

ผลของแกงกลีโอไซด์ต่อพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่เกิดจากยาพาคลิแทกเซลในหนูแรท

นางสาว ศรัญญา ปัญญาสวัสดิ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา พ.ศ. 2541

ISBN 974-639-726-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF GANGLIOSIDES ON PACLITEXEL – INDUCED  
NEUROPATHY IN RATS

MISS SARANYA PANYASAWAD

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medical Science

Department of Medical Science

Graduate School

Chulalongkorn University

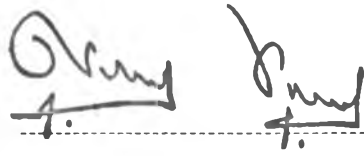
Academic Year 1998

ISBN 974-639-726-5

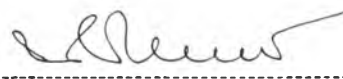
หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของแกงกลีไอโซต์ต่อพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่เกิดจาก  
ยาพาคลิแทคเซล  
โดย น.ส. ศรัณญา ปัญญาสวัสดิ์  
ภาควิชา วิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะแพทยศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วิไล ชินธเนศ  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพล สงวนรังศิริกุล

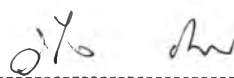
---

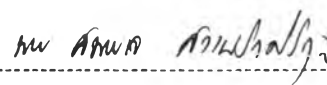
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์  
ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

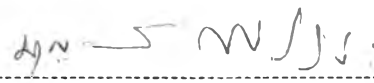
  
----- คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
( ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุภวัฒน์ ชุตินวงศ์ )

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
----- ประธานกรรมการ  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นันทนา ศิริทรัพย์ )

  
----- อาจารย์ที่ปรึกษา  
( รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วิไล ชินธเนศ )

  
----- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพล สงวนรังศิริกุล )

  
----- กรรมการ  
( รองศาสตราจารย์ ดร. บุญยงค์ ตันตติระ )

สร้อยญา ปัญญาสวัสดิ์ : ผลของแกงกลีโอไซด์ต่อพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่เกิดจากยาพาคลิแทกเซล  
ในหนูแรท ( EFFECTS OF GANGLIOSIDES ON PACLITAXEL-INDUCED NEUROPATHY IN  
RATS ) อ. ที่ปรึกษา : รศ.พญ. วิไล ชินเรนศ , อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. สมพล สงวนรังศิริกุล ;  
69 หน้า. ISBN 974-639-726-5

พาคลิแทกเซล (แทกเซล) เป็นยารักษามะเร็งที่สกัดจากเปลือกต้น *Taxus brevifolia* ผลข้างเคียงทำให้เกิด  
พยาธิสภาพของเส้นประสาทในมนุษย์ มีผู้วิจัยและศึกษาการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท เนื่องจากพาคลิแทก  
เซล โดยการตรวจประเมินทาง neurophysiology และทาง morphology เป็นจำนวนมาก และสนใจที่จะศึกษาความ  
เป็นไปได้ในการลดพิษของพาคลิแทกเซลต่อเส้นประสาท แกงกลีโอไซด์เป็นยาตัวหนึ่งที่น่าสนใจเพื่อใช้ป้องกัน  
หรือลดผลการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท ผู้วิจัยทำการศึกษาผลของแกงกลีโอไซด์ ในการลดผลการเกิดพยาธิ  
สภาพของเส้นประสาทในหนูแรท เพศเมียจำนวน 15 ตัว โดย แบ่งหนูแรทออกเป็น 3 กลุ่มๆละ 5 ตัว ระยะเวลา  
ศึกษา 7 สัปดาห์ ในกลุ่ม C ฉีด NSS 1 มล / ครั้ง / สัปดาห์ เข้าทางช่องท้อง กลุ่ม P ฉีดพาคลิแทกเซล 9 มก /  
กก-น้ำหนัก / ครั้ง / สัปดาห์ เข้าทางช่องท้อง และกลุ่ม PG ฉีดพาคลิแทกเซลเหมือนกลุ่ม P ร่วมกับฉีดแกงกลีโอ  
ไซด์ 50 มก / กก-น้ำหนัก / วัน โดยฉีดเข้าที่กล้ามเนื้อสะโพก 6 วัน / สัปดาห์ ก่อนฉีดพาคลิแทกเซลครั้งแรกต้อง  
ให้แกงกลีโอไซด์ล่วงหน้าติดต่อกัน 3 วันและหลังฉีดพาคลิแทกเซลครั้งสุดท้ายต้องให้แกงกลีโอไซด์ต่ออีก 3 วัน  
ตรวจการตอบสนองการรับรู้สีกเจ็บปวด (RT) และอัตราความเร็วการนำกระแสประสาทที่หาง ( NCV ) ก่อน  
การให้ยาทุกครั้ง และ 1 สัปดาห์ก่อนได้รับยาครั้งแรกและหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย พบว่าในกลุ่ม P ค่าเฉลี่ย  
ของ RT , latency , amplitude และ NCV ในสัปดาห์แรกต่างจากสัปดาห์ที่เจ็ด แต่ในกลุ่ม C และกลุ่ม PG ไม่แตก  
ต่างกัน ทดสอบค่าพารามิเตอร์ทั้งหมดด้วยสถิติ Nonparametric ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ของกลุ่ม P แตกต่างทางสถิติ  
กับกลุ่ม C และกลุ่ม PG อย่างมีนัยสำคัญที่  $P < 0.05$  ส่วนค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ของกลุ่ม C และกลุ่ม PG ไม่แตกต่าง  
กันทางสถิติ เมื่อครบสัปดาห์ที่เจ็ดสลับหนูแรทด้วยการฉีด Sodium pentobarbital 50 มก / กก-น้ำหนัก เข้าทางช่อง  
ท้อง ตัดเส้นประสาท sciatic มาศึกษาผลทาง morphology โดยการตัดแบบขวางและการฉีกเส้นประสาทศึกษาภาย  
ได้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่าเส้นใยประสาททั้ง 3 กลุ่มส่วนใหญ่ดูคล้ายปกติ แต่ในกลุ่ม P พบมีเส้นประสาท  
ที่แสดงว่ามี axon degeneration และในกลุ่ม PG เส้นประสาทขนาดใหญ่ที่มีมัยอิลินลดลงเพียงเล็กน้อย แต่พบเส้น  
ประสาทขนาดเล็กที่มีมัยอิลินเพิ่มขึ้น การฉีกเส้นประสาททั้ง 3 กลุ่มไม่พบความผิดปกติอย่างเด่นชัด พบการเสื่อม  
สลายของเส้นใยประสาทชนิด E ในกลุ่ม P และพบเส้นใยประสาทที่มีการงอกใหม่ ( ชนิด F ) ในกลุ่ม PG จากผล  
การศึกษาทาง neurophysiology และ morphology ข้างต้น แสดงให้เห็นว่า แกงกลีโอไซด์ น่าจะมีประโยชน์ใน  
การลดผลการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท จาก พาคลิแทกเซลในสัตว์ทดลองได้

ภาควิชา.....วิทยาศาสตร์การแพทย์.....  
สาขาวิชา.....วิทยาศาสตร์การแพทย์.....  
ปีการศึกษา.....2541.....

ลายมือชื่อนิติ.....ศรียญา ปัญญาสวัสดิ์.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## C845043 : MAJOR MEDICAL SCIENCE

KEY WORD : GANGLIOSIDES / PACLITAXEL / NEUROPATHY / RATS

SARANYA PANYASAWAD : EFFECTS OF GANGLIOSIDES ON PACLITAXEL –  
INDUCED NEUROPATHY IN RATS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. VILAI  
CHENTANEZ , Ph.D. THESIS COADVISOR : ASSIST. PROF. SOMPOL  
SANGUANRUNGSIRIGUL , Ph.D. 69 pp. ISBN 974-639-726-5.

Paclitaxel (Taxol) , a natural extract from bark of *Taxus brevifolia* is a promising antineoplastic agent. It is known to be neurotoxic in humans. Neurophysiological and morphological evaluations of taxol-induced neuropathy have been studied in several experiments. The possibility of reducing the toxic effects of paclitaxel on peripheral nerves would therefore be of great clinical interest. Gangliosides are the drug of first choice in this connection. We developed an animal model and then to determine whether gangliosides can reduce taxol neuropathy. Fifteen female Wistar rats were divided into 3 groups, 5 were treated with NSS 1 ml / week (C-group) , 5 were treated with 9 mg / kg-BW of paclitaxel intraperitoneal administration weekly (P-group) for 5 weeks and 5 were treated with gangliosides 50 mg / kg-BW daily, 6 days per week in concurrent with paclitaxel in the same dose and schedule as P-group (PG-group). In PG-group the gangliosides were administered intramuscularly for 3 days prior to the first dose of paclitaxel and 3 days after the last dose of paclitaxel. Before administration of drug and before the first dose and after the last dose one week , sensory evaluation and nerve conduction velocity measured in the tail were performed. The mean reaction time , latency , amplitude and nerve conduction velocity of the P-group in the first and seventh week was significantly difference. While in the C and PG-group were not significantly difference. Using the Npar test , there were statistical significant difference in all parameters between the PG and P-group , but not difference in the PG and C-group. After the seventh week, the experimental animals were anesthetized with sodium pentobarbital 50 mg / kg-BW intraperitoneally. The sciatic nerves were dissected and morphological evaluation of them has been studied in semithin sections and teased nerve were examined under light microscope. Cross sections in P-group were characterized in some case by mild endoneurium edema. Although most of the myelinated fibers were normal in appearance, some degenerating fibers were also observed. A decreased number of large myelinated fibers were observed, while the small ones were increased in PG-group. Teased nerve fibers in all groups were not difference in occurrence , some degenerative fibers were also observed in P-group, some fibers were regeneration ( F type ) in PG-group . The results of this study indicated that gangliosides treatment could produce beneficial effects in an animal model of paclitaxel induced neuropathy

ภาควิชา ..... Medical Science .....  
สาขาวิชา ..... Medical Science .....  
ปีการศึกษา ..... 1998 .....

ลายมือชื่อนิติ ..... ศรัณยู นันทสารรังสี .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... ศ.ดร. วิไล .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... พ.ศ.ดร. สมพล สว่าง/วิไล .....  
.....

## กิตติกรรมประกาศ



วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ด้วยความช่วยเหลือเป็นอย่างดีของ รศ. พญ. วิไล ชินธเนศ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆต่อผู้เขียนด้วยดี มาตลอด และ ผศ. นพ. สมพล สงวนรังศิริกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้ให้คำแนะนำในการทำงานวิจัยด้วยดี ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

ขอกราบขอบพระคุณ ผศ. พญ. นันทนา ศิริทรัพย์ และ รศ. ดร. บุญยงค์ ดันดีสิระ ที่ได้ร่วมเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และได้เสนอแนวทางแก้ไขปรับปรุงข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอบพระคุณ อาจารย์จันทร์ทูน บุศราคัม เกตซ์กรหญิง สุนทรี พึ่งน้อย นายชุกวิน เดอร์ปาลสิงค์ นารัง และอีกหลายๆท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำและให้กำลังใจในการทำงานวิจัยครั้งนี้

สุดท้าย ขอกราบขอบพระคุณ คุณพ่อ ประเสริฐ คุณแม่ ต่อม ปัญญาสวัสดิ์ และพี่น้องของข้าพเจ้าที่ได้ให้คำแนะนำ และความช่วยเหลือด้านต่างๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจให้ผู้เขียนด้วยดีเสมอมา จนกระทั่งผู้เขียนสำเร็จการศึกษาครั้งนี้

นางสาว ศรีัญญา ปัญญาสวัสดิ์

กันยายน 2541

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญญัตราง.....	ณ
สารบัญญรูปภาพ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. วารสารปริทัศน์.....	4
2.1 พาคลิแทคเซล หรือ แทคซอล .....	4
2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาพาคลิแทคเซล.....	5
2.1.2 ผลของยาพาคลิแทคเซลต่อเซลล์ประสาท .....	6
2.1.3 ผลของยาพาคลิแทคเซลต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว.....	8
2.1.4 ผลข้างเคียงด้านอื่นๆ ของยาพาคลิแทคเซล.....	9
2.2 แองกลิโอไซต์.....	11
2.2.1 ผลของแองกลิโอไซต์ต่อระบบประสาท.....	12
2.2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของแองกลิโอไซต์.....	13
2.2.3 ผลข้างเคียงของยาแองกลิโอไซต์.....	14
2.3 พยาธิสภาพของเส้นประสาท .....	15
2.4 การนำกระแสประสาท.....	16
2.4.1 การนำกระแสประสาทแบบ Orthodromic และ Antidromic .....	16
2.4.2 การตรวจการนำกระแสประสาทรับความรู้สึก.....	16
3 วิธีการทดลอง.....	20
3.1 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง.....	20
3.1.1 เครื่อง Harvard Tail Flick Analgesia Meter.....	20
3.1.2 เครื่อง Electromyograph Mem 3202 หรือ Neuropack.....	22
3.1.3 เครื่อง Ultramicrotome.....	23
3.2 สัตว์ทดลอง.....	25
3.3 วิธีการทดลอง.....	26
3.4 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	27

	หน้า
3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล .....	28
3.5.1 การวิเคราะห์ข้อมูล การวัดค่า RT , Latency , Amplitude และ ค่า NCV.....	28
3.5.2 การวิเคราะห์ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายวิภาคและพยาธิวิทยาของ เส้นประสาท sciatic ที่ถูกตัดตามขวางและจากการฉีกเส้นประสาท.....	28
4 ผลการทดลอง.....	29
4.1 ผลของพาคลิแทคเซลและแกงกลิโอไซด์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า RT ในหนูแรท.....	29
4.2. ผลของพาคลิแทคเซลและแกงกลิโอไซด์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า Latency ในหนูแรท.....	32
4.3 ผลของพาคลิแทคเซลและแกงกลิโอไซด์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า Amplitude ในหนูแรท .....	35
4.4 ผลของพาคลิแทคเซลและแกงกลิโอไซด์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า NCV ในหนูแรท .....	38
4.5 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายวิภาคและพยาธิวิทยาของเส้นประสาท sciatic ...	41
4.5.1 การตัดเส้นประสาทตามขวาง.....	41
4.5.2 การฉีกเส้นประสาท.....	44
วิเคราะห์ผลการทดลอง .....	49
5. อภิปรายผลการทดลอง .....	50
สรุปและข้อเสนอแนะ .....	54
รายการอ้างอิง.....	56
ภาคผนวก ก .....	61
ภาคผนวก ข .....	62
ภาคผนวก ค .....	64
ภาคผนวก ง .....	66
ภาคผนวก จ .....	68
ประวัติผู้เขียน .....	69



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. เปรียบเทียบศักย์ทำงานแบบผสมที่เกิดจากการกระตุ้น โดยวิธี orthodromic และ antidromic ...	17
2. แสดงค่าเฉลี่ย RT กลุ่ม C .....	29
3. แสดงค่าเฉลี่ย RT กลุ่ม P.....	30
4. แสดงค่าเฉลี่ย RT กลุ่ม PG .....	30
5. แสดงค่าเฉลี่ย latency กลุ่ม C .....	32
6. แสดงค่าเฉลี่ย latency กลุ่ม P.....	33
7. แสดงค่าเฉลี่ย latency กลุ่ม PG .....	33
8. แสดงค่าเฉลี่ย amplitude กลุ่ม C.....	35
9. แสดงค่าเฉลี่ย amplitude กลุ่ม P .....	36
10. แสดงค่าเฉลี่ย amplitude กลุ่ม PG.....	36
11. แสดงค่าเฉลี่ย NCV กลุ่ม C .....	38
12. แสดงค่าเฉลี่ย NCV กลุ่ม P .....	39
13. แสดงค่าเฉลี่ย NCV กลุ่ม PG.....	39
14. แสดงผลการนับแยกชนิดของเส้นใยประสาททั้ง 3 กลุ่ม เป็นเปอร์เซ็นต์ .....	45

## สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
1. สูตรโครงสร้างของ ยาพาคลิแทคเซด .....	4
2. ภาพวาดแสดงการกระตุ้นเส้นประสาท tail ของหนูแรทแบบ orthodromic .....	18
3. ภาพวาดแสดงการกระตุ้นเส้นประสาท tail ของหนูแรทแบบ antidromic .....	18
4. แสดงตัวอย่าง tracing ของหนูแรทจากการวัดการนำสัญญาณประสาท.....	19
5. แสดงขั้นตอนการทำงานของเครื่อง Harvard Tail Flick Analgesia Meter .....	21
6. ภาพวาดเครื่อง Harvard Tail Flick Analgesia Meter .....	22
7. เครื่อง Electromyograph Mem 3202 หรือ Neuropack .....	23
8. เครื่อง Ultramicrotome.....	24
9. ฮิสโตแกรมแสดงค่า RT ที่ได้จากการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม.....	31
10. ฮิสโตแกรมแสดงค่า latency ที่ได้จากการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม.....	34
11. ฮิสโตแกรมแสดงค่า Amplitude ที่ได้จากการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม.....	37
12. ฮิสโตแกรมแสดงค่า NCV ที่ได้จากการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม.....	40
13. ภาพของเส้นประสาท sciatic ที่ถูกตัดตามขวาง.....	42
15. ฮิสโตแกรมแสดงผลการนับการแยกประเภทของเส้นใยประสาทเป็นเปอร์เซ็นต์ทั้ง 3 กลุ่ม.....	46
16. ภาพของเส้นประสาท sciatic ในกลุ่ม C .....	47
17. ภาพของเส้นประสาท sciatic ในกลุ่ม P .....	47
18. ภาพของเส้นประสาท sciatic ในกลุ่ม PG.....	47