

การศึกษาการใช้กระเทียมป้องกันการติดเชื้อในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด

MYELOGENOUS



นาง หลี ชิน

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

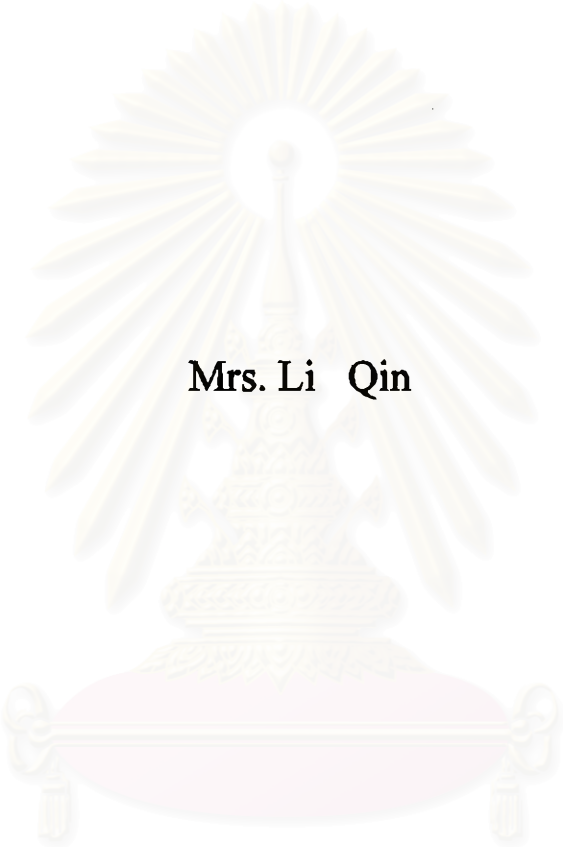
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-638-108-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**GARLIC FOR INFECTION PROPHYLAXIS IN ACUTE  
MYELOGENOUS LEUKEMIA**



**Mrs. Li Qin**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Health Development Programme  
Graduate School  
Chulalongkorn University  
Academic Year 1997  
ISBN 974-638-108-3**

Title : Garlic for infection prophylaxis in acute myelogenous leukemia

By : Li Qin, M.D.

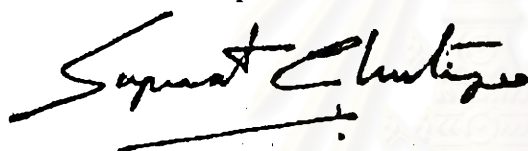
Program : Health Development

Thesis Advisor : Professor Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.

Thesis Co-Advisor: Associate Professor Tanin Intragumtornchai, M.D., M.Sc.

---

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirement for the Master's Degree



(Prof. Supawat Chutivongse, M.D.)

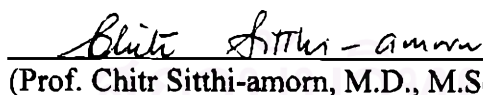
Dean of Graduate School

Thesis Committee



(Assoc. Prof. Sompop Limpongsanurak, M.D.)

Chairman



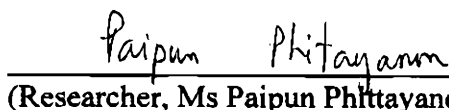
(Prof. Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.)

Thesis Advisor



(Assoc. Prof. Tanin Intragumtornchai, M.D., M.Sc.)

Thesis Co-Advisor



(Researcher, Ms Paipun Phittayanon, M.Sc.)

Member (Biostatistician)



(Assoc. Prof. Somjai Wangsuphachart, M.D., M.Sc.)

Member (Content Expert)

หนังสือ : การศึกษาการใช้กระเทียมป้องกันการติดเชื้อในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด MYELOGENOUS (GARLIC FOR INFECTION PROPHYLAXIS IN ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA) อ. ที่ปรึกษา : ศ.นพ.จิตกร สิทธิอมร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ.นพ.ธานีพร อินทรกำธรชัย 64 หน้า. ISBN 974-638-108-3

วัตถุประสงค์ : เพื่อประเมินประสิทธิภาพของกระเทียมในการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย acute myelogenous leukemia ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งและประเมินภาวะแทรกซ้อนของกระเทียม

โครงสร้างการวิจัย : การทดลองทางคลินิกชนิดที่มีการแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยปราศจากอคติ

สถานที่ทำวิจัย : โรงพยาบาล First General Hospital of West China University of Medicine Sciences

ผู้ป่วย : ผู้ป่วย acute myelogenous leukemia ที่วินิจฉัยด้วยเกณฑ์ทางคลินิกและทางผลตรวจในห้องปฏิบัติการจำนวน 38 คน ในขณะที่รับเข้าศึกษา ผู้ป่วยต้องไม่มีไข้ และไม่ได้รับยาปฏิชีวนะผู้ป่วย 19 คน เป็นกลุ่มทดลองที่เหลือเป็นกลุ่มควบคุม โดยจัดให้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีความสมดุลกับเรื่อง การเป็นคนไข้ใหม่ ผู้ที่เคยหายแล้วแต่กลับเป็นมะเร็งใหม่ และผู้ที่ยังได้ยาเพื่อให้มะเร็งควบคุมได้

การรักษาที่ให้ : ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับสารละลายที่สกัดจากกระเทียม (aqueous garlic extract หรือ AGE) 10 มิลลิลิตร ซึ่งเทียบได้กับกระเทียม 10 กรัม สามครั้งต่อวัน จนมีจำนวนเม็ดเลือดขาว  $2 \times 10^9/L$  หรือครบ 28 วัน ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้น้ำเกลือขนาด, ความถี่และจำนวนวันเท่ากับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาต้านมะเร็งตามมาตรฐาน ถ้าผู้ป่วยมีไข้หรือสงสัยการติดเชื้อจะได้รับยาปฏิชีวนะตามแนวทางที่กำหนดล่วงหน้า

ผลการทดลอง : อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การติดเชื้อคือการที่มีไข้ร่วมกับมีหลักฐานทางคลินิกหรือทางจุลชีววิทยาของการติดเชื้อ หรือการที่มีไข้ร่วมกับที่จำนวน neutrophil น้อยกว่า  $0.5 \times 10^9/L$  อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับกระเทียมมีการรวมกลุ่มของเชื้อรา (fungal colonization) น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ( $1.21 \pm 1.31$  กลุ่มในกลุ่มกระเทียมและ  $2.32 \pm 1.38$  ในกลุ่มควบคุม) การที่มีการรวมกลุ่มของเชื้อราน้อยลงในกลุ่มที่ได้รับกระเทียมไม่สอดคล้องกับอัตราการติดเชื้อราในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สรุป : กระเทียมไม่ลดอุบัติการณ์ไข้ แต่สามารถลดการรวมกลุ่มของเชื้อราเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้องมีการศึกษาต่อไปเรื่องประสิทธิภาพของกระเทียมในการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาว neutrophil น้อย

ภาควิชา..... คณะแพทยศาสตร์  
สาขาวิชา..... การพยาบาลสุขภาพ  
ปีการศึกษา..... 2540

ลายมือชื่อนิติกร..... Li An  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... อ. นพ.จิกร  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... อ. นพ.ธานีพร

# 3972750530: MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: GARLIC / INFECTION PROPHYLAXIS / ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA / RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

LI QIN : GARLIC FOR INFECTION PROPHYLAXIS IN ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA.

THESIS ADVISOR : PROF. CHITR SITTHI-AMORN, M.D.,MSc.,Ph.D., THESIS COADVISOR :

ASSOC. PROF. TANIN INTRAGUMTORNCHAI, M.D.; 64 pp. ISBN 974-638-108-3

Objective : To assess the effectiveness of garlic in preventing infection of acute myelogenous leukemia patients during chemotherapy and the side effect of garlic.

Design : A randomized placebo-controlled clinical trial.

Setting : First General Hospital of West China University of Medical Sciences, a tertiary care hospital.

Patients : Thirty-eight consecutive acute myelogenous leukemia patients diagnosed by clinical pathological evidence without infection or taking antibiotics on admission, were stratified into 3 strata, according to whether they were newly diagnosed, relapsed or in postremission consolidation. Within each stratum, patients were randomly assigned into the treatment (trt grp, n=19) or control (ctrl grp, n=19).

Intervention : Patients in trt grp were treated by 10 ml of aqueous garlic extract (AGE), equivalent to 10 grams of raw garlic, 3 times a day, from the start of chemotherapy till their peripheral white blood cell count exceeded  $2 \times 10^9/L$  or till 28 days. Patients in the ctrl grp were given normal saline, according to the same dosage and schedule. Patients in both groups received the same standard chemotherapy regimen. When patients had fever and infection was suspected, antibiotics were given and guided by the detailed guidelines for antibiotics.

Results : There was no significant difference between the 2 groups in the incidence of inection, defined as fever plus microbiologically or clinically documented infection and fever when the peripheral neutrophil count was less than  $0.5 \times 10^9/L$ . However, patients in the trt grp had significantly less fungal colonization than patients in ctrl grp ( $1.21 \pm 1.31$  for trt grp and  $2.32 \pm 1.38$  for ctrl grp,  $p=0.0156$ , two-sample Wilcoxon rank-sum test). This decreased number of fungal colonization was not associated with a decreased fungal infection.

Conclusion : Compared to placebo, garlic did not decrease the total febrile episodes but it could lower the number of fungal colonization. Further studies on the effectiveness of garlic in preventing infection especially fungal infection of neutropenic patients are warrented.

ภาควิชา FACULTY OF MEDICINE

สาขาวิชา HEALTH DEVELOPMENT

ปีการศึกษา 1997

ลายมือชื่อนิติ *Li Qin*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Chitr Sitthi-amorn*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *Tanin Intragumtorchai*

## ACKNOWLEDGMENT

The author wishes to express her gratitude to her advisor, Professor Chitr Sitthi-amorn, for his guidance, encouragement and hospitality during the author's whole period of this training program. Special thanks should be given to her co-advisor, Dr. Tanin Intragumtornchai, for his exceptionally wise and encouraging criticism and advises, particularly his very helpful suggestions during the development of the thesis proposal.

The author is also grateful to her biostatistician, Ms Pipun Phittayanon and all the other teachers especially Dr. Somjai Wangsuphachart for their invaluable comments and suggestions throughout this program, and to the staffs in Thai CERTC Consortium Office for their effective support, especially to Mrs. Herminia (Tati) Mekanandha who always keeps the intensive atmosphere cheerful. The author also wants to express her thanks and appreciation to all her fellow friends, whose friendship will be everlasting.

The author wishes to heartily thank Drs. Jia-liang Wang and Su-ping Zheng for their academic guidance and support while conducting the research at the First General Hospital of West China University of Medical Sciences.

The author also wishes to thank her colleagues for their kind support and cooperation during the research.

Finally, the author particularly thanks for INCLIN, the Rockefeller Foundation and Chulalongkorn University for giving her a precious opportunity to study in this Clinical Epidemiology/Health Development Program.

## CONTENTS

	Pages
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGMENT.....	vi
LIST OF TABLES.....	x
<b>CHAPTER</b>	
<b>1. BACKGROUND AND RATIONALE.....</b>	<b>1</b>
<b>2. LITERATURE REVIEW.....</b>	<b>4</b>
<b>3. RESEARCH METHODOLOGY.....</b>	<b>7</b>
3.1 Research Questions and Objectives.....	7
3.1.1 Research Questions.....	7
3.1.2 Research Objectives.....	8
3.1.3 Research Hypothesis.....	8
3.1.4 Conceptual Framework.....	8
3.1.5 Operational Definitions.....	9
3.2 Research Design.....	10
3.3 The Sample.....	11
3.3.1 Target Population.....	11
3.3.2 Sample Population.....	11
3.3.3 Setting.....	11
3.3.4 Eligibility Criteria.....	12
3.3.5 Sample Size Estimation.....	12
3.4 Experimental Maneuver.....	13
3.4.1 Sample Collection.....	13

3.4.2	Randomization.....	13
3.4.3	Blindness.....	14
3.4.4	Intervention.....	14
3.4.4.1	Preparation of AGE and Administration.....	14
3.4.4.2	Chemotherapy.....	15
3.4.4.3	Management of Patients with Fever and Empirical Antibiotics.....	16
3.5	Measurement.....	18
3.6	Consideration of Some Confounding Factors.....	21
3.6.1	Selection Bias.....	21
3.6.2	Assessment Bias.....	21
3.6.3	Contamination.....	21
3.6.4	Co-intervention.....	22
3.6.5	Compliance.....	22
3.7	Data Collection.....	23
3.8	Data Analysis.....	23
3.9	Ethical Considerations.....	25
3.10	Limitations.....	25
3.11	Expected Benefits and Applications.....	26
3.12	Obstacles and Strategies to Solve the Problem.....	26
3.13	Administration and Schedule.....	27
<b>4.</b>	<b>RESULTS.....</b>	<b>29</b>
4.1	Patients Accounting.....	29
4.2	Analysis of the 38 Eligible Patients.....	29
4.2.1	Baseline Data.....	29
4.2.2	Therapeutic Results.....	31
4.2.3	Side Effects.....	38



<b>5. DISCUSSION</b> .....	40
5.1 Unprocessed Procedure.....	41
5.2 The Therapeutic Outcomes.....	42
5.3 The Side Effect of Garlic.....	46
5.4 Assessing Instrument.....	48
5.5 Clinical Implications.....	49
5.6 Other Possible Approaches.....	51
<b>6. CONCLUSION</b> .....	54
<b>REFERENCES</b> .....	56
<b>APPENDIX</b>	
A. Data Collection Form.....	63
B. Performance Status.....	64
C. Guidelines for Antibiotics.....	65
D. Consent Form.....	66
<b>VITAE</b> .....	67

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF TABLES

Tables	Pages
3.1 Inclusion Criteria.....	12
3.2 Exclusion Criteria.....	12
3.3 Baseline Data.....	23
3.4 Secondary Outcomes.....	24
3.5 Time Schedule.....	28
4.1 Demographic Data of Eligible Patients.....	30
4.2 Treatment Results.....	31
4.3 Infection in Patients Under Induction and Reinduction Chemotherapy...	32
4.4 Infection in Patients Under Consolidation Chemotherapy.....	32
4.5 Types of Antibiotics.....	35
4.6 Categories of Infection.....	36

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย