

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original article

ผลของการดื่มยาชงชিংต่อจำนวนเซลล์เม็ดเลือด ของผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่

นิยม ชีพเจริญรัตน์ พ.บ.

ชุลีพร ทองบ่อ พย.บ.

กรองแก้ว โกมลเมธชัย ภ.บ.

พนิดา เวชกามา พท.ป

ประชาชน ชันเงิน จพ.สธ.

โรงพยาบาลโสธร จังหวัดยโสธร

วันรับ:	17 ส.ค. 2563
วันแก้ไข:	25 พ.ย. 2563
วันตอบรับ:	6 ธ.ค. 2563

บทคัดย่อ ปัญหาสำคัญของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มารับยาเคมีบำบัด คือเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ต่ำจากยาเคมีบำบัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการดื่มยาชงชিংต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เข้ารับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 โดยศึกษาเป็นแบบวิจัยเชิงทดลอง ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มารับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ในหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลโสธร แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มทดลองจะได้รับยาชงชিংขนาด 4 g/day กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก แล้วจึงเปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ภายหลังเริ่มรับยาเคมีบำบัด 14 วัน ผู้ป่วยศึกษาทั้งหมด 24 ราย แบ่งกลุ่มละ 12 ราย พบว่า เมื่อควบคุมปัจจัยร่วม ค่าเฉลี่ย white blood cell (WBC) กลุ่มทดลอง 7.97×10^3 cell/cu.mm กลุ่มควบคุม 7.25×10^3 cell/cu.mm ($p=0.031$) ค่าเฉลี่ย absolute neutrophil count (ANC) กลุ่มทดลอง 4,943 cell/cu.mm กลุ่มควบคุม 4,374 cell/cu.mm ($p=0.041$) เมื่อเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ย total lymphocyte count (TLC) กลุ่มทดลอง 2,457 cell/cu.mm กลุ่มควบคุม 2,284 cell/cu.mm ($p=0.144$) ค่าเฉลี่ย hemoglobin (Hb) กลุ่มทดลอง 11.55 g/dl กลุ่มควบคุม 11.26 g/dl ($p=0.064$) และค่าเฉลี่ย platelet count กลุ่มทดลอง 226.12×10^3 cell/cu.mm กลุ่มควบคุม 214.82×10^3 cell/cu.mm ($p=0.226$) จึงสรุปได้ว่ายาชงชিংสามารถเพิ่มจำนวน WBC และ ANC ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เข้ารับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: ยาชงชিং; ยาเคมีบำบัด; จำนวนเม็ดเลือด

บทนำ

ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) ปัจจุบันมีให้เลือกหลายสูตร การเลือกใช้สูตรใดขึ้นอยู่กับระยะของโรค การใช้ยาเคมีบำบัดมักจะมีผลข้าง

เคียงเกิดขึ้นได้เสมอ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) ชาปลายมือปลายเท้าและผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การกดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression) ทำให้เกิดการลดลงของเม็ดเลือดแดง

เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด⁽¹⁾ โดยเฉพาะการลดลงของเม็ดเลือดขาวจนเกิดภาวะ neutropenia ซึ่งเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะ Febrile neutropenia (FN) ส่งผลให้ยาเคมีบำบัดต้องถูกล่าช้าออกไป บางรายเสียชีวิตระหว่างการรักษา ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ FN คือ อายุมาก น้ำหนักน้อย poor performance status, advance disease โรคประจำตัวมาก เม็ดเลือดต่ำอยู่เดิม body surface area (BSA)/ body mass index (BMI) ที่ต่ำ และพันธุกรรม เป็นต้น⁽²⁾ การป้องกัน คือการให้ colony-stimulating factors (CSFs) แนวทางสากลที่ใช้ในการให้ยา CSFs คือ เพื่อป้องกัน FN แบบปฐมภูมิ โดยให้ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด FN สูง (มากกว่าร้อยละ 20.00)⁽³⁾ ส่วนป้องกัน FN แบบทุติยภูมินั้นขึ้นอยู่กับกรอนุมิตซ์ข้อบ่งชี้ยาในแต่ละประเทศ⁽⁴⁾

ปัจจุบันมีการใช้สมุนไพรใช้ในการรักษาเกี่ยวกับมะเร็งมากขึ้นไม่ว่าจะเป็นการใช้รักษามะเร็งโดยตรงรักษาภาวะแทรกซ้อนจากมะเร็งหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามะเร็ง ซึ่งเป็นสมุนไพร ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในช่วง delay phase มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากยา metoclopramide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสารสกัดจากขิง 6-Gingerol ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารต้านการเกิดมะเร็ง (anti-carcinogenic)⁽⁶⁾ ยับยั้งการเติบโต กระตุ้นการเกิด apoptosis ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในหลอดทดลอง⁽⁷⁾ และสัตว์ทดลอง⁽⁸⁾ และในการศึกษาของประเทศไทย ยืนยันว่าสารสกัดขิงสามารถเพิ่ม Complete Response ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด⁽⁹⁾ คุณสมบัติอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับขิงที่มีการศึกษาไว้ก็พบว่า สารสกัดจากขิงสามารถลดการอักเสบ มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ลดความดันโลหิต ลดระดับน้ำตาลในเลือด สามารถยับยั้งแบคทีเรีย เชื้อรา และพยาธิบางชนิดได้⁽¹⁰⁾ ซึ่งถือว่าเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดและเป็นสมุนไพรที่ค่อนข้างปลอดภัยในมนุษย์ในบางสถาบันได้มีการนำขิงในรูปแบบต่างๆ มาใช้ป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีการใช้มากขึ้น

เรื่อยๆ ในปัจจุบัน

เนื่องจากการลดลงของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัด โดยในหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลโสธร ปี พ.ศ. 2560 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ต่ำกว่า 1,500 cell/cu.mm คิดเป็นร้อยละ 13.43 ภาวะซีด ค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) น้อยกว่า 10.0g/dl คิดเป็นร้อยละ 4.42 ค่าเกร็ดเลือด (platelet count) ต่ำกว่า 100.00 x10³cell/cu.mm คิดเป็นร้อยละ 6.78 ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX 4 แนวทางการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ คือ การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดไปจนกว่าผู้ป่วยจะมีผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดจึงให้ยาเคมีบำบัดต่อซึ่งส่งผลเสียต่อการรักษาของผู้ป่วย

มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลการรับประทานขิงในรูปแบบต่างๆ ต่อจำนวนเม็ดเลือดในสัตว์ทดลองหลายชนิด เช่น หนู พบว่าหนูที่ได้รับขิงจะมีเม็ดเลือดขาวสูงกว่าหนูที่ไม่ได้รับขิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹¹⁾ แต่การศึกษาขิงที่มีผลต่อระดับเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในมนุษย์โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรับประทานขิงในรูปแบบยาขิงต่อการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองที่มีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ทั้งหมด 12 รอบ ในหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลโสธร โดยประเมินผลจากจำนวนเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว 14 วันในแต่ละรอบของการให้ยา ผู้ป่วยกลุ่มทดลองจะได้รับยากลับบ้านตาม Protocol ของโรงพยาบาลโสธร ร่วมกับยาขิงผลิตโดยศูนย์แพทย์แผนไทย โรงพยาบาลกุดชุม จังหัดยโสธร ซึ่งได้รับมาตรฐาน

GMP จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ประกอบด้วยผงแห้งซิง 2 กรัม/ซองซา รับประทานโดยซิง 1 ซองซาแช่ในน้ำร้อน 1 แก้วปล่อยให้อุ่นรับประทานก่อนอาหาร 30 นาที วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น รับประทานต่อเนื่อง 10 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอกเป็นวิตามินบีรวมผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม รับประทานหลังอาหาร 1 เม็ด เช้าและเย็น เป็นเวลา 10 วันเช่นกัน เมื่อครบ 14 วันหลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับการตรวจเลือดเพื่อประเมินจำนวนเม็ดเลือดในทุก ๆ รอบของการให้ยาเคมีบำบัดจนครบ 12 รอบ ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาจะมีเกณฑ์คัดเข้า คือ

1. อายุระหว่าง 20 – 65 ปี
2. ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งลำไส้ใหญ่ก่อนให้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 6 สัปดาห์
3. ECOG score ก่อนให้ยาเคมีบำบัด เท่ากับ 0
4. ไม่มีโรคประจำตัว

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้โปรแกรมคำนวณ comparing two proportion โดยใช้ข้อมูลก่อนการศึกษา ค่าเฉลี่ย absolute neutrophil count ในหน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลโสธร ปี 2560 เท่ากับ $3,923 \pm 1,469$ กำหนดความแตกต่างที่นับว่ามีนัยสำคัญทางสถิติร้อยละ 10.00 ของค่าเฉลี่ยเท่ากับ 400 ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 (2-sided test) อำนาจการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80.00 ดังนั้นจำนวนการให้ยาเคมีบำบัด 222 ครั้ง สำรองกรณีผู้ป่วยออกจากการศึกษาก่อนการศึกษาเสร็จสิ้นร้อยละ 30.00 ในการศึกษาจะศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 288 ครั้ง คิดเป็นกลุ่มตัวอย่าง 12 รายต่อกลุ่ม แบ่งกลุ่มโดยวิธีการสุ่ม ด้วยวิธีการนับเลข ผู้ทำการสุ่มคือตัวแทนคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลโสธร โดยทีมผู้วิจัยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการสุ่ม

การควบคุมคุณภาพงานวิจัย ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ ด้านการปฏิบัติตัว มีการติดตามอาการสอบถามเรื่องการรับประทานยาทางโทรศัพท์หรือแอปพลิเคชัน LINE โดยพยาบาลวิชาชีพ 7

วันหลังให้ยาเคมีบำบัด ตามแนวทางปฏิบัติของหน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลโสธร ผู้ป่วยกลุ่มทดลองที่ได้รับการแนะนำวิธีการรับประทานโดยทีมแพทย์แผนไทยและเภสัชกร การปกปิดสองด้าน (double blind) คือการปกปิดกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ยาหลอก และปกปิดผู้วิจัย โดยผู้รักษากับผู้วิจัยเป็นคนละคน ใช้ระบบตัวเลขซึ่งผู้เก็บข้อมูลไม่ทราบว่าการสุ่มตัวอย่างอยู่กลุ่มใด

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้การเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองใช้ independence T-test และ Chi-square (Fisher's Exact) test ส่วนข้อมูลที่ต้องการศึกษาคือ จำนวนเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), Total lymphocyte count (TLC), ระดับ hemoglobin (Hb) และ platelet count ใช้สถิติ independence t-test ในการเปรียบเทียบ และ analysis of covariance (ANCOVA) ในการทำนายค่าเฉลี่ยของข้อมูลที่มีปัจจัยร่วมส่งผลต่อค่าเฉลี่ย โดยปัจจัยร่วมที่นำมาคำนวณคือ จำนวนเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ เช่น WBC, ANC, TLC, Hb, platelet count ก่อนให้ยาเคมีบำบัด body surface area (BSA) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ BUN, creatinine, serum albumin การเปรียบเทียบทั้งหมดจะใช้ค่า p-value <0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกรณีที่กลุ่มตัวอย่างไม่สามารถเข้ารับยาได้ครบจำนวน 12 รอบตามที่กำหนด ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ทั้งแบบ per protocol analysis (PP) และ intention-to-treat analysis (ITT) โดยจะประยุกต์ใช้แบบ last observation carried forward (LOCF) ใช้ข้อมูลที่เก็บได้ก่อนที่ผู้ป่วยหยุดการให้ยาเคมีบำบัด

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลโสธร เอกสารรับรองเลขที่ YST 2019-011

ผลการศึกษา

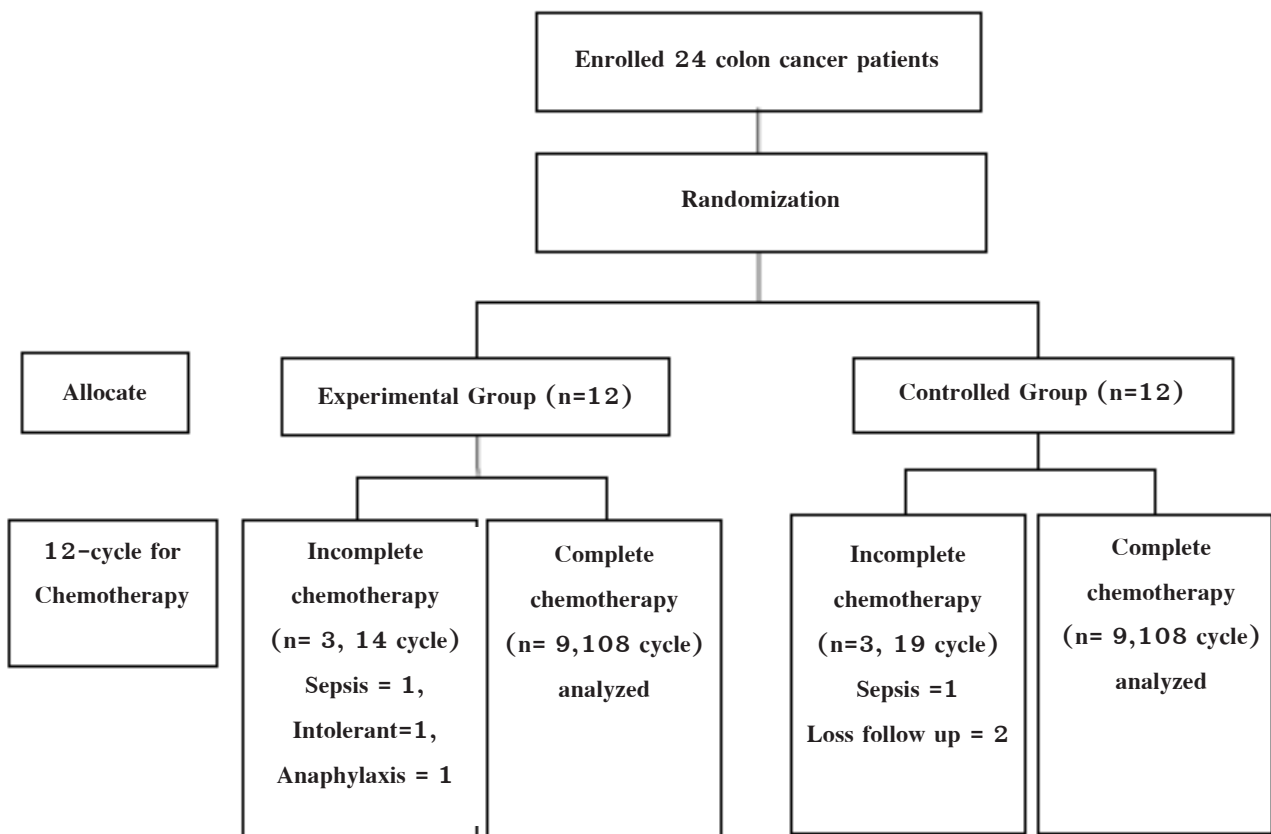
กลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 24 ราย เป็นชาย 8 ราย (ร้อยละ 33.30) หญิง 16 ราย (ร้อยละ 66.70) อายุเฉลี่ย 57.67 ปี (SD=5.0) มีกลุ่มตัวอย่างไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบ 12 รอบจำนวน 6 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 3 ราย กลุ่มควบคุม 3 ราย สาเหตุที่ทำให้กลุ่มทดลองไม่สามารถได้รับยาครบเนื่องจาก เกิดการติดเชื้อรุนแรงโดยไม่มีภาวะ febrile neutropenia 1 ราย หลังได้ยารอบที่ 6 เกิดการแพ้ anaphylaxis จากยาเคมีบำบัด 1 รายในรอบที่ 8 และทนภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัดไม่ไหว 1 รายถอนตัวหลังรอบที่ 3 ส่วนกลุ่มควบคุมสาเหตุของการถอนตัวคือ เกิดการติดเชื้อปอดบวมโดยไม่มีภาวะ febrile neutropenia 1 รายหลังได้ยารอบที่ 8 ถอนตัวไม่ทราบสาเหตุ 2 รายหลังได้ยารอบที่ 6 และรอบที่ 8 กลุ่มตัวอย่างรับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 249 ครั้ง (ภาพที่ 1) มีกลุ่มตัวอย่างที่ต้องเลื่อน

การให้ยาเคมีบำบัดออกไป เนื่องจากมีภาวะ neutropenia (ANC <1,500 cell/cu.mm) กลุ่มทดลอง 3 ครั้ง กลุ่มควบคุม 4 ครั้ง มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (platelet count <100 x10³ cell/cu.mm) ในกลุ่มทดลอง 2 ครั้ง กลุ่มควบคุม 3 ครั้ง และมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ในกลุ่มควบคุม 5 ครั้ง ได้แก่ มีไข้ 2 ครั้ง ตับอักเสบ 1 ครั้ง ผู้ป่วยหยุดยาเอง 2 ครั้ง ข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่ม เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ไม่พบความแตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ภายหลังกลุ่มตัวอย่างได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLF- OX4 14 วันผลตรวจจำนวนเม็ดเลือดชนิดต่างๆ พบว่า ค่าเฉลี่ย WBC, ANC, TLC มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) ส่วนค่าเฉลี่ย Hemoglobin และ Platelet count ไม่มีความแตกต่างกัน (p=0.155, 0.166) (ตารางที่ 2)

เมื่อใช้สถิติ ANCOVA ในการหาปัจจัยร่วมและ

ภาพที่ 1 แผนผังการศึกษา



ผลของการตีฆาขงขงต่อจำนวนเซลล์เม็ดเลือดของผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่างก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มทดลอง (Mean±SD)	กลุ่มควบคุม (Mean±SD)	p-value
จำนวนการให้ยา (รอบ)	122	127	0.246
เพศ ชาย	5	3	0.333
หญิง	7	9	
อายุ	59.58±4.01	55.75±5.23	0.057
น้ำหนัก	55.83±8.29	51.08±9.15	0.196
ส่วนสูง	160.08±9.46	154.50±7.33	0.121
Body surface area	1.57±0.16	1.45±0.15	0.750
ค่าผลทางเคมีของเลือด			
Blood urea nitrogen (BUN)	12.17±4.11	11.06±5.96	0.602
Creatinine (Cr)	0.72±0.26	0.67±0.21	0.630
Serum albumin (Alb)	3.76±0.25	3.62±0.23	0.168
ค่าทางโลหิตวิทยา			
WBC (x10 ³ cell/cu.mm)	7.53±2.37	6.95±2.26	0.549
ANC (cell/cu.mm)	4,417±1,907	4,154±2,475	0.773
Total lymphocyte count (TLC) (cell/cu.mm)	2,561±643	2,236±394	0.152
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	11.44±1.33	10.79±1.19	0.220
Platelet count (Plt) (x10 ³ cell/cu.mm)	324±106	292±73	0.396
จำนวนครั้งการดให้ยา (ครั้ง)	5	12	0.076

ตารางที่ 2 ผลทางโลหิตวิทยาในกลุ่มตัวอย่างภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด 2 สัปดาห์

ผลทางโลหิตวิทยา	กลุ่มทดลอง (Mean±SD)	กลุ่มควบคุม (Mean±SD)	p-value
WBC (x10 ³ cell/cu.mm)	8.65±2.85	6.57±1.93	<0.001
ANC (cell/cu.mm)	5,330±2,356	3,986±1,584	<0.001
Total lymphocyte count (TLC) (cell/cu.mm)	2,669±1,003	2,071±652	<0.001
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	11.53±1.39	11.27±1.28	0.155
Platelet count (Plt) (x10 ³ cell/cu.mm)	227.34±79.7	213.62±64.4	0.166

ทำนายค่าเฉลี่ยโดยควบคุมปัจจัยร่วม พบว่าค่าเฉลี่ยของ WBC ก่อนให้ยาเคมีบำบัด hemoglobin และ albumin ปัจจัยร่วมที่มีผลต่อ ANC คือ ค่าเริ่มต้นของ ANC ก่อนให้ยาเคมีบำบัด hemoglobin และ albumin แต่ในส่วนของคุณค่าเฉลี่ยของ TLC เมื่อควบคุมปัจจัยร่วมแล้ว

กลับพบว่าค่าเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.144$) โดยตัวแปรพร้อมมีเพียงค่าเริ่มต้นของ TLC ก่อนให้ยาเคมีบำบัด ส่วนของค่าเฉลี่ย hemoglobin และ platelet count พบว่าค่าเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.064, 0.226$) โดยปัจจัยร่วมของค่าเฉลี่ย hemoglobin คือค่าเริ่มต้นของ hemoglobin ก่อนให้ยาเคมีบำบัดและ albumin ส่วนปัจจัยร่วมของค่าเฉลี่ย platelet count คือค่าเริ่มต้นของ platelet count ก่อนให้ยาเคมีบำบัด albumin และค่า BSA (ตารางที่ 3)

ผลจากการวิเคราะห์โดยจำลองข้อมูลที่หายไปด้วยวิธี intention-to-treat (ITT) แบบ LOCF ใช้ข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่เก็บได้จนถึงวัน loss follow up จะมีข้อมูลเพิ่มเติม

จากกลุ่มตัวอย่าง 6 ราย จำนวนการให้ยาเพิ่ม 33 ครั้ง พบว่าค่าเฉลี่ย WBC, ANC, TLC เมื่อควบคุมปัจจัยร่วม กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009, 0.006, 0.037$) และค่าเฉลี่ยของ hemoglobin และ platelet count ยังคงไม่มีความแตกต่างกันเช่นเดิม ($p=0.528, 0.091$) (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่ายาซิงเมื่อให้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระหว่างให้ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 สามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยของ WBC และ ANC ได้อย่างมี

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดหลังให้ยาเคมีบำบัด โดยควบคุมตัวแปรร่วม

	กลุ่มทดลอง (Mean)	กลุ่มควบคุม (Mean)	p-value
WBC ^a ($\times 10^3$ cell/cu.mm)	7.97	7.25	0.031
ANC ^b (cell/cu.mm)	4,943	4,374	0.041
Total Lymphocyte count (TLC) ^c (cell/cu.mm)	2,457	2,284	0.144
Hemoglobin (Hb) ^d (g/dl)	11.55	11.26	0.064
Platelet count (Plt) ^e ($\times 10^3$ cell/cu.mm)	226.12	214.82	0.226

หมายเหตุ a ตัวแปรพร้อมที่มีผลต่อ WBC คือ WBC ก่อนให้ยา hemoglobin และ albumin

b ตัวแปรพร้อมที่มีผลต่อ ANC คือ ANC ก่อนให้ยา hemoglobin และ albumin

c ตัวแปรพร้อมที่มีผลต่อ TLC คือ TLC ก่อนให้ยา

d ตัวแปรพร้อมที่มีผลต่อ hemoglobin คือ hemoglobin ก่อนให้ยา และ albumin

e ตัวแปรพร้อมที่มีผลต่อ platelet count คือ platelet count ก่อนให้ยา albumin และ body surface area

ตารางที่ 4 ค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดหลังให้ยาเคมีบำบัด เมื่อนำข้อมูลที่ไม่ครบถ้วนมาคำนวณ

	กลุ่มทดลอง (Mean)	กลุ่มควบคุม (Mean)	p-value
WBC ^a ($\times 10^3$ cell/cu.mm)	8.77	6.89	0.009
ANC (cell/cu.mm)	4,944	4,255	0.006
Total lymphocyte count (TLC) (cell/cu.mm)	2,440	2,224	0.037
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	11.33	11.42	0.528
Platelet count (Plt) ($\times 10^3$ cell/cu.mm)	223.24	208.63	0.091

นัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.031, 0.041$) แต่ไม่ได้เพิ่มค่าเฉลี่ยของ TLC, hemoglobin และ platelet count โดยการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p>0.05$) เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบจะอยู่ประมาณรอบที่ 3-8 กับพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมากขึ้น โดยค่าเฉลี่ยของ WBC, ANC และ TLC ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมากขึ้น ($p<0.05$) ซึ่งอาจจะอนุมานได้ว่ายาซึ่งอาจจะส่งผลต่อเม็ดเลือดขาวในรอบต้น ๆ ของการให้ยาเคมีบำบัดมากกว่าในรอบท้าย ๆ ของการให้ยา ส่วน hemoglobin และ platelet count ยังคงไม่มีความแตกต่างกัน ($p>0.05$)

การเกิดภาวะ Neutropenia เป็นปัญหาสำคัญของการให้ยาเคมีบำบัดการให้ colony-stimulating factors (CSFs) สามารถลดการเกิดภาวะ neutropenia ได้⁽¹²⁾ แต่ในทางปฏิบัติมักติดปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย การศึกษานี้เกิดขึ้นเนื่องจากผู้วิจัยสังเกตเห็นว่าเมื่อมีการนำยาซึ่งมาใช้ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัด มีค่า ANC สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาซึ่ง จึงได้มีการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาในสัตว์ทดลองเท่านั้น โดยซึ่งสามารถเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวในสัตว์ทดลอง ในมนุษย์การศึกษาเกี่ยวกับการรับประทานซึ่งที่มีต่อเม็ดเลือดขาวยังน้อยอยู่ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนภายหลังให้ยาเคมีบำบัดเท่านั้น จึงได้ทำการศึกษาจนได้ผลตามข้อสรุปข้างต้น และก่อนทำการศึกษาผู้วิจัยได้ทบทวนเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) รวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ซึ่งในผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดซึ่งยังไม่พบการรายงาน เมื่อทำการศึกษาคณะผู้วิจัยได้เฝ้าระวังความผิดปกติที่อาจจะเกิดขึ้นแต่ก็ไม่พบความผิดปกติใดๆ ดังนั้นซึ่งน่าจะเป็นตัวเลือกที่ดีในการป้องกันภาวะ neutropenia

จุดแข็งของการศึกษานี้คือ การพยายามควบคุมปัจจัยร่วมที่มีผลต่อจำนวนเม็ดเลือดชนิดต่างๆ โดยทำการทบทวนวรรณกรรมศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อจำนวนเม็ดเลือดและกำหนดเกณฑ์คัดเข้าให้ปัจจัยร่วมมีผลน้อย

ที่สุด เช่น อายุ ระยะของโรค โรคประจำตัวและภาวะความแข็งแรงของร่างกาย (ECOG score) เป็นต้น ปัจจัยร่วมที่ไม่สามารถควบคุมได้จะใช้หลักสถิติในการวิเคราะห์ (ANCOVA) แทน เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องมากที่สุด ส่วนจุดอ่อนของการศึกษานี้คือ การใช้ยาหลอกที่ใช้เป็นวิตามินบีรวมซึ่งลักษณะแตกต่างจากยาซึ่งอย่างสิ้นเชิง ทำให้ผู้ทำการรักษาหรือกลุ่มตัวอย่างอาจจะคาดเดาได้ว่าอยู่กลุ่มใด ทำให้เกิดอคติ (bias) ในรูปแบบต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากศักยภาพของทีมวิจัยและของโรงพยาบาลโฮธอร์ไม่สามารถผลิตยาหลอกในรูปแบบยาซึ่งนำมาใช้ได้อย่างปลอดภัยจึงจำเป็นต้องใช้วิตามินบีรวมแทน ทำให้การศึกษานี้ไม่สมบูรณ์เท่าที่ควร ส่วนจุดอ่อนด้านอื่น ๆ คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาค่าเฉลี่ยทั้งหมดซึ่งเป็นการศึกษาเบื้องต้น ไม่ได้เปรียบเทียบผลของซึ่งในแต่ละรอบของการให้ยา ซึ่งจะเห็นได้ชัดเจนเมื่อมีการนำข้อมูลกลุ่มที่ได้รับยาไม่ครบถ้วนมาหาค่าเฉลี่ย พบว่าค่าเฉลี่ยแตกต่างกันมากขึ้น แสดงว่าในแต่ละรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ยาซึ่งมีผลต่อจำนวน WBC และ ANC แตกต่างกัน ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเกี่ยวกับการใช้ซึ่งอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดรวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อจำนวน WBC และ ANC เพื่อผลรับที่ดีที่สุดของผู้ป่วยมะเร็งและเป็นการสนับสนุนการใช้สมุนไพรในการรักษาโรคต่อไป

สรุป

ซึ่ง ในรูปแบบสมุนไพรยาซึ่ง สามารถเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาว และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชาวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ความรู้เกี่ยวกับยาเคมีบำบัด [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 23 ม.ค. 2562]. แหล่งข้อมูล <http://www.chulacancer.net/patient-list-page.php?id=323>

2. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90(3):190-9.
3. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors v1 [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 10]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
4. ทักษิณ จันทร์สิงห์. การใช้โคโลนีสติมิวเลตติ้งแฟกเตอร์ในภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ* 2562;14(3):136-45.
5. Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thavaramara T, et al. Anti-emetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(6):1063-9.
6. Koshimizu K, Ohigashi H, Tokuda H, Kondo A, Yamaguchi K. Screening of edible plants against possible anti-tumor promoting activity. *Cancer Lett* 1988;39(3):247-57.
7. Shailah A, Siti A, Noor A, Suzana M, WanZ, Yasmin A. Ginger extract (*Zingiber officinale*) triggers apoptosis and G0/G1 cells arrest in HCT 116 and HT 29 colon cancer cell lines. *Afr J Biochem Res* 2010;4(4):134-42.
8. Ekowati H, Achmad A, Prasasti E, Wasito H, Sri K, Hidayati Z, et al. *Zingiber officinale*, *Piper retrofractum* and combination induced apoptosis and p53 expression in myeloma and WiDr cell lines. *Hayati* 2012;19(3):137-40.
9. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 24];34(4):69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349496/>
10. Subash KG, Anand S. Medicinal properties of *Zingiber officinale* Roscoe: a review. *IOSR J Pharm Biol Sci* [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 26];9(5):124-9. Available from: <http://www.iosrjournals.org>
11. Olayaki LA, Ajibade KS, Gesua SS, Soladoye AO. Effect of *Zingiber officinale* on some hematologic values in Alloxan-induced diabetic rats. *Pharm Biol* 2007;45(7):556-9.
12. Alison GF, Eric JB, Kent AS, Michael JB, James II, Craig AM, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):56-93.

Abstract: Effects of Ginger Tea Drinking to Blood Cell Counts of FOLFOX4 Chemotherapy Patients in Colon Cancer

Niyom Cheepcharoenrat, M.D.; Chuleeporn Thongborn, B.N.S.; Krongkaew Komolmethchai, Pharm.D.; Panida Vejkama, A.T.M., Prachan Khanngain, P.H.O.

Yasothon Hospital. Yasothon Province, Thailand

Journal of Health Science 2021;30(5):935-43.

The important problems of the colon cancer patients who received FOLFOX4 chemotherapy were the decrease in blood cell count. The objective of this study was to assess the effects of ginger tea drinking to increase blood cell count in the colon cancer patients who received FOLFOX4 chemotherapy. The study was conducted as an experimental study in the chemotherapy unit of Yasothon Hospital. There were 24 patients enrolled in the study. They were divided into 2 groups, 12 each. The experimental group patients received ginger tea 4g/day and the control group patients received placebo. All blood cell counts were compared after receiving chemotherapy for 14 days. It was found that after controlled co-variation, the mean of white blood cell count (WBC) in experimental group was 7.97×10^3 cell/cu.mm and control group was 7.25×10^3 cell/cu.mm ($p=0.031$). Mean of absolute neutrophil count (ANC) in experimental group was 4,943 cell/cu.mm and control group was 4,374 cell/cu.mm ($p=0.041$). Mean of total lymphocyte count (TLC) in experimental group was 2,457 cell/cu.mm and control group was 2,284 cell/cu.mm ($p=0.144$). Mean of Hemoglobin (Hb) in experimental group was 11.55 g/dl and control group was 11.26 g/dl ($p=0.064$). Mean of platelet counts was 226.12×10^3 cell/cu.mm and control group was 214.82×10^3 cell/cu.mm ($p=0.226$). In conclusion, ginger tea could significantly increased WBC counts and ANC in the colon cancer patients who received FOLFOX4 chemotherapy.

Keywords: ginger tea; chemotherapy; hematologic cell counts