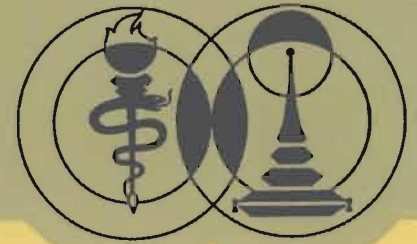


## จุฬาลงกรณ์เวชสาร



สื่อการศึกษาต่อเนื่องทางการแพทย์และสาธารณสุข

- Acute effects of oral administration of roselle extract on renal functions
- Equity of access to mammography
- Anatomical variations of the colic arteries
- Exercise and Osteoporosis
- Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) novel neuroactive drug of abuse

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**July 2004**

**Volume 48 No.7**



# จุฬาลงกรณ์เวชสาร

CHULALONGKORN MEDICAL JOURNAL

ปีที่ 48 ฉบับที่ 7 กรกฎาคม 2547

VOLUME 48 NO. 7 JULY 2004

## สารบัญ

### นิพนธ์ต้นฉบับ

- ผลเฉียบพลันของน้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงต่อการทำงานของไตในหนูขาว 443  
    มาเวียม อยู่สุขสวัสดิ์  
    บังอร ชมเดช
- ความเท่าเทียมกันของการเข้าถึงบริการแมมโมแกรมตามประเภท 455  
    ของระบบประกันสุขภาพผู้ให้บริการในประเทศไทย  
    วีระศักดิ์ พุทธาศรี  
    วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร  
    สุวรรณา มุกแก้ว  
    วงเดือน จินดาวัฒนะ
- ความผันแปรทางกายวิภาคของหลอดเลือดแดง colic 465  
    ที่เป็นแขนงของหลอดเลือดแดง superior mesenteric  
    ประพนธ์ กาญจนศิลป์  
    สุพร ก้อนทอง  
    ธนศิลป์ หวลมานพ  
    สิทธิพร แฉกทอง  
    วิไล ชินธเนศ

### บทฟื้นฟูวิชาการ

- การออกกำลังกายกับภาวะกระดูกพรุน 473  
    ปราณีต เพ็ญศรี

**เวชศาสตร์ร่วมสมัย**

- แกมมาไฮดรอกซีบิวโทเรทและอนุพันธ์ สารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท  
ตัวใหม่ที่ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด  
กฤษดา ศีรามพุช



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENT

**Original Articles**

- Acute effects of oral administration of roselle extract on renal functions. 443  
*Yusuksawad M.*  
*Chomdej B.*
- Equity of access to mammography service among beneficiaries 455  
of different health insurance schemes in Thailand.  
*Putthasri W.*  
*Tangcharoensathien V.*  
*Mugem S.*  
*Jindawatana W.*
- Anatomical variations of the colic arteries from the superior mesenteric artery. 465  
*Karnjanasilp P.*  
*Kornthong S.*  
*Huanmanop T.*  
*Agthong S.*  
*Chentanez V.*

**Review Article**

- Exercise and Osteoporosis. 473  
*Pensri P.*

## Modern Medicine

- Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and its derivatives:  
A new and novel neuroactive drug of abuse.

*Sirampuj K.*



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# จุฬาลงกรณ์เวชสาร

CHULALONGKORN MEDICAL JOURNAL

เจ้าของ  
ที่ปรึกษา

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา  
กองบรรณาธิการ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เสก อักษรานุเคราะห์

สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

เทวรักษ์ วีระวัฒกานนท์

ยง ภูววรรณ

สมชาย เอี่ยมอ่อง

สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล

เยื่อน ตันนิรันดร

อภิวัฒน์ มุทิรางกูร

พิเชฐ สัมปทานกุล

จิรุตม์ ศรีรัตนบัลล์

ดุจใจ ชัยวานิชศิริ

สมบูรณ์ ฤกษ์วิบูลย์ศิริ

สมนพร บุณยะรัตเวช

ชูชีพ สหกิจรุ่งเรือง

สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์

จิราภรณ์ จันทร์จร

เกษาดา เลื้อยไพโรจน์กิจ

อารยา สุวรรณฤทธิ์

ยุพิน ยินดีวี

สุพัตรา ดีนตา

รณน บุรณศิริ

ตึกอานันทมหิดล ชั้น 5 โทร. 0-2256-4479

โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 0-2215-3612

เลขานุการ

ฝ่ายธุรการ

สำนักงาน

พิมพ์ที่



## CHULALONGKORN MEDICAL JOURNAL

OFFICE : Chulalongkorn Medical Journal

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University  
Bangkok 10330, Thailand.

### EDITOR

Thewarug Werawatganon

### EDITORIAL BOARD

Yong Poovorawan

Somchai Eiam-ong

Suttichai Jitapunkul

Yuen Tannirandorn

Apiwat Mutirangura

Pichet Sampatanukul

Jiruth Sriratanaban

Doochai Chaiwanichsiri

Somboon Roekwibunsri

Smonporn Boonyaratavej

Chiraporn Chunchorn

Somrat Lerdmaharit

Chucheep Sahakitrungruang

Ketchada Uerpairojkit

The Chulalongkorn Medical Journal is published monthly by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

### Subscription

Member of the Chulalongkorn Medical Journal U.S. \$ 40.00 per year, Resident U.S. \$ 40.00, foreign U.S. \$ 80.00

Business communications and changes of address should be directed to the Chulalongkorn Medical Journal, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

# คำชี้แจงการส่งบทความ

จุฬาลงกรณ์เวชสารเป็นวารสารทางการแพทย์ที่พิมพ์เผยแพร่อย่างสม่ำเสมอทุกเดือน มีนโยบายเผยแพร่วิชาการแพทย์และศาสตร์ที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการแพทย์ สนับสนุนบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยบทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยต้องเขียนเป็นภาษาอังกฤษเพื่อรักษามาตรฐานของวารสาร ส่วนบทความประเภทอื่น ๆ อาจเขียนเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ เพื่อให้สมาชิกและผู้อ่านได้รับประโยชน์อย่างเต็มที่ในการเพิ่มพูนความรู้และประสบการณ์ให้ทันสมัยและคงมาตรฐานในการดำรงความเป็นแพทย์หรือวิชาชีพเฉพาะของตน

เรื่องที่ต้องมาต้องไม่เคยพิมพ์เผยแพร่มาก่อน อนึ่งกองบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์ในการตรวจทานแก้ไขต้นฉบับและพิจารณาตีพิมพ์ ข้อคิดเห็นในบทความเป็นความเห็นและเป็นความรับผิดชอบของเจ้าของบทความโดยตรง

## หลักเกณฑ์ทั่วไปและคำแนะนำการเขียนบทความดังนี้

### 1. ประเภทของบทความ

#### นิพนธ์ต้นฉบับ

(Original articles)

เขียนเป็นภาษาอังกฤษ ประกอบด้วย บทนำ บอกเหตุผลและวัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์หรือผู้ป่วย วิธีการ ผล วิจารณ์ผล สรุป กิตติกรรมประกาศ เอกสารอ้างอิง คำสำคัญ (Keywords) ความยาวของเรื่องประมาณ 12 หน้าพิมพ์หรือประมาณ 3,000 คำ แนะนำให้มีบทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

#### บทความพิเศษ

(Special articles)

เขียนจากประสบการณ์ แสดงข้อคิดเห็น แนะนำให้มีเรื่องย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เพิ่มวัตถุประสงค์ และคำถามปรนัย 5 ข้อพร้อมเฉลย สำหรับ CME แพทย์ชื่อแรกได้คะแนน 7 หน่วยกิต แพทย์ชื่อร่วมได้คะแนน 3 หน่วยกิต)

#### รายงานผู้ป่วย

(Case report)

เขียนเป็นภาษาอังกฤษ เขียนได้ 2 แบบคือ รายงานอย่างละเอียด หรือสั้น ๆ ประกอบด้วย บทนำ รายงานผู้ป่วย วิจารณ์อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เสนอข้อคิดเห็นอย่างมีขอบเขต สรุป บทคัดย่อแนะนำให้มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

#### วิจัยสิ่งประดิษฐ์

(Innovations)

กล่าวถึงรายละเอียดของสิ่งประดิษฐ์ ส่วนประกอบ ข้อดี ข้อเสีย การทดลองใช้สิ่งประดิษฐ์ โดยมีวิธีการวิจัยตามขั้นตอน สถิติสนับสนุน วิจารณ์เหมือนกับเขียนนิพนธ์ต้นฉบับ

#### บทฟื้นฟูวิชาการ

(Review articles)

ให้ความรู้ใหม่ สิ่งตรวจพบใหม่ ๆ เป็นเรื่องที่น่าสนใจที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ เป็นบทความวิเคราะห์โรค การรักษา หรือวิจารณ์สถานการณ์การเกิดโรค ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ เนื้อหาวิชา วิจารณ์ สรุป เอกสารอ้างอิง (เพิ่มวัตถุประสงค์ และคำถามปรนัย 5 ข้อพร้อมเฉลย สำหรับ CME แพทย์ชื่อแรกได้คะแนน 7 หน่วยกิต แพทย์ชื่อร่วมได้คะแนน 3 หน่วยกิต)

#### อภิปรายคลินิกกร่วมพยาธิ

(Clinicopathological conference)

เรื่องน่าสนใจ แสดงผลการตรวจ รังสีภาพ รังสีวินิจฉัย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจชิ้นเนื้อ การวินิจฉัยโรค วิจารณ์ สรุป ผู้ป่วยที่นำมาอภิปรายอาจเป็นผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่หรือเสียชีวิตแล้ว

#### ย่อวารสาร

(Journal abstracts)

ย่อจากบทความใหม่ ๆ จากวารสารต่างประเทศหรือวารสารภาษาไทยที่พิมพ์ภายในหนึ่งปี พร้อมทั้งบทวิจารณ์ของผู้ย่อ



เวชศาสตร์ร่วมสมัย  
(Modern medicine)

เป็นบทความภาษาไทยซึ่งอาจเป็นนิพนธ์ต้นฉบับสำหรับผู้เริ่มต้นเขียนบทความหรือบทความอภิปรายวิชาการเกี่ยวกับโรคหรือปัญหาที่พบบ่อย และ/หรือ มีความสำคัญ น่าสนใจ และช่วยเพิ่มพูนความรู้ ประสบการณ์และทักษะแก่ผู้อ่านในแง่ของการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing medical education) เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้และรับถ่ายทอดประสบการณ์ให้ทันสมัย ในการดำรงความเป็นแพทย์ที่มีมาตรฐานในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม

## 2. ส่วนประกอบของบทความ

ชื่อเรื่อง

สั้น แต่ได้ใจความ ครอบคลุมเกี่ยวข้องกับบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

ชื่อผู้เขียน

เขียนตัวเต็มทั้งชื่อตัวและนามสกุลทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถานที่ทำงาน รวมทั้งบอกถึงหน้าที่ของผู้ร่วมนิพนธ์ในบทความ

เนื้อหา

เขียนให้ตรงกับวัตถุประสงค์ เนื้อเรื่องสั้น กระชับแต่ชัดเจน ใช้ภาษาง่าย ถ้าเป็นภาษาไทย ควรใช้ภาษาไทยมากที่สุด ยกเว้น ศัพท์ภาษาอังกฤษที่แปลไม่ได้ใจความ หากจำเป็นต้องใช้คำย่อ ต้องเขียนคำเต็มเมื่อกล่าวถึงครั้งแรก บทความควรประกอบด้วยบทนำอย่างสมบูรณ์ตามหัวข้อโดยละเอียดที่ปรากฏในคำแนะนำท้ายบท และไม่ควรระบุชื่อของผู้ป่วยไว้ในบทความ

บทคัดย่อ, เรื่องย่อ

ย่อเฉพาะเนื้อหาสำคัญเท่านั้น ให้มีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ อนุญาตให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล สูตร สัญลักษณ์ทางวิทยาศาสตร์ สถิติ ใช้ภาษารัดกุม ความยาวไม่ควรเกิน 150 คำ หรือ 15 บรรทัด ระบุส่วนประกอบสำคัญที่ปรากฏในบทความอย่างย่อตามคำแนะนำท้ายบท

คำสำคัญ

ได้แก่ศัพท์ หรือวลีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ประมาณ 3-5 คำ เพื่อนำไปใช้ในการบรรจุนิตยสารเรื่องสำหรับการค้นคว้า

## 3. เอกสารอ้างอิง

ใช้ แบบ Index Medicus

เอกสารที่อ้างอิงใส่เครื่องหมายเลข 1-2-3 หรือ 1,2,3 .... อยู่ในวงเล็บไว้ท้ายประโยค เอกสารที่อ้างถึงเป็นอันดับแรกให้จัดเป็นเอกสารอ้างอิงหมายเลขหนึ่ง และเรียงตามลำดับการอ้างอิงต่อไป

ชื่อผู้เขียน

ชื่อภาษาอังกฤษ ประกอบด้วย ชื่อสกุล อักษรตัวแรกของชื่อต้น ชื่อกลาง ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคนขึ้นด้วยเครื่องหมายจุลภาค, ถ้าเกิน 10 คน ใส่ชื่อ 10 คนแรก หลังชื่อ สุดท้ายให้เติม et al.

การอ้างอิงวารสาร

ชื่อผู้เขียน. ชื่อเรื่อง. ชื่อย่อวารสาร ปี ค.ศ. เดือน; ปีที่ (volume) ฉบับที่ (number): หน้าแรก - หน้าสุดท้าย

ตัวอย่าง

Shuangshoti S, Kasantikul V. Primary intracranial mesenchymal chondrosarcoma. J Laryngol Otol 1989 May;103(5):545-9

**ภาษาไทย**

ใช้แบบเดียวกับภาษาอังกฤษ แต่ชื่อผู้เขียนให้เขียนชื่อเต็มทั้ง ชื่อตัวและนามสกุล ชื่อวารสาร ใช้ชื่อเต็ม ถ้าผู้เขียนเกิน 10 คน ให้เติมคำว่า และคณะ หลังชื่อสุดท้าย

**ตัวอย่าง**

ศิริวรรณ วนานุกุล, ประไพ พงษ์ประสิทธิ์, เพมพิภัส วัลการิส ในเด็ก ; รายงานผู้ป่วย 1 ราย. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2538 เม.ย; 39(4): 291-7

**การอ้างหนังสือตำรา**

ชื่อผู้เขียน, ชื่อหนังสือ, ครั้งที่พิมพ์ (ถ้ามี), ชื่อเมือง (ใช้ชื่อเมืองชื่อแรกชื่อเดียว); ชื่อโรงพิมพ์, ปี ค.ศ.: หน้าแรก - หน้าสุดท้าย

**ตัวอย่าง**

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 9<sup>th</sup> ed. London: Blackwell, 1993: 1-16

**การอ้างบทหนึ่งในหนังสือตำรา**

ชื่อผู้เขียน, ชื่อเรื่อง, ใน : ชื่อบรรณาธิการ, ชื่อหนังสือ, ครั้งที่พิมพ์ (ถ้ามี), ชื่อเมือง; ชื่อโรงพิมพ์, ปี ค.ศ.: หน้าแรก - หน้าสุดท้าย

**ตัวอย่าง**

Hewlett EL. Microbial virulence factors. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:2-9

ทศสนี นุชประยูร. การออกแบบการวิจัยทางการแพทย์. ใน: ทศสนี นุชประยูร, เต็มศรี ชำนิจารกิจ, บรรณาธิการ. สถิติในวิจัยทางการแพทย์. กรุงเทพฯ :โอ เอส พรีนติ้งเฮ้าส์, 2537: 18-54

**การอ้างอิงวารสาร online**

ชื่อผู้เขียน, ชื่อบทความ, ชื่อวารสาร [ออนไลน์/online] ปีพิมพ์ [วันที่เข้าถึง/cited]; ปีที่: [หน้า/screen] . เข้าถึงได้จาก/Available from: URL: ชื่อ URL.....

**ตัวอย่าง**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [online] 1995 [cited 1996 Jun 5];1:[24 screens]. Available from: URL:http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm.

**4. ต้นฉบับ**

ต้นฉบับพิมพ์หน้าเดียว คอลัมน์เดียว กระดาษสัน ขนาด 21.6 x 27.9 เซนติเมตร หรือ A4 ใส่เลขหน้ากำกับทุกหน้าที่มีข้อความ ต้นฉบับภาพประกอบและตารางได้แยกออกจากต้นฉบับ บทความจำนวน 3 ชุด (ไม่พับ) พร้อมจดหมายเพื่อขอตีพิมพ์ ควรพิมพ์ต้นฉบับด้วยคอมพิวเตอร์และส่งพร้อมแผ่นดิสเก็ต บรรจุข้อมูล ระบุชื่อไฟล์ ระบบภาษาไทยที่ใช้ (แนะนำให้ใช้เครื่องคอมพิวเตอร์ชนิด PC compatible ระบบภาษาไทยควรใช้ระบบ Microsoft word for window หรือ CU writer)

**ภาพประกอบ**

ภาพลายเส้น เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต ใช้ภาพสไลด์หรือภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ (ไม่ใช่ภาพสี) เขียนลูกศร แสดงทิศทางหัวภาพ คำอธิบายภาพ ใช้ภาษาอังกฤษบนกระดาษของภาพ เขียนชื่อบทความและลำดับภาพไว้หลังภาพ ภาพอิเล็กทรอนิกส์ควรลบชื่อผู้เกี่ยวข้อง ภาพใบหน้าของผู้ป่วยควรมีแถบปิดบริเวณดวงตา หรืออาจทำให้พรางมัว

**ตาราง**

คำอธิบายตาราง ใช้ภาษาอังกฤษบนกระดาษแยกต่างหาก พร้อมทั้งเลขที่ตาราง และชื่อบทความกำกับ

## 5. คำแนะนำและตัวอย่างการเขียนบทคัดย่อมาตรฐานแบบใหม่ (Structured abstract)

บทคัดย่อมาตรฐานแบบใหม่เป็นบทคัดย่อที่แสดงถึงขั้นตอนในการศึกษาวิจัยโดยสรุป ช่วยให้ผู้อ่านเข้าใจง่ายและไม่ตกหล่นเนื้อหาใจความที่สำคัญ

Problem/background	: ปัญหา/เหตุผลของการทำวิจัย
Research question/objective	: เป้าหมาย/คำถาม
Setting	: ประเภทโรงพยาบาล/คลินิก
Research design	: Case report, retrospective, prospective, randomized trial
Patients/material	: การคัดเลือกผู้ป่วย/สัตว์ทดลอง
Methods (intervention/ measurement/statistics)	: วิธีการทำวิจัย วัดผลและวิเคราะห์ทางสถิติ
Results	: ผลการศึกษา
Conclusion	: สรุป
Keywords	: คำสำคัญ ดัชนีเรื่อง

### ตัวอย่าง

#### บทคัดย่อนิพนธ์ต้นฉบับ

Chirathaworn C, Lertpocasombat K, Hanvivatvong O, Teerawatnapong, S. Development of enzyme-linked immunosorbent assay and dot-enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Leptospira* specific IgM antibodies. Chula Med J 2001 Nov;45(11): 963 - 70

- Problem/ background** : Since the number of patients with leptospira in Thailand has increased and the standard test for laboratory diagnosis is time-consuming and requires a well-train operator, we have developed two rapid methods two methods for using as rapid diagnostic tests for this infectious disease.
- Objective** : Develop an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and a dot-enzyme-linked immunosorbent assay (dot-ELISA) for detection of leptospira specific IgM antibodies. These assays can be used as rapid diagnostic tools for leptospirosis.
- Design** : Descriptive study
- Setting** : Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
- Materials and Methods** : ELISA and dot-ELISA were developed and tested with sera from healthy individuals, sera positive for antibodies specific to *Treponema pallidum* and sera positive by macroscopic agglutination test (MAT), a reference method. Sensitivity and specificity was used to compare both ELISA and dot-ELISA with MAT.
- Results** : The sensitivity of ELISA and dot-ELISA compared with MAT is 75 and 100 %, respectively. ELISA showed cross-reactivity with sera positive for antibodies to *Treponema pallidum* whereas none of the samples in this group gave positive results by dot-ELISA.
- Conclusions** : This study demonstrated that dot-ELISA, an easily performed assay, has high sensitivity and specificity compared with MAT, the reference method, and should be used as a rapid test for detection of leptospira specific IgM antibodies.
- Keywords** : *Leptospira*, Leptospirosis, ELISA, dot-ELISA.

จินตนา จิรถาวร, กัญชวลี เลิศโกตะสมบัติ, อรวรดี หาญวิวัฒน์วงศ์, สุรนนท์ ตีระวัฒน์นะพงษ์. การพัฒนาวิธี enzyme-linked immunosorbent assay และ dot-enzyme-linked immunosorbent assay เพื่อใช้ตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgM ที่จำเพาะต่อเชื้อเล็ปโตสไปรา. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2544 พ.ช;45(11): 965 - 70

- เหตุผลของการทำวิจัย** : เนื่องจากปริมาณผู้ป่วยติดเชื้อเล็ปโตสไปราในประเทศไทยเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่วิธีมาตรฐานที่ใช้ในการช่วยวินิจฉัยโรคนี้ (MAT) ทำได้ยาก และการอ่านผลต้องอาศัยผู้ที่มีประสบการณ์ ผู้วิจัยจึงได้พัฒนาวิธีการตรวจที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว
- วัตถุประสงค์** : พัฒนาการทดสอบวิธี enzyme-linked immunosorbent assay และวิธี dot-enzyme-linked immunosorbent assay สำหรับตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgM ต่อเชื้อเล็ปโตสไปรา เพื่อใช้เป็นวิธีทดสอบรวดเร็ว สำหรับการช่วยวินิจฉัยโรคติดเชื้อเล็ปโตสไปรา
- รูปแบบการวิจัย** : การศึกษาเชิงพรรณนา
- สถานที่ทำการศึกษา** : ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ตัวอย่างและวิธีการศึกษา** : พัฒนาการวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และวิธี dot-enzyme-linked immunosorbent assay (dot-ELISA) เพื่อใช้ตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgM ต่อเชื้อเล็ปโตสไปรา และนำมาทดสอบกับน้ำเหลืองจากกลุ่มคนปกติ น้ำเหลืองผู้ป่วยที่ให้ผลบวกแอนติบอดีต่อเชื้อ *Treponema pallidum* และน้ำเหลืองผู้ป่วยที่ให้ผลบวกโดยวิธี macroscopic agglutination test (MAT) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน และคำนวณค่า sensitivity และ specificity เพื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 วิธีกับวิธีมาตรฐาน
- ผลการศึกษา** : ความไวของวิธี ELISA และ dot-ELISA เทียบกับวิธี MAT เป็น 75 และ 100 % ตามลำดับ วิธี ELISA ให้ผลบวกกับน้ำเหลืองจากผู้ป่วยบางรายที่ให้ผลบวกแอนติบอดีต่อเชื้อ *Treponema pallidum* ในขณะที่วิธี dot-ELISA ให้ผลลบเมื่อทดสอบกับน้ำเหลืองในกลุ่มดังกล่าวทุกราย ซึ่งสอดคล้องกับวิธี MAT
- สรุป** : จากการศึกษาพบว่าวิธี dot-ELISA ซึ่งเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ไม่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษ มีความไวและความจำเพาะสูงเพื่อเทียบกับวิธี MAT ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน น่าจะใช้เป็นวิธีทดสอบรวดเร็ว สำหรับการช่วยวินิจฉัยโรคติดเชื้อเล็ปโตสไปรา
- คำสำคัญ** : เล็ปโตสไปรา, เล็ปโตสไปโรซิส, ELISA, dot-ELISA

6. การรับเรื่องตีพิมพ์

หากต้นฉบับที่เสนอมาได้รับการพิจารณาให้นำมาลงตีพิมพ์ ทางหน่วย ฯ จะแจ้งให้เจ้าของบทความทราบพร้อมทั้งจัดส่งฉบับพิมพ์ร่างให้ผู้เขียนตรวจทาน และขอคืนตามกำหนดเวลา

7. สำเนาพิมพ์

ผู้เขียนคนแรกจะได้รับสำเนาพิมพ์จำนวน 15 ชุด ภายหลังจากที่วารสารได้ออกเผยแพร่แล้ว

8. สถานที่ติดต่อ

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร  
ตึกอานันท์มหาราช ชั้น 5  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬา ฯ  
เขตพญาไท กทม. 10330  
โทร. 02-256-4479

## เพื่อประโยชน์ของท่านผู้สนใจ

1. โปรดบอกวิธีการเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารได้ที่

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกถนันทมทิตล ชั้น 5

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

เขตพญาไท กทม. 10330

2. ถ้ามีการย้ายที่อยู่โปรดแจ้งให้ทราบล่วงหน้า 60 วัน

บรรณาธิการ

จุฬาลงกรณ์เวชสารออกปีละ 12 เล่ม เพื่อสนองความต้องการของท่านผู้สนใจ และท่านผู้อ่านของเรา คณะกรรมการจุฬาลงกรณ์เวชสารหวังในความสนับสนุน จากคณาจารย์ และท่านผู้สนใจด้วยดีเช่นเคย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบบอกรับเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสาร

เรียน เจ้าหน้าที่ฝ่ายจัดส่งจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ข้าพเจ้าขอสมัครเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสาร ประเภท  ศิษย์เก่าแพทย์จุฬาฯ  นิสิต  
นักศึกษา  แพทย์ทั่วไป  ห้องสมุด ตั้งแต่ฉบับหน้าเป็นต้นไป และได้ส่งค่าบอกรับเป็นเงิน  
.....บาท โดยทาง.....มาพร้อมกันนี้แล้ว

ลงนาม.....

ชื่อ.....

โปรดส่งวารสารไปที่

ชื่อ.....

บ้านเลขที่.....

ถ้าชำระเป็นเช็คโปรดส่งจ่ายในนาม “คณะแพทยศาสตร์” ส่วนธนาคารหรือตัวแลกเงินส่งจ่าย  
“จุฬาลงกรณ์เวชสาร” ปณ. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อัตราค่าสมาชิก (ปีละ 12 ฉบับ)

ศิษย์เก่า แพทย์ทั่วไป ห้องสมุดเอกชน

บาท/ปี

200

แพทย์ฝึกหัดและแพทย์ประจำบ้าน

100

นิสิต นักศึกษา

100

## Acute effects of oral administration of roselle extract on renal functions

Mariem Yusuksawad\*

Bungorn Chomdej\*

Yusuksawad M, Chomdej B. Acute effects of oral administration of roselle extract on renal functions. Chula Med J 2004 Jul; 48(7): 443 - 53

- Background** : It has been reported that long-term drinking of roselle decoction could reduce bacterial infection and resulted in clearer urine in patients with urinary calculus and urethritis. In addition, infusion of roselle extract results in hypotensive effect in rats. However, there has been no study on acute effect of oral administration of roselle extract on renal functions.
- Objective** : To investigate the acute effects of the oral administration of roselle crude aqueous extract on renal functions.
- Research design** : Experimental design.
- Materials and Methods** : The rats were anesthetized and divided into two experimental groups (ROS  $t_1$ ,  $n=7$ ; ROS  $t_2$ ;  $n=10$ ) treated with the crude aqueous extract of roselle at a dose of 450 mg/kg body weight via a gavage tube, and two control groups (CON  $t_1$ ,  $n=6$ ; CON  $t_2$ ,  $n=6$ ) treated with distilled water. Inulin and PAH clearances were studied to evaluate glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF), respectively. Renal functions including filtration fraction (FF), renal vascular resistance (RVR), urine flow rate (V), urinary excretion of electrolytes ( $U_oV$ ), fractional excretions of sodium ( $FE_{Na}$ ),

\* Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

potassium ( $FE_K$ ), chloride ( $FE_{Cl}$ ), calcium ( $FE_{Ca}$ ), osmolarity clearance ( $C_{osm}$ ), free water clearance ( $C_{H_2O}$ ) were determined at the period of 0-30 and 30-60 minutes after administration of distilled water or roselle extract. Moreover, systemic circulation including systolic blood pressure (SP) diastolic blood pressure (DP), mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), heart rate (HR) and hematocrit (Hct) were also measured.

### Results

: The results showed that the crude aqueous extract of roselle could decrease ERPF significantly during the period of 0-30 minutes ( $1.18 \pm 0.42$  and  $2.04 \pm 0.67$  ml/min/gm-KW for ROS  $t_1$  and CON  $t_1$ ,  $p < 0.05$ ). The value of FF during the first 30 minutes was significantly increased in ROS  $t_1$  compared to CON  $t_1$  ( $45.13 \pm 10.26$  % and  $32.87 \pm 5.79$  % for ROS  $t_1$  and CON  $t_1$ , respectively).  $FE_{Na}$  was increased during the period of 0-30 minutes ( $1.14 \pm 0.24$  % of ROS  $t_1$  compared to  $0.53 \pm 0.15$  % of CON  $t_1$ ,  $p < 0.05$ ). There were no significant differences between ROS  $t_2$  and CON  $t_2$  on any measuring during the period of 30-60 minutes.

### Conclusion

: This study demonstrates that the crude aqueous extract of roselle has acute effects on renal function by decreasing effective renal plasma flow while the filtration fraction increases without a significant change in systemic circulation. Nevertheless, the increase in fractional excretion of sodium is observed. These effects are shown within 30 minutes after the administration of roselle extract.

### Keywords

: Oral administration, Roselle extract, Renal functions.

Reprint request : Yusuksawad M. Department of Physiology, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication: April 30, 2004.





มาเรียม อยู่สุขสวัสดิ์, บังอร ชมเดช. ผลเฉียบพลันของน้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงต่อการทำงานของไตในหนูขาว. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2547 ก.ค; 48(7):443 - 53

- ที่มา** : มีรายงานว่า การให้ผู้ป่วยโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะดื่มน้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงสามารถลดการติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะได้ และมีผลให้น้ำปัสสาวะใสขึ้น นอกจากนี้ การศึกษาในหนูทดลองโดยการฉีดสารสกัดกระเจี๊ยบแดงเข้าทางหลอดเลือดพบว่าสามารถลดความดันเลือดแดงได้ อย่างไรก็ตาม รายงานการศึกษาผลเฉียบพลันของน้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงที่ให้ทางปากต่อการทำงานของไตยังมีน้อยมาก
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาผลเฉียบพลันของน้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงที่ให้ทางปากต่อการทำงานของไตในหนูขาว
- รูปแบบของการวิจัย** : การศึกษาเชิงการทดลอง
- วิธีการทดลอง** : ทำการศึกษาในหนูขาวพันธุ์ Wistar เพศผู้ ที่ทำให้สลบและให้น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงทางปากด้วยขนาด 450 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ทำการศึกษาผลต่อการทำงานของไตและระบบไหลเวียนเลือดหลังจากที่ให้น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงแล้ว 0-30 นาที และ 30-60 นาที (ROS  $t_1$ ,  $n=7$ ; ROS  $t_2$ ,  $n=10$ ) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ให้น้ำกลั่นในปริมาณเท่ากัน (CON  $t_1$ ,  $n=6$ ; CON  $t_2$ ,  $n=6$  ตามลำดับ)
- ผลการศึกษา** : ผลต่อระบบการทำงานของไต พบว่า น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงทำให้อัตราการไหลของพลาสมาเข้าสู่ไต (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อกรัมของน้ำหนักไต) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ในช่วงเวลา 0-30 นาที คือ  $1.18 \pm 0.42$  ในกลุ่ม ROS  $t_1$  เมื่อเปรียบเทียบกับ  $2.03 \pm 0.67$  ในกลุ่ม CON  $t_1$  แต่ค่าสัดส่วนการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาเข้าสู่ไต (%) เพิ่มขึ้นในกลุ่ม ROS  $t_1$  ( $45.13 \pm 10.26$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม CON  $t_1$  ( $32.87 \pm 5.79$ ) ค่าของสัดส่วนการขับถ่ายโซเดียมต่ออัตราการกรอง (%) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม ROS  $t_1$  ( $1.14 \pm 0.24$ ) เปรียบเทียบกับกลุ่ม CON  $t_1$  ( $0.53 \pm 0.15$ ) ค่าที่ศึกษาในช่วงเวลา 30-60 นาทีหลังจากที่ให้น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
- สรุป** : น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดงที่ให้ทางปากสามารถลดอัตราการไหลของพลาสมาเข้าสู่ไต ขณะที่มีการเพิ่มสัดส่วนการกรองของไตต่ออัตราการไหลของพลาสมาเข้าสู่ไต โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือดทั่วร่างกาย อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนการขับถ่ายโซเดียมต่ออัตราการกรอง การเปลี่ยนแปลงนี้พบได้ภายใน 30 นาทีหลังจากให้น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดง
- คำสำคัญ** : การให้สารทางปาก, น้ำสกัดกระเจี๊ยบแดง, การทำงานของไต

Roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn) is a kind of Thai traditional medicine, used as a diuretic agent.<sup>(1-4)</sup> Chronic effect of drinking roselle tea on diuresis has been reported.<sup>(5)</sup> The crude aqueous extract of the petal of roselle is used in patients with lower part of urethritis compared to patients who are treated with antibacterial drug. The results show that the extract of roselle could significantly reduce bacteria infection such as *E. Coli*.<sup>(6)</sup> Other studies have reported that the patients with calculus and urethritis who daily drank roselle tea had clearer urine and decreased urinary pH.<sup>(4,5,7,8)</sup> They suggested that the roselle extract might be used together with modern clinical treatment in order to prevent bacterial infection of urinary system and recurrence of calculi. In normal male human roselle extract decreases urinary salt excretion.<sup>(9)</sup> In addition, decoction of roselle could lower blood pressure.<sup>(10,11)</sup> An *in vitro* study has shown that roselle extract inhibits the tone of rabbit aortic strip.<sup>(12)</sup> Infusion of roselle calyx extract was found to lower significantly both systolic and diastolic pressure in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats.<sup>(13)</sup> The urine output of the treated spontaneously hypertensive rats was significantly higher than normotensive ones. The hypotensive effect of roselle extract is not mediated through inhibition of the sympathetic nervous system but it could be mediated through acetylcholine-like and histamine-like mechanisms.<sup>(14)</sup>

However, the effects of an oral administration of roselle extract on renal functions and general circulation have not been reported. Therefore, this present study was designed to investigate the acute effects of the oral administration of roselle crude aqueous extract on renal functions and hemodynamics

including glomerular filtration rate (GFR), effective renal plasma flow (ERPF), filtration fraction (FF), renal vascular resistance (RVR), urine flow rate (V), urinary excretion of electrolytes ( $U_e V$ ), fractional excretions of sodium ( $FE_{Na}$ ), potassium ( $FE_K$ ), chloride ( $FE_{Cl}$ ) calcium ( $FE_{Ca}$ ), osmolarity clearance ( $C_{osm}$ ) and free water clearance ( $C_{H_2O}$ ) in rats. In addition, its effects on general circulation including systolic blood pressure (SP) diastolic blood pressure (DP), mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), heart rate (HR) and hematocrit (Hct) were also measured.

## Materials and Methods

### Preparation of a crude aqueous extract of roselle

Dried roselle was purchased from the Marketing Organization for Farmers in Bangkok. An amount of 10 gram of dried roselle was washed with tap water, rinsed with distilled water, and then heated in 500 milliliters of distilled water with the temperature between 80°-90° C for 15 minutes. After that the dreg of roselle was separated, and the aqueous extract was heated at 65°-70° C until the total volume was 100 milliliters to yield the final concentration of 0.1 g/ml. The chemical properties of the roselle extract were analyzed for the concentrations of  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Cl^-$ . Osmolarity, pH, and the specific gravity of the extract were also determined. The extract was divided in aliquots and kept at -20° C. Each aliquot was thawed at room temperature when needed.

### Animal preparation

The experiment was carried out in 29 male Wistar rats weighing 280-350 gm from The National Laboratory Animal Center, Mahidol University, randomly divided in two control groups and two

experimental groups. The control and experimental groups were divided into two periods of 0-30 minutes (CON t<sub>1</sub> and ROS t<sub>1</sub>) and 30-60 minutes (CON t<sub>2</sub> and ROS t<sub>2</sub>) after the feeding of distilled water or the crude aqueous extract of roselle. Each rat was fasted overnight preceding an operation, but given water *ad libitum*.

### General procedure

Each rat was anesthetized by intraperitoneal injection of 45 mg per kg body weight of pentobarbital sodium (Nembutal Abbott, FE Zuellig Bangkok Ltd.). A tracheostomy was done to facilitate respiration and removal of excess secretion. The animals were allowed to ventilate spontaneously in room air. The left femoral vein was cannulated for infusion of solutions. The right common carotid artery was cannulated for continuous recording of arterial blood pressure and blood sample collection.

A midline abdominal incision was done. The urinary bladder was exposed and inserted with polyethylene tube for collection of urine. Normal saline solution was infused at the rate of 10 ml/kg body weight/hour through the left femoral vein during the surgery for normal hydration. After completion of the operation, normal saline solution containing 1gm/dl of inulin and 0.2 gm/dl of PAH was administered intravenously via the left femoral vein at the same rate.<sup>(15)</sup> A period of 45 minutes was allowed to stabilize plasma inulin and PAH concentration at approximately 20-40 mg/dl and 2-4 mg/dl, respectively.

### Experimental procedure

The rats were divided in 4 groups. After the stabilization period, the control rats (CON t<sub>1</sub>, n=6;

CON t<sub>2</sub>, n=6) were administrated with distilled water at the amount of 4.5 ml/kg body weight via a gavage tube while the experimental rats (ROS t<sub>1</sub>, n=7; ROS t<sub>2</sub>, n=10) were treated with the crude aqueous extract of roselle at the dose of 450 mg/kg body weight. Inulin and PAH clearances of all groups were studied to evaluate GFR and ERPF, respectively. Plasma and urine samples were analyzed for inulin concentration by an anthrone colorimetric technique and for PAH concentration by the method of Bratton and Marshall as modified by Smith, 1962<sup>(16)</sup> using spectrophotometer (model BTS 320, BioSystems). Arterial blood pressure was recorded using a blood pressure transducer (model MLT 1050, MacLab System, ADInstruments) and a polygraph (ML 740 MacLab/4s, MacLab System, ADInstruments). Hematocrit was determined by microhematocrit centrifuge (model Z230H, BHG HERMLE) and measured by micro-capillary reader (I.E.C. Cat. No. 2201, DAMON/IEC DIVISION). Other parameters were derived by calculation as follows :

$$\begin{aligned} FF &= GFR/ERPF \\ RVR &= MAP/RBF \\ FE &= U_e V/GFR \\ C_{osm} &= \frac{U_{osm} V/P}{C_{osm}} \\ C_{H_2O} &= \frac{V-C_{osm}}{C_{osm}} \end{aligned}$$

### Statistics

The experimental data were presented as mean  $\pm$  SD. Statistical comparison of the parameters between CON t<sub>1</sub> and ROS t<sub>1</sub>, and between CON t<sub>2</sub> and ROS t<sub>2</sub> were analyzed by using Student's unpaired t-test. The significance level was determined at  $p < 0.05$ .

## Results

The compositions and chemical properties of the crude aqueous extract of roselle.

**Table 1.** The compositions and chemical properties of the crude aqueous extract of roselle.

Compositions and chemical properties	Conantrations and property values
Na+	1.00 mEq/l
K+	32.05 mEq/l
Cl-	11.5 mEq/l
Ca++	3.45 mg/ml
pH	2.68
Osmolarity	210 mOsm/l
Specific gravity	1.0067

Table.1 shows the compositions and selected chemical properties of the crude aqueous extract of roselle, which the concentration of the extract was prepared by dried roselle 10 gram in 100 ml of distilled water as the procedure mentioned in the method section.

## Effect on renal functions

In Table 2. the crude aqueous extract of roselle demonstrates a non-significant decrease of GFR in thirty minutes after the administration ( $0.47 \pm 0.13$  in ROS  $t_1$ ) comparing with the control group ( $0.67 \pm 0.24$  in CON  $t_1$ ). A significant decrease in ERPF is shown in ROS  $t_1$  compared with CON  $t_1$  ( $1.18 \pm 0.42$  vs  $2.04 \pm 0.67$  ml/min/gm-kw;  $p < 0.05$ ) (Figure 1), meanwhile RVR in ROS  $t_1$  was slightly increased ( $47.34 \pm 16.83$  vs  $30.26 \pm 10.88$  mmHg/ml/min/gm-kw) but the change was not statistically significant. Interestingly, filtration fraction was increased in ROS  $t_1$  at  $p \leq 0.05$  (Figure 2). The result shows that there was no significant change of the parameters in ROS  $t_2$  comparing with CON  $t_2$ .

In Table 3. there is no significant alteration of the values of urinary flow rate, urinary excretion rate of the electrolytes, osmolarity clearance and free water clearance in ROS  $t_1$  comparing with CON  $t_1$  and ROS  $t_2$  comparing with CON  $t_2$ .

In Table 4. and Figure 3. the results show that  $FE_{Na}$  was significantly increased in only ROS  $t_1$  compared with CON  $t_1$  ( $1.14 \pm 0.24$  vs  $0.53 \pm 0.15$  %;  $p < 0.05$ ). No significant change in fractional excretion of other electrolytes of both periods was observed.

**Table 2.** Renal hemodynamics in rats after feeding crude aqueous extract of roselle 0-30 minutes and 30-60 minutes in experimental groups compared with the control ones.

	CON $t_1$	ROS $t_1$	CON $t_2$	ROS $t_2$
GFR (ml/min/gm-kw)	$0.67 \pm 0.24$	$0.47 \pm 0.13$	$1.29 \pm 0.80$	$1.13 \pm 0.53$
ERPF (ml/min/gm-kw)	$2.04 \pm 0.67$	$1.18 \pm 0.42$	$2.70 \pm 1.00$	$2.03 \pm 0.65$
FF (%)	$32.87 \pm 5.79$	$45.13 \pm 10.26$	$47.80 \pm 17.30$	$54.93 \pm 11.98$
RVR(mmHg/ml/min/gm-kw)	$30.26 \pm 10.88$	$47.34 \pm 16.83$	$23.67 \pm 6.85$	$28.71 \pm 7.98$

(Mean  $\pm$  SD). \*  $p < 0.05$  glomerular filtration rate (GFR), effective renal plasma flow (ERPF), filtration fraction (FF), renal vascular resistance (RVR)

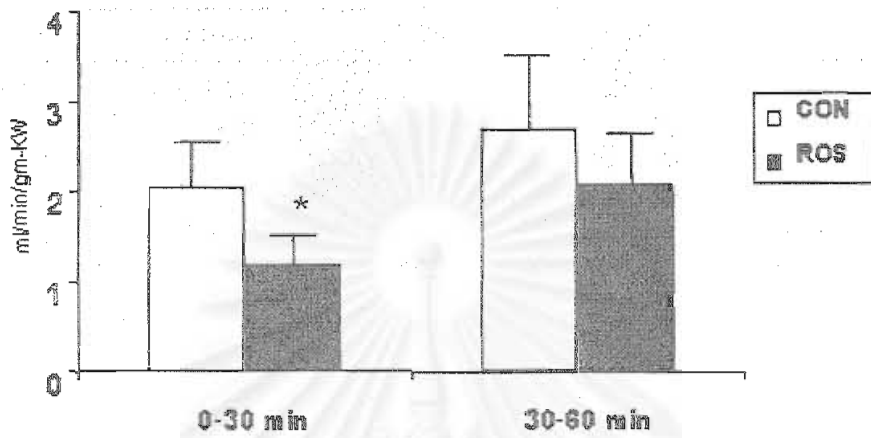


Figure 1. Mean  $\pm$  SD of effective renal plasma flow in ROS  $t_1$  and ROS  $t_2$  compared with CON  $t_1$  and CON  $t_2$ , respectively. \*  $p < 0.05$

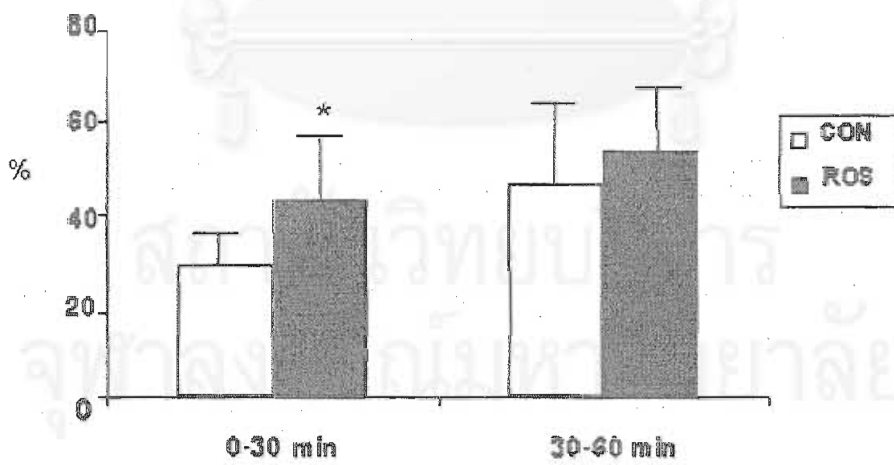


Figure 2. Mean  $\pm$  SD of filtration fraction of ROS  $t_1$  and ROS  $t_2$  compared with CON  $t_1$  and CON  $t_2$ , respectively. \*  $p < 0.05$

**Table 3.** Effects of the crude aqueous extract of roselle on urinary flow rate, urinary excretion rate of the electrolytes, osmolarity clearance and free water clearance during 0-30 minutes and 30-60 minutes after the feeding comparing with the control groups.

	CON t <sub>1</sub>	ROS t <sub>1</sub>	CON t <sub>2</sub>	ROS t <sub>2</sub>
V (μl/min/gm-kw)	5.68 ± 2.79	5.66 ± 2.23	10.11 ± 4.73	8.65 ± 2.92
U <sub>Na</sub> V (μEq/min/gm-kw)	0.47 ± 0.22	0.84 ± 0.29	1.26 ± 0.65	1.55 ± 0.62
U <sub>K</sub> V (μEq/min/gm-kw)	0.89 ± 0.24	0.75 ± 0.15	1.11 ± 0.31	0.96 ± 0.18
U <sub>Cl</sub> V (μEq/min/gm-kw)	1.07 ± 0.90	0.93 ± 0.60	2.08 ± 1.24	1.53 ± 0.82
U <sub>Ca</sub> V (μg/min/gm-kw)	0.81 ± 0.19	0.68 ± 0.20	0.86 ± 0.59	0.96 ± 0.89
C <sub>osm</sub> (μl/min/gm-kw)	20.93 ± 11.37	28.1 ± 9.58	36.45 ± 13.81	34.40 ± 11.03
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (μl/min/gm-kw)	-15.05 ± 8.22	-21.69 ± 7.21	-26.34 ± 11.22	-23.50 ± 8.67

(Mean ± SD) urine flow rate (V), urinary excretion of electrolytes (U<sub>e</sub> V), osmolarity clearance (C<sub>osm</sub>), free water clearance (C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>)

**Table 4.** Effects of the crude aqueous extract of roselle on fractional excretion rate of electrolytes during 0-30 minutes and 30-60 minutes after the feeding compared with the control groups.

	CON t <sub>1</sub>	ROS t <sub>1</sub>	CON t <sub>2</sub>	ROS t <sub>2</sub>
FE <sub>Na</sub> (%)	0.53 ± 0.15	1.14 ± 0.24*	0.68 ± 0.48	1.16 ± 0.54
FE <sub>K</sub> (%)	38.44 ± 2.87	48.53 ± 13.84	20.88 ± 5.79	28.41 ± 13.81
FE <sub>Cl</sub> (%)	1.26.71 ± 0.73	1.45 ± 1.03	1.17 ± 0.96	1.31 ± 0.83
FE <sub>Ca</sub> (%)	2.70 ± 0.66	3.23 ± 0.81	2.32 ± 2.87	1.86 ± 1.80

(Mean ± SD). \*p<0.05 fractional excretions of sodium (FE<sub>Na</sub>), potassium (FE<sub>K</sub>), chloride (FE<sub>Cl</sub>) calcium (FE<sub>Ca</sub>)

**Table 5.** Effects of the crude aqueous extract of roselle on systemic circulation after feeding 0-30 minutes and 30-60 minutes compared with the control groups.

	CON t <sub>1</sub>	ROS t <sub>1</sub>	CON t <sub>2</sub>	ROS t <sub>2</sub>
SP (mmHg)	134.70 ± 28.23	130.26 ± 15.88	125.06 ± 7.38	123.68 ± 11.62
DP (mmHg)	106.04 ± 17.57	102.62 ± 12.15	94.88 ± 5.84	97.54 ± 12.87
MAP (mmHg)	110.45 ± 19.67	111.75 ± 13.22	103.15 ± 7.33	103.54 ± 13.23
PP (mmHg)	24.98 ± 12.50	27.64 ± 5.95	25.97 ± 9.68	26.73 ± 7.74
HR (beat/min)	395.61 ± 52.01	386.00 ± 19.01	390.41 ± 36.11	352.07 ± 68.45
Hct (%)	43.10 ± 3.13	40.00 ± 2.24	40.89 ± 2.87	40.84 ± 3.46

(Mean ± SD) systolic blood pressure (SP) diastolic blood pressure (DP), mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), heart rate (HR) and hematocrit (Hct)

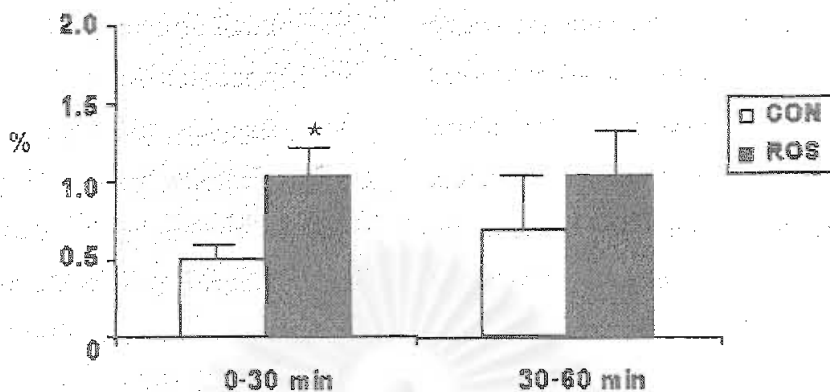


Figure 3. Mean  $\pm$  SD of fractional excretion of sodium in ROS  $t_1$  and ROS  $t_2$  compared with CON  $t_1$  and CON  $t_2$ , respectively. \*  $p < 0.01$

### Effects on general circulation

The feeding of the aqueous extract of roselle did not significantly alter SP, DP, MAP, PP, HR, and Hct of ROS-groups comparing with those of CON-groups as shown in Table 5.

### Discussion

In this study, the concentrated crude aqueous extract of roselle 100 mg/ml which was administrated via a gavage tube to the rats at dose 450 mg/kg of BW could significantly decrease ERPF ( $p < 0.01$ ) during 0-30 minutes after the delivery without an alteration of arterial blood pressure (Table 2 and Table 6). The decrease in ERPF is possibly due to the increase in RVR, although it was non-significant. This result seems that roselle has the vasoconstriction effect on renal arterioles, causing the tendency of the decrease in GFR in ROS  $t_1$ <sup>(17)</sup>, however it has no effect on systemic circulation. Hypotensive effect was not observed by the oral administration of the roselle extract in this study, which was different from the

study of intravenous administration of roselle extract to the rats.<sup>(10,11)</sup> Filtration fraction was significantly increased during the period of 0-30 minutes. It showed that the roselle extract was able to increase the glomerular filtration respected to the renal plasma flow. Interestingly, the natriuretic effect, which may simultaneously lead to diuresis, was observed, and might be revealed unless GFR decreased. The results from Table 3 did not show any effects on urinary flow rate. It disagrees with some previous studies reported by Leclerc, 1938 and Muangmun, et al., 1982.<sup>(8)</sup> However, from Table 4, the significant increase in the excretion of sodium respected to GFR ( $FE_{Na}$ ) implies that roselle has the effect on renal tubular function.<sup>(18)</sup> The roselle extract could possibly decrease sodium reabsorption in renal tubule. This effect on the increase in fractional excretion of sodium might be applied by chronic administration of roselle extract on patients with hypertension. However, the mechanism of the effect of roselle extract on tubular functions needs further investigations.



## Conclusion

This study demonstrates that the crude aqueous extract of roselle has an acute effect on renal function by decreasing effective renal plasma flow while the filtration fraction was increased without a significant change in systemic circulation. Nevertheless, the increase in fractional excretion of sodium was observed. These effects were shown within 30 minutes after the administration of roselle extract. However, the mechanisms of the effects have not been elucidated, and therefore need further investigations.

## Acknowledgements

This work was supported by Rachadapisek-sompoch Research Fund, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. We do appreciate Dr. Patumraj, S. for her kindly assistance, and the Department of Physiology, Faculty of Veterinary for osmometer.

## References

1. สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน. สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐานสำหรับบุคลากรสาธารณสุข "กระเจี๊ยบแดง". นนทบุรี: สำนักงานปลัดกระทรวง กระทรวงสาธารณสุข, 2530: 46 - 7
2. สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน. สมุนไพรใกล้ตัว "กระเจี๊ยบแดง". นนทบุรี: สำนักงานปลัดกระทรวง กระทรวงสาธารณสุข, 2530:19
3. โครงการศึกษาวิจัย สมุนไพร 02, สมุนไพร "กระเจี๊ยบแดง" 2524 ม.ค.-ก.ย; 7 - 10
4. กรมป่าไม้. โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง. "ก้าวไปกับสมุนไพร". ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, (ม.ป.ป.)
5. Muangmun V, Ratana-Olarn K. The usage of roselle bulbs as urinary acidifying agent. In: Annual Research Abstracts. Mahidol University, Bangkok, 1984: 108
6. พิรุณ รัตนวนิช, สมพันธ์ นิญธีระพันธ์, หวานจิตต์ เกรินพงษ์, สุขาย สุนทรวภา และ ไช้มุกข์ วิเชียรเจริญ. ศึกษาผลของน้ำดอกกระเจี๊ยบแดงต่อการลดภาวะติดเชื้ของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง. โครงการศูนย์ข้อมูลสมุนไพร, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.
7. โครงการศูนย์ข้อมูลสมุนไพร. "กระเจี๊ยบแดงใช้รักษาโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบและนิ่วในไตได้". ข่าวสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ 2525 ต.ค.
8. วีระสิงห์ เมืองมัน. การใช้สมุนไพรเสริมการรักษาโรคนิ่วและทางเดินปัสสาวะอักเสบ. วารสารรามาริบัติ 2525; 16 (8): 28 - 33
9. Kirdpon S, Nakorn SN, Kirdpon W. Changes in urinary chemical composition in healthy volunteers after consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) juice. J Med Assoc Thai 1994 Jun; 77(6): 314 - 21
10. Kerharo J. Senegal bisap (*Hibiscus sabdariffa*) of Guinea sorrel or red sorrel. Plant Med Phytother 1971; 5(4): 277 - 81
11. Sharaf A. The pharmacological characteristics of *Hibiscus sabdariffa*. Planta Med. 1982; 10: 48 - 52
12. Ali MB, Salih WM, Mohamed AH, Homeida AM. Investigation of the antispasmodic potential of *Hibiscus sabdariffa* calyces. J Ethnopharmacol 1991 Feb; 31(2): 249 - 57
13. Onyenekwe PC, Ajani EO, Ameh DA, Kamaniel KS. Antihypertensive effect of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyx infusion in



- spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in wistar rats. *Cell Biochem Funct* 1999 Sep;17(3): 199 - 206
14. Adegunloye BJ, Omoniyi JO, Owolabi OA, Ajagbonna OP, Sofola OA, Coker HA. Mechanisms of the blood pressure lowering effect of the calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* in rats. *Afr J Med Sci* 1996 Sep; 25(3): 235 - 8
15. Suanarunsawat T, Chaiyabutr, N. The effect of intravenous infusion of stevioside on the urinary sodium excretion. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1996; 76: 141 - 50
16. Smith HW. *Principle of Renal Physiology*, London Oxford Univ. Press. 1962 :212
17. Jutabha P, Chomdej B. Effect of *Cymbopogon citratus* Stap. on renal functions in dogs. *Chula Med J* 1995 Jun;39(6): 425 - 35
18. Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, Sensirivatana R, Kingwatanakul P, Jungthirapanich J, Cherdkiadtikul T, Laohapaibul A, Watana D, Singkhwa V, et al. Tubular function and tubulointerstitial disease. *Am J Kidney Dis* 1999 May;33(5): 886 - 91
19. Suanarunsawat T, Chaiyabutr, N. The effect of intravenous infusion of stevioside on the urinary sodium excretion. *J Anim Physiol*



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Equity of access to mammography service among beneficiaries of different health insurance schemes in Thailand

Weerasak Putthasri\* Viroj Tangcharoensathien\*

Suwanna Muger\* Wongduen Jindawatana\*

**Putthasri W, Tangcharoensathien V, Muger S, Jindawatana W. Equity of access to mammography service among beneficiaries of different health insurance schemes in Thailand. Chula Med J 2004 Jul; 48(7): 455 - 63**

- Objective** : *To describe the characteristics of mammography users and equal access to mammography services by beneficiaries of different insurance schemes.*
- Setting** : *Mammography units of nine public hospitals, namely the National Cancer Institute (NCI), Rachvithi Hospital, Ramathibodi Hospital, Maharaj Chiangmai Hospital, Lampang Hospital, Srinagarind Hospital, Khonkaen Hospital, Songkhlanagarind Hospital and Hatyai Hospital.*
- Subjects** : *1,067 users who completed self administered questionnaire.*
- Methods** : *Users were randomly selected from study sites. The number of subjects at The National Cancer Institute NCI, Rajavithi Hospital, Ramathibodi Hospital, Maharaj Chiangmai Hospital, Lampang Hospital, Srinagarind Hospital, Khonkaen Hospital, Songkhlanagarind Hospital, and Hatyai Hospital were 122, 125, 124, 119, 127, 124, 60, 136 and 130, respectively. They were requested to respond to a self-administered questionnaire which was developed by the researcher and tested at Songkhlanakarind Hospital. Parameters used in the questionnaire included users' characteristics, insurance coverage, care seeking behavior and the modes of their payment of mammography service. Data were collected from July 2002 to April 2003.*

- Result** : *The data showed that the beneficiary covered by the Civil Servant Medical Benefit Scheme (CSMBS) was the most common, joined by 60 percent of the recruited users of mammography. The average total expense paid by users, including transportation and mammography, was 1,144 baht. Mammography fee accounted for 81 percent of the expense. Users covered by different insurance schemes paid mammography services differently. The uninsured group took the highest burden at 1,003 baht of mammography service fee, CSMBS paid 1,001 baht, the Social Security Scheme (SSS) paid 798 baht and the universal healthcare coverage (UC) paid, the least, 365 baht.*
- Conclusion** : *The result showed that users' expense, both mammography fee and transportation, was an obstacle to people who needed the service. There was unequal access to mammography among different insurance schemes.*
- Keywords** : *Mammography, Equity of access, Breast cancer, Screening.*

Reprint request : Putthasri W. International Health Policy Program,

Ministry of Public Health, Nonthaburi Province, Thailand 11000.

Received for publication: January 28, 2004.

วิระศักดิ์ พุทธาศรี, วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร, สุวรรณา มูเก็ม, วงเดือน จินดาวัฒนะ. ความเท่าเทียมกันของการเข้าถึงบริการแมมโมแกรมตามประเภทของระบบประกันสุขภาพผู้ให้บริการในประเทศไทย. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2547 ก.ค; 48(7): 555 - 63

- วัตถุประสงค์** : เพื่ออธิบายลักษณะของผู้รับบริการแมมโมแกรมของไทย และความเท่าเทียมในการเข้าถึงบริการตามกลุ่มคุ้มครองสุขภาพที่ต่างกัน
- สถานที่ทำการศึกษา** : หน่วยแมมโมแกรมในโรงพยาบาลรัฐจำนวน 9 แห่ง ประกอบด้วย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, ร.พ.ราชวิถี, ร.พ.รามาริบัติ, ร.พ.มหาราชเชียงใหม่, ร.พ.ลำปาง, ร.พ.ศรีนครินทร์, ร.พ.ขอนแก่น, ร.พ.สงขลานครินทร์, และ ร.พ.หาดใหญ่
- ตัวอย่างที่ศึกษา** : ผู้รับบริการแมมโมแกรม จำนวน 1,067 คน
- รูปแบบการวิจัย** : เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามจากการสุ่มผู้รับบริการแมมโมแกรมและสมัครใจให้ข้อมูล ในระหว่างเดือนกรกฎาคม 2545 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2546 จำนวนชุดแบบสอบถามได้จากตัวอย่างที่ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, ร.พ.ราชวิถี, ร.พ.รามาริบัติ, ร.พ.มหาราชเชียงใหม่, ร.พ.ลำปาง, ร.พ.ศรีนครินทร์, ร.พ.ขอนแก่น, ร.พ.สงขลานครินทร์, และ ร.พ.หาดใหญ่ เป็นจำนวน 122, 125, 124, 119, 127, 124, 60, 136 และ 130 ชุด ตามลำดับ แบบสอบถามที่ใช้สร้างขึ้นโดยผู้วิจัย และทำการทดสอบที่ ร.พ.สงขลานครินทร์ ก่อนนำมาใช้จริง ข้อมูลประกอบด้วย ข้อมูลบุคคลประเภทการคุ้มครองสุขภาพ พฤติกรรมการหาบริการสุขภาพ และค่าใช้จ่ายในการมารับบริการ
- ผลการศึกษา** : กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้มีสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ มากที่สุด (ร้อยละ 60) ค่าใช้จ่ายรวมที่ใช้ในการเดินทางและค่าบริการตรวจแมมโมแกรมเป็น 1,144 บาท โดยเป็นสัดส่วนจากค่าบริการตรวจร้อยละ 81 หากพิจารณาตามกลุ่มการคุ้มครองสุขภาพ กลุ่มที่ไม่มีประกันสุขภาพใด ๆ ใช้จ่ายตรวจแมมโมแกรมมากที่สุดจำนวน 1,003 บาท กลุ่มข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ จ่าย 1,001 บาท กลุ่มผู้ประกันตนจ่าย 798 บาท ขณะที่กลุ่มหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (30 บาท) ใช้จ่ายตรวจน้อยที่สุดเป็น 365 บาท
- วิจารณ์และสรุป** : ผลการศึกษาพบว่ายังมีความไม่เท่าเทียมกันในค่าใช้จ่าย และการเข้าถึงบริการแมมโมแกรม ระหว่างกลุ่มที่มีการคุ้มครองสุขภาพที่ต่างกัน
- คำสำคัญ** : แมมโมแกรม, ความเท่าเทียมการเข้าถึงบริการ, มะเร็งเต้านม

Cancer has been ranked the second and the third causes of mortality in Thailand since 1977, led by heart diseases and accidents.<sup>(1)</sup> The National Cancer Institute (NCI) which is responsible for cancer prevention and control estimated some 64,000 new cases of cancer in 1993. Breast cancer was the second most common cancer among Thai women, followed cervical cancer. The estimated incidence rate of breast cancer was 16.3 per 100,000 women. So far, hospitals in Bangkok have the highest incidence rates, followed by Chiangmai Hospital, Lampang Hospital, Songkhla Hospital, and Khonkaen Hospital.<sup>(1)</sup> Breast cancer is extremely rare in Thai men. Age-specific incidence rates showed an increasing rate with age and peaked among women of 50 years old. A plateau was observed for those who are older than 50 years old with a small decline of incidence rate among women of older age. The change of population age-component and lifestyle lead to an increasing incidence of breast cancer.

Although breast cancer was ranked second among Thai women, it was a good mean for the assessment of healthcare systems (including service delivery and financing healthcare) in their dealing with early cancer detection and management. Although the technique of self-examination of the breast has been widely promoted among women, anecdotal observations found that Thailand has a poor performance in primary and secondary preventions of breast cancer. This is reflected by a high prevalence of late-stage disease at first diagnosis in cancer registry. It indicates that 56 % of breast cancer patients received treatment at clinical stages III and IV.<sup>(2)</sup> Regular screening is an important preventive measure in reducing morbidity and mortality of breast

cancer. A study at Songkhla Hospital found that only 37 percent of breast cancer patients practiced breast self-examination and 51 percent heard about breast cancer.<sup>(2)</sup>

An effective nationwide screening program would result in an improvement of five to ten year survival of breast cancer.<sup>(3)</sup> The improved survival time did not only depend on the improvement of the modality of treatments, but also on the stage of the disease at first treatment, the earlier the better. Mammogram can detect a small change in the breast tissue, which might indicate cancer. These lesions may be too small to be felt either by the woman herself or by the doctor during the clinical examination. An appropriate breast cancer screening program aiming at early detection would result in an improvement of treatment outcome.<sup>(3)</sup>

**Equity concerns fairness and justice.** A good healthcare system should ensure that resources are allocated according to the needs and not to the capacity to pay. Also, it should ensure equal access to similar needs and equal distribution of health among different groups of population, for example, between the rich and the poor, the urban and the rural population.

Equal access is often viewed as a "standard" of health care. Access is defined as "freedom or ability to obtain or make use of". Equal access, then, implies that everyone in the society is equally able to obtain or make use of health care services.<sup>(4)</sup> Following the definition, equal access would mean that persons facing the same costs when consuming health care would also have equal access. Access cost was a combination of several factors, such as distance to facilities, out-of-pocket payment for services, etc.<sup>(5,6)</sup>

The benefit package covered by CSMBS does not allow any reimbursement of annual screening but, it is possible on diagnostic mammography for both in-patient and out-patient services at public hospitals. Similarly, the UC and SSS benefit is also available for diagnostic procedure at the hospitals where they were registered.

The objectives of the study are: 1) describe the characteristics of the users of mammography in public hospitals and; 2) analyze equality of access by users covered by different insurance schemes and the magnitude of payments for services by them. This study would inform the national policy makers on the direction of resources allocation for cancer screening in Thailand.

### Methodology

Mammography users at the nine selected hospitals, namely the National Cancer Institute (NCI), Rajavithi Hospital, Ramathibodi Hospital, Maharaj Chiangmai Hospital, Lampang Hospital, Srinagarind Hospital, Khonkaen Hospital, Songkklanagarind Hospital, and Hatyai Hospital were asked for their willingness to participate in the study. A self-administered questionnaire was applied. The questionnaire was developed by the researchers and tested at Songkklanakarind Hospital. The content of the questionnaire consisted of users' characteristics, expense for mammography service and transport.

The analysis was based on 1,067 subjects, randomly selected from July 2002- April 2003. The numbers of subjects from NCI, Rachvithi Hospital, Ramathibodi Hospital, Maharaj Hospital, Lampang Hospital, Srinagarind Hospital, Khonkaen Hospital, Songkklanagarind Hospital, and Hatyai Hospital were

122, 125, 124, 119, 127, 124, 60, 136 and 130, respectively. The data analysis included frequency and frequency ranks categorized by the four public health insurance schemes: users without any health insurance (the uninsured), the thirty-baht scheme or universal healthcare coverage (UC), social security scheme (SSS), and civil servant/state enterprise medical benefit scheme (CSMBS). Finally, equality of access to mammography services was measured by the cost of services and traveling expense categorized by the four insurance schemes.

### Results

Based on 1,067 users who completed the structured questionnaire, 60 percent, 17 percent, and 5 percent of the subjects were covered by CSMBS, UC and SSS, respectively. There were 18 percent who were uninsured. The average age of the subjects was 47.8 years old, 70 percent were married. Most of them had bachelor and higher educational degree graduates (43 percent); 31 percent had primary education or lower; 14 percent had certificate or diploma level; and 12 percent secondary school.

There were many factors in mammography utilization and care seeking decision such as clinical symptoms, hospital preferences, distance and transport cost to hospital and other potential obstacle to service. The reasons that led them to use mammography varied among types of insurance coverage.

Having a breast symptom was the most common cause among the uninsured, and those who were covered by UC and SSS that led them to mammography service (Table 1). Breast check up was the most common reason among the beneficiaries

covered by CSMBS. In addition, being referred from other healthcare providers was the second most common reason among UC members. This reflects the nature of referral system of this scheme.

There were many important reasons on the choice of hospital for mammography services. Having modern medical devices (66 percent) and having a good reputation (53 percent) were the two most common reasons for choosing mammography services assessed by the users. Ability to reimburse

the medical bills from the scheme was an obvious reason among the CSMBS beneficiaries.

Access to care was measured by distance and travel time to reach services. The average distance from place of residence and traveling time to the hospital was 74.9 kilometers, and that required 1 hour and 29 minutes to reach the destinies. The uninsured traveled the farthest with highest travel time (102.7 kilometers and 1 hour and 44 minutes).

**Table 1.** Percentage and frequency rank of reasons to seek mammography by type of insurance coverage.

Reasons to seek service	The uninsured	UC	SSS	CSMBS	Total
Check up	35 % (2)	20 % (3)	31 % (2)	55 % (1)	45 % (1)
Breast symptom	52 % (1)	45 % (1)	52 % (1)	39 % (2)	43 % (2)
Be referred	3 % (5)	25 % (2)	6 % (4)	1 % (5)	6 % (3)
Other symptom	4 % (4)	5 % (4)	8 % (3)	3 % (3)	4 % (4)
Other reasons	6 % (3)	5 % (5)	4 % (5)	2 % (4)	3 % (5)
Number of sample	192	182	53	640	1,067

Note: figure in bracket is frequency rank

**Table 2.** Reasons for hospital choice by type of insurance coverage.

Reason for hospital choice	The uninsured	UC	SSS	CSMBS	Total
Having modern equipment	61 %	54 %	63 %	70 %	66 %
Having good reputation	52 %	55 %	46 %	54 %	53 %
Reimbursement reason	7 %	2 %	12 %	70 %	47 %
Easy to access	39 %	47 %	58 %	46 %	46 %
Good manner of staff and good services	37 %	36 %	40 %	44 %	41 %
Being referred from other providers	2 %	32 %	6 %	2 %	7 %
Inexpensive	2 %	27 %	21 %	2 %	7 %

Note: more than one answer allowed



**Table 3.** Average distance and travel time to hospitals by types of insurance coverage.

Insurance scheme	Distance (km.)	Travel time (hour: minute)
● the uninsured	102.7	1:44
● UC	63.5	1:25
● SSS	43.9	1:16
● CSMBS	73.8	1:26
<b>Total</b>	<b>74.9</b>	<b>1:29</b>

All respondents were asked whether they came across any obstacle in access to mammography services. If it was positive, they were requested to identify the problem. A subject could provide more than one problems. 48 percent of the respondents said they had at least one problem to access the service. Among the group who reported the problem, time spent in hospital (46 percent), mammography fee (43 percent), travel expense (30 percent), and income loss (10 percent) were the most common obstacles to access mammogram adequately. Among the uninsured, the mammography fee was the first problem. The UC and SSS members reported that difficulty of traveling was the most important.

Users covered by different insurance schemes had wide variation in traveling cost and payment for mammography fee. The subjects were asked to tell how much they paid for traveling from home to hospital and for mammography services. The total expense for the access to care was estimated at 1,144 baht. The mammography fee was 81 percent of the total expense, 19 percent was traveling cost. The uninsured had the highest expenditure of 1,303 baht, whereas the beneficiaries of UC paid 581 baht. While the UC members had the least cost but the proportion of travel cost is the highest (37 percent). For the payment of mammography fee (excluding transportation), the uninsured group bore the highest burden at 1,003 baht, CSMBS paid 1,001 baht, the

**Table 4.** Potential obstacles to access mammography by health insurance coverage.

Potential obstacles	Rank (percentage)				
	The uninsured	UC	SSS	CSMBS	Total
Time spent in hospital	2 (34 %)	4 (24 %)	3 (23 %)	1 (57 %)	1 (46 %)
Mammogram fee	1 (71 %)	2 (29 %)	4 (8 %)	2 (38 %)	2 (43 %)
Travel expense	3 (20 %)	1 (49 %)	1 (54 %)	3 (28 %)	3 (30 %)
Income loss	4 (11 %)	3 (26 %)	2 (31 %)	4 (5 %)	4 (10 %)

Note: more than one answer allowed



**Table 5.** Expenditure paid by users of different health insurance coverage.

Health insurance	Mammography		Total expense
	Travel	Fee	
● The uninsured	300 (23 %)	1,003 (77 %)	1,303
● UC	216 (37 %)	365 (63 %)	581
● SSS	120 (13 %)	798 (87 %)	918
● CSMBS	215 (18 %)	1,001 (82 %)	1,216
<b>Total</b>	220 (19 %)	924 (81 %)	1,144

Social Health Insurance paid 798 baht and the UC paid the least amount of 365 baht. However, the CSMBS beneficiaries can reimburse their bills if that mammography was for diagnostic purposes. The scheme does not allow reimbursement of annual screening.

### Discussion and conclusion

The result showed that beneficiaries under CSMBS had a better access to mammography than others. Major reasons of seeking services differed among beneficiaries covered by different insurance scheme. Having a clinical symptom is the most common among the uninsured whereas this is the least among the CSMBS beneficiaries. Most CSMBS used mammography as a check up than other groups. However, distance and time on traveling was not significantly different among four insurance schemes that all groups could go to hospitals within two hours. Beneficiaries under SSS had the least traveling time.

The result also displayed that expenses shouldered by the mammography users could

possibly be a barrier to the services. Travel cost and service fee might probably a critical determinant of whether the care was sought. It can be said that inequality in health utilization partly came from benefit covered by insurance scheme e.g. CSMBS which was considered one of the most generous health benefit and insurance scheme in the country.<sup>(7)</sup> However, the utilization rate should compare with their cancer incidence by schemes. Unfortunately, the data are not yet available.

Furthermore, there were also other factors affecting the accessibility to mammography. Particularly, mammography facilities, the number of the machines increased rapidly and especially significantly during 1995-1997. As a result of the economic crisis of 1997 the growth in the expansion of mammography slowed down. The growth rate in the public sector mammography was higher than the private sector.<sup>(8)</sup> The waiting time, another indicator of fairness, was however not included in this study. Patients may have to wait longer in line, if the demand of the service increased especially in public sectors.

In addition, the common barriers of cancer screening include fear of cancer, fatalistic views of cancer, and patient's embarrassment of breast exposure to clinicians. Positive cues to undergo screening include physician recommendation, community outreach programs with the use of lay health workers and use of culturally specific media.<sup>(3)</sup>

The validity of this study was based on self-administrative questionnaire. Its principle was to reduce the effects of interviewers' interaction so that informants would feel free to express their opinions. However, it might not be suitable for subjects who had low level of education, and obviously among illiterate respondents.<sup>(9)</sup> In this study, some incomplete sets of questionnaire or some part of the questionnaire were excluded.

In short, in order to improve equity in access to breast cancer screening, breast-self exam and clinical breast exam program might generally be recommended to increase the awareness of mammography. An effective mammography policy must be taken into account barriers such as users' expense on traveling and mammography fees.

#### Acknowledgements

This study was supported by the World Health Organization (WHO), Thailand. We are grateful for the fine cooperation with several hospitals, the Ministry of Public Health, and the Thai Medical Council. We have also benefited from our staff who gave us special data which were most helpful. We are very grateful to Dr. Somkiat Phothisat, Dr. Busanee Wibulpolprasert who provided helpful suggestions. Finally, the authors also appreciate the hard work contributed by members of the study team. We would like to thank the Thailand Research Fund who provided institutional grant to

Senior Research Scholar Program.

#### References

1. Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, Sriamporn S, Sriplung H, Srivatanakul P, Vatanasapt V, Parkin DM, Ferlay J. Cancer in Thailand Vol. II, 1992-1994: IARC Technical report No. 34 Lyon, 1999.
2. Thongsuksai P, Chongsuvivatwong V, Sriplung H. Delay in breast cancer care: a study in Thai women. *Med Care* 2000 Jan;38(1):108-14
3. Vatanasapt V, Sriamporn S, Vatanasapt P. Cancer control in Thailand. *Jpn J Clin Oncol* 2002 Mar;32 Suppl: S82 - 91
4. Culyer AJ, Newhouse JP. *Handbook of Health Economics*. Amsterdam: Elsevier, 2000
5. Culyer AJ, Wagstaff A. Equity and equality in health and health care. *J Health Econ* 1993 Dec;12(4): 431 - 57
6. Hjortsberg CA, Mwikisa CN. Cost of access to health services in Zambia. *Health Policy Plan* 2002 Mar;17(1): 71 - 7
7. Jindawatthana W. Utilization and cost recovery of mammography at National Cancer Institute, Thailand [Thesis (M.Sc.)] Department of Economics, Faculty of Economics. Bangkok: Chulalongkorn University, 2000.
8. Pramualratana P, Wibulpolprasert S, eds. *Health insurance systems in Thailand*. Nonthaburi: Health Systems Research Institute, 2002.
9. Yoddumnern-Attig B, Atting GA, Boonchalaksi W, Richter K, Soonthornhadha A, eds. *Qualitative Methods for Population and Health Research*. Nakhompathom: Institute for Population and Social Research, Mahidol University, 1993.

## Anatomical variations of the colic arteries from the superior mesenteric artery

Prapon Karnjanasilp\*

Suraporn Kornthong\* Thanasilp Huanmanop\*

Sithiporn Agthong\* Vilai Chentanez\*

Karnjanasilp P, Kornthong S, Huanmanop T, Agthong S, Chentanez V. Anatomical variations of the colic arteries from the superior mesenteric artery. Chula Med J 2004 Jul; 48(7): 465 - 71

- Problem/Background** : Currently, there are no detailed data of the anatomical variations of the colic arteries in Thai population. Since colon surgery is still widely practiced in Thailand, a study to provide such data is essentially required.
- Objective** : To study the anatomical variations of ileocolic, right colic and middle colic arteries in Thai cadavers.
- Setting** : Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
- Research design** : Descriptive study
- Material** : 100 cadavers collected at the Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University from 2001 to 2003
- Methods** : The abdomen of each cadaver was dissected to expose the ileocolic, right colic and middle colic arteries. The existence and origins of these arteries were then noted and categorized into 11 patterns described in Netter's Atlas of Human Anatomy.

**Results**

: *The most common pattern was the common origin of the right colic and middle colic arteries which was different from the previous report. The branch from the middle colic artery to left colic flexure (Pattern 6) was observed with much higher frequency than in the previous study. Arch of Riolan was found in 6 % of the cadavers and the middle colic artery from the celiac trunk was also observed.*

**Conclusion**

: *This study showed some differences between Thai and western subjects in the anatomical variations of the colic arteries from the superior mesenteric artery. These data will be useful for performing colon surgery in Thai patients.*

**Keywords**

: *Ileocolic artery, Right colic artery, Middle colic artery, Anatomical variation.*

Reprint request : Karnjanasilp P. Department of Anatomy, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication : June 29, 2004.

ประพนธ์ กาญจนศิลป์, สุรพร ก้อนทอง, ธนศิลป์ หวลมานพ, สิทธิพร แอกทอง, วิไล ชินธเนศ.  
ความผันแปรทางกายวิภาคของหลอดเลือดแดง colic ที่เป็นแขนงของหลอดเลือดแดง superior  
mesenteric. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2547 ก.ค; 48(7): 465 - 71

- เหตุผลการทำวิจัย** : ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับความผันแปรทางกายวิภาคของหลอดเลือดแดง colic ในคนไทย เนื่องจากการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ยังมีความสำคัญอยู่ ดังนั้นการศึกษาในเรื่องดังกล่าวจึงมีความจำเป็น
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาความผันแปรทางกายวิภาคของหลอดเลือดแดง ileocolic, right colic และ middle colic ในศพของคนไทย
- สถานที่ทำการศึกษา** : ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- รูปแบบการวิจัย** : การศึกษาเชิงพรรณนา
- ตัวอย่างที่ใช้ศึกษา** : ศพของคนไทย 100 ศพที่ได้รับการอุทิศให้กับภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในช่วงปี 2001 ถึง 2003
- วิธีการศึกษา** : ทำการผ่าตัดเปิดช่องท้องและเลาะหาหลอดเลือดแดง ileocolic, right colic และ middle colic จากนั้นทำการบันทึกการมีอยู่และจุดกำเนิดของหลอดเลือดแดงดังกล่าวและจัดเป็นรูปแบบทั้งหมด 11 แบบตามที่ใช้ในหนังสือ Netter's Atlas of Human Anatomy
- ผลการศึกษา** : รูปแบบที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ การมีจุดกำเนิดร่วมกันของหลอดเลือดแดง right colic และ middle colic ซึ่งแตกต่างกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ นอกจากนี้ยังพบแขนงของหลอดเลือดแดง middle colic ไปทาง colic flexure ช้างซ้ายมากกว่าในรายงานในอดีต ส่วน Arch of Riolan พบได้ 6% และยังพบว่าในบางศพมีจุดกำเนิดของหลอดเลือดแดง middle colic จาก celiac trunk
- สรุป** : การศึกษานี้พบว่าความผันแปรทางกายวิภาคของหลอดเลือดแดง colic เหล่านี้ในศพของคนไทยมีความแตกต่างหลายประการจากชาวตะวันตก ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ต่อการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ต่าง ๆ
- คำสำคัญ** : หลอดเลือดแดง ileocolic, หลอดเลือดแดง right colic, หลอดเลือดแดง middle colic, ความผันแปรทางกายวิภาค

Nowadays, operations of the colon are among common procedures performed by surgeons, for example, resection of the colon which is done as a curative or palliative treatment for colon cancers. The extent of colonic resection is largely determined by the blood vessels in order to remove the lymphatic drainage from the tumor-containing part of the colon. Another instance is colonic interposition which is employed to replace the removed esophagus in patients suffering from esophageal cancers. The anatomy of blood vessels must be considered in this case as well. Therefore, the knowledge in the anatomy of colonic blood supply, especially arterial system, is essential in performing these life-saving operations. The surgeons have to keep in mind not only the normal anatomy, but also the variations of colonic arteries.

Since the extensive study of colonic artery variations by Sonneland and colleagues in 1958<sup>(1)</sup>, in which specimens from 600 bodies were examined, there have been only some small reports of aberrant colonic arteries, for example, the anomalous middle colic artery from the proximal segment of the splenic artery<sup>(2)</sup> and the middle colic artery from abdominal aorta (middle mesenteric artery).<sup>(3)</sup> Moreover, there were no such studies in Thai population. Due to the possibility of different anatomical variations between the Thai and westerners, the study of the anatomy of colonic arteries in Thai population should be done. Hence, this study was carried out to serve this purpose.

### Materials and Methods

One-hundred Thai cadavers collected at the Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University were used in this study. The

existence and origins of the middle colic, right colic and ileocolic arteries were noted and reported according to the patterns shown in the standard anatomy atlas, Netter's Atlas of Human Anatomy.<sup>(4)</sup> This study was started in 2001 and finished in 2003.

### Results

According to Netter's Atlas, there are 11 recognized patterns of the variations of the colic arteries (Table 1 and Fig.1). We found 14 cadavers (14%) with Netter's Pattern 1 (Table 1). Common origin of the right colic and middle colic arteries (Pattern 2) was the most frequently found pattern, observed in 28 cadavers (28%). Pattern 6 was observed with less frequency (18%). Pattern 3,5 and 7 were found with similar incidences (8,9 and 10 cadavers, respectively). Arch of Riolan (Pattern 8) was identified in 6 cadavers. The patterns with the least frequencies were Pattern 4 and 10 (3 and 4 cadavers, respectively). Pattern 9 and 11 were not found in this study. No new variation compared to Netter's Atlas was identified in our specimens.

### Discussion

The most frequently found pattern in this study was Pattern 2 (28%) which had a common trunk for the right colic and middle colic arteries. This is in contrast to the report of Sonneland and colleagues where separate origins of right colic, middle colic and ileocolic arteries (Pattern 1) were observed with the highest incidence (23.8%).<sup>(1)</sup> Moreover, the incidences of Pattern 1 and 3 were much lower in our study (14% and 8%, respectively) compared to those of Sonneland<sup>(1)</sup> (23.8% and 22.7%, respectively). This may be of clinical interest as the middle colic

Table 1. Variation patterns of the colic arteries in this study compared with those in Sonneland et al.<sup>(1)</sup>

Pattern Description	Percentage of cases	
	Sonneland	This study
1. Right colic, middle colic and ileocolic arteries have their own origins	23.8	14
2. Common origin of right colic and middle colic arteries	21.5	28
3. Common origin of right colic and ileocolic arteries	22.7	8
4. Absence of middle colic artery, replaced by the branch from left colic artery	3.6	3
5. Absence of right colic artery	12.4	9
6. Branch from middle colic artery to left colic (splenic) flexure	0.4	18
7. Accessory middle colic artery to left colic (splenic) flexure	NM	10
8. Arc of Riolan between middle colic and left colic arteries	NM	6
9. Discontinuity of marginal artery between right colic and ileocolic arteries	NM	0
10. Middle colic artery originating from celiac trunk via dorsal pancreatic artery	0	4
11. Middle colic artery gives origin to dorsal pancreatic artery	NM	0
Total no. of cases	600	100

NM = Not mentioned

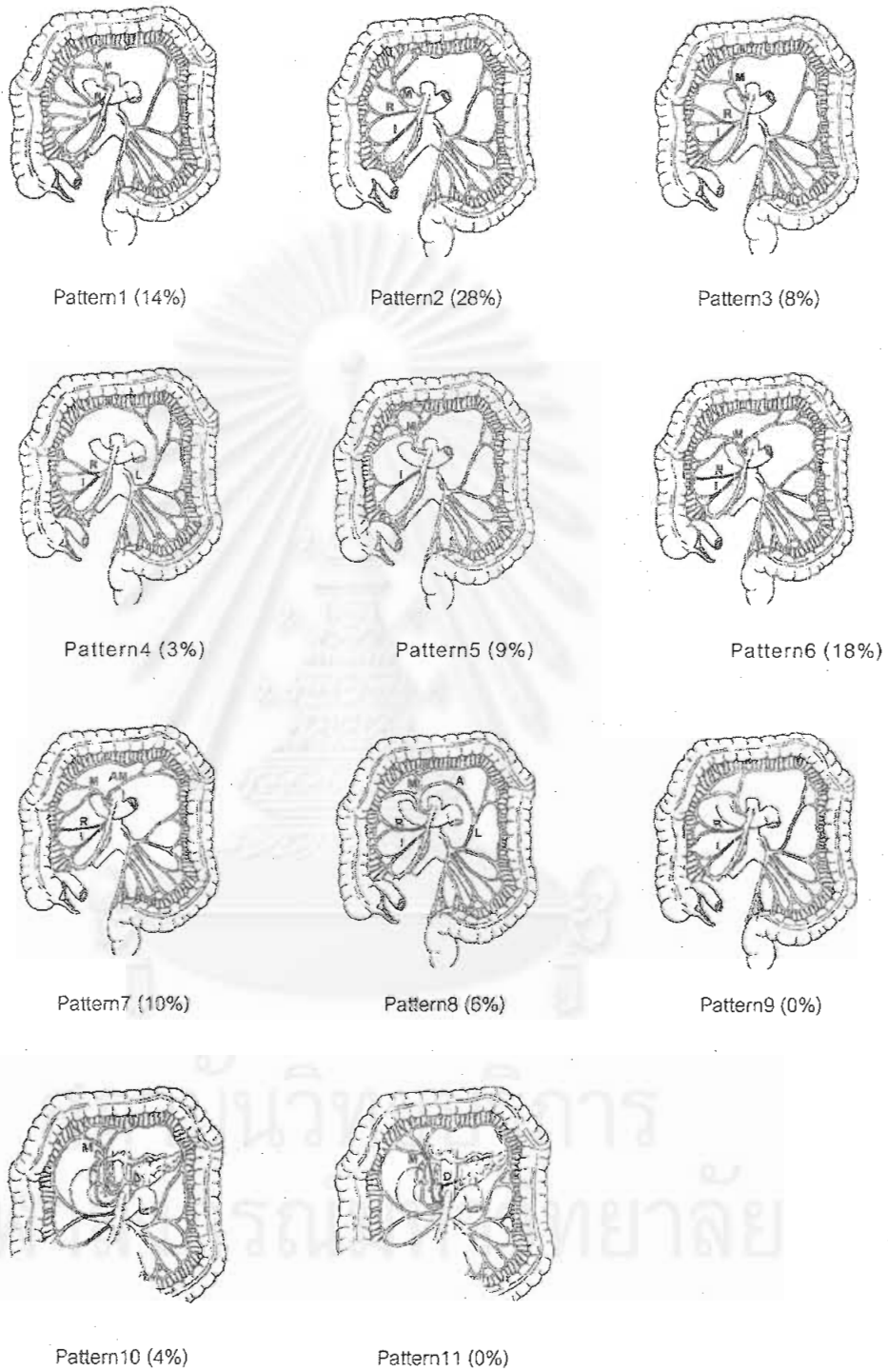
artery cannot be divided close to the superior mesenteric artery in the Thai more than in western patients. Regarding Pattern 6, we observed a much higher percentage relative to what was reported in the same study<sup>(1)</sup> (18 % and 0.4 %, respectively). In addition, we found 4 % of our cadavers with Pattern 10 which was not seen in any cadaver in Sonneland's study.<sup>(1)</sup> These inconsistencies may be due to the differences in the races of cadavers used.

Despite these several differences, there were some similarities in the variations of colic arteries. The frequencies of Pattern 2 in the above study and ours were not much different (21.5 % and 28 %, respectively). The absence of middle colic artery (Pattern 4) was seen in 3 % of our cadavers which was similar to what was previously reported by Sage and co-workers<sup>(5)</sup> (5 %), and Sonneland and

colleagues<sup>(1)</sup> (3.6 %). In contrast, our figure of 3 % was slightly higher than that of Garcia-Ruiz and colleagues' report<sup>(6)</sup> (6 %). Moreover, the frequency of the absence of right colic artery (Pattern 5) in this study (9 %) was comparable to that observed in Sonneland's study<sup>(1)</sup> (12.4 %). Our percentage of the presence of Riolan's arch (6 %) was also similar to what was reported by Renner's group<sup>(8)</sup> (9.6 %). These data are clinically important since radical high ligation of the inferior mesenteric artery can be done with less effects on the viability of the descending colon if this arch is present.<sup>(9)</sup>

It is worth noting that we did not find the middle mesenteric artery arising from the aorta and supplying the transverse colon which is an extremely rare anomaly, only reported by two studies.<sup>(3,7)</sup>





**Figure 1.** Eleven patterns of colic arteries I = Ileocolic artery, R = Right colic artery, M = Middle colic artery, L = Left colic artery, A = Arch of Riolan, D = Dorsal pancreatic artery, AM = Accessory middle colic artery (modified from Netter's atlas<sup>(4)</sup>)



In conclusion, in this study, we found that several anatomical variations of colic arteries in Thais had different incidences compared to the previous studies which based on different population. Some variations are likely of clinical interest for example, when truly radical right hemicolectomy is desired. Therefore, our data indicate that these anatomical variations of colic arteries should be concerned when colon surgery is to be performed in Thai subjects.

### References

1. Sonneland J, Anson BJ, Beaton LE. Surgical anatomy of the arterial supply to the colon from the superior mesenteric artery based upon a study of 600 specimens. *Surg Gyn Obst* 1958 April;106(4): 385 - 98
2. Amonoo-Kuofi HS, el-Badawi MG, el-Naggar ME. Anomalous origins of colic arteries. *Clin Anat* 1995;8(4):288-93
3. Yoshida T, Suzuki S, Sato T. Middle mesenteric artery: an anomalous origin of a middle colic artery. *Surg Radiol Anat* 1993;15(4): 361 - 3
4. Netter FH. Abdomen. In: Colacino S, ed. *Atlas of Human Anatomy*. Hong Kong: CIBA-GEIGY, 1993: 291 - 2
5. Sage M, Calmat A, Leguerrier A, Honnart F, Cabrol C, Guerin-Surville H. Vascularization of the transverse colon. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1977 Sep;61(174): 397 - 406
6. Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA, Marchesa P. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum* 1996 Aug; 39(8): 906 - 11
7. Koizumi J, d'Othee BJ, Otal P, Rousseau H, Joffre F, Kohda E, Hiramatsu K. Middle mesenteric artery visualized by computed tomographic angiography. *Abdom Imaging* 1999 Nov-Dec; 24(6): 556 - 8.
8. Renner K, Ausch C, Rosen HR, Perik E, Hochwarter G, Schiessel R, Firbas W. Collateral circulation of the left colon: historic considerations and actual clinical significance. *Chirurg* 2003 Jun; 74(6): 575 - 8
9. Morgan CN, Griffiths JD. High ligation of the inferior mesenteric artery during operations for carcinoma of the distal colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1959 Jun;108(6): 641 - 50

สงวนลิขสิทธิ์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Exercise and Osteoporosis

Praneet Pensri\*

Pensri P. Exercise and Osteoporosis. Chula Med J 2004 Jul; 48(7): 473 - 88

*Osteoporosis is a major public health problem of the elderly, especially postmenopausal women; it demands effective strategies for prevention and treatment. Bone mineral density (BMD) has been shown to decrease in response to physical inactivity which leads to increased risk of osteoporotic fractures. Studies in animals show that bone has enhanced physical and mechanical properties following periods of increased stress at specific skeletal sites. Bone adapts to mechanical loading or weight-bearing exercise by increasing bone mass. Cross-sectional studies in humans show that physically active subjects have significant higher bone mineral density than age-matched sedentary controls. Moreover, athletes have greater bone mineral densities of the dominant playing limb than in their non-dominant counterpart. Because of the inherent bias in cross-sectional studies, the questions on the effect of exercise training may only be answered by longitudinal studies. Longitudinal or intervention studies suggest that resistance training with high intensity and low repetitions can increase bone mineral density, particularly in the site-specific loading training. Furthermore, walking or weight bearing exercise is currently recommended because of its greatest compliance. However, further research is needed to establish an appropriate exercise prescription for preventive and therapeutic training programs for postmenopausal women.*

**Keywords :** Osteoporosis, Postmenopausal women, Exercise.

Reprint request : Pensri P. Department of Physical Therapy, Faculty of Allied Health Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Received for publication: May 31, 2004.

- Objective :**
1. To describe animal studies and human studies involving with exercise in Osteoporosis,
  2. To review research evidences that summarize the effectiveness of various types of exercise in preventing bone loss in postmenopausal women.

ปราณีต เพ็ญศรี. การออกกำลังกายกับภาวะกระดูกพรุน. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2547 ก.ค.; 48(7): 473 - 88

ภาวะกระดูกพรุนเป็นภาวะที่ร่างกายมีความหนาแน่นของเนื้อกระดูกลดลง ซึ่งพบได้มากในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน โรคนี้จัดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขปัญหาหนึ่งที่มีความสำคัญในการป้องกันและมีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ เพราะการที่ความหนาแน่นของเนื้อกระดูกลดลงนั้นอาจนำไปสู่การเกิดกระดูกหักในตำแหน่งที่มีกระดูกพรุนได้โดยง่าย การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าคุณสมบัติของกระดูกทั้งทางกายภาพและทางกลศาสตร์จะดีขึ้นหลังจากที่กระดูกได้รับแรงกระทำ ณ ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งเป็นระยะเวลาที่นานเพียงพอ โดยความหนาแน่นของเนื้อกระดูกจะเพิ่มขึ้นเพื่อตอบสนองต่อแรงที่มากระทำนั้น ส่วนการศึกษาในมนุษย์สามารถแบ่งประเภทออกเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางและการศึกษาแบบทดลองเพื่อติดตามผล ในการศึกษาแบบภาคตัดขวาง พบว่าผู้ที่มีกิจกรรมทางกายอยู่เสมอจะมีความหนาแน่นของเนื้อกระดูกสูงกว่าผู้ที่อยู่ในวัยเดียวกันแต่มีกิจกรรมทางกายน้อย นอกจากนี้ ในนักกีฬาคนเดียวกัน จะพบว่าแขนข้างถนัดที่ใช้ในการเล่นกีฬาจะมีความหนาแน่นของกระดูกมากกว่าแขนข้างที่ไม่ถนัด ส่วนผลของการศึกษาแบบทดลองชี้ให้เห็นว่าการออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน โดยใช้แรงต้านมากและทำจำนวนครั้งน้อยๆ โดยฝึกโดยตรง ณ ตำแหน่งที่ต้องการ จะสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ณ ตำแหน่งนั้นได้ นอกจากนี้ มีการศึกษาที่สนับสนุนให้สตรีที่มีภาวะกระดูกพรุนใช้การเดินหรือการออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก เนื่องจากเป็นวิธีการออกกำลังกายที่ง่าย สะดวก และสามารถปฏิบัติได้อย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยกันต่อไปเพื่อหาข้อสรุปเกี่ยวกับรูปแบบการออกกำลังกายที่เหมาะสมที่สุดสำหรับสตรีที่มีภาวะโรคนี้

คำสำคัญ : ภาวะกระดูกพรุน, สตรีวัยหลังหมดประจำเดือน, ออกกำลังกาย

Osteoporosis is a disorder of the skeleton characterized by low bone density and micro-architectural deterioration of bony tissue. This results in an increase in fracture risk.<sup>(1)</sup> Osteoporosis and osteopenia\* are major public health problems in today's society.<sup>(2-3)</sup> The World Health Organization has defined osteoporosis as a condition of the bone in which the bone mineral density (BMD) is lower than 2.5 SD or more below the young adult mean (T-score at or below -2.5). Osteopenia is defined when BMD is between 1 and 2.5 SD below the young adult mean (t-score at or below -2.5), whereas normal BMD is defined as BMD between 2.5 SD above the young adult mean and one SD below the young adult mean.<sup>(4)</sup> Risk factors for osteoporosis include age, prior fractures, hypogonadism, estrogen use, glucocorticoid use, smoking, alcohol intake, low body weight and family history of osteoporotic fracture.<sup>(5)</sup>

It has been reported that there is a steep rise in the incidence of osteoporotic fractures with age and there is a higher incidence in women than in men.<sup>(6)</sup> Prevention of osteoporotic-related fractures is dependent on the ability to detect low bone mass within individuals, including women who are asymptomatic.<sup>(7)</sup> In women with secondary amenorrhoea, the peak bone mass is reduced and the risk of osteoporosis is increased. Peak bone mass is also reduced by late menarche. Premature menopause, especially before the age of 45, is a strong determinant of bone loss and increased risk of fracture among women.<sup>(8)</sup> Rapid bone loss at the start of the menopause is also an important contributing factor to the development of osteoporosis.<sup>(8)</sup> The rate of bone loss dramatically increases during the first ten years

of menopause. It has been estimated to be 2-5 % per year.<sup>(9)</sup> Women with postmenopausal osteoporosis lose trabecular bone at an accelerated rate (three times the rate of normal losses).<sup>(10)</sup>

Treatment of osteoporosis involves the use of either anti-resorptive (e.g. estrogen, bisphosphonate) or bone formation agents (e.g. parathyroid hormone). Lifestyle changes should be encouraged including adequate calcium and vitamin D intake, maximizing physical activity, and reducing falls.<sup>(5)</sup> Certain types of exercise have been found to exert moderate benefits on BMD of the hip, spine, and wrists, the sites that are normally affected by osteoporosis.<sup>(11)</sup>

Exercise has been recommended as an effective strategy in the prevention of or treatment for bone loss after menopause. Although participation in an exercise program may be time-consuming and needs consistent effort, it has certain clear advantages, such as low cost and freedom from negative side effects and the presence of positive side-effects.<sup>(12)</sup> In particular, the prevention of osteoporosis is vital, because there is no efficient treatment once the bone architecture has deteriorated to the point of fracture. Evidence that exercise is osteogenic and can reduce the incidence of osteoporotic fracture has conclusively demonstrated in the number of studies.<sup>(13)</sup> It is widely accepted that exercise can increase or maintain BMD, but the exact mechanism is still unknown, as are the specifications of effective exercise programs in terms of site of application, intensity, frequency and duration. As such, several studies in animals and human subjects were conducted in the area of osteoporosis

\*A term used by radiologists to indicate that the bones on a plain x-ray film appear to be of decreased mineral content

to examine how the physical and mechanical properties of bone change with exercise, and which exercise regimens are most effective in enhancing bone formation. In addition, it is possible to study the mechanical and chemical properties of bone directly in animal skeleton and apply the knowledge gained from animal studies to human studies.

### Studies in animals

The key variables associated with exercise for bone formation are: strain magnitude, strain rate, strain distribution, number of strain cycles, dynamic strain and applied load.<sup>(14-15)</sup> Animal models have been used to determine the adaptive response of bone to mechanical stimulation in a controlled environment. Obviously, some experimental protocols are performed more easily on animals than on human beings. However, one must be aware of the possible shortcomings of the findings derived from animal studies, in terms of the difficulty in directly comparing and extrapolating findings to humans. Moreover, the intensity of exercise and age of the animals remain significant to determine the effects of exercise on bone.

### Model of external loading

One of the techniques of loading bones *in vivo* is to apply artificial external loads. Bone mass can be generated at a particular site by controlling the strains produced within the bone tissue. The results have shown that a greater amount of bone formation occurs when bone is subjected to progressively greater magnitudes of strain with relatively few loading cycles (as few as 36 per day).<sup>(15-16)</sup> This suggests that the adaptive process

within the skeleton can be engendered by comparatively infrequent loading events rather than requiring long periods of repetitive activity.<sup>(14)</sup> Moreover, bone can respond to changes in strain distribution. When the strain distribution is altered, new bone is deposited to compensate for the structural loss. This indicates that, the prime objective of bone's adaptive remodeling is to produce a mass and arrangement of the skeletal tissue in which can withstand the functional demands placed on it.

Based on these studies and others, it can be concluded that if strains are dynamic, high in magnitude, high in rate and of abnormal distribution, a substantial osteogenic response can be achieved after remarkably few loading cycles.

### Model of weight bearing exercise

The most frequently used method of weight bearing exercise in animals is aerobic exercise, primarily treadmill running.<sup>(17-19)</sup> Several studies have indicated that bone adapts to prolonged weight bearing exercise by increasing bone mineral density, increasing cortical bone area, and increasing stiffness. However, results of running studies on BMD in animal models have been equivocal, i.e., varied and inconclusive. It has been shown that running might increase bone calcium and bone volume, but no change in bone density in swine.<sup>(17)</sup> One of the primary limitations in the study of the effect of aerobic exercise on BMD is the unavoidable systemic effects; such programs have their potential for either potentiating or reducing the benefits of mechanical loading on bone.<sup>(20)</sup>

Other limitations in these studies included complex interactions between bone remodeling and

exercise intensity, exercise duration, animal species, and skeletal age. Furthermore, these conflicting findings show that aerobic-type exercise is probably not the optimal mode for increasing bone mass and more weight training studies should be carried out.

### Model of disuse osteoporosis

Loss of mechanical loading caused by immobilization and paralysis in animals has been studied to determine the effect of disuse osteoporosis. After immobilization, the rats' bones are significantly decreased in comparison to age-matched controls.<sup>(21-22)</sup> The loss occurred earlier in the animals on a calcium-deficient diet<sup>(22)</sup> or the animals in the absence of the thyroid and parathyroid glands.<sup>(21)</sup> Particularly, the bone loss was much more severe in the weight-supporting bones. These studies suggested that the reduced bone mass was caused by an increase in bone resorption and a decrease in bone formation. In paraplegic rats, lower bone calcium content was found, indicating that bone deposition had slowed down and perhaps that resorption had occurred.<sup>(23)</sup> Similarly, a study in rats that were subjected to simulated weightlessness has shown that there was reduced activity of the osteoblasts in the long bones. This suggests that the lack of mechanical stress somehow 'signal' the osteoblasts not to function in their normal activity.<sup>(24)</sup>

In conclusion, studies in animals show that increased bone mass can result from increased stress at specific skeletal sites. Strains which are high in rate and magnitude, and of abnormal distribution, but not necessarily long in duration, are best for inducing new bone formation, resulting in the strengthening of bone by increasing its density. From the results of

these studies, it can be concluded that optimal exercise regimen designed to increase bone mass and strength should involve loads of high magnitude and rate, should be dynamic and involve a varied pattern of stress. Relatively few cycles of loading per day (approximately 36 cycles) would be required, so the exercise would not have to be long in duration. Also, the exercise program should be performed regularly to avoid reversibility due to disuse or inactivity.

### Studies in humans

The majority of evidences support that exercise is a preventive strategy for osteoporosis has accumulated from cross-sectional research. Most studies have focused on relationships between activity patterns, parameters of fitness, or athletic status. Cross-sectional studies provide results which reflect the effect of habitual loading pattern on bone status, while longitudinal studies produce more definitive findings gained from the exercise intervention. However, intervention studies are somewhat more difficult because it takes a longer time before changes of bone may be detected.

### Cross-sectional studies

Basically, two types of studies have been undertaken to test the hypothesis that increased physical activity is associated with higher BMD. Some studies investigated the effect of unilateral activity on limbs of the same individuals, while other studies compared athletes and sedentary controls or individuals with varying background of physical activity.

### Unilateral limb model

In the studies of unilateral limb model, there was considerable evidence that physical activity had positive influence on BMD.<sup>(25-26)</sup> Several studies have demonstrated greater bone mass in the bones of the arm and forearm on the dominant side in professional tennis players or those who have played regularly throughout their life. These findings suggest that the adaptation of increased bone mass is in response to habitual physical activity that is specific to the site of stress and not mediated by a systemic effect.

### Comparative studies of different athletes with sedentary populations

Recent cross-sectional studies of athletic groups show that participants in high impact sports such as gymnastics, basketball, and netball, and medium impact sports such as running, and field hockey have significantly greater BMD than players of non-impact sports such as swimming, and non-athletic groups.<sup>(27-28)</sup> Mechanical loading appears to be a key factor in this relationship. Studies have examined gymnasts, swimmers, and sedentary individuals have demonstrated greater BMD per unit increase in body weight was more among gymnasts than amongst swimmers or sedentary individuals.<sup>(27, 29-30)</sup> Further study has shown a positive relationship between muscle strength and BMD in young wrestlers, basketball players and tennis players.<sup>(31)</sup> These results suggest that high-impact bone loading activities may lead to increased BMD in athletes.

### Other cross-sectional studies

Studies on various non-athletic groups e.g. young women, premenopausal women and men have

demonstrated a positive correlation between bone mass and the level of daily physical activity.<sup>(32-35)</sup> Some studies support the concept that the dominant factor in daily physical activity relating to BMD is site specific, high loading activities, e.g. prolonged daily walking can increase calcaneal BMD. However, extreme exercise, too little or excessive, may both result in bone loss. Amenorrheic athletes, particularly those in endurance sports, have been found to have a lower BMD than matched groups of eumenorrheic athletes.<sup>(36-37)</sup> A previous study has shown that the BMD of the amenorrheic women's lumbar spine was 88 % of the eumenorrheic women's value.<sup>(37)</sup> Reduction of activity in female athletes can produce eumenorrhea. The resumption of menses, in turn, contributes to the significant increase in the vertebral BMD of the formerly amenorrheic athletes.<sup>(38)</sup>

The relationship between muscle strength and BMD in anatomically related areas in human subjects was also studied. It has been demonstrated that the elbow extensor peak torque is significantly associated with radial BMD in men and women.<sup>(39)</sup> This relationship may reflect compressional loading that occurs along the radius when the *triceps brachii* are used during concentric (e.g. pushing) or eccentric contractions (e.g. lowering the body). These studies suggested that muscle strength may be a factor in the determination of BMD in weight bearing sites. However, other studies could not find a correlation between muscle strength and bone mass. This may be a result of the limitation of cross-sectional studies.

Although cross-sectional studies have correlated physical activity or associated factors with bone mass, it cannot demonstrate a cause-effect relationship. The most convincing evidence linking



exercise and bone mass comes from controlled prospective intervention studies, as discussed in the following section.

### Intervention studies

Since problems associated with osteoporosis are mostly found in postmenopausal women, a number

**Table 1.** Randomized controlled trials of aerobic / weight bearing exercises for postmenopausal women.

Reference	Subject <sup>a</sup>	Bone site, Measurement method <sup>b</sup>	Training description <sup>c</sup>	Results <sup>d</sup>
Grove et al. (1992) <sup>(44)</sup>	E 10 C 5	Lumbar - DPA	High and low impact aerobics 3 x /w, 20 min., 12 months.	Exercise groups maintained BMD
Lau et al. (1992) <sup>(45)</sup>	E 15 C 12	Lumbar Femur - DXA	100 x stepping up and down a block + 15 min. exercise moving the upper trunk 4 x /w, 10 months	Changing in BMD LS: E: 1.32%, C: -0.1% FN: E: 6.0%, C: -4.2%
Hatori et al. (1993) <sup>(46)</sup>	M 9 H 12 C 9	Lumbar - DXA	M: 3 x /w 30 min., 7 months walking at 90% of the HR at anaerobic threshold H: 3 x /w 30 min., 7 months walking at 110% of the HR at anaerobic threshold	Changing in lumbar BMD M: -1.71% H: 1.89% C: -2.91%
Bassey & Ramsdale (1995) <sup>(47)</sup>	E 20 C 24	Lumbar Femoral neck, - DXA	E: 1 x /w high impact exercise + 50 heel drops/day at home C: 1 x /w low impact exercise + flexibility exercise at home	Changing in BMD LS: E: -3.4%, C: -1.0% FN: E: 0.1%, C: -0.79%
Prince et al. (1995) <sup>(48)</sup>	E 42 C 42	Lumbar Femur - DXA	Weight bearing exercise 2h/w + walking 2h/w at 60%HR <sub>max</sub> , 24 months	Changing in BMD LS: E: 0.76%, C: -0.1% FN: E: 0.28%, C: -0.18%
Bravo et al. (1996) <sup>(49)</sup>	E 61 C 63	Lumbar Femur - DXA	Weight bearing activities 1h 3 x /w at 60-70% HRR + flexibility exercise	Changing in BMD LS: E: 0.55%, C: -1.29% FN: E: 0.27%, C: -0.40%

<sup>a</sup> E = exercise group; C = control group; M = moderate-intensity training group; H = high-intensity training group;

<sup>b</sup> DPA = dual photon absorptiometry; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry

<sup>c</sup> h/w = hour per week; x /w = times per week; min. = minutes; HR<sub>max</sub> = maximal heart rate; HRR = heart rate reserve

<sup>d</sup> BMD = bone mineral density; NS = nonsignificant; FN = femoral neck; LS = lumbar spine; RD = radius, % = % change per year



of longitudinal exercise studies measuring BMD in postmenopausal women have been conducted to investigate the effect of exercise on bone mass. Unfortunately, narrative reviews of such studies mostly come to a conclusion that exercise training programs may maintain or improve the bone mass or provide conflicting results.<sup>(40-41)</sup> The inconsistent results of the narrative reviews is probably due to the fact that those reviews mostly included both non-randomized controlled trials and randomized controlled trials (RCTs). Since non-randomized controlled trials can introduce confounding factors e.g. self-selection,

convincing evidence for the effect of exercise thus comes from RCTs which offer the best possibility for a valid evaluation of the treatment outcome.<sup>(40)</sup> To date, a few studies of systematic review and meta-analyses of RCTs that examine the effect of exercise training programs on bone mass have been published.<sup>(7, 40-43)</sup> The number of RCTs included in these systematic reviews varied from 12 trials<sup>(43)</sup> to 18 trials.<sup>(7, 40)</sup> The exercise training programs included aerobic, strengthening, resistance or weight-bearing exercise. Relevant RCTs are summarized in Table 1 and 2.

**Table 2.** Randomized controlled trials of resistance exercises for postmenopausal women.

Reference	Subject <sup>a</sup>	Bone site, Measurement method <sup>b</sup>	Training description <sup>c</sup>	Results <sup>d</sup>
Sinaki et al. (1989) <sup>(52)</sup>	E 17 C 18	Lumbar - DPA	Back strengthening exercise.: at home 5 x /w, 24 months.	Rates of bone loss between C and E, NS.
Notelovitz et al. (1991) <sup>(53)</sup>	E 9 C 11	Lumbar - DPA	Resistance training 5 stations 8 RM 3 x /w 15-20 min., 12 months.	Change in lumbar BMD LS: E: 8.3%, C: 1.5%
Nelson et al. (1994) <sup>(54)</sup>	E 20 C 19	Lumbar Femur - DXA	High-intensity strength training, various exercises 3 sets of 8 reps. at 80% 1 RM 2 x /w 45 min. , 12 months	Changing in BMD LS: E: 1.0%, C: -1.8% FN: E: 0.9%, C: -2.5%
Pruitt et al. (1995) <sup>(55)</sup>	L 7 H 8 C 11	Lumbar Femoral neck, - DXA	10 resistance exercises 3x /w 60-75 min., 12 months L: 3 sets 14 reps. at 40% 1 RM H: 1 sets 14 reps. at 40% 1 RM + 2 sets 7 reps. at 80% 1 RM	NS change in lumbar & femoral neck between groups

Table 2. Continuous.

Reference	Subject <sup>a</sup>	Bone site, Measurement method <sup>b</sup>	Training description <sup>c</sup>	Results <sup>d</sup>
Kerr et al. (1996) <sup>(61)</sup>	E 23	Femoral neck,	Unilateral resistance training	Changing in BMD
	C 23	Radius	3 sets 20 RM exercises of upper and lower limb 3 x /w 20-30 min., 12 months; other site served as control site	FN: E: 1.7%, C: -0.6% RD: E: 2.4%, C: -1.4%
Kerr et al. (2001) <sup>(66)</sup>	S 41	Lumbar Femur	S: nine exercises + resistance	Changing in BMD in S group at hip site
	F 43	Radius	F: nine exercise + stationary bicycle riding with minimal load	
	C 42		- Hologic 4500 2 x /w , 24 months	

<sup>a</sup>E = exercise group; C = control group; L = low-intensity training group; H = high-intensity training group; S = strength training group; F = fitness group

<sup>b</sup>DPA = dual photon absorptiometry; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry

<sup>c</sup>x/w = times per week; RM = repetition maximum; reps. = repetitions; min. = minutes

<sup>d</sup>BMD = bone mineral density; NS = nonsignificant; FN = femoral neck; LS = lumbar spine; RD = radius, % = % change per year

### Aerobics / weight bearing exercise

Several studies have used randomized exercise interventions to investigate the effects of aerobic or weight bearing exercise on postmenopausal bone mass, as seen in Table 1.<sup>(44-49)</sup> Aerobic exercise programs mostly consisted of upper, lower limbs and trunk, a mixture of calisthenics, stretching, strengthening and walking exercises.<sup>(7)</sup> Few examples of RCTs in this area and their treatment effects are mentioned below.

A 1-year randomized intervention study of weight bearing exercises (walking, stepping up and down from benches), aerobic dancing, and flexibility exercises combined with patient education was conducted in 124 postmenopausal women.<sup>(49)</sup> The

exercise intensity was 60 minutes, three times a week, over a period of 12 months. All subjects attended bi-monthly educational seminars covering topics related to osteoporosis. Spinal and femoral BMD were measured. The results showed that spinal BMD stabilized in the exercisers while decreasing significantly in the controls (P=0.031), but no change in femoral BMD was observed in either group. Moreover, the exercise program produced a significant increase in the functional fitness, well-being, and self-perceived health of the exercisers, and reduced the intensity of back pain.

E.J. Bassey and S.J. Ramsdale (1995) examined the effects of brief daily exercise on BMD in 44 postmenopausal women using weight bearing

exercise in a regimen adapted from osteogenic protocols reported in animal studies.<sup>(47)</sup> The treatment group was required to perform 50 "heel drops" daily at home (raising the body weight onto the toes and then letting it drop to the floor keeping the knees and hips extended) and to attend a weekly class of high-impact activities, while the control group did flexibility exercise and low-impact activities. The sites assessed were spine and femur. The study showed no significant increase after 12 months of exercise at any site in either group. However, there was evidence for a maintenance effect of the exercise in the treatment group, especially BMD of the trochanter ( $P < 0.01$ ).

A randomized controlled trial of the effect of calcium supplementation and exercise on bone density in 168 postmenopausal women was carried out.<sup>(48)</sup> The exercise regimen used in this study consisted of two hours of extra weight bearing exercise per week and 2 hours of walking (at 60 % maximum heart rate) per week over 2 years. BMD was assessed at lumbar spine, hip, and ultradistal site of tibia. The result showed that the calcium and exercise group had less bone loss at the femoral neck site when compared with calcium supplementation alone ( $P < 0.05$ ). Nevertheless, there was no significant bone loss at the spine site in any group.

It can be concluded from the available RCTs that aerobic exercise involving weight bearing exercise can maintain or increase bone mass. That is, weight bearing exercise such as dancing, brisk walking, jogging, or jumping can reduce the rate of bone loss in postmenopausal women. A training frequency of 3 days/week at high intensity of at least 12 months tends to result in an increase in BMD. In systematic reviews and meta-analyses, the treatment effects of

aerobic and weight bearing exercise consistently occurred at the lumbar spine,<sup>(7, 40, 42)</sup> femur,<sup>(40, 42)</sup> and wrist.<sup>(7, 42)</sup> This supports the notion that this type of exercise may impose necessary strain, strain rates and unusual strain distributions on the bone,<sup>(40)</sup> and thus the osteogenic response and bone formation occurs. However, some previous studies have demonstrated that non-weight bearing activities can have positive impact on the bone mass.<sup>(50-51)</sup> These support a hypothesis in which exercise-related factors, other than weight bearing, also influence bone remodeling.

### Strengthening or resistance exercise

Strengthening or resistance exercises aimed at causing muscle hypertrophy and other specific loading regimens have been employed in several studies.<sup>(51-56)</sup> The evidence suggests that this type of exercise is probably more appropriate for osteogenesis than aerobic activities. Human bones can be loaded indirectly via muscle pull, the inherent assumption here is that the muscle pull will create a strain at its attachment site and an osteogenic response will occur. Bones can also be directly loaded by gravity and body weight. Despite this evidence, a relatively small number of RCTs of strength training have been conducted among postmenopausal women. In addition, these studies have varied in terms of methodologies (Table 2).

Two relatively recent well-controlled studies have demonstrated a positive outcome.<sup>(54, 56)</sup> Nelson and co-workers (1994) studied the effects of high-intensity strength training exercises in 20 postmenopausal women using five different type of exercises compared with untreated controls ( $n = 19$ ).<sup>(54)</sup>

All subjects were sedentary and estrogen-deplete. The results showed that the exercise regimen could significantly increase femoral neck BMD and lumbar spine BMD. Moreover, the exercise helped to improve muscle mass, strength and balance in those women.

Recently, Kerr and co-workers (2001) investigated the effect of a 2-year exercise intervention in three different groups: strength group, fitness group, and non-exercise control. The two exercise groups completed three sets of the same nine exercises, three times a week. While the strength group increased the loading, the fitness group had additional stationary bicycle riding with minimal increase in loading. After 2 years of exercise, a significant increase in BMD at the hip site was found only in the strength group ( $P < 0.01$ ). Results of these studies indicated that strength exercise was a feasible means to preserve bone density in postmenopausal women.<sup>(56)</sup>

Some studies investigated the site specificity of exercise using progressive resistance training program. In the 12-month study, the researchers applied a three weekly high-intensity weight-training regimen (3 x 8 repetition maximum) in 56 postmenopausal women.<sup>(61)</sup> The resistance exercises were selected to stress the ipsilateral forearm and hip regions. The exercising side was randomly assigned with one side exercise while the alternate side acted as non-exercise control. BMD was measured at the radial forearm and hip sites. The results showed a significant increase in bone mass at the radius and hip sites in the exercise side ( $p < 0.05$ ), supporting the hypothesis that site-specific training appeared to be effective in increasing forearm BMD in postmenopausal women. This study also compared the effects of resistance exercise regimen

with those of endurance exercise and concluded that postmenopausal bone mass could be significantly increased by a strength regimen that used high-load low repetitions but not by an endurance regimen that used low-load high repetitions.<sup>(61)</sup> This means the peak load is more important than the number of loading cycles in increasing bone mass in postmenopausal women.

In addition, some intervention studies investigated the effects of exercise in combination with other therapies. In the 1-year study, estrogen therapy was combined with high-intensity strength training 3x per week and statistically and clinically significant increases in BMD were seen at the lumbar spine (8.3%) and the distal forearm (4.1%).<sup>(63)</sup> Others studies have also examined the effect of estrogen replacement therapy plus exercise on BMD,<sup>(57-58)</sup> and found that estrogen therapy combined with exercise is more effective than that of either estrogen therapy or exercise alone.

Results from recent systematic reviews and meta-analyses suggest that strength or resistance training has a positive effect on the BMD at the lumbar spine,<sup>(7)</sup> femur,<sup>(41)</sup> and radius.<sup>(41)</sup> In addition, this type of exercise should be used in conjunction with other types of non-pharmacologic and/or pharmacologic therapy to facilitate the highest advantage of preventive and therapeutic program for postmenopausal women.

It can be summarized from the longitudinal studies that exercise-training programs can prevent or reverse bone loss in osteoporotic postmenopausal women. Nevertheless, based on the current evidence, it is not possible to define or recommend an ideal exercise prescription for bone health. The reasons

that some human studies could not find a relationship between the training exercise and BMD may be explained by several confounding factors, including body composition, alcohol use, smoking status, diet, physical activity, calcium supplementation, and hormone replacement therapy, as well as compliance bias.<sup>(40)</sup> Since the effect of the exercises was measured at different sites (e.g. spine, wrist and hip) with different BMD measurements, it is not possible to combine the results from the different studies.<sup>(7)</sup> Perhaps discrepant results may be explained by major flaws in study designs, such as failure to realize that time sequence is unclear in cross-sectional studies, poor choice of controls in case-control studies, lack of appropriate length of follow-up in prospective intervention studies, and the number of subjects drop-out in such studies. Besides, too small sample size or the use of specialized population that are not representative of any larger population, may be the reason for these different studies. It has been suggested that future researches in this area need to focus on standardized outcome measures, better reporting of all details of exercise prescription and the accuracy of measurement.<sup>(7)</sup>

### Conclusion

Animal studies demonstrate that unusual strain distributions, high strains, and high strain rates stimulate osteogenic response, and thus lead to bone formation. In human studies, however, the level of physical activity is shown to be correlated with bone mass. Evidence supports the existence of a site-specific effect of loading exercises. Activities which are weight-bearing or impact-loading are more likely to stimulate increases in bone mass than non-weight-

bearing exercise. Strength training, high-impact exercise and weight-bearing exercise have been proposed as a useful means in the prevention and treatment of bone loss in postmenopausal women. However, the exercise program without an appropriate regimen may result in the ineffective training without any benefit to bone. Exercise program should be attractive and convenience for individuals or groups to follow in order to produce the greatest compliance.

### References

1. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991 Feb; 1(2): 114 - 7
2. Chillibeck PD, Sale DG, Webber CE. Exercise and bone mineral density. *Sports Med* 1995 Feb; 19(2): 103 - 22
3. Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995 Feb; 10(2): 175 - 7
4. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994 Aug; 9(8): 1137 - 41
5. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002 Nov; 167(10 Suppl): S1 - S34
6. Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003 Mar; 79(929): 133 - 8
7. Bonaluti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, Chichester, UK: John Wiley & Sons,



- 2004
8. Christiansen C. Osteoporosis: diagnosis and management today and tomorrow. *Bone* 1995 Nov; 17(5 Suppl): 513S - 516S
  9. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Technical report series 843; 1994.
  10. Wardlaw GM. Putting osteoporosis in perspective. *J Am Diet Assoc* 1993 Sept; 93 (9): 1000 - 6
  11. Rutherford OM. Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med* 1999 Dec; 33(6): 378 - 86
  12. Ernst E. Can exercise prevent postmenopausal osteoporosis? *Br J Sports Med* 1994 Mar; 28(1): 5 - 6
  13. Bassej EJ. Exercise in primary prevention of osteoporosis in women. *Ann Rheum Dis* 1995 Nov; 54: 861 - 2
  14. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am* 1984 Mar; 66(3): 397 - 402
  15. Rubin, CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 1985 Jul; 37(4): 411 - 7
  16. Lanyon LE, Rubin, CT, Baust G. Modulation of bone loss during calcium insufficiency by controlled dynamic loading. *Calcif Tissue Int* 1986 Apr; 38(4): 209 - 16
  17. Woo SL, Kuei SC, Amiel D, Gomez MA, Hayes WC, White FC, Akeson WH. The effect of prolonged physical training on the properties of long bone: a study of Wolff's Law. *J Bone Joint Surg Am* 1981 Jun; 63(5): 780 - 7
  18. Lanyon LE. Functional strain as a determinant for bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 Suppl 1: S56 - 61
  19. Horcajada M, Coxam V, Davicco M, Gaumet N, Pastoureau P, Leterrier C, Culioli J, Barlet J. Influence of treadmill running on femoral bone in young orchidectomized rats. *J Appl Physiol* 1997 Jul; 83(1): 129 - 33
  20. American College of Sport Medicine position stand. Osteoporosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Apr; 27(4): i - vii
  21. Lindgren JU. Studies of the calcium accretion rate of bone during immobilization in intact and thyroparathyroidectomized adult rats. *Calcif Tissue Res* 1976 Nov; 22(1): 41 - 7
  22. Weinreb M, Rodan GA, Thompson DD. Immobilization-related bone loss in the rat is increased by calcium deficiency. *Calcif Tissue Int*. 1991 Feb; 48(2): 93 - 100
  23. Verhas M, Martinello Y, Mone M, Heilporn A, Bergmann P, Tricot A, Schoutens A. Demineralization and pathological physiology of the skeleton in paraplegic rats. *Calcif Tissue Int* 1980; 30(1): 83 - 90
  24. Wronski TJ, Morey-Holton ER, Doty SB, Maese AC, Walsh CC. Histomorphometric analysis of rat skeleton following spaceflight. *Am J Physiol* 1987 Feb; 252(2 Pt 2): R252 - 5
  25. Huddleston, AL, Rockwell D, Kulund DN, Harrison RB. Bone mass in lifetime tennis athletes. *JAMA* 1980 Sep; 244(10): 1107 - 9
  26. Smith EL, Gilligan C. Physical activity effects on bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 Suppl: S50 - 4
  27. Cassell C, Benedict M, Specker B. Bone mineral

- density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1996 Oct; 28(10): 1243 - 6
28. Dook JE, James C, Henderson NK, Price RI. Exercise and bone mineral density in mature female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Mar; 29(3): 291 - 6
29. Dyson K, Blimkie CJ, Davison KS, Webber CE, Adachi JD. Gymnastic training and bone density in pre-adolescent females. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Apr; 29(4): 443 - 50
30. Nichols DL, Sanborn CF, Bonnicksen SL, Ben-Ezra V, Gench B, DiMarco NM. The effects of gymnastics training on bone mineral density. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Oct; 26(10): 1220 - 5
31. Tsuji S, Tsunoda N, Yata H, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Relation between grip strength and radial bone mineral density in young athletes. *Arch Phys Med Rehabil* 1995 Mar; 76 (3): 234 - 8
32. Alekel L, Clasey JL, Fehling PC, Weigel RM, Boileau RA, Erdman JW, Stillman R. Contributions of exercise, body composition, and age to bone mineral density in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Nov; 27(11): 1477 - 85
33. Hutchinson TM, Whalen RT, Cleek TM, Vogel JM, Arnaud SB. Factors in daily physical activity related to calcaneal mineral density in men. *Med Sci Sports Exerc* 1995 May; 27(5): 745 - 50
34. Teegarden D, Proulx WR, Kern M, Sedlock D, Weaver CM, Johnston CC, Lyle RM. Previous physical activity relates to bone mineral measures in young women. *Med Sci Sports Exerc* 1996 Jan; 28(1): 105 - 13
35. Bidoli E, Schinella D, Franceschi S. Physical activity and bone mineral density in Italian middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 1998 Feb; 14(2): 153 - 7
36. Drinkwater BL, Bruemner B, Chestnut CH. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990 Jan; 263(4): 545 - 8
37. Rencken ML, Chesnut CH, Drinkwater BL. Bone density at multiple skeletal sites in amenorrheic athletes. *JAMA* 1996 Jul; 276(3): 238 - 40
38. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chestnut CH. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. *JAMA* 1986 Jul; 256(3): 380 - 2
39. Hughes VA, Frontera WR, Dallal GE, Lutz KJ, Fisher EC, Evans WJ. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Jul; 27(7): 967 - 74
40. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999 Jan; 9(1): 1 - 12
41. Kelly GA, Kelly KS, Tran ZV. Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2001 Jan; 80(1): 65 - 77
42. Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the



- prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997; 7(4): 331 - 7
43. Ernst E. Exercise for female osteoporosis. A systematic review of randomized clinical trials. *Sports Med* 1998 Jun; 25(6): 359 - 68
44. Grove KA, Londeree BR. Bone density in women: high impact vs low impact exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1992 Nov; 24(11): 1190 - 4
45. Lau EM, Woo J, Leung PC, Swaminthan R, Leung D. The effects of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women. *Osteoporosis Int* 1992 Jul; 2(4): 168 - 73
46. Hatori M, Hasegawa A, Adachi H, Shinozaki A, Hayashi R, Okano H, Mizunuma H, Murata K. The effects of walking at the anaerobic threshold level on vertebral bone loss in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993 Jun; 52(6): 411 - 4
47. Bassey EJ, Ramsdale SJ. Weight-bearing exercise and ground reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Bone* 1995 Apr; 16(4): 469 - 76
48. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, Price R, Randell A. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995 Jul; 10(7): 1068 - 75
49. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, Gaulin P, Harvey M, Peloquin L, Dubois MF. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriatr Soc* 1996 Jul; 44(7): 756 - 62
50. Bloomfield SA, Williams NI, Lamb DR, Jackson RD. Non-weightbearing exercise may increase lumbar spine bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Am J Phys Med Rehabil* 1993 Aug; 72(4): 204 - 9
51. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res* 1996 Feb; 11(2): 218 - 25
52. Sinaki M, Wahner HW, Offord HP, Hodgson SF. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral loss in postmenopausal women: controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1989 Jul; 64(7): 762 - 9
53. Notelovitz M, Martin D, Tesar R, Khan FY, Probart C, Fields C, McKenzie L. Estrogen therapy and variable-resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. *J Bone Miner Res* 1991 Jun; 6(6): 583 - 90
54. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA* 1994 Dec 28; 272(24): 1909 - 14
55. Pruitt LA, Taaffe DR, Marcus R. Effects of a one-year high-intensity versus low-intensity resistance training program on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995 Nov; 10(11): 1788 - 95
56. Kerr D, Ackland T, Maslen B, Morton A, Prince R. Resistance training over 2 years increase bone mass in calcium-replete postmenopausal



- women. *J Bone Miner Res* 2001 Jan; 16(1): 175 - 81
57. Dalsky GP. Effect of exercise on bone: permissive influence of estrogen and calcium. *Med Sci Sports Exerc* 1990 Jun; 22(3): 281 - 5
58. Kohrt, WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995 Sep; 10(9): 1303 - 11



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Copyright © 2005 Chulalongkorn University  
 All rights reserved. No part of this publication  
 may be reproduced, stored in a retrieval system,  
 or transmitted, in any form or by any means,  
 electronic, mechanical, photocopying, recording,  
 or otherwise, without the prior written permission  
 of the Chulalongkorn University Press.

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "การออกกำลังกายกับภาวะกระดูกพรุน" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์ม คำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

### คำถาม - คำตอบ

1. Which of the following is not considered as a risk factor for osteoporosis ?
  - a. prior fractures
  - b. alcohol intake
  - c. obesity
  - d. hypogonadism
2. Which statement is FALSE about the management of osteoporosis ?
  - a. Prevention of osteoporotic-related fractures is dependent on the ability to detect low bone mass within individuals, including ones who are asymptomatic.
  - b. Pharmacological treatment of osteoporosis involves the use of either anti-resorptive or anti-bone formation agents.
  - c. Appropriate lifestyle, including adequate calcium and vitamin D intake, maximizing physical activity, and reducing falls should be encouraged in postmenopausal women in order to prevent osteoporotic-related fractures.
  - d. High-impact exercises have significant benefits on BMD of the hip, spine, and wrist, the sites that are normally affected by osteoporosis.

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "การออกกำลังกายกับภาวะกระดูกพรุน"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 7 เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0407-(1011)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit ..... เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....  
ที่อยู่.....

1. (a) (b) (c) (d)

4. (a) (b) (c) (d)

2. (a) (b) (c) (d)

5. (a) (b) (c) (d)

3. (a) (b) (c) (d)

3. Which type of sport that does not lead to increased bone mineral density ?
- gymnastics
  - swimming
  - basketball
  - running
4. According to the studies in animals, an optimal exercise regimen designed to increase bone mass should include all characteristics EXCEPT
- long duration of exercise session
  - high strain rate and magnitude
  - Abnormal strain distribution
  - Dynamic or intermittent mechanical loading
5. In prescribing an exercise program for patients with osteoporosis, health care professionals should recommend all EXCEPT
- High-impact exercises
  - Strength training exercises
  - Weight bearing exercises
  - Low-impact exercises

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0406-(1009)

1. E 2. E 3. C 4. D 5. C

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0406-(1010)

1. ง 2. ค 3. จ 4. ก 5. จ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)  
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอำนวยการ ชั้น 5  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330

## Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and its derivatives: A new and novel neuroactive drug of abuse

Krisda Sirampuj\*

**Sirampuj K. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and its derivatives: A new and novel neuroactive drug of abuse. Chula Med J 2004 Jul; 48(7): 491 - 502**

*There has been increasing attention in the abuse of gamma-hydroxybutyrate (GHB), with some evidence in other parts of the world especially the United States. In vitro and animal research models show that, while GHB shares certain properties with some depressant drugs abusive to central nervous system, it also has unique aspects of its pharmacology including actions at a specific neural receptor which probably mediates many of its effects. So far, the assessment of the abusive potential of GHB with standard animal models has not yielded a picture of a highly abusive substance, and little testing of the drug in human has been done. Very little systematic data exist on the tolerance and dependence of GHB, but both have been seen in human users. Quantitative data on the prevalence of GHB abuse is incomplete, but various qualitative measures indicate that a mini-epidemic of GHB abuse began in the late 1980s and continues to the present. GHB is often included with the group of the so-called 'club drugs', which can be used as an intoxicant. It also has been used as a growth promoter and sleep-aid agent, also implicated in cases of 'date rape', usually in combination with alcohol. Undoubtedly the easy availability of GHB and some of its precursors has contributed to its popularity. With as yet unknown consequences for the scope of the public health problem, recent changes in the control status of GHB in the US may reduce its availability. Experts on drug abuse need to familiarize themselves with GHB since it has a potentiality to be a new type of problem of drug abuse with some unique properties.*

**Keywords :** Gamma-hydroxybutyrate, GHB, Gamma-butyrolactone, GBL, Novel neuroactive drug, New type of drug abuse.

Reprint request : Sirampuj K. Faculty of Liberal Arts, Thammasat University, Khong Luang, Prathum Thani 12121, Thailand. E-mail : drkrisda1@yahoo.com

Received for publication : May 15, 2004.

### Objective :

This review highlights the biochemistry, neuropharmacology, and toxicology of the naturally-occurring fatty acid derivative, gamma-hydroxybutyrate (GHB). GHB is derived from gamma-aminobutyric acid (GABA) and is proposed to function as an inhibitory chemical transmitter in the central nervous system. The purposes of this review also focus on the social effect of this substance and urge the public to aware of its increasing abuse potential.

กฤษดา ศีรามพุช. แกมมาไฮดรอกซีบิวไทเรทและอนุพันธ์ สารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท  
ตัวใหม่ที่ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2547 ก.ค; 48(7): 491 - 502

ในปัจจุบันมีการให้ความสนใจในเรื่องของการใช้ยาหรือสารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทในทาง  
ที่ผิดมากขึ้น สารแกมมาไฮดรอกซีบิวไทเรทหรือ GHB เป็นสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่ค่อนข้างใหม่  
ตัวหนึ่งที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข GHB ออกฤทธิ์ต่อตัวรับที่จำเพาะของระบบประสาท  
ส่วนกลาง ซึ่งก่อให้เกิดผลต่อสมองในหลายด้าน มีการศึกษาถึงผลเสียของ GHB อย่างมากในสัตว์  
ทดลองแต่ก็ยังไม่ได้ภาพที่ชัดเจนออกมา ส่วนในมนุษย์ยังมีการศึกษาน้อยมาก มีแต่ข้อมูลเกี่ยวกับการ  
การออกฤทธิ์ในด้านการทนต่อฤทธิ์ยาและการเสพติด

ข้อมูลในด้านปริมาณของความชุกการใช้สาร GHB และอนุพันธ์ในทางที่ไม่เหมาะสมยังไม่มี  
ตัวเลขที่ชัดเจน แต่จากการชี้วัดทางด้านคุณภาพพบว่ามีการใช้ในทางที่ผิดอย่างแพร่หลายตั้งแต่ช่วง  
ปลายทศวรรษ 1980 จนถึงปัจจุบัน สาร GHB มักถูกใช้ในหมู่นักเที่ยวกลางคืนจนมีชื่อเรียกว่า 'ยาที่  
ใช้ในคลับ' นอกจากนี้ GHB ยังถูกใช้เป็นสารเพิ่มกล้ามเนื้อและการเจริญเติบโตในผู้เพาะกายและใช้  
เป็นยานอนหลับในผู้ที่มีปัญหาการนอน ในบางครั้งใช้ร่วมกับอัลกอฮอล์เพื่อการล่องหนทางเพศ  
เนื่องจากที่ผ่านมามีการหาซื้อสาร GHB และสารตั้งต้นที่ใช้ในการผลิตค่อนข้างง่ายจึงทำให้มีปริมาณ  
การใช้ที่สูง แต่ในปัจจุบันในสหรัฐอเมริกาได้มีการเปลี่ยนแปลงโดยกำหนดให้ GHB และสารตั้งต้น  
เป็นสารที่อยู่ในกลุ่มควบคุมมากขึ้น เพื่อป้องกันปัญหาทางสาธารณสุขที่เกิดจากการใช้ยาผิดวัตถุประสงค์

บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อให้บุคลากรทางสาธารณสุข, ผู้มีอำนาจที่เกี่ยวข้องในการควบคุม  
การใช้ยาในทางที่ผิด, และประชาชนได้ตระหนักและทราบข้อมูลของสาร GHB และอนุพันธ์ซึ่งมี  
แนวโน้มที่จะมีการใช้ในทางที่เหมาะสมและอาจเป็นสารเสพติดชนิดใหม่ที่น่าไปสู่ปัญหาทางสังคม  
และสาธารณสุข

**คำสำคัญ :** แกมมาไฮดรอกซีบิวไทเรท, แกมมาบิวไทโรแลกโตน, ยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทตัวใหม่,  
ยาที่ใช้ในการล่องหนทางเพศ

Gamma-Hydroxybutyrate (GHB; 4-hydroxybutyrate, 4-hydroxybutyric acid) is a central neuromodulator synthesized locally from Gamma-aminobutyric acid (GABA) which is an endogenous constituent of mammalian brains. Synthetic GHB was initially developed as anesthetic agents and was sold in the US in health food store as a performance enhancing additive in bodybuilding formulas. However in 1990, the US Food and Drug Administration (FDA) banned its distribution due to its widespread reports of poisoning and adverse reactions. In 2000, GHB was placed into schedule I of the Federal Controlled Substance Act.<sup>(1)</sup>

#### Abusive use of GHB

Despite being banned by the FDA, GHB is still widely available in the underground drug market. There are analogs of GHB; Gammabutyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol which are marketed as dietary supplements in health food stores, sport nutrition stores and on the internet. GBL is converted into GHB in an alkaline environment such as in the presence of sodium or potassium hydroxide and the reaction is complete in under an hour. Additionally, once digested these analogs of GHB are rapidly metabolized to GHB *in vivo* by a rapidly acting lactonase found in the blood and liver. 1,4-butanediol is converted to GHB by alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. Due to the efficient conversion of both GBL and 1,4-butanediol, their toxicological profiles are essentially analogous to that of GHB.<sup>(2)</sup>

Factors that seem to contribute to the addictive potential of GHB and its metabolic precursors include its purported anabolic effects,

its hypnotic effects and its ability to incapacitate victims (mostly women) for purposes of sexual assault. GHB produces a state of relaxation and tranquility accompanied by feelings of calmness, mild euphoria. As the dose of these drugs is increased, a sharp increase in adverse effects may occur. Overdoses with these drugs can result in life-threatening symptoms of CNS depression, coma, respiratory depression, apnea, bradycardia, hypotension, and seizures.<sup>(3)</sup> According to the Drug Abuse Warning Network (DAWN), GHB emergency department mentions have increased from 56 in 1994 to 3,340 in 2001. Since 1990, the US Drug Enforcement Administration (DEA) has documented more than 15,600 overdoses and law enforcement encounters and 72 deaths related to GHB. The FDA has released reports and warning conveying the adverse health consequences of GHB, GBL, and 1,4-butanediol. Ingestion of the products containing these substances have been linked to at least 122 serious illnesses and three deaths.<sup>(2)</sup> The FDA has issued warnings for both GBL and 1,4-butanediol, stating that the drugs have a potential for abuse and are a public health danger.<sup>(1)</sup>

#### Situation in Thailand

In 2003, the Food and Drug Administration of Thailand reported death of a woman and seven cases of serious illness resulted from drinking wine that contains GBL, tetrahydrofuran (THF), and acetonitrile or methyl cyanide.<sup>(4,5)</sup> The wine was in a lot of 144 bottles which two foreigners had been hired to mail the bottles to the US but the company was unable to send it.<sup>(4)</sup>

### Biotransformation of GHB and THF

Comparing the structures of GBL with 1,4-butanediol and THF, it was found that each of these compounds share the same 4-carbon backbone and the differences between them are due to the different functional groups at the C-1 and C-4. Hydrolysis of GBL opens the 5-membered ring of the 4-carbon backbone, forming GHB. Conversions of these structure are as follows: the conversion of 1,4-butanediol to THF can be accomplished by dehydrolysis. THF can be converted to GBL via oxidation. Alternatively, oxidation and dehydrolysis can convert 1,4-butanediol directly to GBL. Finally, GBL can be converted into GHB by hydrolysis with sodium hydroxide.

The literature contains little information on the pharmacology and toxicology of THF. Bamford, *et al*<sup>(6)</sup> demonstrated the intravenous anesthetic activity of THF in mice. Marcus, *et al*<sup>(7)</sup> reported THF (21 mmol/kg i.p.) induced EEG high amplitude in rats, slow wave activity with a latency of 2 min, loss of right reflex, manifested myoclonic jerks and vibrissae movements to tactile stimulation. THF-induced progression of EEG and behavioral changes the characteristic of generalized non-convulsive epilepsy similar to that produced by 4-hydroxybutyric acid and butyrolactone.

Cartigny, *et al*<sup>(8)</sup> reported an investigation by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) spectroscopy of biological fluids in a case of intentional poisoning THF. The presence of GHB was detected in serum and urine. This could indicate that GHB could be produced from THF and a metabolic link between the two compounds may exist.

Acute exposure to high concentrations of THF may affect the central nervous system to produce

effects such as behavioral sedation and narcosis in mammals, gastrointestinal tract like nausea, vomiting and diarrhea and may cause respiratory depression, coma, and death. Overdose of GHB can cause life-threatening effects similar to acute THF toxicity, such as respiratory depression, apnea, hypotension, coma and death. Currently there are no antidotes to treat GHB overdose or THF toxicity. Knowledge about the biotransformation of THF to GHB could be useful in designing pharmacological interventions.

### Gamma-hydroxybutyric acid and its precursor

The sodium salt of GHB has a molecular formula of C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>3</sub> and a molecular weight of 126.09. It is a naturally occurring derivative of the major CNS inhibitory neurotransmitter, Gamma aminobutyric acid (GABA). GHB appears to have no legitimate use as an industrial chemical. Importantly, gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol, two GHB precursor molecules, one used extensively in chemical manufacturing. GBL is known by the chemical names 2(3H)-furanone and 1,4-butanediol has a synonym of 1,4-tetramethylene glycol. GBL and 1,4-butanediol are both chemical precursor and metabolic precursor of GHB.<sup>(9)</sup> They have been marketed as 'legal' alternatives to the FDA-banned GHB, GHB has been studied outside the United States as a potential treatment for narcolepsy, sleep apnea, opiate withdrawal and alcohol withdrawal and dependence.<sup>(10)</sup>

Additionally, apart from GBL and 1,4-butanediol the most recent precursor to have appeared is tetrahydrofuran (THF).<sup>(11)</sup> A recent survey of Internet sites related to GHB indicates a potential in the clandestine manufacture of GHB. Currently, there

is increasing inquiries regarding the synthesis of 1,4-butanediol, and THF is also mentioned.<sup>(12)</sup>

THF is one of the GHB-related chemicals.<sup>(13)</sup> There are many references for the synthesis of GBL from THF by chemical experiments.

### Endogenous GHB in the brain

GHB is a short-chain fatty acid that occurs naturally in the mammalian brain at a concentration of 1-4 micron<sup>(14)</sup> Gamma-aminobutyric acid (GABA) is believed to be the primary precursor of GHB in the brain. It is synthesized by a specific pathway that transform GABA into succinic semialdehyde via GABA-transaminase activity, then succinic semialdehyde is converted into GHB by a NADPH-

dependent enzyme succinic semialdehyde reductase (SSR). However, GHB can be reconverted back to SSA via GHB dehydrogenase and the GHB derived SSA can be converted back to GABA. SSA can also be metabolized by succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) to succinic acid which then enters the Krebs cycle (Figure 1).<sup>(2)</sup>

GHB has many properties that suggest this compound might play a role in the brain as a neurotransmitter or neuromodulator. The presence of GHB receptor is suggested by specific high-affinity (<sup>3</sup>H) GHB binding sites that occur in the brain with the highest density found in the hippocampus allowed by the cortex and then the thalamus.

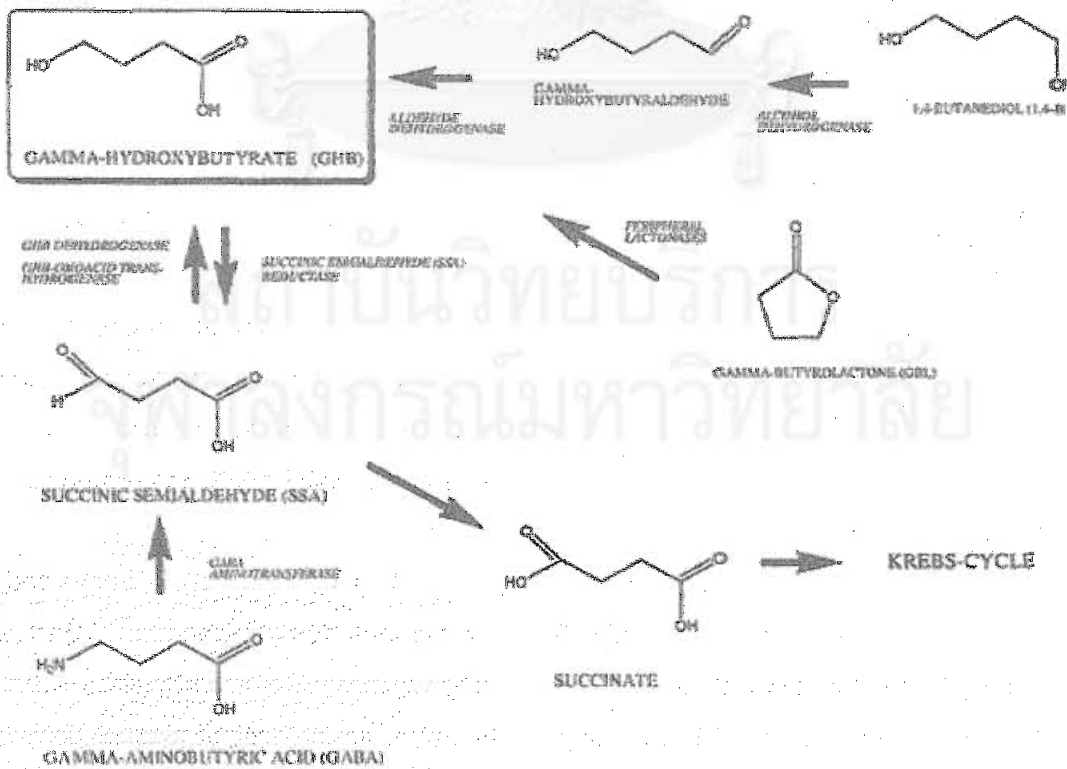


Figure 1. The biotransformations of GHB and its precursors<sup>(2)</sup>



GHB also binds to the GABA<sub>B</sub> receptor.<sup>(15,16)</sup> The relevance of this remains unknown but it suggests that some of the pharmacological actions of GHB are weak but selective agonist of GABA<sub>B</sub> receptor.

GHB can be metabolized *in vivo* to GABA and trans-4-hydroxycrotonic acid, which are pharmacologically active at GABA<sub>B</sub> and GHB receptor, respectively.<sup>(17)</sup> Many of the pharmacological and clinical effects of exogenously administered GHB are mediated via the GABA<sub>B</sub> receptor, where GHB might act both directly as a partial agonist and indirectly through GHB-derived GABA. GHB appears to be a weak GABA<sub>B</sub> receptor agonist<sup>(16)</sup>, with an affinity for the GABA<sub>B</sub> receptor in the millimolar range. Therefore the high concentration of GHB in the brain that would increase following exogenous administration could activate GABA<sub>B</sub> receptor.

Alternatively, GHB could activate the GABA<sub>B</sub> receptor indirectly via its conversion to GABA.<sup>(14)</sup> This hypothesis could explain that the high concentration of GHB is required to produce GABA<sub>B</sub> receptor-mediated effects because of high micromolar to low millimolar concentration of GABA receptors. The possibility of GHB-derived GABA playing a role when the concentration of GHB is high as would be the case in GHB abuse and toxicity.<sup>(18)</sup>

### Pharmacokinetics of GHB

GHB is rapidly absorbed, freely crosses the blood-brain-barrier with an onset of action within 15 minutes according to the laboratory testing in animals and humans. The half-life of GHB is 22-28 minutes after an oral dose of GHB 25 mg/kg and the free fraction of GHB in plasma indicating a lack of significant

plasma protein binding. Owing to the short half-life, there is no accumulation of GHB with repeated dosing and GHB doses up to 100 mg/kg are no longer detectable in the blood from 2-8 hours or in the urine after 8-12 hours. In summary, it has been suggested that regardless of the dose given, the elimination of GHB is rapid, even in those with compromised liver function; GHB is completely eliminated within 4-6 hours after ingestion.<sup>(9)</sup>

For GBL and 1,4-butanediol, they were metabolized to GHB (Figure 1), and thus have similar pharmacologic and toxic effects as GHB.<sup>(19,20)</sup> GBL is converted to GHB *in vivo* by a rapidly acting lactonase found in blood and liver which the half-life take approximately 1 minute in animal GBL given per orally, intraperitoneally or intravenously is capable of producing higher concentration of GHB in rat brain and blood than an equimolar amount of GHB administered by the same route.<sup>(21)</sup> It was noted that GHB blood concentration fell more rapidly after GHB than GBL administration. Roth and Giarmann<sup>(22)</sup> suggested that GBL was found to concentrate more in the lean muscle than did GHB. This depot pool of the drug appears to be metabolized more slowly because it is not readily accessible to enzyme involving in its biotransformation and slowly release back into the blood stream. This tissue, in turn, may act as a reservoir for GBL and extend its duration of action.

1, 4- Butanediol is converted to GHB by alcohol dehydrogenase<sup>(23)</sup>, and aldehyde dehydrogenase via an intermediate, 4 hydroxybutanal. Pyrazole, an inhibitor of alcohol dehydrogenase competitively blocks the oxidation of 1,4-butanediol by the rat liver supernatant. Administration *in vivo* of

pyrazole to the rat prevents the appearance of GHB, a 1,4-butanediol metabolite, in the blood.

### Dose related effects

The primary dose-related effects of GHB are related to CNS depression, with GHB, very small dosage differences can cause greatly different effects. The difference between the dose required to produce sleep and the dose required to produce coma or death is usually less than 1 gram.

For a person weighing 140 lbs: 2 gm usually results in relaxation, decreased heart rate and respiration and motor impairment, 2 -4 gm will usually bring about severe intoxication, 5-6 gm usually leads to coma, 6 gm will normally results in respiratory arrest.

In terms of mg/kg dose, 10 mg/kg GHB is capable of producing amnesia and hypotonia of the skeletal muscles resulting from the depression of neurons in the spinal cord. At 20-30 mg/kg, GHB promotes a normal sequence of rapid eye movement (REM) and non-REM (slow-wave) sleep, which lasts from 2-3 hours. At 40-50 mg/kg intravenously or orally, GHB produces a state of somnolence, which appears within 5-15 minutes. Anesthesia is associated with the doses of 50 mg/kg, and doses that are higher than 50 mg/kg are associated with coma, as well as decreased cardiac output, respiratory depression, and seizures. These effects are more pronounced with the co-ingestion of CNS depressants, particularly ethanol.<sup>(9)</sup> The pharmacological and clinical actions of GHB are summarized in Table 1.

**Table 1.** Pharmacological and clinical actions of GHB.<sup>(24)</sup>

GHB Doses	Physiological responses
<b>Physiological and toxicological effects of single doses in rats.</b>	
5 -30 mg/kg i.p.	Hyperthermia
150 mg/kg i.p.	Anxiolytic activity
200 - 400 mg/kg i.p.	Sedation, absence-like seizures
400 - 750 mg/kg i.p.	Hypothermia, loss of righting reflex, apnea
500 - 1600 mg/kg i.p.	coma
1700 mg/kg i.p.	Respiratory depression, LD <sub>50</sub>
<b>Clinical and Toxicological effects of single doses in humans</b>	
10 mg/kg p.o.	Anxiolysis, amnesia, hypotonia
20 -30 mg/kg i.v. (50-60 mg/kg p.o.)	Unconsciousness, anesthetic adjuvant
60 -100 mg/kg p.o.	Coma, epileptic seizures, respiratory depression

### Toxicological analysis

Routine toxicological screening tests do not detect GHB-related compounds because of efficient transformation of GHB's precursors. Toxicological analysis of GBL and 1, 4-butanediol *in vivo*, is commonly targeted towards GHB. *In vitro* the process of conversion of GHB to GBL has been readily used for toxicological analyses. GBL is more amenable to conventional methods of extraction and gas chromatography compared with GHB, which is considerably more polar and less volatile. GHB can be analyzed directly using either liquid-liquid or solid-phase extraction techniques. Due to its small size and polar moieties, the extracts tend to be non-specific, and therefore derivatization prior to chromatographic analysis is necessary.

Early gas chromatographic analyses were developed for the measurement of endogenous GHB in tissue. Samples were heated in the presence of acids, converting GHB to GBL, and the process was capable of measuring GHB concentration as low as  $1.45 \pm 0.22$  nmol/g ( $0.183 \pm 0.028$  mg/L) ( $N = 4$ ) of brain tissue in the rat<sup>(25)</sup>. Subsequent gas chromatography – mass spectrometry (GC-MS) assays were developed specifically for measuring GHB in human plasma and urine concentration as low as 0.2 and 0.1 mg/L, respectively. However, the technique also required conversion of GHB to GBL<sup>(26)</sup>. GC-MS assays allowing direct measurement of GHB in urine and blood with detection limits of 0.5–2 mg/L without GBL conversion have been developed.<sup>(27)</sup>

A high-performance liquid chromatography assay also has the advantage of being able to measure both GHB and GBL.<sup>(27)</sup> This may be useful for measuring drugs in the overdose setting when GBL

has been ingested and partially metabolized to GHB, resulting in both drugs being present. Cartigny, *et al*<sup>(8)</sup> and Imbenotte, *et al*<sup>(29)</sup> have applied nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy to identify and quantify GHB in serum and urine directly.

### GHB and dopamine

Many experiments have firmly established that GHB perturbs the followings: the firing rates of dopaminergic neurons, dopamine release, dopamine synthesis, levels of dopamine and its major metabolites. However, GHB appears either to inhibit or to stimulate dopamine functions, depending on the following factors, i.e. GHB doses, routes of administration, animal species, brain latencies, technique of measure and type of anesthesia.<sup>(35,36)</sup>

### GHB and GABA neurotransmission

Systematically administered GHB at low doses produces pharmacological responses specifically mediated by GHB receptors and blocked by GHB receptor antagonist. However, most of the behavioral and biochemical responses induced by GHB occur only when its brain level increase more than 50 – 200 fold their endogenous values.

At these high dose GHB specific binding sites are probably saturated, and it is likely to interact with other systems. At about 5–10 mg/Kg *i.p.*, GHB increased the spontaneous firing rate of prefrontal cortex neurons recorded in urethane-anesthetized rats; on the contrary at higher doses (160 – 320) mg/kg *i.p.*, it decreased the activities.<sup>(37)</sup> The selective GHB receptor antagonist NCS – 382 blocked the effects of the low doses, but left those of high doses unchanged.<sup>(37)</sup>

*In vivo* reports suggest that GHB can also modulate GABA<sub>A</sub> response: the GABA<sub>A</sub> receptor agonists muscimol exacerbated GHB – it induced absence seizures whereas the antagonist flumazenil, attenuated the anxiolytic effect of GHB.<sup>(38)</sup> The fact that high doses of GHB mimic GABA-mediated responses could be explained by a GHB mediated control of GABA release, the re-transformation of GHB in a GABA or GHB is a structural analogue of GABA that could bind to GABA receptors.<sup>(16)</sup>

## Biotransformation

### GHB addiction and withdrawal

The clinical presentation of GHB withdrawal ranges from mild clinical anxiety, agitation, tremors, and insomnia to profound disorientation, increasing paranoia with auditory and visual hallucination, tachycardia, elevated blood pressure, and extraocular motor impairment.<sup>(32)</sup> Studies in rodents are in concordance with the clinical data. After repeated treatment with GHB for 14 days, mice developed tolerance to the hypolocomotion effects of the drug. Marteliotta, *et al*<sup>(33)</sup> and Fattore, *et al*.<sup>(34)</sup> have evaluated that GHB possesses rewarding properties are achieved through conditioned place of preference and intravenous self-administration.

### Clinical management of GHB intoxication

Management of acute GHB intoxication focuses on alleviating symptoms and providing support for airway management, i.e. mechanical ventilation, prevention of aspiration and measures to counter bradycardia are also commonly required. Due to the rapid absorption of GHB, gastric lavage, gastric lavage or activated charcoal may be ineffective. There

are no widely accepted antidotes to GHB, although physostigmine, a choline esterase inhibitor, has shown some promise as a reversal agent. The opiate and GABA antagonists, naloxone and flumazenil, are ineffective. Spontaneous recovery from GHB overdose is common, usually within a few hours.<sup>(30)</sup> Therapeutic intervention with the GABA<sub>B</sub> receptor antagonist CGP-35348 increased survival to 36.4 % in animals. However, treatment with the GHB receptor antagonist NCS-382 was much more effective, resulting in a survival rate of 61.5 %.<sup>(31)</sup> These data suggest that both the GABA receptor and GHB receptor are involved in the pathogenesis of CNS manifestation of GHB ingestion.

## Conclusion

Gamma-hydroxybutyrate and its derivatives are new neuroactive drugs that have been used as anesthetic agents and anabolic drugs for many years. However, nowadays, there have been many reports about their morbidity, mortality due to misuse of the substances for certain purposes such as sexual seduction or 'date rape', or in the night club where they are so-called 'club drugs' to enhance the mood. Gamma-hydroxybutyrate and its derivatives are usually consumed with alcohol which can lead to slight sedation, coma and fatal respiratory depression according to the dosage of intake. These substances are unable to be detected by routine toxicological screening due to the efficient biotransformation of their precursors. Nevertheless, there are specific investigation techniques that can be used to detect the substances directly: derivatization, silylation and then using either liquid-liquid or solid-phase extraction techniques. Additionally, *in vitro* conversion of GHB

to GBL has been used for toxicological analysis as well because GBL is more amenable to conventional methods of extraction and gas chromatography than GHB.

In the treatment of GHB intoxication, the clinical management focuses on symptomatic and supportive basis because there is no specific antidote for GHB intoxication. Decontamination technique such as gastric lavage or activated charcoal may not be able to help much because of its rapid absorption property. However, spontaneous recovery from GHB overdose is usually common within a few hours.

Lastly, there is increasing misuse of these substances due to insufficient control of distribution and availability of neuroactive drugs. These new neuroactive drugs are highly potential to be one of the major public health and social problems unless there is enough awareness and proper control of them.

## References

1. Walters JP. Gamma hydroxybutyrate (GHB). ONDCP Drug Policy Information Clearinghouse Fact sheet. [online]. 2002 Nov [cited 2004 Jun 4]: 1-4. Available from :URL:http://www.expomed.com/drugtest/files/gamma-hb.pdf
2. Kerrigan S. GHB and precursors (part I): Use, effects, pharmacology. *Clinical & Forensic Toxicology News*. [online]. 2001 Mar [cited] (2001 a) March:1 - 8
3. Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: seven cases of Gamma-hydroxybutyric acid overdose. *Ann Emerg Med* 1998 Jun; 31(6): 723 - 8
4. Nation Multimedia Group. Deadly wine: batch was US bound. Jul 2, 2003. Available from: <http://www.nationmultimedia.com/page.arcview.php3>. (2003, Oct 14)
5. Kaopatuntip S. A deadly brew : 2003, July, 03. Available from : <http://www.bangkokpost.net/eyetpress/a030703.html>. (2003, Oct 14)
6. Bamford DG, Biggs DF, Cuthbert MF, Grant HN, Lee GE, Puligan DW, Wragg WR. The preparation and intravenous anaesthetic activity of tetrahydrofuran-3-ols. *J Pharmacol* 1970 Sep; 22(9): 694 - 9
7. Marcus RJ, Winters WD, Hultin E. Neuropharmacological effects induced by butanol, 4-hydroxybutyrate, 4-mercaptobutyric acid thiolactone, tetrahydrofuran, pyrrolidine, 2-deoxy-d-glucose and related substances in the rat. *Neuropharmacology* 1976 Jan ; 15(1): 29 - 38
8. Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M, Sadeg N, Testart F, Richecoeur J, Vermeersch G, Lhermitte M. <sup>1</sup>H NMR Spectroscopic investigation of serum and urine in a case of acute tetrahydrofuran poisoning. *J Anal Toxicol* 2001 May-Jun; 25(4): 270 - 4
9. Teter CJ, Guthrie SK. A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. *Pharmacotherapy* 2001 Dec; 21(12): 1486 - 513
10. Galloway GP, Frederick-Osborne SL, Seymour R, Contini S, Smith DE. Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol* 2000 Apr; 20(3): 263 - 9
11. Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend* 2001 Jun 1; 63(1): 1 - 22

12. Morris JA. Potential for Gamma-butyrolactone synthesis from tetrahydrofuran and 1,4-butanediol. *Microgram* [online] 2000 xxxiii; 33(11): 321 - 4
13. Wisotsky A. GHB letters. [online]. 1999 Dec 28 [cited 2003 Sep 8]. Available from: <http://www.ceri.com/wisotsky.htm>.
14. Maitre M. The Gamma-hydroxybutyrate signaling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 1997 Feb;51 (3): 337 - 61
15. Snead OC 3<sup>rd</sup>. Relation of the 3H gamma-hydroxybutyric acid (GHB) binding site to the gamma-aminobutyric acidB (GABAB) receptor in rat brain. *Biochem Pharmacol* 1996 Oct 25;52 (8): 1235 - 43
16. Mathivet P, Bernasconi R, De Barry J, Marescaux C, Bittiger H. Binding characteristics of gamma-hydroxybutyric acid as a weak but selective GABAB receptor agonist. *Eur Pharmacol* 1997 Feb 19;321(1): 67 - 75
17. Quang LS, Desai MC, Kraner JC, Shannon MW, Woolf AD, Maher TJ. Enzyme and receptor antagonists for preventing toxicity from the gamma-hydroxybutyric acid precursor 1,4-butanediol in CD-1 mice. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Jun;65: 461 - 72
18. Wong CG, Gibson KM, Snead OC 3<sup>rd</sup>. From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. *Trends in Pharmacol Sci* 2004 Jan; 25(1): 29 - 34
19. Carai MA, Colombo G, Brunetti G, Melis S, Serra S, Vacca G, Mastinu S, Pistuddi AM, Solinas C, Cignarella G, et al. Role of GABA(B) receptors in the sedative/hypnotic effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Pharmacol* 2001 Oct 12;428(3): 315 - 21
20. Carai MA, Colombo G, Reali R, Serra S, Mocchi i, Castelli MP, Cignarella G, Gessa GL. Central effects of 1,4-butanediol are mediated by GABA(B) receptors via its conversion into gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Pharmacol* 2002 Apr 26;441(3): 157 - 63
21. Guidotti A, Ballotti PL. Relationship between pharmacological effects and blood and brain levels of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate. *Biochemi Pharmacol* 1970 Mar;19(3): 883 - 94
22. Roth RH, Giarman NJ. Gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid-I : distribution and metabolism. *Biochemi Pharmacol* 1966; 15: 1333 - 48
23. Bessman SP, McCabe ER 3<sup>rd</sup>. 1,4-Butanediol a substrate for rat liver and horse liver alcohol dehydrogenases. *Biochemi Pharmacol* 1972 Apr 15;21(84): 1135 - 42
24. Bernasconi R, Mathivet P, Bischoff S, Marescaux C. Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential?. *Trends Pharmacol Sci* 1999 Apr;20 (4): 135 - 141
25. Roth RH, Giarman NJ. Natural occurrence of gamma-hydroxybutyrate in mammalian brain. *Biochemi Pharmacol* 1970 ;19: 1087 - 93
26. Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G, Catagna F, Gallimberti L, Giorgetti R, Gessa GL, Palatini P. Therapeutic gamma-hydroxybutyric acid monitoring in plasma and urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharma Biomed Anal* 1993 Jan; 11(6): 483 - 7
27. Elian AA. GC-MS determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in blood. *Forensic*

- Sci Int 2001 Oct 15;122 (1): 43 - 7
28. Mesmer MZ, Satzger RD. Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and Gamma-butyrolactone (GBL) by HPLC/UV-VIS spectrophotometry and HPLC/thermospray mass spectrometry. *J Forensic Sci* 1998 May; 43(3): 489 - 92
  29. Imbenotte M, Azaroual N, Cartigny B, Vermeersch G, Lhermitte M. Identification and quantification of xenobiotics by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in poisoning cases. *Forensic Sci Int* 2003 Apr 23; 133(1-2): 132 - 5
  30. Kerrigan S. GHB and precursors (part II): Management and analysis. *Clinical & Forensic Toxicology News* 2001 Jun; 1 - 8
  31. Gupta M, Greven R, Jansen EE, Jakobs C, Hogema BM, Froestl W, Snead OC, Bartels H, Grompe M, Gibson KM. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Jul; 302(1): 180 - 7
  32. Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med* 2000 Jan ; 18(1): 65 - 70
  33. Martellotta MC, Fattore L, Cossu G, Fratta W. Rewarding properties of Gamma-hydroxybutyric acid: an evaluation through place preference paradigm. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Jul 1;132(1): 1 - 5
  34. Fattore L, Matellotta MC, Cossu G, Fratta W. Gamma-hydroxybutyric acid: an evaluation of its rewarding properties in rats and mice. *Alcohol* 2000 April; 20(3): 247 - 56
  35. Feigenbaum JJ, Howard SG. Does gamma-hydroxybutyrate inhibit or stimulate central DA release?. *Int J Neurosci* 1996 Nov; 88(1-2): 53 - 69
  36. Howard SG, Feigenbaum JJ. Effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release *in vivo*. A microdialysis study in awake and anesthetized animals. *Biochem Pharmacol* 1997 Jan 10; 53(1): 103 - 10
  37. Godbout R, Jelenic P, Labrie C, Schmitt M, Bourguignon JJ. Effect of gamma-hydroxybutyrate and its antagonist NCS-382 on spontaneous cell firing in the prefrontal cortex of the rat. *Brain Res* 1995 Feb 27; 673(1): 157 - 60
  38. Schmidt-Mutter C, Pain L, Sandner G, Gobaille S, Maitre M. The anxiolytic effect of gamma-hydroxybutyrate in the elevated plus maze is reversed by the benzodiazepine receptor antagonist, flumazenil. *Euro J Pharmacol* 1998 Jan 19; 342(1): 21 - 7
  39. Blaauboer BM. Biotransformation : detoxication and bioactivation. In: Niesink R, De Vries J, Hollinger MA. *Toxicology: principles and applications*, pp: 41-65. CRC press.



## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "แกมมาไฮดรอกซีบิวไทเรทและอนุพันธ์ สารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทตัวใหม่ที่ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

### คำถาม - คำตอบ

1. What is the sign and symptom of Gamma-hydroxybutyrate (GHB) intoxication?
  - a. CNS depression
  - b. Bradycardia
  - c. Seizure
  - d. Respiratory depression
  - e. All of above are the clinical symptoms of GHB intoxication
2. What substance can be detected in the serum and urine of the Tetrahydrofuran (THF) poisoning patient?
  - a. Gamma-hydroxybutyrate (GHB)
  - b. Gamma-butyrolactone (GBL)
  - c. 1,4-butanediol
  - d. Tetrahydrofuran (THF)
  - e. All of above can be found in the serum and urine
3. What is /are the direct chemical and metabolic precursor of GHB?
  - a. 1,4-butanediol
  - b. Gamma-butyrolactone (GBL)
  - c. 1,4-tetramethylene glycol
  - d. All of above
  - e. None of above

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "แกมมาไฮดรอกซีบิวไทเรทและอนุพันธ์สารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ตัวใหม่ที่ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 7 เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0407-(1012)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit ..... เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ที่อยู่.....

1. (a) (b) (c) (d) (e)

4. (a) (b) (c) (d) (e)

2. (a) (b) (c) (d) (e)

5. (a) (b) (c) (d) (e)

3. (a) (b) (c) (d) (e)



4. What is the primary precursor of GHB in the brain?
  - a. Gamma-aminobutyric acid (GABA)
  - b. Succinic semialdehyde
  - c. Trans-4-hydroxycrotonic acid
  - d. 1,4-butanediol
  - e. Tetrahydrofuran (THF)
5. How to detect the GHB-related compound from biological specimen properly?
  - a. Routine toxicological screening test
  - b. Extraction and gas chromatography
  - c. Liquid-liquid phase extraction technique
  - d. Solid-phase extraction technique
  - e. All b,c and d techniques are the proper technique



สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)  
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอานันท์มหาราช ชั้น 5  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330