

ผลการใช้หมันชั้นต่อระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ในเด็กโรคฮีโมโกลบินเอ็ช



นางสาวดาริน บรรจงศิลป์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6757-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF CURCUMINOIDS ON MALONDIALDEHYDE LEVEL IN CHILDREN
WITH HEMOGLOBIN H DISEASE



Miss Darin Bunchongsilp

สถาบันวิทยบริการ

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

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-17-6757-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลการใช้ขมิ้นชันต่อระดับมาลาอนไดอัลดีไฮด์ในเด็กโรคฮีโมโกลบินเอช.
โดย นางสาวดาริน บรรจงศิลป์
สาขาวิชา กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิสรพงศ์ นุชประยูร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปรีดา วาณิชยเศรษฐกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิสรพงศ์ นุชประยูร)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.รัชนิกร กัลล์ประวิทย์)

สภามหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คาริน บรรจงศิลป์ : ผลการใช้ขมิ้นชันต่อระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ในเด็กโรคฮีโมโกลบินเอ็ช.
(EFFECT OF CURCUMINOIDS ON MALONDIALDEHYDE LEVEL IN CHILDREN
WITH HEMOGLOBIN H DISEASE) อ. ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์
นุชประยูร , 20 หน้า. ISBN 974-17-6757-9.

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษาผลของ curcuminoids จากขมิ้นชันที่มีต่อระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ และคุณภาพชีวิต ในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมโกลบินเอ็ช

ชนิดของการวิจัย การวิจัยนี้เป็นการทดลองทางคลินิก (Clinical trial) แบบเปิด (open labeled)

ประชากร ผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมโกลบินเอ็ช อายุตั้งแต่ 8 ปีขึ้นไป ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของ แผนกกุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการดำเนินการวิจัย ผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน ได้รับการคัดเข้าในการศึกษา ทุกคนได้รับยาขมิ้นชันแคปซูล 250 มิลลิกรัม รับประทาน 1 แคปซูลวันละสองครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการวัดระดับฮีโมโกลบิน ระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ และทำแบบสอบถามคุณภาพชีวิต ก่อนและหลัง การรักษา โดยค่าที่ได้จะนำมาวิเคราะห์โดยวิธี paired T- test โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่น 95% ค่า P-value ที่ต่ำกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย ขมิ้นชันสามารถลด oxidative stress ซึ่งวัดโดยค่า red blood cell malondialdehyde (MDA) พบว่ามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.014$) แต่ไม่มีผลต่อระดับความซีดของผู้ป่วย ขมิ้นชันเพิ่มคะแนนคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งทางด้าน physical และ psychological ที่ $P=0.02$ และ 0.04 ตามลำดับ แต่คะแนนคุณภาพชีวิตทางsocial ไม่พบการเปลี่ยนแปลง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์
ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิติ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

4774725330 : MAJOR Pediatrics

KEY WORD: curcuminoids / Hemoglobin H / Antioxidants / Malondialdehyde / Oxidative stress

DARIN BUNCHONGSILP : EFFECT OF CURCUMINOIDS ON MALONDIALDEHYDE
LEVEL IN CHILDREN WITH HEMOGLOBIN H DISEASE. THESIS ADVISOR : ASSOC.
PROF. ISSARANG NUCHPRAYOON, 20 pp. ISBN 974-17-6757-9

Objective: to assess the effect of curcuminoids on malondialdehyde level and quality of life in children with Alpha-thalassemia-hemoglobin H disease.

Study design: open labeled clinical trial

Subjects: children 8 years of age and older diagnosed with alpha-thalassemia-hemoglobin H disease

Method : Twenty children ,aged 8-18 years with transfusion – independent alpha-thalassemia-hemoglobin H disease were treated with oral curcuminoids 500 mg daily in two divided dose for 12 weeks . Hemoglobin level , malondialdehyde level(MDA),and quality of life (QOL) questionnaire were assessed before and after treatment The categorical data were analyzed for statistical significance ($p<0.05$) by paired T- test.

Result : The oxidative stress as measured by MDA level was significantly reduced from 927.08 ± 221.83 nmol/gHb to 886.54 ± 201.52 nmol/gHb ($P =0.014$) but there was no change in hemoglobin level. There were significant improvement of QOL score, both physical, and psychological QOL score with $P =0.02$ and 0.04 respectively.No change in social QOL score was observed.

Conclusion : Curcuminoids may be useful as adjunctive therapy for patients with alpha-thalassemia disease.

Department Pediatrics

Field of study Pediatrics

Academic year 2004

Student's signature.....

Advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์ อิศรางค์ นุชประยูร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์เป็นอย่างยิ่ง ที่กรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดต่างๆ ในการทำวิจัยและเขียนวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์แพทย์หญิง พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์ หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อนุญาติให้ทำการวิจัย และ อนุญาตให้นำเสนอวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปริดา วานิชยศเรษฐกุล อาจารย์ประจำหน่วยกุมารเวชศาสตร์โรคโลหิตวิทยาที่ได้ให้คำปรึกษา และ ข้อคิดต่างๆ ในการทำวิจัยและเขียนวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.รัชนิกร กัลล์ประวิทย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ให้ความอนุเคราะห์ดำเนินการตรวจวัดระดับ MDA level ในเม็ดเลือดแดง เพื่อประกอบการวิจัย

ขอขอบพระคุณ ดร. ชฎา พิศาลพงษ์ สถาบันวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรมที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ดำเนินการจัดหาขมิ้นชันแคปซูลใช้ในการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณนางสาวเอวารีย์ กิตติกลยาววงศ์ นักเทคนิคการแพทย์ นางนิตยา ทองอุ่น พนักงานวิทยาศาสตร์การแพทย์ นางถาวร ร่วมศักดิ์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ และนางทองขาน สดีวงศ์ เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้ให้ความร่วมมืออย่างดียิ่งในการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อใช้ในการวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้ปกครองที่มีบุตรป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบิน เอ็ชทุกท่านที่ร่วมเป็นส่วนหนึ่งของการทำวิจัยนี้

ท้ายสุดผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณพ่อและคุณแม่ที่เป็นกำลังใจและสนับสนุนด้วยดีตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฅ
บทที่1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์การวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
บทที่3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	7
ประชากรและตัวอย่าง.....	7
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	7
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	8
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	9
บทที่4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	10
ลักษณะของประชากรที่ศึกษา.....	10
บทที่5 สรุปผลการวิจัยอภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	20
สรุปผลการวิจัย.....	20
อภิปรายผลการวิจัย.....	20
ข้อเสนอแนะ.....	21
รายการอ้างอิง.....	22
ภาคผนวก.....	24
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	30

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1...แสดงข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย.....	11
ตารางที่ 2...แสดงข้อมูลตัวแปรต่างๆที่ทำการศึกษาวิจัย.....	19



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญญภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1... โครงสร้างของสารประกอบประเภท curcuminoids	3
รูปภาพที่ 2... แสดงค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินและค่า MDA level ก่อนการรักษาในผู้ป่วย.....	13
รูปภาพที่ 3... แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของไขมันชั้นต่อ MDA Level ระหว่างผู้ป่วย	14
รูปภาพที่ 4... แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของไขมันชั้นต่อระดับของ Hb level	15
รูปภาพที่ 5... แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของไขมันชั้นต่อระดับของ total Quality of life score.....	16
รูปภาพที่ 6... แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของค่าฮีโมโกลบิน.....	17
รูปภาพที่ 7... แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า MDA level ก่อนการรักษา.....	17
รูปภาพที่ 8... แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนคุณภาพชีวิตทางกายภาพ และค่า MDA level.....	18
รูปภาพที่ 9... แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนคุณภาพชีวิตทางจิตใจและค่า MDA level.....	18

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทย เกิดจากความผิดปกติของยีนที่สร้างโปรตีนโกลบิน ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากบิดามารดาซึ่งมีภาวะธาลัสซีเมียแฝง โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีหลายชนิด ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีอาการซีดตั้งแต่เล็กน้อยจนกระทั่งซีดมาก

โรค Hb H (Hb H disease) เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดแอลฟาธาลัสซีเมีย มี genotype เป็น $\alpha\text{thal } 1 / \alpha\text{thal } 2 \text{ (--) } \alpha$ หรือ $\alpha\text{thal } 1 / \text{Hb CS (--) } \alpha^{\text{CS}} \alpha$ โรคนี้พบได้บ่อยในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แต่ละปีมีเด็กแรกเกิด 13,000-16,000 คน ในภูมิภาคนี้ เป็น Hb H disease และประมาณครึ่งหนึ่งของเด็กเหล่านี้อยู่ในประเทศไทย (จินตนา ศิรินาวิน, 2001)

พยาธิสรีรวิทยาของโรคโลหิตจางชนิด Hb H disease เกิดจากการที่มีปริมาณการสร้างแอลฟาโกลบิน (alpha-globin chain) ไม่ได้สัดส่วนกับปริมาณเบต้าโกลบิน (beta-globin chain) เนื่องจากมียีนแอลฟา ขาดหายไป เหลือยีนแอลฟาอยู่เพียงหนึ่งยีน (จากจำนวนยีนแอลฟา ทั้งหมด 4 ยีนในคนปกติ) การสังเคราะห์สายโกลบินชนิดแอลฟาโกลบินน้อยลงจึงทำให้มีเบต้าโกลบินมากเกินไป (excess β globin) สายเบต้าส่วนเกินที่เหลือจากการจับกับสายแอลฟา จะรวมตัวกันเองเป็น homotetramer คือ β_4 ซึ่งเป็นโครงสร้างของ Hb H (สุทธิศน์ พุเจริญ, 1994)

Hb H disease เป็นโรคที่มีความรุนแรงของโรคได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการเลย หรือมีอาการซีดเล็กน้อย หรือเกิดภาวะซีดรุนแรง มีตับม้ามโต และต้องได้รับเลือดทดแทน รูปแบบที่รุนแรงของโรคนี้ ทำให้เกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์และเสียชีวิตได้ Hb H hydrops fetalis syndrome Hb H disease ทั้งชนิดมีและไม่มี Hb CS มีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกัน แต่ชนิดที่มี Hb CS หรือที่เรียกว่า non deletional type จะมีความรุนแรงกว่าชนิด deletional type (Chui DHK, 2003)

คุณสมบัติของ Hb H มีความโน้มเอียงที่จะจับตัวกันรวมเป็นเม็ด inclusion bodies อยู่ในเม็ดเลือดแดงที่แก่ตัวขึ้นในกระแสเลือด เม็ดเลือดแดงที่มี inclusion bodies จะถูกคักและทำลายที่ม้ามหรือส่วนอื่นของระบบ reticuloendothelial และเกิดภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย (hemolytic anemia) ดังนั้นภาวะโลหิตจางในโรค Hb H เกิดจากการผลิตฮีโมโกลบินลดลงและเม็ดเลือดแดงมีอายุสั้น เมื่อมีไข้หรือภาวะติดเชื้อ หรือมีภาวะ stress inclusion bodies จะเกิดมากขึ้นและ

เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายมากขึ้น ทำให้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดลงอย่างรวดเร็ว เกิดภาวะโลหิตจางเฉียบพลัน ที่เรียกว่า Hemolytic crisis

ในเม็ดเลือดแดงมีฮีโมโกลบินเป็นส่วนประกอบที่สำคัญและเป็นแหล่งกำเนิดที่สำคัญของ free oxygen radical โดยผ่านขบวนการ autooxidation โดยปกติประมาณร้อยละ 3 ของ oxyhemoglobin จะถูกเปลี่ยนเป็น methemoglobin ทุกวัน ภายในเม็ดเลือดแดงของคนปกติจึงมี free oxygen radical เกิดขึ้นในปริมาณต่ำตลอดเวลา แต่ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งมี excess globin chain ซึ่งการ autooxidation ของ excess globin chain ทำให้มี free oxygen radical เกิดขึ้นในอัตราที่สูงกว่าฮีโมโกลบินในสภาวะปกติ (สุทธิพรธม , 1986) free oxygen radical ที่เกิดขึ้นสามารถก่อให้เกิดความเสื่อมสลายของเม็ดเลือดแดงได้ คือ ทำปฏิกิริยากับ oxyhemoglobin โดยตรงเกิดเป็น methemoglobin ซึ่งถูกเปลี่ยนไปเป็น hemichrome และตกตะกอนเป็น Heinz body ไปเกาะติดอยู่กับเยื่อหุ้มของเม็ดเลือดแดง ทำให้ความยืดหยุ่นลดลง ทำให้ถูกทำลายได้ง่าย โดย reticuloendothelial system (Sutthiparn,1986)

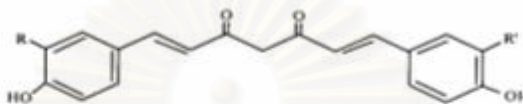
นอกจากนี้ free oxygen radical สามารถทำปฏิกิริยากับไขมันซึ่งเป็นส่วนประกอบในผนังเซลล์ ได้โดยปฏิกิริยาที่เรียกว่า lipid peroxidation ซึ่งได้ผลิตผลขั้นสุดท้าย คือ Malondialdehyde (MDA) ซึ่งมีผลให้เยื่อหุ้มของเม็ดเลือดแดงมีความยืดหยุ่นลดลงได้เช่นกัน และมีการศึกษาพบว่า ระดับของ MDA ในผู้ป่วย Hb H ชนิด non deletional จะสูงกว่าชนิด deletional อย่างมีนัยสำคัญ (E George,1993) ซึ่งสัมพันธ์กับการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วย Hb H ชนิด non deletional จะมีภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกรุนแรงกว่า มีอาการทางคลินิกมากกว่า และต้องการการให้เลือดทดแทนมากกว่า ชนิด deletional ด้วย (Chen FE, 2000)

การศึกษาในผู้ป่วย Hb H ในประเทศมาเลเซียโดยได้รับวิตามินอี ซึ่งเป็น antioxidant ในขนาด 400 i.u. ต่อวันเป็นระยะเวลาสองเดือนและวัดค่า MDA ในกลุ่มทดลองเหล่านี้ พบว่า ค่าของ MDA ในซีรัมมีค่าสูงในผู้ป่วยฮีโมโกลบินเอช ชนิด non-deletional type มีค่าสูงกว่า ชนิด deletional type อย่างมีนัยสำคัญ (E george, 1993)

Mean±SD	Prior to treatment		Following treatment	
	Deletional	Non- deletional	Deletional	Non-deletional
MDA nmol/ gm protein	3.3±0.4	5.7±0.8	3.2±0.3	5.5±0.6

ในปัจจุบันมียาและสารต้านอนุมูลอิสระ (anti-oxidants) หลายประการ ที่รู้จักกันดีได้แก่ วิตามินอี, วิตามินซี, beta-carotene, coenzyme Q, N-acetylcysteine เป็นต้น นอกจากนี้ยังกล่าวแล้วพบว่าอาหารและสมุนไพรในแถบเอเชียหลายชนิดมีคุณสมบัติในการต้าน oxidation สูงกว่าวิตามินอีมาก (Halliwell, 2002)

ขมิ้นชันมีชื่อสามัญว่า Turmeric ชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Curcuma Longa* Linn. อยู่ใน family Zingiberaceae เป็นสมุนไพรไทย ประกอบด้วยน้ำมันหอมระเหยสีเหลือง (volatile oil) ซึ่งประกอบด้วย monoterpenes และ sesquiterpenes ซึ่งประกอบด้วย zingiberene, curcumene, α - และ β -turmerone และ curcuminoids ซึ่งประกอบด้วย curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin (Kraisintu, 2002) (รูปที่ 1) Curcuminoids เป็นสารประกอบประเภท polyphenols ซึ่งสารทั้งสามตัวของ Curcuminoids ต่างมีคุณสมบัติเป็น antioxidants ส่วน curcumin มีคุณสมบัติลด lipid peroxidation ร่วมด้วย



curcumin R = OCH₃, R' = OCH₃

demethoxycurcumin R = OCH₃, R' = H

bisdemethoxycurcumin R = H, R' = H

รูปที่ 1 โครงสร้างของสารประกอบประเภท curcuminoids

มีการศึกษาพบว่า curcumin มีคุณสมบัติเป็น antioxidant ที่ดี โดยพบว่า curcumin และ metabolites ของ curcumin (tetrahydrocurcumin) สามารถยับยั้ง lipid peroxidation ที่ erythrocyte membrane โดยผ่านกลไก cleavage ของ C=C bond ที่ active methylene carbon ระหว่าง 2 carbonyl ใน beta-diketone moiety (Sugiyama et al, 1996)

ขมิ้นชันและสาร Curcuminoids มีความเป็นพิษต่ำมาก การศึกษาความเป็นพิษในหนูทดลอง (Wistar rats) พบว่าค่า LD₅₀ ของขมิ้นชัน crude extract > 3 กรัม/กก. และของ Curcuminoids > 13.33 กรัม/กก. และการให้ขมิ้นชัน (100 มก./กก./วัน) หรือ Curcuminoids (50 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 6 เดือนไม่พบผลเสียต่อสุขภาพของหนูทดลอง สำหรับการให้ขมิ้นชันในมนุษย์นั้น คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญด้านอาหารขององค์การอาหารและเกษตรโลก (FAO) และองค์การอนามัยโลก (WHO) ลงความเห็นว่าขมิ้นชันและ curcuminoids เป็นสีผสมอาหารจากธรรมชาติที่ปลอดภัย (WHO, 1971) องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ถือว่าขมิ้นชันอยู่ในทะเบียนสมุนไพรที่ปลอดภัย (herb generally recognized as safe, GRAS) ผู้ที่รับประทานขมิ้นชันผงในรูปแบบแคปซูลเป็นเวลานานไม่เคยมีรายงานว่ามีอาการเป็นพิษ ดังนั้นขมิ้นชันและ สาร Curcuminoids จึงเป็นอาหารและสมุนไพรที่ปลอดภัย

ภาวะแตกสลายของเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับภาวะ oxidative stress ที่เพิ่มขึ้น และ

พบว่า oxidative damage ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการเกาะของ excess globin chain บนเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดง ที่พบในผู้ป่วยอัลฟาธาลัสซีเมีย (Yuan, 1995) ดังนั้นจึงมีการพยายามศึกษาผลของการใช้ antioxidant ในโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งโรค Hb H เกิดภาวะโลหิตจางรุนแรงจากภาวะติดเชื้อ ไข้ หรือ stress และ Curcuminoids มีคุณสมบัติในการต้าน oxidative stress ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลของการใช้ Curcuminoids ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์การวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาผลของ curcuminoids จากขมิ้นชัน ที่มีต่อระดับ Oxidative stress และ คุณภาพชีวิต ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบิน เอ็ช

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิก (Clinical trial) ทำการศึกษาเฉพาะในเด็กโตและเด็กวัยรุ่นที่สามารถให้ความร่วมมือกับการตรวจวัดผลต่าง ๆ ได้เท่านั้น จำกัดอยู่เฉพาะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ชนิด Hb H เท่านั้น

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H หมายถึง ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดแอลฟาธาลัสซีเมีย ที่มี genotype เป็น $\alpha^{\text{thal}} 1 / \alpha^{\text{thal}} 2$ (--/ α)

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H – CS หมายถึง ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดแอลฟาธาลัสซีเมียที่มี genotype เป็น $\alpha^{\text{thal}} 1 / \text{Hb CS}$ (--/ α^{CS})

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ถ้าพบว่าขมิ้นชันสามารถลดภาวะการแตกของเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วย Hb H อาจแนะนำให้ผู้ป่วย รับประทานสมุนไพรนี้เป็นประจำ ร่วมไปกับการรักษาอื่น ๆ และเป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยการใช้ขมิ้นชันร่วมกับยาประเภท antioxidant ชนิดอื่น ๆ ในการรักษาต่อไป

ข้อมูลเบื้องต้นจากการวิจัยนี้ สามารถนำไปใช้ในการวิจัยระดับชาติ (multi-center trial) ต่อไปอีกด้วย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Curcumin สารสกัดจากธรรมชาติ ได้จาก *Curcuma longa* (turmeric) ซึ่งเป็นตระกูลเดียวกับขิง ในอายุรเวชของอินเดีย มีการใช้สมุนไพรชนิดนี้อย่างแพร่หลาย ทั้งการกิน การทาภายนอก และการสูดดม จากการศึกษาพบว่า curcumin เป็น potent antioxidant สามารถยับยั้งปฏิกิริยา lipid peroxidation ในเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงได้ (Tonnesen et al., 1993, Grinberg, 1996) พบว่าขมิ้นชันมีคุณสมบัติ anti oxidant และ inflammatory การทดลองในหนูทดลอง พบว่าขมิ้นชันลดการทำลายเซลล์ตับจากเหล็กในหนูทดลองโดยลด lipid peroxidation (Reddy and Lokesh, 1996) มีการศึกษาในอินเดีย พบว่า สาร curcuminoids สามารถลด lipid peroxidation ในเซลล์ตับและสมอง ของหนูทดลองได้ และมากกว่า วิตามินอี (alpha-tocopherol) (Sreejayan,1994)

ส่วนในมนุษย์นั้นได้มีการทดลองทางคลินิกหลายประการ การใช้ curcumin 1,200 มก. ต่อวันในการรักษา rheumatoid arthritis เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าอาการปวดข้อลดลงได้ (Deodhar et al , 1980) การใช้ขมิ้นชันเป็นยาหยอดตาเพื่อรักษา chronic anterior uveitis (Lal et al , 2000) ลดอาการตาอักเสบได้ ใช้รักษาอาการปวดท้องจาก biliary dyskinesia (Neiderau et al , 1999) ใช้เป็น chemopreventive agent ในผู้ป่วยที่เป็น high risk หรือ pre-malignancy lesion ในขนาดที่ไม่เกิน 8000 mg ต่อวัน โดยไม่พบผลข้างเคียง (Cheng et al , 2001) มีการศึกษาในมนุษย์ 5 โครงการ พบว่าใช้ curcumin 1,125-2,500 mg ต่อวันได้โดยปลอดภัย (Chainani ,2003) กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ทำการศึกษาพบว่า ขมิ้นชันไม่มีพิษที่รุนแรงทั้งในการใช้ระยะสั้นและระยะยาว ได้ทำการศึกษา ทดลองในโรงพยาบาลชุมชน 5 แห่ง และโรงพยาบาลทั่วไป 1 แห่ง ในผู้ป่วยที่มีอาการต่างๆ ได้แก่ ท้องอืด ท้องเฟ้อ จุกเสียด แน่น อาหารไม่ย่อย ผลการศึกษาเป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยที่ได้รับขมิ้นชันมีอาการดีขึ้น และไม่พบผลแทรกซ้อนในการใช้

เป็นที่ยอมรับกันว่าภาวะเม็ดเลือดแดงแตกสลายเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะซีดในโรคฮีโมโกลบินอีซ การรักษาโรคนี้นักเป็นการป้องกันและรักษาตามอาการ เช่น การให้กรดโฟลิก การระวังมิให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากยาและ oxidative compounds การรักษาภาวะติดเชื้อซึ่งทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกได้ อย่างไรก็ตามแม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการน้อยจนอาจไม่จำเป็นต้องให้เลือดทดแทน ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกสลายวิกฤต(Hemolytic crisis) สามารถเกิดขึ้นได้เมื่อมีภาวะติดเชื้อ หรือได้รับยาหรือ oxidative compounds ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะซีด หนักกลับได้ จนอาจต้องการให้เลือดทดแทน (Chen FE,2003) เนื่องจากพบภาวะแตกสลายของเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับภาวะ oxidative stress ที่เพิ่มขึ้น และพบว่า oxidative damage ที่

เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการเกาะของ excess globin chain บนเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดง มี การศึกษาการให้ curcumin 500 mg/kg/day ทุกวันเป็นระยะเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย พบว่าไขมันชั้นสามารถเพิ่มค่าของเอ็นไซม์ที่เป็น antioxidants และมีค่า MDA (Malondialdehyde) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าการให้ antioxidant supplementation จะช่วยลดภาวะ oxidative damage และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วยได้ (Kalpravidh ,2002)

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการศึกษาการให้ curcuminoids ในผู้ป่วย beta-thalassemia/Hb E จำนวน 8 ราย โดยให้ทานขมิ้นชัน วันละ 500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็น ระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลด oxidative stress ซึ่งวัดโดยค่า Malondialdehyde (MDA) จาก 2546 ± 1552 nmol/gHb ลดลงเป็น 1639 ± 1214 และคะแนนคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นโดยรวม แต่การเปลี่ยนแปลงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Jira,2003)

ในการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจึงวางแผนที่จะศึกษาผลของ antioxidant ของ curcumin ต่อการสร้าง และการทำลายเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วย โดยวัดระดับฮีโมโกลบิน, malondialdehyde (MDA) ซึ่งเป็น ผลิตผลของ lipid peroxidation (Stocks *et al* , 1971) และ คั้งนั้นถ้า curcumin สามารถลดการทำลาย เม็ดเลือดแดงได้ การวัดค่า MDA level ก่อนและหลังการให้ curcuminoids เพื่อพิสูจน์ว่าสมุนไพรนี้ สามารถลดการทำลายเม็ดเลือดแดงได้จริงหรือไม่

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทดลองทางคลินิก (Clinical trial) แบบเปิด (open labeled)

ประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) ผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย อายุตั้งแต่ 8 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 8 ปี
2. ผู้ป่วยและผู้ปกครองให้ความยินยอมในการวิจัย
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Hemoglobin H disease

เกณฑ์การตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านอนุมูลอิสระอื่น เช่น วิตามินอี สมุนไพรชนิดอื่น
2. ผู้ป่วยเคยมีอาการหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure)
3. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มีนชั้น
4. ที่มีโรคประจำตัวอื่นๆเช่น โรคตับ โรคไต โรคทางระบบประสาท โรคทางต่อมไร้ท่อ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. Hemoglobin level ทำการวัดระดับฮีโมโกลบินก่อนรักษาและระหว่างการรักษาทุก 4 สัปดาห์รวม 12 สัปดาห์ โดยเครื่องตรวจอัตโนมัติ (automated complete blood count analyzer, Technicon H*3, Bayer)
2. Red cell malondialdehyde (MDA) level ทำการตรวจระดับ MDA ในเม็ดเลือดแดงก่อนรักษาและหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์ โดยวิธีของ Stock & Dormandy (1971) โดยหลักการคือการเติม H_2O_2 และทำปฏิกิริยากับ thiobarbituric acid (TBA) และวัดการเกิด MDA-TBA complex ในภาวะที่เป็นกรดที่จุดเดือดของน้ำ

วิธีการวัดค่าMDA ในตัวอย่างเลือด (Klaus S., 2002)

การเก็บตัวอย่างเลือด

เก็บตัวอย่างเลือด ปริมาณ 10 ซีซี โดยใช้ EDTA เป็นสารกันเลือดแข็งตัว ทำการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนให้การรักษา ผู้ป่วยจะได้รับขมิ้นชันแคปซูล 500 มิลลิกรัมต่อวัน ทุกวันเป็นระยะเวลา 3 เดือน ทำการเก็บตัวอย่างเลือดหลังได้รับขมิ้นชัน โดยวัดค่าของ Malondialdehyde (MDA) ในเลือด

การเก็บตัวอย่าง

เลือดที่เก็บจากวิธีข้างต้นจะถูกปั่นแยกที่ความเร็ว 800 x g เป็นเวลา 10 นาที พลาสมาจะถูกแยกเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เม็ดเลือดแดงจะถูกล้าง 3 ครั้งด้วย cold 5mM phosphate buffered saline (PBS) ,pH 7.4 และ เม็ดเลือดแดงจะนำไปใส่ใน PBS เพื่อทำเป็น 50% red cell suspension และนำไปใช้วิเคราะห์ปริมาณ MDA ในเม็ดเลือดแดงต่อไป

การวิเคราะห์ระดับของ MDA

ระดับของ MDA จะถูกวัดโดยวิธี thiobarbituric acid reaction เม็ดเลือดแดงจะถูกทำให้แตกและปรับระดับฮีโมโกลบิน ไว้ที่ 10 g/dl ตัวอย่างจะถูกเก็บไว้ 1 ชั่วโมงที่ 37 องศาเซลเซียส และจะถูกนำไปแช่ไว้ใน 0.068 H₂O₂ ที่ 37 องศาเซลเซียส อีก 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นปฏิกิริยาจะถูกหยุดโดย trichloroacetic acid (TCA) และปั่นแยกที่ 7500x g ส่วนบนของสารละลายที่ปั่นแยกได้จะถูกเก็บไว้ thiobarbituric acid จะถูกใส่เข้าไปและให้ความร้อนโดยการแช่ในน้ำเดือดเป็นระยะเวลา 15 นาที และทำให้เย็นลงโดยน้ำประปา สีที่ได้ของ TBA-malonaldehyde adduct จะถูกวัดการดูดกลืนแสง ที่ 532 nm และ 600 nm (TBA-malonaldehyde adduct เป็นสารสีชมพูที่มีการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่น 430-600nm)

3. Quality of life (QOL) questionnaire ทำการวัดระดับคุณภาพชีวิต ก่อนรักษาและหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์ โดยแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิต ที่ดัดแปลงจาก WHOQOL – 100 February 1995 และ The short – form – 36 health survey

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา จะได้รับการดูแลรักษาตามขั้นตอนดังนี้

1. บันทึกข้อมูล ประวัติ ตาม clinical record form 1

2. ได้รับการตรวจ ตรวจสอบตามกฎเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา
3. ผู้ป่วยไม่ถูกคัดออกจากการศึกษาทุกราย จะได้รับการรักษาดังนี้
 - วัดระดับฮีโมโกลบิน ทุก 4 สัปดาห์
 - วัดระดับ MDA ก่อนและหลังการรักษา
 - ได้รับวิตามินรวม (multi-vitamin, MTV) รับประทานวันละ 1 เม็ด และกรดโฟลิก (folic acid) รับประทานวันละ 1 เม็ด
4. ได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา (study drug) รับประทาน 1 capsule วันละสองครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (ขมิ้นชันแคปซูล 250 mg/capsule จากองค์การเภสัชกรรม)
5. เมื่อได้ยาครบ 12 สัปดาห์ วัดระดับฮีโมโกลบิน, MDA
6. การศึกษาสิ้นสุดลงเมื่อ
 - ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบ 12 สัปดาห์
 - ผู้ป่วยขอถอนตัวออกจากการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

วิเคราะห์โดยใช้ paired T- test โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่น 95% ค่า p-value ที่ต่ำกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบิน เอ็ช ตั้งแต่อายุ 8 ปีขึ้นไป ที่แผนกโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและยินยอมที่จะทำการศึกษาวิจัย มีรายละเอียดดังนี้

ลักษณะของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลเด็กป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบิน เอ็ช

จำนวนผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบิน เอ็ช ทั้งหมด 20 คน

เป็นเด็กผู้ชาย 12 คน (60%)

เป็นเด็กผู้หญิง 8 คน (40%)

เป็นผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H 18 คน (90%)

เป็นผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H – CS 2 คน (10%)

อายุเด็กอยู่ระหว่าง 8 ถึง 18 ปี อายุเฉลี่ย 12.1 ปี \pm 3.11 ปี

ในการศึกษาการใช้ขมิ้นชันในกลุ่มประชากรที่ศึกษานี้เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ได้ตัดผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 11 ปีออกจากการศึกษา 1 คนเนื่องจากผู้ป่วยรายงานว่ามีอาการอาเจียนหลังการรักษาด้วยการรับประทานยา 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยไม่สามารถทานยาแคปซูลได้ และผู้ป่วยไม่มีผื่นคันใดๆ ตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ค่าเฉลี่ย hemoglobin ก่อนการรักษาในผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H มีค่า 9.33 ± 1.19 gm/dl สูงกว่าในโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H – CS จำนวน 2 ราย ซึ่งมีค่า 7.3 และ 8.4 gm/dl (ตารางที่ 1 และ รูปที่ 1)

ค่าเฉลี่ย MDA level ของกลุ่มที่ศึกษามีค่า 927.08 ± 221.83 nmol/gHb โดยพบว่าค่าเฉลี่ย MDA Level ของผู้ป่วย Hb H ก่อนได้รับการรักษาจะมีค่า 922.019 ± 215.64 nmol/gHb และ ผู้ป่วย Hb H – CS 2 รายจะมีค่า 1,237.17 และ 708.33 nmol/gHb (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H และ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H – CS

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา
HbH disease 18 ราย		
Hb (gm/dl)	9.33±1.19	9.30±0.87
MDA level(nmol/gHb)	922.01±215.64	887.14±207.47
HbH-CS disease 2 ราย		
Hb (gm/dl)	7.3, 8.4	7.2, 8.4
MDA level(nmol/gHb)	1237.17, 708.33	1022.16, 740.12

ไขมันชั้นลดภาวะ oxidation ในผู้ป่วยแอลฟาธาลัสซีเมียชนิด Hb H

การศึกษานี้ได้ทำการวัดผลของไขมันชั้นในการลดภาวะ oxidative stress ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรค Hb H โดยวัดค่า malondialdehyde (MDA) ในเม็ดเลือดแดงซึ่งควรมีค่าลดลง ถ้าภาวะ oxidative stress ลดลง หลังการศึกษารอบ 12 สัปดาห์พบว่าค่า malondialdehyde (MDA) จาก 927.08±221.83 nmol/gHb ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เป็น 886.54±201.52 nmol/gHb (*P*-value = 0.014) (ตารางที่ 2)

โดยพบว่าค่า MDA Level ของผู้ป่วย Hb H ก่อนได้รับการรักษาจะมีค่า 922.019±215.64 nmol/gHb หลังการรักษามีค่า 887.14±207.47 nmol/gHb ซึ่งมีลักษณะลดลง (ตารางที่ 1)

ค่า MDA Level ของผู้ป่วย HbH-CS 2 รายที่ศึกษา ก่อนได้รับการรักษาซึ่งมีค่า MDA Level 1237.17 nmol/gHb หลังการรักษามีค่าลดลงเป็น 1022.16 nmol/gHb และอีกรายมีค่าจาก 708.33 nmol/gHb เป็น 740.12 nmol/gHb ซึ่งไม่เปลี่ยนแปลง

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินและค่าเฉลี่ย MDA level . ในกลุ่มศึกษา (รูปที่ 5)

พบว่ากลุ่มที่มีค่าเฉลี่ย MDA Level ก่อนการรักษาส่งกว่าจะพบมีการลดลงของค่าเฉลี่ย MDA level หลังการรักษามากกว่ากลุ่มที่มีค่าเฉลี่ย MDA Level ก่อนการรักษาดำกว่า (รูปที่ 6)

ผลการศึกษาผลของไขมันชั้นที่มีต่อฮีโมโกลบิน

พบว่าค่าเฉลี่ย hemoglobin ของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษามีค่า 9.19 ± 1.23 gm/dl และค่าหลังการรักษามีค่า 9.15 ± 0.96 gm/dl (ตารางที่ 2, รูปที่ 3) ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (P value = 0.795) (ตารางที่ 2) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินและค่าเฉลี่ย MDA level .ในกลุ่มศึกษา (รูปที่ 5)

ผลการศึกษาผลของไขมันชั้นที่มีต่อคุณภาพชีวิต

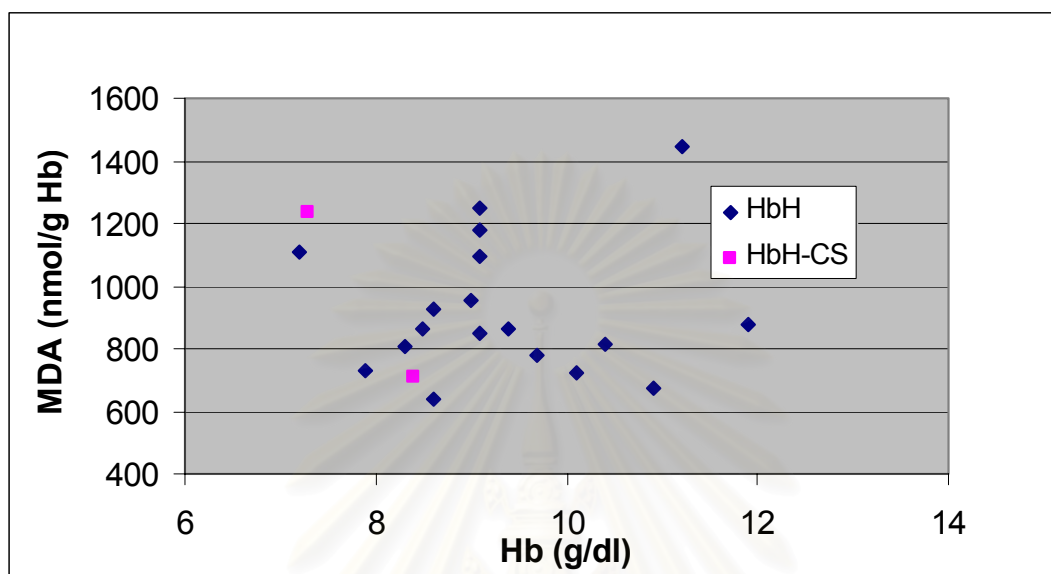
พบว่า Total Quality of Life score (คะแนนเต็ม 5) ของผู้ป่วย Hb H ก่อนได้รับการรักษาจะมีค่า 3.98 ± 0.32 ค่าหลังการรักษามีค่า 4.06 ± 0.35 ซึ่งมีลักษณะเพิ่มขึ้น (รูปที่ 4) แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value=0.203)(ตารางที่ 2)

คะแนนคุณภาพชีวิตทางด้าน physical มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 3.82 ± 0.39 เป็น 3.96 ± 0.42 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value=0.026)(ตารางที่ 2)

คะแนนคุณภาพชีวิตทางด้าน psychological มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 4.09 ± 0.28 เป็น 4.18 ± 0.26 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value =0.048) (ตารางที่ 2)

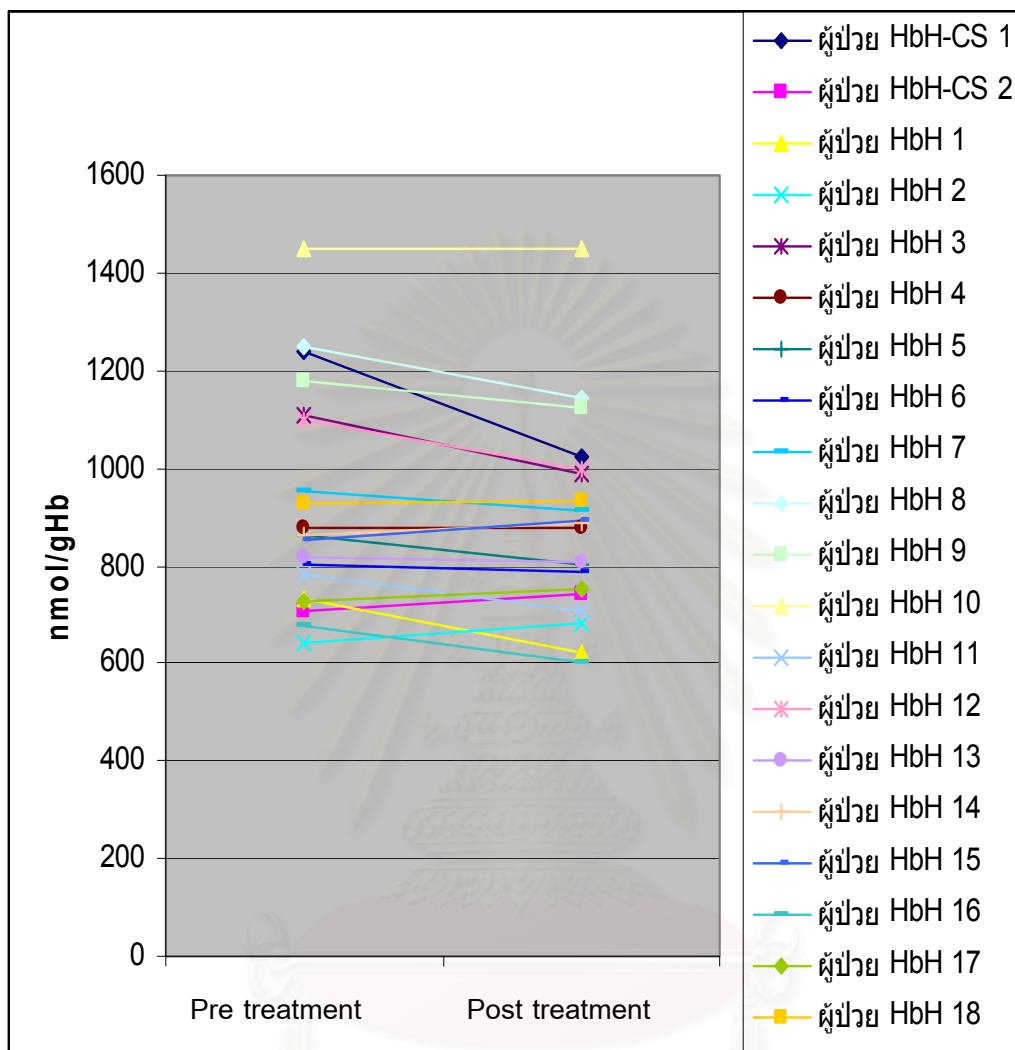
แต่คะแนนคุณภาพชีวิตทาง social ไม่พบความเปลี่ยนแปลง (ตารางที่ 2)

ในการศึกษานี้พบว่าคะแนนคุณภาพชีวิตทางด้าน physical และ psychological ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ย MDA ที่เปลี่ยนแปลงไป (รูปที่ 7)



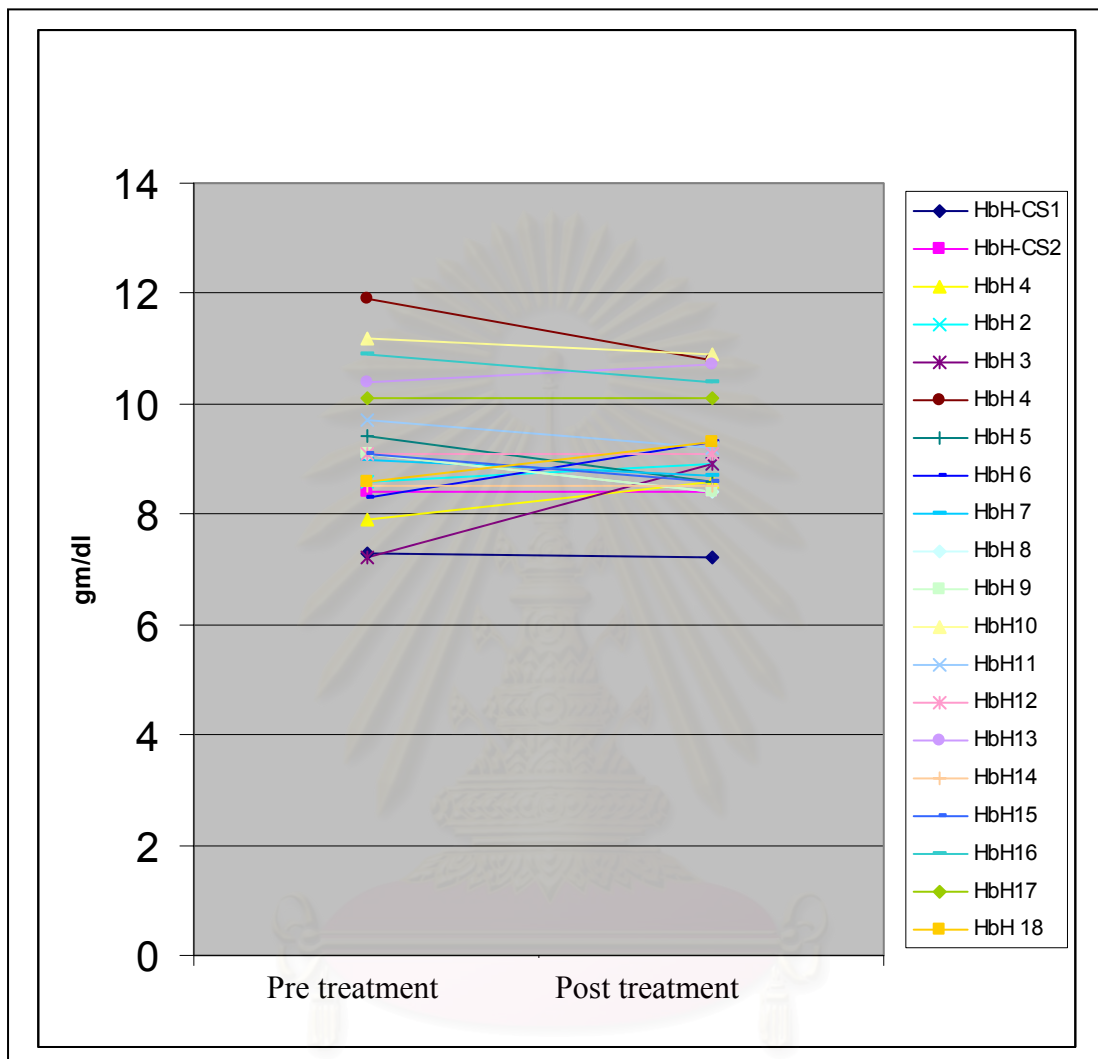
รูปที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินและค่า MDA level ก่อนการรักษาในผู้ป่วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

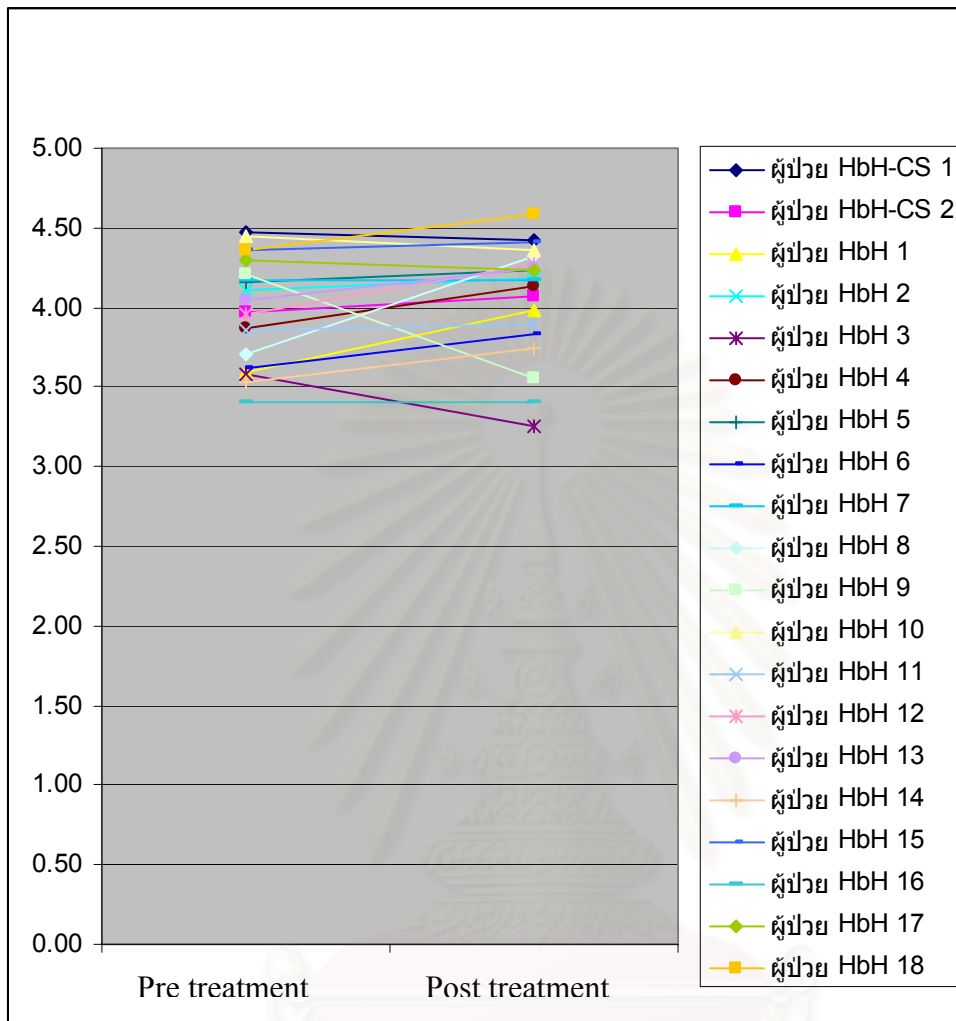


รูปที่ 3 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของไขมันชั้นต่อ MDA Level ระหว่างผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H 18 ราย และ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H-CS 2 ราย

พบว่าการรักษาด้วยไขมันชั้นทำให้ภาวะ oxidative stress ลดลงโดย MDA Level ของผู้ป่วย Hb H ก่อนได้รับการรักษาจะมีค่า 922.019 ± 215.64 nmol/gHb หลังการรักษามีค่าลดลงเป็น 887.14 ± 207.47 nmol/gHb และ ค่า MDA Level ของผู้ป่วย HbH-CS 2 รายที่ศึกษา ก่อนได้รับการรักษาซึ่งมีค่า MDA Level 1237.17 nmol/gHb หลังการรักษามีค่าลดลงเป็น 1022.16 nmol/gHb และอีกหนึ่งรายมีค่าไม่เปลี่ยนแปลง

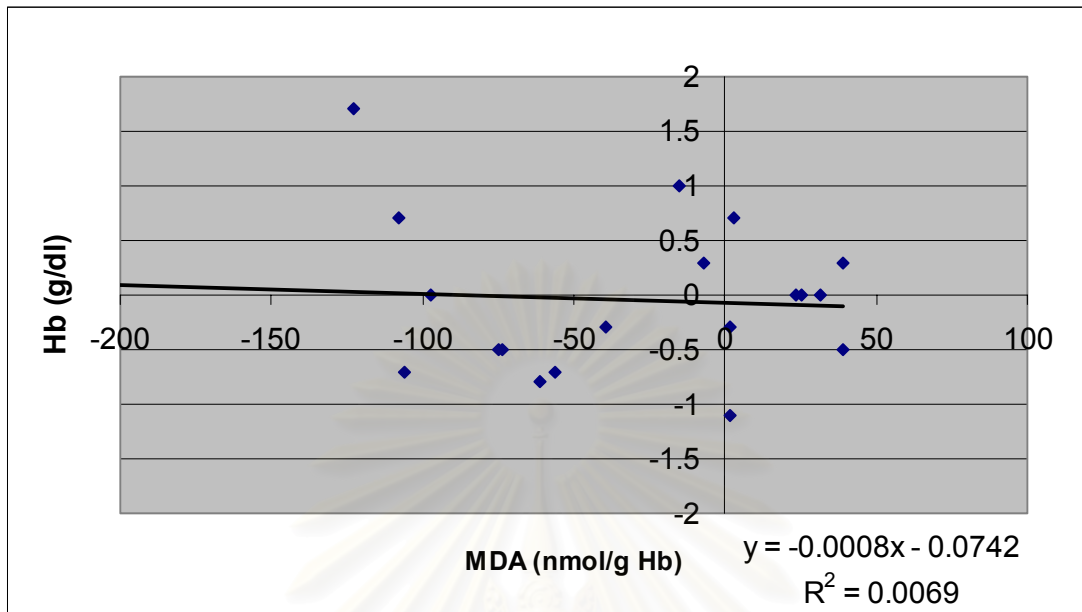


รูปที่ 4 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของไขมันชั้นต่อระดับของ Hb level ก่อนและหลังการรักษา ระหว่างโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H 18 ราย และ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H-CS 2 ราย พบว่าค่า hemoglobin ของผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษาด้วยไขมันชั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลง

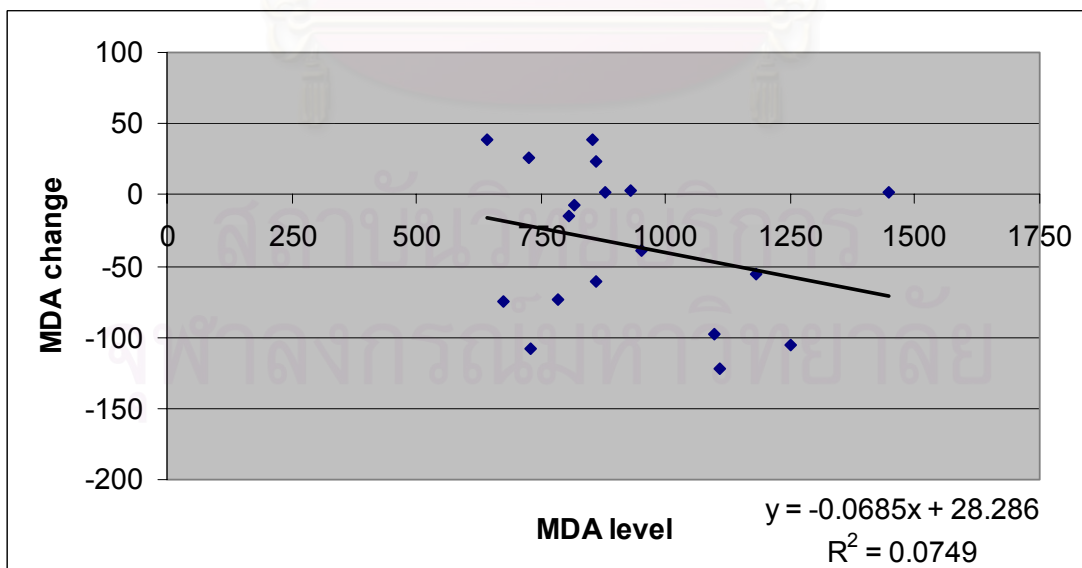


รูปที่ 5 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของขมิ้นชันต่อระดับของ Total Quality of life score โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ชนิด Hb H 18 ราย และ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H-CS 2 ราย

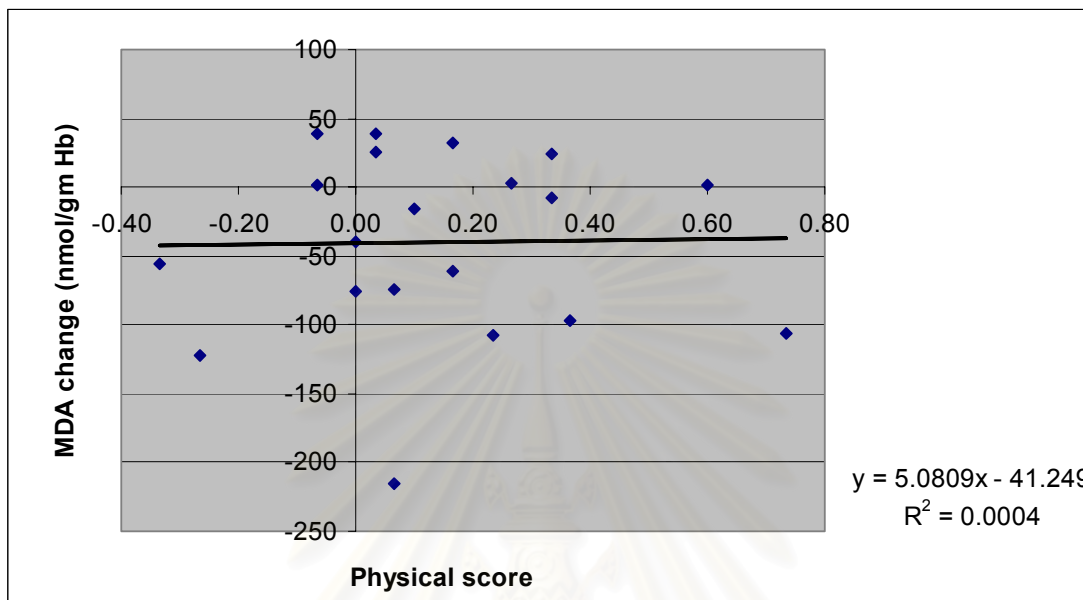
พบว่า Total Quality of Life score ของผู้ป่วย Hb H ก่อนได้รับการรักษาจะมีค่า 3.98 ± 0.32 ค่าหลังการรักษามีค่า 4.06 ± 0.35 ซึ่งมีลักษณะเพิ่มขึ้น



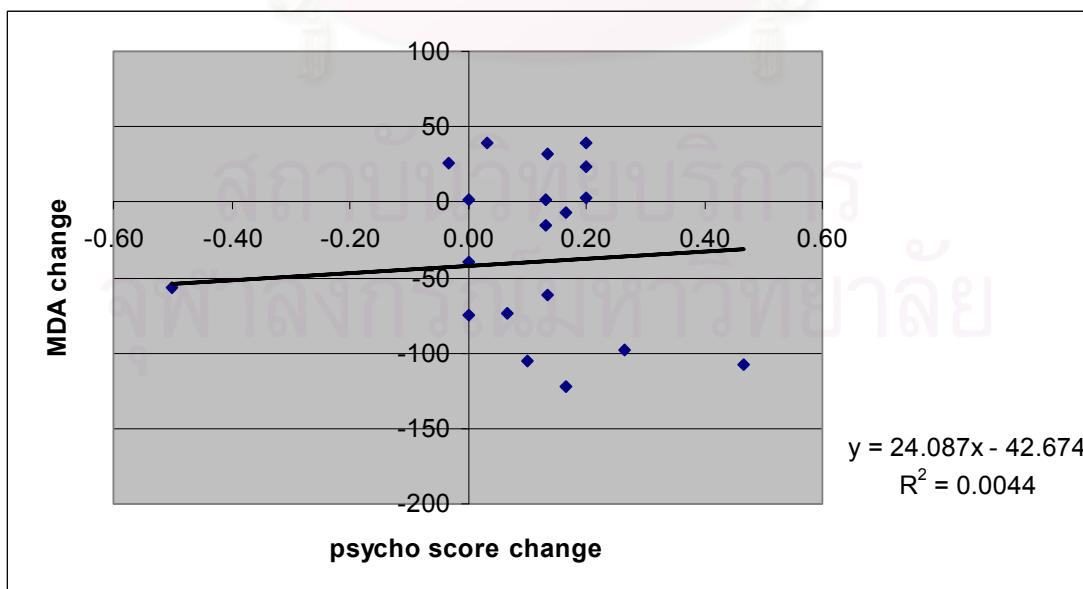
รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของค่าฮีโมโกลบินและค่า MDA level ในกลุ่มศึกษา พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของค่าฮีโมโกลบินและค่า MDA level ในกลุ่มศึกษา



รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า MDA level ก่อนการรักษาและการเปลี่ยนแปลงของค่า MDA level หลังการรักษา พบว่าผู้ที่มีค่า MDA level ก่อนการรักษาสูงจะพบการเปลี่ยนแปลงของค่า MDA level หลังการรักษาคือมีค่าลดลงมากกว่า



รูปที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนคุณภาพชีวิตทางกายภาพ และค่า MDA level .



รูปที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนคุณภาพชีวิตทางจิตใจและค่า MDA level .

จากรูปที่ 8 และ 9 ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนคุณภาพชีวิตทางกายภาพ ทางจิตใจและค่าMDA level .

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลตัวแปรต่างๆที่ทำการศึกษาวิจัย

Parameter	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	P-value
Hb (gm/dl)	9.19±1.23	9.15±0.96	0.795
MDA level(nmol/gHb)	927.08±221.83	886.54±201.52	0.014
Total QOL score (คะแนนเต็ม 5)	3.98±0.32	4.06±0.35	0.203
Physical QOL (คะแนนเต็ม 5)	3.82±0.39	3.96±0.42	0.026
Psychological QOL(คะแนนเต็ม 5)	4.09±0.28	4.18±0.26	0.048
Social QOL(คะแนนเต็ม 5)	4.03±0.43	4.04±0.48	0.920

จากตารางที่ 2 พบว่าค่า MDA level มีค่าลดลงหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าฮีโมโกลบินมีค่าไม่เปลี่ยนแปลง และ Total Quality of Life score ทางด้าน physical, psychological และ social มีค่าเพิ่มขึ้นหลังการรักษา โดย Quality of life ทางด้าน physical และ psychological มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ค่า p= 0.02 และ 0.04 ตามลำดับ แต่ด้าน social ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาการให้ curcuminoids ในการรักษาผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด hemoglobin H จำนวน 20 ราย ซึ่งมีอายุระหว่าง 8- 18 ปี (อายุเฉลี่ย 12.1 ปี) พบว่าหลังให้การรักษาทั้งหมด 12 สัปดาห์

ไขมันชั้นสามารถลด oxidative stress ซึ่งวัดโดยค่า red blood cell malondialdehyde (MDA) พบว่ามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.014$)

ค่าฮีโมโกลบินของผู้ป่วยไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.95$)

คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคะแนนทางด้าน physical และ psychological มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ค่า $P = .02$ และ 0.04 ตามลำดับ แต่คะแนนคุณภาพชีวิตทางด้าน social ไม่พบการเปลี่ยนแปลง

ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของค่า MDA และค่าฮีโมโกลบินในการศึกษานี้ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนคุณภาพชีวิตทางกายภาพ จิตใจและค่า MDA level .

สรุป curcuminoids สามารถลด oxidative stress ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด hemoglobin H แต่ไม่มีผลต่อระดับความชื้นของผู้ป่วย

อภิปรายผลการวิจัย

เนื่องจากโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีพยาธิสรีรวิทยา เกิดจากปริมาณ alpha –globin chain ไม่ได้สัดส่วนกับ beta – globin chain จึงทำให้เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยมี oxidative stress สูง มีอายุไขสั้น ในการศึกษานี้จึงให้ curcuminoids ซึ่งเป็นอาหารและ สมุนไพรที่ใช้มานานในไทย ไม่พบผลข้างเคียง และมีคุณสมบัติ anti oxidant แก่ผู้ป่วย alpha- thalassemia –hemoglobin H โดยให้ปริมาณ curcuminoids วันละ 500 mg เป็นเวลาทั้งหมด 12 สัปดาห์

ในการศึกษานี้วัดค่า oxidative stress โดยวัดค่า Malondialdehyde (MDA) ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย พบว่าสอดคล้องกับการศึกษาของ Jira ในผู้ป่วย beta-thalassemia/Hb E จำนวน 8 ราย ซึ่งพบค่า

MDA ในผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียมีค่า 2546 ± 1552 nmol/gHb สูงกว่ากลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมียที่ศึกษาซึ่งมีอาการทางคลินิกน้อยกว่ากลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย แสดงว่า ค่า malondialdehyde (MDA) ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย สามารถบอกระดับภาวะ Oxidative stress ในผู้ป่วยได้

จากการศึกษาพบว่า หลังการรักษาด้วย Curcuminoids มีการลดลงของ Oxidative stress ซึ่งเห็นได้จากค่า MDA ที่ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.014$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kalpravidh et al ที่ให้การรักษาผู้ป่วย beta- thalassemia ในผู้ใหญ่ 21 คนพบว่าค่า MDA ลดลงหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและการศึกษาของ Jira ในผู้ป่วย beta-thalassemia/Hb E จำนวน 8 ราย โดยให้ทานขมิ้นชัน วันละ 500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลด oxidative stress ซึ่งวัดโดยค่า malondialdehyde (MDA) จาก 2546 ± 1552 nmol/gHb ลดลงเป็น 1639 ± 1214 และคะแนนคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นโดยรวม แต่การเปลี่ยนแปลงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังพบว่าหลังการรักษาคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมมีค่าเพิ่มขึ้น โดยคะแนนทางด้าน physical และ psychological ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่คะแนนทางด้าน social ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งคะแนนด้าน Physical น่าจะเกี่ยวข้องกับผลของการรักษามากที่สุด ส่วนคะแนนด้านอื่นๆ อาจมีปัจจัยอื่นๆเกี่ยวข้องด้วย เช่น สภาพทางจิตใจ อารมณ์ และสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนไป

คะแนนคุณภาพชีวิตทางด้าน physical และ psychological ที่ดีขึ้น อาจเป็นผลมาจาก placebo Effect จากการให้ยาแก่ผู้ป่วยในการศึกษาแบบ Open labeled ทำให้รู้สึกมีอาการดีขึ้น แต่คะแนนทางด้าน social ไม่เปลี่ยนแปลง

ส่วนค่า hemoglobin ที่ลดลง อาจเกิดจากการที่ต้องเจาะเลือดผู้ป่วยค่อนข้างมาก (ประมาณครั้งละ 15 มล ก่อน และ หลังการรักษา) และจากการที่ไม่ได้ให้เลือดแก่ผู้ป่วยระหว่างการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่าการรับประทาน curcuminoids น่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมโกลบินเอชในการลดภาวะ oxidative stress

ข้อเสนอแนะ

1. ควรที่จะวัดระดับ curcuminoids ในผู้ป่วยที่เข้ารับการการศึกษา เพื่อหาระดับยาที่เหมาะสมที่มีผลช่วยลด oxidative stress และช่วยประเมินว่าผู้ป่วยกินยาสม่ำเสมอหรือไม่
2. รูปแบบของ curcuminoids ที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นแบบแคปซูล ทำให้เด็กที่เข้าร่วมโครงการศึกษานี้รับประทานได้ลำบาก และเด็กบางคนไม่ชอบรับประทานยาเม็ด จึงควรพัฒนารูปแบบของยาที่ใช้ในเด็ก โดยอาจเป็นแบบน้ำเชื่อม หรือขนาดเม็ดที่เล็กกว่านี้ในการศึกษาต่อไป
3. ควรทำการศึกษาแบบ Double blinded control ต่อไปในอนาคต เพื่อลดผลของ Placebo effect ที่อาจเกิดขึ้นจากการศึกษาแบบ Open labeled

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

สุทธิพรรณ ประสาทแก้ว, อานนท์ บุญยรัตเวช , สุกฤษณ์ ฟูเจริญ. Free Oxygen radical and Free Oxygen radical scavenging enzymes in thalassemia. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2529 ; 4 : 234-42 .

สุกฤษณ์ ฟูเจริญ, ปราณีย์ ฟูเจริญ. Thalassemia and Hemoglobinopathy. ใน *ตำราโลหิตวิทยา: การวินิจฉัย และการรักษา โรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย*. ถนนอมศรี ศรีชัยกุล, แสงสุรีย์ จุฑา. เล่มที่ 2. กรุงเทพฯ: ที.พี. พรินท์ , 2537: 202-42 .

ภาษาอังกฤษ

Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin : a component of tumeric (curcuma longa) . *J. Altern. Complement Med.*,2003;9:161-8.

Chavalittumrong p, Chivapat S, Ratanajarasroj S, Punyamong S, Jutaputti A, Phisalaphong C. A 6-month toxicity study of Curcuminoids in rats. *Songklanakarin J Sci Technol* 2002;24:633-47.

Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Tood D, Liang R, Chan TK , et al. Genetic and clinical features of haemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000; 343: 544-550.

Cheng A.L, Hsu CH , Lin JK. Phase I clinical trial of curcumin ,in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001 ; 21:2895-900.

Chui DHK, Fucharoen S., Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder . *Blood* 2003;101: 791-800.

Deodhar SD,, et al. Preliminary studies on anti-rheumatic activity of curcumin. *Ind J Med Res*, 1980;71:632.

E George, HB Wong, M Jamaluddin, and TH Huisman. Peripheral haemolysis, lipid peroxidation, iron status, and Vitamin E in haemoglobin H syndromes in West Malaysia. *Singapore Med J* 1993; 34: 241-4.

Grinberg LN, Shalev O, Tonnesen HH, Rachmilewitz EA. Studies on curcumin and curcuminoids. XXVI: Antioxidant effects of curcumin on red blood cell membrane. *Int. J. Pharm* 1996 ;132 :251-7.

Kalpravidh R.W , Wichit A, Charoensakdi R, Siritanaratakul N, Fuchareon S, Kraissintu K, et al. Effect of curcumin and coenzyme Q10 as antioxidants in beta thalassemia/Hb E patients. *Proceedings of the Oxidative stress in thalassemia- etiology and prevention conference*.

March 14, 2002.

- Klaus S. Natascha U and Hans N. Era analysis of spin adducts of alkoxy and lipid-derived radicals with the spin trap Trazon. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1465-70.
- Kraisintu K. Turmeric and curcuminoids: their amazing antioxidant properties. The Government Pharmaceutical Organization Thailand, 2001. Proceedings of the Oxidative stress in thalassemia- etiology and prevention conference March 14, 2002.
- Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kumar P, et al. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res* 1996 ; 13:318-22.
- Niederer C, Gopfert E. The effect of chelidonium and turmeric root extract on upper abdominal pain due to functional disorders of the biliary system. *Med Klin* 1999;94:425-30.
- Nuchprayoon I, Saksasitorn J, Kingpetch K, Saesow N, Kalpravidh R.W, Phisalaphong C, et al. Curcuminoids as antioxidants improve red cell survival in patients with Beta-thalassemia-hemoglobin E. Proceedings of the American Society of Hematology 45th Annual Meeting and Exposition; 2003 December 6-9; San Diego, CA. New York: Springer; 2003.
- Reddy AC, Lokesh BR. Effect of curcumin and eugenol on iron-induced hepatic toxicity in rats. *Toxicology* 1996 ;107:39-45.
- Sreejayan. Rao, M.N.A., Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *J. Pharm. Pharmacol* 1994;46 :1013-6.
- Stocks J, Dormandy Lt. The antioxidant of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Brit J Haematol* 1971; 20:95-108.
- Sugiyama Y, Kawakishi S, Osawa T. Involvement of the beta-diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. *Biochem Pharmacol* 1996;52:519-25.
- The Government Pharmaceutical Organization Thailand [homepage on the Internet]. Bangkok: The Organization; c2002 [updated 2002 September 19; cited 2004 Feb 12]. The Government Pharmaceutical Organization ; [about 2 screens]. Available from <http://www.gpo.or.th/herbal/herbal.htm>
- Tonnesen, H.H., Smistad, G., Agren, T, Karlsen, J. Studies on curcumin and curcuminoids. XXIII : Effects of curcumin on liposomal lipid peroxidation. *Int. J. Pharm* 1993;90: 221-8
- World Health Organization. Food additives series 1976;7:75.
- Yuan J, Bunyaratavej A, Fuchareon S, Fung C, Shinar E, Schrier SL. The instability of the membrane skeleton in thalssemic red blood cell. *Blood* 1995; 86: 3945-3950.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบสอบถาม คุณภาพชีวิตโรคเลือดจาง ธาลัสซีเมีย

ชื่อ นามสกุล เพศ อายุปี

- 1) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีความสุขทางดี
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 2) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูวิ่งได้นานและมีแรงยกของหนักได้ดี
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 3) ในเดือนที่ผ่านมาหนูมีแรงในการย้ายโต๊ะเล็กๆ และเก้าอี้ได้ดี
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 4) ในเดือนที่ผ่านมาหนูถือกระเป๋าไปโรงเรียนได้โดยไม่เหนื่อย
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 5) ในเดือนที่ผ่านมาหนูขึ้นลงบันได 2- 3 ชั้นได้โดยไม่เหนื่อย
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 6) ในเดือนที่ผ่านมาหนูลงบันได 1 ชั้นได้โดยไม่เหนื่อย
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 7) ในเดือนที่ผ่านมาหนูสามารถก้มตัวลงเก็บของได้ดี
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 8) ในเดือนที่ผ่านมาหนูเดินซื้อของกับคุณแม่ได้โดยไม่เหนื่อย
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 9) ในเดือนที่ผ่านมาหนูสามารถอาบน้ำและแต่งตัวเองได้
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 10) ในเดือนที่ผ่านมาหนูต้องหยุดเรียนเนื่องจากป่วย
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 11) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกเหนื่อยเวลาเรียนหนังสือ
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 12) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูทำการบ้านได้ดีกว่าเดิม
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 13) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีสมาธิในหารทำงานดีกว่าเดิม
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 14) ในเดือนที่ผ่านมาหนูไม่ได้โกรธ คุณพ่อ คุณแม่ และเพื่อน
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 15) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าตัวเองหน้าเบื่อ
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด
- 16) ในเดือนที่ผ่านมาหนูเป็นคนหน้าเบื่อ
 1. ไม่ใช่
 2. เล็กน้อย
 3. ปานกลาง
 4. มาก
 5. มากที่สุด

- 17) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุชิมเศร้าบ่อย
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 18) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุเหนื่อย
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 19) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุไม่มีความสุข
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 20) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุแข็งแรงเท่ากับเพื่อนคนอื่น ๆ
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 21) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุว่าสุขภาพของหุแย่ลง
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 22) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกกังวลถึงโรค และความเจ็บป่วยของหุ
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 23) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกเหนื่อยง่าย
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 24) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกเหนื่อยมากจนอ่านหนังสือไม่ไหว
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 25) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุนอนไม่ค่อยหลับในเวลากลางคืน
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 26) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกว่าไม่มีความสุขในชีวิต
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 27) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุไม่ค่อยมีสมาธิในการเรียน
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 28) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกว่าหุไม่มีคุณค่า
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 29) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกว่าไม่มีความมั่นใจในตัวเอง
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 30) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกว่ารูปร่างหน้าตาหุไม่ดี
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 31) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกว่าไม่สบายใจ
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 32) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุรู้สึกว่าหุเศร้า และไม่สบายใจจนเรียนไม่รู้เรื่อง
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 33) ในเดือนที่ผ่านมามหาหุต้องทำกิจกรรมประจำวันของหุด้วยความเหนื่อยยาก
 1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด

- 34) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าคุณต้องพึ่งยารักษาโรคในการทำให้หนูมีแรงวิ่งเล่นได้
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 35) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกเหงามาก
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 36) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูไม่มีความปลอดภัยในชีวิต
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 37) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าที่บ้านหนูไม่มีความปลอดภัย
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 38) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าการอยู่ในบ้านของหนูไม่มีความสะดวกสบาย
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 39) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูไม่ชอบบ้านของหนู
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 40) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีเงินไม่พอใช้
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 41) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ากรไปพบหมอลำบากมาก
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 42) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูไม่มีความสุขในช่วงปิดเทอม
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 43) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าบ้านของหนูหนวกหูมาก
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 44) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกการเดินทางไป โรงเรียนของหนูลำบากมาก
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 45) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกหนูมีแรงพอที่จะเล่นและเรียนหนังสือ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 46) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกพึงพอใจในหน้าตาของตัวเอง
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 47) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกสามารถทำกิจวัตรประจำวันของหนูได้อย่างสมบูรณ์
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 48) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูไม่จำเป็นต้องพึ่งยารักษาโรคตลอดเวลา
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 49) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูต้องการความช่วยเหลือจากผู้อื่นบ่อยๆ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 50) ในเดือนที่ผ่านมาหนูมีเพื่อนสนิทและรู้ใจหลายคน
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด

- 51) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีเงินพอใช้
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 52) ในเดือนที่ผ่านมาหนูได้รับข้อมูลข่าวสารต่างๆ ทุกวัน
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 53) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีเวลาพักผ่อนและสนุกสนานกับชีวิต
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 54) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูพอใจในชีวิตความเป็นอยู่ของหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 55) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูพอใจในสุขภาพของหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 56) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีแรงและมีพลังงานเพียงพอ
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 57) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูนอนหลับเพียงพอ
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 58) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูพอใจในความสามารถในการเรียนของหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 59) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูสามารถตัดสินใจในเรื่องต่างๆ ได้ดี
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 60) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูพอใจในความเป็นตัวหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 61) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูพอใจในความสามารถของหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 62) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูพอใจในรูปร่างหน้าตาของหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 63) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีมนุษยสัมพันธ์ที่ดี
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 64) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูได้รับความอบอุ่นจากคนในครอบครัวของหนู
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 65) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูมีเพื่อนที่ดีหลายคน
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 66) ในเดือนที่ผ่านมาหนูขอให้ความช่วยเหลือผู้อื่นบ่อยๆ
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 67) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่าหนูปลอดภัย
 1. ไม่ใช้ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด

- 68) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีโอกาสในการเรียนรู้สิ่งใหม่ๆ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 69) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจในการบริการลูกค้าที่หนูได้รับ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 70) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจกับการที่มีฤดู 3 ฤดูแบบในประเทศไทย
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 71) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจกับยานพาหนะที่หนูใช้ประจำ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 72) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีความสุขเวลาอยู่กับคนในครอบครัว
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 73) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจความจำดี
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 74) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจได้รับความทราบจากการเจ็บป่วยบ่อยๆ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 75) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจชิมเสิร์ฟและอารมณ์เสียบ่อยๆ
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 76) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจสามารถไปเรียนหนังสือที่โรงเรียนได้ทุกวัน
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 77) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจสามารถทำงานที่ได้รับมอบหมายจากคุณครูได้
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 78) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจในความสามารถของหนู
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด
- 79) ในเดือนที่ผ่านมาหนูรู้สึกว่ามีใจทำการบ้านได้ถูกต้องเป็นส่วนใหญ่
1. ไม่ใช่ 2. เล็กน้อย 3. ปานกลาง 4. มาก 5. มากที่สุด

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นางสาวดาริน บรรจงศิลป์	
วัน เดือน ปีเกิด	9 สิงหาคม 2521 กรุงเทพมหานคร	
ที่อยู่ปัจจุบัน	86/49 ถ.รามอินทรา อนุสาวรีย์ บางเขน กทม.	
การศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2)คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2542	
การทำงาน	พ.ศ.2543-2544	นายแพทย์4 โรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราช องค์ที่ 17 จ.สุพรรณบุรี
	พ.ศ.2544-2545	นายแพทย์4 โรงพยาบาลอุ้มทอง จ.สุพรรณบุรี
	พ.ศ.2545-2546	นายแพทย์5 โรงพยาบาลบางปลาหมอ จ.สุพรรณบุรี
	พ.ศ.2546-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย