

การศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันในการป้องกันการเพิ่มขึ้น  
ของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ  
จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก



นางสาวปัญญวีร์ ปิติสุทธิธรรม

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2560  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

The result of Curcuminoids capsules to prevent increasing of lactulose mannitol ratio  
in urine from aspirin in the healthy volunteers compared to placebo



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันในการ  
ป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคตูโลสและแมน  
นิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพ  
ดี เทียบกับยาหลอก

โดย

นางสาวปัญญาวีร์ ปิติสุทธิธรรม

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงฐนิสา พัชรตระกูล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อิศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงฐนิสา พัชรตระกูล)

..... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ยุทธชัย ลิขิตเจริญ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิงศุภมาส เชิญอักษร)

ปัญญวีร์ ปิติสุทธิธรรม : การศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคตูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก (The result of Curcuminoids capsules to prevent increasing of lactulose mannitol ratio in urine from aspirin in the healthy volunteers compared to placebo) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ.สุเทพ กลชาญวิทย์, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. พญ.ฐนิสา พืชตระกูล, หน้า.

ที่มา: จากข้อมูลระดับก่อนการวิจัยทางคลินิก แสดงถึงผลของแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก และอาจจะนำไปสู่การป้องกันการเกิดการบาดเจ็บของผิวเยื่อบุลำไส้จากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางคลินิกนั้นมียังอยู่อย่างจำกัด

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อการศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก วัดโดยวิธีอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ

วิธีการศึกษา: อาสาสมัครสุขภาพดี ทำการทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม และข้ามกลุ่ม เพื่อได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน 2000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาหลอก เป็นเวลาทั้งหมด 7 วัน และ ยาแอสไพริน 600 มิลลิกรัม หลังอาหารเช้า 1 วัน ก่อนทำการทดสอบ และ วันที่ทำการทดสอบ จากนั้นข้ามกลุ่มหลังจากเว้นระยะเวลาก่อนการทดสอบ 4 สัปดาห์ การวัดอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ทำโดยให้รับประทานแลคตูโลส 10 กรัม และแมนนิทอล 5 กรัม จากนั้น เก็บปัสสาวะทุกครั้งชั่วโมงจนครบ 6 ชั่วโมง โดยเริ่มตั้งแต่ 8 โมงเช้า โดยวัดครั้งแรกเป็นระดับอ้างอิง และ หลังรับประทานแอสไพริน โดยอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล ถูกวัดโดยวิธี high performance liquid chromatography โดยแอสไพริน ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก คือ การเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล มากกว่าหรือเท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับระดับอ้างอิง นอกจากนั้น มีการวัดระดับไซโตไคน์ interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay

ผลการศึกษา: อาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน เข้าร่วมการศึกษาตลอดการศึกษา ประกอบด้วย เพศหญิง 14 คน (70%) อายุเฉลี่ย 32.5 $\pm$ 10.7 ปี จากการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลที่ระดับอ้างอิง (ก่อนได้รับแอสไพริน) เท่ากับ 0.112  $\pm$  0.057 หลังได้รับ แอสไพริน ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล โดยมีค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น 47.48  $\pm$  90.59% ในกลุ่มยาหลอก และ 36.95 $\pm$ 84.61%, p=0.602 หลังจากได้รับแอสไพริน มีอาสาสมัคร 8 คน ในกลุ่มยาหลอก (40%) มีการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก เปรียบเทียบกับ 3 คน (15%) ในกลุ่มได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน (p=0.077) จากการวิเคราะห์ไม่พบผลของการข้ามกลุ่ม (carry over effect) และผลของช่วงเวลาต่อผลการศึกษา (period effect) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน p= 0.235 และ p=0.752 ตามลำดับ

ค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด ก่อนได้รับแอสไพริน 0.077 $\pm$  0.058 pg/mL หลังได้รับแอสไพริน ระดับ interleukin 1 beta ในเลือดในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (0.048 $\pm$ 0.006 pg/mL และ 0.059 $\pm$ 0.031pg/mL, p=0.000 ตามลำดับ) ไม่พบผลข้างเคียงหลังได้รับแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน

สรุปผล: การใช้แอสไพรินระยะสั้น สามารถเพิ่มอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ซึ่งแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก การให้แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันก่อนได้รับแอสไพริน มีแนวโน้มที่จะป้องกันการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ หลังได้รับแอสไพริน และมีความสัมพันธ์กับการมีระดับไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบที่ต่ำกว่า การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสามารถให้การป้องกันเยื่อบุลำไส้เล็กของแคปซูลสารสกัดขมิ้นชันหลังได้รับแอสไพริน

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิติ .....  
.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก .....  
.....

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม .....  
.....

# # 5974077830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS:

PANYAVEE PITISUTTITHUM: The result of Curcuminoids capsules to prevent increasing of lactulose mannitol ratio in urine from aspirin in the healthy volunteers compared to placebo. ADVISOR: PROF.SUTEP GONLACHANVIT, CO-ADVISOR: ASST. PROF.TANISA PATCHARATRAKUL, pp.

Background: Preclinical data has been shown that curcuminoid had an intestinal permeability (IP) protection effect which may prevent the injury from non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Unfortunately, the clinical data is limited.

Objective: We aim to study the effects of curcuminoid on IP evaluated by urine LMR after aspirin ingestion.

Methods: Healthy subjects were randomized to curcuminoid 2,000 mg/day (Curcuma domestica extracts, The Thai Government Pharmaceutical Organization) or placebo capsules for 7 days with aspirin 600 mg orally on day 6 and 7 then crossed over after 4-week washing period. Lactulose 10 g and mannitol 5 g were ingested and urine was collected every 30 minutes for 6 hours started from 8 AM at baseline and after last dose of aspirin. Urine LMR were measured by using high performance liquid chromatography. Aspirin induced increase IP was defined as an increase > 50% of IP after ingested aspirin compared to baseline. Serum interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), a proinflammatory cytokine, was also measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Twenty subjects (14 females, age 32.5 $\pm$ 10.7 years) completed the studies. Baseline LMR of all subjects before curcuminoid and placebo were 0.112  $\pm$  0.057. After taking aspirin, both placebo and curcuminoid group had LMR increase from baseline with the mean percentage change 47.48  $\pm$  90.59% in placebo+aspirin group vs. 36.95 $\pm$ 84.61% in curcuminoid+aspirin group, p=0.602. Eight subjects (40%) had IP increase after taking placebo+aspirin compared to three subjects (15%) in curcuminoid+aspirin group (p= 0.077). There was no significant carry over effect (p= 0.235) and period effect (p=0.752) between curcuminoid and placebo group. Baseline IL1 $\beta$  of all subjects were 0.077 $\pm$  0.058 pg/mL. After taking aspirin, the serum IL1 $\beta$  level in curcuminoid group was significantly lower than the placebo group, placebo+ aspirin 0.059 $\pm$ 0.031pg/mL vs. curcuminoid+aspirin 0.048 $\pm$ 0.006 pg/mL, p=0.000. No adverse reaction was found after curcuminoid ingestion.

Conclusions: Short term aspirin increased urine LMR which reflects increase of small intestinal permeability. Pretreatment with curcuminoid had a trend to reduce LMR changing after aspirin ingestion and associated with lower proinflammatory cytokine level. This study showed the potential mucosal protective effect of curcuminoid after aspirin ingestion.

Department: Medicine  
Field of Study: Medicine  
Academic Year: 2017

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ฐนิสา พืชตระกูล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำแนะนำ และปรึกษาเป็นอย่างดีเสมอมา

ขอขอบพระคุณผู้ปวยอาสาสมัครทุกท่านที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่ามาเข้าร่วมงานวิจัยนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

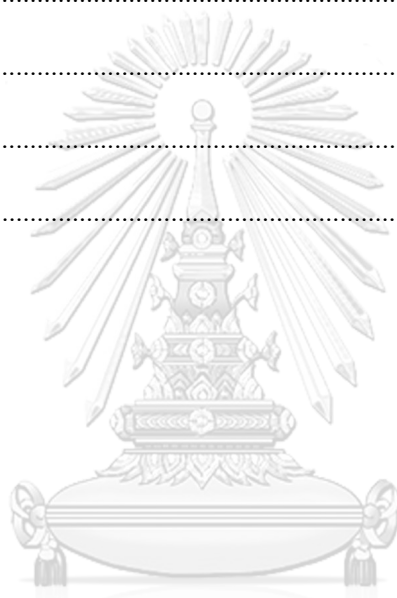


## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
สารบัญตาราง.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	2
1.4 สมมุติฐาน .....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย .....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย .....	5
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	6
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	8
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	8
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	9
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10

พยาธิกำเนิดของการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจากยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs).....	10
วิธีการประเมิน intestinal permeability.....	13
การใช้ NSAIDs และการเปลี่ยนแปลง intestinal permeability.....	16
การป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ small bowel permeability จาก NSAIDs.....	18
ข้อมูลของ curcuminoid ในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ small bowel permeability จาก NSAIDs.....	19
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	23
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	25
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	30
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	31
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	32
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	32
การวัดระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล.....	32
ระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ.....	33
เปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก หลังได้ แอสไพริน.....	35
Oro cecal transit time.....	37
ระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ช่วงเวลาในลำไส้เล็กจากoro cecal transit time..	38
เปรียบเทียบปริมาณ interleukin 1 beta ก่อน และ หลังได้ แอสไพริน.....	39
ผลข้างเคียงจากการรับประทานแลคทูโลส และ แมนนิทอล.....	42
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	45
อภิปรายผล.....	45

จุดแข็งของการวิจัย.....	51
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	51
สรุปผล .....	52
.....	53
รายการอ้างอิง .....	53
ภาคผนวก ก.....	59
ภาคผนวก ข.....	69
ภาคผนวก ค.....	72
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	77



## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย.....	3
แผนภูมิที่ 2 แสดงรูปแบบวิจัย.....	6
แผนภูมิที่ 3 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล.....	34
แผนภูมิที่ 4 กราฟแสดงระดับการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล หลังได้รับยาหลอก และ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน .....	35
แผนภูมิที่ 5 กราฟแสดงจำนวนอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของ ลำไส้เล็ก หลังได้แอสไพริน .....	36
แผนภูมิที่ 6 กราฟแสดง oro cecal transit time ที่วัดจากวิธีโดยวิธี Lactulose Hydrogen Breath Test.....	38
แผนภูมิที่ 7 กราฟแท่งแสดงค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด (pg/mL) ก่อนและ หลังได้รับแอสไพริน .....	40
แผนภูมิที่ 8 แผนภูมिवงกลม แสดงจำนวนอาสาสมัครที่ได้รับผลข้างเคียงหลังได้รับ แลคตูโลส และ แมนนิทอล .....	42
แผนภูมิที่ 9 กราฟแท่ง แสดงอาการและระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงหลังได้รับ แลคตูโลส และ แมนนิทอล .....	43
แผนภูมิที่ 10 กราฟแสดงการวัด oro cecal transit time .....	49

## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 ส่วนประกอบหลักของ curcuminoid .....	4
รูปภาพที่ 2 แสดงOro-cecal transit time โดยวิธี Lactulose Hydrogen Breath Test.....	5
รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการเกิดการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจากยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ .....	11
รูปภาพที่ 4 แสดงหลักการวัด อัตราส่วนระดับแลคตูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ .....	13
รูปภาพที่ 5 แสดงhigh performance liquid chromatography chromatogram ของ lactulose และ mannitol .....	16
รูปภาพที่ 6 เปรียบเทียบค่า LMR ระหว่างอาสาสมัครที่ได้รับแอสไพริน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก....	18
รูปภาพที่ 7 แสดงผลของ curcumin ต่อ hydrogen peroxide ทำให้เกิดการลดลงของ trans epithelial electrical resistance (TEER).....	20
รูปภาพที่ 8 แสดงเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย และออกจากการวิจัย.....	25
รูปภาพที่ 9 แสดงขั้นตอนการศึกษา .....	26
รูปภาพที่ 10 แสดงการวิเคราะห์ด้วย high performance liquid chromatography (HPLC) .....	28
รูปภาพที่ 11 แสดงกราฟของแลคตูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ วัดโดยHPLC .....	32
รูปภาพที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด กับ ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล ใน กลุ่มcurcuminoid เทียบกับยาหลอก .....	41
รูปภาพที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับ interleukin 1 beta ในเลือด ในกลุ่มcurcuminoid เทียบกับยาหลอก กับ ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การ เปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล ในกลุ่มcurcuminoid เทียบกับยา หลอก .....	41
รูปภาพที่ 14 แสดงการบาดเจ็บของลำไส้เล็ก และ การแสดงออกของระดับ interleukin 1 beta..	50

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขับออกของprobe .....	14
ตารางที่ 2 แสดงsugar probesชนิดต่างกับตำแหน่งที่ใช้ในการดูดซึม .....	15
ตารางที่ 3 แสดงผลในการป้องกัน การบาดเจ็บของเยื่อบุจาก hydrogen peroxide.....	20
ตารางที่ 4 แสดงขั้นตอนการทดสอบแลคตูโลส และ แมนนิทอล ในปัสสาวะ .....	27
ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณแลคตูโลส แมนนิทอล และ ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลค ตูโลส และแมนนิทอล .....	33
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก หลังได้รับแอสไพริน.....	36
ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า oro cecal transit time.....	37
ตารางที่ 8 ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล เมื่อใช้เวลาคำนวนจาก oro cecal transit time วัดโดย lactulose hydrogen breath test เพื่อใช้ค่า LMR ในช่วงเวลาที่ อยู่ในลำไส้เล็กเท่านั้น .....	38
ตารางที่ 9 การเปรียบเทียบความสัมพันธ์ ระหว่าง ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และ แมนนิทอล 6 ชั่วโมง กับ ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล วัดโดยใช้เวลา oro cecal transit time.....	39
ตารางที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด (pg/mL) ก่อนและหลังได้รับ แอสไพริน .....	40
ตารางที่ 11 แสดงผลข้างเคียงหลังได้รับ แลคตูโลส และ แมนนิทอล .....	44
ตารางที่ 12 แสดงการศึกษาการรับประทานแอสไพรินทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึม ผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability ) วัดโดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และ แมนนิทอลในปัสสาวะ (LMR).....	46
ตารางที่ 13 แสดงการศึกษาการรับประทานยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ชนิดที่ แตกต่างกัน ทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability ) วัดโดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ (LMR) .....	46

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ในปัจจุบันการใช้ Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) มีการใช้อย่างแพร่หลาย ในหลากหลายข้อบ่งชี้ เช่นโรคข้ออักเสบ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากประโยชน์ ในแง่การลดการอักเสบ แก้ปวด และ ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด (1) โดย NSAIDs ออกฤทธิ์ ผ่านทางการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ที่มีหน้าที่ใน การสร้างสาร prostaglandin COX มีสอง isoforms ได้แก่ constitutively expressed COX-1 และ inducible COX-2 โดย COX-1 พบในเนื้อเยื่อหลากหลายชนิด รวมถึงลำไส้เล็ก มีบทบาทสำคัญต่อการป้องกัน และซ่อมแซม เยื่อบุผิวทางเดินอาหาร ส่วน COX-2 จะไม่มีการแสดงออก หรือ มีระดับเพียงเล็กน้อย เมื่ออยู่ในภาวะปกติ แต่มีบทบาทเมื่อมีภาวะการอักเสบ โดยถูกกระตุ้นผ่านทาง cytokines, endotoxins, tumor promoters และ growth factors เพื่อตอบสนองต่อการบาดเจ็บ (2) จากการยับยั้งกลไกดังกล่าวทำให้ NSAIDs มีผลข้างเคียงต่อเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร ทำให้เกิด แผลในทางเดินอาหาร นำไปสู่ผลแทรกซ้อนได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้ทะลุ หรือ ปัญหาที่เรื้อรังเช่น ภาวะซีดจากการขาดเหล็ก (1)

ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ เป็นการศึกษาลงถึงผลข้างเคียงจากNSAIDs ในส่วนของกระเพาะอาหาร สำหรับการศึกษานี้ของลำไส้เล็กมีการศึกษา และได้รับความสนใจหลังจากที่มีการพัฒนา capsule endoscope และ double-balloon endoscope จากเทคนิคดังกล่าวทำให้พบว่า รอยโรคในลำไส้เล็ก (NSAIDs induced enteropathy) สามารถเกิดได้ในลำไส้เล็กทั้งหมดไม่เพียงแต่ เฉพาะส่วนต้นเท่านั้น (3)

จากการศึกษาในอาสาสมัคร ที่ได้รับยา slow-release diclofenac 75 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ 68% มีความผิดปกติของผนังเยื่อบุลำไส้ จากการตรวจด้วยวิธี capsule endoscopy โดย 40% พบเป็นรอยแตกของเยื่อบุผิวลำไส้ (mucosal breaks) นอกจากนี้ใน Japanese Study Group for Double-Balloon Endoscopy (JSG- DBE) ฐานข้อมูลในช่วง 2 ปี ใน ปีค.ศ. 2004 ถึง 2005 พบ non-specific mucosal breaks ในผู้ป่วย 31 คนจากกลุ่มNSAIDs (51%) และ 29 คนในกลุ่ม control (5%,  $p < 0.0001$ ) (2) ส่วนภาวะซีดจากการขาดเหล็กพบได้ 41% ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis)ที่รับประทานยา NSAIDs (4)

จากการศึกษาก่อนหน้า พบว่าหนึ่งในกลไกการเกิดโรคจาก NSAIDs-Induced enteropathy คือ การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีใน enterocyte และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อบุลำไส้ สารที่อยู่ในลำไส้ เช่น bile acids, bacterial

degradation products, acid, pepsin สามารถผ่านเยื่อผนังลำไส้เล็ก และนำมาซึ่งการอักเสบตามมา (5-7)

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการป้องกันและรักษา ภาวะ NSAIDs-Induced enteropathy ยกเว้น prostaglandin analogs ได้แก่ misoprostol (prostaglandin E1 analog) (8-10) แต่ยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงได้แก่ อาการท้องเสีย และปวดท้อง ทำให้เป็นอุปสรรคสำคัญในการใช้ยาดังกล่าวในระยะยาว การหาวิธีใหม่ในการป้องกันการเกิด NSAIDs-Induced Enteropathy จึงเป็นสิ่งจำเป็น

Curcumin เป็นส่วนประกอบใน turmeric rhizome (Curcumin longa) เป็นสมุนไพรที่มีการใช้มายาวนานเพื่อรักษาอาการปวดท้อง ท้องอืด จากการศึกษาพบว่า curcumin มีผลในแง่ Anti-inflammatory และผลต่อ gut permeability โดยจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า curcumin สามารถป้องกันภาวะ oxidative stress ที่จะทำให้เกิดการเสียหายของเซลล์เยื่อผิวทางเดินอาหารของมนุษย์โดยผ่านทางกรกระตุ้น heme oxygenase 1 จากการศึกษาดังกล่าว curcumin จึงมีบทบาทในการ การศึกษาถึงกลไก และโมเลกุลของยา แต่การศึกษาทางคลินิกยังมีข้อมูล จำกัด (11)

## 1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Question)

ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน สามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก ได้หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน สามารถลดระดับ IL-1 $\beta$  ในเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาแอสไพริน เทียบกับยาหลอก

ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน สามารถป้องกันอาการทางระบบทางเดินอาหารหลังได้รับยาแอสไพรินได้หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

การศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก



วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective)

เพื่อศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันในการลดระดับ IL-1 $\beta$  ในเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ ยาแอสไพริน

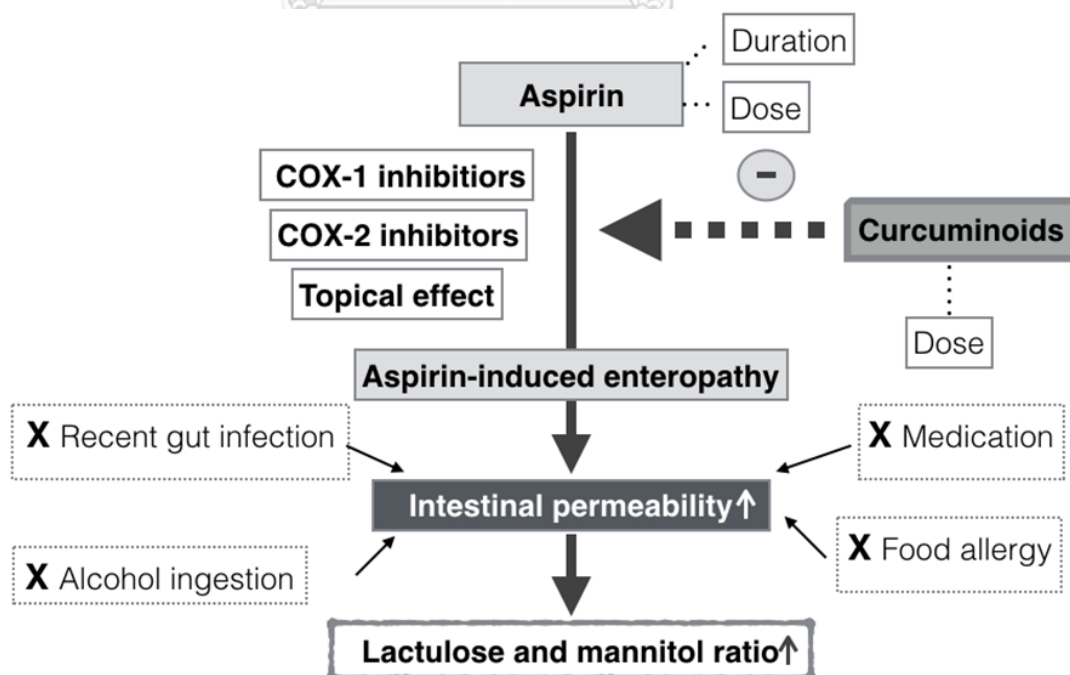
เพื่อศึกษาผล ของ ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ในการลดอาการทางระบบทางเดินอาหารหลังใช้ร่วมกับยาแอสไพริน

เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของ ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน

#### 1.4 สมมุติฐาน

ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน สามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคตูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ ซึ่งแสดงถึงการป้องกันการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของลำไส้เล็ก (intestinal permeability) จากยาแอสไพริน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และสามารถลดระดับ IL-1 $\beta$  ในเลือด เมื่อเทียบกับยาหลอก

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

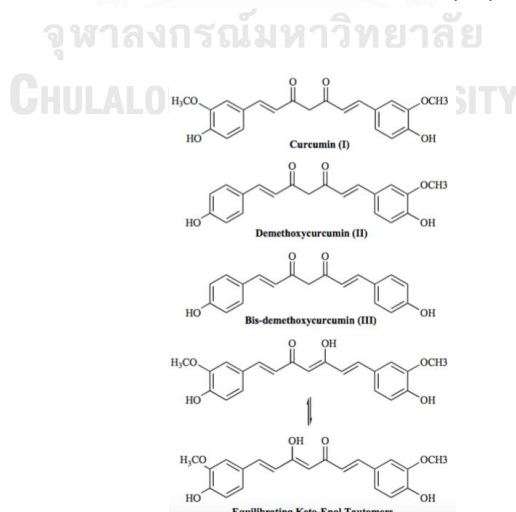
## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

อาสาสมัคร รับประทานอาหารลักษณะเดิม ระหว่างทำการศึกษา และ ไม่รับประทานอาหารที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบเช่น ผัดขมิ้น, ข้าวผัดสับปะรด,คั่วกลิ้ง, หมูสะเต๊ะ, ข้าวซอย รวมถึงไม่มีประวัติการรับประทานยา วิตามิน อาหารเสริม ในช่วงเวลา 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

## 1.7 คำนียามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครสุขภาพดี คือ กลุ่มคนที่ไม่มียโรคประจำตัว และ ทำแบบสอบถามเพื่อคัดแยกคนที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารออก รวมถึงประวัติ การติดเชื้อในทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย ในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา

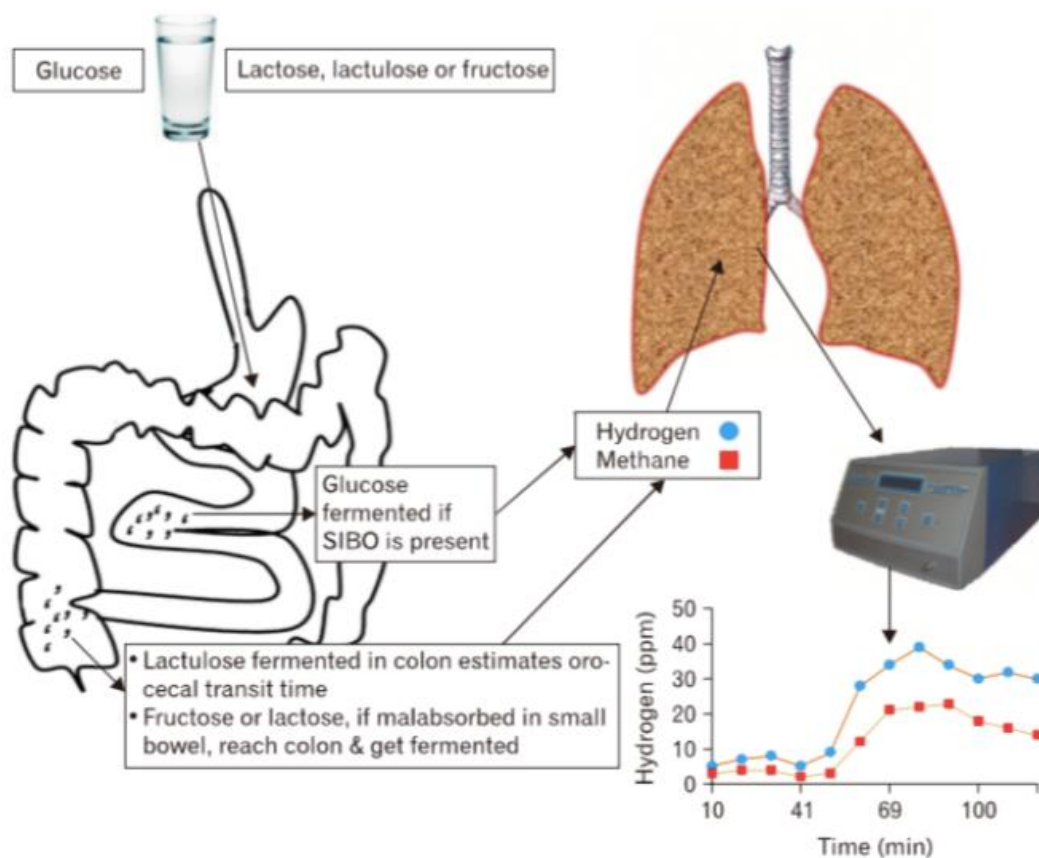
Curcuminoids สารที่ออกฤทธิ์ใน turmeric เรียกว่า curcuminoids โดยส่วนประกอบหลักของ curcuminoid คือ curcumin (diferuloyl methane) ที่มีส่วนประกอบ 90% ของ curcuminoid ตามมาด้วย demethoxycurcumin และ bisdemethoxycurcumin โดยในการศึกษาใช้คำว่า curcuminoids แทน GPO CURMIN Capsules ผลิตโดย Thai Government Pharmaceutical Organization (GPO) โดย C. domestica (Common Name) (Botanical Name : Curcuma Longa) ถูกบดเป็นผง และ turmeric powder ถูกสกัดโดย ethanol และ evaporated ที่ความดันต่ำ เพื่อให้ได้ ethanolic extracts ที่ประกอบด้วย oil และ curcuminoids. โดยส่วนของ oil จะถูก นำออกไปจนเหลือแต่ curcuminoids extracts โดยแต่ละ แคปซูลจะมี C. domestica extracts ประกอบด้วย curcuminoids 250 มก. (35)



รูปภาพที่ 1 ส่วนประกอบหลักของ curcuminoid

ดัดแปลงจาก Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). J Altern Complement Med 2003;9:161-168.

Oro-cecal transit time โดยวิธี Lactulose Hydrogen Breath Test คือ ระยะเวลา ระหว่างเริ่มรับประทาน lactulose มีการเพิ่มของ hydrogen ในลมหายใจ มากกว่า 20 ppm (12)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปภาพที่ 2 แสดงOro-cecal transit time โดยวิธี Lactulose Hydrogen Breath Test

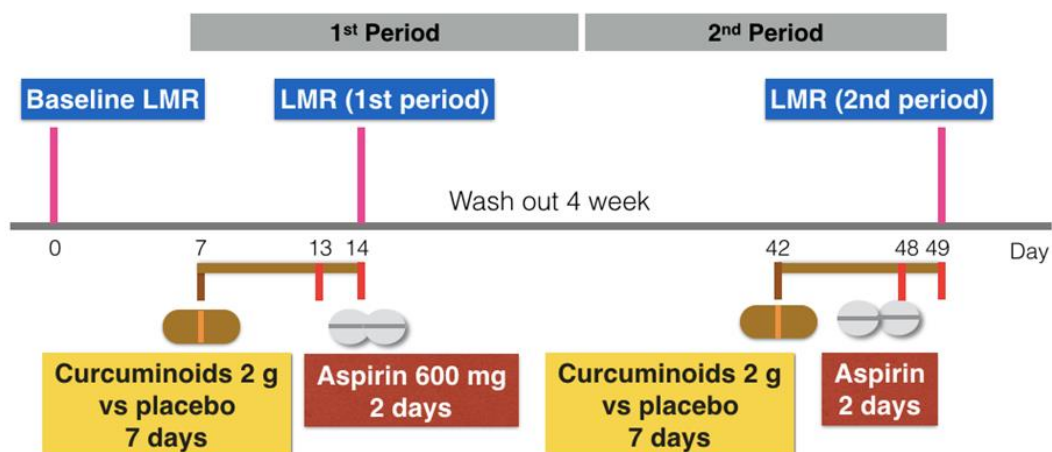
อ้างอิงมาจาก Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. J

Neurogastroenterol Motil. 2011;17(3):312-7.

### 1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยทดลองแบบสุ่ม, มีกลุ่มควบคุม และ ข้ามกลุ่ม (prospective, randomized, double blinded, placebo-controlled, cross-over study)

แผนภูมิที่ 2 แสดงรูปแบบวิจัย



### 1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. อาสาสมัครที่ตรงกับ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ อาสาสมัครสุขภาพดี อายุระหว่าง 20-60 ปี ทำแบบสอบถามเพื่อคัดคนที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารออก รวมถึง ประวัติ การติดเชื้อในทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสียในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา อาสาสมัครสุขภาพดีที่มีคุณสมบัติตรงเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูล รายละเอียดของโครงการวิจัยโดย แพทย์ผู้ทำวิจัยอธิบาย ข้อมูลให้กับอาสาสมัคร แจกเอกสารข้อมูล และแบบขอความยินยอมให้อาสาสมัครนำกลับไปพิจารณา ก่อนตัดสินใจ และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน ต้องลงชื่อให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ก่อนเริ่ม ทำการศึกษาวิจัย

2. จากนั้นสุ่มระหว่าง Curcuminoids 2000 มก (250 มก/เม็ด) 500 มก วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน กับ ยาหลอกโดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย (simple randomization) โดยให้รับประทานเป็นระยะ เวลา 1 สัปดาห์ โดยมีการเจาะเลือดวัดระดับ IL-1 $\beta$  และตรวจปัสสาวะ เพื่อวัดปริมาณ lactulose และmannitol เป็นพื้นฐาน

3. หลังจากนั้น 1 วันก่อนการทดสอบ อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับ aspirin 600 มก และได้รับอีกครั้งในช่วงเช้าวันที่ทำการทดสอบ

4. วันที่ทำการทดสอบ อาสาสมัครจะได้รับน้ำ 100 มล หลังจากนั้น อีก30 นาที จะได้รับ aspirin 600 มก ตามด้วยน้ำ 100 มล หนึ่งชั่วโมงต่อมาได้รับ lactulose (Berlin Pharm, HEPALAC) 10 กรัม และ mannitol 5 กรัม (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) ละลายในน้ำ 100 มล ตามด้วยน้ำ อีก 300 มล เก็บปัสสาวะทุกชั่วโมง จนครบ6 ชั่วโมง ทำการตรวจ Hydrogen breath test ทุกครึ่งชั่วโมง โดยระหว่างการศึกษานี้ไม่ได้รับประทานอาหาร แต่สามารถดื่มน้ำได้ 200 มล หลังจากผ่านไปแล้ว 3 ชั่วโมง และ เจาะเลือดวัดระดับ IL-1 $\beta$

5. นำปัสสาวะวิเคราะห์ด้วย high performance liquid chromatography (HPLC)

6. การวัดระดับ IL-1 $\beta$  ถูกวัดด้วยวิธี ELISA

7. หลังจากนั้น เว้นช่วงการศึกษา 4 สัปดาห์ แล้ว crossover ตามขั้นตอนที่2-6

### 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

1. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการ วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลที่ครบถ้วน จนเข้าใจเป็นอย่างดี สามารถตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย อย่างอิสระ ภายในสถานที่ที่มีความเป็นส่วนตัว

2. อาสาสมัครสามารถซักถามรายละเอียดโครงการวิจัยทั้งหมด ก่อนตัดสินใจ

3. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการลงนามในใบรับทราบและยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) ทุกคน

4. อาสาสมัครมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่มีเงื่อนไข และจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาต่อไปของอาสาสมัคร

หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)

1. ในกรณีที่อาสาสมัครมีอาการผิดปกติ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย สามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง และผู้ทำวิจัยจะรับผิดชอบดูแลอาการผิดปกติ รวมถึงค่าใช้จ่ายในการดูแลอาการผิดปกติทั้งหมด ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
2. ในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีข้อมูลที่ชี้ตัวตนของผู้เข้าร่วมโครงการได้
3. ข้อมูลต่างๆ ที่ได้รับและบ่งบอกถึงตัวผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ถือเป็นความลับห้ามเปิดเผยจะเปิดเผยได้เฉพาะกรณีได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น จะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพิ่มเติมหลังจากที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยยกเลิกการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวและสามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยได้

หลักความยุติธรรม(Justice)

การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยง และผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา

### 1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยนี้ต้องให้ผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน รับประทานที่บ้าน ทำให้มีโอกาสมีจะไม่ได้รับประทานยาจริง แต่ทางทีมผู้วิจัยได้แก้ไขปัญหาดังกล่าว โดยมีผู้ช่วยวิจัย ช่วยโทรสอบถาม และ มีการจดบันทึกการรับประทานในแต่ละครั้ง

ปัจจัยภายนอกอาจมีผลกระทบต่อการวัดระดับ แลคทูโลสและแมนนิทอล เช่น สารที่มีปนเปื้อนในปัสสาวะ ทำให้การวัดระดับแลคทูโลสและแมนนิทอล ทำให้ไม่แม่นยำ แก้ไขโดยใช้ตัวกรอง เพิ่ม เกิดที่จะวัดระดับสาร

เนื่องจากการศึกษาเป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี การนำไปใช้ใน ประชากรทั่วไป และการแปลผลในแง่ความสำคัญในทางคลินิก เป็นข้อจำกัดของการศึกษา

### 1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

เป็นการพิสูจน์สมมุติฐาน ว่า curcumin สามารถป้องกันเปลี่ยนแปลงของ small bowel permeability ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการเกิด NSAIDs-Induced enteropathy เป็นพื้นฐานในการนำไปสู่การศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น และสามารถนำไปต่อยอดเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ curcumin ในการป้องกัน NSAIDs induced enteropathy ทางคลินิกต่อไป

### 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยนี้ต้องอาศัยความร่วมมือและความมีวินัยของอาสาสมัครอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ตั้งแต่การรับประทานยา ในแต่ละครั้ง รวมถึง และการที่ไม่มีขาดการนัด เนื่องจากมีระยะห่างระว่างการเก็บข้อมูล แต่ละครั้ง เป็นเวลาหลายสัปดาห์ ทีมผู้วิจัย มีการโทรศัพท์ ติดตามแจ้งเตือนการรับประทานยา และแจ้งวันที่ต้องมาติดตามในแต่ละครั้ง การมีสิ่งแปลกปลอม ปนเปื้อนในปัสสาวะจะทำให้ค่าที่วัดได้ไม่แม่นยำ การชักประวัติแยกโรคทางเดินปัสสาวะ และการมีประจำเดือน จะช่วยลดอุปสรรคดังกล่าว



## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

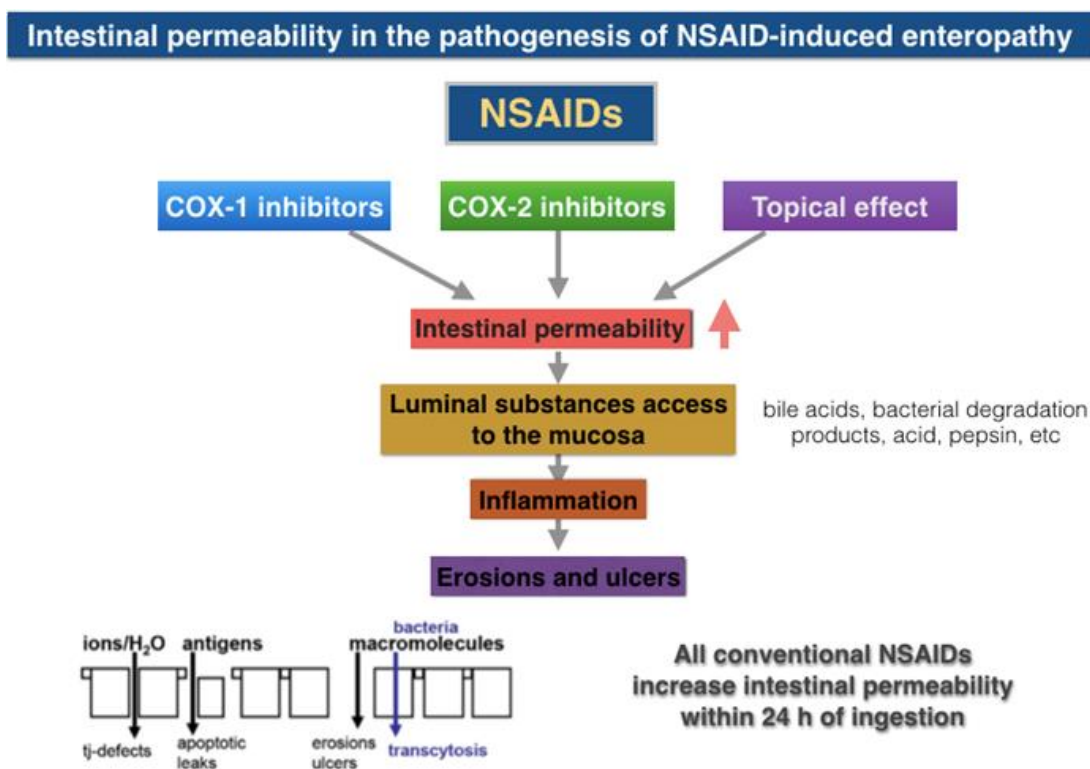
### พยาธิกำเนิดของการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจากยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)

กลไกการเกิดการบาดเจ็บต่อเยื่อพิวลำไส้เล็กจาก NSAIDs เกิดจากหลายกลไก กลไกแรกเกิดจากการยับยั้ง COX ทำให้มีการลดลงของ prostaglandin bicarbonate และการสร้าง mucous ทำให้การลดลงของการไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงเยื่อพิว ทำให้มีการบกพร่องของกลไกการป้องกัน และซ่อมแซมของผนังเยื่อลำไส้ เมื่อมีการบาดเจ็บของพิวเยื่อลำไส้ นำมาสู่การสะสมของ neutrophil และทำให้เกิด microvascular stasis และ ischemia จากการหลั่งของสาร free radical(12) กลไกที่สอง เกิดจาก topical effect โดยตรงทำให้เกิดการทำลายเซลล์ เยื่อพิวทำให้สารใน lumen สามารถผ่านได้และทำให้เกิดการทำลายเยื่อพิวเพิ่มเติม โดย NSAIDs ส่วนใหญ่เป็น weak organic acids ในภาวะที่เป็นกรด เช่นในกระเพาะอาหาร NSAIDs จะถูกเปลี่ยนให้ lipid-soluble nonionized acids มากขึ้น ทำให้สามารถผ่านไปในเยื่อพิวได้ ภายใน 6 ชม. ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของ mitochondria ซึ่งเกิดจาก NSAIDs-induced uncoupling of oxidative phosphorylation ทำให้เกิดการลดลงของ adenosine triphosphate (ATP) และเสียการควบคุมของ intracellular tight junctions ซึ่งถูกควบคุมโดย ATP-dependent cytoskeleton function โดยการเพิ่มของ permeability ส่วนหนึ่งเกิดจากการ efflux of calcium และ protons จาก mitochondria of the energy-depleted gut cells ทำให้เกิด oxygen free radicals ตามมา (2)

โดยรวมจากทั้งสองกลไกที่กล่าวมา จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีต่อเซลล์เยื่อพิวทางเดินอาหาร และทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ intestinal permeability ทำให้สารที่อยู่ในลำไส้ เช่น bile acids, bacterial degradation products, acid, pepsin เป็นต้น สามารถผ่านเซลล์เยื่อพิวลำไส้ และนำไปสู่การอักเสบ และเกิดแผลในทางเดินอาหารตามมา (6)



รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการเกิดการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจากยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์



ปรับปรุงจาก Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:23-29 (6)

CHULALONGKORN UNIVERSITY

นอกจากกลไกการเกิดการบาดเจ็บต่อเยื่อผิวลำไส้เล็กจาก NSAIDs ดังที่กล่าวมาในข้างต้น มีการศึกษาพบว่า cytokine เป็นสารที่ทำให้ tight junction เสียหน้าที่ และนำสู่กลไกการเกิดโรคที่มีการอักเสบในระบบทางเดินอาหาร (13) โดย Proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  พบว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในโรค inflammatory bowel disease (IBD) และถูกแสดงให้เห็นว่าเป็นสาเหตุของการเพิ่ม intestinal epithelial TJ permeability (14, 15) สำหรับการบาดเจ็บต่อเยื่อผิวลำไส้เล็กจาก NSAIDs ทำให้เกิดการสร้าง TNF- $\alpha$  ในลำไส้เล็ก (local TNF- $\alpha$ ) (16) แต่การรายงานต่อมาพบว่า TNF- $\alpha$  ไม่ได้มีบทบาทสำคัญ ในการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจาก NSAIDs เนื่องจากการยับยั้งการหลั่ง ของ TNF- $\alpha$  โดย thalidomide หรือ antibody ต่อ TNF- $\alpha$

ไม่พบว่า สามารถป้องกันบาดเจ็บของลำไส้เล็กจาก indomethacin (17) ดังนั้น จึงยังเป็นข้อโต้แย้งว่า TNF- $\alpha$  เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ NSAID-induced enteropathy

จากการศึกษาของ Watanabe ในปี 2008 พบว่า NSAIDs ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ intestinal permeability จึงทำให้แบคทีเรีย ในลำไส้ ผ่านเข้าเยื่อผนังลำไส้เล็ก กระตุ้น cytokines ได้แก่ tumor necrosis factor- $\alpha$  และ interleukins (ILs) ในลำไส้เล็ก ผ่านกลไก Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent และนำมาสู่แผลในลำไส้เล็ก (43) TLR4 เป็น receptor สำหรับ lipopolysaccharide(LPS) ซึ่งเป็นผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียชนิด แกรมลบ TLR4 protein ประกอบด้วย extracellular leucine-rich repeat domain และ an intracellular Toll/interleukin-1 (IL-1) receptor signaling domain ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นด้วย LPS TLR4 จะส่งสัญญาณผ่าน accessory protein MyD88 เพื่อกระตุ้น nuclear factor- $\kappa$ B pathway ซึ่งเป็นตัวควบคุมที่สำคัญของ pro-inflammatory genes ได้แก่ cytokines tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) และ IL-1 $\beta$  (18)

สำหรับ Proinflammatory cytokines อื่นๆ พบว่า interleukin 1 (IL-1) เป็น proinflammatory cytokine ที่มีบทบาทในการอักเสบของลำไส้ ในหลายโรคทางระบบเดินอาหาร เช่น NSAID associated enteropathy และ irritable bowel syndrome (13, 19)

IL-1 ประกอบด้วย IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  และ IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) IL-1 $\alpha$  อยู่ใน cytosol หรือจับกับ cell membrane และไม่หลั่งออกมา จะตรวจไม่พบเลือด และ inflammatory fluids ในทางตรงข้าม IL-1 $\beta$  หลั่งออกมาใน interstitial fluid และในเลือดในช่วงที่มีการอักเสบ

นอกจากนี้ การศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับ indomethacin ทำให้เกิดการบาดเจ็บของลำไส้เล็ก มีการวัดระดับ Myeloperoxidase (MPO) activity จากเนื้อเยื่อผนังลำไส้เล็ก ซึ่งเป็นตัวบ่งถึงการสะสมของ neutrophil พบว่า MPO activity เพิ่มขึ้น ในลักษณะ ที่สัมพันธ์กับเวลาที่ผ่านไป หลังจากได้รับ Indomethacin และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ mRNA levels ของ TNF- $\alpha$  ในลำไส้เล็ก 4.6 เท่าที่ 6 ชม และ 6.8 เท่าที่ 24 ชม (18)

การศึกษาต่อมาในปี 2014 โดยวิธี Capsule endoscopy ในผู้ป่วย 95 คน ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ และได้รับ NSAIDs มากกว่า 3 เดือน ให้กลุ่มที่ได้รับ anti-TNF therapy สามารถป้องกันการเกิดการบาดเจ็บของลำไส้เล็ก โดยพบว่ามี OR 0.23 ในการเกิดการบาดเจ็บของลำไส้เล็กแบบรุนแรง (95% CI 0.09 to 0.65) (20)

สำหรับการศึกษาเรื่อง IL-1 $\beta$  ใน NSAID-induced enteropathy พบว่ามีการบาดเจ็บของเยื่อลำไส้เล็ก 3 ชม หลังได้รับ indomethacin จากนั้น ตรวจระดับ mRNA IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  มีการเพิ่มขึ้นอย่างนัยสำคัญที่ 6 ชั่วโมง หลังได้รับ indomethacin ส่วนระดับความเข้มข้นของโปรตีน

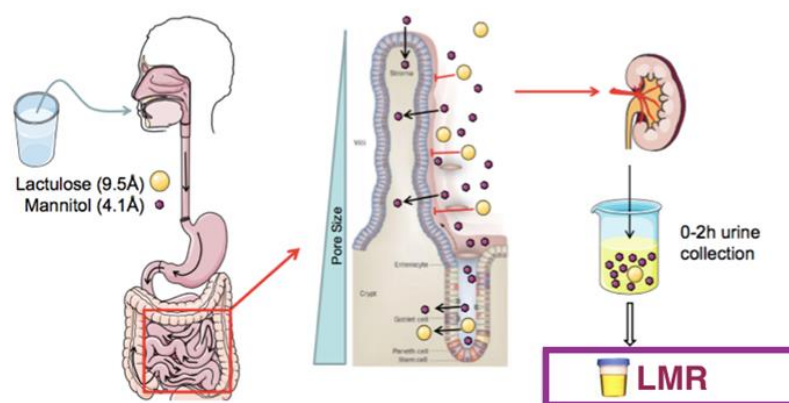
ของ IL-1 $\beta$  เพิ่มขึ้นเมื่อ 3 ชม และ ลดลงสู่ baseline ใน 24 ชั่วโมง โดยเมื่อยับยั้ง IL-1 $\beta$  โดยใช้ neutralizing antibodies สามารถลดการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจาก indomethacin ในขณะที่ การให้ IL-1 $\beta$  จะเสริมให้ การบาดเจ็บแย่ลง (21)

### วิธีการประเมิน intestinal permeability

ในผู้ป่วยนั้น มักใช้การรับประทาน probe molecules ที่ไม่มีการmetabolized และสามารถขับออกได้ทางปัสสาวะ โดยบริเวณของtip ของ villus จะมีรูขนาดเล็กปริมาณมาก small pore ( 6 Å) ในขณะที่บริเวณ crypts มีรูขนาดใหญ่กว่า larger pores (50-60 Å) มีปริมาณที่น้อยกว่า ส่วนบริเวณของฐานของ villus (base of the villus) จะมีรูขนาดกลาง intermediate size (10-15 Å) pores โดย probes ที่ใช้วัด intestinal permeability มีลักษณะที่ละลายน้ำได้ จึงไม่สามารถที่จะผ่าน ชั้นไขมันของ cell membrane ของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ จึงผ่านทาง paracellular โดยผ่าน tight junctions probes ขนาดเล็กสามารถผ่านทาง รูขนาดเล็ก ที่บริเวณ villous tips สำหรับ probe ขนาด ใหญ่ ผ่านทางรูที่บริเวณ crypt base ที่มีปริมาณน้อยกว่า ถ้ามีความผิดปกติของ paracellular transport probe จะสามารถผ่านได้มากขึ้น และสามารถวัดปริมาณในปัสสาวะได้เพิ่มขึ้น แสดงถึงintestinal permeability ที่เปลี่ยนแปลง (22)

รูปภาพที่ 4 แสดงหลักการวัด อัตราส่วนระดับแลคตูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ

#### Intestinal permeability by lactulose and mannitol ratio



normally low, but augmented in inflammatory states.  
The healthy gut absorbs <1% of the ingested dose of lactulose

Aspirin increases the ratio of absorbance of large to small molecular probes

ปรับปรุงจาก Mishra A, Makharia GK. Techniques of Functional and Motility Test: How to Perform and Interpret Intestinal Permeability. J Neurogastroenterol Motil 2012;18:443-447(22).

นอกจากนี้ เพื่อกำจัดปัจจัยทางด้าน non-mucosal factors เช่น gastric emptying, intestinal transit, renal clearance และ incomplete urine recovery จึงมีการใช้ sugar probes 2 probe หรือใช้ทั้ง sugar และ non-sugar probe ในการประเมิน intestinal permeability โดยการวัด Intestinal permeability จะวัดเป็นอัตราส่วนเปอร์เซ็นต์ของน้ำตาลที่ขับออกทางปัสสาวะ (lactulose: mannitol ratio or LMR) ทำให้ปัจจัย pre mucosa และ post mucosa จะมีผลต่อทั้งสอง probe เช่นกัน ดังนั้น การวัดโดยวิธี urinary excretion ratio (percentage of orally administered test dose) จึงไม่ได้รับ ผลกระทบ หลังจากวัดปริมาณในปัสสาวะ จะแสดงเป็น ratio of percentage excretion of the ingested dose ของ lactulose และ mannitol ในปัสสาวะ ( $LMR = \% \text{ lactulose} / \% \text{ mannitol}$ ) (22)

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขับออกของprobe

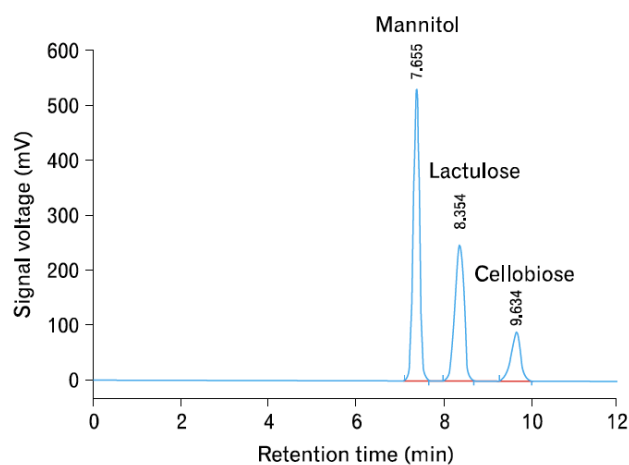
<b>Site</b>	<b>Factors which can affect excretion of a probe</b>
<b>Premucosal</b>	Incomplete ingestion of test solution Vomiting Gastric emptying Intestinal degradation
<b>Intestinal permeability</b>	Dilution by secretion Rate of transit Mucosal area Mucosal permeability
<b>Disposal</b>	Systemic distribution Metabolism Renal clearance Urine collection
<b>Analysis</b>	Sample preservation Estimation

ปรับปรุงจาก Mishra A, Makharia GK. Techniques of Functional and Motility Test: How to Perform and Interpret Intestinal Permeability. J Neurogastroenterol Motil 2012;18:443-447.

Lactulose และ mannitol ratio (LMR) เป็นการทดสอบที่มีประโยชน์ ไม่ invasive และมีความน่าเชื่อถือในการประเมิน intestinal permeability Lactulose คือ disaccharides ซึ่งสามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ผ่านทางtight junctions ระหว่าง enterocytes หรือ ทางเยื่อผิวที่ถูกทำลายเท่านั้นโดยไม่ผ่านเยื่อผิวปกติ เนื่องจาก lactulose จะไม่ถูกย่อย จนกระทั่งถึงลำไส้ใหญ่จะถูกย่อยโดยแบคทีเรีย จึงทำให้การขับสาร lactulose ทางปัสสาวะจึงเป็นการศึกษา small intestinal permeability สำหรับ Mannitol ใช้เป็น control probe สำหรับกำจัดปัจจัยอื่น นอกจากความผิดปกติของเยื่อผิว (nonmucosal factors) ที่สามารถมีผลต่อการขับสารออกทางปัสสาวะ เช่น renal clearance หรือ GI transit เนื่องจาก mannitol มีขนาดเล็กจะผ่านทาง villous tips ในผนังลำไส้เล็กที่ปกติ (22)

ตารางที่ 2 แสดง sugar probes ชนิดต่างกับตำแหน่งที่ใช้ในการดูดซึม

Sugar probes combination	Sites of permeation
Lactulose/mannitol	Used for small intestinal permeability
Lactulose/L-rhamnose	
Cellobiose/mannitol	
Cellobiose/mannitol	
51Cr-EDTA/mannitol	Used for whole gut permeability
Sucralose/mannitol	
Sucralose/L-rhamnose	



รูปภาพที่ 5 แสดง high performance liquid chromatography chromatogram ของ lactulose และ mannitol

ปรับปรุงจาก Mishra A, Makharia GK. Techniques of Functional and Motility Test: How to Perform and Interpret Intestinal Permeability. J Neurogastroenterol Motil 2012;18:443-447.

### การใช้ NSAIDs และการเปลี่ยนแปลง intestinal permeability

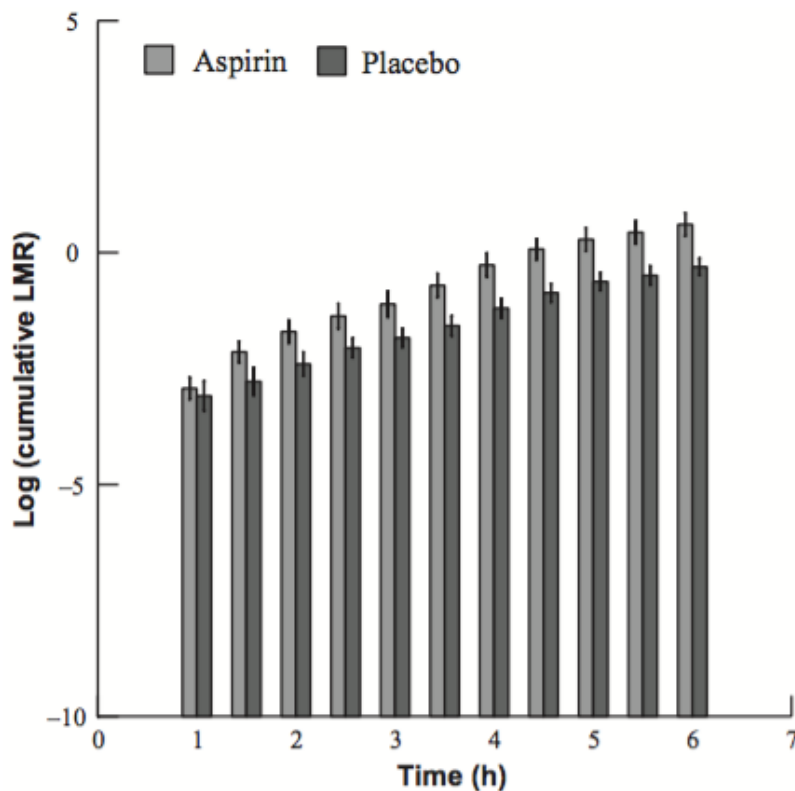
การศึกษาของ Smecuol และคณะ แสดงให้เห็นว่า aspirin สามารถก่อให้เกิด oxidative stress และ proinflammatory responses ในเยื่อทางเดินอาหาร โดยเพิ่ม การดูดซึมของ lactulose มากกว่า mannitol (23) นอกจากนี้ จากการศึกษา พบว่า conventional NSAIDs (inhibiting COX-1 และ COX-2) เพิ่ม intestinal permeability หลังจากการกินยาภายใน 24 ชั่วโมง และการเปลี่ยน permeability เป็นแบบ dose dependent (6, 24) นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงของ permeability ในระยะสั้น นำไปสู่ การเปลี่ยนแปลงในระยะยาวในส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (7)

ในการศึกษาการบาดเจ็บของเยื่อผิวลำไส้เล็กโดยใช้ enteric-coated aspirin ขนาด 100 mg ในระยะเวลา 14 วัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน โดยศึกษา video capsule endoscopy (VCE) และ permeability tests (sucrose and lactulose/ mannitol [lac/man] ratio) จาก VCE พบว่า 50%พบการบาดเจ็บของเยื่อผิว (ลักษณะ petechiae 6 คน, erosions 3 คน และ ulcer 1 คน) โดย ค่ามัธยฐานเมื่อเริ่มต้นของ LMR (0.021; range, 0.011–0.045) เพิ่มขึ้นหลังได้รับ ASA (0.036; range, 0.007–0.258;  $P < .08$ ) โดยค่า LMR มากกว่าค่าขอบบนของค่าปกติ ( $>0.025$ )

ใน 10 คนจาก 20 คน (vs baseline,  $P < .02$ ) 5 ใน 10 คนพบว่ามีความผิดปกติของ VCE มีค่า LMR มากกว่าค่าปกติ (23)

การศึกษาในอาสาสมัครหญิง สุขภาพดี 20 คน ได้รับ 600 mg aspirin เทียบกับ placebo แบบสุ่ม ได้รับการทดสอบด้วยวิธี LMR (10 g lactulose 5 g mannitol) พบว่า LMR ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin เพิ่มขึ้น (mean:  $0.17 \pm 0.10$   $P < 0.001$ ) เมื่อเทียบกับในกลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ (mean:  $0.06 \pm 0.05$ ) (25) อย่างไรก็ตามการศึกษาในช่วงหลังพบว่า อัตราของการดูดซึมของ lactulose และ mannitol เปลี่ยนแปลงตาม ความแตกต่างของ permeabilities ของ small intestine และ colon ต่อน้ำตาลที่แตกต่างกัน เช่น early peak ของ การขับ mannitol ออกทาง ปัสสาวะ ทำให้ค่า LMR ต่ำ เมื่อวัดแบบ cumulative ในช่วง 2 ชั่วโมง ขณะเดียวกัน later peak ของ การขับ lactulose และการขับของ mannitol ที่ลดลงในปัสสาวะ ที่ชั่วโมงที่ 4 ทำให้ LMR เพิ่มขึ้น เมื่อวัดแบบ cumulative ในชั่วโมงที่ 4 เป็นต้นไป (26)

มีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี แบบสุ่มเพื่อได้รับ 600 mg aspirin หรือ ยาหลอกโดยมีการวัด LMR และ percentage recoveries ของ lactulose และ mannitol โดยมีการวัด gastric และ small intestinal transit times (SmartPill) พบว่าค่าเฉลี่ยของ gastric emptying time โดยข้อมูลจาก SmartPill data  $1.79 \pm 0.31$  ชม. ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลา ช่วงแรกที่เกิด peak mannitol  $1.79 \pm 0.08$  ชม. ในขณะเดียวกัน ค่าเฉลี่ยของ small intestinal emptying time  $4.64 \pm 0.68$  ชม. ใกล้เคียงกับระยะที่สองที่เกิด peak lactulose  $4.30 \pm 0.07$  ชม. (26) จาก การศึกษาดังกล่าว พบว่า ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเก็บปัสสาวะ เพื่อประเมิน small intestinal permeability คือ 2.5 – 4 ชั่วโมง หลังรับประทาน probe จากการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่า LMR เปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงเวลาหลังการรับประทานและน่าจะเป็นผลจาก gastric and intestinal transit



รูปภาพที่ 6 เปรียบเทียบค่า LMR ระหว่างอาสาสมัครที่ได้รับแอสไพริน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษาของ Sequeira และคณะ (25) แสดง ค่า LMR พบว่าในกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน มีค่า LMR ที่มีมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ( $p < 0.001$ )

### การป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ small bowel permeability จาก NSAIDs

มีหลายวิธี เช่นการให้ prostaglandin การศึกษาส่วนใหญ่ พบว่ามีการลดลงของ intestinal permeability อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ prostaglandins ร่วมกับ NSAIDs ในระยะสั้น อย่างไรก็ตาม prostaglandins ไม่สามารถ ทำให้ permeability กลับมาสู่ภาวะปกติ และ อาจจะไม่สามารถป้องกันการเกิด enteropathyในระยะยาว นอกจากนี้ การใช้ misoprostol (synthetic prostaglandin) ทำให้เกิดท้องเสีย อย่างมีนัยสำคัญและทำให้เกิดจากหยุดการใช้ยาดังกล่าวในการศึกษา (risk ratio: 2.59, 1.44, ตามลำดับ,  $P < 0.01$ ) (27)



สำหรับ rebamipide (endothelial PG inducer) จากการศึกษา Meta-Analysis โดย Zhang และคณะในปี 2013 พบว่ามีประโยชน์ในการป้องกันการบาดเจ็บของลำไส้เล็กจาก NSAIDs (total RR = 2.70, 95 % confidence interval = 1.02–7.16, P =0.045) เมื่อเทียบกับยาหลอก (27) แต่การศึกษาเป็น small-scale, single-center designs การศึกษา ต่างๆ จึงพยายามที่จะหาวิธีการรักษาอื่นๆ เพิ่มเติม เพื่อป้องกันและรักษาภาวะ NSAID-Induced enteropathy

### ข้อมูลของ curcuminoid ในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ small bowel permeability จาก NSAIDs

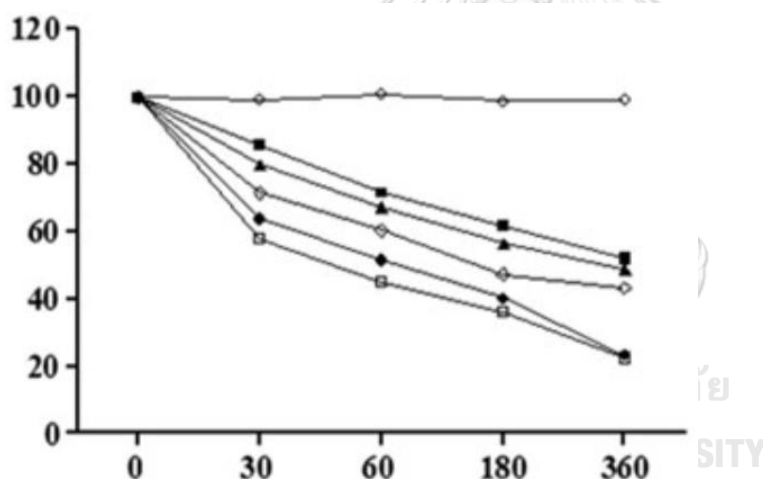
Tumeric คือเครื่องเทศจากรากของ *Curcuma longa* ส่วนประกอบที่ออกฤทธิ์ของ tumeric เรียกว่า curcuminoids โดย ส่วนใหญ่ของ curcuminoid ประกอบด้วย curcumin (diferuloyl methane) เป็นส่วนประกอบ 90% ของ curcuminoid demethoxycurcumin และ bisdemethoxycurcumin (28) curcumin เป็นสารที่ใช้มาตั้งแต่การแพทย์สมัยโบราณ เพื่อรักษาโรคระบบทางเดินอาหาร เช่น อาหารไม่ย่อย ท้องอืด แผลในกระเพาะอาหาร ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุประหว่าง diferuloyl methane หรือ bisdemethoxycurcumin ที่ออกฤทธิ์ทาง antioxidant, anti-inflammatory, และ antitumor agent มากกว่ากัน (29)

สำหรับการศึกษาผลของ curcumin ในการป้องกัน NSAIDs-induced enteropathy พบว่าการศึกษาในหนูทดลอง curcumin สามารถลด drug-induced oxidative stress หนูทดลองที่ได้รับ indomethacin โดยจะมีการเพิ่มขึ้นของ malondialdehyde, protein carbonyl และ pro-oxidant enzymes เช่น myeloperoxidase และ xanthine oxidase ในขณะที่เดียวกันพบว่ามี การลดลงของ activities ของ antioxidant enzymes catalase และ glutathione peroxidase การได้รับ curcumin พบว่าสามารถลดการเปลี่ยนแปลงจาก indomethacin ได้ curcumin จึงมีความเป็นไปได้ในการใช้ ป้องกัน NSAIDs-induced enteropathy เนื่องจาก การเพิ่มขึ้นของ oxidative stress ทำให้เกิดเปลี่ยนแปลงของ small intestinal permeability เป็นกลไกหนึ่งของการเกิด NSAIDs-Induced enteropathy (30)

ตารางที่ 3 แสดงผลในการป้องกัน การบาดเจ็บของเยื่อจาก hydrogen peroxide

Oxidative Stress	Control	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Curcumin		
			5 mcM	20 mcM	80 mcM
<b>Lactate Dehydrogenase (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cytotoxicity)</b>	100%	179.27%	151.94%	144.12%	146.22%
<b>Malondialdehyde (lipid peroxidation),nmol/ml</b>	0.92	2.91	1.46	1.29	1.71
<b>Superoxide Dismutase activity, unit/ml</b>	6.71	5.01	7.07	7.68	6.74

รูปภาพที่ 7 แสดงผลของ curcumin ต่อ hydrogen peroxide ทำให้เกิดการลดลงของ trans epithelial electrical resistance (TEER)



เซลล์ Caco-2 ไม่มีการผสมด้วยสิ่งใด (วงกลมเปิด) และผสมด้วย hydrogen peroxide (สี่เหลี่ยมเปิด) มีการให้ curcumin ขนาด 5 microM (สามเหลี่ยมทึบ) 20 microM (สี่เหลี่ยมทึบ) 80 microM (รูปสี่เหลี่ยมเพชร)

ดัดแปลงจาก Wang N, Wang G, Hao J, Ma J, Wang Y, Jiang X, Jiang H. Curcumin ameliorates hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by upregulating heme oxygenase-1 expression in human intestinal epithelial cells. Dig Dis Sci 2012;57:1792-1801.

จากการที่กลไกการเกิดโรคที่เกิดจากการเกิด oxidative stress และนำไปสู่การเปลี่ยนแปลง permeability จึงมีการศึกษาโดยใช้ curcumin เพื่อจะยับยั้งภาวะดังกล่าว โดยข้อมูลการศึกษาใน human intestinal epithelial cells พบว่า Heme oxygenase-1 (HO-1) ถูกกระตุ้นโดย curcumin ทำให้เกิดการป้องกันต่อภาวะ oxidative stress ซึ่งทำให้เกิดการทำลายของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ของคน โดยการวัดด้วยวิธี trans-epithelial electrical resistance (TEER) และ flux of sodium fluorescein in the filter- grown Caco-2 cell monolayers รวมถึงการวัด การแสดงออกของโปรตีนtight junction เช่น occludin and zonula occluden-1 (ZO-1) โดยวิธี western blot และimmunofluorescence microscopy จากการศึกษาดังกล่าว พบว่า curcumin สามารถลดการเปลี่ยนแปลงของ paracellular permeability จากการกระตุ้นโดย Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) (TEER  $52.02 \pm 10.15\%$  vs  $22.71 \pm 3.11\%$ ; sodium fluorescein flux  $12.41 \pm 2.19\%$  vs  $32.00 \pm 4.97\%$ ,  $P < 0.05$ ) หลังจากได้รับ  $H_2O_2$  พบว่า โปรตีน occludin and ZO-1 ป้องกันการลดลงได้โดยการใช้ curcumin (occludin  $175.67 \pm 29.50\%$  vs  $53.67 \pm 24.19\%$ ,  $P < 0.05$ ; ZO-1  $139.67 \pm 33.71\%$  vs  $36.00 \pm 15.88\%$ ,  $P < 0.05$ ) โดยสรุปจากการศึกษานี้ พบว่า curcumin สามารถปกป้อง human intestinal epithelial cells ต่อการทำลาย tight junction โดย  $H_2O_2$  (31)

ในปัจจุบัน การศึกษาในคน ยังไม่มีการศึกษา curcumin ในการป้องกันการเปลี่ยนแปลง small bowel permeability จาก NSAIDs แต่มีการศึกษาใน Inflammatory bowel disease ซึ่งเป็นโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงของ permeability เช่นกัน จากการศึกษา pilot study ในผู้ป่วย 10 คน พบว่า 5 คนเป็น ulcerative colitis (UC) ได้รับ curcumin ขนาด 1000–1600 มก ต่อวัน พบว่ามี การลดลงของอาการอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอีก 5 คนเป็น Crohn's disease (CD) ได้รับ 360 มก 3-4 ครั้งต่อวัน 4 คน สามารถลดทั้ง CD activity index (CAI) และอาการ (32) นอกจากนี้ จาก การศึกษาแบบ randomized-controlled trial ในผู้ป่วย UC 89 คน ได้รับ curcumin 2 กรัมต่อวัน เพิ่มเติมจากการรักษาแบบมาตรฐานสามารถลดอัตราการเป็นซ้ำ (4.65 vs. 20.51%) มีอาการดีขึ้น และมี endoscopic indices ที่ดีขึ้นที่ 6 เดือน (33)

สำหรับข้อมูลของ curcumin ในการยับยั้ง cytokine มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่าการสร้าง TNF จาก macrophages ที่ถูกกระตุ้นได้จากตัวกระตุ้นหลายชนิด สามารถถูกยับยั้งด้วย curcumin (34) ในการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า curcumin สามารถ down-regulate TNF- $\alpha$  expression ทั้งใน serum และในเนื้อเยื่อของสัตว์ทดลอง สำหรับการศึกษาในคน พบว่า curcumin สามารถควบคุม การแสดงออกของ TNF- $\alpha$  ให้ลดลง และ ลด proinflammatory biomarkers อื่นๆ

เช่นการศึกษาของ Usharani พบว่า curcumin ทำให้การทำงานของเยื่อบุผิวดีขึ้น และมีการลดลงของระดับ malondialdehyde, IL-6, TNF- $\alpha$  และ endothelin-1 ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (35)

Curcumin พบว่า ไม่มีพิษต่อสัตว์และคน แต่มีข้อด้อยคือ bioavailability ไม่ดีเนื่องจาก absorption ไม่ดี , มี metabolism ที่รวดเร็ว และถูกกำจัดอย่างรวดเร็ว จากการศึกษาของ Cheng และคณะ ปี2001 ในคนที่มีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็ง ได้รับ curcumin เป็นระยะเวลา 3 เดือน ไม่พบผลข้างเคียงที่ 8 g/day (28, 36) อีกการศึกษาพบว่า curcumin มีความปลอดภัยและมีเพียงผลข้างเคียงเล็กน้อย เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ มีการเพิ่มขึ้นของ serum alkaline phosphatase และ lactate dehydrogenase levels (11) นอกจากนี้ ในการศึกษา ประสิทธิภาพของ curcumin ในประเทศไทย ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม โดยใช้ ขนาดยา 1500 มก 4 สัปดาห์ พบว่ามีผลข้างเคียงเล็กน้อย เช่น ถ่ายเหลว แน่นท้อง (37)

จากการศึกษาในหลอดทดลอง และการศึกษาในสัตว์ทดลอง เป็นข้อมูลสนับสนุนการใช้ curcumin ในการป้องกันการเปลี่ยนของ small intestinal permeability จากยา NSAIDs จึงนำไปสู่คำถามการวิจัยว่า curcumin สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ small intestinal permeability จากยา aspirin โดยการตรวจวัดโดยวิธี lactulose mannitol ratio

## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

#### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

อาสาสมัคร ที่ไม่มีโรคประจำตัวและอาการทางระบบทางเดินอาหาร

#### เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. อาสาสมัครสุขภาพดี ที่มีอายุระหว่าง 20-60 ปี ทำแบบสอบถามเพื่อคัดคนที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารออก รวมถึงประวัติ การติดเชื้อในทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสียในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา
2. อาสาสมัครยินยอมเข้ารับการตรวจโดยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

#### เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (Exclusion Criteria)

1. มีผลข้างเคียง หรือ มีการแพ้ต่อสาร lactulose หรือ mannitol
2. มีอาการแพ้ต่อ aspirin
3. รับประทานยา วิตามิน อาหารเสริม prebiotic และ probiotic
4. รับประทานยา NSAIDs ในช่วงเวลา 4 สัปดาห์ ที่ผ่านมา
5. ดื่มเหล้า, สูบบุหรี่
6. คนที่มีประวัติติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ หรือ โรคที่มีภาวะตกขาว ในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา
7. ตั้งครรภ์
8. รับประทานอาหารที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบเช่น ผัดขมิ้น, ข้าวผัดสับปะรด, คั่วกลิ้ง, หมูสะเต๊ะ, ข้าวซอย

#### เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample Techniques)

Target Population: ผู้ที่มีความจำเป็นในการใช้ยา NSAIDs

Sample Population: อาสาสมัครที่สนใจเข้าร่วมโครงการ ใช้การสุ่มตัวอย่างแบบกำหนดจำนวน (Quota Sampling)

### ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย โดยมีการใช้แบบการวิจัยแบบขวาง (Cross over design) จึงใช้สูตร Two Crossover-Sample Means

$$S_p^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$n_1 = n_2$$

$$S_p^2 = \frac{SD_1^2 + SD_2^2}{2}$$

$$SD_r = SD_1^2 + SD_2^2 - 2(r) SD_1 SD_2$$

colleration 0.5

**Mean of LMR in healthy volunteer**  
**( $\mu_1$ ) = 0.06, SE=0.05, ( $\sigma_1$ ) = 0.22**

**Sample size: Group1 ( $n_1$ ) = 20 , Group2 ( $n_2$ ) = 20**

n = ขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม

$\alpha$ : โอกาสจะเกิด type I error (significance level) = 0.05

$\beta$ : โอกาสที่จะเกิด type II error = 0.2

$\delta$ : Clinically meaningful difference = 0.1

Population variance( $\sigma$ ) = 0.0484

จากการศึกษา ก่อนหน้า(17) พบว่า ค่าเฉลี่ย ของ lactulose mannitol ratio ในคนปกติอยู่ที่

mean +/- SD = 0.06 +/- 0.22

ดังนั้นจากการคำนวณ พบว่าการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วม อย่างน้อย 18.9 คน ต่อกลุ่ม

คิดเป็น 20 คนต่อกลุ่ม

### การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรอิสระ คือ ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน 2000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาหลอก

ตัวแปรตาม คือ ระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ

ตัวแปรควบคุม คือ ลักษณะชนิดอาหารที่รับประทาน การไม่รับประทานยา วิตามิน อาหารเสริม prebiotic และ probiotic

### 3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. โดยวิธีการหาอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ จากการประชาสัมพันธ์ในโรงพยาบาล ดิด โฆษณารับสมัคร เพื่อหาอาสาสมัครที่ตรงกับ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ อาสาสมัครสุขภาพดี อายุระหว่าง 20-60 ปี ทำแบบสอบถามเพื่อคัดคนที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารออก รวมถึงประวัติ การติดเชื้อในทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสียในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา อาสาสมัครสุขภาพดีที่มีคุณสมบัติตรงเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัย ทุกคนจะได้รับข้อมูลรายละเอียดของโครงการวิจัยโดย แพทย์ผู้ทำวิจัยอธิบาย ข้อมูลให้กับอาสาสมัคร แจกเอกสารข้อมูลและแบบขอความยินยอมให้อาสาสมัครนำไปพิจารณา ก่อนตัดสินใจ และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนต้องลงชื่อให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ก่อนเริ่ม ทำการศึกษาวิจัย

รูปภาพที่ 8 แสดงเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย และออกจากการวิจัย

#### Inclusion criteria

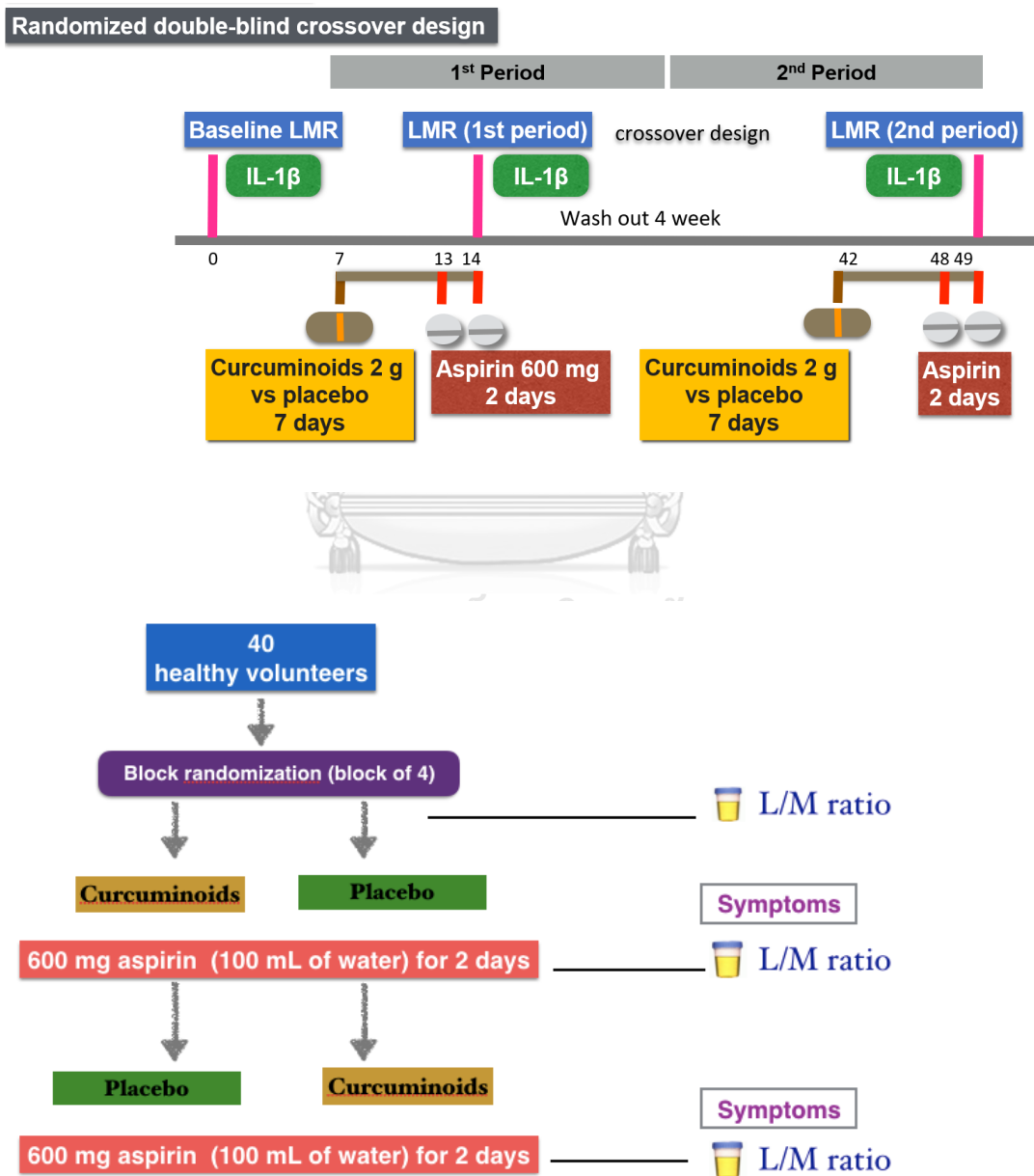
- **Healthy volunteers**
- **Aged between 20 - 60 years**

#### exclusion criteria

- **An adverse reaction to lactulose or mannitol**
- **Known hypersensitivity to ASA**
- **Current use over-the-counter (OTC) medication, multivitamins, prebiotic and probiotic supplements**
- **Use of NSAIDs within two week prior to the study**
- **Pregnancy**
- **Smoking**
- **Alcohol drinking**
- **History of or current urinary tract infections, vaginal discharge**
- **Consumption of foods containing the spice turmeric during the study period**

3. จากนั้นสุ่มระหว่าง Curcuminoids 2000 มก (250 มก/เม็ด) 500 มก วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และ ก่อนนอน กับ ยาหลอกโดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย (simple randomization) โดยให้รับประทานเป็นระยะ เวลา 1 สัปดาห์ โดยมีการเจาะเลือดวัดระดับ IL-1 $\beta$  และตรวจปัสสาวะ เพื่อวัดปริมาณ lactulose และmannitol เป็นพื้นฐาน หลังจากนั้น 1 วันก่อนการทดสอบ อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับ aspirin 600 มก และได้รับอีกครั้งในช่วงเช้าวันที่ทำการทดสอบ

รูปภาพที่ 9 แสดงขั้นตอนการศึกษา





#### 4.วันที่ทำการทดสอบ

4.1 ให้อาสาสมัครงดน้ำงดอาหารหลังเที่ยงคืน หลีกเลี่ยงการออกกำลังกาย 1 วันก่อนทดสอบ และ วันที่ทำการทดสอบ

4.2 อาสาสมัครจะได้รับน้ำ 100 มล หลังจากนั้น อีก30 นาที จะได้รับ aspirin 600 มก ตามด้วยน้ำ 100 มล

4.3 หนึ่งชั่วโมงต่อมาได้รับ lactulose (Berlin Pharm, HEPALAC) 10 กรัม และ mannitol 5 กรัม (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) ละลายในน้ำ 100 มล ตามด้วยน้ำ อีก 300 มล

4.4 เก็บปัสสาวะทุกชั่วโมง จนครบ6ชม.

4.5 ทำการตรวจ Hydrogen breath test ทุกครึ่งชั่วโมงโดยระหว่างการศึกษาไม่ให้รับประทานอาหาร แต่สามารถดื่มน้ำได้ 200 มล หลังจากผ่านไปแล้ว 3 ชั่วโมง

4.6 การเจาะเลือดวัดระดับ IL-1 $\beta$

ตารางที่ 4 แสดงขั้นตอนการทดสอบแลคตูโลส และ แมนนิทอล ในปัสสาวะ

Protocol		
<b>7.30</b>		Baseline urine L/M HBT serum IL-one beta
<b>8.00</b>	Aspirin 600 mg	
<b>9.00</b>	Lactulose 10 g mannitol 5 g	Baseline urine L/M HBT
<b>9.00-15.00</b>		Baseline urine L/M HBT q 30 min

## 5.การวิเคราะห์ด้วย high performance liquid chromatography (HPLC)

ปริมาณของปัสสาวะจะถูกวัด จากนั้นปัสสาวะจะถูกปั่นที่ 3500 g 4 °C เป็น เวลานาน 10 นาที 20 มลของ supernatant จะถูกเก็บที่อุณหภูมิ -20 °C เพื่อรอการ วิเคราะห์ด้วย high performance liquid chromatography (HPLC)

รูปภาพที่ 10 แสดงการวิเคราะห์ด้วย high performance liquid chromatography (HPLC)

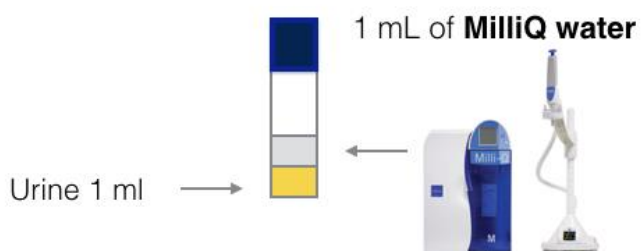
**Centrifuged**  
at 3500 g, 4 °C for 10 min.



20 millilitre of the supernatant  
stored at -80 °C

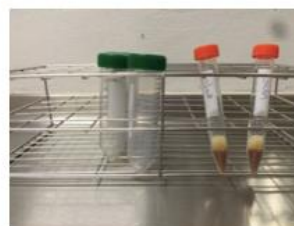
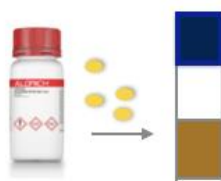
1 มล ของตัวอย่างปัสสาวะ ถูกเจือจางด้วย 1 มลของน้ำ MilliQ water และถูก desalted ด้วย สาร 1 g Amberlite resin (Amberlite IRA-410, Supelco Analytical และ Amberlite IR120 hydrogen form, Fluka Sigma Aldrich) ใน mass proportion 1 : 1

**1 mL aliquot of each urine sample  
diluted with 1 mL of MilliQ water**



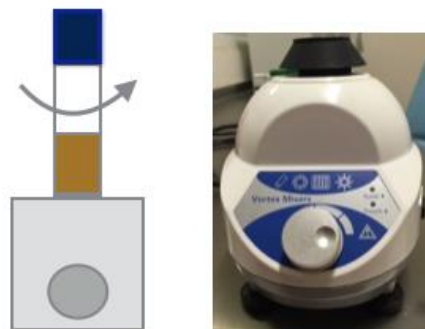
**Desalted with 1 g Amberlite resin**

**Amberlite resin**

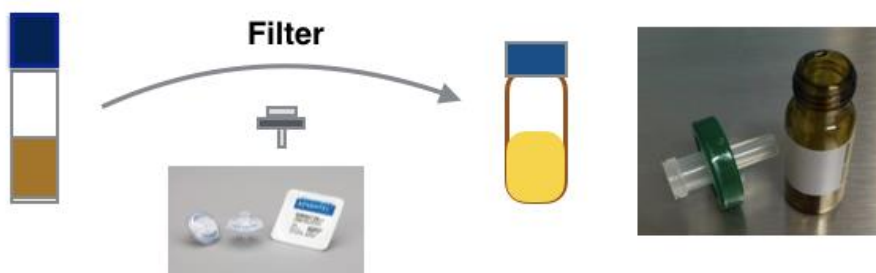


จากนั้นสารผสมจะถูกหมุนวน เป็นเวลา 15 วินาที และส่วนของ supernatant จะถูกกรองด้วย 0.2  $\mu$ m (pore size) cellulose acetate filter (Advantec, Dismic-13, Toyo Roshi Kaisha Ltd, Japan) และใส่ใน 1.5 mL HPLC vials (Fisher- brand, Fisher Scientific, UK)

The mixture was then vortexed for 15 s



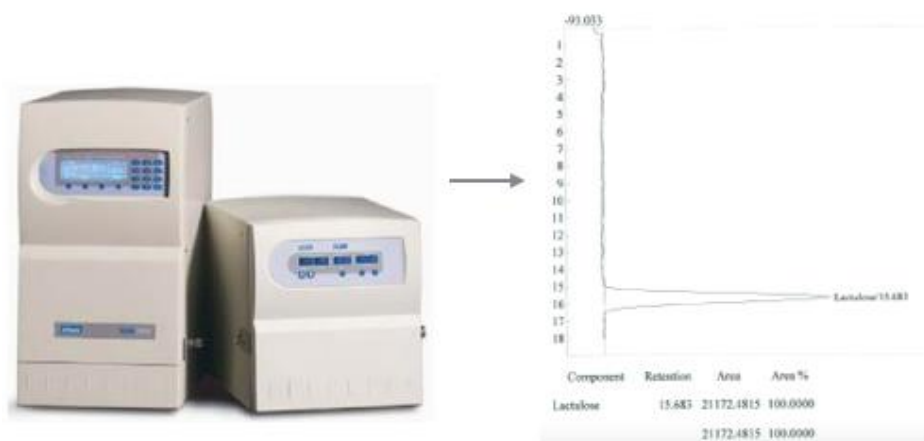
Supernatant was filtered with 0.2  $\mu$ m (pore size) cellulose acetate filter



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

20  $\mu$ L ที่ถูกกรองจากแต่ละตัวอย่างจะถูกวิเคราะห์ต่อด้วยระบบ HPLC การวัดความเข้มข้นของน้ำตาลในปัสสาวะใช้ HPLC (HPLC(Alltech)), Column RPM-Monosaccharide Pb+2 (8%) lactulose และ mannitol จะทำการวิเคราะห์แบบ isocratic elution โดยใช้ Millipore purified water เป็น mobile phase โดยมี flow rate 0.3 mL min<sup>-1</sup>, 858 psi ที่ 60 °C ใน 22 นาที โดยใช้ detector (Alltech ELSD 2000ES)

**20 IL aliquot of filtrate from each sample was then injected into the HPLC system.**



ก่อนเริ่มทำการศึกษา เครื่องจะถูก calibrate กับปริมาณสาร lactulose และ mannitol มาตรฐาน โดยใช้ความเข้มข้น ตั้งแต่  $3.9 \text{ microgram mL}^{-1}$  ถึง  $500 \text{ microgram mL}^{-1}$  โดยเตรียมจาก  $1 \text{ mg mL}^{-1}$  stock solutions โดย stock solutions ถูกเตรียมโดย analytical grade lactulose (SigmaAldrich L7877-25G) และ mannitol (Sigma Aldrich M4125 500G) ละลายใน MilliQ water อุณหภูมิห้อง

6. การวัดระดับ IL-1 $\beta$  ถูกวัดด้วยวิธี ELISA

7. หลังจากนั้น เว้นช่วงการศึกษา 4 สัปดาห์ แล้ว crossover ตามขั้นตอนที่ 2-6

โดยในช่วงเวลา ดังกล่าว อาสาสมัคร รับประทานได้ตามปกติ

แต่หลีกเลี่ยงอาหารที่มีส่วนประกอบไขมันตาม รายการอาหารที่ได้รับ

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัย เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ ประวัติการแพ้ยา โรค

ประจำตัว ปริมาณปัสสาวะ ค่าปริมาณความเข้มข้น (mg/ml) lactulose และ mannitol ในปัสสาวะ

ปริมาณ IL-1 $\beta$  ในเลือด Lactulose Hydrogen Breath Test บันทึกอาการและผลข้างเคียงของ

curcuminoids หลังได้รับยา อาการทางระบบทางเดินอาหารหลังได้รับยาแอสไพริน

ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลในแบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว การรวบรวมข้อมูลทำโดยผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS ในการวิเคราะห์

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล ในโปรแกรม IBM SPSS version 22 ข้อมูลพื้นฐาน แสดงในรูปร้อยละ (percent) ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยควอไทล์ (Interquartile range) ขึ้นกับความเหมาะสมของข้อมูล การทดสอบการแจกแจงแบบปกติ โดยวิธี Shapiro-Wilk test เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างสองกลุ่มโดยใช้สถิติ Student's t-test หรือ Mann Whitney U-test สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง และ chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่ม

ส่วนในการวิเคราะห์ข้อมูล cross-over study ใช้วิธี unpaired t-test เพื่อวัด carry over effect, period effect and treatment effect โดยค่า p-value น้อยกว่า 0.05 แสดงถึงมีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครที่มาเข้าร่วมศึกษาจากเกณฑ์การคัดเลือกในการศึกษาพบว่าอาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน เข้าร่วมการศึกษาตลอดการศึกษา ประกอบด้วย เพศหญิง 14 คน (70%) อายุเฉลี่ย  $32.5 \pm 10.7$  ปี โดยมีอายุน้อยที่สุด 21 ปี และสูงสุด 53 ปี จากการทำแบบสอบถามพบว่า ไม่มีโรคประจำตัว และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ ที่ระบุไว้ในข้างต้น โดยมีน้ำหนักเฉลี่ย  $70.45 \pm 16.99$  กิโลกรัม และ ความสูงเฉลี่ย  $164.40 \pm 5.61$  ซม. ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $26.02 \pm 5.93$

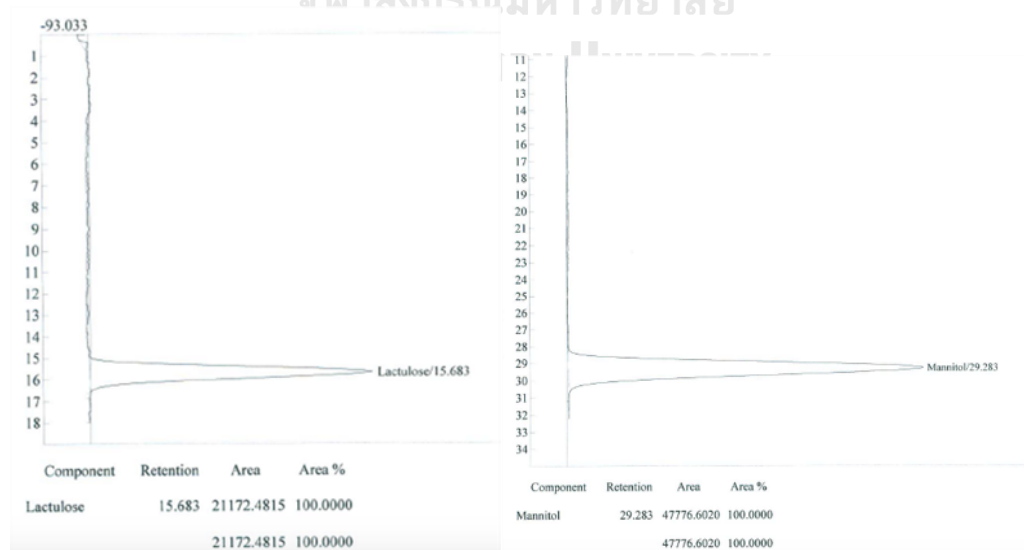
### การวัดระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล

การสร้างกราฟมาตรฐาน (standard curve)

lactulose และ mannitol โดยใช้ความเข้มข้น ตั้งแต่  $3.9 \text{ microgram mL}^{-1}$  ถึง  $500 \text{ microgram mL}^{-1}$  โดยเตรียมจาก  $1 \text{ mg mL}^{-1}$  stock solutions โดย stock solutions ถูกเตรียมโดย analytical grade lactulose (SigmaAldrich L7877-25G) และ mannitol (Sigma Aldrich M4125 500G) ละลายใน MilliQ water อุณหภูมิห้อง พบว่ามีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรง (linear correlation) ระหว่าง พื้นที่ใต้กราฟ ที่วิเคราะห์จากเครื่อง HPLC และ ความเข้มข้นของสาร

โดย สมการของสารแลคตูโลส  $Y=33.945 + 0.016x$   $R^2=0.999$

สมการของสารแมนนิทอล  $Y=43.451 + 0.016x$   $R^2=0.998$



รูปภาพที่ 11 แสดงกราฟของแลคตูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ วัดโดยHPLC

### ระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ

จากการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลที่ระดับอ้างอิง (ก่อนได้รับแอสไพริน) เท่ากับ  $0.112 \pm 0.057$  หลังได้รับ แอสไพริน ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ  $0.142 \pm 0.070$  และ  $0.131 \pm 0.051$  ตามลำดับ โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.565$  (ตารางที่5)

พบว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล โดยมีค่าเฉลี่ยของ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น  $47.48 \pm 90.59\%$  ในกลุ่มยาหลอก  $36.95 \pm 84.61\%$ ,  $p=0.602$  ในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน หลังจากได้รับแอสไพริน จากการวิเคราะห์ไม่พบผลของการข้ามกลุ่ม (carry over effect) และผลของช่วงเวลาต่อผลการศึกษา (period effect) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน  $p= 0.235$  และ  $p=0.752$  ตามลำดับ

ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณแลคทูโลส แมนนิทอล และ ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล

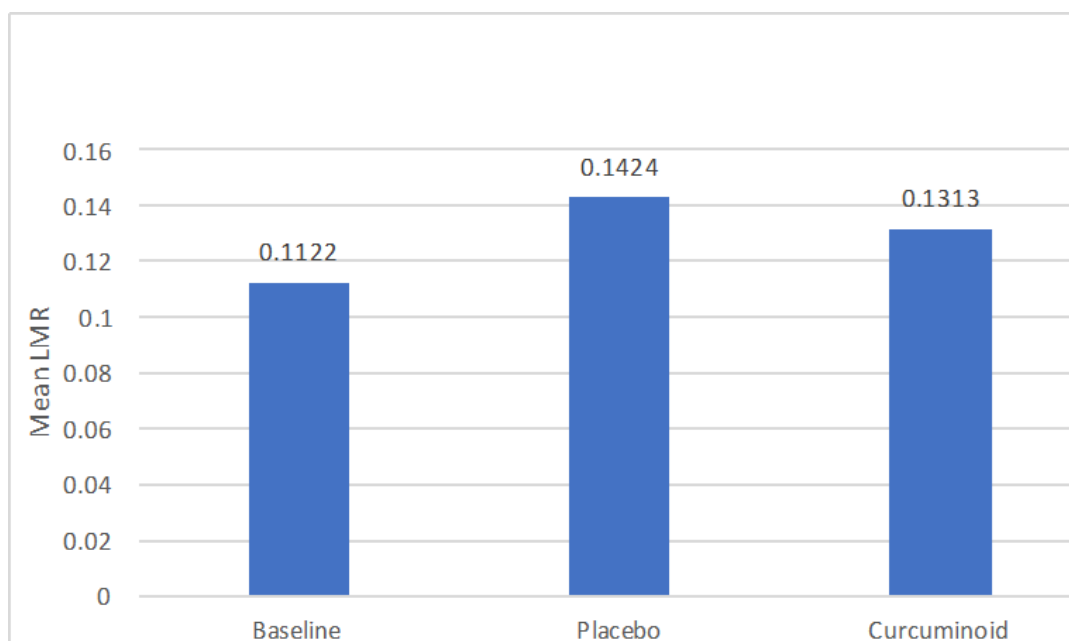
Parameters	Without aspirin		After 600 mg of aspirin for 2 days						
	Baseline		Placebo group			Curcuminoid group			
	Mean	SD	Mean	SD	p-value <sup>1</sup>	Mean	SD	p-value <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>
Lactulose 6 hour (mg)	32.664	25.762	32.829	15.293	0.979	37.567	21.716	0.505	0.412
Mannitol 6 hour (mg)	322.768	94.832	308.130	97.593	0.530	351.074	131.883	0.396	0.157
Mean LMR	0.112	0.057	0.142	0.070	0.079	0.131	0.051	0.147	0.565

1=paired T-test compare baseline and placebo group,

2=paired T-test compare baseline and curcuminoid group,

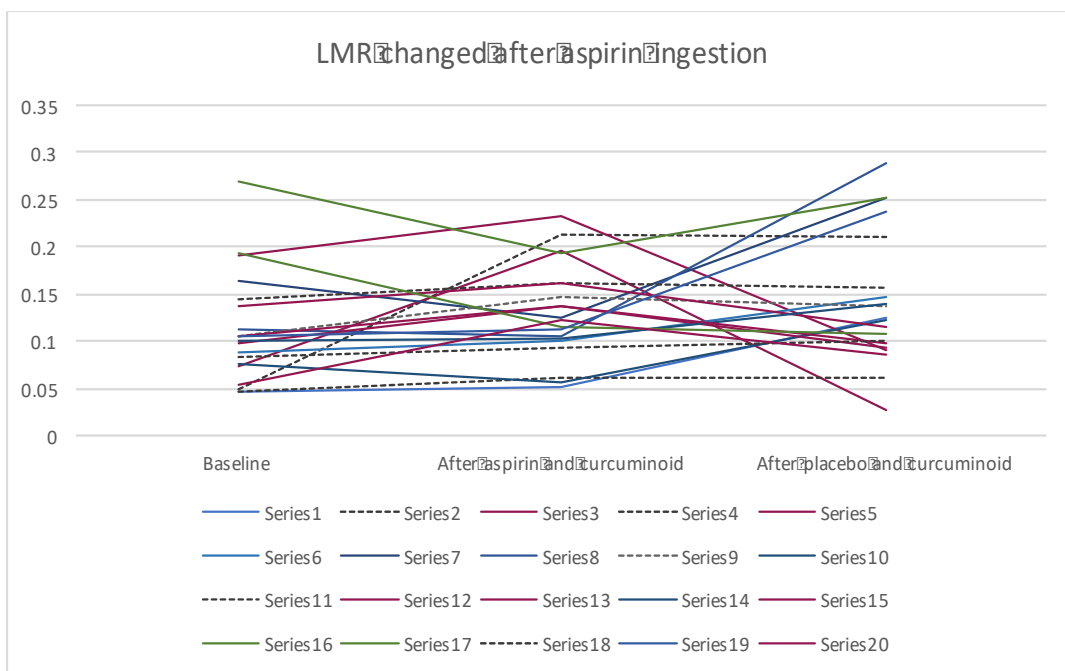
3=paired T-test compare curcuminoid and placebo group.

แผนภูมิที่ 3 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล



ค่าเฉลี่ย ปริมาณ แลคทูโลส และ แมนนิทอล ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ระหว่างกลุ่ม ทั้ง ก่อนและหลังรับประทานแอสไพริน ค่าเฉลี่ย ปริมาณแลคทูโลส ก่อนได้ แอสไพริน และหลัง แอสไพริน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ( $32.664 \pm 25.762$ ,  $32.829 \pm 15.293$ ,  $37.567 \pm 21.716$  มิลลิกรัม ตามลำดับ) ปริมาณ แมนนิทอล ก่อนได้ แอสไพริน และหลัง แอสไพริน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ( $322.768 \pm 94.832$ ,  $308.130 \pm 97.593$ ,  $351.074 \pm 131.883$  มิลลิกรัม ตามลำดับ) โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง กลุ่ม (ตารางที่ 5)



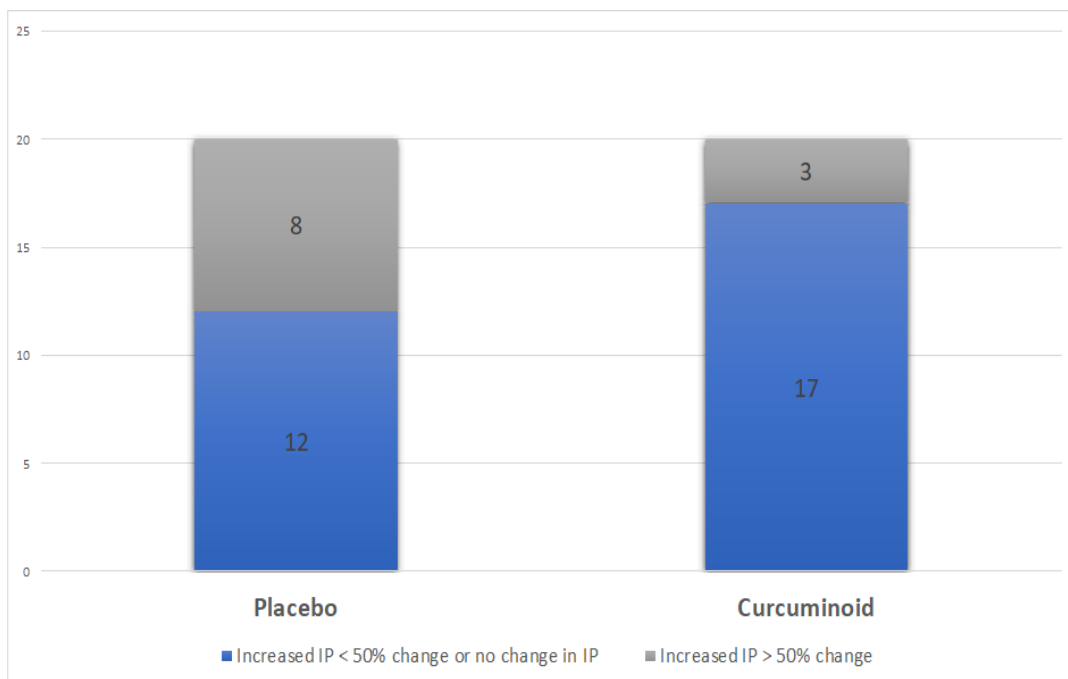


แผนภูมิที่ 4 กราฟแสดงระดับการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล หลังได้รับยาหลอก และ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน โดย แต่ละเส้นกราฟแทนอาสาสมัครหมายเลข 1-20

เปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก หลังได้ แอสไพริน

มีอาสาสมัคร 8 คน ในกลุ่มยาหลอก (40%) มีการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก กล่าวคือ มีค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล เปลี่ยนแปลงมากกว่า 50% จากค่า baseline เปรียบเทียบกับ 3 คน (15%) ในกลุ่มได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ( $p= 0.077$ ) (แผนภูมิที่ 5) โดยใน 8 คนเมื่อได้รับการข้ามกลุ่มมาได้รับแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน สามารถลดการเปลี่ยนของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลจากแอสไพริน มากกว่า 50% ทั้งหมด 5 คน (62.5%)

แผนภูมิที่ 5 กราฟแสดงจำนวนอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก หลังได้แอสไพริน



ตารางที่ 6 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก หลังได้รับแอสไพริน



After aspirin administration	No of subjects (%)	P value
No. of subjects who increased IP in placebo group	8 (40%)	
No. of subjects who increased IP in curcuminoid group	3 (15%)	p=0.077
<b>Comparison between curcuminoid group (ASA+curcumin) vs placebo group (ASA)</b>		
No. of subjects who curcuminoid had reduce IP change from aspirin (n=8)	5 (62.5%)	

## Oro cecal transit time

จากการทดสอบพบว่าค่า oro cecal transit time ที่วัดจากวิธีโดยวิธี Lactulose Hydrogen Breath Test คือ ระยะเวลาระหว่างเริ่มรับประทานแลคตูโลส จนกระทั่งมีการเพิ่มของ hydrogen ในลมหายใจ มากกว่า 20 ppm โดยมีการคัดออกในกรณีที่มี ค่าพื้นฐานของ ไฮโดรเจน มากกว่า 16

ในการศึกษาพบว่ามี ค่าพื้นฐานของ hydrogen มากกว่า 16 จากการทดสอบทั้งหมด 9 ครั้ง ใน 60 ครั้ง และมี การทดสอบที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ hydrogen ในลมหายใจ มากกว่า 20 ตามเกณฑ์ ทั้งหมด 6 ครั้ง ในการทดสอบทั้งหมด 60 ครั้ง โดย จะถูกแทนค่าในการคำนวณเป็น 360 นาที

ค่าเฉลี่ยของค่า oro cecal transit time ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งก่อนและ หลังได้รับ แอสไพริน ทั้ง กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก หรือ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน (mean oro cecal transit time at baseline 116+40.79 min, after aspirin ingestion: placebo group 120+60 min p=0.848, curcuminoid group 122+73.86 min p=0.924)

ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า oro cecal transit time

Parameters	Without aspirin		After 600 mg of aspirin for 2 days						
	Baseline		Placebo group			Curcuminoid group			
	Mean	SD	Mean	SD	p-value <sup>1</sup>	Mean	SD	p-value <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>
<b>Oro-cecal transit time</b>									
Excluded transit time more than 360 min	116	40.79	120	60	0.848	122	73.86	0.778	0.924
Included transit time more than 360 min	144.71	90.147	135	84.85	0.659	150	106.6	0.882	0.94

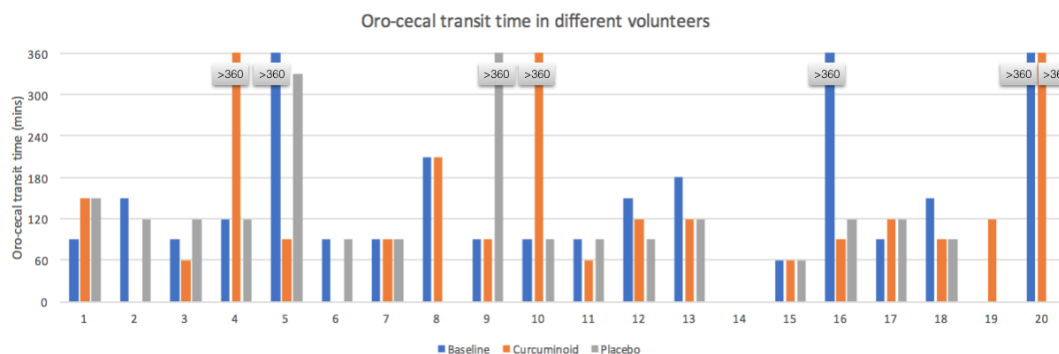
\* ทำการวิเคราะห์แยก ทั้งที่รวมกรณี oral fecal transit time >360 และ แบบคัดออกเนื่องจาก ในการศึกษาทำการวัด breath test ทั้งหมดในการศึกษา 360 นาที

1=paired T-test compare baseline and placebo group,

2=paired T-test compare baseline and curcuminoid group,

3=paired T-test compare curcuminoid and placebo group.

แผนภูมิที่ 6 กราฟแสดง oro cecal transit time ที่วัดจากวิธีโดยวิธี Lactulose Hydrogen Breath Test



\* ช่องว่างแทน การทดสอบที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ hydrogen ในลมหายใจ มากกว่า 20 ตามเกณฑ์ ทั้งหมด 6 ครั้ง ในการทดสอบทั้งหมด 60 ครั้ง

#### ระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ช่วงเวลาในลำไส้เล็กจาก oro cecal transit time

เนื่องจากพื้นฐานความรู้เดิม แลคทูโลส จะไม่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ยกเว้น มีอาการอักเสบของ เยื่อผนังลำไส้ การศึกษาครั้งนี้ จึงใช้การวัด oro cecal transit time วัดโดย lactulose hydrogen breath test เพื่อใช้ค่า LMR ในช่วงเวลาที่อยู่ในลำไส้เล็กเท่านั้น

จากการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลที่ระดับอ้างอิง (ก่อนได้รับแอสไพริน) เท่ากับ  $0.100 \pm 0.092$  เมื่อเปรียบเทียบกับ หลังได้รับ แอสไพริน กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก  $0.101 \pm 0.094$   $p=0.965$  ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลที่ระดับ อ้างอิง  $0.094 \pm 0.09$  เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน  $0.092 \pm 0.0657$   $p=0.913$  เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธีดังกล่าวพบว่า ไม่มีการแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 8 ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล เมื่อใช้เวลาคำนวณจาก oro cecal transit time วัดโดย lactulose hydrogen breath test เพื่อใช้ค่า LMR ในช่วงเวลาที่อยู่ในลำไส้เล็กเท่านั้น

Parameters	Without aspirin		After 600 mg of aspirin for 2 days						
	Baseline		Placebo group			Curcuminoid group			
	Mean	SD	Mean	SD	p-value	Mean	SD	p-value	p-value
Mean LMR after using UBT cut off									
Baseline (n=16) vs placebo (n=16)	0.100	0.092	0.101	0.094	0.965				
Baseline (n=16) vs curcuminoid (n=16)	0.094	0.090				0.092	0.057	0.913	
Placebo (n=14) vs curcuminoid (n=14)			0.101	0.101		0.088	0.060		0.606

เปรียบเทียบความสัมพันธ์ ระหว่าง ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล 6 ชั่วโมง กับ ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล วัดโดยใช้เวลา oro cecal transit time พบว่ามีความสัมพันธ์กับระหว่างค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล 6 ชั่วโมง กับ ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล วัดโดยใช้เวลา oro cecal transit time ที่ baseline (R square 0.695) แต่ไม่พบหลังได้รับแอสไพริน

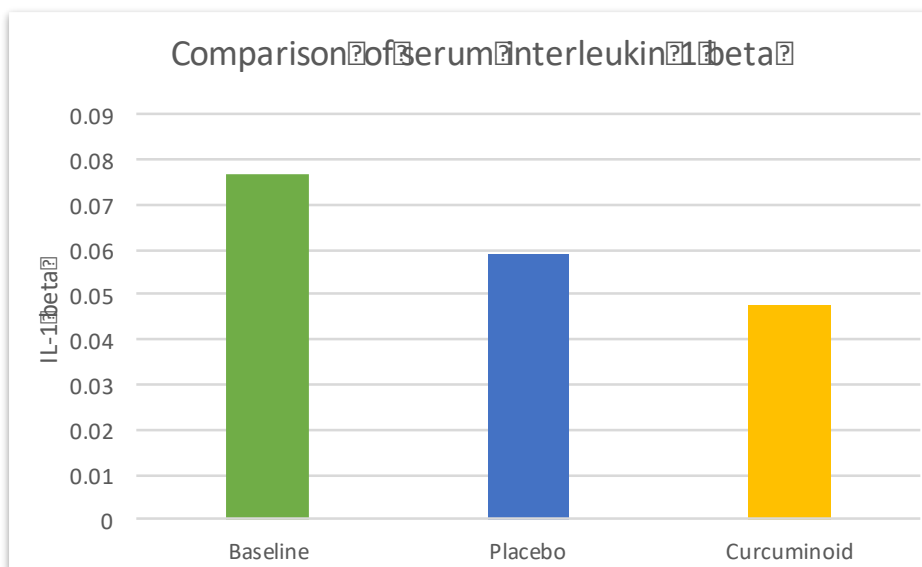
ตารางที่ 9 การเปรียบเทียบความสัมพันธ์ ระหว่าง ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล 6 ชั่วโมง กับ ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล วัดโดยใช้เวลา oro cecal transit time

Comparison between LMR measured in 5 hours vs LMR measured according to oro cecal transit time	R square
Correlation of baseline LMR	0.695
Correlation of placebo LMR	0.003
Correlation of curcuminoid LMR	0.382
Correlation of all LMR measured	0

#### เปรียบเทียบปริมาณ interleukin 1 beta ก่อน และ หลังได้ แอสไพริน

ค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด ก่อนได้รับแอสไพรินคือ  $0.077 \pm 0.058$  pg/mL หลังได้รับแอสไพริน ทั้งสองกลุ่ม มีค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือดลดลง โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ที่แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มยาหลอก ( $0.048 \pm 0.006$  pg/mL และ  $0.059 \pm 0.031$  pg/mL,  $p=0.020$  และ  $p=0.125$  ตามลำดับ)

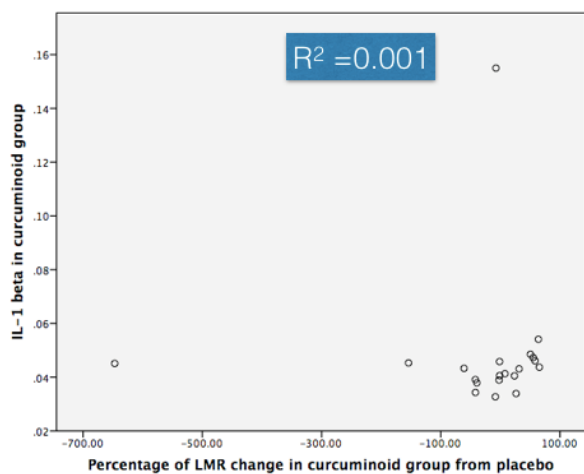
เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน และยาหลอก หลังได้รับแอสไพริน ระดับ interleukin 1 beta ในเลือดในกลุ่มที่ได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ( $0.048 \pm 0.006$  pg/mL และ  $0.059 \pm 0.031$  pg/mL,  $p=0.000$  ตามลำดับ) โดยไม่มี carry effect and period effect ( $p=0.160, p=0.289$  ตามลำดับ)



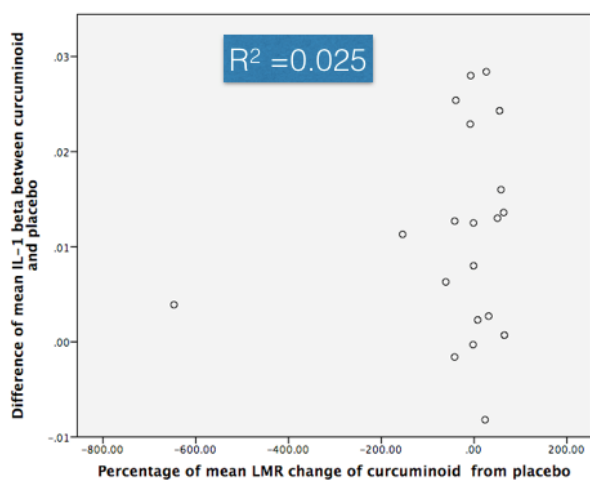
แผนภูมิที่ 7 กราฟแท่งแสดงค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด (pg/mL) ก่อนและหลังได้รับแอสไพริน

ตารางที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด (pg/mL) ก่อนและหลังได้รับแอสไพริน

Parameters	Without aspirin		After 600 mg of aspirin for 2 days						
	Baseline		Placebo group			Curcuminoid group			
	Mean	SD	Mean	SD	p-value <sup>1</sup>	Mean	SD	p-value <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>
IL-1 beta	0.077	0.058	0.059	0.031	0.125	0.048	0.026	0.02	<0.001



รูปภาพที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่าเฉลี่ยของระดับ interleukin 1 beta ในเลือด กับค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล ในกลุ่ม curcuminoid เทียบกับยาหลอก ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว



รูปภาพที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับ interleukin 1 beta ในเลือด ในกลุ่ม curcuminoid เทียบกับยาหลอก กับ ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอล ในกลุ่ม curcuminoid เทียบกับยาหลอก ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

### ผลข้างเคียงจากการรับประทานแลคตูโลส และ แมนนิทอล

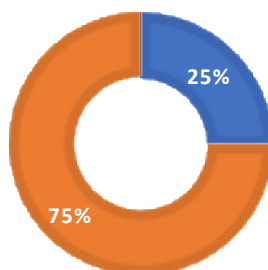
ผลข้างเคียงจากการรับประทานแลคตูโลส และ แมนนิทอล มีอาสาสมัคร 15 คน (75%) มีอาการหลังรับประทาน แต่อาการส่วนใหญ่เป็น อาการท้องเสีย 29 ครั้ง จากการทดสอบทั้งหมด 60 ครั้ง (48%) และเป็นอาการระดับเล็กน้อย ตามมาด้วย อาการปวดอยากถ่าย 27 ครั้ง (45%), เรอลม 2 ครั้ง (3%), ปวดท้อง 1 ครั้ง (2%) และ แน่นท้อง 1 ครั้ง (2%) ตามลำดับ ไม่มีอาการข้างเคียงหลังได้รับประทาน แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน

แผนภูมิที่ 8 แผนภูมिवงกลม แสดงจำนวนอาสาสมัครที่ได้รับผลข้างเคียงหลังได้รับ แลคตูโลส และ แมนนิทอล



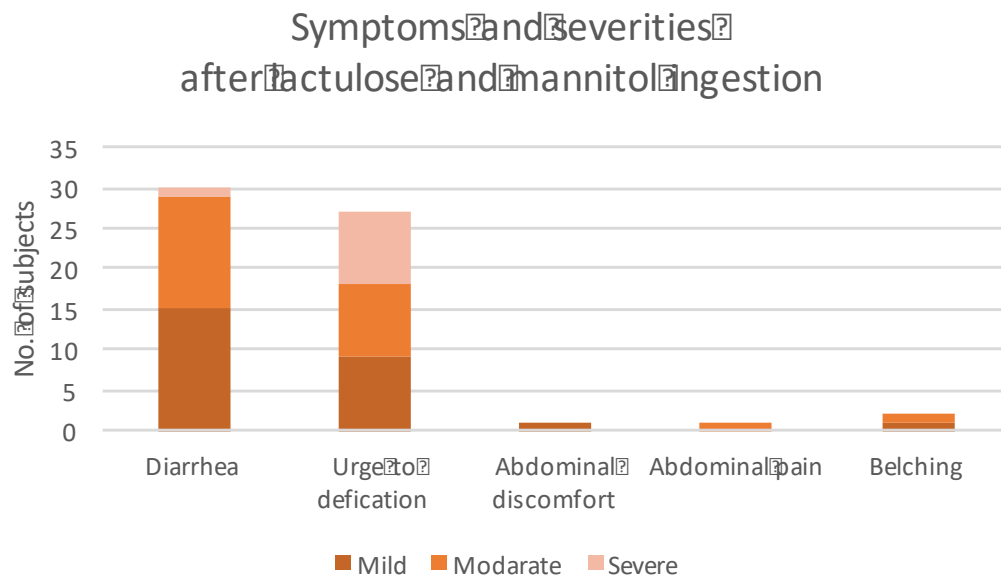
### SYMPTOMS AFTER LACTULOSE AND MANNITOL INGESTION

■ No Symptom ■ Symptoms





แผนภูมิที่ 9 กราฟแท่ง แสดงอาการและระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงหลังได้รับ แลคตูโลส และ แมนนิทอล



(แกน X=อาการ แกน Y= จำนวนครั้งที่มมีอาการ โดนมี่จำนวนครั้งของการทดสอบทั้งหมด 60 จากอาสาสมัครโดยรวม 20 คน)

ตารางที่ 11 แสดงผลข้างเคียงหลังได้รับ แลคตูโลส และ แมนนิทอล

Side effect after lactulose and mannitol ingestion (total n=20)				
No. of subjects (%)				
No. of subjects (%)				
5 (25%)				
15 (75%)				
Symptoms and Severities	First visit	Second visit	Third visit	Total (n%)*
<b>Diarrhea</b>	8	11	10	29 (48)
Mild	4	5	6	15 (25)
Modarate	4	7	3	14 (23)
Severe			1	1 (2)
<b>Urge to defecation</b>	8	10	9	27 (45)
Mild	1	5	3	9 (15)
Modarate	2	3	4	9 (15)
Severe	5	2	2	9 (15)
<b>Abdominal discomfort</b>			1	1 (2)
Mild			1	1 (2)
Modarate				
Severe				
<b>Abdominal pain</b>	1			1 (2)
Mild				
Modarate	1			1 (2)
Severe				
<b>Belching</b>		2		2 (3)
Mild		1		1 (2)
Modarate		1		1 (2)
Severe				

## บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

### อภิปรายผล

การรับประทานแอสไพรินระยะสั้นทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability )

การรับประทานแอสไพรินระยะสั้น มีแนวโน้มทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability ) วัดโดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล ในปัสสาวะ (LMR) จากการศึกษาของนี้ พบว่า ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลที่ระดับอ้างอิง (ก่อนได้รับแอสไพริน) เท่ากับ  $0.112 \pm 0.057$  หลังได้รับ แอสไพริน ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล โดยมีค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลเท่ากับ  $0.142 \pm 0.070$  และ  $0.131 \pm 0.051$  ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษา ก่อนหน้า โดย Sequeira และ คณะ รายงานการเพิ่มขึ้นของ ค่าเฉลี่ยของระดับอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ หลังได้รับ แอสไพริน 600 มิลลิกรัม 1 วัน โดยพบว่า ระดับ แมนนิทอลในปัสสาวะ ไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่างก่อน และหลังได้รับ แอสไพริน แต่ ระดับ แลคทูโลส ในปัสสาวะมีปริมาณที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หลังได้รับ แอสไพริน ข้อมูลดังกล่าว สนับสนุนว่า แอสไพริน สามารถ เพิ่มความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก วัดได้โดยวิธีอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ (25)

แม้ว่ามีข้อมูลสนับสนุนว่าแอสไพริน และ ยาต้านการอักเสบชนิดที่ ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีแนวโน้มทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability ) แต่ไม่ได้เกิดกับอาสาสมัครทุกคน เช่น จากการศึกษานี้ พบว่า หลังได้รับ แอสไพริน มี 13 คน จากอาสาสมัครทั้งหมด 20 คน (65%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ เพิ่มขึ้น โดยมีเปอร์เซ็นต์ของการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับแอสไพริน ตั้งแต่ 9.03 % ถึง 324.81% โดยมี 8 คนที่มีค่าเปอร์เซ็นต์ของการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับ แอสไพริน มากกว่า 50 % โดยเมื่อเปรียบเทียบกันการศึกษาโดย Smecuol ที่ศึกษาการบาดเจ็บของลำไส้เล็ก โดยใช้ แอสไพริน 100 มิลลิกรัม (enteric coated aspirin) วันละ 1 ครั้ง รับประทานทั้งหมด 14 วัน พบว่า มีค่า อัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะมากกว่า ค่าปกติ ใน 50 % ของ อาสาสมัคร (10 คน จากอาสาสมัครทั้งหมด 20 คน ) และ 5 คน จาก 10 คนที่มี

อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ผิดปกติ มีผลการตรวจแคปซูลเพื่อศึกษารอยโรคในลำไส้เล็กผิดปกติ (video capsule endoscopic) (23)

อีกการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ใช้จ่าย้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ชนิดที่แตกต่างกัน พบว่า 42% ในกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam, 62% ในกลุ่มที่ได้รับยา indomethacin, และ 75% ในกลุ่มที่ได้รับยา naproxen มีอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ที่ผิดปกติ เนื่องจากมีอาสาสมัครที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถในการซึมผ่านของสารหลังได้รับยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ การศึกษา ในอาสาสมัครกลุ่มดังกล่าว อาจนำมาซึ่งปัจจัยป้องกันการเกิดการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของลำไส้เล็กจากยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ในอนาคต(24)

ตารางที่ 12 แสดงการศึกษาการรับประทานแอสไพรินทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability) วัดโดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ (LMR)

	Aspirin	LMR	Baseline		After aspirin		p-value*
<b>Our study</b>	600 mg aspirin 2 days	Mean (SD)	<b>0.110</b>	0.06	<b>0.141</b>	0.08	0.229
Sequeira et al (2012)	600 mg aspirin 1 day	Mean (SD)	<b>0.06</b>	0.05	<b>0.17</b>	0.10	<0.001
Smecuol et al (2009)	100 mg enteric aspirin 14 day	Median (range)	<b>0.021</b>	0.011– 0.045	<b>0.036</b>	0.007– 0.258	0.08

ตารางที่ 13 แสดงการศึกษาการรับประทานยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ชนิดที่ต่างกัน ทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability) วัดโดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ (LMR)

Intestinal permeability	Baseline	Meloxicam	SR indomethacin	Naproxen
Dose (2days)		7.5 mg/day	75 mg/day slow release	750 mg/day
LMR Median (95% CI)	0.022 (0.017–0.026)	0.034 (0.023–0.046)*	0.041 (0.028–0.054)*	0.032 (0.025–0.039)*
Abnormal LMR		42%	62%	75%

ดัดแปลงจาก Smecuol E, Bai J, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Maurino E, et al. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2001;49:650-655.

### สารสกัดขมิ้นชัน และการป้องกันการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก

สารสกัดขมิ้นชัน มีข้อมูลในระดับก่อนการวิจัย ทางคลินิก ในการเปลี่ยนแปลงสารที่เป็น inflammatory mediators (11, 26) ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า สารสกัดขมิ้นชัน สามารถลดการบาดเจ็บของลำไส้เล็กในหนูทดลองหลังได้รับ indomethacin การให้ curcumin ก่อนได้รับ indomethacin สามารถลดการเกิดภาวะ indomethacin induced oxidative stress (38) นอกจากนี้ การยังมีการศึกษาในหลอดทดลองที่ใช้ hydrogen peroxide ในการทำลาย caco-2 (เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ของมนุษย์) แล้วทำการวัดการลดลงของ trans epithelial electrical resistance (TEER) ซึ่งแสดงถึง การเปลี่ยนแปลงของการซึมผ่านของลำไส้ (bowel permeability) พบว่า การให้ curcumin สามารถลดการเปลี่ยนของ TEER จากการทำลายของเซลล์จาก hydrogen peroxide (31)

การศึกษานี้ การเป็นศึกษา เพื่อพิสูจน์สมมุติฐานในอาสาสมัคร สุขภาพดี พบว่า การรับประทานแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน มีแนวโน้มในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของลำไส้เล็ก กล่าวคือ มีค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล เปลี่ยนแปลงมากกว่า 50% จากค่า baseline โดยอาสาสมัคร 8 คน ในจาก 20 คน ในกลุ่มยาหลอก (40%) มีการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก เปรียบเทียบกับ 3 คน (15%) ในกลุ่มได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ( $p= 0.077$ ) ซึ่งเป็นการศึกษาแรกในมนุษย์ที่ศึกษาในหัวข้อดังกล่าว

นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาใน 8 คนที่มีการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของลำไส้เล็กจาก แอสไพริน พบว่า เมื่อมีการข้ามกลุ่มได้รับ สารสกัดขมิ้นชันพบว่า สามารถ ป้องกันการเปลี่ยนแปลงของการซึมผ่านของลำไส้เล็กจาก แอสไพรินได้ถึง 5 คน (62.5%)

นอกจากนี้ ไม่พบผลข้างเคียงจากการรับประทาน แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน เช่นเดียวกับ ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสารสกัดขมิ้นชัน มีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (39) การใช้สารสกัดขมิ้นชัน จึงเป็นสารที่น่าสนใจในการทำการศึกษาในอนาคต ทั้งในแง่ของ ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่มีเพียงเล็กน้อย

การเลือกขนาดสารสกัดขมิ้นชัน ในการศึกษา นี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทดสอบในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของลำไส้เล็กจาก แอสไพริน การกำหนดขนาด ของแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ที่ 2000 มิลลิกรัมจึงอ้างอิงมาจากการศึกษาในผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรังแบบ Ulcerative

colitis 89 คน ได้รับ curcumin 2 กรัมต่อวัน เพิ่มเติมจากการรักษาแบบมาตรฐานสามารถลดอัตราการเป็นซ้ำ (4.65 vs. 20.51%) มีอาการดีขึ้น และมีendoscopic indices ที่ดีขึ้นที่ 6 เดือน (33)

### ความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability) วัดโดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ (LMR)

จากการศึกษานี้ พบว่าการวัดความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability) โดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ (LMR) เป็นวิธีที่ปลอดภัย โดยเกิดผลข้างเคียงส่วนใหญ่เป็นอาการท้องเสีย ที่มีความรุนแรงในระดับน้อย การวัดความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability) โดยใช้ อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ จึงเป็นวิธีที่น่าสนใจในการนำไปใช้การศึกษาอื่นๆ ต่อไป

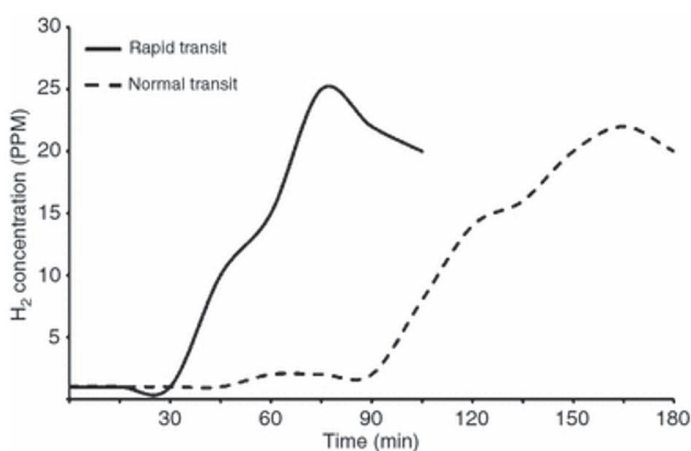
การศึกษานี้ พบว่าในอาสาสมัครบางราย มีค่า แมนนิทอล ตั้งแต่ค่าพื้นฐาน (baseline) แม้ว่าจะมีการให้งดน้ำดื่มอาหาร หลังเที่ยงคืน ก่อนการทดสอบ ทางผู้วิจัย ได้ทำการทดสอบเครื่อง HPLC แล้ว ไม่พบว่าเกิดจากข้อบกพร่องจากการวัด ทางผู้วิจัย คิดว่า อาจอธิบายได้จากอาหารบางประเภท ที่มีส่วนประกอบของ mannitol หรือ อาจเกิดจาก น้ำตาล หรือ สาร อื่น ที่มีretention time ที่ซ้อนทับกับน้ำตาล mannitol

ในแง่ของเวลาที่ใช้ในการวัด อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ มีความหลากหลาย บางการศึกษาใช้อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะใน 5 หรือ 6 ชั่วโมง (25) และมีการศึกษา LMR และ percentage recoveries ของ lactulose และ mannitol โดยมีการวัด gastric และ small intestinal transit times (SmartPill) พบว่าค่าเฉลี่ยของ gastric emptying timeโดยข้อมูลจาก SmartPill data 1.79+/- 0.31 ชม. ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาช่วงแรกที่เกิด peak mannitol 1.79 +/-0.08 ชม. ในขณะเดียวกัน ค่าเฉลี่ยของ small intestinal emptying time 4.64+/- 0.68 ชม. ใกล้เคียงกับระยะที่สองที่เกิด peak lactulose 4.30+/-0.07 ชม. จากการศึกษาดังกล่าว พบว่า ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเก็บปัสสาวะ เพื่อประเมิน small intestinal permeability คือ 2.5 –4 ชั่วโมง หลังรับประทาน probe จากการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่า LMR เปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงเวลาหลังการรับประทานและน่าจะเป็นผลจาก gastric and intestinal transit (26)

การศึกษานี้ จึงเก็บข้อมูลในแง่ของ orocecal transit time เพื่อประเมิน การวัดอัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ โดยตัดเวลาตามเวลาของ orocecal transit time ของการทดสอบครั้งนั้นๆ แต่เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครมีน้อย จึง ไม่สามารถสรุปผลของการนำ orocecal transit times มาใช้ในการคิดเวลาในการคำนวณค่า อัตราส่วนระดับแลคตูโลส และแมนนิ

ทอล ได้ นอกจากนี้ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า orocecal transit time โดยวิธี breath tests มีความสัมพันธ์ที่หลากหลาย กับ barium radiography หรือ scintigraphy โดยมีค่า correlation coefficients ตั้งแต่ 0.31 ถึง 0.95 ซึ่งความแตกต่างของ transit time ระหว่าง breath tests และ scintigraphy ส่วนหนึ่งเกิดจากเวลาที่ใช้ในการ metabolism และการขนส่ง ไฮโดรเจนไปที่ปอด (42)

แผนภูมิที่ 10 กราฟแสดงการวัด oro cecal transit time

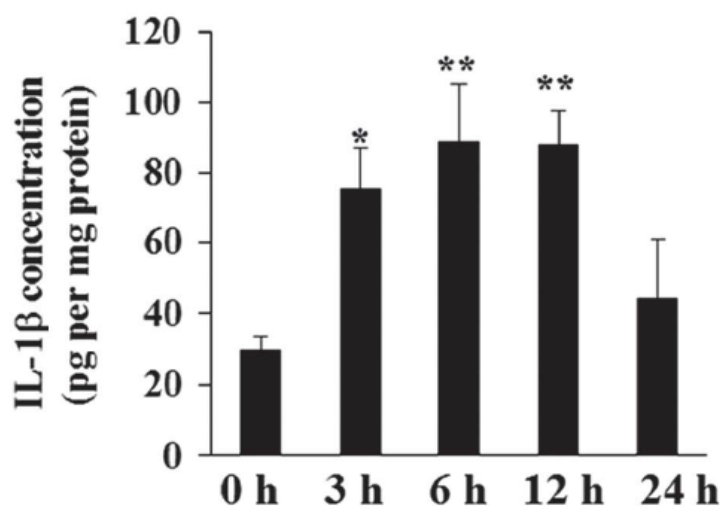


ดัดแปลงมาจาก Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:8-23

### การเปลี่ยนแปลงของระดับ interleukin 1 beta

จากการศึกษานี้ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน และยาหลอก หลังได้รับแอสไพริน ระดับ interleukin 1 beta ในเลือดในกลุ่มที่ได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา ก่อนหน้า พบว่า Curcumin สามารถยับยั้ง การสร้างinflammatory cytokine เช่น IL-1beta โดย human peripheral blood monocytes และ alveolar macrophages (40)

จากการศึกษานี้ พบว่าหลังจากได้รับแอสไพรินพบว่าระดับ interleukin 1 beta นั้น ลดลง ด้วยเช่นกัน ซึ่ง เป็นไปในทางตรงข้ามกับการศึกษาของ Higashimori และ คณะ (21) ศึกษาการทำลายผิวลำไส้เล็ก โดย indomethacin พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับ interleukin 1 beta และการยับยั้ง interleukin 1 beta โดย antibody สามารถลดการบาดเจ็บจาก indomethacin ในขณะที่ถ้าให้ interleukin 1 beta จากภายนอกจะกระตุ้นการบาดเจ็บจาก indomethacin โดยทางผู้วิจัย มีความเห็นว่าการที่ผลการศึกษานี้ พบว่าค่า interleukin 1 beta ลดลงหลังได้รับ แอสไพริน สามารถอธิบายได้จากเวลาที่เจาะระดับ interleukin 1 beta ซึ่งในการศึกษานี้ วัดระดับ หลังได้รับ แอสไพริน 24 ชั่วโมง ซึ่ง ที่เวลา 24 ชั่วโมงจากการศึกษาของ Higashimori พบว่าระดับ interleukin 1 beta ลดลง เช่นเดียวกัน



รูปภาพที่ 14 แสดงการบาดเจ็บของลำไส้เล็ก และ การแสดงออกของระดับ interleukin 1 beta

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$



## จุดแข็งของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาพื้นฐาน เพื่อเชื่อมโยงข้อมูลในระดับก่อนการศึกษาทางคลินิก ของ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน โดยเป็นการพิสูจน์ สมมติฐานของความสามารถในการป้องกันการเปลี่ยนแปลง การซึมผ่านของลำไส้เล็กในจากการกระตุ้นด้วย แอสไพรีน ระยะสั้นของแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้ยาดังกล่าว อย่างแพร่หลายในหลากหลายข้อบ่งชี้ เพื่อไปสู่การศึกษาในระดับคลินิกต่อไป นอกจากนี้ ยังเป็นการศึกษาถึงผลข้างเคียงของการได้รับแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ซึ่งไม่พบผลข้างเคียงในการศึกษานี้

การศึกษานี้ การวัดผลการศึกษา เป็นค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล ซึ่งได้ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า แอสไพรีน และ ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก (small bowel permeability) ผลดังกล่าวสนับสนุนว่าการเพิ่มขึ้นของความสามารถในการซึมผ่านของลำไส้เล็ก เป็นหนึ่งในกลไกการเกิดรอยโรคจากแอสไพรีน และ ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เนื่องจากการวัดอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล ในปีสภาวะเป็นการวัดที่มีความปลอดภัย และพบผลข้างเคียงเป็นส่วนใหญ่เป็นอาการท้องเสีย โดยมีอาการเล็กน้อย การวัดอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล จึงเป็นเครื่องมือที่น่าสนใจในการศึกษาผลจากการเปลี่ยนแปลงของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก จากโรคต่างๆ ที่มีกลไกการเกิดโรคผ่านขบวนการดังกล่าว และ สามารถที่จะใช้ศึกษาผลต่อการรักษา หรือ ป้องกันการเปลี่ยนแปลงค่าดังกล่าวต่อไป

## ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการศึกษาพื้นฐาน โดยวัดผลลัพธ์เป็นอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอล ในปีสภาวะ ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางกลไกการเกิดรอยโรค แต่ไม่ได้วัดผลลัพธ์ที่เป็นข้อมูลทางคลินิก การนำแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ไปใช้ในการป้องกันการเกิดโรคในลำไส้เล็กจากแอสไพรีน และ ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยังต้องการการศึกษาระดับคลินิกต่อไป

การวัดระดับอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปีสภาวะ เป็นการวัดที่มีการรบกวนจากปัจจัยภายนอก เช่น อาหาร ที่รับประทาน หรือ ปีสภาวะที่ปนเปื้อนได้ แม้ว่าผู้ทำการศึกษา จะพยายามลดตัวรบกวน จากเหตุภายนอก โดยการทำแบบสอบถาม คัดกรองอาสาสมัครที่มีอาการ ปีสภาวะอักเสบ หรือ มีประจำเดือน ออกไป และมีการกำหนดวิธีการปฏิบัติตัว เช่น งดน้ำและอาหาร

ก่อนทำการทดสอบ แต่พบว่า ในปัสสาวะบางตัวอย่าง ยังมีสารที่รบกวนการวัดระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ

เนื่องจากการศึกษานี้ แม้ว่าจะแสดงให้เห็นถึง แนวโน้ม ในการป้องกันการการเพิ่มขึ้น ของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็กจากแอสไพริน แต่ไม่พบว่ามีผลทางสถิติ อาจเกิดจากการมีการเก็บข้อมูล อาสาสมัครจำนวนน้อย จึงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### สรุปผล

การใช้แอสไพรินระยะสั้น มีแนวโน้มที่จะทำให้เพิ่มระดับอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ ซึ่งแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของความสามารถซึมผ่านของลำไส้เล็ก การให้แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันก่อนได้รับแอสไพริน มีแนวโน้มที่จะลดการเปลี่ยนแปลงของระดับอัตราส่วนระดับแลคทูโลส และแมนนิทอลในปัสสาวะ หลังได้รับแอสไพริน และมีความสัมพันธ์กับการมีระดับไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบที่ต่ำกว่า การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสามารถให้การป้องกันเยื่อผิวลำไส้เล็กของแคปซูลสารสกัดขมิ้นชันหลังได้รับ แอสไพริน

รายการอ้างอิง



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

1. Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol* 2011;17:4647-4653.
2. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, Goto H, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:490-496.
3. Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage--roles of various pathogenic factors. *Digestion* 2015;91:218-232.
4. Davies NM. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:303-320.
5. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995;108:1566-1581.
6. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:23-29.
7. Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, Menzies I, Macpherson A, Moots R, Scott D, et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998;43:506-511.
8. Bjarnason I, Smethurst P, Fenn CG, Lee CE, Menzies IS, Levi AJ. Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1989;34:407-411.
9. Bjarnason I, Smethurst P, Clark P, Menzies I, Levi J, Peters T. Effect of prostaglandin on indomethacin-induced increased intestinal permeability in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;164:97-102; discussion 102-103.
10. Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993;38:417-425.
11. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Prebiotics in Gastrointestinal Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:19.
12. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:312-317.

13. Vaananen PM, Meddings JB, Wallace JL. Role of oxygen-derived free radicals in indomethacin-induced gastric injury. *Am J Physiol* 1991;261:G470-475.
14. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
15. Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, Said HM. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G367-376.
16. Stevens C, Walz G, Singaram C, Lipman ML, Zanker B, Muggia A, Antonioli D, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:818-826.
17. Bertrand V, Guimbaud R, Tulliez M, Mauprivez C, Sogni P, Couturier D, Giroud JP, et al. Increase in tumor necrosis factor-alpha production linked to the toxicity of indomethacin for the rat small intestine. *Br J Pharmacol* 1998;124:1385-1394.
18. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2015;13:11-18.
19. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008;57:181-187.
20. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-811.
21. Watanabe T, Tanigawa T, Shiba M, Nadatani Y, Nagami Y, Sugimori S, Yamagami H, et al. Anti-tumour necrosis factor agents reduce non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury in rheumatoid arthritis patients. *Gut* 2014;63:409-414.
22. Higashimori A, Watanabe T, Nadatani Y, Takeda S, Otani K, Tanigawa T, Yamagami H, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its role in NSAID-induced enteropathy. *Mucosal Immunol* 2016;9:659-668.

23. Mishra A, Makharia GK. Techniques of Functional and Motility Test: How to Perform and Interpret Intestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:443-447.
24. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, Litwin N, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:524-529.
25. Smecuol E, Bai J, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Maurino E, et al. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2001;49:650-655.
26. Sequeira IR, Lentle RG, Kruger MC, Hurst RD. The effect of aspirin and smoking on urinary excretion profiles of lactulose and mannitol in young women: toward a dynamic, aspirin augmented, test of gut mucosal permeability. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:e401-411.
27. Sequeira IR, Lentle RG, Kruger MC, Hurst RD. Standardising the Lactulose Mannitol Test of Gut Permeability to Minimise Error and Promote Comparability. *PLoS One* 2014;9.
28. Zhang S, Qing Q, Bai Y, Mao H, Zhu W, Chen Q, Zhang Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1991-2000.
29. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003;9:161-168.
30. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des* 2013;19:2032-2046.
31. Sivalingam N, Hanumantharaya R, Faith M, Basivireddy J, Balasubramanian KA, Jacob M. Curcumin reduces indomethacin-induced damage in the rat small intestine. *J Appl Toxicol* 2007;27:551-560.
32. Wang N, Wang G, Hao J, Ma J, Wang Y, Jiang X, Jiang H. Curcumin ameliorates hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by upregulating heme

- oxygenase-1 expression in human intestinal epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2012;57:1792-1801.
33. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:277-279.
  34. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1502-1506.
  35. Gupta SC, Tyagi AK, Deshmukh-Taskar P, Hinojosa M, Prasad S, Aggarwal BB. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch Biochem Biophys* 2014;559:91-99.
  36. Usharani P, Mateen AA, Naidu MU, Raju YS, Chandra N. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study. *Drugs R D* 2008;9:243-250.
  37. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895-2900.
  38. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawe M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging* 2014;9:451-458.
  39. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002296.
  40. Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013;19:9256-9270.
  41. Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacol Res* 1999;39:41-47.

42. Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:8-23.







**ชื่อโครงการวิจัย** การศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก

**ผู้สนับสนุนการวิจัย** สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

**ผู้วิจัยหลัก**

ชื่อ แพทย์หญิงปัญญวีร์ ปิติสุทธิธรรม

หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-256-4265

**ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)**

1. ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์  
หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โทรศัพท์ 02-256-4265
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง รุณิสรา พันธ์ตระกูล  
หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โทรศัพท์ 02-256-4265

### **เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็น อาสาสมัครสุขภาพดี ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### **เหตุผลความเป็นมา**

ในปัจจุบันการใช้ ยาแก้ปวด แก้อักเสบ ในกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) มีการใช้อย่างแพร่หลาย ในหลากหลายข้อบ่งชี้ เช่น โรคข้ออักเสบ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากประโยชน์ ในแง่การลดการอักเสบ แก้ปวด และ ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด แต่ยาดังกล่าวนั้นมีผลข้างเคียงต่อเยื่อทางเดินอาหาร ทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร นำไปสู่ผลแทรกซ้อนได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือ ปัญหาที่เรื้อรังเช่น ภาวะช็อคจากการขาดเหล็ก ในส่วนของลำไส้เล็ก มีข้อมูลแสดงในเห็นว่า ยาดังกล่าว ทำให้เกิด รอยถลอกในผิวของลำไส้เล็ก และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถของการซึมผ่านของสารผ่านเยื่อผนังลำไส้เล็ก ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ ในปัจจุบัน ข้อมูลในการป้องกันการเกิด การบาดเจ็บของลำไส้เล็กจากยาดังกล่าวมีอยู่จำกัด โดยมีข้อมูลในหนูทดลองว่า เคอร์คูมินอยด์ (สารสกัดขมิ้นชัน) สามารถทำให้ลดการเปลี่ยนแปลงของความสามารถของการซึมผ่านของสารผ่านเยื่อผนังลำไส้ จึงนำไปสู่สมมุติฐานงานวิจัยว่า สารสกัดขมิ้นชัน สามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก

### **วัตถุประสงค์ของการศึกษา**

เพื่อศึกษาผลของแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน (Curcuminoids capsules) ขององค์การเภสัชกรรม ในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับยาหลอก โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 20 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอให้ท่านทำ แบบสอบถาม เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย โดยจะได้รับการสุ่มโดยวิธีจับสลาก เพื่อได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน (Curcuminoids capsules) หรือ ยาหลอก

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อทำแบบสอบถาม ตรวจปัสสาวะ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 60 วัน และ มาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 3 ครั้ง

#### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. (ครั้งที่ 1) อาสาสมัครทำแบบสอบถามเกี่ยวกับสถานะทางสุขภาพ หากเป็นอาสาสมัครสุขภาพดี และมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย จะได้รับการทดสอบ ระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ และ เจาะเลือดวัดระดับไซโตไคน์ คือ อินเตอร์ลิวคิน-1เบต้า ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะการอักเสบในร่างกาย

โดยมีวิธีดังต่อไปนี้ งดน้ำงดอาหารหลังเที่ยงคืน, หลีกเลี่ยงการออกกำลังกาย 1 วันก่อนทดสอบ และ วันที่ทำการทดสอบ

โดยให้รับประทาน แลคทูโลส 10 กรัม และแมนนิทอล 5 กรัม จากนั้นทำการเก็บ ปัสสาวะทุก 30 นาที จนครบ 6 ชม. และ ทำการเป่าลมหายใจเพื่อวัดระดับ ไฮโดรเจน ในลมหายใจ ทุก 30 นาที จนครบ 6 ชม โดยระหว่างการศึกษาไม่ให้รับประทานอาหาร แต่สามารถดื่มน้ำได้ 200 มล หลัง จากผ่านไปแล้ว 3 ชั่วโมง

2. จากนั้นสุ่มระหว่าง แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน 2000 มก (250 มก/เม็ด) 500 มก วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และ ก่อนนอน กับ ยาหลอกโดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย โดยให้รับประทานเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์

3. หลังจากนั้น 1 วันก่อนการทดสอบ อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับ aspirin 600 มก

และได้รับอีกครั้งในช่วงเช้าวันที่ทำการทดสอบ

4. (ครั้งที่ 2) ทำการทดสอบ ระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ, ตรวจระดับ ไฮโดรเจนในลมหายใจ โดยการเป่าลมหายใจ, และ เจาะเลือดวัดระดับไซโตไคน์ คือ อินเตอร์ลิวคิน-1เบต้า หลังเสร็จการทดสอบ

5. เว้นระยะการทดสอบ 4 สัปดาห์

6. อาสาสมัครจะได้รับ ยาแบบ ข้ามกลุ่ม (หากเคยได้รับ แคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน จะได้รับ ยาหลอก หรือ ในทางตรงกันข้าม) โดยให้รับประทานเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์

7. หลังจากนั้น 1 วันก่อนการทดสอบ อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับ aspirin 600 มก

และได้รับอีกครั้งในช่วงเช้าวันที่ทำการทดสอบ

8. (ครั้งที่3) ทำการทดสอบ ระดับแลคทูโลสและแมนนิทอลในปัสสาวะ ตรวจระดับ ไฮโดรเจนในลมหายใจ โดยการเป่าลมหายใจ, และ เจาะเลือดวัดระดับไซโตไคนส์ คือ อินเตอร์ลิวคิน-1เบต้า หลังเสร็จการทดสอบ

#### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่าน ระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาแคปซูล สารสกัดขมิ้นชัน (Curcuminoids capsules) ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัย เกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

#### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาคapsule สารสกัดขมิ้นชัน (Curcuminoids capsules) อาจมีผลกระทบต่อผิวหนังอักเสบจากการแพ้ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

#### การใช้ยาแอสไพรินอาจมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ดังนี้

- (1) อาการข้างเคียงชนิดรุนแรง หากเกิดขึ้นต้องหยุดยาและรีบไปพบแพทย์ ทันที เช่น
  - ถ่ายดำ ปวดท้องมาก อาเจียนเป็นเลือดหรือสีเทาปน มีนงง สับสน (อาการ เหล่านี้คือ การมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร)
  - หายใจลำบาก มีผื่นตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก เป็นแผลในปากหรือจมูก เสียงดังในหู ลมพิษ หน้าบวม ตาบวม คันตามร่างกาย (อาการเหล่านี้คือ การแพ้ยา)
  - จำตามผิวหนัง ประจำเดือนมากผิดปกติ (อาการเหล่านี้ คือ การมี เลือดออกผิดปกติ)
- (2) อาการข้างเคียงชนิดไม่รุนแรง
  - ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด แสบร้อนในอก

โดยโครงการวิจัย ได้คัดกรองอาสาสมัครที่มีปัจจัยเสี่ยง ในการเกิดผลข้างเคียงออก ตามเกณฑ์แยกอาสาสมัครออก แต่อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียง ยังมีโอกาสเกิดได้ แม้เป็นส่วนน้อย โดยระหว่างที่ท่าน

อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด และหากมีอาการผิดปกติดังกล่าว สามารถแจ้งแก่ผู้ทำวิจัยได้ 24 ชั่วโมง

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบ โดยเร็ว

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปสู่องค์ความรู้ที่สำคัญในการป้องกันการบาดเจ็บของลำไส้เล็กต่อกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์

### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาทันทีก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษา ตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัย ทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงปัญญาวีร์ ปิติสุทธธรรม ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน (Curcuminoids capsules) และแอสไพริน ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

### **ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย**

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 500 บาทต่อครั้ง รวมทั้งหมด 3 ครั้ง

### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน



จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### **การยกเลิกการให้ความยินยอม**

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ชื่อ แพทย์หญิงปัญญาวีร์ ปิติสุทธิธรรม หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม ใดๆ ก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

### **การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ**

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น ปัสสาวะ ที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้

1. ทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย
2. ขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 3 เดือน

### **สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับการทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับการทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับการเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่า  
ท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....



ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

การวิจัยเรื่องการศึกษาผลของผลิตภัณฑ์แคลซูลซารสค์ดงมันชั้น ในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของ อัตราส่วนระดับแลคโตสและแมนนิทอลในปัสสาวะ จากยาแอสไพรินในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับ ยาหลอก

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....

ที่อยู่..... ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ 2 พฤษภาคม 2560 และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการ วิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ โอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่จะไม่ได้รับค่าชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและ ประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้ต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล เท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถ ยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผย ชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การ

ตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน..... พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ

มีแต่ไม่มีการขอเก็บ

มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า  ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยตามนามข้างต้น ได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน..... พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน..... พ.ศ.....



คำชี้แจง โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง  ที่ตรงตามความเป็นจริงลงในช่องว่างให้สมบูรณ์  
การให้คะแนนความรุนแรงของอาการ (เฉลี่ยในช่วงระยะเวลา 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา) โดยใช้เกณฑ์ดังนี้

มีอาการเล็กน้อย(1) = มีอาการแต่อาการไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน

มีอาการปานกลาง(2) = มีอาการรบกวน แต่ไม่ต้องเปลี่ยนแปลงการดำเนินกิจกรรมประจำวันนั้นๆ

มีอาการรุนแรง(3) = มีอาการและอาการมีผลกับกิจกรรมประจำวันมากจนต้องเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตประจำวัน

1. ท่านมีอาการผิดปกติในทางเดินอาหารหรือไม่

ไม่มี  มี

อาการแสบท้อง ปวดท้อง ท้องอืด แน่นท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อื่นๆระบุ.....

2. ท่านมี “อาการอึดอัดแน่นท้อง” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 3)

1. มีอาการ \_\_\_ วัน/สัปดาห์

2. ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

3. ท่านมี “อาการอึ้มเร็วกว่าปกติ” จนไม่สามารถรับประทานอาหารปริมาณปกติได้หมดจานหรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 4)

1. มีอาการ \_\_\_ วัน/สัปดาห์

3.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

4. ท่านมี “อาการปวดท้อง” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 5)

1. มีอาการ \_\_\_ วัน/สัปดาห์

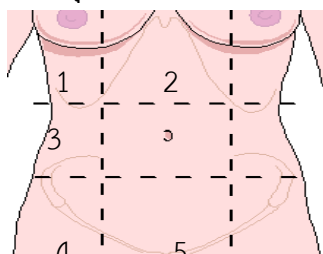
4.1 ระดับความรุนแรงของอาการปวดท้องมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

4.2 ระบุตำแหน่งที่ปวดท้อง ( วงกลมรอบตัวเลขบริเวณที่ปวด วงได้มากกว่า 1 ตำแหน่ง )



ถ้าท่านเลือกมากกว่า 1 ตำแหน่ง โปรดระบุตำแหน่งที่ปวดรุนแรงที่สุด.....

4.3 ลักษณะอาการปวด  1. ปวดบีบๆ เป็นๆหายๆ  2. ปวดแน่นตื้อๆ  3. ปวดคล้ายถูกแทงที่ท้อง

4. ปวดแสบ  5. ปวดลักษณะอื่น ระบุ.....

5. ท่านมี “อาการแสบร้อนท้อง(ที่ไม่ร้าวไปถึงบริเวณหน้าอก)” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 6)

1. มีอาการ \_\_\_ วัน/สัปดาห์

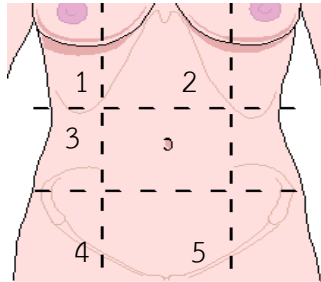
5.1 ระดับความรุนแรงของอาการแสบร้อนท้องมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

5.2 ระบุตำแหน่งที่แสบร้อนท้อง (วงกลมรอบตัวเลขบริเวณที่แสบร้อน วงได้มากกว่า 1 ตำแหน่ง )




ถ้าท่านเลือกมากกว่า 1 ตำแหน่ง โปรดระบุตำแหน่งที่แสบร้อนท้องรุนแรงที่สุด.....

6. ท่านถ่ายอุจจาระ ..... ครั้ง/สัปดาห์

6.1 ท่านถ่ายอุจจาระลักษณะดังต่อไปนี้บ่อยเพียงไรในช่วง 7 วัน ที่ผ่านมา (ก่อนแรกที่ถ่าย)

1  ก้อนเล็กๆ แข็งเป็นกระสุน

2  รูปทรงยาวผิวดำนุ่มตะป๋อ

ถ่ายอุจจาระแข็งเป็นก้อนดังรูปที่ 1 หรือ 2 บ่อยเพียงไร

0. ไม่เคยหรือนานๆ ครั้ง


1. เป็นครั้งคราว (ประมาณ 25%)


2. เป็นบ่อยๆ (50%)

3. เกือบทุกครั้ง (75%)

4. เป็นทุกครั้ง (100%)

3  รูปทรงยาวผิวดำ

4  รูปทรงยาวผิวดำเรียบและนุ่ม

5  เป็นก้อนนุ่มหลายก้อน

ถ่ายอุจจาระเป็นดังรูปที่ 3, 4 หรือ 5 บ่อยเพียงไร

0. ไม่เคยหรือนานๆ ครั้ง

1. เป็นครั้งคราว (ประมาณ 25%)

2. เป็นบ่อยๆ (50%)

3. เกือบทุกครั้ง (75%)

4. เป็นทุกครั้ง (100%)

6  เป็นปุ๋ย ไม่เป็นก้อน

7  เป็นน้ำหรือเนื้อเหลว

ถ่ายอุจจาระเหลวเป็นดังรูปที่ 6 หรือ 7 บ่อยเพียงไร

0. ไม่เคยหรือนานๆ ครั้ง

1. เป็นครั้งคราว (ประมาณ 25%)

2. เป็นบ่อยๆ (50%)

3. เกือบทุกครั้ง (75%)

4. เป็นทุกครั้ง (100%)

6.2 ท่านมีอาการถ่ายอุจจาระมีเลือดปน (ถ่ายแดง) หรือไม่



0. ไม่มี 1. มี

6.3 ท่านมีอาการถ่ายอุจจาระมีเลือดดำ คล้าย ยางมะตอย หรือไม่

0. ไม่มี 1. มี

6.4 ท่านถ่ายอุจจาระลักษณะเปลี่ยนแปลงในช่วง 7 วัน ที่ผ่านมา

0. ไม่เปลี่ยนแปลง

1. เปลี่ยนแปลง

ความถี่ จากเดิม \_\_\_\_\_ ครั้งต่อวัน เป็น \_\_\_\_\_ ครั้งต่อวัน

ลักษณะ อุจจาระเปลี่ยนจาก รูป \_\_\_\_\_ เป็น \_\_\_\_\_

สี เปลี่ยนจาก \_\_\_\_\_ เป็น \_\_\_\_\_

อื่น ๆ โปรดระบุ \_\_\_\_\_

7. ท่านมีอาการ “อึดแน่นท้องหรือมีลมมากในท้อง” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 8)

1. มีอาการน้อยกว่า 1วัน/เดือน

2. มีอาการ 1 วัน/เดือน

3. มีอาการ 2-3 วัน/เดือน

4. มีอาการ 1วัน/สัปดาห์

5. มีอาการมากกว่า 1 วัน/สัปดาห์

6. มีอาการทุกวัน

7.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

8. ท่านมีอาการ “กลืนลำบาก” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 9)

1. มีอาการ \_\_\_\_\_ วัน/สัปดาห์

8.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

8.2 ระยะเวลาที่เป็น ..... เดือน/ปี

9. ท่านมีอาการ “เรอเปรี้ยว” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 10)

1. มีอาการ \_\_\_\_\_ วัน/สัปดาห์

9.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

10. ท่านมีอาการ “เรอเป็นอาหารขึ้นมาที่คอ” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 11)

1. มีอาการ \_\_\_\_\_ วัน/สัปดาห์

10.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

11. ท่านมีอาการ “เสบร้อนหน้าอกหรือเสบที่ลิ้นปี่ราวขึ้นมาหน้าอก” หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 12)

1. มีอาการ\_\_วัน/สัปดาห์

11.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

12. ท่านมีอาการ "คลื่นไส้" หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 13)

1. มีอาการ\_\_วัน/สัปดาห์

12.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

12.2 ท่านมีอาการคลื่นไส้จนอาเจียนบ่อยเพียงไร

0. ไม่มี

1. มีอาการ\_\_วัน/สัปดาห์

13. ท่านมีอาการ "เบื่ออาหาร" หรือไม่

0. ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 14)

1. มีอาการ\_\_วัน/สัปดาห์

13.1 ระดับความรุนแรงของอาการมากน้อยเพียงไร

1. เล็กน้อย

2. ปานกลาง

3. รุนแรง

14. ท่านมี "น้ำหนักลด" หรือไม่

0. ไม่มี

1. มี น้ำหนักลด .....กิโลกรัม ในระยะเวลา 6 วัน

15.ระหว่างรับประทานยา ท่านมีอาการผิดปกติ อื่นๆ หรือไม่ โปรดระบุ

0. ไม่มี

1. มีอาการ

อาการ	ระดับความรุนแรง (1-3)	ความถี่ (วัน/สัปดาห์ )

(ระดับความรุนแรงของอาการ 1. เล็กน้อย 2. ปานกลาง 3. รุนแรง)

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวปัญญวีร์ ปิติสุทธิธรรม

วันเดือนปีเกิด 29 ธันวาคม พ.ศ.2528

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร

ภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2547 - 2553 นิสิตแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2553 - 2556 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ

โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา

พ.ศ.2556 - 2559 แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2559 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร

ภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2553 แพทยศาสตร์บัณฑิต

พ.ศ.2559 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**