

ประสิทธิผลของสารสกัดว่านหางจระเข้เปรียบเทียบกับ omeprazole ในการรักษาโรคกรดไหลย้อน

ฐานิดา มานิตยโชติพิสิฐ*, มาศ ไม้ประเสริฐ

สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต แขวงทุ่งสองห้อง เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

* ผู้รับผิดชอบบทความ: wowthanida@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคกรดไหลย้อนเป็นภาวะเรื้อรังที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยจะมีการแสบร้อนกลางอกและเรอเปรี้ยวเป็นอาการเด่น ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตได้ การรักษาประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการใช้ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร แต่การรับประทานยาลดกรดเป็นเวลานานในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีภาวะกรดในกระเพาะอาหารเกินทำให้เกิดความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบและทำลายเซลล์เยื่อผิวของหลอดอาหารในระยะยาว ทั้งนี้สารสกัดว่านหางจระเข้มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ บรรเทาอาการปวดและด้านจุลินทรีย์ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดว่านหางจระเข้ชนิดแคปซูล 70 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับ omeprazole ในการลดความถี่อาการและความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ วิธีการศึกษาเป็นรูปแบบการทดลองแบบสุ่ม โดยทำแบบประเมินความถี่อาการและความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนประกอบด้วย 5 อาการ ได้แก่ แสบร้อนกลางอก เรอเปรี้ยว กลืนลำบาก ท้องอืด และคลื่นไส้/อาเจียน แล้วนำมาติดตามที่ 2 และ 4 สัปดาห์ เพื่อเปรียบเทียบความถี่ของการเกิดอาการและความรุนแรงของแต่ละอาการด้วยสถิติ Generalized Estimating Equations สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่วัดซ้ำและมี correlation แบบตัวแปรพหุ จากการศึกษาพบว่าสารสกัดว่านหางจระเข้ลดความถี่อาการกลืนลำบากและลดความรุนแรงอาการแสบร้อนกลางอกได้ดีกว่า omeprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความถี่เฉลี่ยของอาการกลืนลำบากในกลุ่มสารสกัดว่านหางจระเข้ลดลง 0.12 ครั้งต่อสัปดาห์เปรียบเทียบกับ omeprazole ลดลง 0.04 ครั้งต่อสัปดาห์ที่ p -value 0.042 และความรุนแรงของอาการแสบร้อนกลางอกในกลุ่มสารสกัดว่านหางจระเข้ลดลง 2.31 คะแนนต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบกับ omeprazole ลดลง 1.40 คะแนนต่อสัปดาห์ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value 0.036 แต่มีรายงานอาการปวดท้องและท้องเสียหลังใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ ดังนั้นจึงอาจใช้สารสกัดว่านหางจระเข้เป็นทางเลือกหนึ่งในการบรรเทาอาการโรคกรดไหลย้อนได้

คำสำคัญ: โรคกรดไหลย้อน, ยา omeprazole, สารสกัดว่านหางจระเข้ชนิดแคปซูล

Efficacy of *Aloe Vera* Extract Versus Omeprazole in the Treatment of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease

Thanida Manitchotpisit*, Mart Maiprasert

Department of Anti-Aging and Regenerative Medicine, College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University, Thung Song Hong, Lak Si, Bangkok 10210, Thailand

*Corresponding author: wowthanida@gmail.com

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic condition characterized by heartburn and regurgitation, which affect the quality of life. Its treatment includes lifestyle modification and medication to reduce gastric acid secretion. However, long-term use of proton pump inhibitors in non-excessive gastric acid patients causes an imbalance of the gut flora. This causes inflammation and long-term destruction of the epithelial cells of the esophagus. *Aloe vera* has antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, and pain-relieving properties. This research aimed to explore the efficacy of 70 mg *Aloe vera* extract in capsule form to reduce the frequency and severity of GERD for 4 weeks compared with omeprazole to determine an appropriate alternative treatment for the disease. In this open-labelled randomized controlled trial research, after participating, participants completed a record of the symptoms and severity of the disease including heartburn, regurgitation, dysphagia, flatulence, and nausea/vomiting. Then, the patients were followed up at 2 and 4 weeks, and their GERD frequency and severity were compared using Generalized Estimating Equations for repeated measures with multivariable correlation. The results showed that *Aloe vera* extract significantly reduced the frequency of dysphagia and the severity of heartburn better than omeprazole. The mean frequency of dysphagia in the *Aloe vera* group decreased by 0.12 time per week, compared to the omeprazole group with a drop by 0.04 time per week ($P = 0.042$). And, the severity of heartburn in the *Aloe vera* group dropped by 2.31 points per week, compared with the omeprazole group with a decrease of 1.40 points per week – the decrease levels were significantly different ($P = 0.036$); however, there were reports of abdominal pain and diarrhea after *Aloe vera* extract medication. Thus, *Aloe vera* extract capsules may be used as an alternative remedy to relieve GERD symptoms.

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), omeprazole, *Aloe vera* extract capsule

บทนำและวัตถุประสงค์

โรคกรดไหลย้อนเป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยมีความชุกเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่มประชากรทั่วโลกในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา^[1] และก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิต โรคกรดไหลย้อนเกิดจากการมีสารจากกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้นมาที่หลอดอาหาร ทำให้เกิดอาการที่รบกวนหรือมีผลต่อ

คุณภาพชีวิตต่อผู้ที่มีภาวะดังกล่าวและ/หรือมีภาวะแทรกซ้อนตามมา โดยอาการของโรคกรดไหลย้อนผู้ป่วยอาจมีอาการปวดแสบร้อนบริเวณกลางอกและลิ้นปี่รู้สึกคล้ายมีก้อนอยู่ในลำคอ กลืนลำบาก กลืนเจ็บ เรอบ่อย คลื่นไส้หรือรู้สึกจุกแน่นอยู่ในหน้าอกคล้ายอาหารไม่ย่อย^[2]

โรคกรดไหลย้อนเกิดได้จากการคลายตัว

เป็นครั้งคราวของหูดหลอดอาหารส่วนล่างและ/หรือความดันของหูดหลอดอาหารส่วนล่างลดลง^[3] จากกลไกควบคุมหูดหลอดอาหารส่วนล่างทำงานบกพร่องโดยอาจมีภาวะอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ มีภาวะไล่เลื่อนกะบังลม^[3] การมี gastric emptying time ที่ช้า^[3] ภาวะอ้วน^[4] การสูบบุหรี่^[2] และความเครียด^[5] เป็นต้น

การวินิจฉัยเบื้องต้นตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563 ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะของโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อาการแสบร้อนกลางอกหรือเรอเปรี้ยวเป็นอาการเด่น ตรวจร่างกายปกติและไม่มีสัญญาณเตือน สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้ หรือทำการตรวจพิเศษเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ได้แก่ การทำ Ambulatory 24-Hour Double-Probe pH Monitoring ส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน^[2] Esophageal manometry และ Barium esophagogram^[6] เป็นต้น

การรักษาโรคกรดไหลย้อนประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การใช้ยาหรือการผ่าตัด โดยยาที่ใช้รักษา ได้แก่ ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่ออกฤทธิ์ที่กลไกต่าง ๆ ยาลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร ยาลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร เป็นต้น โดยผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาต่างๆ ได้แตกต่างกันขึ้นกับสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเป็นโรคกรดไหลย้อน ทั้งนี้ยากลุ่ม proton pump inhibitor ได้รับการยอมรับและใช้อย่างกว้างขวาง^[7] แต่ก็มีรายงานความสัมพันธ์ของการเกิดโรคอื่นๆ ตามมา ได้แก่ เพิ่มความเสี่ยงโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด^[8] ภาวะสมองเสื่อม^[9] ทำให้ไตทำงานได้แย่ลง^[10] เป็นต้น ทำให้เกิดความไม่มั่นใจของผู้ป่วยเรื่องความปลอดภัยหรือผลข้างเคียงของยา หากต้องใช้ยารักษาต่อเนื่องเป็นระยะ

เวลานาน^[10]

ปัจจุบันได้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่าง ๆ มาช่วยบรรเทาอาการของโรคกรดไหลย้อน ว่าแนวทางจะเข้าเป็นพืชสมุนไพรธรรมชาติที่ได้รับความสนใจนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหารและยา รวมถึงถูกนำมาใช้บรรเทาอาการกรดไหลย้อนด้วย ว่าแนวทางจะเข้าประกอบด้วยสารมากกว่า 75 ชนิด ได้แก่ วิตามินเอ วิตามินซี วิตามินอี วิตามินบี 12 สังกะสี ทองแดง ซีลีเนียม แคลเซียม aloin และ emodin เป็นต้น จึงมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาในการต้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ บรรเทาอาการปวด ด้านการเกิดแผล สมานแผลและต้านจุลินทรีย์^[11] ว่าแนวทางจะเข้าสามารถบรรเทาอาการของโรคกรดไหลย้อนได้ โดยพบว่าสารสกัดว่านหางจระเข้รูปแบบน้ำขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถบรรเทาอาการโรคกรดไหลย้อนได้แต่ยังไม่ดีเท่าที่ควร จึงต้องการศึกษาเพิ่มเติมว่าสารสกัดว่านหางจระเข้ในปริมาณที่มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน และเป็นชนิดแคปซูลเพิ่มความสะดวกต่อการรับประทาน จะลดความถี่การเกิดอาการของโรคกรดไหลย้อนได้ดีขึ้นหรือไม่อย่างไร^[12]

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดว่านหางจระเข้รูปแบบแคปซูลปริมาณ 70 มิลลิกรัมต่อวัน ในการลดความถี่การเกิดอาการและความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย omeprazole เพื่อนำผลการวิจัยไปใช้เป็นทางเลือกในการรักษาโรคกรดไหลย้อนได้อย่างเหมาะสม โดยคาดหวังว่าปริมาณสารสกัดว่านหางจระเข้ในปริมาณที่เพิ่มมากขึ้นจะสามารถบรรเทาอาการโรคกรดไหลย้อนได้ดีขึ้นด้วย

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบ open-label randomized controlled trial โดยกลุ่มผู้ป่วยด้วยวิธี block randomization แบ่งเป็นกลุ่มทดลองได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้ กับกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาด้วย omeprazole โดยผู้ป่วยแต่ละรายจะมีหมายเลขเรียงตามลำดับการเข้าร่วมโครงการ ซึ่งแต่ละหมายเลขได้กำหนดกลุ่มการทดลองไว้แล้วโดยที่ผู้ป่วยไม่ทราบว่าจะได้อยู่ในกลุ่มใด หลังจากนั้นทำการวัดผลก่อนการรักษา นัดติดตามอาการที่ 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์หลังการรักษา กลุ่มทดลองได้สารสกัดว่านหางจระเข้ชนิดแคปซูลขนาด 70 มิลลิกรัม รับประทาน 1 แคปซูลหลังอาหารเช้าทุกวัน เป็นเวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์ และกลุ่มควบคุมจะได้ยา omeprazole 20 มิลลิกรัม รับประทาน 1 แคปซูลก่อนอาหารเช้าทุกวัน เป็นเวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์ การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการตรวจสอบจริยธรรมการวิจัยในคนของมหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์ลงวันที่ 12 กันยายน พ.ศ. 2564 เลขที่โครงการ 047/63EX

1. วัสดุ

1.1 สารสกัดว่านหางจระเข้ขนาด 70 มิลลิกรัมชนิดแคปซูลนิม ลักษณะรูปร่างกลมรี สีเขียวใส บรรจุอยู่ในแผงยาที่มาจากบริษัท Thai health product (THP) เลขสารบบ 10-3-31754-5-0004

1.2 ยา omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัมขององค์การเภสัชกรรม

1.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลบางแพ จังหวัดราชบุรี ตั้งแต่วันที่ 20 กันยายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 23

ธันวาคม พ.ศ. 2564

กลุ่มตัวอย่างภายใต้สมมติฐานว่าค่าสัดส่วนของอาการแสบร้อนกลางอกในกลุ่มสารสกัดว่านหางจระเข้ (ร้อยละ 29.4) แตกต่างจากกลุ่ม omeprazole (ร้อยละ 62.5) โดยวัดอาการที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์ (repeated measures) ใช้สถิติ ANOVA กำหนดการทดสอบเป็นการทดสอบสองทาง กำหนดระดับนัยสำคัญหรือความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.80 กำหนดให้สองกลุ่มมีจำนวนตัวอย่างเท่ากัน คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้กลุ่มละ 18 ราย และเพื่อป้องกันความเสี่ยงจากการสูญหายระหว่างการเก็บข้อมูล จึงเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่าง 10% จะได้กลุ่มละ 20 ราย รวม 40 ราย ตามคุณสมบัติเงื่อนไขที่กำหนดและผ่านตามเกณฑ์ ดังนี้

1.3.1 เกณฑ์การคัดเข้า

1) บุคคลที่มีอายุ 18-65 ปี ที่มีอาการแสบร้อนกลางอก แล้วได้รับการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนโดยแพทย์ หรือเคยได้รับการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนแล้วมีอาการกลับเป็นซ้ำ

2) ไม่ได้กินยารักษาอาการกรดไหลย้อนในช่วง 3 วันที่ผ่านมา

3) ไม่ได้ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

4) ไม่เป็นโรคตับ

5) ไม่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย

6) ไม่มีความผิดปกติทางระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น โรคลำไส้อุดตัน โรคลำไส้แปรปรวน เป็นต้น

7) ไม่มีอาการดังต่อไปนี้ ได้แก่ เลือดออกทางเดินอาหาร ชีต น้ำหนักลดโดยไม่ได้ตั้งใจ อาเจียนมากกว่า 10 ครั้งต่อวัน หรือคลื่นไส้

8) ยินยอมและให้ความร่วมมือในการวิจัย

1.3.2 เกณฑ์การคัดออก

1) ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงหรือแพ้ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับ

2) ผู้ป่วยไม่รับประทานผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอย่างต่อเนื่อง

3) ผู้ป่วยรับประทานยาหรือสมุนไพรอื่น ๆ ที่ไม่ใช่สารสกัดว่านหางจระเข้หรือ omeprazole

4) ผู้ป่วยเกิดภาวะที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพ และชีวิตจากการเข้าร่วมงานวิจัย

5) ผู้ป่วยมีความประสงค์จะออกจากงานวิจัย

6) ขาดการติดต่อ ไม่มาติดตามอาการที่ 2 สัปดาห์ หรือ 4 สัปดาห์

1.4 เครื่องมือที่ใช้

1.4.1 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม ประวัติผ่าตัด การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ยาที่รับประทานเป็นประจำ ยาที่เคยรับประทานรักษาโรคกรดไหลย้อน พฤติกรรมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย

1.4.2 เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการ

1.4.3 เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการ

1.4.4 แบบประเมินอาการ ประกอบด้วย 5 อาการ ได้แก่ แสบร้อนกลางอก เรอเปรี้ยว กลืนลำบาก ท้องอืด และคลื่นไส้/อาเจียน ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน โดยจะสอบถามจำนวนครั้งของการเกิดอาการต่อสัปดาห์

1.4.5 แบบประเมินความรุนแรงของโรค Likert scale เพื่อประเมินความรุนแรงในแต่ละครั้งที่เกิดอาการต่าง ๆ ของโรคกรดไหลย้อน โดยเป็นการ

ให้คะแนนตามระดับความรุนแรง 1-10 คะแนน โดย 1 คะแนน หมายถึง มีอาการเพียงเล็กน้อย 5 คะแนน หมายถึง อาการปานกลางพอทนได้ 10 คะแนน หมายถึง อาการรุนแรงมากที่สุด

1.4.6 แบบประเมินผลข้างเคียงหลังจากรับประทานสารสกัดว่านหางจระเข้หรือ omeprazole ได้แก่ อาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ปวดท้อง ท้องผูก ท้องเสีย โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานอาการผลข้างเคียงเมื่อมาตรวจติดตาม

1.4.7 เอกสารจดบันทึกอาการ ขณะเกิดอาการที่บ้าน

2. วิธีการศึกษา

2.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยทำแบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน

2.2 ทำแบบประเมินอาการ ได้แก่ แสบร้อนกลางอก เรอเปรี้ยว กลืนลำบาก ท้องอืด คลื่นไส้/อาเจียน และแบบประเมินความรุนแรงของแต่ละอาการตั้งแต่ 1-10 คะแนน

2.3 นัดมาติดตามอาการที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์ และ 4 สัปดาห์ พร้อมทำแบบประเมินอาการ แบบประเมินความรุนแรงของโรค และแบบประเมินผลข้างเคียง

2.4 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบความถี่ของการเกิดอาการต่าง ๆ ของโรคกรดไหลย้อนและระดับความรุนแรงของแต่ละอาการของโรคกรดไหลย้อนในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4 ใช้สถิติ Generalized Estimating Equations (GEE) สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่วัดซ้ำและมี correlation แบบตัวแปรพหุ (multivariable) เพื่อหาค่าความถี่ คะแนนความรุนแรงของอาการ (baseline value) และการออกกำลังกายที่ต่างกันตั้งแต่ต้น

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัย 40 คน แบ่งได้กลุ่มละ 20 คน ลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้น การออกกำลังกายแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) ผู้เข้าร่วมวิจัยออกจาก

การศึกษาจำนวน 2 คน คนแรกกังวลเรื่องผลข้างเคียงของ omeprazole และคนที่สองได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้ไม่ได้มาตรวจติดตามอาการที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะที่ศึกษา	ว่านหางจระเข้ (n = 20)		Omeprazole (n = 20)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
1. เพศ					1.000
ชาย	5	25.0	6	30.0	
หญิง	15	75.0	14	70.0	
2. อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	55.0	$\pm$ 7.3	52.0	$\pm$ 8.5	0.249
3. BMI (kg/m^2), mean $\pm$ SD	25.31	$\pm$ 1.0	25.18	$\pm$ 1.2	0.934
4. สูบบุหรี่					0.487
สูบบุหรี่	0	0.0	2	10.0	
ไม่สูบบุหรี่	20	100.0	18	90.0	
5. ดื่มแอลกอฮอล์					0.231
ดื่มแอลกอฮอล์	0	0.0	3	15.0	
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	20	100.0	17	85.0	
6. โรคร่วม					1.000
ไม่มี	13	65.0	13	65.0	
มี	7	35.0	7	35.0	
- เบาหวาน	4	20.0	3	15.0	1.000
- ความดันโลหิตสูง	7	35.0	6	30.0	1.000
- ไตวายเรื้อรัง	1	5.0	0	0.0	1.000
7. ยาที่รับประทานเป็นประจำ					
Aspirin	2	10.0	0	0.0	0.487
NSAIDs อื่น ๆ	1	5.0	1	5.0	1.000
8. เวลาหลังกินอาหารแล้วนอน					0.741
< 3 ชม.	6	30.0	8	40.0	
$\geq$ 3 ชม.	14	70.0	12	60.0	
9. ออกกำลังกาย					0.026
ไม่ออกกำลังกาย	14	70.0	6	30.0	
ออกกำลังกาย	6	30.0	14	70.0	
10. ยาที่ใช้บรรเทาอาการใน 1 เดือน					1.000
ไม่มี	10	50.0	11	55.0	
มี	10	50.0	9	45.0	
- omeprazole	6	30.0	4	20.0	0.716
- ยาธาตุน้ำขาว หรือ Alum milk	6	30.0	5	25.0	1.000
- ยาธาตุน้ำแดง	3	15.0	1	5.0	0.605
- ชมิ้นชัน	5	25.0	5	25.0	1.000
- โซดามันท์	1	5.0	1	5.0	1.000

ความถี่เฉลี่ยของการเกิดอาการต่าง ๆ ก่อนเริ่มการทดลอง, 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์หลังการทดลอง (ตารางที่ 2) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้ลดลง 0.12 ครั้งต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole ลดลง 0.04 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งมีความแตกต่าง

กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.042) ในขณะที่สารสกัดว่านหางจระเข้และ omeprazole มีประสิทธิผลในการลดความถี่เฉลี่ยของอาการแสบร้อนกลางอก เรอเปรี้ยว ท้องอืด คลื่นไส้หรืออาเจียน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ความถี่เฉลี่ยของการเกิดอาการต่าง ๆ ก่อนเริ่มการทดลอง, 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์หลังการทดลอง

อาการ	ค่าเฉลี่ยความถี่ของการเกิดอาการ $\pm$ SD.					
	ว่านหางจระเข้			Omeprazole		
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 4
แสบร้อนกลางอก	3.90 $\pm$ 2.70	3.46 $\pm$ 1.87	2.82 $\pm$ 1.71	2.93 $\pm$ 2.66	2.73 $\pm$ 1.90	2.42 $\pm$ 1.97
เรอเปรี้ยว	2.20 $\pm$ 2.50	2.01 $\pm$ 1.95	1.38 $\pm$ 1.60	2.52 $\pm$ 2.83	2.21 $\pm$ 2.78	1.64 $\pm$ 2.08
คลื่นไส้	1.37 $\pm$ 2.14	0.88 $\pm$ 1.67	0.96 $\pm$ 1.51	0.71 $\pm$ 1.88	0.42 $\pm$ 1.41	0.45 $\pm$ 1.17
ท้องอืด	2.31 $\pm$ 2.65	2.35 $\pm$ 2.06	1.84 $\pm$ 1.80	3.15 $\pm$ 2.65	2.62 $\pm$ 2.18	2.24 $\pm$ 1.85
คลื่นไส้หรืออาเจียน	0.16 $\pm$ 0.47	0.11 $\pm$ 0.40	0.05 $\pm$ 0.30	0.31 $\pm$ 1.39	0.21 $\pm$ 0.85	0.18 $\pm$ 0.80

ตารางที่ 3 ความถี่เฉลี่ยที่ลดลงในแต่ละสัปดาห์ของอาการต่าง ๆ ของโรคกรดไหลย้อน

อาการ	ความถี่เฉลี่ยที่ลดลงต่อสัปดาห์		p -value
	ว่านหางจระเข้	omeprazole	
แสบร้อนกลางอก	0.22	0.15	0.337
เรอเปรี้ยว	0.22	0.23	0.818
คลื่นไส้	0.12	0.04	0.042
ท้องอืด	0.16	0.22	0.333
คลื่นไส้หรืออาเจียน	0.10	0.36	0.105

ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของอาการต่าง ๆ ก่อนเริ่มการทดลอง, 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์หลังการทดลอง (ตารางที่ 4) พบว่าสารสกัดว่านหางจระเข้ลดคะแนนความรุนแรงของอาการแสบร้อนกลางอกได้มากกว่า omeprazole ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์ โดยที่คะแนนความรุนแรงลดลงอย่างต่อเนื่องและเห็นความแตกต่างได้ชัดเจนที่ระยะเวลา 4

สัปดาห์ คะแนนความรุนแรงที่ลดลงของสารสกัดว่านหางจระเข้ และ omeprazole เท่ากับ 2.31 และ 1.40 คะแนนต่อสัปดาห์ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.036) หลังจากปรับทางสถิติให้คะแนนความรุนแรงก่อนการทดลองของทั้งสองกลุ่มเท่ากัน (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของอาการต่าง ๆ ก่อนเริ่มการทดลอง, 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์หลังการทดลอง

อาการ	ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของอาการ $\pm$ SD.					
	ว่านหางจระเข้			Omeprazole		
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 4
แสบร้อนกลางอก	21.51 $\pm$ 15.63	14.61 $\pm$ 8.59	10.05 $\pm$ 6.78	14.21 $\pm$ 9.31	10.97 $\pm$ 8.06	8.49 $\pm$ 7.87
เรอเปรี้ยว	11.89 $\pm$ 15.25	8.29 $\pm$ 8.07	4.82 $\pm$ 4.72	14.74 $\pm$ 17.88	9.38 $\pm$ 11.32	6.22 $\pm$ 8.08
กลืนลำบาก	9.42 $\pm$ 11.76	4.21 $\pm$ 6.59	4.29 $\pm$ 6.04	2.84 $\pm$ 5.16	1.27 $\pm$ 3.15	1.49 $\pm$ 3.27
ท้องอืด	12.04 $\pm$ 8.83	9.88 $\pm$ 5.97	6.32 $\pm$ 3.50	21.03 $\pm$ 20.34	11.83 $\pm$ 9.84	8.44 $\pm$ 7.38
คลื่นไส้หรืออาเจียน	0.82 $\pm$ 0.76	0.47 $\pm$ 0.67	0.13 $\pm$ 0.43	2.17 $\pm$ 3.37	1.17 $\pm$ 1.77	0.78 $\pm$ 1.49

ตารางที่ 5 คะแนนความรุนแรงที่ลดลงต่อสัปดาห์ของอาการต่าง ๆ ของโรคกรดไหลย้อน

อาการ	คะแนนความรุนแรงที่ลดลงต่อสัปดาห์		p-value
	ว่านหางจระเข้	Omeprazole	
แสบร้อนกลางอก	2.31	1.40	0.036
เรอเปรี้ยว	1.45	1.67	0.686
กลืนลำบาก	0.88	0.42	0.157
ท้องอืด	1.32	1.94	0.271
คลื่นไส้หรืออาเจียน	0.14	0.22	0.362

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้เกิดผลข้างเคียงจำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 15 ประกอบด้วยอาการปวดท้อง 2 คน และท้องเสีย 1 คน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole ไม่มีรายงานผลข้างเคียง

อภิปรายผล

ผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละรายมีอาการเด่นของโรคกรดไหลย้อนแตกต่างกันและจำนวนครั้งของการเกิดแต่ละอาการน้อย ซึ่งส่งผลให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรู้สึกไม่แตกต่างของจำนวนครั้งที่เกิดอาการหลังได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้หรือ omeprazole แต่ผู้เข้าร่วมวิจัยรู้สึกว่าการต่าง ๆ ของโรคกรดไหล

ย้อนมีความรุนแรงลดลงหลังได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้หรือ omeprazole

สารสกัดว่านหางจระเข้มีประสิทธิผลดีกว่า omeprazole ในการลดความถี่เฉลี่ยของการเกิดอาการกลืนลำบากซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Panahi และคณะที่พบว่าสารสกัดว่านหางจระเข้มีประสิทธิผลในการลดความถี่ของอาการกลืนลำบาก^[12] เนื่องจากการอักเสบเป็นกลไกหลักที่ทำให้เกิดอาการกลืนลำบาก^[13] สารสกัดว่านหางจระเข้ประกอบด้วยวิตามิน เอนไซม์ แร่ธาตุ และสารอื่น ๆ มากกว่า 75 ชนิดที่ออกฤทธิ์ร่วมกัน^[11] ทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและสารต้านการอักเสบ^[14] โดยมีฤทธิ์ลดการอักเสบจากสาร Acemannan^[15] Aloe-emodin และ

Aloin^[16] นอกจากนี้สารสกัดว่านหางจระเข้มีกรด salicylic carboxypeptidase และ peptidase ที่ยับยั้งการทำงานของ bradykinin และสารก่อการอักเสบอื่นๆ ทำให้ลดอาการเจ็บ บวมและอาการกลืนลำบากดีขึ้น^[17] แต่ทั้งนี้อาการกลืนลำบากมีความถี่ในการเกิดอาการน้อยและพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ซึ่งทำให้ไม่รู้สึกรถึงความแตกต่างหลังได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้หรือ omeprazole

ความรุนแรงของอาการแสบร้อนกลางอกลดลงซึ่งสอดคล้องกับผลงานของ Ried และคณะ^[18] เนื่องจากสารสกัดว่านหางจระเข้ประกอบด้วย Acemannan ซึ่งเป็นคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนพบว่ามีฤทธิ์สมานแผล ลดฤทธิ์การทำงานของเอนไซม์ย่อยอาหารและช่วยปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร^[15] นอกจากนี้สารสกัดว่านหางจระเข้มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร เพิ่มการสังเคราะห์ mucus เพิ่มการไหลเวียนเลือดในชั้น mucus เพิ่มการหลั่งสารไปคาร์บอนेटซึ่งมีฤทธิ์เป็นด่าง ช่วยยับยั้ง H₂ receptor ใน parietal cell ยับยั้งการสร้าง Prostaglandin PGF₂ α และ TXB₂ ลด leukocyte adhesion และ neutrophil migration ที่แปลในกระเพาะอาหารและเพิ่ม PGE₂^[11] ทั้งนี้การออกฤทธิ์ร่วมกันผ่านหลายกลไก ทำให้สามารถบรรเทาอาการต่างๆ ของโรคกรดไหลย้อนได้ดีทดแทนการรักษาด้วย omeprazole ได้และคาดว่าไม่ส่งผลกระทบต่อสมดุลของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้อาการของโรคกรดไหลย้อนไม่ดีขึ้นในระยะยาว^[19] ทั้งนี้กลไกหลักของ omeprazole เป็นการออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารซึ่งมีประสิทธิผลลดอาการในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่พบหลอดอาหารอักเสบ (non erosive reflux disease or NERD) ได้ร้อยละ 51.4^[20] และหากผู้ป่วยมีอาการแสบร้อนกลางอกที่เกิดจากต่าง

หรือแก๊สไหลย้อนขึ้นมาจะทำให้อาการแสบร้อนกลางอกไม่ทุเลาลง^[21]

Panahi และคณะได้ทำการศึกษานำร่องพบว่า omeprazole มีประสิทธิผลในการลดความถี่ของอาการแสบร้อนกลางอก ท้องอืด และเรอได้ดีกว่าสารสกัดว่านหางจระเข้โดยใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ปริมาณ 50 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับประสิทธิผลกับ omeprazole 20 มิลลิกรัม และได้ให้ข้อเสนอแนะในการศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดว่านหางจระเข้ในปริมาณเพิ่มขึ้นเพื่อลดอาการต่างๆ ของโรคกรดไหลย้อนที่ดีขึ้น^[12] การศึกษาครั้งนี้ได้ใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ปริมาณ 70 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับประสิทธิผลกับ omeprazole คาดว่าสารสกัดว่านหางจระเข้ปริมาณเพิ่มขึ้น ทำให้บรรเทาอาการต่างๆ ได้ดีมากขึ้นด้วย ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิผลในการลดอาการต่างๆ ของโรคกรดไหลย้อนของสารสกัดว่านหางจระเข้และ omeprazole มีความใกล้เคียงกันมากขึ้น จึงไม่เห็นความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายได้รับแบบบันทึกข้อมูลอาการต่างๆ และความรุนแรงของโรคกรดไหลย้อนสำหรับจดบันทึกอาการที่บ้าน ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมากจดอาการ ความรุนแรงและผลข้างเคียงลงในแบบบันทึกอย่างสม่ำเสมอ แต่มีบางรายที่จดไม่สม่ำเสมอ ทำให้การประเมินผลที่ระยะเวลา 2 และ 4 สัปดาห์เพื่อบันทึกข้อมูลลงในแบบประเมินอาการมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลในเรื่องความถี่ที่เกิดอาการและความรุนแรงของอาการแต่ละครั้งได้

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้มีรายงานผลข้างเคียงจำนวน 3 คน ได้แก่ ปวดท้อง 2 คนและท้องเสีย 1 คน ในขณะที่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole ไม่มีรายงานผลข้างเคียง โดยมีรายงานผลข้างเคียงของสารสกัด

ว่าทางจะเพิ่มอาการเวียนหัวบ้านหมุนร้อยละ 3.8 ปวดท้องร้อยละ 3.8^[12] โดยเกิดได้จากผลข้างเคียงของสารสกัดว่านหางจระเข้โดยตรง เนื่องจากสารสกัดว่านหางจระเข้ประกอบด้วยสารแอนทราควิโนน (anthraquinone) ที่มีฤทธิ์เป็นยาระบาย^[11,22] หรือเกิดอาการจากสาเหตุอื่น ๆ คาดว่าสารสกัดว่านหางจระเข้เป็นยาใหม่สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยอาจทำให้มีความกังวลถึงผลข้างเคียงซึ่งส่งผลให้ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ความสนใจอาการที่ผิดปกติของร่างกายในช่วง 4 สัปดาห์ที่รับประทานยา^[22] เมื่อเปรียบเทียบกับ omeprazole ซึ่งเป็นยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมากเคยได้รับการรักษามาก่อน เนื่องจากเป็นการรักษามาตรฐานของโรคกรดไหลย้อน^[3,7]

การออกกำลังกายวันละ 30 นาทีขึ้นไป อย่างน้อย 3 วัน/สัปดาห์ พบความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดโรคกรดไหลย้อนลดลง 0.7 เท่า^[23] แต่จากการเก็บข้อมูลพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole ออกกำลังกายมากกว่ากลุ่มที่รับการรักษาด้วยสารสกัดว่านหางจระเข้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.026) คาดว่าเกิดจากการเข้าใจคำถามเรื่องการออกกำลังกายไม่ชัดเจน ผู้ป่วยบางรายทำงานใช้แรงงานจึงคิดว่าเป็นการออกกำลังกาย ในขณะที่บางรายซึ่งทำงานคล้าย ๆ กันแต่ไม่นับรวมการทำงานเป็นการออกกำลังกาย โดยการออกกำลังกายอาจเป็นปัจจัยรบกวนการศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดว่านหางจระเข้เปรียบเทียบกับ omeprazole จึงใช้ตัวแปรการออกกำลังกายมาคำนวณเพื่อปรับให้ทั้งสองกลุ่มมีความเหมือนกันทางสถิติ

ข้อสรุป

สารสกัดว่านหางจระเข้ชนิดแคปซูลมีประสิทธิภาพในการลดความถี่และรุนแรงของอาการ

ต่าง ๆ ของโรคกรดไหลย้อนได้ โดยสารสกัดว่านหางจระเข้มีประสิทธิภาพดีกว่า omeprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดความถี่และรุนแรงของอาการเกิดอาการกลืนลำบากและลดความรุนแรงของอาการแสบร้อนกลางอกที่ระยะเวลา 2 และ 4 สัปดาห์ แต่มีรายงานอาการปวดท้องและท้องเสียหลังการใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ ดังนั้นจึงอาจใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ชนิดแคปซูลขนาด 70 มิลลิกรัมต่อวันเป็นทางเลือกหนึ่งในการบรรเทาอาการโรคกรดไหลย้อนได้ ในผู้ป่วยที่กังวลเรื่องผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาแผนปัจจุบันหรือต้องการใช้สมุนไพรเป็นทางเลือกในการรักษาแต่ต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้และยังจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของสารสกัดว่านหางจระเข้ในระยะยาว

ข้อเสนอแนะ

1. การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษาควรมีการตรวจร่างกายเพื่อแบ่งระดับความรุนแรงของโรคโดยแพทย์ร่วมกับตรวจประเมินผลโดยการส่องกระเพาะอาหาร (ถ้าเป็นไปได้) ร่วมด้วย ซึ่งจะช่วยให้สองกลุ่มมีการกระจายผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงได้เท่าเทียมกันมากขึ้น หรือควรแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยคำนึงถึงระดับความรุนแรงของอาการแสบร้อนกลางอกก่อนจะเริ่มทดลอง เพื่อให้ทั้ง 2 กลุ่มการทดลองมีจุดเริ่มต้นเท่ากัน หรือใกล้เคียงกัน ซึ่งคาดว่าจะเห็นความแตกต่างหลังได้รับการรักษาที่ชัดเจนขึ้นและทำให้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือมากขึ้น
2. ถ้าเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย คาดว่าจะเห็นความแตกต่างของความถี่และความรุนแรงของอาการอื่น ๆ นอกจากอาการแสบร้อนกลางอกได้ชัดเจนขึ้น
3. ศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ในปริมาณที่เพิ่มขึ้นว่าจะ

สามารถบรรเทาอาการกรดไหลย้อนได้ดีขึ้นหรือไม่

4. ศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้สารสกัดว่านหางจระเข้ในระยะเวลาที่นานขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชยันต์ธรรปทุมานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาทางด้านสถิติที่กรุณาให้คำแนะนำด้านสถิติ ขั้นตอนการวิเคราะห์ทางสถิติที่ได้ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ และขอขอบพระคุณคณาจารย์สาขาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพทุกท่านสำหรับความรู้อิทธิพล คำแนะนำและคำปรึกษาตลอดระยะเวลาที่ศึกษา การดำเนินการศึกษานี้จะสำเร็จลุล่วงไม่ได้หากขาดความร่วมมือของผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนของโรงพยาบาลบางแพที่ให้ความร่วมมือในการเข้าร่วมวิจัย ทำให้ได้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์และแนวทางการศึกษาต่อไปในภายภาคหน้า

References

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
2. Paraya Assanasen. GERD: a problem of working people. [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 17]; Available from: <https://www.si.mahidol.ac.th/Th/healthdetail.asp?aid=1225>. (in Thai)
3. Patrick L. Gastroesophageal reflux disease (GERD): a review of conventional and alternative treatments. *Altern Med Rev*. 2011;16(2):116-33.
4. Wu JCY, Mui LM, Cheung CMY, Chan Y, Sung JJY. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883-9.
5. Keeratichananont S. Gastro-esophageal-reflux-disease (GERD): symptoms, diagnosis and management. *Wong-karnpat*. 2017;468:1-8. (in Thai)
6. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J of Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(3):105-12.
7. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):7-16.
8. Tseng H-J, Cheng C-M, Tsai S-J, Lin W-C, Bai Y-M, Tsai C-F, Su T-P, Li C-T, Chen T-J, Chen M-H. Proton pump inhibitor exposure and acute myocardial infarction risk: a nested cohort study. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(6):444-50.
9. Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, Lin K-D, Ho B-L, Chang Y-H, Chang Y-P. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171006.
10. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182-96.
11. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological update properties of *Aloe vera* and its major active constituents. *Molecules*. 2020;25(6):1324.
12. Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of *Aloe vera* syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *J Tradit Chin Med*. 2015;35(6):632-6.
13. Yoshida N. Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40(1):13-23.
14. Kaithwas G, Singh P, Bhatia D. Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antioxidant potential of polysaccharides from *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) gel. *Drug Chem Toxicol*. 2014;37(2):135-43.
15. Sadgrove NJ, Simmonds MSJ. Pharmacodynamics of *Aloe vera* and acemannan in therapeutic applications for skin, digestion, and immunomodulation. *Phytother Res*. 2021;35(12):6572-84.
16. Li C-Y, Suzuki K, Hung Y-L, Yang M-S, Yu C-P, Lin S-P, Hou Y-C, Fang S-H. Aloe metabolites prevent LPS-induced sepsis and inflammatory response by inhibiting mitogen-activated protein kinase activation. *Am J Chin Med*. 2017;45(4):847-61.
17. Al-Maweri SA, Ashraf S, Lingam AS, Alqutaibi A, Abdulrab S, Alaizari N, Halboub E. *Aloe vera* in treatment of oral submucous fibrosis: a systematic review and

- meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2019;48(2):99-107.
18. Ried K, Travica N, Dorairaj R, Sali A. Herbal formula improves upper and lower gastrointestinal symptoms and gut health in Australian adults with digestive disorders. Nutr Res. 2020;76:37-51.
 19. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, Pontone S, Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterol. 2019;25(22):2706-19.
 20. Zhang C, Kwong JSW, Yuan R-X, Chen H, Xu C, Wang Y-P, Yang G-L, Yan J-Z, Peng L, Zeng X-T, Weng H, Luo J, Niu Y-M. Effectiveness and tolerability of different recommended doses of PPIs and H2RAs in GERD: network meta-analysis and GRADE system. Sci Rep. 2017;7:41021.
 21. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008;5(7):383-92.
 22. Guo X, Mei N. *Aloe vera*: a review of toxicity and adverse clinical effects. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2016;34(2):77-96.
 23. Zhang M, Hou Z-K, Huang Z-B, Chen X-L, Liu F-B. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: A systematic review. Ther Clin Risk Manag. 2021;17:305-23.