

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ผลปกป้องตับของสารสกัดมะขามป้อมในหนูขาวที่ได้รับเอทานอลในระยะเฉียบพลัน

สารสกัดมะขามป้อมมีฤทธิ์ในการปกป้องตับจากพิษของเอทานอลในระยะเฉียบพลัน เช่นเดียวกับซีไลมารีน ซึ่งเห็นผลการปกป้องตับอย่างชัดเจนที่ขนาด 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยสามารถลดระดับของเอนไซม์ AST และ ALT ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ทางเคมีคลินิกที่มีความไวและเฉพาะเจาะจงต่อการบ่งชี้ถึงภาวะการถูกทำลายของเซลล์ตับได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มเอทานอล ในขณะที่ขนาด 25 และ 50 มิลลิกรัม ให้ผลปกป้องตับเช่นกันแต่น้อยกว่าขนาด 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และพบว่า สารสกัดมะขามป้อมให้ผลดีกว่าซีไลมารีน ในด้านการลดระดับของ IL-1beta ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเอทานอล ในขณะที่ซีไลมารีนไม่มีผลในการลด IL-1beta ส่วนผลต่อระดับ TNF-alpha นั้น ทั้งสารสกัดมะขามป้อมและซีไลมารีนสามารถลดระดับ TNF-alpha ให้กลับมาสู่ระดับปกติในด้านของผลต่อ ไตรกลีเซอไรด์ในตับและในกระแสเลือด รวมถึงผลต่อ MDA ในตับนั้นพบว่าทั้งในกลุ่มเอทานอลและกลุ่มที่ให้สมุนไพรต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลในส่วน histopathology นั้นพบว่าเมื่อให้สารสกัดมะขามป้อม และ ซีไลมารีนสามารถป้องกันตับจากการทำลายจากพิษของเอทานอลได้สอดคล้องกับค่าทางเคมีคลินิก

ผลปกป้องตับของสารสกัดมะขามป้อมในหนูขาวที่ได้รับเอทานอลในระยะกึ่งเฉียบพลัน

สารสกัดมะขามป้อมมีฤทธิ์ในการทำลายพิษของเอทานอลในระยะกึ่งเฉียบพลันเช่นเดียวกับซีไลมารีน และสารสกัดมะขามป้อมร่วมกับซีไลมารีน โดยสามารถลดระดับของเอนไซม์ AST และ ALT ซึ่งทำให้เพิ่มขึ้นโดยเอทานอล รวมทั้งสามารถลดระดับ MDA ที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับเอทานอลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเอทานอล ส่วนผลต่อระดับ ไตรกลีเซอไรด์ ในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อตับ และ TNF- alpha ในกระแสเลือดนั้น สามารถปรับเข้าสู่ระดับปกติและสามารถลดระดับของ IL-1 beta ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเอทานอล ส่วนผลต่อ GSH พบว่าไม่มีผลต่อการเพิ่มระดับ GSH และผลในด้าน histopathology

พบว่าเมื่อให้สารสกัดมะขามป้อม ซีไลมารีน และมะขามป้อมร่วมกับซีไลมารีน สามารถรักษาตับจากพิษของเอทานอลได้ซึ่งสอดคล้องกับค่าทางเคมีคลินิก

อภิปรายผลการวิจัย

ตับเป็นอวัยวะที่มีโอกาสได้รับอันตรายจากสารเคมีและสารพิษมากที่สุดอวัยวะหนึ่ง เนื่องจากตับรับเลือดจากกระเพาะอาหาร และลำไส้โดยตรงถึง 80% ซึ่งมักปนเปื้อนสารเคมีและสารพิษ รวมทั้งตับเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่ทำลายสารพิษ (detoxification) โดยตรง ซึ่งผลลัพธ์อาจกลายเป็นสารที่ไวต่อการทำปฏิกิริยา (reactive) หรือกลายเป็น toxic metabolites ทำลายตับโดยตรงได้ (บุญมี สัตยญสุจจารี, 2543)

แอลกอฮอล์หรือเอทานอลเป็นผลให้เกิดโรคที่เรียกว่า Alcohol liver disease ซึ่งพบความรุนแรงแบ่งตามลักษณะอาการของโรคเป็น 3 ระดับ คือ Alcohol fatty liver , Alcohol hepatitis และ Alcohol cirrhosis ซึ่งทั้ง 3 ลักษณะนี้ พบได้ในคนที่ดื่มแอลกอฮอล์ สำหรับในสัตว์ทดลองนั้นพบว่าในหนูขาว(Rat) การดำเนินการของโรคนั้นจะอยู่ในระดับ Alcohol fatty liver เท่านั้น เนื่องจากไม่ว่าในการให้แอลกอฮอล์โดยวิธีการป้อน (feed) หรือให้โดยการผสมในอาหารเหล่านั้น อัตราของขีดความสามารถในการรับแอลกอฮอล์ของหนูขาวจะรับได้ไม่เกิน 36% ของจำนวนแคลอรีทั้งหมด เมื่อเทียบกับคนที่มีอาการของ Alcohol cirrhosis นั้นต้องอาศัยเวลา 5 - 20 ปี ในขณะที่หนูขาวมีอายุขัยเพียงแค่ 2 ปี ดังนั้นการเกิดโรคในระดับ Alcohol hepatitis และ Alcohol cirrhosis นั้นจึงเป็นไปได้ยากหากต้องการศึกษาในระดับนี้ ต้องอาศัยรูปแบบการทดลองในลิง (baboons) ซึ่งมีอายุขัยยาว และมีความใกล้เคียงกับมนุษย์มากขึ้น อย่างไรก็ตามในรูปแบบการทดลองในหนูขาวก็พบลักษณะพยาธิสภาพเช่นเดียวกันกับที่พบในมนุษย์ เช่น giant distorted mitochondria , proliferation ของ smooth endoplasmic reticulum เป็นต้น รูปแบบการทดลองในหนูขาวจึงเป็นรูปแบบที่ตีเหมาะสมในการใช้ศึกษา Alcohol liver disease (Lieber and Decaril,1976)

จากการที่เอทานอลมีผลทำลายตับทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของค่าเคมีคลินิกที่มีความไวต่อการถูกทำลายของเซลล์ตับ หากตัวยาหรือสมุนไพรใดมีฤทธิ์ในการ ปกป้องตับ ก็จะสามารถลดระดับของค่าเคมีคลินิก ที่สามารถบ่งชี้การถูกทำลายของเซลล์ตับ ซึ่งค่าเคมีคลินิกในการศึกษาด้านพิษต่อตับนั้นได้แก่ ระดับเอ็นไซม์ AST และ ALT, MDA ซึ่งเป็นตัวที่แสดงถึงการเกิด lipid peroxidation, hepatic triglyceride, serum triglyceride และ pro-inflammation cytokines ได้แก่ TNF- alpha, IL-1 beta หรือทำให้ตัวแปรที่เป็นตัวที่เป็นตัวปกป้องตับ คือ GSH

เพิ่มมากขึ้น ในการทดลองครั้งนี้ ทั้งในกรณี พิษจากเอทานอลในระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ ALT, TNF- alpha, IL-1 beta และเมื่อให้สารสมุนไพรร่าง สามารถลดระดับ AST และ ALT รวมทั้ง IL-1 beta ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน TNF- alpha มีการลดระดับหนึ่ง แม้จะไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ซึ่งตรงกับผลทาง histopathology ที่ยังมี active Kupffer cells อยู่) แต่ก็มีแนวโน้มของการลดลงและมีค่าที่ใกล้เคียงกับหนูปกติ ในด้านระดับของ MDA, hepatic triglyceride, serum triglyceride ในกรณีพิษจากเอทานอลในระยะเฉียบพลันนั้นไม่เพิ่มขึ้นในกลุ่มเอทานอล เนื่องจากพิษของเอทานอลในการกระตุ้น การเกิด lipid peroxidation และความผิดปกติของ metabolism ของไขมันนั้นต้องอาศัยระยะเวลา ในการดำเนินโรค รวมทั้งในระยะเฉียบพลันนั้นให้เอทานอลแค่ครั้งเดียวระดับความรุนแรงจึงไม่สูงมาก ซึ่งพบว่าค่าเหล่านี้สูงขึ้น ในกรณีพิษจากเอทานอลในระยะกึ่งเฉียบพลัน ในระยะนี้เมื่อให้สารสกัด มะขามป้อม ซีไลมาริน และสารสกัดมะขามป้อมร่วมกับซีไลมาริน สามารถลดระดับ MDA ได้อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ กลุ่มเอทานอล ส่วน hepatic triglyceride และ serum triglyceride มีการลดระดับหนึ่ง แม้จะไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับผลทาง histopathology ที่ ยังมี fat globules เล็กๆ ซึ่งถือว่าสามารถพบได้ในภาวะปกติ หากเป็น fatty liver ที่เป็น พยาธิสภาพจะมี fat globules ขนาดใหญ่ (บุญมี สัตยญสุจจารี, 2543) ส่วนกรณีในกลุ่มที่ได้รับ เอทานอล 21 วัน หลังจากนั้นไม่ให้ intervention ใดๆ นั้น พบว่ามีการลดลงของค่าทางเคมีคลินิก ได้เองนั้น เมื่อตรวจดูลักษณะทาง histopathology พบว่าลักษณะความสมบูรณ์ของเซลล์ในกลุ่ม ที่ให้สารสมุนไพรร่างทั้งสามกลุ่มนั้น มีลักษณะที่ดีกว่ากลุ่มดังกล่าว และไม่มีการบวมของเซลล์ระดับ แสดงว่าถึงแม้ค่าเคมีคลินิกจะเข้าสู่ระดับปกติแต่การกลับมาเป็นปกติของเซลล์ระดับไม่ได้ถูกเร่ง ให้เร็วขึ้น เหมือนกับกลุ่มที่ได้รับสารสกัดสมุนไพรร่างซึ่งพบลักษณะเซลล์ที่มีแบ่งตัวในปริมาณที่ มากกว่า

ผลทางด้าน histopathology พบรอยโรคจากเอทานอลอยู่ในบริเวณ central vein ซึ่งเป็นบริเวณที่มีระดับของ CYP2E1 อยู่ในปริมาณมาก CYP2E1 จะเป็นตัวที่เปลี่ยนแปลง แอลกอฮอล์ ไปผลเป็น acetaldehyde ที่สามารถจับกับ โปรตีน ไขมัน ที่เป็นองค์ประกอบ ของ เซลล์ หรือ ส่วนประกอบต่างๆ ภายในเซลล์กลายเป็น hybrid compounds ที่เรียกว่า adducts เป็นผลให้การทำหน้าที่ปกติของเซลล์เสียไป CYP2E1 ยังเป็นตัวสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species or free radicals) ที่สามารถทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของไขมันที่เป็น ส่วนประกอบของผนังหุ้มเซลล์ (cell membrane) กระบวนการที่เกิดขึ้นเรียกว่า lipid peroxidation (Tuma and Casey, 2003) นอกจาก CYP2E1 แล้ว แอลกอฮอล์ยังเพิ่ม

ระดับ endotoxin ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้ Kupffer cells สร้างและหลั่งอนุมูลอิสระ (superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical) และ cytokines (TNF-alpha, IL-1 beta) ซึ่งเป็นตัวทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ได้อีกทาง (Zhou et. al., 2003) และ central vein ยังเป็นบริเวณที่มีออกซิเจนอยู่ในระดับต่ำ เนื่องจากอยู่ห่างจากหลอดเลือดใหญ่ซึ่งอยู่ใกล้บริเวณ portal tract มากกว่าจึงเกิดรอยโรคในบริเวณนี้ได้มาก รวมทั้งเอทานอลเองมีผลทำให้เพิ่มการใช้ออกซิเจนของเซลล์ในการ เปลี่ยนแปลงเอทานอล ภาวะขาดออกซิเจนจึงมีผลต่อการสร้างพลังงานในรูป ATP (adenosine triphosphate) ATP นั้นเกิดขึ้นระหว่างการเกิดปฏิกิริยาทางเมแทบอลิซึม ในกระบวนการ oxidative phosphorylation ของไมโทคอนเดรีย และเนื่องจากแอลกอฮอล์มีผลทำลายไมโทคอนเดรีย เมื่อไมโทคอนเดรียถูกทำลายเซลล์ตับจึงขาดพลังงานจึงมีผลเร่งการดึงพลังงานที่สะสมในรูปไกลโคเจนของตับมาใช้ จึงเห็นลักษณะติดสี PAS ง่าย (มีไกลโคเจนต่ำ) หรืออาจเกิด รอยโรคอีกแบบ คือการเกิด glycoprotein vacuoles (Cunningham and Van Hom, 2003) ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับเอทานอล อย่างไรก็ตามหากพยาธิสภาพมีความรุนแรง รอยโรคก็จะพบกว้างออกไปจนถึง mid-zone หรือ periportal venule ได้เช่นกัน หลังจากตับถูกทำลายแล้วการแสดงปฏิกิริยาต่อการได้รับอันตรายต่อตับนั้น มีได้ในสามลักษณะ คือ การสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นมาแทนที่ (Regeneration) การเกิดพังผืด (Fibrosis) หรือการเพิ่มจำนวนของท่อน้ำดี (Biliary hyperplasia) (บุญมี สัญญสุจจารี, 2543) จากการศึกษาในระยะกึ่งเฉียบพลันนั้นจะเห็นลักษณะ การสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นมาแทนที่ ได้ในกลุ่มที่ได้รับเอทานอล 21 วัน หลังจากนั้นไม่ให้ intervention ใดๆ อย่างไรก็ตามพบว่า การแบ่งตัวใหม่นี้มีลักษณะเซลล์ที่ไม่สมบูรณ์ และการเรียงตัวของตับยังไม่เป็นระเบียบ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับเอทานอล 21 วัน นั้นพบการเพิ่มจำนวนของท่อน้ำดีในบริเวณ portal tracts แสดงถึงภาวะการทำลายที่รุนแรงยิ่งขึ้น

เมื่อเซลล์ได้รับอันตรายในระดับที่ไม่มากเกินไป เซลล์จะมีขีดความสามารถปรับตัวได้ทั้งในการทำงาน หรือของรูปร่างโครงสร้างตัวมันเองให้สามารถอยู่ในภาวะปกติได้ (Normal homeostasis) แต่หากอันตรายหรือสิ่งเร้าที่มากกระทบนั้นมีมากเกินไปที่เซลล์สามารถปรับตัวได้ ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานที่ และรูปร่างโครงสร้างของเซลล์ผิดปกติไปจนถึงถือว่าเป็นเซลล์ป่วย (cell injury) การป่วยนี้อาจหายเป็นปกติได้หากขจัดสิ่งเร้าที่เป็นอันตรายต่อเซลล์หมดไป (Reversible injury) หรือไม่สมารถหายเป็นปกติได้ (Irreversible injury) การหายหรือสมุนไพรมานำใช้ในการรักษา เพื่อป้องกันพยาธิสภาพที่ไม่สามารถหายเป็นปกติได้ จึงเป็นสิ่งที่สำคัญ สารสกัดมะขามป้อมอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่านำไปใช้ได้ในอนาคต

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาผลปกป้องตัวของสารสกัดมะขามป้อมจากพิษของเอทานอลในครั้งนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นเพื่อพิสูจน์ฤทธิ์ และหากลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัด การศึกษาต่อไปควรศึกษาเกี่ยวกับการศึกษาพิษเมื่อต้องใช้สารสกัดเป็นเวลานาน



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย