



บทที่ 1

บทนำ

กระเทียม (garlic) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า "Allium sativum Linn" อยู่ในวงศ์ Liliaceae มีถิ่นกำเนิดในเอเชียกลาง เป็นไม้ล้มลุกจากพวกหญ้า ใบสีเขียว หนา ยาว ลงหัวเป็นกลีบเสีงๆ เกาะกันคล้ายกลีบส้ลม มีเยื่อบางๆ สีขาวหุ้มอยู่เป็นชั้นๆ ออกดอกเป็นช่อเล็กสีขาวติดเป็นกระจุกอยู่ปลายก้านที่แข็งซึ่งแทงออกมาจากหัว (เสงี่ยม พงษ์บุรรอด, 2529)

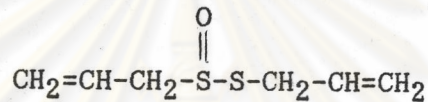
การศึกษาทางเคมี

ในระยะเวลาประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับกระเทียมอย่างน่าสนใจ โดยโรงงานเภสัชกรรมทหาร (2527) ได้ศึกษาส่วนประกอบทางเคมีของกระเทียม พบว่ากระเทียม 100 กรัม มีส่วนประกอบดังนี้

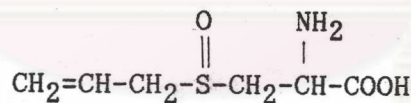
ส่วนประกอบ	เปอร์เซ็นต์ (โดยประมาณ)
ของเหลว	77
ของแข็ง	
โปรตีน	3.4
ไขมัน	1.1
กากใย (เซลลูโลส)	10.7
วิตามิน	0.4
แร่ธาตุ	0.8
สารระเหยและอื่นๆ	6.6

จากข้อมูลที่ยกมาข้างต้น สามารถบอกได้ว่าในหัวกระเทียมมีสารค่อนข้างจะพร้อมมูล คือ ประกอบด้วย คาร์โบไฮเดรต (ในรูปของเซลลูโลส) ไขมัน โปรตีน วิตามิน และเกลือแร่ วิตามินที่พบประกอบด้วยวิตามินซีมากที่สุด รองลงมาได้แก่ กรดนิโคตินิก วิตามินบี 1 วิตามินบี 2 และวิตามินเอ ตามลำดับ สำหรับแร่ธาตุที่พบมากที่สุด คือ ฟอสฟอรัส และแคลเซียม ซึ่งล้วนแต่มีความสำคัญและจำเป็นต่อการเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการต่างๆ ของร่างกาย

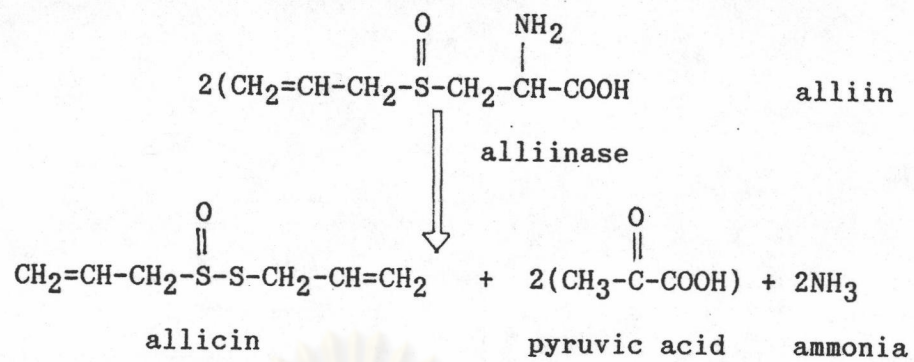
ในส่วนประกอบที่เป็นสารระเหยนั้น เมื่อนำมากลั่นด้วยความดันสูง จะได้สารระเหยที่เป็นน้ำมันสีเหลืองอ่อนและมีลักษณะใส กลิ่นฉุน มีสูตรโมเลกุลคือ



มีชื่อทางเคมีว่า diallyl thiosulfoxide หรือเรียกสั้นๆ ว่า อัลลิซิน (allicin) สารระเหยตัวนี้เป็นรูป active ซึ่งแปรเปลี่ยนมาจากสารตั้งต้นในรูปที่ยังไม่ active ชื่อว่า อัลลิอิน (alliin) สารตั้งต้นตัวนี้เป็นสารอนุพันธ์ของกรดอะมิโน พบมากในกระเทียม ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคือ



ในระหว่างที่ทำการกลั่นที่จุดเดือดต่ำเพื่อที่จะได้มาซึ่งสารระเหยอัลลิซินนั้น สารตั้งต้นจะถูกสลาย (catalyzed) ด้วยเอนไซม์อัลลิอินเนส (alliinase) แล้วจึงได้ผลิตภัณฑ์เป็นอัลลิซิน พร้อมกรดไพโรวริกและแอมโมเนียด้วยดังปฏิกิริยาต่อไปนี้ (ประสงค์ คุณานุวัฒน์ชัยเดช, 2526)



การที่สารระเหยนี้มีกลิ่นรุนแรงและมีสีเหลืองนั้น เพราะโมเลกุลของมันเป็นอนุพันธ์ของสารกำมะถัน (organosulfur derivative) ซึ่งพบได้ในปริมาณที่แตกต่างกันออกไป คือ

diallyl disulfide	ร้อยละ	60
diallyl trisulfide	ร้อยละ	25
allyl propyl disulfide	ร้อยละ	8
tetrasulfide และ diethyl disulfide	อีกเล็กน้อย	

โดยพบว่าถ้าสกัดกระเทียมสดโดยใช้อีเธอร์ สามารถแยกอัลลิซิน ออกมาได้ 0.15% ลักษณะเป็นน้ำมัน ไม่มีสี มีกลิ่นกระเทียม ไม่คงตัว สูญเสียฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเมื่อถูกความร้อนหรือเมื่อเป็นด่าง (Cavallito and Bailey, 1944 ; Cavallito, Buck and Suter, 1944 ; Stool and Seback, 1951)

นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าสกัดกระเทียมสดโดยใช้คลอโรฟอร์มจะได้แต่อัลลิซินเท่านั้น ถ้าใช้เอธิลอัลกอฮอล์ หรือเมธิลอัลกอฮอล์จะได้อัลลิซินพร้อมสารอื่นๆ อีก ซึ่งสามารถทดสอบสารสกัดอัลลิซินได้โดยวิธี Thin Layer Chromatography (TLC) ได้ค่า Relative flow (Rf.) เท่ากับ 0.70-0.75 การเก็บรักษาอัลลิซินไว้ได้นานโดยใช้สาร povidone ซึ่งเป็นสารที่สามารถรักษาคุณสมบัติของอัลลิซินไว้ได้นานโดยเพียงแต่ก่อรูปเป็น complex เกาะไว้ เพราะเมื่อนำมาทดสอบโดยละลายด้วยน้ำหรืออัลกอฮอล์ จะได้อัลลิซินกลับมาเหมือนเดิม และเมื่อทดสอบจาก TLC ดูแล้วให้ค่า Rf. เท่าเดิม (โรงงานเภสัชกรรมทหาร, 2527)

สรรพคุณในตำรายาไทย

กระเทียมเป็นที่รู้จักกันดีในวงการแพทย์แผนโบราณ โดยโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ (2524) ได้ระบุสรรพคุณไว้ว่า หัวกระเทียมมีรสร้อน ไข้แก้ไอ แก้โรคผิวหนัง ขับปัสสาวะ ขับเนื้อร้าย บำรุงธาตุ ขับโลหิตระดู แก้เสมหะและลม แก้สะอึก และแก้ปวดมวนในท้อง

นอกจากนี้ยังใช้เป็นยาทาภายนอกโดยคั้นเอาหน้าจากหัวกระเทียม เป็นยาหยอดหู แก้ปวดหู และหูอักเสบ (บุญธรรม เอี่ยมสมบูรณ์, 2522) แก้โรคผิวหนังบางชนิด เช่น กลาก เกาต์ ราก เป็นยารักษาแผลเรื้อรังที่ริมฝีปาก ยารักษาโรคผ้าที่แฉีกและเหงือก ไข้ กวาดเสมหะในลำคอ แก้คออักเสบ เสียงแหง (อภิรักษ์ ปลอดดี และรสนา พลากรสกุล, 2521) ประโยชน์ของกระเทียม ที่กลั่นออกจากหัวที่เปลือกพอช้า ใช้เป็นยาขับพยาธิเส้นด้าย ถ้าใช้ กระเทียมโขลกกับน้ำส้มกวาดเป็นยาสมาน แก้คออักเสบ (พยอม ตันติวัฒน์, 2521) ยังใช้แก้หืด อัมพาต ลมเข้าข้อ และปวดสะโพก ยังมีผู้ใช้แก้จุกแน่น ท้องผูก ญวนวดแก้โรคช้ำ และเส้น ประสาทไม่ปกติของเด็ก หรือโขลกปิดหัวเหิน่า แก้ปัสสาวะขัดเนื่องจากกระเพาะปัสสาวะไม่มี กาลัง (โลกกว้าง การแพทย์, 2524)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ปัจจุบันได้มีผู้สนใจศึกษาผลในทางยาของกระเทียม เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรค ซึ่งได้มีรายงานผลการทดลองไว้มากมาย โดยพบว่า กระเทียมมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และเชื้อรา (Cavallito and Bailey, 1944 ; Moore and Atkin, 1977) มีฤทธิ์ในการฆ่าแมลงโดย Amonkar and Banerji (1971) พบว่า diallyl disulfide ซึ่งสกัดจากกระเทียมมีฤทธิ์ฆ่าตัวอ่อนของยุง นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติลดระดับไขมันในเลือดของสัตว์ทดลอง (Augusti and Mathew, 1974 ; Jain, 1976, 1978 ; Chi, 1982 ; Kamanna and Chandrasekhara, 1982) และในคน (วิชัย ตันโพ จิตร, สุภัจฉรา นพจินดา และสุรัตน์ โคมินทร์, 2530; Bordia and Bansal, 1973 ; Jain, 1977) ฤทธิ์ต่อเอนไซม์ก็พบว่า กระเทียมมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและยับยั้งการทำงานของ

เอนไซม์หลายชนิด ขึ้นอยู่กับว่าเป็นเอนไซม์ชนิดใด กระเทียมสามารถยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ glutamate dehydrogenase, glutamate pyruvate และ lactate dehydrogenase (Bogin and Abrams, 1976) และยับยั้งเอนไซม์ alkaline phosphatase และ alcohol dehydrogenase ใน serum (Codwin and Jonathan, 1986) มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด (Jain and Konar, 1977) และยังมีผลยับยั้งเซลล์มะเร็งหลายชนิด (Belman, 1983 ; Shalinsky, McNamara and Agrawae, 1989)

นอกจากฤทธิ์ของกระเทียมต่อระบบต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว ก็เกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ที่มีการนำกระเทียมมาใช้เช่นกัน โดย Dixit และ Suresh (1982) พบว่ากระเทียมมีผลยับยั้งกระบวนการสร้างอสุจิ (spermatogenesis) และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้ออสุจิในคน (Qian และคณะ, 1986) นอกจากนี้ที่กล่าวมาแล้วกระเทียมยังให้ผลในด้านเป็นยาขับระดู (emmenagogue) ยาบีบมดลูก (ecbolic) เป็นยาที่ทำให้เกิดการแท้ง (abortifacient) ซึ่งมีผู้วิจัยหลายท่านได้ทำการทดลอง ทั้งที่ได้ผลและไม่ได้อผลทั้งในประเทศและต่างประเทศ โดยโครงการศูนย์ข้อมูลสมุนไพร มหาวิทยาลัยมหิดล (2528) ได้รวบรวมสรรพคุณของกระเทียมมีฤทธิ์ทำให้มดลูกแข็งและบีบน้ำคาวปลา สมศักดิ์ บวรสิน และอัมพร ทองภูเกียรติ (2529) พบว่าน้ำหนักของรังไข่และมดลูกไม่แตกต่างกันเมื่อให้กินกระเทียมขนาดต่างๆ กัน นาน 7 และ 10 วัน และกระเทียมยังมีฤทธิ์ทำให้มดลูกทรมานหดตัวได้ในระยะต่างๆ ของการเป็นสัด เมื่อให้กินหรือศึกษาในหลอดทดลอง (สมศักดิ์ บวรสิน และกฤติกา ชุมพลบัญชา, 2531)

การศึกษาในประเทศก็พบว่า กระเทียมสกัดด้วยเอธิลอัลกอฮอล์ 70% ทำให้มดลูกในหนูตะเภาที่ไม่ท้องหดตัวได้ (Mateo Tino and Calvo Terren, 1955 ; Lopez Sotomayor, 1958) ในคนที่ไม่ท้อง (Mateo Tino and Calvo Terren, 1955) โดยฤทธิ์ของกระเทียมสกัดด้วยน้ำขนาด 50 mg/ml มีฤทธิ์แรงเท่ากับ 0.003 iu oxytocin เมื่อศึกษาในหนูตะเภา (Saha and Kasinathan, 1961) และกระเทียมสกัดด้วยน้ำยังทำให้ มดลูกหนูตะเภาและหนูถีบจักร ทั้งที่ท้องและไม่ท้องหดตัวได้ โดยให้ผลไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ฉีดน้ำด้วย estrogen และไม่ได้ฉีด estrogen (Sharaf, 1969) ต่อ

มา Prakash และ Mathur (1976) ได้ศึกษากระเทียมสกัดด้วยเอธิลอัลกอฮอล์ 95% และปิโตรเลียมอีเธอร์ พบว่าทำให้เกิดการแก่งได้ในหนูแรทแต่ให้ผลไม่แน่นอน ซึ่งงานปีเดียวกัน Tewari, Mapa และ Chaturvedi (1976) ก็ได้รายงานผลของกระเทียมสกัดด้วยน้ำว่ามีฤทธิ์เป็น estrogenic effect ในหนูแรทที่ยังเล็กอยู่ (immature) แต่มีฤทธิ์น้อย

บทบาทของฮอร์โมนต่อการหดตัวของมดลูก

โดยทั่วไปแล้วมีฮอร์โมนหลายตัว ที่มีบทบาทต่อการหดตัวของมดลูก พบว่า oxytocin เป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทมากที่สุด โดยทำให้เกิด electrical activity ในระยะเงียบ (quiescent) ของมดลูก เพิ่มความถี่ในการหดตัว และเพิ่ม amplitude ของ action potential (Kleinhaus and Kao, 1959) ซึ่งจำนวน oxytocin receptors จะเพิ่มมากขึ้นในระยะสุดท้ายของการตั้งครรภ์ และสูงสุดในระหว่างการคลอด จากนั้นจะลดลง (Alexandrova and Soloff, 1980) โดยพบว่า estrogen สามารถไปเพิ่ม oxytocin receptors และเพิ่มความไวของ contractile response ของมดลูกต่อ oxytocin (Fuch และคณะ, 1983 ; Soloff, 1979 ; Soloff และคณะ, 1977) นอกจากนี้ estrogen ยังไปเพิ่ม enzyme activity เพิ่ม spontaneous motility ของมดลูกและเพิ่ม sensitive ของ posterior pituitary gland (Parkes, 1930) โดยพบปริมาณของ estrogen จะแตกต่างกันไปตามระยะของ estrous cycle ซึ่งพบปริมาณสูงสุดในระยะ estrus ทำให้เกิดการหดตัวสูงสุด (Brown, 1955)

บทบาทของแคลเซียมต่อการหดตัวของมดลูก

แคลเซียมเป็นตัวที่ทำให้เกิดการหดตัวที่กล้ามเนื้อมดลูกได้ เช่นเดียวกัน โดยพบว่าความเข้มข้นของแคลเซียมนอกเซลล์ (extracellular) และในเซลล์ (cytosol) ในภาวะปกติต่างกันถึง 10,00 เท่า ทั้งนี้ขึ้นกับความสามารถของ organelles ของเซลล์ที่สำคัญ คือ plasma membrane และ intracytosol organelles ซึ่งได้แก่ mitochondria และ sarcoplasmic reticulum โดยแคลเซียมอาจมีแหล่งมาจากภายในเซลล์ หรือภายนอก

เซลล์ก็ได้ (Carsten, Jordan and Miller, 1987) านกล้ามเนื้อเรียบมี organelles ที่สำคัญคือ mitochondria และ sarcoplasmic reticulum อยู่ใกล้กับ nucleus (Gartner, Hiatt and Strum, 1988) ซึ่ง phospholipid bilayer ของ plasma membrane ของเซลล์กล้ามเนื้อมี macromolecule proteins จำนวนหนึ่งแทรกอยู่ระหว่าง lipid bilayer ทาหน้าที่เลือก ions ำให้ผ่านจากด้านหนึ่งไปยังอีกด้านหนึ่งเรียกว่า calcium channel โดย calcium channel นี้จะเป็นทางผ่านของแคลเซียมเข้าเซลล์ การที่แคลเซียมจะผ่านเข้าเซลล์ได้นั้นขึ้นอยู่กับ membrane signal ซึ่งอาจจะเป็น chemical หรือ electrical ก็ได้ จึงได้แบ่ง calcium channel แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ำใหญ่ๆ คือ potential-dependent channels (PDC) ถูกกระตุ้นโดย membrane depolarization กับ receptor-operated channels (ROC) ถูกกระตุ้นโดย specific receptor และไม่เกี่ยวกับ membrane potential (Triggle, 1981) โดยพบว่า inorganic cations หลายตัวเช่น manganese (Mn^{2+} , Mn^{3+} -di, trivalent cations), cobalt (Co^{2+}) และ lanthanum (La^{3+}) สามารถทาหน้าที่ได้เหมือน calcium antagonist คือสามารถหยุดยั้ง activity ต่างๆ ที่เป็น calcium dependent process ได้ (Miller and Moore, 1984) นอกจาก inorganic cations ที่กล่าวมาแล้วยังมี calcium antagonist ตัวอื่นๆ อีก เช่น nifedipine, verapamil, diltiazem (Maigaard และคณะ, 1983) procain, trifluoperazine, dilantin, neomycin และ indomethacin ก็ออกฤทธิ์ยับยั้ง การทำงานของ calcium channel ได้เช่นกัน (Braunmald, 1982) ซึ่งกลไก ของ inorganic cations และ calcium antagonist เหล่านี้มีฤทธิ์แตกต่างกันออกไป เช่น ทาให้เกิดการเคลื่อนย้ายแคลเซียมเข้าเซลล์ได้ช้า ำนกล้ามเนื้อหัวใจ (Shigenobu, Schneider and Sperelakis, 1974) และสามารถเข้าแทนตำแหน่งของ calcium channel ในหลายๆ ตำแหน่งซึ่งเป็น binding sites (competitive antagonist) ป้องกันไม่ให้แคลเซียมเข้าเซลล์

บทบาทของ beta receptor และ alpha receptor ต่อการหดตัวของมดลูกหนูแรท

จากการศึกษาพบว่ามดลูกมี alpha receptors ซึ่งแสดงฤทธิ์เป็น excitatory action (Ahlquist, 1948, Brooks, Scharppi and Pincus, 1965) และพบ beta receptors ซึ่งแสดงฤทธิ์เป็น inhibitory action โดยการศึกษาในระยะแรกพบว่ามดลูกหนูแรท จะมีแต่เฉพาะ beta receptor เท่านั้น (Ahlquist, 1948 ; Levy and Tozzi, 1963) และ beta receptor ที่พบเป็นชนิด beta-2-adrenoceptor ซึ่งให้ผลในการคลายตัวของมดลูก (Ludeuna และคณะ, 1949 ; Olsson and Pesson, 1971) เดิมเชื่อกันว่า alpha adrenoceptors ไม่มีผลต่อการกระตุ้น myometrium (Rudzik and Miller, 1962 ; Levy and Tozzi, 1963) ต่อมาพบว่า alpha adrenoceptors ใน myometrium ของหนูแรท ทำให้เกิดการหดตัวได้ (Estan และคณะ, 1985 ; Stella and Helene, 1988) สารที่มีฤทธิ์ต่อ beta adrenergic receptors ของ myometrium ทำให้เกิดการคลายตัวได้แก่ isoproterenol (Wasserman and Levy, 1972 ; O'Donnell, Pesson and Wanstall, 1978) และพบว่า propranolol เป็น beta antagonist ให้ผลดีที่สุดลดความถี่ของมดลูกหนูแรท (Wasserman and Levy, 1972)

สารที่มีผลกระตุ้นให้มดลูกบีบตัวนั้นมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกันออกไป สารที่ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นที่ alpha adrenergic receptors ของมดลูกได้แก่ norepinephrine, alpha adrenergic agonist เช่น antidephrine, phenylephrine และ clonidine (Bisset, Haldor and Lewin, 1966) และพบว่า phentolamine เป็น alpha receptor antagonist ให้ผลยับยั้ง norepinephrine ในมดลูกหนูแรทได้ (Doxy, Smith and Walker, 1979 ; Wikberg, 1979)

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาโดย Rossenblum และ Stein (1966) พบว่าในท่อนำไข่ของคน (human fallopian tube) มีตัวรับชนิดโคลีเนอร์จิก (cholinergic receptor) เพราะมีการตอบสนองต่อ metracholine และถูกยับยั้งด้วย atropine และ

ยังพบว่ามีตัวรับชนิด alpha receptor และ beta receptor อยู่ด้วยเพราะมีการตอบสนองต่อ norepinephrine และ isoproterenol กับ propranolol ตามลำดับ

ในการวิจัยครั้งนี้ ได้สังเกตเห็นความสำคัญของผลในทางสรีรวิทยาของกระเทียมสกัดเฉพาะสารอัลลิซินซึ่งเป็นตัวที่ active มากที่สุดในบรรดาส่วประกอบต่างๆ ของกระเทียม ต่อบทบาทการทำงานของมดลูก ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมามีแต่รายงานผลของกระเทียมต่อการหดตัวของมดลูกแต่ยังไม่มีผู้ใดศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. ศึกษาถึงผลของสารสกัดอัลลิซินต่อการหดตัวของมดลูกหนูแรท
2. ศึกษาถึงกลไกทางสรีรวิทยาว่า สารสกัดอัลลิซินมีผลต่อการทำงานของมดลูกโดยตรงหรือผ่าน muscarinic receptor, alpha receptor, beta receptor หรือใช้ calcium channel

ประโยชน์ของการศึกษานี้ จะได้เป็นแนวทางในการนำกระเทียมมาใช้เป็นยาในทางคลินิกเกี่ยวกับการหดตัวของมดลูกเช่น ช่วยการคลอด การขับรก และการขับประจำเดือนต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย