

ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อสภาวะการถือครองทรัพย์สินในหนู



นางสาวมรกต พันธเศรษฐ์

002337

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2522

i 16998200

FACTORS INFLUENCING TOLERANCE TO  
MORPHINE IN RATS

Miss Morakot Bandhasreth

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement

for the Degree of Master of Science

Department of Biology

Graduate School

Chulalongkorn University

1979

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อสภาวะการถือครองทรัพย์สินในหนู

โดย

นางสาวมรกต พันธเศรษฐ


ภาควิชา

ชีววิทยา


อาจารย์ที่ปรึกษา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. จิตร สิทธิอมร


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

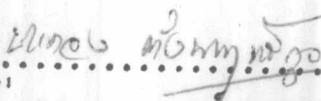
 ..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุประสงค์ บุญนาค)

คณะกรรมการ สอบวิทยานิพนธ์

 ..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว. พุฒิพงศ์ วรวิจิ)

 ..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. วิชัย โปษยะจินดา)

 ..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. จิตร สิทธิอมร)

 ..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ตั้งประพฤษกุล)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อสภาวะการคืบค่อมรพินในหนู
ชื่อนิสิต	น.ส.มรกต พันธเศรษฐ
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.จิตร สิทธิอมร
ภาควิชา	ชีววิทยา
ปีการศึกษา	2522



บทคัดย่อ

การทำวิจัยนี้มุ่งศึกษาอิทธิพลของปริมาณหรือขนาดมอร์พินที่ให้แก่สัตว์ทดลองต่อการเกิดคืบค่อมรพินที่มีผลจริงหรือไม่ และถ้ามี ผลเป็นประการใด ได้ทำการทดลองในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ อายุระหว่าง 1 - 2 เดือน ขนาด 104 - 250 กรัม เพศผู้ จำนวน 42 ตัว แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง ดำเนินการทดลองเป็น 3 ระยะเวลาที่หนึ่งนาน 7 วัน ได้ฉีดมอร์พินขนาดค่าปริมาณ 6 - 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักเป็นกิโลกรัม ขนาดกลางปริมาณ 14.8 - 37 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักเป็นกิโลกรัม และขนาดสูงปริมาณ 26 - 65 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักเป็นกิโลกรัม แก่สัตว์ทดลอง เพื่อให้เกิดคืบค่อมรพินในขนาดมากน้อยต่างกัน ส่วนสัตว์กลุ่มควบคุมฉีดควายฟอส เฟคบัฟเฟอร์แทนมอร์พิน ระยะเวลาที่สองฉีดมอร์พินหรือฟอส เฟคบัฟเฟอร์แก่สัตว์ทดลอง เหล่านั้นนาน 10 วัน โดยในวันที่ 7 ของระยะนี้ฉีดคัสตอสายโปลีเอธิลีนไว้ในช่องท้องของสัตว์ทดลองดังกล่าว และระยะสุดท้ายศึกษาการฉีดสารละลายมอร์พินเข้าตนเองผ่านสายโปลีเอธิลีน โดยวิธีเปิดโอกาสให้สัตว์ทดลองกอดคานในกรงที่มีระบบเครื่องฉีดยาอัตโนมัติที่ประดิษฐ์ด้วยวัสดุในประเทศ เป็นระยะเวลา 7 วัน

ผลการทดลอง พบว่าสัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่ม Doses ฉีดมอร์พินเข้าตนเองด้วยปริมาณต่างกันตลอดการทดลองระยะสุดท้าย สัตว์กลุ่มทดลองที่ได้รับมอร์พินขนาดค่า

จะมีบางตัวที่แสดงว่าไม่ติดยาและไม่มีอาการคือคอตยา พวกที่ได้รับมอร์ฟีนขนาดสูงและ  
 กลางในระยะแรกทุกตัวจะติดยา คือมีการฉีกมอร์ฟีนเข้าตนเองอย่างสม่ำเสมอทุกวัน  
 และเกิดสภาวะคือคอตยา คือ ไซมอร์ฟีนปริมาณเพิ่มขึ้นในช่วงแรกของการทดลองระยะสุดท้าย  
 นอกจากนี้พบว่าสัตว์ที่โดมอร์ฟีนขนาดสูงมีปริมาณมอร์ฟีนที่เริ่มฉีกเข้าตนเอง อัตราการเพิ่ม  
 ปริมาณมอร์ฟีนที่ไซคอตวัน รวมทั้งปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ในระยะฉีกเข้าตนเองควยปริมาณคงที่นั้น  
 สูงกว่าสัตว์ที่ได้รับมอร์ฟีนขนาดกลางและขนาดต่ำ ตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมที่ได้รับ  
 ฟอสเฟตบีพีเฟอร์ขนาดต่าง ๆ กัน ทุกตัวไม่แสดงว่าเกิดติดยาหรือคอตยาเลย แม้จะได้รับ  
 ขนาดสูงขึ้นก็ตาม ผลการศึกษานี้สรุปได้ว่าความมอร์ฟีนขนาดต่างกันที่ให้แก่สัตว์ทดลองในระยะ  
 แรก มีผลต่อการเกิดสภาวะคือคอตมอร์ฟีน โดยดูจากปริมาณสารละลายมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลอง  
 เหล่านั้นกตทานฉีกเข้าตนเอง มอร์ฟีนขนาดต่ำปริมาณ 6 - 15 มก./ก.ก. มีผลให้เกิด  
 สภาวะคือคอตมอร์ฟีนในสัตว์ทดลองได้ แม้จะเป็นระดับที่ค่อนข้างต่ำ และกลุ่มที่มีสัตว์บาง  
 ตัวไม่เกิดการติดมอร์ฟีนนี้ สัตว์ทดลองที่ได้รับมอร์ฟีนขนาดกลางปริมาณ 14.8 - 37  
 มก./กก. และขนาดสูงปริมาณ 26 - 65 มก./ก.ก. เกิดสภาวะคือคอตมอร์ฟีนได้มากขึ้น  
 โดยที่ระดับสภาวะการคือคอตมอร์ฟีนของกลุ่มขนาดกลางจะสูงกว่ากลุ่มขนาดต่ำ แต่ไม่มีนัย  
 สำคัญมากนัก และกลุ่มขนาดต่ำและกลางจะมีระดับการคือคอตมอร์ฟีนต่ำกว่ากลุ่มขนาดสูง  
 อย่างมีนัยสำคัญยิ่งตามลำดับ

Thesis Title            Factors Influencing Tolerance to  
                                 Morphine in Rats.

Name                      Miss Morakot Bandhasreth

Thesis Advisor         Assistant Professor Dr. Chitr Sithi-amorn

Department             Biology

Academic Year         1979

#### Abstract

This research aim was to study whether doses of morphine given to the experimental animals really influenced the development of morphine tolerance. If they did, how the results would be. Experiment was made in 42 male, Wistar rats aged 1 - 2 months and weighted 104 - 250 grams, the animals were devided into control group and experimental group. There were 3 periods of the experiment. The first lasted 7 days, the experimental group was injected with morphine in low dose of 6 - 15 mg/kg, medium dose of 14.8 - 37 mg/kg. and high dose of 26 - 65 mg/kg. In order that they would be addicted differently in more or less degree. The control group was injected with phosphate buffer instead of the morphine. Morphine or phosphate buffer was withdrawn form those animals during the second period

4

which was 10 days long. By the seventh day of this period, the animals were operated and polyethylene tubes were inserted into their peritoneal cavity. The last period, by mean of the automatic drug injection system which was built from local materials, the operated animals could press the lever in their cages for injecting morphine into themselves through the implanted polyethylene tubes for 7 days.

The experimental results were that: Among the three experimental groups, there were differences in volume of morphine that they self-administered through the 7 days of the last experimental period. Some of the experimental animals which received the low dose of morphine, were not physically dependent and tolerant to morphine. But all of which received the high and medium doses were dependent to morphine. That was, they took morphine regularly everyday. And they were also tolerant to morphine, as manifested by their increasing uses of morphine during early time of the last period. Besides, the animals received the high dose of morphine showed that the starting volume; the rate of increase in volume, and also the steady volume of morphine self-administration, were in higher level than others which received the medium and low doses, respectively. All of the control group that received the varied doses of phosphate buffer showed no trend of tolerance, even if the high dose was given.

The results are concluded that different dose of morphine which were given to the experimental animals in the first period have an important effect on the development of morphine tolerance. By mean of measuring morphine volume which those animals administered themselves through their lever pressing. It was demonstrated that the low dose of morphine of 6 - 15 mg/kg. still has an effect on the development of morphine tolerance in the experimental animals, even if the level is so low. And some animals of this group show no sign of morphine dependence. The animals which received the medium dose of 14.8 - 37 mg/kg. and the high dose of 26 - 65 mg/kg. of morphine developed morphine tolerance in higher level. The medium dose group showed trend of higher level of morphine tolerance than the low dose group, but it is not significantly different. An the low and medium dose groups respectively show significant lower level of morphine tolerance development than the high dose group.





กิติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความอนุเคราะห์จากหลายท่าน ผู้ทำวิจัย  
 ขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมายัง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.พ.ดร.จิตร สิทธิอมร  
 อาจารย์ผู้ควบคุม ช่วยเหลือ และแนะนำในการทำวิจัย รองศาสตราจารย์ น.พ.  
 ดร.วิชัย โปษยะจินดา ท่านศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว. พุฒิพงศ์ วรวิจิ และ  
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ประคอง ตั้งประพฤษกุล ซึ่งได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ  
 อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการเขียนวิทยานิพนธ์นี้ นอกจากนี้ผู้ทำวิจัยขอขอบพระคุณ  
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พ.ญ.ธาดา สืบหลินวงศ์ แห่งภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้คำแนะนำและสารเคมีต่าง ๆ ที่ใช้ในการทดลองนี้  
 และคุณไพพรรณ พิทยานนท์ คุณประสงค์ รุ่งเรือง แห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์-  
 การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดียิ่ง

ขอขอบคุณโครงการพัฒนามหาวิทยาลัย สภาวิจัยแห่งชาติ ภาควิชาชีว-  
 วิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คุณมณฑนา ภิรมย์นิมและครอบครัว  
 อาจารย์วิชัย เชิดชูวิศาสตร์ แห่งภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รวมทั้งท่านอื่นที่มีได้กล่าวนามไว้ ณ ที่นี้ และท้ายที่สุด  
 ขอขอบคุณ คุณทวีศักดิ์ ตักคีนิมิต ซึ่งให้กำลังใจและความสนับสนุนในต่าง ๆ  
 ตลอดระยะเวลาการทำวิจัยนี้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ค
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
รายการตารางประกอบ .....	ช
รายการกราฟประกอบ .....	ซ
รายการภาพประกอบ .....	ญ
บทที่	
1      บทนำ .....	1
2      วัตถุประสงค์และวิธีดำเนินการทดลอง .....	10
3      ผลการวิจัย .....	19
4      วิจารณ์ผลการวิจัย .....	33
5      สรุปและเสนอแนะ .....	37
เอกสารอ้างอิง .....	40
ภาคผนวก ก. ....	45
ภาคผนวก ข. ....	47
ประวัติ .....	51



รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	แสดงการแบ่งกลุ่มของสัตว์ทดลองและจำนวนที่ใช้ในการทดลอง	13
2	แสดงเวลาและปริมาณมอร์ฟีนที่ฉีดให้สัตว์ทดลอง .....	15
3	แสดงปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองพวก "ไม่ค้อยา" ฉีดเข้าตนเอง ในแต่ละวันของระยะเวลาการกักคานฉีคมอร์ฟีนเข้าตนเองนาน 7 วัน .....	25
4	แสดงค่าอัตราการเพิ่มปริมาณการใช้มอร์ฟีนเป็นมิลลิกรัมต่อวัน และแสดงค่านัยสำคัญของความแตกต่างในแต่ละคู่ของ 3 Doses ของสัตว์กลุ่มทดลอง .....	26
5	แสดงค่าครรชนสี่เหลี่ยม "r" และค่าสหสัมพันธ์ "r <sup>2</sup> " ของวันที่ของการทดลองระยะฉีคมอร์ฟีนเข้าตนเองกับปริมาณ การใช้มอร์ฟีนของสัตว์ทดลองพวก "ค้อยา" และ "ไม่ค้อยา" ของสัตว์กลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลองแต่ละ Dose .....	27

รายการกราฟประกอบ

กราฟรูปที่		หน้า
1	แสดงการเปรียบเทียบระหว่างจำนวนสัตว์ทดลองที่มีชีวิตตลอดการทดลองกับที่เสียชีวิตระหว่างการทดลอง .....	28
2	แสดงการเปรียบเทียบจำนวนสัตว์ทดลองที่มีชีวิตอยู่ในแต่ละวันของระยะกักคานฉีดยาเข้าตนเอง .....	28
3	แสดงการเปรียบเทียบจำนวนเป็นเปอร์เซ็นต์ของสัตว์ทดลองพวก "ค้อยา" และพวก "ไม่ค้อยา" .....	29
4	แสดงเปรียบเทียบอัตราหรือเปอร์เซ็นต์ของสัตว์ทดลองซึ่ง "ไม่ค้อยา" ในแต่ละขนาด Dose .....	29
5	แสดงการเปรียบเทียบปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์กลุ่มทดลอง 3 Doses นั้นใช้ในวันแรกของระยะกักคานฉีดยามอร์ฟีนเข้าตนเอง .....	29
6	เปรียบเทียบปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองแต่ละตัวในแต่ละกลุ่ม Dose ใช้นี้ค้เข้าตนเองจำแนกตามวันของการทดลองระยะกักคานฉีดยามอร์ฟีนเข้าตนเอง ซึ่งแสดงควยเส้นสัญลักษณ์ต่าง ๆ โดยมีเส้นสีกำหนดค่าเฉลี่ยของแต่ละกลุ่ม .....	30
7	แสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์แต่ละกลุ่ม Dose นีค้เข้าตนเองในแต่ละวันของระยะกักคานฉีดยามอร์ฟีนเข้าตนเองของสัตว์ทดลอง .....	31

กราฟรูปที่

หน้า

8      แสดงการเปรียบเทียบอัตราการเพิ่มของปริมาณเฉลี่ยของการ  
 ใช้มอร์ฟีนในสัตว์กลุ่มทดลองทั้ง 3 Doses      โดยวิธี  
 least-square line ..... 31

9      แสดงจำนวนความถี่ของการกักตุนของสัตว์ทดลอง หมายเลข  
 30 ทั้งแต่เวลา 20 นาที ถึง 8 นาที ในระยะการ  
 งดมอร์ฟีน ..... 32

รายการภาพประกอบ

ภาพที่		หน้า
1	ก. แสดงวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง .....	11
	ข. แสดงวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง .....	11