



วิจารณ์ผลการทดลองและสรุป

ส่วนหนึ่งของเหตุจูงใจในการทำการวิจัยนี้ มาจากผลการทดลองที่มีผู้ได้รายงานไว้ 2 ประการ คือ 1) อัลคาลอยด์ Dioscorine มีคุณสมบัติในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางอย่างแรงจนเกิดอาการชัก (14) จึงเป็นที่น่าสนใจว่าในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของอัลคาลอยด์ชนิดนี้ จะมีฤทธิ์ครอบคลุมถึงระดับที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวกับระบบการไหลเวียนของโลหิตและการหายใจทั้งที่จากระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ เช่น Picrotoxin มี (21, 22, 23) 2) เนื่องจาก Dioscorine เป็นอัลคาลอยด์ที่สกัดขึ้นในกอลอยนดะ ได้มีรายงานว่า สิ่งสกัดหยาบจากกอลอยนดะ ทำให้การทำงานของระบบการไหลเวียนของโลหิตเปลี่ยนไปโดยระยะแรกจะทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเป็นเวลานับ ๆ และคิดตามด้วยการลดลงของความดันโลหิต (10) ทั้งนี้จึงเป็นที่น่าสนใจว่าผลของน้ำสกัดจากกอลอยนดะจะเนื่องมาจาก Dioscorine หรือไม่

ผลที่เห็นได้เด่นชัดจากการทดลองนี้ คือ Dioscorine ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่ออัตราการทำงานของหัวใจซึ่งวัดด้วยตัว และที่คัดลอกมาจากสัตว์ทดลอง การเพิ่มของความดันโลหิตอันเนื่องมาจาก Dioscorine จะเป็นอย่างไม่รุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับผลจากยาต่าง ๆ ที่กระตุ้นกลไกส่วนปลาย (peripheral Mechanism) ของระบบไหลเวียนของโลหิต เช่น Norepinephrine จากผลการทดลองนี้ทำให้เกิดปัญหาว่ากลไกการทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นของ Dioscorine นี้จะเป็นเช่นไร

จากผลการทดลองโดยใช้ phentolamine ซึ่งเป็น α -adrenergic blocking agent (24) แก่สัตว์ทดลองพบว่า phentolamine สามารถยับยั้งฤทธิ์ในการทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นทั้งของ Norepinephrine และ Dioscorine ได้นั้น ช้อมูลเพียงเท่านี้ อาจชวนให้สรุปว่า

Dioscorine : อาจจะมีฤทธิ์กระตุ้น α -adrenergic receptor ในผนังของเส้นโลหิต และทำให้เส้นโลหิตหดตัว ซึ่งเป็นผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อถูกจากลักษณะการตอบโต้ของควาามดันโลหิตคือ Dioscorine จะเห็นว่ามีความแตกต่างจาก Norepinephrine ในแง่หนึ่งทำให้ความดันโลหิตเพิ่มจาก Dioscorine จะไม่รุนแรงเหมือนผลจาก Norepinephrine และการเพิ่มของความดันโลหิตอันเนื่องมาจาก Dioscorine จะแปรผันตามขนาดที่ให้อิงจุดหนึ่ง (0.008 mg/kg) หลังจากนั้นอัตราการเพิ่มของความดันโลหิตซึ่งตอบโต้ขนาดของ Dioscorine ที่มากขึ้นจะคงที่ ความแตกต่างเช่นนี้ย่อมแสดงว่า แม้ว่า Dioscorine จะเป็น α -adrenergic receptor agonist ความสามารถในการกระตุ้น receptor ชนิดนี้ของ Dioscorine คงจะคงที่อย่าง ไม่รุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับความสามารถอันหนึ่งของ Norepinephrine

อย่างไรก็ตามผลจากการทดลองโดยใช้ Hexamethonium ซึ่งเป็น ganglionic blocking agent บ่งชี้ว่า Dioscorine ไม่น่าจะมีฤทธิ์โดยการกระตุ้นที่ α -adrenergic receptor กล่าวคือ Hexamethonium นั้นไม่ได้มีผลในการยับยั้งการทำงานของ α -adrenergic receptor จะเห็นได้จากในขนาดที่ให้อิง (40 mg/kg) นั้น Hexamethonium ไม่ได้ทำให้การตอบโต้ของความดันโลหิตต่อการฉีด Norepinephrine ลดลงแต่อย่างใด แต่ผลในการทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นของ Dioscorine กลับถูกยับยั้งได้โดย Hexamethonium

การทดลองเพื่อคุณสมบัติของ Dioscorine ต่อเส้นโลหิตแดงของกระต่ายที่ฉีดออกจากหัวใจ จะยืนยันประเด็นนี้ว่า Dioscorine ไม่ทำให้เส้นโลหิตแดง aorta ของกระต่ายหดตัวแต่อย่างใด ในขณะที่เส้นโลหิตเดียวกันนี้ตอบโต้ต่อ Norepinephrine โดยการหดตัวอย่างรุนแรง (บุญยงค์ คันทิสิระ และ ภาวิช ทองโรจน์, จากการเสวนาส่วนตัว)

Hexamethonium ยับยั้งการส่งผ่านของกระแสประสาทจาก preganglionic fiber ไปยัง postganglionic neuron ใน autonomic ganglion (18,20) การที่ Hexamethonium ยับยั้งการทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นของ Dioscorine ได้เช่นนี้บ่งชี้ว่าในการออกฤทธิ์ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นของ Dioscorine นั้นสารนี้กระทำ

โดยขบวนการ โคซบวนการหนึ่ง ซึ่งจะมีผลทำให้กระแสประสาทที่หลังไหลออกมาจากระบบประสาท Sympathetic (Sympathetic outflow) มีอัตราเพิ่มมากขึ้นและ Norepinephrine ที่ถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาท Sympathetic อย่างมากโดยเนื่องมาจากการเพิ่มขึ้นของ Sympathetic outflow นี้เป็นสิ่งทำให้ความดันโลหิตสูงอีกอย่างหนึ่ง ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของระบบประสาท Sympathetic โดย Hexamethonium จึงจะยับยั้งฤทธิ์ของ Dioscorine ภาย

หากสมมุติฐานที่เกิดจากการทดลองภาคข้างต้นนี้เป็นจริง การทำลายระบบประสาท sympathetic หรืออวัยวะหนึ่งของระบบประสาท adrenergic ซึ่งใช้ Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทย่อมจะทำให้ผลของ Dioscorine ไม่อาจจะเกิดขึ้นได้ การทดลองจึงได้ดำเนินการต่อไป โดยใช้ reserpine ซึ่งอาจจัดได้ว่าเป็นสารซึ่งสามารถใช้ทำ Pharmacological Sympathectomy ได้กล่าวคือ หลังจากการให้ในขนาดที่เหมาะสม reserpine จะถูกนำไปภายใน cytosol ของปลายประสาท adrenergic แล้วไม่ทำให้ถุงที่เก็บสารสื่อประสาท (Synaptic vesicle) แตกออกและสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ได้แก่ Norepinephrine ที่อยู่ภายในถุงก็จะหลั่งไหลออกมาและถูกทำลายโดยเอ็นไซม์ Monoamine oxidase (MAO) ภายใน cytosol นั้น (18,25,26)

ในผลการทดลองข้างต้นหลังจากการทำลายการทำหน้าที่ของ adrenergic (Sympathetic neuron) โดยการให้ reserpine ดังกล่าวแล้วก็จะเห็นว่าการให้ Dioscorine ในสัตว์ทดลองเหล่านี้ทำให้การเพิ่มของความดันโลหิตขึ้นเนื่องมาจากการให้ Dioscorine เกิดขึ้นน้อยกว่ากรณีของสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับ reserpine มากถึงขนาดแสดงว่า เป็นความจำเป็นที่จะต้องมี Sympathetic adrenergic neuron อยู่และสามารถกระทำหน้าที่ได้ Dioscorine จึงจะแสดงผลในการทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นปรากฏให้เห็นชัด

หลังจากที่ให้ reserpine แล้ว ก็พบว่า การตอบโต้ของความดันโลหิตคือ Norepinephrine ยังเป็นไปตามปกติซึ่งหมายความว่า adrenergic receptor ยังสามารถทำงานได้ ดังนั้นการที่ Dioscorine ไม่ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ในกรณีนี้

ของเป็นข้อมูลอีกแห่งหนึ่งยืนยันว่า Dioscorine ไม่มีความสามารถในการกระตุ้น

α - adrenergic receptor

จากการศึกษาผลของ Dioscorine ต่อการทำงานของหัวใจ ได้พบว่าไม่ทำให้อัตราเร็วของการทำงานของหัวใจเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด ซึ่งบ่งชี้ว่า Dioscorine อาจจะไม่ส่งผลต่อการทำงานของหัวใจ ผลจากการทดลองโดยใช้หัวใจที่ตัดออกมาจากตัวกึ่งโดยนัยของมิงซ็อน

อย่างไรก็ดีในกรณีของสัตว์ทดลองทั้งตัว เมื่อ Dioscorine ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นนั้นย่อมเป็นที่คาดกันว่าอัตราการเต้นของหัวใจในสัตว์ทดลองในขณะที่ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นนั้นควรจะลดลงเพราะความดันโลหิตสูงขึ้นไปจะทำให้เกิด reflex bradycardia (27) แต่ในการทดลองนี้ไม่พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงแต่อย่างใด ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าอัตราการเพิ่มของความดันโลหิตอันเนื่องมาจาก Dioscorine ไม่สูงเพียงพอที่จะทำให้กลไกของ reflex ทำงานได้ (อัตราการเพิ่มสูงสุดอันเนื่องมาจาก Dioscorine มีค่าประมาณ 36 % จากระดับความดันโลหิตเบื้องต้นให้ Dioscorine)

ข้อมูลเหล่านี้แสดงว่า ในการเพิ่มของความดันโลหิตอันเนื่องมาจาก Dioscorine นั้น กลไกที่ทำให้เกิดผลเช่นนี้ มิได้มีอยู่ที่ส่วนปลายของระบบไหลเวียนโลหิตหรือส่วนปลายของระบบประสาทที่ควบคุมการทำงานของระบบ จากการศึกษา Dioscorine กระตุ้นการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง จึงทำให้คาดได้ว่า ผลในการเพิ่มของความดันโลหิตอันเนื่องมาจาก Dioscorine นั้นจะเป็นเพราะการที่ Dioscorine กระตุ้นการทำงานของ Vasomotor center ที่ควบคุมขนาดของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนของโลหิตส่วนปลายการทำงานของ Vasomotor center อาจแยกได้เป็น 2 ภาค คือ ภาคที่ทำให้เส้นโลหิตหดตัว (pressor) และภาคที่ทำให้เส้นโลหิตขยายตัว (depressor) (28,29,30,31,32) ในกรณีทั่วไปการทำงานของภาค pressor มักจะอยู่เหนือภาค depressor เสมอ ซึ่งข้อนี้เป็นกลไกที่ทำให้เกิด Vasomotor tone (28,29) การที่ Dioscorine จะกระตุ้นเฉพาะภาค pressor หรือ depressor หรือทั้ง 2 ภาคนี้ไม่อาจจะทราบได้ แต่หากจะอนุมานจากการที่ Dioscorine ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นจะเห็นว่าการเพิ่มของความดันโลหิตเป็นไปอย่างไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับกรณีของ Norepinephrine ผลเช่นนี้ เสนอแนะให้คาดว่า Dioscorine

อาจจะกระตุ้นทั้งภาค pressor และ depressor ของ Vasomotor center และการพัก depressor ถูกกระตุ้นตัวเองก็จะชลอการเพิ่มของความดันโลหิต

ผลของ Dioscorine ต่อการหายใจ จะทำให้มีการหายใจเร็ว และลึกขึ้น ซึ่งบางชาว ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของ Dioscorine นั้น ศูนย์ควบคุมการหายใจ (Respiratory center) อาจจะถูกกระตุ้นด้วย ผลการทดลองเช่นนี้ประเด้นให้เห็นประการหนึ่ง คือ Dioscorine อาจจะมีคุณสมบัติในการเป็นยาประเภท analeptic ได้ แต่ สารที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และสามารถแก้ไขการกดการหายใจ อันเนื่องมาจากอาการพิษของยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางต่าง ๆ เช่น Barbiturates ได้ จึงเป็นที่น่าทำการวิจัยต่อไปอีก เพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่จะสามารถทำให้ประเด้นคุณสมบัติของ Dioscorine ได้

สรุปโดยทั่วไปแล้ว ถ้าวาดได้ว่า Dioscorine มีผลทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น เนื่องจากสารนี้อาจจะไปออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ Vasomotor center ของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งคาดว่าจะไปมีผลต่อทั้งภาคของ pressor และ depressor แต่ Dioscorine ไม่มีผลต่อ α -adrenergic receptor และต่อหัวใจ สัตว์ทดลอง ผลของ Dioscorine ที่ทำให้อัตราการหายใจเร็วขึ้น อาจเนื่องมาจาก Dioscorine มีผลต่อการกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ ซึ่งผลอันนี้อาจทำให้สามารถนำ Dioscorine มาใช้เป็นยาประเภท analeptic ได้