

บทที่ 5

อภิปรายสรุปผลและข้อเสนอแนะ

สาเหตุของการเกิดแผลในกระเพาะอาหารในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าเกิดเนื่องจากการเสียสมดุลระหว่างแรงของการทำลาย (aggressive force) และแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลาย (mucosal defending force) การเกิดแผลอาจเกิดจากการเพิ่มแรงของการทำลายหรือลดแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลาย แรงของการทำลาย ได้แก่ กรดเกลือ (HCl) และ เอนไซม์เปปซิน (pepsin) vagal hyperactivity และการเพิ่มระดับของฮอริโมนแกสตริน (gastrin) ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่งกรดเกลือเพิ่มขึ้น ส่วนแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลาย ได้แก่ เมือก (soluble mucus) ที่ทำหน้าที่เคลือบชั้นเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร และดูดซับเอนไซม์เปปซิน mucosal barrier ซึ่งมีคุณสมบัติพิเศษในการป้องกันการซึมของกรดเกลือผ่านกลับเข้าไปในชั้นเยื่อเมือก การไหลของเลือดในชั้นเยื่อเมือก (gastric mucosal blood flow) ซึ่งมีผลต่อการนำกลับของกรดเกลือออกจากชั้นเยื่อเมือกรวมทั้งช่วยให้มีการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อเมือกเกิดได้เร็วขึ้นและ intrinsic factors เช่น prostaglandins ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดเกลือและมีฤทธิ์ cytoprotective activity ในการเสริมแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการถูกทำลาย (อุกฤษดิ์ เปล่งวณิช และ อรพรรณ ชินะภักดิ์, 2526)

รูปแบบที่เหมาะสมในการนำมาทดสอบผลของยาต่อสาเหตุที่ทำให้เกิดการเพิ่มแรงของการทำลาย ได้แก่ วิธีใช้ความเครียดกระตุ้นให้เกิดความเครียด (emotional and physical stress) ซึ่งมีผลกระตุ้น hypothalamus และภาวะ vagal hyperactivity ทำให้มีการหลั่งกรดเกลือเพิ่มขึ้นร่วมกับการลดปริมาณการไหลของเลือดในชั้นเยื่อเมือก (Brodie, 1962, Kim *et al.*, 1967) หรือการกระตุ้นให้มีการหลั่งกรดเกลือเพิ่มขึ้นโดยการทำให้ pyloric ligation (Shay *et al.* 1945) รูปแบบการทดสอบทั้งสองวิธี นิยมใช้สำหรับทดสอบผลในการป้องกันการเกิดแผล

รูปแบบที่เหมาะสมในการนำมาทดสอบผลของยาต่อสาเหตุที่ทำให้เกิดการลดแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลาย มี 2 ระดับ คือ ระดับไม่รุนแรงมากจากการทำให้เกิดแผลโดยการทำให้เกิด gastric necrosis ด้วย necrotizing agents เช่น 0.6 M HCl หรือ 0.2 M NaOH ตามวิธีของ Robert (1979) ซึ่งนิยมใช้สำหรับทดสอบฤทธิ์ cytoprotective activity ของยาในการป้องกันการเกิดแผลเนื่องจากสาร necrotizing agents หรือ โดยใช้แอสไพรินตามวิธีของ Brodie & Chase (1967) ซึ่งค่อนข้างเห็นผลชัดเจนในระยะเวลาอันสั้นและเป็นรูปแบบหนึ่งที่ยอมรับกันโดยทั่วไปในการป้องกันและรักษาโรคกระเพาะอาหารชนิดเฉียบพลัน ส่วนอีกระดับหนึ่ง คือ ระดับรุนแรงมากจนทำให้เป็นแผลเรื้อรังโดยใช้กรดแอสติคตามวิธีของ Okabe และคณะ (1977)

ซึ่งลักษณะของแผลที่เกิดขึ้นและกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อเมื่อมองดูผ่านกล้องจุลทรรศน์จะใกล้เคียงคล้ายคลึงกับการเกิดแผลเรื้อรังในคนมาก การศึกษาผลของกรดแอสซิติคต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากการทดลอง พบลักษณะการเกิดระคายเคืองของเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร โดยมีลักษณะของแผลเปื่อยที่ลึกเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้ออย่างชัดเจนและแผลคงอยู่เป็นเวลานานสอดคล้องกับผลการทดลองของ Okabe และคณะ (1977) จึงเป็นรูปแบบที่เหมาะสมจะนำมาทดสอบผลของยาต่อการรักษาแผลเรื้อรังในกระเพาะอาหารที่เกิดขึ้นแล้ว

ทั้งแอสไพรินและกรดแอสซิติคต่างก็มีกลไกเช่นเดียวกันในการทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารเนื่องจากสารทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติเป็นกรดและมีฤทธิ์ทำให้เกิดการทำลายหรือลดแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกจะต่างกันตรงที่ระดับความรุนแรงดังได้กล่าวมาแล้ว กลไกหลักในการทำให้เกิดแผลเกิดเนื่องจากผลลดการสังเคราะห์สาร prostaglandins ลดปริมาณสารเมือกและทำลาย mucosal barrier ทำให้เพิ่มการไหลซึมผ่านของกรดเกลือกลับเข้าไปทำลายชั้นเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (Lynch, 1964 ,Menguy,1966 , Davenport,1967) จากกลไกการทำให้เกิดแผลดังกล่าว ยาที่จะนำมาใช้รักษาแผลในกระเพาะอาหารที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับแผลที่เกิดจากกรดแอสซิติค จึงน่าจะมียากลไกการออกฤทธิ์เพิ่มแรงต้านทานของชั้นเยื่อเมือกเป็นสำคัญ โดยทำหน้าที่คล้ายเมือกเคลือบชั้นเยื่อเมือกไว้แทน mucosal barrier ที่ถูกทำลายไป ซึ่งจะมีผลป้องกันการซึมผ่านของกรดเกลือและเอนไซม์เปปซินกลับเข้าไปทำลายชั้นเยื่อเมือก ร่วมกับการมีผลกระตุ้นให้มีการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อเซลล์เพื่อทำให้แผลหายกลับคืนสภาพเดิมโดยเร็ว

สำหรับการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อการรักษาแผลในกระเพาะอาหารของสารประกอบ curcuminoids มีรายงานการทดสอบฤทธิ์หลายรูปแบบการทดลอง ดังเช่น Rafatullah และคณะ (1966) ที่ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดเหง้าขมิ้นชันด้วยแอลกอฮอล์ (96% ethanol) ในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารในหนูขาวทั้งสองเพศที่เกิดจากการชักนำด้วยภาวะ hypothermic-restraint stress การทำ pyloric ligation การใช้สารเคมี indomethacin ซึ่งมีผลลดการสร้าง prostaglandins และแรงต้านของชั้นเยื่อเมือก รวมทั้งการใช้ necrotizing agent 0.6 M HCl พบว่า สารสกัดเหง้าขมิ้นชันด้วยแอลกอฮอล์ในขนาดรับประทาน 500 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวกิโลกรัม มีผลป้องกันการเกิดแผลเนื่องจากภาวะการชักนำให้เกิดแผลต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นได้อย่างมีนัยสำคัญโดยมีกลไกการออกฤทธิ์ทั้ง ยับยั้งการหลั่งกรดและเกี่ยวข้องกับการเสริมประสิทธิภาพของชั้นเยื่อเมือกกระเพาะอาหารในการป้องกันอันตรายจากกรดและเอนไซม์เปปซินหรือมีฤทธิ์ cytoprotective activity และในการทดลองในปี 1996 โดย อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์และคณะ ซึ่งศึกษาฤทธิ์ของผงขมิ้นชันในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่ถูกชักนำให้เกิดโดยวิธีการทำให้เครียดด้วยความเย็น (emotional and physical stress) ในหนูขาวเพศผู้และโดยการใช้สารเคมี คือ กรดเกลือความเข้มข้น 0.6 M HCl ในหนูขาวเพศเมีย และแอสไพรินในหนูขาวเพศผู้ พบว่า ผงขมิ้นชันในขนาด 1.25 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้ผลในการป้องกันการเกิดแผลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่า 80% เช่นเดียวกัน โดยกลไก

การออกฤทธิ์ไม่เกี่ยวข้องกับผลปรับความเป็นกรดในกระเพาะอาหารเหมือนกลุ่มยาลดกรดเนื่องจากเมื่อให้น้ำคั้นขมิ้นชันสดซึ่งมีความเป็นกรดใน pH 4-5 ก็ยังสามารถต้านการเกิดแผลได้เช่นเดียวกัน ในการทดลองถัดมาในปี 1997 โดย Prucksunand และคณะ ได้ยืนยันผล cytoprotective activity ของผงขมิ้นชันในการป้องกันการเกิด gastric necrosis ในหนูขาวเพศเมียที่ได้รับ 0.6 M HCl โดยพบว่า ผงขมิ้นชันในขนาด 125 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 200 กรัม ให้ผลป้องกันการเกิดแผลได้อย่างมีนัยสำคัญถึง 99.50% และจากผลการทดลองเพื่อทดสอบฤทธิ์ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากการชักนำด้วย 100%กรดแอสติกซึ่งมีผลลดแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกต่อการทำลายด้วยกลไกเช่นเดียวกับแอสไพริน แต่ก่อให้เกิดแผลในระดับที่รุนแรงกว่าจนทำให้เป็นแผลเรื้อรังคล้ายคลึงกับลักษณะการเกิดแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารในคน โดยใช้ curcumin และ Bisdemethoxycurcumin ในขนาด 80 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ติดต่อกันเป็นเวลานาน 10 วัน ก็ให้ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีผลเพิ่ม % mucosal regeneration index อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผลเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพกับ cimetidine ซึ่งเป็น H_2 receptor antagonist ที่มีผลทั้งยับยั้งการหลั่งกรดและเสริมเพิ่มแรงต้านของชั้นเยื่อเมือกกระเพาะอาหารโดยเพิ่มการสร้างสารเมือกและไบคาร์บอเนต เพิ่มปริมาณการไหลของเลือดในชั้นเยื่อเมือก เพิ่มระดับของ mucosal prostaglandins รวมทั้งเพิ่มอัตราการเกิด epithelium cell renewal (The United State Pharmacopeial Convention Inc., 1988) พบว่า ทั้ง curcumin และ Bisdemethoxycurcumin ให้ประสิทธิภาพการรักษาเท่าเทียมกับ cimetidine บ่งชี้ว่า สารออกฤทธิ์รักษาแผลในกระเพาะอาหารในส่วนของผงขมิ้นชันประกอบด้วยสารสำคัญอย่างน้อยสองชนิด โดยสารสำคัญทั้งสองชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์โดยมีผลทั้งยับยั้งการหลั่งกรดและมีฤทธิ์ cytoprotective activity ข้อมูลผลการทดลองที่ได้สนับสนุนว่า สมุนไพรขมิ้นชันในรูปแบบผงแห้งสามารถนำไปใช้รักษาโรคกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) ชนิดเฉียบพลันหรือเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ โดยเฉพาะจากความเครียด หรือ จากการใช้ยาในกลุ่มที่ทำให้เกิดแผลเปื่อยในกระเพาะอาหาร (ulcerogenic drugs) ที่ก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารแบบต้นๆไม่รุนแรง ใช้ป้องกันการเกิดแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารในผู้ที่ต้องใช้อย่างทำให้เกิดแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารได้เป็นประจำ และใช้รักษาโรคแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารแบบเรื้อรังรวมทั้งการใช้แบบ maintenance therapy เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค สิ่งที่ต้องระวังและเป็นคำเตือนในการใช้ยา คือ ไม่ควรใช้ในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เพราะสาร curcumin ในขนาดที่สูงถึง 160 มิลลิกรัม/กิโลกรัมจะชักนำให้เกิดแผลได้ดังข้อมูลที่ได้จากการทดลองซึ่งพบว่ามีผลลด % mucosal regeneration index และเช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Prasad และคณะในปี 1976 รวมทั้งจากการศึกษาของ Gupta และคณะในปี 1980 ที่พบว่าในขนาดยา curcumin ที่สูงถึง 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัมมีผลยับยั้งการหลั่ง mucin และชักนำให้เกิดแผลได้ การใช้ในรูปแบบของผงขมิ้นชันน่าจะให้ผลดีกว่าการใช้ในรูปแบบของสารบริสุทธิ์ตัวใดตัวหนึ่งเพราะจะได้สารซึ่งมีฤทธิ์เสริมผลการรักษาให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น