การประเมินผลของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อการถอนมอร์ฟีนในระยะยาว ในหนูทดลอง

Evaluation of Extract from Kratom Leaves (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil) in Long-lasting Morphine Withdrawal in Mice

ภานุมาศ พืชผล

Panumas Puechpon

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชากายวิภาคศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Anatomy
Prince of Songkla University
2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การประเมินผลของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อการถอนมอร์ฟีนในระยะยาวในหนูทดลอง

ผู้เขียน นายภานุมาศ พืชผล

สาขาวิชา กายวิภาคศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....

(รองศาสตราจารย์ ดร.อุราพร วงศ์วัชรานนท์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาร์เนีย เจ๊ะหะ)

คณะกรรมการสอบ

.....ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.สุทิสา ถาน้อย)

.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.อุราพร วงศ์วัชรานนท์)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาร์เนีย เจ๊ะหะ)

.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.เอกสิทธิ์ กุมารสิทธิ์)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์.ดร.พันโทหญิงวิภาพรรณ ขิมมากทอง)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชากายวิภาคศาสตร์

.....

(ศาสตราจารย์ ดร.ดำรงศักดิ์ ฟ้ารุ่งสาง)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.อุราพร วงศ์วัชรานนท์)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ลงชื่อ.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาร์เนีย เจ๊ะหะ)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลงชื่อ.....
(นายภานุมาศ พืชผล)
นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ.....

(นายภานุมาศ พืชผล)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์ การประเมินผลของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อการถอนมอร์ฟีนในระยะยาวในหนูทดลอง
ผู้เขียน นายภานุมาศ พืชผล
สาขาวิชา กายวิภาคศาสตร์
ปีการศึกษา 2564

บทคัดย่อ

การถอนหรือหยุดใช้ยา opioids เรื้อรังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ โดยเฉพาะสภาวะทางอารมณ์เชิงลบซึ่งเป็นอาการทางจิตเวชที่ตรวจพบระหว่างการถอนยา และอาจทำให้เกิดการรบกวนการทำงานของวิถีความจำและการเรียนรู้ในสมอง การศึกษาครั้งนี้มีจุดประสงค์เพื่อประเมินผลของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อการถอนมอร์ฟีนในระยะยาวในหนูทดลอง การทดลองครั้งนี้มีหนูกลุ่มควบคุม (n=8), กลุ่มติดยา (n=8) และกลุ่มกระท่อม (n=8) โดยกลุ่มติดยาถูกเหนี่ยวนำด้วยมอร์ฟีนในขนาดที่ค่อยเพิ่มขึ้น (10, 20, 40, 60, 80, 100 มก./กก.) กลุ่มควบคุมจะให้น้ำเกลือทั้งหมด 8 วัน วันละ 2 ครั้ง เวลา 09.00 น. และ 16. 00 น. ในช่วงถอนยาจะให้น้ำเกลือแทนการให้มอร์ฟีนและกลุ่มกระท่อมจะให้สารสกัดในช่วงถอนยาก่อนการทดสอบพฤติกรรม 30 นาที ในขนาด 80 มก./กก. เป็นเวลา 5 วัน ผลการทดลองพบว่าการรักษาด้วยมอร์ฟีนซ้ำๆ ทำให้น้ำหนักตัวลดลงอย่างมากซึ่งมีค่าแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำเกลือ เมื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการถอนยาแบบค่อยเป็นค่อยไปพบว่าหนูทดลองมีแนวโน้มของพฤติกรรมความวิตกกังวล (elevated plus maze) และพฤติกรรมอาการซึมเศร้า (tail suspension test และ forced swimming test) เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับการรักษาด้วยสารสกัดจากใบกระท่อมในขนาด 80 มก./กก.แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของสารสกัดที่สามารถใช้เพื่อลดอาการถอนที่เกิดขึ้นในระยะยาวจากมอร์ฟีนได้ทั้งพฤติกรรมความวิตกกังวลและพฤติกรรมภาวะซึมเศร้า รวมถึงอาจจะสามารถเพิ่มความจำระยะสั้นเมื่อเกิดความผิดปกติดังกล่าวได้

Thesis Title Evaluation of Extract from Kratom Leaves (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil) in Long-lasting Morphine Withdrawal in Mice

Author Mr. Panumas Puechpon

Major Program Anatomy

Academic Year 2021

ABSTRACT

Chronic discontinuation of opioids usage leads to emotional changes. Especially of negative emotional states, which is a psychiatric symptom detected during drug withdrawal. In molecular studies showed that drug abuse cause disturbance of function of molecules involved in memory pathway in the brain. The purpose of this study was to evaluation of extract from kratom leaves (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil) in long-lasting morphine withdrawal in mice. Mice were divided into control group (n=8), morphine-withdrawal groups (n=8) and kratom group (n=8). Mice received an escalating dose of morphine (10, 20, 40, 60, 80, 100 mg/kg, twice daily at 09.00 and 16.00) or saline for 8 consecutive days. In the during withdrawal period, a saline is injected instead of a morphine injection. The extract from kratom was administered during withdrawal period 30 minutes before the behavioral test at 80 mg/kg for 5 days. The results showed that repeated treatment of morphine dramatically decreased the body weight of morphine-treated mice, assessed on day 8, compared with saline-treated (control) group. In the during withdrawal period, mice were more exhibited anxiety-related behaviors and depressive-like behaviors were increased. When treated with extract from kratom leaves at 80 mg/kg, it reduced both anxiety-related behavior, depression-like behavior.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ด้วยความช่วยเหลือจากรองศาสตราจารย์ ดร.อุราพร วงศ์วัชรานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย อีกทั้งยังคอยช่วยแก้ปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการดำเนินงานอีกด้วย นอกจากนี้อาจารย์ยังคอยเป็นกำลังใจและแรงบันดาลใจให้แก่ข้าพเจ้าอย่างสม่ำเสมอ คอยสั่งสอน อบรม และชี้แนะทั้งเรื่องการเรียนและการดำเนินชีวิต ทำให้ข้าพเจ้าได้เรียนรู้และได้ข้อคิดต่างๆ มากมาย ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาร์เนีย เจ๊ะหะ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และรองศาสตราจารย์ ดร.เอกสิทธิ์ กุมารสิทธิ์ สำหรับข้อแนะนำและความช่วยเหลือในทุกๆ ด้านในการทำวิจัย

นอกจากนี้ขอขอบคุณอาจารย์ทุกๆ ท่านในภาควิชากายวิภาคศาสตร์ที่ให้คำแนะนำที่ดีมาโดยตลอด ขอขอบคุณ คุณปิยากร บุญยัง และขอขอบคุณเพื่อนๆ ในภาควิชากายวิภาคศาสตร์ทุกๆ คนที่คอยให้กำลังใจอย่างสม่ำเสมอตลอดมา

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบิดามารดา และครอบครัว ซึ่งเปิดโอกาสให้ได้รับการศึกษาเล่าเรียน ตลอดจนคอยช่วยเหลือและเป็นกำลังใจสำคัญแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

ภานุมาศ พืชผล

สารบัญ

หน้า

รายการรูป

รายการตาราง

รายการแผนภูมิ

1. บทนำ **1**

1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย 1

1.2 ประเด็นคำถามงานวิจัย 2

1.3 วัตถุประสงค์ 3

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 3

2. การทบทวนเอกสาร **4**

2.1 การติดยา 4

2.2 สารสื่อประสาทที่มีความเกี่ยวข้องกับการติดยา 6

2.3 บริเวณสมองที่เกี่ยวข้องกับการติดยา 7

2.4 สารฝิ่น 9

2.5 กระท่อม 18

3. วิธีการดำเนินการวิจัย **29**

3.1 รูปแบบการศึกษาวิจัย 29

3.2 มอร์ฟีน 29

3.3 สารสกัดจากใบกระท่อม 29

3.4 วิธีการศึกษาทดลอง 30

3.5 การทดสอบ open field test (OFT) 31

3.6 การทดสอบ elevated plus maze (EPM) 32

3.7 การทดสอบ tail suspension test (TST) 33

3.8 การทดสอบ forced swimming test (FST) 34

3.9 การทดสอบ Y-maze test 35

3.10 สถิติที่ใช้ในการวิจัย 36

	หน้า
4. ผลการทดลอง	**37**
4.1 ผลของน้ำหนักตัวหนูทดลอง	37
4.2 การประเมินผลการศึกษากิจกรรมการเคลื่อนไหว	38
4.3 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวล	39
4.4 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า	42
4.5 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมความจำระยะสั้น	46
4.6 การประเมินผล sensitization	48
5. วิจารณ์ผลการทดลอง	**49**
6. สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	**52**
บรรณานุกรม	**53**
ประวัติผู้เขียน	**61**

รายการรูป

รูปที่		หน้า
2-1	แสดงโครงสร้างทางเคมีของ morphine	9
2-2	แสดง opioid rewarding system	12
2-3	แสดงลักษณะ (a) ใบ, (B) ดอก, (c, d) ลำต้นและพื้นที่ปลูกของพืชกระท่อม	18
2-4	แสดงชนิดของสารสำคัญที่พบเป็นส่วนใหญ่ในพืชกระท่อม	21
3-1	แสดงขั้นตอนการทดลอง	30
3-2	แสดง (A) การแบ่ง outer zone และ center zone (B) การทดสอบ open field test	31
3-3	แสดงการทดสอบ elevated plus maze (A) open arm (B) closed arm	32
3-4	แสดงการทดสอบ tail suspension test (A) immobility (B) climbing	33
3-5	แสดงการทดสอบ forced swimming test	34
3-6	แสดงการทดสอบ Y-maze test	35

รายการตาราง

ตารางที่ **หน้า**

2-1 สรุปอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการถอนในผู้ที่ใช้ opioid เรื้อรัง 15

2-2 สารสำคัญที่พบในพืชกระท่อมในประเทศไทย 20

รายการแผนภูมิ

แผนภูมิที่ **หน้า**

4-1 แสดงค่าการเปรียบเทียบน้ำหนักตัวหนูทดลองแต่ละกลุ่มตลอดการทดลอง (n=8) 37
4-2 แสดงการเปรียบเทียบค่า distance travelled เทียบกับ % baseline ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 38
4-3 แสดงการเปรียบเทียบค่า time in the center เทียบกับ % baseline ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 39
4-4 แสดงการเปรียบเทียบค่า time in center ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 40
4-5 แสดงการเปรียบเทียบค่า numbers of entries (open arms) ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 41
4-6 แสดงการเปรียบเทียบค่า time in open arms ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 41
4-7 แสดงการเปรียบเทียบค่า immobility time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 42
4-8 แสดงการเปรียบเทียบค่า climbing time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 43
4-9 แสดงการเปรียบเทียบค่า immobility time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 44
4-10 แสดงการเปรียบเทียบค่า swimming time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 45
4-11 แสดงการเปรียบเทียบค่า % of spontaneous alternation ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 46
4-12 แสดงการเปรียบเทียบค่า total of alternation ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 47
4-13 แสดงการประเมินผล sensitization (locomotor activity) หลังจากการถอนยาของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8) 48

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

การพึ่งพาและการติดยาเป็นลักษณะอาการที่มีซับซ้อนก่อให้เกิดปัญหาทั้งด้านสังคม เศรษฐกิจ และสุขภาพร่างกาย ทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทย โดยรัฐบาลไทยได้ใช้มาตรการหลายอย่างในการควบคุมยาเสพติด ได้แก่ methamphetamine, cocaine, marijuama, opiate เป็นต้น แม้จะมีการควบคุมด้วยการใช้กฎหมายบังคับอยู่แล้วก็ยังพบปัญหาอยู่มากมาย (Assanangkornchai et al., 2006) การใช้สารหรือยาประเภท opioid เช่น มอร์ฟีน เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและถูกใช้บ่อยเพื่อลดอาการปวดในผู้ป่วยที่ปวดแบบเฉียบพลันและปวดเรื้อรังซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน opioid receptor ในการได้รับมอร์ฟีนซ้ำๆ จะเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองและกลไกของระบบประสาท (Allan et al., 2001) จากการศึกษาได้สำรวจผลกระทบในระยะยาวของการได้รับ opioid แสดงว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ทั้งความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า ทำให้เกิดการขาดสมดุลต่อการเรียนรู้ ความจำ ความสนใจ และการควบคุมแรงกระตุ้น ปัญหาที่สำคัญอีกหนึ่งอย่างของการใช้ opioid ในระยะยาว เช่น มอร์ฟีน คือ การพึ่งพายา ซึ่งเกิดจากความทนทานในการใช้ยาที่เพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพของยาใกล้เคียงหรือมากกว่าการใช้ยาครั้งก่อนหน้าและหากหยุดใช้ยาจะเกิดอาการถอนยาที่สามารถบ่งบอกได้ (Motaghinejad et al., 2014) การเปลี่ยนแปลงของ dopaminergic neuron บริเวณ ventral tegmental area และ nucleus accumbens และ noradrenergic neuron บริเวณ locus coeruleus สามารถบ่งชี้เพื่อนำไปสู่อาการถอนในการพึ่งพา opioid เมื่อมีการหยุดใช้ opioid จะหลั่ง dopamine ลดลง แต่ในทางตรงกันข้ามจะหลั่ง norepinephrine เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นช่วงที่ทำให้เกิดอาการถอนยา (McClung, 2006)

ในการพึ่งพา opioid ทำให้เกิดความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าได้ จากการทดลองในหนูทดลองที่ได้รับมอร์ฟีนและถูกทำให้เกิดการถอนด้วยการให้ยา naloxone กระตุ้นให้เซลล์หลั่ง cortisol เพิ่มขึ้นนำไปสู่ระดับความวิตกกังวลที่เพิ่มขึ้น และมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่บ่งบอกว่าอุปสรรคที่สำคัญในการรักษาอาการติดและอาการถอน opioid คือการจัดการกับความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าที่เพิ่มขึ้น (Perrine et al., 2008) นอกจากนี้การใช้ opioid เรื้อรังทำให้เกิด oxidative stress เกิดการตายของ hippocampal neuron และยังส่งผลให้จำนวนของ glutamate ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทำให้เกิดการขัดขวางต่อการส่งสัญญาณประสาทของเส้นใยประสาทที่ผ่านเข้าออก hippocampus จึงไม่เกิดการสร้างความทรงจำใหม่อาจนำไปสู่การเกิดปัญหาด้านการเรียนรู้และความจำ (Motaghinejad, 2015) เมื่อพิจารณาถึงผลของการใช้มอร์ฟีนเป็นประจำจนทำให้เกิดการ

พึ่งพาและเมื่อลดหรือหยุดใช้ก็จะทำให้เกิดอาการถอนยา แนวทางใหม่ของการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในทางที่ผิดคือการใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ เนื่องจากมีความหมายถึงประสิทธิภาพในการรักษาความปลอดภัยจากความเป็นพิษต่ำและโอกาสในการพึ่งพายาทางกายน้อยกว่าตัวยาอื่นๆ ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

กระท่อม (*Mitagyna speciosa* (Korth.) Havil) เป็นพืชที่พบได้ในเขตร้อนชื้น เช่น แถบเอเชียตะวันออกเชียงใต้ (ไทย มาเลเซีย อินโดนีเซีย และเมียนม่า) ในการแพทย์แผนโบราณของไทยนำมาใช้ในการรักษาอาการเจ็บไข้ บาดแผล อาการไอ และท้องเสีย รวมถึงการใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความอดทนในการทำงานภายใต้แสงแดด (Jansen and Prast, 1988) สารประกอบที่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจากใบกระท่อมคือสาร mitragynine ซึ่งมีการศึกษาว่าออกฤทธิ์ต่อ noradrenergic และ serotonergic system และมีผลคล้ายกับสารฝิ่น (opioid-like effect) จากการศึกษายังแสดงให้เห็นว่าสาร mitragynine ออกฤทธิ์ต้านอาการปวดและต้านอาการอักเสบ (Matsumoto et al., 1996) ออกฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้า (Hazim et al., 2014; Abushwereb et al., 2014) ลดพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับความวิตกกังวลใน zebrafish ต่อการถอนมอร์ฟีนในระยะยาวได้ (Khor et al., 2011) และลดอาการถอนเฉียบพลันได้ (Hassan et al., 2020) ลดอาการที่เกิดจากการถอนแอลกอฮอล์ (Kumarnsit et al., 2007) ผลของสารสกัดจากใบกระท่อมลดความถี่ของพฤติกรรมการกระโดดในการถอนมอร์ฟีนด้วยยา naloxone ได้ (Cheaha et al., 2017)

แม้ว่าจะมีการศึกษาที่ศึกษาถึงการประเมินผลของสารสกัดจากกระท่อมต่อการลดอาการถอนมอร์ฟีนไปบ้างแล้วก็ตาม แต่ก็ยังคงเป็นการศึกษาผลในระยะเฉียบพลันจากการใช้สารยับยั้งเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการถอน ดังนั้นจุดมุ่งหมายของการศึกษานี้คือเพื่อประเมินผลของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อการถอนมอร์ฟีนในระยะยาวในหนูทดลอง

1.2 ประเด็นคำถามงานวิจัย

สารสกัดจากใบกระท่อมน่าจะมีผลลดอาการถอนมอร์ฟีนในระยะยาวในหนูทดลองได้

1.3 วัตถุประสงค์

1. เข้าใจถึงกลไกพื้นฐานของการติดยา การพึ่งพายา และการเกิดอาการถอนมอร์ฟีน

2. ศึกษาและประเมินผลของการถอนยาในหนูทดลองที่ได้รับมอร์ฟีนและหนูทดลองที่ได้รับมอร์ฟีนกับสารสกัดจากใบกระท่อม

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. อธิบายและเข้าใจถึงกลไกพื้นฐานของการติดยา การพึ่งพายา และการเกิดอาการถอนมอร์ฟีนได้

2. อธิบายผลการประเมินที่เกิดจากการใช้สารสกัดจากใบกระท่อมต่อการลดอาการถอนมอร์ฟีนได้

3. ใช้เป็นข้อมูลเพื่อทำการศึกษาต่อหรือทำให้เกิดการสนับสนุนการใช้สารสกัดจากใบกระท่อมต่อการลดอาการถอนมอร์ฟีนในผู้ป่วยได้

บทที่ 2
การทบทวนเอกสาร

2.1 การติดยา

2.1.1 นิยามของการติดยา

การเสพติดยาหรือการพึ่งพาสารเสพติดเป็นความผิดปกติเรื้อรังของสมองที่ทำให้เกิดการแสวงหาและมีการเสพยาในที่สุด ซึ่งเกิดจากการสูญเสียการควบคุมในการจำกัดการบริโภค กิจกรรมการทำงานและการสันทนาการทำให้เกิดพฤติกรรมการแสวงหายาหรือทำกิจกรรมต่างๆ ด้วยตนเองจนขาดการมีส่วนร่วมในสังคมและอาจทำให้เกิดภาวะของอารมณ์เชิงลบได้ เช่น เกิดความรู้สึกกระสับกระส่าย วิตกกังวล หงุดหงิด เป็นต้น หากมีการป้องกันการเข้าถึงยาหรือสารเสพติด การใช้ยาอย่างต่อเนื่องมักก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อระบบประสาทส่วนกลางในการปรับตัวนำมาซึ่งความอดทน การพึ่งพาทางร่างกาย มีอาการไวต่อรู้สึก เกิดความอยากและมีอาการกำเริบของโรค (Gass and Olive, 2008)

ยาหรือสารเสพติดที่มีการเสพติดในมนุษย์ ได้แก่ cocaine, amphetamine, cannabinoids, nicotine, alcohol, opioids และ morphine สารเหล่านี้ทำให้เกิดแรงกระตุ้นอย่างมากเพื่อให้ได้มาซึ่งการเสพในครั้งต่อๆ ไป เมื่อมีการรับรู้ถึงแหล่งที่มาของยาหรือสารเสพติดหรือการทดลองที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง เช่น การกดคันโยกแล้วทำให้ได้รับการใช้ยานั้นเสมือนการได้รับรางวัลก็จะทำให้การกระทำนั้นๆ ที่นำมาซึ่งการได้รับรางวัลจะมีความเกี่ยวเนื่องกันมากขึ้น วิถีของระบบการได้รับรางวัลถูกกระตุ้นอย่างมากจากการใช้ยาหรือสารเสพติดในทางที่ไม่ถูกต้อง ไม่เพียงเกิดเฉพาะในมนุษย์เท่านั้น แต่ก็ยังรวมถึงสัตว์หลายๆ ชนิดด้วย เช่น หนู แมลง และปลา เป็นต้น ในธรรมชาติของการเรียนรู้การได้รับรางวัลและความสามารถในการใช้ระบบการได้รับรางวัลเพื่อเป้าหมายในทางที่ไม่ถูกต้องช่วยให้เรามีโอกาสที่จะจำลองการเสพติดยาหรือสารเสพติดได้ในสัตว์ (Mohn et al., 2004)

ผู้ป่วยที่มีการพึ่งพายาหรือสารเสพติดมักจะมีการใช้สารอื่นๆ อย่างน้อยหนึ่งชนิดหรือมากกว่าและทำให้มีปัญหาเพิ่มเติมในด้านสภาพจิตใจ ครอบครัว การทำงาน สังคม การแพทย์หรือกฎหมาย ปัญหาที่เกิดจากการพึ่งพาสารเสพติดมักก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของต้นทุนอย่างมากต่อสังคมในแง่ของการสูญเสียผลผลิต การเกิดการแพร่กระจายของโรคติดเชื้อ เกิดปัญหาครอบครัวและสังคม เกิดอาชญากรรมและการใช้ประโยชน์จากการดูแลสุขภาพมากเกินไป

2.1.2 กลไกของการติดยา

การติดยาเป็นกระบวนการที่มีความซับซ้อน ที่เกิดจากการทำงานร่วมกันระหว่างหลายๆ นิวเคลียสในสมองและสารสื่อประสาททำให้เกิดการส่งกระแสประสาทที่เรียกว่า neural network

จนทำให้เกิดการถ่ายทอดสัญญาณไปยังภายในของเซลล์และบริเวณสมองที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการติดยา แม้ว่ากระบวนการเกิดการติดยาจะมีความแตกต่างกันของแต่ละตัวยา แต่เมื่อมีการใช้ยาในทางที่ผิดแล้วสุดท้ายวิถีทางเดินของสัญญาณประสาทก็จะนำไปสู่ระบบของการได้รับรางวัลในสมอง ประกอบด้วยหลายโครงสร้างที่มีการติดต่อกันระหว่าง mesocorticolimbic dopaminergic system ซึ่งระบบนี้จะมีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมกลไกการเกิดของการได้รับรางวัลในสมอ (Wang et al., 2005) วิถีประสาทนี้เริ่มต้นจาก ventral tegmental area บริเวณ midbrain และไปสิ้นสุดที่ nucleus accumbens และ prefrontal cortex บริเวณของ ventral tegmental area จะประกอบด้วย dopaminergic neuron มีหน้าที่ในการผลิต dopamine และ GABAergic neuron ผลิตสาร GABA เพื่อใช้เป็นสารสื่อประสาทในการส่งสัญญาณประสาทไปยัง nucleus accumbens และ prefrontal cortex อีกทั้ง GABAergic neuron ยังมีการติดต่อกันระหว่าง dopaminergic neuron อีกด้วย ปกติแล้ว dopamine จะถูกปล่อยออกจาก nerve terminal แต่ในภาวะที่มีการติดยาจะมีการหลั่ง dopamine จาก somatic และ dendritic sites ของ neuron ภายใน ventral tegmental area อีกด้วย

การใช้ยาในทางที่ผิดจนทำให้เกิดการเสพติดจะเป็นการเพิ่มการส่งสัญญาณของ dopaminergic neuron บริเวณ ventral tegmental area ไปยัง nucleus accumbens ผ่านทาง medial forebrain bundle โดยการเพิ่มขึ้นของระดับของ dopamine ยาเสพติดแต่ละชนิด เช่น opiate, cocaine, amphetamine, nicotine, cannabinoids และ alcohol จะมีการออกฤทธิ์ต่อระบบดังกล่าวที่ใช้กลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน จนสุดท้ายแล้วจะกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกสบายในที่สุด ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างต่อเนื่องจนเกิดการพึ่งพายาและใช้บ่อยขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากการไม่ได้รับยา การหยุดยาหรือการถอนยา (Koob, 1992; Pierce and Kumaresan, 2006)

2.1.3 เกณฑ์การวินิจฉัยการพึ่งพาหรือการเสพสารเสพติด (DSM-IV for substance dependence)

องค์การอนามัยโลก, 1992 และสมาคมจิตแพทย์, 1994 ได้กำหนดให้ การเสพติด เป็นรูปแบบของการใช้สารที่ทำให้เกิดการเสพติด จนทำให้เกิดความทุกข์หรือความบกพร่อง โดยในทางการแพทย์มีอาการสำคัญที่แสดงออก 3 อาการ หรือมีอาการมากกว่าก็ได้ ช่วงระยะเวลาใดก็ตามของ 12 เดือนที่มีอาการผ่านมา โดยมีอาการหรือมีการแสดงออกทางพฤติกรรม ดังต่อไปนี้

(1) อาการดื้อยา (tolerance) พบอาการอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

(a) เกิดความต้องการใช้สารนั้นๆ ในปริมาณที่เพิ่มขึ้นจนทำให้เกิดอาการมึนเมา (intoxication) หรืออาการที่ต้องการอื่นๆ

(b) หากมีการใช้สารในปริมาณหรือขนาดเท่าเดิม ผลที่ได้รับจากสารจะลดลงอย่างมาก

(2) อาการถอนยา (withdrawal) พบอาการอย่างใดอย่างหนึ่งที่มีลักษณะต่อไปนี้

(a) อาการถอนยาจะมีลักษณะที่จำเพาะเมื่อหยุดใช้ยาหรือสารนั้นๆ

(b) สารนั้นๆ ที่ใช้ (หรือใกล้เคียง) มีผลให้ลดหรือกำจัดอาการถอนยาได้

(3) เกิดความต้องการใช้สารนั้นในปริมาณมาก หรือใช้ในระยะเวลาที่นานกว่าที่ตั้งใจ

(4) ไม่สามารถหยุดหรือขาดการควบคุมการใช้สาร หรือเกิดความต้องการใช้สารอยู่ตลอด

(5) มีความพยายามอย่างมากในการเสาะหาเพื่อให้ได้สารนั้นมาใช้เสพ หรือเพื่อการฟื้นจากฤทธิ์ของสาร เช่น ไปพบแพทย์หลายๆ คน มีการเดินทางไกลๆ สูบแบบไม่หยุดหย่อน เป็นต้น

(6) เกิดการงดหรือลดการเข้าสังคม กิจกรรมการทำงานรวมถึงกิจกรรมนันทนาการอื่นๆ จากการใช้สาร

(7) แม้จะทราบว่าสารที่ใช้นั้นก่อให้เกิดปัญหาอย่างไรต่อร่างกาย จิตใจ แต่ก็ยังคงมีการใช้ต่อเนื่อง

2.2 สารสื่อประสาทที่มีความเกี่ยวข้องกับการติดยา

สารสื่อประสาทหลักที่มีความเกี่ยวข้องกับวิถีของการได้รับรางวัลในสมองคือ dopamine ถึงแม้ว่าการใช้สารเสพติดในทางที่ผิดมักจะมีการออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่แตกต่างกัน รวมทั้งตำแหน่งต่างๆ ของสมองที่มีความเกี่ยวข้องด้วย แต่สุดท้ายแล้วก็จะทำให้ระดับของ dopamine เพิ่มขึ้นในระบบการได้รับรางวัลในสมอง แต่อย่างไรก็ตามก็ยังคงมีสารสื่อประสาทชนิดอื่นๆ ที่มีความเกี่ยวข้องกันคือสาร serotonin, glutamate, GABA และ norepinephrine (Torregrossa and Kalivas, 2008)

1. Dopamine การเสพสารเสพติดในทางที่ผิดแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของระดับ dopamine ในระบบการได้รับรางวัลของสมอง dopamine อยู่ในกลุ่มของสารสื่อประสาทที่เรียกว่า cathecholamines ซึ่ง dopamine มีอยู่ในสมองประมาณ 80 % ของ cathecholamines ทั้งหมด dopamine ถูกสังเคราะห์จากกรดอะมิโน tyrosine โดย dopaminergic neuron บริเวณ ventral tegmental area สารนี้มีบทบาทต่อการแสดงออกทางอารมณ์ การเรียนรู้ ความจำ แรงจูงใจ ความอิ่มเอม และการได้รับรางวัลในสมอง dopamine ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจะถูกลำเลียงผ่านทางเส้นทางของ nigrostriatal, mesocorticolimbic และ tuberoinfundibular pathways โดยที่ mesocorticolimbic dopaminergic pathway มีส่วนเกี่ยวข้องกับระบบของการได้รับรางวัลในสมอง (Vallone et al., 2000; Torregrossa and Kalivas, 2008)

2. Serotonin ถูกสังเคราะห์จากกรดอะมิโน tryptophan โดย serotonergic neuron บริเวณ raphe nuclei แม้ว่า dopamine ที่เพิ่มในระบบการได้รับรางวัลในสมองจะส่งเสริมคุณสมบัติการออกฤทธิ์ของยา แต่ serotonin จะส่งผลต่อการปรับลดคุณสมบัติการออกฤทธิ์ของยา และทำให้ระดับของ dopamine ลดลง ซึ่ง serotonin อาจมีความสำคัญต่อการลดปัจจัยการกระตุ้นหรือลดระดับแรงจูงใจในการแสวงหายามาเสพในแต่ละบุคคล serotonin ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจะถูกลำเลียงไปยัง ventral tegmental area และ nucleus accumbens และดูเหมือนว่าจะเป็นส่วนที่ช่วยในการควบคุมการหลั่งของ dopamine ที่ nucleus accumbens (Torregrossa and Kalivas, 2008)

3. Norepinephrine ถูกสังเคราะห์จาก dopamine โดย noradrenergic neuron บริเวณ locus coeruleus เมื่อ μ receptor ที่บริเวณนี้ถูกกระตุ้นจาก opioid ทำให้เกิดการยับยั้งการเปลี่ยนadenosine triphosphate (ATP) เป็น cAMP เกิดการลดลงของ cAMP signaling pathway นำไปสู่การยับยั้งการทำงานของ noradrenergic neuron การหลั่ง norepinephrine จึงลดลง ทำให้เกิดอาการง่วงนอน ผ่อนคลาย การหายใจช้าลง ความดันเลือดต่ำ แต่เมื่อระดับของ opioid ลดลง cAMP signaling pathway จะกลับมาทำงานเช่นเดิม การหลั่งของ norepinephrine ก็จะเพิ่มขึ้นดังเดิม (Pergolizzi et al., 2020)

4. Glutamate ถูกสังเคราะห์จาก glutamine โดย glutamatergic neuron ซึ่งในบริเวณ hippocampus, amygdala และ prefrontal cortex มีส่วนช่วยในการเพิ่มการหลั่งของ dopamine ที่ nucleus accumbens อาจจะโดยตรงหรือผ่านทาง ventral tegmental area การเปลี่ยนแปลงในระบบเหล่านี้อาจเป็นพื้นฐานของการเกิดการเสพติดเนื่องจาก glutamate ไม่เพียงแต่จะเพิ่มระดับของ dopamine แต่จะยังช่วยเสริมแรงจูงใจหรือเพิ่มประสบการณ์ต่อการเสพสารเสพติดในทางที่ผิด (Torregrossa and Kalivas, 2008)

5. GABA (Gamma-aminobutyric acid) ถูกสังเคราะห์จาก glutamate โดย GABAergic neuron มีส่วนช่วยในการลดทำงานของสารเสพติดหลายชนิด โดยที่ GABA เป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งที่กระจายตัวบริเวณต่างๆ ในสมอง ช่วยในการปรับสภาวะของอารมณ์ทำให้เกิดความผ่อนคลาย การเสพสารเสพติดในทางที่ผิดจะออกฤทธิ์ต่อตัวรับของ GABA จนทำให้เกิด hyperpolarize ของเซลล์ประสาทจนทำให้เกิดการยับยั้งการปล่อยของ GABA ปริมาณของ GABA จึงมีระดับลดลง (Torregrossa and Kalivas, 2008)

2.3 บริเวณสมองที่เกี่ยวข้องกับการติดยา

1. Ventral tegmental area (VTA) เป็นส่วนที่อยู่บริเวณ midbrain บริเวณนี้จะพบ dopaminergic และ serotonergic neurons และยังเป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญของระบบ mesolimbic dopaminergic pathway ที่ติดต่อกันระหว่าง ventral tegmental area กับ nucleus accumbens

และ cortical areas ใน frontal lobes การตอบสนองของ dopaminergic neurons จะมีความเกี่ยวข้องกับสาร glutamate ซึ่งจะช่วยกระตุ้นในการหลั่งสาร dopamine จากการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่บ่งบอกถึงการได้รับรางวัลในสมอง ตลอดจนยาเกือบทั้งหมดที่เป็นสาเหตุของการติดยาจะเพิ่มการหลั่งสาร dopamine ใน mesolimbic dopaminergic pathway (Hyman et al., 2006)

2. Nucleus accumbens (NAc) เป็นกลุ่มของเซลล์ประสาทที่อยู่บริเวณ head of caudate และ anterior part of putamen ที่มาบรรจบกันบริเวณด้านข้างของ septum pellucidum เชื่อว่านิวเคลียสนี้มีบทบาทต่อระบบการได้รับรางวัลในสมองและการติดยา จากการติดต่อกันระหว่าง ventral tegmental area ผ่าน mesolimbic dopaminergic pathway ชนิดของเซลล์ประสาทที่พบในนิวเคลียสนี้จะเป็น medium spiny neuron เซลล์ประสาทชนิดนี้จะผลิตสาร Gamma-Amino Butyric Acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีผลการยับยั้งเป็นหลักในระบบประสาทส่วนกลาง (Hyman et al., 2006)

3. Locus coeruleus (LC) เป็นบริเวณที่มีกลุ่มนิวเคลียสของ noradrenergic neuron ตรง dorsal wall of upper pons ด้านล่างของ cerebellum และรอบๆ fourth ventricle บทบาทของกลุ่มนิวเคลียสนี้จะผลิตและหลั่งสาร norepinephrine เพื่อช่วยในกระบวนการการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อความเครียดและการทำงานอัตโนมัติต่าง ๆ เพิ่มการทำงานของ sympathetic system ลดการทำงานของ parasympathetic system และมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความทนทาน การพึ่งพา และอาการหลังการถอนยา (Pergolizzi et al., 2020)

4. Amygdala เป็นส่วนของกลุ่มเซลล์ประสาทที่มีรูปร่างเป็น almond-shaped ที่อยู่ทางด้านในของ temporal lobe และเป็นส่วนของ limbic system มีบทบาทที่สำคัญคือช่วยในกระบวนการแสดงออกทางอารมณ์จากการได้รับสิ่งเร้าที่เชื่อมโยงการตอบสนองต่อความกลัว การทำงานที่ผิดปกติทั้งที่เกิดจากพัฒนาการหรือความไม่สมดุลของสารสื่อประสาทอาจส่งผลให้เกิดความวิตกกังวล ความกลัว เพ้อฝัน มีอาการทางจิตเภท หรือแม้แต่ภาวะซึมเศร้าได้ (Konipsky, 2002)

5. Hippocampus เป็นส่วนที่อยู่ทางด้านในของ temporal lobe และเป็นส่วนของ limbic system บริเวณนี้จะพบตัวรับของ glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีบทบาทที่สำคัญต่อกระบวนการการเรียนรู้ ความจำ และการนำทาง (Nestler, 1992)

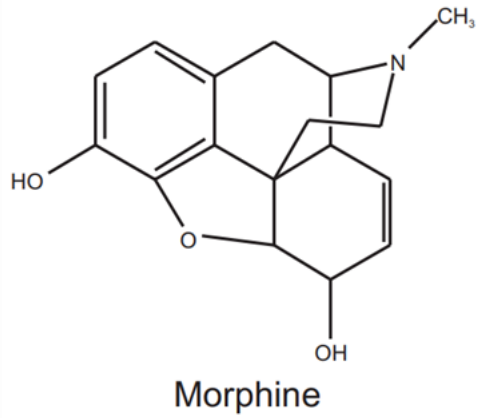
6. Prefrontal cortex (PFC) เป็นบริเวณที่อยู่ด้านหน้า motor และ premotor areas ของ frontal lobes สมองส่วนนี้จะมีความเกี่ยวข้องกับการรับรู้ที่มีความซับซ้อน การแสดงออกทางบุคลิกภาพ การควบคุมพฤติกรรมทางสังคมอย่างเหมาะสมและถูกต้อง การควบคุมการตัดสินใจ และการวางแผนทำให้เกิดความพึงพอใจจนสามารถสนับสนุนและบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ ในผู้ที่เสพยาจะขาดความสามารถในการยับยั้งต่อแรงกระตุ้นทำให้เกิดพฤติกรรมแสวงหา (Bardo, 1998)

2.4 สารฝิ่น

สารฝิ่น คือน้ำยางแห้งที่ได้จากต้นฝิ่น (opium : *Papaver somniferum*) สารฝิ่นจะประกอบไปด้วย resins, sterols, triterpenoid, fatty acid, polysaccharide และ alkaloids ที่มากกว่า 25 ชนิด สารอัลคาลอยด์ประกอบด้วย morphine 4-21%, codeine 0.7-3%, papaverine 0.5-1.3%, thebaine 0.5-2.5% และ noscapine 2-8% ซึ่งทั้ง morphine และ codeine มีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวด สารประกอบทั้งหมดที่มีความเกี่ยวข้องกับสารฝิ่น สารที่เป็นตัวเร่ง (agonists) และตัวยับยั้ง (antagonists) ปฏิกริยาที่ออกฤทธิ์จะคล้าย morphine เช่นเดียวกันกับ opioid peptides ตามธรรมชาติและที่สังเคราะห์ขึ้น ดังนั้นสารฝิ่นคือยาที่ได้จากต้นฝิ่นซึ่งเป็นสาร alkaloid ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติและรวมไปถึงอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ morphine อีกด้วย (Trescot et al., 2008)

2.4.1 มอร์ฟีน

มอร์ฟีน (morphine) เป็น alkaloid หลักที่สกัดได้มาจากต้นฝิ่น มีทั้งสีขาว ขาวนวลจนถึงน้ำตาลอ่อน ทั้งนี้ก็ขึ้นอยู่กับความบริสุทธิ์ของสาร มอร์ฟีนจะออกฤทธิ์กระตุ้นและจับกับ μ receptor เป็นหลัก แต่ก็ออกฤทธิ์กระตุ้น κ และ δ receptor ในบางบริเวณของระบบประสาท มอร์ฟีนถูกนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อเป็นยาที่ช่วยในการลดอาการปวดซึ่งสามารถออกฤทธิ์ลดปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้เกิดอาการเคลิ้มสุข ทำให้ง่วง และยังมีผลต่อการกดการหายใจ หากมีการใช้ยาเกินขนาดทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ยังมีผลกดการไอ ทำให้คลื่นไส้ รูม่านตาหดเล็ก เป็นต้น เมื่อมีการใช้มอร์ฟีนไประยะหนึ่งจะเกิดอาการดื้อยาได้ เนื่องจากจำนวนหรือความไวในการตอบสนองของ receptor ลดลงซึ่งมักจะเกิดการดื้อยา มอร์ฟีนจะเกิดกระบวนการ metabolism ที่ตับ โดยการเกิดปฏิกิริยา glucuronide conjugation และถูกขับออกทางปัสสาวะ (พรพรรณ วิวิธนาภรณ์ และณัฐวุธ สิบหมู่, 2559)



รูปที่ 2-1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ morphine (Hussain et al., 2012)

2.4.2 ตัวรับสารฝิ่น

สาร opioids เป็นสารประกอบที่ทำหน้าที่จับกับ opioid receptors ที่มีความจำเพาะเจาะจงซึ่งเป็นทำหน้าที่เป็นสื่อกลางของการออกฤทธิ์ผ่าน opioid system โดย opioid receptors แบ่งออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ mu (μ), kappa (κ) และ delta (δ) receptor โดยปกติแล้ว opioid receptors จะถูกกระตุ้นจากสาร opioids ที่พบภายในร่างกายซึ่งเป็นสารพวก endogenous peptides คือ enkephalins, endorphins และ dynorphins การกระจายตัวของ opioid receptors และ endogenous peptides ส่วนใหญ่จะพบบริเวณระบบประสาทส่วนกลางและอวัยวะส่วนปลาย การกระจายตัวนี้มีบทบาทในการควบคุมการตอบสนองทางสรีรวิทยาหลายอย่าง เช่น ความเจ็บปวด พฤติกรรมทางอารมณ์ การเรียนรู้ ความจำ และระบบการได้รับรางวัลในสมอง (Suthisisang, 1985)

การกระตุ้น opioid receptors จะทำให้เซลล์เกิด hyperpolarization ทำให้ลดการหลั่งของสารสื่อประสาทและลดการส่งกระแสประสาท เมื่อกระตุ้น μ receptor ทำให้เกิดการยับยั้งการปวดในระดับไขสันหลังและเหนือไขสันหลัง (spinal and supraspinal analgesia), อาการเคลิ้มสุข (euphoria), กดการหายใจ (respiratory depression), ม่านตาหดเล็กลง (miosis) และทำให้เกิดอาการท้องผูก (constipation) ในการกระตุ้น δ receptor ทำให้เกิดการยับยั้งการปวดในระดับไขสันหลังและเหนือไขสันหลัง (spinal and supraspinal analgesia) และอาการเคลิ้มสุข (euphoria) เมื่อกระตุ้น κ receptor ทำให้เกิดการยับยั้งการปวดในระดับไขสันหลัง (spinal analgesia), ง่วง (sedation), อารมณ์ละเหี่ย (dysphoria) และม่านตาหดเล็กลง (miosis) หากกล่าวถึงผลของการกระตุ้นตัวรับที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์จะสรุปได้ว่าเมื่อมีการกระตุ้น μ และ δ receptor ส่งผลให้เกิดอารมณ์เคลิ้มสุขเหมือนการได้รับรางวัล ซึ่งต่างจากการกระตุ้น κ receptor จะทำให้เกิดอารมณ์ละเหี่ย ซึ่งถ้าหากตัวรับที่ทำให้เกิดอารมณ์เคลิ้มสุขถูกกระตุ้นมากจนเกินไปจากการใช้ยาก็อาจทำให้เกิดพฤติกรรมการใช้ยาในทางที่ผิดได้ (Suthisisang, 1985; Trescot et al., 2008)

2.4.3 อุบัติการของการใช้ opioids

ในช่วงไม่กี่ทศวรรษที่ผ่านมาการติดยาเสพติดจากสาร opioids ได้กลายเป็นปรากฏการณ์ที่ก่อให้เกิดภัยพิบัติทางสังคม จิตใจ ครอบครัวและเศรษฐกิจอย่างกว้างขวาง อีกทั้งยังนำไปสู่การเกิดขึ้นของโรคติดเชื้อ ได้แก่ Human Immunodeficiency Virus (HIV) และ Hepatitis B and C Virus (HCB and HCV) จากอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นของโรคติดเชื้อและการใช้ยาเสพติดทำให้มองเห็นถึงความสำคัญของการให้การบำบัดต่อการใช้ยาในทางที่ผิดมากขึ้นแทนที่จะเป็นการใช้แนวทางการบังคับทางกฎหมายเพียงอย่างเดียว (Mokri, 2002) ช่วงประมาณปี พ.ศ. 2543-2544 มีจำนวนผู้ที่เสพฝิ่นหรือเฮโรอีนประมาณเกือบ 15 ล้านคน (ร้อยละ 0.2 ของประชากรโลก) ในปี พ.ศ. 2545

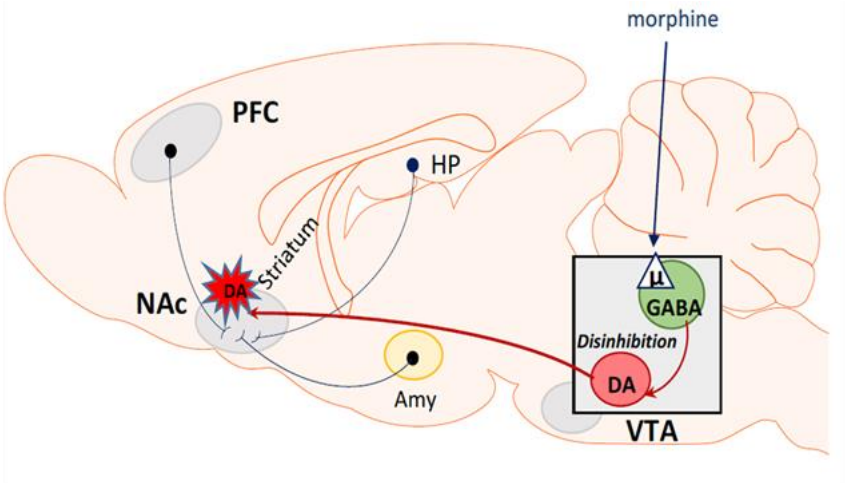
ในปี พ.ศ. 2545 ประเทศที่ผลิตสารเสพติด โดยมีการผลิตสาร opioids เป็นหลักซึ่งเป็นสิ่งที่ผิดกฎหมายในประเทศนั้น ได้แก่ อัฟกานิสถาน (ร้อยละ 76) เมียนมาร์ (ร้อยละ 18) ลาว (ร้อยละ 2) และโคลอมเบีย (ร้อยละ 1) ปี พ.ศ. 2549 มีจำนวนผู้ใช้เฮโรอีนเพิ่มขึ้นเป็น 338,000 คนซึ่งเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.06 เป็นร้อยละ 0.14 ในสหรัฐอเมริกา ตัวอย่างสาร opioids ที่ใช้ทางคลินิกที่ถูกบรรจุให้เป็นยาที่ผิดกฎหมาย ได้แก่ hydromorphone, oxycodone, codeine, meperidone, morphine และ hydrocodone (Tang et al., 2006) แม้ว่าสาร opioids จะใช้เป็นยาแก้ปวดที่มีประโยชน์สำหรับการใช้งานทางคลินิก แต่ก็มักจะพบปัญหาของการดื้อยาและการพึ่งพาการใช้ยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การใช้สาร opioids ในระยะยาวอาจนำไปสู่การพึ่งพาทางร่างกายและจิตใจอย่างรุนแรง เกิดความไวต่อการรับรู้ความเจ็บปวดที่ผิดปกติ มีความผิดปกติของความรู้ความเข้าใจ เกิดการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน การเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันร่างกาย และทำให้มีอาการโรคทางจิตเวช เช่น โรคลักษณะอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) โรคความวิตกกังวล (anxiety disorders) และโรคซึมเศร้า (depression) (Mathers et al., 2009)

2.4.4 กลไกการเสพติด opioids

ในบริเวณต่างๆ ของสมองหลายแห่งมีส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเสพติด opioids ได้แก่ ventral tegmental area, nucleus accumbens, locus coeruleus, periaqueductal grey, medial thalamus, hypothalamus, amygdala, globus pallidus, nucleus raphe magnus, gigantocellular reticular nucleus และ substantia nigra จากบริเวณของสมองที่กล่าวมาซึ่ง ventral tegmental area และ nucleus accumbens ซึ่งเป็นบริเวณที่มีความสำคัญใน opioid rewarding system (mesocorticolimbic dopaminergic system) เป็นสื่อกลางที่ทำให้เกิดแรงจูงใจหรือการส่งเสริมในการพึ่งพา opioids (Wang et al., 2005) ศักยภาพในการเสพติดของสาร opioids มีสูงมากและมีผลต่อการส่งเสริมผลของยาเหล่านั้น ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นวิถีของการได้รับรางวัลในสมองผ่าน opioid rewarding system (Xi and Stein, 2002)

วิถีของการได้รับรางวัลในสมองมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการเสพติดสารหรือมีพฤติกรรมเสพติด ผลที่เกิดจากการได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม opioids ส่วนใหญ่จะเกิดการกระตุ้นที่ μ receptors ซึ่งตัวรับนี้กระจายอยู่ทั่วไปในระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่จะอยู่ในเซลล์ GABAergic neuron บริเวณ ventral tegmental area และ nucleus accumbens (Xi and Stein, 2002) กระตุ้นดังกล่าวเกิดการกระตุ้นทางอ้อมทำให้เกิดการยับยั้งของ inhibitory GABAergic interneurons ใน ventral tegmental area ระดับการหลั่งของสาร GABA จึงลดลง จึงไม่มีการยับยั้ง dopaminergic neurons ในการหลั่ง dopamine ส่งผลให้ระดับของ dopamine เพิ่มขึ้นในบริเวณ dorsal และ ventral striatum, nucleus accumbens, amygdala ตลอดจน prefrontal cortex และ

orbitofrontal cortex ดังนั้นการได้รับยา opioids จะเพิ่มการหลั่งของ dopamine ที่บริเวณ ventral tegmental area นำไปสู่การส่งเสริมหรือเพิ่มแรงจูงใจให้เกิดการใช้ยาครั้งต่อไปเพื่อให้มีความสุขหรือความพึงพอใจเช่นเดียวกับการใช้ยาเหมือนครั้งก่อนหน้า และหากเกิดพยาธิสภาพที่ dopaminergic neuron บริเวณ nucleus accumbens หรือ ventral tegmental area มีผลต่อการลดลงของพฤติกรรมการเสพติด (Koob, 2003; Solecki et al., 2005)



รูปที่ 2-2 แสดง opioid rewarding system (Listos et. al., 2019)

2.4.5 ความทนทานและการพึ่งพา opioids

ความทนทานของการใช้สารหรือยามักเกิดขึ้นจากการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ ผู้ใช้ยาจึงมีการเพิ่มขนาดของยาที่จะใช้ในครั้งต่อๆ ให้เกิดผลของยาเหมือนครั้งก่อนๆ ที่ได้ใช้มา หากมีการใช้ยาในระยะเวลานาน (ระยะเรื้อรัง) จะเกิดการพึ่งพาในตัวยาทั้งทางจิตใจและทางกาย เมื่อผู้ใช้ยามีความคิดอารมณ์และสภาพจิตใจที่จดจ่อนึกถึงยา การใช้ยาและสถานที่ที่ใช้ยานั้นติดต่อกัน ทำให้เกิดความอยากและพยายามใช้ยานั้น ลักษณะนี้เรียกว่าการพึ่งพายาทางจิตใจ (psychological dependence) กรณีที่ร่างกายมีการปรับตัวให้เข้ากับยาที่กำลังใช้อยู่ หากมีการขาดยาเกิดขึ้นกระทันหันหรือฉีดยาต้านตัวรับก็จะแสดงอาการหรือพฤติกรรมถอนยา (withdrawal symptom) ลักษณะนี้เรียกว่าการพึ่งพายาทางกาย (physical dependence) ความกลัวนับเป็นอุปสรรคสำคัญที่สนับสนุนให้เกิดการใช้ยา opioid โดยสมัครใจ ความอยากได้ยาเพื่อลดอาการปวด ความรู้สึกสบายหรือลดความเครียดอาจทำให้เกิดการใช้ opioid ได้ต่อไปอีก เมื่อใช้เป็นระยะเวลาที่นาน การหลีกเลี่ยงอาการถอนยาและความปรารถนาที่จะรู้สึกดี เช่นเดียวกันผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย opioid แบบเรื้อรังเพื่อลดอาการเจ็บปวดก็มักจะเกิดความกังวลเกี่ยวกับการลดขนาดยาหรือการหยุดยา รวมถึงความกลัวที่จะมีอาการถอนยา การใช้หรือการควบคุมความเจ็บปวดที่ไม่ได้ใช้ opioid มักจะกลายเป็นสาเหตุหรือ

ข้ออ้างที่ทำให้เกิดพฤติกรรมการแสวงหายามาได้ต่อไปอีก (พยอม ตันติวัฒน์ เข้าถึงเมื่อ 5 มิถุนายน 2564)

การใช้ opioid พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ประสาท ที่มีความซับซ้อนและแตกต่างกันทั้ง dopaminergic neuron of ventral tegmental area, corticotropin releasing factor in central nucleus of amygdala, GABAergic inhibitory neurons of nucleus accumbens และ corticostriatal glutamate projection การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อระบบการได้รับรางวัล ความเครียด อารมณ์ การเรียนรู้ ความจำ และการทำงาน จากการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของสารสื่อประสาททั้งในช่วงที่ได้รับยา ช่วงถอนยา หรือแม้แต่ช่วงที่มีการปรับตัวของระบบประสาท ในการใช้ opioid แบบเฉียบพลันจะกระตุ้น μ receptor บน GABAergic neurons of ventral tegmental area ไปจนถึง nucleus accumbens ทำให้ระดับ GABA ลดลง จึงทำให้ dopaminergic neurons หลั่ง dopamine จากบริเวณ ventral tegmental area ไปจนถึง nucleus accumbens และบริเวณอื่นๆ ที่มีความเกี่ยวข้องกับ mesolimbic targets เช่น amygdala สาร dopamine ช่วยให้เกิดการกระตุ้นต่อระบบการได้รับรางวัลในสมองทั้งต่อตัวยาและสิ่งกระตุ้นอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องและเพื่อตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่คาดการณ์ไว้ ซึ่งความรู้สึกสบายและความคาดหวังกลายเป็นองค์ประกอบของพฤติกรรมความอยากและการแสวงหายาเพื่อให้เกิดการใช้ซ้ำๆ กันอย่างต่อเนื่อง (Lutz and Kieffer, 2013; Listos et. al., 2019)

ในการศึกษาการใช้ opioid แบบเรื้อรังในสัตว์ทดลองและมนุษย์ พบว่าจะลดการหลั่ง dopamine จากการตอบสนองการใช้ยา รวมถึงความไวที่ลดลงของระบบการได้รับรางวัลทั้งที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาและไม่ใช้ยา ดังนั้นในผู้ที่ใช้ opioid แบบเรื้อรังจึงไม่รู้สึกสบายเหมือนเดิมอีกต่อไป (ซึ่งต่างจากการใช้ยาครั้งแรก) และการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่สามารถกลับเป็นปกติได้ทันทีเมื่อหยุดใช้ยา นอกจากการใช้ยาที่ลดลงแล้ว การเพิ่มขึ้นของ corticotropin releasing factor และ dynorphin เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อความเครียด (antireward) รวมถึงความไวของระบบการได้รับรางวัลยังช่วยเสริมการใช้ opioid อีกด้วย (Kosten and George, 2002; Listos et. al., 2019)

2.4.6 อาการและอาการแสดงที่เกิดจากการถอน opioids

การลดขนาดยาอย่างรวดเร็วหรือหยุดใช้อย่างกะทันหันอาจส่งผลให้เกิดอาการถอนทั้งทางร่างกายและอารมณ์ โดยในแต่ละประเภทของอาการและความรุนแรงจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคล อาการที่เกิดจากการถอนยา opioid มักจะทำให้รู้สึกไม่สบายตัวมากกว่าเกิดอันตรายถึงชีวิต ความรุนแรงที่เกิดขึ้นจะขึ้นอยู่กับปริมาณ ระยะเวลา และประเภทของ opioid ที่ได้รับ โดย opioid ที่ออกฤทธิ์สั้นมักทำให้เกิดอาการรุนแรง และประเภทของอาการถอนที่พบยังแตกต่างตามระยะเวลาของ

การถอนอีกด้วย ลักษณะของอาการถอนยาในผู้ที่ใช้ opioids มักจะพบอาการหลังจากมีการได้รับยาไปแล้ว 2-3 ชั่วโมง และจะเกิดสูงสุดช่วง 48-72 ชั่วโมง จากนั้นจะคลุมเครือมากกว่า 1 สัปดาห์ จากการได้รับยาในครั้งสุดท้าย อาการแรกเริ่มของผู้ที่ติดยาหลังจากถอนยามักมีลักษณะเฉพาะคือความอยากยา กระวนกระวายใจ วิตกกังวล ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดท้อง นอนไม่หลับ น้ำมูกไหล เหงื่อออก รูม่านตาขยาย และหาว อาการภายหลังมักเกิดชีพจรเต้นเร็ว ความดันเลือดสูง รูม่านตาขยาย ขนลุก หนาวสั่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ท้องเสีย อาเจียน เกิดความผิดปกติทางอารมณ์และความอยากยาที่ยืดเยื้อ ตัวอย่างเช่น ในผู้ที่มีการหยุดใช้เฮโรอีน ในวันที่ 3 จะมีอาการซึมเศร้า ความวิตกกังวลรุนแรง ความอยากยาสูงสุด มีน้ำมูก ปวดท้อง อาเจียน ท้องเสีย ในวันที่ 10 ยังคงมีภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวลปานกลาง ความอยากอาหาร มีน้ำมูกไหล วันที่ 30 ยังคงมีภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล มีน้ำมูกไหล (พยอม ตันติวัฒน์ เข้าถึงเมื่อ 5 มิถุนายน 2564: Pergolizzi et al., 2020)

การถอนยา opioid ยังสามารถที่จะกระตุ้นความเกลียดชัง ความทรงจำที่ขับเคลื่อนด้วยการเชื่อมต่อกับสิ่งเร้าเชิงลบ โดยที่ความทรงจำเชิงลบนี้เป็นองค์ประกอบสำคัญในการรักษาพฤติกรรมแสวงหายา ระยะเวลาที่ร่างกายจะมีการปรับตัวให้เข้าสู่ภาวะปกติมักจะใช้เวลานานประมาณ 6 เดือน สำหรับผู้ที่ใช้ยามีสุขภาพที่ไม่ดีและยังใช้ยาในขนาดที่สูงอาจถึงแก่ความตายได้หากมีการหยุดการใช้ยาในทันที ช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา ยาในกลุ่ม opioids ที่สังเคราะห์ขึ้น เช่น oxycodone, hydrocodone, hydromorphone และ mepeudine มีการนำมาใช้ผลิตเป็นยาเสพติดกันแพร่หลาย นอกจากนี้การใช้ยากลุ่ม opioids ยังนำไปสู่การใช้ยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive drug) เช่น ยานอนหลับบางชนิด cocaine ยากล่อมประสาท เป็นต้น (พยอม ตันติวัฒน์ เข้าถึงเมื่อ 5 มิถุนายน 2564: Pergolizzi et al., 2020)

การได้รับ opioid เรื้อรัง cAMP signaling pathway จะค่อยๆ ถูกควบคุมให้อยู่ในภาวะปกติเพื่อรักษาสมดุลเป็นการชดเชยการผลิต ATP และการตอบสนองต่อ cAMP binding protein activity จึงเพียงพอที่จะหลั่ง norepinephrine ได้เหมือนภาวะปกติ แต่เมื่อมีการหยุดใช้ opioid หลังจากการใช้แบบเรื้อรังผลของการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ ATP ไปเป็น cAMP ก็จะลดลง ปริมาณของ cAMP จึงเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ ทำให้ noradrenergic neuron หลั่ง norepinephrine มากกว่าปกติจึงทำให้เกิดอาการถอน และยังมีผลกระตุ้น bed nucleus of striaterminalis (ศูนย์กลางของความไม่พอใจ) หากไม่มีการกลับมาใช้ยาอีก neuron ก็จะกลับเข้าสู่ภาวะเดิมอาจจะใช้เวลาหลายวันหรือหลายสัปดาห์ เช่นเดียวกับการใช้วิธีทางเภสัชวิทยา เช่น การให้ยา naloxone ซึ่งยับยั้งการจับกันระหว่าง opioid กับ receptor จะทำให้ cAMP activity และการทำงานของ neuron เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติจึงเกิดการหลั่งของ norepinephrine มากกว่าปกติ จึงทำให้เกิดอาการถอน (physical withdrawal symptom) เช่น เกิดความไม่พอใจ กระวนกระวายใจ มีความวิตกกังวล ปวดกล้ามเนื้อ และท้องร่วง มีการวิจัยที่บ่งชี้ว่ายาที่ยับยั้งการหลั่งของ norepinephrine หลังอาการ

ถอนยาจะสามารถบรรเทาอาการทางกายและอารมณ์ที่เกี่ยวข้องกับ opioid withdrawal ได้ นอกจาก norepinephrine ที่เพิ่มในระหว่างการถอนอย่างเฉียบพลันแล้ว opioid receptor จะอยู่ในภาวะ hyperexcitation การทำงานของ glutamatergic neuron เพิ่มขึ้น ระดับของ corticotropin releasing factor เพิ่มขึ้น และระดับของ serotonin และ dopamine ลดลง (Kosten and George, 2002; Pergolizzi et al., 2020)

ตารางที่ 2-1 สรุปอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการถอนในผู้ที่ใช้ opioid เรื้อรัง (Pergolizzi et al., 2020)

อาการทางกาย	**อาการทางอารมณ์**
- ปวดกระดูกและปวดกล้ามเนื้อ อาจจะรู้สึกกระตุก หรือตึง - อุณหภูมิร่างกายเปลี่ยนแปลง อาจจะรู้สึกร้อนๆ หนาวๆ สลับไปมา - หนาวสั่น (chills) / ขนลุก (goosebumps) - ไวต่ออาการเจ็บปวดเพิ่มขึ้น (hyperalgesia) - นอนไม่หลับ (insomnia) - น้ำตาไหล (lacrimation) - หนังตาตก (ptosis) / รูม่านตาขยาย (pupillary dilation) - ปวดท้อง (stomach cramps) / คลื่นไส้ (nausea) / อาเจียน (vomiting) / ท้องเสีย (diarrhea) - หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) / หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) / ความดันเลือดสูง (hypertension) - พูดพล่อยๆ (teeth chattering) - อ่อนเพลีย (fatigue) / อ่อนแรง (weakness) - หาว (yawning)	- ยากลำบาก (alexithymia) - วิตกกังวล (anxiety) - ทุกข์ใจ (dysphoria) - เจ็บปวดทางอารมณ์ (emotional pain) - หงุดหงิด (irritability) - สูญเสียแรงจูงใจ (loss of motivation) - วิงเวียน (malaise) - เครียด (stress)

จากการทดลองที่เหนี่ยวนำให้หนูทดลอง (rat, mice) เสพติด morphine แล้วกระตุ้นให้เกิดอาการถอนด้วยการฉีดสารที่มีผลต้านตัวรับ opioid เช่น naloxone, nalorphine หรือ naltrexone ลักษณะอาการถอนที่ปรากฏคือ jumping, teeth chattering, wet dog shakes, rearing, chewing และรวมถึงอาการท้องเสีย เป็นต้น จากลักษณะอาการถอนดังกล่าว jumping ถือว่าเป็นอาการหรือตัวชี้วัดที่อ่อนไหว เชื่อถือได้ และใช้กันบ่อยที่สุดในการบ่งชี้ว่าหนูทดลองอยู่ในช่วงถอนยา เนื่องด้วยการเกิดอาการถอนเกิดจากการกระตุ้นด้วย noradrenergic hyperactivation (Narita et al., 2001)

ภาวะซึมเศร้าเป็นอาการร่วมที่พบบ่อยมากในกลุ่มจิตเวช จากสมมติฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าอาจมีการใช้ประโยชน์จากคุณสมบัติของยาที่ไม่เหมาะสมเพื่อเอาชนะอารมณ์ซึมเศร้า ซึ่งเป็นการบรรเทาชั่วคราวที่มีความเสี่ยงต่อการพึ่งพายาด้วยตนเอง ในทางกลับกันการใช้ยาในทางที่ผิดซ้ำๆ กันจะเป็นการกระตุ้นและการปรับตัวของระบบประสาทเพื่อให้เกิดความสมดุลทางอารมณ์ซึ่งอาจจะนำไปสู่ภาวะซึมเศร้าได้ การได้รับ morphine เรื้อรังส่งผลให้เกิดการปรับสมดุลลดลงของ GABAergic interneuron ที่ dopaminergic และ serotonergic neuron ส่งผลให้ระดับกิจกรรมลดลง เมื่อหยุดใช้ยาหรือช่วงการถอนอาจพบพฤติกรรมความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าได้ นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของความเครียดที่เกิดจากการถอนยาหลังการได้รับ morphine เรื้อรังส่งผลให้ความหนาแน่นของ dendritic spine บริเวณ dentate gyrus ลดลง neuronal proliferation, neuronal survival และ neuronal plasticity ใน hippocampus อีกด้วย (Lutz and Kieffer, 2013) นอกจากนี้การใช้ opioid เรื้อรังทำให้เกิด oxidative stress เกิดการตายของ hippocampal neuron และยังส่งผลให้จำนวนของ glutamate ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทำให้เกิดการขัดขวางต่อการส่งสัญญาณประสาทของเส้นใยประสาทที่ผ่านเข้าออก hippocampus จึงไม่เกิดการสร้างความทรงจำใหม่อาจนำไปสู่การเกิดปัญหาด้านการเรียนรู้และความจำ (Motaghinejad, 2015)

2.3.8 การรักษาด้วยยาจากการเสพติดสาร opioids

เป้าหมายในการรักษาการเสพติดสารด้วยยานั้นคือช่วยบรรเทาหรือลดอาการถอนจากการหยุดยากะทันหันและอาการอยากยา วิธีการรักษาด้วยยามีอยู่ด้วยกัน 2 รูปแบบ ได้แก่

การรักษาแบบถอนพิษยา (drug detoxification) เป็นการให้ยาเพื่อให้เกิดการระงับอาการถอนพิษยาในระยะแรก จากนั้นจะลดขนาดยาลงจนในที่สุดผู้ป่วยสามารถหยุดยาได้ ยาที่นำมาถอนพิษมักจะใช้ methadone โดยที่ครั้งแรกในการให้ขนาดยาจะต้องเพียงพอต่อการออกฤทธิ์ระงับความอยากยา หลังจากที่ให้ยา methadone เพื่อคงสภาพของผู้ป่วยได้แล้ว ควรลดขนาดของยาลงครึ่งหนึ่งทุกๆ 2 วัน ของขนาดเดิมที่ให้ และวันที่ 6-10 ควรหยุดใช้ยา methadone ได้ แต่เมื่อผู้ป่วยมีอาการติดยา methadone ต้องมีการถอนพิษยาอาจจะใช้เวลาการถอนพิษมากกว่า 2-3 สัปดาห์ ด้วยการลดขนาดของ methadone ลงทีละน้อยๆ

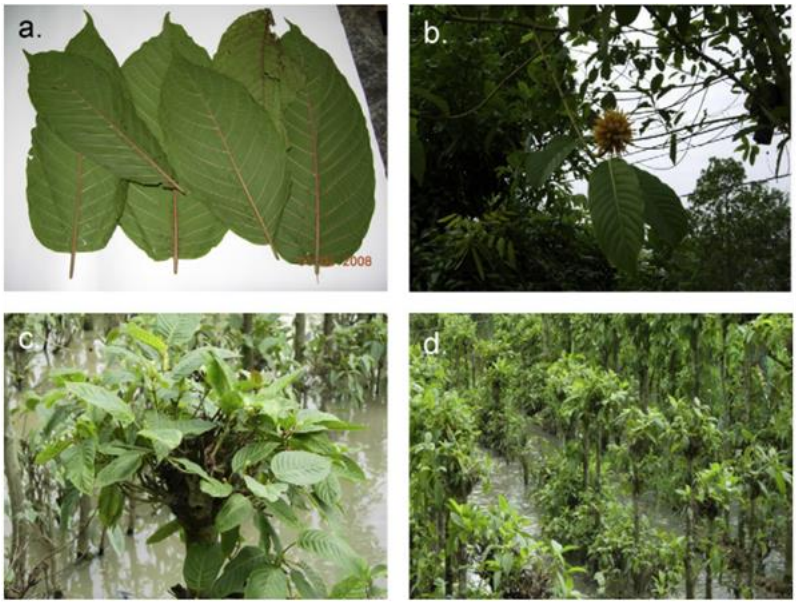
การรักษาแบบคงระดับหรือคงสภาพของยา (drug maintenance) ก็จะใช้ยา methadone ในการรักษา โดยเป็นการให้ยาเพื่อคงระดับสาร opioids ให้อยู่ในระดับที่ปกติ มีการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ (ไม่ทำให้ระดับของยาในเลือดน้อยหรือมากจากที่เคยได้รับสาร) จนทำให้เกิดอาการถอนพิษยา แต่ยา methadone ออกฤทธิ์เพียงแค่ 24-36 ชั่วโมง จึงมีการนำยา levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) เป็นอนุพันธ์ของยา methadone ออกฤทธิ์ได้นานถึง 48-72 ชั่วโมง แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการนำยาชนิดนี้เข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของการใช้ยา methadone นั้นมีหลายประการ ได้แก่ เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ง่วงซึม มีอาการท้องผูก และอาจกดการหายใจ อีกหนึ่งตัวที่มีการนำมาใช้คือยา buprenorphine เมื่อใช้ในขนาดต่ำจะมีฤทธิ์คล้าย methadone แต่หากใช้ในขนาดสูงจะมีฤทธิ์คล้าย naltrexone ออกฤทธิ์ได้นานถึง 20-73 ชั่วโมง หากใช้แล้วผู้ป่วยเกิดอาการขาดยาได้หลังจากมีการหยุดการใช้ยาไป 2-14 วัน แต่ก็จะเกิดอาการไม่รุนแรง ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้ยามีอาการเช่นเดียวกับยา methadone เนื่องจากยา buprenorphine มีโครงสร้างบางส่วนที่จะไปเสริมฤทธิ์ยาเสพติดได้ทั้งนี้จึงขึ้นอยู่กับขนาดที่ใช้ ดังนั้นการใช้จึงควรอยู่ภายใต้การดูแลและการควบคุม (Ling and Compton, 2005)

นอกจากการรักษาทั้ง 2 วิธีข้างต้นที่ใช้ยา opioid agonist ในการรักษาแล้วก็ยังมีการใช้ยา opioid antagonist ในการรักษาผู้ป่วยจากการเสพติดสาร opioids อีกด้วย ยาที่ใช้คือยา naltrexone ใช้หลังจากที่หยุดการใช้สาร opioids เป็นระยะเวลา 5-7 วัน เพื่อให้สาร opioids หมดไปจากร่างกายหรือระยะเวลา 10-14 วัน ของกรณีที่ใช้ยา methadone ดังนั้นควรให้ยา naltrexone ทันทีหลังวิธีการถอนพิษยาที่มีประสิทธิภาพเพราะยา naltrexone ออกฤทธิ์ได้นานถึง 24-72 ชั่วโมง (Comer et al., 2006) และยังมีการใช้ยาที่เป็น non opioid drugs คือยา clonidine และ lofexidine ซึ่งเป็นยาที่ช่วยลดความดันโลหิต ยานี้ออกฤทธิ์ต่อ α 2-adrenergic receptors ส่งผลให้ norepinephrine หลั่งลดลงจึงมีผลในการควบคุมอาการ autonomic hyperactivity ที่เกิดจากการถอนยาได้ดี ถึงแม้ว่ายานี้จะไม่ทำให้เกิดการติดยาซ้ำซ้อน แต่ผลข้างเคียงจากการใช้ยานั้นมีหลายประการและควรระวังในเรื่องความดันโลหิตอาจจะต่ำกว่าปกติจนเกิดอันตรายได้ (Gowing et al., 2009) แนวทางใหม่ของการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในทางที่ผิดคือการใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ เนื่องจากมีความหมายถึงประสิทธิภาพในการรักษาความปลอดภัยจากความเป็นพิษต่ำและโอกาสในการพึ่งพายาทางกายน้อยกว่าตัวยาอื่นๆ ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

2.5 กระท่อม

2.5.1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

กระท่อมมีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. พืชวงศ์เดียวกับกาแฟ (Rubiaceae) ลำต้นสูงสุดประมาณ 15 เมตร หรือมากกว่านั้น ลักษณะเป็นไม้ยืนต้นและแก่นเนื้อแข็งมีขนาดใหญ่ปานกลาง รูปร่างของใบคล้ายกับใบกระดังงา เป็นใบเดี่ยวมีสีเขียววางตัวเป็นคู่ๆ อยู่ด้านตรงข้ามกัน สีของก้านใบมีสีแดง ลักษณะดอกมีสีขาวอมเหลืองออกเป็นช่อที่มีขนาด 3-5 เซนติเมตร รูปร่างกลมมีขนาดเท่าผลพุทรา ชนิดดอกเป็นดอกสมบูรณ์เพศ ออกบริเวณปลายกิ่ง แต่ละช่อจะมีดอกย่อย 70-80 ดอก เมื่อเจริญเป็นผลลักษณะจะคล้ายแคปซูล พบเมล็ดรูปร่างแบนอัดแน่นอยู่ภายใน กระท่อมจะเติบโตได้ดีในบริเวณที่มีแสงแดดส่องปานกลาง มีความชุ่มชื้นและมีความชื้นสูง (สมสมร ชิตตระการม และคณะ, 2548)



รูปที่ 2-3 แสดงลักษณะ (a) ใบ, (B) ดอก, (c, d) ลำต้นและพื้นที่ปลูกของพืชกระท่อม (Hassan et al., 2013)

2.5.2 องค์ประกอบทางเคมีของกระท่อม

สารสำคัญในใบกระท่อมจะพบเป็นสารกลุ่ม alkaloids เป็นหลัก แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ heteroyohimbines และ oxindoles หากนำ heteroyohimbines มาสกัดจะพบว่า ร้อยละ 66 พบเป็นสาร mitragynine, ร้อยละ 9 พบเป็นสาร paynanthine, ร้อยละ 7 พบเป็นสาร speciogynine, ร้อยละ 2 พบเป็นสาร 7-hydroxymitragynine และร้อยละ 1 พบเป็นสาร speciociliatine ปริมาณของสารและชนิดที่พบนั้นขึ้นอยู่กับความแตกต่างของวันเวลาและสถานที่เก็บเกี่ยว และยังพบสารกลุ่มอื่นๆ เช่น flavonoids, terpenoid, lignan และ saponins เป็นต้น มีรายงานว่าสาร mitragynine เป็นตัวกระตุ้น opioid receptors ทำให้มีผลในการออกฤทธิ์เพื่อบรรเทาอาการปวด และยังพบว่าช่วยในการยับยั้งการหลั่งของ prostaglandin E2 (PGE2) ผ่านทาง cyclooxygenase-2 pathway (COX-2) จึงมีผลต้านการอักเสบที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า 7-hydroxymitragynine ออกฤทธิ์ในหนู mice โดยจำเพาะต่อ mu และ kappa receptors เพื่อยับยั้งความเจ็บปวดได้ผลดีกว่า morphine ถึง 13 เท่า และ mitragynine ถึง 46 เท่า นอกจากนี้กระท่อมยังออกฤทธิ์ส่งผลต่อพฤติกรรม อารมณ์ ความจำ และระบบประสาท (Keawpradub, 1990)

สารทั้ง 2 ชนิด คือ mitragynine และ 7-hydroxymitragynine จะทำปฏิกิริยากับ opioid receptors ภายในสมองทำให้เกิดความใจเย็น ความพึงพอใจ และความเจ็บปวดที่ลดลง มักพบในผู้ที่ใช้ใบกระท่อมเป็นจำนวนมาก สาร mitragynine ยังมีความเกี่ยวข้องกับระบบของตัวรับอื่น ๆ ในสมองที่ทำให้เกิดผลในรูปแบบของการกระตุ้นหากใช้ใบกระท่อมในขนาดต่ำ ยังมีรายงานถึงผลของการใช้อีกว่าจะทำให้มีการเพิ่มของพละกำลัง ทำให้เกิดการเข้าสังคมจนมีความคุ้นเคย และเกิดความสนุกสนานร่าเริงแทนที่จะเป็นความเงียบหรือการมีสติ อย่างไรก็ตามสารจากใบกระท่อมอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงคือความไม่สบายอกสบายใจ หากใช้เป็นระยะเวลานานจะเกิดอาการเบื่ออาหาร ท้องผูก บางรายมีปัญหาการนอนหลับ และอาจมีอาการขาดยาได้ เช่น ไม่มีเรี่ยวแรง อ่อนเพลีย หงุดหงิด ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ มีความกังวล เกิดความเครียด จนอาจทำให้เกิดอาการทางจิตได้ (National Institute on Drug Abuse, 2019)

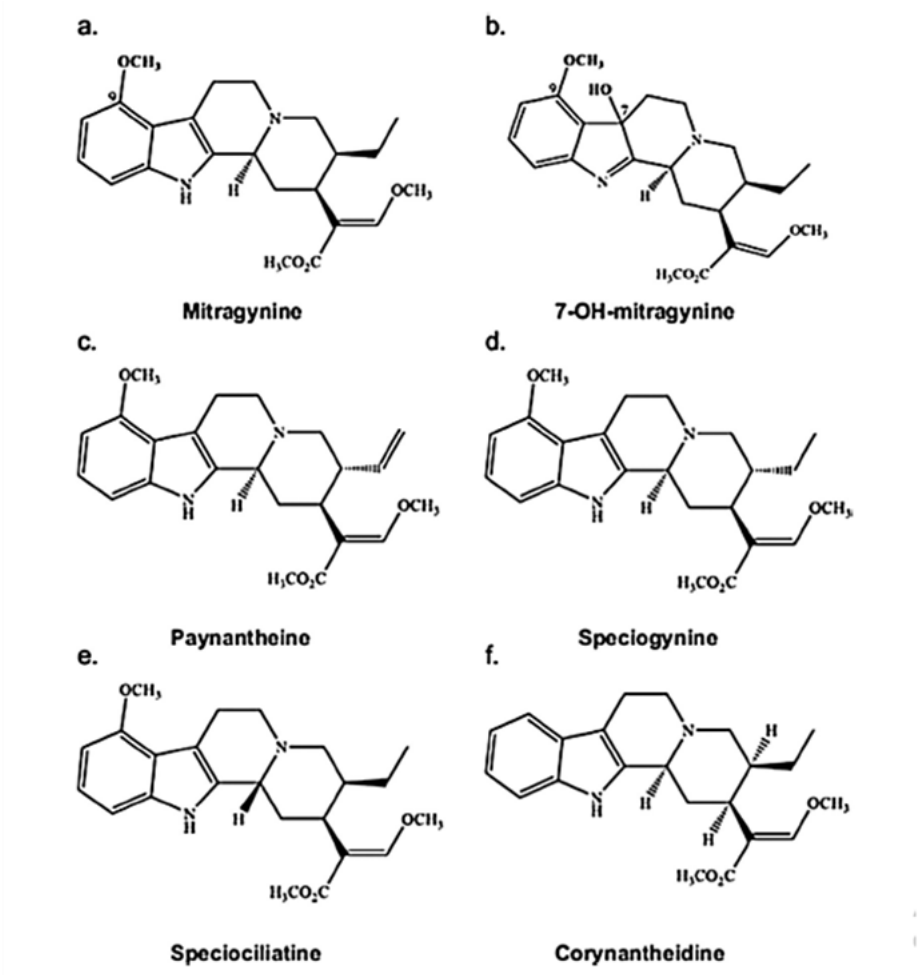
ตารางที่ 2-2 สารสำคัญที่พบในพืชกระท่อมในประเทศไทย

กลุ่มสาร	ชื่อสาร
alkaloid	- ciliaphilline* - corynantheidaline - corynoxeine - mitrafoline - mitrafoline, iso - mitragynine - mitragynine, 7(H): 7-alpha-hydroxy - mitraphylline - mitraphylline, iso - paynantheine - rhynchociline* - rhynchophilline - rhynchophilline, iso - speciociliatine - speciofoline - speciofoline, iso - speciogynine - specionoxeine, iso - speciophilline
flavonoid	- apigenin - apigenin-7-O- rhamnoglucoside - astragalin - cosmosiin - hyperoside - kaempferol - quercetin - quercetin-3-galactoside-7-rhamnoside

ตารางที่ 2-2 (ต่อ) สารสำคัญที่พบในพืชกระท่อมในประเทศไทย

กลุ่มสาร	ชื่อสาร
flavonoid	- quercitrin - quercitrin, iso - rutin
phenylpropanoid	- caffeic acid - cchlorogenic acid

* เป็นสารสำคัญที่พบในเปลือกต้น ส่วนสารสำคัญอื่นๆจะพบในใบ (สมสมร ชิตตระการม และคณะ, 2548)



รูปที่ 2-4 แสดงชนิดของสารสำคัญที่พบเป็นส่วนใหญ่ในพืชกระท่อม (Hassan et al., 2013)

2.5.3 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของกระท่อม

1. การออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทและระงับอาการเจ็บปวด

การออกฤทธิ์ของสาร mitragynine ทำให้เกิดผลต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทอัตโนมัติ โดยบริเวณ medulla ของ brain stem สาร mitragynine จะทำปฏิกิริยาผ่าน opioid receptors มีผลออกฤทธิ์ระงับอาการปวด ในปี ค.ศ. 1996 Matsumoto และคณะ และปี ค.ศ. 1998 Thongpraditchote และคณะ อธิบายถึงการศึกษาต่อชนิดตัวรับของ opioid receptors โดยการให้สาร mitragynine และ 7-hydroxymitragynine ร่วมกับการฉีดสารที่มีส่วนช่วยทำให้เกิดการยับยั้งการจับกับ opioid receptors ประกอบด้วย naltrindole ยับยั้งการจับของ delta receptor, nor-binaltorphimine ยับยั้งการจับของ kappa receptor, cyprodime ยับยั้งการจับของ mu receptor และ naloxone ยับยั้งการจับทุกตัวรับของ opioid receptor หลังจากนั้นใช้วิธี mouse-tail flick และ hot-plate ที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส ในการทดสอบการออกฤทธิ์ระงับอาการปวด สรุปผลคือกลุ่มที่ให้ naloxone และ cyprodime เกิดผลการยับยั้งที่สมบูรณ์ ส่วนกลุ่มที่ให้ naltrindole และ nor-binaltorphimine เกิดการยับยั้งที่น้อยกว่า กล่าวได้ว่าสาร mitragynine และ 7-hydroxymitragynine จัดเป็นสารประเภท mu agonist อีกทั้งการระงับอาการปวดเป็นผลมาจากนำกระแสประสาทที่มีความเกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดไปสู่สมองลดลง ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับกลุ่มเซลล์ประสาทใน serotonergic system และ noradrenergic system ที่มีหน้าที่ในการสังเคราะห์สารสื่อประสาทเพื่อช่วยในการลดการนำกระแสประสาทที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด จึงกล่าวได้ว่าสาร mitragynine มีผลต่อการหลั่งสาร serotonin และ norepinephrine ในระบบประสาทซึ่งทำให้เกิดการระงับอาการปวดได้ และในปี ค.ศ. 1998 Thongpraditchote และคณะ ศึกษาต่อถึงชนิดของ opioid receptors ด้วยการใช้สาร mitragynine ขนาด 5 มก./กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังของหนูทดลองและใช้วิธี mouse-tail flick ในการทดสอบการออกฤทธิ์ระงับอาการปวด ได้ผลว่าสามารถออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้

ปี ค.ศ. 2005 Kitajima และคณะ ศึกษาการแยกเนื้อเยื่อของลำไส้เล็กส่วน ileum ของหนูตะเภา พร้อมกับเปรียบเทียบผลการออกฤทธิ์ระงับอาการปวดของ mitragynine กับ morphine ผลที่ได้คือให้ผลเหมือนกันกับ morphine แต่น้อยกว่าประมาณ 4 เท่า ซึ่งต่างจากสาร 7-hydroxymitragynine ที่มีความแรงมากกว่า morphine ถึง 10 เท่า

ปี ค.ศ. 2010 Apryani และคณะ ศึกษาด้วยการฉีดสาร mitragynine ที่ขนาด 5-15 มก./กก. ผ่านช่องท้องของหนูทดลอง ในระยะเวลา 28 วัน ทำให้เกิดผลในการลดความสามารถต่อการจดจำอย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษาของ Farah Idayu และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 บอกว่าการให้สาร mitragynine ช่วยในการเพิ่มระดับของสาร serotonin, norepinephrine และ dopamine จึงเป็นผลให้เกิดคุณสมบัติในการต้านพฤติกรรมอาการซึมเศร้าของหนูทดลอง

ปี ค.ศ. 2012 Senik และคณะ ได้ให้สารสกัด methanolic ผ่านการป้อนทางปากในหนูทดลองที่ขนาด 100-1000 มก./กก. ผลคือทำให้เกิดการกระตุ้นของความจำในระยะสั้น และเมื่อได้รับสาร mitragynine ในช่วงระยะเวลานาน ให้เกิดการลดลงของกลไกความจำ คาดว่าเกิดผลผ่าน hippocampus ของสมอง

2. การออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหาร

เมื่อฉีดสาร mitragynine ในหนูขาวที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหลั่งกรดด้วย 2-deoxy-D-glucose ทำให้เกิดการออกฤทธิ์จับกับ opioid receptors ผลที่ได้คือทำให้การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลง และเกิดความอยากอาหารที่ลดลงจากการทดลองของ Tsuchiya และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 และเชื่อว่าการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่ลดลงในผู้ที่ใช้ใบกระท่อมมักทำให้เกิดอาการเบื่ออาหาร ไม่รู้สึกหิว จึงส่งผลให้มีรูปร่างผอมจากน้ำหนักตัวที่ลดลงได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kumarnsit และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ทดลองผลการออกฤทธิ์ของสารสกัด alkaloid จากใบกระท่อมในหนูขาว ผลพบว่าทำให้ลดความต้องการหรือลดความอยากอาหารและน้ำ ผลที่ตามมาคือทำให้หนูขาวมีน้ำหนักลดลง

การศึกษาปี ค.ศ. 2008 ของ Purintrapiban และคณะ ศึกษาในระดับเซลล์ชนิด rat L8 myotubes ถึงผลการออกฤทธิ์ของสารสกัด methanolic จากใบกระท่อม ผลพบว่าการออกฤทธิ์ของสารดังกล่าวเป็นการเพิ่มการแสดงออกต่อโปรตีนที่เป็น glucose transporter จึงทำให้เพิ่มการเหนี่ยวนำ glucose ให้กลับสู่ภายในเซลล์มากขึ้น จากการศึกษานี้อาจใช้สารสกัด methanolic จากใบกระท่อม เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดแทนการทำงานของสาร insulin และจากการศึกษาของ Chittrakarn และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 พบว่ายังมีผลทำให้จำนวนครั้งของการขับถ่ายลดลง เป็นผลให้ปริมาณของเสียจากการขับถ่ายลดลงอีกด้วย

3. การออกฤทธิ์ต่อการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

ในปี ค.ศ. 1992 Watanabe และคณะ ศึกษาจากชิ้นส่วนของหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว ถึงผลการออกฤทธิ์ของสาร mitragynine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ที่ความเข้มข้นของสาร 1-10 ไมโครโมล พบว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่เหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวด้วย norepinephrine ซึ่งแรงของการหดตัวที่เกิดแปรตามความเข้มข้นของสารที่ให้ และยังยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้เล็กของหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นการหดตัวจากการเหนี่ยวนำด้วย serotonin จากนั้นในปี ค.ศ. 1997 Watanabe และคณะ ศึกษาผลการออกฤทธิ์ของสาร mitragynine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่เหนี่ยวนำการหดตัวด้วย acetylcholine, histamine และเหนี่ยวนำด้วยไฟฟ้า ผลที่ได้คือความเข้มข้นของสาร mitragynine ที่ 3-10 ไมโครโมล ไม่ทำให้เกิดการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่แยกจากลำไส้เล็กของหนูตะเภาที่เหนี่ยวนำการหดตัวด้วย acetylcholine และ histamine แต่ความเข้มข้นของสาร mitragynine ที่ 1 นาโน

โมล - 3 ไมโครโมล ทำให้เกิดการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่แยกจากลำไส้เล็กของหนูตะเภาที่เหนี่ยวนำการหดตัวด้วยไฟฟ้า ซึ่งแรงของการหดตัวที่เกิดแปรตามความเข้มข้นของสารที่ให้

การทดลองของ Matsumoto และคณะ ในปี ค.ศ. 2005 ทดลองจากชิ้นส่วนของ vas deferens ของหนูตะเภาถึงผลการออกฤทธิ์ของสาร mitragynine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ความเข้มข้นของสาร 0.3-10 ไมโครโมล และเหนี่ยวนำการหดตัวด้วยไฟฟ้า ซึ่งแรงของการหดตัวที่เกิดแปรตามความเข้มข้นของสารที่ให้ พบว่าสามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่แยกจาก vas deferens ของหนูตะเภาได้ และยังยับยั้งได้เกือบสมบูรณ์เมื่อให้สาร mitragynine ที่ความเข้มข้นสูงถึง 30 ไมโครโมล แต่การออกฤทธิ์จะไม่มีผลยับยั้งเมื่อมีการเหนี่ยวนำการหดตัวด้วย norepinephrine และ ATP นอกจากสาร mitragynine แล้ว ยังมีการศึกษาถึงผลการออกฤทธิ์สารสกัด methanolic จากใบกระท่อม พบว่าส่งผลการยับยั้งต่อการทำงานของ calcium channel บริเวณ neuromuscular junction ทำให้ไม่เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

4. การออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ

การศึกษาของ Shaik Mossadeq และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 ศึกษาในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบด้วย carrageenan บริเวณอุ้งเท้า และฉีดสารสกัด methanolic จากใบกระท่อม ผ่านช่องท้อง ที่ขนาด 100 และ 200 มก./กก. ซึ่งหลังจากหนูได้รับสารสกัดแล้ว ภายใน 3 ชั่วโมงแรก คาดว่ามีผลทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่งของสารสื่ออักเสบ เพื่อกระตุ้นหรือเพิ่มการทำงานของกระบวนการการสมานแผลและระบบภูมิคุ้มกันผ่าน arachidonic acid pathway และในปี ค.ศ. 2011 Utar และคณะ อธิบายถึงผลของสาร mitragynine ที่มีต่อ macrophage คือ สาร mitragynine ไม่มีผลในการยับยั้งต่อการแสดงออกของ cyclooxygenase-1 แต่จะมีผลในการยับยั้งต่อการแสดงออกของ cyclooxygenase-2 และ prostaglandin E2

5. การออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

ในปี ค.ศ. 2009 Parthasarathy และคณะ ทำการทดลองถึงการออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดจากใบกระท่อมในหนูขาว พบว่าสารสกัดจากใบกระท่อมออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในลำไส้ และยังช่วยกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย โดยการส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ glutathione transferase ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากการออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดจากใบกระท่อมแล้ว การศึกษาครั้งนี้ยังพบคุณสมบัติของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของสารสกัดจากใบกระท่อมอีกด้วย

6. การออกฤทธิ์ต้านเบาหวาน

การศึกษาของ Purintrapiban และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 ศึกษาในหลอดทดลองเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของสารสกัด methanolic จากใบกระท่อมต่อการขนส่งกลูโคสในเซลล์กล้ามเนื้อ โดยวัดระดับของโปรตีนที่ช่วยในการขนส่งกลูโคส (glucose transporters : GLUTs) ด้วยวิธี Western

blotting ผลการทดลองพบว่ามีการเพิ่มอัตราการดูดซึมของกลูโคสภายในเซลล์กล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญและมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับของโปรตีน GLUT1 ซึ่งที่มีความเกี่ยวข้องกับการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบกระท่อมช่วยในการกระตุ้นการขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อ เช่นเดียวกับตำราแพทย์แผนโบราณที่มีการใช้ใบกระท่อมรักษาโรคเบาหวาน

7. การออกฤทธิ์ลดอาการถอนจากการเสพติดสาร

การศึกษาของ Kumarnsit และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 ทำการทดลองในหนูถีบจักรด้วยการป้อนสารสกัดจากใบกระท่อมที่ขนาด 300 มก./กก. พบว่าช่วยในการลดพฤติกรรมที่เกิดจากการถอนเอทานอล และการให้สารสกัดจากใบกระท่อมที่ขนาด 100, 300 และ 500 มก./กก. ยังแสดงฤทธิ์ในการต้านอาการซึมเศร้าโดยไม่มีความเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ในการศึกษาของ (Cheaha et al., 2017) ศึกษาผลของสารสกัด alkaloid จากใบกระท่อมต่อการถอน morphine ด้วย naloxone พบว่าสารสกัดขนาด 80 และ 100 มก./กก. สามารถลดจำนวนพฤติกรรมการกระโดดที่เกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ในปี ค.ศ. 2020 Hassan และคณะ ได้ศึกษาถึงผลของ mitragynine ในหนูขาวใหญ่ต่อการลดอาการถอนที่เหนี่ยวนำด้วย morphine ขนาด 10 ถึง 50 มล./กก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาติดต่อกัน 6 วัน และช่วงของการถอนได้ให้สาร mitragynine ขนาด 5, 10, 15 และ 30 มก./กก. ผ่านการฉีดทางช่องท้องก่อนการทดสอบ open field 30 นาที ผลพบว่าสาร mitragynine ทุกขนาดที่ให้สามารถลดการถอนเฉียบพลันได้

8. การออกฤทธิ์ต่อความรู้ความเข้าใจและความจำ

จากรายงานหรือการศึกษาที่เกิดขึ้นแสดงให้เห็นว่าการใช้ใบกระท่อมซึ่งมีสารที่ออกฤทธิ์ที่ส่งผลต่อการทำงานของระบบประสาท ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของความรู้ความเข้าใจ เช่น การศึกษาของ Apryani และคณะ ในปี ค.ศ. 2010 อธิบายว่าการได้รับสาร mitragynine เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 28 วัน ด้วยการฉีดเข้าช่องท้องในหนูถีบจักร โดยมีขนาด 5, 10 และ 15 มก./กก. พบว่ามีผลลดประสิทธิภาพของการทำงานที่แสดงถึงการมีปัญหาต่อความจดจำในการทำงาน และจากการศึกษาของ Hazim และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 บ่งบอกว่าการให้สาร mitragynine ด้วยการป้อนทางปากในหนูถีบจักร เป็นระยะเวลา 60 นาที ก่อนการทดสอบ โดยมีขนาด 20, 40 และ 80 มก./กก. ไม่ส่งผลต่อความจำในระยะสั้นของหนูถีบจักร เนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันของคะแนนเมื่อทดสอบด้วยวิธี Y-maze test

สัตว์ทดลองที่ได้รับสารสกัด methanolic จากใบกระท่อม ขนาด 1000 มก./กก. ในระยะเร่งด่วน จากการศึกษาของ Senik และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 สัตว์ทดลองสามารถหลีกเลี่ยงสภาพแวดล้อมในการทดสอบ โดยก่อนหน้านี้ได้รับการกระตุ้นผ่านตัวกระตุ้นที่ไม่พึงประสงค์ในการ

ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมผ่านการลงโทษ ซึ่งได้รับการประเมินโดยใช้การทดสอบการหลีกเลี่ยงแบบพาสซีฟแบบทางเดียวและแบบทดสอบการหลีกเลี่ยงแบบแอกทีฟแบบสองทาง แสดงให้เห็นว่าสารสกัด methanolic จากใบกระท่อม ช่วยในการส่งเสริมการเรียนรู้ของสัตว์ทดลองให้ง่ายขึ้น แต่ไม่มีประโยชน์ในการส่งเสริมหน่วยความจำในระยะยาว

การศึกษาของ Yusoff และคณะ ในปี 2016 ได้ศึกษาถึงการให้สาร mitragynine ด้วยการฉีดเข้าช่องท้องในหนูทดลอง โดยมีขนาด 5, 10 และ 15 มก./กก. ในระยะเร่งด่วน พบว่าทำให้ขั้นตอนการเรียนรู้และความจำลดลงทุกขั้นตอน โดยใช้การทดสอบด้วยวิธี passive avoidance task และยังมีความสอดคล้องที่เกี่ยวกับการหยุดชะงักของคลื่นความถี่ต่ำ (delta และ theta wave) ในการประเมินด้วยเครื่อง electroencephalogram ของหนูทดลองที่ให้สาร mitragynine

9. การออกฤทธิ์ต่อพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้า

การศึกษาของ Matsumoto และคณะ ในปี ค.ศ. 1997 ศึกษาถึงผลของสาร mitragynine ต่อความเกี่ยวข้องกันทางด้านพฤติกรรมในหนูขาว จากการฉีด 5-HT_{2A} receptor antagonist ritanserin และ inhibited the 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) ขนาด 16 มม./กก. ผ่านทางช่องท้อง เพื่อเป็นการกระตุ้นผ่าน 5-HT_{2A} receptor ทำให้เกิดพฤติกรรมการสะบัดหัว โดยที่ตัวรับเฉพาะชนิดนี้เกี่ยวข้องกับอาการทางจิตเวช เช่น อาการความวิตกกังวล อาการซึมเศร้า อาการประสาทหลอน ปัญหาด้านการนอน เป็นต้น จากนั้นทำการฉีด สาร mitragynine ขนาด 5-30 มก./กก. ผลพบว่าสาร mitragynine ออกฤทธิ์ต่อ alpha-2 adrenoceptor เกิดการยับยั้งต่อพฤติกรรมการสะบัดหัวในหนูขาว ซึ่งการศึกษานี้อธิบายผลได้ว่า สาร mitragynine ออกฤทธิ์ยับยั้งพฤติกรรมที่เกิดจากการกระตุ้นผ่าน 5-HT_{2A} receptor อาจเป็นไปได้ว่าสาร mitragynine จะช่วยในการลดอาการทางจิตเวชที่กล่าวมาข้างต้นได้

จากข้อมูลการที่มีการศึกษาจากการทดลองว่าสาร mitragynine ออกฤทธิ์ต่อการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วน ileum ของหนูตะเภาที่ถูกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Watanabe et al., 1997) ออกฤทธิ์ต่อการยับยั้งการหลั่งของกรดในกระเพาะอาหารผ่านการกระตุ้นทาง opioid receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง (Tsuchiya et al., 2002) โดยน่าจะเป็นการใช้อธิบายถึงอาการท้องผูกของผู้ใช้ใบกระท่อมได้ และยังออกฤทธิ์ในการลดอาการเจ็บปวด ซึ่งคล้ายกับการออกฤทธิ์ของมอร์ฟีน (Watanabe et al., 1992) มีความสอดคล้องกับการรายงานของผู้ใช้ใบกระท่อมว่า หลังจากการใช้แล้วจะมีความรู้สึกที่ดี สดชื่นสบายใจ ไม่หงุดหงิด ซึ่งอาจจะเป็นการออกฤทธิ์ของสาร mitragynine ผ่าน opioid receptor จึงทำให้มีความสุขเหมือนการได้รับรางวัลที่เกิดขึ้นภายในระบบประสาทส่วนกลางซึ่งเป็นการแสดงออกทางอารมณ์นั่นเอง

ในปี ค.ศ. 2011 Farah Idayu และคณะ ได้ศึกษาผลการออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้านอาการภาวะซึมเศร้าของสาร mitragynine ที่สกัดได้จากใบกระท่อมในหนูขาวเพศผู้ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดอาการภาวะซึมเศร้าด้วยการทดสอบ forced swimming test และ tail suspension test โดยฉีดสาร mitragynine ผ่านช่องท้องในขนาด 5, 10 และ 30 มก./กก. ก่อนการเริ่มการทดลอง 30 นาที ผลพบว่าสาร mitragynine ขนาด 10 และ 30 มก./กก. เมื่อเหนี่ยวนำหนูขาวให้เกิดอาการภาวะซึมเศร้าด้วยวิธี forced swimming test และ tail suspension test แล้ว สามารถลดระยะเวลาที่หนูขาวหยุดการเคลื่อนไหวได้ จึงสรุปว่าสาร mitragynine ในขนาดดังกล่าวช่วยลดการเกิดอาการภาวะซึมเศร้าในหนูขาวได้ และยังมีผลต่อการลดการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่จะกระตุ้นให้ต่อมหมวกไตหลั่งฮอร์โมน corticosterone ได้ และเป็นสื่อกลางต่อการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทภายในสมองหรืออาจจะทำงานร่วมกับ hypothalamic pituitary adrenal axis systems

ในปี ค.ศ. 2018 Abushwereb และคณะ ได้ศึกษาผลการออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้านอาการภาวะซึมเศร้าของสารสกัด methanolic ที่สกัดได้จากใบกระท่อมในหนูขาวเพศเมียซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดอาการภาวะซึมเศร้าด้วยการทดสอบ forced swimming test โดยการป้อนสารสกัด methanolic ผ่านช่องปากในขนาด 50, 100, 200 และ 400 มก./กก. ก่อนการให้การทดสอบด้วย forced swimming test ในครั้งแรก ในชั่วโมงที่ 1, 5 และ 24 เพื่อดูผลการออกฤทธิ์ของสารสกัดในระยะเวลานาน ผลพบว่าสารสกัด methanolic ขนาด 100, 200 และ 400 มก./กก. สามารถลดระยะเวลาที่หนูขาวหยุดการเคลื่อนไหวได้

ในปี ค.ศ. 2014 Hazim และคณะ ได้ศึกษาผลการออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้านอาการความวิตกกังวลของสาร mitragynine ที่สกัดได้จากใบกระท่อมในหนูขาวเพศผู้ โดยการให้สารสกัดขนาด 10, 20 และ 40 มก./กก. ผ่านการป้อนทางปาก 60 นาที ก่อนการทดสอบด้วยวิธี open field test และ elevated plus-maze test ผลพบว่าสาร mitragynine ขนาด 10, 20 และ 40 มก./กก. ช่วยในการเพิ่มจำนวนของช่องที่หนูเดินผ่านรวมทั้งเพิ่มระยะเวลาที่หนูใช้เคลื่อนไหวในพื้นที่ตรงกลางอย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ว่า การให้การรักษาด้วยสาร mitragynine มีผลคล้ายกับต้านความวิตกกังวล และอาจมีความสัมพันธ์กับระบบของ opioidergic, GABAergic และ dopaminergic system ในบริเวณสมองที่เกี่ยวข้องกับความวิตกกังวล

2.5.4 ความเป็นพิษของกระท่อม

การศึกษาความเป็นพิษของกระท่อมในปี ค.ศ. 2010 Harizal และคณะ เพื่อตรวจหาความเป็นพิษเฉียบพลันของสารสกัด methanolic จากใบกระท่อม ในหนูขาว โดยการป้อนทางปากเพียงครั้งเดียว ที่ขนาดของสาร 100, 500 และ 1000 มก./กก. และวิเคราะห์ผลหลังจากนั้น 14 วันจากการสังเกตน้ำหนักตัว ปริมาณน้ำและอาหาร ความดันเลือด น้ำหนักอวัยวะที่แท้จริง การวิเคราะห์ผล

เลือด การวิเคราะห์ผลสารชีวเคมี และการวิเคราะห์ทางเนื้อเยื่อวิทยา ผลพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ในตับ ทุกขนาดของสารสกัด methanolic จากใบกระท่อมที่ให้ ซึ่งได้แก่ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, cholesterol, triglycerides, albumin อย่างมีนัยสำคัญ จากการวิเคราะห์ผลทางเนื้อเยื่อวิทยาพบการเพิ่มขึ้นของ kuppfer cells และเส้นเลือดขนาดเล็ก พบเลือดออกในตับ การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในตับ และพบการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine เฉพาะการให้สารสกัดที่ขนาด 1000 มก./กก. จากผลการทดลองดังกล่าวอาจสรุปได้ว่าสารสกัด methanolic จากใบกระท่อมทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับในระยะเฉียบพลัน และพิษต่อไตพบได้เล็กน้อย

จากการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรังของสารสกัดจากใบกระท่อมในปี พ.ศ. 2552 กิจจา และคณะได้ทำการทดลองในหนูขาวเป็นเวลา 6 เดือน โดยการป้อนสารสกัดจากใบกระท่อมทางปาก ที่ขนาดของสาร 400, 800 และ 1600 มก./กก. และก่อนการวิเคราะห์ผลทางห้องปฏิบัติการจะงดน้ำงดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ผลพบว่าจากการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงค่าทางเคมี โลหิตวิทยาและเนื้อเยื่อวิทยา ไม่พบอาการหรือการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนที่บ่งบอกความเป็นพิษเรื้อรังของสารสกัดจากใบกระท่อม อาจสรุปได้ว่าสารสกัดจากใบกระท่อมไม่ได้ทำให้เกิดความเป็นพิษที่ชัดเจนต่อหนูทดลอง

ในปี ค.ศ. 2006 Kumarnsit และคณะ ทำการทดลองศึกษาผลระยะเฉียบพลันและระยะยาวของสาร alkaloid ต่อน้ำหนักตัวรวมถึงการบริโภคอาหารและน้ำของหนูขาวผลพบว่าทำให้ลดความต้องการหรือลดความอยากอาหารและน้ำ ผลที่ตามมาคือทำให้หนูขาวมีน้ำหนักลดลง

บทที่ 3
วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการศึกษาวิจัย

งานวิจัยนี้ใช้รูปแบบการศึกษาวิจัยแบบสุ่มอย่างสมบูรณ์ (complete randomized design) ทำการศึกษาในหนูถีบจักร (mice) สายพันธุ์ ICR เพศผู้ อายุ 50-60 วัน น้ำหนักตัว 40-50 กรัม จำนวนทั้งหมด 24 ตัว แบ่งการทดลองออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มการทดลองละ 8 ตัว จาก Nomura Siam International Co., Ltd. ถูกเก็บเลี้ยงไว้ที่สถานสัตว์ทดลองภาคใต้ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ ภายในห้องปรับอากาศอุณหภูมิ 22±2 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 55±10 ความเข้มแสง 130-325 lux และควบคุมปริมาณแสงในสัดส่วนความสว่างต่อมืดเท่ากับ 12:12 ชั่วโมง ได้รับอาหารเม็ดสำเร็จรูป (S.W.T; Thailand) น้ำสะอาดอย่างไม่จำกัดปริมาณตลอดการทดลอง และมีการเปลี่ยนวัสดุรองนอนสัปดาห์ละ 3-4 ครั้ง

เสนอรายละเอียดโครงการวิจัย ผ่านคณะวิทยาศาสตร์ต้นสังกัด เพื่อขออนุมัติการทำวิจัยในสัตว์ทดลองจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้สัตว์ เลขที่โครงการ 2562-01-016 ดำเนินการภายใต้หลักการที่ยอมรับในระดับสากลสำหรับการใช้และดูแลสัตว์ทดลองในห้องปฏิบัติการ ทำการทดลองตั้งแต่ 09.00น.-17.00น.

3.2 มอร์ฟีน

มอร์ฟีน (morphine) ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็น morphine sulphate ก่อนจะมีการฉีดให้หนูทดลองจะนำมาละลายด้วย 0.9 % saline ขนาดที่ใช้ดังนี้วันที่ 1 ขนาด 10 มก./กก. วันที่ 2 ขนาด 20 มก./กก. วันที่ 3 และ 4 ขนาด 40 มก./กก. วันที่ 5 ขนาด 60 มก./กก. วันที่ 6 ขนาด 80 มก./กก. วันที่ 7 และ 8 ขนาด 100 มก./กก. ให้วันละ 2 ครั้ง เวลา 09.00 น. และ 16.00 น. ผ่านการฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection : s.c.)

3.3 สารสกัดจากใบกระท่อม

นำใบกระท่อมมาอบแห้ง ที่อุณหภูมิ 50° C เป็นเวลา 2 วัน ทำใบแห้งให้เป็นชิ้นเล็ก ๆ นำไปบดแล้วผ่านแร่ง number 45 นำผงยามาแช่ในตัวทำละลาย 50 % ethanol ในอัตราส่วนผงยาต่อตัวทำละลาย 1:4 (w/v) (ผงใบกระท่อม 1 ส่วนต่อตัวทำละลาย 4 ส่วน) นำไป sonicate เป็นเวลา 20 นาที จากนั้นนำมากรอง นำสารละลายที่ได้ไปทำแห้งโดยใช้ rotary evaporator สกัดซ้ำอีก 2 รอบ นำสารสกัดที่ได้ไประเหยแห้งและนำสารสกัดทั้งหมดมารวมกัน โดยการสกัดสารนี้ได้รับความ

อนุเคราะห์จากอาจารย์ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เป็นผู้สกัด ก่อนจะมีการป้อนให้หนูทดลองจะนำมาละลายด้วยน้ำกลั่น

3.4 วิธีการศึกษาทดลอง

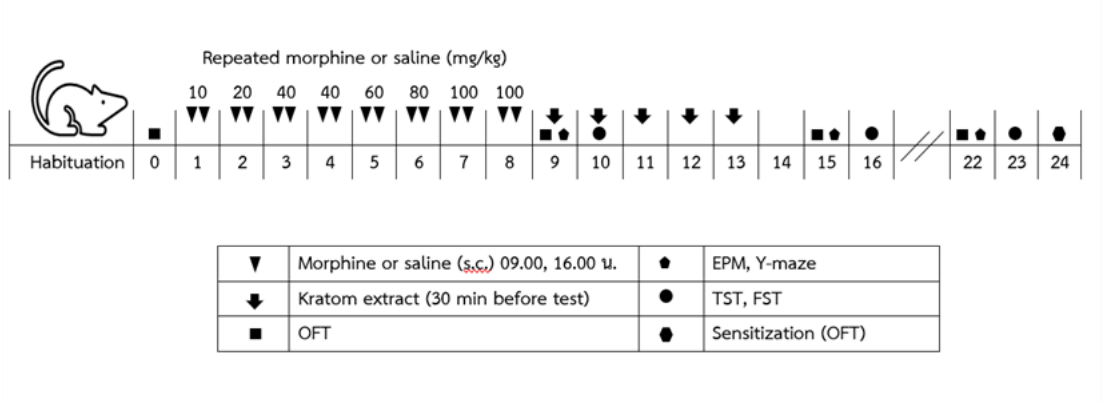
หนูทดลองถูกเลี้ยงโดยแยกกรง กรงละหนึ่งตัว ก่อนมีการทดลองจริงอย่างน้อยประมาณ 2-3 วัน จะมีการ habituation เพื่อให้เกิดความคุ้นชินกับผู้ทดลอง สภาพแวดล้อมของห้องทดลองเพื่อไม่ให้เกิดการตื่นตัวมากเกินไป ในการศึกษาผลของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อการถอนมอร์ฟีนจากการชักนำให้เกิดการเสพติดแบบเรื้อรัง โดยให้หนูทดลองได้รับมอร์ฟีนเป็นเวลา 8 วัน ซึ่งความเข้มข้นที่ให้จะเป็นในลักษณะที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามขนาดดังระบุในหัวข้อ 3.2 และในวันที่ 9 เป็นวันที่ชักนำให้หนูทดลองเกิดการถอนยาเป็นวันแรก ได้รับน้ำเกลือ แทนการได้รับมอร์ฟีน แบ่งกลุ่มทดลองได้ดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุมที่ไม่มีการชักนำให้เสพติดสารใดๆ โดยให้หนูทดลองได้รับ 0.9 % น้ำเกลือ 8 วัน และวันที่ 9 (วันถอนยาวันแรก) ได้รับ 0.9% น้ำเกลือ

กลุ่มที่ 2 กลุ่มที่ชักนำให้เสพติด morphine ตามขนาดดังระบุในหัวข้อ 3.2 และชักนำให้เกิดการถอนยาในวันที่ 9 (วันถอนยาวันแรก) ได้รับ 0.9 % น้ำเกลือ แทนการได้รับมอร์ฟีน

กลุ่มที่ 3 กลุ่มที่ชักนำให้เสพติดมอร์ฟีนตามขนาดดังระบุในหัวข้อ 3.2 และชักนำให้เกิดการถอนยาในวันที่ 9 (วันถอนยาวันแรก) จะถูกป้อนด้วยสารสกัดจากใบกระท่อมในขนาด 80 มก./กก. ก่อนการได้รับ 0.9 % น้ำเกลือ แทนการได้รับมอร์ฟีนเป็นเวลา 30 นาที

ขนาดของการได้รับมอร์ฟีนอ้างอิงจากการศึกษาของ Jia และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 และขนาดของการได้รับสารสกัดจากใบกระท่อมอ้างอิงจากการศึกษาของ Cheaha และคณะ ในปี ค.ศ. 2017



รูปที่ 3-1 แสดงขั้นตอนการทดลอง

3.5 การทดสอบ open field test (OFT)

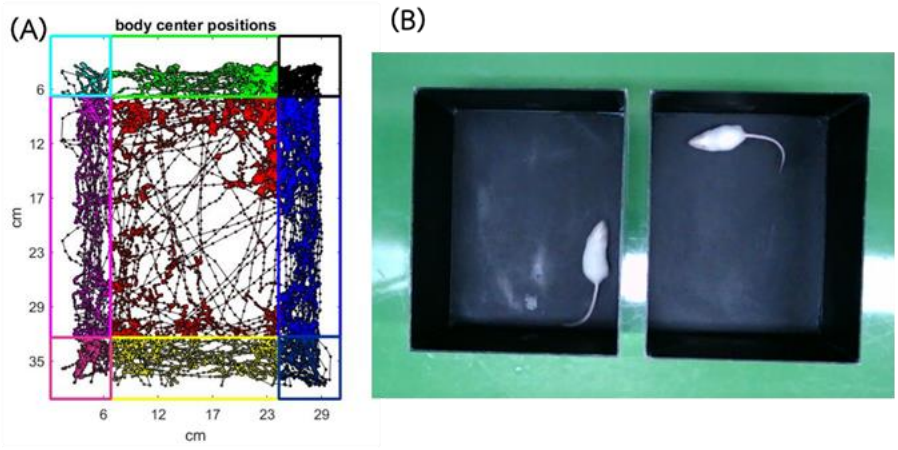
Open field test (OFT) เป็นรูปแบบการทดสอบที่ใช้เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของกิจกรรมการเคลื่อนไหว รวมถึงลักษณะพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวล หลักการคือหนูทดลองจะถูกปล่อยลงในกล่องที่ใช้เพื่อการทดสอบที่ป้องกันการหลบหนีด้วยการมีผนังที่สูง แล้วสังเกตกิจกรรมการเคลื่อนไหวภายในระยะเวลาที่กำหนด มีขั้นตอนทดสอบ ดังนี้

1. เตรียมกล่องรูปทรงสี่เหลี่ยมขนาด 30.0 ซม. × 38.1 ซม. x 25.4 ซม. แต่ละด้านข้างในจะมีพื้นผนังเป็นสีดำ (วางอุปกรณ์ทดสอบบริเวณที่มีแสงสว่างอย่างเหมาะสม)

2. วางหนูทดลองลงในกล่องทดสอบบริเวณกึ่งกลางของกล่อง โดยที่หนูจะสามารถเคลื่อนที่ได้อย่างอิสระ ในระยะเวลาทั้งหมด 30 นาที พร้อมทั้งบันทึกวีดีโอ

3. ก่อนทำการทดสอบหนูตัวถัดไปจะเช็ดพื้นของกล่องทดสอบด้วย 70% alcohol แล้วรอให้แห้งเพื่อไม่ให้หนูตัวถัดไปเคลื่อนที่ตามกลิ่นของหนูตัวก่อนหน้านี้

4. การประเมินผลจะกำหนดพื้นที่ตรงกลางของกล่องเป็น outer zone และ center zone เมื่อใช้โปรแกรม MATLAB - MathWorks ในการวิเคราะห์ผล กิจกรรมการเคลื่อนไหวประเมินจากค่า distance travelled หรือ ค่าระยะทางในการวิ่งและเดินทั้งหมดภายในกล่องทดสอบและ พฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวลประเมินจากค่า time in the center หรือ ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในบริเวณตรงกลางที่กำหนดขึ้น



รูปที่ 3-2 แสดง (A) การแบ่ง outer zone และ center zone (B) การทดสอบ open field test

3.6 การทดสอบ elevated plus maze (EPM)

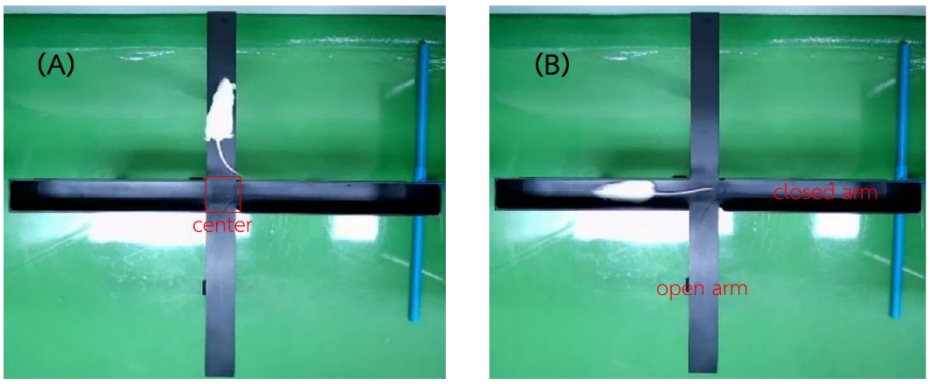
Elevated plus maze (EPM) เป็นรูปแบบการทดสอบหนึ่งที่ใช้ในการประเมินพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวล เพื่อให้เข้าใจในสภาวะต่างๆ และเงื่อนไขที่ทำให้เกิดพฤติกรรมความวิตกกังวล มีขั้นตอนการทดสอบดังนี้

1. เตรียมอุปกรณ์ทางเดินรูปร่างกากบาทที่มีผนังยกสูงสองด้านตรงกันข้าม (closed arm) ประมาณ 15 ซม. มีทางเดินยาวด้านละ 30 ซม. กว้างประมาณ 5 ซม. สูงจากพื้นประมาณ 50 ซม. (วางอุปกรณ์ทดสอบบริเวณที่มีแสงสว่างอย่างเหมาะสม)

2. ปล่อยหนูทดลองบริเวณตรงกลางของอุปกรณ์ทดสอบ บันทึกระยะเวลาและสังเกตพฤติกรรมการสำรวจ การเคลื่อนที่ของหนูว่าเลือกเข้าส่วนของแขน open arm หรือ แขน closed arm ในระยะเวลา 5 นาที

3. ก่อนทำการทดสอบหนูตัวถัดไปจะเช็ดพื้นของกล่องทดสอบด้วย 70% alcohol แล้วรอให้แห้งเพื่อไม่ให้หนูตัวถัดไปเคลื่อนที่ตามกลิ่นของหนูตัวก่อนหน้านี้

4. การประเมินผลจะใช้ค่า time in center หรือ ระยะเวลาที่เข้าสู่บริเวณกึ่งกลาง, numbers of entries (open arms) หรือ จำนวนครั้งที่เข้าสู่ open arms และ time in open arms หรือ ระยะเวลาที่เข้าสู่ open arms



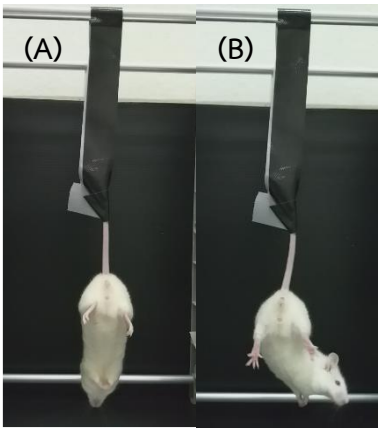
รูปที่ 3-3 แสดงการทดสอบ elevated plus maze (A) open arm (B) closed arm

3.7 การทดสอบ tail suspension test (TST)

Tail suspension test (TST) เป็นรูปแบบการทดสอบหนึ่งที่ใช้เพื่อประเมินพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า โดยประเมินจากระยะเวลาขณะที่หนูทดลองหยุดการขยับตัวเพื่อหลีกหนี (immobility time) เป็นตัวชี้วัดหรือระบุพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า มีขั้นตอนการทดสอบดังนี้

1. เตรียมอุปกรณ์ทดสอบโดยวางในบริเวณที่มีแสงสว่างอย่างเหมาะสมแล้วนำหนูทดลองมาแขวนให้อยู่ในลักษณะของการห้อยหัวลงมา ด้วยการยึดติดบริเวณปลายหางด้วยเทปกาวกับจุดแขวน ระยะติดเทปกาวให้ห่างจากปลายหางประมาณ 1 ซม.

2. ระยะเวลาในการทดสอบ 6 นาที ซึ่ง 2 นาทีแรกเป็นช่วงที่ให้หนูได้ปรับตัวกับภาวะดังกล่าว ต่อจากนั้นเมื่อเข้าสู่นาทีที่ 3 จนจบการทดสอบจะมีการบันทึกระยะเวลาขณะที่หนูหยุดการขยับตัวดิ้นรนเพื่อหลีกหนี (immobility time) ระยะเวลาที่หนูอยู่ในท่าทางนี้ต้องมากกว่า 2.0 วินาที ยกเว้นการขยับที่เกิดจากการหายใจของหนูเอง



รูปที่ 3-4 แสดงการทดสอบ tail suspension test (A) immobility (B) climbing

3.8 การทดสอบ forced swimming test (FST)

Forced swimming test (FST) เป็นรูปแบบการทดสอบประเมินพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า โดยประเมินจากระยะเวลาขณะที่หนูทดลองหยุดการขยับตัวเพื่อหลีกหนี (immobility time) เป็นตัวชี้วัดหรือระบุพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า มีขั้นตอนการทดสอบดังนี้

1. เตรียมภาชนะทรงกระบอกเติมน้ำที่อุณหภูมิห้องไว้ประมาณครึ่งหนึ่งของภาชนะ และวางอุปกรณ์ในบริเวณที่มีแสงสว่างเหมาะสม

2. ปล่อยหนูทดลองลงในภาชนะ ระยะเวลาในการทดสอบ 6 นาที ซึ่ง 2 นาทีแรกเป็นช่วงที่ให้หนูได้ปรับตัวกับภาวะดังกล่าว ต่อจากนั้นเมื่อเข้าสู่นาทีที่ 3 จนจบการทดสอบจะมีการบันทึกระยะเวลาขณะที่หนูหยุดการขยับตัวว่ายน้ำ (immobility time) ยกเว้นการขยับที่เกิดจากการหายใจของหนูเองโดยบันทึกช่วงเวลาที่หนูไม่มีการเคลื่อนไหวของขาหน้าและพับเข้าหาลำตัว รวมทั้งลอยตัวโพล่ศีรษะเหนือน้ำ ระยะเวลาที่หนูอยู่ในท่าทางนี้ต้องมากกว่า 2.0 วินาที

รูปที่ 3-5 แสดงการทดสอบ forced swimming test

3.9 การทดสอบ Y-maze test

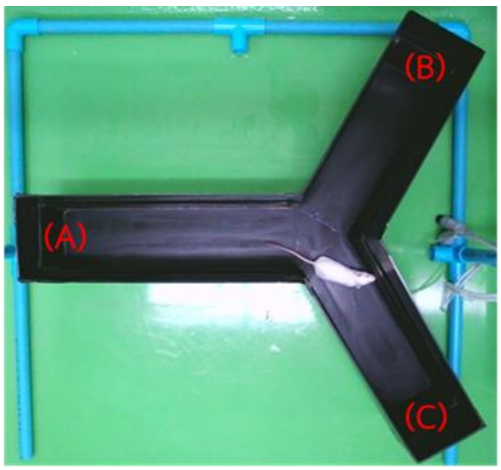
Y-maze test เป็นรูปแบบการทดสอบหนึ่งที่ใช้ในการประเมินพฤติกรรมการเรียนรู้และความจำระยะสั้น (short-term memory) โดยจะมีความเกี่ยวข้องกับความจำในการทำงานเชิงพื้นที่ (spatial working memory) จากการให้หนูทดลองสำรวจแขนทั้งสามของอุปกรณ์ทดสอบได้อย่างอิสระ โดยประเมินจากค่า มีขั้นตอนการทดสอบดังนี้

1. เตรียมอุปกรณ์ทดสอบลักษณะเป็นรูปตัว “Y” ที่แต่ละแขนจะทำทำมุม 120° โดยขาของตัว “Y” ยาว 40 ซม. แขนทั้งสองข้างยาว 30 ซม. ความกว้างด้านละ 10 ซม. และมีผนังสูง 22 ซม. วางอุปกรณ์ในบริเวณที่มีแสงสว่างเหมาะสม

2. วางหนูทดลองให้ออกจากแขนของ MAZE จากจุดเริ่มต้น ในตำแหน่ง A ดังรูปที่ 3-6 บันทึกวิดีโอดูจำนวนครั้งในการเดินเลือกเข้าและการสลับเข้าแขนของอุปกรณ์ภายในเวลา 5 นาที แล้วมาวิเคราะห์ เพื่อคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์เปรียบเทียบความแตกต่าง

3. ก่อนทำการทดสอบหนูตัวถัดไปจะเช็ดอุปกรณ์ทดสอบด้วย 70% alcohol แล้วรอให้แห้ง เพื่อไม่ให้หนูตัวถัดไปเคลื่อนที่ตามกลิ่นของหนูตัวก่อนหน้านี้

4. การประเมินผลของความจำในระยะสั้นสามารถประเมินได้โดยให้หนูสำรวจพื้นที่อย่างอิสระในอุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นรูปตัววายซึ่งมีสามทาง นับจำนวนครั้งในการเข้าแขนทั้งหมดของหนู และนำมาประเมินการสลับที่ที่เกิดขึ้น เช่น ลำดับของแขนจะถูกบันทึกโดยกำกับตำแหน่งไว้ A,B หรือ C การสลับจะถูกนับเมื่อหนูเข้าไปในแขนทั้งสามข้างอย่างติดต่อกัน เช่น ถ้าเข้าแขนดังต่อไปนี้ ABC, BCA, CAB ซึ่งผลที่เกิดคือหนูเลือกเข้าแขนทั้งหมด 9 ครั้งและจำนวนการสลับ alternations คือ 3 ครั้ง โดยนำผลที่ได้มาคำนวณด้วย % of spontaneous memory = (number of alternations/ total number of arm entries-2) x 100



รูปที่ 3-6 แสดงการทดสอบ Y-maze test

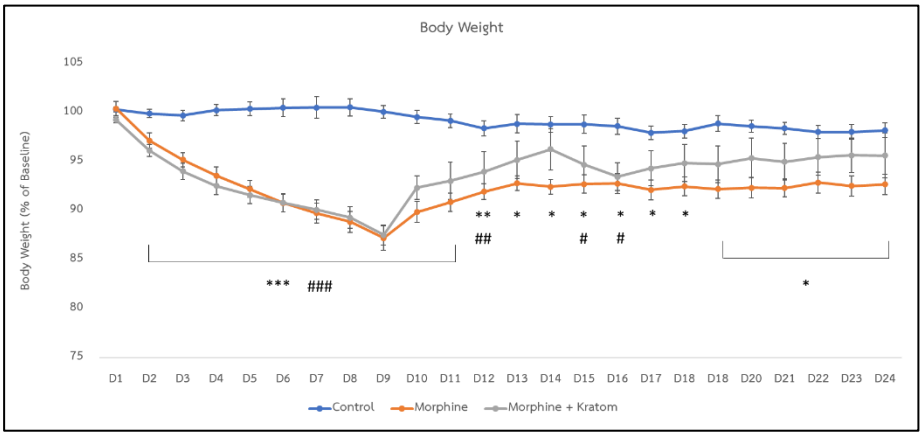
3.10 สถิติที่ใช้ในการวิจัย

ผลคะแนนจากการทดสอบด้วยวิธีการจากแบบทดสอบต่าง ๆ จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และแสดงเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มให้มอร์ฟีน และกลุ่มให้มอร์ฟีนกับกลุ่มให้สารสกัดจากใบกระท่อม โดยใช้สถิติ One-way ANOVA with repeated measures และ LSD test ที่ระดับความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p \leq 0.05$

บทที่ 4
ผลการทดลอง

4.1 ผลของน้ำหนักตัวหนูทดลอง

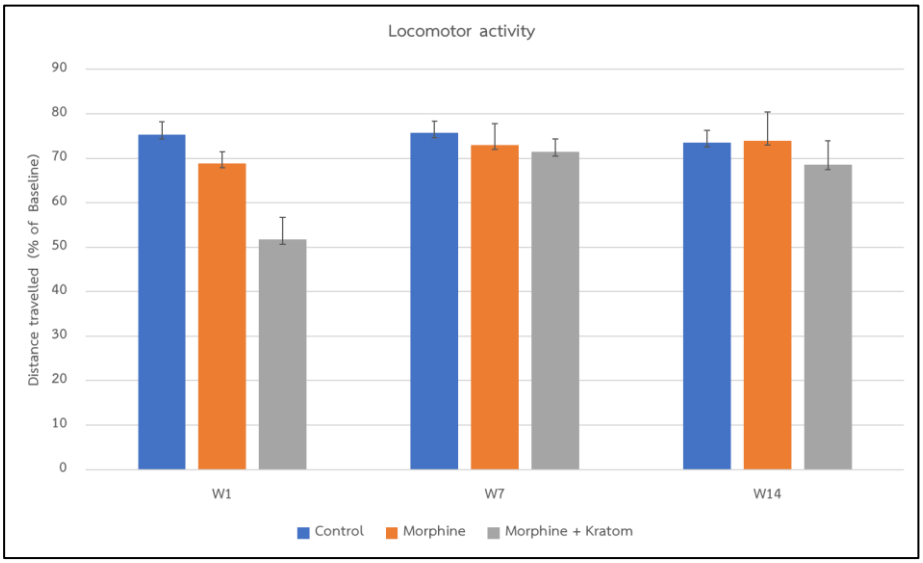
เมื่อทำการทดลองในหนูเป็นระยะเวลาทั้งหมด 24 วัน หนูที่ถูกชักนำให้เสพติดยา morphine ในกลุ่ม Morphine และกลุ่ม Morphine + Kratom ตลอดช่วงของการให้ยาพบว่าน้ำหนักตัวหนูทดลองลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่ม Control ของวันเดียวกัน และช่วงของการเหนี่ยวนำให้เกิดการถอนยาน้ำหนักตัวของหนูจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่ม Control ของวันเดียวกัน [$*,^{\#} = p<0.05$], [$**,^{\#\#} = p<0.01$] และ [$***,^{\#\#\#} = p<0.001$] ดังแผนภูมิที่ 4-1



แผนภูมิที่ 4-1 แสดงค่าการเปรียบเทียบน้ำหนักตัวหนูทดลองแต่ละกลุ่มตลอดการทดลอง (n=8)

4.2 การประเมินผลการศึกษากิจกรรมการเคลื่อนไหว

การประเมินผลการศึกษากิจกรรมการเคลื่อนไหวโดยใช้ open field test ค่าที่ใช้ในการประเมินคือ distance travelled หรือ ค่าระยะทางในการวิ่งและเดินทั้งหมดภายในกล่องทดสอบในระยะเวลาทั้งสิ้น 30 นาที จากการศึกษาพบว่าค่า distance travelled เทียบกับ % baseline ระหว่างหนูทดลองทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันทางสถิติ [$p<0.05$] ดังแผนภูมิที่ 4-2

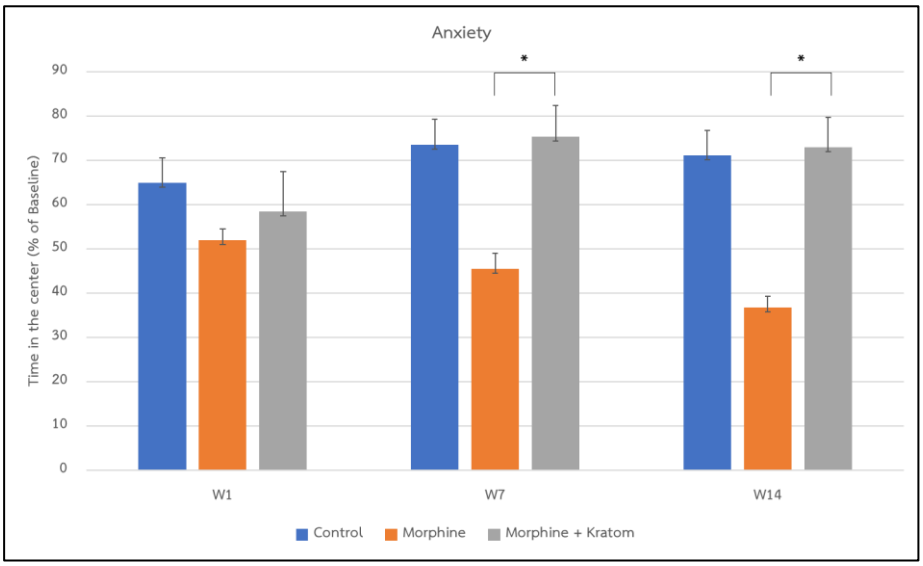


แผนภูมิที่ 4-2 แสดงการเปรียบเทียบค่า distance travelled เทียบกับ % baseline ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

4.3 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวล

4.3.1 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวลโดยใช้ open field test

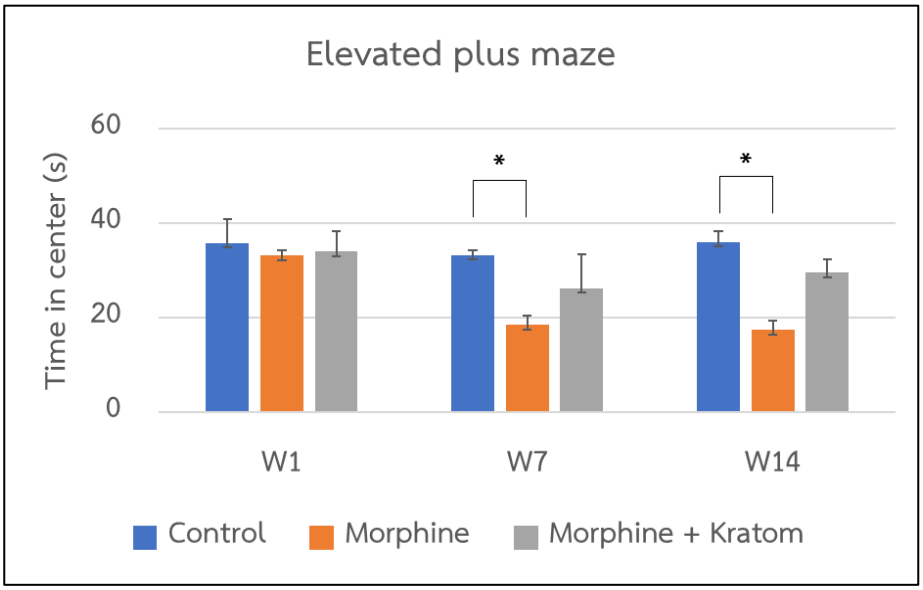
การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวลโดยใช้ open field test ค่าที่ใช้ในการประเมินคือ time in the center หรือ ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในบริเวณตรงกลางที่กำหนดขึ้น จากการศึกษาพบว่าค่า time in the center เทียบกับ % baseline ของการถอนยาในวันที่ 7 (W7) และวันที่ 14 (W14) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [* = $p<0.05$] ดังแผนภูมิที่ 4-3



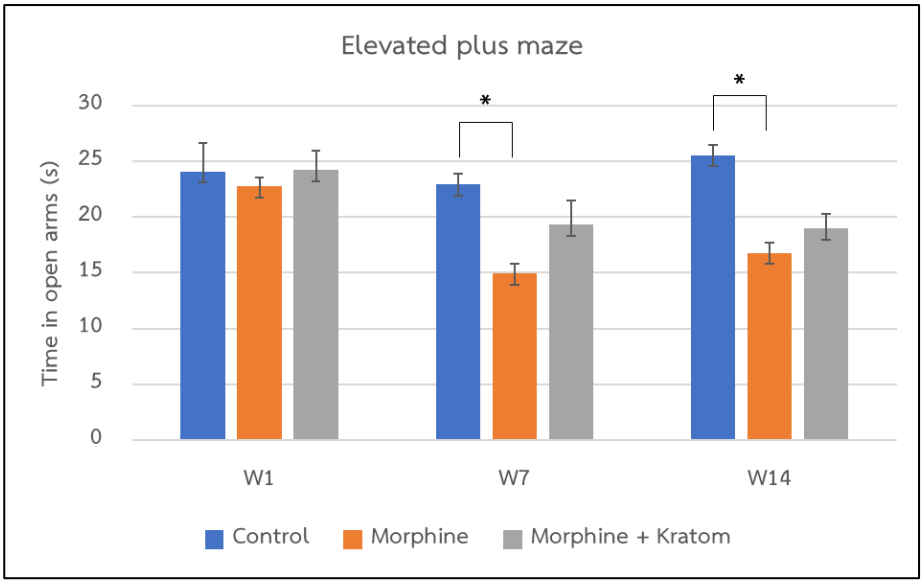
แผนภูมิที่ 4-3 แสดงการเปรียบเทียบค่า time in the center เทียบกับ % baseline ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

4.3.2 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวลโดยใช้ elevated plus maze test

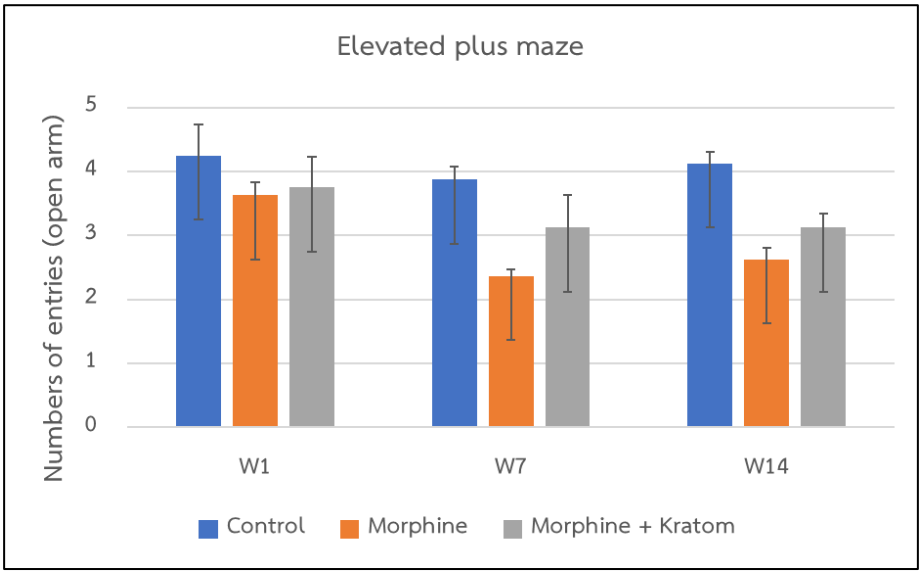
การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายความวิตกกังวลโดยใช้ elevated plus maze test ค่าที่ใช้ในการประเมินคือ time in center หรือ ระยะเวลาที่เข้าสู่บริเวณกึ่งกลาง, numbers of entries (open arms) หรือ จำนวนครั้งที่เข้าสู่ open arms และ time in open arms หรือ ระยะเวลาที่เข้าสู่ open arms จากการศึกษาพบว่าค่าการประเมิน time in center และ time in open arms ของการถอนยาในวันที่ 7 (W7) และวันที่ 14 (W14) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [* = $p<0.05$] ดังแผนภูมิที่ 4-4 และแผนภูมิที่ 4-5



แผนภูมิที่ 4-4 แสดงการเปรียบเทียบค่า time in center ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)



แผนภูมิที่ 4-5 แสดงการเปรียบเทียบค่า time in open arms ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

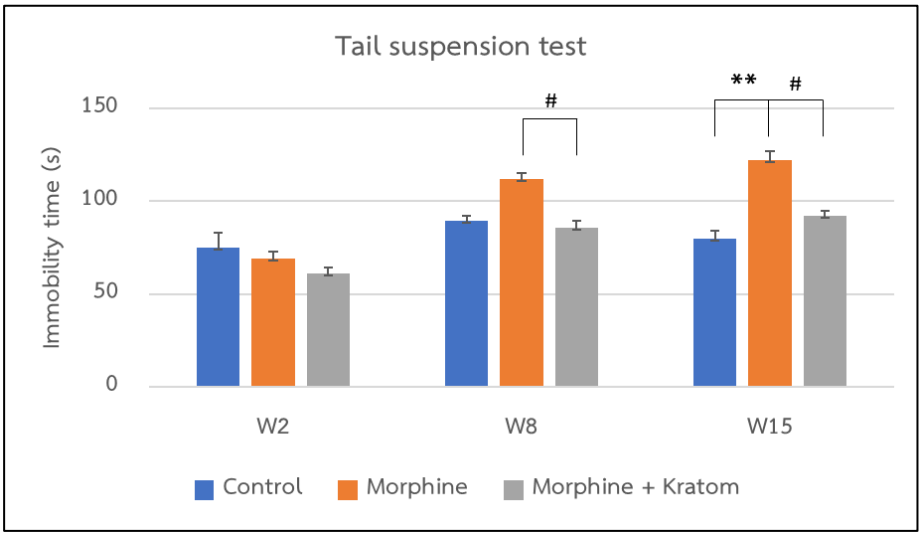


แผนภูมิที่ 4-6 แสดงการเปรียบเทียบค่า numbers of entries (open arms) ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

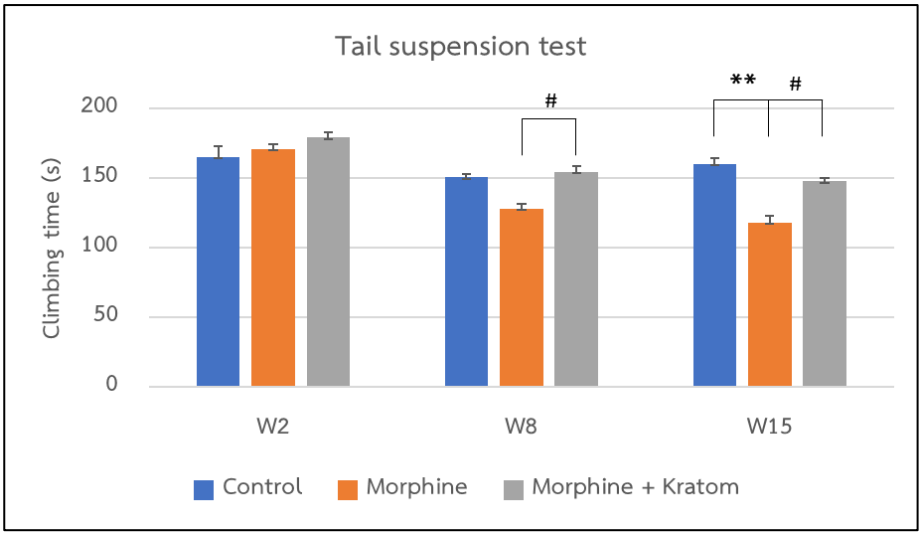
4.4 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า

4.4.1 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้าโดยใช้ tail suspension test

การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้าโดยใช้ tail suspension test ค่าที่ใช้ในการประเมินคือ immobility time หรือ ระยะเวลาทั้งหมดที่ไม่มีการเคลื่อนไหว (วินาที) และระยะเวลาทั้งหมดที่มีการเคลื่อนไหว หรือ climbing time จากแผนภูมิที่ 4-7 พบว่าค่า immobility time ของการถอนยาในวันที่ 8 (W8) หนูกลุ่ม Morphine + Kratom เมื่อเทียบกับกลุ่ม Morphine มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$^{\#}$ = p<0.05] การถอนยาในวันที่ 15 (W15) หนูกลุ่ม Morphine + Kratom เมื่อเทียบกับกลุ่ม Morphine มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$^{\#}$ = p<0.05] และหนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [** = p<0.01] จากแผนภูมิที่ 4-8 พบว่าค่า climbing time ของการถอนยาในวันที่ 8 (W8) หนูกลุ่ม Morphine + Kratom เมื่อเทียบกับกลุ่ม Morphine มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$^{\#}$ = p<0.05] ของการถอนยาในวันที่ 15 (W15) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$^{\#}$ = p<0.05] และหนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [** = p<0.01]



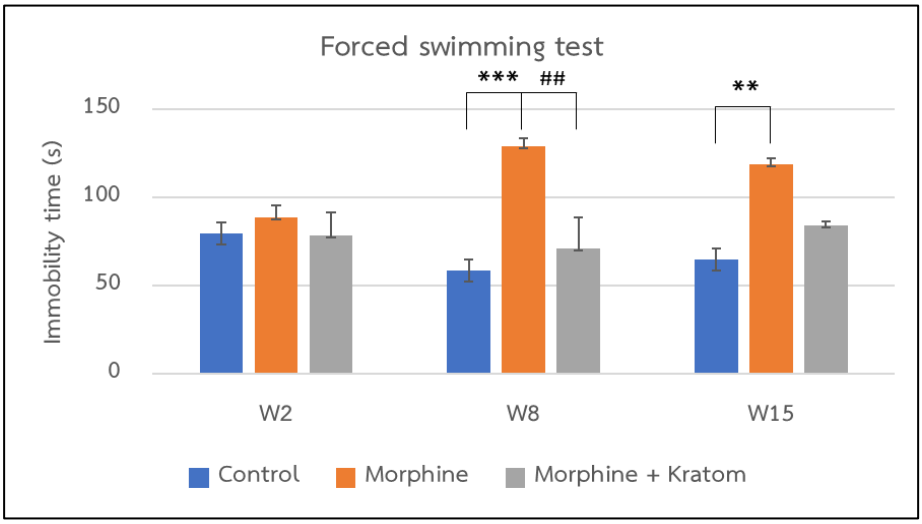
แผนภูมิที่ 4-7 แสดงการเปรียบเทียบค่า immobility time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)



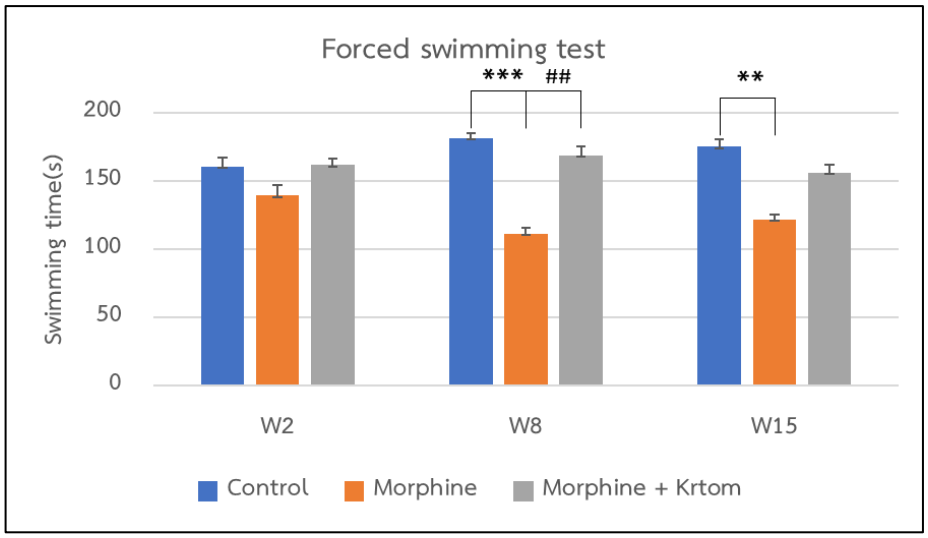
แผนภูมิที่ 4-8 แสดงการเปรียบเทียบค่า climbing time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

4.4.2 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้าโดยใช้ forced swimming test

การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้าโดยใช้ forced swimming test ค่าที่ใช้ในการประเมินคือ immobility time หรือ ระยะเวลาทั้งหมดที่ไม่มีการเคลื่อนไหว (วินาที) และระยะเวลาทั้งหมดที่มีการเคลื่อนไหว หรือ climbing time จากแผนภูมิที่ 4-9 พบว่าค่า immobility time ของการถอนยาในวันที่ 8 (W8) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [*** = p<0.001] และหนูกลุ่ม Morphine + Kratom เมื่อเทียบกับกลุ่ม Morphine มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$^{\#\#}$ = p<0.01] การถอนยาในวันที่ 15 (W15) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [** = p<0.01] จากแผนภูมิที่ 4-10 พบว่าค่า swimming time ของการถอนยาในวันที่ 8 (W8) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [*** = p<0.001] และหนูกลุ่ม Morphine + Kratom เมื่อเทียบกับกลุ่ม Morphine มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$^{\#\#}$ = p<0.01] การถอนยาในวันที่ 15 (W15) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [** = p<0.01]



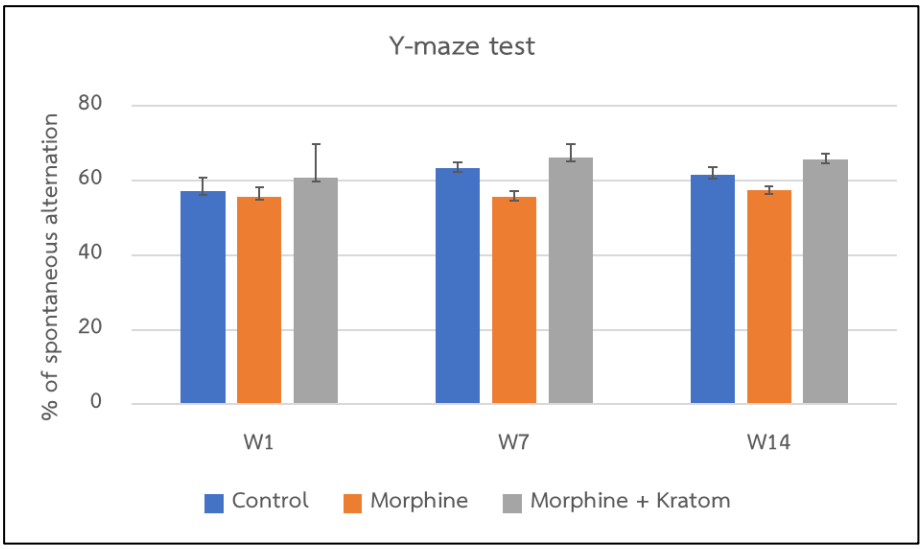
แผนภูมิที่ 4-9 แสดงการเปรียบเทียบค่า immobility time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)



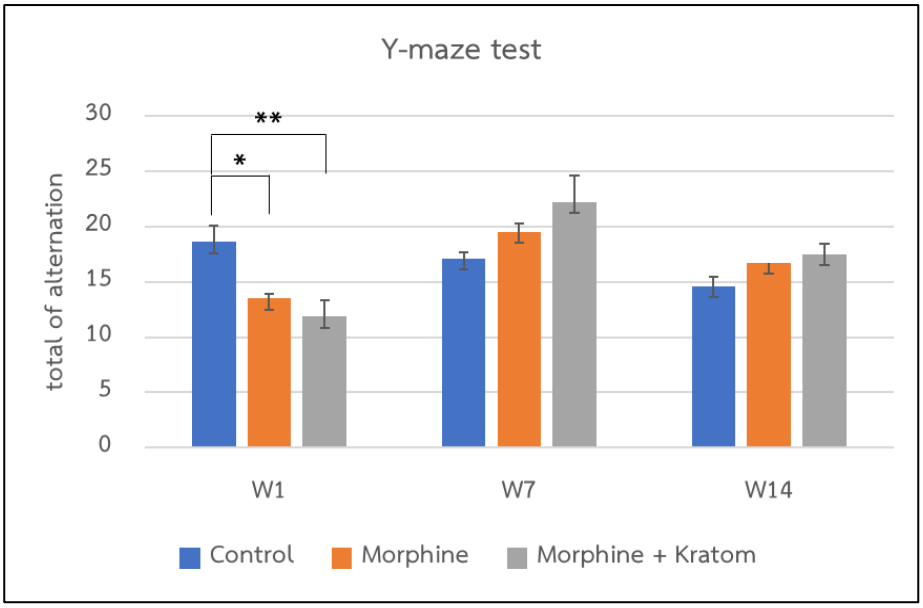
แผนภูมิที่ 4-10 แสดงการเปรียบเทียบค่า swimming time ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

4.5 การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมความจำระยะสั้น

การประเมินผลการศึกษาพฤติกรรมการเรียนรู้และความจำโดยใช้ Y-maze test ค่าที่ใช้ในการประเมินคือ % of spontaneous alternation เป็นการบอกความสามารถในการทำงานหรือการเพิ่มการสำรวจในอุปกรณ์การทดสอบในการเลือกเข้าแบบสลับในแขนแต่ละด้าน จากแผนภูมิที่ 4-11 พบว่าค่า % of spontaneous alternation ระหว่างหนูทดลองทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันทางสถิติ [$p<0.05$] ดังแผนภูมิที่ 4-11 และจากแผนภูมิที่ 4-13 พบว่าค่า total of alternation ของการถอนยาในวันที่ 1 (W1) หนูกลุ่ม Morphine เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [* = $p<0.05$] และหนูกลุ่ม Morphine + Kratom เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [** = $p<0.01$]



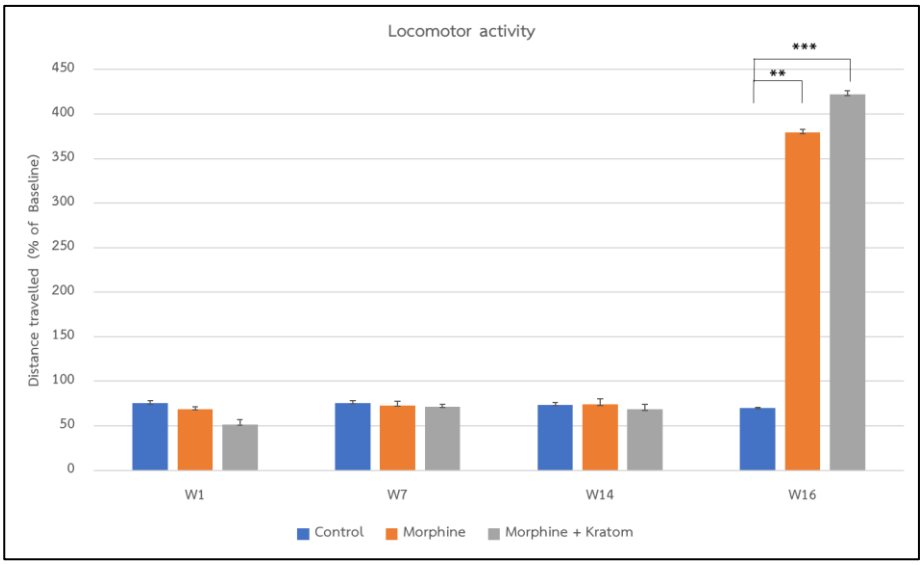
แผนภูมิที่ 4-11 แสดงการเปรียบเทียบค่า % of spontaneous alternation ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)



แผนภูมิที่ 4-12 แสดงการเปรียบเทียบค่า total of alternation ของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

4.6 การประเมินผล sensitization

การประเมินผล sensitization เพื่อเป็นการทดสอบเพื่อดูความไวในการตอบสนองของการติดยาของหนูในแต่ละกลุ่มภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยกระท่อมโดยทำการ sensitization ในวันสุดท้ายของการทดลอง โดยพบว่าค่า locomotor activity จากวันสุดท้ายของการได้รับยาพบว่าหนูในกลุ่ม Morphine และกลุ่ม Morphine + Kratom มีค่า distance travelled (% of baseline) มากกว่าหนูกลุ่ม Control อย่างมีนัยสำคัญ [** = p<0.01] และ [*** = p<0.001]



แผนภูมิที่ 4-13 แสดงการประเมินผล sensitization (locomotor activity) หลังจากการถอนยาของหนูทดลองแต่ละกลุ่ม (n=8)

บทที่ 5
วิจารณ์ผลการทดลอง

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบกระท่อมสามารถบรรเทาอาการซึมเศร้าได้ จากการประเมินผลด้วยการทดสอบ tail suspension test และ forced swimming test ในหนูทดลองที่ถูกชักนำในเกิดการถอนจากการเสพติดมอร์ฟีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ เห็นได้ชัดเจนทั้งในสัปดาห์แรกและสัปดาห์ที่ 2 หลังการถอน มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Kumarnsit และคณะ (2007) เมื่อให้สารสกัดจากใบกระท่อมในหนูทดลอง ขนาด 60 และ 90 มก./กก. พบว่า immobility time ของการทดสอบ forced swimming test ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ถึงการออกฤทธิ์คล้ายยาต้านซึมเศร้าของสารสกัดจากใบกระท่อม ซึ่งอาจมีการกระตุ้นผ่านทาง c-Fos pathway ระดับของ FOS protein ที่สูงขึ้นใน dorsal raphe nuclei เป็นบริเวณที่หนาแน่นไปด้วย serotonin ที่มีบทบาทสำคัญต่อภาวะซึมเศร้า และการศึกษาของ Farah Idayu และคณะ (2011) ศึกษาการออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้านซึมเศร้าของสาร mitragynine ด้วยการทดสอบ forced swimming test และ tail suspension test พบว่าสารขนาด 10 และ 30 มก./กก. สามารถลด immobility time ได้อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าสามารถลด cortisol จาก hypothalamic pituitary adrenal axis hyperactivity ได้อีด้วย

การเปลี่ยนแปลงที่เห็นได้ชัดเจนคือการลดลงของน้ำหนักตัวซึ่งเป็นหนึ่งในพฤติกรรมที่โดดเด่นของการถอนมอร์ฟีนจากการได้รับซ้ำๆ ติดต่อกัน ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าหนูทดลองมีน้ำหนักตัวลดลงในช่วงที่มีการให้มอร์ฟีนซ้ำๆ กัน และเพิ่มขึ้นในช่วงของการถอนซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Goeldner และคณะ (2011) พบว่าช่วงที่หนูทดลองได้รับมอร์ฟีนน้ำหนักตัวลดลงและเพิ่มขึ้นหลังจากการถอนแต่ก็ไม่ได้เพิ่มขึ้นจนถึงระดับปกติเหมือนในช่วงก่อนการได้รับมอร์ฟีน เกิดจากการปรับตัวของระบบประสาทในช่วงที่ได้รับยาที่ส่งผลต่อมายังช่วงถอน ขณะเดียวกันก็ยังพบว่าสารสกัดจากใบกระท่อมไม่ได้มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนักตัวของหนูทดลองในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดเช่นเดียวกับการศึกษาของ Kumarnsit และคณะ (2006) ศึกษาโดยการให้สารสกัดจากใบกระท่อมแบบเฉียบพลันแก่หนูทดลองพบว่าส่งผลให้เกิดการยับยั้งของการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวของหนูทดลอง ซึ่งสารสกัดจากใบกระท่อมมีผลต่อ opioid receptors เกิดผลยับยั้งการหลั่งของกรดในกระเพาะอาหาร และมีผลหลั่งสาร serotonin และ norepinephrine ซึ่งจะไปจับกับตัวรับบริเวณ hypothalamus ที่ทำหน้าที่เป็นศูนย์ควบคุมความอิ่มจึงทำให้มีความอยากอาหารและน้ำลดลง นอกจากนี้สารสกัดจากใบกระท่อมที่หนูทดลองได้รับในช่วงถอนแบบเรื้อรังไม่มีผลกระตุ้นหรือระงับการทำงานของระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวเมื่อประเมินด้วยการทดสอบ open field test เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kumarnsit และคณะ (2007) ที่พบว่าสารสกัดจากใบกระท่อมในหนู

ทดลอง ขนาด 60 และ 90 มก./กก. ไม่ส่งผลต่อกิจกรรมการเคลื่อนไหว และเมื่อหนูทดลองถูกกระตุ้นด้วยมอร์ฟีนซ้ำอีกครั้งในขนาดที่เท่ากับการให้ในวันแรกคือ 10 มก./กก. หลังจากการถอน 14 วัน พบว่ากิจกรรมการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้นสูงขึ้นทั้งในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนเพียงอย่างเดียวและกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนกับสารสกัดจากใบกระท่อม แสดงว่าการกระตุ้นด้วยมอร์ฟีนอีกครั้งเพิ่มการเคลื่อนไหวในหนูทดลอง และในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดพบว่าไม่มีผลยับยั้งการเคลื่อนไหวเมื่อกระตุ้นด้วยมอร์ฟีนซ้ำอีกครั้ง ซึ่งในการศึกษาของ Diana และคณะ (1999) อธิบายว่าหลังจากการถอน 14 วัน เกิดการตอบสนองของระบบประสาทที่เพิ่มขึ้นต่อมอร์ฟีนจากความไวของ opioid receptor ที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับมอร์ฟีนซ้ำๆ และเมื่อได้รับอีกครั้งหลังจากการถอน

ผลการประเมินของสารสกัดจากใบกระท่อมนอกจากจะสามารถบรรเทาอาการซึมเศร้าหลังการถอนมอร์ฟีนได้แล้วยังส่งผลต่ออาการความวิตกกังวลอีกด้วย จากการประเมินผลด้วยการทดสอบ open field test และ elevated plus maze test พบว่าสารสกัดจากใบกระท่อมมีแนวโน้มช่วยบรรเทาอาการความวิตกกังวลในหนูทดลองที่ถูกชักนำในเกิดการถอนจากการเสพติดมอร์ฟีน ในการศึกษาของ Hazim และคณะ (2014) ศึกษาการออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้านความวิตกกังวลของสาร mitragynine ด้วยการทดสอบ open field test และ elevated plus-maze test ผลพบว่าสารขนาด 10, 20 และ 40 มก./กก. ช่วยในการเพิ่มระยะเวลาที่หนูทดลองใช้ในบริเวณตรงกลางและการสำรวจใน open arms อย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ว่าการให้การรักษาด้วยสาร mitragynine มีผลคล้ายกับยาต้านความวิตกกังวล และอาจมีความสัมพันธ์กับ opioidergic, GABAergic และ dopaminergic system ในบริเวณสมองที่เกี่ยวข้องกับความวิตกกังวล นอกจากนี้การศึกษาของ Khor และคณะ (2011) ทดลองใน zebrafish โดยการให้มอร์ฟีน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ที่ 1.5 มก./ลิตร แล้วการถอนเป็นเวลา 24 ชม. ก่อนการทดสอบ novel tank diving tests พบว่ามีพฤติกรรมการว่ายน้ำที่เกี่ยวข้องกับความวิตกกังวลซึ่งเกี่ยวข้องกับระดับ cortisol ที่เพิ่มขึ้นและเมื่อให้สัมผัสกับ mitragynine พบว่าลดพฤติกรรมการว่ายน้ำรูปแบบดังกล่าวและระดับ cortisol ลดลงอีกด้วย

ผลการประเมินของสารสกัดจากใบกระท่อมต่อพฤติกรรมความจำระยะสั้น จากการประเมินผลด้วยการทดสอบ Y-maze test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในหนูทดลองทั้งสามกลุ่ม ในการศึกษาของ Hazim และคณะ (2011) บ่งบอกว่าการให้สาร mitragynine ด้วยการป้อนทางปากในหนูถีบจักร เป็นระยะเวลา 60 นาที ก่อนการทดสอบ โดยมีขนาด 20, 40 และ 80 มก./กก. ไม่ส่งผลต่อความจำในระยะสั้นของหนูถีบจักร เนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันของคะแนนเมื่อทดสอบด้วยวิธี Y-maze test ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Senik และคณะ (2012) หนูทดลองสามารถหลีกเลี่ยงสภาพแวดล้อมในการทดสอบ จากการกระตุ้นผ่านตัวกระตุ้นที่ไม่พึงประสงค์ในการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม ซึ่งได้รับการประเมินโดยใช้การทดสอบ passive avoidance test และ active avoidance test แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบกระท่อมช่วยในการส่งเสริมการ

เรียนรู้ของสัตว์ทดลองให้ง่ายขึ้น แต่ไม่มีประโยชน์ในการส่งเสริมหน่วยความจำในระยะยาว อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Jafari-Sabet และคณะ (2005) พบว่าการได้รับมอร์ฟีนส่งผลให้เกิดความผิดปกติของพฤติกรรมเมื่อประเมินด้วยการทดสอบ passive avoidance test และการศึกษาของ Motaghinejad และคณะ (2015, 2016) บ่งบอกว่าการถอนมอร์ฟีนทำให้ระดับของ cortisol เพิ่มขึ้นและทำให้เกิด oxidative stress ระดับเซลล์ทำให้ neurogenesis ของ hippocampal neuron ลดลงได้เกิดผลต่อการส่งสัญญาณประสาทเข้าออกในบริเวณดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามการทดสอบความผิดปกติของความจำควรมีการศึกษาเพิ่มติมต่อไป

บทที่ 6

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาทดลองในครั้งนี้สรุปผลได้ว่า การได้รับมอร์ฟีนซ้ำๆ แบบต่อเนื่องจะทำให้น้ำหนักตัวของหนูทดลองลดลง และเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ประสาทที่ผลิตสารสื่อประสาท เมื่อมีการถอนในระยะเวลาที่ยาวนานทำให้เซลล์ประสาทลดระดับการทำงานลง สารสื่อประสาทที่หลั่งออกมาก็จะลดลงไปด้วยส่งผลให้เกิดความผิดปกติกับพฤติกรรมของหนูทดลอง พบว่ามีอาการภาวะซึมเศร้าประเมินผลด้วยการทดสอบ tail suspension test และ forced swimming test และอาการความวิตกกังวลประเมินผลด้วยการทดสอบ open field test และ elevated plus maze test เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีน ภายหลังที่หนูทดลองได้รับการรักษาด้วยสารสกัดจากใบกระท่อม แล้วส่งผลให้สามารถบรรเทาอาการภาวะซึมเศร้าได้และแสดงแนวโน้มลดอาการความวิตกกังวล อย่างไรก็ตามการทดสอบความผิดปกติของความจำควรมีการศึกษาเพิ่มติมต่อไป ทางผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะว่าการศึกษาในครั้งต่อไปอาจจะเพิ่มวิธีการศึกษาต่อการออกฤทธิ์ของสารสกัด จากใบกระท่อมที่สามารถลดอาการถอนจากการเสพติดมอร์ฟีนในระยะยาวเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น และจากการศึกษาทดลองในครั้งนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลที่ได้แสดงในผลการศึกษาทดลองอาจจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจนำไปศึกษาทดลองเพิ่มเติมหรือมีประโยชน์ในทางการแพทย์เพื่อใช้เป็นแนวทางให้สามารถนำสารสกัดจากใบกระท่อมมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการลดอาการดังกล่าวที่เกิดจากการถอนยาแทนการใช้ยามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเพื่อลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา และเป็นการเพิ่มมูลค่าของพืชกระท่อมต่อไปได้

บรรณานุกรม

กิจจา สว่างเจริญ, นิวัติ แก้วประดับ, เบญจมาศ จันทร์ฉวี, สมสมร ชิตตระการ, สุภาภรณ์ ประเศรษโฐ, และอุราพร วงศ์วัชรานนท์. 2552. การศึกษาพิษเรื้อรังของสารสกัดใบกระท่อม. ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์สงขลา: สงขลา.

พยอม ตันติวัฒน์. Opiates. ศูนย์วิจัยยาเสพติด สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: http://www.ddrc.ihr.chula.ac.th/Knowledge%20and%20Reviews/opiate.pdf (วันที่สืบค้น 5 มิถุนายน 2564)

พยอม ตันติวัฒน์. ยาเสพติดและยาต้านฤทธิ์ยาเสพติด. ศูนย์วิจัยยาเสพติด สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: http://www.ddrc.ihr.chula.ac.th/Knowledge%20and%20Reviews/narcotics.pdf (วันที่สืบค้น 5 มิถุนายน 2564)

พยอม ตันติวัฒน์. ยาแก้ปวดชนิดเสพติด (Narcotic analgesics). ศูนย์วิจัยยาเสพติด สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: http://www.ddrc.ihr.chula.ac.th/Knowledge%20and%20Reviews/analgesics.pdf (วันที่สืบค้น 5 มิถุนายน 2564)

พรพรรณ วิวิธนาภรณ์ และณัฐวุธ สิบหมู่. 2559. ยา opioids ในเภสัชวิทยา: เนื้อหาสำคัญและแบบฝึกหัด. โฮลิสติก พับลิชชิ่ง: กรุงเทพฯ

สมสมร ชิตตระการ, ปราโมทย์ แก้ววงศ์ศรี, เอกสิทธิ์ กุมารสิทธิ์, กิจจา สว่างเจริญ และนิวัติ แก้วประดับ. 2548. ลักษณะ คุณสมบัติทางพฤษศาสตร์ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และผลต่อระบบประสาท. ใน พืชกระท่อมในสังคมไทย. สำนักงานคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด: กรุงเทพฯ

Abushwereb, H., Abdulatif, A. and Abdulmajeed, A. 2018. The Antidepressant-like Effect of Mitragyna Speciosa Korth. Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry. 4(2): 109-113.

Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. 2001 Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. BMJ. 322: 1154-8.

American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (4th ed.). Washington, D.C. American Psychiatric Association.

Apryani, E., Taufik Hidayat, M., Moklas, M., Fakurazi, S. and Farah Idayu, N. 2010. Effects of mitragynine from Mitragyna speciosa Korth leaves on working memory. Journal of Ethnopharmacology. 129(3): 357-360.

Bardo, M.T. 1998. Neurophrmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. Clin Rev Neurobiol. 12: 37-67.

Cheaha, D., Reakkamnuan, C., Nukitram, J., Chittrakarn, S., Phukpattaranont, P., Keawpradub, N. and Kumarnsit, E. 2017. Effects of alkaloid-rich extract from Mitragyna speciosa (Korth.) Havil. on naloxone-precipitated morphine withdrawal symptoms and local field potential in the nucleus accumbens of mice. Journal of Ethnopharmacology. 208: 129-137.

Chittrakarn, S., Sawangjaroen, K., Prasettho, S., Janchawee, B. and Keawpradub, N. 2008. Inhibitory effects of kratom leaf extract (Mitragyna speciosa Korth.) on the rat gastrointestinal tract. Journal of Ethnopharmacology. 116(1): 173-178.

Diana, M., Muntoni, A., Pistis, M., Melis, M. and Gessa, G., 1999. Lasting reduction in mesolimbic dopamine neuronal activity after morphine withdrawal. European Journal of Neuroscience, 11(3). 1037-1041.

Farah Idayu, N., Taufik Hidayat, M., Moklas, M., Sharida, F., Nurul Raudzah, A., Shamima, A. and Apryani, E. 2011. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from Mitragyna speciosa Korth in mice model of depression. Phytomedicine. 18(5): 402-407.

Gass, J.T., and Olive, M.F. 2008. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. Biochemetry Pharmacollogy. 75: 218-265.

Goeldner C, Lutz PE, Darcq E, Halter T, Clesse D, et al. 2011. Impaired emotional-like behavior and serotonergic function during protracted abstinence from chronic morphine. Biol Psychiatry 69: 236–244.

Gowing, L., Farrell, M., Ali, R., White, J.M. 2009. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews. 15;(2):CD002024.

Harizal, S., Mansor, S., Hasnan, J., Tharakan, J. and Abdullah, J. 2010. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of Mitragyna speciosa Korth in Rodent. Journal of Ethnopharmacology. 131(2): 404-409.

Hassan, Z., Muzaimi, M., Navaratnam, V., Yusoff, N., Suhaimi, F., Vadivelu, R. et al. 2013. From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 37(2): 138-151.

Hazim, A., Ramanathan, S., Parthasarathy, S., Muzaimi, M. and Mansor, S. 2014. Anxiolytic-like effects of mitragynine in the open-field and elevated plus-maze tests in rats. The Journal of Physiological Sciences. 64(3): 161-169.

Hazim, A., Mustapha, M., Mansor, S. 2011. The effects on motor behaviour and short-term memory tasks in mice following an acute administration of Mitragyna speciosa alkaloid extract and mitragynine. Journal of medicinal plant research. 5(24): 5810–5817.

Hassan, R., Pike See, C., Sreenivasan, S., Mansor, S., Müller, C. and Hassan, Z., 2020. Mitragynine Attenuates Morphine Withdrawal Effects in Rats—A Comparison with Methadone and Buprenorphine. Frontiers in Psychiatry. 11.

Hussain, M., Rahman, M., Fareed, S., Ansari, S., Ahmad, I. and Mohd. Saeed, 2012. Current approaches toward production of secondary plant metabolites. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 4(1): 10.

Hyman, S. E., Malenka, R. C., and Nestler, E. J. 2006. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. Annual Review of Neuroscience. 29: 565-598.

Jafari-Sabet, M., Zarrindast, MR., Rezayat, M., Rezayof, A., Djahanguiri, B. 2005. The Influence of NMDA receptor agonist and antagonist on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. Life Sciences. 78: 157-163.

Jansen, K. and Prast, C. 1988. Ethnopharmacology of kratom and the Mitragyna alkaloids. Journal of Ethnopharmacolog. 23(1): 115-119.

Jia, W., Liu, R., Shi, J., Wu, B., Dang, W., Du, Y., Zhou, Q., Wang, J. and Zhang, R. 2013. Correction: Differential Regulation of MAPK Phosphorylation in the Dorsal Hippocampus in Response to Prolonged Morphine Withdrawal-Induced Depressive-Like Symptoms in Mice. PLOS ONE. 8(9).

Keawpradub. N. Alkaloids from the fresh leaves of Mitragyna speciosa (Korth) Havil. 1990. Chulalongkorn University: Bangkok

Kitajima, M., Misawa, K., Kogure, N., Said, I., Horie, S. Hatori, Y. et al. 2005. A new indole alkaloid, 7-hydroxyspeciociliatine, from the fruits of Malaysian Mitragyna speciosa and its opioid agonistic activity. Journal of Natural Medicines 60(1): 28-35.

Khor, B., Amar Jamil, M., Adenan, M. and Chong Shu-Chien, A., 2011. Mitragynine Attenuates Withdrawal Syndrome in Morphine-Withdrawn Zebrafish. PLoS ONE. 6(12): 28340.

Koob, G.F. 1992. Drug of abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. Trends Pharmaccology Science. 13: 177-184.

Kosten, T. and George, T., 2002. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. Science & Practice Perspectives. 1(1): 13-20.

Kumarnsit, E., Keawpradub, N. and Nuankaew, W., 2007. Effect of Mitragyna speciosa aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice. Fitoterapia. 78(3): 182-185.

Kumarnsit, E., Vongvatcharanon, U., Keawpradub, N., Intasaro, P. 2007. Fos-like Immunoreactivity in Rat Dorsal Raphe Nuclei Induced by Alkaloid Extract of Mitragyna Speciosa. Neuroscience letters. 416(2).

Kumarnsit, E., Keawpradub, N. and Nuankaew, W. 2006. Acute and long-term effects of alkaloid extract of Mitragyna speciosa on food and water intake and body weight in rats. Fitoterapia. 77(5): 339-345.

Ling, W. and Compton, P., 2005. Recent advances in the treatment of opiate addiction. Clinical Neuroscience Research. 5(2-4). 161-167.

Listos, J., Łupina, M., Talarek, S., Mazur, A., Orzelska-Górka, J. and Kotliństka, J., 2019. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. International Journal of Molecular Sciences. 20(17): 4302.

Lutz, P. and Kieffer, B., 2013. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends in Neurosciences. 36(3): 195-206.

Mathers, C.D., Boerma, T., and Ma Fat, D. 2009. Global and regional causes of death. British Medical Bulletin. 92: 7-32.

Matsumoto, K., Yamamoto, L., Watanabe, K., Yano, S., Shan, J. Pang, P. et al. 2005. Inhibitory effect of mitragynine, an analgesic alkaloid from Thai herbal

medicine, on neurogenic contraction of the vas deferens. Life Sciences. 78(2): 187-194.

Matsumoto, K., Mizowaki, M., Takayama, H., Sakai, S., Aimi, N. and Watanabe, H. 1997. Suppressive Effect of Mitragynine on the 5-Methoxy-N, N-dimethyltryptamine-Induced Head-Twitch Response in Mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 57(1-2): 319-323.

Matsumoto, K., Mizowaki, M., Suchitra, T., Takayama, H., Sakai, S., Aimi, N. and Watanabe, H. 1996. Antinociceptive action of mitragynine in mice: Evidence for the involvement of supraspinal opioid receptors. Life Sciences. 59(14): 1149-1155.

McClung CA. 2006. The molecular mechanisms of morphine addiction. Nature reviews Neuroscience. 17: 393-402.

Mohn, A.R., Yao, W.D., and Caron, M.G. 2004. Genetic and genomic approaches to reward and addiction. Neuropharmacology. 47: 101-110.

Mokri, A. 2002. Clinical trial of methadone maintenance treatment at Rouzbeh Hospital and the Iranian National Center for Addiction Studies (INCAS). Report submitted to United Nations Office on Drugs and Crime.

Motaghinejad. M, Fatima S., Banifazl. S., Bangash. MY., Karimian. M. 2016. Study of the effects of controlled morphine administration for treatment of anxiety, depression and cognition impairment in morphine-addicted rats. BioMed Research International. 5:178.

Motaghinejad. M, Karimian SM, Motaghinejad O, Shabab B, Asadighaleni M, Fatima S. 2015. The effect of various morphine weaning regimens on the sequelae of opioid tolerance involving physical dependency, anxiety and hippocampus cell neurodegeneration in rats. Fundam Clin Pharmacol. 29: 299-309.

Motaghinejad. M, Ghaleni MA, Motaghinejad O. 2014. Preventive effects of forced exercise against alcohol-induced physical dependency and reduction of pain perception threshold. International Journal of Preventive Medicine. 5: 1299-307.

Müller, C. and Homberg, J., 2015. The role of serotonin in drug use and addiction. Behavioural Brain Research. 277. .146-192.

Narita, M., Funada, M., and Suzuki, T. 2001. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. Pharmacology Therapy. 89: 1-15.

National Institute on Drug Abuse [NIDA]. 2019. Kratom. Drug Facts.

Nestler, E.J. 1992. Molecular mechanisms of drug addiction. Journal of Neuroscience. 12: 2439-2450.

Parthasarathy, S., Bin Azizi, J., Ramanathan, S., Ismail, S., Sasidharan, S., Said, M. and Mansor, S. 2009. Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities of Aqueous, Methanolic and Alkaloid Extracts from Mitragyna Speciosa (Rubiaceae Family) Leaves. Molecules. 14(10): 3964-3974.

Pergolizzi, J., Raffa, R. and Rosenblatt, M., 2020. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 45(5): 892-903.

Perrine SA, Sheikh IS, Nwaneshiudu CA, Schroeder JA, Unterwald EM. 2008. Withdrawal from chronic administration of cocaine decreases delta opioid receptor signaling and increases anxiety and depression-like behaviors in the rat. Neuropharmacology. 54: 355-64.

Pierce, R.C., and Kumaresan, V. 2006. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 30: 215-38.

Purintrapiban, J., Keawpradub, N., Kansenalak, S., Chittrakarn, S., Janchawee, B. and Sawangjaroen, K. 2008. Study on glucose transport in muscle cells by extracts from Mitragyna speciosa (Korth) and mitragynine. Natural Product Research. 25(15): 1379-1387.

Rauf, K., Subhan, F., Abbas, M., Mobasher Ali, S., Gowhar Ali., Ashfaq, M., Abbas G. 2014. Inhibitory effect of bacopasides on spontaneous morphine withdrawal induced depression in mice. Phytotherapy Research. 28(6):937-9.

Senik, M.H., Mansor, S.M., John Thrakan, K.J., Abdullah, J.M. 2012. Effect of acute administration of Mitragyna speciosa Korth. standardized methanol extract in

animal model of learning and memory. Journal of medicinal plant research. 6(6): 1007-1014.

Shaik Mossadeq, W., Sulaiman, M., Tengku Mohamad, T., Chiong, H., Zakaria, Z., Jabit, M. et al. 2009. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Mitragyna speciosa Korth methanolic extract. Medical Principle and Practice. 18: 378–384

Solecki, M., et al. 2005. Study on the rheological properties of baker's yeast suspension. International Journal of Applied Mechanics and Engineering. 10: 137-142.

Suthisisang S. 1985. Opiate receptors and Opioid peptides. Chulalongkorn Medical Journal. 29(1): 7-12.

Tang, Y., Zhao, D., Zhao, C., and Cubells, J.F. 2006. Opiate addiction in China: current situation and treatments. Addiction. 101: 657-665.

Thongpradichote, S., Matsumoto, K., Tohda, M., Takayama, H., Aimi, N., Sakai, S. and Watanabe, H. 1998. Identification of opioid receptor subtypes in antinociceptive actions of supraspinally-admintstered mitragynine in mice. Life Sciences. 62(16): 1371-1378.

Torregrossa, M.M., and Kalivas, P.W. 2008. Microdialysis and the neurochemistry of addiction. Pharmacology, Biochemistry and Behavior Review. 261-272.

Trescot, A.M., Datta, S., Lee, M., and Hansen, H. 2008. Opioid pharmacology. Pain Physician. 11: 133-153.

Tsuchiya, S., Miyashita, S., Yamamoto, M., Horie, S., Sakai, S., Aimi, N., Takayama, H. and Watanabe, K. 2002. Effect of mitragynine, derived from Thai folk medicine, on gastric acid secretion through opioid receptor in anesthetized rats. European Journal of Pharmacology. 443(1-3): 185-188.

Utar, Z., Majid, M., Adenan, M., Jamil, M. and Lan, T. 2011. Mitragynine inhibits the COX-2 mRNA expression and prostaglandin E2 production induced by lipopolysaccharide in RAW264.7 macrophage cells. Journal of Ethnopharmacology. 136(1): 75-82.

Vallone, D., Picetti, R., and Borrelli, E. 2000. Structure and function of dopamine receptors. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 24: 125-132.

Vijeepallam, K., Pandy, V., Kunasegaran, T., Murugan, D. and Naidu, M., 2016. Mitragyna speciosa Leaf Extract Exhibits Antipsychotic-Like Effect with the Potential to

Alleviate Positive and Negative Symptoms of Psychosis in Mice. Frontiers in Pharmacology, 7.

Wang, H., Xiang, X., Yuan Guo, Wu, W., Cao, D., Wang, H. and Zhao, Y. 2005. Ionotropic glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area modulates ΔFosB expression in the nucleus accumbens and abstinence syndrome in morphine withdrawal rats. European Journal of Pharmacology. 527(1-3): 94-104.

Watanabe, K., Yano, S., Horie, S. and Yamamoto, L. 1997. Inhibitory effect of mitragynine, an alkaloid with analgesic effect from thai medicinal plant Mitragyna speciosa, on electrically stimulated contraction of isolated guinea-pig ileum through the opioid receptor. Life Sciences. 60(12): 933-942.

Watanabe K, Yano S, Horie S, et al. 1992. Pharmacological profiles of 'kratom' (Mitragyna speciosa), a Thai medicinal plant, with special reference to its analgesic activity. Thai Journal of Pharmaceutical Sciences: 16(4).

World Health Organization. 1992. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization.

Xi, Z.X., and Stein, E.A. 2002. Blockade of ionotropic glutamatergic transmission in the ventral tegmental area reduces heroin reinforcement in rat. Psychopharmacology. 164: 144-150.

Yusoff, N., Suhaimi, F., Vadivelu, R., Hassan, Z., Rumler, A., Rotter, A. et al. 2016. Abuse potential and adverse cognitive effects of mitragynine (kratom). Addiction Biology. 21(1): 98–110.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล นายภานุมาศ พืชผล

รหัสประจำตัวนักศึกษา 6110220026

การศึกษา

วุฒิ	สถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
วิทยาศาสตรบัณฑิต (กายภาพบำบัด)	มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์	2560

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

Puechpon, P., Jindalaong, K., Suksai, S., Vongvatcharanon, U., Cheaha, D. Evaluation of locomotor activity and anxiety-related behaviors in long-lasting morphine withdrawal in mice. The proceeding of the AAT43 conference. Khon Kaen. Thailand. May 5-7. 2021: 80-83.