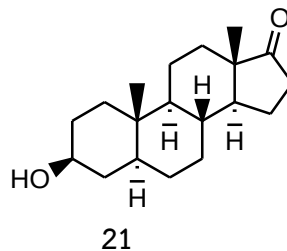
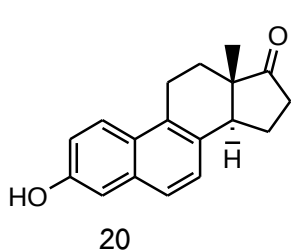


บทที่ 2

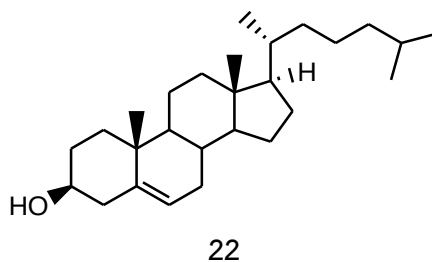
ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

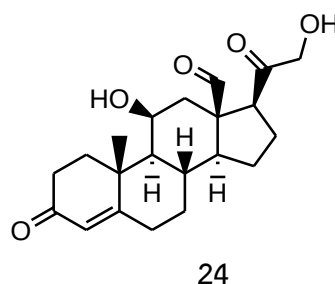
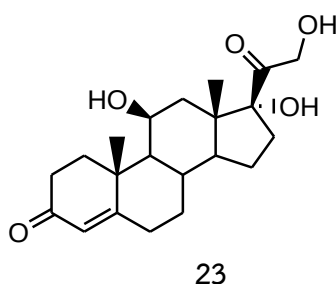
ในธรรมชาติมีสเตียรอยด์ที่ต่างกัันนับร้อยชนิดพบทั้งในพืชและสัตว์ การค้นพบสเตียรอยด์เริ่มจากการสกัดจากพืชหรือเนื้อเยื่อของสัตว์ด้วยอีเทอร์ คลอโรฟอร์ม หรือเบนซีน พบว่าสเตียรอยด์เป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติคล้ายกับไขมัน สามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์และไม่ละลายในน้ำ ความแตกต่างของสเตียรอยด์แต่ละชนิดจะแปรผันไปตามหมู่ฟังก์ชันที่ติดอยู่กับโครงสร้างหลัก บทบาทสำคัญของสเตียรอยด์ในสิ่งมีชีวิตคือเป็นฮอร์โมน สเตียรอยด์ฮอร์โมนที่พบในสัตว์มีปริมาณค่อนข้างน้อยจึงไม่สามารถใช้เป็นแหล่งสำคัญของสารดังกล่าวได้ ในปลายทศวรรษของปี ค.ศ. 1930 ได้มีการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สเตียรอยด์หลายชนิดขึ้นและ Equilenin **20** เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนตัวแรกที่ได้จากการสังเคราะห์ ในปี ค.ศ. 1953 W. E. Bachmann และ J. W. Cornforth ได้อธิบายการสังเคราะห์ Epiandrosterone **21** ปัจจุบันการสังเคราะห์สารดังกล่าวในปริมาณมากอาจใช้วิธีการสังเคราะห์แบบกึ่งสังเคราะห์ (semi-synthesis) ซึ่งเป็นการสังเคราะห์ที่เริ่มจากสารตั้งต้นในธรรมชาติ ซึ่งมีขั้นตอนการสังเคราะห์และค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์น้อยกว่า ปัจจุบันสเตียรอยด์ในพืชได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากมีปริมาณสารตั้งต้นค่อนข้างสูง



สเตียรอยด์ที่เป็นแม่แบบชนิดแรกคือ Cholesterol **22** จัดเป็นทั้งสารสเตียรอยด์ ลิพิด และแอลกอฮอล์ พบในเยื่อหุ้มเซลล์ของทุกเนื้อเยื่อในร่างกายและถูกขนส่งในกระแสเลือดของสัตว์ Cholesterol **22** ส่วนใหญ่ไม่ได้มากับอาหารแต่จะถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในร่างกายจะสะสมอยู่มากในเนื้อเยื่อของอวัยวะที่สร้างมันขึ้นมาเช่น ตับ ไขสันหลัง (spinal cord) สมองและผนังหลอดเลือด (atheroma) Cholesterol **22** มีบทบาทในกระบวนการทางชีวเคมีมากมาย แต่ที่รู้จักกันดีคือ เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคหัวใจและระบบหลอดเลือด (cardiovascular disease) และภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (Hypercholesterolemia)[12]



สเตียรอยด์ที่ถูกจัดเป็นฮอร์โมนส่วนใหญ่จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก Cholesterol 22 โดยกระบวนการสังเคราะห์ทางชีวภาพซึ่งมีเอนไซม์ที่แตกต่างกันเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ร่างกายจะผลิตสเตียรอยด์ขึ้น 20 ถึง 30 หน่วยในแต่ละวันเพื่อควบคุมฮอร์โมนต่างๆในร่างกายและกดภูมิคุ้มกันให้สมดุล รักษาความสมดุลของเกลือแร่ อิเล็กโทรไลต์และน้ำ โดยใช้ Cholesterol 22 เป็นสารตั้งต้นในการผลิต สเตียรอยด์จะถูกผลิตขึ้นทุกเช้าหลังจากการนอนหลับพักผ่อนมาจนเต็มที่แล้ว สมองจะสั่งการผลิตฮอร์โมนสเตียรอยด์โดยต่อมหมวกไตจะนำ Cholesterol 22 มาเปลี่ยนเป็นสเตียรอยด์ตัวอื่นๆ ซึ่งหลักๆอยู่ 2 ชนิดคือ Cortisol 23 มีประโยชน์ในการบรรเทาอาการอักเสบ ควบคุมสมดุลของเกลือแร่และน้ำ รวมถึงเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โปรตีนและไขมัน อีกชนิดคือ Aldosterone 24 ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย แต่ถ้ามี Aldosterone 24 หลั่งออกมามากเกินไปจะทำให้ร่างกายขับโพแทสเซียมออกมา กล้ามเนื้ออ่อนแรงและทำให้มีความดันโลหิตสูงได้

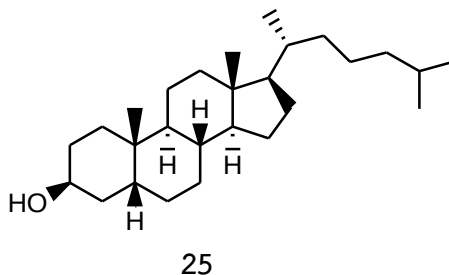


ไบโอสเตียรอยด์หรือสเตียรอยด์ธรรมชาติคือสเตียรอยด์ที่มีอยู่ในพืชทั่วไปตามธรรมชาติ ได้จากกระบวนการสังเคราะห์ทางชีวภาพ สเตียรอยด์ที่ได้จากพืชนี้ร่างกายสามารถดูดซึมเพื่อเอาไปใช้ทดแทนฮอร์โมนสเตียรอยด์ได้ทันที เมื่อร่างกายมีอาการเจ็บป่วยจนร่างกายไม่สามารถผลิตสเตียรอยด์เองได้ เคมีของสเตียรอยด์หรือยาสเตียรอยด์ เป็นสารเคมีที่สังเคราะห์ขึ้นจากต้นแบบ Cortisol 23 ที่มีลักษณะคล้ายฮอร์โมนสเตียรอยด์ แพทย์แผนปัจจุบันจะใชยาสเตียรอยด์รักษาโรคภัยแรงในกลุ่ม LE หรือ SLE ใช้ระงับความปวดเจ็บพลันในผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบของกล้ามเนื้อเอ็น และมีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับโรคบางชนิด

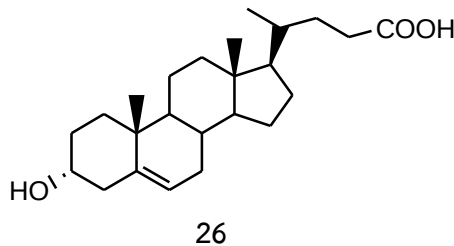
2.2 สเตียรอยด์ที่พบในธรรมชาติ[13]

สเตียรอยด์ที่สำคัญในธรรมชาติส่วนใหญ่คือ

1. สเตอรอล (Sterol) Cholesterol 22 เป็นสเตอรอลตัวหนึ่งที่พบมากในธรรมชาติ พบได้ในสัตว์ทั้งกลุ่มมีกระดูกสันหลังและไม่มีกระดูกสันหลังและในพืชด้วยโดยพบร่วมกับสเตียรอยด์ในกลุ่มสเตอรอลตัวอื่นๆ เช่น Coprostan-3 β -ol 25

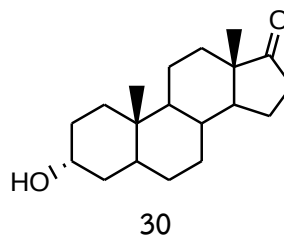
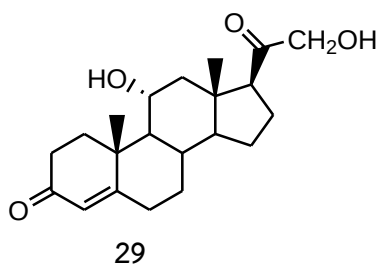
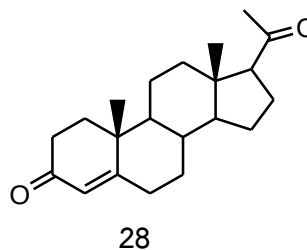
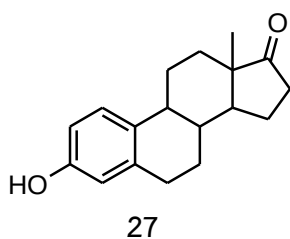


2. ไบล์ แอซิด (Bile acid) แยกได้จากน้ำดีของสัตว์ชั้นสูง อาจพบอยู่ในรูปของเกลือโซเดียม โดยเป็น Peptidic conjugate กับ Taurine และ Glycine สารในกลุ่มนี้แบ่งได้เป็น 2 แบบคือ C-27 และ C-28 แอซิด พบในน้ำดีของสัตว์เลื้อยคลานและสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ และอีกแบบคือ C-24 แอซิด เช่น Lithocholic acid **26**

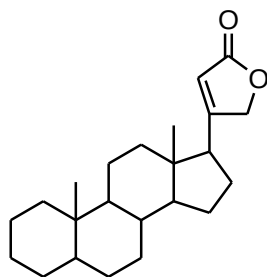


3. สเตียรอยด์ฮอร์โมน (Steroid hormones) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม

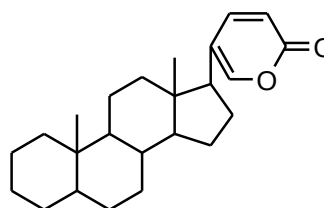
กลุ่มที่หนึ่งคือสเตียรอยด์ที่เป็นฮอร์โมนเพศและสามารถแบ่งได้เป็นกลุ่มต่างๆ ได้แก่ กลุ่มฮอร์โมนเพศหญิง เช่น Estrogen **27** กลุ่ม Progestational hormone เช่น Progesterone **28** และกลุ่มที่สองคือกลุ่ม Adrenocortical hormones แบ่งออกเป็น กลุ่ม Glucocorticoids เช่น Hydrocortisone **29** และกลุ่ม Mineralocorticoids เช่น Andosterone **30**



4. คาร์ดิแอกิก กลัยโคไซด์ (Cardiac glycosides) สเตียรอยด์ในกลุ่มนี้มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งเรียกว่า Cardiac-active (Cardiotonic) สารประกอบนี้แยกได้จากพืชที่อยู่ในเขตร้อน และสามารถพบได้ในเขตแอฟริกาและอเมริกาใต้ ชาวพื้นเมืองใช้เตรียมเป็นลูกดอกอาบยาพิษ อาจพบบางชนิดในน้ำลายคางคก สเตียรอยด์กลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ กลุ่ม Cardenolides **31** เป็นสเตียรอยด์ชนิด C-23 ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 17 เป็นชนิด 5-membered unsaturated lactone ring และกลุ่ม Bufadienolides **32** เป็นสเตียรอยด์ชนิด C-24 ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 17 เป็นชนิด 6-membered unsaturated lactone ring

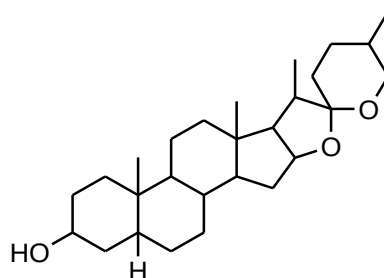


31



32

5. Sapogenins อะไโคนหรือส่วนที่ปราศจากน้ำตาลของพืชที่สามารถทำให้เกิดฟองได้ในน้ำ ได้เรียกว่า Saponin ตัวอย่างของสารในกลุ่มนี้เช่น Smilagenin **33**



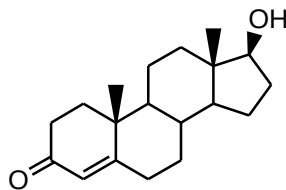
33

2.3 ประเภทของสเตียรอยด์[14-20]

ในสรีรวิทยาและการแพทย์ของมนุษย์ สเตียรอยด์ที่สำคัญส่วนใหญ่ คือ Cholesterol **22** สเตียรอยด์ฮอร์โมน และสารตั้งต้น (precursor) และเมแทบอลิต์ คอเลสเตอรอลเป็นสารประกอบประเภท สเตอรอยด์แอลกอฮอล์ ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ เซลล์ เมมเบรน ในสัตว์ แต่อย่างไรก็ดี ถ้ามีปริมาณมากเกินไปจะทำให้เกิดโรคและภาวะผิดปกติมากมาย เช่น ภาวะผนังเส้นโลหิตแดงหนาและมีความยืดหยุ่นน้อยลง (atherosclerosis) สเตอรอยด์อื่นส่วนใหญ่ถูกสังเคราะห์จาก Cholesterol **22** ฮอร์โมนต่างๆ เช่น ฮอร์โมนเพศของสัตว์มีกระดูกสันหลัง (vertebrate) ก็เป็นสเตียรอยด์ที่สร้างจาก Cholesterol **22** เช่นกัน

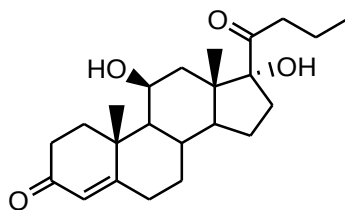
สเตียรอยด์แบ่งเป็นประเภทต่างๆ ดังนี้

1. แอแนบอลิกสเตียรอยด์ (Anabolic steroid) หรือที่รู้จักกันเป็นทางการคือ แอแนบอลิกแอนโดรเจนสเตียรอยด์ (Anabolic-androgen steroid, AAS) เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของฮอร์โมนเพศชาย Testosterone **34** มีผลในการเพิ่มการสังเคราะห์โปรตีน กระตุ้นให้ร่างกายสะสมโปรตีนและสร้างกล้ามเนื้อ แอแนบอลิกสเตียรอยด์ยังมีคุณสมบัติ Androgenic และ Virilizing รวมถึงการบำรุงรักษาในลักษณะที่เป็นชาย เช่น การเจริญเติบโตของร่างกาย เสียง และหนวดเครา สเตียรอยด์ประเภทนี้ส่วนมากจะใช้นในกลุ่มของนักกีฬาเพราะจะช่วยให้เพิ่มความแข็งแรงให้แก่กล้ามเนื้อ



34

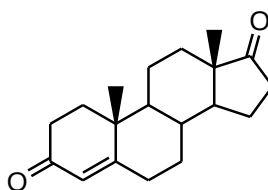
2. คอร์ติโคสเตียรอยด์ 35 (Corticosteroid) เป็นฮอร์โมนประเภทสเตียรอยด์ชนิดหนึ่ง ถูกสังเคราะห์ขึ้นในเซลล์ที่เปลือกของต่อมหมวกไตภายใต้การควบคุมจากสมองส่วนกลาง โดยสมองส่วนนี้จะสร้าง Corticotrophin Releasing Hormone เพื่อกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้า สร้าง Andrenocorticotrophin ออกมา ACTH จะไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ที่เปลือกของต่อมหมวกไตให้สังเคราะห์คอร์ติโคสเตียรอยด์ 35 ขึ้นมาจากไขมันกลุ่มคอเลสเตอรอลคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นฮอร์โมนที่มีฤทธิ์หลายด้านโดยเฉพาะในทางการแพทย์ ฮอร์โมนตัวนี้เปรียบเสมือนยาครอบจักรวาลคือสามารถใช้ในการรักษาโรคได้แทบทุกชนิดเพราะมีการออกฤทธิ์ต่อระบบต่างๆในร่างกายหลายระบบ เช่น ตับ กล้ามเนื้อ ผิวหนัง ต่อมไทรอยด์ เนื้อเยื่อไขมัน เนื้อเยื่อเกี่ยวพันรวมทั้งมีฤทธิ์ลดการอักเสบในร่างกายด้วย



35

3. ฮอร์โมนเพศ เกิดจากการทำงานของต่อมในสมองที่เรียกว่า พิทูอิทารีแกรนด์ (Pituitary Grand) ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการสร้างฮอร์โมนอันจะเป็นสิ่งกำหนดความแตกต่างของกระบวนการทำงานในร่างกายของทั้งชายและหญิง ฮอร์โมนที่ควบคุมการทำงานของผู้หญิงเรียกว่า Estrogen 27 ทำหน้าที่ให้ร่างกายของหญิงพัฒนาจากวัยเด็กสู่วัยสาว ทำให้เต้านมมีขนาดใหญ่ขึ้น สะโพกผายขึ้น น้ำเสียงที่เคยแหลมพร่าหรือดูเรียบๆก็กลับมามีลิ้นนุ่มนวล เสียงเล็กลง และที่สำคัญคือการมีประจำเดือน ซึ่งเป็นสัญญาณเตือนเริ่มแรกของการเข้าสู่วัยสาวเต็มตัว ส่วนผู้ชายฮอร์โมนที่เป็นตัวกำหนดความเป็นชายเรียกว่า Testosterone 34 มีส่วนทำให้เด็กผู้ชายเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่ม มีเสียงห้าวขึ้น อวัยวะเพศใหญ่ขึ้น มีหนวดเคราซึ่งบ่งบอกความเป็นชาย

4. โปรฮอร์โมน (Prohormone) เป็นสารตั้งต้นในการสร้างฮอร์โมนชนิดต่างๆ ซึ่งโปรฮอร์โมนจะไม่มีผลต่อระบบการทำงานของร่างกาย โปรฮอร์โมนที่พบได้ในคนคือ Proinsulin และ Pro-opiomelanocortin ตัวอย่างของโปรฮอร์โมนได้แก่ Androstenedione 36



36

5. ไฟโตสเตอรอล (Phytosterol) เป็นสารสเตียรอยด์ที่พบในพืช มีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายกับ Cholesterol 22 มาก จึงช่วยยับยั้งการดูดซึม Cholesterol 22 ในอาหารที่เรารับประทานเข้าไปไม่ให้เข้าสู่กระแสเลือดด้วยกลไกเข้าไปแทนที่ Cholesterol 22 ซึ่งไฟโตสเตอรอลจะถูกดูดซึมได้น้อยมาก ทำให้ Cholesterol 22 จากอาหารถูกดูดซึมได้น้อยลงและถูกขับออกมาพร้อมกับอุจจาระ ปริมาณไฟโตสเตอรอลในพืชจะพบมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับชนิด สายพันธุ์รวมทั้งตำแหน่งของพืชที่วิเคราะห์ ซึ่งในพืชชนิดหนึ่งๆมีการพบไฟโตสเตอรอลหลายชนิดในสัดส่วนที่แตกต่างกันไป

2.4 ประโยชน์และโทษของสเตียรอยด์ [21,22]

สเตียรอยด์นั้นหากนำมาใช้อย่างถูกต้องตามหลักวิชาการจะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมาก สเตียรอยด์ที่นำมาใช้ในทางการแพทย์เพื่อประโยชน์ในการรักษาดังต่อไปนี้

1. ใช้เพื่อทดแทนการขาดฮอร์โมน โดยปกติจะใช้สเตียรอยด์เพื่อทดแทนการขาดฮอร์โมน จากต่อมหมวกไต ที่มีสาเหตุมาจาก ความบกพร่องของต่อมหมวกไต และจากความบกพร่องของต่อมใต้สมองส่วนหน้า

2. ใช้รักษาโรคต่าง ๆ สเตียรอยด์จะถูกใช้เมื่อใช้ยาอื่นไม่ได้ผล หรือโรคนั้นไม่อาจควบคุมด้วยยาอื่น เนื่องจากมีอาการข้างเคียงสูง วัตถุประสงค์ของการนำสเตียรอยด์ไปใช้ก็เพื่อบรรเทาอาการอักเสบหรือกดภูมิคุ้มกันในโรคต่างๆ นั้น เช่น

- โรคภูมิแพ้ สเตียรอยด์ใช้ในโรคภูมิแพ้ จะให้ผลดีและรวดเร็วในการควบคุมอาการหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับโรคภูมิแพ้ เช่น โรคหืด ไข้หวัดเรื้อรังชนิดแพ้อากาศ ไข้ละอองฟาง การแพ้ยาและโรคผื่นคันตามผิวหนังที่เกิดจากการแพ้ แต่เนื่องจากยามีอันตรายจากการใช้สูง จึงควรเก็บไว้ใช้ในกรณีที่จำเป็นจริงๆ และใช้ในระยะเวลาสั้นเช่น เป็นโรคหัดคัดจมูกเรื้อรังชนิดแพ้อากาศ ที่ใช้ยาต้านฮีสตามีนไม่ได้ผล หรือเป็นโรคหืด แล้วใช้ยาขยายหลอดลมแล้วไม่ได้ผล

- โรคผิวหนัง สเตียรอยด์สามารถลดอาการทางผิวหนังที่เกิดจากการแพ้ การอักเสบและโรคผิวหนังที่ทำให้เกิดอาการคันต่างๆ การใช้ยาสเตียรอยด์ ไม่ใช่เป็นการรักษาที่ต้นเหตุ แต่เป็นเพียงยับยั้งอาการคันและอาการอักเสบที่เกิดจากเชื้อรา ดังนั้นเมื่อหยุดยาาก็จะกลับมาเป็นอีก

- โรคตา สเตียรอยด์ใช้ได้ผลในการรักษาโรคของตาที่เกิดจากการแพ้ เช่น อาการเคืองตา เนื่องจากการแพ้สารบางชนิด ที่ไม่ใช่เกิดจากการติดเชื้อ ซึ่งแพทย์มักรักษาด้วยการใช้ยาหยอดตาดังนั้น จึงห้ามใช้ยาที่มีส่วนผสมของสเตียรอยด์ ในกรณีที่ติดเชื้อและยานี้ไม่มีผลในการรักษาต่อกระจก นอกจากนี้หากใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจให้ความดันในลูกตาสูงขึ้นจนเกิดเป็นโรคต้อหินได้

เนื่องจากสเตียรอยด์เป็นยาซึ่งมีผลต่อระบบต่างๆ ในร่างกายแทบทุกระบบ การใช้สเตียรอยด์ไม่ถูกวิธี ใช้ในปริมาณมากเกินไป และใช้ติดต่อกันนานเกินไปอาจนำไปสู่อันตรายมากมายหลายประการ ที่สำคัญได้แก่

1. การติดเชื้อ การใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูงมีผลกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส และโดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อราได้ง่าย นอกจากนี้ สเตียรอยด์ยังอาจบดบังอาการแสดงของโรคติดเชื้อ ทำให้ตรวจพบโรคเมื่ออาการรุนแรงแล้ว

2. กัดการทำงานของระบบที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมน ระบบที่ทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งสเตียรอยด์ฮอร์โมน ประกอบด้วยอวัยวะที่สำคัญในร่างกาย 3 แห่ง ด้วยกันคือ ไฮโปธาลามัส (Hypothalamus) ต่อมพิทูอิทารี (Pituitary gland) และต่อมหมวกไต (Adrenal gland) ในภาวะที่มีระดับของ Cortisol 23 ในเลือดสูงจะมีการกระตุ้นจากไฮโปธาลามัสไปยังต่อมหมวกไตให้หลั่ง

การสร้างสเตียรอยด์ ในทางตรงกันข้ามถ้าระดับของ Cortisol 23 ต่ำ จะมีผลกระทบทำให้ต่อมหมวกไต สร้างฮอร์โมนนี้เพิ่มขึ้น การให้สเตียรอยด์ขนาดสูง จะไปกดการทำงานของระบบอวัยวะที่ทำหน้าที่สร้างและควบคุมการหลั่งฮอร์โมนชนิดนี้ ซึ่งจะมากหรือน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับ และระยะเวลาในการใช้ยา เช่น ถ้าให้สเตียรอยด์ในขนาดที่เทียบ เท่ากันเพรดนิโซโลน 5 มิลลิกรัมต่อวัน แทบจะไม่มีผลที่จะกดการทำงานของระบบ นี้เลย แต่ถ้าให้ขนาดสูงเทียบเท่ากับเพรดนิโซโลน 15 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลานานกว่า 1 - 2 เดือน จะมีผลต่อการกดการสร้างฮอร์โมนได้มาก ทำให้ เมื่อหยุดใช้ยานี้แล้ว ร่างกายไม่สามารถสร้างฮอร์โมนนี้ได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย โดยเฉพาะเมื่อร่างกายอยู่ในภาวะเครียด

3. ผลในกระเพาะอาหาร สเตียรอยด์มีผลทำให้เยื่อกระเพาะอาหารบางลงและยับยั้งการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ ทดแทนเนื้อเยื่อเก่าที่หลุดไป นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายยังพบว่า มีการหลั่ง กรดในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นด้วย การใช้สเตียรอยด์อาจทำให้มีอาการกระเพาะอาหารทะลุ หรือเลือดออกในกระเพาะอาหารได้ โดยไม่มีอาการปวดมาก่อน

4. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง สเตียรอยด์อาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงบุคลิกภาพ และอารมณ์ของผู้ใช้ยา ได้ การใช้ยาขนาดสูงจะทำให้เกิดอารมณ์เป็นสุข จึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ ผู้ใช้มีอาการติดยา นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่นนอนไม่หลับ เจริญอาหาร กระสับกระส่ายและหงุดหงิด เป็นต้น

5. กระดูกพรุน (Osteoporosis) การใช้สเตียรอยด์ติดต่อกันเป็นเวลานาน มีผลทำให้กระดูกผุได้ ดังนั้น ผู้ที่มีแนวโน้มที่จะเกิดกระดูกพรุนอยู่แล้ว เช่น ผู้สูงอายุ คนที่เป็นโรคไขกระดูก ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน

6. ยับยั้งการเจริญเติบโตของร่างกาย เนื่องจากสเตียรอยด์มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเด็ก การให้ยาขนาดสูงในเด็ก จึงไม่ให้ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลานาน แต่จะให้ยาแบบวันเว้นวันเพราะจะทำให้มีฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า

7. สเตียรอยด์ทำให้ร่างกายสูญเสียเกลือโพแทสเซียมทางปัสสาวะมาก ทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำซึ่งป้องกันได้โดยให้ลดการกินโซเดียม และกินอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง เช่น ส้ม กล้วย ผู้ที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำมาก อาจมีผลทำให้เกิดอาการอ่อนเพลีย กล้ามเนื้อไม่มีแรง และหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือหยุดเต้นได้

8. ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง การใช้สเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน จะทำให้มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง กล้ามเนื้อบริเวณต้นขาและแขน ซึ่งเมื่อลดขนาดยาลงก็จะมีผลทำให้เกิดอาการดีขึ้น และต้องใช้เวลาหลายเดือนกว่าจะเป็นปกติ

9. ผลต่อตา ยาหยอดตาบางชนิดมีส่วนผสมของสเตียรอยด์ หากใช้ไปนานๆ อาจทำให้ความดันลูกตาสูงขึ้น และมีโอกาสติดเชื้อได้ง่าย บางรายอาจทำให้ตาบอดได้

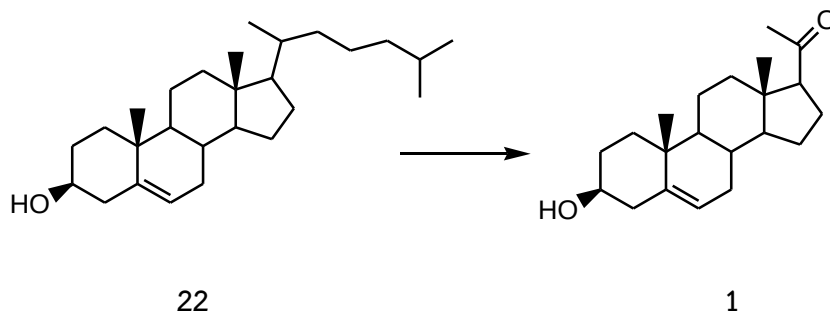
10. ผลต่อผิวหนัง สเตียรอยด์ในรูปของยาทาภายนอก มีผลทำให้ผิวหนังบางเป็นรอยแตกและมีลักษณะเป็นมัน การใช้สเตียรอยด์ที่สูตรโครงสร้างมีฟลูออไรด์เป็นองค์ประกอบ ถ้าทาบริเวณ ใบหน้า อาจจะทำให้หน้ามีผื่นแดง และมีอาการอักเสบของผิวหนังรอบๆ ในบางรายอาจมีสิว เกิดขึ้นด้วย

11. ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ สเตียรอยด์มีผลทำให้เกิดลักษณะเรียกว่า Cushing's Syndrome ลักษณะพบในผู้ป่วยประเภทนี้ เช่น อ้วน ขนดก ระบบประจำเดือนผิดปกติ ความดันโลหิต สูง กล้ามเนื้อไม่มีแรง ปวดหลัง เป็นสิว มีอาการทางจิตใจ หัวใจล้มเหลว เป็นต้น

2.5 สเตียรอยด์ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น

งานวิจัยนี้เลือกใช้สเตียรอยด์ 2 ชนิด เป็นสารตั้งต้นได้แก่

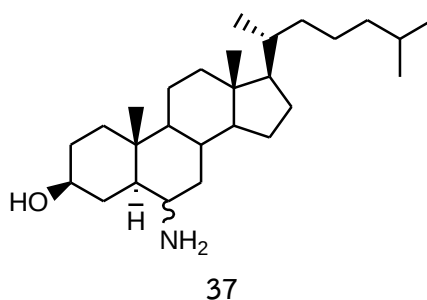
1. Pregnenolone **1** เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนประเภทโปรฮอร์โมน ประกอบด้วยหมู่คีโต หมู่ไฮดรอกซิล และพันธะคู่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 และ 6 Pregnenolone **1** เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ Progesterone Mineralocorticoid Glucocorticoid Androgen และ Estrogen **19** Pregnenolone **1** สามารถสังเคราะห์ได้จาก Cholesterol **22** โดยเกิดปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชัน (Hydroxylation) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 20 และตำแหน่งที่ 22



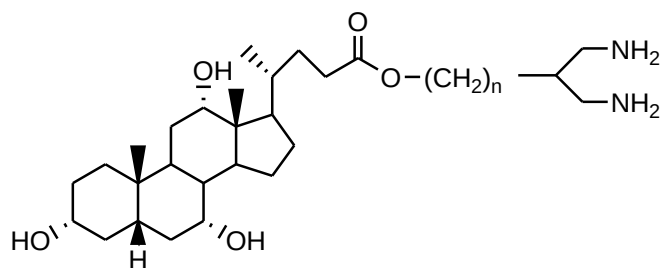
2. Chenodeoxycholic acid **7** เป็นกรดน้ำดีหรือไบล์แอซิดชนิดปฐมภูมิ ตับจะสังเคราะห์ Chenodeoxycholic acid **7** จาก Cholesterol **22**[23]

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

รายงานฤทธิ์ทางชีวภาพของอะมิโนสเตียรอยด์ได้ถูกกล่าวถึงโดย Burbiel และ Bracher[24] พบว่า 6-amino-5 α -cholestan-3 α -ol **37** มีฤทธิ์การยับยั้งเชื้อราที่ดี

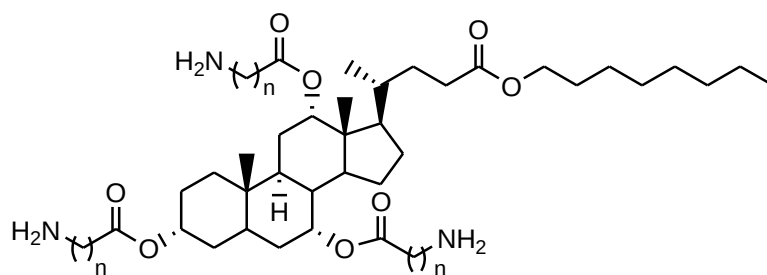


Paschke และคณะ[25] ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Cholic acid **12** ที่ประกอบด้วย 3 ส่วน คือส่วนของ Cholic acid **12** เป็น transport fragment และมีอนุพันธ์ของ 1,3-diaminopropane เชื่อมกับ alkyl spacer พบว่าสารประกอบ diamino **38** มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง

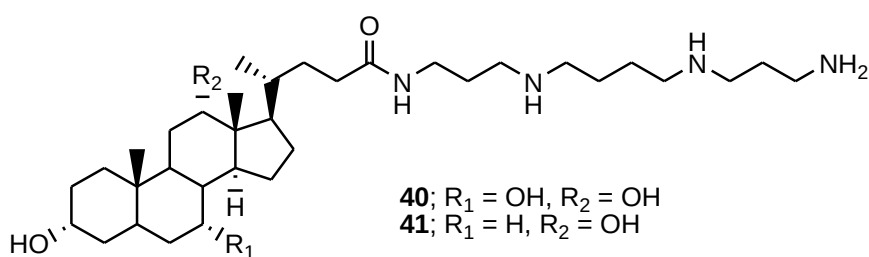


38

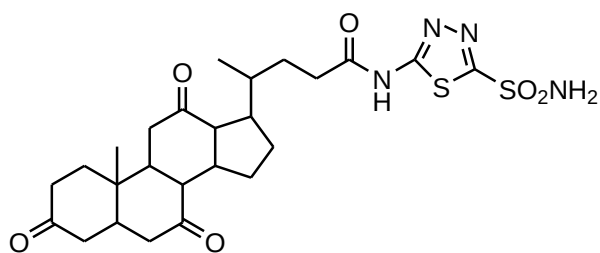
Savage และคณะ[26] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ Cholic acid **39** ที่มีสายโซ่ประกอบด้วยหมู่เอมีโนและมีความเสถียรสูง พบว่ามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์

39 $n = 1, 2 \text{ or } 3$

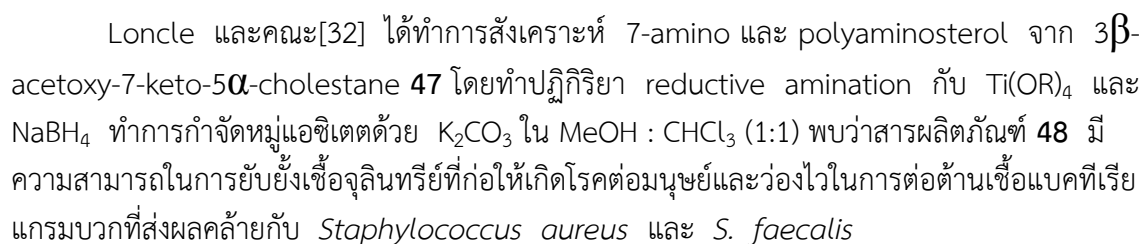
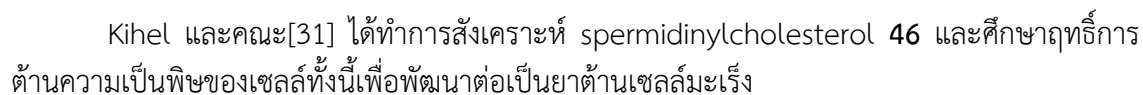
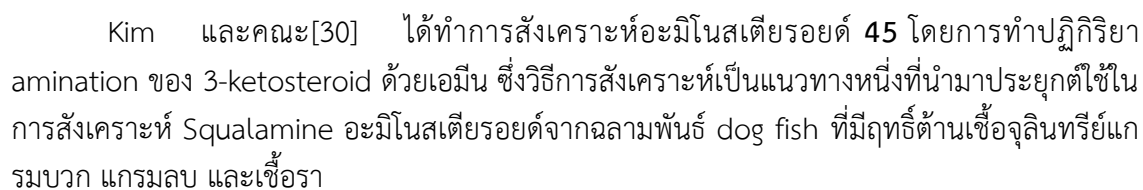
Blagbrough และคณะ[27] ได้สังเคราะห์ Cholic acid spermine conjugated **40** และ Deoxycholic acid spermine conjugated **41** โดยนำ Cholic acid และ Deoxycholic acid ทำปฏิกิริยากับพอลิเอมีน spermine สาร **40** และ **41** ทำหน้าที่เป็น binding affinities สำหรับ Calf Thymus DNA

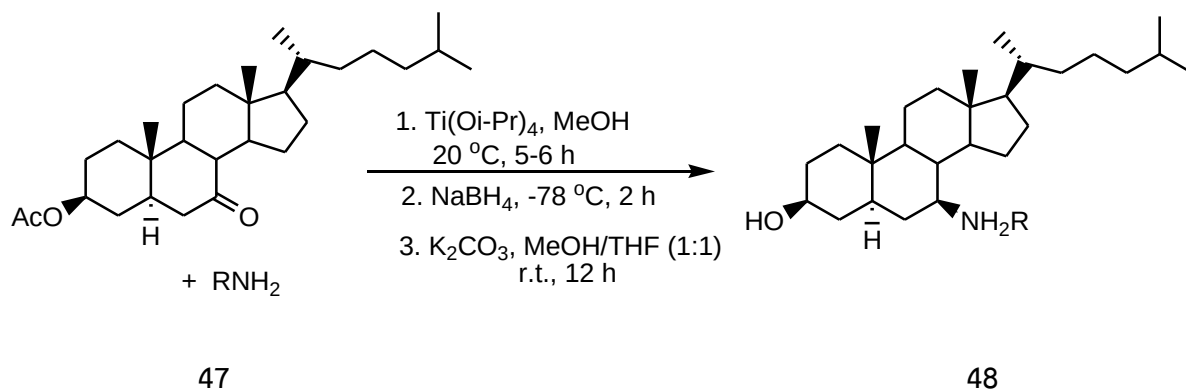


Saracoglu และคณะ[28] สังเคราะห์อนุพันธ์ของ bile acid 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide **42** ทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้ง carbonic anhydrase

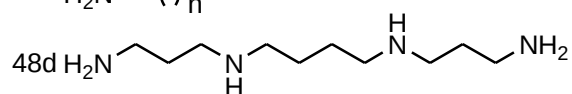
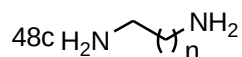


42

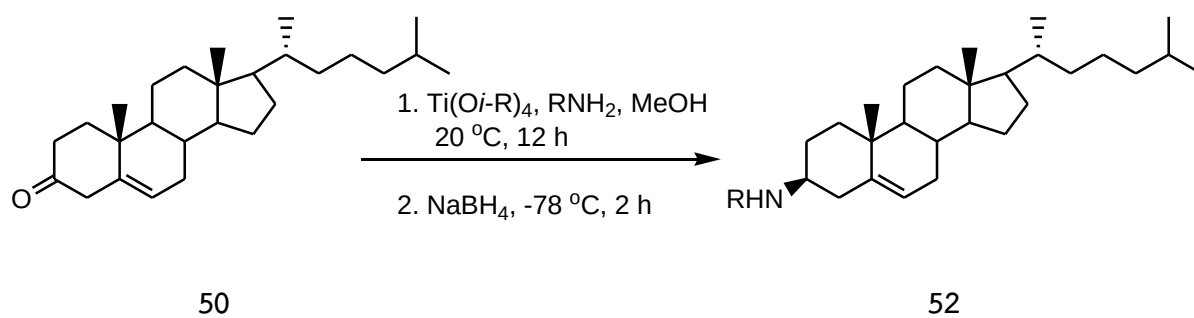
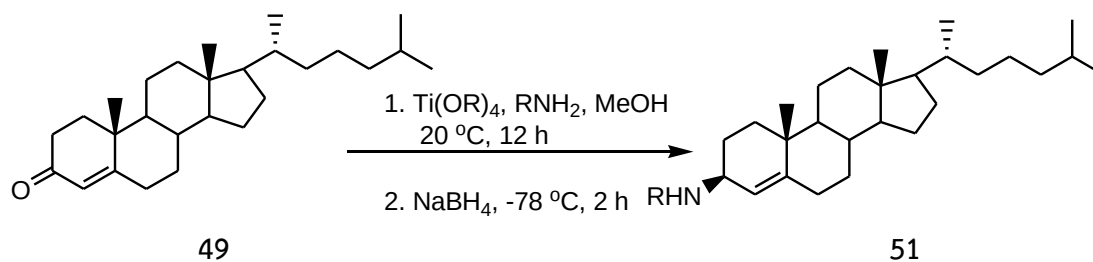




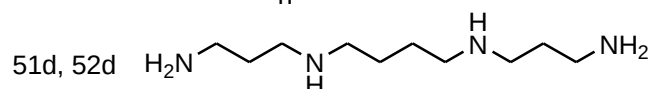
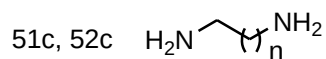
$\text{RNH}_2 = 48\text{a } \text{R} = \text{H}, 48\text{b } \text{R} = \text{CH}_3$



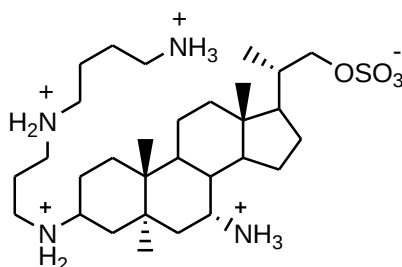
Salami และคณะ[33] ได้ทำการสังเคราะห์ 3-amino- และ polyaminosterol จาก 4-cholesten-3-one **49** และ 5-cholesten-3-one **50** โดยทำปฏิกิริยา Reductive amination กับ $\text{Ti}(\text{OR})_4$ และ NaBH_4 พบว่าสารผลิตภัณฑ์ **51** และ **52** มีคุณสมบัติในการยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ที่ก่อให้เกิดโรคต่อมนุษย์ ยีสต์ และเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ



$\text{RNH}_2 = 51\text{a}, 52\text{a } \text{R} = \text{H}, 52\text{b}, 53\text{b } \text{R} = \text{Me}$

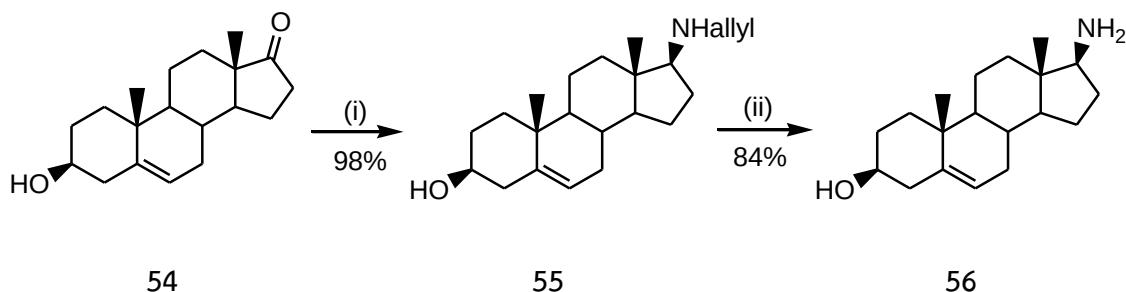


Khan และคณะ[34] ได้ทำการสังเคราะห์ 7 α -Aminosteroids จาก 3-dioxolane-22-*tert* -butyldimethylsilyloxy-23,24-bisnor-5 α -cholan-7-one ผลิตภัณฑ์ 53 ที่ได้จะมีคุณสมบัติในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยเฉพาะมีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งเชื้อ *Streptococcus pyogenes* 308A



53

Taylor และคณะ[35] ได้สังเคราะห์ 17 β -Aminosteroids คือ 17 β -amino-3 β -hydroxyandrost-5-en 56 โดยใช้ 3- β -hydroxyandrost-5-en-17-ene-17-one 54 เป็นสารตั้งต้น เริ่มจากปฏิกิริยา Reductive amination โดยการใช้ allyl amine และ sodium triacetoxyborohydride และในขั้นตอนสุดท้ายลดหมู่ allyl ออกด้วย dimethylbarbituric acid โดยใช้ Pd(PPh₃) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา สารผลิตภัณฑ์ทั้งสามชนิดถูกใช้เป็น key intermediate ในการเตรียมอนุพันธ์ของสเตียรอยด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ



Reaction conditions: (i) allylamine, acetic acid, sodium triacetoxyborohydride, THF-ClCH₂CH₂Cl, rt, 24-48 h
(ii) 2,3-dimethylbarbituric acid, Pd(PPh₃)₄, CH₂Cl₂