



บทที่ 1

บทนำ

Introduction

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

การอักเสบเป็นปฏิกิริยาที่ซับซ้อนของสิ่งมีชีวิต เพื่อที่จะป้องกันการทำลายหรือควบคุมอันตรายต่างๆไม่ให้ลุกลามออกไปยังบริเวณอื่นๆของร่างกาย โดยร่างกายจะมีการเพิ่มจำนวนเซลล์และผลิตผลของเซลล์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการอักเสบขึ้นมาต่อต้านตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการอักเสบ ทั้งยังช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อส่วนที่ถูกทำลายเนื่องจากปฏิกิริยาดังกล่าวให้กลับคืนสู่สภาพปกติ ซึ่งผลจากการอักเสบจะทำให้บริเวณนั้นเกิดอาการ 4 ประการ คือ ปวด (pain), บวม (swelling), แดง (redness) และร้อน (heat) ^(1,2)

ความรุนแรงของการอักเสบขึ้นกับชนิดของตัวกระตุ้นที่มากระทำต่อเนื้อเยื่อให้บาดเจ็บและความสามารถของร่างกายที่จะต่อสู้กับสิ่งนั้น ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรงหลังถูกกระตุ้นเรียกว่า การอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute inflammation) ถ้าร่างกายไม่สามารถกำจัดเอาตัวกระตุ้นต่างๆออกไปได้หมด การอักเสบจะยังคงดำเนินอยู่ต่อไป อาจเป็นเดือนหรือเป็นปี กลายเป็นอาการอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic inflammation) ซึ่งจะส่งผลทำให้เนื้อเยื่อหรืออวัยวะบริเวณนั้นเกิดความเสียหายหรือพิการได้ ⁽³⁾

สิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดการอักเสบมีอยู่หลายสาเหตุด้วยกัน คือ

1. mechanical stimulus เช่น การเกิดการกระทบกระแทก (trauma)
2. chemical stimulus ได้แก่ สารเคมีต่างๆ ยา หรือจำพวก toxin
3. infectious stimulus ได้แก่ เชื้อโรคหรือจุลชีพต่างๆ เช่น แบคทีเรีย ไวรัส รา หรือปรสิตต่างๆ

เมื่อร่างกายถูกกระตุ้นจากสาเหตุต่างๆดังที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ microvasculature และมีการหลั่ง chemical mediators หลายชนิดออกมาในบริเวณที่เกิดการอักเสบ เช่น histamine, lysosomal compounds, prostaglandins, leukotrienes, 5-hydroxytryptamine (serotonin), lymphokines เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการผลิตและจำหน่ายยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non steroidal anti-inflammatory drugs) หรือเรียกย่อๆว่า NSAIDs ออกมามากมายหลายชนิด โดยแบ่งกลุ่มตามลักษณะโครงสร้างทางเคมี ยาทุกชนิดในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกัน คือ ยับยั้งสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ชนิดที่สำคัญคือ prostaglandins โดยทั่วไปเมื่อให้ยาในกลุ่ม NSAIDs แล้วจะพบว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นผลการรักษาระยะสั้นๆ แต่พยาธิสภาพของโรคยังอยู่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการซ้ำขึ้นมาอีกได้ ดังนั้นจะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการพัฒนาของโรคโดยมีอาการแบบเรื้อรัง ทำให้แพทย์ผู้รักษาต้องสั่งจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยต่อไปเป็นระยะเวลานานๆ แต่เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ยับยั้งการสร้าง prostaglandins ทำให้ prostaglandins ตัวที่สำคัญที่เป็น protective mediators ในกระเพาะอาหารถูกยับยั้งไปด้วย ดังนั้นเยื่อบุกระเพาะอาหารจึงถูกทำลายโดยกรดได้มากขึ้น เมื่อใช้ยาในกลุ่มนี้นานๆ ก็จะค่อยๆปรากฏอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆออกมาให้เห็นได้ เช่น อาการปวดท้อง เป็นแผลในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้

ยาต้านการอักเสบประเภทสเตียรอยด์แม้ว่าจะมีกลไกต้านการอักเสบโดยยับยั้งการสร้างสารต้นกำเนิด (precursor) ของ prostaglandins และ leukotrienes ทำให้ได้ผลการรักษาดีและรวดเร็วในระยะเวลาสั้นๆ แต่เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์มากมาย เช่น ทำให้เกิดการสะสมไขมันบริเวณกลางลำตัว มีโหนกที่ด้านหลังต้นคอ ใบหน้ากลม มีสิวขึ้นที่หน้า และที่สำคัญคือกดภูมิคุ้มกันในร่างกายทำให้ร่างกายมีความต้านทานโรคน้อยลงและติดเชื้อได้ง่าย ดังนั้นการให้ยาคิดต่อกันเป็นเวลานานจึงกลับทำให้อาการของผู้ป่วยเลวลง แพทย์ส่วนใหญ่จึงหลีกเลี่ยงที่จะให้ยาพวกสเตียรอยด์ร่วมด้วยในการรักษา⁽⁴⁾

เพื่อส่งเสริมนโยบายการใช้วัตถุดิบที่ผลิตขึ้นในประเทศอันจะก่อให้เกิดการพึ่งตนเองในด้านบริการทางสาธารณสุข และบรรลุวัตถุประสงค์ที่ว่าสุขภาพดีถ้วนหน้า จึงมีการเล็งเห็นความสำคัญของสมุนไพร โดยผนวกระบบการค้นคว้าวิจัยทางวิทยาศาสตร์และประสบการณ์การใช้สมุนไพรของประชาชนเข้าด้วยกัน เพราะความรู้ทางวิทยาศาสตร์สมัยใหม่จะช่วยยืนยันฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา รวมทั้งพิษของสมุนไพรได้ถูกต้องชัดเจนยิ่งขึ้น หากข้อมูลที่มีอยู่ประสานกันได้อย่างเหมาะสมจะทำให้ประชาชนมียาดีและปลอดภัยไว้ใช้รักษาโรค อีกทั้งยังเป็นการลดดุลการค้าด้านยาที่จำเป็นต้องนำเข้าจากต่างประเทศ พรอโพลิสเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ได้จากรังผึ้ง มีสรรพคุณทางยาแผนโบราณมากมาย มีการนำมาผลิตเป็นผลิตภัณฑ์หลากหลายชนิดเช่น สบู่ เครื่องสำอาง ยาสีฟัน ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และอื่นๆอีกมาก รวมทั้งมีการศึกษาวิจัยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในด้านต่างๆ เพื่อใช้เป็นหลักฐานทางวิทยาศาสตร์รองรับสรรพคุณ ได้แก่ฤทธิ์ด้านเชื้อจุลชีพ ฤทธิ์ด้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมทั้งฤทธิ์ต้านการอักเสบ

อย่างไรก็ดีพบว่าพรอโพลิสที่ได้จากรังผึ้งจากแหล่งต่างๆกัน ที่มีความแตกต่างของสิ่งแวดล้อม ได้แก่แหล่งอาหารของผึ้ง ดันพืชที่เป็นแหล่งในการสร้างพรอโพลิส จะทำให้องค์ประกอบของพรอโพลิสมีความแตกต่างกัน เป็นผลให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพรอโพลิสแตกต่างกันด้วย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยฤทธิ์ด้านการอักเสบของพรอโพลิสไทย และกลไกที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ด้านการอักเสบ

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย (Objective)

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ในการด้านการอักเสบแบบเฉียบพลันของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทย (Ethanollic Extract of Thai Propolis : EEP) ในสัตว์ทดลองที่กระตุ้นให้อู้งเท้าบวมด้วย carrageenan
2. ศึกษาฤทธิ์ของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทย ที่มีต่อการหลั่ง inflammatory mediators คือ nitric oxide และ TNF- α

1.3 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

สิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทย สามารถยับยั้งการอักเสบแบบเฉียบพลันในหนูทดลองที่กระตุ้นการอักเสบที่อู้งเท้าด้วย carrageenan และสามารถยับยั้งการสร้าง nitric oxide กับ pro-inflammatory cytokine คือ TNF- α ในเซลล์ mouse macrophage ได้

1.4 รูปแบบการวิจัย (Research design)

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ Experimental Research

1.5 วิธีที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย (Study design and processes)

1.5.1 เตรียมสารสกัดของพรอโพลิสไทยด้วยเอทานอล

1.5.2 แบ่งการทดลองเป็น 2 ส่วนคือ

1.5.2.1 การทดลองในสัตว์ทดลอง (*in vivo*)

โดยการกระตุ้นการอักเสบที่อุ้งเท้าหนูด้วย carrageenan และทำการวัดเปรียบเทียบ ปริมาตรการบวมของอุ้งเท้าของหนู (volume of edema) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับสิ่งสกัดด้วย เอทานอลของพรอโพลิสไทย และกลุ่มที่ได้รับยาต้านการอักเสบ indomethacin กับกลุ่ม ควบคุมที่ได้รับเฉพาะสารละลาย DMSO

1.5.2.2 การทดลองในหลอดทดลอง (*in vitro*)

ทำการศึกษาความเป็นพิษของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทย ที่มีต่อ เซลล์ mouse macrophage ด้วยวิธี MTT assay

ทำการวัดระดับของ nitric oxide และ pro-inflammatory cytokine (TNF- α) ที่ กระตุ้นด้วย LPS เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทย และกลุ่มที่ได้รับยาต้านการอักเสบ dexamethasone

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Anticipated benefits from the study)

เมื่อได้ผลทดสอบของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทย แล้วผลที่ได้มีแนวโน้มใน การต้านการอักเสบได้ดี ก็จะสามารถนำไปศึกษาเพื่อหาสารสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ และศึกษาตามขั้นตอนการพัฒนาต้านการอักเสบจากสมุนไพรต่อไป เพื่อเป็นการลดการนำเข้า ของยาแก้อักเสบซึ่งเป็นสารเคมีสังเคราะห์จากต่างประเทศ อีกทั้งยังเป็นการส่งเสริมให้มีการ เพาะเลี้ยงผึ้งเพื่อเก็บพรอโพลิส แล้วนำไปใช้ในการผลิตยาเป็นการสร้างรายได้ให้แก่ประชากรไทย ได้อีกด้วย

1.7 ปัญหาจริยธรรม (Ethical Consideration)

การวิจัยนี้ปฏิบัติตามจรรยาบรรณการใช้สัตว์ทดลองของสภาวิจัยแห่งชาติ พ.ศ. 2542 และสอดคล้องกับหลักการใช้สัตว์ทดลองในการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ โดยใช้หลัก 3Rs⁽⁵⁾ คือ ไม่สามารถใช้วิธีการศึกษาอื่นที่เหมาะสมทดแทนการใช้สัตว์ทดลองได้ (Replacement) การใช้จำนวนสัตว์ทดลองน้อยที่สุดที่สามารถแสดงผลในการทดลองได้ โดยใช้หลักทางสถิติ (Reduction) และการปฏิบัติต่อสัตว์ทดลองให้เกิดความทุกข์ทรมานน้อยที่สุด (Refinement) ซึ่งโครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8 คำสำคัญ (Key words)

Thai propolis

Anti-inflammation