

บทที่ 1



บทนำ

ความพยายามในการที่จะศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรที่ได้นำมาใช้ในการรักษาโรคภัยไข้เจ็บต่างๆ ได้มีมานานแล้ว โดยอาศัยวิธีการสกัดเอาสารสำคัญที่อยู่ในสมุนไพรต่างๆ ออกมาตามกรรมวิธีของ phytochemistry ทั้งนี้ เพื่อจะค้นคว้าหาข้อมูลของสารสำคัญของสมุนไพรเหล่านั้นทั้งทางเคมี เภสัชวิทยา เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาพัฒนาวิจัยต่อไป เช่น การใช้เป็นข้อมูลสำหรับการสังเคราะห์สารสำคัญนั้นในห้องปฏิบัติการเคมี หรือเพื่อใช้ศึกษากับสมุนไพรในกลุ่มเดียวกันว่าจะมีคุณสมบัติทางด้านเภสัชวิทยาเหมือนหรือต่างกันอย่างไร ตัวอย่างเช่น การแยกสาร quinine alkaloid จากเปลือกของต้น Cinchona นำมาใช้รักษาโรคมาเลเรีย การแยกสารอัลคาลอยด์จากฝิ่น จะได้สารสำคัญคือ morphine ใช้เป็นยาระงับปวด การแยกสารอัลคาลอยด์จากใบโคคา จะได้ cocaine ใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ การแยกสารอัลคาลอยด์จากใบชาและกาแฟจะได้ caffeine ใช้เป็นยากระตุ้นประสาท การแยกสารอัลคาลอยด์จากต้นลำโพงจะได้ Atropine และ Hyoscine ใช้เป็นยาขยายม่านตา การแยกสารอัลคาลอยด์จากต้นแพงพวยฝรั่งจะได้ Vincristine และ Vinblastin ใช้เป็นยารักษาโรคมะเร็ง และแยกสาร Ptaunotol จากต้นเปล้าน้อย ใช้เป็นยารักษาแผลในกระเพาะอาหาร (วิณา จีรัจจวิทยากุล, 2534; วิณา จีรัจจวิทยากุล และพวก, 2533) สมุนไพรต่างๆ ที่นำมาใช้ก็มีคุณสมบัติรักษาโรคได้ต่างชนิดกัน มีสมุนไพรอยู่หลายชนิดที่มีคุณสมบัติลดอาการอักเสบของข้อ กล้ามเนื้อ ตาเสื่อมทั้งก็เป็นสมุนไพรชนิดหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในรูปแบบยาแผนโบราณ จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะศึกษาถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของสารสำคัญที่ปรากฏในต้นตาเสือทุ่ง ทั้งนี้ เพื่อเป็นแนวทางหรือเป็นข้อมูลที่จะได้พัฒนาสารสำคัญในต้นตาเสือทุ่ง ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทางการแพทย์ต่อไป

ตาเลื้อยท่ง มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า Dysoxylum cyrtobotryum Miq. เป็นต้นไม้ใน genus Dysoxylum ซึ่งพบกระจายอยู่ตามส่วนต่างๆของโลก โดยพบได้ในหลายประเทศ เช่น อินโดนีเซีย, มาเลเซีย, ออสเตรเลีย, นิวกินี เป็นต้น นำมาใช้ประโยชน์ทางด้านยา เช่น ใช้รักษาโรคข้ออักเสบและอาการปวดท้อง ส่วนในประเทศอินโดนีเซีย นำเปลือกมาทำให้อาเจียนและเป็นยาสมาน เช่นเดียวกับในประเทศฟิลิปปินและนิวกินี (Peninten and Styles, 1975)

ต้น Dysoxylum cyrtobotryum Miq. เป็นต้นไม้วงศ์ Meliaceae ในประเทศไทยชาวบ้านเรียกว่าต้นตาเลื้อยท่ง พบมากบริเวณเขื่อนจุฬาภรณ์ จ.ชัยภูมิและแถบเขื่อนลำนางรอง จ.ชัยนาท โดยชาวบ้านนำมาใช้รักษาอาการท้องร่วง และริดสีดวงจมูก แต่พบว่ามีส่วนประกอบที่มีชื่อใกล้เคียงหรือเหมือนกันดังจะกล่าวต่อไปนี้ แต่ชื่อพฤกษศาสตร์ต่างกันและไม่ใช้ต้น Dysoxylum cyrtobotryum Miq. คือ

- ต้นตาเลื้อย Amoora polystachya Hook. เป็นต้นไม้ยืนต้นขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ ดอกเหลือง หอมคล้ายดอกประสมงค์แต่เขื่องกว่า เมื่อผลแก่จะแตก้าออกเห็นเมล็ดแดงข้างในคล้ายตาเลื้อย มีเชื้อหุ้มสีแดง ชอบขึ้นตามริมแม่น้ำลำธาร ตามป่าขึ้นเป็นไม้ร่มได้ดี เนื้อไม้เหนียวและแข็งดีมาก ใบพัดเรือบินของไทยทำด้วยไม้นี้ (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด 2493) มีชื่อพ้องคือ Aphanamixis polystachya Hk.f. (เต็ม, สมิตินันท์ 2523) ชาวบ้านกล่าวกันว่า ทุกส่วนของไม้มีพิษ ถ้ากินเข้าไปจะทำให้เกิดอาการมีลมและทำให้ตายได้ (พืชกินได้และพืชมีพิษ 2515) ประโยชน์ทางยา ตามสรรพคุณยาโบราณบอกว่าเนื้อไม้เป็นยาสมานท้อง ลูกแก้ปวดข้อ ใบตำพอกแก้บวม เปลือกแก้ทางโลหิตกลุ่มเสมหะ (สมาคม รร.แพทย์แผนโบราณ วัดพระเชตุพนฯ, 2521)

ต้นตาเลื้อยยังมีชื่อเรียกอื่นๆในประเทศไทย คือชื่อ มะว่า, มะหังก้าน, ตาปู่, โทะกาธา (ไทยภาคเหนือและพายัพ) (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 2493)

ต้นตาเลื้อยยังมีอีก 3 ชนิด ให้สรรพคุณเหมือนกับต้นตาเลื้อยที่กล่าวมา ได้แก่ Amoora cucullata มีชื่อพ้องคือ Aphanamixis cucullata Roxb. ชนิดนี้ให้ผลใหญ่กว่าชนิดบน (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 2493), Chisocheton macrophyllus King. ชื่อไทยอื่นคือ ส่าช (นครศรีธรรมราช) และอีกต้นคือ Dysoxylum acutangulum Miq. (เต็ม สมิตินันท์, 2523)

- ตาเลื้อยท่ง ที่มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า Heynea trijuga Roxb. มีชื่อพ้องคือ Walsura trijuga Kurz. (เต็ม สมิตินันท์, 2523) และอีกชื่อคือ Walsura connaroides Bentvelzen มีชื่อไทยอื่นๆคือ มะเฟืองป่า(เชียงใหม่), ทรงแก(ยะลา), กะคองอ้ง, อ่าปี(ปัตตานี) ใช้เปลือกแห้งหั่นผสมกำยานผงมวนด้วยใบกล้วยน้ำสุบรักษาโรคผิวหนังจุก ไบรสมถัมรับประทานแก้โรคหิวาต์ ท้องร่วงและอาเจียน (สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ วัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม, 2521; เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 2493)

ต้นไม้อีกกล่าวมาทั้งหมดมีชื่อใกล้เคียงกับต้นตาเลื้อยท่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.) แต่ไม่ใช่ต้นเดียวกัน ซึ่งในการศึกษานี้ ถ้ากล่าวถึงต้นตาเลื้อยท่งจะหมายถึง Dysoxylum cyrtobotryum Miq.

#### ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของต้นตาเลื้อยท่ง

ลักษณะของต้นไม้อื่นที่สังเกตได้จาก Herbarium แสดงในรูปที่ 1 ในระยะออกผลมีดังนี้

กิ่งก้าน มีร่องรอยตามยาว ที่ยอดมีขน

ใบ ยาวประมาณ 17-36 ซม. เป็นลักษณะ pinnate ผิวใบเรียบ ไม่มีหูใบ

ใบย่อย (folioles) มีประมาณ 4-6 คู่ วางสลับกันอยู่ด้านตรงกันข้ามเรียงกัน

ใบย่อยขนาดใหญ่อยู่ด้านบนมีความยาวประมาณ 12-16 ซม. กว้างประมาณ 5-5.8 ซม.

ใบย่อยขนาดเล็กจะยาวราว 6-7 ซม. กว้างราว 3.5 ซม. ลักษณะของใบย่อยเป็นแบบกึ่ง

oval และ oblong มีลักษณะไม่สมมาตร ที่ฐานใบด้านหนึ่งมักจะแคบ เร็วกว่าอีกด้าน

หนึ่ง ปลายใบมีลักษณะแหลม (acuminate) ลักษณะของเส้นใบที่เห็นชัดมี 7-12 คู่ สลับกัน

ไปมา ลักษณะนูนขึ้นออกมาที่หลังใบ ด้านบนของใบเป็นร่องเหมือนถูกกดตามแนวเส้นใบ

ผล มีขนาดกว้าง 0.9-1.5 ซม. และยาวประมาณ 2-3.5 ซม. (วัดจากผล

แห้ง) ส่วนของเปลือกผล (pericarp) ค่อนข้างหนา เมล็ดเป็นเมล็ดเดี่ยวมีลักษณะรี

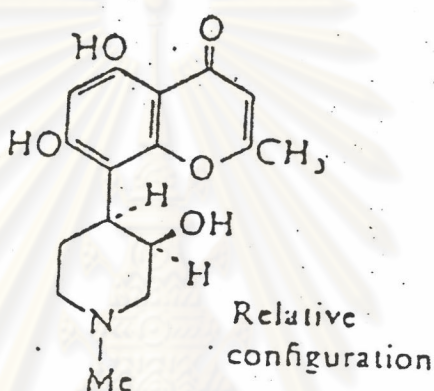
(elliptic)





รูปที่ 1 แสดงลักษณะของกิ่งก้าน, ใบ และผลของต้นตาเลื่อทุ่ง (Dysoxylum  
cyrtobotryum Miq.)

Rohitukine  
[71294-60-5]



$C_{16}H_{19}NO_5$  M. 305.330  
Alkaloid from the leaves and stems of *Amoora rohituka*  
(Meliaceae). Mp 218-219°.

Harmon, A.D. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 721 (isol. ir, ms, pmr, cmr, cryst struct)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างอัลคาลอยด์ Rohitukine (ภาพจาก Cordell และคณะ, 1989)

Harmon, Vlrlich and Silvertone, 1979 ได้ศึกษาและแยกอัลคาลอยด์จากต้น Amoora rohituka A.& W. คือ Rohitukine (ในรูปที่ 2) ซึ่งเป็นต้นไม้ในตระกูลเดียวกับต้นตาเสือทุ่ง พบว่ามีคุณสมบัติการอักเสบในสัตว์ทดลอง ดังนั้นในการศึกษานี้จึงนำสารอัลคาลอยด์จากต้นตาเสือทุ่งมาศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ด้านการอักเสบ และฤทธิ์ลดอาการเจ็บปวด เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของสารอัลคาลอยด์จากต้นตาเสือทุ่งทางด้านฤทธิ์ด้านการอักเสบและฤทธิ์ลดปวด

### การอักเสบ (Inflammation)

การอักเสบเป็นปฏิกิริยาของอิมมูนของสิ่งมีชีวิต โดยเป็นกลไกของร่างกายในการตอบสนองที่จะต่อต้านหรือป้องกัน (protective mechanism) หรือจำกัดขอบเขตของสารที่ทำให้เกิดการอักเสบไม่ให้ลุกลามต่อไป ซึ่งจะช่วยลดการทำลายเนื้อเยื่อตลอดจนช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อส่วนที่เสียหายหรือถูกทำลาย เนื่องจากปฏิกิริยาดังกล่าวให้กลับคืนสู่สภาพเดิม สาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบ มีดังต่อไปนี้

1. จาก Microbiologic infection ได้แก่ การติดเชื้อจากแบคทีเรีย, ไวรัส หรือโรคพยาธิชนิดต่างๆ
2. Radiant energy ได้แก่ ได้รับความเจ็บเนื่องจากถูกความร้อน, ความเย็น, แสงรังสี
3. Mechanical trauma ได้แก่ ถูกกระทบกระเทือนจนบอบช้ำ
4. Chemical stimulus ได้แก่ สารเคมีต่างๆ ยาหรือ toxin
5. เนื้องอกชนิดต่างๆ เป็นต้น

โดยจะทำให้บริเวณที่อักเสบจะมีลักษณะอาการที่สำคัญ 5 ประการคือ

1. การบวม (edema) เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นจะเห็นว่าบริเวณนั้นจะมีของเหลวคั่งในเนื้อเยื่อ ซึ่งทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นบวม
2. แดง (Erythema) ผิวหนังบริเวณอักเสบจะแดงเพราะปริมาณเลือดมาเลี้ยงบริเวณดังกล่าวเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีการขยายหลอดเลือดในบริเวณอักเสบ
3. ร้อน (Hyperthermia) เมื่อสัมผัสบริเวณอักเสบจะรู้สึกร้อน นอกจากนั้นมัก



มีอุณหภูมิของร่างกายสูง ซึ่งเรียกกันว่าเป็นไข้

4. เจ็บ (Pain) เมื่อจับต้องบริเวณอักเสบจะรู้สึกเจ็บ หรือไม่ถูกสัมผัสก็เจ็บ หากมีการเคลื่อนไหวอวัยวะนั้น ในบางกรณีก็จะรู้สึกเจ็บตลอดเวลา

5. การสูญเสียประสิทธิภาพของอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ (Altered or loss of functions) ในบริเวณอักเสบมักมีการทำลายเนื้อเยื่อต่างๆ ถ้ากลไกการซ่อมแซมเนื้อเยื่อในบริเวณนั้นบกพร่องหรือทำงานไม่สมบูรณ์ ก็เป็นสาเหตุให้โครงสร้างบางอย่างในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้นผิดปกติ ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของเนื้อเยื่อดังกล่าวลดลง

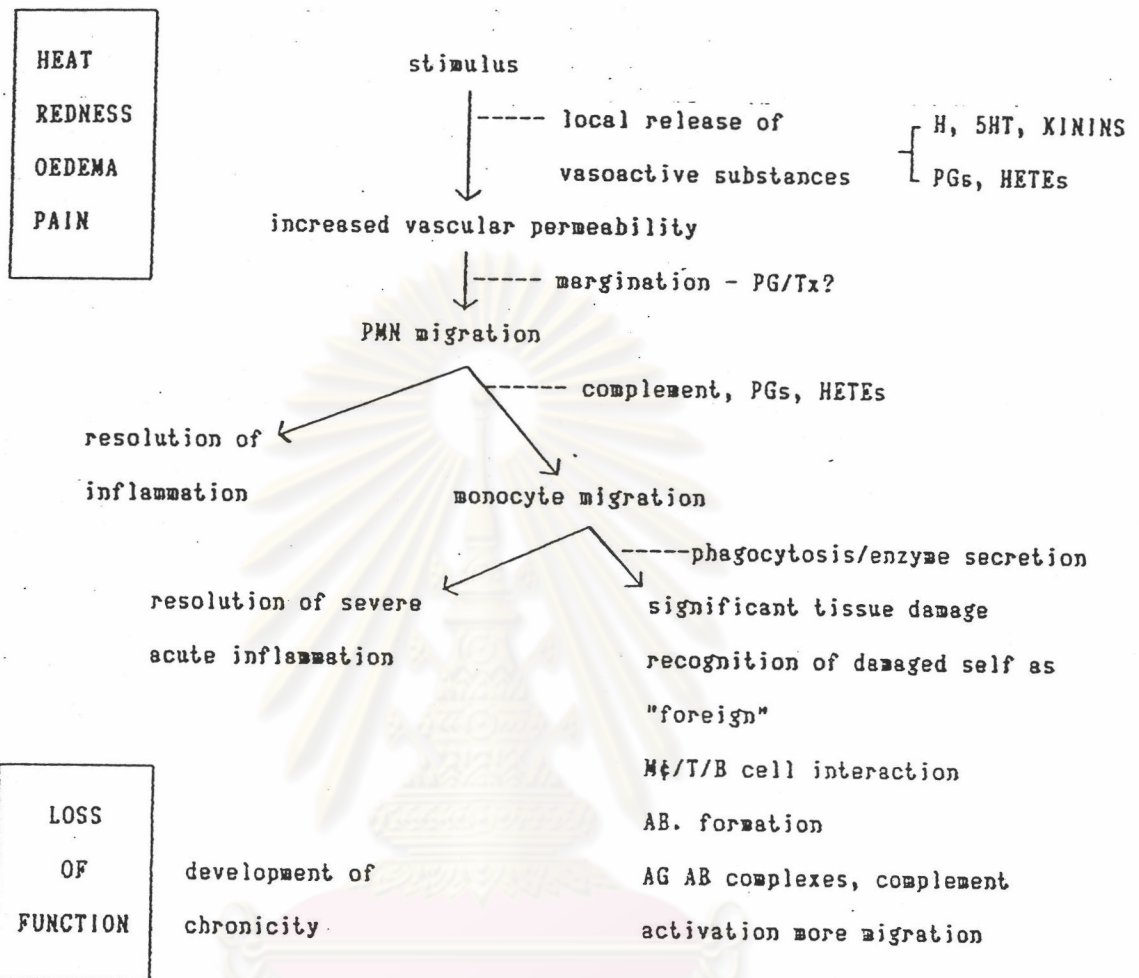
ปัจจัยในการเกิดการอักเสบที่กล่าวมาเป็นตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย การตอบสนองเบื้องต้นเป็นผลจากการกระตุ้น innate immune response ซึ่งเป็นการตอบสนองทั่วไปไม่เฉพาะเจาะจง การอักเสบโดยปกติเป็น self limiting process ดังนั้นถ้าร่างกายสามารถที่จะต่อสู้สิ่งแปลกปลอมหรือตอบสนองต่อสารต้นเหตุได้ หรือกำจัดสารต้นเหตุได้ ขบวนการการอักเสบก็จะสิ้นสุดลง และเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายก็จะค่อยๆหายไประยะเวลาหนึ่ง เรียกการอักเสบนี้ว่า การอักเสบเฉียบพลัน (Acute Inflammation) แต่ถ้าร่างกายไม่สามารถที่จะควบคุมหรือทำลายสิ่งแปลกปลอมที่ทำให้เกิดการอักเสบได้ ขบวนการอักเสบจะดำเนินต่อไป ก็เกิดวงจรของการอักเสบเรื้อรัง (Chronic Inflammation) ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ Adaptive immune response เป็นการทำงานที่เฉพาะเจาะจงต่อสารกระตุ้นต่างๆมากขึ้น โดยที่การอักเสบแบบเรื้อรังนี้มักทำให้เนื้อเยื่อเกิดความเสียหายอย่างถาวร

ดังนั้นการอักเสบแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. การอักเสบเฉียบพลัน (Acute Inflammation)
2. การอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic Inflammation)

#### 1. การอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute Inflammation)

เมื่อการอักเสบเกิดขึ้น ในระยะแรกมีผลทำให้หลอดเลือดบริเวณที่มีการอักเสบ หลอดเลือดพวก arteriolar vessels เกิดการหดตัวในระยะเวลานั้นๆ (วินาที) ทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นซีด และหลังจากนั้นก็ขยายตัว (vasodilation) แล้วตามด้วย



รูปที่ 3 แสดงขบวนการอักเสบ และความแตกต่างของอาการระหว่าง acute inflammation และพัฒนาไปเป็น chronic inflammation รวมทั้งลักษณะอาการที่ปรากฏ และ mediator ที่หลั่งในแต่ละช่วงของการอักเสบ

PMN (polymorphonucleocyte), HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid)

PG (prostaglandin), Tx (Thromboxane)

H (histamine), 5-HT (5-hydroxytryptamine)

AB (antibody), M (macrophage), Ag (Antigen)



endothelial cell ที่ผนังหลอดเลือดจะหดตัวโดยเฉพาะบริเวณ post capillary venules ซึ่งมีผลทำให้น้ำและ plasma protein ต่างๆซึมออกมาสู่ interstitial tissue บริเวณที่มีการอักเสบนี้รวมเรียกว่า inflammatory exudate จึงทำให้เกิดการบวม (Braverman, 1983) การที่หลอดเลือดได้ขยายตัวเต็มที่และมีการหดตัวของ endothelial cell ของหลอดเลือดมีผล เพิ่ม permeability ของหลอดเลือดมากขึ้น ผลอันนี้เกิดจากมีสื่อทางเคมี (chemical mediator) ไปกระตุ้น ซึ่งพบว่า histamine เป็นตัวแรกที่หลั่งมาเพื่อเพิ่ม permeability แสดงผลให้เห็นในการศึกษาของ Spector และ Willoughby (1957) โดยหลังจาก mast cell ที่ติดกับ tissue บริเวณที่อักเสบ หลังจากนั้นก็จะตามด้วย Kinin และ Prostaglandins และตัวอื่น ๆ อีกคือ 5-Hydroxytryptamine หรือ Serotonin และ Hydroxyeicstetraenoic acid (HETE) ซึ่งมีผลเพิ่ม permeability ของ vascular ดังในรูปที่ 3

เมื่อหลอดเลือดมี permeability เพิ่มมากขึ้น ทำให้ polymorphonuclear leucocytes รวมทั้ง fibrinogens ซึมผ่านผนังของหลอดเลือดออกมาสู่เนื้อเยื่อบริเวณรอบๆหลอดเลือด และเคลื่อนย้ายไปสู่บริเวณที่อักเสบ (migration) โดยการเคลื่อนที่ เป็นไปตามอำนาจของสารเคมีที่เป็นสื่อดึงดูด (Chemoattractant) ได้แก่ PG, TX (Prostaglandin, Thromboxane) (Dameran, Grunewald and Vogt, 1980 ; Spagnuolo, et al. 1980) จากการเกิด PMNs migration ได้ระยะหนึ่งจึงมี monocytes ตามออกมา เมื่อมาถึงบริเวณที่มีการอักเสบจะมี mitogenic factor จากต่อมน้ำเหลืองมากกระตุ้นให้แบ่งตัวทำให้จำนวนเพิ่มมากขึ้น และเปลี่ยนแปลงตัวเองให้ใหญ่ขึ้นกลายเป็น macrophage ซึ่งเป็น cell ซึ่งสามารถกลืนกิน (phagocytic) ได้ 10 เท่าของ polymorph (Spector, Walters และ Willoughby (1965) โดยขณะที่เกิดขบวนการ phagocytosis ก็จะมีการหลั่ง catalytic enzyme พวก hydrolytic enzyme จาก lysosome ออกมาซึ่งผลทำให้เกิดการย่อยทำลายของเนื้อเยื่อ (Spector and Ryan, 1970) ดังนั้นถ้าร่างกายไม่สามารถขจัดขบวนการอักเสบได้ก็มีผลทำให้เกิดการอักเสบอย่างต่อเนื่อง เป็นการอักเสบเรื้อรังต่อไป

## 2. การอักเสบเรื้อรัง (Chronic Inflammation)

การอักเสบเรื้อรังเกิดจากการที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดต้นเหตุของการอักเสบเจ็บป่วยได้ ก็ทำให้เกิดวงจรของการอักเสบตลอดเวลา เรียกว่าการอักเสบเรื้อรังนั่นเอง โดยจะมีพวก chemical mediator เข้ามาเกี่ยวข้องมากขึ้นจากผลของการอักเสบเจ็บป่วยแล้ว ยังมีผลไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันด้วย คือ จากการเกิดขบวนการ phagocytosis Antigen ไปกระตุ้น B-cell ให้สร้าง antibody จำนวนมากทำปฏิกิริยากับ antigen เป็น immune complex และไปกระตุ้น complement system ตัวที่สำคัญคือ  $C_{3a}$  และ  $C_{5a}$  ซึ่งเป็น potent chemoattractant (Willoughby and Ryan, 1970) ทำให้มีการดึงดูดเซลล์ต่างๆให้มาที่บริเวณอักเสบโดยเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดขาว เกิดขบวนการ phagocytosis ต่อเนื่องอีก จากขบวนการนี้จะมีการหลั่ง Free radical (Root and Metcalf 1977 ; Blake, Allen and Lunee, 1987) ที่ช่วยส่งเสริมการทำลายมากขึ้น ทำให้การอักเสบดำเนินต่อไปเรื่อยๆ ดังนั้นการอักเสบเรื้อรังนี้มักทำให้เนื้อเยื่อเกิดความเสียหายอย่างถาวร อาจทำให้อวัยวะต่างๆผิดปกติหรือไม่สามารถทำงานตามปกติ ตัวอย่างเช่นในโรคข้ออักเสบต่างๆ เป็นต้น

การเปลี่ยนแปลงต่างๆที่เกิดขึ้นในการอักเสบเจ็บป่วยและการอักเสบเรื้อรังเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดและเม็ดเลือดขาว ซึ่งทั้งหมดนี้เกิดจากสารเคมีที่หลั่งในขบวนการอักเสบ เรียกสารที่หลั่งนี้ว่า สารที่เป็นสื่อทางเคมีในกระบวนการอักเสบ (Chemical mediator of inflammation) ซึ่งจะกล่าวถึงหน้าที่ของ mediator ที่สำคัญดังต่อไปนี้ คือ

1. Histamine เป็น major mediator ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด ออกฤทธิ์ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือด (dilatation of terminal arterioles) และเพิ่ม vascular permeability ของ postcapillary venules เป็นผลมาจากการทำให้มีการหดตัวของ endothelial cell ของผนังหลอดเลือด (Befus, et al., 1982)

2. Serotonin หรือ 5-Hydroxytryptamine (5-HT) มีเพียงเล็กน้อยในคนและไม่ได้เป็น major chemical mediator ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่ม vascular permeability ได้มากกว่า histamine (Lichtenstein and

Margolis, 1968)

3. Kinin เป็น inflammatory agent ที่มี potent สูงมากทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่ม vascular permeability ทำให้เกิดการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดออกไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบ และเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวดร่วมกับ Prostaglandin (Vane และ Ferreira, 1975 ; Kline, et al., 1973)

4. Cyclo-oxygenase metabolite ซึ่งก็คือกลุ่มพวก prostaglandins ( $PG_x$ ) และ thromboxane โดยในกลุ่มนี้ตัวที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบคือ  $PGE_2$  มีคุณสมบัติทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่ม vascular permeability และตัวมันเองยังเพิ่มฤทธิ์ทางด้าน vascular permeability ของสารอื่นเช่น bradykinin, histamine เป็นต้น และยังเป็น pain potentiators (คือมีผลทำให้ pain receptor ไวต่อการกระตุ้นด้วยสารต่างๆ เช่น Bradykinin, histamine ฯลฯ) (Turner, Tainer and Lynn, 1975 ; Malmsten, 1985) และผลอื่น ๆ ยังทำให้หลอดเลือดขยายตัวและมดลูกบีบตัว (Omini, Moncada and Vane, 1977) ส่วนตัวอื่นมีฤทธิ์ดังนี้

- Prostacyclin ( $PGI_2$ ) ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเช่นเดียวกับ  $PGD_2$  และยับยั้งการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวไปสู่วับริเวณที่มีการอักเสบ (Moncada et al., 1976 ; Higgs, Moncada and Vane, 1978)

- Thromboxane (Tx) ตัวที่สำคัญคือ  $TxA_2$  เป็นสารเคมีที่ดึงดูดเม็ดเลือดขาวมาบริเวณที่อักเสบ (Chemoattractant) (Spagnuolo et al., 1980) ผลอื่นคือทำให้หลอดเลือดและหลอดเลือดตีบตัวและเกล็ดเลือดเข้ามารวมกลุ่มกัน (platelet - aggregation) (Malmsten, 1985)

5. Lipoxygenase metabolite ซึ่งก็คือกลุ่มของ Leukotrienes (LT) ได้แก่  $LTA_4$ ,  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  และ  $LTE_4$  และพวก hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) ตัวที่มีบทบาทสำคัญในการอักเสบคือ  $LTB_4$ , HETE เป็น potent chemotaxis สำหรับ Polymorphonuclear leukocytes (PMN) และ macrophages ให้เข้าไปสู่วับริเวณที่อักเสบ ส่วน  $LTC_4$  และ  $LTD_4$  มีฤทธิ์เพิ่ม vascular permeability (Dahlem et al., 1981;



Simmons, Salmon and Moncada, 1983; Malmsten, 1985)

6. Platelet Activating Factor (PAF acether) เป็น mediator ตัวหนึ่งในขบวนการอักเสบเฉียบพลัน มีฤทธิ์หลายอย่าง คือเพิ่มการซึมผ่านของโปรตีนต่างๆ จากหลอดเลือด ทำหน้าที่ดึงดูดเม็ดเลือดขาวพวก PMN<sub>5</sub> ให้มารวมกันในบริเวณที่อักเสบ และยังเป็น mediator ที่แรงของการเกิด Anaphylaxis และ hyperreactivity (Jouvin-Marche, Poitevin and Benveniste, 1982 ; Vargaftig, Chignard and Benveniste, 1981)

7. Complement system ตัวที่สำคัญต่อการเกิดการอักเสบคือ C<sub>3a</sub> และ C<sub>5a</sub> มีคุณสมบัติในการเพิ่ม vascular permeability มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในปฏิกิริยา Anaphylaxis จึงเรียก 2 ตัวนี้ว่าเป็น Anaphylatoxin และยิ่งไปกระตุ้น chemical mediator อื่นๆ เช่น PAF จาก neutrophils และ eosinophils เป็นต้น (McClarthy and Henson, 1979 ; Lee et al., 1984)

8. Hydrolytic enzyme มี 2 ชนิด ชนิดแรกจะออกฤทธิ์ในภาวะที่เป็นกรด (pH 3-5) จะกระตุ้นให้หลั่ง enzyme ตัวนี้ขณะที่เนื้อเยื่อหรือเซลล์บริเวณนั้นตาย อีกชนิดออกฤทธิ์ในภาวะที่เป็นกลาง เป็นตัวสำคัญที่ทำให้เนื้อเยื่อถูกทำลาย จะถูกหลั่งระหว่างขบวนการ phagocytosis (McGuire et al., 1982 ; Wright and Gallin, 1977)

9. Free radical ในการอักเสบพบว่าพวก free radical มีผลทำลายเนื้อเยื่อและยังจะกระตุ้นเม็ดเลือดขาวพวก PMN<sub>5</sub> ให้หลั่ง hydrolytic enzyme ขณะเกิด phagocytosis ช่วยเพิ่มการทำลายเนื้อเยื่อและยังเพิ่ม vascular permeability นอกจากนี้ยังมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์ PG (Salin and McCord, 1975 ; Egan, Paxton and Kuehl, 1976) และยังมีผลทำให้เกิด toxic หลายอย่างต่อ cell function รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์โดยเฉพาะพวก Sulhydryl group ทำอันตรายต่อ DNA (Junod, 1987)

10. Interleukin-1 (IL-1) และ Interleukin-2 (IL-2)  
Interleukin-1 (IL-1) เป็น mediator ที่มีบทบาทต่อการเพิ่ม vascular permeability จะไปกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตและมีการเปลี่ยนแปลงของ Lymphocyte

เป็น mediator ที่รับผิดชอบในการทำลายของกระดูกและกระดูกอ่อนในโรคข้ออักเสบต่างๆ ดังนั้น IL-1 จึงกระตุ้นการสร้างเอ็นไซม์ proteoglycanase และ collagenase ซึ่งทำลายกระดูก (Dinarello, 1984 ; Migel, 1982) ส่วน IL-2 มีบทบาทในการเจริญเติบโตและเปลี่ยนแปลงของ T และ B cell ให้เจริญกลายเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ (Hamblin, 1988)

จากที่กล่าวมาเกี่ยวกับการเกิดการอักเสบ ดังนั้นเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นเราจึงไม่ปล่อยให้การอักเสบดำเนินต่อไป ต้องพยายามกำจัดหรือหยุดการอักเสบนั้น เนื่องจากเมื่อเกิดการอักเสบเรื้อรังแล้วจะก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่ออย่างถาวร ซึ่งกล่าวไว้ในตอนต้นแล้ว ทำให้เกิดผลเสียติดตามมาอย่างมากมายซึ่งมีอันตรายต่อร่างกาย ดังนั้นเมื่อเกิดการอักเสบจึงนิยมใช้ยาเพื่อรักษา หรือบรรเทาอาการต่างๆ เพื่อป้องกันผลเสียที่จะตามมา

สำหรับงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาสารสกัดบริสุทธิ์ตาเสือทุ่ง ซึ่งเป็นต้นไม้ที่หาได้ในประเทศไทย เพื่อศึกษาถึงฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและฤทธิ์ลดปวดได้ ซึ่งแบ่งการศึกษาออกเป็นทั้งแบบชนิดการอักเสบเฉียบพลันและการอักเสบแบบเรื้อรัง โดยศึกษาเป็น 4 ขั้นตอน ใน 2 ขั้นตอนแรกศึกษาการอักเสบเฉียบพลัน ในขั้นตอนที่ 3 ศึกษาการอักเสบแบบเรื้อรัง และในขั้นตอนสุดท้ายเป็นการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับฤทธิ์ลดปวดของสารสกัดตาเสือทุ่ง

ขั้นตอนที่ 1 การศึกษาการอักเสบแบบเฉียบพลัน โดยการกระตุ้นให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวจากการฉีดสาร carrageenan เป็นการศึกษาอาการบวมเพราะอาการหนึ่งของ inflammation ก็คือการบวม (edema) ดังนั้นการทดสอบการบวมจึงเป็น model ที่สำคัญที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของยา ซึ่งจากการศึกษาตัวกระตุ้นที่มีผลทำให้เกิดการบวมตัวอื่นๆ ได้แก่ ไข่ขาว, yeast, formalin, dextran, kaokin, mustard พบว่าให้ผลการทดลองไม่แน่นอน และยา NSAID<sub>u</sub> ที่ใช้สามารถยับยั้งการบวมได้เพียงเล็กน้อยในขนาด dose ที่รักษาและบางชนิดไวต่อกลุ่มอื่น จากการศึกษาของ Winter, Risley และ Nuss (1963) พบว่า carrageenan ให้ผลการบวมเด่นชัดกว่า และ NSAID<sub>u</sub> ยับยั้งการบวมที่เกิดจาก carrageenan ได้ดีในลักษณะ dose-response และผลการทดลองในสัตว์สามารถใช้ทำนายผลในคนได้ เพราะผลการทดลองให้ผลคล้ายกัน

พบว่ามีความเชื่อมั่นสูงทางสถิติ ซึ่ง Vinegar, Schreiker และ Hage (1968) ได้ศึกษาการบวมของอวัยวะที่หนูขาวที่เกิดจากการฉีดสาร carrageenan แล้วแบ่งการบวมออกเป็น 2 ระยะ คือ

- ระยะแรก เป็นการบวมของอวัยวะที่หนูขาวหลังจากฉีด carrageenan ได้ประมาณ 2-3 นาทีจนถึงเวลาประมาณ 1 ชม. อาการบวมสามารถมองเห็นได้ chemical mediator ที่พบได้ในช่วงนี้คือ histamine, serotonin และ kinin ในระดับสูง

- ระยะที่ 2 อวัยวะที่หนูขาวบวมแดงมากจนเห็นได้ชัด เมื่อสัมผัสหนูจะแสดงอาการเจ็บปวดโดยการส่งเสียงร้อง ระยะนี้พบระดับ kinin สูงมากขึ้น โดยเริ่มสูงขึ้นตั้งแต่ 1 ชม. เป็นต้นไป ส่วนใหญ่จะเป็น bradykinin และพบสาร prostaglandin ชนิด  $E_2$  ด้วย ส่วนการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่อักเสบเริ่มพบเมื่อเวลาประมาณ 3 ชม. และพบเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆมากขึ้นจนถึงเวลา 18 ชม. ซึ่งแปรตามระดับของ PG ที่สูงขึ้น เนื่องจาก PG มีบทบาทในการชักจูงเซลล์เม็ดเลือดขาวให้เคลื่อนที่มายังบริเวณที่อักเสบ (chemotaxis)

ขั้นตอนที่ 2 เป็นการศึกษาการอักเสบเฉียบพลันอีกชนิดหนึ่ง โดยการทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่อักเสบโดยการฝังสำลี เป็นรูปแบบหนึ่งของการอักเสบเฉียบพลัน โดยทำ inflammatory exudate ซึ่งก็คือ ของเหลวและเม็ดเลือดที่เข้ามาอยู่ใน interstitial tissue บริเวณที่มีการอักเสบ ซึ่งจากการศึกษาของ Swingle and Shildeman (1972) แบ่งระยะต่างๆของการอักเสบหลังฝังสำลีเป็น 3 phase คือ

- 1) A transudative phase เป็นระยะที่มีการซึมผ่านของของเหลวออกจากหลอดเลือดสู่บริเวณที่เกิดการอักเสบ เริ่มเกิดขึ้นใน 3 ชม. แรก
- 2) An exudative phase เป็นระยะที่มีการซึมผ่านของของเหลวและเซลล์ต่างๆสู่บริเวณที่เกิดการอักเสบ จะเกิดในช่วงเวลา 3-72 ชม.
- 3) A proliferative phase เป็นระยะที่มีการสร้าง granuloma เริ่มเกิดในระหว่างวันที่ 3-6 หลังฝังสำลี

inflammatory exudate เป็น model ที่ใช้ค้นหา migrating leukocytes สำหรับ



ประเมินจำนวนของ cell infiltration และโดยการศึกษาของ Boyle และ Mangan(1980) พบว่าหลัง 2 ชม.ของการ implantation จะพบ Neutrophil และพบว่า fluid volume เริ่มเพิ่มขึ้นตั้งแต่ระยะที่ implantation ทั้งปริมาณของเซลล์และปริมาณของ fluid จะเพิ่มขึ้นตลอด โดยที่ Mononuclear cell จะพบหลัง 24 ชม.และขึ้นสูงสุดใน 72 ชม. ส่วน chemical mediator นั้นพบก็มี  $PGE_2$ , โดยที่  $TxB_2$  และ  $LTB_4$  จะขึ้นในชม.ที่ 6 หลังจาก implantation

ขั้นตอนที่ 3 เป็นการศึกษาการอักเสบชนิดเรื้อรัง โดยการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง granulomas ซึ่ง granulomas หมายถึงเซลล์ที่เกิดจากการสะสมของเซลล์ต่างๆ ได้แก่ mononuclear, phagocytes series (macrophage, epithelioid cell and giant cells) และอาจพบเซลล์อื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น Lymphocyte, eosinophils, mast cell และ fibroblast ซึ่งการสร้าง granuloma ต้องใช้สารที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดออกไปได้ และสารนั้นยังคงอยู่ในร่างกายต่อไป เพื่อกระตุ้นให้เกิดการอักเสบวนเวียนอยู่เรื่อยๆ ไป โดยสารที่ใช้เรียกว่า Granuloma-inducing agents ซึ่งต้องมีคุณสมบัติคงทนไม่ถูกย่อยหรือทำลายได้ง่ายด้วยเอนไซม์ต่างๆ และเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ (low degradability and insolubility) สารเหล่านี้ได้แก่ ทราย, น้ำมันพาราฟิน (Parafin oil), insoluble immune complex, insoluble material เป็นต้น ซึ่งในการศึกษาตอนนี้เป็นการฝังสำลีให้เกิด granuloma จากการศึกษาของ Pen and Ashford(1963) และ Swingle and Shideman(1972) ช่วยยืนยันว่าเมื่อฝังสำลีหลายวันจะพบมีการสร้าง connective tissue และพบเซลล์ต่างๆพวก giant cells ซึ่งแสดงถึงการสร้าง granuloma เกิดขึ้น โดยในการเกิดปฏิกิริยา granuloma จะเกิดต่อจากปฏิกิริยา exudate เนื่องจากร่างกายกำจัดสิ่งแปลกปลอมไม่ได้ ขบวนการอักเสบก็ดำเนินต่อไป โดยพบว่ามีสารสื่อเคมี (chemical mediator) ตัวอื่นๆมากขึ้น ได้แก่ complement component และ Arachidonic acid products ซึ่งแต่ละตัวมีความแรงในการดึงดูดเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่อักเสบมากขึ้น และในเซลล์เม็ดเลือดขาวพวกชนิดที่เป็น T-lymphocyte ก็จะมีหลั่งพวก lymphokine มาช่วยดึงดูดเม็ดเลือดขาวอีกและกระตุ้นขบวนการ phagocytosis (Nathan, Karnovsky and David, 1971 ;

Nath, Pautler and Tark, 1973) ซึ่งมีผลทำให้เกิดการสะสมเซลล์บริเวณที่อักเสบมากขึ้น(ส่าลี) นานๆเข้าก็เป็น granuloma

ขั้นตอนที่ 4 เป็นการศึกษาผลต่อการเจ็บปวด (pain) โดยกระตุ้นให้สัตว์ทดลองเกิดการเจ็บปวดจากการฉีดสารละลาย Acetic acid เป็นการศึกษาการตอบสนองทางพฤติกรรมของสัตว์ ซึ่งแสดงออกมาในรูปการหดตัวของกล้ามเนื้อหน้าท้อง เป็นการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับคุณสมบัติทาง Analgesic ของตาเสือกุ้ง model นี้มักเป็นที่นิยมมากเพราะการทดสอบใช้เวลาสั้น ผลที่ได้ใช้ระยะเวลาสั้น เห็นผลเร็ว

ในการศึกษาดังนี้ ได้ศึกษาผลของสารอัลคาลอยด์ของสมุนไพรตาเสือกุ้งต่อกระบวนการทั้ง 4 ซึ่งเป็นการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบทั้งเจ็บพ่นและเรื้อรังและฤทธิ์ระงับปวดในขนาดต่างๆ เปรียบเทียบกับมาตรฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย คือยาในกลุ่ม NSAID และยาพวกลีโพรซอิด เพื่อจะได้รู้ขนาดและผลที่ได้ เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนาสมุนไพร เพื่อเป็นยาแผนปัจจุบันต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย