

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษาผลของ stress ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ได้เลือกใช้หนูถีบจักรในการทดลองเนื่องจากง่ายต่อการจับ และสะดวกต่อการทดลอง ทั้งยังสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยกว่ามาก ซึ่งจากผลการศึกษาของ Yano & Harada (1973) การทำให้เกิด stress ในหนูถีบจักรโดยวิธี restraint ร่วมกับ water immersion จะมีผลทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง เมื่อจุ่มหนูในน้ำที่มีอุณหภูมิคงที่ที่ 25 °ซ นาน 18 ชั่วโมง การวิจัยได้คัดเลือกรูปแบบการทดลองในเรื่องอุณหภูมิของน้ำ ซึ่งจะไม่คงที่ที่ 25° ซ ตลอดการทดลอง แต่จะเปลี่ยนแปลงตามสภาวะความเย็นจากเครื่องปรับอากาศที่เปิดทิ้งไว้ 18 ชั่วโมง โดยอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงจะอยู่ในช่วงไม่เกิน 26 ± 3°ซ ในทุกการทดลอง พบว่า สามารถทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารของหนูถีบจักรทุกตัวที่ใช้ทดลอง (% incidence = 100) โดยไม่พบหนูตายในระหว่างการทดลอง และขนาดความยาวของแผลที่ได้ใกล้เคียงกับผลที่ได้จากการทดลองของ Yano และ Harada อย่างไรก็ตาม พบว่า รูปแบบการทดลองดังกล่าวนี้เหมาะที่จะนำไปใช้ทดสอบผลของยาต่อการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารเท่านั้น โดยการให้ยาก่อนที่จะทำให้เกิด stress เพราะจากผลการศึกษา พบว่า อัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลเกิดรวดเร็วมากในเวลา 2 วัน หลังจากการ stress และใช้เวลาเพียง 5 วัน แผลก็จะกลับหายเป็นปกติโดยสมบูรณ์ ไม่มีร่องรอยของแผล (scar) เหลืออยู่เลย ซึ่งจากการศึกษาทาง histological examination พบว่า แผลจะเกิดเฉพาะบริเวณ glandular (acid secreting) portion ลักษณะของแผลที่เกิดเกือบทั้งหมดจะมีลักษณะเป็น haemorrhagic erosion ของเยื่อเมือกกระเพาะอาหารมากกว่าแผล ulcer อาจจะมีลึกลงไปถึงชั้น muscularis mucosae และ submucosae ได้ในบางตัว แต่จะไม่เกิดลึกถึงชั้น muscle layer ฉะนั้นจึงทำให้การงอกขึ้นใหม่ของเยื่อบุเซลล์บริเวณที่ถูกทำลายเกิดค่อนข้างเร็วในช่วงเวลา 2 วัน หลังจากการ stress การทดลองในหนูซาวาก็ให้ผลลักษณะเดียวกัน โดยอัตราการกลับคืนสภาพเดิมของแผลจะสูงสุดในช่วง 1 - 4 วัน หลังจากการ stress แต่จะใช้ระยะเวลานาน 28 วัน แผลจึงจะหายโดยสมบูรณ์ (Takagi & Okabe, 1967) การเพิ่มความรุนแรงของแผลเพื่อให้คงอยู่เป็นเวลานานหลายวันโดยการเพิ่มหรือลดอุณหภูมิ หรือเพิ่มระยะเวลาในการแช่น้ำ ประสบความสำเร็จ เนื่องจาก Yano & Harada

(1973) พบว่า ในอุณหภูมิที่ต่ำหรือสูงกว่าช่วง $23 - 35^{\circ}\text{C}$ จะมีหนูตายระหว่างการทดลองเกิดขึ้น และจำนวนอัตราการตายจะเพิ่มขึ้นตามระดับอุณหภูมิที่ยิ่งเพิ่มสูงขึ้นหรือยิ่งลดต่ำลงมาก นอกจากนี้ความรุนแรงของการเกิดแผลในหนูที่ถูกแช่น้ำนาน 24 หรือ 30 ชั่วโมง ก็ไม่แตกต่างจากผลที่ได้ในหนูที่ถูกแช่น้ำนาน 18 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญในการศึกษาได้ใช้วิธีทำการ stress หนูกับจักรซ้ำทุก 2 วันติดต่อกัน 3 ครั้ง ก็ประสบความล้มเหลวเช่นกันโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่า lesion index ที่ได้ ทั้งยังพบว่า อัตราการกลับคืนสภาพเดิมของแผลหลังการ stress ครั้งที่ 2 กลับสูงกว่าอัตราการกลับคืนสภาพเดิมของแผลหลังการ stress ครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญ อาจจะเป็นไปได้ว่า หนูกับจักรเกิดการปรับตัวเองต่อการ stress ได้ในระยะเวลาอันสั้นซึ่งพบผลการทดลองในลักษณะทำนองเดียวกันในการทดลองในหนูขาว ของ Takagi & Okabe (1967) เมื่อทำการ stress หนูขาวซ้ำอาทิตย์ละครั้ง ๆ ละ 17 ชั่วโมง ค่า lesion index จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในอาทิตย์ที่ 7 หรือในการทดลองของ Guth & Mendick (1963) ซึ่งทำการทดลองหนูขาวซ้ำทุก ๆ วันวันละ 4 ชั่วโมง ก็ให้ผลในทำนองเดียวกัน คือ พบ % incidence ของการเกิดแผลในหนูขาวลดลงครึ่งหนึ่งในอาทิตย์ที่ 3 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการ stress เพียงครั้งเดียว แต่อย่างไรก็ตามพบว่า อัตราการปรับตัวจะต่ำกว่าอัตราการตายประมาณหนึ่งเท่าตัว และอัตราการตายจะเพิ่มสูงขึ้นมากเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการ stress เป็นครั้งละ 17 ชั่วโมงติดต่อกันทุกวัน ในคนก็พบว่า stress ulcer ที่เกิดจัดอยู่ในประเภท acute ulcer ซึ่งมักจะเป็นแผลตื้น ๆ ไม่ลึกลงไปกว่า muscularis mucosae และโดยทั่ว ๆ ไปเป็นอยู่ไม่เกิน 6 สัปดาห์ (อุกฤษภ์ เปล่งวาณิช และอรพรรณ ชินะภัค, 2526) แต่เนื่องจากว่าการเกิดภาวะเครียดในคนเรามักเป็นเรื่องของภาวะด้านจิตใจที่เกิดขึ้นได้เองซ้ำแล้วซ้ำเล่า เป็นผลทำให้กลายเป็นแผลเรื้อรังไปได้ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อใดถ้าได้พ้นจากภาวะรบกวนต่าง ๆ ทางด้านจิตใจแล้ว อาการต่าง ๆ ก็จะดีขึ้นโดยรวดเร็ว

สำหรับผลของ aspirin และ acetic acid ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารนั้น สารทั้งสองชนิดต่างก็มีฤทธิ์ลดแรงต้านต่อการทำลายของชั้นเยื่อเมือก แต่ในระดับความรุนแรงที่ต่างกัน พบลักษณะการเกิดระคายเคืองของเยื่อเมือกกระเพาะอาหารอย่างชัดเจนหลังจากให้ aspirin ซึ่งแตกต่างจาก stress-induced gastric lesion โดยจะเห็นเยื่อเมือกกระเพาะอาหารอีกเสบแดงบวมไม่เป็นมันวาวเหมือนส่วนปกติ เห็นเส้นเลือดแดงพวยชัดเจนร่วมกับลักษณะของ erosion กระจายทั่วไปในส่วนของ glandular portion แต่ aspirin ในขนาด 100 มก./นน.ตัว 1 กก. ที่ให้เข้าทางหลอดอาหารแก่หนูขาวที่อดอาหารเป็นเวลา 24 ชั่วโมง สามารถทำให้เกิด acute

haemorrhagic lesion ได้ในเวลา 7 ชั่วโมง หลังให้ aspirin โดยไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดน้ำหนักของหนูขาว แต่ระดับความรุนแรงในการทำให้เกิดแผลเช่นเดียวกับการติของ stress คือลักษณะ lesion ที่เกิดจะไม่ลึกถึงชั้น muscle layer ลักษณะน่าจะเป็น acute haemorrhagic gastritis มากกว่า gastric ulcer ฉะนั้นอัตราการกลับคืนสภาพเดิมของแผลจึงเกิดเร็วมาก ใช้เวลาประมาณ 5 วันแผลก็หายเกือบสมบูรณ์ แม้จะเพิ่มขนาดของ aspirin เป็น 2 เท่าก็ตาม การทำให้เกิดแผลโดยการให้ aspirin ติดต่อกันทุกวันโดยไม่อดอาหารนั้นต้องใช้ระยะเวลาานหลายวันชี้ให้เห็นว่า อาหารเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งที่ลดโอกาสการเกิดแผลจาก aspirin ที่ให้เข้าทางหลอดอาหารได้ โดยอาจจะไปลดการสัมผัสของ aspirin ต่อเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร และลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลง ฉะนั้นรูปแบบการทดลองที่เหมาะสมจะนำไปใช้ทดสอบผลของยาต่อการป้องกันแผลในกระเพาะอาหารเท่านั้น

เมื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของ aspirin กับ acetic acid ต่อการทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร จะเห็นได้ว่า acetic acid ทำให้เกิดแผลในระดับที่รุนแรงกว่ามาก ในลักษณะของ definite gastric ulcer ที่ลึกเข้าไปถึงชั้น muscle layer และแผลคงอยู่เป็นเวลานานมากกว่า 60 วัน ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากว่า acetic acid อยู่ในรูปของกรดซึ่งละลายในไขมันดีอยู่แล้ว จึงทำให้มีการแพร่กระจายผ่านเยื่อเมือกกระเพาะอาหารได้ดีกว่ามากจึงเกิดการทำลายเนื้อเยื่อที่รุนแรงกว่า นอกจากนี้จากผลการทดลองของ Augur (1970) พบว่า ปริมาณของ mucosal blood flow ในขณะที่มีการทำลายเยื่อเมือกกระเพาะอาหารจาก acetic acid จะต่ำกว่าปริมาณของ mucosal blood flow ในขณะที่มีการทำลายเยื่อเมือกกระเพาะอาหารจาก aspirin มาก ซึ่งน่าจะเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้แผลที่เกิดจาก aspirin มีความรุนแรงน้อยกว่าและหายเร็วกว่าแผลที่เกิดจาก acetic acid มาก จากผลการทดลองแม้ว่าอัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลจะเกิดค่อนข้างเร็วภายในเวลา 20 วัน หลังจากการฉีด acetic acid แต่จากผลการทดลองของ Takagi et al. (1969) พบว่า แผลยังคงอยู่เป็นเวลานานมากกว่า 60 วัน ทั้งนี้เพราะส่วนใหญ่อัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลเกิดจากการงอกขึ้นใหม่อย่างรวดเร็วของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมากกว่าการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อบุเซลล์ ซึ่งเกิดช้ามาก ลักษณะของการเกิดแผลและลักษณะของ repair process ที่เกิดค่อนข้างใกล้เคียงกับลักษณะการเกิดแผลและ repair process ของ peptic ulcer ในคนมาจาก microscopical และ histological observation จึงเป็นรูปแบบที่เหมาะสมจะนำมาใช้ทดสอบผลของยาต่อการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดขึ้นแล้ว

ดังได้กล่าวไว้แล้วว่าสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเกิดได้จากสาเหตุหลายประการ แต่เมื่อนำมาพิจารณารวมกันแล้ว พบว่าเกิดจากการเสียสมดุลระหว่างแรงของการทำลาย (aggressive force) และแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลาย (mucosal defending force) ซึ่งได้กล่าวไว้ละเอียดแล้วในบทนำ สำหรับกลไกในการทำให้เกิดแผลจาก stress ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานสนับสนุนว่าน่าจะเป็นผลจากหลายสาเหตุร่วมกัน ส่งผลให้มีการเพิ่มความเปราะบางของกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการทำให้เกิดแผลร่วมกับการเปลี่ยนแปลง gastric mucosal circulation (Brodie, 1962) และลด gastric epithelial cell turnover (Kim, Kerr & Lipkin, 1967) โดยบทบาทสำคัญของการควบคุมการเกิดแผลอยู่ที่ parasympathetic nervous system เนื่องจากการทำ vagotomy (Bonfils, Ferrier & Caulin, 1966) หรือการให้ยาในกลุ่ม anticholinergic drugs (Hanson & Brodie, 1960) สามารถป้องกันการเกิดแผลอย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะเมื่อให้ atropine methylbromide ในขนาดเพียง 5 มก./นน.ตัว 1 กก. ฉีดเข้าช่องท้องสามารถป้องกันการเกิดแผลในหนูขาวได้ถึง 70 % และในหนูถีบจักรได้ถึง 80 % (Yano & Harada, 1972) และสามารถป้องกันการเกิดแผลในหนูขาวได้ 100 % เมื่อให้ยาขนาด 25 มก./นน.ตัว 1 กก. (Takagi, Kasuya & Watanabe, 1964) นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางโดยที่ไม่มีฤทธิ์ antigastric ulcer เช่น tranquilizers และ antidepressants ก็สามารถป้องกันการเกิดแผลได้อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะ chlorpromazine ในขนาด 5 มก./นน.ตัว 1 กก. สามารถป้องกันการเกิดแผลได้ในหนูถีบจักรได้ถึง 80 % และยาในขนาด 20 มก./นน.ตัว 1 กก. สามารถป้องกันการเกิดแผลในหนูขาวได้ 80 % (Takagi et al., 1964 ; Harada & Yano, 1972) ฉะนั้นพยาธิสภาพในการเกิดแผลน่าจะเกี่ยวกับการรบกวนต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่มการทำงานของกระเพาะอาหาร โดยเพิ่มการหลั่งกรดเกลือ และเพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหารผ่านทาง vagus nerve ร่วมกับการทำให้เกิดการรบกวนต่อการไหลเวียนของเลือดที่ควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ gastric blood flow Menguy, Desbaillets & Masters (1974) ยังพบว่า กลไกการเกิดแผลเกี่ยวข้องกับ energy metabolism ด้วย โดยจะทำให้มีการลดอย่างรวดเร็วของ gastric mucosal energy metabolism โดยเฉพาะในส่วนของ corpus ฉะนั้นจึงทำให้พบ haemorrhagic stress lesion ในส่วนนี้มาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณที่ใกล้กับ lesser curvature ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ขาดเลือดง่ายที่สุดเนื่องจากปกติก็ไม่มีเส้นเลือด

ฝอยที่ประสานกันเป็นร่างแหมาเลี้ยงอยู่แล้ว แต่ไม่พบแผลเกิดในส่วนของ antrum เนื่องจากส่วนนี้มี tolerance ต่อ ischemia มากกว่า จากการมี slow glycolytic flux และ energy demands ในระหว่างการเกิด ischemia น้อยกว่ามาก

สำหรับกลไกการทำให้เกิดแผลของ aspirin นั้น มีผู้เสนอกลไกหลายรูปแบบแตกต่างกันไป Lynch, Shaw & Milton (1964) เสนอว่า เกิดจาก aspirin สัมผัสโดยตรงต่อเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร แต่ก็มีผู้ค้านว่ากลไกนี้ไม่สำคัญนัก เนื่องจากพบว่า การให้ aspirin ทาง subcutaneous (Barbour, 1938) หรือการให้ทาง duodenum หรือ intravenous (Grossmann, Matsumoto & Lichtes, 1961) ก็สามารถทำให้เกิดแผลได้เช่นกัน ต่อมา Brodie & Chase (1967) เสนอว่ากลไกน่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง gastric secretion และ gastric acidity ผ่าน parasympathetic nervous system และ gastric acidity เป็นปัจจัยสำคัญต่อการทำให้เกิดแผล เนื่องจากพบว่าการทำ vagotomy และยาในกลุ่ม anticholinergics, antacids และ ganglionic blocking agents สามารถยับยั้งการเกิดแผลในหนูขาวได้อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับผลการทดลองในหนูตะเภาของ Anderson (1965) แต่ก็ยังไม่พบความสัมพันธ์ที่แน่ชัดระหว่างระดับปริมาตรและความเข้มข้นของ gastric secretion ต่อระดับความรุนแรงในการทำให้เกิดแผล แต่อย่างไรก็ตาม ผลการทดลองที่ได้สนับสนุนกลไกการเกิด haemorrhagic lesion โดย Davenport (1967) ซึ่งเสนอว่า การเกิด haemorrhagic lesion เกิดจากการที่ aspirin ไปทำลาย gastric mucosal barrier ต่อ H^+ ทำให้เพิ่ม permeability ของ H^+ ส่งผลให้เกิดการเคลื่อนที่ของ H^+ จำนวนมากผ่านกลับเข้าไปในเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (back diffusion) ซึ่งเป็นผลทำให้ปริมาณของกรดเกลือใน gastric secretion ลดต่ำลง เช่นเดียวกับผลการทดลองของ Lynch et al. (1964) H^+ ที่ผ่านกลับเข้าไปในเยื่อเมือกจะทำให้เกิดการทำลายเส้นเลือดฝอย ; เพิ่มการหลั่งของ histamine ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร เช่นเดียวกับการทดลองของ Johnson & Overholt (1967) ซึ่ง histamine จะไปกระตุ้น H_2 -receptor ทำให้เกิด vasodilation, เพิ่ม capillary permeability และเพิ่ม mucosal blood flow และกระตุ้น H_2 -receptor ที่บริเวณ parietal cell ทำให้เกิดการหลั่งกรดเกลือมากขึ้นอีก; กระตุ้น cholinergic intrinsic plexus ซึ่งทำให้เพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหาร และกระตุ้นการทำงานของ pepsinogen ให้อยู่ในรูป pepsin ซึ่งจะทำให้เกิด

epithelial exfoliation และถ้ามีปริมาณกรดมากก็จะทำให้เกิด focal erosion หรือ ulceration ต่อไปได้ ซึ่งกลไกนี้เป็นที่สนใจกันมากในปัจจุบัน และน่าจะเป็นกลไกหลักร่วมกับการกระตุ้นให้มีการหลั่งกรดเกลือเพิ่มผ่านทาง parasympathetic nervous system กลไกนี้นำไปใช้อธิบายกลไกในการทำให้เกิดแผลจาก acetic acid เช่นกัน นอกจากนี้ก็มีผู้พบว่า aspirin มีผลทำลายกลไกป้องกันการเกิดแผลของกระเพาะอาหารด้วยการไปลดอัตราการสังเคราะห์ (Kent & Allen, 1966) และอัตราการหลั่ง (Menguy, 1966) ของสารเมือก รวมทั้งลดการสังเคราะห์ prostaglandins โดยเฉพาะ PGE_2 และ PGI_2 ซึ่งมีคุณสมบัติ cytoprotective โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ prostaglandin synthetase ในเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (Vane, 1971 ; Fitzpatrick & Wynalda, 1976).

เป็นที่ทราบกันดีว่าในการกระตุ้น parasympathetic nervous system จะมี acetylcholine เป็น neurotransmitter substance เพียงตัวเดียวที่ทำให้ cholinergic effect โดยสามารถไปออกฤทธิ์ต่อ receptor cell ได้หลายแห่งซึ่งแบ่งออกได้ 3 กลุ่ม คือ cholinergic - nicotinic receptor ที่ autonomic ganglion ซึ่งจะถูกระตุ้นโดย nicotine และ antagonist คือ ganglionic blocking agent เช่น hexamethonium, cholinergic - nicotinic receptor ที่กล้ามเนื้อลาย และ cholinergic - muscarinic receptor ที่ smooth muscle ของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ทางเดินอาหาร หลอดลม เป็นต้น, cardiac muscle และ exocrine gland ซึ่งจะถูกระตุ้นได้โดยสารพวก muscarine และ antagonist คือ atropine อาจเรียกลักษณะที่มีฤทธิ์ anticholinergic ต่ออวัยวะในกลุ่มนี้ว่า antimuscarinic หรือ antispasmodic agent ก็ได้ และผลของ acetylcholine ต่อ receptor ในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 3 นี้เองที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้มีการหลั่งกรดเกลือเพิ่ม โดยสัญญาณประสาทผ่านจากระบบประสาทส่วนกลางมาทาง vagus nerve และการกระตุ้นของ vagus nerve โดยตรงต่อ parietal cell สำหรับ atropine ให้ผลในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารโดยควบคุมการหลั่งกรดที่เกิดจากกระตุ้นของ vagus nerve ด้วยการมี competitive antagonism กับ acetylcholine ที่ muscarinic receptor บน parietal cell (Ivey, 1975) สามารถลดทั้งปริมาณและ total acid content แต่ไม่มีผลต่อ pepsin และ mucus output (Piper & Stiel, 1962) ฉะนั้นในกรณีของ stress-induced gastric ulcer จึงมีประสิทธิภาพในการป้องกันค่อนข้างสูง ซึ่งในการวิจัยได้ใช้ atropine sulfate

10 มก./นน.ตัว 1 กก. ฉีดเข้าช่องท้องหนีบจักรก่อนการ stress 30 นาที ก็พบว่าสามารถป้องกันการเกิดแผลได้ 60 % เช่นเดียวกับผลการทดลองของ Hanson et al. (1960) เช่นเดียวกันในกรณีของ aspirin-induced gastric ulcer ซึ่งกรดเกลือเป็นสิ่งสำคัญต่อการทำให้เกิด gastric lesion ในหนู และการกระตุ้นการหลั่งเกี่ยวข้องกับ parasympathetic nervous system (Anderson, 1965 ; Brodie & Chase, 1967) atropine จึงมีประสิทธิภาพในการป้องกันได้สูงเช่นกัน แต่สำหรับกรณีของ acetic acid - induced chronic gastric ulcer นั้นพบว่า atropine ให้ผลในการรักษาเพียงเล็กน้อยไม่แตกต่างจากกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 20 มก./นน.ตัว 1 กก. ติดต่อกันเป็นเวลานาน 15 วัน และโดยเฉพาะการทำ vagotomy กลับยิ่งลดอัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลอย่างมีนัยสำคัญเป็นอย่างมาก (Takagi et al., 1969) แสดงว่าการยับยั้งการหลั่งกรดหรือ pepsin บริเวณ muscarinic receptor ไม่ใช่กลไกที่จะกระตุ้นการหายกลับคืนของแผลอย่างแท้จริง

สำหรับผงใบฟ้าทะลายโจรที่ชวานตะกอนใน 1 % tragacanth จากผลการทดลองฤทธิ์ พบว่าในขนาด 300 และ 450 มก./นน.ตัว 1 กก./วัน มีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร จาก aspirin และ stress ได้อย่างมีนัยสำคัญตามลำดับ และในขนาด 300 มก./นน.ตัว 1 กก./วัน มีผลต่อการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid ได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับหลาย ๆ กลไกร่วมกันดังนี้

1. กลไกในการออกฤทธิ์ เป็น antispasmodic agent ของ andrographolide ที่พบในสารสกัดจากใบของฟ้าทะลายโจร ซึ่งยับยั้งฤทธิ์ของ acetylcholine ในลักษณะของ noncompetitive antagonism นั่นคือไม่ได้ออกฤทธิ์โดยแย่ง acetylcholine จับที่ muscarinic receptor ซึ่งแตกต่างจากการออกฤทธิ์ของ atropine แต่อาจจะไปมีผลยับยั้งที่จุดใดจุดหนึ่งของกลไกการออกฤทธิ์ของ acetylcholine ในการกระตุ้นการหลั่งกรดเกลือ acetylcholine เมื่อเข้าจับกับ muscarinic receptor จะทำให้มีการเคลื่อนที่ของ Ca^{2+} เข้าสู่ parietal cell มากขึ้น ซึ่ง Ca^{2+} นี้จะทำหน้าที่เป็น secondary messenger ไปกระตุ้นการหลั่งกรดเกลือเพิ่มขึ้น กระบวนการนี้จะถูกกระตุ้นได้ด้วย carbachol (Soll, 1981) เนื่องจากพบว่า andrographolide มีผลยับยั้ง spasmogenic action ของ carbachol ได้ (เพชรรัตน์ พงศ์จรยากุล, 2530) ฉะนั้นเป็นไปได้ว่า andrographolide อาจมีผลยับยั้งการหลั่งกรดเกลือของ acetylcholine

ด้วยการไปมีผลลดการเคลื่อนที่ของ Ca^{2+} เข้าสู่ parietal cell

2. เนื่องจากพบว่าสารสกัดด้วยน้ำของใบฟ้าทะลายโจรสามารถต้านฤทธิ์ของ nicotine ต่อการบีบตัวของลำไส้ได้ (โลภิต ธรรมอารี และคณะ, 2528) จึงเป็นไปได้ว่าอาจมีสารที่มีผลยับยั้งต่อ cholinergic - nicotinic receptor บริเวณ autonomic ganglion ทำให้ลดสัญญาณประสาทที่จะกระตุ้น vagus nerve ส่งผลให้มีการลดการกระตุ้นของ acetylcholine ต่อ muscarinic receptor บน parietal cell และลดการสร้าง gastrin ของ G cell

3. ฤทธิ์ในการต้านการอักเสบที่พบในสารสกัดด้วยน้ำของฟ้าทะลายโจร ต่ออาการบวมที่เกิดจาก carrageenin ในหนูขาว ด้วยกลไกที่อาจแตกต่างจากกลุ่ม NSAID (Tajuddin et al., 1984) อาจมีผลลดความรุนแรงในการออกฤทธิ์ของ aspirin ได้ ทำให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเกิดแผลจาก aspirin สูงกว่าผลต่อ stress

4. จากการศึกษาของ Viswanathan et al. (1981) พบว่า ในสารสกัดจากรากมีสารในกลุ่ม flavone คือ apigenin 7, 4'-di-o-methylether สามารถป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจาก histamine และ aspirin ในหนูตะเภาและหนูขาวตามลำดับ โดยอาจจะเนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการหลั่งกรดและมีผลป้องกันเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร ซึ่งในสารสกัดจากใบฟ้าทะลายโจรพบสารประเภท flavone เช่นกัน แต่ยังไม่ทราบสูตรโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แน่ชัด ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป

นอกจากนี้ในปัจจุบัน มีการศึกษาพบว่า ผู้ที่ป่วยเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร จะพบเชื้อแบคทีเรียกรัมลบบ *Campylobacter pyloridis* อยู่ ซึ่งถ้าได้รับการรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกับ bismuth จะมีโอกาสที่กระเพาะอาหารจะกลับมาเป็นแผลอีกประมาณ 30 % ในขณะที่ผู้ได้รับยายับยั้งการสร้างกรดเกลือในกระเพาะอาหาร เช่น cimetidine เพียงอย่างเดียว จะกลับมาเป็นแผลอีกถึง 80 % จึงเกิดเป็นทฤษฎีใหม่ที่ว่า *Campylobacter pyloridis* อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร โดยทำให้ผนังของกระเพาะอาหารมีความไวต่อกรดเกลือที่มีอยู่ในกระเพาะอาหารตามปกติ (Martin, May, Tweedle, Hollanders, Ravenscroft & Miller, 1981 ; Marshall & Warren, 1984 ; Crump, Davis, Donovan, Gearty, Liste, Melikian, McNulty & Wise, 1986 ; Gamer & Whittle, 1988) ซึ่งฟ้าทะลายโจรจากการมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียค่อนข้างกว้าง (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529) ถ้ามีการศึกษาถึงผลต่อ

เชื้อ *Campylobacter pytoridis* นี้ ก็จะเป็นข้อมูลที่สำคัญในด้านกลไกการออกฤทธิ์รักษาแผลในกระเพาะอาหารเรื้อรัง

การทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ในรูปยาแขวนตะกอนใน 1% tragacanth พบว่า ในขนาด 1.36 และ 2.72 กรัม/นน. ตัว 1 กก./วัน สามารถป้องกันการเกิด stress และ aspirin - induced gastric lesion ได้อย่างมีนัยสำคัญ และในขนาด 2.72 กรัม/นน.ตัว 1 กก./วัน ให้ผลการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid - induced gastric ulcer ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษากับสารสกัด plaunotol บริสุทธิ์ ในขนาด 100 และ 300 มก./นน.ตัว 1 กก. ซึ่งให้ผลในการป้องกันแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจาก stress ในหนูถีบจักรได้ 34 และ 58 % ตามลำดับ และให้ผลในการป้องกันแผลที่เกิดจาก aspirin 100 มก./นน.ตัว 1 กก. ในหนูขาวได้ 52 และ 56 % ตามลำดับ และให้ผลในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจาก acetic acid ในหนูขาวได้ 37.25 และ 63.73 % ตามลำดับ (Ogiso et al., 1985) จะเห็นได้ว่า สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ในขนาด 2.72 กรัม/นน.ตัว 1 กก./วัน ซึ่งมี plaunotol ประมาณ 150 มก./นน.ตัว 1 กก. ให้ประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกับการให้ plaunotol บริสุทธิ์ 100 มก./นน.ตัว 1 กก. ยกเว้นในกรณีของการเกิดแผลจาก stress ที่ให้ผลการป้องกันที่สูงกว่าแต่ใกล้เคียงกับผลของการให้ plaunotol บริสุทธิ์ 300 มก./นน.ตัว 1 กก. แต่อย่างไรก็ตาม พบข้อเสียจากการให้สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์รักษาติดต่อกัน นาน 10 วัน นั่นคือ น้ำหนักของหนูค่อนข้างคงที่ และหนูมีอาการซึมในบางตัว ต่างจากหนูในกลุ่ม control และกลุ่มที่ได้รับผงใบฟ้าทะลายโจร สาเหตุไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีการกดของเปล้าน้อยและอาหารเหลือค้างอยู่ แม้จะอดอาหารนานกว่า 30 ชั่วโมง ก็ตามซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงอย่างมากในการนำไปใช้ในคน ในการวิจัยได้ทดลองเปลี่ยนแปลงวิธีการสกัดสารด้วยการนำผงใบแห้งชงกับน้ำเดือดนาน 10 นาที กรองแล้วระเหยน้ำออกโดยใช้อุณหภูมิต่ำ ๆ ให้มีความเข้มข้นเพิ่ม 10 เท่า พบว่า ให้ผลในการรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นกันและไม่ต่างจากผลที่ได้จากการให้สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์มากนัก ทั้งไม่พบลักษณะผิดปกติทางพฤติกรรมของหนู และน้ำหนักของหนูก็เพิ่มในอัตราส่วนใกล้เคียงกับกลุ่ม control

กลไกในการออกฤทธิ์ของสาร plaunotol จากรายงานการวิจัยของ
Research Planning Department ของบริษัทชั่งเกียวกีเกี่ยวกับผลต่อ gastric

secretion, gastric blood flow, mucous substance, prostaglandin synthesis และ gastric mucosal resistance พบว่าเมื่อให้สาร plaunotol ในขนาด 300 มก./นน.ตัว 1 กก. ฉีด intraduodenal ในหนูขาวที่ทำให้เกิดแผล ในกระเพาะอาหารด้วยวิธี shay ulcer จะลดปริมาตรของ gastric juice และ total acid - pepsin secretion ได้อย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อให้สาร plaunotol เข้าทางหลอดอาหารในขนาด 100 และ 300 มก./นน.ตัว 1 กก. สามารถเพิ่ม gastric blood flow ในหนูขาวที่เป็น acetic acid - induced gastric ulcer ได้อย่างมีนัยสำคัญ, เพิ่มปริมาณของ hexosamine content ในเยื่อเมือกกระเพาะอาหารของหนูขาวที่ได้รับ aspirin และเพิ่มการ uptake ของ glucose เข้าสู่ epithelial cell ของเยื่อเมือกกระเพาะอาหารในหนูขาวที่ได้รับการ stress ซึ่งจะทำให้ได้ mucopolysaccharide เป็นสารเมือกเคลือบกระเพาะ ไว้ ใกล้เคียงกับปริมาณที่พบในหนูขาวปกติ, พบผลเพิ่ม PGE_2 และ PGI_2 ในหนูขาวที่ได้รับ aspirin โดยกลไกเชื่อว่า เกิดจากการไปกระตุ้น phospholipase A_2 และ/หรือยับยั้ง 15 - hydroxy prostaglandin dehydrogenase (15-OHPGDH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะเปลี่ยนแปลง prostaglandins ให้อยู่ในรูป inactive และพบ ผลต้านการซึมของกรดเกลือผ่านกลับเข้าไปในชั้นเยื่อเมือกกระเพาะอาหารจาก aspirin โดยสรุปแล้วกลไกการออกฤทธิ์ของ plaunotol คือ

1. เพิ่มประสิทธิภาพและความแข็งแรง ของแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลาย โดยการกระตุ้นการสังเคราะห์และการหลั่งสารเมือก, เพิ่ม blood flow ของเยื่อเมือกกระเพาะอาหารโดยไม่ทราบกลไกแน่ชัด และกระตุ้นการสร้างและการหลั่ง PGE_2 และ PGI_2
2. ป้องกันการถูกทำลายของ mucosal barrier โดยยับยั้งการซึมของกรดเกลือผ่านกลับเข้าไปในชั้นเยื่อเมือก ร่วมกับการยับยั้งการหลั่งกรดเกลือและ pepsin

จากการวิเคราะห์หาปริมาณของ plaunotol ในสารสกัดด้วยน้ำจากใบด้วยวิธี gas chromatography ตรวจพบปริมาณของ plaunotol บริสุทธิ์ในปริมาณเพียงเล็กน้อย 0.0093 กรัมค่อน้ำ 100 มล. เท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า มีสารบางส่วนอยู่ในรูป glycoside ซึ่งไม่สามารถตรวจวัดปริมาณได้ ปริมาณสารทั้งหมดที่ตรวจพบในน้ำที่สกัดออกมามี 3.72 กรัม/น้ำ 100 มล. เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาในขนาด 2 มล./นน.ตัว 100 กรัม/วัน กับสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล่าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ 2.72 กรัม/นน.ตัว 1 กก./วัน และ plaunotol บริสุทธิ์ 100 กรัม/นน.ตัว 1 กก. จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ไม่แตกต่างกันมากนัก

จึงเป็นที่น่าสงสัยว่า ในน้ำที่สกัดได้อาจมีสารอื่นที่ช่วยในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารร่วมกับ plaunotol

ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาต่อแผลที่เกิดจาก acetic acid ของผงใบฟ้าทะลายโจร และสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์และน้ำกับ cimetidine ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดโดยวิธี competitive inhibition กับ histamine ต่อ H_2 -receptor บน parietal cell (Black, Duncan, Durant, Ganellin & Parsons, 1972) และมีประสิทธิภาพสูงในการออกฤทธิ์ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากสาเหตุต่าง ๆ ในสัตว์ทดลอง (Okabe, Takeuchi, Urushidami & Takagi, 1977) พบว่า ประสิทธิภาพในการรักษาของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์หรือน้ำใกล้เคียงกับ cimetidine ส่วนประสิทธิภาพในการรักษาของผงใบฟ้าทะลายโจรจะต่ำกว่าประมาณ 30 % จากผลการทดลองที่ได้เป็นที่น่าสังเกตว่า cimetidine ให้ประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำ เมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร แต่ในการนำมาใช้รักษาทางคลินิก พบว่า สามารถช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นมากเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่น ๆ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะแผลเรื้อรังที่เกิดขึ้นมักจะเกิดจากฤทธิ์ในการทำละลายของกรด และเอนไซม์ pepsin ต่อบริเวณเยื่อเมือกที่เริ่มเกิดเป็นแผล ฉะนั้นการออกฤทธิ์ของ cimetidine ในการเป็น potent antisecretory activity จึงมีผลทำให้ปริมาณกรดลดลง และลดความเป็นกรดของกระเพาะอาหารลงเป็นผลให้การทำงานของ pepsin ลดลงด้วย เพราะ pepsinogen ไม่สามารถจะเปลี่ยนเป็น pepsin ได้

สรุปและเสนอแนะ

ผลการทดลองเพื่อทดสอบฤทธิ์เบื้องต้นทางเภสัชวิทยาต่อการป้องกัน และรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารของฟ้าทะลายโจรในรูปผงใบแห้งและของเปล้าน้อยในรูปสารสกัดอย่างหยาบจากใบด้วยแอลกอฮอล์หรือน้ำ สรุปได้ว่า สมุนไพรทั้ง 2 ชนิด สามารถป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก stress และ aspirin และให้ผลการรักษาต่อแผลที่เกิดจาก acetic acid ได้อย่างมีนัยสำคัญ กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยน่าจะเกิดจากสาร plaunotol เป็นหลักสำคัญ แต่สำหรับในกรณีของผงใบฟ้าทะลายโจรยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัด ต้องทำการศึกษากันต่อไป แม้ว่าผลการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid ของผงใบฟ้าทะลายโจร

ค่อนข้างต่ำ แต่ก็เป็นที่น่าสนใจว่า การนำสมุนไพรวัดนี้ไปใช้ในการรักษาโรคกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) ชนิดเฉียบพลันหรือเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ ซึ่งประเทศจีนก็ยืนยันถึงสรรพคุณนี้ (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529) หรือโรคแผลในกระเพาะอาหารชนิดเฉียบพลัน (acute gastric ulcer) น่าจะได้ผลดีเนื่องจากแผลเหล่านี้มักจะเป็นแผลตื้น ๆ ที่ไม่ลึกลงไปกว่า muscularis mucosae นอกจากนี้จากการที่มีฤทธิ์ antispasmodic activity ร่วม ก็จะทำให้ผลดีต่อการลดความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นโดยมีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่ม anticholinergic โดยตรง จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร พบว่า มีจำนวนไม่น้อยที่มีสาเหตุสืบเนื่องมาจากการป่วยเป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบมาก่อน (Cox, 1963 ; Plessis, 1965 ; Gear, Truelove & Whitehead, 1971) โดยเฉพาะจากโรคกระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลันชนิดที่ทำให้เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (acute haemorrhagic gastritis) จาก ulcerogenic drugs และที่เป็นปัญหาสาเหตุสำคัญที่สุด คือ aspirin และยาในกลุ่ม steroid ทั้งนี้เพราะมีการใช้กันอย่างแพร่หลายโดยมิได้มีการควบคุมหรืออยู่ในความดูแลของแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มชนที่อยู่ตามชนบท ซึ่งมักซื้อยาแก้ปวดลดไข้ แก้อักเสบเหล่านี้ ด้วยความหลงเชื่อต่อคำโฆษณาชวนเชื่อจากพ่อค้าเร่ขายยาที่เข้าไปขายโดยขาดความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้อง ฉะนั้นในอีกนัยหนึ่งฟ้าทะลายโจรซึ่งเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่ามีประสิทธิภาพสูงในการลดไข้ แก้อักเสบ ถ้ามีการนำไปเผยแพร่ให้ใช้แทนยาในกลุ่มดังกล่าว ก็จะทำให้คุณประโยชน์อย่างยิ่งทั้งนี้เนื่องจากสมุนไพรวัดนี้ไม่มีผลข้างเคียงในการทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารนั่นเอง ส่วนในกรณีของการนำไปใช้รักษาแผลกระเพาะอาหารเรื้อรัง (chronic gastric ulcer) จำเป็นต้องทำการศึกษานหาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับขนาดของยาและประสิทธิภาพที่สูงกว่านี้, chronic toxicity ต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย และผลต่อเชื้อ *Campylobacter pytoridis*

สำหรับสมุนไพรวัดนี้เป็ล้าน้อยในรูปของสารสกัดอย่างหยาบจากใบด้วยแอลกอฮอล์ให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างจากผลที่ได้จากสารสกัดจากใบด้วยน้ำร้อนมากนักทั้ง ๆ ที่ปริมาณสาร plaunotol สูงกว่ามาก ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายเหตุผลที่แน่ชัดได้ ประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกับ cimetidine รูปแบบของยาที่เหมาะสมจะนำไปพัฒนาในระดับอุตสาหกรรม คือ ในรูปสารสกัดอย่างหยาบจากใบด้วยแอลกอฮอล์ แต่สิ่งที่จะต้องคำนึงถึง คือ ความสะดวก, ความเหมาะสม และความปลอดภัย ในการนำไปใช้ โดยเฉพาะในด้านการดูดซึม และขับถ่ายของยา ส่วนในรูปสารสกัดอย่างหยาบจากใบด้วยน้ำร้อนหรือยาชงด้วยน้ำร้อน ถ้ามีการศึกษาในด้าน chronic toxicity และส่วนประกอบ

ของสารที่มีฤทธิ์ต่อการรักษาแผลให้แน่ชัด จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการนำไปเผยแพร่
ใช้ในทางสาธารณสุขมูลฐาน เพราะเป็นรูปแบบที่สะดวกในการเตรียมและรับประทาน ไม่มี
ผลเสียในเรื่องของการย่อยและขับถ่าย ทั้งยังให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีเช่นกันแต่สิ่ง
ที่ต้องระวังและคำนึงถึงให้มาก คือ คุณภาพของต้นเป็ล้าน้อยในพื้นที่แต่ละแห่งจะแตกต่างกัน
มาก ซึ่งจำเป็นที่จะต้องให้ความรู้รายละเอียดเกี่ยวกับต้นเป็ล้าน้อยเพื่อจะได้เลือกนำไป
ใช้อย่างถูกต้อง นอกจากนี้ จากการศึกษาของ อารีรัตน์ ลอบักษา, สุรัตนา อำนวยผล
และวิเชียร จงบุญประเสริฐ (2531) พบว่า สารสกัดจากใบเป็ล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์
มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด จึงเป็นจุดหนึ่งที่น่าจะมีการศึกษาฤทธิ์ในการ
ต้านเชื้อ *Campylobacter pytoridis* ร่วมด้วย เพื่อเป็นข้อมูลเพิ่มเติมประกอบ
ในด้านกลไกการออกฤทธิ์ และการนำไปใช้รักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารเรื้อรัง