

บทที่ ๔

วิจารณ์ และ สรุปผลการทดลอง

โดยที่การศึกษาที่ผ่านมาถึงผลของ indole alkaloids จากเครื่องสีเหลี่ยม ส่วนใหญ่ทำใน isolated organ ดังเช่นในกล้ามเนื้อหัวใจและลำไส้ (Archongka, 1983; Soisuwan, Personal communication) ทำให้เชื่อว่าสารพวกนี้มีฤทธิ์เป็น 5-HT antagonist พวกหนึ่งด้วย จากเหตุผลดังกล่าวนี้เอง ทำให้เชื่อว่า ถ้าหากสัตว์ทดลองได้รับ สารนี้เข้าไป อาจมีผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้เราอาศัยผล ทางพฤติกรรมเป็นตัวบ่งชี้ถึงการทำงานของระบบโดปามีน (dopaminergic activity) และ ซีโรโทนิน (serotonergic activity) ว่ามันมีผลต่อระบบทั้ง ๒ นี้ในสมองหรือไม่อย่างไร

จากการศึกษาฤทธิ์ของ indole alkaloids ทั้ง ๔ ตัว ต่อระบบโดปามีน โดยให้ สาร alkaloids แต่ละตัวในขนาดต่างๆ กัน เพื่อดูผลต่อพฤติกรรมการหมุนอันเป็นผลเนื่องมาจาก dopamine agonist คือ apomorphine ซึ่งให้แก่หนูที่ได้รับการทำลาย dopaminergic afferent neurons ข้างหนึ่ง (Unilateral lesion) จน develop supersensitivity ที่ postsynaptic receptor ใน striatum ข้างเดียวกันนั้นแล้ว ผลการทดลองพบว่า I_1 , O_1 และ O_2 ไม่มีผลต่อพฤติกรรมการหมุนของหนูอันเนื่องมาจาก apomorphine เลย ในขณะที่ I_2 ขนาด ๗๕ และ ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก มีผลในการยับยั้งฤทธิ์ของ apomorphine ได้บ้าง โดยสามารถลดจำนวนรอบการหมุนลงได้เพียงประมาณร้อยละ ๑๑.๘๑ ถึง ๑๒.๗๗ โดยเฉพาะในช่วง ๓๐ นาทีแรก ซึ่งเราพบว่า มีผลช่วยลดจำนวนรอบการหมุนได้โดย มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.05$ แต่ภายหลัง ๓๐ นาทีต่อนั้นมา ผลของ I_2 จะค่อยๆ หดไป จำนวนรอบการหมุนของหนูที่ได้ apomorphine กับ I_2 และหนูที่ได้ apomorphine เพียงอย่างเดียวจะใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบผลของ I_2 กับ haloperidol ซึ่งเป็น dopaminergic antagonist พบว่า I_2 มีผลในการยับยั้งฤทธิ์ apomorphine ได้น้อยมาก (ประมาณร้อยละ ๑๑.๘๑ ถึง ๑๒.๗๗) เมื่อหนูได้ haloperidol เพียงขนาด ๐.๑ มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนัก ก็สามารถยับยั้งฤทธิ์การหมุนได้ถึงร้อยละ ๕๕.๖๖ และมีผลยับยั้งฤทธิ์มากขึ้นในช่วง ๓๐ นาทีหลัง โดยมีนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.05$ จากผลดังกล่าวทำให้พอจะสรุปได้ว่า I_2

จากเครื่องมือเหลี่ยมอาจมีผลในการยับยั้งฤทธิ์ของ apomorphine ได้บ้างในช่วง ๓๐ นาทีแรก โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างอ่อนๆ และนับเป็นช่วงระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างสั้น แม้ว่า จะให้ I_2 แก่หนูในขนาดสูงถึง ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักก็ตาม ส่วน indole alkaloids ที่เหลืออีก ๓ ตัว ไม่มีผลในการยับยั้งฤทธิ์ของ apomorphine เลย

ในด้านการศึกษาฤทธิ์ของ alkaloids ทั้ง ๔ ตัว ต่อระบบซีโรโตนินนั้น ได้ใช้ model ของ Matthews และ Smith (1980) โดยการให้ 5-hydroxytryptophan (5-HTP) เพียงตัวเดียวในขนาดสูง (๒๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก) ซึ่งมีผลทำให้หนูแสดง กลุ่มอาการของ 5-HT syndrome ทั้งนี้ในการวัดพฤติกรรมในเชิงปริมาณนั้น ถือเอาจำนวนการ สะบัดหัวเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของอาการอันเป็นผลเนื่องมาจากการมีระดับซีโรโตนินสูงขึ้น ในสมอง (Corne, Pickering and Warner, 1963; Matthews and Smith, 1980) เมื่อให้ indole alkaloid แก่หนู พบว่าทั้ง I_1 , I_2 , O_1 และ O_2 ต่างก็มีผลในการบรรเทา อาการของ 5-HT syndrome ที่เกิดจาก 5-HTP โดยเฉพาะจากพฤติกรรมการสะบัดหัว (shaking behavior or head shake response) นั้น เราพบว่าทั้ง I_1 , I_2 , O_1 และ O_2 มีผลในการลดจำนวนการสะบัดหัวลงได้ โดยที่พบว่า I_2 , O_1 และ O_2 ในขนาดที่เท่าๆ กัน คือ ๓๐, ๖๐ และ ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก มีผลในการลดจำนวนการสะบัดหัวมากขึ้น เป็นลำดับตามขนาดของสารที่หนูได้รับ โดยมักจะมีผลยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HTP ตั้งแต่ในช่วงเวลา ๓๐ นาทีไปถึง ๑๒๐ นาที โดยเฉพาะในช่วงเวลา ๖๐ ถึง ๙๐ นาทีที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งสูงสุด หลังจากนั้นฤทธิ์ในการยับยั้งจะลดลง แม้ว่าความแรงในการออกฤทธิ์ (potency) ของ I_2 , O_1 และ O_2 จะไม่เท่ากัน กล่าวคือ O_2 มีฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HTP น้อยที่สุด ส่วน I_2 และ O_1 มีฤทธิ์ยับยั้งที่ใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามความแรงในการออกฤทธิ์ยับยั้งของ I_1 พบว่ามี ฤทธิ์ยับยั้ง 5-HTP ได้มากที่สุด ในขนาดตั้งแต่ ๑๒, ๒๔ และ ๔๘ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักของ I_1 ก็สามารถลดจำนวนการสะบัดหัวได้ถึงร้อยละ ๖๐.๔๔ ถึง ๘๒.๔๔ และความแรงของการ ออกฤทธิ์จะสูงสุดในช่วง ๖๐ ถึง ๙๐ นาทีเช่นเดียวกัน หลังจากนั้นฤทธิ์ในการยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HTP จะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ 5-HT antagonist ๒ ตัว คือ cyproheptadine และ methysergide พบว่า cyproheptadine ในขนาดตั้งแต่ ๐.๒ ถึง ๐.๔ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนัก จะมีผลยับยั้งฤทธิ์ได้อย่างชัดเจนถึงร้อยละ ๖๒.๒ ถึง ๘๘.๒ ในขณะที่ methysergide

ในขนาดตั้งแต่ ๑ ถึง ๘ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก มีผลยับยั้งฤทธิ์ได้ร้อยละ ๔๐.๖๗ ถึง ๘๓.๑๖ จากการเปรียบเทียบโดยใช้คะแนนของจำนวนการสะบัดหัวแทนความแรงของฤทธิ์ยา 5-HT antagonist และของ indole alkaloids ทั้ง ๔ ตัวดังที่แสดงในรูปที่ ๔ ซึ่งแสดงความสัมพันธ์เปรียบเทียบกัน และจากค่า ED₅₀ ก็พบว่า cyproheptadine มีผลยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HTP ได้มากที่สุด รองลงมาคือ methysergide, I₁, I₂ และ O₁ ตามลำดับ ส่วน O₂ มีฤทธิ์ยับยั้งน้อยที่สุด (ลำดับของ ED₅₀ ของยาและ indole alkaloids เป็นดังนี้คือ :- methysergide = 0.1375 มก/กก. , cyproheptadine = 1.3 มก/กก. , I₁ = 14.8 มก/กก., O₁ = 27.5 มก/กก., I₂ = 32 มก/กก., และ O₂ = 74.3 มก/กก.,)

กล่าวโดยสรุปจากข้อมูลที่ศึกษามา นี้ แม้ว่าจะมี indole alkaloid เพียงตัวเดียว คือ I₂ ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของโดปามีนได้บ้างไม่มากก็ตาม แต่อย่างไรก็ตาม indole alkaloids ที่เหลืออีก ๓ ตัว รวมทั้ง I₂ ก็มีฤทธิ์ยับยั้ง serotonergic activity ได้ดีกว่า

เนื่องจากอาการสะบัดหัว (head shake response) เป็น quantitative signs ของ central serotonergic stimulation (Bedard and Pycock, 1977; Mathews and Smith, 1980) และ indole alkaloids ทั้ง ๔ ตัว มีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการสะบัดหัวได้ เช่นเดียวกับ 5-HT antagonist ตัวอื่น (cyproheptadine และ methysergide) จึงเชื่อว่า ข้อมูลในการทดลองครั้งนี้ สามารถนำมาสนับสนุนได้ว่า indole alkaloids จากเชื้อสืเสียมทั้ง ๔ ตัว คือ I₁, I₂, O₁ และ O₂ สามารถทำให้ serotonergic activity ในระบบประสาทส่วนกลางลดลงได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก indole alkaloids ดังกล่าวไปออกฤทธิ์ยับยั้งการปล่อย (releasing) 5-HT หรืออาจไปยับยั้งที่ receptor ของ 5-HT ก็เป็นได้ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ ยังมีได้ศึกษาไปถึง direct action หรือ metabolite ของ indole ทั้ง ๔ ตัว โดยตรงในสมอง อย่างไรก็ตาม ถ้าหากเราศึกษาในรายละเอียดไปกว่านี้ ก็อาจจะทำให้ทราบถึงคุณสมบัติเฉพาะของ indole alkaloids ทั้ง ๔ ตัวนี้ได้อย่างสมบูรณ์