

ศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทินต่อระดับอินดิแกน
ในปีสถานะใน 1 สัปดาห์

วรวัฒน์ โนห์ล้ำ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปีการศึกษา 2564

**A STUDY OF THE EFFECT OF NYSTATIN
ON URINARY INDICAN LEVEL IN 1 WEEK**

WORAWAT NOLAH



**A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Department of Anti-aging and Regenerative Medicine
College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University
Academic Year 2021**



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

**วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต**

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ศึกษาผลของการรับประทานยานิสาทาทินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะใน 1 สัปดาห์
เสนอโดย วรวัฒน์ โนนกล้า
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ


ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันติสิทธิ์)


..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ)


..... กรรมการ
(ดร.นายแพทย์ ภาวิต หน่อไชย)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว


..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)
วันที่ ...15... เดือน ...พฤษภาคม... พ.ศ. ...2565.....

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทีนต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะ ใน 1 สัปดาห์
ชื่อผู้เขียน	วรวัฒน์ โนนล้ำ
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ
สาขาวิชา	เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2564

บทคัดย่อ

ระบบนิเวศในลำไส้ของคนสุขภาพดีมีลักษณะอยู่ร่วมกันแบบสมดุลเกื้อกูลกัน (microbiota) ซึ่งประกอบด้วยจุลินทรีย์ชนิดก่อประโยชน์ให้ร่างกายและชนิดก่อโรค แต่หากมีการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดก่อโรคและภาวะเชื้อราอีสตีเดียมโตมากผิดปกติ (Bacterial and Yeast overgrowth) ทำให้เกิดภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ซึ่งเป็นสาเหตุนำไปสู่โรคหรือความเสื่อมตามระบบต่างๆของร่างกาย ภาวะเชื้อราอีสตีเดียม *Candida albicans* โตมากกว่าปกติ เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่นำไปสู่ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

วิจัยนี้เป็นวิจัยแบบทดลอง จุดประสงค์คือ ศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทีน (Nystatin) ต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะ (Urinary Indican Level) ซึ่งสะท้อนถึงระดับความรุนแรงของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ที่มีคะแนนผ่านเกณฑ์จากการตอบแบบสอบถามและมีผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะตั้งแต่ระดับ 2+ ขึ้นไปจำนวน 30 คน (n=30) ทดลองรับประทานยานิสทาทีนเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์แล้วตรวจระดับอินดิแคนซ้ำ จากการวิเคราะห์ด้วย Wilcoxon Signed Rank Test พบว่าหลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 มีระดับอินดิแคนลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.001, <0.05) และหลังทดลองสัปดาห์ที่ 2 ของกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็นบวกหลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 จำนวน 17 คน (n=17) มีระดับอินดิแคนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.001, <0.05) และมีแนวโน้มลดลงของระดับอินดิแคนในทิศทางเดียวกัน จากการวิเคราะห์ด้วย Multiple level analysis พบว่าทั้งผู้ที่มีผลอินดิแคนบวกสูง (High) และผู้ที่มีผลอินดิแคนต่ำ (Low) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการลดลงของระดับอินดิแคน (p value = 0.1864, >0.05) ยานิสทาทีนจึงสามารถลดระดับอินดิแคนในปัสสาวะได้และปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ซึ่งมีระยะเวลารักษาน้อย 1 สัปดาห์

อย่างไรก็ตามการตรวจอินดิเคนในปีสภาวะเป็นการประเมินทางอ้อมของภาวะเชื้อรา
ยีสต์เติบโตมากผิดปกติซึ่งสะท้อนไปถึงภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ผู้วิจัยแนะนำการ
ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อยืนยัน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยานิสทาทีนในปรับสมดุล
ของจุลินทรีย์ในลำไส้ต่อไปในอนาคต



Thesis paper Title	A Study of the Effect of Nystatin on Urinary Indican in 1 week
Author	Worawat Nolah
Thesis paper Advisor	Asst.Prof. Mart Maiprasert, M.D.
Department	Anti-aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2021

ABSTRACT

The intestinal ecosystem of a healthy person is characterized by a harmonious coexistence (microbiota) consisting of both beneficial and pathogenic microorganisms. But if there is an infection with pathogenic bacteria and yeast overgrowth causing an imbalance of microorganisms in the intestine (Dysbiosis), which leads to disease or deterioration in various body systems. Overgrowth of the yeast *Candida albicans* is a common cause of intestinal microbiota imbalance.

This research is to be considered experimental research with the purpose to determine the effect of oral nystatin on urinary indican levels, reflecting the severity of the intestinal microbial imbalance, for a period of 1 week. The inclusion criteria were 30 subjects with a passing score from the questionnaire and a urinary indican test score of 2+ (n=30) who took nystatin for 1 week, then recheck the Indican level. An analysis with Wilcoxon Signed Rank Test found that after week 1, decreased indican levels were statistically significant (p-value = 0.001, <0.05). Another checking was done after the second week of trial, 17 of the 17 subjects who remained positive for indicans after week 1 (n=17) had a statistically significant decrease in their levels of indicans (p-value = 0.001, < 0.05) and there is a downward trend of the Indican level in the same direction from Multiple level analysis. It was found that there was no statistically significant difference in the rate of decline in both the high indican High and low positive indicans (p value = 0.1864, >0.05). Nystatin was thus able to reduce urinary indicans and normalize the intestinal microflora for at least 1 week of treatment.

However, urinary indicans are an indirect assessment of yeast overgrowth that reflects an imbalance in the intestinal microflora. The investigator recommends additional laboratory tests to confirm this. To study the efficacy of nystatin in balancing the intestinal microflora in the future.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้อย่างสมบูรณ์ โดยได้รับความอนุเคราะห์จากหลายหน่วยงานและบุคคลหลายท่าน ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบทุกท่าน ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการทุกท่าน ขอขอบคุณแพทย์หญิงพรณพิมล วิจิตรมาลาที่ให้คำปรึกษาและช่วยเหลือตลอดเวลาที่ทำวิจัย ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่านจากบุคลากร โรงพยาบาลบางโพ กรุงเทพมหานคร ที่สละเวลาให้ความช่วยเหลือและความร่วมมือจนงานวิจัยสำเร็จไปด้วยดีรวมถึงผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำวิจัยทุกท่าน

คุณประโยชน์อันพึงได้จากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้เพื่อตอบแทนคุณบิดามารดาและครอบครัว รวมไปถึงคณาจารย์ผู้มีพระคุณและกัลยาณมิตรทุกท่าน

วรวัฒน์ โนห์ล้ำ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	๗
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	๖
กิตติกรรมประกาศ.....	๖
สารบัญ	๗
สารบัญตาราง	๘
สารบัญภาพ	๙
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.3 สมมติฐานของการวิจัย	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	3
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 ภาวะลำไส้เป็นพิษ (Bowel toxemia)	5
2.2 จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้.....	7
2.3 ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้.....	9
2.4 เชื้อรายีสต์ Candida albicans	17
2.5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้.....	20
2.6 การรักษายีสต์ในลำไส้.....	25
2.7 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	27
3. ระเบียบวิธี	29
3.1 ประชากรและตัวอย่าง	29
3.2 ขนาดประชากรตัวอย่าง.....	31
3.3 เครื่องมือที่ใช้การวิจัย	32
3.4 ขั้นตอนการวิจัย	32

สารบัญ

บทที่	หน้า
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	33
3.5 Flow Chart Diagram	34
4. ผลวิเคราะห์ข้อมูล.....	35
4.1 ข้อมูลแสดงการคัดเลือกจำนวนกลุ่มคนเข้าร่วมวิจัยที่สงสัยอาการของ ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) และผลตรวจอินดิแคน ในปีสภาวะก่อนทดลอง	35
4.2 ข้อมูลแสดงผลการตรวจอินดิแคนในปีสภาวะหลังรับประทานยาโนสทาทิน	38
4.3 ข้อมูลตัวแปรด้านพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของ จุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)	41
5. สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	47
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	47
5.2 อภิปรายผลการทดลอง	48
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	52
บรรณานุกรม	53
ภาคผนวก	62
ก. ข้อบ่งชี้การใช้ยาโนสทาทิน	63
ข. แบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis Questionaries)	65
ค. แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว และข้อมูลพฤติกรรมการบริโภคอาหารใน ชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)	72
ง. ผลการตรวจระดับอินดิแคนในปีสภาวะของผู้เข้าร่วมวิจัย	77
จ. ผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปีสภาวะ โดยวิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test.....	80
ฉ. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (Consent Form)	82
ช. หนังสือรับรองการวิจัยในมนุษย์	85
ประวัติผู้เขียน	88

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 ผลการสำรวจการตอบสนองแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ ในลำไส้ (Dysbiosis) และผลตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะก่อนทดลอง.....	36
4.2 แสดงข้อมูลลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics) ของผู้เข้าร่วมทดลอง จำนวน 30 คน	37
4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอินดิแคนในปัสสาวะต่อตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับ ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis).....	42



สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
2.1 จุลินทรีย์ในบริเวณส่วนต่างๆ ของทางเดินอาหาร	7
2.2 กระบวนการเกิดสารอินทรีย์ออกซาลิซัลเฟตหรืออินดิแคน (indoxyl sulfate or indican)	23
3.1 Indican Color Chart.....	30
4.1 แสดงรูปแบบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับอินดิแคนในปีสภาวะก่อนและ หลังรับประทานยานิสทาทินเป็นเวลา 1 สัปดาห์	39
4.2 แสดงรูปแบบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับอินดิแคนในปีสภาวะก่อนและ หลังรับประทานยานิสทาทินเป็นเวลา 2 สัปดาห์ของกลุ่มคนที่ยังมีผล อินดิแคนเป็นบวก (Positive) (n=17)	40
4.3 แสดงการเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิแคนในปีสภาวะระหว่าง กลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ของกลุ่มคนที่ยังมีผล อินดิแคนเป็นบวก (Positive) (n=17)	41

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) คือการเปลี่ยนแปลงชนิด จำนวน และความหลากหลายของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ ก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษในลำไส้ (Bowel toxemia) จนสารพิษเข้าสู่กระแสเลือดนำไปสู่การอักเสบตามระบบต่างๆของร่างกาย ทำให้เกิดอาการเจ็บป่วย โรคเรื้อรังหรือโรคเสื่อมต่างๆ ในที่สุด อาการในภาวะไม่สมดุลในลำไส้ที่พบบ่อยคือ ภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) พบอุบัติการณ์ที่ร้อยละ 4.6-6.8 ของประชากรไทย โดยพบในกลุ่มคนที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปซึ่งพบมากในช่วงอายุ 30-50 ปี มีจำนวนเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 2.4 เท่า นอกจากนี้ยังมีอาการแสดงที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น ลิว ผื่นคัน ภูมิแพ้ ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย เป็นต้น อาการและอาการแสดงของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้จึงมีลักษณะที่ไม่เฉพาะเจาะจง อาจทำให้คนส่วนใหญ่ในประเทศไทยยังไม่มีความตระหนักถึงความผิดปกตินี้มากนัก จึงทำให้การดูแลรักษาความเจ็บป่วย โรคเรื้อรังหรือโรคความเสื่อมต่างๆยังไม่ดีขึ้น

การเติบโตมากผิดปกติของเชื้อรา ยีสต์ (Yeast overgrowth) โดยเฉพาะกลุ่มสายพันธุ์ *Candida albicans* เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ เนื่องจากเชื้อรา ยีสต์สายพันธุ์นี้เริ่มพบในลำไส้ตั้งแต่ในช่วงวัยทารกอายุเดือนแรกเกิดจนกลายมาเป็นจุลินทรีย์ประจำถิ่นซึ่งพบมากที่สุดถึงร้อยละ 70 ของเชื้อรา ยีสต์ในลำไส้ และสามารถพบได้ในบริเวณพื้นที่ผิวอวัยวะตามส่วนต่างๆของร่างกาย” เนื่องจากมีความสามารถในการเจริญเติบโตและลุกลามไปยังเนื้อเยื่อต่างๆได้สูง ในคนปกติสุขภาพแข็งแรงเชื้อรา ยีสต์ *Candida albicans* จะไม่ทำให้เกิดโรคได้ เพราะจุลินทรีย์ประจำถิ่นชนิดอื่นที่ดีในลำไส้สามารถกดการเติบโตของเชื้อรา ยีสต์ไว้แต่ในคนที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือมีภาวะไม่สมดุลในลำไส้พบว่ามี การเติบโตมากผิดปกติของเชื้อรา ยีสต์เนื่องจากจุลินทรีย์ประจำถิ่นตัวอื่นที่ดีในลำไส้มีน้อยลง ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงออกมาจนเกิดอาการเจ็บป่วยขึ้น

การตรวจวินิจฉัยภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้จำเป็นต้องใช้ประสบการณ์และความตระหนักของแพทย์เมื่อพบอาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วย ในปัจจุบันมีการใช้แบบสอบถามในการตรวจสอบอาการแสดงทำให้สามารถช่วยประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์

ในลำไส้ได้ นำไปสู่การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆเพื่อยืนยันการวินิจฉัยหรือตรวจติดตามอาการได้ ซึ่งมีความหลากหลายในการประเมินชนิด ลักษณะและความรุนแรงของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ ได้แก่ การตรวจอุจจาระเพื่อหาเชื้อและตรวจวิเคราะห์เชิงลึก การตรวจวัดระดับไฮโดรเจนจากลมหายใจ การตรวจหาแอนติบอดีของเชื้อราอีस्टสายพันธุ์ Candida การตรวจวัดกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการบางตัวอาจมีราคาสูงหรือมีข้อจำกัดในด้านเทคนิคการตรวจหรือการจัดเตรียมผู้ป่วยก่อนตรวจ จึงต้องมีการเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม การตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะ (Urinary Indican Test) เป็นการตรวจหาภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่สามารถบอกถึงภาวะแบคทีเรียเติบโตมากเกินไปหรือความผิดปกติที่ทำให้เกิดการย่อยโปรตีนไม่สมบูรณ์ ซึ่งเป็นชุดการตรวจอุปกรณ์สำเร็จรูปที่สะดวก ง่ายและรวดเร็ว มีการศึกษานับพันว่าระดับอินดิแคนที่เพิ่มขึ้นในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันระยะแรก¹³ จึงเป็นที่นิยมในการส่งตรวจวินิจฉัยหรือตรวจติดตามอาการ

ปัจจัยของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ส่วนใหญ่เกิดจากพฤติกรรมการใช้ชีวิตแบบชาวตะวันตก ซึ่งมีการใช้ชีวิตด้วยความเร่งรีบ ความเครียด การรับประทานอาหารที่ขาดโภชนาการที่ครบถ้วนซึ่งเน้นแต่ปริมาณแป้งและโปรตีนจากเนื้อสัตว์ที่มากเกินไป การขาดอาหารประเภทผักผลไม้และกากใย นอกจากนี้การรับประทานยาปฏิชีวนะเป็นเวลานานมีผลทำให้จุลินทรีย์ประจำถิ่นมีจำนวนน้อยลง ในขณะที่จุลินทรีย์ที่ก่อโรคมียังมีจำนวนเพิ่มขึ้น ปัจจัยเหล่านี้หากได้รับการแก้ไขปรับเปลี่ยน และหลีกเลี่ยง ทำให้สามารถปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และลดเกิดโรคหรือความเจ็บป่วยได้

ในปัจจุบันมีการรักษายีสต์ในลำไส้ด้วยการรับประทานยาต้านเชื้อราอีस्टเพื่อปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ยานิสทาติน (Nystatin) เป็นยาต้านเชื้อราที่นิยมใช้รักษาการติดเชื้อราอีस्ट Candida albicans ในระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากมีราคาถูกและมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาฟูโคนาโซล (Fluconazole) มีการศึกษาการรับประทานยานิสทาตินในกลุ่มผู้ที่สงสัยภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้พบว่า มีระดับอินดิแคนในปัสสาวะเป็นลบถึงร้อยละ 96.67 ภายหลังจากรับประทานยาอยู่ที่ 2 สัปดาห์ และเคยมีการรักษาการติดเชื้อราอีस्टสายพันธุ์ Candida ซึ่งใช้ระยะเวลาสั้นที่สุดอยู่ที่ 4-7 วัน⁴⁸ ผู้วิจัยจึงต้องการทดสอบผลของการรับประทานยานิสทาตินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ในการรักษายีสต์ในลำไส้ของกลุ่มคนที่สงสัยว่ามีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ซึ่งอาจนำไปสู่แนวทางการรักษาด้วยยานิสทาตินที่ใช้เวลาสั้นลงและประหยัดค่าใช้จ่ายมากขึ้นในอนาคตได้

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทีนเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มคนที่สงสัยว่ามีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

การรับประทานยานิสทาทีนเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่ลดลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มคนที่สงสัยภาวะว่ามีไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบผลของการรับประทานยานิสทาทีนต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มคนที่สงสัยว่ามีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ภายหลังรับประทานยานิสทาทีน 1 สัปดาห์
2. สามารถใช้เป็นแนวทางในการรักษาเชื้อราอีสดีในลำไส้เพื่อปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ใช้เวลาในการรักษาล้นลงและสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากขึ้น
3. เป็นข้อมูลเชิงประจักษ์ในการป้องกัน และการดูแลสุขภาพภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของชนิด จำนวน ความหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้จนเกิดความผิดปกติของร่างกาย

ตัวบ่งชี้ในปัสสาวะ (Urinary marker) หมายถึง การส่งตรวจตัวบ่งชี้ในปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการ

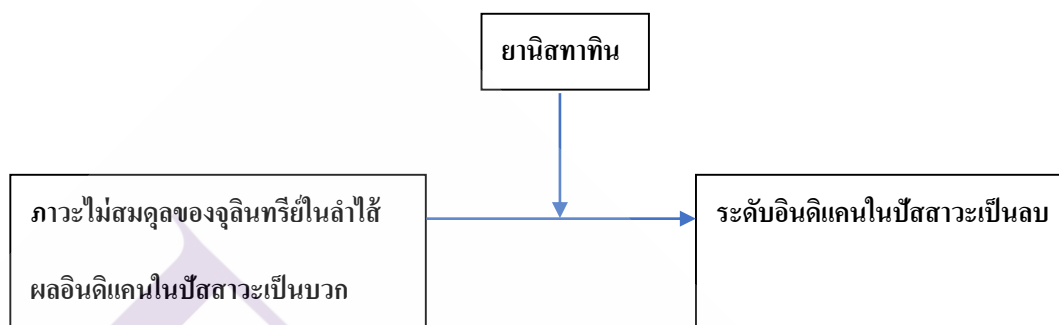
ยานิสทาทีน (Nystatin) หมายถึง ยาต้านเชื้อราที่มีกลไกยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราอีสดี ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อราอีสดีในส่วนต่างๆของร่างกาย

อินดิแคนในปัสสาวะ (Urinary indican) หมายถึง สารอินด็อกซิลซัลเฟต (indoxyl sulfate) ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจากปฏิกิริยาการย่อยสลายของกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) โดยเอนไซม์ของแบคทีเรียในลำไส้เปลี่ยนสารไปเป็นสารอินโดล (indole) จากนั้นเข้าสู่การเปลี่ยนคุณสมบัติละลายน้ำของสารผ่านทางตับและไตจนขับออกทางปัสสาวะ

การทดสอบระดับอินดิแคนในปัสสาวะ (Urinary indican testing) หมายถึง การตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะโดยใช้ชุดอุปกรณ์นำยาดตรวจที่มีมาตรฐาน ผลการตรวจเกิดจากปฏิกิริยา

ยาของอินดิแคนกับน้ำยาตรวจเกิดเป็นสี โดยแบ่งผลการตรวจตามระดับความเข้มข้นของสี แสดงผลเป็นระดับ 0 1 2 3 และ 4 ซึ่งเป็นมาตรวัดจัดอันดับ (ordinal scale)

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ภาวะลำไส้เป็นพิษ (Bowel toxemia)

การเปลี่ยนแปลงชนิด จำนวน และกิจกรรมของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้อย่างผิดปกติส่งผลให้เกิดการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ประจำถิ่น นำไปสู่การเติบโตของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคมากกว่าชนิดที่ดี ถูกตั้งเป็นสมมุติฐานว่าเป็นสาเหตุการเกิดโรคเรื้อรังและความเสื่อมต่าง ๆ เช่น โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) ภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) โรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดยึดติด (Ankylosing spondylitis) เป็นต้น สารพิษที่จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคสร้างขึ้นมาก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษในลำไส้และกระจายไปสู่ระบบส่วนต่าง ๆ ของร่างกายทำให้เกิดโรคและอาการเจ็บป่วยต่างๆตามมา พฤติกรรมการใช้ชีวิตแบบชาวตะวันตกสมัยใหม่ ซึ่งมีลักษณะการใช้ชีวิตที่มีความเร่งรีบ ความเครียด การรับประทานแป้ง น้ำตาล หรือเนื้อสัตว์มากเกินไปทำให้ได้รับอาหารที่มีโภชนาการไม่ครบถ้วน การรับประทานยาปฏิชีวนะ เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษในลำไส้ ส่งผลเสียต่อระบบสมดุลจุลินทรีย์ในลำไส้และระบบต่างๆในร่างกาย หากสาเหตุดังกล่าวเหล่านี้ถูกกำจัดไปและมีการรักษาควบคุมจำนวนและชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ให้อยู่ในภาวะสมดุล จะสามารถลดการเกิดโรคหรือความเจ็บป่วยได้⁸⁸

ระบบทางเดินอาหารเป็นหนึ่งในระบบอวัยวะในร่างกาย ที่มีพื้นที่ขนาดใหญ่ที่สุดซึ่งเชื่อมต่อระหว่างสิ่งแวดล้อมภายนอกกับภายในของร่างกายมนุษย์ และมีความยาวถึง 9 เมตรโดยวัดความยาวตั้งแต่ปากไปจนถึงทวารหนัก ประกอบด้วยพื้นที่ผิวขนาดใหญ่เป็นลำดับสองของร่างกายอยู่ที่ 250-400 ตารางเมตร ในชีวิตมนุษย์ทั้งชีวิตพบว่าอาหารที่รับประทานเข้าไปผ่านระบบทางเดินอาหารมีปริมาณถึง 60 ตัน⁹ อาหารจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการสุขภาพของมนุษย์ เนื่องจากอาหารที่รับประทานเข้าไปนั้นมีสารประกอบต่างๆ ได้แก่ สารอาหาร จุลินทรีย์ สารที่แบคทีเรียสร้างขึ้น (Bacterial product) เป็นต้น สารประกอบเหล่านี้อาจเป็นสารแปลกปลอมเมื่อเข้าภายในทางเดินอาหาร (dietary antigen) ทำให้มีการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันจากร่างกายอย่างผิดปกติขึ้นมาได้ ในภาวะปกติระบบทางเดินอาหารมีกลไกป้องกันไม่ให้สารอาหารหลัก (macronutrient) และจุลินทรีย์ (microbes) เข้าไปสู่กระแสเลือดหลักในร่างกายโดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ (mucosa) นอกจากนี้เซลล์เยื่อบุลำไส้ยังมีหน้าที่เลือกดูดซึมสารอาหารเฉพาะที่จำเป็นเข้าสู่ร่างกายอีกด้วย⁴

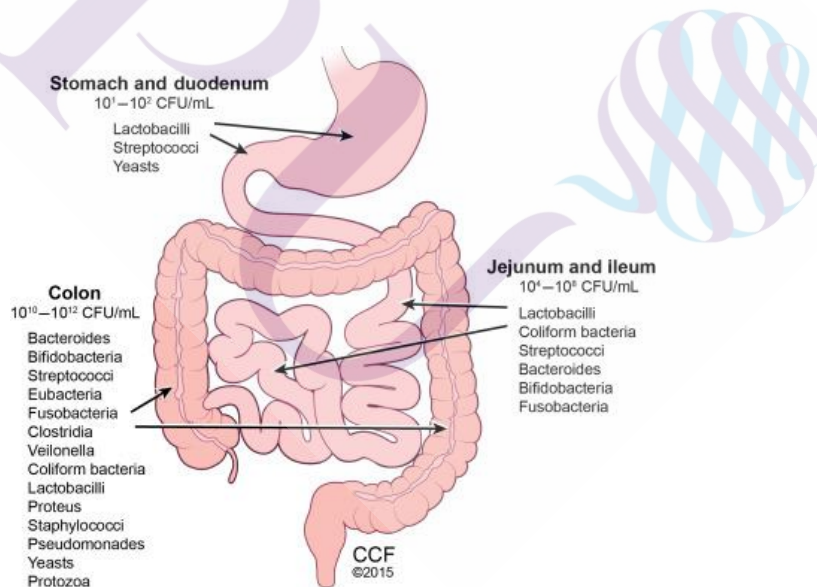
เซลล์เยื่อบุลำไส้มีบทบาทสำคัญในภาวะปกติหรือภาวะเป็นพิษในลำไส้ เพราะตัวเซลล์มีโอกาสไปสัมผัสกับสารต่าง ๆ ซึ่งมาจากอาหารหรือสิ่งแปลกปลอมที่รับเข้ามาจากภายนอกร่างกาย หรือสารที่แบคทีเรียสร้างขึ้น ได้แก่ เอ็นโดท็อกซิน (endotoxin) ไฮโดรเจนซัลไฟด์ (hydrogen sulphide) ฟีนอล (phenol) แอมโมเนีย (ammonia) และ อินโดล (indole) เป็นต้น หากได้รับสารที่เหล่านี้ในปริมาณมากเกินไปจะส่งผลเสียต่อเซลล์เยื่อบุลำไส้และสุขภาพของคนเนื่องจากมีฤทธิ์เป็นสารที่ได้จากการเผาผลาญที่เป็นพิษ (toxic metabolite)⁶⁸ ชนิดและปริมาณสารที่ได้จากการเผาผลาญที่เป็นพิษเกิดจากปฏิกิริยาการหมักหมมในลำไส้ ซึ่งขึ้นกับชนิดและปริมาณของจุลินทรีย์ในลำไส้ กับสารตั้งต้นในการหมัก พบว่าอาหารประเภทโปรตีนสูงและสารซัลเฟต (sulfate) ในสารผสมอาหารเข้าไป จะถูกจุลินทรีย์ในลำไส้ทำปฏิกิริยาการหมักเปลี่ยนสารอาหารเหล่านี้กลายเป็นสารที่ได้จากการเผาผลาญที่เป็นพิษในปริมาณมาก ทำให้เยื่อบุลำไส้ถูกทำลายและเสื่อมสภาพ จนสารมีพิษเหล่านี้ถูกดูดซึมผ่านเข้าทางเยื่อบุลำไส้นำไปสู่ภาวะเป็นพิษในลำไส้ (Bowel toxemia) และเข้าไปยังกระแสเลือดได้จนเกิดการอักเสบในระบบต่างๆของร่างกายนำไปสู่โรคเรื้อรังหรือโรคเสื่อมต่างๆ

ในภาวะลำไส้เป็นพิษนั้น มีการตั้งทฤษฎีแนวคิดดั้งเดิมมานานราว 400 ปีก่อนคริสตกาลซึ่งถูกคิดโดย Hippocrates กล่าวไว้ว่า การเกิดโรคหรือความเจ็บป่วยหรือความตายล้วนเกิดจากในลำไส้ และการย่อยสลายอาหารที่ไม่ดีเป็นต้นเหตุของสิ่งเลวร้ายนั้นคือการเกิดโรคต่าง ๆ⁶⁹ ต่อมามีการพัฒนาทฤษฎีแนวคิดในช่วงปลายศตวรรษที่ 19 โดย Louis Kuhne ผู้เชี่ยวชาญด้านธรรมชาติกล่าวไว้ว่า สาเหตุการเกิดภาวะเป็นพิษในลำไส้เกิดจากการรับประทานอาหารที่มีปริมาณมากจนเกินไปหรือรับประทานอาหารที่ผิดชนิดซึ่งเป็นพิษต่อร่างกาย ทำให้เกิดปฏิกิริยาการหมักของสารพิษจากอาหารที่ได้รับเหล่านั้น มีผลทำให้แบคทีเรียในลำไส้เติบโตมากเกินไปจนเกิดโรคหรือความเจ็บป่วยในที่สุด นอกจากนี้ยังมีแนวคิดว่าคนที่รับประทานอาหารประเภทมังสวิรัตหรืออาหารสดที่ไม่ผ่านแปรรูปเป็นประจำสามารถป้องกันการสร้างสารพิษในลำไส้ได้ และยังสามารถป้องกันการเกิดโรคต่างๆได้⁶⁸ ต่อมาในช่วงต้นศตวรรษที่ 20 นักวิทยาศาสตร์ชื่อ Elie Metchnikoff ได้เสนอแนวความคิดว่าการรับประทานผลิตภัณฑ์ที่ได้จากนมหมักมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ประจำถิ่น (microflora) ในระบบทางเดินอาหารได้ดีขึ้นและช่วยฟื้นฟูสภาพองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ เนื่องจากค้นพบว่า แบคทีเรียกลุ่มที่สร้างกรดแลคติกได้ (Lactic acid producing bacteria)^{2,68} ซึ่งพบในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากนมหมักมีคุณสมบัติไปยับยั้งการเติบโตของกลุ่มแบคทีเรียที่ไปทำปฏิกิริยาการเน่าเปื่อยของสารโปรตีน (putrefactive bacteria)^{2,68} ได้ ทำให้ปรับสมดุลของจุลินทรีย์ประจำถิ่นได้ดีขึ้น⁶⁸ จะเห็นได้ว่าแนวคิด และทฤษฎีของนักวิทยาศาสตร์ที่ผ่านมาในแต่ละท่าน มีแนวความคิดที่ตรงกันว่า สาเหตุเกิดโรคหรือความเจ็บป่วยมาจากภาวะเป็นพิษในลำไส้ เกิดการรับประทานอาหารที่ผิดประเภทหรือผิดชนิด ทำให้เซลล์เยื่อบุลำไส้เสียหายและ

ไม่สามารถแยกหรือดูดซึมสารอาหารได้ ส่งผลให้แบคทีเรียในลำไส้ทำปฏิกิริยาการหมักจนได้สารที่ได้จากการเผาผลาญที่เป็นพิษสะสมจนมีปริมาณมากขึ้น

2.2 จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้

ในสภาวะปกติ เมื่ออาหารที่รับประทานเข้าไปสู่ระบบทางเดินอาหาร อาหารจะถูกย่อยอยู่ในรูปมวลเหลว (Chyme) จากการเคี้ยวในช่องปาก แล้วเข้าสู่กระเพาะอาหารไล่ไปสู่ลำไส้เล็กจนถึงลำไส้ใหญ่ สารอาหารจะสัมผัสกับจุลินทรีย์ประจำถิ่น (microflora) ในบริเวณตอนบนของลำไส้เล็กส่วนกลาง (upper jejunum) เป็นต้นไป ความหนาแน่นของชนิดและมวลของจุลินทรีย์เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตามความยาวและความลึกที่ไต่ลงไปของทางเดินอาหารอยู่ที่ 10^4 เซลล์ต่อมิลลิลิตร ในบริเวณส่วนบนของลำไส้ส่วนกลางจนถึง 10^{12} เซลล์ต่อมิลลิลิตร²⁷ ในบริเวณส่วนของลำไส้ใหญ่ ดังรูปที่ 2.1 ทั้งนี้ชนิดและจำนวนของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในแต่ละบริเวณขึ้นอยู่กับความเป็นกรดมากน้อยในกระเพาะอาหาร ชนิดและปริมาณของเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยมวลเหลวของอาหาร (Chyme) ล้วนเป็นปัจจัยหลักในการคัดเลือกสายพันธุ์และอัตราการเติบโตของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ของคนสุขภาพดีปกติมีมวลที่มากถึง 3 ปอนด์ซึ่งเทียบได้เสมือนอวัยวะหนึ่งในร่างกายซึ่งรองมาจากมวลกล้ามเนื้อในร่างกาย



ภาพที่ 2.1 จุลินทรีย์ในบริเวณส่วนต่างๆ ของทางเดินอาหาร

ที่มา : <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/gut-microbiome>

มวลจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้มีประโยชน์ต่อสุขภาพของคนหลายอย่าง โดยมีกลไกกระตุ้นการรักษาสภาพของเซลล์ตุ่มที่ยื่นออกมาจากผิวทางเดินอาหารหรือวิลลัส (Villus) ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่ดูดซึมสารอาหารเข้าสู่ร่างกาย และยังรักษาสภาพของโครงสร้างทางเส้นเลือดและกล้ามเนื้อของวิลลัสอีกด้วย⁶³ ด้วยจุลินทรีย์ที่มีมวลมากทำให้สามารถตรวจพบในอุจจาระได้ในคนปกติ ประกอบไปด้วยส่วนน้ำเป็นสามในสี่และส่วนเนื้อหนึ่งในสี่ในอุจจาระ เนื้ออุจจาระประกอบด้วยแบคทีเรียร้อยละ 30 ไขมันร้อยละ 10-20 สารอนินทรีย์ร้อยละ 10 โปรตีนร้อยละ 2-3 กากอาหารที่ไม่ได้ถูกย่อยประมาณร้อยละ 30²² ส่วนของไขมันที่พบในอุจจาระเกิดจากการสร้างโดยแบคทีเรียในลำไส้เป็นส่วนใหญ่ แบคทีเรียในลำไส้มีประโยชน์ในการสังเคราะห์สารอาหารและวิตามินหลายตัว ได้แก่ กรดไขมันสายสั้น (Short-chain fatty acid) วิตามินเค ไบโอติน (Biotin) วิตามินบี 12 ไทอามิน (Thiamin) ไรโบเฟลบิน (Riboflavin) เป็นต้น²⁷ ปริมาณสารอาหารและวิตามินจากการสร้างของแบคทีเรียขึ้นอยู่กับปริมาณอาหารและกากใยที่รับประทานเข้าไปในแต่ละวัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีกลุ่มแบคทีเรียชนิดแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจน (gram-negative anaerobic bacteria) เป็นกลุ่มที่สังเคราะห์สารแอมโมเนียและฟีนอลจากอาหารประเภทโปรตีน สารแอมโมเนียและฟีนอลมีความเป็นพิษสูง หากร่างกายขับออกสารเหล่านี้ไม่ได้จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลำไส้ โดยทั่วไปในคนสุขภาพดีปกติจะมีการขับแอมโมเนียและฟีนอลโดยเซลล์ตับ (hepatocyte) กับเซลล์ในลำไส้ใหญ่ (Colonocyte) ผ่านกลไกการขับสารพิษของไซโตโครมพี450 (Cytochrome P450) โดยผ่านกระบวนการ reduction และ hydrolysis ทำให้ความเป็นพิษลดน้อยลง⁷¹

จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้มีระบบนิเวศที่ซับซ้อน มีจำนวนมากกว่า 400 สายพันธุ์²⁵ ซึ่งอาศัยอยู่ในบริเวณเซลล์เยื่อลำไส้ที่มีพื้นที่ผิวดูดซึมสารต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกายและสามารถเปลี่ยนสารผ่านทางปฏิกิริยาทางเคมีได้ซึ่งเรียกว่า กระบวนการเปลี่ยนรูปสาร โดยแบคทีเรีย (Bacterial transformation) โดยแบคทีเรียในลำไส้จะเปลี่ยนสารตั้งต้นที่ได้มาจากสารประกอบ (compound) ที่เข้าไปยังลำไส้ผ่านทางระบบท่อน้ำดีหรือจากสารประกอบที่ได้จากการหลั่งโดยตรงไปยังต่อทางเดินอาหาร (lumen) จุลินทรีย์ที่พบเป็นลักษณะเด่นในทางเดินอาหารของคนคือ กลุ่มจุลินทรีย์ประเภทแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน ซึ่งมีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ใช้ออกซิเจนในอัตราส่วนถึง 10,000 ต่อ 1 จุลินทรีย์กลุ่มที่ไม่ใช้ออกซิเจนที่พบบ่อย ได้แก่ Bifidobacterium, Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus พบว่าแบคทีเรียสายพันธุ์ Bifidobacterium เป็นตัวที่พบมากที่สุดโดยมีจำนวนถึงร้อยละ 25 ของจำนวนจุลินทรีย์ประจำถิ่นทั้งหมดในคนวัยผู้ใหญ่สุขภาพดี⁷ หากมีการเสียดมดูลในจำนวนและสัดส่วนของจุลินทรีย์ในลำไส้ เช่น การรับประทานยาปฏิชีวนะแบบทำลายเชื้อในวงกว้าง (broad-spectrum antibiotics) ทำให้มีผลต่อการเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นผลเสียหรือก่อโรคต่อร่างกายเด่นกว่ากลุ่มที่ให้ประโยชน์

ได้แก่ Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, Klebsiella, Citrobacter, Proteus, Providencia และกลุ่มเชื้อราอีตส์ โดยเฉพาะสายพันธุ์ Candida เป็นตัวหลัก น้อยกว่าจากน้ำลายและกรดในกระเพาะอาหารของคนสุขภาพดีปกติมีฤทธิ์ไปฆ่าทำลายจุลินทรีย์ในบริเวณทางเดินอาหารส่วนบน จึงทำให้จุลินทรีย์ในทางเดินอาหารส่วนบนมีจำนวนเบาบางไม่มากนัก ส่วนใหญ่กลุ่มจุลินทรีย์ที่ทนต่อภาวะกรดในกระเพาะอาหารและกรดน้ำดีแล้วมีชีวิตรอดมาได้มักเป็นกลุ่มแกรมบวกและเป็นแบบอยู่ได้ทั้งมีและไม่มีออกซิเจน (facultative form) เช่น Streptococcus, Staphylococcus และ Lactobacillus²⁰ ในบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย (distal ileum) มักพบแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบมากกว่าแกรมบวก โดยพบสายพันธุ์ Coliform เป็นตัวเด่นและมีกลุ่มที่ไม่ใช้ออกซิเจนได้แก่ Bacteroides, Bifidobacterium, Fusobacterium และ Clostridium พบเป็นจำนวนมาก ในบริเวณลำไส้ใหญ่ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในจำนวนและสัดส่วนของสายพันธุ์จุลินทรีย์ได้ในบริเวณลิ้นรอยต่อระหว่างลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ (ileoceleal valve) กับทวารหนัก (rectum) ในภาวะปกติของร่างกาย จุลินทรีย์จะถูกขับออกจากร่างกายไปยังอุจจาระดังนั้นผลกระทบส่วนใหญ่ของแบคทีเรียในลำไส้จึงมีลักษณะไม่ถาวรและอยู่ไม่นาน

2.3 ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) เกี่ยวข้องมาจากทฤษฎีแนวคิดภาวะเป็นพิษในลำไส้ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ซึ่ง Metchnikoff ได้นิยามไว้ว่า เป็นภาวะการเปลี่ยนแปลงจำนวนจุลินทรีย์ที่ก่อให้เกิดโรคมามากกว่าปกติในลำไส้ นอกจากนี้ยังนักวิทยาศาสตร์หลายท่านได้นิยามเพิ่มเติมไว้ว่า เป็นการเปลี่ยนแปลงในคุณภาพและปริมาณ ในด้านการผลิตหรือเผาผลาญสารในการกระจายของจุลินทรีย์ในลำไส้³⁸ ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ หมายถึง การเปลี่ยนแปลงจำนวน ชนิด และการกระจายของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยจุลินทรีย์ชนิดที่มีประโยชน์ต่อร่างกายมีจำนวนลดน้อยลงในขณะที่จุลินทรีย์ที่ก่อให้เกิดโรคมักมีการเติบโตมากขึ้น จนทำให้เกิดการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้และภาวะเป็นพิษในลำไส้

มีการศึกษาสมัยใหม่ที่สนับสนุนแนวคิดและทฤษฎีของ Metchnikoff โดยพบว่าสารเคมีที่มีพิษจำนวนมากเกิดจากแบคทีเรียในลำไส้ไปทำปฏิกิริยากับ โปรตีนที่ไม่ได้ถูกย่อยสลาย ในแบคทีเรียกลุ่ม Bacteroides, Proteus และ Klebsiella มีเอนไซม์ต่างๆที่ทำปฏิกิริยาต่อสารอาหารที่ไม่ถูกย่อยกลายเป็นสารมีพิษขึ้นมา ยกตัวอย่างเช่น เอนไซม์ยูเรียเอส (urease) ไปย่อยสารอาหารประเภทโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตสูงกลายเป็นสารแอมโมเนียซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อมะเร็งลำไส้⁶⁰ นอกจากนี้แบคทีเรียกลุ่มนี้ไปทำปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชัน (decarboxylation) ในลำไส้ใหญ่จนเกิดกลุ่มสารเอมีน (amine) ซึ่งเป็นพิษต่อระบบประสาท ได้แก่ histamine, octopamine, tyramine และ

tryptamine สารเหล่านี้มีความเป็นพิษสูงนำไปสู่อาการทางระบบประสาท ความดันโลหิตต่ำ และภาวะตับล้มเหลว¹⁰ เอนไซม์ทริปโตฟานเนส (tryptophanase) ในแบคทีเรียไปย่อยเนื้ออาหารประเภทเนื้อสัตว์ได้เป็นสารประกอบฟีนอลที่มีฤทธิ์ก่อมะเร็ง¹⁵ เอนไซม์เบต้ากลูโคโรนิเดส (β -glucuronidase) ไปย่อยสลายฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) มีผลไปเพิ่มระดับสเตอรอยด์ในระบบไหลเวียนเลือดที่ตับและลดอัตราการขับออกจากร่างกาย ทำให้เพิ่มระดับเอสโตรเจนในเลือดซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม³³ นอกจากนี้เอนไซม์เบต้ากลูโคโรนิเดสและเอนไซม์ประเภท hydrolytic enzyme ตัวอื่นๆสามารถไปย่อยกรดน้ำดี ทำให้ได้สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ผิวลำไส้ใหญ่และทำให้เกิดอุจจาระร่วงได้ อีกทั้งยังเป็นสารก่อให้เกิดมะเร็งลำไส้³⁷ และลำไส้อักเสบ (ulcerative colitis)⁶

กลุ่มอาการโรคที่เกิดจากการเติบโตผิดปกติของจุลินทรีย์ในลำไส้ มีได้หลากหลายอาการ อาการอุจจาระร่วงเป็นหนึ่งในอาการแสดงที่พบได้บ่อย จากการสำรวจในปี ค.ศ.1996 ของประเทศสหรัฐอเมริกาพบอาการแสดงของอุจจาระร่วง ซึ่งส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตทั่วประเทศจากอุจจาระร่วงประมาณ 1,000 คน และเป็นอาการนำที่ได้รับการรักษานอนในโรงพยาบาลเป็นจำนวน 200,000 ครั้งต่อปี⁴³ พบว่าในรายมีอาการเรื้อรัง และอาการเล็กน้อย มีความสัมพันธ์กับการเติบโตของจุลินทรีย์ที่ผิดปกติ การเติบโตของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ผิดปกติในลำไส้เล็กนี้มีความชุกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในคนหลังอายุ 70 ปีขึ้นไป⁷⁶ นอกจากนี้ในวัยสูงอายุสามารถพัฒนาไปเป็นกลุ่มโรคการดูดซึมที่ผิดปกติได้ ซึ่งเป็นผลมาจากการเติบโตของแบคทีเรียในลำไส้ที่มากผิดปกติ มักเกิดจากภาวะกรดภายในทางเดินอาหารที่ลดลงหรือจากยาที่มีฤทธิ์ลดกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญ⁴⁴

ภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) หนึ่งในอาการแสดงของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 9-23 ของประชากรโลก ร้อยละ 15 ในประชากรประเทศแถบตะวันตก และร้อยละ 7 ในประชากรประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้⁵⁸ อาการอึดแน่นท้องเป็นอาการเด่นของภาวะลำไส้แปรปรวนพบได้ถึงร้อยละ 96 นอกจากนั้นมีอาการอื่น ๆร่วมด้วย ได้แก่ อาการปวดท้อง อาหารไม่ย่อย นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย เห็นได้ว่าอาการแสดงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่มีความเฉพาะเจาะจง และเป็นอาการนำที่ผู้ป่วยไปพบแพทย์ได้ ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้ประมาณการค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะลำไส้แปรปรวนอยู่ที่ 20 ล้านดอลลาร์สหรัฐและมีผู้มาพบแพทย์ด้วยปัญหาของภาวะลำไส้แปรปรวนอยู่ที่ 3.6 ล้านครั้งต่อปี⁸⁴ จากการสำรวจในประเทศญี่ปุ่น พบภาวะลำไส้แปรปรวนในกลุ่มประชากรนักเรียนระดับมัธยมศึกษาถึงร้อยละ 18.6 และไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศในการสำรวจครั้งนี้⁹² ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของภาวะลำไส้แปรปรวนอยู่ที่ร้อยละ 4.6-6.8 ของประชากร โดยพบในประชากรที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไปและพบมากในช่วงอายุ 30-50 ปีซึ่งจำนวนเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 2.4 เท่า⁹ เห็น

ได้ว่าภาวะลำไส้แปรปรวนเป็นอาการที่พบได้บ่อยในทุกเพศทุกวัยและสัมพันธ์กับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

2.3.1 อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ มีความหลากหลายและไม่จำเพาะ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ ไปทำให้กระบวนการเผาผลาญและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเลวลง⁸⁸ ซึ่งนำไปสู่ภาวะเสียหน้าที่ (dysfunction) หรือการเกิดโรคต่างๆ ภาวะที่เสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ทำให้เกิดความผิดปกติของร่างกายเรียกว่า orthobiosis²⁸ อาการและอาการแสดงสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มอาการได้แก่

1. กลุ่มอาการภายในลำไส้ (intestinal manifestation) ได้แก่ ภาวะลำไส้แปรปรวน ปวดอึดแน่นท้อง ปวดเกร็งท้อง เลือดออกในทางเดินอาหาร แสบร้อนท้อง เรอมีลม ท้องอืดท้องเฟ้อ หน้าที่ของลำไส้เปลี่ยนแปลงไปทำให้การขับถ่ายผิดปกติ (มีท้องผูกกับอุจจาระร่วง) มีการหลั่งสารเมือกจากเยื่อของลำไส้ใหญ่มากผิดปกติ มีกลิ่นปาก คลื่นไส้อาหาร อาหารไม่ย่อย

2. กลุ่มอาการภายนอกลำไส้ (extra-intestinal manifestation) เป็นกลุ่มอาการที่แสดงต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ยกตัวอย่างอาการแสดงที่พบได้บ่อย ได้แก่

ระบบประสาทและสมอง : ความทรงจำและการรับรู้บกพร่อง (cognitive and memory deficit) วิตกกังวล (anxiety) ภาวะซึมเศร้า (Depression) ชัก (Seizure)

ระบบกล้ามเนื้อ : ปวดเมื่อยตามตัว ปวดตามข้อ ปวดกล้ามเนื้อ

ระบบภูมิคุ้มกัน : ไข้ไม่ทราบสาเหตุ

ระบบผิวหนัง : ผื่นคัน ผื่นอักเสบ ลิว

ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ใจสั่น เส้นเลือดอักเสบ (vasculitis) หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis)

ระบบทางเดินปัสสาวะ : ปัสสาวะบ่อย ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

2.3.2 สาเหตุของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

2.3.2.1 ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะชนิดที่มีขอบเขตการฆ่าเชื้อ โรคเป็นวงกว้าง (broad-spectrum antibiotics) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ประจำถิ่นในทางเดินอาหาร ระยะเวลาที่รับประทาน ขนาดปริมาณ เกสัชจลศาสตร์ ขอบเขตของการฆ่าเชื้อ โรคที่ครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบของยาปฏิชีวนะที่รับประทานล้วนมีผลอย่างมากต่อการเกิดความเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้³⁰ ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดการเติบโตมากผิดปกติของเชื้อราซิสต์หรือเชื้อ Clostridium difficile³⁴ ซึ่งเป็นเชื้อที่รุนแรงสัมพันธ์กับอาการอุจจาระร่วง

รุนแรงและเป็นอันตรายต่อชีวิตได้⁴² เมื่อจุลินทรีย์ประจำถิ่นลดลงทำให้การสร้างกรดไขมันสายสั้น (Short-chain fatty acids) ลดลงจึงทำให้เกิดอาการอุจจาระร่วงและเกลือแร่เสียสมดุลได้ เนื่องจากกรดไขมันสายสั้นนั้นมีความสำคัญในการดูดซึมเกลือแร่และน้ำในบริเวณลำไส้ใหญ่⁴⁷ และยังมีผลต่อการเพิ่มการไหลเวียนเลือดที่บริเวณลำไส้และตับ⁴⁸ ช่วยให้ลำไส้เล็กมีการดูดซึมสารอาหารได้ดีขึ้น⁴⁹ เมื่อรับประทานยาปฏิชีวนะเป็นเวลานานยังพบว่าไปลดผลการรักษาของยาสมุนไพรและอาหารที่มีไฟโตเอสโตรเจนสูง (phytoestrogen-rich foods)⁴⁵ เนื่องจากยาปฏิชีวนะไปรบกวนปฏิกิริยาเบต้าไกลโคซิเลชัน (beta-glycosylation) ของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ ทำให้เอนไซม์เบต้าไกลโคซิเลสไม่ทำงานส่งผลทำให้เกิดการย่อยและดูดซึมบกพร่อง จึงควรมีความระมัดระวังในการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม

2.3.2.2 ความเครียด

ความเครียดทางด้านจิตใจ (psychological stress) เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ นักวิจัยหลายท่านได้ตั้งทฤษฎีว่า ความเครียดไปกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงทางกระบวนการสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหารผ่านการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร⁵¹ เปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของอวัยวะในทางเดินอาหาร⁵⁰ เพิ่มการสร้างต่างมากขึ้นในบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (increased duodenal bicarbonate production)⁵² กลไกที่เปลี่ยนแปลงผิดปกติเหล่านี้ทำให้เกิดสิ่งแวดล้อมที่ไม่เอื้อต่อการอาศัย การยึดติด และการแพร่จำนวนของแบคทีเรียประจำถิ่นที่ดี โดยเฉพาะแบคทีเรียกลุ่มสายพันธุ์ Lactobacilli นอกจากนี้การเผชิญกับความเครียดยังทำให้การสร้างเมือกเลี้ยงเยื่อลำไส้ (mucin) และสารมิวโคโพลีแซคคาไรด์ที่เป็นกรด (acidic mucopolysaccharides) ลดลง⁵⁷ ซึ่งสารทั้งสองตัวนี้มีหน้าที่กันเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคไม่ให้จับเกาะ ทำให้จุลินทรีย์ชนิดก่อโรครเกาะกับลำไส้และเติบโตได้ง่ายขึ้น⁵⁶ ความเครียดยังไปลดการสร้างอิมมูโนโกลบูลินเอ (immunoglobulin A, IgA) ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการป้องกันไม่ให้เชื้อที่ก่อโรคมาระบาดเจริญเติบโตในเยื่อลำไส้และขับออกจากทางเดินอาหารได้ ส่งผลทำให้เพิ่มการเติบโตของกลุ่มจุลินทรีย์หลักที่ก่อเกิดโรค (potentially pathogenic microorganisms: PPMs) นอกจากนี้กลไกที่ร่างกายคนเราตอบสนองต่อความเครียดอยู่แล้วด้วยการหลั่งสาร norepinephrine, epinephrine, dopamine ยิ่งทำให้เอื้อต่อการเติบโตของกลุ่มจุลินทรีย์หลักที่ก่อเกิดโรคและการเคลื่อนไหวหลั่งสารเมือกที่ผิดปกติในทางเดินอาหาร⁵⁹

2.3.2.3 อาหาร

อาหารและส่วนประกอบของอาหารในชีวิตประจำวัน มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการย่อยสลายหรือส่วนประกอบของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ อาหารบางประเภทมีประโยชน์ บางประเภทมีผลเสียหรือไปทำลายจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ อาหารจึงมีผลต่อสุขภาพ

ของคนเป็นอย่างมาก ในแต่ละบุคคลก็มีรับประทานชนิด ประเภทและปริมาณของอาหารไม่เหมือนกัน ทำให้จุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่มีความหลากหลาย ประเภทอาหารที่มีผลต่อการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ได้แก่

- อาหารประเภทซัลเฟต (Sulfates) พบได้ใน การเก็บถนอมอาหาร ผลไม้ ออบแห้งด้วยสารซัลเฟอร์ไดออกไซด์ เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หรือกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ นมวัว ชีส ไข่ เนื้อ ผักกลุ่มกระหล่ำเป็นแหล่งอาหารที่สำคัญของกลุ่มจุลินทรีย์หลักที่ก่อให้เกิดโรค โดยเฉพาะกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจนและใช้ซัลเฟตในการสังเคราะห์ (Sulfate-reducing bacteria:SRB) ได้แก่ กลุ่ม Desulfotomaculum, Desulfovibrio, Desulfobulbus, Desulfobacter และ Desulfomonas⁵³ แบคทีเรียในกลุ่มนี้จะเปลี่ยนสารซัลเฟตกลายเป็นซัลไฟด์ (sulfide) ซึ่งทำให้เกิดเกิดสารไฮโดรเจนซัลไฟด์ (hydrogen sulfide) เป็นสารที่มีพิษสะสมภายในช่องท้องทำให้เกิดก๊าซและมีอาการอึดแน่นท้อง นอกจากนี้ยังไปทำลายเยื่อหุ้มของผนังลำไส้ใหญ่โดยไปยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดบิวทิลเรท (butyrate oxidation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่จำเป็นต่อการดูดซึมธาตุเหล็ก การสร้างสารเมือก และการสร้างไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ลำไส้⁶⁵ ทำให้ผู้ที่รับประทานอาหารประเภทซัลเฟตในปริมาณมาก มีอาการของลำไส้อักเสบ ขาดพลังงานของเซลล์ และการดูดซึมสารอาหารหรือกระบวนการที่จำเป็นต่อร่างกายถูกรบกวน มีการวิจัยพบว่าเมื่อมีการหยุดรับประทานนม ชีส และไข่ในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ พบว่าได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นและมีประโยชน์ต่อการรักษา เนื่องจากไปลดการสร้างซัลไฟด์จากจุลินทรีย์ในลำไส้⁶⁶

- อาหารประเภทโปรตีนสูง (High Protein Diet) พบในอาหารแบบตะวันตกเป็นส่วนใหญ่ซึ่งมีโปรตีนเป็นส่วนประกอบถึง 100 กรัมต่อวัน ทำให้โปรตีนประมาณ 12 กรัมต่อวันเป็นโปรตีนที่ไม่ถูกย่อยจากทางเดินอาหารส่วนบนผ่านเข้าไปสู่ลำไส้ใหญ่ได้⁶⁷ โปรตีนที่ไม่ได้ถูกย่อยจะถูกจุลินทรีย์ในลำไส้หมักจนกลายเป็นกรดไขมันสายสั้น กรดไขมันสายแขนง (branched-chain fatty acid) และสารที่ได้จากการเผาผลาญที่พิษ ได้แก่ แอมโมเนีย เอมีน ฟีนอล ซัลไฟด์ และอินโดล⁶⁸ หากรับประทานโปรตีนในปริมาณสูงจะทำให้เกิดการสร้างสารพิษเหล่านี้เป็นผลเสียต่อร่างกาย เนื่องจากแอมโมเนียมีฤทธิ์ไปเปลี่ยนเซลล์เยื่อไปเป็นเซลล์มะเร็ง⁶⁹ ส่วนสารฟีนอล เอมีน และอินโดลมีฤทธิ์ผลต่อโรคจิตเภทและโรคปวดศีรษะไมเกรน⁷⁰

- อาหารที่มีโปรตีนสูงจากเนื้อสัตว์ (Diets High in Animal Protein) เมื่อรับประทานเข้าไปในปริมาณมากจะไปกระตุ้นเอนไซม์ของแบคทีเรียในลำไส้หลายตัว เช่น beta-glucuronidase, azoreductase, nitroreductase และ 7-alpha-hydroxysteroid dehydroxylase³¹ ทำให้แบคทีเรียสร้างสารที่ได้จากการเผาผลาญมากกว่าปกติ มีผลให้เพิ่มความเป็นพิษได้ในลำไส้ โดยส่วนใหญ่แล้วสารที่ได้จากการเผาผลาญของแบคทีเรียถือเป็นสารที่แปลกปลอม (xenobiotics) จะถูก

ผ่านกระบวนการคอนจูเกชัน (conjugation) ในตับผ่านทางระบบน้ำดีแล้วส่งไปยังลำไส้ เมื่อสารประกอบเหล่านี้ถึงลำไส้แล้ว อาจจะถูกจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ย่อยโดยเอนไซม์ beta-glucuronidase จนได้สารที่ได้จากการเผาผลาญแล้วกลับเข้าไปสู่ตับอีกครั้งก่อนที่จะถูกขับออกทางอุจจาระ แต่หากสารเหล่านี้มีฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenic) ก่อมะเร็ง (carcinogenic) หรือเป็นพิษ'

- อาหารประเภทน้ำตาลหรือคาร์โบไฮเดรตเชิงเดี่ยวสูง (High Simple Sugar/Refined Carbohydrate diet) จากการศึกษาของ Krus และคณะ พบว่าปริมาณน้ำตาลเชิงเดี่ยวที่สูงไปทำให้ระยะเวลาการส่งผ่านสารในลำไส้ช้าลง เพิ่มการหมักของแบคทีเรียได้มากขึ้น และขับกรดน้ำดีออกทางอุจจาระได้มากขึ้น ส่งผลเสียทำให้ลำไส้ได้รับสารพิษมากขึ้นตามมา⁵⁴ น้ำตาลจะถูกย่อยเผาผลาญได้อย่างรวดเร็วในบริเวณส่วนขาขึ้นของลำไส้ใหญ่ (ascending colon) ในขณะที่อาหารที่มีกากใยสูงที่ไม่ละลายน้ำจะถูกย่อยสลายอย่างค่อยเป็นค่อยไป จนได้ผลิตภัณฑ์หมักออกมา ได้แก่ ก๊าซไฮโดรเจน กรดไขมันสายสั้น⁵⁵ น้ำตาลที่มีปริมาณสูงไปเพิ่มการขับน้ำดีออกจากทางเดินอาหาร มีผลทำให้จุลินทรีย์ประจำถิ่นที่ต้องใช้น้ำดีเป็นอาหารจะมีจำนวนลดลงในขณะที่เกิดการหมักมากขึ้นมีผลทำให้จุลินทรีย์ที่ไม่ดีต่อร่างกายเติบโตมากผิดปกติ⁵⁶ ทำให้การสัมผัสโดยตรงระหว่างสารผลิตภัณฑ์แบคทีเรียสร้างกับแอนติเจนและเซลล์ลำไส้ นำไปสู่การอักเสบและเพิ่มการเข้าออกของสารในเยื่อลำไส้ (mucosal permeability)⁷³

2.3.3 ประเภทของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

2.3.3.1 แบบเน่าเปื่อย (Putrefaction Dysbiosis)

พบได้บ่อยจากการรับประทานอาหารที่มีโปรตีน ไขมันในปริมาณสูง และมีกากใยปริมาณต่ำ ซึ่งเป็นลักษณะของอาหารแบบตะวันตก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้จนเกิดการเสียสมดุล โดยพบว่ามีจำนวนของแบคทีเรียสายพันธุ์ Bifidobacterium ลดลง⁵⁰ ในขณะที่มีจำนวนของแบคทีเรียสายพันธุ์ Bacteroides เพิ่มขึ้น จึงมีการเพิ่มขึ้นของแบคทีเรียกลุ่มที่มีเอนไซม์เบต้ากลูโคโรนิเดสมากขึ้น เอนไซม์ของแบคทีเรียไปทำปฏิกิริยากับอาหารทำให้ได้สารแอมโมเนีย ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่⁶⁰ และสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม เนื่องจากเอนไซม์ของแบคทีเรียไปย่อยกรดน้ำดีให้กลายเป็นสารกระตุ้นเซลล์มะเร็งและไปกระตุ้นให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนให้ถูกกลับมาใช้อีกรอบ ทำให้ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ สารที่เกิดการย่อยเผาผลาญโดยเอนไซม์ของแบคทีเรียจะถูกเข้าสู่การดูดซึมไปและถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งหรือมีปัญหาเกี่ยวกับตับ โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะตับแข็งระดับรุนแรง ทำให้ตับไม่สามารถขับสารพิษออกได้ สาร

เหล่านี้จะเข้าสู่กระแสเลือดไปยังน้ำไขสันหลังจนเกิดพยาธิสภาพการอักเสบของสมองและทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้⁹

การรักษาในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ประเภทนี้คือการลดปริมาณโปรตีน เนื้อสัตว์และไขมันให้น้อยลง และเพิ่มปริมาณกากใยชนิดไม่ละลายน้ำ (insoluble fiber) ให้มากขึ้น เนื่องจากกากใยชนิดไม่ละลายน้ำมีกลไกไปยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรียที่ใช้อินทรีย์สารในลำไส้ใหญ่ โรนิตีส ส่งผลให้ลดกระบวนการเผาผลาญสารพิษให้น้อยลง⁷⁷ เมื่อมีการปรับเปลี่ยนอาหารแล้วจะทำให้ลดกลุ่มแบคทีเรียที่ก่อโรคและเพิ่มจำนวนกลุ่มแบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติกซึ่งได้แก่ กลุ่มสายพันธุ์ Bifidobacterium Lactobacillus และ Lactic acid streptococci⁶⁰ การรักษาอีกวิธีหนึ่งคือการให้จุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ได้แก่ กลุ่มสายพันธุ์ Lactobacillus และ Bifidobacterium หรือการให้พรีไบโอติก (prebiotics) ในกลุ่มแบคทีเรียกลุ่มสายพันธุ์ Bifidobacterium เพื่อไปปฏิสัมพันธ์กับกากใยอาหารชนิดไม่ละลายน้ำเปลี่ยนเป็นกรดไขมันสายสั้นซึ่งมีประโยชน์ต่อเยื่อลำไส้ และเพิ่มการสร้างสารบิวทีเรต (butyrate) มีผลไปฟื้นฟูสภาพเซลล์เยื่อลำไส้และลดการดูดซึมแอมโมเนีย¹⁰

2.3.3.2 แบบหมักหมม (Fermentation Dysbiosis)

เกิดจากการรับประทานอาหารที่ตรงข้ามกับประเภทเน่าเปื่อย คือการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต ได้แก่ แป้ง น้ำตาล และกากใยในปริมาณมากเกินไป ส่งผลทำให้การเติบโตของจุลินทรีย์ประเภทยีสต์และอะมีบามากกว่าปกติ เมื่อจุลินทรีย์กลุ่มนี้มีจำนวนมากกว่าปกติจะทำให้เกิดการสร้างกรดไขมันสายสั้นมากเกินไป เกิดอาการท้องอืดแน่นมีลมก๊าซภายในช่องท้องมากกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยสาเหตุที่ก่อให้เกิดการเติบโตของจุลินทรีย์ในลำไส้มากกว่าปกติมีอยู่หลายอย่าง ได้แก่ ภาวะกรดในกระเพาะน้อยลง (hypochlorhydria) ซึ่งก่อให้เกิดภาวะผิดปกติของการย่อยอาหาร (maldigestion) ระยะเวลาพักตัวของลำไส้สั้นกว่าปกติ (transit time) ซึ่งเป็นความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของลำไส้และทางเดินอาหาร (gastrointestinal dysmotility) ทำให้เพิ่มระยะเวลาให้จุลินทรีย์ที่ก่อโรคเติบโตได้นานขึ้น ในภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (immune deficiency or autoimmune disorder) หรือจากการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นเวลานาน ทำให้หน้าที่ในการป้องกันและขจัดเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคเกิดความบกพร่อง ภาวะทุพโภชนาการหรือขาดสารอาหารที่จำเป็นต่อการเติบโตของกลุ่มจุลินทรีย์ชนิดดีทำให้จุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ลดจำนวนลง การติดเชื้อพยาธิปรสิต⁴⁷ สาเหตุปัจจัยเหล่านี้หากมีการรักษาหรือแก้ไขแล้วจะช่วยเสริมปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ดีขึ้น

ภาวะกรดในกระเพาะน้อยลงมีปัญหาต่อการติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารส่วนบนได้ และมีความเสี่ยงในเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยปกติแล้วกรดในกระเพาะมีฤทธิ์ฆ่า

แบคทีเรียที่ก่อโรคได้ แต่หากมีภาวะกรดน้อยลงทำให้จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคเติบโตกว่าปกติและสร้างสารไนโตรทและไนโตรซามีนเมื่อได้รับสารอาหารที่มีไนเตรทเป็นส่วนประกอบ สารเหล่านี้เป็นสารที่มีพิษและก่อให้เกิดมะเร็งได้²¹ ทำให้การเข้าออกสารของเยื่อบุลำไส้เพิ่มมากขึ้น เป็นผลเสียต่อร่างกายเนื่องจากมีความบกพร่องในการดูดซึม⁸⁰

ในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ประเภทหมักหมม มักจะพบภาวะทนต่อคาร์โบไฮเดรตไม่ได้ (carbohydrate intolerance) ร่วมด้วย เนื่องจากคาร์โบไฮเดรตที่ไม่ได้ถูกย่อยสลายจากภาวะทนต่อคาร์โบไฮเดรตไม่ได้จะถูกจุลินทรีย์ใช้ย่อยสลายและเป็นแหล่งอาหารที่สำคัญเมื่อร่างกายใช้พลังจากคาร์โบไฮเดรตไม่ได้จึงทำให้เกิดอาการเหนื่อยล้า หงุดหงิด หรือมีภาวะขาดสารอาหารได้ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะทนต่อคาร์โบไฮเดรตไม่ได้ (carbohydrate intolerance) มีการติดเชื้อราอีสต์เป็นส่วนมากถึงร้อยละ 80 และติดเชื้อแบคทีเรียอยู่ที่ร้อยละ 20 ปฏิกริยาของการหมักน้ำตาลโดยจุลินทรีย์จะได้เอทานอล (ethanol) ขึ้นมา ซึ่งเอทานอลนั้นมีฤทธิ์เป็นพิษต่อร่างกาย โดยเฉพาะต่อระบบประสาทและสมอง ส่งผลให้เกิดความบกพร่องทางความทรงจำและความคิด⁴⁰

การรักษาภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ประเภทหมักหมมคือลดปริมาณของคาร์โบไฮเดรต แป้งน้ำตาลลง และของกากใยชนิดละลายน้ำได้ เพื่อลดแหล่งอาหารสำหรับเชื้อราอีสต์ การรักษาอีกวิธีหนึ่งคือการให้รับประทานจุลินทรีย์ชนิดที่ดีมีประโยชน์ ได้แก่ สายพันธุ์ Lactobacillus หรือให้รับประทานโพรไบโอติกที่มีจุลินทรีย์กลุ่มสายพันธุ์ตัวอื่นที่มีความหลากหลาย เพื่อปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ ในปัจจุบันเริ่มมีการเพิ่มจุลินทรีย์กลุ่มสายพันธุ์ Acidophilus และเชื้อราอีสต์ Saccharomyces boulardii ในการนำมาใช้เป็นโพรไบโอติกซึ่งสามารถรักษาความสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้²

2.3.3.3 แบบการกระตุ้นภูมิ (Sensitization Dysbiosis)

เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไปตอบสนองต่อจุลินทรีย์หรือส่วนประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้มากกว่าปกติ มักเกิดร่วมกับประเภทหมักหมม (fermentation dysbiosis) ในการรักษาภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ประเภทนี้มีการรักษาที่เหมือนกับการรักษาภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ประเภทหมักหมม

2.3.3.4 แบบการขาดแคลนจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย (Deficiency Dysbiosis)

เกิดจากการขาดแคลนจุลินทรีย์ชนิดที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย ได้แก่ Lactobacillus Bifidobacterium และ Acidophilus เป็นต้น ซึ่งสาเหตุอันเกิดจากพฤติกรรมการรับประทานอาหารแบบตะวันตกซึ่งมีกากใยน้อย และมีโปรตีนสูงจากเนื้อสัตว์ การรับประทานยาปฏิชีวนะ สาเหตุและกลไกการเกิดสภาวะความผิดปกตินี้จึงเหมือนกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ประเภทเน่าเปื่อย (putrefaction dysbiosis) การรักษาจึงเป็นไปในทิศทางเดียวกัน

โดยส่วนใหญ่แล้วสามารถพบผู้ป่วยที่มีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีมากกว่าหนึ่งประเภท ทำให้จำนวนจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ลดลง ความหลากหลายทางชีวภาพของจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลง เกิดการรบกวนกระบวนการย่อยสลายและเผาผลาญสารอาหารของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ ในขณะที่จำนวนจุลินทรีย์ที่เป็นเชื้อก่อโรคเพิ่มมากขึ้น มีการเติบโตมากกว่าปกติของเชื้อราอีสต์ (yeast overgrowth)² การวินิจฉัยและการรักษาส่วนใหญ่จะเน้นในประเภทเน่าเปื่อยและประเภทหมักหมมเป็นหลัก เนื่องจากประเภทกระตุ้นภูมิและประเภทขาดแคลนจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อร่างกายมีกลไกและแนวทางการรักษาสอดคล้องกับสองประเภทข้างต้น

2.4 เชื้อราอีสต์ *Candida albicans*

2.4.1 ลักษณะและกลไกการก่อโรคของเชื้อราอีสต์ *Candida albicans*

เชื้อราอีสต์สายพันธุ์ *Candida albicans* เป็นเชื้อราที่พบได้มากที่สุดถึงร้อยละ 70 ของเชื้อราทั้งหมดในลำไส้ เชื้อราสายพันธุ์นี้สามารถก่อโรคได้ทั้งการติดเชื้อบริเวณพื้นผิว (superficial infection) และการติดเชื้อทั้งระบบร่างกาย (systemic infection)⁷⁹ นอกจากนี้ยังเป็นเชื้อราที่พบมากที่สุดในระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะที่ช่องปากซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 75 ของจำนวนจุลินทรีย์ทั้งหมด ในคนสุขภาพดีปกติเชื้อราอีสต์ *Candida albicans* ไม่สามารถก่อให้เกิดโรคได้ ในขณะที่ในกลุ่มคนผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised individuals) จะก่อให้เกิดโรคขึ้นมาได้ เชื้อราอีสต์ *Candida albicans* มีรูปร่างลักษณะ 2 รูปแบบ ได้แก่ แบบยีสต์ (yeast) และแบบเชื้อราสายยาว (hyphal form) การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเชื้อราอีสต์นั้นขึ้นกับสภาพแวดล้อมที่เผชิญ เช่น ในสภาพแวดล้อมที่มีค่าความเป็นกรดต่ำ (pH<6) แบบยีสต์จะมีจำนวนเด่น ในขณะที่ค่าเป็นกรดต่ำที่สูง (pH>7) แบบเชื้อราสายยาวจะเด่น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนรูปแบบเป็นเชื้อราสายยาว ได้แก่ ภาวะอดอาหาร ระดับของ N-acetylglucosamine ในเลือด การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิทางสรีระร่างกาย และก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์⁸⁰ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างระหว่างยีสต์และเชื้อราสายยาว เรียกว่า dimorphism พบว่าทั้งรูปแบบของยีสต์และเชื้อราสายยาวมีลักษณะในการก่อโรคได้ (pathogenicity)⁸⁹

เชื้อราอีสต์ *Candida albicans* มีความสามารถในการเจริญเติบโตได้ดีในร่างกายคน โดยพบเชื้อราอีสต์สายพันธุ์นี้พบได้ทั้งบริเวณพื้นผิวอวัยวะตามส่วนต่างๆ และสารคัดหลั่งของร่างกาย การเติบโตของเชื้อราอีสต์ตัวนี้สามารถพบได้จากตรวจส่องกล้องจุลทรรศน์จะพบเชื้อราในรูปแบบยีสต์ที่มีการแตกหน่อเป็นจำนวนมาก และเชื้อมีความสามารถในการแทรกไปยังชั้นเนื้อเยื่อของร่างกาย กลไกการก่อโรคของเชื้อราอีสต์ *Candida albicans* ในการเข้าสู่ร่างกายมีหลายรูปแบบ ได้แก่ การ

สร้างแผ่นไบโอฟิล์ม (Biofilm formation) ไปยึดติดเยื่อเมือกแล้วเกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ยีสต์และเซลล์ไฮฟา (hyphal cells) จนกลายเป็นกลุ่มก้อนที่โตเต็มที่จนไปทำลายเนื้อเยื่อที่ไปเกาะและติดต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย²⁴ การสัมผัสส่งสัญญาณและการเคลื่อนไหวต่อสิ่งเร้า (Contact sensing and thigmotropism) เมื่อเชื้อมีการสัมผัสกับพื้นผิวร่างกายทำให้เกิดการกระตุ้นการเติบโตเปลี่ยนเชื้อในรูปแบบยีสต์เป็นเชื้อราสายยาวมากขึ้น ทำให้เกิดรูกล้ำเข้าไปยังเนื้อเยื่อมากขึ้น⁴⁹ การหลั่งเอนไซม์ไฮโดรเลส (Secreted hydrolases) โดยเชื้อราสายยาว ส่งผลทำให้เชื้อรายีสต์ลุกลามไปยังเซลล์ร่างกายได้รวดเร็วมากขึ้น⁹¹ กลไกเหล่านี้ทำให้เชื้อรายีสต์ *Candida albicans* สามารถเข้าสู่เยื่อเมือกเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายได้ หากเชื้อเข้าแทรกไปที่เนื้อเยื่อผนังลำไส้ จะทำให้เกิดการอักเสบได้ และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดลำไส้แปรปรวนได้ ในคนปกติที่สุขภาพดีเชื้อรา *Candida albicans* ไม่ได้มีผลเสียต่อร่างกาย เนื่องจากจัดเป็นจุลินทรีย์ในลำไส้ที่พบได้ตามปกติ แต่หากมีการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ขึ้นมา จะส่งผลทำให้เชื้อรา *Candida albicans* มีจำนวนเด่นขึ้น หรือระบบภูมิคุ้มกันและการป้องกันการติดเชื้อแย่ง ก็จะทำให้ร่างกายเกิดอาการและอาการแสดงผิดปกติจากการติดเชื้อรา *Candida albicans* ได้

2.4.2 ภาวะเชื้อราเติบโตมากกว่าปกติและจุลินทรีย์ในลำไส้ (Yeast overgrowth and Microbiota)

เชื้อรายีสต์กลุ่มสายพันธุ์ *Candida* เริ่มพบในลำไส้ในช่วงวัยทารกอายุเดือนแรกของการเกิด ซึ่งพบว่าในจำนวนทารกที่พบเชื้อราสายพันธุ์นี้สูงถึงร้อยละ 99 ของจำนวนทารกในวัยอายุเดือนแรก โดยธรรมชาติแล้วจุลินทรีย์เริ่มมีการก่อตัวในทางเดินอาหารโดยจุลินทรีย์เหล่านี้อยู่ในสภาพที่ปลอดเชื้อ (sterile) จนกลายมาเป็นจุลินทรีย์ประจำถิ่น (microflora) หรือเรียกว่าจุลินทรีย์ (microbiota) จุลินทรีย์ประจำถิ่นมีการเติบโตเต็มที่เหมือนกันทุกคนเมื่อทารกอายุเข้าถึงช่วง 3-5 ปี ภายหลังจากนั้นจะเกิดความหลากหลายของจุลินทรีย์ในแต่ละคน เนื่องจากมีความแตกต่างทางระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ความแตกต่างทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ช่องปาก กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ เป็นต้น จึงมีผลทำให้เกิดการแสดงออกทางระบบนิเวศ ในด้านจำนวน ชนิดและสายพันธุ์ของจุลินทรีย์ประจำถิ่นที่มีความหลากหลายในแต่ละบุคคลขึ้นมา เชื้อรายีสต์กลุ่มสายพันธุ์ *Candida* มีความสามารถเติบโตได้ในสภาพล้าวมที่ไม่มีออกซิเจนได้ดี จึงพบได้มากในบริเวณลำไส้ใหญ่ของคน ด้วยลักษณะทางกายวิภาคและสรีระที่มีลักษณะโครงสร้างเป็นโครโมโซมสองชุดที่มีหลายรูปร่าง (diploid polymorphic) และมีโครโมโซมจำนวนแปดคู่ ทำให้มีความแบ่งตัวซ้ำได้ดี เชื้อราในกลุ่มสายพันธุ์ *Candida* มีจำนวนมากอยู่ที่ประมาณ 200 ชนิด โดยชนิดที่มีผลต่อร่างกายคนมากที่สุด คือ *C.albicans* *C.Glabrata* *C.Krusei* *C.Dublinskiensis* *C.tropicalis* *C.parapilosis* *C.guilliermondii* และ *C.lusitaniae*⁸⁰ การเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ จึงมักพบการเติบโตมากผิดปกติของเชื้อรายีสต์โดยเฉพาะกลุ่มสายพันธุ์ *Candida*

albicans ที่มีความสามารถในการแพร่กระจายและลุกล้ำไปยังเยื่อเมือกในลำไส้อย่างรวดเร็ว จนทำให้ จุลินทรีย์แบคทีเรียประจำถิ่นมีจำนวนน้อยลง

สภาพแวดล้อมในบริเวณลำไส้เป็นสาเหตุสำคัญต่อการเติบโตมากผิดปกติของเชื้อรา ยีสต์ สภาพแวดล้อมในลำไส้ที่ทำให้การเติบโตของเชื้อรามากขึ้น ได้แก่ จำนวนและชนิดของ จุลินทรีย์ประจำถิ่นที่มีประโยชน์น้อยลงจนทำให้ไม่สามารถทำลายการเติบโตของเชื้อราได้ อาหาร ประเภทแป้งและน้ำตาลในปริมาณมากหรือผ่านการย่อยที่ไม่สมบูรณ์จนผ่านเข้ามาในลำไส้ กลายเป็นอาหารของเชื้อรา ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องทำให้เกิดการติดเชื้อก่อโรคเข้าไปยังลำไส้ง่าย ขึ้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสริมที่ภาวะเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลงจนทำให้เชื้อจุลินทรีย์ที่ก่อ โรคผ่านเข้าไปทำลายจุลินทรีย์ประจำถิ่นลำไส้ได้ หรืออาหารที่รับประทานเข้าไปมีเชื้อราปนเปื้อน จนผ่านเข้ายังลำไส้เกิดการแพร่กระจายและลุกลามได้ การเติบโตมากผิดปกติของเชื้อรา Candida albicans สามารถแสดงอาการได้อย่างหลากหลาย มีทั้งอาการเฉพาะและอาการที่ไม่เฉพาะซึ่งต้อง อาศัยประสบการณ์และทักษะในการซักประวัติ การตรวจร่างกายของแพทย์ บางอาการของการ เติบโตมากผิดปกติของเชื้อราที่ไม่เฉพาะหรือไม่ชัดเจนอาจทำให้แพทย์ไม่นึกถึงจากสาเหตุของเชื้อ ราได้ เช่น อาการปวดเมื่อยตามข้อตามตัว อาการเหนื่อยล้าหมดไฟ แต่การใช้แบบสอบถามในการ ตรวจสอบอาการแสดงสามารถช่วยชี้แนวทางในการวินิจฉัยได้ นำไปสู่การส่งตรวจทาง ห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งในปัจจุบันยังมีปัญหาในเรื่องการใช้แบบสอบถามหรือ ความตระหนักถึงภาวะเชื้อราเติบโตมากผิดปกติและภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ยังไม่ แพร่หลายในประเทศไทย ทำให้เกิดการวินิจฉัย และการรักษาที่มีความคลาดเคลื่อนได้

2.4.3 อาการและอาการแสดงของการเติบโตมากผิดปกติของเชื้อรายีสต์ (Manifestations of Yeast overgrowth)

เชื้อรายีสต์มีความสามารถในการแพร่กระจายและลุกลามได้ดีจากการสร้างแผ่นฟิล์ม ไปเกาะตามเยื่อเมือกต่างๆในร่างกาย ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงได้ในหลายระบบร่างกาย โดย ผู้ป่วยที่มีภาวะเชื้อรายีสต์เติบโตมากผิดปกติมักมีอาการ โดยรวมแสดงตามระบบต่างๆดังต่อไปนี้ ซึ่งอาจไม่ได้มีอาการครบแต่เป็นอาการที่พบบ่อยได้บ่อย และอาการต่างๆอาจมีความสัมพันธ์กับ พฤติกรรมการใช้ชีวิตด้วย

ระบบทางเดินอาหาร : พบแผ่นฝ้าลักษณะเป็นคราบสีขาวในเยื่อช่องปากและลิ้น ท้องอืดแน่นเพื่อ อาหารไม่ย่อย ปวดมวนท้อง ภาวะลำไส้แปรปรวน อุจจาระร่วง ท้องผูก

ระบบผิวหนัง : ผิวอักเสบ ผื่นแพ้เห่อคัน มีกลากเกลื้อนเชื้อราตามผิวหนัง พบการติดเชื้อราที่บริเวณซอกเล็ก ซอกนิ้วเท้า ตามข้อพับต่างๆของร่างกาย ทำให้เกิดกลิ่นตัวที่ผิดปกติ

ระบบทางเดินหายใจ : มีอาการคัดแน่นจมูก ภูมิแพ้ ไซนัสอักเสบ ครั่นเนื้อครั่นตัวคล้าย เป็นโรคหัด หอบหืด หายใจไม่อิ่ม ลมหายใจมีกลิ่นปกติ

ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ : ปัสสาวะแสบขัดมีกลิ่น ติดเชื้อในท่อ ปัสสาวะ การติดเชื้อในทางปัสสาวะเรื้อรัง กระเพาะปัสสาวะอักเสบ ปวดประจำเดือนมากกว่าปกติ ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ ช่องคลอดอักเสบ เชื้อราในช่องคลอด คันช่องคลอด เจ็บปวดขณะมีเพศสัมพันธ์ การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

ระบบภูมิคุ้มกัน : ภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีอาการไข้หวัดบ่อย มีอาการแพ้อาหาร สารเคมี ถึงแหวดล้อมต่างๆง่ายกว่าปกติ ภูมิแพ้ ผื่นคัน มีการติดเชื้อได้ง่ายกว่าปกติ

ระบบการเผาผลาญร่างกาย : มีการเผาผลาญของร่างกายผิดปกติ ทำให้เกิดน้ำหนักอ้วน ขึ้นหรือผอมลงกว่าปกติ มีอาการบวมหน้า

อาการอื่นๆ ที่ไม่ชัดเจน ได้แก่ อาการใจสั่น ปวดศีรษะ ปวดตามข้อ ปวดกล้ามเนื้อ อารมณ์แปรปรวนหงุดหงิดง่าย สูญเสียสมาธิและความจำ น้อยลง เป็นต้น

2.5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

ในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลากหลายที่ ประเมินชนิดและลักษณะความผิดปกติของระบบจุลินทรีย์ในลำไส้ ทำให้ทราบได้ว่าเกิดจากการ เติบโตมากกว่าปกติของเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา ข้อมูลของสารที่เกิดจากแบคทีเรียย่อยสลาย หรือเกิด จากอาหารประเภทสาร โพลีฟีนอล (diet polyphenol) และกลไกการเกิดความผิดปกติ การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้

2.5.1 การตรวจอุจจาระเพื่อหาเชื้อและตรวจวิเคราะห์เชิงลึก

การตรวจอุจจาระหาเชื้อโดยตรง เป็นการตรวจหาส่วนของเชื้อที่ร่างกายจัดว่าเป็น แผลกปลอมเพื่อกระตุ้นการสร้างภูมิต่อต้านเชื้อ (Stool Antigen Test : SAT) ถือว่าเป็นการตรวจหา เชื้อก่อโรคที่สงสัยโดยตรง นอกจากนี้สามารถเก็บอุจจาระมาตรวจเพื่อการวิเคราะห์เชิงลึก (Comprehensive diagnostic stool analysis : CDSA) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์กระบวนการย่อยและการ ดูดซึมอาหารทั้งหมดของร่างกาย แต่ส่วนใหญ่ไม่นิยมตรวจเนื่องจากราคาสูง

2.5.2 การตรวจวัดระดับไฮโดรเจนจากลมหายใจ (Hydrogen breath test)

เป็นการตรวจหาระดับของก๊าซไฮโดรเจนจากลมหายใจออกมา ภายหลังจากการให้ดื่ม สารละลายที่มีน้ำตาลแลคทูโลส 10 กรัมหรือกลูโคส 75 กรัม เมื่อสารละลายเข้าไปสู่ทางเดินอาหาร จนไปถึงลำไส้เล็ก แบคทีเรียในลำไส้เล็กจะทำการหมักน้ำตาลจนปล่อยเป็นก๊าซไฮโดรเจนออกมา จากลมหายใจออก ซึ่งจะทำให้การเก็บก๊าซจากลมหายใจออกมาตรวจหาระดับไฮโดรเจนทุก 15 นาที

เป็นเวลา 2 ชั่วโมงขึ้นไป หากมีระดับก๊าซไฮโดรเจนสูงกว่า 20 ppm แสดงว่ามีการเติบโตมากผิดปกติของแบคทีเรีย ตามด้วยการทดสอบการเพิ่มขึ้นของระดับก๊าซไฮโดรเจนเมื่อน้ำตาลแลคทูโลสผ่านไปถึงลำไส้เล็กภายใน 30 หรือ 60 นาทีหลังจากนั้นก๊าซไฮโดรเจนเพิ่มขึ้นสูงอีกภายหลัง 2 ชั่วโมงเมื่อน้ำตาลกลูโคสผ่านไปถึงลำไส้ใหญ่ การตอบสนองที่รวดเร็วและนานขึ้นของแบคทีเรียจากการทดสอบนี้เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะการเติบโตมากกว่าปกติของแบคทีเรียในลำไส้เล็ก¹⁴ เพื่อผลการทดสอบที่ถูกต้องและแม่นยำ ไม่ให้เกิดผลบวกเท็จเมื่อเปรียบเทียบผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียจากการดูดจากส่วนของท่อลำไส้ (intestinal lumen aspirate) โดยตรง¹⁷ จึงจำเป็นต้องเตรียมความพร้อมของผู้ที่ได้รับการตรวจ ได้แก่ การงดอาหารและเครื่องดื่ม อาหารเสริมและยาบางชนิด ยาโปรไบโอติก ก่อนทำการทดสอบอย่างน้อย 5 วัน การงดผักและผลไม้ เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในวันที่ทำการทดสอบ หากมีการเตรียมพร้อมของผู้ที่ได้รับการตรวจแล้วร่วมกับมีผลทดสอบพบว่าระดับก๊าซไฮโดรเจนสูงกว่า 20 ppm และมีระดับเพิ่มขึ้นมากกว่า 15 ppm หลังจากได้รับน้ำตาลแลคทูโลสจะลดโอกาสการเกิดผลการทดลองเป็นบวกเท็จได้³

2.5.3 การตรวจหาแอนติบอดีของเชื้อรา *Candida* (Mannan, antimannan antibody and *C. albicans* germ tube antibody (CAGTA))

เนื่องจากการตรวจค้นหาด้วยการเจาะเลือดเพาะเชื้อต้องใช้เวลาและการตรวจหาเชื้อแอนติเจน (Antigen) มักมีข้อจำกัดในเรื่องของความเข้มข้นที่ต่ำและถูกขับออกจากระบบเลือดได้รวดเร็ว²² จึงมีการตรวจหาแอนติบอดีของเชื้อ Mannan เป็นการตรวจหาส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อรา *Candida* ส่วน antimannan เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อรา ความไวในการตรวจหาแอนติบอดีต่อผนังเซลล์ของเชื้อรามีความจำกัดในผู้ที่ภูมิคุ้มกันโดนกดการทำงานและต้องใช้เวลาค่อนข้างนานกว่าจะมีการสร้างแอนติบอดีที่สามารถตรวจพบได้ นอกจากนี้ผลการตรวจที่พบแอนติบอดีเป็นผลบวกไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการติดเชื้อระยะเฉียบพลันหรือเคยติดเชื้อมาก่อน การตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อ *C. albicans* ในหลอดเพาะเชื้อ (*C. albicans* germ tube antibody : CAGTA) เป็นตรวจหาส่วนของโปรตีนที่แสดงออกมาของเซลล์ไฮฟาในเชื้อรา (hyphal protein, Hwp1) ที่พบในช่วงที่เชื้อรามีการลุกลามไปเนื้อเยื่อของร่างกายและมีการสร้างแผ่นฟิล์ม (biofilm formation) การตรวจหาแอนติบอดีชนิดนี้มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 42-96 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 54-100¹⁶ ซึ่งอยู่ในช่วงที่กว้างจึงไม่ค่อยเป็นที่นิยมในการส่งตรวจ

2.5.4 การตรวจวัดกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ (Urine Organic acids test)

จุลินทรีย์ในลำไส้มีกระบวนการเผาผลาญสารอาหารหรือสารต่างๆ โดยปกติ จนได้กรดอินทรีย์ออกมา ซึ่งร่างกายคนเราจะขับกรดอินทรีย์ออกทางปัสสาวะ หากมีการเติบโตผิดปกติของจุลินทรีย์เกิดขึ้น จะพบปริมาณกรดอินทรีย์ออกมาทางปัสสาวะมากกว่าปกติ ซึ่งกรดอินทรีย์

สามารถบ่งบอกถึงสารอาหารที่ร่างกายได้รับ กระบวนการเผาผลาญของออกซาเลตและสารอื่นๆ การทำงานของกลูตาไธโอนอีกด้วย

2.5.4.1 ตัวบ่งชี้ในปัสสาวะของการเติบโตมากเกินไปของเชื้อราอีสต์ (Urinary marker of Yeast overgrowth)

D-Arabinitol เป็นสารที่เกิดการเผาผลาญของเชื้อราก่อโรคชนิดสายพันธุ์ Candida ซึ่งมีโครงสร้างทางโมเลกุลประกอบด้วยคาร์บอนและแอลกอฮอล์ 5 โมเลกุล สามารถตรวจได้การวิเคราะห์ทางเอนไซม์ (enzymatic analysis) ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและพบการติดเชื้อรา Candida แบบลุกลามร่วมด้วยสามารถตรวจพบระดับของ D-Arabinitol ในปัสสาวะที่ขึ้นสูงกว่าปกติ จากศึกษาพบว่าผลตรวจปัสสาวะที่พบ D-Arabinitol เป็นผลบวกก่อนที่ผลเพาะเชื้อจากเลือดขึ้นบวกเป็นเวลาหลายวัน และเมื่อมีการรักษาให้หายแล้วพบว่าระดับของ D-Arabinitol ลดลงสู่ระดับปกติ⁶ นอกจากนี้ยังสามารถวัดระดับ D-Arabinitol ในเลือดเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อได้⁴ แต่ทั้งการตรวจในปัสสาวะและในเลือด ยังมีข้อจำกัดด้านความพร้อมของอุปกรณ์และราคาต้นทุนที่สูง จึงยังไม่ค่อยเป็นที่นิยมมากนัก

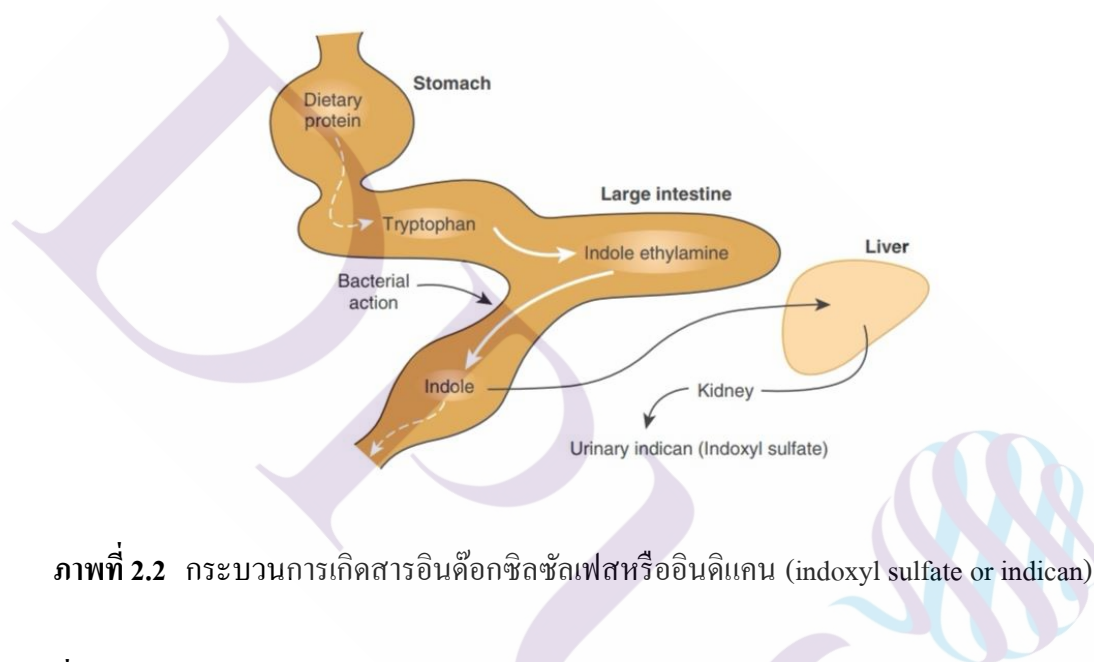
2.5.4.2 ตัวบ่งชี้ในปัสสาวะของการเติบโตมากเกินไปของแบคทีเรีย (Urinary marker of Bacteria overgrowth)

แบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้มีเอนไซม์ที่พร้อมทำงานเป็นจำนวนมาก แบคทีเรียที่มีการเติบโตอย่างรวดเร็วในลำไส้เล็กจะสร้างสารจากการเผาผลาญ (metabolic by-products) เป็นจำนวนมาก ซึ่งสารเหล่านี้จะไม่ได้นำมาใช้ประโยชน์ต่อลำไส้สำหรับแบคทีเรีย แต่จะถูกดูดซึมและขับออกทางปัสสาวะ หรืออาจจะถูกเปลี่ยนแปลงสารที่ตับโดยปฏิกิริยาอะคอนจูเกชัน (hepatic conjugation) ได้ สารจากการเผาผลาญที่แบคทีเรียสร้างเหล่านี้จะมีฤทธิ์เป็นพิษ มีคุณประโยชน์ หรือไม่มีผลต่อร่างกาย และมีลักษณะเป็นกรดอินทรีย์ รูปแบบของสารประกอบที่แบคทีเรียสร้างแล้วถูกขับออกทางปัสสาวะที่มีความจำเพาะเจาะจงนั้นจะสะท้อนถึงกระบวนการเผาผลาญและปฏิกิริยา ชนิดของแบคทีเรียที่มีการเติบโตมากเกินไปในลำไส้ได้ ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ชนิดเน่าเปื่อย (Putrefactive dysbiosis) ในลำไส้ใหญ่ และยังสามารถพบภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้เล็กแบบหมักหมม (Fermentation dysbiosis) โดยพบการแพร่กระจายของเชื้อราอีสต์และแบคทีเรีย ก่อให้เกิดสารจากการเผาผลาญของจุลินทรีย์เหล่านี้มากกว่าปกติ จนทำให้กระบวนการขับสารพิษของตับทำงานมากขึ้น นอกจากนี้เชื้อราอีสต์ที่มีฤทธิ์ไปทำลายเซลล์เยื่อของลำไส้ ส่วนแบคทีเรียจะนำวิตามินบี 12 ไปใช้ทำให้การดูดซึมวิตามินบี 12 ในลำไส้ลดลงและมีระดับวิตามินบี 12 ในเลือดต่ำกว่าปกติ เชื้อราชนิดสายพันธุ์ Candida ที่มีจำนวนมากกว่าปกติ ทำให้เกิดความเสียหายของกลไกการป้องกันไม่ให้เชื้อก่อโรคเข้ามาของเซลล์เยื่อลำไส้⁹ มีผลทำให้

แบคทีเรียก่อโรคเข้าผ่านเยื่อลำไส้มากขึ้นจนมีการสร้างสารพิษมากกว่าขึ้น ทำให้เกิดการจับสารพิษจากลำไส้มากขึ้นจนทำให้ลำไส้มีความเสียหายตามมา⁶

Urine Indican

อินดิแคนเป็นสารที่เกิดจากแบคทีเรียในลำไส้ส่วนบนสร้างเอ็นไซม์ไปย่อยสลายเปลี่ยนกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) ไปเป็นอินโดล (indole) อินโดลจะถูกดูดซึมไปเปลี่ยนสารที่ลำไส้เป็นอินด็อกซิล (indoxyl) ซึ่งจะถูกรวมหมู่ซัลเฟตแล้วขับออกทางปัสสาวะในรูปของสารที่ชื่อว่า อินด็อกซิลซัลเฟตหรืออินดิแคน (indoxyl sulfate or indican) ดังภาพที่ 2.2



ภาพที่ 2.2 กระบวนการเกิดสารอินด็อกซิลซัลเฟตหรืออินดิแคน (indoxyl sulfate or indican)

ที่มา: https://global.oup.com/us/companion.websites/9780195371109/pdf/05_Mullin_Ch05_Reference.pdf

อินดิแคนเป็นสารที่สามารถตรวจวัดได้โดยวิธีโครมาโตกราฟี (chromatography) ปฏิกริยาออกซิเดชัน (oxidation) หรือวัดของเหลวด้วยเครื่องดูดกลืนแสงยูวี หรือเครื่องตรวจมวลสาร (mass spectrometry detector) ระดับอินดิแคนที่เพิ่มขึ้นมักถูกพบในกลุ่มคนไข้ที่เป็นโรคลำไส้อักเสบจากการแพ้กลูเตน (celiac disease)⁸⁵ และยังพบระดับอินดิแคนสูงซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะแบคทีเรียมีจำนวนมากกว่ำปกติในคนไข้ 8 ใน 12 คนที่ได้รับการผ่าตัดลำไส้แบบ jejunoileal bypass surgery⁷² มีการศึกษาว่าการรับประทานยาปฏิชีวนะที่ไม่ได้ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารไปลดการขับออกของอินดิแคน ซึ่งการขับออกของอินดิแคนจะลดลงเมื่อมีจำนวนแบคทีเรียชนิดสายพันธุ์ Lactobacillus มากกว่า 10^5 เซลล์ต่อกรัม⁸⁶ นอกจากนี้การให้รับประทานโพรไบโอติกยังสามารถลดระดับอินดิแคนได้ แสดงว่าเมื่อมีจำนวนและชนิดของแบคทีเรียกลุ่มที่ดีมีประโยชน์ต่อร่างกายเพิ่มขึ้นจะทำให้

ระดับของอินดิเคนในปัสสาวะลดลง การตรวจระดับอินดิเคนยังสามารถแยกภาวะความบกพร่องของตับอ่อน (pancreatic insufficiency) ออกจากภาวะน้ำดีหยุดนิ่ง (biliary stasis) ได้ จากสาเหตุของอาการถ่ายอุจจาระเป็นไขมัน (steatorrhea) โดยพบว่ามึระดับอินดิเคนที่สูงจะลดลงเมื่อได้รับการรักษาด้วยการให้น้ำย่อยตับอ่อน (pancreatic enzyme extract)⁶⁴ จากการศึกษาที่บ่งบอกถึงจำนวนของแบคทีเรียที่มีการตอบสนองต่อการเพิ่มเข้มข้นของกรดอะมิโนที่ไม่ได้รับการย่อยสลาย ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเผาผลาญกรดอะมิโนของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ การได้รับกรดอะมิโนทริปโตเฟนมากเกินไปจะทำให้ระดับอินดิเคนเพิ่มขึ้นและอาจเกิดอาการทางระบบประสาทโดยเฉพาะผู้ที่มิมีปัญหาในการทำงานของตับ เนื่องมาจากการเปลี่ยนกรดอะมิโนโดยแบคทีเรียในลำไส้⁶⁴ มีการศึกษาว่าการขับออกของอินดิเคนในปัสสาวะโดยให้รับประทานกรดอะมิโนทริปโตเฟนปริมาณ 5 กรัมในทุกกลุ่มช่วงอายุ พบว่าการรับประทานกรดอะมิโนทริปโตเฟนมากขึ้นจะไปเพิ่มความไวของการตรวจอินดิเคนได้มากขึ้น และในการขับออกของอินดิเคนในแต่ละช่วงอายุวัยนั้น ไม่มีความแตกต่างกัน⁶⁴ การตรวจระดับอินดิเคนบ่งบอกถึงการย่อยโปรตีนที่มีปัญหาทำให้มีระดับของกรดอะมิโนทริปโตเฟนสูงขึ้นกว่าปกติ ทำให้แบคทีเรียนำไปใช้มากขึ้นและสร้างเป็นสารพิษมากขึ้น ระดับอินดิเคนที่สูงขึ้นจึงบ่งบอกถึงการสูญเสียโปรตีนในลำไส้⁶² และเพิ่มการเปลี่ยนสารโดยแบคทีเรียซึ่งทำให้เกิดผลแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (cirrhosis)⁷⁰ ได้มากขึ้น

การทดสอบอินดิเคนในปัสสาวะ (Urinary indicant test)

การทดสอบอินดิเคนในปัสสาวะหรือการทดสอบ Obermeyer เป็นชุดอุปกรณ์การตรวจสำเร็จรูปที่สะดวก ตรวจได้อย่างรวดเร็ว อินดิเคนเป็นสารประกอบอินโดลที่ได้จากการย่อยสลายกรดอะมิโนทริปโตเฟนโดยแบคทีเรียในลำไส้ ในภาวะร่างกายปกติสารอินโดลจะถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ บางส่วนของอินโดลจะถูกดูดซึมและถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ จากนั้นจะถูกขับออกทางปัสสาวะ จึงสามารถตรวจพบในปัสสาวะได้ในปริมาณเล็กน้อย หากมีภาวะแบคทีเรียเติบโตมากผิดปกติ ภาวะหรือความผิดปกติที่ทำให้เกิดการย่อยโปรตีนไม่สมบูรณ์แบคทีเรียในลำไส้ทำปฏิกิริยากับโปรตีนก่อให้เกิดลำไส้ใหญ่เน่าเปื่อย หรือพยาธิสภาพต่างๆ ดังต่อไปนี้ จะมีผลให้การตรวจระดับอินดิเคนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น

- กรดในกระเพาะอาหารน้อยกว่าปกติ (Hypochlorhydria) หรือมีการใช้ยาลดกรดในกระเพาะอาหารเป็นประจำ
- มะเร็งกระเพาะอาหาร
- ภาวะตับอ่อนบกพร่อง ขาดเอนไซม์ หรือเอนไซม์มีปริมาณไม่เพียงพอต่อการย่อยสลายอาหาร (pancreatic insufficiency)
- การดูดซึมอาหารบกพร่อง (malabsorption)

- ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)
- การย่อยและการดูดซึมโปรตีนมีความบกพร่อง (Protein maldigestion and malabsorption)
- ลำไส้อุดตัน (gut obstruction)
- การติดเชื้อปรสิตในลำไส้เล็ก
- การติดเชื้อราในลำไส้เล็ก
- การติดเชื้อในลำไส้
- ภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome)
- ภาวะลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel disease)
- ทูพโภชนาการ (Nutritional deficiencies)
- โรคถุงผนังลำไส้ใหญ่อักเสบ (Diverticulitis)

สำหรับการแปลผลของการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะ จะแปลผลจากการอ่านสีซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนสีเป็นน้ำเงินและการดูดซึมในชั้นคลอโรฟอร์มของแผ่นตรวจ เกิดการสารอินด็อกซิล (indoxyl) เกิดการสลายตัวและการออกซิเดชัน สีได้จากการเปลี่ยนแปลงสารอินด็อกซิลจะถูกนำไปเทียบกับกราฟสีเพื่อประเมินผลบวกดังต่อไปนี้

- 0 (ผลลบ,ปกติ) : สีใส
- 1+ (ผลบวกเล็กน้อย) : สีเหลืองเล็กน้อยสีเขียวจาง
- 2+ (ผลบวก) : สีฟ้าอมเขียว
- 3+ (ผลบวกสูง) : สีฟ้าเข้ม,สีม่วง,สีน้ำเงินเข้ม
- 4+ (ผลบวกสูงมาก) : สีดำเข้ม

2.6 การรักษายีสต์ในลำไส้

2.6.1 ยาฟูโคนาโซล (Fluconazole)

ยาฟูโคนาโซล (fluconazole) ซึ่งจัดเป็นยาตัวแรกที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อราแบบฉวยโอกาส (opportunistic fungal infection) โดยเฉพาะที่เกิดจากสาเหตุของเชื้อรายีสต์ *Candida albicans* ยาฟูโคนาโซลจัดเป็นยากุ่ม Azole มีกลไกการออกฤทธิ์แบบต้านเชื้อรายีสต์ (fungistatic) โดยยับยั้งการสร้างเอนไซม์ cytochrome P450 demethylase ซึ่งใช้ในการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรายีสต์ ยาฟูโคนาโซลจึงออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อราได้อย่างกว้างขวาง ซึ่งสามารถรักษาการติดเชื้อทั้งการติดเชื้อแบบเฉียบพลันและทั้งระบบของร่างกาย แต่มีข้อเสียคือเกิดการเกิด

ข้างเคียงระหว่างการใช้ยา ได้แก่ ปวดท้อง อุจจาระร่วง แสบร้อนท้อง ผื่นแพ้ ปวดศีรษะ มึนงง เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีปฏิกิริยาต่อยาตัวอื่นๆ (drug interaction) ตัวยาเมื่อรับประทานเข้าไปจะถูกขับในรูปที่ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงจึงควรระวังในคนที่เป็โรคไต กลไกการออกฤทธิ์ของยาฟูโคนาโซลไปเพิ่มการนำและการเก็บโลหะหนักเข้าเซลล์ ได้แก่ ทองแดง เหล็ก แมงกานีส และซิงค์ มีผลทำให้การควบคุมสมดุลของโลหะหนักในร่างกายเปลี่ยนแปลงไป⁴¹ และมีการศึกษาพบว่าเชื้อรา *Candida albicans* มีกลไกคือต่อยาฟูโคนาโซล โดยการเปลี่ยนแปลงยีนแสดงออก กระบวนการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ใหม่ เพิ่มการขับยาออกจากเซลล์⁴⁷

2.6.2 ยานิสทาทีน (Nystatin)

ยานิสทาทีนเป็นยาในกลุ่มโพลีอิน (polyene) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเติบโตของเชื้อรา ยีสต์โดยการไปแทรกซึมเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา ยีสต์ ส่งผลทำให้เซลล์เชื้อรา ยีสต์เสียหายและตายในที่สุด มีรายงานพบการแพ้จากยานิสทาทีนน้อยมาก⁴⁸ โดยส่วนใหญ่พบว่าการรักษาเชื้อรา ยีสต์ที่ล้มเหลวอาจเกิดจากความไวต่อการรับยาลดลงหรืออาจเกิดการดื้อต่อยากลุ่ม azole⁴⁹ ยานิสทาทีนจึงเป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาการติดเชื้อรา ยีสต์ *Candida* มากที่สุด เนื่องจากตัวยาไม่ออกฤทธิ์ไปกำจัดจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ตัวอื่นๆ ยานิสทาทีนจึงนิยมรับประทานเพื่อรักษาเชื้อรา ยีสต์ *Candida* ในทางเดินอาหาร¹⁸ นอกจากนี้ยานิสทาทีนยังเป็นยาที่มีราคาถูกและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาฟูโคนาโซล (fluconazole)⁷⁹ ยานิสทาทีนจึงไปช่วยลดและปรับสมดุลของเชื้อรา ยีสต์ *Candida* ทำให้ส่งเสริมให้จุลินทรีย์ในลำไส้ตัวอื่นๆที่มีประโยชน์สามารถป้องกันการติดเชื้อรา ยีสต์ *Candida* ได้ในระบบทางเดินอาหาร

มีการศึกษาทดลองโดยให้กลุ่มผู้ที่สงสัยภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ รับประทานยานิสทาทีนขนาด 500,000 ยูนิต (iu) 2 ครั้งต่อวันต่อเนื่อง แล้วทำการตรวจระดับอินดิ แคนในปัสสาวะหลังรับประทานครบ 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์นำมาเปรียบเทียบกับผลตรวจระดับ อินดิแคนในปัสสาวะก่อนรับประทาน ผลการทดลองพบว่าหลังจากรับประทานยานิสทาทีนไป 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์ ผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะเป็นลบคิดเป็นร้อยละ 96.67 และพบว่ายา นิสทาทีนส่งผลให้ระดับอินดิแคนในปัสสาวะเป็นลบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 4 อย่างมี นัยสำคัญ ($p < 0.001$) การศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าการรับประทานยานิสทาทีนอย่างน้อย 2 สัปดาห์ สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะที่ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ⁷ ระยะเวลา ที่สามารถรักษาการติดเชื้อรา ยีสต์ แคนดิดาที่แพร่กระจาย (invasive candidiasis) ได้สั้นที่สุดอยู่ที่ 4-7 วันด้วยยา Voriconazole ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ายา Amphotericin B⁴⁸

จากงานวิจัยที่ผ่านมาเห็นได้ว่ายานิสทาทีนมีประสิทธิภาพในเปลี่ยนแปลงระดับอินดิ แคนเป็นผลลบได้สูงและเคยมีการรักษาการติดเชื้อรา ยีสต์ แคนดิดาซึ่งใช้ระยะเวลาสั้นที่สุดอยู่ที่ 4-7

วัน ผู้วิจัยจึงต้องการทดสอบผลของการรับประทานยานิสทาทินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะ โดยกำหนดให้ระยะเวลาในการรับประทานยานิสทาทินให้อยู่ที่ 1 สัปดาห์ เพื่อทดสอบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะในระยะเวลาที่ 1 สัปดาห์ในการรักษาเชื้อราอีสต์ในลำไส้ในกลุ่มที่สงสัยภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

2.7 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. การศึกษาประสิทธิภาพของยานิสทาทินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเจ็บป่วยที่หลากหลาย⁷⁸ เป็นการศึกษาแบบ Randomized double blind trial โดยเปรียบเทียบผลคะแนนอาการระหว่างกลุ่มที่รับประทานยานิสทาทินกับกลุ่มที่รับประทานยาหลอก (placebo) ในแผนกเวชปฏิบัติทั่วไปและเวชศาสตร์ครอบครัว ผลการทดลองพบว่ากลุ่มที่รับประทานยานิสทาทินได้ผลคะแนนเฉลี่ยโดยรวมอาการที่ลดลงหลังจากรับประทานได้ดีกว่ากลุ่มที่รับประทานยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.003$) จึงสรุปได้ว่ายานิสทาทินมีฤทธิ์เหนือกว่ายาหลอกในการลดอาการที่เป็นทั้งเฉพาะที่และทั้งระบบของร่างกายในรายที่สงสัยว่ามีความไวต่อการติดเชื้อรา (fungus hypersensitivity) ซึ่งถูกคัดเลือกเข้าการทดลองโดยแบบสอบถาม 7 ข้อ ภาวะที่สงสัยนี้อาจจะถูกกระตุ้นได้โดยอาหารประเภทน้ำตาลและอาหารที่มียีสต์

2. ระดับอินดิแคนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ในคนไข้โรคพาร์กินสันและโรคที่เกี่ยวข้องอื่นๆ¹³ เป็นการศึกษาในลักษณะเชิง cohort study โดยทำการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ผลการตรวจพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันมีระดับอินดิแคนสูงกว่าในกลุ่มควบคุม และยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันระยะแรกมีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ การศึกษานี้จึงสรุปได้ว่า การเปลี่ยนแปลงในส่วนประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเรื้อรังในร่างกาย เนื่องจากมีสารพิษในลำไส้มากขึ้นจากการเติบโตมากเกินไปของจุลินทรีย์ในลำไส้ ในการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ตรวจง่ายและนิยมตรวจเพื่อประเมินภาวะแบคทีเรียเติบโตมากเกินไปในลำไส้

3. เชื้อราอีสต์ในลำไส้ จากสิ่งที่มีภาวะอิงอาศัยกลายเป็นภาวะที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ⁷⁹ เป็นการศึกษาแบบทบทวนรวบรวมบทความ (review of articles) ที่ตีบทความใน PubMed ตั้งปี ค.ศ. 2005 เป็นต้นไป ในข้อมูลคำแนะนำของการรักษาเป็นไปตามแนวทางการรักษาในระดับชาติและนานาชาติ ผลการศึกษาพบว่าเชื้อราอีสต์โดยเฉพาะชนิดสายพันธุ์ Candida พบในลำไส้ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ใหญ่ที่สุขภาพปกติ การติดเชื้อรา Candida ในชั้นเยื่อบุผิวผนังอาจเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่บกพร่องหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงของการแสดงของยีนที่ทำให้เชื้อรามีภาวะอิง

อาศัยต่อร่างกาย ปัจจัยเหล่านี้ที่แสดงออกมาก่อนให้ยีสต์มีการสร้างแผ่นฟิล์มมากขึ้น การทำลายเนื้อเยื่อ และการหลบหนีไม่ให้โดนทำลายจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย อาการแสดงของการติดเชื้อรา ยีสต์ในเยื่อลำไส้ยังไม่มีความชัดเจน อาจมีความเกี่ยวข้องกับภาวะลำไส้แปรปรวน นอกจากนี้การเติบโตของเชื้อรา ยีสต์ยังสามารถกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิแพ้ขึ้นมาได้ การติดเชื้อรา ยีสต์ที่เยื่อผิวสามารถรักษาได้ด้วยยาฆ่าเชื้อราที่มีสารโพลีอินเป็นส่วนประกอบ (polyene antimycotic drugs) และเมื่อรับประทานโพลีโอดิกควอลไปด้วยจะเพิ่มผลการรักษาไปในทางที่ดียิ่งขึ้นซึ่งยืนยันจากการทดลองในคน สรุปผลการศึกษานี้พบว่าการทำลายเชื้อรา ยีสต์ในลำไส้ควรทำให้รายที่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนเท่านั้น

4. ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้กับโรค¹² มีหลักฐานพบว่าภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้มีความสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นทั้งนอกและในลำไส้ต่างๆ ความผิดปกติในลำไส้ที่เกิดขึ้นได้แก่ ภาวะลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) ภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome: IBS) และภาวะลำไส้อักเสบจากการแพ้กลูเตน (coeliac disease) ในขณะที่ความผิดปกตินอกลำไส้ที่เกิดขึ้นได้แก่ ภูมิแพ้ โรคหอบหืด กลุ่มโรคทางเมตาบอลิก (metabolic syndrome) กลุ่มโรคทางหลอดเลือดและหัวใจ และโรคอ้วน

5. สาเหตุของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้³⁵ เป็นการศึกษาทบทวนบทความวิชาการพบว่า การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดโรคเรื้อรังและโรคกลุ่มความเสื่อมในร่างกาย ภาวะลำไส้แปรปรวน ภาวะลำไส้อักเสบ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคกระดูกสันหลังอักเสบยึดติด โรคเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ สมมุติฐานของการเกิดภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้คือพฤติกรรมการใช้ชีวิตแบบชาวตะวันตก เป็นปัจจัยทำให้เกิดผลเสียต่อจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ ระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ความเครียดทางร่างกายและจิตใจ และส่วนประกอบของอาหารที่รับประทานเข้าไป นำไปสู่การเกิดภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ร่วมด้วย หากสาเหตุหรือปัจจัยเหล่านี้ได้ถูกจำกัดลงหรือมีการแก้ไขจะทำให้มีการปรับสมดุลของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้และการรักษาโรคเรื้อรังหรือโรคเสื่อมในร่างกาย

บทที่ 3

ระเบียบวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไม่มีกลุ่มควบคุม (Single-arm clinical trial) ซึ่งได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (รหัสโครงการ 121/64 จากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์ เมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2564) ในกลุ่มคนที่สงสัยว่ามีภาวะความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ เพื่อศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์

3.1 ประชากรและตัวอย่าง

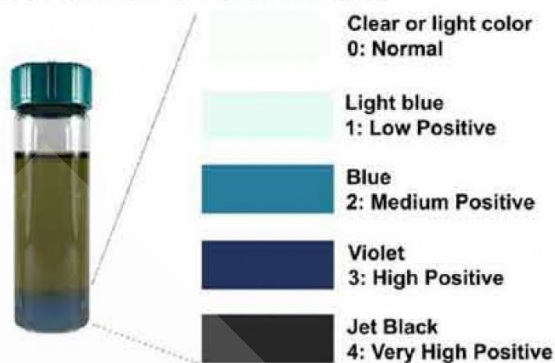
ประชากร คือ ประชากรชาวไทยอายุ 18-50 ปีที่สงสัยว่ามีภาวะความไม่สมดุลของจุลินทรีย์

ประชากรตัวอย่าง คือ บุคลากรโรงพยาบาลบางโพ กรุงเทพมหานคร ชาวไทย อายุ 18-50 ปีที่สงสัยว่ามีภาวะความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ซึ่งได้ถูกคัดเลือกจากการตอบแบบสอบถาม (Dysbiosis Questionaries) โดยมีเกณฑ์คะแนนคัดเลือกเข้าตามเพศดังนี้

- เพศชาย : มากกว่า 80 คะแนนขึ้นไป
- เพศหญิง : มากกว่า 120 คะแนนขึ้นไป

จากนั้นนำกลุ่มประชากรที่มีคะแนนตามเกณฑ์คัดเลือก นำไปตรวจอินดิแคนในปัสสาวะซึ่งมีการแปลผลออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ผลลบ บวกระดับ 1 บวกระดับ 2 บวกระดับ 3 และ บวกระดับ 4 ตามลำดับสีแสดงผลการตรวจ (Indican Color Chart) เพื่อหากลุ่มที่มีผลปัสสาวะเป็นผลบวกตั้งแต่บวกระดับ 2 ขึ้นไปจำนวน 30 คน (n=30) จากนั้นทำการคัดเลือกนำเข้าทำการทดลองโดยใช้เกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกดังต่อไปนี้

Indican Color Chart



ภาพที่ 3.1 Indican Color Chart

ที่มา : <https://www.universalbiologicals.com/indican-obermeyer-test-kit-i1000s>

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย
2. ไม่จำกัดเพศ อายุ 18-50 ปี
3. ได้รับการคัดเลือกจากการตอบแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (ภาคผนวก ข) มีคะแนนตามเกณฑ์ที่สงสัยภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ และมีผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะอยู่ในระดับบวก 2,3 และ 4
4. ไม่มีโรคประจำตัว
5. ไม่มีประวัติสูบบุหรี่และดื่มสุรา
6. ไม่มีภาวะผิดปกติหรือพยาธิสภาพในระบบทางเดินอาหาร
7. ไม่มีประวัติแพ้ยา Nystatin หรือยาในกลุ่มฆ่าเชื้อรา (Anti-fungal drug)
8. ไม่มีประวัติการรับประทานยาปฏิชีวนะ ยาแก้อักเสบ ยาสเตียรอยด์ ยาคุมกำเนิด ยาต้านกรด หรือหากมีการรับประทานกลุ่มยาดังกล่าว ให้หยุดยาก่อนเข้าทำการทดลองเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือนขึ้นไป
9. ไม่มีประวัติรับประทานอาหารเสริมหรือ โพรไบโอติกที่มีทริปโตเฟนเป็นส่วนประกอบ
10. ไม่มีประวัติรับประทานผลิตภัณฑ์อาหารเสริม อาหาร หรือเครื่องดื่มที่มีจุลินทรีย์ชนิดดี หรือ โพรไบโอติก (Probiotics) เป็นระยะเวลามากกว่า 7 วันก่อนการทดลอง
11. ไม่มีภาวะที่ทำให้เกิดการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะเป็นผลบวกเท็จ (False Positive) จากการซักประวัติหรือตรวจร่างกายดังต่อไปนี้

- ภาวะอุดตันในลำไส้
- ลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel disease)
- ลำไส้แปรปรวน (Irritated bowel disease)
- โรคถุงผนังลำไส้ใหญ่อักเสบ (Diverticulitis)
- กรดน้อยลงในกระเพาะอาหาร (Hypochlorhydria)
- มะเร็งกระเพาะอาหาร
- ความบกพร่องในการย่อยและดูดซึมของโปรตีน

เกณฑ์การคัดออก (Exclusive Criteria)

1. อาการไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง เป็นต้น จากการรับประทานยานิสทาทิน
2. รับประทานยาปฏิชีวนะ ยาลดการอักเสบ ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร ยากลุ่มสเตียรอยด์ ในระหว่างการทำการทดลอง
3. ขาดการรับประทานยานิสทาทินต่อเนื่องเกิน 24 ชั่วโมง
4. ผู้เข้าร่วมการทดลองไม่ประสงค์จะเข้ารับการทดลอง
5. ผู้เข้าร่วมการทดลองอยู่ในการศึกษาทดลองอื่น

3.2 ขนาดประชากรตัวอย่าง

ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยนี้ได้คำนวณจากงานการศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะของผู้มีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยเปรียบเทียบกลุ่มประชากรที่มีผลระดับอินดิแคนในปัสสาวะเป็นบวกก่อนรับประทานยานิสทาทิน อยู่ที่ร้อยละ 100 (1.00) กับกลุ่มประชากรที่มีผลระดับอินดิแคนในปัสสาวะเป็นบวกหลังรับประทานยานิสทาทินอยู่ที่ร้อยละ 3 (0.03) ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยคาดว่าจะมีผลต่างที่มีความหมายทางคลินิกร้อยละ 97 การเปรียบเทียบค่าผลลัพธ์ระหว่าง 2 กลุ่มนี้เป็นการทดสอบสมมุติฐานแบบ 2 ทิศทางที่นัยสำคัญทางสถิติ 0.05 และค่าอำนาจจำแนกความแตกต่างร้อยละ 90 จากการคำนวณได้ขนาดกลุ่มอย่างต่ำ 5 คน ซึ่งเป็นจำนวนที่เพียงพอที่จะสามารถบอกความแตกต่างที่มีความหมายทางคลินิกได้ เนื่องจากงานวิจัยนี้มีระยะศึกษาผลการทดลอง 1 สัปดาห์ เพื่อป้องกันความผิดพลาดระหว่างการทดลองและจำนวนผู้ที่ตกหล่นจากการทดลอง จึงกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างไว้ที่ 30 คน (n=30)

3.3 เครื่องมือที่ใช้การวิจัย

3.3.1 แบบสอบถาม

- แบบสอบถามเชิงสัมภาษณ์ในการประเมินภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้ไม่สมดุล (Dysbiosis Questionaries) ขององค์กร Sedney Health & Fertility, Australia
- แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว และข้อมูลพฤติกรรมการรับประทานอาหารในชีวิตประจำวัน

3.3.2 ชุดตรวจอินดิแคนในปัสสาวะ (Urine Indican)

- ชุดตรวจจากบริษัท ThaiCellFix Co., Ltd. 423 Phetkasem Rd. Bang Wa, Phasi Charoen District Bangkok, Thailand, 10160 Tel: (+66) 2 868 7711 Fax: (+66) 02 868 7712 Customer Info: contact@thaicellfix.com

3.3.3 ยานิสทาทีน (Nystatin) ชนิดน้ำแขวนตะกอน (Oral suspension)

3.3.4 แบบตารางบันทึกผลการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะ (Urine Indican) เพื่อใช้บันทึก 2 ครั้ง ได้แก่ ผลการตรวจก่อนและหลังรับประทานยานิสทาทีน

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

1. เสนอนำโครงร่างวิทยานิพนธ์ เพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

2. คัดเลือกผู้เข้าวิจัยจากการทำแบบสอบถามเชิงสัมภาษณ์ เพื่อหากลุ่มประชากรที่สงสัยว่ามีภาวะความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ แล้วนำมาตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะและคัดเลือกเข้าทำการทดลองตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก เพื่อหากลุ่มประชากรที่มีผลบวกและตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 30 คน

3. ผู้เข้าวิจัยได้รับการเข้าการทดลองในโครงการวิจัยอย่างสมัครใจ และได้รับการอธิบายข้อมูลวิจัย

4. ผู้เข้าวิจัยเซ็นชื่อลงในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

5. ตรวจวัดระดับอินดิแคนในปัสสาวะก่อนการรับประทานยานิสทาทีน

6. ผู้เข้าวิจัยได้รับคำแนะนำในการรับประทานยานิสทาทีน ชนิดน้ำแขวนตะกอน ขนาด 500,000 ยูนิต (iu) ช่วงเช้าและเย็น 2 ครั้ง สม่ำเสมอทุกวันจนครบ 1 สัปดาห์

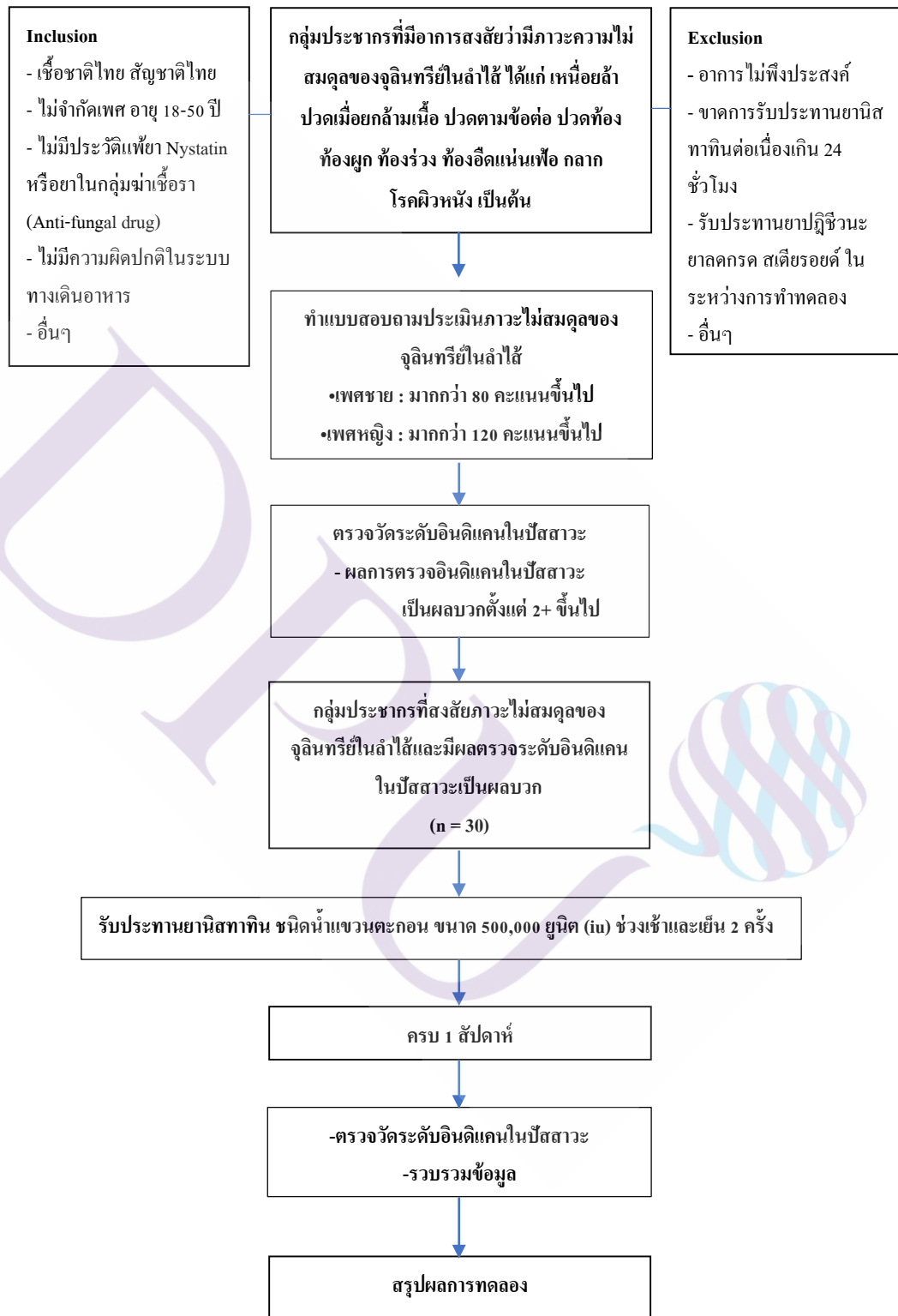
7. ตรวจวัดระดับอินดิแคนในปัสสาวะเมื่อผู้เข้าวิจัยรับประทานยานิสทาทีนครบ 1 สัปดาห์ และรวบรวมข้อมูล เพื่อนำไปวิเคราะห์

8. ในกรณีที่ผู้เข้ารับการทดลองมีผลตรวจอินดิเคนเป็นผลบวกภายหลังจากรับประทานยานิสทาทิน 1 สัปดาห์ ให้ทำการทดลองรับประทานยานิสทาทินต่ออีก 1 สัปดาห์แล้ววัดระดับอินดิเคนในปีสภาวะอีกครั้ง
9. รวบรวมข้อมูล เพื่อนำไปวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลตรวจอินดิเคนในปีสภาวะก่อนและหลังทดลอง
2. ใช้สถิติ Multiple level analysis เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิเคนในปีสภาวะของกลุ่มคนทดลอง
3. ใช้สถิติ Chi-Square Test เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรในข้อมูลลักษณะพื้นฐานและตัวแปรด้านพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้
4. กำหนดระดับของนัยสำคัญทางสถิติ (statistic significance) ค่า p value < 0.05

3.5 Flow Chart Diagram



บทที่ 4

ผลวิเคราะห์ข้อมูล

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาประเภทวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Research) เพื่อศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทินเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มคนที่มีอาการสงสัยว่ามีภาวะไม่สมดุลในลำไส้ (Dysbiosis) และมีผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะเป็นบวก (Positive) โดยผู้วิจัยนำเสนอผลการวิจัยดังต่อไปนี้

- 4.1 ข้อมูลแสดงการคัดเลือกจำนวนกลุ่มคนเข้าร่วมวิจัยที่สงสัยอาการของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) และผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะก่อนทดลอง
- 4.2 ข้อมูลแสดงผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะหลังรับประทานยานิสทาทิน
- 4.3 ข้อมูลตัวแปรด้านพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

4.1 ข้อมูลแสดงการคัดเลือกจำนวนกลุ่มคนเข้าร่วมวิจัยที่สงสัยอาการของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) และผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะก่อนทดลอง

ผู้วิจัยได้ทำการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนทั้งหมด 33 คน ที่มีอาการแสดงที่สงสัยต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ได้แก่ อาการเหนื่อยล้าหรือความง่วง ปวดท้อง ลำไส้แปรปรวน ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดหรือบวมตามข้อต่อต่างๆ นอนไม่หลับ และโรคผิวหนัง ให้มาตอบแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis Questionaries) พบว่า ผลการทำแบบสอบถามพบว่ามีกลุ่มคนที่มีคะแนนเข้าเกณฑ์เป็นจำนวนทั้งหมด 30 คน และมีกลุ่มคนที่มีคะแนนไม่ถึงเกณฑ์จำนวน 3 คน โดยมีเกณฑ์คะแนนเพื่อคัดเข้าร่วมวิจัยดังต่อไปนี้

เพศชาย

คะแนนมากกว่า 80 คะแนนแต่ไม่เกิน 140 คะแนน กำหนดให้อยู่ในกลุ่ม “อาจจะเป็นภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้”

คะแนนมากกว่า 140 คะแนนขึ้นไป กำหนดให้อยู่ในกลุ่ม “มีความเป็นไปได้สูงที่มีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้”

เพศหญิง

คะแนนมากกว่า 120 คะแนนแต่ไม่เกิน 180 คะแนน กำหนดให้อยู่ในกลุ่ม “มีความน่าจะเป็นภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้”

คะแนนมากกว่า 180 คะแนนขึ้นไป กำหนดให้อยู่ในกลุ่ม “มีความเป็นไปได้สูงที่มีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้”

ตารางที่ 4.1 ผลการสำรวจการตอบแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) และผลตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะก่อนทดลอง

กลุ่มคะแนนการตอบแบบสอบถามภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้	จำนวนคนทำแบบสอบถาม	จำนวนกลุ่มผู้เข้าร่วมทดลองที่ได้รับการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะ			รวม
		ผลลบ (Negative)	ผลบวกต่ำ (Low)	ผลบวกสูง (High)	
ไม่น่าจะเป็น Dysbiosis	3	-	-	-	3
น่าจะเป็น Dysbiosis	16	0	12	4	16
เป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis	14	0	3	11	14
รวม	33	0	15	15	33

จากผลการสำรวจการตอบแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) และผลตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะก่อนทดลอง ในกลุ่มคนที่ทำแบบสอบถามจำนวน 33 คน พบว่า

- ส่วนใหญ่ในกลุ่มคนที่ทำแบบสอบถามมีคะแนนอยู่ในกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis จำนวน 16 คน รองลงมา เป็นกลุ่มเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis จำนวน 14 คน และกลุ่มไม่น่าจะเป็น Dysbiosis จำนวน 3 คน ซึ่งไม่ได้รับการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะ โดยพบว่ากลุ่มคนที่เข้าร่วมทดลองที่ได้รับการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะจำนวน 30 คนได้ ผลบวกต่ำ (Low) และผลบวกสูง (High) จำนวน 15 คนเท่ากัน

- โอกาสที่ผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวกต่ำ (Low) ของผู้ที่มีคะแนนในกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis อยู่ที่ 12 ใน 16 หรือร้อยละ 75

- โอกาสที่ผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวกสูง (High) ของผู้ที่มีคะแนนในกลุ่มเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis อยู่ที่ 11 ใน 14 หรือร้อยละ 78.6
 - โอกาสที่ผู้ที่มีผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวกสูง (High) จะมีผลคะแนนอยู่ในกลุ่มเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis อยู่ที่ 11 ใน 15 หรือร้อยละ 73.3
 - โอกาสที่ผู้ที่มีผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวกต่ำ (Low) จะมีผลคะแนนอยู่ในกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis อยู่ที่ 12 ใน 15 หรือร้อยละ 80
 - อัตราส่วนระหว่างโอกาสที่คนมีคะแนนในกลุ่มความเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis จะมีผลอินดิแคนเป็นบวกสูง (High) กับโอกาสที่คนมีคะแนนในกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis จะมีผลอินดิแคนเป็นบวกสูง (High) เท่ากับ 3.14
 - อัตราส่วนระหว่างโอกาสที่คนมีคะแนนในกลุ่มความเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis จะมีผลอินดิแคนเป็นบวกต่ำ (Low) กับโอกาสที่คนมีคะแนนในกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis จะมีผลอินดิแคนเป็นบวกต่ำ (Low) เท่ากับ 11.0
 - แบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis Questionaries) มีประสิทธิภาพในการแยกแยะระหว่างกลุ่มที่มีความเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis กับกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis ของกลุ่มตัวอย่างประชากรในงานวิจัยนี้อยู่ที่ร้อยละ 77
- จากนั้นได้นำกลุ่มคนที่มีคะแนนเข้าถึงเกณฑ์เท่านั้นซึ่งมีจำนวน 30 คนมาทำการตรวจระดับอินดิแคนในปีศาจก่อนทดลอง เพื่อเป็นการตรวจคัดกรองและประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจอินดิแคนซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง โดยกำหนดให้ผลตรวจอินดิแคนที่มีระดับผลตรวจเป็น 0 หรือ 1+ เป็นผลลบ (Negative) 2+ เป็นผลบวกต่ำ (Low) 3+ หรือ 4+ เป็นผลบวกสูง (High)

ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics) ของผู้เข้าร่วมทดลองจำนวน 30 คน

ข้อมูลลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics)	จำนวนคนผู้เข้าร่วมทดลองแบ่งตามกลุ่ม ผลตรวจอินดิแคนในปีศาจ n=30 (%)			Chi-Square Tests	P-value
	ผลบวกต่ำ (Low)	ผลบวกสูง (High)			
	2+	3+	4+		
1. เพศ				1.540	0.820
ชาย	6 (20.0)	5 (16.7)	2 (6.7)		
หญิง	9 (30.0)	5 (16.7)	3 (10.0)		

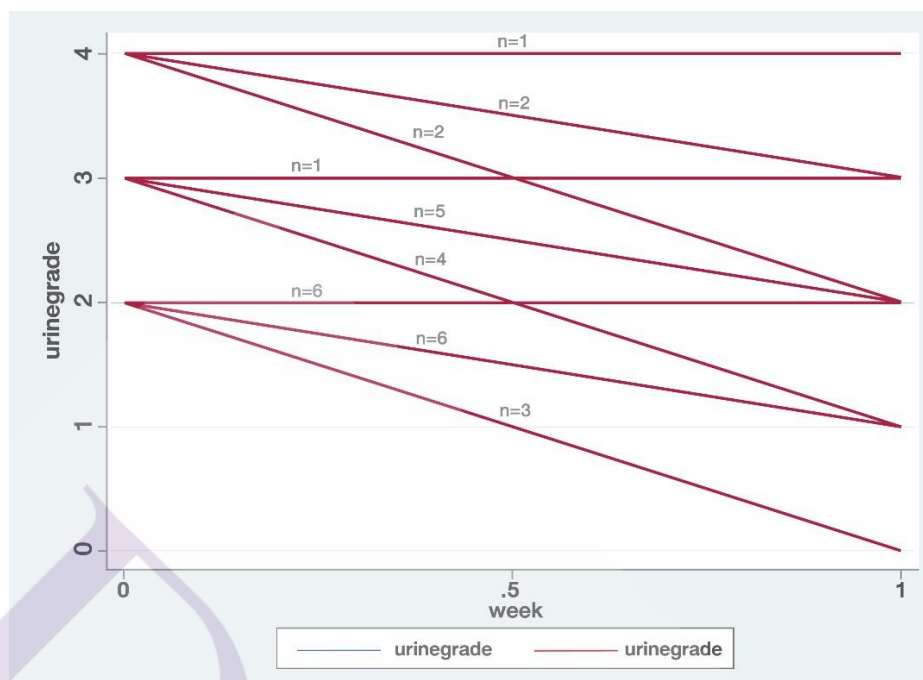
ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

ข้อมูลลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics)	จำนวนคนผู้เข้าร่วมทดลองแบ่งตามกลุ่ม ผลตรวจอินดิแคนในปีสภาวะ n=30 (%)			Chi-Square Tests	P-value
	ผลบวกต่ำ (Low)	ผลบวกสูง (High)			
	2+	3+	4+		
2. อาการนำ				24.938	0.204
เหนื่อยล้าหรือความง่วง	0	2 (6.7)	2 (6.7)		
ปวดหรือบวมที่ข้อต่อต่างๆ	3 (10.0)	1 (3.3)	0		
ปวดท้อง ลำไส้แปรปรวน	6 (20.0)	5 (16.7)	2 (6.7)		
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	2 (6.7)	0	0		
โรคผิวหนัง	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)		
นอนไม่หลับ	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)		

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics) ของผู้เข้าร่วมทดลองจำนวน 30 คน ด้วยสถิติ Chi square Test พบว่า เพศไม่มีความสัมพันธ์กับผลตรวจระดับอินดิแคนในปีสภาวะที่ค่า p value เท่ากับ 0.820 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 อาการนำที่ทำให้สงสัยต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ไม่มีความสัมพันธ์กับผลตรวจระดับอินดิแคนในปีสภาวะที่ค่า p value เท่ากับ 0.204 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05

4.2 ข้อมูลแสดงผลการตรวจอินดิแคนในปีสภาวะหลังรับประทานยานิสทาทิน

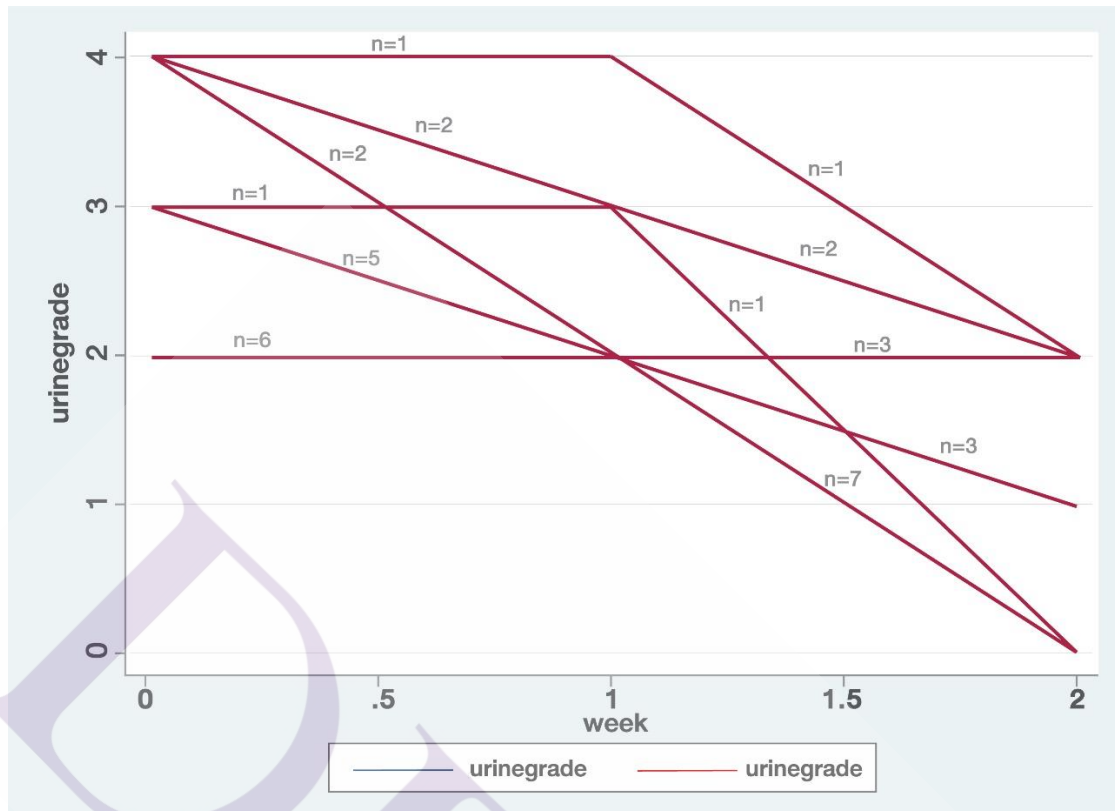
เมื่อนำกลุ่มคนที่มีผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวก (Positive) จำนวน 30 คน ประกอบด้วยกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 15 คนและกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 15 คน เข้ารับการทดลองรับประทานยานิสทาทินเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ผลการทดลองดังภาพที่ 4.1 พบว่า ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 15 คน พบระดับอินดิแคนที่เปลี่ยนแปลงเป็นผลลบ (Negative) จำนวน 4 คนหรือร้อยละ 26.7 และเป็นผลบวก (Positive) จำนวน 11 คนหรือร้อยละ 73.3 ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 15 คน พบระดับอินดิแคนที่เปลี่ยนแปลงเป็นผลลบ (Negative) จำนวน 9 คนหรือร้อยละ 60 และเป็นผลบวก (Positive) ระดับ 2+ คงเดิมจำนวน 6 คนหรือร้อยละ 40 ดังนั้นกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็น (Positive) มีจำนวนทั้งหมด 17 คน



ภาพที่ 4.1 แสดงรูปแบบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะก่อนและหลังรับประทานยานิสทาทินเป็นเวลา 1 สัปดาห์

จากผลการทดลองได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลสถิติเปรียบเทียบผลก่อนทดลองและหลังรับประทานยานิสทาทินสัปดาห์ที่ 1 ด้วย Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่า ผลการเปรียบเทียบผลก่อนทดลองและสัปดาห์ที่ 1 มีความแตกต่างกันที่ค่า p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05

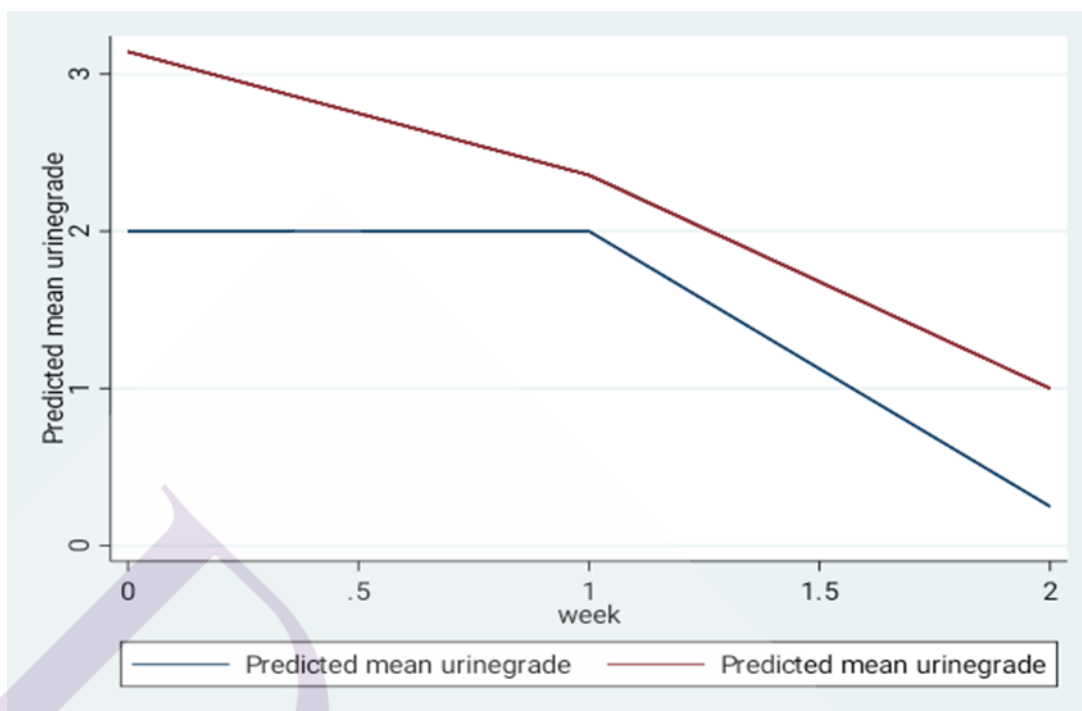
จากนั้นนำกลุ่มคนที่ยังมีผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวก (Positive) จำนวน 17 คน เข้าสู่การทดลองรับประทานยานิสทาทินต่ออีก 1 สัปดาห์ แล้วตรวจวัดระดับอินดิแคนต่อหลังสัปดาห์ที่ 2 ผลการทดลองดังภาพที่ 4.2 พบว่า ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 11 คน พบระดับอินดิแคนเปลี่ยนแปลงเป็นผลลบ (Negative) จำนวน 6 คนหรือร้อยละ 54.5 และเป็นผลบวก (Positive) ระดับ 2+ จำนวน 5 คนหรือร้อยละ 33.3 ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 6 คน พบระดับอินดิแคนเปลี่ยนแปลงเป็นผลลบ (Negative) จำนวน 4 คนหรือร้อยละ 66.7 และเป็นผลบวก (Positive) ระดับ 2+ คงเดิมจำนวน 2 คนหรือร้อยละ 33.3



ภาพที่ 4.2 แสดงรูปแบบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะก่อนและหลังรับประทานยานิสทาทินเป็นเวลา 2 สัปดาห์ของกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็นบวก (Positive) (n=17)

จากผลการทดลองได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลสถิติเปรียบเทียบผลก่อนทดลองและหลังรับประทานยานิสทาทินสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ของกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็นบวก (Positive) จำนวน 17 คน ด้วย Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่า ผลการเปรียบเทียบผลก่อนทดลองและสัปดาห์ที่ 2 มีความแตกต่างกันที่ค่า p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 และผลการเปรียบเทียบผลการทดลองสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 2 มีความแตกต่างกันที่ค่า p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะระหว่างกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) พบว่า มีระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) มีแนวโน้มลดลงดังภาพที่ 4.3



ภาพที่ 4.3 แสดงการเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะระหว่างกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ของกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็นบวก (Positive) (n=17)

การเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะระหว่างกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ได้ทดสอบทางสถิติด้วย multiple level analysis ผลการวิเคราะห์พบว่าได้กราฟเป็นลักษณะ generalized linear regression ซึ่งทดสอบความชันของเส้นกราฟทั้ง 2 เส้นเพื่อเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะระหว่าง 2 กลุ่ม ผลการทดสอบความชันของเส้นกราฟระหว่าง 2 กลุ่มพบว่ากลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ไม่มีความแตกต่างกันที่ p value เท่ากับ 0.1864 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05

4.3 ข้อมูลตัวแปรด้านพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

จากการให้กลุ่มคนเข้าร่วมวิจัยให้ทำแบบสอบถามตามเอกสารในภาคผนวก ข และ ก ผู้วิจัยได้ข้อมูลจากการตอบแบบสอบถามของกลุ่มมาเปรียบเทียบกับผลตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะซึ่งแบ่งกลุ่มเป็นผลบวกบวกสูง (High) และผลบวกต่ำ (Low) เพื่อทราบถึงตัวแปรด้าน

พฤติกรรมการใช้ชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ที่มีผลต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะ

ตารางที่ 4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอินดิแคนในปัสสาวะต่อตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)	จำนวนกลุ่มคนที่เข้าทดลองที่มีผลอินดิแคนเป็นบวก n = 30 (%)		Chi-Square	P-value
	กลุ่มผลบวกต่ำ (Low)	กลุ่มผลบวกสูง (High)		
1. ความถี่ในการออกกำลังกาย ไม่ออกกำลังกาย 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3-4 วันต่อสัปดาห์	3 (10.00) 9 (30.00) 3 (10.00)	2 (6.67) 6 (20.00) 7 (23.33)	2.400	0.301
2. ความถี่ในการรับประทานยาปฏิชีวนะ ไม่รับประทาน 1-3 ครั้งต่อปี 4-6 ครั้งต่อปี	8 (26.67) 6 (20.00) 1 (3.33)	10 (33.33) 5 (16.67) 0	1.313	0.519
3. ความถี่ในการรับประทานยาลดกรด ไม่รับประทาน น้อยกว่า 1 ครั้งต่อเดือน 1-2 ครั้งต่อเดือน 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์	4 (13.33) 2 (6.67) 3 (10.00) 2 (6.67) 4 (13.33)	6 (20.00) 3 (10.00) 2 (6.67) 2 (6.67) 2 (6.67)	1.467	0.833
4. ความถี่ในการรับประทานกากใยสูง ไม่รับประทาน 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์	5 (16.67) 9 (30.0) 1 (3.33)	2 (6.67) 8 (26.67) 5 (16.67)	4.011	0.135

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุล ของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)	จำนวนกลุ่มคนที่เข้าทดลองที่มีผล อินดิแคนเป็นบวก n = 30 (%)		Chi- Square	P- value
	กลุ่มผลบวกต่ำ (Low)	กลุ่มผลบวกสูง (High)		
5. ความถี่ในการรับประทานผัก หลากหลายชนิด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน	9 (30.0) 3 (10.00) 3 (10.00)	3 (10.00) 6 (20.00) 6 (20.00)	5.000	0.082
6. ความถี่ในการรับประทานผลไม้รส ไม่หวานจัด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน ไม่รับประทาน	10 (33.33) 4 (13.33) 2 (6.67) 0	12 (40.00) 1 (3.33) 6 (20.00) 1 (3.33)	7.269	0.064
7. ความถี่ในการรับประทานผลไม้รส หวานจัด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน ไม่รับประทาน	10 (33.33) 4 (13.33) 7 (23.33) 1 (3.33)	12 (40.00) 1 (3.33) 1 (3.33) 1 (3.33)	11.700	0.008
8. ความถี่ในการรับประทานของหวาน 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน ไม่รับประทาน	5 (16.67) 6 (20.00) 2 (6.67) 2 (6.67)	12 (40.00) 0 0 3 (33.33)	11.082	0.011

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุล ของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)	จำนวนกลุ่มคนที่เข้าทดลองที่มีผล อินดิแคนเป็นบวก n = 30 (%)		Chi- Square	P- value
	กลุ่มผลบวกต่ำ (Low)	กลุ่มผลบวกสูง (High)		
9. ความถี่ในการดื่มน้ำตาล เป็นส่วนผสม 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน ไม่ดื่ม	10 (33.33) 2 (6.67) 8 (26.67) 2 (6.67)	6 (20.00) 1 (3.33) 3 (10.00) 5 (16.67)	4.892	0.180
10. ความถี่ในการรับประทานอาหาร ทอด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน ไม่รับประทาน	4 (13.33) 4 (13.33) 7 (23.33) 0	9 (30.00) 2 (6.67) 3 (10.00) 1 (3.33)	5.190	0.158
11. ความถี่ในการรับประทานอาหารเบ เกอรี่ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทุกวัน ไม่รับประทาน	10 (33.33) 4 (13.33) 1 (3.33) 0	9 (30.0) 0 1 (3.33) 5 (16.67)	9.053	0.029
12. ความถี่ในการรับประทานเนื้อสัตว์ มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ 1 ครั้งต่อวัน 2 ครั้งต่อวัน 3 ครั้งต่อวัน	1 (3.33) 0 2 (6.67) 4 (13.33)	0 1 (3.33) 10 (33.33) 12 (40.00)	11.333	0.010

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของ จุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)	จำนวนกลุ่มคนที่เข้าทดลองที่มี ผลอินดิแคนเป็นบวก n = 30 (%)		Chi- Square	P- value
	กลุ่มผลบวกต่ำ (Low)	กลุ่มผลบวกสูง (High)		
13. ความถี่ในการรับประทานผลิตภัณฑ์ เนื้อสัตว์			10.821	0.013
1-2 ครั้งต่อสัปดาห์	7 (23.33)	9 (30.00)		
มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์	2 (6.67)	0		
ทุกวัน	6 (20.00)	1 (3.33)		
ไม่รับประทาน	0	5 (16.67)		
14. ความถี่ในการรับประทานอาหาร ดอง			10.909	0.001
1-2 ครั้งต่อสัปดาห์	8 (26.67)	0		
ไม่รับประทาน	7 (23.33)	15 (50.00)		

ผลการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะซึ่งแยกกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ต่อตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) พบว่า

- ความถี่ในการรับประทานผลไม้รสหวานจัด มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ที่ p value เท่ากับ 0.008 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 โดยส่วนใหญ่ความถี่ในการรับประทานที่ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 12 คนและอยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 10 คน และความถี่ในการรับประทานทุกวันอยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 10 คน ตามลำดับ

- ความถี่ในการรับประทานขนมหวาน มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ที่ p value เท่ากับ 0.011 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 โดยพบว่าส่วนใหญ่ความถี่ในการรับประทานที่ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 12 คน รองลงมาเป็นความถี่ในการรับประทานที่มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่ม

ผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 6 คน และความถี่ในการรับประทานที่ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 5 คน ตามลำดับ

- ความถี่ในการรับประทานอาหารเบเกอรี่ มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ที่ p value เท่ากับ 0.029 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 ส่วนใหญ่ความถี่ในการรับประทานที่ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 10 คน รองลงมาอยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 9 คน และความถี่ในการรับประทานที่มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 4 คน ตามลำดับ

- ความถี่ในการรับประทานเนื้อสัตว์ มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ที่ p value เท่ากับ 0.010 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 ส่วนใหญ่ความถี่ในการรับประทานที่ 3 ครั้งต่อวันอยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 12 คน รองลงมาเป็นความถี่ในการรับประทานที่ 2 ครั้งต่อวันอยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 10 คน และความถี่ในการรับประทานที่ 3 ครั้งต่อวันอยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 4 คน ตามลำดับ

- ความถี่ในการรับประทานผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์ มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ที่ p value เท่ากับ 0.013 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 ส่วนใหญ่ความถี่ในการรับประทานที่ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 9 คน รองลงมาอยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 7 คน และความถี่ในการรับประทานที่ทุกวันอยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 6 คน ตามลำดับ

- ความถี่ในการรับประทานอาหารดอง มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ที่ p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 ส่วนใหญ่ความถี่ในการรับประทานที่ไม่เคยรับประทานอยู่ในกลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 15 คน รองลงมาอยู่ในความถี่ในการรับประทาน 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์อยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 8 คน และไม่เคยรับประทานอยู่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) จำนวน 7 คน ตามลำดับ

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาทินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะในระยะเวลา 1 สัปดาห์ของกลุ่มคนที่มีอาการสงสัยต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) จากผลการทดลองร่วมกับข้อมูลจากการตอบแบบสอบถามเชิงสัมภาษณ์ในกลุ่มคนเข้าร่วมวิจัย ผู้วิจัยนำเสนอรายละเอียดดังต่อไปนี้

5.1 สรุปผลการวิจัย

5.1.1 สรุปผลการทดลอง

5.1.2 สรุปผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะกับตัวแปรพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.2.1 อภิปรายผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะ

5.2.2 อภิปรายผลแบบสอบถามพฤติกรรมการรับประทานอาหาร

5.3 ข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

5.1.1 สรุปผลการทดลอง

จากวัตถุประสงค์ของงานวิจัยสามารถสรุปได้ดังต่อไปนี้

1. การรับประทานยานิสทาทินเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ สามารถทำให้ระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มคนที่สงสัยต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ผลการเปรียบเทียบอัตราการลดลงของระดับอินดิแคนในปัสสาวะของกลุ่มผลบวกสูง (High) กับผลบวกต่ำ (Low) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.1.2 สรุปผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะกับตัวแปรพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

ผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อประเภทของอาหารที่รับประทานซึ่งมีผลต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ได้แก่ ผลไม้รสหวานจัด ขนมหวาน อาหารประเภทเบเกอรี่ เนื้อสัตว์ ผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์ อาหารดอง

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.2.1 อภิปรายผลระดับอินดิแคนในปัสสาวะ

1. ผลการตรวจอินดิแคนในปัสสาวะก่อนการรับประทานยานิสทาทินของกลุ่มคนเข้าวิจัยจำนวน 30 คนเมื่อเทียบกับกลุ่มคะแนนที่ได้จากการทำแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis Questionaries) พบว่า มีโอกาสค่อนข้างสูงที่ผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวกต่ำ (Low) ของผู้ที่มีคะแนนในกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis อยู่ที่ร้อยละ 75 มีโอกาสค่อนข้างสูงที่ผลตรวจอินดิแคนเป็นผลบวกสูง (High) ของผู้ที่มีคะแนนในกลุ่มเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis อยู่ที่ 78.6 และแบบสอบถามนี้มีประสิทธิภาพแยกระหว่างกลุ่มที่มีความเป็นไปได้สูงต่อ Dysbiosis กับกลุ่มน่าจะเป็น Dysbiosis ของกลุ่มตัวอย่างประชากรในงานวิจัยนี้อยู่ที่ร้อยละ 77 เห็นได้ว่าแบบสอบถามนี้มีความไวและความจำเพาะในการคัดกรองภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ค่อนข้างสูง อาจนำแบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis Questionaries) มาใช้ในการคัดกรองภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) ได้ในกลุ่มบุคคลทั่วไป เพื่อนำไปสู่การตรวจหืองปฏิบัติการเพิ่มเติมหรือการป้องกันรักษาได้

2. จากการทดลองพบว่า ภายหลังรับประทานยานิสทาทินเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นผลอินดิแคนเป็นผลลบ (Negative) จำนวน 13 คนหรือร้อยละ 43.3 ของกลุ่มคนที่เข้าวิจัยจำนวน 30 คน และจำนวนกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็นบวก (Positive) จำนวน 17 คนหรือร้อยละ 56.7 เมื่อกลุ่มคนที่ยังมีผลอินดิแคนเป็นบวกหลังรับประทานยาไป 1 สัปดาห์ จำนวน 17 คน รับประทานยานิสทาทินต่อไปอีกจนครบ 2 สัปดาห์แล้วทำการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะซ้ำพบว่า มีจำนวนคนที่มีระดับอินดิแคนเป็นลบ (Negative) จำนวน 9 คนหรือร้อยละ 52.9 ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาผลการรับประทานยานิสทาทินเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ดังนั้นการรับประทานยานิสทาทินในขนาด 500,000 ยูนิต 2 ครั้งต่อวันต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์สามารถลดระดับอินดิแคนในปัสสาวะ ซึ่งสะท้อนถึงการลดความรุนแรงในการติดเชื้อรายีสต์ในลำไส้ที่ส่งผลต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

3. ภายหลังจากได้รับประทานยานิสทาทินครบ 1 สัปดาห์พบว่า พบว่าส่วนใหญ่ทั้งในกลุ่มผลบวกสูง (High) และกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) มีระดับอินดิแคนในปัสสาวะที่มีแนวโน้มลดลงไปในทิศทางเดียวกัน แต่ในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) มีระดับอินดิแคนเป็นลบ (Negative) จำนวน 9 คนหรือร้อยละ 60 ซึ่งมีจำนวนมากกว่ากลุ่มผลบวกสูง (High) จำนวน 4 คนหรือร้อยละ 26.7 แสดงว่ากลุ่มผลบวกต่ำ (Low) มีการตอบสนองต่อยานิสทาทินได้ดีกว่ากลุ่มผลบวกสูง (High) ในขณะที่ส่วนใหญ่ของกลุ่มผลบวกสูง (High) มักจะตอบสนองต่อยานิสทาทินได้ดีหลังรับประทานยาในสัปดาห์ที่ 2 และมีทิศทางการลดลงของระดับอินดิแคนเหมือนในกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ดังนั้นอาจนำไปสู่ข้อสรุประยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาเชื้อรายีสต์โดยการรับประทานยานิสทาทินเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์เหมาะกับผู้ที่มียีสต์อินดิแคนในปัสสาวะระดับ 2+ และ 2 สัปดาห์เหมาะกับผู้ที่มียีสต์อินดิแคนในปัสสาวะระดับ 3+ หรือ 4+ ซึ่งอาจนำไปใช้เป็นแนวทางการรักษาเชื้อรายีสต์ในลำไส้ที่ใช้เวลารักษาสั้นลงและประหยัดค่าใช้จ่ายมากขึ้นในอนาคตได้

4. ในกลุ่มผลบวกสูง (High) มีการตอบสนองต่อยานิสทาทินที่ช้ากว่ากลุ่มผลบวกต่ำ (Low) อาจมีสาเหตุมาจากภาวะติดเชื้อรายีสต์ในระดับที่รุนแรงหรืออาจเกิดจากภาวะการเติบโตมากเกินไปผิดปกติของเชื้อแบคทีเรียหลากหลายชนิดที่สามารถผลิตสารอินโดล (Indole) ทำให้เกิดอินดิแคนในปัสสาวะเป็นบวกสูงได้ กลุ่มแบคทีเรียที่พบบ่อยที่สร้างสารอินโดล ได้แก่

กลุ่ม Indoleacetic : Akkermansia muciniphil, Bifidobacterium, Corprococcus eutactus, Fungal, Lactobacillus, Odoribacter, Prevotella, Streptococcus fecalis, Vibrio

กลุ่ม Indolepropionate : Bacteroides, Clostridium, Citrobacter, Fungal, Klebsiella oxytoca, Odoribacter, Prevotella, Proteus, Vibrio

ดังนั้นภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) อาจเกิดจากสารอินโดล (Indole) ที่สะสมในลำไส้มากกว่าปกติ ซึ่งมาจากจุลินทรีย์หลากหลายชนิดหรือจุลินทรีย์ชนิดเดียวที่มีจำนวนมากกว่าปกติ ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาผลของการตอบสนองต่อยานิสทาทินในสัปดาห์ต่อไปหรือมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงสาเหตุของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ (Dysbiosis)

5. การตรวจอินดิแคนในปัสสาวะเป็นการประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) แบบเบื้องต้นซึ่งมีความเชื่อมโยงไปถึงภาวะเติบโตมากเกินไปผิดปกติของเชื้อรายีสต์ (Yeast overgrowth) ในทางอ้อม จากผลการทดลองที่ยานิสทาทินไปลดระดับอินดิแคนในปัสสาวะอาจบอกถึงยานิสทาทินไปลดจำนวนเชื้อรายีสต์ อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการเปลี่ยนแปลงที่ลดลงของจำนวนเชื้อรายีสต์ ได้แก่

- การตรวจระดับ D-Arabinitol ในปัสสาวะ ซึ่งเป็นการตรวจวัดกรดอินทรีย์ในปัสสาวะที่เป็นตัวบ่งชี้ของเชื้อรายีสต์ *Candida albicans*
- การตรวจอุจจาระเพื่อเชื้อ (Stool Antigen Test: SAT) และการตรวจวิเคราะห์เชิงลึก (Comprehensive diagnostic stool analysis: CDSA)
- การตรวจหาแอนติบอดีของเชื้อรา *Candida* (Mannan, antimannan antibody and *C. albicans* germ tube antibody (CAGTA)) ซึ่งเป็นการตรวจหาปริมาณตัวเชื้อหรือส่วนประกอบของเชื้อรายีสต์และแอนติบอดีต่อเชื้อรายีสต์ *Candida albicans* โดยตรงในร่างกาย
- การตรวจหาเชื้อผ่านทาง การดูดส่วนผสมในบริเวณในบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (gastric and intestinal content aspiration)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังกล่าวข้างต้น เป็นการตรวจเพื่อยืนยันผลถึงการเติบโตของเชื้อรายีสต์ มีข้อจำกัดในด้านการเตรียมตัวผู้ป่วยที่มีความยุ่งยากและมีค่าใช้จ่ายสูง อาจจะสะท้อนถึงการเติบโตมากเกินไปของเชื้อรายีสต์ได้ในเบื้องต้น การตรวจอินดิแคนในปัสสาวะมีข้อดี เนื่องจากเป็นชุดตรวจอุปกรณ์สำเร็จรูปที่สะดวก ขั้นตอนการเตรียมตัวผู้ป่วยไม่ยุ่งยาก จึงสามารถแนะนำใช้เป็นเครื่องมือในการตรวจหาภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) เบื้องต้นเพื่อนำไปสู่การตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวอื่นๆ ในการยืนยันที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละรายไป

5.1.2 อภิปรายผลแบบสอบถามพฤติกรรมมารับประทานอาหาร

1. ข้อมูลพฤติกรรมมารับประทานผลไม้รสหวานจัด

การรับประทานผลไม้รสหวานจัดมีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า มีจำนวนคนของกลุ่มผลบวกสูง (High) ที่มีพฤติกรรมรับประทานผลไม้รสหวานจัดมากกว่ากลุ่มผลบวกต่ำ (Low) อาจกล่าวได้ว่า ผลการตรวจอินดิแคนที่สูงบ่งบอกถึงความรุนแรงของภาวะไม่สมดุลในลำไส้ (Dysbiosis) หรือภาวะเติบโตมากเกินไปของเชื้อรายีสต์ที่รุนแรงได้ จากการได้รับตัวกระตุ้นจากน้ำตาลฟรุคโตสปริมาณสูงซึ่งพบได้ในผลไม้รสหวานจัด ส่งผลให้ลดความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้โดยไปทำให้ผนังกั้นคัดเลือกการดูดซึมสารในเยื่อลำไส้เสื่อมสภาพ (impair intestinal epithelial barrier) ชักนำให้เกิดภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์และลดความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้⁵⁵ นอกจากนี้ น้ำตาลฟรุคโตสเป็นชักนำการเติบโตของเชื้อรา *Candida albicans* ผ่านการติดต่ออย่างหม่าเชื้อรายีสต์⁸³ ส่งผลทำให้เกิดการเติบโตมากกว่าปกติของเชื้อรายีสต์ (Yeast overgrowth) ได้

2. ข้อมูลพฤติกรรมการรับประทานขนมหวานและเบเกอรี่

การรับประทานขนมหวานและเบเกอรี่มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า มีจำนวนของกลุ่มผลบวกสูง (High) ที่มีพฤติกรรมการรับประทานขนมหวานเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่จำนวนของกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) ส่วนใหญ่มีพฤติกรรมการรับประทานเบเกอรี่ อาจกล่าวได้ว่าทั้งกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) และกลุ่มผลบวกสูง (High) ก็มีโอกาสที่เกิดภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ เนื่องจากได้รับแป้งและน้ำตาลในปริมาณที่สะสมหรือมากกว่าปกติจากอาหารทั้ง 2 ประเภทนี้ ส่งผลทำให้เกิดการเติบโตมากกว่าปกติของเชื้อรายีสต์และอมีบาเป็นส่วนใหญ่ จนเกิดภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้โดยเฉพาะประเภทแบคทีเรียหมักหมม (Fermentation dysbiosis)

3. ข้อมูลพฤติกรรมการรับประทานเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์

การรับประทานเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์มีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า มีจำนวนของกลุ่มผลบวกสูง (High) ที่มีพฤติกรรมการรับประทานเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ อาจกล่าวได้ว่าอาหารทั้ง 2 ประเภทนี้ส่งผลต่อภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยเฉพาะประเภทแบคทีเรียเน่าเปื่อย (Putrefaction Dysbiosis) เนื่องจากกรดอะมิโนจากการย่อยสลายอาหารทั้ง 2 ประเภทนี้มีปริมาณมากพอให้เกิดการเติบโตมากกว่าปกติของแบคทีเรียที่ก่อโรค แบคทีเรียกลุ่มนี้สร้างสารพิษต่างๆ รวมไปถึงอินโดล (indole) ซึ่งมีผลทำให้ผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะมีระดับบวกสูง ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้นี้ยังนำไปสู่การเติบโตมากกว่าปกติของเชื้อรายีสต์ภายในลำไส้ได้ โดยเฉพาะสายพันธุ์ *Candida albicans*^{2,23} ทำให้เกิดอาการแสดงของการติดเชื้อรายีสต์ เช่น อาการคัน ตุ่มแดงตามผิวหนัง เป็นต้น

4. ข้อมูลพฤติกรรมการรับประทานอาหารประเภทหมักดอง

การรับประทานอาหารประเภทหมักดองมีความสัมพันธ์กับผลตรวจอินดิแคนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า มีจำนวนของกลุ่มผลบวกต่ำ (Low) มีพฤติกรรมการรับประทานอาหารประเภทหมักดอง ในขณะที่ไม่มีคนในกลุ่มผลบวกสูงที่รับประทาน อาจกล่าวได้ว่า ในอาหารหมักดองบางประเภทมีกลุ่มแบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติก (lactic acid bacteria) เช่น สายพันธุ์ *Lactobacillus* ซึ่งจัดเป็นโปรไบโอติกส์ที่ช่วยลดความรุนแรงของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) รวมไปถึงลดระดับความรุนแรงของการเติบโตมากกว่าปกติของเชื้อรายีสต์เช่นกัน สอดคล้องกับการศึกษาการรับประทานอาหารประเภทหมักดองสามารถลดการอักเสบในภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้²⁴ อย่างไรก็ตามหากรับประทานในปริมาณเกินไปก็จะทำให้ระบบจุลินทรีย์ในลำไส้เสียสมดุลเช่นกัน และมีโซเดียมสูงซึ่งเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงและโรคไตได้

5.3 ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันเพิ่มเติมที่เป็นลักษณะตรวจหาหรือประเมินความรุนแรงของภาวะเดบีโตมากผิดปกติของเชื้อรายีสต์โดยตรงร่วมด้วย เพื่อทดสอบผลการตอบสนองต่อยานิสทาทีนให้มีความชัดเจนมากขึ้น

2. ควรมีการเก็บประชากรตัวอย่างที่มีความหลากหลายในอาชีพ หรือสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกันไปเพื่อสร้างความหลากหลายในด้านปัจจัยตัวแปรมากขึ้น ซึ่งอาจจะสะท้อนถึงความรุนแรงของภาวะไม่สมดุลในจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีหลายระดับได้ ทำให้สามารถทดสอบระยะเวลาในการรับประทานยานิสทาทีนที่ 1 สัปดาห์ว่ามีประสิทธิภาพมากน้อยเพียงใด

3. ควรมีการทดลองรับประทานยานิสทาทีนต่ออีกเป็นสัปดาห์ที่ 3 และทำการตรวจวัดระดับอินดิแคนในปัสสาวะอีกครั้งสำหรับผู้เข้าร่วมทดลองที่ยังมีผลตรวจอินดิแคนเป็นบวกอยู่ภายหลังรับประทานไป 2 สัปดาห์ เพื่อดูแนวโน้มการตอบสนองของยานิสทาทีนและหาระยะเวลาการรักษาเชื้อรายีสต์ที่ใช้เวลาสั้นที่สุดในแต่ละราย

4. ควรมีการทดลองการรับประทานยานิสทาทีนต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะในขนาดยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ขนาดยาแบบผู้ใหญ่ที่แนะนำตามปกติคือ 500,000 หรือ 1,000,000 ยูนิต 3-4 ครั้งต่อวัน ขนาดยาที่เพิ่มหรือลดจากขนาดปกติ แล้วมีการติดตามระดับอินดิแคนในปัสสาวะหลังรับประทานยา เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพดีที่สุดสำหรับการรักษาเชื้อรายีสต์ในลำไส้

5. ควรอาจมีการศึกษาในรูปแบบการทดลองที่มีประชากรตัวอย่างที่จำนวนมากขึ้น และทดลองในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) เพื่อนำไปสามารถตรวจสอบประสิทธิภาพของยานิสทาทีนที่มีมาตรฐานมากยิ่งขึ้น



บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

ภาษาไทย

1. ชัมม์ทิวัดถ์ นรารัตน์วันชัย. ตฤณวรรณธ์ ธนิตนธิพันธ์, บรรณาธิการ.เวชศาสตร์ชะลอวัย เล่ม 3
ไปรไป โอติคส์. สมุทรสาคร: พิมพ์ดี; 2564.
2. ภาวิต หน่อไชย. ผลของการรับประทานยานิสทานทินต่อระดับอินดิเคนในปัสสาวะของผู้มีภาวะ
ไม่ สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์; 2560.
3. สุริย์พร ศันสนียวิทย์กุล. โรคลำไส้แปรปรวน [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: โรงพยาบาลเจ้าพระยา;
2563 [เข้าถึงเมื่อ 20 ม.ค.64]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.chaophya.com/2020/12/ibs/>

ภาษาต่างประเทศ

4. Barrie SA, Lee MJ. Intestinal permeability. In: Pizzorno J, Murray M, eds. Textbook of Natural
Medicine. Seattle, WA: Bastyr College Publications; 1992: 1-5.
5. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. Gut
1998; 42:2-7.
6. Bennet JD. Ulcerative colitis: the result of an altered bacterial metabolism of bile acids or
cholesterol. Med Hypotheses. 1986;20(2): 125-132.
7. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective.
Infect Drug Resist. 2017; 10:237-245. Published 2017 Jul 31.
doi:10.2147/IDR.S118892.
8. Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O'Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of
ammonia and phenols in humans. Am J Clin Nutr. 1996;63(5):766-772.
doi:10.1093/ajcn/63.5.766.
9. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human
fungal infections. Sci Transl Med. 2012;4(165):165rv13. doi:10.1126/scitranslmed.3004404.
10. Brown JP. Role of gut bacterial flora in nutrition and health: a review of recent advances in
bacteriological techniques, metabolism, and factors affecting flora composition. CRC
Crit Rev Food Sci Nutr. 1977;8(3):229-336. doi:10.1080/10408397709527224
11. Burns B, Carr-Davis E. Nutritional care in diseases of the nervous system. Krause's Food,
Nutrition, and Diet Therapy. Philadelphia, PA: WB Saunders Company. 1996:863-88.

12. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*. 2015 Dec 1;26(1):26191.
13. Cassani E, Barichella M, Canello R, Cavanna F, Iorio L, Cereda E, Bolliri C, Maria PZ, Bianchi F, Cestaro B, Pezzoli G. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015 Apr 1;21(4):389-93.
14. Christensson B, Sigmundsdottir G, Larsson L. D-arabinitol-a marker for invasive candidiasis. *Medical mycology*. 1999 Jan 1;37(6):391-6
15. Chung KT, Fulk GE, Slein MW. Tryptophanase of fecal flora as a possible factor in the etiology of colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1975 May 1;54(5):1073-8.
16. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. *Journal of clinical microbiology*. 2018 Apr 25;56(5):e01909-17.
17. Corazza GR, Menozzi MG, Stocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth: reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology*. 1990 Feb 1;98(2):302-9.
18. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2005 Nov;31(11):1479-87.
19. Diebel LN, Liberati DM, Diglio CA, Dulchavsky SA, Brown WJ. Synergistic effects of Candida and Escherichia coli on gut barrier function. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1999 Dec 1;47(6):1045.
20. Drasar BS, Hill MJ. *Human intestinal flora*. Academic Press; 1974.
21. du Moulin GC, Hedley-White J. The stomach as a bacterial reservoir: clinical significance. *IM: Internal Medicine for the Specialist*. 1982;3:47-55.
22. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Journal of microbiology*. 2005;43(spc1):65-84.

23. Faber S, Rigden S, Lukaczer D. The use of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: Two case reports. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2005 Jul 1;11(4):60.
24. Fanning S, Mitchell AP. Fungal biofilms. *PLoS pathogens*. 2012 Apr 5;8(4):e1002585.
25. Finegold SM, Attebery HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora: comparison of Japanese and American diets. *The American journal of clinical nutrition*. 1974 Dec 1;27(12):1456-69.
26. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE, Hentges DJ. Human intestinal microflora in health and disease. Normal indigenous flora. Academic Press, New York. 1983:3-1.
27. Fuller R, Perdigón G, editors. Gut flora, nutrition, immunity and health. John Wiley & Sons; 2008 Apr 15.
28. Galland L, Barrie S. Intestinal dysbiosis and the causes of disease. *J Adv Med*. 1993;6(2):67-81.
29. Gibson GR, Macfarlane GT. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. CRC press; 1995.
30. Gismondo MR. Antibiotic impact on intestinal microflora. *Gastroenterol Int*. 1998;11(1):29-30.
31. Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *The American journal of clinical nutrition*. 1984 May 1;39(5):756-61.
32. Goldin BR, Lichtenstein AH, Gorbach SL. Nutritional and metabolic roles of intestinal flora. *Modern nutrition in health and disease*. 1994; 8:569-82.
33. Goldin BR. The metabolism of the intestinal microflora and its relationship to dietary fat, colon and breast cancer. 1986
34. Gorbach SL. Perturbation of intestinal microflora. *Vet Hum Toxicol*. 1993;35 Suppl 1:15-23.
35. Hawrelak JA, Cattley T, Myers SP. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Alternative Medicine Review*. 2009 Dec 1;14(4).
36. Hentges DJ. Gut flora and disease resistance. In *Probiotics 1992* (pp. 87-110). Springer, Dordrecht.

37. Hill MJ, Lennard-Jones JE, Melville DM, Neale K, Ritchie J. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *The Lancet*. 1987 Jul 25;330(8552):185-6.
38. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *International journal of food microbiology*. 1998 May 26;41(2):85-101.
39. Hudson MJ, Marsh PD. Carbohydrate metabolism in the colon. In "Human Colonic Bacteria", eds. Gibson, GR and Macfarlane, GT.
40. Hunnisett A, Howard J, Davies S. Gut fermentation (or the 'auto-brewery') syndrome: a new clinical test with initial observations and discussion of clinical and biochemical implications. *Journal of Nutritional Medicine*. 1990 Jan 1;1(1):33-8.
41. Hunsaker EW, Franz KJ. *Candida albicans* reprioritizes metal handling during fluconazole stress. *Metallomics*. 2019 Dec;11(12):2020-32.
42. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Archives of internal medicine*. 2002 Oct 28;162(19):2177-84.
43. Islam MS, Drasar BS, Sack RB. Ecology of *Vibrio cholerae*: role of aquatic fauna and flora. In *Cholera and the Ecology of Vibrio cholerae 1996* (pp. 187-227). Springer, Dordrecht.
44. Keusch GT, Solomons NW. Microorganisms, malabsorption, diarrhea and dysnutrition. *Journal of environmental pathology, toxicology, and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer (USA)*. 1985.
45. Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, Virtamo J, Korhonen P, Adlercreutz H. Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration. *American journal of epidemiology*. 2002 Mar 1;155(5):472-7.
46. Kirkland JL, Vargas E, Lye M. Indican excretion in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*. 1983 Nov 1;59(697):717-9.
47. Kistler LA, Giannella RA. Relationship of intestinal bacteria to malabsorption. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*. 1980 Jan 1;4(9):24.
48. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2005 Oct 22;366(9495):1435-42.

49. Kumamoto CA. Molecular mechanisms of mechanosensing and their roles in fungal contact sensing. *Nature Reviews Microbiology*. 2008 Sep;6(9):667-73.
50. Lenz HJ, Burlage M, Raedler A, Greten H. Central nervous system effects of corticotropin-releasing factor on gastrointestinal transit in the rat. *Gastroenterology*. 1988 Mar 1;94(3):598-602.
51. Lenz HJ, Drüge G. Neurohumoral pathways mediating stress-induced inhibition of gastric acid secretion in rats. *Gastroenterology*. 1990 Jun 1;98(6):1490-2.
52. Lenz HJ. Regulation of duodenal bicarbonate secretion during stress by corticotropin-releasing factor and beta-endorphin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989 Feb 1;86(4):1417-20.
53. Levitt MD, Gibson G, Christl SU. Gas metabolism in the large intestine.
54. Lewis SJ, Heaton KW. The metabolic consequences of slow colonic transit. *The American journal of gastroenterology*. 1999 Aug 1;94(8):2010-6.
55. Li JM, Yu R, Zhang LP, Wen SY, Wang SJ, Zhang XY, Xu Q, Kong LD. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome*. 2019 Dec;7(1):1-4.
56. Lichtman SN, Keku J, Schwab JH, Sartor RB. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology*. 1991 Feb 1;100(2):513-9.
57. Lizko NN. Stress and intestinal microflora. *Food/Nahrung*. 1987;31(5-6):443-7.
58. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2012 Jul 1;10(7):712-21.
59. Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life sciences*. 1992 Jan 1;50(3):203-12.
60. Malhotra SL. Faecal urobilinogen levels and pH of stools in population groups with different incidence of cancer of the colon, and their possible role in its aetiology. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1982 Sep;75(9):709.
61. Martínez FV, Pamplona MP, García EC, Urzaiz ÁG. Delayed hypersensitivity to oral nystatin. *Contact dermatitis*. 2007 Sep;57(3):200-1.

62. Mayer PJ, Beeken WL. The role of urinary indican as a predictor of bacterial colonization in the human jejunum. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1975 Nov;20(11):1003-10.
63. McCullough JS, Ratcliffe B, Mandir N, Carr KE, Goodlad RA. Dietary fibre and intestinal microflora: effects on intestinal morphometry and crypt branching. *Gut*. 1998 Jun 1;42(6):799-806.
64. Miloszewski K, Kelleher J, Walker BE, Davies T, Smith CL, Losowsky MS. Increase in urinary indican excretion in pancreatic steatorrhea following replacement therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1975 Aug 1;10(5):481-5.
65. Moore JW, Babidge W, Millard S, Roediger WE. Effect of sulphide on short chain acyl-CoA metabolism in rat colonocytes. *Gut*. 1997 Jul 1;41(1):77-81.
66. Moore WE, Cato EP, Holdeman LV. Some current concepts in intestinal bacteriology. *The American journal of clinical nutrition*. 1978 Oct 1;31(10):S33-42.
67. Moore WE, Holdeman LV. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Applied microbiology*. 1974 May;27(5):961-79.
68. Myers SP, Hawrelak JA. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev*. 2004 Jun;9(2):180-97.
69. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clinical infectious diseases*. 2004 Jan 15;38(2):161-89.
70. Patney NL, Mehrotra MP, Khanna HK, Kumar A. Urinary indican excretion in cirrhosis of liver.
71. Peters WH, Kremers PG. Cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of man. *Biochemical pharmacology*. 1989 May 1;38(9):1535-8.
72. Powell-Jackson PR, Maudgal DP, Sharp D, Goldie A, Maxwell JD. Intestinal bacterial metabolism of protein and bile acids: role in pathogenesis of hepatic disease after jejuno-ileal bypass surgery. *Br J Surg*. 1979;66(11):772-775. doi:10.1002/bjs.1800661105
73. Quigley ME, Kelly SM. Structure, function, and metabolism of host mucus glycoproteins. *Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology and Pathology*. 1995 Mar 13:175-99.

74. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1979 Apr 1;14(3):333-6.
75. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, Bolin TD, Duncombe VM, Thomas MC. Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1997 Jan 1;92(1).
76. Roboz J. Diagnosis and monitoring of disseminated candidiasis based on serum/urine D/L-arabinitol ratios. *Chirality*. 1994;6(2):51-7.
77. Rowland IR. Factors affecting metabolic activity of the intestinal microflora. *Drug Metab Rev*. 1988;19(3-4):243-261. doi:10.3109/03602538808994135.
78. Santelmann H, Laerum E, Roennevig J, Fagertun HE. Effectiveness of nystatin in polysymptomatic patients. A randomized, double-blind trial with nystatin versus placebo in general practice. *Family Practice*. 2001 Jun 1;18(3):258-65.
79. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009 Dec;106(51-52):837.
80. Serrander R, Magnusson KE, Kihlström E, Sundqvist T. Acute yersinia infections in man increase intestinal permeability for low-molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1986 Jan 1;18(5):409-13.
81. Smith EA, Macfarlane GT. Dissimilatory amino acid metabolism in human colonic bacteria. *Anaerobe*. 1997 Oct 1;3(5):327-37.
82. Stiemsma LT, Nakamura RE, Nguyen JG, Michels KB. Does consumption of fermented foods modify the human gut microbiota?. *The Journal of nutrition*. 2020 Jul 1;150(7):1680-92.
83. Suchodolski J, Krasowska A. Fructose induces fluconazole resistance in *Candida albicans* through activation of Mdr1 and Cdr1 transporters. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jan;22(4):2127.
84. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1995 Dec 1;109(6):1736-41.

85. Tamm AO. Biochemical activity of intestinal microflora in adult coeliac disease. *Food/Nahrung*. 1984;28(6-7):711-5.
86. Tohyama K, Kobayashi Y, Kan T, Yazawa K, Terashima T, Mutai M. Effect of lactobacilli on urinary indican excretion in gnotobiotic rats and in man. *Microbiology and Immunology*. 1981 Feb;25(2):101-12.
87. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiological reviews*. 2001 Jul 1.
88. Van Eldere J, Robben J, De Pauw G, Merckx R, Eysen H. Isolation and identification of intestinal steroid-desulfating bacteria from rats and humans. *Applied and environmental microbiology*. 1988 Aug;54(8):2112-7.
89. Wächtler B, Citiulo F, Jablonowski N, Förster S, Dalle F, Schaller M, Wilson D, Hube B. *Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PloS one*. 2012 May 14;7(5):e36952.
90. Wilson D, Naglik JR, Hube B. The missing link between *Candida albicans* hyphal morphogenesis and host cell damage. *PLoS pathogens*. 2016 Oct 20;12(10):e1005867.
91. Wright R, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *British Medical Journal*. 1965 Jul 17;2(5454):138.
92. Yamamoto R, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Ikeda M, Kondo S, Munezawa T, Ohida T. Irritable bowel syndrome among Japanese adolescents: A nationally representative survey. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015 Sep;30(9):1354-60.
93. Yao CK, Tuck CJ. The clinical value of breath hydrogen testing. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Mar;32:20-2.
94. YOSHIDA K, HIRAYAMA C. Tryptophan metabolism in liver cirrhosis: influence of oral antibiotics on neuropsychiatric symptoms. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1984;142(1):35-41.



ภาคผนวก

DUSS

ภาคผนวก ก

ข้อบ่งชี้การใช้ยานิสาทาทิน



ข้อบ่งชี้การใช้ยานิสทาทีน

รายละเอียดการใช้ยานิสทาทีนแบบรับประทานสำหรับการติดเชื้อราอีสต์แคนดิดาในลำไส้

ผู้ใหญ่ : รูปแบบเม็ด, แคปซูล, ผลผสมกับน้ำ ขนาด : 500,000 หรือ 1,000,000 หน่วย (U) 3-4 ครั้งต่อวัน และขนาดสำหรับการป้องกันโรค : 1,000,000 หน่วย (U) ต่อวัน

เด็กและทารก : รูปแบบผงละลายน้ำ ขนาด 100,000 หน่วย (U) 4 ครั้งต่อวัน

ข้อห้ามใช้ยา : มีอาการแพ้ยานิสทาทีน

ข้อควรระวังพิเศษ : ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เด็ก สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

การจัดหมวดหมู่สำหรับผู้บริโภคที่ดั่งครรภ์ (US FDA) : ไม่พบข้อมูล

ปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ : คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง มีภาวะทางเดินอาหารแปรปรวน เกิดการระคายเคืองในช่องปากและอาการแพ้ที่พบไม่บ่อย เช่น ผื่นลมพิษสตีเวนส์จอห์นสัน ตันซินโดรม (Stevens-Johnson syndrome) หัวใจเต้นเร็ว หลอดลมหดเกร็ง ใบหน้าบวม ปวดกล้ามเนื้อแบบปฏิกิริยาไวสัมพัทธ์ (สำหรับยาทาเฉพาะที่)

กลไกการออกฤทธิ์ : ยานิสทาทีน (Nystatin) ครอบคลุมการซึมผ่านเข้าออกที่ผนังเซลล์ด้วยการเชื่อมกับไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ (sterols) ส่วนใหญ่เป็น ergosterol ในเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อราทำให้เกิดการรั่วซึมของสารในเซลล์ได้

ระยะเวลาบรรเทาอาการ (Onset) : 24-72 ชั่วโมง

เภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetics)

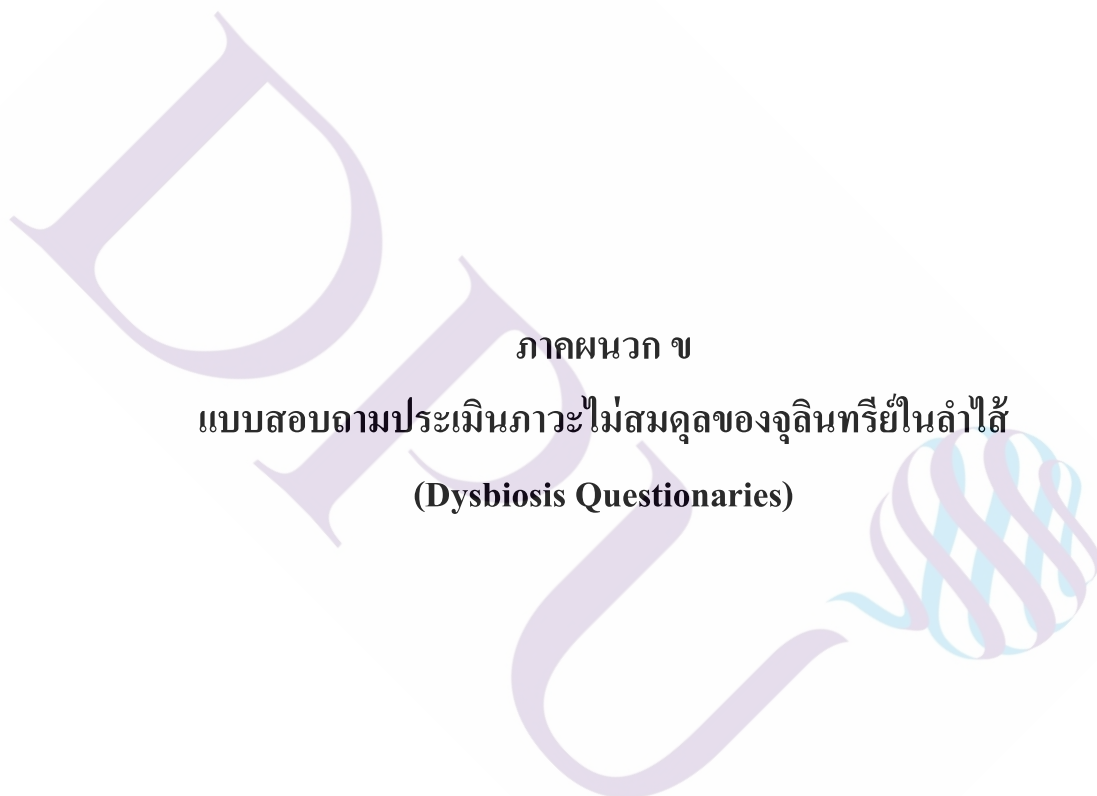
การดูดซึม (Absorption) : อัตราการดูดซึมเข้าเยื่อหุ้มเซลล์ทางเดินอาหารต่ำมาก, ไม่ซึมผ่านเซลล์ผิวหนังเมื่อใช้ในรูปแบบทาภายนอก

การขับออก (Excretion) : ขับออกทางอุจจาระไม่มีการเปลี่ยนแปลงรูป

การเก็บรักษา

เม็ด / แขนงลอย / ครีมหาช่องคลอด : เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส (°C)

ครีมหาเฉพาะที่ (topical) / ขี้ผึ้ง (ointment) / ผง (powder) : เก็บไว้ที่อุณหภูมิระหว่าง 15-30 องศาเซลเซียส (°C)



ภาคผนวก ข
แบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้
(Dysbiosis Questionaries)

แบบสอบถามประเมินภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis Questionnaires)

ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย ทำให้เกิดความไม่สมดุลหรือก่อให้เกิดการลุกลามของเชื้อรา ยีสต์ ปรสิทและแบคทีเรียกลุ่มสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคต่อร่างกาย การเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ส่งผลเสียต่อระบบอวัยวะสำคัญต่างๆ สาเหตุนี้อาจเกิดจากพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร ความเครียด การรับประทานยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน สารพิษและการขัดขวางการดูดซึมสารอาหารที่เป็นประโยชน์

แบบสอบถามนี้ถูกออกแบบสำหรับผู้ใหญ่เท่านั้น ไม่เหมาะสมสำหรับเด็ก (ส่วนที่ 1) แสดงถึง ปัจจัยในประวัติทางการแพทย์ ซึ่งมีผลต่อความผิดปกติของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในอาหาร ในทางตรงและทางอ้อมต่อการกระตุ้นเชื้อรา ยีสต์ และเชื้อก่อโรคตัวอื่นๆ และแสดงถึงอาการที่พบได้บ่อย (ส่วนที่ 2 และ 3) ในกลุ่มคนที่มีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

การกรอกข้อมูลในแบบสอบถามนี้ นำไปสู่การประเมินเป็นคะแนนความเป็นไปได้ของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ เพื่อช่วยในการแก้ไข ป้องกันและรักษาสุขภาพ

กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ แทนคำตอบว่าใช่ และ ✗ แทนคำตอบว่าไม่ใช่ ในช่องว่างหลังคำถามดังต่อไปนี้ ตัวเลขด้านหลังแสดงคะแนนสำหรับคำตอบว่าใช่

ส่วนที่ 1 : ประวัติทางการแพทย์

1. ท่านเคยใช้ยา tetracycline หรือยาปฏิชีวนะอื่นๆ สำหรับการรักษาสิวหรือการอักเสบหรือการติดเชื้ออื่นๆ เป็นเวลาหนึ่งเดือนหรือมากกว่านั้นหรือไม่ ? _____ 25
2. ท่านเคยใช้ยาปฏิชีวนะแบบ “ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อเป็นวงกว้างหรือครอบคลุมเชื้อโรค” ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะหรือทางเดินหายใจหรือโรคอื่นๆ ในระยะสั้น 4 ครั้งหรือมากกว่าในระยะเวลา 1 ปี หรือไม่ ? _____ 20
3. ท่านเคยใช้ยาปฏิชีวนะแบบ “ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อเป็นวงกว้างหรือครอบคลุมเชื้อโรค” เพียงครั้งเดียวหรือไม่ ? _____ 6
4. ท่านเคยมีอาการหรือชีวิตประจำวันถูกรบกวนจากโรคต่อมลูกหมากอักเสบ ช่องคลอดอักเสบ ต่อเนื่องหรือกำเริบ หรือปัญหาอื่น ๆ ที่มีผลต่ออวัยวะสืบพันธุ์หรือไม่ ? _____ 25

5. ท่านได้รับยาคุมกำเนิดหรือไม่ ?
 เป็นเวลามากกว่า 5 ปี _____ 25
 เป็นเวลามากกว่า 2 ปี _____ 15
 เป็นเวลา 6 เดือนถึง 2 ปี _____ 8
6. ท่านเคยตั้งครรภ์มาแล้วหรือไม่ ?
 2 ครั้งขึ้นไป _____ 5
 1 ครั้ง _____ 3
7. ท่านเคยรับประทานยากลุ่มสเตียรอยด์หรือไม่ ?
 เป็นเวลามากกว่า 6 เดือน _____ 25
 เป็นเวลามากกว่า 2 สัปดาห์ _____ 15
 เป็นเวลา 2 สัปดาห์หรือน้อยกว่า _____ 6
8. ท่านเคยได้รับการสัมผัสกับน้ำหอม ยาฆ่าแมลง กลิ่นจากผ้าและสารเคมีอื่นๆ ทำให้เกิดอาการผิดปกติใดๆ ระดับมากน้อยเพียงใด ?
 อาการปานกลางถึงรุนแรง _____ 20
 อาการเล็กน้อย _____ 10
9. ท่านมีอาการแสบลงในวันที่มีความชื้นสูงหรือในสถานที่ที่มีฝุ่นหรือเชื้อราสะสมหรือไม่ ? _____ 20
10. ท่านเคยมีอาการเท้าคันเป็นผื่น หรือติดเชื้อราเรื้อรังอื่นๆ ของผิวหนังหรือเล็บหรือไม่ ?
 อาการรุนแรง / เป็นต่อเนื่อง _____ 20
 อาการเล็กน้อยถึงปานกลาง _____ 10
 ท่านรับประทานน้ำตาลหรือของหวานแล้วรู้สึกสดชื่นหรือไม่ ? _____ 10
 ท่านมีความอยากรับประทานแป้งหรือขนมปังหรือไม่ ? _____ 10
 ท่านมีความกระหายเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หรือไม่ ? _____ 10
 ท่านรู้สึกว่าคุณรอบกวนจากควนบุรีหรือไม่ ? _____ 10
11. ท่านเคยมีอาการจากการติดเชื้อปรสิต โรคบิด หรืออาการท้องเสียโดยไม่ทราบสาเหตุเป็นเวลานานและมีภาวะลำไส้มีปัญหาหรือไม่ ? _____ 15
12. ท่านเคยดื่มน้ำที่มีคลอรีน (หรือน้ำดื่มที่ผ่านกระบวนการทำความสะอาดทางเคมี) เป็นเวลามากกว่า 3 เดือนหรือไม่ ? _____ 15

13. ท่านรับประทานเนื้อสัตว์ที่ได้รับการเลี้ยงเพื่อการพาณิชย์เป็นประจำหรือไม่ ?
_____ 15
14. ท่านรับประทานอาหารแปรรูปเป็นประจำหรือไม่ ? _____ 20
15. ท่านดื่มกาแฟหรือดื่มแอลกอฮอล์ทุกวันหรือไม่ ? _____ 20
16. ท่านมีหรือเคยมีแผลอักเสบในลำไส้ใหญ่ โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Crohn disease) หรือโรคถุงเนื้อเยื่อぶค้ำไส้อักเสบ (Diverticulitis) หรือไม่ ? _____ 35

คะแนนรวมส่วนที่ 1 _____

ส่วนที่ 2 : อาการสำคัญ

กรุณาให้คะแนนสำหรับแต่ละอาการเป็นตัวเลขที่บ่งบอกถึงระดับความรุนแรงของอาการ

หากไม่มีอาการเลย = 0 คะแนน

หากมีอาการเป็นครั้งคราวหรือไม่รุนแรง = 3 คะแนน

หากมีอาการบ่อยหรือปานกลาง = 6 คะแนน

หากมีอาการรุนแรงหรือมีปัญหาการใช้งาน = 9 คะแนน

ลงคะแนนในช่องว่างต่อไปนี้

1. อาการเหนื่อยล้าหรือความง่วง _____
2. ความรู้สึกอยากปลดปล่อยอารมณ์ _____
3. ความจำไม่ดี _____
4. รู้สึกใจลอยล่องลอย _____
5. อาการซึมเศร้า _____
6. อาการชา แสบร้อน _____
7. อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ _____
8. กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือเป็นอัมพาต _____
9. มีอาการปวดหรือบวมที่ข้อต่อต่างๆ _____
10. อาการปวดท้อง _____
11. อาการท้องผูก _____
12. อาการท้องร่วง _____
13. อาการท้องอืดท้องเฟ้อ _____
14. มีสารคัดหลั่งหรือตกขาวทางช่องคลอดอย่างฉับพลัน _____
15. มีอาการเจ็บแสบร้อนในช่องคลอดหรือมีอาการคัน _____

16. ต่อมลูกหมากอักเสบ _____
17. สมรรถภาพทางเพศลดลง _____
18. ความต้องการทางเพศลดลง _____
19. เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (Endometriosis) _____
20. อาการตะคริว / ประจำเดือนผิดปกติ _____
21. อาการต่างๆ หรือความเครียดก่อนมีประจำเดือน _____
22. การมองเห็นเป็นจุดพร่ามัว _____
23. การมองเห็นมีปัญหา _____
24. กลาก โรคผิวหนัง โรคสะเก็ดเงิน _____

คะแนนรวมส่วนที่ 2 _____

ส่วนที่ 3 : อาการอื่นๆ

กรุณาให้คะแนนสำหรับแต่ละอาการเป็นตัวเลขที่บ่งบอกถึงระดับความรุนแรงของอาการ

หากไม่มีอาการเลย = 0 คะแนน

หากมีอาการเป็นครั้งคราวหรือไม่รุนแรง = 1 คะแนน

หากมีอาการบ่อยหรือปานกลาง = 2 คะแนน

หากมีอาการรุนแรงหรือมีปัญหาการใช้งาน = 3 คะแนน

ลงคะแนนในช่องว่างต่อไปนี้

1. ง่วงนอน _____
2. หงุดหงิด _____
3. การประสานงานทางสมองไม่ดี _____
4. ไม่มีสมาธิหรือสมาธิลดลง _____
5. อารมณ์แปรปรวนบ่อยครั้ง _____
6. อาการปวดศีรษะ _____
7. อาการวิงเวียนศีรษะ / สูญเสียสมดุลการทรงตัว _____
8. ภาวะความดันในหู เวียนศีรษะ ปวดศีรษะแบบเจ็บจี๊ด _____
9. อาการคันที่บริเวณส่วนต่างๆ ของร่างกาย _____
10. อาการผื่นที่บริเวณส่วนต่างๆ ของร่างกาย _____
11. อาการจุกเสียดใต้ลิ้นปี่บริเวณหน้าอก _____
12. อาหารไม่ย่อย _____

13. ท้องอืดมีลม เรอในช่องท้อง _____
14. มีเมือกหรือมูกในอุจจาระ _____
15. โรคริดสีดวงทวาร _____
16. ปากแห้ง _____
17. แผลพุพองในปาก _____
18. ลมหายใจมีกลิ่น _____
19. มีอาการคัดจมูกและน้ำมูกไหล _____
20. อาการข้อบวมหรือข้ออักเสบ _____
21. มีน้ำมูกไหลลงหลังโพรงจมูก _____
22. อาการคันระคายเคืองจมูก _____
23. เจ็บคอหรือคอแห้ง _____
24. ไอ _____
25. ปวดหรือแน่นหน้าอก _____
26. หายใจลำบากหรือมีเสียงหายใจดังวี๊ด (Wheezing) _____
27. ปัสสาวะบ่อย _____
28. ปัสสาวะแสบขัด _____
29. การมองเห็นบกพร่อง _____

คะแนนรวมส่วนที่ 3 _____

คะแนนรวมทั้งหมด _____

*หมายเหตุ ตัวเลขท้ายคำถามส่วนที่ 1 แสดงถึงคะแนนในแต่ละคำถาม

คะแนนรวมทั้งหมด

สามารถนำไปประเมินความเป็นไปได้ของภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ในผู้หญิงมีคะแนนสูงกว่าผู้ชายเนื่องจากมีคำถาม 7 รายการในแบบสอบถามที่ใช้เฉพาะกับเพศหญิง ส่วนเพศชายมีคำถามเฉพาะเพศชายอยู่ 2 รายการ

การประเมินตามลำดับคะแนนรวมที่ได้

มีความเป็นไปได้สูงที่มีภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

ผู้หญิง : มีคะแนนมากกว่า 180 คะแนน

ผู้ชาย : มีคะแนนมากกว่า 140 คะแนน

มีความน่าจะเป็นภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

ผู้หญิง : มีคะแนนมากกว่า 120 คะแนน

ผู้ชาย : มีคะแนนมากกว่า 80 คะแนน

ไม่น่าจะเป็นภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

ผู้หญิง : มีคะแนนน้อยกว่า 60 คะแนน

ผู้ชาย : มีคะแนนมากกว่า 40 คะแนน



ภาคผนวก ค

**แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว และข้อมูลพฤติกรรมการบริโภคอาหาร
ในชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้
(Dysbiosis)**

แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว และข้อมูลพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารในชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับ
ภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis)

คำชี้แจง กรุณาทำเครื่องหมาย **x** ลงในช่องว่าง ให้ตรงกับความเป็นจริงของท่านให้มากที่สุด

1. ระดับการศึกษา

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ต่ำกว่ามัธยมศึกษาตอนต้น | <input type="checkbox"/> อนุปริญญา / ปวส. |
| <input type="checkbox"/> มัธยมศึกษาตอนต้น | <input type="checkbox"/> มัธยมศึกษาตอนปลาย / ปวช. |
| <input type="checkbox"/> ปริญญาตรี | <input type="checkbox"/> สูงกว่าปริญญาตรี |

2. สถานภาพ

- โสด
 สมรส
 หม้าย / หย่าร้าง / แยกกันอยู่

3. อาชีพ

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ข้าราชการ / รัฐวิสาหกิจ | <input type="checkbox"/> รับจ้างทั่วไป |
| <input type="checkbox"/> ธุรกิจส่วนตัว | <input type="checkbox"/> เกษตรกร |
| <input type="checkbox"/> ข้าราชการบำนาญ | <input type="checkbox"/> แม่บ้าน |
| <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ..... | |

4. รายได้ต่อเดือน

- น้อยกว่า 10,001 บาท
 10,001-20,000 บาท
 20,001-30,000 บาท
 มากกว่า 30,000 บาท

5. ท่านเคยรับประทานยานิสทาทินมาก่อนหรือไม่ ?

- เคย ไม่เคย

6. ท่านออกกำลังกายเป็นประจำหรือไม่ ? โปรดระบุ

- ไม่ออกกำลังกาย
 1-2 วันต่อสัปดาห์
 3-4 วันต่อสัปดาห์
 5 วันต่อสัปดาห์ขึ้นไป
 ระบุการออกกำลังกาย.....

7. ท่านรู้จักภาวะไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis) หรือไม่ ?

รู้จัก

ไม่รู้จัก

8. ท่านรับประทานยาปฏิชีวนะบ่อยครั้งเท่าใดในรอบ 1 ปีที่ผ่านมา

ไม่ได้รับประทานเลย

1-3 ครั้ง/ปี

4-6 ครั้ง/ปี

7-10 ครั้ง/ปี

รับประทานทุกเดือน

9. ท่านรับประทานยาลดกรดหรือไม่ ? บ่อยครั้งเท่าใด

ไม่เคยรับประทานเลย

น้อยกว่าเดือนละครั้ง

1-2 ครั้ง/เดือน

1-2 ครั้ง/สัปดาห์

3-5 ครั้ง/สัปดาห์

รับประทานทุกวัน

10. ท่านรับประทานอาหารเสริมกลุ่มที่มีกากใยสูงหรือไม่ ? บ่อยแค่ไหน

ไม่รับประทาน

1-2 ครั้ง/สัปดาห์

3-5 ครั้ง/สัปดาห์

รับประทานทุกวัน

ภาคผนวก ง

ผลการตรวจระดับอินดิแคนในปัสสาวะของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลการตรวจระดับอินดิแคนในปีสภาวะของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัย	ผลการตรวจระดับอินดิแคนในปีสภาวะ (0, +1,+2,+3,+4)		
	ครั้งที่ 1 (วันที่ 0 ,ก่อน การทดลอง)	ครั้งที่ 2 (หลังการ ทดลอง 1 สัปดาห์)	ครั้งที่ 3 (หลังการ ทดลอง 2 สัปดาห์)
1	3+	2+	1+
2	3+	1+	-
3	2+	1+	-
4	4+	3+	2+
5	2+	2+	0
6	3+	1+	-
7	3+	2+	0
8	4+	2+	0
9	2+	1+	-
10	2+	1+	-
11	3+	1+	-
12	3+	2+	0
13	2+	2+	1+
14	2+	2+	0
15	4+	2+	2+
16	3+	2+	0
17	2+	1+	-
18	3+	1+	-
19	2+	0	-
20	2+	1+	-
21	2+	2+	2+
22	4+	4+	2+
23	2+	2+	1+
24	2+	0	-

ผู้เข้าร่วมวิจัย	ผลการตรวจระดับอินดิแคนในปีสภาวะ (0, +1,+2,+3,+4)		
	ครั้งที่ 1 (วันที่ 0 ,ก่อน การทดลอง)	ครั้งที่ 2 (หลังการ ทดลอง 1 สัปดาห์)	ครั้งที่ 3 (หลังการ ทดลอง 2 สัปดาห์)
25	3+	3+	2+
26	4+	3+	0
27	3+	2+	2+
28	2+	1+	-
29	2+	2+	0
30	2+	0	-

ภาคผนวก จ
ผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปัสสาวะ
โดยวิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test

ตารางแสดงผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปัสสาวะก่อนการทดลอง หลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 และหลังทดลองสัปดาห์ที่ 2 โดยวิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test

ผลอินดิแคนในปัสสาวะ	Interquartile range	Z	P-value
ก่อนทดลอง หลังทดลองสัปดาห์ที่ 1	2.00 0.25	-4.144	0.001
ก่อนทดลอง หลังทดลองสัปดาห์ที่ 2	2.00 2.00	-3.673	0.001
หลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 หลังทดลองสัปดาห์ที่ 2	0.25 2.00	-3.508	0.001

จากตารางแสดงผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปัสสาวะก่อนการทดลอง หลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 และหลังทดลองสัปดาห์ที่ 2 โดยวิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Ranks Testพบว่า

- ผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปัสสาวะที่ก่อนการทดลองและหลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 มีความแตกต่างที่ค่า p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value <0.05
- ผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปัสสาวะที่ก่อนการทดลองและหลังทดลองสัปดาห์ที่ 2 มีความแตกต่างที่ค่า p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value <0.05
- ผลการเปรียบเทียบผลอินดิแคนในปัสสาวะหลังทดลองสัปดาห์ที่ 1 และหลังทดลองสัปดาห์ที่ 2 มีความแตกต่างที่ค่า p value เท่ากับ 0.001 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p value <0.05

ภาคผนวก ฉ

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

(Consent Form)



หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมงานวิจัย
(Consent Form)

โครงการวิจัยเรื่อง ผลของการรับประทานยานิสทาทินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะใน 1 สัปดาห์
วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....
ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อาศัยบ้านเลขที่.....
ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....
เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง
วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่
อาจเกิดขึ้น จากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆที่ข้าพเจ้า
สงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจและเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยเมื่อใดก็ได้ ถ้าข้าพเจ้าปรารถนาโดยไม่
เสียสิทธิในการรักษาพยาบาลที่จะเกิดขึ้นตามมาในโอกาสต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะใน
รูปแบบที่เป็นสรุปผลงานวิจัย

การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณี
จำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้นและจะต้องได้รับคำยินยอมจากข้าพเจ้าเป็นลายลักษณ์อักษร

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดภาวะแทรกซ้อนใดๆ ที่มีสาเหตุจากวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะ
ได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่คิดค่าใช้จ่าย และหรือจะมีการชดเชยค่าตอบแทน ตลอดจนเงิน
ทดแทนความเจ็บป่วยที่อาจเกิดขึ้นตามเหมาะสม

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลงานวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยใน
คน และสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้า เพื่อเป็นการยืนยันถึง
ขั้นตอน โครงการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดสิทธิในการปิดบังข้อมูลของการสมัครตาม
กรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบได้อนุญาตไว้

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ จึงได้ลงนามในใบ
ยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ในกรณีข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้
ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ข้าพเจ้าสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ที่ 62/27 ถ.ประชาราษฎร์ 1 แขวงบางซื่อ เขตบางซื่อ
กรุงเทพมหานคร 10800

เบอร์โทรศัพท์ 090-9316464 e-mail : drwowat15@gmail.com

โดยบุคคลที่รับผิดชอบเรื่องนี้ คือ นพ.วรวัดน์ โนกล้า

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)





ภาคผนวก ข

หนังสือรับรองการวิจัยในมนุษย์

หนังสือรับรองการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ที่ 086/2563

12 กรกฎาคม 2564

เรื่อง ขอแจ้งโครงการวิจัยที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

เรียน นายแพทย์วรุณพันธ์ โนนล้ำ

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
1. หนังสือเอกสารรับรองโครงการวิจัย จำนวน 1 ชุด
 2. แบบสอบถาม/สัมภาษณ์/บันทึกข้อมูล
 3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้รับการวิจัย (AF04-04) และใบยินยอม (AF05-04)

ตามที่ท่านได้ยื่นเสนอโครงร่างวิทยานิพนธ์ เรื่อง “ศึกษาผลของการรับประทานยานิสทาตินต่อระดับอินดิแคนในปัสสาวะใน 1 สัปดาห์ (A Study of the effect of Nystatin on Urinary indican level in 1 week)” เพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์ นั้น บัดนี้โครงร่างวิทยานิพนธ์ดังกล่าวได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

จึงขอแจ้งโครงร่างวิทยานิพนธ์ที่ผ่านการรับรอง และได้แนบหนังสือรับรองโครงการวิจัยมาพร้อมนี้ จำนวน 1 ชุด (ฉบับภาษาไทย) เพื่อใช้เป็นหลักฐานประกอบการศึกษาค้นคว้า วิจัย ต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(อาจารย์วรุณพันธ์ คงสม)

กรรมการและเลขานุการ

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สำนักงานจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

นายศักดิ์สิทธิ์ คณะชาติ (ผู้ประสานงาน) Email : saksit.ckt@dpu.ac.th

โทร. (02) 954-7300 ต่อ 152

โทรสาร. (02) 580-0064



Human Research Ethics Office Dhurakij Pundit University
110/1-40 Prachachuen Road Laksi, Bangkok 10210, Thailand
Tel. 02-954-7300 Ext. 152 E-mail: ethics.dpu@dpu.ac.th website: <https://www.dpu.ac.th/human-research/>

AF 11-04/01.1 : Edit:27-08-20



COA No. ...121/64...

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ประเทศไทย ได้ทำการตรวจสอบและรับรองโครงการวิจัยตามที่ระบุไว้ด้านล่าง ทั้งนี้ โดยพิจารณาบนพื้นฐานของ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : ศึกษาผลของการรับประทานยาต้านเชื้อราในสัปดาห์ที่ระดับอินดิแคนในปัสสาวะใน 1 สัปดาห์
Protocol Title : A Study of the effect of Nystatin on Urinary indican level in 1 week
เลขที่โครงการ : 046/63EX
ผู้วิจัยหลัก : นายแพทย์วรัฒน์ โนนล้ำ
สังกัดหน่วยงาน : สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ผู้ร่วมวิจัย : -
สังกัดหน่วยงาน : -
วันที่รับรอง : 12 กรกฎาคม 2564
วันหมดอายุ : 12 กรกฎาคม 2565



ลงนาม: 

(รองศาสตราจารย์ ดร.พงษ์ค์ วณิกเกียรติ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ลงนาม: 

(รองศาสตราจารย์ ดร.นิตยา เพ็ชรรัักษ์)

รองอธิการบดีสายงานวิจัยและพัฒนา

นักวิจัยทุกท่านที่ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยต้องปฏิบัติตามดังต่อไปนี้

1. ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัด
2. ใช้เอกสารแนะนำอาสาสมัคร ใบบินยอม (และเอกสารเชิญเข้าร่วมวิจัยหรือใบโฆษณาถ้ามี) แบบสัมภาษณ์ และหรือ แบบสอบถาม เฉพาะที่มีตราประทับของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เท่านั้น และส่งสำเนาเอกสารดังกล่าวให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยจริงรายแรกมาที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตเพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐาน
3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นหรือการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใดๆ ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ภายใน 5 วันทำการ
4. ส่งรายงานความก้าวหน้าต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ตามเวลาที่กำหนดหรือเมื่อได้รับการร้องขอ
5. หากการวิจัยไม่สามารถดำเนินการเสร็จสิ้นภายในกำหนด ผู้วิจัยต้องยื่นขออนุมัติใหม่ก่อน อย่างน้อย 1 เดือน
6. เอกสารทุกฉบับที่ได้รับการรับรองครั้งนี้ หมดอายุตามอายุของโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองก่อนหน้านี้ (หมายเลขโครงการ.....)

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-ชื่อสกุล

ประวัติการศึกษา

นายแพทย์วรวัฒน์ โนนกล้า

พ.ศ.2556 แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยรังสิต

พ.ศ.2563 หนังสืออนุมัติบัตรเวชศาสตร์ป้องกันแขนง
สาธารณสุขศาสตร์

พ.ศ.2563 Diploma in Sexual Medicine, Faculty of Medicine,
Thammasat University

พ.ศ.2563 Board certified in nutritional wellness (CNW),
American Naturopathic Certification Board (ANCB)

ตำแหน่งและสถานที่ทำงานปัจจุบัน

สถาบันสุขภาพและความงามตรีญา

โรงพยาบาลปิยะเวท กรุงเทพมหานคร

แผนกเวชศาสตร์ชะลอวัย

โรงพยาบาลบางประกอก 1 กรุงเทพมหานคร

