

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมโดยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งมีผลต่อการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีนที่เกิดจากความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน (insulin secretion) หรือความผิดปกติการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin action) หรือทั้งสองประการ (22) ยาที่ใช้ในรักษาแบ่งออกเป็น 3 ชนิดคือ ยากลุ่มที่เพิ่มการหลั่งของอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogue), ยากลุ่มที่ลดการดื้อต่ออินซูลิน (insulin sensitizer) และ กลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitor) แต่ยาที่ใช้แล้วยังมีผลข้างเคียงมากมาย เช่น sulfonylurea คือ น้ำหนักเพิ่มขึ้นและน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างรุนแรง เป็นต้น การรักษาโรคเบาหวานด้วยสมุนไพรถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง และในที่นี้ผู้วิจัยสนใจศึกษาสมุนไพรชนิดแคโรทและเบบีแคโรทสีส้มซึ่งมีชื่อทางวิทยาศาสตร์เดียวกันคือ *Daucus carota* Linn. subspecies *Sativus* Thell ความแตกต่างของเบบีแคโรทและแคโรทคือ ระยะเวลาในการปลูกซึ่งเบบีแคโรทใช้ระยะเวลาสั้น (2-3 เดือน) ในการปลูกและปลูกในพื้นที่ที่มีขนาดเล็กได้ แต่แคโรทใช้ระยะเวลานานกว่าจะเก็บเกี่ยวได้ (12-24 เดือน) ซึ่งก่อนหน้านี้ได้มีงานวิจัยเกี่ยวกับน้ำคั้นของรากแคโรทสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูได้ (9) แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด คณะผู้วิจัยจึงได้เลือกแคโรทและเบบีแคโรทที่มาจากศูนย์พัฒนาการโครงการทุ่งหลวง ตำบลแม่วิน อำเภอแม่วาง จังหวัดเชียงใหม่มาใช้ในการทดสอบ เพื่อให้การทดสอบไม่ถูกรบกวนจากปัจจัยของสิ่งแวดล้อมไม่ว่าจะเป็น ดินที่ใช้ปลูก, สภาพอากาศ, อุณหภูมิ และน้ำ และผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นการศึกษาหาฤทธิ์และกลไกในการต้านโรคเบาหวานของสารสกัดหยาบจากรากแคโรทและเบบีแคโรท ได้แก่ การทดสอบหาปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งจะใช้วิธีต่างๆ ที่ครอบคลุมสารต้านอนุมูลอิสระเกือบทุกกลุ่ม (14-17) ตลอดจนการศึกษากลไกอื่นๆในการลดน้ำตาลในเลือด เช่นฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase)(18) และเอนไซม์แอลฟาอะไมเลส (α -amylase) (19) รวมถึงทดสอบการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเซลล์ตับอ่อน (20) และการกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ (21)

การสกัดสมุนไพรด้วยวิธี Soxhlet extraction เป็นการสกัดแบบเย็นและใช้ตัวทำละลายปริมาณน้อย เนื่องจากตัวทำละลายที่ใช้สกัดสารแล้วจะถูกทำให้ระเหยและควบแน่นกลับมาเมื่อ

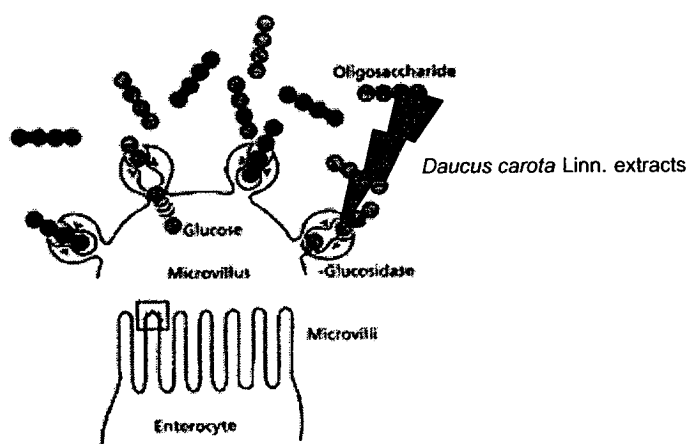
เจอร์บบหล่อเย็น โดยการสกัดเป็นลักษณะหมุนเวียน จนกระทั่งสารที่เราต้องการสกัดออกมา มีปริมาณเข้มข้นมากพอ ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำการสกัดแครอทและเบบีแครอทที่ผ่านการอบแห้งแล้วนำมาสกัดด้วยตัวทำละลายชนิด ปิโตรเลียมอีเทอร์และเอทานอล ซึ่งปิโตรเลียมอีเทอร์เป็นตัวทำละลายที่ไม่มีขั้วซึ่งสามารถสกัดเอาสารที่ไม่มีขั้วออกมาได้ และเอทานอลเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วซึ่งสามารถสกัดเอาสารที่มีขั้วออกมาได้ ซึ่งเคยมีวิจัยการใช้เอทานอลในการสกัด เมล็ดแครอทให้กับหนูที่เป็นโรคเบาหวาน พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้เมื่อเทียบกับ หนูที่เป็นโรคเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัด (12) และสารสกัดเอทานอลผสมของเมล็ดแครอทและ รากซึ่งสามารถลดระดับสารอนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species (ROS) ในซีรัมของหนูที่เป็นโรคเบาหวาน (192)

จากการทดสอบหาปริมาณฟีนอลิกพบว่า สารประกอบฟีนอลิกพบในสารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทและแครอทที่สกัดด้วยเอทานอลคือ 35.9 ± 4.0 และ 30.7 ± 3.10 มิลลิกรัมของกรด แกลลิกต่อสมุนไพรมะ 1 กรัม แต่สารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทและแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมไม่มีพบสารประกอบฟีนอลิก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารประกอบฟีนอลิกเป็นสารละลายที่มีขั้วซึ่งพบได้ในสารสกัดเอทานอล และพบสารประกอบฟีนอลิกในเบบีแครอทมากกว่าแครอท จากการทดสอบหาปริมาณฟลาโวนอยด์พบว่าสารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทและแครอทที่สกัดด้วยเอทานอลมีปริมาณฟลาโวนอยด์ 35.3 ± 6.8 และ 20.4 ± 2.8 มิลลิกรัมของเคอซิทินต่อสมุนไพรมะ 1 กรัม ซึ่งมีปริมาณมากกว่าสารสกัดหยาบที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์จากรากเบบีแครอทและแครอทที่มีปริมาณฟลาโวนอยด์ 17.7 ± 2.7 และ 3.7 ± 0.7 มิลลิกรัมของเคอซิทินต่อน้ำหนักแห้ง 1 กรัมของสารสกัด ดังนั้นปริมาณฟลาโวนอยด์สามารถพบในสารสกัดที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์และพบมากในสารสกัดหยาบที่สกัดด้วยเอทานอล และจากการหาปริมาณฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์พบว่าไปในทางเดียวกันคือ สารต้านอนุมูลอิสระในสารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทและแครอทที่สกัดด้วยเอทานอลมีปริมาณมากกว่าการสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ และพบสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ในรากของเบบีแครอทมากกว่าแครอท โรคเบาหวานทำให้เกิดการอักเสบโดยการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวส่งโดยไซโตไคน์ (cytokine) และเคโมไคน์ (chemokine) (196) นอกจากนี้ยังพบว่าสาเหตุของโรคเบาหวานนั้นมีผลจากสารอนุมูลอิสระในกลุ่ม reactive oxygen species (ROS) ซึ่งสารอนุมูลอิสระในกลุ่มนี้ทำให้เกิดการอักเสบและเพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดอีกด้วย (197) ดังนั้นสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สามารถต้านอนุมูลอิสระที่ทำให้เกิดการอักเสบได้ (198)

ความสามารถในการต้านสารอนุมูลอิสระชนิด DPPH และ ABTS พบว่าสารสกัดหยาบจากรากเบบี๋แครอตที่สกัดด้วยเอทานอลมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระมากที่สุด รองลงมาคือ สารสกัดหยาบจากรากแครอตที่สกัดด้วยเอทานอล, สารสกัดหยาบจากรากเบบี๋แครอตที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ และสุดท้ายคือ สารสกัดหยาบจากรากแครอตที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ ซึ่งผลการต้านอนุมูลอิสระขึ้นอยู่กับปริมาณของสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ที่พบในสารสกัดสมุนไพร ซึ่งสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ในพืชมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการออกซิเดชันภายในเซลล์ (198, 199) ในผู้ป่วยเบาหวานเซลล์ได้ถูกทำลายโดยสารอนุมูลอิสระซึ่งคุณสมบัติของสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์นี้ทำให้อาจมีผลในการลดการทำลายเซลล์ลงได้ นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบความสามารถในการยับยั้งการออกซิเดชันของไขมันด้วยวิธี beta carotene bleaching assay พบว่า สารสกัดหยาบจากรากเบบี๋แครอตที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ (BCP) ออกฤทธิ์มากที่สุด รองลงมาคือ สารสกัดหยาบจากรากเบบี๋แครอตที่สกัดด้วยเอทานอล (BCE) และ สารสกัดหยาบจากรากแครอตที่สกัดด้วยเอทานอล (CE) แต่สารสกัดหยาบจากรากแครอตที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ (CP) สามารถยับยั้งการฟอกสีของเบต้าแคโรทีนได้ตั้งแต่ 0-60 นาทีเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม การทดสอบนี้เป็นการศึกษาการยับยั้งการฟอกสีของเบต้าแคโรทีนซึ่งสารสกัดหยาบจากรากเบบี๋แครอตและแครอตมีสารเบต้าแคโรทีนอยู่แล้ว ทำให้ค่าสารตั้งต้นในแต่ละหลอดมีค่าไม่เท่ากัน ดังนั้นการที่มีค่าการยับยั้งที่สูงอาจไม่ได้มาจากฤทธิ์ของสารต้านอนุมูลอิสระที่การยับยั้งการฟอกสีแต่เพียงอย่างเดียว จึงไม่เหมาะที่จะนำมาวิเคราะห์ผลร่วมกับวิธีอื่นๆ อย่างไรก็ตามสารสกัดจากรากเบบี๋แครอตและแครอตที่สกัดด้วยเอทานอลสามารถยับยั้งการฟอกสีของเบต้าแคโรทีนได้ ซึ่งมีผลมาจากสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ที่พบในสารสกัดและผลการทดสอบนี้เหมือนกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่มีรายงานว่าสารสกัดเอทานอลของรากแครอตซึ่งมีสารประกอบฟีนอลิกสามารถยับยั้งการฟอกสีของเบต้าแคโรทีนได้ดีกว่ากรดคลอโรเจนิค (chlorogenic acid) และพบว่าสารสำคัญที่ออกฤทธิ์คือ กรดไฮดรอกซีซินนามิก (hydroxycinnamic acids) (200)

ยาที่ใช้ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase) คือ acarbose ซึ่งมีลักษณะโมเลกุลแบบ pseudotetrasaccharide โดยมีลักษณะคล้ายกับ oligosaccharide ที่มาจากการย่อยแป้ง การออกฤทธิ์ของ acarbose คือ การจับกับเอนไซม์กลูโคซิเดส (glucosidase enzyme) ที่ตำแหน่งจับคาร์โบไฮเดรต ภายในโมเลกุลของ acarbose มีการเชื่อมกันของคาร์บอนกับไนโตรเจนซึ่งไม่สามารถถูกตัดได้ด้วยเอนไซม์ (156, 157) จากการทดสอบความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์กลูโคซิเดสซึ่งประกอบด้วยเอนไซม์มอลเตสและซูเครสพบว่า สารสกัดหยาบจาก

รากเบบีแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์มีเปอร์เซ็นต์การยับยั้งแอกติวิตีของเอนไซม์ได้มากที่สุด รองลงมาคือ สารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยเอทานอล, สารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์และสารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยเอทานอล ตามลำดับ ดังนั้นสารสกัดจากรากเบบีแครอทและแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ที่ไม่มีข้าวอยู่ในสารสกัดนั้นคือ เบต้าแคโรทีน และสารสกัดจากรากแครอทและเบบีแครอทที่สกัดด้วยเอทานอล นั้นมีสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ ซึ่งสารสกัดทั้ง 2 ส่วนนี้มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase) ซึ่งมีส่วนทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดนั้นลดลง



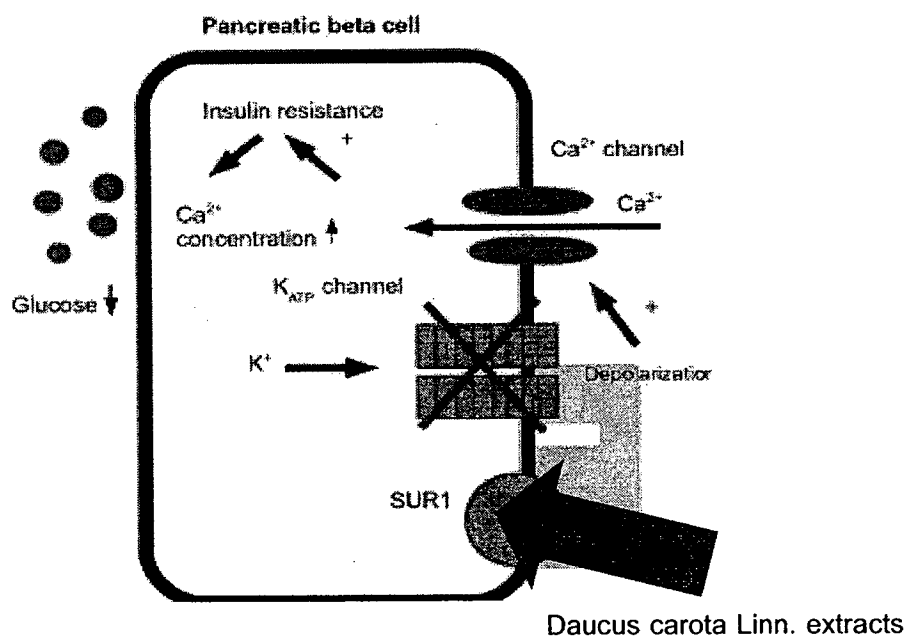
ภาพที่ 58 แสดงถึงการแย่งของสารสกัดสมุนไพร กับ oligosaccharide ที่เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของลำไส้เล็ก (155)

เอนไซม์แอลฟาอะไมเลส (α -amylase enzyme) เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ในการย่อยแป้งให้กลายเป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ซึ่งการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลสมีบทบาทสำคัญในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ จากการทดสอบความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลสพบว่าสารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยเอทานอลมีฤทธิ์มากที่สุดรองลงมาคือ สารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยเอทานอล, สารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์และสารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ ตามลำดับ ซึ่งความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์เป็นไปในทางเดียวกับปริมาณฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ที่พบในสารสกัดสมุนไพร ผลของการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลสคล้ายคลึงกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ได้มีรายงานว่า เส้นใยอาหารจากเปลือกของรากแครอทสามารถดูดซึ่มกลูโคสและยับยั้งการทำงานของ

ของเอนไซม์แอลฟาอะไมเลส (α -amylase enzyme) และเอนไซม์ไลเปสของตับอ่อน (pancreatic lipase enzyme) ได้เป็นอย่างดี (10, 11)

การเลือกอาหารเลี้ยงเซลล์มาใช้ในการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ตับอ่อนของและเซลล์กล้ามเนื้อของหนูพบว่าอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มี fetal bovine serum 10 เปอร์เซ็นต์ และได้รับสารละลาย dimethyl sulfoxide ทำให้เซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น เมื่อเทียบกับเซลล์ที่ไม่ได้รับสารละลาย dimethyl sulfoxide สำหรับอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ไม่มี fetal bovine serum ที่มีสารละลาย dimethyl sulfoxide พบว่าไม่เป็นพิษต่อเซลล์และไม่เพิ่มจำนวนของเซลล์เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม จากนั้นผู้วิจัยจึงนำสารสกัดสมุนไพรมาละลายในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ไม่มี fetal bovine serum โดยใช้ความเข้มข้นตั้งแต่ 0.78125, 1.5625, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 และ 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจากผลการสอบผู้วิจัยได้เลือกความเข้มข้น 3.125, 6.25 และ 12.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และเพื่อให้เป็นรูปแบบเดียวกัน ความเข้มข้นเดียวกันในการทดสอบความสามารถของสารสกัดในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเซลล์ตับอ่อนและการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ

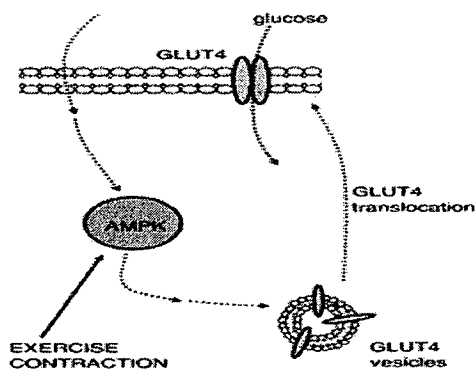
การทดสอบความสามารถของสารสกัดสมุนไพรในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินพบว่าสารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยเอทานอลมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินมากที่สุด รองลงมาคือ สารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยเอทานอล, สกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ และ สกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ ตามลำดับ ซึ่งความสามารถในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินมีความสัมพันธ์กับปริมาณของสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ที่พบในสารสกัดซึ่งผลการทดสอบนี้เหมือนกับการศึกษาสารประกอบฟลาโวนอยด์ซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเซลล์ตับอ่อนและทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง (201) จากผลการทดสอบอาจกล่าวได้ว่าสารสกัดสมุนไพรมีคุณสมบัติคล้ายกับยากลุ่มที่เพิ่มการหลั่งของอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogue) โดยจับกับ sulfonylurea receptor (SUR) แล้วมีผลไปยัง K_{ATP} channels โดย glucose และทำให้เกิด depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ของเบต้าเซลล์แล้วกระตุ้นการเปิดของ voltage-gated Ca^{2+} channels ส่งผลให้ Ca^{2+} ไหลเข้าสู่เซลล์ซึ่งจะไปกระตุ้นกระบวนการ exocytosis ของ secretory granules (138) ดังแสดงในภาพที่ 59



ภาพที่ 59 แสดงถึงความสามารถของสารสกัดในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน
จากเซลล์ตับอ่อน (202)

การทดสอบความสามารถในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อพบว่าสารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยเอทานอลมีฤทธิ์ในการกระตุ้นมากที่สุด รองลงมาคือ สารสกัดหยาบจากรากเบบีแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ และสารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยเอทานอล ตามลำดับ ส่วนสารสกัดหยาบจากรากแครอทที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ไม่มีความสามารถในการกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ ดังนั้นสารสกัดที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อคล้ายกับยากกลุ่ม biguanide ได้แก่ metformin โดยการกระตุ้น AMP-activated protein kinase (AMPK) มีผลทำให้เวสิเคิลของ glucose transporter-4 (GLUT-4 glucose transporter) เคลื่อนที่ไปที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์กล้ามเนื้อ ดังนั้นกลูโคสที่อยู่ในกระแสเลือดจึงสามารถเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อได้

Daucus carota Linn.



ภาพที่ 60 แสดงถึงความสามารถของสารสกัดสมุนไพรในการกระตุ้น
การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ (203)

จากผลการทดสอบความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ, การกระตุ้นการหลังอินซูลินจากเซลล์ตับอ่อนและการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ แสดงให้เห็นว่าสารสกัดหยาบจากเบบีแครอทออกฤทธิ์ได้ดีกว่าแครอท ซึ่งสารสกัดที่สกัดด้วยเอทานอลมีส่วนประกอบของฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์มากกว่าในปิโตรเลียมอีเทอร์ จึงทำให้สารสกัดที่สกัดด้วยเอทานอลมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ, ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลส, กระตุ้นการหลังอินซูลินจากเซลล์ตับอ่อนและกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้ดีกว่าสารสกัดที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ แต่สารสกัดที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลโคซิเดสได้ดีกว่าสารสกัดที่สกัดด้วยเอทานอล ดังนั้นแสดงให้เห็นว่าการสกัดสารด้วยตัวทำละลายที่แตกต่างกันทำให้ได้สารที่ออกฤทธิ์ได้ต่างกัน และรากเบบีแครอทซึ่งใช้เวลาในการเพาะปลูกที่ระยะสั้นกว่านั้นออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าแครอท แม้ว่าแครอทและเบบีแครอทมีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี แต่การนำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้นควรคำนึงถึงปริมาณที่รับประทานเข้าไป เพราะแครอทและเบบีแครอทมีคาร์โบไฮเดรตอยู่ 9 กรัมในแครอท 100 กรัม หรือประมาณ 9 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นแครอทและเบบีแครอทอาจมีผลไปเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้ ซึ่งการรับประทานแครอทและเบบีแครอทในผู้ป่วยโรคเบาหวานควรอยู่ภายใต้การแนะนำของแพทย์