

บทที่ 1

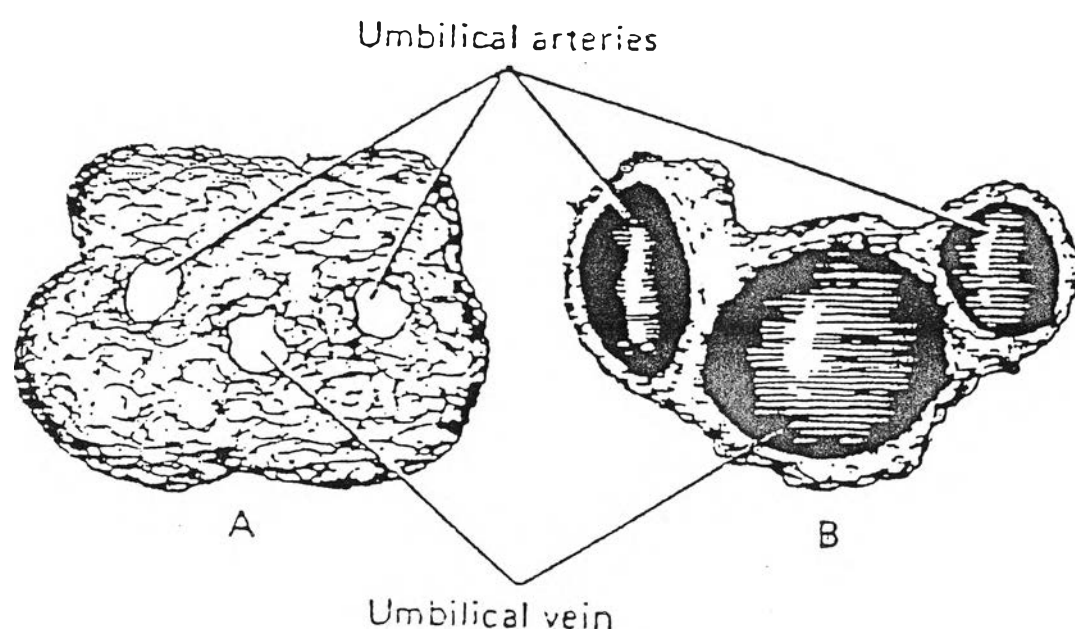
บทนำ

โครงสร้างและหน้าที่ของสายสะดือมนุษย์

สายสะดือมนุษย์ประกอบด้วยหลอดเลือด 3 เส้น คือ หลอดเลือดแดงสายสะดือ 2 เส้น และหลอดเลือดดำสายสะดือ 1 เส้น (ดังรูปที่ 1) เพราะหลอดเลือดดำสายสะดือข้างขวาหายไปในระยะแรกของการพัฒนาเหลือเพียงข้างซ้ายเส้นเดียว อย่างไรก็ตามบางครั้งอาจจะพบหลอดเลือดแดงสายสะดือเพียงเส้นเดียวก็ได้ ซึ่งถือเป็นความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือดของสายสะดือที่พบบ่อยที่สุด ถ้าตัดสายสะดือดูภาคตัดขวางบริเวณส่วนกลางของสายสะดือ จะพบท่อเล็ก ๆ ของ umbilical vesicle ถ้าตัดห่างจากตัวทารกมากแต่ไม่ถึงปลายสุดที่ติดกับรก อาจพบ allantoic remnant ท่อของ umbilical vesicle ที่อยู่ในท้องทารก ซึ่งขยายจากสะดือไปยังลำไส้มักจะหายไปแต่บางครั้งพบว่ายังคงมีอยู่กลายเป็น Meckel diverticulum หลอดเลือดแดงมีขนาดเล็กกว่าหลอดเลือดดำแต่จะมีผนังที่หนากว่าประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบ 2 ชั้น ชั้นในเป็นกล้ามเนื้อชนิดตามยาว (longitudinal muscle) ชั้นนอกเป็นกล้ามเนื้อชนิดวงกลม (circular muscle) ซึ่งการหดตัว การคลายตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำสายสะดือจะอาศัยกล้ามเนื้อชนิดวงกลมที่รู้จักกันในชื่อของ Hoboken's valves (Crawford, 1962)

สายสะดือทำหน้าที่เชื่อมต่อกับเด็ก ผิวนอกชั้นขวา ชั้น คลุมด้วย amnion ภายในมีหลอดเลือด 3 เส้น ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว เส้นผ่าศูนย์กลางของสายสะดือประมาณ 1-2.5 เซนติเมตร ยาวประมาณ 30-100 เซนติเมตร บางครั้งหลอดเลือดในสายสะดือยาวกว่าสายสะดือ ทำให้คดเคี้ยวหรือม้วนพับอยู่ภายใน ดูจากข้างนอกคล้ายเป็นปมปมเรียกว่าปมเทียม (false knot) ส่วนมากเกิดจากการโป่งพองของหลอดเลือดดำสายสะดือ เนื้อของสายสะดือประกอบด้วย Wharton's jelly หลังคลอดหลอดเลือดดำสายสะดือส่วนที่อยู่ในตัวทารกจะกลายเป็น ligamentum teres ส่วนหลอดเลือดแดงสายสะดือจะกลายเป็น umbilical ligaments หรือ hyogastric ligaments (Spivack et al., 1946)

ฟ้าทะลายโจร ฟ้าทะลายโจรมีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* Wall. ex Nees อยู่ในวงศ์ Acanthaceae มีชื่อเรียกอย่างอื่นว่า ฟ้าทะลาย น้ำลายพังพอน หญ้าก้านงู ชวงชิมน้อย ชวนชินเหลียน คีปังฮี แจ็กเกียงฮี ซิปังกี โช่วเช่า Kalmegh, the Creat, Creat Root, Halviva, Kariyat, Green Chiretta และ Kreat เป็นต้น (พะเยาว์ เหมือนวงษ์ญาติ, 2532)



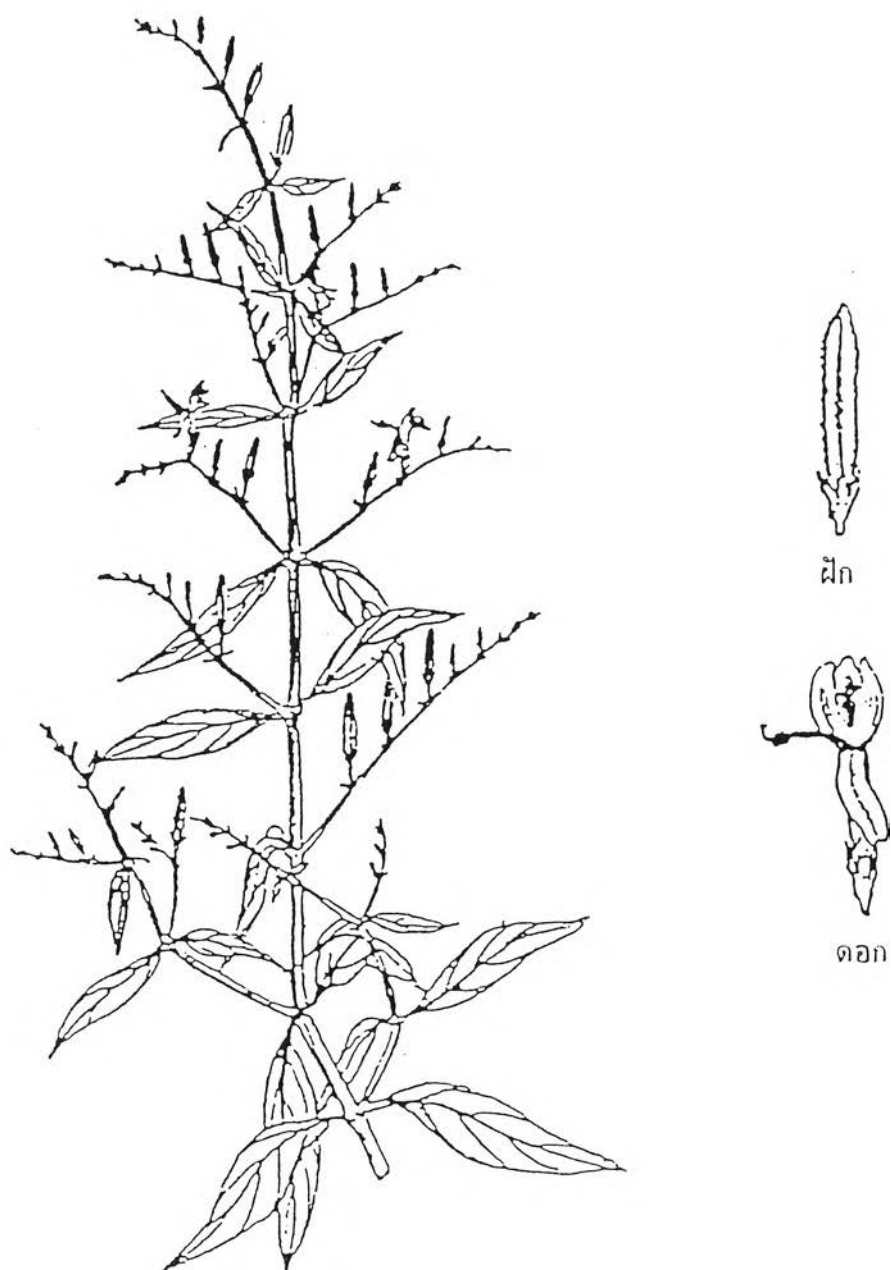
รูปที่ 1 แสดงหน้าตัดของสายสะดือปกติ A) ขณะที่ไม่ม่เลือด B) ขณะที่มีเลือดอยู่เต็ม

ฟ้าทะลายโจร เป็นพืชล้มลุกมีรสขมทำให้ชาวตะวันตกเรียกว่า King of the Bitterness สูงประมาณ 40-70 เซนติเมตร ลำต้นตรง ส่วนปลายกิ่งเป็นสี่เหลี่ยม กิ่งใบมีสีเขียวแก่ แตกกิ่งก้านออกด้านข้าง ใบจะออกตรงข้ามกันเป็นคู่ ๆ ก้านใบสั้นหรือไม่มีก้านใบ ใบยาวเรียวปลายแหลม ขอบใบเรียบหรือมีรอยหยักเล็กน้อย มีขนาดกว้าง 1-3 เซนติเมตร ผิวใบเป็นมันเกลี้ยงทั้งสองด้าน ดอกจะออกเป็นช่อที่ยอดและตามง่ามใบ กลีบดอกสีขาว โคนเชื่อมติดกันเป็นหลอดปลายแยกเป็นสองกลีบใหญ่ กลีบบนใหญ่กว่ากลีบล่างมี 3 หยักและมีจุดสีม่วงแดง ปลายกลีบล่างมีสองหยัก เกสรตัวผู้สองอันติดกับกลีบดอก ก้านเกสรมีขน อับเรณูสีม่วงดำ รังไข่ 1 อัน ท่อเกสรตัวเมียเรียวยาว ผลเป็นฝักขนาดกว้าง 3-5 มิลลิเมตร ยาว 1.5 เซนติเมตร มีร่องลึกตามยาว ฝักแก่จะแตกเป็นสองซีก ภายในมีหลายเมล็ด รูปร่างของเมล็ดค่อนข้างจะสี่เหลี่ยม แข็ง สีเหลืองจนถึงน้ำตาลเข้ม ค่อนข้างโปร่งแสง(ดังรูปที่ 2)(พเยาว์ เหมือนนวงษ์ญาติ, 2529 ; สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529 ; โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, 2532)

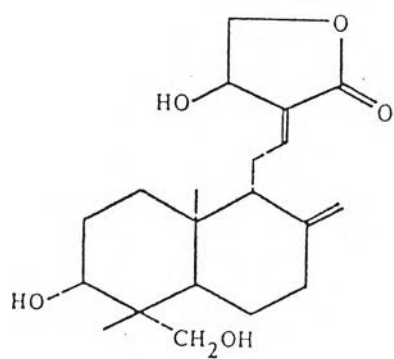
ใบแห้งของฟ้าทะลายโจรประกอบด้วยสารรสขมจำพวก ไดเทอร์ปีนอยด์แลคโตน (diterpenoid lactone) หลายชนิดในปริมาณสูง ได้แก่ แอนโดรกราโฟไลด์ (andrographolide), ดีออกซีแอนโดรกราโฟไลด์ (deoxyandrographolide), นีโอแอนโดรกราโฟไลด์ (neoandrographolide), 14-ดีออกซี-11, 12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ (14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide) และพานิโคไลด์ (panicolide)(ดังรูปที่ 3) ในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรมักมุ่งเน้นไปที่สารแอนโดรกราโฟไลด์ ซึ่งเป็นสารประกอบประเภทแลคโตนตัวแรกที่มีการค้นพบโดย Boorsma ในปีค.ศ.1896 (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529 ; ชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ และคณะ, 2531; อ้อมบุญ ล้วนรัตน์, 2534)

สารแอนโดรกราโฟไลด์ เป็นสารประกอบประเภทแลคโตน เป็นผลึกรูปเหลี่ยมยาว ไม่มีสี มีรสขม มีสูตรโครงสร้างคือ $C_{20}H_{30}O_5$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 350.44 มี จุดหลอมเหลว 230-231 องศาเซลเซียส ละลายได้ดีในเมทานอล เอทานอล และกรดอะซิติก ละลายได้เล็กน้อยในเบนซีน คลอโรฟอร์ม และอะซิโตน และไม่ละลายในน้ำและอีเธอร์ (สัมพันธ์ วงศ์ เสรีพิพัฒนา, 2528 ; Cava et al., 1962 ; Fujita et al., 1984)

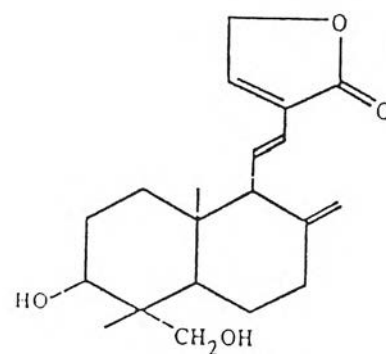
การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรและสารแอนโดรกราโฟไลด์ ได้มีผู้ทำการศึกษาไว้มากมายหลายประการ อาทิเช่น ฤทธิ์ในการลดการอักเสบโดยพบว่าการให้สารสกัดด้วยน้ำของส่วนใบฟ้าทะลาย ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 100 กรัม แก่หนูขาวทางปาก พบว่าสามารถป้องกันอาการบวมเมื่อกระตุ้นด้วย Carrageenan ได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 65.3% เมื่อเปรียบเทียบกับหนูขาวปกติและยามาตรฐาน (Tajuddin and Tariq, 1987)การศึกษาอื่น ๆ ที่สนับสนุนฤทธิ์ในการลดการอักเสบ คือ เมื่อให้สารสกัดด้วยเอทานอลของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในขนาด 200 และ 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และ สารสกัดด้วยน้ำ ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สามารถลดอาการบวมของอู้ง



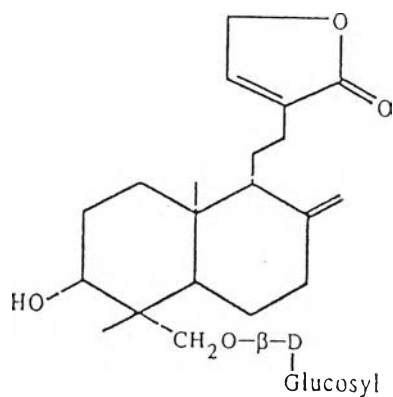
รูปที่ 2 แสดงลักษณะลำต้น ใบ ฝัก และดอกของฟ้าทะลายโจร
(*Andrographis paniculata*)



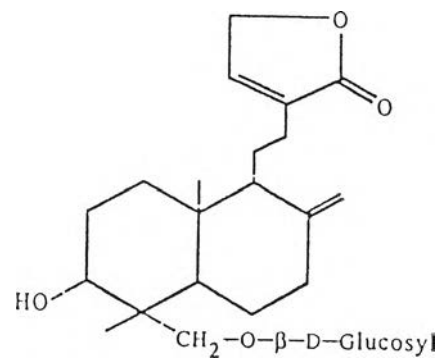
(I) Andrographolide



(II) 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide



(III) Neoandrographolide

(IV) Deoxyandrographolide-19 β -Glucoside

รูปที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญประเภทแลคโตนในฟ้าทะลายโจร
(อ้อมบุญ ล้วนรัตน์, 2534)

เท้าหนูขาวได้ใกล้เคียงกับ prednisolone, indomethacin และ ibuprofen โดยที่ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดโลหิตขาวได้ใกล้เคียงกับ prednisolone และ ibuprofen และยับยั้งการเกิด granuloma จากการฝังสำลีสที่บริเวณหน้าท้องหนูขาวนาน 5 วัน ซึ่งใกล้เคียงกับ ibuprofen (เสาวภา ลิมป์พานิชกุล, 2533) นอกจากนี้เมื่อให้สารสกัดด้วย 85% เอทานอลทางปากแก่หนูขาวสามารถลดอาการบวมของอุ้งเท้าหนูเมื่อกระตุ้นด้วย Carrageenan ได้และเช่นเดียวกันเมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำ (0.5-2.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) สารสกัดด้วย 50% เอทานอล (0.06-0.25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) และสารสกัดด้วย 85% เอทานอล (1-2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) สามารถลดอาการบวมของอุ้งเท้าหนูได้เช่นกัน (กมล สวัสดิ์มงคล และคณะ, 2534)

ฤทธิ์ในการลดไข้ พบว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถลดไข้จากการติดเชื้อ *Diplococcus pneumonia* และ *haemolytic Streptococcus B* ในกระต่ายได้ (มหาวิทยาลัยมหิดล, คณะเภสัชศาสตร์, ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร, 2530) และเมื่อให้สารสกัดด้วย 85% เอทานอล ในขนาด 2.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าสามารถลดไข้กระต่ายที่ได้รับไทฟอยด์วัคซีนได้ (กมล สวัสดิ์มงคล และคณะ, 2534)

ฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยพบว่าสารสกัดด้วยน้ำจากรากของฟ้าทะลายโจร มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อ *Staphylococcus aureus* เป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดฝีและหนอง สำหรับสารสกัดจากใบด้วยเอทานอล 95% สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* และเชื้อ *Escherichia coli* ในลำไส้ได้อีกด้วย (โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, 2532)

ฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ โดยพบว่าสารสกัดจากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจร สามารถทำให้พยาธิไส้เดือน (*Ascaris lumbricoides*) เป็นอัมพาตได้ภายใน 18 ชั่วโมง และตายภายใน 24 ชั่วโมง (Raj, 1975) สำหรับสารสกัดจากใบด้วยน้ำของฟ้าทะลายโจร มีฤทธิ์ต่อพยาธิ *Decetelonema reconditum* ทั้งในหลอดทดลองและในสุนัข โดยผลการศึกษาพบว่าได้ผลในหลอดทดลอง 100% ภายในเวลา 40 นาที และได้ผล 85% ในสุนัข (Dutta and Sukull, 1982)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์ มีการศึกษาพบว่าส่วนของรากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ทำให้หนูถีบจักรเป็นหมันได้ (โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, 2532) เมื่อนำฟ้าทะลายโจรทั้งต้นไปผสมกับอาหารโดยการป้อนให้แก่หนูถีบจักรเพศผู้ ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อตัว ผลปรากฏว่าทำให้หนูเป็นหมันได้ (Shamsuzzoha, Rahman, and Ahmed, 1979) ในหนูถีบจักรเพศเมีย เมื่อได้รับอาหารซึ่งผสมผงฟ้าทะลายโจรตากแห้งขนาด 2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นนำไปผสมพันธุ์กับเพศผู้ พบว่าไม่มีตัวใดตั้งครรภ์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Zoha, Hussian, and Choudhury, 1989) และการให้ผงใบของฟ้าทะลายโจรแก่หนูขาวพบว่ามีฤทธิ์ทำให้หนูขาวเป็นหมันได้ เนื่องจากออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของสเปิร์ม (Akbarsha et al., 1990)

บางการศึกษายังพบอีกว่า 14-ดีออกซี-11, 12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ มีฤทธิ์ยับยั้งการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่อนสุจิที่แยกจากหนูขาว (ศรีสุตา ไชยมงคล, 2535) นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาผลของ andrographolide sodium succinate พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่ง HCG และ progesterone จาก trophoblast tissue ที่ได้จากหญิงมีครรภ์ซึ่งมีอายุครรภ์ 6-8 สัปดาห์ได้ (Zhang Xing, 1985)

ฤทธิ์ในการป้องกันสารพิษต่างๆต่อดับ อาทิเช่น มีฤทธิ์ในการเป็นตัวชักนำ (inducer) หรือตัวยับยั้ง (inhibitor) เอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาในตับ โดยพบว่าฟ้าทะลายโจร ส่วนที่สกัดด้วยน้ำสามารถลดระยะเวลาในการนอนหลับซึ่งเกิดจากยา hexobarbital ได้โดยที่ไปเพิ่มการไหลของน้ำดีและเพิ่มน้ำหนักของตับ(Choudhuri, 1978) มีบางการศึกษาพบว่าสารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการป้องกันตับจากพิษของเอทานอลจากการที่ไปยับยั้งการเพิ่มของระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัม(Choudhury and Poddar, 1983) และฤทธิ์ในการป้องกันตับจากพิษของคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (CCl₄) โดยที่สามารถลดการเกิด hepatic microsomal lipid peroxidation ได้ (Choudhury and Poddar, 1984) ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมต่อมาพบว่า นอกจากมีฤทธิ์ในการป้องกันตับจากพิษของเอทานอลและคาร์บอนเตตระคลอไรด์แล้ว ยังสามารถป้องกันพิษจากสารกาแลคโตซามีน และพาราเซตามอลได้อีกด้วย (Handa and Sharma, 1990) ได้มีการทำการศึกษาเพื่อยืนยันถึงฤทธิ์ในการป้องกันพิษจากสารต่าง ๆ ต่อดับ อาทิเช่น ฤทธิ์ในการกระตุ้นการผลิตน้ำดี (Choleretic effect) ในตับของสารแอนโดรกราโฟไลด์ โดยใช้พาราเซตามอลเป็นสารก่อพิษต่อดับก็พบว่า สารแอนโดร กราโฟไลด์ ขนาด 1.5-12 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมสามารถกระตุ้นการผลิตน้ำดี ตั้งแต่ 4.8-73% ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดที่ให้โดยเพิ่มการไหลของน้ำดี (bile flow) เพิ่มการสร้างเกลือน้ำดี (bile salt) และกรดน้ำดี (bile acid) ในหนูขาวและหนูตะเภา(Shukla et al., 1992)และเมื่อทดสอบฤทธิ์ของแอนโดรกราโฟไลด์และสารสกัดด้วยน้ำต่อการป้องกันการเกิดพิษของเอทานอลในตับหนูขาวพบว่า การให้แอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 100-200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางช่องท้องก่อนการให้เอทานอล 48 ชั่วโมงสามารถป้องกันพิษของเอทานอลต่อดับได้ (วันดี อุดมอักษร, 2536) การศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบข้อมูลเพิ่มเติมว่า แอนโดรกราโฟไลด์นอกจากจะมีผลในการป้องกันการเกิดพิษต่อดับหนูขาวจากอะเซตามิโนเฟน โดยการกระตุ้นให้มีการสร้างเซลล์ตับทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายด้วยพิษจากอะเซตามิโนเฟนเกิดเร็วขึ้นแล้วยังทำให้มีการทำลายเซลล์ตับได้ด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดที่ใช้ซึ่งเมื่อลดขนาดลงการเกิดพิษต่อดับก็ลดลง แต่มีการกระตุ้นให้มีการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายเพิ่มขึ้น (อุษุจิตรา เกียรติวีระสกุล, 2538)

นอกจากนี้สารแอนโดรกราโฟไลด์ยังมีฤทธิ์ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารเมื่อฉีดกรดอะซิติคเข้มข้น 30% เข้าผนังกระเพาะอาหารของหนูขาว (ประสาน ธรรมอุปกรณ์, อุมากิติยานี และศิริมา พรสุวัฒนา, 2532)

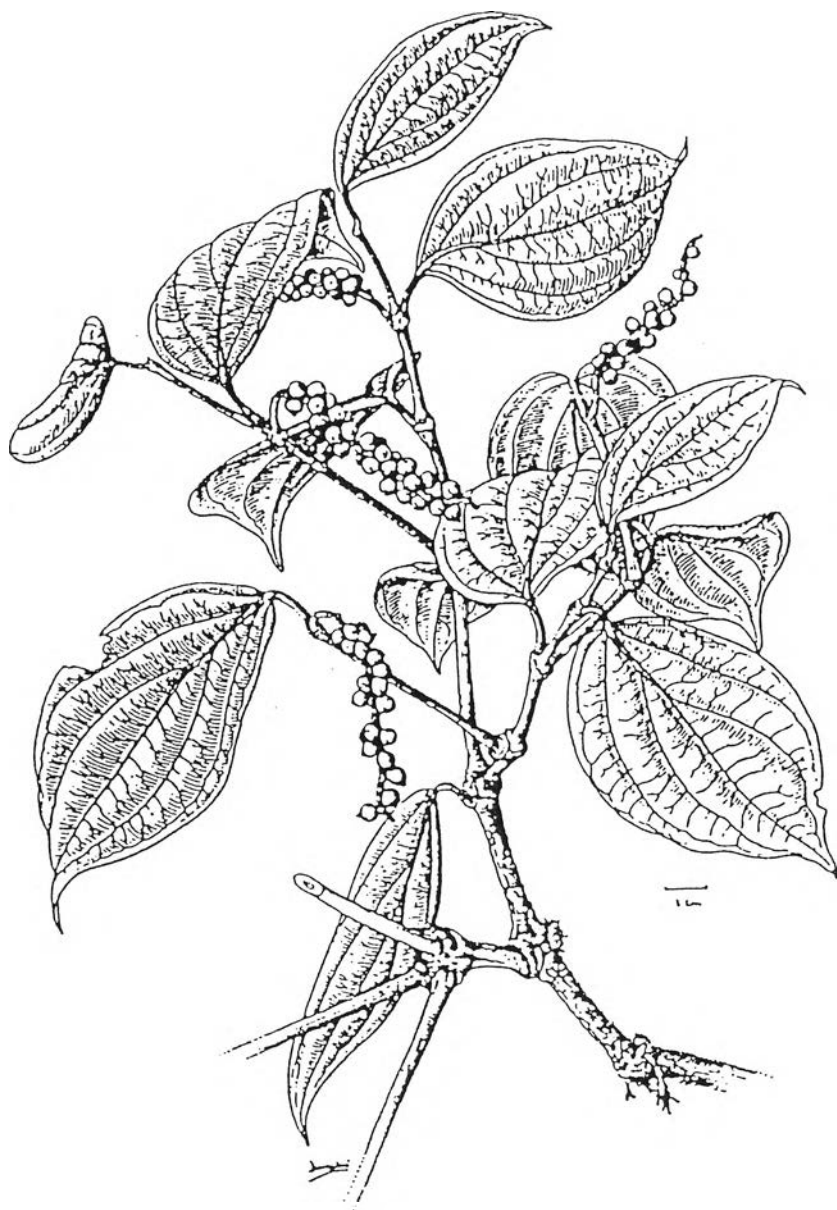
มีบางการศึกษารายงานว่า สารแอนโดรกราโฟไลด์และ 14-ดีออกซี-11, 12 ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ มีผลลดการบีบตัวของลำไส้ที่เกิดขึ้นเอง หรือที่กระตุ้นด้วย

acetylcholine, histamine, barium chloride และ calcium chloride ใน potassium-depolarizing solution รวมทั้งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (ประสาน ธรรมอุปกรณ์และคณะ, 2532) และสารสกัดด้วยน้ำและสารสกัดด้วย 50 % หรือ 85% เอทานอล ของส่วนที่อยู่เหนือดินของฟ้าทะลายโจรในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อลำไส้ส่วนปลายของหนูตะเภา เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย acetylcholine, barium chloride, histamine และ serotonin ได้ (กมล สวัสดิ์มงคล, และคณะ 2534) ซึ่งข้อมูลนี้นำไปช่วยสนับสนุนว่า ฟ้าทะลายโจรใช้รักษาโรคอุจจาระร่วงได้

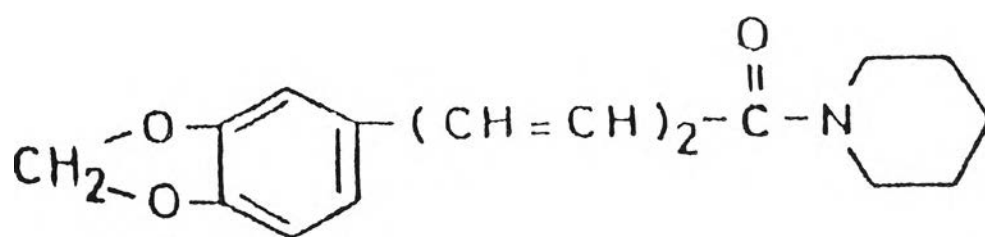
การศึกษาทางด้านพิษวิทยาของสมุนไพรวัดฟ้าทะลายโจร และสารสกัดต่าง ๆ เช่น การทดสอบพิษเฉียบพลันของสารสกัดด้วย 50% เอทานอลของฟ้าทะลายโจร พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใด ๆ ในหนูถีบจักร เมื่อให้ทางปากขนาด 15 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมและสารสกัดด้วย 50% เอทานอลพบว่าทำให้มีการตายของหนู 50% และการทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังของผงฟ้าทะลายโจรในหนูขาว โดยให้ผงฟ้าทะลายโจรในรูปยาแขวนตะกอน ขนาด 0.12, 1.2 และ 2.4 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเป็นเวลานาน 6 เดือน ซึ่งเทียบเท่ากับ 1, 10 และ 20 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน ผลพบว่าหนูขาวทุกกลุ่มมีการเจริญเติบโตปกติ ไม่มีความผิดปกติของระบบโลหิตวิทยาและชีวเคมี เมื่อตรวจสอบอวัยวะภายในต่าง ๆ โดยดูจากลักษณะภายนอก และจากการตรวจทาง histopathology ก็ไม่พบความผิดปกติใด ๆ (นาถดี สิทธิสมวงศ์, 2532) เมื่อฉีดสารสกัดจากใบฟ้าทะลายโจร เข้าใต้ผิวหนังกระต่ายขนาด 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไม่พบความผิดปกติใด (โครงการสมุนไพรรักษาเพื่อตนเอง, 2532) เมื่อให้แอนโดรกราโฟไลต์ ขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางปากวันเว้นวันแก่หนูถีบจักรเป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ไม่พบลักษณะผิดปกติใด ๆ (เสาวภา ลิมป์พานิชกุล, 2533)

พริกไทย พริกไทยมีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Piper nigrum* Linn. จัดอยู่ในวงศ์ Piperaceae มีชื่อเรียกอย่างอื่นคือ ทางภาคเหนือเรียก พริกน้อย ชาวจีนเรียกฮั่วเจีย เป็นไม้เถาลำต้นสูงประมาณ 5 เมตร ลักษณะเป็นข้อๆ คล้ายต้นพลู มีรากขนาดเล็กออกมาตามข้อ ส่วนรากที่ยังลึกกลงดินจะมีขนาดใหญ่มีประมาณ 3-6 ราก ใบจะมีสีเขียวสด ตัวใบรีใหญ่ยาว ปลายใบแหลมฐานใบมน ขอบใบเรียบ ท้องใบมีสีเขียวออกเทา ดอกมีขนาดเล็กเป็นช่อดอกขณะยังอ่อนอยู่จะมีสีเหลืองอมเขียว เมื่อแก่จะเป็นสีเขียว ช่อดอกยาวประมาณ 2.5-4.5 นิ้ว ผลเป็นรูปกลมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1/3 - 1/4 นิ้ว ผลอ่อนจะมีสีเขียว เมื่อแก่จะมีสีเหลืองและสีแดงหรือสีแดงเมื่อสุก ขยายพันธุ์โดยวิธีเพาะเมล็ด (ดังรูปที่ 4) (นิจศิริ เรืองรังษี, 2534)

สารเคมีที่สำคัญในพริกไทยดำได้แก่ สารไปเปอริน (piperine) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์หลักพบได้ประมาณ 6-9% ของผลพริกไทย (Vichoever and Cohen, 1938) ส่วนอัลคาลอยด์อื่นที่พบได้แก่ piperidine, piperettine, piperyline, piperdein A, piperolein B และ piperanine สารไปเปอริน มีสูตรโครงสร้าง $C_{17}H_{19}O_3N$ (ดังรูปที่ 5) น้ำหนักโมเลกุล 285.16 ความถ่วง



รูปที่ 4 แสดงลักษณะลำต้น ก้าน ใบ และผลของพริกไทย
(*Piper nigrum*)



รูปที่ 5 แสดงสูตรโครงสร้างของไพเพอริน

จำเพาะ 1.193 ไม่ค่อยละลายน้ำแต่ละลายได้ดีใน คลอโรฟอร์ม อีเทอร์ เบนซีน และละลายใน อัลกอฮอล์ได้ถึง 6-7% ที่อุณหภูมิ 23 องศาเซลเซียส (Vichoever and Cohen, 1938)

มีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพริกไทยและไปเปอรินเป็นครั้งแรกโดย Stecher (1960) พบว่ามีฤทธิ์เป็นยานอนหลับ ขับลม แก้อืด และลดไข้ได้ ต่อมาก็ได้มีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเพิ่มเติมขึ้นเรื่อยๆ ดังนี้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบประสาท มีรายงานว่าไปเปอรินมีฤทธิ์กระตุ้นสมองส่วนกลาง ในสัตว์ทดลอง เมื่อใช้ในขนาดที่สูงจะทำให้เกิดการชักแบบ clonic และ tonic ได้ (Kulshrestha et al., 1969) ต่อมาพบว่ามีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางช่วยเสริมฤทธิ์กับยาที่ออกฤทธิ์กดประสาทตัวอื่น (Shin and Woo, 1979) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ด้านการชักได้ (Pei and Tao, 1974) ซึ่งยังไม่ทราบกลไกในการออกฤทธิ์ที่แน่นอน จึงได้มีการศึกษาต่อมาพบว่า อาจจะเกี่ยวข้องกับระบบของซีโรโทนิน (serotonin system) โดยสารไปเปอริน สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง serotonin ในสมองหนูขาวได้ (Liu et al., 1984) และยังพบว่าเมื่อให้สารไปเปอรินขนาด 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหน้าท้อง สามารถต้านชักในหนูถีบจักรได้ และมีการเพิ่มของระดับ serotonin เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวก็คาดว่าน่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ในการต้านชักของสารไปเปอริน (Mori, Kabuto and Pei, 1985)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่าเมื่อฉีดสารไปเปอรินเข้าทางหลอดเลือดดำของหนูขาว ทำให้มีการหลั่งสารพวก catecholamine โดยไปมีผลกระตุ้นโดยตรงต่อปลายประสาทซิมพาเธติก (อัญชลี อักชะชาติตะ, 2530) นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิด positive inotropic effect และ positive chronotropic effect ในหัวใจห้องบนของหนูขาวได้ (Miyuchi et al., 1988) และจากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่หัวใจและที่ไตของสุกร เมื่อกระตุ้นด้วยสารต่างๆ ได้ คาดว่าการออกฤทธิ์ของไปเปอริน ไม่ได้จำเพาะต่อรีเซพเตอร์ อาจยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่าน voltage operated channels (เบญจวรรณ นิกเว้น, 2538)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์ มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูกทั้ง in vitro และ in vivo เมื่อให้สารไปเปอรินขนาด 12.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมแก่หนูถีบจักร ซึ่งกำลังตั้งครรภ์ทางหน้าท้อง โดยคาดว่าไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่านระบบฮอร์โมน (Piyachaturawat, Glinsukon, and Peugvicha, 1982) ยังได้มีการศึกษาผลของไปเปอรินต่อความสามารถในการเกิดการผสมพันธุ์ระหว่างอสุจิกับไข่ของแฮมสเตอร์ โดยศึกษา in vitro อสุจิจะถูกเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงประมาณ 3 ชั่วโมงก่อนที่จะนำไปเพาะเลี้ยงกับไข่ต่ออีก 3 ชั่วโมง เมื่อให้ไปเปอรินในขนาดที่สูง (C.7-1.05 มิลลิโมลาร์) พบว่าสามารถยับยั้งการผ่านเข้าของแคลเซียมในอสุจิระหว่างที่อสุจิเข้าไปผสมพันธุ์กับไข่ คาดว่าอาจจะเป็นสาเหตุสำคัญให้เกิดการลดลงของ acrosome reaction และทำให้ความสามารถของอสุจิในการผสมพันธุ์เสียไปได้ภายหลัง (Piyachaturawat, Sriwattana et al., 1991) การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของไปเปอริน ใน

การยับยั้งการตั้งครรภในหนูขาว โดยการฉีดเข้าทางหน้าท้องขนาด 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ระหว่างวันที่ 2-5 ของการตั้งครรภ พบว่าไปเปอรินทำให้ระดับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนลดลงอย่างมากและเมื่อให้ไปเปอรินขนาดเท่าเดิมแก่หนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดการท้องเทียม พบว่าเซลล์เยื่อบุผนังมดลูกในหนูนั้นยังสามารถพัฒนาไปเป็นดีซิดูอลเซลล์ได้ แต่ไม่สามารถเจริญได้สมบูรณ์ มดลูกมีขนาดเล็ก ปริมาณของโปรตีน ดีเอ็นเอ และไกลโคเจนก็ลดลงอย่างมาก จากผลที่ได้เช่นนี้คาดว่าไปเปอรินออกฤทธิ์โดยตรงต่อการทำงานของเซลล์มดลูก และผลต่อรังไข่ในช่วงแรกของการตั้งครรภที่ทำให้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนลดลง จะเสริมฤทธิ์ของไปเปอรินในการยับยั้งการตั้งครรภ (Piyachaturawat and Chailurkit, 1992) นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาผลของไปเปอรินต่อการเจริญพันธุ์ในแฮมสเตอร์เพศผู้ เมื่อให้ไปเปอรินขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทางปากติดต่อกันเวลานาน 6 สัปดาห์ พบว่าทำให้น้ำหนักของสัตว์ทดลองลดลง แต่น้ำหนักของตับ อัณฑะ และต่อมเซมินาลเวสซิคูล ไม่เปลี่ยนแปลง ปริมาณเชื้ออสุจิในท่อพักคลอตาเอปิดิไตมิสก็ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แสดงว่าไม่มีผลต่อการสร้างอสุจิและความสามารถของอสุจิในการปฏิสนธิกับไข่ (Sriwattana and Piyachaturawat, 1993)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบทางเดินอาหาร ได้มีการศึกษาผลของไปเปอรินต่อการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบระบบทางเดินอาหารของค้างคาวและหนูตะเภา พบว่าที่ความเข้มข้นต่ำจะมีฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองของหลอดอาหารและลำไส้เล็กส่วนปลายในหนูตะเภา ขณะที่ความเข้มข้นสูงจะทำให้ยับยั้งการหดเกร็ง โดยที่ไปเปอรินมีฤทธิ์ลดการหดเกร็งแบบไม่เฉพาะเจาะจง (Cole, 1985) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อตามยาวของลำไส้ในหนูตะเภาได้ และถูกยับยั้งได้ด้วย tetrodotoxin (Takaki et al., 1990)

มีฤทธิ์เป็น hepatoprotective agent โดยทำการศึกษาสารไปเปอริน เปรียบเทียบกับ Silymarin ซึ่งเป็น hepatoprotective agent ตัวหนึ่งในหนูถีบจักรจะให้สารไปเปอริน และ Silymarin ติดต่อกันเป็นเวลานาน 3 วัน หลังจากนั้นจึงก่อให้เกิดพิษต่อดับด้วยสาร ter-butyl hydroperoxide และ carbon tetrachloride พบว่ามีการลดลงของ lipid peroxidation, enzyme glutamate pyruvate transaminase (GPT), alkaline phosphatase (GP) และ glutathione (Koul and Kapil, 1993)

การศึกษา acute toxicity ของไปเปอริน พบว่า LD₅₀ เมื่อให้ทาง intravenous ในหนูถีบจักร มีค่าเท่ากับ 15.1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แล้วตายภายใน 3-17 นาที และศึกษา subacute toxicity พบว่าหนูขาวตายภายใน 1-3 วัน (Piyachaturawat, Glinsukon and Toskulkaeo, 1983) นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาในเซลล์ประสาทเพาะเลี้ยงที่ได้จากสมองของเอ็มบริโอหนูขาวเมื่อให้สารไปเปอรินขนาด 12.5-100 ไมโครโมลาร์เป็นเวลานาน 72 ชั่วโมง พบว่ามีผลร้ายต่อเซลล์ในการพัฒนาการของเซลล์ประสาทได้ (Unchern et al., 1994)

ดาเลื่อทุ่ง ดาเลื่อทุ่งมีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Disoxylum cyrtobotryum* Miq. จัดอยู่ในวงศ์ Milliaceae เป็นต้นไม้ขนาดกลางสูงประมาณ 27 เมตร ลำต้นกว้างประมาณ 70 เซนติเมตร ลักษณะใบเป็นรูปขนนก พื้นใบเรียบ เป็นใบย่อยประมาณ 4-6 คู่ วางสลับกันอยู่ด้านตรงข้ามกัน เปลือกไม้มีสีเทาปนน้ำตาล ผิวเรียบ เปราะง่าย ส่วนผลนั้นมีขนาดกว้างประมาณ 0.9-1.5 เซนติเมตร ยาวประมาณ 2-3.5 เซนติเมตร มีสีแดงปนส้ม (ดังรูปที่ 6)

จากการศึกษาสารเคมี จากเปลือกและใบของต้นดาเลื่อทุ่งพบสารที่มีโครงสร้างเหมือนกับสาร Rohitukine (Naik et al., 1988) ซึ่งจากการสกัดแยกสารให้บริสุทธิ์และพิสูจน์เอกลักษณ์ โดย รศ.ดร. เอกรินทร์ สายฟ้า ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คาดว่าเป็นสารพวกโครโมนอัลคาลอยด์ (cromone alkaline) (ดังรูปที่ 7)

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารโรฮิตูคีนจากต้นดาเลื่อทุ่ง พบว่าสามารถบรรเทาปวดและมีฤทธิ์ด้านการอักเสบได้สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอักเสบเรื้อรังในหนูขาว (เพียงใจ เจริญวัฒน์กุล, 2536)

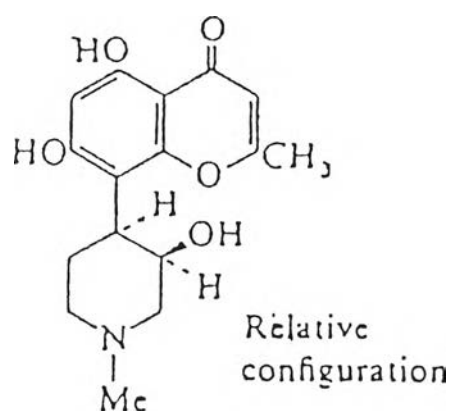
นอกจากนี้แล้วยังได้มีการศึกษาผลของโรฮิตูคีนต่อกล้ามเนื้อเรียบ วัตถุประสงค์สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารหนูถีบจักร ลดการหดตัวของลำไส้กระต่ายที่เกิดขึ้นเอง และลำไส้เล็กหนูตะเภาที่กระตุ้นด้วย acetylcholine, histamine และ serotonin เมื่อให้ขนาด 4.9×10^{-5} - 4.9×10^{-4} M ขึ้นอยู่กับขนาดที่ใช้ ซึ่งกลไกเหมือนกับ calcium antagonist (สมชาย แสงอำนาจเดช, 2534) เมื่อให้โรฮิตูคีนขนาด 0.05-0.5 มิลลิกรัมทาง intravenous พบว่าสามารถลดความดันโลหิตของหนูขาว โดยความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงได้มากกว่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว และในขนาด 8.2×10^{-6} - 8.2×10^{-4} M สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนได้ และลดการหดตัวของหลอดเลือด aorta หนูขาวที่กระตุ้นด้วย phenylephrine ได้ ในขนาด 1.6×10^{-4} M (จันทนา เลอมาพันธ์, 2534) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดที่แยกจากหนูขาวและหนูตะเภาแบบไม่เฉพาะเจาะจงต่อ receptor คาดว่าน่าจะเกิดจากสารโรฮิตูคีนมีผลไปรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านทาง voltage-dependent Ca^{2+} channel (ณรงค์ จันทรiley, 2536) นอกจากนี้ ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงหัวใจที่แยกจากกายของสุกรเมื่อกระตุ้นด้วย acetylcholine, serotonin, TEA, barium chloride และ calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing และยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่โตของสุกรเมื่อกระตุ้นด้วย noradrenaline, serotonin, TEA และ barium chloride โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ผ่านเข้าเซลล์ของแคลเซียมไอออน (วีระ ดุลย์ชูประภา, 2537)

ในส่วนของการศึกษาความเป็นพิษของสารโรฮิตูคีน ได้มีการศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร พบว่าเมื่อให้โดยการฉีดเข้าช่องท้องและเมื่อให้ทางปาก LD_{50} มีค่าเท่ากับ 195 และ 150 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (Lakdawala et al., 1988)



รูปที่ 6 แสดงลักษณะก้าน ใบ และผลของต้นดาเลื่อทุ่ง
(*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*)

แนวเหตุผลและสมมติฐานในการศึกษา

การใช้ยาของสตรีตั้งครรภ์ไม่ว่าจะเป็นยาแผนปัจจุบันหรือยาสมุนไพรก็ตามมักประสบกับปัญหาเรื่องความปลอดภัยของยาที่มีต่อทารกในครรภ์ และ/หรือทารกแรกคลอดเป็นการยากที่จะแน่ใจว่ายายาตัวใดตัวหนึ่งที่สตรีตั้งครรภ์ได้รับแล้วจะไม่มีอันตรายต่อทารกในครรภ์ ทั้งนี้ก็เนื่องจากยาเกือบทุกชนิดสามารถผ่านไปสู่ทารกในครรภ์ได้ โดยอาศัยระบบการไหลเวียนโลหิตระหว่างมารดาและทารก มีรก(placenta) และสายสะดือ(umbilical cord)เป็นองค์ประกอบหลัก ในการแลกเปลี่ยนสารระหว่างมารดาและทารก ซึ่งถ้าในระหว่างตั้งครรภ์ได้รับยาหรือสารที่มีผลไปกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดที่สายสะดือก็อาจส่งผลถึงทารกในครรภ์ได้ อาทิเช่น ภาวะเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation) ทารกตายในครรภ์ (fetal death) ภาวะหายใจลำบาก (birth asphyxia) จากการศึกษาพบว่าผลกระทบที่อันตรายและพบได้บ่อยที่สุดของการคลอดทารกตายได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน(Juchau and Dyer, 1972) นอกจากนี้จะได้รับสารจากภายนอกดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีสารที่เกิดขึ้นในร่างกายและมีฤทธิ์เฉพาะที่เรียกว่า ออกตาคอยด์ เช่น serotonin, histamine ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ที่สายสะดือหดตัวได้ (Altura et al., 1972) ฉะนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องได้รับการแก้ไข

ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา มีความตื่นตัวในการที่จะนำสมุนไพรมาใช้ก็เนื่องจากข้อดีของสมุนไพรที่มีมากมาย สมุนไพรที่รู้จักกันดี ใช้กันแพร่หลายและมีสรรพคุณมากมายหลายอย่าง ยกตัวอย่างเช่น ฟ้าทะลายโจร พริกไทย ตาเสือทุ่ง ได้มีผู้ทำการศึกษาความเป็นพิษและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาไว้บ้างแล้ว พบว่ามีผลลดการหดตัวของหลอดเลือดในสัตว์ทดลองได้ แต่ยังไม่สามารถนำมาทำนายผลที่อาจจะเกิดกับมนุษย์ได้อย่างแน่นอน (Neibyl, 1984) ดังนั้น การศึกษาผลของสมุนไพรดังกล่าวต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่สายสะดือมนุษย์ จึงนับว่าเป็นเรื่องที่ควรจะทำการศึกษาโดยที่ยังไม่มีใครเคยศึกษามาก่อน และเป็นการพัฒนาการใช้สมุนไพรต่อไปในอนาคต ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษานอกร่าง(in vitro)โดยใช้หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่สายสะดือ ซึ่งเป็นการขจัดปัญหาทางจริยธรรมออกไปได้

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ไปเปอรินและโรฮิดูติน ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์
2. เพื่อหาตำแหน่งในการออกฤทธิ์ (site of action) ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ไปเปอรินและโรฮิดูติน ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ไปเปอรินและโรฮิดูคีน ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์ที่แยกจากกาย
2. ทำให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ ที่เป็นไปได้ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ไปเปอริน และโรฮิดูคีน ต่อหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์ที่แยกจากกาย
3. เป็นแนวทางในการศึกษาและพิจารณานำสารแอนโดรกราโฟไลด์ ไปเปอริน และโรฮิดูคีน มาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์