

การศึกษาไปข้างหน้าในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลโดยใช้การเพิ่มขึ้น
ของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The prediction of neutrophil recovery by increasing monocyte count, A prospective
study



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	การศึกษาไปข้างหน้าในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลโดยใช้การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์
โดย	นายภัทรภณ ยศธแสนย์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
.....	
(รองศาสตราจารย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล)	
.....	กรรมการ
(นายแพทย์ชัยภัทร ชุณหรัศม์)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ศุทธิณี อธิเมฆินทร์)	

ภัทรภณ ยศรแสนย์ : การศึกษาไปข้างหน้าในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลโดยใช้การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์. (The prediction of neutrophil recovery by increasing monocyte count, A prospective study) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ.สืบพงศ์ ธนสารวิมล

ที่มา: ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นปัญหาหลักที่ทำให้เกิดการล่าช้าของการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด แม้ว่า การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะเกิดขึ้นในระยะเวลาที่แตกต่างกันในแต่ละผู้ป่วย การเลื่อนรับยาเคมีบำบัดมักจะเป็นเรื่องปกติและไม่มีกฎเกณฑ์ จากหลายการศึกษาย้อนหลังได้แสดงถึงเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มักจะฟื้นตัวก่อนการฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาไปข้างหน้า, สังเกตการณ์ (prospective observational study) ในผู้ป่วยมะเร็งที่กำลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและพบว่า มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร และต้องได้รับการเลื่อนรับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการนัดตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดครั้งแรก ตัวชี้วัดหลักของการศึกษา (primary endpoint) คือการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงและต่ำ โดยใช้เกณฑ์การแบ่งกลุ่มที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ผลการศึกษา: ตั้งแต่กรกฎาคม 2564 ถึง มีนาคม 2565 ผู้ป่วยทั้งหมด 88 ราย มีจำนวน 50 รายที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง และจำนวน 38 รายที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ อุตบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 มีร้อยละ 64.0 (32/50) ในกลุ่มโมโนไซต์ตั้งต้นสูง และร้อยละ 31.6 (12/38) ในกลุ่มโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ ($p=0.003$) อุตบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล มีร้อยละ 67.6 (25/37) ในกลุ่มโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และร้อยละ 37.3 (19/51) ในกลุ่มน้อยกว่าร้อยละ 15 ($p=0.005$) อุตบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทร มีร้อยละ 70.7 (29/41) ในจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร และร้อยละ 31.9 (15/47) ในกลุ่มน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ($p<0.001$) อัตราผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้มีจำนวนร้อยละ 68.0 (34/50) ในกลุ่มโมโนไซต์ตั้งต้นสูง และร้อยละ 39.5 (15/38) ในกลุ่มโมโนไซต์ตั้งต้น ($p=0.008$) จากวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (multivariate analysis) พบว่ามะเร็งระยะที่ 4 และจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล

สรุปผล: อุตบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่เร็ว มีความสัมพันธ์กับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร

CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6370093730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Chemotherapy-induced neutropenia/ Neutrophil/ Absolute neutrophil count (ANC)/
Monocyte/ Absolute monocyte count (AMC)

Pattarapon Yottasan : The prediction of neutrophil recovery by increasing monocyte count, A prospective study. Advisor: Asst. Prof. SUEBPONG TANASANVIMON, M.D.

Background: Neutropenia is a major reason for treatment delay in cancer patients receiving chemotherapy. Although neutrophil could recover at various time points among patients, chemotherapy delays are usually arbitrary. Several retrospective studies showed that monocyte recovery usually comes right before neutrophil recovery.

Material and Methods: We conducted a prospective observational study involving patients with an absolute neutrophil count (ANC) less than 1500 cells/ μ L required chemotherapy delay. All patients were scheduled to have complete blood count on day 3 of delay period. The primary analysis was the comparison of recovery rate of neutrophil (ANC 1500 cells/ μ L or higher) between patients with high and low initial monocyte count, using cutoff of monocyte count 15% or higher and/or absolute monocyte count (AMC) 400 cells/ μ L or higher.

Results: From July 2021 to March 2022. A total of 88 patients were enrolled. 50 patients had high initial monocyte and 38 patients had low initial monocyte. The recovery rate of neutrophil at day 3 was 64.0% (32/50) in the high initial monocyte and 31.6% (12/38) in the low initial monocyte ($p=0.003$). The recovery rate of neutrophil at day 3 was 67.6% (25/37) in the initial monocyte count 15% or higher and 37.3% (19/51) in the initial monocyte count less than 15% ($p=0.005$). The recovery rate of neutrophil at day 3 was 70.7% (29/41) in the initial absolute monocyte count 400 cells/ μ L or higher and 31.9% (15/47) in the initial absolute monocyte count less than 400 cells/ μ L ($p<0.001$). The rate of receiving chemotherapy was 68.0% (34/50) in the high initial monocyte and 39.5% (15/38) in the low initial monocyte ($p=0.008$). The multivariate analysis demonstrated the cancer stage 4 and initial absolute monocyte count 400 cells/ μ L or higher as an independent predictor for early neutrophil recovery.

Conclusion: Early neutrophil recovery was associated with high initial monocyte count (15% or higher) and/or absolute monocyte count (400 cells/ μ L or higher).

Field of Study: Medicine Student's Signature

Academic Year: 2021 Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะ ผศ.นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยมะเร็่วิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้โอกาส และให้การสนับสนุนในการวิจัยมาโดยตลอด

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในหน่วยมะเร็่วิทยา และพยาบาลทุกท่านที่ห่อผู้ป่วยใน ชั้น 20A2 และ day care ว่องวานิช ชั้น 4 ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณครอบครัวที่สนับสนุนดูแล ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อ ยอด สาขา มะเร็่วิทยาที่ช่วยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย และขอบคุณอาสาสมัครและญาติของอาสาสมัครทุกท่าน ที่ให้ข้อมูลต่างๆ สำหรับงานวิจัย ทำให้งานวิจัยสามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ภัทรภณ ยศธแสนย์



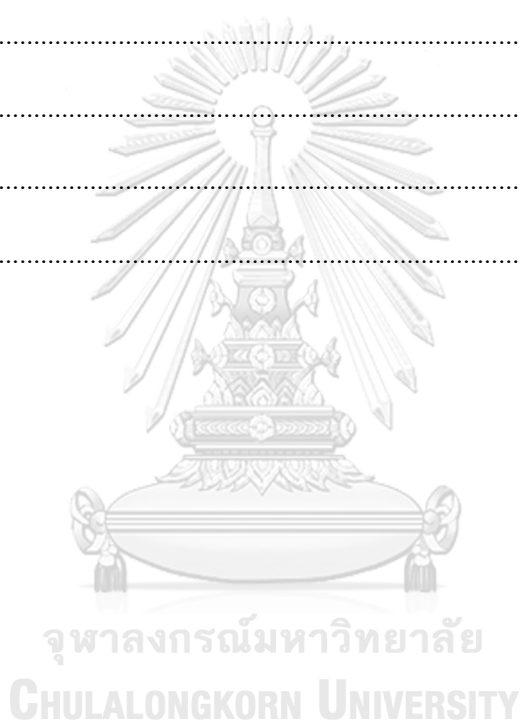
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (research question).....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (objectives).....	2
1.4 สมมุติฐาน (hypothesis).....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework).....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption).....	4
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย (research Design).....	5
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ.....	5
1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration).....	6
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation).....	6
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected or anticipated benefit gain)	6

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems).....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	14
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology).....	14
3.1.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย (inclusion criteria).....	14
3.1.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ข้อยกจากการศึกษาวิจัย (exclusion criteria).....	14
3.1.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques).....	14
3.1.4 ขนาดตัวอย่าง (sample size determination).....	15
3.1.5 การสังเกตและการวัด (observation and measurement)	16
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	16
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	16
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	17
3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (administration and time schedule).....	18
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	19
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristic).....	19
4.2 ผลการวิเคราะห์.....	22
4.2.1 อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำ	22
4.2.2 อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 เปรียบเทียบโดยใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเป็นร้อยละหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์.....	24
4.2.3 การหาร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เหมาะสมในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้กราฟ receiver operating characteristic (ROC).....	25

4.2.4 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (univariate analysis และ multivariate analysis).....	28
4.2.5 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ณ วันที่ 3 หลังติดตามผลเลือด.....	33
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา.....	34
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	38
6.1 ข้อเสนอสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย.....	38
6.2 ข้อเสนอแนะ.....	38
บรรณานุกรม.....	39
ภาคผนวก.....	42
ประวัติผู้เขียน.....	55



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยแบ่งตามระดับต่างๆตาม common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0	4
ตารางที่ 2 ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status scale)	5
ตารางที่ 3 แสดงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเป็นร้อยละและติดตามจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ที่ภายใน 3 วัน และ 7 วัน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ถึงเกณฑ์ที่วัดและไม่ถึงเกณฑ์ที่วัด. 11	
ตารางที่ 4 แสดงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเป็นจำนวนสมบูรณ์ (absolute monocyte count, AMC) และติดตามจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ที่ภายใน 3 วัน และ 7 วัน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ถึงเกณฑ์ที่วัดและไม่ถึงเกณฑ์ที่วัด	12
ตารางที่ 5 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	18
ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย	21
ตารางที่ 7 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3	23
ตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงและต่ำตามเกณฑ์ต่าง ๆ. 25	
ตารางที่ 9 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 แบ่งกลุ่มโดยใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นร้อยละ 13	27
ตารางที่ 10 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 แบ่งกลุ่มโดยใช้จำนวนสมบูรณ์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร	28
ตารางที่ 11 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (univariate analysis).....	28
ตารางที่ 12 วิเคราะห์ปัจจัยต่างๆที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (multivariate analysis).....	30

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม
 ณ วันที่ 3 ระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะ
 ที่ 2-3..... 31

ตารางที่ 14 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม
 ณ วันที่ 3 ระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะ
 ที่ 4..... 32

ตารางที่ 15 อุบัติการณ์ผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ณ วันที่ 3 หลังติดตามผลเลือด..... 33



สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย	3
รูปที่ 2 แสดงรูปแบบงานวิจัย	17
รูปที่ 3 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	19
รูปที่ 4 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล	23
รูปที่ 5 แสดงกราฟ receiver operating characteristic (ROC) ของร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์	26
รูปที่ 6 แสดงกราฟ receiver operating characteristic (ROC) ของจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์	27

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด⁽¹⁾ ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ⁽²⁾ และอาจส่งผลอันตรายต่อชีวิต⁽³⁾ รวมถึงการนอนโรงพยาบาลมากขึ้น⁽⁴⁾ เสียค่าใช้จ่ายต่อการรักษา⁽⁵⁾ นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการลดขนาดยา⁽⁶⁾ หรือการหยุดยาเคมีบำบัด⁽⁷⁾ ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ตามกำหนด ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษามะเร็ง

คำจำกัดความของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำตามเกณฑ์ common terminology criteria for adverse events (CTCAE) คือ มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่าเกณฑ์ปกติ โดยส่วนใหญ่พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลช่วงที่ต่ำที่สุด (nadir) หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 10-14 วัน⁽⁸⁾ หลังจากนั้นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะเริ่มฟื้นตัวจนกลับมาอยู่ในค่าปกติ

การให้ยาเคมีบำบัดในปัจจุบันจะมีระยะเวลาในแต่ละรอบไม่เท่ากันโดยขึ้นกับสูตรยา ซึ่งคาดการณ์ว่าก่อนจะถึงรอบการให้ยาเคมีบำบัดควรจะมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ฟื้นตัวแล้ว โดยทั่วไปจะกำหนดจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count) ไว้ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร (cells/ μ L) ถึงจะสามารถรับยาเคมีบำบัดตามรอบที่กำหนดได้ อย่างไรก็ตามในเวชปฏิบัติมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการเลื่อนรอบยาเคมีบำบัด ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางกำหนดว่าจะเลื่อนยาเคมีบำบัดไปนานเท่าใด เนื่องจากยังไม่มีวิธีการคาดการณ์ที่แม่นยำว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะฟื้นตัวกลับมาเป็นปกติได้เร็วที่สุดเมื่อใด

ในหลายการศึกษาค้นพบว่า การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) มีความสัมพันธ์กับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยทั้งหมดศึกษา ณ ช่วงเวลาที่จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำที่สุด (nadir) โดยการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะเกิดก่อนการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล⁽¹⁹⁻²⁸⁾ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ว่าการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ จะสามารถคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลได้หรือไม่

1.2 คำถามของการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (primary research question)

การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่สูงในผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตรในวันที่นัดมารับยาเคมีบำบัดตามรอบที่กำหนด จะสามารถคาดการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลให้เร็วมากขึ้นที่ 3 วันได้หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

1. จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่สูงที่เป็นจำนวนร้อยละหรือจำนวนสมบูรณ์ จะสามารถคาดการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลให้เร็วมากขึ้นที่ 3 วันได้หรือไม่
2. จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นปริมาณเท่าใดที่จะสามารถคาดการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในวันที่ 3 ได้ดีที่สุด
3. ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่สูง จะสามารถรับยาเคมีบำบัดได้เร็วขึ้นหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบสัดส่วนการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตามในวันที่ 3 ของผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ที่นัดมารับยาเคมีบำบัดตามรอบที่กำหนด และพบว่าจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตรระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ

วัตถุประสงค์รอง (secondary objective)

1. ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 จะมีผลต่ออัตราการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในวันที่ 3 หรือไม่
2. ผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะมีผลต่ออัตราการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในวันที่ 3 หรือไม่
3. หาจำนวนร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เหมาะสมในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้การวิเคราะห์ receiver operating characteristic (ROC)

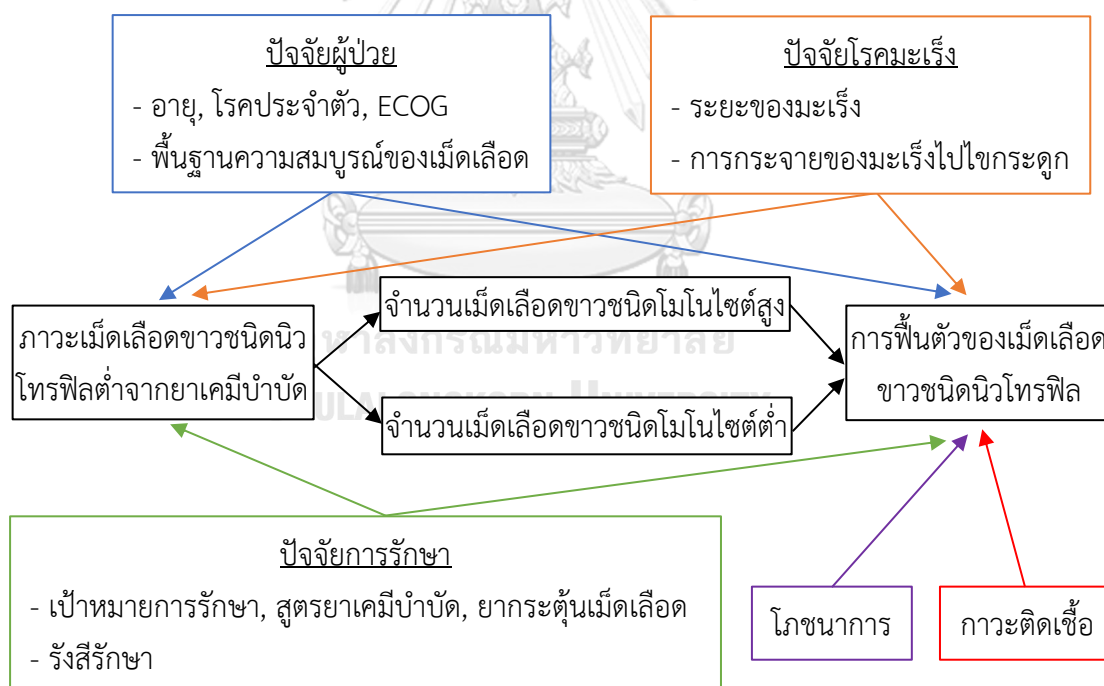
4. เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ณ วันที่ 3 หลังการติดตามผลเลือด ระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ

1.4 สมมุติฐาน (hypothesis)

ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร หลังตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ณ วันที่ 3 จะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ได้มากกว่าร้อยละ 80 และมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่าร้อยละ 15 และน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)

รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)

ผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ที่เข้าร่วมวิจัยต้องไม่มีการรักษาอื่นที่ส่งผลต่อการฟื้นตัวจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- Neutropenia หรือเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ คือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือเท่ากับระดับความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไปของภาวะนิวโทรฟิลต่ำ อ้างอิงตามเกณฑ์ของ common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 ดังแสดงในตารางที่ 1

- Absolute neutrophil count (ANC) คือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล มีหน่วยเป็นเซลล์ต่อไมโครลิตร

- Monocyte count คือจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ มีหน่วยเป็นร้อยละ

- Absolute monocyte count (AMC) คือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ มีหน่วยเป็นเซลล์ต่อไมโครลิตร

- Complete blood count (CBC) คือ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดโดยการเจาะเลือด

ตารางที่ 1 แสดงความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยแบ่งตามระดับต่างๆตาม common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Neutrophil count decreased	ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (lower limit normal)-1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร	<1500-1000 เซลล์ต่อไมโครลิตร	<1000-500 เซลล์ต่อไมโครลิตร	<500 เซลล์ต่อไมโครลิตร	-

ตารางที่ 2 ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status scale)

ระดับ สมรรถภาพ	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	ความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้โดยไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้ แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ
2	สามารถเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองในชีวิตประจำวันได้ปกติ แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
4	ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา
5	เสียชีวิต

1.8 รูปแบบการวิจัย (research Design)

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด prospective observational study

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ

1. ขอความยินยอมจากผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับเอกสารเกี่ยวกับข้อมูลโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาเข้าร่วมโครงการตามความสมัครใจ ผู้ทำการวิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์หรือความเสี่ยงที่อาจได้รับ

2. เก็บข้อมูล ชักประวัติ และทบทวนข้อมูลทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูลโครงการ

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดอีกครั้ง ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก (ปริมาณเลือดที่เจาะ คือ 10 ซีซี) โดยสามารถตรวจ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (ด้วยเครื่องตรวจนับเซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Sysmex) หรือ ณ โรงพยาบาลแห่งอื่นตามที่ผู้เข้าร่วมวิจัยสะดวก ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยตรวจเลือด ณ โรงพยาบาลอื่นที่ไม่ใช่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะมีการส่งผลเลือดทางห้องปฏิบัติการมาที่อีเมลของผู้ทำการวิจัยตามที่ได้แจ้งไว้

1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration)

หลักความเคารพในบุคคล (respect for person)

ก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าร่วมโครงการวิจัย ทางผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วนทั้งวิธีการวิจัย ความปลอดภัยและความเสี่ยงจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence)

ทางผู้วิจัยจะให้รายละเอียดแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยถึงประโยชน์ที่จะได้รับคือ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาเคมีบำบัดได้เร็วยิ่งขึ้นในกรณีตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ณ วันที่ 3 และพบว่ามีการฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลผ่านเกณฑ์ที่จะรับยาเคมีบำบัด ในกรณีที่มีปัญหาจากผลของการดำเนินการตามโครงการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้โดยตรงตลอด 24 ชั่วโมง และเรื่องของการเก็บบันทึกข้อมูลจะรักษาเป็นความลับของผู้ป่วย จะไม่มีการบันทึกข้อมูลใดๆ ที่จะระบุถึงตัวผู้เข้าร่วมวิจัย

หลักการยุติธรรม (justice)

ทางผู้วิจัยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกตามที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน ไม่มีปัจจัยอื่นใดเข้ามาเกี่ยวข้องในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือในระหว่างเก็บข้อมูลเพื่อการวิจัย และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับการรักษาอย่างเท่าเทียม

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation)

ไม่มี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected or anticipated benefit gain)

ได้ทราบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะมีโอกาสที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะฟื้นตัวเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ณ วันที่ 3 ทำให้ผู้ป่วยสามารถรับยาเคมีบำบัดได้เร็วขึ้น ได้รับยาเคมีบำบัดได้ต่อเนื่องมากขึ้น และอาจส่งผลถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดที่ดีขึ้น

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

การวิจัยนี้ผู้ป่วยจะต้องได้รับการเจาะเลือดตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดในวันที่ 3 มีความจำเป็นจะต้องมาโรงพยาบาลเพื่อเจาะเลือด อาจมีปัญหาในเรื่องของการเดินทางและค่าใช้จ่าย รวมถึงสถานการณ์ระบาดของโรคโควิด-19 จึงมีมาตรการให้ผู้ป่วยสามารถเจาะเลือดที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน เพื่อความสะดวกต่อการเดินทาง



บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด มีปัจจัยเสี่ยงได้หลายปัจจัย ดังนี้

1. ปัจจัยจากผู้ป่วย (patient factors) ดังเช่น อายุ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG) โรคประจำตัว เช่น โรคตับ โรคไต ฤกษ์งมโป่งพอง เบาหวาน โรคหัวใจ โรคไทรอยด์ เป็นต้น รวมถึงความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ก่อนเริ่มการรักษา⁽⁹⁻¹¹⁾

2. ปัจจัยจากโรคมะเร็ง (disease factors) ดังเช่น ระยะของมะเร็ง (staging) การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (metastasis) เช่น การกระจายไปที่ไขกระดูก (bone marrow metastasis)^(10, 11)

3. ปัจจัยการรักษา (treatment factors) ดังเช่น ชนิดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ^(10, 11) โดยจะมีความเสี่ยงจะแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยาและการใช้ยาร่วมกัน⁽¹²⁾ เช่น สูตร FOLFIRINOX (ประกอบด้วยฟลูออโรราซิล (fluorouracil, 5-FU) ลิวโคโวริน (leucovorin) อิริโนทีแคน (irinotecan) และอ็อกซาลิพลาติน (oxaliplatin)) ในมะเร็งตับอ่อน⁽¹³⁾ สูตร TPF (ประกอบด้วยฟลูออโรราซิล (fluorouracil, 5-FU) โดซีแทกเซล (docetaxel) และซิสพลาติน (cisplatin)) ในมะเร็งศีรษะและลำคอ⁽¹⁴⁾ จะมีความเสี่ยงมาก ส่วนสูตร FOLFOX (ประกอบด้วยฟลูออโรราซิล (fluorouracil, 5-FU) ลิวโคโวริน (leucovorin) และอ็อกซาลิพลาติน (oxaliplatin)) ในมะเร็งลำไส้⁽¹⁵⁾ และสูตร AC (ประกอบด้วยดอกโซรูบิซิน (doxorubicin) และไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide)) ในมะเร็งเต้านม⁽¹⁶⁾ จะมีความเสี่ยงรองลงมา นอกจากนี้ยังรวมถึงการรักษาเพิ่มเติม เช่น รังสีรักษา⁽¹⁷⁾

โดยทั่วไปของการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบจะมีระยะเวลาเพียงพอต่อการฟื้นตัวของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด และกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนจะถึงรอบยาครั้งถัดไป

การจากศึกษาพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มีความสัมพันธ์กับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยเม็ดเลือดขาวทั้ง 2 ชนิดนี้ถูกสร้างมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoiesis stem cell) และพัฒนาเป็นกลุ่มเม็ดเลือด (colony) กลุ่มเดียวกันคือ colony-forming unit granulocyte-monocyte (CFU-GM) จากนั้นจึงพัฒนาต่อเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์กับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล⁽¹⁸⁾ และจากอีกการศึกษาพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มีการสร้างสารชนิดหนึ่งชื่อ macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) ซึ่งจะกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์เองให้สร้าง granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) และไปกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่อไป^(19, 20) และจากการศึกษาทดลองในหนูของ Sugimoto Y และคณะ โดยศึกษาลักษณะการฟื้นตัวของไขกระดูก พบว่ากลุ่มเม็ดเลือด colony-forming unit granulocyte-

monocyte (CFU-GM) จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล⁽²¹⁾

การรายงานความสัมพันธ์ระหว่างเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analysis) จากการศึกษาวิจัยในหลายประเทศทั่วโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990-2018 พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะมีการเปลี่ยนแปลงก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลทั้งการลดลงและเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยย้อนหลังของ **Kondo M และคณะ**ในประเทศญี่ปุ่น เป็นการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด โดยคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 4 จำนวน 40 ราย และเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแพลตตินัมร่วมกับยาเคมีอีกหนึ่งตัว (platinum doublet) และแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับที่ 1-2 ตามเกณฑ์ common terminology criteria for adverse events (CTCAE) และกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับที่ 3-4 พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ในวันที่ 6-8 ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับที่ 3-4 น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับที่ 1-2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ต่ำกว่า 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในวันที่ 6-8 จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับที่ 3-4⁽²²⁾

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective analysis) ของ **Oguz A และคณะ**ในประเทศตุรกี ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับไข้ (febrile neutropenia) ในผู้ป่วยเด็ก 77 คนที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน มะเร็งในสมอง และได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่น้อยกว่า 150 เซลล์ต่อไมโครลิตรในวันที่ 7 จะเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับไข้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร⁽²³⁾

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยย้อนหลังของ **Sato I และคณะ**ในประเทศญี่ปุ่น ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก จำนวน 32 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโดซีแท็กเซล (docetaxel) และเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ การศึกษานี้จะแยกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม โดยใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่น้อยกว่าร้อยละ 5, ร้อยละ 5-10 และมากกว่าร้อยละ 10 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่น้อยกว่าร้อยละ 5 มีการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่น้อยกว่าร้อยละ 5 จะเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ระดับ 3-4 ที่ร้อยละ 38 เทียบกับกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์แรกเริ่มที่มากกว่าร้อยละ 5 พบเพียงร้อยละ 16 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁴⁾

จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของ **Moriyama Y และคณะ** ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีรอบการให้ยาเคมีบำบัดทุก 3 ถึง 4 สัปดาห์ จำนวน 75 คน พบว่าหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดวันแรกจะเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลช่วงต่ำที่สุด (nadir) มีค่ามัธยฐาน (median) ที่ 12 วัน ส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ต่ำที่สุดมีค่ามัธยฐานที่ 6 วัน จากการศึกษาพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ช่วงต่ำที่สุดจะเกิดก่อน เฉลี่ย 6 ± 4 วัน⁽²⁵⁾

จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของ **Griffin TC และคณะ** ในประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาในผู้ป่วยเด็กจำนวน 64 คนที่เป็นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับไข้ (febrile neutropenia) จากยาเคมีบำบัดในมะเร็งชนิดต่างๆและมีการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ทุกวัน พบว่าร้อยละ 68 มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์อย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 วันก่อนที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะขึ้นเกิน 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งขึ้นสูงที่สุดเมื่อเทียบกับเม็ดเลือดชนิดอื่น เช่น เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) หรือเกร็ดเลือด (platelet) ทำให้เชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์เป็นตัวบ่งบอกถึงภาวะฟื้นตัวของไขกระดูกเป็นตัวแรก⁽²⁶⁾

จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของ **Mullen CA และคณะ** ในประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรร่วมกับไข้ (febrile neutropenia) จากยาเคมีบำบัดในมะเร็งชนิดต่างๆและมีการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ทุกวัน จำนวน 61 คน พบว่าร้อยละ 75 มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ก่อนที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะเพิ่ม โดยเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร จนกระทั่งถึงวันที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีระยะเวลาประมาณ 4.3 วัน⁽²⁷⁾

จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของ **Quyng W และคณะ** ในประเทศจีน ศึกษาในผู้ป่วย 103 คนที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่า 2000 เซลล์ต่อไมโครลิตร หลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรต่างๆของมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือด (G-CSF) ร่วมด้วยหลังเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะลดลงครั้งแรกหลังได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ยวันที่ 4.04 ส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะลดลงครั้งแรกเฉลี่ยวันที่ 5.44 ต่อมาพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะลดลงจนต่ำที่สุด (nadir) เฉลี่ยวันที่ 5.65 ส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะลดลงต่ำที่สุดเฉลี่ยวันที่ 9.46 และเมื่อคนไข้ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือด เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะเริ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจากจุดต่ำสุดเฉลี่ยวันที่ 9.11 ส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะเริ่มขึ้นเนื่องจากจุดต่ำสุดเฉลี่ยวันที่ 11.49 จากการศึกษาพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะมีการเปลี่ยนแปลงก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิว

โทรฟิลเสมอทั้งขณะลดลงและเพิ่มขึ้น โดยเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะเริ่มลดลงก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล 1.39 วัน เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะลดลงถึงจุดต่ำสุดก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล 3.81 วัน และเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะขึ้นก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล 2.36 วัน ส่วนจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นไม่มีความสัมพันธ์กับระดับการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล⁽²⁸⁾

จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะมีการเปลี่ยนแปลงก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเสมอทั้งลักษณะการเพิ่มขึ้นและลดลง โดยเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะเพิ่มขึ้นหรือลดลงก่อน ประมาณ 3-4 วัน

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ที่มารับยาเคมีบำบัดตามรอบยาที่กำหนดในแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดก่อนรับยา ในปี พ.ศ. 2563 พบผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ 126 คน ผู้ป่วยจะได้รับการเลื่อนรอบยาเคมีบำบัด และตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดอีกครั้งใน 2-7 วัน โดยส่วนใหญ่ตรวจอีกครั้งในวันที่ 7 โดยพบว่า ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่สูงไม่ว่าจะเป็นจำนวนสมบูรณ์ (absolute monocyte count, AMC) หรือร้อยละต่อจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมด จะมีโอกาสพบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่มากกว่าเท่ากับ 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตรมากขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำกว่า ดังแสดงในตารางที่ 3 และตารางที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเป็นร้อยละและติดตามจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ที่ภายใน 3 วัน และ 7 วัน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ถึงเกณฑ์ที่วัดและไม่ถึงเกณฑ์ที่วัด

Monocyte, %		หลังติดตามภายใน 3 วัน		หลังติดตามที่ 7 วัน	
		ANC \geq 1500	P-value	ANC \geq 1500	P-value
\geq 10	ใช่	3 ใน 11 คน	1.000	15 ใน 19 คน	0.108
	ไม่ใช่	0 ใน 2 คน		12 ใน 23 คน	
\geq 11	ใช่	3 ใน 8 คน	0.231	14 ใน 17 คน	0.056
	ไม่ใช่	0 ใน 5 คน		13 ใน 25 คน	
\geq 12	ใช่	3 ใน 8 คน	0.231	11 ใน 12 คน	0.031
	ไม่ใช่	0 ใน 5 คน		16 ใน 30 คน	
\geq 13	ใช่	3 ใน 6 คน	0.070	10 ใน 11 คน	0.064
	ไม่ใช่	0 ใน 7 คน		17 ใน 31 คน	
\geq 14	ใช่	3 ใน 6 คน	0.070	10 ใน 11 คน	0.064
	ไม่ใช่	0 ใน 7 คน		17 ใน 31 คน	

≥15	ใช่	3 ใน 5 คน	0.035	9 ใน 10 คน	0.068
	ไม่ใช่	0 ใน 8 คน		18 ใน 32 คน	
≥16	ใช่	2 ใน 3 คน	0.108	9 ใน 10 คน	0.068
	ไม่ใช่	1 ใน 9 คน		18 ใน 32 คน	
≥17	ใช่	2 ใน 3 คน	0.108	7 ใน 8 คน	0.222
	ไม่ใช่	1 ใน 10 คน		20 ใน 34 คน	

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเป็นจำนวนสมบูรณ์ (absolute monocyte count, AMC) และติดตามจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ที่ภายใน 3 วัน และ 7 วัน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ถึงเกณฑ์ที่วัดและไม่ถึงเกณฑ์ที่วัด

AMC, cells/ μ L	หลังติดตามภายใน 3 วัน		หลังติดตามที่ 7 วัน		
	ANC \geq 1500	P-value	ANC \geq 1500	P-value	
≥100	ใช่	3 ใน 12 คน	1.000	25 ใน 40 คน	0.530
	ไม่ใช่	0 ใน 1 คน		0 ใน 2 คน	
≥150	ใช่	3 ใน 12 คน	1.000	22 ใน 34 คน	1.000
	ไม่ใช่	0 ใน 1 คน		5 ใน 8 คน	
≥200	ใช่	3 ใน 11 คน	1.000	19 ใน 30 คน	1.000
	ไม่ใช่	0 ใน 2 คน		8 ใน 12 คน	
≥300	ใช่	3 ใน 9 คน	0.497	15 ใน 21 คน	0.520
	ไม่ใช่	0 ใน 4 คน		12 ใน 21 คน	
≥400	ใช่	3 ใน 5 คน	0.035	9 ใน 10 คน	0.068
	ไม่ใช่	0 ใน 8 คน		18 ใน 32 คน	
≥500	ใช่	3 ใน 4 คน	0.014	4 ใน 5 คน	0.639
	ไม่ใช่	0 ใน 9 คน		23 ใน 37 คน	
≥600	ใช่	1 ใน 1 คน	0.231	3 ใน 3 คน	0.541
	ไม่ใช่	2 ใน 10 คน		24 ใน 39 คน	

ข้อมูลส่วนใหญ่จะเป็นการติดตาม ณ วันที่ 7 แต่จะพบว่า ณ ภายใน 3 วัน มีผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตรแล้วเช่นกัน ซึ่งถ้าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะพบว่ามีผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าเท่ากับ 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร มากกว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่มีการติดตามการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดภายใน 3 วันมีจำนวนเพียง 13 รายในข้อมูลนี้



บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

3.1.1 เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) และทุกระยะที่กำลังได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มีรอบยาทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์
2. ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในวันที่นัดมารับยาเคมีบำบัดตามรอบหรือก่อนวันที่นัดมารับยาเคมีบำบัดไม่เกิน 1 วัน
3. ได้รับการเลื่อนรอบยาเคมีบำบัด
4. สามารถตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ณ วันที่ 3 นับจากวันที่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร
5. มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG) ในระดับที่ 0, 1 หรือ 2

3.1.2 เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย (exclusion criteria)

1. ได้รับการฉายแสงรังสีรักษาภายใน 30 วัน
2. มะเร็งลุกลามไปที่ไขกระดูก
3. ได้รับยากกระตุ้นเม็ดเลือดหลังได้เคมีบำบัด
4. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันทุกชนิดที่รับประทานเป็นประจำ (ยกเว้นยากกลุ่มสเตียรอยด์ที่ได้รับในแต่ละรอบของยาเคมีบำบัด)
5. กำลังอยู่ในภาวะติดเชื้อ

3.1.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

ประชากรเป้าหมาย (target Population)

ผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) และทุกระยะที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และกำลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยสามารถเป็นสูตรยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอก

ประชากรที่ศึกษา (study population)

ผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) และทุกระยะที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และกำลังได้รับยาเคมีบำบัดที่มีรอบยาทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์ อาทิเช่น FOLFOX,

XELOX, AC regimen เป็นต้น และมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในวันที่นัดมารับยาเคมีบำบัดตามรอบที่กำหนด

3.1.4 ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

เนื่องจากไม่เคยมีงานวิจัยการติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดมาก่อน จึงไม่สามารถคำนวณตัวเลขได้แน่ชัด การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยใช้ข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร estimate single proportion

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 PQ}{d^2}$$

- P = 0.8 (จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัดตามรอบยาที่กำหนดในแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในตารางที่ 3 และตารางที่ 4 โดยผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะพบว่าหลังติดตามผลเลือด ณ วันที่ 3 จะมีผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ประมาณร้อยละ 60 แต่ข้อมูลที่ได้จะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ติดตามผลเลือดก่อนวันที่ 3 ทำให้ร้อยละที่ได้อาจน้อยกว่าความเป็นจริง จึงประมาณไว้ที่ร้อยละ 80 ซึ่งคาดว่าจะมีนัยสำคัญทางคลินิก)

- Q = 1 - P = 0.2

- Alpha (α) = 0.05

- D = 0.2 (จากการศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องจึงยอมรับค่า D ได้ไม่เกิน 1 ใน 4 ของค่า P จึงใช้ค่า 0.2)

จะได้ค่า n = 16 โดยหมายความว่าจะต้องเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จำนวน 16 คน

และจากข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีประมาณ 1 ใน 5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้นจึงนำ n = 16 ทหารด้วยความชุก (prevalence) คือ 0.20 จะได้ n = 80 คน และเมื่อคิดอัตราการออกกลางคัน (dropout rate) ที่ร้อยละ 20 จะได้ n = 96 คน

3.1.5 การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

1. ตัวแปรอิสระ คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นของผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร
2. ตัวแปรตาม คือ จำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร หลังติดตาม ณ วันที่ 3
3. ตัวแปรควบคุม คือ ระยะเวลาการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. ยื่นขอรับพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และผ่านการพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยที่นัดมารับยาเคมีบำบัดที่สาขาวิชาโรคมะเร็ง ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกของโครงการ
2. การขอความยินยอมการเข้าร่วมโครงการ ผู้ป่วยจะได้รับเอกสารเกี่ยวกับข้อมูลโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาเข้าร่วมโครงการตามความสมัครใจ ผู้ทำการวิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์หรือความเสี่ยงที่ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับ
3. การเก็บข้อมูล ชักประวัติ และทบทวนข้อมูลทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูลโครงการ
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดอีกครั้ง ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก (ปริมาณเลือดที่เจาะ คือ 10 ซีซี) โดยสามารถตรวจ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (ด้วยเครื่องตรวจนับเซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Sysmex) หรือ ณ โรงพยาบาลแห่งอื่นตามที่ผู้เข้าร่วมวิจัยสะดวก ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยตรวจเลือด ณ โรงพยาบาลอื่นที่ไม่ใช่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จะมีการส่งผลเลือดทางห้องปฏิบัติการมาที่อีเมลของผู้ทำการวิจัยตามที่ได้แจ้งไว้

3.3 การรวบรวมข้อมูล

- สถานที่เก็บข้อมูล ณ ตึกภูมิสิริชั้น 6 หน่วยโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- ผู้ดำเนินการวิจัยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG) ประวัติสูบบุหรี่ ชนิดและระยะของมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อลงในแบบบันทึกข้อมูลโครงการ

- ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดอีกครั้ง ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก จากนั้นผู้ดำเนินการวิจัยจะบันทึกข้อมูลความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดลงในแบบบันทึกข้อมูลโครงการ
- การรวบรวมข้อมูลและกรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics for windows, version 28.0 ในการวิเคราะห์

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

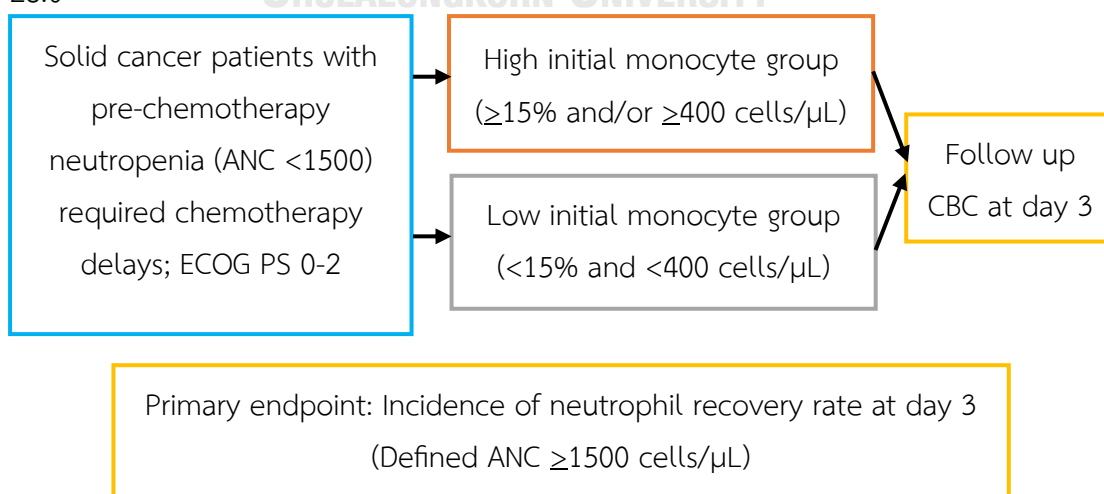
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ข้อมูลอายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG) ประวัติสูบบุหรี่ ชนิดและระยะของมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มจะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย chi-square test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ย และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย unpaired t – test

การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตามในวันที่ 3 ของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงและกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ โดยใช้สถิติ chi-square test

การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้ univariate analysis และ multivariate analysis

การวิเคราะห์หาจุดตัดของร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่สามารถคาดการณ์การฟื้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลได้ดีที่สุด โดยใช้ receiver-operating characteristics (ROC)

ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics for windows, version 28.0



รูปที่ 2 แสดงรูปแบบงานวิจัย

3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (administration and time schedule)

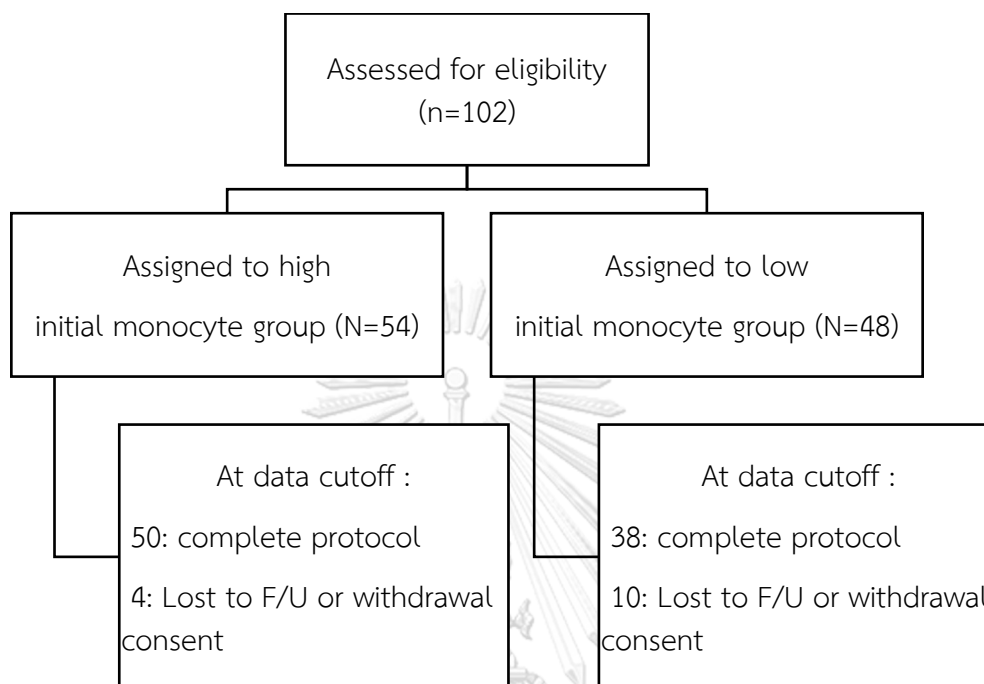
ตารางที่ 5 แสดงแผนการปฏิบัติงาน

เดือน/ปี	พ.ศ. 2564											พ.ศ. 2565			
	กพ	มีค	เมษ	พค	มีย	กค	สค	กย	ตค	พย	ธค	มค	กพ	มีค	เมษ
กิจกรรม															
การเตรียมงาน	X														
ขอรับพิจารณา จริยธรรมการวิจัย		X	X												
รวบรวมข้อมูล				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
วิเคราะห์ข้อมูล												X	X	X	X
สรุปผล														X	X
รายงานผล															X



บทที่ 4 ผลการวิจัย

รูปที่ 3 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย



4.1 ข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristic)

จากผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พุทธศักราช 2564 จนถึง 1 มีนาคม พุทธศักราช 2565 มีผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ทั้งหมดจำนวน 102 คนที่ตรงกับเกณฑ์การคัดเลือก (eligibility criteria) แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และ/หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร) จำนวน 54 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 15 และน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร) จำนวน 48 คน ระหว่างการติดตามโครงการวิจัย 14 คน ปฏิเสธการรักษาหรือขอออกจากโครงการวิจัย (lost to follow up/ withdrawal consent) โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงจำนวน 4 คน (ร้อยละ 7.4) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำจำนวน 10 คน (ร้อยละ 20.8) โดยเหตุผลที่ขอออกจากวิจัยส่วนใหญ่คือไม่สะดวกในการเดินทางมาตรวจติดตามผลเลือด ดังรูปที่ 3

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยดังแสดงในตารางที่ 6 โดยเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง 50 คน กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว

ชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ 38 คน พบว่า ค่าเฉลี่ยของอายุผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยคือ 60.20 ปีเทียบกับ 67.42 ปีตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงมีอายุน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.004$, 95% CI 2.43-12.01) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงจำนวน 33 คน (ร้อยละ 66.0) เทียบกับ 21 คน (ร้อยละ 55.3) ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยคือ 21.78 กก./ม² เทียบกับ 23.31 กก./ม² ผู้ป่วยทุกคนมีสถานะร่างกายประเมินตามระดับสถานะร่างกายของผู้ป่วย (eastern cooperative oncology group (ECOG) score) อยู่ในระดับที่ 0 หรือ 1 ทั้งหมดทั้ง 2 กลุ่ม

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงมีจำนวน 29 คน (ร้อยละ 58.0) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำมีจำนวน 30 คน (ร้อยละ 78.9) ผู้ป่วยร้อยละ 81.7 ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรยาฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil, 5-FU) ร่วมกับยาอิริโนทีแคน (irinotecan) และ/หรือยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) โดยผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงได้รับยาเคมีบำบัดสูตรยาฟลูออโรยูราซิลร่วมกับยาอิริโนทีแคนน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 34.0 เทียบกับร้อยละ 60.5, $p=0.013$, 95% CI 1.24-7.14) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะที่ 4 โดยมีจำนวน 32 คน (ร้อยละ 64.0) เทียบกับ 29 คน (ร้อยละ 76.3) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงและต่ำตามลำดับ ค่ามัธยฐานของจำนวนรอบของการให้ยาเคมีบำบัด (cycle of chemotherapy) คือ 3 รอบทั้ง 2 กลุ่ม

ข้อมูลพื้นฐานของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด ค่าเฉลี่ยของจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลตั้งต้นคือ 922.04 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ 940.26 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงและต่ำตามลำดับ และแบ่งเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับตั้งแต่ระดับที่ 2 ถึงระดับที่ 4 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นระดับที่ 2 ถึงระดับที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับที่ 2 มากกว่า (ร้อยละ 55.3 เทียบกับร้อยละ 44.0) และระดับที่ 3 น้อยกว่า (ร้อยละ 31.6 เทียบกับร้อยละ 44.0) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเฉลี่ยคือร้อยละ 17.9 และ 493.5 เซลล์ต่อไมโครลิตร ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเฉลี่ยคือร้อยละ 8.0 และ 212.4 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

	ผู้ป่วย ทั้งหมด (n=88)	เม็ดเลือดขาวชนิด โมโนไซต์ตั้งต้นสูง (n=50)	เม็ดเลือดขาวชนิด โมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ (n=38)	P value
อายุ, mean - yr. (range)	63.32 (20, 86)	60.20 (20, 86)	67.42 (46, 85)	0.004
เพศ - no. (%)				0.306
หญิง	54 (61.4)	33 (66.0)	21 (55.3)	
ชาย	34 (38.6)	17 (34.0)	17 (44.7)	
ดัชนีมวลกาย, mean - kg/m ² (range)	22.44 (14.7, 33.3)	21.78 (14.7, 30.4)	23.31 (16.4, 33.3)	0.089
โรคประจำตัว - no. (%)				
ความดันโลหิตสูง	32 (36.4)	18 (36.0)	14 (36.8)	0.935
เบาหวาน	21 (23.9)	13 (26.0)	8 (21.1)	0.590
ไขมันในเลือดสูง	19 (21.6)	12 (24.0)	7 (18.4)	0.529
อื่นๆ	8 (8.9)	6 (12.0)	2 (5.2)	
ประวัติการสูบบุหรี่ - no. (%)				0.214
เลิกสูบบุหรี่แล้ว	19 (21.6)	12 (24.0)	7 (18.4)	
ไม่เคยสูบบุหรี่	55 (62.5)	33 (66.0)	22 (57.9)	
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน - no. (%)				0.238
0	48 (54.5)	30 (60.0)	18 (47.4)	
1	40 (45.5)	20 (40.0)	20 (52.6)	
ชนิดเนื้องอกมะเร็ง - no. (%)				0.211
ลำไส้ใหญ่	59 (67.0)	29 (58.0)	30 (78.9)	
ตับอ่อน	9 (10.2)	4 (8.0)	5 (13.2)	
เต้านม	5 (5.7)	4 (8.0)	1 (2.6)	
ท่อน้ำดี	2 (2.3)	0	2 (5.3)	
ปอด	2 (2.3)	2 (4.0)	0	
อื่นๆ	11 (12.3)	11 (22.0)	0	
ระยะของมะเร็ง - no. (%)				0.433
2	4 (4.5)	3 (6.0)	1 (2.6)	
3	23 (26.1)	15 (30.0)	8 (21.1)	
4	61 (69.3)	32 (64.0)	29 (76.3)	

สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ - no. (%)				
5-FU plus irinotecan	40 (45.4)	17 (34.0)	23 (60.5)	0.013
5-FU plus oxaliplatin	22 (24.9)	16 (32.0)	6 (15.8)	0.082
FOLFIRINOX	10 (11.4)	5 (10.0)	5 (13.2)	0.644
Platinum doublet	8 (9.1)	6 (12.0)	2 (5.3)	0.276
Doxorubicin plus cyclophosphamide	4 (4.6)	4 (8.0)	0	
อื่นๆ	4 (4.6)	2 (4.0)	2 (5.2)	
จำนวนรอบยาเคมีบำบัด, median (range)	3 (2, 12)	3 (2, 12)	3 (2, 10)	0.153
จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโทรฟิลตั้งต้น, mean - cells/ μ L (range)	929.91 (120, 1480)	922.04 (194, 1480)	940.26 (120, 1458)	0.244
ระดับของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด - no. (%)				
2 (1000-1499)	43 (48.9)	21 (55.3)	22 (44.0)	0.295
3 (500-999)	34 (38.6)	12 (31.6)	22 (44.0)	0.236
4 (<500)	11 (12.5)	5 (13.2)	6 (12.0)	0.871
ร้อยละจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น, mean - % (range)	13.6 (2.1, 40.4)	17.9 (8.0, 40.4)	8.0 (2.1, 13.3)	
จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น, mean - cells/ μ L (range)	372.1 (60, 1500)	493.5 (170, 1500)	212.4 (60, 350)	

4.2 ผลการวิเคราะห์

4.2.1 อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำ

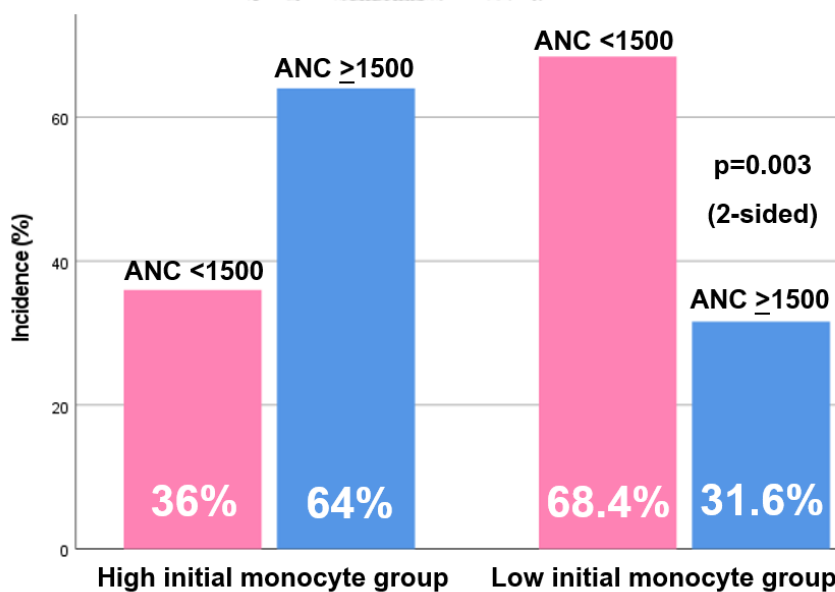
จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดจำนวน 88 คน อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรกซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลัก (primary objective) ของโครงการวิจัยนี้ พบว่ามีจำนวน 32 คน จากทั้งหมดจำนวน 50 คน (ร้อยละ 64.0) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง และจำนวน 12 คน จากทั้งหมด

จำนวน 38 คน (ร้อยละ 31.6) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.003) ดังแสดงในตารางที่ 7 และรูปที่ 4

ตารางที่ 7 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3

จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3, cells/ μ L	กลุ่มเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (n = 50)	กลุ่มเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ (n = 38)	P-value (2-sided)
≥ 1500	32 (64.0%, 95% CI 0.49-0.77)	12 (31.6%, 95% CI 0.18-0.49)	0.003
<1500	18 (36.0%, 95% CI 0.23-0.51)	26 (68.4%, 95% CI 0.51-0.86)	

รูปที่ 4 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล



4.2.2 อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 เปรียบเทียบโดยใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นเป็นร้อยละหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์

เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก โดยใช้เกณฑ์จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 พบว่า มีจำนวน 25 คน จากทั้งหมด 37 คน (ร้อยละ 67.6) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และจำนวน 19 คน จากทั้งหมด 51 คน (ร้อยละ 37.3) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่าร้อยละ 15 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.005$) ดังแสดงในตารางที่ 8

อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก เมื่อใช้เกณฑ์จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่า มีจำนวน 29 คน จากทั้งหมด 41 คน (ร้อยละ 70.7) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร และจำนวน 15 คน จากทั้งหมด 47 คน (ร้อยละ 31.9) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = <0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 8

และเมื่อใช้เกณฑ์จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ร่วมกับจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 28 คน พบว่ามีจำนวน 22 คน (ร้อยละ 78.6) ที่มีอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก ดังแสดงในตารางที่ 8

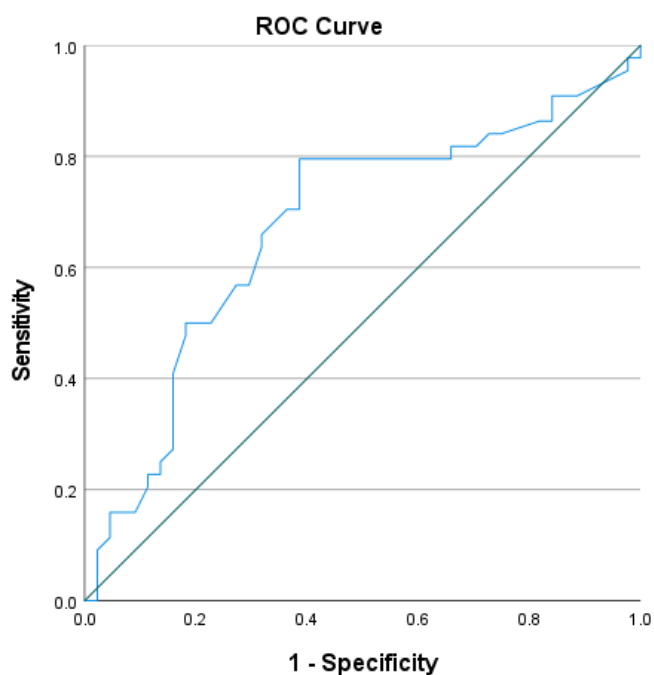
ตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงและต่ำตามเกณฑ์ต่าง ๆ

	จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 cells/ μ L	P-value (2-sided)
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15		
ใช่	25/37 คน (67.6%, 95% CI 0.50-0.82)	0.005
ไม่ใช่	19/51 คน (37.3%, 95% CI 0.24-0.52)	
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร		
ใช่	29/41 คน (70.7%, 95% CI 0.55-0.84)	<0.001
ไม่ใช่	15/47 คน (31.9% 95% CI 0.19-0.47)	
จำนวนเม็ดเลือดชนิดโมโนไซต์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ15 และมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร		
ใช่	22/28 คน (78.6%, 95% CI 0.59-0.92)	<0.001
ไม่ใช่	22/60 คน (36.7%, 95% CI 0.25-0.50)	

4.2.3 การหาร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เหมาะสมในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้กราฟ receiver operating characteristic (ROC)

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีตัวเลขร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เหมาะสมในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ดังนั้นในวัตถุประสงค์รอง (secondary objective) ของโครงการวิจัยนี้จึงวางแผนวิเคราะห์หาค่าร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เหมาะสมที่สุด โดยใช้กราฟ receiver operating characteristic หรือ ROC

เริ่มจากหาจำนวนร้อยละที่เหมาะสมของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ จากการวิเคราะห์ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดจำนวน 88 คน จากรูปที่ 5 พบว่าได้ area under the curve ที่ 0.674 (95% CI 0.56-0.79) จำนวนร้อยละที่เหมาะสมของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์อยู่ที่ร้อยละ 13 ซึ่งมีความไว (sensitivity) คือร้อยละ 65.9 และมีความจำเพาะ (specificity) คือร้อยละ 68.2



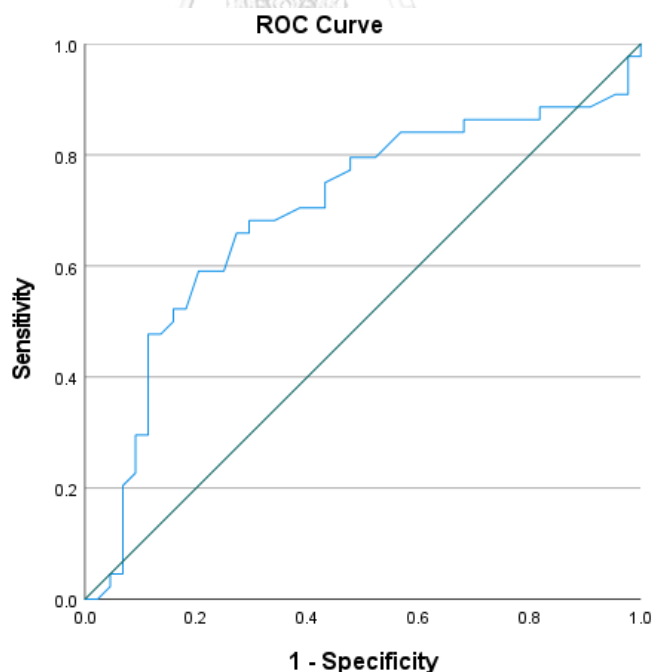
รูปที่ 5 แสดงกราฟ receiver operating characteristic (ROC) ของร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์

เมื่อใช้เกณฑ์จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ร้อยละ 13 มาวิเคราะห์อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 13 และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่าร้อยละ 13 พบว่า มีจำนวน 31 คน จากทั้งหมด 47 คน (ร้อยละ 66.0) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 13 และจำนวน 13 คน จากทั้งหมด 41 คน (ร้อยละ 31.7) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่าร้อยละ 13 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 แบ่งกลุ่มโดยใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นร้อยละ 13

จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3, cells/ μ L	จำนวนร้อยละเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 13 (n = 47)	จำนวนร้อยละเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่า 13 (n = 41)	P-value (2-sided)
≥ 1500	31 (66.0%, 95% CI 0.51-0.79)	13 (31.7%, 95% CI 0.18-0.48)	0.001

จากนั้นมาวิเคราะห์จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เหมาะสม จากรูปที่ 6 พบว่าได้ area under the curve ที่ 0.696 (95% CI 0.58-0.81) จำนวนสมบูรณ์ที่เหมาะสมของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์อยู่ที่ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งมีความไว (sensitivity) คือร้อยละ 65.9 และมีความจำเพาะ (specificity) คือร้อยละ 70.5



รูปที่ 6 แสดงกราฟ receiver operating characteristic (ROC) ของจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์

เมื่อใช้เกณฑ์จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร มาวิเคราะห์อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่าน้อยละ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่า มีจำนวน 30 คน จากทั้งหมด 43 คน (ร้อยละ 69.8) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร และจำนวน 14 คน จากทั้งหมด 45 คน (ร้อยละ 31.1) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่า 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 แบ่งกลุ่มโดยใช้จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร

จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3, cells/ μ L	จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร (n = 43)	จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นน้อยกว่า 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร (n = 45)	P-value (2-sided)
≥ 1500	30 (69.8%, 95% CI 0.54-0.83)	14 (31.1%, 95% CI 0.18-0.47)	<0.001

4.2.4 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (univariate analysis และ multivariate analysis)

ตารางที่ 11 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (univariate analysis)

ตัวแปร	Univariate analysis	
	Crude OR (95% CI)	P value
อายุ		
<65	1 (ref)	
≥ 65	0.76 (0.33-1.76)	0.523
ดัชนีมวลกาย		
<18.5	1.86 (0.61-5.67)	0.273
≥ 18.5	1 (ref)	

โรคประจำตัว		
ความดันโลหิตสูง	1.22 (0.51-2.91)	0.658
เบาหวาน	1.13 (0.43-3.02)	0.803
ไขมันในเลือดสูง	1.50 (0.54-4.19)	0.439
ประวัติสูบบุหรี่	1.08 (0.38-3.07)	0.885
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน		
0	1 (ref)	
1	0.83 (0.36-1.93)	0.669
ระยะของมะเร็ง		
2-3	1 (ref)	
4	0.29 (0.11-0.77)	0.013
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ		
5-FU plus irinotecan	1 (ref)	
5-FU plus oxaliplatin	1.67 (0.58-4.78)	0.342
FOLFIRINOX	1.11 (0.27-4.59)	0.884
Platinum doublet	5.00 (0.89-28.02)	0.067
Doxorubicin plus cyclophosphamide	-	_*
อื่นๆ	-	_*
จำนวนรอบยาเคมีบำบัด	0.95 (0.81-1.11)	0.478
ระดับของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด		
2	1 (ref)	
3	1.18 (0.48-2.90)	0.721
4	0.87 (0.23-3.30)	0.841
ร้อยละจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น		
<15%	1 (ref)	
≥15%	3.51 (1.44-8.56)	0.006
จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น		
<400	1 (ref)	
≥400	5.16 (2.08-12.81)	<0.001

* ไม่สามารถคำนวณทางสถิติได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลทั้งหมด

จากตารางที่ 11 เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลโดยใช้ linear regression model แสดงเป็นรูปแบบ univariate analysis พบว่ามีตัวแปรที่เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ได้แก่ มะเร็งระยะที่ 4 (crude odd ratio = 0.29 [95% CI 0.11-0.77], p-value = 0.013), จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 (crude odd ratio = 3.51 [95% CI 1.44-8.56], p-value = 0.006) และจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร (crude odd ratio = 5.16 [95% CI 2.08-12.81], p-value = <0.001) ส่วนตัวแปรอื่นคือ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวต่างๆ การสูบบุหรี่ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จำนวนรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด พบว่าไม่เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล

ตารางที่ 12 วิเคราะห์ปัจจัยต่างๆที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (multivariate analysis)

ตัวแปร	Multivariate analysis	
	Adjusted OR (95% CI)	P value
ระยะของมะเร็ง		
2-3	1 (ref)	
4	0.33 (0.11-0.94)	0.037
จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น		
<400	1 (ref)	
≥400	4.77 (1.87-12.15)	0.001

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลรูปแบบ multivariate analysis โดยเลือกปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์จาก univariate analysis คือ มะเร็งระยะที่ 4, จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นทั้งแบบจำนวนร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ จากนั้นวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของแต่ละตัวแปรอิสระ (multicollinearity) โดยใช้ pairwise correlation พบว่าตัวแปรอิสระของ 3 ตัวแปรนี้ไม่มีความสัมพันธ์กัน จึงสามารถนำตัวแปรอิสระ 3 ตัวแปรมาวิเคราะห์ multivariate analysis ได้ และพบว่า ปัจจัยที่ยังคงมีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 มีเพียงมะเร็งระยะที่ 4 และจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร แต่หลังจากการวิเคราะห์ทดสอบความเหมาะสม (goodness of fit test) พบว่าได้ p-value = 0.0381 ซึ่งแปลผลว่าไม่สามารถใช้การวิเคราะห์แบบนี้ได้ จึงต้องตัดตัวแปรที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติออก คือ

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 จากนั้นนำ 2 ตัวแปรที่เหลือ มาวิเคราะห์ทดสอบความเหมาะสมอีกครั้ง พบว่าได้ p-value = 0.710 ซึ่งแปลผลว่าสามารถนำมาใช้ได้ จากนั้นจึงวิเคราะห์ multivariate analysis ใหม่ ดังตารางที่ 12 และพบว่ามะเร็งระยะที่ 4 (adjusted odd ratio = 0.33 [95% CI 0.12-0.94], p-value = 0.037) และจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร (adjusted odd ratio = 4.77 [95% CI 1.87-12.45], p-value = 0.001,) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3

เมื่อนำตัวแปรที่ได้จากการวิเคราะห์ multivariate analysis มาวิเคราะห์อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 2-3 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำ ซึ่งมีจำนวนทั้งหมด 27 คน และอีกกลุ่มคือกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4 ซึ่งมีทั้งหมด 61 คน และเปรียบเทียบในลักษณะเดียวกัน ดังตารางที่ 13 และตารางที่ 14

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 ระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 2-3

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 2-3	จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 cells/ μ L	P-value (2-sided)
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร)		
ใช่	13/18 คน (72.2%, 95% CI 0.46-0.90)	0.766
ไม่ใช่	6/9 คน (66.7%, 95% CI 0.30-0.96)	
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15		
ใช่	9/14 คน (64.3%, 95% CI 0.35-0.87)	0.472
ไม่ใช่	10/13 คน (76.9%, 95% CI 0.46-0.95)	
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร		
ใช่	13/16 คน (81.3%, 95% CI 0.54-0.96)	0.135
ไม่ใช่	6/11 คน (54.5%, 95% CI 0.23-0.83)	

ตารางที่ 14 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 ระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงกับต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4	จำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 cells/ μ L	P-value (2-sided)
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร)		
ใช่	19/32 คน (59.4%, 95% CI 0.41-0.76)	0.002
ไม่ใช่	6/29 คน (20.7%, 95% CI 0.08-0.40)	
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15		
ใช่	16/23 คน (69.6%, 95% CI 0.47-0.87)	<0.001
ไม่ใช่	9/38 คน (23.7%, 95% CI 0.11-0.40)	
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร		
ใช่	16/25 คน (64.0%, 95% CI 0.43-0.82)	0.002
ไม่ใช่	9/36 คน (25.0%, 95% CI 0.12-0.42)	

จากตารางที่ 13 ในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งระยะที่ 2-3 จำนวน 27 คน อุตการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก พบว่ามีจำนวน 13 คน จากทั้งหมดจำนวน 18 คน (ร้อยละ 72.2) ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง และจำนวน 6 คน จากทั้งหมดจำนวน 9 คน (ร้อยละ 66.7) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.766) นอกจากนี้เมื่อแยกวิเคราะห์เป็นจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 เทียบกับน้อยกว่าร้อยละ 15 หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตรเทียบกับน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ก็พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งระยะที่ 4 จำนวน 61 คน ดังแสดงในตารางที่ 14 พบว่าอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก พบว่า มีจำนวน 19 คน จากทั้งหมดจำนวน 32 คน (ร้อยละ 59.4) ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง และจำนวน 6 คน จากทั้งหมดจำนวน 29 คน (ร้อยละ 20.7) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.002) และเมื่อแยกวิเคราะห์กันคือจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 เทียบกับน้อยกว่าร้อยละ 15 หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตรเทียบกับน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ก็พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมด

4.2.5 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ณ วันที่ 3 หลังติดตามผลเลือด

จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดจำนวน 88 คน หลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงมีจำนวน 34 คน จากทั้งหมดจำนวน 50 คน (ร้อยละ 68) ที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำมีจำนวน 15 คน จากทั้งหมดจำนวน 38 คน (ร้อยละ 39.5) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.008$) ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 อุตบัติการณ์ผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ณ วันที่ 3 หลังติดตามผลเลือด

	กลุ่มเม็ดเลือดขาวชนิด โมโนไซต์ตั้งต้นสูง (n = 50)	กลุ่มเม็ดเลือดขาวชนิด โมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ (n = 38)	P-value (2-sided)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา เคมีบำบัด - no. (%)	34 (68.0, 95% CI 0.53-0.81)	15 (39.5, 95% CI 0.24-0.57)	0.008

บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid tumor) ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีรอบยา ทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พุทธศักราช 2564 จนถึง 1 มีนาคม พุทธศักราช 2565 และมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จากยาเคมีบำบัด (ต่ำกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ในวันที่มารับยาเคมีบำบัดตามรอบยา มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวนทั้งหมด 102 คน และมีผู้ป่วยทั้งหมด 88 คน ที่ได้รับการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก การศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร) สามารถพบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 ร้อยละ 64 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 15 หรือน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ที่ได้ร้อยละ 31.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.003) นอกจากนี้ยังส่งผลถึงทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดได้เร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 68 เปรียบเทียบกับร้อยละ 39.5, p -value = 0.008)

ผลการศึกษาวิจัยนี้แสดงถึงความสัมพันธ์ของการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ซึ่งพบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะมีการฟื้นตัวก่อนที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะฟื้นตัวเสมอ สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ดังเช่น จากการศึกษาทดลองในหนูของ Sugimoto Y และคณะ ที่พบว่ากลุ่มเม็ดเลือด colony-forming unit granulocyte-monocyte (CFU-GM) จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล⁽²¹⁾ จากการศึกษาย้อนหลังของ Griffin TC และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับไข้ (febrile neutropenia) ก็พบว่าการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ก่อนที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจะฟื้นตัวอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นจากการศึกษาย้อนหลังของ Mullen CA และคณะ ที่ทำการศึกษาในสถาบันเดียวกันกับการศึกษาข้างต้น ซึ่งศึกษาในประชากรเด็กลักษณะเดียวกัน ก็พบว่าได้ผลการศึกษาที่เหมือนกัน⁽²⁷⁾ และจากการศึกษาย้อนหลังของ Quyang W และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยศึกษาตั้งแต่ก่อนที่จะเริ่มมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำไปจนถึงตอนฟื้นตัวของเม็ดเลือด พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะมีการเปลี่ยนแปลงก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเสมอทั้งลักษณะการเพิ่มขึ้นหรือลดลง⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือด (G-CSF) ร่วมด้วย และศึกษาในช่วงเวลาที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลช่วงที่ต่ำที่สุด (nadir) ซึ่งต่างกับประชากรของโครงการวิจัยนี้โดยเลือกเฉพาะกลุ่มประชากรที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในวันที่นัดรับยาเคมีบำบัดตามรอบ และต้องไม่ได้

รับยากระตุ้นเม็ดเลือด ซึ่งผลการศึกษาก็ไปในทางเดียวกัน ทำให้เชื่อว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์นั้นมีความสัมพันธ์กับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลทุกช่วงเวลาของผู้ป่วยกลุ่มนี้

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่สูงน่าจะสามารถคาดการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลได้ แต่การศึกษาก่อนหน้าไม่มีการกำหนดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น รวมถึงไม่ได้กำหนดเวลาการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด จากการศึกษาย้อนหลังของ Quyang W และคณะ พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะมีการฟื้นตัวก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลประมาณ 3 วัน⁽²⁸⁾ สอดคล้องกับข้อมูลปี พ.ศ. 2563 ในผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัดตามรอยยาที่กำหนดในแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย การศึกษาวิจัยนี้จึงกำหนดค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นและมีการเปรียบเทียบกันระหว่างจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่สูงและจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่ต่ำ รวมถึงมีการกำหนดเวลาในการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด โดยเลือกจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร และกำหนดเวลาในการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดที่ 3 วัน นับจากผลเลือดวันแรก โดยผลการศึกษานับสนุนการใช้เกณฑ์จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์นี้ในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในวันที่ 3 ทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้อย่างเป็นรูปธรรมมากขึ้น อย่างไรก็ตามประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์สูงด้วยเกณฑ์นี้ยังคงมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตรในวันที่ 3 ซึ่งหากกำหนดเกณฑ์ให้ใช้ทั้งจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์แบบสมบูรณ์และแบบสัมพันธ์จะพบผู้ป่วยถึงประมาณร้อยละ 80 ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าเท่ากับ 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตรในวันที่ 3 แต่จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวจะเหลือเพียงร้อยละ 31.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 56.8 ในกรณีที่ใช้เกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่ง

ผลการวิจัยพบจำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงร้อยละ 52.9 ซึ่งมากกว่าร้อยละ 20 จากที่ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังก่อนเริ่มงานวิจัย ซึ่งความแตกต่างอาจเกิดจากคนไข้ในงานวิจัยนี้มีทั้งผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ในขณะที่ข้อมูลก่อนหน้านี้นี้รวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยใน ข้อมูลแบบย้อนหลังอาจไม่ครบถ้วนและผู้ป่วยในโครงการวิจัยมีการคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายแข็งแรง อย่างไรก็ตามเนื่องจากการกำหนดเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย เช่น ผู้ป่วยจำเป็นต้องสามารถเข้ารับการรักษา นับเม็ดเลือดวันที่ 3 ได้ เป็นต้น รวมไปถึงชนิดของมะเร็งที่ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์สูงจึงอาจไม่ใช่อุบัติการณ์ที่แท้จริงของภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์สูงของผู้ป่วยมะเร็งชนิดก่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในวันที่มารับยาเคมีบำบัด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการกำหนดค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้น ทำให้ไม่สามารถทราบได้ว่าควรกำหนดไว้ที่เท่าใด ร่วมกับผลการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยบางส่วนของกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงแต่ไม่พบการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล เช่นเดียวกับกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำที่พบว่าผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล จึงมีการวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อหาค่าร้อยละและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นที่เหมาะสมในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้กราฟ receiver operating characteristic (ROC) และพบว่าจำนวนที่เหมาะสมคือร้อยละ 13 และ 340 เซลล์ต่อไมโครลิตร อย่างไรก็ตาม เมื่อนำมาวิเคราะห์อุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล พบผู้ป่วยร้อยละ 66 และร้อยละ 69.8 มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าเท่ากับ 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับเกณฑ์จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ร้อยละ 15 และ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ที่กำหนดไว้ตั้งต้น

จากลักษณะข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่มีความใกล้เคียงกัน แต่พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูงมีอายุเฉลี่ยของน้อยกว่า, ได้รับความเคมีบำบัดสูตรสูตรยาฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil, 5-FU) ร่วมกับยาอิริโนทีแคน (irinotecan) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยกวนที่สำคัญ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลแต่ละปัจจัย (univariate analysis) พบว่า มีเพียงมะเร็งระยะที่ 4, จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร ที่มีความสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 และเมื่อทำการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลแบบอิสระ (independent predictive factor) ได้แก่ มะเร็งระยะที่ 4 และจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตรเท่านั้น แม้จะเป็นการยืนยันว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ที่สูงจะเป็นปัจจัยพยากรณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 ได้ แต่จำเป็นต้องแปลผลด้วยความระมัดระวังเนื่องจากการวิเคราะห์ในจำนวนประชากรที่ค่อนข้างน้อย อาจยังมีความเป็นไปได้ที่จำนวนเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ที่สูงจะไม่ได้เป็นปัจจัยพยากรณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ณ วันที่ 3 ในผู้ป่วยบางกลุ่ม

ข้อจำกัดของการศึกษา ได้แก่ การรวบรวมอาสาสมัครได้ช้ากว่าที่คาดการณ์เนื่องจากอยู่ในช่วงสถานการณ์การระบาดของเชื้อโควิด-19 รวมถึงอาจทำให้มีการขอยกจากการวิจัยมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามก็สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้ครบตามจำนวน, ความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากรูปแบบของการวิจัยที่แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ผลการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือด ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถควบคุมลักษณะของข้อมูลพื้นฐานให้สมดุลได้ทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งพบความแตกต่างของอายุ, ระยะโรค และสูตรยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามีเพียง

มะเร็งระยะที่ 4 และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่เป็นปัจจัยอิสระในการพยากรณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในวันที่ 3, ความหลากหลายของสูตรยาเคมีบำบัด ในการศึกษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาสูตรฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil, 5-FU) ร่วมกับยาอิริโนทีแคน (irinotecan) และหรือยาออกซาลิ พลาติน (oxaliplatin) ทำให้การประยุกต์ใช้ผลการศึกษานี้ อาจไม่สามารถทำได้โดยตรงในยาสูตรอื่น ๆ และข้อจำกัดสุดท้ายคือการศึกษาที่ผู้ป่วยสามารถตรวจเลือดติดตามที่โรงพยาบาลใดก็ได้เนื่องจากสถานการณ์โควิด-19 ทำให้อาจมีความคาดเคลื่อนของผลการนับจำนวนเม็ดเลือดได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล



บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

6.1 ข้อเสนอสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย

จากผลการศึกษาวิจัยแบบ prospective observational study พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร) สามารถพบอุบัติการณ์การฟื้นตัวของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังติดตาม ณ วันที่ 3 นับจากผลเลือดวันแรก จากร้อยละ 31.6 เป็นร้อยละ 64.0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 15 และน้อยกว่า 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร)

ผู้วิจัยแนะนำให้มีการใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นนี้ในทางเวชปฏิบัติในการพิจารณาเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด โดยสามารถพิจารณาเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดให้สั้นลงเป็น 3 วัน ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ตั้งต้นสูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 และหรือมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษามะเร็ง

6.2 ข้อเสนอแนะ

1. พิจารณากำหนดสูตรยาเคมีบำบัดให้มีความหลากหลายขึ้น เช่น สูตรที่มีการกดไขกระดูกน้อยไปจนถึงมาก เพื่อนำมาประยุกต์ใช้กับกลุ่มประชากรได้กว้างขวางมากขึ้น
2. พิจารณาให้ผู้ป่วยตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดในโรงพยาบาลแห่งเดียวเพื่อเพิ่มความถูกต้องและแม่นยำของผลเลือด

บรรณานุกรม

1. Bodensteiner DC, Doolittle GC. Adverse haematological complications of anticancer drugs. Clinical presentation, management and avoidance. *Drug Saf.* 1993;8(3):213-24.
2. Bodey GP. Infections in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 1975;2(2):89-128.
3. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1452-8.
4. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2003;98(11):2402-9.
5. Michels SL, Barron RL, Reynolds MW, Smoyer Tomic K, Yu J, Lyman GH. Costs associated with febrile neutropenia in the US. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(9):809-23.
6. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2475-84.
7. Lyman GH, Dale DC, Tomita D, Whittaker S, Crawford J. A retrospective evaluation of chemotherapy dose intensity and supportive care for early-stage breast cancer in a curative setting. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(3):863-72.
8. Moore DC. Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. *P T.* 2016;41(12):765-8.
9. Chan A, Lee CP, Chiang J, Ng R. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications among elderly cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *Support Care Cancer.* 2013;21(8):2137-43.
10. 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.
11. Bozcuk H, Yildiz M, Artac M, Kocer M, Kaya C, Ulukal E, et al. A prospectively validated nomogram for predicting the risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia: a multicenter study. *Support Care Cancer.* 2015;23(6):1759-67.
12. Becker PS, Griffiths EA, Alwan LM, Bachiashvili K, Brown A, Cool R, et al. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020. *J Natl Compr*

- Canc Netw. 2020;18(1):12-22.
13. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12:199.
 14. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1705-15.
 15. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3347-53.
 16. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez E, Saphner T, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):516-.
 17. Mac Manus M, Lamborn K, Khan W, Varghese A, Graef L, Knox S. Radiotherapy-associated neutropenia and thrombocytopenia: analysis of risk factors and development of a predictive model. *Blood*. 1997;89(7):2303-10.
 18. Shah BDZ, K. S. Normal and Malignant Hematopoiesis. *Advances in Malignant Hematology*. 1 ed: Wiley-Blackwell; 2011. p. 440.
 19. Ishizaka Y, Motoyoshi K, Hatake K, Saito M, Takaku F, Miura Y. Mode of action of human urinary colony-stimulating factor. *Exp Hematol*. 1986;14(1):1-8.
 20. Wieser M, Bonifer R, Oster W, Lindemann A, Mertelsmann R, Herrmann F. Interleukin-4 induces secretion of CSF for granulocytes and CSF for macrophages by peripheral blood monocytes. *Blood*. 1989;73(5):1105-8.
 21. Sugimoto Y, Katayama N, Masuya M, Miyata E, Ueno M, Ohishi K, et al. Differential cell division history between neutrophils and macrophages in their development from granulocyte-macrophage progenitors. *Br J Haematol*. 2006;135(5):725-31.
 22. Kondo M, Oshita F, Kato Y, Yamada K, Nomura I, Noda K. Early monocytopenia after chemotherapy as a risk factor for neutropenia. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(1):103-5.
 23. Oguz A, Karadeniz C, Ckitak EC, Cil V. Which one is a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia in childhood solid tumors: early lymphopenia or monocytopenia? *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(2):143-51.
 24. Sato I, Nakaya N, Shimasaki T, Nakajima H, Motoo Y. Prediction of docetaxel monotherapy-induced neutropenia based on the monocyte percentage. *Oncol Lett*.

- 2012;3(4):860-4.
25. Moriyama Y, Horita N, Kudo M, Shinkai M, Fujita H, Yamanaka T, et al. Monocyte nadir is a possible indicator for neutrophil nadir during lung cancer chemotherapy. *Clin Respir J*. 2017;11(4):453-8.
 26. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr*. 1992;121(1):28-33.
 27. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol*. 1990;8(12):1998-2004.
 28. Ouyang W, Liu Y, Deng D, Zhou F, Xie C. The change in peripheral blood monocyte count: A predictor to make the management of chemotherapy-induced neutropenia. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Supplement):S565-S70.



ภาคผนวก

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Clinical record form)

1. Baseline Patient characteristic

1.1 ID

1.2 Gender 1. Male 2. Female

1.3 Date of birth (พ.ศ) DD MM YYYY

1.4 Age

1.5 BW . Kg HT . cm BMI . Kg/m²

1.6 ECOG

1.7 Underlying disease

COPD 1. No 2. Yes

Diabetes mellitus 1. No 2. Yes

Hypertension 1. No 2. Yes

Dyslipidemia 1. No 2. Yes

Cardiovascular disease 1. No 2. Yes

Chronic kidney disease 1. No 2. Yes

Chronic liver disease 1. No 2. Yes

Thyroid disease 1. No 2. Yes

Other please specify _____

- 1.8 Smoking 1. Non-smoker 2. Current smoker 3. Ex-smoker
4. No data

If current or ex-smoker please specify _____

number of pack/years and number of years to stop smoking

- 1.9 Alcohol 1. No 2. Yes, please specify amount g/day
3. No data

2. Diagnosis and treatment

2.1 Primary site of cancer

1. Lung 2. Colorectal 3. Breast
5. Pancreatic 5. Head & neck 6. Biliary tract
7. Other please specify _____

2.2 Staging

2.3 Site of metastasis

1. Lung 2. Liver 3. Lymph node
4. Bone 5. Brain 6. Peritoneal
7. Other please specify _____

2.4 Chemotherapy regimen

1. Platinum doublet (cisplatin or carboplatin + pemetrexed or paclitaxel or gemcitabine or vinorelbine)
2. Fluorouracil + Oxaliplatin +/- Target therapy
3. Fluorouracil + Irinotecan +/- Target therapy
4. FOLFIRINOX (fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan)
5. AC (doxorubicin or epirubicin + cyclophosphamide)
6. Platinum (cisplatin or carboplatin) + Fluorouracil
7. Cisplatin + Gemcitabine
8. Docetaxel
9. Paclitaxel
10. Other, please specify _____

2.5 Cycle of chemotherapy cycle2.6 Interval between previous chemotherapy to diagnosis days**3. Intervention treatment**3.1 Date of start (พ.ศ) DD MM YYYY

3.2 Complete blood count at first date

Hemoglobin (g/dL) . Hematocrit (%) . White blood cell (cells/ μ L)

Neutrophil (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute neutrophil count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymphocyte (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute lymphocyte count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Monocyte (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute monocyte count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Eosinophil (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute eosinophil count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Basophil (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute basophil count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelet count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

3.3 Complete blood count at day 3

Hemoglobin (g/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Hematocrit (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
White blood cell (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Neutrophil (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute neutrophil count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymphocyte (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Absolute lymphocyte count (cells/ μ L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Monocyte (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>

Absolute monocyte count (cells/ μ L)

Eosinophil (%) .

Absolute eosinophil count (cells/ μ L)

Basophil (%) .

Absolute basophil count (cells/ μ L)

Platelet count (cells/ μ L)



เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (Information)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาไปข้างหน้าในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยใช้การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์

ผู้สนับสนุนการวิจัย -

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ นพ.ภัทรภณ ยศธแสนย์
 ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล
 จุฬาลงกรณ์
 หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน 02-256-4533
 หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 085-511-9967

ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สืบพงศ์ ธนสารวิมล
 ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล
 จุฬาลงกรณ์
 หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน 02-256-4533
 หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยมะเร็งที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัดและเกิดปัญหาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อีกครั้งอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัยหรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) ต่ำเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยถ้าพบภาวะนี้ก่อนที่จะรับยาเคมีบำบัดตามรอบ จะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดและต้องเลื่อนการรับยาเคมีบำบัดไปอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งชื่อว่าโมโนไซต์ (monocyte) จะมีการฟื้นตัวก่อนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) ก่อนเสมอ ซึ่งโดยเฉลี่ยจะเกิดก่อนประมาณ 3 วัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความต้องการศึกษาการฟื้นตัวของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) โดยใช้เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) เป็นตัวคาดการณ์การฟื้นตัวของภาวะนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาการฟื้นตัวของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยใช้เม็ดเลือดชนิดโมโนไซต์ (monocyte) เป็นตัวคาดการณ์การฟื้นตัวจากภาวะนี้ โดยการเจาะเลือดตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดในอีก 3 วันข้างหน้า โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 96 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติ และผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หลังจากนั้นท่านจะได้รับใบเจาะตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด และจะให้ท่านทำการเจาะตรวจเลือดในอีก 3 วันข้างหน้า (ปริมาณเลือดที่เจาะคือ 10 ซีซี) โดยสามารถเจาะที่โรงพยาบาลตามที่ท่านสะดวก จากนั้นจะให้ท่านส่งผลเลือดที่ตรวจกลับมาให้ทางผู้วิจัย โดยผ่านทางอีเมลล์ (e-mail) หรือไลน์ (line)

ระยะเวลาที่อาสาสมัครอยู่ในโครงการวิจัย

3 วัน

สิ่งที่อาสาสมัครพึงปฏิบัติเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจเกิดจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย

- ความเสี่ยงจากการเจาะเลือด ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และ ความเสี่ยงจากการหัดการใด ๆ
- การเสียเวลา

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัย ให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้วิจัยไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำมาปรับใช้กับผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในลักษณะเดียวกัน และผู้ป่วยสามารถมารับยาเคมีบำบัดได้เร็วมากขึ้น โดยไม่ต้องรอจนกระทั่งถึง 1 สัปดาห์ ซึ่งอาจจะมีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา มะเร็งที่ดียิ่งขึ้น

ทางเลือกอื่นในกรณีที่อาสาสมัครไม่เข้าร่วมในการวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้

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

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.ภัทรภณ ยศธแสนย์ โทรศัพท์ 085-511-9967 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับเงินชดเชยค่าเดินทางค่าเสียเวลาทุกครั้งที่มาพบผู้วิจัย

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้าไม่มีให้ระบุว่าไม่มี)

ไม่มี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นพ.ภัทรภณ ยศธแสนย์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เลขที่ 1873 ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ 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

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Inform consent)

การศึกษาไปข้างหน้าในการคาดการณ์การฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลโดยใช้การเพิ่มขึ้น
ของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสาร ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามใน
ใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง วัตถุประสงค์ของการวิจัย
ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้
รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษา โดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้า
มีเวลาและโอกาสเพียงพอในการ ซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัย
ได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอก เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้า
จะพึงได้รับต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับ
การยินยอมจากข้าพเจ้า เท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการ วิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยาอาจได้รับอนุญาต ให้เข้า
มาตรวจและประมวลผลข้อมูลของ ข้าพเจ้าทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอม
ที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้ ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บ
ข้อมูลใดๆเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลาย
เอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถ
ยกเลิกการให้ สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่างๆเช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึก และในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต หรือการวิจัยทาง ด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดง ความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

.....ลงนามพยาน
(.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ภัทรภณ ยศธแสนย์
วัน เดือน ปี เกิด	4 มีนาคม 2535
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2541 - 2547 ระดับประถมศึกษา ร.ร.ศุภวรรณ พ.ศ. 2547 - 2553 ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น-ปลาย ร.ร.สวนกุหลาบ วิทยาลัย พ.ศ. 2553 - 2559 ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ พ.ศ. 2559 - 2560 ผ่านการปฏิบัติงานเพิ่มพูนทักษะ ที่ศูนย์การแพทย์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี จ.นครนายก พ.ศ. 2560 - 2563 ผ่านการปฏิบัติงานแพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระ เทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี จ.นครนายก พ.ศ. 2563 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขายุศาสตร์มะเร็ง วิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	282 ซ.อภัยมณี 35 พุทธมณฑลสาย 3 แขวงศาลาธรรมสพน์ เขตทวีวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10170
ผลงานตีพิมพ์	วิจัยหัวข้อ ประสิทธิภาพของยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับการรักษาอาการ ชาและปวดปลายประสาทเนื่องจากยาเคมีบำบัด (Efficacy of topical capsaicin for treatment of chemotherapy-induce peripheral neuropathy: Prospective cohort study) โดยมีอาจารย์นายแพทย์ชาญ ชัย เจริญพงศ์สุนทร เป็นที่ปรึกษา
รางวัลที่ได้รับ	4 ม.ค. 2562 ได้รับการคัดเลือกเป็น แพทย์ประจำบ้านขวัญใจชาว อายุศาสตร์ มศว