

อภิปราย และสรุปผล

จากการศึกษาอัลคาลอยด์ที่สกัดจากต้นตาเลื่อทุ่ง หรือ Dysoxylum
cyrtobotryum พบว่ามีสูตรโครงสร้างเหมือนกับอัลคาลอยด์ ที่สกัดจาก Dysoxylum
binectariferum และ Rohitukine (R.) ซึ่งสกัดจากต้นตาเลื่อหรือ Amorra
rohituka การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอัลคาลอยด์ตัวนี้พบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และ
 มีฤทธิ์ปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันในหนูทดลองได้ (Lakdawala และคณะ, 1988) นอกจากนี้ยังมีการ
 ศึกษาผลต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะอาหาร และลำไส้ของสัตว์ทดลองที่แยก
 จากกาย ซึ่งมีฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อเรียบได้โดยมีลักษณะไม่เฉพาะเจาะจง (สมชาย,
 2534) อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสาร Rohitukine ต่อ
 ระบบหัวใจ และหลอดเลือดมาก่อน

ในการศึกษานี้ได้ศึกษาผลของสารสกัดจากตาเลื่อทุ่ง (R.) ต่อระบบหัวใจ และหลอดเลือด
 เลือดในหนูขาวโดยศึกษาทดลองทั้งในตัวสัตว์ทดลองซึ่งเป็นการจำลองผลการทดลองในสัตว์เพื่อนำ
 มาประเมินผลของสารในคนได้ และการทดลองนอกตัวสัตว์ทดลองซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อดูฤทธิ์
 ของสารสกัดจากตาเลื่อทุ่ง (R.) ต่ออวัยวะที่แยกจากกายโดยตรงโดยไม่ต้องพิจารณาผลของ
 การดูดซึม, การกระจาย, การขนส่ง, การเปลี่ยนแปลง และการขับออกของสาร นอกจากนี้
 จากนี้สารสกัดบริสุทธิ์ R. นี้มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี จึงใช้น้ำกลั่นเป็นตัวทำละลาย ดังนั้นจึง
 สามารถสรุปผลของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่อระบบหัวใจ และหลอดเลือดได้โดยไม่ต้องพิจารณา
 ถึงคุณสมบัติของตัวทำละลาย

การศึกษาผลของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่อระบบหัวใจ และหลอดเลือดโดยผลของ
 สารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตในหนูขาวที่สลบด้วย urethane เมื่อ
 ให้สารสกัดบริสุทธิ์ R. โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่ขาหลัง (ปริมาตรที่ให้ 0.1
 มิลลิลิตร) สามารถลดความดันโลหิตของหนูได้ตามขนาดที่ให้ คือเมื่อเพิ่มปริมาณสารที่ให้ ความดัน
 โลหิตจะลดลงได้มากขึ้นเช่นขนาด 0.05 มิลลิกรัม ต่อตัว ลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวได้ต่ำ
 สุด 11.52 ± 1.4 % และลดความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวได้ 15.7 ± 4.3 % เมื่อเพิ่มขนาดเป็น

0.50 มิลลิกรัมต่อตัวลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวได้ 17.7 ± 3.1 % ลดความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวได้ 25.3 ± 4.7 % จากผลที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า สารสกัดบรีสุกซ์ R. สามารถลดความดันโลหิตได้ทั้งความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัว ดังแสดงในรูปที่ 3.2 และตารางที่ 3.1, 3.2 อย่างไรก็ตามพบว่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงได้มากกว่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 3.1 คือเมื่อความดันโลหิตลดลงต่ำสุด pulse pressure จะมีลักษณะกว้างขึ้นชัดเจน ในขณะที่ความดันโลหิตลดลง ไม่พบการเต้นผิดปกติของหัวใจเกิดขึ้นเลย โดยที่ไม่สามารถวัดอัตราการเต้นของหัวใจขณะที่ความดันเลือดลดลง จึงไม่สามารถกล่าวถึงผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจขณะที่ความดันโลหิตลดลงต่ำสุดได้

ลักษณะความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงได้มากอาจกล่าวได้ว่าเป็นผลของสารสกัดบรีสุกซ์ R. ต่อการคลายตัวของหลอดเลือดส่วนหนึ่ง และการที่ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวลดลงอาจจะเป็นผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจ หรืออัตราการเต้นของหัวใจอีกส่วนหนึ่ง ซึ่งจะได้พิจารณาโดยละเอียดในการทดลองนอกตัวสัตว์ทดลองต่อไป อย่างไรก็ตามหลังจากที่ความดันโลหิตลดลงแล้วพบว่าฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตอยู่ได้ไม่นานกล่าวคือ ความดันโลหิตจะกลับสู่สภาวะปกติได้ภายใน 1 นาทีภายหลังฉีดสารสกัดบรีสุกซ์ R. ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ใน vivo เป็นแบบ transient effect

เนื่องจากกลไกการลดความดันโลหิตอาจเกิดได้หลายสาเหตุ ดังนั้นเพื่อพิจารณาผลของสารสกัดบรีสุกซ์ R. ว่าเกิดจากสาเหตุใด จึงได้ทดลองผลต่อหัวใจห้องบนขวา, หัวใจห้องบนซ้าย และหลอดเลือดแดง thoracic aorta ที่แยกจากกาย

จากสมมติฐานว่า การที่ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงเป็นผลจากการลด after load หรือลด peripheral resistance ซึ่งหมายถึงมีการคลายตัวของหลอดเลือดจึงได้ทำการศึกษาฤทธิ์ต่อการคลายตัวของหลอดเลือด thoracic aorta ของหนูขาวที่แยกจากกายซึ่งทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือดโดยให้ alpha-1-adrenoceptor agonist คือ phenylephrine (PE) ความเข้มข้น 10^{-6} M ผลการทดลองพบว่า สารสกัดบรีสุกซ์ R. สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วย phenylephrine ได้อย่างชัดเจนทันทีที่ใส่สารสกัดบรีสุกซ์ R. ดังแสดงในรูปที่ 3.8 และเป็นไปตามขนาดความเข้มข้นของสารคือเมื่อเพิ่มขนาดของสารสกัดบรีสุกซ์ R. จะเพิ่มฤทธิ์ในการลดการหดเกร็งของหลอดเลือดดังแสดงในรูปที่ 3.7 โดยที่สารสกัดบรีสุกซ์ R. ขนาด 1.6×10^{-6} M สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้สูงสุดเฉลี่ย 36.1 ± 2.2 % ในนาที 15 ซึ่งการทดลองนี้เป็นผลในขณะที่หลอด

เลือดยังคงมี endothelium อยู่ด้วย ดังนั้นฤทธิ์ในการคลายตัวของหลอดเลือดแดงจึงเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งที่จะอธิบายเหตุผลในการลดความดันโลหิตในหนูขาวที่สลบนั้น น่าจะเป็นผลจากการคลายตัวของหลอดเลือด หรือลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลายดังสมการ...

... "ความดันโลหิต = cardiac output X ความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย" ...

ในการพิจารณาทั่วโลกในการเกิดการคลายตัวของหลอดเลือด ในการทดลองนี้ได้ศึกษาคุณภาพของสารสกัดบิริสุทซ์ R. ว่าเกี่ยวข้องกับ endothelium หรือไม่ ได้มีผู้ทำการศึกษาค้นคว้าทดลองเพื่อแสดงว่า acetylcholine (ACh) ออกฤทธิ์คลายหลอดเลือดได้ต้องมี endothelium หรือเป็น endothelium dependent vasodilator เมื่อหลอดเลือดถูกทำลาย endothelium โดยวิธีการต่าง ๆ เช่น enzymatic technique โดยใช้ collagenase หรือ mechanic technique โดยการขูดเบา ๆ ที่ผนังด้านในของหลอดเลือด และตรวจสอบทาง histology ด้วย electron microscope พบว่าหลอดเลือดนั้นปราศจาก endothelium แล้ว พบว่า ACh ไม่สามารถก่อให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดได้ (Furchgott และ Zawadzki, 1980) ในการทดลองนี้จึงใช้วิธีการขูดเบา ๆ ที่ผนังด้านในของหลอดเลือด และตรวจสอบ ACh เพื่อพิสูจน์ว่าหลอดเลือดนั้นไม่มี endothelium อยู่จริงคือ ACh ไม่สามารถทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ เมื่อให้ PE ยังคงสามารถก่อให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้ดีเช่นเดิมจึงเป็นเหตุผลของการเลือกใช้ PE เพราะการออกฤทธิ์ไม่ขึ้นกับ endothelium (Van Dam และคณะ 1986) ผลการทดลองพบว่า สารสกัดบิริสุทซ์ R. ยังคงลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้เมื่อเปรียบเทียบกับผลของสารสกัดบิริสุทซ์ R. ก่อน และหลังขูด endothelium พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่า การออกฤทธิ์ของสารสกัดบิริสุทซ์ R. ในการคลายตัวของหลอดเลือดไม่ขึ้นกับ endothelium

Van Dam และคณะ, 1986 ได้ศึกษาพบว่า PGI₂ สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดซึ่งถูกกระตุ้นด้วย PE 10⁻⁶ M ได้ และสามารถถูกยับยั้งได้ด้วย indomethacin ซึ่งเป็น cyclooxygenase inhibitor ตัวหนึ่ง นอกจากนี้พบว่า indomethacin สามารถยับยั้งฤทธิ์ในการคลายตัวของหลอดเลือดซึ่งถูกกระตุ้นจาก arachidonic acid (AA) ได้ และ ตัว indomethacin เองสามารถก่อให้เกิดการ relax ของหลอดเลือดได้ด้วย (Singer, 1983 และ Furchgott และคณะ 1983)

ในการศึกษานี้เพื่อพิสูจน์ การคลายตัวของหลอดเลือดโดยสารสกัดบิริสุทซ์ R. ผ่าน

cyclooxygenase pathway หรือไม่จึงใช้ indomethacin เป็นตัวทดสอบโดยให้ indomethacin 2×10^{-5} M นาน 30 นาทีก่อนการกระตุ้นด้วย PE 10^{-6} M เช่นเดียวกับวิธีการของ Singer และคณะ 1983 ผลการทดลองพบว่าหลังจากให้ indomethacin ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดที่มี endothelium ได้ดังแสดงในรูปที่ 3.14 แต่ไม่เปลี่ยนแปลงการหดตัวจาก PE. สารสกัดบรูสกี R. สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้โดยไม่มี ความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุมที่มี endothelium ก่อน และหลังให้ indomethacin และ หลังชุด endothelium ก็ตาม จึงสรุปได้ว่า การออกฤทธิ์ในการคลายตัวของหลอดเลือดของ สารสกัดบรูสกี R. ไม่ผ่าน cyclooxygenase pathway ซึ่งอาจจะมีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อ เรียบโดยตรงก็ได้

เนื่องจากกลไกในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เกี่ยวข้องกับปริมาณ calcium ion ภายในเซลล์ กล่าวคือ free ca^{++} ที่อยู่ในเซลล์ซึ่งอาจเกิดจากการ influx ของ ca^{++} จากภายนอกหรือการ release ของ ca^{++} จาก intracellular ca^{++} store จะจับกับ receptor ภายในเซลล์คือ calmodulin ซึ่งกระตุ้นเอ็นไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) คือให้เกิดการ phosphorylate ของ myosin light chain กับ actin มีผลให้เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (John และคณะ 1987) และการคลายตัวของหลอดเลือดเกิดจาก การลดความเข้มข้นของ ca^{++} ภายในเซลล์ ซึ่งจะ inactivate MLCK เกิด dephosphorylate ของ myosin light chain โดย myosin phosphatase ดังนั้น การลดความเข้มข้นของ ca^{++} ภายในเซลล์จากเหตุผลใดก็ตาม จะก่อให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดได้ (Kamm และ Stull, 1985)

การเพิ่มความเข้มข้นของ ca^{++} ภายในเซลล์จากการเพิ่มปริมาณการนำเข้ามาของ ca^{++} เข้าสู่เซลล์ทาง slow calcium channel เช่น receptor-operated channels (ROC_u) หรือ voltage-operated channels (VOC_u) ซึ่งอาจจะเกิดจากการกระตุ้นด้วยสารต่างๆ เช่น neurotransmitter, alpha-1-adrenoceptor agonist ซึ่งจะจับกับ receptor และจะเปลี่ยนแปลง phospholipid เป็น Inositol -1, 4, 5-triphosphate จะไปกระตุ้นให้ ROC_u เปิดออกเพื่อให้ calcium ion ผ่านเข้าภายในเซลล์ได้ หรือการกระตุ้นให้เกิดสภาวะ depolarized ของ membrane ด้วย high potassium จะกระตุ้นให้ (VOC_u) เปิดออก (John และคณะ 1987, Minemann 1988) โดยจะทำให้ activated gate ของ ca^{++} channel เปิดออก และ inactivated gate ปิดอย่างช้า ๆ ซึ่งจะมีผลให้ ca^{++} current ไหลผ่าน slow channel ได้

เพื่อที่จะทดสอบว่าการออกฤทธิ์ของสารสกัดบรีสุทซ์ R. ที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว เกี่ยวข้องกับ influx ของ calcium หรือไม่ ได้ทำการทดลองตามวิธีการของ Hof และ Vuorela, 1983 โดยการใช้ high potassium-free calcium solution เพื่อก่อให้เกิดสภาวะ depolarized ของหลอดเลือดในการทดสอบสารพวก ca^{++} antagonist. ซึ่งจะลดการหดเกร็งของหลอดเลือดจากการกระตุ้นด้วย cumulative calcium chloride ได้แก่ Verapamil ซึ่งลดการหดเกร็งของหลอดเลือดจากการกระตุ้นด้วย calcium chloride ได้ (Sanner และ Pruss, 1980)

จากการทดลองเพื่อทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดบรีสุทซ์ R. พบว่า สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้เล็กน้อย และ ยับยั้งการหดเกร็งของหลอดเลือดจากการกระตุ้นด้วย calcium chloride ขนาดต่ำ ๆ ได้โดยไม่สามารถยับยั้งการหดเกร็งของหลอดเลือดที่เกิดการ calcium chloride ขนาดสูง ๆ ได้ซึ่งมีลักษณะแบบ competitive antagonist คล้ายกับผลของ verapamil ที่ได้จากการทดลองของ Sanner และ Prusa, 1980 ดังแสดงในรูปที่ 3.17 และ 3.18

Hof และ Vuorela, 1983 กล่าวว่า การทดลองนี้เป็นวิธีเฉพาะในการยับยั้งการนำเข้าของ ca^{++} เข้าสู่เซลล์จากสภาวะ depolarized ที่ถูกกระตุ้นด้วย alpha-stimulator หรือ non specific agonist เช่น ca^{++} ได้ ซึ่งอาจกล่าวได้ว่า สารสกัดบรีสุทซ์ R. ออกฤทธิ์คล้ายกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด โดยยับยั้งการนำเข้าของ ca^{++} เข้าสู่เซลล์แบบ competitive antagonist ได้ โดยมีค่า $pA_2 = 4.75$ ในขณะที่ Verapamil มีค่า $pA_2 = 6.78$

จากการทดลองของ สมันชาส _สงอำนาจเลข, 2534 พบว่า สารสกัดบรีสุทซ์ R. สามารถคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะอาหาร และลำไส้ ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ เช่น histamine, barium chloride, acetylcholine, serotonin ได้ เป็นลักษณะแบบไม่เฉพาะเจาะจง และลดการหดเกร็งที่เกิดจากการให้ calcium chloride ในสารละลายที่ทำให้เกิด depolarization ของกล้ามเนื้อ ซึ่งสรุปผลว่ากลไกการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบนี้เหมือนกับ calcium antagonist ซึ่งสนับสนุนผลการทดลองฤทธิ์ในการคลายตัวของหลอดเลือดแดงได้โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการนำเข้าของ calcium เข้าสู่ เซลล์ ซึ่งจะมีผลให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดได้ดังเหตุผลของ Kamm และ Stull, 1985 ที่

กล่าวมาข้างต้น เมื่อหลอดเลือดแดงคลายตัวได้จะลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลายได้ ซึ่งจะเป็นผลให้เกิดการลดความดันโลหิตได้

จากที่กล่าวข้างต้นว่า ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวลดลงเป็นผลของสารสกัด R. ต่อหัวใจได้ ในการทดลองนี้ไม่สามารถวัด cardiac output ได้ แต่ได้ทำการศึกษาผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจ และอัตราการเต้นของหัวใจ เพื่อประเมินผลต่อความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว

การทดลองโดยผลของ สารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากกายซึ่งสามารถเดินได้เองเพราะมี sinoatrial node (SA) โดยในกลุ่มควบคุมพบว่าหัวใจห้องบนขวาสามารถเดินได้เองโดยไม่พบภาวะ arrhythmia เลย ในขณะที่ตัวกันเมื่อให้สารสกัดบริสุทธิ์ R. 3 ขนาด เป็น cumulative dose คือ 8.2×10^{-6} , 3.3×10^{-5} และ 8.2×10^{-5} M พบว่ามีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ตามปริมาณสารที่ให้เช่น ขนาด 8.2×10^{-6} M ลดอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุดในนาทีที่ 5 = 2.7 ± 1.0 % ในขณะที่ขนาด 3.3×10^{-5} M ลดอัตราการเต้นต่ำสุดของหัวใจได้ 8.0 ± 1.6 % ในนาทีที่ 10 และขนาด 8.2×10^{-5} M ลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาได้ต่ำสุด 19.5 ± 3.8 % ($P < 0.001$) ถึงแม้ว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงได้มากก็ตาม หัวใจยังคงเดินได้ดีโดยไม่พบภาวะ arrhythmia และเมื่อล้างเนื้อเยื่อด้วย physiologic solution หลาย ๆ ครั้งพบว่าหัวใจสามารถเดินได้ดีดังเดิม แสดงว่าผลของสารสกัดบริสุทธิ์ R. เป็นแบบ reversible นั้นเอง

Fleckenstein, 1983 ; Mitchell, 1982 ได้รวบรวม ผลการศึกษาของนักวิจัยหลายท่าน และสรุปได้ว่า พวก slow channel tissue ซึ่งได้แก่ sinoatrial node (SA) และ atrioventricular node (AV) มีความเกี่ยวข้องกับ Ca^{++} กล่าวคือ การเกิด action potential มีส่วนเกี่ยวข้องกับการผ่านเข้าของ Ca^{++} ทาง slow membrane channels ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วย slow channel blocking drug เช่น verapamil จะยับยั้ง Ca^{++} influx ผ่าน cell membrane ณะเกิด action potential ซึ่งจะมีผลที่ตามมาได้แก่ slow rate of phase zero depolarization, slow spontaneous phase 4 depolarization และ long refractory period ได้ ซึ่งพบว่าสารพวก calcium antagonist บางอย่างจะลด heart rate ได้ ได้แก่ diltiazam เป็นต้น คือทำให้เกิด negative chronotropic effect และ negative inotropic effect ได้

จากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นสามารถอธิบายได้ว่าฤทธิ์ของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ในการยับยั้งการนำเข้าของ Ca^{++} เข้าสู่เซลล์เหมือนกับสารพวก Ca^{++} antagonist ตัวอื่น ๆ ดังนั้นการลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากกาย น่าจะเป็นผลของการยับยั้งการนำเข้าของ Ca^{++} เข้าสู่เซลล์ของ SA node ทาง slow calcium channels ดังนั้นจึงลด automaticity ของ SA node ซึ่งมีผลให้อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงได้

สำหรับการศึกษาผลของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากกายซึ่งถูกกระตุ้นให้เต้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงในอัตราคงที่ และให้สารสกัดบริสุทธิ์ R. เป็น cumulative dose 3 ขนาดคือ 8.2×10^{-6} , 3.3×10^{-5} และ 8.2×10^{-5} M ตามลำดับก่อให้เกิดผลคือ ขนาด 8.2×10^{-6} และ 3.3×10^{-5} M. มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายน้อยมาก แต่เมื่อเพิ่มขนาดเป็น 8.2×10^{-5} M. มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจได้มากขึ้นคือ 6.02 ± 2.8 % ในนาทีที่ 5 ($p < 0.05$) อย่างไรก็ตามก็ไม่พบภาวะหัวใจเต้นผิดปกติเกิดขึ้นเลย ในทำนองเดียวกันกับหัวใจห้องบนขวา แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่ลดลงเป็นผลของการยับยั้งการนำเข้าของ Ca^{++} ภายในเซลล์ลดลง ซึ่งก่อให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหรือเกิด negative inotropic effect นั้นเอง (Fleckenstein, 1983)

ถึงแม้ว่าไม่ได้วัด cardiac output แต่ผลของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่อแรงบีบตัวของหัวใจซึ่งเปลี่ยนแปลงน้อยน่าจะทำนายได้ว่า cardiac output เปลี่ยนแปลงได้น้อยด้วยหรือไม่เปลี่ยนแปลงเลย ดังนั้นผลในการลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวจึงน้อยด้วย และผลในการลดความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวก็เป็นผลจากการคลายตัวของหลอดเลือดแดงอย่างชัดเจน ดังได้กล่าวมาแล้ว

กลไกการเกิดภาวะ arrhythmia อาจเกิดจากหลายสาเหตุ Gilmour, 1985 กล่าวว่า cardiac arrhythmia ที่เกิดขึ้นพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับ slow inward current หรือ calcium current ใน SA node หรือ AV node โดยช่วยเหลือ electrical และ contractile activity ของกล้ามเนื้อหัวใจ และเป็นตัวทำให้เกิด electrical activity ที่ผิดปกติในการทำให้เกิด cardiac arrhythmia ด้วย

เพื่อทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ต่อ conductivity ของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากกายโดยการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรง และเพิ่มความเร็วจนถึงจุดที่ทำให้

เกิด arrhythmia (Szekeres และ Papp 1975 อ้างในประสาธน์ ชรรมอุปกรณ 2531) ซึ่ง เป็นวิธีที่เหมาะสมในการทดลองนี้เพราะ

1. กล้ามเนื้อหัวใจสามารถกลับสู่สภาพเดิมก่อนการทดลองได้
2. ไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหัวใจ
3. ลักษณะของการกระตุ้นใกล้เคียงกับธรรมชาติมากที่สุด

ซึ่งพบว่า การทดลองนี้สามารถนำมาใช้ได้ดีกับกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่ แยกจากกายเมื่อให้สารสกัดบริสุทธิ์ R. ขนาด 1.6×10^{-4} M ทดลองในหนู 8 ตัว พบว่า สารสกัดบริสุทธิ์ R. มีผลให้สามารถเพิ่มความถี่ของการกระตุ้นที่ทำให้เกิด arrhythmia ได้ 6 ตัว โดยเพิ่มความถี่ต่ำสุดที่ทำให้เกิด arrhythmia ได้เฉลี่ย $41.7 \pm 3.7 \%$ เมื่อเปรียบ เทียบกับค่าควบคุมในทางตรงกันข้าม ในการทดลองในหนูกลุ่มเดียวกันนี้พบว่า สารสกัดบริสุทธิ์ R. ลดความถี่ต่ำสุดของการกระตุ้นได้เฉลี่ย 33.33 ± 2 ตัว ดังแสดงในรูป 3.5 จากผล การทดลองนี้อาจจะกล่าวได้ว่าสารสกัดบริสุทธิ์ R. ไม่น่าจะมีผลลด conduction ที่เกิด จากการกระตุ้นโดยตรงต่อหัวใจ แต่อาจจะมีแนวโน้มในการป้องกันการเกิด arrhythmia จากการกระตุ้นได้

สรุป

สารสกัดจากตาเสือท่ง (*Dysoxylum cyrtobotryum*) หรือ อิลคาลอยด์ Rohitukine (R.) มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตในหนูขาวที่สลบได้ โดยที่ลดความดันโลหิตขณะ หัวใจคลายตัวได้มากกว่าลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเมื่อฉีดให้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งลักษณะ การลดความดันโลหิตเป็นแบบ dose dependent และเป็นแบบ transient คือลดลงอย่างรวดเร็ว ทันทีที่ได้รับสารสกัดบริสุทธิ์ R. และความดันโลหิตจะปรับตัวสู่สภาพปกติก่อนการทดลองได้ รวดเร็วกว่าใน 1 นาที

ผลในการลดความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวเกิดจากฤทธิ์ของสารสกัดบริสุทธิ์ R. ในการคลายตัวของหลอดเลือดแดง โดยมีผลยับยั้งการนำเข้าของ calcium ion เข้าสู่เซลล์ ของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดซึ่งอยู่ในสภาวะ depolarized ด้วย high potassium solution ผลในการลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเป็นผลจากแรงบีบตัวของหัวใจลดลงเล็กน้อย

น้อย และมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากกาย น่าจะเป็นผลในการยับยั้ง Ca^{++} เข้าสู่เซลล์ของ SA node โดยตรง จากผลการทดลองพบว่า ไม่มีผลต่อ conductivity ของกล้ามเนื้อหัวใจอย่างชัดเจนจึงไม่พบภาวะ arrhythmia แม้ว่า อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงมากก็ตาม

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าช่วยลดความดันโลหิตในอุดมคติ จะเป็นยาที่ลดความต้านทานของ หลอดเลือดส่วนปลาย แต่การใช้สัปดาห์ที่ R. เพื่อลดความดันโลหิตคงไม่เหมาะสมเพราะ ระยะเวลาของการออกฤทธิ์สั้น การศึกษาเพื่อฤทธิ์ของสารสกัดจากตาเสือทุ่งต่อการคลายตัวของหลอดเลือดให้ละเอียดถึงระดับภายในเซลล์ และการศึกษาถึงผลทางด้านพิษวิทยาของสารสกัดจากตาเสือทุ่งนี้ อาจจะเป็นผลดีในการนำมาใช้เป็นยาลดความดันโลหิต หรือนำมาใช้ในการขยายหลอดเลือดได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย