



รายงานวิจัย

โครงการวิจัยเรื่อง

ผลของน้ำสกัดจากคัตเค้าต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมหนูตะเภา
(Effect of Water Extract form *Randia siamensis* Craib. on
Tracheal Smooth Muscle of Guinea-pig)

โดยได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจาก
เงินรายได้คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
วิทยาเขตหาดใหญ่ ปีงบประมาณ 2532

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

หัวหน้าโครงการ นางสุภาภรณ์ ประเศรษโฐ
ผู้ร่วมโครงการ ผศ. มาลินี วงศ์นาวา
ที่ปรึกษาโครงการ ผศ. ดร. เมธี สรรพานิช

๖๗๐ คัตเค้า (คัต) - วิจัย
สารสกัดคัต
เวสต์วิท

Order Key 1983
BIB Key 167495

สมุด
เลขที่ QK 405. R36 ๗๗
เลขทะเบียน ๑๑
10 / ๖๖ / ๐๐

ผลของน้ำสกัดจากคัตเค้าต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมหนูตะเภา

Effect of Water Extract form *Randia siamensis* Craib. on Tracheal Smooth Muscle of Guinea-pig

บทคัดย่อ

คัตเค้า (*Randia siamensis* Craib.) เป็นพืชอยู่ในวงศ์รูเบียซี(Rubiaceae) จัดเป็นไม้เถา ยืนต้น ผลมีลักษณะกลมและพบมากในประเทศไทย การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำสกัดจากคัตเค้าต่อการหดตัวของหลอดลมแยก โดยการให้ยาคาร์บาโคล(carbachol) พบว่าน้ำสกัดจากคัตเค้าในขนาด 10 20 และ 40 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ทำให้หลอดลมคลายตัว 32.51 ± 3.20 , 45.82 ± 4.81 และ 70.13 ± 2.10 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ซึ่งผลการคลายตัวของน้ำสกัดจากคัตเค้าคล้ายผลของยามาตรฐาน ไอโซโพรเทอรินอล (isoproterenol) และ อะมิโนฟิลลีน(aminophylline) ผลการคลายตัวของน้ำสกัดจากคัตเค้า ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีนจะเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ใช้(dose-related) ผลจากการศึกษาแบบอวัยวะแยก พบว่า กราฟความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์(dose-response curve) ของน้ำสกัดจากคัตเค้า ไม่ขนานกับทั้งของไอโซโพรเทอรินอล และอะมิโนฟิลลีน นอกจากนี้ยังพบว่า โพรปราโนลอล (propranolol) ซึ่งเป็นยาที่ปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า(β -adrenergic antagonist) ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ขยายหลอดลมของน้ำสกัดจากคัตเค้าได้ ซึ่งผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า น้ำสกัดจากคัตเค้าอาจจะ ไม่ได้ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า(β -adrenergic receptor) หรือโดยการยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส(phosphodiesterase enzyme) อย่างไรก็ตามก่อนที่จะนำน้ำสกัดจากคัตเค้ามาใช้ประโยชน์อย่างแท้จริง จะต้องทำการศึกษาฤทธิ์รักษาหอบหืดในขั้นต่อไป รวมทั้งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่นๆ และความเป็นพิษของน้ำสกัดนี้ด้วย

Abstract

Randia siamensis Craib. (Rubiaceae) is a climbing plant widely found in Thailand. Its herbal part, round fruit, prepared as the crude water extract was tested. The crude water extract possessed a bronchodilator effect when tested on the carbachol-induced constriction of the isolated guinea-pig tracheal chain preparation. The crude water extract showed a significant antagonistic effect on carbachol-induced tracheal contraction. Percent inhibitions of the carbachol-induced tracheal contraction were found to be 32.51 ± 3.20 , 48.82 ± 4.81 and 70.13 ± 2.10 when the doses of 10, 20 and 40 mg/ml of crude water extract, respectively, were used. The bronchodilator effects of the crude water extract compared with the standard drugs, isoproterenol and aminophylline, were found to be dose-related. In comparative studies using isolated tracheal preparation, the dose-response curve of the crude water extract was not found to parallel with those of isoproterenol and aminophylline. The bronchodilator effect of the crude water extract still existed in the presence of propranolol (a β -adrenergic antagonist). It is therefore suggested that, the crude water extract does not exert bronchodilator activity via β -adrenergic receptor stimulation and phosphodiesterase inhibition. Further investigation dealing with other aspect of methodology or animal species as well as other pharmacological effects of the crude water extract of *Randia siamensis* Craib. must be performed before the beneficial of this water extract can be achieved. In addition, the safety evaluation of the crude water extract including acute, subacute, subchronic and chronic toxicity test can not be ruled out.

ผลของน้ำสกัดจากคัตเค้าต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมหนูตะเภา

Effect of Water Extract from *Randia siamensis* Criab. on Tracheal Smooth Muscle

บทนำ

คัตเค้า (*Randia siamensis* Criab.) เป็นพืชอยู่ในวงศ์รูเบียซี (Rubiaceae) เป็นไม้เถาขึ้นต้นดอกขาวเป็นพวงคล้ายดอกส้ม ผลกลมโตขนาดผลมะแว้ง มีขึ้นตามบริเวณสวนไร่นาที่รกร้างทั่วไป ตามสรรพคุณยาโบราณกล่าวว่า คัตเค้ามียรสฝาด แก้ไข้ ลูกขับโลหิตระดูสตรี ต้นบำรุงโลหิต รากแก้เลือดออกตามไรฟัน แพทย์แผนโบราณใช้ลูกคัตเค้าปรุงเป็นยาตำรับประทานขับฟอกโลหิตระดูของสตรี แล้วภายหลังเป็นยาบำรุงโลหิตด้วย (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 1979)

จากการทดสอบผลทางเภสัชวิทยาเบื้องต้น มีผู้พบว่าสารสกัดจากผลคัตเค้าอาจจะมีผลต่อการบีบตัวของมดลูก ซึ่งการศึกษานี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาอยู่ และผู้วิจัยได้ลองทดสอบฤทธิ์เบื้องต้นต่อกล้ามเนื้อมดลูกหนูขาว พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกหนูขาว ซึ่งอาจจะสนับสนุนการใช้ผลคัตเค้าตามสรรพคุณยาโบราณดังกล่าวข้างต้น

อย่างไรก็ตามการที่จะพัฒนาสมุนไพรมาใช้ จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ เพื่อให้ได้ข้อมูลอื่น ๆ ที่จะทำให้ทราบถึงผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษที่อาจจะเกิดจากการใช้สมุนไพร

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมุ่งศึกษาผลของน้ำสกัดคัตเค้าต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม เนื่องจากเคยมีรายงานถึง ยาบางชนิดที่มีผลเพิ่มการหดตัวของมดลูกซึ่งนิยมใช้เร่งการคลอดในรายครบกำหนด หรือใช้ในการทำแท้งการตั้งครรภ์ที่ผิดปกติสิ้นสุดก่อนกำหนด (therapeutic abortion) พรอสตาแกลนดินส์เอฟทูอัลฟา (prostaglandins $F_{2\alpha}$) มีผลข้างเคียงทำให้หลอดลมหดตัว จึงควรระมัดระวังอย่างมากในการใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติหอบหืด (asthma) (Rall and Schlefer., 1985.)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำสกัดคัตเค้าในประเทศไทยยังไม่ได้ทำการศึกษามากนัก โดยเฉพาะผลต่อระบบทางเดินหายใจ ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้เป็นเพียงการทดสอบเบื้องต้นเท่านั้น

อุปกรณ์และวิธีการ

1. สัตว์ทดลองและอุปกรณ์การวิจัย

- : หนูตะเภา(guinea-pig) ไม่จำกัดเพศ น้ำหนักอยู่ระหว่าง 300-500 กรัม
- : อุปกรณ์การผ่าตัด เช่น กรรไกร ปากคีบ เข็มเย็บ ด้าย ฯลฯ
- : ชุดอุปกรณ์สำหรับแขวนอวัยวะที่แยกออกมาจากสัตว์ทดลอง(isolated organ bath) ซึ่งประกอบด้วย tissue chamber organ bath ชุดควบคุมอุณหภูมิ (thermoregulator)
- : force displacement transducer
- : เครื่องบันทึกกราฟ(polygraph) (GRASS polygraph model 7)

2. ยาและสารเคมี

- : น้ำยาเครบส์ (ประกอบด้วย NaCl, KCl, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, $CaCl_2$, KH_2PO_4 , $NaHCO_3$, D-glucose, ascorbic acid)
- : คาร์บาโคล(carbachol) (Calbiochem, Los Angeles, U.S.A.)
- : ไอโซโปรเทอรินอล(isoproterenol) (isoproterenol HCl U.S.P. Isuprel[®] Breon Laboratories Inc., U.S.A.)
- : อะมีนอฟิลลีน(aminophylline) (aminophylline B.P.D. Bera-prasert Pharmaceutical Organization, Thailand)
- : โพรพรานอลอล (propranolol) (propranolol HCl, Ideral[®] I.C.I. Macclesfield, Great Britain)

3. การเตรียมน้ำสกัดจากคัตเค้า

นำผลคัตเค้าแห้งซึ่งซื้อจากร้านขายยาแผนโบราณ นำมาทุบพอให้ผลแตก หลังจากนั้นนำไปต้มจนเดือดนานประมาณ 15-20 นาที นำน้ำต้มคัตเค้ามากรองแยกกากโดยใช้ผ้าก๊อซ จนได้น้ำสกัดค่อนข้างใส และนำน้ำที่ได้จากการกรองมาทำการทดสอบ โดยปรับความเข้มข้นจนได้ 400 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (มก./ มล.)

4. วิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมหนูตะเภา

ใช้หนูตะเภาไม่จำกัดเพศ น้ำหนักประมาณ 300-500 กรัม ทำให้เสียชีวิตทันที จากนั้นแยกเอาเฉพาะหลอดลมของหนูตะเภานำมาแช่ในน้ำยาเครบส์ และพยายามแยกเนื้อเยื่อเกี่ยวพันออกให้มากที่สุด นำหลอดลมที่ได้มาตัดตามขวาง(cross section) ให้ได้วงแหวนและนำ

วงแหวนดังกล่าวไปร้อยต่อกันเป็นสาย(chain) สายละ 5 วงแหวน โดยให้ส่วนของกล้ามเนื้อเรียบของแต่ละวงแหวนอยู่ตรงข้ามดังแสดงในรูปที่ 1 นำสายวงแหวนหลอดลมไปแขวนใน organ bath ขนาดบรรจุ 20 มิลลิลิตร ซึ่งบรรจุน้ำยาเครบส์ โดยควบคุมอุณหภูมิไว้ประมาณ 37 องศาเซลเซียส(° C) และผ่านก๊าซผสมของออกซิเจน 95% และคาร์บอนไดออกไซด์ 5% ตลอดเวลา โดยให้ปลายข้างหนึ่งของสายร้อยหลอดลมแขวนติดกับตะขอกันแชมเบอร์(chamber) ส่วนปลายที่เหลือต่อกับ force displacement transducer จากนั้นดึงแรงดึงตัวของกล้ามเนื้อไว้ประมาณ 0.5-1 กรัม และปล่อยให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมปรับตัวในสภาพแวดล้อมใหม่ประมาณ 3 ชั่วโมง ก่อนเริ่มทำการทดสอบ การบันทึกผลของการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมผ่าน force displacement transducer และแปลผลโดยเครื่องบันทึกกราฟ (polygraph) ดังแสดงในรูปที่ 2

ความเข้มข้นของยาที่จะทำการทดสอบ คิดเป็นความเข้มข้นสุทธิใน organ bath หน่วยเป็นไมโครกรัม/มิลลิลิตร (µg/ml) หลังจากการให้ยาแต่ละครั้งจะล้างเนื้อเยื่อหลอดลมด้วยน้ำยาเครบส์ 3-4 ครั้ง และพักเนื้อเยื่อไว้ประมาณ 15-20 นาที

การบันทึกผลการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม จะบันทึกหลังจากได้รับน้ำสกัดจากคัตเค้าในขนาดต่างๆ เปรียบเทียบกับยามาตรฐาน เช่น ไอโซโพรเทอรินอล อะมิโนฟิลลีน คาร์บาคอล และโพรพรานอลอล(propranolol) วิธีการเตรียมเนื้อเยื่อนำมาจาก Pharmacological Experiments on Isolation(The Staff of the Department of Pharmacology, 1970)

5. การวัดผลของน้ำสกัดจากคัตเค้า

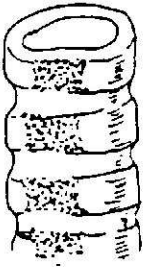
ในการทดสอบจะทำให้หลอดลมหดตัวเต็มที่โดยการให้ยาคาร์บาคอลก่อน หลังจากนั้นจึงให้สารหรือยาขยายหลอดลม เช่น ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีน แล้วประเมินผลของยาขยายหลอดลม แสดงในค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการหดตัวที่เกิดจากคาร์บาคอล ดังสมการ

% reduction of carbachol-contraction

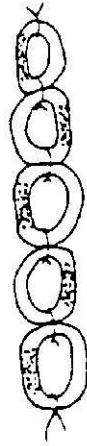
$$= \frac{(\text{response to carbachol}) - (\text{response after adding of tested drug})}{\text{response to carbachol}} \times 100$$

ค่าทั้งหมดจะแสดงในรูปค่าเฉลี่ย \pm ส่วนคาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean \pm S.E.)

รูปที่ 1 ขั้นตอนของการเตรียมเนื้อเยื่อหลอดลมของหนูตะเภา

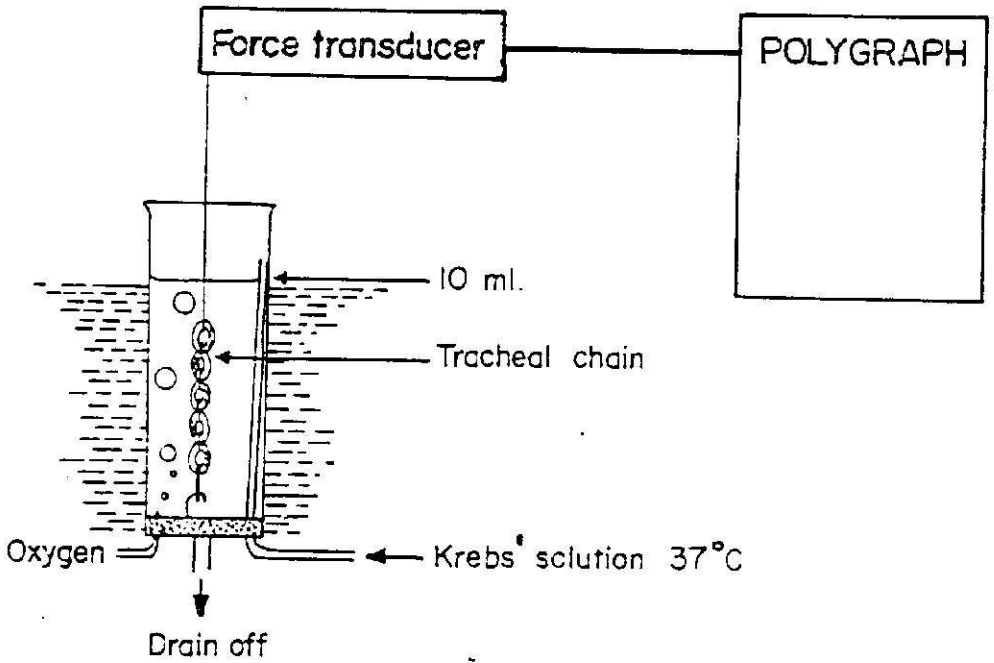


หลอดลม(trachea)



สายวงแหวนหลอดลม (tracheal chain)

รูปที่ 2 ชุดทดสอบเพื่อบันทึกการหดตัวของหลอดลมแยก
(Isolated tracheal chain preparation)



4. สถิติที่ใช้

ใช้ ค่าเฉลี่ย ซึ่งเป็นผลที่เกิดจาก น้ำสกัดจากคัตเค้า ในขนาดต่างๆ(ในรูปเปอร์เซ็นต์การยับยั้งการหดตัวที่เกิดจากคาร์บาคอล) เทียบกับผลที่เกิดจากการหดตัวของหลอดลมเนื่องจากคาร์บาคอลเพียงอย่างเดียว โดยใช้ student' s paired t- test และสถิติเชิงวิเคราะห์ one- way Analysis of variance (ANOVA) ในการเปรียบเทียบความลาดชันของเส้นกราฟความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์(dose-response curve) ของ น้ำสกัดจากคัตเค้า ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีน

ผลการทดลอง

1. ทดสอบฤทธิ์น้ำสกัดจากคัตเค้า

ให้คาร์บาคอลในขนาด 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Staff of the department of Pharmacology, 1970) เพื่อทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมของหนูตะเภาหดตัวสูงสุด แล้วจึงให้น้ำสกัดจากคัตเค้า และยามาตรฐาน ไอโซโพรเทอรินอลและอะมิโนฟิลลีน ในขนาดต่างๆ และวัดการตอบสนองของยาในรูป เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากคาร์บาคอล จากการทดสอบพบว่า เมื่อให้น้ำสกัดจากคัตเค้า ในขนาด 5, 10, 20 และ 40 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (milligram/ milliliter, mg/ml) ด้านฤทธิ์การหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากคาร์บาคอล คิดเป็น 14.72 ± 1.13 , 32.51 ± 3.20 , 45.82 ± 4.81 , และ 70.13 ± 2.10 % ตามลำดับ ในทำนองเดียวกัน ยามาตรฐาน ไอโซโพรเทอรินอล ในขนาด 0.25, 0.50, 1.0 และ 2.0 นาโนกรัม/ มิลลิลิตร (nanogram/ milliliter, ng/ml) ยับยั้งการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากคาร์บาคอล คิดเป็น 5.86 ± 1.79 , 18.29 ± 2.83 , 58.34 ± 3.02 และ 97.81 ± 1.08 % ตามลำดับ ซึ่งคล้ายกับยามาตรฐานอะมิโนฟิลลีน ในขนาด 5, 10, 20, และ 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (microgram/ milliliter, ug/ml) ยับยั้งการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากคาร์บาคอล คิดเป็น 21.02 ± 1.78 , 35.58 ± 3.06 , 71.54 ± 4.70 และ 98.24 ± 1.76 % ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1. และ 2.

ตารางที่ 1. ผลการคลายตัวของของน้ำสกัดจากคัตเค้า

ขนาดของน้ำสกัดจากคัตเค้า (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)	% ยับยั้งการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากคาร์บาโคล
5	14.72 ± 1.13
10	32.51 ± 3.20*
20	45.82 ± 4.81*
40	70.13 ± 2.10*

ค่าที่แสดงเป็นค่า mean ± S.E. จำนวนตัวอย่าง = 5
 (*) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ตารางที่ 2 ผลของยามาตรฐาน ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีน

ชนิดของยา	% ยับยั้งการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจาก carbachol
ไอโซโพรเทอรินอล(นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	
0.25	5.86 ± 1.79
0.50	18.29 ± 2.83
1.00	58.34 ± 3.02*
2.00	97.81 ± 1.08*
อะมิโนฟิลลีน(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	
5	21.02 ± 1.78
10	35.58 ± 3.06*
20	71.54 ± 4.70*
40	98.24 ± 1.76*

ค่าที่แสดงเป็นค่า mean ± S.E. จำนวนตัวอย่าง = 5
 (*) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

2. หากกลไกการออกฤทธิ์ของน้ำสกัดจากคัตเค้า

ผลการทดลองจากตารางที่ 1 และ 2 นำค่า % การยับยั้งการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากคาร์บาโคล ของน้ำสกัดจากคัตเค้า และยามาตรฐาน ไอโซโพรเทอรินอลและอะมิโนฟิลลีน ไปหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(correlation coefficient, r) และนำไปหากราฟความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์(dose-response curve) และหาค่าสมการถดถอย (regression equation, $y = a + bx$) ดังแสดงในรูปที่ 3

น้ำสกัดจากคัตเค้า	$r = 0.98$	$y = -2399.27 + 240.40 X$
isoproterenol	$r = 0.97$	$y = -253.92 + 104.93 X$
aminophylline	$r = 0.96$	$y = -578.80 + 88.86 X$

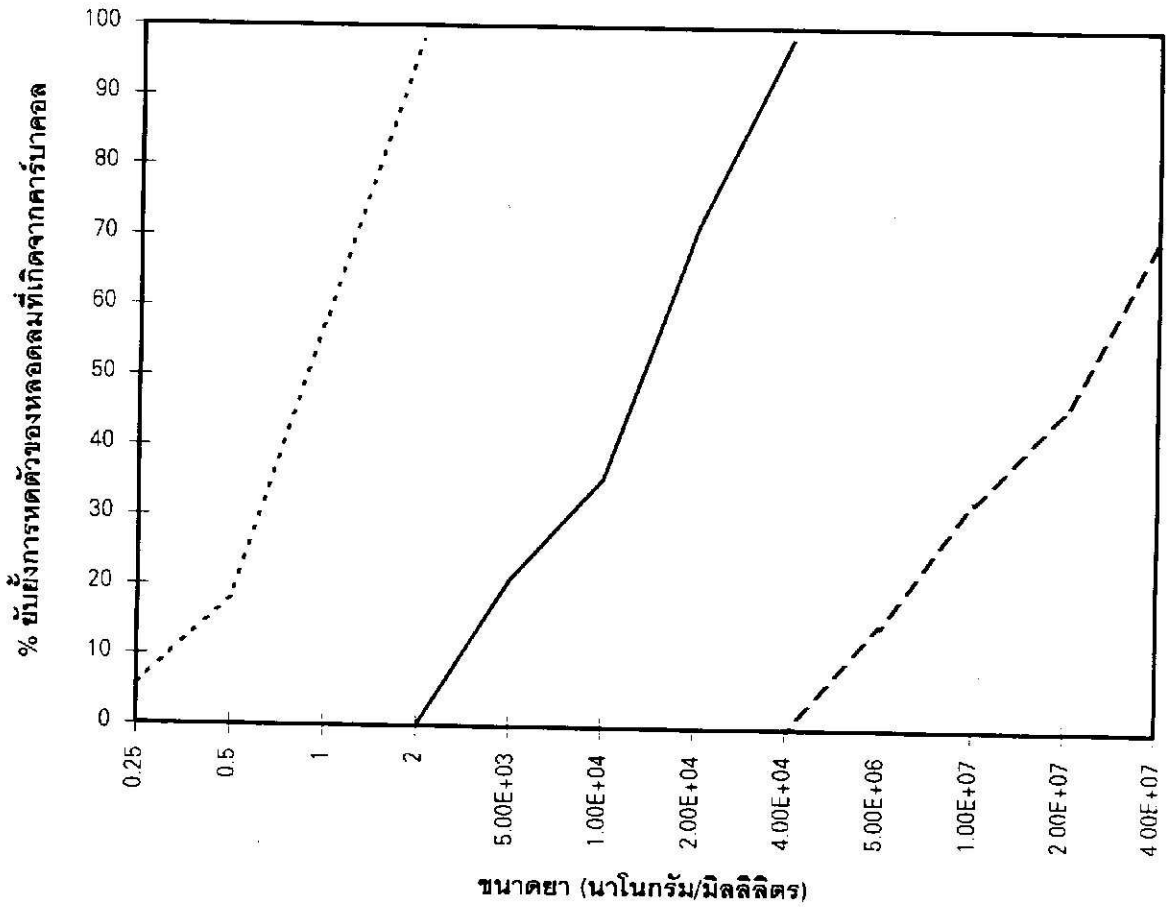
จากกราฟความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์(รูปที่ 3) นำมาทดสอบความลาดชัน (slop)ของเส้นกราฟ ของน้ำสกัดจากคัตเค้า ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีน โดยใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ analysis of variance พบว่าความลาดชันของเส้นกราฟของน้ำสกัดจากคัตเค้า ไม่ขนานกับกราฟของ ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 99%

นอกจากนี้ ยังได้ทำการทดสอบหากกลไกการออกฤทธิ์ของน้ำสกัดจากคัตเค้า ว่าผ่านตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้าหรือไม่ โดยใช้ยาโพพรานอลอล ในขนาด 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ซึ่งเป็นขนาดที่สามารถต้านฤทธิ์การคลายตัวที่เกิดจากไอโซโพรเทอรินอลได้อย่างสมบูรณ์) ก่อน 3 นาที หลังจากนั้นจึงให้ ไอโซโพรเทอรินอลในขนาดสูงสุด (2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) หรือ อะมิโนฟิลลีนขนาดสูงสุด (40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) หรือน้ำสกัดจากคัตเค้าในขนาดสูงสุด (20 มิลลิลิตร/มิลลิลิตร) เปรียบเทียบผล จากผลการทดลองพบว่า โพพรานอลอลยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวที่เกิดจากไอโซโพรเทอรินอลได้อย่างสมบูรณ์ แต่ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวที่เกิดจากอะมิโนฟิลลีน และน้ำสกัดจากคัตเค้าได้ (ไม่ได้แสดงรูปในรายงาน)

วิจารณ์ผลการทดลอง

จากการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้น พบว่า น้ำสกัดจากคัตเด้าอาจจะมีผลต่อการบีบตัวของมดลูก(กิจจาและคณะ, ไม่ได้ตีพิมพ์) ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบเบื้องต้นก่อนทำการวิจัย พบว่า

รูปที่ 3 กราฟความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์ ของน้ำสกัดจากคัตเค้า ไอโซไพเรเทอร์นอล และอะมิโนฟิลลิน



- | | | | |
|-------|-------------------|------------|---------------------------|
| ----- | น้ำสกัดจากคัตเค้า | $r = 0.98$ | $y = -2399.27 + 240.40 X$ |
| | ไอโซไพเรเทอร์นอล | $r = 0.97$ | $y = -253.92 + 104.93 X$ |
| ———— | อะมิโนฟิลลิน | $r = 0.96$ | $y = -578.80 + 88.86 X$ |

น้ำสกัดจากคัตเค้ามี่แนวโน้มว่าจะคลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ทำวิจัยสนใจศึกษาต่อ

ในปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยหอบหืด(asthma) เช่น 1. ยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า (beta-adrenergic agonists) ตัวอย่างยา เช่น ไอโซโพรเทอรินอล เทอบิวทาลิน(terbutaline) 2. ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส(phosphodiesterase agents) เช่น อะมิโนฟิลลีน และ ทีโอฟิลลีน(theophylline) 3. คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) 4. ไดโซเดียมโครโมไกลเคต(disodium cromoglycate) และ 5. ยาที่ปิดกั้นตัวรับโคลิเนอร์จิก (anticholinergic agents) เช่น ไอพราโทรเพียม(ipratropium) ยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ดังนั้นจึงนำมาใช้ในการรักษาแตกต่างกัน เช่น อาจจะใช้ป้องกันการจับหืด(prophylactic treatment) หรือใช้รักษาการจับหืด(management of asthma)(Palmer and Petrie, 1980) อย่างไรก็ตามพบว่า ยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า เช่น ไอโซโพรเทอรินอล เป็นที่นิยมใช้เป็นยาขยายหลอดลม โดยยาออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า (β - adrenergic receptor) ที่กล้ามเนื้อหลอดลม ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงสารสำคัญในการออกฤทธิ์(cyclic AMP, secondary messenger) ทำให้หลอดลมคลายตัว และยาเพิ่มการขนถ่ายโดยใช้ซิเลียในทางเดินหายใจ (mucociliary transport) และยับยั้งการหลั่งเมดิเอเตอร์ (mediators) จากแมสเซลล์ (mast cell) (Peterson et al., 1979) ดังนั้นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า₂ (selective beta₂-agonist) จึงเหมาะสมในการใช้รักษาผู้ป่วยจับหืด (Paterson et al., 1983) อีกทางเลือกหนึ่งยังพบว่า อะมิโนฟิลลีน ก็เป็นที่นิยมในการใช้รักษาผู้ป่วยจับหืด(Rail, 1980) เนื่องจาก อะมิโนฟิลลีน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase enzyme) ซึ่งปกติเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับไซคลิกเอเอ็มพี (cyclic AMP) เปลี่ยนเป็น 5- เอเอ็มพี (5-AMP)(Butcher and Sutherland, 1962) ดังนั้นผลของยาอะมิโนฟิลลีนจึงทำให้หลอดลมคลายตัว ในการทดสอบครั้งนี้จึงเลือกไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีนเป็นยามาตรฐานเพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์กับน้ำสกัดจากคัตเค้ ผลการทดลองจากตารางที่ 1 และ 2 แสดงให้เห็นว่า น้ำสกัดจากคัตเค้ทำให้หลอดลมของหนูตะเภาคลายตัวอย่างเด่นชัด และพบว่าผลการคลายตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ใช้ ($r = 0.98$) เช่นเดียวกับยามาตรฐานไอโซโพรเทอรินอล และอะมิโนฟิลลีน จากกราฟความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์ (รูปที่ 3) พบว่า ความลาดชันของกราฟเส้นตรงของน้ำสกัดจากคัตเค้ ไม่ขนานกับกราฟเส้นตรงของ ไอโซโพรเทอรินอล และ อะมิโนฟิลลีน ผลดังกล่าวอาจกล่าวได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของน้ำสกัดจากคัตเค้ ไม่น่าจะออกฤทธิ์เหมือน ไอโซโพรเทอรินอล หรือ อะมิโนฟิลลีน ดังนั้นผู้วิจัยจึงทดสอบกลไกการออก

ฤทธิ์ว่า จะออกฤทธิ์คล้ายกับ ไอโซโพรเทอรินอลหรือไม่ โดยอาศัยยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า(β -adrenergic antagonist) เช่น โพรพรานอลอล (propranolol) มาทดสอบ ผลการทดสอบพบว่า โพรพรานอลอล(ในขนาด 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ไม่สามารถต้านฤทธิ์การคลายตัวของน้ำสกัดจากคัดเค้าได้ (น้ำสกัดขนาดสูงสุดที่ให้ผลในการคลายตัว 40 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) แต่สามารถต้านฤทธิ์การคลายตัวที่เกิดจาก ไอโซโพรเทอรินอลได้ (ไอโซโพรเทอรินอลขนาดสูงสุดที่ให้ผลในการคลายตัว 2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) จึงคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อหลอดลมของน้ำสกัดจากคัดเค้าอาจจะไม่เหมือนกับ กลไกการออกฤทธิ์ของไอโซโพรเทอรินอล อย่างไรก็ตามจากผลการวิจัยน้ำสกัดจากคัดเค้า ให้ผลในการคลายตัวเด่นชัด จึงน่าจะทำการศึกษาดูต่อไปในแบบทดสอบในตัว (*in vivo*) เพื่ออธิบายการออกฤทธิ์ให้เด่นชัดยิ่งขึ้น และทดสอบผลต่อระบบอื่นๆ ของร่างกาย รวมทั้งความเป็นพิษของน้ำสกัดจากคัดเค้า โดยอาศัยสัตว์ทดลองสปีชีส์(species) อื่น เพื่อเป็นแนวทางในการนำน้ำสกัดจากคัดเค้ามาใช้ในการรักษา

บทสรุป

จากผลการวิจัย พบว่า น้ำสกัดจากคัดเค้ามีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ที่เกิดจากการใช้คาร์บาโคล และพบว่า ฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมเป็นแบบ dose-related และฤทธิ์ดังกล่าวไม่ผ่านการกระตุ้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดเบต้า เนื่องจากโพรพรานอลอล ไม่สามารถต้านผลการคลายตัวที่เกิดจากน้ำสกัดจากคัดเค้าได้ นอกจากนี้ยังเป็นผลสนับสนุนจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและฤทธิ์(dose-response curve) ซึ่งพบว่าความลาดชันของกราฟของน้ำสกัดจากคัดเค้า ไม่ขนานกับกราฟของ ไอโซโพรเทอรินอล อย่างไรก็ตาม การวิจัยยังเป็นเพียงการวิจัยเบื้องต้นเท่านั้น ยังไม่สามารถอธิบายผลหรือกลไกการออกฤทธิ์ได้กว้างกว่านี้ ผู้วิจัยคาดว่าน้ำสกัดจากคัดเค้ามีแนวทางพัฒนามาใช้ในการรักษาได้ แต่ควรศึกษาเพิ่มเติมทั้งการทดสอบฤทธิ์รักษาหอบหืดในขั้นต่อไป รวมทั้งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย และความเป็นพิษทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังเสียก่อน ที่จะนำมาพัฒนารูปแบบยาเตรียมเพื่อใช้ประโยชน์

เอกสารอ้างอิง

เสงี่ยม พงษ์บุญรอด ไม้เทศเมืองไทย กรุงเทพฯ : การพิมพ์ชัยวัฒน์, 2515 : 148.

กัจจา สว่างเจริญ และคณะ (ไม่ได้ตีพิมพ์)

Butcher RW. and Sutherland EW. Adenosine 3',5' monophosphate in biological materials. J Biol Chem., 1962, 237 : 1244-1250.

Palmer KNV. and Petrie JC. Respiratory disease. In : Avery GS. ed. Drug Treatment. 2nd ed., ADIS Press, Sydney; Churchill-Livingstone, 1980 : 767.

Paterson JW., Woolcock AJ. and Shenfield GM. Bronchodilator drugs^{1,2}. Am Rev Respir Dis., 1979 : 1149-1188.

Rall TW. Central nervous system stimulants : The Xanthine. In : Gilman AG., Goodman LS. and Gillman A. eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics., 6th ed. California : Macmillan Publishing, 1980 : 595-596.

Rall TW and Schleifer LS. Oxytocin, prostaglandins, ergol alkaloids, and other drugs; Tocolytic agents. In : Gilman AG., Goodman LS., Rall TW., Murad F. eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. New York; Macmillian Publishing, 1985 : 931.

Staff of the Department of Pharmacology. Pharmacological experiments on isolated preparations. University of Ediburgh ; London Group Ltd., 1970 : 100-103.