

บทที่ 2



บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Literature Reviews

2.1 พรอโพลิส (Propolis)

คำว่า PROPOLIS เป็นคำจากภาษากรีกโดย PRO มีความหมายว่า before และ POLIS มีความหมายว่า city หรือแปลว่า defender of city จึงน่าจะมีความหมายว่า propolis คือส่วนที่ใช้ในการป้องกันรังผึ้ง โดยพรอโพลิสเป็นที่รู้จักและมีการบันทึกและบอกรายละเอียดไว้ตั้งแต่สมัยของ Aristotle

2.1.1 ลักษณะทางกายภาพของพรอโพลิส (Physical characteristic of propolis)

พรอโพลิสมีสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาลเข้ม ขึ้นอยู่กับแหล่งของเรซินของต้นไม้ที่ผึ้งเก็บมาทำพรอโพลิส โดยความแข็งของพรอโพลิสขึ้นกับอุณหภูมิ ถ้าอุณหภูมิสูงกว่า 45 องศาเซลเซียส จะทำให้พรอโพลิสมีความอ่อนนุ่มจนกระทั่งกลายเป็นของเหลว และถ้าอุณหภูมิต่ำกว่า 45 องศาเซลเซียสพรอโพลิสจะมีความแข็งขึ้นจนกระทั่งเป็นก้อนแข็ง

2.1.2 องค์ประกอบของพรอโพลิส (The composition of propolis)

พรอโพลิสเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ที่เกิดจากส่วนผสมของสารเหนียวจากต้นไม้ที่ผึ้งงานเก็บมา ผสมกับน้ำลาย (catalytic enzyme) ที่ขับออกมาจากตัวผึ้ง และไขผึ้ง เกิดการเปลี่ยนแปลงจนได้เป็นพรอโพลิส เพื่อใช้ปิดรอยโหว่ รอยร้าวของรัง โดยจะเคลือบที่ผิวของรังผึ้งทั้งด้านในและด้านนอก ป้องกันรังจากการการเปียกชื้น รวมทั้งใช้ในการห่อหุ้มเศษซากของอาหารหรือศัตรูเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการเน่าเสียภายในรังและยังสามารถป้องกันการติดเชื้อภายในรังผึ้ง^(6,7) ดังนั้นพรอโพลิส จึงมีประโยชน์ต่อรังผึ้ง 2 ทางด้วยกัน คือ ทางแรกจะช่วยเพิ่มความแข็งแรงป้องกันการเปียกชื้นแก่รังผึ้ง ทางที่สองคือช่วยป้องกันรังจากการติดเชื้อต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา เชื้อไวรัส ซึ่งประโยชน์ในทางที่สองนี้เอง เป็นประโยชน์ที่นำมาศึกษากันอย่างแพร่หลายในด้านฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ และใช้เป็นยารักษาโรคหรือให้ร่วมกับยารักษาโรคเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยา

พอรโพลิส ประกอบด้วย ยางไม้ (resin) ประมาณ 50%, ไขมัน (wax) ประมาณ 30%, น้ำมัน (oil) ประมาณ 10%, เกสรดอกไม้ (pollen) ประมาณ 5% อื่นๆประมาณ 5% โดยส่วนประกอบเหล่านี้ก็จะมี ความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับแหล่งที่อยู่ แหล่งอาหารของผึ้ง และสภาพแวดล้อมต่างๆ เช่น ฤดูกาล ก็มีผลทำให้พอรโพลิส มีสี, กลิ่น ที่แตกต่างกัน^(8,9)

เคยมีการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีของพอรโพลิส ของประเทศอื่นๆ พบว่ามีองค์ประกอบทางเคมีมากมาย มากกว่า 300 ชนิด เช่น cinnamic acids, benzoic acids, esters ของ benzoic acid, substituted phenolic acids, esters, flavonoids, amino acids, และ wax โดยสารพวก flavonoid aglycones ได้แก่ quercetin, kaempferol, apigenin, rhamnetin, pinocembrin, sakuranetin, chrysin, acacetin, galangin, kaempferide, tectochrysin เป็นต้น โดยองค์ประกอบทางเคมีของ พอรโพลิส จะมีการเปลี่ยนแปลงไปทั้งในด้านคุณภาพและปริมาณของสารเคมี รวมทั้งองค์ประกอบทางเคมีก็จะเปลี่ยนไปตามแหล่งของพืช เปลี่ยนไปตามชนิดของพืช ที่ผึ้งใช้กาวเหนียวมาทำพอรโพลิส ดังนั้นก็จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของพอรโพลิสด้วย โดยพอรโพลิสไทยที่นำมาทำการศึกษา นั้นเป็น พอรโพลิสที่ได้มาจากการเลี้ยงผึ้งที่สวนลำไยในจังหวัดเชียงใหม่ของประเทศไทย ซึ่งก็จะมีองค์ประกอบทางเคมีแตกต่างไปจากที่เคยมีการรายงานในเอกสารวิชาการของพอรโพลิสที่ได้จากประเทศอื่นๆ

ได้มีการใช้ประโยชน์ของพอรโพลิส ในทางด้านการรักษามานานแล้วมากกว่า 1000 ปี ตั้งแต่สมัยอียิปต์ได้มีการนำไปใช้ในการรักษาอาการปวดและแผลในทางเดินอาหาร และในยุคโรมันมีการนำมาใช้ในการลดอาการบวม ปวดฟัน ไข้และรักษาแผลต่างๆ อีกทั้งในปัจจุบันได้มีการนำไปผสมกับยาสีฟันเพื่อใช้บรรเทาอาการอักเสบของเหงือกหรือนำมาเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารขายในท้องตลาด

2.1.3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของพรอโพลิส (pharmacological properties of propolis)

2.1.3.1 ฤทธิ์ในการต้านจุลชีพ (antibiotic activity)

- ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial activity)

ได้มีการศึกษาถึงฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของพรอโพลิส ใน *in vitro* พบว่าสามารถยับยั้งได้ทั้ง gram-positive และ gram-negative และมีการศึกษาถึงฤทธิ์ของพรอโพลิส ที่สามารถเสริมฤทธิ์ของยา streptomycin และ cloxacillin ใน *in vitro* ในด้านพันธุกรรมได้นำเอาสิ่งสกัดที่ได้จากพรอโพลิส มาทดสอบฤทธิ์ใน *in vitro* ว่าสามารถยับยั้ง cell adherence และยับยั้ง water-insoluble glucan formation ของเชื้อแบคทีเรีย^(10,11,12,13)

มีผู้วิจัยทำการสกัดแยกเอาสารประกอบ phenolic ของพรอโพลิสมาทดสอบ พบว่ามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus faecalis*⁽¹⁴⁾

- ฤทธิ์ต้านเชื้อรา (antifungal activity)

มีผู้ศึกษาโดยใช้ตัวอย่างของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิส จากแหล่งต่างๆ มาทำการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อรา *Candida albicans* พบว่าในทุกๆ ตัวอย่างสามารถยับยั้งเชื้อราได้เหมือนกัน แม้จะมีองค์ประกอบทางเคมีที่แตกต่างกัน⁽¹⁵⁾

- ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัส (antiviral activity)

มีการศึกษาโดยใช้ครีมจากพรอโพลิส พบว่าสามารถรักษาและบรรเทาอาการที่เกิดจากการติดเชื้อที่ระบบสืบพันธุ์ (genital herpetic) และ ยังสามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อ herpes ที่ช่องปากได้อีกด้วย

มีการศึกษาพบว่าสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิส จากแหล่งต่างๆ มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) ของ CD4⁺ lymphocytes และ microglial โดยสามารถยับยั้ง viral expression อีกทั้งยังยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อไวรัสอีกด้วย⁽¹⁶⁾

2.1.3.2 ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant activity)

มีการศึกษาฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของพรอโพลิส และผลิตภัณฑ์จากผึ้ง เช่นน้ำผึ้ง ที่ได้จากประเทศญี่ปุ่น พบว่าสามารถต้านอนุมูลอิสระได้ (โดยวัดจาก peroxidation ของ linoleic acid และ superoxide - scavenging activity) ⁽¹⁷⁾

มีการศึกษาสารประกอบ phenolic ของพรอโพลิสจากประเทศบราซิล พบว่ามี artepilin C ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดการทำลายเนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชันได้โดยลด lipid peroxidation ⁽¹⁸⁾

มีการศึกษาสิ่งสกัดของพรอโพลิสด้วยเอทานอล จากหลายประเทศเช่นจากประเทศอียิปต์, อาเจนติน่า, อิตาลี, บราซิล และญี่ปุ่น รวมทั้งสาร caffeic acid phenethyl ester (CAPE) ที่สกัดได้จากพรอโพลิส พบว่าสารสามารถลดระดับของ malondialdehyde (MDA) และยับยั้ง malondialdehyde-like substance, เอนไซม์ xanthine oxidase และ lipoperoxidase รวมทั้งเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) และเพิ่มระดับของเอนไซม์ hepatic cytosol superoxide dismutase catalase และ glutathione peroxidase จึงกล่าวได้ว่า สิ่งสกัดของพรอโพลิส สามารถต้านอนุมูลอิสระได้ ^(19,20)

สาร phenolic ที่สกัดได้จากพรอโพลิส สามารถยับยั้งการทำงานของไนตริกออกไซด์ และสาร CAPE สามารถป้องกันไตจากการเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายด้วยการใช้ยาเคมีบำบัด cisplatin และ cabontetrachloride ^(21,22)

2.1.3.3 ฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง (antitumor)

มีการศึกษาฤทธิ์ของ water-soluble derivative ของพรอโพลิส (WSDP) เมื่อให้ร่วมกับการทำการบำบัดด้วยเคมีในผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่าสามารถเพิ่ม antimetastatic ให้กับการรักษามะเร็ง ดังนั้นการให้ WSDP จึงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งด้วยเคมี ⁽²³⁾

มีการศึกษาสิ่งสกัดที่ได้จากพรอโพลิสของประเทศโครเอเชีย คือ water-soluble derivative of propolis (WSDP), caffeic acid (CA), caffeic acid phenethyl ester (CAPE) และ quercetin (QU) พบว่าสามารถลดจำนวนของมะเร็งได้โดยการกระตุ้นให้เกิด apoptosis และ necrosis และเป็นในทิศทางเดียวกับฤทธิ์ในการปรับระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory) ⁽²⁴⁾

สิ่งที่สกัดได้จากพรอโพลิสด้วยเอทานอลของประเทศเกาหลีสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านม และ CAPE ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ในเซลล์มะเร็ง รวมทั้งสามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่ลำไส้ใหญ่โดยที่ไม่มีผลในการทำลายเซลล์ปกติ

2.1.3.4 ฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti-inflammation)

มีการศึกษาฤทธิ์ของพรอโพลิส และองค์ประกอบที่สกัดได้จากพรอโพลิส ว่าสามารถลดการสร้าง nitric oxide และช่วยป้องกันการทำลาย glycosaminoglycans ใน human cartilage และ chondrocytes ที่กระตุ้นการอักเสบด้วย IL-1 β ⁽²⁵⁾

CAPE ที่สกัดได้จากพรอโพลิส สามารถยับยั้ง ischemia – reperfusion injury และ oxidative stress ใน spinal cord tissue ของกระต่าย อีกทั้ง CAPE สามารถยับยั้งการผลิตของไนตริกออกไซด์ในการทดลอง experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) อีกด้วย ⁽²⁶⁾

สิ่งที่สกัดจากเอทานอลของพรอโพลิส และ สารองค์ประกอบของพรอโพลิส ที่เป็นสารประกอบ phenolic สามารถยับยั้ง chemiluminescence ของ neutrophils ได้แสดงว่าสิ่งที่สกัดจากเอทานอลของพรอโพลิส สามารถกำจัด free radical และ superoxide โดยยับยั้งเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการสร้าง radical เหล่านั้น ⁽²⁷⁾

CAPE ที่สกัดได้จากพรอโพลิส สามารถยับยั้ง activity ของ NF- κ B ยับยั้งการสร้าง TNF- α กับ NO และเพิ่ม activity ของ c-AMP responsive element binding protein (CREB) ที่วัดได้จากเซลล์ organotypic hippocampal อีกทั้งยังพบว่า CAPE สามารถออกฤทธิ์ได้ดีเนื่องจากเป็นสารที่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี ⁽²⁸⁾

มีการศึกษาถึงผลของสิ่งที่สกัดของพรอโพลิสด้วยเอทานอลและ CAPE ต่อการสร้างสาร eicosanoid พบว่าสิ่งที่สกัดที่ได้จากพรอโพลิส สามารถลดการสร้าง prostaglandin และ leukotriene ทั้งใน *in vitro* จาก murine peritoneal macrophages และ *in vivo* ที่กระตุ้นด้วย zymosan รวมทั้งยับยั้งการ expression ของ COX-2 ^(29,30)

2.2 ภูมิคุ้มกันร่างกาย (Immunity)

เป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย (immune response) ต่อเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายเพื่อกำจัดทิ้งไป แบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ ^(31,32)

2.2.1. ภูมิคุ้มกันร่างกายแบบไม่จำเพาะ (Nonspecific or innate immunity)

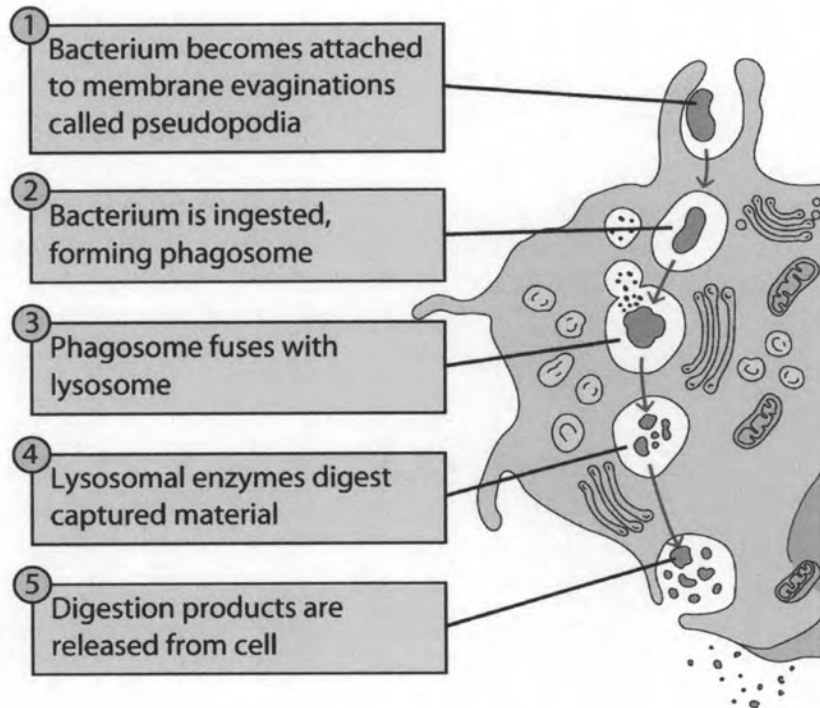
เป็นภูมิคุ้มกันร่างกายที่มีอยู่แล้วก่อนที่เชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมจะเข้าสู่ร่างกาย เชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมจะถูกกำจัดออกไปโดยอาศัยองค์ประกอบต่างๆของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย และระบบอื่นของร่างกาย ได้แก่

2.2.1.1 Physical barriers เป็นเครื่องกีดขวางตามธรรมชาติเพื่อไม่ให้เชื้อโรคเข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง เยื่อเมือกที่บุตามอวัยวะต่างๆ ขนอ่อน (cilia) เป็นต้น
ถ้าเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมนั้นสามารถผ่านเครื่องกีดขวางเหล่านี้ได้จะถูกร่างกายกำจัดโดยใช้กลไกการจับกิน (phagocytosis) หรืออาศัยการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์

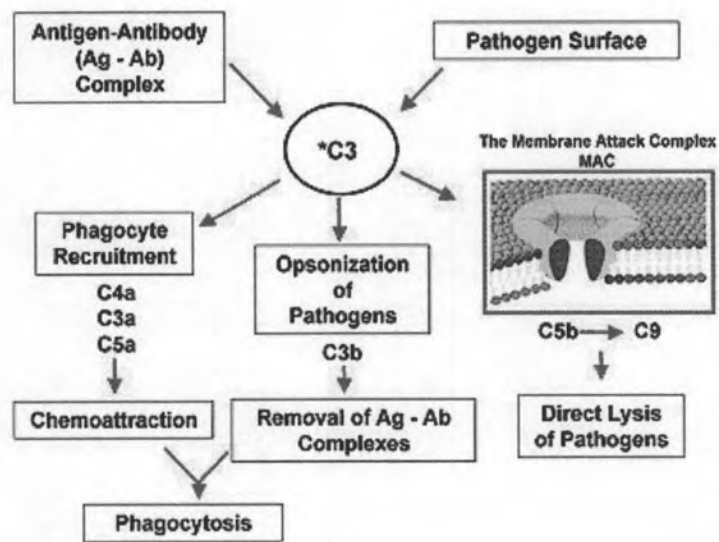
2.2.1.2 Phagocytosis คือ ขบวนการจับกินเพื่อทำลายเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม ซึ่งอาศัยการทำงานของเซลล์ neutrophil ในกระแสเลือด และ macrophage ในเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งรวมเรียกว่า phagocytes โดยเซลล์เหล่านี้จะเคลื่อนตัวไปหาสิ่งแปลกปลอม (chemotaxis) ประกบติด (attachment) ต่อมาจะกลืน (ingestion) แล้วมีการย่อย (intracellular digestion) โดยอาศัยกลไกที่ไม่ใช้ออกซิเจน หรือ อาศัยกลไกที่ใช้ออกซิเจนเป็นตัวทำลายจุลชีพ เช่น hydrogen peroxide (H_2O_2), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor- α (TNF- α) ดังแสดงในภาพที่ 1 หรือเตรียมสิ่งแปลกปลอมนั้นไว้ให้ ลิมโฟไซต์ ที่ทำหน้าที่ตอบสนองแบบจำเพาะต่อไป

2.2.1.3 Complement System เป็นระบบที่ทำหน้าที่กำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม ซึ่งอาศัยโปรตีน complement (C's) จำนวนหลายชนิด รวมทั้งโปรตีน C1-C9 ที่เกิดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องกัน จนได้เป็นสารตัวสุดท้าย คือ C9 หลายโมเลกุลที่รวมตัวกัน มีผลให้เกิดรูบนผิวของเชื้อโรคและทำให้เชื้อโรคตาย ดังแสดงในภาพที่ 2

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันร่างกายชนิดนี้มีความจำเพาะเจาะจงต่อเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมต่ำ



ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการเกิด phagocytosis ⁽³²⁾



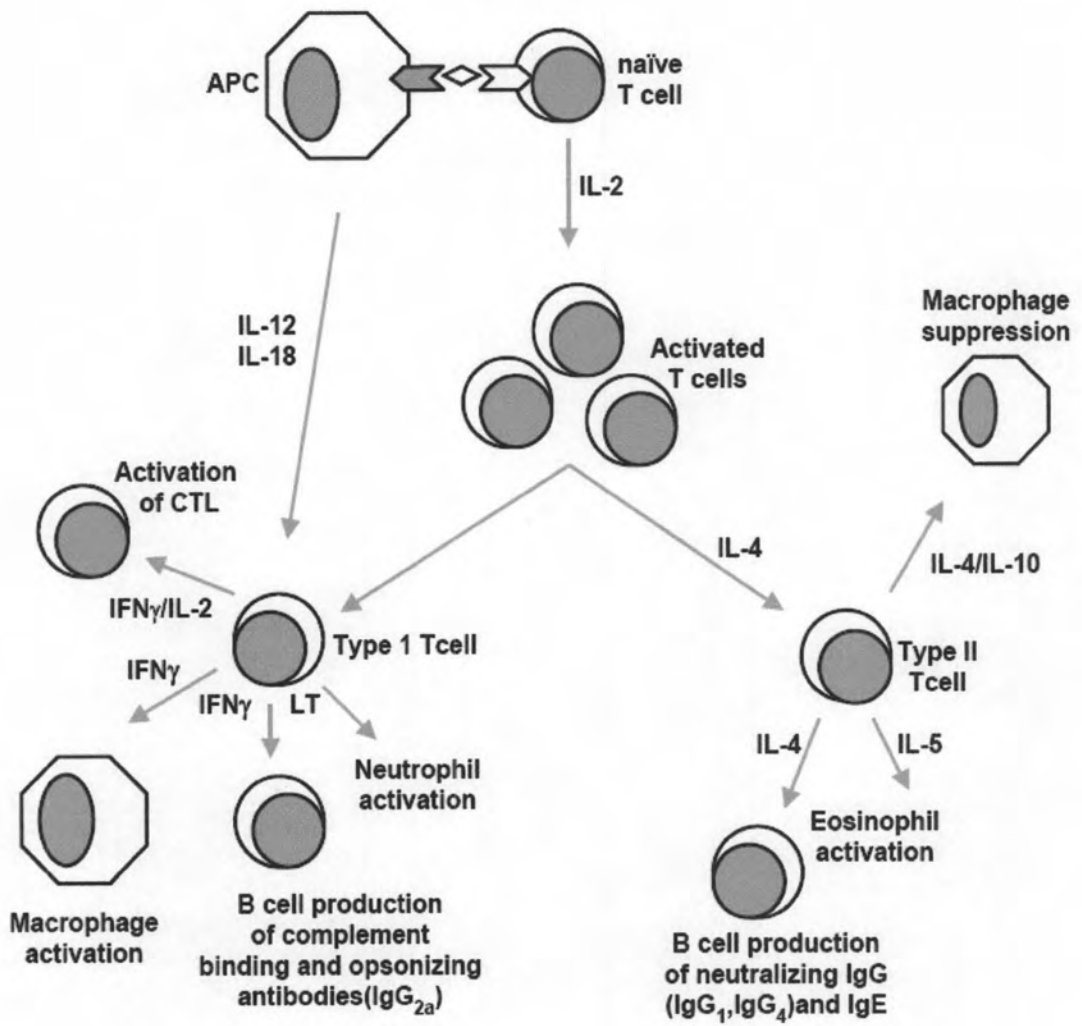
ภาพที่ 2 แสดง complement cascade ⁽³²⁾

2.2.2. ภูมิคุ้มกันร่างกายแบบจำเพาะ (Specific or acquired immunity)

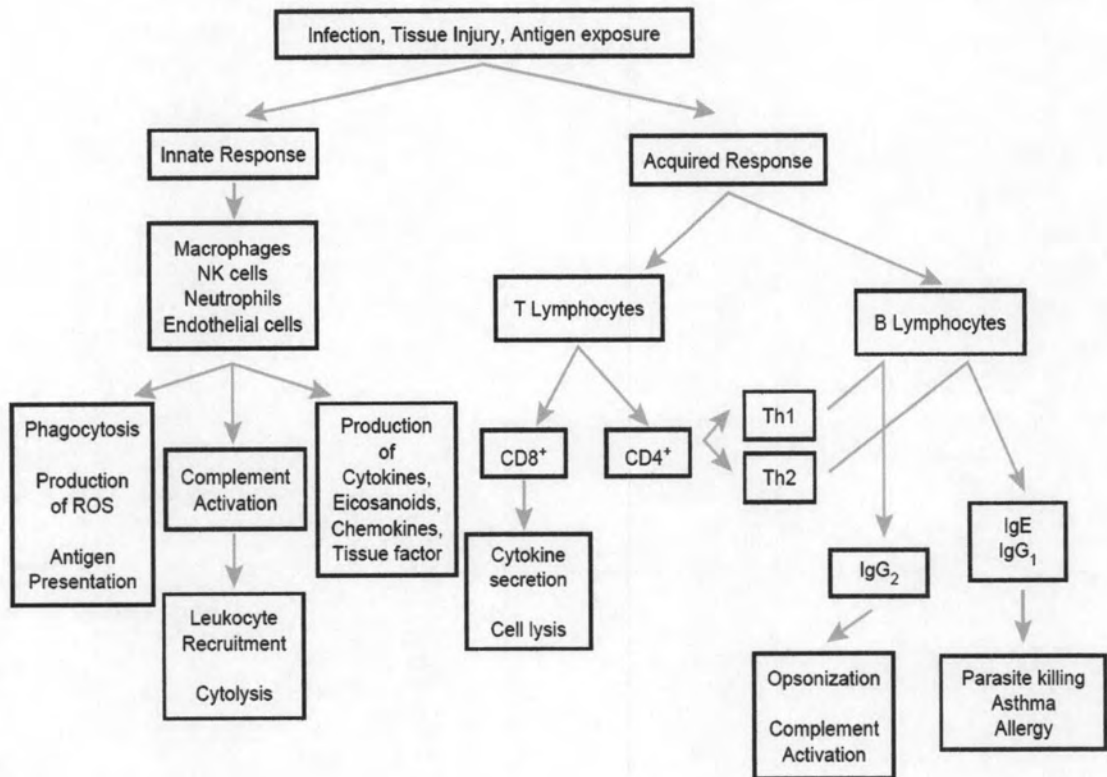
เป็นภูมิคุ้มกันร่างกายเกิดขึ้นหลังจากที่เชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกายแล้วหรือเกิดจากการกระตุ้นด้วยองค์ประกอบต่างๆที่ได้จากการกระตุ้น nonspecific immunity มาก่อน เซลล์สำคัญที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ คือ lymphocytes (T and B lymphocytes) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันร่างกายชนิดนี้มีความจำเพาะเจาะจงต่อเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมสูง และสามารถจดจำเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่เคยได้รับ ทำให้การตอบสนองต่อเชื้อโรคในครั้งถัดไป (secondary immune response) รวดเร็วและมีประสิทธิภาพสูงกว่าครั้งแรก (primary immune response) ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของภูมิคุ้มกันร่างกายชนิดนี้ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันร่างกายที่เกิดขึ้นแบ่งย่อยออกเป็น 2 แบบ คือ

2.2.2.1 *Humoral immune response* เป็นการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยการใช้แอนติบอดี (antibody) ที่สร้างและหลั่งจาก plasma cell ที่พัฒนามาจาก B lymphocyte โดย antibody มีคุณสมบัติสำคัญ คือ จดจำเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมได้อย่างเฉพาะเจาะจงและสามารถรับรู้สิ่งแปลกปลอมได้มากกว่า 10 ชนิด humoral immunity มีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อโรคและองค์ประกอบของเชื้อที่อยู่นอกเซลล์

2.2.2.2 *Cell mediated immune response* อาศัยการทำงานของ T lymphocyte ได้แก่ T helper cell และ cytotoxic T lymphocyte (CTL) โดย T helper cell มีหน้าที่กระตุ้นตัวเองและเซลล์อื่นในระบบ ได้แก่ cytotoxic T cell, B lymphocyte, natural killer (NK) cell, macrophage และ neutrophil โดยการหลั่งสาร cytokines เช่น interleukin-2 (IL-2) และ interferon gamma (IFN- γ) เป็นต้น เซลล์ต่างๆที่ถูกกระตุ้นด้วย cytokine ที่หลั่งจาก T helper cell จะทำหน้าที่กำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมออกไปจากร่างกาย ส่วน CTL ทำหน้าที่โดยตรงในการปล่อยเอนไซม์และสารต่างๆออกมาทำลายเซลล์ที่เกิดการติดเชื้อ Cell mediated immune response มีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อโรคที่อยู่ในเซลล์เป็นหลัก



ภาพที่ 3 แสดงภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะ (specific immune system)⁽³²⁾



ภาพที่ 4 แสดงภาพรวมของระบบภูมิคุ้มกันเมื่อมีสิ่งที่มีมากระตุ้น โดยจะแบ่งออกเป็น innate และ acquired immunity (NK = natural killer; ROS = reactive oxygen species; CD = cluster of differentiation; Ig = immunoglobulin; Th = T helper.)⁽³²⁾

2.3 การอักเสบ (Inflammation)

2.3.1 สาเหตุชักนำให้เกิดการอักเสบ จัดแบ่งที่มาของสาเหตุได้ดังนี้

2.3.1.1 สิ่งมีชีวิต ได้แก่ จุลชีพที่ก่อโรคทั้งหลาย

- แบคทีเรีย (Bacteria)
- ไวรัส (Virus)
- เชื้อรา (Fungus)
- ปรสิต (Parasite)

2.3.1.2 สิ่งไม่มีชีวิต

- การตายของเซลล์และเนื้อเยื่อ จากการขาดเลือดหล่อเลี้ยง (infarction) หรือถูกทำลายจาก ขบวนการทางฟิสิกส์ ทางเคมี และ ภูมิคุ้มกัน

- ทางกายภาพ ได้แก่การบาดเจ็บจากแรงกระทบกระแทก ความร้อนสูง ความเย็นจัด กระแสไฟฟ้าแรงสูง รังสี และ แสงอัลตราไวโอเลต

- ทางเคมี ได้แก่

สารเคมีที่สร้างจากเซลล์ เช่น สารเคมีที่สร้างจากจุลชีพก่อโรคและเซลล์อักเสบทั้งหลาย ตลอดจนน้ำย่อยที่สร้างจากต่อมต่างๆในร่างกาย เช่น ภาวะอาหาร ดับอ่อน และถุงน้ำดี เป็นต้น

สารเคมีที่ไม่ได้สร้างจากเซลล์ ได้แก่ สารเคมีที่กัดกร่อนทั้งหลาย เช่น กรด ด่าง และสารออกซิไดซ์ทั้งหลาย

- สิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่เข้ามาอยู่ผิดที่ในร่างกาย เช่น เศษผงต่างๆที่ปลิวมาติดบนเยื่อหุ้มตาหรือทางเดินหายใจ เศษดินหรือเศษแก้ว และสิ่งสกปรกที่ติดเข้ามาในเนื้อเยื่อต่างๆ เมื่อเกิดการบาดเจ็บ ตลอดจนสิ่งขับถ่ายในร่างกาย เมื่อรั่วไหลและเข้ามาอยู่ผิดที่ เช่น อุจจาระหรือเศษอาหาร รั่วไหลเข้าช่องท้อง เช่นในกรณีลำไส้หรือภาวะอาหารแตกหรือทะลุ

- ภูมิคุ้มกันของตนเอง ซึ่งก่อขึ้นด้วยตัวมันเอง เนื่องจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อต้านร่างกายตัวเอง (autoimmune)

- การแข็งตัวของเลือด (clotting factor และ complement) ผลผลิตที่ก่อขึ้นจากกระบวนการแข็งตัวของเลือดทั้งหลาย เช่น fibrin และ complement ต่างๆ เป็นต้น เป็นตัวชักนำให้เกิดการอักเสบ

2.3.2 การอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute Inflammation)

เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นทันทีและรวดเร็วใช้ระยะเวลาสั้นและกินเวลาไม่นาน ทั้งนี้ขึ้นกับสาเหตุชักนำคงอยู่นานเท่าใด โดยทั่วไปพยาธิสภาพประกอบด้วย การขยายขนาดของหลอดเลือดเล็ก พร้อมกับการคั่งของเม็ดเลือดแดง เกิดการบวมทั่วไปของเนื้อเยื่อบริเวณอักเสบ และเซลล์อักเสบที่พบร่วมเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้อาจพบการตายของเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณอักเสบร่วมด้วยซึ่งขึ้นกับชนิดและระยะเวลาของสาเหตุชักนำ

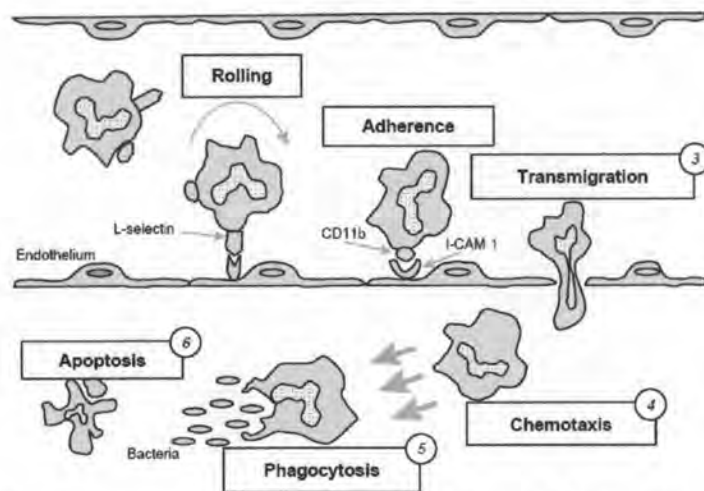
เริ่มแรกเมื่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้นได้รับอันตราย หลอดเลือดพวก arteriolar vessels บริเวณที่มีการอักเสบจะมีการตอบสนองโดยการหดตัวเป็นระยะเวลาสั้นๆ (2-3 วินาที) ทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นดูซีดลงชั่วขณะหนึ่ง หลังจากนั้น precapillary sphincters จะเปิดเต็มที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) พวก endothelial cells ที่บุผนังหลอดเลือดจะหดตัว โดยเฉพาะบริเวณ postcapillary venules เป็นผลให้น้ำรวมทั้ง plasma proteins ต่างๆ สามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือด capillary และ venules เข้าไปสู่ interstitial tissue ได้มากขึ้น (increase vascular permeability)

ตามปกติแล้ว endothelial cells ที่บุผนังหลอดเลือดจะอยู่ชิดกัน เรียกว่า tight junction หรือ zonula occludens การหดตัวของ endothelial cells จะทำให้เกิดช่องว่างขึ้นระหว่างเซลล์ทำให้พวก macromolecules ต่างๆ ใน plasma สามารถหลุดลอดผ่านผนังหลอดเลือดเข้าไปสู่ interstitial tissue ได้ ดังแสดงในภาพที่ 5 การหดตัวของ endothelial cells ดังกล่าวนี้อาจเกิดจากการถูกกระตุ้นด้วยสารที่เป็นสื่อทางเคมีหลายชนิด (chemical mediators) ซึ่งจากการศึกษาพบว่า เมื่อมีอันตรายเกิดขึ้นกับหลอดเลือดจะทำให้ mast cell ที่เกาะอยู่ตามผนังหลอดเลือดแตกและหลั่งสารเคมี histamine ออกมาเป็นตัวแรก นอกจากนี้ยังมีสื่อทางเคมีอื่นๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง vascular permeability เช่น 5-hydroxytryptamine (5HT) หรือ serotonin, kinins, prostaglandins (PGs) และ hydroxyeicosatetraenoic acid (HETEs)

เมื่อหลอดเลือดมี permeability เพิ่มมากขึ้น เม็ดเลือดขาวพวก polymorphonuclear leukocytes (PMNs) รวมทั้ง fibrinogen จะซึมผ่านผนังหลอดเลือด โดยมีสารเคมีเป็นสื่อดึงดูด (chemoattractant) เม็ดเลือดขาวพวก PMNs ให้เคลื่อนเข้ามาชิดกับ endothelium ของผนังหลอดเลือด (margination) ได้แก่ PGs และ thromboxane (Tx)

ต่อมาเม็ดเลือดขาวพวก PMNs จะไ้ทะลุผนังหลอดเลือดออกมาสู่เนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ หลอดเลือดและเคลื่อนย้ายไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบตามอำนาจของ chemoattractant หลังจากเกิด PMN migration ได้ระยะหนึ่งแล้ว monocyte จะเคลื่อนย้ายตามออกมา ซึ่งขณะเกิด monocyte migration นั้น จะมีการแบ่งตัวหนึ่งหรือสองครั้งเพื่อให้ได้เซลล์ใหม่ที่ใหญ่ขึ้นและมีจำนวนมากขึ้น เรียกว่า macrophage, เซลล์ macrophage เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีความสามารถในการกลืนกิน (phagocytosis) สิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคต่างๆ ได้มากกว่าเม็ดเลือดขาวชนิด PMNs ถึง 10 เท่า ซึ่งในขั้นตอนนี้ การอักเสบจะเพิ่มความรุนแรงมากขึ้นด้วย⁽³³⁾

ถ้ากลไกการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาสู่ร่างกายบริเวณเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้นๆ เป็นไปตามปกติ ร่างกายสามารถต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาทำอันตรายเหล่านั้นได้ การอักเสบแบบเฉียบพลันก็จะหายและกลับคืนสู่สภาพปกติ แต่ถ้าต่อสู้ไม่ได้ กระบวนการอักเสบจะยังคงดำเนินอยู่ต่อไปสู่อาการอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic inflammation) ผลจากการอักเสบแบบเรื้อรัง อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อ (เป็นแผลเป็น) หรืออวัยวะของร่างกาย เช่น กระดูกหรือข้อต่อต่างๆ เช่นในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis), โรคข้อเสื่อมอักเสบ (osteoarthritis) และโรคเกาต์ (gouty arthritis) เป็นต้น



ภาพที่ 5 แสดงกลไกของ neutrophil ในการ migrate มาที่ตำแหน่งที่เกิดการอักเสบเนื่องจากการติดเชื้อแบคทีเรีย⁽³³⁾

2.3.3 การอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic Inflammation)

เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นซ้ำและกินระยะเวลานาน ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของสาเหตุชักนำและระยะเวลาของการอักเสบ อาจพบพยาธิสภาพร่วมของการซ่อมแซมส่วนสึกหรอ เช่น เกิดการพอกของเยื่อพังคืด (fibrosis) และสารหินปูน (calcification) หรือบางรายพบการสร้างเซลล์เนื้อเยื่อใหม่ขึ้นทดแทนที่ตายไป เป็นต้น หรือเกิดจากการอักเสบชนิดเฉียบพลันและต่อมากลายเป็นชนิดเรื้อรัง ถ้าหากสาเหตุชักนำยังไม่ถูกกำจัดออกไป พยาธิสภาพประกอบด้วยเซลล์อักเสบเม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cells เช่น lymphocytes plasma cells histiocytes หรือ macrophages

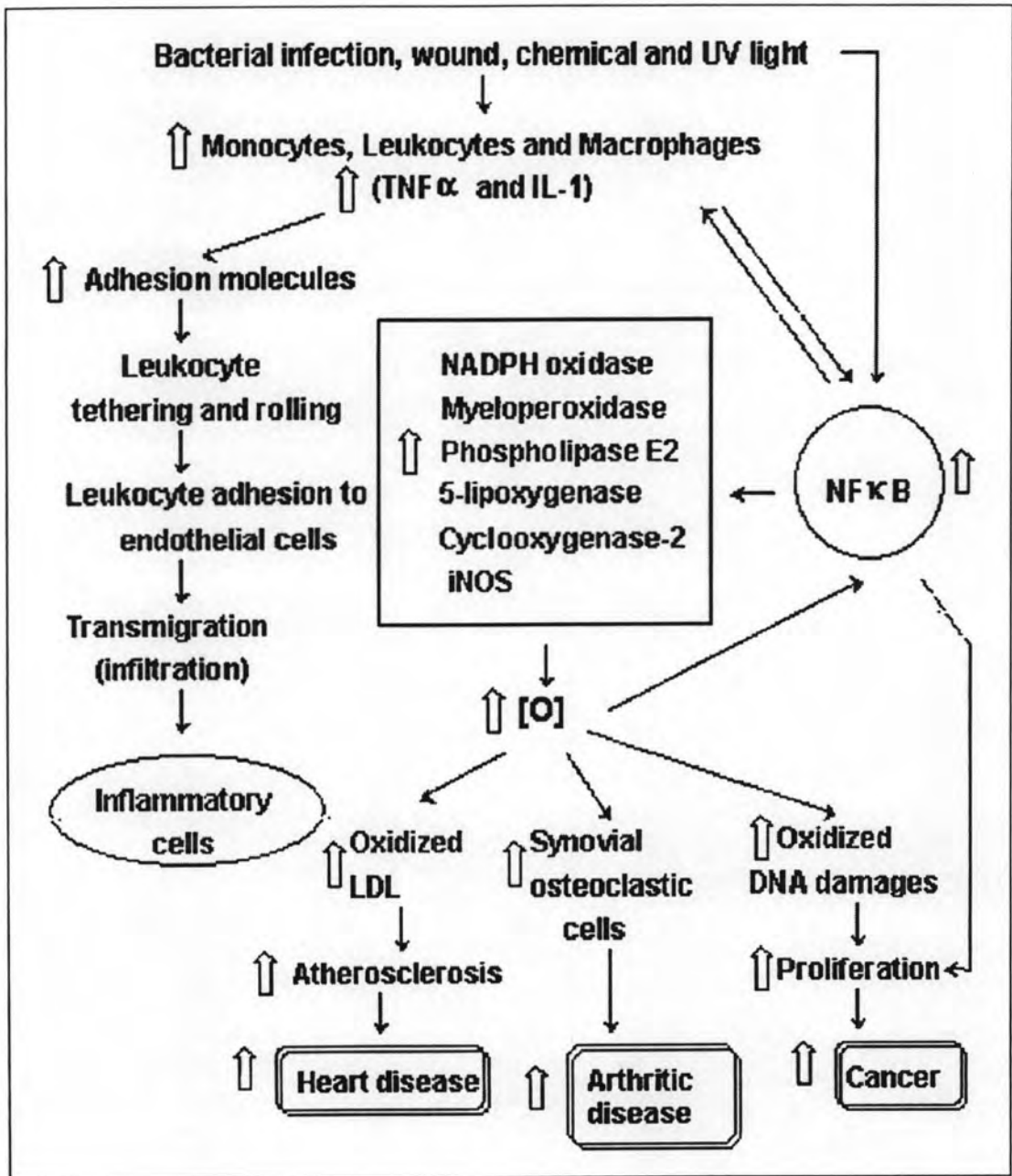
ในการอักเสบแบบเรื้อรังเป็นกระบวนการที่เกิดต่อจากการอักเสบแบบเฉียบพลัน โดยโปรตีนบริเวณเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบถูกทำลายอย่างไม่สมบูรณ์ (incomplete degradation protein) จะเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อไป โดยโปรตีนจะทำหน้าที่เป็น endogenous antigen ไปกระตุ้น B-cell ให้สร้าง antibody ออกมาเป็นจำนวนมาก เกิดการรวมตัวของ antigen และ antibody เป็น immune complex และไปกระตุ้น โปรตีนใน complement system ตัวที่สำคัญคือ C_{3a} และ C_{5a} ซึ่งทำหน้าที่เป็น chemoattractant ดึงดูดให้เม็ดเลือดขาวมาทำลายสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นอีก ขั้นตอนการอักเสบก็จะเกิดวนเวียนอยู่เช่นนี้เรื่อยไป

การศึกษาเกี่ยวกับการอักเสบแบบเรื้อรังอีกทางหนึ่งก็คือ ปฏิกริยาระหว่าง macrophage, T และ B-cell interaction โดยที่เซลล์ macrophage จะสร้างสาร interleukin 1 (IL-1) หรือเรียกว่า cytokine ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งทำหน้าที่คล้ายตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (antigenic or mitogenic stimulant) โดยที่ IL-1 จะไปเปลี่ยน Pre-T cell ให้กลายเป็น T-cell และ T-cell จะหลั่งสาร Interleukin 2 (IL-2) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโตของ T-cell (T-cell growth factor) ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลง (proliferation and differentiation) ไปเป็น T-cell ชนิดต่างๆ เช่น T-Helper cell มีหน้าที่ควบคุม B-cell ให้ทำงาน โดยปลดปล่อย antibody ออกมา ส่วน T-Suppressor cell มีหน้าที่ควบคุม T-cell และ B-cell ให้ทำงานตามปกติ และ T-Cytotoxic cell มีหน้าที่ทำลาย target cell ซึ่งเป็น "self" endogenous antigen

ถ้าร่างกายมีสภาวะสมดุลของ T-Helper cell, T-Suppressor cell และ T-Cytotoxic cell กระบวนการอักเสบก็จะหยุดลงได้ แต่เมื่อเกิดความไม่สมดุลของเซลล์เหล่านี้ขึ้นมา กระบวนการอักเสบก็จะดำเนินต่อไปไม่หยุดยั้ง T-Cytotoxic cell ซึ่งทำหน้าที่ขจัดสิ่งแปลกปลอม จะเข้าทำลาย target cell ขยายวงกว้างออกไปทุกที่จนลามไปถึงเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบๆ ด้วย โดยการทำงานของ hydrolytic enzymes ซึ่งเอนไซม์นี้สามารถหลั่งออกมาได้จากเซลล์พวก phagocytes ที่ทำหน้าที่ทำลายสิ่งแปลกปลอมทั้งหลาย เช่น T-leukocytes, macrophage, monocytes และ polymorphonuclear leukocytes เป็นต้น นอกจากนี้การทำลายเนื้อเยื่อปกติยังอาจได้รับการส่งเสริมให้มีการทำลายมากขึ้นอีกจากสารอื่นๆ เช่น oxygen breakdown product (free radical) ^(34,35) ซึ่งได้จากการหมดอายุและตายลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ การทำลายเนื้อเยื่อยังถูกส่งเสริมได้อีกจากพวก arachidonic acid metabolites ซึ่งได้รับการกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้นจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ที่มาชุมนุมกันนั่นเอง ผลสุดท้ายก็คือ การอักเสบยังคงดำรงอยู่ต่อไปและมีอาการเรื้อรังเรียกว่า อาการอักเสบแบบเรื้อรัง หากไม่ได้รับการรักษาให้กลับสู่สภาวะปกติ เซลล์เนื้อเยื่อหรืออวัยวะบริเวณนั้นอาจได้รับอันตรายจนกระทั่งสูญเสียหน้าที่ในการทำงานได้ในที่สุด

เมื่อมีสิ่งกระตุ้น (stimulus) มากจะทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายเกิดการอักเสบขึ้น ร่างกายจะมีการตอบสนองเพื่อที่จะขจัดสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นออกไป (defense mechanism) แต่ถ้าสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายนั้นมีคุณสมบัติเป็นสารที่คงทน ไม่ถูกย่อยหรือทำลายได้ง่ายด้วยเอนไซม์ต่างๆ และเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ (low degradability and Insolubility) ซึ่งสารที่มีคุณสมบัติดังกล่าวนี้ สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง granulomas ได้ เรียกสารเหล่านี้ว่า granuloma-inducing agents ซึ่งได้แก่ แบคทีเรียบางชนิด, ทราย (silica), carrageenan, น้ำมันพาราฟิน (paraffin oil), สารจำพวกแป้ง (talc), insoluble immune complex และ insoluble materials ต่างๆ เป็นต้น เมื่อสิ่งกระตุ้นที่เข้าสู่ร่างกายเป็นสารที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ร่างกายก็ไม่สามารถขจัดสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นให้ออกไปได้ และสารนั้นยังคงอยู่ในร่างกายต่อไป กระตุ้นให้ร่างกายเกิดการอักเสบวนเวียนอยู่เรื่อยไป ร่างกายจะมีการตอบสนองโดยเกิดปฏิกิริยาการสร้าง granulomas ขึ้นมาห่อหุ้มสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้น ซึ่งปฏิกิริยานี้จัดเป็นกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรังอย่างหนึ่ง





ภาพที่ 6 แสดงกลไกการเกิดการอักเสบเรื้อรังในโรคต่างๆ⁽³⁶⁾

2.4 สารที่เป็นสื่อทางเคมีในกระบวนการอักเสบ (Mediators of Inflammation)

พบว่า มี mediators หลายตัวที่มีความสำคัญในกระบวนการอักเสบ ซึ่ง mediators แต่ละชนิดมีบทบาทหน้าที่แตกต่างกันออกไปดังนี้ คือ

2.4.1. Histamine

histamine เป็นสารประกอบที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยปกติรวมตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ heparin อยู่ใน mast cell, basophils และ platelets บางครั้ง heparin อาจถูกแทนที่โดย chondroitin และอยู่ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนกับ histamine ได้เช่นเดียวกัน การหลั่ง histamine จะขึ้นอยู่กับระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ซึ่งถูกกระตุ้นจากปฏิกิริยาจำเพาะของ antigen-antibody (โดยเฉพาะ IgE) นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับระดับ cAMP และ cGMP ที่อยู่ในเซลล์ด้วย กล่าวคือ เมื่อ antigen เข้าไปจับกับ IgE จำเพาะ 2 โมเลกุลซึ่งเกาะอยู่บนเซลล์เหล่านั้น ก็จะส่งสัญญาณให้ระดับ cAMP ลดต่ำลง (ระดับ cGMP สูงขึ้น) และมี Ca^{2+} ไหลเข้ามาในเซลล์ทำให้ microtubules และ microfilaments หดตัว สารต่างๆที่อยู่ในแกรนูลรวมทั้ง histamine ก็จะหลั่งออกมานอกเซลล์ โดยที่เซลล์ยังไม่ตาย ในทำนองกลับกัน ถ้าระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น (ระดับ cGMP ลดลง) จะมีผลให้การหลั่ง histamine ลดลงด้วย บทบาทสำคัญของ histamine ต่อการอักเสบคือ ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (Dilation of terminal arterioles) และเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านหลอดเลือดของน้ำและโมเลกุลต่างๆได้มากขึ้น (increase permeability of post capillary venules) โดยทำให้เซลล์ชั้น endothelial ของผนังหลอดเลือดหดตัว

2.4.2. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)

ในสัตว์พวกฟันแทะ (rodents) 5-HT จะหลั่งออกมาจาก platelets, mast cell และ basophils มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและมีความสามารถในการเพิ่มการซึมผ่านของน้ำและโมเลกุลต่างๆมากขึ้น แม้ว่า 5-HT จะมีฤทธิ์ในการเพิ่มการซึมผ่านของน้ำและโมเลกุลต่างๆจากผนังหลอดเลือดได้มากกว่า histamine แต่พบสารนี้เพียงเล็กน้อยในคน จึงคาดว่าอาจมีส่วนเกี่ยวข้องในการอักเสบแบบเฉียบพลันบ้างเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

2.4.3. Kinin

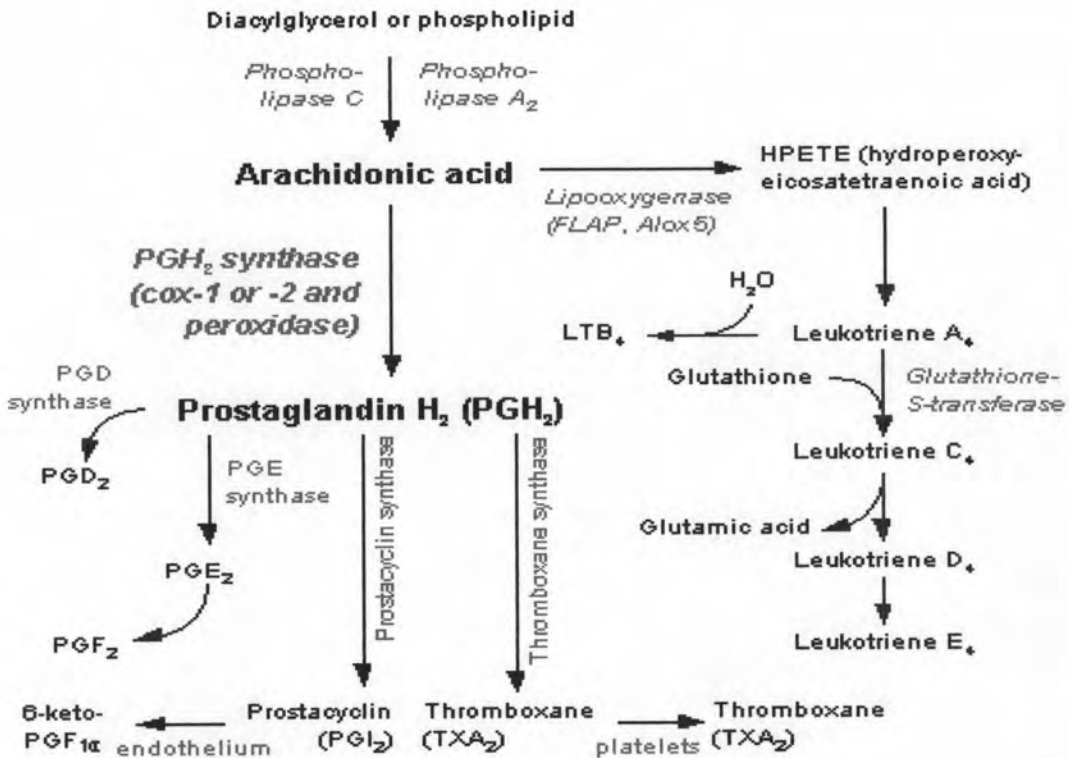
เป็นสารพวก straight chain polypeptide ที่สำคัญในคน มีอยู่ 2 ชนิด คือ bradykinin และ lysyl bradykinin (Kallidin) ปกติจะพบ kinin อยู่ในเลือด (plasma) ในสภาพของ inactive precursors เรียกว่า kininogen (alpha-2 globulin) ต้องอาศัยเอนไซม์ kininogenase มาย่อยเสียก่อน kininogenase ที่สำคัญในคนได้แก่ kallikrein มีอยู่หลายชนิดแล้วแต่จะมาจากอวัยวะส่วนใด เช่น จากตับอ่อน คอมน้ำลาย เม็ดเลือดขาว หรือพลาสมา เช่น kallikrein จากตับอ่อนจะย่อย kininogen ได้ lysyl bradykinin เป็น inflammatory agents ซึ่งมี potency สูงมากในการทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มการซึมผ่านของน้ำและโมเลกุลต่างๆจากผนังหลอดเลือด เร่งให้มีการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่มีการอักเสบและเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด bradykinin จะออกฤทธิ์สั้น เนื่องจากถูกทำลายให้หมดฤทธิ์อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ kininases ในพลาสมาและเนื้อเยื่อต่างๆ

2.4.4. Prostaglandins (PGs)

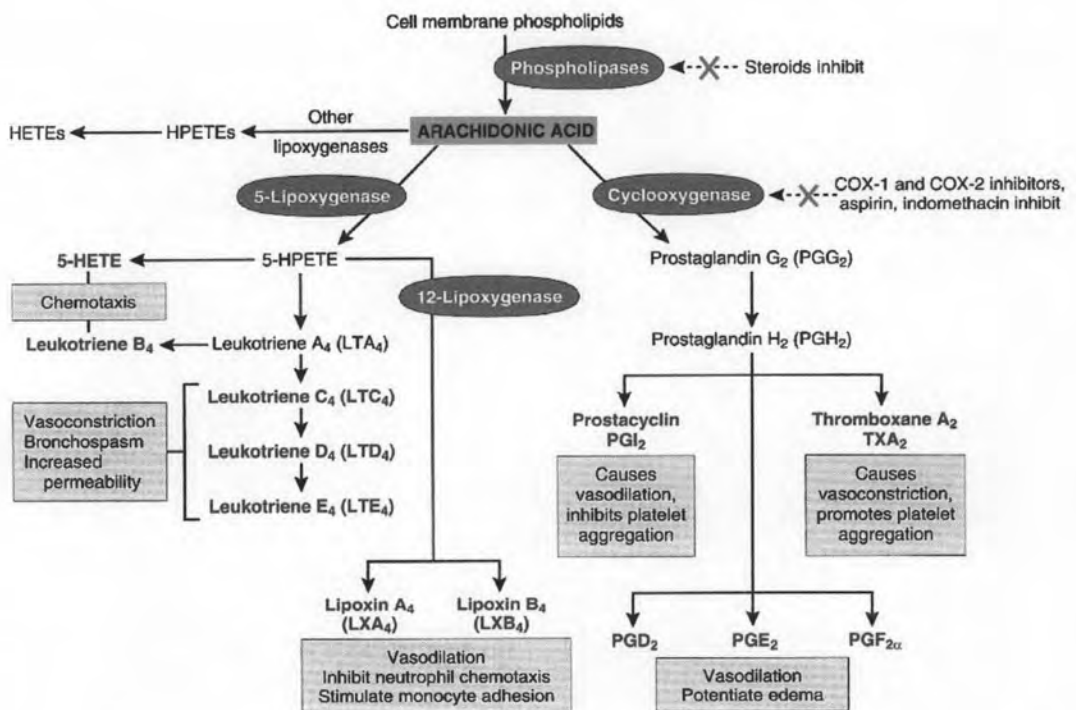
เป็นผลผลิตจากการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid โดยเอนไซม์ cyclooxygenase เกิดปฏิกิริยาหลายขั้นตอนและได้ PGs ที่มีหลายตัวด้วยกัน เช่น PGG₂, PGH₂, PGF₂, PGE₂ และ PGI₂ นอกจากนั้นยังมี thromboxane ผลผลิตทุกตัวล้วนมีความสำคัญในกระบวนการอักเสบด้วยกันทั้งสิ้น แต่ตัวที่มีความสำคัญที่สุด คือ PGE₂ ซึ่งทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มการซึมผ่านของน้ำและโปรตีนต่างๆในเลือดออกจากผนังหลอดเลือดมากขึ้น potency ของ PGE₂ สูงพอๆกับ kinin และสามารถกระตุ้น pain receptors ได้ด้วยเช่นกัน

2.4.5. Leukotrienes and hydroxy arachidonic acid products

ในเซลล์เม็ดเลือดขาว arachidonic acid จะถูกเปลี่ยนเป็น 5-hydroperoxyeicosatrienoic acid โดยเอนไซม์ lipoxigenase และผลผลิตในขั้นต่อมาจะได้ leukotrienes ชนิดต่างๆ เช่น A₄, B₄, C₄, D₄ และ E₄ บทบาทที่แน่นอนของ leukotrienes ต่อการเกิดการอักเสบยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่า leukotrienes B₄ (LTB₄) เป็นสารที่ดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆให้เคลื่อนที่เข้ามาสู่บริเวณที่เกิดการอักเสบ (chemotactic agent) ได้ดี และมี potency สูงกว่า leukotrienes ตัวอื่นๆมาก และยังกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด ทำให้น้ำและโมเลกุลต่างๆซึมผ่านผนังหลอดเลือดได้มากขึ้น



ภาพที่ 7 แสดง arachidonic acid metabolism pathway



ภาพที่ 8 แสดง arachidonic acid metabolites, ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ eicosanoids ชนิดต่างๆ โดยสัญลักษณ์ ←X— แสดงการยับยั้ง pathways นั้น

2.4.6. Platelet-Activating Factor (PAF)

PAF (1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine) เป็นสารที่หลั่งจาก platelets และ leukocytes หลายชนิด เมื่อได้รับตัวกระตุ้นที่เหมาะสม มีฤทธิ์ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและเพิ่มการซึมผ่านของน้ำและโมเลกุลต่างๆออกมานอกหลอดเลือด มีรายงานว่า การฉีด PAF เข้ายังเท้าหนูขาว จะทำให้เกิดการบวม ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วย dexamethasone และพบว่า PAF เป็น mediators ตัวหนึ่งในกระบวนการอักเสบแบบเฉียบพลัน ทำหน้าที่ดึงดูดเม็ดเลือดขาวพวก PMNs ให้มารวมกลุ่มที่บริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บและหลั่ง lysosomal enzymes ออกมา รวมทั้งเพิ่มการซึมผ่านของโปรตีนต่างๆจากหลอดเลือดด้วย ทำให้อาการอักเสบทวีความรุนแรงยิ่งขึ้น

2.4.7. Complement

เป็นโปรตีนในซีรัม (serum) ซึ่งสามารถกระตุ้นให้ออกฤทธิ์โดย immune reaction C_{3a} , C_{5a} ที่เกิดจากการกระตุ้น complement system จะมีคุณสมบัติในการเพิ่ม vascular permeability สารทั้งสองตัวนี้เราเรียกว่า anaphylatoxins เนื่องจากมีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในปฏิกิริยา anaphylaxis ปี 1973 Willoughby ได้พบว่า complement fraction ซึ่งเกิดจากการย่อยโปรตีนใน complement system จะหลั่งสารพวก vasoactive fraction ซึ่งจะไปกระตุ้น chemical mediators อื่นๆ แต่ปัจจุบันนี้ได้มีการคัดค้านข้อความดังกล่าว เนื่องจากพบว่า ในกรณีที่ complement ขาดหายไป จะมีผลเพียงเล็กน้อยต่อปฏิกิริยาต่างๆที่เกิดขึ้นในบริเวณที่มีการอักเสบแบบเฉียบพลัน

2.4.8. Hydrolytic enzymes

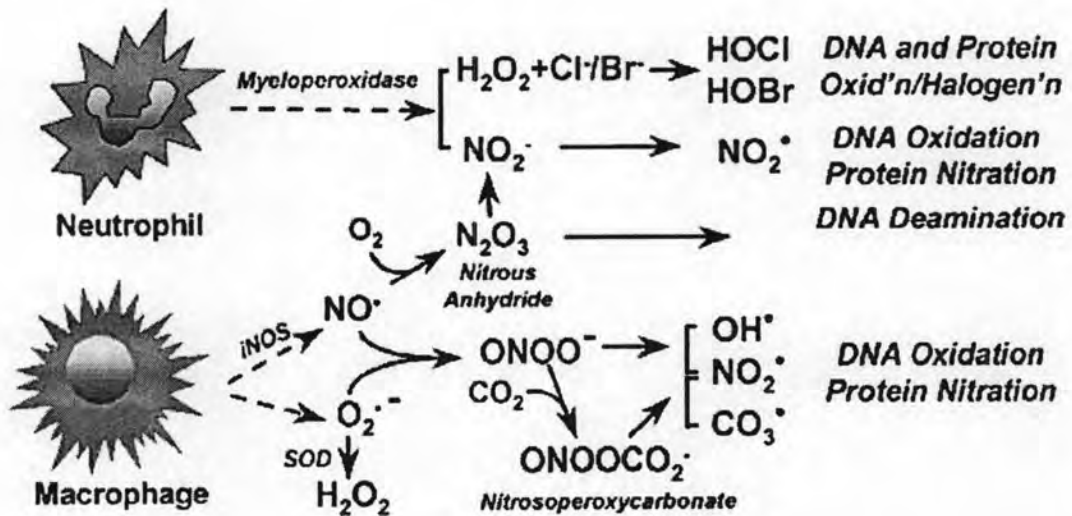
Hydrolytic enzymes เป็นเอนไซม์ที่หลั่งออกมาจาก intracellular vacuoles (lysosomes) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวพวก PMNs ขณะที่เกิด phagocytosis เอนไซม์ดังกล่าวนี้แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

2.4.8.1 เอนไซม์ที่ออกฤทธิ์ pH 3-5 และสภาพปกติจะเก็บอยู่ใน lysosomes อยู่ในรูป secondary phagosomes ซึ่งไม่มีฤทธิ์เมื่ออยู่ในเซลล์ นอกจากว่าเซลล์หรือเนื้อเยื่อบริเวณนั้นตายแล้วจะกระตุ้นให้เอนไซม์หลั่งออกมาได้ ซึ่งปฏิกิริยานี้จะอยู่ในความควบคุมของตัวยับยั้งเอนไซม์ (enzymes inhibitors) ที่อยู่ในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อทั่วไป

2.4.8.2 เอนไซม์ออกฤทธิ์ที่เป็น pH เป็นกลาง สภาพปกติจะเก็บอยู่ในเซลล์การออกฤทธิ์ จะทำงานร่วมกับเอนไซม์อื่นๆที่ชอบ pH กลางเช่นเดียวกัน เช่น collagenase, elastase เป็นผลให้ การทำลายเนื้อเยื่อตลอดจนกระดูกอ่อน (cartilage) เพิ่มความรุนแรงขึ้นได้ เช่น ในโรคข้อกระดูก อักเสบรูห์มาตอยด์ (rheumatoid arthritis), โรคข้อเสื่อมอักเสบ (osteoarthritis) เป็นต้น

2.4.9. Products from molecular of oxygen

พบว่าพวก superoxide ต่างๆ เช่น hydroxyl radicals, singlet oxygen และ hydrogen peroxide เป็นสารทางเคมีชีวภาพที่มีผลต่อการทำลายเนื้อเยื่ออย่างเห็นได้ชัดเจนใน in vitro free radicals เหล่านี้มีผลต่อการทำงานของ DNA โดยการไปทำลายคู่ของ DNA หรือไปเปลี่ยนแปลง เบสหรือโมเลกุลของน้ำตาลที่สายของ DNA ทำให้เกิดการตายของเซลล์ขึ้น อีกทั้ง free radical ยัง เป็นสาเหตุของปฏิกิริยา oxidation, nitration, halogenation, deamination ซึ่งจะเป็นการทำปฏิกิริยา กับ biomolecules หลายชนิดเช่น lipid, carbohydrate, protein และ nucleic acid ดังแสดงในภาพที่ 9 บทบาทที่สำคัญของ free radicals ในการอักเสบคือ มันจะกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเกิดการแตก และหลังพวก hydrolytic enzymes ที่มีอยู่ภายในเซลล์ออกมา นอกจากนั้นพวก free radicals ยังมี บทบาทสำคัญในการสังเคราะห์ prostaglandins ซึ่งเป็น mediators ที่สำคัญตัวหนึ่งในกระบวนการ อักเสบอีกด้วยเช่นกัน (36,37,38)

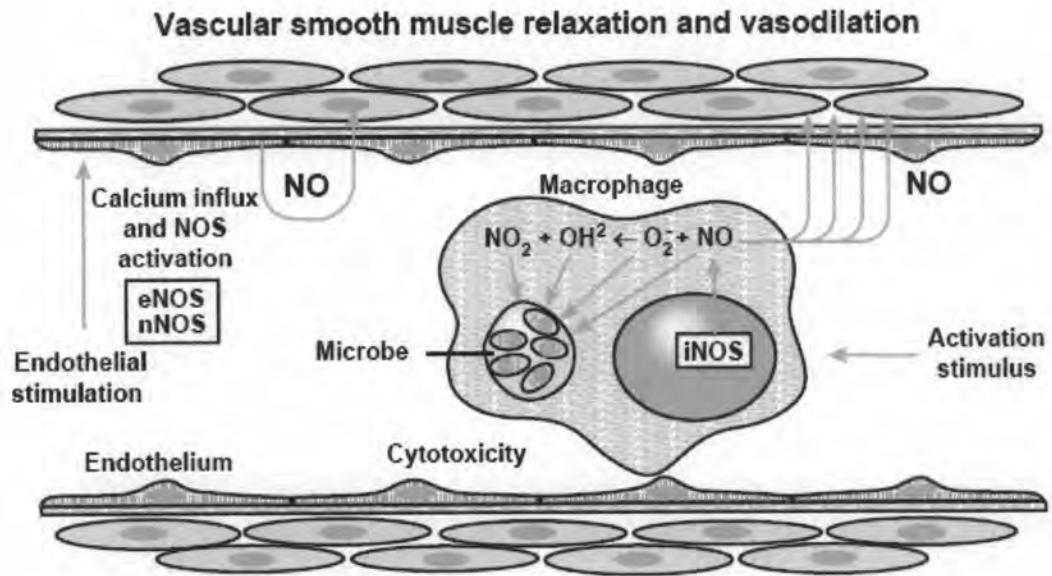


ภาพที่ 9 แสดงผลของ reactive oxygen species และ reactive nitrogen species ที่ถูกสร้าง ขึ้นขณะเกิดการอักเสบ และ ผลของ species เหล่านี้ไปทำต่อ biomolecule ต่างๆ (39)

ไนตริก ออกไซด์ (Nitric oxide: NO): เซลล์ macrophages ที่ถูกกระตุ้นสามารถสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์เพื่อใช้ในการทำลายเชื้อจุลชีพ โดยจะแสดงให้เห็นในตารางที่ 1 และหนึ่งใน mediator เหล่านี้คือ nitric oxide (NO) radical ซึ่งเป็น mediator ที่สำคัญทั้งต่อระบบการทำงานของร่างกายในสภาวะปกติ และต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ตารางที่ 1 แสดง mediators ต่างๆที่สร้างจากเซลล์ macrophage ที่มีผลต่อการทำลายเชื้อจุลชีพ⁽³⁸⁾

| Oxygen – depending killing | Oxygen – independent killing |
|--|------------------------------|
| Reactive oxygen intermediates | |
| O_2^- (superoxide anion) | Defensins |
| OH $^-$ (hydroxyl radicals) | Tumor necrosis factor |
| H_2O_2 (hydrogen peroxide) | Lysozyme |
| ClO^- (hydrochloride anion) | Hydrolytic enzymes |
| Reactive nitrogen intermediates | |
| NO (nitric oxide) | |
| NO_2 (nitrogen dioxide) | |
| HNO_2 (nitrous acid) | |
| $OONO^-$ (peroxynitrite) | |
| Other | |
| NH_2Cl (monochloramine) | |



ภาพที่ 10 แสดงฤทธิ์ของ nitric oxide (NO) ในการควบคุมการเกิด vasodilation ระหว่างการเกิดการอักเสบ โดยการสร้าง NO จะถูกสร้างมาจาก nitric oxide synthase (NOS) ซึ่ง NOS จะมีหลาย isoform ด้วยกัน eNOS, nNOS and iNOS : การ expression ของ eNOS และ nNOS จะถูกควบคุมโดย transcellular calcium flux ขณะที่ iNOS จะถูกกระตุ้นโดย inflammatory mediators เช่น TNF- α และ IL-1⁽³⁶⁾

2.4.10. Cytokines

cytokine เป็นโมเลกุลเล็กๆของโปรตีน มีหน้าที่สำคัญในการสื่อสารระหว่างระบบภูมิคุ้มกัน และระหว่างเซลล์ cytokine ถูกสร้างมาจาก immune cell โดยจะออกฤทธิ์ เฉพาะที่แต่บางครั้งก็สามารถมีผลออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้ cytokine นั้นสามารถออกฤทธิ์ได้กับเซลล์หลายๆชนิด และก็สามารถมีฤทธิ์เสริม (synergistic) หรือต้าน (antagonistic) กับ cytokine ตัวอื่นได้ด้วย

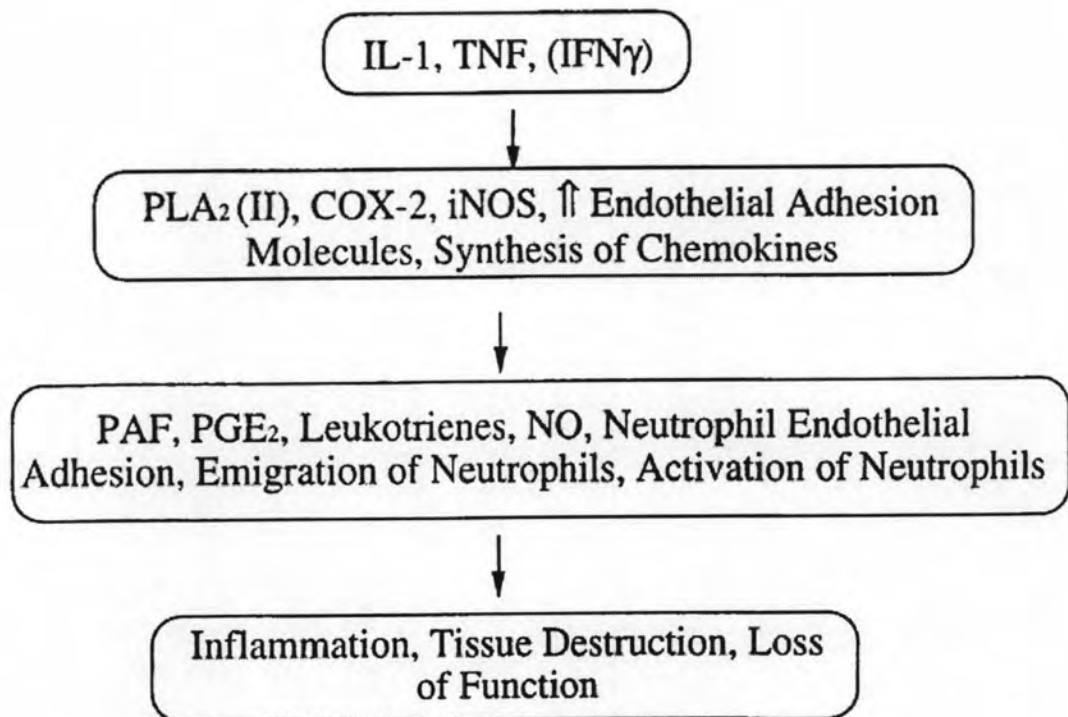
cytokine จะสามารถออกฤทธิ์ได้เมื่อมีการจับกับ receptor (มักเป็น tyrosine kinases) ของมันอย่างเฉพาะเจาะจง และทำให้เกิด signal transduction cascade และเริ่มกระบวนการต่างๆที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์เป้าหมาย

2.4.10.1. Pro-inflammatory cytokine

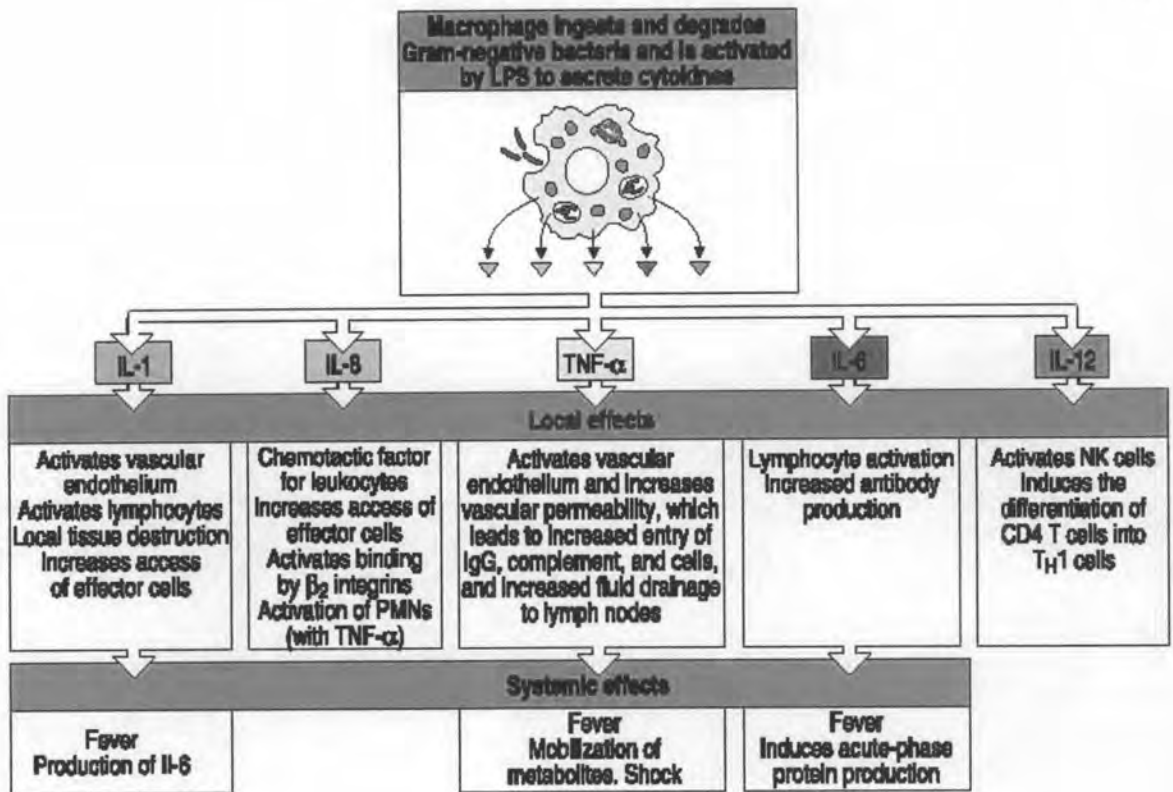
pro-inflammatory cytokine ถูกสร้างขึ้นโดย immune cell ที่ถูกกระตุ้น ทำให้เกิดการอักเสบขึ้น⁽⁴⁰⁾

2.4.10.2. Anti-inflammatory cytokine

Anti-inflammatory cytokine เป็น cytokine ที่มีฤทธิ์ในการจำกัดการเกิด inflammation จะมีฤทธิ์ตรงข้ามกับ pro-inflammatory cytokine



ภาพที่ 11 แสดงกระบวนการอักเสบที่ถูกกระตุ้นด้วย pro-inflammatory cytokine ชนิดต่างๆ⁽⁴⁰⁾



ภาพที่ 12 แสดงฤทธิ์ของ Macrophage-derived cytokines และ chemokines ⁽³⁵⁾

โดยสรุปแล้วการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายมีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมไม่ให้สารอันตรายเป็นตัวกระตุ้นให้มีการทำลายเนื้อเยื่อแพร่กระจายไปยังบริเวณอื่นๆของร่างกาย โดยการกำจัดสารอันตรายนั้นและซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายให้กลับคืนสู่สภาพปกติและสามารถทำหน้าที่ได้ดังเดิม แต่ถ้ามลภาวะการควบคุมการอักเสบของร่างกายบกพร่อง ทำให้อาการอักเสบเกิดขึ้นมากเกินไป กระบวนการอักเสบนั้นจะกลับกลายเป็นอันตรายต่อร่างกายได้ ถ้าการอักเสบเกิดขึ้นที่อวัยวะสำคัญ ก็จะยิ่งเป็นอันตรายมากขึ้น เกิดเป็นการอักเสบแบบเรื้อรังจนอาจทำให้อวัยวะนั้นเสียหายที่ในการทำงานได้ เมื่อได้ทราบสาเหตุ กลไกการเกิด และการดำเนินไปของกระบวนการอักเสบเช่นนี้แล้ว จะเป็นแนวทางชี้แนะได้ดีในการเลือกใช้ยาต้านการอักเสบให้เหมาะสมกับโรคของผู้ป่วยและมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น ไม่ว่าจะยานั้นจะอยู่ในรูปของยาสังเคราะห์ทางเคมีหรือยาที่ได้จากสมุนไพรตามธรรมชาติก็ตาม สำหรับการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาฤทธิ์การต้านการอักเสบของสมุนไพรที่ได้จากฝรั่ง (พรอโพลิส) ก็สามารถใช้ความรู้เบื้องต้นของการอักเสบตลอดจนกลไกการเกิดและการดำเนินไปอย่างต่อเนื่องของการอักเสบแบบต่างๆ ช่วยเป็นแนวทางในการศึกษา, วิจัย, วิเคราะห์ผลการทดลองและเปรียบเทียบฤทธิ์การรักษากับยามาตรฐานได้