

อันตรกิริยาของกานพลูและยาแผนปัจจุบัน

ชื่อพืช	กานพลู
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (1)
ชื่อพ้อง	จันจี (เหนือ), ดอกจันท์ (2-3)
ชื่อวงศ์	MYRTACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ต้น ขนาดกลาง เปลือกสีน้ำตาลอ่อน เรียบ ใบ เป็นใบเดี่ยวออกตรงข้ามกัน รูปขอบขนาน แกมไข่ กลีบ ปลายแหลม โคนสอบเป็นรูปลิ้น มั่นเป็นเงา ด้านล่างมีต่อมหนาแน่น ดอกออกเป็นช่อมีดอกที่ปลายยอด หรือตามง่ามใบใกล้ๆ ปลายยอด กลีบเลี้ยงสีเขียวอมเหลือง มีสีแดงกระจาย เชื่อมติดกันเป็นรูปท่อ ปลายแยก เป็นแฉก รูปสามเหลี่ยมแกมรูปไข่ มี 4-5 พู กลีบดอกเชื่อมติดกันคล้ายหมวก ผลสดรูปไข่กลับแกมรูปรี สีแดงเข้ม (2)

กลไกการเกิดอันตรกิริยา

1. ผลของสมุนไพรรบกวนกระบวนการเผาผลาญของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ Cytochrome P450

CYP1A1

การศึกษาผลของสาร eugenol ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่พบมากในน้ำมันหอมระเหยกานพลู ต่อการ แสดงออกของเอนไซม์ CYP1A1 ในตับของหนูแรท โดยทดลองป้อนอาหารที่มีส่วนผสมของ eugenol 5% ให้แก่หนูขนาดติดต่อกัน 4 สัปดาห์ พบว่า มีผลลดการแสดงออกของ CYP1A1 ลง 40% เมื่อเทียบกับกลุ่ม ควบคุม (ป้อนอาหารปกติ) (4) และในการศึกษาผลของสาร eugenol ต่อเอนไซม์ CYP1A1 บนเซลล์ MCF-7 ที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของเอนไซม์ CYP1A1 ด้วยสาร 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) พบว่า สาร eugenol ความเข้มข้น 5-20 ไมโครโมลาร์ มีผลยับยั้งการแสดงออกของ CYP1A1 mRNA โดยขึ้นกับปริมาณความเข้มข้น (dose-dependent) (5)

CYP1B1

การศึกษาผลของสาร eugenol ต่อเอนไซม์ CYP1B1 บนเซลล์ MCF-7 ที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีการ แสดงออกของเอนไซม์ CYP1B1 ด้วยสาร 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) พบว่า สาร eugenol ความเข้มข้น 5-20 ไมโครโมลาร์ มีผลยับยั้งการแสดงออกของ CYP1B1 mRNA โดยขึ้นกับปริมาณ ความเข้มข้น (dose-dependent) (5)

CYP2E1

การศึกษาผลของสาร eugenol ต่อเอนไซม์ CYP2E1 ในหนูแรท โดยป้อนสารดังกล่าวให้แก่หนูขนาด วันละ 10.7 มก./กก. นานติดต่อกัน 15 วัน และใน 2 วันสุดท้าย ทำการฉีดสาร thioacetamide (TA) เพื่อ เหนี่ยวนำให้ตับเกิดความเสียหาย ซึ่งกระบวนการเมแทบอลิซึมของสาร TA ในตับจะอาศัยการทำงานของ เอนไซม์ CYP2E1 ทำให้ระดับและการทำงานของเอนไซม์ในตับมีค่าสูงขึ้น จากการศึกษาพบว่า การป้อนสาร eugenol มีผลการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (ฉีดสาร TA เพียงอย่างเดียว) (6)

1.2 ผลต่อเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGTs)

การศึกษาผลของสาร eugenol ต่อการแสดงออกของเอนไซม์ UGTs ในตับของหนูแรท โดยทดลองป้อนอาหารที่มีส่วนผสมของ eugenol 5% ให้แก่หนูนานติดต่อกัน 4 สัปดาห์ พบว่า มีผลเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ UGTs ชนิด UGT1A6, UGT1A7 และ UGT2B1 ขึ้น 2-3 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (ป้อนอาหารปกติ) (4)

2. ผลของสมุนไพรรักษาโรคที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

ยังไม่มีข้อมูล

3. อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาด้านการอักเสบ

Colchicine

การป้อนยา colchicine (8 มก./กก.) ในรูปแบบนาโนอิมัลชัน (nanoemulsion) ที่มีสาร eugenol ให้แก่หนูแรทพบว่า ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยาเพิ่มขึ้น 2.1 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาในรูปแบบของสารละลาย (กลุ่มควบคุม) โดยการให้ยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันที่มีสาร eugenol มีค่า C_{max} และ AUC_{0-8} ของยา colchicine เท่ากับ 76.45 ± 8.3 นาโนกรัม/มล. และ 271 ± 36 นาโนกรัมชั่วโมง/มล. ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 58.34 ± 6.12 นาโนกรัม/มล. และ 129 ± 20 นาโนกรัมชั่วโมง/มล. ตามลำดับ (7)

3.2 ยาด้านแบคทีเรีย

Ampicillin

สารสกัดเมทานอลจากดอกกานพลูแห้งมีผลเสริมฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* (SA) และ methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ของยา ampicillin เมื่อทำการทดสอบด้วยวิธี broth micro dilution checkerboard method โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัดและยาที่สามารถยับยั้งเชื้อ (minimum bactericidal concentration; MBC) ทั้ง 2 ชนิดได้เท่ากับ 0.7 และ 18 มก./มล. ตามลำดับ ในขณะที่การใช้สารสกัดจากดอกกานพลูแห้งเพียงอย่างเดียวมีค่า MBC ต่อเชื้อ *S. aureus* และ MRSA เท่ากับ 2.8 มก./มล. และการใช้ยา ampicillin เพียงอย่างเดียวมีค่า MBC ต่อเชื้อ *S. aureus* และ MRSA เท่ากับ 63 มก./มล. (8)

Tetracycline

สารสกัดเมทานอลจากดอกกานพลูแห้งมีผลเสริมฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา tetracycline เมื่อทำการทดสอบด้วยวิธี broth micro dilution checkerboard method โดยมีค่า MBC ที่สามารถลดปริมาณเชื้อ *S. aureus* ได้ เท่ากับ 0.7 และ 8.0 มก./มล. ตามลำดับ ในขณะที่การใช้สารสกัดหรือยาเพียงอย่างเดียวมีค่า MBC เท่ากับ 2.8 และ 32 มก./มล. ตามลำดับ และในการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อ MRSA พบว่ามีค่า MBC ของสารสกัดและยาที่ลดปริมาณเชื้อได้ เท่ากับ 0.7 และ 10 มก./มล. ตามลำดับ ในขณะที่การใช้สารสกัดหรือยาเพียงอย่างเดียวมีค่า MBC เท่ากับ 2.8 และ 41 มก./มล. ตามลำดับ นอกจากนี้ ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* พบว่ามีค่า MBC ของสารสกัดและยาที่ลดปริมาณเชื้อได้ เท่ากับ 5.5 และ 10 มก./มล. ตามลำดับ ในขณะที่การใช้สารสกัดหรือยาเพียงอย่างเดียวมีค่า MBC เท่ากับ 22 และ 36 มก./มล. ตามลำดับ (8)

ข้อเสนอแนะ/ข้อควรระวัง

- สาร eugenol ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่พบมากในน้ำมันหอมระเหยจากดอกพริกไทยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ชนิด CYP1A1, CYP1B1 และ CYP2E1 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในปฏิกิริยาการเผาผลาญยาใน phase I นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ที่อยู่ในปฏิกิริยาการเผาผลาญยาใน phase II ได้แก่ UGTs ชนิด UGT1A6, UGT1A7 และ UGT2B1 ดังนั้น การใช้ น้ำมันหอมระเหยจากพริกไทยร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องอาศัยเอนไซม์เหล่านี้ในกระบวนการเผาผลาญยาจึงควรต้องระมัดระวัง และศึกษาข้อมูลเพื่อนำไปปรับใช้ให้ถูกต้อง

- สาร eugenol จากน้ำมันหอมระเหยจากพริกไทย มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านการอักเสบ colchicine และสารสกัดหายาจากดอกกานพลูแห้ง มีผลเสริมฤทธิ์ยาต้านแบคทีเรีย ampicillin และ tetracycline ดังนั้นผู้ขายยาหรือผู้ที่ต้องการใช้สมุนไพร ควรศึกษาข้อมูลและปรับใช้เพื่อให้ได้รับประโยชน์จากการใช้ยาและสมุนไพรจากพริกไทยให้มีประสิทธิภาพสูงสุด

บทสรุป

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อเอนไซม์ในกระบวนการเผาผลาญยา

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP1A1	สาร eugenol (ผสมในอาหาร 5%)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	4 สัปดาห์	ลดการแสดงออกของ CYP1A1 ลง 40%	Iwano et al., 2014 (4)
	สาร eugenol (5-20 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (MCF-7 cells)	6 ชม.	ยับยั้งการแสดงออกของ CYP1A1 mRNA (dose-dependent)	Han et al., 2007 (5)
CYP1B1	สาร eugenol (5-20 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (MCF-7 cells)	6 ชม.	ยับยั้งการแสดงออกของ CYP1B1 mRNA (dose-dependent)	Han et al., 2007 (5)
CYP2E1	สาร eugenol (วันละ 10.7 มก./กก.)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	ลดการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1	Yogalakshmi et al., 2010 (6)
UGTs	สาร eugenol (ผสมในอาหาร 5%)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	4 สัปดาห์	เพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ UGTs ชนิด UGT1A6, UGT1A7 และ UGT2B1 ขึ้น 2-3 เท่า	Iwano et al., 2014 (4)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาด้านการอักเสบ - Colchicine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยา colchicine 8 มก./กก. ในรูปแบบนาโนอิมัลชันที่มีสาร eugenol	8 ชม.	- เพิ่มค่า C_{max} และ AUC_{0-8} ของยา - ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาขึ้น 2.1 เท่า (7)
2. ยาด้านแบคทีเรีย - Ampicillin	หลอดทดลอง (broth micro dilution checkerboard method)	- สารสกัดเมทานอลจากดอก กานพลูแห้ง + ยา ampicillin	ไม่ระบุ	เสริมฤทธิ์ยา โดยมีผลลดปริมาณความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัดสมุนไพรและยาที่สามารถยับยั้งเชื้อ <i>S. aureus</i> และ MRSA ลง (8)
- Tetracycline	หลอดทดลอง (broth micro dilution checkerboard method)	- สารสกัดเมทานอลจากดอก กานพลูแห้ง + ยา tetracycline	ไม่ระบุ	เสริมฤทธิ์ยา โดยมีผลลดปริมาณความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัดสมุนไพรและยาที่สามารถยับยั้งเชื้อ <i>S. aureus</i> , MRSA และ <i>P. aeruginosa</i> ลง (8)

เอกสารอ้างอิง

1. The Plant List. Version 1.1. Published on the Internet. 2013 [cited 2020 Jun 15] Available from: <http://www.theplantlist.org/>
2. นันทวัน บุญยะประภัสร์ และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1. กรุงเทพฯ: ธรรมกมลการพิมพ์, 2529: 243 หน้า.
3. ฐานข้อมูลเครื่องยาสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี. กานพลู [cited 2020 Apr 24]. Available from: <http://www.thaicrudedrug.com>.
4. Iwano H, Ujita W, Nishikawa M, Ishii S, Inoue H, Yokota H. Effect of dietary eugenol on xenobiotic metabolism and mediation of UDP-glucuronosyltransferase and cytochrome P450 1A1 expression in rat liver. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(2):241-4.
5. Han EH, Hwang YP, Jeong TC, Lee SS, Shin JG, Jeong HG. Eugenol inhibit 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genotoxicity in MCF-7 cells: Bifunctional effects on CYP1 and NAD(P)H:quinone oxidoreductase. *FEBS Lett.* 2007;581(4):749-56.
6. Yogalakshmi B, Viswanathan P, Anuradha CV. Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats. *Toxicology.* 2010;268(3):204-12.
7. Shen Q, Wang Y, Zhang Y. Improvement of colchicine oral bioavailability by incorporating eugenol in the nanoemulsion as an oil excipient and enhancer. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:1237-43.
8. Thomas S, Fathimathu Zuhara K, & Thara KM. In vitro synergistic antibacterial effect of methanolic extracts of *Syzygium aromaticum* with ampicillin and tetracycline. *Indo Am J Pharm Res.* 2015;5(12):3802-8.