

อภิปรายผลการวิจัย

ในการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าเราดรีสามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายเสริมฤทธิ์กับ pancuronium และ succinylcholine การลดการหดตัวนี้ไม่สามารถต้านฤทธิ์ได้โดย physostigmine, tetraethylammonium และ Ca^{++} นอกจากนั้นเราดรียังสามารถยับยั้งการเกิด post-tetanic potentiation ได้บางส่วน เราดรีทำให้เกิดการหดตัว (contraction) และอาการพริ้วของกล้ามเนื้อลาย (fasciculation) ได้ชัดเจน ซึ่งการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดขึ้นนี้สามารถเสริมฤทธิ์กับการหดตัวที่เกิดจาก acetylcholine และ succinylcholine และอาการพริ้วของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากเราดรีถูกยับยั้งโดย pancuronium จากการทดลองแสดงให้เห็นว่าเราดรีออกฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อ โดยยับยั้งการทำงานที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายได้.

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำสกัดใบเราดรีต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular synapse).

ในการศึกษาผลของน้ำสกัดใบเราดรีต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย ซึ่งได้ทำการทดลองในหนูขาวทั้งในตัวสัตว์ทดลองโดยใช้ส่วนของเส้นประสาทไขอะติก-กล้ามเนื้อแกสตรอกนีเมียส และนอกตัวสัตว์ทดลองโดยใช้ส่วนของเส้นประสาทพรีนิค-กล้ามเนื้อกระบังลม จากผลการทดลองพบว่าน้ำสกัดใบเราดรีสามารถทำให้เกิดการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายได้ น้ำสกัดในขนาดต่ำอาจทำให้มีการเพิ่มการหดตัวได้เล็กน้อยและระยะเวลาการเพิ่มการหดตัวนี้นั้นมาก ในขณะที่สูงขึ้นจะทำให้ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายได้มากขึ้นจนเกิดการลดการหดตัวได้อย่างสมบูรณ์ แสดงว่าน้ำสกัดนี้ออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular synapse) อย่างเห็นได้ชัด.

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำสกัดใบเราดรีต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายนี้เป็นการศึกษาขั้นต้นหรือที่เรียกว่า primary pharmacological screening น้ำสกัด

ใบราตรีที่ใช้ในการศึกษานั้นใช้วิธีสกัดอย่างง่าย และเป็นน้ำสกัดใบราตรีที่สกัดด้วยน้ำ น้ำร้อน และ 95% Ethanol เมื่อเปรียบเทียบผลของน้ำสกัดทั้งสามลักษณะต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายแล้ว พบว่าน้ำสกัดทั้งสามนี้สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายได้เช่นเดียวกัน การเพิ่มการหดตัวซึ่งเกิดขึ้นก่อนการลดการหดตัวนั้นจะเกิดขึ้นทันทีหลังจากให้น้ำสกัดและเกิดขึ้นในระยะเวลาที่สั้นและไม่มากนัก จากการทดลองพบว่า การเพิ่มการหดตัวนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของน้ำสกัดที่ใช้ อย่างไรก็ตามการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายนั้นเด่นชัดกว่า จึงได้ศึกษาต่อไปถึงกลไกการออกฤทธิ์ของน้ำสกัดใบราตรี การใช้น้ำ น้ำร้อน และ 95% Ethanol ในการสกัดใบราตรีเพื่อที่จะได้เปรียบเทียบความสามารถในการละลายของสารสำคัญที่อยู่ในใบราตรีโดยอาศัยหลักที่ว่าตัวทำละลายที่ต่างกันมีความสามารถในการละลายได้ต่างกัน (Weast, 1975-1976) การสกัดด้วยน้ำสามารถละลายสารสำคัญได้ต่างจากการสกัดด้วย 95% Ethanol และการใช้น้ำร้อนในการสกัดเพื่อทดสอบว่าสารสำคัญในใบราตรีที่ออกฤทธิ์ดังกล่าวนั้นละลายตัวหรือทนต่อความร้อนหรือไม่ จากผลการทดลองพบว่าน้ำสกัดใบราตรีที่สกัดด้วยน้ำ น้ำร้อน และ 95% Ethanol มีผลต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายคือทำให้ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายหรือทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวหรือทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อลดลงอย่างเห็นได้ชัดเช่นเดียวกัน เนื่องจากน้ำสกัดใบราตรีที่สกัดด้วยน้ำและ 95% Ethanol ได้ผลคล้ายกันจึงคาดได้ว่าสารสำคัญที่มีฤทธิ์ดังกล่าวอาจละลายได้ทั้งในน้ำและ 95% Ethanol จากนี้อาจคาดได้ว่าสารสำคัญในใบราตรีควรจะอยู่ในกลุ่มไกลโคไซด์ (glycosides) หรือ อัลคาลอยด์ (alkaloids) หรือเทอร์ปีน (terpenes) ซึ่งสารสำคัญทั้งสามกลุ่มนี้เป็นสารประกอบทุติยภูมิ (secondary constituent) ของพืชที่ถูกสร้างขึ้นจากสาร intermediate ในขบวนการเปลี่ยนแปลงสารเคมีภายในพืชบางชนิด และเป็นสารเคมีที่ไม่มีความจำเป็นต่อการดำรงชีวิตของพืช แต่มีฤทธิ์ต่อระบบต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิต จึงอาจนำมาใช้ในทางการแพทย์ได้เมื่อสารสำคัญนั้น ๆ ได้นำมาศึกษาตามขั้นตอนให้ถูกต้องตามหลักวิทยาศาสตร์ (กำจร, 2523).

เมื่อทราบว่าน้ำสกัดใบราตรีที่สกัดด้วย 95% Ethanol มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายเช่นเดียวกัน ไม่ค่อยมีความ

แตกต่างกัน ดังนั้นในการศึกษาหากลไกการออกฤทธิ์ของโบราตรีนจึงได้เลือกน้ำสกัดที่สกัดด้วย 95% Ethanol เพื่อหลีกเลี่ยงการออกฤทธิ์ของสารอินทรีย์ซึ่งอาจจะละลายได้ในน้ำแต่ไม่ละลายออกมาในอัลกอฮอล์ จะเห็นได้ว่าการศึกษาพิษสมุนไพรที่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามักนิยมใช้การสกัดด้วยอัลกอฮอล์เพื่อให้แน่ใจว่าสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยานั้นไม่ใช่สารเคมีที่เป็นสารอินทรีย์ จากผลการทดลองพบว่าน้ำสกัดโบราตรีนที่สกัดด้วย 95% Ethanol หรือน้ำสกัด R_E ในที่นี้ สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อละลายได้มากกว่าคอนโทรล (95% Ethanol) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อละลายที่เกิดขึ้นนี้เป็นผลเนื่องจากสารสำคัญซึ่งสกัดได้จากโบราตรีน เมื่อหา dose-response regression line ของน้ำสกัด R_E ในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อละลายนั้น พบว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยานี้มีความสัมพันธ์กับขนาดที่ใช้ จึงอาจกล่าวได้ว่าน้ำสกัดโบราตรีนออกฤทธิ์ต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อละลายได้อย่างเด่นชัด โดยอาจมีผลไปยังยังการนำส่ง impulse จากปลายประสาทไปยังกล้ามเนื้อละลาย (neuromuscular blocking action) ได้.

จากการศึกษานี้พบว่า การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อละลายที่เกิดจากน้ำสกัดโบราตรีนนั้น เสริมฤทธิ์โดยยาในกลุ่มคลายตัวกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking drugs) คือ pancuronium ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม nondepolarized neuromuscular blocking drugs และ succinylcholine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม depolarized neuromuscular blocking drugs จึงเป็นการคาดได้ว่าน้ำสกัดโบราตรีนออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อละลายอย่างเห็นได้ชัด การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำสกัดโบราตรีนที่บริเวณนี้ยังไม่เคยมีรายงานอย่างเด่นชัดมาก่อน ในปี 1968 Roy และ Chatterjee ได้รายงานว่าโบราตรีนมีผลต่อกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูขาวคือทำให้เกิดการลดการทำงานของกล้ามเนื้อละลายได้ จะเห็นว่าการศึกษาดังกล่าวยังขาดการออกฤทธิ์และรายละเอียดของการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของโบราตรีนนั้นยังไม่เคยมีใครรายงานมาก่อน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงได้ศึกษาเพื่อให้ทราบถึงฤทธิ์ที่มีต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อละลายให้มากขึ้น.

เมื่อฉีดน้ำสกัดใบราตรีเข้าทางช่องท้องของหนูขาว อาการที่พบจากการศึกษานี้จะเห็นว่าอาการอ่อนเปลี้ยของกล้ามเนื้ออย่างชัดเจน ขาไม่มีแรง สัตว์ทดลองหายใจช้าลงและหยุดหายใจ จะเห็นว่าอาการเหล่านี้คล้ายกับอาการพิษที่เกิดจากการที่สัตว์บางชนิดได้รับใบราตรีเข้าไปซึ่งรายงานโดย Chase, 1903 จากการศึกษานี้ได้กล่าวแล้วว่าน้ำสกัดใบราตรีลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลมอย่างเห็นได้ชัดและในขนาดสูง ๆ ของน้ำสกัดนี้ทำให้กล้ามเนื้อกระบังลมซึ่งมีหน้าที่ส่วนหนึ่งในการควบคุมการหายใจไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่าน้ำสกัดใบราตรีออกฤทธิ์กดการหายใจโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการนำส่ง impulse ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อดังกล่าวก่อนแล้วข้างต้น ในปี 1968 Roy และ Chatterjee ได้รายงานว่าใบราตรีมีผลในการทำลายเม็ดเลือดแดงและต่อมาได้มีผู้พบว่าแซฟโฟนิน (saponins) จากใบราตรีทำให้เกิดอาการพิษได้ คือทำให้หนูถีบจักรหายใจเร็วตามด้วยการหายใจลำบากและเสียชีวิตเนื่องจากหยุดหายใจ (ลิวรรณ, 2522) ดังนั้นอาการพิษที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลจากการทำลายเม็ดเลือดแดงทำให้สัตว์ทดลองมีการหายใจเร็วขึ้นมาก่อนเนื่องจากการนำเข้าของออกซิเจนและขับออกของคาร์บอนไดออกไซด์ที่เม็ดเลือดแดงลดน้อยลงทำให้ระดับของคาร์บอนไดออกไซด์เพิ่มขึ้นจึงมีการปรับตัวให้หายใจเร็วขึ้น (Ganong, 1979) saponins คือไกลโคไซด์ซึ่งเป็นสารพิษที่อาจพบในพืชที่มีพิษ (Ikan, 1969) จากผลการทดลองนี้เมื่อสกัดแซฟโฟนินจากใบราตรีแล้วนำมาทดสอบฤทธิ์ต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายโดยใช้ส่วนของเส้นประสาทพรีนิก-กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูขาว พบว่าแซฟโฟนินที่สกัดได้จากใบราตรีสามารถลดการทำงานของกล้ามเนื้อกระบังลมได้ นอกจากนี้ยังสังเกตว่าทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุของอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ อาการเหล่านี้สอดคล้องกับอาการที่เกิดขึ้นหลังจากสัตว์ทดลองได้รับใบราตรีไม่ว่าจะให้โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้องหรือโดยให้สัตว์ทดลองกินเข้าไป อาการเกร็งที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองหลังจากได้รับน้ำสกัดใบราตรินั้นเป็นที่น่าสังเกตว่าจะเกิดนํ้ามาก่อนอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลายเสมอไปและประกอบกับการเสริมฤทธิ์ของน้ำสกัดใบราตรีและ succinylcholine ดังกล่าวข้างต้น จึงอาจคาดได้ว่าน้ำสกัดใบราตรีอาจออกฤทธิ์คล้ายกับยาในกลุ่ม depolarized neuromuscular blocking drugs มากกว่ายาในกลุ่ม non-depolarized neuromuscular blocking drugs.

จากผลการทดลองพบว่า LD_{50} ของน้ำสกัดใบราตรีมีค่าเท่ากับ 2.65 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะเห็นได้ว่าค่าที่ได้ประกอบกับอาการพิษที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองที่ได้รับน้ำสกัดใบราตรีเข้าไปนั้นค่อนข้างบ่งบอกได้ยากว่าใบราตรีมีพิษมากหรือน้อย เนื่องจากการพิจารณาว่าสารใดมีพิษหรือไม่นั้นขึ้นอยู่กับชนิดของสัตว์ที่ได้รับยาหรือสารนั้น ๆ เข้าไป นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับตัวสัตว์ทดลอง ขนาดและความเข้มข้นของน้ำสกัดที่ใช้ สิ่งแวดล้อมและอื่น ๆ อีกหลายประการ (Goldstein, 1974 ; Loomis, 1978) ลิขรรณ (2522) ได้รายงานไว้ว่า LD_{50} ของสารสำคัญที่สกัดได้จากใบราตรีในหนูถีบจักรมีค่าเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะเห็นว่า LD_{50} ของน้ำสกัดใบราตรีในหนูขาวในการทดลองนี้มีค่าต่างกับ LD_{50} ในหนูถีบจักร อย่างไรก็ตามจากการศึกษาครั้งนี้ น้ำสกัดใบราตรีในขนาดสูง ๆ อาจทำให้เกิดอาการพิษขึ้นได้ ซึ่งอาจเป็นผลจากสารมีพิษที่อยู่ในใบราตรี จะเห็นได้ว่าสาเหตุการเกิดอาการพิษของน้ำสกัดใบราตรีส่วนหนึ่งอาจเป็นผลเนื่องมาจากการยับยั้งการนำส่ง impulse ที่บริเวณปลายประสาท และกล้ามเนื้อลายได้.

อย่างไรก็ตาม น้ำสกัดใบราตรีในขนาดต่ำมีผลเพิ่มการทำงานของเส้นประสาทด้วย คือ ทำให้ความสูง (amplitude) ของ action potential เพิ่มขึ้นเล็กน้อยและต่อมาจะมีการกุดการทำงานของเส้นประสาทได้บ้าง น้ำสกัดใบราตรีในขนาดสูง ๆ ออกฤทธิ์ในการกุดการทำงานของเส้นประสาท จะเห็นได้ว่าน้ำสกัดใบราตรีสามารถกระตุ้นเส้นประสาทได้ การที่เป็นเช่นนี้อาจจะอธิบายได้ว่าน้ำสกัดใบราตรีมีผลทำให้เกิด depolarization ที่บริเวณเส้นประสาทได้ แต่ในขนาดสูง ๆ น้ำสกัดใบราตรีจะยับยั้งการนำส่งกระแสไฟฟ้าประสาทที่บริเวณเส้นประสาทได้คล้ายยาชาเฉพาะที่ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าน้ำสกัดใบราตรีในขนาดสูง ๆ มีฤทธิ์คล้ายยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic-like action) เมื่อคำนึงถึงสัตว์ทดลองที่ได้รับน้ำสกัดใบราตรีจะเห็นว่าเกิดอาการเกร็งและเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อลายซึ่งอาจเกิดจากการออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายร่วมกับการกระตุ้นเส้นประสาทที่เกิดจากน้ำสกัดใบราตรี อาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง หายใจลำบากที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองที่ได้รับน้ำสกัดนี้อาจเนื่องมาจากการกุดที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย อย่างไรก็ตามควรคำนึงถึงฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเส้นประสาทด้วย.

จากการศึกษาผลโดยตรงของน้ำสกัดใบราตรีดอกกล้ามเนื้อมลายโดยใช้กล้ามเนื้อกระบังลมที่ curarized แล้ว พบว่าน้ำสกัดใบราตรีในขนาดสูงมีผลต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายมากกว่าผลโดยตรงที่มีต่อกล้ามเนื้อ คือลดการทำงานของกล้ามเนื้อลายได้เด่นชัดกว่า จึงอาจกล่าวได้ว่าการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายเป็นผลมาจากการกดที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายมากกว่าอย่างอื่น.

กลไกการออกฤทธิ์

ในการศึกษาที่สามารถกล่าวได้ว่าราตรีออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย

อย่างเห็นได้ชัด จากผลการทดลองพบว่าราตรีเสริมฤทธิ์กับ pancuronium ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม non-depolarized neuromuscular blocking drugs จึงคาดได้ว่าราตรีอาจจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular blockade) คล้ายกับ pancuronium.

Pancuronium (pavulon®) มีสูตรโครงสร้างคล้าย steroid ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายโดยแย่งที่กับ acetylcholine ในการจับกับ nicotinic cholinergic receptor บน motor endplate ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว (Goodman & Gilman, 1980) นอกจากนี้ยังเคยมีรายงานว่า pancuronium ในขนาดที่ยับยั้งการทำงานที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายนั้นสามารถทำให้การหลั่งของ acetylcholine จากบริเวณปลายประสาทลดน้อยลง (Gergis และคณะ, 1972 ; Blaber, 1973) จะเห็นได้ว่า pancuronium อาจออกฤทธิ์ได้ทั้งที่บริเวณปลายประสาทและบนผิวของกล้ามเนื้อลาย (motor endplate) physostigmine เป็นยาในกลุ่ม reversible anticholinesterase มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่งมีหน้าที่ทำลาย acetylcholine เมื่อ physostigmine จับกับเอนไซม์ชนิดนี้แล้วทำให้ acetylcholine สะสมที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายมากขึ้น ทำให้เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อลายได้ (Eccles และคณะ, 1942 ; Riker และคณะ 1946, 1957, 1966 ; Goodman & Gilman, 1980) จึงสามารถ

ด้านฤทธิ์ pancuronium ได้ตั้งผลการทดลองที่กล่าวมาแล้ว แต่ physostigmine ไม่สามารถ
ด้านฤทธิ์การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากน้ำสกัดใบราตรีได้ ดังนั้นตามที่กล่าวมาแล้ว
ว่าราตรีอาจมีการออกฤทธิ์คล้าย pancuronium นั้นจึงเป็นที่น่าสงสัยและควรพิจารณาต่อไป.

Tetraethylammonium (TEA) เป็นสารเคมีที่อยู่ในกลุ่ม quaternary
ammonium จัดอยู่ในกลุ่ม ganglionic blocking drugs (Goodman & Gilman,
1980) นอกจากนี้ TEA ยังออกฤทธิ์ต่อเส้นประสาท กล้ามเนื้อ และบริเวณปลายประสาทและ
กล้ามเนื้อลายอีกด้วย (Hajiwara และคณะ, 1955 ; Kuperman & Okamoto, 1966 ;
Hille, 1967) ในปี 1950 Kensler ได้รายงานว่ TEA สามารถต้านฤทธิ์ d-tubo-
curarine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกันกับ pancuronium การที่ TEA สามารถเพิ่มการหดตัว
ของกล้ามเนื้อในขณะที่ได้รับยาในกลุ่ม non-depolarized neuromuscular
blocking drugs ได้อาจเนื่องจากการกระตุ้นการทำงานของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อลาย
นอกจากนี้ TEA ยังสามารถทำให้มีการหลั่งของ ACh ออกจากบริเวณปลายประสาทได้จึงต้าน
ฤทธิ์การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายซึ่งเกิดจากยาในกลุ่มนี้ได้ และก็เป็นความจริงดังแสดง
ในผลการทดลอง อาจกล่าวได้ว่า TEA เป็น anticurare agent ซึ่งอาจจะสนับสนุนได้จาก
รายงานของ Koketsu, 1958 ; Stovner, 1958 ; Collier & Exley, 1963 ;
Kuperman & Okamoto, 1965 ; Chantaratham, 1974 ; Apisariyakul, 1975.
ในการศึกษาที่ TEA ไม่สามารถต้านฤทธิ์การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายได้ประกอบกับ
physostigmine ก็ไม่ทำให้การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายซึ่งเกิดจากราตรีนั้นกลับเพิ่มการ
หดตัวได้ ดังนั้นการที่จะกล่าวว่าราตรีออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายคล้าย
pancuronium โดยมีกลไกการออกฤทธิ์แย่งที่กับ acetylcholine ในการจับกับ nicotinic
cholinergic receptor คงเป็นไปได้ยาก.

อีกประการหนึ่ง การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากราตรีนี้อาจเนื่องจากการ
ออกฤทธิ์ที่ปลายประสาทโดยลดการหลั่งของ ACh ถ้าเป็นอย่างนั้นจริงการยับยั้งการทำงานของ
ของบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากราตรีควรจะต้านฤทธิ์ได้ด้วย TEA แต่จาก

ผลการทดลองมิได้เป็นเช่นนั้น เมื่อพิจารณาถึง Ca^{++} ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการหลั่งของ ACh จากปลายประสาท (del Castillo & Stark, 1952 ; Katz & Miledi, 1965, 1967) Ca^{++} สามารถทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อลายเพิ่มขึ้นในขณะที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายถูกยับยั้งการทำงานซึ่งเป็นผลจากการลดการหลั่งของ ACh เนื่องจาก Mg^{++} จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า Ca^{++} ไม่สามารถต้านฤทธิ์การลดการหดตัวที่เกิดจากราดรี ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของราดรีอาจไม่มีความเกี่ยวข้องกับการลดการหลั่งของ ACh จากปลายประสาท แต่เมื่อศึกษาการออกฤทธิ์ของน้ำสกัดใบราดรีร่วมกับ post-tetanic potentiation (PTP) ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายทุกแห่งและทุกชนิด

PTP ที่เกิดขึ้นนี้มีความสำคัญในแง่สรีรวิทยาเพื่อศึกษาร่วมกับยาหรือสารออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลายรวมทั้งการศึกษาด้านกลไกการออกฤทธิ์ที่บริเวณดังกล่าวด้วย ในปี 1966 Gage และ Hubbard ได้รายงานว่ PTP ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้าในความถี่สูง ๆ นั้นอาจเป็นผลของ ACh ที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ จากผลการทดลองนี้พบว่า pancuronium ยับยั้งการเกิด PTP ได้ แต่น้ำสกัดใบราดรีสามารถยับยั้ง PTP ได้บ้างซึ่งคล้ายกับ succinylcholine จะเห็นได้ว่าราดรีอาจทำให้ PTP ลดลงได้บางส่วน จึงอาจกล่าวได้ว่าราดรีอาจมีผลทำให้การหลั่งของ ACh ลดลงได้ แต่อาจไม่มากเท่ากับ pancuronium ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าราดรีออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทโดยห้ามการหลั่งของ ACh ได้ อย่างไรก็ตามการออกฤทธิ์ของราดรีคล้ายกับ succinylcholine มากกว่า pancuronium ในแง่ต่อไปนี้คือ 1) ทำให้ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายโดยมีการกระตุ้นนำมาก่อน 2) ยับยั้งการเกิด PTP ได้ไม่สมบูรณ์คล้ายกัน 3) ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อและเกิดอาการพริ้วของกล้ามเนื้อลาย (fasciculation) 4) การลดการหดตัวไม่สามารถต้านฤทธิ์ด้วย anticholinesterase และ TEA นอกจากนี้การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากราดรียังเสริมฤทธิ์กับ succinylcholine ได้ จึงเป็นที่น่าสนใจว่ากลไกการออกฤทธิ์ของราดรีอาจคล้าย succinylcholine ในบางส่วนซึ่งสอดคล้องกับที่ได้อภิปรายผลการวิจัยมาแล้วว่าราดรีอาจทำให้เกิด depolarization ขึ้นที่บริเวณเส้นประสาท.

succinylcholine (Sch) เป็นสารเคมีจำพวก quaternary ammonium เช่นเดียวกับยาในกลุ่มเดียวกัน ในด้านเภสัชวิทยาเป็นยาคลายตัวกล้ามเนื้อลาย อยู่ในกลุ่ม depolarized neuromuscular blocking drugs ออกฤทธิ์โดยจับกับ nicotinic cholinergic receptor ที่ motor endplate ทำให้เกิด depolarization ที่บริเวณนั้น นานกว่าปกติ หลังจากนั้นจะเกิด depolarized block ตามมา การ block แบบนี้เรียกว่า depolarized neuromuscular blockade เป็นที่ทราบกันว่า Sch ออกฤทธิ์เด่นที่ motor endplate แต่มีผลต่อการหลั่งของ ACh จากปลายประสาทน้อยมาก (Goodman & Gilman, 1980 ; อัมพวัน, 2523) ในการศึกษานี้ได้เปรียบเทียบการออกฤทธิ์ของราตรีและ Sch ซึ่งพบว่าการออกฤทธิ์คล้ายกันมากทั้ง ๆ ที่ dose-response regression line ไม่ขนานกัน แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์อาจไม่เหมือนกันทีเดียว อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองนี้พบว่า การออกฤทธิ์ของราตรีคล้าย Sch มากโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดการหดตัว (contraction) ของกล้ามเนื้อลายที่ไม่มีการกระตุ้นเส้นประสาท การยับยั้ง PTP และการเกิดอาการพรีวของกล้ามเนื้อลายจะแตกต่างกันบ้างเล็กน้อย เช่น การเกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากราตรีเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และนานกว่า อาการพรีวของกล้ามเนื้อลายและอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ เกิดง่ายกว่า ดังนั้นอาจคาดได้ว่าราตรีออกฤทธิ์ที่ postsynaptic นอกจากนี้ยังพบว่าการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากราตรีนี้นคล้าย ACh แต่ราตรีออกฤทธิ์ช้าและนานกว่า เมื่อให้ราตรีร่วมกับ ACh และ Sch จะเห็นว่าทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อเกิดขึ้นได้นานกว่า ราตรีอาจจะแตกต่างจาก ACh คือ การหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจาก ACh สามารถถูกยับยั้งโดย pancuronium แต่เมื่อให้ราตรีตามหลัง pancuronium จะเห็นว่ายังมีการหดตัวอยู่คงเดิม และนอกจากนี้ pancuronium ยังสามารถยับยั้งการเกิดอาการพรีวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากราตรีได้ เป็นที่ทราบกันแล้วว่า acetylcholine contraction เป็นปรากฏการณ์ซึ่งเกิดขึ้นที่ postsynaptic membrane หรือ motor endplate ซึ่งอยู่บนผิวของกล้ามเนื้อลาย มีความสำคัญในด้านเภสัชวิทยาเพื่อศึกษาร่วมกับยาหรือสารใดที่คาดว่ามีการออกฤทธิ์ที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อ นอกจากนั้นการให้ ACh ร่วมกับสารเคมีหรือยาหรือสมุนไพรที่ต้องการ

ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ยังเป็นการพิสูจน์ให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ด้วย ในปี 1959 Axelsson และ Thesleff ได้รายงานว่าการศึกษาผลของยาต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย (muscle contraction) ที่เกิดจาก ACh เป็นวิธีที่ใช้พิจารณาว่ายานั้น ๆ มีการออกฤทธิ์ที่ motor endplate เช่นเดียวกับรายงานของ Kuperman, 1972 และ Ridditid และ Apisariyakul, 1978 จึงอาจกล่าวได้ว่าสารออกฤทธิ์บนผิวของกล้ามเนื้อลายที่บริเวณ motor endplate กลไกการออกฤทธิ์อาจเนื่องจาก depolarization ที่บริเวณนี้.

จากการศึกษานี้อาจสรุปได้ว่า สารออกฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่บริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อโดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจจะเป็นไปได้ดังนี้คือ 1) depolarization ที่ motor endplate แล้วตามมาด้วยการกีดขวางการทำงานของกล้ามเนื้อลายคล้ายยาในกลุ่ม depolarized neuromuscular blocking drugs 2) ยับยั้งการหลั่งของ ACh จากปลายประสาท.

สารสำคัญในน้ำสกัดใบราตรี

จากการทดสอบหาสารสำคัญในน้ำสกัดใบราตรี พบว่ามีสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ (alkaloids) ซึ่งคาดว่าเป็นสารสำคัญที่มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย จากรายงานของ Halim และคณะ (1971) พบว่าอัลคาลอยด์ที่พบในใบราตรีคือ nicotine, nornicotine, cotinine และ myosmine ในการศึกษาพบว่าสารออกฤทธิ์คล้าย nicotine คือออกฤทธิ์โดยเพิ่มการหดตัวแล้วตามมาด้วยการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายขึ้นอยู่กับขนาดที่ใช้ (อัมพวัน, 2523) จะคาดได้ว่าสารออกฤทธิ์ดังกล่าวนี้อาจเป็น nicotine แต่จากการศึกษาโดย Thin Layer Chromatography พบว่าค่า R_f ของส่วนที่แยกได้จากน้ำสกัดใบราตรีซึ่งคาดว่ามีอัลคาลอยด์นั้นต่างกับค่า R_f ของ nicotine จึงเป็นการยากที่จะบอกได้ว่าราตรีมีฤทธิ์คล้าย nicotine อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้ทำการแยกอัลคาลอยด์ในน้ำสกัดใบราตรีโดยวิธี Column Chromatography พบว่าอัลคาลอยด์ที่แยกได้อาจมีปริมาณน้อยมากเช่นเดียวกับผลงานวิจัยของ Halim และคณะ (1971) เมื่อนำไปทดสอบผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายพบว่าสารลดการหด

ตัวของกล้ามเนื้อลายไม่เด่นชัด จากการทดลองนี้ทำให้คาดว่าสารออกฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายอาจไม่ใช่อัลคาลอยด์ จึงได้หาวิธีการสกัดแซฟโฟนิน (saponins) จากใบราตรี แล้วนำไปทดสอบโดยวิธี froth test และ hemolysis test พบว่าได้ผลบวก(positive) แสดงว่าในใบราตรีมีแซฟโฟนินอย่างแน่นอน จึงได้นำเอาส่วนของแซฟโฟนินที่สกัดได้นี้ไปทดสอบผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายเปรียบเทียบกับ saponins ซึ่งใช้เป็นคอนโทรล พบว่าสารสกัดที่คาดว่า เป็นแซฟโฟนินจากใบราตรีทำให้เกิดการเพิ่มความตึงตัวของกล้ามเนื้อลายและสามารถทำให้เกิดการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายคล้ายกับ saponins ซึ่งใช้เป็นคอนโทรล และทำให้เกิดการหดตัว (contraction) ของกล้ามเนื้อลายได้มากและเป็นเวลานานรวมทั้งทำให้เกิด

อาการพริ้วของกล้ามเนื้อลาย (fasciculation) ได้คล้ายกับ saponins ซึ่งใช้เป็นคอนโทรล เช่นเดียวกัน การออกฤทธิ์ของสารสกัดแซฟโฟนินที่ได้จากใบราตรีซึ่งทำให้เกิดการหดตัว (contraction) ของกล้ามเนื้อลายนี้อาจสนับสนุนโดยรายงานของ Roy และ Chatterjee (1968) ดังนั้นอาจคาดว่าสารออกฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายในใบราตรีน่าจะเป็นแซฟโฟนินมากกว่าอัลคาลอยด์ อย่างไรก็ตามอัลคาลอยด์ซึ่งพบในใบราตรีในปริมาณน้อยมานี้อาจมีส่วนร่วมในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายได้เช่นกัน.

จากการศึกษานี้อาจสรุปได้ว่าสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ต่อบริเวณปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular synapse) นั้น คาดว่าเป็นแซฟโฟนินมากกว่าอัลคาลอยด์ อย่างไรก็ตามการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสำคัญในใบราตรีสมควรที่น่านจะศึกษาต่อไป.