



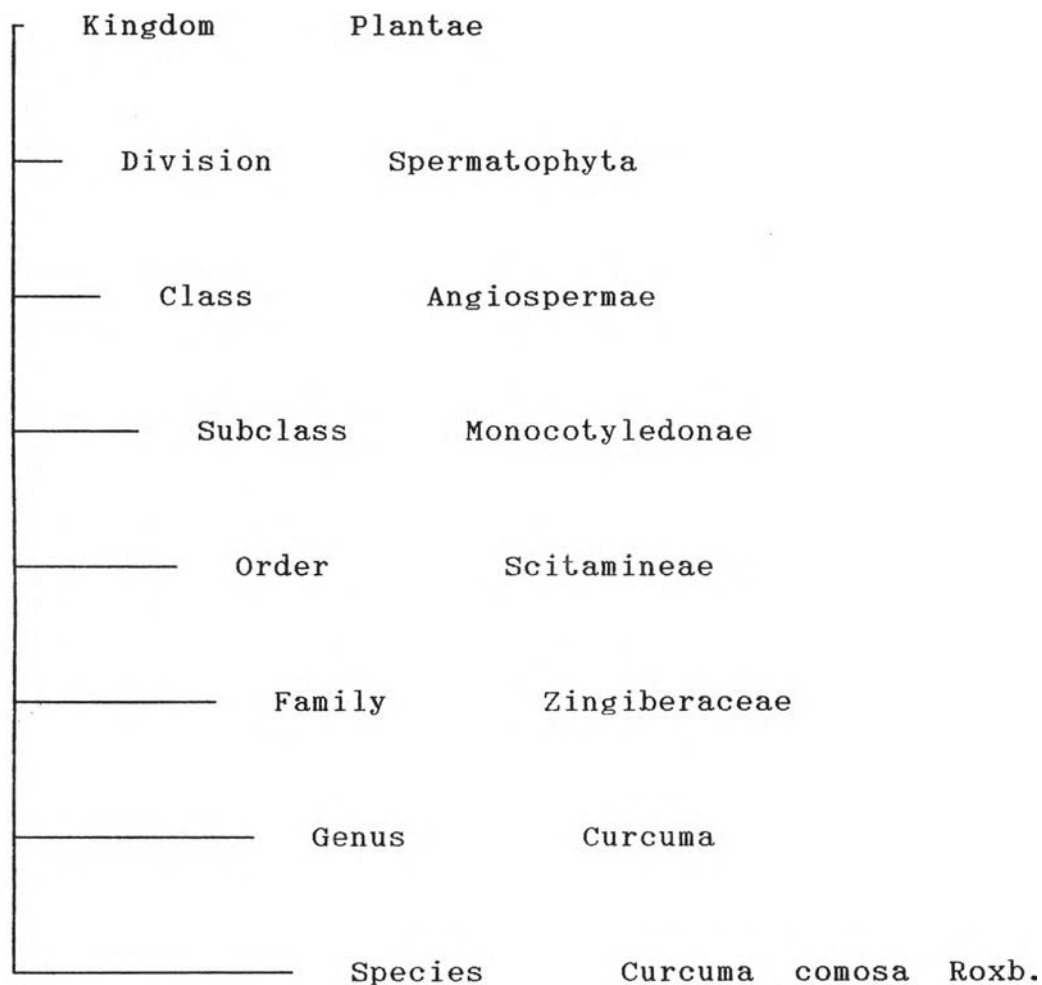
บทที่ 1

บทนำ

สมุนไพรเป็นสิ่งที่มีคุณค่ามาแต่โบราณกาล มนุษย์รู้จักนำสมุนไพรมาใช้เป็นยารักษาโรคนานแล้ว โดยอาศัยจากการสังเกตและจดจำว่าพืชชนิดใดมีผลต่อร่างกายอย่างไร จากนั้นสรรพคุณตลอดจนวิธีการรักษาโรคก็ได้ถูกถ่ายทอดมาสู่รุ่นลูกรุ่นหลาน โดยวิธีการบอกเล่าและบันทึกสืบทอดต่อ ๆ กันมา จะเห็นได้ว่า ในปัจจุบันนี้มียาแผนปัจจุบันหลายชนิดที่ได้ตัวมาจากการศึกษาสุมุนไพรดังนั้นการนำพืชสมุนไพรมาทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จึงถือได้ว่าเป็นการศึกษาที่มีความสำคัญ ซึ่งจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อทั้งทางด้านสาธารณสุขมูลฐาน และด้านเศรษฐกิจของประเทศ ตลอดจนมวลมนุษย์ในแง่การต่อต้านโรคภัยต่าง ๆ (สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ , 2528)

ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความอุดมสมบูรณ์ ทำให้มีพันธุ์ไม้ต่าง ๆ มากมาย ในจำนวนพันธุ์ไม้เหล่านี้ มีอยู่เป็นจำนวนมากที่สามารถนำมาใช้เป็นยารักษาโรคได้ แต่ก็มีบางชนิดที่ก่อให้เกิดอันตรายเป็นพิษต่อร่างกาย สมุนไพรที่นำมาใช้ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปธรรมชาติ ไม่ได้รับการกลั่นกรอง จึงมีสารหลายชนิดปะปนกันอยู่ มีสมุนไพรเพียงบางชนิดเท่านั้นที่เคยมีผู้ศึกษาจนทราบว่ามีส่วนใดเป็นตัวออกฤทธิ์ให้ผลในการบำบัดรักษาโรค ในปัจจุบันการศึกษาศมุนไพรมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ศรีสุโขทัยได้รับความสนใจมากขึ้น มีการศึกษาวิจัยสมุนไพรมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ศรีสุโขทัยที่กว้างขวาง ซึ่งการศึกษาศมุนไพรมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ศรีสุโขทัยนั้น แบ่งได้เป็น 2 รูปแบบ คือรูปแบบแรกเป็นการศึกษาวิจัยเบื้องต้น เพื่อให้ทราบว่าสมุนไพรที่ใช้กันมาแต่โบราณกาลนั้นไม่มีพิษมีภัยและนำไปเผยแพร่ให้ประชาชนใช้ ส่วนรูปแบบที่สอง เป็นการศึกษาวิจัยสมุนไพรมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ศรีสุโขทัยที่ยังไม่เคยใช้ เพื่อค้นหายาใหม่ๆมารักษาโรค (พเยาว์ - เหมือนวงษ์ญาติ , 2529)

ว่านชักมดลูก มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า Curcuma comosa Roxb. จัดอยู่ในวงศ์ (Family) Zingiberaceae เป็นพืชล้มลุก จัดอยู่ในกลุ่มพืชมีดอก และมีใบเลี้ยงเดี่ยว พบได้ทั่วไปในภาคกลางของประเทศไทย (เต็ม สมิตินันท์, 2523) และทางภาคเหนือ เช่น ที่บริเวณดอยสุเทพ ดอยปุย และดอยเชียงดาว โดยมีถิ่นอาศัย (habitat) สูงจากระดับน้ำทะเล 650-900 เมตร (สมพร [ภูติยานันต์] หิรัญรามเดช และเจมส์ แฟรงคลิน แมกซ์เวล , 2534 , 2535) สามารถจำแนกหมวดหมู่ตามพฤษศาสตร์ตามอนุกรมวิธานได้ดังนี้



(สมพร [ภูติยานันต์] หิรัญรามเดช , 2536)

พืชที่จัดอยู่ในสกุล (Genus) Curcuma นั้น นอกจากว่านชักมดลูก แล้ว ยังมีพืชชนิดอื่นๆ ที่พบในประเทศไทยอีกทั้งหมด 12 ชนิด อาทิเช่น

Curcuma aeruginosa Roxb. (ว่านมหาเมฆ), Curcuma aromatica Salisb. (ว่านนางคำ), Curcuma domestica Valetton. หรือ Curcuma longa Linn. (ขมิ้น) , Curcuma parviflora Wall. (กระเจียวขาว) , Curcuma zedoaria Roscoe. (ขมิ้นอ้อย) , Curcuma zerumbet Roxb. (แฉ้วดำ) เป็นต้น (เต็ม สมิตินันท์ , 2523)

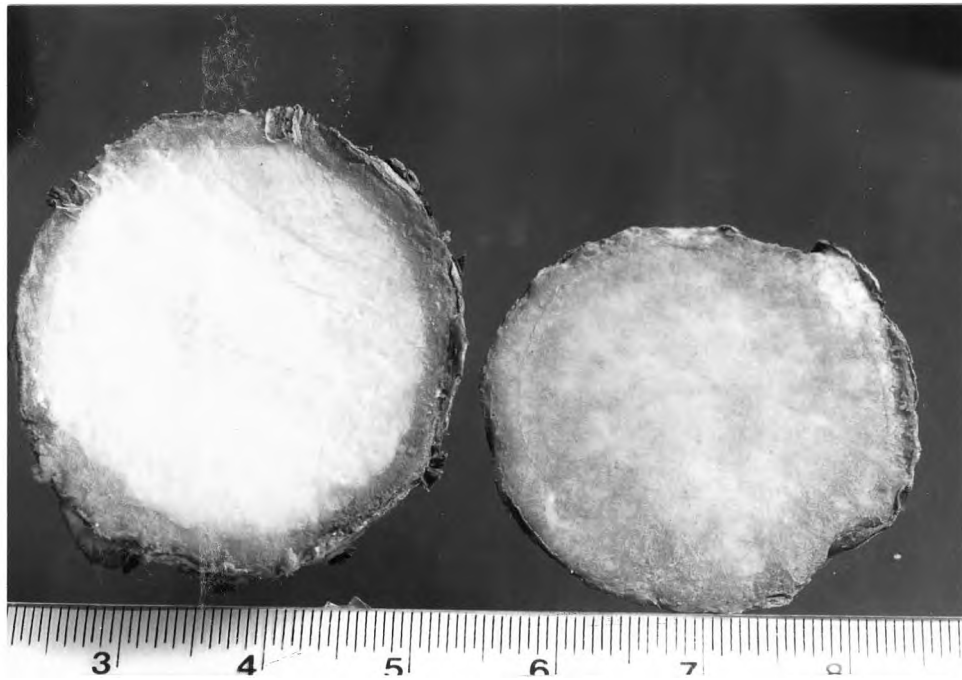
ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของว่านชักมดลูก

ว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) จัดเป็นพืชล้มลุก มีความสูงเมื่อโตเต็มที่ประมาณ 5-6 ฟุต ส่วนเหง้าหรือลำต้นใต้ดิน มีลักษณะเป็นหัวกลม ขนาดใหญ่ มีการแตกแขนงเป็นเหง้าย่อย ๆ เล็กน้อย ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อผ่าดูเนื้อภายในมีสีเหลืองซีดจางมากจนเกือบขาว ดังแสดงในรูปที่ 2 ด้านซ้ายมือ แต่เมื่อทิ้งไว้เนื้อภายนอกจะเปลี่ยนเป็นสีเหลืองออกส้ม ดังแสดงในรูปที่ 2 ด้านขวามือ เนื้อภายในมีรสเผ็ดร้อน ว่านชักมดลูกไม่มีส่วนลำต้นที่แท้จริง จากส่วนเหง้าจะเป็นก้านใบ ซึ่งค่อนข้างยาว มีสีเขียว ใบของว่านชักมดลูกมีขนาดใหญ่ยาวประมาณ 2-3 ฟุต ลักษณะใบรี (oblong) เรียบไม่มีขน มีสีเขียว ยกเว้นในใบที่ผลิใหม่ๆในช่วงแรก จะมีสีน้ำตาลจางๆเป็นทางที่กลางใบ

ดอกของว่านชักมดลูก มีลักษณะเป็นดอกช่อ ไม่รวมกลุ่มกัน (spike) แต่ออกดอกเป็นระยะสลับทิศทางกันไปตามก้านดอก ไม่มีก้านดอกย่อย ช่อดอกมีลักษณะหนาแน่นกว่าช่อดอกของขมิ้นอ้อย (Curcuma zedoaria Roscoe.) ใบประดับมีสีเขียวอ่อน กลีบรองดอกมีสีแดงสด ยาว 2-3 นิ้ว มีอยู่หลายกลีบกระจายอยู่ทั่วไป ดอกของว่านชักมดลูกเมื่อเจริญเต็มที่ มีสีเหลืองอ่อนคล้ายกับดอกของขมิ้นอ้อย (Hooker, 1954)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะของส่วนเหง้าหรือลำต้นใต้ดินของว่านชักมดลูก
(Curcuma comosa Roxb.)



รูปที่ 2 แสดงลักษณะเนื้อภายในของส่วนเหง้าหรือลำต้นใต้ดินของว่านชักมดลูก
(Curcuma comosa Roxb.)

การศึกษาทางเภสัชเคมีและเภสัชวิทยาของว่านชักมดลูก

Jurgens และคณะ (1994) ได้ทำการศึกษาโดยใช้ส่วนเหง้าของว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) ซึ่งเก็บจากจังหวัดเชียงใหม่ มาสกัดด้วยเมทานอล และสามารถแยกสารสำคัญออกมาได้ เป็นสารเคมีกลุ่ม diphenylheptanoid 5 ชนิด เมื่อนำไปทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของพยาธิตัวกลม Caenorhabditis elegans ได้

สรรพคุณทางยาไทยแผนโบราณของว่านชักมดลูก

ในตำราสมุนไพรรไทยหลายเล่ม ได้มีการกล่าวถึงสรรพคุณทางยาของว่านชักมดลูกไว้ อาทิเช่น " ใช้ส่วนหัวฝนกับน้ำสุรา รับประทานแก้ปวดมดลูก ใช้ปรุงเป็นยาต้ม แก้มดลูกพิการปวดบวม ทำให้มดลูกรัดตัวเล็กลง เรียกว่ามดลูกเข้าอู่ สำหรับสตรีที่คลอดบุตรใหม่ๆ " (เสงี่ยม พงษ์บุตร , 2493), " ชักมดลูกให้เข้าอู่เร็ว แก้มดลูกอีกเสบวม " (พินิจ แจ่มจิต และปัญญา บุรพาชีพ , 2513) , " แก้มดลูกพิการ แก้ปวดมดลูก ชักมดลูกให้เข้าอู่หลังคลอด " (ประเสริฐ พรหมณี , 2516) , " ใช้ปรุงเป็นยาต้ม แก้มดลูกพิการ ปวดบวม ถ้าตำหรือฝนกับเหล้ากิน แก้ปวดมดลูก สำหรับรายที่แท้งหรือคลอดบุตรใหม่ๆ ถ้ากินหัวว่านนี้กับเหล้าหรือน้ำปูนใส ท่านว่าดีนัก หรือจะฝนกินกับเหล้า แก้ในทางชักมดลูกและแก้กระบังลม เป็นว่านที่ดีที่สุด แก้วริดสีดวงทวารก็ได้ " (สายสนม กิตติขจร , 2526)

ในประเทศไทยพืชสมุนไพรมีชื่อเรียกว่า " ว่านชักมดลูก " นอกจาก Curcuma comosa Roxb. แล้ว ยังมีพืชสมุนไพรรักชนิดหนึ่ง ซึ่งอยู่ในสกุล (Genus) Curcuma เหมือนกัน และมีชื่อเรียกว่า " ว่านชักมดลูก " เหมือนกัน คือ Curcuma xanthorrhiza Roxb. ในตำราสมุนไพบบางเล่มกล่าวถึงพืชสมุนไพรรักทั้ง 2 ชนิดว่า Curcuma comosa Roxb. คือ ว่านชักมดลูกตัวเมีย

ส่วน Curcuma xanthorrhiza Roxb. คือ ว่านขี้กมดลูกตัวผู้ (เลื่อน
กัณหะกาญจนะ , 2523 ; สายสนม กิตติขจร , 2526)

สำหรับ Curcuma xanthorrhiza Roxb. นั้น จัดเป็นพืชล้มลุก
มีถิ่นกำเนิดอยู่ที่เกาะชวา ประเทศอินโดนีเซีย ได้มีผู้ทำการศึกษาถึงสารสำคัญ
ในส่วนเหง้าของ Curcuma xanthorrhiza Roxb. ซึ่งที่มีการกล่าวถึงมาก
ที่สุด เป็นสารประเภทเดียวกับสารสำคัญในส่วนเหง้าของขมิ้น (Curcuma
longa Linn.) คือ curcumin และน้ำมันหอมระเหย (วงศ์สฤติษย์ ฉั่วกุล, 2533)

การศึกษาวิจัยนี้ เป็นการศึกษาถึงผลของสมุนไพรไทยคือ ว่านขี้กมดลูก
(Curcuma comosa Roxb.) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อดลูกหนูขาว ซึ่ง
เป็นกล้ามเนื้อเรียบชนิดหนึ่ง จึงขอกล่าวถึงกลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ
ไว้โดยสังเขป ดังนี้

กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้น ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า
มีความเกี่ยวข้องกับแคลเซียม (Ca^{2+}) โดยเชื่อว่าแคลเซียม ทำหน้าที่เป็น
intracellular messenger ซึ่งเป็นองค์ประกอบในการทำงานของเอนไซม์
ที่สำคัญ เช่น myosin light chain kinase (MLCK) หรือ protein
kinase ชนิดอื่นๆ โดยแคลเซียมที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการหดตัวของ
กล้ามเนื้อเรียบ คือ แคลเซียมอิสระภายในเซลล์ (intracellular free
calcium) ซึ่งแคลเซียมอิสระภายในเซลล์นี้อาจจะมาจากแคลเซียมภายนอกเซลล์
เคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เข้าสู่ภายในเซลล์โดยตรง หรือ
มาจากแคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่ง
เชื่อว่าเป็น sarcoplasmic reticulum (SR)

Karaki และ Weiss (1988) ได้เสนอกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ ไว้ดังนี้คือ

1. แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ มีกลไกที่เกี่ยวข้อง อย่างน้อย 4 กลไก ดังแสดงในรูปที่ 3 คือ

1.1 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์โดยอาศัย leak mechanisms หรือ resting influx ซึ่งแคลเซียมที่ผ่านเข้าเซลล์ด้วยกลไกนี้ จะถูกเก็บสะสมไว้ที่แหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ คือ SR และไม่ทำให้แคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยตรง

1.2 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง potential - operated calcium channels (POC) โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลง action potential ของผนังเซลล์ เกิดการ depolarization ซึ่งจะกระตุ้นให้ POC เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์ เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ได้ ซึ่ง POC ยังสามารถแบ่งย่อยออกเป็น 2 ชนิด คือ

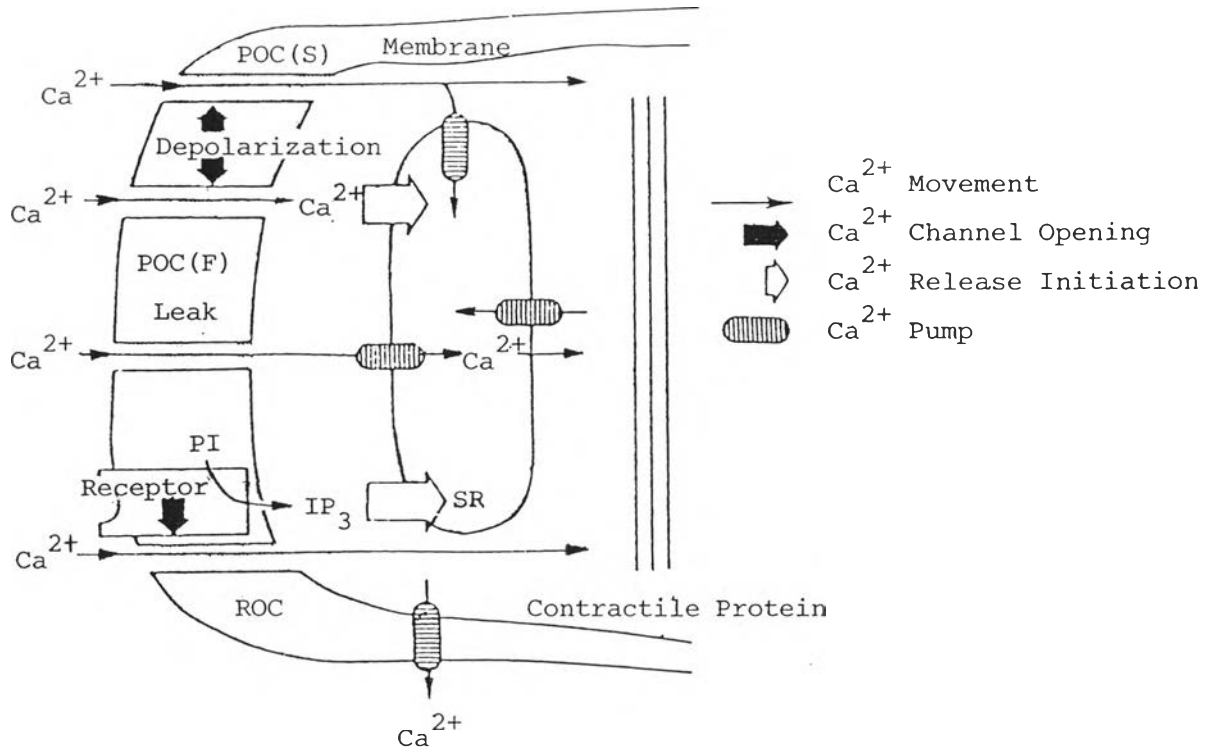
1.2.1 fast potential-operated calcium channel.

1.2.2 slow potential-operated calcium channel.

1.3 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง receptor-operated calcium channels (ROC) โดยเกิดจากการที่มีตัวกระตุ้นต่างๆ เช่น acetylcholine serotonin, oxytocin เป็นต้น จับกับตัวรับสัมผัส (receptor) ที่เฉพาะเจาะจงต่อตัวกระตุ้นนั้น ๆ แล้วกระตุ้นให้ ROC เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ได้

2. การหลั่งของแคลเซียมจาก แหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ คือ SR เกิดจาก 3 กลไก คือ

2.1 calcium induced calcium release (CCR) เกิดจาก แคลเซียมจากภายนอกเซลล์ เคลื่อนที่ผ่าน POC (fast) แล้วไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์คือ SR



อธิบายคำย่อ

POC (F) ; fast potential-operated calcium channel.

POC (S) ; slow potential-operated calcium channel.

ROC ; receptor-operated calcium channel.

SR ; sarcoplasmic reticulum.

PI ; phosphatidylinositol.

IP₃ ; inositol - 1,4,5 - triphosphate.

รูปที่ 3 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ (Karaki and Weiss , 1988)

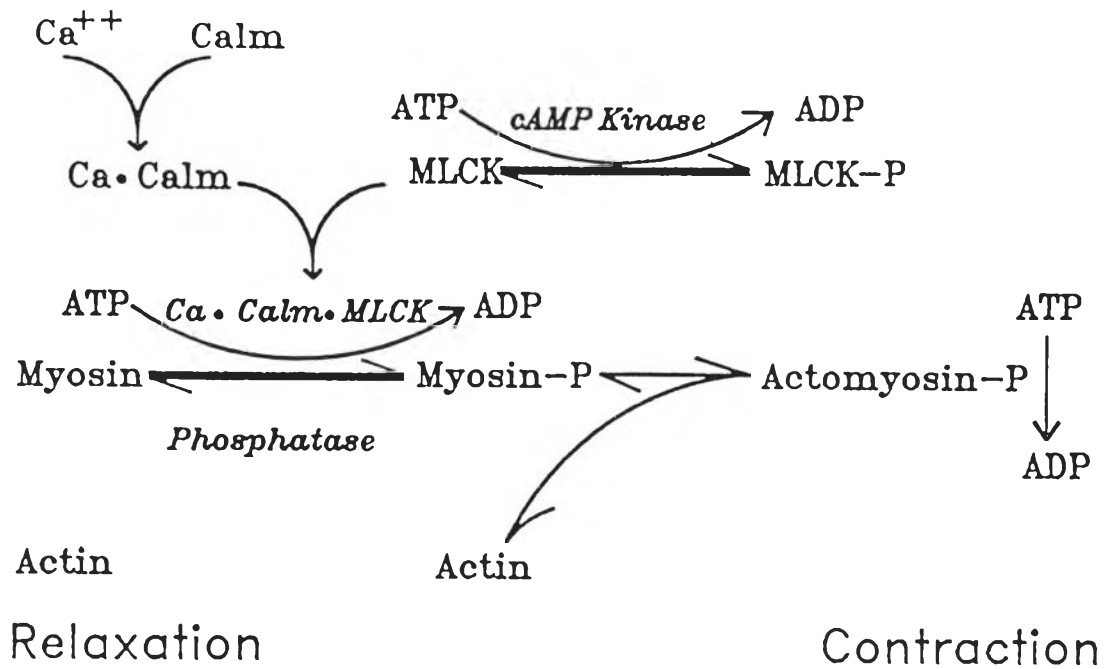
2.2 จากการกระตุ้นโดยสารเคมี ได้แก่ caffeine ซึ่งสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียม จากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ได้ในกล้ามเนื้อเรียบหลายชนิด แต่ผลนี้ไม่เกิดในกล้ามเนื้อดลูก

2.3 จากการที่ตัวรับสัมผัส (receptor) ถูกกระตุ้น แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีได้ IP_3 (inositol-1,4,5-triphosphate) มากขึ้น และ IP_3 ที่เพิ่มมากขึ้นนี้ มีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียม จากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์คือ SR

บทบาทของแคลเซียมต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับ receptor ภายในเซลล์คือ calmodulin เป็น calcium - calmodulin complex ซึ่งจะจับและกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ก่อให้เกิดการ phosphorylate ของ myosin light chain ซึ่งในสภาวะนี้ myosin light chain จะสามารถทำปฏิกิริยา (interact) กับ actin ได้และมีผลทำให้เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ส่วนการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้น เกิดจากการที่ความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ลดลง ทำให้ calmodulin แยกตัวหลุดออกมาจาก complex ซึ่งจะ inactivate MLCK ต่อจากนั้น myosin phosphatase จะทำให้เกิด dephosphorylate myosin light chain ซึ่งในสภาวะนี้ myosin light chain จะทำปฏิกิริยากับ actin ไม่ได้ เป็นผลทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

การออกฤทธิ์ของ MLCK ถูกควบคุมโดย cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent protein kinase ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา (catalyzes) phosphorylation ของ MLCK โดยในสภาวะ phosphorylated นี้ MLCK จะมีความชอบ (affinity) ที่จะจับกับ calcium



อธิบายคำย่อ

Calm	=	Calmodulin
cAMP Kinase	=	cAMP-dependent protein kinase
MLCK	=	myosin light chain kinase
MLCK-P	=	phosphorylated myosin light chain kinase
Myosin-P	=	phosphorylated myosin
Actomyosin-P	=	phosphorylated actomyosin
ADP	=	adenosine diphosphate
ATP	=	adenosine triphosphate
cAMP	=	cyclic adenosine monophosphate

รูปที่ 4 แสดงกลไกการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ
(Carsten and Miller , 1987)

-calmodulin complex ได้น้อยมาก ทำให้เกิด dephosphorylate ของ myosin และเกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบในที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 4 (Kamm and Stull , 1985 ; Carsten and Miller , 1987)

เนื่องจากในตำราสมุนไพรไทย ได้มีการกล่าวถึงสรรพคุณทางยาของ ว่านชักมดลูกไว้ว่า สามารถนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรเพื่อบำบัดรักษาอาการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับมดลูก อาทิเช่น แก้อาการปวดมดลูก แก้มดลูกอักเสบบวม ชักมดลูก ให้เข้าอุ้งหลังคลอด เป็นต้น ประกอบกับยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) มาก่อน จึงมีความสนใจว่า ว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) มีผลต่อการหดตัวของมดลูกอย่างไร ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ต้องการศึกษาทั้งผลที่เกิดขึ้นในหลอดทดลอง (in vitro) และผลที่เกิดขึ้นในร่างกาย (in vivo) โดยใช้สารสกัดหยาบด้วยเอทานอล 95 % จากส่วนเหง้าของว่านชักมดลูก มาทดสอบถึงผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกที่แยกจากกายหนูขาว (isolated rat uterus) และผลต่อการหดตัวของมดลูกที่เกิดในตัวหนูขาว (intact rat uterus) ในสภาพที่สลบ (anesthetized rat) ซึ่งผลการศึกษาที่เกิดขึ้นในร่างกาย (in vivo) นั้น ยังสามารถใช้พิสูจน์และยืนยันผลการศึกษาที่เกิดขึ้นในหลอดทดลอง (in vitro) ว่าผลที่เกิดขึ้นในหลอดทดลองนั้น เกิดขึ้นอย่างมีความสอดคล้องกันกับผลที่เกิดขึ้นในร่างกายจริงๆ หรือไม่อีกด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ของสารสกัดด้วยเอทานอลจาก ว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกหนูขาว ทั้งผลการหดตัวที่เกิดขึ้นในตัวหนูขาวและแยกกล้ามเนื้อมดลูกหนูขาวออกมาศึกษาภายนอกในร่างกาย

2. เพื่อศึกษาถึงกลไกทางสรีรวิทยาที่อาจจะเกี่ยวข้องกับ ผลของสารสกัดด้วยเอธานอลจากว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) ที่มีต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกหนูขาว

3. เพื่อเป็นการส่งเสริมการศึกษาวิจัยสมุนไพร ที่มีอยู่ภายในประเทศ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ สารสกัดด้วยเอธานอลจากว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) ต่อการหดตัวของมดลูกหนูขาว

2. ทำให้ทราบถึงกลไกทางสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับ ผลของสารสกัดด้วยเอธานอลจากว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) ที่มีต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกหนูขาว เช่น ตำแหน่งของการออกฤทธิ์ที่น่าจะเป็นไปได้

3. เป็นข้อมูลเบื้องต้นและแนวทางสำหรับการศึกษาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับว่านชักมดลูก (Curcuma comosa Roxb.) ตลอดจนเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณานำว่านชักมดลูกมาใช้ในการรักษาโรคทางคลินิก และในทางการแพทย์แผนโบราณ ต่อไปในอนาคต