

1. ผลการศึกษาฤทธิ์และพิษของ Barakol

1.1 ฤทธิ์ทั่วไปของ barakol

barakol ขนาดต่ำ ( 5-10 มก./Kg i.p.) ทำให้หนูทดลองมีอาการสงบหลังให้ 5-15 นาที โดยการหมอบคู้ตัวลดการเคลื่อนไหว และลดความสนใจต่อสิ่งแวดล้อม นานประมาณ 9-12 นาที เมื่อเพิ่มขนาดของ barakol เป็น 25, 50, 75, 100 มก./Kg ตามลำดับ พบว่าทำให้หนูมีอาการสงบมากยิ่งขึ้น โดยมี onset ที่เวลาประมาณ 5-7 นาที เวลาออกฤทธิ์นาน 60-90 นาที โดยจะมีการขยับตัวนานๆครั้ง ประมาณ 15-22 นาที/ครั้ง แต่เมื่อเพิ่มขนาดของ barakol เป็น 150, 200 มก./Kg กลับทำให้หนูมีการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (continuous locomotion) มีความไวต่อการกระตุ้น (hyperreflexia) เป็นเวลา 60-70 นาที ในขนาด 225, 250 มก./Kg จะทำให้เกิด hyperactivity มี hyperreflexia มี hyperventilation หลังฉีด barakol 3-7 นาที มีอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อทั้งตัว และกระตุก (spastic contraction) 2-3 ครั้ง ภายใน 50-70 นาที ในขนาดที่สูงถึง 270 มก./Kg จะพบอาการกระตุกเพิ่มขึ้น 3-4 ครั้ง มีอาการขนพอง (piloerection) มีความไวต่อการกระตุ้นมาก (hyperreflexia) โดยการเคาะโต๊ะเท่านั้นก็สามารถทำให้สะดุ้งและกระโดดได้ หางตั้ง (straub's tail) หรือ มีอาการกระตุกและงอของหาง (tonic arching of the tail) ตัวสั่น (tremor) ต่อมาสัตว์ทดลองบางตัวจะมีอาการกระโดดตัวขึ้นไปในอากาศ (hopping movement) แล้วพลิกตัวไปมาบนพื้น พร้อมกับการมีขาหน้า ขาหลัง และหัวกระตุก (jerks and/or twirls violently) ทำหน้าบู๊บี้ (grimace) 1-2 ครั้ง แล้วหยุดไป แต่บางตัวจะมีอาการชักเกร็งโดยไม่สามารถที่จะทรงตัวให้ตรงอยู่ได้ ขาเหยียด (extensor spasm) ขาหน้างอ (flexor spasm) และอาจจะไขว้กัน หวังอตั้งจากกับลำตัว กัดฟัน หางตรง มีสิ่งขับไหลออกมาทางปาก จมูก เป็นน้ำ บางตัวก็ชักกระแทกจนเลือดที่จมูกไหล และปัสสาวะไหลร่วมด้วย บางตัวชัก 1 ครั้ง บางตัวชัก 1-2 ครั้ง แล้วเกิดอาการ หู จมูก ปาก ขา 4 ข้าง ชีต เขียว หายใจลึกและถี่ (hyperpnea) และตายในที่สุด

ผลจากการฉีด barakol ขนาดต่างๆกันในหนูแต่ละกลุ่ม คือ 225, 275, 325, 375 และ 425 มก./Kg i.p. พบว่า barakol มี



$CD_{50}$  เท่ากับ 296.71 (265.25-331.56) มก/กก ตารางที่ 1

$LD_{50}$  เท่ากับ 324.09 (302.36-347.39) มก/กก ตารางที่ 2 และรูปที่ 6

ตารางที่ 1 แสดงค่าของ convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของหนู mice ที่ได้รับ barakol ในขนาดต่างๆ

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
225	0/8	0.0	4.4
275	2/8	37.5	37.5
325	5/8	62.5	62.5
375	8/8	100.0	94.3

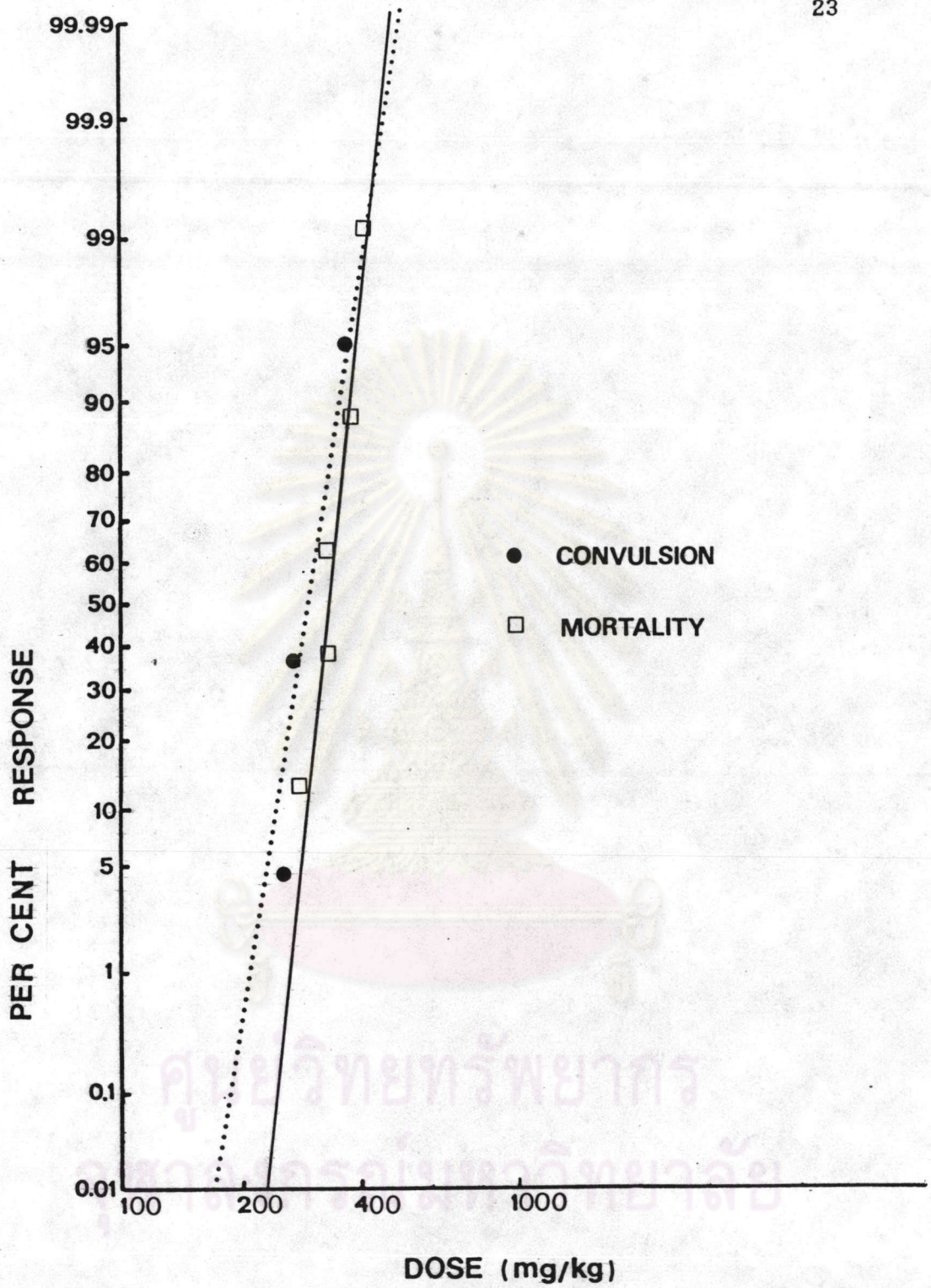
$CD_{50} = 296.71 (265.25-331.65) \text{ mg/Kg, i.p.}$

ตารางที่ 2 แสดงค่าของ Mortality ratio และ  $LD_{50}$  ของหนู mice ที่ได้รับ barakol ขนาดต่างๆกัน

Dose(mg/Kg)	Dead/total	observed%dead	%response
275	1/8	12.5	12.5
325	3/8	37.5	37.5
375	7/8	87.5	87.5
425	8/8	100.0	99.0

$LD_{50} = 324.09 (302.36-347.39) \text{ mg/Kg, i.p.}$





รูปที่ 6 ภาพแสดง Dose response curves ของ convulsant และ mortality ratio ของ barakol



### 3. ผลการต้านฤทธิ์ของ barakol ต่อ CNS stimulating drugs (picrotoxin, bicucullin, strychnine)

จากการทดลองการต้านฤทธิ์ของ barakol กับ CNS stimulating drugs (picrotoxin, bicucullin, strychnine) พบว่า สารสกัด barakol นี้ไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ CNS stimulating drugs ในการทำให้เกิดอาการชักหรือตายได้ ในการ pretreat ด้วย barakol ขนาด 5, 10, 20 มก./Kg และยิ่งกลับพบว่า เมื่อเพิ่ม dose จะมีแนวโน้มการชัก และการตายเพิ่มขึ้นอีกด้วย โดยพบว่า

3.1 Picrotoxin มี  $CD_{50}$  เท่ากับ 4.13 ( 3.28-5.21 ) มก./Kg และ  $LD_{50}$  เท่ากับ 8.04 (6.78-9.53) มก./Kg (ตารางที่ 3,7) และเมื่อ pretreat ด้วย barakol 5, 10, 20 มก./Kg จะทำให้มี  $CD_{50}$  เท่ากับ 3.56 (2.53-5.01) มก./kg , 5.19 (3.90-6.90) มก./Kg , 2.69 (1.73-4.20) มก./Kg ทำให้  $LD_{50}$  เท่ากับ 7.73 (6.72-8.88) มก./Kg, 8.57 (7.61-9.66) มก./Kg และ 7.08 (6.12-8.80) มก./Kg ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า barakol ไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ picrotoxin ได้ ( ตารางที่ 3 - 10, ภาพที่ 7,8)

3.2 Bicucullin มี  $CD_{50}$  เท่ากับ 4.08 (3.91-4.25) มก./Kg และ  $LD_{50}$  เท่ากับ 4.40 (3.91-4.96) มก./Kg (ตารางที่ 11,15) และเมื่อ pretreat ด้วย barakol 5, 10, 20 มก./Kg จะทำให้ค่า  $CD_{50}$  เท่ากับ 4.13 (3.67-4.65) มก./Kg , 4.67 (4.15-5.26) มก./Kg , 3.53 (2.90-4.30) มก./Kg ตามลำดับ และทำให้ค่า  $LD_{50}$  เท่ากับ 4.13 (3.67-4.65) มก./Kg , 4.75 (4.18-5.41) มก./Kg , 4.20 (3.67-4.80) มก./Kg ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า barakol ไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ bicucullin ได้ (ตารางที่ 11-18 , รูปที่ 9,10).

3.3 Strychnine มี  $CD_{50}$  เท่ากับ 1.22 (1.09-1.37) มก./Kg และมี  $LD_{50}$  เท่ากับ 1.58 (1.42-1.76) มก./Kg (รูปที่ 19,23) และเมื่อ pretreat ด้วย barakol ขนาด 5, 10, 20 มก./Kg จะทำให้ค่า  $CD_{50}$  เท่ากับ 1.26 (1.12-1.41) มก./Kg, 0.99 (0.86-1.15) มก./Kg , 0.61 (0.46-0.88) มก./Kg ตามลำดับ และจะทำให้ค่า  $LD_{50}$  เท่ากับ 1.29 (1.17-1.42) มก./Kg , 1.35 (1.22-1.49) มก./Kg , 0.72 (0.58-0.91) มก./Kg ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า barakol ไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ strychnine (ตารางที่ 19-26 , รูปที่ 11,12)



ตารางที่ 3 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Picrotoxin

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
2	0/8	0.0	3.8
4	4/8	50.0	50.0
6	6/8	75.0	75.0
8	8/8	100.0	96.2

$CD_{50}$  เท่ากับ 4.13 (3.28-5.21) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 4 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
2	1/8	12.5	12.5
4	5/8	62.5	62.5
6	6/8	75.0	75.0
8	8/8	100.0	96.8

$CD_{50}$  เท่ากับ 3.56 (2.53-5.01) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 5 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
2	0/8	0.0	2.9
4	3/8	37.5	37.3
6	4/8	50.0	50.0
8	6/8	75.0	75.0
10	8/8	100.0	94.3

$CD_{50}$  เท่ากับ 5.19 (3.90-6.90) mg/Kg ,i.p.

ตารางที่ 6 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
2	3/8	37.5	25.0
4	5/8	62.5	50.0
6	7/8	87.5	87.5
8	8/8	100.0	97.4

$CD_{50}$  เท่ากับ 2.69 (1.73-4.20) mg/Kg,i.p.



ตารางที่ 7 ตารางแสดง Mortality และ LD<sub>50</sub> ของ Picrotoxin

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
6	0/8	3.0	0.0
8	4/8	50.0	50.0
10	7/8	87.5	87.5
12	8/8	100.0	99.3

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 8.04 (6.78-9.53) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 8 ตารางแสดง Mortality และ LD<sub>50</sub> ของ Picrotoxin ที่  
pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
6	1/8	12.5	12.5
8	4/8	50.0	50.0
10	7/8	87.5	87.5
12	8/8	100.0	99.0

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 7.73 (6.72-8.88) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 9 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg

Dose (mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
6	0/8	0.0	2.0
8	3/8	37.5	37.5
10	6/8	75.0	75.0
12	8/8	100.0	97.7

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 8.57 (7.61-9.66) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 10 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg

Dose (mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
6	2/8	25.0	25.0
8	5/8	62.5	62.5
10	8/8	100.0	95.9

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 7.08 (6.12-8.20) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 11 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Bicucullin

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
3	1/8	12.5	12.5
4	3/8	37.5	37.5
5	6/8	75.0	75.0
6	8/8	100.0	96.5

$CD_{50}$  เท่ากับ 4.08 (3.91-4.25) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 12 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
3	0/8	0	5.7
4	4/8	50.0	50.0
5	6/8	75.0	75.0
6	8/8	100.0	96.5

$CD_{50}$  เท่ากับ 4.13 (3.67-4.65) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 13 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
3	0/8	0	2.0
4	2/8	25.0	25.0
5	4/8	50.0	50.0
6	8/8	100.0	91.5

$CD_{50}$  เท่ากับ 4.67 (4.15-5.26) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 14 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
3	3/8	25.0	37.5
4	4/8	50.0	50.0
5	7/8	62.5	62.5
6	8/8	100.0	97.7

$CD_{50}$  เท่ากับ 3.53 (2.90-4.30) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 15 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Bicucullin

Dose (mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
3	0/8	0.0	2.9
4	3/8	37.5	37.5
5	6/8	75.0	75.0
6	7/8	87.5	87.5
7	8/8	100.0	98.7

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 4.40 (3.91-4.96) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 16 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg

Dose (mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
3	0/8	0.0	5.7
4	4/8	50.0	50.0
5	6/8	75.0	75.0
6	8/8	100.0	96.5

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 4.13 (3.67-4.65) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 17 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
3	0/8	0.0	2.0
4	2/8	25.0	25.0
5	5/8	62.5	62.5
6	6/8	75.0	75.0
7	8/8	100.0	96.8

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 4.75 (4.18-5.41) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 18 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % daed	%response
3	1/8	12.5	12.5
4	2/8	25.0	25.0
5	6/8	75.0	75.0
6	8/8	100.0	95.6

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 4.20 (3.67-4.80) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 19 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Strychnine

Dose (mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
1.0	1/8	12.5	12.5
1.25	4/8	50.0	50.0
1.50	7/8	87.5	87.5
1.75	8/8	100.0	99.3

$CD_{50}$  เท่ากับ 1.22 (1.09-1.37) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 20 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg

Dose (mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
1.0	0/8	0.0	10.4
1.25	5/8	62.5	62.5
1.50	6/8	75.0	75.0
1.75	8/8	100.0	94.8

$CD_{50}$  เท่ากับ 1.26 (1.12-1.41) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 21 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
0.5	0/8	0.0	2.3
0.75	2/8	25.0	25.0
1.00	4/8	50.0	50.0
1.25	5/8	62.5	62.5
1.50	8/8	100.0	93.3

$CD_{50}$  เท่ากับ 0.99 (0.86-1.15) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 22 ตารางแสดง convulsant ratio และ  $CD_{50}$  ของ Strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	convulsant/total	observed%convulsion	%response
0.5	3/8	37.5	37.5
0.75	5/8	62.5	62.5
1.00	6/8	75.0	75.0
1.25	8/8	100.0	95.3

$CD_{50}$  เท่ากับ 0.61 (0.46-0.82) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 23 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Strychnine

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % daed	%response
1.25	1/8	12.5	12.5
1.50	3/8	37.5	37.5
1.75	5/8	62.5	62.5
2.00	7/8	87.5	87.5
2.25	8/8	100.0	98.4

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 1.58 (1.42-1.76) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 24 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % daed	%response
1.00	0/8	0.0	6.0
1.25	4/8	50.0	50.0
1.50	6/8	75.0	75.0
1.75	8/8	100.0	96.5

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 1.29 (1.17-1.42) mg/Kg, i.p.



ตารางที่ 25 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % daed	%response
1.00	0/8	0.0	3.5
1.25	3/8	37.5	37.5
1.50	6/8	75.0	75.0
1.75	7/8	87.5	87.5
2.00	8/8	100.0	99.0

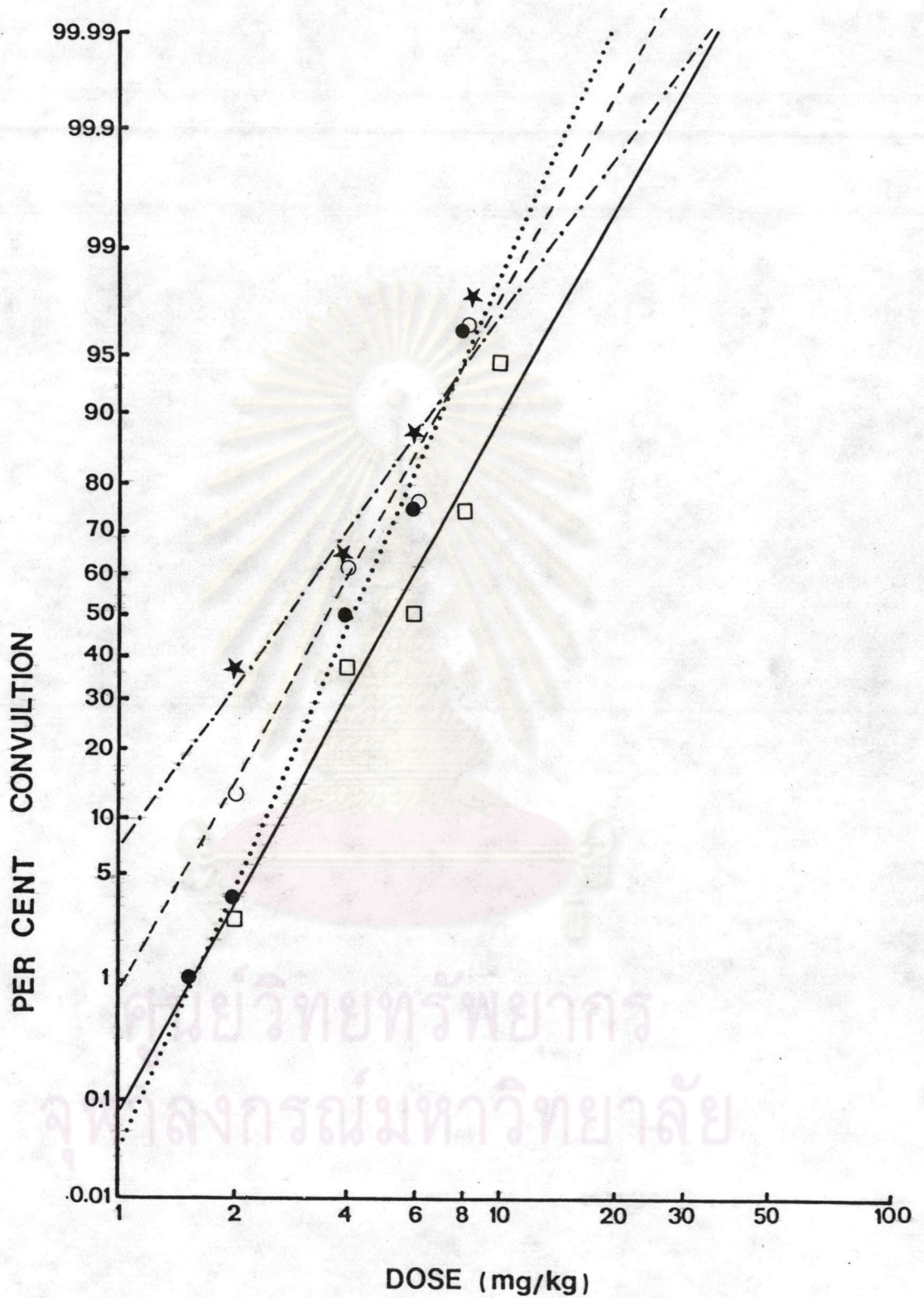
LD<sub>50</sub> เท่ากับ 1.35 (1.22-1.49) mg/Kg, i.p.

ตารางที่ 26 ตารางแสดง Mortality ratio และ LD<sub>50</sub> ของ Strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg

Dose(mg/Kg)	dead/total	observed % dead	%response
0.05	2/8	25.0	25.0
0.75	3/8	37.5	37.5
1.00	6/8	75.0	75.0
1.25	8/8	100.0	94.5

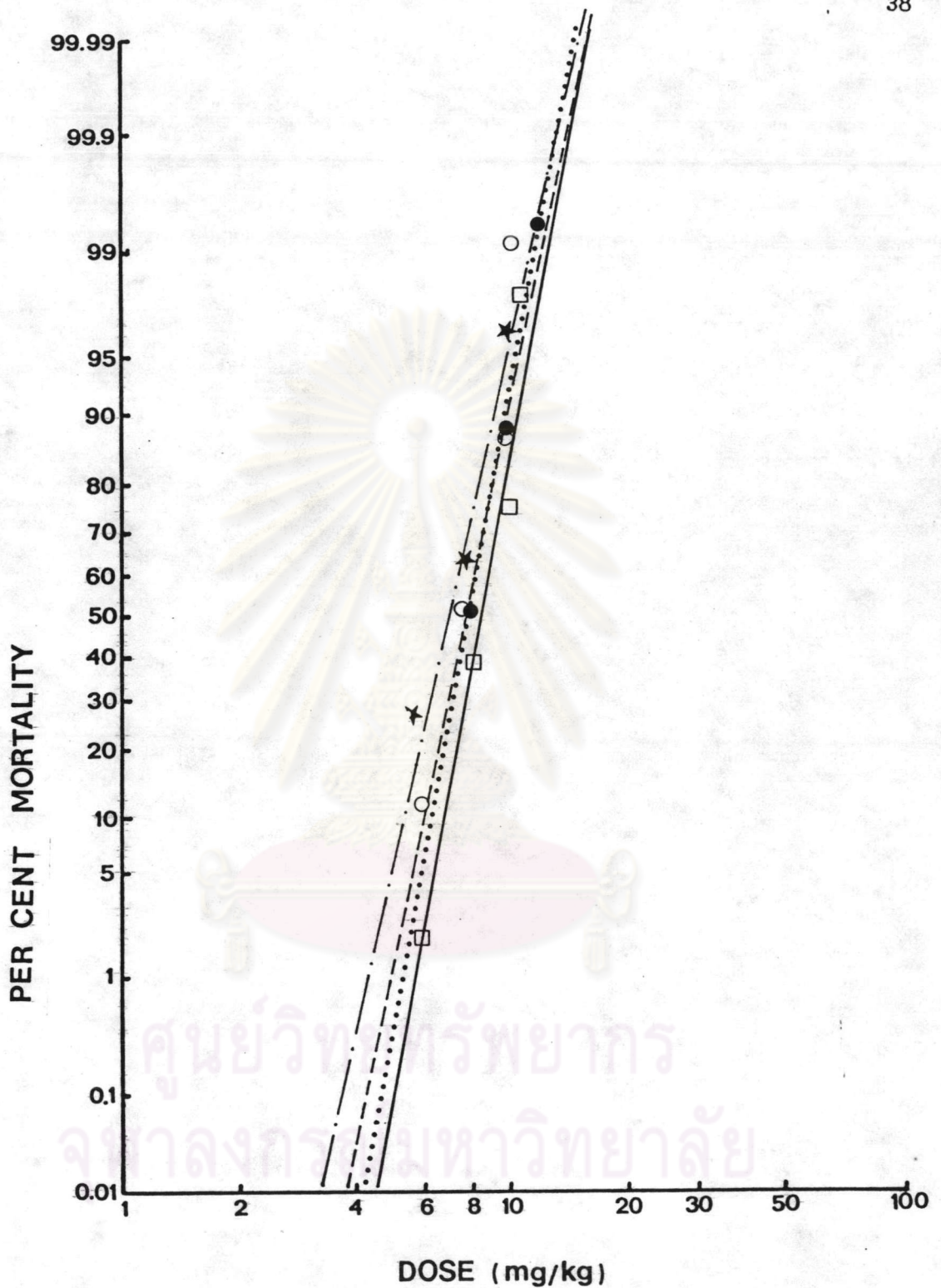
LD<sub>50</sub> เท่ากับ 0.72 (0.58-0.91) mg/Kg, i.p.





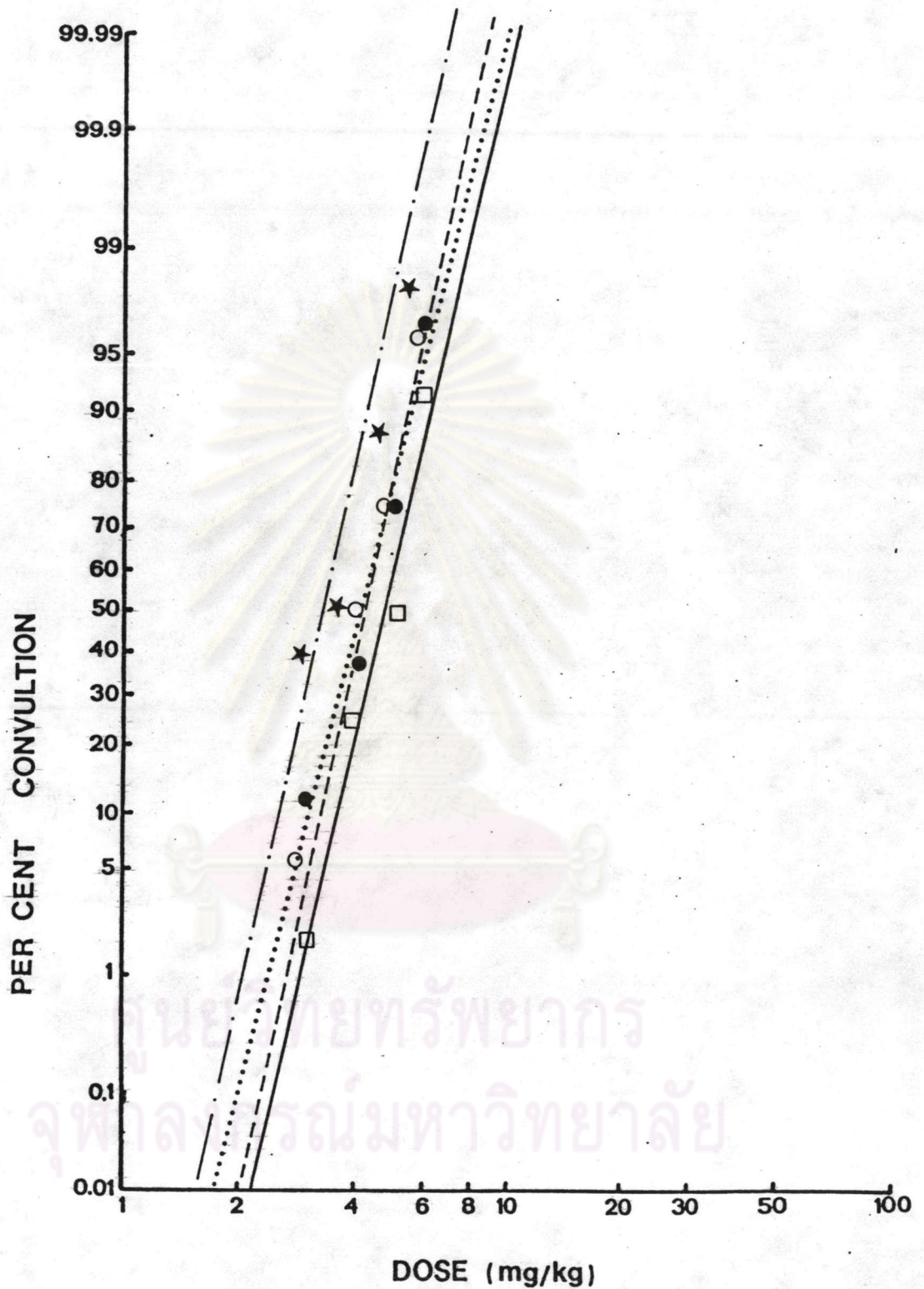
รูปที่ 7 ภาพแสดง Dose response curve ของ Picrotoxin โดยวัดจาก จำนวนเปอร์เซ็นต์การชักของสัตว์ทดลองหลังการฉีด Picrotoxin กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----), 10 mg/Kg (□—), 20 mg/Kg (★-·-·-)





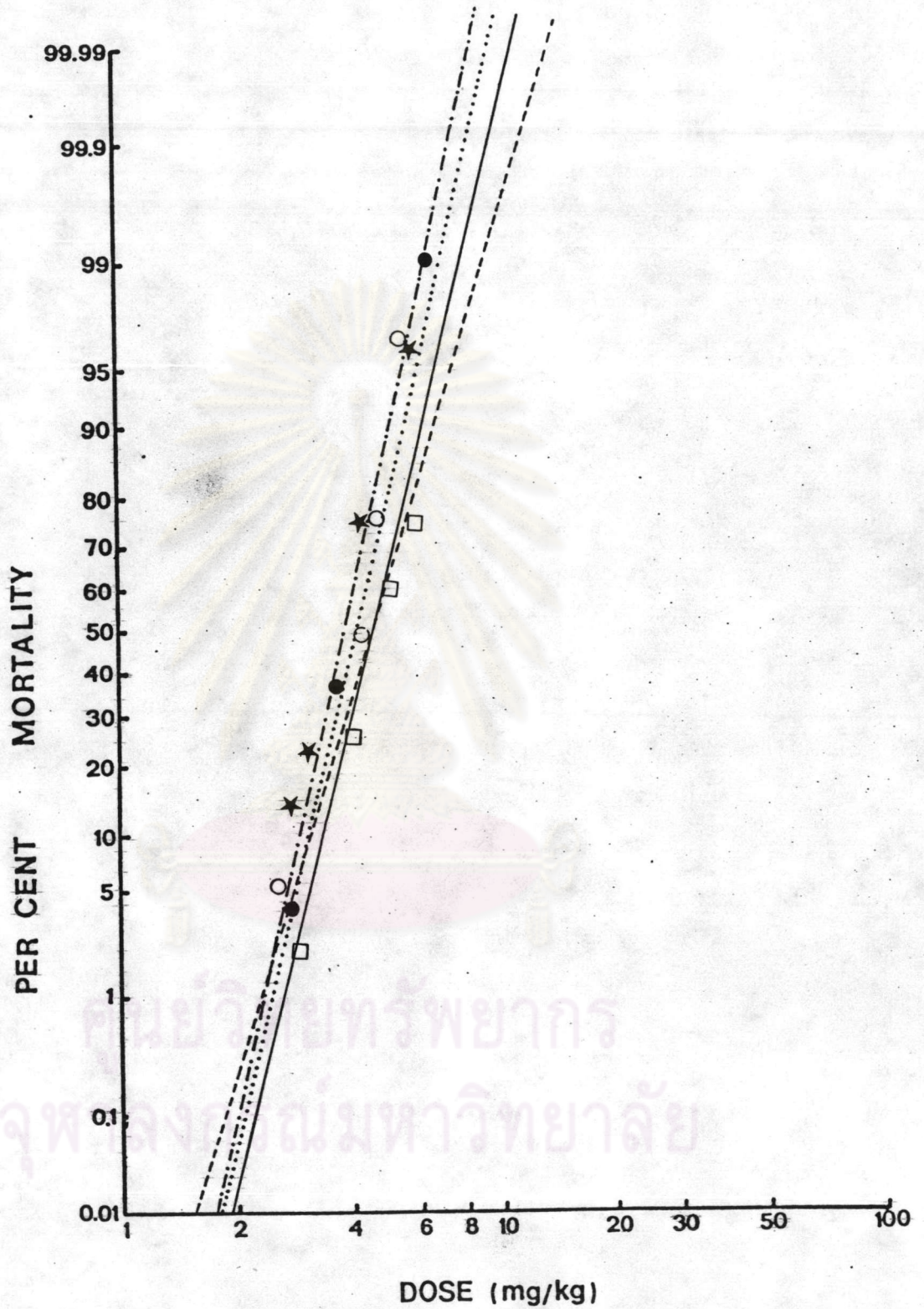
รูปที่ 8 ภาพแสดง Dose response curve ของ Picrotoxin โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองหลังการฉีด Picrotoxin กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○-----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (\* — — )





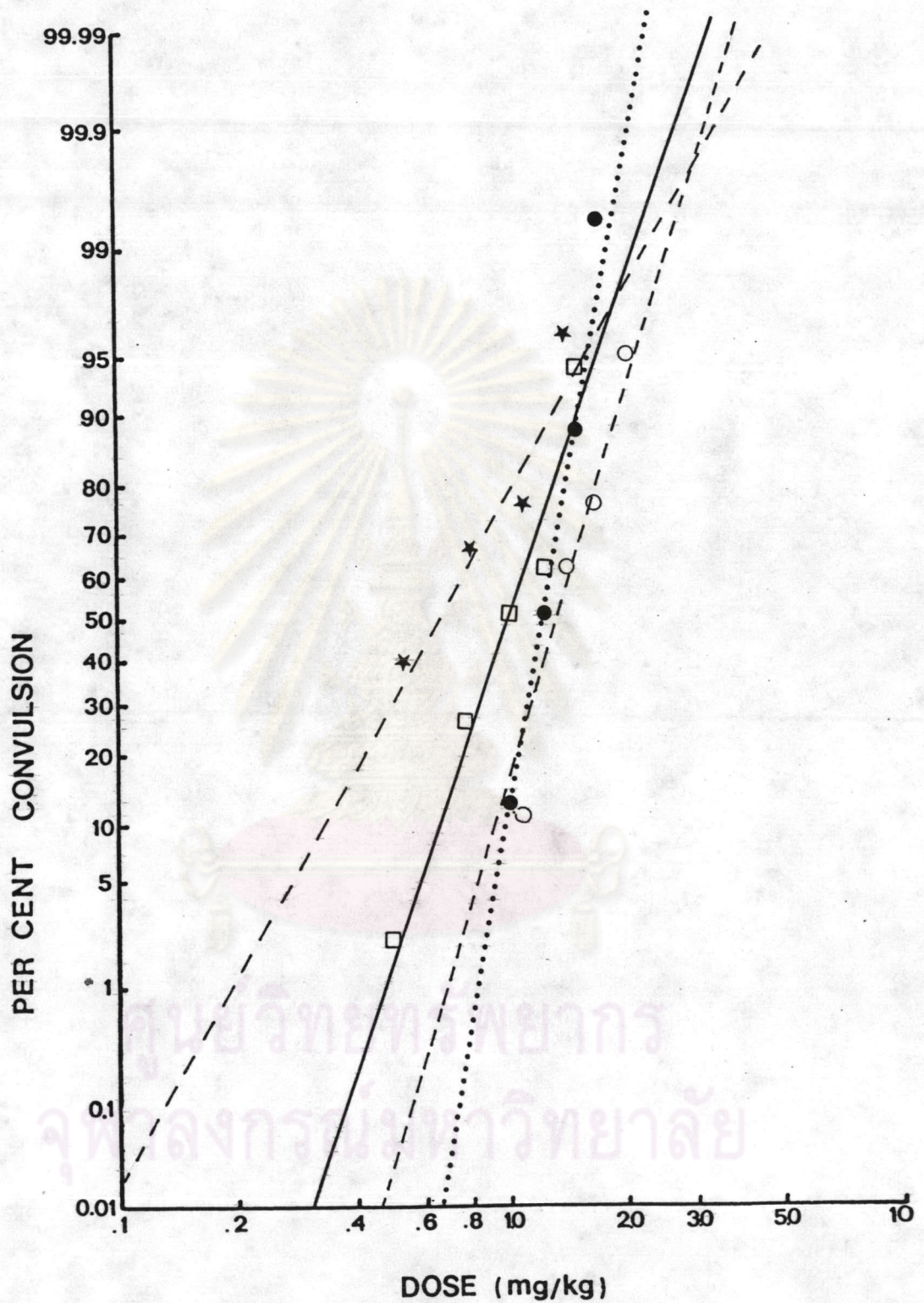
รูปที่ 9 ภาพแสดง Dose response curve ของ Bicucullin โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การชักของสัตว์ทดลองหลังการฉีด Bicucullin กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----), 10 mg/Kg (□—), 20 mg/Kg (★ — · — ·)





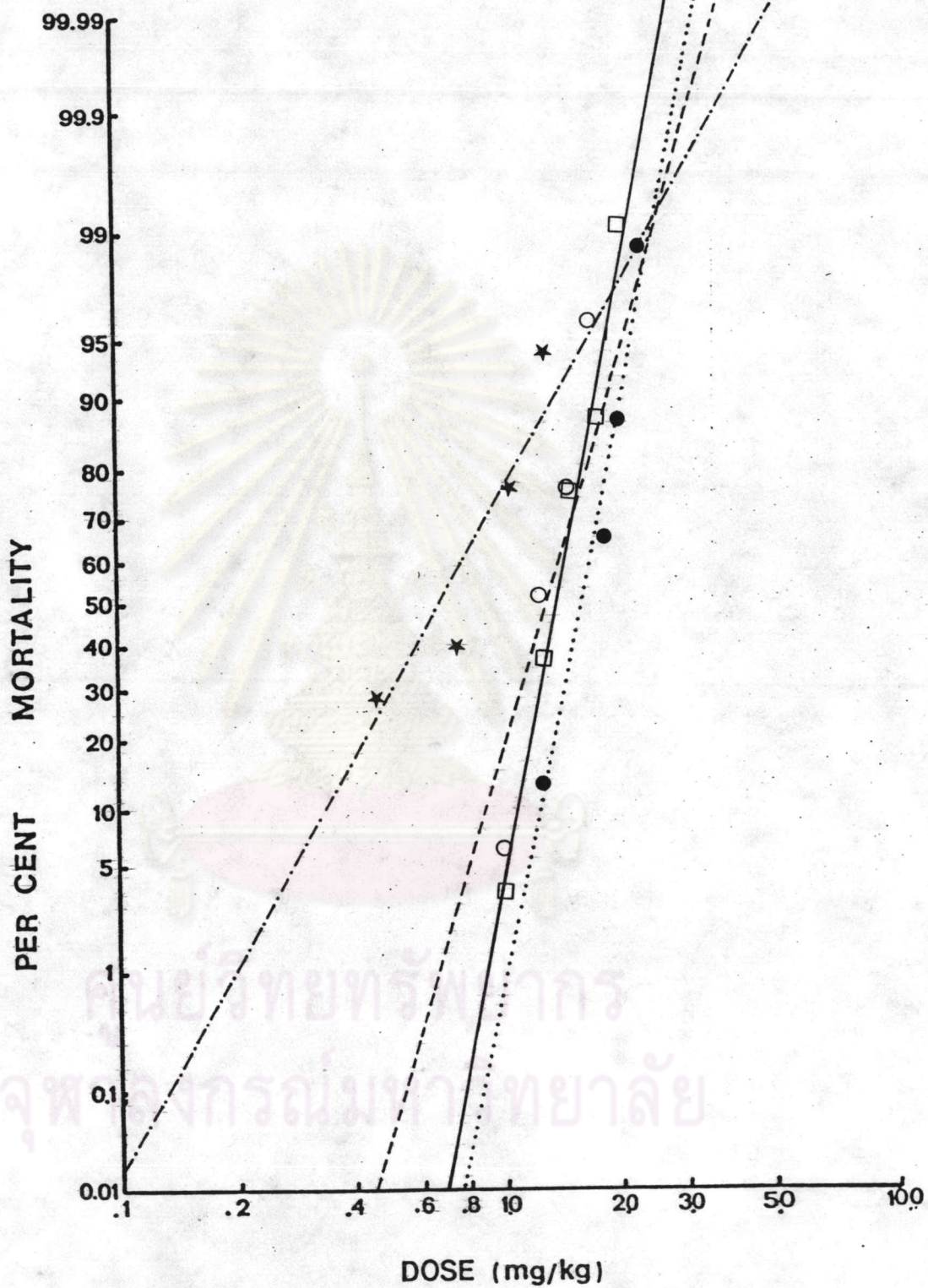
รูปที่ 10 ภาพแสดง Dose response curve ของ Bicucullin โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองหลังการฉีด Bicucullin กลุ่มควบคุม ( ●.....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg ( ○-----), 10 mg/Kg ( □——), 20 mg/Kg ( ★ — · — · )





รูปที่ 11 ภาพแสดง Dose response curve ของ Strychnine โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การชักของสัตว์ทดลองหลังการฉีด Strychnine กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○-----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★-·-·-)





รูปที่ 12 ภาพแสดง Dose response curve ของ Strychnine โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองหลังการฉีด Strychnine กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○-----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★—·—·)



### 3. ผลของ Barakol ในการส่งบรจับ

#### 3.1 Activity ทั่วๆไป

เมื่อนำหนูมาไว้ในกล่องทดลอง 30 นาที เพื่อให้หนูปรับตัวแล้ว หลังจากนั้นก็เริ่มบันทึกจำนวน activity ของหนูอย่างต่อเนื่องตั้งแต่เวลา 8.00-16.00 น. เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ทุกๆวันที่ทำการทดลอง พบว่า หนูจะมี activity มากในช่วงเช้าและจะค่อยๆลดลงในตอนบ่าย (รูปที่ 13) โดยเฉพาะในช่วง 8.00-10.00 น. นั้นจะมี activity มากที่สุด คือ ประมาณ 371 ครั้ง/ชั่วโมง และมี activity ในช่วงบ่ายประมาณ 50-60 ครั้ง/ชั่วโมง ซึ่งหนูทดลองบางตัวอาจนอนหลับบ้าง นานถึง 15-30 นาที จึงจะมี activity อีกครั้ง ดังนั้นจึงเลือกเวลาระหว่าง 8.00-10.30 น. เพื่อมาทำการทดลอง

#### 3.2 ความแตกต่างระหว่าง activity ของหนูแต่ละกลุ่ม

จากการทดลองพบว่าหนูทดลองมีจำนวนของ activity ตั้งแต่ น้อยกว่า 500 จนถึง 3000 ครั้ง/2 ชั่วโมง (8.00-10.00 น.) ดังนั้นจึงแบ่งหนูออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มที่มี activity น้อยกว่า 500 ครั้ง/2 ชั่วโมง (รูปที่ 14 A)
2. กลุ่มที่มี activity ปานกลาง คือ 500-1500 ครั้ง/2 ชั่วโมง (รูปที่ 14 B)
3. กลุ่มที่มี activity มาก คือ มากกว่า 1500 ครั้ง/2 ชั่วโมง (รูปที่ 14 C)

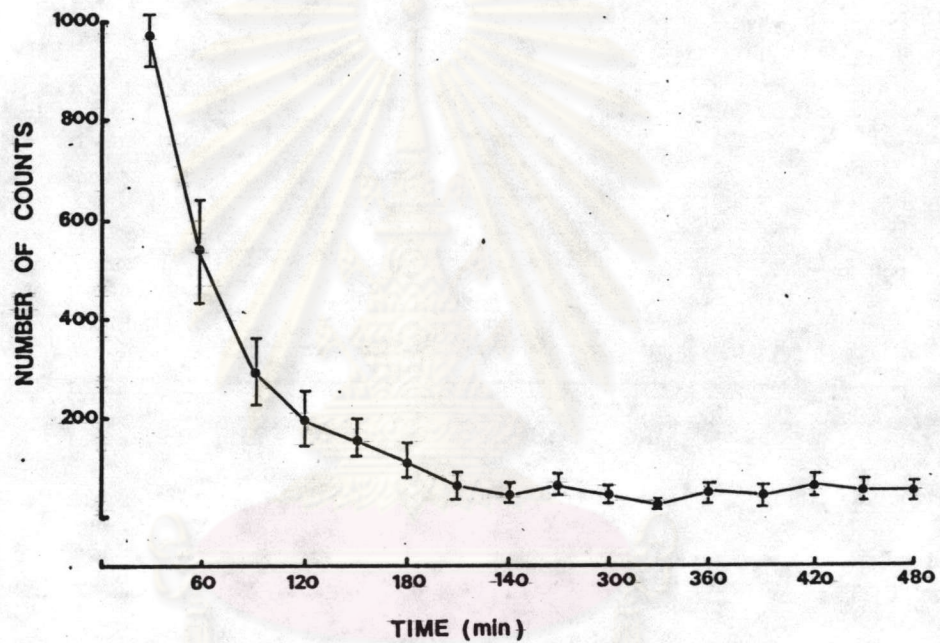
โดยพบว่าหนูส่วนใหญ่จะมี activity อยู่ในกลุ่ม activity ปานกลาง คือ 500-1500 ครั้ง/นาฬิกา และพบว่าเมื่อให้ barakol แก่หนูกลุ่มต่างๆ ขนาดเท่ากัน คือ 100 mg/Kg ทำให้หนูทุกกลุ่มมี activity ลดลง และจะมีผลมาก คือ ทำให้ activity ลดลงมากในหนูกลุ่มที่มี activity มากที่สุด (มากกว่า 1500 ครั้ง/2 ชั่วโมง) (รูปที่ 14) คือ สามารถลด activity ของกลุ่ม activity น้อยได้ 50.82 % . ในกลุ่ม activity ปานกลาง 72.94 % และในกลุ่ม activity มาก 82.49 % (รูปที่ 15)

#### 3.3 ผลของ barakol ขนาดต่างๆต่อกลุ่ม activity ปานกลาง

เมื่อหนูเกือบทั้งหมดอยู่กลุ่มที่มี activity ปานกลาง ดังนั้น จึงเลือกหนูกลุ่มนี้มาใช้

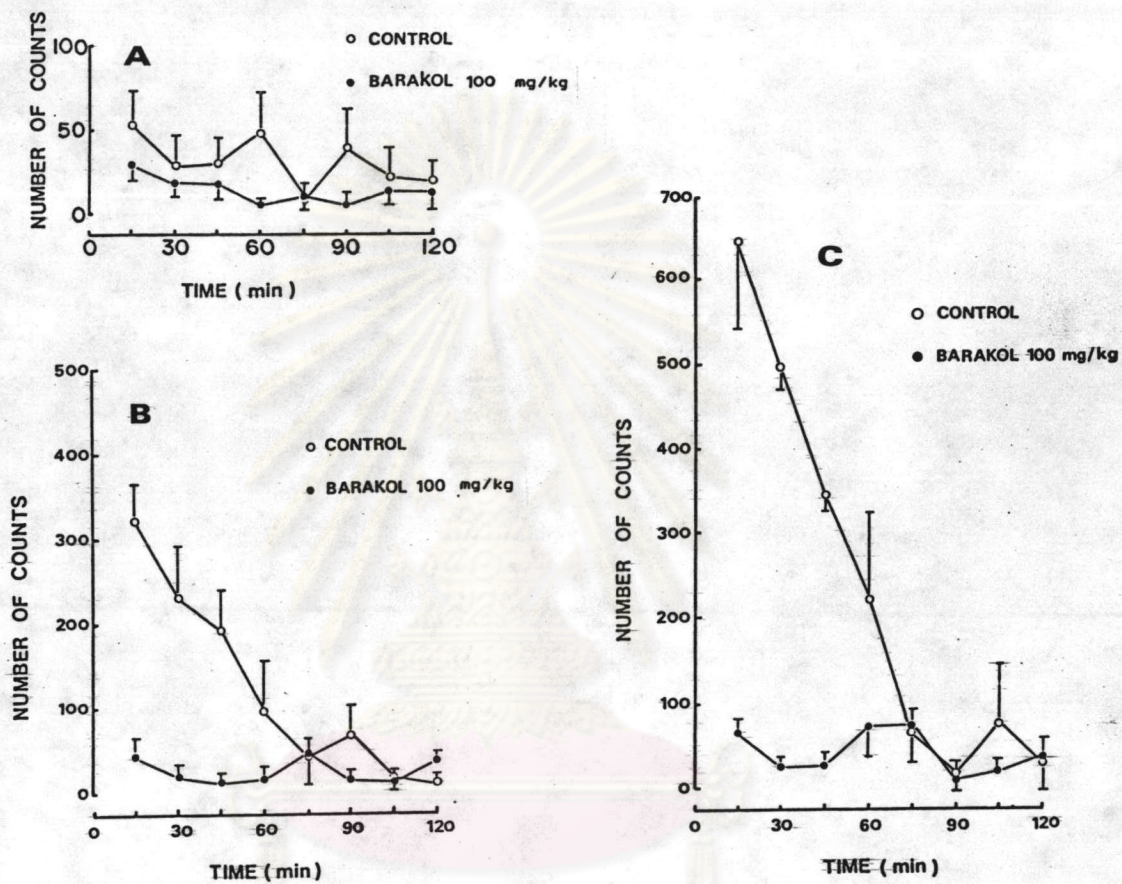


ทดลอง และพบว่ามีการลดลงของ activity แบบ Dose-dependent (รูปที่ 17) โดย barakol ในขนาด 10 , 25 , 50 , 75 , 100 mg/Kg สามารถลด activity ได้ 38.28 % , 65.23 % , 66.29 % , 71.78 % และ 78.94 % ตามลำดับ (รูปที่ 18)



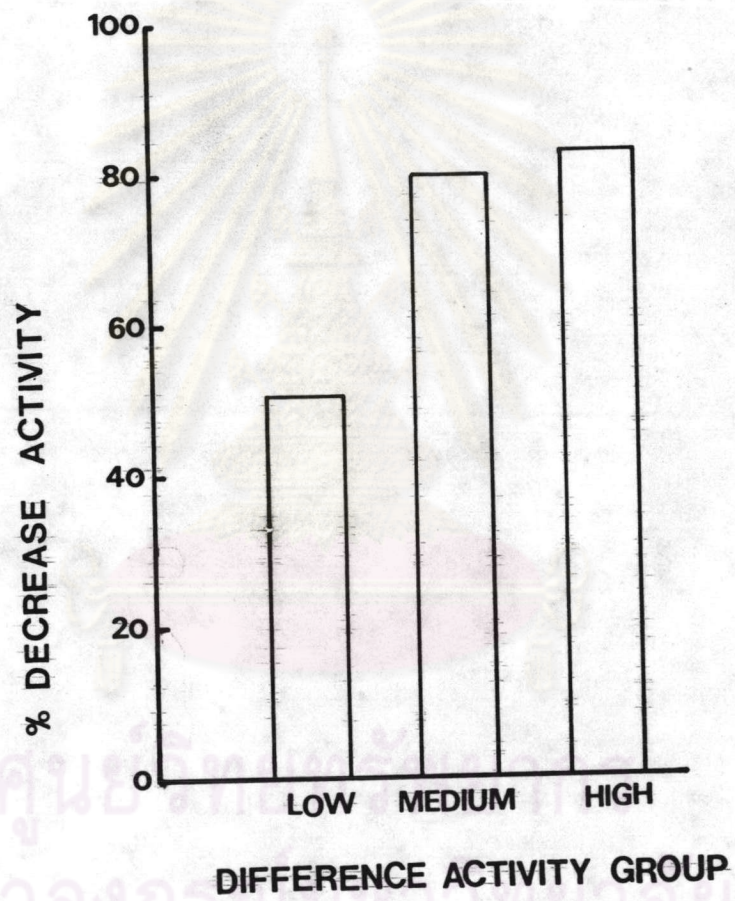
รูปที่ 13 ภาพแสดง locomotor counts (mean  $\pm$  S.E.M.) ของหนู 10 ตัว ในเวลา 8 ชั่วโมง โดยใช้ locomotor activity monitor





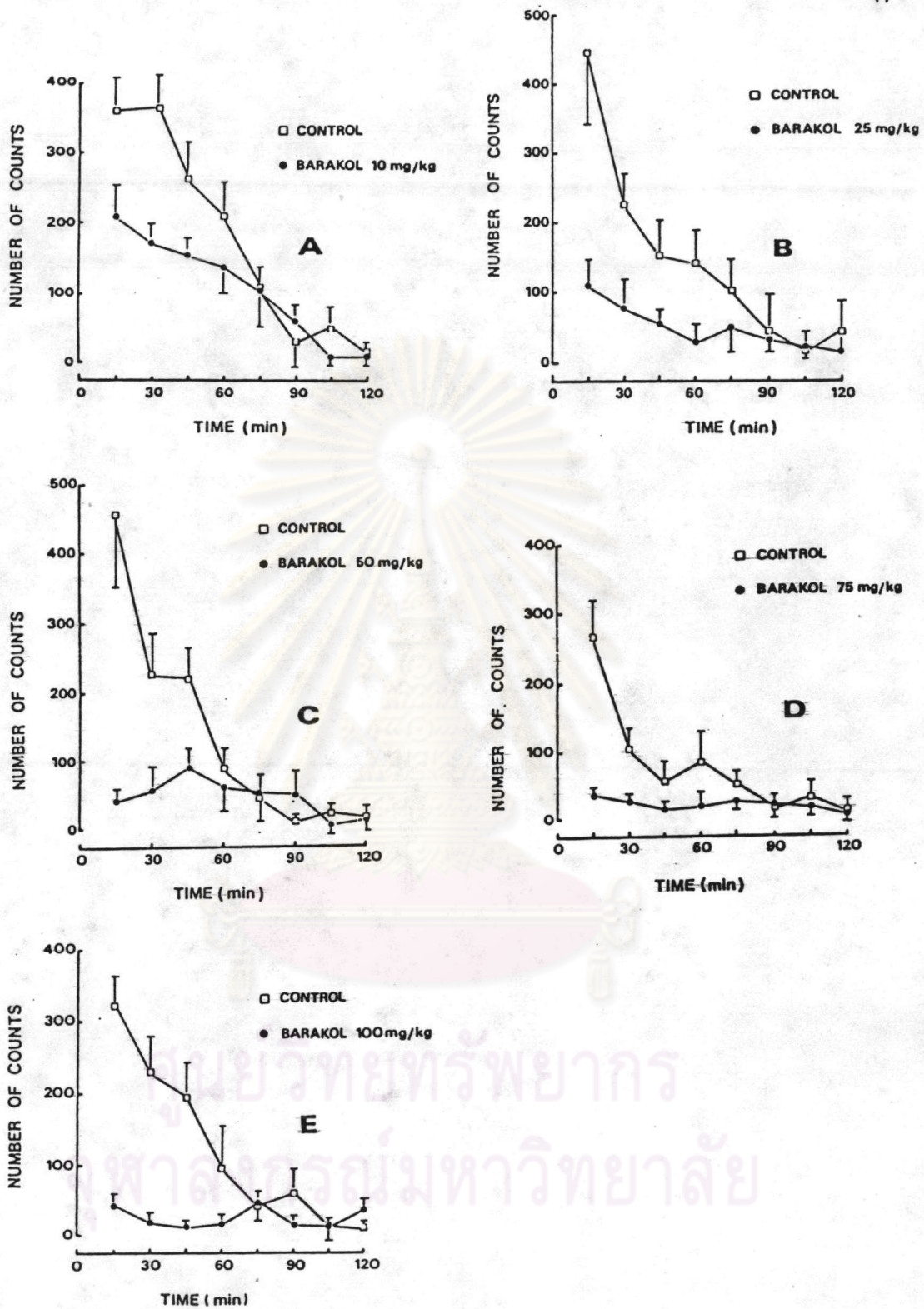
รูปที่ 14 ภาพแสดง locomotor counts (mean  $\pm$  S.E.M.) หลังการให้ barakol 100 mg/Kg ในกลุ่มหนูที่มี activity ต่างกันใน 120 นาที low activity group (A), medum activity group (B), high activity group (C)





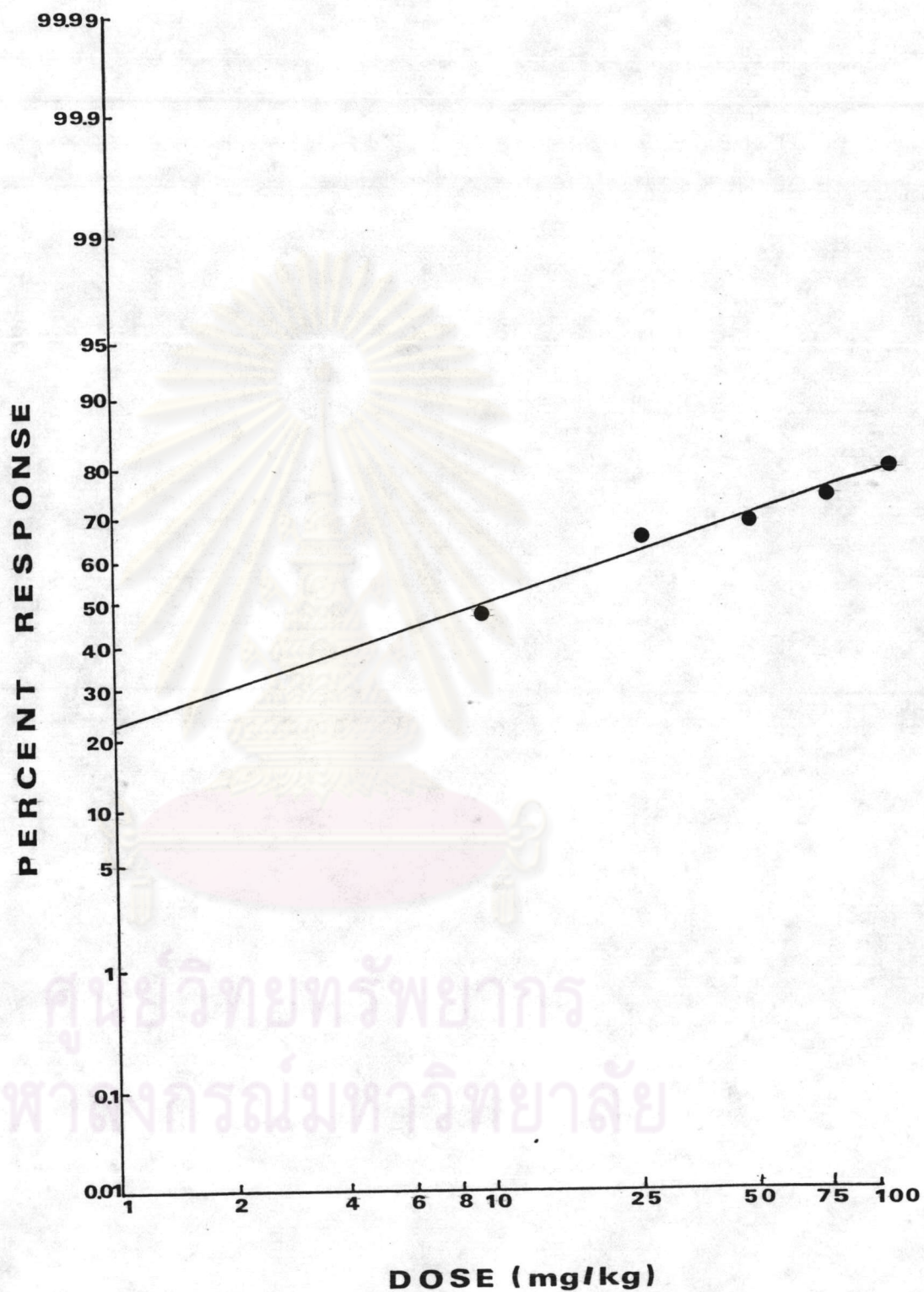
รูปที่ 15 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลด locomotor activity หลังการให้ barakol 100 mg/kg ในกลุ่มหนูที่มี activity ต่างกัน





รูปที่ 16 ภาพแสดง locomotor counts (mean  $\pm$  S.E.M.) หลังการให้ isotonic saline (กลุ่มควบคุม) และการให้ barakol ในขนาดต่างกันในเวลา 120 นาที





รูปที่ 17 ภาพ dose response curve แสดงเปอร์เซ็นต์การลด activity ของหนูแต่ละกลุ่มที่ได้รับ barakd ในขนาดต่างๆ กัน



#### 4. ผลการระงับความเจ็บปวดของ barakol

จากการทดสอบผลระงับความเจ็บปวดของ barakol โดยใช้วิธี hot plate test ปรากฏว่า barakol สามารถลดความเจ็บปวดได้จริง โดยสามารถไปเพิ่ม nociceptive threshold ได้แบบ dose dependent และ effect ที่เกิดขึ้นนี้จะปรากฏที่ขนาดที่ให้ ตั้งแต่ 100 mg/kg ขึ้นไป โดยมี onset ที่เร็วจนถึง maximum ที่ 30-60 นาที และมี duration เป็นแบบ dose-dependent (รูปที่ 18)

ขนาดของ barakol ที่ 100, 125, 150, 175, 200 mg/kg สามารถเพิ่ม nociceptive threshold 26.03%, 47.07%, 76.07%, 86.97%, 91.71% ตามลำดับ (รูปที่ 19)

#### 5. ผลของ barakol ต่อระบบ serotonergic system

##### 5.1 พฤติกรรมของหนูหลังให้ 5-HTP

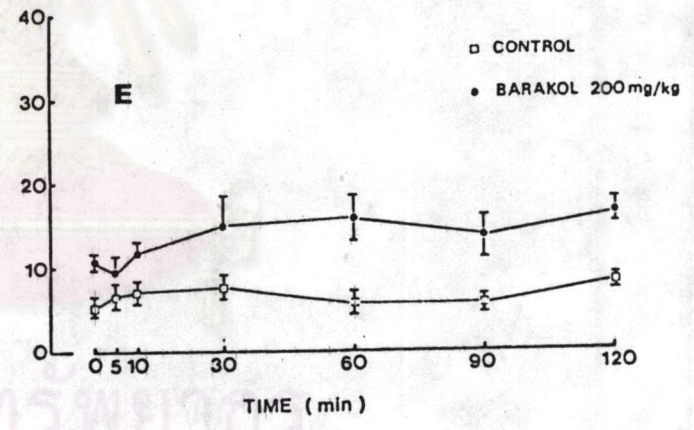
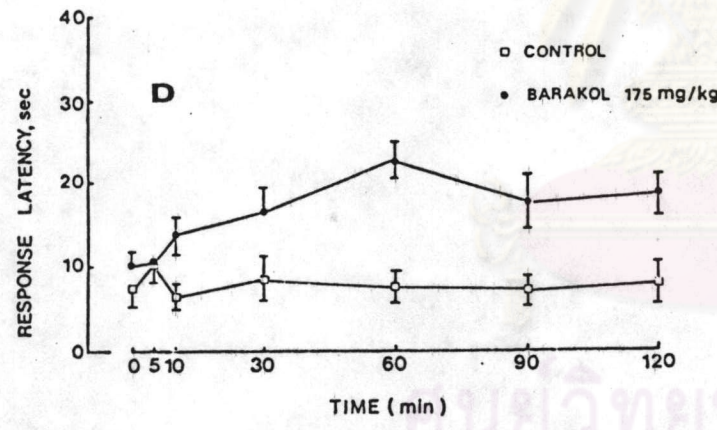
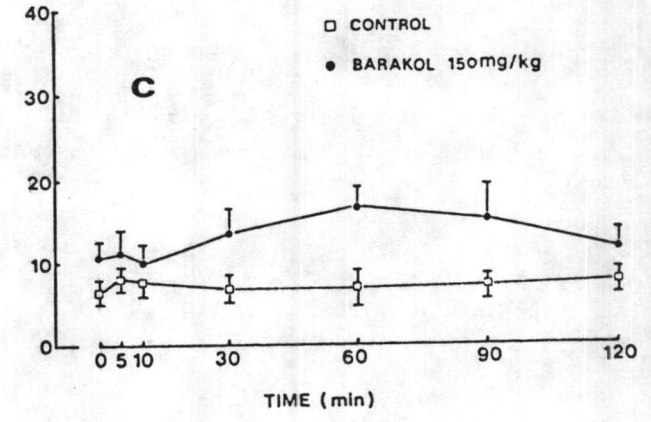
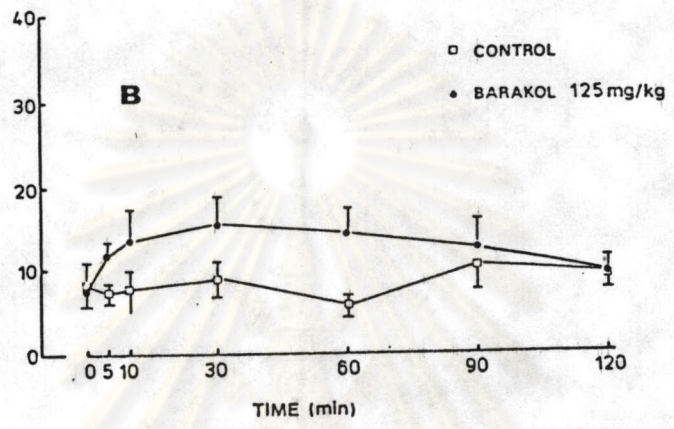
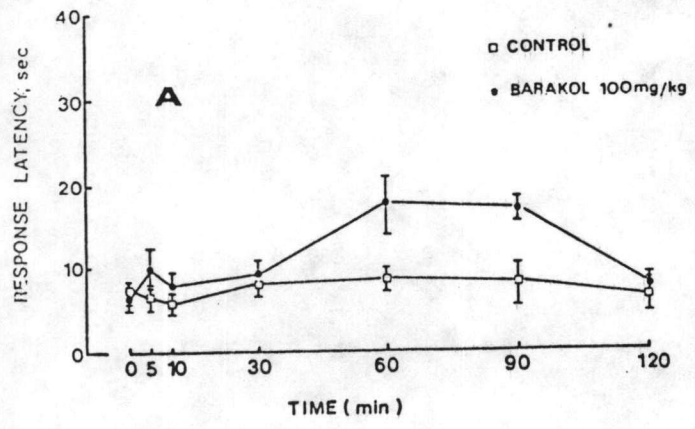
เมื่อให้ 5-HTP แก่หนูในขนาด 200 mg/kg จะทำให้เกิดอาการทางพฤติกรรมแก่หนู 2 อย่างคือ พฤติกรรมการสับตัว และ 5-HT syndrome และพบว่า 5-HT syndrome จะเกิดก่อนการสับตัว ประมาณ 3-5 นาที

อาการของ 5-HT syndrome จะเกิดขึ้นประมาณ 18-20 นาที ถึง 90-110 นาที หลังให้ 5-HTP และประกอบด้วยอาการต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. มีอาการตัวสั่นทั้งตัวขณะพัก (resting tremor)
2. ลำตัวยืดเกร็งแข็ง (rigidity and elongate body)
3. ขาหลังกางแผ่ออก (hindlimb abduction)
4. อาการหัวส่ายไปมา (lateral head weaving)
5. อาการตะบับขาหน้าทั้ง 2 ข้างเป็นจังหวะสลับกัน (reciprocal forepaws treading)
6. หางชี้ตรงแข็ง (straub's tail)
7. หนูและตาแดง (red eyes and ears)

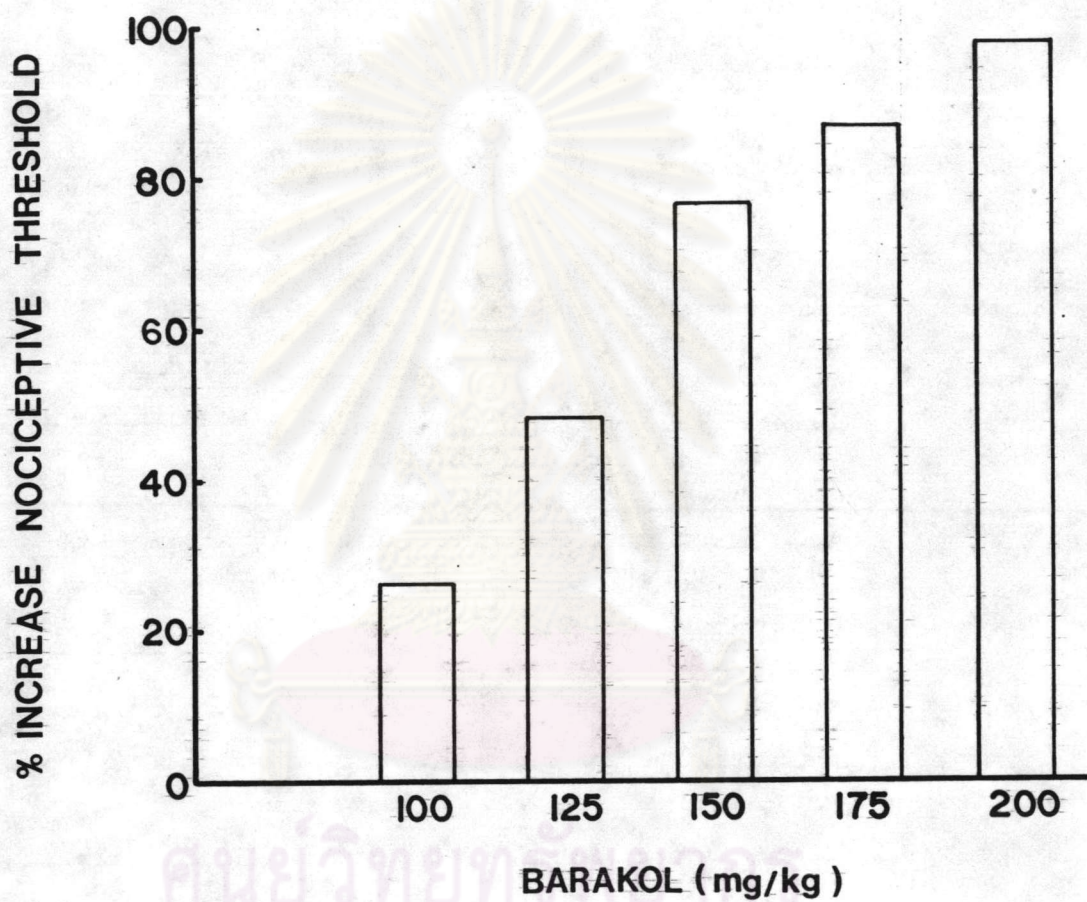
ส่วนพฤติกรรมสับตัวนั้น จะเกิดขึ้นประมาณ 22-27 นาทีหลังให้ 5-HTP





รูปที่ 18 ภาพแสดงผลของ barakol ขนาดต่างๆ ต่อ hot plate test (mean + S.E.M.)





รูปที่ 19 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การเพิ่ม nociceptive threshold หลังจากให้ barakol ขนาดต่างๆกัน



โดยมีจำนวนการสับัดหัวมากที่สุดที่ 60 นาที หลังจากนั้นจะลดลงเรื่อยๆจนหยุดสับัดหัวที่เวลา 90 นาที และมีอัตราเฉลี่ยของการสับัดหัวเท่ากับ  $110 + 2.47 \text{ S.E.M.}$

การปรากฏของอาการ 5-HT syndrome นั้นจะเกิดขึ้นเวลา 20-25 นาที ถึง 90-110 นาทีหลังการให้ 5-HTP และการเกิด 5-HT syndrome ที่เกิดระหว่างการให้ 5-HTP อย่างเดียว กับการ pretreatment ด้วย barakol ก่อนนั้นจากการสังเกตไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากอาการอย่างเดียวกันคือ ตาและจมูกมีสีซีดไม่แดงเท่านั้น

ส่วนพฤติกรรมการสับัดหัวนี้จะลดลง เมื่อ pretreatment ด้วย barakol โดยขนาดที่ให้ 25, 50, 75, 100 mg/kg สามารถลดจำนวนการสับัดหัวได้ (รูปที่ 20) 6 %, 59.6 %, 76.36 %, 92.91 % ตามลำดับ (รูปที่ 21) แต่ในขนาด 100 mg/kg พบว่าหนูตายหมดหลังการทดลอง 120-180 นาที โดยหนูจะมีอาการซึม เชื่องช้า ตา หู และขาซีดขาว จากนั้นจะค่อยๆตายโดยสงบ และมีข้อสังเกตที่แปลกคือ ขนาดที่ให้ 25 mg/kg นั้น ทำให้มีการสับัดหัวเพิ่มขึ้นหลังการฉีด 5-HTP ประมาณ 60-120 นาที ส่วนขนาด 50 mg/kg จะไม่เพิ่มการสับัดหัวที่ 120 นาที

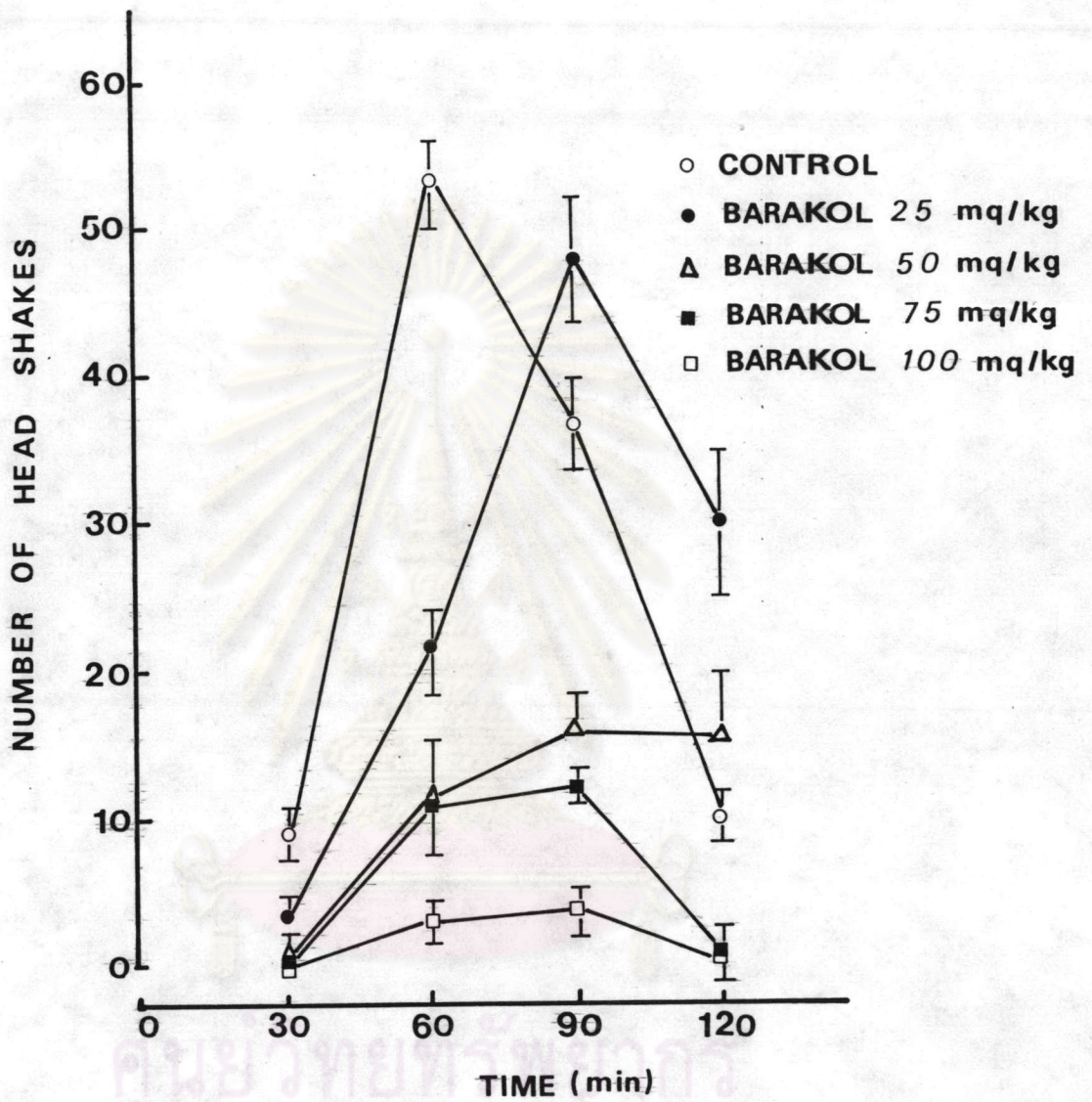
## 6. ผลของ barakol ต่อระบบ dopaminergic system

### 6.1 พฤติกรรมที่เกิดจากการให้ apomorphine ภายหลังจากการทำ lesion

เมื่อให้ apomorphine ในขนาด 1 mg/kg i.p. แก่หนูที่ทำ lesion (6-OH-DA lesioned) 7 วันต่อมา และวางลงบนภาชนะมั่งคริ่งวงกลมจากนั้น 1-2 นาที หนูจะแสดงพฤติกรรมสำรวจ(exploratory behavior) โดยใช้จมูกดมไปมา (sniffing) ลึกครู่ แล้วจะหยุดนิ่ง และหลับตา จากนั้น 3-5 นาทีต่อมาหนูจะแสดงอาการหม่นตัวอย่างสม่ำเสมอ ไปทางด้านขวามือ คือ ด้านที่ไม่ได้ทำ lesion (contralateral to the lesioned side) และจะมีจำนวนการหม่นเพิ่มขึ้นเมื่อ 20-60 นาที จนลดลงแทบไม่หม่นเลย เมื่อเวลา 70-90 นาที หลังให้ apomorphine โดยมีอัตราเฉลี่ย ประมาณ 14 ครั้ง/นาที และแต่ละตัวจะหม่นเฉลี่ยประมาณ 300 ครั้ง (รูปที่ 22) ในขณะที่หม่นหนูจะใช้จมูกดมเป็นบางครั้ง และเมื่อหยุดหม่นแล้วหนูจะยกเท้าหน้ามาดมและเลีย

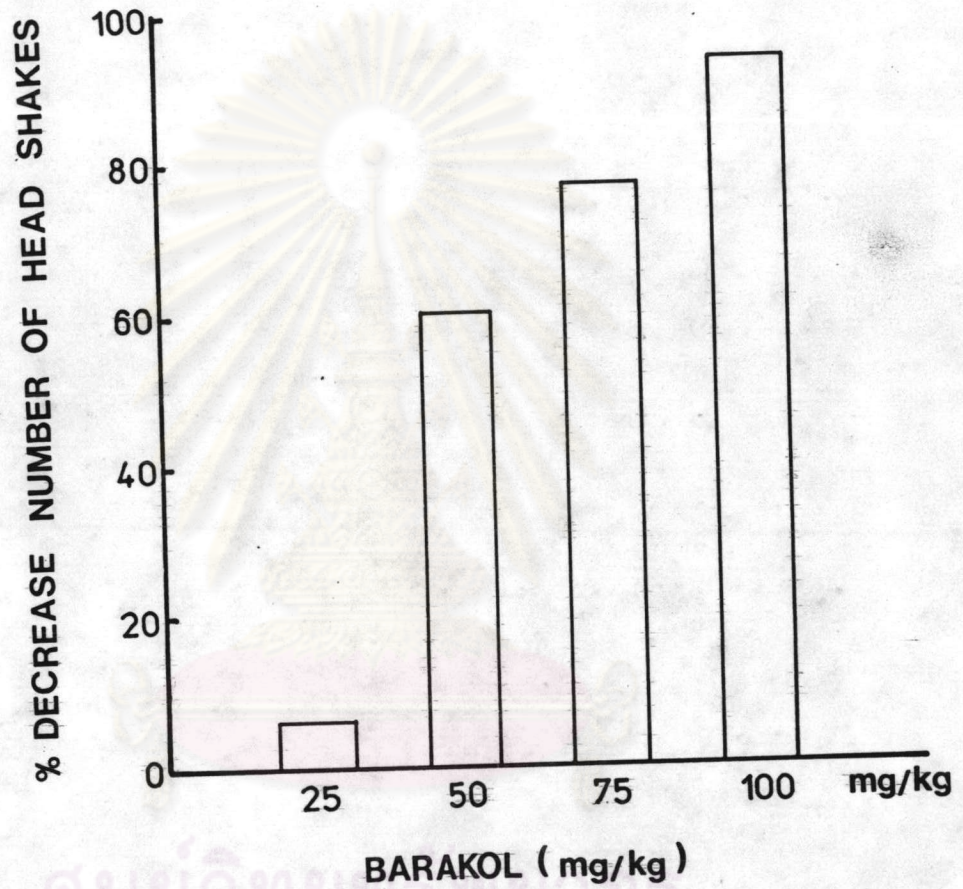
ลักษณะการหม่น หนูจะหม่นไปด้านที่ไม่ได้ทำ lesion โดยใช้ขาขวาหลังเป็นจุดหม่น





ภาพที่ 20 ภาพแสดงผลของ barakol ในขนาดต่างๆต่อจำนวนการสับัดหัว (mean  $\pm$  S.E.M.) ที่เกิดจากการให้ 5-HTP ก่อน (กลุ่มควบคุม) และหลัง pretreat ด้วย barakol ในขนาดต่างๆกัน





ภาพที่ 21 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลดจำนวนการสับคิ้ว ที่เกิดจากการให้ 5-HT หลังการ pretreat ด้วย barakol ในขนาดต่างๆกัน



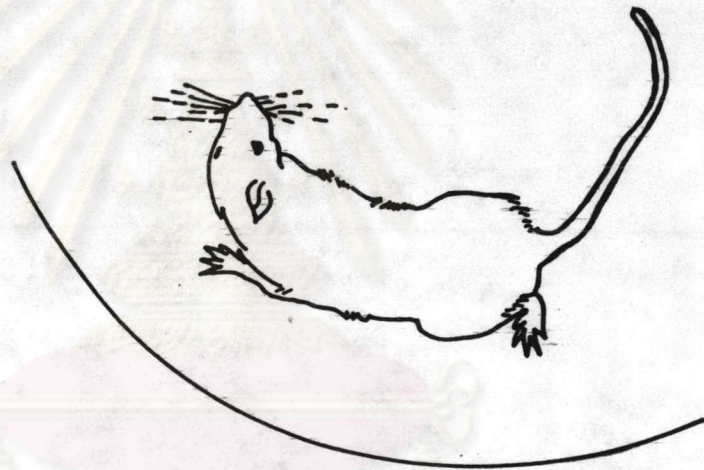
ใช้ซาหน้าเดินไปทางตรงข้ามกับที่เราทำลาย dopamine neuron (contralateral turning) และพบว่าหนูบางตัวหมุนผิดด้านหรือไม่หมุนเลย แสดงว่าการทำลายระบบ dopamine system ไม่สมบูรณ์นั้นไม่นำมาใช้ โดยพบว่าหนูที่ไม่หมุนเลย 75%, หนูที่หมุนผิดด้าน 5% และหนูที่นำมาใช้ได้ 20 %

#### 6:2 ผลของ barakol ต่อระบบ dopaminergic system

7 วันต่อมานำหนูกลุ่มเดิมมา pretreatment ด้วย barakol 75, 100, 125, 150 mg/Kg 15 นาที ก่อนให้ apomorphine พบว่า หนูมีระยะเริ่ม (onset) ของการหมุนเร็วขึ้น (shorter initial period) คือ ประมาณ 1-2 นาที หลังฉีด apomorphine และทำให้จำนวนการหมุนเพิ่มขึ้นเป็น dose-dependent (รูปที่ 23) ถึง 5.25 %, 49.80 %, 68.47 % และ 83.69 % (รูปที่ 24). ซึ่งให้เห็นว่า barakol มีฤทธิ์เสริมการกระตุ้น DA receptor ของ apomorphine

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

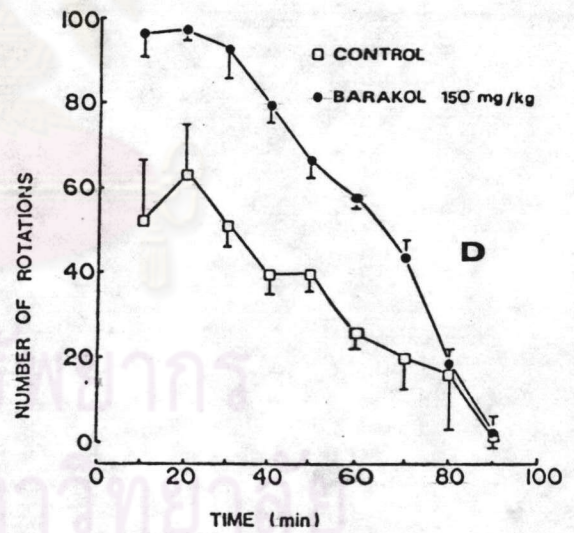
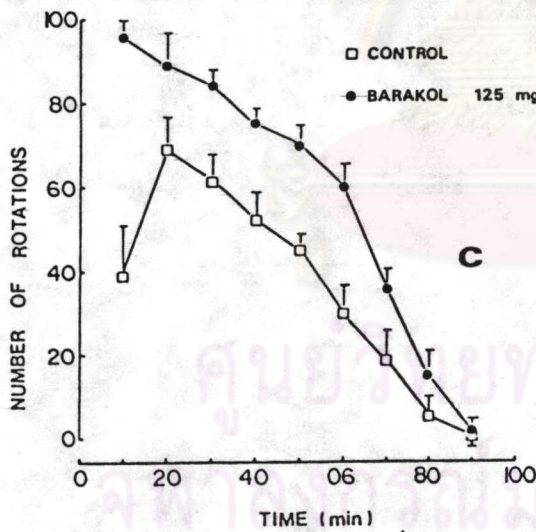
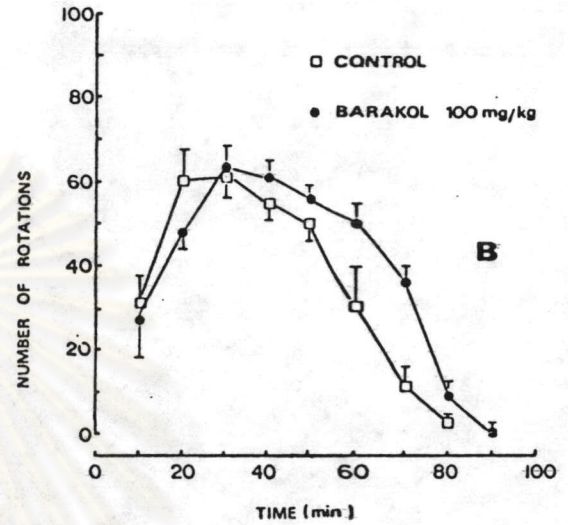
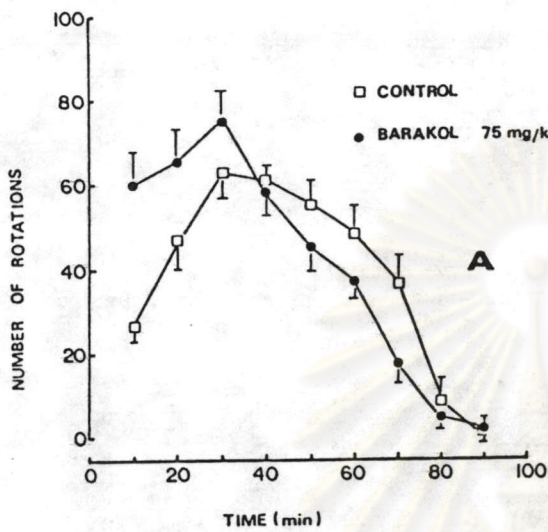




ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

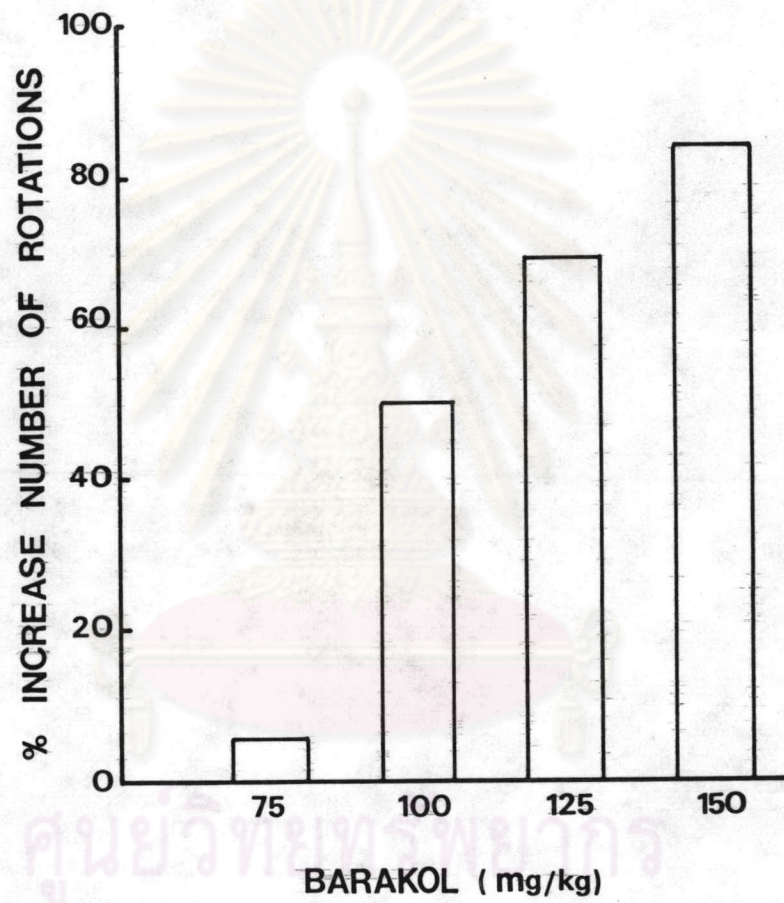
ภาพที่ 22 ภาพแสดงการหมุนของหนูทาง contralateral rotation หลังจากการทำ lesion ที่ substantia nigra ด้านซ้าย





ภาพที่ 23 ภาพแสดงจำนวนการหมุนของหนูที่ทำการ 6-OH-DA lesion mean  $\pm$  S.E.M. บริเวณ SN ด้านซ้าย ที่เกิดจากการให้ apomorphine ก่อน และหลังการให้ barakol ในขนาดต่างๆกัน





ภาพที่ 24 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การเพิ่มจำนวนการหมุนของหนูที่ pretreat ด้วย barakol ขนาดต่างๆก่อนการให้ apomorphine