

ประสิทธิผลของการรับประทานไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริม  
ในการบรรเทาอาการวัยทอง

ณัฐพล สุวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

พ.ศ. 2564

ประสิทธิผลของการรับประทานไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริม  
ในการบรรเทาอาการวัยทอง

ณัฐพล สุวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

พ.ศ. 2564

**EFFECTIVENESS OF CONSUMING PHYTOESTROGEN FROM  
POMEGRANATE SEED OIL ON RELIEVING  
MENOPAUSAL SYMPTOMS**

**NATTHAPHON SUWAN**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Anti-Aging and  
Regenerative Medicine**

**College of Integrative Medicine**

**Dhurakij Pundit University**

**2021**



## ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์      ประสิทธิผลของการรับประทานไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมใน  
การบรรเทาอาการวัยทอง  
เสนอโดย                      ณิชพล สุวรรณ  
สาขาวิชา                      วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
กลุ่มวิชา                      เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์      ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์  
ได้พิจารณาเห็นชอบ โดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์นี้แล้ว

ลงชื่อ ..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.เกสัชกร สุภโชค มั่งมุล)

ลงชื่อ ..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์)

ลงชื่อ ..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เอกราช บำรุงพีชน์)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

ลงชื่อ ..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ ...21... เดือน ...กุมภาพันธ์... พ.ศ. ...2564...

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิผลของการรับประทานไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริมในการบรรเทาอาการวัยทอง
ชื่อผู้เขียน	ณัฐพล สุวรรณ
อาจารย์ที่ปรึกษา	นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์
สาขาวิชา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ)
ปีการศึกษา	2563

### บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยทั้งผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบชนิดของกลุ่มทดลอง (Double-blind Randomized controlled trial) เพื่อประเมินประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์น้ำมันเมล็ดทับทิมเอสโตรเจนจากพืชในการบรรเทาอาการวัยทอง และประเมินภาวะสุขภาพของผู้ที่ได้รับผลิตภัณฑ์น้ำมันเมล็ดทับทิมทั้งในด้านการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ในผู้หญิงอายุ 45 ปีขึ้นไป ที่มีมดลูกและรังไข่ อย่างน้อย 1 ข้าง และมีอาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ที่เข้ารับการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร และไม่มีประจำเดือนติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือน โดยใช้แบบประเมิน climacteric scale ประเมินความรุนแรงของอาการแสดงต่างๆ ตามหลักสากลที่เหมาะสมกับสตรีวัยทองไทย สามารถจะประเมินความรุนแรงของกลุ่มอาการหมดประจำเดือนอย่างละเอียด

ผลการศึกษาพบว่า อาการและอาการแสดงวัยทองหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมดีขึ้น การศึกษานี้แม้ผลการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ค่าเฉลี่ยของ estradiol หลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ค่าเฉลี่ยของ follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ไม่เปลี่ยนแปลง ถือว่ามีความปลอดภัย ซึ่งจะนำไปสู่การพิจารณาเลือกใช้สารสกัดจากพืชที่ปลอดภัยมากกว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทน

<b>Thesis Title</b>	Effectiveness of Consuming Phytoestrogen from Pomegranate Seed Oil on Relieving Menopausal Symptoms
<b>Author</b>	Natthaphon Suwan
<b>Thesis Advisor</b>	Dr. Pansak Sugkraroek
<b>Department</b>	Anti-Aging and Regenerative Medicine
<b>Academic Year</b>	2020

### Abstract

The study was a randomized, controlled trial with both the investigator and the participants unknown. A double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a plant-based estrogen pomegranate seed oil product in relieving menopause symptoms, and assessing the health status of those receiving pomegranate seed oil products in terms of physical examination and related laboratory examinations In women aged 45 years and over with at least one uterus and ovaries and signs of menopause. (Post-Menopausal symptoms) at least one symptom. Received a health check-up at a golden age clinic, a hospital in Bangkok, and no menstruation for 12 consecutive months by using the climacteric scale to assess the severity of the symptoms, according to international principles suitable for Thai golden age women Able to assess the severity of menopause symptoms in detail.

The experimental results showed that signs and symptoms of menopause after receiving phytoestrogens from pomegranate seed oil improved. This study, although the results of the physical examination and laboratory tests of the experimental and control groups. The mean values of estradiol after the pomegranate seed oil phytoestrogens were unchanged while the mean values of estradiol were unchanged. The follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were unchanged, considered safe This will lead to consideration for using plant extracts that are safer than hormone replacement therapy.

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี ด้วยความกรุณาจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พันธุ์ศักดิ์ ศุภระฤกษ์ อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยที่เมตตาให้คำแนะนำทางการค้นคว้าข้อมูลและการทำงานอย่างเป็นระบบ ตลอดจนชี้แนะการปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ด้วยความเอาใจใส่อย่างดียิ่ง ผู้วิจัยตระหนักถึงความตั้งใจจริงและความทุ่มเทของอาจารย์เป็นอย่างยิ่ง จึงขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ด้วยความเคารพไว้ ณ ที่นี้

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ ผู้อำนวยการและอาจารย์ประจำหลักสูตรวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ที่ให้การสนับสนุนผู้วิจัยตลอดมา

อนึ่งผู้วิจัยหวังว่าวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่ได้ศึกษาและนำองค์ความรู้ไปประยุกต์ใช้และปฏิบัติ จึงขอมอบคุณความดีทั้งหมดนี้ให้แก่เหล่าคณาจารย์ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาจนทำให้ผลงานวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ประสบความสำเร็จ และก่อประโยชน์ต่อสังคม นอกจากนี้ขอมอบความกตัญญูกตเวทิตาคุณแด่บิดา มารดา และผู้มีพระคุณทุกท่านที่ให้ความอนุเคราะห์และคำปรึกษาที่ดีแก่ผู้วิจัยเสมอมา

ณัฐพล สุวรรณ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญภาพ	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและความเป็นมาของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.3 คำถามการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	4
1.5 ขอบเขตการวิจัย.....	4
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
2. แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 บทนำ.....	6
2.2 คำจำกัดความของวัยหมดประจำเดือน.....	6
2.3 อาการวัยทอง (Climacteric symptoms).....	8
2.4 การวินิจฉัยอาการหมดประจำเดือนตามเกณฑ์การวินิจฉัย (Diagnosis menopausal ICD-10).....	11
2.5 การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิกของหญิงวัยหมดประจำเดือน.....	12
2.6 การเปลี่ยนแปลงสรีระวิทยาของหญิงวัยหมดประจำเดือน.....	14
2.7 การเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเอสโตรเจนในหญิงวัยหมดประจำเดือน.....	16
2.8 ทับทิมและการออกฤทธิ์ในการรักษาอาการวัยทอง.....	17
2.9 ไฟโตเอสโตรเจนจากสารสกัดน้ำมันเมล็ดทับทิม.....	23

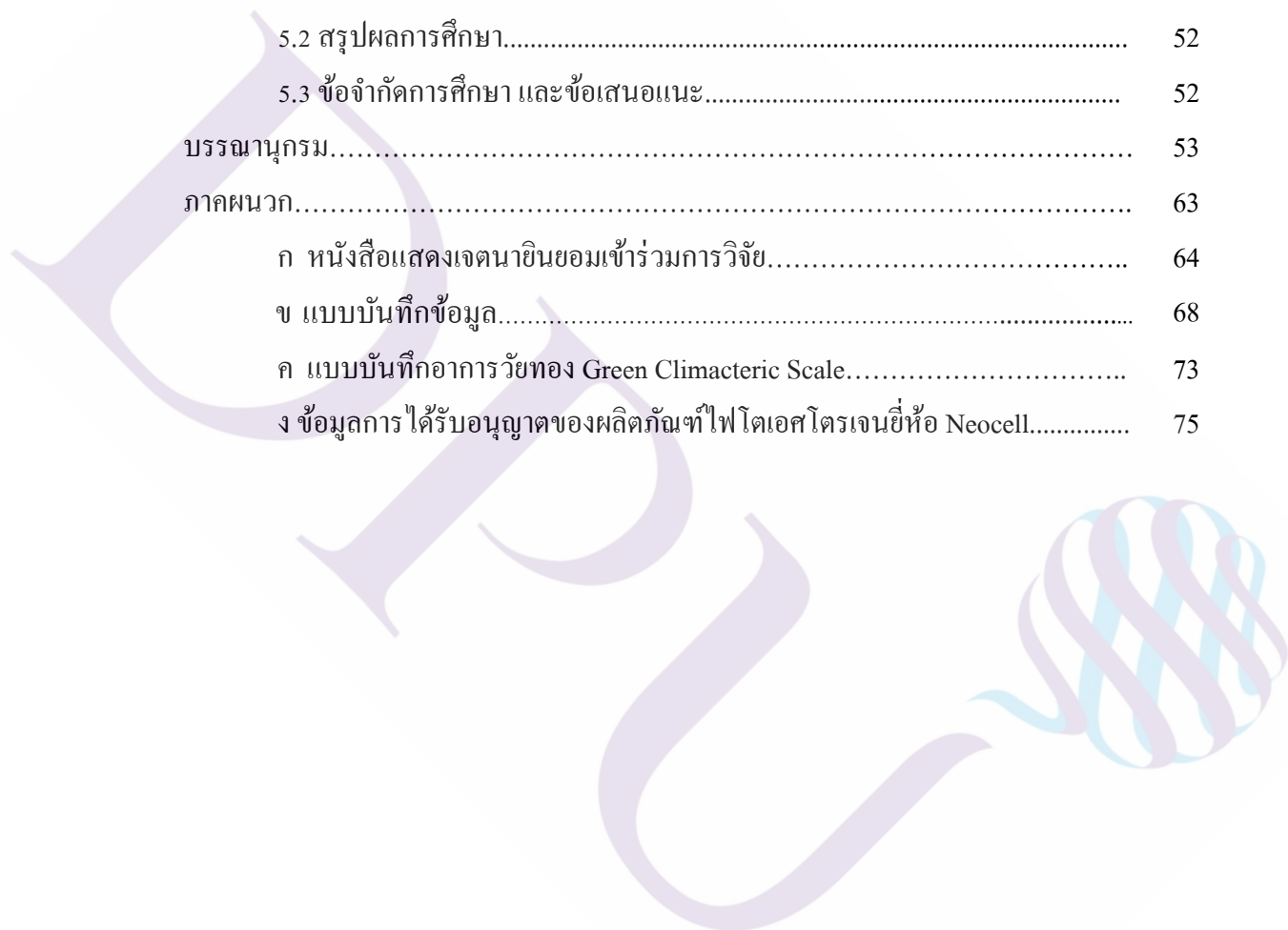


## สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3. วิธีดำเนินงานวิจัย.....	26
3.1 รูปแบบงานวิจัย.....	26
3.2 กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย.....	26
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา.....	26
3.4 เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกระหว่างการศึกษา.....	27
3.5 เกณฑ์การยุติการเข้าร่วมการวิจัย .....	28
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	28
3.7 การเลือกและการจัดกลุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม.....	29
3.8 แหล่งเก็บข้อมูล.....	29
3.9 ระยะเวลาเก็บข้อมูล.....	29
3.10 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	29
3.11 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	31
3.12 การประเมินผล.....	33
3.13 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	34
3.14 แผนการดำเนินการวิจัย.....	35
บทที่	
4. ผลการศึกษา.....	36
4.1 ลักษณะส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง.....	36
4.2 ผลการประเมินอาการวัยทอง (The Menopause Rating Scale (MRS)).....	37
4.3 ผลการศึกษาการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ .....	40
4.4 ผลการศึกษาประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม.....	41
4.5 ผลการศึกษาประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม เปรียบเทียบก่อน และหลังทดลอง.....	45

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
5. อภิปรายผล และสรุปผล.....	49
5.1 อภิปรายผลการศึกษา.....	49
5.2 สรุปผลการศึกษา.....	52
5.3 ข้อจำกัดการศึกษา และข้อเสนอแนะ.....	52
บรรณานุกรม.....	53
ภาคผนวก.....	63
ก หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	64
ข แบบบันทึกข้อมูล.....	68
ค แบบบันทึกอาการวัยทอง Green Climacteric Scale.....	73
ง ข้อมูลการได้รับอนุญาตของผลิตภัณฑ์ไฟโตเอสโตรเจนยี่ห้อ Neocell.....	75



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 โรคที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับภาวะ premature ovarian failure ซึ่งทำให้ หมดระดูก่อนวัยอันควร.....	10
2.2 สารพิษทุกชนิดที่มีชนิดต่าง ๆ ที่พบในตับทิม.....	18
3.2 แผนการดำเนินการวิจัย.....	35
4.1 ข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง.....	37
4.2 อาการและอาการแสดงก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดตับทิม ของกลุ่มตัวอย่าง.....	38
4.3 ผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	40
4.4 อาการและอาการแสดงหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดตับทิม เป็นเวลา 8 สัปดาห์.....	42
4.5 ผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หลังได้รับไฟโต เอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดตับทิม เป็นเวลา 8 สัปดาห์.....	44
4.6 อาการและอาการแสดงเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจน จากน้ำมันเมล็ดตับทิมของกลุ่มทดลอง.....	45
4.7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโต เอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดตับทิมของกลุ่มทดลอง.....	46
4.8 อาการและอาการแสดงเปรียบเทียบของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมหลัง ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดตับทิม.....	48

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 Ovarian aging model works across the menopausal transition.....	12
2.2 The inhibin hypothesis. As ovarian reserve declines throughout reproductive life, inhibin B (INH-B).....	13
2.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในระบบสืบพันธุ์ในวัยเจริญพันธุ์.....	15
2.4 โครงสร้างของสารสกัดสำคัญที่พบในทับทิม.....	18
3.1 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม G*Power.....	28
3.2 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย.....	33
4.1 เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงวัยทองก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มตัวอย่าง.....	39
4.2 เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงวัยทองหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มตัวอย่าง.....	43
4.3 กราฟแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง.....	47

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

จากความเจริญก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีต่างๆ รวมทั้งการป้องกันและรักษาโรคเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ประชากรมีอายุยืนยาวมากขึ้น ส่งผลให้สตรีซึ่งแต่เดิมมักเสียชีวิตลงด้วยโรคต่างๆ ก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนมีจำนวนลดลง และทำให้มีชีวิตยืนยาวจนถึงวัยหมดประจำเดือนมากขึ้น จากการประมาณการของประชากรสตรีไทยเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไปจนถึง 59 ปี มีจำนวน 7.86 ล้านคน และคาดว่าในปี พ.ศ. 2563 จะมีจำนวนสตรีไทยที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนถึง 9.91 ล้านคน (Jirapinyo, M., 2550 and World Health Organization, 1996) จะเห็นได้ว่า แนวโน้มการเพิ่มจำนวนของประชากรสตรีไทยที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนมีมากขึ้น สะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญและความรุนแรงของปัญหาสาธารณสุขที่จะเพิ่มขึ้นทั้งในปัจจุบัน และอนาคตทั้งนี้เนื่องจากสตรีวัยนี้ต้องประสบกับปัญหาสุขภาพมากมายจากการเปลี่ยนแปลงของสตรีวัยทองในช่วง 3-5 ปี ก่อนหมดประจำเดือน โดยที่รังไข่จะเริ่มฝ่อตัว และผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจน ลดลงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบอวัยวะต่าง ๆ ที่สำคัญ 4 ระบบ อันได้แก่ ระบบหัวใจและ หลอดเลือด ระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบโครงกระดูก ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก แม้ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เป็นไปตาม ธรรมชาติ แต่ถ้าสตรีวัยทองไม่สามารถปฏิบัติได้ถูกต้องอาจทำให้เกิดปัญหาสุขภาพได้ (AB, Blümel et al., 2011)

สตรีวัยหมดประจำเดือนเป็นประชากรกลุ่มที่มีความสำคัญยิ่งต่อการพัฒนาประเทศ เพราะเป็นช่วงวัยที่บุคคลต้องปฏิบัติตามบทบาทหน้าที่สำคัญหลายบทบาทในเวลาเดียวกัน เช่น บทบาทการเป็นมารดาและภรรยา บทบาทหน้าที่การทำงานที่รับผิดชอบในสังคม อีกทั้งในวัยนี้ยังเป็นวัยที่ต้องเผชิญกับการเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกายและจิตใจอย่างมาก ที่เป็นผลมาจากการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สำคัญของเพศหญิงทำให้สตรีวัยเจริญพันธุ์ก้าวเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน และก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงมากมายที่ถึงแม้จะไม่ใช่โรคหรือความเจ็บป่วย แต่ก็ก่อให้เกิดความไม่สบายใจ และความเครียดอย่างมากในการดำรงชีวิต ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออกตอนกลางคืน ช่องคลอดแห้ง อารมณ์หงุดหงิด โมโหง่าย โกรธง่าย นอนไม่หลับ ซึ่งอาการที่กล่าวข้างต้นยังส่งผลกระทบต่อคนรอบข้าง นอกจากนั้นการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นระยะเวลานานๆ ยังก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพระยะยาวในสตรีวัยหมดประจำเดือน ได้แก่ โรค

กระดูกพรุน โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ (ยุพิน จันทรัคคะ, สุปราณี อัทธเสรี, วรชิต อิมสุคใจ, & นุโรม เงามาม, 2014)

ในประเทศไทยหญิงที่เข้าสู่ประจำเดือนหมด มีอายุเฉลี่ย 50 ปี (อยู่ระหว่าง 45-55ปี) แต่ในปัจจุบันอายุเฉลี่ยเท่ากับ 75 ปี หลังหมดประจำเดือน โดย 1 ใน 3 ของชีวิต หากสตรีมีความรู้เรื่องภาวะหมดประจำเดือน และมีการเตรียมตัวปฏิบัติตามกิจกรรมการดำเนินชีวิตที่ดีก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนจะช่วยทำให้สามารถปรับตัวให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่เกิดได้ซึ่งเป็นการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพได้เป็นอย่างดีทำให้สตรีวัยหมดประจำเดือนผ่านช่วงวัยหมดประจำเดือนได้อย่างมีความสุขและมีสุขภาพที่ดี (สุกรี สุนทรภา, 2557)

การรักษาอาการวัยทอง โดยการใช้ฮอร์โมนทดแทน มีมาเป็นเวลานานมักใช้กับผู้ที่มิชอบบ่งชี้ทางการแพทย์ที่ชัดเจน ได้แก่ การรักษาต่างๆ ที่เกิดการจากหมดประจำเดือน เช่น อาการร้อนวูบวาบ อาการอักเสบของช่องคลอด การป้องกันภาวะกระดูกพรุน และการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนจะมีประโยชน์ในการรักษาอาการวัยทอง แต่มีรายงานการศึกษาว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนจะกระตุ้นให้เยื่อบุโพรงมดลูกหนาขึ้น ซึ่งการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องเป็นสาเหตุทำให้เซลล์ของผนังมดลูกผิดปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็ง (McCraw, R., 1991) แต่มีการวิจัยที่พบว่าฮอร์โมนทดแทนที่มีโปรเจสเตอโรนรวมอยู่ด้วยจะทำให้ลดประสิทธิภาพของการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด (Ridker, Hennekens, Buring, & Rifai, 2000) จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศพบว่าในประเทศอังกฤษในรอบ 20 ปีที่ผ่านมา (Newton KM et al., 1997) การใช้ฮอร์โมนทดแทนของสตรีอายุ 45-80 ปี เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5.0 เป็นร้อยละ 33.01 หรือแม้กระทั่งในรัฐวอชิงตัน ประเทศสหรัฐอเมริกา (Crowther, 2019) พบว่า ร้อยละ 63.0 ยังมีการใช้ฮอร์โมนทดแทนอยู่ และร้อยละ 21.0 มีประวัติการใช้ฮอร์โมนทดแทน โดยใช้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อลดความไม่สุขสบายใจ ซึ่งทำให้สูญเสียงบประมาณในการซื้อฮอร์โมนทดแทนถึง 172 ล้านบาท ดังนั้นในกรณีที่มีข้อห้ามหรือมีอาการข้างเคียงจากการรักษาด้วยการใช้ฮอร์โมนอาจใช้การรักษาทางเลือกบำบัด หรือบรรเทาปัญหาต่างๆ ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีไฟโตเอสโตรเจนซึ่งพบในพืช ไม่ว่าจะเป็นถั่วเหลือง หรือเมล็ดทับทิม เป็นต้น

น้ำมันจากเมล็ดทับทิม ซึ่งมีกรดไขมันที่เป็นส่วนประกอบของไฟโตเอสโตรเจน และสามารถหาได้ง่าย มีสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด ซึ่งมีมากทั้งใน เปลือก เมล็ดและน้ำทับทิม ได้แก่ polyphenols, anthocyanins, anthocyanidins, ellagic acid derivatives และ hydrolyzable

tannins จากการศึกษาของ (Elfalleh et al., 2011; Promprom W, 2009) ได้ทำการวิเคราะห์ชนิดของกรดไขมันในน้ำมันเมล็ดทับทิม พบว่า น้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมเป็นแหล่งของไฟโตเอสโตรเจนที่สำคัญ เช่น beta-sitosterol ซึ่งออกฤทธิ์ทางชีวภาพต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูตัวผู้หลายประการจากการทดสอบในหนูตัวผู้โดยใช้โดยการป้อนน้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมไทยขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ติดต่อกัน 2 เดือน พบว่าน้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมสามารถ เพิ่มน้ำหนักมดลูก กระตุ้นการหนาตัวของช่องคลอด และลดระดับไขมันเลวหรือไลโปโปรตีนหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein)

เนื่องจาก phytoestrogens ที่พบภายในน้ำมันเมล็ดทับทิมอาจช่วยบรรเทาอาการวัยทอง บรรเทาอาการแห้งออกตอนกลางคืน ช่วยป้องกันภาวะซึมเศร้า อาการร้อนวูบวาบ เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ และลดการแห้งของช่องคลอด การศึกษาประสิทธิผลของน้ำมันเมล็ดทับทิมในหญิงวัยทองที่ได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิม 400 mg วันละ 2 ครั้ง เทียบกับ placebo ที่ได้รับ steroidal phytoestrogens เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าระดับของ Triacylglyceride (TAG) และระดับ HDL ในผู้ที่ได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิมลดลง แต่ระดับ cholesterol, LDL, glucose และน้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง (de Nigris et al., 2007) ได้ศึกษาผลของน้ำมันเมล็ดทับทิมว่าทำให้ vascular inflammation markers ซึ่งได้แก่ thrombospondin, cytokine และ Plasma nitrate และ nitrite ลดลง โดยช่วยในการลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย Metabolic syndrome นอกจากนี้สารสกัดจากน้ำมันเมล็ดทับทิม 30 mg ยังสามารถช่วยลดอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดประจำเดือน

ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าน้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมอาจจะช่วยบรรเทาอาการไม่เพียงประสงค์ในสตรีวัยสูงอายุที่ร่างกายมีการผลิตเอสโตรเจนลดน้อยลงตามธรรมชาติ ผลึกภัณฑ์น้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมไทยถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจที่จะแก้ไขปัญหาวัยทอง การศึกษานี้เพื่อประเมินประสิทธิผลของผลึกภัณฑ์น้ำมันเมล็ดทับทิมเอสโตรเจนจากพืชในการบรรเทาอาการวัยทอง และประเมินภาวะสุขภาพของผู้ที่ได้รับผลึกภัณฑ์น้ำมันเมล็ดทับทิมทั้งในด้านการตรวจร่างกายการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นข้อมูลวางแผนในการรักษาในระบบบริการต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อประเมินประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมในการบรรเทาอาการวัยทอง
2. เพื่อประเมินภาวะสุขภาพของผู้ที่ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมทั้งในด้านการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง



### 1.3 คำถามการวิจัย

1. ไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมช่วยในการบรรเทาอาการวัยทอง ได้หรือไม่
2. ภาวะสุขภาพของผู้ที่ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมทั้งในด้านการตรวจร่างกายการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เป็นอย่างไร

### 1.4 สมมติฐานการวิจัย

1. ไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมบรรเทาอาการวัยทองได้
2. ภาวะสุขภาพของผู้ที่ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมดีขึ้น

### 1.5 ขอบเขตของการวิจัย

ขอบเขตในการวิจัยครั้งนี้คือ ศึกษาในผู้หญิงอายุ 45 ปีขึ้นไป ที่มีมดลูกและรังไข่อย่างน้อย 1 ข้าง และมีอาการวัยทอง (Post-Menopausal Symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ที่เข้ารับการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ตั้งแต่วันที่ 20 ตุลาคม – 20 ธันวาคม พ.ศ. 2563

### 1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงประสิทธิผลของเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมในการบรรเทาอาการวัยทองในสตรีหลังวัยหมดระดู รวมถึงภาวะโภชนาการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีให้กับผู้สูงอายุ
2. เป็นการคงไว้ซึ่งภูมิปัญญาท้องถิ่นลดการนำเข้าผลิตภัณฑ์ยาหรือฮอร์โมน

### 1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ

**วัยหมดประจำเดือน** หมายถึง หญิงไทยที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปี ขึ้นไป ที่มารับบริการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ไม่มีประจำเดือนติดต่อกัน 12 เดือน อาการที่เกิดขึ้นในวัยหมดประจำเดือนนั้นโดยทั่วไปจะเรียกว่า “อาการวัยทอง”

**อาการวัยทอง** หมายถึง อาการแสดงที่เกิดขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยมีอาการอย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ดังต่อไปนี้



กลุ่มอาการระบบประสาทอัตโนมัติ (vasomotor symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกตอนกลางคืน รู้สึกหนาวร้อนผิดปกติ วิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับหรือหลับไม่สนิท

กลุ่มอาการทางจิตประสาท (psychological symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ อารมณ์แปรปรวน วิดก กังวลง่ายผิดปกติ ซึมเศร้า ไม่รื่นเริง จิตใจหดหู่ ห่อเหี่ยว เหนื่อยง่าย เหนื่อยขาง่วงเหงาหาวนอน ลังเลใจ ไม่มั่นใจ ในการทำงานหรือพูดจา ไม่มีสมาธิ ความจำเสื่อม

กลุ่มอาการทางกล้ามเนื้อและข้อกระดูก (musculoskeletal symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ปวดตามข้อต่างๆ โดยเฉพาะปลายนิ้วมือ ไม่มีบวมแดง ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย ปวดหลัง

กลุ่มอาการทางผิวหนังและเยื่อเมือก (skin and mucous membrane symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ผิวหนังแห้ง ริมฝีปากแห้ง ผมหแห้ง เปราะหรือผมร่วง คันตามผิวหนัง

กลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะ (urinary symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ถ่ายปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่ค่อยได้ ไอ จาม มีปัสสาวะเล็ด กระเพาะปัสสาวะอักเสบบ่อย

กลุ่มอาการทางระบบสืบพันธุ์ (genital symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ความรู้สึกทางเพศลดลง ช่องคลอดแห้ง เจ็บปวดเมื่อมีเพศสัมพันธ์

**ไฟโตเอสโตรเจน** หมายถึง สารประกอบที่มีสูตร โครงสร้าง และแสดงฤทธิ์แบบยับยั้งฤทธิ์ของ เอสโตรเจนในร่างกาย

## บทที่ 2

### แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 บทนำ

บทนี้ เป็นการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจน จากน้ำมันเมล็ดทับทิมในการบรรเทาอาการวัยทอง ซึ่งผู้วิจัยจำแนกการทบทวนวรรณกรรมออกเป็น 2 ตอน กล่าวคือ ตอนที่หนึ่งเป็นบทนำ และตอนที่สองเป็นแนวคิดทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย การทบทวนวรรณกรรม โดยมีประเด็นที่น่าสนใจ ได้แก่ (1) คำจำกัดความของวัยหมดประจำเดือน (2) อาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms) (3) การวินิจฉัยอาการหมดประจำเดือนตามเกณฑ์การวินิจฉัย (Diagnosis menopausal ICD-10) (4) การวินิจฉัยอาการหมดประจำเดือนตามเกณฑ์การวินิจฉัย ICD-10 (5) การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของหญิงวัยหมดประจำเดือน (6) ทับทิมและการออกฤทธิ์ในการรักษาอาการวัยทอง (7) ไฟโตเอสโตรเจนจากสารสกัดน้ำมันเมล็ดทับทิม

#### 2.2 คำจำกัดความของวัยหมดประจำเดือน

วัยหมดประจำเดือนเป็นเวลาในช่วงชีวิตของผู้หญิงเมื่อประจำเดือนหยุด คำนิยามทางการแพทย์ของวัยหมดประจำเดือนเป็นเวลาที่ยังไม่มีประจำเดือนเป็นเวลา 12 เดือนติดต่อกัน (Blocker W, 2019)

เมื่อหญิงเข้าสู่วัยใกล้หมดประจำเดือนจะเริ่มมีพัฒนาการของระดับฮอร์โมนลดลง และมีอาการเหงื่อออกตอนกลางคืน ร้อนวูบวาบ น้ำหนักลด อารมณ์เปลี่ยนแปลง ช่องคลอดแห้ง ปวดช่องคลอด และเจ็บปวดเมื่อมีเพศสัมพันธ์ (Blocker W, 2019)

การรักษาอาการดังกล่าว นอกจากรักษาด้วยฮอร์โมนแล้ว การเปลี่ยนแปลงวิถีชีวิต เช่น อาหาร การออกกำลังกายและการเลิกสูบบุหรี่ ซึ่งจะมีส่วนลดความรุนแรงของอาการของ perimenopause

Perimenopause หมายถึง ระยะก่อนหมดประจำเดือน เวลาที่เริ่มต้นขึ้นเมื่อรังไข่เริ่มมีการทำงานลดลง และต่อเนื่องจนกว่าวัยหมดประจำเดือน โดยจะอยู่ในช่วงอายุระหว่าง 30-40 ปี เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในร่างกาย (Stöpler MC, 2019)

Perimenopause เป็นช่วงที่ผลิตฮอร์โมนได้ในปริมาณที่ลดลง โดยผู้หญิงที่อยู่ในช่วงนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านร่างกาย อารมณ์และจิตใจ รวมถึงการมีระดูที่ไม่สม่ำเสมอ การมีอาการวัยทองอย่างน้อย 3-6 อาการ และมีการปรับตัวในการดำเนินชีวิต (Blocker W, 2019)

“Menopause” เป็นคำที่มาจากภาษากรีก 2 คำ คือ men (แปลว่า month) และ pauses (แปลว่า cessation) หมายถึงการมีระดูครั้งสุดท้ายในชีวิตอันเป็นผลมาจากรังไข่หยุดทำงานอย่างถาวร<sup>1</sup> ดังนั้นคำว่า menopause จึงเป็นเพียงจุดๆ หนึ่งของช่วงชีวิต เป็นจุดที่แบ่งระหว่างช่วงชีวิตวัยเจริญพันธุ์ (reproductive period) ออกจากช่วงชีวิตหลังวัยหมดระดู (postmenopausal period) จากการสำรวจพบว่าสตรีไทยหมดระดูเมื่ออายุเฉลี่ยประมาณ 49-51 ปี (Chompootweep et al, 1993)

“Climacteric period” หมายถึงช่วงชีวิตของสตรีที่ครอบคลุมตั้งแต่วัยเจริญพันธุ์ตอนปลายไปจนถึงวัยหลังหมดระดู อายุที่เป็นจุดเริ่มต้นและจุดสิ้นสุดของ climacteric period นั้นไม่สามารถกำหนดได้อย่างชัดเจน ในระยะ climacteric นี้จะมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และต่อเนื่องจากวัยเจริญพันธุ์ตอนปลายเข้าสู่วัยหลังหมดระดู รวมเรียกกระบวนการการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า “perimenopausal transition”

“Perimenopause” หมายถึงช่วงชีวิตตั้งแต่ก่อนการหมดระดูประมาณ 4-5 ปี ไปจนถึงหลังหมดระดูไปแล้ว 1 ปี<sup>4</sup> เป็นช่วงชีวิตที่มีกระบวนการ perimenopausal transition เกิดขึ้นอย่างเด่นชัด จนทำให้เกิดอาการทางคลินิก อาการที่พบมากในช่วงนี้ได้แก่ การมีระดูไม่สม่ำเสมอ และมีอาการสัมพันธ์กับภาวะหมดระดู (menopausal related symptoms)

“Premenopause” หมายถึงช่วงชีวิตก่อนการหมดระดู ซึ่งอาจจะหมายถึงช่วงชีวิตในวัยเจริญพันธุ์ด้วยก็ได้ แต่โดยทั่วไปหมายถึง ช่วงชีวิตหลังอายุ 40 ปีไปแล้วแต่ยังไม่หมดระดู

“Premature menopause” หมายถึงการหมดระดูก่อนอายุ 40 ปี ในภาษาไทยยังมีคำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับชีวิตในช่วงนี้ ซึ่งใช้ในความหมายต่างจากศัพท์ในภาษาอังกฤษบ้างเล็กน้อย คำว่า “วัยทอง” ตามคำจำกัดความของกระทรวงสาธารณสุข คือ สตรีที่มีอายุระหว่าง 45-59 ปี หรือบุรุษที่มีอายุระหว่าง 40-59 ปี ดังนั้น “สตรีวัยทอง” จึงหมายถึงสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ตอนปลาย (perimenopause) จนถึงวัยหลังหมดระดูตอนต้น (early postmenopause) แต่ไม่รวมสตรีสูงอายุ (อายุ 60 ปีขึ้นไป) ส่วนคำว่า “สตรีวัยหมดระดู” หรือ “menopausal women” มักจะใช้ในความหมายที่กว้างกว่า อาจเทียบเท่ากับสตรีในระยะ climacteric (รณชัย อธิสุข และคณะ, 2538)

## 2.3 อาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms)

### 2.3.1 กลุ่มอาการ Vasomotor symptoms

อาการที่จัดเป็น vasomotor symptoms ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกมาก (hot flushes and perspiration) เป็นอาการที่เกิดขึ้นเป็นพัก ๆ เป็นช่วงเวลาสั้น ๆ ประมาณ 2-3 วินาที แต่อาจจะนานถึงหลาย ๆ นาทีก็ได้ อาการมักจะเกิดขึ้นตอนกลางคืน จึงมีผลรบกวนต่อการนอนหลับ ผู้ป่วยจะรู้สึกร้อนและวูบวาบเนื่องจากการขยายตัวของหลอดเลือดที่ผิวหนัง ตามมาด้วยอาการเหงื่อออกอย่างมาก แล้วอาการร้อนก็จะหายไป อุบัติการณ์ ความถี่ และความรุนแรงของอาการมีความแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ สังคม และวัฒนธรรม มีรายงานว่าสตรีชาวเอเชียมีอุบัติการณ์ของอาการนี้ต่ำกว่าชาวตะวันตก (Speroff L, Glass RH, & Kase NG, 1999)

อาการร้อนวูบวาบพบมากในระยะ perimenopause แต่เมื่อสตรีหมดประจำเดือนแล้วความถี่และความรุนแรงของอาการจะค่อย ๆ ลดลงจนหายไปในที่สุดอย่างไรก็ดีพบว่าสตรีวัยหมดประจำเดือนหนึ่ง ซึ่งอาจจะมากถึงร้อยละ 25 มีอาการดังกล่าวมานานเกิน 5 ปี (Speroff L et al., 1999)

#### การรักษา vasomotor symptom

การให้ฮอร์โมนเพศยังเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดสำหรับปัญหานี้ โดยสามารถลดอาการร้อนวูบวาบลงได้ประมาณร้อยละ 80 เมื่อให้การรักษาไม่น้อยกว่า 3 เดือน (MacLennan A, Lester S, Moore V., 2001) แต่ในรายที่ไม่ต้องการให้ฮอร์โมนเพศ อาจใช้การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น เลิกบุหรี่ ไม่รับประทานอาหารรสจัด หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน สวมเสื้อผ้าที่ระบายความร้อนได้ดี และอยู่ในที่อากาศเย็น

### 2.3.2 กลุ่มอาการ Urogenital atrophy

ภาวะเหี่ยวฝ่อของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะพบได้ตั้งแต่ระยะ perimenopause แต่จะพบอุบัติการณ์มากขึ้นและทวีความรุนแรงขึ้นตามระยะเวลาที่หมดประจำเดือน สตรีวัยหมดประจำเดือนมักจะพบกับปัญหาหมดลูกหย่อน (genital prolapse) ช่องคลอดบาง อักเสบ ไม่มีความยืดหยุ่น ทำให้เกิดอาการเจ็บปวดขณะมีเพศสัมพันธ์ มีการอักเสบในทางเดินปัสสาวะโดยตรวจไม่พบเชื้อแบคทีเรีย ปัสสาวะแสบ ปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ปัญหาเหล่านี้ ผู้ป่วยมักจะไม่นำมาปรึกษากับแพทย์เนื่องจากความอาย จากการสำรวจสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการตรวจรักษาพบว่าปัญหานี้มีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 50 (Fantl JA, Cardozo L, McClish DK., 2001)

### การรักษา urogenital atrophy

การให้ฮอร์โมนเพศช่วยลดความรุนแรงของอาการลงได้ (Melissa Conrad Stoppler, 2019) ในรายที่รับประทานฮอร์โมนเพศแล้วยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ หรือรายที่มีอายุมากแล้วและไม่ต้องการใช้ฮอร์โมนเพศชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย อาจจะให้ฮอร์โมนเพศชนิดออกฤทธิ์เฉพาะที่ ซึ่งมีใช้ในรูปครีม หรือยาเม็ดสอดใส่ในช่องคลอด

### 2.3.3 กลุ่มอาการmenopausal related symptoms อื่น ๆ

สตรีวัยหมดระดูนอกจากจะมีอาการร้อนวูบวาบแล้ว ยังอาจมีอาการอื่น ๆ ที่ไม่จำเพาะกับอวัยวะในระบบใดระบบหนึ่ง และยังไม่สามารถอธิบายได้ด้วยภาวะพร่อง estrogen ปัญหาส่วนใหญ่จะเป็นอาการด้านจิตใจและอารมณ์ ได้แก่ อาการหงุดหงิด ซึมเศร้า นอนหลับยาก ขาดสมาธิ ความจำไม่ดี ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย วิงเวียน ใจสั่น ฯลฯ เป็นต้น (McNamara M et al., 2015)

### การรักษา menopausal related symptoms

การให้ฮอร์โมนเพศช่วยให้สตรีวัยหมดระดูส่วนหนึ่งสามารถควบคุมอารมณ์ได้ดีขึ้น นอนหลับสนิทขึ้น และความจำดีขึ้นช่วยให้คุณภาพชีวิตโดยรวมดีขึ้น (McNamara M et al., 2015) อย่างไรก็ตาม การให้ฮอร์โมนเพศอาจไม่ได้ผล

### 2.3.4 การวินิจฉัยและการรักษา อาการวัยหมดระดู

#### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยว่าอยู่ในภาวะหมดระดู คือ สตรีที่มีอายุอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ตอนปลายและขาดระดูไปแล้วเกิน 1 ปี (McNamara M et al., 2015) ดังนั้นในทางเวชปฏิบัติจะให้การวินิจฉัยภาวะหมดระดูจากประวัติเท่านั้นแล้วให้การดูแลรักษาไปตามปัญหาของสตรีแต่ละราย โดยที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่มีความจำเป็นต่อการวินิจฉัยหรือการรักษาสตรีที่หมดระดูตามธรรมชาติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมักจะใช้ในงานวิจัยเท่านั้น โดยทำการตรวจฮอร์โมน FSH และ E2 ค่าจุดตัด (cutoff point) ที่แสดงว่ารังไข่หยุดทำงานแล้ว คือ FSH สูงกว่า 20 min/ml และ E2 ต่ำกว่า 20 pg/ml ในแต่ละสถาบันอาจใช้ค่าจุดตัดที่แตกต่างจากนี้บ้างเล็กน้อย

อย่างไรก็ดี การตรวจทางห้องปฏิบัติการยังมีความจำเป็นในสตรีที่หมดระดูก่อนวัยอันควร สตรีที่หมดระดูก่อนอายุ 40 ปี จะต้องได้รับการตรวจฮอร์โมน FSH และ E2 เพื่อยืนยันว่ารังไข่ได้หยุดทำงาน แล้ว และจะต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุที่ทำให้รังไข่หยุดทำงานก่อนวัย

เช่น การมีโครโมโซมผิดปกติ หรือโรคต่าง ๆ เนื่องจากโรคเหล่านี้อาจจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพในด้านอื่นที่นอกเหนือจากการขาดฮอร์โมนเพศ

#### การรักษา

ในรายที่ตรวจไม่พบพยาธิสภาพอื่น ๆ การรักษาที่มีจุดประสงค์เพื่อควบคุมรอบระดูให้เป็นปกติและป้องกันโรคแทรกซ้อนจากภาวะ unopposed estrogen อันได้แก่การเกิดภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก โดยทั่วไปมักจะต้องการรักษาไปจนกว่าสตรีนั้นจะหมดระดูอย่างถาวรการรักษาทำได้โดยให้ progestin ซึ่งมีอยู่หลายรูปแบบ ได้แก่ progestin ในรูปยารับประทานยาฉีดคุมกำเนิด ยาฝังคุมกำเนิด หรือ ห่วงคุมกำเนิดชนิดมีฮอร์โมน Progestin ทุกรูปแบบสามารถป้องกันโรคแทรกซ้อนจากภาวะ unopposed estrogen ได้ทั้งสิ้น แต่รูปแบบรับประทานชนิด cyclic progestin เท่านั้นที่สามารถควบคุมรอบระดูให้เป็นปกติได้

ตารางที่ 2.1 โรคที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับภาวะ **premature ovarian failure** ซึ่งทำให้หมดระดูก่อนวัยอันควร (LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW., 1998)

Thyroid diseases	Glomerulonephritis
Adrenal diseases	Rheumatoid arthritis
Polyendocrinopathy (typel)	Crohn disease
Polyendocrinopathy (typell)	Vitiligo
Diabetes mellitus	SLE
Multiple endocrinopathy	Asthma
Myasthenia gravis	Ovarian lymphocytic infiltrate
Pernicious anemia	Unspecified
Idiopathic thrombocytopenia	

**2.4. การวินิจฉัยอาการหมดประจำเดือนตามเกณฑ์การวินิจฉัย (Diagnosis menopausal ICD-10)**  
(WHO, 2019)

**N 95 Menopausal and other perimenopausal**

**Excl:** excessive bleeding in the premenopausal period (N92.4)

*postmenopausal:*

- osteoporosis (M81.0)
- with pathological fracture (M80.0)
- urethritis (N43.2)
- premature menopause NOS (E28.3)

**N 95.1 Menopausal and female climacteric states**

**Symptoms:** such as flushing, sleeplessness, headache, lack of concentration, associated with menopause

**Excl:** that associated with artificial menopause (N92.4)

**Use Additional Code**

Code for associated symptoms

**Not Coded Here**

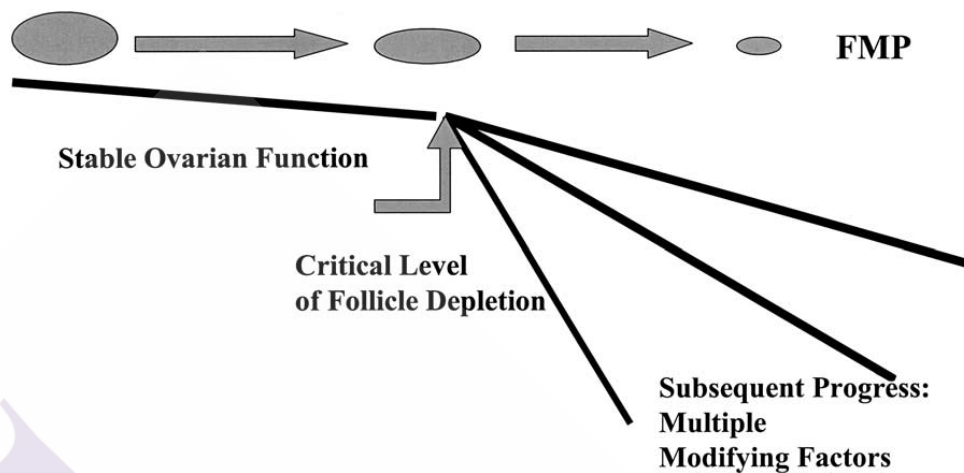
- asymptomatic menopausal state (Z78.0)
- symptoms associated with artificial menopause (E89.41)
- symptoms associated with premature menopause (E28.310)



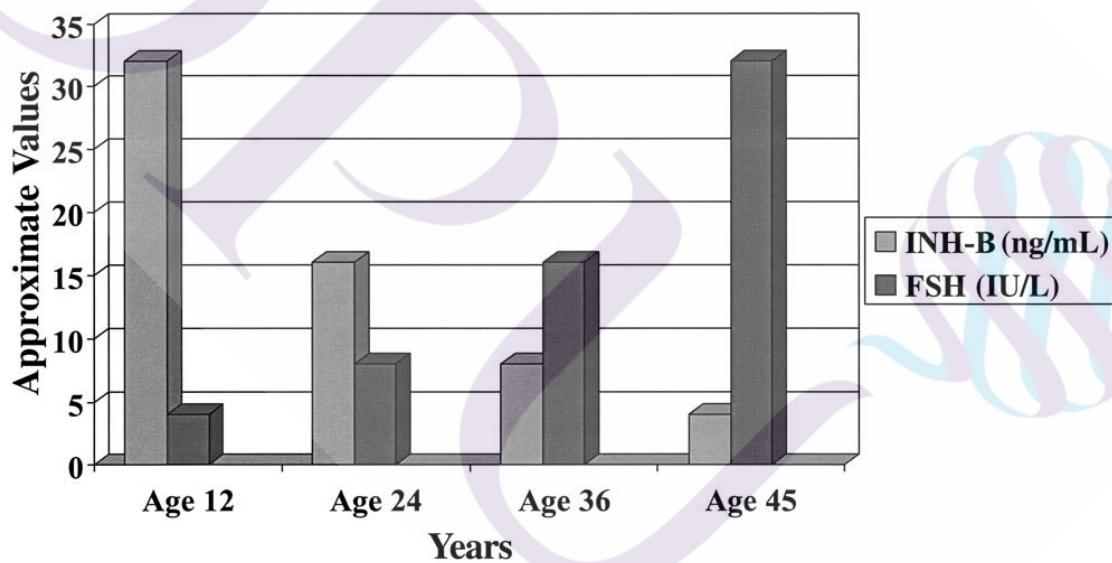
## 2.5. การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของหญิงวัยหมดประจำเดือน

การมีประจำเดือนเกิดจากสมองส่วน hypothalamus หลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) กระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้มีการหลั่งฮอร์โมน FSH ไปกระตุ้นไข่ในรังไข่ให้เกิดการเจริญเติบโต (Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al., 2001) เมื่อไข่ใบหนึ่งเจริญเติบโตมากกว่าใบอื่น ๆ จะเรียกว่า dominant follicle รังไข่จะหลั่งฮอร์โมน estrogen เพื่อยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน FSH ไม่ให้หลั่งกระตุ้นไข่ใบอื่น ๆ นอกจากนี้ ฮอร์โมน estrogen มีผลทำให้ follicle สร้างของเหลวออกมาสะสมอยู่ระหว่าง เซลล์ และมีช่องตรงกลาง (antral follicle) ล้อมรอบไข่หรือ oocyte ในขณะที่ follicle เจริญเติบโตขึ้นจะมีการหลั่งฮอร์โมน estrogen ออกมามากขึ้นทำให้ตัวรับของฮอร์โมน LH ที่ชั้น theca ของรังไข่เพิ่มมากขึ้น เมื่อ FSH และ LH มีระดับสูงขึ้น จะกระตุ้นให้ estrogen และ progesterone มีการหลั่งเพิ่มมากขึ้น จนทำให้ฮอร์โมน LH มีระดับสูง ขึ้นอย่างรวดเร็ว (LH Surge) (Burger HG, et al., 1999 & Randolph JF, et al., 2003) หรืออีกทางหนึ่ง ฮอร์โมน LH กระตุ้นให้ granulosa cells ผลิต plasminogen activator เพิ่มขึ้น เมื่อมีฮอร์โมน LH มากกระตุ้นทำให้ plasminogen ถูกเปลี่ยนเป็น plasmin ไปย่อย สลาย collagen ในถุงไข่อ่อน ทำให้ผนังอ่อนตัวลง เมื่อเกิดแรงดันของ ของเหลวที่ antrum จะนำไปสู่การตกไข่ follicle ในรังไข่ที่หลุดออกไป จะเรียกว่า corpus luteum ซึ่งทำหน้าที่ในการผลิตฮอร์โมน progesterone เป็นหลักและสร้าง estrogen ได้บ้าง ฮอร์โมนทั้งสองจะทำงานร่วมกันเพื่อให้เยื่อบุมดลูกมีการเจริญเติบโต เพื่อเตรียมพร้อมในการฝังตัวของตัวอ่อนและกวดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันตนเอง ไม่ให้ต่อต้านการฝังตัวของตัวอ่อนที่มีการปฏิสนธิแล้ว หลังจากตกไข่ corpus luteum จะทำหน้าที่ผลิตฮอร์โมนจนกว่าจะมีรกมาทำหน้าที่แทน (Brambilla DJ, McKinlay SM, Johannes CB., 1994) แต่หากไม่มีการปฏิสนธิ corpus luteum จะหลั่งฮอร์โมนลดลงและ เปลี่ยนเป็นสีขาว เรียกว่า corpus albicans และสลายตัวไปประมาณวันที่ 12 หลังไข่ตก รวมทั้งหากไม่มีการปฏิสนธิ ระดับฮอร์โมน estrogen และ progesterone จะลดลงอย่างรวดเร็ว และกระตุ้นให้ FSH ทำงานใหม่ อีกครั้ง ทำให้เยื่อบุมดลูกหลุดลอกเป็นประจำเดือน (Taffe J, Dennerstein L., 2000).





ภาพที่ 2.1 Ovarian aging model works across the menopausal transition.



ภาพที่ 2.2 The inhibin hypothesis. As ovarian reserve declines throughout reproductive life, inhibin B (INH-B), a product of small growing follicles, decreases. Concomitant with this relative loss of INH-B, follicular phase follicle-stimulating hormone (FSH) increases in a reciprocal fashion.

## 2.6 การเปลี่ยนแปลงสรีระวิทยาของหญิงวัยหมดประจำเดือน

### Hypothalamo-pituitary-ovarian axis

การทำงานของระบบสืบพันธุ์อยู่ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมนจากไฮโปธาลามัส ต่อมาได้สมอง และรังไข่ ซึ่งอวัยวะทั้งสามนี้มีการทำงานที่ประสานกันเป็นระบบที่เรียกว่า hypothalamo-pituitary-ovarian (HPO) axis พบว่า HPO axis เริ่มทำงานตั้งแต่แรกเกิดยังเป็นทารกในครรภ์มารดา โดยการทำงานของ HPO axis จะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามวัย

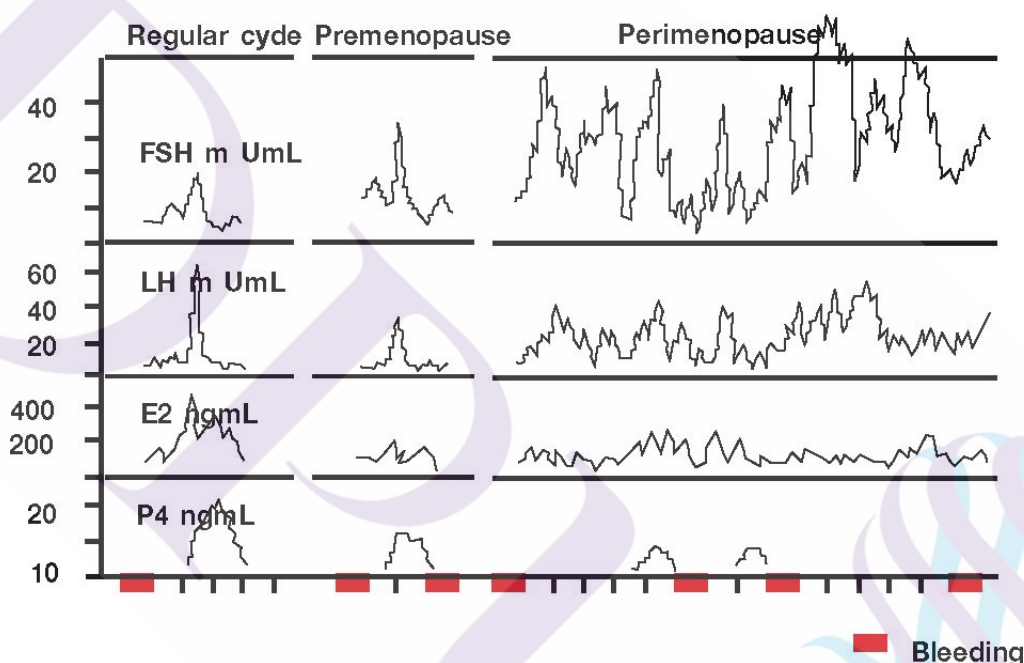
ในวัยเจริญพันธุ์ อวัยวะต่างๆ ใน HPO axis มีการส่งสัญญาณผ่านทางฮอร์โมนมาควบคุมการทำงานซึ่งกันและกัน โดยกลไกแบบ negative และ positive feedback ทำให้อวัยวะในระบบสืบพันธุ์มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานเป็นรอบๆ รวมเรียกว่า “รอบระดู” (menstrual or reproductive cycle) โดยที่รังไข่จะมีการทำงานเป็นรอบๆ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเพศหญิง ซึ่งจะไปออกฤทธิ์ควบคุมการเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูกให้เหมาะสมต่อการตั้งครรภ์ แต่ถ้าไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น เยื่อบุโพรงมดลูกนี้จะการลอกหลุด ออกทำให้มีระดู สตรีที่มีการทำงานของรังไข่ปกติจะมีระยะเวลาของรอบระดูโดยเฉลี่ย  $28 \pm 7$  วัน

เมื่อสตรีอายุมากขึ้นการทำงานของรังไข่เริ่มเสื่อมลง สัญญาณที่บ่งชี้ถึงภาวะชราภาพในระบบสืบพันธุ์เริ่มขึ้นเมื่อสตรีมีอายุประมาณ 35 ปี และจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วหลังอายุ 40 ปี (Speroff L., 2002) การเปลี่ยนแปลงที่พบได้เร็วที่สุด คือ การลดลงของระดับ inhibin ในเลือด (Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE., 1999) Inhibin เป็นฮอร์โมนประเภท glycoprotein ที่สร้างมาจาก growing follicle ในรังไข่ การที่รังไข่สร้าง inhibin ได้น้อยลงเมื่อสตรีอายุมากขึ้น อาจจะเป็นผลจากการที่รังไข่มีจำนวน follicle ลดลงตามอายุดังแสดงในรูปที่ 2.3 ตามปกติในรังไข่ของสตรีเมื่อเข้าสู่วัยสาว (puberty) จะมีจำนวน follicle ทั้งสิ้นประมาณ 400,000 ใบ แล้วจำนวนก็จะลดลงอย่างช้าๆ ตลอดวัยเจริญพันธุ์ แต่จะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อจำนวน follicle เหลืออยู่ประมาณ 25,000 ใบ คือ เมื่ออายุประมาณ 37-38 ปี (Taffe J, Dennerstein L., 2002).

การที่รังไข่ของสตรีในระยะ premenopause มีการผลิต inhibin ลดลง ทำให้ต่อมใต้สมองขาดกลไกในการยับยั้งการผลิต FSH จึงมีการผลิต FSH เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ follicle ได้รับการกระตุ้นให้ผลิต estrogen มากขึ้น จนเกิด positive feedback และมีการตกไข่เร็วขึ้นทำให้ ovarian cycle มี follicular phase สั้นลง และมี luteal phase defect สตรีในวัยนี้จึงมีระดูถี่ขึ้น และอาจมีปัญหาเรื่อง มีเลือดออกกะปริดกะปรอยก่อนมีระดูจริง (premenstrual spotting)

เมื่อสตรีมีอายุมากขึ้นไปอีก เข้าสู่ระยะ perimenopause คือ ก่อนหมดระดูประมาณ 4-5 ปี การทำงานของรังไข่เสื่อมถอยลงมาก มีการผลิต inhibin ลดลง ทำให้ต่อมใต้สมองผลิต FSH เพิ่มขึ้น แต่รังไข่ในระยะนี้ซึ่งมีจำนวน follicle เหลืออยู่น้อยแล้ว จึงค่อนข้างต้านต่อการกระตุ้นจาก FSH

ดังนั้นแม้จะมี FSH ในระดับสูงก็ไม่สามารถทำให้เกิดกลไก positive feedback มากพอที่กระตุ้นให้เกิดการตกไข่ สตรีในวัยนี้จึงมีการตกไข่ไม่สม่ำเสมอ ในระยะนี้ร่างกายจะอยู่ในสภาวะ unopposed estrogen คือ มี estrogen แต่ไม่มี progesterone เนื่องจากไม่มีการตกไข่ ส่งผลให้สตรีในวัยนี้มีระดูผิดปกติ ในสตรีบางรายเยื่อบุโพรงมดลูกอาจจะได้รับการกระตุ้นจาก estrogen จนเกิดภาวะ endometrial hyperplasia หรืออาจจะรุนแรงถึงขั้นเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกก็ได้ แต่ในระยะที่ยังก่อนที่จะหมดระดูประมาณ 1 ปี รังไข่จะสร้างฮอร์โมนเพศหญิงได้น้อยมาก จนร่างกายมี estrogen อยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่จะกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูกได้ จึงหมดระดูไปในที่สุด



ภาพที่ 2.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในระบบสืบพันธุ์ในวัยเจริญพันธุ์

วัย premenopause และ วัย perimenopause (FSH = follicular cell stimulating hormone; LH = leutinizing hormone; E2 = estradiol; P4 = progesterone)

ภายหลังวัยหมดระดู ร่างกายจะอยู่ในสภาวะที่ขาดฮอร์โมนเพศอย่างถาวร โดยเฉพาะฮอร์โมน estrogen ทำให้เกิดภาวะพร่อง estrogen (hypoestrogenic state) ซึ่งเป็นสาเหตุของปัญหาสุขภาพที่พบในสตรีวัยหมดระดู

## 2.7. การเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเอสโตรเจนในหญิงวัยหมดประจำเดือน

เมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ร่างกาย และอารมณ์จะเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนบางคนอาจจะไม่มีอาการ หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ในขณะที่บางคนมีอาการรุนแรง หรือบางคนอาจนำไปสู่การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนอยู่หลายปีซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (Bedell S , Nachtigal M , Naftolin F., 2014)

ฮอร์โมนเอสโตรเจน และเอสตราไดโอด (estradiol) ในเพศหญิงสร้างจากรังไข่ มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการแสดงออกลักษณะทางเพศ ฮอร์โมนทั้งสองนี้มีระดับลดลงหลังจกหมดประจำเดือน ส่งผลกระทบต่ออวัยวะอื่นที่เป็นผลมาจากการหมดประจำเดือน เช่น ผนังของมดลูกบางลง แห้งขึ้น และมีความยืดหยุ่นน้อยลง อาจทำให้เกิดอาการเจ็บเมื่อมีเพศสัมพันธ์ แรงขับทางเพศลดลง ฮอร์โมนที่ลดลงยังส่งผลต่อความหนาแน่นของมวลกระดูก พบว่าหลังจากสองปีที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนความหนาแน่นของมวลกระดูกจะลดลงอย่างรวดเร็ว และหลังจากนั้นจะลดลงร้อยละ 1 ถึง 2 ต่อปี กระดูก ความเปลี่ยนแปลงนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกระดูกพรุน ส่งผลกระทบต่อระดับไขมัน LDL (ไขมันชนิดเลว) ที่เพิ่มสูงขึ้น มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนในวัยก่อนหมดประจำเดือนยังส่งผลกระทบต่ออารมณ์และคุณภาพชีวิตของทั้งตัวเอง ครอบครัว และสังคม การเปลี่ยนแปลงในระดับของฮอร์โมน estrogens มีความสัมพันธ์กับปัญหาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะหมดประจำเดือน จึงได้มีการนำเอา estrogen มาใช้รักษาปัญหาดังกล่าว

ในวัยเจริญพันธุ์ ร่างกายของมนุษย์มี estrogens 3 ชนิด คือ estradiol (E2), estrone (E1), และ estriol (E3) โดยที่ E2 มี potency สูงกว่า E1 ส่วน E3 ซึ่งเป็นเมตะบอไลต์ของ E2 และ E1 มี potency ต่ำสุด รังไข่ซึ่งเป็นแหล่งผลิตที่สำคัญของ estrogens จะผลิตฮอร์โมนเพศในอัตราที่ไม่คงที่ คือ มีการเปลี่ยนแปลงไปตามวันในรอบระดู ทำให้ระดับของ E2 มีค่าเปลี่ยนแปลงระหว่าง 40-400 pg/ml และ E1 มีค่าเปลี่ยนแปลงอยู่ระหว่าง 30-200 pg/ml ในวัยนี้อัตราส่วนระหว่าง E2 ต่อ E1 มีค่าประมาณ 2 ต่อ 1

หลังวัยหมดระดู รังไข่หยุดสร้าง estrogens แต่ร่างกายยังมี estrogens อยู่ในระดับต่ำ ๆ โดย estrogen ส่วนใหญ่ได้มาจาก peripheral conversion ของ androgens ในเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่ง estrogens ที่ได้จากแหล่งนี้ส่วนใหญ่จะเป็น E1 จึงทำให้ระดับ E1 สูงกว่า E2 โดยมี E2 ประมาณ 10-20 pg/ml ส่วน E1 ประมาณ 30-70 pg/ml สตรีในวัยนี้มีอัตราส่วนระหว่าง E2 ต่อ E1 กลับกับในวัยเจริญพันธุ์ สตรีที่มีเนื้อเยื่อไขมันมากจะมี estrogens จากกระบวนการนี้ในระดับสูงกว่าสตรีที่มีเนื้อเยื่อไขมันน้อย ดังนั้นสตรีที่อ้วนจึงมักจะไม่มีปัญหาจากภาวะพร่อง estrogen

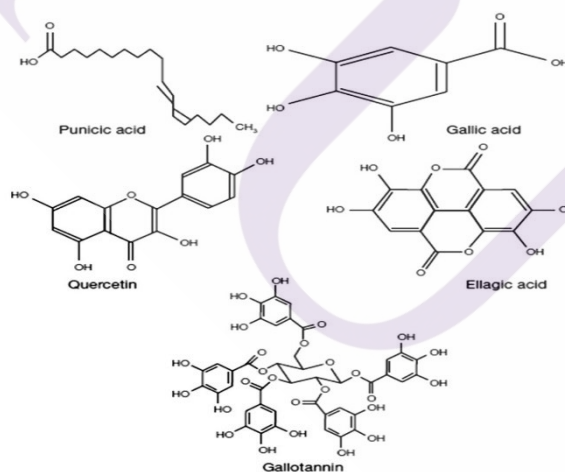
## 2.8. ทับทิมและการออกฤทธิ์ในการรักษาอาการวัยทอง

### 2.8.1 สารพฤกษเคมีในทับทิม

ส่วนประกอบต่าง ๆ ของทับทิมอุดมไปด้วยสารพฤกษเคมีหลายชนิด ได้แก่ แอนโทไซยานิน พบมากในเปลือก น้ำ และเมล็ดทับทิม สารชนิดนี้มีผลต่อการติดต่อกับสื่อสารระหว่างเซลล์ เช่น เดลฟินิดิน (delphinidin) เป็นสารที่อยู่ในกลุ่มแอนโทไซยานิน ช่วยยับยั้งเอนไซม์ไมโทเจนแอกทีเวเตดโปรตีนไคเนส (mitogen activated protein kinase; MAPK) ที่เซลล์มะเร็งเต้านม ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ ดังนั้นจึงส่งผลให้เซลล์มะเร็งถูกยับยั้งการเจริญ (Ozbay T, Nahta R., 2011) ลูทีโอนิน (luteonin) เป็นสารที่อยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ พบได้ในน้ำและเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ในการชักนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และต้านการอักเสบ (Lin Y, Shi R, Wang X, Shen HM., 2008) แทนนิน (tannin) สารในกลุ่มแทนนินที่พบมากในทับทิม ได้แก่ แอลลาจิทแทนนิน (ellagitannin) และแกลโลแทนนิน (gallotannin) เมื่อได้รับสารเหล่านี้เข้าสู่ร่างกาย สารดังกล่าว จะถูกแบคทีเรียในลำไส้เมแทบอลิซึมเป็นกรดแอลลาจิก (Zhang H, Guo ZJ, Xu WM, You XJ, Han L, Han YX., 2014) พบมากในเปลือกและเมล็ดทับทิม มีฤทธิ์เกี่ยวกับต้านการอักเสบ ยับยั้งการเจริญของมะเร็ง ป้องกันการติดเชื้อ จากไวรัส แบคทีเรีย และรา (Aaron G, Kashif AA., 2015) จากรายงานการวิจัยของ Zhang และคณะ (Zhang H, et al., 2014) พบว่ากรดแอลลาจิกตอบสนองต่อการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งตับ และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งเต้านม เปลือกทับทิมยังมีกรดเอลลาจิกในปริมาณที่สูงซึ่งสามารถยับยั้งเซลล์เมลานোসัยต์ (melanocyte) ส่งผลให้เซลล์ลดการสังเคราะห์เมลานิน (melanin) ทำให้ผิวหนังน้ำตาลของหนูตะเภา (guinea pig) ขาวขึ้น (Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, Yamakoshi J, Koga T., 2005) นอกจากนี้ยังมีสารพฤกษเคมีอื่น ๆ อีกมากมายที่มีผลกับระบบต่าง ๆ ของร่างกาย และสามารถนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคได้หลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 2.2 โดยสารสกัดที่สำคัญในทับทิมได้แก่ กรดพูนิซิก กรดแกลลิก เควอซิทิน กรดแอลลาจิก และแกลโลแทนนิน ภาพที่ 2.4

ตารางที่ 2.2 สารพฤกษเคมีชนิดต่าง ๆ ที่พบในทับทิม (Himanshu D, Yogender S, Grover HS, Amit B, Shalu V., 2016)

ส่วนประกอบต่าง ๆ ของทับทิม	สารพฤกษเคมี
น้ำทับทิม	แอนโทไซยานิน (anthocyanin) กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) กรดเอลลาจิก (ellagic acid) กรดแกลลิก (gallic acid) กรดคาเฟอิก (caffeic acid) คาเทชิน (catechin) อีพิกัลโลแคทชิน แกลแลต (epigallocatechin gallate) เควอซีทิน (quercetin) และรูติน (rutin)
เมล็ด	กรดพูนิซิก (puniceic acid) ประมาณ 95 เปอร์เซ็นต์ กรดเอลลาจิก และสเตอรอล (sterols)
เปลือก	พูบิคาลาจิน (punicalagin) กรดแกลลิก คาเทชิน แกลโลแคทชิน แกลแลต เควอซีทิน รูติน ฟลาโวน (flavone) ฟลาโวนอน (flavonone) และแอนโทไซยานิน
ดอก	กรดแกลลิก กรดยูโซลิก (ursolic acid) ไตรเทอร์ปีนอยด์ (triterpenoid) กรดมาลิก (malic acid) และกรดเอเชียติค (asiatic acid)



ภาพที่ 2.4 โครงสร้างของสารสกัดสำคัญที่พบในทับทิม (Baliga MS, Shivashankara AR, Shetty CB, Thilakchand KR, Periera N, Palatty PL., 2013)



## 2.8.2 ผลของทับทิมต่อโรคต่างๆ ในร่างกายฤทธิ์ต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจของหญิงวัยหมดประจำเดือน

โรคหลอดเลือดตีบมีสาเหตุมาจากการสะสมของไขมันในหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดตีบแคบ มีความยืดหยุ่นและมีประสิทธิภาพในการลำเลียงเลือดลดลง จากผลงานวิจัยพบว่าสาร โพลีฟีนอลในน้ำทับทิมช่วยป้องกันไขมันไม่ดี (low density lipoprotein cholesterol; LDL-C) ได้ 2 วิธี วิธีแรกคือ สารโพลีฟีนอลจากทับทิมเข้าทำปฏิกิริยากับลิพิดโปรตีน (lipid protein) วิธีที่สองคือ สารโพลีฟีนอลจากทับทิมจะเข้าไปสะสมในเม็ดเลือดขาวชนิดมาโครฟาจ (macrophage) ของหลอดเลือด ส่งผลให้เม็ดเลือดขาวออกซิไดซ์ไขมันไม่ดีได้ลดลง (Himanshu D, Yogender S, Shalu V., 2015) นอกจากนี้สารโพลีฟีนอลในน้ำทับทิมยังเพิ่มการทำงานของเอนไซม์พาราออกซอนเนส (paraoxonase enzyme) ในพลาสมาซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยป้องกันไม่ให้ไขมันไม่ดีถูกออกซิไดซ์และลดการแข็งตัวของหลอดเลือด จากการทดลองในหนูที่มีไขมันเกาะผนังหลอดเลือดทำให้เกิดรอยแผลขึ้น เมื่อได้รับสารสกัดจากน้ำทับทิมพบว่า รอยแผลที่เกิดจากการเกาะของไขมันลดลง (Navidra P, Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, et al., 2015) นอกจากนี้ หนูทดลองที่ได้รับสารสกัดจากเมล็ดทับทิม (100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ช่วยป้องกันโรคหัวใจได้ (Hassanpour FM, Ghule AE, Bodhankar SL, Dikshit M., 2011) เปลือกของทับทิมมีเส้นใย (fiber) มากจึงช่วยรักษาระดับไขมันในเลือดได้ การรับประทานอาหารเสริมที่สกัดมาจากเปลือกทับทิมที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 กรัมต่อ 100 กรัม เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ จะช่วยลดระดับคอเลสเตอรอลไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride), LDL และปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) ในหนูทดลองที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และช่วยชะลอการแข็งตัวของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจระยะต้น (de Nigris F, Williams-Ignarro S, Lerman LO, Crimi E, Botti C, Mansueto G, et al., 2005)

น้ำทับทิมยังส่งผลต่อการป้องกันโรคหัวใจโดยลดความเข้มข้นของเลือดจากภาวะไขมันสูง และช่วยให้เลือดสูบฉีดไปยังหัวใจได้ดีขึ้น โดยลดความหนาของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ (carotid) ช่วยเพิ่มการทำงานของไนตริกออกไซด์ (NO) ให้กล้ามเนื้อเรียบผ่อนคลาย ลดภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดจากไขมันในเลือดสูง ลดความดันเลือดยับยั้งการสะสมไขมัน และช่วยสลายไขมันที่สะสมบริเวณหลอดเลือด น้ำทับทิมช่วยลดปริมาณไขมันไม่ดีที่เป็นสาเหตุของการเกิดหลอดเลือดอุดตันซึ่งนำไปสู่โรคหัวใจ ดังนั้นทับทิมจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตีบ และผู้ที่มีไขมันในเลือดสูง

### 2.8.3 ฤทธิ์ต้านการอักเสบและอาการแพ้

เปลือกทับทิมที่สกัดด้วยเมทานอลสามารถยับยั้งการอักเสบและอาการแพ้ได้ (Avirama M, Rosenblata M, Gaitinib D, Niteckic S, Hoffman A, Dornfeld L, et al., 2004) โดยเปลือกทับทิมมีสารสกัดชนิด พุникаลาจีน พุникаลิน สตรีคไทนิน เอ (strictinin A) และสารกรานาติน บี (granatin B) โดยสารสกัดเหล่านี้มีผลในการลดการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ และเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น นิวโทรฟิล (neutrophil) มาโครฟาจ และ โมโนไซต์ (monocyte) นอกจากนี้คุณสมบัติของสารสกัดจากเมล็ดทับทิมยังมีผลต้านการอักเสบ โดยทดลองฉีดสารสกัดผ่านทางช่องท้องของหนู และโพรงสมองในปริมาณต่างๆ พบว่าหนูมีความเจ็บปวดลดลง 52-82 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่พบว่า หนูมีการบวมที่ฝ่าเท้าลดลงหลังจากที่ได้รับสารกรานาติน บี (2.5 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ซึ่งเป็นสารที่สกัดที่ได้จากทับทิม การทดสอบฤทธิ์ต้านการแพ้ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวของหนู (RBL-2H3) โดยใช้กรดแอลลาจิกที่ได้จากการสกัดจากเปลือกทับทิม พบว่าสามารถยับยั้งการปล่อย เอนไซม์เบต้าเฮกโซซามินิเดส (3-hexosaminidase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ (Lee C, Chen L, Liang W, Wang C., 2010)

### 2.8.4 ฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็ง

สารสกัดแอลลาจิกแทนนินจากเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ต่อต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งกว่า 13 ชนิด ได้แก่ มะเร็งผิวหนัง มะเร็งลำไส้ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งลิ้น และมะเร็งผิวหนัง เป็นต้น สารแอลลาจิกแทนนินจัดอยู่ในกลุ่มของโพลีฟีนอล เป็นสารที่พบอยู่ในน้ำทับทิมปริมาณมาก สารชนิดนี้เมื่อผ่านเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพเป็นกรดแอลลาจิก ซึ่งจะถูกแบคทีเรียในร่างกายนุญษ์เปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ของสารยูโรลิทิน เอ (uroolithin A) ส่งผลให้มีฤทธิ์ในการกระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์มะเร็งโดยชักนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (Deeba NS, Jean CC, Vaqar M, Adhami, Hasan M., 2013) นอกจากนี้สารสกัดจากเมล็ดทับทิมทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งเต้านมในคนโดยสารสกัดชนิดกรดแอลลาจิก และ พุникаลาจีน ที่ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรมีผลทำให้เซลล์มะเร็งลำไส้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส สอดคล้องกับการทดลองในหนูที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากแล้วได้รับแอลลาจิกแทนนิน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าจำนวนและขนาดของเซลล์มะเร็งลดลง (Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC., 2006) ทับทิมจึงเป็นพืชที่มีประโยชน์มีสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในการนำมาศึกษาและวิจัยต่อยอดด้านเภสัชวิทยา เพื่อเป็นยาในการรักษาและ ป้องกันการเกิดมะเร็งในคน



### 2.8.5 ฤทธิ์ต่อการสร้างเม็ดสีเมลานิน

สารสกัดจากเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน จากการทดลองให้กรดแอสลาจิกซึ่งเป็นสารสกัดที่ได้จากเปลือกทับทิมในหนูสายพันธุ์บราวน์กินี (brown guinea) ที่ได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ต พบว่าสารดังกล่าวมีผลยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินที่ผิวหนัง สารสกัดจากเปลือกทับทิมยังสามารถยับยั้งการสร้างสารอนุมูลอิสระในรังสีอัลตราไวโอเล็ตชนิด เอ และมีนอกจากนี้ น้ำมันจากเมล็ดและสารสกัดจากเปลือกทับทิมยังมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างและยับยั้งการทำลายคอลลาเจนซึ่งมีผลกับการสร้างเซลล์ผิวหนัง และพบว่าสารสกัดทับทิมที่มีกรดแอสลาจิกจะช่วยยับยั้งไม่ให้ผิวคล้ำเนื่องจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตในหนูได้ และป้องกันการทำลายผิวจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตชนิด เอ (Kasai K, Yoshimura M, Koga T, Arai M, Kawasaki S., 2006) ทับทิมจึงเป็นผลไม้ที่ช่วยบำรุงผิวพรรณได้เป็นอย่างดี ช่วยชะลอไม่ให้เกิดริ้วรอยเหี่ยวย่นก่อนวัยอันควร และสามารถป้องกันอันตรายจากรังสี อัลตราไวโอเล็ตชนิด เอ และบีที่อาจนำไปสู่โรคมะเร็งผิวหนังได้

### 2.8.6 ฤทธิ์ต่อระบบสืบพันธุ์

น้ำทับทิมมีผลเพิ่มระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ลูทีไนซิง ฮอโมน (luteinizing hormone; LH) และฟอลลิเคิล สติมิวเลตติ้ง ฮอโมน (follicle stimulating hormone; FSH) มีผลเพิ่มคุณภาพของสเปิร์ม จากการทดลองในหนูพบว่าเซลล์สืบพันธุ์เพศชายและเซลล์เลย์ดิก (leydig cell) มีการพัฒนาที่ดีขึ้นเมื่อได้รับน้ำทับทิม (Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Etemadi A, Azizi F., 2006) จากการทดลองในหนูที่ถูกตัดรังไข่ พบว่าเมื่อได้รับสารสกัดทับทิมจากเมล็ดและเปลือกขนาด 100-1000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่ามดลูกมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ทำให้เยื่อช่องคลอดหนาตัวขึ้น และทำให้ผนังเยื่อบุมดลูกแบ่งตัวนอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มจำนวนท่อของเต้านม เนื่องจากทับทิมมีฮอร์โมนเอสโตรเจน (เอสตราไดโอดอลเอสโตรเจน และ เอสโตรรอล) เป็นส่วนประกอบ และเมล็ดทับทิมยังเป็นแหล่งของไฟโตเอสโตรเจนอีกด้วย (Gaffari T, Mustafa S, Muhterem A, Abdurrauf Y, Seyfettin G, Murat Y, et al., 2008) และที่สำคัญมีการศึกษาพบว่าผลิตภัณฑ์ อาทิ เช่น เมล็ด น้ำ และ เปลือกทับทิมไม่เพียงป้องกันการแท้งบุตร สารสกัดเมล็ดทับทิมที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน (100 และ 1,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว) มีผลป้องกันการฝังตัวของตัวอ่อนต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Zhan B., 1995 & Braga LC, Shupp JW, Cummings C, Jett M, Takahashi JA, Carmo LS, et al., 2005) จึงเป็นไปได้ว่าทับทิมจะเป็นประโยชน์ต่อสตรีที่มีปัญหาเรื่องความผิดปกติของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนได้

### 2.8.7 ฤทธิ์ต่อการต้านอนุมูลอิสระ

ทับทิมเป็นผลไม้ที่อุดมไปด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น แอลลาจินแทนนิน ฟลาโวนอยด์ และโพลีฟีนอล เป็นต้น โดยธรรมชาติทับทิมรวมทั้งพืชชนิดต่างๆ จะมีการสังเคราะห์สารต้านอนุมูลอิสระออกมาเพื่อป้องกันอันตรายจากมลพิษในสิ่งแวดล้อม จากการศึกษาทรวจวิเคราะห์หาความสามารถรวมในการต้านอนุมูลอิสระ พบว่าเปลือกของทับทิมเป็นแหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญจำนวนมาก และพบว่ามีฤทธิ์ ในการต้านอนุมูลอิสระได้สูงกว่าสารสกัดจากใบและเมล็ดทับทิม (Tinrat S, Akkarachaneeyakorn S, Singhapol C., 2014) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของน้ำผลไม้หลายชนิดในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าน้ำทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงที่สุด (Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG., 2005) สารต้านอนุมูลอิสระในทับทิมยังช่วยบำรุงตับได้โดยมีการทดลองให้สารสกัดจากเปลือกทับทิมในหนูทดลองก่อนที่จะให้สารพิษคาร์บอนเตตราคลอไรด์ (CCI) ซึ่งเป็นพิษต่อตับ พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดจากเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ป้องกันการเป็นพิษต่อตับได้จริงดังนั้นทับทิมจึงมีประโยชน์อย่างยิ่งที่จะนำมาใช้ชะลอความเสื่อมของอวัยวะต่างๆ และภาวะชราได้

### 2.8.8 ฤทธิ์ต่อระบบประสาท

ในภาวะที่เซลล์ถูกทำลายด้วยอนุมูลอิสระ (oxidative stress) จะส่งผลทำลายสารพันธุกรรมในร่างกาย ได้แก่ ดีเอ็นเอ รวมทั้งสารชีวโมเลกุลอื่นๆ ได้แก่ โปรตีน และไขมัน นอกจากนี้ยังส่งผลโดยตรงต่อการเสื่อมของเซลล์ประสาท และทำให้เกิดโรคต่างๆ ของระบบประสาทตามมา เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) และ โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นต้น ในปัจจุบัน พบว่าสารสกัดจากเปลือกทับทิมสามารถป้องกันสมองเสื่อมซึ่งมีสาเหตุจากอนุมูลอิสระ โดยไปลดปริมาณไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ไนตริกออกไซด์ และมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde; MDA) ที่อยู่ในเนื้อเยื่อสมองของหนูทดลองได้ (Ismail T, Sestili P, Akhtar S., 2012) นอกจากนี้พบว่าสารฟีนอลิกที่พบในทับทิมสามารถยับยั้งการอักเสบของเซลล์ที่เลี้ยงในสมอง (microglia) ซึ่งผลของการอักเสบจะทำให้เซลล์สมอง ถูกทำลายมากขึ้นและเกิดโรคอัลไซเมอร์โดยสารฟีนอลิกจะเข้าไปรบกวนการทำงานของสารเอ็นเอฟ แคปป์ บี (NF- $\kappa$ B) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในการก่อให้เกิดการอักเสบของเซลล์ประสาท ทำให้ชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ (Moneim AEA., 2012) ดังนั้นถ้าหากมีการวิจัยต่อยอดและสามารถนำสารฟีนอลิกในทับทิมมาผลิตเป็นยาได้สำเร็จ ก็จะเป็น ประโยชน์อย่างมากในการป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในคนได้

## 2.9 ไฟโตเอสโตรเจนจากสารสกัดน้ำมันเมล็ดทับทิม

ไฟโตเอสโตรเจน (Phytoestrogen) เป็นสารประกอบที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนที่พบได้ในพืชและเมล็ดธัญพืชมากกว่า 300 ไฟโตเอสโตรเจนออกฤทธิ์แบบเอสโตรเจน แต่ได้ในระดับที่ต่ำกว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนของคน โดยอยู่ในช่วงระหว่าง 1/500 ถึง 1/1000 เท่าของฤทธิ์ของเอสตราไดออล (Estradiol) นอกจากนี้ไฟโตเอสโตรเจนยังสามารถแสดงฤทธิ์แบบยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจนในร่างกายได้ด้วย โดยไฟโตเอสโตรเจนจะแย่งจับกับฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกาย และช่วยป้องกันการเติบโตของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน ดังนั้นไฟโตเอสโตรเจนจึงอาจจะลดหรือยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่มีต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ตอบสนองต่อเอสโตรเจน

การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าคนตะวันตกเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งต่อมลูกหมากสูงกว่าคนเอเชีย โดยมีทฤษฎีว่า อาหารของคนเอเชีย เช่น คนญี่ปุ่น คนจีน น่าจะมีผลต่อการสร้างฮอร์โมนหรือกระบวนการชีวเคมีในเซลล์ของคน โดยมีหลักฐานแสดงว่าสารประกอบไฟโตเอสโตรเจน (Phytoestrogen) มีฤทธิ์ป้องกันมะเร็งได้ โดยมีผลต่อการสร้างฮอร์โมนเพศ กระบวนการเมแทบอลิซึม การทำงานของเอนไซม์ การสร้างโปรตีน การเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์มะเร็ง และการเจริญเติบโตของหลอดเลือด ดังนั้นการรับประทานอาหารที่มีไฟโตเอสโตรเจนอาจ ช่วยส่งเสริมสุขภาพและป้องกันโรคบางอย่างได้ เช่น โรคหัวใจขาดเลือด โรคมะเร็งของ เนื้อเยื่อระบบสืบพันธุ์ และโรคกระดูกพรุน

การรักษาภาวะกลุ่มอาการหมดประจำเดือนโดยไม่พึ่งพาฮอร์โมนน้ำมันจากเมล็ดทับทิมซึ่งมีกรดไขมันที่เป็นส่วนประกอบของ Phytoestrogens และสามารถหาได้ง่าย ทับทิม (Pomegranate) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Punica granatum* เป็นไม้พุ่มผลัดใบประเภทไม้ผลหรือต้นไม้ขนาดเล็กสูงประมาณห้าถึงแปดเมตรมีสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด ซึ่งมีมากทั้งใน เปลือก เมล็ดและน้ำทับทิม ได้แก่ polyphenols, anthocyanins, anthocyanidins, ellagic acid derivatives และ hydrolyzable tannins ปัจจุบันในประเทศไทยได้มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์น้ำมันเมล็ดทับทิมได้จากการสกัดเย็น นิยมนำมาทำผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยอาศัยวิจัยพื้นฐานจากการศึกษาของ (Elfalleh W., et al., 2011) ได้ทำการวิเคราะห์ชนิดของกรดไขมันในน้ำมันเมล็ดทับทิม พบว่ามีไขมันร้อยละ 16 ของน้ำหนักแห้ง และมีกรดไขมันไม่อิ่มตัว ร้อยละ 88 (Promprom., 2009) ได้รายงานว่าน้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมเป็นแหล่งของไฟโตเอสโตรเจนที่สำคัญ (beta-sitosterol) ซึ่งออกฤทธิ์ทางชีวภาพต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูตัวผู้ให้หลายประการ จากการทดสอบในหนูตัวผู้ให้โดยการป้อนน้ำมันสกัดจากเมล็ดทับทิมไทยขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ติดต่อกัน 2 เดือน พบว่าน้ำมันสกัด

จากเมล็ดทับทิมสามารถเพิ่มน้ำหนักมดลูก กระตุ้นการหนาตัวของช่องคลอด และลดระดับไขมันเลว หรือไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำ นอกจากนี้ในปี 2010 มีการทดลองทางคลินิกที่ได้จดทะเบียนกับสถาบันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อตรวจสอบผลกระทบของสารสกัดจากทับทิมเกี่ยวกับโรคดังต่อไปนี้ มะเร็งต่อมลูกหมาก prostatic hyperplasia โรคมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมไทรอยด์ การติดเชื้อ rhinovirus ไข้หวัด ออกซิเดชันของไตในโรคมะเร็งเต้านม ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ การบาดเจ็บของสมองทารก การฟอกไตสำหรับผู้ป่วยโรคไต แต่การวิจัยเพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของการบริโภคน้ำมันเมล็ดทับทิมในการบรรเทาอาการวัยหมดอายุในสตรีหลังวัยหมดระดูยังพบการศึกษาไม่มากนัก

ฤทธิ์การเป็นเอสโตรเจนของสารสกัดจากทับทิม (*Punica granatum L.*) ทดสอบผลของสารสกัดจากทับทิม ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก และเปรียบเทียบผลของสารสกัดกับ  $\beta$ -sitosterol พร้อมทั้งศึกษากลไกการออกฤทธิ์ โดยใช้หนูทดลอง 8 กลุ่ม (กลุ่มละ 6-10 ตัว) ดังนี้ หนูที่ไม่ตัดรังไข่ หนูตัดรังไข่ หนูตัดรังไข่ที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน 2 ขนาดในปริมาณที่แตกต่างกัน (0.17 และ 0.7 มก./กก. ต่อน้ำหนักตัว) หนูตัดรังไข่ที่ได้รับสารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิม 2 ขนาดในปริมาณที่แตกต่างกัน (100 และ 1000 มก./กก. ต่อน้ำหนักตัว) ทำการทดลองเป็นระยะเวลา 2 เดือน สารสกัดจากทั้งเมล็ดและเปลือกทับทิม ทำให้มดลูกมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น เหนี่ยวนำให้เยื่อบุช่องคลอดหนาขึ้น และทำให้ผนังเยื่อบุมดลูกแบ่งตัว ส่วนในด้านมนั้นพบว่าสารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิม สามารถเพิ่มจำนวนท่อของเต้านม สารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิมในขนาด 1000 มก./กก. ต่อน้ำหนักตัว มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ในการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลของสารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิมต่อระดับไขมันในเลือดได้ เพราะข้อมูลที่ได้ให้ผลตรงข้ามกับทฤษฎีที่เคยระบุไว้ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ด้านการฝังตัวของตัวอ่อนเมื่อศึกษาผลของสารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิมต่อการหดตัวของมดลูก พบว่าสารสกัดจากเมล็ดและเปลือกทับทิมสามารถเพิ่มการหดตัวของมดลูกตามลำดับความเข้มข้น โดยมีฤทธิ์สูงสุดที่ความเข้มข้น 250 มก./100 มล. และ 70 มก./100 มล. ตามลำดับ (Promprom., 2009)

การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำมันเมล็ดทับทิมในหญิงวัยทอง (Mirmiran P, et al., 2010) ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากเกณฑ์ National Cholesterol Education Program จำนวน 51 ราย โดยเปรียบเทียบผู้ที่ได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิม 400 mg วันละ 2 ครั้ง เทียบกับ placebo ที่ได้รับ steroidal phytoestrogens เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งใช้ผลิตภัณฑ์จากเมล็ดทับทิมที่ได้ทำการทดลองสกัดและผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา พบว่าระดับของ TG และระดับ HDL ในผู้ที่ได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิมลดลง แต่ระดับ cholesterol,

LDL, glucose และน้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง (Nigris F. et al., 2007) ได้ศึกษาผลของน้ำมันเมล็ดทับทิมว่าทำให้ vascular inflammation markers ได้แก่ thrombospondin, cytokine และ Plasma nitrate และ nitrite ลดลง ซึ่งส่งผลต่อการลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย metabolic syndrome ได้ จากการศึกษาของ Auerbach L และคณะ โดยได้ศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดจากเมล็ดทับทิมในหญิงวัยหมดประจำเดือน หลังได้รับสารสกัดจากน้ำมันเมล็ดทับทิม 30 mg ที่มีระดับของ phytoestrogen 127  $\mu\text{g}$  เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ steroidal phytoestrogens เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าอาการร้อนวูบวาบลดลงในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 24 ไม่ต่างกัน



## บทที่ 3

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### 3.1 รูปแบบงานวิจัย

การศึกษานี้ใช้วิธีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยทั้งผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบชนิดของกลุ่มทดลอง (Double-blind Randomized controlled trial)

#### 3.2 กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

ผู้หญิงอายุ 45 ปีขึ้นไป ที่มีมดลูกและรังไข่ อย่างน้อย 1 ข้าง และมีอาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ที่เข้ารับการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร และไม่มีประจำเดือนติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือน ระหว่างวันที่ 20 ตุลาคม – 20 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 70 คน ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 35 คน และกลุ่มควบคุม 35 คน

#### 3.3 เกณฑ์การคัดเข้าโครงการวิจัย (Inclusion Criteria )

1. อาสาสมัครผู้หญิงอายุ 45 ปี ขึ้นไป เข้ารับการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง และไม่มีประจำเดือนติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือน
2. อาสาสมัครที่มีมดลูกและรังไข่ อย่างน้อย 1 ข้าง
3. อาสาสมัครมีอาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการต่อไปนี้

3.1 กลุ่มอาการระบบประสาทอัตโนมัติ (vasomotor symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกตอนกลางคืน รู้สึกหนาวร้อนผิดปกติ วิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับหรือหลับไม่สนิท

3.2 กลุ่มอาการทางจิตประสาท (psychological symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ อารมณ์แปรปรวน วิดก กังวลง่ายผิดปกติ ซึมเศร้า ไม่รื่นเริง จิตใจหดหู่ ห่อเหี่ยว เหนื่อยง่าย เฉื่อยชา วังเวงหาหวานอนลงใจไม่มั่นใจ ในการทำงานหรือพูดจา ไม่มีสมาธิ ความจำเสื่อม



3.3 กลุ่มอาการทางกล้ามเนื้อและข้อกระดูก (musculoskeletal symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ปวดตามข้อต่างๆ โดยเฉพาะปลายนิ้วมือ ไม่มีบวมแดง ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย ปวดหลัง

3.4 กลุ่มอาการทางผิวหนังและเยื่อเมือก (skin and mucous membrane symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ผิวหนังแห้ง ริมฝีปากแห้ง ผมหงอก เปราะหรือผมร่วง คันตามผิวหนัง

3.5 กลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะ (urinary symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ถ่ายปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่ค่อยได้ ไอ จาม มีปัสสาวะเล็ด กระเพาะปัสสาวะอักเสบบ่อย

3.6 กลุ่มอาการทางระบบสืบพันธุ์ (genital symptoms) อย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ความรู้สึกทางเพศลดลงช่องคลอดแห้ง เจ็บปวดเมื่อมีเพศสัมพันธ์

4. อาสาสมัครไม่มีประวัติแพ้ส่วนผสมของทับทิม
5. อาสาสมัครมีดัชนีมวลกายปกติ (ค่าระหว่าง 18.5-22.9)
6. อาสาสมัครไม่ได้รับยาบรรเทาอาการวัยทองใดๆ หรือไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน
7. อาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมวิจัย

#### 3.4 เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria )

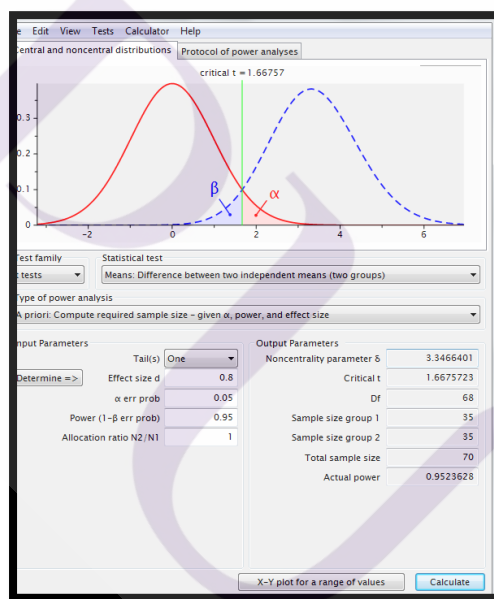
1. อาสาสมัครที่มีประวัติแพ้ estrogen
2. อาสาสมัครที่ไม่สามารถรับ estrogen ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม หรือโรคที่เกี่ยวกับการเพิ่มหรือแพ้ estrogen
3. อาสาสมัครที่มีโรคเรื้อรัง
4. อาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยอยู่ในการศึกษาอื่น
5. อาสาสมัครไม่มาตามนัดหมายเพื่อติดตามผลตามข้อกำหนดในงานวิจัย
6. อาสาสมัครไม่สามารถร่วมโครงการจนถึงสิ้นสุดการวิจัยได้
7. อาสาสมัครทนต่ออาการวัยทองไม่ไหว
8. อาสาสมัครไม่ได้รับประทานไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมด้วยเหตุผลต่างๆ เกิน 3 ครั้ง เช่น ลืมทาน เป็นต้น ทั้งนี้หากลืมทานสามารถทานได้ทันทีเมื่อนึกขึ้นได้

### 3.5 เกณฑ์การยุติการเข้าร่วมการวิจัย (Termination Criteria)

หากขณะดำเนินการวิจัยอาสาสมัครมีภาวะแทรกซ้อน และไม่ยินยอมเข้าร่วมวิจัยต่อ ผู้วิจัยจะยุติการเก็บข้อมูลทันที ทั้งนี้การดำเนินวิจัยแทบจะเป็นไปไม่ได้ที่จะเกิดความเสี่ยงหรือภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว เนื่องจากไฟโตสเตอรอลเจนน้ำมันเมล็ดทับทิมในรูปแบบรับประทาน เป็นยาที่ปลอดภัยตามมาตรฐานขององค์การอาหารและยา

### 3.6 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม G\*Power กำหนด Effect size ระดับ 0.8 และค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ 0.05 (Soraya K., 2012) ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 35 ราย รวมทั้งสิ้น 70 ราย กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ P-value < 0.05



รูปที่ 3.1 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม G\*Power



### 3.7 การเลือกและการจัดกลุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์ที่กำหนดในผู้รับบริการตรวจสุขภาพ และพบอาการวัยทอง อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ที่คลินิกวัยทอง ณ โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ซึ่งใช้การสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (Simple randomization) โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้วิจัยเก็บข้อมูลเป็นรายบุคคลจากกลุ่มทดลอง จำนวน 35 คน เก็บข้อมูลเป็นรายบุคคลจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 35 คน ให้ครบตามเกณฑ์

การจัดอาสาสมัครเข้าแต่ละกลุ่ม โดยกำหนดรหัสให้แก่วิธีเข้าร่วมวิจัยก่อนเริ่มทำการทดลอง โดยให้รหัสตามลำดับการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย และอาสาสมัครแต่ละรายจะทำการจับสลากสุ่มเลือกกลุ่มการทดลองตามลำดับรหัสผู้เข้าร่วมวิจัย ซึ่งมีสลากจำนวนทั้งหมด 70 ใบ จะระบุอักษร “A” มีจำนวน 35 ใบ หมายถึง กลุ่มที่ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม ขนาดแคปซูลละ 30 mg ยี่ห้อ Neocell เลข อย. 10-3-16553-1-0002 และระบุอักษร “B” มีจำนวน 35 ใบ หมายถึง กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งเป็นเม็ดแป้งที่มีสี และขนาดเหมือนกับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม ขนาดแคปซูลละ 30 mg อาสาสมัครจะได้รับการทดสอบเพียงอย่างเดียวเท่านั้น จับครั้งเดียว เพื่อลดอคติ หากอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มไม่พร้อมในวัน เวลา เดียวกันหรือวัน เวลาที่ใกล้เคียงกัน ผู้วิจัยจะดำเนินการนัดหมายอาสาสมัครอีกครั้งเพื่อเก็บข้อมูลให้ครบและป้องกันกรณีกลุ่มตัวอย่างหายไปจากการวิจัย (Case Drop Out)

### 3.8 แหล่งเก็บข้อมูล

คลินิกวัยทอง โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร

### 3.9 ระยะเวลาเก็บข้อมูล

ดำเนินการเก็บข้อมูล ตั้งแต่ วันที่ 20 ตุลาคม – 20 ธันวาคม พ.ศ. 2563

### 3.10 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

#### 1. กลุ่มที่ใช้ในการทดลอง

1) กลุ่มที่ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากสารสกัดเมล็ดทับทิม: ขนาดแคปซูลละ 30 mg ยี่ห้อ Neocell เลข อย. 10-3-16553-1-0002 รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์

2) กลุ่มยาหลอก: เป็นเม็ดแป้งที่มีสี และขนาดเหมือนกับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 เดือน

## 2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อความปลอดภัย จำนวน 2 ครั้ง คือ ก่อนและหลัง (สัปดาห์ที่ 8) ของการทดลอง ซึ่งการตรวจประกอบด้วย

1. การตรวจนับเม็ดเลือดแดงอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ระดับค่าที่ระมัดระวัง ได้แก่ hemoglobin น้อยกว่า 10 gm/dL leukocytes น้อยกว่า  $3,000/\text{mm}^3$  platelet น้อยกว่า  $100,000/\text{mm}^3$

2. การตรวจเลือดเพื่อประเมินระดับ hormone serum estradiol, serum follicle-stimulating hormone (FSH) และ serum luteinizing hormone (LH)

3. การทำงานของตับ ได้แก่ serum glutamic obaloacetic transaminase (SGOT) serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) ระดับค่าต่างๆที่ระมัดระวัง ได้แก่ transaminase มากกว่า 3 เท่า alkaline phosphatase มากกว่า 2.5 เท่า

1) เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำโดยใช้เข็มเบอร์ 21 ใช้เลือดปริมาณ 2.5 มิลลิลิตร ใส่หลอดเลือด Lithium Heparin

2) วิเคราะห์ด้วยวิธี Kinetic method

3) รายงานหน่วยเป็นยูนิตต่อลิตร

4. การทำงานของไต blood urea nitrogen, creatinine

1) เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำโดยใช้เข็มเบอร์ 21 ใช้เลือดปริมาณ 2.5 มิลลิลิตร ใส่หลอดเลือด Lithium Heparin

2) วิเคราะห์ด้วยวิธี Enzymatic (Creatinine), Enzyme – Urease ( BUN )

3) รายงานหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ตัวอย่างเลือดทั้งหมดส่งตรวจที่โรงพยาบาลที่ผู้วิจัยปฏิบัติงานตลอดการทดลอง โดยมีมาตรฐานงานเทคนิคการแพทย์ 2555 และมาตรฐานห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขรับรองกลุ่มห้องปฏิบัติการ โดยใช้เครื่อง Erba XL – 1000 ISO 17025:2005

## 3. แบบบันทึกข้อมูลวิจัย ซึ่งประกอบด้วย

3.1 ข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ อายุ สถานภาพสมรส อาชีพ โรคประจำตัว ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) การทำงานของตับ การทำงานของไต และการตรวจนับเม็ดเลือดแดงอย่างสมบูรณ์ ในช่วงก่อนการทดลองและหลังการทดลอง 2 เดือน

3.2 แบบประเมิน climacteric scale ดัดแปลงจาก Green climacteric scale และ The Menopause Rating Scale (MRS) ประเมินความรุนแรงของอาการแสดงต่างๆ ตามหลักสากลที่เหมาะสมกับสตรีวัยทองไทย สามารถจะประเมินความรุนแรงของกลุ่มอาการหมดประจำเดือนอย่างละเอียด

3.3 แบบบันทึกข้อมูลก่อนและหลังการได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิมประกอบด้วยแบบสอบถามการวัดส่วนสูงและการชั่งน้ำหนัก คำนวณดัชนีมวลกาย

### 3.11 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย วิธีการศึกษา และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับแก่อาสาสมัครโดยละเอียด
2. อาสาสมัครลงนามในใบยินยอมเข้ารับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ
3. อาสาสมัครกรอกข้อมูลส่วนบุคคลในแบบบันทึกข้อมูลวิจัย ได้แก่ ชื่อ สกุล อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ ประวัติโรคการใช้ฮอร์โมนทดแทน และผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของทับทิม
4. อาสาสมัครอ่านและทำความเข้าใจเกี่ยวกับรายละเอียดในใบยินยอมรับการรักษา พร้อมทั้งลงลายลักษณ์อักษร
5. วันเริ่มวิจัย
  - 1) อาสาสมัครทำการจับฉลากเพื่อเลือกกลุ่มการทดลอง ตามลำดับรหัสผู้เข้าร่วมวิจัย ซึ่งมีสลากจำนวนทั้งหมด 70 ใบ จะระบุอักษร "A" มีจำนวน 35 ใบ หมายถึง กลุ่มที่ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากสารสกัดเมล็ดทับทิม ขนาดแคปซูลละ 30 mg ที และระบุอักษร "B" มีจำนวน 35 ใบ หมายถึง กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการทดสอบเพียงอย่างเดียวเท่านั้น
  - 2) อาสาสมัครได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำด้วยเข็มเบอร์ 21 โดยจะทำการเจาะในปริมาณ 10 มิลลิลิตร เพื่อส่งการตรวจนับเม็ดเลือดแดงอย่างสมบูรณ์ ค่าการทำงานตับ ค่าการทำงานไต
  - 3) อาสาสมัครจะได้รับยาที่ใช้ทดสอบ ไฟโตเอสโตรเจนจากสารสกัดเมล็ดทับทิม: ขนาดแคปซูลละ 30 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์
  - 4) บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลวิจัย

6. วันนัดหมายติดตามผล

- 1) นักอาสาสมัครเพื่อติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 8 นับจากวันแรกที่มีการรักษา
- 2) อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำด้วยเข็มเบอร์ 21 โดยจะเจาะเลือด 10 มิลลิลิตร
- 3) สอบถามผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา
- 4) ตรวจสอบความสม่ำเสมอของการใช้ชุดการรักษา โดยการนับปริมาณเม็ดยาที่เหลือในภาชนะบรรจุ
- 5) บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลวิจัย





ภาพที่ 3.2 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

### 3.12 การประเมินผล

1) การประเมินประสิทธิผลเบื้องต้น (Primary assessment) โดยแบบประเมิน Climacteric scale โดยมีการประเมิน 2 ครั้ง ก่อนและหลังการทดลอง (สัปดาห์ที่ 8)

- 2) การประเมินประสิทธิผลโดยการตรวจร่างกาย (Secondary assessment) ได้แก่ น้ำหนัก  
ดัชนีมวลกาย (BMI) การตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination)
- 3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ  
มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อความปลอดภัย จำนวน 2 ครั้ง คือ ก่อนและหลัง (สัปดาห์ที่  
8) ของการทดลอง ซึ่งการตรวจประกอบด้วย
  - 3.1 การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count)
  - 3.2 การตรวจเลือดเพื่อประเมินระดับ hormone serum estradiol, serum follicle-stimulating  
hormone (FSH) และ serum luteinizing hormone (LH)
  - 3.3 การทำงานของตับ ได้แก่ serum glutamic obaloacetic transaminase(SGOT) serum  
glutamic pyruvic transaminase(SGPT)
  - 3.4 การทำงานของไต blood urea nitrogen, creatinine

### 3.13 การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

1. ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย วิเคราะห์ข้อมูล  
โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่
  - 1.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) รายงานผลเป็น
    - 1) ความถี่ (frequency)
    - 2) ปริมาณร้อยละ (Percentage)
  - 1.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data)
    - 1) การกระจายปกติ (Normal distribution) รายงานผลเป็น ค่าเฉลี่ย (Mean,  $\bar{X}$ ) และ ส่วน  
เบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)
    - 2) การกระจายไม่ปกติ (Not normal distribution) รายงานผลเป็น มัธยฐาน (Median) และ  
ค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range)
2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistic) ได้แก่
  - 2.1 วิเคราะห์เปรียบเทียบอาการวัยทอง ก่อน และหลัง ใ้รับน้ำมันเมล็ดทับทิม  
โดยใช้สถิติ Binary Logistic Regression และ Multivariate linear regression
  - 2.2 วิเคราะห์ค่าเม็ดเลือด การทำงานของตับ และการทำงานของไต ที่  
เปลี่ยนแปลงจากการทานน้ำมันเมล็ดทับทิม ก่อนและหลังการทดลอง ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่ม





## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้วิธีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยทั้งผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบชนิดของกลุ่มทดลอง (Double-blind Randomized controlled trial) ในผู้หญิงอายุ 45 ปีขึ้นไป ที่มีมดลูกและรังไข่ อย่างน้อย 1 ข้าง และมีอาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ที่เข้ารับการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร และไม่มีประจำเดือนติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาผู้วิจัยนำเสนอตารางประกอบการบรรยาย ดังนี้

- 4.1 ลักษณะส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง
- 4.2 ผลการประเมินอาการวัยทอง (The Menopause Rating Scale (MRS))
- 4.3 ผลการศึกษาการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 4.4 ผลการศึกษาประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

4.4.1 ผลการศึกษาอาการของภาวะหมดประจำเดือนหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

4.4.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

4.5 ผลการศึกษาประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเปรียบเทียบกับก่อน และหลังทดลอง

#### 4.1 ลักษณะส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มทดลองเพศหญิง อายุเฉลี่ย  $58.54 \pm 6.50$  ปี อายุมากที่สุด 70 ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $58.97 \pm 3.32$  กิโลกรัม ส่วนสูง เฉลี่ย  $167.21 \pm 3.00$  เซนติเมตร ในขณะที่กลุ่มควบคุม อายุเฉลี่ย  $58.94 \pm 6.08$  ปี อายุมากที่สุด 68 ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $59.11 \pm 2.61$  กิโลกรัม ส่วนสูง เฉลี่ย  $166.60 \pm 2.25$  เซนติเมตร ซึ่งทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	Mean (SD)		P-value
	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	
อายุ	58.54 ± 6.50	58.94 ± 6.08	0.141
น้ำหนัก	58.97 ± 3.32	59.11 ± 2.61	0.524
ส่วนสูง	167.21 ± 3.00	166.60 ± 2.25	0.082
BMI	21.31 ± 0.99	21.24 ± 0.73	0.069

#### 4.2 ผลการประเมินอาการวัยทอง (The Menopause Rating Scale (MRS))

ผลการประเมินอาการและอาการแสดงก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง พบว่าอาการ และอาการแสดงที่พบอาการน้อยตามลำดับมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม 22 ราย ความดันโลหิตสูง หรือวิงเวียน 16 ราย ไม่มีสมาธิ 15 ราย รู้สึกเหนื่อยง่ายหรือขาดพลัง และปวดหลัง 14 ราย รู้สึกตึงเครียดหรือประหม่า รู้สึกตื่นเต้นง่ายกว่าปกติ 11 ราย หัวใจเต้นเร็วหรือแรง นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด 10 ราย วิตกกังวล ง่ายผิดปกติ รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว 4 ราย และรู้สึกกังวล ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร 2 ราย ในขณะที่อาการที่พบปานกลาง ได้แก่ นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท 21 ราย รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง 20 ราย ปวดหลัง 14 ราย วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม 12 ราย ความดันสูง หรือวิงเวียน 9 ราย ไม่มีสมาธิ 3 ราย และรู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า 1 ราย ตามลำดับ

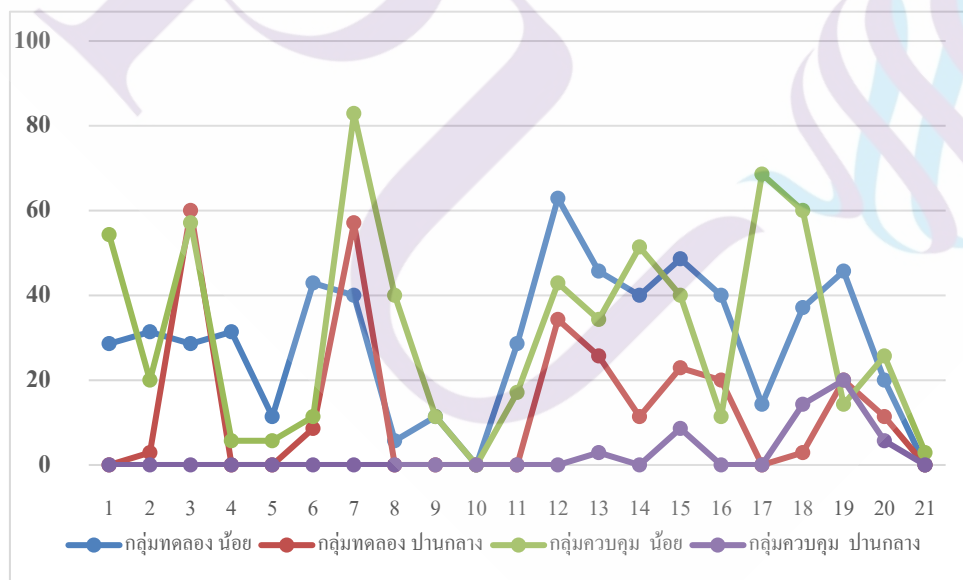
ในขณะที่กลุ่มควบคุมผลการประเมินอาการและอาการแสดงก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม พบว่าอาการ และอาการแสดงที่พบอาการน้อยตามลำดับมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด ได้แก่ รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง 29 ราย นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท 20 ราย หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง 19 ราย ปวดหลัง 18 ราย วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม 15 ราย รู้สึกกังวล ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร 14 ราย ความดันสูง หรือวิงเวียน 12 ราย รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า 7 ราย รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว ไม่มีสมาธิ 4 ราย และรู้สึกตื่นเต้นง่ายกว่าปกติ วิตกกังวล ง่ายผิดปกติ 2 ราย ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 อาการและอาการแสดงก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มตัวอย่าง

อาการและอาการแสดง	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม			P-Value
	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	
1. หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง	25 (71.4)	10 (28.6)	0	16 (45.7)	19 (54.3)	0	0.251
2. รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า	23 (65.1)	11 (31.4)	1 (2.9)	28 (80.0)	7 (20.0)	0	0.142
3. นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท	4 (11.4)	10 (28.6)	21 (60.0)	15 (42.9)	20 (57.1)	0	0.123
4. รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ	24 (68.6)	11 (31.4)	0	33 (94.3)	2 (5.7)	0	0.311
5. วิดก กังวล ง่าย ผิดปกติ	31 (88.6)	4 (11.4)	0	33 (94.3)	2 (5.7)	0	0.125
6. ไม่มีสมาธิ	17 (48.6)	15 (42.9)	3 (8.6)	27 (77.1)	4 (11.4)	0	0.144
7. รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง	1 (2.9)	14 (40.0)	20 (57.1)	4 (11.4)	29 (82.9)	0	0.255
8. รู้สึกล้าเล่ ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร	33 (94.3)	2 (5.7)	0	21 (60.0)	14 (40.0)	0	0.142
9. รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว	31 (88.6)	4 (11.4)	0	31 (88.6)	4 (11.4)	0	0.172
10. มีอาการซึมเศร้า อยากร้องไห้	35 (100)	0	0	35 (100)	0	0	0.125
11. อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด	25 (71.4)	10 (28.6)	0	29 (82.9)	6 (17.1)	0	0.189
12. วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม	1 (2.9)	22 (62.9)	12 (34.3)	20 (57.1)	15 (42.9)	0	0.165
13. ความดันสูง หรือวิงเวียน	10 (28.6)	16 (45.7)	9 (25.7)	22 (62.9)	12 (34.3)	1 (2.9)	0.125
14. ปวดหลัง	17 (48.6)	14 (40.0)	4 (11.4)	17 (48.6)	18 (51.4)	0	0.287

ตารางที่ 4.2 อาการและอาการแสดงก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

อาการและอาการแสดง	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม			P-Value
	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	
15. ปวดศีรษะ	10 (28.6)	17 (48.6)	8 (22.9)	18 (51.4)	14 (40.0)	3 (8.6)	0.122
16. ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย	14 (40.0)	14 (40.0)	7 (20.0)	31 (88.6)	4 (11.4)	0	0.362
17. ซาปลายมือ ปลายเท้า	30 (85.7)	5 (14.3)	0	11 (31.4)	24 (68.6)	0	0.521
18. หายใจลำบาก	21 (60.0)	13 (37.1)	1 (2.9)	9 (25.7)	21 (60.0)	5 (14.3)	0.511
19. ร้อนวูบวาบ	12 (34.3)	16 (45.7)	7 (20.0)	23 (65.7)	5 (14.3)	7 (20.0)	0.128
20. เหงื่อออกตอนกลางคืน	24 (68.6)	7 (20.0)	4 (11.4)	24 (68.6)	9 (25.7)	2 (5.7)	0.412
21. ความรู้สึกทางเพศลดลง	35 (100)	0	0	34 (97.1)	1(2.9)	0	0.712



ภาพที่ 4.1 เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงวัยทองก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มตัวอย่าง

#### 4.3 ผลการศึกษาการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนการทดลอง

ผลการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พบว่า กลุ่มทดลอง มีค่า Hematocrit เท่ากับ  $36.65 \pm 1.54$  Hemoglobin เท่ากับ  $11.89 \pm 2.10$  White blood cell เท่ากับ  $8000.86 \pm 9337.85$  Platelet เท่ากับ  $261771.43 \pm 56804.66$  BUN เท่ากับ  $10.89 \pm 1.64$  Cr เท่ากับ  $0.78 \pm 0.13$  SGOT เท่ากับ  $20.34 \pm 6.93$  SGPT เท่ากับ  $25.49 \pm 8.60$  serum estradiol เท่ากับ  $45.97 \pm 8.70$  FSH เท่ากับ  $9.47 \pm 1.80$  และ LH เท่ากับ  $5.45 \pm 1.16$

ในขณะที่กลุ่มควบคุมทดลอง มีค่า Hematocrit เท่ากับ  $37.02 \pm 1.38$  Hemoglobin เท่ากับ  $12.38 \pm 0.70$  White blood cell เท่ากับ  $8992.00 \pm 9588.12$  Platelet เท่ากับ  $340657.14 \pm 416534.50$  BUN เท่ากับ  $12.54 \pm 1.52$  Cr เท่ากับ  $0.86 \pm 0.10$  SGOT เท่ากับ  $22.86 \pm 7.23$  SGPT เท่ากับ  $27.37 \pm 7.91$  serum estradiol เท่ากับ  $48.67 \pm 7.35$  FSH เท่ากับ  $9.52 \pm 0.84$  และ LH เท่ากับ  $5.95 \pm 1.19$  ดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4. 3 ผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย	
	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม
1.Hematocrit (%)	$36.65 \pm 1.54$	$37.02 \pm 1.38$
2.Hemoglobin (g/dL)	$11.89 \pm 2.10$	$12.38 \pm 0.70$
3.White blood cell (cells/mm <sup>3</sup> )	$8000.86 \pm 9337.85$	$8992.00 \pm 9588.12$
4.Platelet (cells/mm <sup>3</sup> )	$261771.43 \pm 56804.66$	$340657.14 \pm 416534.50$
5.BUN (mg/dL)	$10.89 \pm 1.64$	$12.54 \pm 1.52$
6. Cr (mg/dL)	$0.78 \pm 0.13$	$0.86 \pm 0.10$
7.SGOT (U/L)	$20.34 \pm 6.93$	$22.86 \pm 7.23$
8.SGPT (U/L)	$25.49 \pm 8.60$	$27.37 \pm 7.91$
9.serum estradiol (ng/ml)	$45.97 \pm 8.70$	$48.67 \pm 7.35$
10.FSH (mIU/mL)	$9.47 \pm 1.80$	$9.52 \pm 0.84$
11.LH (mIU/mL)	$5.45 \pm 1.16$	$5.95 \pm 1.19$

#### 4.4 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

##### 4.4.1 ผลการศึกษาอาการของภาวะหมดประจำเดือนหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

เมื่อวิเคราะห์อาการและอาการหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง พบว่า อาการและอาการแสดงดีขึ้น โดยส่วนใหญ่พบอาการน้อย ได้แก่ รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง 26 ราย นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท 22 ราย วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม 16 ราย ความดันสูง หรือวิงเวียน 14 ราย ปวดหลัง 11 ราย ไม่มีสมาธิ 9 ราย รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า 6 ราย รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว 5 ราย วิดก กังวล ง่ายผิดปกติ 3 ราย หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง รู้สึกตื่นเต้นง่ายกว่าปกติ 2 ราย และ รู้สึกกังวล ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด 1 ราย และไม่พบอาการเลย ได้แก่ มีอาการซึมเศร้า อยากร้องไห้ ตามลำดับ

ในขณะที่กลุ่มควบคุม หลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม ยังพบอาการน้อย และอาการปานกลาง โดยอาการน้อย ได้แก่ นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท 31 ราย ไม่มีสมาธิ 27 ราย ซาปลายมือ ปลายเท้า 21 ราย หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง 19 ราย ปวดหลัง 16 ราย วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม 15 ราย รู้สึกกังวล ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร 14 ราย ปวดศีรษะ 13 ราย ความดันสูง หรือวิงเวียน 12 ราย เหงื่อออกตอนกลางคืน 9 ราย หายใจลำบาก 8 ราย และ ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย 3 ราย ส่วนอาการที่พบปานกลาง ได้แก่ รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง 32 ราย หายใจลำบาก 5 ราย ปวดศีรษะ 4 ราย อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด และปวดหลัง 2 ราย และความดันสูง หรือวิงเวียน 1 ราย ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.4

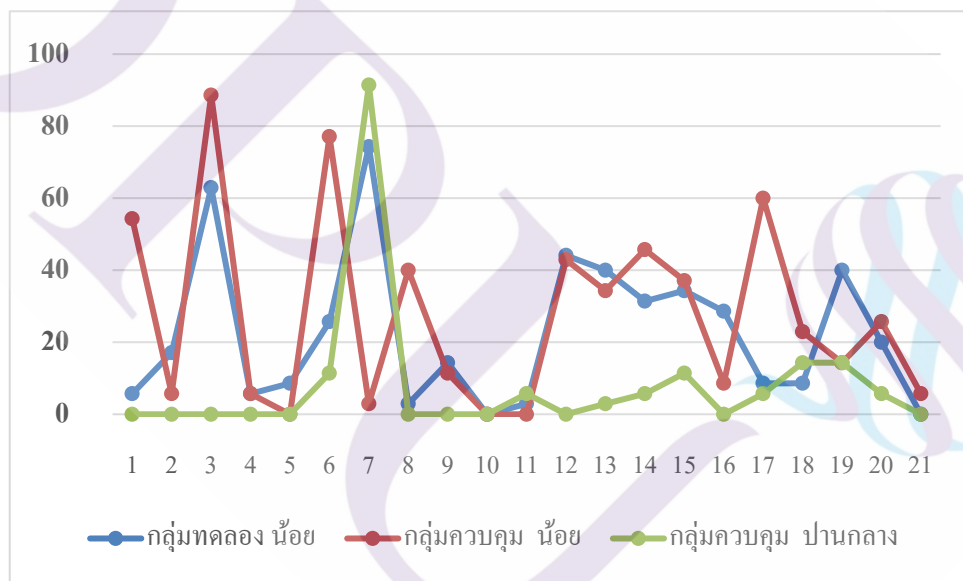
ตารางที่ 4.4 อาการและอาการแสดงหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม เป็นเวลา 8 สัปดาห์

อาการและอาการแสดง	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม		
	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง
1. หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง	33 (94.3)	2 (5.7)	0	16(45.7)	19(54.3)	0
2. รู้สึกตึงเครียด หรือ ประหม่า	29 (82.9)	6 (17.1)	0	33(94.3)	2 (5.7)	0
3. นอนไม่หลับ หรือหลับไม่ สนิท	13 (37.1)	22 (62.9)	0	4 (11.4)	31(88.6)	0
4. รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ	33 (94.3)	2 (5.7)	0	33(94.3)	2 (5.7)	0
5. วิดก กังวล ง่ายผิดปกติ	32 (91.4)	3 (8.6)	0	35 (100)	0	0
6. ไม่มีสมาธิ	26 (74.3)	9 (25.7)	0	4 (11.4)	27(77.1)	4 (11.4)
7. รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาด พลัง	9 (25.7)	26 (74.3)	0	2 (5.7)	1 (2.9)	32 (91.4)
8. รู้สึกล้าเล่ 'ไม่มั่นใจ' ในการ ทำอะไร	34 (97.1)	1 (2.9)	0	21(60.0)	14(40.0)	0
9. รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว	30 (85.7)	5 (14.3)	0	31(88.6)	4 (11.4)	0
10. มีอาการซึมเศร้า อยาก ร้องไห้	35 (100)	0	0	35 (100)	0	0
11. อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด	34 (97.1)	1 (2.9)	0	33(94.3)	0	2 (5.7)
12. วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม	19 (55.9)	16 (44.1)	0	20(57.1)	15(42.9)	0



ตารางที่ 4.4 อาการและอาการแสดงหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม (ต่อ)

อาการและอาการแสดง	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม		
	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง
13. ความดันสูง หรือวิงเวียน	21 (60.0)	14 (40.0)	0	22 (62.9)	12 (34.3)	1 (2.9)
14. ปวดหลัง	24 (68.6)	11 (31.4)	0	17 (48.6)	16 (45.7)	2 (5.7)
15. ปวดศีรษะ	23 (65.7)	12 (34.3)	0	18 (51.4)	13 (37.1)	4 (11.4)
16. ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย	25 (71.4)	10 (28.6)	0	32 (91.4)	3 (8.6)	0
17. ซาปลายมือ ปลายเท้า	32 (91.4)	3 (8.6)	0	12 (34.3)	21 (60.0)	2 (5.7)
18. หายใจลำบาก	32 (91.4)	3 (8.6)	0	22 (62.9)	8 (22.9)	5 (14.3)
19. ร้อนวูบวาบ	21 (60.0)	14 (40.0)	0	25 (71.4)	5 (14.3)	5 (14.3)
20. เหงื่อออกตอนกลางคืน	28 (80.0)	7 (20.0)	0	24 (68.6)	9 (25.7)	2 (5.7)
21. ความรู้สึกทางเพศลดลง	35 (100)	0	0	33 (94.3)	2 (5.7)	0



ภาพที่ 4.2 เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงวัยทอง หลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มตัวอย่าง

#### 4.4.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

ผลการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พบว่า กลุ่มทดลอง มีค่า Hematocrit เท่ากับ  $36.61 \pm 1.44$  Hemoglobin เท่ากับ  $12.26 \pm 0.60$  White blood cell เท่ากับ  $10463.03 \pm 16004.36$  Platelet เท่ากับ  $256211.43 \pm 48241.91$  BUN เท่ากับ  $10.86 \pm 1.30$  Cr เท่ากับ  $0.80 \pm 0.12$  SGOT เท่ากับ  $20.0 \pm 6.22$  SGPT เท่ากับ  $25.40 \pm 7.65$  serum estradiol เท่ากับ  $58.38 \pm 9.07$  FSH เท่ากับ  $9.25 \pm 1.89$  และ LH เท่ากับ  $5.45 \pm 1.16$

ในขณะที่กลุ่มควบคุมทดลอง มีค่า Hematocrit เท่ากับ  $37.08 \pm 1.31$  Hemoglobin เท่ากับ  $12.39 \pm 0.65$  White blood cell เท่ากับ  $6768.86 \pm 1295.58$  Platelet เท่ากับ  $220005.71 \pm 72490.10$  BUN เท่ากับ  $12.54 \pm 1.44$  Cr เท่ากับ  $0.86 \pm 0.99$  SGOT เท่ากับ  $22.14 \pm 1.05$  SGPT เท่ากับ  $27.06 \pm 6.91$  serum estradiol เท่ากับ  $48.50 \pm 7.38$  FSH เท่ากับ  $9.51 \pm 0.83$  และ LH เท่ากับ  $5.93 \pm 1.20$  ดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 ผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม เป็นเวลา 8 สัปดาห์

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย (S.D.)	
	Case	Control
1.Hematocrit (%)	$36.61 \pm 1.44$	$37.08 \pm 1.31$
2.Hemoglobin (g/dL)	$12.26 \pm 0.60$	$12.39 \pm 0.65$
3.White blood cell (cells/mm <sup>3</sup> )	$10,463.03 \pm 16004.36$	$6,768.86 \pm 1295.58$
4.Platelet (cells/mm <sup>3</sup> )	$256,211.43 \pm 48241.91$	$220,005.71 \pm 72490.10$
5.BUN (mg/dL)	$10.86 \pm 1.30$	$12.54 \pm 1.44$
6. Cr (mg/dL)	$0.80 \pm 0.12$	$0.86 \pm 0.99$
7.SGOT (U/L)	$20.0 \pm 6.22$	$22.14 \pm 1.05$
8.SGPT (U/L)	$25.40 \pm 7.65$	$27.06 \pm 6.91$
9.serum estradiol (ng/ml)	$58.38 \pm 9.07$	$48.50 \pm 7.38$
10.FSH (mIU/mL)	$9.25 \pm 1.89$	$9.51 \pm 0.83$
11.LH (mIU/mL)	$5.45 \pm 1.16$	$5.93 \pm 1.20$

#### 4.5 ผลการศึกษาประสิทธิผลของไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเปรียบเทียบก่อน และหลังทดลอง

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ Independent t-test พบว่า อาการหัวใจเต้นเร็ว หรือแรง รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ ไม่มีสมาธิ รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง อารมณ์แปรปรวน เช่น จุกเสียว หงุดหงิด วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม ความดันสูง หรือวิงเวียน ปวดหลัง ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย หายใจลำบาก ร้อนวูบวาบ ก่อนได้รับ ไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม และหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 อาการและอาการแสดงเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง

อาการ	ก่อน	หลัง	95% CI	t	Sig
1. หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง	0.29	0.06	0.060-0.397	2.758	0.01
2. รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า	0.37	0.17	0.061-0.339	2.915	0.01
3. นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท	1.49	0.63	1.093-1.146	9.220	<0.01
4. รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ	0.31	0.06	0.105-0.409	3.431	0.002
5. วิดก กังวล ง่ายผิดปกติ	0.11	0.09	0.103-0.160	0.442	0.661
6. ไม่มีสมาธิ	0.60	0.26	0.140-0.546	3.431	0.002
7. รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง	1.54	0.74	0.617-0.983	8.907	<0.001
8. รู้สึกลังเล ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร	0.06	0.03	0.029-0.087	1.000	0.324
9. รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว	0.11	0.14	0.087-0.029	1.000	0.324
10. มีอาการซึมเศร้า อยาก ร้องไห้	0	0	0	0	0
11. อารมณ์แปรปรวน เช่น จุกเสียว หงุดหงิด	0.29	0.03	0.084-0.431	3.010	0.005

ตารางที่ 4.6 อาการและอาการแสดงเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ด  
ทับทิมของกลุ่มทดลอง (ต่อ)

อาการ	ก่อน	หลัง	95% CI	t	Sig
12. วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม	1.29	0.44	1.658-1.948	8.917	<0.001
13. ความดันสูง หรือวิงเวียน	0.97	0.40	0.332-0.811	4.842	<0.001
14. ปวดหลัง	0.63	0.31	0.097-0.531	2.946	0.006
15. ปวดศีรษะ	0.94	0.34	0.376-0.824	5.454	<0.001
16. ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย	0.80	0.29	0.304-0.725	4.970	<0.001
17. ซาปลายมือ ปลายเท้า	0.14	0.09	0.024-0.138	1.435	0.160
18. หายใจลำบาก	0.43	0.09	0.158-0.528	3.762	0.001
19. ร้อนวูบวาบ	0.86	0.40	0.284-0.631	5.351	<0.001
20. เหงื่อออกตอนกลางคืน	0.43	0.20	0.060-0.397	2.758	0.009
21. ความรู้สึกทางเพศลดลง	0	0	0	0	0

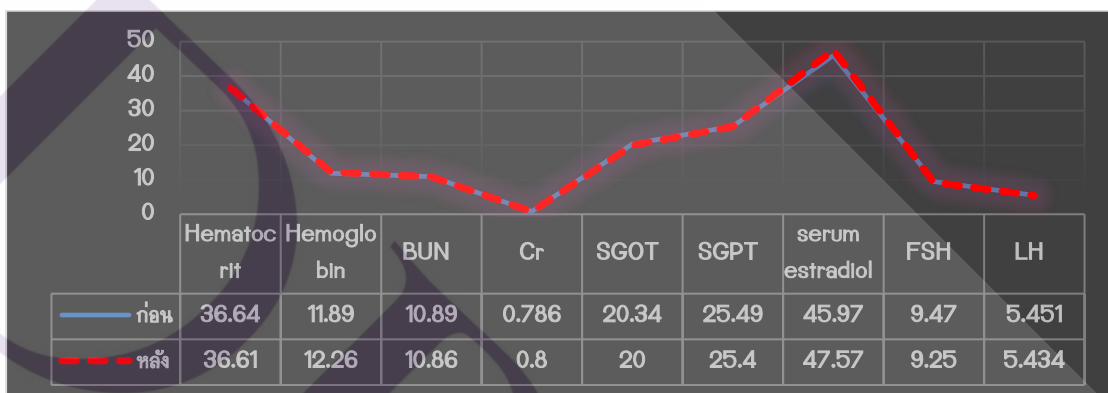
เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อน และหลัง  
ได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง พบค่า Platelet ก่อนได้รับ เท่ากับ  
261771.43 หลังได้รับ เท่ากับ 256211.43 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังตารางที่  
4.7

ตารางที่ 4.7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจาก  
น้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ก่อน	หลัง	95% CI	t	Sig
1.Hematocrit	36.64	36.61	0.174-0.242	0.334	0.740
2.Hemoglobin	11.89	12.26	1.055-0.312	1.103	0.278
3.White blood cell	8000.86	10463.03	6832.88-1908.53	1.145	0.260
4.Platelet	261771.43	256211.43	132.353-11252.353	1.985	0.045
5.BUN	10.89	10.86	0.199-0.257	0.255	0.800
6.Cr	0.786	0.800	0.042-0.013	1.044	0.304
7.SGOT	20.34	20.00	0.570-1.255	0.764	0.450
8.SGPT	25.49	25.40	0.778-0.949	0.202	0.841
9.serum estradiol	45.97	57.57	4861.741-1638.537	1.008	0.321

ตารางที่ 4.7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง (ต่อ)

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ก่อน	หลัง	95% CI	t	Sig
10.FSH	9.47	9.25	0.040-0.485	1.715	0.095
11.LH	5.451	5.434	0.176-0.211	0.180	0.858



ภาพที่ 4.3 กราฟแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม โดยใช้สถิติ Independent t-test พบว่า อาการหัวใจเต้นเร็วหรือแรง รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ วิดก กังวล ง่ายผิดปกติ รู้สึกง่วง ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร ความดันสูง หรือเวียน ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย ชาปลายมือ ปลายเท้า และหายใจลำบาก หลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 อาการและอาการแสดงเปรียบเทียบของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมหลังได้รับไฟโตเอสโตเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม

อาการ	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	95% CI	t	Sig
1. หัวใจเต้นเร็ว หรือแรง	0.06	0.54	0.674-0.980	5.153	<0.001
2. รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า	0.17	0.06	0.037-0.266	1.506	0.002
3. นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท	0.63	1.89	1.445-1.509	12.671	<0.001
4. รู้สึกตื่นเตนง่ายกว่าปกติ	0.06	0	0.012-0.122	1.000	<0.001
5. วิดก กังวล ง่ายผิดปกติ	0.09	0	0.010-0.182	1.785	<0.001
6. ไม่มีสมาธิ	0.26	1.00	0.943-1.520	6.687	0.061
7. รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง	0.74	1.86	0.869-1.132	9.934	0.132
8. รู้สึกล้าเล ไม่นั่นใจ ในการทำอะไร	0.03	0.06	0.202-0.548	4.185	<0.001
9. รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว	0.14	0	0.132-2.000	0.352	0.482
10. มีอาการซึมเศร้า อยากร้องไห้	0	1.00	0.174-0.242	0.334	0.740
11. อารมณ์แปรปรวน เช่น จุกเหี่ยว หงุดหงิด	0.29	1.86	0.225-0.380	1.130	0.038
12. วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม	1.29	0.40	0.746-1.229	8.152	0.837
13. ความดันสูง หรือวิงเวียน	0.97	1.43	0.251-0.325	1.000	<0.001
14. ปวดหลัง	0.63	0.57	0.022-0.517	1.978	0.013
15. ปวดศีรษะ	0.94	0.60	0.028-0.542	1.800	0.005
16. ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย	0.80	0.09	0.018-0.321	2.194	<0.001
17. ชาปลายมือ ปลายเท้า	0.14	0.71	0.413-0.844	5.819	<0.001
18. หายใจลำบาก	0.43	0.51	0.160-0.697	3.189	<0.001
19. ร้อนวูบวาบ	0.86	0.43	0.329-2.720	1.900	0.062
20. เหงื่อออกตอนกลางคืน	0.43	0.37	0.072-0.415	1.430	0.005
21. ความรู้สึกทางเพศลดลง	0	0.11	0.045-0.273	1.435	0.003

## บทที่ 5

### อภิปรายผล และสรุปผล

#### 5.1 อภิปรายผลการศึกษา

กลุ่มทดลองเพศหญิง อายุเฉลี่ย  $58.54 \pm 6.50$  ปี อายุมากที่สุด 70 ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $58.97 \pm 3.32$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $167.21 \pm 3.00$  เซนติเมตร ในขณะที่กลุ่มควบคุม อายุเฉลี่ย  $58.94 \pm 6.08$  ปี อายุมากที่สุด 68 ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $59.11 \pm 2.61$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $166.60 \pm 2.25$  เซนติเมตร ซึ่งทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ (Chompootaweep S, Tankeyoon M, Yamarat M, Poomsuwan P, Dusitsin N, 1993) ที่พบว่าหญิงไทยหมดระดูเมื่ออายุเฉลี่ยประมาณ 49-51 ปี และผู้หญิงไทยที่หมดประจำเดือนจะอยู่ในช่วงอายุประมาณ 45-60 ปี เมื่อถึงวัยนี้รังไข่จะหยุดการทำงาน และไม่มีการตกไข่อีกต่อไป ทำให้ไม่มีประจำเดือน และไม่มีการสร้างฮอร์โมนเพศหญิงจากรังไข่ ส่งผลให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนขาดหายไป

ผลการประเมินอาการและอาการแสดงก่อนได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม พบว่าอาการ และอาการแสดงที่พบอาการน้อยตามลำดับมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม ความดันโลหิตสูง หรือวิงเวียน ไม่มีสมาธิ รู้สึกเหนื่อยง่ายหรือขาดพลัง และปวดหลัง รู้สึกตึงเครียดหรือประหม่า รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ หัวใจเต้นเร็วหรือแรง นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด วิตกกังวล ง่ายผิดปกติ รู้สึกไม่มีความสุข หดหู่ ห่อเหี่ยว และรู้สึกหงุดหงิด ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร ในขณะที่อาการที่พบบานกลาง ได้แก่ นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท รู้สึกเหนื่อยง่าย แตกต่างจาก (Speroff L, Glass RH, Kase NG., 1999) ที่พบอาการร้อนวูบวาบพบมากในระยะ perimenopause แต่เมื่อสตรีหมดระดูไปแล้ว ความถี่และความรุนแรงของอาการจะค่อย ๆ ลดลงจนหายไปมากที่สุดอย่างไรก็ดีพบว่าสตรีวัยหมดระดูจำนวนหนึ่ง ซึ่งอาจจะมากถึงร้อยละ 25 มีอาการดังกล่าวนานเกิน 5 ปี และภาวะเหี่ยวฝ่อของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ ปัญหาคลุกหย่อน (genital prolapse) ช่องคลอดบาง อักเสบ ไม่มีความยืดหยุ่น ปัสสาวะแสบ ปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ปัญหาเหล่านี้ ผู้ป่วยมักจะไม่สามารถได้นำมาปรึกษากับแพทย์เนื่องจากความอาย อุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 50 (Fantl JA, Cardozo L, McClish DK., 2991) และอาจจะมีอาการอื่น ๆ ที่ไม่จำเพาะกับอวัยวะในระบบใดระบบหนึ่ง และยังไม่สามารถอธิบายได้ด้วยภาวะพร่อง estrogen ปัญหาส่วนใหญ่จะเป็นอาการด้านจิตใจ และอารมณ์ ได้แก่ อาการหงุดหงิด ซึมเศร้า นอนหลับยาก ขาดสมาธิ ความจำไม่ดี ปวดเมื่อยตามตัว



อ่อนเพลีย วิงเวียน ใจสั่น ฯลฯ เป็นต้น (Megan McNamara, Pelin Batur, Kristi Tough DeSapri, 2015).

ผลการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ค่าเฉลี่ยของ estradiol หลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม ไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ค่าเฉลี่ยของ follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ไม่เปลี่ยนแปลง ถือว่ามีความปลอดภัย ทั้งนี้มีการศึกษาอื่นๆที่สนับสนุนประโยชน์ของ Phytoestrogens ในอาหารต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น รักษาอาการของวัยหมดระดู ป้องกันและรักษาภาวะช่องคลอดแห้ง ป้องกันโรคกระดูกพรุน รวมทั้งโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG., 2005) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Phytoestrogens อาจช่วยป้องกันมะเร็งบางชนิดเช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น โดยที่ Phytoestrogens จะออกฤทธิ์ผ่านกลไกต่างๆ โดย Phytoestrogens สามารถจับกับ Receptors ของเอสโตรเจน จึงมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจน ขึ้นอยู่กับเซลล์หรืออวัยวะแต่ละระบบ และปริมาณของเอสโตรเจนที่มีอยู่ในร่างกายด้วย (Endogenous estrogen)

ทั้งนี้เมื่อสตรีอายุมากขึ้นการทำงานของรังไข่เริ่มเสื่อมลง สัญญาณที่บ่งชี้ถึงภาวะสุขภาพในระบบสืบพันธุ์เริ่มขึ้นเมื่อสตรีมีอายุประมาณ 35 ปี และจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วหลังอายุ 40 ปี (Speroff L., 2002) การเปลี่ยนแปลงที่พบได้เร็วที่สุด คือ การลดลงของระดับ inhibin ในเลือด (Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE., 1999) Inhibin เป็นฮอร์โมนประเภท glycoprotein ที่สร้างมาจาก growing follicle ในรังไข่ การที่รังไข่สร้าง inhibin ได้น้อยลงเมื่อสตรีอายุมากขึ้น อาจจะเป็นผลจากการที่รังไข่มีจำนวน follicle ลดลงตามอายุดังแสดงในรูปที่ 2.3 ตามปกติในรังไข่ของสตรีเมื่อเข้าสู่วัยสาว (puberty) จะมีจำนวน follicle ทั้งสิ้นประมาณ 400,000 ใบ แล้วจำนวนก็จะลดลงอย่างช้าๆ ตลอดวัยเจริญพันธุ์แต่จะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อจำนวน follicle เหลืออยู่ประมาณ 25,000 ใบ คือ เมื่ออายุประมาณ 37-38 ปี (Taffe J, Dennerstein L., 2002).

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงเปรียบเทียบก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมของกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ Independent t-test พบว่าอาการหัวใจเต้นเร็ว หรือแรง รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ ไม่มีสมาธิ รู้สึกเหนื่อยง่าย หรือขาดพลัง อารมณ์แปรปรวน เช่น ฉุนเฉียว หงุดหงิด วิงเวียนศีรษะ หรือเป็นลม ความดันสูง หรือวิงเวียน ปวดหลัง ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย หายใจลำบาก ร้อนวูบวาบ ก่อนได้รับ ไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) และเมื่อเปรียบเทียบอาการและอาการแสดงวัยทองหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ด

ทับทิม พบว่า อาการหัวใจเต้นเร็ว หรือแรง รู้สึกตึงเครียด หรือประหม่า นอนไม่หลับ หรือหลับไม่สนิท รู้สึกตื่นตัวง่ายกว่าปกติ วิดก กังวล ง่ายผิดปกติ รู้สึกง่วง ไม่มั่นใจ ในการทำอะไร ความดันสูง หรือเวียน ปวดกล้ามเนื้อตามร่างกาย ชาปลายมือ ปลายเท้า และหายใจลำบาก หลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ (Mirmiran P, et al., 2010) ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากเกณฑ์ National Cholesterol Education Program จำนวน 51 ราย โดยเปรียบเทียบผู้ที่ได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิม 400 mg วันละ 2 ครั้ง เทียบกับ placebo ที่ได้รับ steroidal phytoestrogens เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งใช้ผลิตภัณฑ์จากเมล็ดทับทิมที่ได้ทำการทดลองสกัดและผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา พบว่าระดับของ TAG และระดับ HDL ในผู้ที่ได้รับน้ำมันเมล็ดทับทิมลดลง แต่ระดับ cholesterol, LDL, glucose และน้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง (Nigris F. et al., 2007) ได้ศึกษาผลของน้ำมันเมล็ดทับทิมว่าทำให้ vascular inflammation markers ได้แก่ thrombospondin, cytokine และ Plasma nitrate และ nitrite ลดลง ซึ่งส่งผลต่อการลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย metabolic syndrome ได้ จากการศึกษาของ Auerbach L และคณะ โดยได้ศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดจากเมล็ดทับทิมในหญิงวัยหมดประจำเดือน หลังได้รับสารสกัดจากน้ำมันเมล็ดทับทิม 30 mg ที่มีระดับของ phytoestrogen 127  $\mu\text{g}$  เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ steroidal phytoestrogens เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าอาการร้อนวูบวาบลดลงในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 24 ไม่ต่างกัน

นอกจากนี้ทับทิมเป็นผลไม้ที่อุดมไปด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น แอลลาจินแทนนิน ฟลาโวนอยด์ และโพลีฟีนอล เป็นต้น โดยธรรมชาติทับทิมรวมทั้งพืชชนิดต่างๆ จะมีการสังเคราะห์สารต้านอนุมูลอิสระออกมาเพื่อป้องกันอันตรายจากมลพิษในสิ่งแวดล้อม จากการศึกษาตรวจวิเคราะห์หาความสามารถรวมในการต้านอนุมูลอิสระ พบว่าเปลือกของทับทิมเป็นแหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญจำนวนมาก และพบว่ามีฤทธิ์ ในการต้านอนุมูลอิสระได้สูงกว่าสารสกัดจากใบและเมล็ดทับทิม (Tinrat S, Akkarachaneeyakorn S, Singhapol C., 2014) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของน้ำผลไม้หลายชนิดในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าน้ำทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงที่สุด (Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG., 2005) สารต้านอนุมูลอิสระในทับทิมยังช่วยบำรุงตับได้โดยมีการทดลองให้สารสกัดจากเปลือกทับทิมในหนูทดลองก่อนที่จะให้สารพิษคาร์บอนเตตราคลอไรด์ (CCl<sub>4</sub>) ซึ่งเป็นพิษต่อตับ พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดจากเปลือกทับทิมมีฤทธิ์ป้องกันการเป็นพิษต่อตับได้จริงดังนั้นทับทิมจึงมีประโยชน์อย่างยิ่งที่จะนำมาใช้ชะลอความเสื่อมของอวัยวะต่างๆ และภาวะชราได้

## สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้ใช้วิธีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยทั้งผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบชนิดของกลุ่มทดลอง (Double-blind Randomized controlled trial) ในผู้หญิงอายุ 45 ปีขึ้นไป ที่มีคลุกและรังไข่ อย่างน้อย 1 ข้าง และมีอาการวัยทอง (Post-Menopausal symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ที่เข้ารับการตรวจสุขภาพ ณ คลินิกวัยทอง โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร และไม่มีประจำเดือนติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือน ตั้งแต่ วันที่ 1 พฤศจิกายน – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จำนวน 70 คน ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 35 คน และกลุ่มควบคุม 35 คน

ผลการศึกษาพบว่า การรับประทานไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริมสามารถบรรเทาอาการวัยทองได้ และเมื่อเปรียบเทียบอาการและอาการแสดงวัยทองก่อน และหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริม พบหลังได้รับไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริมมีอาการวัยทองลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้ ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ไม่ได้เก็บข้อมูลในช่วงเวลาเดียวกันทั้งหมด ดังนั้นการติดตามระยะเวลาจึงต่างกัน

### ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

การศึกษาเบื้องต้นพบว่าสามารถบรรเทาอาการวัยทองได้แต่ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้อย่างชัดเจนว่าน้ำมันเมล็ดทับทิมเสริมออกฤทธิ์แบบฮอร์โมนเอสโตรเจน จึงควรมีการศึกษาขนาดที่ปลอดภัยและทำการทดสอบในอาสาสมัครในระยะเวลาที่นานขึ้น



บรรณานุกรม

### ภาษาไทย

รณชัย อธิสุข, ประเสริฐ คັນสนียวิทยกุล, พิชัย เจริพานิช, อนุวัฒน์ สุทัศน์ทวีบูลย์. (2538). อายุเฉลี่ย  
วัยหมดระดูในสตรีที่มารับบริการ ณ ตึกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศิริราช. สารศิริราช.  
47:803-7.

### ภาษาต่างประเทศ

Aaron G, Kashif AA. (2015). Biological activity of phytochemical compounds in pomegranate - a  
review. EC Nutr. 1(3):115-27.

AEA Moneim. (2012).Evaluating the potential role of pomegranate peel in aluminum-induced  
oxidative stress and histopathological alterations in brain of female rats Biological  
trace element research 150 (1), 328-336

Auerbach L, Rakus J, Bauer C, Gerner C, Ullmann R, Wimmer H, Huber J. (2012). Pomegranate  
seed oil in women with menopausal symptoms: a prospective randomized, placebo-  
controlled, double-blinded trial. Menopause. 19(4):426-32

Avirama M, Rosenblata M, Gaitinib D, Niteckic S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. (2004).

Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces  
common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. Clin Nutr.  
23(3):423-33.

Baliga MS, Shivashankara AR, Shetty CB, Thilakchand KR, Periera N, Palatty PL. (2013).

Antidiabetic effects of *Punica granatum* L. (pomegranate): a review. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*, Watson RR, Preed VR, Eds., pp. 355-369, Academic Press.

Bedell S, Nachtigal M, Naftolin F. (2014). The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 139 : 225 – 36

Blumel et al. (2011). J.E. Blumel, C. Castelo-Branco, L. Binfa, G. Gramegna, X. Tacla, B. Aracena, et al. Quality of life after the menopause: a population study *Maturitas*, 34, pp. 17-23.

Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. (1999). Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:4025–4030.

Braga LC, Shupp JW, Cummings C, Jett M, Takahashi JA, Carmo LS, et al. (2005). Pomegranate extract inhibits *Staphylococcus aureus* growth and subsequent enterotoxin production. *J Ethnopharmacol*;96(1-2):335-9.

Brandi ML, Becherini L, Gennari L, Racchi M, Bianchetti A, Nacmias B et al. (1999). Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 265:335–338

Brambilla DJ, McKinlay SM, Johannes CB. (1994). Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol.*140:1091–1095.

Chompootaweep S, Tankeyoon M, Yamarat M, Poomsuwan P, Dusitsin N. (1993). The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. *Maturitus*.17:63-71.

Crowther, P. (2019). What Every Woman Ought to Know about the Menopause. Retrieved from <http://search.ebscohost.com>

de Nigris F, Williams-Ignarro S, Lerman LO, Crimi E, Botti C, Mansueto G, et al. (2005). Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102(13):4896-901.

Deeba NS, Jean CC, Vaqar M, Adhami, Hasan M. (2013). Pomegranate extracts and cancer prevention:molecular and cellular activities. *Anticancer Agents Med Chem*. 13:1149-1161.

Duncan, M. D., Leis, A., & Taylor-Brown, J. W. (2008). Impact and outcomes of an Iyengaryoga program in a cancer centre. *Current Oncology*, 15(Suppl. 2, 109)

Elfalleh W, Ying M, Nasri N, Sheng-Hua H, Guasmi F, Ferchichi A. (2011). Fatty acids from Tunisian and Chinese pomegranate seeds. *Int J Food Sci Nutr*. 62(3):200-6.

Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. (2004). Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J Med Food*. 7(3):305-8.



Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. (1994). Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 83:12-8.

Gaffari T, Mustafa S, Muhterem A, Abdurrauf Y, Seyfettin G, Murat Y, et al. (2008). Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Food Chem.* 27(2):289-96.

Hassanpour FM, Ghule AE, Bodhankar SL, Dikshit M. (2011). Cardioprotective effect of whole fruit extract of pomegranate on doxorubicin-induced toxicity in rat. *Pharm Biol.* 49(4):377-82.

Himanshu D, Yogender S, Grover HS, Amit B, Shalu V. (2016). Pomegranate as an curative therapy in medical and dental sciences: a review. *J Med Sci.* 4(2):15-8.

Ismail T, Sestili P, Akhtar S. (2012). Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *J Ethnopharmacol.* 143(2):397-405.

Kasai K, Yoshimura M, Koga T, Arie M, Kawasaki S. (2006). Effect of oral administration of ellagic acid-rich pomegranate extract of ultravioletinduct pigmentation in human skin. *J Nutr Sci Vitaminol.* 52(1):383-8.

LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. (1998). Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 16:115-22.

Lee SI, Kim BS, Kim KS, Lee S, Shin KS, Lim JS. (2008). Immune-suppressive activity of punicalagin via inhibition of NFAT activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 371(4):799-803

Lin Y, Shi R, Wang X, Shen HM. Luteolin. (2008). a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 8(7):634-46.

Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC. (2006). The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *J Nutr Biochem.* 17(5):611-25.

Lee C, Chen L, Liang W, Wang C. (2010). Anti-inflammatory effects of Punica granatum Linn. in vitro and in vivo. *Food Chem;* 118(6):315-22.

MacLennan A, Lester S, Moore V. (2001). Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric.* 4:58-74.

Mayuree Jirapinyo. (2550). The visionary wisdom of the menopause. Menopause academic conference 2007.

McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. (1992). The normal menopause transition. *Maturitas.* 14:103-15.

McCraw Ronald K. (1991). Psychosexual Changes Associated with The Perimenopausal Period. *Journal of Nurse-Midwifery.* 36(1): 17-24.

Melissa Conrad Stöppler. (2019). Perimenopause Symptoms.

<https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=41529>

Megan McNamara, Pelin Batur, Kristi Tough DeSapri. (2015). In the clinic. Perimenopause. *Ann Intern Med.* 162(3).

Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F. (2010). Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr.* 104(3):402-6.

Navidra P, Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, et al. (2005). In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem.* 16(6):360-7.

Newton, La Croix, Leville, Rutter, Keenan. (1977). Women's beliefs and decisions about hormone replacement therapy. *Journal of Women's Health* 1977; 6: 459-465.

Nigris F, Balestrieri ML, Williams-Ignarro S, D'Armiento FP, Fiorito C, Ignarro LJ, Napoli C. (2007). The influence of pomegranate fruit extract in comparison to regular pomegranate juice and seed oil on nitric oxide and arterial function in obese Zucker rats. *Nitric Oxide.* 17(1):50-54.

Ozbay T, Nahta R. (2011). Delphinidin inhibits HER2 and Erk1/2 signaling and suppresses growth of HER2-overexpressing and triple negative breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl).* 5:143-54.

Panichayupakaranant P, Itsuriya A, Sirikatitham A. (2010). Preparation method and stability of

ellagic acid-rich pomegranate fruit peel extract. *Pharm Biol.* 48(2):201-5.

Promprom W. (2009). Estrogenic activity of pomegranate (*Punica granatum*) extract in ovariectomized rats. PhD thesis. Suranaree university of Technology.

Randolph JF, Sowers MF, Gold EB, et al. (2003). Reproductive hormones in the early menopausal transition: effects of ethnicity, body size and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:1516–1522.

Ridker, Hennekens, Rifai, Buring, Manson. (2000). Neuropsychology of Cardiovascular Disease.

Ross, A., & Thomas, S. (2010). The Health Benefits of Yoga and Exercise: A Review of Comparison Studies. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(1), 3–12.

Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG. (2005). In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem.* 16(6):360-7.

Speroff L. (2002). The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 29(3), 397–410. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(02\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(02)00007-4)

Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. (2001). Executive summary Stages of Reproductive

Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*;76:874–878.

Soraya K. (2012). Efficacy of Phytoestrogen from Thai Pomegranate Seed Oil in The Alleviation of Climacteric Symptoms. (Report). Nakhon Ratchasima Province: Suranaree University of Technology.

Speroff L, Glass RH, Kase NG. (1999). Menopause and the perimenopausal transition. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 643-724.

Wayne Blocker. (2019). Perimenopause Symptoms, Signs, Remedies, and Treatments. Retrieved 23 JAN 2019, from <https://www.medicinenet.com>

Taffe J, Dennerstein L. (2002). Time to the final menstrual period. *Fertil Steril*.78:397– 403.

Tinrat S, Akkarachaneeyakorn S, Singhapol C. (2014). Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Momordica cochinchinensis* spreng (gac fruit) ethanolic extract. *IJPSR*;5(8):3163-9.

Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. (1999). Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:105-11.

WHO. (1996). Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series. Geneva, Switzerland. Retrieved 23 JAN 2019, from <https://www.who.int>

WHO. (2019). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision. Retrieved 23 JAN 2019, from <https://www.who.int>

Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, Yamakoshi J, Koga T. (2005). Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci Biotechnol Biochem.* 69:2368-73.

Zhang H, Guo ZJ, Xu WM, You XJ, Han L, Han YX. (2014). Antitumor effect and mechanism of an ellagic acid derivative on the HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line. *Oncol Lett.* 7(2):525-30.

Zhan B. (1995). Multifunctional vaginal suppository for contraception. Chinese Patent CN. 1:103-789.



ภาคผนวก



ภาคผนวก ก

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย



## หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

### (Consent Form)

#### โครงการวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม ในการบรรเทาอาการวัยทอง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่ .....เดือน .....พ.ศ.....  
 ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....  
 ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....  
 จังหวัด.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ตอบคำถาม ต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ และเข้าร่วมโครงการนี้ โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ ถ้าข้าพเจ้าปรารถนา โดยไม่เสียสิทธิในการรักษาพยาบาลที่จะเกิดขึ้นตามมาในโอกาสต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูล เฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะ ในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัย

การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณี จำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้นและจะต้องได้รับคำยินยอมจากข้าพเจ้าเป็นลายลักษณ์อักษร

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดภาวะแทรกซ้อนใดๆ ที่มีสาเหตุจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะ ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดค่าใช้จ่าย และหรือจะมีการชดเชยค่าตอบแทน ตลอดจนเงินทดแทน ความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน และคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยา สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้า เพื่อเป็นการยืนยันถึงขั้นตอน โครงการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดเอกสิทธิ์ ในการปิดบังข้อมูลของการสมัครตามกรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบได้อนุญาตไว้

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ในกรณีที่ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้ข้าพเจ้า ฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ข้าพเจ้าสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ที่ โรงพยาบาลวิภาวดี 2677 ถนนพัฒนาการ แขวงสวนหลวง เขตสวนหลวง กรุงเทพฯ 10250

โดยบุคคลที่รับผิดชอบเรื่องนี้ คือ นายแพทย์ณัฐพล สุวรรณ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ภาคผนวก ข  
แบบบันทึกข้อมูล



\*ดัดแปลงจากหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

<b>ประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม</b> <b>ในการบรรเทาอาการวัยทอง</b>	รหัส : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ชื่อย่อ : <input type="text"/> <input type="text"/> วันที่ : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> วัน / เดือน/ ปี (พ.ศ.)
<b>แบบบันทึกข้อมูล</b>	

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ชื่อนาง/นางสาว ..... นามสกุล.....

วันเดือนปีเกิด    วัน/เดือน/ปีพ.ศ. อายุ  ปี

ที่อยู่.....

เบอร์โทรศัพท์ที่บ้าน ..... โทรศัพท์มือถือ ..... Line ID .....

ประจำเดือนมาครั้งแรก อายุ..... ปี ประจำเดือนมาครั้งสุดท้าย อายุ..... ปี

ประวัติโรคประจำตัว  ไม่มี  มี ระบุ.....

ประวัติโรคในครอบครัว  ไม่มี  มี ระบุ.....

การได้รับฮอร์โมน  ไม่มี  
 มี ระบุ.....

1) \_\_\_\_\_ ระยะเวลา \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_ ระยะเวลา \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_ ระยะเวลา \_\_\_\_\_

4) \_\_\_\_\_ ระยะเวลา \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ ระยะเวลา \_\_\_\_\_

ประวัติแพ้ทับทิม  ไม่มี  มี ระบุ.....

น้ำหนัก:  กิโลกรัม

ส่วนสูง:  เซนติเมตร

รอบเอว:  เซนติเมตร

Body Mass Index : BMI  เซนติเมตร

<b>ประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม</b> <b>ในการบรรเทาอาการวัยทอง</b>	รหัส : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ชื่อย่อ : <input type="text"/> <input type="text"/> วันที่ : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> วัน / เดือน/ ปี (พ.ศ.)
<b>แบบบันทึกข้อมูล</b>	

ชื่อนาง/นางสาว ..... นามสกุล.....

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้ลงนามแสดงความยินยอมในเอกสารของโครงการวิจัยหรือไม่

ใช่       ไม่ใช่

ถ้าไม่ใช่, ต้องมีการลงนามแสดงความยินยอมก่อนเริ่มกระบวนการต่อไป

วันที่ให้ความยินยอม:     วัน/เดือน/ปี

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย – (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. อายุ 45 ปี ขึ้นไป		
2. อาสาสมัครที่มีมดลูกและรังไข่ อย่างน้อย 1 ข้าง		
3. อาสาสมัครมีอาการวัยทอง (Climacteric symptoms) อย่างน้อย 1 กลุ่มอาการ ต่อไปนี้		
3.1 กลุ่มอาการระบบประสาทอัตโนมัติ (vasomotor symptoms)		
3.2 กลุ่มอาการทางจิตประสาท (psychological symptoms)		
3.3 กลุ่มอาการทางกล้ามเนื้อและข้อกระดูก (musculoskeletal symptoms)		
3.4 กลุ่มอาการทางผิวหนังและเยื่อเมือก (skin and mucous membrane symptoms)		
3.5 กลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะ (urinary symptoms)		
3.6 กลุ่มอาการทางระบบสืบพันธุ์ (genital symptoms)		
4. อาสาสมัคร ไม่มีประวัติแพ้ส่วนผสมของทับทิม		
5. อาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมวิจัย		

<b>ประสิทธิภาพของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม ในการบรรเทาอาการวัยทอง</b>	รหัส : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ชื่อย่อ : <input type="text"/> <input type="text"/> วันที่ : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> วัน / เดือน / ปี (พ.ศ.)
<b>แบบบันทึกข้อมูล</b>	

ชื่อนาง/นางสาว .....นามสกุล.....  
 ครั้งที่ 1 วันที่เริ่มวิจัย วันที่.....

ผลการประเมินเบื้องต้น โดยแพทย์ผู้วิจัย (ประเมินอาการวัยทอง ตามเกณฑ์ของ Greene Climacteric Scale) ทั้งหมด 21 ข้อ ตามภาคผนวก ก

.....  
 .....  
 .....

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Lab	ผลการตรวจ
1.Hematocrit	
2.Hemoglobin	
3.White blood cell	
4.Platelet	
5.BUN/Cr	
6.SGOT	
7.SGPT	
8.serum estradiol	
9.FSH	
10.LH	
11.EKG	



<b>ประสิทธิผลของไฟโตเอสโตรเจนจากน้ำมันเมล็ดทับทิม</b> <b>ในการบรรเทาอาการวัยทอง</b>	รหัส : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ชื่อย่อ : <input type="text"/> <input type="text"/> วันที่ : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> วัน / เดือน/ ปี (พ.ศ.)
<b>แบบประเมินผลการรักษา</b>	

ชื่อนาย .....นามสกุล.....

วันนัดหมายติดตาม (Follow-up Visit) สัปดาห์ที่ 8 วันที่.....

น้ำหนัก:  กิโลกรัม

ส่วนสูง:  เซนติเมตร

รอบเอว:  เซนติเมตร

Body Mass Index : BMI  เซนติเมตร

**ประเมินผลข้างเคียงจากการได้รับน้ำมันสกัดเมล็ดทับทิม (บันทึกโดยแพทย์ผู้วิจัย)**

.....

.....

.....

.....

ผลการประเมินเบื้องต้นโดยแพทย์ผู้วิจัย (ประเมินอาการวัยทอง ตามเกณฑ์ของ Greene Climacteric Scale) ทั้งหมด 21 ข้อ ตามภาคผนวก ค

.....

.....

.....

.....

## ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Lab	ผลการตรวจ
1.Hematocrit	
2.Hemoglobin	
3.White blood cell	
4.Platelet	
5.BUN/Cr	
6.SGOT	
7.SGPT	
8.serum estradiol	
9.FSH	
10.LH	
11.EKG	

ภาคผนวก ค  
แบบบันทึกอาการวัยทอง  
*Greene Climacteric Scale*



### ***Greene Climacteric Scale***

The Greene Scale provides a brief measure of menopause symptoms. It can be used to assess changes in different symptoms, before and after menopause treatment. Three main areas are measured: 1. Psychological (items 1-11). 2. Physical (items 12-18). 3. Vasomotor (items 19, 20).

Please indicate the extent to which you are bothered at the moment by any of these symptoms by placing a tick in the appropriate box:

SYMPTOMS	Not at all 0	A little 1	Quite a bit 2	Extremely 3
1. Heart beating quickly or strongly				
2. Feeling tense or nervous				
3. Difficulty in sleeping				
4. Excitable				
5. Attacks of anxiety, panic				
6. Difficulty in concentrating				
7. Feeling tired or lacking in energy				
8. Loss of interest in most things				
9. Feeling unhappy or depressed				
10. Crying spells				
11. Irritability				
12. Feeling dizzy or faint				
13. Pressure or tightness in head				
14. Parts of body feel numb				
15. Headaches				
16. Muscle and joint pains				
17. Loss of feeling in hands or feet				
18. Breathing difficulties				
19. Hot flushes				
20. Sweating at night				
21. Loss of interest in sex				
	<b>Score</b>			<b>Total</b>

ภาคผนวก ง

ข้อมูลการได้รับอนุญาตของผลิตภัณฑ์ไฟโตเอสโตรเจนยี่ห้อ Neocell





## ตรวจสอบการอนุญาต

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

### ข้อมูลผลิตภัณฑ์

เลขสารบบ	10-3-16553-1-0002
ประเภท	นำเข้า
อาหาร	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
ชื่อผลิตภัณฑ์(TH)	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร คอลลาเจน พลัส ซี
ชื่อผลิตภัณฑ์(EN)	COLLAGEN + C DIETARY SUPPLEMENT PRODUCT
สถานะผลิตภัณฑ์	คงอยู่
ชื่อผู้รับอนุญาต	บริษัท โพรเกรส ยูเนียน กรุ๊ป จำกัด
ชื่อสถานที่	บริษัท โพรเกรส ยูเนียน กรุ๊ป จำกัด
ที่ตั้ง	บ้านเลขที่ 41 ซอยโชคชัย 4 ซอย 20 แยก 4 ถนนโชคชัย 4 หมู่ แขวงลาดพร้าว เขตลาดพร้าว จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10230
สถานะใบอนุญาตสถานที่	คงอยู่

## ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ-สกุล	นายแพทย์ณัฐพล สุวรรณ
วัน เดือน ปีเกิด	31 สิงหาคม พ.ศ.2530
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	399/131 หมู่ 2 หมู่บ้านสีวลี-เชิงดอย ตำบลแม่เหียะ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่
ตำแหน่ง	แพทย์เฉพาะทางด้านเวชศาสตร์ป้องกัน เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
สถานที่ทำงาน	Bangkok Anti-Aging Center (BAAC)
ประวัติการศึกษา	2548 : โรงเรียนสาธิตมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 2555 : ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2561 : Board Diploma in Anti-Aging Medicine, The World Society of Anti-Aging Medicine 2562 : American Board of Anti-Aging and Regenerative Medicine 2563 : หลักสูตรนักบริหารระดับสูงด้านสาธารณสุข (นบส.ส) รุ่นที่ 28 (Mini Master of Management in Health) สถาบันพัฒนาสุขภาพ อาเซียน มหาวิทยาลัยมหิดล 2563 : หนังสืออนุมัติบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบ วิชาชีพเวชกรรม สาขาเวชศาสตร์ป้องกัน แขนงสาธารณสุขศาสตร์ แพทยสภา