

**A COMPARATIVE DOUBLE-BLINDED RANDOMIZED STUDY:  
THE EFFICACY OF PRASAPLAI EXTRACT *VERSUS*  
MEFENAMIC ACID ON RELIEVING PAIN AMONG PRIMARY  
DYSMENORRHEA PATIENTS**

**Miss Kusuma Sriyakul**

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Public Health Sciences  
College of Public Health Sciences  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2012**

**Copyright of Chulalongkorn University**

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดประสะไพลกับกรดเมฟีนามิก

ต่อการลดอาการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิในผู้ป่วย

นางสาวกุสุมา ศรียากุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์สาธารณสุข

วิทยาลัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title            A COMPARATIVE DOUBLE-BLINDED RANDOMIZED  
STUDY: THE EFFICACY OF PRASAPLAI EXTRACT  
VERSUS MEFENAMIC ACID ON RELIEVING PAIN  
AMONG PRIMARY DYSMENORRHEA PATIENTS

By                         Miss Kusuma Sriyakul


Field of Study           Public Health Sciences

Thesis Advisor         Associate Professor Nijsiri Ruangrunsi, Ph.D.

Thesis Co-advisor     Professor Somboon Kietinun, M.D

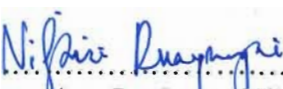
---

Accepted by the College of Public Health Sciences, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

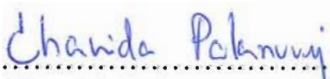
  
..... Dean of the College of Public Health Sciences  
(Professor Surasak Taneepanichskul, M.D.)

THESIS COMMITTEE


  
..... Chairman  
(Professor Surasak Taneepanichskul, M.D.)

  
..... Thesis Advisor  
(Associate Professor Nijsiri Ruangrunsi, Ph.D.)

  
..... Thesis Co-advisor  
(Professor Somboon Kietinun, M.D.)

  
..... Examiner  
(Chanida Palanuvej, Ph.D.)

  
..... Examiner  
(Naowarat Kanchanakhan, Ph.D.)

  
..... External Examiner  
(Anchalee Chuthaputti, Ph.D.)

## ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes to express her heartily gratitude and appreciation to her thesis advisors, Associate Professor Dr. Nijsiri Ruangrungsi, for his continuous guidance, suggestion, and support throughout the course of this study. The author is sincerely grateful to thesis co-advisor, Professor Dr. Somboon Kietinun, for her continuous guidance, suggestion, and support throughout the course of this study. Thanks to her kindness and valuable suggestion to complete the present study.

Gratitude is grateful to the thesis committee members, Professor Dr. Surasak Taneepanichskul, Dr. Anchalee Chuthaputti, Dr.Chanida Palanuvej and Dr. Naowarat Kanchanakhan for their important and constructive suggestion in finalizing this thesis.

The author sincere thanks go to Associate Professor Dr. Aruporn Itharat and her team for preparing and standardized prasapalai extracts and mefenamic acid.

The author sincere thanks go to Asst. Prof. Junya Pattaraarchachai for statistics her study.

The author is thankful to THE 90<sup>th</sup> Anniversary of Chulalongkorn University Fund (Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund) Herbal Remedies and Alternative Medicine Task Force of STAR: Special Task Force for Activating Research under 100 Years Chulalongkorn University Fund and Thai Traditional Medical Knowledge Fund for the research grant support this study.

Appreciation is also extended to all volunteers and staff at Thammasat University, Kanchanapisek public health college, Suan Sunandha Rajabhat University, Phranakhon Rajabhat University, Rangsit University and Thai Traditional Medicine college.

The author's final thank goes to her family and friends especially every friend in college of public health science and Department of Applied Thai Traditional Medicine, Thammasat University for their love, understanding, encouragement during her study.

## CONTENTS

	<b>Page</b>
<b>ABSTRACT (THAI)</b> .....	iv
<b>ABSTRACT (ENGLISH)</b> .....	v
<b>ACKNOWLEDGEMENTS</b> .....	vi
<b>CONTENTS</b> .....	vii
<b>LIST OF TABLES</b> .....	ix
<b>LIST OF FIGURES</b> .....	x
<b>LIST OF ABBREVIATIONS</b> .....	xii
<b>CHAPTER</b>	
<b>I INTRODUCTION</b> .....	1
Background and Significance of the Study.....	1
Research questions.....	4
Hypotheses.....	4
Objectives of the study.....	4
Expected Benefits.....	4
Conceptual Frameworks.....	5
Operational Definition.....	6
<b>II LITERATURE REVIEWS</b> .....	7
Menstrual cycle.....	7
Dysmenorrhea.....	8
Mechanism of dysmenorrhea.....	9
Signs and symptoms.....	12
Diagnosis of primary dysmenorrhea.....	12
Physical examination.....	13
The treatment of dysmenorrhea.....	13

<b>CHAPTER</b>	<b>Page</b>
Conventional treatment .....	13
Thai Tradition medicine .....	16
WHO guidelines .....	31
Measurement of pain .....	32
Short From (SF-36) Health survey .....	33
Related reviews .....	35
<b>III MATERIALS AND METHODOLOGY</b> .....	<b>37</b>
Location and Setting .....	37
Research Design .....	37
Participants .....	37
Procedure .....	39
Research instrument .....	42
Data Analysis .....	43
Ethical Review .....	43
Limitations .....	44
Expected Benefit and Application .....	44
<b>IV RESULTS</b> .....	<b>45</b>
Demographic characteristic .....	45
Severity of dysmenorrhea .....	48
Adverse drug reaction .....	51
Quality of life (QOL-SF-36v2) .....	58
<b>V DISCUSSION</b> .....	<b>61</b>
<b>CONCLUTION AND RECOMMENDATION</b> .....	<b>63</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>64</b>
<b>APPENDICES</b> .....	<b>74</b>
Appendix A .....	75
Appendix B .....	79

<b>CHAPTER</b>	<b>Page</b>
Appendix C .....	81
Appendix D .....	87
Appendix E .....	90
Appendix F .....	96
Appendix G .....	108
<b>VITA</b> .....	113

## LIST OF TABLES

<b>Table</b>		<b>Page</b>
1	Component of PRASAPLAI.....	3
2	PRASAPLAI preparation.....	17
3	Demographic characteristics.....	46
4	Pain intensity.....	46
5	Percentage of areas pain.....	47
6	Percentage of dysmenorrheal participants suffering from associated symptoms.....	47
7	Severity of dysmenorrheal before and after treatment.....	49
8	Comparison of the side effects of both groups during treatment 3, 6 months.....	51
9	Comparison of the results of hematology both groups baseline, during treatment 3, 6 months.....	53
10	Comparison of liver function of the volunteers received Mefenamic acid and PRASAPLAI extract in both groups.....	56
11	Comparison of the renal function before and 3 months of treatment.....	57
12	Comparison of SF-36 domains mean, physical component summary score (PCS) and mental component summary score (MCS) , before - after treating between Mefenamic acid and PRASAPLAI extract group.....	58
13	Comparison of SF-36 domains mean, before - after treating between Mefenamic acid and PRASAPLAI extract group.....	59



## LIST OF FIGURE

<b>Figure</b>		<b>Page</b>
1	Visual analogue scale.....	6
2	Menstrual cycle.....	8
3	Mechanism of dysmenorrhea.....	10
4	Mechanism of pain.....	11
5	Rhizome of <i>Curcuma zedoaria</i> .....	18
6	Rhizome (Left) and leaves (Right) of <i>Zingiber officinale</i> .....	19
7	Rhizome of <i>Zingiber cassumunar</i> .....	20
8	Seeds of <i>Nigella sativa</i> .....	22
9	Fruits of <i>Piper nigrum</i> .....	23
10	Fruits of <i>Citrus hystrix</i> .....	24
11	Bulbs of <i>Eleutherine americana</i> .....	25
12	<i>Piper retrofractum</i> .....	26
13	Rhizome of <i>Acorus calamus</i> .....	27
14	Bulbs of <i>Allium sativum</i> .....	28
15	Camphor.....	29
16	Salt.....	30
17	Comparison of the severity of pain in each group before, during and after treatment Primary dysmenorrhea.....	50

**LIST OF ABBREVIATIONS**

ALP	=	Alkaline phosphatase
ALT	=	Alanine aminotranferease
AST	=	Aspartate aminotransferase
BMI	=	Body mass index
BMI	=	Body mass index
BP	=	Body pain
BUN	=	Blood urea nitrogen
CI	=	Confidence interval
COX	=	Cyco oxygenate
Cr	=	Creatinine
FSH	=	Follicle stimulating hormone
GH	=	General health
HRQOL	=	Health-related quality of life
LH	=	Luteinizing hormone
MCS	=	Mental component summary
MH	=	Mental Health
NSAID	=	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
OCPs	=	Oral contraceptive pills
PCS	=	Physical component summary
QOL	=	Quality of life
RE	=	Role-emotional
SD	=	Standard deviation
SEM	=	Standard error of mean

SF	=	Social functioning
VAS	=	Visual analogue scale
<i>vs</i>	=	<i>versus</i>
VT	=	Vitality

# CHAPTER I

## INTRODUCTION

### **Background and Significance of the Study**

Dysmenorrhea is a common condition founded in women. Over 50% of women experience mild pain during their menstrual cycles; around 10%-15% require complete bed rest for one to three days and are unable of doing their normal activities (severe); 30-60% of American women suffer from some levels of discomfort. It is estimated that 600 billion work hours are lost every year due to this condition, which equals to an economic loss of 2 million dollars in productivity annually [1].

Dysmenorrhea is classified into primary and secondary types according to the pathogenicity. Menstrual pain that occurs in the absence of visible organic pelvic origin is nominated as primary dysmenorrhea [1]. It usually occurs during adolescence, within three days of menarche [2]. Primary dysmenorrhea usually appears within 1-2 year of menarche, when an ovulatory cycle is established.

A widely occurrence of primary dysmenorrhea is estimated to be around 40-50% in reproductive women, [3] with severe forms giving rise to work or school absenteeism in 15%. The mild forms require no medication or occasional over the counter (OTC) analgesics in which is about 30%. In spite advancements in the treatment of primary dysmenorrhea, the study of 1,546 menstruating Canadian women found that 60% were having disorder [4]. 60% of the dysmenorrheic women were having severe or moderate pain. 51% reported limitation of activities, and 17% reported absenteeism. Thus, there appears to be underuse of currently available OTC and prescription medications, or there is insufficient distribution of information about primary dysmenorrhea to the targeted young population.

The prevalence of dysmenorrhea is highest in adolescent women, with estimates ranging from 20 to 90%, depending on the measurement method used and study population [5, 6, 7]. About 15% of adolescent girls report severe dysmenorrhea, [5] and it is the leading cause of recurrent short-term school absenteeism in adolescent girls in the United States [5, 8]. A longitudinal study of a

representative unit of Swedish women found a prevalence of dysmenorrhea of 90 % in women 19 year of age and 67 % in women 24 years of age. 10% of the 24 year old reported pain that interfered with daily functions. Most adolescent self- medicates with over the counter medicines, and few consult a physician about dysmenorrhea [5, 6, 7]. Furthermore, one third to half of these women reported having moderate or severe symptoms. Symptoms are frequently associated with time lost from school, work, or other activities [9].

In Thailand [10], the study of dysmenorrhea shows: Prevalence, Impact and Knowledge of Treatment found high prevalence of dysmenorrhea among Thai adolescents, and demonstrated that this condition is a significant public health problem that requires attention. Education about premenarchal and postmenarchal for women, as well as the general community, is vital especially in students who should be educated effectively about dysmenorrhea in order to feel relieved.

Pharmacotherapy is still the most reliable and effective treatment for relieving dysmenorrhea. Medical options include: ibuprofen, aspirin, paracetamol mefenamic acid [11].

Thai traditional medicines still remains popular in Thailand. In the life of any human being, no one can avoid sickness, and how people of each nation deal with their symptoms and diseases depend on their culture, tradition, and values. Of all diseases, approximately 30 % are severe, and thus require modern medicine and health care specialists. The other 70 % are not as serious and are common diseases that are preventable and can be treated by self-care using traditional medicines [12]. In Thailand, the National Drug Committee due to List of Herbal Medicinal Products A.D. 2006; Drugs used in common diseases [12]. PRASAPLAI, one of Thailand's famous traditional herbal formulae, used to treat primary dysmenorrhea, consists of ten herbs and two chemical compounds: sodium chloride and camphor [12]. The components of PRASAPLAI are shown in Table 1.

**Table 1** Components of PRASAPLAI

Scientific name	Thai name	Family	Plant part
<i>Curcuma zedoaria</i> (Berg) Roscoe	Khamin oi	ZINGIBERACEAE	Rhizome
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Khing	ZINGIBERACEAE	Rhizome
<i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.	Plai	ZINGIBERACEAE	Rhizome
<i>Nigella sativa</i> L.	Thian dam	RANUNCULACEAE	Seed
<i>Piper nigrum</i> L.	Phrik thai	PIPERACEAE	Fruit
<i>Citrus hystrix</i> DC.	Ma krud	RUTACEAE	Peel
<i>Eleutherine americana</i> Merr. et Heyne	Waan hom daeng	IRIDACEAE	Bulb
<i>Piper retrofractum</i> Vahl	Di pli	PIPERACEAE	Fruit
<i>Acorus calamus</i> L.	Wan nam	ARACEAE	Rhizome
<i>Allium sativum</i> L.	Kra thiam	ALLIACEAE	Bulb
Camphor	Garaboon	-	-
Sodium chloride ( NaCl)	Gloer	-	-

It was found that the active ingredient was ((E)-1-(3,4- dimethoxyphenyl) butadiene (DMPBD)). This compound had a relaxation activity on smoothening the muscle of the intestine in small rats, and also causes antihistamine action on rat's bronchioles. The study on acute toxicity dose 2000 mg/kg body weigh found that there was no abnormality of pathology of organs and the rat didn't die within 14 days. The sub chronic toxicity study by Repeated Dose 90-day Oral Toxicity study in Rodent method, which compared with 1,6 and 36 times of dose in human, showed no toxic results [13].

However, there were no randomized controlled trails on the efficacy of PRASAPLAI extract. Thus, the aim of this study is to identify the efficacy of PRASAPLAI extract in primary dysmenorrhea, which has not yet been studied or reported.

### **Research question**

Does PRASAPLAI extract have the efficacy on relieving pain among primary dysmenorrhea woman comparable to that of Mefenamic acid?

### **Hypotheses**

The efficacy of PRASAPLAI can be comparable with that of Mefenamic acid on relieving pain among primary dysmenorrhea.

### **Objective**

The general objective of this study was to examine the efficacy and side-effects of PRASAPLAI extract *versus* Mefenamic acid on relieving pain among primary dysmenorrhea patients.

### **The specific objectives of the study are as follow:**

1. To study the efficacy of PRASAPLAI extract on reducing pain intensity among primary dysmenorrhea participants.
2. To study side effects of PRASAPLAI extract and Mefenamic acid for the treatment of primary dysmenorrhea participants.
3. To compare the efficacy and side effects of PRASAPLAI extract and Mefenamic acid in reducing pain intensity among primary dysmenorrhea participants.
4. To compare the quality of life (QOL) of those who receive PRASAPLAI extract and Mefenamic acid.

### **Expected benefits**

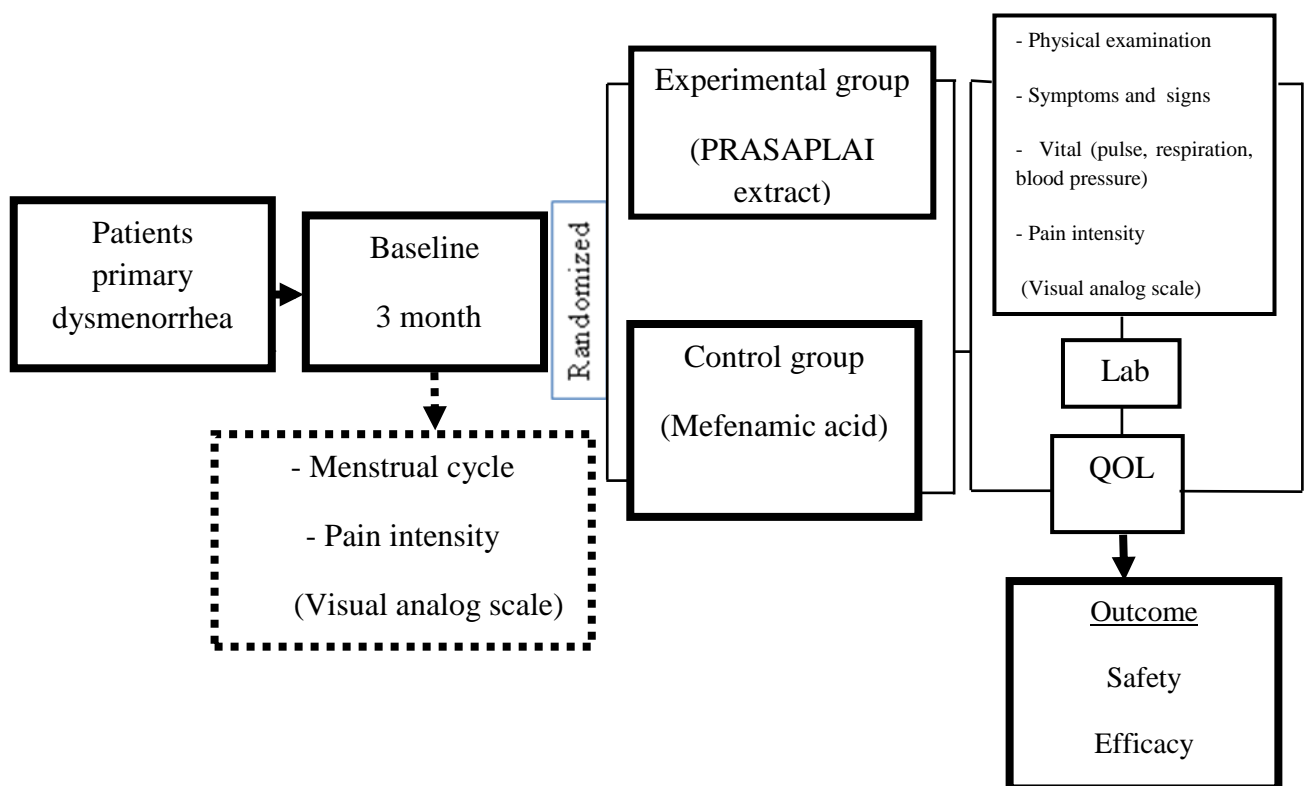
1. The efficacy of PRASAPLAI extract could be comparable with Mefenamic acid on relieving pain intensity of primary dysmenorrhea participants.
2. Side- effect of PRASAPLAI extract could be comparable with Mefenamic acid for treatment primary dysmenorrhea participants.

3. This study is beneficial for the Thai traditional medicine team in obtaining research experience.

4. This study will be useful to policy maker to integrate Thai traditional medicine into the health care system.

### Conceptual Frameworks

The conceptual frameworks of this study are scoped in the chart as show below;





### **Operational Definition**

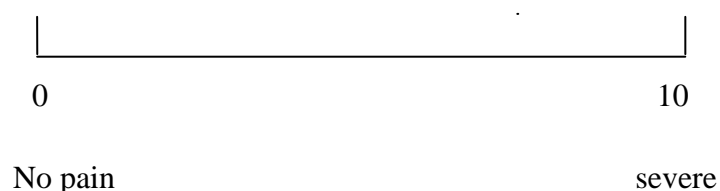
Dysmenorrhea is cyclical pelvic pain occurring just before or during the menstrual period.

Primary dysmenorrhea is characterized by a cramp suprapubic pain that begins somewhere between several hours before and a few hours after the onset of the menstrual bleeding.

Mefenamic acid is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) for the treatment of primary dysmenorrhea with a recommended dosage of 500 mg- starting with the onset of bleeding and associated symptoms. Pharmacokinetics: Mefenamic acid appears to be rapidly absorbed from the gastrointestinal tract following oral administration to human. Peak plasma levels reach one to two hours after the administration.

PRASAPLAI, one of Thailand's famous traditional herbal formulas, consists of ten herbs and two chemical compounds: sodium chloride and camphor. The drug is used in the treatment of primary dysmenorrhea [14].

A Visual Analogue Scale (VAS) is a measurement instrument that tries to measure a characteristic of values. It is usually a horizontal line, 10 mm in length, anchored by word descriptors at each end. The patient will then point on the line where it represents their current pain state. The scores receive from the scale are classified into mild dysmenorrhea if it is between 1-3 points, moderate between 3.1-6 points and severe between 6.1-10 points [15].



**Figure 1** Visual analogue scale

## **CHAPTER II**

### **LITERATURE REVIEW**

The literature review of this study was described in five main parts as the followings:

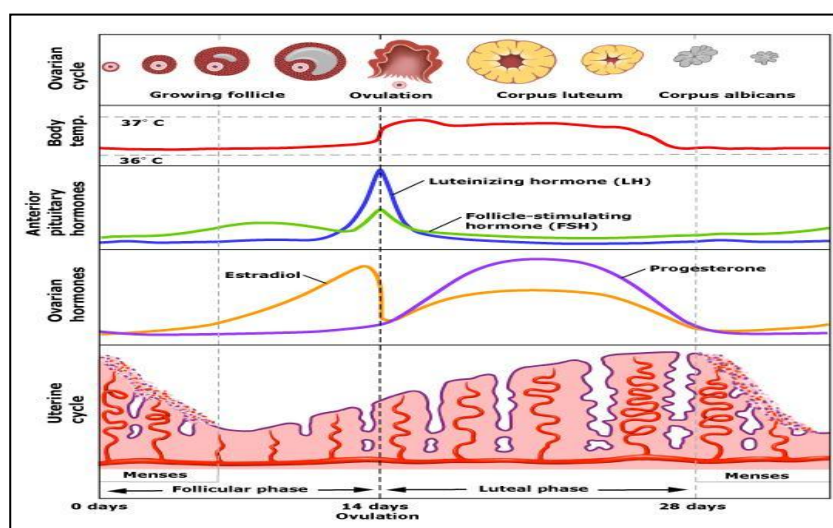
1. Dysmenorrhea
  - Menstrual cycle
  - Dysmenorrhea
  - Definition
  - Mechanism of dysmenorrhea
  - Signs and symptoms
  - Clinical features
  - Diagnosis of primary dysmenorrhea
  - Physical examination
2. Treatment of dysmenorrhea
  - Conventional medicine
  - Traditional medicine
3. WHO Guidelines for Quality Standardized Herbal Formulations
4. Measurements of pain
5. SF-36 Health survey
6. Related reviews

## 1. Dysmenorrhea

Dysmenorrhea is a gynecological medical condition characterized by spastic pelvic pain of variable intensity during menstruation. It radiates to the lumbar, crural, inguinal regions and legs [16]. While most women experience minor pain during menstruation, dysmenorrhea is diagnosed when the pain is so severe that it limits normal activities, and/or requires medication.

### Menstrual cycle

The menstrual cycle, under the control of the endocrine system, is necessary for reproduction. It is commonly divided into three phases: the follicular phase, ovulation, and the luteal phase (Figure 2).



**Figure 2** Menstrual cycle

The length of each phase varies from woman to woman, depending on their cycle. Although commonly the average menstrual cycle is typically 28 days, a large study of more than 30,000 cycles from more than 2,300 women showed that the mean cycle length was 29.1, with a standard deviation of 7.5 days, and 95% prediction interval of between 15 and 45 days [17]. Results also showed that cycle lengths between 15 and 45 days, in turn, have an average length of 28.1 day, with a standard deviation of 4 days [17].

**Definition:**

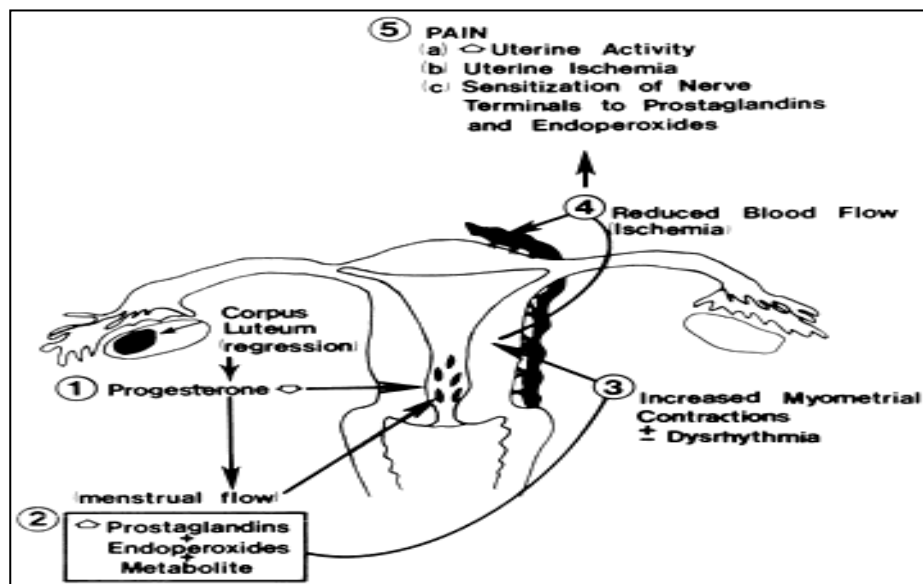
Menstruation is also called menstrual bleeding, menses, catamenia or a period. During a woman's menstrual cycle, the endometrium thickens in preparation for potential pregnancy. After ovulation, if the ovum is not fertilized and no pregnancy occurs, the built-up uterine tissue is not needed and thus shed. During the reproductive years, failure to menstruate may provide the first indication to a woman's pregnancy. *Eumenorrhea* denotes normal, regular menstruation that lasts for a few days usually three to five days, but anywhere from two to seven days is considered normal [16, 18]. The average blood losses during menstruation are 35 milliliters with 10-80 milliliters being normal [19]. Because of this blood loss, women are more susceptible to iron deficiency than men [19]. Painful cramping in the abdomen, back, or upper thighs is common during the first few days of menstruation. Severe uterine pain during menstruation is known as dysmenorrhea, and it is most common among adolescents and younger women affecting about 67.2% of adolescent females [20].

Dysmenorrhea is cyclical pelvic pain occurring just before or during the menstrual period. Dysmenorrhea may be primary or secondary.

Primary dysmenorrhea (no organic cause) [21] is unusual in the absence of ovulatory cycles. The passage of blood or tissue through the cervical canal can elicit cramping area and lower abdominal pain.

Secondary dysmenorrhea is menstrual pain associated with underlying pathology, and its onset may be years after menarche (e.g, endometriosis, pelvic inflammatory disease, adenomyosis) [22]

**Mechanism of dysmenorrhea:** From review literature, the mechanisms are unclear, but pain has been associated with high levels of prostaglandin in the uterus. It will increase uterine muscle contraction- leading to reduce blood flow and then induce pain.

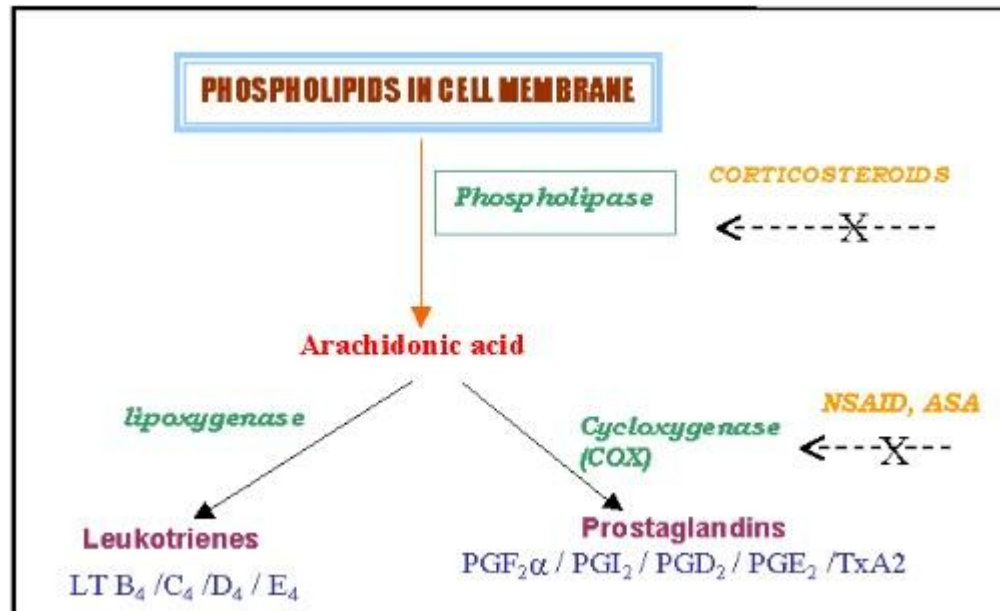


**Figure 3** Mechanism of dysmenorrhea

**Pathophysiology:** During a woman's menstrual cycle, the endometrium thickens in preparation for potential pregnancy. After ovulation, if the ovum is not fertilized and there is no pregnancy, the built-up uterine tissue is not needed and thus shed as mentioned earlier. Molecular compounds called prostaglandins are released during menstruation, due to the destruction of the endometrial cells, resulting the release of their contents [23]. Release of prostaglandins and other inflammatory mediators in the uterus cause the uterus to contract. These substances are thought to be a major factor in primary dysmenorrhea [24]. When the uterine muscles contract, they constrict the blood supply to the tissue of the endometrium, which in turn breaks down and dies. These uterine contractions continue as they squeeze the old, dead endometrial tissue through the cervix and out of the body through the vagina. These contractions cause temporary oxygen deprivation to nearby tissues, resulting pain cause or cramps experienced during menstruation.

**Predisposing factors:** The mechanisms of primary dysmenorrhea are unclear, but pain has been associated with high levels of prostaglandin in the uterus. The high prostaglandin level increases uterine muscle contraction, leading to reduction in blood

flow to uterine muscles. The response to prostaglandin inhibitors in patients is a confirmation of this hypothesis (Figure 4).



**Figure 4** Mechanism of pain

The various inflammatory mediators, prostaglandins, thromboxanes and leucotrienes are derived from phospholipids in the cell membrane via the cyclooxygenase and lipo-oxygenase pathways (Figure 1). NSAIDs, as a group, derive their anti-inflammatory capability by inhibiting the cyclooxygenase (COX) pathway and hence the synthesis of prostaglandins (Figure 4).

Behavioral risk factors are interesting because of the potential to intervene. Several observational studies [25, 26, 27] have found an association between smoking and dysmenorrhea. In women 14 to 20 years of age, attempts to lose weight are associated with increased menstrual pain independent of body mass index [28]. Mental health problems are another potentially modifiable risk factor. Depression, anxiety, and disruption of social support network have been associated with menstrual pain [29]. An association between poor self-rated overall health and dysmenorrhea has been noted [30], but socioeconomic status does not associate consistently with dysmenorrhea [21, 30].

### **Signs and symptoms of dysmenorrhea**

The main symptom of dysmenorrhea is pain concentrated in the lower abdomen in the umbilical region or the suprapubic region of the abdomen. It is also commonly felt in the right or left abdomen. It may radiate to the thighs and lower back. Other symptoms may include nausea and vomiting, diarrhea, headache, fainting, and fatigue. Symptoms of dysmenorrhea often begin immediately following ovulation and can last until the end of menstruation.

Clinical features: Dysmenorrhea generally starts 1-2 days prior to the period and is often relieved within the first day of bleeding. It always stops before the end of the period. The pain may radiate down to the thighs or to the back. There are two types of dysmenorrhea: [1] Primary dysmenorrhea usually coincides with the start of menstruation, the initial onset is usually shortly after first menses; [2] Secondary dysmenorrhea is associated with a later onset after years of pain free menses and the patient is usually over 30 years of age. The pain begins as a dull pelvic ache 3- 4 days before the menses and becomes more severe during menstruation.

### **Diagnosis of primary dysmenorrhea**

Primary dysmenorrhea is characterized by a cramp suprapubic pain that begins somewhere between several hours before and a few hours after the onset of the menstrual bleeding. Symptoms peak with maximum blood flow [1] and usually last less than one day, but the pain may persist up to 2 to 3 days. There are more or less reproducible from one menstrual period to the other [31]. The pain is characteristically colicky and located in the midline of the lower abdomen, but may also be described as dull and may extend to both lower quadrants, the lumbar area, and the thighs. Frequently associated symptoms include diarrhea, nausea and vomiting, fatigue, light-headedness, headache, dizziness and, rarely, syncope and fever [1, 32, 33]. These associated symptoms have been attributed due to prostaglandin release [34, 35].

**Physical examination:** Women suffering from primary dysmenorrhea are expected to have a normal pelvic examination. An abdominal examination should be done in every patient to rule out palpable pathology. In an adolescent who has never been sexually active and presents with a typical history of mild to moderate primary dysmenorrhea, pelvic examination is not necessary [31, 32, 36]. However, some authors recommend inspecting the external genitalia of all patients to exclude an abnormality of the hymen [37]. On the other hand, when history is suggestive of organic disease or congenital malformation of the genital tract, or when the patient does not respond to the conventional therapy of primary dysmenorrhea, a complete pelvic examination is indicated.

## **2. The treatment of dysmenorrhea**

### **Conventional treatment**

There are three approaches to the management of primary dysmenorrhea: pharmacological, nonpharmacological, and surgical. By far, the pharmacological approach has been better documented for efficacy, whereas the other approaches have more variable evidence. In evaluating treatment efficacy, it is critically important to consider not only the relief of pain but also the powerful placebo effect in up to 35-40% of dysmenorrheic subjects, the primary outcome index being evaluated, the time to relief of pain (rapidity of onset) and onset of peak pain relief, the duration of pain relief, and secondary outcome indices (such as relief, of associated symptoms, functionality as measured by reduction in absenteeism, and qualitative improvement in performance). We have discussed this elsewhere in detail. Only patients with primary dysmenorrhea should be included, and the criteria for such a diagnosis should be adhered to, but laparoscopy is not essential. Patients using an intrauterine device or oral contraceptives should be excluded, although a few trials have included them.

In primary dysmenorrhea, all trials should be prospective, double-blind and placebo-controlled, involving several cycles, with each treatment given for two to three cycles. After ibuprofen was shown to be effective, it is now the gold standard against which new drugs or treatment modalities are evaluated. Because of intra individual cycle-to-cycle variability of dysmenorrhea symptoms, there is little or no



crossover effect because primary dysmenorrhea is confined to only three days or less, over which time the pathophysiology occurs and clears off.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the best-established initial therapy for dysmenorrhea. [22] A meta-analysis of 56 trials confirms beyond doubt that all four NSAIDs evaluated [naproxen, mefenamic acid, ibuprofen and aspirin] are effective in primary dysmenorrhea. In the systematic review, both naproxen and ibuprofen appeared of the side effects better than Mefenamic acid. The adverse effects of NSAIDs can include gastrointestinal intolerance, headaches, and drowsiness. It is important for women taking NSAIDs to be aware of the need to take the medications with food. Mefenamic acid has demonstrated analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties in human clinical studies and in classical animal test systems. These effects may be due to Mefenamic acid's dual action on prostaglandins. It inhibits the enzymes of prostaglandin synthetase and also antagonizes the actions of prostaglandin at the receptor sites. These effects may also be responsible for its effectiveness in the treatment of primary dysmenorrhoea. The pain of primary dysmenorrhoea is thought to be due to increase abnormal uterine ischaemia; probably induced by releasing of PGF alpha or due to increase in the ratio of PGF alpha. PGE prostaglandins are also believed to be responsible, at least in some part, for the symptoms of menorrhagia. For the treatment of primary dysmenorrhea, the recommended dosage is 500 mg as an initial dose, followed by 250 mg every six hours, starting with the onset of bleeding and associated symptoms. Clinical studies indicate that effective treatment can be initiated with the start of menses and should not be necessary for more than two to three days.

Adverse effects of NSAIDs include gastrointestinal symptoms, central nervous system symptoms, nephrotoxic and hepatotoxic effects, hematologic abnormalities, bronchospasm, fluid retention, and edema, but with a three day regimen used in primary dysmenorrheics who are usually young and healthy, adverse effects are infrequent, well tolerated and usually confined to gastrointestinal symptoms such as nausea, indigestion, heart burn, and vomiting.

**Oral Contraceptive:** Oral contraceptive pills (OCPs) with medium dose estrogen and first-/second-generation progesterone are more effective than placebo for relief of primary dysmenorrhea [38]. OCPs (estrogen and progestin) reduce menstrual fluid volume and prostaglandins to within, with concomitant clinical relief during that cycle. The relief and the reduction in prostaglandins are confined only to that particular cycle, with no carry-over effect after stopping the OCP [24, 39, 40]. Oral contraceptive pills may also lower the elevated plasma vasopressin levels found in dysmenorrheic women and lead to attenuation of the excessive uterine activity [41]. Monophasic and triphasic OCPs are equally effective because there is no significant difference in the prevalence rate of dysmenorrhea between users of these preparations [42].

**Glyceryl Trinitrate:** Diminished levels of nitric oxide induce myometrial contractions, while nitric oxide causes uterine relaxation. Thus, glyceryl trinitrate as a source of nitric oxide can be expected to relax the exaggerated myometrial contractions in primary dysmenorrheal [43].

**Magnesium:** In one study, magnesium reduced menstrual fluid PGF<sub>2</sub> to 45% of its pretreatment levels [44], which provides a mechanistic rationale for this therapy. Myometrial contractility, thereby relieving primary dysmenorrhea 68-70% by blocking calcium entry into smooth muscle cell, intracellular free calcium is reduced, the muscle relaxes, contractions are reduced, vasodilatation is promoted, and ionic stimulation of prostanoids release is decreased.

**Vitamin B:** Vitamin B<sub>6</sub> was more effective at reducing menstrual pain than placebo or a combination of magnesium and vitamin B<sub>6</sub> [45].

**Vitamin E:** Vitamin E was reported in 1995, [46] but evidence for its efficacy is limited. In a recent randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 500 international units vitamin E and placebo were effective with more marked effects for vitamin E, suggesting a potentially large placebo effect [47]. Recently, the same investigators found 100 mg vitamin E given for five days around menstruation

significantly reduces the severity and duration of menstrual pain and blood loss than placebo [48]. More definitive trials are needed.

Vitamin E relieves primary dysmenorrhea, probably through prostaglandin biosynthesis, but there is no data on menstrual fluid PGF<sub>2</sub> alpha and uterine contractility. In vitro studies in mice, it suggests that prostaglandin production is affected. Vitamin E increases the production of vasodilator prostacyclin and prostaglandin E<sub>2</sub> [PGE<sub>2</sub>], as well as a dose-dependent upregulation of phospholipase A<sub>2</sub> and arachidonic acid being released, but inhibits COX posttranslational activity [49]. In macrophages, vitamin E abrogates peroxynitrite induction of COX [50] and significantly suppresses arachidonic acid metabolism and prostaglandin production through inhibition of PLA<sub>2</sub> and COX.[51, 52, 53] In short, vitamin E and its analogues suppress phospholipase A<sub>2</sub> and COX activities to inhibit prostaglandin production, but promote vasodilator and uterine muscle relaxing prostanoids such as prostacyclin.

Herbs: Adolescents who drank rose tea (n=70) perceived less menstrual pain and distress at 1, 3, and 6 months, compared with controls (n=60). Other herbs, such as extracts of sweet fennel seeds (*Foeniculum vulgare*), are less potent than naproxen to relief of primary dysmenorrhea [54]. A Cochrane analysis concluded that a small trial showed fish oil (mega-3 fatty acids) to be more effective than placebo [45]. Krill oil significantly reduces the number of analgesics used for dysmenorrhea [55]. Currently there is insufficient evidence to recommend the use of herbal and dietary therapies for dysmenorrhea.

### **Thai traditional medicine**

PRASAPLAI is one of Thailand's traditional herbal formulas which is listed in the National Drug List of Herbal Medicinal Products A.D. 2006; Drugs used in common diseases [12]. PRASAPLAI is a drug preparation consists of *Zingiber cassumunar* 81 portions, the rest 9 herbs are 8 portions each, sodium chloride and camphor one portion each. This preparation has been used to adjust menstruation, dysmenorrhea and anti-flatulent.

**Table 2** PRASAPLAI preparation

Scientific name	Thai name	Plant Parts	Part
1. <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.	Plai	rhizome	81
2. <i>Zingiber officinale</i> Rosco	Khing	rhizome	8
3. <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe	Khamin oi	rhizome	8
4. <i>Nigella sativa</i> L.	Thian dam	seed	8
5. <i>Piper nigrum</i> L.	Phrik thai	fruit	8
6. <i>Citrus hystrix</i> DC.	Ma krud	peel	8
7. <i>Eleutherine americana</i> Merr.et Heyne	Waan hom daeng	bulb	8
8. <i>Piper retrofractum</i> Vahl	Dee plee	fruit	8
9. <i>Acorus calamus</i> L.	Wan nam	rhizome	8
10. <i>Allium sativum</i> L.	Kra thiam	bulb	8
11. Sodium chloride [NaCl]	Salt		8
12. Camphor			1

The word “PRASAPLAI” comes from “Prasa” and “Plai” in which the first word “Prasa” means fifty percent or a half of the amount in the preparation while the second word “Plai” stands for *Zingiber cassumunar*.

## Components of PRASAPLAI preparation

### 1. *Curcuma zedoaria* Roscoe

**Thai names:** Khamin oi [56], [57]

**Family:** ZINGIBERACEAE



**Figure 5** Rhizome of *Curcuma zedoaria*

**Description of plant:** The rhizome is tuberous like *Curcuma longa*, fresh, aromatic and has a pale yellow color (Figure 5). The leaves are usually in pairs, erect, petioled, green, often with a purplish blotch in the center, elliptic-oblong to oblong-lanceolate, slenderly acuminate, 25 to 70 cm long and 8 to 15 cm wide. The scape arises from the rootstock, and not from the leaf-tuft, often appears before the leaves. The spikes are cylindric, 10 to 15 cm long, 5 to 8 cm in diameter, composed of numerous, ovate to obovate, somewhat spreading, rounded bracts, the lower ones green, more or less tipped with pink, the upper ones usually longer and purple; each containing several flowers with the lower flower opening first. The calyx is small and bifid. The corolla tube is about 2 cm, yellowish-white and sometimes tinged with purple, and the lip is usually yellow and 2-lobed [57]. The most useful properties of the plant are antibacterial and antifungus [58].

**Biological activities:** The essential oil was found to possess potent antibacterial property against *B. subtilis*. The activity was observed even in the lesser dilutions, but it was less active than *Curcuma angustifolia*, *Curcuma caesia* and *Curcuma longa*. For antifungal activity, the alcoholic extract of the rhizome was active against *Candida albicans* in vitro [58].

**Part used:** rhizome

**Indication:** anti-inflammatory [59, 60], antibacterial and antifungus [58]

## 2. *Zingiber officinale* Roscoe

**Thai names:** Khing [56]

**Family:** ZINGIBERACEAE



**Figure 6** Rhizome (Left) and leaves (Right) of *Zingiber officinale*

**Description of plant:** *Zingiber officinale* is a low herb, white or pale yellow, fresh, and has an aromatic rhizome. Leaves are lanceolate, 12-20 by 1.5-2 cm; tapering gradually to the apex; narrowing to base and clasping the stem by their long sheaths (Figure 6). Inflorescences airborne separately on a bladeless leaf-sheath; consists of flowers zygomorphic, with bracts and bracteoles subtending the flowers, bracts closely appressed against each other; calyx shortly 3 lobed; corolla tubular, divided into 3 subequal lobes; fertile stamen one only; very rare flowers. Fruit is a dehiscent

capsule [61]. Ginger oleoresin contains mainly pungent principles such as homologous gingerol, shogaol and zingerone. (6)-Gingerol, dehydrogingerol and gingerdiones are also potent inhibition of prostaglandin synthesis via cyclooxygenase enzyme [62].

**Biological activities:** The ethanolic extract of the rhizomes of ginger reduces carrageenan-induced paw swelling and yeast induced fever in rat [63]. (6)-Shogaol inhibits carrageenan induced hind pedal edema in rat via the inhibition of enzyme cyclooxygenase pathway [64]. The prevention of motion sickness, ginger is found to be superior to dimenhydrinate, and gingerol and shogaol are identified as the main principles [65].

**Part used:** rhizome

**Indication:** prevention of motion sickness

### 3. *Zingiber cassumunar* Roxb.

**Thai names:** Plai [61]

**Family:** ZINGIBERACEAE



**Figure 7** Rhizome of *Zingiber cassumunar*

**Description of plant :** The plant is a perennial herb, consisting of underground rhizome which is bright yellow inside (Figure 7), and leafy stem rising up to 80-150 cm. Leaves are simple; Oblong-lanceolate; having apex acute; base narrowing and

clasping the stem by their long sheath; membranaceous texture. Inflorescence is on a separate shoot without normal leaves; consisting of spike cylindrical rising up from the rhizome, 20-30 cm long; flower white, each subtended by reddish green bracts, tightly closed when young; calyx-tube cylindrical, segment whitish, lip yellowish white a deeply bifid midlobe; fertile stamen 1; stigma subglobose, style filiform, many ovule, ovary 3-loculed. Fruit is globose capsule, 1-1.5 cm in diameter [66]. The essential oil of *Z. Cassumunar* and compound D exhibited anti-inflammatory activity on the edema formation in carrageenan-induced rat paw edema [67]. Cassumunarins A, B, and C showed both antioxidant and anti-inflammatory activities [68]. (*E*)-4-[3', 4'-Dimethoxyphenyl]but-1-ene showed both anti-inflammatory activity and analgesic activity [69].

**Biological activities:** The water extract of rhizomes had a hypotensive activity when applied to anesthetized mice with pentobarbital sodium. The smooth muscle stimulant activity of a 50% alcoholic extract on guinea pig ileum, using various concentrations was reported [70]. A water extract showed antiarrhythmic activity in normal mice when intravenously injected at a dose of 1.33 g/kg. Compound D at the dose 0.067 mg/ml can antagonize the guinea pig broncospasm induced by histamine [71].

**Part used:** rhizome

**Indication:** anti-inflammatory and analgesic



#### 4. *Nigella sativa* L.

**Thai names:** Thian dam [56]

**Family:** RANUNCULACEAE



**Figure 8** Seeds of *Nigella sativa*

**Description of plant:** *Nigella sativa* is an erect herbaceous annual plant found in South Asia and widely cultivated throughout Southeast Europe, Central Asia, North Africa, the Middle East, India and Pakistan. It is 30-60 cm high. Leaves are 2-3 pinnatisect, 2.5-5 cm. long, cut into linear or linear-lanceolate segments. Flowers are pale blue, 2-2.5 cm across borne on solitary long peduncles, ovate, acute and clawed. Seeds are trigonous, black and rugulostubercular (Figure 8) [72]. The essential oil also showed antimicrobial activity against Gram-negative bacteria such as *Staphylococcus aureus* [73].

**Biological activities:** The essential oil produced significant analgesic activity in the acetic acid induced writhing, hot plate and tail flick tests. The analgesic activity was antagonized by naloxone. This result suggests that the effects are mediated through opioid receptor [74].

**Part used:** seed

**Indication:** anti-inflammatory and analgesic

### 5. *Piper nigrum* L.

**Thai names:** Phrik thai [56]

**Family:** PIPERACEAE



**Figure 9** Fruits of *Piper nigrum*

**Description of plant:** *Piper nigrum* is a woody vine with arial roots. Leaves are alternate, petiolate, elliptical, acuminate; base is cordate or rounded, 13-18 cm long by 5-14 cm wide, coriaceous, veins are 5-9. The fruits occur as entire drupes, nearly globular, 6 mm in diameter, mesocarp thin, endocarp light; the seed adheres to the endocarp, yellowish green in the outer layers, yellow or gray around the cavity (Figure 9). The taste is strongly pungent, and has an aromatic odor [75].

**Biological activities:** Fruit yielded piperine has the ability to increase absorption from the intestine by enhancing permeability of intestinal cells. This is thought to be due to stimulation of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase enzyme activity and increased lipid peroxidation [76]. Piperine was evaluated for its antihepatotoxic potential in order to validate its use in traditional therapeutic formulations. Piperine exhibits activity by depressing both the acute inflammatory process and chronic granulomatous changes using carrageenan-induced rat paw oedema and cotton oil induced granuloma pouch models [77].

**Part used:** Fruit

**Indication:** Piperine also shows a CNS depressant and anticonvulsant activity in rats.

## 6. *Citrus hystrix* DC.

**Thai names:** Makrut [56]

**Family:** RUTACEAE



**Figure 10** Fruits of *Citrus hystrix*

**Description of plant:** Shrub, 2-12 m high. Branchlets compressed - angular when young. Spines are solitary, 0.5-1.5 cm long. Leaves are alternate or spirally arranged. Winded petioles are obovate to obcordate-oblong, 1.5-7 cm long and 1-4 cm wide. Lamina is orbicular-ovate or ovate oblong; base is cuneate or rounded; apex is obtuse to obtusely acuminate, or slightly emarginated, 4-8 cm long, 3-6 cm wide; margins are more or less crenate. Inflorescences are axillary or terminal, 1-5 flowered fragrant. Fruit is ellipsoid, ovoid or globose, 5-7 cm diameter, irregularly bumpy. Fruit-pulp is yellowish-green tasting very acid and slightly bitter (Figure 10). Seeds are ovoid-oblong, 1-1.5 cm wide [78, 79].

**Biological activities:** of *C.* The peel of *C. hystrix* has been used for flavoring spice, carminative and heart tonic [78]. The biological functions of compounds which are active compounds have been reported to be anti-platelet-aggregating, antimicrobial, antimutagenic and anti-tumorpromoting activities.

**Part used:** peel

**Indication:** The peel of *C. hystrix* has been used for flavoring spice, carminative and heart tonic [80] and anti-platelet-aggregation [78].

### 7. *Eleutherine americana* Merr. et Heyne

**Thai names:** Waan hom daeng [56]

**Family:** IRRIDACEAE



**Figure 11** Bulbs of *Eleutherine americana*

**Description of plant:** The bulb is about 4 cm long, ovoid-oblong and narrowed at both ends, the outer layer being thin and purple. The leaves are lanceolate, 3 to 4 from each 30 to 50 cm long, 1.5 to 3 cm wide, narrowed at both ends and plicate. The scapes are rather slender as long as the leaves are green. The spathes are 10 to 12 mm. long; the outer two are green, the inner ones very much thinner and greenish-white. The white flowers are 2 cm in diameter with abovate, spreading lobes [81]. The rhizome of *E. Americana*, three naphthalene derivatives were isolated which eleuterol, eleutherin, and isoeleutherin [82]. It was shown to be effective in angina pectoris in a preliminary clinical trial.

**Biological activities:** The rhizome of *E. americana* was tested on isolated guinea pig heart. The naphthalene derivatives which were eleuterol, eleutherin, hongconin, and isoeleutherin were effective in increasing coronary flow on isolated guinea pig heart [83].

**Part used:** bulb

**Indication:** increasing coronary flow on isolated guinea pig heart

## 8. *Piper retrofractum* Vahl

**Thai names:** Dee plee [56]

**Family:** PIPERACEAE



**Figure 12** *Piper retrofractum*

**Description of plant:** *Piper retrofractum* is a climber, having stem cylindrical, zigzag, and glabrous with prominent nodes. Leaves are simple, alternate, and ovate to oblong (figure 11). Flowers are very small in dense spikes, having leaf-opposed, without perianth, each subtended by a very small peltate bract, male and female spike separated [61]. The fruits are the alkaloid piperine and volatile oil.

**Biological activities:** The 80% aqueous acetone extract from the fruits of *P. retrofractum* was found to show protective effects on ethanol and indomethacin induced gastric lesions in rat [84]. Amethanol extract showed barbiturate potentiation when injected via and intraperitoneally at a dose of 125 mg/kg to mice [85]. Chabamide, a piperine dimer, showed antimalarial anti-TB activities [86].

**Part used:** fruits

**Indication:** antimalarial and anti-TB

### 9. *Acorus calamus* L.

**Thai names:** Wan nam [56]

**Family:** ARACEAE



**Figure 13** Rhizome of *Acorus calamus*

**Description of plant:** *Acorus calamus* is an aquatic perennial herb with long creeping horizontal rhizome (Figure 13). Leaves are equitant, grass-like or sword-shaped up to two meters long, 1 to 3.5 cm wide, long and slender without distinction of petiole and finely parallel-veined. Flowers are tiny, densely arranged, bisexual with perianth of six concave segments; stamens are 6; ovary is 2-4 celled with 2 several ovules. Fruits are baccate. The surface of attached; the interior shows the scars where the radicles are originated. The odor is aromatic [78].

**Biological activities:** The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX) and the levels of reduced glutathione (GSH), vitamin C, vitamin E, protein thiols and lipid peroxidation (LPO) were evaluated for indication of oxidative stress status in discrete region of the rat brain.

**Part used:** rhizome

**Indication:** protective role against noise-stress and antioxidant

## 10. *Allium sativum* L.

**Thai names:** Kra thiam [56]

**Family:** ALLIACEAE [63]



**Figure 14** Bulbs of *Allium sativum*

**Description of plant:** Garlic is an erect herb, 30-60 cm tall. Bulb is on a disc like stem consisting of several segments, enclosed in a common membrane, which is the base of foliage leaves (Figure 14). Leaf sheaths form a pseudostem. Small bulbils are produced in inflorescence; flowers are variable in number and sometimes absent, seldom open and may wither in bud. Flowers are on slender pedicels; consisting of perianth of six segments, about 4-6 mm long, pinkish; stamens 6 anther exerted; ovary superior, 3-locular. Fruit is a small loculicidal capsule. Seeds are seldom, if ever, produced [58].

**Biological activities:** The abilities of garlic for protecting against atherosclerosis, coronary thrombosis and stroke are believed to its ability to inhibit aggregation of the blood platelets. This property is now known due to (E)-ajoene, a self condensation product of allicin. The mechanism of lowering cholesterol of allicin is blocking cholesterol biosynthesis [58]. This compound and allicin, the garlic extract showed antibacterial activity inhibiting the growth of *E. coli*, *Samonelle thyphosa*, *Shigella dysenteriae* and *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*. ability of garlic for protection against atherosclerosis, coronary thrombosis and stroke is believed to its ability to inhibit aggregation of the blood platelets.



**Part used:** bulb

**Indication:** antibacterial, protection against atherosclerosis, coronary thrombosis and stroke

## 11. Camphor

**Chemical name:** 1, 7, 7-trimethylbicyclo (2.2.1) heptan-2-one, 2-bornanone



**Figure 15** Camphor

**General description:** Natural camphor is a white (Figure 15), dextrorotatory ketone,  $C_{10}H_{16}O$  obtained from the wood of *Cinnamomum camphora* in the Lauraceae family. Synthetic camphor, which is optically inactive, is prepared from turpentine and would probably have completely replaced the natural product [87].

**Biological activities:** Camphor has been used internally as a stimulant and carminative. The external uses are antipruritic, counterirritant and antiseptic agents [88].

**Toxicity:** Camphor can cause irritation of eyes, skin, mucous membrane. The other symptoms are nausea, vomiting, diarrhea, headache, dizziness, confusion, vertigo, excitement, restlessness, delirium, hallucination, epileptic convulsion, CNS depression and coma [88].



**Indication:** Camphor has been used internally as a stimulant and carminative. The external uses are antipruritic, counterirritant and antiseptic agents.

## 12. Salt

**Chemical name:** sodium chloride (NaCl)



**Figure 16** Salt

**General description:** Salt is a cubic, white crystal, granules or powders (Figure 16). It is colorless and transparent or translucent in large crystal form. The commercial salt usually contains some calcium and magnesium chlorides which absorb moisture and make it cake. The melting point is 80°C [88].

**Biological activities:** Salt is used for electrolyte replisher, emetic, and topical anti-inflammatory. It may be given orally as emetic, stomachic, laxative or stimulate thirst. It is intravenously used as isotonic solution to raise blood volume, to combat dehydration. It is used locally as wound irrigant, and rectal douche [88]

**Indication:** anti-inflammatory, laxative or stimulate thirst

### 3. WHO Guidelines for Quality Standardized Herbal Formulations [94]

1. Quality control of crude drugs material, plant preparations and finished products.
2. Stability assessment and shelf life.
3. Safety assessment; documentation of safety based on experience or toxicological studies.
4. Assessment of efficacy by ethnomedical informations and biological activity evaluations.

The bioactive extract should be standardized on the basis of active principles or major compounds along with the chromatographic fingerprints (TLC, HPTLC, HPLC and GC). The standardization of crude drug materials include the following steps:

1. Authentication (Stage of collection, parts of the plant collected, regional status, botanical identity like phytomorphology, microscopical and histological analysis and taxonomical identity)
2. Foreign matter (herbs collected should be free from soil, insect parts or animal excreta).
3. Organoleptic evaluation (sensory characters-taste, appearance, odor and feel of the dugs).
4. Tissues of diagnostic importance present in the drug powder.
5. Ash values and extractive values.
6. Volatile matter
7. Moisture content determination
8. Chromatographic and spectroscopic evaluation.
9. Determination of heavy metals- e.g. cadmium, lead, arsenic.

Pesticide residue: Microbial contamination: usually medicinal plants containing bacteria and molds are coming from soil and the atmosphere. Analysis of the limits of *E-coli* and molds clearly throw light towards the harvesting and production practices. The substance known as aflatoxins will produce serious side effects if consumed along with the crude drugs. Radioactive contamination- Microbial growth in herbs is usually avoided by irradiation. This process may sterilize the plant material but the radioactivity hazard should be taken into account.

#### **4. Measurement of pain**

The treatment of pain should be seen as a long-range rather than a short-range investment. Therefore, assessment of chronic pain must involve trends and long-range change. In addition, it usually extends beyond the measurement of pain intensity alone. The measurement of pain intensity alone measures the impact of pain on patterns of physical and psychosocial functioning [89-91].

#### **Pain as Self- Report on a Singer Dimensions**

##### **1. Numerical Rating Scale:**

Instructions: Choose a number from 0 to 10 which indicates how strong your pain is right now.

No pain at all = 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 = The worst pain imaginable

##### **2. Category Scale:**

Instructions: Choose on the below which best describes how your pain feels right now.

Mild Discomforting Distressing Horrible Excruciating

### 3. Pain Relief Scale:

Instructions: Mark on the line below amount of relief you feel from your pain right now compared to yesterday. (Another time comparison may be used)

No relief complete  
relief

0% / \_\_\_\_\_ / 100%

4. A Visual Analogue Scale (VAS) is a measurement instrument that tries to measure a characteristic of values. It is usually a horizontal line, 10 mm in length, anchored by word descriptors at each end. The patient marks on the line where they feel represents their perception of their current pain. The scores receive from the scale are classified into mild dysmenorrhea if it is between 1-3 points, moderate between 3.1-6 points and severe between 6.1-10 points [44].



### 5. SF-36 Health survey

The SF-36v2 Health Survey [92] was developed to be a brief, broad, generic measure of eight domains. It's aspects, of health status that are considered important in describing and monitoring individuals suffering from a disease or illness, includes one favorably scored scale measuring each of eight health domains: physical functioning, role limitations due to physical problems, social functioning, bodily pain, general mental health, role limitation due to emotional problems, vitality and general health perceptions. These scales are the same as those developed for the SF-36, and the items that constitute them address the same content as found in the items of the original version.

Quality of life assessment is an outcome measurement that has been increasingly focused by clinicians. At present, SF-36 is a widely used instrument. The Medical Outcome Survey 36-item short-form health survey developed by Ware et al [48] is the most commonly used health-related QOL measure worldwide [9]. There are good established evidence supporting its validity, reliability, acceptability, discriminatory power and sensitivity on a variety of patient groups. The SF-36 is generic and can be applied to persons with different health conditions [92].

<b>Health component scale</b>	<b>Item content</b>
1. Physical functioning	- Degree of limitation of physical activity
2. Role: physical	- Health-related problems with work or daily activity
3. Bodily pain	- Intensity of pain/extent of pain interfering with normal work
4. General health	- Evaluation of personal health
5. Vitality	- Level of energy / degree of fatigue
6. Social functioning	- Extent / frequency of health problems interfering with social activities
7. Role: emotional	- Mood assessment
8. Mental health	- Rating of health now compared with 1 year ago

The linear subscale scores of each of the eight domains of the SF- 36 will be used in the analysis; the scores having a range of 0-100 with higher scores representing better health status or functioning [92].

## 6. Related reviews

### Acute and sub-chronic toxicity

PRASAPLAI is a Thai traditional medicine which composed of ten herbs and two chemical compounds. The active ingredient is named (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl), but -3-en-1-ol has smoothened the muscle relaxation in small rat intestinal and antihistaminic action on rat's bronchioles. The study on acute toxicity of PRASAPLAI preparation is non-toxic [4]. The study on sub-chronic toxicity of PRASAPLAI preparation was also found non-toxic [5].

### Clinical trial

The study on dosage and toxicity of PRASAPLAI extract: (Clinical Trial Phase I) 70% alcohol extract of PRASAPLAI preparation [with D substances as marker] was given to healthy volunteers group found non toxic, but few literatures recommended that it should not be given too long because there could be accumulation effects, and also there is in this preparation one of the herb *Acorus calamus* had been reported of having liver toxic and hemato toxic. It should be closely observed as shown in our results that AST (SGOT) and ALT (SGPT) slightly increased one case of experimental group even though it could not be confirmed due to the extract [93].

Previous findings reported that treatment with PRASAPLAI capsules had fewer efficacies in reliving dysmenorrhea than treated with NSAIDs [95]. Also, the efficacy and side effect of PRASAPLAI extract *versus* Mefenamic acid on primary dysmenorrhea found that the pain was reduced in both groups while there were no significantly differences in the mean of pain level. Importantly, side effects only occurred in Mefenamic acid including gastric pain and discomfort. However, the researcher recommended further study should be done in larger group study to ensure the efficacy and side effects for industrial product development later on [96]. Therefore, this study aimed to determine the efficacy of PRASAPLAI extract *versus* Mefenamic acid on relieving pain among primary dysmenorrhea in a larger group during a longer time.

Laboratory Tests: all tests including Complete blood count (CBC), kidney function tests: Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr) and liver function tests: Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST) and Alkaline phosphatase (ALP) were examined during the treatment and last follow-up to test whether any side effects might happen from the given oral drugs. However, the study formulation and satisfaction assessment of PRASAPLAI in primary dysmenorrhea patient at a primary care center done by Maharakram University showed that in the clinical phase: PRASAPLAI capsules have efficacy in relieving dysmenorrhea but less than NSAIDs [96]. Thus, the aim of this study is to identify the efficacy of PRASAPLAI extract *versus* Mefenamic acid on relieving pain.

## **CHAPTER III**

### **RESEARCH METHODOLOGY**

#### **Location and setting**

This study was conducted at the Faculty of Medicine, Thammasat University.

#### **Research Design**

The research design was an experimental two-group randomized controlled trial.

#### **Participants**

1. This trial was conducted at the Faculty of Medicine, Thammasat University,
2. The 207 participants who had primary dysmenorrhea were recruited from Thammasat University.
3. The subjects were done by randomized sampling using Microsoft excel program, which divides the subjects by calculation.

#### **Inclusion criteria**

1. Out-patients females
2. Age 18 – 25 years
3. Suffering from primary dysmenorrhea (diagnosis based on the patient's history, physical and gynecological examinations by the gynecologist).
4. Having history of regular menstrual cycle.
5. Having enough pain to take analgesics.

#### **Exclusion criteria**

1. Pregnancies or Breast-feeding
2. Taking oral contraceptive medicine
3. Severe gastrointestinal, gynaecological or autoimmune disease, or received gynaecological surgery within one year
4. Medicinal and herbal sensitivities
5. Using any other drug apart from analgesic



### Discontinuation criteria

1. Laboratories results such as AST, ALT, BUN, creatinine, CBC are higher than two times of normal.
2. The participant is hypersensitive to PRASAPLAI or Mefenamic acid.
3. The participant cannot follow the protocol.
4. The participant requires withdrawing herself.

### Termination criteria

At least five participants have severe side effects.

### Sample size determination

The sample size calculation was based on Visanu Thamlikitkul, 2010. The sample size was calculated according to the equation  $n = 100$ . Furthermore, taking into account for the expecting dropouts during the experimentation and ensuring confidence, subjects were added for 10%. Finally, the sample size per each group was 110.

### Formula and calculation [57]

$$\text{Study population } n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_2(1-p_2) + p_1(1-p_1)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$n$  = number of the studied population

$p_1$  = expected result among control group (60)

$p_2$  = expected results among experimental group (40)

$p$  equal to  $(p_1 + p_2) / 2$  (50)

$Z_{\alpha} = 1.96$

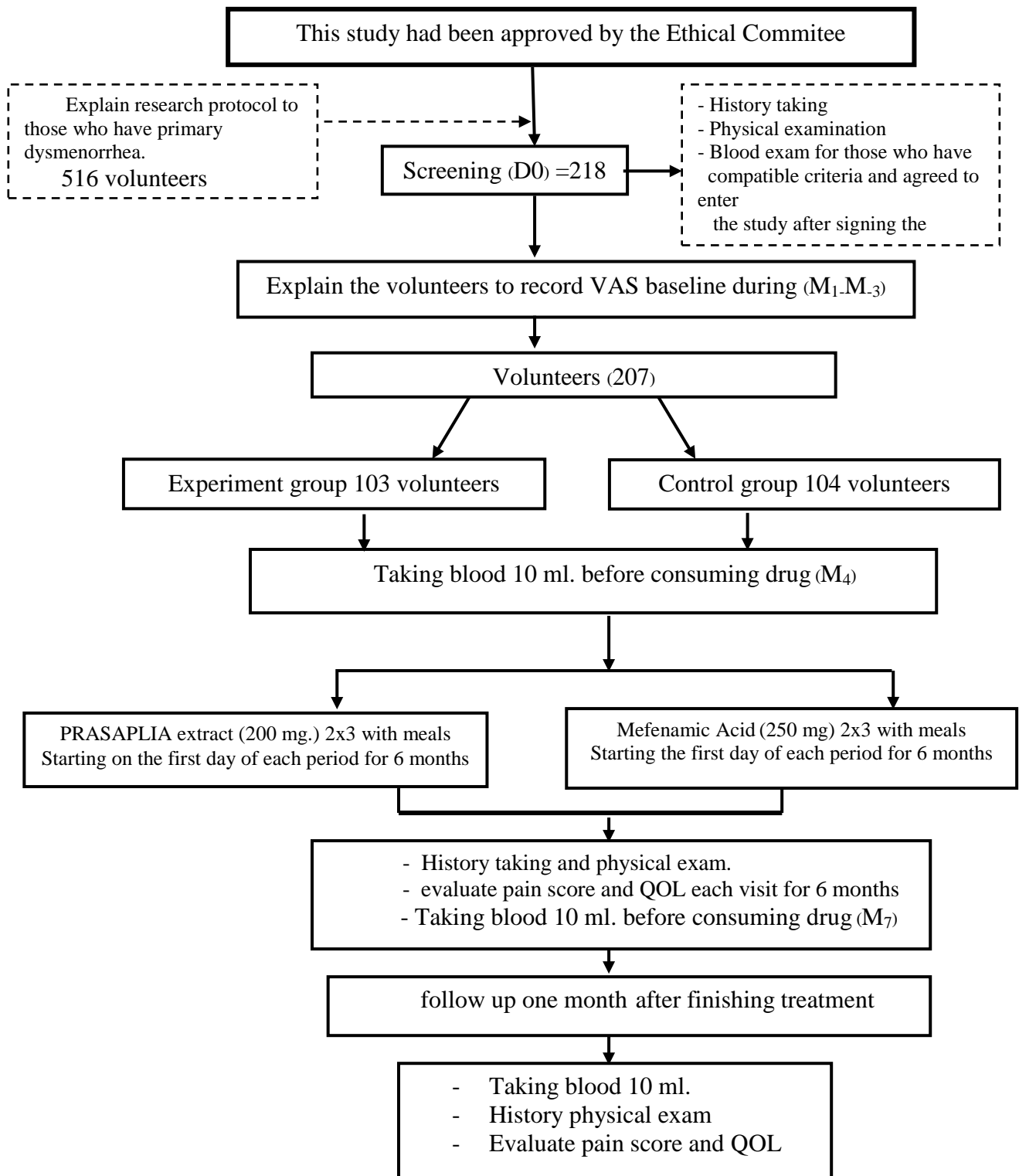
$Z_{\beta} = 0.84$

$$n = \frac{[1.96\sqrt{2 \times 50(1-50)} + 0.84\sqrt{40(1-40) + 60(1-60)}]^2}{(40-60)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 \times 9.3 + 0.84(10)]^2}{(40-60)^2} = \frac{(18.28 + 8.4)^2}{(40-60)^2} = \frac{199.08^2}{(40-60)^2} = \frac{39632}{400} = 99.082$$

$$n = 99.082$$

The procedures are sequenced as in a follow map.



## **Procedure**

This study details the drugs preparation and recruitment process which were as follow:

### **Preparation of PRASAPLAI extract**

1. Followed WHO Guidelines for Quality Standardized Herbal Formulations
  - Quality control of crude drugs material, plant preparations and finished products.
  - Stability assessment and shelf life.
  - Safety assessment; documentation of safety based on experience or toxicological studies.
  - Assessment of efficacy by ethnomedical information and biological activity evaluations.
2. The dried powders of PRASAPLAI formulation was extracted with 70% EtOH by maceration for 3 days.
3. The PRASAPLAI extract was filtered and evaporated to dryness by rotary evaporator. The powder of PRASAPLAI extract was mixed with arosil and put in 200 mg by extract per capsule by Thammasat research center.
4. PRASAPLAI was prepared with 70% ethanol indicating 13.37% yeild and 4% ((E)-1-(3,4- dimethoxyphenyl) butadiene (DMPBD)) as marker by Thammasat Univesity Center.
5. The study and controlled drug shows exactly the same feature as a capsule. The quality control of PRASAPLAI extract used 4% DMPBD as a same marker as using in clinical phase I and phase II (200 mg/capsule) by keeping the capsule in foil to protect light and moisture.

## **Subjects**

1. This study had been approved by the Ethical Committee of the Traditional Medicine Department Ministry of Public Health.
2. We recruited and selected our participants at the Thammasat University by using the following:
  - 2.1 Explained research protocol to those who had primary dysmenorrhea.

2.2 All patients signed the consent form, after the procedure and risks of the study had been informed, and the participants received physical examination. A total of 10 ml of venous blood was obtained for safety evaluation (CBC, Creatinine, LFT and UA), the pain intensity on VAS scale was collected, QOL-SF-36, and a baseline questionnaire regarding their history of health, menstruation pattern, pain intensity three month were taken.

2.3 Participants aged 18-25 who had primary dysmenorrhea diagnosed by a gynaecologist were recruited and randomly divided into two groups: the treatment group (n=103) received orally 400 mg. of PRASAPLAI extract (two capsules of 200 mg extract) three times after meals daily for the first three days onset of menstruation for six periods. Another control group (n=104) received 500 mg of Mefenamic acid (two capsules of 250 mg.at the same dosage regimen as PRASAPLAI extract.)

2.4 Assessment: the signs and symptoms were identified by using the CRF form which included side effects were also recorded.

2.4.1 Baseline (M<sub>1</sub>-M<sub>3</sub>): history of menstruation, pain intensity by VAS

2.4.2 During treatment (M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub>, M<sub>6</sub>, M<sub>7</sub>, M<sub>8</sub>, M<sub>9</sub>): history of menstruation, pain intensity by VAS, sign and symptoms, PE, LAB at M<sub>4</sub>, M<sub>7</sub> before taking medication.

2.4.3 After treatment (M<sub>10</sub>) follow-up: history of menstruation, pain intensity by VAS, sign and symptoms, PE, LAB at M<sub>10</sub> after stopping the treatment for one month.

2.4.4 QOL-SF-36 questionnaires before (M<sub>4</sub>) and after treatment (M<sub>9</sub>)

Moreover, the results of the treatment were identified by comparing with the Baseline. Data of the demographic data, severity of dysmenorrhea, and menstrual characteristics were assessed by a self-administered questionnaire. Pain intensity was assessed before and after the treatment by comparing VAS scores.

### **Research instrument**

1. Screening participants forms with their physical examination case record including symptoms and signs.

2. The Visual Analogue Scale (VAS) was considered a very popular tool for pain assessment using a 10 cm line representing the continuum of the participant's opinion towards the degree of pain. The most right of the line represents "unbearable pain" and the most left represents "no pain at all". The participants were asked to rate the degree of pain by making a mark on the line. The scores received from the scale were classified into mild dysmenorrhea when it was between 0-3 points, moderate between 3.1-6 points and severe between 6.1-10 points [44].

3. Side effects:

3.1 Symptoms and signs

3.2 Adverse events were recorded during follow up.

Complete blood count (CBC), kidney function tests: Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr) and liver function tests: Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST) and Alkaline phosphatase (ALP) were examined at baseline, three and six months during the treatment and last follow-up to one month after treatment determine whether any side effects might happen from the given oral drugs.

4. SF-36 Health survey

The Medical Outcome Survey 36-item short-form health survey, developed by Ware et al [48], is the most commonly used health-related QOL measure worldwide [49]. It was common and could be applied to persons with different health conditions [48].

## **Data Analysis**

Experimenter had collected results from all experiments and analyzed the data using statistics.

The statistical significance was set at probability level less than 0.05 ( $p < 0.05$ ). The data in this study were normally distributed, and the statistics were used as followed:

1. Descriptive statistic explain demographic characteristic such as percentage, mean and standard deviation of participant data, VAS, hematology and liver function test renal function test.
2. Inferential statistic:
  - 2.1 Chi square
  - 2.2 Compare mean within group and between group; severity of pain intensity, hematology, liver function test renal function test before and after were analyzed by ANOVA.

## **Ethical Consideration**

The blood was drawn 10 ml. for three times: The first time ( $D_0$ ) for screening, second and third time during drug administration- just before taking drug on  $M_4$  and  $M_7$ .

## **Ethical Review**

The present study was approved by the ethics committee of traditional medicine at the Department Ministry of Public Health before the study with permissions no. 155(11-2553). The Purpose and procedures of the study were clearly explained to the participants. Consent forms were obtained from the participants after thorough explanation. The respondents were told that they were free to participate or withdraw any time throughout the experiment. All data were kept confidential where the analysis of the results was presented only in the groups.

**Limitations**

The collected data could be reported according to self-administration questionnaires.

**Expected Benefits & Application**

1. The efficacy of PRASAPLAI extract can be comparable with Mefenamic acid on relieving pain intensity among primary dysmenorrhea. When compared, the reduction of pain using VAS was not difference. So it could be concluded that PRASAPLAI extract was able to reduce pain as good as Mefenamic acid.
2. There would be no different side effects of PRASAPLAI extract comparing with Mefenamic acid on reducing primary dysmenorrhea. So this means it could be promoted as an herbal medicine.
3. This study will be beneficial for the Thai traditional medicine worker team in obtaining research experience.
4. This study will be useful to policy maker to integrate Thai traditional medicines in the health care system.

## CHAPTER IV

### RESULTS

A Comparative Double - Blind Randomized Study: The efficacy and side-effects of PRASAPLAI extract *versus* Mefenamic acid on relieving pain among primary dysmenorrhea were checked and compared. A total of 218 volunteers age 18 to 25 years who had primary dysmenorrhea diagnosed by gynaecologist were recruited and randomly divided into two groups (1:1).

The control group (n=104) received two capsules (250mg/cap) of Mefenamic acid orally three times after meals daily for the first three days onset of menstruation for six periods. Four participants were excluded because they used other pain relief drugs.

The treatment group (n=103) received the same treatment with two capsules (200 mg/cap) of PRASAPLAI extract (look similar to Mefenamic acid capsule). Five participants were excluded from the beginning of the study because two volunteers withdrew from school, and three were stopped because they opened the capsules. The final analysis was conducted on 207 participants.

The results of the study were divided into four sections as follows:

- Section 1 Demographic Characteristics
- Section 2 Severity of dysmenorrhea
- Section 3 Adverse drug reaction
- Section 4 Quality of life (QOL-SF-36v2)

#### **Section 1 Demographic Characteristics**

A total of 207 primary dysmenorrhea at baseline, the participants in Mefenamic acid and PRASAPLAI extract groups mean age of  $19.73 \pm 1.52$ ,  $19.78 \pm 1.62$  with a body mass index mean BMI  $20.16 \pm 4.29$ ,  $19.94 \pm 2.88$  were enrolled in this study. The participants in both groups were comparable in age, age at menarche and menstruation characteristics: duration of menses and duration of cycles. There were no significant differences shown in Table 2. But body-mass index (BMI) in both groups showed statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).



**Table 3** Demographic characteristics of the studied population

Characteristic	Mefenamic acid group	PRASAPLAI extract group	p-value
	Mean $\pm$ SD (n=104)	Mean $\pm$ SD (n=103)	
Age (years)	19.73 $\pm$ 1.52	19.78 $\pm$ 1.62	0.39
Body mass index	20.16 $\pm$ 4.29	19.94 $\pm$ 2.88	0.03*
Menarche (age in years)	12.45 $\pm$ 1.13	12.30 $\pm$ 1.10	0.16
Duration of menses (days)	5.22 $\pm$ 1.45	5.45 $\pm$ 1.28	0.51
Duration of cycles (days)	26.87 $\pm$ 3.11	26.72 $\pm$ 2.96	0.69

SD=Standard deviation, \* p-value ( $p < 0.05$ )

Pain intensity of primary dysmenorrhea before treatment shown in both groups revealed high intensity level in moderate and severe pain score. The drugs used by prescription and self-medication between the two groups shown Mefenamic acid was mostly used in participants in Table 3.

**Table 4** Pain intensity and drugs used of both groups before treatment

Pain Score	Mefenamic acid group n=104 (%)	PRASAPLAI extract group n=103 (%)	p-value
	Mild	10(9.6)	
Moderate	49(47.1)	51(49.5)	
Severe	45(43.3)	39(37.9)	
<b>Drugs used by prescription and self-medication.</b>			
Ponstan	69(66.3)	43(41.7)	0.002
Paracetama	29(27.9)	56(54.4)	
Ibuprofen	3(2.9)	2(1.9)	
Anplus, Ibugan, Meditan	3(3.0)	2(2.0)	

p-value ( $p < 0.05$ )

The number and percentage of participants suffering from dysmenorrhea associated in different areas of the body before treatment. The studies showed percentage of pain which the areas pain participants suffering from associated symptoms of both groups before treatment such as pelvic cavity and thigh. And percentage of dysmenorrheic participants suffering from associated symptoms such as weakness, fatigue change and headache are also in both groups shown in Table 4-6.

**Table 5** Number and percentages of participants suffering pain dysmenorrhea, which are associated in different areas of the body.

Areas	Before treatment	
	Mefenamic acid	PRASAPLAI extract
Pelvic cavity	100(96.2)	98(95.1)
Thigh	17(16.3)	14(13.6)
Backache	24(23.1)	20(19.4)
Suprapubic	23(22.1)	13(12.6)

**Table 6** Number and percentages of dysmenorrheic participants suffering from associated symptoms

Symptoms	Before treatment	
	Mefenamic acid	PRASAPLAI extract
Weakness	100(96.2)	98(95.1)
Fatigue	17(16.3)	14(13.6)
Mood change	67(64.4)	53(51.5)
Diarrhea	24(23.1)	20(19.4)
Headache	23(22.1)	13(12.6)
Nausea	104(100)	104(100)

## **Section 2 Severity of dysmenorrhea**

This studied showed that the two groups of participants had average pain level prior to the treatment at the severe level, while both groups of subjects after treatment had the mean pain level decreased to the mild level.

The pain relieve in both groups reduced showed statistically significant differences ( $p<0.05$ ) by comparing the reduction of pain score at baseline and at treatment 4, 5, 6, 7, 8, 9 months and last follow-up (one month after last dose). PRASAPLAI extract revealed equal effectiveness in reducing pain when compared to Mefenamic acid which showed statistically significant difference (Table 7). The average scores plotted in Figure 3 showed the trend of pain reducing by comparing each months of treatment and last follow-up in one month after treatment. Figure 3 between two groups indicated that both drugs were efficient and had potential in the treatment.

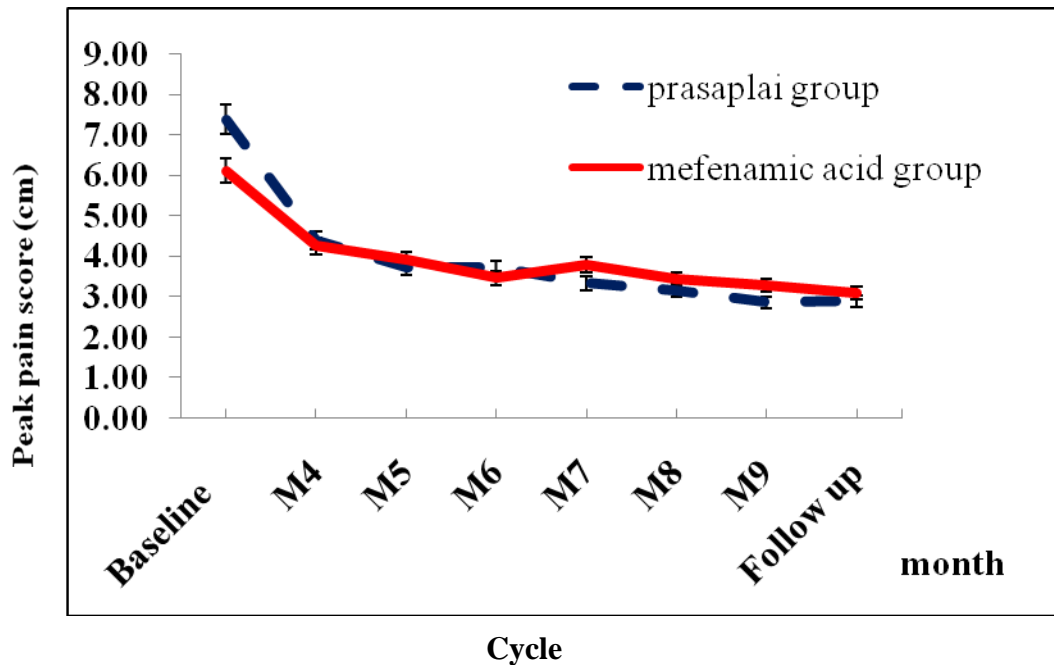
**Table 7 Comparison of the severity of pain in each group before, during and after treatment for Primary Dysmenorrhea**

	<b>Group</b>	<b>Baseline 1 months</b>	<b>Treatment 1 months</b>	<b>Treatment 2 month</b>	<b>Treatment 3 month</b>	<b>Treatment 4 month</b>	<b>Treatment 5 month</b>	<b>Treatment 6 month</b>	<b>Follow-up 1 month</b>
<b>mean±SEM</b>	<b>Mefenamic acid</b>	6.10±0.67	4.24±0.31	3.90±0.21	3.45±0.23	3.78±0.20	3.43±0.21	3.27±0.22	3.07±0.20
	<b>Prasaplai extract</b>	7.36±0.66	4.39±0.31	3.70±0.21	3.70±0.22	3.32±0.20	3.14±0.21	2.85±0.22	2.87±0.20
<b>mean difference 95%CI</b>	<b>Mefenamic acid</b>	6.05, 8.66	3.36, 4.06	3.29, 4.10	3.26, 4.14	2.92, 3.72	2.73, 3.56	2.42, 3.27	2.47, 3.27
	<b>Prasaplai extract</b>	4.79, 7.41	3.63, 4.85	3.49, 4.13	3.01, 3.90	3.38, 4.18	3.01, 3.84	2.84, 3.6	2.66, 3.46
<b>p-value</b>	<b>Mefenamic acid</b>	0.22	0.37	0.67	0.37	0.80	0.83	0.66	0.88
	<b>Prasaplai extract</b>	0.22	0.37	0.67	0.37	0.80	0.66	0.83	0.88

SEM = Standard error of mean

CI = Confidence interval

\* p-value (p < 0.05)



**Figure 17** Comparison of the severity of pain in each group before, during and after treatment Primary dysmenorrhea

The results showed in Table7. Side effects of Mefenamic acid group had during treatment 3 months found that gas pain, dizziness, nausea, respectively, and after 6 months of symptoms increase. Prasaplai extract group during treatment 3 months found that dizziness, gas pain, burns respectively, and after 6 months of symptoms gas pain and burns increase.

**Table 8** Comparison of the side effects both groups during treatment of three and six months

Side Effect	Treatment 3 month			Treatment 6 month		
	Mefenamic acid	PRASAPLAI extract	p-value	Mefenamic acid	PRASAPLAI extract	p-value
Gas pain	7(6.7)	3(2.9)	0.20	13(12.5)	7(6.8)	0.16
Burns	0(0.0)	2(1.9)	0.25	1(1.0)	8(7.8)	0.02
Nausea , vomiting	1(1.0)	1(1.0)	0.99	3(2.9)	0(0.0)	0.62
Dizziness	6(5.8)	4(3.9)	0.53	5(4.8)	2(1.9)	0.25
Tremble	0(0.0)	1(1.0)	0.50	1(1.0)	0(0.0)	0.32

\* p-value (p< 0.05)

### Section 3 Adverse drug reaction

Clinical laboratory evaluation: all tests including Complete Blood Count (CBC), kidney function tests: Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr) and liver function tests: Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST) and Alkaline phosphatase (ALP) were examined during the treatment at baseline, three and six months in order to test whether any side effects might happen from the given oral drugs.

Table 9 shows the results of hematology (CBC, differential count, RBC, Hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct)). The results showed that the WBC average before and during taking drugs at three and six months increased more than before starting drugs, but still within normal limits in both within the groups and between groups of drugs. For neutrophil, the count reduced after taking drugs for three months in both groups, but still within normal limits. And after taking drugs for six months the amount was almost the same as before taking drugs in both groups. For lymphocyte, the counts reduced at three months and six months after taking drugs in both groups, they were both within normal limits. For Monocyte, red blood cells count, hemoglobin and hematocrit comparisons between groups and within each

group at three months and six months after taking drugs were not different. For Platelets, count was reduced after taking drugs than before taking drug in both groups. The platelets count increased at six months after taking drug but still within normal limits in both groups. So it could be concluded that both PRASAPLAI extract and Mefenamic acid had no side effects on hematology exam.

Laboratory results of liver function test: AST, ALT, and ALP: From Table 10, it could be concluded that both 70% alcohol extract of PRASAPLAI or Mefenamic acid were non-toxic to the liver (Table 10).

In Table 11, showing renal function tests of those receiving Mefenamic acid and 70% alcohol extract of PRASAPLAI compared mean of BUN and creatinine before and during taking Mefenamic acid and PRASAPLAI extract at baseline, M<sub>3</sub> and M<sub>6</sub>. The results changed up or down, but were still within normal limits. It could be concluded that neither PRASAPLAI nor Mefenamic acid was non-toxic the kidney.

The studied participants in the two groups before and after treatment didn't change in blood chemistry liver function test and renal function test exam, though they were some minor changes, but still within normal limit of blood biochemistry values increasing or decreasing more than the benchmark.

**Table 9** Comparison of the results of hematology both groups baseline, during treatment 3, 6 months

	Baseline 3 month		Treatment 3 month		Treatment 6 month		<i>p</i> -value
	mean±SE	95% CI	mean±SE	95% CI	mean±SE	95% CI	
WBC							
[4.0-11.0K/cumm.]							
Mefenamic acid	6.77±0.16	6.46,7.08	6.65±0.15	6.35,6.95	7.19±0.17	6.85,7.53	0.28
PRASAPLAI extract	6.43±0.15	6.13,6.74	6.55±0.15	6.26,6.85	6.67±0.17	6.34,7.01	0.27
Neutophill							
[45-75%]							
Mefenamic acid	58.85±0.86	57.15,60.54	56.30±0.89	54.55,58.05	58.64±0.85	56.97,60.31	0.31
PRASAPLAI extract	58.16±0.85	56.49,59.83	56.55±0.87	54.83,58.27	57.23±0.83	55.59,58.88	0.06
Lymphocyte							
[20-45%]							
Mefenamic acid	33.46±0.83	31.82,35.09	35.83±0.84	34.17,37.49	33.63±0.77	32.10,35.15	0.36
PRASAPLAI extract	34.12±0.82	32.51,35.73	35.95±0.83	34.31,37.58	34.98±0.76	33.48,36.37	0.03*



**Table 9** Comparison of the results of hematology both groups baseline, during treatment 3, 6 months (Cont.)

	Baseline 3 month		Treatment 3 month		Treatment 6 month		<i>p</i> -value
	mean±SE	95% CI	mean±SE	95% CI	mean±SE	95% CI	
Monocyte							
[2-10%]							
Mefenamic acid	4.08±0.17	3.74,4.42	4.15±0.16	3.83,4.47	4.38±0.16	4.06,4.70	0.79
PRASAPLAI extract	4.45±0.17	4.12,4.78	4.27±0.16	3.96,4.59	4.39±0.16	4.08,4.71	0.16
RBC							
[4.506.00x10 <sup>6</sup> /cumm.]							
Mefenamic acid	4.63±0.06	4.52,4.73	4.82±0.14	4.55,5.09	4.69±0.04	4.60,4.77	0.35
PRASAPLAI extract	4.48±0.05	4.38,4.59	4.79±0.14	4.52,5.06	4.58±0.04	4.50,4.66	0.25
Hemoglobin							
[14.0-18.00 gm/dL]							
Mefenamic acid	12.66±0.18	12.30,13.01	13.32±0.41	12.50,14.14	12.87±0.12	12.65,13.10	0.55
PRASAPLAI extract	12.26±0.18	11.91,12.61	13.29±0.41	12.49,14.10	12.61±0.11	12.38,12.38	0.74

**Table 9** Comparison of the results of hematology both groups baseline, during treatment 3, 6 months (Cont.)

	Baseline 3 month		Treatment 3 month		Treatment 6 month		<i>p</i> -value
	mean±SE	95% CI	mean±SE	95% CI	mean±SE	95% CI	
Hematocrit [41.0-51.0 %]							
Mefenamic acid	37.46±0.47	36.54,38.39	42.36±3.67	35.11,49.60	38.16±0.26	37.65,38.68	0.36
PRASAPLAI extract	36.93±0.46	36.02,37.84	44.66±3.62	37.52,51.80	37.81±0.26	37.30,38.32	0.61
Platelets count [150-400 K/cumm.]							
Mefenamic acid	267.32±6.57	254.38,280.27	273.17±5.73	261.88,284.46	278.39±5.69	267.17,289.61	0.75
PRASAPLAI extract	257.97±6.47	245.21,270.73	263.49±5.64	252.36,274.61	266.14±5.61	255.08,277.19	0.81

Standard error of mean (mean± SEM)

95% Confidence Interval for Mean (Lower Bound , Upper Bound)

\* *p*-value (*p* < 0.05)

**Table 10** Comparison of liver function of the volunteers received Mefenamic acid and PRASAPLAI extract in both groups

	Baseline 3 month		Treatment 3 month		Treatment 6 month		<i>p</i> -value
	mean±SEM	95% CI	mean±SEM	95% CI	mean±SEM	95% CI	
AST/SGOT [0-35 U/L]							
Mefenamic acid	18.67±0.62	17.45,19.89	18.83±0.63	17.59,20.08	18.38±0.60	17.20,19.56	0.70
PRASAPLAI extract	19.74±0.61	18.53,20.95	19.63±0.63	18.38,20.87	19.64±0.59	18.47,20.82	0.89
ALT/SGPT [0-45 U/L]							
Mefenamic acid	13.89±0.75	12.41,15.38	13.83±1.00	11.85,15.80	13.17±0.99	11.22,15.13	0.30
PRASAPLAI extract	14.02±0.75	12.54,15.50	14.45±1.00	12.49,16.41	13.26±0.99	11.32,15.20	0.41
Alkaline Phosphatase Total [30-120 U/L]							
Mefenamic acid	68.31±1.84	64.69,71.93	67.72±1.57	64.63,70.80	64.43±1.47	61.52,67.33	0.27
PRASAPLAI extract	66.09±1.83	62.48,69.69	64.30±1.56	61.23,67.37	61.80±1.47	58.91,64.69	0.48

Standard error of mean (mean ± SEM)

95% Confidence Interval for Mean (Lower Bound , Upper Bound)

\* *p*-value (*p* < 0.05)

**Table 11** Comparison of the renal function before and three months and six months of the treatment

	Baseline 3 month		Treatment 3 month		Treatment 6 month		<i>p</i> -value
	mean±SEM	95% CI	mean±SEM	95% CI	mean±SEM	95% CI	
BUN							
[7.9-20.1mg/dL]							
Mefenamic acid	10.36±0.24	9.89,10.82	10.44±0.33	9.79,11.09	9.79±0.26	9.28,10.29	0.52
PRASAPLAI extract	10.09±0.24	9.62,10.55	10.34±0.33	9.69,10.99	9.88±0.25	9.38,10,38	0.01*
Creatinine							
[0.9-1.3 mg/dL]							
Mefenamic acid	0.88±0.01	0.86,0.90	0.85±0.01	0.83,0.87	0.83±0.01	0.81,0.85	0.00*
PRASAPLAI extract	0.86±0.01	0.85,0.88	0.84±0.01	0.82,0.86	0.81±0.01	0.79,0.83	0.00*

Standard error of mean (mean ± SEM)

95% Confidence Interval for Mean (Lower Bound , Upper Bound)

\* *p*-value (*p* < 0.05)

#### Section 4 Quality of life (QOL-SF-36v2)

The linear subscale scores of each domain in the SF-36 were revealed. The scores range was 0 to 100 with higher scores representing better health status or functioning. Physical and mental component summary score, physical component summary score (PCS) and mental component summary score (MCS) were calculated by summation of the original population standardized domain scores, in which a value of 50 would indicate a score equivalent to the population mean [7].

The comparative before and after taking Mefenamic acid and PRASAPLAI extract revealed significant improvement in PCS ( $p < 0.001$ ) and MCS ( $p < 0.001$ ) in all domains as shown in Table 12. Mefenamic acid and PRASAPLAI extract groups had significant QOLscores ( $p < 0.001$ ) in eight domains including general health (GH), physical functioning (PF), role: physical (RP), bodily pain (BP), mental health (MH), vitality (VT), social functioning (SF), role: emotional (RE). In Table 13, PRASAPLAI extract group had particularly lower scores in domain of physical functioning (44.79, 26.97) vs (53.21, 30.00) social functioning (46.31, 33.57) vs (51.54, 33.00) when compared to Mefenamic acid group.

**Table 12** Comparison of SF-36 domains mean, physical component summary score (PCS) and mental component summary score (MCS), before - after treating between Mefenamic acid and PRASAPLAI extract group

SF-36 domains / group	Before treatment		After treatment		p value
	Mean±SE	95% CI	Mean±SE	95% CI	
<b>PCS</b>					
Mefenamic acid	44.77±1.04	42.71,46.83	51.98±1.01	49.97,53.98	<0.001
PRASAPLAI extract	44.67±1.10	42.49,46.86	51.69±1.07	49.56,53.82	<0.001
<b>MCS</b>					
Mefenamic acid	46.33±1.26	43.83,48.83	60.89±1.28	58.35,63.42	<0.001
PRASAPLAI extract	42.26±1.36	39.56,44.95	57.89±1.38	55.15,60.62	<0.001

Standard error of mean (Mean ± SEM), CI = confidence interval

**Table 13** Comparison of SF-36 domains mean, before - after treating between Mefenamic acid and PRASAPLAI extract group

SF-36 domains/ group	Before treatment		After treatment		<i>p</i> -value
	Mean±SE	95% CI	Mean±SE	95% CI	
<b>General health</b>					
Mefenamic acid	37.35±1.74	33.91,40.79	51.23±1.55	48.16,54.31	<0.001
PRASAPLAI extract	32.75±1.88	29.04,36.47	49.89±1.68	46.57,53.21	<0.001
<b>p-value</b>	0.075		0.558		
<b>Physical function</b>					
Mefenamic acid	44.79±2.50	39.84,49.74	26.97±2.26	22.50,31.43	<0.001
PRASAPLAI extract	53.21±2.67	47.93,58.49	30.00±2.41	25.23,34.76	<0.001
<b>p-value</b>	0.023		0.361		
<b>Role: physical</b>					
Mefenamic acid	56.75±2.81	51.16,62.33	71.00±2.65	65.76,76.23	<0.001
PRASAPLAI extract	52.52±3.00	46.60,58.44	69.38±2.81	63.83,74.93	<0.001
<b>p-value</b>	0.307		0.767		
<b>Bodily pain</b>					
Mefenamic acid	41.77±1.50	38.80,44.74	57.29±1.96	53.41,61.17	<0.001
PRASAPLAI extract	40.51±1.62	37.30,43.72	57.18±2.12	53.00,61.37	<0.001
<b>p-value</b>	0.572		0.971		

**Table 13** Comparison of SF- domains mean, before - after treating between Mefenamic acid and PRASAPLAI extract group 36 (Cont.)

SF-36 domains/ group	Before treatment		After treatment		<i>p</i> -value
	Mean±SE	95% CI	Mean±SE	95% CI	
<b>Mental health</b>					
Mefenamic acid	56.66±1.47	53.75,59.57	70.04±1.39	67.30,72.78	<0.001
PRASAPLAI extract	51.00±1.59	47.85,54.14	66.16±1.50	63.20,69.12	<0.001
<b><i>p</i>-value</b>		0.01		0.059	
<b>Vitality</b>					
Mefenamic acid	41.00±1.86	37.31,44.68	65.82±2.18	61.51,70.12	<0.001
PRASAPLAI extract	36.83±2.02	32.84,40.83	61.62±2.36	56.95,66.29	<0.001
<b><i>p</i>-value</b>		0.133		0.194	
<b>Social function</b>					
Mefenamic acid	46.31±1.72	42.90,49.71	33.57±1.80	30.00,37.13	<0.001
PRASAPLAI extract	51.54±1.87	47.84,55.24	33.00±1.96	29.13,36.87	<0.001
<b><i>p</i>-value</b>		0.042		0.82	
<b>Role: emotional</b>					
Mefenamic acid	39.21±3.86	31.58,46.84	71.56±3.83	63.99,79.13	<0.001
PRASAPLAI extract	30.00±4.11	21.87,38.12	70.00±4.08	61.94,78.05	<0.001
<b><i>p</i>-value</b>		0.104		0.78	

Standard error of mean = (Mean±SEM), CI = confidence interval.

## CHAPTER V

### DISCUSSION

A comparative double - blind randomized study: The efficacy of PRASAPLAI extract *versus* Mefenamic acid on relieving pain among primary dysmenorrhea and side-effects were checked and compared. A total of 218 volunteers' age 18 to 25 years were screened 207 cases.

#### **Demographic Characteristics**

The participants in both groups were comparable in age, body-mass index (BMI), menarche and menstruation characteristics. They were all healthy.

#### **Severity of dysmenorrhea**

This study showed that the two groups of participants had average severe pain level prior before treatment, while groups of subjects after treatment had the mean pain level decreased to mild. This study showed a comparison of visual analogue scale at baseline and at treatment 4, 5, 6, 7, 8, 9 months and one month after treatment. PRASAPLAI extract revealed equal effectiveness in reducing pain as Mefenamic acid, and still lower at one month after taking the drug. Because of PRASAPLAI is a drug preparation consists of *Zingiber cassumunar*, 81 portions effects anti-flatulent and anti- inflammatory which may be another herb formula in helping balancing blood flow menstruation.

#### **Adverse drugs**

After completing medication in three and six months, there were no changes in both groups before and after treatment. There was no liver, renal and blood biochemistry toxicity; causing the values to not increase or decrease more than the benchmark.

Thus, PRASAPLAI alcoholic extract is safety.

The studies showed the side effects of Mefenamic acid group during treatment at three months with gas pain, dizziness and nausea, respectively. After six months,



symptoms increased. PRASAPLAI extract groups during the third month treatment found dizziness, gas pain, and burns respectively. Then after six months, symptoms of gas pain and burns increased. Because of Mefenamic acid had irritated gastrointestinal, not taking the PRASAPLAI extract after meals daily may cause incorrect medication that leads to the symptoms mentioned. However, two herbs in PRASAPLAI preparation including *Zingiber officinale* Roscoe and *Nigella sativa* L. also could relieve nausea and vomiting [21]. In addition, to comparative study of PRASAPLAI extract with Mefenamic acid, the authors found no case of nausea vomiting in PRASAPLAI extract group, but a few in Mefenamic acid group.

### **Quality of life (QOL-SF-36v2)**

From the major findings summarized, using the mean scores of PCS and MCS after taking Mefenamic acid and PRASAPLAI extract, it showed significant improvement: PCS,  $p < 0.001$  and MCS,  $p < 0.001$ . Six domains consisting General health, Role: physical, Bodily pain, Mental health, Vitality and Role: emotional within two groups had particularly higher scores indicating the decrease of dysmenorrhea severity. However, both groups actually had higher scores, which might signify that these adolescents would accept their dysmenorrhoeic symptoms as a natural part of their menstrual dysfunction and their womanhood [27]. Otherwise, the domain of physical functioning (44.79, 26.97) vs (53.21, 30.00) social functioning (46.31, 33.57) vs (51.54, 33.00) showed particularly lowers scores. It is therefore possible that the relationship between the environments such as a flood for a long time and primary dysmenorrhea. Because of the limitation of daily life activities such as not going to school, super-market or participate in social life or the domain of social functioning collaborate with previous reports that shown the QOL scores in adolescents with menstrual symptoms, with significantly lower scores in the domains of general health and social functioning. Thus, QOL scores are a reflection of the perceived problems and concerns of the subjects being assessed. It is logical to assume that the domains, which would be negatively affected, would depend on a large extent of the knowledge, attitudes and consequences of menstrual health among these adolescents [26]. Long-term health economic was effected in a clinically relevant benefit, and

was cost effective with dysmenorrhea. Quality of life with pain to indicate the relationship between QOL consistent with the level may be increase or decrease.

In conclusion, this study strongly suggested that PRASAPLAI, a Thai herbal medicine for relieving pain of primary dysmenorrhea as well as had positive effect on quality of life, scored as well in adolescents with primary dysmenorrhea compared to Mefenamic acid. So it should be used as alternative treatment for primary dysmenorrhea.

### **Future study**

Clinical trial phase IV should be further studied to prove PRASAPLAI efficacy, so that later it could be used as an alternative medicine, and manufactured commonly in the market.

## REFERENCES

- [1] Coco AS. Primary dysmenorrhea. American Family Physician 60 (1999): 489-496.
- [2] Avasarala AK, Pancangam S. Dysmenorrhea in different settings : Are the rural and urban adolescent girls preciving and managing the dysmenorrhea problem differntly?. Indian Journal of Community Medicine 33 (2008): 246-249.
- [3] Ylikorkala O, Dawood MY. New concepts in dsymenorrhea. American Journal of Obstetrics and Gynecology130 (1978): 833-847.
- [4] Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Kea R, et al. Prevalance of primary dysmenorrhea in Canada. J Obstet Gynaecol Can journal 27 (2005): 765-70.
- [5] Davis AR, Westhoff CL. Primary dsymenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraptives. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 14 (2001): 3-8.
- [6] Banikarim C, Chacko MR, Kelder SH. Prevalence and impact of dysmenorrheal on Hispanic female adolescent. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 154 (2000): 1226-9.
- [7]. Strinc T, Bukovic D, pavelic L aJ, erman I ti. Antropological and clinic characteristics in adolest woman with dysmenorrhea. Collegium Antropologicum 27 (2003): 707.
- [8] Andersch B, Milsom I. An epidernmiologic study of young women with dysmenorrhea. American Journal of Obstetrics and Gynecology 144 (1982) :655-60.
- [9] Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. Pediatrics 68 (1981): 661-4.

- [10]Tangchai K. Dysmenorrhea in Thai Adolescents: Prevalence, Impact and Knowledge of Treatment. Journal of the Medical Association of Thailand 87(3) (2004) :S69-73.
- [11] Dawood MY. Primary dysmenorrhe: Advances in pathogenesis and management. International Journal of Gynecology & Obstetrics 108 (2006): 428-441.
- [12] National list of essential drug Committee. National list of essential drug A.D. Ministry Public Health, 2006.
- [13] Itharat A. The study Efficacy and side effect of PRASAPLAI on uterus contraction of rat Pathumthani Faculty of medicine at Thammasat University. Thammasat medical Medical journal (2009).
- [14] National list of essential drug Committee. National list of essential drug A.D. Ministry Public Health, 1999.
- [15] Wewers M.E.&Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing and Health 13 (1990): 227-236.
- [16] Harvey LJ, Armah, CN DJ, etal. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. The British journal of nutrition 94(4) (2005): 557-64.
- [17] Ecohard R, Gougeon. Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women. Human reproduction(Oxford,England). April 2000.
- [18] Shiraishi M. Studies on identification of menstrual blood stain by fibrin-plate method. I. A study on the incoagulability of menstrual blood. Acta medica Okayama journal 16(1) 1962: 192–200.
- [19] Ko, Patrick, Yong Yoon. Placenta Previa Emedicine.com [online]. 2007. Available fom: [http:// www.wbmd.com](http://www.wbmd.com) [2008, 20 September].

- [20] John M JMG. All About Menstruation [online]. 2007. Available fom: <http://www.wbmd.com> [2008, 1 February].
- [21] Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. Pediatrics 68 (1981): 661-4.
- [22] Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhea. Clinical Evidence 7 (2002): 1639-53.
- [23] Dawood MY. Dysmenorrhe. Medical Clinics of North America 6 (1995): 363-77.
- [24] Dawood MY. Hormones,prostaglandin and dysmenorrhea. In Dawood MY editor. Dysmenorrhea. Baltimore (MD) Williams and Wikins, 1981.
- [25] Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 97 (1990): 588-94.
- [26] Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 103 (1996): 1134-42.
- [27] Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L MM, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. Epidemiology 5 (1994): 469-72.
- [28] Montero P, Bernis C, Fernandez V, Castro S. Influence of body mass index and slimming habits on menstrual pain and cycle irregularity. Journal of Biosocial Science 28 (1996): 315-23.
- [29] Alonso C, Coe CL. Disruptions of social relationships accentuate the association between emotional and menstrual pain in young women. Health Psychology (2001): 20411-6.
- [30] Teperi J, Rimpela M. Menstrual pain, health and behaviour in girls. Social Science & Medicine29 (1989): 163-9.

- [31] Iglesias EA, Coupey SM. Menstrual cycle abnormalities. Diagnosis and management. Adolescent medicine 10(2) (1999): 255-73.
- [32] Banikarim C, Middleman AB. Primary dysmenorrhea in adolescents. [Online]. Available from <http://www.uptodate.com> [2004, 12 February].
- [33] Barbieri RI. Primary dysmenorrhea in adults. [Online]. Available from <http://www.uptodate.com> [2004, 2 February].
- [34] Akerland M. Pathophysiology of dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol journal 87 (1979): 27-32.
- [35] Rosenwaks Z, Seegar-Jones G. Menstrual pain: its origin and pathogenesis. The Journal of Reproductive Medicine 25(4) (1980): 207-12.
- [36] Twigg J. Dysmenorrhea. Current Obstetrics & Gynaecology 12 (2002): 341-5.
- [37] Emans SJ, Laufer RI, Goldstein DP. Pediatric & adolescent gynecology. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins. 2005: 417-22.
- [38] Proctor MI, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 4 (2001).
- [39] Chan WY, Dawood MY. Prostaglandin levels in menstrual fluid of non-dysmenorrheic and of Dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. Advances Prostaglandin Thromboxane Research 8 (1980): 1443-7.
- [40] Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives. American Journal of Medicine 70 (1981): 535-41.
- [41] Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lubbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. Eicosanoids 4 (1991): 137-41.

- [42] Milsom I, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. Contraception 42 (1990): 497-506.
- [43] Morgan PJ, Kung R, Tarshis J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review. Journal of obstetrics and gynaecology Canada 24 (2002): 403-9.
- [44] Seifert B, Wagler P, Dartsch S, Schmidt U, Nieder J. Magnesium-a new therapeutic alternative in primary dysmenorrhea. Zentralbl Gynakol 111 (1989): 755-60.
- [45] Wilson MI, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhea(Cochrane Review). The Cochrane Library (2001).
- [46] Butler EB, McKnight E. Vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhea. Lancet 268 (1955): 844-7.
- [47] Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamg. Holy T. A randomized placebo controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhea. An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 108 (2001): 1181-3.
- [48] Ziaei S, Zakemnejad A. A randomized controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhea. An International Journal of Obstetrics & Gynaecology (2005): 466-9.
- [49] Wu D, Lui L, Meydani M, Meydani SN. Vitamin E increases production of vasodilator prostanoids in human aortic endothelial cells through opposing effects on cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. Journal of Nutrition 135 (2005): 1879-53.
- [50] Beharka AA, Wu D, Serafini M, Meydani SN. Mechanism of vitamin E inhibition of cyclooxygenase activity in macrophages from old mice: role of peroxynitrite. Free Radical Biology & Medicine 32 (2002): 503-11.

- [51] Sakamoto W, Fujie K, Nishihira J, Mino M, Morita I, Minota S. Inhibition of PGE<sub>2</sub> production in macrophages from vitamin E-treated rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids journal 44 (1991): 89-92.
- [52] Pentland AP, Morrison AR, Jacobs SC, Hruza I.I., Herbert JS, Packer L. Tocopherol analogs suppress arachidonic acid metabolism via phospholipase inhibition. The Journal of Biological Chemistry 267 (1992): 15578-84.
- [53] Ali M, Gudbranson CG, McDonald JW. Inhibition of human platelet cyclooxygenase by alpha-tocopherol. Prostaglandins and Medicine 4 (1980):79-85.
- [54] Namavar JB, Tartifizadeh A, Khabandideh S. Comparison of fenel and mefenamic acid for the treatment of primary dysmenorrhea. International Journal of Gynecology & Obstetrics 80 (2003): 153-7.
- [55] Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S, Evaluation of the effects of Neptune Krill. Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. Alternative Medicine Review 8 (2003): 171-9.
- [56] Smitinand T. Thai plant names (botanical names-vascular names). Royal orest department. Bangkok, 1980.
- [57] Eduardo Q. Medicinal plants of the Philippines. Queen city: JMC pres, 1978.
- [58] Khare CP. Indian herbal remedies. Springer-Verlag Berlin\_Heidelberg. Germany. 2004.
- [59] Makabe H, Maru N, Kuwabara A, Kamo T, Hirota M. Anti-inflammatory sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria*. Natural Product Research. 20 (2006): 680-5.
- [60] Oh OJ, Min HY, Lee SK. Inhibition of inducible prostaglandin E<sub>2</sub> production and cyclooxygenase-2 expression by curdione from *Curcuma zedoaria*. Archives of Pharmacal Research 30 (2007): 1236-9.



- [61] Fransworth NR, Bunyapraphatsara N. Thai medicinal plants recommended for primary health care systems. Bangkok: Prachachon. 1992.
- [62] Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM, Alnaqeeb MA, Khan I, Ali M. The use Fac. of Grad. Studies, Mahidol Univ. Ph.D. (pharmaceutical Chemistry and Phytochemistry)/145 of ginger (*Zingiber officinale* Rosec.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. Prostaglandin Leukot Essert Fatty acid 67(6) (2002): 475-8.
- [63] Mascolo H, Jain R, Jain SC, Capasso F. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). Journal of Ethnopharmacology 14 (1985): 31.
- [64] Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology journal 38 (1) (1991): 19.
- [65] Kawai T, Kinoshita K, Koyama K, Takahashi K. Anti-emetic principles of *Magnolia obovata* bark and *Zingiber officinale* rhizomes. Planta Medica 60 (1994):17.
- [66] Murakami A, Gao G, Kim OK, Omura M, Yano M, Ito C, et al. Identification of conmarines from the fruit of *Citrus hytrix* DC as inhibitors of nitric oxide generation in mouse macrophage RAW 264.7 Journal of Agricultural and Food Chemistry 47 (1999).
- [67] Panthong A, Kanjanapothi D, Niwatananum V, Tuntiwachwuttikul, Reutrakul V. Antiinflammatory activity of compounds isolated from *Zingiber cassumnar* Planta Medica 56 (1990): 655.
- [68] Masuda T, Jitoe A, Mabry TJ. Isolation and structure determination of cassumunarins A, B and C: new anti-inflammatory antioxidants from a tropical ginger, *Zingiber cassumuar*. Journal of the American Oil Chemists Society 72 (9) (1995): 1053-7.

- [69] Ozaki Y, Kawahara N, Harada M. Anti-inflammatory effect of *Zingiber cassumua* Roxb. and its active principles. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 39(9) (1991): 2353-6.
- [70] Mokkhasmit M, Ngarmwathana W, Sawasdimongkol K, Permiphath U. Pharmacological evaluation of Thai medicinal plants. Journal of the Medical Association of Thailand 54 (1971): 490-503.
- [71] Kiatyingungsulee N, Wongmad M, Swasdimongkol K, Mokkhasmit M. Some pharmacological studies of active constituents in plai (*Zingiber cassumua* Roxb). Bull Dept Med Sci 21(1) (1979): 13-22.
- [72] Parrotta JA. Healing plants of peninsular india. Bull Dep Med Sci 1 (21) (1979): 13-24.
- [73] Khanna T, Zaidi FA, Dandiya PC. CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. Fitoterapia 54(5) (1993): 407.
- [74] Houghton PJ, Zarka R, Heras B, Hoult JRS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. planta medica 61 (1995): 33.
- [75] Bruenton J. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants. Paris. Lavoisier. 1995.
- [76] Kasaibhatta R, Naidu MU. Influence of piperine on the pharmacokinetics of nevirapine under fasting conditions: a randomized, crossover, placebo controlled study. Drugs D 8 (6) (2007): 383-91.
- [77] Williamson E, editor. Majors herbs of ayurveda. Churchill Livingstone. China, 2000.
- [78] Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health Bangkok. Thai Pharmacopoeia Volume I Part 2.
- [79] ASEAN countries. Standard of ASEAN herbal medicine vol.1. Jakarta:Aksara Berana Printing. 1993.

- [80] Herman-Antosiewicz A, Powoly AA, Singh SV. Molecular targets of cancer chemoprevention by garlic-derived organosulfides. Acta Pharmacologica Sinica 2007: 28.
- [81] Miron T, Wilchek M, Sharp A, Nakagawa Y, Naoi M, Nozawa Y, Akao Y. Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis through the mitochondrial pathway in HL60 and U937 cells. The Journal of Nutritional Biochemistry 19 (2008): 524-35.
- [82] Papageorgiou C, Corbert JP, Menezes-Brandao F, Pecegueiro M, Beneazra, C. Allergic contact dermatitis to role of mono-, di-, and trisulfides present in garlic. A comparative study in man animal (guinea pig). Archives of Dermatological Research 275(4) (1983): 229-34.
- [83] Tang W and Eisenbrand G. Chinese drugs of plant origin. Berlin: Springer-Verlag 1992: 79-86.
- [84] Morikawa T, Matsuda H, Yamaguchi I, Pongpiriyadacha Y, Yoshikawa M. New amides and gastroprotective constituents from the fruit of *Piper chaba*. Planta medica 70 (2) (2004): 132-9.
- [85] Woo WS, Shin KH, Kim IC, Lee CK. A survey of the response of Korean medicinal plants on drug metabolism. Archives of Pharmacal Research 1 (1978): 13-9.
- [86] Ruckachaisikul T, Prapai S, Champung P, Suksamran A. Chabamide, a novel piperine dimer from stems of *Piper chaba*. Planta medica 68 (9) (2002): 853-5.
- [87] Evan WC. Trease and Evans' pharmacognosy, 13th ed. Great Britain: The University press. 1992.
- [88] O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. The Merck index, 13<sup>th</sup> ed. NJ: Merck & CO. 2001.

- [89] Carlsoon,A.M.: Assessment of chornic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analog scale. Pain 16 (1983): 87.
- [90] Kremer, E.F., Block A.J.,and Gaylor, M.S.:Behavioral approaches to treatment of chronic pain: The inaccuracy of pateint self-report measures. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 62 (1980): 188.
- [91] Ohnhaus, E.E., and Adler, R. Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. Pain 1 (1975): 379.
- [92] Ware, J.E., Jr., Kosinski, et.al. SF-36 v2 Health Survey: Administration guide for clinical trial investigators. Quality Metric Incorporated (2008).
- [93] Kietinun S, Itharat A. The dosage and toxicity of Prasaplai extract (Clinical Trial Phase I ). Faculty of medicine, Thammasat University. Thammasat medical journal. 2009.
- [94] Boongen M. Formulation and Stability Test of Prasaplai Extract Tablets and Capsules for Dysmenorrhea. Faculty of medicine, Thammasat University. 2011.
- [95] Chakchai K. Formulation and satisfaction assessment of Prasaplai in Primary Dysmenorrhea patient at primary care center. Mahasarakham University, 2009.
- [96] Kamalashiran C. The efficacy of pain relief and side effects of ethanolic extract of prasaplai onrelieving primary dysmenorrheal comparing with mefenamic acid, Medical School, Thammasat University, 2012:12.

## **APPENDICES**

**APPENDIX A**

Ethics Committee for Research in Human Subjects in the Fields of  
Thai Traditional and Alternative Medicine

76

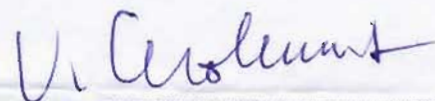
Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine

.....  
Title of Project : A Comparative Double Blind Randomised Controlled Trial on the  
Efficacy of Prasaplai *versus* Mefenamic Acid for the Relief of pain  
in Primary Dysmenorrhea Patients

Principle Investigator : Asst. Prof. Kusuma Sriyakul

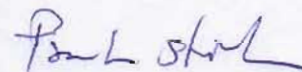
Responsible Organization : Department of Applied Thai Traditional Medicine,  
Faculty of Medicine,  
Thammasat University, Pathumthani, Thailand

The Ethics Committee for Research in Human Subjects in the Fields of  
Thai Traditional and Alternative Medicine had reviewed the research proposal.  
Concerning both on scientific and ethical issues, the committee has approved for the  
implementation of the research study mentioned above.



( Dr.Vichai Chokevivat MD.)

Chairman



( Dr.Pramote Stienrut MD.)

Secretary

Date of First Meeting : November 23,2010

Date of Approval : February 21,2011 to February 21,2012



RLC0004/๑4

สำนักงานเลขาธิการคณะกรรมการ  
พิจารณาการศึกษาวิจัยในคน ฯ  
กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและ  
การแพทย์ทางเลือก นนทบุรี 11000

22 กุมภาพันธ์ 2554

เรื่อง อนุมัติให้ดำเนินการศึกษาวิจัย

เรียน หัวหน้าสาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
21 ก.พ. 2554

สิ่งที่ส่งมาด้วย 1. ผลการพิจารณาโครงการวิจัย (AF 02-008) วันที่ .....

2. แบบรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย (AF 08-010)
3. แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (AF 01-018)
4. แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (AF 02-018)
5. แบบรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (AF 02-007)
6. แบบรายงานการยุติโครงการวิจัยก่อนกำหนด (AF 01-017)
7. แบบรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ (AF 01-014)

ตามที่ ท่าน ได้ส่งโครงการวิจัยเรื่อง “ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดตำรับ  
ประสะไพลกับ Mefenamic acid ในผู้ป่วยปวดประจำเดือน ” โดยมี ผศ.กุสุมา ศรียากุล เป็นหัวหน้า  
โครงการวิจัย ให้คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก  
พิจารณาความเป็นไปได้และความเหมาะสมในการศึกษาวิจัยในคน นั้น

ในการนี้ คณะกรรมการฯ ได้พิจารณาโครงการวิจัยฉบับแก้ไขครั้งที่ 1 version 2 วันที่ 9  
ธันวาคม 2553 ตามหนังสือที่ พท.399/2553 ลงวันที่ 9 ธันวาคม 2553 แล้ว และมีมติ “ อนุมัติ ”

ขอแสดงความนับถือ

( นายแพทย์วิชัย ไชกวินัน )

ประธานกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน  
ด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

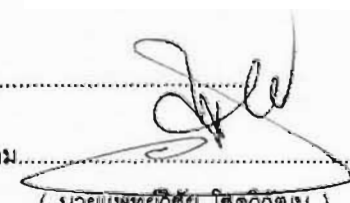
สำนักงานเลขาธิการฯ

โทร / โทรสาร 02-591-6061



## ผลการพิจารณาโครงการวิจัย

โดยคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก


ประชุมครั้งที่ -/-	วันที่ - เดือน - พ.ศ. -
รหัสโครงการวิจัยเลขที่ 155 (11 - 2553)	
หัวข้อวิจัย : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดตำรับประสะโพลกับ Mefenamic acid ในผู้ป่วยปวดประจำเดือน	
ผู้วิจัยหลัก : ผศ.กุสุมา ศรียากุล สถาบัน : สาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ ม.ธรรมศาสตร์	
เป็นการพิจารณาโครงการวิจัยแบบเร่งรัด	<input type="checkbox"/> ใช่ <input checked="" type="checkbox"/> ไม่ใช่
เป็นการพิจารณาโครงการวิจัยที่แก้ไข	<input checked="" type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ถ้าใช่ วันที่พิจารณารั้งก่อน	วันที่ 26 เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2553
เป็นการพิจารณารายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัย	<input type="checkbox"/> ใช่ <input checked="" type="checkbox"/> ไม่ใช่
<b>ผลการพิจารณาของคณะกรรมการครั้งนี้</b>	
(1) <input checked="" type="checkbox"/> อนุมัติ วันที่พิจารณาอนุมัติ 21 ก.พ. 2554 ถึง 21 ก.พ. 2555	
โครงการวิจัย	ฉบับที่ version 2 วันที่ 9 ธันวาคม 2553
เอกสารคำแนะนำอาสาสมัคร	ฉบับที่ version 2 วันที่ 9 ธันวาคม 2553
แบบบันทึกข้อมูล (Case report form)	ฉบับที่ version 2 วันที่ 9 ธันวาคม 2553.
Investigator brochure	ฉบับที่.....วันที่ .....
(2) ปรับปรุงแก้ไขเพื่ออนุมัติ	
(3) ปรับปรุงแก้ไขและนำเข้าพิจารณาใหม่	
(4) เลื่อนการพิจารณา	
(5) ไม่อนุมัติ เนื่องจาก .....	
 ลงนาม..... ( นายแพทย์วิชัย โชควิวัฒน์ ) ประธานกรรมการ วันที่ 21 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2554	
<b>หมายเหตุ</b>	
- ท่านสามารถร้องขอเพื่อทราบเหตุผล และรายละเอียดในการพิจารณาของคณะกรรมการ โดยแจ้งความจำนง และเหตุผล ในการร้องขอต่อประธานกรรมการเป็นลายลักษณ์อักษร (ICH GCP 3.3.9)	
- อนึ่ง คณะกรรมการฯ ขอแจ้งเกี่ยวกับหน้าที่และความรับผิดชอบของผู้วิจัยภายหลังได้รับการอนุมัติ คือ ต้องรายงานความก้าวหน้าของ การวิจัยประจำปีให้คณะกรรมการฯ ทราบทุก 1 ปี (AF 08-010) และเมื่อเกิดเหตุการณ์ต่อไปนี้ ทุกครั้ง ได้แก่	
1) เมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในโครงการวิจัย หากเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต้องรายงานให้คณะกรรมการฯ ทราบ โดยเร็วและให้ผู้วิจัยวิเคราะห์สถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ว่าเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยที่ท่านรับผิดชอบหรือไม่ อย่างไร หากเกี่ยวข้องเกี่ยวข้องในระดับใด รวมทั้งการดูแลรักษาและป้องกันอาสาสมัครด้วย (AF01-018,AF02-018)	
2) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในโครงการวิจัยต้องระบุให้ชัดเจนว่า มีการเปลี่ยนแปลงอะไร อย่างไร พร้อมทั้งเหตุผลที่เปลี่ยนแปลงเพื่อขอ ความเห็นชอบจากคณะกรรมการฯ ก่อน (AF 02-007)	
3) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหัวหน้าโครงการวิจัย หรือเพิ่มเติมคณะผู้วิจัย ต้องส่งประวัติของคนที่เกี่ยวข้องเปลี่ยนแปลง พร้อมทั้งเหตุผลให้ คณะกรรมการฯ เพื่อพิจารณาให้ความเห็นชอบก่อน	
4) เมื่อโครงการวิจัยยุติลง ซึ่งอาจจะเป็นการดำเนินการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์ หรืออาจจะไม่สามารถดำเนินการวิจัยต่อไปได้ พร้อมทั้งแจ้งสาเหตุของการยุติโครงการวิจัยให้ทราบด้วย (AF 01-017)	

**APPENDIX B**

หนังสือฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
ศูนย์รังสิต ยินยอมและสนับสนุนให้ใช้ สถานที่ ตลอดจนเครื่องมือต่าง ๆ ของ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ในการทำวิจัยคลินิกเรื่อง

ชื่อภาษาไทย "การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดตำรับประสะไพล กับ  
Mefenamic acid ในผู้ป่วยปวดประจำเดือน "

ชื่อภาษาอังกฤษ "A Comparative Double Blind Randomised Controlled Trial the efficacy  
of Prasaplai versus Mefenamic acid on reliving pain among dysmenorrhea patients"



รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ จิตตินันต์ หะวานนท์  
ตำแหน่ง คณบดี คณะแพทยศาสตร์

**APPENDIX C**

## คำอธิบายเกี่ยวกับโครงการวิจัยสำหรับผู้ป่วย

1. ชื่อโครงการ: การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดประสะไพล กับเมดพีนามิกแอซิด ในผู้ป่วย  
ปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ

2. ผู้รับผิดชอบโครงการ

ผศ. กุสุมา ศรียากุล และ ศ. พิเศษ พญ. สมบูรณ์ เกียรตินันท์

สถานที่ติดต่อ: ศูนย์การแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง

จังหวัด ปทุมธานี 10120

โทรศัพท์ 0-2926-9749 โทรสาร 0-2926-9705

มือถือ 081-171-8221

E-mail : kusuma\_cat@yahoo.com

3. ผู้ร่วมวิจัย

1. ศ. พิเศษ พญ. สมบูรณ์ เกียรตินันท์

2. รองศาสตราจารย์ ดร. นิจศิริ เรืองรังษี

เหตุผลที่ต้องทำวิจัยและเหตุผลที่ต้องการศึกษาในคนรวมทั้งเหตุผลที่อาสาสมัครได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการ

อาการปวดประจำเดือนเป็นปัญหาหนึ่งของหญิงวัยเจริญพันธุ์ พบได้ประมาณ 70 % ของผู้หญิงในวัย  
ที่มีประจำเดือน ส่วนใหญ่มีอาการปวดไม่มากสามารถทำงานได้ตามปกติ แต่มี 10-15% ที่มีอาการปวดมากจน  
ไม่สามารถทำงานได้ และมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ที่มีอาการปวดประจำเดือนที่มักมีอาการปวดท้องน้อย และ  
อาจมีอาการร่วมอื่นด้วยเช่น คลื่นไส้ อาเจียน พบร้อยละ 89 อ่อนเพลียร้อยละ 85 ปวดหลังร้อยละ 60 ท้องเดิน  
ร้อยละ 60 ปวดศีรษะร้อยละ 45 อาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นในเวลาอันสั้น ซึ่งอาจเกิดในช่วงก่อนมีประจำเดือน  
หรือช่วงระหว่างการมีประจำเดือน จะหายไปหลังจากที่ประจำเดือนหยุดแล้ว

การรักษาอาการปวดประจำเดือน ส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ เช่น การพักผ่อน ออกกำลังกาย  
และใช้ยาแก้ปวด เช่น ยาเมดพีนามิก แอซิด ยาแอสไพริน ยาไอบูโพรเฟน และยานาพรอกเซน เพื่อช่วยลด  
อาการปวดประจำเดือน แต่ยาเหล่านี้อาจมีอาการข้างเคียงที่พึงระวังและอาจมีผลต่อดับ หรือยาบางชนิดอาจ  
ทำให้มีผลเลือดขาวลดจำนวนลง

ตามศาสตร์การแพทย์แผนไทย ยาสมุนไพรที่นิยมใช้ในการรักษาอาการปวดประจำเดือน ได้แก่ ยา  
ประสะไพล ซึ่งมีส่วนประกอบคือ ผิวมะกรูด หัวว่านน้ำ กระเทียม หัวหอม เมล็ดพริกไทย ดอกคัสปี้ เหง้าขิง  
เหง้าขมิ้นชัน ขี้สับ เมล็ดเทียนดำ เกลือสินเธาว์ หนักสิ่งละ 8 ส่วน การบูร 1 ส่วน เหง้าไพล หนัก 81 ส่วน เป็นยาที่  
มีประวัติการใช้ในการรักษาอาการทางสูติรีเวชมาเป็นระยะเวลานาน ยาดำรับนี้เป็นยาในบัญชียาหลัก

อนุมัติ

Version 2

21 ก.พ. 2554



แห่งชาติ พ.ศ. 2549 มีสรรพคุณแก้อาการประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอหรือมาน้อยกว่าปกติ และใช้ในการจับน้ำควาปลาสำหรับหลังคลอด แพทย์แผนไทยหรือแพทย์แผนไทยประยุกต์ได้นำมาใช้ลดอาการปวดประจำเดือน

มีการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองและในหลอดทดลอง พบว่า ตำรับยาประสะไพลสามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูก มีฤทธิ์ต้านอักเสบ ไม่ทำให้เกิดพิษเฉียบพลันหรือพิษกึ่งเรื้อรังในหนู และไม่มีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน

ส่วนการศึกษาความปลอดภัยของตำรับยาประสะไพลในคนปกติพบว่า การให้สารสกัดประสะไพลขนาด 200 มก. และ 400 มก. ห่างกัน 24 ชั่วโมง ไม่ทำให้อาสาสมัครทั้ง 20 คน มีสัญญาณชีพ หรืออาการผิดปกติใด ๆ ค่าทางชีวเคมีของเลือด, การทำงานของไต, และการทำงานของตับ ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน จึงยืนยันว่าสารสกัดประสะไพล มีความปลอดภัยสูง

จากการศึกษาในผู้ป่วยพบว่ายาประสะไพลในรูปแคปซูลมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดประจำเดือนได้แต่ยังน้อยกว่ายาแก้ปวด แต่ยาประสะไพลจะมีข้อดีกว่ายาแก้ปวด ในด้านการช่วยปรับสมดุลของประจำเดือน ทำให้สีของประจำเดือนเป็นแบบสีแดงเข้มและไม่พบลักษณะก้ำหรือก้อน โครงการวิจัยนี้จะศึกษาประสิทธิผลของประสะไพลในรูปแบบสารสกัดเปรียบเทียบกับยามคฟีนามิกแอซิด (Mefenamic acid) ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดประจำเดือน

#### 4. วัตถุประสงค์ของโครงการ

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดอาการปวดประจำเดือนและผลข้างเคียงของสารสกัดประสะไพลกับเมคฟีนามิกแอซิด

#### 5. ขั้นตอนและขบวนการวิจัย

1. ดำรงเพื่อหาอาสาสมัครที่เป็นหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีอาการปวดประจำเดือน อยู่ในช่วงอายุ 18-25 ปี ที่รับการวินิจฉัยจากสูติกรแพทย์ว่าเป็นการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย
2. เมื่อได้อาสาสมัครที่มีคุณสมบัติอยู่ในเกณฑ์ของการร่วม โครงการวิจัยและชี้แจงรายละเอียดโครงการ ขั้นตอนการวิจัยแก่อาสาสมัคร
3. เมื่ออาสาสมัครยินดีเข้าร่วม โครงการ ให้อาสาสมัครเซ็นใบยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย
4. จัดอบรมให้อาสาสมัครบันทึกข้อมูลอาการปวดประจำเดือนโดยใช้เครื่องมือวัดความปวดอย่างถูกต้องและทำการเก็บข้อมูลเบื้องต้นเป็นระยะเวลา 3 เดือน
5. คัดกรองอาสาสมัคร โดยซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการและกรอกแบบฟอร์มการคัดกรองกลุ่มตัวอย่าง
6. ถ้าท่านยินดีเข้าร่วมโครงการ ท่านจะต้องบันทึกข้อมูลอาการปวดประจำเดือนพื้นฐานและให้คะแนนระดับความปวด ในเดือนที่ 1, 2, 3 ก่อนรับประทานยา

อนุมัติ  
Version 2  
21 ก.พ. 2554

7. หลังจากบันทึกข้อมูลอาการปวดประจำเดือนพื้นฐาน 3 เดือนเรียบร้อยแล้ว จะสุ่มตัวอย่างอาสาสมัคร โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเพื่อทำการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจเลือดก่อนรับประทานยา โดยท่านอาจจะได้รับยาที่เป็นสารสกัดประสะไพลหรือเมดฟีนามิกแอสิด

- เมื่อประจำเดือนมาในเดือนที่ 4, 5, 6 ให้ท่านรับประทานยาที่ได้รับ ในวันแรกของการมีประจำเดือน และวันที่ 2 และ 3 ของการมีประจำเดือน โดยรับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 เวลา หลังอาหาร เข้า กลางวัน เช่น ทันที และท่านจะต้องทำการบันทึกให้คะแนนความเจ็บปวดในช่วงเวลาที่ 1, 2, และ 4 ทุกครั้งหลังรับประทานยาและ ทุกวันจนครบ 3 วัน

- เมื่อประจำเดือนมาวันแรกของ เดือนที่ 7 ท่านจะต้องมารับการตรวจร่างกาย และ เจาะเลือด จำนวน 10 ซีซี. พร้อมกับนำสมุดบันทึกการประเมินระดับการปวดมาด้วย และรับยาเพิ่ม ท่านจะต้องรับประทานยาที่เป็นสารสกัดประสะไพลหรือเมดฟีนามิก แอสิด รับประทานวันแรกของการมีประจำเดือน และวันที่ 2, 3 ของการมีประจำเดือน รับประทาน ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 เวลา หลังอาหาร เข้า กลางวัน เช่น ทันที และท่านจะต้องทำการบันทึกให้คะแนนความเจ็บปวดทุกวันจนครบ 3 วัน

- เมื่อประจำเดือนมาวันแรกของเดือนที่ 10 ท่านจะต้องมารับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือด จำนวน 10 ซีซี. พร้อมกับนำสมุดบันทึกการปวด มาด้วย เป็นอันสิ้นสุดโครงการวิจัย

7. ประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการทำวิจัย

1. ทราบประสิทธิผลในการลดอาการปวดประจำเดือนของสารสกัดตำรับยาประสะไพลและ ยามาตรฐาน(เมดฟีนามิกแอสิด) สามารถลดอาการปวดประจำเดือนได้เช่นกันหรือไม่
2. ทราบผลข้างเคียงของสารสกัดตำรับยาประสะไพลและยามาตรฐาน(เมดฟีนามิกแอสิด)
3. ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษาอาการปวดประจำเดือน
4. เป็นคัมมูขบในการพัฒนาองค์ความรู้การทำวิจัยยาสมุนไพรตำรับอื่นต่อไป

8. สิ่งทีอาสาสมัครจะต้องปฏิบัติและไม่ปฏิบัติระหว่างการศึกษาระยะเวลาของการทำวิจัย

สิ่งที่ท่านจะต้องปฏิบัติในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

- รับประทานยาตรงตามเวลา
  - หลีกเลี่ยงพฤติกรรมหรือปัจจัยที่เป็นเหตุส่งเสริมที่ทำให้มีอาการปวดมากขึ้น เช่น การดื่มน้ำเย็น
- ในระหว่างที่มีอาการปวด การยกของหนัก หรือออกกำลังกายมากจนเกินไป
- ดูแลสุขอนามัย โดยการเปลี่ยนผ้าอนามัยเมื่อมีความรู้สึกว่ามีประจำเดือนออกมามากจนเกินไป
  - ในระหว่างที่มีอาการปวดไม่รับประทานแก้ปวด, ฮอริโมน, น้ำมันปลาหรือวิตามิน อย่างใดอย่างหนึ่งหรือทำหัดการชนิดอื่น
  - หากท่านจะมีเพศสัมพันธ์ ขอให้ท่านใช้ถุงยางอนามัยในการคุมกำเนิด
  - ท่านต้องหยุดดื่มสุรา/ สูบบุหรี่ อย่างน้อย 7 วันก่อนการทดลอง ระหว่างการทดลองและ 21 วันหลังการทดลอง

อนุมัติ

Version 2

21 ก.พ. 2554



- ท่านต้องไม่ใช้ยาแก้ปวดอื่นเช่น พาราเซตามอล ไอบิวโพรเฟน และสอร์โมน ร่วมด้วย รวมทั้งไม่ใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากสมุนไพร ที่อาจมีผลลดอาการปวดประจำเดือนร่วมด้วย ได้แก่ น้ำมันปลา, วิตามิน E, วิตามินบี 12 เป็นต้น

9. ความเสี่ยงหรืออันตรายที่จะเกิดขึ้นและความไม่สะดวกสบายของอาสาสมัครที่อาจจะได้รับ และมาตรการที่จัดเตรียมไว้

คณะผู้วิจัยคิดว่าน่าจะไม่มีความเสี่ยงใด ๆ กับท่าน แต่ถ้าท่านมีอาการที่ไม่สามารถคาดหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ มีผื่นตามตัว ท้องเดิน แน่นหน้าอก และอื่นๆให้ท่านรีบโทรศัพท์แจ้งมายังผู้วิจัยได้ที่ เบอร์โทรศัพท์ 081-171-8221 สามารถโทรติดต่อได้ตลอด 24 ชั่วโมง หรือสามารถติดต่อ ศ.พิเศษ พญ.สมบุญณี เกียรตินันท์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9749 และโทรศัพท์มือถือ 085-0645224 เวลาราชการ และหากมีอาการรุนแรง ให้มาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติทันที

10. กรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

ถ้าหากคณะผู้วิจัยพบอะไรผิดปกติจากการทำวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยจะดูแลท่านจนกว่าท่านจะเป็นปกติ โดยท่านไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ทั้งสิ้น

11. กรณีการทดสอบยาในอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วย เมื่อผลการวิจัยพบว่ายานั้นมีประโยชน์ ภายหลังจากสิ้นสุดโครงการวิจัยผู้วิจัยจะให้การสนับสนุนกับอาสาสมัครต่อไปหรือไม่อย่างไร และระยะเวลาานเท่าไร

ในระยะยาวอาจมีรูปแบบยาที่สามารถหาซื้อได้ในราคาพิเศษ

12. ในกรณีที่มีการรักษาหลายรูปแบบให้ระบุทางเลือกอื่นและเปรียบเทียบข้อดี, ข้อเสีย ของวิธีวิจัย

13. การให้ค่าตอบแทนเป็นเงิน การระบุจำนวนและจำนวนครั้งที่ให้อาสาสมัคร

- ค่าตอบแทนที่ท่านจะได้รับ คือ ค่าพาหนะสำหรับเดินทางเพื่อสมัครเข้าร่วม โครงการวิจัย จำนวน 4 ครั้ง ครั้งละ 200 บาท ส่วนค่าตรวจร่างกายและค่าใช้จ่ายของตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบในค่าใช้จ่ายทั้งหมด

14. การรักษาความลับเกี่ยวกับอาสาสมัคร

ผู้วิจัยจะเก็บประวัติของท่านไว้เป็นความลับ การรายงานผล จะนำเสนอในภาพรวมไม่เปิดเผยชื่อของท่าน

15. วัตถุประสงค์ภาพที่รวบรวมไว้ เช่น ตัวอย่างเลือดที่เหลือหลังจบโครงการจะจัดการอย่างไร

ตัวอย่างวัตถุชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร ภายหลังจากการเสร็จสิ้น โครงการวิจัยจะมีทำลายทิ้งทันทีภายใน 1 ปี



16. สิทธิของอาสาสมัครในการถอนตัวออกจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยไม่กระทบต่อการรักษาพยาบาล  
ของอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วย

ท่านมีสิทธิจะลาออกจากการวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่ต้องแสดงเหตุผล และไม่เสียผลประโยชน์  
ในการรักษาหากท่านเจ็บป่วยในอนาคค

17. แหล่งทุนวิจัย

จะขอรับทุนสนับสนุนจากกองทุนส่งเสริมภูมิปัญญาแพทย์แผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทย  
และการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข

18. โครงการวิจัยได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการวันที่ 26 พฤศจิกายน พ.ศ. 2553

ขอบคุณทุกท่านที่ให้ความร่วมมือ

ลงชื่อ.....

(ผศ.กฤษมา ศรีชาอุท)

อนุมัติ

Version 2 1 ก.พ. 2554

**APPENDIX D**

## หนังสือยินยอม

ชื่อโครงการวิจัย : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดประสะไพล กับ เมดฟีนามิคแอซิด ใน  
ผู้ป่วยปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ

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

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง วัตถุประสงค์ของ  
การวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ  
เกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วย  
ความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจและเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิก การเข้าร่วมการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ ถ้าข้าพเจ้าปรารถนาโดยไม่เสียสิทธิใน  
การรักษาพยาบาลที่จะเกิดขึ้นตามมาในโอกาสต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบที่  
เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวของข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะ  
กรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้นและจะต้องได้รับคำยินยอมจากข้าพเจ้าเป็นลายลักษณ์อักษร

ก่อนที่ข้าพเจ้าจะตกลงใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้าทราบดีว่า เป็นการทดสอบผลของ  
สารสกัดประสะไพล เพื่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพร ประยุกต์ใช้ในการรักษาอาการปวดประจำเดือน  
การวิจัยครั้งนี้เป็นการทำเพื่อหาวิธีการรักษาโรคแนวใหม่ โดยนำสมุนไพรไทยมาใช้ ซึ่งข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้า  
ร่วมเป็นอาสาสมัคร โครงการวิจัยนี้

ในการวิจัยครั้งนี้ จะมีการเจาะเลือดจำนวน 10 ซีซี (ประมาณ 3 ซ้อนชา) จำนวน 4 ครั้ง ได้แก่

ครั้งที่ 1 เจาะเลือดยวันทำการคัดกรองอาสาสมัคร

ครั้งที่ 2 เจาะเลือดก่อนการรับประทานยาเดือนที่ 4

ครั้งที่ 3 เจาะเลือดยก่อนการรับประทานยาเดือนที่ 7

ครั้งที่ 4 เจาะเลือดยวันที่ติดตามผลการศึกษา (นับค้จากเดือนสุดท้ายของการรับประทานยา)

(ในระหว่างที่มีการเจาะเลือดอาจมีอาการเจ็บเพียงเล็กน้อย หลังจากเจาะเลือดเสร็จแล้วอาจมีรอยแดงหรือเขียว  
ในตำแหน่งที่มีการเจาะเลือดได้ในบางราย) ซึ่งค่าตรวจร่างกายและค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ  
ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด)

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ที่มีสาเหตุจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ  
รักษาพยาบาลโดยไม่คิดค่าใช้จ่าย และหรือจะมีการชดเชยค่าตอบแทน คลอดเงินทดแทนความพิการที่อาจ  
เกิดขึ้นตามความเหมาะสม

Version 2

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน และ คณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยา สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้า เพื่อเป็นการยืนยันถึงขั้นตอน โครงการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดเอกสิทธิ์ ในการปิดบังข้อมูล ตาม กรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบให้อำนาจไว้

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอม นี้ด้วยความเต็มใจ

ในกรณีที่ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้ข้าพเจ้าฟัง จนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ข้าพเจ้าสามารถติดต่อเกี่ยวกับหัวหน้าโครงการวิจัย ผศ.กุสุมา ศรียากุล เบอร์โทรศัพท์ 081-171-8221 ตลอด 24 ชั่วโมง หรือสามารถติดต่อ ศ.พิเศษ พญ.สมบูรณ์ เกียรตินันท์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9749 และโทรศัพท์มือถือ 085-0645224 เวลาราชการ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม  
(.....)

วันที่.....

ลงนาม.....พยาน  
(.....)

วันที่.....

ลงนาม.....พยาน  
(.....)

วันที่.....

อนุมัติ

Version 2

21 ก.พ. 2554

**APPENDIX E**

/   /      
 วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

แบบฟอร์มการคัดกรองกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลส่วนตัวกลุ่มตัวอย่าง		
สถานภาพสมรส	<input type="text"/>	คู่ <input type="text"/> โสด <input type="text"/> หม้าย <input type="text"/> หย่า <input type="text"/>
วัน/เดือน/ปีเกิด	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	วันที่..... เดือน..... พุทธศักราช..... อายุ.....ปี
ธาตุเจ้าเรือนหลัก.....	ธาตุเจ้าเรือนรอง.....	
กรุ๊ปเลือด.....		
อาชีพ.....		
1. ข้อมูลทั่วไปสำหรับการคัดกรอง	ไม่ใช่	ใช่
1. สตรีอายุ 18-25 ปี	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. ได้รับการวินิจฉัยจากสูตินรีแพทย์ว่าเป็นอาการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. มีอาการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิที่ไม่ต้องผ่าตัดและรักษาโดยรับประทานยาได้	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. ยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. สตรีตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. รับประทานยาคุมกำเนิดหรือฉีดยาคุมกำเนิด	<input type="text"/>	<input type="text"/>

อนุมัติ  
 21 ก.พ. 2554



/   /      
 วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

1. ข้อมูลทั่วไปสำหรับการคัดกรอง(ต่อ)	ไม่มี	ใช่				
7. มีโรคประจำตัวเช่น โรคเลือด ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หัวใจ คับ ไต มะเร็ง และ ภาวะอาหาร	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
8. มีประวัติการแพ้ยาแผนปัจจุบันหรือยาสมุนไพร ถ้าใช่โปรดระบุว่าเป็นยาประเภทใด.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
9. ได้รับการผ่าตัดช่องท้องมาอย่างน้อย 1 ปี	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
10. ดื่มแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ ใช้สารเสพติด .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
11. อยู่ในการศึกษาวิจัยอื่น	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<b>1.ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน</b>						
1.1 วันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย วันที่เท่าไร.....						
1.2 ท่านมีอาการปวดประจำเดือนในช่วงเวลาใด						
<input type="checkbox"/>	ก่อนมีประจำเดือน	ระบุ..... ชั่วโมง/วัน				
<input type="checkbox"/>	ขณะมีประจำเดือน	ระบุ..... ชั่วโมง/วัน				
<input type="checkbox"/>	หลังมีประจำเดือน	ระบุ..... ชั่วโมง/วัน				
1.3 อาการปวดประจำเดือนของท่านอยู่ในระดับใด(จงทำเครื่องหมาย x ทับบนเส้นตรงในระดับที่ท่านมีอาการปวด)						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ไม่ปวด</td> <td style="text-align: center;">ปวดรุนแรงมากที่สุด</td> </tr> </table>			0	10	ไม่ปวด	ปวดรุนแรงมากที่สุด
0	10					
ไม่ปวด	ปวดรุนแรงมากที่สุด					

อนุมิตี  
21 ก.พ. 2554

/   /      
วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

## 1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)

## 1.4 ตำแหน่งที่ปวด (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- ตำแหน่งที่ปวด  ท้องน้อย  หัวเข่า  
 ต้นขา  ตามร่างกาย  
 หลัง/บั้นเอว  อื่นๆ ระบุ.....  
 ลักษณะการปวด  ปวดบิด/ปวดเกร็ง  ปวดหน่วง  
 อื่นๆ ระบุ.....

## 1.5 ท่านมีอาการปวดประจำเดือนร่วมกับอาการใด (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- อ่อนเพลีย  ท้องเสีย  
 เวียนศีรษะ, มึนศีรษะ  ปวดศีรษะ  
 อารมณ์หงุดหงิด  กลืนไส้เอาเจียน  
 เป็นลม  ผื่นคันตามร่างกาย ระบุ.....  
 อื่นๆ ระบุ.....

## 1.6 ประจำเดือนของท่านมาสม่ำเสมอหรือไม่

- สม่ำเสมอทุกเดือน  ไม่สม่ำเสมอ  
 อื่นๆ ระบุ.....

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554



รหัส 

--	--	--

 - 

--	--	--

--	--

 / 

--	--

 / 

--	--	--	--

  
วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

<b>1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)</b>	
1.7 ลักษณะและสีของประจำเดือนเป็นอย่างไร	
<input type="checkbox"/> สีแดงเป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน	<input type="checkbox"/> สีคล้ำเป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน
<input type="checkbox"/> สีแดงไม่เป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน	<input type="checkbox"/> สีคล้ำไม่เป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน
<input type="checkbox"/> สีแดงเป็นฟอง จำนวน.....วัน	<input type="checkbox"/> สีแดงไม่เป็นฟอง จำนวน.....วัน
<input type="checkbox"/> สีคล้ำเป็นฟอง จำนวน.....วัน	<input type="checkbox"/> สีคล้ำไม่เป็นฟอง จำนวน.....วัน
<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....	
<b>1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)</b>	<b>ไม่ใช่</b> <b>ใช่</b>
1.8 เวลาท่านมีประจำเดือนมีจะมึนกลืนเหม็น	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> กลืนเหม็นคาว	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> กลืนเหม็นน้ำ	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....	
1.9 ท่านใช้ผ้าอนามัยวันละกี่แผ่น (ตอนกลางวัน)	
<input type="checkbox"/> 3 แผ่น	<input type="checkbox"/> แผ่นบาง <input type="checkbox"/> แผ่นหนา
<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 3 แผ่น	<input type="checkbox"/> แผ่นบาง <input type="checkbox"/> แผ่นหนา
<input type="checkbox"/> มากกว่า 3 แผ่น	<input type="checkbox"/> แผ่นบาง <input type="checkbox"/> แผ่นหนา

อนุมัติ

2 1 ก.พ. 2554

[ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]  
วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)

1.10 ท่านมีวิธีการลดอาการปวดประจำเดือนอย่างไร

รับประทานยาแก้ปวด ระบุชื่อยา.....

ประคบน้ำร้อน/ใช้กระเป๋าน้ำร้อน

นวดลดอาการปวด

อื่นๆ ระบุ.....

อนุมัติ  
121 ก.พ. 2554

**APPENDIX F**

แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครโครงการวิจัย

1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน

1.1 วันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย วันที่เท่าไร.....

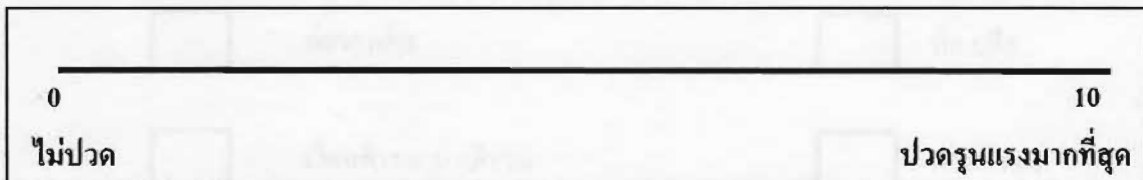
1.2 ท่านมีอาการปวดประจำเดือนในช่วงเวลาใด

ก่อนมีประจำเดือน ระบุ.....ชั่วโมง/วัน

ขณะมีประจำเดือน ระบุ.....ชั่วโมง/วัน

หลังมีประจำเดือน ระบุ.....ชั่วโมง/วัน

1.3 อาการปวดประจำเดือนของท่านอยู่ในระดับใด(จงทำเครื่องหมาย x ทับบนเส้นตรงในระดับที่ท่านมีอาการปวด)



อนุมัติ

21 ก.พ. 2554

**1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)**

**1.4 ตำแหน่งที่ปวด (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)**

- |               |                          |                 |                          |                 |
|---------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| ตำแหน่งที่ปวด | <input type="checkbox"/> | ท้องน้อย        | <input type="checkbox"/> | หัวหน้า         |
|               | <input type="checkbox"/> | ต้นขา           | <input type="checkbox"/> | ตามร่างกาย      |
|               | <input type="checkbox"/> | หลัง/บั้นเอว    | <input type="checkbox"/> | อื่นๆ ระบุ..... |
| ลักษณะการปวด  | <input type="checkbox"/> | ปวดบิด/ปวดเกร็ง | <input type="checkbox"/> | ปวดหน่วง        |
|               | <input type="checkbox"/> | อื่นๆ ระบุ..... |                          |                 |

**1.5 ท่านมีอาการปวดประจำเดือนร่วมกับอาการใด (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)**

- |                          |                      |                          |                             |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | อ่อนเพลีย            | <input type="checkbox"/> | ท้องเสีย                    |
| <input type="checkbox"/> | เวียนศีรษะ, มึนศีรษะ | <input type="checkbox"/> | ปวดศีรษะ                    |
| <input type="checkbox"/> | อารมณ์หงุดหงิด       | <input type="checkbox"/> | คลื่นไส้ อาเจียน            |
| <input type="checkbox"/> | เป็นลม               | <input type="checkbox"/> | ผื่นคันตามร่างกาย ระบุ..... |
| <input type="checkbox"/> | อื่นๆ ระบุ.....      |                          |                             |

**1.6 ประจำเดือนของท่านมาสม่ำเสมอหรือไม่**

- |                          |                  |                          |             |
|--------------------------|------------------|--------------------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> | สม่ำเสมอทุกเดือน | <input type="checkbox"/> | ไม่สม่ำเสมอ |
| <input type="checkbox"/> | อื่นๆ ระบุ.....  |                          |             |

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554



1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)

1.7 ลักษณะและสีของประจำเดือนเป็นอย่างไร

- |   |               |  |               |
|---|---------------|--|---------------|
| <input type="checkbox"/> สีแดงเป็นลิ่มเป็นก้อน    | จำนวน.....วัน | <input type="checkbox"/> สีคล้ำเป็นลิ่มเป็นก้อน    | จำนวน.....วัน |
| <input type="checkbox"/> สีแดงไม่เป็นลิ่มเป็นก้อน | จำนวน.....วัน | <input type="checkbox"/> สีคล้ำไม่เป็นลิ่มเป็นก้อน | จำนวน.....วัน |
| <input type="checkbox"/> สีแดงเป็นฟอง             | จำนวน.....วัน | <input type="checkbox"/> สีแดงไม่เป็นฟอง           | จำนวน.....วัน |
| <input type="checkbox"/> สีคล้ำเป็นฟอง            | จำนวน.....วัน | <input type="checkbox"/> สีคล้ำไม่เป็นฟอง          | จำนวน.....วัน |
| <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....          |               |  |               |

1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)

1.8 เวลาท่านมีประจำเดือนมีจะมึนศีรษะ

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> มึนศีรษะ        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> มึนศีรษะ        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ..... |                          |                          |

1.9 ท่านใช้ผ้าอนามัยวันละกี่แผ่น (ตอนกลางวัน)

- |  |                                  |                                  |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 3 แผ่น          | <input type="checkbox"/> แผ่นบาง | <input type="checkbox"/> แผ่นหนา |
| <input type="checkbox"/> น้อยกว่า 3 แผ่น | <input type="checkbox"/> แผ่นบาง | <input type="checkbox"/> แผ่นหนา |
| <input type="checkbox"/> มากกว่า 3 แผ่น  | <input type="checkbox"/> แผ่นบาง | <input type="checkbox"/> แผ่นหนา |

อนุมิต  
๙  
21 ก.พ. 2554

รหัส

□ □ □ - □ □ □

□ □ / □ □ / □ □ □ □

วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

1. ประวัติเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน(ต่อ)

1.10 ท่านมีวิธีการลดอาการปวดประจำเดือนอย่างไร

- รับประทานยาแก้ปวด ระบุชื่อยา.....
- ประคบน้ำร้อน/ใช้กระเป๋าน้ำร้อน
- นวดลดอาการปวด
- อื่นๆ ระบุ.....

2. การตรวจสัญญาณชีพ

- 2.1 อุณหภูมิ    องศาเซลเซียส
- 2.2 ชีพจร    ครั้ง/นาที
- 2.3 อัตราการหายใจ    ครั้ง/นาที
- 2.4 ความดันโลหิต    /    มิลลิเมตรปรอท
- 2.5 น้ำหนัก    .  กิโลกรัม
- 2.6 ส่วนสูง    .  เซนติเมตร
- 2.7 ดัชนีมวลกาย    .

อนุมัติ  
21 ก.พ. 2554

หน้า

0	0	5
---	---	---

รหัส

			-			
--	--	--	---	--	--	--

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

วันที่..... เดือน..... พุทธศักราช .....

3. การตรวจร่างกายตามระบบ	ไม่ปกติ	ปกติ	
3.1 ลักษณะทั่วไป	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.2 ผิวหนัง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.3 สีระะ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.4 ไบหน้า	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.5 ตา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.6 หู	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.7 จมูก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.8 ปาก/คอ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.9 คอ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.10 ปอด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.11 หัวใจ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.12 ตับ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554



หน้า 

0	0	6
---	---	---

รหัส 

--	--	--

 - 

--	--	--

--	--

 / 

--	--

 / 

--	--	--	--

  
วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

3. การตรวจร่างกายตามระบบ(ต่า			ปกติ
3.13 แขน	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.14 ขา	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ไม่ปกติ	ปกติ	
<b>Hematology</b>			
4.1 Blood group ABO.....			
4.2 CBC	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
4.3 WBC	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
<b>Blood chemistry</b>			
4.4 Bl.urea nitrogen (BUN)	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
4.5 Creatinine	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
<b>Liver funtion</b>			
4.6 AST (SGOT)	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
4.7 ALT (SGPT)	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
4.8 Alkaline Phosphatase, total	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....
4.9 UA.	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ระบุไม่ปกติ.....

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554

หน้า

0	0	7
---	---	---

รหัส

			-			
--	--	--	---	--	--	--

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

M.....

วันที่..... เดือน ..... พุทธศักราช .....

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ไม่ปกติ		ปกติ	
<b>Hematology</b>				
1 Blood group ABO.....				
2 CBC	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
3.WBC	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
<b>Blood chemistry</b>				
4. Bl.urea nitrogen (BUN)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
5.Creatinine	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
<b>Liver funtion</b>				
6. AST (SGOT)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
7. ALT (SGPT)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
8. Alkaline Phosphatase,total	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....
9.UA.	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	ระบุไม่ปกติ.....

สรุปผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

.....

.....

.....

.....

ลงชื่อ.....

(ผศ.กฤษมา ศรียากุล)

วันที่.....

**อนุมัติ**  
21 ก.พ. 2554

คู่มือบันทึกประเมินระดับความเจ็บปวดของอาสาสมัคร

โครงการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารสกัดประสะไพลกับ เมทฟีนามิคแอซิดในผู้ป่วยปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ

ประจำเดือนวันที่...../เดือน...../ปีพ.ศ..... ประจำเดือนวันสุดท้ายวันที่...../เดือน...../ปีพ.ศ.....

ขอความกรุณาให้อาสาสมัครปฏิบัติตามรายละเอียดดังต่อไปนี้

ประวัติการเจ็บป่วยเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน

1. ท่านมีอาการปวดประจำเดือนในช่วงเวลาใด

ก่อนมีประจำเดือน

ระบุ.....ชั่วโมง/วัน

ขณะมีประจำเดือน

ระบุ.....ชั่วโมง/วัน

หลังมีประจำเดือน

ระบุ.....ชั่วโมง/วัน

2. อาการปวดประจำเดือนของท่านอยู่ในระดับใด (จงทำเครื่องหมาย x ที่บนเส้นตรงในระดับที่ท่านมีอาการปวด)

0	10
ไม่ปวด	ปวดรุนแรงมากที่สุด

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554

## คู่มือบันทึกประเมินระดับความเจ็บปวดของอาสาสมัคร

## โครงการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของสารสกัดประสะไพลกับ เมทฟินามิคแอสิดในผู้ป่วยปวดประจำเดือน

## ประวัติการเจ็บป่วยเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน

- 2.1 ตำแหน่งที่ปวด  ท้องน้อย  หัวหน้า
- ต้นขา  ตามร่างกาย
- หลัง/บั้นเอว  อื่นๆ ระบุ.....
- 2.2 ลักษณะการปวด  ปวดบิด/ปวดเกร็ง  ปวดหน่วง
- อื่นๆ ระบุ.....

## 3. ท่านมีอาการปวดประจำเดือนร่วมกับอาการใด(ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- อ่อนเพลีย  ท้องเสีย
- เวียนศีรษะ/มีนตื้บระ  ปวดศีรษะ
- อารมณ์หงุดหงิด  คลื่นไส้อาเจียน
- อื่นๆ ระบุ.....

อนุมัติ  
21 ก.ย. 2554



คู่มือบันทึกประเมินระดับความเจ็บปวดของอาสาสมัคร  
โครงการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของสารสกัดสะโพกกับเมดพินามิโดลในผู้ป่วยปวดประจำเดือน

ประวัติการเจ็บป่วยเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน

4. ลักษณะและสีของประจำเดือนเป็นอย่างไร

- สีแดงเข้มเป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน  สีคล้ำเป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน
- สีแดงไม่เข้มเป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน  สีคล้ำไม่เข้มเป็นลิ่มเป็นก้อน จำนวน.....วัน
- สีแดงเป็นฟอง จำนวน.....วัน  สีแดงไม่มีฟอง จำนวน.....วัน
- สีคล้ำเป็นฟอง จำนวน.....วัน  สีคล้ำไม่มีฟอง จำนวน.....วัน

อื่นๆ ระบุ.....

5. เวลาทำน้ประจำเดือนมีกลิ่นอย่างไร

- กลิ่นเหม็นคาว
- กลิ่นเหม็นเน่า
- อื่นๆ ระบุ.....

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554

คู่มือบันทึกประเมินระดับความเจ็บปวดของอาสาสมัคร  
โครงการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของสารสกัดประสะไพลกับเมตฟีนามิดแอสิดในผู้ป่วยปวดประจำเดือน

ประวัติการเจ็บป่วยเกี่ยวกับอาการปวดประจำเดือน

6. ท่านให้ผ้าอนามัยวันละกี่แผ่น (ตอนกลางวัน)
- |  |                                  |                                  |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 3 แผ่น          | <input type="checkbox"/> แผ่นบาง | <input type="checkbox"/> แผ่นหนา |
| <input type="checkbox"/> น้อยกว่า 3 แผ่น | <input type="checkbox"/> แผ่นบาง | <input type="checkbox"/> แผ่นหนา |
| <input type="checkbox"/> มากกว่า 3 แผ่น  | <input type="checkbox"/> แผ่นบาง | <input type="checkbox"/> แผ่นหนา |

7. อาการข้างเคียงหลังจากการได้รับยา (ตอบหลังจากการรับประทานยาเดือนที่ 4 ถึงเดือนที่ 10)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> จุกเสียดแน่น     | <input type="checkbox"/> คลื่นไส้อาเจียน          |
| <input type="checkbox"/> ท้องอืด ท้องเฟ้อ | <input type="checkbox"/> วิงเวียน หน้ามืด         |
| <input type="checkbox"/> แสบหรือร้อนท้อง  | <input type="checkbox"/> ใจสั่น                   |
| <input type="checkbox"/> ร้อนในอก         | <input type="checkbox"/> ผื่นคัน ระบุตำแหน่ง..... |
| <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....  |   |

อนุมัติ

21 ก.พ. 2554

## **APPENDIX G**

# SF-36 QUESTIONNAIRE

108

Name: \_\_\_\_\_

Ref. Dr: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

ID#: \_\_\_\_\_

Age: \_\_\_\_\_

Gender: M / F

Please answer the 36 questions of the **Health Survey** completely, honestly, and without interruptions.

## GENERAL HEALTH:

In general, would you say your health is:

- Excellent       Very Good       Good       Fair       Poor

Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

- Much better now than one year ago  
 Somewhat better now than one year ago  
 About the same  
 Somewhat worse now than one year ago  
 Much worse than one year ago

## LIMITATIONS OF ACTIVITIES:

The following items are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

**Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports.**

- Yes, Limited a lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Lifting or carrying groceries**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Climbing several flights of stairs**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Climbing one flight of stairs**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Bending, kneeling, or stooping**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Walking more than a mile**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Walking several blocks**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all

**Walking one block**

- Yes, Limited a Lot       Yes, Limited a Little       No, Not Limited at all



**Bathing or dressing yourself**

Yes, Limited a Lot

Yes, Limited a Little

No, Not Limited at all

109

**PHYSICAL HEALTH PROBLEMS:**

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

**Cut down the amount of time you spent on work or other activities**

Yes

No

**Accomplished less than you would like**

Yes

No

**Were limited in the kind of work or other activities**

Yes

No

**Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)**

Yes

No

**EMOTIONAL HEALTH PROBLEMS:**

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

**Cut down the amount of time you spent on work or other activities**

Yes

No

**Accomplished less than you would like**

Yes

No

**Didn't do work or other activities as carefully as usual**

Yes

No

**SOCIAL ACTIVITIES:**

**Emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?**

Not at all

Slightly

Moderately

Severe

Very Severe

**PAIN:**

**How much bodily pain have you had during the past 4 weeks?**

None

Very Mild

Mild

Moderate

Severe

Very Severe

**During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?**

Not at all

A little bit

Moderately

Quite a bit

Extremely

## **ENERGY AND EMOTIONS:**

These questions are about how you feel and how things have been with you during the last 4 weeks. For each 110 question, please give the answer that comes closest to the way you have been feeling.

### **Did you feel full of pep?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

### **Have you been a very nervous person?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

### **Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

### **Have you felt calm and peaceful?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

### **Did you have a lot of energy?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

**Have you felt downhearted and blue?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

**Did you feel worn out?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

**Have you been a happy person?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

**Did you feel tired?**

- All of the time
- Most of the time
- A good Bit of the Time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

**SOCIAL ACTIVITIES:**

**During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?**

- All of the time
- Most of the time
- Some of the time
- A little bit of the time
- None of the Time

**GENERAL HEALTH:**

**How true or false is each of the following statements for you?**

**I seem to get sick a little easier than other people**

- Definitely true       Mostly true       Don't know       Mostly false       Definitely false

**I am as healthy as anybody I know**

- Definitely true       Mostly true       Don't know       Mostly false       Definitely false

**I expect my health to get worse**

- Definitely true       Mostly true       Don't know       Mostly false       Definitely false

**My health is excellent**

- Definitely true       Mostly true       Don't know       Mostly false       Definitely false

## CURRICULUM VITAE

**Name** Miss Kusuma Sriyakul

**Personal data** Date of Birth: 16 April 1964, Uthai Thani, Thailand

### **Education**

- 1986 Applied Thai Traditional Medicine, Ayurveda College, Thailand
- 1996 Bachelor of Home Economics Program in Food and Nutrition Sukhothai Thammathirat University, Thailand
- 2000 Master of Science Program in Health Education, Faculty of Education, Kasetsart University, Thailand
- 2012 Ph.D. candidate, Major in Thai Traditional and Alternative Medicine, College of Public Health Sciences, Thailand

### **Affiliation and position**

Instructor of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasart University, Thailand