

บทนำ

สืบเนื่องจากการสำรวจของกองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ในปี 2552 พบว่าโรคปริทันต์ (Periodontal Disease) หรือโรคเหงือกอักเสบ เป็นโรคที่เกิดขึ้นกับคนไทยจำนวนมาก จากการสำรวจพบว่าเด็กไทยอายุ 12 ปีเป็นโรคปริทันต์อักเสบ หรือ โรคเหงือกอักเสบแล้วถึงร้อยละ 80 ของเด็กไทย และกลุ่มวัยทำงานเป็นโรคปริทันต์อักเสบถึงร้อยละ 40 และเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 80-90 ในผู้สูงอายุ กล่าวได้ว่าโรคปริทันต์เป็นโรคที่เกิดได้กับทุกคนในครอบครัวนั่นเอง นอกจากนี้โรคนี้จะทำให้เกิดการสูญเสียฟันแล้วยังทำให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรังในช่องปาก ทำให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพโดยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้คนไข้เบาหวานควบคุมน้ำตาลในเลือดได้ยาก และในหญิงมีครรภ์ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดทารกก่อนกำหนด ปัญหาดังกล่าวได้ส่งผลให้นักวิทยาศาสตร์สนใจในการศึกษาการใช้สมุนไพรไทยในการรักษาโรคปริทันต์

รายงานที่เป็นที่สนใจอย่างมากคือเมื่อเร็ว ๆ นี้ มีกลุ่มนักวิจัยไทยจากคณะเภสัชศาสตร์และคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ได้จัดสิทธิบัตรเจลฟันทะลายโจรรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งเจลฟันทะลายโจรดังกล่าวได้ทดลองใช้รักษาคอนไ้โรคปริทันต์อักเสบมาแล้วทั่วประเทศกว่า 2,000 ราย และอยู่ในระหว่างการทดลองระดับคลินิกเพื่อเก็บข้อมูลในการขอขึ้นทะเบียนยากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)

นอกจากนี้ยังมีรายงานผลงานวิจัยของนักวิทยาศาสตร์ไทยว่าส่วนสกัดของสมุนไพรฟันทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปริทันต์และมีประสิทธิภาพรักษาโรคปริทันต์เช่นเดียวกับ minocyclin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะ รวมทั้งรายงานวิจัยถึงการเปรียบเทียบผลของการใช้เจลฟันทะลายโจรเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะ metronidazole รักษาโรคปริทันต์ พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน

จากความสำคัญดังกล่าวทำให้กลุ่มผู้วิจัยสนใจที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของสาร andrographolide ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในสมุนไพรไทยฟันทะลายโจรในการยับยั้งแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปริทันต์ นอกเหนือจากการใช้ในรูปแบบของเจลที่มีส่วนสกัด กลุ่มผู้วิจัยสนใจพัฒนาต่อยอดโดยทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารสกัดสำคัญ andrographolide ในฟันทะลายโจรให้เป็นอนุพันธ์ใหม่ๆ และศึกษาหาฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโรคปริทันต์ของอนุพันธ์ใหม่และปรับปรุงให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งโรคมมากขึ้น เพื่อพัฒนาสู่การนำไปใช้เป็นยาแผนปัจจุบันและปรับปรุงจนสามารถแข่งขันกับยาปฏิชีวนะจากต่างประเทศได้ ซึ่งจะถือเป็นอีกก้าวหนึ่งของการส่งเสริมสมุนไพรไทย และเป็นการพัฒนาองค์ความรู้เพื่อรับมือกับปัญหาโรคปริทันต์ในประเทศไทย

ก่อนหน้ารายงานการจดสิทธิบัตรได้มีรายงานผลงานวิจัยของกลุ่มนักวิทยาศาสตร์ไทยว่าส่วนสกัดของสมุนไพรฟันทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปริทันต์ [1,2] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าเจลซึ่งมีส่วนผสมของส่วนสกัดฟันทะลายโจรมีประสิทธิภาพรักษาโรคปริทันต์เช่นเดียวกับ minocyclin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะ [3,4] มีรายงานวิจัยถึงการเปรียบเทียบผลของการใช้เจลฟันทะลายโจรเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะ metronidazole รักษาโรคปริทันต์ พบว่าให้ผลเช่นเดียวกันและให้ผล antibacterial ดีกว่าเจล minocyclin [5]

จากความสำคัญดังกล่าวทำให้กลุ่มผู้วิจัยสนใจที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของสาร andrographolide ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในสมุนไพรไทยฟันทะลายโจรในการยับยั้งแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปริทันต์ นอกเหนือจากการใช้ในรูปแบบของเจลที่มีส่วนสกัด กลุ่มผู้วิจัยสนใจพัฒนาต่อยอดโดยทำการปรับเปลี่ยน

โครงสร้างของสารสกัดสำคัญ andrographolide ในฟ้าทะลายโจรให้เป็นอนุพันธ์ใหม่ ๆ และศึกษาหาฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโรคปริทันต์ของอนุพันธ์ใหม่เปรียบเทียบกับสาร andrographolide และปรับปรุงอนุพันธ์ให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งโรคมากขึ้น รวมทั้งหาวิธีสังเคราะห์ของอนุพันธ์ดังกล่าวโดยใช้ต้นทุนต่ำและในระดับสเกลใหญ่

โรคปริทันต์ (Periodontal Disease) หรือโรคเหงือกอักเสบ เป็นโรคที่เกิดขึ้นกับได้กับอวัยวะรอบ ๆ ฟัน อันได้แก่ เหงือก, กระดูกเบ้าฟัน, เอ็นยึดปริทันต์ และผิวรากฟัน สาเหตุมาจากการขาดการดูแลรักษาความสะอาดช่องปากอย่างถูกวิธี ทำให้เกิดการสะสมของคราบจุลินทรีย์และหินปูน คราบจุลินทรีย์ประกอบด้วยเชื้อโรคจำนวนมากที่ทำให้เกิดเหงือกอักเสบ จุลินทรีย์หรือแบคทีเรียพวกนี้เมื่อมีการบริโภคอาหารจำพวกแป้งและน้ำตาลเข้าไปจะปล่อยกรดและสารพิษออกมาเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบ ผลคือทำให้เหงือกบวมแดงอักเสบและมีเลือดออก ทำให้เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์

เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคปริทันต์มีสาเหตุจากเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* และแบคทีเรีย *Streptococcus mutans* (แบคทีเรียในช่องปากที่เปลี่ยนน้ำตาลบนเคลือบฟันให้เป็นกรด อันเป็นสาเหตุของโรคฟันผุ) ดังนั้นรายงานวิจัยส่วนใหญ่จึงเน้นที่การหาสมุนไพรที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อของโรคปริทันต์ทั้งสองชนิดดังกล่าว

มีการรายงานการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเชื้อปริทันต์ชนิด *Streptococcus mutans* ในหลอดทดลองโดยนักวิทยาศาสตร์ชาวไทย Jitra Limsong และคณะ [6] โดยใช้ส่วนสกัด ethanol ของสมุนไพรไทยหกชนิด คือ ใช้ส่วนเหนือดินของต้นฟ้าทะลายโจร *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees (Acanthaceae), ใบชุมเห็ดเทศ *Cassia alata* L. (Leguminosae), ใบชาจีน ชาดำ Chinese black tea (*Camellia sinensis*), ใบข่อย *Streblus asper* Lour. (Moraceae), ใบฝรั่ง guava (*Psidium guajava* L. (Myrtaceae)) และกิ่งสีฟันคนทา *Harrisonia perforata* (Lour.) Merr. (Simaroubaceae) จากผลการทดสอบพบว่าฟ้าทะลายโจร ใบชุมเห็ดเทศ ใบชาจีนและกิ่งสีฟันคนทามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อปริทันต์ชนิด *Streptococcus mutans*

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อของโรคปริทันต์อักเสบของสาร polyphenolic ที่แยกได้จากชาเขียว (*Camellia sinensis*) โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่น [7] ซึ่งพบว่าสารในชาเขียวสามารถยับยั้งเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* ไม่ให้สร้างสารพิษที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์ ปริมาณสารที่ใช้ในการศึกษา คือ ประมาณ 50-150 mg ซึ่งปริมาณนี้มีอยู่ในน้ำชา 1 แก้ว (100 ml)

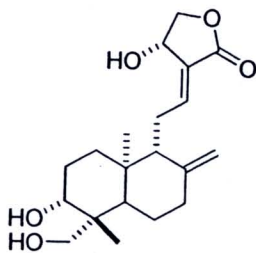
มีรายงานการใช้ศึกษาสารสกัดจากผลองุ่น Thompson seedless raisins (*Vitis vinifera*) พบว่า oleanolic acid, oleanolic aldehyde, และ β -sitosterol ในผลองุ่นสามารถยับยั้งเชื้อโรคปริทันต์เชื้อ *Porphyromonas gingivalis* และ *Streptococcus mutans* [8] นอกจากนี้มีรายงานอื่นๆ เช่นรายงานโดยนักวิจัยชาวไต้หวันพบว่าสมุนไพรจีน Ching-Wei-San สามารถยับยั้งเชื้อโรคปริทันต์ทั้งสองชนิดได้เช่นกัน [9] รวมถึง Binaphthalenone glycosides จากกิ่งไม้ต้น Diospyros lycioides [10] ในขณะที่สาร triterpenoid glycoside จากรากของ *Mussaenda macrophylla* ต้นไม้ในประเทศเนปาล [11] สามารถยับยั้งเชื้อโรคปริทันต์ เชื้อ *Porphyromonas gingivalis* แต่ไม่ยับยั้งเชื้อ *Streptococcus mutans*

ฟ้าทะลายโจร มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. ex Nees ซึ่งอยู่ในวงศ์ Acanthaceae มีชื่อท้องถิ่นว่า ชีปังกี ฟ้าทะลาย หรือหญังกันงู เป็นพืชพบในแถบเอเชีย ใช้เป็นสมุนไพรพื้นบ้านในประเทศจีน อินเดียและกลุ่มประเทศอาเซียน มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ว่าส่วนสกัดของฟ้าทะลาย

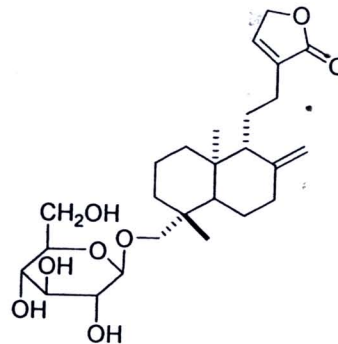
โจรมีสารสำคัญในกลุ่ม diterpene lactones และมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย เช่น antibacterial [12], anti-inflammatory [13], antimalarial [14], immuno stimulant [15], hepatoprotective [16] และ antithrombotic [17]



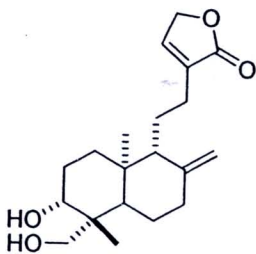
ส่วนเหนือดินฟ้าทะลายโจร มีสารสำคัญจำพวก diterpene lactones หลายชนิด [18] ได้แก่ andrographolide, neoandrographolide, deoxyandrographolide, deoxy-didehydroandrographolide ซึ่งมีโครงสร้างสารดังรูปที่ 1



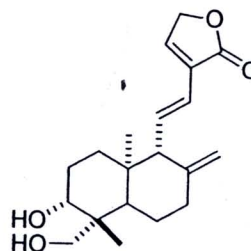
Andrographolide



Neoandrographolide

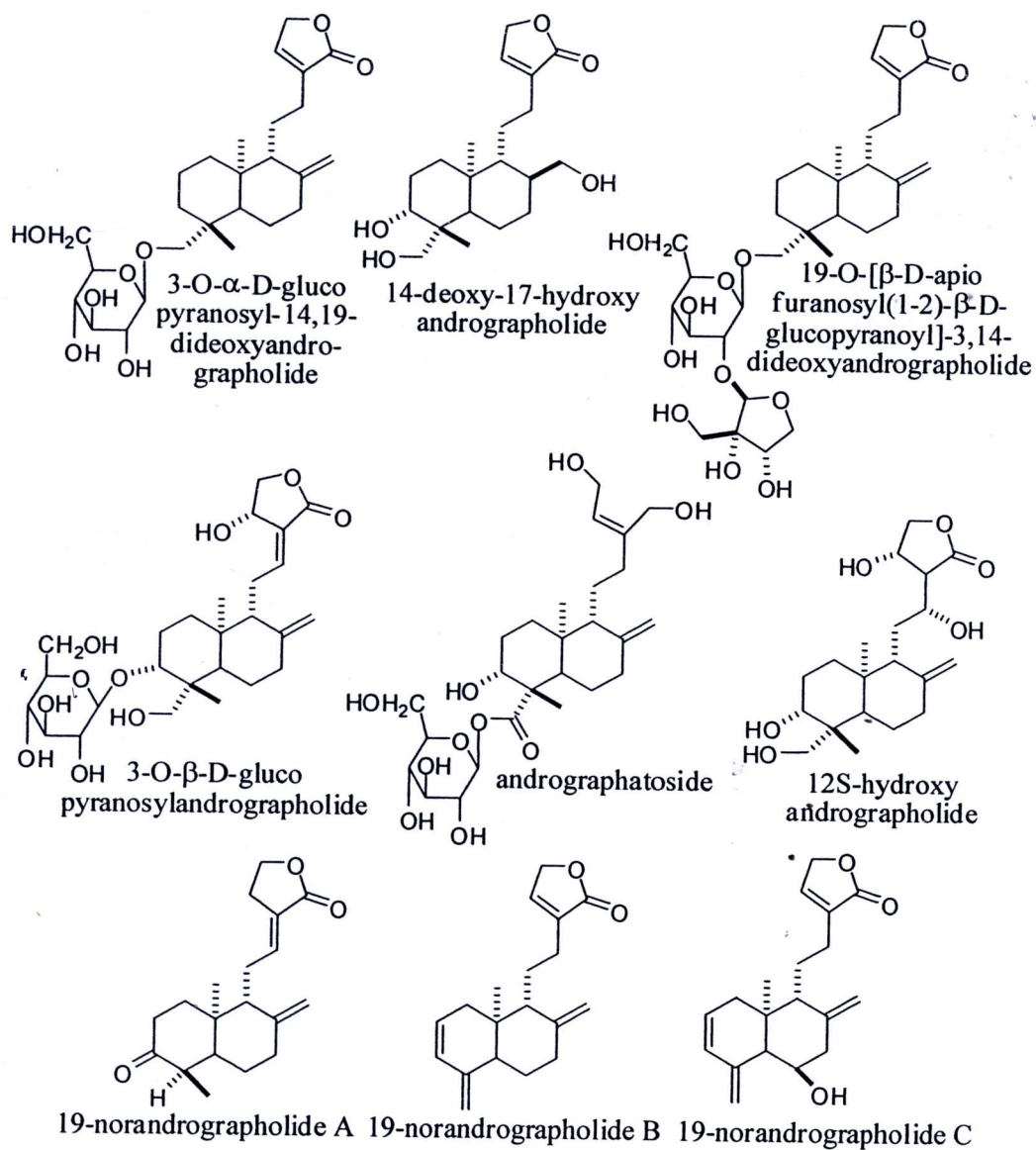


14-Deoxyandrographolide

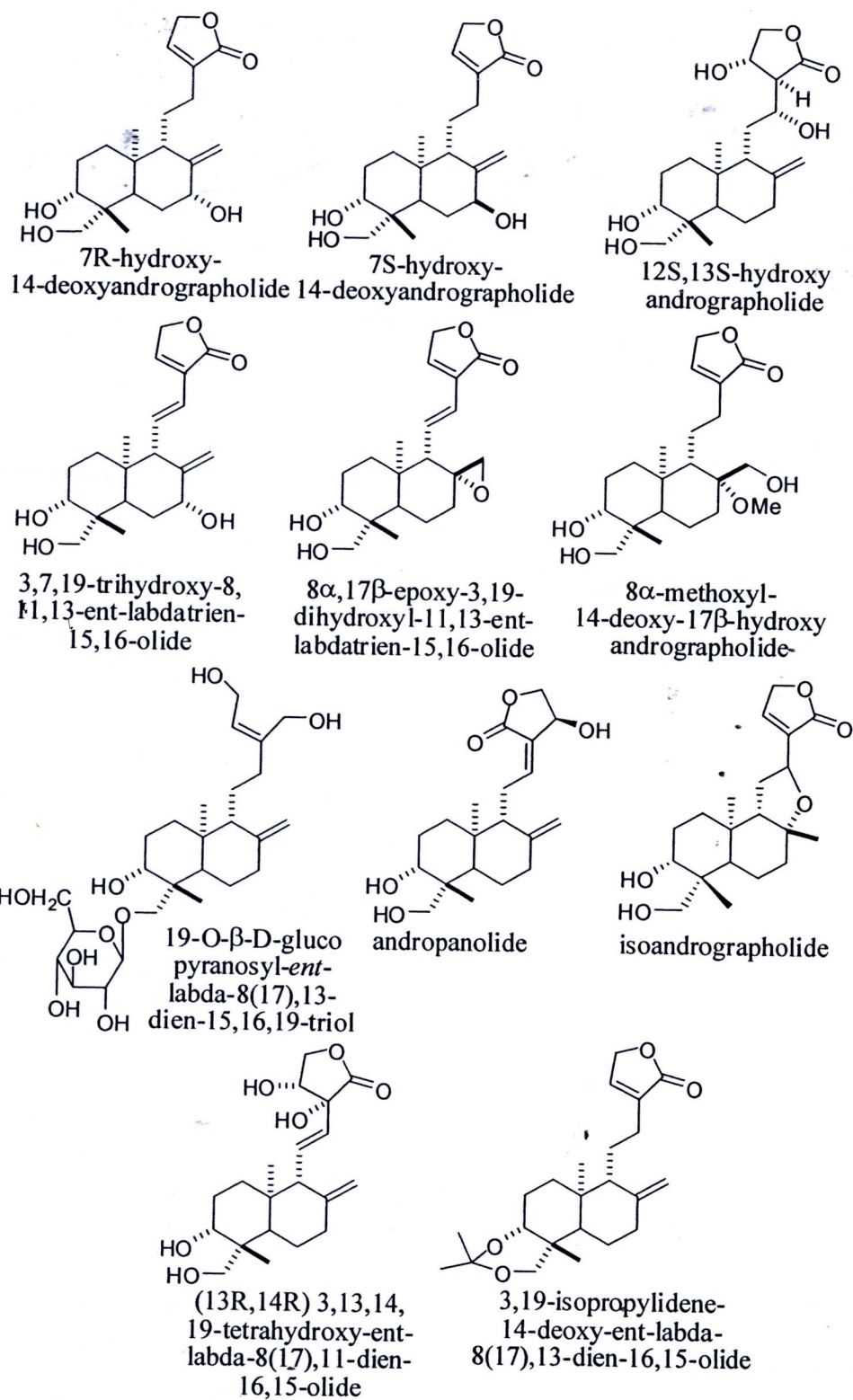


14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide

รูปที่ 1 สารสำคัญจำพวก diterpene lactones หลายชนิดในส่วนเหนือดินฟ้าทะลายโจร



รูปที่ 1 สารสำคัญจำพวก diterpene lactones หลายชนิดในส่วนเหนือดินฟ้าทะลายโจร



รูปที่ 1 สารสำคัญจำพวก diterpene lactones หลายชนิดในส่วนเหนือดินฟ้าทะลายโจร

สำหรับสารสำคัญ คือ andrographolide มีโครงสร้างที่ประกอบด้วยหมู่ hydroxyl จำนวน 3 หมู่ ส่วนของ α -alkylidene χ -butyrolactone จัดตัวอยู่ในรูป envelop conformation และวงหกเหลี่ยม 2 วงติดกันโดยจัดตัวอยู่ในรูป chair conformation ทั้งคู่ [19]

จากผลการวิจัยต่างๆ ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดหรือสารสำคัญของฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์หลายประการ แต่ฤทธิ์ที่สำคัญต่อการรักษาโรคปริทันต์ น่าจะอยู่ในกลุ่มของ

1. ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

ผงใบฟ้าทะลายโจรเมื่อสกัดด้วย alcohol แสดงฤทธิ์ต้านอักเสบ มีฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว กลไกการออกฤทธิ์ต้านอักเสบของฟ้าทะลายโจร ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง nitric oxide (NO)

2. ฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

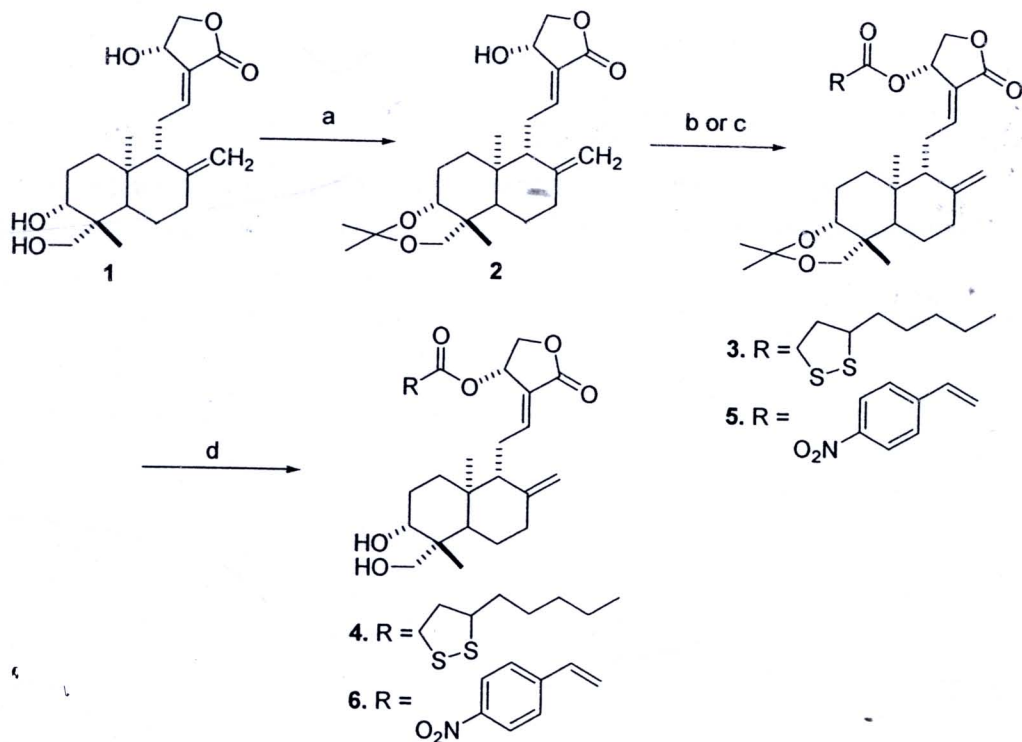
สารสกัดฟ้าทะลายโจรด้วย ethanol 70% และ 80% สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของอาการท้องเสีย ได้แก่ *Escherichia coli* และ *Vibrio cholerae* ซึ่งสารสำคัญในการออกฤทธิ์ คือ andrographolide และ deoxyandrographolide นอกจากนี้สารสกัดฟ้าทะลายโจรแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* ซึ่งทำให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) ได้ จึงมีการนำไปพัฒนาเป็นเจลสำหรับรักษาโรคดังกล่าว นอกจากนี้สารสกัดหยาบของฟ้าทะลายโจร สามารถยับยั้งการจับของแบคทีเรีย *Streptococcus mutans* (แบคทีเรียในช่องปากที่เปลี่ยนน้ำตาลบนเคลือบฟันให้เป็นกรด อันเป็นสาเหตุของโรคฟันผุ)

จากหลักฐานการตรวจสอบทางพิษวิทยา (toxicology) มีการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลัน พิษกึ่งเรื้อรัง และพิษเรื้อรัง พบว่าไม่ก่อให้เกิดพิษ และการทดสอบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ของหนูเพศผู้และเพศเมีย ไม่พบพิษต่อระบบสืบพันธุ์ จากการตรวจสอบพบว่าเมื่อสาร andrographolide เข้าสู่ร่างกายจะกระจายไปยังระบบประสาทส่วนกลาง (สมอง และไขสันหลัง (spinal cord) และอวัยวะอื่น ได้แก่ ลำไส้ ม้าม หัวใจ ปอด และไต ร่างกายสามารถกำจัดสารนี้ออกจากร่างกายในปริมาณ 80% ของสารที่ได้รับภายใน 8 ชั่วโมง และมากกว่า 90% ภายใน 48 ชั่วโมง

จากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ ที่กล่าวข้างต้น ทั้ง ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิก และพิษวิทยา ทำให้ได้ข้อสรุปว่าฟ้าทะลายโจรมีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรค เนื่องจากไม่ปรากฏอาการเป็นพิษแต่อย่างใดก็ตาม ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีอาการติดเชือรุนแรง ในเด็กเล็ก และผู้สูงอายุ ตลอดจนคนที่ เป็นโรคหัวใจ

งานวิจัยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ Andrographolide

รายงานวิจัยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ Andrographolide เพื่อเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียพบเพียง รายงานเดียว คือรายงานในปี 2009 Xiaojian Jiang และคณะ [20] ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Andrographolide และทดสอบฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย พบว่าสารประกอบชนิดใหม่นี้ให้ผลในการยับยั้งแบคทีเรียได้มากกว่า Andrographolide สารประกอบ 4 สามารถยับยั้งการสร้าง *Pseudomonas aeruginosa* biofilm ได้ และให้ฤทธิ์ต้านเชื้อโรคเพิ่มมากขึ้น จากการตรวจสอบพบว่าสารประกอบ 4 อาจจะเป็นยาได้ในอนาคต เนื่องจากสารนี้สามารถต้านการสร้าง biofilm ของแบคทีเรีย ขั้นตอนในการสังเคราะห์แสดงดังรูปที่



Reagents and conditions: (a) 2,2-dimethoxypropane/benzene and DMSO/PPTS/8h; (b) for **3**, aliphatic acid/ClCOOEt/NEt₃/CH₂Cl₂/2 d; (c) for **5**, 4-nitrocinnamic acid/ClCOOEt/NEt₃/CH₂Cl₂/2 d; (d) AcOH/H₂O/1h.

รูปที่ 2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Andrographolide เพื่อทดสอบฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย