

บทนำ

กระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นภาวะที่กระดูกมีความหนาแน่นของเนื้อกระดูกน้อยกว่าปกติ ทำให้กระดูกบางและเปราะ เสี่ยงต่อกระดูกหักง่ายขึ้น (Kanis et al., 1994) ในปัจจุบันอุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนมีแนวโน้มสูงขึ้น ทั้งนี้เป็นผลมาจากอายุเฉลี่ยของประชากรส่วนใหญ่สูงขึ้น และโรคนี้ยังเกิดได้ทั้งในเพศหญิงและชาย จึงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของหลายๆ ประเทศ รวมทั้งประเทศไทย (Pongchaiyakul et al., 2006)

ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogens) มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการรักษาสสมดุลของกระดูก (Compson, 1990) โดยเอสโตรเจนมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) พบว่าในผู้หญิงภายหลังจากหมดประจำเดือน ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะลดลงอย่างรวดเร็ว การทำงานของ osteoclast จึงมากขึ้น ส่งผลให้มวลกระดูก (bone mineral content; BMC) และความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density; BMD) ลดลงอย่างรวดเร็ว (Riggs, 1982; Ohta et al., 2002) เป็นสาเหตุสำคัญที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ส่วนในผู้ชายนั้นพบว่าการขาดฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgens) หรือมีความผิดปกติของยีนตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen-receptor gene) จะทำให้มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนได้เช่นกัน (Erben et al., 2000; Riggs et al., 2002) นอกจากนี้ยังพบว่าเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีความสำคัญในการควบคุมสมดุลกระดูกในเพศชายเหมือนกับในเพศหญิง (Smith et al., 1994)

การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน (estrogen replacement therapy; ERT) เป็นวิธีการที่ใช้รักษา หรือป้องกันภาวะกระดูกพรุนที่มีประสิทธิภาพ แต่พบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ได้แก่ ก่อให้เกิดมะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งต่อมลูกหมาก และเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เป็นต้น (Sulak 1997; Canavan and Doshi, 1999; Lissin and Cooke, 2000; Fontanges et al., 2004; Smith, 2006) ด้วยตระหนักถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นดังกล่าว จึงได้มีการศึกษา วิจัย และค้นคว้ายา ที่ใช้รักษา หรือป้องกันภาวะกระดูกพรุน เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น อันเนื่องมาจากการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ 1) กลุ่มที่ยับยั้งกระบวนการสลายกระดูก (antiresorptive agents) ได้แก่ bisphosphonates ซึ่งเป็นยาที่สามารถยับยั้ง osteoclast activity และกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ของ osteoclast ส่งผลทำให้เกิดกระบวนการสลายกระดูกลดน้อยลง (Papapoulos, 2008) 2) กลุ่มที่กระตุ้นกระบวนการสร้างกระดูก (anabolic agent) ยาในกลุ่มนี้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เพื่อเพิ่มมวลกระดูก ได้แก่ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone) ซึ่งพบว่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์สามารถเพิ่มกระบวนการสร้างกระดูกโดยการกระตุ้น osteoblast activity สามารถเพิ่มจำนวน osteoblast และยับยั้งกระบวนการ apoptosis ของ osteoblast ได้ (Deal, 2009) แต่พบว่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์มีผลข้างเคียงคือทำให้เกิดอาการวิงเวียนศีรษะ คลื่นไส้ และ อาเจียน และผลที่ได้ยังไม่แน่นอน จึงยังไม่เป็นที่นิยมที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนทั้งสองกลุ่ม ยังมีราคาแพง และต้อง

นำเข้าจากต่างประเทศ ทำให้ผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุนไม่สามารถเข้าถึงยาได้อย่างทั่วถึง โดยเฉพาะประชากรไทยส่วนใหญ่ ที่มีฐานะยากจน ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจในการศึกษาสมุนไพรท้องถิ่นภายในประเทศ เพื่อพัฒนาเป็นยาในการป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุน เพื่อลดต้นทุนในการผลิต และการนำเข้ายาจากต่างประเทศ อีกทั้งสามารถนำไปใช้กับประชาชนได้อย่างเหมาะสม และไม่มีผลข้างเคียง

กวาวเครือขาว เป็นพืชสมุนไพรที่พบได้ทั่วประเทศไทย มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Pueraria mirifica* Airy Shaw & Suvatabandhu เป็นไม้เลื้อย และมีหัวอยู่ใต้ดินเพื่อสะสมอาหาร พบว่าส่วนหัวของกวาวเครือขาวเป็นบริเวณที่อุดมไปด้วยสารไฟโตเอสโตรเจน (phytoestrogens) อย่างน้อย 17 ชนิด โดยสารหลักเป็นพวก isoflavanoids ได้แก่ daidzin, genistin, daidzein, genistein และ puerarin (Cherdshewasart and Sriwatcharakul, 2007; Cherdshewasart et al., 2007a) ซึ่งสารเหล่านี้มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับฮอร์โมนเอสโตรเจน จึงสามารถจับกับตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptors) ได้และออกฤทธิ์เหมือนกับฮอร์โมนเอสโตรเจน จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า กวาวเครือขาวสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และระดับแคลเซียมในซีรัม ในลิงแสมแก่เพศเมียได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Trisomboon et al., 2004) และต่อมา Urasopon และคณะ (2007 และ 2008a) ได้ทำการศึกษาผลของการให้กวาวเครือขาวทันทีภายหลังตัดต่อมบังเพศออก (ตัดรังไข่ในหนูเพศเมีย และตัดอัณฑะออกในหนูแรทเพศผู้ และหนูยังไม่ได้แสดงภาวะกระดูกพรุน) เป็นเวลานาน 90 วัน พบว่าหนูกลุ่มควบคุมที่ตัดต่อมบังเพศออกและไม่ได้รับกวาวเครือขาว แสดงภาวะกระดูกพรุน และพบว่ากวาวเครือขาวสามารถป้องกัน การสูญเสียมวลกระดูก และความหนาแน่นกระดูก ในหนูแรทเพศเมีย และเพศผู้ที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนโดยการตัดต่อมบังเพศออก โดยกวาวเครือขาวสามารถป้องกัน การสูญเสียมวลกระดูก และความหนาแน่นของกระดูกในหนูทั้งสองเพศได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยขึ้นอยู่กับขนาดของกวาวเครือขาวที่ให้ และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศ จากผลงานการวิจัยทั้งหมดนี้สามารถที่จะสรุปได้ว่า กวาวเครือขาวสามารถแสดงผลต่อกระดูกได้เช่นเดียวกับฮอร์โมนเอสโตรเจน นั่นคือ กวาวเครือขาวสามารถป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ แต่อย่างไรก็ตามโรคกระดูกพรุนสามารถเกิดได้กับมนุษย์ทุกคน อย่างค่อยเป็นค่อยไป โดยไม่มีอาการแสดงให้เห็นจนกว่าจะเกิดสภาวะกระดูกหักแล้วผู้ป่วยถึงจะรู้ตัว และเข้ารับการรักษา ซึ่งการเกิดลักษณะดังกล่าวเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ยากที่จะแก้ไข ขณะนี้นักวิจัยทั่วโลกกำลังมุ่งเน้นทำการวิจัย เพื่อให้ได้ยามาใช้ในการรักษาภาวะกระดูกพรุน ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาผลของสมุนไพรกวาวเครือขาว ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนภายหลังจากที่อาการดังกล่าวได้เกิดขึ้นแล้ว รวมไปถึงการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของกวาวเครือขาวต่อกระดูก เพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นและสามารถนำเอากวาวเครือขาวไปพัฒนาเป็นยารักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนได้ในอนาคต ในการศึกษาครั้งนี้จะทำการทดลองทั้งในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) และในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยเริ่มต้นจากการศึกษาในหนูแรทเพศผู้และเพศเมียที่จะถูกชักนำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนก่อนด้วยการตัดต่อมบังเพศออกและพักหนูไว้นาน 90 วัน จากนั้นจึงให้กวาวเครือขาวที่ขนาด 10, 100 และ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/วัน นาน 90 วัน และติดตามวัดพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ

กระดูก และติดตามดูว่ากวางเครือขาวสามารถรักษาภาวะกระดูกพรุนได้หรือไม่ จากนั้นจึงศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดกวางเครือขาวต่อเซลล์กระดูกของหนูแรทในหลอดทดลอง (*in vitro*)

การทดลองของปีที่ 1 จะศึกษาเฉพาะในสัตว์ทดลองและในรายงานฉบับสมบูรณ์นี้จะเป็นการรายงานเกี่ยวกับหนูแรทเพศเมียและเพศผู้ที่ถูกชักนำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน โดยการตัดรังไข่และตัดอวัยวะตามลำดับและพักหนูไว้นาน 90 วัน จากนั้นจึงให้กวางเครือขาวที่ขนาด 10, 100 และ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/วัน นาน 90 วัน และติดตามวัดการเปลี่ยนแปลงทางจุลกายวิภาคของกระดูก (bone histology) %trabecular bone area (%BA) ความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density) มวลกระดูก (bone mineral content) และระดับ alkaline phosphatase (bone formation marker) ในซีรัม

วัตถุประสงค์ของโครงการในปีที่ 1

1. เพื่อศึกษาผลของการให้กวางเครือขาว ต่อการรักษาภาวะกระดูกพรุนในหนูแรทเพศเมียและเพศผู้ ที่ถูกชักนำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนโดยการตัดต่อมบ่งเพศออก