



ประสิทธิภาพของการรับประทานโบรมีเลน กับ เรพพาริล ในการลดอาการบวม  
และอาการชาหลังการผ่าตัดเสริมจมูกเทคนิคปิดร่วมกับการตอกกระดูก

ณัฐวุฒิ กลั่นเรืองแสง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต  
ปีการศึกษา 2566

THE EFFICIENCY OF ORAL BROMELAIN AND ORAL REPARIL ON EDEMA AND  
ECCHYMOSIS IN CLOSE RHINOPLASTY WITH OSTEOTOMY

NUTTAWUT KLANRUANGSANG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Department of Anti-Aging and Regenerative Science  
College of Integrative Medicine,  
Dhurakij Pundit University  
Academic Year 2023



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยบูรพา  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์      ประสิทธิภาพของ การรับประทาน โบรมีเลน กับ เรพพาริล ในการลดอาการ  
ปวดบวมและอาการชา หลังการผ่าตัดเสริมจมูกเทคนิคปิดร่วมกับการดอ  
กระดูก  
เสนอ โดย                      ญัฐวดี กลั่นเรืองแสง  
สาขาวิชา                      วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
กลุ่มวิชา                      เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์      ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

..... ประธานกรรมการ

(พันโทผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พิชา สุวรรณหิตาทร)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 23 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2567

หัวข้อวิทยานิพนธ์      ประสิทธิภาพของ การรับประทานโบรมีเลน กับ เรพพาริล ในการลดอาการบวม  
และอาการซ้ำ หลังการผ่าตัดเสริมจมูกเทคนิคปิดร่วมกับการตอกกระดูก

ชื่อผู้เขียน              ญัฐวุฒิ กลั่นเรืองแสง

อาจารย์ที่ปรึกษา        ดร.นายแพทย์ ภาวิต หน่อไชย

สาขาวิชา                วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ)

ปีการศึกษา              2566

### บทคัดย่อ

ที่มาของการศึกษา: อาการบวมและอาการซ้ำหลังการผ่าตัดเป็นประเด็นหลักที่คนไข้กังวลและนำมาพิจารณาในการตัดสินใจผ่าตัดเสริมจมูก ในประเทศเยอรมันนี โบรมีเลนซึ่งเป็นเอ็นไซม์สกัดจากสับปะรด ถูกรับรองว่าเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบบริเวณหู คอ จมูกและตามหลังการผ่าตัด นอกจากนี้โบรมีเลน ยังสามารถลดปวด ลดอาการคัดจมูก รวมถึงช่วยในการฆ่าเชื้อ แต่ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพในการลดอาการบวมและอาการซ้ำ หลังการผ่าตัดเสริมจมูก ระหว่างโบรมีเลนกับ เรพพาริล ซึ่งเป็นยาลดอาการบวมหลังผ่าตัดเพียงตัวเดียวที่มีใช้ในประเทศไทย

วิธีการศึกษา: การทดลองนี้ได้ศึกษาประสิทธิภาพในการลดอาการบวมและอาการซ้ำ หลังการผ่าตัดเสริมจมูก เทคนิคปิดร่วมกับการตอกกระดูก ระหว่างโบรมีเลนกับ เรพพาริล ในอาสาสมัครเพศชาย จำนวน 24 คน อายุ 20-40 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดเสริมจมูกโดยแพทย์คนเดียวกัน มีการสุ่มแบ่งกลุ่มด้วยวิธี Block Randomization มีการปกปิดผลการแบ่งกลุ่มด้วย SNOSE technique แบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่รับประทาน โบรมีเลน 480 มก. วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่รับประทาน เรพพาริล 40 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยทั้งสองกลุ่มรับประทานต่อเนื่อง 7 วัน ประเมินอาการบวมและอาการซ้ำ ที่หลังผ่าตัด วันที่ 1, 3 และ 7 ด้วยการให้คะแนน 0-4 ตามวิธีของHoffman et al.

ผลการศึกษา: พบว่า ทั้งกลุ่มที่รับประทาน โบรมีเลน และ เรพพาริล มีอาการบวมหลังผ่าตัดวันที่ 3 เทียบกับหลังผ่าตัดวันที่ 1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p < 0.05$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบอาการบวมระหว่าง 2 กลุ่ม ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด ด้วย Mann-Whitney Test กลับพบว่าอาการบวม ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับผลการประเมินอาการซ้ำหลังการผ่าตัดในวันที่ 7 พบว่าทั้งกลุ่มที่รับประทาน โบรมีเลน และ เรพพาริล มีอาการซ้ำที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบอาการซ้ำระหว่าง 2 กลุ่ม ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัด ด้วย Mann-Whitney Test กลับพบว่าอาการซ้ำ ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ทั้งโบรมีเลน และ เรพพาริล สามารถลดอาการบวมและอาการซ้ำหลังการผ่าตัดเสริมจมูกได้เป็นอย่างดี แต่ประสิทธิภาพในการลดอาการบวมและอาการซ้ำหลังการผ่าตัดเสริมจมูกของทั้งโบรมีเลนและเรพพาริล ไม่มีความแตกต่างกัน

คำสำคัญ: โบรมีเลน, เรพพาริล, อาการบวม, อาการซ้ำ, การผ่าตัดเสริมจมูก



Thesis Title	THE EFFICIENCY OF ORAL BROMELAIN AND ORAL REPARIL ON EDEMA AND ECCHYMOSIS IN CLOSE RHINOPLASTY WITH OSTEOTOMY
Author	Nuttawut Klanruangsang
Thesis Advisor	Phawit Norchai, M.D.,Ph.D
Program	Master of Science Program (Anti-Aging and Regenerative Science)
Academic Year	2023

### Abstract

Background: Post-operative edema and ecchymosis are major concerns that patients consider when deciding on rhinoplasty surgery. In Germany, Bromelain, an enzyme extracted from pineapple, is recognized as an effective treatment for reducing inflammation around the ears, throat, nose, and post-surgery. Additionally, Bromelain can reduce pain, nasal congestion, and aid in infection control. However, there has been no study comparing its effectiveness in reducing post-rhinoplasty edema and ecchymosis between bromelain and reparil, a single drug used for this purpose in Thailand.

Methods: This experiment studied the effectiveness of oral bromelain and reparil in reducing edema and ecchymosis after closerhinoplasty with osteotomy technique among 24 male volunteers aged 20-40 years. Participants received rhinoplasty by the same physician and were randomly divided into two groups using block Randomization. The groups were administered either bromelain 480 mg twice daily or reparil 40 mg twice daily continuously for seven days. Edema and ecchymosis were evaluated on days 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 7<sup>th</sup> using a scoring system developed by Hoffman et al.

Results: Both the bromelain and reparil groups showed statistically significant reductions in edema on day 3<sup>rd</sup> post-surgery compared to day 1<sup>st</sup> ( $p<0.05$ ). However, there was no statistically significant difference in edema between the two groups on day 3<sup>rd</sup> post-surgery as determined by the Mann-Whitney Test. Similarly, assessment of ecchymosis on day 7<sup>th</sup> postsurgery showed statistically significant reductions in both groups ( $p<0.05$ ), with no significant difference between groups as per the Mann-Whitney Test.

Conclusion: Both bromelain and reparil can effectively reduce edema and ecchymosis after rhinoplasty surgery. However, there was no significant difference in their effectiveness in reducing post-rhinoplasty edema and ecchymosis.

**Keywords:** bromelain, reparil, edeam, ecchymosis, rhinoplasty



## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจาก ดร.นายแพทย์ ภาวิต หน่อไชย อาจารย์ที่ปรึกษา ที่กรุณาและเสียสละเวลาอันมีค่าในการรับเป็นที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำ ปรับปรุง และแก้ไขจุดบกพร่อง จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ จึงขอขอบพระคุณอาจารย์เป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

นอกจากนี้ผู้เขียนขอขอบพระคุณคณาจารย์ของหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธรรมาภิบาลทุกท่านเป็นอย่างสูงที่กรุณาอบรมบ่มเพาะความรู้สมัยใหม่ ที่เน้นการแก้ไขเหตุปัจจัยในการก่อโรค ดูแลและรักษาผู้ป่วยในแบบองค์รวม โดยเป้าหมายนอกเหนือไปจากการหายป่วยแล้ว ยังมุ่งเน้นให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี ให้กับผู้เขียน ทำให้ผู้เขียนสามารถนำความรู้มาสร้างสรรค์งานวิจัยนี้ขึ้นมา

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า การศึกษาระดับนี้จะมีประโยชน์จากการนำข้อมูลการศึกษาไปต่อยอดและพัฒนาการศึกษาวิจัย เพื่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ อันจะเป็นประโยชน์ และเป็นทางเลือกในการรักษาให้แก่ผู้ป่วยในอนาคต

ณัฐวุฒิ กลั่นเรืองแสง

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ .....	1
1.1 ความเป็นมาและเหตุผลของงานวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	2
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	3
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ โบรมีเลน (Bromelain).....	4
2.2 การใช้โบรมีเลนในทางการแพทย์.....	5
2.3 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Aescin (Reparil).....	6
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	8
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	8
3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	8
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	9
3.4 ขั้นตอนและวิธีการทดลอง.....	9
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา.....	14
3.6 ประเด็นทางจริยธรรม .....	14

## สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4. ผลการทดลอง.....	15
4.1 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร.....	16
4.2 ผลการประเมินอาการบวม ( Edema ) หลังการผ่าตัด.....	18
4.3 ผลการประเมินอาการช้ำ ( Ecchymosis ) หลังการผ่าตัด.....	20
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	23
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	23
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	25
รายการอ้างอิง.....	26
ภาคผนวก.....	31
ก แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย.....	32
ข เอกสารยาและอาหารเสริมที่ใช้ในโครงการวิจัย.....	34
ค เอกสารการอบรมGCP และหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	38
ประวัติผู้เขียน.....	41



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบด้านอายุ และระยะเวลาในการผ่าตัด..... ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม	17
4.2 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลการประเมินอาการบวม(Edema)หลังการผ่าตัด..... ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม	19
4.3 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลการประเมินอาการช้ำ(Ecchymosis)หลังการผ่าตัด..... ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม	21
4.4 แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย.....	33

## สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	2
3.1 รูปการแบ่งกลุ่มด้วย Block randomization และตัว Code ที่ใช้ระบุตัวตนอาสาสมัคร....	11
3.2 Scale for periorbital edema.....	12
3.3 Scale for periorbital ecchymosis.....	12
3.4 Flow Chart Diagram s.....	13
4.1 Flow Chart Diagram เมื่อสิ้นสุดการศึกษา.....	16
4.2 แสดงข้อมูลด้านอายุ ของอาสาสมัครกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม.....	17
4.3 แสดงข้อมูลด้านระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดของอาสาสมัครทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม.....	18
4.4 แสดงข้อมูลผลการประเมินอาการบวมหลังการผ่าตัดของอาสาสมัคร..... ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในวันที่ 1, 3 และ 7	20
4.5 แสดงข้อมูลผลการประเมินอาการซ้ำหลังการผ่าตัดของอาสาสมัคร..... ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในวันที่ 1, 3 และ 7	22
4.6 แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา.....	35
4.7 ใบสำคัญการจดทะเบียนอาหาร.....	36
4.8 เอกสารแนบท้ายใบสำคัญการจดทะเบียนอาหาร.....	37
4.9 ประกาศนียบัตรแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH – GCP : E6(R2)).....	39
4.10 วุฒิบัตรอบรมหลักสูตรหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	40

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและเหตุผลของงานวิจัย

ศัลยกรรมความงามเป็นหนึ่งในอุตสาหกรรมแม่เหล็กของไทย จากข้อมูลของสมาคมศัลยกรรมตกแต่งใบหน้าแห่งประเทศไทย พบว่า ที่ผ่านมามูลค่าตลาดของธุรกิจศัลยกรรมความงามไทยเติบโตอย่างต่อเนื่อง โดยคาดการณ์ปี 2563 ก่อนโควิดระบาดมีมูลค่าสูงถึง 4.5 หมื่นล้านบาท (กรุงเทพธุรกิจ 15 พ.ย. 2564) โดยศัลยกรรมความงาม 3 อันดับแรก ที่คนนิยมทำในไทย ได้แก่ ศัลยกรรมเสริมจมูก ศัลยกรรมตาสองชั้น และศัลยกรรมเสริมหน้าอก จากข้อมูลดังกล่าวจะพบว่าศัลยกรรมจมูกเป็นศัลยกรรมยอดนิยมของคนไทย หนึ่งในปัจจัยที่ทำให้คนใช้กังวลในการผ่าตัดศัลยกรรมจมูก คือ อาการบวมและอาการช้ำหลังการผ่าตัด เพราะคนไข้หลายคนมีเวลาจำกัดในการลางานเพื่อพักฟื้น ยิ่งอาการบวมและอาการช้ำที่มากก็จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของคนไข้ ดังนั้นในวงการแพทย์ศัลยกรรมจึงมีการหาวิธีการลดอาการต่างๆ มาช่วยในการลดอาการบวมและอาการช้ำหลังการผ่าตัด จากงานวิจัยหลายๆชิ้น พบว่าสิ่งที่ช่วยลดอาการบวมและอาการช้ำหลังการศัลยกรรมเสริมจมูกได้แก่ Steroid, Intraoperative Hypotension, Intraoperative cooling and Head elevation แต่ในส่วนของ Herbal supplement เช่น Bromelain และ Arnica ยังให้ผลลัพธ์ที่ขัดแย้งกันในหลายงานวิจัย แต่ศัลยแพทย์มักจะแนะนำให้คนไข้กินเนื่องจากปลอดภัยไม่ค่อยมีผลข้างเคียง<sup>1</sup>

ผู้ทำการวิจัยได้มีความสนใจ โบรมีเลน(Bromelain)ซึ่งสกัดมาจากสับปะรด มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ สลายลิ่มเลือด จึงช่วยลดอาการบวมและอาการช้ำในการผ่าตัด ทั้งยังสามารถลดอาการปวด(บางงานวิจัยพบว่า มีผลดีเท่ากับการให้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID) ช่วยในการฆ่าเชื้อ และสามารถส่งเสริมการหายของแผลผ่าตัด นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงน้อยมากเมื่อเทียบกับยาลดอักเสบแก้ปวดอื่นๆ<sup>1-7,11</sup> ซึ่งมีประโยชน์สำหรับคนไข้ที่ไม่ต้องการกินยาหลายตัว หรือไม่ต้องการกินยาแก้ปวด เช่น paracetamol หรือ กลุ่ม NSAID ที่อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับและไตคนไข้ได้ ในประเทศไทยยากินที่ช่วยลดการบวมช้ำหลังการผ่าตัดมีอยู่ชนิดเดียว คือ Reparil – Dragees (Aescin) โดยจะออกฤทธิ์ลดการซึมผ่านสารน้ำจากหลอดเลือด เข้าสู่เนื้อเยื่อช่วยลดการบวม

แม้ว่าทางปฏิบัติแล้วโบรมีเลน จะมีการใช้ในบางคลินิกแต่ผู้ทำงานวิจัยพบว่ายังไม่มีการศึกษา ประสิทธิภาพของ โบรมีเลน ชนิดกินในการลดอาการบวมและอาการช้ำกับประชากรคนไทยและยังไม่มี การเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของ โบรมีเลน กับ Reparil มาก่อน การทราบถึงประสิทธิภาพในการลดบวมช้ำของ โบรมีเลน เทียบกับ Reparil อาจนำมาเป็นแนวทางหรือตัวเลือกให้กับแพทย์ในการจ่ายยาให้กับคนไข้ที่ ศัลยกรรมเสริมจมูก เพื่อลดระยะเวลาการพักฟื้นจากอาการบวมและอาการช้ำได้

## 1.2 คำถามการวิจัย

Bromelain มีประสิทธิภาพในการลดอาการบวมและอาการช้ำหลังศัลยกรรมเสริมจมูกแตกต่างจาก Reparil หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

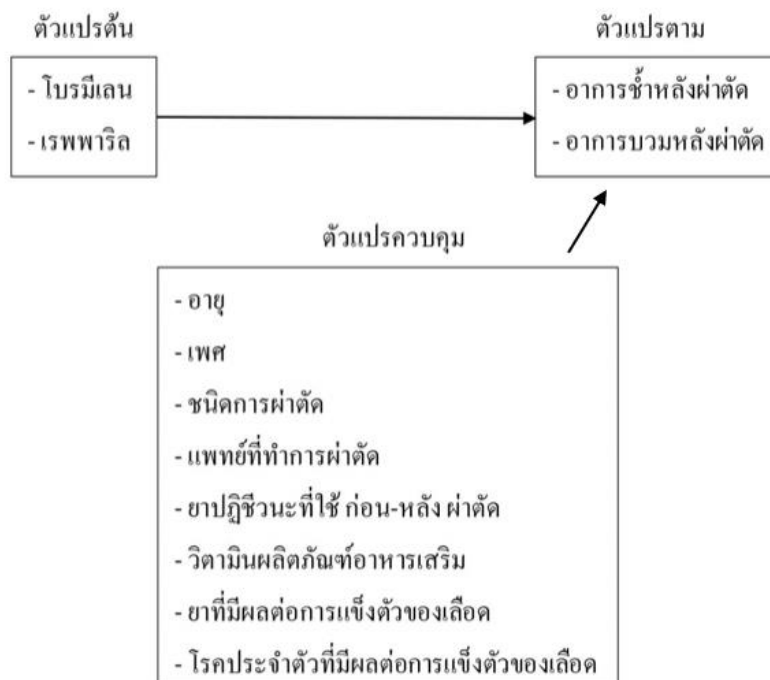
เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Bromelain และ Reparil-Dragees ในการลดอาการบวม (edema) และอาการช้ำ (ecchymosis) บริเวณรอบดวงตา (periorbital) หลังการศัลยกรรมเสริมจมูกโดยใช้ซิลิโคน ด้วยเทคนิค Close Rhinoplasty with External Osteotomy กับแพทย์คนเดียวกัน ในผู้ป่วยอายุ 20-40 ปี

## 1.4 สมมติฐานของการวิจัย

Bromelain มีประสิทธิภาพในการลดอาการบวมและอาการช้ำหลังศัลยกรรมเสริมจมูกไม่แตกต่างจาก Reparil

## 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย

งานวิจัยนี้จะทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ของ Bromelain เทียบกับ Reparil ในการลดอาการบวมและอาการช้ำ หลังการผ่าตัดศัลยกรรมเสริมจมูกแบบ Silicone augmentation โดยใช้เทคนิค Close Rhinoplasty with External Osteotomy ในอาสาสมัครชายที่ได้ศัลยกรรมเสริมจมูก



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดการวิจัย

## 1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นข้อมูลเพื่อให้แพทย์หรือผู้ที่เกี่ยวข้อง นำไปพิจารณาในเลือกใช้ Bromelain สำหรับการลดอาการบวมและอาการซ้ำหลังการศัลยกรรมผ่าตัดเสริมจมูก

## 1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.7.1 Reparil = ยา Reparil-Dragees ผลิตโดย บ.Madaus GmbH, ประเทศเยอรมนี เป็นยาเม็ดเคลือบเพื่อให้ยาแตกตัวที่ลำไส้ ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย เอสซิน (Aescin) 20 mg โบอนุญาต อ.ย 1C140/53

1.7.2 Close Rhinoplasty = การผ่าตัดเสริมจมูกโดยใช้ซิลิโคน แบบเปิดแผลข้างในจมูก

1.7.3 External Osteotomy = การใช้ใบมีดตอกตัดกระดูก โดยเปิดแผลขนาดเล็กที่ผิวหนังข้างจมูก ก่อนจะสอดใบมีดเข้าไปตอกตัดกระดูก

1.7.4 Eyelid dema = การบวมของเนื้อเยื่อรอบดวงตา เปลือกตา ที่เกิดจากการเสริมจมูก

1.7.5 Ecchymosis = รอยช้ำบริเวณรอบดวงตา ที่เกิดจากการเสริมจมูก โดยมีเลือดรั่วออกจากเส้นเลือดออกมาบริเวณใต้ผิวหนัง ทำให้เห็นเป็นสีม่วง เขียวคล้ำ แล้วค่อยๆจางลงเป็นสีเหลือง ก่อนจะหายไป 1-3 สัปดาห์

## บทที่ 2

### แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ โบรมีเลน (Bromelain)

โบรมีเลน เป็นเอนไซม์ชนิด Proteolytic enzyme ที่มี sulfhydryl group โดยประกอบด้วย Cysteine และ disulfide bond 3 พันธะ พบมากในสับปะรด (*Ananas comosus*) สามารถพบได้ทุกส่วน แกนกลาง เนื้อสับปะรด ใบ และราก แต่ที่นิยมนำมาสกัดเพื่อเอา Bromelain ได้แก่ แกนกลางสับปะรด เรียก Stem bromelain (SBM) และเนื้อสับปะรด เรียก Fruit bromelain (FBM) ในแกนกลางสับปะรด จะมีความเข้มข้นของเอนไซม์มากกว่าในเนื้อสับปะรด<sup>2</sup> โบรมีเลน ถูกดูดซึมได้ดีมากในทางเดินอาหารจากการทดลองทั้งในมนุษย์และหลอดทดลอง ซึ่งความสามารถในการดูดซึมที่ดีนี้เกิดจากการจับกับสาร Alpha2-Macroglobulin และ Alpha1-antichymotrypsin ที่อยู่ในกระแสเลือด ประมาณ 40% ของการดูดซึมโบรมีเลนในทางเดินอาหาร เกิดในส่วนของลำไส้เล็ก โดย Maximal level ของโบรมีเลนในเลือดจะใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังกินเข้าไป<sup>12</sup>

##### 2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ กลไกการออกฤทธิ์ของโบรมีเลน ประกอบไปด้วย 3 ส่วน คือ

(1) Kallikrein-Kinin pathway มีหลายการศึกษาที่พบว่าฤทธิ์ในการลดการอักเสบและลดการปวด สัมพันธ์กับการลดลงของระดับ Plasmakinin (bradykinin) ในบริเวณที่มีการอักเสบ ร่วมกับการลดลงของระดับ Prostaglandin E2 นอกจากนี้ยังมีผลในการลดการสร้างลิ่มเลือด (thrombus formation)<sup>11,13</sup>

(2) Arachidonic acid pathway โบรมีเลนเพิ่มระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ของ Platelet รวมถึงการเพิ่มของระดับ prostaglandin 12 และ PGE1 การทดลองในหนูที่ถูกกระตุ้นให้มีการอักเสบใต้ผิวหนัง พบว่าหลังให้กินโบรมีเลน ที่ 10 -20 mg/kg มีการลดลงของระดับ PGE2 อย่างมีนัยสำคัญ<sup>11,14</sup>

(3) Cell Mediated immunity จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง พบว่าฤทธิ์ในการลดการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ส่วนหนึ่งเกิดจากการลดการแสดงออกเชิงโมเลกุลบริเวณผิวของ leukocyte cell เช่น CD14, CD44, CD16, CD21, CD 128 a and b ซึ่งส่งผลต่อกระบวนการ Leukocyte homing, Cellular adhesion, การกระตุ้นสาร Pro-inflammatory mediators, ลดการทำงานของ T cell และยับยั้ง cytokines<sup>11,15-16</sup>

2.1.2 การรับรองความปลอดภัย (Approval) ในประเทศเยอรมัน ได้รับรองให้การใช้ โบรมีเลน เป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบบริเวณ หู คอ จมูก และตามหลังการผ่าตัด<sup>17</sup> ในอเมริกา โบรมีเลน ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม “generally recognized as safe” (21CFR184.1024) โดย อย.ของอเมริกา (US.FDA)

โดยขนาดรับประทานที่ The German Commission E แนะนำสำหรับการผ่าตัดบริเวณหูคอ จมูก ในผู้ใหญ่ คือ 80-320 mg วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลา 8 วัน หากอาการไม่ดีขึ้นอาจเพิ่มปริมาณขึ้นได้ตาม ความรุนแรงของอาการ<sup>11</sup>

2.1.3 ผลข้างเคียง แม้ว่าโบรมีเลนจะค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็มีรายงานอยู่เล็กน้อยเกี่ยวกับการเวียนศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย รวมถึงปฏิกิริยาการแพ้ที่พบน้อยมาก แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้โบรมีเลนในผู้หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่มีปัญหาเรื่องการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผู้ที่มีความดันโลหิตสูง โรคตับและโรคไต เพราะไม่มีการศึกษา และข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอในกลุ่มดังกล่าว นอกจากนี้โบรมีเลนยังมีฤทธิ์ against platelet aggregation ดังนั้นการให้ก่อนการผ่าตัดควรระมัดระวังและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ รวมถึงการให้ โบรมีเลนไม่ควรให้ร่วมกับยาในกลุ่ม anticoagulant drugs เช่น warfarin , clopidogrel เป็นต้น และไม่ควรให้ ในคนไข้ที่มีปัญหา bleeding disorder<sup>11,18-19</sup>

## 2.2 การใช้โบรมีเลนในทางการแพทย์

2.2.1 ทางด้านกระดูกและข้อ (Orthopedic) โบรมีเลนสามารถลดอาการปวดและการติดขัดของข้อใน โรคข้ออักเสบ (Osteoarthritis) เนื่องจากมีฤทธิ์ลดสาร bradykinin ซึ่งเป็น pain messenger<sup>2,20</sup> มีการศึกษา ในคนไข้ที่กระดูกหัก พบว่ากลุ่มที่ได้กิน proteolytic enzyme ที่มีโบรมีเลน 90 mg หลังการผ่าตัด ช่วยลด อาการปวดและบวม ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาแก้ปวดทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ<sup>21</sup>

2.2.2 ทางด้านสูตินรีเวช การให้โบรมีเลนกินสามารถลดอาการปวด บวม และอาการซ้ำ ที่เกิดจากแผลฝี เย็บ (episiotomy)ในการทำคลอด ได้อย่างดีเมื่อเทียบกับยาหลอก ในการทดลองแบบdouble blind<sup>22</sup>

2.2.3 ทางด้านผิวหนัง โบรมีเลนมีส่วนช่วยกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซมของบาดแผล (wound healing) จากการที่ตัวโบรมีเลนกระตุ้น Mesenchymal stemcell และเพิ่มการทำงานของ IL-1 ที่ช่วยลดการอักเสบ<sup>6, 25</sup> จึงถูกนำไปใช้ในคนไข้ที่มีแผลไฟไหม้ และคนไข้มีแผลเรื้อรังที่ต้องได้รับการตัดเนื้อตายทิ้ง (debridement of necrotic tissue) ซึ่งช่วยทำให้แผลหายไวขึ้นลดระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดกำจัดเนื้อตาย<sup>23-24</sup>

2.2.4 ทางด้านหู คอ จมูก มีการใช้โบรมีเลนในการลดการอักเสบ และลดอาการของไซนัสอักเสบ มีการศึกษาในคนไข้ที่เป็นไซนัสอักเสบเรื้อรัง โดยให้โบรมีเลนเพื่อลดการอักเสบ 500mg กินวันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 30 วัน ตรวจพบโบรมีเลนในเนื้อเยื่อและสารคัดหลั่งจากโพรงไซนัส แสดงว่าโบรมีเลนสามารถกระจายตัว จากในเลือดมายังเนื้อเยื่อไซนัสได้อย่างดีเยี่ยม<sup>24</sup>

2.2.5 ทางด้านการต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย (Antibacterial Properties) จากการศึกษาพบว่าโบรมีเลนมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งมีประสิทธิภาพทั้งในแง่ยับยั้งไม่ให้เชื้อเจริญเติบโตไปจนถึงการกำจัดฆ่าเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในช่องปาก เช่น *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* และ *Staphylococcus aureus* ซึ่งเชื่อดังกล่าวมักเป็นสาเหตุของเหงือกอักเสบ รากฟันอักเสบเป็นหนองรวมถึงฟันผุ<sup>26-28</sup>

### 2.3 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Aescin (Reparil)

Aescin เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญที่พบในต้น Horse Chestnut (*Hippocastanaceae*) ถูกนำมาใช้ในการรักษา โรคหลอดเลือดดำบกพร่องของขา (Chronic venous insufficiency) โรคริดสีดวงทวาร (Haemorrhoids) และการบวมหลังการผ่าตัด (Post-operative oedema) ในเมล็ดของต้น Horse Chestnut จะประกอบไปด้วยสาร Saponin 2 ชนิด คือ Aescin และ Prosapogenin โดยในปี 1960 Lorenz and Marek ได้ค้นพบว่าฤทธิ์ในการลดบวม และเพิ่มความแข็งแรงให้หลอดเลือด ที่พบในสารสกัดจากต้น Horse Chestnut นั้น เกิดจากสาร Aescin นั่นเอง การออกฤทธิ์ของ Aescin ที่สำคัญมีอยู่ 3 อย่างด้วยกัน คือ

(1) Anti-oedematous properties ลดการบวมคั่งของสารน้ำโดยจะมีประสิทธิภาพมากในช่วงระยะ initial exudate phase ของกระบวนการอักเสบ แต่ประสิทธิภาพจะลดลงในระยะ late proliferative phase<sup>10</sup>

(2) Anti-inflammatory properties ลดการอักเสบ

(3) Venotonic properties ปกป้องและเพิ่มความแข็งแรงของหลอดเลือด ช่วยเพิ่มระดับแรงดันในหลอดเลือดดำจากการกระตุ้น prostaglandin F<sub>2</sub> ในหลอดเลือดดำ

โดยกลไกการออกฤทธิ์นั้นเกิดจาก Aescin ช่วยปกป้องเยื่อหลอดเลือดจากการขาดออกซิเจน และ ATP ส่งผลให้มี Phospholipase A<sub>2</sub> ลดลง การหลั่งสาร mediators ที่กระตุ้นการอักเสบจึงลดลงตามไปด้วย นอกจากนี้ยังยับยั้งการจับตัวของ Neutrophil กับผนังหลอดเลือดทำให้เลือดไหลได้ดีขึ้น ยับยั้ง leukocyte activity และ Elastase enzyme ทำให้หลังสารกระตุ้นการอักเสบน้อยลง ทำให้ผนังหลอดเลือดแข็งแรง ลดการรั่วซึมของสารน้ำออกสู่ภายนอกผนังหลอดเลือด<sup>10,29</sup>

ด้านความปลอดภัยนั้น Aescin เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ส่วนใหญ่ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ จะเป็นอาการที่ไม่รุนแรงและพบน้อยมาก เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาการมินิรีชชะ ปวดหัว และผื่นคัน<sup>30</sup>



## 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปี 1962 Seltzer ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการกินโบรไมเลนในการลดอาการบวมและอาการซ้ำหลังการผ่าตัด โดยศึกษาแบบ randomization study ในคนไข้ที่ทำการเสริมจมูก 53 คน แบ่งคนไข้เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้กินโบรไมเลน เป็นเวลา 3 วันก่อนผ่าตัดและกินต่อเนื่องจนกว่าอาการบวมและอาการซ้ำจะหายไป กลุ่มที่ 2 ได้กินยาหลอก 3 วันก่อนผ่าตัดและหลังผ่าตัดเปลี่ยนไปกินโบรไมเลนต่อเนื่องจนกว่าอาการบวมและอาการซ้ำจะหายไป กลุ่มที่ 3 ได้กินยาหลอก เป็นเวลา 3 วันก่อนผ่าตัดและกินต่อเนื่องจนกว่าอาการบวมและอาการซ้ำจะหายไป ทำการวัดผลโดยดูระยะเวลาที่อาการบวมและอาการซ้ำหายไปจนหมดประเมินโดยผู้วิจัย ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 1 และ 2 อยู่ที่ 2 วัน ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 3 อยู่ที่ 7 วัน จึงสรุปว่าโบรไมเลนช่วยในการป้องกันและลดอาการบวมและอาการซ้ำเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก<sup>31</sup>

มีรายงานว่า การรับประทานโบรไมเลน มีผลต่อการลด adenosine phosphatase ที่กระตุ้น platelet aggregation ส่งผลให้โบรไมเลนมีฤทธิ์ antiplatelet activity<sup>32</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าโบรไมเลน ยังมีผล dual action กับการแข็งตัวของเลือด คือ ที่ขนาดความเข้มข้นต่ำ พบว่าโบรไมเลนมีฤทธิ์ procoagulant effect แต่ในขนาดความเข้มข้นสูง กลับมีฤทธิ์ anticoagulant effect<sup>33</sup> มีการวิจัยที่นำอาสาสมัครสุขภาพดีและคนไข้ มะเร็งเต้านม มาทำการรักษาโดยให้โบรไมเลนร่วมด้วย พบว่ามีการเพิ่มของ Partial thromboplastin time จาก 38 เป็น 46 ในขณะที่ค่า prothrombin time และ plasminogen ไม่เปลี่ยนแปลง<sup>34</sup>

## บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทดลองทางคลินิก ชนิดไปข้างหน้าแบบสุ่มเลือกโดยมีกลุ่มควบคุม (Prospective cohort, randomized controlled trial)

### 3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

#### 3.2.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรชายไทย อายุ 20-40 ปี ที่เข้ารับการรักษาสเสริมจมูกโดยซิลิโคน

#### 3.2.2 กลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครชายไทย จำนวน 24 คนอายุระหว่าง 20 ถึง 40 ปี ที่เข้ารับการเสริมจมูกโดยใช้ซิลิโคน (Silicone implant Rhinoplasty) ร่วมกับการตอกกระดูก (External Osteotomy) โดยศัลยแพทย์คนเดียวกัน ที่กึ่งตวิศลคลินิกเวชกรรม ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยโดยความสมัครใจและลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรในเอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย การคัดเลือกอาสาสมัคร ใช้แบบ consecutive cases

#### 3.2.3 ขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ได้คำนวณตัวอย่าง จากการเก็บข้อมูลจากคนไข้ที่เคยได้รับประทานโบรมีเลนหลังผ่าตัดศัลยกรรมจมูกในคลินิกที่มีการจ่ายให้กับคนไข้ จากผลการศึกษา หลังจากมีการวัดซ้ำจำนวน 2 ครั้ง พบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนของอาการบวมและอาการชาที่ 7 วันจะมีค่า Mean difference เท่ากับ 0.2 และ 1 โดยมีค่า Standard deviation เป็น 0.499 และ 1.1 ตามลำดับ โดยใช้การทดสอบแบบ One-side ที่ระดับ Significance = 0.05 และ Power = 0.8 จำนวนจำนวนอาสาสมัครได้กลุ่มละ อย่างน้อย 10 คน กำหนดให้มีปัจจัยต่อไม่มีปัจจัย เป็น ratio = 1:1 และเนื่องจากเพื่อ dropout rate 20% จึงกำหนดจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยไว้กลุ่มละ 12 คน รวม2กลุ่มเป็น 24 คน

#### 3.2.4 เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion Criteria)

- (1) ชายไทยอายุ 20-40 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดเสริมจมูกโดยใช้ซิลิโคน (Silicone Implant Rhinoplasty) ร่วมกับการตอกกระดูก (External Osteotomy)
- (2) อาสาสมัครมีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว
- (3) อาสาสมัครที่ยินดีเข้าร่วมโครงการ

### 3.2.5 เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria)

- (1) อาสาสมัครที่เคยผ่าตัด หรือได้รับอุบัติเหตุบริเวณงูมมาก่อน
- (2) อาสาสมัครเคยฉีดสารเติมเต็ม เช่น Filler, ไขมัน ฯลฯ หรือร้อยไหม บริเวณงูมมาก่อน
- (3) อาสาสมัครที่รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร, วิตามิน, สมุนไพร, ยาสเตียรอยด์, ยาแก้ปวดกลุ่มNSAID ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนและหลังผ่าตัด
- (4) อาสาสมัครที่ไม่ปฏิบัติตัวหลังผ่าตัดตามข้อแนะนำ เช่น ไม่ประคบเย็น 3 วันแรกหลังการผ่าตัด, ต้มแอลกอฮอล์ สูดบุหรี่ มีอาการกำเริบภายใน 1 สัปดาห์ หลังผ่าตัด
- (5) อาสาสมัครที่รับประทานยา anticoagulants หรือ antiplatelets
- (6) อาสาสมัครที่แพ้ ยา Reparil, Bromelain, สับประรด, ยา Ceftriaxone หรือยาในกลุ่มเพนนิซิลิน
- (7) อาสาสมัครที่ไม่สามารถมาติดตามอาการที่คลินิกหลังการผ่าตัดวันที่ 1, 3, 7 ได้

### 3.2.6 การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง (Randomization and Allocation)

ผู้เข้าร่วมการทดลอง 24 คน จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง กลุ่มละ 12 คน การแบ่งกลุ่มใช้วิธี Block Randomization จำนวน 4 block ขนาดแต่ละ block คือ 6 คน มีการปกปิดผลการแบ่งกลุ่ม (Allocation Concealment) ด้วย SNOSE technique โดยการใช้ซองทึบแสงปิดผนึก ที่มีหมายเลขกำกับเพื่อไม่ให้ทราบว่าผู้เข้าร่วมการทดลองอยู่ในกลุ่มไหน

## 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เอกสารที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลนี้ประกอบไปด้วย

- (1) เอกสารให้ความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย
- (2) เอกสารข้อมูลที่อาสาสมัครต้องทราบก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย
- (3) แบบบันทึกประวัติและข้อมูลผู้เข้าร่วมงานวิจัย
- (4) แบบการประเมินให้คะแนน 0-4 เกี่ยวกับการบวมซ้ำหลังการผ่าตัด

## 3.4 ขั้นตอนและวิธีการทดลอง

3.4.1 ศึกษาแนวคิดทฤษฎีงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยมหาวิทยาลัยบูรพาให้ความเห็นชอบในการดำเนินการวิจัย

3.4.2 เตรียม Reparil และโบรมีเลน ใส่ในบล็อกแคปซูลสีครีมเบอร์ 0 แบ่งบรรจุเป็นถุงละ 14 แคปซูล โดยใช้ Reparil ผลิตโดย บ. Madaus GmbH, ประเทศเยอรมนี ใบอนุญาต อ.ย 1C140/53 และใช้ โบรมีเลน ผลิตโดย บ.ไลพ์ พัลส์ ฟาร์มาซูติคอล จำกัด ใบอนุญาต อ.ย 11-1-01757-5-0484

3.4.3 รับอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ จากคนไข้ที่เข้ามารับการผ่าตัดเสริมงูมที่ กู๊ด วิลด์คลินิกเวชกรรม

3.4.4 ผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัยและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับโดยละเอียดอาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก พร้อมทั้งอาสาสมัครลงนามยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย

3.4.5 อาสาสมัครอ่าน และทำความเข้าใจเกี่ยวกับใบยินยอมการรักษา พร้อมลงนามยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

3.4.6 อาสาสมัครเข้ารับการผ่าตัดศัลยกรรมจมูกโดยการเสริมซิลิโคนและตอกกระดูก (external Osteotomy) กับผู้ทำวิจัย และได้รับยา Ceftriaxone 1g ทางหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัดครึ่งชั่วโมงเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

3.4.7 หลังศัลยกรรมเสร็จสิ้น อาสาสมัครจะถูกแบ่งด้วยการสุ่มแบบ Block randomization (แบ่งเป็น 4 Block แต่ละBlockมีขนาด 6 คน) โดยเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยจะเลือกซองเอกสารที่บดผนึกให้กับอาสาสมัคร ตามหมายเลขที่สับนซอง ในซองเอกสารจะมียากินของคนไข้และเอกสารรายละเอียดการกิน อาสาสมัครจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มควบคุมจะได้ยาReparil-Dragees กินครั้งละ 40 mg วันละ 2 ครั้งก่อนอาหาร เช้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน กลุ่มทดลองจะได้ Bromelain กินครั้งละ 480 mg วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เช้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน โดย Reparil และ Bromelain จะถูกบรรจุในแคปซูลสีครีมเบอร์0 ที่ลักษณะภายนอกเหมือนกัน เพื่อเป็นการปกปิดตลอดคติจากอาสาสมัคร และจะได้รับยาที่เหมือนกัน ดังนี้ Paracetamol ขนาด 500 mg กิน 1 เม็ดเวลาปวด (กินซ้ำได้ทุก4ชั่วโมง), Amoxicillin and clavulanic acid ขนาด 1000 mg กินครั้งละ 1 เม็ด 2 เวลา หลังอาหาร เช้า - เย็น เป็นเวลา 14 วัน

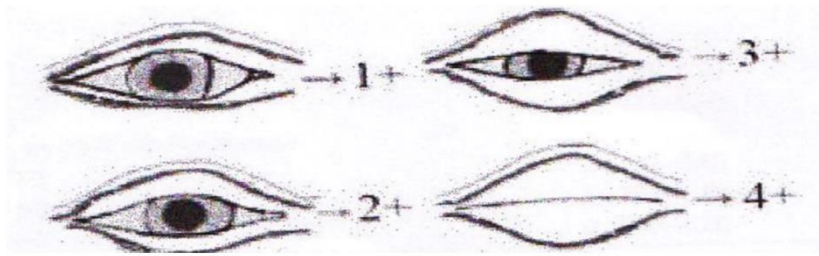
**block identifier, block size, sequence  
within block, treatment, code**

1, 6, 1, Group B, XY4  
 1, 6, 2, Group A, XI5  
 1, 6, 3, Group A, TW4  
 1, 6, 4, Group A, AF5  
 1, 6, 5, Group B, HX4  
 1, 6, 6, Group B, OX7  
 2, 6, 1, Group A, OF1  
 2, 6, 2, Group A, AH4  
 2, 6, 3, Group B, QD2  
 2, 6, 4, Group B, DR9  
 2, 6, 5, Group B, SG8  
 2, 6, 6, Group A, YZ0  
 3, 6, 1, Group B, CQ9  
 3, 6, 2, Group B, QL3  
 3, 6, 3, Group A, EN9  
 3, 6, 4, Group A, YQ2  
 3, 6, 5, Group B, ES5  
 3, 6, 6, Group A, QQ8  
 4, 6, 1, Group B, WB0  
 4, 6, 2, Group A, ND1  
 4, 6, 3, Group A, EB1  
 4, 6, 4, Group A, VE4  
 4, 6, 5, Group B, PB6  
 4, 6, 6, Group B, FL2

ภาพที่ 3.1 รูปการแบ่งกลุ่มด้วย Block randomization และตัว Code ที่ใช้ระบุตัวตนอาสาสมัคร

3.4.8 อาการบวมและอาการช้ำหลังการผ่าตัด ที่หลังการผ่าตัด วันที่ 1, 3, 7 ตามลำดับ โดยอาสาสมัครเข้ามาพบผู้ทำวิจัยเพื่อรับการประเมินที่คลินิก ใช้การประเมินอาการบวมและอาการช้ำของ Hoffman et al.

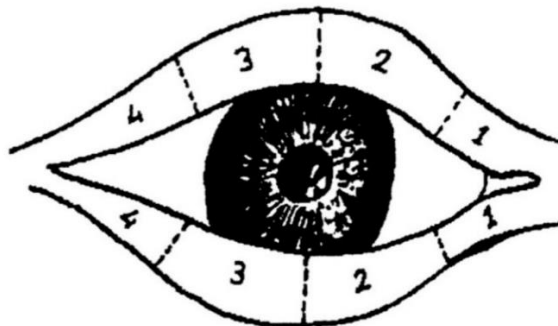
(1) การประเมินอาการบวม (Eyelid edema) 1 คะแนน มีการบวมเล็กน้อย, 2 คะแนน มีการบวมเข้าไปในม่านตา (Iris), 3 คะแนน มีการบวมเข้าไปในรูม่านตา(pupil), 4 คะแนน มีการบวมปิดทั้งดวงตา



Scale for periorbital edema. 0, None; (+) 1, minimal; (+) 2, extending on to the iris; (+) 3, covering the iris; and (+) 4, massive edema.

ภาพที่ 3.2 Scale for periorbital edema

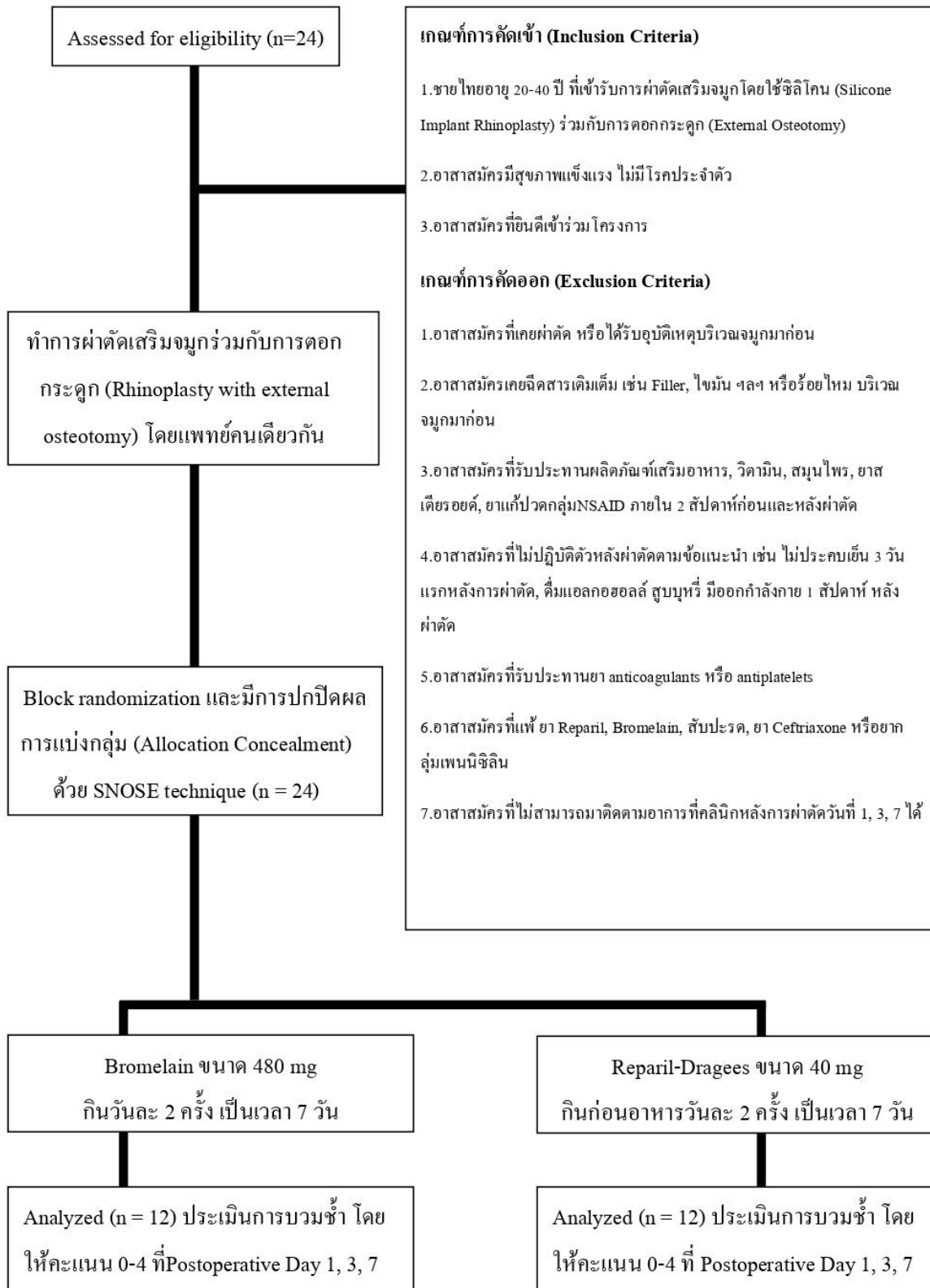
(2) การประเมินอาการช้ำ (Periorbital ecchymosis) 1 คะแนน การช้ำอยู่บริเวณหัวตา, 2 คะแนน การช้ำขยายไปถึงรูม่านตา (Pupil), 3 คะแนน การช้ำขยายเลยรูม่านตาไป, 4 คะแนน การช้ำขยายไปถึงหางตา



Scale for periorbital ecchymosis. 0, None; (+) 1, to the medial canthus; (+) 2, extending to the pupil; (+) 3, past the pupil; and (+) 4, to the lateral canthus.

ภาพที่ 3.3 Scale for periorbital ecchymosis

3.4.9 Flow Chart Diagram



ภาพที่ 3.4 Flow Chart Diagram

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา

#### 3.5.1 การวิเคราะห์สถิติพื้นฐาน

(1) ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย วิเคราะห์ด้วยสถิติพรรณนา เช่น การแจกแจงความถี่ ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด ค่าเฉลี่ย

(2) ผลที่ได้จากการประเมินให้คะแนนอาการบวมและอาการซ้ำ วิเคราะห์โดยหา ค่ามัธยฐาน (Mediann)

#### 3.5.2 สถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน

เนื่องจากข้อมูลเป็นชนิด Ordinal Scale ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลระหว่างกลุ่ม จึงใช้สถิติ Mann – Whitney U Test ส่วนการวัดข้อมูลในกลุ่มเดียวกันใช้สถิติ Willcoxon Signed Ranks Test ระดับความเชื่อมั่นที่ใช้ในการวิจัย 95% ( $P = 0.05$ )

### 3.6 ประเด็นทางจริยธรรม

3.6.1 การศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการตามหลักของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice : GCP) ซึ่งเป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและด้านวิชาการ

3.6.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการคุ้มครองตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และผลการวิจัยทางคลินิกที่เชื่อถือได้ โดยมีแนวทางในการปฏิบัติ ดังนี้

(1) ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะต้องได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับการวิจัยนี้ก่อนการลงนามยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

(2) ข้อมูลส่วนบุคคล ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ แต่ผลจากการศึกษา ประสิทธิภาพของโบรมิเลนและเรพพาริล ในการลดอาการบวมและอาการซ้ำ และปัจจัยสัมพันธ์ต่างๆของกลุ่มอาสาสมัคร อาจถูกเปิดเผยต่อสาธารณะเพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีการระบุชื่อของผู้เข้าร่วมวิจัย

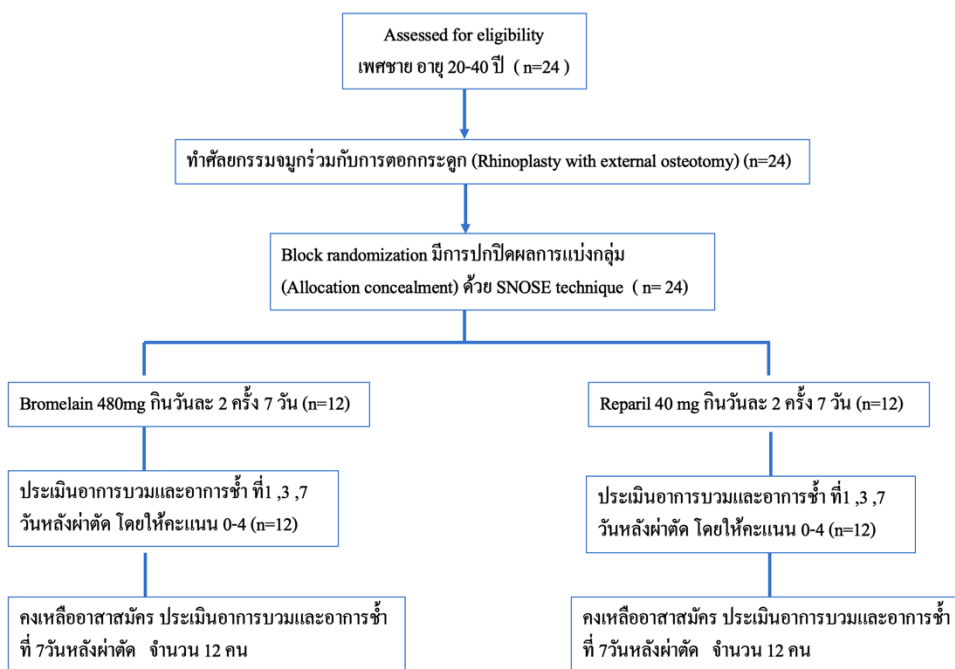


## บทที่ 4

### ผลการทดลอง

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental research) ในรูปแบบ Randomized, Double-blind โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ โบรมีเลน และ เรพพาริล ในการลดอาการบวม และอาการช้ำ บริเวณรอบดวงตา หลังการศัลยกรรมเสริมจมูกโดยใช้ซิลิโคน ด้วยเทคนิค Close rhinoplasty with external osteotomy ในอาสาสมัคร เพศชายจำนวน 24 คน อายุ 20-40 ปี ที่เข้ามารับการผ่าตัดศัลยกรรมจมูกที่คูตวิล์คลินิกเวชกรรม กรุงเทพฯ โดยจะนำเสนอผลการวิจัยและอภิปรายผลตามลำดับดังนี้

- 4.1 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร
- 4.2 ผลการประเมินอาการบวม ( Edema ) หลังการผ่าตัด
- 4.3 ผลการประเมินอาการช้ำ ( Ecchymosis ) หลังการผ่าตัด



ภาพที่ 4.1 Flow Chart Diagram เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

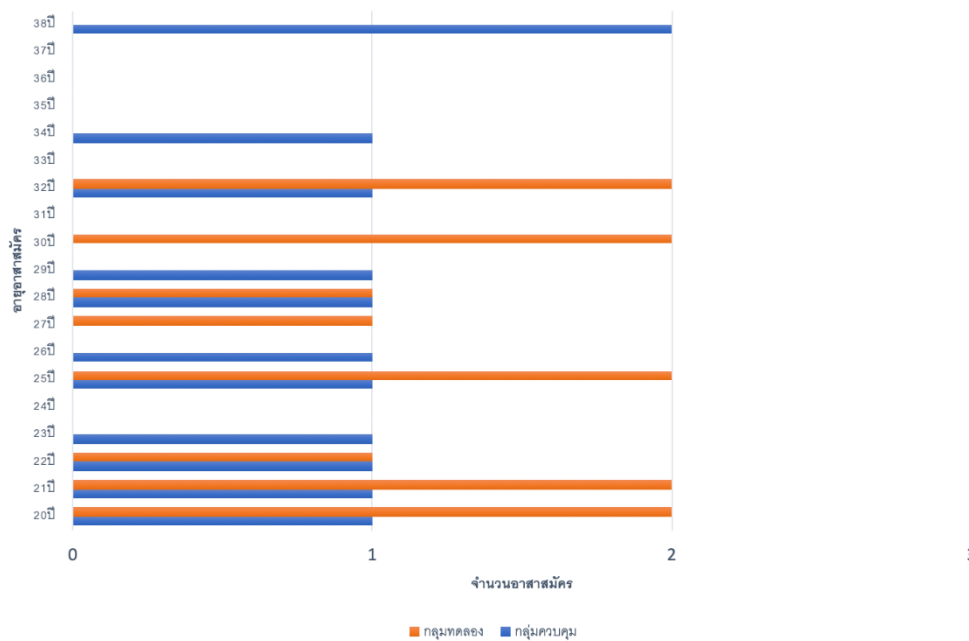
#### 4.1 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร

อาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้ เป็นอาสาสมัครเพศชายทั้งหมด 24 คน โดยแบ่งออกเป็น กลุ่มควบคุมจะ  
ได้ยาReparil-Dragees กินครั้งละ 40 mg วันละ 2 ครั้งก่อนอาหาร เข้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน กลุ่มทดลองจะ  
ได้ Bromelain กินครั้งละ 480 mg วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน กลุ่มละ 12 คน โดย  
ไม่มีอาสาสมัครออกจากกรวิจัย จนสิ้นสุดการวิจัย

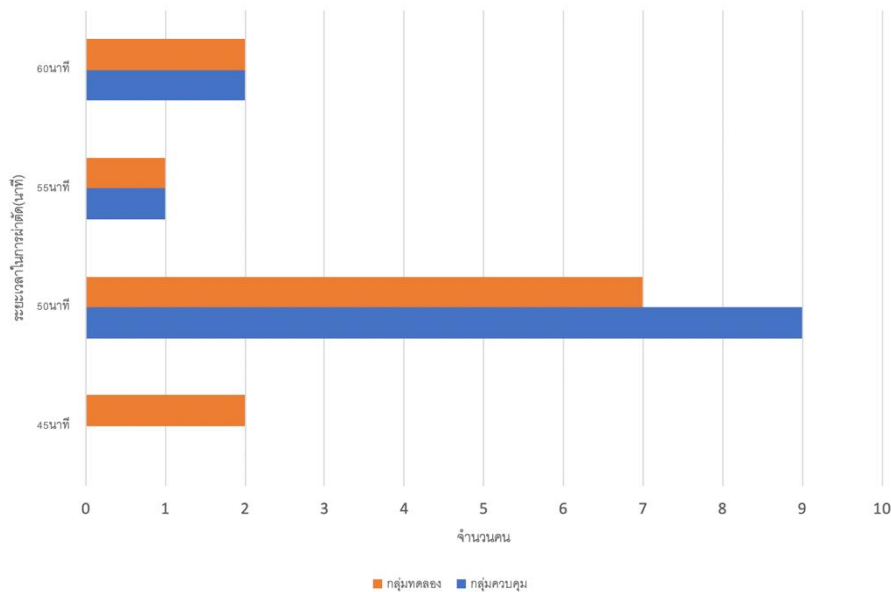
ผลการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะโดยทั่วไปพบว่า อาสาสมัครกลุ่มทดลองมีอายุเฉลี่ย 24 ปี อาสาสมัครที่มี  
อายุมากที่สุด 32 ปี น้อยสุด 20 ปี และใช้ระยะเวลาในการผ่าตัดเฉลี่ย 51.25 นาที (SD 4.83) อาสาสมัครกลุ่ม  
ควบคุมมีอายุเฉลี่ย 28 ปี อายุมากที่สุด 38 ปี น้อยสุด 20 ปี และใช้ระยะเวลาในการผ่าตัดเฉลี่ย 52.08 นาที  
(SD 3.96) เมื่อทดสอบด้วย t test พบว่าอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างทางด้านอายุและระยะเวลา  
ในการผ่าตัด อย่างมีนัยสำคัญ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ( t 0.20, P<0.05 และ t 0.64, P<0.05)

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบด้านอายุ และระยะเวลาในการผ่าตัด ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลอง กับกลุ่มควบคุม

	Bromelain ( N= 12 )	Reparil ( N= 12 )	P-value
อายุ (ปี)	24±4.29	28±6.32	0.202
ระยะเวลาในการผ่าตัด (นาที)	51.25±4.83	52.08±3.96	0.649



ภาพที่ 4.2 แสดงข้อมูลด้านอายุ ของอาสาสมัครกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม



ภาพที่ 4.3 แสดงข้อมูลด้านระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดของอาสาสมัครทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

#### 4.2 ผลการประเมินอาการบวม ( Edema ) หลังการผ่าตัด

การประเมินอาการบวมหลังการผ่าตัด จะให้คะแนน 0 – 4 คะแนน โดย 0 คะแนน ไม่มีอาการบวม, 1 คะแนน มีการบวมเล็กน้อย, 2 คะแนน มีการบวมเข้าไปในม่านตา (Iris), 3 คะแนน มีการบวมเข้าไปในรูม่านตา(pupil), 4 คะแนน มีการบวมปิดทั้งดวงตา โดยทำการประเมินอาการบวมหลังผ่าตัด วันที่ 1 เป็นข้อมูลพื้นฐาน เปรียบเทียบอาการบวม วันที่ 3 หลังการผ่าตัด

##### 4.2.1 อาการบวมหลังผ่าตัด วันที่ 1 (Day 1 )

ผลการประเมินอาการบวมในวันที่ 1 หลังการผ่าตัด เนื่องจากข้อมูลมีลักษณะอยู่ในมาตราเรียงลำดับ(Ordinal scale) ดังนั้นจึงใช้สถิตินอนพารามेटริก(Nonparametric statistics)ในการทดสอบสมมุติฐาน โดยคะแนนของกลุ่มทดลอง มี ค่ามัธยฐาน(Median)เท่ากับ 1 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 0.25 (Q1= 1 ,Q3=1.25) คะแนนกลุ่มควบคุมมี ค่ามัธยฐาน(Median)เท่ากับ 1.25 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 0.8125 (Q1= 1 ,Q3=1.8125) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลการประเมินอาการบวม ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วย Mann-Whitney Test พบว่า P-value เท่ากับ 0.502 (P<0.05) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แสดงว่าอาการบวมในวันที่1หลังการผ่าตัด ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.2.2 เปรียบเทียบอาการบวมหลังผ่าตัด วันที่ 3 (Day 3 )

ปกติหลังการผ่าตัดวันที่ 1-2 จะเป็นช่วงเวลาที่มมีอาการบวมมากที่สุด จากนั้นถึงค่อยๆลดลงและหายภายใน 7 วัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการเปรียบเทียบอาการบวม ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด โดยคะแนนของกลุ่มทดลอง มี ค่ามัธยฐาน(Median)เท่ากับ 0.25 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 1 (Q1= 0 ,Q3=1) คะแนนกลุ่มควบคุมมี ค่ามัธยฐาน(Median)เท่ากับ 0 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 1 (Q1= 0 ,Q3=1)

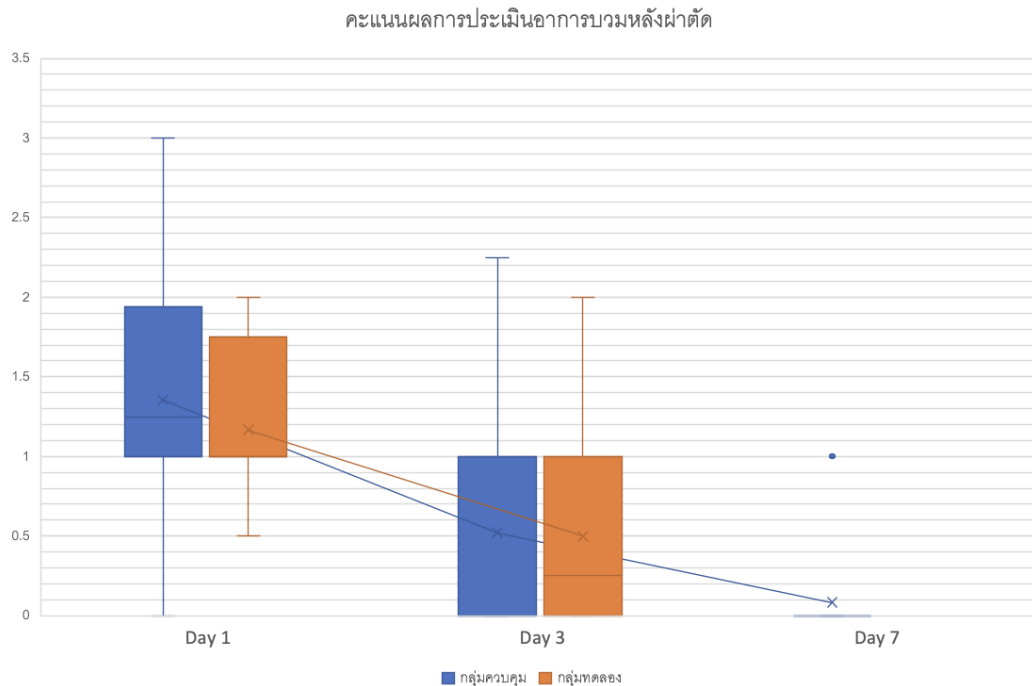
เมื่อทำการเปรียบเทียบอาการบวมหลังผ่าตัด ภายในกลุ่มเดียวกัน ระหว่างหลังการผ่าตัดวันที่1 และวันที่ 3 ด้วย Wilcoxon Signed Ranks test พบว่าทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีความแตกต่างของคะแนนอาการบวม ในวันที่ 1และวันที่ 3 หลังการผ่าตัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยทั้ง2 กลุ่มต่างมีค่ามัธยฐานอาการบวมที่ลดลง

เมื่อทำการเปรียบเทียบผลการประเมินอาการบวม ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วย Mann-Whitney Test พบว่า P-value เท่ากับ 0.340 (P<0.05)ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แสดงให้เห็นว่าอาการบวมระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ากลุ่มที่กินBromelain และกลุ่มที่กิน Reparil-Dragees สามารถลดอาการบวมหลังการผ่าตัดได้ เมื่อเทียบกับวันที่ 1หลังการผ่าตัด โดยอาการบวมที่ลดลงนั้นไม่ได้มีความแตกต่างกันระหว่าง กลุ่มที่กินBromelain และกลุ่มที่กิน Reparil-Dragees

#### ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลการประเมินอาการบวม(Edema)หลังการผ่าตัด

ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม

ผลการประเมินอาการบวม (Edema)หลังการผ่าตัด	กลุ่มรับประทาน Bromelain (Median)	กลุ่มรับประทาน Reparil (Median)	Mann-Whitney U test P-value < 0.05
หลังผ่าตัดวันที่ 1	1	1.25	0.052
หลังผ่าตัดวันที่ 3	0.25	0	0.849
Wilcoxon Signed Ranks test P-value < 0.05	0.037	0.017	



ภาพที่ 4.4 แสดงข้อมูลผลการประเมินอาการบวมหลังการผ่าตัดของอาสาสมัคร ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในวันที่ 1, 3 และ 7

### 4.3 ผลการประเมินอาการช้ำ ( Ecchymosis ) หลังการผ่าตัด

การประเมินอาการช้ำ (Periorbital ecchymosis) หลังการผ่าตัด จะให้คะแนน 0 – 4 คะแนน โดย 0 คะแนน ไม่มีอาการช้ำ, 1 คะแนน การช้ำอยู่บริเวณหัวตา, 2 คะแนน การช้ำขยายไปถึงรูม่านตา (Pupil), 3 คะแนน การช้ำขยายเลยรูม่านตาไป, 4 คะแนน การช้ำขยายไปถึงหางตา โดยทำการประเมินอาการช้ำหลังผ่าตัด วันที่ 1 เป็นข้อมูลพื้นฐาน เปรียบเทียบอาการช้ำ วันที่ 7 หลังการผ่าตัด

#### 4.3.1 อาการช้ำหลังผ่าตัด วันที่ 1 (Day 1 )

ผลการประเมินอาการช้ำในวันที่ 1 หลังการผ่าตัด เนื่องจากข้อมูลมีลักษณะอยู่ในมาตราเรียงลำดับ (Ordinal scale) ดังนั้นจึงใช้สถิตินอนพารามेटริก(Nonparametric statistics)ในการทดสอบสมมุติฐาน โดยคะแนนของกลุ่มทดลองมีค่ามัธยฐาน(Median) เท่ากับ 1.5 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 1 (Q1= 1 ,Q3=2) คะแนนกลุ่มควบคุมมีค่ามัธยฐาน(Median) เท่ากับ 1.5 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 2.8175 (Q1= 0.1825 ,Q3=3) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลการประเมินอาการช้ำระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วย Mann-Whitney Test พบว่า P-value เท่ากับ 0.930 ( $P < 0.05$ ) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แสดงว่าอาการช้ำในวันที่ 1 หลังการผ่าตัด ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.3.2 เปรียบเทียบอาการช้ำหลังผ่าตัด วันที่ 7 (Day 7 )

ปกติอาการช้ำหลังการผ่าตัดจะค่อยๆปรากฏขึ้นหลังผ่าตัดวันที่ 1-5 จากนั้นถึงค่อยๆลดลงและหายภายใน 14 วัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการเปรียบเทียบอาการช้ำ ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัด โดยคะแนนของกลุ่มทดลองมีค่ามัธยฐาน(Median) เท่ากับ 0 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 0 (Q1= 0 ,Q3=0) คะแนนกลุ่มควบคุมมี ค่ามัธยฐาน(Median) เท่ากับ 0 ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(IQR) 0.5 (Q1= 0 ,Q3=0.5)

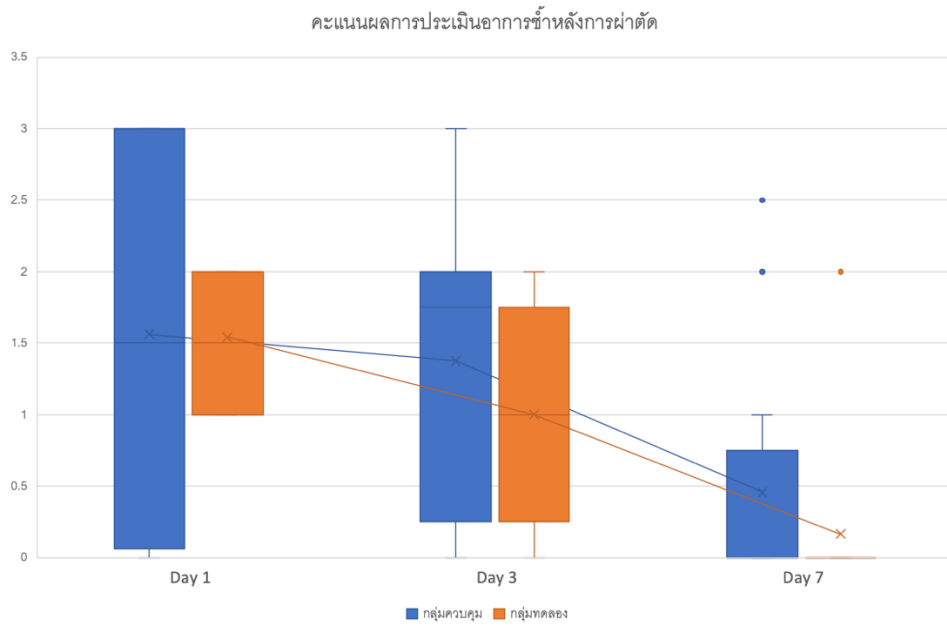
เมื่อทำการเปรียบเทียบอาการช้ำหลังผ่าตัด ภายในกลุ่มเดียวกัน ระหว่างหลังการผ่าตัดวันที่1 และวันที่ 7 ด้วย Wilcoxon Signed Ranks test พบว่าทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีความแตกต่างของคะแนนอาการช้ำ ในวันที่ 1และวันที่ 7 หลังการผ่าตัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยทั้ง2 กลุ่มต่างมีค่ามัธยฐานอาการช้ำที่ลดลง

เมื่อทำการเปรียบเทียบผลการประเมินอาการช้ำหลังผ่าตัด ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วย Mann-Whitney Test พบว่า P-value เท่ากับ 0.286 ( $p < 0.05$ ) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แสดงให้เห็นว่า อาการช้ำระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัด ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ากลุ่มที่กินBromelain และกลุ่มที่กิน Reparil-Dragees สามารถลดอาการช้ำหลังการผ่าตัดได้ เมื่อเทียบกับวันที่ 1หลังการผ่าตัด โดยอาการช้ำที่ลดลงนั้นไม่ได้มีความแตกต่างกันระหว่าง กลุ่มที่กินBromelain และกลุ่มที่กิน Reparil-Dragees

#### ตารางที่ 4.3 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลการประเมินอาการช้ำ(Ecchymosis)หลังการผ่าตัด

ระหว่างอาสาสมัครกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม

ผลการประเมินอาการช้ำ ( Ecchymosis) หลังการผ่าตัด	กลุ่มรับประทาน Bromelain (Median)	กลุ่มรับประทาน Reparil (Median)	Mann-Whitney U test P-value < 0.05
หลังผ่าตัดวันที่ 1	1.5	1.5	0.930
หลังผ่าตัดวันที่ 7	0	0	0.286
Wilcoxon Signed Ranks test P-value < 0.05	0.003	0.040	



ภาพที่ 4.5 แสดงข้อมูลผลการประเมินอาการซ้ำหลังการผ่าตัดของอาสาสมัคร ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในวันที่ 1, 3 และ 7



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการการศึกษาเชิงทดลอง (experimental research) โดยมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในรูปแบบของ Randomized, Double-blind มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Bromelain และ Reparil-Dragees ในการลดอาการบวม(edema) และอาการช้ำ (ecchymosis) บริเวณรอบดวงตา (periorbital) หลังการศัลยกรรมเสริมจมูกโดยใช้ซิลิโคน ด้วยเทคนิค Close Rhinoplasty with External Osteotomy กับแพทย์คนเดียวกัน ในอาสาสมัครเพศชายจำนวน 24 คน ที่มีอายุ 20-40 ปี แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 12 คน ได้รับ Reparil-Dragees กินครั้งละ 40 mg วันละ 2 ครั้งก่อนอาหาร เข้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน กลุ่มทดลองจะได้ Bromelain กินครั้งละ 480 mg วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการประเมินอาการบวมและอาการช้ำหลังการผ่าตัด ด้วยการให้คะแนน 0 ถึง 4 แบบวิธีของ Hoffiman et al. ที่หลังการผ่าตัด วันที่ 1, 3, 7 ตามลำดับ เมื่อสิ้นสุดการวิจัยเหลืออาสาสมัครทั้งสิ้น 24 คน

#### 5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษานี้ พบว่าลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร คือ อายุ และระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดไม่มีความแตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าการสุ่มอาสาสมัครด้วยวิธีแบบ Block randomization และการปกปิดผลการแบ่งกลุ่ม(Allocation Concealment) ทำได้ดี แต่การศึกษานี้ทำในคลินิกแห่งเดียวซึ่งกลุ่มเป้าหมายอาจจะมีลักษณะที่เฉพาะสำหรับคลินิكدังกล่าว จึงไม่สามารถนำไปอ้างอิงกับกลุ่มประชากรทั้งหมดได้

เมื่อพิจารณาผลหลังการทดลอง พบว่า Bromelain และ Reparil-Dragees ทั้งคู่สามารถลดอาการบวม (edema) และอาการช้ำ (ecchymosis) บริเวณรอบดวงตา (periorbital) หลังการศัลยกรรมเสริมจมูกได้ โดยเมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 1 หลังการผ่าตัด แต่เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Bromelain และ Reparil-Dragees ในการลดอาการบวมและอาการช้ำหลังการศัลยกรรมเสริมจมูก กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษานี้ได้ประเมินผลอาการบวมและอาการช้ำโดยคำนึงถึง Clinical manifestation ของอาการบวมที่เกิดและหายเร็ว ส่วนอาการช้ำนั้นจะใช้เวลาเกิดช้ำและอยู่นานกว่าจะหาย ดังนั้นจึงประเมินอาการบวมในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด และประเมินอาการช้ำในวันที่ 7 หลังการผ่าตัด นอกจากนี้ทั้ง 2 กลุ่มยังไม่พบผลข้างเคียงหรืออาการที่ไม่พึงประสงค์จากการรับประทาน Bromelain และ Reparil-Dragees แต่อย่างใด

จากงานวิจัยนี้ Bromelain สามารถลดอาการบวมและอาการช้ำหลังการศัลยกรรมเสริมจมูกได้ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยในอดีต จากการศึกษาของ Seltzer ในปี 1962 ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการกินโบรมีเลน ในการลดอาการช้ำหลังการผ่าตัด<sup>53</sup> โดยศึกษาแบบ randomization study ในคนไข้ที่ทำการเสริมจมูก 53 คน แบ่งคนไข้เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้กินโบรมีเลน เป็นเวลา 3 วันก่อนผ่าตัดและกินต่อเนื่องจนกว่าอาการช้ำ

จะหายไป กลุ่มที่ 2 ได้กินยาหลอก 3 วันก่อนผ่าตัดและหลังผ่าตัดเปลี่ยนไปกินโบรมีเลนต่อเนื่องจนกว่าอาการจะหายไป กลุ่มที่ 3 ได้กินยาหลอก เป็นเวลา 3 วันก่อนผ่าตัดและกินต่อเนื่องจนกว่าอาการจะหายไป ทำการวัดผลโดยดูระยะเวลาที่อาการบวมและอาการช้ำหายไปจนหมดประเมินโดยผู้วิจัย ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 1 และ 2 อยู่ที่ 2 วัน ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 3 อยู่ที่ 7 วัน จึงสรุปว่าโบรมีเลนช่วยในการป้องกันและอาการช้ำเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดย Bromelain ออกฤทธิ์ที่กลไก Kallikrein-Kinin pathway<sup>11,13</sup> และ Arachidonic acid pathway<sup>11,14</sup> ลดระดับสาร Plasmakinin (bradykinin) และ Prostaglandin E2 ทำให้มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบและลดการปวด

ส่วนในเรื่องการลดอาการบวมนั้น มีการศึกษาของ V Kamenicek ในปี 2001 ที่ได้ศึกษาการเปรียบเทียบ Phlogenzyme ซึ่งประกอบด้วย รูติน 100 มก ทริปซิน 48 มก และโบรมีเลน 90 มก เทียบกับ Aescin ในการป้องกันและรักษาอาการบวมหลังการผ่าตัดกระดูกแท่งยาวที่แตกหัก (Fracture of long bones)<sup>35</sup> ในคนไข้ 60 คน มี 30 คนรับประทาน Phlogenzyme และอีก 30 คน รับประทาน Aescin โดยวัดขนาดแขนหรือขาข้างที่หักหลังการผ่าตัดวันที่ 1, 3, 5, 7, 10 และ 14 ดดยให้วันที่ 1 หลังการผ่าตัดเป็นขนาดเริ่มต้น 100% พบว่ากลุ่มที่รับประทาน Phlogenzyme สามารถลดอาการบวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดบวมได้เร็วกว่า Aescin ซึ่งเมื่อสิ้นสุดหลังผ่าตัดวันที่ 14 พบว่าในกลุ่มที่รับประทาน Phlogenzyme อาการบวมลดลงได้ถึง 17% โดยเฉลี่ย ในขณะที่กลุ่มรับประทาน Aescin การบวมลดลงเฉลี่ยเพียง 9% ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่พบว่าผลการลดอาการบวมหลังการศัลยกรรมเสริมจมูกไม่มีความแตกต่างกัน อาจเนื่องจากการศัลยกรรมเสริมจมูกจัดเป็นการผ่าตัดเล็ก (Minor surgery) การบวมช้ำไม่มากเท่าการศัลยกรรมกระดูกแขนขาที่หัก ประสิทธิภาพในการลดอาการบวมในระดับนี้จึงไม่มีความแตกต่างกัน หรือบางทีการลดอาการบวมด้วยเอ็นไซม์ชนิดเดียว คือ Bromelain อาจจะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าการใช้เอ็นไซม์หลายชนิด

เมื่อพิจารณาจากผลการลดอาการบวมและอาการช้ำหลังการศัลยกรรมจมูกจากการศึกษาที่พบว่าประสิทธิภาพของ Bromelain ไม่แตกต่างจาก Reparil-Dragees ซึ่งเป็นยารับประทานสำหรับการลดอาการบวมและอาการช้ำที่มีใช้ในประเทศไทยปัจจุบัน ซึ่งแพทย์และผู้ป่วยที่ทำศัลยกรรมจมูกสามารถเลือกรับประทานทดแทนกันได้ แม้ว่า Bromelain อาจจะมีราคาใกล้เคียงกับ Reparil-Dragees แต่มีงานวิจัยในอดีตพบว่า นอกจากความสามารถในการลดอาการบวมและอาการช้ำหลังการผ่าตัดแล้ว Bromelain ยังสามารถลดอาการปวด ลดอาการคัดจมูก และฆ่าเชื้อแบคทีเรียบางกลุ่มได้<sup>21,26-27</sup> จึงอาจจะช่วยทำให้อาการโดยรวมนอกเหนือจากอาการบวมและอาการช้ำหลังการผ่าตัดและผลลัพธ์ในการศัลยกรรมจมูกดีขึ้นด้วย

## 5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 การทดลองนี้ มุ่งเน้นเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดอาการบวมและอาการชาหลังการผ่าตัดเท่านั้น ไม่ได้ศึกษาผลด้านอื่นของ Bromelain ที่มีต่ออาสาสมัครที่ศัลยกรรมจมูก เช่น ประสิทธิภาพในการลดอาการปวด หรือประสิทธิภาพในการลดอาการบวมของเยื่อโพรงจมูกที่ส่งผลให้เกิดอาการคัดจมูก แม้ว่าจะมีการศึกษาผลด้านนี้ของ Bromelain มาก่อน แต่เป็นการศึกษาในด้านทันตกรรม และด้านการรักษาไซนัสอักเสบ หากมีการศึกษาผลการออกฤทธิ์เหล่านี้ในด้านการศัลยกรรมจมูกจะส่งผลให้สามารถนำ Bromelain มาใช้ได้หลากหลายด้านมากขึ้น

5.2.2 การทดลองทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดอาการบวมและอาการชาหลังการผ่าตัดระหว่าง Bromelain และ Reparil-Dragees แต่ไม่ได้ศึกษาว่า หากรับประทานทั้งคู่ด้วยกันจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการลดอาการบวมและอาการชาหลังการผ่าตัด ได้มากกว่าการรับประทานแค่อย่างใดอย่างหนึ่งหรือไม่

รายการอ้างอิง

### รายการอ้างอิง

1. Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, Tareq AM, Nainu F, Cicia D, et al. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Life* [Internet]. 2021;11:317. doi: 10.3390/life11040317.
2. Varilla C, Marcone M, Paiva L, Baptista J. Bromelain, a Group of Pineapple Proteolytic Complex Enzymes (*Ananas comosus*) and Their Possible Therapeutic and Clinical Effects. A Summary. *Foods* [Internet]. 2021;10:2249. doi: 10.3390/foods10102249.
3. Ho D, Jagdeo J, Waldorf HA. Is There a Role for Arnica and Bromelain in Prevention of Post-Procedure Ecchymosis or Edema? A Systematic Review of the Literature. *Dermatologic Surgery* [Internet]. 2016;42:445–463. doi: 10.1097/dss.0000000000000701.
4. Passali D, Passali GC, Bellussi LM, Sarafoleanu C, Loglisci M, Manea C, Iosif C, Passali FM. Bromelain's penetration into the blood and sinonasal mucosa in patients with chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* [Internet]. 2018;38:225–228. doi: 10.14639/0392-100x-1693.
5. Knackstedt R, Gatherwright J. Perioperative Homeopathic Arnica and Bromelain. *Annals of Plastic Surgery* [Internet]. 2019;84:e10–e15. doi: 10.1097/sap.0000000000002043.
6. Hikiş P, Bernasinska-Slomczewska J. Beneficial Properties of Bromelain. *Nutrients* [Internet]. 2021;13:4313. doi: 10.3390/nu13124313.
7. Nanda MS, Kaur M. Role of Oral Enzymes in Post Operative Septoplasty Cases. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* [Internet]. 2014;71:1663–1667. doi: 10.1007/s12070-014-0814-3.
8. Levin M, Ziai H, Roskies M. Modalities of Post-Rhinoplasty Edema and Ecchymosis Measurement: A Systematic Review. *Plastic Surgery* [Internet]. 2021;30:164–174. doi: 10.1177/22925503211003836.
9. Ong AA, Farhood Z, Kyle AR, Patel KG. Interventions to Decrease Postoperative Edema and Ecchymosis after Rhinoplasty: A Systematic Review of the Literature. *Plastic and Reconstructive Surgery/PSEF CD Journals* [Internet]. 2016;137:1448–1462. doi: 10.1097/prs.0000000000002101.
10. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Research* [Internet]. 2001;44:183–193. doi: 10.1006/phrs.2001.0847.

รายการอ้างอิง (ต่อ)

11. Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care - A review. *J Pak Med Assoc.* 2017 Jan;67(1):121-125.
12. Seifert J. Resorption von Makromolekülen aus dem Magen-Darm-Trakt. Springer eBooks [Internet]. 1983. p. 394–418. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-68415-9\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-68415-9_17).
13. Felton GE. Fibrinolytic and antithrombotic action of bromelain may eliminate thrombosis in heart patients. *Med Hypotheses.* 1980; 6: 1123-3
14. Gaspani L, Limiroli E, Ferrario P, Bianchi M. In vivo and in vitro effects of bromelain on PGE(2) and SP concentrations in the inflammatory exudate in rats. *Pharmacology.* 2002 May;65(2):83-6. doi: 10.1159/000056191.
15. Banks JM, Herman CT, Bailey RC. Bromelain decreases neutrophil interactions with P-selectin, but not E-selectin, in vitro by proteolytic cleavage of P-selectin glycoprotein ligand-1. *PLoS One.* 2013 Nov 11;8(11):e78988. doi: 10.1371/journal.pone.0078988.
16. Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. Bromelain treatment alters leukocyte expression of cell surface molecules involved in cellular adhesion and activation. *Clin Immunol.* 2002; 104:183-90.
17. European Medicines Agency-EMA/113587/2014. [Internet] 2014 [cited 2015 December 14]. Available from: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500166523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500166523.pdf)
18. Brien S, Lewith G, Walker AF, Middleton R, Prescott P, Bundy R. Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study. *QJM.* 2006; 99:841-50.
19. Gutfreund AE, Taussig SJ, Morris AK. Effect of oral bromelain on blood pressure and heart rate of hypertensive patients. *Hawaii Med J.* 1978; 37:143-6.
20. Walker A.F., Bundy R., Hicks S.M., Middleton R.W. Bromelain reduces mild acute knee pain and improves well-being in a dose-dependent fashion in an open study of otherwise healthy adults. *Phytomedicine.* 2002;9:681–686. doi: 10.1078/094471102321621269

รายการอ้างอิง (ต่อ)

21. Kameníček V, Holán P, Franěk P. Systémová enzymoterapie v léčbě a profylaxi poúrazových a pooperacních otoků [Systemic enzyme therapy in the treatment and prevention of post-traumatic and postoperative swelling]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2001;68(1):45-9. Czech.
22. Golezar S. Ananas comosus Effect on Perineal Pain and Wound Healing After Episiotomy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Mar 1;18(3):e21019. doi: 10.5812/ircmj.21019.
23. Cordts T, Horter J, Vogelpohl J, Kremer T, Kneser U, Hernekamp JF. Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities - early single center experiences. *BMC Dermatol.* 2016 Jun 24;16(1):8. doi: 10.1186/s12895-016-0045-2.
24. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns.* 2014; 40:466-74.
25. Ghensi, P.; Cucchi, A.; Bonaccorso, A.; Ferroni, L.; Gardin, C.; Mortellaro, C.; Zavan, B. In Vitro Effect of Bromelain on the Regenerative Properties of Mesenchymal Stem Cells. *J. Craniofacial Surg.* 2019, 30, 1064–1067.
26. Widharman, A.S., Lilianny, D.; Erfan, E., Sudiono, J., Djamil, M.S., Sadono, J. Enzymatic Activity of Bromelain Isolated Pineapple (*Ananas comosus*) hump and its antibacterial effect on *Enterococcus faecalis*. *Sci. Dent. J.* 2018, 2, 39–52.
27. Ahamed, T.S., Priya, V.V., Gayathri, R., Geetha, R.V. Evaluation of Anti-Microbial Activity of Pineapple Extract against Selected Oral Pathogen. *J. Pharm. Sci. Res.* 2016, 8, 491–492.
28. Loon, Y.K., Satari, M.H., Dewi, W. Antibacterial effect of pineapple (*Ananas comosus*) extract towards *Staphylococcus aureus*. *Padjadjaran J. Dent.* 2018, 30, 16099.
29. Guillaume M, Padioleau V. Venotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneim-Forsch* 1994; 44: 25–35.
30. Oschmann R, Biber A, Lang F et al. Pharmacokinetic of beta- escin after administration of various *Aesculus* extract containing formulations. *Pharmazie* 1996; 51: 577–81

### 31. รายการอ้างอิง (ต่อ)

32. Seltzer AP. Minimizing post-operative edema and ecchymosis by the use of an oral enzyme preparation (bromelain). A controlled study of 53 rhinoplasty cases. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1962;41: 813–7.
33. Heinicke RM, van der Wal L, Yokoyama M. Effect of bromelain (Ananase) on human platelet aggregation. *Experientia*. 1972 Jul 15;28(7):844-5. doi: 10.1007/BF01923166.
34. rrasti ME, Prospitti A, Viana CA, Gonzalez MM, Ramos MV, Rotelli AE, Caffini NO. Effects on fibrinogen, fibrin, and blood coagulation of proteolytic extracts from fruits of *Pseudananas macrodontes*, *Bromelia balansae*, and *B. hieronymi* (Bromeliaceae) in comparison with bromelain. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Jun;27(4):441-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000531.
35. Eckert K, Grabowska E, Stange R, Schneider U, Eschmann K, Maurer HR. Effects of oral bromelain administration on the impaired immunocytotoxicity of mononuclear cells from mammary tumor patients. *Oncol Rep*. 1999 Nov-Dec;6(6):1191-9. doi: 10.3892/or.6.6.1191.
36. Kameníček V, Holán P, Franěk P. Systémová enzymoterapie v léčbě a profylaxi poúrazových a pooperacních otoků [Systemic enzyme therapy in the treatment and prevention of post-traumatic and postoperative swelling]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2001;68(1):45-9. Czech.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก  
แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย



## ภาคผนวก ข

เอกสารยาและอาหารเสริมที่ใช้ในโครงการวิจัย

 <b>ตรวจสอบผลิตภัณฑ์</b> <small>สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข</small>	
<b>แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [Details of Medicinal Product]</b>	
เลขทะเบียนตำรับยา [Marketing Authorization Number] :	1C 140/53
วันที่อนุมัติ [Approval Date] :	20 สิงหาคม 2553
วันที่หมดอายุ [Validity Date] :	12 ตุลาคม 2571
ชื่อทางการค้าไทย [Tradename in Thai] :	เรพาริล
ชื่อทางการค้าอังกฤษ [Tradename in English] :	REPARIL-DRAGEES
หมวดยา [Basic Dose Form] :	ยาเม็ด
รูปแบบยา [Pharmaceutical Dose Form in Thai] :	-
รูปแบบยา [Pharmaceutical Dose Form in English] :	ENTERIC SUGAR COATED TABLET
ประเภทของยา [Category by point of use] :	ยาใช้ภายใน
ประเภทของขนาดอนุสาคัญกฎหมาย [Category by legislation class] :	ยาอันตราย
กลุ่มคำรับยา [ATC like Classification] :	คำศัพท์ : 1 รหัส : M01A1 กลุ่มคำรับยา : ANTIRHEUMATICS NON-S PLN รายละเอียด : M01A1
ข้อบ่งใช้ [Indication] :	รักษาอาการปวดเฉพาะที่ อันเกิดจากการบาดเจ็บ รักษาอาการเส้นเลือดอุดตัน, และ ichtiosis ตราหวา
ส่วนประกอบยาสำคัญต่อหน่วย [Formular : Shown only Active Ingredients] :	ส่วนประกอบของยาในคำรับยา (ปริมาณ/หน่วย) สูตรคำศัพท์ 1/11 1 หน่วย คือ 1 ENTERIC COATED TABLET 1. WATER-SOLUBLE AESCIN ปริมาณ/หน่วย 20.00000000 milligram
ข้อมูลสัตว์ [Information for Veterinary use only] :	ประเภทสัตว์ : - ชนิดสัตว์ : - การใช้ : - ส่วนบริโภค : - ระบอบการเลี้ยงดู : - ขนาดและวิธีการใช้ :
ข้อห้ามใช้ [Contraindications] :	
เลขที่ใบอนุญาต [License Number] :	นย1 ท 49/2550
ชื่อผู้รับอนุญาต [Name of Licensee] :	บริษัท เมต้า ฟาร์ม (ประเทศไทย) จำกัด
ชื่อสถานที่ [Name of Establishment] :	บริษัท เมต้า ฟาร์ม (ประเทศไทย) จำกัด
ที่ตั้ง [Address] :	บ้านเลขที่ 88 อาคารเดอะปาร์ค ชั้น 11 ถนน รัชดาภิเษก แขวง คลองเตย เขตคลองเตย จังหวัด กรุงเทพมหานคร 10110 โทร.0 2339 0630
เลขอ้างอิงสำหรับ License per Invoice [Newcodes for LPI] :	UDR1C1022530014011C
รายละเอียดผู้ผลิต [Detail of Manufacturer(s)] :	คำศัพท์ : 1 ชื่อผู้ผลิต MADAU GMBH ชื่อเมือง COLOGNE ชื่อประเทศ Federal Republic of Germany หน้าที่ -

ภาพที่ 4.6 แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา

แบบ สป.5/1 (อิเล็กทรอนิกส์)



ใบสำคัญการจดทะเบียนอาหาร

เลขสารบบอาหาร 11-1-01757-5-0484

ให้ไว้ ณ วันที่ 11 มกราคม 2566

ให้ไว้เพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์อาหารตามข้อมูลนี้ได้จดทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือจังหวัด  
ตามระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการดำเนินการเกี่ยวกับเลขสารบบอาหาร

การผลิตเพื่อจำหน่าย  การนำเข้าเพื่อจำหน่าย  การผลิตเพื่อส่งออก (ไม่จำหน่ายในประเทศ)

ชื่ออาหารภาษาไทย	เอสเอ็กซ์ โปร (ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร) (ตรา เมดโค้ด)
ชื่ออาหารภาษาอังกฤษ	SX PRO (Dietary Supplement Product) (MEDCODE BRAND)
ประเภทอาหาร	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
ชนิดอาหาร	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/รอยัลเยลลีและผลิตภัณฑ์รอยัลเยลลี
ประกาศกระทรวงสาธารณสุข	(ฉบับที่ 293) พ.ศ. 2548, (ฉบับที่ 294) พ.ศ. 2548, (ฉบับที่ 309) พ.ศ. 2550, (ฉบับที่ 405) พ.ศ. 2562 และ (ฉบับที่ 411) พ.ศ. 2562
กรรมวิธีการผลิตหลัก	บรรจุแคปซูล

รายละเอียดผลิตภัณฑ์ (Product Profile) ตามเอกสารแนบท้ายใบสำคัญนี้  
เมื่อได้รับเลขสารบบอาหารแล้ว ต้องมีเอกสารและหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ อย่างน้อย ได้แก่ สูตรส่วนประกอบ 100% รายละเอียดกรรมวิธี  
การผลิต ชนิดภาชนะบรรจุ และกรณีสูตรส่วนประกอบมีการเติมสารสำคัญต้องจัดเตรียม Raw Material Specification ณ สถานที่ผลิตหรือสถานที่นำเข้า  
สำหรับการตรวจสอบของพนักงานเจ้าหน้าที่

ให้ไว้แก่

ผู้รับอนุญาตผลิตชื่อ บริษัท โลว์ พลัส ฟาร์มาซูติคอล จำกัด เลขที่ใบอนุญาตผลิต/เลขสถานที่ผลิต 11-1-01757  
สถานที่ผลิตชื่อ บริษัท โลว์ พลัส ฟาร์มาซูติคอล จำกัด อยู่เลขที่ 89/5 ห้อง .....  
ชั้น อาคาร/ตึก ..... ตรอก/ซอย .....  
ถนน หนามแดง-บางพลี หมู่ที่ 9 ตำบล/แขวง บางแก้ว  
อำเภอ/เขต บางพลี จังหวัด สมุทรปราการ รหัสไปรษณีย์ 10540  
โทรศัพท์ ..... โทรศัพท์มือถือ ..... โทรสาร .....  
ไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์ (E-mail address) .....

ตรวจสอบลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์

ตรวจสอบข้อมูลใบสำคัญ



Signed by สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา - Food and Drug Administration,  
Thailand  
Date: 2023-01-11T11:48:57.973+07:00

พิมพ์จากเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ต้นฉบับ  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข  
หน้า 1 / 5



FD17332a

ภาพที่ 4.7 ใบสำคัญการจดทะเบียนอาหาร



### ภาคผนวก ค

เอกสารการอบรมGCP และหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์





คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สาขาแพทยศาสตร์  
ประกาศนียบัตรฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

### ณัฐวุฒิ กลับเรืองแสง

ได้ผ่านการอบรมหลักสูตร GCP online training (Computer-based)

**“แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH-GCP:E6(R2))”**

ประกาศนียบัตรฉบับนี้มีผลตั้งแต่วันที่ 24 เมษายน 2566 ถึงวันที่ 24 เมษายน 2568

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิวัฒน์ จันทวิมลเรือง)  
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน  
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สาขาแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ มุ่งทวีพงษา)  
รองคณบดีฝ่ายวิจัยและนวัตกรรม

ภาพที่ 4.9 ประกาศนียบัตรแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH – GCP : E6(R2))



ภาพที่ 4.10 วุฒิบัตรอบรมหลักสูตรหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

## ประวัติผู้เขียน

### ชื่อ-นามสกุล

ณัฐวุฒิ กลั่นเรืองแสง

### ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2545

แพทยศาสตรบัณฑิต

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พ.ศ. 2566

แพทยเวชศาสตร์ป้องกัน แขนงเวชศาสตร์วิถีชีวิต

### ประวัติการทำงาน

พ.ศ. 2545-2547

แพทย์โรงพยาบาลเชียงคำ จังหวัดพะเยา

พ.ศ. 2547-2552

แพทย์ประจำคลินิกดอกเตอร์ซีเคิร์ท จังหวัดจันทบุรี

พ.ศ. 2552-2558

แพทย์ประจํานิติพลคลินิก กรุงเทพฯ

พ.ศ. 2564-ปัจจุบัน

แพทย์ประจำกุ๊ตวิลส์คลินิก กรุงเทพฯ