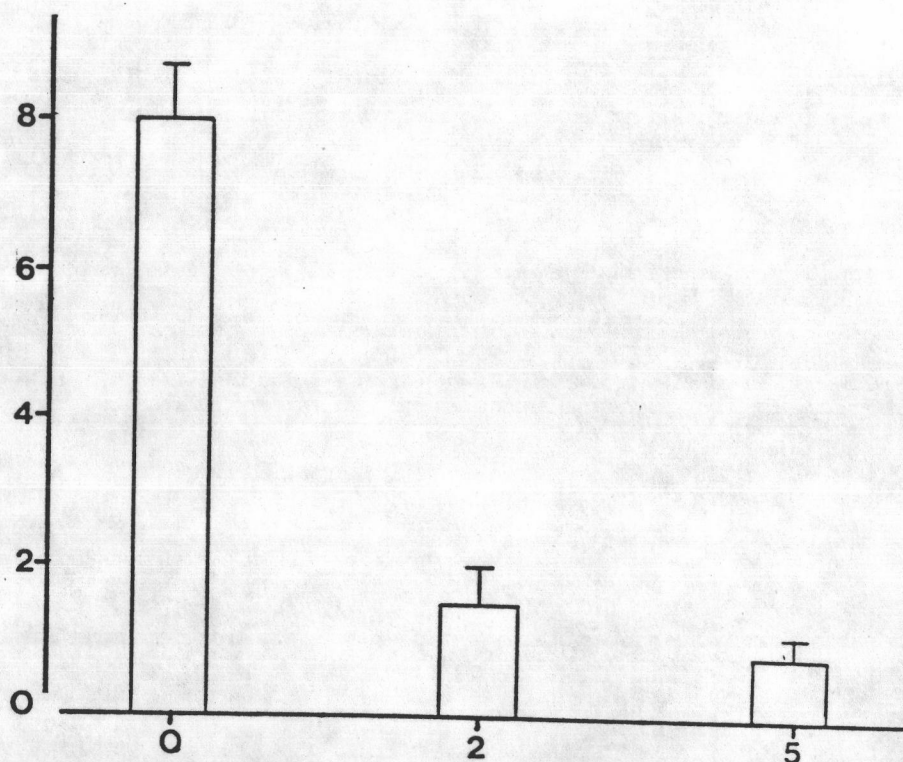


บทที่ 3

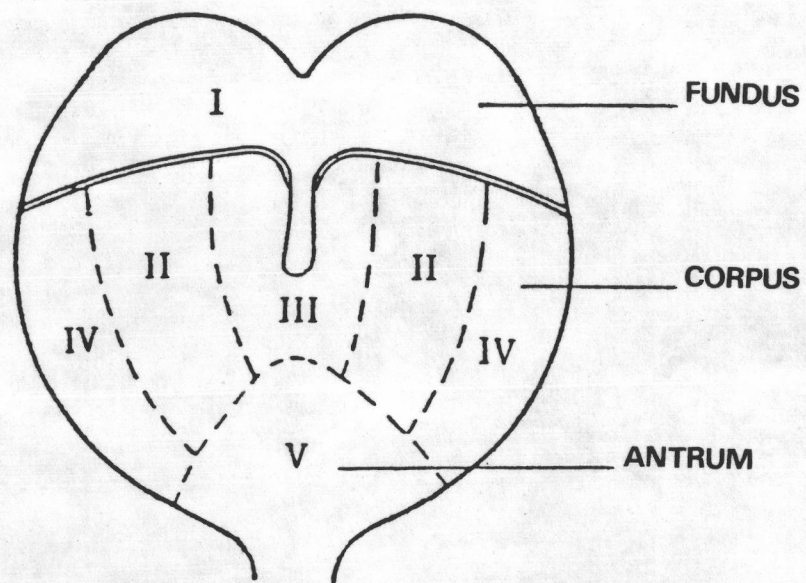
ผลการวิจัย

1. ผลของ stress ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของหนูถีบจักร

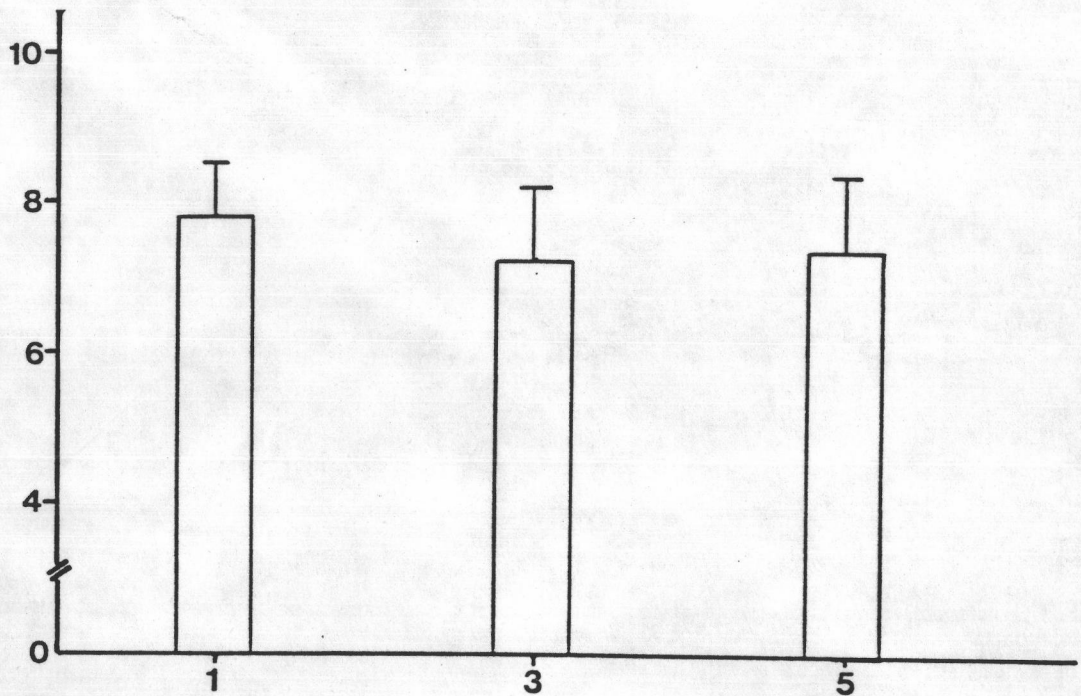
จากการทดลองไม่พบว่ามีหนูตายในระหว่างการทดลอง ผลที่ได้ดูจากกราฟรูปที่ 6 หนูถีบจักรใน กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มที่ถูกฆ่าหลังจากแช่น้ำครป 18 ชั่วโมง วัดขนาดของ lesion index ได้เท่ากับ 7.87 ± 0.70 มม. ลักษณะแผลที่เกิดจะกว้างและลึก มีสีน้ำตาลดำเข้มติดแน่นกับผิวเนื้อกระเพาะอาหารล้างออกยาก ขนาดของแผลที่พบมีความยาวสูงสุดประมาณ 1 มม. ซึ่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า แผลจะเกิดกระจายใน glandular portion ของส่วน corpus ของกระเพาะอาหาร อธิบายด้วยรูปที่ 7 บริเวณที่เกิดแผลมากที่สุด คือ ส่วนที่ 2 ซึ่งเป็นบริเวณที่ใกล้กับ lesser curvature พบลักษณะ red erosion เป็นวงสีแดง จากการเกิด exfoliation หรือ desquamation ของพื้นผิวเยื่อเมือก พบลักษณะ irritation เห็นเส้นเลือดแดงพวยชัดแจนร่วมด้วยในหนูบางตัวแต่ไม่มาก หนูถีบจักรในกลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่ถูกแช่น้ำนาน 18 ชั่วโมง แล้วเลี้ยงต่อไปอีก 2 วัน หลังจากการ stress พบว่าค่า Lesion index ที่ได้ลดต่ำลงมาก เหลือเพียง 1.53 ± 0.53 มม. เท่านั้น และในหนูถีบจักรกลุ่มที่ 3 ซึ่งนำไปเลี้ยงต่อหลังจากการ stress 5 วัน ค่า Lesion index ที่วัดได้เท่ากับ 0.83 ± 0.23 มม. โดยมีหนู 2 ใน 10 ตัว ไม่ปรากฏลักษณะ haemorrhagic lesion, red erosion หรือ irritation ให้เห็นเลย เมื่อเทียบเป็นค่าของ % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผล (% recovery) จะได้ว่า % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลในช่วงเวลา 2 วัน หลังจากการ stress เท่ากับ 80.56 % และ % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลในช่วงเวลา 5 วัน หลังจากการ stress เท่ากับ 89.45 % ซึ่งมีค่าสูงกว่า % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลในช่วงเวลา 2 วัน หลังจากการ stress เพียง 8.89 % เท่านั้น แสดงให้เห็นว่า จำนวนและขนาดของแผลลดลงตามเวลาที่ผ่านไป และในช่วงเวลา 2 วัน หลังจากการ stress แผลจะมีอัตราการหายกลับคืนสภาพเดิม (recovery rate) สูงสุด หลังจากนั้นอัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมจะลดลง เมื่อทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปโดยการ stress หนูซ้ำทุก 2 วัน ผลที่ได้ดังแสดงในกราฟรูปที่ 8 ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่า Lesion index ที่ได้หลังจากการ stress ครั้งเดียว, 2 ครั้ง หรือ 3 ครั้ง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

Lesion index (mm \pm s.e)

รูปที่ 6 แสดงค่า Lesion index ของ haemorrhagic lesion ในกระเพาะอาหารของหนูบีบจักรที่เกิดขึ้นหลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมง (7.87 ± 0.70 มม., $n = 16$), หลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมงแล้วเลี้ยงต่ออีกเป็นเวลา 2 วัน (1.53 ± 0.53 มม., $n = 16$) และหลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมงแล้วเลี้ยงต่ออีกเป็นเวลา 5 วัน (0.83 ± 0.23 มม., $n = 15$)



รูปที่ 7 แสดงลักษณะของกระเพาะอาหารเมื่อผ่าเปิดตาม greater curvature

Lesion index (mm \pm s.e)

รูปที่ 8 แสดงค่า Lesion index ของ haemorrhagic lesion ในกระเพาะอาหารของหนูถีบจักรที่เกิดหลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมง ครั้งที่ 1 ในวันที่ 1 (7.87 ± 0.70 มม., $n = 16$), หลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมง ครั้งที่ 2 ในวันที่ 3 (7.26 ± 0.90 มม., $n = 15$) และหลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมง ครั้งที่ 3 ในวันที่ 5 (7.39 ± 0.98 มม., $n = 15$)

ที่ $p < 0.05$ และค่า lesion index ที่เกิดจากการ stress ซ้ำกลับลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับค่า lesion index ที่ได้หลังจากการ stress เพียงครั้งเดียว ในกราฟรูปที่ 9 ซึ่งเปรียบเทียบค่า Lesion index และ % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลในเวลา 2 วัน หลังจากการ stress ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 จะเห็นได้ว่า % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลหลังจากการ stress ครั้งที่ 2 (91.74 %) มีค่าสูงกว่า % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลหลังจากการ stress ครั้งที่ 1 (80.56 %) อย่างเห็นได้ชัด พฤติกรรมของหนูหลังจากการ stress 2 - 3 ครั้ง จะมีความดุร้ายขึ้น แต่ไม่พบความผิดปกติใด ๆ ของอวัยวะภายในเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่าจากลักษณะภายนอกในหนูที่รอด หลังจากการ stress ครั้งที่ 3 มีหนูตาย 1 ตัว

2. ผลของ aspirin ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของหนูขาว

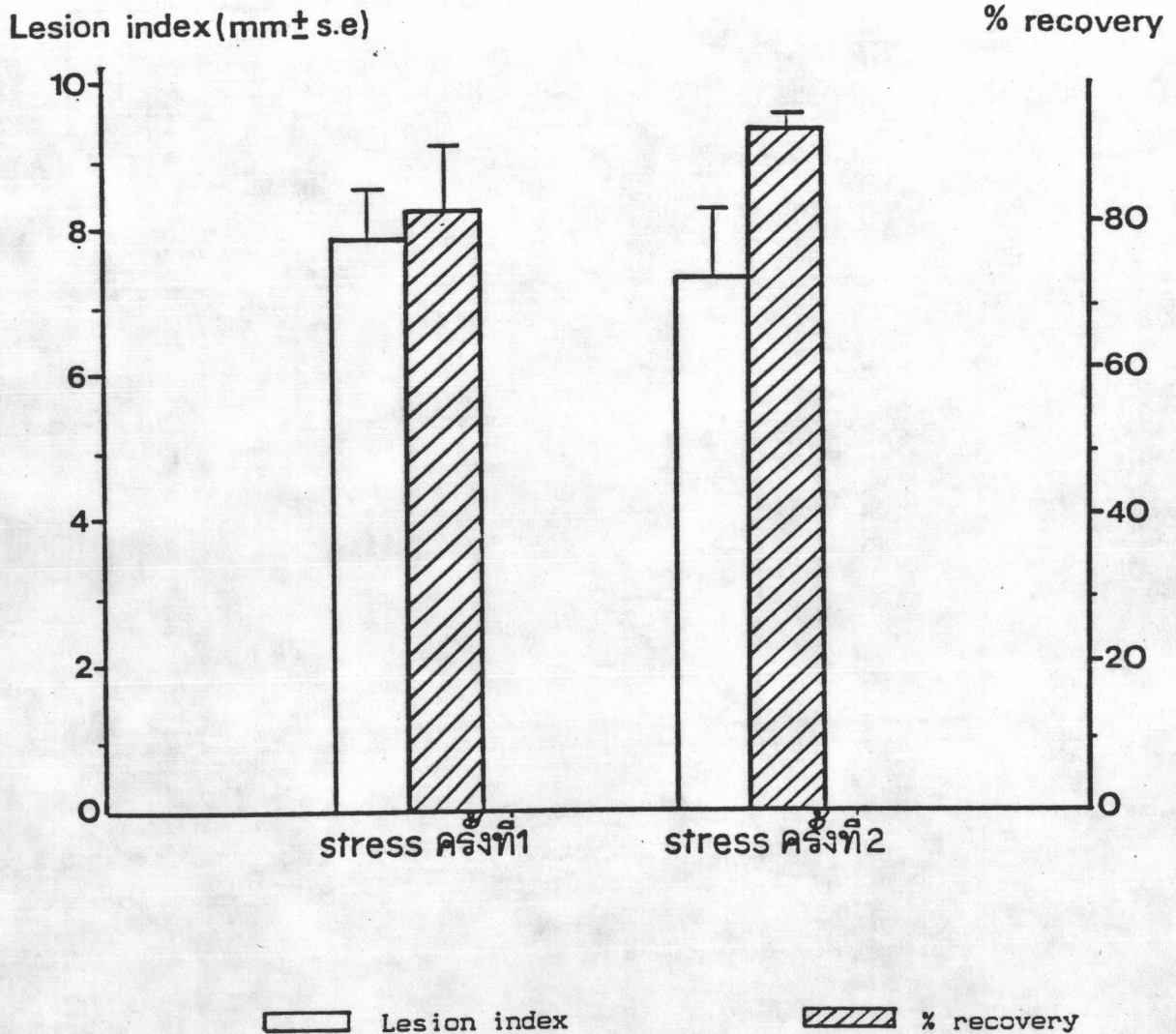
ในการศึกษาได้เลือกใช้หนูขาว Wistar strain และทดลองให้ยาแอสไพรินของ aspirin ใน 0.25 % carboxymethylcellulose ในขนาด 100 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 7 ชั่วโมง พบว่า % incidence เท่ากับ 100 % เช่นกัน และเมื่อทดลองแบ่งหนูตามน้ำหนักออกเป็น 4 กลุ่ม ดังในกราฟรูปที่ 10 พบว่าค่า Lesion index ที่ได้ของหนูทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และได้เลือกใช้หนูในกลุ่มที่มีน้ำหนักอยู่ในช่วง $>160 - 200$ กรัม ซึ่งให้ค่า Lesion index สูงสุดเท่ากับ 9.70 ± 1.65 มม. เป็นกลุ่มทดลองต่อไป ลักษณะกระเพาะอาหารหลังจากให้ aspirin เป็นเวลา 7 ชั่วโมง เมื่อผ่าดูด้วยกล้องขนาดกำลังขยาย 80 เท่า พบว่าส่วนของกระเพาะอาหารที่ aspirin ไปมีผลคือส่วนของ corpus โดยเฉพาะบริเวณตรงกลางของ greater curvature จากรูปที่ 7 ก็คือบริเวณส่วนที่ IV ความรุนแรงในการทำให้เกิดแผลของ aspirin จะแตกต่างจากกรณี stress ซึ่งจะพบเฉพาะ haemorrhagic lesion เป็นส่วนใหญ่ ระดับความรุนแรงที่พบแบ่งได้ 4 ระดับ คือ

ระดับ + พบเฉพาะ red irritation โดยผิวหนังจะมีลักษณะของการระคายแแดงบวมกว่าบริเวณรอบ ๆ และเห็นเส้นเลือดแดงฝอยเล็ก ๆ แทรกชัดเจน จะพบกระจายอยู่ทั่วไป

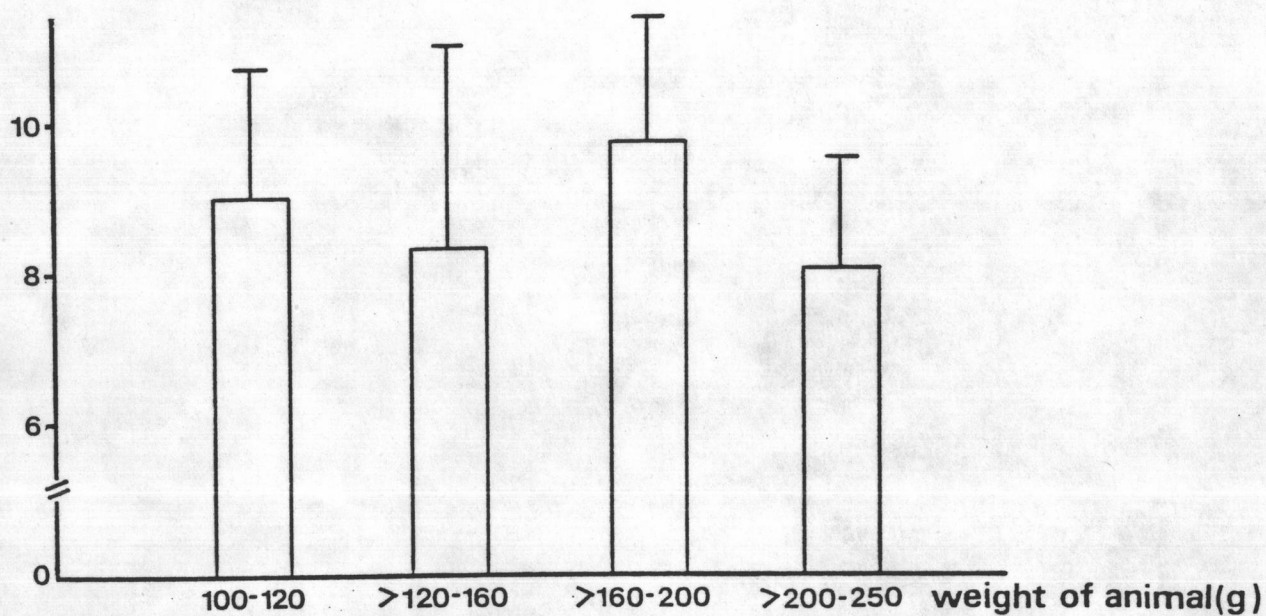
ระดับ ++ พบลักษณะ red erosion จากการเกิด exfoliation หรือ desquamation ของพื้นผิวเยื่อเมือกเป็นวงสีแดงชัดเจน

ระดับ +++ พบลักษณะ haemorrhagic lesion สีน้ำตาลขนาดเท่าหัวเข็มหมุด ซึ่งเกิดลึกเข้าไปถึงชั้น glandular mucosa

ระดับ ++++ พบลักษณะ haemorrhagic lesion สีน้ำตาลขนาดใหญ่



รูปที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบค่า Lesion index ของ haemorrhagic lesion ในกระเพาะอาหารของหนูถีบจักรที่เกิดหลังการ stress ครบ 18 ชั่วโมง ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ตามลำดับ (7.87 ± 0.70 มม., $n = 16$; 7.26 ± 0.90 มม., $n = 15$) และ % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผล (% recovery) ในเวลา 2 วันหลังการ stress ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ตามลำดับ (80.56 %, $n = 16$; 91.74 %, $n = 14$)

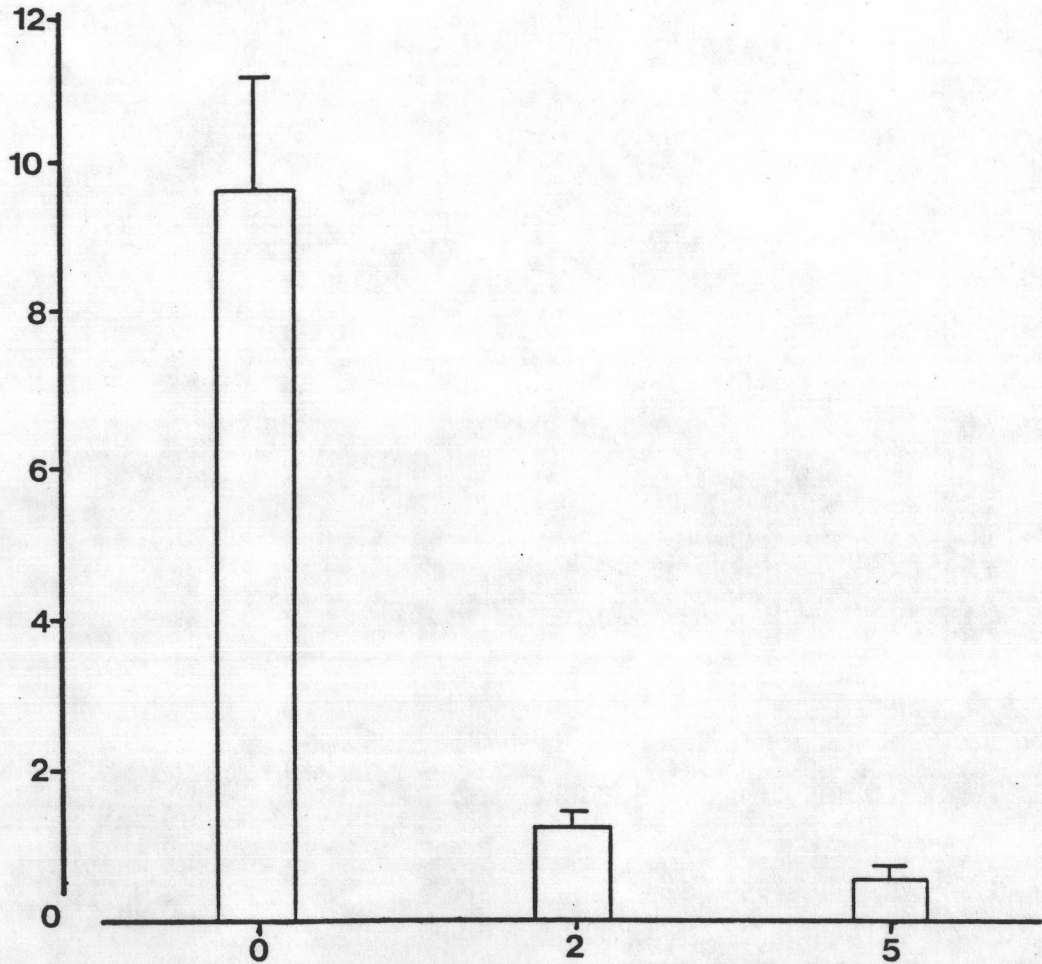
Lesion index (mm \pm s.e)

รูปที่ 10 แสดงผลของน้ำหนักหนูขาวในช่วงต่าง ๆ ต่อการเกิด haemorrhagic lesion ในกระเพาะอาหารจาก aspirin ขนาด 100 มก./นน.ตัว 1 กก. เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหาร เป็นเวลา 7 ชั่วโมง (จำนวนหนูในแต่ละช่วงน้ำหนักเท่ากับ 5 ตัว)

ซึ่งมีขนาดยาว ≥ 2 มม. สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่าชัดเจน

ขนาดของแผลที่พบมีความยาวสูงสุดเท่ากับ 4 มม. และในการทดลองจะถือเอาระดับความรุนแรง ++++ เป็นเกณฑ์ในการตัดสินว่าเกิด positive gastric lesion หรือไม่ และจะพิจารณาเฉพาะ brown haemorrhagic lesion เท่านั้นในการดูผลการยับยั้งหรือรักษา จากผลการทดลองในกราฟรูปที่ 11 เช่นเดียวกับในการศึกษาการเกิดแผลจาก stress พบว่า อัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลในกระเพาะอาหารจะเกิดเร็วมากหลังจากให้ aspirin 100 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 2 วัน โดย % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลมีค่าเท่ากับ 88.35 % โดยค่า Lesion index ลดลงจาก 9.7 ± 1.65 มม. เหลือเพียง 1.13 ± 0.19 มม. เท่านั้น หลังจากนั้นอัตราการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลจะลดลงโดย % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลหลังจากให้ aspirin เป็นเวลา 5 วัน เท่ากับ 94.74 % ซึ่งสูงกว่า % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลหลังจากการให้ aspirin เป็นเวลา 2 วัน เพียง 6.39 % เมื่อทำการทดลองต่อไปโดยเพิ่มขนาด aspirin เป็น 200 มก./นน.ตัว 1 กก. ในระยะเวลา 7 ชั่วโมง เท่าเดิม พบว่า ค่า Lesion index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$ โดยมีค่าเท่ากับ 13.76 ± 1.66 มม. แต่เมื่อทำการเลี้ยงต่อไปอีก 2 วัน หลังจากให้ aspirin 200 มก./นน.ตัว 1 กก. พบว่า % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้หลังจากการให้ aspirin 100 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 2 วัน โดยค่า Lesion index เท่ากับ 1.76 ± 0.22 มม. และ % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลเท่ากับ 88.09% ดังแสดงในกราฟรูปที่ 12 เมื่อทำการทดลองเพิ่มเติมต่อไป โดยการให้ aspirin 200 มก./นน.ตัว 1 กก. วันละครั้งในเวลา 13.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 3 - 5 วัน โดยที่หนูได้รับอาหารและน้ำตามปกติ ผลการทดลองดังตารางที่ 1 นั่นคือ % incidence เท่ากับ 0 คือไม่พบแผล haemorrhagic lesion ที่มีขนาด ≥ 2 มม. ในหนูทั้งหมดที่ทำการทดลอง เมื่อมองดูด้วยตาเปล่า และเมื่อนำไปส่องดูด้วยกล้อง พบว่า ความรุนแรงของการเกิดแผลในหนูที่ได้รับ aspirin นานเป็นเวลา 3 - 4 วัน จะอยู่ในระดับ + และ ++ เท่านั้น และเมื่อวัดขนาดของ red erosion ที่เกิดจะพบว่าเพิ่มตามจำนวนวันที่หนูได้รับ aspirin แต่ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin นานเป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน 2 ใน 5 ตัว หรือ 40 % ของหนูทั้งหมด จะพบ haemorrhagic lesion เกิดขึ้น แต่พบในขนาดเท่าหัวเข็มหมุดเท่านั้น ค่า Lesion index ที่วัดได้ประมาณ 0.4 ± 0.20 มม. และขนาด red erosion จะลดลงเหลือ 5.45 ± 0.49 มม.

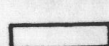
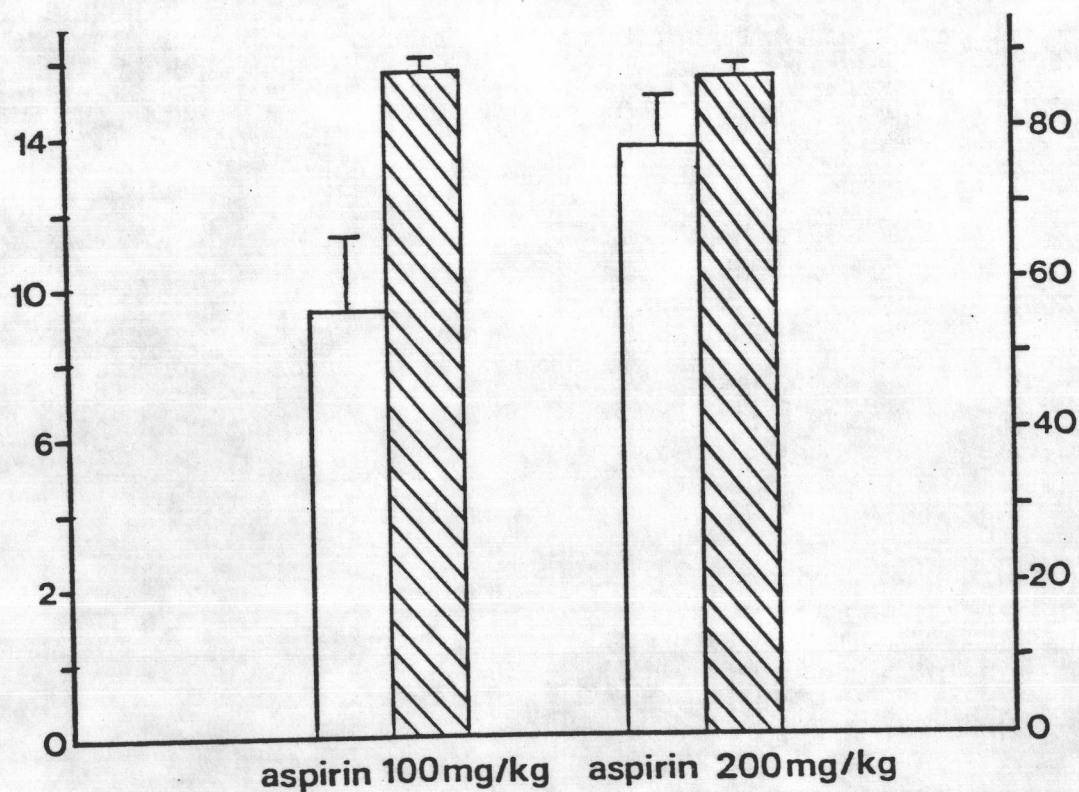
Lesion index (mm±s.e)



รูปที่ 11 แสดงค่า Lesion index ของ haemorrhagic lesion ในกระเพาะอาหารของหนูขาวที่เกิดหลัง จากให้ aspirin เข้าทางหลอดอาหารในขนาด 100 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 7 ชั่วโมง (9.7 ± 1.65 มม., $n = 10$), หลังให้ aspirin เป็นเวลา 7 ชั่วโมง แล้วเลี้ยงต่ออีกเป็นเวลา 2 วัน (1.13 ± 0.19 มม., $n = 9$) และหลังให้ aspirin เป็นเวลา 7 ชั่วโมง แล้วเลี้ยงต่ออีกเป็นเวลา 5 วัน (0.51 ± 0.16 มม., $n = 10$)

Lesion index (mm \pm s.e)

% recovery



Lesion index



% recovery

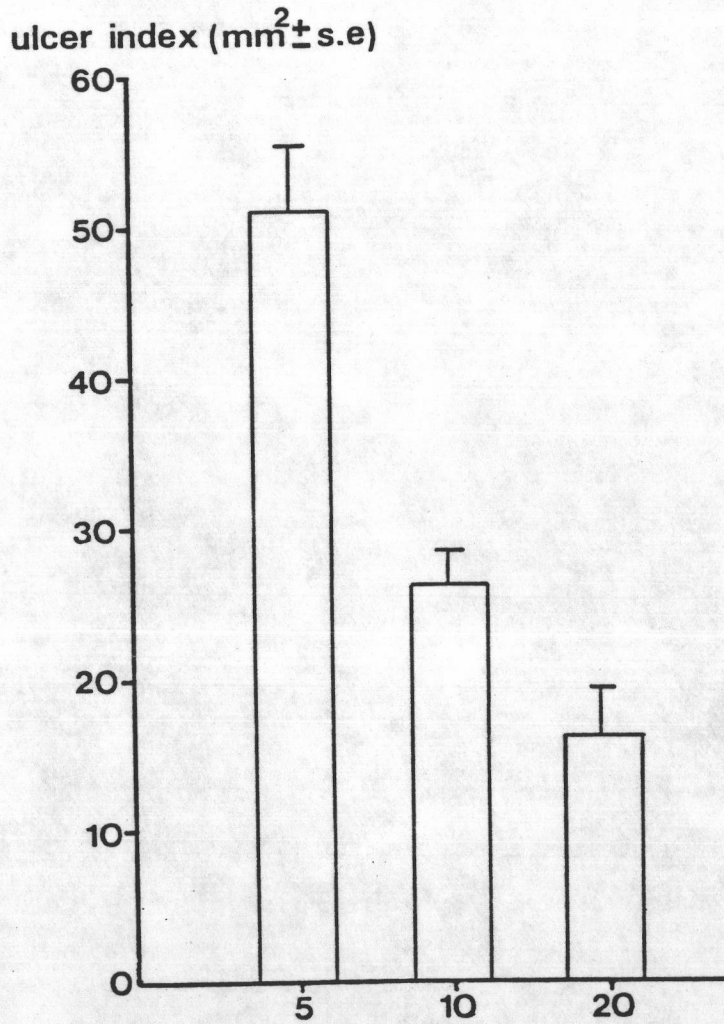
รูปที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบค่า Lesion index ของ haemorrhagic lesion ในกระเพาะอาหารของหนูขาวที่เกิดหลังจากให้ aspirin เข้าทางหลอดอาหารในขนาด 100 และ 200 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ตามลำดับ (9.7 ± 1.65 มม., $n = 10$; 13.76 ± 1.66 มม., $n = 10$) และ % การหายกลับคืนสภาพเดิมของแผล (% recovery) ในเวลา 2 วัน หลังให้ aspirin 100 และ 200 มก./นน.ตัว 1 กก. ตามลำดับ (88.35 %, $n = 9$; 88.09 %, $n = 10$)

ตารางที่ 1 แสดงผลการให้ aspirin เข้าทางหลอดอาหารของหนูขาว ในขนาด 200 มก./หน.ตัว 1 กก. ในเวลา 13.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 3 - 5 วัน

days of treatment	no. of animals	red erosion (mm \pm s.e.)	Lesion index (mm \pm s.e.)	% of rat with haemorrhagic lesion
3	5	3.4 \pm 0.12	0	0
4	5	8.67 \pm 2.90	0	0
5	5	5.45 \pm 0.49	0.4 \pm 0.20	40

3. ผลของ acetic acid ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของหนูขาว

พบว่าหนู 2 ใน 15 ตัว ตายหลังจากฉีด 30 % acetic acid ในขนาด 0.05 มล. เป็นเวลา 3 วัน ซึ่งเป็นหนูที่ฉีดถูกเส้นเลือด และเลือดไหลออกมาเป็นเวลานาน 1 ตัว อีก 1 ตัวเป็นหนูที่ได้รับ 0.9 % NaCl solution เข้าช่องท้องมากเกินไปในระหว่างการผ่าตัด ทำให้เกิดการบวมน้ำของช่องท้อง หายใจไม่สะดวก เมื่อศึกษาการหายกลับคืนสภาพเดิมของแผลในระยะเวลาต่างๆ ได้ผลดังกราฟรูปที่ 13 ในกลุ่มที่ได้รับการเลี้ยงต่อหลังจากฉีด acetic acid เป็นเวลา 5 วัน เมื่อผ่าแล้วผ่าตาม middle epigastric incision พบว่า ลักษณะกระเพาะอาหารจะแตกต่างกันไปจากหนูที่ไม่ได้ใช้วิธีนี้ คือ พบเยื่อเกี่ยวพันจำนวนมากยึดติดกระเพาะอาหารกับอวัยวะรอบข้างอื่น ๆ ที่อยู่ใกล้เคียง ทำให้ยากต่อการแยกกระเพาะอาหารออกมา โดยเฉพาะลำไส้เล็กจะถูกยึดติดกับกระเพาะอาหารตรงบริเวณที่เกิดแผล เพราะเป็นอวัยวะที่อยู่ใกล้แผลมากที่สุดจากการฉีด acetic acid เข้าในบริเวณ posterior wall ส่วนล่าง บางส่วนของกระเพาะอาหารจะสร้างเยื่อเชื่อมติดกับบางส่วนของตับและไตร่วมด้วยลักษณะแผลที่เกิดเกือบทั้งหมดมีลักษณะเป็นรูปร่างรีในขนาดประมาณ 8 x 7 มม. พื้นที่โดยเฉลี่ย 51.65 ± 4.25 (มม.)² และมีความลึกมาก จะเห็นเศษอาหาร, necrotic debris และ hair swallowed ในบริเวณพื้นผิวล่างของแผล บริเวณขอบบนของแผลจะหนาขึ้นกว่าปกติ หนูบางตัวจะเกิดการอักเสบของ submucosal layer และเกิดการซอกลึก (penetration) ของผนังกระเพาะอาหารบริเวณแผล ทำให้ความลึกของของแผลลึกถึง 2 - 4 มม. ในกลุ่มที่ได้รับการเลี้ยงต่อหลังจากฉีด acetic acid เป็นเวลา 10 วัน เมื่อผ่าแยกส่วนกระเพาะอาหารมาดู พบว่าด้านกว้างของแผลจะมีขนาดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ด้านยาวอาจยังคงขนาดเดิม หรือลดลงเล็กน้อย ขนาดของแผลโดยเฉลี่ยเท่ากับ 6.64×4 มม. หรือ 26.56 ± 2.68 (มม.)² แผลมีลักษณะตื้นขึ้นเล็กน้อย จากการมี granulation และ proliferation ของเยื่อเกี่ยวพัน จากส่วนฐานของแผล ในกลุ่มที่ได้รับการเลี้ยงต่อหลังจากฉีด acetic acid เป็นเวลา 20 วัน ขนาดของแผลมีพื้นที่โดยเฉลี่ยเท่ากับ 16.39 ± 3.0 (มม.)² และในหนูบางตัวเริ่มมีการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อบุเซลล์บริเวณขอบแผลเล็กน้อย ทำให้ลักษณะรูปร่างของแผลจะเป็นรูปร่างต่าง ๆ เช่น วงกลม วงรี หรือสี่เหลี่ยม เป็นต้น



รูปที่ 13 แสดงค่า ulcer index ของแผลในกระเพาะอาหารของหนูขาว ที่เกิดหลังฉีด 30 % acetic acid เข้าน้ิงกระเพาะอาหาร ในขนาด 0.05 มล./ตัว เป็นเวลา 5, 10 และ 20 วัน ตามลำดับ (51.65 ± 4.25 มม.², n = 5 ; 26.56 ± 2.68 มม.², n = 5 และ 16.39 ± 3.0 มม.², n = 5)

4. ศึกษาฤทธิ์ของผงใบฟ้าทะลายโจรและสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

เนื่องจากสมุนไพรงាំង 2 ชนิด ใช้ 1 % tragacanth เป็นสารแขวนตะกอน จึงต้องทำการทดสอบฤทธิ์ของสารแขวนตะกอน 1 % tragacanth ต่อการให้สมุนไพรรูปแบบต่าง ๆ ซึ่งในแต่ละความเข้มข้นจะใช้ปริมาณของสารแขวนตะกอน 1 % tragacanth ในขนาดที่เท่ากัน ผลการทดสอบสรุปดังตารางที่ 2 และ 3 ซึ่งเมื่อคำนวณหาค่าทางสถิติแล้ว พบว่า เมื่อให้สารแขวนตะกอน 1 % tragacanth เป็นเวลา 30 นาทีก่อนการ stress หรือเป็นเวลา 2 วัน ก่อนการให้ aspirin ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใดต่อ stress และ aspirin-induced acute gastric lesion และไม่มีฤทธิ์ในการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid เมื่อให้นานติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน

4.1 ฤทธิ์ของผงใบฟ้าทะลายโจรต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

จากการศึกษาทางพิษวิทยาของยาแขวนตะกอนของผงใบฟ้าทะลายโจรในสารแขวนตะกอน 1 % tragacanth ของ รศ.ดร. ประสาน ชรรมอุปกรณ โดยให้ผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 100 และ 150 มก./นน.ตัว 1 กก./วัน แก่หนูขาวทางหลอดอาหารวันละครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน ทุกวันจันทร์ถึงวันศุกร์ ติดต่อกันเป็นเวลานาน 3 เดือน ไม่พบความผิดปกติทางด้านพฤติกรรม และเมื่อสังเกตอวัยวะภายในด้วยตาเปล่าก็ไม่พบลักษณะผิดปกติใด ๆ และจากการทดลองดูผลการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid ในหนูขาว โดยให้ผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 300 มก./นน.ตัว 1 กก./วัน โดยแบ่งให้เป็น 2 ครั้ง ๆ ละ 150 มก./นน.ตัว 1 กก. ห่างกัน 6 ชั่วโมง (10.00 น. และ 16.00 น.) ติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน ก็ไม่พบความผิดปกติทางด้านพฤติกรรมของหนูตลอดการทดลอง และเมื่อผ่าดูอวัยวะภายใน ก็ไม่พบความผิดปกติใด ๆ ของอวัยวะสำคัญเช่นกัน อัตราการเพิ่มน้ำหนักใกล้เคียงกับหนูในกลุ่ม control แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นการสังเกตโดยใช้ตาเปล่าเท่านั้น ไม่ได้ทำการศึกษาละเอียดลึกซึ้งต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายและระยะเวลาที่ศึกษาก็นั้นเพียง 10 วันเท่านั้น ฉะนั้นในการศึกษาฤทธิ์ของผงใบฟ้าทะลายโจรต่อการยับยั้งและรักษาแผลในกระเพาะอาหารจากสาเหตุต่าง ๆ จะพิจารณาจากขนาดผงใบฟ้าทะลายโจร 150 และ 300 มก./นน.ตัว 1 กก./วัน เป็นหลักเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ในกรณีของ preventive test เพื่อศึกษาฤทธิ์การยับยั้ง (% inhibition) ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก stress และ aspirin ได้ผลการศึกษาดังนี้

ตารางที่ 2 แสดงฤทธิ์ของสารแขวนตะกอน 1% tragacanth ในการยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก stress ในหนูถีบจักร และจาก aspirin ขนาด 100 มก./หน.ตัว 1 กก. ในหนูขาว เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหาร เป็นเวลา 30 นาที ก่อนการ stress และเป็นเวลา 2 วัน ก่อนการให้ aspirin 100 มก./หน.ตัว 1 กก.

Lesion models	Treatment	No. of animals	Gastric lesion	
			Lesion index (mm. \pm s.e.)	Inhibition (%)
Stress Aspirin (100 mg/kg)	water control	16	7.87 \pm 0.70	-
	1% tragacanth	15	7.37 \pm 0.43	6.35
	water control	10	9.70 \pm 1.65	-
	1% tragacanth	10	9.36 \pm 1.20	3.51

ตารางที่ 3 แสดงฤทธิ์ของการแอมตะกอน 1 % tragacanth ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากการฉีด 30 % acetic acid ขนาด 0.05 มล./ตัว เข้าผนังกระเพาะอาหารของหนูขาว

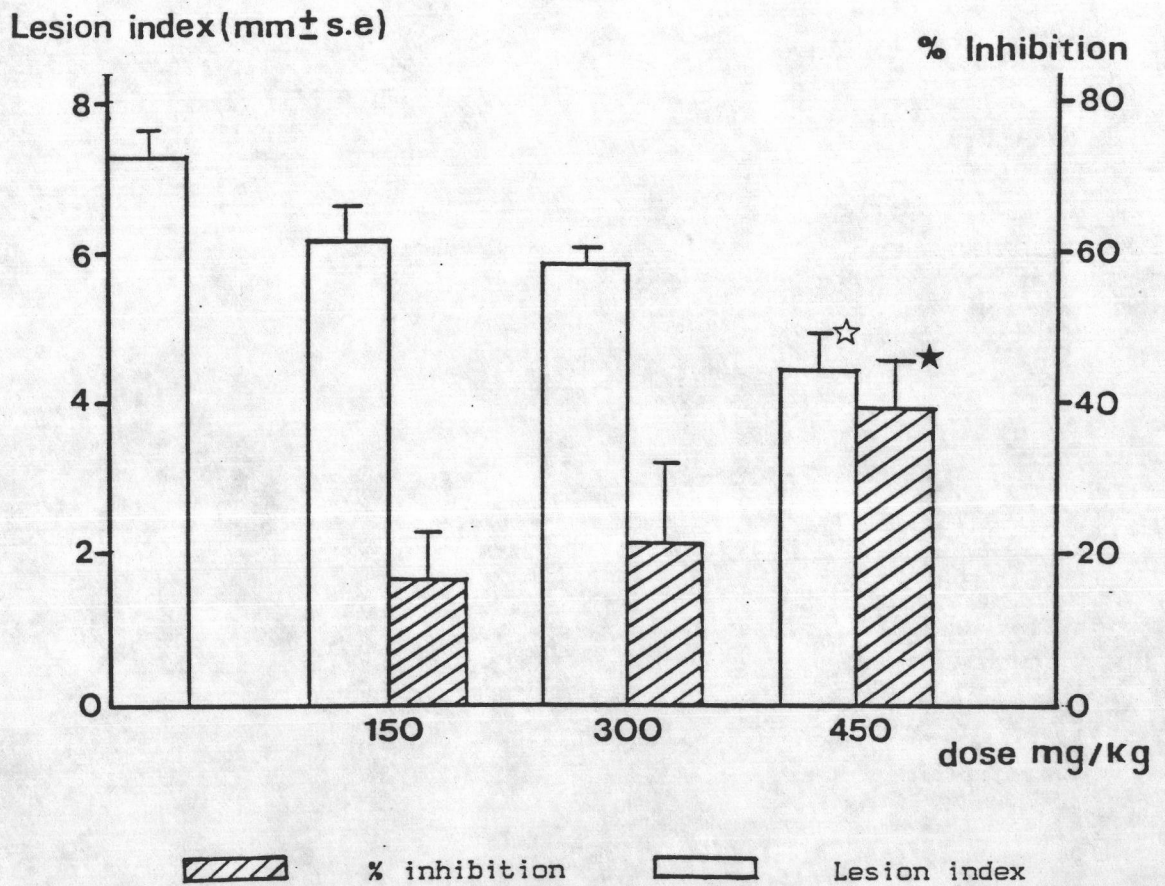
Treatment	Days of treatment	No. of animals	Gastric ulcer	
			ulcer index ($\text{mm}^2 \pm \text{s.e.}$)	curation (%)
Water cotrol	10	10	26.56 ± 2.68	-
1 % tragacanth	10	10	25.37 ± 2.64	4.48

4.1.1 stress - induced gastric lesion

เมื่อให้ยาแวนตะคอนของผงใบฟ้าทะลายโจรเข้าทางหลอดอาหารแก่หนูถีบจักร น้ำหนัก 20 - 25 กรัม ครั้งเดียว เป็นเวลา 30 นาทีก่อนการ stress 18 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ $26 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ผลการทดลองดังกราฟรูปที่ 14 ซึ่งจะเห็นได้ว่าขนาดของผงใบฟ้าทะลายโจรที่จะให้ผลยับยั้งการเกิด stress ได้อย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$ คือ 450 มก./นน.ตัว 1 กก. ซึ่งจะลดขนาดของแผลลงเหลือ 4.45 ± 0.47 มม. ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับสารแวนตะคอน 1 x tragacanth มีขนาดแผลเท่ากับ 7.37 ± 0.43 มม. เมื่อให้ผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาดที่ต่ำกว่า 450 มก./นน.ตัว 1 กก. พบว่า มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้เช่นกัน แต่มีประสิทธิภาพต่ำกว่า ซึ่งเมื่อคำนวณโดยใช้หลักสถิติแล้ว ก็ไม่มีผลแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับสารแวนตะคอน 1 x tragacanth อย่างมีนัยสำคัญ ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์จะมีลักษณะเป็น dose - response curve และผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 450 มก./นน.ตัว 1 กก. ให้ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดแผลเท่ากับ 39.62 %

4.1.2 aspirin - induced gastric lesion

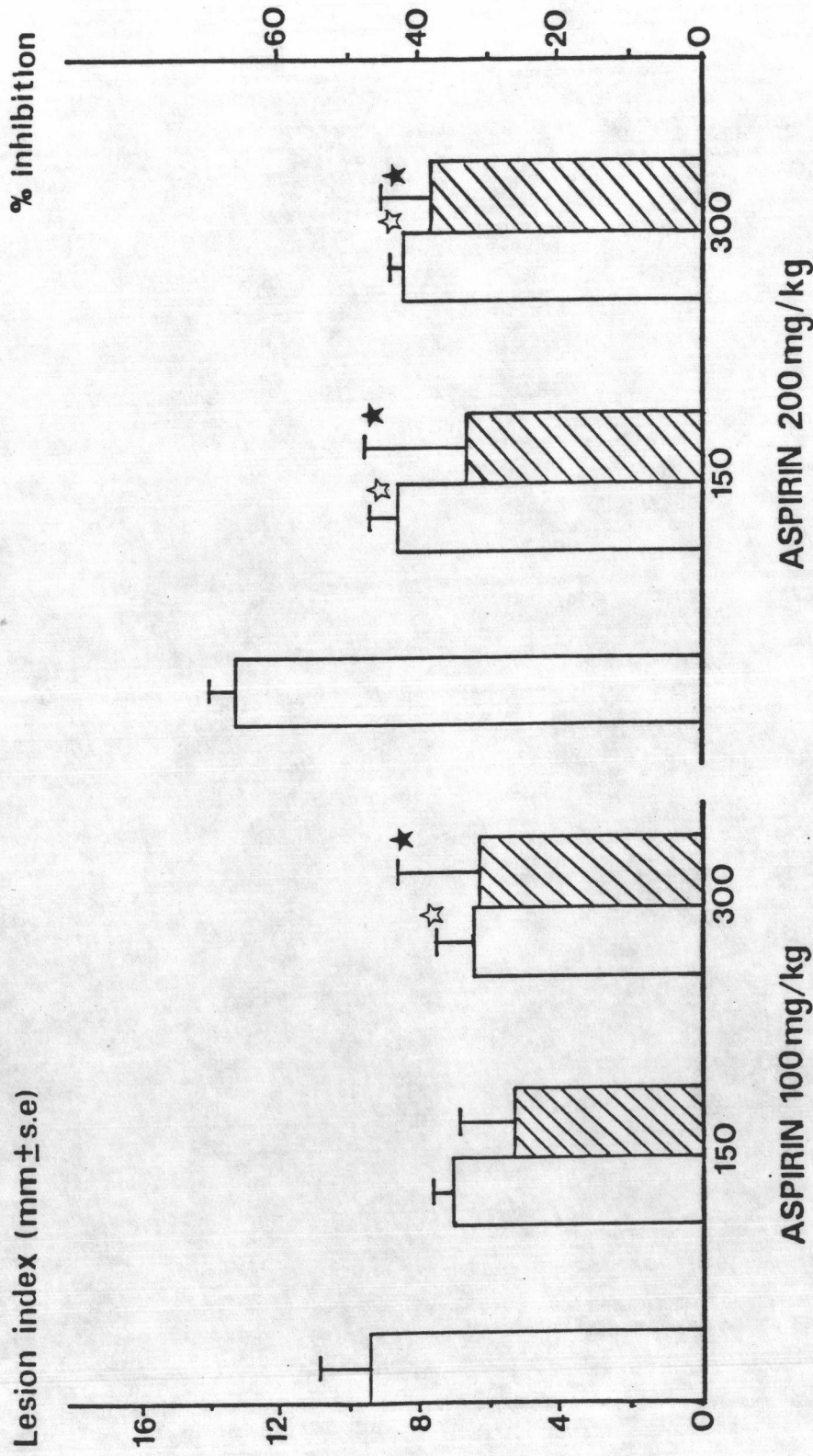
ในการทดลองให้ยาแวนตะคอนของผงใบฟ้าทะลายโจร เข้าทางหลอดอาหารแก่หนูขาว ในขนาด 75 และ 150 มก./นน.ตัว 1 กก. วันละ 2 ครั้ง ในเวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 2 วัน ก่อนที่จะให้หนูอดอาหารเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และให้ aspirin 2 ขนาด คือ 100 และ 200 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 7 ชั่วโมง พร้อมทั้งให้หนูอดอาหารและน้ำ ผลการทดลองดังกราฟรูปที่ 15 เมื่อให้ aspirin ในขนาด 100 มก./นน.ตัว 1 กก. พบว่าขนาดผงใบฟ้าทะลายโจรที่ให้ผลยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญ คือ 150 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง ซึ่งให้ lesion index ในขนาด 6.4 ± 1.13 มม. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารแวนตะคอน 1 x tragacanth ซึ่งมีขนาด lesion index เท่ากับ 9.36 ± 1.2 มม. จะได้ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดแผลเท่ากับ 31.62 % เมื่อทำการเพิ่มขนาด aspirin เป็น 200 มก./นน.ตัว 1 กก. ซึ่งจะให้ ค่า Lesion index เพิ่มขึ้นเป็น 13.27 ± 1.33 มม. จะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งจะเพิ่มขึ้นตามระดับความรุนแรงที่เพิ่มขึ้น และผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 75 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง สามารถยับยั้งการเกิดแผลได้อย่างมีนัยสำคัญเท่ากับ 33.16 % และไม่แตกต่างจากประสิทธิภาพการยับยั้งจากผงใบฟ้าทะลายโจร ในขนาด 150 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง ซึ่งให้ผลยับยั้งการเกิดแผลเท่ากับ 37.97 % จะเห็นได้ว่าผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาดที่เท่ากัน มีผลยับยั้งการเกิดแผลจาก aspirin ได้ดีกว่า จาก stress ถึงเกือบเท่าตัว และให้ผลยับยั้งอย่างมีนัยสำคัญในขนาดยาที่ต่ำกว่ามาก



รูปที่ 14 แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดแผลจาก stress ในหนูถีบจักรของผงใบฟ้าทะลายโจร เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหาร เป็นเวลา 30 นาที ก่อนการ stress ในขนาด 150, 300 และ 450 มก./นน.ตัว 1 กก. (n = 17, 17, 15 ตามลำดับ)

★ มีความแตกต่างจาก control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

☆ มีความแตกต่างจาก control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$



รูปที่ 15 แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดแผลจาก aspirin 100 และ 200 มก./นน. ตัว 1 กก. ของผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 75 และ 150 มก./นน.ตัว 1 กก. เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหารวันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 2 วัน ก่อนการให้ aspirin

▨ % inhibition
 □ Lesion index

★ มีความแตกต่างจาก control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$
 ☆ มีความแตกต่างจาก control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$

ในกรณีของ curative test เพื่อดูฤทธิ์การรักษา (% curation) ของแผลที่เกิดในกระเพาะอาหาร

4.1.3 acetic acid - induced chronic gastric ulcer

ผลการศึกษาดังตารางที่ 4 เมื่อเทียบขนาดพื้นที่ของแผลกับกลุ่มที่ได้รับสารแขวนตะกอน 1 % tragacanth ขนาดผงใบฟ้าทะลายโจรที่ให้ผลการรักษาแผลในกระเพาะอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญ คือ 150 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง เมื่อให้วันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 10 วัน ซึ่งให้ผลการรักษาเท่ากับ 26.05 % เมื่อพิจารณาจากภาพในรูปที่ 16 จะเห็นว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 150 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง ในเวลา 10 วันลักษณะของแผลจะตื้นกว่ากลุ่มที่ได้รับสารแขวนตะกอน 1 % tragacanth อย่างชัดเจน จากการมี granulation ของเนื้อเยื่อในอัตราที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับสารแขวนตะกอน 1 % tragacanth ไม่พบการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อเซลล์เกิดขึ้นในขนาดของผงใบฟ้าทะลายโจรทั้งสองขนาด แผลส่วนใหญ่จะยังคงลักษณะของรูปร่างหรือวงกลม อัตราการเพิ่มน้ำหนักของหนูใกล้เคียงกับปกติ

4.2 ฤทธิ์ของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

จากการทดสอบฤทธิ์ของ plaunotol บริสุทธิ์ พบว่า ขนาดยาที่จะให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก stress หรือ aspirin และให้ประสิทธิภาพในการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid อย่างมีนัยสำคัญมากกว่า 30 x คือ 100 และ 300 มก./นน. ตัว 1 กก. (Ogiso et al., 1985) แต่เนื่องจากพิษวิทยาของเปล้าน้อยทำการศึกษาเฉพาะในรูปของสารสกัดบริสุทธิ์ของ plaunotol เท่านั้น และจากผลการทดลองให้ยาแขวนตะกอนของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์เข้าทางหลอดอาหารของหนูขาวในขนาด 2.72 กรัม/นน.ตัว 1 กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน สังเกตลักษณะอาการผิดปกติต่าง ๆ พบว่า หนูขาวทุกตัวปลอดภัยดี บางตัวมีอาการซึมเล็กน้อย แต่อัตราการเพิ่มน้ำหนักค่อนข้างคงที่ เมื่อผ่าตัดดูอวัยวะภายใน จากการสังเกตด้วยตาเปล่าจากลักษณะภายนอก ไม่พบความผิดปกติของอวัยวะสำคัญ แต่พบว่ามีการอักเสบของเปล้าน้อยเหลืออยู่เนื่องจากถูกย่อยได้ช้ามาก แม้จะให้หนูอดอาหารนาน 31 ชั่วโมง ฉะนั้นจึงใช้ขนาด 2.72 กรัม/นน.ตัว 1 กก./วัน ของยาแขวนตะกอนของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ซึ่งเทียบเท่ากับ plaunotol บริสุทธิ์ 150 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นขนาดที่ใช้ใน

ตารางที่ 4 แสดงฤทธิ์ของผงใบฟ้าทะลายโจรในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร ที่เกิดจากการฉีด 30 % acetic acid ขนาด 0.05 มล./ตัว เข้าฝั่งกระเพาะอาหารของหนูขาว

Drug	Dose administered by gavage bid	Days of treatment	No. of animals	Gastric ulcer		P <
				ulcer index (mm ² ± s.e.)	curation (%)	
1% tragacanth	-	10	10	25.37 ± 2.64	-	-
ผงใบฟ้าทะลายโจร	75 mg/kg body wt.	10	10	22.11 ± 2.19	12.85	-
	150 mg/kg bod wt.	10	10	18.76 ± 1.88	26.05	0.05

การศึกษา และได้นำสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยน้ำร้อนมาใช้ในการทดลองเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย เนื่องจากพบว่าสามารถให้เข้าทางหลอดอาหารของหนูขาวในขนาดครึ่งละ 2 มล. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน ได้โดยที่อัตราการเพิ่มน้ำหนักใกล้เคียงกับในกลุ่มที่ได้รับน้ำแทน และไม่พบอาการซึมและลักษณะผิดปกติของอวัยวะภายในที่สำคัญ เมื่อสังเกตด้วยตาเปล่าจากลักษณะภายนอก

4.2.1 Preventive test

จากตารางที่ 5 จะเห็นได้ว่า สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหารของหนูถีบจักรในขนาด 1.36 และ 2.72 กรัม/นน.ตัว 1 กก. เป็นเวลา 30 นาที ก่อนการ stress มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเกิดแผลได้อย่างมีนัยสำคัญ เท่ากับ 32.16 % ($P < 0.05$) และ 50.34 % ($P < 0.01$) ตามลำดับ จากตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่าสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ในขนาด 0.68 และ 1.36 กรัม/นน.ตัว 1 กก. เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหารของหนูขาววันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 2 วัน ก่อนการให้ยาแวนตะกอนของ aspirin ในขนาด 100 มก./นน.ตัว 1 กก. มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเกิดแผลได้อย่างมีนัยสำคัญเท่ากับ 30.34 % ($P < 0.05$) และ 40.17 % ($P < 0.01$) ตามลำดับ

4.2.2 Curative test

จากตารางที่ 7 สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ในขนาด 1.36 กรัม/นน.ตัว 1 กก. เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหารของหนูขาว วันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 10 วัน ให้ประสิทธิภาพในการรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญ 37.72 % โดยลดขนาดแผลลงเหลือ 15.80 ± 2.92 (มม.)² จาก 25.37 ± 2.64 (มม.)² จากภาพในรูปที่ 16 จะเห็นว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารแวนตะกอน 1 % tragacanth แล้วลักษณะแผลของกลุ่มที่ได้รับสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์มีการ granulation และ proliferation ของเยื่อเกี่ยวพันสูง จนระดับฐานของแผลอยู่ในระดับเกือบเท่ากับผิวเนื้อปกติ รวมทั้งมีการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อบุเซลล์ด้วยแต่ในเปอร์เซ็นต์ที่ต่ำทำให้ส่วนกว้างยาวของบริเวณปากแผลลดลงจากกลุ่มที่ได้รับสารแวนตะกอน 1 % tragacanth ประมาณ 37.72 % เท่านั้น ส่วนในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยน้ำร้อนในขนาดครึ่งละ 1 มล./นน.ตัว 100 กรัม วันละ 2 ครั้ง ในช่วงเวลาเดียวกันก็พบว่าให้ผลในการรักษาแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำแทน อย่างมีนัยสำคัญถึง 34.11 % ดัง

ตารางที่ 5 แสดงฤทธิ์ของสารสกัดอย่างหนาจากใบแป๊ะลื้อน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ในการยับยั้งการเกิดแผลจาก stress ในหนูถีบจักร เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหารเป็นเวลา 30 นาที ก่อนการ stress

Drug	Dose administered by gavage. od.	No. of animals	Gastric lesion		P <
			Lesion index (mm ± s.e.)	Inhibition (%)	
% Tragacanth สารสกัดอย่างหนาจากใบแป๊ะลื้อน้อย ด้วยแอลกอฮอล์	-	15	7.37 ± 0.43	-	-
	1.36 ๘/kg body wt.	13	5.0 ± 0.47	32.16	0.05
	2.76 ๘/kg body wt.	13	3.66 ± 0.41	50.34	0.01

ตารางที่ 6 แสดงฤทธิ์ของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ในการยับยั้งการเกิดแผลจาก aspirin ขนาด 100 มก./หน.ตัว 1 กก. ในหนูขาว

Drug	Dose administered by gavage. bid X 2 days	No. of animals	Gastric lesion		P <
			Lesion index (mm \pm s.e.)	Inhibition (%)	
1% tragacanth สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อย ด้วยแอลกอฮอล์	-	10	9.36 \pm 1.2	-	-
	0.68 g/kg body wt.	10	6.52 \pm 1.05	30.34	0.05
	1.36 g/kg body wt.	10	5.60 \pm 1.03	40.17	0.01

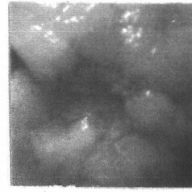
ตารางที่ 7 และรูปที่ 17 ซึ่งใกล้เคียงกับประสิทธิภาพในการรักษาของกลุ่มที่ได้รับสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์

5. เปรียบเทียบฤทธิ์การรักษาของผงใบฟ้าทะลายโจรและสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยกับ cimetidine ต่อ acetic acid - induced chronic gastric ulcer

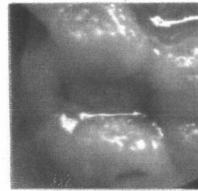
ดูผลการทดลองของรูปที่ 18 cimetidine ในขนาด 120 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง นี้อาศัยข้อมูลจากผลการทดลองของ Best et al. (1984) ที่พบว่าสามารถยับยั้งการเกิดแผลจาก aspirin ในขนาด 150 มก./นน.ตัว 1 กก. นาน 5 ชั่วโมง ได้ถึง 55.90 % แต่จากการศึกษาจะเห็นว่าประสิทธิภาพในการรักษาแผลที่เกิดจาก acetic acid มีเพียง 37.01 % เท่านั้น และใกล้เคียงกับประสิทธิภาพในการรักษาของสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ ในขนาด 1.36 กรัม/นน.ตัว 1 กก./ครั้ง และสารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยน้ำร้อนในขนาด 1 มล./นน.ตัว 100 กรัม เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของแผลในกระเพาะอาหารจากภาพในรูปที่ 16 จะเห็นว่า การ granulation และ proliferation ของเยื่อเกี่ยวพัน มีอัตราสูงใกล้เคียงกันและการงอกขึ้นใหม่ของเยื่อบุเซลล์เกิดในเปอร์เซ็นต์ที่ต่ำเช่นกัน ส่วนกลุ่มที่ได้รับผงใบฟ้าทะลายโจรในขนาด 150 มก./นน.ตัว 1 กก./ครั้ง ประสิทธิภาพในการรักษาจะต่ำกว่าประมาณ 30 % เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ cimetidine

ตารางที่ 7 แสดงฤทธิ์ของสารสกัดอย่างเหยาบจาก ใบเปิ้ล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ และสารสกัดอย่างเหยาบจาก ใบเปิ้ล้าน้อยด้วยน้ำร้อน ในการรักษาแผลที่เกิดจาก การฉีด 30 % acetic acid ในขนาด 0.05 มล./หน.ตัว ให้นั่งิงกระเพาะอาหารของหนูขาว

Drug	Dose administered by gavage bid	Days of treatment	No. of animals	Gastric ulcer		P <
				ulcer index (mm ² ± s.e.)	curation (%)	
Water control	-	10	10	26.56 ± 2.68	-	-
1% bragacanth	-	10	10	25.37 ± 2.64	4.48	-
สารสกัดอย่างเหยาบจากใบเปิ้ล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์	1.36 g/kg bod wt.	10	10	15.80 ± 2.92	37.72	0.05
สารสกัดอย่างเหยาบจากใบเปิ้ล้าน้อยด้วยน้ำร้อน	1 ml/100 g. body wt.	10	12	17.50 ± 1.72	34.11	0.05

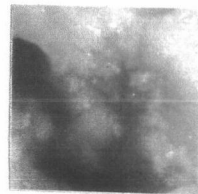


สารชานตะกอน 1 % tragacanth



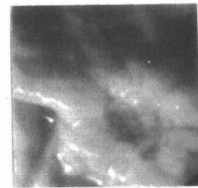
ผงไบฟัทละลายโจร

150 mg/kg



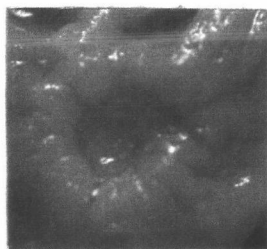
สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อย

ด้วยแอลกอฮอล์ 1.36 g/kg.

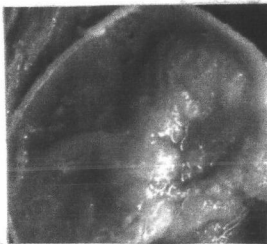
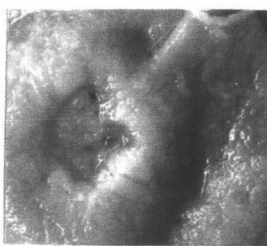


cimetidine 120 mg/kg

รูปที่ 16 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะแผลในกระเพาะอาหารของหนูขาว หลังฉีด 30 % acetic acid และได้รับสารชานตะกอน 1 % tragacanth กับลักษณะแผลหลังให้การรักษาด้วยผงไบฟัทละลายโจร, สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์ และ cimetidine เข้าทางหลอดอาหาร วันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 10 วัน

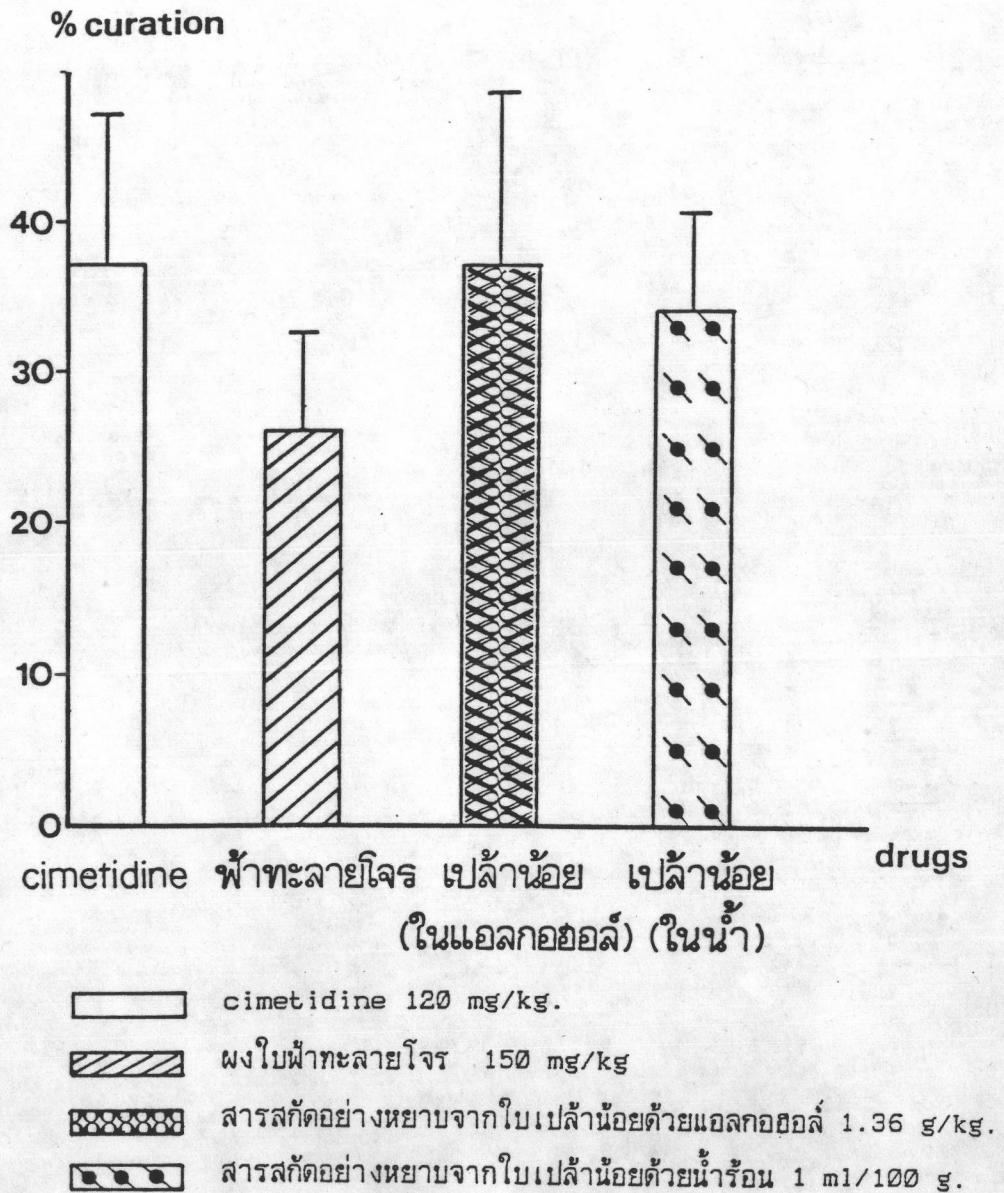


water control



สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วย
น้ำร้อน 1 ml/100 g.

- รูปที่ 17 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะแผลในกระเพาะอาหารของหนูขาว หลังฉีด 30 % acetic acid เป็นเวลา 10 วัน ในกลุ่ม water control กับ ลักษณะแผลหลังจากให้สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปล้าน้อยด้วยน้ำร้อน เข้า ทางหลอดอาหารวันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 10 วัน



รูปที่ 18

แสดงการเปรียบเทียบฤทธิ์รักษาแผลในกระเพาะอาหารของหนูขาว ที่เกิดจากการฉีด 30 % acetic acid ระหว่าง ผงใบฟ้ำทะลายใจ, สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปิ้ล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์, สารสกัดอย่างหยาบจากใบเปิ้ล้าน้อยด้วยน้ำร้อน และ cimetidine เมื่อให้เข้าทางหลอดอาหาร วันละ 2 ครั้ง เวลา 10.00 น. และ 16.00 น. ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 10 วัน