# บทที่ 1
# บทนำ

**ที่มาและความสำคัญของปัญหา**

ปัจจุบันประชาชนเห็นความสำคัญในการส่งเสริมสุขภาพมากขึ้น การออกกำลังกายเป็นหนึ่งในวิธีที่นิยมปฏิบัติเพื่อส่งเสริมสุขภาพทั่วไป เนื่องจากส่วนใหญ่จะเล็งเห็นถึงประโยชน์ของการออกกำลังกายว่า ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) มะเร็ง (cancer) กระดูกพรุน (osteoporosis) และโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) (Leewenburgh และ Heinecke, 2001) แต่มีหลายงานวิจัยพบว่าการออกกำลังกายอย่างหักโหมมีผลเสียต่อร่างกาย (Clarkson และ Hupal, 2002) ปัจจุบันจึงมีการวิจัยเพื่อศึกษาถึงประโยชน์และโทษในการออกกำลังกายเพิ่มมากขึ้น

ภาวะอนุมูลอิสระในร่างกายที่มีมากเกินสมดุลและภาวะที่เซลล์ในร่างกายถูกออกซิไดซ์ (oxidative stress) มีบทบาทในการเกิดโรคต่าง ๆ ซึ่งสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะนั่นก็คือ การออกกำลังกายอย่างหักโหม โดยมีกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระขณะออกกำลังกาย คือ ขณะออกกำลังกายกล้ามเนื้อต้องการใช้ออกซิเจนเพิ่มมากขึ้นอย่างเฉียบพลัน ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดขึ้น (ischemic) ทำให้ร่างกายมีการตอบสนองให้มีการนำออกซิเจนเข้าสู่ภายในเซลล์ เพื่อนำไปสร้างพลังงานแบบใช้ออกซิเจนให้มากขึ้น โดยการเพิ่มอัตราการหายใจและอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้เกิดภาวะเลือดกำซาบอีกครั้ง (refusion) ซึ่งภาวะนี้ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระขึ้นในร่างกาย (reactive oxygen species; ROS) จากการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส (xantine oxidase) รวมไปถึงการรั่วของโมเลกุลของออกซิเจนที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวจำนวนมากที่ไมโตคอนเดรีย นอกจากนี้อนุมูลอิสระขณะออกกำลังกาย อาจเกิดจากการออกซิเดชันของฮอร์โมนคาติโคลามีน (catecholamine) ขณะออกกำลังกาย (auto oxidation) การเกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ (delayed onset muscle soreness: DOMS) ที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ ทำให้มีการหลั่งสารต่าง ๆ ได้แก่ Lactate, IL-2, IL-6 หรือ TNF-alpha แล้วมีการปล่อยซุปเปอร์ออกไซด์ (superoxide radical) ออกมาและเกิดจากขบวนการขนส่งอิเล็กตรอนในไมโตคอนเดรีย โดยสรุปแล้วการออกกำลังกายเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะออกซิเดทีฟสเตรส เกิดการอักเสบและการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ กล้ามเนื้อ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อโปรตีน ไขมัน และดีเอ็นเอ (Cooper และคณะ, 2002) ทำให้ระบบเมตาบอลิซึมผิดปกติ และจากการศึกษาวิจัยของ Demirbag และคณะ (2006) ได้ทำการศึกษาการตอบสนองของ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

การออกกำลังกายวิ่งบนลู่วิ่งสายพานในระยะฉับพลัน ในคนสุขภาพดีจำนวน 113 คน พบว่าหลังการออกกำลังกายปริมาณอนุมูลอิสระ (total free radicals) เพิ่มขึ้น ในขณะที่วิตามินซีซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระลดลง ทำให้ภาวะออกซิเดชันในเซลล์ไม่สมดุล มีปริมาณอนุมูลอิสระมากเกินไป ดังนั้นเซลล์จึงตกอยู่ในสภาวะบีบคั้นจากการถูกออกซิไดซ์หรือออกซิเดทีฟสเตรส โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาสมดุลภาวะออกซิเดทีฟสเตรสในร่างกายนั้น ได้แก่ อายุ เพศ อาหาร และพฤติกรรมการออกกำลังกาย โดยมีหลายงานวิจัยที่ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลของการออกกำลังกายต่อการเกิดภาวะออกซิเดทีฟสเตรสในกลุ่มนักกีฬาซึ่งออกกำลังกายสม่ำเสมอเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ ซึ่งพบว่ามีการตอบสนองที่แตกต่างกัน Mastaloudis และคณะ (2001) ได้ศึกษาผลของภาวะออกซิเดทีฟสเตรสจากการออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความทนทานโดยการวิ่งระยะไกล ในนักกรีฑาเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ พบว่าการวิ่งระยะไกลมีผลทำให้เกิดการผลิตอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ในขณะที่วิตามินอีซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระลดลง โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างทั้งสองกลุ่มพบว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นมีค่าใกล้เคียงกัน

โดย Sjodin และคณะ (1990) ได้กล่าวถึงผลการตอบสนองต่อการเกิดภาวะออกซิเดทีฟสเตรสของการออกกำลังกายในระดับต่าง ๆ ไว้ว่าการออกกำลังกายระดับปกติการเผาผลาญจะเกิดอย่างช้า ๆ ประมาณ 2-5% ทำให้ระบบต่อต้านอนุมูลอิสระในร่างกายสามารถกำจัดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในร่างกายได้หมด ส่วนการออกกำลังกายอย่างหนัก ถึงแม้จะมีการสร้างอนุมูลอิสระได้มากก็จริง แต่การออกกำลังกายแบบนี้จะทำในช่วงเวลาสั้น ๆ เท่านั้น ร่างกายจึงสามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้หมดแต่อาจใช้เวลานาน และพบว่าการออกกำลังกายจนอ่อนล้าเป็นการออกกำลังกายที่ค่อนข้างหนักและนาน อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นมีมากถึง 20% เกินความสามารถของระบบต้านอนุมูลอิสระในร่างกาย จึงทำให้ปริมาณอนุมูลอิสระเหลือมากพอที่จะทำลายเซลล์ต่าง ๆ ได้ และยังทำปฏิกิริยาลูกโซ่ให้เกิดอนุมูลอิสระอื่น ๆ เช่น จากไขมัน (lipid hydroperoxide) และจากโปรตีน (protein hydroperoxide) ทำให้ปริมาณอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้นไปอีก ซึ่งการออกกำลังกายอย่างหนักเกินไป (over exercise) อาจทำให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้นในร่างกายได้ โดยการอักเสบที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลมาจากเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อเกิดการบาดเจ็บได้ จากการที่เยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อ (sarcolemma) อาจมีการฉีกขาดเกิดขึ้นขณะออกกำลังกาย โดยมักเกิดที่ Z-line ของหน่วยที่ใช้ในการหดตัว (contractile filament) โดยจะพบไมโอโกลบิน (myoglobin) ในเลือดและปัสสาวะ และพบเอนไซม์ LDH, CPK ออกมาในกระแสเลือด (Armstrong และคณะ, 1991)

การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (nutrient supplementation) ได้มีความนิยมในกลุ่มนักกีฬาหรือบุคคลทั่วไปมากขึ้น (Banerjee และคณะ, 2003) เพราะปัจจุบันมีข้อมูลและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารวางจำหน่ายเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะกลุ่มวิตามินรวม ไม่ว่าจะเป็นวิตามินซี (ascorbic

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

acid) หรือวิตามินอี (alpha-tocopherol) ก็ตาม รวมไปถึง N-acetylcysteine (NAC) ซึ่งทางการแพทย์ได้นำมาใช้เป็นยาต้านสารพิษ ยาละลายเสมหะ และใช้รักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) ซึ่งพบว่าได้ผลเป็นอย่างดี (Decramer และคณะ, 2005) โดย NAC ซึ่งมีองค์ประกอบของซิสทีอีน (cysteine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนสำคัญที่มีหมู่ไทออล (thiol) สามารถช่วยในการทำลายอนุมูลอิสระ (free radical scavenger) เป็นอย่างดีแล้ว ยังเป็นสารตั้งต้นสำคัญในการนำไปสร้างเป็นสารต้านอนุมูลอิสระชนิดกลูตาไทโอน (glutathione precursor) แม้ว่ากลูตาไทโอน (GSH nutrient) จะมีจำหน่ายอยู่ทั่วไป แต่ได้มีผลงานวิจัยพบว่า การรับประทานกลูตาไทโอนโดยตรงนั้น เมื่อผ่านระบบดูดซึมจะทำให้ปริมาณที่เข้าสู่กระแสเลือดได้น้อยมาก แต่ในการรับประทาน NAC น่าจะให้ผลหรือปริมาณในกระแสเลือดที่ดีกว่า เนื่องจาก NAC จะถูกย่อยสลายให้เป็นซิสทีอีน และส่งไปตามกระแสเลือดได้ดี (Traber และคณะ, 1992) แม้การใช้ปริมาณของ NAC ที่มีการศึกษาในมนุษย์ ทั้งทางด้านการรักษาโรคหรือด้านสุขภาพ รวมไปถึงด้านการกีฬา ยังไม่สามารถสรุปปริมาณที่แน่ชัดได้ แต่จากหลักฐานทางด้านพิษวิทยา ยังไม่พบฤทธิ์ข้างเคียง แต่ปริมาณที่น่าจะใช้ได้คือ ไม่ควรเกินวันละ 1,800 มิลลิกรัม และจากงานรวบรวมผลของ NAC โดย Sadowska และคณะ (2007) แสดงให้เห็นว่า การใช้ NAC ในระยะสั้น (short effects) ในมนุษย์ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก (ICU patients) ในปริมาณ 300 มิลลิกรัม จำนวน 3 ครั้งต่อวัน นาน 8 วัน หรือ 6 กรัมต่อวัน ทางเส้นเลือด หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome: ARDS) ในปริมาณ 190 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน หรือ 1,240 มิลลิกรัมในคนน้ำหนัก 60 กิโลกรัม ทางเส้นเลือดดำ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ทำให้กระบวนการฟาโกไซโตซิส (phagocytosis) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังได้รับ NAC ไปแล้วอย่างน้อย 5 วัน รวมทั้งได้มีการศึกษาผลในระยะเวลานาน (chronic effects) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้องรัง (COPD) ในปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาติดต่อกันนาน 2 เดือน พบว่าปริมาณไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือการใช้ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวันในระยะสั้นเพียง 5 วัน พบว่าระดับของสาร GSH ในเลือดเพิ่มขึ้น รวมไปถึงงานวิจัยในคนปกติที่มีสุขภาพแข็งแรงที่ระดับ 600 มิลลิกรัมต่อวันนานถึง 14 สัปดาห์ พบว่าทำให้เกิดกระบวนการฟาโกไซโตซิสเพิ่มขึ้น มีปริมาณอนุมูลอิสระ (superoxide radical) ลดลง และยังทำให้เอนไซม์กลูตาไทโอน เปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) ที่ช่วย GSH ทำงานให้มากขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ

จากที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้สนใจที่จะศึกษาประสิทธิผลของการใช้ NAC (FLUIMUCIL) ซึ่งมีคุณสมบัติในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระและในการขับหรือละลายเสมหะ ปริมาณเพียง 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ในระยะเวลาสั้น 7 วัน ในการป้องกันการบาดเจ็บและการอักเสบจากการออกกำลัง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

กายอย่างหนักระยะสั้น รวมไปถึงเกี่ยวข้องกับการล้าของกล้ามเนื้อและความทนทาน ในคนปกติเพศชายที่ไม่ได้เป็นนักกีฬา ซึ่งจะได้เป็นข้อมูลยืนยันต่อไปในเชิงวิชาการได้

**วัตถุประสงค์ของการวิจัย**

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณของ Quadriceps Fatigue index และ gross $VO_2$ ระหว่างก่อนและหลังได้รับ NAC
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณสาร Lactate, Total creatine kinase และ Tumor necrotic factor alpha ในเลือด ระหว่างก่อนและหลังได้รับ NAC จากการออกกำลังกายอย่างหนักระยะสั้น

**สมมติฐานของการวิจัย**

1. กลุ่มที่ได้รับ NAC ในปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ มีผลทำให้ภาวะการล้าและความทนทานของร่างกายในกลุ่มคนปกติเพศชาย อายุระหว่าง 18-23 ปี ที่ไม่ได้เป็นนักกีฬา หรือไม่ได้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอติดต่อกันอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ดีขึ้น (โดยมีค่า Quadriceps fatigue index และค่าการใช้ออกซิเจนโดยรวมของร่างกายเพิ่มขึ้น รวมถึงมีปริมาณสาร Lactate ลดลงหลังการออกกำลังกายอย่างหนักระยะสั้น) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ NAC
2. หลังจากการออกกำลังกายอย่างหนักระยะสั้นเฉียบพลัน กลุ่มที่ได้รับ NAC ในปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ มีผลทำให้ภาวะการบาดเจ็บหรืออักเสบในกลุ่มคนปกติเพศชาย อายุระหว่าง 18-23 ปี ที่ไม่ได้เป็นนักกีฬา หรือไม่ได้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอติดต่อกันอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ลดลง (โดยมีปริมาณสาร TNF-alpha และ Total Creatine kinase ลดลง) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ NAC

**ขอบเขตของการวิจัย**

**ขอบเขตเนื้อหา**

ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของปริมาณสารชีวเคมีในเลือด ได้แก่ ทูเมอร์ แนคโคติก แฟกเตอร์ แอลฟา (Tumor necrotic factor alpha: TNF-alpha) และคลีเอตีน ไคเนส (creatine kinase) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของภาวะการอักเสบหรือการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ และการเปลี่ยนแปลงของแลคเตด (Lactate) และค่าดัชนีการล้าของกล้ามเนื้อต้นขาด้านหน้า (Quadriceps fatigue index) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของภาวะการล้าของกล้ามเนื้อ รวมไปถึงความสามารถในการใช้ออกซิเจน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

โดยรวม (Gross $VO_2$) เพื่อประเมินสมรรถภาพด้านความทนทานของร่างกาย ในกลุ่มคนปกติเพศชาย อายุ 18-23 ปี ที่ไม่ได้เป็นนักกีฬา หรือไม่ได้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอติดต่อกันอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ก่อนและหลังการได้รับ N-acetylcysteine (NAC) หรือ FLUIMUCIL A600 ซึ่งจำหน่ายโดยบริษัท เอส.เอ็ม.ฟาร์มาซูติคอล จำกัด (S.M. Pharmaceutical) แห่งประเทศไทย ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา (อย.) และขึ้นทะเบียนอาหารและยา (FDA) แล้ว โดยให้ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มทดลองที่ได้คัดเลือกจากการสุ่มแบบบล็อก (block randomization) ใช้ NAC ในปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน (เม็ดละ 600 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ดหลังอาหารทันที วันละ 2 ครั้ง) ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยมีขอบเขตการศึกษา ดังนี้

**1. กลุ่มตัวอย่าง** กลุ่มอาสาสมัครที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ คือต่ำกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีสุขภาพแข็งแรง เพศชาย มีอายุระหว่าง 18-23 ปี โดยต้องไม่มีความผิดปกติเรื้อรัง ไม่มีประวัติโรคเลือดหรือได้รับการบาดเจ็บในทุกระบบ ก่อนเข้าร่วมการศึกษานี้อย่างน้อย 6 เดือน

**2. ตัวแปรที่ศึกษา** ในการศึกษาครั้งนี้ได้แบ่งตัวแปรออกเป็น

*ตัวแปรอิสระ* คือ ผลของการใช้ N-acetylcysteine (NAC)

*ตัวแปรตาม* คือ การเปลี่ยนแปลงของภาวะการบาดเจ็บ การล้าของกล้ามเนื้อ และความสามารถในการใช้ออกซิเจนโดยรวม

**นิยามศัพท์เฉพาะ**

**การออกกำลังกาย (Exercise)** หมายถึง กิจกรรมทางกาย (physical activity) ชนิดหนึ่งที่มีการวางแผนการทำกิจกรรมไว้ก่อนล่วงหน้า โดยมีโครงสร้างและองค์ประกอบในการเคลื่อนไหวของร่างกายซ้ำ ๆ เพื่อให้มีการเพิ่มขึ้น หรือคงไว้ซึ่งความแข็งแรงเฉพาะส่วนใดส่วนหนึ่ง หรือเพื่อให้เกิดความแข็งแรงในทุก ๆ ส่วนของร่างกาย

**กลุ่มอาสาสมัครที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ** หมายถึง ผู้ที่ไม่ออกกำลังกาย หรือออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ หรือ ต่ำกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์

**สารชีวเคมีในเลือด** หมายถึง สารเคมีที่เป็นองค์ประกอบภายในร่างกาย

**สารอนุมูลอิสระ (Free radicals)** หมายถึง อะตอม โมเลกุล หรือสารประกอบในร่างกาย ที่ไม่สมดุลหรือมีอิเล็กตรอนเดี่ยว ๆ อยู่ในสถานะพลังงานที่ไม่เสถียรไวต่อการเกิดปฏิกิริยา เนื่องจากอิเล็กตรอนของอะตอมถูกโมเลกุลอื่นดึงไป เป็นสาเหตุทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์และเกิดโรคต่าง ๆ ตามมา

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

**สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants)** หมายถึง สารเคมีที่สามารถทำลาย หรือลดสารอนุมูลอิสระภายในร่างกาย

**ภาวะออกซิเดทีฟสเตรส (Oxidative stress)** หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีอนุมูลอิสระที่มากเกินกว่าที่กระบวนการป้องกันโดยสารขจัดและสารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดหรือควบคุมไว้ได้

**ระยะเวลาที่ใช้วิ่งจนหมดแรง (Maximal running time)** หมายถึง ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการวิ่งจนกระทั่งหมดแรงหรือระยะเวลาที่อาสาสมัครวิ่งได้มากที่สุด กล่าวคือวิ่งจนมีอัตราการเต้นของหัวใจถึง 85% ของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดที่ควรเป็น โดยคำนวณจาก 220-อายุ (ปี) หรือค่าระดับความเหนื่อย (rating of perceived exertion: RPE) ถึงระดับ 15 จาก 20 หรือเหนื่อยมาก ก็จะให้หยุดวิ่งทันที

**ความสามารถในการใช้ออกซิเจนโดยรวม (Gross $VO_2$)** หมายถึง ผลรวมของความสามารถในการใช้ออกซิเจนของร่างกายในขณะพักและขณะออกกำลังกาย

**ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย**

1. ได้ทราบถึงประโยชน์ของ NAC ที่มีต่อการบาดเจ็บและการล้าของกล้ามเนื้อ รวมถึงความทนทานของร่างกายที่เกิดจากการออกกำลังกายอย่างหนักระยะสั้น ในกลุ่มคนปกติ เพศชายที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ
2. สามารถนำผลการทดลองที่ได้ไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการเผยแพร่ผลงานศึกษาระดับนานาชาติและใช้เป็นหลักฐานในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับวิทยาศาสตร์การออกกำลังกายต่อไป

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved