

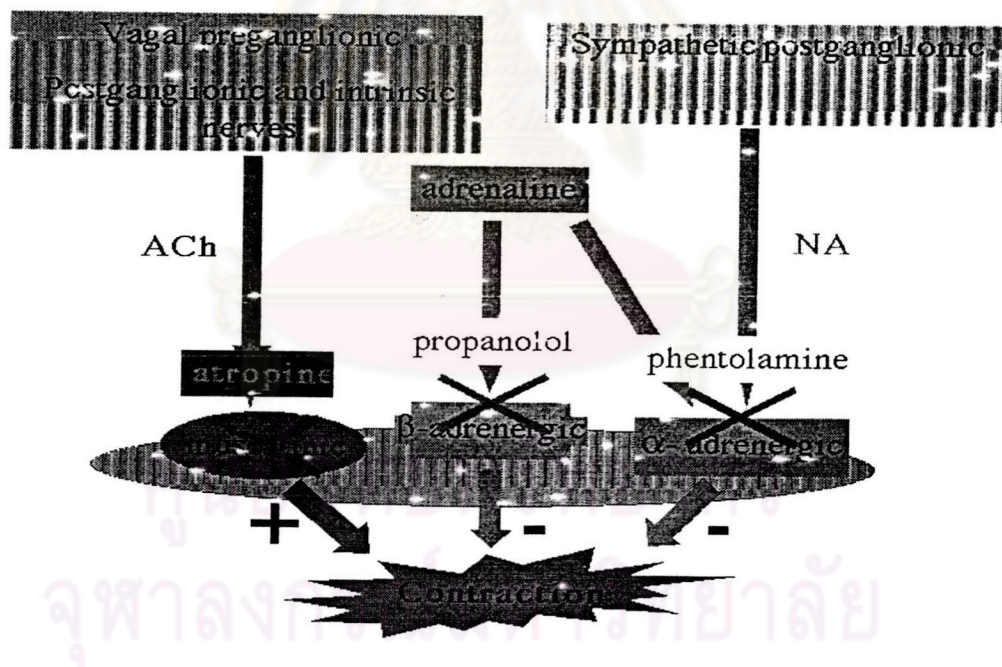
อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อระบบทางเดินอาหาร

ในการทดลองเพื่อดูการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum สารที่ใช้ในการกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วน ileum เกิดการหดตัว คือ Acetylcholine (cholinergic agonists) เป็น neurotransmitter ที่ปลายประสาทของ post ganglionic ของปลายประสาท parasympathetic และที่ post ganglionic ของ sympathetic บางอัน โดย Acetylcholine จะเข้าไปจับกับ receptor ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ nicotinic receptor เป็น receptor ที่กล้ามเนื้อลาย และ muscarinic receptor เป็น receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบ (Caulfield M.P., 1998) ในปัจจุบันได้จัดให้กลุ่มของปมประสาท ได้แก่ Auerbach's plexus และ Meissner's plexus ที่เชื่อมต่อกันเป็นร่างแหประสาทในระบบทางเดินอาหาร (enteric plexuses) ตั้งแต่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ไปสิ้นสุดที่ไส้ตรง (rectum) เป็นอีกระบบประสาทหนึ่ง (Enteric Nervous System) ประกอบด้วยเซลล์ประสาทรับความรู้สึก (sensory neurones), เซลล์ประสาทเชื่อม (interneurones) และเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neurones) ซึ่งสามารถทำงานได้เอง แม้จะไม่มีระบบประสาทส่วนกลางมาควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติเพียงแต่มาควบคุมระบบประสาทนี้อีกต่อหนึ่งเท่านั้น ภายในร่างกายนอกจากการควบคุมการทำงานของลำไส้ผ่านระบบประสาท ยังมีเซลล์ประสาทในระบบทางเดินอาหารใช้สารสื่อประสาท เช่น acetylcholine เป็น neurotransmitter ที่สำคัญทำให้ลำไส้บีบตัวมากขึ้น โดยจับกับ muscarinic receptor มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว รวมทั้ง 5-HT และ histamine จะให้ผลเช่นเดียวกับ acetylcholine มีผลทำให้มีการหดตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum ในการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 40 μg , 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ การทดลองการเคลื่อนที่ของผงถ่านในลำไส้เล็กพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำมีฤทธิ์ทำให้เกิดการลดการเคลื่อนที่ของผงถ่านได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย 5% tween 80 และน้ำกลั่น และจากการทดลอง isolated ileum พบว่าเมื่อให้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำแบบผสมในขนาด 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ให้ผลในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วน ileum เมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย 5% Tween 80 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และเมื่อให้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ก่อนแล้วทำการกระตุ้นด้วย Acetylcholine ความเข้มข้น

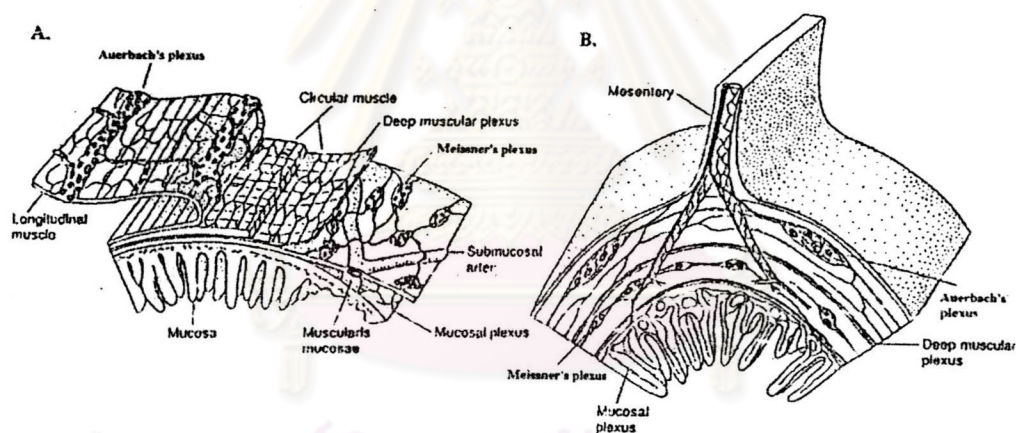
1×10^{-8} - 1×10^{-5} M แบบสะสมพบว่า มีผลลดการบีบตัวของลำไส้จากการถูกกระตุ้นด้วย Acetylcholine ได้เมื่อนำไปเปรียบเทียบกับ การหดตัวของลำไส้เล็กที่ได้รับการกระตุ้นด้วย Acetylcholine แบบสะสม เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และเมื่อทำการทดสอบโดยให้สารสกัด แอลกอฮอล์กระชายดำหลังจากที่ได้รับการกระตุ้นด้วย Acetylcholine ก็พบว่า สารสกัดแอลกอฮอล์ใน ขนาด $100 \mu\text{g/ml}$ ที่ได้รับการกระตุ้นด้วย Acetylcholine แบบสะสมที่ทำให้เกิดการบีบตัวของลำไส้ เล็กได้มากที่สุดคือ 1×10^{-5} M ให้ผลลดการบีบตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) จากการ ทดลองการเคลื่อนที่ของผงถ่านในลำไส้ และการทดลอง Isolated ileum พบว่าทั้ง 2 การทดลอง ให้ผล สอดคล้องเป็นแนวทางเดียวกันว่า สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำนั้นมีผลในการลดการบีบตัวของ ลำไส้เล็กส่วน ileum ได้ ซึ่งการออกฤทธิ์ในการลดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum ของสารสกัด แอลกอฮอล์แอลกอฮอล์กระชายดำอาจออกฤทธิ์คล้ายกับ atropine (atropine-like effect) ซึ่งไปออก ฤทธิ์ปิดกั้นที่ muscarinic receptor (ดังแสดงในรูปที่ 38)

Major neurotransmitters and receptors on gut smooth muscle



ภาพที่ 38 แสดงภาพกลไกการยับยั้งการเกิดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum

หรือ อาจมีลักษณะการออกฤทธิ์แบบไม่เฉพาะเจาะจง (non-specific mechanism) ซึ่งต้องทำการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อไป เนื่องจากภายในร่างกายยังมีระบบประสาทและสารสื่อประสาทอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องในการควบคุมการทำงานของลำไส้ หรืออาจเป็นไปได้ว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำออกฤทธิ์เป็นแบบเฉพาะที่ (local effect) เนื่องจากสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำประกอบด้วยสาร Flavonoids เป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งอาจมีบทบาทในการออก ซึ่งมีผลในการทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และจากผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าตัวทำละลาย 5% Tween 80 มีผลต่อการลดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการทดลอง isolated ileum ดังนั้นผลของการลดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum น่าจะมีผลมาจากตัวทำละลาย 5% Tween 80 ด้วย จึงน่าจะมีการทำการศึกษาสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum ในตัวทำละลายอื่นๆ เช่น DMSO , Alcohol หรือ polyethylene glycol เพื่อยืนยันผลของการลดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum จากสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำเพื่อนำไปเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการทดลองต่อไป



ภาพที่ 39 แสดง Enteric Nervous system

ผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อระบบประสาทส่วนกลาง

จากการทดลองให้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 8 mg, 40 mg และ 200 mg/kgBW เข้าทางช่องท้อง (i.p) ในการทดลองการเสริมฤทธิ์ในการทำให้นอนหลับของ pentobarbital sodium ที่ใช้ในการศึกษา depressing effect of substance ในการทดลองเสริมฤทธิ์ในการทำให้นอนหลับของ pentobarbital sodium ที่ให้ร่วมกับสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 8 mg, 40 mg และ 200 mg/kgBW เข้าทางช่องท้อง (i.p) พบว่าหนูในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาดต่างๆไม่มีการเปลี่ยนแปลง sleeping time เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำกลั่น และกลุ่มที่ได้รับ 5% Tween 80 ซึ่งระบบประสาทจะมี neurotransmitters ที่สำคัญคือ γ -aminobutyric acid (GABA) และ glutamate ในการกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับในเซลล์ประสาทจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง การทำงานของ pentobarbital sodium นั้นจะจับกับ GABA_A receptor มีฤทธิ์ในการกดประสาท ทำให้วงนอนและนอนหลับในที่สุด ซึ่งจากการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาดที่ทำการศึกษาน่าจะมีผลต่อการจับ GABA_A receptor ของ pentobarbital sodium ในการทดลองทำ rotarod test ใช้ศึกษาสำหรับดู motor coordination balance และ motor learning ในระบบประสาทมอเตอร์ หรือระบบประสาทสั่งการ มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อลาย เพื่อให้เกิดการเคลื่อนไหวของร่างกาย ระบบนี้ประกอบด้วยระบบประสาทและทางเดินประสาทมากมายทั้งในสมองและไขสันหลัง ซึ่งส่งกระแสประสาทมาที่ motor neuron ในไขสันหลังหรือของประสาทสมอง เพื่อส่งมายังกล้ามเนื้อทำให้เกิดแรงดึงหรือหดตัวเพื่อการเคลื่อนไหว การเคลื่อนไหวแบ่งตามการควบคุมการเคลื่อนไหวได้เป็น 2 ชนิดคือ

1. การเคลื่อนไหวโดยอัตโนมัติ (involuntary movement) เกิดจากรีเฟล็กซ์ต่างๆซึ่งทำงานนอกอำนาจจิตใจ เช่น รีเฟล็กซ์เกี่ยวกับการทรงตัว (postural reflexes)
2. การเคลื่อนไหวได้อำนาจจิตใจ (voluntary movement) เกิดจากความคิดที่จะกระทำ ส่งมายังศูนย์กลางของระบบประสาทมอเตอร์ เพื่อส่งให้กล้ามเนื้อทำงาน (รัตวี, 2539)

หลักการการทำงานของระบบประสาทมอเตอร์จะทำหน้าที่แปลความคิดความรู้สึก และอารมณ์ให้เป็นการเคลื่อนไหว โดยสั่งการไปตามระบบต่างๆที่ควบคุมการเคลื่อนไหวซึ่งเริ่มตั้งแต่ ซีรีบรัลคอร์เทกซ์ ไปจนถึงไขสันหลัง ระบบต่างๆเหล่านี้ทำงานร่วมกันและประสานงานกันเป็นอย่างดี การทำงานของระบบประสาทมอเตอร์ การสั่งการเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวภายใต้อำนาจจิตใจ เริ่มต้นที่ association cortex การวางแผนการเคลื่อนไหวมีหลายบริเวณ เช่น จาก association cortex, subcortical areas, basal ganglia และ lateral cerebellum ซึ่งจะส่งข้อมูลผ่านธรรามัสไปยัง premotor และ

motor cortex ซึ่งเป็นสมองส่วนสั่งการจากนี้จะส่งคำสั่งไปตาม pyramidal และ extra pyramidal systems ไปสู่ motor neuron ในก้านสมองและไขสันหลัง และส่งต่อไปยังกล้ามเนื้อเพื่อการเคลื่อนไหวให้เป็นไปโดยราบเรียบ จะต้องมีข้อมูลส่งมาที่ motor cortex และ intermediate cerebellum โดยระบบรับความรู้สึกต่างๆ เช่น จากกล้ามเนื้อ เอ็น ข้อ และผิวหนัง นอกจากนี้ข้อมูลจากระบบรับความรู้สึกเหล่านี้ยังส่งไปที่ก้านสมอง วิธีประสาทจากก้านสมองที่ควบคุมการเคลื่อนไหวได้แก่ rubrospinal, reticulospinal, tectospinal และ vestibulospinal tracts วิธีประสาทเหล่านี้จะส่งเส้นประสาทมายัง motor neuron ที่ไขสันหลังเพื่อควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ (Panskey, Allen และ Budd, 1992) ดังนั้นความผิดปกติของ motor coordination อาจเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ระดับ brain, spinal cord, ganglia, neuro-muscular junction และ effective organ ในการทดลอง rotarod test หนูถีบจักรได้รับสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 8 mg, 40 mg และ 200 mg/kgBW เมื่อนำการไต่ rotarod ของหนูแต่ละตัวจะต้องไต่ผ่านทั้งหมด 3 ครั้ง จากการทดลองพบว่าหนูมีการตกน้อยมาก โดยคิดเป็น 12.5% ของการตก ดังนั้นสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำขนาดที่เลือกนำมาทดสอบนี้น่าจะไม่มีผลต่อ motor impairment จากการศึกษาในครั้งนี้เราไม่พบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาดความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ในการทดลองทำให้เกิด motor impairment และ ไม่มีผลในการเสริมฤทธิ์การให้นอนหลับของ phentobarbital sodium ดังนั้นน่าจะมีการทำการศึกษาเพื่อดูว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำมีค่า TD_{50} ที่ขนาดความเข้มข้นเท่าไร โดยการเพิ่มขนาดของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำเป็น 50 เท่า หรือ 100 เท่า เพื่อหาค่า TD_{50} ของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

จากการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 100 และ 500 $\mu\text{g/ml}$ มีผลลดแรงบีบของหัวใจห้องบนข้างขวาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline และสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 100 และ 500 $\mu\text{g/ml}$ มีผลในลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนข้างขวาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline และเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย 5% Tween 80 และจากการทดลอง isolated rat aorta พบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 100 และ 500 $\mu\text{g/ml}$ ในการลดการบีบตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการทดลองโดยให้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 100 $\mu\text{g/ml}$ ก่อนทำการกระตุ้นด้วย Norepinephrine แบบสะสม พบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำสามารถลดแรงบีบตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่แยกออกจากกายหนูขาวเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับที่ได้รับการกระตุ้นด้วย Norepinephrine แบบสะสมที่ไม่ได้รับสารสกัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย Norepinephrine แบบสะสมแล้วให้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 100 $\mu\text{g/ml}$ พบว่าสามารถลดแรงบีบตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ได้รับการกระตุ้นด้วย Norepinephrine แบบสะสมในความเข้มข้น 1×10^{-5} M ซึ่งเป็นขนาดที่เห็นการบีบตัวของหลอดเลือดมากที่สุดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระบบการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดนั้นขึ้นอยู่กับระบบประสาทอัตโนมัติทั้ง parasympathetic และ sympathetic แต่ระบบประสาท sympathetic จะมีบทบาทเด่นกว่า ที่หัวใจเส้นประสาท parasympathetic (vagus) มี preganglionic neurons เริ่มจาก vagal nuclei ในบริเวณ medulla ของก้านสมอง และมี post ganglionic neurons อยู่ที่หัวใจซึ่งวิ่งไปยังที่ SA และ AV node และส่วนอื่น ๆ ของหัวใจ สารสื่อประสาทที่ปล่อยออกจากปลายประสาทคือ acetylcholine เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท parasympathetic ที่ไปหัวใจ มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง ส่วนเส้นประสาท sympathetic จะมีสาร Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทมีผลทำให้หัวใจเต้นเร็วและบีบตัวแรงขึ้น ในส่วนของหลอดเลือดนั้น การกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว (พิพัฒน์, 2542) ในการทดลองได้ใช้ Norepinephrine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทในกลุ่ม adrenergic receptor จัดอยู่ในกลุ่มที่เรียกว่า G protein-coupled receptor เช่นเดียวกับ muscarinic receptors แบ่งตัวรับเป็น 3 ชนิด คือ α_1 -adrenoceptor พบที่กล้ามเนื้อของหลอดเลือดทำให้หดตัว เพิ่มความแรงในการหดตัวของหัวใจ α_2 -adrenoceptor ในระบบประสาท sympathetic จะพบที่ presynaptic membrane ของ postganglionic nerve fiber ควบคุมการหลั่ง NE ไม่ให้มากเกินไป หรือกระตุ้นให้ผล

ยั้ง ส่วนชนิดที่ 3 คือ β -adrenoceptor แบ่งเป็น β_1 พบที่หัวใจ โดยกระตุ้นการทำงานของหัวใจทั้งอัตราการเต้นและความแรงในการหดตัว β_2 พบมากที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและหลอดลม เมื่อกระตุ้นจะทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว (ธงชัย ,2544) จากการศึกษาในระบบหัวใจและหลอดเลือดในครั้งนี้ พบว่าผลในการคลายตัวของหัวใจเมื่อได้รับสารสกัดแอลกอฮอล์แบบผสม น่าจะเป็นผลจากตัวทำละลาย 5% Tween 80 เนื่องจากผลการเปรียบเทียบการคลายตัวของสารสกัดและตัวทำละลายให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่ผลการลดอัตราการเต้นของหัวใจนั้นพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำให้ผลในการลดอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย ดังนั้นฤทธิ์ของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในการลดอัตราการเต้นของหัวใจจึงน่าจะมีผลต่อ β_1 และ β_2 receptors ที่หัวใจ และจากการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำยังมีผลการลดแรงบีบตัวของหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากการทดลองนี้ตัวทำละลาย 5% Tween 80 ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการบีบตัวของหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งฤทธิ์ของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในการลดการบีบตัวของหลอดเลือดอาจเป็นผลมาจาก α และ β receptors ที่หลอดเลือด และนอกจากนี้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำอาจมีผลต่อหัวใจและหลอดเลือดจากการมีสาร Flavonoid เป็นองค์ประกอบ ทำให้มีผลในการลดการบีบตัวของหลอดเลือดและลดอัตราการเต้นของหัวใจในการทดลอง จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าตัวทำละลาย 5% Tween 80 มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการบีบตัวของหัวใจและหลอดเลือด จึงน่าจะมีการทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเปลี่ยนตัวทำละลายอื่น เพื่อนำผลที่ได้ไปเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อทำการทดลองต่อไป หรือเปลี่ยนตัวกระตุ้นตัวอื่น ๆ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อระบบทางเดินหายใจ

จากการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 4 - 500 $\mu\text{g/ml}$ มีผลลดการบีบตัวของหลอดลมเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย 5% Tween 80 ดังนั้นผลการคลายตัวของหลอดลมที่เกิดขึ้นจึงอาจจะเกิดจากผลของตัวทำละลาย และผลการลดการบีบตัวของหลอดลมที่เกิดจากได้รับสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำก่อนและหลังได้รับการกระตุ้นด้วย Histamine ก็น่าจะเป็นผลมาจากตัวทำละลายเช่นกัน โดย Histamine นั้นจะออกฤทธิ์กระตุ้นที่ H_1 receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมทำให้กล้ามเนื้อเกิดการหดตัว แต่จากการทดลองพบว่าเมื่อให้สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำร่วมกับ histamine ไม่สามารถลดฤทธิ์การกระตุ้นของ histamine ได้ ดังนั้นสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำจึงน่าจะมีฤทธิ์เป็น H_1 receptor blockers ได้ แต่นอกจากกลไกดังกล่าวการเกิดการคลายตัวของหลอดลมยังมี receptors อื่น ๆ เข้ามาเกี่ยวข้องอีกหลายชนิด ได้แก่ β_2 -receptors ซึ่งทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดลมโดยไปกระตุ้น adenylyl cyclase ทำให้มีการสร้างของ c-AMP ในเนื้อเยื่อของหลอดลมมากขึ้น ทำให้หลอดลมขยายตัว นอกจากนี้การคลายตัวของหลอดลมยังถูกควบคุมโดยระบบประสาท มีทั้งระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic อีกด้วย ในการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จะลดการทำงานของ mucous gland และทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด ทำให้โพรงอากาศในจมูกกว้างขึ้น ส่วนการกระตุ้นระบบประสาท parasympathetic จะทำให้ผลิตน้ำเมือกมากขึ้น และทำให้ทางเดินอากาศแคบลง เนื่องจากเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (Richard A. Harvey, 1992) จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำนั้นไม่น่ามีผลในการลดการคลายตัวของหลอดลม จึงน่าจะมีการทำการศึกษาต่อไป โดยการเปลี่ยนตัวทำละลายตัวอื่นๆ เพื่อให้ได้ข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาต่อไป

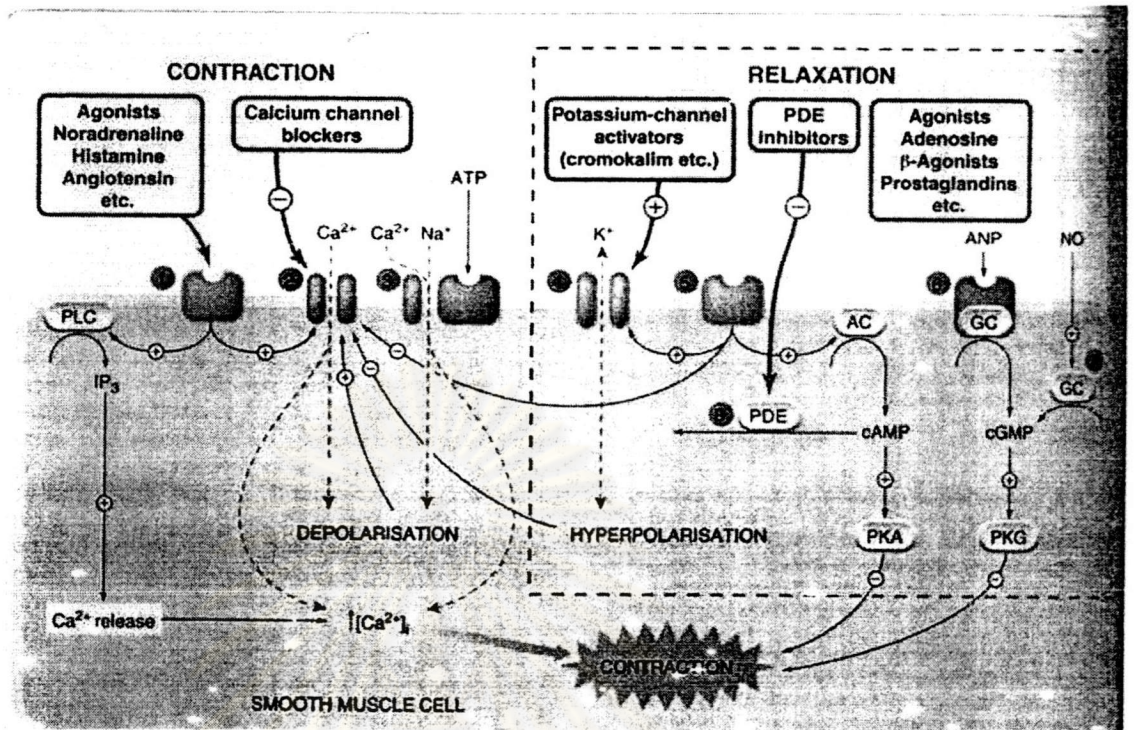
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อกล้ามเนื้อ corpus cavernosum

จากการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 500 $\mu\text{g/ml}$ มีผลลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อ corpus cavernosum เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ให้ผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย 5% Tween 80 และผลในการคลายการบีบตัวของกล้ามเนื้อ corpus cavernosum เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย Norepinephrine ก่อนและหลังได้รับสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำก็น่าจะเป็นผลมาจากตัวทำละลายเช่นเดียวกัน สาร Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทในกลุ่ม catecholamine ซึ่งทำหน้าที่สื่อประสาทที่ปลาย postganglionic nerve fiber ของระบบประสาท sympathetic เมื่อจับกับ receptor จะไปมีผลต่อ G-protein ก่อนแล้วจึงส่งผลไปยัง secondary messenger system ซึ่งสามารถแบ่ง adrenoceptor นี้ได้เป็น 3 ชนิดคือ α_1 , α_2 และ β -adrenoceptor ซึ่ง α_1 -adrenoceptor จะพบที่กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะเพศ และหลอดเลือดมีผลทำให้เกิดการหดตัว โดยจับกับตัวรับแล้วส่งผลไปยัง G-protein ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C ทำให้มีการสร้าง IP_3 และ diacylglycerol ไปทำให้มีการเพิ่มของ cytosolic Ca^{2+} ทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการหดตัวขึ้น (ธงชัย, 2544) ดังนั้นสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาดที่ใช้ในการทดสอบนี้น่าจะมีผลไปแย่งจับกับตัวรับชนิดนี้ ทำให้เกิดการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ corpus cavernosum ขึ้น ซึ่งกลไกการคลายตัวของกล้ามเนื้อจะเกิดขึ้นหากระดับแคลเซียมภายในเซลล์ลดลงหรือลดการหดตัวของ Myofilament ซึ่งเกิดได้เนื่องจาก

1. เกิด Hyperpolarization เนื่องจาก Potassium channels เปิด แล้วโพแทสเซียม เคลื่อนที่ออกจากเซลล์ ส่งผลไปยังขั้วการเปิด ของ VCC ซึ่งพบว่า เมื่อระดับแคลเซียมภายในเซลล์ลด น้อยลงจะทำให้ไม่เกิด Calcium-calmodulin complex จึงไม่ไปกระตุ้นการทำงานของ MLCK
2. กระตุ้น Adenylate cyclase ให้เปลี่ยน ATP ไปเป็น cAMP เพื่อไปกระตุ้นการสร้าง Protein kinase A (PKA) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ MLCK
3. กระตุ้น Guanylate cyclase โดยสารบางตัว เช่น Nitric oxide ให้สร้าง cGMP เพิ่มขึ้น และไปกระตุ้นการสร้าง Protein kinase G (PKG) และ แคลเซียมภายในเซลล์ลดลง

นอกจากทั้งสามเส้นทางที่กล่าวมาแล้วนั้น หากมีการยับยั้ง Phosphodiesterase (PDE) ซึ่งจะทำหน้าที่สลาย cAMP และ cGMP ดังนั้นหาก PDE ไม่สามารถทำงานได้ cAMP และ cGMP จะคงอยู่นานขึ้น จึงยับยั้งการหดตัวดังนั้นกล้ามเนื้อจึงคลายตัวได้เช่นกัน กลไกการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อสามารถสรุปได้ดังรูปที่ 40



รูปที่ 40 แสดงกลไกการควบคุมการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อ corpus cavernosum

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปและข้อเสนอแนะ

สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำ (KAEMPFERIA PARVIFLORA) เป็นพืชที่พบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จากคำบอกกล่าวสรรพคุณทางยาแผนโบราณ เชื่อว่าสามารถรักษาโรคต่างๆได้มากมาย และยังสามารถเพิ่มสมรรถภาพทางเพศได้ จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายของสัตว์ทดลอง และเนื้อเยื่อต่างๆ สามารถสรุปได้ว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำมีฤทธิ์ในการคลายการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum และลดการบีบตัวของลำไส้เล็กที่ถูกกระตุ้นด้วย Acetylcholine ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีฤทธิ์คลายการบีบตัวของลำไส้เล็กของหนูขาวในสภาพปกติ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์คลายการบีบตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ถูกกระตุ้นด้วย NE, มีฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจของหนูขาวที่แยกออกจากกาย

ดังนั้นสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำน่าจะมีฤทธิ์เป็นยาแก้ท้องเสียได้ เนื่องจากสามารถลดการบีบตัวของลำไส้เล็กที่ถูกกระตุ้นด้วย Acetylcholine และลดการเคลื่อนไหวที่ของผนังลำไส้ โดยอาจออกฤทธิ์คล้ายกับ atropine (atropine-like effect) หรืออาจมีลักษณะการออกฤทธิ์แบบไม่เฉพาะเจาะจง (non-specific mechanism) เนื่องจากภายในร่างกายจะมีระบบประสาทและสารสื่อประสาทเข้ามาเกี่ยวข้องในการควบคุมการทำงานของลำไส้

ในการทดลองเสริมฤทธิ์การนอนของ pentobarbital sodium ที่ให้ร่วมกับแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 8 mg, 40 mg และ 200 mg เข้าทางช่องท้อง (i.p) น่าจะไม่มีผลโดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลาง และในการทดลอง rotarod test ที่ใช้ศึกษา motor coordination balance และ motor learning สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในขนาด 8 mg, 40 mg, 200 mg เมื่อนำมาทำการไต่ rod ของหนูแต่ละตัวในการไต่ทั้งหมด 3 ครั้ง พบว่าสารสกัดในขนาดดังกล่าวไม่น่าจะมีผลต่อ motor co-ordination ส่วนขนาดที่ทำให้เกิดผลต่อระบบประสาทควรทำการศึกษาต่อไปในอนาคต

สารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนข้างขวา และมีผลต่อแรงบีบตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ และมีผลต่อการลดแรงบีบตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ถูกกระตุ้นด้วย NE ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวนี้อาจเกิดจากการออกฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของ β_1 - receptor และ β_2 - receptor ของหัวใจ หรือ มีผลกระตุ้น vagus nerve ทำให้มีผลลดการบีบตัว และ ลดอัตราการเต้นของหัวใจ แต่ก็ยังมีอีกหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ปริมาณของ K^+ ที่มากเกินไปทำให้กล้ามเนื้อของหัวใจเกิดการคลายได้ และมีผลปิดกั้นการทำงานของ α - receptor ที่หลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการลดการบีบตัวของหลอดเลือด ซึ่งผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำนี้อาจจะนำไปทำการศึกษาต่อและอาจนำไปพัฒนาเป็นยาที่ใช้ในระบบหัวใจและหลอดเลือด หรืออาจจะสามารถนำไปใช้รักษาภาวะ

erectile dysfunction ได้ต่อไปในอนาคต แต่ควรระมัดระวังเรื่องการนำไปใช้เนื่องจากขนาดของสมุนไพรที่ 100 และ 500 µg/ml มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจอย่างมากอาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ จึงควรมีการศึกษาทางพิษวิทยาต่อไป หากต้องการนำไปพัฒนาเพื่อนำใช้ในมนุษย์

ด้านผลของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำต่อกล้ามเนื้อเรียบ corpus carvernosum ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อที่มีความสำคัญต่อการเกิด penis erection พบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำขนาดที่เลือกใช้นั้นมีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อ corpus carvernosum ไม่ต่างจากตัวทำละลาย (5% Tween 80) ดังนั้นจากผลการศึกษาคั้งนี้การคลายตัวของกล้ามเนื้อ corpus carvernosum น่าจะเกิดจากผลของตัวทำละลายที่ใช้ในการทดลอง จึงอาจสรุปไม่ได้แน่ชัดว่าสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำมีผลทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ corpus carvernosum หรือไม่ จึงน่าจะมีการทำการการศึกษาโดยเปลี่ยนตัวทำละลายอื่น เช่น DMSO หรือ alcohol เพื่อให้ได้ข้อมูลเพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนฤทธิ์ของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำ เพื่อนำไปพัฒนาเป็นยาเพื่อใช้ในการรักษาโรค erectile dysfunction

ในการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาฤทธิ์เบื้องต้นทางเภสัชวิทยาของสารสกัดแอลกอฮอล์กระชายดำในเนื้อเยื่อของระบบต่างๆ หากจะนำสมุนไพรกระชายดำไปพัฒนาเป็นยาจากสมุนไพรเพื่อนำใช้ในอนาคต ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมให้ได้ข้อมูลที่ละเอียดขึ้น เช่น การแยกสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ (active ingredient) ให้ได้เฉพาะเจาะจงต่อกล้ามเนื้อแต่ละชนิด และอาจศึกษาในด้านอื่นๆ ได้แก่ การศึกษาทางพิษวิทยา และทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาเป็นประโยชน์ในการพัฒนาทางด้านเภสัชวิทยาต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย