บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 3 รองจากอุบัติเหตุและโรคหัวใจ ทำให้เกิดความสูญเสียต่อระบบเศรษฐกิจ และก่อให้เกิดปัญหาสังคม ปัญหาทางด้านสาธารณสุขมากมาย สถิติของอัตราการเกิดโรคมะเร็งและการตายเนื่องจากโรคมะเร็งเฉลี่ยทั่วประเทศไทยตามรายงานประจำปีจากกระทรวงสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และจากโรงพยาบาลต่างๆ พบว่ามีอัตราเพิ่มขึ้นมาก ทั้งนี้เป็นเพราะผู้ที่ป่วยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวนั้น จะมีการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งโดยเพิ่มจำนวนของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งจะมีผลกระทบต่ออวัยวะที่สร้างเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ได้แก่ ปริมาณเกล็ดเลือด ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือดนั้นลดจำนวนลง ส่งผลให้ผู้ป่วยอาจจะเกิดรอยจ้ำเลือด (bruised) มีภาวะเลือดไหลไม่หยุด (bleed excessively) และอาจจะเป็นจุดแดงๆ ตามผิวหนังได้ (petechiae)

นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ปกติลดจำนวนลงนั้น จะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อง่ายกว่าคนปกติอีกด้วย รวมทั้งการมีจำนวนเม็ดเลือดแดงมีจำนวนลดลง ก็จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการของโลหิตจาง ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะหายใจลำบากขึ้นด้วย เมื่อแบ่งโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามอาการพบว่าแบ่งออกเป็นดังนี้

1. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) เกิดจากการเพิ่มจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดตัวอ่อนอย่างรวดเร็ว ซึ่งส่งผลให้ไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดที่ปกติได้ มะเร็งเม็ด-เลือดขาวชนิดเฉียบพลันมักเกิดกับเด็ก โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วเพราะถ้าหากไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เสียชีวิตภายในไม่กี่เดือน

2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia) เกิดจาดการที่ร่างกายสร้างเซลล์เม็ดเลือดที่ผิดปกติออกมาเป็นจำนวนมากกว่าเซลล์เม็ดเลือดที่ปกติ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีเซลล์เม็ดเลือดที่ผิดปกติในร่างกายเป็นจำนวนมาก โดยปกติแล้วมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังมักเกิดกับผู้ใหญ่ในหลายๆช่วงอายุ

อย่างไรก็ตามนอกจากนี้ยังแบ่งโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้อีกเมื่อพิจารณาตามลักษณะของเม็ดเลือดขาวเองได้แก่

1. Lymphocytic leukemia หมายถึง การที่พบเซลล์ในสาย lymphoid ได้แก่ ลิมโฟไซท์ (Lymphocytes) และพลาสมาเซลล์ (plasma cells) ที่ผิดปกติเป็นจำนวนมากในกระแสเลือด

2. Myelogenous leukemia หมายถึง การที่พบเซลล์ที่ผิดปกติในสาย myeloid ได้แก่ eosinophils, neutrophils, และ basophils เพิ่มมากขึ้นในกระแสเลือด

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการแบ่งประเภทของมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามชนิดการแบ่งเซลล์และตามลักษณะของเม็ดเลือดขาวแล้ว ยังแบ่งออกตามช่วงอายุของผู้ป่วยอีกเป็น 4 ชนิด ได้แก่

1. Acute lymphocytic leukemia (Acute Lymphoblastic Leukemiaหรือ ALL) สามารถพบได้ในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี รวมถึงในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปีอีกด้วย

2. Acute myelogenous leukemia (Acute Myeloid Leukemia (AML) หรือ acute nonlymphocyte leukemia สามารถพบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก

3. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 55 ปี และสามารถพบในเด็กได้บ้างแต่ไม่ค่อยส่งผลกระทบรุนแรงเท่าไร

4. Chronic myelogenous leukemia (CML) พบได้ในผู้ใหญ่ แต่ไม่ค่อยพบในเด็ก

โดยสรุปแล้วสามารถพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML และ CLL ได้ในผู้ใหญ่ ในขณะที่มีการพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL ในเด็กเท่านั้น

สาเหตุของมะเร็งเม็ดเลือดขาวส่วนมากมักเกิดจากการผิดปกติของข้อมูลทางพันธุกรรม ซึ่งนำไปสู่การแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติไป นั่นคือ จำนวนเซลล์มะเร็งจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนไม่ยอมหยุด ดังนั้น โดยสรุปสาเหตุการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวเนื่องมาจาก สารก่อมะเร็ง (carcinogenic agent) รังสี (Ionizing radiation) ความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal aberration) และ ไวรัส (virus) บางชนิด

สำหรับการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายและมะเร็งแต่ละชนิดจะไม่เหมือนกัน โดยหลักการรักษาคือระยะแรกจะควบคุมโรคให้สงบ (remission) หลังจากนั้นจะป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (relapse) พบว่าผู้ป่วยหลายรายสามารถหายขาดได้ในส่วนของวิธีการรักษาได้แก่ 1) เคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นการให้ได้ทั้งทางฉีดและการกินมะเร็งบางชนิดอาจต้องให้เข้าทางไขสันหลัง 2) รังสีรักษา (radiotherapy) สามารถให้ได้ 2 กรณีคือให้รังสีบริเวณที่มะเร็งอยู่ เช่นม้าม อันฑะ หรืออาจให้ฉายรังสีทั้งตัวเพื่อเตรียมการปลูกถ่ายไขกระดูก 3) การปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) โดยการให้เคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับรังสีเพื่อทำลายเซลล์หลังจากนั้นจึงนำไขกระดูกของคนปกติฉีดเข้าไปผู้ป่วยจำเป็นต้องอยู่โรงพยาบาลจนกระทั่งร่างกายสามารถสร้างเม็ดเลือดได้ เนื่องจากการรักษามะเร็งเม็ดเลือดมีโรคแทรกซ้อนมาก ดังนั้นการรักษาอื่น ก็มีความจำเป็นไม่แพ้กัน เนื่องจากผู้ป่วยอ่อนแอเกิดการติดเชื้อง่าย ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงสถานที่ที่มีคนมากโดยเฉพาะช่วงที่เกิดการระบาดของโรค ถ้าได้รับการติดเชื้อที่รุนแรงจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ(Antibiotic) มักพบภาวะโลหิตจางซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบบ่อยหากเป็นมากอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย ถ้าซีดมากควรได้รับการเติมเลือด ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจช่องปากก่อนการรักษา

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว จะเหมาะสมต่อคนไข้ไม่เหมือนกัน ทั้งนี้จะขึ้นอยู่กับความแข็งแรงและพยาธิสภาพของแต่ละคน และในการรักษานั้นย่อมให้ผลข้างเคียงของการรักษาได้ด้วย เช่น การใช้เคมีบำบัดมีหลักการว่า เมื่อให้เคมีบำบัดเข้าไปจะทำลายเซลล์ที่แบ่งตัวเร็วซึ่งเซลล์มะเร็งแบ่งตัวเร็ว ดังนั้นจึงถูกทำลายมาก แต่ขณะเดียวกันการให้เคมีบำบัดก็ทำลาย

เซลล์ปกติทำให้เกิดอาการข้างเคียงเนื่องจากการที่เซลล์ปกติถูกทำลาย ผู้ป่วยจะคลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร ผมร่วง เป็นหมัน หากมีการใช้รังสีรักษาบริเวณที่ฉายแสงขนหรือผมจะร่วง ผิวบริเวณดังกล่าวจะแห้ง คัน และการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อและมีเลือดออกผิดปกติ

เพื่อให้การปรับเปลี่ยนพัฒนารูปแบบการรักษาด้วยยาสังเคราะห์ที่ทำให้เกิดอาการแพ้ มีราคาแพงต้องนำเข้าจากต่างประเทศ เป็นการเพิ่มคุณค่าให้กับพืชสมุนไพรและช่วยในเรื่องการแพทย์ทางเลือกร่วมกับการแพทย์แผนปัจจุบัน คณะผู้วิจัยจึงประสงค์ที่จะใช้ประโยชน์จากความหลากหลายทางชีวภาพ โดยนำสมุนไพรกระท่อมเลือดซึ่งเป็นพืชที่นำมาใช้รักษาโรคมะเร็งในสมัยโบราณกับผู้ป่วยในระยะแรกๆหรือกลุ่มที่มีอายุน้อยในเชิงของการป้องกัน (chemoprevention) อย่างไรก็ตามในการนำสมุนไพรมารักษานั้นจะต้องวิจัยให้รู้แน่ว่าสามารถใช้รักษาได้จริง คณะผู้วิจัยจึงต้องศึกษาสารสกัดและสารบริสุทธิ์ว่ามีสมบัติอย่างไรมีรูปแบบใดบ้างที่จะนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว พร้อมยังจะต้องทราบว่าสมุนไพรนี้ทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวตายแบบใดและด้วยกลไกใด ดังนั้นการตายแบบอะพอพโทซีส (apoptosis) จึงถูกเลือกเพื่อการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

กระท่อมเลือด (*Stephania venosa*) มีชื่ออื่น เช่น เปล้าเลือดเครือ บัวเครือ บอระเพ็ดยางแดง บอระเพ็ดพุงช้าง โกศหัวบัว กลิ้งกลางดง (ภาคตะวันตกเฉียงใต้) กระท่อมเลือด (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ) เป็นไม้เลื้อย มีรากสะสมอาหารเป็นหัวทรงกลมผิวมีทั้งชนิดขรุขระและเรียบ ต้นและกิ่งก้านเลื้อยพันกับสิ่งที่อยู่ใกล้ มีอายุการเจริญเติบโตฤดูกาลเดียว ในช่วงฤดูแล้งความชื้นไม่พอเถาจะแห้งตายเหลือไว้แต่หัวใต้ดิน เมื่อมีความชุ่มชื้นพอในฤดูฝนต้นจะเจริญขึ้นมาใหม่ หัวหรือรากสะสมอาหารนี้หากทำให้เกิดบาดแผลจะมีน้ำยางใสสีแดงไหลซึม การเกาะติดของใบบนกิ่งแบบเรียงสลับ ใบเป็นใบเดี่ยว ทรงใบรูปไข่แกมหัวใจ ปลายใบแหลมมีติ่งหาง โคนมนกว้างเว้าลึกเป็นติ่งหู ขอบใบและแผ่นใบเป็นคลื่นเล็กน้อย ขนาดประมาณ 9 x 13 เซนติเมตร ผิวใบด้านใต้มีขนเล็กน้อย ดอกออกเป็นช่อแยกเพศ ช่อดอกตัวผู้ยาวประมาณ 4 - 16 เซนติเมตร กลีบดอกสีส้ม ช่อดอกตัวเมียอัดกันแน่นมากกว่า ผลเป็นผลสด รูปไข่กลับเถา ใช้เถาขับพยาธิ ขับโลหิตระดู กระจายลมที่แน่นในอกใบใช้บำรุงธาตุ รักษาแผลสด และแผลเรื้อรัง ดอกใช้แก้โรคผิวหนังผื่นคัน ช่วยย่อยอาหาร รากใช้บำรุงเส้นประสาท หัวใต้ดินนำมาดองเหล้ากินบำรุงกำลังขับเสมหะ บำรุงกำหนัด หรือตากแห้ง บด ปั้นเป็นลูกกลอนกินเป็นยาอายุวัฒนะ ช่วยเจริญอาหาร ขับลม รักษาโรคมะเร็งต่างๆ โรคเบาหวาน โรคโลหิตจาง โรคปวดศีรษะ ต้นกระท่อมเลือด มีผลพิเศษ (เป็นผลหรือรากสะสมอาหาร) ทรงกลมผิวสีน้ำตาลขรุขระเล็กน้อยเกาะติดเป็นคู่ตามซอกใบที่เถา

รูปที่ 1 แสดงส่วนหัวและใบของกระท่อมเลือด

ที่มา : thaiforestherb.blogspot.com/2009_03_01_archiv

จากการศึกษาขั้นต้น (Preliminary study) เกี่ยวกับการทดสอบความเป็นพิษ (Cytotoxicity) ของสารสกัดกระท่อมเลือดชั้นเฮกเซน (Hexane extract) เอทิลแอซีเทต (Ethyl acetate) แอซีโทน (Acetone extract) และเมทานอล (Methanol extract) ต่อเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ไวต่อยาต้านมะเร็ง (K562) เซลล์เม็ดเลือดแดงที่ดื้อต่อยาต้านมะเร็ง (K562/adr) และเซลล์มะเร็งปอด (A549) ที่ห้องปฏิบัติการเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏลำปาง พบว่าสารสกัดหยาบของกระท่อมเลือดแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง K562, K562/adr และ A549 ที่ระดับความเข้มข้นเป็นไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้ร้อยละ 50 (% IC_{50}) ซึ่งมีค่าดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงค่า IC_{50} ของสารสกัดชั้นต่างๆของกระท่อมเลือด

สารสกัดกระท่อมเลือด	%IC_{50}					
	K562		K562/adr		A549	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Hexane	26.2	7.3	24.9	6.3	12.3	10.9
Ethyl acetate	11.9	1.7	18.1	4.0	3.3	2.4
Acetone	16.7	3.6	37.8	15.5	4.0	2.9
Methanol	30.6	6.4	44.8	24.3	6.6	4.9

จากตารางจะเห็นว่าจากผลการทดสอบศักยภาพในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง แสดงถึงสารที่ได้จากการสกัดด้วยตัวทำละลาย Ethyl acetate และ Acetone มีศักยภาพสูง ซึ่งสารสกัดหยาบของกระท่อมเลือดแสดงความสามารถในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งตัวอ่อนเม็ดเลือดแดงที่ไวต่อยาต้านมะเร็ง (K562) และดื้อต่อยาต้านมะเร็ง (K562/adr) และ เซลล์มะเร็งปอด

A549 ที่ระดับความเข้มข้นเป็นไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าสารสกัดที่ได้จากตัวทำละลาย Ethyl acetate และ Acetone มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งมากกว่าสารสกัดหยาบที่ได้จากตัวทำละลายที่เป็น Hexane และ Methanol ประมาณสองเท่า จากที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นได้ว่ากระท่อมเลือดเป็นสมุนไพรที่มีแนวโน้มที่จะพัฒนาเป็นยารักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแทนยาแผนปัจจุบันได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาการสกัด แยก การทำให้บริสุทธิ์ และพิสูจน์โครงสร้าง องค์ประกอบทางเคมีจากต้นกระท่อมเลือด

2. เพื่อศึกษาฤทธิ์ของสารบริสุทธิ์จากกระท่อมเลือดในการทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวมนุษย์ตายแบบอะพอพโทซีส

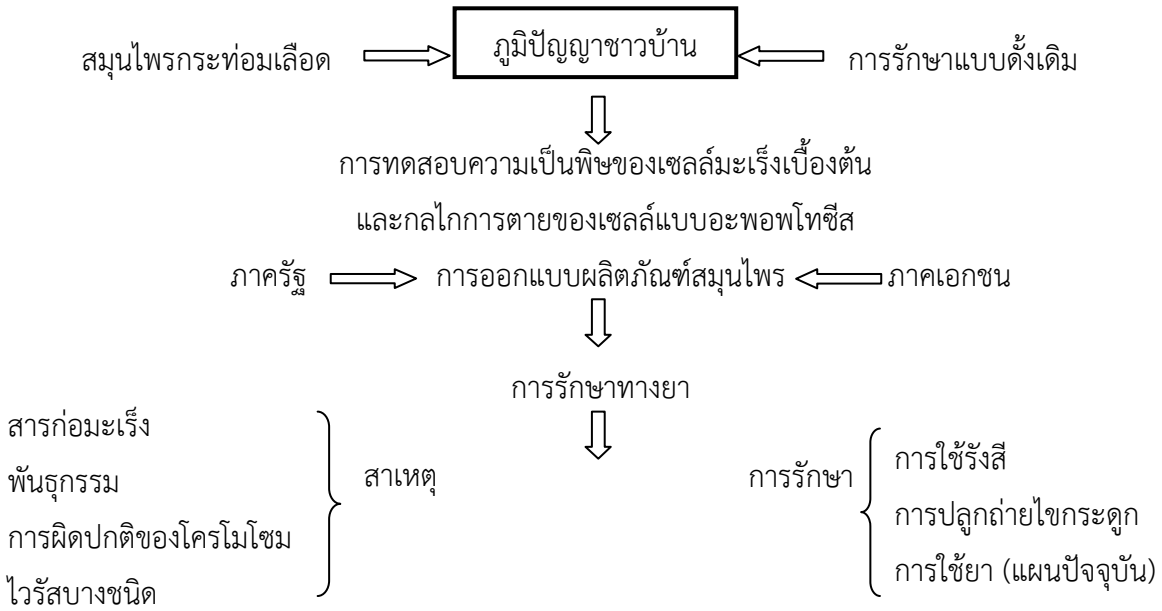
3. เพื่อศึกษากลไกการตายแบบอะพอพโทซีสในระดับโมเลกุลเมื่อกระตุ้นด้วยสารบริสุทธิ์จากกระท่อมเลือดในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวมนุษย์

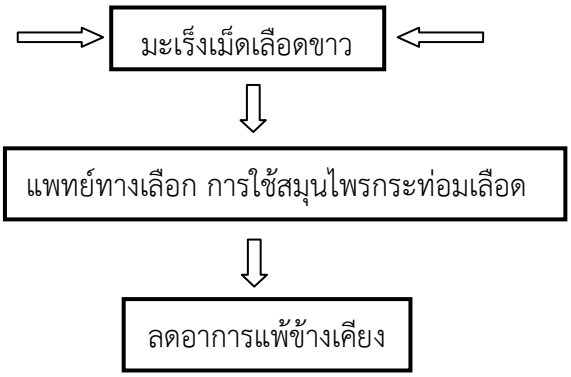
ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้จะศึกษาสารสกัดและสารบริสุทธิ์จากต้นกระท่อมเลือดโดยทดสอบการตายแบบอะพอพโทซีสกับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเท่านั้น

กรอบแนวคิดการวิจัย

การใช้สารสกัดหรือสารบริสุทธิ์จากพืชสมุนไพรมาพัฒนาในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นการเพิ่มคุณค่าให้กับพืชสมุนไพรและช่วยในเรื่องการแพทย์ทางเลือกร่วมกับการแพทย์แผนปัจจุบันแสดงด้วยรูปที่ 2





รูปที่ 2 แผนภาพแสดงกรอบแนวคิดการวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ภูมิปัญญาการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวได้สั่งสมมานานซึ่งในสมัยโบราณใช้กระท่อมเลือดในการรักษาโรคโลหิตจาง ซึ่งจะเห็นว่าจากความรู้ดั้งเดิมที่สั่งสมกันมาใช้เป็นแนวคิดเพื่อนำมาเป็นภูมิปัญญาสากล โดยการใช้กระบวนการทางวิทยาศาสตร์ในการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้องค์ความรู้ใหม่แล้วนำมาประยุกต์ใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวร่วมกับแพทย์แผนปัจจุบัน ดังนั้นผลการศึกษาวิจัยที่สำเร็จตามวัตถุประสงค์ย่อมนำมาเผยแพร่ในรูปแบบต่างๆ เช่น การเผยแพร่ตีพิมพ์ในวารสารทั้งในและต่างประเทศ สำหรับสูตรการเตรียมยาจะสามารถนำไปจดสิทธิบัตร นอกจากนี้หน่วยงานของกระทรวงสาธารณสุข โรงพยาบาล สถานพยาบาลของภาคเอกชนสามารถนำยาที่คิดค้นขึ้นไปใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ประชาชนที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ถึงแม้ว่าโครงการวิจัยนี้จะไม่ช่วยแก้ปัญหาความยากจนของประชาชนโดยตรง แต่เป็นการใช้องค์ความรู้ใหม่มาพัฒนายารักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากพืชสมุนไพรกระท่อมเลือดซึ่งพืชชนิดนี้มีผู้เคยศึกษาวิจัยไว้น้อยมาก