

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นโรคที่ก่อให้เกิดปัญหาต่อสุขภาพและเกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ ได้เนื่องจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเกินปกติที่เกิดขึ้น เป็นระยะเวลานาน ๆ นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ ของหลอดเลือดแดงและปลายประสาท ส่งผลตามมาคือ ความเสื่อมและความผิดปกติในหน้าที่ของอวัยวะต่างๆ อาทิเช่น ภาวะไขมันในเลือดสูงเกินปกติ ความดันโลหิตสูง นิ่วในถุงน้ำดี ตลอดจนความอ้วน ล้วนมีสาเหตุสำคัญ มาจากโรคเบาหวานนั่นเอง ซึ่งผู้ชายที่เป็นโรคเบาหวานและมีความอ้วนส่งผลกระทบต่อการมีบุตรยากเนื่องจากจำนวนเซลล์อสุจิไม่สมบูรณ์ จากการวิจัยของมหาวิทยาลัยยอร์คพบว่า 60% ของชายอ้วนมีแนวโน้มผลิตอสุจิได้น้อยลง และอสุจียังมีโอกาสผิดปกติสูงถึง 40% และงานวิจัยอีกผลงานหนึ่งที่น่าสนใจในการประชุมสมาคมแพทยระบบสืบพันธุ์มนุษย์และเอ็มบริโอวิทยา เสนอว่า ผู้ชายที่เป็นโรคเบาหวานมีแนวโน้มสเปิร์มไม่แข็งแรงและมีโอกาสเป็นหมันสูง นักวิจัยจากควีนส์แลนด์ทดสอบอสุจิจากผู้ชาย 40 ราย ที่เข้ารับการรักษาภาวะเบาหวาน แต่น้ำหนักตัวปกติพบว่าน้ำตาลที่สูงเกินในร่างกายมีผลต่อดีเอ็นเอของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทำให้ผลิตอสุจิน้อยกว่าผู้ชายที่ไม่เป็นเบาหวานถึงสองเท่า [1] ซึ่งการผลิตอสุจิได้น้อยลงในเพศชายทำให้เกิดภาวะการมีบุตรยาก ส่งผลต่อครอบครัวและสังคม ซึ่งเป็นปัญหา ที่ได้รับความสนใจกันอย่างกว้างขวางทั้งในหมู่ประชาชนทั่วไปและวงการแพทย์ ในประเทศไทยได้มีการศึกษาพืชสมุนไพรหลายชนิดที่นำมาเสริมสร้างพลังทางเพศกันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ โด่ไม่รู้ล้ม ,ม้ากระทืบโรง,เปลือกต้นการบูร,กระชายดำ,เหง้ากระชาย (โสมไทย) เป็นต้น

สมุนไพรที่ได้รับความนิยมอย่างมากกว่าสมุนไพรชนิดอื่นๆ คือ กวาวเครือแดง (*Butea superba Roxb.*) และได้มีการศึกษาถึงสรรพคุณของกวาวเครือแดงพบว่าเมื่อให้ปริมาณที่เหมาะสมจะไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพ และยังมีผลในการเพิ่มจำนวนเซลล์อสุจิและยืดระยะเวลาในการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิได้

รายงานวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพรกวาวเครือแดง มีรายงาน ชนิดของสารที่ออกฤทธิ์ในกวาวเครือที่ศึกษาพบว่ามี 2 ชนิด คือ สารในกลุ่ม Phytoendogen และสารในกลุ่ม butenin (butein, butin) โดยสารทั้งสองกลุ่มนี้ ให้ผลการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน สารในกลุ่ม Phytoendogen จะให้ผลออกฤทธิ์ที่รุนแรงกว่าเมื่อเทียบกับสารในกลุ่ม butenin ได้มีการทดสอบ

การใช้กวาวเครือแดงกับอาสาสมัครจำนวน 100 คน ในจังหวัดปราจีนบุรี เชียงราย กรุงเทพฯ นครปฐม พบว่า สาร Phytoendogen จากกวาวเครือแดงซึ่งมีโครงสร้างและทำหน้าที่คล้ายฮอร์โมนเพศชาย เมื่อร่างกายได้รับในปริมาณพอเหมาะแล้วจะช่วยเสริมสมรรถภาพทางเพศ ช่วยให้ระบบการหมุนเวียนของโลหิตบริเวณอวัยวะเพศชายหมุนเวียนได้ดีขึ้น ทำให้เซลล์อวัยวะเพศขยายตัวมากกว่าเดิม ในบางรายพบว่า เมื่อผ่านการมีเพศสัมพันธ์แล้ว เซลล์อวัยวะเพศ ขยายตัวอยู่ได้นานกว่าปกติอีกระยะหนึ่งและยังพบว่าช่วยให้มีการสร้างอสุจิได้ดีมากขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยให้กระดูกแข็งแรง ไม่มึน ยับยั้งการหลุดร่วงของเส้นผม ช่วยให้หลับสนิทและคลายเครียดได้ดีอีกด้วย [2] ส่วนสาร butenin นั้นพบว่า มีฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจน มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยจะไปมีผลลดการทำงานของหัวใจ ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัว เพิ่มความดันโลหิต กระตุ้นการหายใจ เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง [3] และจากรายงานของอรุณและสมบัติ [4] กล่าวว่า เมื่อให้สารนี้แก่สัตว์ทดลองซึ่งสกัดได้จากกวาวเครือขาว พบว่า ในกบให้ butenin 50 มก. ได้ผิวหนัง 10 นาทีมีอาการซึม เคลื่อนไหวเล็กน้อย 65 นาที หลังฉีด กบจะชักกระตุกแล้วตาย พบว่าหัวใจหยุดเต้นในท่าที่กำบังบีบตัว (Systolic standstill) หนูขาวให้ butenin 50 มก. เข้าช่องท้อง แรกๆหนูหายใจแรงเป็นระยะเวลา 15 นาทีต่อมาหนูหายใจขัดขณลุกชัน ผิวหนังเย็นเป็นเวลา 250 นาที เดินโซเซ 280 นาที หายใจช้า หางชี้ กระตุกทั่วตัวเป็นพักๆ 300 นาที หยุดหายใจ ผ่าดูหัวใจยังเต้นอยู่และหยุดอีก 1 นาทีต่อมา หนูตะเภา ให้ butenin 90 มก. ได้ผิวหนัง อาการคล้ายหนูขาว อยู่ได้ 15 ชั่วโมงก็ตาย กระต่ายที่ได้รับการฉีดสาร butenin 350 มก./กก. เข้าเส้นเลือด 15 นาทีหูซีดเย็น ขนตั้งพอง 1 ชั่วโมง ต่อมาฉีดซ้ำอีก 700 มก./กก. มีอาการหายใจเร็วและแรง ชั่วโมงที่สองฉีดซ้ำ butenin 400 มก./กก. มีอาการซึมและอ่อนแรง หายใจช้า 6 ชั่วโมง 30 นาที ชักกระตุก หยุดชักก็ตาย ในสุนัข ฉีด butenin 50 มก. เข้าเส้นเลือด ฉีดเสร็จถ่ายอุจจาระมาก เพ็ลี่ย ลูกไม่ขึ้น ขนลุกชัน หัวใจเต้นช้าลง หายใจเร็วคล้ายหอบ หางตก น้ำลายไหล 15 นาทีหลังฉีด หัวใจเต้นช้าลงอีก กล้ามเนื้อเกร็ง ตาหรือ ซึม อาการหายใน 2 ชั่วโมง

จีระเดช มโนสร้อย และคณะ [5] ได้ศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันของกวาวเครือแดง และพบว่ามีความ LD<sub>50</sub> สูงถึง 20 กรัม/กก. น้ำหนักตัว ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสมุนไพรกวาวเครือแดง เป็นสมุนไพรประเภทที่ไม่มีพิษ (practically nontoxic)

นอกจากนี้ ยังได้ศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังของสมุนไพรกวาวเครือแดง [6] รวมทั้งผลต่อระบบอวัยวะสืบพันธุ์ของหนูทดลองเพศผู้พบว่า เมื่อนำสมุนไพรกวาวเครือแดงในขนาดความเข้มข้นต่างๆ ตั้งแต่ 0.5, 5, 50 และ 250 มก./มล. (ขนาด 1 มล. ต่อน้ำหนักตัว 250 กรัม) มาป้อนให้หนูขาวเพศผู้ กินติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นทำการตรวจสอบผลที่อาจเกิดขึ้นต่อ

ระบบสืบพันธุ์ของหนู พบว่า ผงกวาวเครือแดงไม่มีผลในการลดหรือเพิ่มน้ำหนักของต่อมลูกหมาก และ seminal vesicle แต่มีแนวโน้มสามารถเพิ่มจำนวนอสุจิในท่อ epididymis ได้ ลักษณะอสุจิของหนูที่ได้รับผงกวาวเครือแดงก็ไม่มีความผิดปกติแต่อย่างใด และยังพบว่า ผงกวาวเครือแดงในขนาดความเข้มข้น (625 มก./กก.) มีผลทำให้น้ำหนักอวัยวะของหนูสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลต่อน้ำหนักอวัยวะภายใน ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต รวมถึงผลต่อเลือดซีมีโกลบิน, hematocrit, เม็ดเลือดขาว, neutrophil, eosinophil, lymphocyte, monocyte และจำนวนเกล็ดเลือด พบว่ากวาวเครือแดงทุกความเข้มข้นไม่มีผลและจากการตรวจซีรัมเพื่อดูผลการทำงานของตับและไตโดยวัดปริมาณ BUN (Blood Urea Nitrogen), creatine, AST (Aspartate aminotransferase หรือ SGOT (Serum glutamic oxaloacetic transaminase), ALT (Alanine aminotransaminase) หรือ SGPT (Serum glutamic pyruvic transaminase) และ alkaline phosphatase พบว่า กวาวเครือแดงทุกความเข้มข้นไม่มีผลในการทำลายตับและไต

จากการตรวจสอบองค์ประกอบทางเคมีในหัวกวาวเครือแดงด้วยวิธีโครมาโตกราฟี ได้สาร 5 ชนิด [7] ได้แก่ กรดอินทรีย์, สเตอรอยด์, สเตอรอยด์ไกลโคไซด์, ฟลาโวนอยด์ และฟลาโวนอยด์ไกลโคไซด์ และยังพบว่าสารฟลาโวนอยด์และฟลาโวนอยด์ไกลโคไซด์ในกวาวเครือแดงมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซคลิกเอเอ็มพีฟอสโฟไดเอสเทอเรส (cAMP phosphodiesterase) อย่างแรง [8] โดยเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในกล้ามเนื้อเรียบภายใน corpus cavernosum ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการแข็งตัวขององคชาติ

ต่อมาได้มีการศึกษาพิษเรื้อรังของกวาวเครือแดงในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ เพศผู้และเพศเมีย เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยให้ผงกวาวเครือแดงที่ได้จากส่วนรากในขนาด 10, 100, 250 และ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (มก./กก./วัน) พบว่าผงกวาวเครือแดงในขนาด 10 มก./กก./วัน ไม่มีผลต่อค่าโลหิตวิทยา ค่าทางชีวเคมีและพยาธิสภาพของอวัยวะภายในของสัตว์ทดลอง และพบว่าผงกวาวเครือแดงในขนาด 100 มก./กก./วันขึ้นไป พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางค่าโลหิตวิทยา ค่าทางชีวเคมีและพยาธิสภาพของอวัยวะภายในของสัตว์ทดลอง และยังพบอีกว่าผงกวาวเครือแดงในขนาด 250 มก./กก./วัน และมากกว่า ทำให้เกิดพยาธิสภาพของอวัยวะภายในของหนูขาวโดยเฉพาะที่ตับ [9] และสารสกัดกวาวเครือแดงที่สกัดด้วยเมทานอลยังยับยั้งการทำงานของอย่างมีนัยสำคัญต่อเอนไซม์ Acetylcholinesterase [10]

นอกจากนี้พบว่าสารสกัดกวาวเครือแดงที่สกัดด้วยเอทานอลยังสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 [11] และได้มีการศึกษาผลของสารสกัดกวาวเครือแดงที่สกัดด้วยเอทานอลต่อการแข็งตัวขององคชาติในหนูแรท พบว่าที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (มก./

กก.) สามารถกระตุ้นให้แกนองคชาตของหนูแรทเกิดการแข็งตัวได้เร็วสูงสุด [12] และได้ทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดกวาวเครือแดงต่ออวัยวะภายในทั้งในหนูแรทและหนูถีบจักร ทั้งเพศผู้และเพศเมีย โดยให้สารสกัดที่ความเข้มข้น 0.1, 1 และ 10 มก./กก. เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าสารสกัดกวาวเครือแดงทุกความเข้มข้นไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [13] และยังพบอีกว่าเมื่อให้สารสกัดดังกล่าวนานติดต่อกัน 6 เดือน สามารถที่จะเพิ่มจำนวนเซลล์อสุจิมากขึ้นอีกเท่าตัว รวมทั้งยังสามารถเพิ่มระยะเวลาการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิให้ยาวนานขึ้นด้วย โดยไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติของเซลล์อสุจิในส่วนของรูปร่างแต่อย่างใด [14] และเมื่อทดสอบความสามารถในการปฏิสนธิในหนูแฮมสเตอร์ที่ได้รับสารสกัดกวาวเครือแดงนาน 6 เดือน พบว่า กวาวเครือแดงสามารถเพิ่มการปฏิสนธิของเซลล์อสุจิกับเซลล์ไข่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย [13] และพบว่าสารสกัดกวาวเครือแดงไม่มีผลต่ออะโครโซมและเพิ่มอัตราการปฏิสนธิในหนูแฮมสเตอร์ [42]

จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่า สารสกัดกวาวเครือแดงมีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์และยืดระยะเวลาในการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิ ซึ่งเป็นปัจจัยเกื้อหนุนที่สำคัญต่อการปฏิสนธิของเซลล์อสุจิกับเซลล์ไข่เป็นอย่างมากและไม่เป็นพิษต่อ ค่าทางโลหิตวิทยา ค่าทางชีวเคมี พยาธิสภาพของอวัยวะภายในและอวัยวะสืบพันธุ์ของสัตว์ทดลอง

ดังนั้นสารสกัดกวาวเครือแดงมีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์และยืดระยะเวลาในการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิได้ในหนูปกติ ผู้ทดลองจึงทำการศึกษากายวิภาคของกวาวเครือแดงต่อความสามารถในการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิ (sperm motility) จำนวนของเซลล์อสุจิ (sperm count) และลักษณะทางกายวิภาคของอวัยวะสืบพันธุ์ในหนูแรทเพศผู้ที่เป็นเบาหวาน จะได้เป็นแนวทางในการช่วยภาวะการมีบุตรยากของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและทำการวิจัยยาสมุนไพรชั้นสูงต่อไป

#### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อคุณภาพของเซลล์อสุจิในหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน
2. เพื่อศึกษาผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อลักษณะทางจุลกายวิภาคของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ของหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน
3. เพื่อศึกษาผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อการเปลี่ยนแปลงของ glucagon และ insulin ในตับอ่อนของหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อคุณภาพของเซลล์อสุจิในหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน
2. ทำให้ทราบผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อลักษณะทางจุลกายวิภาคของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ของหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน
3. ทำให้ทราบผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อการเปลี่ยนแปลงของ glucagon และ insulin ในตับอ่อนของหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน

### ขอบเขตของการวิจัย

1. ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดกวาวเครือแดงแต่ละความเข้มข้น (1, 10, 100 มก./กก.) เพื่อหาผลของสารสกัดกวาวเครือแดงต่อคุณภาพของเซลล์อสุจิในหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน หาความเข้มข้นที่เหมาะสมต่อจำนวนของเซลล์อสุจิ (sperm count) และความสามารถในการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิ (sperm motility)
2. ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดกวาวเครือแดงเพื่อเปรียบเทียบผลของสารสกัดกวาวเครือแดงแต่ละความเข้มข้น (1, 10, 100 มก./กก.) ต่อลักษณะทางจุลกายวิภาคของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ (Prostate gland, Seminal vesicle, Epididymis, Testis) ของหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน เทียบกับหนูแรพปกติและหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดกวาวเครือแดง
3. ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดกวาวเครือแดงแต่ละความเข้มข้นเพื่อเปรียบเทียบผลของสารสกัดกวาวเครือแดงแต่ละความเข้มข้น (1, 10, 100 มก./กก.) ต่อการเปลี่ยนแปลงของ glucagon และ insulin ในตับอ่อนของหนูที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานเทียบกับหนูแรพปกติและหนูที่เบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดกวาวเครือแดง

### สมมุติฐานของการวิจัย

กวาวเครือแดงเป็นสมุนไพรไทย ที่ได้มีการศึกษาว่ามีผลต่อความดันเลือดในแกนองคชาติ ทำให้เกิดการแข็งตัวมากขึ้น มักใช้ในผู้ที่มีความบกพร่องของการแข็งตัวของอวัยวะเพศชาย และยังมีผลในการเพิ่มจำนวนเซลล์อสุจิและอัตราการเคลื่อนไหวได้ดี แต่ในกลุ่มคนที่เป็นโรคเบาหวานพบว่าจะมีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของแกนองคชาติลดลง หรือไม่แข็งตัวเลย รวมทั้งจะมีปัญหาเกี่ยวกับการมีบุตรยากร่วมด้วย เนื่องจากเซลล์อสุจิไม่แข็งแรงและมีจำนวนน้อย จึงทำให้มี

การศึกษาเพิ่มเติมว่าควาวเครือแดงสามารถเพิ่มความดันเลือดในแกนองคชาตได้ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวาน โดยจะไปมีผลต่อการเพิ่ม endothelium cell และกล้ามเนื้อเรียบในแกนองคชาต พร้อมทั้งลดการเกิด Fibrosis ด้วย

จากที่กล่าวมาทำให้เกิดสมมุติฐานในการวิจัยนี้ว่า ควาวเครือแดงน่าจะมีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์อสุจิ และเพิ่มอัตราการเคลื่อนไหวให้ดีขึ้นในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวานและน่าจะมีผลต่อการลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด โดยไปเพิ่มปริมาณของ insulin ในตับอ่อน

