การศึกษาฤทธิ์บรรเทาอาการถอนของสารสกัดกระท่อมในโมเดลหนูทดลองที่ชักนำให้เสพติด 3,4 methylenedioxy methamphetamine

Effects of Extracted from Kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil) Reduced of Withdrawal Symptoms in MDMA-induced Mice Model

กมลธร จินดาละออง
Kamonthorn Jindalaong

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชากายวิภาคศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the
Degree of Master of Science in Anatomy
Prince of Songkla University
2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การศึกษาฤทธิ์บรรเทาอาการถอนของสารสกัดกระท่อมในโมเดลหนูทดลองที่ชักนำให้เสพติด 3,4 methylenedioxy methamphetamine

Effects of Extracted from Kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil) Reduced of Withdrawal Symptoms in MDMA-induced Mice Model

กมลธร จินดาละออง
Kamonthorn Jindalaong

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชากายวิภาคศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the
Degree of Master of Science in Anatomy
Prince of Songkla University
2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การศึกษาฤทธิ์บรรเทาอาการถอนของสารสกัดกระท่อมในโมเดลหนูทดลองที่ชักนำให้เสพติด 3,4 methylenedioxy methamphetamine

ผู้เขียน นางสาวกมลธร จินดาละออง

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...
(นางสาวกมลธร จินดาละออง)
นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ ....
(นางสาวกมลธร จินดาละออง)
นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์ ผลศึกษาฤทธิ์บรรเทาอาการถอนของสารสกัดกระท่อมในโมเดลหนูทดลองที่ชักนำให้เสพติด MDMA

ผู้เขียน นางสาวกมลธร จินดาละออง
สาขาวิชา กายวิภาคศาสตร์

ปีการศึกษา 2564

บทคัดย่อ

MDMA หรือมีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ในไทยเรียกว่ายาอี ซึ่งย่อมาจาก “เอ็กซ์ตาซี่” (ecstasy) ซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ของแอมเฟตามีน เป็นที่นิยมเป็นอย่างมากและมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย โดย MDMA มีหลักการทำงานโดยออกฤทธิ์กระตุ้นประสาทและหลอนประสาท โดยทั่วไปเมื่อร่างกายได้รับ MDMA จะส่งผลให้เกิดอาการเหงื่อออก กระสับกระส่าย มีความสุข มีความต้องการทางเพศ อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น แต่เมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลานานส่งผลให้เกิดการเสพติดจนอาจเกิดการทำลายของเซลล์สมอง มีความบกพร่องในความจำ การตัดสินใจ บกพร่องในการเรียนรู้ ซึมเศร้าและอาการวิตกกังวลได้ และพบว่ามีการศึกษาเพียงไม่กี่ชิ้นที่ตรวจสอบผลกระทบจากการใช้ยาเป็นระยะเวลาที่นานและพฤติกรรมที่เกิดจากการใช้ยา ดังนั้นการศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์บรรเทาอาการถอนของสารสกัดกระท่อมในโมเดลหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้มีการเสพติด MDMA โดยทำการศึกษาในกลุ่มหนูทดลองสายพันธุ์ ICR เพศผู้โดยกลุ่มการทดลองถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ หนูกลุ่มควบคุม (control), กลุ่มติดสารเสพติด (MDMA), กลุ่มติดสารเสพติดที่ให้สารสกัดกระท่อม (kratom+E) ให้ MDMA 10 mg/kg ระยะเวลา 5 วันติดต่อกัน และวันที่6 หนูได้รับการถอนด้วยน้ำเกลือและป้อนน้ำกลั่นในกลุ่ม นะพนส,กลุ่ม E และในกลุ่ม (Kratom+E) ถอนด้วยกระท่อม 80 mg/kg เป็นเวลา 5 วันและป้อนน้ำกลั่น แบ่งหนูออกเป็นกลุ่มละ 8 ตัว ทดลองเป็นระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ บริหารยาทางช่องท้องวันละ 1 ครั้งเวลา 09.00 น. สังเกตอาการถอนและทำการทดสอบพฤติกรรมคล้ายอาการวิตกกังวลโดยใช้ open field test พบว่าระหว่างกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ, การทดลอง tail suspension test และ forced swimming test พบว่ากระท่อมสามารถส่งผลให้หนูมีค่า immobility time ที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$), และ elevated plus maze พบว่าภายหลังจากได้รับสารสกัดจากกระท่อม มีแนวโน้มที่จะเพิ่มผล open-arm duration, ทดสอบ spontaneous memory โดยใช้ y-maze test ผลคือกระท่อมมีผลช่วยให้หนูมีความจำระยะสั้นที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (0.01) ดังนั้นกระท่อมอาจจะเป็นทางเลือกอย่างหนึ่งในการช่วยบรรเทาอาการถอนที่เกิดจากการติดยา MDMA ได้

Thesis Title	Effects of extracted from kratom (*Mitragynine speciosa* (Korth.) Havil) reduce of withdrawal symptoms in MDMA-induced mice model
Author	Miss Kamonthorn Jindalaong
Major Program	Anatomy
Academic Year	2021

ABSTRACT

3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), commonly known as E in Thailand, which is a derivative of amphetamine, which is populary known and widely used. MDMA works by acting as a stimulant and hallucinogen that producing of pleasure, emotional, increase energy and body temperature. Long-term MDMA addiction can destruction of brain cells, impaired memory and anxiety. Few studies examine the long-lasting effect of behavioral phenotype associated with MDMA. This study aimed to investigate the effects of extracted from kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil) reduced of withdrawal symptoms in MDMA-induced mice model. Male Swiss albino ICR mice were randomly divided into 3 group: control group, MDMA treated group (MDMA) (10 mg/kg) and MDMA treated with Kratom (kratom+E)**.** After 5 days mice were withdrawn with saline and fed distilled water in control and MDMA group. kratom+E group treated with 80 mg/kg kratom extracted for 5 days. Mice were divided 8 in each group. The experimental was approximately 3 weeks. Drug was administered intraperitoneally once a day at 9.00 a.m. Withdrawal symptoms were observed and anxiety-like behavioral tests were performed. The open field test (OFT) showed no significant difference between the groups, Tail suspension test (TST) and forced swimming test (FST) found that resulted in significantly increase immobility time in mice ($p<0.05$) and elevated plus maze were found that after taking kratom extract tends to increase open-arm duration, spontaneous memory test using y-maze that found kratom has significantly increased short-term effect ($p<0.01$). In conclusion, the kratom extracted might be useful to apply and alternative to alleviating the withdrawal symptoms associated with MDMA addiction.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยความอนุเคราะห์จากอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร.อุราพร วงศ์วัชรานนท์ ซึ่งท่านได้ให้คำปรึกษาและข้อคิดเห็นต่างๆในการทำวิทยานิพนธ์มาโดยตลอด ซึ่งเป็นประโยชน์เป็นอย่างมากในการทำวิจัย ทั้งยังคอยเป็นกำลังใจและแสดงความห่วงใยแก่ข้าพเจ้าอยู่ตลอด ทำให้ข้าพเจ้าสามารถเรียนรู้และแก้ปัญหาต่างๆในการทำวิจัยได้อย่างมาก และขอขอบคุณอาจารย์ ดร. ดาร์เนีย เจ๊ะหะ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม สำหรับการช่วยให้คำปรึกษา ให้ความรู้ ทักษะต่างๆที่จำเป็นหลายอย่างสำหรับในการทำวิจัยในครั้งนี้ ตลอดจนความช่วยเหลือเมื่อเกิดปัญหาต่างๆในทุกๆเรื่องในการทำการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งทำให้ข้าพเจ้าสามารถทำงานสำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณเพื่อนๆ ที่คอยช่วยเหลือให้คำแนะนำในเรื่องต่างๆ คอยให้กำลังใจ ช่วยปรับปรุงแก้ไขในข้อบกพร่องระหว่างการทำวิจัย ซึ่งทำให้งานสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น และขอขอบคุณอาจารย์ท่านอื่นๆในภาควิชากายวิภาคศาสตร์ที่ให้คำแนะนำและกำลังใจที่ดีมาโดยตลอด ขอขอบคุณ คุณปิยากร บุญยังที่ให้ข้อมูลและคอยแนะนำขั้นตอนในการเตรียมสารหรืออุปกรณ์ที่ใช้สำหรับทำแล็บ

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณบิดามารดาน้องสาว และครอบครัวทุกๆท่าน ซึ่งคอยให้กำลังใจเสมอมาให้โอกาสได้รับการศึกษาเล่าเรียนที่สูงขึ้น ตลอดจนคอยช่วยเหลือเป็นที่ปรึกษาที่ดีเสมอมาทำให้ข้าพเจ้ามีแรงใจที่จะสู้จนสำเร็จการศึกษา

กมลธร จินดาละออง

สารบัญ

บทที่	หน้า
สารบัญ	
สารบัญแผนภูมิ	(10-11)
สารบัญรูปภาพ	(12)
คำย่อและสัญลักษณ์	(13)
1. บทนำ	
1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย	1-2
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)	4-11
2.2 ซีโรโทนิน (Serotonin)	11-12
2.3 กระท่อม	12-16
3. วิธีการดำเนินการวิจัย	
3.1 รูปแบบโครงการศึกษาวิจัย	17
3.2 การเตรียมสัตว์ทดลอง	17
3.3 การเตรียมสารสกัด	17
3.4 วิธีการศึกษาทดลอง	17-19
3.5 การทดสอบด้วยวิธีการ Open field test (OFT)	19-20
3.6 การทดสอบด้วยวิธีการ Tail suspention test (TST)	20-21
3.7 การทดสอบด้วยวิธีการ Forced swimming test (FST)	21-22
3.8 การทดสอบด้วยวิธีการ Elevated plus maze (EPM)	22-23
3.9 การทดสอบด้วยวิธีการ Y-maze test	23-24
3.10 สถิติที่ใช้ในงานวิจัย	24
3.11 สถานที่ทำการวิจัย	24
3.12 ระยะเวลาและแผนการดำเนินการวิจัย	24-25

หน้า

4. ผลการวิจัย 26-39
5. วิจารณ์ผลการทดลอง 40-41
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ 42
บรรณานุกรม 43-46
ประวัติผู้เขียน 47

หน้า

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 4-1 แสดงค่าเปรียบเทียบน้ำหนักสัตว์ทดลองในแต่ละกลุ่ม (N=8) 26

แผนภูมิที่ 4-2 แสดงค่าการเปรียบเทียบผลการเคลื่อนไหว (locomotor) จากการประเมินผลระยะทางรวมที่หนูเคลื่อนที่ (distance travelled of % baseline) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 27

แผนภูมิที่ 4-3 แสดงค่าการเปรียบเทียบผลระยะเวลารวมใน inner zone เป็นเปอร์เซนเทียบกับ Baseline (Total time in inner zone of %Baseline) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 28

แผนภูมิที่ 4-4 แสดงค่าการเปรียบเทียบผลระยะเวลารวมใน outer zone เป็นเปอร์เซนเทียบกับ Baseline (Total time in outer zone of %Baseline) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 29

แผนภูมิที่ 4-5 ตัวอย่างการติดตามการเคลื่อนไหวของหนูจากการทดสอบ Open field test เปรียบระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) ในช่วง baseline และช่วงหลังชักนำอาการถอนในวันที่ 2 (W2) วันที่ 7 (W7) และวันที่ 14 (w14) 30

แผนภูมิที่ 4-6 การประเมินผล Tail suspension test จากระยะเวลารวม(Total time)ที่หนูห้อยตัวอยู่นิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 31

แผนภูมิที่ 4-7 การประเมินผลของค่าเฉลี่ยจากระยะเวลารวม (Total time) ต่อจำนวนครั้งที่หนูห้อย ตัวอยู่นิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 32

แผนภูมิที่ 4-8 การประเมินผล Forced swimming test จากระยะเวลารวม (Total time) ที่หนูลอยคออยู่ในน้ำนิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนู 33

ในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E)

แผนภูมิที่ 4-9 การประเมินผลของค่าเฉลี่ยจากระยะเวลารวม (Total time) ต่อจำนวนครั้งที่หนูลอยตัวอยู่นิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 34

แผนภูมิที่ 4-10 การประเมินผล Elevated plus maze จากจำนวนครั้งทีเข้าสู่บริเวณแขนเปิด (open-arm entries, A) หรือระยะเวลาเข้าบริเวณแขนเปิด (open-arm duration, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 35

แผนภูมิที่ 4-11 การประเมินผล Elevated plus maze จากจำนวนครั้งทีเข้าสู่บริเวณแขนปิด (closed-arm entries, A) หรือระยะเวลาเข้าบริเวณแขนปิด (closed-arm duration, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 36

แผนภูมิที่ 4-12 การประเมินผล Elevated plus maze จากจำนวนครั้งที่เข้าสู่บริเวณตรงกลาง (center entries, A) หรือระยะเวลาเข้าบริเวณแขนเปิด (time in center, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 37

แผนภูมิที่ 4-13 การประเมินผล Y-Maze test จากจำนวนครั้งในการเลือกเข้าแบบสลับในแขนแต่ละด้าน (% alternation, A) และจำนวนครั้งในการเลือกเข้าแขนตัววายทั้งหมด (total of alternation, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 38

แผนภูมิที่ 4-14 ภาพแสดงการทดสอบ open field test ของการ sensitization ในวันที่ 16หลังการถอน MDMA โดยการเปรียบเทียบผล Distance travelled (A) ผล Total time in inner zone (B) และภาพติดตามตำแหน่งการเคลื่นที่ของหนู (D - E) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) 39

หน้า

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2-1	แสดงกลไกการทำงานของ MDMA ภายในสมอง	8
รูปที่ 2-2	แสดงผลของ MDMA ที่ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท	9
รูปที่ 2-3	ตัวอย่างโครงสร้าง alkaloid ที่พบในพืชกระท่อม	13
รูปที่ 3-1	แผนผังแสดงการออกแบบการทดลอง	18
รูปที่ 3-2	แสดงการทดสอบ OFT	19
รูปที่ 3-3	แสดงการทดสอบ TST	20
รูปที่ 3-4	แสดงการทดสอบ FST	21
รูปที่ 3-5	แสดงการทดสอบ EPM	22
รูปที่ 3-6	แสดงการทดสอบ Y-maze test	23

คำย่อและสัญลักษณ์

OFT	=	Open field test
TST	=	Tail suspension test
FST	=	Forced swimming test
EPM	=	Elevated plus maze
W	=	Withdrawal
CT	=	Control
E	=	Ecstasy
KT	=	Kratom
MDMA	=	3,4-methylenedioxy-methamphetamine

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย

ยาอี (3,4-Methylenedioxy-methamphetamine, MDMA) หรือที่เรียกกันทั่วไปว่า ecstasy, molly เป็นที่รู้จักกันในไทยว่ายาอี เป็นยาเสพติดที่เป็นอนุพันธ์ของ amphetamine มีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางและออกฤทธิ์หลอนประสาท เป็นยาที่แพร่ระบาดในกลุ่มวัยรุ่น มีการใช้งานกันอย่างแพร่หลาย เกิดเป็นปัญหาการติดยาเสพติดขึ้น การได้รับ MDMA เข้าสู่ร่างกายเป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งทางร่างกายและทางจิตใจ (Linda R Gowing et al., 2009) การเสพยาอีเกินขนาดส่งผลต่อระบบประสาทและอาจเกิดปัญหาทางจิตตามมาได้จากความผิดปกติของสารสื่อประสาท (Piyaka et al., 1998) ยาอียังทำให้เกิดความผิดปกติทางอารมณ์และความจำร่วมด้วย (ภานุพงศ์, 2544) เกิดผลกระทบต่อปฏิสัมพันธ์และการเข้าสังคมระหว่างผู้เสพกับบุคคลในครอบครัวหรือประชาชนทั่วไปได้ ปัญหาของการติดสารเสพติด มักเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้เสพมีปัญหาทางด้านสุขภาพจิตตามมาไม่ทางตรงก็ทางอ้อม ผลของการใช้สารกระตุ้นเป็นเวลานานทำให้สมองเกิดความเคยชิน เมื่อหยุดยาผู้เสพอาจมีอาการคล้ายซึมเศร้า เกิดอาการกระสับกระส่าย หรือเกิดอาการวิตกกังวลได้ (เดชา, 2003) จากการทดลองของ Andreas Frick และคณะในปี 2015 มีการทดลองในผู้ป่วยที่เป็นโรควิตกกังวลและบุคคลที่สุขภาพดีทั่วไปโดยการตรวจการสังเคราะห์ serotonin และ serotonin transporter ทำการศึกษา Positron emission tomography โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรควิตกกังวลมีการเพิ่มขึ้นของ serotonin เมื่อเทียบกับกลุ่มที่สุขภาพดี มีหลักฐานทางคลินิกเพิ่มขึ้นเรื่อยๆสำหรับผู้ใช้ MDMA มีแนวโน้มที่จะเกิดปัญหาทางจิตใจได้แก่ ภาวะซึมเศร้า วิตกกังวล (Iain S McGregor et al., 2003)

MDMA มีฤทธิ์ทำให้เสพติด ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของโดปามีนภายในสมอง เมื่อผู้ป่วยหยุดใช้สารเสพติดแล้วจะเกิดอาการขาดยา withdrawal symptoms ซึ่งประกอบไปด้วย อ่อนเพลีย นอนมากหรือนอนไม่หลับ อาจเกิดอาการทางจิต (toxic psychosis) ได้เช่น อาการซึมเศร้า วิตกกังวล และยังทำให้เกิดความผิดปกติทางอารมณ์และความจำร่วมด้วย (ภานุพงศ์, 2544) จากการศึกษาทดลองของ Nawata และคณะในปี 2009 ได้มีการทดลองให้สารเสพติด MDMA แก่หนูทดลองโดยพบว่าส่งผลให้เกิดความบกพร่องของการเรียนรู้ ความทรงจำและส่งผลต่อระบบประสาทในหนูระหว่างที่มีการถอนยาและโรควิตกกังวล (Anxiety Disorder) คือโรคที่พบได้มากในกลุ่มประชากรทั่วไปนับเป็นหนึ่งในอาการทางจิตเวชที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันซึ่งการเกิดโรควิตกกังวลมักมีสาเหตุมาจากหลายๆสาเหตุทั้งปัจจัยทางด้านจิตสังคม ปัจจัยทางด้านชีวภาพ เช่นกรรมพันธุ์ การเจ็บป่วยทางกาย หรือสารสื่อประสาทซึ่งคือความผิดปกติของสารสื่อประสาทภายในสมองเกิดความผิดปกติของ Norepinephrine และ serotonin โดย norepinephrine มีกำเนิดมาจากกลุ่มของเซลล์ประสาทที่เรียกว่า locus ceruleus ส่วน serotonin มีแหล่งกำเนิดจาก raphe nuclei จากการทดลองกระตุ้นบริเวณเหล่านี้ในสัตว์ทดลองพบว่าทำให้เกิดอาการวิตกกังวลได้ สารหรือยาที่มีฤทธิ์ลดการทำงานของระบบเหล่านี้สามารถลดความวิตกกังวลได้ ซึ่งจากการทดลองของ Brian J. Piper และคณะในปี 2004 ค้นพบว่าการให้ MDMA เมื่อเกิดการถอนส่งผลให้เกิดอาการวิตกกังวล บกพร่องใน

ด้านการเรียนรู้ ความจำและการเคลื่อนไหวต่างๆ อาการของโรคซึมเศร้าซึ่งเป็นอาการที่อาจพบเจอได้อีกอย่างหลังจากเกิดอาการถอนยา MDMA โดยจากการศึกษางานวิจัยของ Russel S. Falck และคณะในปี 2007 พบว่าผู้ที่ใช้สาร MDMD เกิดการพร่องของสารซีโรโทนินและเกิดการทำลายของระบบประสาท serotonergic ที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้

ปัจจุบันการแก้ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้สารเสพติดยังไม่มีประสิทธิภาพมากนัก โดยเฉพาะการใช้ยาบำบัด จะพบได้ว่ายามาตรฐานบางชนิดยังมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาตามมาหลายอย่าง สำหรับยาบางตัว เช่น modafinil ถึงแม้จะสามารถบำบัดอาการลงแดง จากการถอนยาเสพติดได้ค่อนข้างมีประสิทธิ แต่สารดังกล่าวไม่ทำให้ผู้เสพเลิกเสพยาเสพติดได้อย่างถาวร (McGregor et al., 2008) และมีรายงานว่ายา fluoxetine สามารถช่วยยับยั้งฤทธิ์ต่อยาอีได้และเป็นยาในกลุ่มรักษาอาการวิตกกังวลแต่ยายังเกิดอาการข้างเคียง ประสิทธิภาพน้อย (Sarah Durkin et al., 2008) ดังนั้นจึงมีความสนใจสำหรับการศึกษาสารเคมีชนิดใหม่ ถึงความเป็นไปได้ต่อการนำไปบำบัดรักษาผู้ป่วยติดยาเสพติด

พืชกระท่อม มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.พบเป็นไม้มีลักษณะไม้ยืนต้น พบได้ในเขตร้อนบริเวณภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศไทยพบมากบริเวณภาคใต้ นิยมใช้กระท่อมโดยมีจุดประสงค์เพื่อให้สามารถทำงานได้ทนและมีกำลังในการทำงานยิ่งขึ้น โดยสารที่มักจะพบในใบกระท่อม เป็นสารสำคัญจะเป็นสารในกลุ่ม alkaloids เป็นหลัก โดยเฉพาะ mitragynine (MT) จะพบมากและ 7-hydroxymitragynine (HMT) และยังพบสารในกลุ่ม flavonoids, terpenoid, lignan และ saponins ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่พบรองลงมา พบว่ามีงานวิจัยจากสารสกัดของกระท่อมที่มีผลต่อตัวรับตัวเดียวกับ ที่พบในยารักษาโรคทางจิตเภท อาจเป็นข้อบ่งชี้ว่าสารสกัดจากกระท่อมอาจรักษาอาการวิตกกังวลได้ (Lindsay E et al., 2020) และกระท่อมถูกพบว่ามีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างน่าสนใจ มีประสิทธิภาพในการบำบัดอาการถอนมอร์ฟีน ถอนเอธานอล มีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณ EEG ในสมองส่วน frontal และ parietal cortex หลังจากที่ให้สารสกัดจากกระท่อมเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ EEG เมื่อได้รับ fluoxetine ซึ่งเป็นสารมาตรฐานชนิดหนึ่งที่มักใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้า (Cheaha et al., 2015) และอาจสามารถรักษาอาการวิตกกังวล

จากข้อมูลดังกล่าวจึงทำให้พบว่าสารสกัดจากกระท่อมอาจมีส่วนช่วยในการบรรเทาอาการถอนยาเสพติดและลดผลข้างเคียงของการเกิดโรคที่เกิดจากการเสพติดยาได้ ดังนั้นจึงมีความสนใจในการพัฒนาสารสกัดที่ส่วนประกอบของกระท่อมเพื่อนำมาใช้บรรเทาอาการถอนยาเสพติดและตรวจสอบผลโดยการใช้การทดสอบด้วยวิธีการ Open field test, Tail suspension test, Elevated plus maze และ Y-MAZE test จากการได้ศึกษาพบว่าไม่มีการศึกษาทดลองสารสกัดกระท่อมในสัตว์ทดลองที่ติดยา MDMA มาก่อนจึงยิ่งมีความสนใจที่จะทำการวิจัยในครั้งนี้

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอาการและพฤติกรรมในหนูที่ได้รับการชักนำให้ติดยา MDMA
2. เพื่อศึกษาผลการรักษาของสารสกัดกระท่อมโดยศึกษาพฤติกรรมของหนู

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ผลของตำรับที่มีพืชกระท่อมเป็นส่วนประกอบต่ออาการถอน MDMA จากการชักนำการเสพติด และการรักษาอาการเสพติด MDMA ซึ่งสามารถนำไปใช้เพื่อสนับสนุนและนำไปต่อยอดในการใช้ตำรับที่มีพืชกระท่อมเป็นส่วนประกอบทดแทนยาเสพติดในช่วงขาดยาหรือบรรเทาอาการถอน

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)

MDMA ยาอีหรือที่รู้จักกันในชื่อที่เป็นสากลคือ ecstacy มีชื่อทางเคมีคือ 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) ซึ่งเป็นยาเสพติดที่เป็นอนุพันธ์ของ amphetamine โดยมีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง เป็น monoaminergic agonist กระตุ้นการปลดปล่อยและยับยั้งการรับ 5-HT (McDowell และ Kleber, 1994) MDMA เมื่อเสพทำให้เกิดความรู้สึกสนุกสนาน ตื่นเต้น โดยการกระตุ้นการปล่อยสารสื่อประสาท เช่น ซีโรโทนินและโดปามีนในสมอง (Mustafa et. al., 2020) โดย 3,4- Methylenedioxymethamphetamine หรือยาอีสังเคราะห์ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1912 โดยบริษัท Merck จำกัดซึ่งเป็นบริษัทผลิตเวชภัณฑ์ของประเทศเยอรมนีมีวัตถุประสงค์นำมาใช้เป็นยาช่วยลดน้ำหนักหรือลดความอยากอาหาร (อานนท์ จำลองกุล, 2016)

MDMA มักจะรูปทรงเป็นทั้งแบบเม็ดหรือแคปซูล ส่วนใหญ่มักมีลักษณะเป็นเม็ดกลม หนาประมาณ 0.3-0.4 ซม. และมีเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.8-1.2 ซม. ผิวด้านหนึ่งเรียบ ส่วนอีกด้านมักจะมีรูปเป็นสัตว์ต่างๆ หรือรูปโลโก้ของยี่ห้อสินค้าดัง MDMA มักจะบริโภคโดยการกินและที่มีลักษณะเป็นผงนิยมสูดทางจมูก (ความรู้สารเสพติดเบื้องต้น, 2548)

MDMA มีฤทธิ์ potency ต่ำกว่ายาที่ส่งผลหลอนประสาทชนิดอื่นมาก ได้มีการพลว่ายาอีส่วนมากที่มีจำหน่ายโดยทั่วไปมักจะมีปริมาณของ MDMA อยู่ที่ประมาณเม็ดละ 50-150 มิลลิกรัม ตัวยาจะเริ่มออกฤทธิ์ภายในยี่สิบถึงสี่สิบนาทีภายหลังเมื่อรับประทานเข้าไป และมีฤทธิ์สูงสุดภายในระยะเวลาหกถึงแปดชั่วโมง และจะถูกขับเป็นรูปแบบปัสสาวะออกตาก่างกาย ซึ่งปกติยาอีจะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้หมดภายในระยะเวลา 1- 2 วัน พบว่าเมื่อยาอีหรือ MDMA นั้นยังส่งผลให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทโดปามีนออกมามากเช่นกัน ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ายาอีมีพิษร้ายแรงโดยไปทำลายเซลล์ประสาทที่บริเวณซีโรโทเนอร์จิก นิวรอนส์ให้ตายได้ และเข้าสู่บริเวณของสมองส่วนกลางแล้ว จะเป็นตัวกระตุ้นตัวรับคือ 5-HT_2 receptors ทำให้สารสื่อประสาทซีโรโทนินถูกหลั่งออกมาจาก presynaptic neurons ได้มากขึ้น (วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย, 2541)

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของ MDMA ในระบบประสาท

การหลั่งซีโรโทนินในปริมาณที่เหมาะสมจะทำให้ร่างกายสามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ การหลั่งมากหรือน้อยเกินไปส่งผลให้เกิดความผิดปกติได้ MDMA สามารถลดการทำงานของเนื้อเยื่อในการดึงซีโรโทนิน กลับเข้าด้านในของเนื้อเยื่อ ทำให้ป้องกันไม่ให้ซีโรโทนินที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทนั้นถูกส่งกลับคืนเข้าไปในเซลล์ ทำให้ซีโรโทนินเหลืออยู่นอกปลายประสาทในปริมาณที่สูงและสามารถจับกับตัวรับซีโรโทนินที่อยู่บนผิวเซลล์ตัวอื่นๆบริเวณนั้นได้มาก ไปเพิ่มกลไกการทำงานของระบบประสาทซีโรโทนิน

โมเลกุลของยาอีช่วยป้องกันไม่ให้ซีโรโทนิน ที่ละลายอยู่ใน cytoplasm ภายในเซลล์นั้นถูกจับและส่งเข้าไปเก็บไว้ใน vesicle ทำให้เหลือค้างอยู่ภายใน cytoplasm ในปริมาณความเข้มข้นสูง MDMA ไม่ได้ออกฤทธิ์โดยการปล่อยซีโรโทนินโดยตรงแต่เกิดจากการไปจับกับตัวบล็อกของ serotonin transporter ทำให้ไม่สามารถนำซีโรโทนินกลับไปสู่ presynaptic neuron ได้ (Nicola Davies et al., 2018) ซึ่งนำไปสู่การเกิดทำลายปลายประสาทที่หลั่งซีโรโทนินให้มีจำนวนน้อยลงเรื่อยๆ MDMA ทำให้เกิดการทำลายของเซลล์ประสาท มีการลดลงของสมองส่วน gray matter รวมถึงบริเวณก้านสมอง มีผลต่อหลอดเลือดที่มีขนาดเล็กภายในสมอง, การเจริญเติบโตของ white matter, การทำลายแกน axon และยังมีฤทธิ์ในการหลอนประสาท

อาการที่สำคัญจากการได้รับ MDMA ที่เป็นอาการแบบเฉียบพลันทำให้ร่างกายเกิดภาวะ hyperthermia อุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นอย่างเฉียบพลัน ซึ่งอาจทำให้ผู้เสพเกิดอาการช็อกได้ เกิดการทำลายของระบบต่างๆ ของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบประสาทส่วนกลางที่อยู่ในไขสันหลังหรือสมอง โดยอาการที่มีอุณหภูมิร่างกายที่สูงนี้มักเกิดจากการได้รับ MDMA ในปริมาณที่สูงกว่า 1.5 mg/kg ภาวะ hyperthermia ไม่ได้มีสาเหตุหลักจากการหลั่งสารสื่อประสาทเพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่อาจเป็นผลจากการสูญเสียการทำงานของศูนย์ควบคุมอุณหภูมิกายภายในสมองคือบริเวณ hypothalamus นอกจากเกิดภาวะ hyperthermia แล้วยังมีอาการอื่นๆ ที่เกิดจากการหลั่งสาร serotonin ในสมองมากเกินไป เช่น การเคลื่อนไหวที่มากเกินไป ลุกลี้ลุกลน สับสนทางความคิด ตัวสั่น เสียความสามารถในการแข็งตัวของเลือด หัวใจเต้นเร็ว ซึ่งอาการเหล่านี้พบได้ใน serotonin syndrome (เอกสิทธิ์, 2548)

สำหรับผู้ที่ได้รับ MDMA เข้าสู่ร่างกายเป็นระยะเวลานาน ก็พบว่าระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะในสมองถูกทำลายเป็นวงกว้าง ขาดทักษะในการคิด บกพร่องในการเรียนรู้ มีอาการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้า ส่งผลต่อวงจรการนอนหลับเนื่องจาก MDMA ไปทำให้ระดับ serotonin มีปริมาณลดน้อยลงซึ่งส่งผลให้ระดับของเมลาโทนินในร่างกายลดน้อยลงไปด้วยด้วย ซึ่ง melatonin พบว่าเป็นฮอร์โมนที่ผลิตจาก serotonin ที่เซลล์ pinealocyte ซึ่งพบได้ที่บริเวณต่อม pineal เป็นส่วนหนึ่งบริเวณสมองส่วนกลางที่ช่วยกระตุ้นในการปรับเปลี่ยนระบบ circadian rhythm ทำให้เกิดการนอนหลับได้ยากขึ้น

ผลกระทบจากการใช้ MDMA ระยะสั้น เช่น ยาอีจะออกฤทธิ์หลังเสพประมาณ 20 นาที ถึง 1 ชั่วโมง และอยู่ในร่างกายนาน 6-8 ชั่วโมง อาการที่พบ ได้แก่

อาการที่พบในระยะสั้น (Short-term)

- ความมั่นใจเพิ่มขึ้น รู้สึกสนุกสนาน และเคลิบเคลิ้มเป็นสุข
- รูม่านตาขยาย
- ความยับยั้งชั่งใจน้อยลง
- กัดฟัน (กัดกราม)
- การรับรู้เฉียบขึ้น
- เหงื่อออกมาก
- คลื่นไส้ ความอยากอาหารลดลง
- หัวใจเต้นเร็ว
- เสี่ยงขาดน้ำ ภาวะฉุกเฉินจากความร้อน
- วิตกกังวล ซึมเศร้า

อาการที่พบในระยะยาว (Long-term)

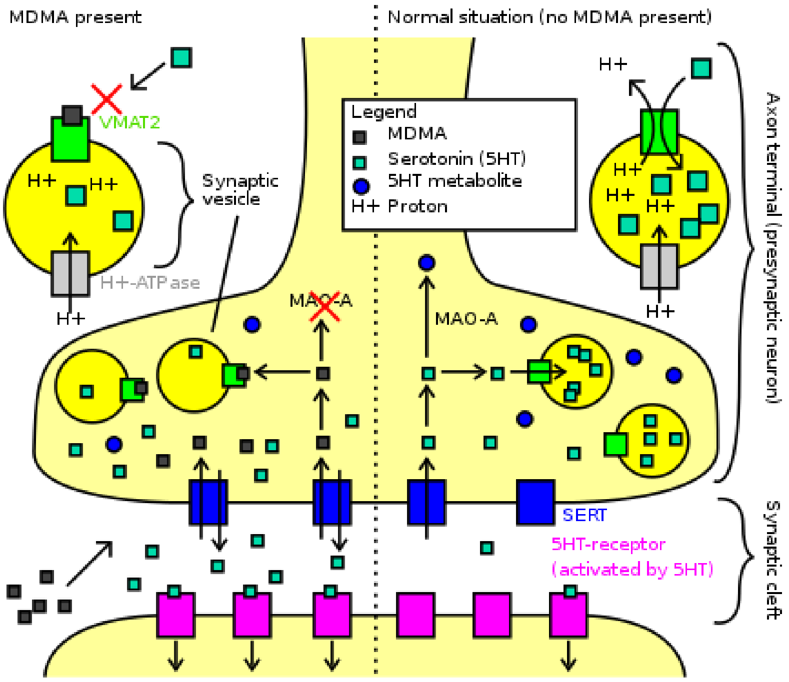
ทำลายระบบซีโรโทนินในสมอง ซึ่งมีผลกับพฤติกรรมต่างๆ มีความบกพร่องในความจำ การตัดสินใจ บกพร่องในการเรียนรู้ การหวาดระแวง ซึมเศร้า อาการวิตกกังวล (Alonso G. Montoya et al., 2002) และจากการทดลองกับสัตว์ทดลองพบว่ามีการลดลงของปริมาณซีโรโทนินในสมอง การลดลงของเซลล์ประสาทมีการเสื่อมสภาพของของ axon และ axon terminal ในสมองของสัตว์ที่ได้รับการรักษาด้วย MDMA (Kalant H, 2001)

2.1.2 กลไกการทำงานของ MDMA

เมื่อร่างกายได้รับ MDMA เข้าไปส่งผลให้ MDMA ไปเพิ่มจำนวน serotonin ในบริเวณ synaptic clefs ซึ่ง serotonin นั้นผลิตมาจาก serotonergic neuron โดย MDMA ที่ร่างกายได้รับจะยับยั้งการ reuptake สาร serotonin กลับสู่ neuron ซึ่ง MDMA เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเข้าไปจับกับ serotonin transporter (SERT), dopamine transporter (DAT) และ norepinephrine transporter (NET) ซึ่งเหล่านี้จะเป็นตัวที่คอยทำหน้าที่ reuptake สารสื่อประสาทเพื่อนำกลับไปใช้ใหม่ยังบริเวณ presynaptic neuron แต่เมื่อร่างกายได้รับสาร MDMA เข้ามาทำให้มันไปแย่งจับกับตัว transporter แทน ส่งผลให้เกิดการ inhibit สารเพื่อกลับไป reuptake ได้น้อยลง ประสิทธิภาพของ MDMA ในการ inhibit ส่งผลต่อ NET และ SERT มากแต่ส่งผลได้น้อยใน DAT และทำให้ serotonin และ norepinephrine มีจำนวนมากภายใน synaptic cleft

Monoamine transporters (SERT, NET, DAT) มันจะทำหน้าที่ reuptake neurotransmitter โดยการแลกเปลี่ยน ion ซึ่งโดยปกติความเข้มข้นของ Na+ และ Cl- จะมีความเข้มข้นสูงบริเวณภายนอกเซลล์และมีความเข้มข้นของ K+ ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นภายในเซลล์ ในแต่ละครั้งของการ reuptake จะมีการเปลี่ยนแปลงของ ion channel พบว่า MDMA สามารถจะไปแย่งจับกับตัวรับของ ได้แก่ norepinephrine transporter (NET), dopamine transporter (DAT) และ serotonin transporter (SERT) บริเวณปลายประสาทของ presynaptic nerve มีผลให้เกิดการยับยั้งการเก็บกลับของแคททีโคลามีน (Catecholamines) ทำให้มีการหลั่งของสารสื่อประสาทโดยเฉพาะอย่างยิ่งคือ serotonin MDMA สามารถเข้ามาทดแทน K+ได้ ดังนั้น MDMA ภายนอกเซลล์มีปริมาณสูงทำให้เกิดการย้อนกลับการขนส่งได้ ส่งผลอย่างมากกับ SERT และ NET จึงทำให้เกิดเกิดการหลั่งของ serotonin และ norepinephrine โดยตรงในการแลกเปลี่ยน cellular uptake ของ MDMA

Serotonin ที่สังเคราะห์ขึ้นในเซลล์ประสาทจะถูกนำไปเก็บไว้ใน synaptic cleft โดยอาศัยตัวพาซึ่งคือ VMAT2 (vesicular monoamine transporter type 2) ในการพา serotonin จาก cytoplasm เข้าไปเก็บไว้ใน synaptic vesicle ที่บริเวณ serotonergic neuron โดยการแลกเปลี่ยนกับ H+ ในขณะที่ MDMA ภายในเซลล์จะไปจับกับโปรตีน VMAT2 ที่ synaptic vesicle ทำให้เกิดการยับยั้งการพา serotonin เข้าไปเก็บไว้ใน vesicle ส่งผลให้เกิดการมี serotonin อยู่ภายใน cytoplasm ลอยอยู่เป็นอิสระ และ MDMA ในเซลล์มีความสามารถในการไปจับกับ monoamine oxidase A (MAO-A) ส่งผลให้เพิ่มปริมาณของ serotonin มากขึ้น เมื่อมีการสะสมของ serotonin เป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้เกิดการทำลายของระบบ serotonergic neuron



รูปที่ 2-1 แสดงกลไกการทำงานของ MDMA ภายในสมอง
(https://www.wikiwand.com/en/MDMA)

2.1.3 ความเป็นพิษต่อร่างกาย

ปัญหาจากการได้รับ MDMA อาจจะส่งผลที่ร้ายแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้จากความเป็นพิษของตัวยาโดยส่งผลหลักๆ ต่อร่างกาย ได้แก่ ตับ หัวใจ หลอดเลือด สมองและภาวะไข้สูง ลักษณะความเป็นพิษไม่ได้เกิดอย่างใดอย่างหนึ่งแต่อาจเกิดขึ้นพร้อมๆกันได้

1. Hepatic toxicity

2. Cardiovascular toxicity

3. Cerebral toxicity

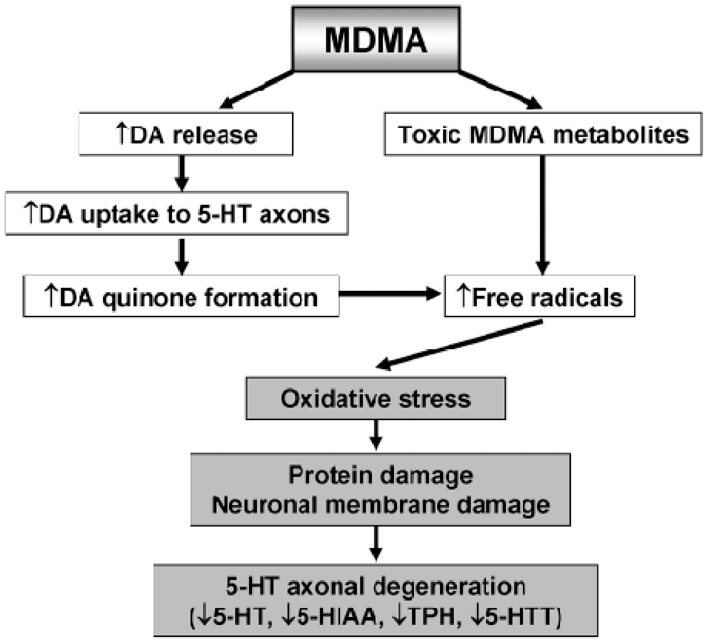
4. Hyperpyrexic pattern of toxicity

จากงานวิจัยของคุณ Nawata และคณะในปี 2010 พบว่าได้มีการทำการทดลองโดยมีการบริหารยา MDMA ปริมาณ 10 มก./กก.ให้หนู mice ทาง intraperitoneal วันละครั้งเป็นระยะเวลา 7 วัน หลังจากนั้นได้มีการชักนำให้เกิดการถอนยาในหนูอีกเป็นระยะเวลา 7 วันโดยได้มีการทดสอบประสิทธิภาพด้านการเรียนรู้และความทรงจำในหนูหลังการถอนยาโดยพบว่าภายหลังจากการถอนยาหนูมีการบกพร่องของหน่วยความจำและการเรียนรู้จากการให้ MDMA ซ้ำๆกันหลายวันเมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

งานวิจัยของคุณ Piper และคณะในปี 2004 ได้ทำการทดลองโดยให้ยา MDMA ในปริมาณ 10 มก./กก. แก่หนูทดลองในช่วงหลังคลอดวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน ซึ่งมีผลกระทบต่อหนูโดยพบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักลดลงอย่างเห็นได้ชัด จากการทดสอบพบว่ายาส่งผลต่อระบบประสาท และส่งผลต่อหน่วยความจำและการเรียนรู้ที่ลดลง ทำให้สัตว์ทดลองเกิดอาการวิตกกังวลที่เพิ่มมากขึ้นจากการได้รับ MDMA ซ้ำๆ

งานวิจัยของคุณ Tourino และคณะในปี 2010 พบว่าได้มีการศึกษาการป้องกันความเป็นพิษของ MDMA ในหนูทดลองโดยใช้ THC โดยทำการทดลองให้ MDMA แก่หนูในปริมาณ 20มก./กก. โดยส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทและส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงต่ออุณหภูมิของร่างกายหนูทดลอง

เมื่อร่างกายได้รับ MDMA เป็นระยะเวลาที่ต่อเนื่องจะส่งผลให้ไปยังยั้งการทำงานของ tryptophan hydroxydase และ MDMA เป็น neurotoxic โดยไปทำให้เซลล์ประสาทที่ปล่อย serotonin ตายเนื่องจากมีการกระตุ้นที่เยอะเกินเลยส่งผลให้เกิดการลดลงของสารสื่อประสาท serotonin โดยผลในระยะยาวของ chronic MDMA นั้นจริงๆยังไม่ทราบแน่ชัดว่ามีกลไกอะไรบ้าง แต่กลไกที่เด่นๆของ MDMA เลยคือเป็น neurotoxic ต่อเซลล์ของ serotonin เพราะว่า MDMA ทำให้ serotonin หลั่งมากเกินไปและไปจับกับ VMAT นานมากขึ้นเลยส่งผลให้เกิดเป็น antioxidant ไปทำให้เซลล์ serotonin ตายลง



รูปที่ 2-2 แสดงผลของ MDMA ที่ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท (Cadet et al., 2006)

2.1.4 กลไกการติดยา (Brain reward system)

ผู้ที่มีการใช้สารเสพติดจะมีประสบการณ์ที่ทำให้เกิดความรู้สึกดี มีความสุข ซึ่งการเกิดความรู้สึกที่มีความสุขนี้จะเป็นการเสริมแรงแรงกระตุ้นทางที่ดีแก่ผู้ที่เสพยา โดยกลไกการเกิดความรู้สึกเป็นสุขนี้เกิดจากการที่ร่างกายได้รับการกระตุ้น rewarding system ภายในสมอง ซึ่งเส้นทางของระบบภายในสมองที่เกี่ยวข้องกับการติดสารเสพติดเรียกว่าเป็นระบบ mesolimbic dopamine pathway ซึ่งพบอยู่ในสมองส่วนกลาง มีบริเวณที่เกี่ยวข้องกับระบบนี้ได้แก่ บริเวณ ventral tegmental area (VTA) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการรวบรวมเซลล์ประสาทที่มีสารสื่อประสาท dopamine อยู่เป็นจำนวนมาก และยังมีการเชื่อมโยงต่อไปยังสมองบริเวณ nucleus accumbens ซึ่งเป็นบริเวณของสมองที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ ความคิด พฤติกรรม ความจำ รวมทั้งการเกิดอาการถอนยา จากนั้นจะมีการเชื่อมโยงไปยังสมองส่วนหน้า คือบริเวณ prefrontal cortex ซึ่งในผู้ที่ติดยาสมองส่วนนี้จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการรับรู้ประสบการณ์ที่ได้จากการเสพยา ความอยากยา และการกระตุ้นให้เกิดการเสพยา

สารเสพติดจะไปกระตุ้นการหลั่งโดปามีนจากบริเวณ VTA ไปกระตุ้นบริเวณ Nucleus accumbens ทำให้เกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้ม และเป็นการเสริมแรงทางบวกที่ก่อให้เกิดการเรียนรู้และความจำที่ได้จากการกระตุ้นเหล่านั้น เช่น การที่มีความสุขจากการทางอาหารที่ก่อให้เกิดเป็นพฤติกรรมการหาอาหารชนิดนั้นๆมาทาน แต่จะมีความแตกต่างกับการหลั่งโดปามีนที่เกิดจากการกระตุ้นโดยสารเสพติด คือการตอบสนองที่ได้จากสารเสพติดจะไม่ถูกควบคุมโดยความเคยชิน

2.1.5 การดูแลรักษาผู้ป่วยติดยา

1. การถอนพิษยา เป็นการรักษาในช่วงที่ผู้ป่วยเสพยาเกินขนาด ติดยา เป็นการรักษาตามอาการเพื่อทำให้ยาออกจากร่างกายได้เร็วยิ่งขึ้น ทำให้เกิดความเป็นพิษลดลง

2. การรักษาในช่วงที่มีความอยากยา

3. การป้องกันการติดยาซ้ำโดยการให้คำแนะนำ ฝึกให้ผู้เสพยารู้จักวิธีการเพื่อหลีกเลี่ยงสถานการณ์ที่อาจจะนำผู้ป่วยไปสู่การเสพยาใหม่อีกครั้ง

4. การรักษาอาการทางจิต ที่อาจเกิดมาก่อนการติดยาหรืออาจเป็นผลข้างเคียงจากการได้รับยา โดยการรักษาตามอาการที่ผู้ป่วยเป็นซึ่งผู้ป่วยที่เสพยาอีมักมีอาการซึมเศร้าและวิตกกังวล

5. การปรับเปลี่ยนพัฒนาสัมพันธภาพภายในครอบครัวหรือกับบุคคลอื่นๆ ฟื้นฟูสภาพจิตใจและสิ่งแวดล้อม

2.2 ซีโรโทนิน (Serotonin)

Serotonin หรือ 5-Hydroxytryptamine เป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ที่มีความสำคัญทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย โดยซีโรโทนินถูกสร้างจากกรดอะมิโน tryptophan โดยถูกเปลี่ยนเป็น 5-hydroxytryptophan ด้วย tryptophan-5-monooxygenase และเปลี่ยนเป็น 5-HT ด้วยเอนไซม์ aromatic amino acid decarboxylase โดยซีโรโทนินถูกสร้างจากบริเวณกลุ่มเซลล์ที่พบอยู่บริเวณก้านสมองที่มีชื่อว่า raphe nucleuse โดยจะทำหน้าที่ในการผลิตซีโรโทนินเพื่อส่งต่อไปยังสมองส่วนอื่นๆเช่น thalamus, hypothalamus, cerebellum, hippocampus, basal ganglia เป็นต้น การได้รับ MDMA เข้าสู่ร่างกายจะส่งผลให้เกิดการหลั่งของสารสื่อประสาทซีโรโทนินจากปลายประสาทเป็นจำนวนมากและเร็วซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาท จากงานวิจัยต่างๆพบว่าการได้รับ MDMA อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้ระบบซีโรโทนินถูกทำลายจากความเป็นพิษต่อระบบประสาทและส่งผลให้ระบบประสาทอื่นๆเกิดความผิดปกติตามมา serotonergic neuron จะส่งใยประสาท axon ไปยังส่วนต่างๆของระบบประสาท เช่น ventral tegmental, hypothalamus, amygdala เป็นต้น ซึ่งใยประสาทที่ส่งออกไปมีหน้าที่แตกต่างกัน ทำให้ผลที่ได้แตกต่างกันไปด้วย

ซีโรโทนินส่งผลต่ออวัยวะในร่างกาย เช่น ส่งผลต่อระบบทางเดินอาหารโดยซีโรโทนินจะไปกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนไหวที่มากขึ้นที่บริเวณลำไส้เล็ก กระตุ้นให้กระเพาะมีการหลั่งกรดมากขึ้น , ส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยออกฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด กระตุ้นให้เกิดการหดตัวขึ้น, ส่งผลต่อระบบประสาทโดยซีโรโทนินมีบทบาทในการควบคุมความเจ็บปวด ควบคุมการนอนหลับ การควบคุมสมดุลของร่างกาย

2.2.1 ความผิดปกติในการหลั่งซีโรโทนิน

หากร่างกายมีการหลั่งสารซีโรโทนินออกมามากเกินไป จะส่งผลให้เกิดอาการ serotonin syndrome ได้ ซึ่งเป็นอาการที่อาจเกิดจากมีการใช้ยาที่เกี่ยวกับซีโรโทนิน และทำให้ระดับซีโรโทนินเพิ่มมากขึ้น จะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของอารมณ์และพฤติกรรม เกิดความเครียด มีอาการซึมเศร้า อาการวิตกกังวล โกรธและหงุดหงิดได้ง่าย อาจจะแสดงพฤติกรรมก้าวร้าวได้ ความบกพร่องในการรับสารซีโรโทนินยังอาจจะส่งผลให้เกิดโรคซึมเศร้าและโรคทางจิตอื่นๆได้ ดังนั้นจึงนิยมให้ซีโรโทนินซึ่งเป็นวิธีหนึ่งในการรักษาอาการวิตกกังวล

2.2.2 ยาที่ออกฤทธิ์โดยการทำให้ระดับของ 5-HT เพิ่มขึ้น

1. ยารักษาโรคซึมเศร้า เช่น (Selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) ยากลุ่ม (Tricyclic antidepressants : TCA) และยากลุ่ม (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors : SNRIs)
2. ยาต้านเศร้ากลุ่มเอ็มเอโอไอ (Monoamine oxidase inhibitors : MAOIs)
3. ยาแก้หวัดและยาแก้ไอ เช่น ยาที่มีส่วนประกอบของยา dextromethorphan

2.3 กระท่อม

2.3.1 ข้อมูลโดยทั่วไปของกระท่อม

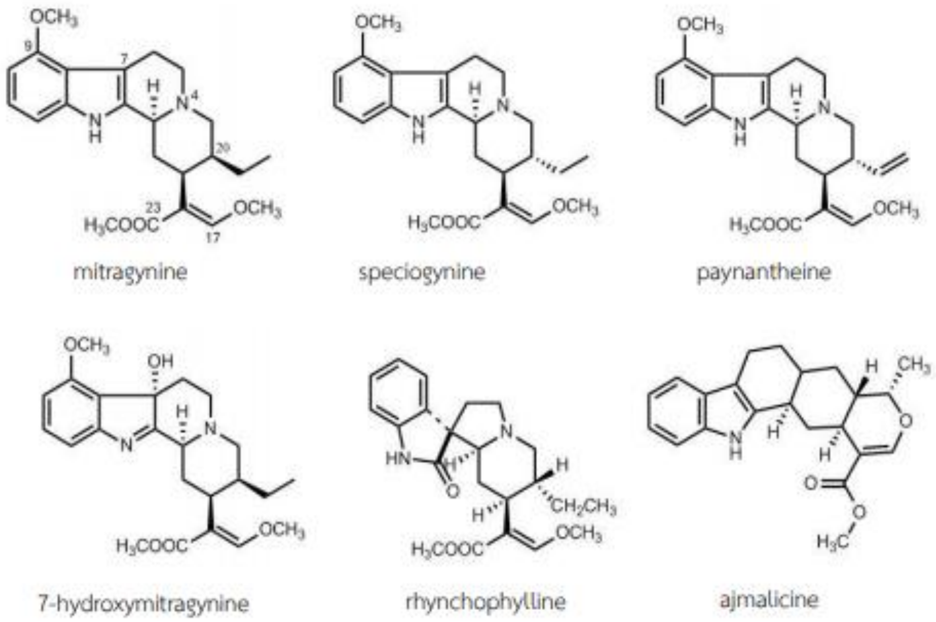
กระท่อมเป็นไม้ยืนต้นที่มีถิ่นกำเนิดในเขตร้อนชื้นบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ (*Mitragyna Speciosa* Korth.) จัดอยู่ในตระกูล รูเบียซีอี (Rubiaceae) จะพบมากแถบประเทศไทย มาเลเซีย ที่พบในประเทศไทยมีอยู่ 3 สายพันธุ์ คือ ก้านเขียว ยักษาใหญ่ (รูปใบใหญ่) และก้านแดง โดยจะมีการเรียกชื่อที่แตกต่างกันไปในแต่ละที่

2.3.2 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

กระท่อมเป็นไม้ยืนต้นที่พบว่ามีขนาดใหญ่ถึงปานกลาง เป็นไม้ที่มีลักษณะเป็นเนื้อแข็ง ลำต้นสูงประมาณ 10 -15 เมตร อยู่ในตระกูล *Mitragyna speciosa* มีใบหลายแบบมีชนิดก้านใบแดงและเขียว ดอกกลม ใบเป็นใบเดี่ยว แผ่นใบมีขนาดกว้างประมาณห้าถึงสิบเซนติเมตร และยาวประมาณแปดถึงสิบสี่เซนติเมตร ตัวดอกมีสีขาวอมเหลืองออกเป็นช่อกลมขนาดสามถึงห้าเซนติเมตร รูปร่างกลมมีขนาดโตเท่าผลพุทรา 82 ชนิดดอกเป็นดอกสมบูรณ์เพศ ออกบริเวณปลายกิ่ง แต่ละช่อจะมีดอกย่อย 70-80 ดอก เมื่อเจริญเป็นผลลักษณะจะคล้ายแคปซูล พบเมล็ดรูปร่าง แบนอัดแน่นอยู่ภายในกระท่อมจะเติบโตได้ดีในบริเวณที่มีแสงแดดส่องปานกลาง มีความชุ่มชื้นและมี ความชื้นสูง แหล่งที่พบ ในภาคกลางบางจังหวัด เช่น ปทุมธานี แต่ส่วนมากจะพบได้ในพื้นที่ป่าธรรมชาติบริเวณภาคใต้ เช่น สงขลา สุราษฎร์ธานี นครศรีธรรมราช ยะลา ปัตตานี นราธิวาส เป็นต้นและตอนบนของประเทศมาเลเซีย (จุไรทิพย์., 2560)

2.3.3 องค์ประกอบทางเคมีของพืชกระท่อม

สารที่พบได้ในพืชกระท่อมคือมักจะเป็นสารกลุ่ม alkaloid เป็นหลัก กระท่อมสร้างสารมีหลากหลายกลุ่ม ได้แก่ flavonoids, alkaloids, triterpenes และ phenolic compounds เป็นต้น โดยมีสารกลุ่มใหญ่คือ indole alkaloids ที่จะพบมากในกระท่อมและมีสาร mitragynine เป็นสารสำคัญหลักที่พบปริมาณมากโดยพบในใบกระท่อมของประเทศไทย และยังพบอัลคาลอยด์ตัวอื่นๆ ได้อีก เช่น paynantheine, speciogynine และ 7-hydroxy-mitragynine เป็นต้น



รูปที่ 2-3 ตัวอย่างโครงสร้าง alkaloids ที่พบในพืชกระท่อม

หมายเหตุ.จาก http://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=251

2.3.4 วิธีการใช้พืชกระท่อม

คนท้องถิ่นมักจะนำใบสดมาเคี้ยวหรือนำใบมาบดให้แห้งเพื่อนำผงที่ได้ไปละลายน้ำมาดื่ม บางรายอาจจะมีการใส่เกลือด้วยเล็กน้อยเพื่อเพิ่มรสชาติ ป้องกันอาการท้องผูกตามความเชื่อ ผู้ใช้ส่วนใหญ่จะเคี้ยวเพียงครั้งละ 2-3 ใบ และดื่มน้ำอุ่นๆตาม ใช้วันละประมาณ 2-10 ครั้ง/วัน ตามอาการเหนื่อย เมื่อใช้ไปประมาณระยะหนึ่งจะพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณการใช้ยา (ประมาณวันละ 20-30 ใบ)

2.3.5 ลักษณะอาการของผู้ใช้กระท่อม

ภายหลังจากการได้รับกระท่อมพบว่าหลังจากเคี้ยวใบกระท่อมไปประมาณห้าถึงสิบนาที ผู้เสพจะมีอาการอยู่ไม่สุข เดินไม่หยุด มีความสุขสุข ไม่รู้สึกอยากรับประทานอาหาร อาการเมื่อยและล้าขณะทำงานลดลงทำให้มีแรงที่จะทำงานได้นานมากยิ่งขึ้น และทนแดดมากขึ้น แต่เวลาอากาศครึ้มฝน อาจจะมีอาการหนาวสั่นได้ ผู้เสพจะมีอาการแดงตามผิวหนังเพราะเลือดไปเลี้ยงบริเวณผิวหนังมากขึ้น อาการข้างเคียงที่พบได้ คือ เบื่ออาหาร ปากแห้ง เข้าห้องน้ำบ่อยจากการปัสสาวะที่มากขึ้น

อาการขาดยาที่สามารถพบในผู้ที่เสพกระท่อม คือ ผู้เสพจะรู้สึกว่าร่างกายของตนเองจะไม่มีแรง ปวดเมื่อยตามตัว กล้ามเนื้อ แขนขากระตุก รู้สึกอ่อนเพลีย ไม่สามารถทำงานได้เท่าเดิม อาการ

ซึมเศร้า น้ำตาไหล บางคนอาจจะมีท่าทางที่ดูก้าวร้าว แต่เป็นมิตร (Hostility) อยากทานอาหารลดลง นอนไม่หลับ

2.3.6 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ผลต่อระบบประสาท

Mitragynine และ 7-hydroxymitragynine ถูกพบว่าสามารถออกฤทธิ์ได้ในสมองที่ตำแหน่ง opioid receptor เช่นเดียวกับ alkaloid จากฝิ่น เช่น มอร์ฟีน โดย mitragynine มีความแรงน้อยกว่ามอร์ฟีนประมาณ 10 เท่า และตัว 7-hydroxymitragynine มีฤทธิ์มากกว่ามอร์ฟีนถึง 17 เท่า จะออกฤทธิ์ที่ตัวรับ opioid ส่งผลโดยตรงกับตัวรับมิวหรือตัวรับเดลต้า มันจึงมีฤทธิ์ในการใช้ระงับอาการปวดและออกฤทธิ์ที่บริเวณก้านสมอง บริเวณ Dorsal raphe nucleus โดยจะกระตุ้นเซลล์กลุ่มประสาทจำนวนหนึ่งในสมองบริเวณนี้ให้เกิดการทำงาน เกิดการผลิต serotonin ซึ่งเป็น neurotransmitter

การทดลองการแยกเนื้อเยื่อ ileum ของหนูโดยการนำไปเทียบผลการทดลองกับมอร์ฟีนสรุปได้ว่า สาร mitragynine ให้ผลได้เช่นเดียวกับมอร์ฟีนแต่น้อยกว่าประมาณสี่เท่า แต่สาร 7-hydroxymitragynine กลับพบว่ามีฤทธิ์มากกว่ามอร์ฟีนถึง 10 เท่า (Kitajima et al., 2006)

7-hydroxymitragynine ก็เป็นสารที่สกัดได้จากกระท่อม โดยตัวสารที่สกัดถูกนำมาทดสอบโดยพบว่าสามารถช่วยลดอาการความเจ็บปวดให้น้อยลงและยังส่งผลต่อลำไส้เล็กส่วนไอเลียมของหนูที่ทดลอง ที่มีชีวิตอยู่ได้ด้วยความแรงของการออกฤทธิ์ที่มากกว่าตัวมอร์ฟีนและยังสามารถออกฤทธิ์ได้แม้กระทั่งการที่หนูทดลองได้รับสารทางปาก (Matsumoto et al., 2004)

พบว่าฤทธิ์ของ mitragynine อาจจะกระตุ้นการปลดปล่อย noradrenaline และ serotoninจากภายนอกโดยตรงหรือโดยอ้อมซึ่งมีการทดลองโดยการฉีดสาร mitragynine ทางช่องท้องของหนู พบว่าหนูทดลองมีความทนทานต่อความร้อนและความเจ็บปวด ต่อมาจึงได้ทำการลองฉีดสารยับยั้ง serotonin receptor antagonist เข้าไป พบว่าหนูมีความรู้สึกปวดและร้อนมากขึ้น แสดงว่า mitragynine ออกฤทธิ์ในสมองได้โดยการกระตุ้นการหลั่ง noradrenaline และ serotonin (Matsumoto et al., 1996) มีการออกฤทธิ์คล้ายการต้านอาการซึมเศร้าของสาร mitragynine โดยเพิ่มระดับการสะสม คั่งค้างของสารสื่อประสาท ได้แก่ serotonin, dopamine และ noradrenaline (Farah Idayu et al., 2010)

2. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

เกิดการหดตัวที่บริเวณของลำไส้เล็กส่วน ileum ของหนูในหลอดทดลองจากการได้รับสาร mitragynine ซึ่งมันมีฤทธิ์ช่วย inhibit การหดตัวโดยมีความแรงของการออกฤทธิ์น้อยกว่าตัวยามอร์ฟีนถึงสิบเท่า (Watanabe et al., 1997) และ Mitragynine มีฤทธิ์ inhibit การหลั่งกรดภายใน

กระเพาะอาหารของหนูทดลอง โดยฤทธิ์นี้จะให้ฤทธิ์คล้ายกับฤทธิ์ของมอร์ฟีนโดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับสารฝิ่น (Tsuchiyo et al., 2002)

3. การออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ

การศึกษาของ Shaik Mossadeq และคณะ ในปี 2009 ได้ศึกษาในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย carrageenan ให้เกิดการอักเสบบริเวณอุ้งเท้า และฉีดด้วยสารสกัด methanolic จากใบกระท่อม ผ่าน ช่องท้อง ที่ขนาด 100 และ 200 mg/kg ซึ่งหลังจากหนูได้รับสารสกัดแล้ว ภายใน 3 ชั่วโมงแรก คาดว่ามีผลที่ทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่งของสารสื่ออักเสบเพื่อกระตุ้นหรือเพิ่มการทำงานของกระบวนการการสมานแผลและระบบภูมิคุ้มกันผ่าน arachidonic acid pathway

2.3.7 ความเป็นพิษของกระท่อม

การทดลองความเป็นพิษเรื้อรังของสารสกัดจากกระท่อมในปี 2552 ของกิจจาและคณะ โดยได้ทดลองในหนูขาวสายพันธุ์ Wistar rat เป็นเวลา 6 เดือน โดยการให้สารสกัดจากใบกระท่อมทางปากวันละครั้งโดยหนูแต่ละกลุ่มจะได้รับสารสกัดที่ขนาดของ สาร 400, 800 and 1600 mg/kg และก่อนการวิเคราะห์ผลทางห้องปฏิบัติการจะงดน้ำงดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ผลพบว่าจากการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงค่าทางเคมี โลหิตวิทยาและเนื้อเยื่อวิทยาไม่พบอาการหรือการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนที่บ่งบอกความเป็นพิษเรื้อรังของสารสกัดจากใบกระท่อมอาจสรุปได้ว่าสารสกัดจากใบกระท่อมไม่ได้ทำให้เกิดความเป็นพิษที่ชัดเจนต่อหนูทดลอง

2.3.8 อาการถอนกระท่อม

ผู้ใช้อาจจะเกิดความรู้สึกที่อยากจะนำใบกระท่อมมาใช้เป็นอย่างมากและมีอาการอื่นๆร่วมด้วยหลายอย่าง ตัวอย่างเช่น มีอาการปวดเมื่อยตามตัว หลัง แขนขา และกล้ามเนื้อ จะรู้สึกว่าร่างกายอ่อนเพลียมาก ไม่ค่อยมีแรง ไม่อยากไปทำงาน ไม่อยากที่จะทำอะไรเลย หดหู่เศร้าหมองไม่แจ่มใส รู้สึกไม่สบายเหมือนกำลังเจ็บป่วย หนาวมาก น้ำตาไหลเหมือนง่วงนอน รู้สึกหิว หัวใจเต้นแรง ใจสั่น และรู้สึกเหมือนเป็นไข้ ร้อนๆหนาวๆสั่น มีอาการวิตกกังวลได้เล็กน้อย อาจเกิดความรู้สึกเครียด หงุดหงิดโมโหง่าย กระสับกระส่ายกระวนกระวาย ไม่สามารถจะผ่อนคลายได้

2.3.9 Dependence Potential

มีการศึกษาผลของสารสกัด alkaloid จากพืชกระท่อมต่อการทำงานของสมองยังบริเวณที่มีผลต่อการติดสารเสพติด คือ บริเวณ nucleus accumbens และ striatum ซึ่งพบว่าสารสกัดจากกระท่อมในปริมาณ 80 มก./กก. ไม่ได้ส่งผลกระตุ้นสมองทั้งสองบริเวณเหมือนสารเสพติดอื่นๆ และมีการศึกษาถึงอาการถอนยาของพืชกระท่อมในหนูทดลองโดยนำมาเปรียบเทียบกับสารเสพติดชนิดอื่นพบว่าการได้รับมอร์ฟีน 3 วันส่งผลให้หนูเกิดอาการติดยาและมีอาการถอนยาอย่างรุนแรง ส่วนหนูที่ได้รับสารสกัดจากใบกระท่อมเมื่อหยุดใช้จะพบว่าไม่มีอาการถอนยาเหมือนหนูทดลองอื่นที่ได้รับมอร์ฟีนและเอทานอล

บทที่ 3
วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบโครงการศึกษาวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาในหนู Swiss albino ICR เพศผู้ อายุ 7-8 สัปดาห์ น้ำหนักตัว 35-65 กรัม จำนวนทั้งหมด 24 ตัว แบ่งรูปแบบการทดลองออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มการทดลองละ 8 ตัว โดยสัตว์ทดลองถูกซื้อมาจาก Nomura Siam International Co., Ltd. และนำมาเลี้ยงไว้ที่สถาน สัตว์ทดลองภาคใต้ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

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

3.2 การเตรียมสัตว์ทดลอง

สัตว์ทดลองที่ใช้คือ หนู Swiss Albino เพศผู้สายพันธุ์ ICR น้ำหนักตัว 35-65 กรัม เก็บเลี้ยงไว้ที่หน่วยเรือนเลี้ยงสัตว์ทดลอง คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ สัตว์ทดลองทั้งหมดถูกแยกเลี้ยงไว้ในห้องปรับอากาศที่มีอุณหภูมิ 23±2 ℃ ความชื้นสัมพัทธ์ 55±10 ความเข้มแสง 130-325 lux และควบคุมปริมาณแสงให้มีสัดส่วนของสว่าง : มืด เท่ากับ 12 : 12 ชั่วโมง ได้รับอาหารเม็ดสำเร็จรูป (S.W.T; Thailand) และน้ำสะอาดอย่างไม่จำกัดปริมาณ ปรับสภาพสัตว์ทดลองให้เข้ากับสภาพห้องปฏิบัติการเป็นเวลา 7 วันก่อนการทดลอง

3.3 การเตรียมสารสกัด

สารสกัดจากพืชกระท่อม เป็นสารสกัดที่ได้จากการเตรียมโดยการใช้เมทานอลในการสกัด เมื่อได้สารสกัดจะเรียกว่า methanolic leaf extract of Mitragyna Speciosa (MS) ประกอบด้วยสาระสำคัญอันประกอบไปด้วยสารกลุ่ม alkaloid, flavonoids, terpenoid และ lignan เป็นต้น โดยการสกัดสารนี้ได้รับความอนุเคราะห์จากอาจารย์ผู้สอนประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ซึ่งเป็นผู้สกัด

3.4 วิธีการศึกษาทดลอง

นำสัตว์ทดลองมาพักบริเวณโรงเลี้ยงสัตว์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์และมีการแยกกรงหนูเพื่อให้เกิดความเคยชินก่อนมีการทดลองอย่างน้อยประมาณ 2-3 วัน ทำการทดลองโดยมีการฝึกหนูเพื่อให้เกิดความคุ้นชินกับผู้ทดลอง ห้องทดลองเพื่อไม่ให้เกิดการตื่นตัวมากเกินไปเมื่อถึงวันที่มีการทดลองจริงโดยจะทำการ habituation ช่วงสองวันแรกก่อนการทดลอง

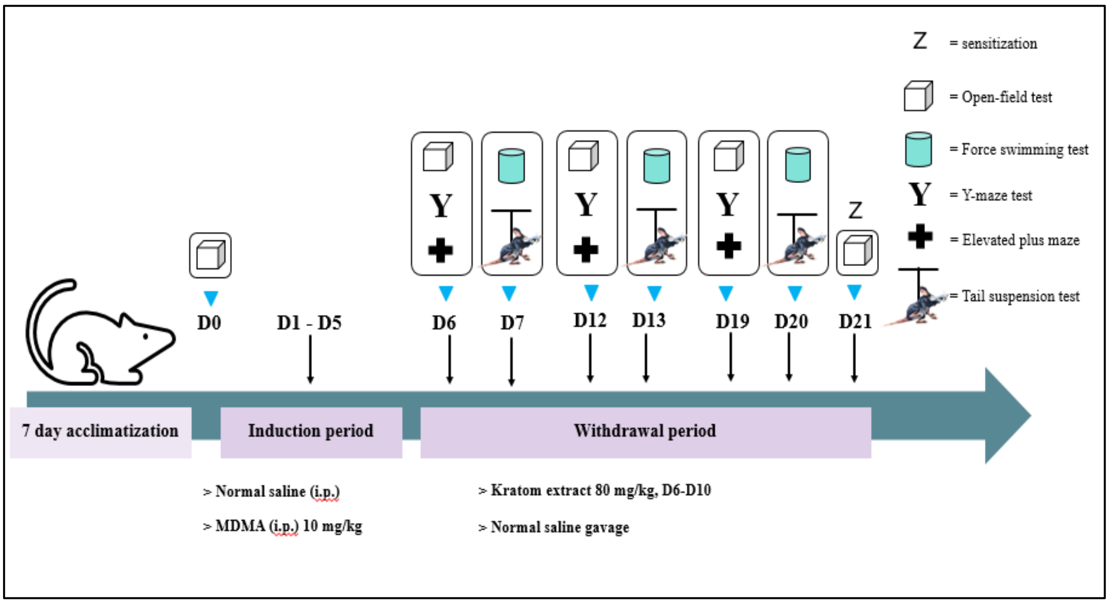
การศึกษาผลของสารสกัดกระท่อมที่ออกฤทธิ์ในการบรรเทาอาการถอน MDMA จากการเหนี่ยวนำให้เสพติด MDMA โดยให้สัตว์ทดลองได้รับสารเสพติด MDMA เป็นระยะเวลา 5 วันติดต่อกัน วันที่ 1-5 ของการทดลอง โดยจะมีการให้ระดับความเข้มข้นของสารเสพติดที่ชักนำให้มีอาการเสพติดในหนูในขนาด 10 mg/kg โดยให้วันละ 1 ครั้ง ช่วงเวลา 09.00 น. โดยการฉีดผ่านทางช่องท้อง (Intraperitoneal: ip) การถอนยาจะเริ่มในวันที่ 6 ของการทดลองโดยฉีดน้ำเกลือ ป้อนน้ำกลั่นในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ MDMA เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์และป้อนสารสกัดกระท่อมในกลุ่มที่ถอนด้วยกระท่อมเป็นระยะเวลา 5 วันจากนั้นจึงป้อนด้วยน้ำกลั่นจบครบ 2 สัปดาห์ โดยแบ่งกลุ่มสัตว์ทดลองออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 8 ตัว ดังนี้

กลุ่มที่ 1 : กลุ่มควบคุมที่สัตว์ทดลองได้รับ 0.9% normal saline เป็นระยะเวลา 5 วันและวันที่ 6 ได้รับ 0.9% normal saline และป้อนด้วยน้ำกลั่น โดยไม่มีการเหนี่ยวนำให้มีการติดสารเสพติด

กลุ่มที่ 2 : กลุ่มที่ชักนำให้มีการเสพติดสาร MDMA โดยมีการให้สารเสพติด MDMA ขนาดความเข้มข้น 10 mg/kg และวันที่ 6 ชักนำให้มีอาการถอนยาด้วย 0.9% normal saline และป้อนน้ำกลั่น

กลุ่มที่ 3 : กลุ่มที่ชักนำให้มีการเสพติด MDMA โดยมีการให้สารเสพติด MDMA ขนาดความเข้มข้น 10 mg/kg และวันที่ 6 ชักนำให้มีการถอนยาโดยให้สารสกัดจากพืชกระท่อม 80 mg/kg เป็นระยะเวลา 5 วัน จากนั้นป้อนน้ำกลั่นจนครบ 2 สัปดาห์

ในการทดลองได้มีการทดสอบ locomotor activity, behaviors และ learning โดยทำการทดสอบ Open field test (OFT) ในวันที่ 0,6,12,19,20 ของการทดลอง, ทดสอบ Tail suspension test และ Forced swimming test ในวันที่ 7,13,20 ของการทดลอง, ทดลอง Elevated plus maze และ Y-maze test ในวันที่ 6,12,19 ของการทดลอง



รูปที่ 3-1 แผนผังแสดงการออกแบบการทดลอง

เมื่อเสร็จสิ้นการทดลองแล้ว นำหนูทุกตัวมาฉีดด้วยยาสลบ thiopental ในขนาด overdose ประมาณ 100 mg/kg ผ่านทางช่องท้องและรอจนกว่าหนูจะสลบ หลังจากนั้นก็จะเริ่มทำการฆ่าหนู

3.5 การทดสอบด้วยวิธีการ Open field test (OFT)

เป็นรูปแบบการทดสอบที่ใช้ในการวัดพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงในการเคลื่อนไหว อารมณ์ ความวิตกกังวลของสัตว์ทดลองที่ได้รับสารสกัดหรือยากระตุ้น โดยทำการทดสอบโดยจะมีการปล่อยหนูลงในกล่องสี่เหลี่ยมจัตุรัสดังรูปที่ 3-2 (Hazim et al., 2014)

รูปที่ 3-2 แสดงการทดสอบ OFT

วิธีการทดสอบและประเมินผล OFT

1. เตรียมอุปกรณ์ที่จะใช้ในการทดสอบ โดยเตรียมกล่องรูปร่างสี่เหลี่ยมจัตุรัสที่มีขนาด 30 ซม. X 38.1 ซม. X 25.4 ซม. พื้นที่ตรงกลางจะถูกแบ่งออกเป็นพื้นที่ของ outer zone กับ inner zone

2. นำหนูจากในกรงมาไว้ในห้องทดสอบเพื่อให้หนูได้ปรับตัวเข้ากับห้องก่อนเริ่มการทดสอบ

3. นำหนูออกจากกรงแล้วนำหนูไปวางไว้บริเวณตรงกลางของกล่องทดสอบ โดยหนูทุกตัวจะได้รับการทดสอบตัวละครั้ง ให้หนูสามารถเคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ ภายในระยะเวลา 30 นาที

4. มีการบันทึกวิดีโอขณะที่มีการทดสอบ

5. ก่อนทำการทดสอบหนูตัวถัดไปแต่ละครั้งจะต้องเช็ดพื้นที่ของกล่องทดสอบด้วยน้ำสะอาด และ 70% alcohol แล้วรอให้แห้งเพื่อไม่ให้หนูตัวถัดไปเคลื่อนที่ตามกลิ่นของหนูตัวก่อนหน้า

6. ในการทดสอบนี้เพื่อดูว่าสารสกัดจากกระท่อมที่ใช้ในการทดลองนี้ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงต่อการเคลื่อนไหวและอาการวิตกกังวลหรือไม่ โดยสามารถดูระยะเวลาที่ใช้ในการเดินบริเวณพื้นที่ outer zone เทียบกับบริเวณ inner zone ยิ่งหนูมีความกังวลมากเท่าไหร่ก็จะยิ่งใช้เวลาไปกับบริเวณ outer zone มากขึ้นเท่านั้น นอกจากนี้ยังสามารถดู locomotor activity ได้จากระยะทางทั้งหมดที่หนูเคลื่อนที่อย่างอิสระไปรอบๆกล่อง

3.6 การทดสอบด้วยวิธี Tail Suspension Test (TST)

Tail Suspension Test (TST) เป็นการทดสอบที่ใช้ในการวัดฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าในหนู โดยทำการจับหนูมาเพื่อตรึงหางไว้ด้วยเทปกาวกับราวหรือเพดานให้ลอยสูงจากพื้น กั้นผนังรอบๆตัวหนูเพื่อไม่ให้เกิดสิ่งรบกวนการทดลอง โดยวัดระยะระหว่างจมูกของหนูกับพื้นด้านล่างให้มีระยะห่างประมาณ 1 ซม. วิธีนี้จะทำให้หนูไม่สามารถไปไหนได้เพราะถูกยึดไว้ดังรูป 3-3 (Idayu et al., 2011)

รูปที่ 3-3 แสดงการทดสอบ TST

1. เตรียมกล่องสี่เหลี่ยมที่มีลักษณะใหญ่พอประมาณปิดไว้ 3 ด้านเพื่อไม่ให้เกิดการรบกวนหนูขณะที่ทำการทดลอง

2. นำหนูมาทดลองทีละตัวโดยยกหางหนูมาพันกับเทปกาวแล้วนำไปแปะหรือแขวนไว้เพื่อให้หนูลอยอยู่ในอากาศ

3. วัดระยะห่างระหว่างจมูกของหนูกับพื้นให้มีขนาดห่างประมาณ 1 ซม.

4. สังเกตพฤติกรรมของหนูว่าเกิดมีการเปลี่ยนแปลงของการเคลื่อนไหวเป็นอย่างไร พยายามดิ้นรนหรือหยุดอยู่นิ่งๆ โดยทำการทดสอบเป็นระยะเวลาประมาณ 6 นาที

5. ทำการบันทึกวิดีโอขณะที่ทำการทดสอบ

6. สำหรับการประเมินผลของอาการซึมเศร้าสามารถประเมินได้จากผลของการที่ปล่อยให้หนูเกิดอาการสิ้นหวังแสดงพฤติกรรมการไม่ขยับเคลื่อนไหว ทั้งแขนและขาทั้งสองข้างจึงนับว่าเกิด immobility time

3.7 การทดสอบด้วยวิธี Forced swimming test (FST)

Forced swimming test (FST) เป็นหนึ่งในการทดสอบที่ใช้กันอย่างกว้างขวาง มักใช้ทดสอบในภาวะซึมเศร้า โดย FST (Trongtorsak et al., 2014) หนูถูกบังคับให้ว่ายน้ำในโหลแก้วทรงกระบอกที่ไม่มีทางหนีซึ่งเต็มไปด้วยน้ำที่อุณหภูมิ 25°C ดังรูป 3-4 (Chatterjee et al., 2012)

รูปที่ 3-4 แสดงการทดสอบ FST

1. เตรียมภาชนะโหลแก้วทรงกระบอก (กว้าง 43 ซม. ยาว 36 ซม. และสูง 50 ซม.) โดยใส่น้ำลงไปสูงประมาณ 40 ซม. ตั้งที่อุณหภูมิ 25°C

2. นำฉากกั้นสีดำมาวางปิดบริเวณรอบข้างที่ทดสอบเพื่อลดการรบกวนจากการทดสอบของหนู

3. นำหนูมาทดลองทีละตัว โดยให้หนูว่ายน้ำเป็นระยะเวลาทั้งหมด 6 นาที โดยที่ใน 2 นาทีแรกเป็นการทดสอบเพื่อให้หนูเกิดความเคยชินกับวิธีการทดสอบก่อน หลังจากนั้นเริ่มบันทึกวีดีโอในนาทีที่ 2 ขึ้นไป

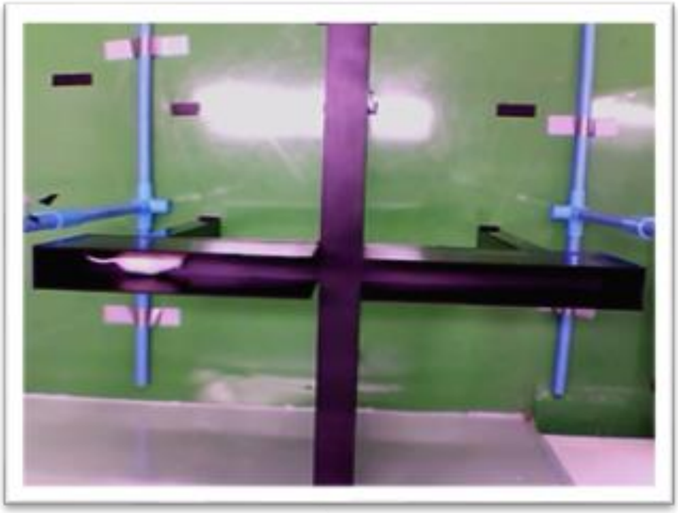
4. สังเกตและบันทึก immobility time โดยจับระยะเวลาที่หนูได้มีการหยุดเคลื่อนไหวและอยู่ในท่าลอยคอ ขาหน้าหยุดเคลื่อนไหวและพับเข้าหาลำตัว

5. นำหนูออกจากภาชนะแล้วเช็ดตัวด้วยผ้าขนหนูให้แห้ง แล้วนำไปใส่ในกรงให้หนูได้พักผ่อน

6. สำหรับการประเมินผลของอาการซึมเศร้าสามารถประเมินได้ โดยการวิเคราะห์ผลการว่ายน้ำของหนูเพื่อดู immobility time คือการไม่ขยับเคลื่อนไหวตัว และขาทั้งสองข้างแต่อาจยังมีการขยับมือเล็กน้อยเพื่อทรงตัวที่ไม่ได้แสดงว่าหนูพยายามที่จะดิ้นรนเพื่อหลบหนี ถ้าหนูมี immobility time มากแสดงว่าหนูอาจจะเกิดภาวะซึมเศร้า

3.8 การทดสอบด้วยวิธี Elevated plus maze (EPM)

Elevated plus maze (EPM) เป็นรูปแบบการทดสอบหนึ่งที่ใช้ในการทดสอบภาวะวิตกกังวล โดยใช้อุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นทางเดินยาวสองทางทับกันหรือเรียกว่า (Plus Maze) ที่มี 4 แขน ขนาดความยาวทางเดินประมาณ 15 เซนติเมตร มีผนังกั้นสองด้านสูงประมาณ 16 เซนติเมตร โดยผนังจะกั้นเฉพาะบริเวณทางเดิน 2 ทางที่อยู่ตรงกันข้ามเรียกว่าด้านปิด (Closed Arms) ส่วนทางเดินอีก 2 ทางเรียกว่าด้านเปิดจะไม่มีผนังกั้นไว้คือ (Open Arms) ดังรูป 3-5 (Olakunle et al., 2012)



รูปที่ 3-5 แสดงการทดสอบ EPM

1. เตรียมอุปกรณ์ทางเดินมีรูปร่างกากบาท โดยมีลักษณะยกสูงประมาณ 15 ซม. มีความยาว 30-50 ซม. กว้างประมาณ 5-10 ซม. อุปกรณ์สูงจากพื้นประมาณ 50 ซม.โดยจะมีสองด้านเปิดไว้และสองด้านที่ปิด จัดให้มีแสงสว่างที่เหมาะสม

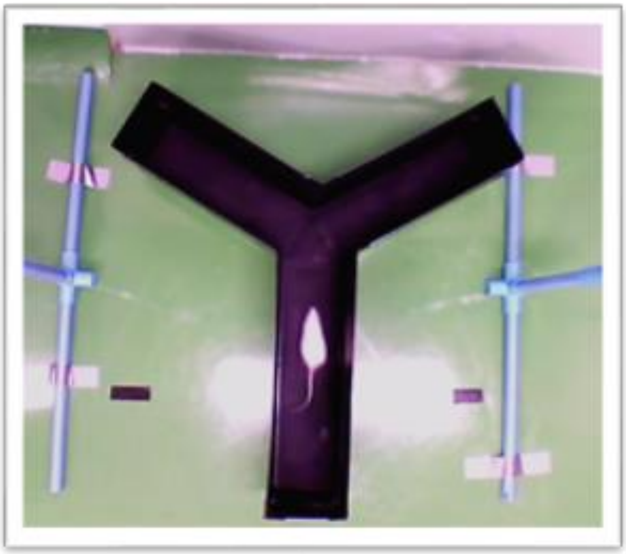
2. นำหนูไปปล่อยในอุปกรณ์ที่เตรียมไว้ โดยเริ่มปล่อยจากบริเวณกึ่งกลางของอุปกรณ์ทดสอบ โดยสังเกตพฤติกรรมการสำรวจ การเคลื่อนที่ของหนูว่าเลือกเข้าส่วนของแขนที่ไม่มีผนังกั้น open arm หรือ แขนที่มีผนังกั้น closed arm โดยทำการทดสอบเป็นระยะเวลา 5 นาทีและทำการบันทึกการทดสอล

3. ทำความสะอาดอุปกรณ์ก่อนและหลังการทดลองของหนูแต่ละตัวเพื่อจำกัดอิทธิพลของสิ่งเร้าที่หลงเหลือจากการทดลองก่อนหน้านี้

4. สำหรับการประเมินผลของอาการวิตกกังวลสามารถประเมินได้โดยจะพิจารณาผลการสำรวจพื้นที่ในตำแหน่งต่างๆ เมื่อหนูเลือกที่จะเข้าไปยังบริเวณ closed arm โดยที่ทั้งแขนและขาทั้งสี่ข้างของหนูต้องเข้าไปในพื้นที่ครบที่ 4 ข้างจึงจะถือได้ว่าหนูอาจจะเกิดภาวะวิตกกังวลได้ รวมทั้งบริเวณพื้นที่ open arm ด้วย

3.9 การทดสอบด้วยวิธี Y-maze test

Y-maze เป็นการทดสอบเพื่อใช้ในการประเมินความจำระยะสั้นในหนู เป็นการวัดความจำในการทำงาน ซึ่งการเคลื่อนที่ของหนูเกิดจากการอยากรู้อยากเห็นตามธรรมชาติของหนูในการสำรวจพื้นที่ที่ไม่เคยไปมาก่อน การทดลองเริ่มจากการปล่อยหนูบริเวณปลายขาของตัววาย ระยะเวลาที่ใช้ในดังรูป 3-6 (Kraeuter et al., 2019)



รูปที่ 3-6 แสดงการทดสอบ Y-maze test

1. เตรียมอุปกรณ์ Y-maze ในบริเวณที่มีแสงเหมาะสม ทำความสะอาดก่อนการทดสอบให้เรียบร้อยและเช็ดให้แห้งสนิท

2. วางกล้องวิดีโอบริเวณด้านบนเหนือ Y-maze สำหรับบันทึกการทดลอง

3. กำหนดตำแหน่งของแขนตัววายแต่ละด้าน มีด้าน A, B และ C

4. นำหนูทดลองทีละตัวโดยวางหนูไว้บริเวณปลายขาของตัววายตำแหน่ง A และให้หันหน้าเข้าหาศูนย์กลางทุกครั้งที่มีการทดลอง

5. ปล่อยให้หนูสำรวจพื้นที่ตัววายเป็นระยะเวลา 5 นาที โดยไม่รบกวนการสำรวจของหนู

6. นำหนูออกจาก Y-maze และทำความสะอาดให้เรียบร้อยก่อนทดลองหนูตัวต่อไปเพื่อลดการรบกวนในการทดสอบ

7. สำหรับการประเมินผลของความจำในระยะสั้นสามารถประเมินได้โดยให้หนูสำรว จพื้นที่อย่างอิสระในอุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นรูปตัววายซึ่งมีสามทาง นับจำนวนครั้งในการเข้าแขนทั้งหมดของหนู และประเมินการสลับที่ที่เกิดขึ้น 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

3.10 สถิติที่ใช้ในการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลในการทดสอบ โดยข้อมูลที่ได้นำไปแสดงเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานค่าเฉลี่ย (standard error of the mean, SEM) และเปรียบเทียบกับค่าของความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มการทดลองที่มากกว่าสองกลุ่มโดยใช้ Repeated - Measures ANOVA ซึ่งพิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p < 0.05$)

3.11 สถานที่ทำการวิจัย

1. ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

2. สถานสัตว์ทดลองภาคใต้ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

3.12 ระยะเวลาและแผนการดำเนินการวิจัย

เดือนตุลาคม พ.ศ.2563 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.2564

แผนการดำเนินการวิจัย

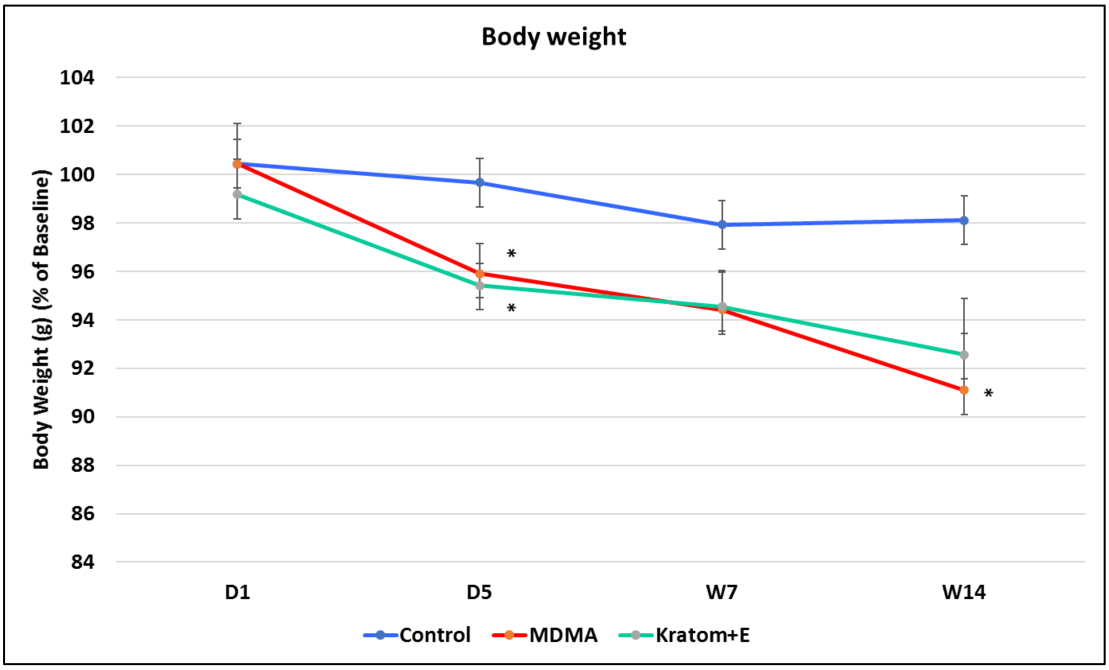
กิจกรรมและขั้นตอนการดำเนินงาน	พ.ศ. 2563										พ.ศ.2564									
	มี.ค.	เมย.	พค.	มิย.	กค.	สค.	กย.	ตค.	พย.	ธค	มค.	กพ.	มีค.	เมย.	พค.	มิย.	กค.	สค.	กย.	ตค.
1. เขียนโครงร่างงานวิจัย																				
- กำหนดชื่องานวิจัย								↔	↔											
- ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง									↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔			
- กำหนดกรอบแนวคิด สมมติฐานในงานวิจัย									↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔					
- เก็บรวบรวมข้อมูล										↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
2. เตรียมสัตว์ทดลองและดำเนินงานวิจัย																				
- นำสัตว์ทดลองมาพักไว้ก่อนการทดลอง											↔	↔	↔	↔	↔	↔				
- ทำการทดลองพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง															↔	↔	↔	↔		
3. เก็บข้อมูลงานวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล																				
- ศึกษาและแปรผลผลของพฤติกรรมสัตว์ทดลอง																↔	↔	↔	↔	
4. ทบทวนข้อมูลงานวิจัย																	↔	↔	↔	
5. นำเสนอโครงร่างงานวิจัย																			↔	↔
6. สรุปผลงานวิจัย																			↔	↔

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลน้ำหนักตัว (Body weight) ของหนูแต่ละกลุ่ม

เมื่อทำการทดลองหนูเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ หนูในกลุ่ม MDMA, Kratom+E ที่ชักนำให้ติดสารเสพติด MDMA ในวันที่ 5 ของการให้ยา พบว่ามีน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่ม Control ของวันเดียวกัน และในช่วงของการได้รับการถอนยาวันที่ 19(W14) หนูในกลุ่ม MDMA น้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่ม Control ส่วนหนูได้รับสารสกัดกระท่อม Kratom+E จะพบว่ามีแนวโน้มที่น้ำหนักตัวจะค่อยๆลดลงเล็กน้อยในช่วงถอนยาแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มอื่นๆ



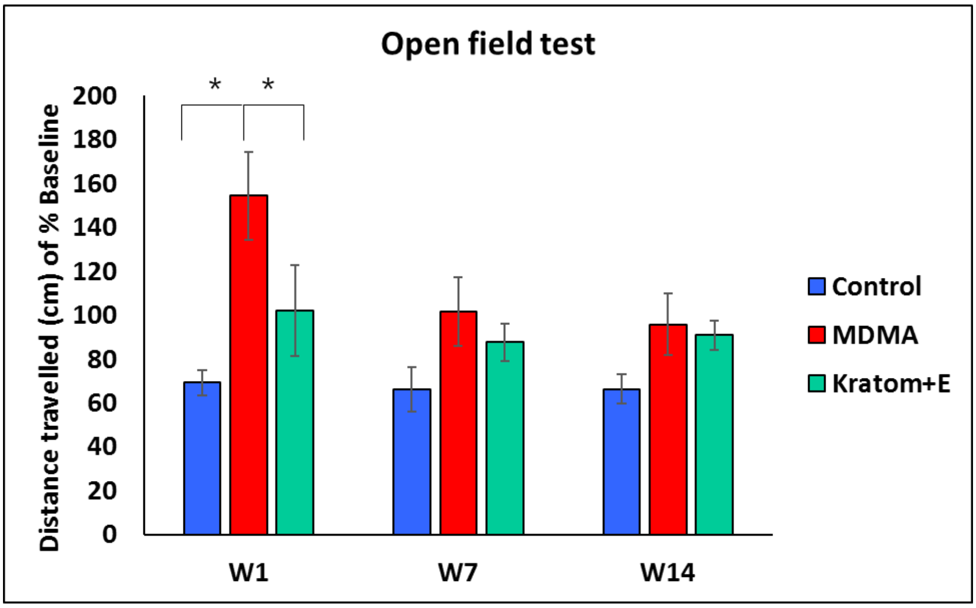
แผนภูมิที่ 4-1 แสดงค่าเปรียบเทียบน้ำหนักสัตว์ทดลองในแต่ละกลุ่ม (n=8)

* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่ม control

4.2 ผลการทดสอบพฤติกรรมการเคลื่อนไหว Locomotor ในสัตว์ทดลอง

ทดสอบด้วย Open field test

การวิเคราะห์โดยการเปรียบเทียบผลการเคลื่อนไหว (locomotor) จากการประเมินผลระยะทางรวมที่หนูเคลื่อนที่ (distance travelled) เทียบกับช่วง baseline ในการทดสอบด้วย Open field test เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 30 นาที ดังแสดงในภาพที่ 4-2 พบว่าค่า distance travelled ในวันที่ 1 ของการชักนำการถอน (W1) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ามากกว่าหนูในกลุ่มควบคุม (control) และหนูได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

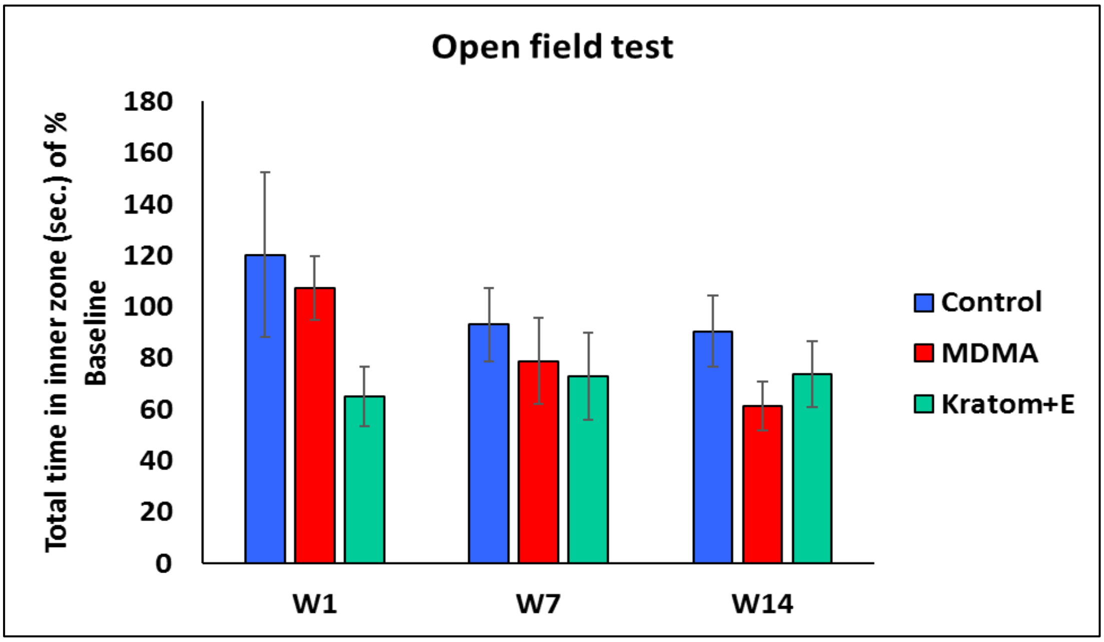


แผนภูมิที่ 4-2 แสดงค่าการเปรียบเทียบผลการเคลื่อนไหว (locomotor) จากการประเมินผลระยะทางรวมที่หนูเคลื่อนที่ (distance travelled of % baseline) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [* = $p < 0.05$]

4.3 ผลการทดสอบภาวะวิตกกังวลในสัตว์ทดลองด้วยการทดสอบ Open field test

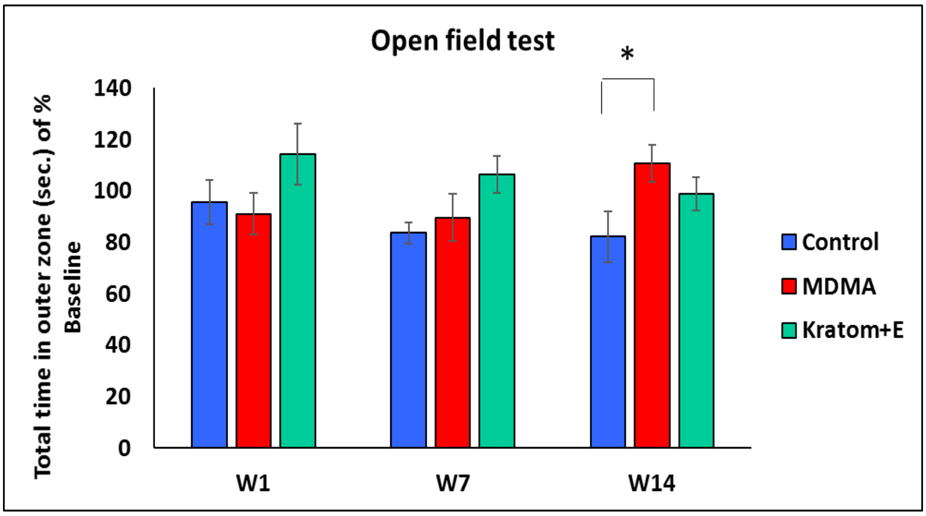
การทดสอบ Open field test นอกจากจะใช้สำหรับการประเมินระดับการเคลื่อนไหวของสัตว์ทดลองแล้ว ยังสมารถรทดสอบเพื่อประเมินภาวะวิตกกังวลในสัตว์ทดลองได้ โดยการวิเคราะห์ระยะเวลาที่สัตว์ทดลองอยู่ในบริเวณ inner zone และ outer zone ของกล่องทดลอง ดังแสดงในภาพที่ 4-3 และ 4-4

จากผลการทดลองพบว่า ระยะเวลาทั้งหมดที่สัตว์ทดลองเข้าสู่บริเวณ inner zone เทียบกับ baseline (% Baseline) ในการเปรียบเทียบระหว่างสัตว์ทดลองในแต่ละกลุ่มโดยในภาพไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 4-3)

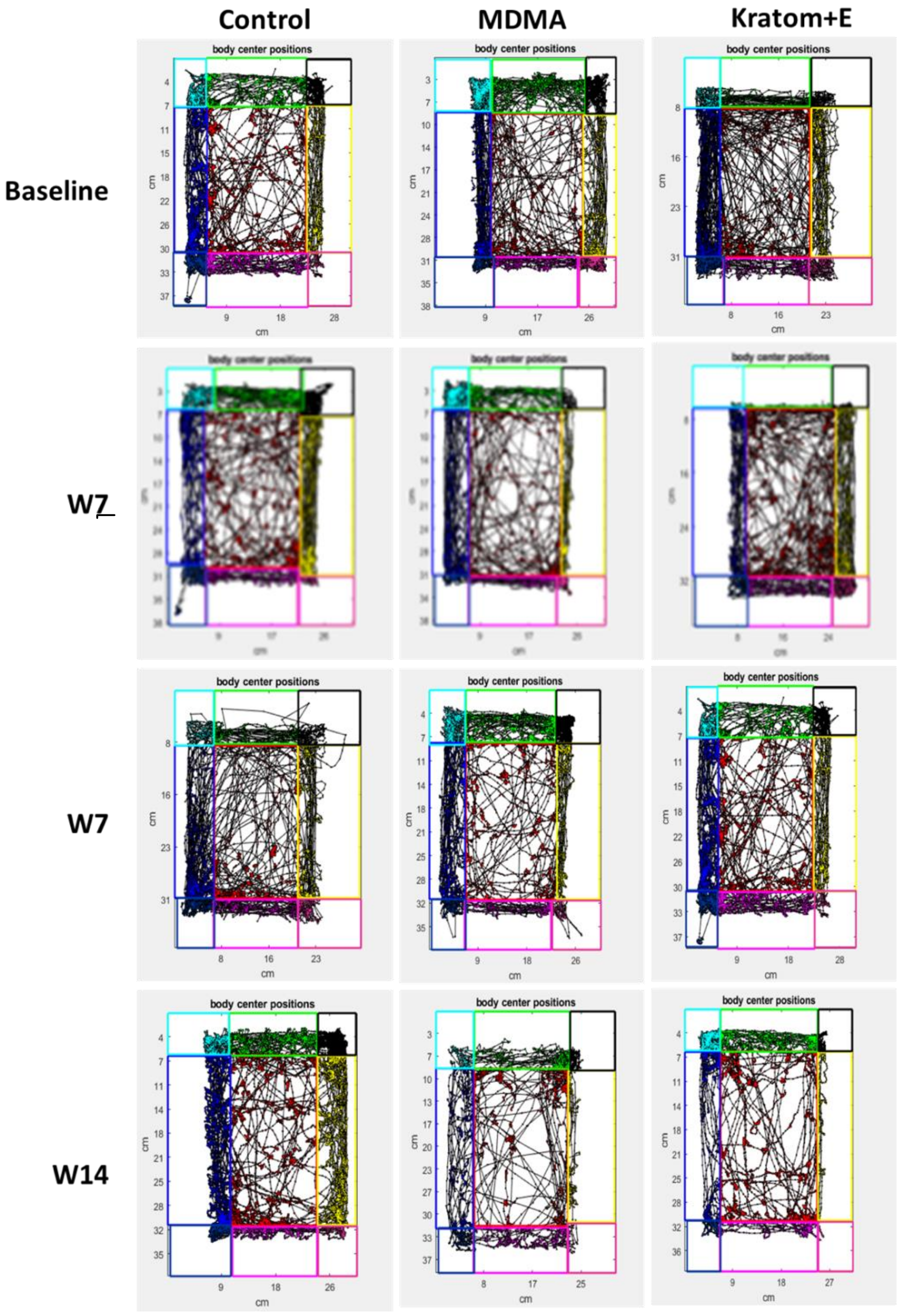


แผนภูมิที่ 4-3 แสดงค่าการเปรียบเทียบผลระยะเวลารวมใน inner zone เป็นเปอร์เซนเทียบกับ Baseline (Total time in inner zone of %Baseline) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E)

และเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาทั้งหมดที่สัตว์ทดลองเข้าสู่บริเวณ outer zone เทียบกับ (%Baseline) พบว่า ในวันที่ 19 (W14) หนูในกลุ่ม MDMA ใช้เวลาในบริเวณ outer zone มากกว่าในกลุ่ม Control อย่างมีนัยสำคัญ (ภาพที่ 4-4)



แผนภูมิที่ 4-4 แสดงค่าการเปรียบเทียบผลระยะเวลารวมใน outer zone เป็นเปอร์เซนเทียบกับ Baseline (Total time in outer zone of %Baseline) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [* = $p < 0.05$]



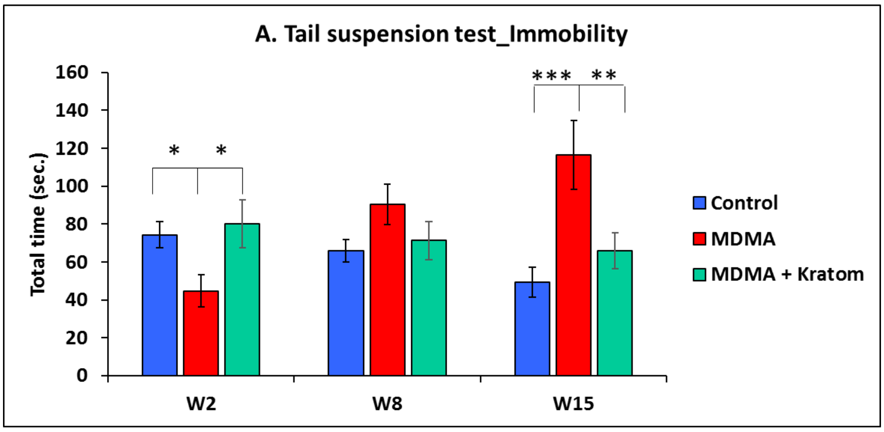
แผนภูมิที่ 4-5 ตัวอย่างการติดตามการเคลื่อนไหวของหนูจากการทดสอบ Open field test เปรียบระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) ในช่วง baseline และช่วงหลังชักนำอาการถอนในวันที่ 2 (W2) วันที่ 7 (W7) และวันที่ 14 (14)

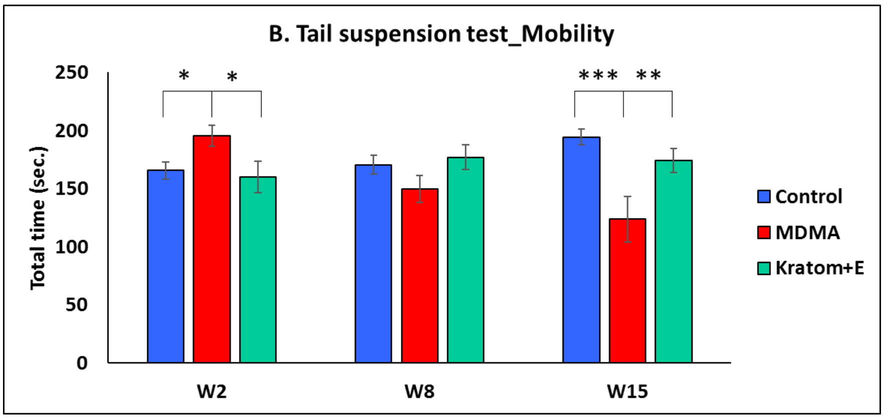
ทดสอบด้วย Tail suspension test

การประเมินผล Tail suspension test จากระยะเวลารวมที่หนูห้อยตัวอยู่นิ่ง ๆ หรือขยับตัว (Total time)

Tail suspension test เป็นการทดสอบเพื่อประเมินภาวะซึมเศร้าในสัตว์ทดลอง โดยเกณฑ์ในการประเมินคือ การห้อยตัวอยู่นิ่งๆ ไม่มีการขยับแขนและขา ขยับหน้าได้ถ้าไม่ได้พยายามที่จะเหวี่ยงตัวจะนับว่าอยู่ในภาวะ immobility จากการทดลองพบว่า ในภาพ A วันที่ 2 ของการถอน (W2) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ารวมของ immobility time น้อยกว่าหนูในกลุ่ม control และกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 15 ของการถอน (W15) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ารวมของ immobility time มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และมากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ

ภาพ B แสดงผล mobility time โดยพบว่าวันที่ 2 ของการถอน (W2) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ารวมของ mobility time มากกว่าหนูในกลุ่ม control และหนูกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 15 ของการถอน (W15) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ารวมของ mobility time น้อยกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และน้อยกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ

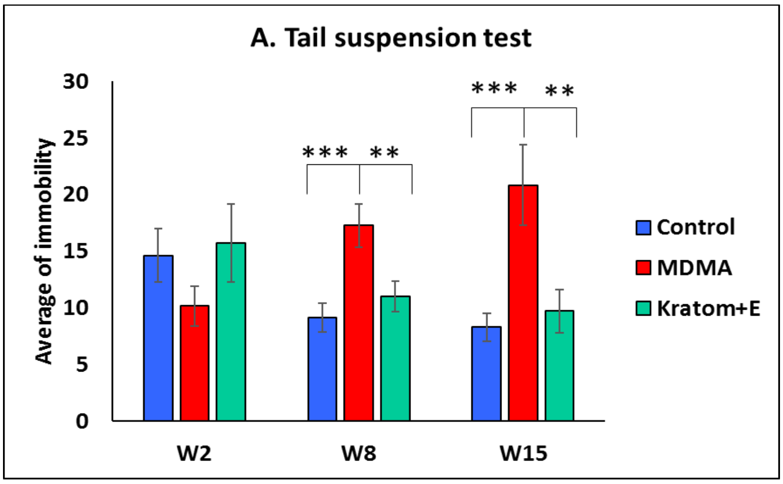


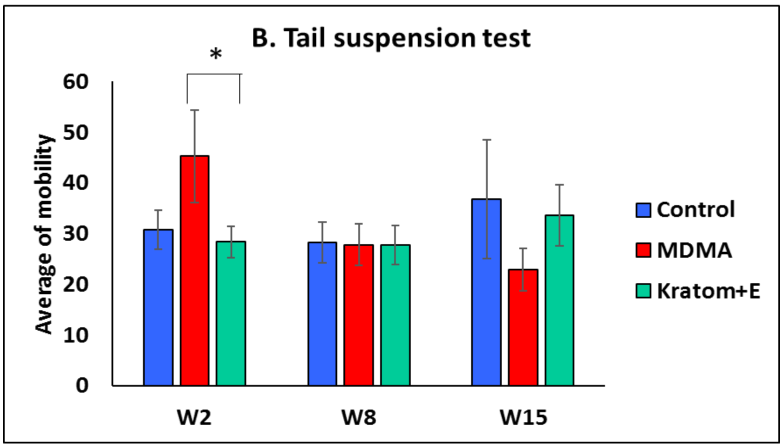


แผนภูมิที่ 4-6 การประเมินผล Tail suspension test จากระยะเวลารวม (Total time) ที่หนูห้อยตัวอยู่นิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E)
[*, **, *** = p < 0.05, 0.01, 0.001 ตามลำดับ]

การประเมินผล Tail suspension test จากระยะเวลาเฉลี่ยที่หนูห้อยตัวอยู่นิ่ง ๆ หรือขยับตัว (Total time)

ในภาพ A วันที่ 8 ของการถอน (W8) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า average of immobility มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และมากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 15 ของการถอน (W15) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า average of immobility มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และมากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ ในภาพ B วันที่ 2 ของการถอน (W2) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า average of mobility time มากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ





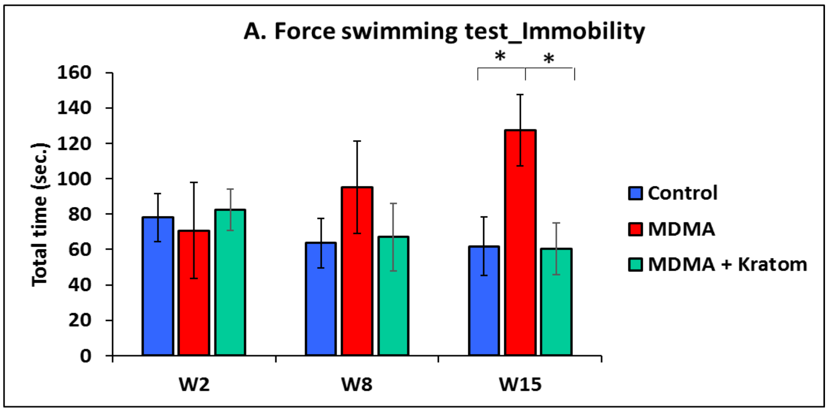
แผนภูมิที่ 4-7 การประเมินผลของค่าเฉลี่ยจากระยะเวลารวม (Total time) ต่อจำนวนครั้งที่หนูห้อยตัวอยู่นิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E)

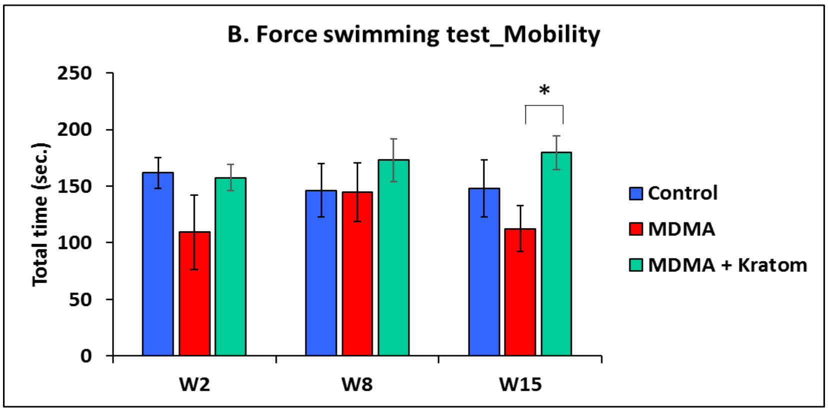
[*, **, *** = $p < 0.05, 0.01, 0.001$ ตามลำดับ]

ทดสอบด้วย Forced swimming test

การประเมินผล Forced swimming test จากระยะเวลารวมที่หนูลอยคออยู่นิ่ง ๆ หรือขยับตัว (Total time)

Forced swimming test เป็นการทดสอบเพื่อประเมินภาวะซึมเศร้าในสัตว์ทดลอง โดยมีเกณฑ์ในการวัดคือ การลอยตัวอยู่ในน้ำนิ่ง (floating) ไม่พยายามที่จะหลบหนี จับระยะเวลา immobility time ระหว่างสัตว์ทดลองแต่ละกลุ่ม จากการทดลองพบว่า ในภาพ A วันที่ 15 ของการถอน (W15) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ารวมของ immobility time มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และมากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ ในภาพ B วันที่ 15 ของการถอน (W15) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่ารวมของ mobility time น้อยกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ

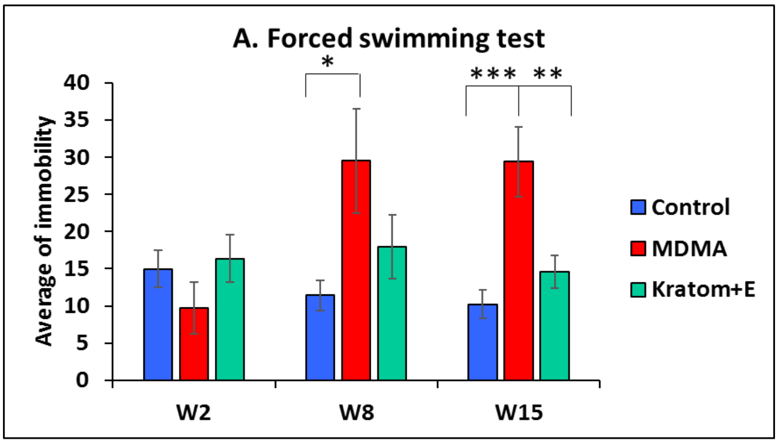


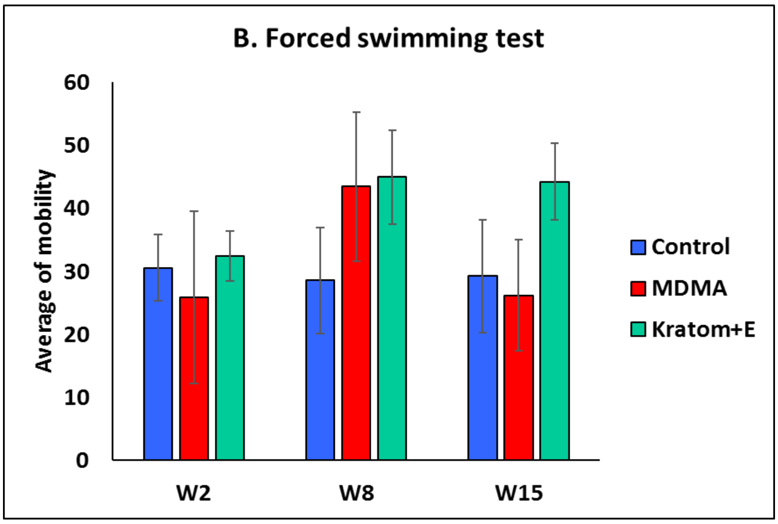


แผนภูมิที่ 4-8 การประเมินผล Forced swimming test จากระยะเวลารวม (Total time) ที่หนูลอยคออยู่ในน้ำนิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [* = $p < 0.05$]

การประเมินผล Forced swimming test จากระยะเวลารวมที่หนูลอยคออยู่นิ่ง ๆ หรือขยับตัว (Total time)

ในภาพ A วันที่ 8 ของการถอน (W8) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า average of immobility มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 15 ของการถอน (W15) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า average of immobility มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และมากกว่าในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ ในภาพ B ไม่พบค่าความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของ average of mobility time





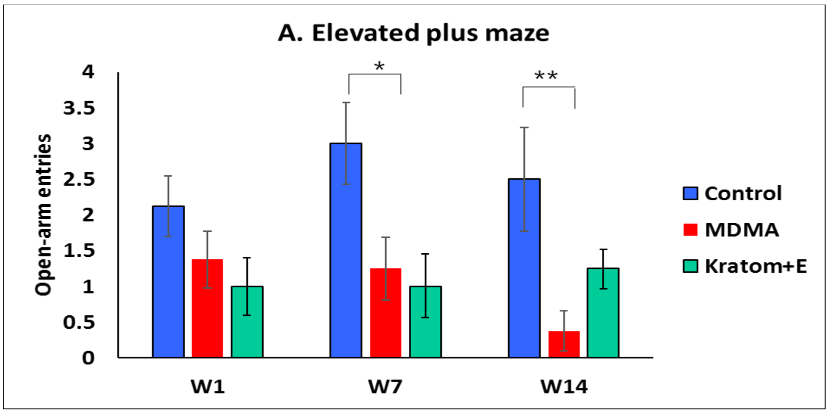
แผนภูมิที่ 4-9 การประเมินผลของค่าเฉลี่ยจากระยะเวลารวม (Total time) ต่อจำนวนครั้งที่หนูลอยตัวอยู่นิ่ง ๆ (Immobility, A) หรือขยับตัว (Mobility, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control)

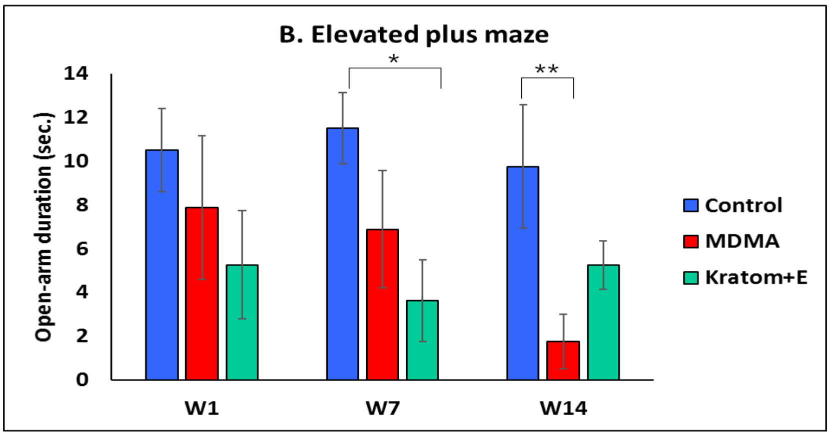
กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [*, **, *** = $p < 0.05, 0.01, 0.001$ ตามลำดับ]

ทดสอบด้วย Elevated plus maze

การประเมินผล Elevated plus maze จากระยะเวลาและจำนวนครั้งที่หนูใช้เวลาอยู่ในบริเวณแขนเปิด (open-arm), แขนปิด (closed-arm) และบริเวณตรงกลาง (center)

เป็นการทดสอบเพื่อประเมินภาวะวิตกกังวลในสัตว์ทดลอง โดยมีเกณฑ์ในการประเมินคือ ระยะเวลา (วินาที) จำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองอยู่บริเวณตรงกลางและระยะเวลา (วินาที) จำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองอยู่บริเวณ open-arm บริเวณที่ไม่มีผนังกั้นของอุปกรณ์ทดลอง โดยจากการทดลองพบว่า ในภาพ A วันที่ 7 ของการถอน (W7) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า open-arm entries มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 14 ของการถอน (W14) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า open-arm entries มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ ในภาพ B วันที่ 7 ของการถอน (W7) หนูในกลุ่ม kratom+E มีค่า open-arm duration มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 14 ของการถอน (W14) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า open-arm duration มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ

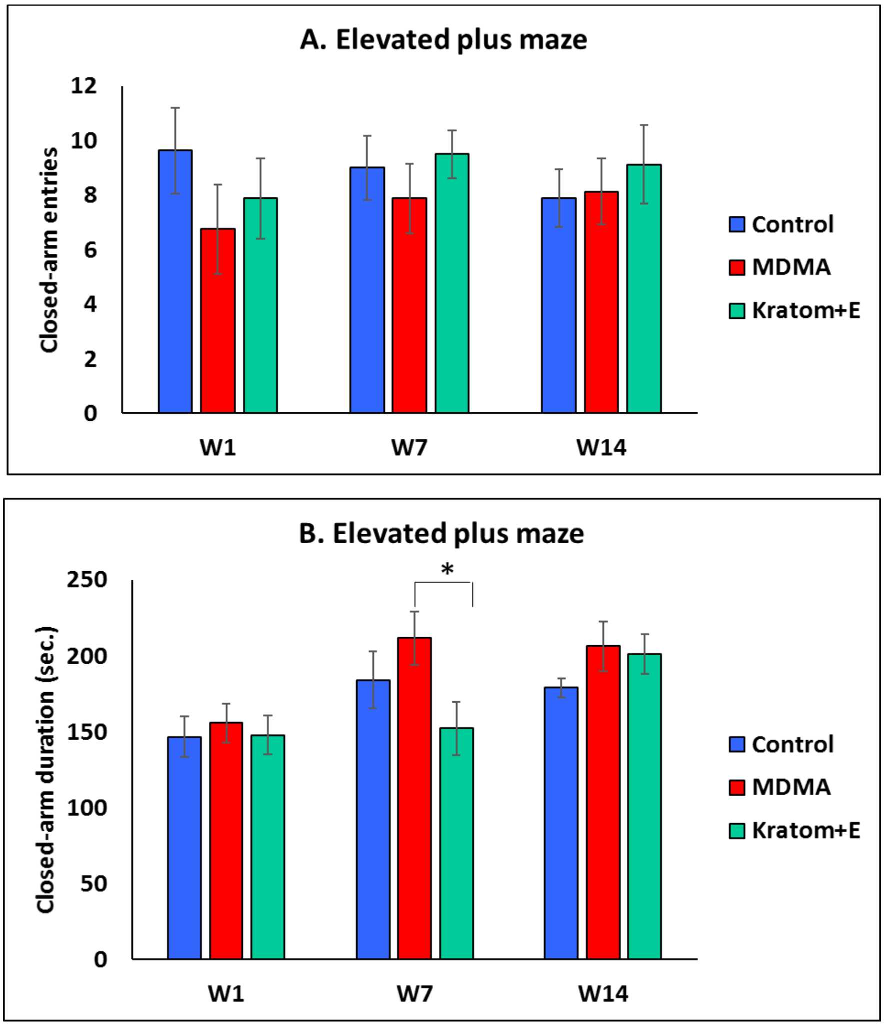




แผนภูมิที่ 4-10 การประเมินผล Elevated plus maze จากจำนวนครั้งที่เข้าสู่บริเวณแขนเปิด (open-arm entries, A) หรือระยะเวลาเข้าบริเวณแขนเปิด (open-arm duration, B) ระหว่างหนู

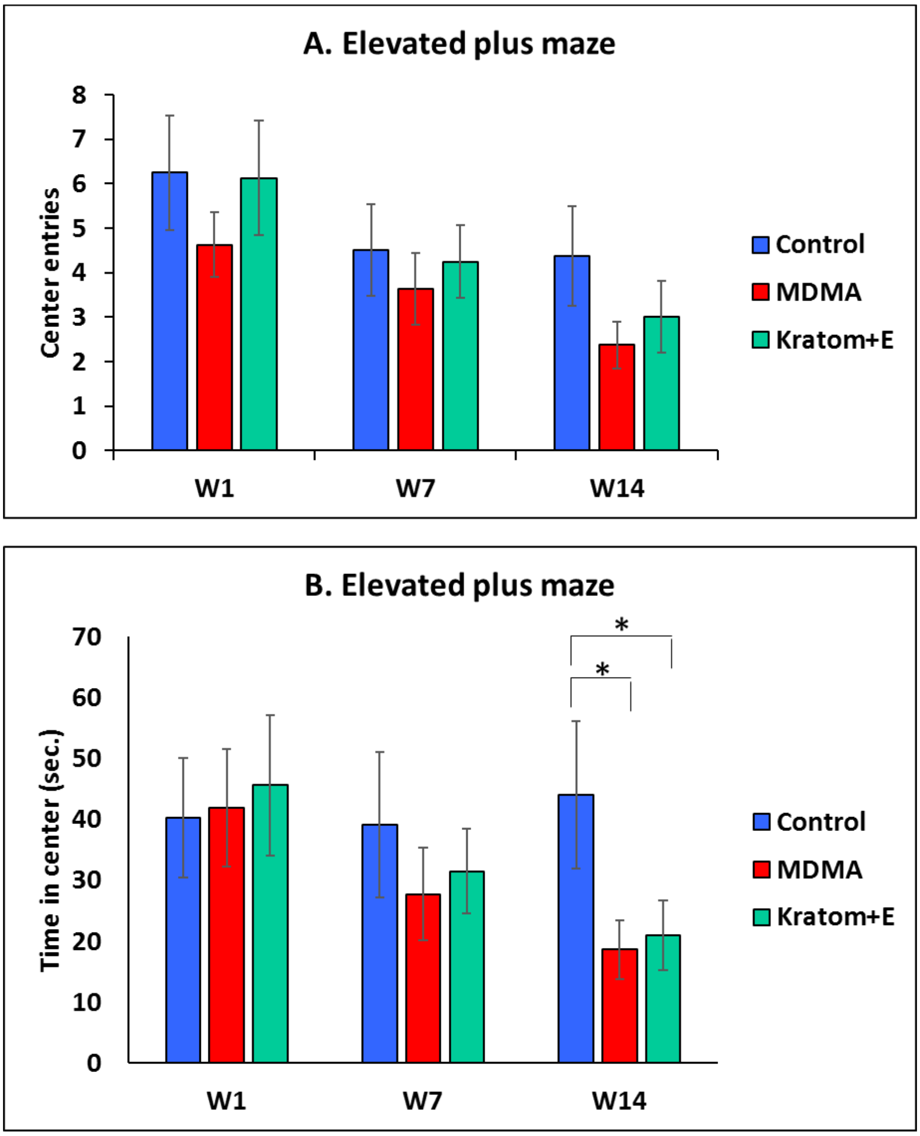
ในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [*, ** = p < 0.05, 0.01 ตามลำดับ]

การประเมินผล Elevated plus maze จากระยะเวลาและจำนวนครั้งที่หนูใช้เวลาอยู่ในบริเวณแขนเปิด (open-arm), แขนปิด (closed-arm) และบริเวณตรงกลาง (center)
จากภาพ A พบว่าไม่มีค่าความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในภาพ B วันที่ 7 ของการถอน (W7) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า closed-arm duration มากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ



แผนภูมิที่ 4-11 การประเมินผล Elevated plus maze จากจำนวนครั้งที่เข้าสู่บริเวณแขนปิด (closed-arm entries, A) หรือระยะเวลาเข้าบริเวณแขนปิด (closed-arm duration, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [* = p < 0.05]

การประเมินผล Elevated plus maze จากระยะเวลาและจำนวนครั้งที่หนูใช้เวลาอยู่ในบริเวณแขนเปิด (open-arm), แขนปิด (closed-arm) และบริเวณตรงกลาง (center)
ในภาพ A พบว่าไม่มีค่าความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการสำรวจบริเวณ center entries ในภาพ B วันที่ 14 ของการถอน (W14) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า Time in center น้อยกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญและหนูในกลุ่ม kratom+E มีค่า Time in center น้อยกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ



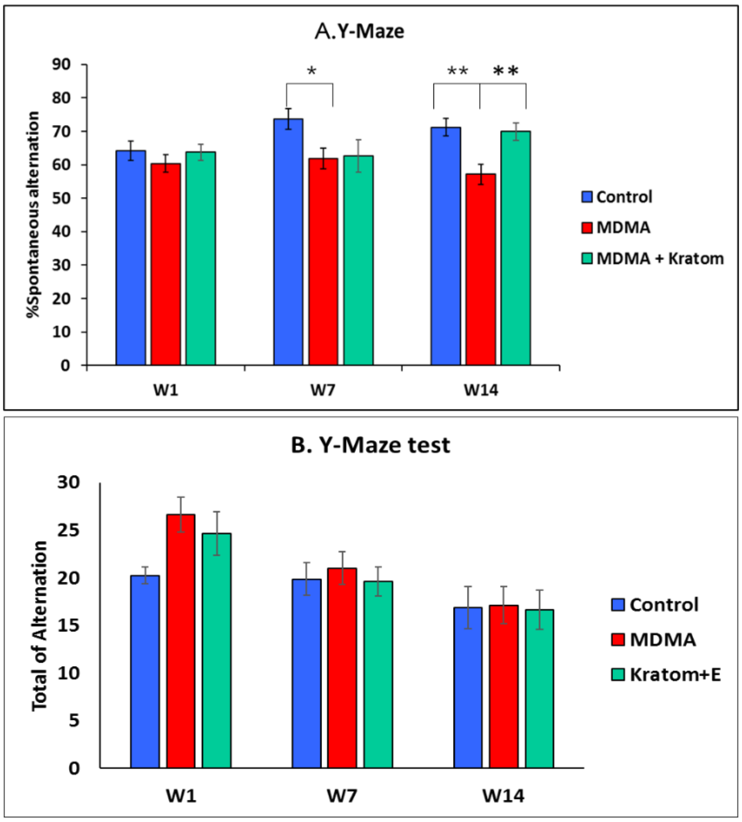
แผนภูมิที่ 4-12 การประเมินผล Elevated plus maze จากจำนวนครั้งที่เข้าสู่บริเวณตรงกลาง (center entries, A) หรือระยะเวลาเข้าบริเวณแขนเปิด (time in center, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [* = p < 0.05]

4.4 ผลการทดสอบ Spontaneous memory ในสัตว์ทดลอง

ทดสอบด้วย Y-Maze test

การประเมินผล Y-Maze test จากจำนวนครั้งของการสลับตำแหน่งในพื้นที่รูปตัววาย

Y-maze test เป็นการทดสอบเพื่อประเมินความจำระยะสั้นในสัตว์ทดลอง เป็นการวัดความจำในการทำงาน สามารถประเมินได้โดยให้หนูสำรวจพื้นที่ในอุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นรูปตัววาย โดยมีเกณฑ์ในการประเมินคือ การปล่อยให้สัตว์ทดลองได้สำรวจอุปกรณ์รูปตัววายอย่างอิสระ บันทึกจำนวนครั้งในการเลือกเข้าแขนตัววายแต่ละด้านทั้งหมดและจำนวนครั้งในการเลือกเข้าแบบ สลับในแขนแต่ละด้าน alternation โดยจากการทดลองพบว่า ในภาพ A วันที่ 7ของการถอน (W7) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า % alternation น้อยกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ ในวันที่ 14 ของการถอน (W14) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า % alternation น้อยกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ และน้อยกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ ในภาพ B พบว่าไม่มีค่าความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

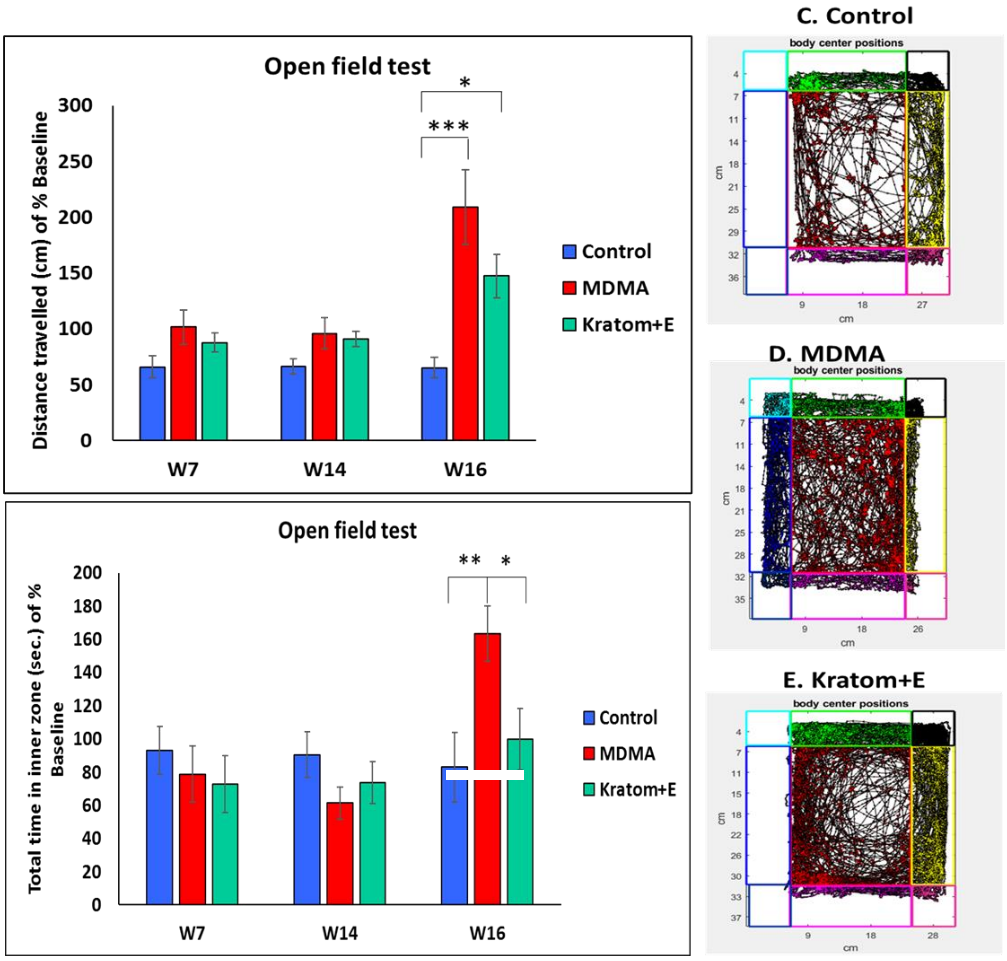


แผนภูมิที่ 4-13 การประเมินผล Y-Maze test จากจำนวนครั้งในการเลือกเข้าแบบสลับในแขนแต่ละด้าน (% alternation, A) และจำนวนครั้งในการเลือกเข้าแขนตัววายทั้งหมด (total of alternation, B) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E)

[*, ** = $p < 0.05, 0.01$ ตามลำดับ]

4.5 การทดสอบ Sensitization

เป็นการทดสอบเพื่อดูความไวในการตอบสนองของการติดยาของหนูในแต่ละกลุ่มภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยกระท่อมโดยทำการ sensitization ในวันสุดท้ายของการทดลอง โดยพบว่าค่าการเคลื่อนที่ของหนูซึ่งเทียบกับ % baseline แล้ว วันที่ 16 ของการถอน (W16) หนูในกลุ่ม MDMA มีค่า distance travelled มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ) และหนูในกลุ่ม kratom+E มีค่า distance travelled มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ วันที่ 16 ของการถอน (W16) พบว่าหนูในกลุ่ม MDMA มีการใช้เวลาในบริเวณ inner zone มากกว่าหนูในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญและมากกว่าหนูในกลุ่ม kratom+E อย่างมีนัยสำคัญ (ดังภาพ 4-14)



แผนภูมิที่ 4-14 ภาพแสดงการทดสอบ open field test ของการ sensitization ในวันที่ 16 หลังการถอน MDMA โดยการเปรียบเทียบผล Distance travelled (A) ผล Total time in inner zone (B) และภาพติดตามตำแหน่งการเคลื่อนที่ของหนู (D - E) ระหว่างหนูในกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับน้ำกลั่น (MDMA) และกลุ่มชักนำการถอน MDMA และได้รับสารสกัดกระท่อม (kratom+E) [*, **, *** = p < 0.05, 0.01, 0.001 ตามลำดับ]

บทที่ 5

วิจารณ์ผลการทดลอง

ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสารสกัดกระท่อมสามารถบรรเทาอาการซึมเศร้าที่ประเมินผลด้วย tail suspension test และ force swimming test ในหนูทดลองที่ชักนำด้วยการถอน MDMA ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเห็นได้ชัดใน 2 สัปดาห์หลังการถอน MDMA ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ค้นพบว่า mitragynine อาจจะสามารถกระตุ้นการหลั่งของ noradrenaline (NA) และซีโรโทนิน (5-HT) จากปลายประสาทได้ ซึ่งอาจจะมีผลไปเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทซีโรโทนินภายในสมองได้ โดยมีการศึกษาผลของสารสกัดจากกระท่อมพบว่าออกฤทธิ์คล้ายกับยาในกลุ่ม antidepressant-like effect โดยจะไปลดระดับของคอร์ติโคสเตอโรนส่งผลให้เกิดการฟื้นฟูสารสื่อประสาท monoamine และช่วยในการฟื้นตัวของ HPA ไปทำให้อาการซึมเศร้าดีขึ้น (Suhaimi et al., 2016) และสอดคล้องกับงานวิจัยของ Idayu และคณะเมื่อปี 2011 โดยศึกษาผลคล้ายยากล่อมประสาทของสาร mitragynine จากกระท่อมโดยใช้แบบจำลองพฤติกรรม TST และ FST ซึ่งจากการทดสอบพบว่า mitragynine ส่งผลช่วยเพิ่มระยะเวลาในการเคลื่อนที่ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ผลของสารสกัดจากกระท่อมนอกจากจะสามารถส่งผลให้เห็นว่าช่วยบรรเทาอาการซึมเศร้าช่วงที่มีการชักนำให้เกิดอาการถอนที่เกิดจากการเสพติด MDMA แล้วนั้นยังพบว่าไม่ได้ส่งผลในการช่วยเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวของหนูทดลองซึ่งจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Brian J. Piper และคณะเมื่อปี 2006 ที่ได้ทำการทดลองโดยการให้ MDMA ในหนูวัย adolescent ซึ่งได้รับผลกระทบแบบเฉียบพลันของ MDMA ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง และเมื่อหนูได้รับการถอนยาด้วยสารสกัดจากกระท่อมเป็นระยะเวลา 5 วันภายหลังจากการให้ยาพบว่าหนูทดลองกลุ่ม Kratom+E มีน้ำหนักตัวที่ลดลงซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Kumarnsit และคณะเมื่อปี 2006 ได้ทำการทดลองโดยการให้สารสกัดจากกระท่อมแบบเฉียบพลันภายหลังพบว่าส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวของหนูทดลองและพบว่ากระท่อมไปมีผลในการจับกับตัวรับ opioid เลยทำให้ไปยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารซึ่งส่งผลต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง และนอกจากนี้กระท่อมยังมีผลไปเพิ่มการหลั่งของนอร์อิพิเนฟรินซึ่งไปทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับศูนย์ควบคุมความอิ่มที่บริเวณ hypothalamus นอกจากนี้สารสกัดจากกระท่อมยังส่งผลต่ออาการวิตกกังวลและพฤติกรรมการเคลื่อนไหว (locomotor) ซึ่งพบว่าเมื่อหนูทดลองหลังได้รับสารสกัดจากกระท่อม ไม่ได้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการเคลื่อนไหวภายในช่วงระยะเวลาของการถอนจากการทดสอบด้วย open field test แต่จากการทดสอบเดียวกันนี้และการทดสอบ elevated pluz maze พบว่าสารสกัดจากกระท่อมมีแนวโน้มที่สามารถช่วยบรรเทาอาการวิตกกังวลในสัตว์ทดลองที่ชักนำด้วยการถอน MDMA ได้ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Yusoff และคณะในปี 2014 ศึกษาผลของการเกิดอาการวิตกกังวลด้วยการทดลอง EPM โดยได้ผลว่ากลุ่มของ mitragynine มีส่วนช่วยในการเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มขึ้นในการสำรวจพื้นที่ของหนูทดลองบริเวณ open arm ได้ใกล้เคียงกับในกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม anxiolytic อย่างมีนัยสำคัญและสอดคล้องกับ

งานวิจัยของ Hazim และคณะเมื่อปี 2014 ผลของ mitragynine ที่ออกฤทธิ์ได้ใกล้เคียงกับยาในกลุ่ม anxiolytic ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะวิตกกังวล โดยทำการทดสอบด้วย elevated plus maze พบว่าผลที่ได้ใกล้เคียงกันอย่างมีนัยสำคัญ และการทดสอบการเรียนรู้และความจำระยะสั้นด้วย Y-maze test พบว่าหนูที่ได้สารสกัดจากกระท่อมมีส่งผลให้เพิ่ม % alternation เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากกระท่อมอาจจะส่งผลไปช่วยฟื้นฟูสารสื่อประสาทในช่วงแรกที่ได้รับสาร ซึ่งไปทำให้ผลของ % alternation มันดีขึ้นในช่วงสัปดาห์ที่สองหลังจากถอนยา แต่ถ้ามีการศึกษาในระยะเวลานานมากกว่านี้ผลการทดลองอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ โดยผลการทดลองจะสอดคล้องกับงานวิจัยของ Ilmie และคณะเมื่อปี 2015 ซึ่งได้ทำการศึกษาผลของสารสกัดจากกระท่อมต่อเพื่อทดสอบว่ากระท่อมส่งผลบั่นทอนในด้านการเรียนรู้และความจำในสัตว์ทดลองหรือไม่ โดยทำการทดสอบ Passive avoidance test เพื่อประเมินผลความจำในสัตว์ทดลอง ซึ่งผลสาร mitragynine อาจจะทำหน้าที่ เกี่ยวกับตัวรับเฉพาะในสมอง โดยเฉพาะตัวรับในสมองบริเวณ hippocampus และ mitragynine มีส่วนในการช่วยปรับปรุง ฟื้นฟูในหน่วยการเรียนรู้และความจำได้ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยของ Callahan และคณะได้ทำการทดสอบผลเฉียบพลันของสาร alkaloids ในการยับยั้งความจำของสัตว์ฟันแทะ โดยทำการทดลองโดยใช้แบบทดสอบ Y-maze test โดยพบว่าสารประกอบที่นำมาทดสอบมีความสามารถในการช่วยยับยั้งการขาดหน่วยความจำเชิงพื้นที่ที่เกิดจากการสลับตำแหน่งในพื้นที่รูปตัววาย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผลจากการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการได้รับสารเสพติด MDMA เป็นระยะเวลาที่ต่อเนื่องจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง serotonin ทำให้มีผลต่อระดับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของหนูลดลงในช่วงที่มีการชักนำให้เกิดการถอนยา และส่งผลให้เกิดความผิดปกติกับพฤติกรรมของหนู เกิดอาการวิตกกังวลจากการทดสอบด้วย open field test และจากการทดสอบด้วย Elevated plus maze นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิดอาการซึมเศร้าในช่วงสัปดาห์ที่สองที่มีการถอนยา ผลจากการทดสอบด้วย Tail suspension test และ Forced swimming test โดยพบว่าภายหลังจากที่หนูทดลองได้รับสารสกัดจากกระท่อมแล้ว ส่งผลให้สามารถช่วยบรรเทาอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลได้ โดยพบว่าสารสกัดจากกระท่อมสามารถออกฤทธิ์ได้คล้ายกับยาในกลุ่มต้านเศร้าที่มีกลไกในการยับยั้งการนำสารสื่อประสาทกลับไปใช้ใหม่ reuptake ของ monoamine (Hazim et al., 2014) แต่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มากกว่านี้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพที่มากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการทำวิจัยในครั้งนี้เนื่องจากปัจจัยของระยะเวลาในการทำวิจัย ข้อจัดจากการเข้าออกของสถานที่ในช่วงที่มีการระบาดของโรคเลยส่งผลให้สามารถเลือกระยะเวลาในการทดลองเพียง 1 เดือนและจากการที่เป็นงานที่ยังไม่ค่อยมีใครเลือกใช้ MDMA และกระท่อมมาทดลองด้วยกัน จากงานวิจัยในครั้งนี้ผู้วิจัยก็หวังว่า ผลจากการที่ได้ทำการทดสอบในหนูทดลองเกี่ยวกับการศึกษาผลของสารสกัดจากกระท่อมในการช่วยบรรเทาอาการถอนการติดสาร MDMA อาจจะมีประโยชน์ต่อผู้ที่มีความสนใจ หรือในทางการแพทย์เพื่อเป็นแนวทางในการนำไปพัฒนาต่อยอดได้ภายในอนาคต

บรรณานุกรม

กนิษฐา ไทยกล้า และ อภินันท์ อร่ามรัตน์. 2548. ยาอี. ในความรู้สารเสพติดเบื้องต้น. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่: เชียงใหม่.

จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล. 2560. พืชกระท่อม (Kratom). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: file:///C:/Users/Administrator/Downloads/Kratom%20CPE%20juraithip%2015%20March%202017---%20(3).pdf (วันที่สืบค้น 7 กุมภาพันธ์ 2564)

ฉัตราภรณ์ สวัสดิยภานนท์. 2558. Elevated Plus Maze Test. ในการเปรียบเทียบผลของน้ำมะละกอสุกที่มีต่อการปกป้องระบบประสาทของแบบจ้าลองการเกิดโรคสมองเสื่อมระยะแรกในสัตว์ทดลอง. มหาวิทยาลัยบูรพา: ชลบุรี.

เพชรรัตน์ ตรงต่อศักดิ์, อุไรวรรณ อินทมาโส, วนิดา โอฬารกิตอนันต. 2014. การประเมินภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจหลอดเลือดในการให้ยาต้านโรคซึมเศร้าร่วมกับยาต้านการอักเสบในหนูขาวที่มีภาวะซึมเศร้า.วารสารเภสัชสาสตร์อีสาน 11(ฉบับพิเศษ): 92-100.

ภาณุพงศ์ จิตะสมบัติ. 2544. ผู้ป่วยติดยาบ้าละยาอี. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: https://med.mahidol.ac.th/ramamental/sites/default/files/public/pdf/Amphetamine.PDF (วันที่สืบค้น 31 มีนาคม 2564)

ดารุจ อนิวรรตนพงศ์. 2018. ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง Post-Stroke depression. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2561; 63(4): 383-418.

มาโนช หล่อตระกูล. 2541. MDMA. ในวารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์: สงขลา.

มณฑิรา วิทยากิตติพงษ์. 2549. การตรวจคลื่นไฟฟ้าในสมองผู้ใหญ่. สงขลาวิชาการ. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์: สงขลา.

รัศมน กัลยาศิริ. 2019. ความหมายการเสพติด. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก:https://cads.in.th/cads/content?id=75 (วันที่สืบค้น 21 มีนาคม 2564)

วิทยา ศรีดามา, สมศักดิ์ เอกปรัชญากุล, วัชรา บุญสวัสดิ์, สุทธิชัย จิตรพันธ์กุล. 2533. การลดหรือเพิ่มน้ำหนักโดยใช้ยา. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: file:///C:/Users/Administrator/Downloads/Documents/116-4-9.pdf (วันที่สืบค้น 2 ตุลาคม 2564)

วีรพล อุณหรัศมี. 2011. ยาอี (ecstasy). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: https://www.rama.mahidol.ac.th/ramamental/ (วันที่สืบค้น 5 กุมภาพันธ์ 2564)

อนันต์ ศรีเกียรติขจร.2554. ซีโรโทนิน. บทฟื้นฟูวิชาการจุฬาลงกรณ์เวชสาร. มหาวิทยาลัยมหิดล: นครปฐม.

Andreas, F., Fredrik, A., Engman, J., et al. 2015. Serotonin synthesis and reuptake in social anxiety disorder. JAMA Psychiatry.72(8):794-802.

Albert, P. R., Benkelfat, C., & Descarries, L. 2012. The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 367(1601), *2378–2381.*

Callahan M. Patrick, Terry v. Alvin, Peitsch C. Manuel, Hoeng Julie and Koshibu Kyoko. 2021. Diferential efects of alkaloids on memory in rodents. Scientific reports 11, 9843.

Chatterjee M, Jaiswal M, Palit G. 2012. Comparative evaluation of forced swim test and tail suspension test as models of negative symptom of schizophrenia in rodents. International Scholarly Research Network. 2012.1-5.

Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. Drug Alcohol Depend. 2003;72(3):225-35.

Cox M. B., Shan M. M., Cichon T., Tancer E. M., Galloway P. M., Thomas M. D., Perrine A. S. 2013. Behavioral and neurochemical effects of repeated MDMA administration during late adolescence in the rat. Psychiatry. 2014 Jan 3; 48: 229–235

F S. Giorgi., C Pizzanelli., M Ferrucci., G Lazzeri., M Faetti., M Giusiani., F Pontarelli., C L Busceti., L Murri., F Fornai. Previous exposure to (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine produces long-lasting alteration in limbic brain excitability measured by electroencephalogram spectrum analysis, brain metabolism and seizure susceptibility. Neuroscience.2005;136(1):43-53

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.

Johnson E. Linsay., Balyan L., Magdalany A., Saeed F., Salinas R., Wallace S., veltri A., Swogger T., Walsh Z and Oliver Grunmann. The Potential for Kratom as an antidepressant and antipsychotic. Yale J Biol Med. 2020 Jun; 93(2): 283–289.

Kalant H.2001. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. CMAJ. 2001 Oct 2;165(7):917-28.

Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2018). The Y-Maze for Assessment of spatial working and reference memory in mice. Pre-Clinical Models, 105–111.

Kumarnsit E., Keawpradub N., Nuankaew W. 2016. Acute and long-term effects of alkaloid extract of Mitragyna speciosa on food and water intake and body weight in rats. Fitoterapia 77 (2006) 339–345

Lalumiere T. Ryan. 2014. Dopamine and Memory. Identification of Neural Markers Accompanying Memory.2014, Pages 79-94

Idayu, F., Hidayat, T., Moklas, S., Raudzah, N., Shamima. and Evhy, A. 2011. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from Mitragyna speciosa Korth in mice model of depression, / Phytomedicine 18 (2011) 402–407

Ilmie, U.M., Mansor, M.S. and Abdullah, M.J. 2015 Behavioural and Electrophysiological evidence of impaired learning and memory in male sprague dawley rats following subchronic exposure to standardised methanolic extract of Mitragyna Speciosa Kort. Malays J Med Sci. 2015 Dec; 22(Spec Issue): 45–51.

Nawata, Y., Hiranita, T., Yamamoto, T. 2009. A Cannabinoid CB_1 receptor antagonist ameliorates impairment of recognition memory on withdrawal from MDMA (Ecstasy). Neuropsychopharmacology 35, 515-520

Olakunle, J.O., Adejoke, Y.O., Tolulope, J.M., Onigbinde, O.A. and Oyedele, R. A. 2012. Elevated Plus Maze and Y-Maze behavioral effects of subchronic oral low dose monosodium glutamate in swiss albino mice. Journal of Pharmacy and Biological Sciences, 21-27.

Piper, J.B. and Meyer, S..J. 2004. Memory deficit and reduced anxiety in young adult rats given repeated intermittent MDMA treatment during the periadolescent period. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 79 (2004) 723 – 731.

Piper, J.B., Vu, L.H., Safain, G.M., Oliver, J.A. and Meyer, S.J. 2006. Repeated Adolescent 3,4- Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) exposure in rats attenuates the effects of a subsequent challenge with MDMA or a 5-Hydroxytryptamine1A receptor agonist. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 317(2), 838–849.

Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, et al. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. JAMA 1988;260(1):51-5.

Shannon He. 2017. Open field test: A measure of anxiety. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: https://conductscience.com/maze/open-field-test-anxiety/ (วันที่สืบค้น 5 กุมภาพันธ์ 2564)

Susanne LT Cappendijk. 1995. Some withdrawal signs observed in rats and/or mice. Modulators of drug dependence phenomena : factors affecting morphine withdrawal syndrome and cocain-intake in rodents.

Terry, E.R. and Kent, C.B. 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Research Reviews, 18(3), 247–291.

Tourino Clara, Zimmer Andreas, Valverde Olga. 2010. THC prevents MDMA neurotoxicity in mice. Plos one 5(2): e9143

Yusoff, N. H. M., Suhaimi, F. W., Vadivelu, R. K., Hassan, Z., Rümler, A., Rotter, A., … Müller, C. P. (2014). Abuse potential and adverse cognitive effects of mitragynine (kratom). Addiction Biology, 21(1), 98–110.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล นางสาวกมลธร จินดาละออง

รหัสประจำตัวนักศึกษา 6210220002

วุฒิการศึกษา

วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
พยาบาลศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2560

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

Jindalaong, K., Puechpon, P., Suksai, S., Vongvatcharanon, U., Cheaha, D. Preliminary study of locomotor and anxiety-related behavior in mice model of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) dependence and withdrawal. The 48th Annual meeting of the Physiological society of Thailand, Bangkok, Thailand, July 14-16, 2021, p.127-13