

วิจารณ์และข้อเสนอแนะ



ในส่วนของ Acute toxicity ในหนูถีบจักรที่แสดงออกมามีผลหลังจากได้รับสารสกัดใบราตรีเช้าทางเส้นโลหิตดำนั้น มีมากขึ้นตามจำนวนของสารสกัดที่ฉีดเข้าไป อาการต่าง ๆ ที่พบในหนูถีบจักรจากการทดลองนี้ คล้ายกับอาการที่เกิดขึ้นเมื่อให้สารพวก saponin (Sollmann, 1957) และอาการพิษที่คล้ายกับที่ Chase (1903), Webb (1948) และ Morton (1958) ใช้ราตรีทดลองกับสัตว์ชนิดต่าง ๆ หรือคล้ายกับอาการพิษที่เกิดจากการให้สารสกัด saponin จาก Actinopyga Agassizi ซึ่งทำให้หนูถีบจักรมีอาการชัก กล้ามเนื้อเกร็ง ซาเหี่ยยกเกร็ง หายใจลำบาก และตายในที่สุด (Friess, et al 1960) การหายใจที่เพิ่มมากขึ้นในหนูถีบจักรภายหลังให้สารสกัดใบราตรีนี้มีลักษณะหายใจแรง หายใจลึก พร้อมทั้งมีการหายใจชัก หยุดหายใจเป็นช่วง ๆ เมื่อพิจารณาอาการที่เกิดขึ้นอาจกล่าวได้ว่า กระตุ้นการหายใจซึ่ง Sollmann (1957) ได้สรุปว่า สารสกัดพวก saponin มีผลต่อศูนย์การหายใจในสมอง ส่วนผลของสารสกัดใบราตรีในแมวที่สลบจะพบว่า การหายใจแรงมากขึ้น และเร็วขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อให้ในจำนวนที่ไม่มากเกินไป การหายใจที่เพิ่มขึ้นนั้นเพิ่มขึ้นในขณะที่ความดันโลหิตสูงขึ้นด้วย ซึ่งแสดงว่ามีผลกระตุ้นการหายใจ และผลกระตุ้นนี้มีมากกว่าผลของ reflex ที่อาจเกิดขึ้นจากการเพิ่มของความดันโลหิตในช่วงนั้นด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากสารสกัดใบราตรีในส่วน saponin อาจไปกระตุ้นให้มีการหลั่งพวก Histamine, Serotonin และ Vasodilators อื่น ๆ (Grossbery, 1954) ซึ่งทำให้หลอดเลือดบีบเล็กลง (Konzett, 1959) และ saponin ของใบราตรียังลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลมอันเนื่องจากการกระตุ้น Phrenic nerve พบในหนูขาว (Roy & Chatterjee, 1968) ดังนั้น การที่สัตว์ทดลองหายใจมากขึ้นนั้นอาจจะเป็นผลทางอ้อม อีกสาเหตุหนึ่ง ที่เกิดขึ้นเพื่อที่ร่างกายจะไต่ระดับตัวให้มีการหายใจเพิ่มขึ้น แรงขึ้น เพื่อให้สมองได้รับออกซิเจนเพียงพอ สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้สมองหรืออวัยวะอื่น ๆ ของสัตว์ทดลองขาดออกซิเจน ได้แก่ผลการลดความ

กันโลหิตของสารสกัดใบราตรี ซึ่งพบในแมว และคิดว่าอาจเกิดขึ้นในหนูถีบจักรด้วย และผลของ saponin ใบราตรีต่อการทำลายของเม็ดเลือดแดง (Roy & Chatterjee, 1968) ทำให้การนำออกซิเจนเข้าและขับคาร์บอนไดออกไซด์ออกลดน้อยลง ระบาย PO_2 ควรจะลดลง และ PCO_2 ควรจะเพิ่มขึ้น (Ganong, (1975) ผลอันนี้ถ้ามีเครื่องมือวัดระบาย PO_2 และ PCO_2 ก็จะทำให้ทราบแน่ชัดขึ้น ซึ่งน่าจะมีการศึกษาต่อไป สาเหตุต่าง ๆ ดังกล่าวนั้นเมื่อรวมกับการที่ความกันโลหิตลดลงจะเป็นผลทำให้สมองขาดออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น

การตายของหนูถีบจักรที่พบว่ามีอาการชัก กระโคลิก 3 - 4 ครั้ง หลังแอนาปากหายใจเป็นครั้งคราว และตายในเวลาต่อมา อาการต่าง ๆ เหล่านี้พบว่าอาจเนื่องจากสมองของหนูถีบจักรขาดออกซิเจนและอาจเนื่องจากเป็นพิษของสารสกัดใบราตรีต่อระบบหัวใจ และเส้นเลือด ซึ่งผลการทดลองที่เกิดขึ้นในแมวภายหลังให้สารสกัดใบราตรีขนาด 16 mg./kg. แมวตายหมด เนื่องจากหัวใจวาย โดยหัวใจไม่มีแรงบีบตัวเพื่อฉีดเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ อาการหัวใจวายนี้อาจเกิดขึ้นในหนูถีบจักรได้เช่นกัน แต่ถ้าพิจารณาถึงการชัก 3 - 4 ครั้งแล้วตายในหนูถีบจักรนี้ ทำให้คิดว่าหนูจะตาย เนื่องจากขาดออกซิเจนเป็นสำคัญ ซึ่งผลการทดลองในหนูถีบจักร และในแมวนี้พอจะเป็นแนวทางที่จะสรุปลงไปได้ว่า สารสกัดใบราตรีในส่วน saponin นี้ ทำให้การหายใจแรงและเร็วขึ้น เนื่องจากอาจมีสารบางตัวกระตุ้นการหายใจ โดยตรง และ/หรือมีผลทางอ้อมโดยร่างกายของสัตว์ปรับตัวให้หายใจแรง และเร็วขึ้น เพื่อนำออกซิเจนไปเลี้ยงสมองให้เพียงพอ ส่วนในกรณีที่ฉีดสารสกัดใบราตรีเข้าทางหน้าท้องของหนูถีบจักรแล้วไม่ปรากฏอาการเกินชักค้าง เช่น เมื่อฉีดเข้าเส้นโลหิตดำ อาจจะเป็นเนื่องจากคุณสมบัติ ของ saponin ซึ่งคุณสมบัติ เช่น เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังต้องใช้เวลาานจึงจะออกฤทธิ์ หรือเมื่อให้ทางปาก จะทำให้มีอาการอักเสบของกระเพาะอาหารและลำไส้ จนมีแผล saponin จึงเข้าสู่กระแสโลหิตและทำให้เกิด Systemic effect (Sollmann, 1957) ดังนั้น เมื่อฉีดเข้าทางหน้าท้องหนูถีบจักรจึงใช้เวลาานหลายชั่วโมงจึงตาย

จากผลการให้สารสกัดโบราณคดีในแมวที่สลบ แสดงให้เห็นว่าทำให้ความดันโลหิตลดลง การลดลงของความดันโลหิตนี้อาจมาจากสาเหตุหลายประการ จากลักษณะของความดันโลหิตที่ลดลงเป็น 2 ตอน โดยในตอนแรกความดันโลหิตลดลงในขณะที่หัวใจเต้นช้าลง ความดัน Systolic กับความดัน Diastolic ลดลงใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจจะกล่าวได้ว่าการลดในตอนนี้เป็นผลจากลดแรงบีบตัวของหัวใจ ทำให้ Cardiac output ลดลง (Mountcastle, 1968) ผลอันนี้จะพบเห็นชัด เมื่อให้สารสกัดโบราณคดีขนาดสูงขึ้น แล้วต่อมาความดันโลหิตลดลงจนค่าสุด Pulse pressure แคมลง การลดของความดันโลหิตในขนาด 2 mg./Kg. ซึ่งเป็นการให้ครั้งแรกจะมีผลลดความดันโลหิตได้มากกว่าขนาด 4 mg./Kg. และ/หรือมากกว่าเมื่อให้ซ้ำ 2 mg./Kg. ซึ่งถ้าสารสกัดมีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจหรือต่อเส้นเลือดโดยตรงอย่างเฉียบ การลดของความดันโลหิตควรจะเป็นไปตามขนาดของสารสกัดที่ให้ นอกจากนี้ยังเป็นสิ่งที่ยังช่วยสนับสนุนว่าการลดลงของความดันโลหิตนี้ ไม่ใช่เกิดจากผลของ ions ต่าง ๆ ที่อาจมีอยู่ในสารสกัดนั้นเป็นสำคัญ อาจเป็นไปได้ว่าสารสกัดโบราณคดีไปกระตุ้นให้มีการปล่อยสารบางชนิดที่ทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมาก จึงทำให้การลดของความดันโลหิตตอนสองเป็นลักษณะจาก Peripheral resistance ลดลง จากการที่ความดันโลหิตพยายามปรับตัวขึ้นสู่ปกติ โดยหัวใจเต้นเร็วขึ้น ความดัน Systolic สูงขึ้น แต่ความดัน Diastolic ยังต่ำอยู่ระยะหนึ่ง ทำให้ Pulse pressure กว้างขึ้น แสดงถึง Cardiac output เพิ่มมากขึ้นโดยที่เส้นเลือดทาง peripheral ยังขยายตัวอยู่ อาจเนื่องจาก vasodilator ที่จะถูกปล่อยออกมา และ/หรือเป็นฤทธิ์โดยตรงของ saponin ต่อเส้นเลือด (Sollmann, 1957) saponin ทำให้มีการหลั่ง Histamine, Serotonin & Vasodilators อื่น ๆ (Grossberg, 1954) เช่นเดียวกับ saponin ของ *Achyranthes aspera* (Gupta, 1972) และ Histamine ก็เป็น Vasodilator material ที่มีประสิทธิภาพมาก (Beck, 1965 & DiPalma, 1971) ทำให้คิดว่า Histamine ควรจะมีบทบาทในการลดความดันโลหิตร่วมกับสารอื่น ๆ แม้ว่าในการทดลองกับแมวที่ให้ Antihistamine ก่อนให้สารสกัดโบราณคดี จะทำให้ผลของความดันโลหิตลดลงน้อยกว่า

ผลเฉลี่ยในแมวที่ไม่ได้ให้ Antihistamine อย่างไม่มีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ก็ตาม แต่พบว่า Antihistamine สามารถชักขวางการลดของความดันโลหิตไคบาง อย่างไรก็ตามก็จะมีผลลดการลดของความดันโลหิตในแมวแต่ละตัวแตกต่างกันมาก ซึ่งขึ้นกับแมวแต่ละตัวจะปล่อยสารพวก Vasodilator ออกมาเท่าใด

ในกรณีให้สารสกัดไบราตรีขนาด 4 mg./Kg. ลดความดันโลหิตไค้นน้อยกว่าขนาด 2 mg./Kg. หรือขนาด 2 mg./Kg. ครั้งหลังให้ผลน้อยกว่าครั้งแรก อาจจะเป็นดังเช่น Telford & West (1960), Agarwal (1963) และ Kovacs (1965) กล่าวถึงเมื่อให้ saponin ข้ำ ผลที่ทำให้ความดันโลหิตลดลงและการเกิดหลอดลมตีบจะน้อยลง และยังลดอาการที่เกิดจาก Histamine ด้วย Gupta (1970) กล่าวถึงการให้ saponin ข้ำ ๆ ว่าเหมือนจะทำให้เกิด Antiallergic substance โดยชักขวางการทำงานของ enzyme ต่าง ๆ ซึ่งมีส่วนให้หลัง Histamine และเนื่องจากการปรับตัวของ Tissue ซึ่งมี การหลั่ง Histamine มากแล้ว จึงทำให้สารสกัดไบราตรีขนาด 2 mg./Kg. ที่ให้ครั้งแรกมีผลลดความดันโลหิตมากกว่า หลังจากความดันโลหิตลดต่ำสุดแล้วจะค่อยปรับตัวสูงขึ้น และสูงกว่าค่าปกติ โดยความดัน Systolic มากกว่าความดัน Diastolic แสดงให้เห็นว่าสารสกัดไบราตรีนี้แม้จะมีผลลดการบีบตัว และลดการเต้นของหัวใจในขณะที่สารเข้าสู่หัวใจในปริมาณสูงแต่ฤทธิ์ลดการทำงานของหัวใจเป็นอยู่ชั่วขณะและสามารถ compensate ด้วยผลการกระตุ้นในเวลาต่อมาเล็กน้อยตามขนาดของสารสกัด และตามความดันโลหิตที่ลดลง โดยสารสกัดไบราตรีขนาดสูงจะ compensate ไค้นโดยการ compensate นี้ควรมาจาก Compensatory reflex ต่าง ๆ (Berne & Levy, 1967 ; Bramwald, 1976 & Rushmer, 1961) สิ่งที่สังเกตได้คือความดัน Diastolic เพิ่มขึ้นน้อยกว่าความดัน Systolic แสดงถึง Peripheral resistance ซึ่งยังต่ำจากการขยายตัวของเส้นโลหิต โดยที่หัวใจถูกกระตุ้นให้เต้นเร็ว และแรงขึ้นในช่วงนี้

จากการศึกษาผลของสารสกัดใบราตรีต่อหัวใจหนูตะเภา พบว่าในขนาดต่ำ ๆ มีผลกระตุ้นหัวใจให้บีบตัวดีขึ้น เช่นเดียวกับที่พบในแมวบางตัวเมื่อให้สารสกัดขนาด 2 mg./Kg. ซึ่งความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย หลังจากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจจะลดลง ในสารสกัดใบราตรีที่มีขนาดสูงขึ้นไม่มีผลกระตุ้นทั้งในแมว และหนูตะเภา ผลการทดลองสนับสนุนผลของ Sollmann (1957), Gottdenke (1938), I Trauble (1919) ในเรื่องผลของ saponin ต่อหัวใจกระต่าย, สุนัข และกบ และ Roy กับ Chatterjee (1968) ใ้ทดลอง saponin ของใบราตรีต่อหัวใจหนูตะเภาซึ่งได้ผลเช่นกัน ผลของสารสกัดใบราตรีต่อหัวใจเต่าในการลดแรงบีบตัวน้อยกว่าในหนูตะเภา จากการทดลองในหนูตะเภาที่แสดงให้เห็นว่าสารสกัดใบราตรีลดแรงบีบตัวของหัวใจตามปริมาณที่ได้รับ สนับสนุนการทดลองในแมวซึ่งเมื่อให้สารสกัดใบราตรีเพิ่มความดันโลหิตจะลดมากตามกัน แต่ในขนาด 2-8 mg./Kg. แมวสามารถ compensate ได้ด้วย reflex ซึ่ง reflex จะลดน้อยเมื่อให้สารสกัดใบราตรีขนาดสูงขึ้น และในขนาด 16 mg./Kg. ความดันโลหิตสามารถ compensate ขึ้นในแมวตัวเดียว ดังรูปที่ 1 ชั่วเวลาสั้น แล้วต่อมาความดันโลหิตลดลงและตาย ส่วนแมวอีกสามตัวสามารถปรับความดันโลหิตขึ้นเล็กน้อยและตายในที่สุด

เมื่อให้ Propranolol ก่อนให้สารสกัดใบราตรีขนาด 2 mg./Kg. ไม่สามารถชักขวางผลที่ทำให้ความดันโลหิตลด แต่พบว่าทำให้ความดันโลหิตลดค่าลงมากขึ้น แสดงให้เห็นว่าการลดของความดันโลหิตไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย beta blocker แต่กลับเสริมฤทธิ์ลดการทำงานของหัวใจ แสดงว่าการลดของความดันโลหิตไม่ใช่เนื่องจาก Vasodilate ที่เกิดจากการกระตุ้น beta - receptor ที่เส้นโลหิต และ Propranolol กลับเสริมฤทธิ์การลดแรงบีบตัวของหัวใจเนื่องจากสารสกัดใบราตรีให้เพิ่มขึ้น ผลการทดลองในหนูตะเภาพบว่าสารสกัดใบราตรีลดแรงบีบตัวของหัวใจสามารถแก้ไขได้ด้วย Adrenalin แต่ฤทธิ์ของ Adrenalin ต่อหัวใจลดลงไป ซึ่งเป็นไปตามความแรงของการบีบตัวของหัวใจที่ลดลง โดยสารสกัดใบราตรี ส่วนผลการทดลองในเต่าซึ่งถูก block ด้วย Atropine ก่อนให้สารสกัดใบราตรีเปรียบเทียบกับที่ไม่ได้ block ด้วย Atropine พบว่าไม่มีความแตกต่างเป็นนัย

สำคัญทางสถิติที่ $P > 0.05$ แสดงว่าการลดแรงบีบตัว และลดการเต้นของหัวใจไม่
เหมือนกับ Acetylcholine like action

ผลของสารสกัดโบราณที่ต่อการทำงานของหัวใจ การหายใจและความดันโลหิต
นี้ใกล้เคียงกับผลของ *Opilia Celtidifolia* ซึ่งทำให้ความดันโลหิตลดลง โดย
ที่เขาสรุปว่าเป็นผลจากการลดแรงบีบตัว และแรงเต้นของหัวใจ, ลดการไหลเวียนของเส้น
เลือด coronary และกระตุ้นการหายใจในสุนัขที่สลบ (Shihata, et al
1977), saponin สกัดได้จาก *D. deltoidea* และ *D. glauca*
ลดความดันโลหิตในแมวที่สลบ ความดันโลหิตเกือบไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อให้ atropine
(Chakravarti, et al 1969), Saponin จาก *Elvira biflora*
ลดความดันโลหิตในแมวที่สลบและทำให้แมวมีอาการหายใจลำบาก (Olivaira &
Andrade, 1961)

ในกรณีของสารสกัดโบราณที่ทำให้เกิด Cardiac arrhythmias นั้น
Gottdenke (1938) ได้เคยกล่าวถึง *Saponaria saponin* ทำให้เกิด
arrhythmias ของหัวใจเต่าทองบน จากการทดลองนี้ ซึ่งไม่มีเครื่องมือสำหรับตรวจ
วัดคลื่นไฟฟ้า (Electrocardiograph) ทั้งนี้อาการพิษที่เกิดขึ้น ที่แสดง
ถึง Cardiac arrhythmias จึงเป็นผลที่พบได้จากลักษณะของ arterial
pulse pressure เท่านั้น ซึ่งจากการศึกษาผลของสารสกัดโบราณ ในหัวใจเต่า
พบว่ามีอาการชักขวางการเต้นในส่วนหัวใจห้องบนมายังห้องล่าง และบางครั้งมีการหยุดเต้นทั้ง
หัวใจห้องบนและห้องล่างตามกัน และในการทดลองกับหัวใจห้องบนของเต่าอย่างเดี่ยว โดย
ให้สารสกัดโบราณขนาดสูงก็พบ arrhythmias เช่นกัน ส่วนมากมักจะพบอาการ
เต้นแรง 1 ครั้ง ตามด้วยเต้นค่อย 2 - 3 ครั้ง และหยุดช่วงหนึ่ง ซึ่งผลในหัวใจ
เต่ามีลักษณะคล้ายกับที่พบจาก pulse pressure ในแมวโดยที่ pulse
pressure จะแรง ขึ้นกว่าปกติ 1 ครั้ง ตามด้วยการเต้นที่อ่อนลงตามลำดับ 2-3 ครั้ง
แล้วกลับเต้นแรงใหม่สลับกันไป

จากการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของสารสกัดใบราตรีต่อการทำงานของลำไส้เล็ก
 ในตัวของหนูถีบจักร โดยสารสกัดใบราตรีลดการทำงานของลำไส้เล็กลงอย่างมีนัยสำคัญ
 ทางสถิติที่ $P < 0.05$ ไคเนซเช่นเดียวกับที่ Roy และ Chatterjee (1968)
 ทดลองกับลำไส้เล็กของหนูตะเภาที่แยกออก สาเหตุอาจจะเป็นผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อ
 เรียบคั่งเช่นผลของ saponin จาก Yucca ซึ่งลดการทำงานของลำไส้เล็ก
 ในกระต่าย (Parsons, et al 1955) saponin ของ Opilia
 Celtidifolia ซึ่งลดการทำงานของลำไส้เล็กของกระต่าย โดยไม่เกี่ยวข้องกับ
 Acetylcholine แต่คงถึงผลของ saponin โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของ
 ลำไส้ (Shihata, et al 1977) ผลการทดลองนี้สนับสนุนข้อสังเกตของ
 Hutcheon (1909) และ Webb (1948) ซึ่งพบว่าหลังสัตว์กินใบราตรีจะ
 มีอาการท้องอืด มีการอักเสบของกระเพาะอาหาร และลำไส้ และจากการตรวจอวัยวะ
 ต่าง ๆ ของสัตว์ที่ตายพบว่าท้องโตอืดมาก

สรุป ผลการทดลองนี้พบว่าสารสกัดใบราตรีเป็นพิษต่อหนูถีบจักร ทำให้มี
 อาการคล้ายกับผลของ saponin ซึ่งที่ผู้เขียนได้ทดลองไว้ การที่หนูถีบจักรตายได้
 แสดงลักษณะการหายใจลำบากและชักตาย คล้ายอาการของการขาดออกซิเจน หลังฉีดสาร
 สกัดใบราตรีหนูถีบจักรจะหายใจเพิ่มขึ้นอาจจะเนื่องจากการกระตุ้น โดยตรงและเป็นการปรับ
 ตัวของหนู ซึ่งเป็นผลทางอ้อม สาเหตุเสริมของการตายคือ หัวใจวายจากสารสกัดใบราตรี
 ลดแรงบีบตัวและการเต้นของหัวใจอย่างมาก นอกจากนี้สารสกัดใบราตรีมีผลลดความดัน
 โลหิตในแมว ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลของสารสกัดโดยตรงต่อการลดแรงบีบตัวและการเต้นของ
 หัวใจแมว เช่นเดียวกับที่พบในหัวใจหนูตะเภาและเต่า และเป็นผลทางอ้อมจากการหลั่ง
 Vasodilators เนื่องจาก saponin ซึ่งมี Histamine เข้ามาเกี่ยวข้อง
 ของค้ำยหลังจากนั้นความดันโลหิต และการเต้นของหัวใจสามารถปรับขึ้นสูงตามความดันโลหิต
 ที่ลดลง และขนาดของสารสกัดที่เพิ่มขึ้น เนื่องจาก compensatory reflex
 ต่าง ๆ สารสกัดใบราตรีทำให้เกิดการเต้นผิดปกติในหัวใจแมวและเต่า ส่วนหนูตะเภาไม่พบ
 การเต้นผิดปกติ Propranolol เสริมฤทธิ์ของสกัดใบราตรีในการลดแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อ
 เนื้อหัวใจ ส่วน Adrenalin สามารถกระตุ้นแรงบีบตัวของหัวใจ ซึ่งลดลงจากผลของ

สารสกัดไบราตรีไคบาง มากน้อยตามความแรงของการบีบตัวของหัวใจเดิม และจาก
 การศึกษาเพิ่มเติมพบว่าสารสกัดไบราตรีคแรงบีบตัวของลำไส้เล็กของหนูถีบจักร ซึ่งควร
 จะเป็นผล โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบ ผลการทดลองทั้งหมดดังกล่าวนี้สนับสนุนข้อสังเกต
 และผลการทดลองของผู้อื่นซึ่งได้ทำไว้มาก่อน พืช Saponin ของไบราตรีและ
 Saponin ของพืชชนิดอื่น.