

โครงการศึกษาฉบับสมบูรณ์ (Protocol/Full proposal)
 ประกอบการขอรับพิจารณาจากคณะกรรมการจัดสรรเงินทุน
 คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

1

1. ชื่อโครงการ

2

3 ชื่อภาษาไทย	ผลของอาหารที่มีส่วนผสมของโพรไบโอติกส์ต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ: การศึกษานำร่องชนิดสัมมเปรียบเทียบ
5 English title	Effects of diets containing probiotics on gut microbiota of critically ill septic patients: a randomized controlled pilot study

7

2. ชื่อนักวิจัยหลัก (Principal Investigator)

8

9 ชื่อ-สกุล	นายวีระพงศ์ วัฒนาวนิช
10	Mr. Veerapong Vattanavanit
11 ตำแหน่ง	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (แพทย์)
12 หน่วยงาน	ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
13 โทรศัพท์ที่ทำงาน	0-7445-1452
14 โทรศัพท์มือถือ	08-4845-6228
15 E-mail	vveerapong@gmail.com
16 งานที่รับผิดชอบ	เขียนโครงการวิจัย เก็บข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล สรุปผล

17

3. รายชื่อนักวิจัยร่วม (Sub-investigator) / นักวิจัยหลักร่วม (Co-investigator)

18

19 3.1 ชื่อ-สกุล	นายกันต์ธีร์ วงศ์เสรี
20	Mr. Kontee Wongseri
21 ตำแหน่ง	แพทย์เชื่อมต่อ
22 หน่วยงาน	ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
23 โทรศัพท์ที่ทำงาน	0-7445-1452
24 โทรศัพท์มือถือ	08-8784-3375
25 E mail	konteeewon@gmail.com
26 งานที่รับผิดชอบ	เขียนโครงการวิจัย เก็บข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล สรุปผล

1	3.2 ชื่อ-สกุล	ดร.กมลนันท์ ศิงขามานันท์
2		Dr.Kamonnut Singkhamanan
3	ตำแหน่ง	อาจารย์
4	หน่วยงาน	ภาควิชาชีวเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
5	โทรศัพท์ที่ทำงาน	0-7445-1180
6	โทรศัพท์มือถือ	08-1540-7006
7	E-mail	skamonnu@medicine.psu.ac.th
8	งานที่รับผิดชอบ	เขียนໂຄງຮ່າງວິຊຍ ເກີບຂໍ້ມູນ ວິເຄາະທີ່ຂໍ້ມູນ ສຽງຜລ

4. การสนับสนุนนักศึกษา

() ไม่เกี่ยวข้อง

(✓) ผลิตบัณฑิตศึกษา (แพทย์ใช้ทุน) จำนวน 1 คน ได้แก่ นายกนตธีร์ วงศ์เสรี รหัส 12223

5. คำสำคัญ (keywords) ของโครงการวิจัย (3-5 คำ)

1. ໂປຣໄບໂອຕິກໍສ (probiotics)
 2. ຈຸລິນທຽຢີໃນລໍາໄສ້ (gut microbiota)
 3. ກາວະພິເຫດຕິດເຂົ້ອ (sepsis)

6. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย (Background and rationale)

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) เป็นปัญหาที่พบบ่อย ในโรงพยาบาล และเป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลเสียชีวิต โดยเฉพาะในหอผู้ป่วยวิกฤต ปัจจุบันได้มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยวิกฤตจะมีจุลินทรีย์ในลำไส้ปริมาณที่น้อยลง รวมถึงความหลากหลาย ที่น้อยลง^{1,2} มีการศึกษาว่า ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ลดลงนี้ จะมีผลต่อโอกาสการติดเชื้อ ตามมา ได้มากขึ้น และยังทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยแย่ลง³

โปรไบโอติกส์ (probiotics) คือจุลทรรศที่มีชีวิต ที่นำมาทำเป็นอาหาร สามารถรับประทานได้ โดยจะทำให้มีผลดีต่อสุขภาพต่อผู้รับประทาน โดยการเปลี่ยนแปลงจุลชีพในร่างกาย ส่วนพรีไบโอติกส์ (prebiotics) ซึ่งคือสารอาหารที่ไม่มีชีวิต แต่จะมีผลไปกระตุ้นการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ในลำไส้ที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย

ปัจจุบันโปรไบโอติกส์เป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก และได้มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการให้โปรไบโอติกส์ในผู้ป่วยวิกฤต พบว่าโปรไบโอติกส์มีประโยชน์ในการช่วยลดโอกาสติดเชื้อได้โดยเฉพาะโรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia : VAP)^{4,5} โดยโปรไบโอติกส์ที่ใช้ในการศึกษาเกือบทั้งหมดเป็นการใช้โปรไบโอติกส์สำเร็จรูป ยังไม่มีการศึกษาผลของอาหารที่ผสมโปรไบโอติกส์ในผู้ป่วยวิกฤตมาก่อน

นอกจากนี้ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงจุลินทรีย์ในลำไส้และโปรไบโอติกส์ในผู้ป่วยวิกฤตมาก่อน และในปัจจุบันหอภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลสังขละวนครินทร์ได้มีการให้อาหาร elemental diet สูตรผสมโปรไบโอติกส์มาให้แก่ผู้ป่วยอยู่แล้ว แต่ยังไม่เคยมีการวิเคราะห์ถึงประโยชน์หรือผลของการให้อาหาร สูตรนี้อย่างชัดเจน ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาถึงผลของอาหารที่ผสมโปรไบโอติกส์ต่อความหลากหลาย ของจุลินทรีย์ในลำไส้และปริมาณจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีประโยชน์ของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ซึ่งอาจเป็นแนวทางในการเสริมโปรไบโอติกส์ให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ในอนาคต

7. วัตถุประสงค์ (Objectives)

7.1 วัตถุประสงค์หลัก

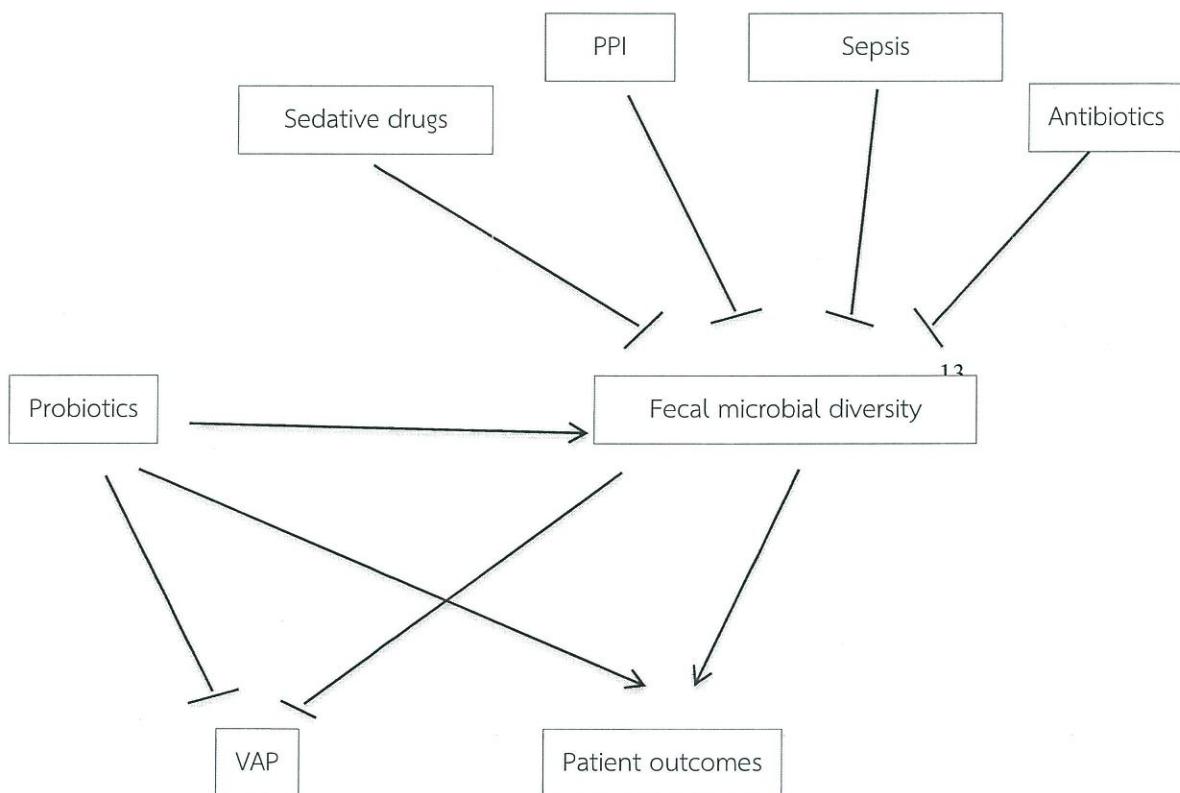
เพื่อศึกษาผลของอาหารที่มีส่วนผสมของโปรไบโอติกส์ต่อเชื้อจุลินทรีย์ ในลำไส้ของผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อในแง่ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ (fecal microbial diversity)

7.2 วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของอาหารที่มีส่วนผสมของโปรไบโอติกส์ ต่อการลดการเกิดโรคปอดอักเสบ จากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia : VAP)
2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของอาหารที่มีส่วนผสมของโปรไบโอติกส์ ต่อการลดภาวะอุจจาระร่วงในโรงพยาบาล (nosocomial diarrhea)
3. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของอาหารที่มีส่วนผสมของโปรไบโอติกส์ ต่อการลดจำนวนวันการนอนโรงพยาบาล

8. กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)

ปัจจัยที่มีผลในการลดความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ (fecal microbial diversity) ได้แก่ ภาวะซึ่งก่อให้พิษติดเชื้อ ความรุนแรงของการติดเชื้อ การได้รับยาฆ่าเชื้อ การได้รับยาลดกรด⁶ โปรไบโอติกส์ จะไปเพิ่มความหลากหลายดังกล่าว อันจะนำไปสู่การลด การเกิดโรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ รวมไปถึงผลลัพธ์ในด้านอื่นๆของผู้ป่วยที่ดีขึ้น โดยมีกลไกดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัยถึงปัจจัยที่มีผลต่อความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ และผลลัพธ์ของ การให้โปรไบโอติกส์ (ดัดแปลงจาก Haak BW และคณะ⁷)

คำย่อ PPI, proton pump inhibitor; VAP, ventilator-associated pneumonia

9. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Literature review)

ในปัจจุบันจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ตามร่างกายของมนุษย์เป็นเรื่องที่เริ่มมีการศึกษา กันมากขึ้นในวงการแพทย์ โดยจากการศึกษาของ McDonald และคณะ¹ ที่ศึกษาจุลินทรีย์จากอุจจาระ ช่องปาก และผิวน้ำ ของผู้ป่วย วิเคราะห์พบว่าจุลินทรีย์ดังกล่าวของผู้ป่วยเหล่านี้ มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างชัดเจน เมื่อผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล 10 วัน หรือผู้ป่วยออกจากห้องผู้ป่วยวิกฤต

การศึกษาของ Lankemia และคณะ² ที่ศึกษาจุลินทรีย์ในอุจจาระของผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) พบว่า ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ มีน้อยกว่าคนปกติ ซึ่งจะนำมาสู่การติดเชื้อในโรงพยาบาลตามมาได้มาก

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมอุบัติเหตุ โดย Howard และคณะ⁶ พบว่าที่เวลา 72 ชม. หลังจากได้รับอุบัติเหตุจะมีความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ลดลง

มีความพยายามในการหาแนวทางที่จะลดโอกาสการติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยวิกฤต โดยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของโปรไบโอติกส์ โดย Manzanares และคณะ³ พบว่า เชื้อจุลินทรีย์ที่รับประทานเข้าไปนั้น จะช่วยไปปรับสภาพจุลินทรีย์ในลำไส้ของผู้ป่วย โดยการศึกษานี้เป็นการรวมรวมการศึกษาอย่างเป็นระบบ เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโปรไบโอติกส์กับผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยวิกฤต พบว่าโปรไบโอติกส์มี ความสัมพันธ์กับการลดลงของการติดเชื้อร่วมไปถึงโรคปอดอักเสบจากการใส่ท่อช่วยหายใจ

ปัจจุบัน โปรไบโอติกส์ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากทั้งในวงการสาธารณสุขและการอุตสาหกรรม ได้มี การนำโปรไบโอติกส์มาใส่ในอาหารมากมายหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบโยเกิร์ต นม หรือเครื่องดื่ม ต่างๆ เป็นต้น⁸

มีการศึกษาถึงประโยชน์ของโปรไบโอติกส์มากmany พบร้า Morrow และคณะ⁹ ได้ศึกษาผลของการให้ Lactobacillus rhamnosus GG ในคนไข้ใส่ท่อช่วยหายใจ พบร้าสามารถลดอัตราการเกิด โรคปอดอักเสบ จากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia : VAP) ได้อย่างมีนัยสำคัญ และ การศึกษาจำนวนมาก เช่น การศึกษาของ Christine และคณะ¹⁰ ได้ศึกษาผลของ โปรไบโอติกส์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อ พบร้ามีผลช่วยลดโอกาสเกิดการติดเชื้อคลอสทริเดียม ดิฟฟิซิล (*Clostridium difficile* infection) ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ได้มีการผลิตสูตรอาหารทางการแพทย์ที่มีการผสมโปรไบโอติกส์เข้าไป และมีการศึกษาของ Daniel Bunout และคณะ¹¹ โดยศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้สูตรอาหารที่มีโปรไบโอติกส์กับที่ไม่มีโปรไบโอติกส์ ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี พบร้าสูตรอาหารที่มีโปรไบโอติกส์มีผลต่อการลดการติดเชื้ออุบัติเหตุอย่างมีนัยสำคัญ

Boost optimum[®] เป็นอาหารทางการแพทย์ชนิดผง ประกอบด้วย เชื้อจุลินทรีย์คือ *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 (ST11) 1 billion cfu และอาหารของจุลินทรีย์สุขภาพ (prebiotics) ได้แก่ Fructose-oligosaccharides (FOS) และ Inulin¹² ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาอาหารสูตรนี้ ในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ Ensure[®] เป็นอาหารทางการแพทย์ชนิดผงที่ไม่มีส่วนผสมของโปรไบโอติกส์ ที่ให้สารอาหารที่ร่างกายต้องการพร้อมวิตามิน แร่ธาตุ 29 ชนิด และไขอาหาร ให้สารอาหารครบถ้วน 5 หมู ให้กรดอะมิโนจำเป็น (essential amino acids) ครบถ้วนทุกชนิด มีกรดไขมันทั้ง โอมegas 3 โอมegas 6 และโอมegas 9 สำหรับชนิดผง เสริมไขอาหารชนิดคละลายน้ำ 2 ชนิด คือ FOS และ Inulin

มีการศึกษาของ Angurana SK และคณะ¹³ โดยศึกษาผลของเชื้อจุลินทรีย์ *Lactobacillus paracasei* และเชื้อจุลินทรีย์ชนิดต่างๆในผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ พบร้ามีผลในการลดการเกิดพิษเหตุติดเชื้อและยังลดระดับ proinflammatory cytokine

สำหรับประโยชน์ของเชื้อ *Lactobacillus paracasei* หรือสูตรอาหาร Boost optimum ต่อระบบทางเดินอาหารในมนุษย์ยังไม่มีแน่ชัด แต่ได้มีการศึกษาจำนวนนวนมาก เช่น การศึกษาของ Chen YP และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาผลของน้ำดื่มเปรี้ยวที่มีส่วนประกอบของเชื้อ *Lactobacillus paracasei* ในเนื้อยื่อยื่อบุลำไส้ พบร่วมกัน เช่น การศึกษาของ Cean N และคณะ¹⁵ ที่ได้ศึกษาผลของโปรดีบีโอติกส์ ซึ่งประกอบไปด้วย *Lactobacillus spp.* หลายชนิด หนึ่งในนั้นมี *Lactobacillus paracasei* ในสัดส่วนปีก พบร่วมกับประโยชน์ช่วยลด การติดเชื้อ *Campylobacter jejuni* ในสัตว์ปีกได้ หรือการศึกษาของ Cho S และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาผลของการให้โปรดีบีโอติกส์จุลินทรีย์ *Lactobacillus paracasei* ในหนู พบร่วมกับเพิ่มปริมาณจุลินทรีย์โปรดีบีโอติกส์ชนิดต่างๆ ในลำไส้ และลดปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นโทษได้ด้วย

10. ระเบียบวิธีวิจัย (Methods)

10.1 รูปแบบการวิจัย (Study design)

การศึกษานำร่องแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled pilot study)

10.2 สถานที่ทำการวิจัย (Study setting)

หอผู้ป่วยอภิบาลอายุรกรรม (MICU) หอผู้ป่วยระบบหายใจ (RCU) และหอผู้ป่วยอายุรกรรมสามัญ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ระยะเวลาในการวิจัย ธันวาคม 2561 – มีนาคม 2564

10.3 ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยวิกฤตผู้ใหญ่ที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

10.4 ประชากรศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยวิกฤตผู้ใหญ่ที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ต้องใส่ท่อช่วยหายใจและให้อาหารทางสายยางที่รับไว้ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

10.5 เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปี

2. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) หรือช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) และเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 12 ชั่วโมง โดยยึดนิยามตามเกณฑ์วินิจฉัยปี 1991¹⁷ ดังนี้

- ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) เป็นภาวะที่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อการติดเชื้อ (Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) ร่วมกับมีอาการหรือ สังสัยว่า มีการติดเชื้อในร่างกาย โดยที่นิยามของ SIRS นั้นจะประกอบไปด้วย 2 ใน 4 ข้อดังนี้ 1. อุณหภูมิร่างกาย $> 38^{\circ}\text{C}$ หรือ $< 36^{\circ}\text{C}$ 2. อัตราการเต้นของหัวใจ >

90 ครั้งต่อนาที 3. อัตราการหายใจ > 20 ครั้งต่อนาที หรือ $\text{PaCO}_2 < 32$ ม.m.ปroat

4. เม็ดเลือดขาว $> 12,000$ หรือ $< 4,000$ เซลล์/ลบ.มม. หรือมี immature form $>$ ร้อยละ 10

- ภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) เป็นภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่มีอวัยวะทำงานล้มเหลวอย่างน้อยหนึ่งอวัยวะขึ้นไป
 - ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) เป็นภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ โดยที่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว และไม่มีสาเหตุอื่นของความดันโลหิตต่ำ วินิจฉัยโดยแพทย์เวชบัดวิกฤต

3. รับไว้ในโรงพยาบาลไม่เกิน 48 ชั่วโมง

4. ได้รับการการใส่ท่อช่วยหายใจและใส่สายยางให้อาหารในโรงพยาบาล

5. ได้รับยาปฏิชีวนะไม่เกิน 48 ชั่วโมง

6. สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้โดยไม่มีข้อห้าม

7. ผู้แทนผู้ป่วยให้ความยินยอม โดยผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย เรียงลำดับผู้มีอำนาจในการให้คำยินยอม ดังนี้

- ## 1. ອິສ່ນຮວສ

- ## 2. ຜົ່ສືບສັນດານ

- ### 3. บิ๊กมารดา

- #### 4. พื้นท้องร่วมบิดาและมารดาเดียวกัน

- ### 5. พื้นท้องร่วมบิดาหรือมารดาเดียวกัน

- ## 6. ປ່ຽນແປງ ຕາຍະ

7. องค์ป้าหน้าอา

10.6 เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- ผู้แทนและหรือผู้ป่วยไม่ให้ความยินยอม
 - ผู้ป่วยระยะสุดท้ายที่อยู่ในการรักษาแบบประคับประคอง
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะถ่ายเหลว/ถ่ายเป็นเลือด
 - ผู้ป่วยที่มีประวัติการผ่าตัดลำไส้ใหญ่
 - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์นมและถ้วนเหลือง
 - ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร
 - ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 1 สัปดาห์ก่อน หรือเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่นโรคมะเร็งหรือติดเชื้อเอชไอวี หรือผู้ป่วย neutropenia
 - ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้รวมบตร

1 - ผู้ป่วยที่เคยได้รับสูตรอาหารที่มีโปรไบโอติกส์ในช่วง 3 เดือนก่อน ซึ่งสูตรอาหารทางการแพทย์ใน
2 ปัจจุบัน ชนิดที่มีโปรไบโอติกส์ มีเพียง Boost optimum เท่านั้น

3 10.7 เกณฑ์การนำอาสาสมัครออกจากโครงการ (Subject withdrawal criteria)

- 4 - อาสาสมัคร/ผู้แทนผู้ป่วยตัดสินใจออกจากโครงการ
5 - อาสาสมัคร/ผู้แทนผู้ป่วยตัดสินใจยุติการรักษา
6 - การยุติการศึกษาโดยการตัดสินใจโดยแพทย์ผู้วิจัย เมื่ออาสาสมัครมีลักษณะไม่เข้ากับ
7 เกณฑ์การคัดเข้า คัดออกที่กำหนด อันจะทำให้เกิดความเสี่ยงต่ออาสาสมัครหรือ ความไม่
8 เที่ยงตรงของผลการศึกษา

9 10.8 เกณฑ์การหยุดทำการวิจัย (Study termination criteria)

10 พบผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับโปรไบโอติกส์¹⁸ มีดังนี้

- 11 - การติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อจุลินทรีย์จากโปรไบโอติกส์
12 - โรคลำไส้ขาดเลือด (bowel ischemia)

13 โดยถ้าหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้น จะแจ้งให้คณะกรรมการทราบภายใน 7 วัน เพื่อ¹⁹
14 พิจารณาหยุดโครงการ และหยุดโครงการชั่วคราวระหว่างรอพิจารณา

15 10.9 ขนาดตัวอย่าง

16 จากการทบทวนวรรณกรรม อ้างอิงจากการศึกษาของ Kotzampassi K และคณะ¹⁹ พบร่วมกัน
17 คำนวณ sample size แต่ละตุ๊กตาประสงค์จะได้ดังนี้

- 18 1. การเพิ่มความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ (fecal microbial diversity) จากสูตร two
19 independent means ในโปรแกรม n4 studies ver. 1.4.1 ได้ผู้ป่วย 7 รายต่อกลุ่ม รวม 14 ราย

$$n_1 = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[\sigma_1^2 + \frac{\sigma_{21}^2}{r_{22}} \right]}{\Delta^2} \quad 23$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, \Delta = \mu_1 - \mu_2 \quad 24$$

25

- 26 2. การลดการเกิดโรคปอดอักเสบ จากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia :
27 VAP) จากสูตร two independent proportion ในโปรแกรม n4 studies ver. 1.4.1 ได้ผู้ป่วย 58
28 รายต่อกลุ่ม รวม 116 ราย
- 29 3. การลดภาวะอุจจาระร่วงในโรงพยาบาล (nosocomial diarrhea)
30 จากสูตร two independent proportion ในโปรแกรม n4 studies ver. 1.4.1 ได้ผู้ป่วย 117 ราย
31 ต่อกลุ่ม รวม 234 ราย
- 32 4. การลดจำนวนวันการนอนในห้องผู้ป่วยวิกฤต
33 จากสูตร two independent means ในโปรแกรม n4 studies ver. 1.4.1 ได้ผู้ป่วย 28 รายต่อกลุ่ม
34 รวม 56 ราย

1 ซึ่งจากการคำนวณ sample size ตามวัตถุประสงค์หลัก จะได้จำนวนผู้ป่วย 14 ราย และคิดผู้ป่วย
 2 ที่อาจออกจากการ จึงขอผู้ป่วยทั้งหมด 24 ราย

3 **10.10 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (Operational definition)**

4 ตัวแปรอิสระ ได้แก่ การให้สูตรอาหารที่มีโปรไบโอติกส์ และสูตรอาหารที่ไม่มีโปรไบโอติกส์
 5 ตัวแปรตาม ได้แก่ ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในอุจจาระ การเกิดโรคปอดติดเชื้อในโรงพยาบาล
 6 ภาวะอุจจาระร่วงในโรงพยาบาล ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เกิดในโรงพยาบาล จำนวนวันการนอนในห้อง
 7 ผู้ป่วยวิกฤต จำนวนวันการนอนโรงพยาบาล จำนวนวันในการใส่ท่อช่วยหายใจ อัตราการเสียชีวิตใน
 8 โรงพยาบาล
 9 คำจำกัดความ

- 10 สูตรอาหารที่มีโปรไบโอติกส์ หมายถึง สูตรอาหารที่มีการผสมโปรไบโอติกส์ ในที่นี้มีชื่อการค้า
 11 Boost optimum ซึ่งเป็นอาหารทางการแพทย์ชนิดผง ที่มีเลขทะเบียน อ.ย 10-3-10937-1-
 12 0399 ประกอบไปด้วยสารอาหารที่ครบถ้วน เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย และ
 13 เชื้อจุลินทรีย์คือ Lactobacillus paracasei NCC 2461 (ST11)
- 14 สูตรอาหารที่ไม่มีโปรไบโอติกส์ หมายถึง สูตรอาหารที่ไม่ได้ผสมโปรไบโอติกส์ ในที่นี้มีชื่อการค้า
 15 Ensure ซึ่งเป็นอาหารทางการแพทย์ชนิดผง เช่นเดียวกัน โดยมีเลขทะเบียน อ.ย 10-3-14623-1-
 16 0094

17 โดยความแตกต่าง ระหว่างอาหารทั้งสองชนิด แสดงในตารางที่ 1

18 ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบสูตรอาหารทางการแพทย์ Boost optimum® กับ Ensure®
 19 (จาก เอกสารเผยแพร่องค์กรภัณฑ์)

	Boost optimum®	Ensure®
Energy distribution (prot.:fat:CHO)	16:35:49	16:29:55
Energy per servings (230ml) (kcal)	251	230
Energy concentration (kcal/ml)	1.09	1
Protein (g/1000kcal)	40.6 (Whey50%, Casein50%)	37 (Casein80%, Soy20%)
Carbohydrate (g/1000kcal)	129 (Maltodextrin72%, Sucrose18%, Oligofructose7%, Inulin3%)	134 (Corn syrup43%, Maltodextrin37%, Sucrose20%)

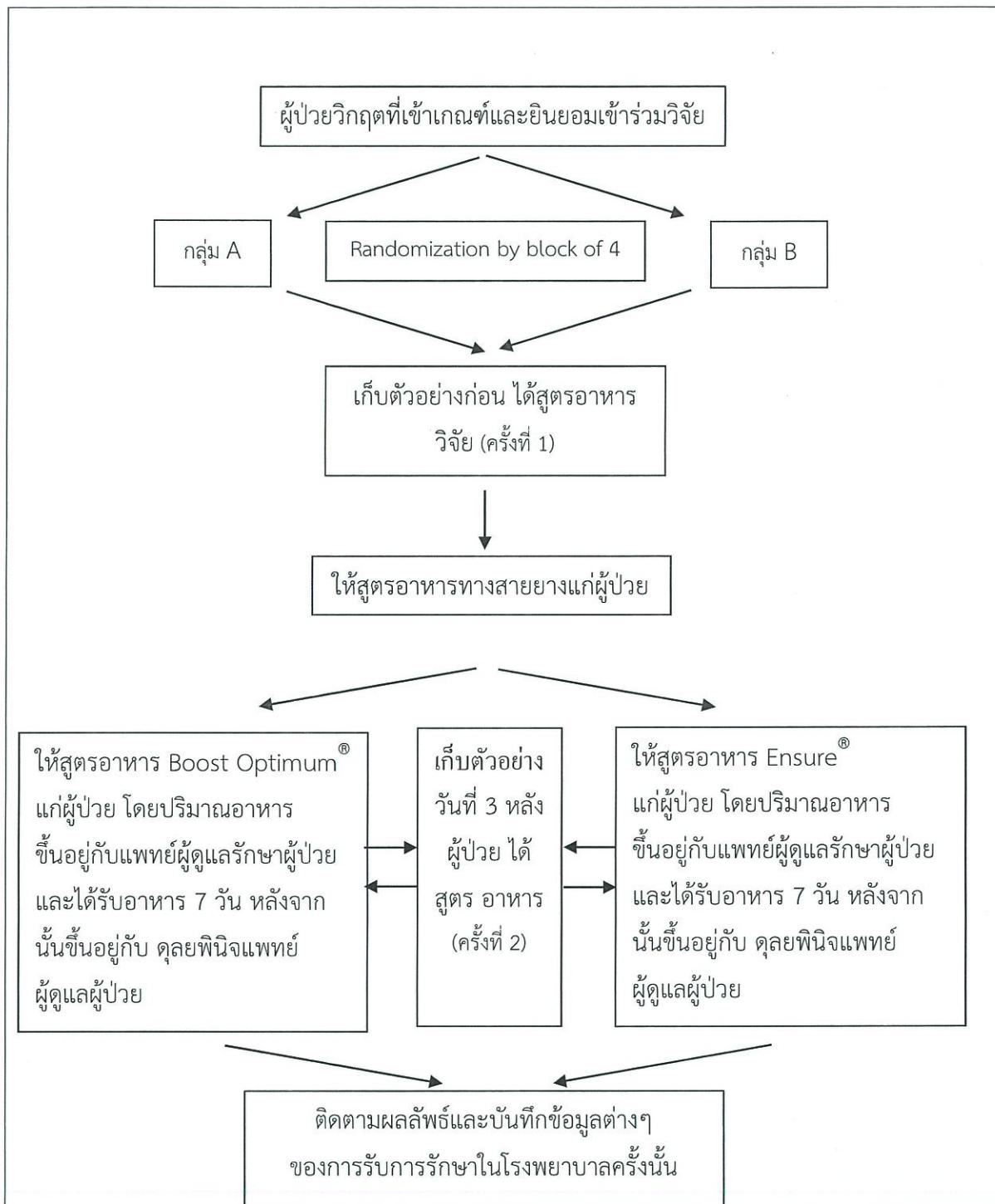
Fat (g/1000kcal)	38 (MUFA23%, PUFA8%, SFA4%)	32.7 (MUFA19%, PUFA7%, SFA3%)
Probiotic (2 servings)	1 billion cfu	no
Osmolality (mOsm/kgH ₂ O)	310	433

- 1
2 3. ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Fecal microbial diversity) สามารถวัดได้ 2 วิธี คือ¹
3 4) ความหลากหลายชนิดแอลฟ่า (Alpha-diversity) ซึ่งเป็นการวัดความหลากหลายของ
4 5) ประชากรจุลินทรีย์ ในอุจจาระของผู้ป่วยรายเดียวกัน ที่ระยะเวลาต่างกัน เช่น
5 Shannon diversity, Evenness, Richness
6 7) ความหลากหลายชนิดเบต้า (Beta-diversity) ซึ่งเป็นการวัดความหลากหลายของ
7 8) จุลินทรีย์ในอุจจาระเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม เช่น Bray-Curtis, Unweighted
8 UniFrac, Weighted UniFrac
9 4. โรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia : VAP)
10 หมายถึง การติดเชื้อปอดอักเสบ ที่เกิดหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่า 48 ชั่วโมง ตามเกณฑ์
11 ของ ATS 2005²⁰ โดยการวินิจฉัยปอดอักเสบ ได้จากເອົກະເຮົດປອດພບພາຍີສກາພໃໝ່ ລວມກັບມື
12 ໃໝ່ຂຶ້ນໃໝ່, ເສນະໜັນຫນອນນາກຂຶ້ນ, ມີເມືດເລືອດຂາວໃນເລືອດສູງຂຶ້ນ ແລະກາມມີຮະດັບອອກຊີເຈນໃນ
13 ເລືອດຕໍ່າລັງ ແລະມີກາຣຍິນຍັນໂດຍພະເຂົ້ອຂຶ້ນໃນເສນະ
14 5. ກາວະອຸຈາຮ່ວງໃນโรงพยาบาล (Nosocomial diarrhea) ພາຍໃຕ້ ກາວະທ້ອງຮ່ວງເລືຍບໍລິນ ທີ່
15 ເກີດກັບຜູ້ປ່າຍທີ່ໄມ່ເຕີມທ້ອງຮ່ວງອຢູ່ກ່ອນ ແລະຕ້ອງນອນໃນโรงพยาบาลເກີນ 3 ວັນ²¹ ໂດຍກາວະທ້ອງຮ່ວງ
16 ກລ່າວຄື່ອງ ອຸຈາຮ່ວງທີ່ໄມ່ຈັບເປັນກ້ອນ ນາກກວ່າຫຼືເຖິງເກີດກັບ 3 ຄຽງຕ້ອວນ ອຍ່າງນ້ອຍ 1 ວັນ

17 10.11 ວິທີດຳເນີນກາຣວິຈີຍ (Procedure)

- 18 - ເຂົ້າໃຈກາຣວິຈີຍ
19 - ນຳເສນອຄນະກຣມກາຣຈີຍຮຣມກາຣວິຈີຍໃນນຸ່ມ
20 - ລົງທະເບີນວິຈີຍໃນ <https://clinicaltrials.gov>
21 - ຄັດເລືອກຜູ້ປ່າຍທີ່ເຂົ້າເກັນທີ່ກາຣວິຈີຍ
22 - ອົບາຍແລະຂອຄວາມຍິນຍອມຈາກຜູ້ແທນຜູ້ປ່າຍ
23 - ແບ່ງກຸ່ມຜູ້ປ່າຍແບບສຸ່ນໃນອັຕຣາ 1: 1 ດ້ວຍວິທີ block randomization ແບ່ງໜ່ວງໜ້າ (stratified) ເປັນ 3
24 ໜ່ວງຕາມ sepsis, severe sepsis ແລະ septic shock ໂດຍໃ້ຄອມພິວເຕົກ
25 <https://www.randomizer.org/> ໃສ່ຕ້ວເລກກຸ່ມ A ແລະ B ໃນອົງສີທີ່ບົດຜົນ ເປັນໂດຍພາຍບາລ
26 ຜູ້ຂ່າຍວິຈີຍຄົນທີ່ 1 ທີ່ໄມ່ເກີຍຂ້ອງກັບກາຣຮັກຫາຜູ້ປ່າຍ ເປັນກາຣຳພຽງ (blind) ຜູ້ຮ່ວມກາຮັກຫາ ຜູ້ທີ່ດູແລ
27 ຮັກຫາ ແລະຜູ້ທີ່ປະເມີນຜົດ
28 - ກຸ່ມ A ເປັນກຸ່ມທີ່ໄດ້ຮັບໂປຣໄບໂວຕິກັບ ໃຫ້ພາຍບາລຜູ້ຂ່າຍວິຈີຍຄົນທີ່ 2 ໃຫ້ສູງຮອາຫາຣ Boost Optimum[®]

- 1 - กลุ่ม B เป็นกลุ่มที่ไม่ได้ปรับโถติกส์ให้พยาบาลผู้ช่วยวิจัยคนที่ 2 ให้สูตรอาหาร Ensure[®]
2 โดยปริมาณอาหารขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วย และได้รับอาหาร 7 วัน หลังจากนั้นขึ้นอยู่กับ ดุลย
3 พินิจแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย
- 4 - เก็บอุจจาระผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยใช้การทำ rectal swab เพื่อวิเคราะห์ gut microbe โดยการทำ
5 16s metagenomics ก่อนได้สูตรอาหารวิจัย และวันที่ 3 หลังผู้ป่วยได้สูตรอาหาร
6 โดยขั้นตอนการทำ 16s metagenomics มีดังนี้
- 7 1. DNA extraction โดยใช้ QIAamp DNA stool mini kit จากนั้นวัดความเข้มข้นของ DNA โดย
8 spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 260, ความบริสุทธิ์ของ DNA ที่ A260/280 ratio และดู
9 คุณภาพของ DNA โดย agarose gel electrophoresis
- 10 2. Illumina 16s metagenomic sequencing
- 11 - Library preparation โดยการทำ PCR ที่ช่วง V3-V4 ของ 16s DNA
- 12 - ติด adaptor
- 13 - sequencing ด้วยเครื่อง Illumina MiSeq gene sequencer
- 14 - เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลการรักษาในการนอนโรงพยาบาลครั้งนั้น โดยผู้วิจัย
15 - บันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูลวิจัย
- 16 - เปิดรหัสผู้ป่วยว่าอยู่ในกลุ่มยาจริงหรือยาหลอก
- 17 - วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย



1 รูปที่ 2 แสดงแผนภาพวิธีดำเนินการวิจัย

2 10.12 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาและการวัดผล (Study tools and outcome measurement)

- 3 1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
- 4 2. ตู้เย็น -80°C
- 5 3. Refrigerator centrifuge
- 6 4. เครื่อง PCR

1 5. Nanodrop (spectrophotometer)

2 6. Gel electrophoresis chamber

3 **10.13 การเก็บข้อมูล (Data collection)**

4 - การเก็บข้อมูล (Data collection)

5 เก็บข้อมูลการวิจัย โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล กรอกโดยผู้วิจัยที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการรักษาผู้ป่วย
6 ดังนี้

7 1. ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ได้แก่ รหัสโรงพยาบาล เพศ อายุ น้ำหนักคาดคะเน ส่วนสูง วันที่รับเข้า
8 โรงพยาบาล โรคประจำตัว

9 2. ข้อมูลของการรับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งนั้น ได้แก่ อวัยวะที่ติดเชื้อ ผลการเพาะเชื้อ ระดับ
10 ความรุนแรงของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (SOFA score) ระดับ lactate ในเลือด วันเวลาที่ได้รับ
11 อาหาร ยาต่างๆที่ได้รับ เช่น ยาฆ่าเชื้อ ยาลดกรด ยาระงับปวดหรือยาอนหลับ การเกิดโรคปอด
12 อักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะอุจจาระร่วงในโรงพยาบาล ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เกิดใน
13 โรงพยาบาล จำนวนวันการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต จำนวนวันการนอนโรงพยาบาล จำนวนวันใน
14 การใส่ท่อช่วยหายใจ

15 3. ข้อมูลปริมาณเชื้อจุลทรรศนิดต่างๆในอุจจาระ ความหลากหลายของจุลทรรศนิด alpha และ
16 beta

17 **10.14 การจัดการข้อมูล (Data management)**

18 ข้อมูลจะถูกบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล จากนั้นจะนำมาลงข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Excel และวิเคราะห์
19 ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม R

20 **10.15 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)**

21 1. ข้อมูลพื้นฐาน

22 - ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variables) นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบน
23 มาตรฐาน (Mean \pm SD) หรือ มัธยฐาน (พิสัย) [Median (IQR)]

24 - ข้อมูลตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (Discrete variables) นำเสนอในรูป จำนวน (ร้อยละ)
25 [Counts (Percentages)]

26 2. เปรียบเทียบความแตกต่างตัวแปรต่อเนื่อง โดยใช้ Student's t-test หรือ Wilcoxon rank-sum
27 test

28 3. เปรียบเทียบความแตกต่างตัวแปรไม่ต่อเนื่อง โดยใช้ Pearson's Chi-squared test หรือ
29 Fisher's exact test

30 4. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ โดยใช้ Kaplan-Meier หรือ log-rank test หรือ Cox-
31 proportional hazards regression model

32 กำหนดให้ค่า P value ที่ 0.05 เป็นระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ใช้โปรแกรมสถิติ Excel ในการบันทึกข้อมูล และโปรแกรม R ในการวิเคราะห์ข้อมูล

11. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical issues)

11.1 ความเสี่ยง/ผลข้างเคียงที่อาจเกิดต่ออาสาสมัครและชุมชน และวิธีการลดความเสี่ยง

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ จากการให้ไปรไบโอติกส์¹⁸ มีดังนี้

- การติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อจุลทรรศจากไปรไบโอติกส์
- โรคลำไส้ขาดเลือด (bowel ischemia)

อย่างไรก็ตามพบว่าโอกาสเกิดค่อนข้างน้อย และมีการให้ในผู้ป่วยวิกฤตในพ.ส.งชลансrinทร์อยู่แล้ว และถ้าหากเกิดอาการไม่เพียงประสงค์รุนแรงขึ้น จะแจ้งให้คณะกรรมการทราบภายใน 7 วัน เพื่อพิจารณา ยุติโครงการ และหยุดโครงการชั่วคราวระหว่างรอพิจารณา

11.2 การเคารพความเป็นส่วนตัวและการเก็บรักษาความลับของข้อมูลอาสาสมัคร

- ข้อมูลที่อยู่ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจะถือเป็นความลับของผู้ป่วย โดยจะไม่มีชื่อ-สกุลของผู้ป่วยอยู่ในแบบเก็บข้อมูล

11.3 ประโยชน์โดยตรงต่ออาสาสมัคร และประโยชน์ต่อหน่วยงาน ชุมชน สังคม

- ประโยชน์ต่ออาสาสมัครรายบุคคล คือ อาสาสมัครอาจจะได้หรือไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการได้ ไปรไบโอติกส์
- ประโยชน์ต่อหน่วยงานคณภาพแพทยศาสตร์ คือ มีงานวิจัยเพื่อตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารทางวิชาการ ระดับนานาชาติ และทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ในเรื่องของการให้ไปรไบโอติกส์ในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุ ติดเชื้อดีขึ้น

11.4 กระบวนการชี้แจงและขอคำยินยอมจากอาสาสมัคร (Informed consent process)

- ให้ผู้ป่วยหรือผู้แทนอ่านคำชี้แจงการเข้าโครงการ
- จะมีการขอคำยินยอมและลงนามเป็นลายลักษณ์อักษร
- กระบวนการชี้แจงและขอคำยินยอมดำเนินการโดยผู้วิจัย ที่หอผู้ป่วย โรงพยาบาลส่งชลансrinทร์ เวลาที่ใช้โดยประมาณ 1-2 ชั่วโมง

11.5 ข้อปฏิบัติเมื่ออาสาสมัครขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

อาสาสมัครสามารถตัดสินใจออกจากโครงการได้ทุกเมื่อโดยไม่ต้องระบุต่อการดูแลมาตรฐาน โดย

- ผู้วิจัยจะบันทึกการขอถอนตัวลงในแบบบันทึกข้อมูลและในเอกสารชี้แจงและขอคำยินยอม พร้อม ทั้งลงนามของทั้งสองฝ่ายและลงวันที่
- ผู้วิจัยจะสอบถามและลงบันทึกเหตุผลการถอนตัวและอาการไม่เพียงประสงค์ที่อาสาสมัครยังมีอยู่

11.6 ภารดูแลรักษากำลังจิตใจค่าใช้จ่ายแก่เจ้าหน้าที่อาสาสมัครหากเกิดยันตราฯที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

1 หากเกิดอันตรายที่เกิดจากการวิจัยนี้จะเป็นความรับผิดชอบของผู้วิจัยและคณะกรรมการแพทยศาสตร์

2 มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

3 11.7 การจ่ายค่าตอบแทนหรือค่าเสียเวลาแก่อาสาสมัคร

4 - ไม่มี

5 11.8 การเก็บตัวอย่างชีวภาพเพื่อใช้ในการศึกษาในอนาคต (ถ้ามี)

6 - ไม่มี

7 11.9 โครงการที่มีประเด็นต้องพิจารณาพิเศษอื่นๆ (ถ้ามี)

8 - ไม่มี

12. ข้อจำกัดของการวิจัยและอุปสรรคที่อาจมีและแผนการป้องกัน (Limitations and plans for mitigation)

10 - งบประมาณไม่เพียงพอ

11 - ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนเก็บตัวอย่างครึ่งที่สอง

13. ตารางเวลาการดำเนินงาน (Time table)

13 ระยะเวลาการดำเนินการ

14 ตั้งแต่วันที่ สิงหาคม 2561 ถึง มีนาคม 2564 รวมระยะเวลา 2 ปี 7 เดือน

การปฏิบัติงาน	ส.ค. 61 - ก.ย. 61	ต.ค. 61 - ก.พ. 62	ก.พ. 62 - มี.ย. 62	ก.ค. 62 - พ.ค. 63	พ.ค. 63	มิ.ย. 63- ธ.ค. 63	ม.ค. 64 - มี.ค. 64
1. คิดหัวข้อ งานวิจัย							
2. เขียนโครงร่าง งานวิจัย							
3. นำเสนอ กรรมการ จริยธรรม							
4. เก็บรวบรวม ข้อมูล - sample collection - DNA extraction							

- 16s DNA sequencing							
5. รายงาน ความก้าวหน้า							
6. วิเคราะห์ข้อมูล							
7. สรุปผล และ เรียบเรียง งานวิจัย							

1

14. งบประมาณและแหล่งทุน

2 อุปกรณ์ห้อง laboratorium สำหรับทดสอบทางชีวเคมี

3 มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

งบประมาณ	จำนวนเงิน
ค่าตอบแทน	
- พยาบาลวิชาชีพ ในการเตรียมยาไว้จ่าย ให้ยา เจาะเลือด (400 บาท/เคส x 24 เคส)	9,600 บาท
- ค่าผู้ช่วยวิจัยห้องปฏิบัติการ สำหรับสกัด DNA ในส่วนที่ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญเป็น เวลา 2 ชั่วโมงต่อ 1 sample (48 samples x 2 ชั่วโมง x 50 บาท)	4,800 บาท
ค่าส่งตรวจห้องปฏิบัติการ	
1. ค่าอุปกรณ์การเก็บสิ่งส่งตรวจ	
- ค่า rectal swab (20 บาท/container x 24 เคส x 2 ครั้ง/เคส)	960 บาท
- ค่า น้ำยาสกัด DNA (QIAamp DNA stool mini kit) (50 samples/kit) จำนวน 2 kit (10,700 บาท/kit x 2kit)	21,400 บาท
2. ค่าส่งตรวจหาลำดับเบสของดีเอ็นเอทางห้องปฏิบัติการ (16s metagenomic sequencing) ที่ 0 และ 72 ชั่วโมง (6700 บาท/sample x 24 เคส x 2 ครั้ง/เคส)	321,600 บาท
ค่าอาหาร	
- อาหาร Boost optimum® (2 กระป่อง/คน x 12 คน x 640 บาท/กระป่อง)	15,360 บาท
- อาหาร Ensure® (2 กระป่อง/คน x 12 คน x 461 บาท/กระป่อง)	11,064 บาท
รวมเป็นเงินทั้งสิ้น	384,784 บาท

4

5

15. ผลลัพธ์ของโครงการที่คาดหวัง

- 1 ผลงานตีพิมพ์ (ISI Scopus PubMed) 1 รายการ
- 2 การนำเสนอผลงานวิจัยในระดับนานาชาติ
- 3

16. เอกสารอ้างอิง

- 4 1. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, et al. Extreme Dysbiosis
5 of the Microbiome in Critical Illness. *mSphere*. 2016;1(4).
- 6 2. Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, Schultz MJ, van der Poll T, de Vos WM, et al. Critically
7 ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study.
8 *Intensive Care Med.* 2017;43(1):59-68.
- 9 3. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in
10 critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262.
- 11 4. Weng H, Li JG, Mao Z, Feng Y, Wang CY, Ren XQ, et al. Probiotics for Preventing Ventilator-
12 Associated Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients: A Meta-Analysis with Trial Sequential
13 Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:717.
- 14 5. Ruppé É, Lisboa T, Barbier F. The gut microbiota of critically ill patients: first steps in an
15 unexplored world. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(9):1561-4.
- 16 6. Howard BM, Kornblith LZ, Christie SA, Conroy AS, Nelson MF, Campion EM, et al.
17 Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after
18 severe injury. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2017;2(1).
- 19 7. Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*.
20 2017;2(2):135-43.
- 21 8. Vitko HA, Troxell JJ. Probiotics in the critical care unit: fad, fact, or fiction? *Journal of
22 Emergency and Critical Care Medicine*. 2018;2.
- 23 9. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a
24 blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1058-64.
- 25 10. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated
26 diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27-37.

- 1 11. Bunout D, Barrera G, Hirsch S, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, et al. Effects of a
2 nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly.
3 *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):348-54.
- 4 12. Nestle Health Science. Nestle Health Science 2017 [cited 2019 Febuary, 3]. Available from:
5 https://www.nestlehealthscience-th.com/brands/boost/boost-optimum?utm_campaign=2018-adwords-th_th-aging-boost&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_content=gg_brand&gclid=CjwKCAiAv9riBRANEiwA9Dqv1Tdj5K4YOGsAzisN9RyVZrE-IGs2dAsh5oEH24Ok3kD4iI9Kg2x5ehoCzBwQAvD_BwE.
- 9 13. Angurana SK, Bansal A, Singhi S, Aggarwal R, Jayashree M, Salaria M, et al. Evaluation of
10 Effect of Probiotics on Cytokine Levels in Critically Ill Children With Severe Sepsis: A Double-Blind,
11 Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2018;46(10):1656-64.
- 12 14. Chen YP, Hsu CA, Hung WT, Chen MJ. Effects of Lactobacillus paracasei 01 fermented milk
13 beverage on protection of intestinal epithelial cell in vitro. *J Sci Food Agric.* 2016;96(6):2154-60.
- 14 15. Cean A, Stef L, Simiz E, Julean C, Dumitrescu G, Vasile A, et al. Effect of human isolated
15 probiotic bacteria on preventing *Campylobacter jejuni* colonization of poultry. *Foodborne Pathog Dis.*
16 2015;12(2):122-30.
- 17 16. Cho S, Kim D, Lee Y, Kil EJ, Cho MJ, Byun SJ, et al. Probiotic Lactobacillus Paracasei
18 Expressing a Nucleic Acid-Hydrolyzing Minibody (3D8 Scfv) Enhances Probiotic Activities in Mice
19 Intestine as Revealed by Metagenomic Analyses. *Genes (Basel).* 2018;9(6).
- 20 17. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference:
21 definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit
22 Care Med.* 1992;20(6):864-74.
- 23 18. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of
24 probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):227-39.
- 25 19. Kotzampassi K, Giannarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits
26 of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically Ill trauma patients: early results of a randomized
27 controlled trial. *World J Surg.* 2006;30(10):1848-55.
- 28 20. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and
29 healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
- 30 21. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes
31 other than *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):982-9.

1

คำรับรองจากผู้วิจัยหลัก

2

ข้าพเจ้า ขอรับรองว่า

- ข้อความในโครงร่างการศึกษาและเอกสารที่เสนอทั้งหมด ถูกต้อง เป็นจริง มีได้คัดลอกผลงานของผู้อื่น
- ข้าพเจ้าจะจัดให้มีกระบวนการแสดงความยินยอมอย่างเหมาะสม และเคารพสิทธิในการตัดสินใจ ของอาสาสมัคร
- ข้าพเจ้าจะจัดให้มีกระบวนการกำกับ ตรวจสอบ และดูแลความปลอดภัยของอาสาสมัคร อย่างเต็ม ความสามารถ
- ข้าพเจ้าจะจัดให้มีกระบวนการติดตาม และจัดการข้อมูลให้มีความถูกต้องน่าเชื่อถือ หลังจากการได้รับการรับรองการพิจารณาจury ให้ดำเนินการวิจัยได้
- ข้าพเจ้าจะรายงานการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (Amendment report form: AP-016) ให้คณะกรรมการจury รับรองหรือรับทราบ ก่อนที่จะเปลี่ยนแปลงขั้นตอนการวิจัย หรือใช้เอกสารที่ยังไม่ได้รับการพิจารณา
- ข้าพเจ้าจะรายงานความก้าวหน้า (Progress report form: AP-014) ตามที่คณะกรรมการกำหนดไว้ ในเบรบรอง (อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง) นับตั้งแต่วันที่ได้รับการรับรองด้านจury
- ข้าพเจ้าจะรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงของอาสาสมัคร (SAE report form: AP-017, AP-018) ภายในกรอบเวลาที่กำหนดใน SOP version 2.0 บทที่ 11 ให้คณะกรรมการจury รับทราบ
- ข้าพเจ้าจะรายงานการไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด (Deviation report form: AP-019) หากได้ดำเนินการใดๆที่ต่างไปจากโครงร่างการศึกษาหรือเอกสารฉบับล่าสุดที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการ
- ข้าพเจ้าจะจัดทำรายงานสรุปผลการวิจัย (Final report form: AP-020) ต่อคณะกรรมการจury เมื่อเสร็จสิ้นโครงการวิจัย โดยจะดำเนินการวิจัยให้แล้วเสร็จตามกรอบเวลาที่เสนอไว้ใน โครงร่างการศึกษา ฉบับนี้

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

1 ข้าพเจ้า เข้าใจความหมายข้างต้นทุกประการและ ขอให้คำมั่นว่า จะปฏิบัติตามจรรยาวิชาชีพวิจัย อย่างดี
2 ที่สุด

3

4 ลงชื่อ..... 

5 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วีระพงศ์ วัฒนาวนิช)

6 ตำแหน่ง.....ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (แพทย์)..

7 ผู้วิจัยหลัก

8 วันที่ 8 เดือนพฤษภาคม พ.ศ.2562

9

10

11

12 Mechanism probiotics

13 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21352578>