



การศึกษาเบื้องต้นของสปอร์เห็ดหลินจือที่ผ่านการกะเทาะต่อระดับอิมมูโนโกลบูลิน
และความปลอดภัยในผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดครบการรักษา
The preliminary study of *Ganoderma lucidum* broken spores on
immunoglobulin levels and its safety in cancer patients
after completion of chemotherapy

ไพไลลักษณ์ ตั้งคพิพัฒน์¹ ทิพวรรณ ศิริเตียรทอง² สุรรัตน์ จารุหทัย³ ณัฏฐา พิภพไชยาสิต⁴
แทนชนก รัตนจารุศิริ⁴ และ พรอนงค์ อร่ามวิทย์^{1*}

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ และหน่วยปฏิบัติการวิจัยสารทรงฤทธิ์ชีวภาพเพื่อนวัตกรรมทางคลินิก
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

² ภาควิชาอาหารและเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

³ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ กรุงเทพมหานคร 10330

⁴ กลุ่มงานเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพมหานคร 10400

Philailak Tangkaphiphat¹, Tippawan Siritientong², Sureerat Jaruhathai³,
Natta Pipopchaiyasit⁴, Tanchanok Ratanajarusiri⁴ and Pornanong Aramwit^{1*}

¹ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Bioactive Resources for
Innovative Clinical Applications Research Unit, Chulalongkorn University, Bangkok 10330

² Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330

³ Department of Medicine, Police General Hospital, Bangkok 10330

⁴ Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Bangkok 10400

Received: 16 March 2020/ Revised: 14 June 2020/ Accepted: 16 June 2020

บทคัดย่อ

Ganoderma lucidum หรือเห็ดหลินจือมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาในการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น บีเซลล์ อิมมูโนโกลบูลิน (Ig) เซลล์เหล่านี้ใช้เวลาในการฟื้นตัวหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดนานกว่า 9 เดือน จึงนำมาสู่การศึกษาครั้งนี้ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสปอร์เห็ดหลินจือที่ผ่านการกะเทาะ (*Ganoderma lucidum* broken spores: GLBS) ต่อระดับอิมมูโนโกลบูลิน และความปลอดภัยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบการรักษาจำนวน 15 ราย โดยได้รับ GLBS 750 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งรับประทานครั้งละ 250 มิลลิกรัม ก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ พบว่าระดับความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ระดับ IgG, IgM, IgA และ IgE ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษา



แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ (p -value: 0.34, 0.53, 0.95 และ 0.290 ตามลำดับ) ด้านความปลอดภัยพบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการปากแห้ง ปวดศีรษะ ปวดเมื่อย แผลในช่องปาก และท้องผูก ความรุนแรงระดับเล็กน้อย ค่าการทำงานของตับและไตแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ กล่าวโดยสรุป การรับประทาน GLBS 750 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบการรักษาไม่มีผลในการเพิ่มระดับของอิมมูโนโกลบูลิน

คำสำคัญ: *Ganoderma lucidum* อิมมูโนโกลบูลิน ยาเคมีบำบัด ความปลอดภัย มะเร็ง

Abstract

Ganoderma lucidum (GL), known as ‘Lingzhi’ has immunomodulatory effect to stimulate immune cells, such as B cell, immunoglobulin (Ig). The duration of those cells’ recovery after chemotherapy completion was longer than 9 months. The objectives of our preliminary study were to evaluate the effect of GL broken spores (GLBS) on immunoglobulin levels and its safety in patients after chemotherapy completion. Fifteen cancer patients after completion of chemotherapy were informed to take 750 mg of GLBS per day divided into three doses before meals for 8 weeks. The results showed IgG, IgM, IgA and IgE levels were not significantly difference compared before and after this study (p -value: 0.34, 0.53 and 0.95, respectively). Mild adverse events such as dry mouth, headache, pain, oral wound, and constipation were found. No significant changes of renal and liver functions were observed. The results suggested that consuming GLBS at 750 mg per day might not be effective for increasing immunoglobulin levels after completion of chemotherapy.

Keywords: *Ganoderma lucidum*, Immunoglobulin, Chemotherapy, Safety, Cancer

บทนำ

ปีพ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกรายงานอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่สูงถึงประมาณ 18 ล้านคน และการตายจากมะเร็งสูงถึง 9.5 ล้านคนทั่วโลก [1] ส่งผลให้มะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ของโลก สอดคล้องกับสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย [2] รายงานว่า ในปีเดียวกันนี้มะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับแรกของประชากรไทย ปัจจุบันการรักษามะเร็งมีหลายวิธีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพและใช้วิธีการรักษาอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การฉายแสง การผ่าตัด ยาเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ส่งผลให้เซลล์ตายในที่สุด [3] โดยไม่เพียงแต่เซลล์มะเร็งที่ได้รับผลกระทบ เซลล์ทั่วไปในร่างกายที่มีการแบ่งตัวเร็ว

ก็ได้รับผลกระทบเช่นเดียวกัน รวมไปถึงไขกระดูกซึ่งเป็นแหล่งสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้เซลล์ดังกล่าวมีปริมาณลดลง ผู้ป่วยจึงมีความเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อและติดเชื้อได้ง่าย [4] การศึกษาก่อนหน้ารายงานว่า การฟื้นตัวของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลังจากจบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้นใช้เวลานานมากกว่า 9 เดือน จึงจะมีปริมาณใกล้เคียงกับก่อนการรักษา [5] ผู้ป่วยจึงมีความเสี่ยงการติดเชื้อสูง แม้จะหยุดได้รับยาเคมีบำบัดแล้วก็ตาม

ปัจจุบันการแพทย์ทางเลือกกำลังได้รับความนิยม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้สมุนไพรจีนในการเสริมสุขภาพ เห็ดหลินจือ (*Ganoderma lucidum*) เป็นสมุนไพรจีนที่ได้รับความนิยมและนำมาใช้อย่างยาวนาน มีสารสำคัญ ได้แก่

สารกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ กลุ่มไตรเทอร์ปีนอยด์ และกรดไขมันสายยาว [6] ซึ่งพบในสปอร์มากกว่าส่วนดอก สปอร์เห็ดหลินจือที่ผ่านการกะเทาะ (Ganoderma lucidum broken spore: GLBS) มีสารสำคัญออกฤทธิ์มากกว่าสปอร์ที่ยังไม่ผ่านการกะเทาะ [7] นอกจากนี้เห็ดหลินจือยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้แก่ ฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็ง [8] และกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน การศึกษาท่อนำร่องรายงานว่าเห็ดหลินจือสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม โดยเพิ่มการผลิต interleukin (IL)-6, IL-2, IL-4 และกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ แมคโครฟาจ และบีเซลล์ [9, 10] บีเซลล์ทำหน้าที่สร้างอิมมูโนโกลบูลิน (Ig) การศึกษาท่อนำร่องพบว่า เห็ดหลินจือกระตุ้นการสร้าง IgA บริเวณลำไส้เล็กของหนู [11] ด้านความปลอดภัยมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการคันศีรษะ ปากแห้ง ท้องเสียในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแต่ไม่รุนแรง [12]

การศึกษาก่อนหน้านี้รายงานว่าเห็ดหลินจือมีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและมีความปลอดภัยทั้งในสัตว์และมนุษย์ แต่ยังไม่มีการศึกษาผลของ GLBS ต่อระดับอิมมูโนโกลบูลินในกลุ่มผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ขนาดของสปอร์เห็ดหลินจือที่ขายตามท้องตลาดมีความแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้าจึงเป็นที่มาของการศึกษาเบื้องต้นในครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของ GLBS ต่อระดับอิมมูโนโกลบูลินและความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

วิธีดำเนินการวิจัย

1. กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลตำรวจหรือสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศไทย ในช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2561 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2562 ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้างานวิจัย โดยเกณฑ์การคัดเข้างานวิจัยมีดังนี้ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่หรือทวารหนักในระยะที่ 1-3 และได้รับยาเคมีบำบัดครบการรักษามากกว่า 1 เดือน รวมไปถึงสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ดี ส่วนเกณฑ์การคัดออกมีดังนี้ มีการ

ตั้งครรภ์ มีการให้นมบุตร มีประวัติแพ้เห็ด ภูมิคุ้มกันบกพร่อง สูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 141 กรัมต่อสัปดาห์ เกณฑ์ยุติการเข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ มีความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์น้อยกว่าร้อยละ 80 เกิดอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3-5 เมื่อประเมินด้วย Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) หรือเริ่มรับประทานผลิตภัณฑ์อื่นในระหว่างเข้าร่วมการศึกษา ในการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง เนื่องจากไม่มีการศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาผลของ GLBS ต่อระดับอิมมูโนโกลบูลินในผู้ป่วยมะเร็งจึงคำนวณกลุ่มตัวอย่างด้วยโปรแกรม G*power ซึ่งเป็นโปรแกรมสำเร็จรูปในการคำนวณตัวอย่าง กำหนดค่าขนาดอิทธิพล = 0.4 ตามหลักการของ Cohen [13], Power = 0.8, alpha = 0.05 ได้กลุ่มตัวอย่างขนาด 12 คน และเลือกตัวอย่างโดยใช้วิธีการแบบเจาะจง

2. วิธีการดำเนินงานวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลตำรวจ (Sh230352/60) และสถาบันมะเร็ง (EC COA 004/2019) แพทย์คัดกรองผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายตามเกณฑ์การคัดเข้า-คัดออกด้วยการตรวจร่างกาย ชักประวัติและทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย ผู้วิจัยอธิบายรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการ เช่น วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินงาน อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ประกอบการตัดสินใจแก่ผู้ป่วยและผู้ป่วยลงนามในเอกสารเข้าร่วมงานวิจัยโดยสมัครใจ หลังจากคัดกรองไม่เกิน 1 เดือน กลุ่มตัวอย่างได้รับผลิตภัณฑ์ GLBS ขนาด 250 มิลลิกรัม รับประทาน 3 เวลา ก่อนอาหาร ติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (ผลิตโดยใช้สปอร์เห็ดหลินจือที่ผ่านการกะเทาะเป็น crude drug ขนาด 250 มิลลิกรัม บรรจุลงในแคปซูลเจลาตินแข็ง และอนุญาตให้นำมาใช้ในงานวิจัยโดยบริษัท ซี เนเชอรัล ฟาร์มาซูติคอล จำกัด) มีการเจาะเลือดวัดระดับความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ระดับอิมมูโนโกลบูลิน ได้แก่ IgG, IgM, IgA และ IgE ค่าการทำงานของตับ ได้แก่ Alanine Transaminase (ALT), Aspartate Transaminase (AST), Alkaline Phosphatase (ALP), total bilirubin,



albumin ค่าการทำงานของไต ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine และ glomerular filtration rate (GFR) ก่อนเข้าร่วมการศึกษา สัปดาห์ที่ 4 และ 8 เพื่อเปรียบเทียบผลของการได้รับ GLBS การวิเคราะห์ระดับอิมมูโนโกลบูลิน ณ ห้องปฏิบัติการ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาศัยหลักการ nephelometry (BN ProSpec, Siemen) เป็นการวัดเชิงปริมาณ โดยวัดการกระจายแสงของอนุภาคแขวนตะกอนระหว่างแอนติบอดีในซีรัมและแอนติแอนติบอดี กลุ่มตัวอย่างได้รับการตรวจร่างกายและซักถามอาการไม่พึงประสงค์โดยแพทย์ นอกจากนี้มีการตรวจสอบความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์โดยการนับจำนวนเม็ดผลิตภัณฑ์ที่เหลือในระหว่างนัดแต่ละครั้ง ผู้วิจัยจะโทรศัพท์หาผู้เข้าร่วมการศึกษาเพื่อทวนสอบวิธีการรับประทานผลิตภัณฑ์และสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

3. การวิเคราะห์ทางสถิติ

ระดับอิมมูโนโกลบูลิน ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าความสมบูรณ์ของตับและไตบางค่ามีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ เมื่อทดสอบด้วย Shapiro-Wilk test ในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้สถิติแบบนอนพารามิตรีก ทดสอบสมมติฐานกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 โดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Chicago, USA) ลักษณะกลุ่มตัวอย่างและอาการไม่พึงประสงค์นำเสนอในรูปแบบความถี่และร้อยละ นอกจากนี้ระดับอิมมูโนโกลบูลิน ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าการทำงานของตับและไตนำเสนอในรูปแบบของค่ากลางและพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) และใช้สถิติ Fried man ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับอิมมูโนโกลบูลิน ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าการทำงานของตับและไตเปรียบเทียบระหว่างก่อนเข้าการศึกษา สัปดาห์ที่ 4 และ 8

ผลการวิจัย

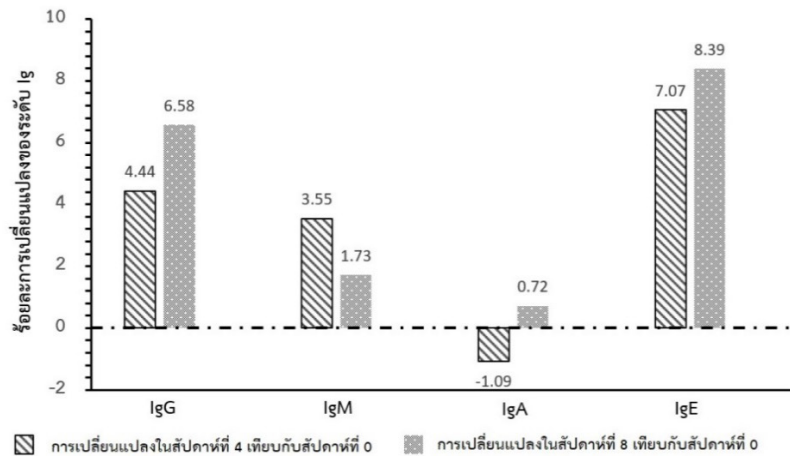
1. ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น จำนวน 15 ราย เป็นเพศหญิง จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 73.4) และ

เพศชาย จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 26.6) อายุเฉลี่ย 56 ปี (26-69 ปี) เมื่อพิจารณาชนิดมะเร็งตามการวินิจฉัยของแพทย์ พบว่า กลุ่มตัวอย่างเป็นมะเร็งเต้านม จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 53.4) และมะเร็งลำไส้หรือทวารหนัก จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 46.6) เมื่อแบ่งระยะของโรคมะเร็งที่ประเมินแบบ TMN พบว่า กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 13.3), 10 ราย (ร้อยละ 66.7) และ 3 ราย (ร้อยละ 20.0) อยู่ในระยะที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ เมื่อแบ่งตามสูตรยาเคมีบำบัดที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการรักษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline มากที่สุด (ร้อยละ 46.6) รองลงมา เป็นยาในกลุ่ม antimetabolites (ร้อยละ 26.7) ยาในกลุ่ม platinum (ร้อยละ 20.0) และกลุ่ม taxanes (ร้อยละ 6.7) ในระหว่างที่กลุ่มตัวอย่างรับประทานผลิตภัณฑ์มีกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 6 ราย ได้รับการรักษา รวม เช่น การได้รับยาฮอร์โมนและการฉายรังสี

2. ระดับอิมมูโนโกลบูลินและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด

กลุ่มตัวอย่างให้ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์จนถึงสัปดาห์ที่ 4 และ 8 คิดเป็นร้อยละ 97.86 และ 97.66 ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 0 (ก่อนเข้าร่วมการศึกษา) กลุ่มตัวอย่างมีระดับ IgG, IgM, IgA และ IgE เป็น 1,280 (923, 1350), 63.1 (42, 103), 267 (192, 315), 27.1 (16, 192) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบก่อนเข้าร่วมการศึกษา สัปดาห์ 4 และ 8 พบว่า ระดับ IgG, IgM, IgA และ IgE แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ (p -value = 0.344, 0.534, 0.948 และ 0.290 ตามลำดับ) ดังแสดงในภาพที่ 1 เมื่อพิจารณาระดับ IgE พบว่า กลุ่มตัวอย่างบางรายมีระดับ IgE สูงกว่าค่าปกติแต่ไม่พบอาการแพ้ และระดับเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลไม่สอดคล้องกับระดับ IgE นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เช่น ฮีโมโกลบิน เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ นิวโทรฟิล เบโซฟิล อีโอซิโนฟิล ลิมโฟไซต์ และเกล็ดเลือด (p -value = 0.331, 0.586, 0.381, 0.612, 0.983, 0.627 และ 1 ตามลำดับ) หลังรับประทานผลิตภัณฑ์ไปแล้ว 8 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษาและสัปดาห์ที่ 4



ภาพที่ 1 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับอิมมูโนโกลบูลินชนิดต่าง ๆ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 เปรียบเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0)

3. ด้านความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการรับประทาน GLBS มีทั้งสิ้น 6 เหตุการณ์ ทั้งหมดมีความรุนแรงระดับเล็กน้อย ได้แก่ ปากแห้ง จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 33.32) ปวดเมื่อย จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 16.67) แผลในช่องปาก

จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 16.67) ปวดศีรษะ จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 16.67) และท้องผูก จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 16.67) ค่าการทำงานของตับและไตก่อนและหลังการรับประทาน GLBS แตกต่างอย่างไม่มีความสำคัญดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าการทำงานของตับและไตเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษา สัปดาห์ที่ 4 และ 8

	ค่าปกติ ^a	ค่ากลาง (พิสัยระหว่างควอไทล์)			<i>p</i> -value ^b
		สัปดาห์ 0	สัปดาห์ 4	สัปดาห์ 8	
ค่าการทำงานของตับ					
AST	5-40 Unit/l	24 (22,30)	24 (21,37)	24 (20,41)	ns
ALT	0-55 Unit/l	20 (14,30)	19 (15,32)	21 (16,41)	ns
ALP	40-150 Unit/l	59 (46,95)	66 (44,81)	68 (52,83)	ns
Albumin	3.5-5.2 g/dl	4.1 (4,4.5)	4.2 (3.9,4.6)	4.3 (3.9,4.5)	ns



	ค่าปกติ ^a	ค่ากลาง (พิสัยระหว่างควอไทล์)			p-value ^b
		สัปดาห์ 0	สัปดาห์ 4	สัปดาห์ 8	
ค่าการทำงานของตับ (ต่อ)					
Total bilirubin	0-1.2 mg/dl	0.61 (0.46,0.91)	0.61 (0.45,0.79)	0.47 (0.43,0.71)	ns
ค่าการทำงานของไต					
GFR	>60 ml/min/1.73m ²	98 (85,109)	94.43 (85.49,103.92)	94.93 (89,104.93)	ns
BUN	6-20 mg/dl	9.8 (7.5,14)	11.7 (10,15)	11.9 (8,15)	ns
Serum creatinine	0.5-1.17 mg/dl	0.66 (0.62,0.91)	0.73 (0.66,0.88)	0.78 (0.63,0.83)	ns

a : อ้างอิงจากค่าปกติของค่าการทำงานของตับและไตจากโรงพยาบาลตำรวจและสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

b : เปรียบเทียบค่ากลางระหว่างสัปดาห์ที่ 0 (ก่อนเข้าร่วมการศึกษา) 4 และ 8 ด้วยสถิติ Fried man

ns : no significant difference, p-value>0.05, Unit/l : ยูนิต์ต่อลิตร, g/dl : กรัมต่อเดซิลิตร, mg/dl : มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ml/min/1.73m² : มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ การกดการทำงานของไขกระดูก ส่งผลให้ระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันลดลง [4] ระบบภูมิคุ้มกันทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้ร่างกายถูกรุกรานจากสิ่งแปลกปลอม สามารถจำแนกเป็นภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะและภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ บีเซลล์เป็นเซลล์ที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะที่ต้องพึ่งแอนติบอดี สร้างจากไขกระดูก มีหน้าที่สร้างอิมมูโนโกลบูลิน เช่น IgG พบมากที่สุดในเลือด IgM เป็นอิมมูโนโกลบูลินชนิดแรกที่พบเมื่อมีการติดเชื้อครั้งแรก IgA พบมากบริเวณเยื่อต่างๆ ภายในร่างกายและ IgE เกี่ยวข้องกับกระบวนการภูมิไวเกินชนิด 1 และการติดเชื้อพยาธิ [14] Verma และคณะ [5] พบว่าบีเซลล์และทีเซลล์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังได้รับยาเคมีบำบัดการศึกษาใช้ระยะเวลาฟื้นตัวนานกว่า 9 เดือน ส่งผลให้แพทย์ดูแลรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงการติดเชื้อมากกว่าคนสุขภาพดี

หากระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็วจะเพิ่มการรอดชีวิต [15] เห็ดหลินจือเป็นสมุนไพรทางแพทย์แผนจีนที่มีการศึกษาและพัฒนาเพื่อใช้ต้านมะเร็งและปรับสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันมานานแล้ว มีสารสำคัญมากมาย ได้แก่ สารกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ กลุ่มไตรเทอร์ปินอยด์ และกรดไขมันสายยาว [6] การศึกษาก่อนหน้าเชื่อว่าสารสำคัญในกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ เช่น β -glucan จากสปอร์ที่ผ่านการกะเทาะ [16] Reishi-F3 จากส่วนดอก [17] มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ GLBS มีสารสำคัญออกฤทธิ์มากกว่าส่วนดอกและเส้นใย [7] สอดคล้องกับการศึกษาของ Grace และคณะ [18] พบว่า GLBS มีลักษณะโมเลกุลของสารสกัดพอลิแซ็กคาไรด์แตกต่างจากส่วนดอกและสปอร์ที่ไม่ผ่านการกะเทาะและสัมพันธ์กับฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน

ปัจจุบันการศึกษาเห็ดหลินจือต่อฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันมีมากมายทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ Lin และคณะ [17] ศึกษาผลของสารสกัดพอลิแซ็กคาไรด์จาก

เห็ดหลินจือในเซลล์เม็ดเลือดแดงของมนุษย์พบว่า สามารถกระตุ้นการทำงานของบีเซลล์ เพิ่มการผลิต IgG และ IgM ผ่าน Toll-like receptor (TLR)-2 และ TLR-4 signaling นอกจากนี้ Gao และคณะ [9] ศึกษาผลของสารสกัดโพลีแซ็กคาไรด์จากส่วนดอกในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่หรือทวารหนัก มะเร็งปอดในระยะลุกลามพบว่า การรับประทานสารสกัดจากส่วนดอกของเห็ดหลินจือขนาด 1.8 กรัมต่อวัน ติดต่อกัน 12 สัปดาห์เพิ่มระดับ IL-2, IL6, interferon- γ สอดคล้องกับการศึกษาของ Wang และคณะ [19] ในหนูพันธุ์ Inbred ติดต่อกัน 14 วันพบว่า สารสกัดโพลีแซ็กคาไรด์จาก GLBS ลดขนาดมะเร็งเพิ่มระดับ interferon- γ และเพิ่มการทำงานของทีเซลล์เอ็นเคเซลล์ และแมคโครฟาจ ในการศึกษาแม้ว่าระดับ IgE ของผู้ป่วยบางรายสูงกว่าค่าปกติแต่แมสต์เซลล์ เบโซฟิล และอีโอซิโนฟิลแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษา สัปดาห์ที่ 4 และ 8 โดย IgE เป็นสารสำคัญในกระบวนการการเกิดภาวะภูมิไวเกินชนิดที่ 1 โดยสารก่อภูมิแพ้กระตุ้นให้มีการสร้าง IgE ที่จำเพาะต่อสารเหล่านั้นและเกาะบนผิวของแมสต์เซลล์และเบโซฟิล ส่งผลให้มีการหลั่งสารฮิสตามีนและไซโตไคน์ไปกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล[20, 21] การฟื้นตัวของเม็ดเลือดแตกต่างขึ้นกับชนิดของเม็ดเลือด เช่น ฮีโมโกลบินใช้เวลาประมาณ 16 วัน ในขณะที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลใช้ระยะเวลา 26 วัน [22] การศึกษาก่อนหน้ารายงานว่าสารสกัดเห็ดหลินจือส่วนดอกและ GLBS ขนาด 150 และ 300 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ต่อดัชนีความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดในหนูพันธุ์ Wistar ติดต่อกัน 40 วัน สามารถเพิ่มระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดอย่างมีนัยสำคัญเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม [23] ในขณะที่ Lai และคณะ [24] ศึกษาผลของเส้นใยเห็ดหลินจือขนาด 30 กรัม ติดต่อกัน 20 วัน ในม้าพบว่า ระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดเปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญจะเห็นได้ว่า การศึกษาก่อนหน้าของเห็ดหลินจือที่มีต่อระดับความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดยังคงมีความขัดแย้ง

ด้านความปลอดภัย การศึกษาก่อนหน้ารายงานว่าเห็ดหลินจือปลอดภัยต่อดัชนีไต Jin และคณะ [25] พบว่าหนู mice ที่รับประทาน GLBS ขนาด 0.1, 0.5 และ 1 กรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ติดต่อกัน 7 วัน มีระดับ AST และ ALT ลดลง อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและสัมพันธ์กับขนาดของ GLBS Zhao และคณะ [12] พบว่าค่าการทำงานของไต ได้แก่ creatinine และค่าการทำงานของตับ ได้แก่ albumin, AST, ALT และ total bilirubin ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาด้วยฮอร์โมนและรับประทาน GLBS ขนาด 1 กรัม วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์เปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษา อาการไม่พึงประสงค์มีอาการเล็กน้อย เช่น ปากแห้งคอแห้งและมีน้ิรพิษ สอดคล้องกับผลการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ถ้าใช้เห็ดหลินจือหรือทวารหนักหลังครบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เมื่อรับประทาน GLBS ขนาด 250 มิลลิกรัม รับประทานครั้ง 1 แคปซูล ก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 8 สัปดาห์ ไม่สามารถเพิ่มระดับอิมมูโนโกลบูลินทุกชนิดอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีความปลอดภัยการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้น หากมีการศึกษาในครั้งถัดไปควรเพิ่มกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ท่าน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ที่สนับสนุนเงินทุนในการทำวิจัย และบริษัท ซี เนเชอรัล ฟาร์มาซูติคอล จำกัด ที่ให้การสนับสนุนผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Globocan 2018 [Internet]. 2018. [Cited 2019 Dec 1]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2560. นนทบุรี:



- กองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
3. เอื้อมแน สุขประเสริฐ. Cancer therapy. เอกสารประกอบการบรรยายการประชุมเชิงปฏิบัติการเรื่อง Workshop and Traineeship for Oncology Pharmacy Practitioner 2011 [อินเทอร์เน็ต]. 2554. [เข้าถึงเมื่อ 1 ก.พ. 2563]. เข้าถึงได้จาก : <http://www.thaihp.org/index2.php?option=showfile&tbl=home&id=970>
4. วรณพร สิงห์น้อย, ประภาพร สุประเสริฐ. ผลเสียต่อไขกระดูก การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. [อินเทอร์เน็ต]. 2560. [เข้าถึงเมื่อ 1 ก.พ. 2562]. เข้าถึงได้จาก: https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=1334:2017-05-31-23-35-06&catid=45&Itemid=561
5. Verma R, Foster RE, Horgan K, Mounsey K, Nixon H, Smalle N, et al. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2016;18(10):10.
6. Sanodiya BS, Thakur G, Baghel R, Prasad G, Bisen P. *Ganoderma lucidum*: A potent pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10(8):717-42.
7. นพมาศ สุนทรเจริญนนท์. สปอร์เห็ดหลินจือ: ทำไมต้องกะเทาะผนังหุ้มก่อนนำไปใช้ทางยา. *วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก* 2008;6(3):313-20.
8. Zhu HS, Yang XL, Wang LB, Zhao DX, Chen L. Effects of extracts from sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* on HeLa cells. *Cell Biol Toxicol* 2000;16(3):201-6.
9. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest* 2003;32(3):201-15.
10. Galor SW, Yuen J, Buswell JA, Benzie IFF. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): a medicinal mushroom. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
11. Kubota A, Kobayashi M, Sarashina S, Takeno R, Okamoto K, Narumi K, et al. Reishi mushroom *Ganoderma lucidum* modulates IgA production and alpha-defensin expression in the rat small intestine. *J Ethnopharmacol* 2018;214:240-3.
12. Zhao H, Zhang Q, Zhao L, Huang X, Wang J, Kang X. Spore powder of *Ganoderma lucidum* improves cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: a pilot clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;doi:10.1155/2012/809614.
13. นิพิฐพนธ์ สนิทเหลือ, วัชรพร สาตร์เพ็ชร, ญาดานา อารักษ์. การคำนวณตัวอย่างด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป G*power. *วารสารวิชาการสถาบันเทคโนโลยีแห่งสุวรรณภูมิ* 2562;5(1):498-507
14. Gonzalez-Calle V, Cerda S, Labrador J, Sobejano E, Gonzalez-Mena B, Aguilera C, et al. Recovery of polyclonal immunoglobulins one year after autologous stem cell transplantation as a long-term predictor marker of progression and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2017;102(5):922-31.
15. อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์. อิมมูโนโกลบูลิน. [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 1 ก.พ. 2563]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.cai.md.chula.ac.th/lesson/lesson4713/>
16. Wang Y, Liu Y, Yu H, Zhou S, Zhang Z, Wu D, et al. Structural characterization and immunoenhancing activity of a highly branched water-soluble β -glucan from the spores of *Ganoderma lucidum*. *Carbohydr Polym* 2017;167:337-44.
17. Lin KI, Kao YY, Kuo HK, Yang WB, Chou A, Lin HH, et al. Reishi polysaccharides induce



- immunoglobulin production through the TLR4/TLR2-mediated induction of transcription factor Blimp-1. *J Biol Chem* 2006;281(34):24111-23.
18. Yue GG, Fung KP, Leung PC, Lau CB. Comparative studies on the immunomodulatory and antitumor activities of the different parts of fruiting body of *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma* spores. *Phytother Res* 2008;22(10):1282-91.
19. Wang PY, Zhu XL, Lin ZB. Antitumor and immunomodulatory effects of polysaccharides from broken-spore of *Ganoderma lucidum*. *Front Pharmacol* 2012;3(135):1-5.
20. Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy* 2011;1(1):12-15.
21. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80.
22. Grunnan JD, Rosthoj S. Time course of peripheral blood count recovery during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2019;24(1):467-72.
23. Ahmed H, Aslam M. Effect of *Ganoderma lucidum* (Reishi) on hematological parameters in Wistar rats. *Int J Med Res Health Sci* 2018;7:1-8.
24. Lai SW, Lin JH, Lai SS, Wu YL. Influence of *Ganoderma lucidum* on blood biochemistry and immunocompetence in horses. *Am J Chin Med* 2004;32(6):931-40.
25. Jin H, Jin F, Jin JX, Xu J, Tao TT, Liu J, et al. Protective effects of *Ganoderma lucidum* spore on cadmium hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2013;52:171-5.