บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ผลการทดลองหาขนาดความเข้มข้นที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 ในหนูถีบจักร

จากการทดลองในหนูถีบจักรพันธุ์สวิสอัลบิโน 3 กลุ่ม ได้ผลดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 และ 3

ในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ 1 ซึ่งให้ทินเนอร์โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 0, 0.04, 0.08, 0.124, 0.165, และ 0.250 มล./กก.นน.ตัว มีโพรพิลีนไกลคอลเป็นตัวทำละลายโดยใช้ปริมาตร 0.1 มล./ตัว อัตราการตายของสัตว์ทดลองภายในหนึ่งสัปดาห์เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0 เป็น 33.33, 66.67, 83.33 และ 100 ตามลำดับของขนาดความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น

ในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ 2 ซึ่งให้โทลูอีนวิธีเดียวกับกลุ่มที่ 1 ในขนาด 0.012, 0.029, 0.058, 0.087 และ 0.115 มล./กก.นน.ตัว พบว่าโทลูอีนทำให้สัตว์ทดลองตายเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0 เป็น 12.5, 62.5, 100 และ 100 ตามลำดับของขนาดที่ได้รับ

ในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ 3 ซึ่งใช้เป็นกลุ่มควบคุมให้โพรพิลีนไกลคอลแก่สัตว์ทดลอง ไม่พบว่ามีการตายของสัตว์ทดลอง

เมื่อนำผลการทดลองที่ได้มาแสดงในรูปกราฟ และคำนวณค่าของขนาดความเข้มข้นที่สามารถทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 (LD 50) ด้วยวิธีของลิทช์ฟิลด์และวิลโคซัน ได้ค่าแอลดี 50 ของทินเนอร์และโทลูอีนเป็น 0.102 และ 0.049 มล./กก.นน.ตัว ตามลำดับ

2. ผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อกระบวนการสร้างตัวอสุจิ (Spermatogenesis) และสภาวะหน้าที่ของตัวอสุจิ (Functional state of spermatozoa)

ผลการทดลองในหนูถีบจักรเพศผู้ 3 กลุ่ม ซึ่ง;

กลุ่มที่ 1 ได้รับทินเนอร์โดยการฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 0.02 มล./กก.นน.ตัว มีโพรพิลีนไกลคอลเป็นตัวทำละลายในขนาด 0.05 มล./ตัว วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 60 วัน

กลุ่มที่ 2 ได้รับโทลูอีนโดยการฉีดเข้าช่องท้องเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 1 ในขนาด 0.005 มล./กก.นน.ตัว และ

ตารางที่ 2 แสดงค่าร้อยละของสัตว์ทดลองที่ตายเพิ่มขึ้นตามขนาดความเข้มข้นของทินเนอร์ที่ได้รับเพิ่มขึ้นในหนูถีบจักร

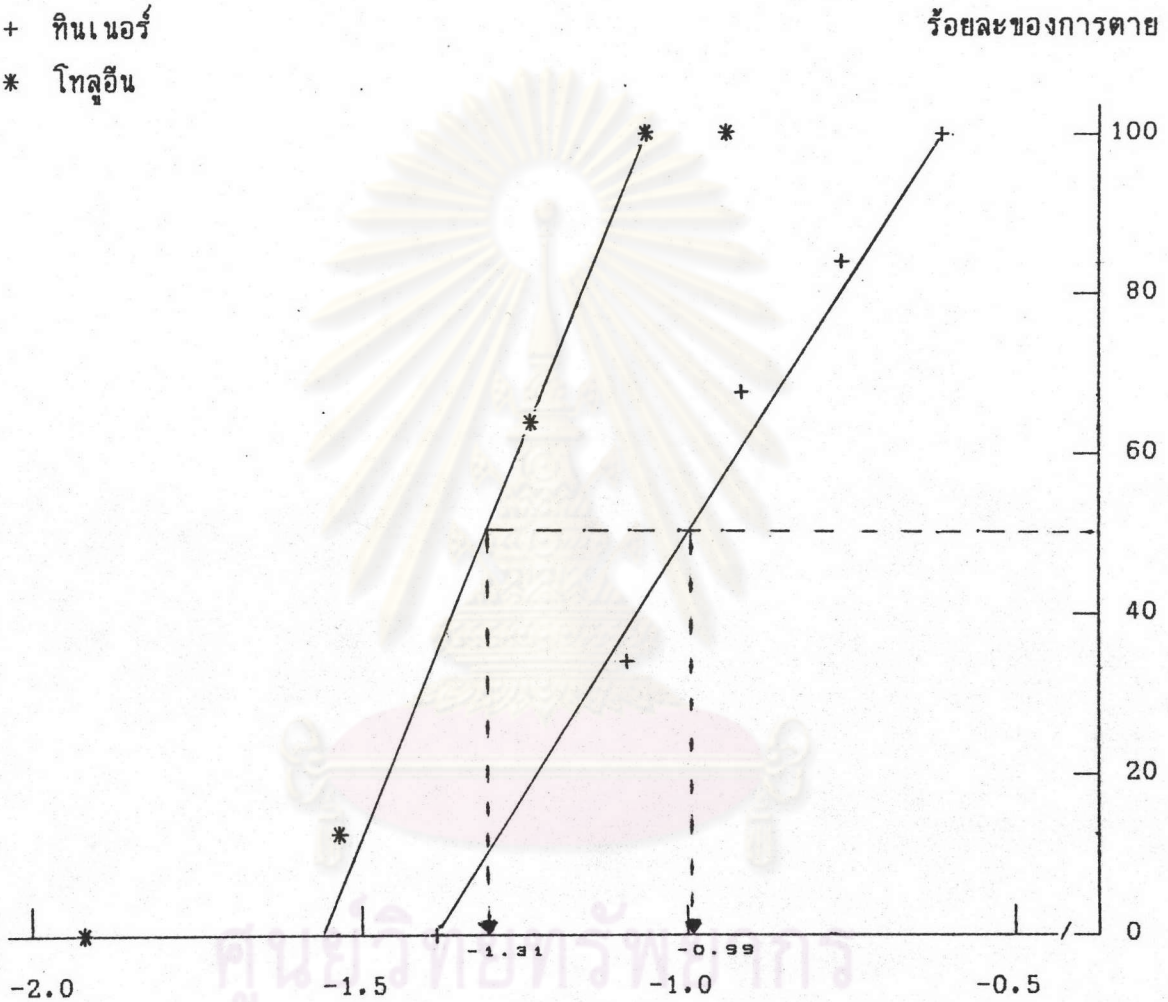
ขนาดที่ให้ (มล./กก.)	ค่าล็อกกาลิทึมของขนาดที่ให้	จำนวนสัตว์ทดลอง		จำนวนที่ตาย	ร้อยละ
0.25	-0.6020	เพศเมีย	3	3	
		เพศผู้	3	3	
		รวม	6	6	100
0.165	-0.7825	เพศเมีย	3	2	
		เพศผู้	3	3	
		รวม	6	5	83.33
0.124	-0.9065	เพศเมีย	3	2	
		เพศผู้	3	2	
		รวม	6	4	66.67
0.082	-1.0862	เพศเมีย	3	0	
		เพศผู้	3	2	
		รวม	6	2	33.33
0.04	-1.3979	เพศเมีย	3	0	
		เพศผู้	3	0	
		รวม	6	0	0

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงค่าร้อยละของสัตว์ทดลองที่ตายเพิ่มขึ้นตามขนาดความเข้มข้นของโทลูอีนที่ได้รับเพิ่มขึ้นในหนูถีบจักร

ขนาดที่ให้ (มล./กก.)	ค่าล็อกกาลิทึมของขนาดที่ให้	จำนวนสัตว์ทดลอง		จำนวนที่ตาย	ร้อยละ
0.115 หรือ 100 มก./กก.	-0.9393	เพศเมีย เพศผู้	4 4	4 4	
		รวม	8	8	100
0.087 หรือ 75 มก./กก.	-1.0605	เพศเมีย เพศผู้	4 4	4 4	
		รวม	8	8	100
0.058 หรือ 50 มก./กก.	-1.2366	เพศเมีย เพศผู้	4 4	2 3	
		รวม	8	5	62.5
0.029 หรือ 25 มก./กก.	-1.5376	เพศเมีย เพศผู้	4 4	0 1	
		รวม	8	1	12.5
0.012 หรือ 10 มก./กก.	-1.9208	เพศเมีย เพศผู้	4 4	0 0	
		รวม	8	0	0

รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของการตายของสัตว์ทดลองกับค่าล็อกกาลิทึมของขนาดความเข้มข้นของทินเนอร์และโทลูอีน (มล./กก.นน.ตัว) ที่ให้โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักร



คำนวณหาค่าแอลดี 50 โดยวิธีลิชท์ฟิลด์และวิลโคซัน ได้ค่าดังนี้

ค่าแอลดี 50 ของทินเนอร์ = 0.102 มล./กก.นน.ตัว

ค่าแอลดี 50 ของโทลูอีน = 0.049 มล./กก.นน.ตัว

กลุ่มที่ 3 ที่ใช้เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับโพรพิลีนไกลคอลโดยการฉีดเข้าช่องท้องเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 1 และ 2 ในขนาด 0.05 มล./ตัว

เมื่อนำสัตว์ทดลองเพศผู้มาผสมพันธุ์กับสัตว์ทดลองเพศเมียปกติ โดยปล่อยให้อยู่ด้วยกันเป็นเวลา 7 คืน แล้วติดตามผลของการผสมพันธุ์และการตั้งท้องในสัตว์ทดลองเพศเมียปกติ พบว่า ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์ (Fertility Index) ของกลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน เท่ากับร้อยละ 90, 60, และ 80 ตามลำดับ เมื่อทำการทดสอบทางสถิติพบว่า แม้ในกลุ่มทดลองจะมีดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์น้อยกว่าในกลุ่มควบคุม แต่ก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ และเมื่อนำผลการตั้งท้องของสัตว์ทดลองเพศเมียที่ถูกผสมพันธุ์แล้ว มาคำนวณหาดรรชนีของการตั้งครรภ์ (Gestation Index) ซึ่งได้เท่ากับร้อยละ 55.56, 50 และ 75 ในกลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้นี้ก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เช่นกัน ผลการทดลองที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

3. <u>ผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อสภาวะหน้าที่ของรังไข่ (Functional state of ovaries)</u>

ผลการทดลองที่แสดงถึงผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อสภาวะหน้าที่ของรังไข่ ในสัตว์ทดลองเพศเมีย 3 กลุ่ม ซึ่งกลุ่มที่ 1 ได้รับทินเนอร์ 0.04 มล./กก. กลุ่มที่ 2 ได้รับโทลูอีน 0.01 มล./กก. และกลุ่มที่ 3 ได้รับโพรพิลีนไกลคอล เป็นเวลา 14 วัน ก่อนถูกนำมาผสมพันธุ์กับสัตว์ทดลองเพศผู้ปกติ แสดงไว้ในตารางที่ 5 เมื่อนำผลการผสมพันธุ์และการตั้งท้องของสัตว์ทดลองมาคำนวณหาดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์พบว่ากลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน มีดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์เท่ากับร้อยละ 100, 80 และ 100 ตามลำดับ ดรรชนีของการตั้งครรภ์ พบว่าเท่ากับร้อยละ 80, 87.5 และ 70 ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้นี้เมื่อนำไปทดสอบทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

4. <u>ผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่ออัตราการเกิดมีชีพ (life birth) และเกิดไร้ชีพ (death birth) ของหนูถีบจักร</u>

ผลการทดลองที่แสดงถึงผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่ออัตราการเกิดมีชีพ และเกิดไร้ชีพของหนูถีบจักร แสดงไว้ในตารางที่ 6

จากการทดลองพบว่า จำนวนลูกสัตว์ทดลองเฉลี่ยต่อครอกในกลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน เท่ากับ 11.0 ± 2.12 , 7.0 ± 3.61 และ 8.2 ± 2.28 ตามลำดับ

ซึ่งกลุ่มควบคุมจะมีจำนวนลูกสัตว์ทดลองเฉลี่ยต่อครอกมากกว่ากลุ่มโทลูอีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ แต่มากกว่ากลุ่มทินเนอร์อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

อัตราการเกิดมีชีพและเกิดไร้ชีพจากผลการทดลองพบว่า ในกลุ่มโทลูอีนจะมีอัตราการเกิดไร้ชีพมากกว่าในกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการทดลองครั้งนี้ได้ศึกษาถึงดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์ และดรรชนีของการตั้งครรภ์ด้วย พบว่าถึงแม้สัตว์ทดลองทั้งสองเพศจะได้รับโทลูอีนและทินเนอร์ตามวิธีการที่กำหนดไว้ ก่อนที่จะถูกนำมาผสมพันธุ์กันก็ตาม แต่ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์และดรรชนีของการตั้งครรภ์ ก็จะไม่มีความแตกต่างไปจากค่าที่ได้รับเมื่อฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งถูกให้โทลูอีนหรือทินเนอร์เพียงฝ่ายเดียว ดังที่ได้สรุปไว้ในตารางที่ 4 และตารางที่ 5 ที่ผ่านมา

ผลการศึกษาทางด้านจุลกายวิภาคศาสตร์

เนื่องจากดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์และดรรชนีของการตั้งครรภ์ ที่ได้จากการผสมพันธุ์ระหว่างสัตว์ทดลองเพศเมียปกติกับสัตว์ทดลองเพศผู้ที่ได้รับทินเนอร์เป็นเวลา 60 วัน มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แต่ค่าดรรชนีทั้งสองดังกล่าวข้างต้นที่ได้จากการทดลองให้มีการผสมพันธุ์ระหว่างสัตว์ทดลองเพศเมียที่ได้รับทินเนอร์เป็นเวลา 14 วันกับสัตว์ทดลองเพศผู้ปกติ มีค่าไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ดังนั้นแสดงว่าทินเนอร์มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ของสัตว์ทดลองเพศผู้ จึงสมควรที่จะได้ทำการศึกษาทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของอวัยวะสืบพันธุ์ของสัตว์ทดลองเพศผู้ต่อไป

เมื่อเสร็จสิ้นการทดลองได้ทำการเตรียมอัณฑะของสัตว์ทดลองเพศผู้ที่สุ่มเลือกจากหนูถีบจักรเพศผู้ที่ได้รับทินเนอร์ติดต่อกันนาน 60 วัน โดยนำอัณฑะมาแช่ไว้ในฟอร์มาลิน 10 % นาน 1 สัปดาห์ แล้วทำการตัดชิ้นเนื้อ ผ่านกรรมวิธีต่าง ๆ เพื่อทำสไลด์และย้อมสีเนื้อเยื่อ ศึกษาดูความผิดปกติของเซลล์ของอัณฑะด้วยกล้องจุลทรรศน์ ทั้งนี้ได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดียิ่งในการเตรียมสไลด์และการอ่านผลจากรองศาสตราจารย์ นสพ. ระบิล รัตนพานี ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในการอ่านผลจากสไลด์เนื้อเยื่อของอัณฑะ ไม่พบว่ามีตัวอสุจิภายในท่อสร้างตัวอสุจิ (seminiferous tubule) แสดงให้เห็นว่ามีการกดกระบวนการสร้างตัวอสุจิ นอกจากนี้ยังพบเซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ คือเซลล์มีขนาดใหญ่ และมีนิวเคลียสเป็นจำนวนมากในหนึ่งเซลล์ (giant cell) ดังแสดงในรูปที่ 3 การพบเซลล์ลักษณะนี้แสดงว่ามีการอักเสบของเซลล์ในอัณฑะเกิดขึ้น (McManus, 1966)

ตารางที่ 4 แสดงผลของทินเนอร์ (0.02 มล./กก.) และโทลูอีน (0.005 มล./กก.) ที่มีต่อกระบวนการสร้างตัวอสุจิ และสภาวะหน้าที่ของตัวอสุจิ โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศผู้เป็นเวลา 60 วัน ก่อนนำมาผสมพันธุ์กับหนูถีบจักรเพศเมียปกติ

	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทินเนอร์	กลุ่มโทลูอีน
จำนวนสัตว์ทดลองเพศผู้	10	10	10
จำนวนสัตว์ทดลองเพศเมีย	10	10	10
จำนวนสัตว์ทดลองเพศเมียที่ถูกผสมพันธุ์	9	6	8
จำนวนสัตว์ทดลองเพศเมียที่ตั้งท้อง	5	3	6
ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์	90.00	60.00	80.00
ดรรชนีของการตั้งครรภ์	55.56	50.00	75.00

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

$$\text{ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์} = \frac{\text{จำนวนสัตว์ทดลองที่ถูกผสมพันธุ์} \times 100}{\text{จำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมดที่นำมาผสมพันธุ์}}$$

$$\text{ดรรชนีของการตั้งครรภ์} = \frac{\text{จำนวนสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง} \times 100}{\text{จำนวนสัตว์ทดลองที่ถูกผสมพันธุ์}}$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อสภาวะหน้าที่ของรังไข่ โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียเป็นเวลา 14 วัน ก่อนนำมาผสมพันธุ์กับหนูถีบจักรเพศผู้ปกติ

	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทินเนอร์	กลุ่มโทลูอีน
จำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมดที่นำมาผสมพันธุ์	10	10	10
จำนวนสัตว์ทดลองที่ถูกผสมพันธุ์	10	8	10
จำนวนสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง	8	7	7
ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์	100.00	80.00	100.00
ดรรชนีของการตั้งครรภ์	80.00	87.50	70.00

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

$$\text{ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์} = \frac{\text{จำนวนสัตว์ทดลองที่ถูกผสมพันธุ์ x 100}}{\text{จำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมดที่นำมาผสมพันธุ์}}$$

$$\text{ดรรชนีของการตั้งครรภ์} = \frac{\text{จำนวนสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง x 100}}{\text{จำนวนสัตว์ทดลองที่ถูกผสมพันธุ์}}$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 แสดงผลของทินเนอร์ (0.02 มล./กก.) และโทลูอีน (0.005 มล./กก. ในสัตว์ทดลองเพศผู้ และ 0.01 มล./กก. ในสัตว์ทดลองเพศเมีย) ที่มีต่ออัตราการเกิดมีชีพและเกิดไร้ชีพของหนูถีบจักร โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศผู้เป็นเวลา 60 วัน และของหนูถีบจักรเพศเมียเป็นเวลา 14 วัน ก่อนนำมาผสมพันธุ์กัน

	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทินเนอร์	กลุ่มโทลูอีน
จำนวนสัตว์ทดลองเพศผู้	10	10	10
จำนวนสัตว์ทดลองเพศเมีย	10	10	10
จำนวนสัตว์ทดลองเพศเมียที่ถูกผสมพันธุ์	9	6	7
จำนวนสัตว์ทดลองเพศเมียที่ตั้งท้อง	5	3	5
ดรรชนีของความสมบูรณ์ในการสืบพันธุ์	90.00	60.00	70.00
ดรรชนีของการตั้งครรภ์	55.56	50.00	71.43
จำนวนลูกสัตว์ทดลองทั้งหมด(จำนวนครอก)	55 (5)	21 (3)	41 (5)
จำนวนลูกสัตว์ทดลองเฉลี่ยต่อครอก	11.0±2.12	7.0±3.61	8.2±2.28*
จำนวนลูกสัตว์ทดลองเกิดมีชีพ	51	20	34
จำนวนลูกสัตว์ทดลองเกิดไร้ชีพ (จำนวนครอก)	4 (2)	1 (1)	7 (3)

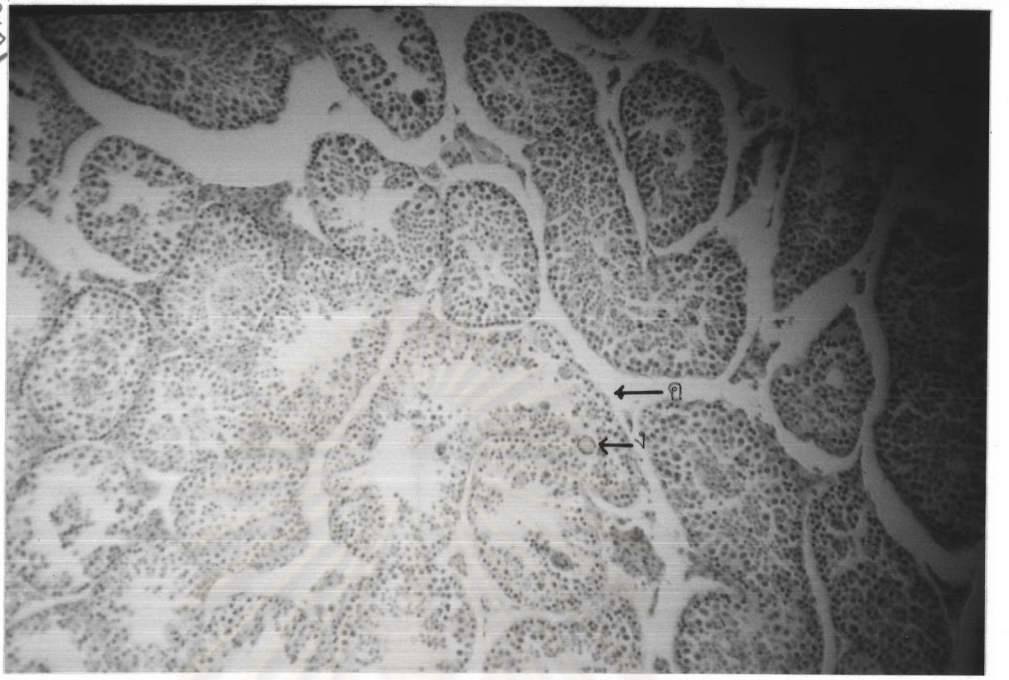
* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ทดสอบโดยใช้ Mann-Whitney U test

และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าตัวชี้ทั้งสองค่าและการเกิดไร้ชีพระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

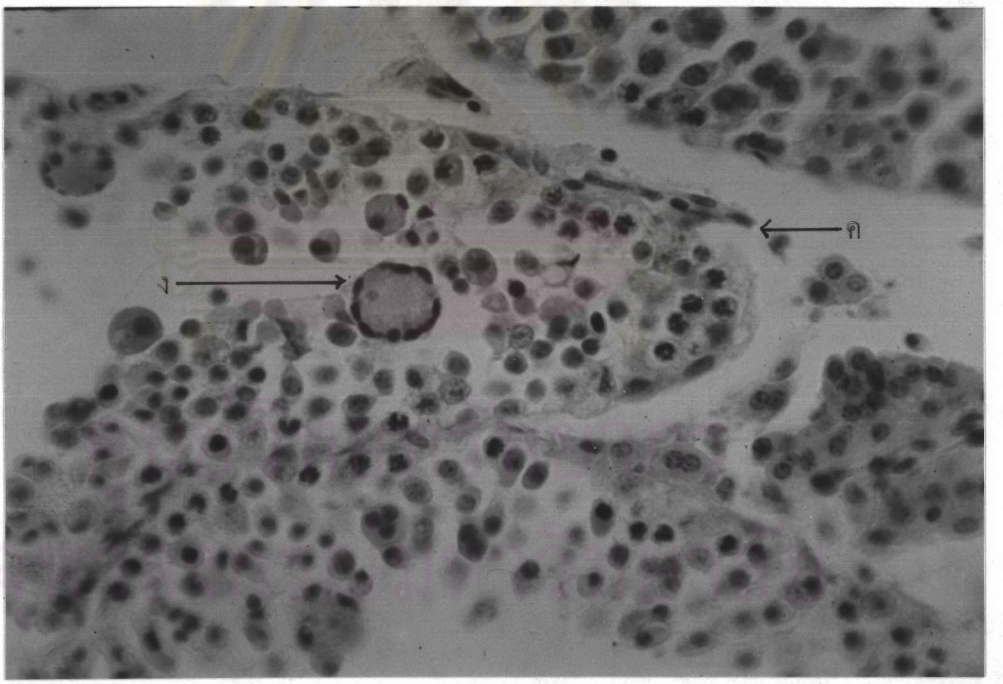
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ก.



ข.



รูปที่ 3 แสดงลักษณะของเซลล์ภายในท่อสร้างตัวอสุจิของหนูถีบจักรเพศผู้ที่ได้รับทินเนอร์ 0.02 มล./กก. โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องเป็นเวลา 60 วัน พบว่ามีการกดกระบวนการสร้างตัวอสุจิ [ย้อมสีด้วยฮีมาท็อกซิลินและอีโอซิน, ก. กำลังขยาย 100 เท่า ข. กำลังขยาย 400 เท่า ค. ท่อสร้างตัวอสุจิ ง. เซลล์ที่ผิดปกติ (giant cell)]

5. <u>การศึกษาถึงศักยภาพในการเกิดพิษต่อคัพภะ (Embryotoxic potential) ของทินเนอร์และโทลูอีนในหนูถีบจักร</u>

ทำการผสมพันธุ์สัตว์ทดลองเพศเมียให้ตั้งท้อง แล้วแบ่งการทดลองเป็น 3 ช่วงดังนี้

5.1 <u>ผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อพัฒนาการของคัพภะ</u>

5.1.1 จากการทดลองโดยให้ทินเนอร์และโทลูอีนโดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของสัตว์ทดลองเพศเมียตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้องในขนาด 0.04 และ 0.01 มล./กก.นน.ตัว ตามลำดับ แล้วติดตามดูความผิดปกติโดยผ่าเอาลูกสัตว์ทดลองออกมาตรวจสอบในวันที่ 15 ของการตั้งท้อง ผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 7 พบว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นกับลูกของสัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่ม และมีจำนวนใกล้เคียงกันแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น การเกิดการฝ่อของคัพภะ (Embryonic resorption) ในทั้ง 3 กลุ่ม จะมีค่าเฉลี่ยต่อครอกเท่ากับ 0.2 ± 0.45 เท่ากัน การเกิดการฝ่อของฟีตัส (Fetal resorption) ในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 0 กลุ่มทินเนอร์เท่ากับ 0.4 ± 0.55 และกลุ่มโทลูอีนเท่ากับ 0.2 ± 0.45 สำหรับค่าเฉลี่ยของฟีตัสที่ตาย (Fetal death) กลับพบว่ากลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยต่อครอกเท่ากับ 0.6 ± 0.89 ซึ่งมากกว่าในกลุ่มทินเนอร์และโทลูอีนที่มีค่าเท่ากับ 0.2 ± 0.45 เนื่องจากเป็นการผ่าสัตว์ทดลองตัวแม่ในวันที่ 15 ของการตั้งท้อง ถ้าปล่อยให้ท้องต่อไปจนใกล้คลอดจึงทำการผ่าสัตว์ทดลองตัวแม่ ฟีตัสที่ตายในกลุ่มควบคุมก็จะปรากฏเป็นการฝ่อของฟีตัสให้เห็น เพราะฉะนั้นเมื่อรวมจำนวนของการเกิดการฝ่อของฟีตัสและจำนวนของฟีตัสที่ตายแล้ว จะพบว่ามีค่าใกล้เคียงกันและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งกลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน

สำหรับความผิดปกติทางด้านโครงสร้างทางกายวิภาคของฟีตัสที่พบ จะเป็นลักษณะที่ผิดปกติของระยางค์ ซึ่งค่าเฉลี่ยของการเกิดความผิดปกติในกลุ่มทินเนอร์และกลุ่มโทลูอีน ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.1.2 จากการทดลองโดยให้ทินเนอร์และโทลูอีนโดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของสัตว์ทดลองเพศเมียตลอดช่วงของการตั้งท้องเรื่อยไปจนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม โดยให้ทินเนอร์และโทลูอีนในขนาด 0.04 และ 0.01 มล./กก.นน.ตัว ตามลำดับ ผลการทดลองดังแสดงไว้ในตารางที่ 8, 9, 10 และ 11

จากผลการทดลองที่แสดงไว้ในตารางที่ 8 จะเห็นได้ว่า จำนวนลูกสัตว์ทดลองเฉลี่ยต่อครอกในกลุ่มโทลูอีนมีค่าเท่ากับ 6.0 ± 3.53 ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมที่มีค่าเท่ากับ 9.8 ± 3.27 เมื่อทำการทดสอบทางสถิติพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ และกลุ่มทินเนอร์มีจำนวนลูกสัตว์ทดลองเฉลี่ยต่อครอกเท่ากับ 9.2 ± 2.77 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มควบคุม

ดรรชนีของการมีชีวิตรอดในกลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน เท่ากับ ร้อยละ 97.96, 86.96 และ 80.00 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า การมีชีวิตรอดหลังคลอดของลูกสัตว์ทดลองในกลุ่มทินเนอร์และกลุ่มโทลูอีน จะน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ และ $p < 0.02$ ตามลำดับ

ดรรชนีของภาวะการหลั่งน้ำนมในกลุ่มทินเนอร์และกลุ่มโทลูอีน มีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุม แสดงว่าการที่สัตว์ทดลองตัวแม่ได้รับทินเนอร์และโทลูอีนในระยะให้นมลูก ไม่มีผลทำให้ลูกสัตว์ทดลองที่อยู่รอดมีจำนวนลดลงไปแต่อย่างใด

สำหรับผลการทดลองในด้านพัฒนาการทางร่างกาย และการทดสอบทางด้านพฤติกรรมของลูกสัตว์ทดลอง พบว่าทั้งทินเนอร์และโทลูอีนไม่มีผลต่อการเปิดของใบหู การเปิดของรูหู การเปิดของตา การเคลื่อนของลูกอัณฑะลงสู่ถุง การเปิดของช่องคลอด การว่ายน้ำ การเรียนรู้ และความจำของลูกสัตว์ทดลอง ผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 9 และ 10

ผลการทดลองที่แสดงไว้ในตารางที่ 11 แสดงให้เห็นถึงน้ำหนัก ความยาวจากหัวถึงโคนหาง ความยาวของหัวของลูกสัตว์ทดลองเมื่อแรกเกิด และการเพิ่มของน้ำหนักของลูกสัตว์ทดลอง เมื่ออายุได้ 1, 2, 3, 4 และ 5 สัปดาห์ จะเห็นได้ว่า ค่าต่าง ๆ ที่กล่าวข้างต้นของกลุ่มทินเนอร์และกลุ่มโทลูอีน โดยเฉพาะในกลุ่มโทลูอีน มีค่าสูงกว่าในกลุ่มควบคุม ซึ่งอาจเป็นผลมาจากจำนวนลูกสัตว์ทดลองเฉลี่ยต่อครอกในกลุ่มโทลูอีนและกลุ่มทินเนอร์มีน้อยกว่าในกลุ่มควบคุม ดังนั้นลูกสัตว์ทดลองแต่ละตัวจึงได้รับน้ำนมจากสัตว์ทดลองตัวแม่อย่างอุดมสมบูรณ์มากกว่าในกลุ่มที่สัตว์ทดลองตัวแม่ที่มีจำนวนลูกต่อครอกมากทำให้มีการแย่งน้ำนมกันมาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงถึงศักยภาพในการเกิดพิษต่อคัพภะ (Embryotoxic potential) ของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง แล้วผ่าดูความผิดปกติในวันที่ 15 ของการตั้งท้อง

	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทินเนอร์		กลุ่มโทลูอีน	
	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD
จำนวนสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง	5	-	5	-	5	-
ตำแหน่งของการฝังตัว	67	13.4±1.95	59	11.8±2.28	72	14.4±2.07
จำนวนของฟีตัส	66	13.2±1.64	56	11.2±2.86	70	14.0±1.87
จำนวนการฝ่อของคัพภะ	1 (1)	0.2±0.45	1 (1)	0.2±0.45	1 (1)	0.2±0.45
จำนวนการฝ่อของฟีตัส	0	0	2 (2)	0.4±0.55	1 (1)	0.2±0.45
จำนวนฟีตัสที่ตาย	3 (2)	0.6±0.89	1 (1)	0.2±0.45	1 (1)	0.2±0.45
จำนวนฟีตัสที่ผิดปกติ	2[a](1)	0.4±0.89	2[b](1)	0.4±0.89	3[c](2)	0.6±0.89

[a] ไม่มีเท้าซ้ายหลัง
ไม่มีขาขวาหน้า

[b] ไม่มีขาขวาหลัง
ไม่มีเท้าซ้ายหลัง

[c] ไม่มีเท้าซ้ายหลัง
ไม่มีขาซ้าย
ขาขวาหลังสั้นกว่าปกติ

- ตัวเลขภายในวงเล็บแสดงจำนวนครอกที่ได้รับผล

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทดสอบโดยใช้ Mann - Whitney U test และ Fisher's exact test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

i 10305816

ตารางที่ 8 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อพัฒนาการของคัพภะ โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 1 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม

	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทินเนอร์		กลุ่มโทลูอีน	
	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD
จำนวนสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง	5	-	5	-	5	- *
จำนวนลูกสัตว์ทดลอง	49	9.8±3.27	46	9.2±2.77	30	6.0±3.53
จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่มีชีวิตรอดหลังเกิด 5 วัน	48	9.6±3.13	40	8.0±4.84	24	4.8±2.68
จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่มีชีวิตรอดหลังเกิด 21 วัน	39	7.8±5.26	38	7.6±4.61	22	4.4±2.88
ดรรชนีของการมีชีวิตรอด	97.96		86.96**		80.00***	
ดรรชนีของภาวะการหลั่งน้ำนม	81.25		95.00		91.67	

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ทดสอบโดยใช้ Mann - Whitney U test

** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

*** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.02$ ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

$$\text{ดรรชนีของการมีชีวิตรอด} = \frac{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองหลังเกิดได้ 5 วัน} \times 100}{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่เกิดใหม่ทั้งหมด}}$$

$$\text{ดรรชนีของภาวะการหลั่งน้ำนม} = \frac{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองหลังเกิดได้ 21 วัน} \times 100}{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองหลังเกิดได้ 5 วัน}}$$

ตารางที่ 9 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อพัฒนาการทางร่างกายของลูกหนูถีบจักร โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 1 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกหย่านม

ลักษณะทางกายวิภาค	วันที่ปรากฏให้เห็นครั้งแรก	กลุ่มควบคุม			กลุ่มทินเนอร์			กลุ่มโทลูอีน		
		จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล
การเปิดของใบหู	3 - 4	48	0	0	46	0	0	24	0	0
การเปิดของรูหู	13 - 14	47	1	2.13	39	0	0	22	0	0
การเปิดของตา	14 - 15	39	2	5.13	39	0	0	22	0	0
การเคลื่อนของลูกอัณฑะลงสู่ถุง	20 - 22	16	0	0	20	0	0	7	0	0
การเปิดของช่องคลอด	25 - 33	23	2	8.69	18	1	5.56	15	0	0

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อการทดสอบทางด้านพฤติกรรมของลูกหนูถีบจักร โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 1 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกหย่านม

ชนิดของการทดสอบ	อายุที่ทำการทดสอบ (วัน)	กลุ่มควบคุม			กลุ่มทินเนอร์			กลุ่มโทลูอีน		
		จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล
การว่ายน้ำ	14	39	0	0	40	0	0	23	1	4.35
การเรียนรู้ [a]	27	39	10	25.64	38	7	18.42	22	4	18.18
ความจำ [b]	34	39	4	10.26	38	1	2.63	22	1	4.54

[a] ลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผล หมายถึงลูกสัตว์ทดลองที่เข้ากล่องดำมากกว่า 4 ครั้งภายใน 10 นาที ถือว่าการเรียนรู้ไม่ดี

[b] ลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผล หมายถึงลูกสัตว์ทดลองที่เข้ากล่องดำภายใน 5 นาที ถือว่าความจำไม่ดี

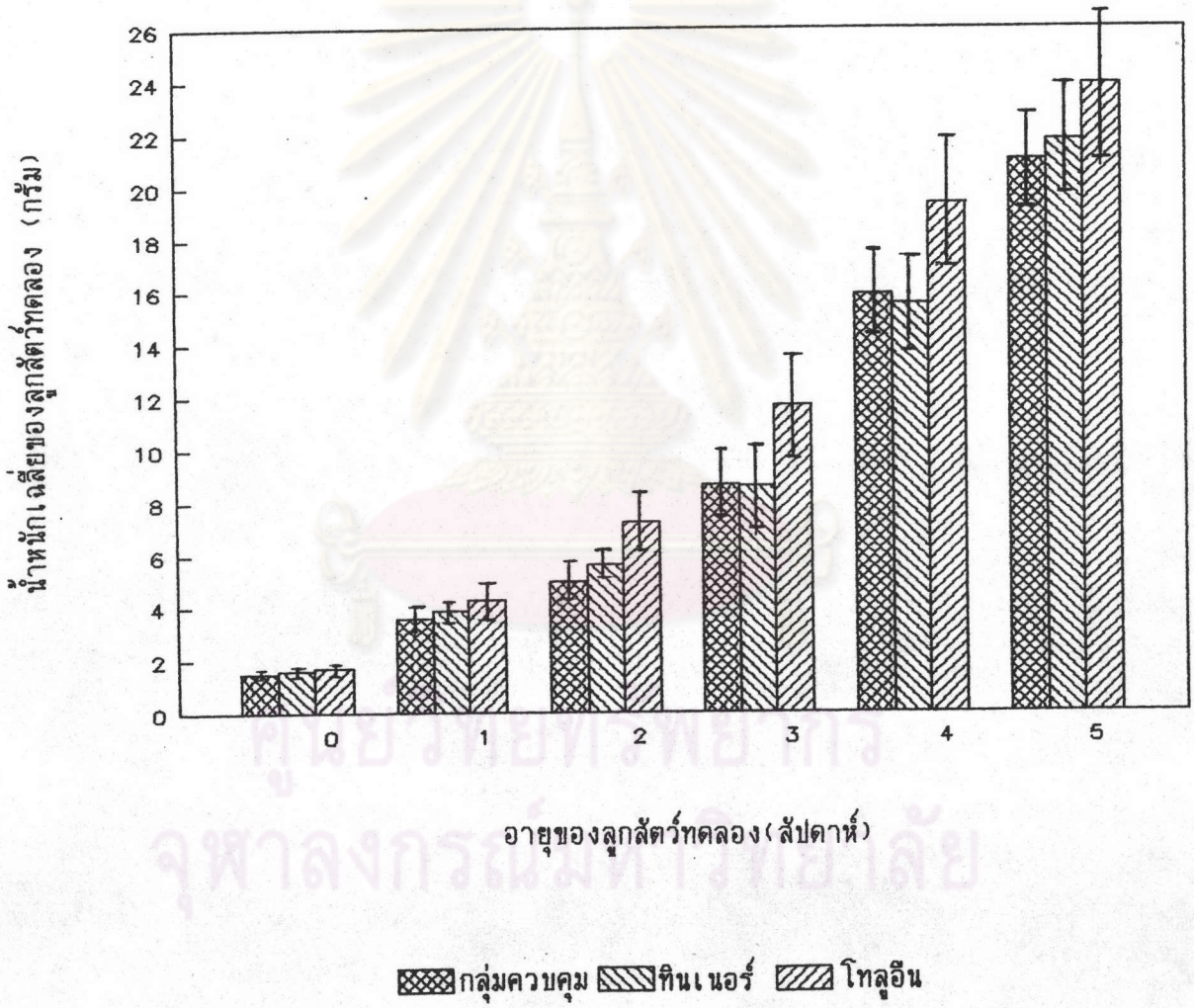
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของลูกสัตว์ทดลองในแต่ละสัปดาห์หลังคลอด ที่เกิดจากสัตว์ทดลองตัวแม่ที่ได้รับทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องตั้งแต่วันที่ 1 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม

	น้ำหนักเฉลี่ยของลูกสัตว์ทดลองในสัปดาห์ที่ (กรัม)						ความยาวจากหัวถึงโคนหาง (ซม.)	ความยาวของหัว (ซม.)
	0	1	2	3	4	5		
กลุ่มควบคุม	1.53±0.18	3.57±0.58	4.98±0.73	8.65±1.49	15.85±1.70	20.99±1.93	3.29±0.11	1.37±0.04
กลุ่มทินเนอร์	1.59±0.22	3.87±0.39	5.63±0.64	8.59±1.67	15.51±1.99	21.76±2.31	3.33±0.12	1.40±0.04
กลุ่มโทลูอีน	1.71±0.22	4.30±0.95	7.21±1.31	11.66±2.14	19.33±2.71	23.86±3.02	3.35±0.14	1.42±0.05

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักเฉลี่ยของลูกสัตว์ทดลอง (กรัม) กับอายุของลูกสัตว์ทดลอง (สัปดาห์) เมื่อให้ทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 1 ของการตั้งท้องจนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม



5.2 ผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อการสร้างอวัยวะ (Organogenesis)

จากการศึกษาถึงผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อการสร้างอวัยวะของฟีตัส โดยให้ทินเนอร์และโทลูอีนแก่สัตว์ทดลองเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 0.04 และ 0.01 มล./กก.นน.ตัว แล้วผ่าดูความผิดปกติในวันที่ 19 ของการตั้งท้อง หรือวันก่อนที่สัตว์ทดลองจะคลอดเอง 1 วัน ผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 12 จากการสังเกตลักษณะภายนอกของลูกสัตว์ทดลอง ไม่พบว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นกับลูกของสัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่ม พบการฝ่อตัวของคัพภะและฟีตัสในทั้ง 3 กลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งจำนวนฟีตัสเฉลี่ยต่อครอก และจำนวนของรอยฝังตัวบนผนังมดลูก (No. of Implantation site) ในแต่ละกลุ่ม ก็ไม่มีความแตกต่างกัน

เมื่อนำฟีตัสมาย้อมสีโครงกระดูกด้วยอะลิซาลีนเรดและอัลเซียนบูล เพื่อดูความผิดปกติทางโครงกระดูกของลูกสัตว์ทดลอง พบว่าทั้ง 3 กลุ่มจะมีลักษณะของกระดูกซี่โครงสั้น (short rib) กระดูกซี่โครงลอย (flying rib) กระดูกซี่โครงที่หายไป (missing rib) ดังรูปที่ 7, 8 และ 9 ซึ่งเป็นลักษณะที่มักพบอยู่เป็นปกติในธรรมชาติ และร้อยละของการเกิดลักษณะเหล่านี้ ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง แต่ในกลุ่มโทลูอีนได้พบลักษณะของการมีโครงกระดูกที่ผิดปกติบ้างได้แก่ เกิดการหลอมรวมกันระหว่างกระดูกซี่โครง (fuse rib) การแยกออกเป็นสองแฉกของกระดูกซี่โครง (bifurcate) และการหลอมรวมกันของข้อกระดูกสันหลัง (fuse vertebrate) ดังรูปที่ 10, 11, 12 และ 13

นอกจากนี้แล้วก็ไม่พบลักษณะผิดปกติอื่นใดในลูกสัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่มดังตารางที่ 13 สำหรับค่าเฉลี่ยของน้ำหนัก ความยาวจากหัวถึงโคนหาง ความยาวของหัวของลูกสัตว์ทดลอง ซึ่งแสดงผลไว้ในตารางที่ 14 พบว่าค่าเฉลี่ยทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมาในกลุ่มทินเนอร์จะน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ และความยาวของหัวในกลุ่มโทลูอีนจะน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

ตารางที่ 12 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อการสร้างอวัยวะ โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง แล้วผ่าดูความผิดปกติในวันที่ 19 ของการตั้งท้อง

	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทินเนอร์		กลุ่มโทลูอีน	
	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD
จำนวนสัตว์ทดลองที่ถูกผสมพันธุ์	10	-	10	-	10	-
จำนวนสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง	6	-	8	-	5	-
ตำแหน่งของการฝังตัว	69	11.5±1.52	101	12.6±3.02	53	10.6±3.65
จำนวนของฟีตัส	60	10.0±2.83	96	12.0±2.73	45	9.0±5.15
จำนวนการฝ่อของศัพภะ	7 (1)	1.17±2.86	3 (2)	0.37±0.74	8 (3)	1.60±2.07
จำนวนการฝ่อของฟีตัส	2 (2)	0.33±0.52	2 (2)	0.25±0.46	0 (0)	0
จำนวนของฟีตัสที่ตาย	0	0	0	0	0	0
จำนวนของฟีตัสที่ผิดปกติ	0	0	0	0	0	0

- ตัวเลขภายในวงเล็บแสดงจำนวนครอกที่ได้รับผล

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทดสอบโดยใช้ Mann - Whitney U test และ Fisher's exact test

ตารางที่ 13 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของโครงกระดูกและรูปร่างของลูกหนูถีบจักร เมื่อให้โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง

ลักษณะของความผิดปกติ	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทินเนอร์	กลุ่มโทลูอีน
จำนวนลูกสัตว์ทดลอง	60	96	45
การมีสมองอยู่นอกกระโหลกศีรษะ	0	0	0
การไม่มีหนังตา	0	0	0
การไม่มีขาหน้า	0	0	0
การไม่มีขาหลัง	0	0	0
การหลอมรวมกันของกระดูกซี่โครง	0	0	3 (6.67%)
การแยกออกเป็นสองแฉกของกระดูกซี่โครง	0	0	2 (4.44%)
กระโหลกศีรษะไม่มีการสร้างกระดูก	0	0	0
การหลอมรวมกันของข้อกระดูกสันหลัง	0	0	3 (6.67%)
กระดูกซี่โครงสั้น	19 (31.67%)	24 (25.00%)	6 (13.33%)
กระดูกซี่โครงลอย	10 (16.67%)	14 (14.58%)	11 (24.44%)
กระดูกซี่โครงที่หายไป	10 (16.67%)	21 (21.87%)	7 (15.55%)

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทดสอบโดยใช้ Chi - square test และ Fisher's exact test

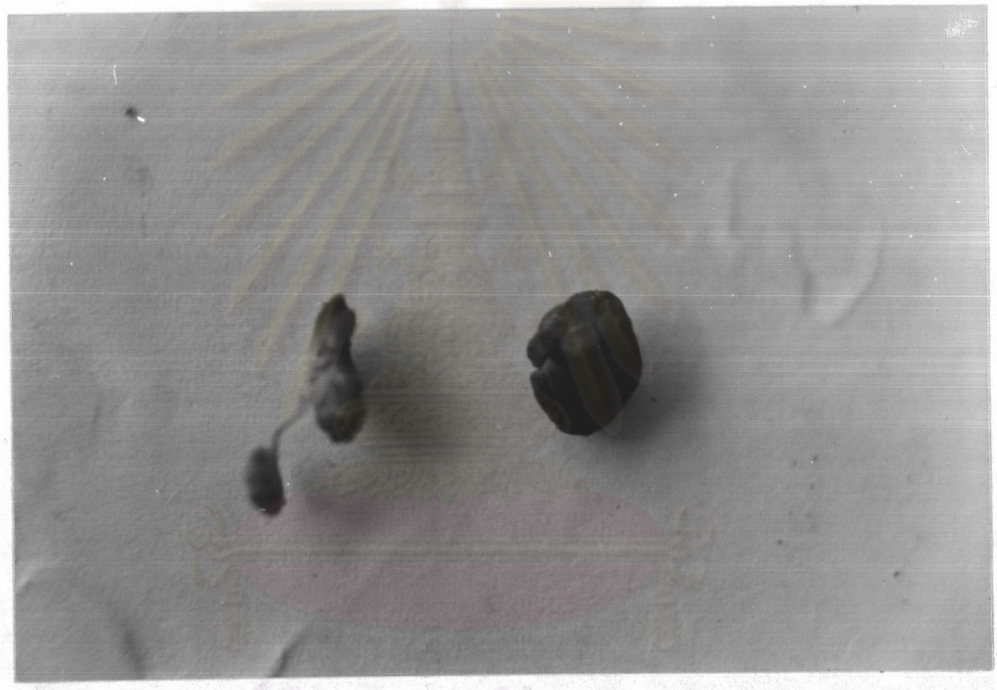
ตารางที่ 14 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อน้ำหนักของฟีตัส ความยาวจากหัวถึงโคนหาง และความยาวของหัวของฟีตัส เมื่อให้โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง และผ่าเอาฟีตัสออกจากท้องตัวแม่ในวันที่ 19 ของการตั้งท้อง

	น้ำหนักเฉลี่ย (กรัม)	ความยาวจากหัวถึงโคนหาง (ซม.)	ความยาวของหัว (ซม.)
กลุ่มควบคุม	1.45 ± 0.09	3.31 ± 0.04	1.31 ± 0.06
กลุ่มทินเนอร์	1.37 ± 0.10 *	3.22 ± 0.10 *	1.23 ± 0.07 *
กลุ่มโทลูอีน	1.42 ± 0.25	3.28 ± 0.13	1.28 ± 0.03 *

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ทดสอบโดยใช้ Unpair t test

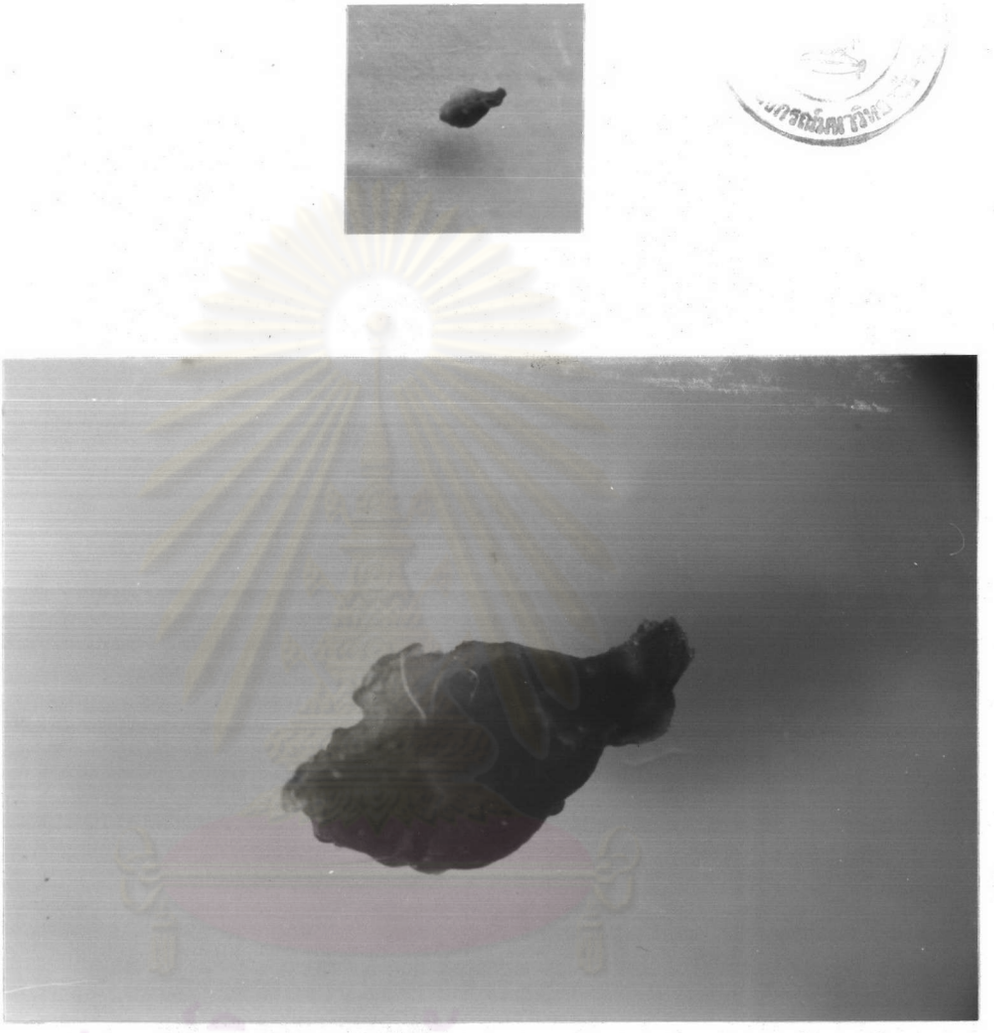
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 5 แสดงลักษณะการฝ่อของฟีตัส (Fetal resorption)



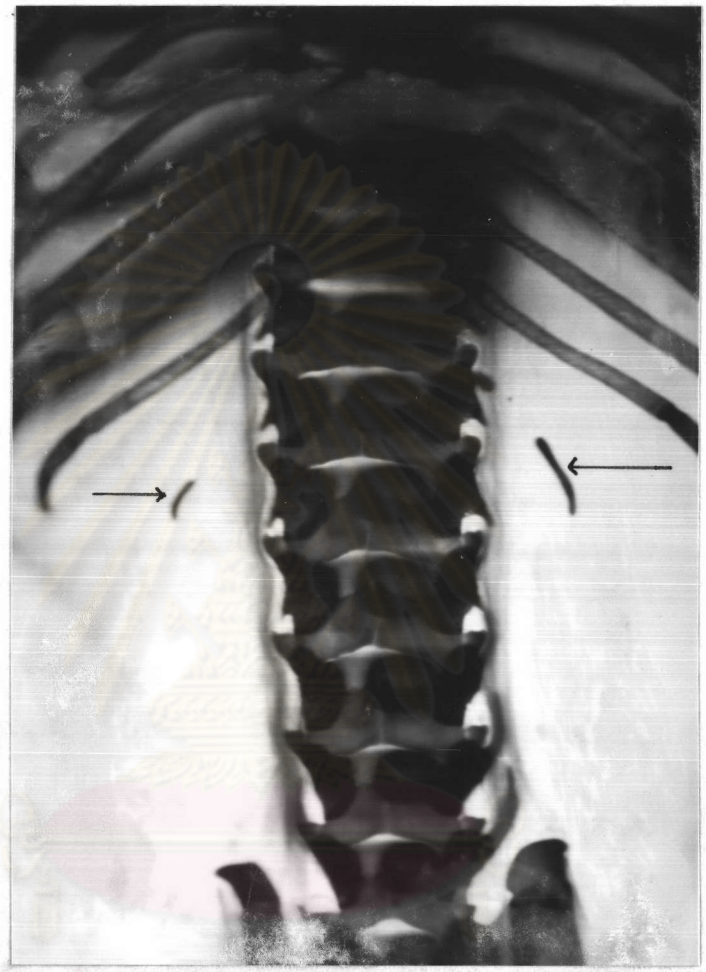
กำลังขยาย 20 เท่า

รูปที่ 6 แสดงลักษณะการฝ่อของศัพภะ (Embryonic resorption)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 7 แสดงลักษณะของกระดูกซี่โครงสั้น (short rib) ย้อมสีด้วยอะลิซารีนเรด และอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงินและกระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 8 แสดงลักษณะของกระดูกซี่โครงลอย (flying rib) ย้อมสีด้วยอะลิซาลีนเรด และอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงินและกระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 9 แสดงลักษณะของกระดูกซี่โครงที่หายไป (missing rib) ย้อมสีด้วยอะลิซาลีนเรด และอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงินและกระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

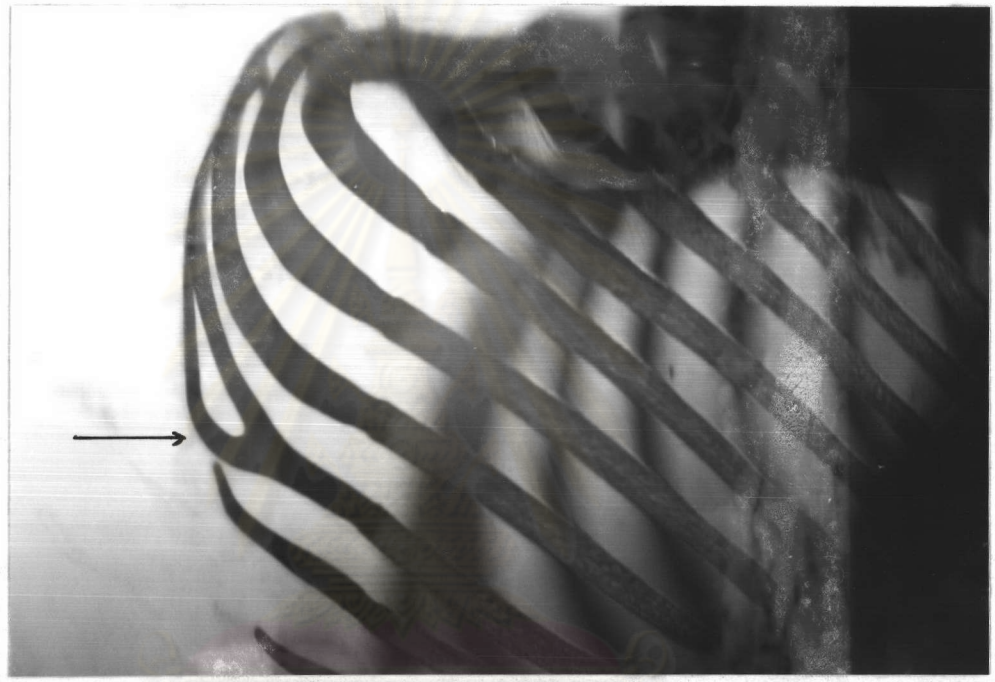
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 10 แสดงลักษณะการหลอมรวมกันของกระดูกซี่โครง (fuse rib) เมื่อให้โทลูอีน 0.01 มล./กก. โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง ย้อมสีด้วยอะลิซาลีนเรดและอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงิน กระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

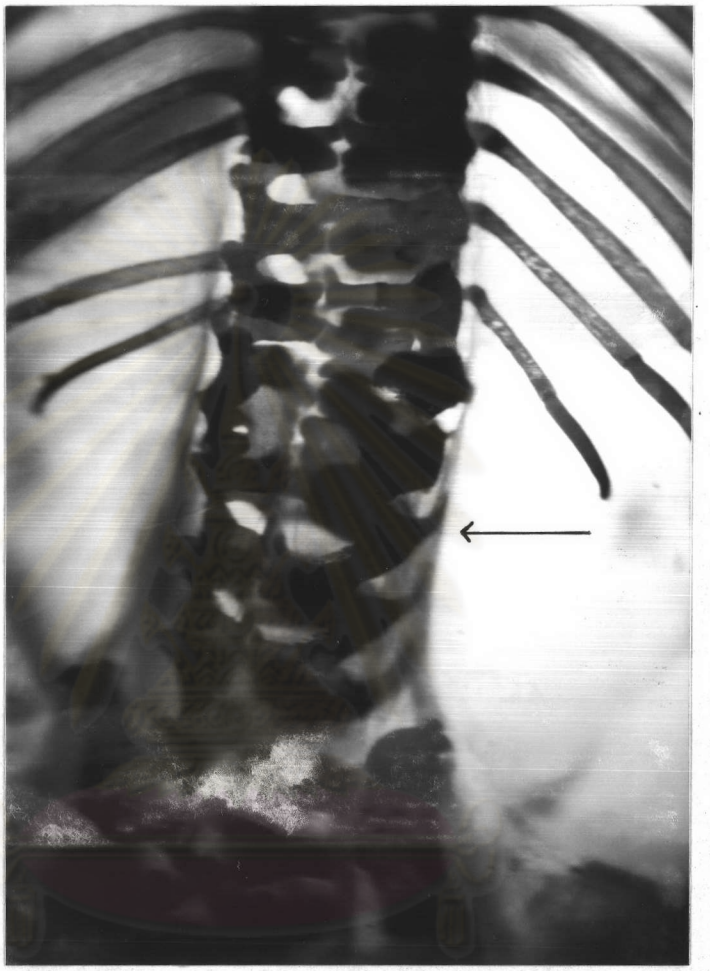
รูปที่ 11 แสดงลักษณะการหลอมรวมกันของกระดูกซี่โครง (fuse rib) กระดูกซี่โครงลอย (flying rib) และการหลอมรวมกันของข้อกระดูกสันหลัง (fuse vertebrate) เมื่อให้โทลูอีน 0.01 มล./กก. โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง ย้อมสีด้วยอะลิซาลีนเรดและอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงินและกระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 12 แสดงลักษณะการแยกเป็นสองแฉกของกระดูกซี่โครง (bifurcate) เมื่อให้โทลูอีน 0.01 มล./กก. โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง ย้อมสีด้วยอะลิซาลีนเรดและอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงินและกระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 13 แสดงลักษณะการหลอมรวมกันของข้อกระดูกสันหลัง (fuse vertebrate) เมื่อให้โทลูอีน 0.01 มล./กก. โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรเพศเมียตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งท้อง ย้อมสีด้วยอะลิซาลีนเรดและอัลเซียนบูล ส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนติดสีน้ำเงินและกระดูกติดสีแดง กำลังขยาย 20 เท่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.3 ผลของทินเนอร์และโทลูอีนที่มีต่อการเจริญเติบโตในช่วงหลังของฟีตัส (late maturation of fetus) และต่อการเจริญเติบโตหลังคลอด

จากการทดลองโดยให้ทินเนอร์และโทลูอีนแก่สัตว์ทดลองเพศเมียตั้งแต่วันที่ 15 ของการตั้งท้องเรื่อยไปจนกระทั่งลูกสัตว์ทดลองหย่านม ด้วยวิธีฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 0.04 และ 0.01 มล./กก.นน.ตัว ตามลำดับ ซึ่งแสดงผลไว้ในตารางที่ 15, 16, 17 และ 18

จากตารางที่ 15 จะเห็นว่าค่าเฉลี่ยของจำนวนลูกสัตว์ทดลองที่คลอดในกลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน เท่ากับ 9.0 $\pm$ 3.09, 8.2 $\pm$ 3.26 และ 8.8 $\pm$ 3.55 ตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ยนี้เมื่อนำไปทดสอบทางสถิติแล้วไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$ ดรรชนีที่แสดงถึงการมีชีวิตรอด (Survival Index) ของกลุ่มทินเนอร์เท่ากับร้อยละ 74.39 ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ สำหรับในกลุ่มโทลูอีน ไม่มีความแตกต่างไปจากกลุ่มควบคุม ทั้งดรรชนีของการมีชีวิตรอด (Survival Index) และดรรชนีของภาวะการหลั่งน้ำนม (Lactation Index)

จากตารางที่ 16 จะเห็นว่าทินเนอร์มีผลต่อพัฒนาการทางร่างกายของลูกสัตว์ทดลองในหลาย ๆ ด้าน เช่น การเปิดของใบหู การเปิดของรูหู การเปิดของตา และการเคลื่อนของลูกอัณฑะลงสู่ถุง จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผลเหล่านี้มีมากกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.1$, $p < o.001$, $p < 0.001$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ สำหรับการเปิดของช่องคลอดนั้น ถึงแม้ว่ากลุ่มทินเนอร์จะมีจำนวนลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผลกระทบทางด้านนี้มากกว่ากลุ่มควบคุมก็ตาม แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะช่วงอายุที่จะพบการเปิดช่องคลอดนั้นกว้างคือ เมื่ออายุ 25 - 33 วัน ทำให้ผลที่ได้ออกมาไม่ชัดเจน สำหรับกลุ่มโทลูอีนจำนวนลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผลกระทบทางด้านนี้ก็มีมากกว่าในกลุ่มควบคุม แต่ก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในตารางที่ 17 แสดงให้เห็นว่าทั้งทินเนอร์และโทลูอีนไม่มีผลต่อพฤติกรรมในการว่ายน้ำ การเรียนรู้ และความจำของลูกสัตว์ทดลอง สำหรับค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของลูกสัตว์ทดลองเมื่อแรกเกิดนั้น พบว่ากลุ่มควบคุม กลุ่มทินเนอร์ และกลุ่มโทลูอีน มีค่าเท่ากับ 1.48 $\pm$ 0.16, 1.43 $\pm$ 0.21 และ 1.49 $\pm$ 0.16 กรัม ตามลำดับ ซึ่งน้ำหนักเฉลี่ยในกลุ่มทินเนอร์จะน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.1$

เมื่อติดตามน้ำหนักของลูกสัตว์ทดลองต่อไปทุกสัปดาห์พบว่า ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักในกลุ่มทินเนอร์และกลุ่มโทลูอีนจะน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนสิ้นสุดการทดลอง ดังแสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 18 ส่วนความยาวจากหัวถึงโคนหาง และความยาวของหัวของลูกสัตว์ทดลอง ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ตารางที่ 15 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อการเจริญเติบโตในช่วงหลังของฟีตัสและต่อการเจริญเติบโตหลังคลอด โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 15 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม

	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทินเนอร์		กลุ่มโทลูอีน	
	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD	n	ค่าเฉลี่ย±SD
จำนวนสัตว์ทดลอง	10	-	10	-	10	-
จำนวนลูกสัตว์ทดลอง	90	9.0±3.09	82	8.2±3.26	88	8.8±3.55
จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่มีชีวิตรอดหลังเกิด 5 วัน	85	8.5±3.17	61	6.1±4.46	80	8.0±4.19
จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่มีชีวิตรอดหลังเกิด 21 วัน	73	7.3±2.83	52	5.2±3.97	74	7.4±4.99
ดรรชนีของการมีชีวิตรอด	94.44		74.39*		95.24	
ดรรชนีของภาวะการหลั่งน้ำนม	85.88		85.25		92.50	

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

ดรรชนีของการมีชีวิตรอด = $\frac{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองหลังเกิดได้ 5 วัน} \times 100}{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองที่เกิดใหม่ทั้งหมด}}$

ดรรชนีของภาวะการหลั่งน้ำนม = $\frac{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองหลังเกิดได้ 21 วัน} \times 100}{\text{จำนวนลูกสัตว์ทดลองหลังเกิดได้ 5 วัน}}$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อพัฒนาการทางร่างกายของลูกหนูถีบจักร โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 15 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกหย่านม

ลักษณะทางกายวิภาค	วันที่ปรากฏให้เห็นครั้งแรก	กลุ่มควบคุม			กลุ่มทินเนอร์			กลุ่มโทลูอีน		
		จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล
การเปิดของใบหู	3 - 4	85	17	20.00	61	21	34.43 *	80	1	1.25
การเปิดของรูหู	13 - 14	76	0	0	53	11	20.75 **	74	0	0
การเปิดของตา	14 - 15	76	0	0	53	15	28.30 **	74	2	2.70
การเคลื่อนของลูกอัณฑะลงสู่ถุง	20 - 22	38	4	10.53	19	7	36.84 ***	40	7	17.50
การเปิดของช่องคลอด	25 - 33	35	4	11.43	33	7	21.21	34	6	17.65

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.1$ ทดสอบโดยใช้ Chi - square test

** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

*** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17 แสดงผลของทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) ที่มีต่อการทดสอบทางด้านพฤติกรรมของลูกหนูถีบจักร โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 15 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกหย่านม

ชนิดของการทดสอบ	อายุที่ทำการทดสอบ (วัน)	กลุ่มควบคุม			กลุ่มทินเนอร์			กลุ่มโทลูอีน		
		จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล	จำนวนลูก	จำนวนที่ได้รับผล	% ที่ได้รับผล
การว่ายน้ำ	14	76	0	0	53	4	7.55[x]	74	2	2.70
การเรียนรู้ [a]	27	73	8	10.96	52	6	11.54	74	4	5.41
ความจำ [b]	34	73	8	10.96	52	4	7.69	74	5	6.70

[a] ลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผล หมายถึง ลูกสัตว์ทดลองที่เข้ากล่องดำมากกว่า 4 ครั้งภายใน 10 นาที ถือว่าการเรียนรู้ไม่ดี

[b] ลูกสัตว์ทดลองที่ได้รับผล หมายถึง ลูกสัตว์ทดลองที่เข้ากล่องดำภายใน 5 นาที ถือว่าความจำไม่ดี

[x] แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.1$ ทดสอบโดยใช้ Fisher's exact test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 18 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยของลูกสัตว์ทดลองในแต่ละสัปดาห์หลังคลอด ที่เกิดจากสัตว์ทดลองตัวแม่ที่ได้รับทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องตั้งแต่วันที่ 15 ของการตั้งท้อง จนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม

	น้ำหนักเฉลี่ยของลูกสัตว์ทดลองในสัปดาห์ที่ (กรัม)						ความยาวจากหัวถึงโคนหาง (ซม.)	ความยาวของหัว (ซม.)
	0	1	2	3	4	5		
กลุ่มควบคุม	1.48±0.16	3.66±0.77	5.94±1.26	10.19±1.79	17.09±2.30	22.02±2.31	3.22±0.10	1.27±0.08
กลุ่มทินเนอร์	1.43±0.21	3.45±1.03	5.13±1.49 **	8.55±2.61 **	15.35±3.58 **	20.39±3.13 **	3.23±0.11	1.33±0.05
กลุ่มโทลูอีน	1.49±0.16	3.64±0.50	5.39±0.88 **	8.80±1.66 **	15.67±2.49 **	19.73±3.19 **	3.22±0.11	1.30±0.05

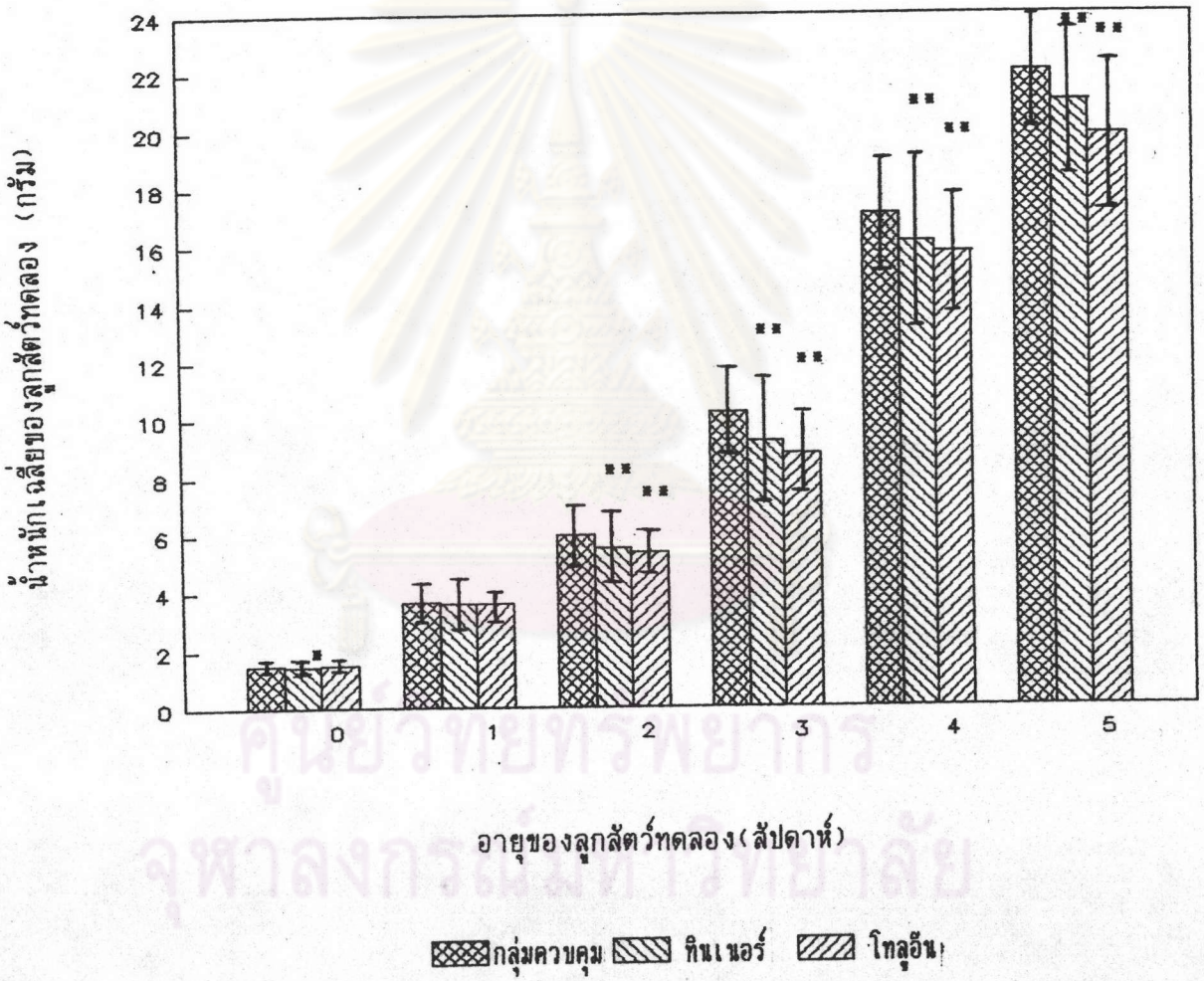
* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.1$

** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

ทดสอบโดยใช้ Unpair t test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักเฉลี่ยของลูกสัตว์ทดลอง (กรัม) กับอายุของลูกสัตว์ทดลอง (สัปดาห์) เมื่อให้ทินเนอร์ (0.04 มล./กก.) และโทลูอีน (0.01 มล./กก.) โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักรตัวแม่ตั้งแต่วันที่ 15 ของการตั้งท้องจนถึงระยะที่ลูกสัตว์ทดลองหย่านม



* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.1$

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

ทดสอบโดยใช้ Unpair t test