

บทที่ 3

ผลการวิจัย



3.1 จากการคำนวณโดยใช้น้ำหนักของยางคางคกสด และน้ำหนักของยางคางคกแห้ง ที่ซึ่งเก็บไว้ พบว่าปริมาณของน้ำที่มีอยู่ในยางคางคกสดประมาณ 53 - 60 % นน. ของยางคางคกสดที่บีบได้จากต่อม parotoid แต่ละตัวไม่เท่ากัน ตัวที่ให้ยางมากที่สุดประมาณ 615.7 มก.

3.2 ผลของสารละลายยางคางคกในสัตว์ทดลองปกติ

3.2.1 ผลของอาการพิษทั่วไปในหนูถีบจักร

จากการฉีดสารละลายยางคางคกเข้าหลอดเลือดดำที่หางในหนูถีบจักร พบว่าในปริมาณของสารละลายยางคางคกขนาด

10 มก./นน. 1 กก. (จำนวน 5 ตัว) สัตว์ทดลองมีอาการถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้น วิ่งไปมารอบ ๆ ไม่หยุดนิ่งทันที การหายใจจะเพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัด (จากการสังเกตภายนอก) มีการหายใจเร็วและแรง บางตัวจะยกเท้าหน้าเขี่ยบริเวณใบหน้า มีการถ่ายปัสสาวะมาก ตาโปน สัตว์ทดลองจะกลับมีอาการปกติใช้เวลาประมาณ 1 วัน

15 มก./นน. 1 กก. (จำนวน 5 ตัว) อาการพิษที่พบจะรุนแรงเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะการหายใจ จะเร็วและแรงจนคล้ายมีอาการหายใจหอบและหายใจขัด มีอาการซึม กล้ามเนื้อตามดำตัวเริ่มอ่อนแรงลง ไม่สามารถทรงตัวอยู่ได้ในท่าปกติ ขาหน้าและหลังแผ่กางออกและนอนอยู่กับที่เป็นส่วนมาก การกลับคืนสู่สภาพปกติใช้เวลา 2 - 3 วัน

20 มก./นน. 1 กก. (จำนวน 5 ตัว) สัตว์ทดลองจะหยุดการหายใจชั่วคราวหลังฉีด ไม่สามารถทรงตัวอยู่ได้คล้ายสลบ ต่อจากนั้นการหายใจค่อย ๆ

มีขึ้น แรงแรงและเร็วขึ้น มีอาการชักกระตุก ชักเกร็ง หายใจชัก หายใจไม่ออก และ
ตายภายใน 1 นาที หลังจากนั้นพบว่าลำตัวซีดและมีการถ่ายปัสสาวะ การทดลองได้
ทำเทียบกับหนูอีกกลุ่มหนึ่งที่ให้เฉพาะ ethyl alcohol 1.425 % ผลปรากฏว่า
ไม่พบอาการผิดปกติที่เด่นชัดแต่อย่างไร

3.2.2 ค่า ID₅₀ ของหนูถีบจักรที่ได้จากการฉีดสารละลายยางคางคกเข้าที่
หลอดเลือดดำที่หาง และบริเวณช่องท้อง ซึ่งทดลองร่วมกับผู้วิจัยคนอื่น

ID₅₀ เมื่อให้สารละลายยางคางคกเข้าที่หลอดเลือดดำเท่ากับ 19.5
(14.9 - 25.5) มก./นน. 1 กก. ค้างรูปที่ 6 (Dhumma - Upakorn)*

ID₅₀ เมื่อให้สารละลายยางคางคกเข้าบริเวณช่องท้องเท่ากับ 58.0
(48.06 - 69.9) มก./นน. 1 กก. ค้างรูปที่ 7 (Dhumma - Upakorn)*

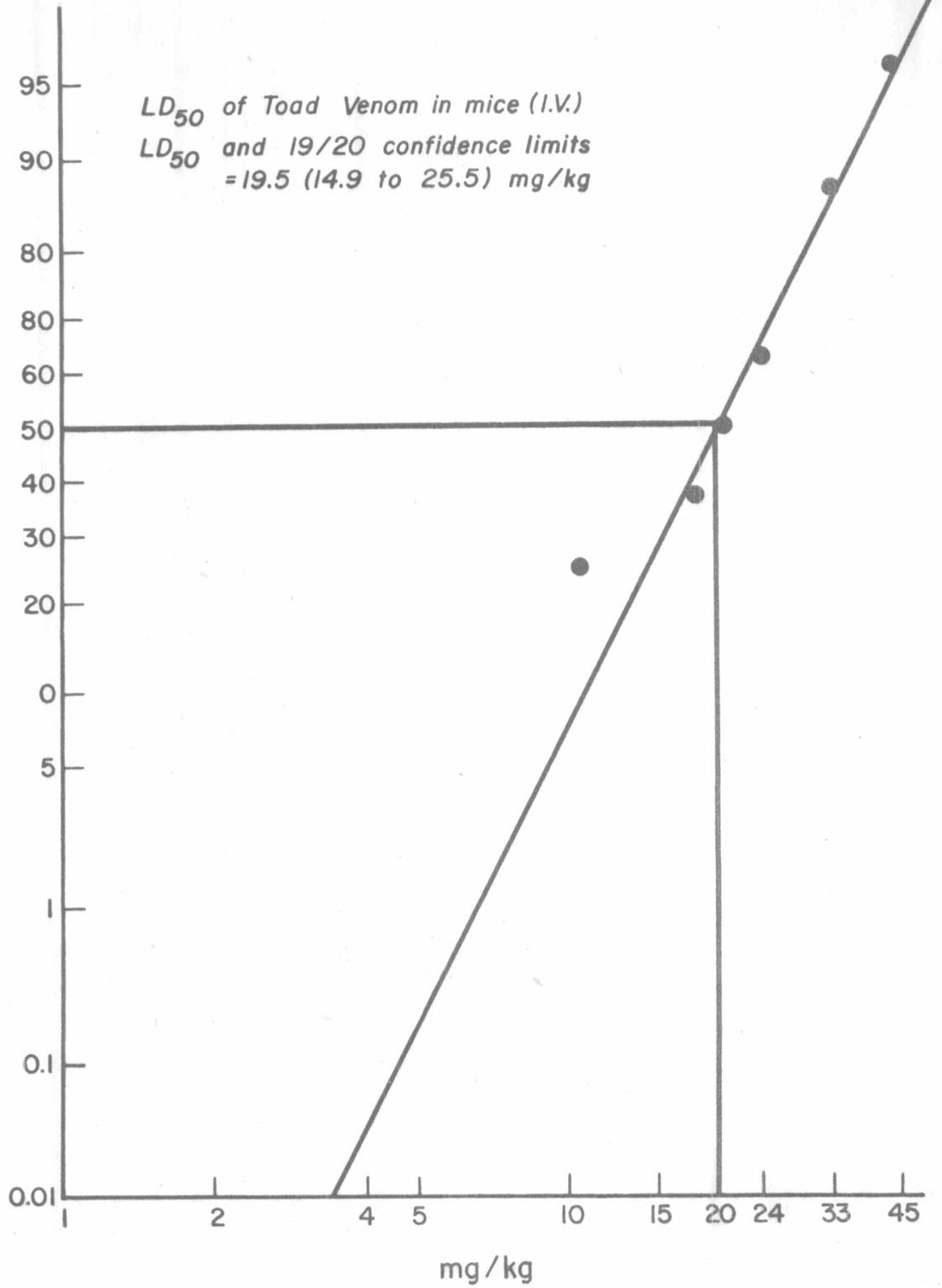
3.2.3 ผลของอาการพิษทั่วไปในกระต่าย

จากการฉีดสารละลายยางคางคกเข้าหลอดเลือดดำที่ใบหูในกระต่าย
พบว่า

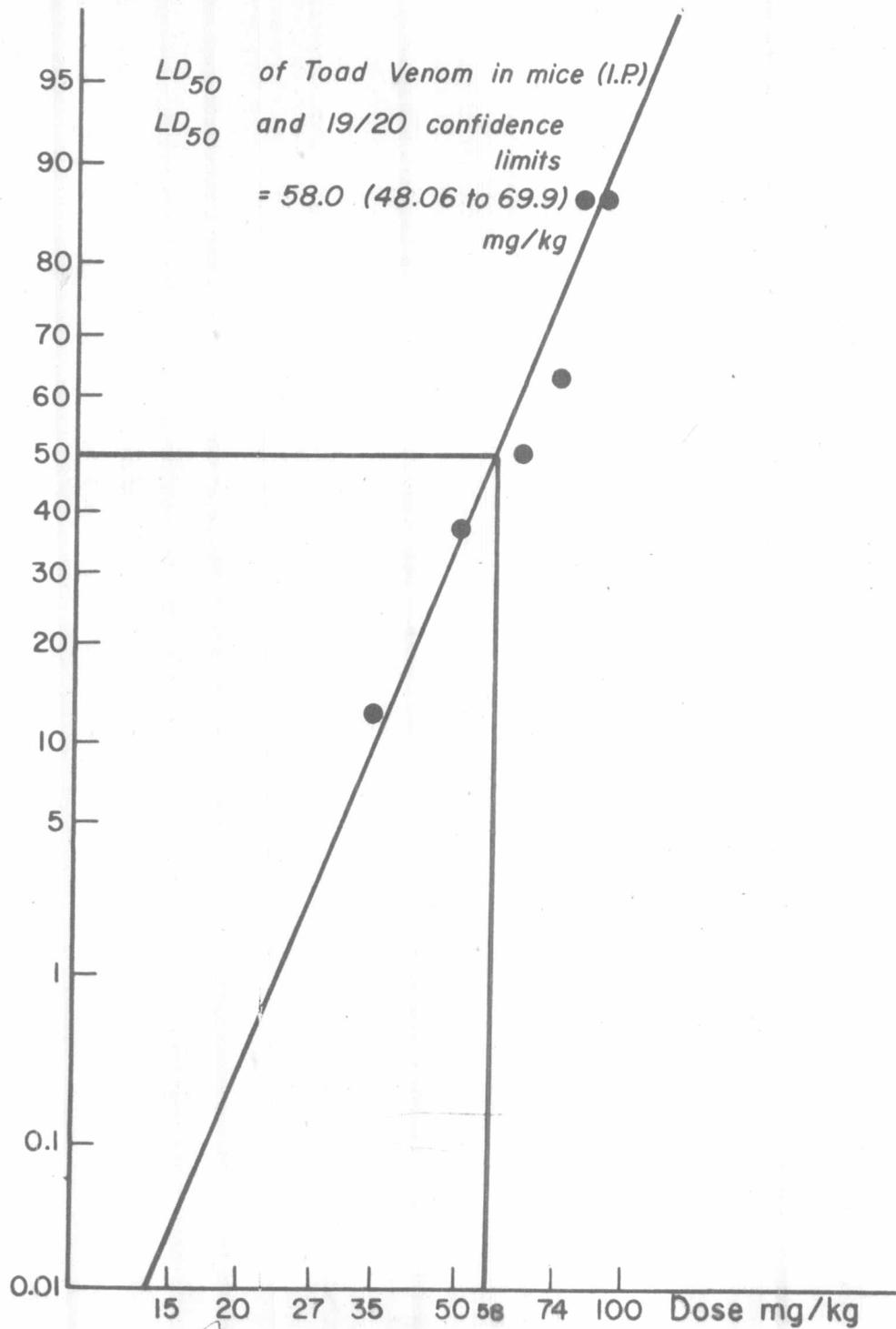
สารละลายยางคางคกขนาด 1 มก./นน. 1 กก. (ทำการทดลอง
ในกระต่าย 2 ตัว) กระต่ายร้องขึ้นในขณะที่ฉีดยังไม่เสร็จ เมื่อนำกระต่ายวางในที่
observe จะพบว่ามีการหยุดการหายใจชั่วคราว และค่อย ๆ เริ่มหายใจ เร็วและแรงขึ้น
กระต่ายมักหยุดนิ่งกับที่ไม่เคลื่อนไหวไปมา มีอาการซึม ใช้ขาหน้าเช็ดบริเวณใบหน้า
ใบหูซีด ภายหลังจากฉีดประมาณ 5 นาที กล้ามเนื้อขาหลังเริ่มไม่มีแรง เปลี่ยนจาก
ท่านั่งเป็นนอน การหายใจขณะนั้นยังเร็วและแรงอยู่ มีการถ่ายปัสสาวะ ในขนาดของ
สารละลายยางคางคกขนาดนี้ สัตว์ทดลองไม่ถึงกับเสียชีวิต

สารละลายยางคางคกขนาด 1.5 มก./นน. 1 กก. (ทำการทดลอง
2 ตัว) กระต่ายร้องขึ้นเช่นกันในขณะที่ยังให้ยาอยู่ หยุดการหายใจทันทีในขณะที่ยก
กระต่ายวางในที่ observe กระต่ายนิ่งกับที่ การหายใจแผ่วเบาและค่อย ๆ เร็ว

* งานวิจัยเรื่อง "ศึกษาฤทธิ์และพิษของสารที่ได้จากยางและไขคางคกในประเทศไทย"



รูปที่ 6 แสดงผลของ LD_{50} ในหนูถีบจักรเมื่อฉีดสารละลายยางคางคกเข้าทางหลอดเลือดดำที่หาง (คิดคำนวณตามวิธีของ Litchfield และ Wilcoxon)



รูปที่ 7 แสดงผลของ LD₅₀ ในหนูถีบจักรเมื่อฉีดสารละลายยางคางคกเข้าบริเวณช่องท้อง
(คิดคำนวณตามวิธีของ Litchfield และ Wilcoxon)

และแรงขึ้น คอเริ่มแข็ง หางจะกระดกขึ้นเห็นชัด มานตาหรือเล็กลง สักครู่แล้วตัวม
ลงชักกระตุก ชักเกร็ง 2 - 3 ครั้ง หายใจขัดหายใจไม่ออก สังเกตได้จากเสียง
หายใจขัดและอ้าปากขยับหายใจและหยุดการหายใจภายใน 2 - 3 นาที ใบหูเขียว
คล้ำ มีการถ่ายปัสสาวะ ริมฝีปากบริเวณหน้าอกพบว่าหัวใจเต้นผิดปกติมาก auricles
มีการบีบตัวแรงบ้างเป็นบางครั้ง แต่ไม่เป็นจังหวะ ส่วน ventricles ไม่มีการบีบตัว
แรงเป็นลักษณะของ fibrillation อย่างเดียว ปอดชื้นและแฉะ

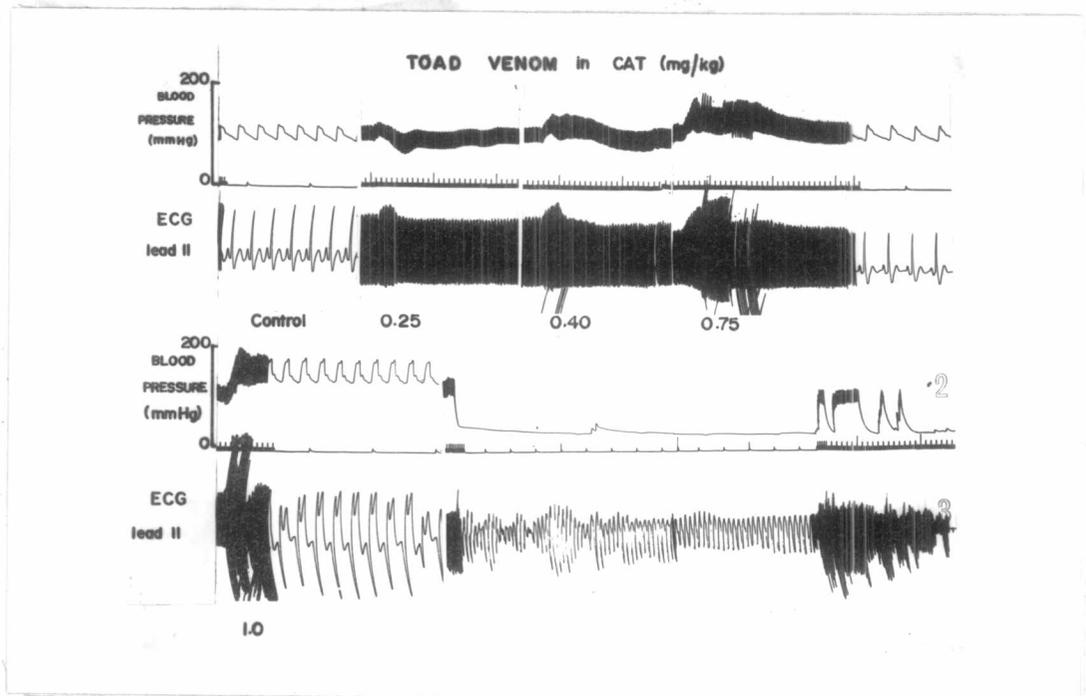
ฉีด ethyl alcohol 47.5 % (ทำการทดลอง 1 ตัว) พบว่า
กระต่ายไม่ร้องขึ้นในขณะที่หอดและมีอาการเคลื่อนไหวไปมาปกติ การหายใจปกติ มีเฉพาะ
มานตาที่ขยายกว้างขึ้นเท่านั้น

3.3 ผลของสารละลายยางคางคกในแมวที่สลบ

ผลของสารละลายยางคางคกต่อความดันโลหิตและ ECG ในแมวสลบ จำนวน
6 ตัว พบว่าเมื่อให้สารละลายยางคางคกในขนาด

0.25 มก./นน. 1 กก. มีการเพิ่มของความดันโลหิตทั้ง systolic
และ diastolic ภายหลังจากให้สารละลายยางคางคก ต่อจากนั้นความดันโลหิตจะ
ลดลงโดยที่ diastolic ลดลงมากกว่า systolic การลดนี้มีช่วงระยะเวลาประมาณ
45 วินาที ถึง 1 นาที หลังจากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนเท่าปกติหรือสูงกว่าปกติในแมว
บางตัว ช่วงที่ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น pulse pressure กว้างขึ้นและไม่พบ cardiac
arrhythmias ดังรูปที่ 8 ในการทดลองบางครั้งใช้ rate meter วัดอัตราการ
เต้นของหัวใจ พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นในช่วงที่ความดันโลหิตเพิ่ม และยัง
คงเพิ่มอยู่ต่อไปในขณะที่ความดันโลหิตเริ่มลดลง

เมื่อให้ขนาดของสารละลายยางคางคกสูงขึ้น 0.4 มก./นน. 1 กก.
พบว่าความดันโลหิตเพิ่มขึ้นมาก การเพิ่มของ systolic และ diastolic ใน
ตอนคนเท่ากัน และ systolic จะค่อย ๆ เพิ่มมากกว่า diastolic เห็น pulse



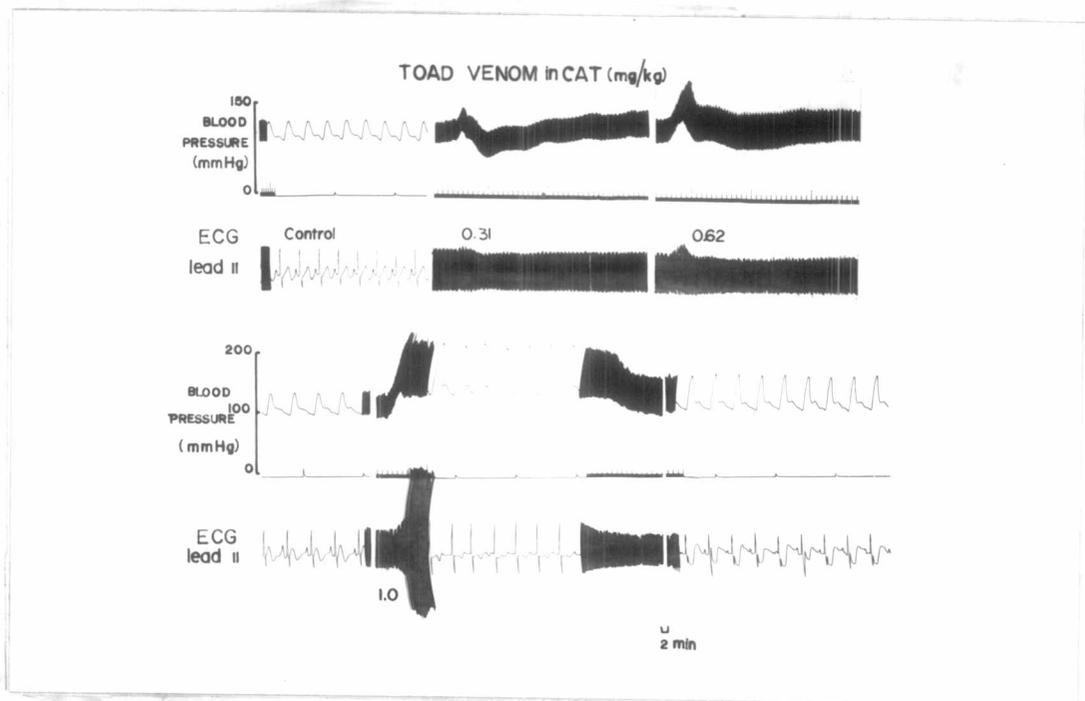
รูปที่ 8 ผลของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.25 - 1 มก./หน. 1 กก.) ต่อความดันโลหิต และ ECG ในแมวสด

pressure กว้าง ความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มชั่วขณะหนึ่ง หลังจากนั้นจะเริ่มลดลง
 สูสภาพปกติ และไม่พบ cardiac arrhythmias ในปริมาณของสารละลายยาคางคก
 ขนาดนี้เช่นกัน

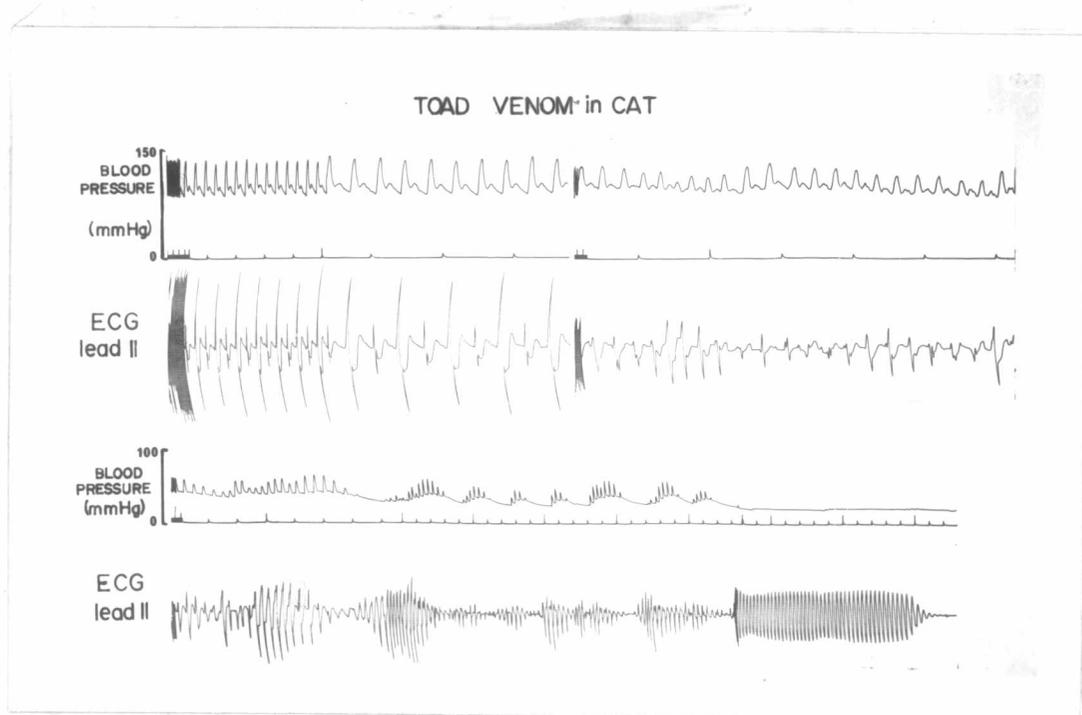
ถ้าเพิ่มขนาดของสารละลายยาคางคกสูงขึ้นอีก 0.65 มก./ นน.
 1 กก. จะพบ cardiac arrhythmias เกิดขึ้นในขณะที่ความดันโลหิตสูงขึ้น การ
 เกิด cardiac arrhythmias เกิดเป็นช่วง ๆ และในระยะเวลาสั้น

การทดลองให้สารละลายยาคางคกขนาด 1 มก./ นน. 1 กก.
 ในแมวที่สลบ พบว่ามีอาการลดลงของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ ภายหลังจาก
 ให้สารละลายยาคางคกชั่วขณะหนึ่งในตอนแรก ทั้งรูปที่ 8 และ 9.1 และการหายใจ
 จะหยุดไป 1 - 2 ครั้งในช่วงนี้ควย ต่อมาพบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของ ECG อย่าง
 เคนซัด pattern ของ ECG จะเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก ขณะที่ความดันโลหิต
 และการหายใจเพิ่มขึ้น (จากการสังเกตภายนอก) เกิดลักษณะของ Alternative
 ของ Ventricular contraction ทำให้ความดันโลหิตลดลงถึงศูนย์และกลับเพิ่มขึ้น
 อีกเป็นช่วง ๆ pattern ของ ECG ก็เปลี่ยนแปลงเป็นช่วง ๆ เกิด Ventricular
 tachycardia และ fibrillation ทุกตัว

ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ ECG นั้น พบในแมวทุกตัวที่ให้สารละลาย
 ยาคางคกในขนาด 0.25 - 1 มก./นน. 1 กก. โดยการเพิ่มของ amplitude
 QRS complex และ PR ยาวขึ้นมี Ventricular fibrillation ทั้งรูปที่ 9.2
 และพบว่าการหายใจเพิ่มขึ้นทันทีหลังจากให้สารละลายยาคางคก (จากการสังเกต
 ภายนอก) โดยเพิ่มทั้งความถี่และความลึกอย่างเคนซัด การหายใจเพิ่มขึ้นในช่วงที่
 ความดันโลหิตเพิ่ม



รูปที่ 9.1 ผลของสารละลายยางคางคก (ขนาด 1 มก./บว. 1 กก.) ต่อความ
 ตับโลหิตและ ECG (lead II) ในแมวสลบ



รูปที่ 9.2 ผลของสารละลายยางคอก (ขนาด 1 มก./บว. 1 กก.) ต่อจาก
รูปที่ 9.1 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของจวามดันโลหิตและลักษณะของ
ECG (lead II) ในแมวสลบ

3.4 ผลของสารละลายยางคางคกต่อหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

3.4.1 โดยการฉีดสารละลายยางคางคกในขนาดต่าง ๆ กัน แบบ Bolus injection

การทดลองได้รวบรวมผลมาแสดงเพียง 5 การทดลอง การทดลองส่วนใหญ่บันทึกผลลงบน smoked drum และจากการใช้ ethyl alcohol 1.425 % เปรียบเทียบคุณสมบัติ ปรากฏว่าไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เห็นได้ชัด

ในขนาดของสารละลายยางคางคก 0.005 มก. แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มก่อนอัตราการเต้นของหัวใจทั้งตัวที่ 2 และตัวที่ 5 ส่วนตัวที่ 1, 3 และตัวที่ 4 แรงบีบตัวของหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มพร้อมกันไป ค่าเฉลี่ยทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น (Δ %) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจก่อนและหลังการทดลองคิดเป็นร้อยละ 2.6 ± 1.32 และ 38 ± 12.06 ตามลำดับ ทั้งตารางที่ 3, 4

เมื่อฉีดสารละลายยางคางคกขนาดสูงขึ้น 0.01 มก. ค่าเฉลี่ยทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น (Δ %) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจก่อนและหลังการทดลองคิดเป็นร้อยละ 15 ± 5.34 และ 57 ± 19.40 ตามลำดับ พบว่าค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น (Δ %) ของสารละลายยางคางคกขนาดนี้สูงกว่าค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นของสารละลายยางคางคกขนาด 0.015, 0.02, 0.03 มก. โดยที่ค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น (Δ %) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจของสารละลายยางคางคกทั้ง 3 ขนาดนี้ 8.8 ± 6.42 , 12.4 ± 4.11 , 13.4 ± 10.25 ตามลำดับ และ 46 ± 11.80 , 49 ± 16.98 , 48 ± 16.01 ตามลำดับ รูปที่ 10 เป็นตัวอย่างของการทดลอง (ตัวที่ 2 จากตาราง 3, 4)

ในขนาดของสารละลายยางคางคก 0.03 มก. ไม่พบ cardiac arrhythmias ทุกตัว ยกเว้นตัวที่ 6 แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น (Δ %) 100 % (ในขนาดของสารละลายยางคางคก 0.02 มก.) และเพิ่มขึ้น (Δ %) 89 %

No	แสดงอัตราการเต้นของหัวใจ (Traced rate) เป็นครั้ง/นาที														
	0.005 มก.			0.01 มก.			0.015 มก.			0.02 มก.			0.03 มก.		
	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%
1	98	105	7	98	120	22	112	120	7	105	128	22	112	120	7
2	150	150	0	128	142	11	124	124	0	109	120	10	112	112	0
3	128	131	2	105	139	32	98	131	34	98	120	22	90	139	54
4	68	71	4	128	139	8	124	128	3	124	131	6	120	120	0
5	161	161	0	165	169	2	169	169	0	172	176	2	169	180	6
\bar{Y}			2.6			15			8.8			12.4			13.4
SE \pm			1.32			5.34			6.42			4.11			10.25

ตารางที่ 3 ผลของสารละลายยาคางคก (ขนาด 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.03 มก.) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา โดยวิธีฉีดแบบ Bolus injection

C = Control

T = Treated ยาคางคก

Δ% = ความแตกต่างระหว่าง C กับ T
คิดเป็นร้อยละ

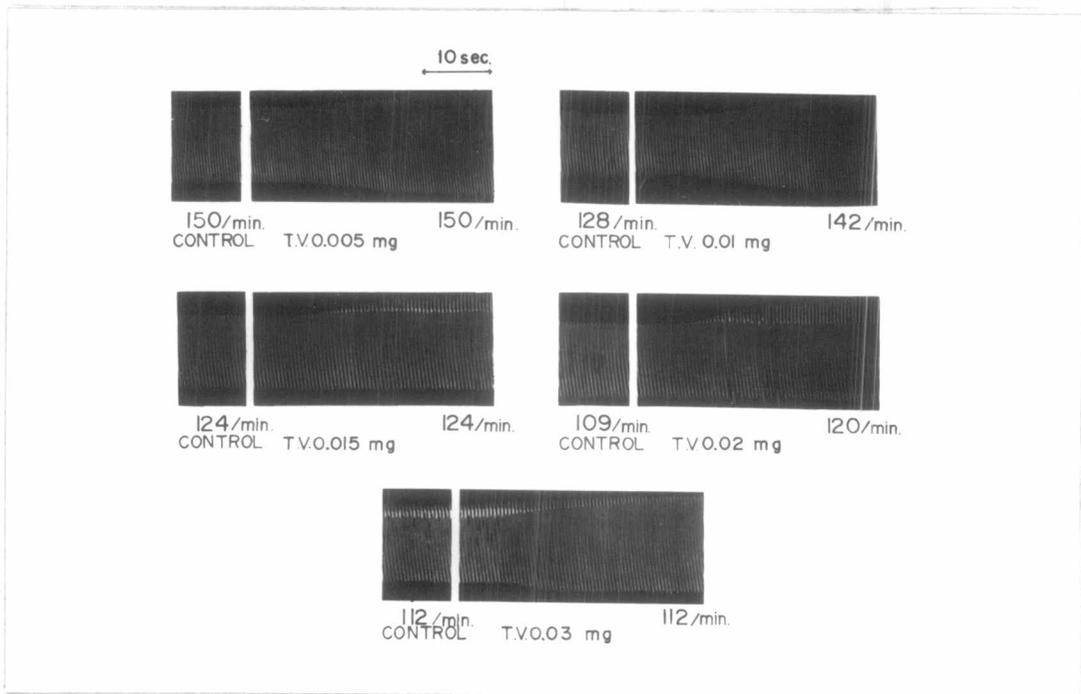
No	แสดงแรงบีบตัวของหัวใจ (Traced amplitude) เป็น มม.														
	0.005 มก.			0.01 มก.			0.015 มก.			0.02 มก.			0.03 มก.		
	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%
1	7	10	43	7	16	128	8	14	75	8	16	100	8	15	88
2	27	39	44	25	37	48	27	40	48	28	39	39	23	33	65
3	24	34	42	21	34	62	21	32	52	22	30	36	22	30	36
4	17	18	6	13	13	0	10	12	20	9	9	0	5	5	0
5	14	15	7	15	17	13	16	17	6	14	17	21	15	16	7
6	7	13	86	8	15	88	9	16	78	8	18	100	9	17	89
\bar{Y}	38			57			46			49			48		
SE \pm	12.06			19.40			11.80			16.98			16.01		

ตารางที่ 4 ผลของสารละลายยาล้างคอกขนาด (0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.03 มก.) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา โดยวิธีแบบ Bolus injection

C = Control

T = Treated ยาล้างคอก

Δ% = ความแตกต่างระหว่าง C กับ T คิดเป็นร้อยละ



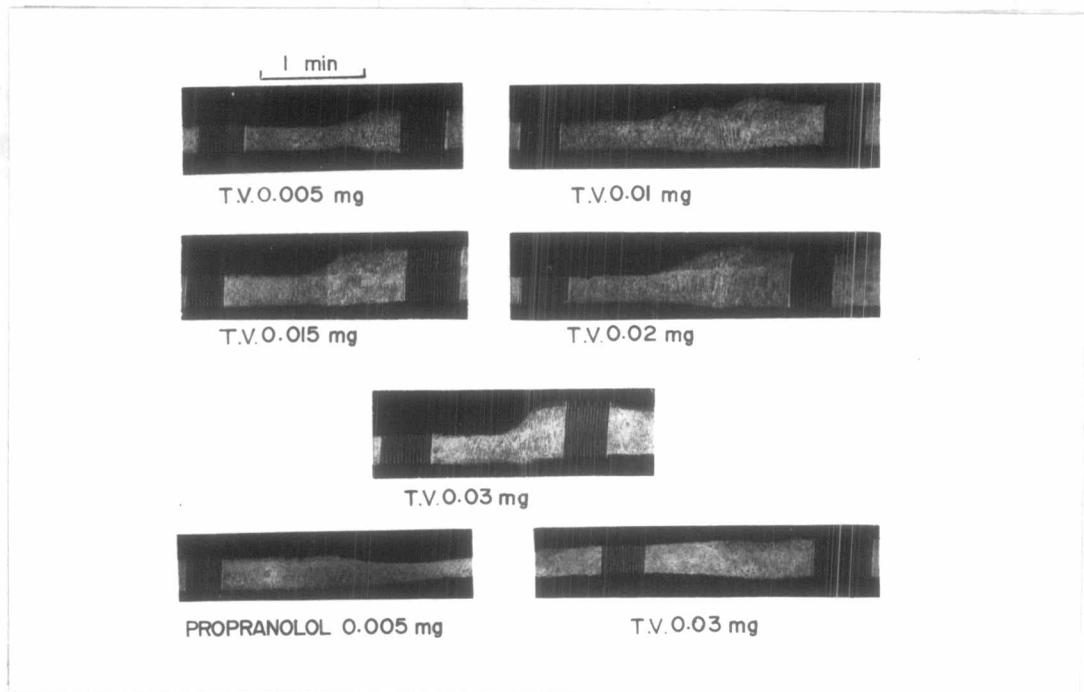
รูปที่ 10 ผลของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.03 มก. ตามลำดับ) ต่อการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

(ในขนาดของสารละลายยาร่างคก 0.03 มก.) จังหวะการเต้นของหัวใจเริ่มไม่สม่ำเสมอ (ในขนาด 0.02 มก.) คือ เต้นแรงและเบาสลับกันไป และยังเห็นชัดในขนาดของสารละลายยาร่างคก 0.03 มก. ดังรูปที่ 11

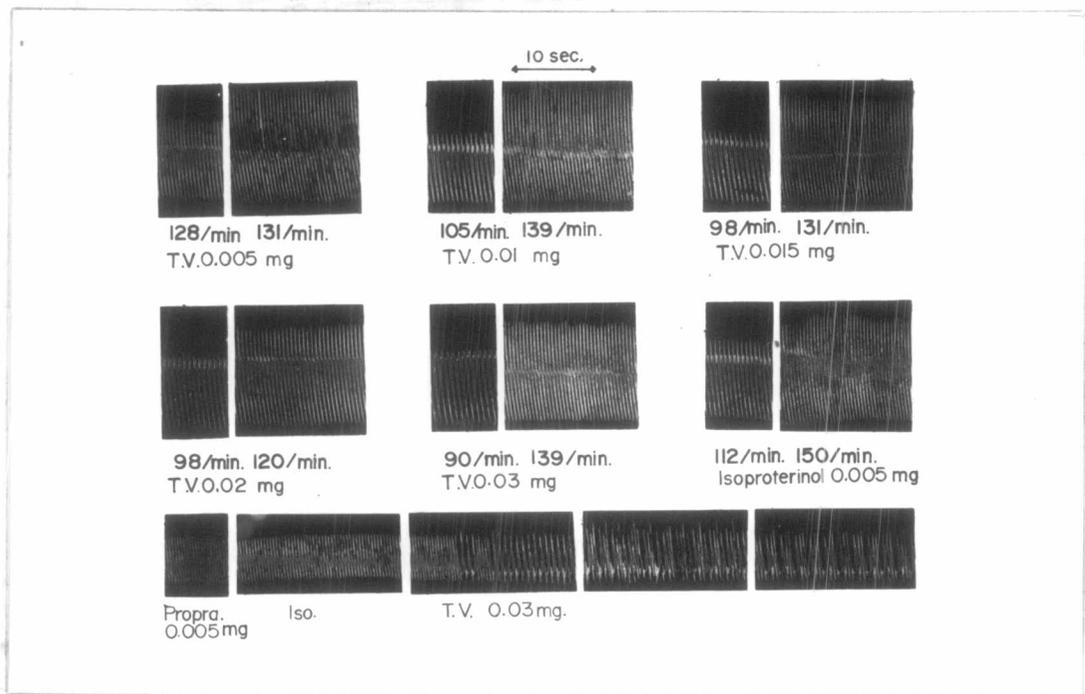
เฉพาะผลการทดลองในครั้งที่ 3 (รูปที่ 12) ภายหลังจากการให้สารละลายยาร่างคกในขนาดต่าง ๆ กันมาแล้ว เมื่อให้ Propranolol ในขนาด 0.005 มก. และ Isoproterenol ขนาด 0.005 มก. (เพื่อตรวจสอบการออกฤทธิ์ของ Propranolol) พบว่า Propranolol สามารถยับยั้งผลการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจที่เกิดจาก Isoproterenol ได้ จึงให้สารละลายยาร่างคกขนาด 0.03 มก. ผลพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจมีปกติ เต้น 3 ครั้ง แล้วหยุด 1 ครั้ง เป็นเช่นนี้อยู่นาน เมื่อเทียบกับหัวใจที่แยกออกมาและไม่ถูกทดลองด้วยสารละลายยาร่างคกหลาย ๆ ครั้งมาก่อน แล้วมาทำตามวิธีดังกล่าวข้างต้น อัตราการเต้นของหัวใจจะไม่ผิดปกติ ยังคงเต้นสม่ำเสมอดังการทดลองต่อ ๆ มา

3.4.2 ผลของ Propranolol (ขนาด 0.7 มก.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยาร่างคก (ขนาด 0.03 มก.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00125 มก.)

ฉีดสารละลายยาร่างคกขนาด 0.03 มก. เข้าหัวใจที่แยกออกมา พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจ ค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจก่อนและหลังการทดลองคิดเป็นร้อยละ 18 ± 6.77 และ 182 ± 30.47 ตามลำดับ ดังตารางที่ 5 (ยกเว้นครั้งที่ 3 อัตราการเต้นของหัวใจไม่เพิ่ม แต่แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่ม) การทดลองไม่พบความผิดปกติของจังหวะการเต้นของหัวใจ



รูปที่ 11 ผลของสารละลายยาคางคก (ขนาด 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.03 มก. ตามลำดับ) ต่อการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา และ ผลของ Propranolol (ขนาด 0.005 มก.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยาคางคก (ขนาด 0.03 มก.)



รูปที่ 12 ผลของสารละลายยางางคก (ขนาด 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.03 มก. ตามลำดับ) ต่อการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหูตะเกก และ ผลของ Propranolol (ขนาด 0.005 มก.) ต่อการออกฤทธิ์ของ Isoproterenol (ขนาด 0.005 มก.) และ สารละลายยางางคก (ขนาด 0.03 มก.)

ฉีด Isoproterenol ขนาด 0.00125 มก. พบว่ามีการเพิ่มขึ้น
ทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจ ค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของ
อัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจก่อนและหลังการทดลองคิดเป็นร้อยละ
 39 ± 5.19 และ 175 ± 59.20 ตามลำดับ ทั้งตารางที่ 5

Infused Propranolol ขนาด 0.7 มก. ด้วย rate
0.416 มล. ต่อ นาที เป็นเวลา 1.7 นาที พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรง
บีบตัวของหัวใจลดลงอีก ประมาณ 30 - 45 นาที ต่อมาอัตราการเต้นของหัวใจ
และแรงบีบตัวของหัวใจกลับคืนสู่สภาพเกือบปกติ จึงให้สารละลายยางคางคกขนาด
0.03 มก. ผลปรากฏว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจในช่วงแรก
ลดลงทุกการทดลอง ค่าเฉลี่ยที่ลดลง ($\Delta\%$) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบ
ตัวของหัวใจในช่วงแรก คิดเป็นร้อยละ -4 ± 1.84 และ -47 ± 14.80 ตามลำดับ
ทั้งตารางที่ 6 (ยกเว้นตัวที่ 3 อัตราการเต้นของหัวใจในช่วงแรกเท่าเดิม) ผลใน
ช่วงแรกนี้ใช้เวลาประมาณ 1.5 นาที ต่อจากนั้นพบว่าแรงบีบตัวของหัวใจค่อย ๆ
เพิ่มขึ้นโดยที่อัตราการเต้นของหัวใจยังคงเดิม การเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจ
ช่วงที่ 2 สูงสุดใช้เวลาประมาณ 2 - 5 นาที และคงอยู่นานมากกว่า 10 นาที ค่าเฉลี่ย
ที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของแรงบีบตัวของหัวใจช่วงที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 79 ± 36.6 ฉีด
Isoproterenol ในขนาดเท่าเดิม หลังจากให้สารละลายยางคางคกแล้ว พบว่า
ยังคงมีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ และแรงบีบตัวของหัวใจ ค่าเฉลี่ยที่
เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจคิดเป็นร้อยละ
 16 ± 5.7 และ 17 ± 6.93 ทั้งตารางที่ 6 (รูปที่ 13 เป็นผลการทดลองของตัวที่ 3
ซึ่งนำมาเป็นตัวอย่าง)

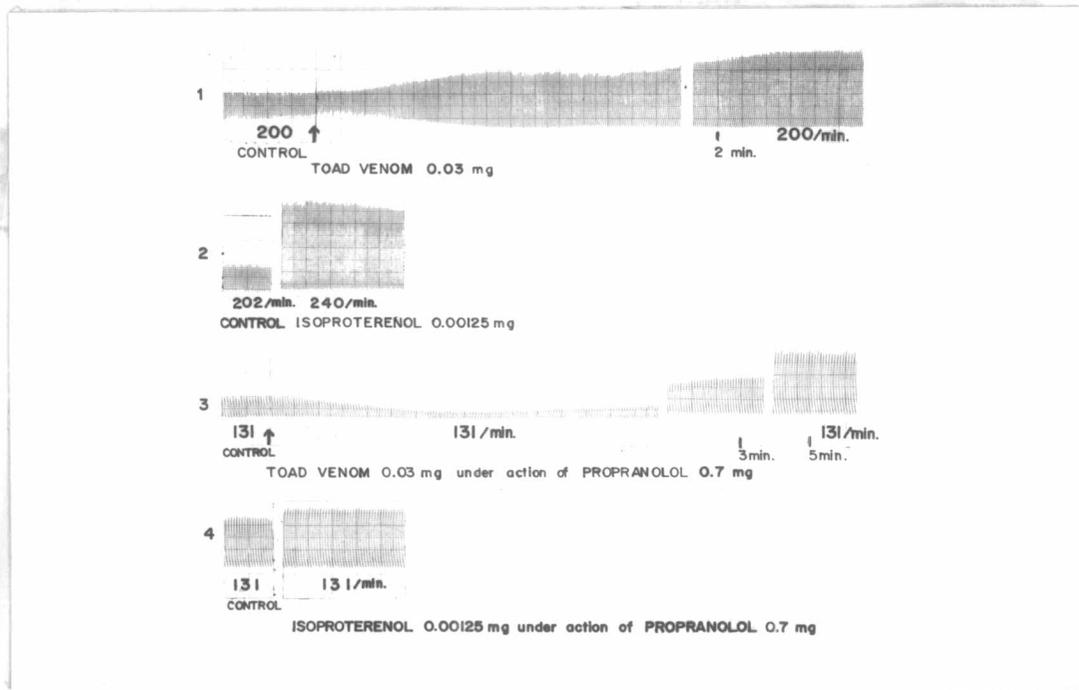
หลังจากให้ Propranolol มีการทดลองโดยการฉีด Isoproterenol
ก่อนสารละลายยางคางคก ผลพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและ
แรงบีบตัวของหัวใจ และไม่พบว่ามีผลเป็น 2 ช่วงคือช่วงแรกกับช่วงที่ 2 การทดลอง

No	ผลของสารละลายยาล้างคอก ก่อนการไท Propranolol		ผลของ Isoproterenol ก่อนการไท Propranolol	
	Δ % Traced Rate	Δ % Traced Force	Δ % Traced Rate	Δ % Traced Force
1	19	27	50	64
2	41	52	42	148
3	0	200	19	400
4	19	57	42	95
5	10	72	40	169
\bar{Y}	18	82	39	175
S.E. _±	6.77	30.47	5.19	59.20

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบผลของสารละลายยาล้างคอก (ขนาด 0.03 มก.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00125 มก.) ต่อการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

No.	ผลของสารละลายยาล้างคอก หลังจากให้ Propranolol				ผลของ Isoproterenol หลังจากให้ Propranolol	
	$\Delta\%$ Traced Rate ช่วงแรก	$\Delta\%$ Traced Force ช่วงแรก	$\Delta\%$ Traced Rate ช่วงที่ 2	$\Delta\%$ Traced Force ช่วงที่ 2	$\Delta\%$ Traced Rate	$\Delta\%$ Traced Force
1	- 3	- 14	- 3	43	32	0
2	- 11	- 12	- 11	50	22	36
3	0	- 62	0	225	0	41
4	- 5	- 89	- 5	44	18	0
5	- 3	- 56	- 3	33	6	8
\bar{Y}	- 4	- 47	- 4	79	16	17
S.E. [†]	1.84	14.80	1.84	36.60	5.70	8.93

ตารางที่ 6 ผลของ Propranolol (ขนาด 0.7 มก.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยาล้างคอก (ขนาด 0.03 มก.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00125 มก.) ต่อการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา



- รูปที่ 13 แสดงผลของ Propranolol (ขนาด 0.7 มก.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.03 มก.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00125 มก.) ต่อการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา
- 13.1 ผลของสารละลายยางคางคก) ก่อนการให้ Propranolol
- 13.2 ผลของ Isoproterenol)
- 13.3 ผลของ Propranolol ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยางคางคกและ Isoproterenol

คือ ๆ มาจึงใช้สารละลายยางคางคกก่อน Isoproterenol เพื่อทดลองการทราบผลของสารละลายยางคางคกโดยที่ยังไม่มีผลของ Isoproterenol เข้ามาเกี่ยวข้อง

3.4.3 ผลการ infused สารละลายยางคางคกเข้าสู่หัวใจในปริมาณที่แตกต่างกันแบบ continuous infusion

การ infused สารละลายยางคางคกขนาด 0.0125, 0.025, 0.083, 0.167 มก./ นาที พบว่ามีการเพิ่มขึ้นทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจ โดยที่การเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจเด่นชัดมากกว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ และการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจจะเพิ่มสูงสุดก่อนอัตราการเต้นของหัวใจ การออกฤทธิ์ (onset) ของสารละลายยางคางคกขนาดต่าง ๆ จะเร็วขึ้นตามปริมาณของสารละลายยางคางคกที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 7)

No	สารละลายยางคางคก (ขนาด)	แรงบีบตัวของหัวใจ (เพิ่มสูงสุด)	อัตราการเต้นของหัวใจ (เพิ่มสูงสุด)
1	0.0125 มก./ นาที	Δ 225 % ในนาทีที่ 8 - 9	Δ 33 % ในนาทีที่ 13
2	0.025 "	" 28 % " 2 - 7	" 54 % " 11-12
3	0.083 "	" 56 % " 2	" 63 % " 3
4	0.167 "	" 33 % " 1	" 50 % " 2

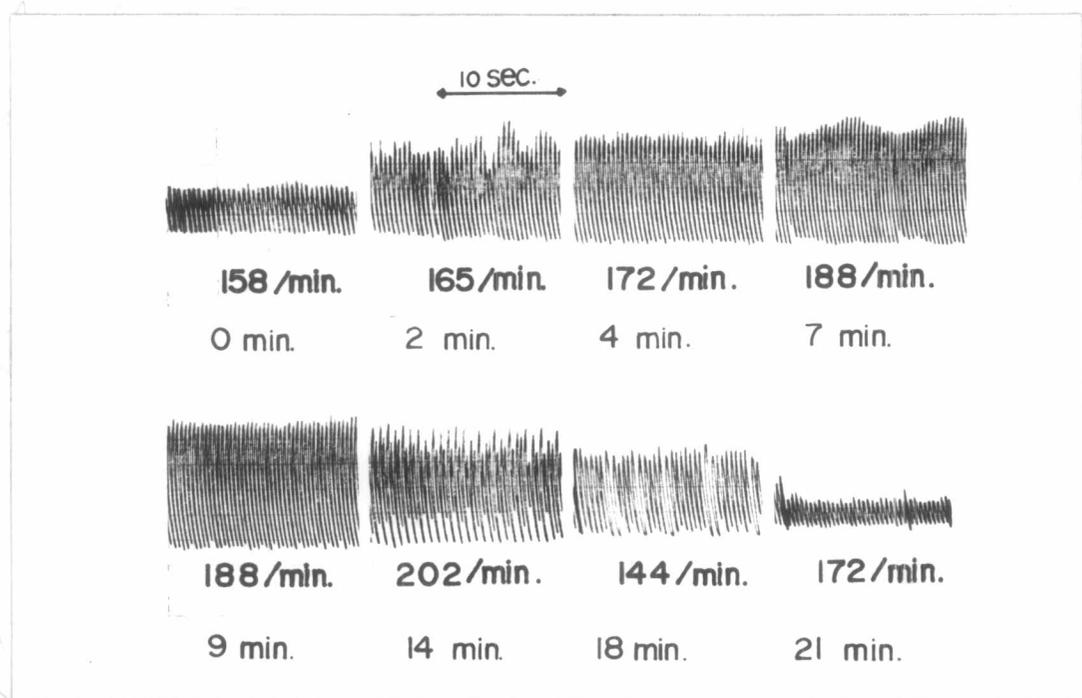
หลักจากแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นสูงสุดและเริ่มลดลงในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจยังคงเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ พบว่า สารละลายยางคางคกขนาด 0.0125 มก./ นาที (ในครั้งที่ 1) 0.025 มก./ นาที (ในครั้งที่ 2) จะทำให้การเต้นของหัวใจผิดปกติไม่สม่ำเสมอภายหลังนาทีที่ 12

ผลของการ infused สารละลายยางคางคกในขนาด 0.0125 มก./ นาที (รูปที่ 14) พบลักษณะการเต้นของหัวใจผิดปกติชัดเจนในนาทีที่ 14 มีการเต้นที่แรงและคอยสลับกัน ส่วนในนาทีที่ 18 แรงบีบตัวของหัวใจลดลง ลักษณะการเต้นของหัวใจ

No	ปริมาณยาที่ infused (มก.)	เวลาที่ infused (นาที)	ปริมาณ/เวลา มก./นาที	onset นาที	t _{max} นาที	นาที0	นาที1	นาที2	นาที3	นาที4	นาที5	นาที6	นาที7	นาที8	นาที9	นาที10	นาที11	นาที12	นาที13
						△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%	△%
1	0.15	12	0.0125	1.5	7.5	R	0	4	4	9	9	9	19	19	19	23	28	28	33
						F	0	12	150	150	175	175	175	212	225	225	188	188	188
2	1.30	12	0.025	0.86	1.3	R	0	21	29	29	34	40	44	50	50	50	54	54	
						F	0	43	28	28	28	28	28	28	21	21	14	7	7
3	0.52	6.2	0.083	0.73	1.13	R	0	41	63										
						F	0	31	56	38									
4	1.12	6.7	0.167	0.73	1.06	R	0	50											
						F	0	33	24										

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบผลของสารละลายยาคางกก (ขนาด 0.0125, 0.025, 0.083, 0.167 มก./ นาที ตามลำดับ) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และระยะเวลาของการออกฤทธิ์ (onset, t_{max}) ต่อหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภาโดยวิธี continuous infusion

ตัวที่ 1 เกิด cardiac arrhythmias ภายหลังนาทีที่ 13 ตัวที่ 2 เกิด cardiac arrhythmias ภายหลังนาทีที่ 12
 ตัวที่ 3 เกิด cardiac arrhythmias ภายหลังนาทีที่ 3 ตัวที่ 4 เกิด cardiac arrhythmias ภายหลังนาทีที่ 2
 R = TRACED RATE F = TRACED FORCE △% = ความแตกต่างระหว่าง C กับ T คิดเป็นร้อยละ



รูปที่ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของการบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหูตะเกก
ภายหลังการให้สารละลายยางคางคก (ขนาด 0.0125 มก./นาที เป็น
เวลา 12 นาที)

เต้น 4 - 5 ครั้งแล้วหยุดสลับกัน แรงบีบตัวของหัวใจค่อย ๆ จนกระทั่งนาทีที่ 21 แรงบีบตัวของหัวใจลดลงต่ำกว่าปกติโดยที่ยังพบการเต้นบางเป็นบางครั้ง

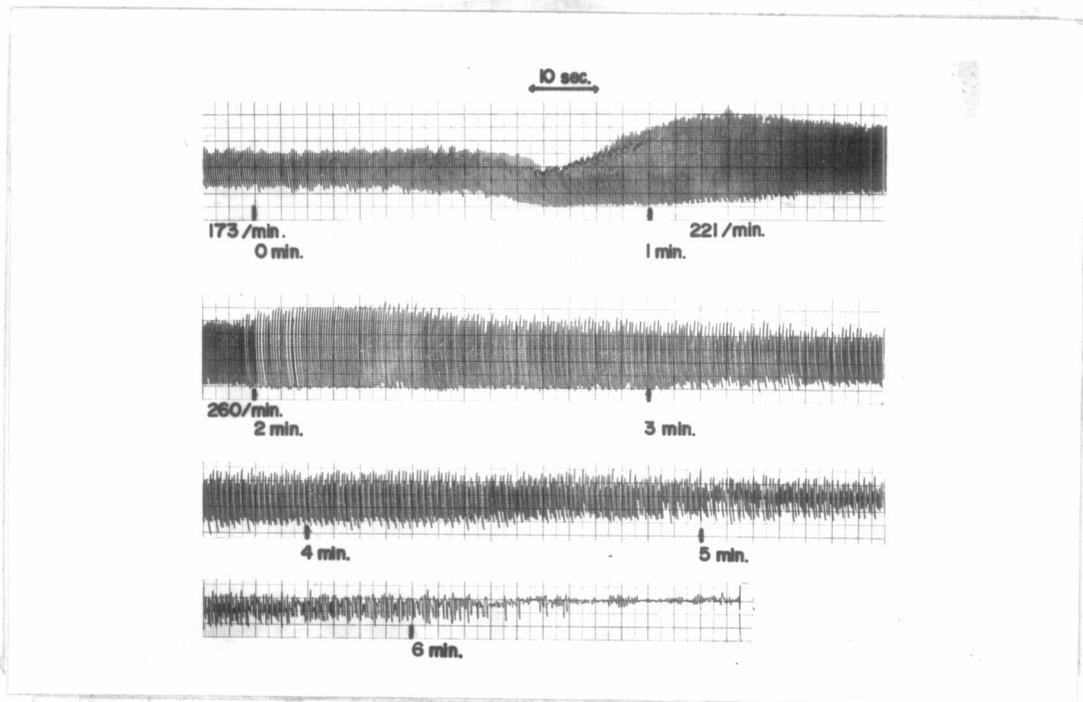
สารละลายยาล้างคางคกขนาด 0.0125, 0.025 มก./นาที หัวใจยังไม่หยุดเต้นหรือไม่เกิด fibrillation เพียงแต่พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจลดลงต่ำกว่าปกติในตอนท้ายและจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติเป็นบางช่วงไม่ตลอด ความรุนแรงน้อยกว่าสารละลายยาล้างคางคกขนาด 0.083 มก./ นาที (ในครั้งที่ 3) 0.167 มก./ นาที (ในครั้งที่ 4)

ส่วนสารละลายยาล้างคางคกขนาด 0.083, 0.167 มก./นาที เกิดการเต้นของหัวใจผิดปกติในนาทีที่ 2, 3

ผลการ infused สารละลายยาล้างคางคกขนาด 0.167 มก./ นาที (รูปที่ 15) พบว่าในนาทีที่ 1 มีการเพิ่มขึ้นทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจโดยที่อัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นเป็น: 28 % และ 33 % และอัตราการเต้นของหัวใจยังคงสม่ำเสมอ ปลายนาทีที่ 1 แรงบีบตัวของหัวใจเริ่มลดลงเป็น 24 % แต่อัตราการเต้นของหัวใจยังคงสูงขึ้น 50 % ประมาณนาทีที่ 2 จังหวะการเต้นของหัวใจไม่สม่ำเสมอแรงบางคอบ้าง ความรุนแรงของจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติเพิ่มขึ้นเมื่อสารละลายยาล้างคางคกถูก infused เข้าไปมากขึ้น เห็นได้ชัดในนาทีที่ 3, 4 นาทีที่ 5 จังหวะการเต้นของหัวใจจะเต้น 2 ครั้งสลับกับแรงขึ้น 1 ครั้ง แรงบีบตัวของหัวใจน้อยลง ความผิดปกติของจังหวะการเต้นของหัวใจมากขึ้นจนนาทีที่ 6 มีลักษณะเหมือน fibrillation หายที่สุดพบว่า Ventricles หยุดเต้นก่อน Auricles

3.5 ผลของสารละลายยาล้างคางคกต่อหัวใจห้องบน (Auricles) ที่แยกออกมาของหนูตะเภา

3.5.1 ผลของ Propranolol (ขนาด 0.0005 มก./มล.) ต่อการ



รูปที่ 15 แสดงการเปลี่ยนแปลงของกรบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากหนูตะเภา ภายหลังจากให้สารละลายยาคางคก (ขนาด 0.167 มก./นาที เป็น เวลา 6.7 นาที)

ออกฤทธิ์ของสารละลายยางคangk (ขนาด 0.0005 มก./มล.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00002 มก./มล.)

การทดลองได้ให้สารละลายยางคangk (ขนาด 0.0005 มก./มล.) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจคาเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจก่อนและหลังการทดลอง คิดเป็นร้อยละ 5.4 ± 1.28 และ 39.2 ± 9.72 ดังตารางที่ 8

ให้ Isoproterenol (ขนาด 0.00002 มก./มล.) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น คาเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจก่อนและหลังการทดลอง คิดเป็นร้อยละ 36.4 ± 4.23 และ 99.2 ± 16.10 ดังตารางที่ 8

ให้ Isoproterenol (ขนาด 0.00002 มก./มล.) หลังจากให้ Propranolol (ขนาด 0.0005 มก./มล. ครั้งที่ 1) พบว่า Propranolol ไม่สามารถยับยั้งผลของการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจที่เกิดจาก Isoproterenol ได้คาเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจคิดเป็นร้อยละ 17.25 ± 8.19 และ 52.5 ± 4.78 หลังจากให้ Propranolol ขนาดเท่าเดิมเป็นครั้งที่ 2 ผลพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจที่เกิดจาก Isoproterenol ไม่เพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 9

หลังจากผลของ Isoproterenol ถูกยับยั้งอย่างสมบูรณ์แล้วทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจ จึงให้สารละลายยางคangk ในขนาดเดิม พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่เพิ่มขึ้น แต่แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น คาเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ($\Delta\%$) ของแรงบีบตัวของหัวใจคิดเป็นร้อยละ 44.2 ± 7.56 ดังตารางที่ 9

รูปที่ 16.0 เป็นตัวอย่างของผลการทดลอง (ตัวที่ 3 จากตารางที่ 8, 9)

16.1 เป็นการให้สารละลายยางคangk (ขนาด 0.0005 มก./มล.)

No	ผลของสารละลายยางคางคก ก่อนการให้ Propranolol						ผลของ Isoproterenol ก่อนการให้ Propranolol					
	TRACED RATE (ครั้ง/นาที)			TRACED FORCE (มม.)			TRACED RATE (ครั้ง/นาที)			TRACED FORCE (มม.)		
	C	T	$\Delta\%$	C	T	$\Delta\%$	C	T	$\Delta\%$	C	T	$\Delta\%$
1	150	160	6	8	14	75	145	195	34	9	19	111
2	124	135	9	12	17	42	128	176	37	12	22	83
3	162	174	7	10	13	30	156	198	27	10	19	90
4	139	142	2	13	17	31	116	176	52	13	33	154
5	150	154	3	11	13	18	142	188	32	12	19	58
\bar{Y}			5.4			39.2			36.4			99.2
SE \pm			1.28			9.72			4.23			16.10

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบผลของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.0005 มก./มล.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00002 มก./มล.) ต่อการบีบตัวของ Auricles ที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

C = Control

T = Treated

$\Delta\%$ = ความแตกต่างระหว่าง C กับ T คิดเป็นร้อยละ

No.	ผลของสารละลายยาล้างคอก หลังจากให้ Propranolol						ผลของ Isoproterenol หลังจากให้ Propranolol (ครั้งที่ 1)						ผลของ Isoproterenol หลังจากให้ Propranolol (ครั้งที่ 2)					
	TRACED Rate (ครั้ง/นาที)			TRACED Force (มม.)			TRACED Rate (ครั้ง/นาที)			TRACED Force (มม.)			TRACED Rate (ครั้ง/นาที)			TRACED Force (มม.)		
	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%	C	T	Δ%
1	129	129	-	8	10	25	146	150	3	5	7	40	129	129	-	8	8	-
2	135	135	-	8	11	38	135	135	-	8	8	-	-	-	-	-	-	-
3	138	138	-	6	9	50	150	156	4	5	8	60	138	138	-	6	6	-
4	94	94	-	10	17	70	128	161	26	10	16	60	94	94	-	10	10	-
5	112	112	-	8	11	38	124	169	36	8	12	50	112	112	-	8	8	-
\bar{Y}			-			44.2			17.25			52.5			-			-
SE \pm			-			7.56			8.19			4.78			-			-

ตารางที่ 9 ผลของ Propranolol (ขนาด 0.0005 มก./มล.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยาล้างคอก (ขนาด 0.005 มก./มล.)

และ Isoproterenol (ขนาด 0.00002 มก./มล.) ต่อการบีบตัวของ Auricles ที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

C = Control

T = Treated

Δ % = ความแตกต่างระหว่าง C กับ T คิดเป็นร้อยละ

พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น คิดเป็นร้อยละ 7 และ 30 ตามลำดับ

16.2 เป็นการให้ Isoproterenol (0.00002 มก./มล.) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวเพิ่มขึ้น คิดเป็นร้อยละ 27 และ 90 ตามลำดับ

16.3 ให้ Isoproterenol ขนาดเท่าเดิม หลังจากให้ Propranolol (ขนาด 0.0005 มก./มล. ครั้งที่สองแล้ว) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจไม่เพิ่ม จึงให้สารละลายยางคางคกในขนาดเท่าเดิม พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่เพิ่ม แต่แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 50

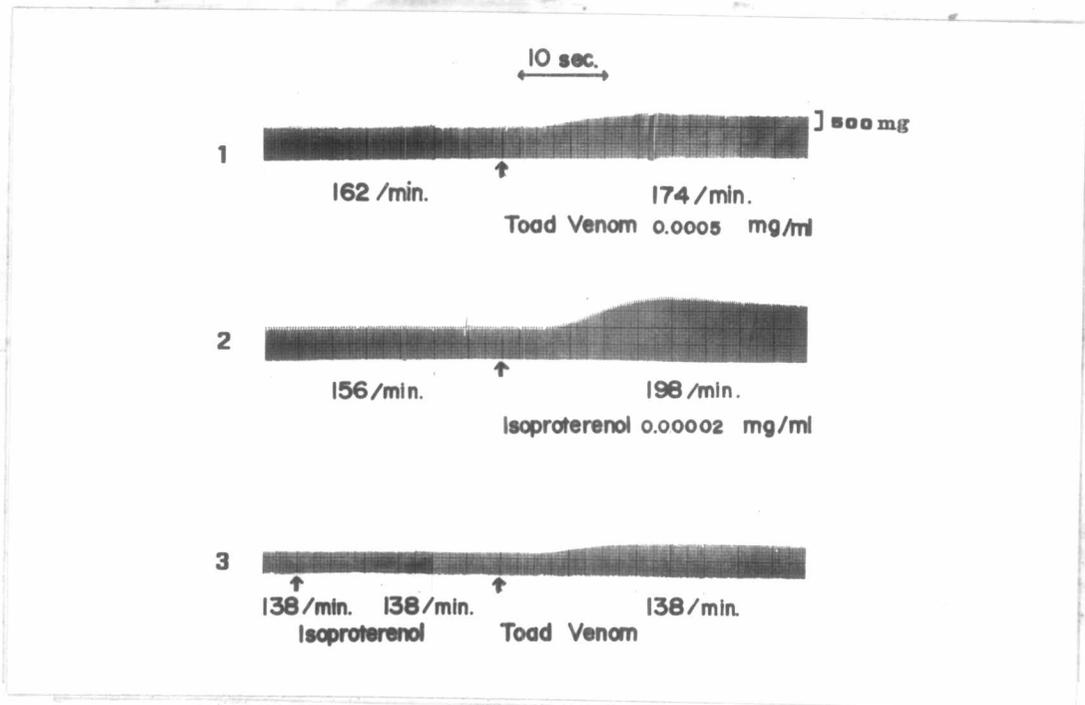
3.6 ผลของสารละลายยางคางคกหลอดเลือดแดง (Aorta) ของกระต่าย

3.6.1 ผลของสารละลายยางคางคกในขนาดต่าง ๆ กัน โดยมี Noradrenaline เป็นตัวเปรียบเทียบผล

พบว่าสารละลายยางคางคกในขนาด 0.16, 0.25 และ 0.30 ไมโครกรัม/มล. ทำให้หลอดเลือดหดตัวเพิ่มขึ้น ทั้งรูปที่ 17 ซึ่งรวบรวมนำมาแสดงเป็นตัวอย่าง 4 การทดลอง การหดตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้นรวดเร็วและคงอยู่นานมากกว่า 5 นาที ลักษณะการหดตัวของหลอดเลือดคล้ายกับเมื่อให้ Noradrenaline (ขนาด 0.0083 ไมโครกรัม/มล.)

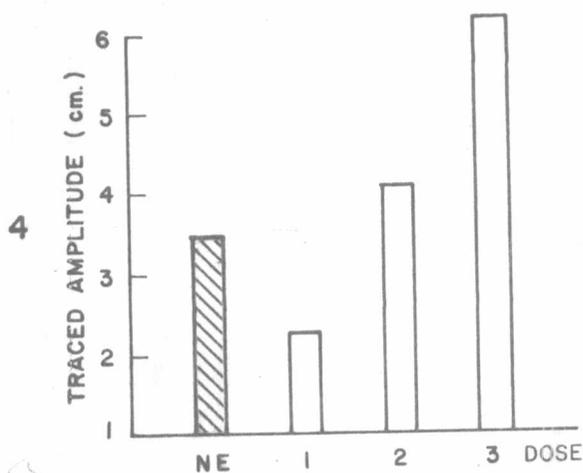
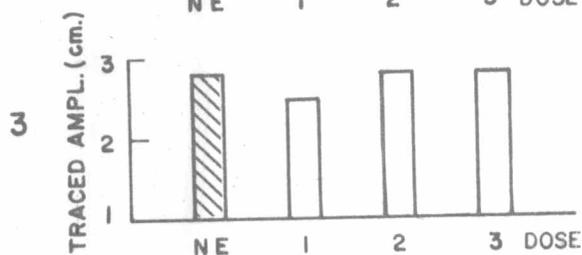
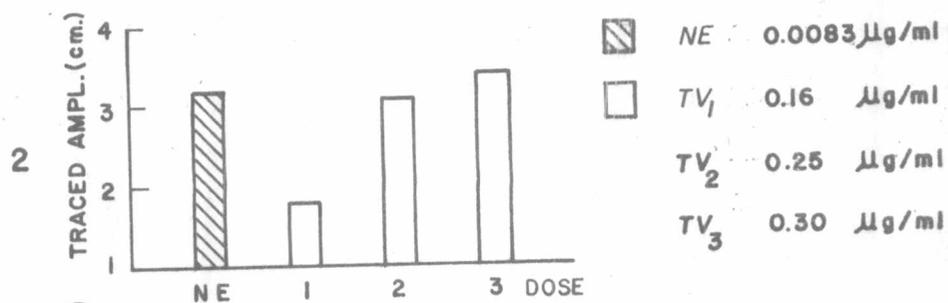
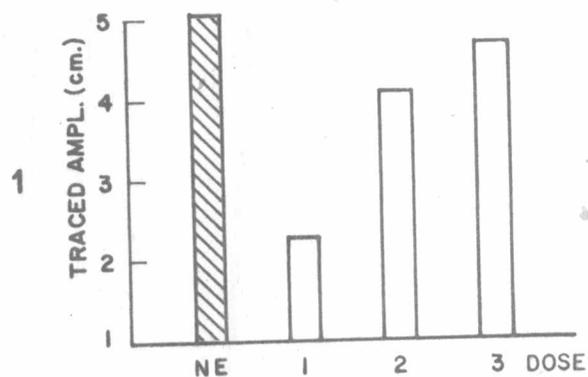
3.6.2 ผลของ Phentolamine (ขนาด 0.16 ไมโครกรัม/มล.) ต่อกาลอวกฤทธิของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.25 ไมโครกรัม/มล.) และ Noradrenaline (ขนาด 0.0083 ไมโครกรัม/มล.) พบว่าการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่เกิดขึ้นจากสารละลายยางคางคกและ Noradrenaline ถูกยับยั้งได้อย่างสมบูรณ์โดย Phentolamine (ตามขนาดที่ทดลองนี้) ทั้งรูปที่ 18

3.6.3 ผลของ Cyproheptadine (ขนาด 1 ไมโครกรัม/มล.) และ (ขนาด 50 ไมโครกรัม/มล.) พบว่าการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่เกิดจากสารละลาย ยางคางคก และ 5-HT สามารถถูกยับยั้งได้อย่างสมบูรณ์โดย Cyproheptadine (ตามขนาดที่ทดสอบนี้) ดังรูปที่ 19

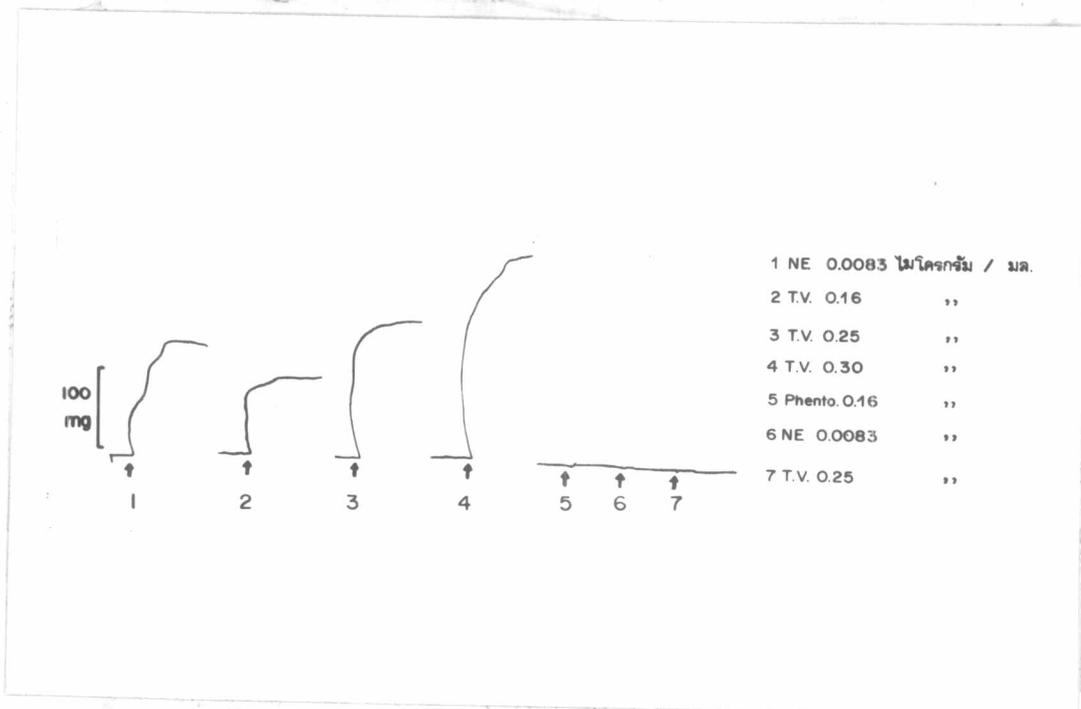


รูปที่ 16 แสดงผลของ Propranolol (ขนาด 0.0005 มก./มล.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.0005 มก./มล.) และ Isoproterenol (ขนาด 0.00002 มก./มล.) ต่อการบีบตัวของ Auricles ที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

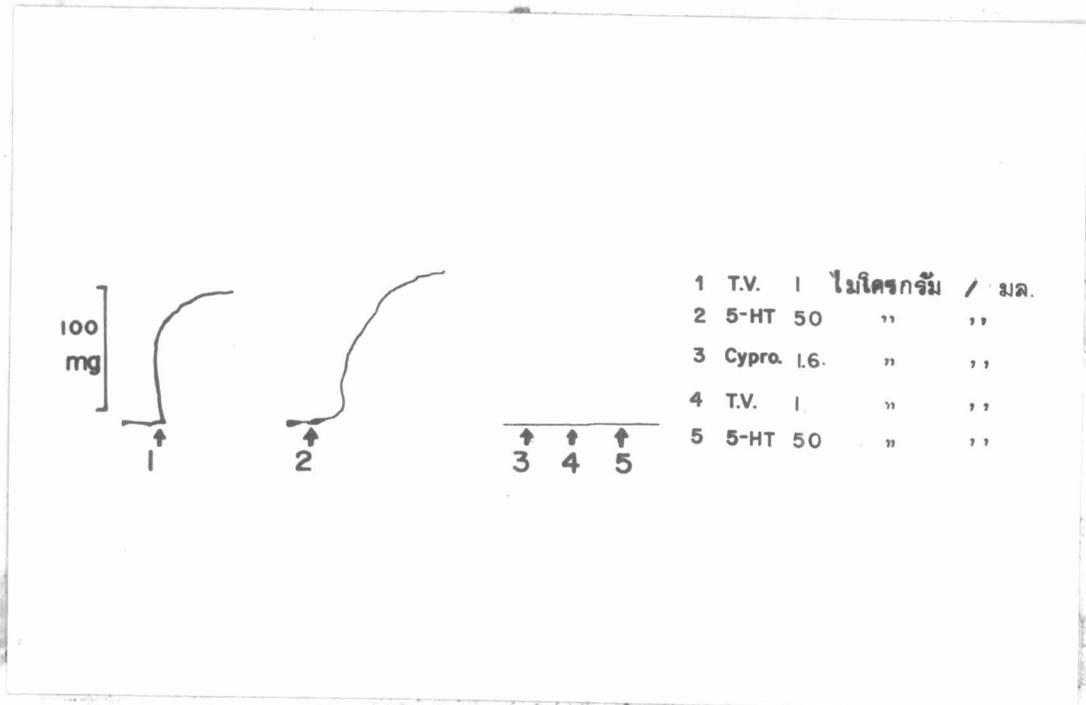
- 16.1 ผลของสารละลายยางคางคก ก่อนการให้ Propranolol
- 16.2 ผลของ Isoproterenol
- 16.3 การออกฤทธิ์ของ Isoproterenol และสารละลายยางคางคก ภายหลังจากให้ propranolol



รูปที่ 17 แสดงการเปรียบเทียบของการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาจาก กระต่ายแต่ละตัว (4 ตัว) ต่อการออกฤทธิ์ของ Noradrenaline (ขนาด 0.0083 ไมโครกรัม/มล.) และต่อสารละลายยาคางคก (ขนาด 0.16 0.25 0.30 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ)



รูปที่ 18 แสดงผลการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาจากกระต่าย ต่อการออกฤทธิ์ของ Noradrenaline (ขนาด 0.0083 ไมโครกรัม/มล.) สารละลายยางคางคก (ขนาด 0.16, 0.25 และ 0.30 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ) และผลของ Phentolamine (ขนาด 0.16 ไมโครกรัม/มล.) ต่อการออกฤทธิ์ของสารละลายยางคางคก (ขนาด 0.25 ไมโครกรัม/มล.) Noradrenaline (ขนาด 0.0083 ไมโครกรัม/มล.)



รูปที่ 19 ผลของ cyproheptadine (ขนาด 1.6 ไมโครกรัม/มล.) ต่อการ
 ออกฤทธิ์ของสารละลายยางคางจก (ขนาด 1 ไมโครกรัม/มล.) และ
 5-HT (ขนาด 50 ไมโครกรัม/มล.) ในกรหคั่วของหลอดเลือดแดงที่
 แยกออกมาจากระตวย