

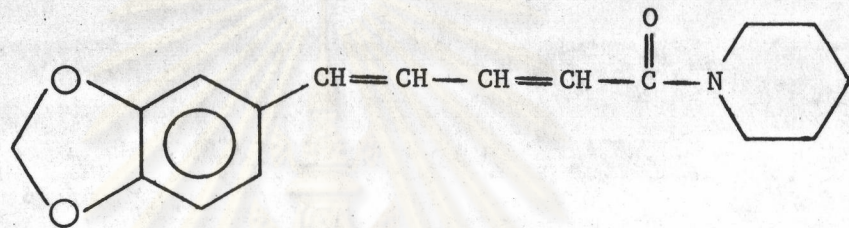
บทที่ 1

บทนำ



ไพเพอริน (piperine; 1-[5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2,4-pentadienyl] piperidine; 1-piperoylpiperidine) เป็นอัลคาลอยด์ชนิดหนึ่งที่มีลักษณะโครงสร้างเป็น piperidine amide ของ piperic acid มีรสขม พบเป็นส่วนประกอบของพริกไทยชนิดต่าง ๆ อยู่ในวงศ์ Piperaceae (Lewis, 1977) ในบรรดาพริกไทยชนิดต่าง ๆ พบว่าพริกไทย (*Piper nigrum* Linn.) และ พริกท้าง (*Piper longum* Linn.) นิยมใช้เป็นส่วนประกอบ ในการปรุงแต่งรสของอาหารและบรันดีเนื่องจากมีรสเผ็ดขม และเคยใช้เป็นยาพื้นบ้านสำหรับ รักษาโรคหืด โรคนอนไม่หลับ และอาการปวดท้อง (Atal et al., 1975; Perry, 1980) นอกจากนี้พบในพริกไทยชนิดต่าง ๆ แล้วยังอาจพบไพเพอรินในใบของ *Rhododendron fauriae* (วงศ์ Ericaceae) (Kawaguchi et al., 1942) และในผลของ *Xylopi brasiliensis* (Costa, 1963; Lewis, 1977) ในพริกไทยส่วนใหญ่มีไพเพอรินอยู่ใน ปริมาณ 6-9% แม้ว่าบางครั้งอาจพบไพเพอรินมีปริมาณถึง 11% (Johnstone, 1889) ปริมาณ ของไพเพอรินซึ่งคนอินเดียรับประทานต่อวัน โดยคำนวณจากผงกะหรี่ประมาณ 17 มก./นน.ตัว (กก.) ของผู้ใหญ่ (Srinivasan and Satyanarayana, 1981)

ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของไพเพอรินอยู่ในรูป trans 2,4-pentadieneoic acid piperidide (Pelletier, 1970) สูตรโมเลกุล $C_{17}H_{19}NO_3$ (ดูรูปที่ 1) น้ำหนักโมเลกุล 285.33 มีปริมาณคาร์บอน 71.55% ไฮโดรเจน 6.71% ไนโตรเจน 4.91% และออกซิเจน 16.82% เมื่อทำการตกผลึกด้วย alcohol จะได้ผลึกรูป monoclinic prisms มีลักษณะแวววาวไม่มีสี จุดหลอมเหลว 130 องศาเซลเซียส เมื่อชิมครั้งแรกจะไม่มีรส แต่หลังจากนั้นจะมีรสเผ็ดร้อน ละลายได้ดีใน benzene และ acetic acid ละลายได้ดีพอสมควรใน alcohol, chloroform และ ether แต่ไม่ค่อยละลายในน้ำ และ petroleum ether (The Merck Index, 1976) มีความหนาแน่น 1.193 และ optically inactive มีคุณสมบัติทางเคมีเฉพาะคือ



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของไพเพอริน

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
สุขภาพจักษุ มหาวิทยาลัย

เมื่อทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกเข้มข้นจะเกิดสีแดงเลือดนก และเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดไนตริกเข้มข้นจะเกิดเป็น resin สีแดงเข้ม (Viehoever and Cohen, 1938) เป็นอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์เป็นด่างที่อ่อนมาก โดยจะทำปฏิกิริยาเฉพาะกับกรดที่แก่ได้เกลือ สารละลายของ potassium hydroxide ใน alcohol ไฮโดรไลซ์อัลคาลอยด์ได้ piperidine และ piperic acid (Glasby, 1976)

ไพเพอรินเคยใช้เป็นยาสำหรับรักษาโรคต่าง ๆ ผลสุกของพริกทาง (*Piper longum*) เคยใช้เป็นยาพื้นบ้านในประเทศอินเดียสำหรับรักษาโรคหืด หลอดลมอักเสบ ท้องเดิน เป็นใช้โรคนอนไม่หลับ และวัณโรค (Kirtikar and Basu, 1944, Chopra and Chopra, 1955) นอกจากนี้แล้วประเทศจีนได้มีการนำไพเพอรินมาใช้ทางคลินิกสำหรับรักษาโรคลมชักกันอย่างกว้างขวาง (Pei and Xie, 1980)

มีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไพเพอรินเป็นครั้งแรกโดย Stecher (1960) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่าง ๆ รวมทั้งการมีฤทธิ์เป็นยานอนหลับ ชับลม แก้วปวด และลดไข้ ไพเพอรินที่ได้จากการสกัดพริกทางด้วย petroleum ether มีรายงานว่าฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และเมื่อใช้ในขนาดต่ำจะกระตุ้นการหายใจ โดยเพิ่มทั้งอัตราและความลึกของการหายใจ แต่เมื่อได้รับในขนาดสูงทำให้เกิดการชัก (Kulshrestha et al., 1971) เมื่อเร็ว ๆ นี้ Lee และผู้ร่วมงาน (1984) ได้รายงานว่าสารประกอบตัวนี้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่าง ๆ มากมาย ได้แก่ ฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางซึ่งกระตุ้นให้เกิดการชักด้วยไฟฟ้า และมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อในหนูถีบจักร ลดไข้ในกระต่ายซึ่งได้รับการกระตุ้นด้วยการฉีควัคซีนไทพอยด์ แก้วปวดโดยการประคบผลด้วยวิธี tail-clip pressure และ writhing syndrome ในหนูถีบจักร และลดอาการอักเสบในหนูขาวซึ่งได้รับการกระตุ้นให้เกิดการบวมด้วย carragenin นอกจากนี้แล้วการให้ไพเพอรินด้วยวิธีให้ยาต่างๆ ในหนูถีบจักรที่ตั้งครมในช่วงเวลาต่างกัน พบว่าสามารถยับยั้งการฝังตัว ทำให้เกิดการแท้งและคลอดช้าลง เมื่อให้ไพเพอรินวันที่ 2 - 5, 8 - 12 และวันที่ 15 จนกระทั่งคลอดตามลำดับ (Piyachaturawat et al., 1982) จากผลการทดลองของ Barthó และ Szolcsányi (1978) พบว่าไพเพอรินสามารถกระตุ้นลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาให้เกิดการหดตัวโดยผ่านทางเส้นประสาทซึ่งถูกยับยั้งได้ด้วย tetrodotoxin

เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีผู้ศึกษาถึง acute และ subacute toxicity ของไพเพอรินในสัตว์ทดลองชนิดต่าง ๆ พบว่าค่า LD₅₀ สำหรับไพเพอรินเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำในหนูถีบจักรมีค่า 15.1 มก./กก. และสัตว์ทดลองตายเนื่องจาก respiratory paralysis ภายในเวลา 3-17 นาที ในกรณีของ subacute toxicity สัตว์ทดลองตายภายใน 1 - 3 วันหลังจากให้ยา โดยพบ hemorrhagic necrosis และการบวมน้ำอย่างมากที่ทางเดินอาหาร, กระเพาะปัสสาวะและต่อมหมวกไต (Piyachaturawat et al., 1983)

จากผลการศึกษาของนักวิจัยดังกล่าวข้างต้น จะเห็นว่าไพเพอรินมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบต่าง ๆ มากมาย ฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ระบบหัวใจ, หลอดเลือด, ระบบการหายใจ ระบบสืบพันธุ์และระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ทางพิษวิทยาด้วย ดังนั้น จึงแบ่งฤทธิ์ของไพเพอรินออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ซึ่งรายละเอียดที่มีต่อระบบต่าง ๆ จะได้กล่าวต่อไป

1. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1.1 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

มีการศึกษาฤทธิ์ของไพเพอรินที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลางเป็นครั้งแรกโดย Kulshrestha และผู้ร่วมงาน (1969) พบว่าไพเพอรินซึ่งได้จากการสกัดพริกทาง (*Piper longum*) ด้วย petroleum ether มีฤทธิ์กระตุ้นสมองส่วนกลางในสัตว์ทดลองชนิดต่าง ๆ โดยเมื่อฉีดไพเพอรินในขนาด 10 มก./กก. ทางหน้าท้องของหนูถีบจักรและหนูขาวจะเพิ่ม spontaneous motor activity (SMA) และเมื่อใช้ในขนาดที่สูงขึ้นทำให้เกิดการชักแบบ clonic ต่อมาจะชักแบบ tonic และในที่สุดสัตว์ทดลองนั้นจะตาย นอกจากนี้แล้วเมื่อให้ยานี้ร่วมกับยา metrazol (2 มก./100 ก.) และ strychnine (0.5 มก./100 ก.) ในขนาด subconvulsant พบว่ามันจะเพิ่มฤทธิ์ในการทำให้เกิดการชัก การชักซึ่งเกิดจากการกระตุ้นด้วยไพเพอรินนี้สามารถยับยั้งได้ด้วยยา phenobarbitone, trimethadone และ ethosuximide ส่วน phenytoin, mephensin และ trihexyphenidyl ไม่มีผลในการยับยั้งการชัก ในกบ, เมื่อให้ไพเพอริน (10 มก./กก.) ทาง ventral lymph sac ก็เกิดอาการชักเช่นเดียวกัน แต่

เมื่อทำการตัดสมองส่วน medullar ของกบทิ้ง ก็ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการชักได้ จึงคิดว่าตำแหน่งการออกฤทธิ์ของไฟเพอรินในการทำให้เกิดการชักนี้อาจอยู่ที่บริเวณสมองส่วน medulla oblongata ของกบ และเมื่อให้ไฟเพอรินในขนาด 20 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ แก่สุนัข จะมีอาการน้ำลายไหล กลัมน้ำส้ววะและอุจจาระไม่ได้ ต่อมาจะมีอาการชักแบบ clonic ซึ่งสามารถระงับอาการชักนี้ได้ด้วยการฉีด pentobarbital ในขนาด 20 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ (Kulshrestha et al., 1971; Singh et al., 1973) แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Woo และผู้ร่วมงาน (1979) พบว่าไฟเพอรินมีฤทธิ์กดการทำงานของสมองส่วนกลาง โดยมีลักษณะเฉพาะคือต้านฤทธิ์ยา pentylenetetrazol ในการกระตุ้นให้เกิดการชักและเกิด muscular incoordination อย่างแรงในหนูถีบจักรซึ่งได้จากการทดสอบด้วยวิธี rotorod test นอกจากนี้แล้วยังช่วยเสริมฤทธิ์ยา hexobarbital ในการทำให้เกิดการนอนหลับยาวนานขึ้นโดยไม่มีผลรบกวนอัตราการเปลี่ยนแปลงของ barbiturate และลดอัตราการตายเนื่องจาก strychnine ในสัตว์ทดลอง ซึ่งผลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าไฟเพอรินมีคุณสมบัติในการมีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง และช่วยเสริมฤทธิ์กับยากดระบบประสาทตัวอื่น ๆ เมื่อให้ร่วมกัน ผลการทดลองเหล่านี้ได้รับการสนับสนุนโดย Shin และ Woo (1979) ซึ่งพบว่าเมื่อให้ไฟเพอรินในขนาดที่น้อยกว่าค่า LD₅₀ 10 เท่า จะช่วยเสริมฤทธิ์กับยา hexobarbital ในการกระตุ้นให้เกิดการนอนหลับยาวนานขึ้นในหนูถีบจักร และเป็นยาที่ยับยั้งการชักที่แรงโดยเมื่อให้ไฟเพอรินในขนาด 30 และ 50 มก./กก. ทางหน้าท้องแก่หนูถีบจักร จะแสดงการลดการเคลื่อนไหวแบบ spontaneous กล้ามเนื้อเกิดการคลายตัว เพิ่ม passivity, ptotic symptoms และอุณหภูมิของร่างกายลดลง ต่อมาผู้สนใจศึกษาผลของไฟเพอรินรวมทั้งอนุพันธ์ของมันด้วยคือ anti-epilepsirine (AE), 7302, 7306, 7446 และ 7448 พบว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์ในการต้านการชักได้ โดยเฉพาะ AE สามารถป้องกันการชักซึ่งเกิดจากการฉีด pentylenetetrazol (Metrazol^(R)) (85 มก./กก.), picrotoxin (3.5 มก./กก.) และ strychnine (1.5 มก./กก.) เข้าได้ ผิวหนังของหนูถีบจักร และในทำนองเดียวกันในหนูขาวซึ่งได้รับไฟเพอรินทางหน้าท้องในขนาด 50-150 มก./กก. จะสามารถป้องกันการชักเนื่องจากการฉีด d-tubocurarine ทางหลอดเลือดดำ (9 มก./หนูขาว) หรือ sodium l-glutamate (6 มก./กก.) (Hennecke, 1970; Hill et al., 1972) และลดอัตราการตายเนื่องจากได้รับ d-tubocurarine นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการชักแบบ clonic ซึ่งเกิดจากการฉีด ferrous sulfate

(300-400 มก./กก.) เข้าทางใต้สมองของกระต่าย (Pei, 1979; Pei and Xie, 1980) จากผลการทดลองดังกล่าวข้างต้นจะเห็นว่าไพเพอรินมีฤทธิ์ระงับอาการชักได้ จึงได้มีการนำไพเพอรินมาใช้ทางคลินิกในการรักษาโรคลมบ้าหมูซึ่งเริ่มรู้จักเป็นที่ชั้กันอย่างกว้างขวางในประเทศจีน ส่วนอนุพันธ์ของมันคือ AE นิยมใช้ในการรักษาโรคลมบ้าหมูแบบ grand mal เนื่องจากไพเพอรินมีฤทธิ์ในการรักษาโรคลมบ้าหมูได้ จึงเริ่มมีการสนใจศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ piperine ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของไพเพอรินนั้นยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด แต่จากการทดลองของ Pei (1983) โดยการให้ reserpine ในหนูถีบจักรที่ได้รับสารประกอบของ 7903 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไพเพอรินพบว่าปริมาณของ monoamines ในสมองของสัตว์ทดลองลดลง และค่า ED₅₀ จะเพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่า (282.8 มก./กก.) เมื่อเปรียบเทียบกับค่า ED₅₀ ของหนูถีบจักรที่ไม่ได้รับไพเพอริน (28.7 มก./กก.) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าฤทธิ์การระงับการชักของสารประกอบ 7903 นี้มีความสัมพันธ์กับ monoamines ในสมอง (Pei and Cao, 1982 a,b) และต่อมา Liu และผู้ร่วมงาน (1984) ได้ทำการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของไพเพอรินและอนุพันธ์ โดยเฉพาะ AE พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการกระตุ้นการสังเคราะห์ serotonin (5-HT) และทำให้ระดับของ 5HIAA (5-hydroxyindolacetic acid) ซึ่งเป็น metabolite ของ 5-HT เพิ่มขึ้นในสมองส่วน striatum และ limbic area ของหนูขาว และจากการทดลองแบบ in vitro พบว่า AE ช่วยส่งเสริมการหลั่งของ 5-HT จาก synaptosomal preparation ซึ่งผลเหล่านี้อาจเนื่องมาจากมันไปช่วยส่งเสริมการสังเคราะห์และการหลั่งของ 5-HT ดังนั้นกลไกการระงับการชักนี้อาจเกี่ยวข้องกับระบบ serotonergic nerve ในสมองส่วนกลาง และเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการทดลองโดยการให้ไพเพอรินในขนาด 60 มก./กก. ทางหน้าท้อง พบว่ามันสามารถต้านการชักในหนูถีบจักร และระดับของ 5-HT ในสมองส่วน cerebral cortex ที่ได้รับไพเพอรินมีค่าสูงกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการเพิ่มระดับ 5-HT นี้ อาจมีความสัมพันธ์โดยตรงกับกลไกการยับยั้งการชักของไพเพอริน (Mori et al., 1985)

1.2 ผลต่อระบบหัวใจ หลอดเลือดและการหายใจ

ผลของไพเพอรินที่มีต่อระบบหมุนเวียนของเลือดได้มีรายงานเป็นครั้งแรกโดย Gabor-Jancsó และผู้ร่วมงาน (1971) การฉีดไพเพอรินในแมวที่สลบด้วย urethane

และหนูขาวทางหลอดเลือดดำหรือทางหลอดเลือดแดง pulmonary artery จะมีอาการเฉพาะคือหายใจขัด หัวใจเต้นช้าลงและความดันเลือดลดลง แต่เมื่อทำการตัดเส้นประสาทเวกัสทั้ง 2 ข้างของแมว พบว่าเกิด pressor response และหัวใจเต้นช้าลงเขาคิดว่า receptors เหล่านี้อาจอยู่ที่บริเวณหลอดเลือดแดง pulmonary artery ต่อมามีการทดลองซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองดังกล่าวข้างต้น โดยการศึกษาในสุนัขซึ่งได้รับการฉีดไฟเพอรินเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 1 มก./กก. พบว่าความดันเลือดลดลง รวมทั้งอัตราและความลึกของการหายใจก็ลดลงด้วย และเมื่อทำการทดลอง in vitro โดยใช้หัวใจของกบและกระต่ายที่แยกออกมาศึกษานอกตัว พบว่าไฟเพอรินในขนาด 0.1 มก. จะลดทั้งความแรงและอัตราการเต้นของหัวใจ (Neogi et al., 1971) แต่อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองของ Kulshrestha และผู้ร่วมงาน (1971) พบว่าเมื่อให้ไฟเพอรินในขนาดต่ำ (0.1 มก./กก.) ทางหน้าท้องของหนูถีบจักร อัตราและความลึกของการหายใจจะเพิ่มขึ้นและเมื่อทำการทดลองในสุนัขซึ่งได้รับการสลบด้วย chloralose อัตราและความลึกของการหายใจจะเพิ่มขึ้นภายในเวลา 15 นาทีอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับไฟเพอริน (5 มก./กก.) ทางหลอดเลือดดำ และไฟเพอรินที่ขนาดเดียวกันนี้ยังสามารถกระตุ้นการหายใจในสุนัขที่ไม่ได้รับยาสลบอีกด้วย ซึ่งฤทธิ์การกระตุ้นการหายใจนี้เขาคิดว่าอาจอยู่ที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลาง จากการศึกษาของ Piyachaturawat และผู้ร่วมงาน (1982) พบว่าเมื่อให้ไฟเพอรินในขนาด lethal ความดันเลือดจะลดลง แต่ถ้าให้ในขนาดต่ำจะเพิ่มความดันเลือด

เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการศึกษาฤทธิ์ของไฟเพอรินที่มีต่อระบบไหลเวียนของเลือดในหนูขาวที่ได้รับยาสลบ พบว่าการให้ไฟเพอรินในขนาด 1 มก./กก. ของ นน.ตัวเข้าทางหลอดเลือดดำ ความดันเลือดลดลงและอัตราการเต้นของหัวใจก็ช้าลง ซึ่งเกิดเนื่องจากการกระตุ้นผ่านทางเส้นประสาทเวกัส และต่อมาความดันเลือดเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากการที่ไฟเพอรินออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเทติก โดยกระตุ้นผ่านทางระบบประสาทส่วนกลาง และออกฤทธิ์โดยตรงที่ปลายประสาทซิมพาเทติกให้มีการหลั่งสาร catecholamine ซึ่งมีผลต่อหัวใจและหลอดเลือด และได้มีการศึกษาผลของไฟเพอรินที่มีต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกออกมา พบว่าไฟเพอรินขนาด 3,6,12,24 และ 48 มก./มล. มีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย ผลนี้จะเพิ่มมากขึ้นตามขนาดของยาที่ให้ โดยเป็นผลจากการกระตุ้น

ให้มีการหลั่งสาร catecholamine จากปลายประสาทซิมพาเทติก (Ukarachata, 1985)

1.3 ผลต่อระบบสืบพันธุ์

จากตำรับยาสมุนไพรของประเทศในแถบเอเชียรวมทั้งประเทศไทยด้วย เคยมีการใช้พริกทางและพริกไทยเป็นส่วนประกอบในตำรับยาสมุนไพรสำหรับคุมกำเนิด มีการกล่าวกันว่าพริกไทยชนิดต่างๆ มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของมดลูก ทำให้เกิดการแท้ง และเป็นยาขับระดู (Casey, 1960; Saha et al., 1961) สารที่ได้จากการสกัดพริกทางด้วย benzene เมื่อนำมาผสมกับสารที่ได้จากการสกัดผลของ Embolia ด้วย methanol พบว่าทำให้ระยะ diestrous ยาวนานขึ้นในหนูขาวและป้องกันการตั้งครรภ์ได้ประมาณ 80% (Kholkute et al., 1979) จากการทดลองนี้เมื่อใช้สารที่ได้จากการสกัดพริกทางอย่างเดียว จะไม่มีผลในการป้องกันการตั้งครรภ์ ดังนั้น เขาจึงคิดว่ามันอาจไปช่วยเสริมฤทธิ์กับสมุนไพรตัวอื่นในการยับยั้งการตั้งครรภ์ ต่อมาได้มีการศึกษาฤทธิ์ของไฟเพอรินในหนูถีบจักรซึ่งกำลังตั้งครรภ์โดยให้ในขนาด 12.5 มก./กก. ทางหน้าท้องจะยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อนประมาณ 27.3% แต่เมื่อให้ในขนาดเดียวกันวันละ 2 ครั้ง การยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อนจะเพิ่มขึ้นเป็น 91.7% ทำให้เกิดการแท้งโดยมีเลือดไหลออกมาทางช่องคลอดภายในเวลา 72 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา 5.0 มก./กก./วันทางหน้าท้องในวันที่ 8 และเมื่อให้ยา (25.0 มก./กก. ทาง oral) จากวันที่ 15 เป็นต้นไป พบว่าสัตว์ทดลองเหล่านั้นจะคลอดช้าไป 1 วัน และยังเพิ่มอัตราการตายของตัวอ่อนจาก 0.3 ± 0.2 เป็น 6.1 ± 1.2 ($p < 0.05$) แต่ขนาดยาที่เท่ากันซึ่งรบกวนการตั้งครรภ์นั้นจะไม่มีผลต่อ estrous cycle และไม่มีคุณสมบัติในการเป็น uterotropic, antiestrogenic และ antiprogestional นอกจากนั้นแล้วไฟเพอรินยังมีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูกทั้ง in vivo และ in vitro ซึ่งผลเหล่านี้ชี้แนะว่าไฟเพอรินไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่าน hormone หรือโดยการกระตุ้นมดลูก (Piyachaturawat et al., 1982) มีการทดลองเมื่อเร็ว ๆ นี้สนับสนุนผลการทดลองดังกล่าวข้างต้นโดย Chailurkit (1984) ในหนูขาวที่ตั้งครรภ์ซึ่งได้รับไฟเพอรินในขนาด 25 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ทางหน้าท้องและ 100 มก./กก. วันละ 2 ครั้งทาง oral ในช่วงก่อนการฝังตัวของตัวอ่อนจากวันที่ 2-5 พบว่าสามารถยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อนได้ประมาณ 52.2 ± 8.6 % และ 58.3 ± 12.1 % ตามลำดับ และในขนาดเดียวกันนี้เมื่อให้หลังจากตัวอ่อนฝังตัวแล้วจากวันที่ 7-10 ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน เนื่องจาก

ไฟเพอรินไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง cycle ของ vaginal epithelium และน้ำหนักของ accessory sex organs ในหนูขาว ดังนั้นไฟเพอรินจึงไม่มีฤทธิ์เป็น anti-gonadotrophic จากการศึกษาทางเนื้อเยื่อวิทยาของมดลูกหนูขาวที่ตั้งครรภ์ซึ่งได้รับไฟเพอริน เกิดการ degeneration ของตัวอ่อนที่ฝังตัวรวมทั้งเนื้อเยื่อของผนังชั้นในของมดลูกด้วย น้ำหนักและ ปริมาณของโปรตีน, DNA และ glycogen ของมดลูกใน traumatized horn ของ pseudo-pregnancy ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลของไฟเพอรินที่มีต่อหนูขาวที่ตั้งครรภ์นี้ไม่สามารถ ทำให้กลับเหมือนเดิมได้ด้วยการให้ progesterone จากผลการยับยั้งการตั้งครรภ์ของไฟเพอรินใน หนูขาวที่ตั้งครรภ์นี้จึงคิดว่าอาจเนื่องมาจากความบกพร่องในหน้าที่ของเซลล์มดลูก

1.4 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ฤทธิ์ของไฟเพอรินที่มีต่อระบบทางเดินอาหารยังไม่มีรายงานออกมาแพร่หลาย ในปี 1971 Neogi และผู้ร่วมงาน ได้รายงานผลของไฟเพอรินที่มีต่อระบบทางเดินอาหารโดยให้ยานี้ ในขนาด 1 มก./มล.ปรากฏว่าสามารถลดการหดเกร็งของลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาที่แยก ออกมาศึกษาออกตัว ซึ่งได้รับการกระตุ้นด้วย acetylcholine, histamine หรือ 5-hydroxy-tryptamine แต่จากผลการทดลองของ Barthó และ Szolcsányi (1978) ให้ผลตรงข้าม กับผลการทดลองดังกล่าวข้างต้น โดยศึกษาผลของสารที่มีรสเผ็ดร้อนรวมทั้งตัวไฟเพอริน ต่อลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาที่แยกออกมาศึกษาออกตัว เขาพบว่าสารที่มีรสเผ็ดร้อนเหล่านี้ มีฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อซึ่งเรียงตัวตามยาวซึ่งได้จากการเตรียม Auerbach plexus การตอบสนองของการหดตัวเหล่านี้สามารถยับยั้งได้ด้วย tetrodotoxin นอกจากนี้แล้ว capsaicin ที่มีขนาดความเข้มข้นต่ำ (1×10^{-7} ก./มล.) จะออกฤทธิ์จากบริเวณผิวของ serosal หรือบริเวณทางเดินอาหารในการทำให้เกิด peristaltic reflex เขาคิดว่าสาร ที่มีรสเผ็ดร้อนเหล่านี้ซึ่งมีผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ อาจออกฤทธิ์ไปกระตุ้น local chemoreflex วิธีทางของเส้นประสาทรับความรู้สึกอาจถูกกระตุ้นจากบริเวณผิวของ mucosal หรือโดยการ ผ่าน Auerbach's plexus แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเร็ว ๆ นี้มีผู้ทำการศึกษาผลของไฟเพอรินที่มีต่อ การตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบในระบบทางเดินอาหารของค้างคาวและหนูตะเภา ไฟเพอรินจะ ลดการตอบสนองของหลอดอาหาร, ลำไส้เล็กส่วนต้น และลำไส้ใหญ่ส่วนตรงในค้างคาวและ กระเพาะอาหารของหนูตะเภา โดยที่ความเข้มข้นต่ำจะกระตุ้นการตอบสนองของหลอดอาหารและ

ลำไส้เล็กส่วนปลายในหนูตะเภา ขณะที่ความเข้มข้นสูงจะทำให้เกิดการยับยั้ง การหดเกร็งนี้ สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย tetrodotoxin ไพเพอรินจะไปยับยั้งการหดเกร็งแต่ไม่ค่อยมีผลต่อการคลายตัว ดังนั้นจะ เห็นว่าไพเพอรินเป็นตัวที่ลดการหดเกร็งแบบไม่เฉพาะเจาะจง (Cole, 1985)

1.5 ผลต่อระบบอื่น ๆ

ในปี 1937 Viehoveer และ Cohen ได้ทำการศึกษาผลของสารที่มีรสเผ็ดร้อนที่มีต่อความรู้สึกทางเพศ โดยการเลือกใช้ *Daphnia magna* ซึ่งเป็นสัตว์จำพวกแมลงชนิดหนึ่งมาเป็นสัตว์ทดลอง โดยนำมาใส่ในขวดที่มีไพเพอรินอิมิตัวบรรจุอยู่ เขาพบว่าไพเพอรินนี้สามารถกระตุ้นการเคลื่อนไหวของอวัยวะสืบพันธุ์ของ *Daphnia* เพศผู้ แต่ไม่พบการหลั่งของตัวอสุจิ เมื่อให้ยานี้ในขนาดสูงเกิด irregular clumping และ stasis ของ intestinal contents เป็นผลมาจากมีการบวมในบริเวณช่องลำไส้ นอกจากนี้แล้วยังพบอัตราการเต้นของหัวใจลดลง และหลอดเลือดขยายตัว

มีการศึกษาผลของไพเพอรินที่มีต่อปริมาณของ peptides ในส่วน dorsal horn ของหนูขาว เมื่อฉีดไพเพอริน (70 มกค.) เข้าทาง intrathecal ของหนูขาวพบว่าปริมาณของ substance P และ somatostatin ในสมองส่วน substantia gelatinosa ลดลง แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ cholecystokinin, methionine-enkephalin หรือ serotonin (Micevych et al., 1983; Jhamandas et al., 1984)

Szolcsanyi (1983) ได้พบว่าไพเพอรินทำให้เกิดการหดตัวของหลอดลมในหนูตะเภาที่แยกออกมาทำการศึกษานอกตัว tetrodotoxin, hyoscine และ hexamethonium ไม่มีผลในการยับยั้งการตอบสนอง แต่เมื่อทำ chronic denervation สามารถยับยั้งได้ จากผลเหล่านี้เขาคิดว่าการตอบสนองต่อไพเพอรินถูกส่งผ่านโดยส่วนปลายของเส้นประสาท non-cholinergic ซึ่ง tetrodotoxin ไม่สามารถยับยั้งได้

ไพเพอรินมีผลในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา *Aspergillus parasiticus* และการสร้าง aflatoxin ซึ่งพบว่าขนาด 1,000 ppm สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราได้ 50% และเมื่อเพิ่มขนาดเป็น 10,000 ppm ซึ่งเป็นขนาดที่มีผลเป็น

fungistatic สามารถยับยั้งการผลิต aflatoxin ได้ถึง 98% (Madhyastha and Bhat, 1984) นอกจากนี้แล้วไฟเพอรินยังมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย Mycobacterium smegmatis 60 7B (ATCC 607) (100 มก./มล.) และเชื้อรา Candida albicans (ATCC 10231) (100 มก./มล.) (Mitscher et al., 1972)

นอกจากนี้แล้วไฟเพอริน (10-30 มก./กก. ทาง oral) แสดงฤทธิ์ในการลดไข้ที่สูงในกระต่ายที่ได้รับการฉีดวัคซีนเชื้อไข้ไทฟอยด์ ระวังอาการเจ็บปวดในหนูถีบจักรซึ่งได้รับการกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวดด้วยสารละลายของ acetic acid-saline (0.7%, 0.1 มล. ทางหน้าท้อง) ค่า ED₅₀ ของไฟเพอริน 3.7 มก./กก. แรงกว่า acetaminophen 70 เท่า และเมื่อทดสอบด้วยวิธี tail clip pressure พบว่าค่า ED₅₀ 104.7 มก./กก. มีฤทธิ์แรงกว่า aminopyrine 1.5 เท่า และด้านการอักเสบในหนูขาวซึ่งได้รับการกระตุ้นให้เกิดการบวมด้วย carrageenin ไฟเพอรินขนาด 50 มก./กก. (ทาง oral) จะแสดงการยับยั้งอาการบวมอย่างมีนัยสำคัญและมีฤทธิ์แรงกว่า hydrocortisone ที่ขนาดยาเท่ากัน (Lee et al., 1984)

ในปี 1980, Atal และผู้ร่วมงานได้รายงานว่าไฟเพอรินซึ่งได้จากการสกัด Piper chaba มีฤทธิ์เพิ่ม bioavailability ของ sulfadiazine และ tetracycline-HCl รับประทาน sulfadiazine ในสุนัขและ tetracycline-HCl ในหนูขาวสูงกว่าเมื่อไม่มีไฟเพอรินถึง 2-3 เท่า ต่อมาเมื่อมีการศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่างไฟเพอรินกับปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงยาโดยเอ็นไซม์ในเนื้อเยื่อของตับ ซึ่งทำการทดลองทั้ง in vitro และ in vivo พบว่าไฟเพอรินมีผลยับยั้งปฏิกิริยา arylhydrocarbon hydroxylation, ethylmorphine-N-demethylation, 7-ethoxycoumarin-O-deethylation และ 3-hydroxybenzo(a)pyrene glucuronidation ใน postmitochondrial supernatant ที่เตรียมจากตับหนูขาว จากผลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าไฟเพอรินเป็นตัวยับยั้งแบบไม่เฉพาะเจาะจงในปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงยาในหนูขาว เมื่อให้ไฟเพอรินในขนาด 10 และ 25 มก./กก. ทาง oral จะยับยั้งเอ็นไซม์ arylhydrocarbon hydroxylase และ UDP-glucuronyltransferase ในตับ 50% และ 80% ตามลำดับ นอกจากนี้แล้วไฟเพอรินยังช่วยเสริมฤทธิ์ hexobarbital ทำให้ระยะเวลาการนอนหลับยาวนานขึ้นในหนูถีบจักร โดยเมื่อให้ในขนาด

5 มก./กก. ทาง oral จะเพิ่มระยะเวลาการนอนหลับประมาณ 50% และเมื่อเพิ่มขนาดเป็น 10 มก. จะช่วยเพิ่มระยะเวลาการนอนหลับประมาณ 2.5 เท่า ในทำนองเดียวกันเมื่อให้ไพเพอรินทางหน้าท้องในขนาด 2.5 และ 5 มก. จะช่วยเสริมฤทธิ์ zoxazolamine ในการทำให้เกิดอัมพาตนานขึ้นประมาณ 50% และ 140% ตามลำดับ ผลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าไพเพอรินมีฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่แรง (Atal et al., 1985) แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาผลของไพเพอรินที่มีต่อระบบเอ็นไซม์ microsomal mixed-function oxidase (MFO) ในตับโดย Shin และ Woo (1985) พบว่าเมื่อให้ไพเพอรินขนาด 100 มก./กก. ทาง oral เป็นเวลา 7 วัน ติดต่อกันแก่หนูถีบจักร จะทำให้ระยะเวลาของการนอนหลับซึ่งเกิดจาก hexobarbital ลดลง (72%) และเพิ่มฤทธิ์ของเอ็นไซม์ aminopyrine N-demethylase (112.7%), hexobarbital hydroxylase (78.5%) และ cytochrome P 450 (154.2%) ถ้าให้ไพเพอรินขนาดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จะไม่มีผลต่อเอ็นไซม์ MFO ของตับใน vivo

2. ฤทธิ์ทางพิษวิทยา

มีรายงานความเป็นพิษของไพเพอรินซึ่งได้มีการทดลองในสัตว์ทดลองชนิดต่าง ๆ พบว่า กระจายและหนุตะเภาที่ได้รับพริกไทยป่นซึ่งมีไพเพอรินโดยการสูดดมจะแสดงอาการเป็นพิษ และพบเนื้อเยื่อของปอดถูกทำลาย (Piédelièvre and Dérobert, 1942)

ผลแห่งของพริกไทยดำมีรายงานว่า มีพิษต่อแมลง Musca domestica L. (Harville et al., 1943; Synerholm et al., 1945) และช่วยเสริมฤทธิ์ในการฆ่าแมลงเมื่อให้ร่วมกับ pyrethrin (Harville, 1947; Matsubara and Tanimura, 1966) มีการใช้ไพเพอรินเป็นยาไล่แมลงที่กัดกินข้าวโพด, Heliothis obsoleta (F.) (Freeborn and Wymore, 1929) และไล่แมลงที่กัดกินถั่วเหลือง, Acanthoscelides obtectus (Say) (Lathrop and Keirstead, 1946) พริกไทยดำและสารที่ได้จากการสกัดด้วย ethanol 95% มีพิษต่อตัวด้วงที่กินข้าว, Sitophilus oryzae (L.) และ Callosobruchus maculatus (F) โดยการให้ทาง topical ซึ่งตัวพริกไทยดำจะมีพิษต่อแมลงมากกว่าสารที่ได้จากการสกัดให้บริสุทธิ์ ดังนั้นสารที่มีอยู่ในพริกไทยดำอาจช่วยเสริมฤทธิ์กับไพเพอรินค่า LD₅₀

สำหรับการให้ทาง topical ของพริกไทยดำและสารที่ได้จากการสกัด ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้มาจากการ คายภายใน 24 ชั่วโมงมีค่า 3.4 และ 4.8 มก./แมลงสำหรับ *S. oryzae* และ 4.5 และ 7.2 มก./แมลงสำหรับ *C. maculatus* ตามลำดับ (Su, 1977) ไพเพอรินที่ได้จากการ สกัด *Piper guineense* ซึ่งเป็นพริกไทยที่ขึ้นทางแถบอาฟริกาตะวันตกเมื่อให้ในขนาด 300 ppm ทาง surface จะสามารถป้องกันข้าวสาละ และด้วงจากการกัดกินของตัวด้วง *S. oryzae* และ *C. maculatus* (Su and Sondengam, 1980) ไพเพอรินขนาดความเข้มข้น 0.0025 ก./50 มล. สามารถฆ่าตัวอ่อนของยุง *Culex* ได้ถึง 100% (Choudhury and Das, 1983)

นอกจากมีฤทธิ์เป็นยาฆ่าแมลงดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังพบว่าไพเพอรินซึ่งมีโครงสร้าง ของ tertiary amine เป็นองค์ประกอบ สามารถทำปฏิกิริยากับ sodium nitrite ที่ มากเกินพอภายใต้สภาวะที่มี acetic acid และอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส in vitro ที่ pH ระหว่าง 3.5 และ 5.5 จะได้สาร nitrosopiperidine ในปริมาณที่ค่อนข้างต่ำ แต่ ตามความเป็นจริงแล้วเปอร์เซ็นต์ของ nitrosamine ที่ได้ควรสูงกว่านี้ เนื่องจากยังมีบางส่วนของ ไพเพอรินที่ยังไม่ละลายหลงเหลืออยู่ ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าปฏิกิริยานี้ อาจเกิดขึ้นได้ในคนที่ รับประทานเข้าไป ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับสารจำพวก nitrite จากอาหารในกระเพาะอาหาร เกิดเป็น สารจำพวก nitrosamines ซึ่งมีฤทธิ์ก่อให้เกิดมะเร็งและทำให้เกิดการผ่าเหล่าได้ (Lijinsky and Epstein 1970; Lijinsky et al., 1972; Rao et al., 1977, 1979)

เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีผู้ศึกษาถึง acute และ subacute toxicity ของไพเพอรินใน สัตว์ทดลองชนิดต่าง ๆ พบว่าค่า LD₅₀ สำหรับไพเพอรินเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำแก่หนูถีบจักร มีค่า 15.1 มก./กก. และสัตว์ทดลองจะแสดงอาการกระวนกระวายและไวต่อการกระตุ้นด้วยเสียง และลม ในที่สุดจะชักภายใน 0-4 นาที และสัตว์ทดลองจะตายเนื่องจาก respiratory paralysis ภายในเวลา 3-17 นาที ไพเพอรินอาจไปออกฤทธิ์ที่บริเวณ receptors ในระบบหมุน-เวียนของเลือด และ/หรือระบบประสาทส่วนกลางเช่นเดียวกับในกรณีฤทธิ์ของ capsaicin (Toda et al., 1972; Toh et al., 1955) ซึ่งเป็นสารที่มีรสเผ็ดร้อนในพริก การให้ ทาง oral จะลดพิษของไพเพอรินซึ่งอาจเนื่องมาจากมันไม่ค่อยละลายในกระเพาะอาหารและเกิดเป็น colloid ใน aqueous media จึงทำให้การดูดซึมลดลง ในกรณีของ subacute toxicity หลังจากได้รับไพเพอรินในขนาด 500 มก./น. ตัว (กก.)/วัน หนูขาวจะตายภายใน 1-3 วัน

โดยพบเลือดออกอย่างรุนแรงและบวมน้ำในระบบทางเดินอาหาร ในกระเพาะอาหารเกิด hemorrhagic erosion, ulceration ในบริเวณชั้น mucosa ของ glandular portion เกิด hemorrhagic edema ในบริเวณชั้น submucosa และ muscular อย่างรุนแรงในกระเพาะปัสสาวะ เกิด hemorrhage และ degenerative necrosis อย่างรุนแรงในต่อมทรวงอก ดังนั้นไฟเพอริน อาจถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบหมุนเวียนเลือดและกระตุ้นให้เกิดพยาธิสภาพในอวัยวะเหล่านั้น การตายในกรณี subacute toxicity ของสัตว์ทดลองอาจเนื่องมาจากการทำลายของอวัยวะต่าง ๆ เหล่านี้ร่วมกัน (Piyachaturawat et al., 1983)

จากการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลของไฟเพอรินที่มีต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายพบว่ามี การรายงานผลของไฟเพอรินที่มีต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายมากมาย ซึ่งเป็นทั้งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา แต่ยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ของไฟเพอรินที่มีต่อไมโทคอนเดรียแต่ประการใดเลยทั้งที่ไมโทคอนเดรียเป็น organelle ที่มีความสำคัญมากต่อการทำงานและดำรงชีวิตของเซลล์ และเป็นแหล่งที่สำคัญที่สุดในการสร้าง ATP ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อกระบวนการ biosynthesis, muscle contraction และ active transport การศึกษาว่าไฟเพอรินมีผลหรือไม่และอย่างไรต่อการทำงานของไมโทคอนเดรีย จึงมีความสำคัญในแง่พิษวิทยาของสารนี้ และนอกจากนี้ผลทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของไฟเพอรินที่มีต่ออวัยวะและระบบต่าง ๆ ในสัตว์ทดลองนั้น อาจสืบเนื่องมาจากไฟเพอรินไปมีผลต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียในเซลล์ของอวัยวะต่าง ๆ เหล่านี้ก็ได้ ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งที่จะศึกษาฤทธิ์ของไฟเพอรินในขนาดต่าง ๆ กันที่มีต่อกระบวนการ electron transport, oxidative phosphorylation และ calcium transport ของไมโทคอนเดรียที่แยกจากเซลล์ตับของหนูขาวพร้อมทั้งศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของไฟเพอรินที่มีต่อกระบวนการต่าง ๆ ดังกล่าวในไมโทคอนเดรีย นอกจากนี้การศึกษานี้อาจเป็นลู่ทางนำเอาไฟเพอรินไปใช้ในทางวิจัย (Pharmacological tool) เพื่อศึกษาการทำงานของไมโทคอนเดรียได้