภาวะการเกิดเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1 และสูตรที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรที่ 1 มีจำนวน 27 ราย พบว่า ภาวะการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 1 ราย (6.7%) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกรด 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) 3 ราย (25.0%) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.294–two side alpha) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรที่ 2 มีจำนวน 23 ราย พบว่า ภาวะการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 3 ราย (33.3%) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกรด 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) 11 ราย (57.1%) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.400–two side alpha)

4.3 ผลการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารกลุ่ม ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF

ผู้ป่วยทั้งหมด 50 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 14 ราย (58.3%) ไม่จำเป็นต้องรับการปรับเปลี่ยนขนาดยา ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน (ONS-SF group) 10 ราย (38.5%) โดยพบว่าในกลุ่ม ONS-IM นั้นมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาตั้งแต่เริ่มให้ยาเคมีบำบัด 1 ราย (4.2%) และปรับเปลี่ยนขนาดยาภายหลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัด 9 ราย (37.5%) เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ปรับเปลี่ยนขนาดยาตั้งแต่เริ่มให้ยาเคมีบำบัด 2 ราย (7.7%) และปรับเปลี่ยนขนาดยาภายหลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัด 14 ราย (53.8%) ซึ่งสัดส่วนการปรับเปลี่ยนขนาดยาในภายหลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม ONS-SF สูงกว่ากลุ่ม ONS-IM แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.571)

ตารางที่ 6 แสดงการปรับเปลี่ยนขนาดยา fluoropyrimidine โดย กลุ่ม ONS-IM นั้น 16 ราย (66.7%) ไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา กลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน (ONS-SF group) 13 ราย (50.0%) โดยพบว่าในกลุ่ม ONS-IM นั้น ไม่ได้ให้ยา fluoropyrimidine bolus ตั้งแต่เริ่มให้ยาเคมีบำบัด 3 ราย (12.5%) และไม่ได้ให้ยา fluoropyrimidine bolus ภายหลังจากให้ยาเคมีบำบัด 5 ราย (20.8%) เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ไม่ได้ให้ยา fluoropyrimidine bolus ตั้งแต่เริ่มให้ยาเคมีบำบัด 9 ราย (34.6%) และไม่ได้ให้ยา fluoropyrimidine bolus ภายหลังจากให้ยาเคมีบำบัด 4 ราย (15.4%) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การปรับเปลี่ยนขนาดยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารกลุ่ม ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF

| | ONS type | | p-value |
|--|------------------|------------------|---------|
| | ONS-IM (n=24) | ONS-SF (n=26) | |
| *Dose reduction | | | 0.571 |
| ● No dose modification | 14 (58.3%) | 10 (38.5%) | |
| ● Doses modification at baseline | 1 (4.2%) | 2 (7.7%) | |
| ● Dose modification Later | 9 (37.5%) | 14 (53.8%) | |
| Fluoropyrimidine bolus dose modification | | | 0.193 |

| | | | |
|--|------------|------------|--|
| ● No modification | 16 (66.7%) | 13 (50.0%) | |
| ● Off bolus at baseline | 3 (12.5%) | 9 (34.6%) | |
| ● Off bolus later | 5 (20.8%) | 4 (15.4%) | |
| *การลดขนาดยา คือ การลดขนาดยาทั้งหมด ไม่รวมยาถึงการหยุดให้ยา Fluoropyrimidine แบบ bolus (การด้นยาเข้าไปในหลอดเลือดดำทั้งหมดในครั้งเดียวทันที) | | | |

จากผู้ป่วยทั้งหมด (intention to treat population) 50 ราย พบว่าสัดส่วนของการเกิดผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ถ่ายเหลว คลื่นไส้ อาเจียน นั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 0 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 3.8 ($p > 0.999$) อาการถ่ายเหลวกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เกิดร้อยละ 4.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 3.8 ($p > 0.999$) และอาการคลื่นไส้ อาเจียนในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เกิดร้อยละ 8.3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 3.8 ($p > 0.999$) (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบอื่นๆ (non-hematologic toxicities) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF

| | ONS type | | p-value |
|-----------|------------------|------------------|---------|
| | ONS-IM (n=24) | ONS-SF (n=26) | |
| Mucositis | | | >0.999 |
| ● No | 24 (100.0%) | 25 (96.2%) | |
| ● Yes | 0 (0.0%) | 1 (3.8%) | |
| Diarrhea | | | >0.999 |
| ● No | 23 (95.8%) | 25 (96.2%) | |
| ● Yes | 1 (4.2%) | 1 (3.8%) | |
| Nausea | | | >0.999 |
| ● No | 22 (91.7%) | 25 (96.2%) | |
| ● Yes | 2 (8.3%) | 1 (3.8%) | |

4.4 ผลการวิเคราะห์ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก การประเมินคัดกรองภาวะทุพโภชนาการ โดยใช้คะแนน PG-SGA มวลไขมันและมวลกล้ามเนื้อ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์

ผู้ป่วยทั้งหมด 50 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) มีค่าน้ำหนักเริ่มต้นเฉลี่ย 57.51 ± 1.86 กิโลกรัม และที่ 12 สัปดาห์ 58.28 ± 2.00 กิโลกรัม โดยมีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักเพิ่มขึ้นจากเดิม 0.77 กิโลกรัม (95% CI -1.82, 0.28) (p 0.246) ส่วนกลุ่ม ที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน (ONS-SF group) มีค่าน้ำหนักเริ่มต้นเฉลี่ย 55.89 ± 2.44 กิโลกรัม และที่ 12 สัปดาห์ 56.07 ± 2.26 กิโลกรัม โดยมีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักเพิ่มขึ้นจากเดิม 0.17 กิโลกรัม (95% CI -1.23, 0.86) โดยทั้งสองกลุ่มนี้พบว่า น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.255) ดังแสดงในตารางที่ 9

การประเมินคัดกรองภาวะทุพโภชนาการ โดยใช้คะแนน PG-SGA พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) มีคะแนน PG-SGA เฉลี่ย 9.90 ± 0.91 และที่ 12 สัปดาห์ 3.25 ± 0.46 โดยมีการเปลี่ยนแปลงคะแนน PG-SGA ลดลงจากเดิม 6.70 (95% CI 5.35, 8.14) ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน (ONS-SF group) มีคะแนน PG-SGA เฉลี่ย 8.68 ± 0.75 และที่ 12 สัปดาห์ 4.05 ± 0.52 มีการเปลี่ยนแปลงคะแนน PG-SGA ลดลงจากเดิม 4.72 (95% CI 3.09, 6.35) โดยพบว่า กลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM มีการเปลี่ยนคะแนน PG-SGA มากกว่ากลุ่ม ONS-SF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.050) (ตารางที่ 9, แผนภูมิที่ 5)

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด 15 ราย ที่ได้บันทึกปริมาณอาหารที่รับประทานในแต่ละวัน ไม่รวมอาหารทางการแพทย์ที่ได้รับอีก 500 กิโลแคลอรีต่อวัน โดยเป็นกลุ่ม ONS-IM 8 ราย และกลุ่ม ONS-SF 7 ราย พบว่ากลุ่ม ONS-IM นั้นรับประทานอาหารเฉลี่ยต่อวัน 708 กิโลแคลอรี และได้รับโปรตีน 35.3 กรัม/วัน และที่ 12 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของพลังงานที่รับประทานต่อวันเพิ่มเป็น 740 กิโลแคลอรี โปรตีน 34.3 กรัม/วัน ส่วน กลุ่ม ONS-SF นั้นรับประทานอาหารเฉลี่ยต่อวัน 923 กิโลแคลอรี และได้รับโปรตีน 43.9 กรัม/วัน และที่ 12 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของพลังงานที่รับประทานต่อวันเพิ่มเป็น 1055 กิโลแคลอรี โปรตีน 46.2 กรัม/วัน ทั้งสองกลุ่มรับประทานอาหารได้พลังงานเพิ่มขึ้นแต่ไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.27)

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ ทั้งหมด 20 ราย ได้เข้ารับการตรวจวิเคราะห์มวลกล้ามเนื้อที่เริ่มต้น และ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (ONS-IM group) มีค่าไขมันในร่างกาย (body fat mass; BFM) เฉลี่ย 15.25 ± 2.34 กิโลกรัม และที่ 12 สัปดาห์ 17.78 ± 2.40 กิโลกรัม โดยมีการเปลี่ยนแปลงค่า BFM เดิม 2.5 กิโลกรัม (95% CI -4.28, -0.78) ส่วนกลุ่ม ที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน (ONS-SF group) มีค่าไขมันในร่างกาย (body fat mass; BFM) เฉลี่ย 19.48 ± 3.44 กิโลกรัม และที่ 12 สัปดาห์ 19.66 ± 3.26 กิโลกรัม โดยมีการเปลี่ยนแปลงค่า BFM เดิม 0.17 กิโลกรัม

(95% CI -1.98, 1.63) พบว่า ค่าไขมันในร่างกาย (body fat mass; BFM) ในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-SF (p 0.026)

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของมวลร่างกายไร้ไขมัน (fat free mass; FFM) กลุ่ม ONS-IM ลดลง 0.61 (95% CI -4.14, 5.36) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของมวลร่างกายไร้ไขมัน FMM กลุ่ม ONS-SF เพิ่มขึ้น 0.17 (95% CI -1.19, 0.84) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของมวลกล้ามเนื้อ (soft lean mass; SLM) กลุ่ม ONS-IM ลดลง 0.15 (95% CI -0.396, -4.26) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของมวลร่างกายไร้ไขมัน SLM กลุ่ม ONS-SF ลดลง 0.01 (95% CI -6.41, 0.66) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของมวลกล้ามเนื้อติดกระดูก (skeletal muscle mass; SMM) กลุ่ม ONS-IM ลดลง 0.45 (95% CI -2.37, 3.28) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของมวลร่างกายไร้ไขมัน SMM กลุ่ม ONS-SF ลดลง 0.36 (95% CI -1.52, 0.87) พบว่าไม่มี ความแตกต่างของมวลกล้ามเนื้อในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM และ ONS-SF

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของแรงบีบมือด้านซ้าย (Hand grip strength, left) กลุ่ม ONS-IM เพิ่มขึ้น 2.94 (95% CI -7.14, 1.25) กิโลกรัม ผลต่างของค่าเฉลี่ยของแรงบีบมือด้านซ้าย กลุ่ม ONS-SF เพิ่มขึ้น 3.04 (95% CI -9.09, 3.00) กิโลกรัม ผลต่างของค่าเฉลี่ยของแรงบีบมือด้านขวา (Hand grip strength, right) กลุ่ม ONS-IM เพิ่มขึ้น 2.50 (95% CI -7.14, 1.25) กิโลกรัม ผลต่างของค่าเฉลี่ยของแรงบีบมือด้านซ้าย กลุ่ม ONS-SF เพิ่มขึ้น 1.30 (95% CI -6.51, 3.91) กิโลกรัม พบว่าค่าแรงบีบมือเพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM และ ONS-SF ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก การประเมินคัดกรองภาวะทุพโภชนาการ (PG-SGA score) มวลไขมันและมวลกล้ามเนื้อ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์

| | ONS-IM (n=24) | | ONS-SF (n= 26) | | Pa ^a | Pb ^b | Pc ^c |
|----------------------|-----------------------------|------------|------------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 0 weeks | 12 weeks | 0 weeks | 12 weeks | | | |
| BW change (kg±SD) | 57.51± 1.86 | 58.28±2.00 | 55.89±2.44 | 56.07±2.26 | 0.246 | 0.710 | |
| | 0.77 (95% CI -1.82,0.28) | | 0.17 (95% CI -1.23, 0.86) | | | | 0.255 |
| PG-SGA scores | 9.90±0.91 | 3.25±0.46 | 8.68±0.75 | 4.05±0.52 | <0.001* | <0.001* | |
| | -6.70 (95% CI 5.35,8.14) | | -4.72 (95% CI 3.09, 6.35) | | | | 0.050* |

| | ONS-IM (N=10) | | ONS-SF (N= (10)) | | Pa | Pb | Pc |
|--------------------------|---------------------------------|------------|-------------------------------|------------|--------|-------|--------|
| BFM (kg) | 15.25±2.34 | 17.78±2.40 | 19.48±3.44 | 19.66±3.26 | 0.028* | 0.944 | |
| | 2.53 (95% CI -4.28, -0.78) | | 0.17 (95% CI -1.98, 1.63) | | | | 0.026* |
| FFM (kg) | 42.90±2.24 | 42.28±2.56 | 40.88±3.42 | 41.06±3.38 | 0.515 | 0.888 | |
| | -0.61 (95% CI -4.14, 5.36) | | 0.17 (95% CI -1.19, 0.84) | | | | 0.360 |
| SLM (kg) | 39.76±1.89 | 39.61±2.44 | 38.47±3.25 | 38.46±3.20 | 0.575 | 0.944 | |
| | -0.15 (95% CI -0.396, -4.26) | | -0.01 (95% CI -6.41, 0.66) | | | | 0.359 |
| SMM (kg) | 22.70±1.25 | 22.24±1.49 | 21.80±2.04 | 21.43±2.00 | 0.441 | 0.201 | |
| | -0.45 (95% CI -2.37, 3.28) | | -0.36 (95% CI -1.52, 0.87) | | | | 0.499 |
| Hand grip, left (kg) | 20.46±3.43 | 23.41±3.35 | 19.20±2.18 | 22.24±3.14 | 0.139 | 0.310 | |
| | 2.94 (95% CI -7.14, 1.25) | | 3.04 (95% CI -9.09, 3.00) | | | | 0.751 |
| Hand grip, right (kg) | 20.91±3.23 | 23.41±4.30 | 21.08±2.51 | 22.38±3.67 | 0.204 | 0.600 | |
| | 2.50 (95% CI -6.42, 1.42) | | 1.30 (95% CI -6.51, 3.91) | | | | 0.628 |

Value is mean ± SE change after 12 weeks of experimental, 95% Confidence interval (CI) of difference lower, upper

a =Pa value were derived from the Wilcoxon signed rank test between 0 weeks and 12 weeks in ONS-IM group, b= Pb value were derived from the Wilcoxon signed rank test between 0 weeks and 12 weeks in ONS-SF group, c= Pc value were derived from the Mann–Whitney test between the change value of two groups. BW: body weight; BFM: Body fat mass; FFM: fat free mass; SLM: soft lean mass; SMM: skeletal muscle mass

*Statistically significant P value <0.05

4.5 ผลการวิเคราะห์การตรวจทางชีวเคมี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์

ผู้ป่วยทั้งหมด 33 ราย ที่ได้เข้ารับการตรวจทางชีวเคมี ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ albumin กลุ่ม ONS-IM ลดลง 0.15 g/L (95% CI -0.02, 0.33) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ albumin กลุ่ม ONS-SF ลดลง 0.08 g/L (95% CI -0.05, 0.21) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ prealbumin กลุ่ม ONS-IM เพิ่มขึ้น 4.26 mg/dL (95% CI -7.32, -1.20) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ prealbumin กลุ่ม ONS-SF เพิ่มขึ้น 1.21 mg/dL (95% CI -4.43, 1.99) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ IL-6 กลุ่ม ONS-IM ลดลง 5.20 pg/mL (95% CI -5.38, 15.79) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ IL-6 กลุ่ม ONS-SF ลดลง 1.72 pg/mL (95% CI -3.94, 7.40) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ CRP กลุ่ม ONS-IM ลดลง 16.81 mg/L (95% CI -4.91, 38.53) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ CRP กลุ่ม ONS-SF ลดลง 6.96 mg/L (95% CI -4.74, 18.67) จากผลต่างทางชีวเคมีพบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM มีการเพิ่มขึ้นของ prealbumin อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์

มีการลดลงของ IL-6, CRP มากกว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF แต่ไม่มีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 10)

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ % CD3 กลุ่ม ONS-IM เพิ่มขึ้น 5.30 (95% CI -9.61, -1.00) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ % CD3 กลุ่ม ONS-SF ลดลง 1.23 (95% CI -3.57, 5.71) ซึ่งมีพบว่าจำนวนร้อยละของ CD3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF (p 0.036)

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ % CD8 กลุ่ม ONS-IM เพิ่มขึ้น 4.01 (95% CI -6.70, -1.44) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ % CD8 กลุ่ม ONS-SF เพิ่มขึ้น 1.00 (95% CI -2.98, 0.071) จากข้อมูลพบว่า %CD8 ในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์ (p 0.009) (ตารางที่ 10)

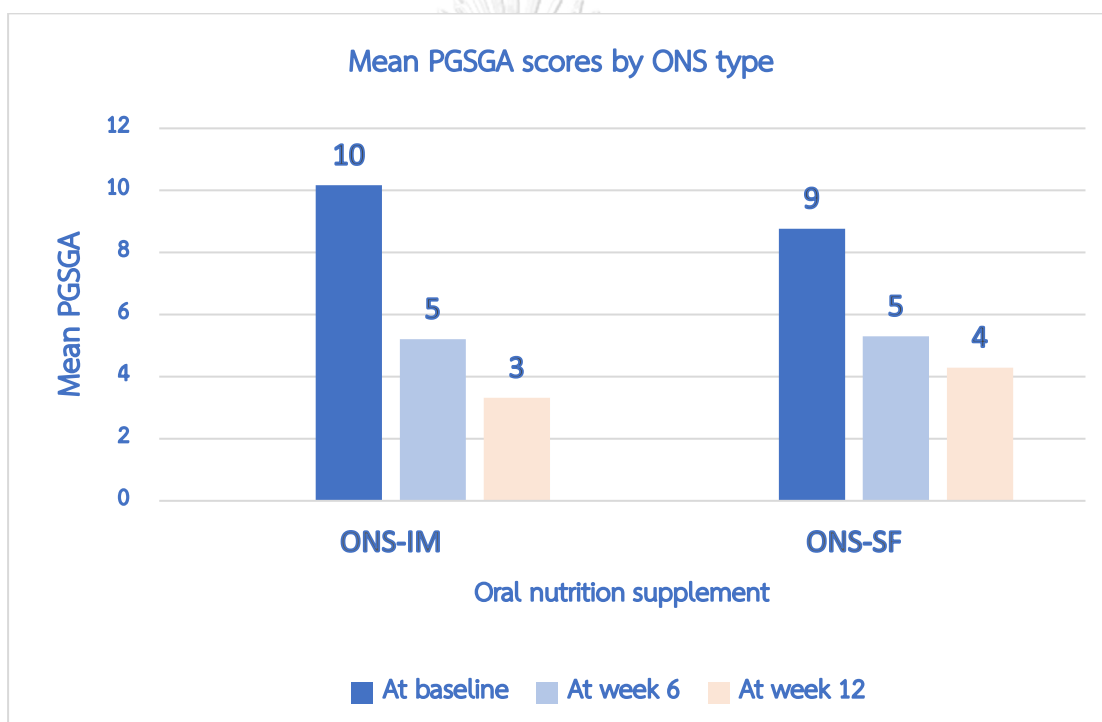
ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ % CD4 กลุ่ม ONS-IM เพิ่มขึ้น 1.36 (95% CI -6.76, 3.99) ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ % CD3 กลุ่ม ONS-SF ลดลง 1.76 (95% CI -3.44, 6.91) แต่ไม่มีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.313) (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 แสดงการตรวจทางชีวเคมี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-IM เปรียบเทียบกับกลุ่ม ONS-SF ที่เริ่มต้นและ 12 สัปดาห์

| | ONS-IM (n=15) | | ONS-SF (n= 18) | | Pa ^a | Pb ^b | Pc ^c |
|--|---------------------------------|------------|--------------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Albumin (g/L) | 3.60±0.10 | 3.45±0.09 | 3.74±0.06 | 3.66±0.08 | 0.120 | 0.263 | |
| | -0.15 (95% CI -0.02, 0.33) | | -0.08 (95% CI -0.05, 0.21) | | | | 0.568 |
| Prealbumin (mg/dL) | 17.23±2.36 | 21.50±2.05 | 20.61±1.58 | 21.82±1.24 | 0.008* | 0.320 | |
| | 4.26 (95% CI -7.32, -1.20) | | 1.21 (95% CI -4.43, 1.99) | | | | 0.170 |
| IL-6 | 16.6±5.34 | 11.4±3.38 | 9.18±2.17 | 7.46±1.57 | 0.140 | 0.744 | |
| | -5.20 (95% CI -5.38, 15.79) | | -1.72 (95% CI -3.94, 7.40) | | | | 0.649 |
| CRP (mg/L) | 25.74±10.30 | 8.92±4.02 | 14.64±7.05 | 7.67±2.86 | 0.311 | 0.495 | |
| | -16.81 (95% CI -4.91, 38.53) | | -6.96 (95% CI -4.74, 18.67) | | | | 0.455 |
| %CD3 | 65.15±2.71 | 70.46±2.51 | 66.11±2.58 | 64.88±2.99 | 0.023* | 0.736 | |
| | 5.30 (95% CI -9.61, -1.00) | | -1.23 (95% CI -2.85, 5.32) | | | | 0.036* |
| %CD4 | 35.76±1.90 | 37.15±3.04 | 37.58±2.52 | 35.82±2.80 | 0.418 | 0.477 | |
| | 1.38 (95% CI -6.76, 3.99) | | -1.76 (95% CI -2.79, 6.32) | | | | 0.313 |
| %CD8 | 25.76±2.39 | 29.84±2.55 | 25.35±2.01 | 26.35±2.19 | 0.009* | 0.183 | |
| | 4.07 (95% CI -6.70, -1.44) | | 1.00 (95% CI -2.61, 0.61) | | | | 0.888 |
| Value is mean ± SE change after 12 weeks of experimental, 95% Confidence interval (CI) of difference lower, upper a =Pa value were derived from the Wilcoxon signed rank test between 0 weeks and 12 weeks in ONS-IM group, b= Pb value were derived from the Wilcoxon signed rank test between 0 weeks and 12 weeks in ONS-SF group, c= Pc value were derived from the Mann-Whitney test between the change value of two groups. *Statistically significant P value <0.05 | | | | | | | |

การเปลี่ยนแปลงภาวะทางทุพโภชนาการ แสดงคะแนน PG-SGA ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM group กลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงภาวะทางโภชนาการคะแนน PG-SGA ในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM มากกว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF 6.70 (95% CI 5.35,8.14) vs 4.72 (95% CI 3.09, 6.35) p 0.050 (ตารางที่ 9, แผนภูมิที่ 5) จากผลการประเมินการเปลี่ยนภาวะทางทุพโภชนาการแสดงให้เห็นว่าการให้อาหารทางการแพทย์ในทั้งสองกลุ่มนั้นสามารถช่วยทำให้ภาวะทุพโภชนาการดีขึ้น

แผนภูมิที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงภาวะทางทุพโภชนาการ แสดงคะแนน PG-SGA ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM group กลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทยตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พุทธศักราช 2564 จนถึง 30 เมษายน พุทธศักราช 2565 มีผู้ป่วยทั้งหมด 50 คน ที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือก จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย โรคร่วม ระดับภาวะทุพโภชนาการประเมินโดยคะแนน PG-SGA มีจำนวนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน ส่วนข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างกัน คือ เพศ โดยพบว่าสัดส่วนของเพศชายมากกว่าเพศหญิงในกลุ่มที่ได้รับอาหารทางการแพทย์ชนิด ONS-IM แต่ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF มีสัดส่วนของเพศหญิงที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่จากการทบทวนเพศ ไม่ได้มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในสูตรยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่ 1 นั้นพบสัดส่วนในผู้ป่วย ที่ได้รับอาหารทางการแพทย์ชนิด ONS-IM ส่วนผู้ป่วยสูตรยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่ 2 นั้นพบสัดส่วนในผู้ป่วย ที่ได้รับอาหารทางการแพทย์ชนิด ONS-SF มากกว่า ซึ่งไม่ได้ทำการ stratified ไว้ในตอนแรก และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่ 2 อาจจะมีภาวะทุพโภชนาการมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1

จากข้อมูลพื้นฐาน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ONS-SF มีสัดส่วนได้รับยา Irinotecan เป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่ม ONS-IM ร้อยละ 57.7 และ ร้อยละ 45.8 ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจากตารางที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่า ปัจจัยที่มีผลการเกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 ได้แก่ (1) สูตรยาเคมีบำบัดที่มี Irinotecan เป็นส่วนประกอบ 6.00 เท่า (1.43-25.19); p 0.014 (2) สูตรยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง 5.27 เท่า(1.38-20.14); p 0.015 แต่จากข้อมูลพื้นฐานที่ศึกษาและนำมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) แม้จะพบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี Irinotecan เป็นส่วนประกอบอาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้มากกว่า จากการศึกษาของ Kawai และคณะ⁽²⁰⁾ ซึ่งเป็นการวิเคราะห์อภิมาน (metanalysis) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาด้วย Irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด irinotecan พบว่ามีสัดส่วนที่ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia), risk difference -0.02 (95% CI -0.07,0.03, p 0.46) ลิมโฟไซต์ต่ำ (lymphopenia), risk difference -0.04 (95% CI -0.07,-0.01, p 0.02) และการเกิด febrile

neutropenia สูงกว่า, risk difference -0.02 (95% CI -0.03,-0.01, p 0.00) สูงกว่าดังนั้นควรมีการ stratified สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับเพราะอาจจะมีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา

ในการศึกษานี้ พบว่า ภาวะการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลัก (Primary endpoint) ของการศึกษานี้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 4 ราย (16.7%) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกรด 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) 11 ราย (42.3%) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.067 – two side alpha) โดยจากการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยทานอาหารต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ 70 ขึ้นไป มีจำนวน 45 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) (ONS-IM group) 3 ราย (14.3%) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกรด 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) (ONS-SF group) 11 ราย (45.8%) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.028 – two side alpha) (ตารางที่ 4) ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของสอดคล้องกับการศึกษาจาก Chitapanarux I และคณะ⁽⁴⁾⁽⁸⁾ ซึ่งทำการการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับเคมีบำบัดและฉายแสงร่วมกัน พบว่า ผลข้างเคียงต่อระบบเลือด (Hematologic toxicity) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 3-4 สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (20% เทียบกับ 0% ; p = 0.035) แสดงให้เห็นว่าการให้คำปรึกษาด้านโภชนาการและสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันสามารถลดการเสื่อมสภาพของภาวะโภชนาการและยังช่วยลดทั้ง hematologic toxicity ในผู้ป่วยที่ให้ CCRT ใน Head and neck cancer ได้⁽⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีการศึกษาเป็นในโรคมะเร็งต่างชนิดกัน การรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง ระยะเวลาของการให้อาหารทางการแพทย์ และความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นแตกต่างกันได้ โดยการศึกษาี้ กับการศึกษาจาก Chitapanarux I ผู้ป่วยที่ศึกษาด้วยอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 3-4 และไม่ได้เป็นวัตถุประสงค์หลัก ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่วัตถุประสงค์หลักศึกษาภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 ขึ้นไป ดังนั้นก็อาจทำให้มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงทางระบบเลือดที่เพิ่มขึ้นสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้

การประเมินภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง โดยใช้คะแนน PG-SGA ในผู้ป่วยมะเร็ง โดยคะแนนสามารถจำแนกกลุ่มผู้ป่วย และทำนายสำหรับภาวะขาดสารอาหารที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยได้ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ทั้งการอาหารทางการแพทย์ทั้งสองกลุ่ม นั้นคะแนน PG-SGA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบการประเมินตั้งแต่เริ่มต้น จนถึงการรักษา 12 สัปดาห์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม ONS-IM (9.90 ± 0.91 ลดลงเป็น 3.25 ± 0.46 ; $p < 0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Kim SH และคณะ เปรียบเทียบสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันกับอาหารทางการแพทย์สูตรมาตรฐานใน

ผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนและท่อน้ำดีที่ได้รับเคมีบำบัด คะแนน PG-SGA ที่เริ่มต้นเทียบกับ 8 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญ โดยคะแนนจาก 9.5+0.9 ลดลงเป็น 5.6 +/- 0.8 ($p=0.002$) และมีมวลไขมันเพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันพบว่าคะแนน PG-SGA เริ่มต้น เทียบกับ 8 สัปดาห์นั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ 11.7 ลดลงเป็น 9.1⁽⁹⁾ ซึ่งคะแนน PG-SGA ตั้งแต่ 9 คะแนนขึ้นไป นั้นสัมพันธ์กับภาวะทุโภชนาการถึงร้อยละ 80 ดังนั้นผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้จึงยืนยันได้ว่าผู้ป่วยที่เริ่มมีภาวะทุโภชนาการและได้รับอาหารทางการแพทย์ทั้งสูตรมาตรฐานหรือสูตรเพิ่มภูมิคุ้มกัน สามารถช่วยลดความอ่อนเพลีย ลดอาการเบื่ออาหาร ช่วยรักษาน้ำหนักตัวให้คงที่หรือเพิ่มขึ้น และช่วยทำให้ภาวะโภชนาการดีขึ้นได้

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มซึ่งได้รับอาหารทางการแพทย์ เมื่อเปรียบเทียบน้ำหนักก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดและที่ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM น้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.77 กิโลกรัม (95% CI -1.82, 0.28) และกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM น้ำหนักเพิ่มขึ้น 0.17 กิโลกรัม (95% CI -1.23, 0.86) โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Chitapanarux I ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับเคมีบำบัดและฉายแสงร่วมกัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการให้คำแนะนำด้านโภชนาการเพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน มีน้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน ระดับจะคงที่หรือลดลงโดยไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ ($p=0.109$) และการศึกษาของ Kim และคณะ⁽⁴⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนและท่อน้ำดีพบกว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันพบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้น 2.07 ± 0.7 กิโลกรัม ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไป น้ำหนักลดลง 0.86 ± 1.2 กิโลกรัม ($p=0.049$) โดยจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันนั้นพบว่าน้ำหนักตัวมีแนวโน้มในการช่วยรักษาน้ำหนักตัวให้คงที่หรือเพิ่มขึ้นได้

การวิเคราะห์องค์ประกอบของร่างกาย (body composition) พบว่าค่าไขมันในร่างกาย (body fat mass; BFM) ในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหาร ONS-SF ($p=0.026$) แต่ไม่มีความแตกต่างของ fat free mass (FFM), Soft lean mass (SLM), Skeletal muscle mass (SMM) รวมไปถึง น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น การวัดแรงบีบมือดูความแข็งแรงมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM มากกว่า ONS-SF แต่ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Kim SH และคณะ⁽⁴⁾ เปรียบเทียบสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันกับอาหารทางการแพทย์สูตรมาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนและท่อน้ำดีที่ได้รับเคมีบำบัดพบว่า ค่าไขมันในร่างกาย (fat mass) เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ 1.52 ± 0.3 กิโลกรัม ($p=0.028$) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน Fat mass ลดลง 0.31 ± 1.1 กิโลกรัม (0.799) แต่การเพิ่มขึ้นของ fat mass

นั้นไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (p 0.234) ซึ่งข้อแตกต่างจากการศึกษานี้คือ Body fat mass เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเมื่อเทียบกับสูตรอาหารมาตรฐานทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเพิ่มขึ้นของมวลไขมันที่พบในการศึกษานี้อาจส่งผลให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเพิ่ม แต่ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการตรวจวัดองค์ประกอบในร่างกายมีจำนวนผู้ป่วยน้อย ทำให้ผลลัพธ์ที่ออกมาไม่เห็นผลไม่แตกต่างกันชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็ยังเห็นข้อมูลว่าในส่วนของพารามิเตอร์ของมวลกล้ามเนื้ออื่นๆ ได้แก่ fat free mass, soft lean mass และ skeletal muscle mass สามารถระดับได้เมื่อเปรียบเทียบตั้งแต่เริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ และสัดส่วนของ hand grip มือซ้ายและขวา เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับอาหารทางการแพทย์

ข้อดีของสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน จะช่วยเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ลดการอักเสบในร่างกาย และช่วยรักษาอัตราส่วนของ CD4/CD8 T-lymphocyte ให้คงที่ และเพิ่มการแสดงออกของ CD3 บนผิวเซลล์⁽¹⁰⁾ โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการปรับปรุงการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังการผ่าตัด ส่งผลให้ลดภาวะแทรกซ้อน ลดระยะเวลาการเจ็บป่วยและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลลง การศึกษาของนี้พบว่าจำนวนร้อยละของ CD3, CD8 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ ONS-IM และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มจำนวนร้อยละของ CD4 ด้วยเช่นกัน จากการตรวจวัดที่เริ่มการศึกษาเปรียบเทียบกับที่สิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารทางการแพทย์ชนิด ONS-IM กับ ONS-SF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sunpaweravong และคณะ⁽¹⁷⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ได้รับยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายแสง เปรียบเทียบระหว่างการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Neomune) กับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไป (Blendera) โดยดูค่าการอักเสบในร่างกาย (anti-inflammatory) และภูมิคุ้มกันในร่างกาย (immune modulatory effect) พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน จำนวนร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของ CD3 , CD4, CD8 ลดลง 1.31, 12.32, 6.57 ตามลำดับ และ กลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไปจำนวนร้อยละที่เปลี่ยนแปลง CD3, CD4, CD8 ลดลง 50.24, 52.99, 37.49 ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันจะมีจำนวนร้อยละของ CD3 , CD4, CD8 ลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไปแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.67, p 0.29, p 0.97)

ส่วนระดับของ white blood cell, neutrophil และ total lymphocyte จำนวนร้อยละที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันลดลง ร้อยละ 13.10, 7.04 และ 53.99 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไปมีการลดลงร้อยละ 22.62, 11.28 และ 62.39 จะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันมีการลดลงของสัดส่วนของเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.60, p 0.70, p 0.91)

ดังนั้นผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษานี้ และการศึกษาก่อนหน้า ก็ช่วยสนับสนุนว่าการให้อาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน ซึ่งประกอบด้วยกลูตามีน ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของเซลล์ลำไส้ (enterocyte), macrophage และ lymphocyte ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ดีขึ้น และอาร์จินีน (Arginine) ซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนและเสริมสร้างการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell อีกทั้งช่วยเพิ่มระดับ T Helper cell สูงขึ้นอีกด้วย ช่วยกระตุ้นให้จำนวนเม็ดเลือดขาวเหล่านี้ทำงานได้ดีขึ้นและจำนวนเพิ่มขึ้น

ส่วนตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีอื่นๆ ได้แก่ ระดับของ prealbumin ในกลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM พบว่าผลต่างของค่า prealbumin เพิ่มขึ้น 4.26 mg/dL (95% CI -7.32, -1.20) จากตอนเริ่มต้นจนถึงการรักษา 12 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ (P 0.008) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาจาก Chitapanarux I และคณะ⁽⁴⁾ ระดับการพรีอัลบูมินและอัลบูมินลดลงหลังจาก CCRT ในทั้งสองกลุ่ม ระดับอัลบูมินเปรียบเทียบก่อนเริ่มการรักษาและสิ้นสุดการรักษา ในกลุ่มได้รับคำแนะนำด้านโภชนาการอย่างเดียวลดลง 4.4 เป็น 3.9 ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันระดับ albumin ลดลงน้อยกว่า 4.4 เป็น 4.3 (p 0.028) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับพรีอัลบูมิน ในกลุ่มได้รับคำแนะนำด้านโภชนาการอย่างเดียว median prealbumin 0.188 ลดลงเป็น 0.154 ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันระดับ median prealbumin 0.205 ลดลงเป็น 0.138 (p 0.812) แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสัดส่วนของ prealbumin ในการศึกษาของ Chitapanarux I และคณะ ที่ลดลงมากกว่า อาจเป็นผลมาจากชนิดของโรคมะเร็งที่ต่างกัน ผู้ป่วยได้รับทั้งการฉายแสงและได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งจากการศึกษานี้ได้รับเพียงยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ดังนั้นปัญหาภาวะทางโภชนาการอาจพบได้สูงกว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ จากผลลัพธ์ของการศึกษานี้ ช่วยสนับสนุนว่า ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดและเริ่มมีปัญหาด้านโภชนาการ ถ้าหากได้รับอาหารเสริมทางการแพทย์ทั้งสองกลุ่มหรือปริมาณอาหารที่เพียงพออาจช่วยให้สามารถคงระดับของ albumin ได้ และมีผลเพิ่ม prealbumin ในทั้งสองกลุ่ม ทำให้ผลความแตกต่างระหว่างกลุ่มจึงไม่ได้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ค่า CRP และ IL-6 มีสัดส่วนที่ลดลงในกลุ่ม ONS-IM มากกว่า ONS-SF แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาต่างๆ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ของ CRP และ IL-6 ในกลุ่มภูมิคุ้มกัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Sánchez-Lara และ Sunpaweravong^{(13) (17)} ที่เป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบในผู้ป่วยมะเร็งปอด และมะเร็งหลอดอาหาร จากการศึกษาของ Sánchez-Lara และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ากลุ่มที่ได้ สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน(ONS-EPA) พบว่ามีการลดลงของระดับ CRP ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ลดลง 1.31 mg/dL; p 0.02 และ IL-6 เพิ่มขึ้น 4.09 pg/mL; p 0.267 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไปพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ

CRP เพิ่มขึ้น 0.19 mg/dL; p 0.305 และ IL-6 เพิ่มขึ้น 3.9 pg/mL; p 0.354 และจากการศึกษาของ Sunpaweravong และคณะในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร พบว่าจำนวนร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของ CRP ที่ Day 1-7 และ D1-28 ลดลง 0.92, 0.37 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไปมีการที่ Day 1-7 และ D1-28 เพิ่มขึ้น 0.97, 1.16 ตามลำดับ ดังนั้นการศึกษานี้ก็สอดคล้องไปกับการศึกษาทั้งสอง ว่ามีแนวโน้มของสัดส่วน CRP และ IL-6 ที่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐาน แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วยสนับสนุนว่าการได้รับอาหารที่มีภูมิคุ้มกันเป็นส่วนประกอบ ลดการผลิตสารกระตุ้นการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) ลดการเกิด active leukotriene และ prostaglandin ส่งผลให้ลดการอักเสบในร่างกายได้

การปรับเปลี่ยนลดขนาดยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-SF มีความจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนลดขนาดยาในภายหลังร้อยละ 52.8 เป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM ร้อยละ 37.5 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ อาการเยื่อช่องปากอักเสบ ถ่ายเหลว หรือคลื่นไส้อาเจียนพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสอดคล้องกับการศึกษาของ Sunpaweravong และคณะ⁽¹⁷⁾ โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ได้รับยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายแสงกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันและอาหารสูตรมาตรฐานทั่วไป พบว่าผลข้างเคียงเกรด 3-4 ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ร้อยละ 2, 1 (p 0.26) ถ่ายเหลวร้อยละ 2, 1 (p 0.13) และ คลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 2, 1 (p 0.36) ตามลำดับ โดยผลข้างเคียงทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับการศึกษานี้

5.2 สรุปผล

จากผลการศึกษาวิจัยนำร่องแบบสุ่ม (A pilot randomized controlled trial) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่เข้ารับยาเคมีบำบัด และเริ่มมีปัญหาทางโภชนาการ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน สามารถช่วยลดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเกรด 2-4 ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารสูตรมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารทางการแพทย์อย่างต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ 70 ขึ้นไป กลุ่มที่ได้รับอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน พบว่ามวลไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้น (body fat mass; BFM) คะแนน PG-SGA ที่แสดงถึงปัญหาทางโภชนาการลดลงและร้อยละของ CD3 เมื่อเปรียบกับอาหารสูตรอาหารมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับอาหารทางการแพทย์ที่มีภูมิคุ้มกัน (ONS-IM) พบว่าช่วยเพิ่มระดับ prealbumin, ร้อยละ CD8 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเปรียบเทียบกับเมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

ข้อแรก การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มตัวอย่าง แบบปกปิด เป็นการศึกษาแรกที่วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยเป็นการประเมินเรื่องของการเกิดผลข้างเคียงของระบบเลือดโดยตรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ II-IV ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับเคมีบำบัดแบบประคับประคอง และในการศึกษานี้ ผู้ป่วยจะไม่สามารถทานอาหารการแพทย์ชนิดอื่นๆ ในระหว่างที่ทำการศึกษา นอกจากนี้ระยะเวลาที่ทำงานศึกษานาน 1x2 สัปดาห์ ทำให้เห็นผลลัพธ์จากการให้สารอาหารกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับอาหารสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่ต่างกันได้ดียิ่งขึ้น

ข้อที่สอง การออกแบบการศึกษาแบบปกปิด (double-blind) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินโดยผู้วิจัยคนเดียวกันตลอดระยะเวลาการศึกษา ดังนั้นความแตกต่างระหว่างบุคคลจึงไม่เกิดขึ้น

ข้อที่สาม เนื่องจากประโยชน์ของการใช้อาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันกับการช่วยลดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในช่วงระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด จากการค้นคว้าพบว่าข้อมูลยังไม่ค่อยชัดเจน ดังนั้นการศึกษานี้อาจเป็นอีกหนึ่งหลักฐานสนับสนุนในเรื่องนี้ โดยอาจพิจารณาเลือกให้อาหารสูตรที่มีสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่วางแผนจะให้ยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเรื่องของการเกิดภาวะทุพโภชนาการ เบื่ออาหารหรือมีน้ำหนักลดลง เพื่อคงระดับน้ำหนัก เพิ่มภาวะมวลกาย เพิ่มความอยากอาหาร ทำให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้พลังงานอย่างเพียงพอ และนำไปสู่การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำลดลง

5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

มีข้อจำกัดในการศึกษา ประการแรกคือ กลุ่มที่ได้รับอาหารชนิด ONS-IM ได้รับโปรตีนมากกว่ากลุ่ม ONS-SF อาจแยกได้ยากกว่าอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นมาจากอาหารที่มีโปรตีนสูงหรืออาหารที่มีภูมิคุ้มกัน แต่อย่างไรก็ตามสารอาหารกระตุ้นภูมิคุ้มกันอาจช่วยลดอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดจากเคมีบำบัดในมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่ได้รับเคมีบำบัดแบบประคับประคอง

ประการที่สอง มีข้อจำกัดเรื่องการวัดองค์ประกอบของร่างกาย (body analysis) ผู้ป่วยเพียงครึ่งหนึ่งของการศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์เหล่านี้ เนื่องจากหลายปัจจัย ได้แก่ การเดินทางเพื่อไปใช้เครื่องมือซึ่งอยู่คนละตึกกับสถานที่ให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยปฏิเสธการไปตรวจในครั้งหลังเพราะไม่สะดวกในการไปรอตรวจวัด ต้องใช้เวลาในการทำประมาณ 15-20 นาที เป็นต้น

และข้อจำกัดสุดท้าย คือ เรื่องสมุดบันทึกอาหาร เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษานี้เป็นผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ มีปัญหาเรื่องการเขียนหนังสือ ทำให้มีปัญหาในการบันทึกรายงานอาหาร หรือ

ทำได้ไม่ครบถ้วนตลอดทุกมื้อ ทำให้ข้อมูลบันทึกทางโภชนาการที่รับประทานแต่ละวัน มีข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวนค่อนข้างน้อย

5.5 ข้อเสนอแนะ

1. จากการศึกษาี้ ควรจะมีการติดตามดูผู้ป่วยระยะยาว ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสองกลุ่มผลของการรักษาเป็นอย่างไรว่ามีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหรือไม่อย่างไร
2. ควรจะมีการแบ่งแยกผู้ป่วยในเรื่องสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จำนวนสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน เพราะมีภาวะโภชนาการของผู้ป่วยสูตรแรกกับสูตรหลังๆ อาจไม่เหมือนกัน และชนิดของยาเคมีบำบัด ก็มีผลต่อการทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำที่แตกต่างกัน และอาจจะมีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา
3. ควรจะมีการติดตามเรื่องสมุดบันทึกอาหารให้ดียิ่งขึ้น เพราะจะสามารถทำให้บอกภาวะโภชนาการของผู้ป่วยแต่ละรายได้ดียิ่งขึ้น รวมไปถึงการให้ความร่วมมือในการรับประทานอาหารทางการแพทย์ที่แท้จริง
4. จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าการให้โภชนบำบัดตั้งแต่เริ่มต้นในผู้ป่วยเริ่มมีปัญหาทางโภชนาการ ช่วยลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ภาวะทางโภชนาการทั้งหมดกล้ามเนื้อ และผลตรวจทางชีวเคมีดีขึ้น ซึ่งอาจนำมาเป็นข้อมูลเริ่มต้นสำหรับการต่อยอดการศึกษาวิจัยแบบสุ่มอื่นๆ ควรพิจารณาทำการศึกษาต่อยอดแบบ multicenter randomized controlled trial เพื่อเพิ่มจำนวนประชากรมากขึ้น และศึกษาในมะเร็งหลากหลายชนิดมากขึ้น สูตรเคมีบำบัดที่แตกต่างออกไป เนื่องจากการศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาแบบนาร์่อง และมีข้อมูลเฉพาะมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม และใช้ยาเคมีบำบัดเพียง 2 สูตร เพื่อที่จะได้มีข้อมูลเหล่านี้ไปใช้กับผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้ดียิ่งขึ้น

บรรณานุกรม

1. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, et al. Immunonutrition vs standard nutrition for cancer patients: A systematic review and meta-analysis (part 1). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(5):742-67.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition*. 2017;36(1):11-48.
3. Prieto I, Montemuiño S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clinical Nutrition*. 2017;36(6):1457-64.
4. Kim SH, Lee SM, Jeung HC, Lee IJ, Park JS, Song M, et al. The effect of nutrition intervention with oral nutritional supplements on pancreatic and bile duct cancer patients undergoing chemotherapy. *Nutrients*. 2019;11(5):1145.
5. Chitapanarux I. Randomized study of nutritional status and treatment toxicities of oral arginine, glutamine, and Omega-3 fatty acids during concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer patients. *Functional Foods in Health and Disease*. 2016;6(3):121-32.
6. Bhurayanontachai R. Nutritional support in critically ill patients. *Songklanagarind Medical Journal*. 2020;24(5):425-43.
7. Slone DS. Nutritional support of the critically ill and injured patient. *Critical care clinics*. 2004;20(1):135-57.
8. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF, Ohara MM, Rice-Asaro M, Nyhan WL. Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber-and glutamine-enriched enteral formulas. *Critical care medicine*. 1994;22(4):690-6.
9. Wells CL, Jechorek R, Erlandsen S, Lavin P, Cerra F. The effect of dietary glutamine and dietary RNA on ileal flora, ileal histology, bacterial translocation in mice. *Nutrition (Burbank)*. 1990;6(1):70-5.
10. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *European journal of clinical nutrition*. 2003;57(2):305-9.
11. dos Santos AF, Lira LLF, Braga GN, Frota MTB, Correa RdGCF, da Costa Chein MB.

ASSOCIATION BETWEEN EARLY APPLICATION PATIENT-GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT AND SURVIVAL IN CANCER PATIENTS.

12. Feijó PM, Rodrigues VD, Viana MS, Dos Santos MP, Abdelhay E, Viola JP, et al. Effects of ω -3 supplementation on the nutritional status, immune, and inflammatory profiles of gastric cancer patients: a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2019;61:125-31.
13. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clinical nutrition*. 2014;33(6):1017-23.
14. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884.
15. Chitapanarux I, Traisathit P, Chitapanarux T, Jiratrachu R, Chottaweesak P, Chakrabandhu S, et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: A randomized control study. *Curr Probl Cancer*. 2020;44(1):100482.
16. Kim J-M, Sung M-K. The efficacy of oral nutritional intervention in malnourished cancer patients: a systemic review. *Clinical nutrition research*. 2016;5(4):219-36.
17. Sunpaweravong S, Puttawibul P, Ruangsin S, Laohawiriyakamol S, Sunpaweravong P, Sangthawan D, et al. Randomized study of antiinflammatory and immune-modulatory effects of enteral immunonutrition during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Nutrition and cancer*. 2014;66(1):1-5.
18. Vasson M-P, Talvas J, Perche O, Dillies A-F, Bachmann P, Pezet D, et al. Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial. *Clinical nutrition*. 2014;33(2):204-10.
19. Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, Rouanet J, Vergnaud-Gauduchon J, Kwiatkowski F, et al. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. *Clinical nutrition*.

2015;34(5):810-7.

20. Kawai S, Takeshima N, Hayasaka Y, Notsu A, Yamazaki M, Kawabata T, et al. Comparison of irinotecan and oxaliplatin as the first-line therapies for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2021;21(1):1-11.



ภาคผนวก (Appendix)
แบบบันทึกการคัดกรองผู้ป่วยทางโภชนาการ

Nutrition survey

Noอายุ.....ปี

เพศ ชาย หญิง

น้ำหนักเริ่มต้น.....kg ส่วนสูง cm BMI kg/m² BSA

น้ำหนักหลังจากได้เริ่มรักษา 3 เดือน.....

Cancer type

Ca breast

Ca Colon

Ca lung Small cell NSCLC (Adenocarcinoma) NSCLC

(Squamous cell)

Hepatobiliary cancer Cholangiocarcinoma HCC other

CA Stomach

Transitional cell carcinoma

Head and neck cancer type

CA esophagus

Sarcoma

Stage Early Locally advance Advance stage

ECOG 0 1 2 3 4

RT yes No

Treatment regimen

Score of PG-SGA

Case record form

Noอายุปี

เพศ ชาย หญิง

วินิจฉัย

- Cancer type.....stage.....
- Baseline BW.....Ht.....BMI.....
- ECOG 1 2 3 4
- U/D
- Previous cancer
- Previous of treatment.....
- Treatment regimen.....

Lab

1st cycle date (...../...../.....)

- CBC (...../...../.....)
 - Hb/Hct.....WBC.....PMN.....platelet.....
- Pre-albumin (...../...../.....)
- Albumin (...../...../.....)
- CRP
- IL-6
- CD3CD4.....CD8.....
- BIA
- Hand grip strength
- PG-SGA
- Toxicity
 - Mucositis grade
 - Neutropenia grade.....
 - Anemia
 - Febrile neutropenia
 - Dead caused.....

2nd cycle date (...../...../.....) - 6 weeks

- Baseline BW.....Ht.....BMI.....
- ECOG 1 2 3 4
- CBC (...../...../.....) Hb/Hct.....WBC.....PMN.....platelet.....
- BIA
- Hand grip strength
- PG-SGA
- Toxicity
 - Mucositis grade
 - Neutropenia grade.....
 - Anemia
 - Febrile neutropenia
 - Dead caused.....

3rd cycle (...../...../.....) – 12 weeks

- Baseline BW.....Ht.....BMI.....
- ECOG 1 2 3 4
- CBC (...../...../.....) Hb/Hct.....WBC.....PMN.....platelet.....
- Pre-albumin (...../...../.....).....
- Albumin (...../...../.....).....
- CRP
- IL-6
- CD3CD4.....CD8.....
- BIA
- Hand grip strength
- PG-SGA
- Toxicity
 - Mucositis grade
 - Neutropenia grade.....
 - Anemia
 - Febrile neutropenia
 - Dead caused.....

แบบคัดกรองภาวะทุพโภชนาการชนิด

Patient -Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)



Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

กรอบที่ 1-4 สำหรับผู้ป่วยเป็นผู้กรอกข้อมูล
(กรอบที่ 1-4 เป็น PG-SGA ฉบับย่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย

1. น้ำหนักตัว (ดูแนบงานที่ 1)
 สรุบน้ำหนักตัวปัจจุบัน และน้ำหนักตัวล่าสุดของฉันทัน:
 ปัจจุบันฉันมีน้ำหนักตัวประมาณ _____ กิโลกรัม
 ฉันทันสูงประมาณ _____ เซนติเมตร
 1 เดือนก่อนฉันมีน้ำหนักประมาณ _____ กิโลกรัม
 6 เดือนก่อนฉันมีน้ำหนักประมาณ _____ กิโลกรัม
 ระหว่าง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา น้ำหนักของฉันทัน :
 ตกลง (1) ไม่เปลี่ยนแปลง (0) เพิ่มขึ้น (0)

คะแนนรวมของกรอบที่ 1

2. การรับประทานอาหาร: เมื่อเปรียบเทียบกับกรับประทานอาหารตามปกติของฉันทันคิดว่าในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา การรับประทานอาหารของฉันทัน
 ไม่เปลี่ยนแปลง (0)
 เพิ่มขึ้นกว่าเดิม (0)
 น้อยกว่าปกติ (1)
ปัจจุบันฉันรับประทานอาหาร
 อาหารตามปกติ แต่ปริมาณน้อยกว่าเดิม (1)
 อาหารตามปกติ แต่ปริมาณน้อยกว่าเดิมมาก (2)
 เฉพาะอาหารเหลวเท่านั้น (3)
 เฉพาะอาหารเสริมทางแพทย์เท่านั้น (3)
 แทบไม่รับประทานอาหารเลย (4)
 ได้รับอาหารทางสายให้อาหาร หรือได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ (0)

คะแนนรวมของกรอบที่ 2

3. อาการ: ระหว่าง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ฉันรับประทานอาหารได้ไม่เพียงพอเนื่องจากฉันมีปัญหาต่อไปนี้ (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)
 ไม่มีปัญหาในการรับประทานอาหาร (0) อาเจียน (3)
 เบื่ออาหาร,ไม่อยากรับประทานอาหาร (3) ท้องเสีย (3)
 คลื่นไส้ (1) ปากแห้ง (1)
 ท้องผูก (1) เหน็บก้นอาหาร (1)
 เจ็บแสบในช่องปาก (2) อิ่มเร็ว (1)
 การรับรสเปลี่ยนหรือไม่มีรส (1) อ่อนเพลีย (1)
 มีปัญหาการกลืน (2)
 ปวด; บริเวณ ? (3) _____
 อื่นๆ(1)** _____
 **ตัวอย่างเช่น ซึมเศร้า, ปัญหาทางการเงิน, หรือปัญหาสุขภาพอื่น

คะแนนรวมของกรอบที่ 3

4. กิจกรรมต่างๆ และการทำงานของร่างกาย:
 ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ฉันทำกิจกรรมต่างๆได้ในระดับ
 ปกติ ไม่มีข้อจำกัด (0)
 ไม่เป็นปกติ แต่ยังสามารถทำกิจกรรมได้ใกล้เคียงกับปกติ (1)
 ไม่มีสึกอยากทำอะไร อยู่คนเดียวหรือนั่งเก้าอี้ในช่วงเวลานานกว่าครึ่งวัน (2)
 ทำกิจกรรมได้เพียงเล็กน้อย และใช้เวลาส่วนใหญ่ของวันอยู่บนเตียงหรือเก้าอี้ (3)
 ส่วนใหญ่จะนอนติดเตียง อยู่คนเดียวเกือบทั้งวัน (3)

คะแนนรวมของกรอบที่ 4

คะแนนรวมของกรอบที่ 1-4 A

สนับสนุนโดยมูลนิธิโรคโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณ
©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v3.22.15
Thailand 16-010 v07.09.17
email: faith@otterydhhd@aol.com or info@otgloballabs

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

แนบงานที่ 1 - การให้คะแนนสำหรับน้ำหนักตัวที่ลดลง

| น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา | คะแนน | น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา | คะแนน |
|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
| 10% หรือมากกว่า | 4 | 20% หรือมากกว่า | 4 |
| 5 - 9.9% | 3 | 10 - 19.9% | 3 |
| 3 - 4.9% | 2 | 6 - 9.9% | 2 |
| 2 - 2.9% | 1 | 2 - 5.9% | 1 |
| 0 - 1.9% | 0 | 0 - 1.9% | 0 |

คะแนนจากแนบงานที่ 1

5. แนบงานที่ 2 - โรคและความเสียหายต่อโรคที่ความผิดปกติของโภชนาการ: ให้ 1 คะแนนต่อ 1 โรคหรือการตรวจพบความผิดปกติ
 โรคหัวใจ โรคไตเฉียบพลัน และ/หรือ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันหรือหัวใจล้มเหลว
 การระคายเคืองต่อกระดูกที่เป็นผลจากโรคข้อ หรือโรคหัวใจ อวัยวะล้มเหลว (ไต/ตับ)
 โรคไตเรื้อรัง อายุมากกว่า 65 ปี
 การวินิจฉัยที่เกี่ยวข้องอื่นๆ(ระบุ) _____
 ระยะของโรค(ระบุ) (ระยะสุดท้ายหรือระยะของโรคที่อันตรายถึงชีวิต) I II III IV (ระบุ) _____

คะแนนจากแนบงานที่ 2 B

6. แนบงานที่ 3 - ความต้องการทางเมตาบอลิซึม
 การให้คะแนนสำหรับภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรงขึ้นโดยพิจารณาจากความต้องการพลังงานและ Catabolic needs ซ้ำซ้อน: การให้คะแนนความรุนแรงของอาหารให้ หรือช่วงเวลาที่มีให้ ให้เลือกเฉพาะที่มีคะแนนสูงกว่า คะแนนจะเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยมีไข้สูง และระยะเวลาอาหารมากขึ้น คำนึงถึงผู้ป่วยหนักที่มี 38.8 °C (3 คะแนน) เป็นเวลา <72 ชั่วโมง (1 คะแนน) และได้รับยาทางหลอดเลือด 10 มิลลิกรัม/วัน (2 คะแนน) จะได้รับคะแนนเพิ่มจากค่านี้ 5 คะแนน (3+2)

| อุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย | ไม่มี (0) | ต่ำ (1) | ปานกลาง (2) | สูง (3) |
|-----------------------|-----------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| สูงกว่า 38.3 °C | | > 37.2 และ < 38.3 | > 38.3 และ < 38.8 | > 38.8 °C |
| ช่วงเวลาที่มีไข้ | ไม่มี (0) | < 72 ชั่วโมง (1) | > 72 ชั่วโมง (2) | มากกว่า 72 ชั่วโมง (3) |
| การใช้ยาหลอดเลือด | ไม่มี (0) | น้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/วัน (< 30 มก.*) | 10 ถึง 30 มิลลิกรัม/วัน (10 ถึง < 30 มก.*) | มากกว่า 30 มิลลิกรัม/วัน (> 30 มก.*) |

คะแนนจากแนบงานที่ 3 C

7. แนบงานที่ 4 - การตรวจร่างกาย
 การประเมินแบบ 5 subjective global assessment 3 ส่วนคือ: กล้ามเนื้อ ไขมัน และปริมาณน้ำในร่างกาย ผลของสัญญาณการตรวจร่างกายต่อไปนี้:
สัญญาณร่างกายที่ผิดปกติในผู้ป่วยที่:

| สัญญาณร่างกายที่ผิดปกติ | ไม่มี (0) | เล็กน้อย (1) | ปานกลาง (2) | รุนแรง (3) |
|--|-----------|--------------|-------------|------------|
| เจ็บ (กล้ามเนื้อ tenderness) | 0 | 1a, 2a, 3a | | |
| โอบ (กล้ามเนื้อ pectoralis และ deltoid) | 0 | 1a, 2a, 3a | | |
| โอบ (กล้ามเนื้อ deltoid) | 0 | 1a, 2a, 3a | | |
| กล้ามเนื้อที่อ่อนแรง (กล้ามเนื้อ interosseous) | 0 | 1a, 2a, 3a | | |
| คอแห้ง (กล้ามเนื้อ trapezius, deltoid) | 0 | 1a, 2a, 3a | | |
| คอแห้ง (กล้ามเนื้อ gastrocnemius) | 0 | 1a, 2a, 3a | | |
| การให้คะแนนสัญญาณอื่นใด | 0 | 1a, 2a, 3a | | |

คะแนนจากแนบงานที่ 4 D

รวมคะแนน PG-SGA (คะแนนรวมจาก A+B+C+D) _____
การจัดระดับ PG-SGA (ชั้น A, B หรือ C) _____

แนบงานที่ 5 การประเมิน PG-SGA โยธรมแบบแปรระดับโภชนาการ

| ระดับน้ำหนัก | ชั้น A การโภชนาการดี น้ำหนักดีไม่ลดลง หรือ น้ำหนักดีที่ลดลงเล็กน้อย | ชั้น B ภาวะทุพโภชนาการปานกลาง หรือระดับกลางโภชนาการ น้ำหนักดีลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือมีน้ำหนักดีลดลงเล็กน้อย | ชั้น C ภาวะทุพโภชนาการรุนแรง น้ำหนักดีลดลง > 5% ใน 1 เดือน (มากกว่า > 10% ใน 6 เดือน) หรือมีน้ำหนักดีลดลงเล็กน้อย |
|-------------------------|--|--|--|
| ปริมาณอาหารที่รับประทาน | ได้รับอาหารที่เพียงพอ หรือมีปริมาณเกิน ไม่มีหรือการกิน | ปริมาณอาหารที่รับประทานลดลง | ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน |
| อาการที่สังเกตเห็น | ไม่มีหรือการกิน | มีอาการที่สังเกตเห็น (กรอบที่ 3 ของ PG-SGA) | มีอาการที่สังเกตเห็น (กรอบที่ 3 ของ PG-SGA) |
| ความเสียหายต่ออวัยวะ | ความเสียหายต่ออวัยวะที่สังเกตเห็น | ความเสียหายต่ออวัยวะที่สังเกตเห็น | ความเสียหายต่ออวัยวะที่สังเกตเห็น |
| การตรวจร่างกาย | พบสัญญาณที่ผิดปกติเล็กน้อย | พบสัญญาณที่ผิดปกติปานกลาง หรือที่ผิดปกติเล็กน้อย | พบสัญญาณที่ผิดปกติรุนแรง |

ข้อเสนอแนะสำหรับการติดตามความผิดปกติของโภชนาการ: คะแนนรวมให้คะแนนของค่าโภชนาการที่ต่ำกว่าอาจเช่น การให้คำแนะนำที่ปรึกษาและครอบครัว หรือการปรึกษากับทีมสหวิชาชีพ การให้คำปรึกษาทางโภชนาการ (อาหารบำบัด, อาหารเสริม, อาหารทางเลือก หรือการแทรกแซงหลอดเลือด)

การให้คำปรึกษาเกี่ยวกับโภชนาการที่รุนแรง รวมการติดตามการขาดวิตามินและแร่ธาตุ:

การติดตามผู้ป่วย: อ้างอิงจากคะแนน PG-SGA

9.1 ผู้ป่วยที่มีคะแนน PG-SGA 0-1 ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด และพิจารณาให้คำปรึกษาทางโภชนาการ
 2.3 ผู้ป่วยที่มีคะแนน PG-SGA 2-3 ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด และพิจารณาให้คำปรึกษาทางโภชนาการ
 4.4 ผู้ป่วยที่มีคะแนน PG-SGA 4-5 ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด และพิจารณาให้คำปรึกษาทางโภชนาการ
 5.9 ผู้ป่วยที่มีคะแนน PG-SGA 6-7 ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด และพิจารณาให้คำปรึกษาทางโภชนาการ

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v3.22.15
Thailand 16-010 v07.09.17
email: faith@otterydhhd@aol.com or info@otgloballabs

เจ้าหน้าที่ _____ ผู้กำกับดูแลทางโภชนาการ/แพทย์ ระบุ _____ ผู้ประเมิน

เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (Information)

ชื่อโครงการวิจัย การวิจัยนำร่องทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน
 เทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายต่อ
 ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้สนับสนุนการวิจัย โครงการวิจัยเงินทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ และบริษัทไทย
 โอซูก้า (Thai-Otsuka)

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ น.ส.รุ่งประกาย อินจง
 ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล
 จุฬาลงกรณ์
 หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน 02-256-4533
 หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 080-505-6151

ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)

ชื่อ รองศาสตราจารย์(พิเศษ) แพทย์หญิงนภา ปริญญาติกุล
 ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล
 จุฬาลงกรณ์
 หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน 02-256-4533
 หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 081-653-7725

ชื่อ อาจารย์แพทย์หญิงณิชา สมหล่อ
 ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยโภชนาการคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน 02-252-7858
 หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 089-813-5099

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็น มะเร็งทางเดินอาหารระยะ
 แพร่กระจายที่กำลังจะได้รับยาเคมีบำบัด ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว
 ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการ
 ศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย
 หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ผู้ป่วยมะเร็งนั้น มักจะมีปัญหาภาวะขาดสารอาหาร หรือน้ำหนักลดในช่วงที่ทำการรักษาถึงร้อยละ 40-85 โดยเมื่อจากภาวะการอักเสบ ส่งสัญญาณไปที่สมองทำให้เกิดอาการเบื่ออาหาร มีการดึงโปรตีนจากกล้ามเนื้อออกมาเผาผลาญ การสลายไขมันเพิ่มขึ้น ทำให้สูญเสียมวลกล้ามเนื้อและไขมันในร่างกาย น้ำหนักลดและเกิดภาวะขาดสารอาหารตามมา ส่งผลต่อการรักษา ชะลอการหายของแผล ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อแย่ง และลดการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

การให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน พบว่าช่วยเพิ่มระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด ช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงในระบบเลือด และลดค่าการอักเสบในร่างกายได้ โดยผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับยาเคมีบำบัด มีบางส่วนพบว่าไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ตรงตามรอบได้เนื่องจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ผลเลือดไม่ผ่านเกณฑ์ และจะได้รับการแนะนำให้เพิ่มโภชนาการ หรือมีการแนะนำให้รับประทานเสริมภูมิคุ้มกัน จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้โดยศึกษาการให้สารอาหารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันคือ นีโอมนู (Neomune) เปรียบเทียบกับการให้สารอาหารตามมาตรฐานทั่วไป (Standard Formula) คือ เบลนเดรา (Blendera) ที่ให้พลังงานไม่ต่างกัน ว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) และผลข้างเคียงอื่นๆ จากยาเคมีบำบัดอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาว่าการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไป ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด (Palliative chemotherapy) ช่วยลดการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดได้ จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 80 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย โดยการศึกษาครั้งนี้จะทำการศึกษาในผู้ป่วยเป็นระยะเวลาทั้งหมด 12 สัปดาห์ ตั้งแต่เริ่มยาเคมีบำบัด

โดยผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยตามชนิดของโรคมะเร็งทางเดินอาหาร ภาวะทุพโภชนาการ (คะแนน PG-SGA) และอายุแยกเป็น อายุ < 65 ปี และอายุ ≥ 65 ปี ทำแบ่งผู้ป่วยเพื่อรับอาหารทางการแพทย์เป็นสองกลุ่ม (1:1) อย่างเท่าเทียมกัน ทำการสุ่มโดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์

1. กลุ่มตัวอย่าง จะได้รับสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกัน (Immunonutrition) : ยี่ห้อ Neomune

2. กลุ่มควบคุม จะได้รับอาหารเป็นสูตรมาตรฐานที่ให้พลังงานไม่แตกต่างกัน (Isocaloric diet) : ยี่ห้อ Blenders

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับอาหารเสริมทางการแพทย์เป็นถุง โดยมีสี และลักษณะเหมือนกัน วันละ 2 ถุงต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องมาพบผู้วิจัยเพื่อติดตามอาหารทั้งหมด 3 ครั้ง

❖ การเก็บข้อมูลพื้นฐาน โดยมีการประเมิน 3 ครั้ง

- ✓ ครั้งที่หนึ่ง : ภายใน 2 สัปดาห์ ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด
- ✓ ครั้งที่สอง : เก็บข้อมูลที่ 6 สัปดาห์ หลังจากเริ่มยาเคมีบำบัด
- ✓ ครั้งที่สาม : เก็บข้อมูลที่ 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มยาเคมีบำบัด

1. บันทึกปัญหาทางโภชนาการ ประเมินโดยใช้คะแนน PG-SGA โดยผู้วิจัย
2. การวัดสัดส่วนของร่างกาย ได้แก่ น้ำหนักตัว น้ำหนักที่ลดลง ดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI)
3. ตรวจวิเคราะห์มวลไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือ Bioelectrical impedance analysis (BIA) ด้วยเครื่อง Inbody 770 โดยได้รับการตรวจในทำยื่น ใช้ระยะเวลาประมาณ 1 นาที 30 วินาทีในการวิเคราะห์ข้อมูล
4. วัดแรงบีบมือ (Handgrip strength) เพื่อประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
5. อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับสมุดบันทึกเพื่อจดบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหาร (food diary) พร้อมรายละเอียดคำแนะนำในการบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหาร โดยได้รับคำอธิบายและแนะนำการลงบันทึก แล้วนำมาวิเคราะห์รูปแบบอาหารด้วยโปรแกรม INMUCAL-N โดยนักโภชนาการรวมถึงคำแนะนำทางโภชนาการจากนักโภชนาการ (Dietician)
6. บันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด ระหว่างที่ทำการศึกษา
 - ✓ ตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน : โดยจะเจาะเลือด 2 ครั้ง
 - ✓ ครั้งที่หนึ่ง : เจาะเลือดภายใน 2 สัปดาห์ ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด ปริมาณ 15 มิลลิลิตร (3 ซ้อนชา)
 - ✓ ครั้งที่สอง : เจาะเลือดที่ 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มยาเคมีบำบัด ปริมาณ 15 มิลลิลิตร (3 ซ้อนชา)

❖ เพื่อวัดระดับ

- ความเข้มข้นของเม็ดเลือด : Complete blood count (CBC)
- ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล : Absolute neutrophil count (ANC)

- ค่าการอักเสบในร่างกาย : C-Reactive Protein (CRP), Pre-albumin, albumin, IL-6, CD3, CD4, CD8

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาจะถูกบันทึกลงบนแบบบันทึกข้อมูล (case record form) และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อจะนำข้อมูลไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป โดยผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้รวบรวม

สิ่งที่อาสาสมัครพึงปฏิบัติเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

- ความเสี่ยงจากการเจาะเลือด ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้าจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด
- การเสียเวลา

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้เพิ่มเติมจากการรักษาปกติของท่าน แต่ผลการศึกษาที่ได้จะช่วยทำให้ลดปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ระบบเลือดทั้งเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด ลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ลดการติดเชื้อ ทำให้สามารถรับประทานตามกำหนดมากขึ้น รวมไปถึงช่วยลดการเบื่ออาหาร น้ำหนักเพิ่มขึ้นหรือคงที่ ส่งผลให้ผลลัพธ์ของการรักษาโรคมะเร็งดีขึ้น และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยมะเร็งได้ดีขึ้น

ทางเลือกอื่นในกรณีที่อาสาสมัครไม่เข้าร่วมในการวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้อาหารทางการแพทย์ชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ. รุ่งประกาย อินจอง 080-505-6151 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจความมวลกล้ามเนื้อ ค่าอาหารทางการแพทย์ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด ท่านจะได้รับค่าชดเชยการเดินทางและเสียเวลา 100 บาทต่อครั้งที่มาพบผู้วิจัย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าชดเชยการเดินทางและเสียเวลา 100 บาทต่อครั้งที่มาพบผู้วิจัย

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย

ไม่มี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ.รุ่งประกาย อินจอง หน่วยโรคมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เลขที่ 1873 ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขต ปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้

1. ทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย
2. ขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 1ปี

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์

3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Inform consent)

การวิจัยเรื่อง การวิจัยนำร่องทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้สารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันเทียบกับการให้อาหารตามมาตรฐานทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารระยะแพร่กระจายต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

.....ที่อยู่

.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
 และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย โดย ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการ ชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา ตรวจสอบและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้น ถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการ เปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและใน คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

| | |
|-------------------|---|
| ชื่อ-สกุล | นางสาวรุ่งประกาย อินจง |
| วัน เดือน ปี เกิด | 22 กรกฎาคม 2530 |
| สถานที่เกิด | เชียงใหม่ |
| วุฒิการศึกษา | แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ที่อยู่ปัจจุบัน | 80 หมู่ 14 ตำบลหนองตอง อำเภอหางดง จังหวัดเชียงใหม่ 50340 |
| ผลงานตีพิมพ์ | Injong R. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors with mortality of tuberculosis in Sanpatong Hospital, Chiang Mai Province, Thailand. Disease Control Journal. 2020;46. |

