

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

#### 2.1 วงศ์ไม้ทุเรียน (Bombacaceae)

ชนิดพันธุ์ของวงศ์ไม้นุ่น ทุเรียนของไทย ประกอบด้วยพรรณไม้ 5 สกุล จำนวน 12 ชนิด และ 1 พันธุ์ (จำลอง เฟ็งคสัย, 2541) ได้แก่

1. สกุลจ๊ว *Bombax* มี 3 ชนิดกับ 1 พันธุ์ คือ จ๊ว *Bombax ceiba* L. จ๊วป่าดอกแดง *Bombax insigne* Wall. ex Kurz จ๊วป่าดอกขาว *Bombax anceps* Pierre และจ๊ว *Bombax anceps*. Pierre var. *cambodiense* (Pierre) Robyns
2. สกุลนุ่น *Ceiba* มีชนิดเดียวและเป็นพันธุ์ไม้ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ คือ นุ่น *Ceiba pentandra* (L.) Gaertn.
3. สกุลทุเรียน *Durio* มี 5 ชนิด คือ ทุเรียนป่า *Durio mansoni* (Gamble) Bakh ทุเรียนลากขา *Durio graveolens* Becc. ทุเรียนคอน *Durio lowianus* Scort ex King ทุเรียนนก *Durio griffithii* (Mast.) Bakh และทุเรียน(สวน) *Durio zibethinus* Murr. ซึ่งนำเข้ามาจากต่างประเทศ
4. สกุลซ้างร้องไห้ *Neesia* มี 2 ชนิด คือ ทุเรียนผี *Neesia altissima* (Blume) Blume และซ้างไห้ *Neesia malayana* Bakh.
5. สกุลพิศวง *Paradombeya* มีชนิดเดียวคือ พิศวง *Paradombeya burmanica* Stapt.

## 2.2 จีวป่าดอกขาว



ภาพที่ 2.1 จีวป่าดอกขาวสดและตากแห้ง



ภาพที่ 2.2 ใบจีวป่าดอกขาว

ชื่อพื้นเมือง	จ้าวป่าดอกขาว
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Bombax anceps</i> Pierre
ชื่อวงศ์	Bombacaceae
ชื่ออื่น	จ้าวผา นุ่นป่า (ภาคกลาง) ไกร (เขมร) จ้าวป่า (ประจวบคีรีขันธ์) จ้าวป่าดอกขาว จ้าวดอกขาว
ชื่อสกุลไม้	<i>Bombax</i> L.
ชื่อพ้อง	<i>Bombax valetonii</i> Hochr

### นิเวศวิทยาและการกระจายพันธุ์

ในประเทศไทยพบจ้าวป่าขึ้นตามป่าเบญจพรรณทั่วไปตามเชิงเขาและไหล่เขา เขาหินปูน ริมฝั่งน้ำลำห้วย พบกระจายพันธุ์ไปทั่วประเทศเกือบทุกภาค ยกเว้นภาคใต้ มักพบขึ้นอยู่สูงจากระดับน้ำทะเล 600-1000 เมตร เป็นไม้ที่ขึ้นสูงเหนือไม้อื่นๆ ในป่าผสมป่าดิบ

ในต่างประเทศ พบที่ประเทศพม่า ลาว เขมร

สถานภาพ ประเภท ก. ไม้หวงห้ามธรรมชาติ ยกเว้นกรณีที่ขึ้นอยู่ในที่ดินกรรมสิทธิ์

### ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ต้นเป็นไม้ต้นผลัดใบขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ สูง 20-30 เมตร เมื่อต้นยังเล็กเรือนยอดคล้ายกับจ้าวแดง (*Bombax ceiba*) แต่เมื่อโตเต็มที่ลำต้นจะยาวและตรง มีหนามแหลมคมตามลำต้นและกิ่งก้าน มีพุ่มนด้า รอบต้น กิ่งแตกเวียนรอบต้นและแผ่สาขาเกือบตั้งฉากกับลำต้น กิ่งแตกต่ำ เรือนยอดโปร่งแผ่กว้าง เรือนยอดด้านบนจะแบน กิ่งอ่อนจะมีรอยแผลใบปรากฏอยู่ เปลือกนอกสีเทา เปลือกต้นอ่อนมีหนามแหลมมากมาย และจะลดลงเหลืออยู่ประปรายเมื่อต้นใหญ่มากขึ้น เปลือกในสีแสด หนา

ใบ ออกเป็นช่อ เป็นใบประกอบแบบใบปาล์ม ช่อหนึ่งๆ มีใบย่อยที่ออกจากจุดเดียวกันแผ่ออกเป็นวงกลมคล้ายรูปนิ้วมือ จำนวน 5-7 ใบ ใบย่อยรูปรีหรือรูปไข่ ใบย่อยมีขนาดกว้าง 4-6 เซนติเมตร ยาว 15-30 เซนติเมตร ปลายใบเรียวแหลม ขอบใบเรียบ โคนใบสอบแคบ เนื้อใบค่อนข้างหนาเกลี้ยงทั้งสองด้าน ก้านช่อใบยาว 10-30 เซนติเมตร เกลี้ยง โคนก้านจะบวมพองขึ้นเล็กน้อย ใบอ่อนมีสีเขียวอ่อนอมแดง ใบแก่สีเขียวเข้มแล้วกลายเป็นสีเหลืองก่อนหลุดร่วง

ดอก สีขาวขนาดใหญ่มีกลิ่นหอมอ่อนๆ ออกเป็นดอกเดี่ยวหรือเป็นกระจุกหรือเป็นกลุ่มเหนือรอยแผลใบตามปลายกิ่ง แต่ละกระจุกมี 3-5 ดอก ออกกระจายทั่วเรือนยอดที่กำลังผลัดใบ ก้านดอกสั้นกลีบเลี้ยงสีเขียวสด โคนกลีบฐานรองดอกติดกันเป็นรูปถ้วยแข็งๆ หรือรูปประมงยาวประมาณ 2.5 เซนติเมตร มีขนละเอียดเป็นมันทางด้านนอก ขอบถ้วยหยักเป็นแฉก 3-4 ดอก แต่ละแฉกมีรูปและขนาดแตกต่างกัน บางกลีบดอกหุบๆ คล้ายกลีบดอกบัวแต่มนกว่าก่อนสอบแคบ กลีบ

ดอกมี 5 กลีบ ทรงกลีบรูปขอบขนาน ยาว 5-8 เซนติเมตร เมื่อบานเต็มที่ปลายกลีบจะแผ่ออกแล้ว ม้วนกลับมาทางฐานรองกลีบ ดอกปิดส่วนของกลีบเลี้ยงเผยให้เห็นเกสรผู้จำนวนมากมาย 250-300 อัน เกสรผู้มี 5 กลุ่ม อยู่รวมกันเป็นท่อยาวประมาณ 5 เซนติเมตร ติดอยู่กับฐานโคนกลีบดอกด้านใน ซึ่งเชื่อมติดกับฐานเกสรเมีย เกสรเมีย 1 อัน อยู่ตรงกลางดอกสีชมพูออกม่วงปลายแยกเป็น 5 แฉก ซึ่งอยู่ชิดติดกัน มีท่อเกสรเมีย 1 อัน ยาวประมาณ 7-8 เซนติเมตร ซึ่งยาวกว่าเกสรผู้ รังไข่มีรูปทรงรีๆ ภายในมีไข่อ่อนจำนวนมาก หลอดท่อรังไข่มีหลอดเดี่ยวจะยาวขึ้นพันกลุ่มเกสรผู้ขึ้นมา ออกดอกเดือนมกราคม-กุมภาพันธ์ ก่อนออกดอกจะทิ้งใบหมดต้น แล้วจึงผลิตดอกเต็มต้นตามปลายกิ่งหรือกิ่ง จึงสังเกตได้ง่าย มองเห็นเป็นสีขาวโพลนไปทั้งต้น สวยงามมาก เมื่อดอกแก่จะร่วงพรวงมาใต้ต้น

ผล รูปทรงกระบอกผิวแข็ง ยาวประมาณ 10-15 เซนติเมตร เส้นผ่านศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร ขอบขนานโค้งงอเล็กน้อย มีสันตื้นๆ 5 สัน เมื่อผลแก่สีน้ำตาลดำ แก่จัดจะแตกอำตมรอยประสาน เมล็ดมีขนาดเล็กมาก รูปทรงกลมสีดำนี้อันจำนวนมาก ห่อหุ้มด้วยบุปผ์ฝ้ายสีขาว ออกผลระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-เมษายน

**แหล่งที่พบ** ป่าเต็งรัง

**สภาพแวดล้อมที่เหมาะสม** ชอบแสงแดดจัด ขึ้นได้ดีในดินที่ไม่อุ้มน้ำ

**การขยายพันธุ์** ใช้เมล็ดเนื่องจากมีบุปผ์นูนสีขาวเกาะรอบเมล็ดเล็กๆ จึงปลิวตามลมไปได้ไกล สามารถกระจายพันธุ์ได้กว้างขวาง เมื่อดกในที่เหมาะสมก็จะงอกขึ้นเองได้ ต้นหรือกิ่งตัดแยกจากต้นแล้ววางไว้ในที่ที่เหมาะสมจะแตกเป็นต้นได้ การปักชำแม้ไม่มีการทดลองแต่สามารถทำได้

**ลักษณะเนื้อไม้** เนื้อไม้แปรรูปมีสีขาว เนื้อหยาบ เหมือนกับไม้जूแต่ทนกว่า ความถ่วงจำเพาะมีค่าประมาณ 0.64 มีอัตราการยืดหดตัว ทางด้านรัศมีร้อยละ 5.22 ทางด้านสัมผัสร้อยละ 7.61 ทางด้านยาวตามเส้นร้อยละ 0.62

**การฝังและการอบ** ฝังให้แห้งด้วยกระแสอากาศได้ง่าย ในการฝังไม้เมื่อได้ทำการแปรรูปแล้ว ควรตั้งฝังไว้ก่อนราว 1 สัปดาห์ แล้วจึงนำเอามากองฝังด้วยกระแสอากาศในที่โล่งแจ้ง (โดยไม่มีสิ่งปกปิด) อบให้แห้งได้ง่าย ใช้ตารางอบไม้ที่ 7

ความทนทานตามธรรมชาติ ตั้งแต่ 1.5-4.0 ปี เฉลี่ยประมาณ 2.4 ปี

การอาบน้ำยาไม้ อาบน้ำยาได้ง่ายมาก (ชั้นที่ 1)

**การใช้ประโยชน์**

ด้านเนื้อไม้แปรรูป ใช้ทำลัง หีบใส่ของ เชื้อกระดาษ ไม้บาง ไม้อัด เสาค้ำ พื้นและฝาบ้านเรือนชั่วคราว ทำเครื่องใช้ทั่วไป เช่น ทำแจวพายกรรเชียง กั้นบ่อน้ำ ร่องน้ำ หีบศพ ของสำหรับเด็กเล่น ไม้ขีด ไม้จิ้มฟัน

ด้านเปลือกไม้ ใบจากเปลือกใช้ทำเชือก

ด้านเป็นพืชอาหาร น้ำมันจากเมล็ดใช้ปรุงอาหาร ทำสบู่

ด้านสมุนไพร ส่วนที่ใช้เป็นสมุนไพรและมีสรรพคุณคือ

ใบ รสเย็นตำพอกแก้ฟกช้ำ บดผสมน้ำทาแก้ต่อมทอนซิลอักเสบ

เปลือกต้น รสฝาดเย็น แก้ท้องเสีย แก้บิด

ราก รสจืดเย็นขับปัสสาวะ เป็นยากระตุ้นและยาบำรุง

ราก, เปลือก รสฝาดเย็น ทำให้อาเจียน

ยาง รสเย็นเมา กระตุ้นความต้องการทางเพศ ห้ามเลือดที่ตกภายใน ขับน้ำเหลือง  
เสีย บำรุงกำลัง แก้ท้องร่วง แก้บิด แก้ระดูมามากเกินไป

ดอกแห้ง รสหวานเย็น รักษาแผลน้ำร้อนลวก ไฟไหม้ แก้ปวด แก้ก้น แก้พิษไข้

ดอก, ผล รสหวานฝาดเย็น แก้พิษงู

**สารสำคัญ** มีในเปลือก เช่น Gum, Katechuic acid

ด้านการเป็นไม้ประดับ ความน่าสนใจของไม้ต้นนี้ คือ เป็นไม้ต้นที่มีทรวดทรง แปลาตรง  
โดดเด่นเป็นพิเศษ กิ่งก้าน โปรงและทรงพุ่มเรื้อนยอดกลม พัฒนาการปลูกเป็นไม้ประดับได้แปลก  
ตา ดอกสีขาวให้กลิ่นหอมอ่อนๆ แต่ก็มีกลิ่นแปลกในตัวคล้ายกับจิวแดง หากปลูกลือกันระหว่าง  
ไม้สองชนิดนี้ก็จะได้ภาพที่ตระการตา ระหว่างดอกสีแดงส้มกับขาวบริสุทธิ์ใช้ในการปลูกประดับ  
ให้เหมาะสมกับภูมิทัศน์ได้ โดยเฉพาะในป่าอนุรักษ์จะช่วยเพิ่มสีสันและเสน่ห์ของป่าได้ดี เช่น เขต  
บริการ ถนนทางเข้า ลานกางเต็นท์ เป็นต้น

### 2.3 พรอสตาแกลนดิน (Prostaglandins, PG)

พรอสตาแกลนดิน (รวิวรรณ , 2547) เป็นสารที่เกี่ยวข้องกับความปวดที่เกิดจากการ  
บาดเจ็บหรือการอักเสบ ปลายประสาทของเซลล์ประสาทรับความรู้สึกบางชนิด ซึ่งอยู่ที่ผิวหนัง  
หรือเนื้อเยื่ออื่นๆ รับรู้ความปวดได้ เช่น รับรู้การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างรวดเร็วจากไฟลวกน้ำ  
ร้อนลวกหรือการกระแทกแรงๆ เมื่อเซลล์เสียหายหรือถูกทำลายจะปล่อยพรอสตาแกลนดินออกมา  
ซึ่งจะไปกระตุ้นตัวรับความปวด (pain receptor) หรือทำให้ประสาทสัมผัสไวต่อการกระตุ้น  
โดยสารอื่นที่ถูกปล่อยออกมาเมื่อเนื้อเยื่อถูกทำลาย ปลายประสาทที่รับความปวดจะไวต่อสาร  
เหล่านี้ และตอบสนองโดยส่งสัญญาณการบาดเจ็บผ่านระบบประสาทไปยังสมอง สมองจะรับรู้  
เช่น เจ็บที่ไหน มากเท่าใด เมื่อร่างกายได้รับยาบรรเทาปวด เซลล์ที่เสียหายจะหยุดการสร้างหรือ  
หลังพรอสตาแกลนดิน สมองไม่ได้รับสัญญาณ ความปวดจะหายไปหรือมีความแรงลดลงทราบ  
เท่าที่เซลล์ไม่ได้หลั่งสารนี้ออกมา

#### การต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory action)

การอักเสบ เป็นปฏิกิริยาการป้องกันตนเองของร่างกาย ซึ่งตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้  
ร่างกายแสดงการ โต้ตอบเมื่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีหลุดเลือดไปเลี้ยงถูกทำลาย โดยเกิดเป็น  
กระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อนและมีรูปแบบที่เหมือนกัน สิ่งกระตุ้นเหล่านี้ได้แก่ เชื้อโรค สารเคมี

ความร้อน และความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันจะกระจายอยู่ทั่วไปในร่างกาย เมื่อมีการติดเชื้อหรือเนื้อเยื่อถูกทำลาย เซลล์และผลิตภัณฑ์จากเซลล์เหล่านี้จะรวมตัวกันที่บริเวณอักเสบ การตอบสนองจะเกิดโดยทันที โดยมีกลไกที่เป็นขั้นตอน ควบคุมโดย cytokines (เป็นโปรตีนควบคุมมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำหลังจากเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เม็ดเลือดขาวและเซลล์อื่นๆ ในร่างกายในการตอบสนองเมื่อมีสิ่งกระตุ้น), สิ่งที่ได้จากระบบเอนไซม์ในพลาสมา, สารที่ได้จากลิวโคไซด์ซึ่งหลั่งออกมาจากเซลล์ชนิดต่างๆ (พรอสตาแกลนดินและ leukotrienes) และสารที่หลั่งออกมาจาก mast cells, basophils และเกล็ดเลือด

ขณะอักเสบร่างกายจะปล่อยสารเคมีออกมาหลายชนิด เช่น พรอสตาแกลนดิน ฮิสตามีน (histamine) kinins, serotonin ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่พบได้ คือ ร้อน บวม แดง และปวด ยาในกลุ่ม Non-Steroid Anti-inflammatory Agent, (NSAIDs) ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต้านอักเสบ ยกเว้นพาราเซตามอล และ phenacetin ซึ่งไม่ยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินนอกระบบประสาทส่วนกลาง จึงเป็นยาระงับปวดลดไข้ที่มีผลด้านการอักเสบต่ำ

สาเหตุชักนำให้เกิดการอักเสบ (Inflammation) (ดวงใจ,2549) แบ่งที่มาของสาเหตุได้ดังนี้

1. จากสิ่งมีชีวิต ได้แก่ จุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคทั้งหลาย

- แบคทีเรีย (Bacteria)
- ไวรัส (Virus)
- ปรสิต (Parasite)

2. จากสิ่งไม่มีชีวิต ได้แก่

- การตายของเซลล์และเนื้อเยื่อ จากการขาดเลือดหลอดเลือด (infarction) หรือถูกทำลายจากกระบวนการทางฟิสิกส์ ทางเคมี และภูมิคุ้มกัน

- ทางกายภาพ ได้แก่การบาดเจ็บจากแรงกระแทกกระแทก ความร้อนสูง ความเย็นจัด กระแสไฟฟ้าแรงสูง รังสี และแสงอัลตราไวโอเล็ต

- ทางเคมี ได้แก่ สารเคมีที่สร้างจากเซลล์ เช่น สารเคมีที่สร้างจากจุลชีพก่อโรคและเซลล์อักเสบทั้งหลาย ตลอดจนน้ำย่อยที่สร้างจากต่อมต่างๆ ในร่างกาย เช่น ภาวะอาหาร ดับอ่อน และถุงน้ำดี เป็นต้น หรือสารเคมีที่ไม่ได้สร้างจากเซลล์ได้แก่ สารเคมีที่กัดกร่อนทั้งหลาย เช่น กรด ด่าง และสารออกซิไดซ์ทั้งหลาย หรือสิ่งแปลกปลอมต่าง ที่เข้ามาอยู่ผิดที่ในร่างกาย เช่น เศษผงต่าง ๆ ที่ปลิวมาติดบนเยื่อหุ้มตาหรือทางเดินหายใจ เศษดิน หรือเศษแก้ว และสิ่งสกปรกที่ติดเข้ามาในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เมื่อเกิดการบาดเจ็บ ตลอดจนสิ่งขั้วภายในร่างกาย เมื่อรั่วไหลและเข้ามาอยู่ผิดที่ เช่น อุจจาระหรือเศษอาหารรั่วไหลเข้าช่องท้อง เช่น ในกรณีลำไส้หรือภาวะอาหารแตกหรือทะลุ หรือภูมิคุ้มกันของตัวเอง ซึ่งก่อขึ้นด้วยตัวมันเอง เนื่องจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อต้านร่างกายตัวเอง (autoimmune) หรือการแข็งตัวของเลือด (clotting factor และ complement)

ผลผลิตที่ก่อขึ้นจากกระบวนการแข็งตัวของเลือดทั้งหลาย เช่น fibrin และ complement ต่าง ๆ ล้วนเป็นตัวชักนำให้เกิดการอักเสบ

### การอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute Inflammation)

เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นทันทีและรวดเร็วใช้ระยะเวลาสั้นและกินเวลาไม่นาน ทั้งนี้ขึ้นกับสาเหตุชักนำคงอยู่นานเท่าใด โดยทั่วไปพยาธิสภาพประกอบด้วย การขยายขนาดของหลอดเลือดเล็กพร้อมกับการคั่งของเม็ดเลือดแดง เกิดการบวมทั่วไปของเนื้อเยื่อบริเวณอักเสบ และเซลล์อักเสบ ที่พบร่วมเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ อาจพบการตายของเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณอักเสบร่วมด้วย ซึ่งขึ้นกับชนิดและระยะเวลาของสาเหตุชักนำ โดยเริ่มแรกเมื่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะได้รับอันตราย หลอดเลือดบริเวณที่มีการอักเสบจะมีการตอบสนองโดยการหดตัวเป็นระยะเวลาสั้น ๆ (2-3 นาที) ทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นดูซีดลงชั่วขณะหนึ่ง หลังจากนั้น precapillary sphincters จะเปิดเต็มที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดพวก endothelial cells ที่บุผนังหลอดเลือดจะหดตัวโดยเฉพาะบริเวณ postcapillary venules เป็นผลให้น้ำรวมทั้ง plasma proteins ต่าง ๆ สามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือด capillary และ venules เข้าไปสู่ interstitial tissue ได้มากขึ้น ซึ่งโดยปกติแล้ว endothelial cells ที่บุผนังหลอดเลือดจะอยู่ชิดกัน เรียกว่า tight junction การหดตัวของ endothelial cells จะทำให้เกิดช่องว่างขึ้นระหว่างเซลล์ ทำให้พวก macromolecules ต่าง ๆ ใน plasma สามารถหลุดลอดผ่านผนังหลอดเลือดเข้าไปสู่ interstitial tissue ได้ การหดตัวของ endothelial cells เกิดจากการถูกกระตุ้นด้วยสารที่เป็นสื่อทางเคมีหลายชนิด จากการศึกษาพบว่า เมื่อมีอันตรายเกิดขึ้นกับหลอดเลือดจะทำให้ mast cell ที่เกาะอยู่ตามผนังหลอดเลือดแตกและหลั่งสารเคมีคือ histamine ออกมาเป็นตัวแรก นอกจากนี้ยังมีสื่อทางเคมีอื่น ๆ อีกที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง vascular permeability เช่น 5-hydroxytryptamine (5HT) หรือ serotonin, kinins, prostaglandins (PGs) และ hydroxyeicosatetraenoic acid (HETEs)

เมื่อหลอดเลือดมี permeability เพิ่มขึ้น เม็ดเลือดขาวพวก polymorphonuclear leukocytes (PMNs) รวมทั้ง fibrinogen จะซึมผ่านผนังหลอดเลือด โดยมีสารเคมีเป็นสื่อดึงดูด (chemoattractant) เม็ดเลือดขาวพวก PMNs ให้เคลื่อนเข้ามาชิดกับ endothelium ของผนังหลอดเลือด (margination) ได้แก่ PGs และ thromboxane (Tx) ต่อมาเม็ดเลือดขาวพวก PMNs จะแพร่ผ่านผนังหลอดเลือดออกมาสู่เนื้อเยื่อบริเวณรอบ ๆ หลอดเลือดและเคลื่อนย้ายไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบตามแรงดึงดูดของสื่อดึงดูด (chemoattractant) หลังจากเกิด PMNs migration ได้ระยะหนึ่งแล้ว monocyte จะเคลื่อนย้ายตามออกมา ซึ่งขณะเกิด monocyte migration นั้น จะมีการแบ่งตัวหนึ่งหรือสองครั้งเพื่อให้ได้เซลล์ใหม่ที่ใหญ่ขึ้นและมีจำนวนมากขึ้น เรียกว่า macrophage เซลล์ macrophage เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีความสามารถในการกลืนกิน (phagocytosis) สิ่ง

แปลกปลอมและเชื้อโรคต่าง ๆ ได้มากกว่าเม็ดเลือดขาวชนิด PMNs ถึง 10 เท่าซึ่งในขั้นตอนนี้ การอักเสบจะเพิ่มความรุนแรงมากขึ้น

ถ้ากลไกการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาสู่ร่างกายบริเวณเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้น ๆ เป็นไปตามปกติ ร่างกายสามารถต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาทำอันตรายเหล่านั้นได้ การอักเสบแบบเฉียบพลันก็จะหายและกลับคืนสู่สภาพปกติ แต่ถ้าต่อสู้ไม่ได้ กระบวนการอักเสบจะยังคงดำเนินอยู่ต่อไปสู่อาการอักเสบแบบเรื้อรัง ( chronic inflammation ) ผลจากการอักเสบแบบเรื้อรัง อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อ (เป็นแผลเป็น) หรืออวัยวะบริเวณกระดูกหรือข้อต่อต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น โรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โรคข้อเสื่อมอักเสบ (osteoarthritis) และโรคเกาต์ (gouty arthritis)

### การอักเสบแบบเรื้อรัง ( Chronic Inflammation )

เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นซ้ำและกินระยะเวลานาน ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของสาเหตุชักนำ และระยะเวลาของการอักเสบ อาจพบพยาธิสภาพร่วมของการซ่อมแซมส่วนสึกหรอ เช่น เกิดการพอกของเยื่อพังผืด และสารหินปูน หรือมีการสร้างเซลล์เนื้อเยื่อใหม่ขึ้นทดแทนที่ตายไป เป็นต้น หรือเกิดจากการอักเสบชนิดเฉียบพลันและต่อมากลายเป็นชนิดเรื้อรังได้ ถ้าหากสาเหตุชักนำยังไม่ถูกกำจัดออกไป การอักเสบแบบเรื้อรังเป็นกระบวนการที่เกิดจากการอักเสบแบบเฉียบพลัน โดยโปรตีนบริเวณเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบถูกทำลายอย่างไม่สมบูรณ์ ( incomplete degradation protein) จึงเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อไป โดยโปรตีนจะทำหน้าที่เป็น endogenous antigen ไปกระตุ้น B-cell complex และไปกระตุ้น โปรตีนใน complement system ตัวที่สำคัญคือ  $C_{3a}$  และ  $C_{5a}$  ซึ่งทำหน้าที่ เป็นสื่อดึงดูดให้เม็ดเลือดขาวมาทำลายสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นอีก ขั้นตอนการอักเสบก็จะเกิดวนเวียนอยู่เช่นนี้เรื่อยไป

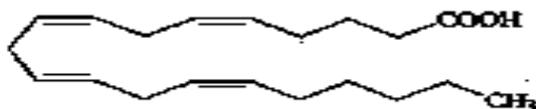
การศึกษาเกี่ยวกับการอักเสบแบบเรื้อรังอีกวิธีหนึ่งคือ ศึกษาปฏิกริยาระหว่าง macrophage, T และ B- cell interaction โดยที่เซลล์ macrophage จะสร้างสาร interleukin 1 (IL-1) หรือเรียกว่า cytokine ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งทำหน้าที่คล้ายตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (antigenic or mitogenic stimulant) โดยที่ IL-1 จะเปลี่ยน Pre-T cell ให้กลายเป็น T-cell และ T- cell จะหลั่งสาร Interleukin 2 (IL-2) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโตของ T-cell (T-cell growth factor) ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปเป็น T-cell ชนิดต่าง ๆ เช่น T-Helper cell มีหน้าที่ควบคุม B-cell ให้ทำงานโดยปลดปล่อย antibody ออกมา ส่วน T-Suppressor cell มีหน้าที่ควบคุม T-cell และ B-cell ให้ทำงานตามปกติ และ T-Cytotoxic cell มีหน้าที่ทำลาย target cell ซึ่งเป็น “ self ” endogenous antigen ถ้าร่างกายมีสภาวะที่สมดุลของ T-Helper cell, T- Suppressor cell และ T-Cytotoxic cell กระบวนการอักเสบก็จะหยุดลงได้ แต่เมื่อเกิดความไม่สมดุลของเซลล์เหล่านี้ขึ้นมา กระบวนการอักเสบก็จะดำเนินต่อไปไม่หยุดยั้ง T-Cytotoxic cell ซึ่งทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอม จะเข้าทำลาย target cell ขยายวงกว้างออกไปทุกที่จนลามไปถึงเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบ ๆ

ด้วย โดยการทำงานของ hydrolytic enzymes ซึ่งเอนไซม์นี้สามารถหลั่งออกมาได้จากเซลล์พวก phagocytes ซึ่งทำหน้าที่ทำลายสิ่งแปลกปลอมทั้งหลาย เช่น T-leukocytes , macrophage, monocytes และ polymorphonuclear leukocytes เป็นต้น นอกจากนี้การทำลายเนื้อเยื่อปกติยังอาจได้รับการส่งเสริมให้มีการทำลายมากขึ้นอีกจากสารอื่น ๆ เช่น อนุมูลอิสระ ซึ่งได้จากการหมดยุและตายลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ การทำลายเนื้อเยื่อยังถูกส่งเสริมได้อีกจากพวก arachidonic acid metabolites ซึ่งได้รับการกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้นจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ที่มาชุมนุมกันนั่นเอง ผลสุดท้ายก็คือ การอักเสบยังคงดำรงอยู่ต่อไปและมีอาการเรื้อรัง เรียกว่า อาการอักเสบแบบเรื้อรัง หากไม่ได้รับการรักษาให้กลับสู่สภาวะปกติ เซลล์เนื้อเยื่อหรืออวัยวะบริเวณนั้นอาจได้รับอันตรายจนกระทั่งสูญเสียหน้าที่ในการทำงานได้

เมื่อมีสิ่งกระตุ้น (stimulus ) มากจะทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายเกิดการอักเสบขึ้นร่างกายจะมีการตอบสนองเพื่อที่จะกำจัดสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นออกไป (defense mechanism ) แต่ถ้าสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายนั้นมีคุณสมบัติที่เป็นสารคงทน ไม่ถูกย่อยหรือทำลายได้โดยง่ายด้วยเอนไซม์ต่าง ๆ และเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ (low degradability and Insolubility) ซึ่งสารที่มีคุณสมบัติดังกล่าวนี้ สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง granulomas ได้ เรียกสารเหล่านี้ว่า granuloma- inducing agents ซึ่งได้แก่ แบคทีเรียบางชนิด, ทราช (silica), carrageenan, น้ำมันพาราฟิน (paraffin oil), สารจำพวกแป้ง (talc ), insoluble immune complex และ insoluble materials ต่างๆ เป็นต้น เมื่อสิ่งกระตุ้นที่เข้าสู่ร่างกายเป็นสารที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ร่างกายจะไม่สามารถกำจัดสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นให้ออกไปได้ สารนั้นจึงยังคงอยู่ในร่างกายต่อไปและจะไป กระตุ้นให้ร่างกายเกิดการอักเสบวนเวียนอยู่เรื่อยไป ร่างกายจะมีการตอบสนองโดยเกิดปฏิกิริยาการสร้าง granulomas ขึ้นมา ห่อหุ้มสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้น ซึ่งปฏิกิริยานี้จัดเป็นกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรังอย่างหนึ่ง

### Prostaglandins และเอนไซม์ Cyclooxygenase

พรอสตาแกลนดิน เป็นอนุพันธ์ของกรดไขมันที่มีอยู่ทั่วไป สร้างโดยเซลล์ชนิดต่างๆ ในร่างกาย เช่น เซลล์ macrophage ซึ่งสร้างทั้ง  $PGE_2$  และ  $PGF_2$  เป็นส่วนใหญ่ และ mast cell ที่สร้าง  $PGD_2$  พรอสตาแกลนดินเป็นตัวควบคุมการตอบสนองของเซลล์และเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ ในร่างกาย เช่น การอักเสบ การตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกัน การรวมตัวของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด การทำงานของไต การสลายแคล และ การตกไข่ เป็นต้น

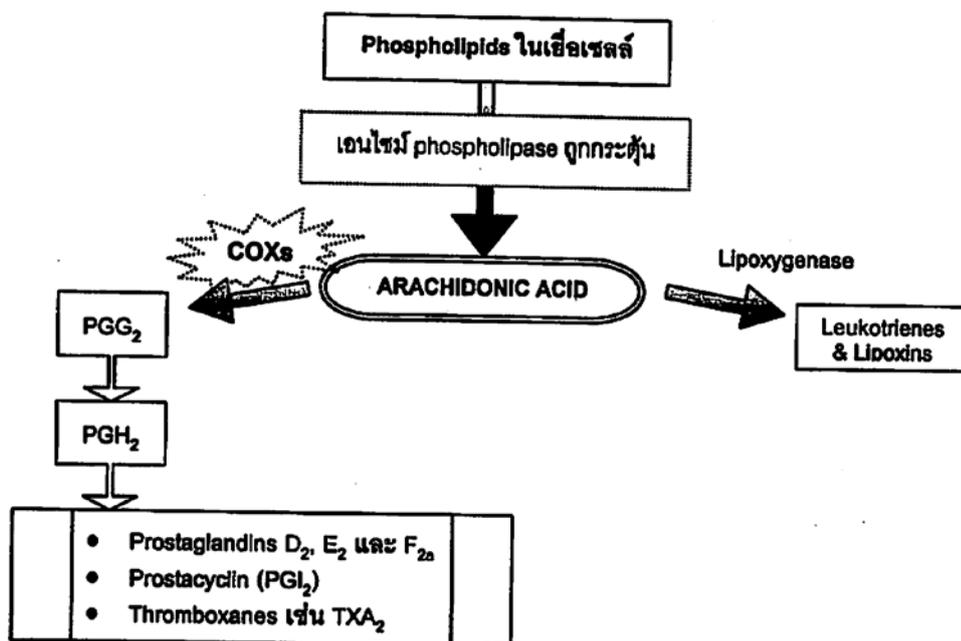


Arachidonic acid

เมื่อเนื้อเยื่อเสียหายทำให้เกิดกรด arachidonic จากฟอสโฟลิพิดของเยื่อเซลล์ การเปลี่ยนแปลงหลักที่เกิดกับกรด arachidonic มี 2 แบบ คือ แบบแรกให้ leukotrienes กับ lipoxins แบบที่ 2 ผ่านการทำงานของเอนไซม์ cyclo-oxygenases (COXs) ซึ่งให้พรอสตาแกลนดินและ thromboxanes ดังภาพที่ 2.2

COXs เป็นเอนไซม์สำคัญที่เร่งปฏิกิริยาชีวสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน COXs มี 2 ชนิด คือ COX-1 และ COX-2 ซึ่งมีความคล้ายคลึงกันในด้านของขนาด ความจำเพาะเจาะจงต่อ สับสเตรทและจลนศาสตร์ แต่ต่างกันในด้านของการทำงานและแหล่งที่พบ

COX-1 เป็นเอนไซม์ที่ดูแลกระบวนการทำงานปกติของร่างกาย พบในเซลล์และเนื้อเยื่อ ทั่วไปในร่างกาย ที่เห็นได้ชัดคือเกล็ดเลือดและทางเดินอาหาร ในกระเพาะอาหารจะมีส่วนในการ สร้างเยื่อเมือกบุกระเพาะเพื่อป้องกันการย่อยตนเอง ในเกล็ดเลือดช่วยการแข็งตัวของเลือด ช่วยใน การทำหน้าที่ปกติของไต เป็นต้น เอนไซม์ COX ประเภทนี้เป็นส่วนประกอบปกติของเซลล์ จึง จัดเป็น constitutive enzyme



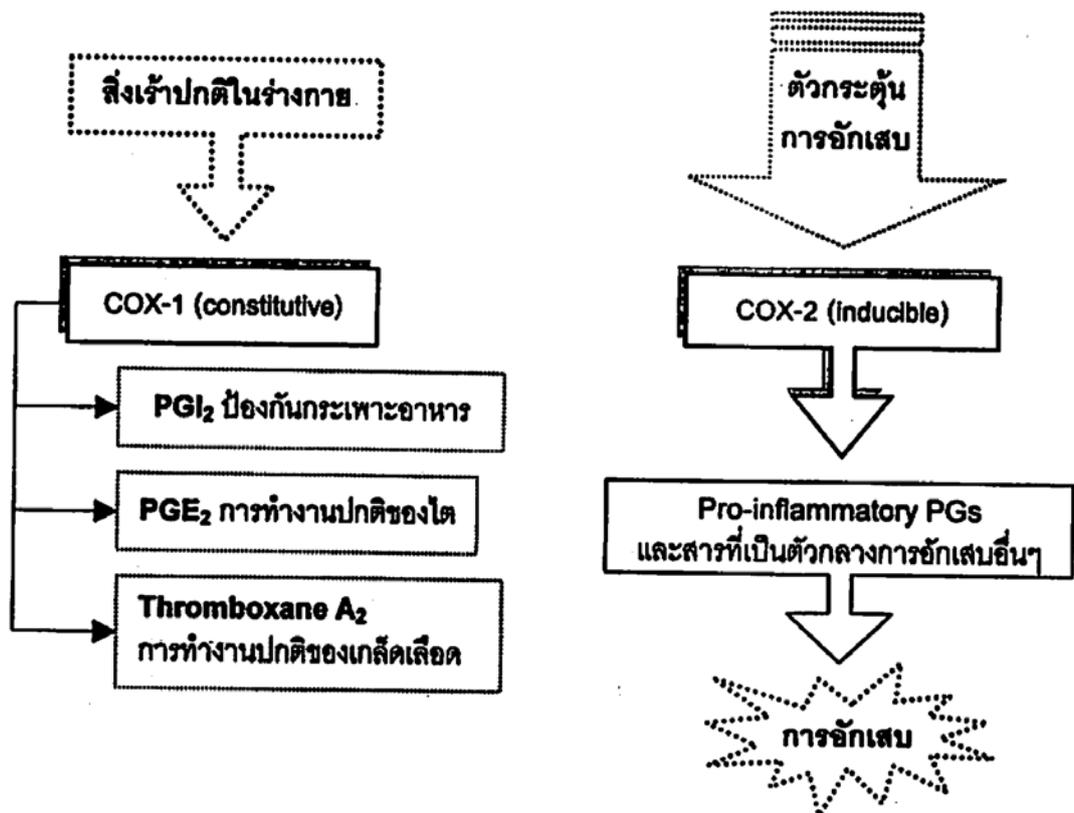
ภาพที่ 2.3 แสดง metabolic pathway ของ arachidonic acid

(ที่มา : รวีวรรณ สิทธิโอสถ, 2547 หน้า 457)

เอนไซม์ COX-2 พบได้ในบางแห่ง เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการมี ไข้และการส่งสัญญาณประสาทความปวด COX-2 เกี่ยวข้องกับการปวด โรคข้อ อากการอักเสบ

ทั่วไป ซึ่งปกติไม่มีในเซลล์ แต่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นได้โดยตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการอักเสบ จึงจัดเป็น inducible enzyme

จากภาพที่ 2.3 จะเห็นหน้าที่ของ COX-1 และ COX-2 ยากลุ่ม NSAIDs ทั่วๆไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองชนิด การยับยั้ง COX-1 จะส่งผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหารและการทำงานของไต ความปลอดภัยของยาแต่ละชนิดตามปริมาณที่ใช้รักษาขึ้นกับความสามารถในการยับยั้ง COX-1 ซึ่งอาจดูได้จากค่า  $IC_{50}$  (inhibition concentration,  $IC_{50}$  คือความเข้มข้นของยา ( $\mu M/L$ ) ที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ 50%) ถ้ามีค่าต่ำจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ดี ยาที่ดีควรมีค่า  $IC_{50}$  ของ COX-2 ต่ำ ซึ่งหมายถึงเลือกยับยั้ง COX-2 ได้ดี และมีค่า  $IC_{50}$  ของ COX-1 สูง ซึ่งการรวมตัวกับ COX-1 ไม่แข็งแรง อัตราส่วนระหว่าง  $IC_{50}$  ของ COX-2/COX-1 ของยาใดๆ แสดงนัยถึงความสามารถสัมพันธ์ในการเลือกยับยั้งของยานั้นๆ ดังนั้นยาที่เลือกยับยั้ง COX-1 ได้ดีกว่า อัตราส่วนจะมีค่ามากกว่า 1 ในทางกลับกันยาที่เลือกยับยั้ง COX-2 ได้ดีกว่า อัตราส่วนจะมีค่าน้อยกว่า 1 มาก อย่างไรก็ตามค่าอัตราส่วนเหล่านี้ผันแปรไปตามชนิดเอนไซม์ เนื้อเยื่อ วิธีการ และสภาพแวดล้อมของแต่ละการทดลอง



ภาพที่ 2.4 แผนภาพแสดงหน้าที่ของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2

(ที่มา : รวีวรรณ สิทธิโอสถ, 2547 หน้า 458)

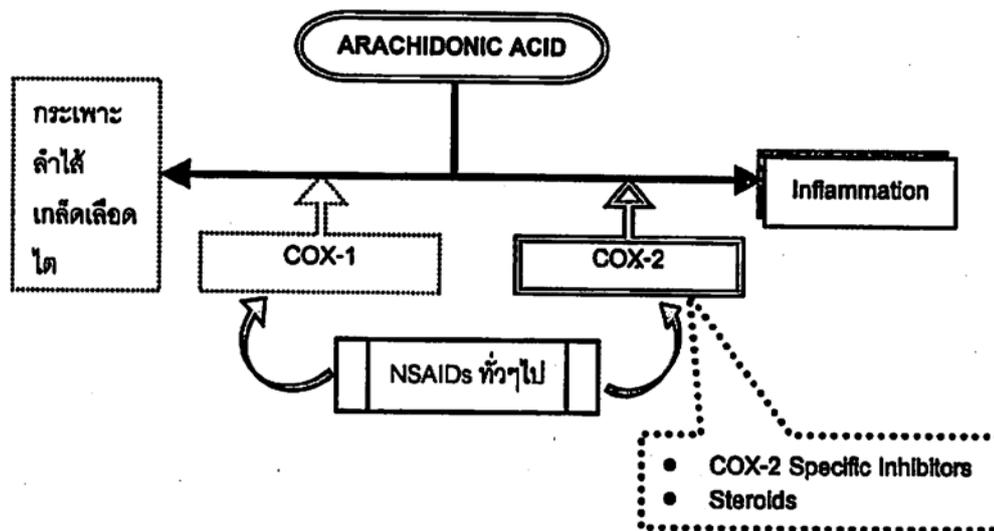
ปัจจุบันมียาที่ได้รับการยอมรับว่าเลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2 เช่น celecoxib (celebrex®) และ rofecoxib (vioxx®) แสดงในตารางที่ 2.1 เมื่อเปรียบเทียบกับ NSAIDs ทั่วไป

ความสามารถในการออกฤทธิ์ไม่ได้ดีไปกว่ายาดีๆ ในกลุ่ม NSAIDs ทั่วไปบางชนิด แต่ที่ดีกว่าคือ ปลอดภัยต่อทางเดินอาหารมากกว่า ดังแสดงในภาพที่ 2.4 แผนภาพเมแทบอลิซึมของกรด arachidonic ซึ่งถูกเร่งโดย COX-1 และ COX-2 แต่ยากกลุ่ม NSAIDs ทั่วไปยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด ส่วน COX-2 specific inhibitors และ สารสเตอรอยด์จะเลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2

ตารางที่ 2.1 เปรียบเทียบการเลือกยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ของ NSAIDs ชนิดต่างๆ

ยา	IC <sub>50</sub> (μM)		COX-2/COX-1
	COX-1	COX-2	
Aspirin	1.67	278	166
Indomethacin	0.028	1.68	60
Sulindac sulfide			31
Ibuprofen			0.7-50
Diclofenac	1.57	1.1	0.7
Meloxicam	4.8	0.43	0.09
Celecoxib	15	0.04	0.003
Rofecoxib	19	0.5	0.026

(ที่มา : รวีวรรณ สิทธิโอสถ, 2547 หน้า 459)



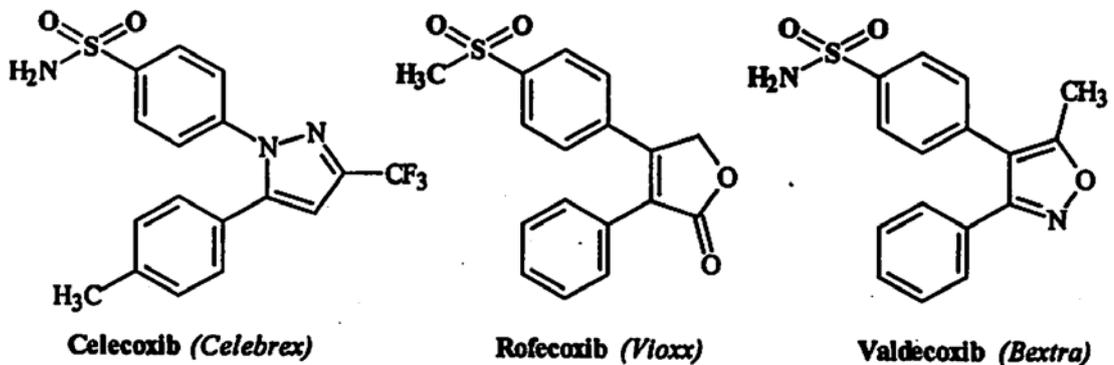
ภาพที่ 2.5 แผนภาพแสดงเมแทบอลิซึมของกรด arachidonic

(ที่มา : รวีวรรณ สิทธิโอสถ, 2547 หน้า 459)

### สารที่เลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2

ความแตกต่างที่สำคัญของ COX-1 และ COX-2 คือ กรดอะมิโนลำดับที่ 523 ซึ่งใน COX-1 เป็น isoleucine ส่วน COX-2 เป็น valine ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า ทำให้ไม่บดบังบริเวณ รวมตัวสำคัญที่อยู่ใกล้ๆ ซึ่งคาดว่าเป็นบริเวณเฉพาะของยาบางชนิดที่จะเข้าไปเลือกรวมตัว ขณะที่ isoleucine ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า บดบังการเข้าถึงบริเวณนี้

สารที่เลือกยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ที่มีในเวลานี้มีโครงสร้างเป็นวงเฮเทอโรไซคลิก 5 อะตอมที่มีหมู่เอริลแทนที่ 2 หมู่ เช่น celecoxib มีวง pyrazole ส่วน rofecoxib มี furanone ส่วนสำคัญในโครงสร้างคือหมู่แทนที่ซึ่งมี S อยู่ที่หมู่เอริล เช่น หมู่ซัลโฟนาไมด์ ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) และ methylsulfone ( $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในสูตรโครงสร้างที่รวมเข้ากับบริเวณพิเศษของ COX-2 ซึ่งไม่มีใน COX-1



### สารอื่นๆ

มีสารบางชนิดที่ใช้บรรเทาอาการอักเสบในบางกรณี ได้แก่ สารประกอบอินทรีย์ของทองคำ (เช่น gold sodium thiomalte, aurothioglucose และ auranofin) penicillamine (โครงสร้างคล้ายกรดอะมิโน cysteine) รวมทั้ง misoprostol (เลียนแบบผลของ  $\text{PGE}_1$  ที่เพิ่มการหลั่งไบคาร์บอนเนตและเมือกในกระเพาะ พร้อมกับเร่งการไหลเวียนโลหิต บริเวณกระเพาะอาหารซึ่งช่วยป้องกันผลเสียเนื่องจากการได้รับสารกลุ่ม NSAIDs ติดต่อกันนาน ๆ) ซึ่งคล้ายพอสตาแกลนดิน

### 2.4 อนุมูลอิสระ (Free radical)

อนุมูลอิสระเป็นสารที่มีอะตอมหรือหมู่อะตอมภายในโมเลกุลอยู่ในสถานะที่มีอิเล็กตรอนเดี่ยว (unpaired electron) ซึ่งเป็นสถานะที่ไม่เสถียร ทำให้อนุมูลอิสระมีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยามาก จึงชอบทำปฏิกิริยากับอะตอมของธาตุอื่น ทั้งนี้เพื่อทำให้ตัวมันเองเกิดความเสถียรนั่นเอง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่และไม่มีแบบแผนที่แน่นอน (Gey, 1990)

โดยอนุมูลอิสระแต่ละตัวสามารถทำให้เกิดความไม่สมดุลของอิเล็กตรอนต่อโมเลกุลของสารอื่นๆ ได้หลายพันโมเลกุล

อนุมูลอิสระจะทำปฏิกิริยากับสารอื่นๆ ใน 2 รูปแบบ คือ แบบแรก โดยการดึงเอาอะตอมไฮโดรเจนไปจากสาร โมเลกุลอื่นๆ ที่อยู่ข้างเคียง แบบที่สอง โดยการเพิ่มโมเลกุลของออกซิเจนเข้าไปเพื่อให้เกิดเป็นอนุมูลเปอร์ออกซิล (peroxyl radical)

อนุมูลอิสระมีความไวต่อการเข้าทำปฏิกิริยากับชีวโมเลกุลที่สำคัญในร่างกาย เช่น ดีเอ็นเอ โปรตีน และไขมัน ทำให้เกิดความเสียหายต่อชีวโมเลกุลดังกล่าว เช่น hydroxyl radical ( $\text{OH}^\cdot$ ) จะทำลายโปรตีนที่อยู่ภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ที่ตำแหน่งของกรดอะมิโน histidine, proline, tryptophan, cysteine, trypsin ทำให้โปรตีนที่มีกรดเหล่านี้ก่อให้เกิดการ fragment, cross link และ aggregate นอกจากนี้ hydroxyl radical ยังสามารถจับกับดีเอ็นเอทำให้เกิดการจัดเรียงตัวใหม่ (rearrangement) ของ codon และ translocation ของ specific gene segment เป็นผลให้ดีเอ็นเอเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) มีการแบ่งเซลล์ผิดปกติไป อนุมูลอิสระจะทำปฏิกิริยาโดยเข้าไปจับกับอิเล็กตรอนของชีวโมเลกุลหรือดึงอิเล็กตรอนหรืออะตอมไฮโดรเจนออกจากชีวโมเลกุลนั้นๆ เป็นผลให้คุณสมบัติและการทำงานของชีวโมเลกุลเปลี่ยนไปคือถูกทำลายหรือเกิดความบกพร่องอันเป็นต้นเหตุของการเกิดโรค โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวกับความเสื่อมและความบกพร่องของเซลล์ประสาท ระบบสื่อประสาทในสมอง และภาวะขาดเลือดของอวัยวะที่สำคัญ เช่น หัวใจและสมอง จึงเห็นได้ว่าอนุมูลอิสระมีบทบาทในการทำให้เกิดโรคของมนุษย์

อนุมูลอิสระและสารที่เกี่ยวข้องในทางชีววิทยา (ไชวัฒน์, 2550) แบ่งเป็น 3 ประเภท คือ

1. กลุ่มที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ (reactive oxygen species, ROS) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

(1) radicals ได้แก่

-superoxide หรือ superoxide anion  $\text{O}_2^\cdot$

- hydroxyl  $\text{OH}^\cdot$

- hydroperoxyl  $\text{HO}_2^\cdot$

- peroxy  $\text{RO}_2^\cdot$

- alkoxy  $\text{RO}^\cdot$

- carbonate  $\text{CO}_3^\cdot$

- carbondioxide  $\text{CO}_2$

(2) non – radicals ได้แก่

-  $\text{H}_2\text{O}_2$

- ozone  $\text{O}_3$

- hypobromous acid  $\text{HOBr}$

- hypochlorous acid  $\text{HOCl}$

- peroxy nitrite  $\text{ONOO}^-$
- peroxy nitrous acid  $\text{ONOOH}$
- organic peroxide  $\text{ROOH}$
- singlet oxygen  $^1\text{O}_2$

2. กลุ่มที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ (reactive nitrogen species , RNS ) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

(1) radicals ได้แก่

- nitrogen monoxide  $\text{NO}^\cdot$
- nitrogen dioxide  $\text{NO}_2^\cdot$

(2) non – radicals ได้แก่

- nitrous acid  $\text{HNO}_2$
- nitrosyl cation  $\text{NO}^+$
- nitrosyl anion  $\text{NO}^-$
- dinitrogen tetroxide  $\text{N}_2\text{O}_4$
- dinitrogen trioxide  $\text{N}_2\text{O}_3$
- nitronium cation  $\text{NO}_2^+$
- peroxy nitrite  $\text{ONOO}^-$
- peroxy nitrous acid  $\text{ONOOH}$
- alkyl peroxy nitrites  $\text{ROONO}$

3. กลุ่มที่มีคลอรีน เป็นองค์ประกอบ (reactive chlorine species , RCS ) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

(1) radicals ได้แก่

- chlorine atom  $\text{Cl}^\cdot$

(2) non – radicals ได้แก่

- chlorine gas  $\text{Cl}_2$
- nitronium chloride  $\text{NO}_2\text{Cl}$
- hypochlorous acid  $\text{HOCl}$

## 2.5 สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant)

สารต้านอนุมูลอิสระ หมายถึง สารที่ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ในที่นี้รวมถึงสารที่สามารถยับยั้ง และควบคุมอนุมูลอิสระไม่ให้ไปกระตุ้นการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน จึงช่วยยับยั้งอนุมูลอิสระไม่ให้ทำลายองค์ประกอบของเซลล์ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ 2 ประเภท คือ การยับยั้งการเกิดออกซิเดชัน และการกั้นออกซิไดซ์โดยสลายห่วงโซ่อนุมูล (radical chain-breaking antioxidation) สารต้านอนุมูลอิสระมีทั้งที่เป็นสารจากธรรมชาติ (natural antioxidant) และสาร

สังเคราะห์ (synthetic antioxidant) ซึ่งได้แก่ tert-butyl-4-hydroxyanisol (BHA), tert-butyl-4-hydroxytoluene (BHT) และ tert-butylhydroquinone (TBHQ) เป็นต้น ตัวอย่างสารต้านอนุมูลอิสระที่พบตามแหล่งธรรมชาติ ดังแสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระในธรรมชาติ

ชนิดของสารต้านอนุมูลอิสระ	แหล่งธรรมชาติที่พบ
Vitamin E (Tocopherol)	พบในพืช และส่วนของพืชที่ให้ไขมัน เช่น ถั่วเหลือง งา ดอกคำฝอย ปาล์ม รำข้าว ถั่วต่างๆ ข้าวโพด ผลไม้เปลือกแข็ง และธัญพืช
Ascorbic acid (Vitamin C)	พบในผักผลไม้สด โดยเฉพาะผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว เช่น สับปะรด มะละกอสุก บรอกโคลี มะนาว แคนตาลูป สตรอเบอร์รี่ และส้ม
บีตาแคโรทีน	สาหร่ายบางชนิด หอยเม่น (Sea urchin) ผักที่มีสีส้มเหลือง ใบชะพลู ใบตำลึง ผักโขม และผลไม้ที่มีสีเขียวเข้ม
แอลฟาแคโรทีน	แครอท
Lutein และ Zeaxanthin	ผักที่มีสีเขียวจัด
Lycopene	มะเขือเทศ แดงโม องุ่นสีชมพู แอปเปิ้ลคอก
บีตาคริสโตแซนทีน	ผลไม้รสเปรี้ยว
Astraxanthin	เนื้อปลาแซลมอน ปลาเทร้าต์ กุ้งฝอย กุ้งก้ามกราม และกุ้งมังกร
Glutathione	พบได้ในพืชตระกูลกระหล่ำ อะโวคาโด แอสปารากัส และส้ม
Alpha limonine	พบในส้ม
Allicin, eruboside B	พบในกระเทียม
Ellagic acid	สตรอเบอร์รี่ และแบล็คเบอร์รี่
Quercetin, Luteolin	แอปเปิ้ล หอมหัวใหญ่ และใบชา
Indoles, Polyphenol, Aramate	พบในตระกูลกระหล่ำ
Proanthocyanidin (PCO)	พบในเปลือกสน เมล็ดองุ่น และเปลือกองุ่น
Catechin	พบในใบชาเขียว ชาอู่หลง และชาแบล็คที
Isoflavone	พบในถั่วเหลือง
Coenzyme Q <sub>10</sub>	ปลาซาร์ดีน ปลาแมคเคอเรล ถั่วลิสง งาคำ และงาขาว

### 2.5.1 ประเภทของสารต้านอนุมูลอิสระ

สารต้านอนุมูลอิสระแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามกลไกการเกิดปฏิกิริยา โดยที่สารเหล่านี้จะเป็นตัวขัดขวาง และป้องกันปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้แก่ primary (radical chain-breaking) antioxidants และ secondary (preventive) antioxidants แต่ถ้าจะกล่าวอย่างกว้างๆ แล้วสารต้านอนุมูลอิสระ สามารถแบ่งได้เป็น 5 ประเภทใหญ่ๆ ดังนี้

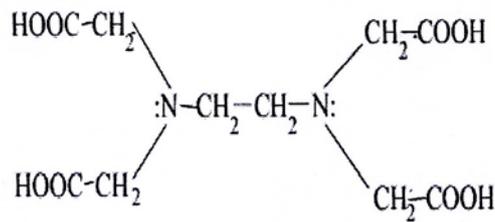
**1. Primary antioxidants** ทำหน้าที่หยุดปฏิกิริยาลูกโซ่ของการเกิดอนุมูลอิสระ โดยการให้ไฮโดรเจนหรืออิเล็กตรอนแก่อนุมูลอิสระ และเปลี่ยนให้อนุมูลอิสระมีความเสถียรมากขึ้น ในปฏิกิริยา lipid oxidation สารในกลุ่มนี้ได้แก่ สารธรรมชาติ และสารสังเคราะห์ tocopherols, alkyl gallates, hindered phenolic, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), tertiary butyl hydroquinone (TBHQ) เป็นต้น สารประกอบ phenolic พบได้มากมายในธรรมชาติ เช่นเดียวกับ flavonoids, vanillin, eugenol และมีคุณสมบัติเป็น radical chain-breaking เช่นเดียวกัน Primary antioxidants จะยับยั้งหรือทำให้ initiation step ช้าลงโดยเข้าทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระของไขมัน หรือยับยั้ง propagation step โดยทำปฏิกิริยากับ peroxy หรือ alkoxy radicals ดังสมการที่ (1-3)



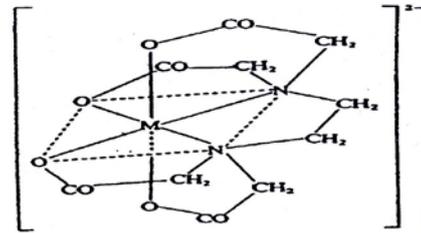
**2. Oxygen scavengers** มีบทบาทในการช่วยเสริมฤทธิ์ (synergistic antioxidants) ให้กับ antioxidants ตัวอื่น โดยมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่หลากหลาย ด้วยการให้ไฮโดรเจนแก่ phenoxy radical ทำให้ primary antioxidants มีฤทธิ์กลับคืนสู่สภาพเดิม ได้แก่ ascorbic acid (vitamin C), ascorbyl palmitate, sulfites, erythorbic acid เป็นต้น oxygen scavengers แต่ละตัวจะทำปฏิกิริยากับออกซิเจนอิสระ และสามารถย้ายออกซิเจนเข้าไปในระบบปิด (closed system) ได้ ascorbic acid และ ascorbyl palmitate มักจะมีบทบาทในการช่วยเสริมฤทธิ์ให้กับ primary antioxidants โดยเฉพาะกับ tocopherols

**3. Chelating agents or Sequestrants** มีบทบาทและหน้าที่คล้ายกับ oxygen scavengers คือ ช่วยเสริมฤทธิ์ ให้กับ antioxidants ตัวอื่น ได้แก่ ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA), citric acid and phosphates สารทั้งหมดสามารถยับยั้งอนุมูลอิสระได้น้อยมากหรือแทบจะยับยั้งไม่ได้เลยเมื่อใช้เพียงลำพัง แต่มีประสิทธิภาพสูงในการช่วยเสริมฤทธิ์ให้กับ primary antioxidants และ oxygen scavengers ยกเว้น amino acid ซึ่งเป็นได้ทั้ง antioxidants และ pro-oxidants และสารในกลุ่มนี้ทำหน้าที่จับไอออนของโลหะ เช่น เหล็ก และทองแดงซึ่งไอออนเหล่านี้

เป็นไอออนที่เสริมและเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน ทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เสถียร ดังรูป



ก. โครงสร้างของ EDTA



ข. โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง EDTA กับโลหะไอออน

**4. Secondary antioxidants or Preventive antioxidants** ยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน โดยขัดขวางหรือทำให้อัตราเร็วของปฏิกิริยาช้าลงมากกว่าที่จะทำลายปฏิกิริยาลูกโซ่ของอนุมูลอิสระ secondary antioxidants จะทำให้เกิดกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่หลากหลาย เช่น binding metal ions, scavenging oxygen การดูดกลืนแสง UV หรือการทำให้ singlet oxygen หมดความสามารถ ตัวอย่างเช่น thioldipropionic acid และ dilauryl thiopropionate

**5. Miscellaneous antioxidants** สารประกอบอื่นๆ ที่เป็น antioxidants แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ สาร antioxidants ที่พบได้ในอาหาร ได้แก่ flavonoids, amino acids ทั้งที่เป็น primary antioxidants และตัวช่วยเสริมฤทธิ์ antioxidants ตัวอื่น nitrites และ nitrates,  $\beta$ -carotene และ carotenoids ซึ่งเป็นตัวทำให้ singlet oxygen หมดไป และมักจะขัดขวางการทำงานของ hydrogen peroxides นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ซึ่งเป็น antioxidants ที่อยู่ภายในร่างกาย เช่น superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase, catalase เป็นต้น

#### 2.5.2 ผลของสารต้านอนุมูลอิสระ

เนื่องจากสารต้านอนุมูลอิสระมีหน้าที่หลายอย่าง เช่น ทำหน้าที่เป็นสารรีดิวซ์ (reducing agent) เป็นตัวขจัดอนุมูลอิสระ จับกับไอออนโลหะที่เร่งให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ยับยั้งการเกิดออกซิเจนในรูปแอคทีฟ ซึ่งพบใน initiation step ของปฏิกิริยาออกซิเดชัน หรือสามารถหยุดปฏิกิริยาลูกโซ่โดยการทำปฏิกิริยากับอนุมูล peroxy เพื่อให้เป็นสารที่มีความเสถียร หรือเป็นสารที่ไม่ทำปฏิกิริยาออกซิเดชันอีกต่อไป

#### 2.5.3 สารต้านอนุมูลอิสระบางชนิด

##### 2.5.3.1 บีตา แคโรทีน

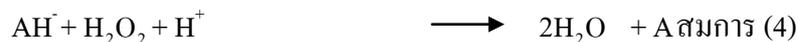
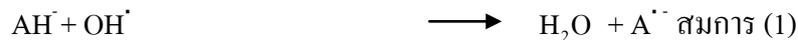
แคโรทีนอยด์ (carotenoid) เป็นสารประกอบในกลุ่ม isoprenoid pigment แคโรทีนอยด์สังเคราะห์ได้จากพืชเท่านั้น เท่าที่พบในธรรมชาติมีมากกว่า 500 ชนิด แต่มีเพียง 32 ชนิด ที่เป็นโปรวิตามินเอที่รู้จักกันทั่วไป ได้แก่ อัลฟา แคโรทีน ( $\alpha$ -carotene), บีตา แคโรทีน ( $\beta$ -

carotene), เดลตาแคโรทีน ( $\delta$ -carotene), บีตาคริปโตแซนทีน ( $\beta$ -cryptoxanthin), แซนโทฟิลล์ (xanthophyll), ซีแซนทีน (zeaxanthin), ไลโคพีน (lycopene) โปรวิตามินเอที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือ บีตาแคโรทีน

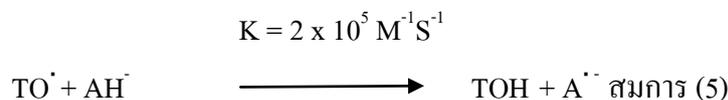
บีตาแคโรทีน เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะจับกับโปรตีนในอาหาร แล้วถูกย่อยด้วย เอนไซม์ carotene oxygenase และเอนไซม์ retinaldehyde reductase ให้เปลี่ยนเป็นเรตินอล (retinol) ที่ละลายได้ และจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ประมาณ 5-50 เปอร์เซ็นต์ บีตาแคโรทีนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ช่วยป้องกันเซลล์ไม่ให้ถูกอนุมูลอิสระเข้าทำปฏิกิริยา โดยเฉพาะ ในบริเวณที่มีออกซิเจนต่ำๆ ซึ่งพบได้ในเซลล์ บีตาแคโรทีนยับยั้งปฏิกิริยาไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) โดยทำปฏิกิริยากับ singlet oxygen ( $O_2^{\cdot}$ ), peroxy radical ( $LOO^{\cdot}$  หรือ  $ROO^{\cdot}$ )

### 2.5.3.2 วิตามินซี

วิตามินซี (ascorbic acid) เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญที่อยู่ นอกเซลล์ (extracellular) ป้องกันเซลล์ไม่ให้ถูกทำลายจากอนุมูลอิสระ วิตามินซีจะเข้าทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระได้หลายชนิด โดยเฉพาะในกลุ่มอนุมูลอิสระออกซิเจน เช่น superoxide anion radical ( $O_2^{\cdot-}$ ) และ hydroxyl radical ( $OH^{\cdot}$ ) วิตามินซีแม้จะมีปริมาณน้อยก็มีประสิทธิภาพมาก เพราะสามารถเปลี่ยนรูปกลับไปมาได้ (dehydroascorbate monohydroascorbic acid) ดังสมการที่ (1-4)



นอกจากนี้ยังพบว่า วิตามินซียังมีส่วนช่วยเสริมฤทธิ์การทำงานของวิตามินอี ในการช่วยเปลี่ยนวิตามินอีที่มีอิเล็กตรอนเดี่ยวกลับคืนสู่สภาพเดิม โดยทำให้อนุมูลอิสระ  $\alpha$ -tocopherol $^{\cdot}$  ( $TO^{\cdot}$ ) เปลี่ยนกลับไปเป็น  $\alpha$ -tocopherol (TOH) ดังเดิม เพื่อทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระต่อไป ดังสมการที่ (5)

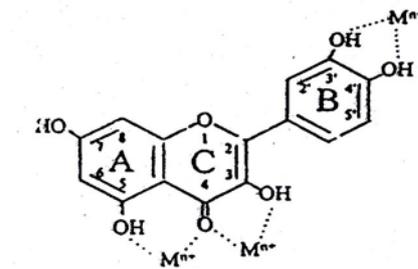


### 2.5.3.3 สารประกอบฟีนอลิก

สารประกอบฟีนอลิกเป็นสารที่พบได้ในพืชทั่วไป มีคุณสมบัติเป็นสารอินทรีย์ที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ที่มีจำนวน hydroxyl group อย่างน้อยหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งหมู่ในโมเลกุล สามารถละลายได้ในน้ำ ส่วนใหญ่สารประกอบฟีนอลิกมักพบอยู่ร่วมกับน้ำตาลในรูปของสารประกอบไกลโคไซด์ (glycoside) สารประกอบฟีนอลิกที่พบในธรรมชาติมีหลายกลุ่ม และมีลักษณะสูตรโครงสร้างทางเคมีแตกต่าง

กัน กลุ่มใหญ่ที่พบจะเป็นสารประกอบฟลาโวนอยด์ นอกจากนี้ยังมีสารประกอบต่างๆ เช่น simple monocyclic, phenyl propanoid phenolic, quinine และ polyphenolic ซึ่งได้แก่ พวกลิกนิน (lignin), เมลานิน (melanin), และแทนนิน (tannin) เป็นต้น รวมทั้งยังพบว่ามีสารประกอบที่มีกลุ่มฟีนอล (phenolic unit) รวมอยู่ในโมเลกุลของโปรตีน อัลคาลอยด์ (alkaloid) และเทอร์ปีนอยด์ (terpenoid)

หน้าที่ของสารประกอบฟีนอลิกเหล่านี้ บางชนิดก็ทราบแน่ชัด เช่น ลิกนิน ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างให้ความแข็งแรงแก่ผนังเซลล์ของพืช สารในกลุ่มแอนโทไซยานิน เป็นสารที่ให้สีในดอกไม้ สารในกลุ่มฟลาโวนอยด์มีความสำคัญในการควบคุม การเจริญของพืชจำพวก ถั่ว เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าสารประกอบฟีนอลิกหลายชนิดมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น ฟลาโวนอยด์ กรดฟีนอลิก และแทนนิน เป็นต้น สารประกอบฟีนอลิกทำหน้าที่เป็นตัวจับไล่ อนุมูลอิสระที่สำคัญ คือ อนุมูล peroxy โดยมีกลไก 2 แบบคือ เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีความเข้มข้นต่ำ เมื่อเทียบกับสารออกซิไดซ์ สารประกอบฟีนอลิกจะหน่วงเหนี่ยวหรือป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน นอกจากนี้อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยาจะถูกทำให้เป็นสารที่มีความเสถียร ดังนั้นจึงสามารถป้องกันการเกิดขึ้นตอน propagation ได้ นอกจากนี้สารประกอบฟีนอลิกบางชนิดยังทำหน้าที่เป็น chelating agent ดักจับไอออนของโลหะเข้าไปในโมเลกุล เช่น เคอร์ซีทิน (quercetin) โดยโครงสร้างของเคอร์ซีทินมีตำแหน่ง (binding site) ที่สามารถดักจับไอออนของโลหะ เช่น ทองแดงได้ 3 บริเวณ คือ 3', 4'-dihydroxy ของวงแหวน B บริเวณ 3-hydroxy, 4-keto ของวงแหวน C และบริเวณระหว่างตำแหน่ง 5-hydroxy ของวงแหวน A กับตำแหน่ง 4-keto ของวงแหวน C ดังภาพที่ 2.5



ภาพที่ 2.6 บริเวณ binding site ของเคอร์ซีทินที่จับกับไอออนของโลหะ

สารประกอบฟีนอลิกยังทำหน้าที่เป็นสารรีดิวซ์ เป็นตัวให้ไฮโดรเจน และกำจัดออกซิเจนที่อยู่ในรูปแอกทีฟ ด้วยหน้าที่ต่างๆ ดังกล่าวจึงทำให้สารประกอบฟีนอลิก เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญชนิดหนึ่งในพืชทั่วไป ศักยภาพของสารประกอบฟีนอลิกในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระนั้นขึ้นกับค่า redox potential ของ hydroxyl group ในโมเลกุล และ

โครงสร้างทางเคมี ซึ่งแตกต่างกันไป โดยประสิทธิภาพในการกำจัดอนุมูลอิสระของสารประกอบฟีนอลิกจะมีมากขึ้นถ้าในโครงสร้างโมเลกุลมีตำแหน่งดังต่อไปนี้

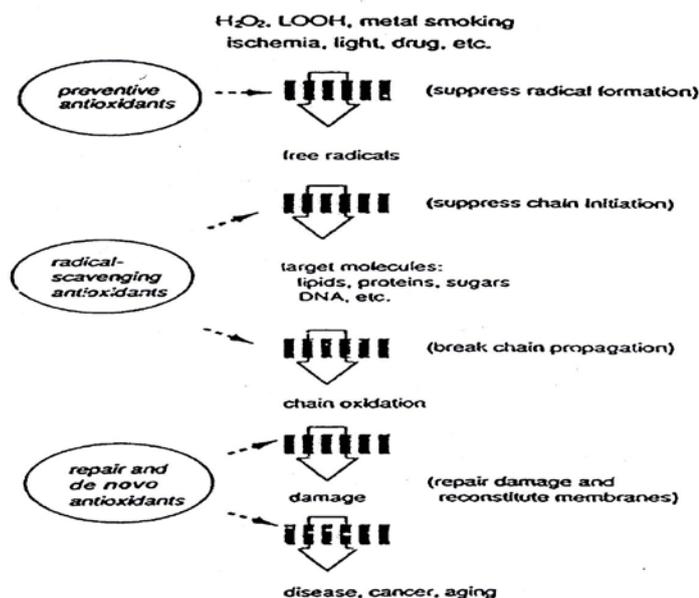
(1) 3-hydroxy group ของวงแหวน C เมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างระหว่าง quercetin และ luteolin พบว่า luteolin มีแอกติวิตีของสารต้านอนุมูลอิสระน้อยกว่า quercetin เนื่องจาก luteolin ไม่มีตำแหน่ง 3-hydroxy group ที่วงแหวน C

(2) 2, 3-double bond และ 4-oxo group ของวงแหวน C เมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างระหว่าง quercetin และ taxifolin พบว่า taxifolin มีแอกติวิตีของสารต้านอนุมูลอิสระน้อยกว่า quercetin เนื่องจาก taxifolin ไม่มีพันธะคู่ที่ตำแหน่งดังกล่าว

(3) 3', 4'-dihydroxy group ของวงแหวน B เมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างระหว่าง quercetin และ kaempferol พบว่า kaempferol มีแอกติวิตีของสารต้านอนุมูลอิสระน้อยกว่า quercetin เนื่องจาก kaempferol ไม่มี hydroxyl group ที่ตำแหน่ง 3 ของวงแหวน B

#### 2.5.3.4 เอนไซม์ และโปรตีนบางชนิด

เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะเครียด (oxidative stress) ซึ่งเป็นสภาวะที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมและป้องกันปริมาณของอนุมูลอิสระให้อยู่ในระดับปกติที่ไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ได้ ร่างกายจะมีระบบป้องกันอนุมูลอิสระที่เรียกว่า antioxidant defense system ซึ่งได้แก่ สารในกลุ่มของเอนไซม์ โปรตีน และสารอาหารต่างๆ เช่น วิตามินซี และวิตามินอี สารต้านอนุมูลอิสระในระบบดังกล่าวจะทำหน้าที่ยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระ ยับยั้งปฏิกิริยาลูกโซ่ของอนุมูลอิสระ และซ่อมแซมเซลล์ที่ได้รับความเสียหายเนื่องจากอนุมูลอิสระ โดยมีกลไกการทำงานในระบบ antioxidant defense system ในร่างกาย แสดงดังภาพที่ 2.6



ภาพที่ 2.7 การทำงานของ antioxidant defense system ในร่างกาย

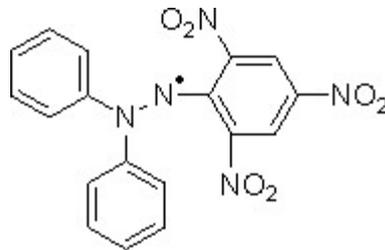
(ที่มา :Sartjin,2006 )

### 2.5.3.5 ความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ

ปริยพันธ์ บัวสด (2549) ได้อธิบายวิธีการตรวจสอบความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของสารต่างๆ ไว้ดังนี้

#### 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical scavenging capacity assay (DPPH assay)

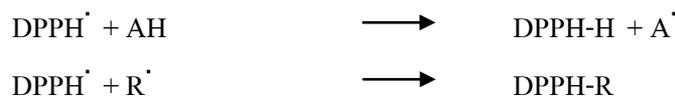
DPPH assay เป็นวิธีการวิเคราะห์ความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันของสาร โดยนำสารนั้นมาทำปฏิกิริยากับ 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) ซึ่งจัดว่า DPPH เป็นอนุมูลอิสระที่เสถียรมีโครงสร้างดังภาพที่ 2.7 เมื่อละลายในตัวทำละลายจะได้สารละลายสีม่วง ซึ่งดูดกลืนแสงได้ดีที่ความยาวคลื่น 517 nm



ภาพที่ 2.7 โครงสร้างของ 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH radical)

ที่มา: (ปริยพันธ์ บัวสด, 2549)

โดย DPPH<sup>•</sup> จะทำปฏิกิริยากับสารต้านอนุมูลอิสระ (AH) หรือกับ radical species (R<sup>•</sup>) ได้ดังสมการ



ถ้าสารตัวอย่างมีความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันได้สูงความเข้มข้นของสารละลายสีม่วงก็จะลดลง ซึ่งจะรายงานผลการทดลองเป็นค่า 50% effective concentration (EC<sub>50</sub>) ซึ่ง ค่า EC<sub>50</sub> หมายถึง ปริมาณสารต้านออกซิเดชันที่ทำให้ความเข้มข้นของ DPPH<sup>•</sup> เหลืออยู่ 50%

## 2.6 Inducible nitric oxide synthase (iNOS)

เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตไนตริกออกไซด์ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่างกรดอะมิโนอาร์จินีน (Arginine) กับออกซิเจน (O<sub>2</sub>) เมื่อมันถูกกระตุ้นให้แสดงออกใน endothelial cell ซึ่งเป็นเซลล์ชั้นด้านในภายในเส้นโลหิตเป็นสาเหตุให้เส้นโลหิตเกิดการขยายตัว แต่เมื่อมันถูก

กระตุ้นให้แสดงออกที่ epithelial cell ซึ่งเป็นเซลล์ชั้นด้านนอกที่เป็นทางเดินของอากาศ (airways) มันจะสร้างเม็ดเลือดขาวเป็นจำนวนมากและเกิดการกระตุ้นการอักเสบให้เกิดขึ้น ระหว่างที่เกิดภาวะอักเสบ Pro-inflammatory mediators คือ nitric oxide และ prostaglandin E2 (PGE 2) ซึ่งถูกสร้างโดยเอนไซม์ cyclo oxygenase -2 (COX - 2) จะถูกหลั่งออกมาเป็นจำนวนมาก การลดภาวะการอักเสบจึงเป็นการลดการแสดงออกของยีนที่กำหนดการสร้าง iNOS รวมทั้งการยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ COX - 2 ซึ่งมีรายงานของนักวิจัยว่าในเซลล์มะเร็งหลายชนิดพบมีการแสดงออกของเอนไซม์ COX - 2 มากแบบ Over expression ดังนั้นสารที่สามารถยับยั้ง activity หรือยับยั้งการแสดงออกของ COX-2 ได้อาจช่วยในการต้านมะเร็งและต้านการอักเสบได้

## 2.7 เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เกศศิณี ตระกูลทิวากร (2543) ได้ทำการสกัดสารจากผักพื้นบ้านของไทยเพื่อทำการวิเคราะห์ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ โดยวิธีบีตา-คาโรทีน บลิตซิง ( $\beta$ -carotene bleaching method) ผลจากการวิเคราะห์จำแนกได้ว่า ร้อยละ 55.9 ของผักพื้นบ้านไทย 84 ตัวอย่าง อยู่ในกลุ่มที่มีศักยภาพสูงมาก โดยมีสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในปริมาณค่อนข้างสูง คือ ยอดมะม่วงหิมพานต์ ยอดมะพร้าว ยอดมะกอกไทย ผักเชียงดา ผักฮ้วน กระโดนบก ใบมะขามอ่อน และดอกขี้เหล็ก เป็นต้น

อัญชญา เจนวิถีสุข (2543) ทำการศึกษาแอกติวิตีของสารต้านอนุมูลอิสระในสารสกัดเมทานอลจากพืชผักสมุนไพรรวม 100 ตัวอย่าง และวัดอัตราการฟอกสีบีตา-แคโรทีนโดยเปรียบเทียบค่า antioxidant index ซึ่งคำนวณจากค่าอัตราการฟอกสีบีตา-แคโรทีนของหลอดควบคุมหารด้วยค่าจากหลอดที่มีสารสกัดอยู่ในตัวอย่างผักชนิดเดียวกันระหว่างผักสด และผักอบแห้ง พบว่า ค่า antioxidant index ในผักอบแห้งอาจมีค่าเพิ่มขึ้นหรือลดลง หรือใกล้เคียงกับผักสด ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตัวอย่างที่ผ่านการอบแห้งแล้วจะได้รับความร้อนที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลานานถึง 3 ชั่วโมง ไม่มีผลต่อการสลายตัวของสารที่ทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และการวิเคราะห์ปริมาณของสารองค์ประกอบต่างๆ ในตัวอย่างแห้ง พบว่า องค์ประกอบที่มีปริมาณมากที่สุดในทุกตัวอย่าง คือ สารประกอบฟีนอลิก รองลงมา คือ แทนนิน

รุ่งทิวา วงศ์ไพศาลฤทธิ์ (2549) ศึกษาหาปริมาณสารประกอบโพลีฟีนอลและฤทธิ์ต้านออกซิเดชันทั้งหมดในสารสกัดที่ได้จากเปลือกและเมล็ดส้มเขียวหวาน เมื่อสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ 7 ชนิด ได้แก่ น้ำกลั่น เอทานอล เมทานอล อะซิโตน อะซิโตนในไตรท์ คลอโรฟอร์ม และเอทิลอะซิเตต พบว่าสารสกัดจากเปลือกส้มเขียวหวานมีปริมาณสารประกอบโพลีฟีนอลทั้งหมดสูงกว่าสารสกัดจากเมล็ดส้มเขียวหวานสำหรับตัวทำละลายอินทรีย์ทุกชนิดที่ศึกษานอกจากนี้ปริมาณสารประกอบโพลีฟีนอลทั้งหมดในตัวอย่างสารสกัดที่ได้จากทั้งเปลือกและเมล็ดส้มเขียวหวาน เมื่อสกัดด้วยตัวทำละลายที่มีขั้วมากจะมีแนวโน้มสูงกว่าเมื่อสกัดด้วยตัวทำละลายที่มี

ขั้วน้อย เมื่อเปรียบเทียบศักยภาพการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยการวัดความสามารถในการทำลายอนุมูลอิสระ ABTS<sup>•+</sup> และ DPPH พบว่า สารสกัดจากเปลือกส้มเขียวหวานจะมีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระทั้ง 2 ชนิด ได้ดีกว่าสารสกัดจากเมล็ดส้มเขียวหวานสำหรับตัวทำลายอินทรีย์ทุกชนิดที่ศึกษา นอกจากนี้ตัวอย่างสารสกัดจากเมล็ดส้มเขียวหวานที่มีปริมาณสารประกอบโพลีฟีนอลทั้งหมดสูงจะมีแนวโน้มในการต้านอนุมูลอิสระ ABTS<sup>•+</sup> และ DPPH สูงด้วย ( $r = 0.82$  และ  $r = 0.98$  ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามในกรณีสารสกัดจากเปลือกส้มเขียวหวานไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ดังกล่าวอย่างชัดเจน จากการเปรียบเทียบความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ระดับความเข้มข้นของสารสกัดจากเปลือกและเมล็ดส้มเขียวหวานในรูปของสารประกอบโพลีฟีนอลเท่าๆ กัน คือ ในช่วง 30-40 มิลลิกรัมของกรดแกลลิกต่อกรัมของสารสกัด พบว่า สารสกัดจากเมล็ดส้มเขียวหวานจะมีแนวโน้มความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยวิธี DPPH สูงกว่าสารสกัดจากเปลือกส้มเขียวหวาน

พลสิทธิ์ หิรัญสาย และคณะ( ) พบว่า สารสกัดน้ำและแอลกอฮอล์ของหัวข้าวเย็นเหนือตากแห้ง มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและยับยั้งการสังเคราะห์ NO ใน RAW 264.7 cells ที่กระตุ้นด้วย LPS โดยใช้ DPPH assay และ Griess reagent ตามลำดับ เมื่อแยกสารสกัดแอลกอฮอล์ซึ่งมีฤทธิ์ดีกว่าสารสกัดน้ำโดยไม่มีพิษต่อเซลล์ มาทดสอบด้วยวิธี MTT พบสารประกอบหลัก 2 ตัวคือ astilbin และ quercetin ออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระคล้ายคลึงกับ L-ascorbic acid และ Trolox ( $IC_{50} = 8.90 \pm 0.30, 11.05 \pm 0.70, 12.98 \pm 0.83$  และ  $13.05 \pm 0.57 \mu M$  ตามลำดับ) ส่วนสาร quercetin สามารถลดการสร้าง NO ( $IC_{50} = 23.60 \pm 0.83 \mu M$ ) และยับยั้งการแสดงออกของ iNOS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $67.65 \pm 3.88\%$  ที่ความเข้มข้น  $50 \mu M, P < 0.05$ ) ผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่าฤทธิ์ต้านการอักเสบของหัวข้าวเย็นเหนืออาจเป็นผลจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและยับยั้งการแสดงออกของยีน iNOS โดยสารออกฤทธิ์สำคัญ 2 ตัว คือ astilbin และ quercetin

โสภภาพรรณ อินตะเพือกและคณะ( ) ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ลดไข้และฤทธิ์ระงับปวดของน้ำมันมะพร้าวบริสุทธิ์ พบว่า น้ำมันมะพร้าวบริสุทธิ์มีฤทธิ์ลดความได้ในการทดลองใช้เอทิลฟีนิลโพรพิโอเลตเหนี่ยวนำให้เกิดการบวมของใบหูหนู และมีฤทธิ์ลดความได้ปานกลางในการทดลองใช้คาราจีแนนเหนี่ยวนำให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าหนูขาว ซึ่งสารสื่อกลางที่สำคัญคือ พรอสตาแกลนดิน แต่มีฤทธิ์ลดความได้เล็กน้อยในการทดลองใช้กรดอะราชิโดนิกเหนี่ยวนำให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าหนูขาว ซึ่งสารสื่อกลางที่สำคัญคือ ลิวโคทรอยอิน ฉะนั้นฤทธิ์ต้านการอักเสบของน้ำมันมะพร้าวบริสุทธิ์ อาจจะสัมพันธ์กับการยับยั้งผ่านทางไซโคลออกซิจีเนส และไลโปอกซิจีเนส น้ำมันมะพร้าวบริสุทธิ์ยังแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบแบบเรื้อรังโดยมีผลลดน้ำหนักแกรนูโลมาและระดับของแอลคาไลน์ฟอสฟาเทสในซีรัมได้

จิราภรณ์ ไตรจรัสและคณะ( ) ได้ศึกษาผลของสารแอมเฟตามีนต่อการกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียต่อการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ โดยศึกษาจากการแสดงออกของยีนเอนไซม์ไนตริกออก

ออกไซค์ซินเทส พบว่าสารแอมเฟตามีนที่ความเข้มข้น 0.4-3.2 มิลลิโมลาร์ มีความเป็นพิษต่อเซลล์ไมโครเกลีย นอกจากนี้ยังพบว่า การเพิ่มความเข้มข้นของแอมเฟตามีน จะกระตุ้นการแสดงออกของยีนในตริกออกไซค์ซินเทสเพิ่มขึ้น ในตริกออกไซค์ซินเทสที่สังเคราะห์ออกมาในกระบวนประสาท อาจมีผลทำให้ระบบประสาทส่วนกลางเกิดการอักเสบ ซึ่งจะนำไปสู่การทำลายเซลล์ประสาท

ขนิษฐา ทานีฮิลและคณะ(2550) ได้ศึกษาพบว่า สารสกัดเอทานอลของบัวบก มีฤทธิ์ยับยั้งการผลิต NO ซึ่งเป็นผลจากการลดการแสดงออกของยีนที่กำหนดการสร้าง iNOS นั้นเอง แต่เนื่องจากยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของสารบริสุทธิ์จากบัวบกในการต้านการอักเสบมาก่อน การศึกษาครั้งนี้จึงทดสอบฤทธิ์ของสารบริสุทธิ์จากบัวบก ซึ่งได้แก่ total triterpenoids(TRI), asiaticoside(AS) และ Asiatic acid (AA) ต่อการสร้าง prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) และต่อการแสดงออกของโปรตีน COX-2 ในเซลล์แมโครฟาจันที่กระตุ้นด้วย lipopolysaccharide โดยวัดปริมาณ PGE<sub>2</sub> ด้วยวิธี Eliza ส่วนปริมาณของ COX-2 ตรวจวัดโดยวิธี Western blotting ผลการศึกษาพบว่า AA และ TRI มีฤทธิ์ลดการหลั่ง NO และ PGE<sub>2</sub> จากเซลล์แมโครฟาจันได้อย่างมีนัยสำคัญ โดย AA มีฤทธิ์มากกว่า ส่วน AS ไม่มีผลดังกล่าว จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าสารที่มีฤทธิ์คือ AA เมื่อทดสอบต่อเอนไซม์ COX-2 พบว่า AA มีฤทธิ์ลดการแสดงออกของเอนไซม์ COX-2 ได้

ดวงใจ ปานแก้ว (2549) ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทยจากรังผึ้งเลี้ยงที่จังหวัดเชียงใหม่ ผลการศึกษาพบว่า สิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทยมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบในหนูขาวที่กระตุ้นให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าด้วย carrageenan โดยขนาดที่มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ คือ 200, 300 และ 400 mg/kg เมื่อให้โดยฉีดเข้าช่องท้องและสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทยที่ขนาด 300 mg/kg มีฤทธิ์ในการยับยั้งการบวมของอุ้งเท้าหนูได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด(เปอร์เซ็นต์ในการยับยั้งการบวมที่ชั่วโมงที่ 2 เท่ากับ 48.2) เมื่อศึกษากลไกของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทยต่อ pro-inflammatory mediators ในเซลล์เพาะเลี้ยงเซลล์ macrophage (RAW 264.7) ที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide(LPS) 100 ng/mL พบว่าสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทยสามารถยับยั้งการหลั่ง nitric oxide(NO) และ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ที่ความเข้มข้น/25 และ 50  $\mu$ g/mL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าความเข้มข้นของสิ่งสกัดด้วยเอทานอลของพรอโพลิสไทยที่สามารถยับยั้งการหลั่งของ NO และ TNF- $\alpha$  ได้ 50% (IC<sub>50</sub>) คือ 33.1  $\mu$ g/mL และ 29.6  $\mu$ g/mL ตามลำดับ

Faizi, S., Muhammad, A., (1999). จากมหาวิทยาลัยการจี ประเทศปากีสถานได้รายงานว่าสามารถแยกสารประกอบ Shamimin ซึ่งเป็นฟลาโวนอล-ซี-ไกลโคไซด์ตัวใหม่จากส่วนที่เป็นผงสีเหลืองอ่อนของส่วนสกัดหยาบเอทานอลจากใบจิวสดสกุล *Bombax ceiba* โดยระบุโครงสร้างว่าเป็น 2-(2, 4, 5-trihydroxyphenyl)-3, 5, 7-trihydroxy-6-C-glucopyranosyloxy-4H-1-

benzopyran-4-one ด้วยการใช้วิธีทางสเปกโทรสโกปี (IR, Mass,  $^1\text{H}$ - และ  $^{13}\text{C}$ -NMR) และ 2D-NMR พบว่า Shamimin มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและเชื้อรา

Saleem (2003) ได้แยกสาร 3 ชนิดจากเปลือกของลำต้น *Bombax ceiba* คือ shamimicin, 1,1-bis-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-3,7-dihydroxy-5-O-xylopyranosyloxy-2H-1-benzopyran และ lupeol ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดันได้ แต่มีรายงานว่าหนูที่ได้รับสารดังกล่าวในปริมาณ 1000 mg/kg/d มีผลต่อหัวใจ ตับ และไต

Sreeramulu, K., Rao, K.V., Rao, C.V. Gunasekar, D (2001) จากมหาวิทยาลัย Sri Venkateswara ประเทศอินเดีย ได้รายงานที่สามารถแยกสารประกอบ naphthoquinone ชนิดใหม่จากแกนกลางของต้น *Bombax malabaricum* และสามารถระบุชื่อของสารนี้ได้ จากการศึกษาสเปกตรัมและปฏิกิริยาของสารนี้ว่าเป็น 7-hydroxy-5-isopropyl-2-methoxy-3-methyl-1,4-naphthoquinone

Wang, H. (2001) จากมหาวิทยาลัย South China Normal ประเทศจีน ได้ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการสกัดแยกสีแดงจากดอกจิวของต้น *Bombax malabaricum* พบว่าสภาวะในการสกัดที่เหมาะสมคือ ในสภาวะที่เป็นกรด จะให้ผลผลิตได้มาก เช่น ใช้กรด HCl เข้มข้น 0.1 mol/L กับ  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  50% ในอัตราส่วน 1:1 ที่ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง สีแดงที่สกัดแยกออกมาได้คือแอนโทไซยานิน ซึ่งโทนของสีที่ได้ขึ้นกับค่า pH ที่ใช้ สีที่ได้คงทนต่อความร้อนในสภาวะที่เป็นกรด จากการทดสอบความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระของสีที่สกัดได้พบว่ามีค่าน้อย

Wu, J., Zhang, X.-H., Zhang, S.-W., Xuan, L.-J. (2008) จาก State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institutes for Biological Science, นครเซี่ยงไฮ้ ประเทศจีน ได้รายงานว่าในการแยกสารจากดอก *Bombax malabaricum* ได้พบสารใหม่เพิ่มอีก 3 ตัว จากที่เคยพบมาก่อนแล้ว 3 ตัว (สารที่พบก่อนแล้ว 3 ตัว คือ dihydrodehydrodiconiferyl alcohol 4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, trans-3-(p-coumaroyl, quinic acid และ neochlorogenic acid) ส่วนสารใหม่ 3 ตัวที่พบในครั้งนี้เป็น 9  $\square$  norneolignans, bombasin(1) bombasin-4-O- $\beta$ -glucoside(2) และอนุพันธ์ของ D-gulono- $\gamma$ -lactone, bombalin(3) และจากการศึกษาโครงสร้างของสารประกอบเหล่านี้ด้วยเทคนิคสเปกโทรสโกปีและปฏิกิริยาเคมีพบว่า สารประกอบใหม่ 3 ตัวที่พบในครั้งนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง HGC-27 ในระบบทางเดินอาหารและเซลล์มะเร็งในส่วน cervical ของมนุษย์ ( $\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$ )

Wang, H., Zeng, Z., Zeng, H.-P., (1999). จาก South China Normal University ประเทศจีน ได้ทำการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในส่วนที่เป็นชั้นปีโตรเลียมอีเทอร์ของส่วนสกัดหยาบแอลกอฮอล์จากดอกจิวสกุล *Bombax malabaricum* โดยใช้ GC-MS สเปกโทรสโกปี พบว่าได้

58 พีคของสารประกอบ 20 ชนิด องค์ประกอบหลักเป็นกรด hexadecanoic 24.76%  $\beta$ -cedrol 19.68% 3-methyl-2 (3H)-benzofuranone 8%  $\alpha$ -cedrol 5.82% tetradecanoic acid 4.38% ฯลฯ

Zhang , X ., Zhang ,S , Xuan,L (2008 ) จาก State Key Laboratory of Drug Research , Shang hai Institutes for Biological Science, นครเซี่ยงไฮ้ ประเทศจีน ได้รายงานว่า สามารถสกัดแยกสาร 4 ชนิด ได้จากส่วนที่เป็นรากของต้น *Bombax malabaricum* ซึ่งมีชื่อว่า Hibiscone C , และสารชนิดใหม่ที่เป็น furanosesquiterpenoids อีก 3 ชนิดคือ bombaside, bombaxone และ 7- $\beta$ -O -  $\beta$ - glucopyranosyl bombaxone