



การอภิปรายผลการวิจัย

ผลการคำนวณปริมาณน้ำที่มอยู่ในยางคางคกสดของคางคกชนิด *Bufo melanostictus Schneider*. ที่บ่มได้จากต่อม parotoid พบว่ามีน้ำอยู่ประมาณ 53 - 60 % จากการต้มผู้ทำการทดลองไว้กับคางคก 12 ชนิด จากประเทศต่าง ๆ ปริมาณน้ำที่มอยู่ในยางคางคกสดจากต่อม parotoid ประมาณ 51 - 61 % ซึ่งใกล้เคียงกัน และตัวเมียให้ปริมาณยางคางคกมากกว่าตัวผู้ (Chen & Ling Chen, 1933 a) ส่วนนน. ของยางคางคกสดที่บ่มได้จากต่อมประมาณตัวละ 15 - 580 มก.

จากการศึกษาสารละลายยางคางคกชนิดนี้เกี่ยวกับอาการพิษทั่วไปในกระต่าย หนูถีบจักรปกติที่ไม่ได้ทำให้สลบ พบว่าปริมาณของสารละลายยางคางคกขนาดต่ำเมื่อให้เข้าไป ตอนแรกสัตว์ทดลองมีอาการถูกกระตุ้น การหายใจเพิ่มขึ้นเร็วและแรง ผิดกับในปริมาณของสารละลายยางคางคกขนาดสูง สัตว์ทดลองหยุดการหายใจชั่วคราวและตามด้วยการหายใจขัด หายใจไม่ออก ซึ่งสัมพันธ์กับในแมวที่ให้อาสาสลบ ในขณะที่ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น การหายใจกลับเพิ่มขึ้น ดังนั้นผลการหายใจเพิ่มขึ้นนั้นไม่ใช่เกิดจาก reflex แต่เป็นการกระตุ้นการหายใจ ได้มีรายงานถึงการที่นำเอาเลือดคางคกมาใช้เป็นยาช่วยกระตุ้นการหายใจหรือแก้อาการหายใจขัด (ในปริมาณขนาดต่ำ) (Podolsky, 1934) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ในปริมาณของสารละลายยางคางคกขนาดต่ำมีผลกระตุ้นการหายใจ

ผลอีกประการหนึ่งที่พบเห็นเด่นชัดในสัตว์ทดลอง คือสารละลายยางคางคกมีผลทำให้กล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับกระดูกสันหลังคลายตัว เช่น ขาทั้ง 4 ขา ซึ่งผลที่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวนี้จะเพิ่มมากขึ้นตามปริมาณของสารละลายยางคางคกที่เพิ่มขึ้น ผลการทดลองในกระต่ายพบเด่นชัดว่า กระต่ายไม่สามารถยืนหรือเดินได้ ขาทั้ง 4 ขา

แขนงออกไป ไม่มีแรงพอที่จะยื่นหรือเดินได้ การคลายตัวของกล้ามเนื้อเห็นได้ชัด
 เช่นเดียวกันในหนูถีบจักร ซึ่งจะอยู่นิ่งกับที่ ขาทั้ง 4 ข้าง ออก ไม่สามารถเดินหรือทรงตัว
 ได้ มีอาการซึม ผลของสารละลายยางคางคกต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อ โคเดอ
 เช่นเดียวกับการทดลองของ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ ที่ทดลองผลของยางคางคกและ
 ไซคางคกในหนูถีบจักร โดยพบว่าผลของยางคางคกจะทำให้หนูถีบจักรไต่อยู่บน rolling
 roller apparatus ไต่ลง และไม่สามารถเกาะอยู่ได้เมื่อให้ในปริมาณที่สูงขึ้น
 ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลการทดลองในกระต่ายและหนูถีบจักร กลไกการออกฤทธิ์นั้นไม่ได้
 ศึกษาเฉพาะลงไป ในขณะนี้ แต่จากอาการที่เห็นในหนูถีบจักร และโดยเฉพาะในกระต่าย
 จะพบการกระตุกเล็กน้อยก่อนที่จะเริ่มการคลายตัวของกล้ามเนื้อ และในปริมาณของสาร
 ละลายยางคางคกขนาดต่ำ สัตว์ทดลองสามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้แต่ใช้เวลาหลายวัน

ผลการทดลองในกระต่ายเมื่อนำสารละลายยางคางคกขนาด 1.5 มก.
 คอ นน. 1 กก. กระต่ายจะหยุดนิ่งอยู่กับที่โดยพบว่าตัวทุกส่วนนิ่งไม่หายใจ คอแข็ง
 หัวยกสูงขึ้น หางกระดก คลายผลของการกระตุ้น spinal cord (Chen &
 Henderson, 1960) อาการเช่นนี้จะพบอยู่ชั่วขณะ และมีอาการเกร็งตลอดลำตัว
 จากนั้นจึงล้มลงชักกระตุกสลับกับชักเกร็ง 2 - 3 ครั้ง และหยุดการหายใจในที่สุด
 มีการทดลองของ Kodama (1920) โดยฉีด cinobufagin เข้าใต้ผิวหนังของกบ
 พบการเคลื่อนไหวแบบ stiffness และ fibrillary โดยไม่พบอาการชัก ซึ่ง
 ผู้ทดลองสรุปว่า เนื่องจากผลการกระตุ้น motor nerve ending การทดลอง
 ของ Chen และคณะ (1931) โดยฉีด cinobufagin เข้าไปใน anterior
 lymph sac ในกบอาการที่พบไม่เหมือนกับที่ให้ digitalis glycosides คือกบ
 มีอาการอ่อนเพลียมาก การเคลื่อนไหวแบบ unsteady และ spastic และจะยิ่ง
 อ่อนแรงลงจนแผนทองแตะกับพื้น ขาทั้ง 4 แยก และชักแบบ clonic และ tonic
 ซึ่งผู้ทดลองสรุปว่า เป็นผลเนื่องจากการกระตุ้น spinal cord เมื่อพิจารณาจาก
 อาการที่พบในปริมาณของสารละลายยางคางคกขนาดสูง คล้ายกับผลของพวกที่ทำให้เกิด
 depolarization โดยไม่เกิด repolarization เช่น พวก depolarizing

neuromuscular blocking agent (Succinyl choline) (Burns&Paton, 1951) อาการชักเกร็งเกิดเพียงชั่วขณะ ไม่นาน ติดกับอาการชักเกร็งที่เกิดจากพวก hypertonia และ hyperreflexia เช่น strychnine ซึ่งกระตุ้นที่ spinal cord (Roszkowski, 1960) และรายงานของแพทย์ในผู้ป่วยที่รับประทานคางคก พบว่าผู้ป่วยนอนเพลียอย่างมากและซึม นิ่งไม่เคลื่อนไหวทางอวัยวะ ในผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการไม่รุนแรง พบว่ายังมีอาการนอนเพลียอยู่ ภายหลังจาก 25 วันไปแล้ว ผลการทดลองในสัตว์ทดลองและผลในผู้ป่วยที่รับประทานคางคก แสดงอย่างเด่นชัดว่าสารละลายยางคางคกทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวอย่างมาก และเมื่อพิจารณาขนาดค่าของชาวบ้านที่นิยมรับประทานคางคกเพื่อเป็นการบรรเทาอาการปวดหลัง ปวดเมื่อยนั้น ผลจากการทดลองแสดงให้เห็นว่า การที่ชาวบ้านเชื่อนั้น อาจเป็นไปได้ โดยการรับประทานเนื้อคางคกเพื่อทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ

ผลของสารละลายยางคางคกต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดทั้งในสัตว์ทดลองที่สลบและในหัวใจ หลอดเลือดที่แยกออกมานั้น แสดงอย่างเด่นชัดว่าในสารละลายยางคางคกนั้นมีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจและพบว่าพิษที่มีต่อหัวใจนั้นอาจเป็นอาการที่สำคัญ การที่ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นในแมว มีสาเหตุจากหลายอย่าง

สารละลายยางคางคกที่ทำให้หลอดเลือดแดงของกระต่ายหดตัว แสดงว่าการเพิ่มของความดันโลหิตมีสาเหตุมาจากการหดตัวของหลอดเลือดซึ่งการออกฤทธิ์นี้คล้ายกับผลของ Norpinephrine หรือ Serotonin การหดตัวของหลอดเลือดแดง (Aorta) สามารถยับยั้งได้ด้วย Phentolamine และ Cyproheptadine ผลการวิจัยของ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์ ที่ทดลองฉีดสารละลายยางคางคกเข้าไปในสุนัข แมว หนูขาว พบว่าการเพิ่มความดันโลหิตนี้สามารถยับยั้งได้ด้วย Phentolamine

จากผลการทดลองในแมวที่สลบ พบว่าขณะที่ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น พบ pulse blood pressure กว้าง โดยที่ systolic เพิ่มมากกว่า diastolic ผลการทดลองนี้แสดงว่า สารละลายยางคางคกมีผลกระตุ้นแรงบีบตัวของหัวใจให้

เพิ่มขึ้นด้วย ผลในแนวที่สลับสัมพันธ์กับผลที่เกิดในหัวใจ และ auricles ที่แยกออกมาของหนูตะเภา โดยที่พบว่าสารละลายยางคางคกเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจทั้งในหัวใจและใน auricles ที่แยกออกมา ผลของ Propranolol ซึ่งสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ Isoproterenol ได้ทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจนั้น ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มของแรงบีบตัวของหัวใจที่เกิดเนื่องจากสารละลายยางคางคกได้ แต่สามารถยับยั้งการเพิ่มของอัตราการเต้นของหัวใจได้ ได้มีผู้แยกส่วนประกอบของสารละลายยางคางคกชนิด *Bufo melanostictus* (Bucherl & Buckley, 1971) ออกเป็นสารกลุ่มที่เรียกว่า bufodienolides (bufogenins, bufagins) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างเป็น steroid และ bufotoxins สารกลุ่มนี้มีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจ โดยเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (Chen & Kovarikova, 1967) การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจโดยสารละลายยางคางคกนี้เป็นผลเนื่องจากสารที่ออกฤทธิ์กระตุ้น β_1 -receptors ของหัวใจ ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วย Propranolol มีรายงานพบสารพวก Epinephrine และ Norepinephrine ในคางคกแทบทุกชนิด (Bucherl & Buckley, 1971) และจากผลในหลอดเลือดแดงที่การหดตัวของหลอดเลือดสามารถยับยั้งได้ด้วย Phentolamine ก็ควรจะมีสารกลุ่มหลังนี้ในสารละลายยางคางคกด้วย ผลการทดลองของบูอนทอกความดันโลหิตในสัตว์ทดลองที่ใช้สาร cinobufagin และ cinobufotoxin (Chen et al., 1931) คล้ายกับผลการทดลองของสารละลายยางคางคก ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าผลคอกความดันโลหิตในแนวและคอกหลอดเลือด มีผลเนื่องมาจากสารพวก bufagin และ bufotoxin ในสารละลายยางคางคกนี้ด้วย นอกจากสารที่คล้ายพวก Epinephrine like substances ดังกล่าว

อาการพิษสำคัญที่พบในแนวที่สลับและในหัวใจของหนูตะเภาที่แยกออกมาคือ สารละลายยางคางคก ทำให้จึงหวั่นไหวการเต้นของหัวใจผิดปกติ ไม่สม่ำเสมอ ซึ่งขึ้นกับขนาดของปริมาณสารละลายยางคางคกที่ให้ ผลในแนวที่สลับแสดงให้เห็นว่าสารละลายยางคางคกมีผลต่อการนำคลื่นไฟฟ้าของหัวใจ เนื่องจากพบว่าลักษณะ

ของ ECG เปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก พบ PR ยาวขึ้น QRS complex กว้างขึ้น คล้ายกับผลการทดลองของ Chen และคณะ (1931) ที่พบว่าสาร cinobufagin และ cinobufotoxin ทำให้ PR ยาวขึ้น ทำให้ลักษณะของ ECG เปลี่ยนแปลงไป การเกิด cardiac arrhythmias ในแมวสัมพันธ์กับการเกิด cardiac arrhythmias ในหัวใจที่แยกออกมาของหนูตะเภา (ในการ infusion) โดยพบว่าการเกิน 2 - 3 ครั้งแล้วหยุดเข็นสลับกันไป โดยเฉพาะเมื่อให้ในปริมาณที่สูง พบ cardiac arrhythmias คล้ายกับผลที่เกิดเนื่องจาก cinobufagin และ cinobufotoxin และหัวใจหยุดเต้น (Systolic standstill) ในที่สุด (Chen et al., 1931) จากผลการทดลองในแมวที่สลบ ความคันโลหิตเพิ่มขึ้นและลดลงทันทีที่หัวใจอย่างมาก และเพิ่มขึ้นอีก 2 - 3 ครั้ง ก่อนที่สัตว์ทดลองจะตายทั้งในแมวและในหัวใจหนูตะเภาที่แยกออกมาจะพบ ventricular fibrillation ทุกการทดลองก่อนตาย ผลการทดลองนี้อาจกล่าวได้ว่า การเกิด cardiac arrhythmias นั้น เป็นผลเกี่ยวกับการนำคลื่นไฟฟ้าในหัวใจ ผลการทดลองในหัวใจที่แยกออกมาของหนูตะเภา พบว่า cardiac arrhythmias จะเกิดขึ้น เมื่ออัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้นในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจเริ่มลดลง และในแมวที่สลบเกิดความผิดปกติขึ้นใน pattern ของ ECG การที่หัวใจเต้นเร็วมาก แต่แรงบีบตัวของหัวใจกลับลดลง เป็นสาเหตุที่ชักนำไปให้เกิด cardiac arrhythmias ได้ คล้ายกับผลของสารพวก Tricyclic antidepressants ออกฤทธิ์โดยการ block uptake ของ Norepinephrine ในขณะที่เดียวกันไปลดการนำคลื่นไฟฟ้าในหัวใจ ผลทำให้เกิด cardiac arrhythmias ขึ้นได้ (Dhumma - upakorn, 1976) ส่วนความผิดปกติของ pattern ของ ECG เนื่องจากในสารละลายยางคางคกมีสารที่ออกฤทธิ์คล้ายพวก cardiac glycosides ซึ่งสารพวก cardiac glycosides จะไป delay การนำคลื่นไฟฟ้าจาก auricles มายัง ventricles (Lucchesi, 1977) ผลคล้ายกับฤทธิ์ของ cinobufagin และ cinobufotoxin (Chen et al., 1931)

ผลการ infused สารละลายยางคางคกเข้าไปในหัวใจที่แยกออกมาของหนูตะเภา เมื่อให้ปริมาณขนาดต่ำ จะเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจและเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ แต่ภายหลังจากให้ในปริมาณที่สูงขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้นในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจลดลง แสดงว่าเมื่อให้ปริมาณขนาดสูงขึ้นมีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจ และทำให้เกิด cardiac arrhythmias หัวใจหยุดเต้นโดยที่ ventricles หยุดเต้นก่อน auricles และผลเด่นชัดในกระต่ายที่ได้เปิดทรวงอกดูการเต้นของหัวใจ จากผลการทดลองพบว่า Propranolol สามารถยับยั้งการเพิ่มของอัตราการเต้นของหัวใจ เนื่องจากสารละลายยางคางคก แต่ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจ และจากผลการทดลองเมื่อให้สารละลายยางคางคกภายหลังจากให้ Propranolol พบว่ามีการเสริมฤทธิ์การกดแรงบีบตัวของหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจในระยะแรก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารละลายยางคางคกมีสารที่กดแรงบีบตัวของหัวใจได้ แต่ผลนั้นสามารถถูกข่มขังหรือชะงักด้วยสารที่มีฤทธิ์คล้าย cardiac glycosides และสารที่กดมี onset ที่เร็วในการเสริมฤทธิ์กับ Propranolol

ผลจากการศึกษาสารพวก Bufodienolides (bufagin, bufotoxin) (Chen et al., 1931) ซึ่งมีผลต่อ หัวใจและหลอดเลือดหลายอย่าง สารพวกนี้มีฤทธิ์คล้าย digitalis glycosides และจากการศึกษาผลของ derivatives แต่ละตัวในกลุ่มนี้พบว่ามีผลกระตุ้นหัวใจคล้าย digitalis glycosides พบว่ามีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัดในลักษณะของ ECG คือ PR ยาวขึ้น หัวใจเต้นช้าลง diphasic T wave, A - V dissociation bufotoxin มีพิษต่อหัวใจมากกว่า bufagin Chen และคณะ (1931) ได้ perfuse cinobufagin ซึ่งสกัดได้จาก Chan Su เข้าไปในหัวใจขบ ความเข้มข้น $1:10^7$ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง หัวใจเต้นปกติ ความเข้มข้น $1:5 \times 10^6$ หัวใจเต้นช้าลง ความเข้มข้น $1:5 \times 10^5$ ลดทั้งแรงบีบตัวของหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจ ความเข้มข้น $1:10^4$ แรงบีบตัวของหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างรวดเร็วจนกระทั่งเกิด systolic standstill บางตัวมีการกระตุ้นอัตราการเต้นของหัวใจให้เร็วขึ้นก่อนและจึงเริ่มลดลง พบ A - V block มี premature beat ของ auricles

ทอ ventricles 2 : 1 ผลการทดลองนี้พบได้ในกระต่าย โดยที่รีบเปิดทรวงอกภายหลัง
 กระต่ายหยุดการหายใจ และกล้ามเนื้อทุกส่วนคลายตัว พบว่าการเต้นของ auricles กับ
 ventricles จะไม่สัมพันธ์กัน โดยที่ auricles เต้นเป็นจังหวะมากกว่า ventricles
 และพบ fibrillation ในส่วนของ ventricles อย่างเด่นชัดก่อนหยุดการเต้น
 เช่นเดียวกับในหัวใจที่แยกออกมาของหนูตะเภา ventricles จะหยุดเต้นก่อน
 auricles โดยที่ auricles เต้น 2 - 3 ครั้ง ventricles เต้น 1 - 2 ครั้ง
 แสดงว่ามี A - V block เกิดขึ้น พบว่าเกิด ventricular fibrillation และ
 หยุดเต้นในที่สุด ผลของหัวใจและหลอดเลือดคนมีผลหลายอย่าง คล้ายกับผลการทดลอง
 ของ Chen และคณะ (1931) โดยศึกษาผลของสารสกัด cinobufagin และ
 cinobufotoxin จาก Chin Su อาการที่พบเด่นชัดคล้ายกับของ Chen ก็คือ
 สารละลายยางคางคกจะเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจในระยะแรก แต่เมื่อให้ปริมาณสูงขึ้น
 จะลดแรงบีบตัวของหัวใจ ซึ่งเชื่อว่าการกดหัวใจเป็นผลโดยตรงต่อ myocardium
 (Chen et al., 1931) และการทดลองนี้แสดงว่าการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจเป็นผล
 เนื่องจากสารที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้น β_1 receptors ของหัวใจได้แก่ Epinephrine
 หรือ Epinephrine like substance ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วย Propranolol
 รวมทั้งสารพวก bufagin, bufotoxin ซึ่งมีผลกระตุ้นหัวใจ (ในปริมาณขนาดต่ำ)
 และไม่สามารถยับยั้งด้วย Propranolol และการลดแรงบีบตัวของหัวใจในปริมาณ
 ขนาดสูงขึ้นโดยเฉพาะพบใน continuous infusion นั้นเป็นผลเนื่องจาก bufagin
 และ bufotoxin การเปลี่ยนแปลงลักษณะของ ECG ก็เป็นผลของสาร 2 ตัวนี้
 เพราะผลการทดลองและลักษณะการเปลี่ยนแปลงเห็นเด่นชัด ซึ่งผลในแนวที่สลับแสดง
 ผลของการรบกวนหรือขัดขวางการนำคลื่นไฟฟ้าผ่านเป็นผลทำให้หัวใจไม่สามารถบีบตัวได้
 สม่าเสมอ โดยพบว่าการค้นโลหิตทดลองอย่างมากและกลับเพิ่มขึ้นอีก 2 - 3 ครั้ง
 ก่อนที่จะตาย ผลการทดลองของ Chen และคณะ (1931) ให้ cinobufagin
 ในแนวที่สลับ 1 มก./นน. 2 กก. พบว่าความดันโลหิตเพิ่มขึ้นในขณะที่อัตราการเต้น
 ของหัวใจช้าลง และก่อนที่ความดันโลหิตจะกลับคืนสู่ปกติ หัวใจ collapse ทำให้

ความดันโลหิตลดลงทันทีทันใด ขณะผู้วิจัยได้อธิบายว่าการที่ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นนี้
 เนื่องจาก vasoconstriction แต่ลดการเต้นของหัวใจช้าลงและหยุดเต้นเนื่องจาก
 cinobufagin มีผลต่อ vagal center และกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง อัตรการ
 เต้นของหัวใจช้าลงสามารถแก้ไขได้โดยให้ atropine เข้าไปก่อน แต่ผลการทดลอง
 นี้พบว่าเมื่อให้สารละลายยางคางคกเข้าไปในสัตว์ทดลองหรือในหัวใจที่แยกออกมา
 ของหนูตะเภา อัตรการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นนั้น เชื่อว่าเกิดจากสารพวก Epinephrine
 like substances ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วย Propranolol และฤทธิ์การกดหัวใจ
 เนื่องจากสารพวก bufagin และ bufotoxin เช่นเดียวกับที่พบในคางคกชนิดอื่น
 และสาร 2 ตัวนี้ยังมีฤทธิ์ในการชักขวางการนำคลื่นไฟฟ้าของหัวใจ ทำให้ลดการเต้น
 ของหัวใจลดลงและจังหวะการเต้นไม่สม่ำเสมอ

ผลที่พบในการทดลองนี้ พบอาการพิษที่สำคัญคือหัวใจทั้งในหนูตะเภา
 และในแมวที่สลบคือ cardiac arrhythmias โดยพบ ventricular fibrillation
 ทุกการทดลอง ก่อนหัวใจหยุดเต้น เช่นเดียวกับผลของผู้วิจัยอื่นดังกล่าวแล้ว