

บทที่ 1



บทนำ

กระเทียม (garlic) เป็นพืชเศรษฐกิจที่สำคัญของประเทศไทย นอกจากจะใช้เป็นส่วนประกอบของเครื่องปรุงในอาหารไทยและจีนหลายชนิดเพื่อให้เกิดกลิ่นหอมหรือทากั้รรสชาติของอาหารเอริ้ดอรัอย กระเทียมยังมีคุณประโยชน์ในทางยาอีกหลายประการ ในระยะเวลา 50 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับกระเทียมอย่างน่าสนใจ อาจกล่าวได้ว่ากระเทียมมีคุณสมบัติพิเศษ มีทั้งคุณค่าทางโภชนาการและสรรพคุณของยาที่ช่วยป้องกันและรักษาโรคภัยไข้เจ็บหลายชนิดได้อีกด้วย

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

กระเทียม มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า Allium sativum Linn. อยู่ในวงศ์ Alliaceae (Cobley and Steel, 1976 ; Mathew, 1978) กระเทียมเป็นพืชดั้งเดิมที่มีมานานนับพันปี (Purseglove, 1978) ประวัติเกี่ยวกับแหล่งกำเนิดมีไม่ชัดเจน แต่มีหลักฐานแสดงว่าอยู่ที่ตะวันออกเฉียงใต้ของไซบีเรีย แล้วแพร่กระจายไปยังแถบเมดิเตอร์เรเนียน และอยู่ในแถบเอเชียกลาง (Purseglove, 1978) ปัจจุบันแพร่กระจายไปได้หลายสภาพภูมิอากาศ กระเทียมจัดเป็นไม้ล้มลุกจำพวกหญ้า (เสงี่ยม พงษ์บุษรอด, 2519) มีลำต้นเป็นเยื่อสีขาว ใบมีลักษณะเรียวยาว สีเขียว หนา ยาวประมาณ 30-40 เซนติเมตร กว้างประมาณ 2-3 เซนติเมตร (กรองทอง จันทร, 2526) ใบเปลี่ยนรูปไปทำหน้าที่สะสมอาหารเรียกว่าหัว (bulb) หัวประกอบด้วยกลีบ (cloves) ซึ่งเกิดจากแกนกลางของใบที่อยู่กลาง ๆ ลำต้นเท่านั้น ใบรอบนอกจะไม่มี การสร้างกลีบ หัวหนึ่ง ๆ ประกอบด้วยกลีบหลายกลีบซ้อนกัน แต่ละกลีบมีเปลือกนอกหุ้มกลีบทั้งหมด รวมกันไว้อีกชั้นหนึ่ง ขนาด และน้ำหนักจะแตกต่างกันไปตามพันธุ์ และสภาพแวดล้อม (Motax et al., 1971)

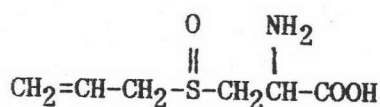
การศึกษาทางเคมี

มีการศึกษาค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับกระเทียมอย่างน่าสนใจ โดยโรงงานเภสัชกรรมทหาร (2527) ได้ศึกษาส่วนประกอบทางเคมีของกระเทียม พบว่ากระเทียม 100 กรัม มีส่วนประกอบเป็นทั้งส่วนที่เป็นของเหลวและของแข็งดังแสดงในตารางที่ 1

ในหัวกระเทียมประกอบด้วยคาร์โบไฮเดรต (ในรูปของเซลลูโลส) ไขมัน โปรตีน วิตามิน เกลือแร่ และอื่น ๆ วิตามินที่พบประกอบด้วยวิตามินซีมากที่สุด รองลงมาได้แก่ กรดนิโคตินิค, วิตามินบี 1, วิตามินบี 2, และวิตามินเอ ตามลำดับ (Fenwick and Hanley, 1985a) ดังแสดงในตารางที่ 2

สำหรับแร่ธาตุที่พบมากที่สุดคือ ฟอสฟอรัส โบตัสเซียม แคลเซียม แมกนีเซียม เหล็ก ฯลฯ ซึ่งมีความสำคัญและจำเป็นต่อการเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลงกระบวนการต่าง ๆ ของร่างกาย

จากการศึกษาของ Stoll และ Seebeck (1951) พบว่ามีสารระเหยที่เป็นน้ำมันปะปนอยู่ในกระเทียม (nonvolatile sulfur-containing precursor) ชื่อว่าอัลลิอิน (alliin) ในสภาพปกติจะไม่มีสีและกลิ่น มีชื่อทางเคมีว่า S-allyl-L cysteine sulphoxide มีสูตรโมเลกุลคือ $C_6H_{11}NSO_3$ สารอัลลิอินนี้เป็นสารอนุพันธ์ของกรดอะมิโน พบมากในกระเทียม มีสูตรโครงสร้างคือ



เมื่อนำหัวกระเทียมมาบด สารอัลลิอินจะถูก oxidise ด้วยเอนไซม์อัลลิอินเนส (alliinase) แล้วเกิดปฏิกิริยาเปลี่ยนเป็นอัลลิซิน (allicin) ซึ่งเป็นสารที่มีกลิ่นฉุน (Cavallito and Bailey, 1944; Purseglove, 1978)

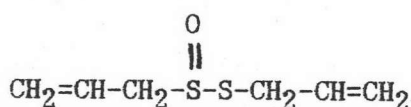
ตารางที่ 1 แสดงส่วนประกอบทางเคมีของกระเทียม 100 กรัม
(โรงงานเภสัชกรรมทหาร, 2527)

ส่วนประกอบ	เปอร์เซ็นต์ (โดยประมาณ)
ของเหลว	77
ของแข็ง	
โปรตีน	3.4
ไขมัน	1.1
กากใย (เซลลูโลส)	0.7
วิตามิน	0.4
แร่ธาตุ	0.8
สารระเหยและอื่น ๆ	6.6

ตารางที่ 2 แสดงส่วนประกอบวิตามินต่าง ๆ ในกระเทียม 100 กรัม
(Fenwick and Hanley, 1985a)

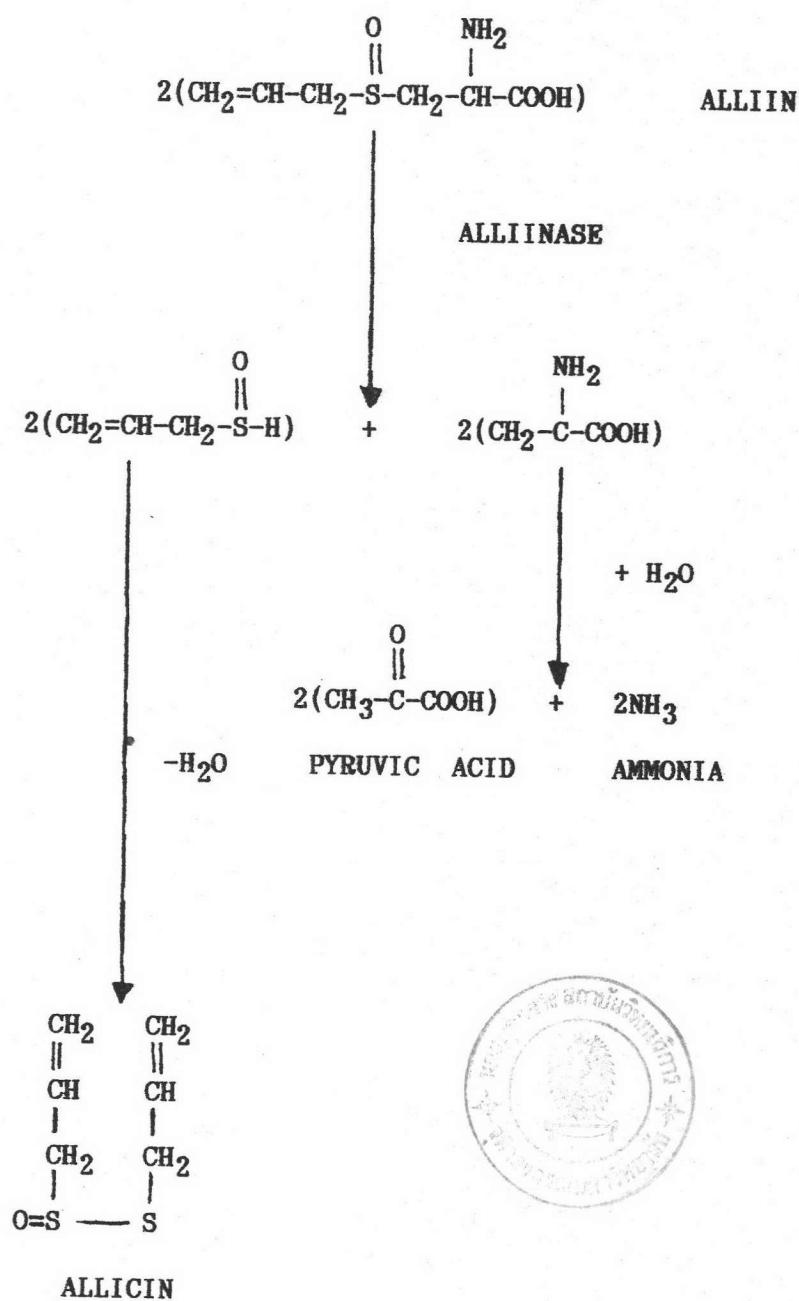
วิตามิน	มก./ กระเทียม 100 กรัม
วิตามินบี 1 (Thiamin)	0.25
วิตามินบี 2 (Riboflavin)	0.08
กรดนิโคตินิก (Nicotinic acid)	0.5
วิตามินซี	15

ได้มีการศึกษาวิเคราะห์โดยนำเอากระเทียมมากลั่นด้วยความดันสูงพบว่าได้สารระเหย มีกลิ่นรุนแรง และมีสีเหลือง เนื่องจากมีโมเลกุลของมันเป็นอนุพันธ์ของกำมะถัน (organosulfur derivative) นอกจากนี้สารละลายที่กลั่นได้ยังมีอนุพันธ์ของกำมะถันที่มีสูตรโครงสร้างแตกต่างกัน ออกไปเป็นปริมาณที่แตกต่างกัน อาทิเช่น diallyl disulfide, diallyl trisulfide, poly sulfide และ diethyl disulfide อีกเล็กน้อย (Semmler, 1982) แต่สารที่เป็น biological active compound คือ อัลลิซิน (allicin) (Cavallito and Bailey, 1944) ซึ่งเป็นน้ำมันหอมระเหย (volatile oil) อัลลิซินมีลักษณะเป็นน้ำมันสีเหลืองใส กลิ่นฉุน โครงสร้างทางเคมีมีสูตรโมเลกุลเป็น $C_6H_{10}S_2O$ ชื่อทางเคมี diallyl thiosulfoxide หรือ 2-propenyl-2-propenylthiol sulfinate หรือ diallyl disulfide เรียกสั้น ๆ ว่า อัลลิซิน สูตรโครงสร้างคือ



ในระหว่างทำการกลั่นที่จุดเดือดต่ำ เพื่อจะได้มาซึ่งอัลลิซินนั้น สารตั้งต้นคืออัลลิอินจะถูกเปลี่ยนด้วยอัลลิอินเนส (alliinase) แล้วได้ อัลลิซิน หรือ diallyl disulfide พร้อมทั้ง กรดไพรูวิก และสารแอมโมเนียด้วย (ประสงค์ คุณานุวัฒน์ชัยเดช, 2526) ดังปฏิกิริยาในรูปที่ 1

พบว่าถ้าสกัดกระเทียมสดโดยใช้ฮีเธอร์สามารถแยกอัลลิซินออกมาได้ 0.15% ลักษณะเป็นน้ำมัน ไม่มีสี มีกลิ่นกระเทียม ไม่คงตัว สูญเสียฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเมื่อถูกความร้อน หรือ เมื่อเป็นด่าง (Cavallito and Bailey, 1944; Cavallito, Buck and Suter, 1944; Stoll and Seebeck, 1951) นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าสกัดกระเทียมสดโดยใช้คลอโรฟอร์มจะได้ เฉพาะอัลลิซินเท่านั้น (รายงานเภสัชกรรมทหาร, 2527) แต่ถ้าใช้เอธิลแอลกอฮอล์ หรือ เมธิลแอลกอฮอล์ จะได้อัลลิซินพร้อมสารอื่น ๆ อีกสามารถทดสอบอัลลิซินได้โดยใช้วิธี Thin Layer Chromatography (TLC) ได้ค่า Relative flow (R_f) เท่ากับ 0.70-0.75 สามารถเก็บรักษาอัลลิซินไว้ได้นานโดยเก็บไว้ในที่มีอุณหภูมิต่ำ และใช้ povidone ซึ่งเป็นสารที่สามารถรักษา คุณสมบัติของอัลลิซินไว้ได้นานโดยเพียงแต่ก่อรูปเป็น complex เกาะไว้ เพราะเมื่อนำมาทดสอบ จาก TLC คูแล้ว ให้ค่า R_f เท่าเดิม (รายงานเภสัชกรรมทหาร, 2527)



รูปที่ 1 แสดงปฏิกิริยาการเปลี่ยนจากสารตั้งต้นอัลลิอินเป็นอัลลิซินโดยเอนไซม์อัลลิอินเนส
(ประสงค์ คุุณานุวัฒยัเคช, 2526)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ในตำรายาไทย (สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ, 2524) ได้ระบุสรรพคุณไว้ว่าหัวกระเทียมมีสร้อน ไซ้แก้ไอ แก้โรคผิวหนัง ขับปัสสาวะ ขับเนื้อร้าย บำรุงโลหิต ขับระดู แก้เสมหะ และ ลม แก้สะอึก และแก้มานในท้อง นอกจากนี้ยังไซ้เป็นยาทาภายนอกโดยคั้นเอาน้ำจากหัวกระเทียม เป็นยาหยอดหู แก้ปวดหู และหูอื้อ (บุญธรรม เอี่ยมสมบูรณ์, 2517) แก้โรคผิวหนังบางชนิด เช่น กลาก เกื้อน รา เป็นยารักษาแผลเรื้อรังที่ริมฝีปาก ยารักษาโรคผ้าที่แฉีก และเหงือก ไซ้กวาดสमानล้น แก้คออักเสบ เสียงแห้ง (อภิรักษ์ พลอดดี และ รสนา พลากรสกุล, 2521) ประโยชน์ของกระเทียมที่กลั่นออกจากหัวที่โชนกพอไซ้ ไซ้เป็นยาขับพยาธิเส้นด้าย ถ้าไซ้กระเทียมโชนกกับน้ำส้มกวาดเป็นยาสมาน แก้คออักเสบ (พยอม ดันดิวัฒน์, 2521) ยังไซ้แก้หืด อัมพาต ลมเข้าข้อ และปวดสะโพก ยังมีผู้ไซ้แก้จุดแค้น ท้องผูก ภูวด แก้โรคชักเส้นประสาทไม่ปกติของเด็ก หรือโชนกปิดหัวเห่าแก้ปัสสาวะขัดเนื่องจากกระเพาะปัสสาวะไม่มีกำลัง (โลกกว้าง การแพทย์, 2524)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของกระเทียมมากมายพบว่ามีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราหลายชนิดเช่น Trichophyton mentagrophytes, Candida albicans, Candida monosa, Microsporum gypseum เป็นต้น (Fenwick and Hanley, 1985b) เนื่องจากกระเทียมมีสารชื่อ diallyl disulfide และ allyl propyl disulphide มีฤทธิ์ทำลายและยับยั้งการเจริญเติบโตเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (นภา ศิวรังสรรค์ และ กรรณิศา ไรวา, 2526) โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียพวก gram positive และ gram negative เช่น Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Samonella typhi, Shigella dysenteriae, Klebsiella pneumonia (Fenwick and Hanley, 1985b) สารสกัดกระเทียมสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตเชื้อ Mycobaterium tuberculosis ซึ่งเป็นเชื้อที่ทำให้เกิดวัณโรค (Cavallito and Bailey, 1944; Moore and Atkin, 1977; Small, Bailey and Cavallito, 1947) มีฤทธิ์ในการฆ่าแมลงโดย Amonkar และ Banerji (1971) พบว่า diallyl disulfide ซึ่งสกัดจากกระเทียมมีฤทธิ์ฆ่าตัวอ่อนของยุง นอกจากนี้ยังมีผลต่อหัวใจ และหลอดเลือดโดยช่วยลดการแข็งตัวของเลือด (coagulation) โดยมีผล 2 ประการคือ 1) ลดการเกาะตัวของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) 2) เพิ่มการละลายลิ่มเลือดของสารไฟบริโนเจน (fibrinolytic activity) (เผือดศรี วัฒนานุกูล และ เบญจพร อัศววัฒน์, 2531) มีผลยับยั้งต่อการเกิดกระบวนการ prostacyclic synthesis โดยออกฤทธิ์เหมือนสารพรอสตาแกลนดิน

(prostaglandin-like component) (Bordia and Bansal, 1973) มีคุณสมบัติลดระดับไขมันในหลอดเลือดของสัตว์ทดลอง (Jain, 1978; Chi, 1982; Kamanna and Chandrasekhara, 1982; Choduin and Jonathan, 1986) และในคน (วิชัย ตันไพจิตร, สุกัจฉรา นพจินดา และสุรัตน์ โคมินทร์, 2530; Bordia and Bansal, 1973; Jain, 1978) จากการศึกษาของ Augusti และ Mathew (1974) กระทบลดพอสฟาลิปิด (phospholipid), ไขมันทุกชนิด (total lipid), โคลเลสเตอรอล (free cholesterol) และโปรตีนมีผลต่อ high density lipoprotein (HDL) มีการขนส่งโคลเลสเตอรอลจากหลอดเลือดแดงเก็บไว้ที่ตับ ฤทธิ์ต่อเอนไซม์ก็พบว่ากระเทียมมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด สามารถยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ glutamate dehydrogenase, glutamate pyruvate และ lactate dehydrogenase (Bogin and Abrams, 1976) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ succinic dehydrogenase และเอนไซม์ triose phosphate dehydrogenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการหายใจแบบใช้ออกซิเจน (นิจศิริ เรืองรังษี และ พยอม ตันดีวัฒน์, 2532) กระเทียมยังมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycemia) (Jain and Konar, 1977) และสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งหลายชนิด (anticarcinogenic effect) (Belman, 1988; Shalinsky, McNarmara and Agrawal, 1989) จากการศึกษาก้อน tumor ในคน และสัตว์พบว่า-SH group ของกรดซัลเฟอร์อะมิโน (sulfur amino acid) และเอนไซม์อัลลิอินเนส (alliinase) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและไม่สามารถเปลี่ยนแปลงจากก้อนเนื้อออกมาเป็น malignant cell (Fenwick and Hanley, 1985b)

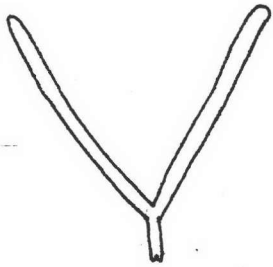
ฤทธิ์ของอัลลิซินต่ออวัยวะสืบพันธุ์

ฤทธิ์ของอัลลิซินต่อระบบสืบพันธุ์ชายพบว่ากระเทียมสามารถยับยั้งกระบวนการสร้างอสุจิ (spermatogenesis) ในระยะ spermatocyte (primary spermatocyte stage) เมื่อให้กระเทียมผงแก่หนูขนาดตัวละ 50 มก. ทุกวันเป็นเวลา 45 วันและ 70 วัน (Dixit and Joshi, 1982) และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้ออสุจิในคนและหนู (Qian et al., 1986) ส่วนฤทธิ์ต่ออวัยวะสืบพันธุ์หญิง ในวงการแพทย์แผนโบราณของไทยได้กล่าวถึงสรรพคุณของกระเทียม ทากที่มดลูกแห้ง และขับน้ำคาวปลา (มหาวิทยาลัยมหิดล, 2528; 2529) ใช้เป็นยาขับประจำเดือน (Jochle, 1974) ช่วยในการคลอดบุตร (Ayensu, 1978) และใช้หลังคลอดบุตร (Burkill, 1935) และใช้เป็นยาทาแห้ง (Prakash and Mathur, 1976) มีรายงานว่ากระเทียมสกัดด้วยน้ำขนาด 50 มก./มล. มีฤทธิ์แรงเท่ากับ oxytocin ขนาด 0.003 iu โดยศึกษามดลูกหนูตะเภา

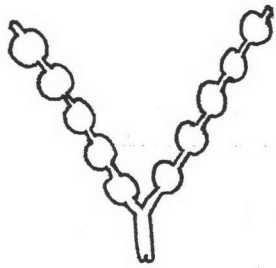
(Saha and Kasinathan, 1961) และกระเทียมที่สกัดด้วยน้ำ สามารถทำให้มดลูกของหนูที่บักที่ที่ตั้งท้องและไม่ตั้งท้องหดตัวได้ โดยให้ผลไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ฉีด estrogen และไม่ฉีดด้วย estrogen (Sharaf, 1969) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ากระเทียมที่สกัดด้วยเอธิลแอลกอฮอล์ 95% และปิโตรเลียมอีเธอร์ ให้ผลไม่แน่นอนต่อการแท้งในหนูแรท (Prakash and Mathur, 1976) สมศักดิ์ บารสิน และ อัมพร ทองกู่เกียรติ (2529) พบว่าน้ำหนักของรังไข่และมดลูกไม่แตกต่างกันเมื่อป้อนกระเทียมผงให้หนูแรทในขนาดต่าง ๆ กัน นาน 7 และ 10 วัน นอกจากนี้กระเทียมยังมีฤทธิ์ทำให้มดลูกหนูแรทหดตัวได้ในระยะต่าง ๆ ของการเป็นสัดหลังจากป้อน โดยทำการศึกษาลดทดลอง (*in vitro*) (สมศักดิ์ บารสิน และ กฤติกา ชุมพลบัญชา, 2531) จากการศึกษาวิจัยของอันธิกา เพิ่มพินทอง (2533) ได้ศึกษาถึงกลไกของการออกฤทธิ์ของอัลลิซินต่อการหดตัวของมดลูกของหนูแรท โดยศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าอัลลิซินมีผลเพิ่มความแรงของการหดตัวของมดลูกหนูแรทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) การหดตัวของมดลูกสูงขึ้นตามปริมาณอัลลิซินที่เพิ่มขึ้น อัลลิซินไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่าน muscarinic receptor และไม่มีผลต่อ alpha-adrenergic receptor และไม่มีผลผ่านทาง beta-adrenergic receptor แต่อัลลิซินสามารถเพิ่มการหดตัวของมดลูกได้ โดยอัลลิซินอาจมีการเหนี่ยวนำให้มีการเปิด calcium channel และ/หรือ ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของแคลเซียมในเซลล์ Somboonwong (1992) พบว่าอัลลิซินที่ปริมาณแตกต่างกันมีผลทั้งเพิ่มและลดความแรงของการหดตัวกล้ามเนื้อชั้น circular ในระยะ proliferative อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อศึกษาผลของอัลลิซินสามารถยับยั้งได้โดย verapamil และ nifedipine ซึ่งเป็น calcium channel blocker

ลักษณะของมดลูกหนูแรทและการตั้งท้อง

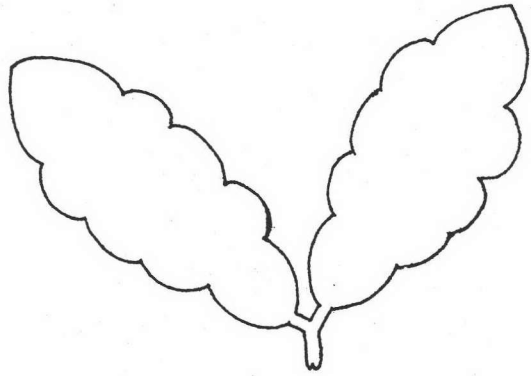
ลักษณะมดลูกในหนูแรทเป็น bilateral horn (รูปที่ 2A) จากบริเวณรังไข่ (ovary) มาที่มดลูกมีหลอดเลือด (ovarian artery) มาเลี้ยง ต่อมาเป็นส่วนของท่อส่วนปลาย (tubal end of uterine) ต่อด้วยมดลูก (uterine horn) ซึ่งมดลูกแต่ละส่วนมาต่อรวมกันที่ปากมดลูก (cervix) และสุดท้ายคือช่องคลอด (vagina) สำหรับตัวมดลูกมี suspensory ligament ช่วยยึดระหว่างมดลูกและกระดูกซี่โครง (lower rib) ไว้ทั้ง 2 ข้าง มีหลอดเลือด uterine artery มาเลี้ยงมดลูก หนูแรทตั้งท้องใช้เวลาทั้งหมด 3 สัปดาห์ ในระหว่างตั้งท้องในสัปดาห์แรก (early-pregnancy) และในสัปดาห์ที่ 2 (mid-pregnancy) จะมีการฝังตัวของตัวอ่อน (conceptus) ที่ท่อส่วนปลายจนกระทั่งถึงตัวมดลูก สามารถแยกเป็นสถานที่ implantation และไม่มี implantation (รูปที่ 2A และ 2B) ในสัปดาห์สุดท้ายมีการขยายของมดลูกติดต่อกันตลอด (รูปที่ 2C)



A



B



C

รูปที่ 2 รูปแสดงส่วนต่าง ๆ ของมดลูกหนูแรทที่ไม่ตั้งท้องและตั้งท้อง A. ไม้ได้ตั้งท้องและหลังคลอด; B. การตั้งท้องในสัปดาห์แรก และสัปดาห์ที่ 2; C. การตั้งท้องในสัปดาห์สุดท้าย

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนและ adrenergic receptor ในระหว่างการตั้งท้อง

ในหนูแรทที่ตั้งท้องพบว่าการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนโดยเฉพาะ oxytocin และ estrogen จำนวน oxytocin receptor จะเพิ่มมากขึ้นในระยะสุดท้ายของการตั้งท้อง และสูงสุดในระยะคลอดจากนั้นจะลดลง (Alexandrova and Soloff, 1980) โดยพบว่า estrogen สามารถไปเพิ่ม oxytocin receptor และเพิ่มความไวของการหดตัวของมดลูกต่อ oxytocin (Fuchs et al., 1983; Soloff, 1979; Soloff et al., 1977) และยังมีการเปลี่ยนแปลงของ adrenergic-receptor พบว่าการตอบสนองของมดลูกต่อ catecholamine (noradrenaline และ adrenaline) มีผลต่อการควบคุมการหดตัวและคลายตัวของมดลูก โดย alpha- และ beta-adrenergic receptor ที่บริเวณ cell surface การกระตุ้น alpha-adrenergic receptor ทำให้เกิดการหดตัวของมดลูก และการกระตุ้น beta-adrenergic receptor ทำให้เกิดการคลายตัวของมดลูกได้ (Garrett, 1955) ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ adrenergic receptor เพิ่มเติมโดยพบว่าการกระตุ้น beta 2-adrenoceptor มีผลต่อการคลายตัวของมดลูก การกระตุ้น alpha-1 adrenoceptor เพิ่มการหดตัวโดยเพิ่มความถี่ (frequency) และความแรง (intensity) ของมดลูก (Maltier and Legrand, 1988; Maltier, Benghan-Eyene and Legrand, 1989) ในระหว่างมีการตั้งท้องของหนูแรทพบว่าปริมาณของ alpha-1 adrenergic receptor เพิ่มขึ้นและปริมาณของ beta-2 adrenergic receptor ลดลงซึ่งวัดโดยการใช้อิทธิ radioligand binding เริ่มตั้งแต่วันที่ 18 หลังจากตั้งท้องจนกระทั่ง 6 ชั่วโมงก่อนการคลอด ในช่วง 6 ชั่วโมงก่อนคลอดมีการเพิ่มขึ้นของ alpha-1 adrenoceptor 70% และมีการลดลงของ beta-2 adrenoceptor ควบคู่กับ adenylate cyclase system 75% (Legrand, Maltier and Benghan-Eyene, 1987) มีการศึกษาทางด้านชีวเคมีและเภสัชวิทยาแสดงให้เห็นว่ามี alpha-adrenoceptor ตอบสนองต่อมดลูกหนูแรทในระยะสุดท้ายของการตั้งท้อง (Marshall, 1970; Abdel-Aziz and Bakry, 1973; Osa and Kawarabayashi, 1977) ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงระหว่างฮอร์โมน estrogen และ progesterone ซึ่งสามารถควบคุมได้ทั้ง alpha- และ beta-adrenoceptor ฮอร์โมนจากรังไข่คือ estradiol ทำให้มีการเพิ่มของปฏิกิริยาของ adrenoceptor ในระยะสุดท้ายของการตั้งท้องซึ่งเป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้นของ alpha-adrenoceptor (Abdel-Aziz and Bakry, 1973) และฮอร์โมน progesterone มีผลต่อการควบคุม beta 2-adrenoceptor ในกล้ามเนื้อของมดลูกหนูแรทในระยะใกล้คลอด นอกจากนี้ยังพบอีกว่า alpha-adrenoceptor และ beta-adrenoceptor พบในบางส่วนของมดลูกกล่าวคือ alpha-1 adrenoceptor มีการ

กระจายตัวอยู่ที่กล้ามเนื้อ circular ส่วนบริเวณกล้ามเนื้อ longitudinal มีการกระจายตัวของ beta-1 และ beta-2 adrenoceptor ร่วมกัน (Kawarabayashi and Osa, 1976; Chow and Marshall, 1981; Marshall, 1981)

การเปลี่ยนแปลงของ Prostaglandins (PGs) ในระหว่างการตั้งท้อง

arachidonic acid เป็นสารเริ่มต้น (precursor) ของ prostacyclin, prostaglandins (PGs), thromboxane A₂ และ leukotrine ปัจจุบันนี้พบว่าเซลล์หรือเนื้อเยื่อสามารถกระตุ้นให้สร้าง arachidonic acid โดยอาศัยเอนไซม์ phospholipase หรือ hydrolyases ที่พบได้ในเนื้อเยื่อทั่ว ๆ ไป โดยย่อยโมเลกุล phospholipid ให้แตกเป็นโมเลกุลของ unsaturated fatty acid ที่มีคาร์บอน 20 ตัว กรดพวกนี้เป็นพวก essential fatty acid ที่สามารถเปลี่ยนไปเป็น arachidonic acid ได้โดยอาศัยเอนไซม์ dioxygenase พบในเซลล์หลายชนิด (Carsten and Miller, 1987)

PGs มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ โดยเฉพาะ PGE₂ และ PGF_{2a} มีผลกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบ โดยเฉพาะมดลูกซึ่งใช้ทางด้านคลินิกในการเร่งคลอดและใช้ห้ามแท้ง (Carsten and Miller, 1987) ในระหว่างที่มีการคลอดพบว่าฮอร์โมน และสารสื่อประสาทชนิดต่าง ๆ มีผลต่อการเพิ่ม PGs ในหญิงใกล้คลอดพบว่า การเพิ่มของ oxytocin receptor มีผลต่อการสร้าง (biosynthesis) ของ PGs (Carsten and Miller, 1987) norepinephrine และ PGs ทาหน้าทีร่วมกันโดยเพิ่มการหดตัวของมดลูก (Amy and Karim, 1974; Hoffman and Lefkowitz, 1980) จากการศึกษาของ Falkay, Herzeg และ Kovacts (1978) ในเนื้อเยื่อของหญิงตั้งท้องในหลอดทดลอง (*in vitro*) แสดงให้เห็นว่า epinephrine มีผลต่อการเพิ่มของ PGE₂ และ PGF_{2a} ภายในเซลล์ นอกจากนี้การเพิ่มของ PGs ใน amniotic fluid และ maternal plasma ในระหว่างการคลอดซึ่งเป็นผลทำให้เกิดการหดตัวของมดลูกสามารถพบ PGs ได้ทุกระยะของการตั้งท้อง (Dray and Frydman, 1976; Zuckerman et al., 1978) จากการศึกษาเนื้อเยื่อของหญิงตั้งท้องระยะใกล้คลอดและระหว่างคลอดพบว่า PGE₂ และ PGF_{2a} สามารถเพิ่มการหดตัวของมดลูกมากกว่าตัวอื่น ๆ (Hoffmann et al., 1983; Giannopoulos et al., 1985) PGs ทำให้มีการปล่อยแคลเซียมภายในเซลล์จึงสามารถเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกในระยะคลอด (Vallani et al., 1974; Rubanyi and Csapo, 1977)

ผลของแคลเซียมต่อการเปลี่ยนแปลงการหดตัวของมดลูก

นอกจากฮอร์โมนและสารสื่อประสาทต่าง ๆ แล้วปริมาณของแคลเซียมมีผลต่อการหดตัวของมดลูกเหมือนกับกล้ามเนื้อเรียบชนิดอื่น ๆ คือในช่วงกล้ามเนื้อคลายตัว (relax) ปริมาณความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ (intracellular) ต่ำกว่า 10^{-7} M แต่เมื่อภายในเซลล์มีการเพิ่มของแคลเซียม 5×10^{-6} M จะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ (contraction) โดยแคลเซียมที่เพิ่มขึ้นนั้นอาจมาจากภายในเซลล์หรือนอกเซลล์ก็ได้ ในกล้ามเนื้อเรียบมี organelle ที่เก็บแคลเซียมไว้คือบริเวณ sarcoplasmic reticulum เป็น organelle ชั้นต้นในการเก็บแคลเซียมไว้ภายในเซลล์ ส่วน mitochondria นั้นไม่มีความสำคัญในการเก็บแคลเซียมไว้ (Carsten and Miller, 1987) แคลเซียมสามารถเข้าภายในเซลล์ได้โดยทาง potential-dependent channels (PDC_S) และ receptor operated channels (ROC_S) (Carsten and Miller, 1987) แคลเซียมสามารถออกนอกเซลล์ได้โดยผ่านทาง Ca^{2+} -ATPase, และมี $Na^+ : Ca^{2+}$ exchange (Craig and Stilze, 1990)

บริเวณ plasma membrane มีส่วนของ phospholipid bilayer ของเซลล์มี macromolecular protein จำนวนหนึ่งแทรกอยู่ระหว่าง lipid bilayer ทางหน้าที่เลือก ion ให้ผ่านจากด้านหนึ่งไปยังอีกด้านหนึ่งเรียกว่า calcium channel โดย calcium channel นี้เป็นทางผ่านของแคลเซียมเข้าเซลล์ ดังนั้นการที่แคลเซียมจะเข้าเซลล์ได้นั้นขึ้นอยู่กับ membrane signal ซึ่งอาจเป็น chemical หรือ electrical ก็ได้ ซึ่งแบ่ง calcium channel ออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ (Carsten and Miller, 1987)

1 potential-dependent channels (PDC_S) โดยการเกิด depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดเปลี่ยนแปลงอยู่ในภาวะ activated state (หรือ conformation) เช่น เกิดจากโปแตสเซียมภายนอกเซลล์สูงขึ้นมีผลต่อการเกิด action potential ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์

2 receptor-operated channels (ROC_S) เกิด specific receptor จากการมีสารมากระตุ้น (agonist) เช่น สารสื่อประสาท, ฮอร์โมนจากโปรตีน (polypeptide hormone) และ arachidonic acid โดยกระตุ้นที่บริเวณ specific receptor แล้วเกิดการเปิดของ ROC_S มีผลให้แคลเซียมเข้าเซลล์จึงมีผลทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ

การกระตุ้นที่บริเวณ specific receptor แล้วทำให้เกิดการหดตัวของมดลูกหนูที่ตั้งท้องและไม่ตั้งท้อง เป็นผลมาจากแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ สำหรับ calcium antagonist ที่พบในการขัดขวางการหดตัวของมดลูกหนูแรท และกล้ามเนื้อมดลูกของคน เช่น nifedipine, verapamil, cinnarizine, chlorpromazine (a putative calmodulin antagonist) (Ulmsten, Andersson and Forman, 1978; Ostergaard et al., 1980; Csapo et al., 1982; Forman et al., 1982; Cavero and Spedding, 1983; Maigaard et al., 1983; Maigaard et al., 1986; Odum and Brongton-Pipkin, 1988) สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกโดยมีความแรง (potency) แตกต่างกันคือ nifedipine ออกฤทธิ์มากกว่า verapamil ส่วน verapamil ออกฤทธิ์มากกว่า cinnarizine หลายเท่า และ chlorpromazine ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูกน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับตัวอื่น ๆ (nifedipine > verapamil >> cinnarizine > chlorpromazine) เหล่านี้เป็นการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ของเนื้อเยื่อมดลูกหญิงมีครรภ์ (Ballejo, Calixto and Medeiros, 1986)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีปัจจัยต่าง ๆ มากมายที่มีผลต่อการการหดตัวของมดลูกในขณะที่มีการตั้งท้องและการคลอด แต่ยังไม่มียางานถึงผลของกระเทียมหรือสารสกัดจากกระเทียมที่มีผลต่อมดลูกที่ตั้งท้อง ในการวิจัยครั้งนี้จะได้ศึกษาถึงผลทางด้านสรีรวิทยาของกระเทียมสกัดโดยเฉพาะอัลลิซินซึ่งเป็นสาร active ที่สุดในบรรดาสวนประกอบของกระเทียม ออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อมดลูกหนูแรทที่ตั้งท้องเป็นเบื้องต้น โดยมีวัตถุประสงค์ของการศึกษาดังนี้

1 ศึกษาถึงผลของอัลลิซินต่อการหดตัวมดลูกหนูแรทที่ตั้งท้องในระยะต่าง ๆ กัน คือ 7 วัน, 14 วัน และ 21 วัน ของการตั้งท้องโดยใช้ uterine horn ส่วนที่มี implantation

2 ศึกษาอัลลิซินในบริเวณที่มี implantation ในมดลูกหนูแรทที่ตั้งท้อง 21 วัน โดยทดสอบผลต่อ alpha-1 และ alpha-2 adrenergic receptor, PGF_{2a} และ calcium channel

ประโยชน์ของการศึกษานี้ อาจจะเป็นแนวทางในการนำกระเทียมมาใช้เป็นยาในทางคลินิกเพื่อช่วยคลอดและขับรกต่อไป