

ผลของสารสกัดจากกระเทียมต่อปริมาณไฟบริโนเจนในพลาสมา การละลายลิ่มเลือด
การทำงานของหัวใจและต่อโครงสร้างของหลอดเลือดแดงเอออร์ตา
และโคโรนารีในหนูที่เป็นเบาหวาน

เรือโท กิตติ พงษ์ประดิษฐ์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชาชีววิทยา


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-852-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF GARLIC EXTRACT ON PLASMA FIBRINOGEN,
FIBRINOLYTIC ACTIVITY, CARDIAC FUNCTIONS
AND STRUCTURES OF AORTA AND CORONARY
ARTERIES IN DIABETIC RATS



Junior lieutenant Kittti Pongpradist

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirments
for the Degree of Master of Science

Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1994

ISBN 974-584-852-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลของสารสกัดกระเทียมต่อปริมาณไฟบริโนเจนในพลาสมา
การละลายลิ่มเลือด การทำงานของหัวใจและต่อโครงสร้าง
ของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาและโคโรนารีในหนูที่เป็น
เบาหวาน

โดย

เรือโท กิตติ พงษ์ประดิษฐ์

ภาควิชา

สหสาขาวิชาสัตววิทยา


อาจารย์ที่ปรึกษา


ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช


อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับว่าวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

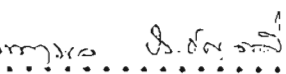
.....  คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.สันติ อุสุวรรณ)

.....  ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงบังอร ช่มเดช)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(อาจารย์ ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์นายแพทย์วสันต์ อุทัยเฉลิม)

.....  กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ราตรี สุตทรวง)

.....  กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

กิตติ พงษ์ประดิษฐ์ : ผลของสารสกัดกระเทียมต่อปริมาณไฟบริโนเจน ใน พลาสมา การละลายลิ่มเลือด การทำงานของหัวใจ และต่อโครงสร้างของหลอดเลือดแดงเอออร์ตา และโคโรนารีในหนูที่เป็นเบาหวาน (EFFECTS OF GARLIC EXTRACT ON PLASMA FIBRINOGEN, FIBRINOLYTIC ACTIVITY, CARDIAC FUNCTIONS AND STRUCTURES OF AORTA AND CORONARY ARTERIES IN DIABETIC RATS) อาจารย์ที่ปรึกษา : อ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ.นพ.วสันต์ อุตยเฉลิม 75 หน้า . ISBN 974-584-852-2

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาผลของสารสกัดกระเทียมต่อความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือด การละลายลิ่มเลือด และปริมาณไฟบริโนเจนในหนูที่ทำให้ เป็นเบาหวานด้วยสเตปโตโซโตซิน ผลการศึกษาในช่วง 4 สัปดาห์แรก หลังการฉีดสเตปโตโซโตซิน พบว่าหนูกลุ่มเบาหวาน จะมีอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด อัตราการไหลของเลือดในเอออร์ตา และในโคโรนารี และแรงหดตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่พบว่า พารามิเตอร์ต่าง ๆ ดังกล่าวนี้อาจแตกต่างกันจากกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลา 8 และ 16 สัปดาห์ ส่วนค่าการละลายลิ่มเลือดในกลุ่มเบาหวานจะน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ตั้งแต่ในช่วงแรกของการศึกษาคือ 4 สัปดาห์ จนถึง 16 สัปดาห์ แต่พบว่าปริมาณ ไฟบริโนเจนไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มเบาหวาน และกลุ่มควบคุมตลอดช่วง ระยะเวลาที่ทำการศึกษา และจากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าสารสกัดกระเทียม (100 มก./กก. น้ำหนักตัว/วัน) สามารถ ป้องกันหรือลดความผิดปกติดังกล่าวนี้ได้ กล่าวคือ หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดกระเทียมจะมีค่าความดันเลือด อัตราการไหลของเลือดในเอออร์ตาและโคโรนารี และแรงหดตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่าหนูกลุ่มเบาหวาน ทั้ง ในช่วง 8 และ 16 สัปดาห์ ตลอดจนในหนูกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดกระเทียม จะมีค่าการละลายลิ่มเลือดมากกว่ากลุ่มเบาหวาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงระยะเวลาที่ศึกษาคือ 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ยิ่งกว่านั้นผลการ ศึกษาทางพยาธิสภาพ โดยกล้องสแกนนิ่ง อิเล็กตรอน ไมโครสโคป ยังช่วยสนับสนุนว่าสารสกัดกระเทียมช่วย ลด ความผิดปกติของทั้งหัวใจและหลอดเลือดในหนูเบาหวาน กล่าวคือ สังเกตได้ว่า 16 สัปดาห์หลังการฉีดสเตปโตโซ โตซิน ขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดโคโรนารี และเอออร์ตาในหนูกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัด กระเทียม มีขนาดกว้างกว่าตลอดจนผนังของหลอดเลือดทั้งสองชนิดจะเรียบกว่า และบางกว่าของหนูกลุ่มเบาหวาน อย่างชัดเจน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา
สาขาวิชา
ปีการศึกษา

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C545492 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEY WORD: GARLIC EXTRACT / PLASMA FIBRINOGEN / FIBRINOLYTIC
ACTIVITY / CARDIAC FUNCTION / CORONARY ARTERY / DIABETIC RAT
KITTI PONGPRADIST : EFFECTS OF GARLIC EXTRACT ON PLASMA
FIBRINOGEN, FIBRINOLYTIC ACTIVITY, CARDIAC FUNCTIONS AND
STRUCTURES OF AORTA AND CORONARY ARTERIES IN DIABETIC RATS.
THESIS ADVISOR: SUTHILUK PATUMRAJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR :
WASAN UDAYACHALERM, B.Sc., M.D., M.Sc. 75 pp. ISBN 974-584-852-2

This study was to examine the effects of garlic extract on cardiovascular complications, plasma fibrinogen and fibrinolytic activity [ELT (unit)] in streptozotocin (STZ) treated rats. The results indicated that at 4 weeks after STZ injection : heart rate (HR), carotid arterial pressure (CAP), aortic flow rate (AFR), coronary flow rate (CFR) and left ventricular contraction (LVC) assessed for STZ-rats were not significantly different from those of the control rats (CON) ($p < 0.05$); however, these differences were statistically significant at 8 and 16 weeks ($p < 0.05$). The values of ELT (unit) assessed for STZ-rats were significantly less than those of the CON ($p < 0.05$) at 4, 8 and 16 weeks after STZ injection. Plasma fibrinogen were not significantly different from those of the CON at 4, 8 and 16 weeks.

In this study, it appeared that garlic extract (100 mg/kgBW/day) could prevent or attenuate the cardiovascular changes resulting from diabetic complications. The results indicated that CAP, AFR, CFR and LVC assessed for STZ-rats treated with garlic extract (STZ-G) increased significantly when compared to those of the STZ-rats ($p < 0.05$) at 8 and 16 weeks. Besides, the ELT (unit) measured from STZ-G was significantly higher than those of the STZ.

Moreover, the pathological results studied by scanning electron microscope also showed that in STZ-G, the smoothness and thickness of the vascular wall of the aorta and the intramural coronary arteries were less than those of the STZ and the lumen diameters of these vessels were clearly wider than those of the STZ even as the disease progressed to 16 weeks.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....

สาขาวิชา.....

ปีการศึกษา.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ดีต้องขอกราบขอบพระคุณอย่างสูง ต่อ อาจารย์ ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ อาจารย์ นายแพทย์วสันต์ อุทัยเฉลิม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ท่านกรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็นต่าง ๆ ของการวิจัยมาอย่างดียิ่ง และขอขอบพระคุณ อาจารย์ นายแพทย์สมพล สงวนรังศิริกุล ที่คอยกรุณาให้คำแนะนำเรื่องการใช้เครื่องมือวิจัย และรองศาสตราจารย์นายแพทย์วีระ กสานติกุล ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับผลทางพยาธิวิทยา

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณกองทัพเรือที่สนับสนุน และให้โอกาสมาศึกษาวิจัยในครั้งนี้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
รายการรูปภาพประกอบ	ช
รายการตารางประกอบ	ญ
คำอธิบายคำย่อ	ฉ
บทที่	
1. บทนำ	1
2. อุปกรณ์และวิธีการทำวิจัย	12
3. ผลการวิจัย	23
3.1 การเปลี่ยนแปลงโดยทั่วไปซึ่งพบในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	23
3.2 การเปลี่ยนแปลงในระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	23
3.3 การเปลี่ยนแปลงของ plasma fibrinogen และ euglobulin lysis time (ELT unit) ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	25
3.4 ผลการศึกษาทางพยาธิสภาพของหัวใจและหลอดเลือด coronary และ aorta ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	25
4. วิจารณ์ผลการทดลอง	58
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	65
เอกสารอ้างอิง	66
ประวัติผู้เขียน	75

รายการรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1.1	แผนภูมิของกลไกการแข็งตัวของเลือด	4
1.2	การเปลี่ยนแปลงของอัลลิอินเป็นอัลลิซิน	8
2.1	แผนภูมิการแบ่งกลุ่มของหนูทดลอง	15
2.2	แผนภูมิ constant pressure perfusate system	16
2.3	ขั้นตอนการเตรียมการตัดแยกหัวใจหนูโดยวิธี modified Langendorff's method	19
2.4	การวัด cardiac contraction	20
2.5	วิธีการตัดชิ้นส่วนหัวใจเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา	21
3.1	เปรียบเทียบน้ำหนักตัวของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	28
3.2	เปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจหนุต่อน้ำหนักตัวของ หนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	30
3.3	เปรียบเทียบ systolic blood pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	32
3.4	เปรียบเทียบ diastolic blood pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	34
3.5	เปรียบเทียบ mean arterial pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	36
3.6	เปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	38
3.7	เปรียบเทียบ aortic flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	40
3.8	การเปรียบเทียบ coronary flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	42
3.9	เปรียบเทียบ left ventricular contraction ในหนู กลุ่ม CON, STZ และ STZ-G	44

รายการรูปภาพ

รูปที่	หน้า
3.10	เปรียบเทียบ plasma fibrinogen ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 46
3.11	การเปรียบเทียบ ELT (unit) ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 48
3.12	ภาพ SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม CON 49
3.13	ภาพ SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ 50
3.14	ภาพ SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ-G 51
3.15	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม CON 52
3.16	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ 53
3.17	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ-G ... 54
3.18	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม CON . 55
3.19	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ . 56
3.20	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ-G 57

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
3.1	น้ำหนักตัวของหนูในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 27
3.2	ผลของอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจต่อน้ำหนักตัวของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 29
3.3	ผลของ systolic blood pressure ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 31
3.4	ผล diastolic blood pressure ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 33
3.5	ผลของ mean arterial pressure ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 35
3.6	ผลของอัตราการเต้นของหัวใจในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 37
3.7	ผลของ aortic flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 39
3.8	ผลของ coronary flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 41
3.9	ผลของ left ventricular contraction ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 43
3.10	ผลของ plasma fibrinogen ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G 45
3.11	ผลของ ELT (unit) ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G .. 47

อธิบายคำย่อ

STZ-rats	=	rats treated with streptozotocin
STZ-G	=	STZ-rats treated with garlic extract
CON	=	control rats
CAP	=	common carotid arterial pressure
HR	=	heart rate
AFR	=	aortic flow rate
CFR	=	coronary flow rate
LVC	=	left ventricular contraction
BW	=	body weight
mg/kg	=	milligram per kilogram
ml/min	=	milliliter per minute
mmHg	=	milliliter of mercury
SEM	=	scanning electron microscope
ELT	=	euglobulin lysis time
M	=	molar concentration

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1



บทนำ

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) คือสภาวะที่มีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงอยู่เป็นระยะเวลาาน และก่อให้เกิดการเสื่อมทำลายของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งความผิดปกติพื้นฐานของโรคเบาหวานคือ การที่ร่างกายสร้างอินซูลิน (insulin) ลดน้อยลงหรือการตอบสนองของร่างกายต่ออินซูลินลดต่ำลง (insulin resistance) ทำให้เมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมันเปลี่ยนแปลงผิดปกติไป ซึ่งผลจากการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอยู่เป็นระยะเวลาาน หรือในรายที่ไม่ได้มีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดดีพอ จะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง (complications of diabetes mellitus) หลายประการ (นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, อโนชา อุกฤษณ์, 2536) โรคแทรกซ้อนที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการพิการและเสียชีวิตสูงมาก คือโรคแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular complications) โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรกระบบ cardiovascular มากกว่าประชากรที่ไม่เป็นเบาหวานถึง 1.3 เท่า (Krolewski และคณะ, 1977) โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานชนิดต้องพึ่งอินซูลิน (insulin dependent diabetes mellitus) จะมีอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และ cardiovascular accident ถึงร้อยละ 35 ของผู้ป่วยเบาหวานที่เสียชีวิตทั้งหมด (Siperstein, 1988)

จากการศึกษาในหัวใจของผู้ป่วยเบาหวานหลังจากเสียชีวิตแล้ว พบว่ามีการหนาขึ้นของชั้นเยื่อพื้นฐาน (basal membrane) ของผนังหลอดเลือดฝอย (Fischer, Barrner, and Leskiw, 1979) นอกจากนี้จากการศึกษาการทำงานของหัวใจ (cardiac functions) พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการลดลงของ aortic output และ ventricular pressure (Stephen, และคณะ, 1985) ร่วมด้วย อาจกล่าวได้ว่า diabetic cardiopathy เป็นความผิดปกติของหัวใจในผู้ป่วย

เบาหวานในหลาย ๆ ด้านคือ ทั้งทางด้านพยาธิสภาพและการทำงาน ปัจจุบันสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด diabetic cardiopathy นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากสาเหตุใด อาจจะเป็นไปได้ว่ามีสาเหตุมาจากหลาย ๆ ปัจจัย ซึ่งปัจจัยที่สำคัญปัจจัยหนึ่งคือ การเกิดพยาธิสภาพชั้นในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ การเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจอาจเกิดได้ทั้งกับหลอดเลือดขนาดใหญ่

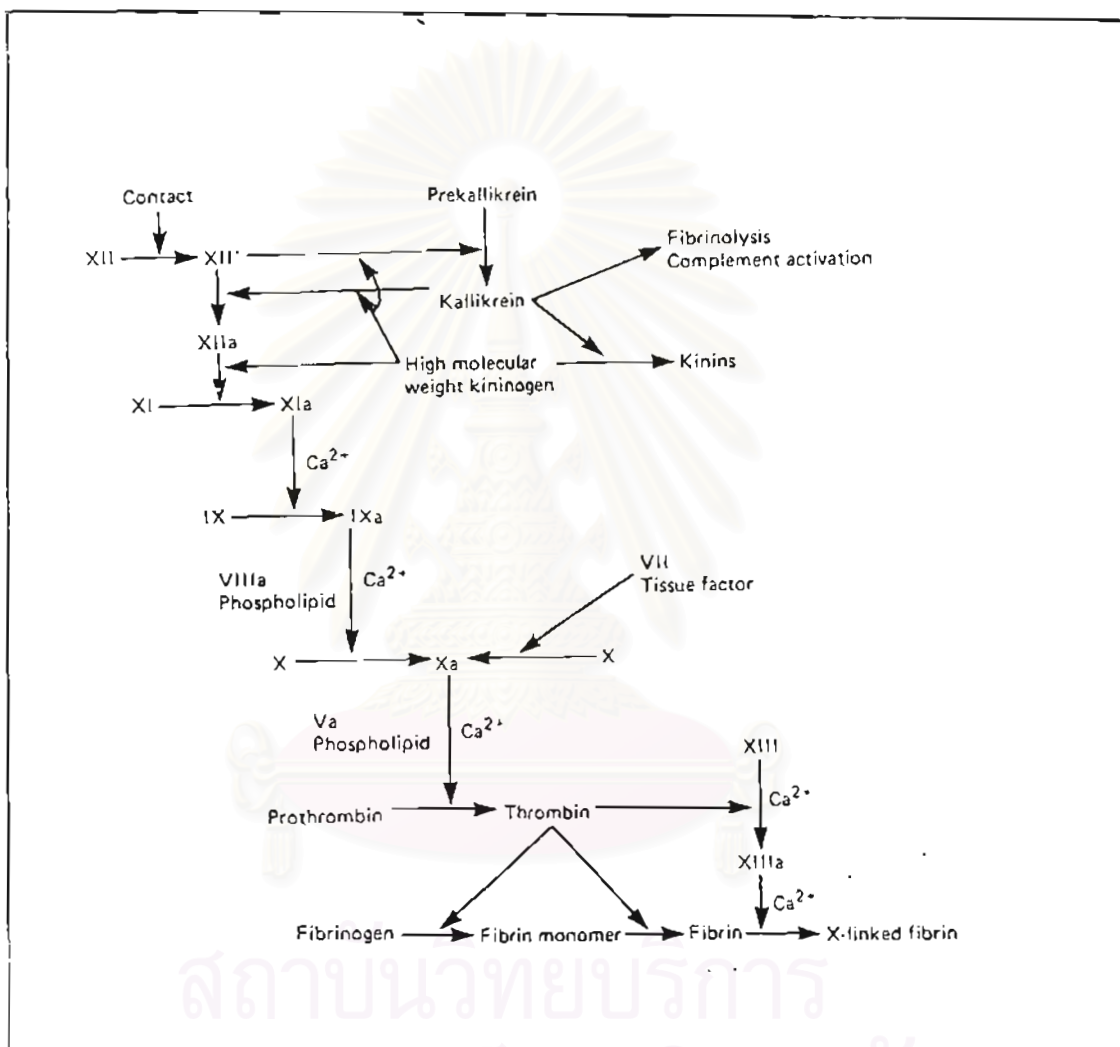
(macroangiopathy) (Frederick and Roberts, 1978) และหลอดเลือดขนาดเล็ก (microangiopathy) (Colwell, 1991) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าในหนูที่เป็นเบาหวาน หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด ยังผลให้มี hyperpermeability คือมีการขนส่งสารโมเลกุลใหญ่ ออกจากหลอดเลือดสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์เพิ่มขึ้น (Patumraj, Ritter and Duran, 1990)

จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานจะมีอัตราของการเกิด atherosclerosis สูงกว่าในคนปกติ (Donahue และ Orchard, 1992) ถึงแม้ว่ากลไกของการเกิด atherosclerosis นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมติฐานหนึ่งที่น่าเชื่อถือได้คือ "response-to-injury" hypothesis อธิบายโดย Ross พอสรุปได้ว่าแรกเริ่มเมื่อมี endothelial injury อันอาจเกิดจากสาเหตุ เช่น hyperlipidemia, hypertension, hyperglycemia ซึ่งจะทำให้ platelet (เกล็ดเลือด) มาฝังตัวยึดติดกับ collagen ภายใต้อัน endothelium ที่ expose ออกมา และจะก่อให้เกิดการหลั่งสารต่าง ๆ ออกมาจาก platelet เช่น thromboxane A_2 ซึ่งจะมีผลให้เกิด vasoconstriction และ platelet aggregation ซึ่งจะยิ่งสนับสนุนให้เกิดการหลั่งสารต่าง ๆ จาก platelet มากขึ้น โดยเฉพาะ platelet derived growth factor ซึ่งจะไปกระตุ้น smooth muscle cell จากผนังชั้น media ให้เคลื่อนที่เข้าไปในผนังชั้น intima และเกิด proliferation เพิ่มมากขึ้น ในขณะเดียวกันจะมี lipids และ monocytes-macropages มาฝังตัวในผนังหลอดเลือดด้วย ซึ่งกระบวนการนี้จะสนับสนุนให้เกิดมี fibrin ชั้นในผนังหลอดเลือดชั้น intima (fibrointimal lesion) หรือเกิดเป็น capsule หุ้ม lipids และ monocytes-macropages ที่มาฝังตัว (lipid lesion) ซึ่ง capsule ที่หุ้มนี้

จะบางมากและอาจจะแตกได้ง่าย อาจทำให้เกิดเป็น thrombus formation หรืออาจจะเจริญเติบโตเป็น atherosclerosis plaque ซึ่งต่อมากจะทำให้ผนังหลอดเลือดชั้น intima หนาตัว และแข็งขึ้นเป็นผลให้ lumen แคบลง และมีความยืดหยุ่นลดลง (Ross, 1986) สมมติฐานการเกิด atherosclerosis ดังกล่าวในสภาวะทางสรีรวิทยานั้นร่างกายจะมีกลไกการทำงานอีก 2 กลไก ที่มีผลต่อการเกิด atherosclerosis โดยที่กลไกทั้ง 2 นี้จะมีส่วนช่วยสนับสนุนการเกิด atherosclerosis ให้เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ขึ้นอยู่กับความสมดุลของทั้ง 2 กลไกนี้ ซึ่งกลไกทั้ง 2 คือกลไกการแข็งตัวของเลือด (mechanism of blood coagulation) และกลไกการละลายลิ่มเลือด (mechanism of fibrinolysis) กล่าวคือเมื่อเกิดมี endothelium injury ขึ้น จะมีการกระตุ้น factor XII (Hageman factor) ในกระบวนการการแข็งตัวของเลือดโดย prekallikrein และ high molecular weight kininogen เปลี่ยนเป็น XIIa (XII active) และ factor XIIa ที่เกิดขึ้นนี้จะไปกระตุ้นปฏิกิริยาต่อเนื่อง ดังแสดงในรูปที่ 1.1 ให้เกิดเป็น fibrin clot (ลิ่มเลือด) ในที่สุด

เมื่อเกิดมี fibrin clot ขึ้น ร่างกายจะมีกลไกการละลาย fibrin clot ที่เกิดขึ้นให้อยู่ในสภาวะสมดุลตลอดเวลาด้วย กลไกละลายลิ่มเลือดโดย enzyme ในการละลายลิ่มเลือดคือ plasmin ซึ่งมาจาก plasminogen ซึ่งถูกกระตุ้นโดย plasminogen activator อย่างช้า ๆ ตลอดเวลา แต่ plasmin ที่เกิดขึ้นจำนวนน้อย ๆ จะถูกจับโดย antiplasmin อย่างรวดเร็วทำให้หมดฤทธิ์ไปในสภาวะปกติ แต่ในสภาวะที่เกิดการกระตุ้นให้เกิด fibrin ขึ้น พบว่า plasminogen และ plasminogen activator จะมี affinity ค่อนข้างสูงกับ fibrin clot ดังนั้นเมื่อเกิด fibrin clot ขึ้นจะถูกดูดซับ (adsorbed) เข้าไปใน fibrin เกิดการกระตุ้นเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ดังกล่าว และ fibrin clot จะป้องกัน plasmin ไม่ให้ถูกจับห้ามฤทธิ์โดย antiplasmin ซึ่งอยู่ภายนอก fibrin clot ดังนั้นจึงเกิดการละลาย fibrin clot ขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่า เมื่อมีความผิดปกติของสมดุลระหว่างการเกิด fibrin clot และ fibrinolysis ย่อมมีผลในการสนับสนุนการเกิด



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รูปที่ 1.1 แผนภูมิของกลไกการแข็งตัวของเลือด

atherosclerosis ให้เพิ่มขึ้นได้ (สुकนธ์ วิสุทธีพันธ์ และ พรศรี ตันตินิธิ, 2525)

จากขบวนการ การเกิด atherosclerosis ตามทฤษฎีดังกล่าวและจากการศึกษาวิจัยในปัจจุบันพอสรุปได้ว่า ปัจจัยสำคัญที่เป็นสาเหตุและปัจจัยสนับสนุนในการเกิด atherosclerosis ประกอบไปด้วยสภาวะ hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, การเพิ่มขึ้นของ platelet aggregation, การเพิ่มขึ้นของ plasma fibrinogen, และการลดลงของ fibrinolytic activity ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาค้นคว้าของคณะผู้วิจัยกลุ่มต่าง ๆ ที่พบว่า ทั้งในคนและสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวาน จะมีความผิดปกติของปัจจัยดังกล่าวมาแล้วแทบทั้งสิ้น โดยพบว่าจะมีการเกิด platelet aggregation มากกว่าปกติ (Kwaan และคณะ, 1972; Halushka และคณะ, 1981; Winocour, Rathbone และ Mustard, 1986; Dinda, Kumar, and Saraya, 1989, Kwaan, 1992) มีปริมาณของ fibrinogen ในเลือดเพิ่มขึ้น มากกว่าปกติ แต่มีการลดลงของ fibrinolytic activity (Fuller และคณะ, 1979; Fearnley, Chakrabarti, และ Avis, 1963; Farid และคณะ, 1974) และโดยเฉพาะ lipid profile และ plasma glucose จะมีการเพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจน (Jones และคณะ, 1989; Chobanian และคณะ, 1982; Garg, 1992) มีโอกาสเกิดสภาวะ hypertension มากกว่าปกติ 40-80 เปอร์เซ็นต์ (Christlieb, 1973; Factor และคณะ, 1984) จากข้อมูลการศึกษาค้นคว้านี้เป็นเครื่องแสดงที่ชี้ชัดได้ว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจะมีโอกาสเกิดสภาวะ atherosclerosis ซึ่งจะเป็สาเหตุของการเกิด diabetic cardiopathy ในที่สุดได้มากกว่าประชากรทั่ว ๆ ไป

ปัจจุบันในสหรัฐอเมริกา ถึงแม้จะมีการดูแลผู้ป่วยเบาหวานอย่างดี โดยมีการสังเคราะห์ยาในการรักษาเบาหวานขึ้นมาใหม่ ๆ หลายชนิด ก็ยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวานเมื่อเปรียบเทียบกับบุคคลทั่วไป ยังมีอัตราการเกิดโรคเกี่ยวกับ coronary heart disease เพิ่มขึ้น 2-4 เท่า และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 50-60 (Colwell, 1991) ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ายารักษาเบาหวานในปัจจุบันยังมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่สมบูรณ์เพียงพอ เพราะว่าอาจจะมีประสิทธิผลต่อสาเหตุหรือปัจจัยในการสนับสนุนการเกิด atherosclerosis เพียงปัจจัยเดียวหรือ 2-3

ปัจจัย และยารักษาเบาหวานบางชนิดยังมีผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ ซึ่งไปสนับสนุนทำให้เกิด atherosclerosis เร็วขึ้น เช่น ไปกระตุ้นให้มีการลดลงของ fibrinolytic activity ยิ่งขึ้น (Almer, 1974; Farid และคณะ, 1974)

ดังนั้นถ้าหากมีสารหรือสมุนไพรที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงของสาเหตุ หรือปัจจัยที่สนับสนุนการเกิด atherosclerosis ได้ครอบคลุมทุก ๆ ปัจจัย สมุนไพรนั้นน่าจะมีประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันการเกิด atherosclerosis และ diabetic cardiopathy ในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งจากการศึกษารายงานการวิจัยของนักวิจัยหลาย ๆ กลุ่มถึงคุณสมบัติของกระเทียม (garlic) พบว่าน่าจะมีคุณสมบัติที่เหมาะสมเป็นอย่างยิ่งในการที่จะนำมาป้องกันการเกิด atherosclerosis และ diabetic cardiopathy ในผู้ที่เป็นเบาหวาน

กระเทียม (garlic)

ชื่อทางวิทยาศาสตร์ของกระเทียม (garlic) คือ *Allium sativum* Linn. เป็นพืชในวงศ์ Liliaceae เป็นไม้ล้มลุกมีหัวอยู่ใต้ดิน ใบเป็นแผ่นแบนยาว คล้ายใบหญ้า ดอกออกเป็นกระจุกแบบซี่ร่ม สีขาว ก้านดอกออกมาจากหัวใต้ดิน (เสงี่ยม พงษ์บุษรอด, 2529) ในการศึกษาทางเคมีของกระเทียม พบว่ากระเทียม 100 กรัม ประกอบด้วยสารต่าง ๆ ดังนี้

<u>ส่วนประกอบ</u>	<u>เปอร์เซ็นต์</u>
ของเหลว	77
ของแข็ง	
โปรตีน	3.4
ไขมัน	1.1
กากใย (เซลลูโลส)	10.7
วิตามิน	0.4
แร่ธาตุ	0.8
สารระเหยและอื่น ๆ	6.6

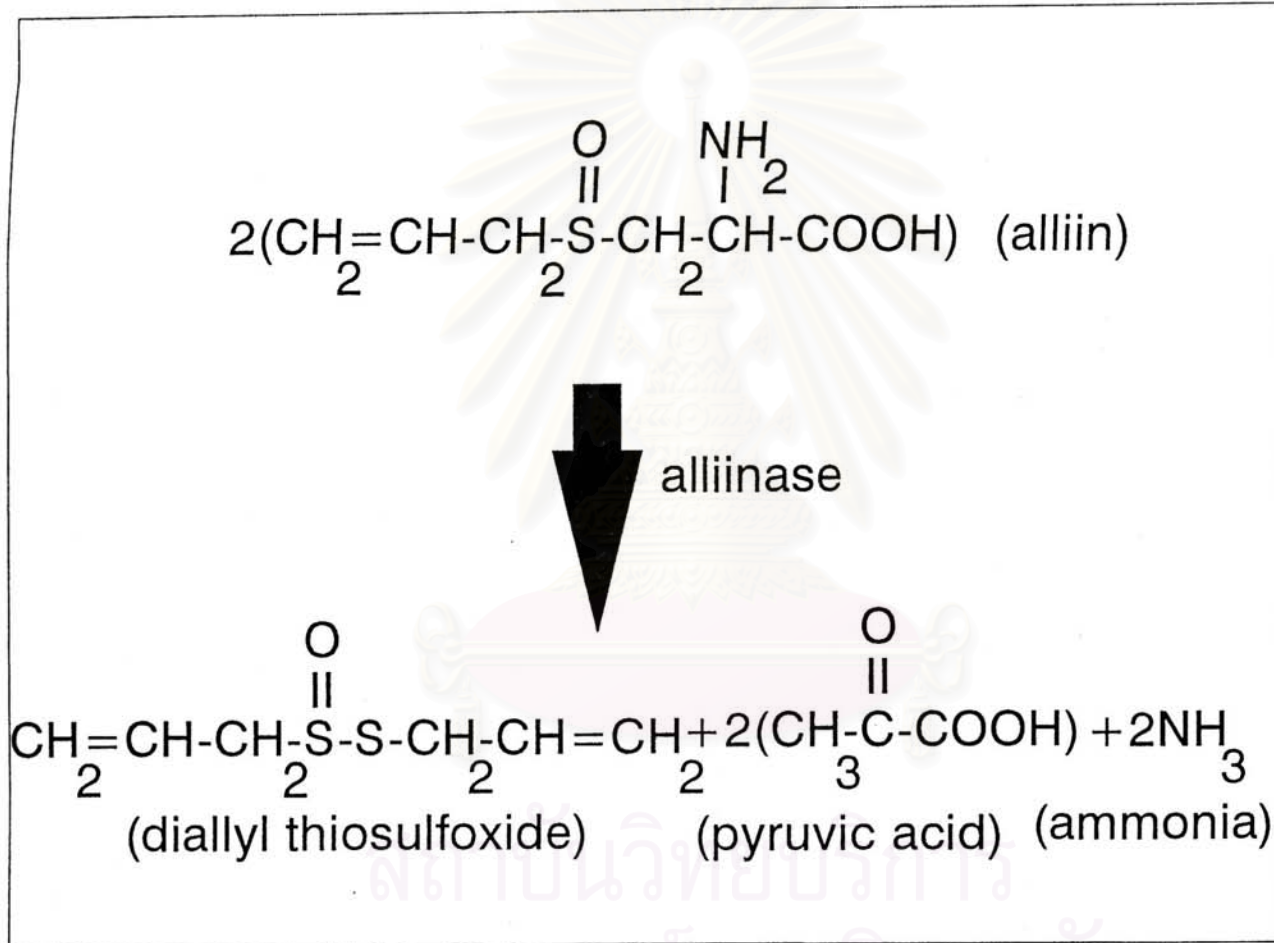
จากข้อมูลที่ปรากฏข้างต้นนี้ สามารถอธิบายได้ว่าในหัวกระเทียมมีสารอาหารค่อนข้างจะพร้อมมูล คือประกอบด้วย คาร์โบไฮเดรต (ในรูปของเซลลูโลส) ไขมัน โปรตีน วิตามิน และเกลือแร่ในปริมาณที่แตกต่างกัน วิตามินที่พบประกอบด้วย วิตามินซีในปริมาณสูงสุด รองลงมาได้แก่กรดนิโคตินิก วิตามินบี 1 วิตามินบี 2 และ วิตามินเอ ตามลำดับ สำหรับแร่ธาตุที่พบมากที่สุดคือ ฟอสฟอรัส และแคลเซียม นอกจากนั้นได้แก่ ธาตุเหล็ก ธาตุกำมะถัน ซึ่งล้วนแต่มีความสำคัญและจำเป็นต่อการเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลงในขบวนการต่าง ๆ ของร่างกาย

ในส่วนประกอบที่เป็นสารระเหยนั้น ได้มีการศึกษาวิเคราะห์ออกมาโดย นำเอากระเทียมมากลิ้นด้วยความดันสูง จะได้สารระเหยที่เป็นน้ำมัน สีเหลืองอ่อน และมีลักษณะใส กลิ่นฉุน เมื่อนำไปศึกษาถึงสูตรโครงสร้างทางเคมี มีสูตรโมเลกุล เป็น $C_6H_{10}S_2O$ มีชื่อทางเคมีว่า Diallyl thiosulfoxide หรือ เรียกว่า อัลลิซิน (allicin) การที่สารระเหยนี้มีกลิ่นรุนแรงและมีสีเหลืองนั้น เพราะโมเลกุลของมันเป็นอนุพันธ์ของกำมะถัน (Organo-sulfide derivative) นอกจากนี้สารละลายที่กลั่นได้ยังมีอนุพันธ์ของกำมะถันที่มีสูตรโครงสร้างแตกต่างกัน ออกไปอีก แต่ทว่ามีอยู่เป็นปริมาณน้อย ตัวอย่างเช่น Diallyl sulfide ($C_6H_{10}S$), diallyl tetrasulfide ($C_6H_{10}S_4$)

สารระเหย allicin หรือ diallyl thiosulfoxide นี้ เป็น active form ของอัลลิอิน (Alliin) ซึ่งถูกคละไลซ์ด้วย เอนไซม์ อัลลิเนส (Allinase) แล้วได้อัลลิซินพร้อมทั้งกรดไพรูวิก และแอมโมเนีย ดังแสดงในรูปที่ 1.2 (ประสงค์ คุณานุวัฒน์ชัยเดช, 2526)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ปัจจุบันมีการศึกษาค้นคว้าฤทธิ์ในทางยาของกระเทียมไว้อย่างมากมาย จนพบว่ากระเทียมเป็นพืชที่มหัศจรรย์จนแทบไม่น่าเป็นไปได้ โดยพบว่ากระเทียมมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และเชื้อรา (Cavallito และ Bailey, 1944; Moore และ Atkin, 1977; Siwarungson และ Raiva, 1983) ในระบบสืบพันธุ์ก็มีรายงานว่ากระเทียมมีฤทธิ์ทำให้มดลูกหนูขาวหดตัวได้ (สมศักดิ์ บวรสิน และ กฤติกา ชุมพลปัญญา, 2531) ผลต่อเซลล์มะเร็งก็มีรายงาน



รูปที่ 1.2 การเปลี่ยนแปลงของอัลลิอินเป็นอัลลิซิน

ว่ากระเทียมมีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดด้วย (Belman, 1983; Shalinsky McNamara and Agrawae, 1989)

นอกจากฤทธิ์ของกระเทียมต่อระบบต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว ผลงานการศึกษาจากนักวิจัยหลาย ๆ กลุ่มชี้ชัดเจนว่า ประสิทธิภาพของกระเทียมที่น่าสนใจอย่างมาก อีกส่วนหนึ่งคือผลของกระเทียมต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่ากระเทียมมีผลต่อปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

ผลของกระเทียมต่อความดันเลือด

การศึกษาในสุนัขมีรายงานว่าสารสกัดจากกระเทียม (garlic extract) สามารถลดความดันโลหิตได้ (Sial และ Ahrnad, 1982; Rashid และ Khan, 1985) และมีรายงานว่า การรับประทานกระเทียมเป็นเวลา 3 เดือนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงสามารถทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ (Mansell และ Reckless, 1991)

ผลของกระเทียมต่อระดับไขมันในเลือด

พบว่า น้ำคั้นจากกระเทียมสามารถลดระดับโคเลสเตอรอลในคนปกติได้ (Bordia and Bansal, 1973) และการบริโภคกระเทียมเป็นประจำจะทำให้ลดทั้งระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในคนปกติได้เช่นกัน (Sainani และ คณะ, 1979) จากการศึกษาผลของกระเทียมต่อระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย coronary heart disease พบว่า น้ำมันกระเทียม (essential oil of garlic) มีผลในการลดระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ แต่กลับเพิ่มระดับ HDL (Bordia, 1981) ส่วนในสัตว์ทดลอง พบว่าหนูที่ถูกป้อนด้วยโคเลสเตอรอลในปริมาณสูงนั้นปริมาณโคเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้น จะสามารถลดลงได้ด้วยน้ำมันกระเทียม (Kamanna, และ Chandrasekhara, 1984) ในปัจจุบันมีการศึกษาเป็นจำนวนมากที่ใช้กระเทียม ซึ่งผ่านการสกัดเป็นผงและอัดเป็นเม็ดบรรจุแคปซูลกับคนปกติ และพบว่ามีความสามารถในการลดโคเลสเตอรอลได้เช่นกัน (Ernst, Weihmayr และ Matrai, 1985; Jain และคณะ, 1993)

ผลของกระเทียมต่อการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation)

จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า ในส่วนประกอบหนึ่งของกระเทียมคือ methyl allyl trisulphide (MATS) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด และลดการสร้าง thromboxane A_2 ทั้งใน in vivo และ Ex vivo (Makheja, Vanderhoek, และ Bailey, 1979; Ariga, Oshiba และ Tamada, 1981; DeBoer และ Folts, 1989)

ผลของกระเทียมต่อระดับไฟบริโนเจน (fibrinogen) และ fibrinolytic activity

มีรายงานว่ากระเทียมสามารถลดระดับไฟบริโนเจน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงปัจจัยหนึ่ง ในการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย hyperlipoproteinemia (Harenberg, Giese, and Zimmerman, 1988) สารสกัดกระเทียมและน้ำสกัดจากกระเทียมยังสามารถเพิ่ม fibrinolytic activity ในคนปกติ (Bordia และ Bansal, 1973; Jain, 1978) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของการศึกษาโดยใช้กระเทียม capsule ขององค์การเภสัชกรรมซึ่งมีผลในการเพิ่ม fibrinolytic activity เช่นกัน (เผือดศรี วัฒนานุกุล และคณะ, 2531)

ผลของกระเทียมต่อระดับน้ำตาลในเลือด

มีรายงานว่า น้ำคั้นจากกระเทียม (garlic juice) มีผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของกระต่าย (Jain, Vyas, และ Mahatma, 1973) และ สารสกัดจากกระเทียม (garlic extract) มีผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของกระต่ายที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานเช่นกัน (Jain และ Vyas, 1975)

จากรายงานดังกล่าวแล้วข้างต้น การวิจัยครั้งนี้ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญ และประโยชน์อย่างสูงสุดของผลในทางพยาธิสรีรวิทยาของสารสกัดกระเทียม ถึงบทบาทในการป้องกันเกิด diabetic cardiopathy ในโรคเบาหวาน ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีผู้ใดศึกษาถึงการใช้สารสกัดจากกระเทียมมาป้องกันการ

เกิด diabetic cardiopathy ในโรคเบาหวาน ดังนั้นในการศึกษาดังนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. ศึกษาถึงผลของสารสกัดจากกระเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ fibrinogen ในหนูที่เป็นเบาหวาน
2. ศึกษาถึงผลของสารสกัดจากกระเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงของ fibrinolytic activity ในหนูที่เป็นเบาหวาน
3. ศึกษาถึงผลของสารสกัดจากกระเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจในหนูที่เป็นเบาหวาน
4. ศึกษาถึงผลของสารสกัดจากกระเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของหลอดเลือดโคโรนารี และเอออร์ตาในหนูที่เป็นเบาหวาน

ประโยชน์ของการศึกษาดังนี้ จะได้เป็นแนวทางในการนำกระเทียมมาใช้เป็นยาในคลินิกสำหรับป้องกันการเกิด diabetic cardiopathy ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน ซึ่งจะทำให้ลดอัตราการพิการและอัตราการตาย รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ที่เป็นเบาหวานลงได้เป็นจำนวนมาก

บทที่ 2

อุปกรณ์และวิธีการวิจัย

1. สัตว์ทดลอง

หนูแรท (Wistar Furth rat) เพศผู้ อายุประมาณ 1-2 เดือน น้ำหนัก 100-150 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองสาธาณฯ มหาวิทยาลัยมหิดล

2. กระจกเทียม

กระจกเทียมแกะกลีบ พันธุ์เชียงใหม่ ซึ่งปลูกมากในจังหวัดเชียงใหม่

3. สารเคมี

3.1 Streptozotocin

3.2 Heparin

3.3 Chloroform

3.4 Sodium pentobarbital

3.5 Normal saline solution (N.S.S)

3.6 Sodium citrate

3.7 Perfusate buffer (Krebs-Henseleit solution)

ประกอบด้วย

3.7.1	NaCl	118.0	มิลลิโมลาร์/ลิตร
3.7.2	KCl	4.70	มิลลิโมลาร์/ลิตร
3.7.3	CaCl ₂	2.52	มิลลิโมลาร์/ลิตร
3.7.4	MgSO ₄	1.66	มิลลิโมลาร์/ลิตร
3.7.5	NaHCO ₃	24.88	มิลลิโมลาร์/ลิตร
3.7.6	KH ₂ PO ₄	1.18	มิลลิโมลาร์/ลิตร
3.7.7	C ₆ H ₁₂ O ₆	5.58	มิลลิโมลาร์/ลิตร

3.7.8 Bovine serum albumin 2 กรัม
(pH 7.4)

4. เครื่องมือ

- 4.1 Polygraph (Nihon RM 600)
- 4.2 Force transducer (Nihon model TB 625 T)
- 4.3 Pressure transducer (Nihon model TP 300 T)
- 4.4 Electromagnetic flow probe (Nihon model FB-020 T)
- 4.5 Small animal respirator (Harvard rodent-ventilation model 685)
- 4.6 Blender
- 4.7 Rota vapour
- 4.8 เครื่องปั่นแยกชนิดปรับอุณหภูมิ
- 4.9 Separator
- 4.10 Heat exchanger
- 4.11 Woulff bottle with three necks
- 4.12 Hemoglucostrip (glucostix)
- 4.13 Polyethylene (Adams PE 50)
- 4.14 Gas tank (Carbogen)
- 4.15 Thermoregulator (Grant)

5. วิธีการทดลอง

5.1 การเตรียมสัตว์ทดลอง

การศึกษานี้ใช้หนูพันธุ์ Wistar Furth rat เพศผู้ น้ำหนักประมาณ 100-150 กรัม จำนวน 63 ตัว โดยแบ่งหนูออกเป็น 3 กลุ่มคือ

5.1.1 กลุ่มควบคุม (CON) มีจำนวน 21 ตัว

5.1.2 กลุ่มเบาหวาน (STZ) มีจำนวน 21 ตัว

5.1.3 กลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดจากกระเทียม (STZ-G) มีจำนวน 21 ตัว

โดยหนูที่ใช้ในการทดลองทั้ง 63 ตัว จะถูกงดอาหาร 1 คืน หลังจากนั้นกลุ่ม STZ จะได้รับการฉีด streptozotocin 65 มก./กก.นน. เข้าทางช่องท้อง และการฉีดนี้จะกระทำเพียงครั้งเดียว ส่วนหนูกลุ่ม STZ-G จะได้รับการฉีด streptozotocin ด้วยขนาดเดียวกับในกลุ่ม STZ แต่จะได้รับการป้อนด้วยสารสกัดจากกระเทียมด้วยขนาด 100 มก. ของ crude oil/กก. หลังจากฉีด streptozotocin 1 วัน เป็นประจำทุกวันจนถึงวันที่ทำการทดลอง ในขณะที่กลุ่ม CON จะได้รับการฉีดด้วยน้ำเกลือปกติ (normal saline solution) ในปริมาณที่เท่ากับการฉีด streptozotocin เข้าทางช่องท้อง ซึ่งจะกระทำเพียงครั้งเดียวเช่นกัน หลังจากนั้นหนูทั้ง 3 กลุ่ม จะได้รับการเลี้ยงด้วยอาหารหนูตามปกติจนถึงวันที่ทำการทดลอง ซึ่งระยะเวลาที่จะนำหนูมาทำการทดลองจะแบ่งออกเป็น 3 ช่วงระยะเวลาคือ ช่วงระยะเวลาที่ 1 เมื่อครบ 4 สัปดาห์ ช่วงระยะเวลาที่ 2 เมื่อครบ 8 สัปดาห์ และช่วงระยะเวลาที่ 3 เมื่อครบ 16 สัปดาห์ หลังฉีดน้ำเกลือปกติหรือ streptozotocin โดยแต่ละกลุ่มจะใช้หนูในแต่ละช่วงระยะเวลา จำนวน 7 ตัว ดังแสดงในรูปที่ 2.1

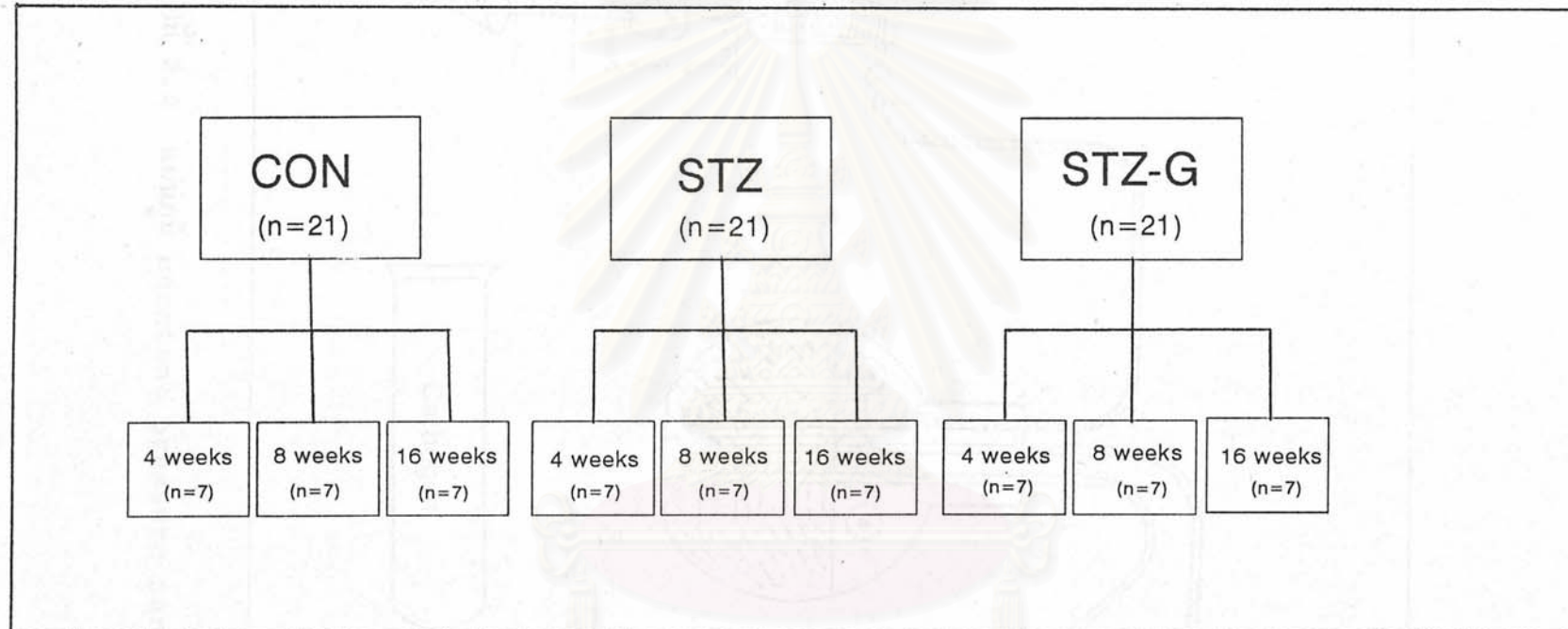
เกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินภาวะเบาหวาน คือ

- น้ำตาลในกระแสเลือดหนูน้อยมากกว่าหรือเท่ากับ 400 มก./ดล. ซึ่งวัดโดยใช้ hemoglucostrip
- มีอาการกินอาหาร คีมน้ำ และถ่ายปัสสาวะบ่อย

5.2 การสกัดกระเทียม

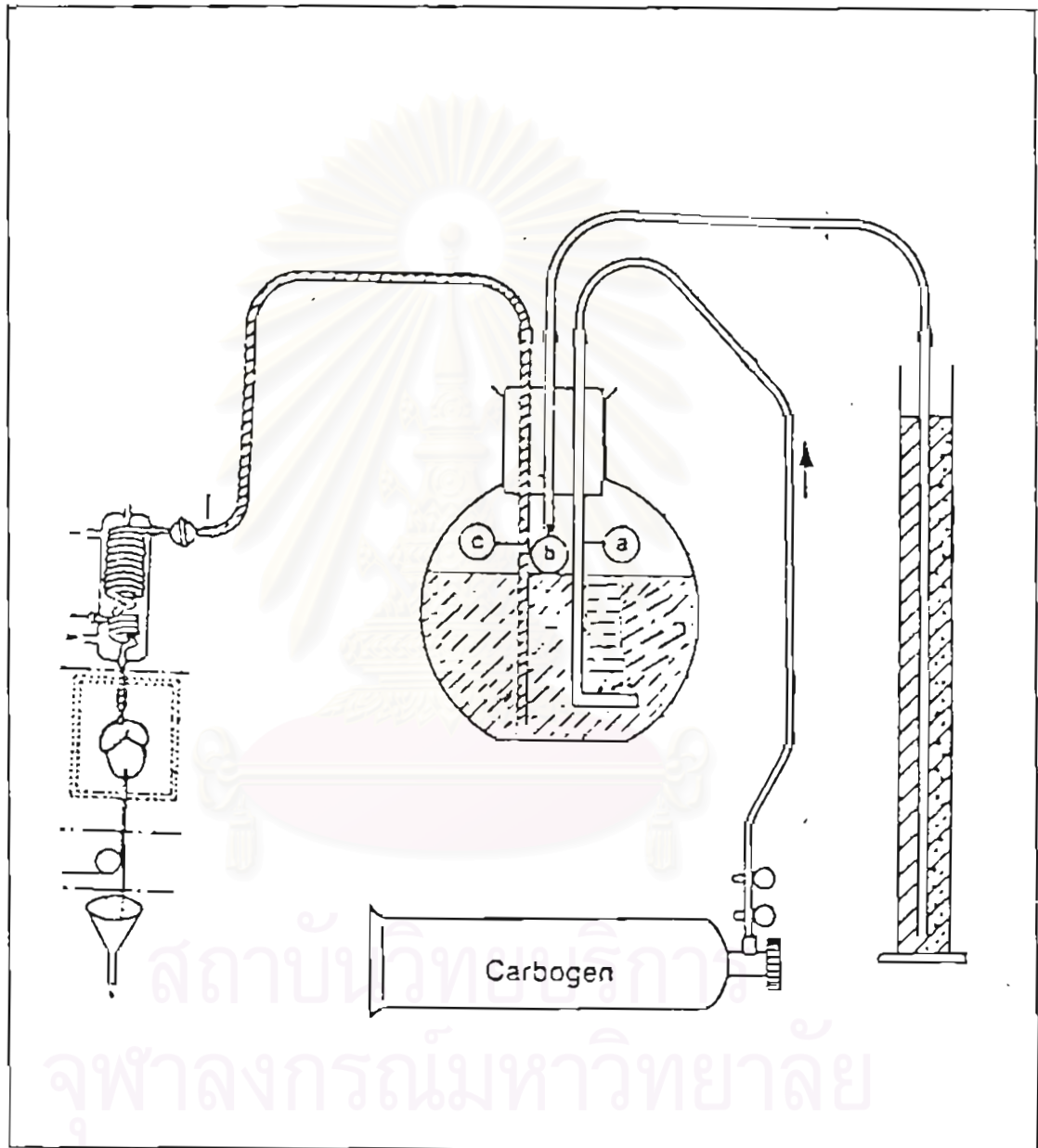
5.2.1 กระเทียมสดแกะกลีบ 100 กรัม ผสมรวมกับคลอโรฟอร์ม 120 มิลลิลิตร นำไปปั่นด้วย blender จนเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน

5.2.2 แยกส่วนกากและตะกอนออกโดยการกรองด้วยผ้ากรอง ฟัน
หน้า 4 ทบ



รูปที่ 2.1 แผนภูมิการแบ่งกลุ่มของหนวดทดลอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2.2 แผนภูมิ constant pressure perfusate system

5.2.3 นำมาแยกส่วนด้วยเครื่องแยก (separator) และกรองด้วยกระดาษกรอง No. 1

5.2.4 นำมาแยกคลอโรฟอร์มออกโดยใช้เครื่อง Rota vapour ที่อุณหภูมิ 55° ซ. จนได้ crude oil สีเหลืองเข้ม

5.3 การเตรียม Constant-pressure perfusion system

5.3.1 นำ perfusate solution ใส่ในขวด 3 ปาก (woulff bottle with three necks)

5.3.2 นำสายยางของถัง carbogen มาใส่ในปากขวดปากที่หนึ่งของขวด 3 ปาก ดังแสดงในรูปที่ 2.2 (a)

5.3.3 ต่อสายยางจากปากขวดที่สอง (b) ลงสู่หลอดแก้วทรงสูงที่ใส่น้ำสูง 100 เซนติเมตร เพื่อเป็นทางระบาย pressure เพื่อปรับ perfusion pressure

5.3.4 ต่อสายยางจากปากขวดปากที่ 3 (c) และปลายอีกข้างหนึ่งจะต่อเข้ากับทางเข้า thermoregulator (Grant)

5.3.5 ต่อสายยางจากท่อทางออกของ thermocontrol และปลายอีกข้างหนึ่งของสายยางต่อเข้ากับตัวเชื่อม 3 ทาง (three way)

5.3.6 ต่อสาย polyethylene (Adams PE 50) เข้ากับ three way เพื่อเป็นทางออกของ perfusate solution

5.3.7 นำ pressure transducer ต่อเข้ากับ three way ที่เหลือเพื่อวัด perfusion pressure

5.3.8 เปิด valve ของถัง carbogen เข้า system และปรับ pressure ให้อยู่ระหว่าง 70-90 มม.ปรอท

5.4 การดำเนินการทดลอง

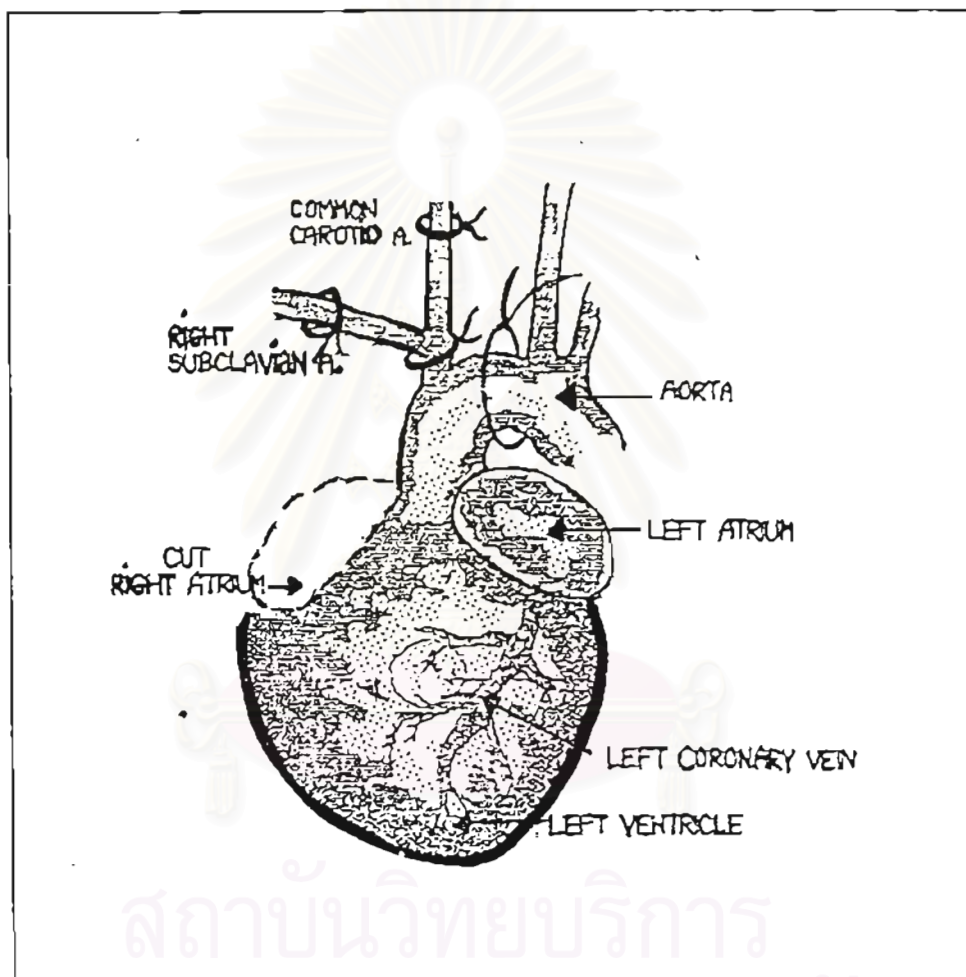
นำหนูที่จะทำการทดลองมาสลบโดยการฉีดโซเดียม เพนโท-มาบิทัล 30 มก./กก. เข้าทางช่องท้องและอาจจะเสริมขนาดของยาสลบในขณะที่ทำการทดลองเพื่อคงไว้ในสภาวะสลบ จากนั้นเริ่มทำการผ่าตัดที่บริเวณคอ โดยการเจาะคอและสอดท่อเข้าทางหลอดลม และต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจชนิด

small animal respirator หลังจากนั้นสอดท่อ polyethylene (Adams PE 50) เข้าหลอดเลือดแดงคอมมอนคาโรติคข้างขวา (right common carotid artery) ซึ่งหล่อด้วย heparin ผสม normal saline solution จากนั้นต่อเข้ากับ pressure transducer (Nihon model TP-300 T) ของเครื่อง polygraph (Nihon RM 600) เพื่อวัด arterial pressure จากหลอดเลือดแดงคอมมอนคาโรติคข้างขวานี้

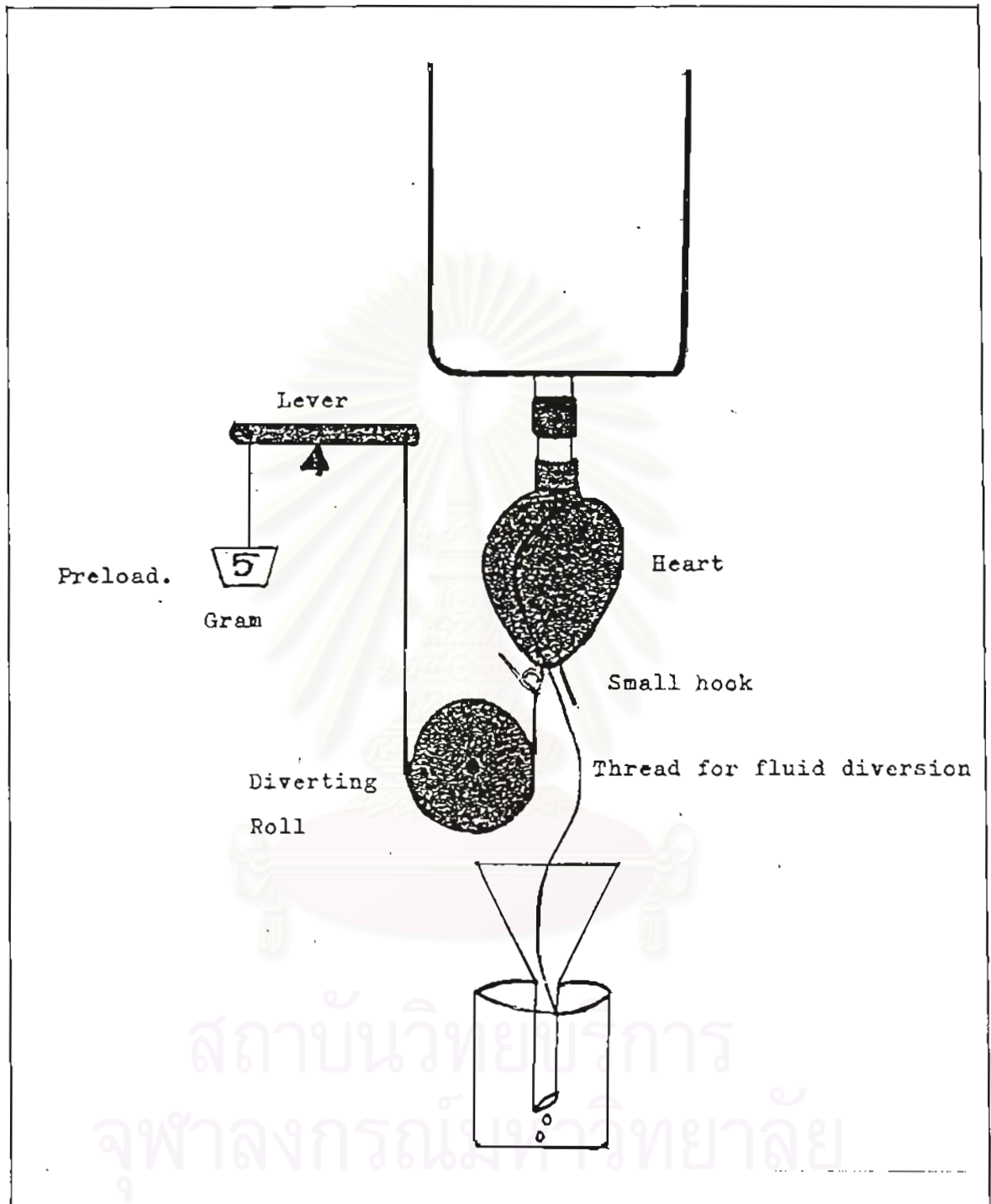
หลังจากวัดความดันเลือดเรียบร้อยแล้วจึงทำการผ่าตัดต่อโดยการตัดกระดูกสันอก (medial sternotomy) และเลาะถุงเพอริคาร์เดียม (pericardial sac) ออกเพื่อเปิดทรวงอกของหนูออกแล้วจึงใช้ electro-magnetic flow probe (Nihon model FB-020 T) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร คล้องบริเวณส่วนโค้งของเอออร์ตา (arch of aorta) เพื่อวัด aortic flow rate

หลังจากวัด aortic flow rate เรียบร้อย จึงทำการตัดแยกหัวใจหนูออกมาต่อกับ constant pressure system ที่ 70-90 มิลลิเมตรปรอท โดยอาศัยวิธี Modified Langendorff's method ซึ่งขั้นตอนการตัดแยกหัวใจ ดังแสดงในรูปที่ 2.3 เริ่มด้วยเมื่อต่อ constant pressure perfusion system เข้ากับหลอดเลือดแดงคอมมอนคาโรติคข้างขวา แล้วฉีด heparin 150 ยูนิต เข้าทางเอเตรียมขวา จากนั้นตัดเอเตรียมขวาออก และผูกหลอดเลือดที่ส่วนโค้งของเอออร์ตาและหลอดเลือดแดงสับเคลเวียนขวา (right subclavian artery) ให้แน่น แล้วจึงตัดแยกหัวใจออกจากตัวหนู นำมาแขวนรอไว้ให้หัวใจ และ perfusate pressure อยู่ในสภาพคงที่ประมาณ 10-15 นาที จึงทำการวัด coronary flow rate โดยการวัดปริมาตรของ perfusate solution ที่ออกจาก coronary sinus เป็นมิลลิลิตรต่อนาที ค่าที่วัดได้ถือเป็นค่า coronary flow rate

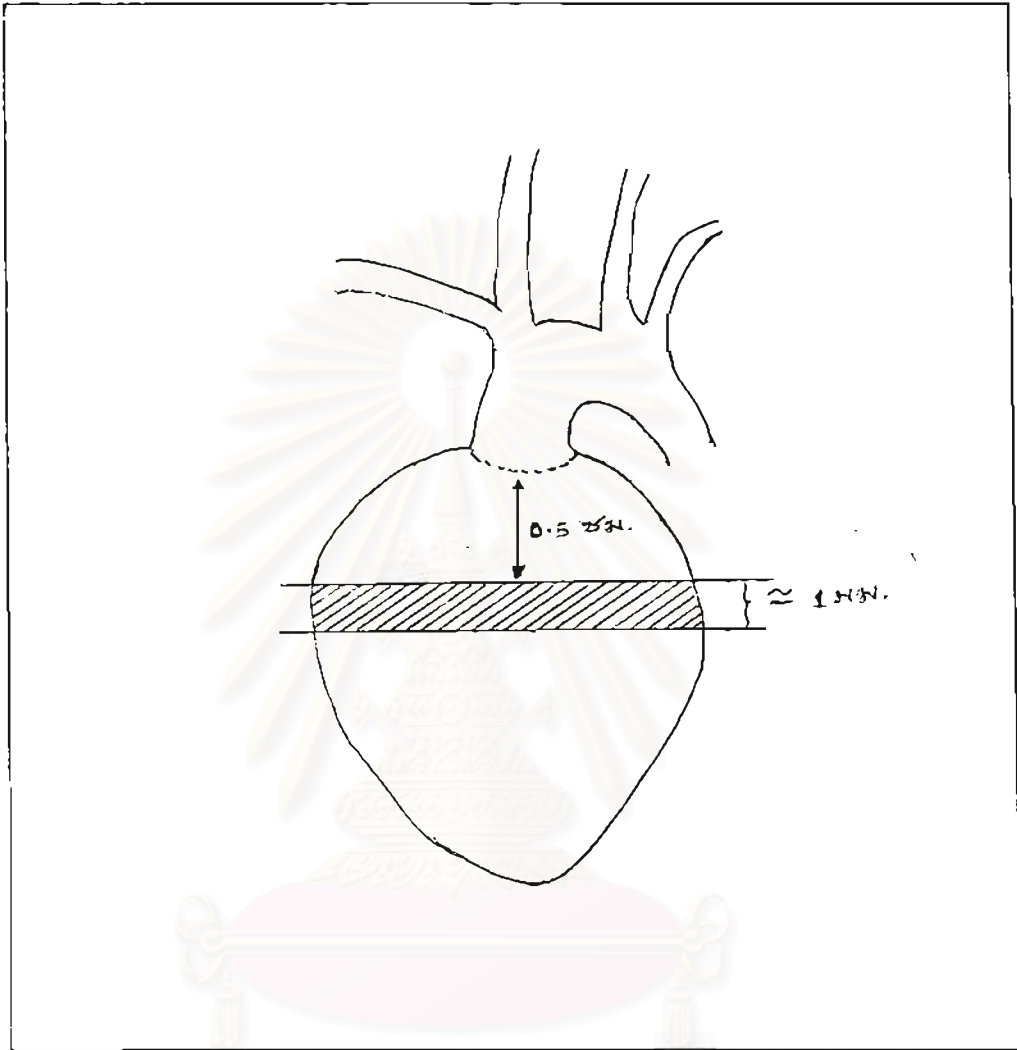
หลังจากวัด coronary flow rate เรียบร้อย จะใช้ตะขอลวดขนาดเล็กเกี่ยวที่ apex ของหัวใจ และต่อเข้ากับ force transducer (Nihon model TB 625 T) ซึ่งต่อเข้ากับเครื่อง polygraph (Nihon RM 600) โดยจะใช้ตุ้มน้ำหนัก 5 กรัม ถ่วงไว้ตลอดเวลาในขณะวัด



รูปที่ 2.3 การเตรียมและขั้นตอนการตัดแยกหัวใจหนูโดยวิธี modified Langendorff's method



รูปที่ 2.4 การวัด cardiac contraction



รูปที่ 2.5 วิธีการตัดชิ้นส่วนหัวใจเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เพื่อให้กล้ามเนื้อหัวใจตึงตัวพอดี (Beckett, 1970) ดังแสดงในรูปที่ 2.4

เมื่อเสร็จสิ้นจากการวัด left ventricular isotonic contraction จะนำหัวใจมาซึ่งน้ำหนักและตัดเป็นชิ้นตามขวางห่างจาก aortic junction 0.5 เซนติเมตร ด้วยความหนา 1 มิลลิเมตร ดังแสดงในรูปที่ 2.5 จากนั้นนำชิ้นเนื้อมาแช่ใน 2.5 % glutaraldehyde" ใน phosphate buffer pH 7.5 เพื่อส่งตรวจพยาธิสภาพของหลอดเลือด aorta และ coronary ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscope (Jeol JSM-T220A scanning)

ในการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ fibrinogen และ fibrinolytic activity จะทำโดยการเก็บรวบรวมเลือดหลังจากตัด right atrium โดยให้ syringe 5 ซี. ซึ่งมี 3.8 % sodium citrate เป็นสารป้องกันการ clot จากนั้นนำไปปั่นแยก plasma โดยเครื่องปั่นชนิดควบคุมอุณหภูมิที่ 4° ซี. ความเร็วรอบ 3000 รอบ/นาที เป็นเวลา 20 นาที จากนั้นแยก plasma แล้วส่งตรวจวิเคราะห์ระดับ fibrinogen ตามวิธี standard (Ellis and Stransky, 1961) และ fibrinolytic activity ด้วยวิธี euglobulin lysis time (ELT) (Kaulla 1958) ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ดังนั้นในผลการทดลองจะแสดงค่า fibrinolytic activity ด้วยค่าซึ่งมีหน่วยเป็น ELT unit

6. การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ค่า mean และ standard deviation (SD) ในการวิเคราะห์ข้อมูล แล้วจึงทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในช่วงระยะเวลาเดียวกัน ระหว่างกลุ่ม CON กับกลุ่ม STZ และระหว่างกลุ่ม STZ กับกลุ่ม STZ-G โดยใช้ student's unpaired t-test และใช้ค่า P ที่น้อยกว่า 0.05 จึงถือว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทที่ 3

ผลการทดลอง

3.1 การเปลี่ยนแปลงโดยทั่วไปซึ่งพบในหนูเบาหวาน (STZ) เทียบกับกลุ่มควบคุม (CON) และในหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดกระเทียม (STZ-G) เทียบกับกลุ่ม STZ พบว่าในเวลา 24 ชั่วโมงหลังการฉีด STZ ระดับน้ำตาลในหนู STZ และ STZ-G จะมีค่าเพิ่มขึ้น (hyperglycemia) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีลักษณะที่สังเกตได้ร่วมด้วยคือ กินอาหารบ่อย (polyphagia), ดื่มน้ำบ่อย (polydipsia) และถ่ายปัสสาวะบ่อย (polyuria) นอกจากนี้ยังพบว่าหนูกลุ่ม STZ มีน้ำหนักตัว (BW) น้อยกว่าหนูกลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 3.1 A และตารางที่ 3.1 ส่วนหนูกลุ่ม STZ-G นั้น น้ำหนักตัวจะมากกว่ากลุ่ม STZ ในช่วง 4 สัปดาห์แรก แต่ในช่วง 8 และ 16 สัปดาห์ ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 3.1 B

3.2 การเปลี่ยนแปลงในระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูกลุ่ม STZ เทียบกับหนูกลุ่ม CON และหนูกลุ่ม STZ เทียบกับหนูกลุ่ม STZ-G

3.2.1 อัตราส่วนน้ำหนักหัวใจ/น้ำหนักตัวของหนู พบว่าหนูกลุ่ม STZ นั้นจะไม่แตกต่างจากกลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 4 และ 8 สัปดาห์ แต่ในช่วง 16 สัปดาห์ จะสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 3.2 A และตารางที่ 3.2 ส่วนกลุ่ม STZ-G พบว่าจะมีอัตราส่วนน้ำหนักหัวใจ/น้ำหนักตัวน้อยกว่ากลุ่ม STZ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 3.2 B และตารางที่ 3.2

3.2.2 ผลของเบาหวานต่อความดันเลือด พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมีความดันเลือดทั้ง systolic blood pressure, diastolic blood pressure และ mean arterial blood pressure สูงกว่ากลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.3 A, 3.4 A, 3.5 A และตารางที่ 3.3, 3.4, 3.5 ส่วนหนู

ทดลองกลุ่ม STZ-G จะมีความดันเลือดน้อยกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้ง systolic blood pressure, diastolic blood pressure และ mean arterial blood pressure ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.3 B, 3.4 B, 3.5 B และตารางที่ 3.3, 3.4, 3.5

3.2.3 ผลของเบาหวานต่ออัตราการเต้นของหัวใจ พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมีอัตราการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างจากกลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.6 A และตารางที่ 3.6 ส่วนในช่วงระยะเวลา 4 สัปดาห์ หนูทดลองกลุ่ม STZ-G จะมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่ในช่วงระยะเวลา 8 และ 16 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 3.6 B และตารางที่ 3.6

3.2.4 ผลของเบาหวานต่อ aortic flow rate พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมี aortic flow rate น้อยกว่ากลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.7 A และตารางที่ 3.7 ส่วนหนูทดลองกลุ่ม STZ-G จะมี aortic flow rate มากกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.7 B และตารางที่ 3.7

3.2.5 ผลของเบาหวานต่อ coronary flow rate พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมี coronary flow rate น้อยกว่ากลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.8 A และตารางที่ 3.8 ส่วนหนูทดลองกลุ่ม STZ-G จะมี coronary flow rate มากกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.8 B และตารางที่ 3.8

3.2.6 ผลของเบาหวานต่อ left ventricular contraction พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมี left ventricular contraction น้อยกว่ากลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.9 A และตารางที่ 3.9 ส่วนหนูทดลองกลุ่ม STZ-G จะมี left ventricular contraction มากกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 8 และ 16 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาที่ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.9 B และตารางที่ 3.9

3.3 การเปลี่ยนแปลงของ plasma fibrinogen และ euglobulin lysis time ในหนูกลุ่ม STZ เทียบกับกลุ่ม CON และหนูกลุ่ม STZ เทียบกับกลุ่ม STZ-G

3.3.1 ผลของเบาหวานต่อ plasma fibrinogen พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมี plasma fibrinogen ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 3.10 A และตารางที่ 3.10 ส่วนหนูทดลองกลุ่ม STZ-G จะมี plasma fibrinogen น้อยกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.10 B และตารางที่ 3.10

3.3.2 ผลของเบาหวานต่อ euglobulin lysis time (unit) พบว่าในหนูทดลองกลุ่ม STZ จะมี euglobulin lysis time (unit) น้อยกว่ากลุ่ม CON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.11 A และตารางที่ 3.11 ส่วนหนูทดลองกลุ่ม STZ-G จะมี euglobulin lysis time (unit) มากกว่ากลุ่ม STZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงระยะเวลาที่ 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 3.11 B และตารางที่ 3.11

3.4 ผลการศึกษาทางพยาธิสภาพของหัวใจและหลอดเลือด coronary และ aorta ในหนูกลุ่ม STZ เทียบกับหนูกลุ่ม CON และในหนูกลุ่ม STZ เทียบกับหนูกลุ่ม STZ-G ซึ่งศึกษาโดย SEM จากการนำ specimens ของหัวใจและ

aorta ของหนูทั้ง 3 กลุ่ม (CON, STZ, และ STZ-G) กลุ่มละ 3 ตัวอย่างไป ทำการศึกษาโดย SEM พบว่า 16 สปีคาร์ทหลังฉีด STZ ในหนูกลุ่ม STZ ขนาดของผนัง LV จะมีความหนาเพิ่มขึ้นมากกว่า LV ของหนูกลุ่ม CON ดังแสดงในรูปที่ 3.18 และ 3.19 แต่ในกลุ่ม STZ-G พบว่าการหนาตัวเพิ่มขึ้นนี้จะน้อยกว่าหนูกลุ่ม STZ ดังรูป 3.19 และ 3.20 นอกจากนั้นยังพบว่าผนังหลอดเลือด aorta และ coronary ของหนูกลุ่ม STZ จะมีความหนาของผนังหลอดเลือดมากกว่าหนูกลุ่ม CON และมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางตีบแคบลงอย่างเด่นชัด ดังแสดงใน รูปที่ 3.12, 3.13, 3.15 และ 3.16 และในหนูกลุ่ม STZ-G จะมีความหนาของผนังหลอดเลือดน้อยกว่าและเรียบกว่าหนูกลุ่ม STZ ตลอดจนมีเส้นผ่าศูนย์กลางภายในกว้างกว่าด้วย ดังแสดงในรูปที่ 3.13, 3.14, 3.16 และ 3.17 และ 3.17

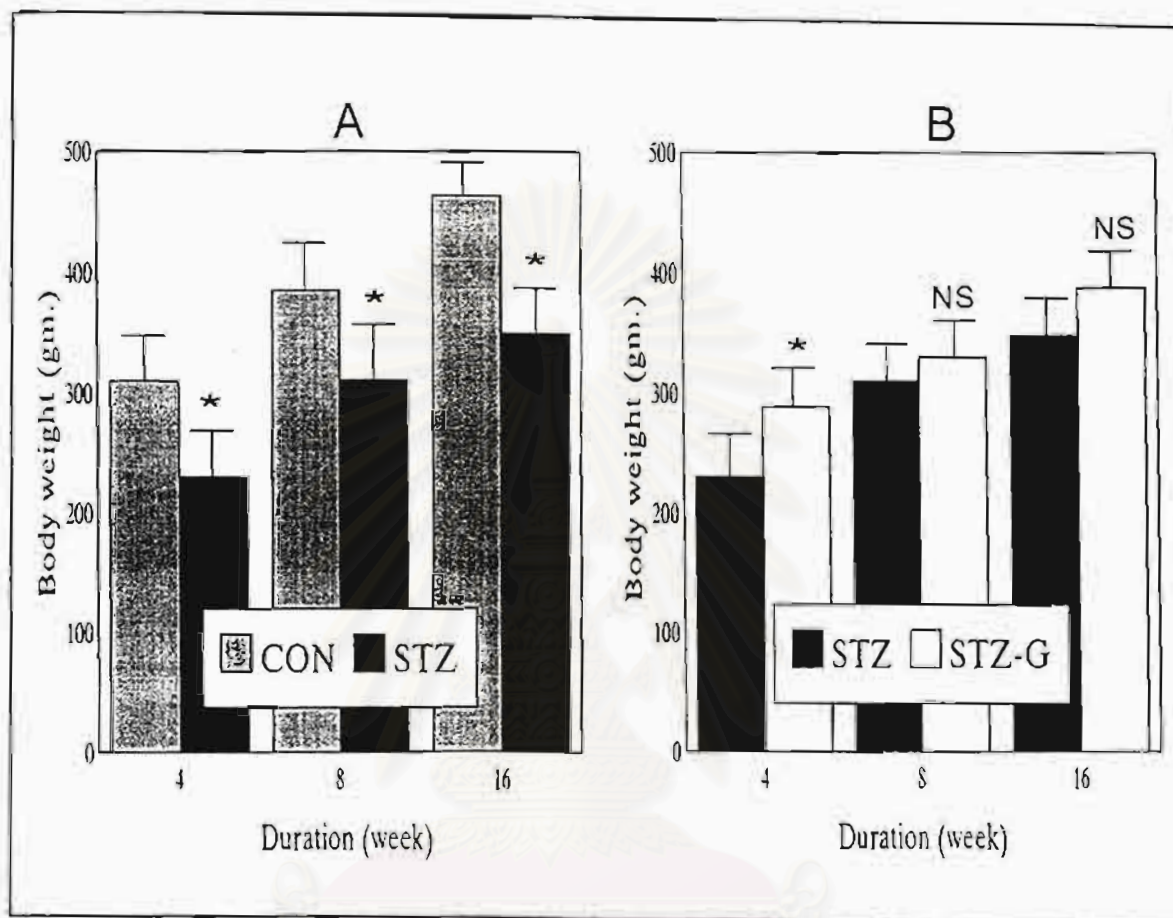
ตารางที่ 3.1 น้ำหนักตัวของหนู (กรัม) ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G

	Body weight (gm.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	310 ± 31.37 n=7	230.42 ± 30.39 ^a n=7	289.42 ± 33.74 ^b n=7
8 weeks	384.57 ± 41.10 n=7	310 ± 73.95 ^a n=7	330.28 ± 35.52 n=7
16 weeks	462.50 ± 67.73 n=6	348.28 ± 67.76 ^a n=7	387.17 ± 51.22 n=7

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
 b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.1 เปรียบเทียบน้ำหนักตัวของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

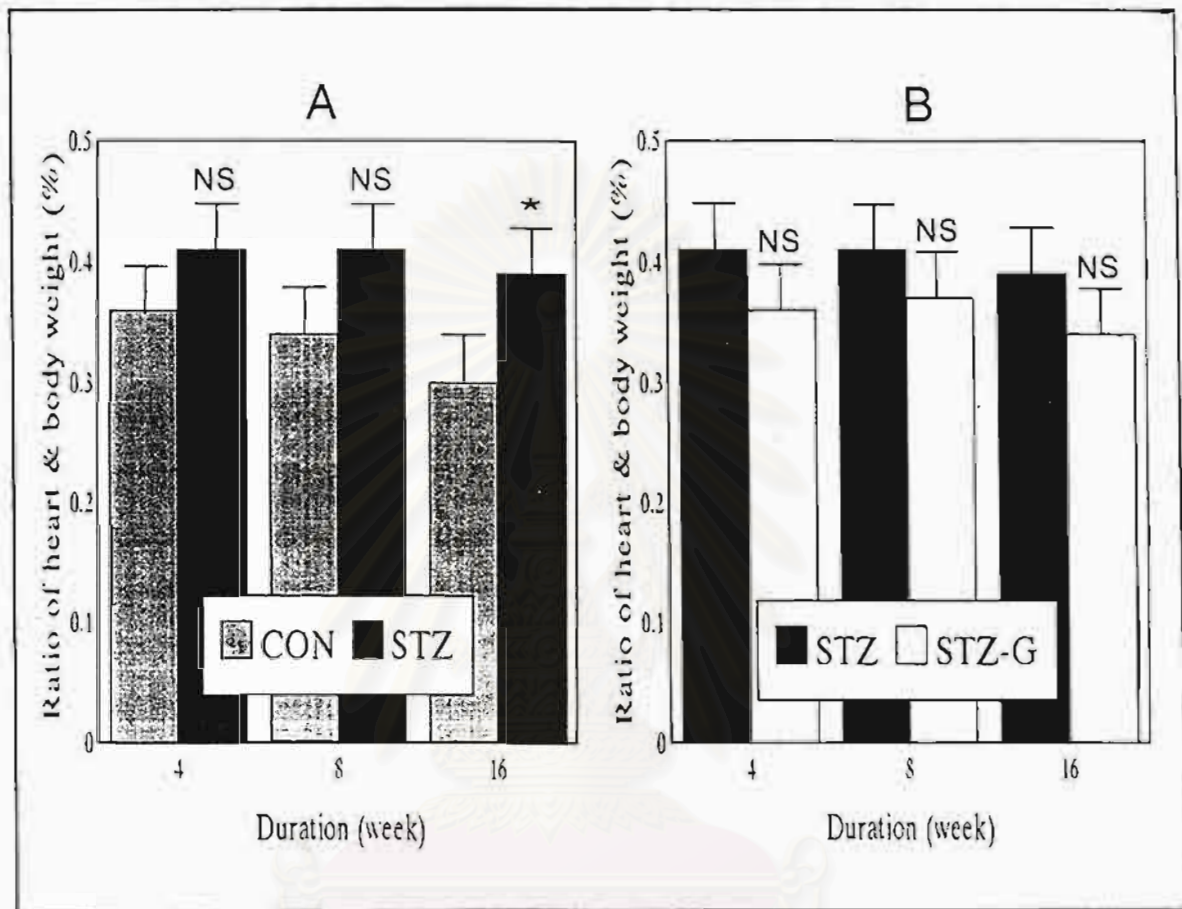
NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3.2 ผลของอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจต่อน้ำหนักตัวหนู (%) ของกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Ratio of heart weight per body weight (%)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	0.36 ± .04 n=7	0.41 ± .06 n=7	0.36 ± .02 n=7
8 weeks	0.34 ± .07 n=7	0.41 ± .05 n=7	0.37 ± .03 n=7
16 weeks	0.30 ± .03 n=6	0.39 ± .07 ^a n=7	0.33 ± .04 n=7

ค่า mean ± SD

a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)



รูปที่ 3.2 การเปรียบเทียบของอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจหนุต่อ น้ำหนักตัว (%) ของกลุ่ม STZ, CON และ STZ-G ในช่วง ระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

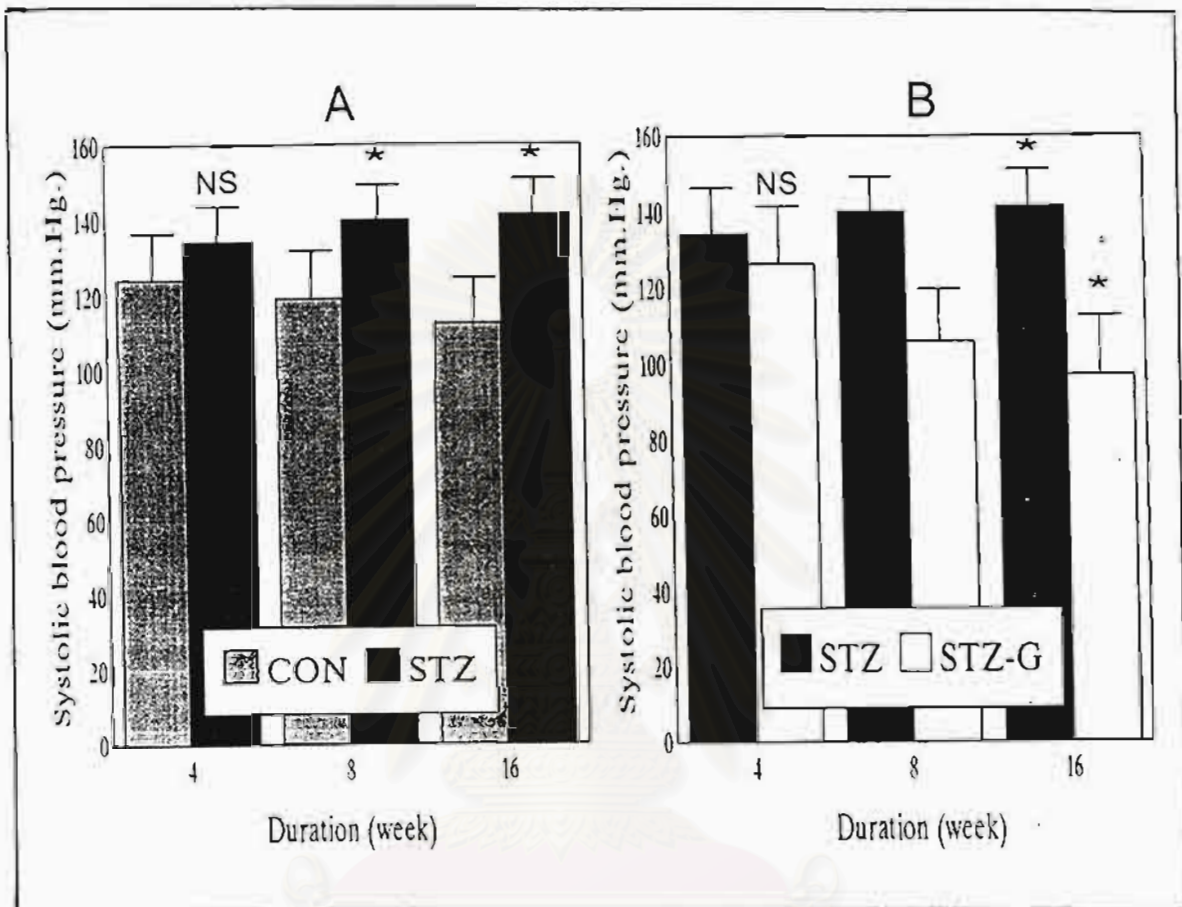
ตารางที่ 3.3 ผลของ systolic blood pressure ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Systolic blood pressure (mm.Hg.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	124.28 ± 11.70 n=7	134.16 ± 14.63 n=6	126.42 ± 12.48 n=7
8 weeks	119.28 ± 8.38 n=7	140.0 ± 12.24 n=5	106.0 ± 11.40 n=5
16 weeks	112.50 ± 13.32 n=6	141.42 ± 29.25 n=7	97.0 ± 12.54 n=5

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
 b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.3 เปรียบเทียบ systolic blood pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

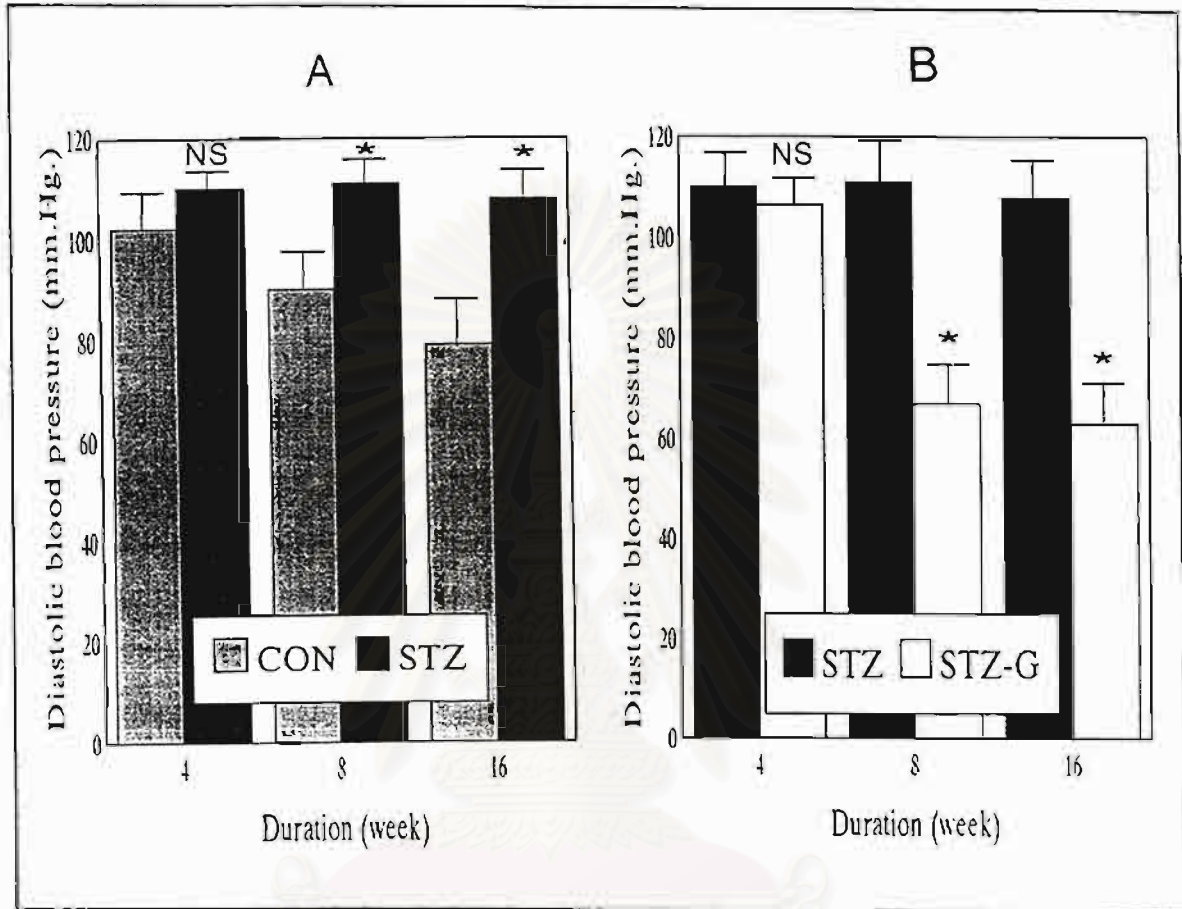
ตารางที่ 3.4 ผลของ diastolic blood pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Diastolic blood pressure (mm.Hg.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	104.14 ± 11.85 n=7	110.0 ± 13.03 n=6	106.42 ± 9.88 n=7
8 weeks	90.71 ± 7.86 n=7	110.0 ± 17.46 ^a n=5	67.0 ± 8.36 ^b n=5
16 weeks	79.16 ± 10.20 n=6	107.85 ± 25.14 ^a n=7	63.0 ± 9.08 ^b n=5

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
 b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.4 เปรียบเทียบ diastolic blood pressure ของหนูกุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

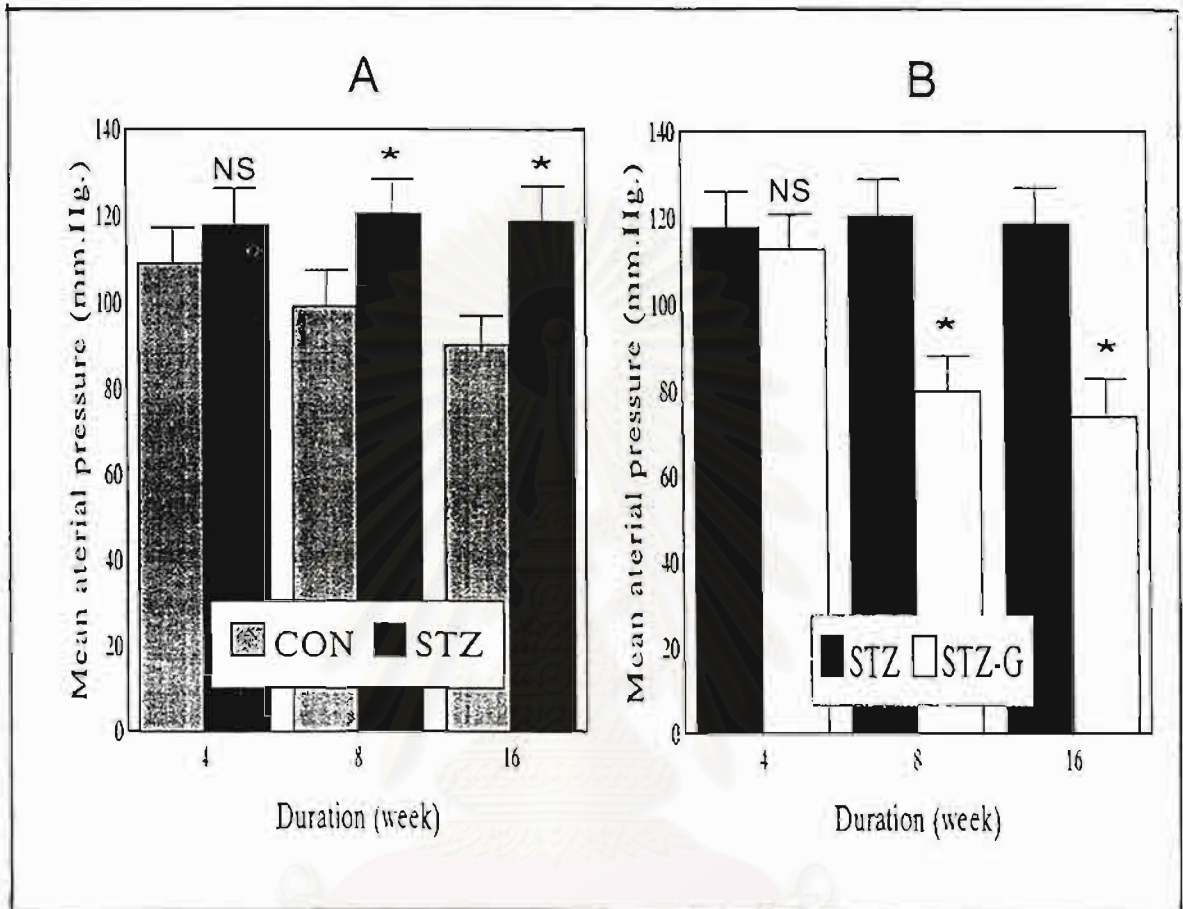
ตารางที่ 3.5 ผลของ mean arterial pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Mean arterial pressure (mm.Hg.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	109 ± 11.63 n=7	117.83 ± 13.49 n=6	112.71 ± 10.56 n=7
8 weeks	99 ± 8.16 n=7	120.4 ± 15.43 n=5	79.8 ± 9.14 n=5
16 weeks	90.16 ± 13.77 n=6	118.71 ± 25.73 n=7	74.0 ± 9.02 n=5

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
 b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.5 การเปรียบเทียบ mean arterial pressure ของหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

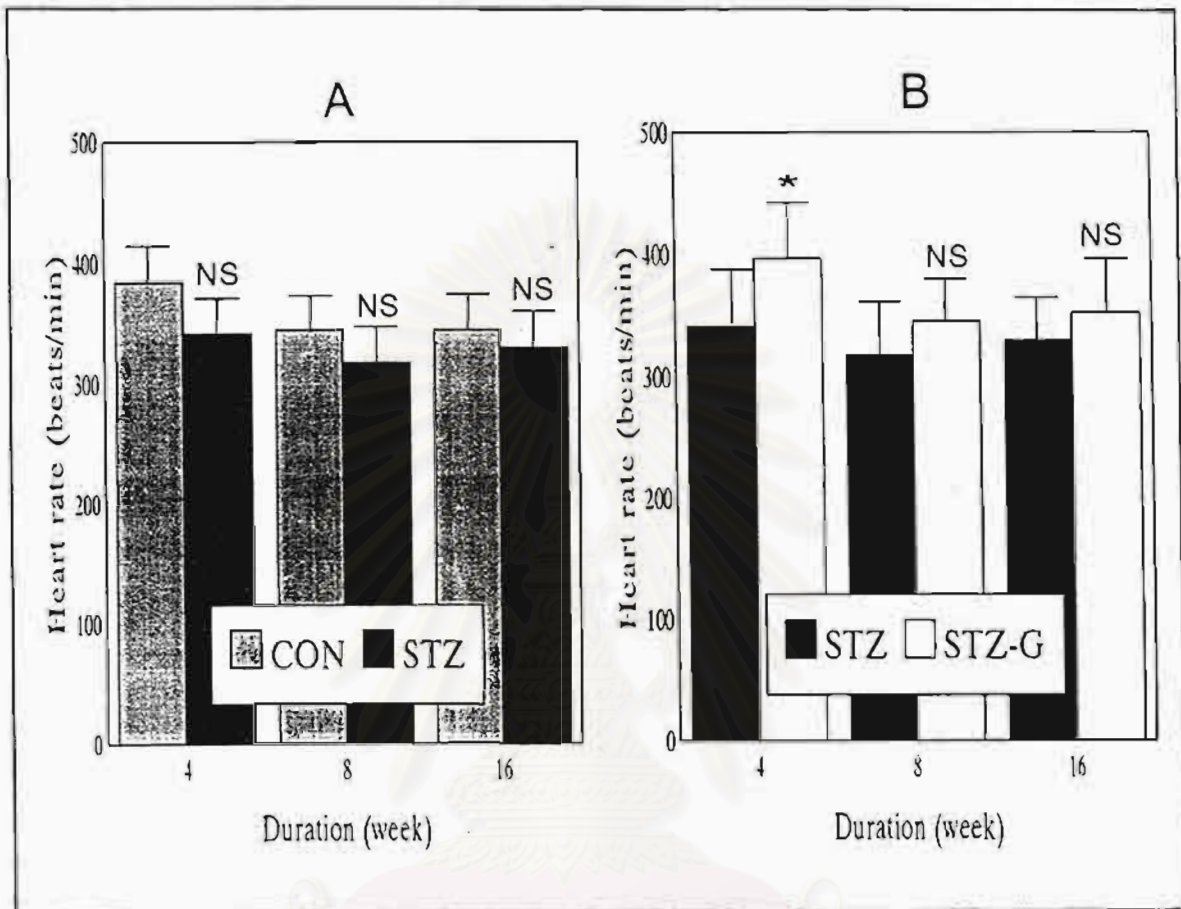
ตารางที่ 3.6 ผลของอัตราการเต้นของหัวใจในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Heart rate (beats / min.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	384 ± 17.37 n=7	341.66 ± 48.75 n=6	396.85 ± 24.84 n=7 ^b
8 weeks	344.57 ± 36.80 n=7	317.60 ± 66.23 n=5	345.6 ± 50.30 n=5
16 weeks	344.66 ± 37.17 n=6	330 ± 32.15 n=7	352.4 ± 21.78 n=5

ค่า mean ± SD

b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ (p<0.05)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.6 เปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

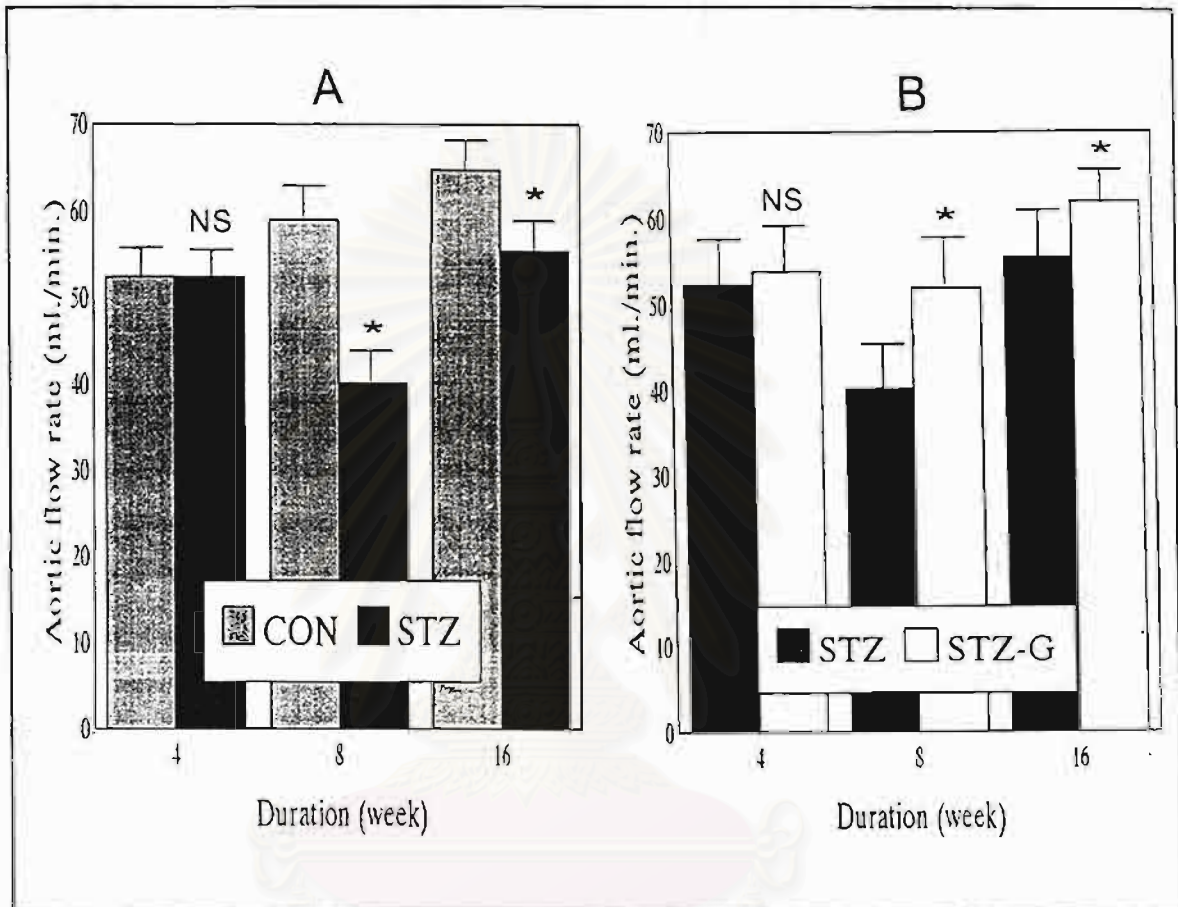
ตารางที่ 3.7 ผลของ aortic flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Aortic flow rate (ml./min)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	52.42 ± 3.59 n=7	52.23 ± 3.26 n=6	53.85 ± 4.52 n=7
8 weeks	59.0 ± 4.96 n=7	40.14 ± 8.67 n=7	51.85 ± 7.19 n=7
16 weeks	64.71 ± 5.21 n=7	55.42 ± 4.11 n=7	61.85 ± 5.90 n=7

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
- b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.7 เปรียบเทียบ aortic flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

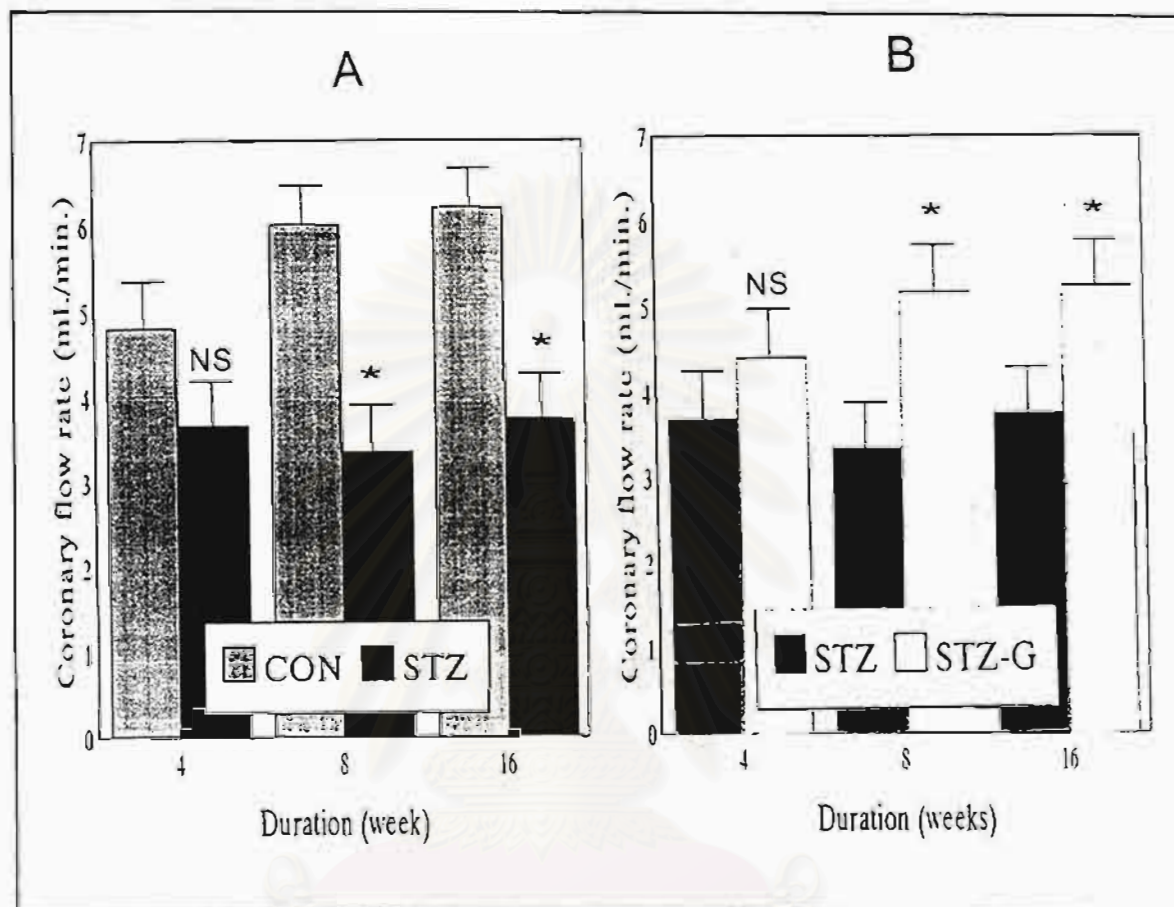
ตารางที่ 3.8 ผลของ coronary flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Coronary flow rate (ml./min.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	4.81 ± 1.54 n=7	3.66 ± 1.03 n=6	4.40 ± .90 n=7
8 weeks	6.02 ± 1.02 n=7	3.35 ± .69 n=7	5.02 ± .67 n=7
16 weeks	6.21 ± .35 n=7	3.74 ± .30 n=7	5.08 ± .86 n=7

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
 b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.8 เปรียบเทียบ coronary flow rate ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

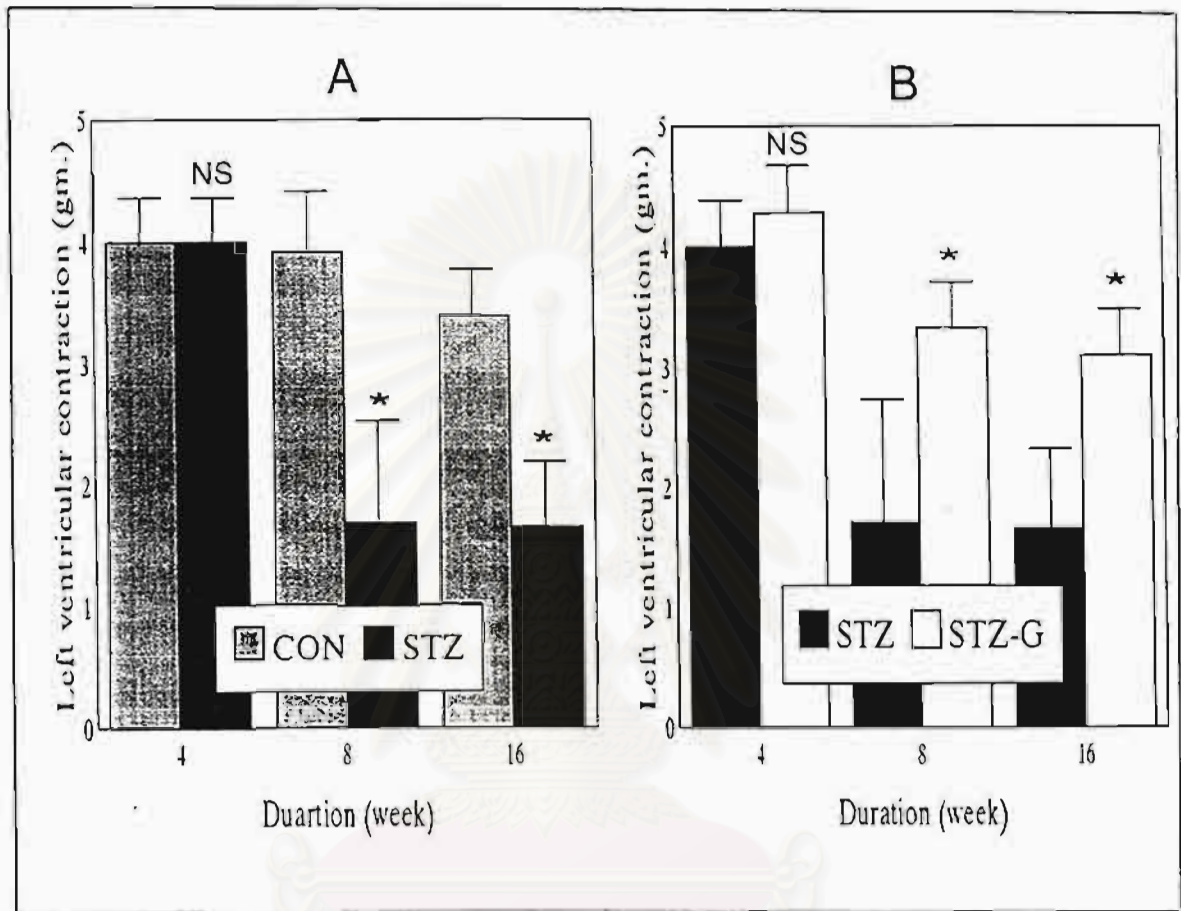
ตารางที่ 3.9 ผลของ left ventricular contraction ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Left ventricular contraction (gm.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	4.0 ± .76 n=7	4.0 ± .89 n=6	4.28 ± .56 n=7
8 weeks	3.92 ± .83 n=7	1.71 ± 1.21 n=7	3.33 ± .80 n=6
16 weeks	3.4 ± .41 n=5	1.66 ± .51 n=6	3.10 ± .89 n=5

ค่า mean ± SD

- a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)
- b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.9 เปรียบเทียบ left ventricular contraction ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

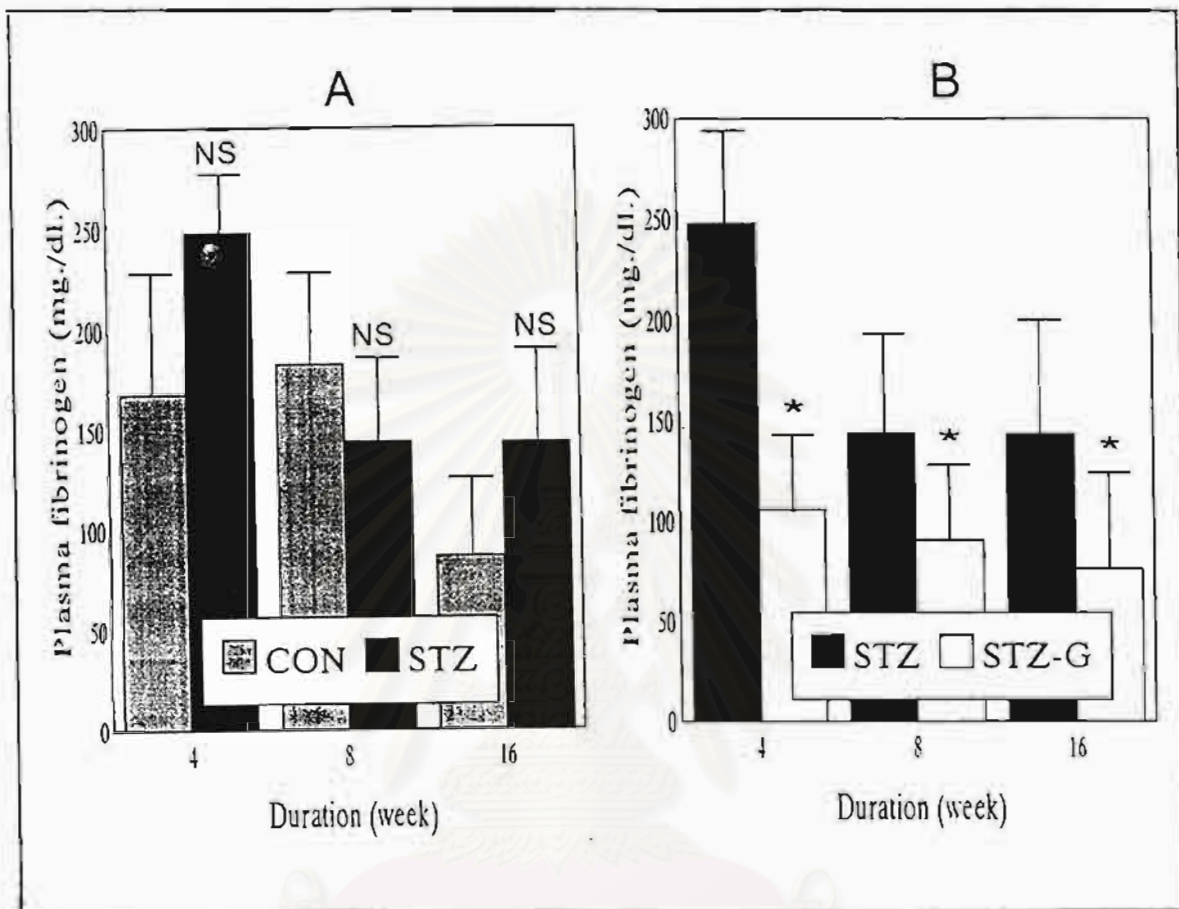
ตารางที่ 3.10 ผลของ plasma fibrinogen ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

	Plasma fibrinogen (mg./ml.)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	168.0 ± 79.18	248.0 ± 62.4	105.83 ± 43.86 ^b
8 weeks	183.85 ± 48.60 n=6	144.28 ± 48.08 n=7	90.71 ± 39.63 ^b n=7
16 weeks	87.0 ± 52.51 n=6	143.57 ± 56.76 n=7	76.42 ± 52.25 ^b n=7

ค่า mean ± SD

b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.10 เปรียบเทียบ plasma fibrinogen ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3.11 ผลของการละลายลิ่มเลือด (ELT unit) ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

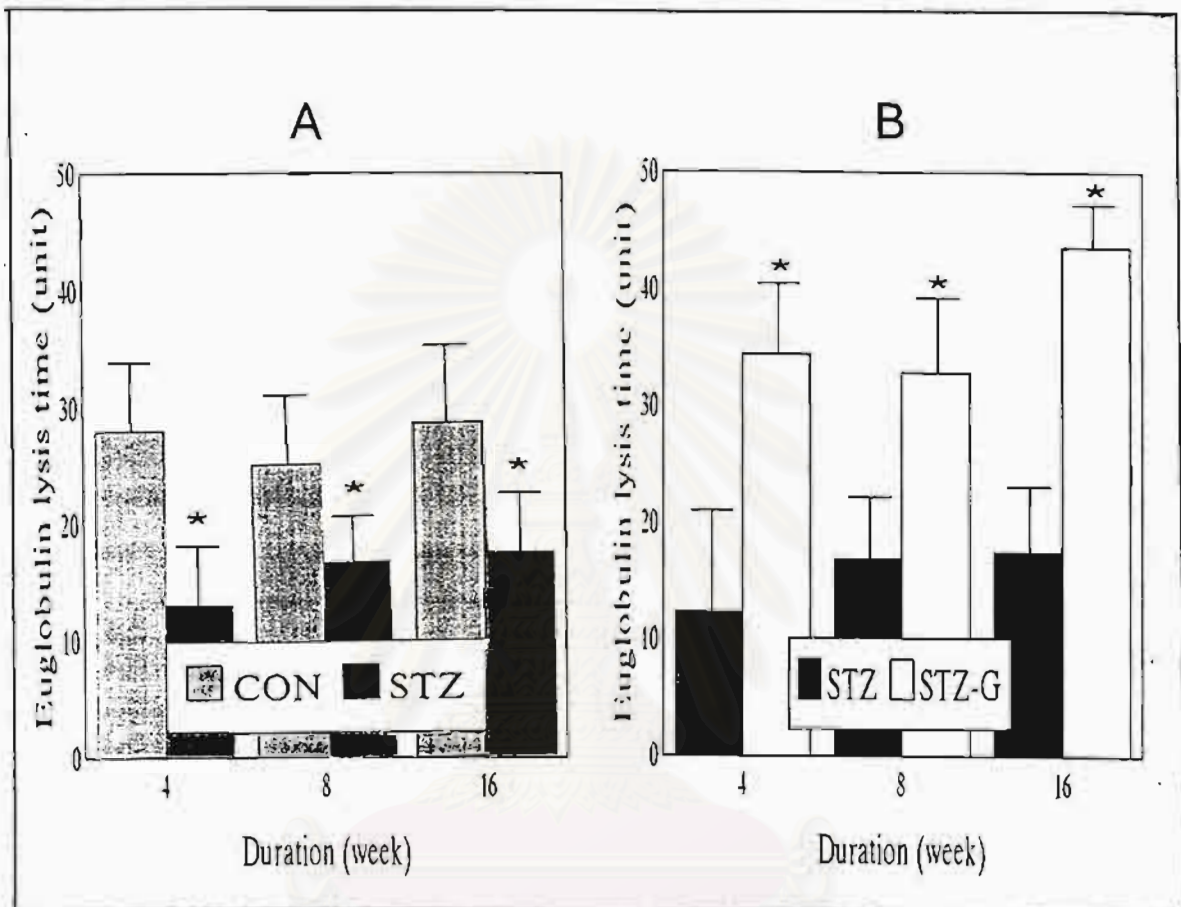
	Euglobulin lysis time (unit)		
	CON	STZ	STZ-G
4 weeks	27.9 ± 9.61	12.34 ± 7.16 ^a	34.44 ± 15.69 ^b
8 weeks	24.51 ± 4.44 n=6	16.88 ± 5.13 ^a n=7	32.91 ± 8.85 ^b n=7
16 weeks	29.15 ± 11.08 n=6	17.51 ± 5.29 ^a n=7	43.61 ± 17.67 ^b n=7

ค่า mean ± SD

a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ CON ($p < 0.05$)

b แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ STZ ($p < 0.05$)

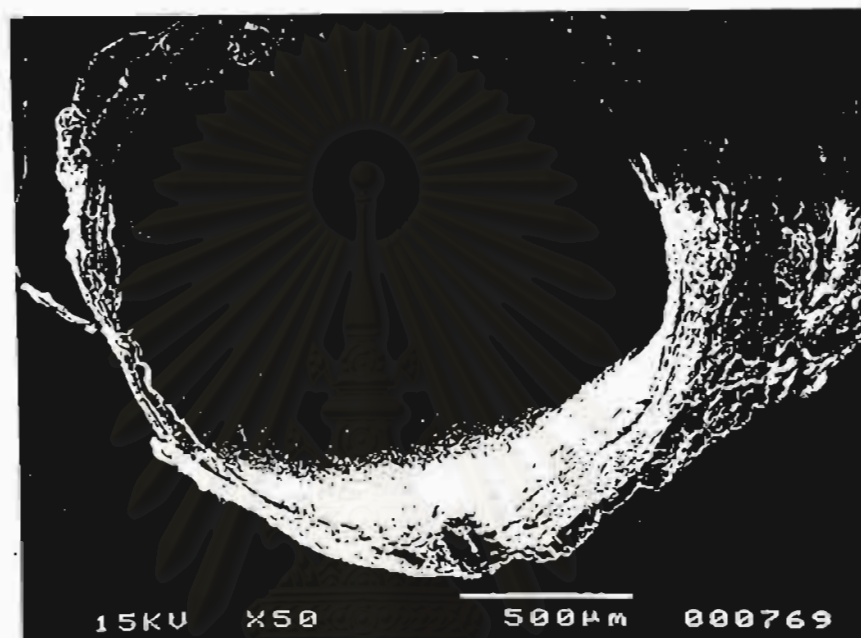
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.11 เปรียบเทียบ ELT ในหนูกลุ่ม CON, STZ และ STZ-G ในช่วงระยะเวลา 4, 8 และ 16 สัปดาห์

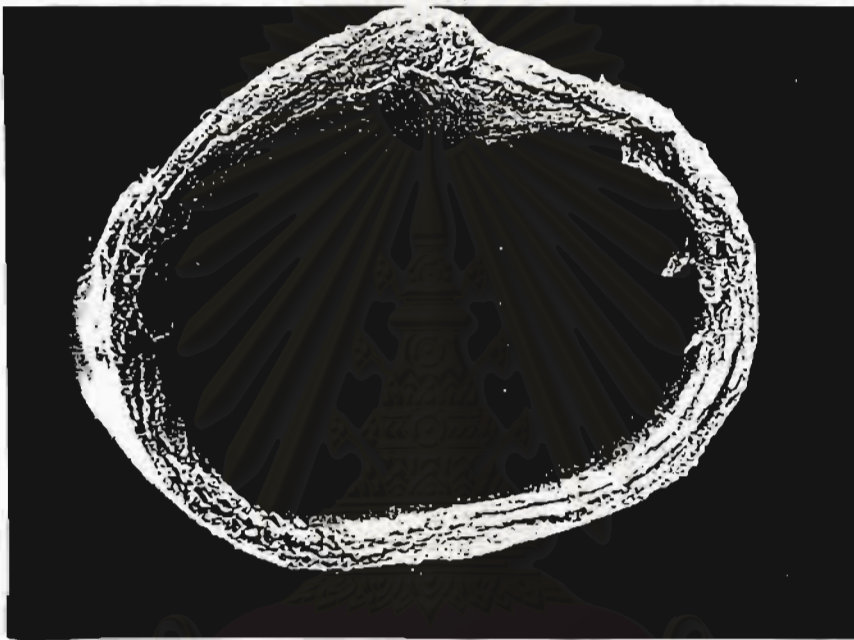
* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

NS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



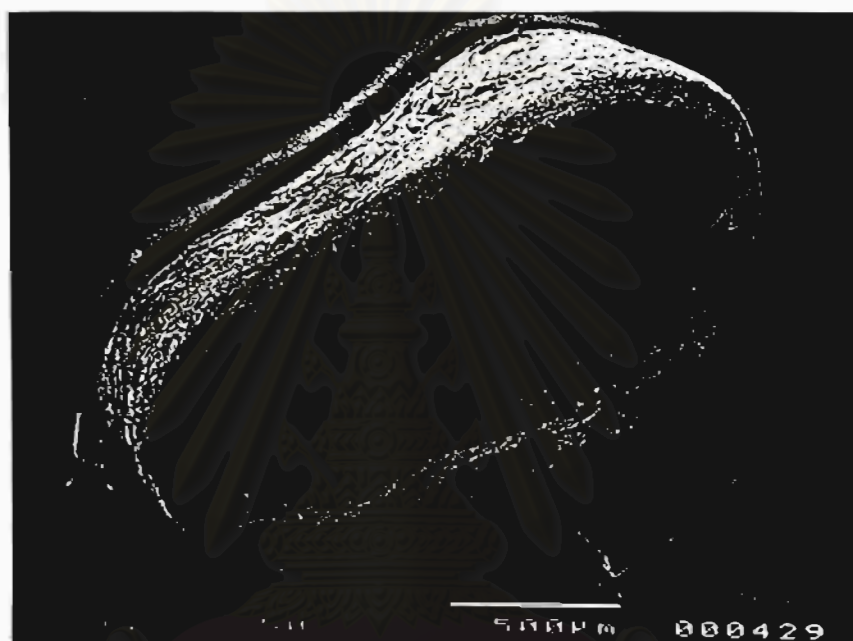
รูปที่ 3.12 ภาพถ่าย SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม CON
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



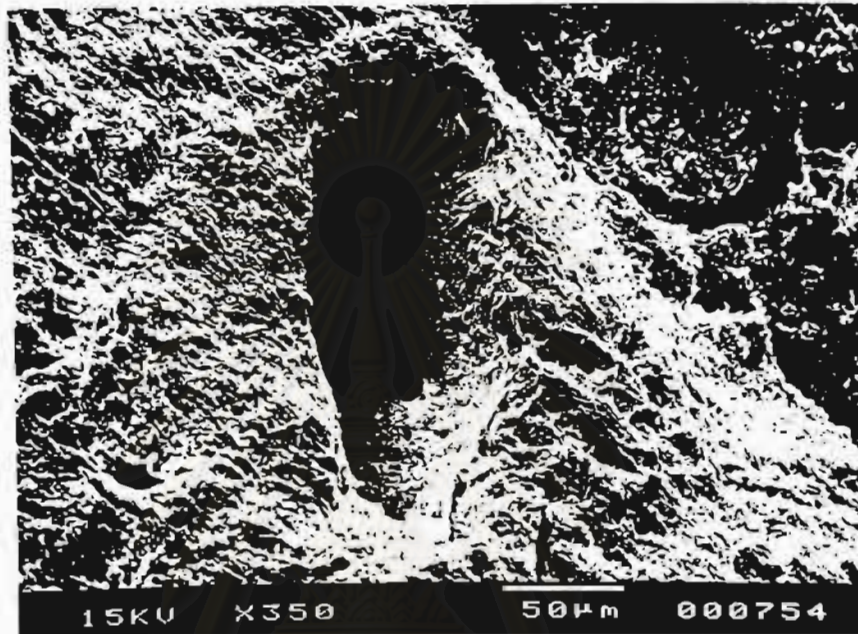
รูปที่ 3.13 ภาพถ่าย SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



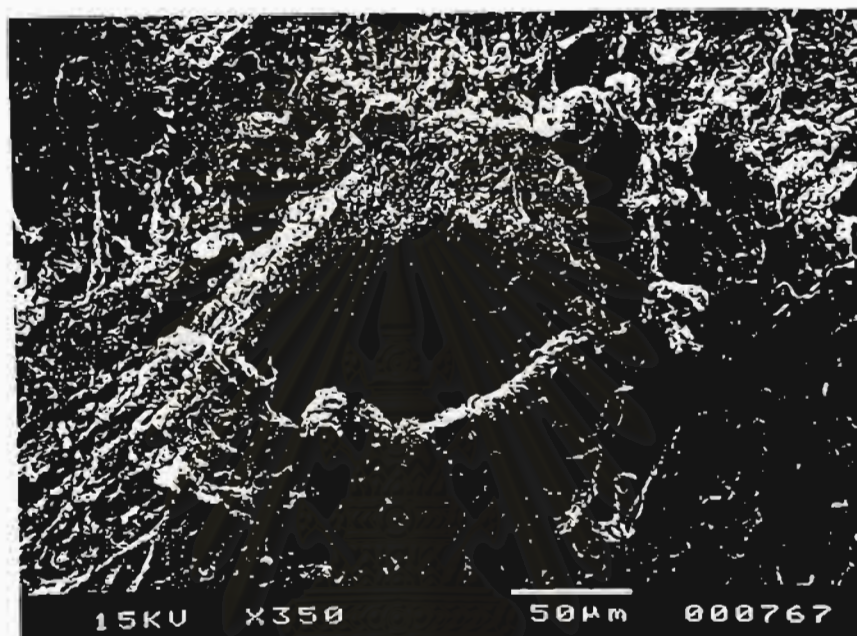
รูปที่ 3.14 ภาพถ่าย SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ-G
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



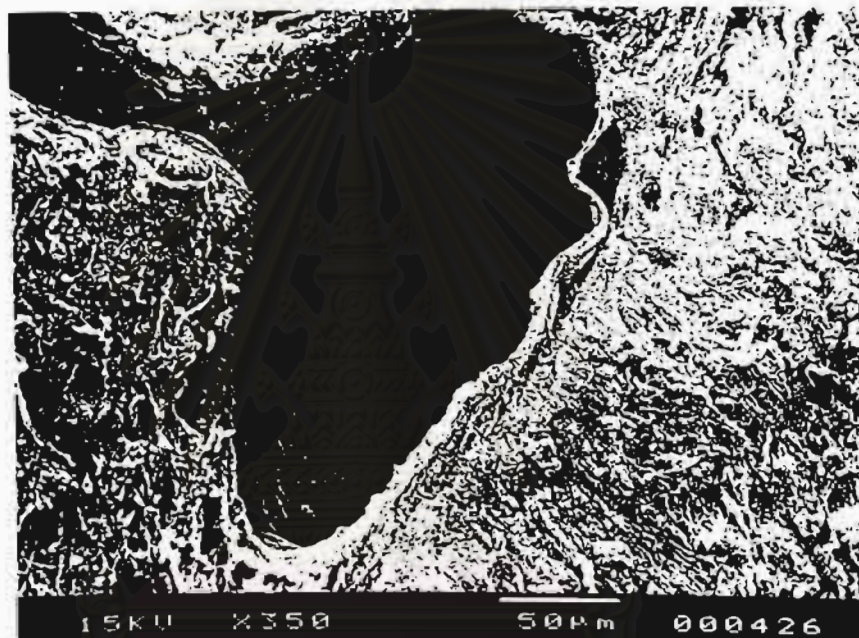
รูปที่ 3.15 ภาพถ่าย SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม CON ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

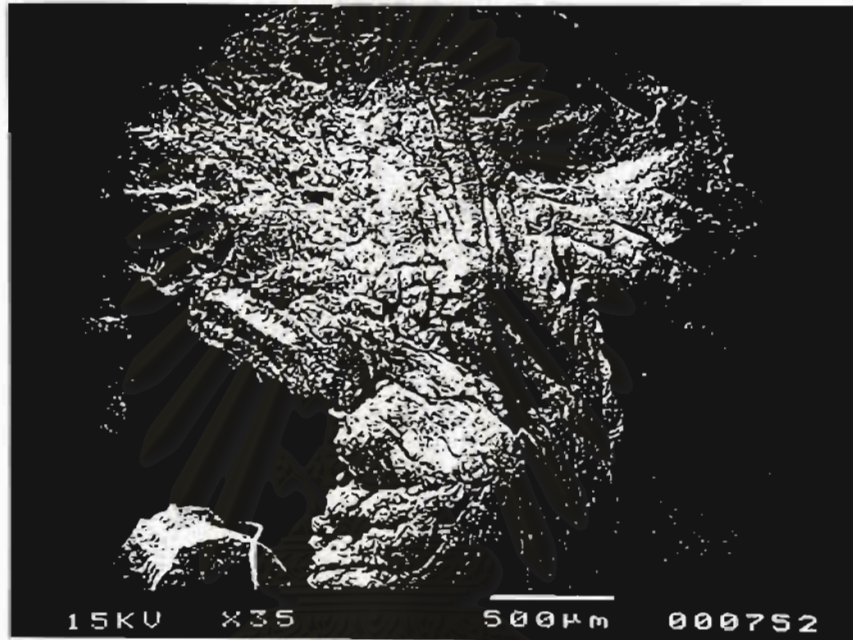


รูปที่ 3.16 ภาพถ่าย SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.17 ภาพถ่าย SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ-G
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์



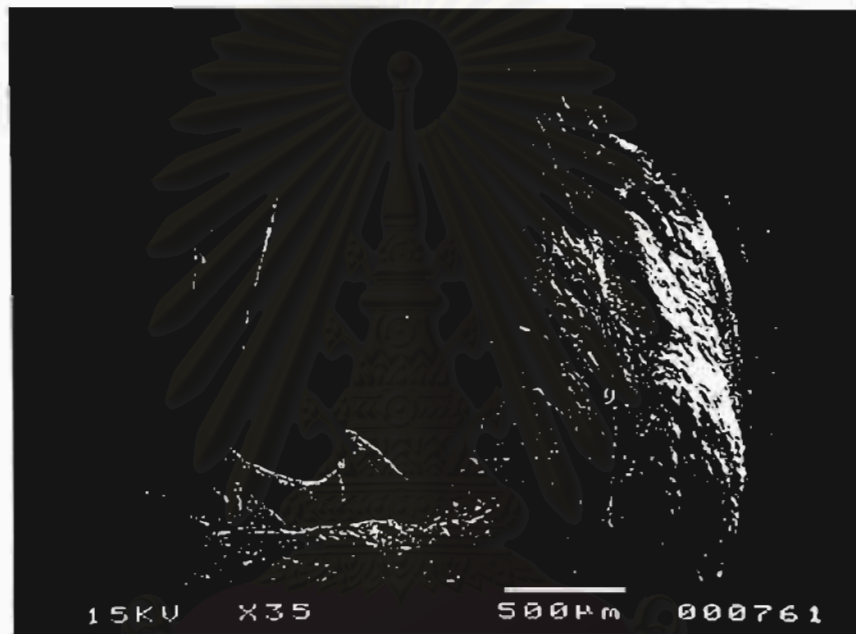
รูปที่ 3.18 ภาพถ่าย SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม CON
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.19 ภาพถ่าย SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

ศูนย์บริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.20 ภาพถ่าย SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ-G
ช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

วิจารณ์ผลการทดลอง

4.1 จากการศึกษาผลของเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ในหนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin (STZ) ครั้งนี้ พบว่าหนูเบาหวานจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นหลังจากได้รับเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และมีน้ำหนักตัวลดลงทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา คือ 4, 8 และ 16 สัปดาห์ แต่การเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด พบว่าเกิดขึ้นในช่วงระยะเวลา 8-16 สัปดาห์ ไม่พบในช่วง early stage คือ 4 สัปดาห์ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวของระบบหัวใจและหลอดเลือดคือการลดลงของ coronary flow rate, aortic flow rate และ left ventricular contraction ร่วมกับการมีความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น (hypertension) รวมทั้งยังพบว่ามี การลดลงของ fibrinolytic activity ร่วมด้วย แต่มีความแตกต่างคือความผิดปกติของ fibrinolytic activity พบในช่วง 4 สัปดาห์ ก่อนการเปลี่ยนแปลงทาง cardiovascular system ดังกล่าว ผลทางพยาธิวิทยาที่ศึกษาด้วย SEM แสดงให้เห็นถึงความหนาชั้นของผนังหลอดเลือด aorta และ intramural coronary artery เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่ม CON ที่ช่วงอายุเดียวกัน ซึ่งผลการศึกษาดทดลองในครั้งนี้มีความสอดคล้องกับรายงานของคณะวิจัยกลุ่มอื่น ๆ ซึ่งพบว่าหนูทดลองที่ทำให้เป็นเบาหวานโดยการฉีด STZ จะมีน้ำหนักตัวลดลง แต่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น โดยมีกลไกการเกิดขึ้นจาก STZ จะไปทำลายเบตาเซลล์ของตับอ่อนทำให้ตับอ่อนไม่สามารถสร้าง insulin หรือสร้าง insulin ออกมาน้อยมาก จนทำให้เกิดความผิดปกติของการนำน้ำตาลจากกระแสเลือดเข้าไปในเซลล์ เพื่อให้เกิดเป็นพลังงานจากกระบวนการเมตาบอลิซึม และจากความผิดปกตินี้จะทำให้ร่างกายมีระดับน้ำตาลคั่งค้างอยู่ในกระแสเลือดมาก ซึ่งลักษณะอาการเช่นนี้จะคล้ายกับโรคเบาหวานชนิดต้องพึ่ง insulin (insulin dependent diabetes mellitus) (Rerub, 1970) ผลจากความผิดปกติในการหลั่ง insulin นี้ทำให้ร่างกายไม่สามารถใช้พลังงานที่ได้จากการเมตาบอลิซึม ของน้ำตาลซึ่งเป็นกระบวนการหลักของการสร้างพลังงาน

ได้เพียงพอ ร่างกายจึงจำเป็นต้องใช้พลังงานที่ได้จากขบวนการเมตาบอลิซึมของโปรตีนและไขมันมากขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการสลายตัวของโปรตีนและไขมันในร่างกายอย่างมาก ทำให้ร่างกายและอวัยวะต่าง ๆ มีน้ำหนักลดลง

ผลการศึกษาในครั้งนี้อาจพบความแตกต่างของปริมาณ fibrinogen ในเลือดตัวอย่างจากหนูกลุ่ม STZ และหนูกลุ่ม CON ที่ทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาคือ 4, 8 และ 16 สัปดาห์ ซึ่งผลการศึกษาที่แตกต่างจากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีรายงานว่าระดับ fibrinogen เพิ่มขึ้น (Kannel และคณะ, 1990; Ceriello และคณะ, 1994) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะข้อจำกัดในวิธีการเก็บรวบรวมเลือด และการวิเคราะห์ปริมาณ fibrinogen โดยที่การศึกษาวิจัยนี้ยังไม่มีรายงานในหนูเบาหวานหรือแม้แต่ในหนูปกติเลย สำหรับการศึกษาดังกล่าวของเบาหวานต่อ fibrinolytic activity ในครั้งนี้สอดคล้องกับผู้วิจัยกลุ่มอื่น ๆ ซึ่งรายงานว่าในผู้ป่วยเบาหวานจะมี fibrinolytic activity ลดลง (Fuller และคณะ, 1979; Fearnley, Chakrabarti, และ Avis, 1963; Farid และคณะ, 1974)

ถึงแม้ว่าสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงของ hemostatic balance ซึ่งมักพบในผู้ป่วยเบาหวานเรื้อรังนั้น จะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงของ blood coagulation และ fibrinolysis นั้นเป็นผลมาจากภาวะ hyperglycemia กล่าวคือ น้ำตาลในกระแสเลือดจะทำปฏิกิริยาที่เรียกว่า nonenzymatic glycation (หรือ glycosylation) กับ plasma proteins โดยเฉพาะ plasminogen และ platelet membrane proteins จึงมีผลทำให้ระบบ hemostasis เปลี่ยนไป (Kwaan, 1992)

นอกจากนั้นจากผลการศึกษาในครั้งนี้อาจพบว่าในหนูกลุ่ม STZ นั้นมีความดันเลือดสูงในช่วง long-term diabetes คือช่วงเวลา 8-16 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีโอกาสเกิดโรคความดันเลือดสูงได้มากกว่าบุคคลที่ไม่ได้เป็นเบาหวานถึง 40-80 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งกลไกการเกิดโรคความดันเลือดสูงในโรคเบาหวานจะมีลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า diabetic hypertension ซึ่งอาจเกิดจากการเป็นเบาหวานแล้วทำให้เกิด glomerulosclerosis หรือเกิดจากการเป็นเบาหวานแล้วทำให้เกิด

atherosclerosis ซึ่งส่งผลให้มี total resistance สูงขึ้นมากในร่างกาย (Christlieb, 1973) สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับความดันเลือดสูงในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วย STZ นั้น มีนักวิจัยบางกลุ่มพบว่าจะเกิดความดันเลือดสูงขึ้นภายหลังการให้ STZ (Bunag, Tomita and Sasaki, 1982; Factor และคณะ, 1981; Bodrigues และคณะ, 1986) แต่นักวิจัยบางกลุ่มไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดเลยในหนู STZ (Kusaka, Kishi and Sokabe, 1981) นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 1990 Hebden และคณะ ได้ทำการทดลองและพบว่าการเกิดความดันเลือดสูง ในหนู STZ นี้ เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการเกิด atherosclerosis โดยเชื่อว่า atherosclerosis ในหนู STZ นี้จะเกิดได้เฉพาะเมื่อหนู STZ เกิดมีความดันเลือดสูงเท่านั้น ซึ่งผลการศึกษาในครั้งนี้ผู้วิจัยพบว่าหนู STZ เกือบทุกตัวมีความดันเลือดสูง เกิดขึ้นในช่วง long-term diabetes (8-16) สัปดาห์ และมีความผิดปกติทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดร่วมด้วย ดังจะกล่าวต่อไป

การศึกษามีความผิดปกติในการทำงานของหัวใจ (cardiac dysfunction) ในสุนัขเบาหวานก็พบที่มีการลดลงของ left ventricular end-diastolic volume และ stroke volume (Regan, Ettingen และ Khan, 1974) แม้แต่การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานก็มีการพบว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ left ventricular end-diastolic pressure และมีการลดลงของทั้ง stroke volume และ ejection fraction (Regan, 1975) การศึกษาในหนูเบาหวานก็มีรายงานว่ามีการลดลงของ cardiac myofibrillar ATPase activity (Fein และคณะ, 1981; Mothotra, Penpargkul, และ Fein, 1981) และ calcium ATPase activity ของ sacroplasmic reticulum (Penparkul, fein และ Sonnen blick, 1981) ซึ่งทั้ง 2 ปัจจัยนี้เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการเกิด myocardial contraction ในการศึกษาโดยวิธี isolated perfused heart technique ในหนูเบาหวานจะมี aortic flow rate ลดลง (Miller, 1979) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Jackson และคณะ (1985) ที่พบว่าหนูเบาหวานจะมีการลดลงของ cardiac output และ contractile protein

การศึกษาผลของเบาหวานต่อหลอดเลือด aorta และ coronary artery ในครั้งนี้พบว่าจะมีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดทั้งสอง และมีเส้นผ่าศูนย์กลางหลอดเลือดแคบลง ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของผู้วิจัยกลุ่มก่อน ๆ ที่พบความผิดปกติของ coronary และ aorta ในเบาหวาน (Frederlic and Robert, 1978; Clowell, 1991) ซึ่งกลไกในการเกิดนั้น มีรายงานว่าเกิดจากสาเหตุหลาย ๆ ปัจจัย เช่น hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia ซึ่งจะส่งผลให้เกิด endothelium injury ขึ้น ต่อมาจะมี platelet มายึดติดกับ collagen ภายใต้อัน endothelium ที่ injury ออกมา และจะเกิดการหลั่งสารต่าง ๆ ออกมาจาก platelet เช่น thromboxane A_2 และ platelet derived growth factor ซึ่งจะไปกระตุ้น smooth muscle cell จากผนังชั้น media ให้เคลื่อนที่เข้าไปในผนังชั้น intima และเกิด proliferation เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันจะมี lipids และ monocytes-macrophages มาฝังตัวในผนังหลอดเลือดส่วนที่เกิด injury และรวมตัวกันเกิดเป็น fatty streak ซึ่งต่อมาจะเจริญเติบโตเป็น atherosclerosis plaque ซึ่งจะทำให้ผนังชั้น intima หนาตัวและแข็งขึ้นเป็นผลให้มี lumen และความยืดหยุ่นลดลง (Ross, 1986)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง STZ กับ CON ในครั้งนี้พอสรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ fibrinolytic activity และผลของความดันเลือดสูงอาจเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือด ดังที่ในการวิจัยครั้งนี้พบทั้งที่หลอดเลือด aorta และ coronary arteries ยิ่งไปกว่านั้น ความผิดปกติเหล่านี้ย่อมเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการทำงานของหัวใจจนเกิดเป็น cardiac hypertrophy ขึ้น โดยเฉพาะที่ left ventricle wall ดังแสดงในรูปที่ 3.19 ซึ่งเป็นภาพถ่าย SEM ของหัวใจหนู STZ ที่ช่วงเวลา 16 สัปดาห์ รวมทั้งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่เสริมการลดลงของ AFR และ CFR ดังที่ศึกษาพบในการวิจัยครั้งนี้

4.2 การศึกษาผลของสารสกัดกระเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ในหนูเบาหวาน พบว่าหนู STZ-G จะมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวน้อยกว่าหนูทดลองกลุ่ม STZ ในช่วงระยะเวลาเฉพาะ 4 สัปดาห์แรกของการเป็นเบาหวาน ซึ่งกลไกที่แท้จริงนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน อาจเป็นไปได้ว่าการทำให้หนูเป็นเบาหวานโดยการฉีด streptozotocin นั้น จะทำให้ร่างกายของหนูขาด insulin อย่างทันทีทันใดจึงเกิดความผิดปกติทางขบวนการ metabolism อย่างรุนแรงและรวดเร็ว เป็นผลให้หนูกลุ่มเบาหวานสูญเสียน้ำหนักตัวในช่วง 4 สัปดาห์แรกอย่างมาก แต่ในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดกระเทียมจะมีการสูญเสียน้ำหนักตัวน้อยกว่านั้น อาจเป็นผลจากสารสกัดกระเทียมสามารถลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือดได้โดยไปกระตุ้นเบตาเซลล์ที่เหลืออยู่ให้หลั่ง insulin ออกเพิ่มขึ้น (Bordia และ Bansal, 1973; Jain และ Vyas, 1975) ซึ่งจะช่วยลดภาวะที่ร่างกายขาด insulin อย่างรุนแรงและทันทีทันใดให้ลดน้อยลง ซึ่งก็จะส่งผลให้มีความผิดปกติของขบวนการ metabolism ให้น้อยลงได้

ส่วนในช่วง 4 สัปดาห์แรก พบว่าผลของสารสกัดกระเทียมต่อระดับ fibrinogen และ fibrinolytic activity ในหนูเบาหวานพบว่าสารสกัดกระเทียมสามารถลด fibrinogen และเพิ่ม fibrinolytic activity ในหนูเบาหวานได้ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาในคนปกติ ซึ่งพบว่ากระเทียมสามารถเพิ่ม fibrinolytic activity (เผือดศรี วัฒนานุกูล และคณะ, 2531; Bordia, และ Bansal, 1973; Jain, 1978) แต่สำหรับกลไกที่แท้จริงในคนปกติยังไม่มีรายงานแน่ชัด แต่สำหรับในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยเชื่อว่าเนื่องจากผลของสารสกัดกระเทียมที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นการลดการเกิด nonenzymatic glycosylation ซึ่งถูกเชื่อว่าเป็นสาเหตุเบื้องต้นของความผิดปกติของขบวนการละลายลิ่มเลือดในเบาหวานดังที่กล่าวมาแล้วในข้อ 4.1

ผลของสารสกัดกระเทียมต่อการลดความดันเลือดในหนูเบาหวาน พบว่าสามารถลดความดันเลือดได้ทั้ง systolic, diastolic และ mean arterial blood pressure ในช่วงระยะเวลา 8-16 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของผู้วิจัยกลุ่มก่อน ๆ ที่พบว่าสารสกัดกระเทียมสามารถลดความดันเลือดในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูงได้ (Mansell และ Reckless, 1991) สำหรับกลไกในการ

ลดความดันเลือดได้นั้นมีรายงานว่าสารสกัดกระเทียมมีผลในการกระตุ้นการหลั่งของ histamine ซึ่งเป็น vasodilator ตัวหนึ่งจึงเกิดการลดลงของ total peripheral resistance (Sial และ Ahmad, 1982) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารสกัดกระเทียมมีฤทธิ์คล้าย prostaglandin ด้วยจึงสามารถลด total peripheral resistance ได้เช่นกัน (Rashid และ Khan, 1985) แต่อย่างไรก็ดีกลไกที่แท้จริงนั้นยังต้องทำการศึกษาต่อไป

ผลของสารสกัดกระเทียมต่อ aortic, coronary flow rate ในหนูเบาหวาน พบว่าสารสกัดกระเทียมมีผลในการช่วยเพิ่ม aorta, และ coronary flow rate ในหนูเบาหวาน สำหรับกลไกในการเกิดขึ้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน อาจเป็นไปได้ว่าสารสกัดกระเทียมมีผลในการหลั่ง histamine (Sial, 1982) และหรือสารสกัดกระเทียมเองมีฤทธิ์คล้าย prostaglandin (Rashid, 1985) จึงทำให้มีการขยายตัวของ aorta และ coronary artery เพิ่มขึ้น ทำให้ blood flow โดยตรง ประกอบกับสารสกัดกระเทียมสามารถป้องกันการเกิด atherosclerosis ได้ด้วย (Ernst, 1987) ทำให้หลอดเลือด aorta และ coronary ไม่ตีบแคบลงจึงทำให้เลือดไหลผ่านได้มากขึ้น และที่สำคัญคือจากผลการวิจัยในครั้งนี้อยู่เชื่อว่า การที่สารสกัดกระเทียมสามารถลดการเกิด hypertension ย่อมเป็นการช่วยลด endothelial damage ซึ่งได้กล่าวมาแล้วว่าเป็นขั้นตอน เริ่มต้นของการเกิด atherosclerosis นอกจากนี้สารสกัดกระเทียมยังช่วยลดความผิดปกติของ fibrinolysis ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น รวมทั้งมีรายงานว่า สารสกัดกระเทียมสามารถลดการเกิด platelet aggregation ได้โดยอาจเนื่องมาจากฤทธิ์ที่สำคัญของสารสกัดกระเทียมสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด (Makheja, Vanderhoek, และ Bailey, 1979; Ariga, Oshiba และ Tamada, 1981; DeBoer และ Folts, 1989) จึงสรุปรวมเป็นเหตุผลที่สารสกัดกระเทียม สามารถป้องกันการเกิด atherosclerosis ในหนูเบาหวานดังผลการวิจัยในครั้งนี้อยู่ รวมทั้งต่อเนื่องถึงการป้องกันความผิดปกติของการทำงานของหัวใจอีกด้วย

นอกจากนั้นในการวิจัยครั้งนี้ ยังพบว่าหนู STZ-G มี LVC สูงกว่าหนูในกลุ่ม STZ ในช่วง 8-16 สัปดาห์ด้วย สมมติฐานอันหนึ่งเชื่อว่าการที่สารสกัดกระเทียม

ป้องกันการลดลงของ CFR ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับสารอาหารดีขึ้น จึงสามารถทำงานคือหดตัวได้ดีกว่าหนูในกลุ่ม STZ นอกจากนั้นสมมติฐานอื่นหนึ่งที่อาจเป็นไปได้คือ การที่สารสกัดกระเทียมสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ จึงอาจเป็นผลดีต่อการป้องกันการเกิดความผิดปกติของ myocardial cells ทั้งในแง่ของ metabolism และ biochemical functions ภายใน cell ดังที่มีรายงานไว้ข้างต้น แต่อย่างไรก็ดี กลไกหรือสาเหตุการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจในเบาหวานนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด ยังต้องทำการศึกษาต่อไป

จากผลของการวิจัยในครั้งนี้ โดยรวมแล้วอาจสรุปได้ว่าสารสกัดกระเทียม (100 มก./กก./วัน) สามารถลดหรือป้องกันการเกิด cardiovascular complications ในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วย STZ ได้ โดยทำการศึกษาถึง 16 สัปดาห์ หลังการให้ STZ โดยไม่ต้องอาศัย insulin treatments และผลการศึกษาในครั้งนี้เชื่อว่าการที่สารสกัดกระเทียมสามารถลดการเปลี่ยนแปลงของ fibrinolytic activity ได้ ลดความดันเลือดได้ กอปรกับคุณสมบัติของสารสกัดกระเทียมที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด และป้องกัน dyslipidemia ดังที่มีรายงานไว้โดยนักวิจัยหลายกลุ่ม ทำให้ป้องกันการเกิด atherosclerosis ในหนูเบาหวานได้ ทั้งหมดนี้น่าจะเป็นกลไกสมมติฐานที่ใช้อธิบายผลของสารสกัดกระเทียมต่อ diabetic cardiovascular complications ที่พบในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

บทที่ 5

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาในครั้งนี้พอสรุปได้คือ

1. ในหนู STZ-rats พบการเปลี่ยนแปลงคือ fibrinolytic activity ลดลงในช่วง 4 สัปดาห์ ก่อนการเปลี่ยนแปลงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ ซึ่งพบในช่วงเวลา 8-16 สัปดาห์ อันได้แก่ ความดันเลือดสูงขึ้น อัตราการไหลใน aorta และ intramural coronary arteries ลดลง, LVC ลดลง ตลอดจน vascular และ cardiac hypertrophy ร่วมด้วยที่ 16 สัปดาห์

2. พบว่าสารสกัดกระเทียม (100 มก./กก./วัน) ป้องกันการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในข้อ 1 ได้ ดังนั้นจึงน่าจะจะได้มีการศึกษาวิจัยต่อไป โดยเฉพาะในระดับเซลล์ว่าสารสกัดกระเทียมมีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร นอกจากนี้ยังควรที่จะศึกษาถึงปริมาณ active ingredient ในสารสกัดกระเทียมเพื่อให้ได้ขนาดของ optimum dose ทางเภสัชวิทยา เพื่อการนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

REFERENCES

ภาษาไทย

- นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, อโนชา อุทัยวัฒน์. ความก้าวหน้าของฮอร์โมนบำบัด, กรุงเทพมหานคร : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2536.
- ประสงค์ คุณานุวัฒน์ชัยเดช, กระเทียม... อาหารและยา. วารสารเภสัชศาสตร์ 10 (เมษายน-มิถุนายน 2526) : 63-67.
- เผือดศรี วัฒนานุกูล, ชานินทร์ อินทรกำจรชัย, ศรีนุช คุณประยูร, สุภาภรณ์ รัตนนท์, เบ็ญจพร อิงคะวัฒน์, กนกทิพย์ ภักดีบำรุง. ผลของกระเทียมต่อการละลายลิ่มเลือด. จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 32 (2531) : 149-153.
- เสงี่ยม พงษ์บุษรอด. ไม้เทศเมืองไทย. ห้างหุ้นส่วนจำกัด เกษมบรรณกิจ, 2529.
- สมศักดิ์ บวรสิน, พันเอก (พิเศษ) และ กฤติกา ชุ่มพลบัญชา, ร้อยเอกหญิง. ผลของกระเทียมต่อการหดตัวของมดลูก. เวชสารแพทย์ทหารบก. 41 (มกราคม-มีนาคม 2531) : 3-10.
- สุนันท์ วิสุทธิพันธ์, พรศรี ดันตินิติ. การแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือด. โครงการตำราศิริราช คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, 2525.

ภาษาอังกฤษ

- Almer, L.O. and Nilsson, I.M. fibrinolytic activity and treatment of diabetes. Lancet. (1974) 1342.
- Airasinen, J., Ikaheimo, M., Kaila, J., Linnaloto, M., and Takkunaf, J. Impaired left ventricular filling in young emale diabetic. Acta Med Scand. 216 (1984) 509-516.
- Ariga, T., Oshiba, S., and Tamada, T. Platelet aggregation inhibitor in garlic. Lancet (1981) : 150-151.
- Belman, S. Onion and garlic oils inhibit tumor promotion. Carcinogenesis. 4 (1988) : 1063-1074.

- Bohlen, H., and Niggel, B.A. Arteriolar anatomical and functional abnormalities in juvenile mice with genetic or streptozotocin-induced diabetes mellitus. Circ Res. 45 (1979) : 390-396.
- Bordia, A. Effect of garlic on blood lipids in patients with coronary heart disease. Am. J. Clin. Nutr. 34 (1981): 2100-2103.
- Bunag, R.D., Tomita, T. and Sasaki, S. Streptozotocin-diabetic rats are hypertensive despite reduced hypothalamic responsiveness. Hypertension dallas 4 (1982) : 556-565.
- Cameron, N.E., Cotter, M.A., and Robertson, S. Contractile properties of cardiac papillary muscle in streptozotocin diabetic rats and the effects of aldose reductase inhibition. Diabetologia 32 (1989) : 365-370.
- Cavallito, C.J. and Bailey, J.H. Allicin, antibacterial principle of *Allium sativum* L. Isolation physical properties antibacterial action. J. Am. Chem. Soc. 66 (1944) : 1950-1951.
- Ceriello, et al. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. Diabetes 43 (1994): 430-432.
- Charles, V. J. et al. A function and ultra structural analysis of experiment diabetic rat myocardium. Diabetes 34 (1985) : 876-883.
- Chobanian, A.V., Arquilla, E.R., Clarkson, T.B., Eder, H.A., Howard, C.F., Regan, T.J., and Williamson, J.R. Cardiovascular complications. Diabetes. suppl. 1 (1982) : 54-64.

- Christlieb, A.R. diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanism and treatment. Am. J. Cardiol. 32 (1973) : 592-606.
- _____, Kaldany, A., and Elia, J.A. Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. Diabetes. 25 (1976) : 967-974.
- Christlieb, A.R. Renin, angiotensin, and norepinephrine in alloxan diabetes. Diabetes. 23 (1974) : 962-970.
- Colwell, J.A., Winocour, P.D., Lopes-Virela, M., New concept about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. Am. J. Med. (1983) : 7-80.
- Colwell, J.A. Pathophysiology of vascular disease in diabetes: effects of gliclazide. Am. J. Med. 90 suppl. 6A (1991): 50-54.
- DeBoer, L.W.V., and Folts, J.D. Garlic extract prevents acute platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries. Am. heart J. 117 (1989) : 973-975.
- Dinda, A.K., Kumar, R., and Saraya, A.K. Platelet function in type I (insulin dependent) diabetes without vascular disease. Indian J. Med. Res. 90 (1989) : 159-162.
- Donahue, R.P., Orchard, T.J., and Mmedsci, M. Diabetes mellitus and macrovascular complications. Diabetes care. 15 (1992) : 1141-1155.
- Doring, H.J., and Dehnert, H. The isolated perfused heart. According to Langendorff. Bionnesstechnik-Verlag March GmbH (1983) D-7806.
- Dunn, F.L. Plasma lipid and lipoprotein disorder in IDDM. Diabetes. suppl. 2 (1992) : 102-106.

- Ernst, E. Cardiovascular effects of garlic (*Allium sativum*)
Pharmatherapeutica. 5 (1987) : 83-89.
- Garg, A. Lipid-lowering therapy and macrovascular disease in diabetes mellitus. Diabetes. 41 (1992) : 111-115.
- Factor, S.M., Minase, T., and Sonnenblick, E.H. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. Am. Heart J. 99 (1980) : 446-458.
- _____, Bhan, R., Minase, T., Wolinsky, H., and Sonnenblick, E.H. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat. Am. J. Pathol. 102 (1981) : 219-228.
- Farid, N.R., Anderson, J., Martin, A., and Weightman, D. Fibrinolytic activity and treatment of diabetes. Lancet. (1974) : 631-632.
- Fearnley, G.R., Chakrabarti, R., and Avis, P.R.D. Blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus and its bearing on ischaemic heart disease and obesity. Br. J. Med. (1963) : 921-923.
- Fein, F.S., Kornstein, L.B., Strobeck, J.E., Capasso, J.M., Sonnenblick, E.H. Altered myocardial mechanic in diabetic rats. Circ. Res. 47 (1980) : 922-933.
- _____, Strobeck, J.E., Mathotra, A., Scheuer, J., Sonnenblick, E.H. Revesibility of diabetic cardiomyopathy with insulin in rats. Circ. Res. 49 (1981) : 1251-1261.
- _____, Miller, B., Sonnenblick, E.H. Altered myocardial mechanics in diabetic rabbits. Am. J. Physiol. 248 (1985) : H 729-H 736.

- Fischer, V.W., Barner, H.B., and Leskiw, M.L. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. Diabetes. 28 (1979) : 713-719.
- Frederick, V., and Roberts, C. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus. Am. J. Med. 64 (1978) : 221-230.
- Fuller, J.H., Keen, H., Jarrett, R.J., Omer, T., Meade, T.W., Chakrabarti, R., North, W.R.S., Stirling, Y. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. Br. Med. J. (1979) : 964-966.
- Gotzsche, O. Myocardial cell dysfunction in diabetes mellitus. Diabetes. 35 (1986) : 1158-1162.
- Haider, B., Ahmed, S., Moschos, C.B. Myocardial function and coronary blood flow response to acute ischemia in chronic canine diabetes. Circ. Res. 40 (1977): 577-583.
- Halushka, P.V., Rogers, R.C., Loadholt, C.B., and Colwell, J.A. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med. 97 (1981) : 87-96.
- Hebden, R.A., bennett, T. and Gardiner, S.M. Abnormal blood pressure recovery during ganglion blockade in diabetic rats. Am. J. Physiol. 252 (1987) R 102-R 108.
- Hebden, R.A., Todd, M.E., Tang, C., Gowen, B., and McNeill, J.H. Association of DOCA hypertension with induction of atherosclerosis in rats with short-term diabetes mellitus. Am. Physio. Socie. (1990) : R 1042-1050.
- Jain, R.C. Effect of garlic on serum lipids, coagulability and fibrinolytic activity of blood. Lancet. (1975) : 1380-1381.

- Jain, A.K., Vargas, R., Gotzkowsky, S., and McMahon, F.G. Can garlic reduce levels of serum lipids? Am. J. Med. 94 (1993) : 632-635.
- Jain, R.C., Vyas, C.R., and Mahatma, O.P. Hypoglycemic action of onion and garlic. Lancet (1973) : 1491.
- _____, and Vyas, C.R. Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. Am. J. Clin. Nutr. 28 (1975) : 684-685.
- Jones, S.L., Close, C.F., Mattock, M.B., Jarrett, R.J.; Keen, H., and Viberti, G.C. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. BMJ. 298 (1989) : 487-490.
- Kamanna, V.S., and Chandrasekhara, N. Hypocholesteremic activity of different fraction of garlic. Indian J. Med. Res. 79 (1984) : 580-583.
- Kannel, W.B., Gordon, T., and Schwartz, J.J. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. Am. J. Cardio. 27 (1971) : 335-346.
- Kannel, W.B., Hjortland, M., and Castelli, W.P. Role of diabetes in congestive heart failure : The Framingham study. Am. J. Cardiol. 34 (1974) : 29-34.
- _____, Agostino, R.B., Wilson, P.W.F., Belanger, A.J., and Gangnon, D.R. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease : the Framingham experience. Am. Heart. J. 120 (1990) 627-676.
- Krolewski, A.S., Gzyzyk, A., Janeczko, D., and Kopczynski, J. Mortality from cardiovascular diseases among diabetics. Diabetologia 13 (1977) : 345-350.

- Kwaan, R.C., Colwell, J.A., Cruz, S., Suwanwela, N., and Dobbie, J.G. Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med. 80 (1972) : 236-246.
- _____, Changes in blood coagulation, platelet function, plasminogen-plasmin system in diabetes. Diabetes. 41 suppl. 2 (1992) : 32-35.
- Kusaka, M., Kishi, K. and sokabe, H. Dose so-called streptozotocin hypertension exist in rats? Hypertension Dallas 10 (1987) : 517-521.
- Litwin, S.E., Raya, T.E., Anderson, P.G., Daugherty, S., and Glodman, S. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. J. Clin. Invest. 86 (1990) : 481-488.
- Makheja, A., Vanderhoek, J.Y., and Bailey, J.M. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. Lancet. (1979) : 781.
- Malhotra, A., Penpargkul, S., Fein, S., Sonnenblick, E.H., and Scheuer, J. The effect of streptozotocin-induced diabetes in rats on cardiac contractile proteins. Circ. Res. 49 (1981) : 1243-1250.
- Masell, P., and Reckless, J.P.D. Garlic effect on serum lipids, blood pressure, coagulation, platelet aggregation and vasodilatation. B.M.J. 30 (1991) : 379-380.
- Moore, G.S., and Atkin, B.D. The fungicidal and fungistatic effects of aqueous garlic extract on medically important yeast-like fungi. Mycologia. 69 (1977) : 341-348.

- Patumraj, S.D. Ritter, A.B., and Duran, W.N. Coronary micro-vascular permeability to macromolecules using digital-video image analysis. Microcirculatory society (1990).
- Pell, S., and Alonzo, A.D. Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. JAMA. 202 (1967) : 104-110.
- Penpargkul, S., Schaible, T., Yiptinsoi, T., Scheuer, J. The effect of diabetes on performance and metabolism of rat heart. Circ. Res. 47 (1980) : 911-921.
- Pierce, G.N., and Dhalla, N. Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetes rats. J. Mol. Cell Cardiol. 13 (1981) : 1-7.
- Rashid, A., and Khan, H.H. The mechanism of hypotensive effect of garlic extract. J.P.M.A. 35 (1985) : 357-362.
- Regan, T.J., Ettinger, P.O., Khan, M.I., Jensrani, M.V., Lyons, M.M., Oldewurtel, H.A., Weber, M. Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. Circ. Res. 35 (1974) : 222-237.
- _____, et al. Myocardial composition and function in diabetes. Circ. Res. 49 (1988) : 1268-1277.
- Rerup, C.C. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cell. Pharmacological Reviews. 22 (1970) : 485-517.
- Rodrigues, B., Goyal, R.K. and McNeill, J.H. Effects of hydralazine on streptozotocin-induced diabetic rats: prevention of hyperlipidemia and improvement in cardiac function. J. Pharmacol. Exp. Ther. 237 (1986) : 292-299.

- Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis and update. N. Eng. J. Med. 20 (1986) : 488-500.
- Shalinsky, D.R., Mc Numara, D.B., and Agrawae, K.C. Inhibition of GSH-dependent isomerase in mamary adenocarcinoma cells by allicin. Prostaglandins. 37 (1989) : 135-148.
- Sial, A.Y., and Ahmad, S.I. Study of hypotensive action of garlic extract experimental animals. J.P.M.A. 52 (1982): 237-239.
- Siperstein, D. Diabetic microangiopathy, genetics, envoronment, and treatment. Am. J. Med. 85 suppl. 5A (1988) : 119-130.
- Siwarungson, N., and Raiva, K. Antibacterial activity of garlic juices from local variety. J. Scie. Res. 8 (1983) : 129-139.
- Stephene, W., Schaffer, Tan, B.H., and Wilson, G.L. Development of a cardiomyopathy in model of noninsulin dependent diabetes. Am. J. Physiol. 248 (1985) : H 179-H 185.
- Winocour, P.D., Rathbone, R.L., and Mustard, J.F. Pathways responsible for platelet hypersensitivity in rats with diabetes. J. Lab. Clin. Med. 107 (1986) : 148-152.
- Zatz, R., and Brenner, B.M. Pathogenesis of diabetic micro-angiopathy. Am. J. Med. 80 (1986) : 443-453.

ประวัติผู้เขียน

เรือโท กิตติ พงษ์ประดิษฐ์ เกิดวันที่ 17 กรกฎาคม พ.ศ. 2504 ที่อำเภอเมือง จังหวัดนครสวรรค์ สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี การศึกษามัธยมศึกษา (พยาบาล) จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เมื่อ พ.ศ. 2535 ปัจจุบันรับราชการที่กรมแพทยทหารเรือ กองทัพบเรือ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย