บทที่ 1

บทนำ

กวาวเครือขาว *Pueraria mirifica* Airy Shaw & Suvatabhaudu เป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่คนพื้นเมืองนำส่วนหัวมาใช้เป็นยาอายุวัฒนะ โดยเชื่อว่ามีสรรพคุณ ทำให้ผิวหนังที่เหี่ยวย่นกลับมาเต่งตึงมีน้ำมีนวล ช่วยเสริมหน้าอก ช่วยให้เส้นผมที่หงอกกลับดำ และเพิ่มเส้นผม (หลวงอนุสารสุนทร, 2474) เนื่องจากสารหลายตัวที่พบในกวาวเครือขาวมีคุณสมบัติทางเคมีคล้ายคลึงกับฮอร์โมนอีสโตรเจน (estrogen;E_2) จึงจัดให้สารประกอบเหล่านี้อยู่ในกลุ่ม phytoestrogens สารประกอบเหล่านี้ได้แก่ miroestrol beta-sitolsterol stigmasterol coumestrol diadzien puerarin kwakhurin genistein mirificoumestan mirificoumestan glycol mirificoumestan hydrate diadzin genistin puerarin-6"-monoacetate และ kwakhurin hydrate (Schoeller *et al.*, 1940; Nilandihi *et al.*, 1957; Bound and Pope, 1960; Jones and Pope, 1960; Hoyodom, 1971; Ingham *et al.*, 1986; Ingham, Tahara and Dziedizic, 1986;1988;1989) ทำให้มีความสนใจในการทำวิจัยและศึกษาเกี่ยวกับกวาวเครือขาวตั้งแต่ในระยะแรก ๆ ที่ค้นพบ ซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่เน้นไปที่การศึกษาผลของสารสกัดหยาบของกวาวเครือขาวต่อระบบสืบพันธุ์ จากการศึกษาให้สารสกัดหยาบจากกวาวเครือขาวกับหนูแรทเพศเมียที่ตัดรังไข่ พบว่า เมื่อทำ vaginal smear พบแต่ cornified cells และมดลูกขยายขนาดขึ้น เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มที่ตัดรังไข่และให้ olive oil (ธระ สุขะวัจน์, 2492) และได้มีการศึกษาผลของกวาวเครือขาวในรูปของผงกวาวเครือขาวสามารถยับยั้งการเจริญของฟอลลิเคิลที่รังไข่และยับยั้งการตกไข่ในนกกระทา (ยุทธนา สมิตสิริ และ บรรจบ ธูปพงธ์, 2528)

นอกจากรายงานการวิจัยเกี่ยวกับกวาวเครือขาวแล้วยังมีรายงานเกี่ยวกับผลของสารในกลุ่ม phytoestrogens ตัวอื่น ๆ ต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบสืบพันธุ์ด้วยเช่นกัน โดยพบว่า coumestrol สามารถลดอัตราการตกไข่ในหนูไมซ์ (Fredricks *et al.*, 1981) เพิ่มน้ำหนักมดลูกและยืดระยะอีสตรัสในหนูแรท ไม่สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง Luteinizing hormone (LH) เพิ่มขึ้นเมื่อกระตุ้นด้วยอีสโตรเจน (Whitten *et al.*, 1993 and Medlock *et al.*, 1995)

ความพยายามในการค้นคว้าวิจัยเพื่อให้ได้สารที่คงไว้ซึ่งประสิทธิภาพโดยปราศจากผลอันไม่พึงประสงค์ของอีสโตรเจน ได้ดำเนินมาตั้งแต่อดีตจนปัจจุบัน โดยมุ่งเน้นในการหาสารที่ออกฤทธิ์คล้ายฤทธิ์ของอีสโตรเจน (estrogen agonist) ในการกระตุ้นต่ออวัยวะบางส่วน และออกฤทธิ์ต้านฤทธิ์ของอีสโตรเจน (estrogen antagonist) ในอวัยวะส่วนอื่น ๆ เพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุด จึง

ได้มีความสนใจศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของอีสโตรเจนและสารอื่น ๆ ทั้งที่เป็น estrogen agonist และ estrogen antagonist

จากการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของอีสโตรเจน ทำให้ในปัจจุบันพบว่าตัวรับ (receptor) ของอีสโตรเจนมีอยู่สองชนิด คือ estrogen receptor-α (ER-α) และ estrogen receptor-β (ER-β) ซึ่งถูกค้นพบโดย Jensen และ Jacobson ในปี ค.ศ. 1962 และ Kuiper และคณะ ในปี ค.ศ. 1997 ตามลำดับ จากองค์ความรู้ใหม่ที่ได้จากการศึกษาในเวลาต่อมาทำให้พบว่าการตอบสนองเซลล์ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ต่อฮอร์โมนอีสโตรเจนขึ้นกับองค์ประกอบ 4 ประการคือ 1) ชนิดของอีสโตรเจนที่มาจับกับตัวรับ 2) ชนิดของตัวรับที่ว่าเป็น ER-α หรือ ER-β และจับในลักษณะ homodimer หรือ heterodimer 3) ขึ้นกับโปรตีนต่าง ๆ ที่มีส่วนในกลไกทรานสคริปชัน เช่น coactivators และ corepressors ที่แตกต่างกันไปในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด 4) การเกิด phosphorylation ต่อตัวรับอีสโตรเจนหรือไม่ หรือต่อเปปไทด์ที่มีผลต่อทรานสคริปชัน (Speroff *et al.*, 1999)

จากรายงานการศึกษาพบว่าสารในกลุ่ม phytoestrogens นอกจากจะมีฤทธิ์เป็น estrogen agonist แล้วยังสามารถแสดงฤทธิ์เป็น estrogen antagonist ได้อีกด้วยและจากที่มีการศึกษาพบว่าอีสโตรเจนสามารถออกฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์มะเร็งโตเร็วขึ้น (growth promotion factor) จึงได้มีการศึกษาผลของสาร phytoestrogens ต่อการเกิดมะเร็งเต้านมซึ่งมีหลักฐานว่าสตรีในประเทศแถบตะวันออกซึ่งบริโภคอาหารที่มี phytoestrogens สูง เช่น อาหารจำพวกถั่วเหลือง เมล็ดธัญพืช ผลไม้ และผัก มีอุบัติการของมะเร็งเต้านมต่ำกว่าสตรีในประเทศทางแถบตะวันตก ซึ่งบริโภคอาหารที่มี phytoestrogens เป็นส่วนประกอบต่ำ (Ingram *et al.*, 1997) และมีการศึกษาหนูแรทที่ชักนำให้เป็นมะเร็งเต้านมพบว่าสาร isoflavones จากถั่วเหลือง สามารถลดจำนวนก้อนมะเร็งเต้านม ลดจำนวนการพบ และการเจริญมะเร็งขั้นลุกลาม (metastasis) และสามารถชลอการเกิดมะเร็งให้ช้าลง (Barnes *et al.*, 1990; Lamartiniere *et al.*, 1995a;1995b)

ปัจจุบันได้มีการนำกวาวเครือขาวมาแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์เสริมความงาม บำรุงเต้านมให้เต่งตึง รวมทั้งใช้เป็นยาบำรุงร่างกายในคน ทำให้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับพิษวิทยาที่อาจเกิดขึ้นเมื่อนำเอากวาวเครือขาวมาใช้ และเพื่อให้ทราบถึงปริมาณและระยะเวลาที่เหมาะสมในการนำเอากวาวเครือขาวมาใช้ในคน จากรายงานของ ทรงพล ชีวะพัฒน์ และคณะ (2543) การให้สารแขวนลอยของกวาวเครือขาวทางปากในขนาด 10, 100 และ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน นาน 3 เดือนแก่หนูแรท พบว่ากวาวเครือขาวในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของการเจริญเติบโต ค่าทางโลหิตวิทยา ค่าทางชีวเคมีของซีรั่ม และจุลพยาธิสภาพของอวัยวะภายในต่าง ๆ ทั้งในหนูเพศผู้และเพศเมีย แต่จะทำให้ระดับคลอเลสเตอรอลลดลงในหนูเพศ

ผู้ ในขณะที่กวาวเครือขาวในขนาด 100 และ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะมีผลต่อค่าทางโลหิตวิทยา

จากรายงานต่าง ๆ ที่กล่าวถึงผลของกวาวเครือขาว และสาร phytoestrogens ต่อระบบสืบพันธุ์ จะเห็นได้ว่ายังไม่มีรายงานใดที่ศึกษาเกี่ยวกับผลของกวาวเครือขาวในปริมาณที่ใช้กันในตำรายาโบราณในคน ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเพศและผลข้างเคียงต่าง ๆ เมื่อให้เป็นระยะเวลานานทั้งๆที่เป็นที่ทราบกันดีว่าสารประกอบที่พบในกวาวเครือขาวมีฤทธิ์คล้าย E_2 โดยหลักการทางสรีรวิทยาเมื่อร่างกายได้รับสารใดๆจากภายนอกร่างกาย ซึ่งในที่นี้คือ xenoestrogen หรือ phytoestrogen จะมีผลไปรบกวนสมดุล (homeostasis) ของระบบนั้นๆภายในร่างกาย ซึ่งสมดุลของร่างกายในที่นี้หมายถึง hypothalamic-pituitary-ovarian axis หรือ GnRH-Gn-estrogen axis ดังนั้นการได้รับกวาวเครือขาวย่อมต้องไปมีผลกระทบต่อการสร้างและหลั่งฮอร์โมน GnRH, Gn และ estrogen ตามลำดับ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงทำการศึกษาถึงผลของการให้กวาวเครือขาวปริมาณ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ต่อระบบสืบพันธุ์และการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ เช่น E_2, follicle stimulating hormone (FSH) และ LH และผลข้างเคียง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของค่าเปอร์เซ็นต์ฮีมาโตคริต และจำนวนเม็ดเลือดขาว เช่น ลิมโฟซัยต์ โมโนซัยต์ อิโอซิโนฟิล และนิวโตรฟิล และค่าทางชีวเคมีของซีรั่ม คือ blood urea nitrogen (BUN) creatinine total cholesterol triglyceride alkaline phosphatase serum glutamic oxaloacetic acid transaminase (SGOT) และ serum glutamic pyruvic acid transaminase (SGPT) ในหนูแรทโตเต็มวัยและหนูแรทแก่เพศเมีย โดยขนาดของกวาวเครือขาวที่ให้กับหนูแรทในครั้งนี้คือ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน นั้น คำนวณมาจากข้อมูลที่ว่าในตำรายาโบราณคนจะรับประทานกวาวเครือขาวในขนาดวันละ 250 มิลลิกรัม/วัน (เพ็ญนภา ทรัพย์เจริญ, 2541) เมื่อคิดจากน้ำหนักตัวโดยเฉลี่ยของคนไทยคือประมาณ 50 กิโลกรัม จะพบว่าขนาดของกวาวเครือขาวที่คนรับประทานในแต่ละวัน คือ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วันและโดยทั่วไปกระบวนการเมตาบอลิสมของหนูแรทและคนจะคล้ายคลึงกันเป็นส่วนใหญ่ แต่แตกต่างกันบ้างตรงที่หนูแรทมีกระบวนการเมตาบอลิสมสูงกว่าในคน และเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า ชักนำให้เกิดปริมาณเอนไซม์และการทำงานของเอนไซม์ที่ไมโครโซมของตับ (microsomal enzyme induction) ได้สูงกว่าในคนหลายเท่า นอกจากนี้ยังมีจุลินทรีย์ ซึ่งมีความสามารถในการเมตาบอลิสมสารที่ให้เข้าไปทางปากได้ดี กระจายตัวอยู่ในลำไส้ของหนูแรทมากกว่าลำไส้ ของคน (Chengelis, 1992) ดังนั้นการศึกษาเพื่อทดสอบสารใด ๆ ในหนูแรท จะให้ในขนาดที่สูงกว่าในคน 5-10 เท่า (Berkowitz and Katzung, 2001) และจากการค้นพบใหม่ ๆ ที่ว่า phytoestrogens สามารถออกฤทธิ์ต้านฤทธิ์ของ estrogens ในเซลล์มะเร็งเต้านม และมีผลในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในคน (David *et al.*, 1997) ทำให้สนใจที่จะศึกษาถึงผลของกวาวเครือขาวต่อการเกิดมะเร็งเต้า

นมในหนูแรทเพศเมียที่ชักนำให้เป็นมะเร็งเต้านมโดยการให้สาร 7,12-dimethylbenz(a) antracene (7,12- DMBA) ในการทดลองครั้งนี้ด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย