

รหัสโครงการ SUT1-104-50-12-44



รายงานการวิจัย

ผลของยาต้านจุลชีพต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

(Effects of Antimicrobial Drugs on Uterine Contractions
Activity in Swine)

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

ผลงานวิจัยเป็นความรับผิดชอบของหัวหน้าโครงการวิจัยแต่เพียงผู้เดียว



รายงานการวิจัย

ผลของยาต้านจุลชีพต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

(Effects of Antimicrobial Drugs on Uterine Contractions
Activity in Swine)

คณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการ

ผศ. สพ.ญ. ดร. ศจีรา คุปพิทยานันท์

สาขาวิชาชีววิทยา สำนักวิชาวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

ผู้ร่วมวิจัย

ผศ.น.สพ.ดร. ภคินิจ คุปพิทยานันท์

สาขาวิชาเทคโนโลยีการผลิตสัตว์ สำนักวิชาเทคโนโลยีการเกษตร มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ปีงบประมาณ พ.ศ. 2550

ผลงานวิจัยเป็นความรับผิดชอบของหัวหน้าโครงการวิจัยแต่เพียงผู้เดียว

สิงหาคม 2553

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนอุดหนุนวิจัยจากมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ปีงบประมาณ 2550 ผู้วิจัยขอขอบคุณแผนกฟาร์มสุกร ฟาร์มมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ที่ให้ความอนุเคราะห์ตัวอย่างมดลูกสุกรเพื่อใช้ในการศึกษาเบื้องต้น ทำให้การวิจัยครั้งนี้ลุล่วงไปด้วยดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.ศจีรา คุปพิทยานันท์

สิงหาคม 2553

บทคัดย่อภาษาไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของยาต้านจุลชีพต่อการหดตัวของมดลูกที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติและโดยการเหนี่ยวนำของพรอสตาแกลนดิน (PGF_{2α}) และ ออกซิโทซินในสุกรที่ไม่ตั้งท้อง วิธีการศึกษาทำโดยแยกกล้ามเนื้อเรียบมดลูกจากสุกรไม่ได้ตั้งท้อง จากนั้นศึกษาในอ่างเลี้ยงเนื้อเยื่อที่มีสารละลาย Physiological Saline Solution ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส (pH 7.4) และให้ออกซิเจน 100 เปอร์เซ็นต์ อย่างต่อเนื่อง บันทึกการหดตัวโดยใช้ transducer จากนั้นศึกษาผลของยาต้านจุลชีพ (300-500 นาโนโมลาร์) ต่อการหดตัวโดยธรรมชาติและที่เหนี่ยวนำโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) และ ออกซิโทซิน (1 ไมโครโมลาร์) โดยศึกษาผลต่อความถี่ ความแรง และพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวในช่วง 20 นาที สถิติวิเคราะห์โดย t-tests กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$ ยาต้านจุลชีพทุกชนิด (เจนตามัยซินซัลเฟต, ไตรเมโทพริม, สเตรบิโตมัยซิน, เพนนิซิลิน, เตตราซัยคลิน) มีผลทั้งเชิงลบและบวกต่อการหดตัวของมดลูกที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติหรือที่กระตุ้นโดยฮอร์โมน ผลของยาต้านจุลชีพเหล่านี้มีความสำคัญต่อการเลือกยาต้านจุลชีพเพื่อจัดการระบบสืบพันธุ์ในสุกร

คำสำคัญ: สุกร, ยาต้านจุลชีพ, มดลูก, การหดตัว

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

The aim of this study was to investigate, in vitro, the effects of selected antimicrobial drugs on spontaneous contractility as well as prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) and oxytocin-induced contractility of the non-pregnant pig uterus. Myometrial strips were isolated from non-pregnant pigs and suspended in a jacketed organ bath filled with Krebs solution at 37 degrees C (pH 7.4) continuously bubbled with 100% oxygen. Isometric contractions were recorded by using isometric force displacement transducer. After manifestation of the spontaneous contractions during equilibration period the test substances $PGF_{2\alpha}$ (1 μ M), oxytocin (1 μ M) and antimicrobial drugs (300-500 nM) were added to the bath. The effects of antimicrobial drugs on amplitude and frequency of spontaneous and the agonist-induced contractions were evaluated by 20 min intervals. Data were statistically analyzed using the Student's t-test. $P < 0.05$ was considered to be significant. Findings showed that by including all antimicrobial drugs gentamicin sulfate, trimethoprim, streptomycin, penicillin, tetracycline could alter myometrial contraction (frequency, amplitude, area under the contraction) arising spontaneously or by agonist stimulation. The effects of these antimicrobial drugs can be both negative and positive effects. The results raise the importance of drug selection for reproductive management in pigs.

Key words: swine, antimicrobial drugs, uterus, contraction

สารบัญเรื่อง

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
สารบัญเรื่อง.....	ง
สารบัญรูป	จ
สารบัญตาราง	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ช
บทที่ 1 บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	1
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	4
ขอบเขตของการวิจัย	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	5
บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย	
แหล่งที่มาของข้อมูล	6
วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล	7
วิธีวิเคราะห์ข้อมูล	7
บทที่ 3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	
อภิปรายผล	8
บทที่ 4 บทสรุป	
สรุปผลการวิจัย	34
ข้อเสนอแนะ	40
บรรณานุกรม	41
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก เครื่องมือที่ใช้วัดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก.....	43
ภาคผนวก ข วิธีเตรียมสารละลาย Physiological Saline Solution.....	44
ประวัติผู้วิจัย	45

สารบัญรูป

รูปที่	เรื่อง	หน้า
3.1.1	การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกโดยธรรมชาติที่บันทึกได้จากสุกร	8
3.1.2	การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกโดยธรรมชาติที่บันทึกได้จากสุกรในสภาพที่ไม่มีและมี nifedipine	9
3.1.3	การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกโดยธรรมชาติที่บันทึกได้จากสุกรที่ไม่มีและมีฮอร์โมนกระตุ้น	10
3.1.4	การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกที่กระตุ้นโดยฮอร์โมนในสภาพที่มี nifedipine	11
3.2.1	ผลของเจนตามัยซินซัลเฟตที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร	14
3.2.2	ผลของเจนตามัยซินซัลเฟตที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่	15
3.3.1	ผลของเพนิซิลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร	18
3.3.2	ผลของเพนิซิลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่	19
3.4.1	ผลของสเตรปโตมัยซินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร	22
3.4.2	ผลของสเตรปโตมัยซินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่	23
3.5.1	ผลของเตตราซัยคลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร	26
3.5.2	ผลของเตตราซัยคลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่	27
3.6.1	ผลของไตรเมโทพริมที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร	30
3.6.2	ผลของไตรเมโทพริมที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่	31

สารบัญตาราง

ตารางที่	เรื่อง	หน้า
3.1	ผลของออกซีโตซินและพรอสตาแกลนดินต่อสรีรวิทยาการหดตัวของมดลูก สุกร	9
3.2	สรุปผลของยาต้านจุลชีพบางชนิดต่อการหดตัวของมดลูกสุกร	32

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

มม.	มิลลิเมตร
CaCl ₂	Calcium chloride
HEPES	N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulphonic acid
Mg ₂ SO ₄	Magnesium sulphate
NaCl	Sodium chloride
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
°C	Degree Celsius
g	Gram
L	Liter
min	Minute, time
mM	Millimolar, concentration
μM	micro molar, concentration
n	Sample size
pH	-log of hydrogen concentration

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial drugs) เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านจุลชีพ สกัดได้จากราสายพันธุ์ต่างๆ แบ่งออกได้เป็นหลายกลุ่มแล้วแต่หลักเกณฑ์การจำแนก ตัวอย่างที่รู้จักกันดีได้แก่ เพนิซิลลิน อีริโทรมัยซิน เตตราไซคลิน คลอแรมเฟนิคอล สเตอโรอิดมัยซิน เป็นต้น นอกจากนี้ยาต้านจุลชีพยังรวมถึงยาที่สังเคราะห์ขึ้นตามกระบวนการทางเคมีซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งหรือทำลายจุลชีพด้วย เช่น ยาประเภทซัลโฟนาไมด์ เป็นต้น ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันได้มีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการเลี้ยงสุกรเป็นจำนวนมาก โดยมีวัตถุประสงค์หลักในการใช้อยู่ 3 ประการ คือ 1) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผลิต (growth rate) 2) เพื่อป้องกันโรค 3) เพื่อรักษาโรค โดยมีรูปแบบของการใช้ยาต้านจุลชีพที่แตกต่างกัน เช่น ให้อาหารผสมน้ำหรืออาหาร ให้โดยการฉีด หรือในรูปของส่วนประกอบน้ำยาละลายน้ำเชื้อ เพื่อการป้องกันการปนเปื้อนของแบคทีเรียระหว่างกระบวนการทำน้ำเชื้อสดและน้ำเชื้อแช่แข็ง

เป็นที่ทราบกันดีว่าการใช้ยาต้านจุลชีพในระดับที่สูงเกินไปนั้น สามารถก่อให้เกิดผลเสียและอันตรายต่อร่างกายสัตว์โดยตรงและอาจส่งผลถึงผู้บริโภคได้หลายประการ เช่น ก่อให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน การดื้อยาของเชื้อโรค การแพ้ยา และก่อให้เกิดมะเร็ง เป็นต้น ด้วยเหตุนี้ทำให้กรมปศุสัตว์ได้ออกมาตรการเพื่อควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพในการผลิตสัตว์เพื่อการบริโภคชนิดต่างๆ รวมทั้งสุกร มีการห้ามไม่ให้ใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิด เช่น ยาในกลุ่มคลอแรมเฟนิคอลและแวนโคมัยซินในการเลี้ยงสัตว์ เนื่องจากมีเอกสารทางวิชาการยืนยันว่าเป็นยาที่มีแนวโน้มก่อให้เกิดมะเร็งและทำให้เชื้อดื้อยาได้ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ในการเลี้ยงสุกรนั้นยังมีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อการป้องกันและรักษาโรค เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผลิต กรมปศุสัตว์จึงได้กำหนดแนวทางในการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการเลี้ยงสัตว์ขึ้น เช่น อนุญาตให้ใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาได้ก็ต่อเมื่อสัตว์อยู่ในสภาพที่เกิดโรคขึ้นแล้วเท่านั้น หากต้องการป้องกันโรคต้องให้ยาในระดับต่ำกว่าการรักษา (sub-therapeutic) และถ้าต้องการเพิ่มประสิทธิภาพการผลิต ต้องให้ยาในระดับต่ำกว่าระดับป้องกัน โดยต้องเป็นยาต้านจุลชีพที่มีมาตรฐาน เป็นยาที่ได้ผ่านการศึกษาในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ มีการผลิตที่ได้คุณภาพ และมีการใช้อย่างถูกต้อง และไม่ใช่นยาในกลุ่มที่ห้ามใช้ เป็นต้น

เร็วๆ นี้ได้มีเอกสารทางวิชาการยืนยันว่า ยาต้านจุลชีพบางชนิดมีผลข้างเคียงอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น ผลต่อการหดตัวของมดลูกซึ่งพบได้ทั้งในมนุษย์ สัตว์เลี้ยงและสัตว์ทดลอง โดยพบว่ายาต้านจุลชีพสามารถไปยับยั้งการหดตัวของมดลูก ทำให้เกิดการผสมไม่ติดหรือการเข้าอู้อุ้มของมดลูกได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการศึกษาและวิจัยถึงผลของยาต้านจุลชีพต่อการหดตัวของมดลูกในสุกร จึงเป็นที่น่าสนใจว่ายาต้านจุลชีพชนิดใดบ้างที่จะมีผลรบกวนการหดตัวของมดลูก และอาจนำมาให้มดลูกเข้าอู้อุ้มได้ หรือขัดขวางการเดินทางของอสุจิไปผสมกับไข่ (เนื่องจากมดลูกไม่บีบตัว) ทำให้ผสมไม่ติดตามมาได้ ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมีแนวคิดที่จะวิจัยผลดังกล่าว ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้จะเป็นหลักฐานทางวิทยาศาสตร์อีกชิ้นหนึ่ง ที่จะยืนยันว่ายาต้านจุล

ชีพที่นิยมใช้ในสุกรชนิดใดมีผลรบกวนการหดตัวของมดลูก ทำให้สามารถเลือกใช้ยาต้านจุลชีพได้อย่างถูกต้อง และนำไปสู่การลดหรือป้องกันผลเสียในแง่ของการผลิตสุกรและอันตรายที่จะไปสู่ผู้บริโภคได้ต่อไปในอนาคต

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

มดลูก (uterus) จัดเป็นอวัยวะที่สำคัญของระบบสืบพันธุ์ มีระบบการทำงานที่ซับซ้อนและอยู่ภายใต้การควบคุมของต่อมไร้ท่อและฮอร์โมน ในสุกรมดลูกทำหน้าที่เป็นบริเวณที่เกิดการฝังตัว และเป็นที่มีการเจริญพัฒนาของตัวอ่อนตลอดระยะเวลาการตั้งท้อง เนื่องจากมดลูกเป็นอวัยวะที่ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบ ดังนั้นจึงมีหน้าที่ในการบีบตัวเพื่อไล่เลือดให้เดินทางไปพบกับไข่ บีบตัวเพื่อขับลูกขณะคลอด รวมทั้งขับรกและกระตุ้นให้เกิดการเข้าอุ้งหลังคลอด นอกจากนี้แล้วมดลูกยังทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน เช่น พรอสตาแกลนดิน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมวงจรการเป็นสัด

มดลูกสุกรประกอบด้วย 3 ส่วน 1) ตัวมดลูก (uterine body) มีลักษณะค่อนข้างเล็ก สั้น และไม่มีบทบาทสำคัญในการตั้งท้อง ในสุกรมีความยาวเพียง 5 เซนติเมตร (อรรถนพ, 2537) 2) ปีกมดลูก (uterine horn) เป็นส่วนที่ยื่นออกจากตัวมดลูก มี 2 ข้าง ซ้ายและขวา มีความยาวและสามารถยืดหยุ่นได้ประมาณ 1-1.5 เมตร (อรรถนพ, 2537) 3) คอมมดลูก (cervix) ยาวประมาณ 10-15 เซนติเมตร (อรรถนพ, 2537)

โดยทั่วไปแล้วกล้ามเนื้อเรียบมดลูกจะมีความตึงตัวอยู่เสมอ สามารถทำงานหรือหดตัวได้เองเป็นจังหวะติดต่อกันตลอดเวลาเมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม (เช่นใน organ bath system) แม้ว่าจะถูกตัดออกจากร่างกายแล้วก็ตาม ทั้งนี้เนื่องมาจากการที่เซลล์บางเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ มี resting membrane potential ไม่คงที่ แต่จะมีการ depolarization สลับกับ repolarization เป็นจังหวะเรียกว่า slow wave potential ซึ่ง slow wave potential นี้เกิดขึ้นเองโดยไม่อาศัยสิ่งกระตุ้นจากภายนอก การเกิด slow wave ไม่สามารถถ่ายทอดผ่าน gap junction ให้เซลล์ข้างเคียงได้ และไม่สามารถทำให้กล้ามเนื้อหดตัวได้ แต่หากการ depolarization ถึงค่า threshold potential (ประมาณ -35 มิลลิโวลต์) จะเกิด action potential บนยอดคลื่นของ slow wave potential ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์และจะมีการหดตัวตามมา action potential ที่เกิดขึ้นนี้จะถ่ายทอดให้กับเซลล์ข้างเคียง ผ่านทาง gap junction เซลล์ที่สร้าง slow wave potential นี้เรียกว่า pacemaker cell ด้วยเหตุนี้แม้จะขาดเส้นประสาทไปเลย อย่างเช่น การแยก strip ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกออกมอร่างกายก็ยังคงหดตัวเป็นจังหวะได้ใน organ bath system (Wray, 1993)

เป็นที่ยอมรับกันว่าการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก จะขึ้นอยู่กับ การเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมทางประตูแคลเซียม (L-type Ca channels) เป็นสำคัญ แคลเซียมที่เข้าสู่เซลล์นี้ จะรวมตัวกับโปรตีน calmodulin ภายในเซลล์ เป็นผลให้ myosin light chain kinase enzyme เคลื่อนย้ายฟอสเฟตจาก ATP ไปให้ light myosin ทำให้ไมโอซินอยู่ในสภาวะที่สามารถจับกับแอกตินได้ (Kupittayanant et al., 2003) ฮอร์โมน เช่น พรอสตาแกลนดิน สามารถกระตุ้นให้มดลูกหดตัวแรงขึ้นได้ ด้วยการเปิดประตูแคลเซียมเพิ่มขึ้น ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้น นอกจากนี้ฮอร์โมนยังไปกระตุ้น sarcoplasmic reticulum ให้ปล่อยแคลเซียมออกมา เป็นผลให้มดลูกหดตัวได้แรงและถี่ขึ้น (Kupittayanant et al., 2003) อาจกล่าวได้ว่า การหดตัวของมดลูกอย่างมีประสิทธิภาพนั้น ต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของทั้งฮอร์โมน, ion channels และ

intracellular Ca store ดังนั้นปัจจัยใดก็ตามที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการทำงานดังกล่าว ย่อมมีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของมดลูก และเกี่ยวเนื่องไปยังกระบวนการของระบบสืบพันธุ์ได้

Ocal et al. (2004) ได้ศึกษาผลของยาต้านจุลชีพต่อการหดตัวของมดลูกในโคโดยการใช้อrgan bath system พบว่า เจนตามัยซินซัลเฟต ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ และจัดเป็นยาต้านจุลชีพที่สัตวแพทย์นิยมใช้ (drug of choice) ในการรักษาการติดเชื้อของมดลูกนั้น มีผลไปลดการหดตัวของมดลูกในโคที่ไม่ตั้งท้อง ซึ่งอยู่ในระยะ follicular phase ของรอบการเป็นสัดได้ โดยเจนตามัยซินซัลเฟตจะไปลดการหดตัวของมดลูกทั้งที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ และที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมน เช่น ออกซิโตซิน และพรอสตาแกลนดินด้วย ผลในการไปลดการหดตัวของมดลูกโดยเจนตามัยซินซัลเฟตนี้จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นที่ใช้ (150-600 ไมโครกรัม) จากการค้นพบดังกล่าว เป็นที่น่าสนใจว่าการใช้เจนตามัยซินซัลเฟตในการรักษาโรคติดเชื้อของมดลูกหลังคลอด อาจเป็นผลให้มดลูกเข้าอู่ซ้ำได้ (Ocal et al., 2004) มีรายงานเช่นเดียวกันว่า อีริโทรมัยซิน ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาการติดเชื้อของมดลูกมนุษย์ สามารถที่จะยับยั้งการหดตัวของมดลูกที่แยกได้จากสตรีตั้งครรภ์ (Celik et al., 2002) และสัตว์ทดลองได้ (Celik et al., 2001; Granovsky-Grisaru et al., 1998) โดยอีริโทรมัยซินจะไปลดการหดตัวของมดลูกทั้งที่เกิดขึ้นโดยการเหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมนพรอสตาแกลนดิน และผลในการไปลดการหดตัวของมดลูกโดยอีริโทรมัยซินนี้จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นที่ใช้ (0.1-1.0 มิลลิโมลาร์) ด้วยเช่นกัน นอกจากนี้มีรายงานว่ายาต้านจุลชีพตัวอื่น เช่น นิโอมัยซินสามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกทั้งที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติและที่เหนี่ยวนำโดยฮอร์โมนในสัตว์ทดลองได้เช่นกัน (Phillippe et al., 1994) สำหรับกลไกการยับยั้งการหดตัวของมดลูกโดยยาต้านจุลชีพนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเนื่องจากยาดังกล่าวสามารถที่จะไปยับยั้งการเปิดของประตูแคลเซียม หรือไปยับยั้งการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก (Phillippe et al., 1994)

ทฤษฎี สมมติฐาน หรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย

ยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในสุกรนั้นมีหลายชนิด ที่นิยมใช้ในระบบสืบพันธุ์ได้แก่ สเตรปโตมัยซิน คลอเตตราไซคลินหรือออกซีเตตราไซคลิน ไตรเม็ทโทพริมซัลฟา (อรรณพ, 2537) เป็นต้น นอกจากนี้ยังนิยมใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเป็นส่วนผสมของสารละลายน้ำเชื้อ ในกระบวนการผลิตน้ำเชื้อสดและน้ำเชื้อแช่แข็ง ยาต้านจุลชีพนั้นได้แก่ เพนนิซิลิน และ สเตรปโตมัยซิน (อรรณพ, 2537)

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นเป็นที่น่าสนใจว่า ยาต้านจุลชีพเหล่านี้หรือแม้แต่ชนิดอื่นๆ ที่ใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผลิต หรือเพื่อป้องกันการติดเชื้อหรือรักษาโรคในระบบสืบพันธุ์หรือในระบบอื่นๆ ก็ตาม อาจมีผลต่อการหดตัวของมดลูกในสุกรก็เป็นได้ สำหรับงานวิจัยนี้ จะได้ศึกษาถึง ผลของยาต้านจุลชีพดังกล่าวต่อการหดตัวของมดลูก ในสุกรนั้นมีงานวิจัยที่ศึกษาถึงสรีรวิทยาการหดตัวของมดลูกทั้งใน in vivo และ in vitro (โดยใช้ organ bath system) จำนวนน้อย และไม่พบว่ามีการศึกษาทดลองโดยวิธีนี้ (in vitro) ในประเทศไทยแต่อย่างใด (คณะผู้วิจัยได้ทำการทดลองเบื้องต้นเพื่อบันทึกการหดตัวของมดลูกสุกร พบว่าสามารถทำได้ ดังแสดงในภาพที่ 1) ทั้งนี้อาจเป็นด้วยเทคนิคดังกล่าวมีวิธีการที่ค่อนข้างซับซ้อนและอุปกรณ์ในการวิจัยมีราคาที่สูงก็เป็นได้ อย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นเทคนิคที่มีความจำเพาะ และสามารถทดแทนการศึกษาใน

in vivo ได้ (Wray, 1993) นอกจากนี้เทคนิคดังกล่าวยังสามารถใช้ในการทดลองที่ไม่อาจกระทำใน in vivo ได้ เช่น การทำซ้ำหรือการศึกษาผลของความเข้มข้นของยาที่ระดับต่างๆ ได้ ภายในสัตว์ทดลองตัวเดียวกัน เนื่องจากสามารถแยกตัวอย่าง (isolated strips) ได้เป็นจำนวนมากจากสุกรเพียง 1 ตัว

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อศึกษาผลของยาด้านจุลชีพบางชนิดต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

1. ผลของยาด้านจุลชีพที่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญในระบบสืบพันธุ์สุกร ซึ่งได้แก่ สเตรปโตมัยซิน คลอเตตราไซคลิน ออกซีเตตราไซคลิน และไตรเมโพรพริมซัลฟา ต่อการหดตัวของมดลูกสุกร
2. ผลของยาด้านจุลชีพที่นิยมใช้เป็นส่วนผสมของสารละลายน้ำเชื้อ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในกระบวนการผลิตน้ำเชื้อสดและน้ำเชื้อแช่แข็ง ซึ่งได้แก่ สเตรปโตมัยซิน และ เพนนิซิลิน ต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

ขอบเขตของการวิจัย

กำหนดขอบเขตการวิจัยไว้ดังนี้

1. ศึกษาผลของยาด้านจุลชีพบางชนิดต่อการหดตัวของมดลูกสุกรที่ไม่ตั้งท้อง
2. ศึกษาผลของยาด้านจุลชีพที่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญในระบบสืบพันธุ์สุกร ซึ่งได้แก่ สเตรปโตมัยซิน คลอเตตราไซคลิน ออกซีเตตราไซคลิน และไตรเมโพรพริมซัลฟา ต่อการหดตัวของมดลูกสุกร
3. ศึกษาผลของยาด้านจุลชีพที่นิยมใช้เป็นส่วนผสมของสารละลายน้ำเชื้อ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในกระบวนการผลิตน้ำเชื้อสดและน้ำเชื้อแช่แข็ง ซึ่งได้แก่ สเตรปโตมัยซิน และ เพนนิซิลิน ต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. เป็นองค์ความรู้ในการวิจัยต่อไป เป็นต้นว่า ทำการวิจัยต่อไปใน in vivo ได้ข้อมูลที่สามารถนำไปประกอบการนำยาต้านจุลชีพไปใช้ในมนุษย์ หรือสัตว์เศรษฐกิจชนิดอื่นๆ
2. เพิ่มประสิทธิภาพในการผลิต การที่ได้ทราบว่ายาต้านจุลชีพชนิดใด มีผลไปรบกวนการหดตัวของมดลูก จะช่วยลดต้นทุนในการผลิต (เนื่องจากเลือกใช้ยาได้ถูกต้อง) และนอกจากนี้ยังเป็นการป้องกันผลเสียที่จะเกิดขึ้น (เช่น มดลูกเข้าอู่ช้า หรือผสมไม่ติด) จึงเป็นการเพิ่มผลผลิต
3. เป็นประโยชน์ต่อประชากรกลุ่มเป้าหมาย ซึ่งได้แก่ สัตว์แพทย์ บริษัทผู้ค้าเวชภัณฑ์สัตว์ สัตวบาล นักวิชาการ เกษตร ผู้เลี้ยงสุกร
4. อื่นๆ (ระบุ) ได้ตีพิมพ์ผลงานในวารสารนานาชาติ 1 เรื่อง ได้ผลิตบัณฑิตระดับปริญญาโท จำนวน 1 คน

บทที่ 2

วิธีดำเนินการวิจัย

แหล่งที่มาของข้อมูล

ตัวอย่างมดลูก

ตัวอย่างมดลูกที่ใช้ในการทดลองนี้รับความอนุเคราะห์จากโรงฆ่าสัตว์ท้องถิ่น ในเขตอำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา เนื่องจากผู้วิจัยมิได้ดำเนินการวิจัยบนตัวสัตว์และมิได้ทำให้สัตว์ตายเพื่อการทดลอง เป็นเพียงการขอซื้อมดลูกจากโรงฆ่าสัตว์ท้องถิ่น แล้วนำมาทดลองต่อในห้องปฏิบัติการ ดังนั้น การทดลองนี้จึงไม่ได้ขอรับการอนุญาตใช้สัตว์ทดลองจากคณะกรรมการดูแลและกำกับการใช้สัตว์ทดลองเพื่องานวิจัยของ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี (Kitazawa et al., 2000) มดลูกสุกรที่นำมาใช้ในการทดลองนี้ เป็นสุกรวัย เจริญพันธุ์ (น้ำหนัก 90 กิโลกรัมขึ้นไป) ที่ไม่ได้ตั้งท้อง จากการสอบถามประวัติกับผู้ชาย พบว่าเป็นสุกรทั้งที่ยังไม่เคยและเคยให้ลูกมาแล้ว จำนวน n ที่แสดง หมายถึงจำนวนของสุกรที่ใช้ในการศึกษา

วิธีการเก็บ และการแยก longitudinal strips ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก

เก็บตัวอย่างมดลูกสุกรจากโรงฆ่าสัตว์ท้องถิ่นทันทีหลังจากที่สุกรถูกฆ่า ตัดมดลูกขนาด 1 นิ้ว \times 1 นิ้ว จากปีกมดลูกข้างใดข้างหนึ่ง โดยให้ตำแหน่งที่ตัดห่างจากบริเวณรอยต่อที่ปีกมดลูกทั้งสองข้างมาเชื่อมกัน ประมาณ 2 นิ้ว การเก็บตัวอย่างจะเก็บจากมดลูกที่มีสภาพปกติไม่มีพยาธิสภาพ จากนั้นแช่ตัวอย่างมดลูกในขวดเก็บตัวอย่าง ที่บรรจุสารละลาย Physiological Saline Solution (pH = 7.4; ภาคนวกร ก) นำขวดดังกล่าวใส่ในกล่องโฟมที่บรรจุน้ำแข็ง เพื่อรักษาอุณหภูมิสารละลายให้อยู่ที่ 4 องศาเซลเซียส นำตัวอย่างที่เก็บได้กลับห้องปฏิบัติการ เพื่อทำการทดลองภายใน 12 ชั่วโมง

เมื่อถึงห้องปฏิบัติการทำการแยก longitudinal strip (เซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลายๆ เซลล์ที่เรียงตัวกัน คล้าย bundle ของกล้ามเนื้อลายตามแนวยาวของปีกมดลูก) ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกภายใต้กล้อง stereo microscope โดยให้ strip ที่แยกได้มีขนาด 2 มม. \times 8 มม. \times 1 มม. ตัวอย่างมดลูก 1 ตัวอย่าง สามารถแยกได้หลาย strips ทำการผูก strip ด้วยไหมเย็บแผลเบอร์ 4 โดยทำห่วงที่ปลายด้านหนึ่ง ส่วนอีกด้านหนึ่งผูกเงื่อนตายที่ปลายไหมให้ยาว อุปกรณ์ในการเก็บตัวอย่างมดลูก และการแยก longitudinal strips ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก แสดงไว้ในภาคผนวก ข

สารเคมี

จากบริษัท Sigma[®] บางชนิดเตรียมโดยใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย โดยให้ความเข้มข้นของตัวทำละลายไม่เกิน 0.1% (V/V) ก่อนการทดลองได้ทำการตรวจสอบเบื้องต้นแล้วว่า ความเข้มข้นของเอทานอลที่ใช้กับเนื้อเยื่อ (working concentration) ไม่มีผลต่อการหดตัวของมดลูก

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

การวัดแรงในการหดตัวและการทดสอบผลของสารเคมี ต่อการหดตัวของมดลูก

นำ strip ที่เตรียมไว้เกี่ยวบ่วงเข้ากับตะขอที่ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้ (fixed hook) ส่วนปลายไหมอีกด้านหนึ่งเกี่ยวกับ transducer ในขั้นตอนนี้ strip จะแขวนอยู่ภายใน organ bath chamber ที่บรรจุด้วยสารละลาย Physiological Saline Solution ที่ถูกอุ่นให้มีอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส โดยให้มีออกซิเจนผ่านเข้าไปในสารละลายตลอดเวลา (สารละลายนี้จะมียูทิลิตี้ประกอบด้วย extracellular fluid ที่ล้อมรอบเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของมดลูก) หลังจากปล่อยให้ strip แช่สารละลาย Physiological Saline Solution จนกระทั่งเริ่มหดตัวได้เองโดยธรรมชาติแล้ว ทำการทดสอบผลของสารเคมีต่าง ๆ ต่อการหดตัวของมดลูก ในการบันทึกข้อมูลนั้น แรงดึงที่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากการหดหรือคลายตัวของกล้ามเนื้อจะส่งผ่านตัว transducer ซึ่ง transducer จะส่งสัญญาณผ่านต่อไปยัง bridge amp และมีการแปลงสัญญาณต่อโดยเครื่อง PowerLab ให้เป็นความสัมพันธ์ระหว่างแรงดึงและเวลาซึ่งจะถูกอ่านและบันทึกโดยโปรแกรม Chart Recorder และแสดงให้เห็นบนจอคอมพิวเตอร์ สำหรับอุปกรณ์ในการทดลองแสดงไว้ในภาคผนวก ข

วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ ความแรง ความถี่ และพื้นที่ใต้กราฟการหดตัว จากนั้นแสดงผลในรูปของค่าเฉลี่ย \pm ความคลาดเคลื่อน (เทียบกับ 100% ของกลุ่มควบคุม) ค่า n แสดงถึงจำนวนสัตว์ทดลอง (ไม่ใช่จำนวน strip) นัยสำคัญทางสถิติวิเคราะห์โดย t-tests กำหนดนัยสำคัญที่ $P < 0.05$

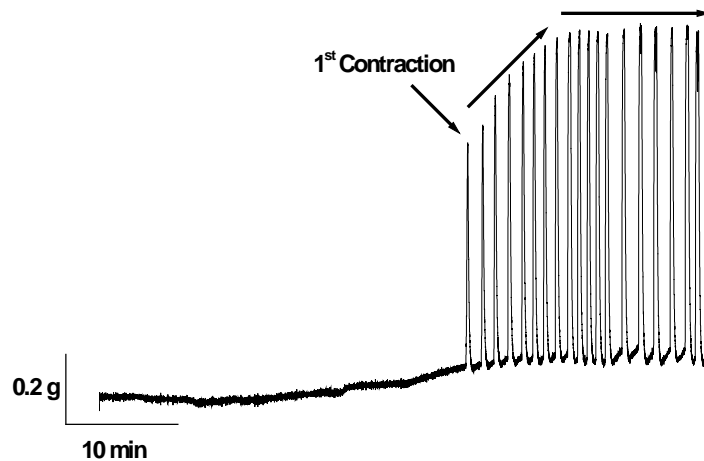
บทที่ 3

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

พฤติกรรมในการหดตัวของมดลูกสุกร

3.1.1 การหดตัวที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ

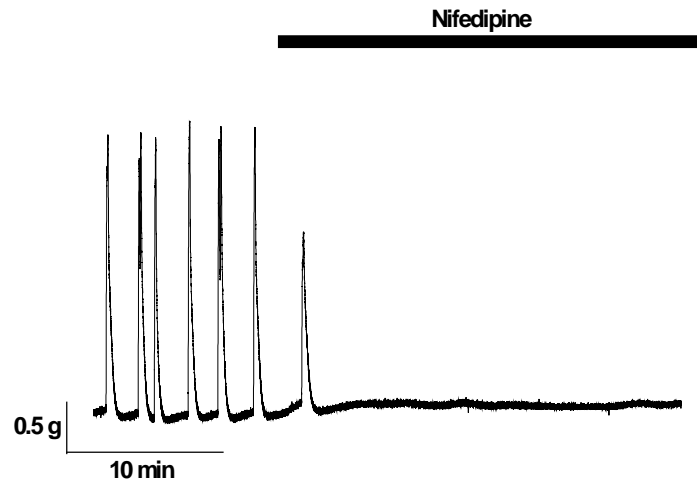
เซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่แยกได้จากมดลูกสุกร จะมีการหดตัวโดยธรรมชาติ ดังแสดงในรูปที่ 3.1 โดยจะเริ่มหดตัวประมาณ 1.51 ± 0.13 (n = 76) หลังจากเริ่มทำการทดลอง ความแรงในการหดตัวจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนถึงระดับหนึ่งหลังจากนั้นความแรงจะคงที่ 0.66 ± 0.06 กรัม (n = 76) และจะหดตัวด้วยความถี่ประมาณ 0.65 ± 0.05 ครั้ง/นาที (n = 76) ซึ่งความถี่ในการหดตัวธรรมชาตินี้จะช้ากว่าการหดตัวของมดลูกหนูทดลอง (Longbottom et al., 2000) แต่จะเร็วกว่าความถี่ของการหดตัวในมดลูกมนุษย์ (Kupittayanant et al., 2002)



รูปที่ 3.1.1 แสดงการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกโดยธรรมชาติที่บันทึกได้จากสุกร แสดงให้เห็นถึงเวลาตั้งแต่เริ่มทำการทดลอง (นาทีที่ 0) จนกระทั่งกล้ามเนื้อมดลูกเกิดการหดตัวครั้งแรก (ตำแหน่งที่ลูกศรชี้) และค่อยๆ เพิ่มความแรงในการหดตัวขึ้นในแต่ละครั้งจนกระทั่งแรงที่สุดแล้วจึงหดตัวต่อไปเรื่อยๆ ด้วยความถี่ที่คงที่

3.1.2 ผลของการยับยั้ง L-type Ca channels ต่อการหดตัวโดยธรรมชาติ

เพื่อทดสอบว่าการหดตัวโดยธรรมชาติของมดลูกสุกร ขึ้นกับการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียม จากภายนอกเซลล์ผ่านประตูแคลเซียม (L-type Ca channels) หรือไม่ จึงได้ให้ nifedipine (10 มิลลิโมลาร์) แก่มดลูกที่กำลังหดตัว (n = 10) ดังตัวอย่างแสดงในรูปที่ 3.1.2 โดย nifedipine ที่ให้นี้เป็นสารที่ยับยั้งการทำงานของ L-type Ca channels (Kupittayanant et al., 2002) ทำให้แคลเซียมภายนอกเซลล์ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ จากรูปจะเห็นได้ว่าขณะที่มี nifedipine มดลูกจะไม่มีอาการหดตัว



รูปที่ 3.1.2 แสดงการหัตถ์ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกโดยธรรมชาติที่บันทึกได้จากสุกรในสภาพที่ไม่มีและมี nifedipine

3.1.3 ผลของออกซิโทซิน (oxytocin) และพรอสตาแกลนดิน ($\text{PGF}_{2\alpha}$) ต่อสรีรวิทยาการหัตถ์ของมดลูกสุกร

ผลการตอบสนองของมดลูกสุกรต่อออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดิน ได้สรุปไว้ในตารางที่ 3.1 และได้แสดงตัวอย่างการหัตถ์ที่ตอบสนองต่อออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดินไว้ในรูปที่ 3.1.3A และ 3.1.3B ตามลำดับ

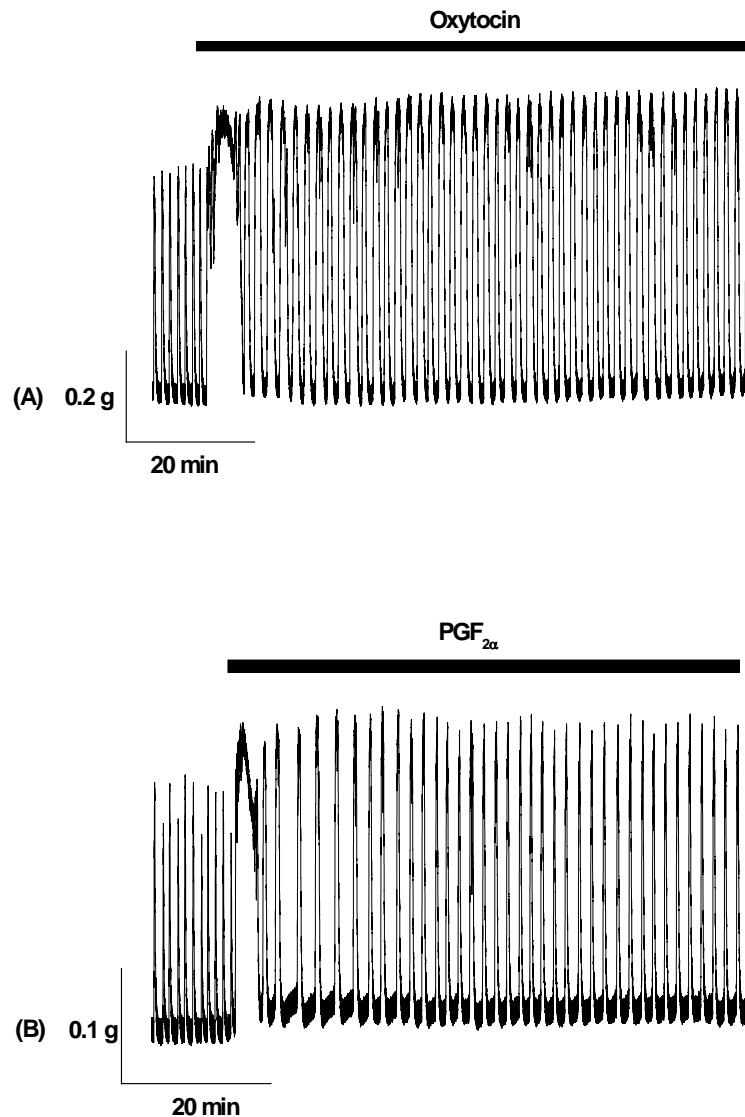
ตารางที่ 3.1 ผลของออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดินต่อสรีรวิทยาการหัตถ์ของมดลูกสุกร

Agonist/Parameters	Amplitude	Frequency	AUC	<i>n</i>
oxytocin (1 μM)	103.57 \pm 2.18	166.48 \pm 13.09	198.89 \pm 10.62	35
$\text{PGF}_{2\alpha}$ (1 μM)	100.97 \pm 2.03	111.26 \pm 9.30	175.47 \pm 8.72	29

ดังแสดงในรูปที่ 3.1.3A จะเห็นว่าการให้ออกซิโทซินความเข้มข้น 1 ไมโครโมลาร์แก่อมดลูกสุกรที่กำลังหัตถ์โดยธรรมชาติก่อให้เกิดการหัตถ์ที่แรงขึ้นและความถี่ ตลอดจนพื้นที่ใต้กราฟการหัตถ์ก็เพิ่มขึ้นด้วย ($P < 0.05$; $n = 35$) โดยความแรง ความถี่ และพื้นที่ใต้กราฟของการหัตถ์มีค่าเป็น 103.57 \pm 2.18%, 166.48 \pm 13.09% และ 198.89 \pm 10.62% ตามลำดับ (เมื่อเทียบกับช่วงที่ยังไม่มีการให้ออกซิโทซิน (100%))

ดังแสดงในรูปที่ 3.1.3B เมื่อให้ $\text{PGF}_{2\alpha}$ ความเข้มข้น 1 ไมโครโมลาร์แก่อมดลูกสุกรที่กำลังหัตถ์โดยธรรมชาติจะไปมีผลเพิ่มความแรง ความถี่และพื้นที่ใต้กราฟของการหัตถ์ ($P < 0.05$; $n = 29$) โดยความแรง ความถี่ และพื้นที่ใต้กราฟการหัตถ์มีค่าเป็น 100.97 \pm 2.03%, 111.26 \pm 9.30% และ 175.47 \pm 8.72%

ตามลำดับ (เมื่อเทียบกับช่วงที่ยังไม่มีการให้ $\text{PGF}_{2\alpha}$ (100%))



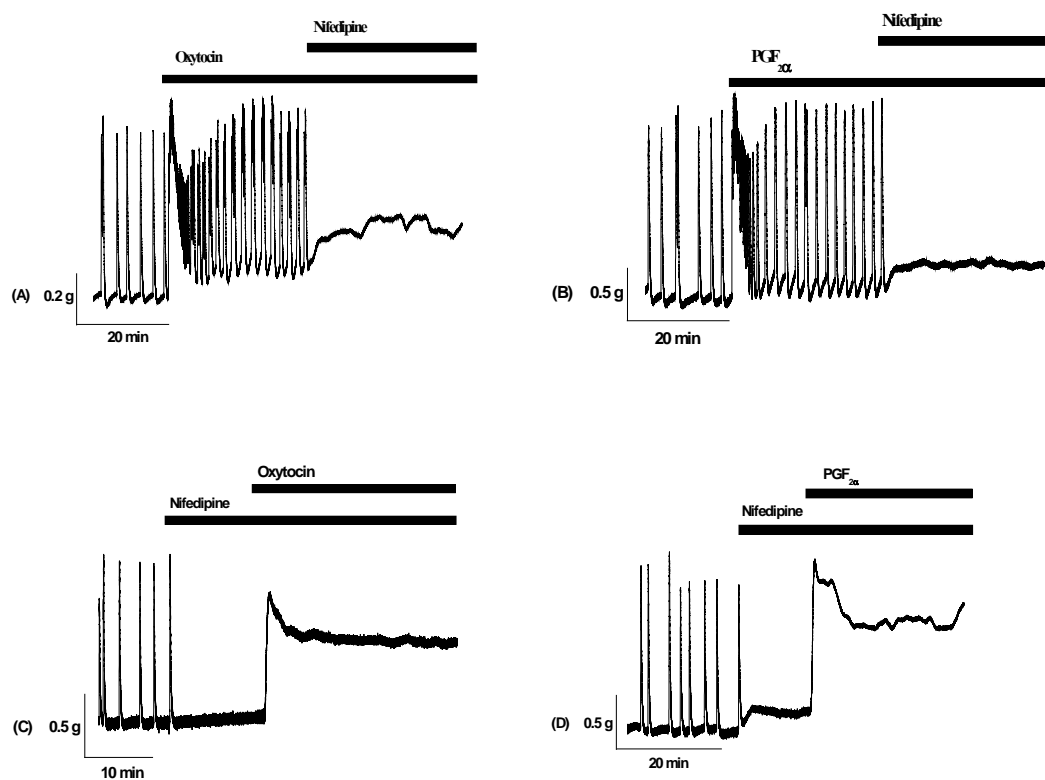
รูปที่ 3.1.3 แสดงการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกโดยธรรมชาติที่บันทึกได้จากสุกรในสภาพที่ไม่มีและมีฮอร์โมนกระตุ้น
A. ออกซิโตซิน B. พรอสตาแกลนดิน

3.1.4 กลไกการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยฮอร์โมน

ลำดับต่อไปเป็นการศึกษากลไกการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยฮอร์โมนทั้งสองชนิด เพื่อพิสูจน์ว่าการหดตัวที่เกิดจากฮอร์โมนทั้งสองชนิดต้องอาศัยแคลเซียมจากภายนอก ได้ให้ nifedipine (10 มิลลิโมลาร์) แก่มดลูกที่กำลังหดตัวด้วยการกระตุ้นจากออกซิโตซิน ($n = 3$) หรือพรอสตาแกลนดิน ($n = 3$) ดังตัวอย่างแสดงในรูปที่ 3.1.4A และ 3.1.4B โดย nifedipine ที่ให้นี้ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งการทำงานของ L-type Ca channels (Kupittayanant et al., 2002) ทำให้แคลเซียมภายนอกเซลล์ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้

จากรูปจะเห็นได้ว่าขณะที่มี nifedipine การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกที่กระตุ้นโดยฮอร์โมนที่เป็น phasic จะหายไปเหลือเพียงการหดตัวของกล้ามเนื้อแบบ tonic

หากให้ nifedipine ก่อนจากนั้นให้ออกซิโทซิน ($n = 3$) หรือพรอสตาแกลนดิน ($n = 3$) ตามหลังโดยยังมี nifedipine อยู่ จะเห็นว่าฮอร์โมนทั้งสองชนิดสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อที่เป็น tonic ได้ ดังตัวอย่างแสดงในรูปที่ 3.1.4C และ 3.1.4D



รูปที่ 3.1.4 แสดงการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกที่กระตุ้นโดยฮอร์โมนในสภาพที่มี nifedipine A. ผลของ nifedipine ต่อการหดตัวที่กระตุ้นด้วยออกซิโทซิน B. ผลของ nifedipine ต่อการหดตัวที่กระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน C. ผลของออกซิโทซินในสภาพที่มี nifedipine D. ผลของพรอสตาแกลนดินในสภาพที่มี nifedipine

3.2 ผลของเงินตามัยซินซัลเฟตต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

3.2.1 การหดตัวโดยธรรมชาติ

เงินตามัยซินซัลเฟตมีผลไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.2.1A) เมื่อมดลูกได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ จะหดตัวด้วยความถี่เฉลี่ยเท่ากับ 85.51 ± 10.73 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) และ 61.76 ± 6.61 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 4, P < 0.05$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตซึ่งคิดเป็น 100 เฟอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.2.2A)

เงินตามัยซินซัลเฟตมีแนวโน้มไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.2.1A) เมื่อมดลูกได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ จะหดตัวด้วยความแรง 101.85 ± 4.21 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) และ 96.32 ± 8.35 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตซึ่งคิดเป็น 100 เฟอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.2.2B)

เมื่อศึกษาผลของเงินตามัยซินซัลเฟตต่อพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูก พบว่าเงินตามัยซินซัลเฟตมีแนวโน้มไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.2.1A) โดยพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกเมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 81.79 ± 9.04 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 4, P < 0.05$) และ 81.64 ± 14.90 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 4, P < 0.05$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตซึ่งคิดเป็น 100 เฟอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.2.2C)

3.1.2 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน

ในลำดับต่อไป เป็นการทดสอบผลของเงินตามัยซินซัลเฟตต่อการหดตัวของมดลูกที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมน จะเห็นว่าทั้งออกซิโตซิน (รูปที่ 3.2.1B) และ พรอสตาแกลนดิน (รูปที่ 3.2.1C) จะเพิ่มความถี่และความแรงในการหดตัวของมดลูกเสมอ

เงินตามัยซินซัลเฟตมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.2.1B) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 103.83 ± 6.18 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 7, P > 0.05$) และ 97.45 ± 4.46 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 7, P > 0.05$) เมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 7$) (รูปที่ 3.2.2A)

เงินตามัยซินซัลเฟตมีแนวโน้มไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.2.1B) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 94.67 ± 3.35 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 7, P > 0.05$) และ 90.82 ± 5.42 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 7, P > 0.05$) เมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ (รูปที่ 3.1.2) ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฟอร์เซ็นต์ ($n = 7$) (รูปที่ 3.2.2B)

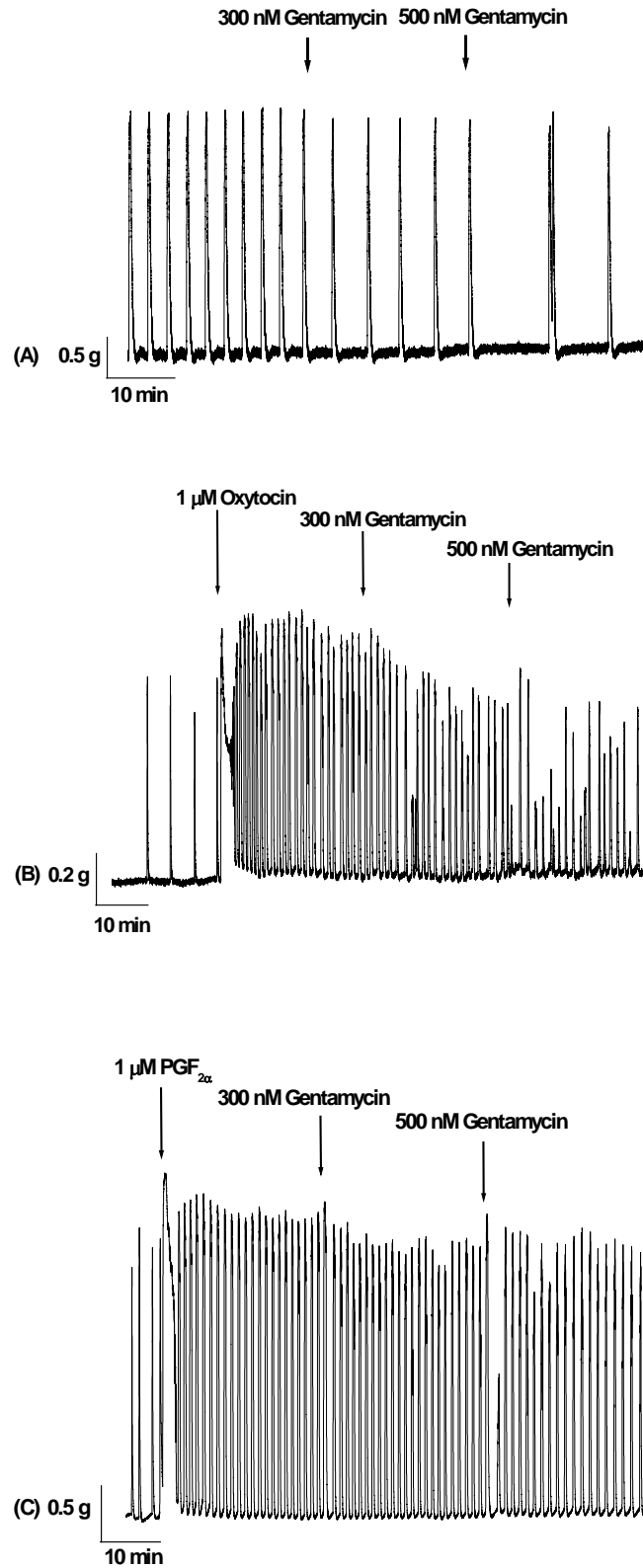
เงินตามัยซินซัลเฟตมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโทซิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.2.1B) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 85.63 ± 4.86 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P < 0.05$) และ 79.34 ± 8.47 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P < 0.05$) เมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโทซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 7) (รูปที่ 3.2.2C)

3.1.3 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน

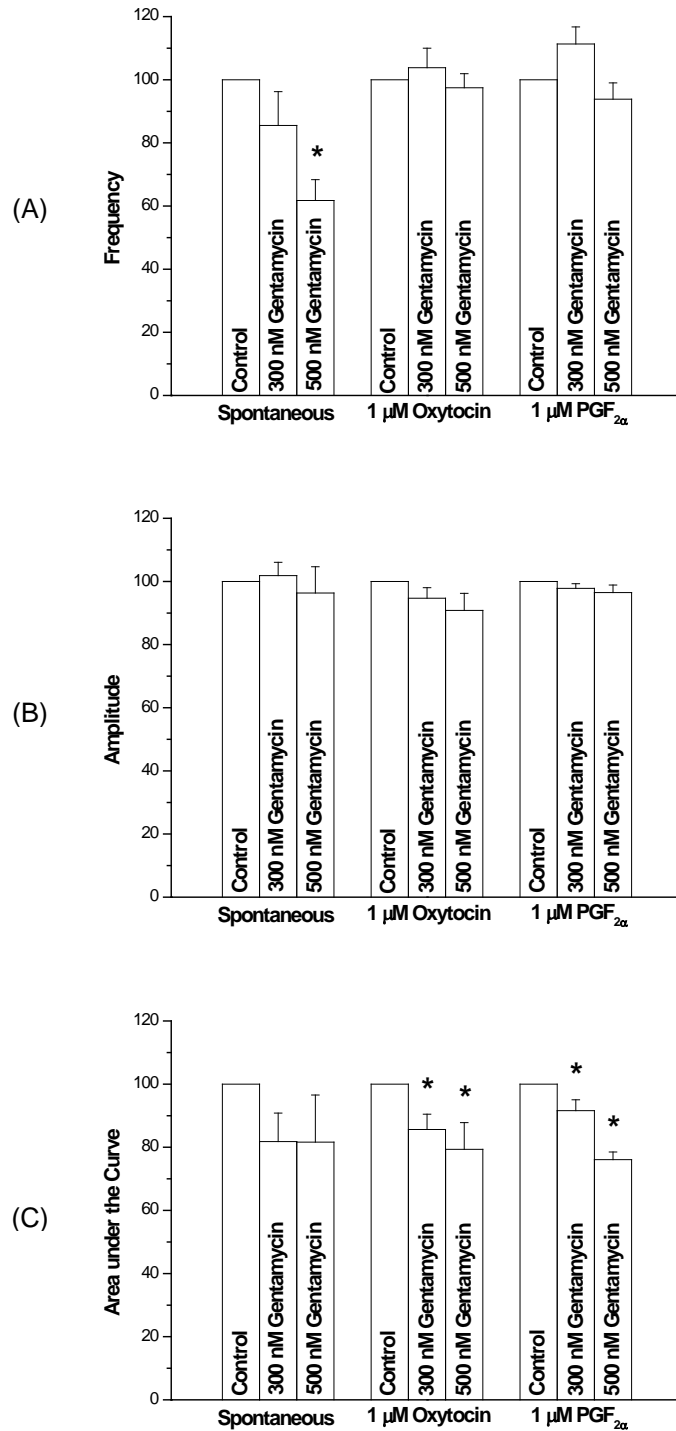
เงินตามัยซินซัลเฟตมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.2.1C) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 111.33 ± 5.39 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P > 0.05$) และ 93.83 ± 5.16 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P > 0.05$) เมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 7) (รูปที่ 3.2.2A)

เงินตามัยซินซัลเฟตมีผลไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.2.1C) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 97.82 ± 1.46 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P > 0.05$) และ 96.47 ± 2.38 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P > 0.05$) เมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ (รูปที่ 3.1.2B) ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 7) (รูปที่ 3.2.2B)

เงินตามัยซินซัลเฟตมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.2.1C) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 91.61 ± 3.42 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P < 0.05$) และ 76.09 ± 2.40 เปอร์เซ็นต์ (n = 7, $P < 0.05$) เมื่อได้รับเงินตามัยซินซัลเฟตที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 7) (รูปที่ 3.2.2C)



รูปที่ 3.2.1 ผลของเจนตามัยซินซัลเฟตที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร (A) ผลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (B) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน (C) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน บาร์ในแนวนอนแทนเวลา (นาที) บาร์ในแนวตั้งแทนความแรงในการหดตัว (กรัม) ลูกศรแสดงเวลาที่เริ่มให้สาร



รูปที่ 3.2.2 ผลของเจนตามัยซินซัลเฟตที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่ (A) ความแรง (B) และพื้นที่ใต้กราฟการหดตัว (C) ของมดลูกสุกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโทซิน และที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน ค่าที่แสดงคือค่าเฉลี่ย \pm S.E.M (เทียบการหดตัว 100% ของคอนโทรล) เครื่องหมาย * แสดงว่าค่าเฉลี่ยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคอนโทรล ($P < 0.05$)

3.3 ผลของเพนนิซิลินต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

3.3.1 การหดตัวโดยธรรมชาติ

เพนนิซิลินมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูก (รูปที่ 3.3.1A) เมื่อมดลูกได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ จะหดตัวด้วยความถี่ 75.93 ± 14.46 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) และ 75.19 ± 13.09 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเพนนิซิลินซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.3.2A)

เพนนิซิลินมีผลไปเพิ่มความแรงในการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.3.1A) โดยมดลูกจะหดตัวด้วยความแรง 107.10 ± 2.16 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) และ 116.59 ± 4.39 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเพนนิซิลินซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.3.2B)

เมื่อศึกษาผลของเพนนิซิลินต่อพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูก พบว่าเพนนิซิลินมีแนวโน้มไปเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูก (รูปที่ 3.3.1A) โดยพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 116.93 ± 7.43 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) และ 153.07 ± 25.73 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ โดยเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเพนนิซิลินซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.3.2C)

3.3.2 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน

ในลำดับต่อไป เป็นการทดสอบผลของเพนนิซิลินต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมน จะเห็นว่าทั้งออกซิโตซิน (รูปที่ 3.3.1B) และ พรอสตาแกลนดิน (รูปที่ 3.3.1C) จะเพิ่มความถี่และความแรงในการหดตัวเสมอ

เพนนิซิลินมีแนวโน้มไปเพิ่มความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.3.1B) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 103.21 ± 5.54 เปอร์เซ็นต์ ($n = 8, P > 0.05$) และ 116.11 ± 11.65 เปอร์เซ็นต์ ($n = 8, P > 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 8$) (รูปที่ 3.3.2A)

เพนนิซิลินมีผลไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.3.1B) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 96.29 ± 1.55 เปอร์เซ็นต์ ($n = 8, P < 0.05$) และ 94.23 ± 2.42 เปอร์เซ็นต์ ($n = 8, P < 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 8$) (รูปที่ 3.3.2B)

เพนนิซิลินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.3.1B) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของ

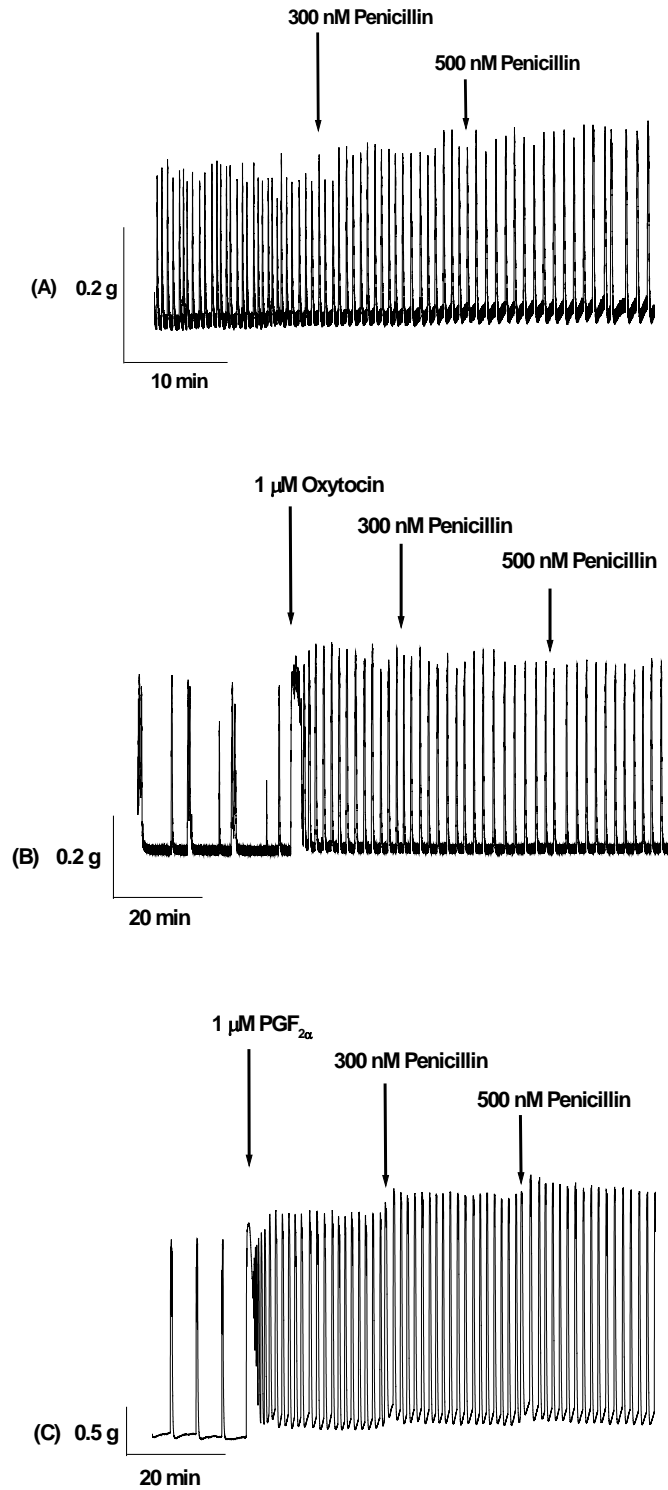
มดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 90.53 ± 2.51 เปอร์เซ็นต์ (n = 8, $P < 0.05$) เปอร์เซ็นต์ และ 87.29 ± 3.20 เปอร์เซ็นต์ (n = 8, $P < 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 8) (รูปที่ 3.3.2C)

3.3.3 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน

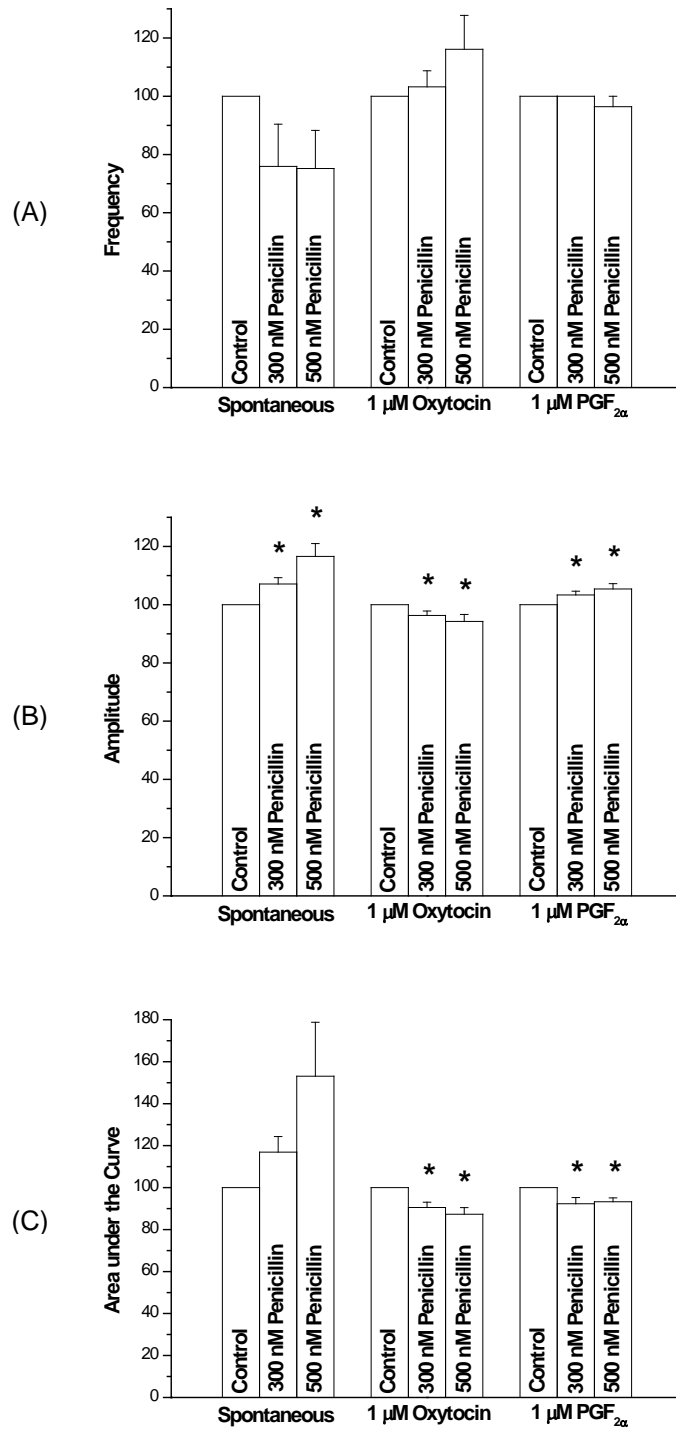
เพนนิซิลินมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.3.1C) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 100.00 ± 0.00 (n = 8, $P > 0.05$) และ 96.43 ± 3.57 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P > 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 4) (รูปที่ 3.3.2A)

เพนนิซิลินมีผลไปเพิ่มความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.3.1C) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 103.33 ± 1.32 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P < 0.05$) และ 105.40 ± 1.80 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P < 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 4) (รูปที่ 3.3.2B)

เพนนิซิลินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 3.3.1C) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 92.34 ± 2.92 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P < 0.05$) และ 93.24 ± 1.89 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P < 0.05$) เมื่อได้รับเพนนิซิลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 4) (รูปที่ 3.3.2C)



รูปที่ 3.3.1 ผลของเพนิซิลลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร (A) ผลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (B) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน (C) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน บาร์ในแนวนอนแทนเวลา (นาที) บาร์ในแนวตั้งแทนความแรงในการหดตัว (กรัม) ลูกศรแสดงเวลาที่เริ่มให้สาร



รูปที่ 3.3.2 ผลของเพนิซิลลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่ (A) ความแรง (B) พื้นที่ใต้กราฟการหดตัว (C) ของมดลูกสุกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน และที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน ค่าที่แสดงคือค่าเฉลี่ย \pm S.E.M (เทียบการหดตัว 100% ของคอนโทรล) เครื่องหมาย * แสดงว่าค่าเฉลี่ยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคอนโทรล ($P < 0.05$)

3.4 ผลของสเตรปโตมัยซินต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

3.4.1 การหดตัวโดยธรรมชาติ

สเตรปโตมัยซินมีผลไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1A) เมื่อมดลูกได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ จะหดตัวด้วยความถี่ 79.17 ± 15.02 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) และ 31.39 ± 7.40 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับสเตรปโตมัยซินซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.4.2A)

สเตรปโตมัยซินมีแนวโน้มไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1A) โดยมดลูกจะหดตัวด้วยความแรง 100.03 ± 10.42 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) และ 86.64 ± 14.79 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับสเตรปโตมัยซินซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.4.2B)

เมื่อศึกษาผลของสเตรปโตมัยซินต่อพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูก พบว่าสเตรปโตมัยซินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1A) โดยพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 95.36 ± 29.39 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) และ 53.64 ± 13.99 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ โดยเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับสเตรปโตมัยซินซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.4.2C)

3.4.2 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน

ในลำดับต่อไป เป็นการทดสอบผลของสเตรปโตมัยซินต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมน จะเห็นว่าทั้งออกซิโตซิน (รูปที่ 3.4.1B) และ พรอสต้าแกลนดิน (รูปที่ 3.4.1C) จะเพิ่มความถี่และความแรงในการหดตัวเสมอ

สเตรปโตมัยซินมีแนวโน้มไปเพิ่มความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1B) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 104.96 ± 5.12 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 7, P > 0.05$) และ 106.11 ± 10.67 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 7, P > 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 7$) (รูปที่ 3.4.2A)

สเตรปโตมัยซินมีผลไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1B) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 96.85 ± 1.94 ($n = 7, P > 0.05$) และ 94.61 ± 2.25 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 7, P < 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบ

ความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 7$) (รูปที่ 3.4.2B)

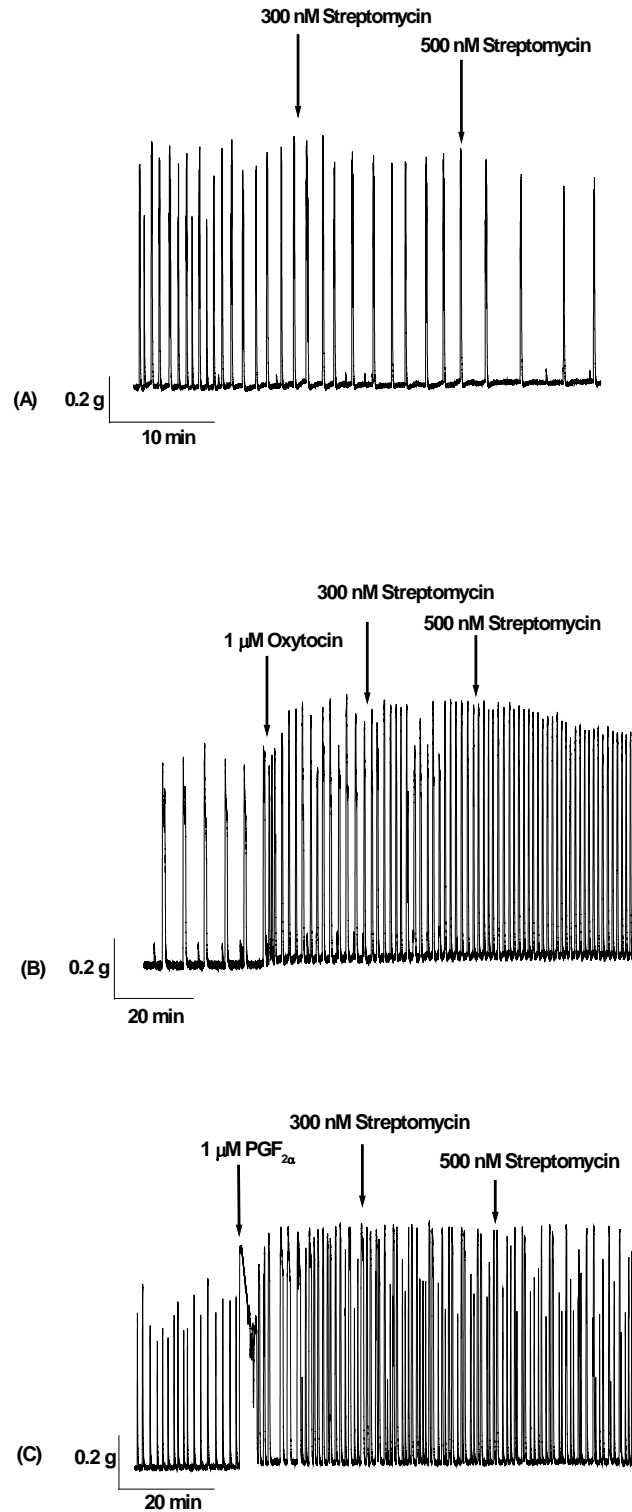
สเตรปโตมัยซินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1B) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 95.93 ± 2.29 เปอร์เซ็นต์ ($n = 7, P < 0.05$) และ 91.20 ± 3.39 เปอร์เซ็นต์ ($n = 7, P < 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 7$) (รูปที่ 3.4.2C)

3.4.3 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน

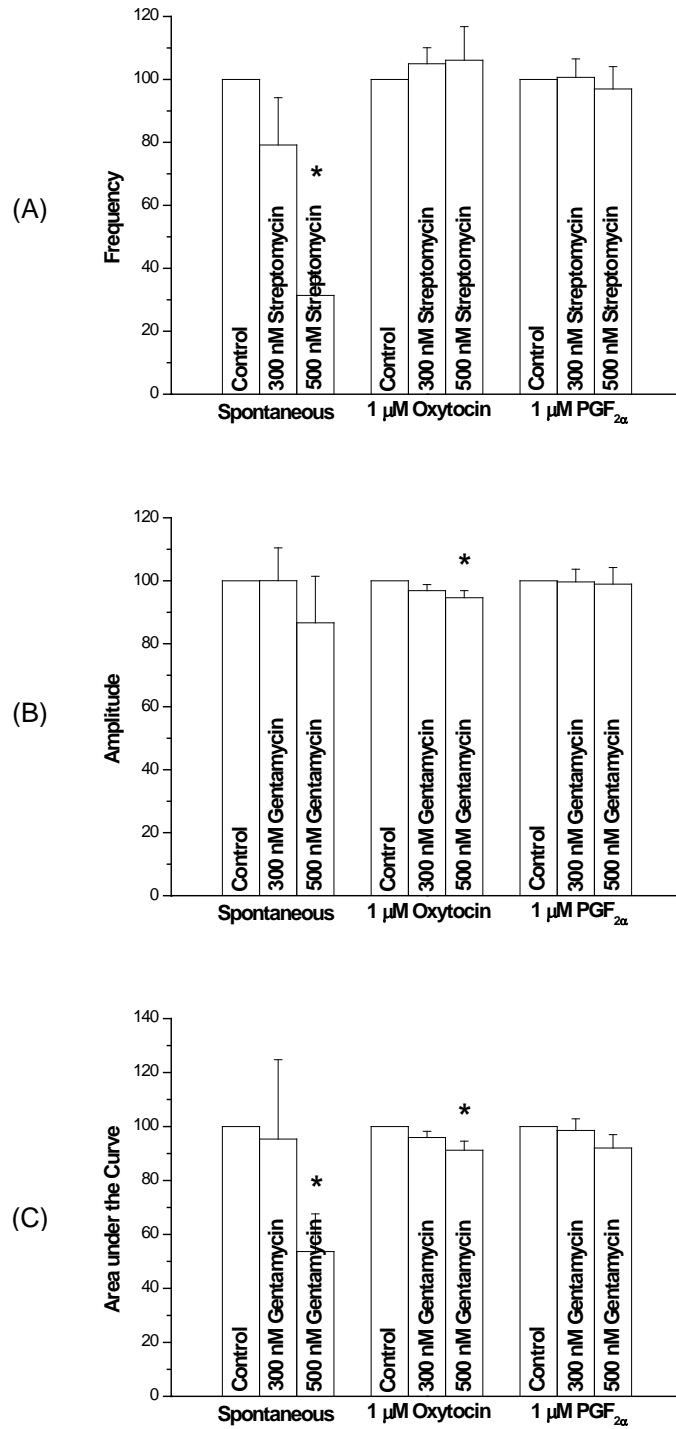
สเตรปโตมัยซินมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1C) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 100.67 ± 5.84 ($n = 3, P > 0.05$) และ 96.97 ± 7.09 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3$) (รูปที่ 3.4.2A)

สเตรปโตมัยซินมีผลไปเพิ่มความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1C) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 99.65 ± 4.04 ($n = 3, P > 0.05$) และ 98.94 ± 5.26 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3$) (รูปที่ 3.4.2B)

สเตรปโตมัยซินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.4.1C) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 98.55 ± 4.31 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) และ 92.05 ± 4.94 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) เมื่อได้รับสเตรปโตมัยซินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ ($n = 3$) (รูปที่ 3.4.2C)



รูปที่ 3.4.1 ผลของสเตรปโตมัยซินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร (A) ผลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (B) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน (C) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน บาร์ในแนวนอนแทนเวลา (นาที) บาร์ในแนวตั้งแทนความแรงในการหดตัว (กรัม) ลูกศรแสดงเวลาที่เริ่มให้สาร



รูปที่ 3.4.2 ผลของสเตรปโตมัยซินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่ (A) ความแรง (B) พื้นที่ใต้กราฟ (C) การหดตัวของมดลูก สุกกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน และที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน ค่าที่แสดงคือค่าเฉลี่ย \pm S.E.M (เทียบการหดตัว 100% ของคอนโทรล) เครื่องหมาย * แสดงว่าค่าเฉลี่ยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ คอนโทรล ($P < 0.05$)

3.5 ผลของเตตราไซคลินต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

3.5.1 การหดตัวโดยธรรมชาติ

เตตราไซคลินมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.5.1A) เมื่อมดลูกได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ จะหดตัวด้วยความถี่ 97.22 ± 2.78 เฮอร์เซ็นต์ (n = 4, P > 0.05) และ 93.05 ± 4.17 เฮอร์เซ็นต์ (n = 4, P > 0.05) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเตตราไซคลินซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.5.2A)

เตตราไซคลินมีผลไปเพิ่มความแรงในการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.5.1A) โดยมดลูกจะหดตัวด้วยความแรง 108.41 ± 1.77 เฮอร์เซ็นต์ (n = 4, P < 0.05) และ 110.14 ± 4.05 เฮอร์เซ็นต์ (n = 4, P < 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเตตราไซคลินซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.5.2B)

เมื่อศึกษาผลของเตตราไซคลินต่อพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูก พบว่าเตตราไซคลินมีแนวโน้มไปเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 3.5.1A) โดยพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 118.74 ± 5.33 เฮอร์เซ็นต์ (n = 4, P < 0.05) และ 109.62 ± 4.44 เฮอร์เซ็นต์ (n = 4, P > 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ โดยเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับเตตราไซคลินซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.5.2C)

3.5.2 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน

ในลำดับต่อไป เป็นการทดสอบผลของเตตราไซคลินต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมน จะเห็นว่าทั้งออกซิโตซิน (รูปที่ 3.5.1B) และ พรอสตาแกลนดิน (รูปที่ 3.5.1C) จะเพิ่มความถี่และความแรงในการหดตัวเสมอ

เตตราไซคลินมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.5.1B) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 94.09 ± 5.39 เฮอร์เซ็นต์ (n = 8, P > 0.05) และ 94.11 ± 4.06 เฮอร์เซ็นต์ (n = 8, P > 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (n = 8) (รูปที่ 3.5.2A)

เตตราไซคลินมีแนวโน้มไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.5.1B) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 100.15 ± 2.54 เฮอร์เซ็นต์ (n = 8, P > 0.05) และ 98.72 ± 3.73 เฮอร์เซ็นต์ (n = 8, P > 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (n = 8) (รูปที่ 3.5.2B)

เตตราไซคลินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.5.1B) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ

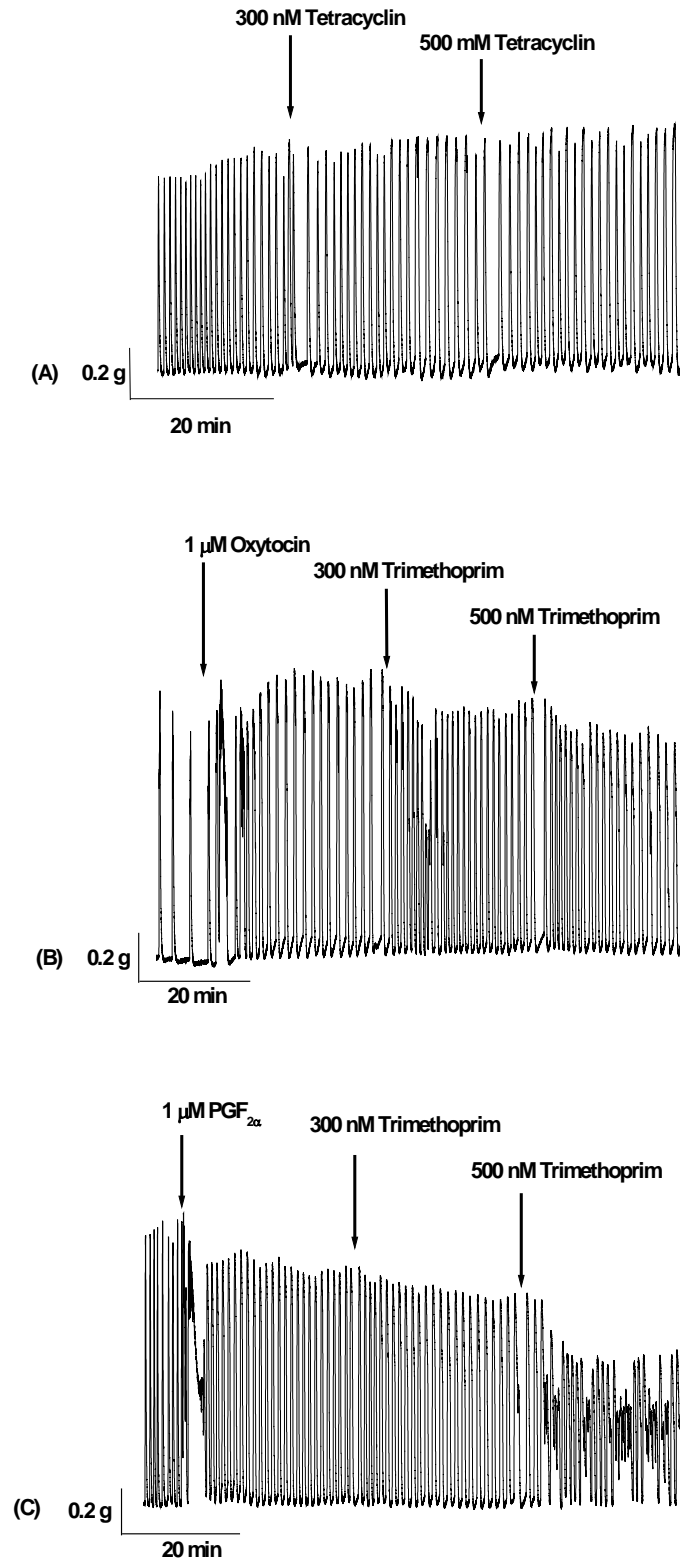
97.54 ± 3.91 เปอร์เซ็นต์ (n = 8, P > 0.05) และ 93.66 ± 5.17 เปอร์เซ็นต์ (n = 8, P > 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 8) (รูปที่ 3.5.2C)

3.5.3 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน

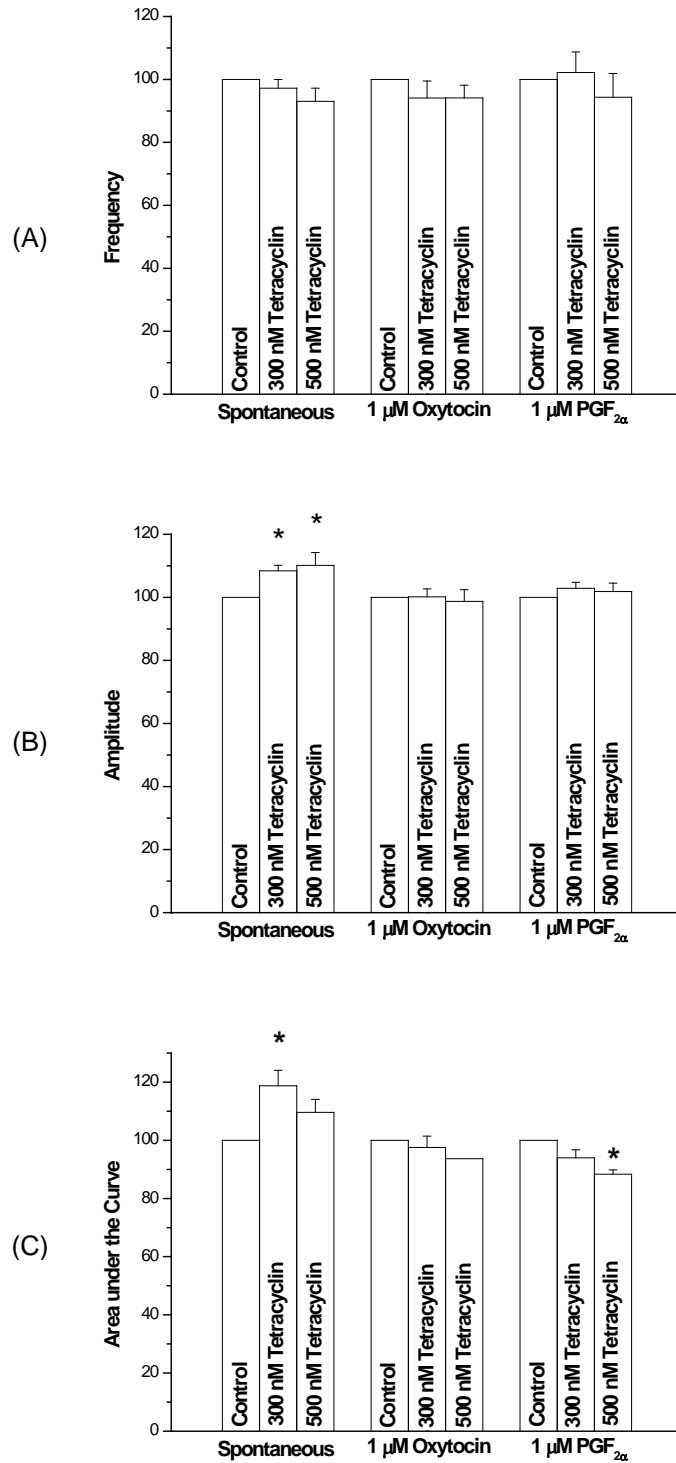
เตตราไซคลินมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.5.1C) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 102.19 ± 6.55 เปอร์เซ็นต์ (n = 5, P > 0.05) และ 94.33 ± 7.56 เปอร์เซ็นต์ (n = 5, P > 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 5) (รูปที่ 3.5.2A)

เตตราไซคลินมีผลไปเพิ่มความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.5.1C) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 102.88 ± 1.90 เปอร์เซ็นต์ (n = 5, P > 0.05) และ 101.85 ± 2.68 เปอร์เซ็นต์ (n = 5, P > 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 5) (รูปที่ 3.5.2B)

เตตราไซคลินมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.5.1C) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 94.00 ± 2.74 เปอร์เซ็นต์ (n = 5, P > 0.05) และ 88.37 ± 1.45 เปอร์เซ็นต์ (n = 5, P < 0.05) เมื่อได้รับเตตราไซคลินที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 5) (รูปที่ 3.5.2C)



รูปที่ 3.5.1 ผลของเตตราไซคลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร (A) ผลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (B) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน (C) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน บาร์ในแนวนอนแทนเวลา (นาที) บาร์ในแนวตั้งแทนความแรงในการหดตัว (กรัม) ลูกศรแสดงเวลาที่เริ่มให้สาร



รูปที่ 3.5.2 ผลของเตตราไซคลินที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่ (A) ความแรง (B) พื้นที่ใต้กราฟ (C) การหดรัดตัวของมดลูกสุกร ที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโทซิน และที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน ค่าที่แสดงคือค่าเฉลี่ย \pm S.E.M (เทียบการหดรัดตัว 100% ของคอนโทรล) เครื่องหมาย * แสดงว่าค่าเฉลี่ยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ คอนโทรล ($P < 0.05$)

3.6 ผลของไตรเมทโทพริม

3.6.1 การหดตัวโดยธรรมชาติ

ไตรเมทโทพริมมีผลไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.6.1A) เมื่อมดลูกได้รับไตรเมทโทพริมที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ จะหดตัวด้วยความถี่ 61.67 ± 7.26 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) และ 39.17 ± 5.83 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับไตรเมทโทพริมซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.6.2A)

ไตรเมทโทพริมมีผลไปเพิ่มความถี่ในการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.6.1A) โดยมดลูกจะหดตัวด้วยความถี่ 117.18 ± 5.44 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) และ 118.33 ± 7.64 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P > 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับไตรเมทโทพริมซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.6.2B)

เมื่อศึกษาผลของไตรเมทโทพริมต่อพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูก พบว่าไตรเมทโทพริมมีแนวโน้มไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.6.1A) โดยพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 83.96 ± 6.81 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) และ 76.39 ± 6.72 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 3, P < 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ โดยเทียบกับการหดตัวของมดลูกในช่วงที่ยังไม่ได้รับไตรเมทโทพริมซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ (รูปที่ 3.6.2C)

3.6.2 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน

ในลำดับต่อไป เป็นการทดสอบผลของไตรเมทโทพริมต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมน จะเห็นว่าทั้งออกซิโตซิน (รูปที่ 3.6.1B) และ พรอสตาแกลนดิน (รูปที่ 3.6.1C) จะเพิ่มความถี่และความถี่ในการหดตัวเสมอ

ไตรเมทโทพริมมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.6.1B) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 104.08 ± 5.35 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) และ 82.88 ± 13.95 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 4$) (รูปที่ 3.6.2A)

ไตรเมทโทพริมมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.6.1B) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 99.20 ± 6.15 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) และ 97.21 ± 4.50 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 4, P > 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เฮอร์เซ็นต์ ($n = 4$) (รูปที่ 3.6.2B)

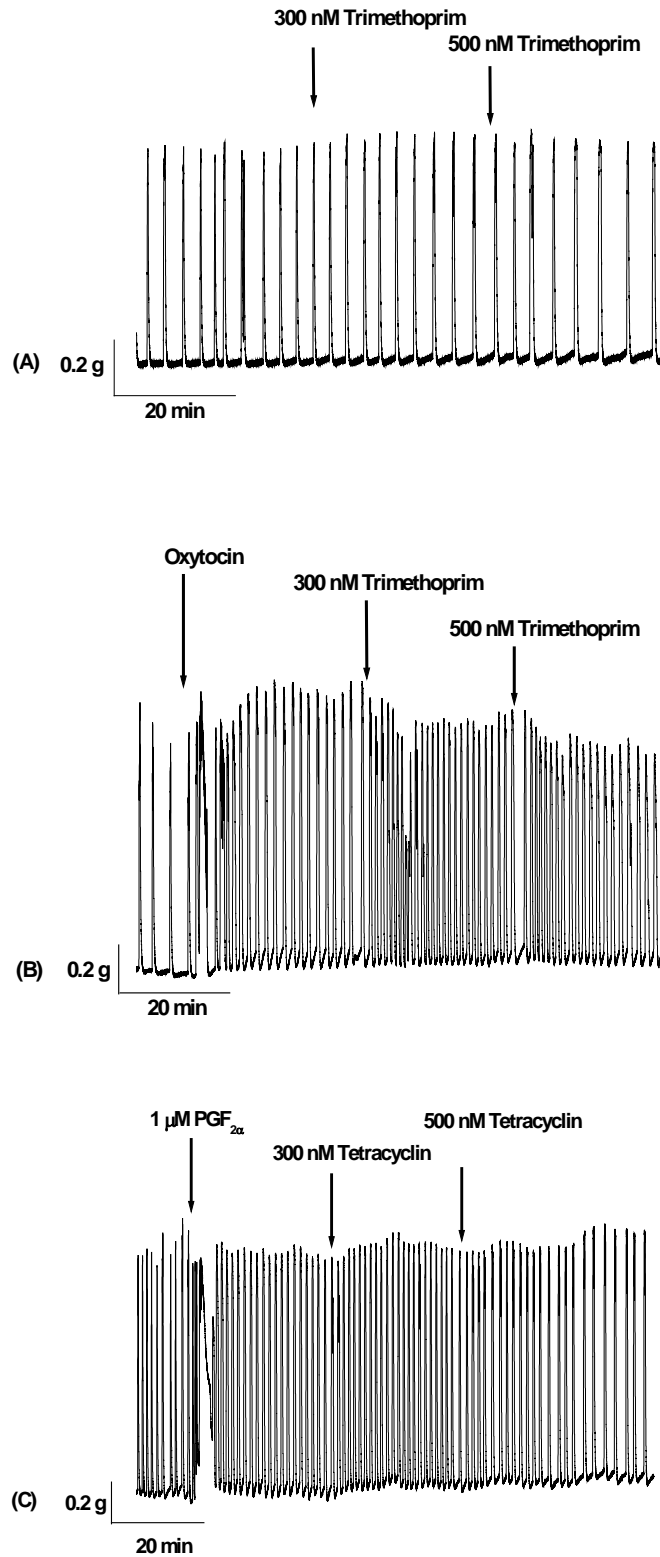
ไตรเมทโทพริมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยออกซิโตซิน (1 ไมโครโมลาร์) ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.6.1B) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 99.11 ± 5.98 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P > 0.05$) และ 99.38 ± 7.57 เปอร์เซ็นต์ (n = 4, $P > 0.05$) เมื่อได้รับ ไตรเมทโทพริมีที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยออกซิโตซินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 8) (รูปที่ 3.6.2C)

3.6.3 การหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน

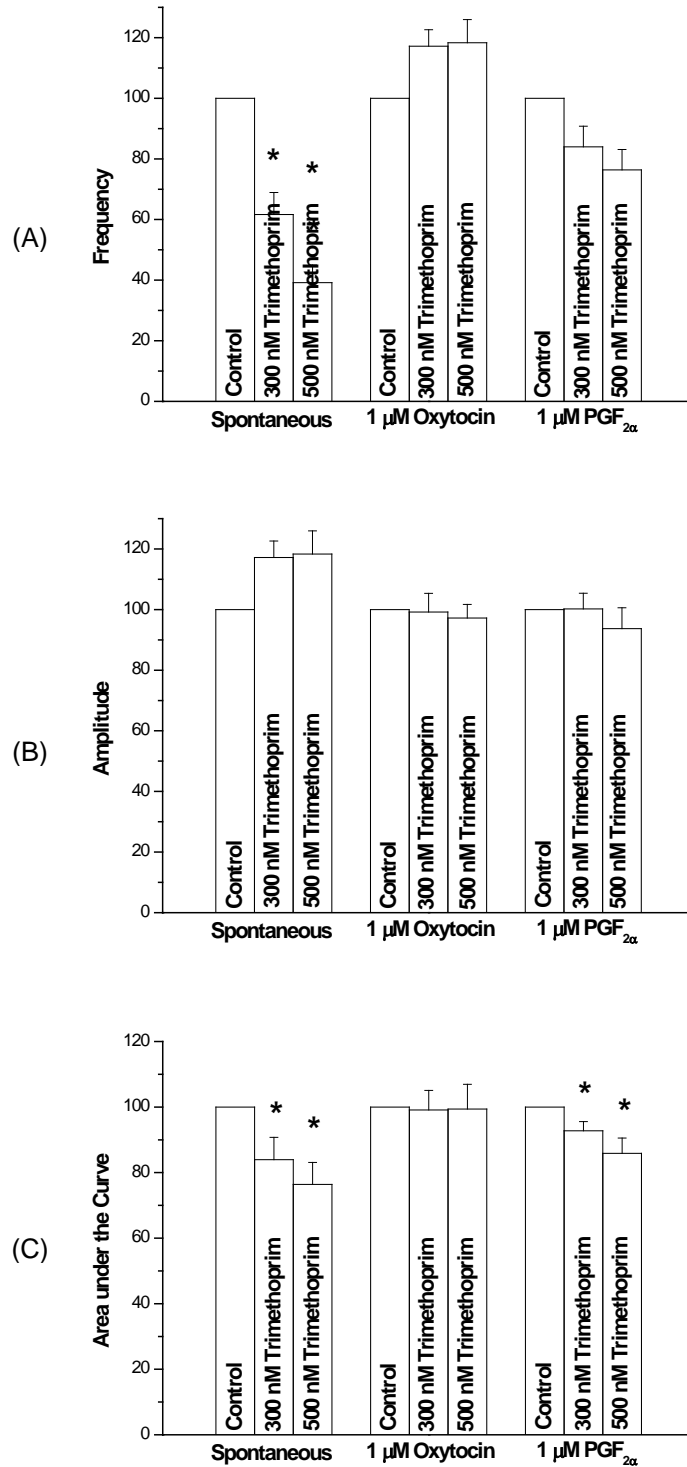
ไตรเมทโทพริมีแนวโน้มไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.6.1C) โดยพบว่า ความถี่ในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 95.27 ± 7.80 เปอร์เซ็นต์ (n = 6, $P > 0.05$) และ 77.02 ± 10.97 เปอร์เซ็นต์ (n = 6, $P > 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมีที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความถี่ในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 6) (รูปที่ 3.6.2A)

ไตรเมทโทพริมีแนวโน้มไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) (รูปที่ 3.6.1C) โดยพบว่า ความแรงในการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 100.21 ± 5.19 เปอร์เซ็นต์ (n = 6, $P > 0.05$) และ 93.73 ± 6.87 เปอร์เซ็นต์ (n = 6, $P > 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมีที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับความแรงในการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดินเพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 6) (รูปที่ 3.6.2B)

ไตรเมทโทพริมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นโดยพรอสตาแกลนดิน (1 ไมโครโมลาร์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น (รูปที่ 3.6.1C) โดยพบว่า พื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 92.77 ± 2.79 เปอร์เซ็นต์ (n = 6, $P > 0.05$) และ 85.86 ± 4.68 เปอร์เซ็นต์ (n = 6, $P < 0.05$) เมื่อได้รับไตรเมทโทพริมีที่ความเข้มข้น 300 นาโนโมลาร์ และ 500 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ทั้งนี้เทียบกับพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วยพรอสตาแกลนดิน เพียงอย่างเดียวซึ่งคิดเป็น 100 เปอร์เซ็นต์ (n = 6) (รูปที่ 3.6.2C)



รูปที่ 3.6.1 ผลของไตรเมโทพริมที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อการหดตัวของมดลูกสุกร (A) ผลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (B) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน (C) ผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน บาร์ในแนวอนแทน เวลา (นาท) บาร์ในแนวตั้งแทนความแรงในการหดตัว (กรัม) ลูกศรแสดงเวลาที่เริ่มให้สาร



รูปที่ 3.6.2 ผลของไตรเมโทพริมที่ขนาดต่าง ๆ กันต่อความถี่ (A) ความแรง (B) พื้นที่ใต้กราฟ (C) การหดตัวของมดลูก สุกกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ที่เหนี่ยวนำด้วยออกซิโตซิน และที่เหนี่ยวนำด้วยพรอสตาแกลนดิน ค่าที่แสดงคือค่าเฉลี่ย \pm S.E.M (เทียบการหดตัว 100% ของคอนโทรล) เครื่องหมาย * แสดงว่าค่าเฉลี่ยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ คอนโทรล ($P < 0.05$)

ตารางที่ 3.2 สรุปผลของยาต้านจุลชีพบางชนิดต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

	Spontaneous		n	Oxytocin		n	PGF _{2α}		n
	300 นาโนโมลาร์	500 นาโนโมลาร์		300 นาโนโมลาร์	500 นาโนโมลาร์		300 นาโนโมลาร์	500 นาโนโมลาร์	
Frequency									
Gentamicin	85.51 ± 10.73	61.76 ± 6.61*	4	103.83 ± 6.18	97.45 ± 4.46	7	111.33 ± 5.39	93.83 ± 5.16	7
Penicillin	75.93 ± 14.46	75.19 ± 13.09	3	103.21 ± 5.54	116.11 ± 11.65	8	100.00 ± 0.00?	96.43 ± 3.57	4
Streptomycin	79.17 ± 15.02	31.39 ± 7.40*	3	104.96 ± 5.12	106.11 ± 10.67	7	100.67 ± 5.84	96.97 ± 7.09	3
Tetracycline	97.22 ± 2.78	93.05 ± 4.17	4	94.09 ± 5.39	94.11 ± 4.06	8	102.19 ± 6.55	94.33 ± 7.56	5
Trimethoprim	61.67 ± 7.26*	39.17 ± 5.83*	3	104.08 ± 5.35	82.88 ± 13.95	4	95.27 ± 7.80	77.02 ± 10.97	6
Amplitude									
Gentamicin	101.85 ± 4.21	96.32 ± 8.35	4	94.67 ± 3.35	90.82 ± 5.42	7	97.82 ± 1.46	96.47 ± 2.38	7
Penicillin	107.10 ± 2.16*	116.59 ± 4.39*	3	96.29 ± 1.55*	94.23 ± 2.42*	8	103.33 ± 1.32*	105.40 ± 1.80*	4
Streptomycin	100.03 ± 10.42	86.64 ± 14.79	3	96.85 ± 1.94	94.61 ± 2.25*	7	99.65 ± 4.04	98.94 ± 5.26	3
Tetracycline	108.41 ± 1.77*	110.14 ± 4.05*	4	100.15 ± 2.54	98.72 ± 3.73	8	102.88 ± 1.90	101.85 ± 2.68	5
Trimethoprim	117.18 ± 5.44*	118.33 ± 7.64	3	99.20 ± 6.15	97.21 ± 4.50	4	100.21 ± 5.19	93.73 ± 6.87	6
AUC									
Gentamicin	81.79 ± 9.04	81.64 ± 14.90	4	85.63 ± 4.86*	79.34 ± 8.47*	7	91.61 ± 3.42*	76.09 ± 2.40*	7
Penicillin	116.93 ± 7.43	153.07 ± 25.73	3	90.53 ± 2.51*	87.29 ± 3.20*	8	92.34 ± 2.92*	93.24 ± 1.89*	4
Streptomycin	95.36 ± 29.39	53.64 ± 13.99*	3	95.93 ± 2.29	91.20 ± 3.39*	7	98.55 ± 4.31	92.05 ± 4.94	3
Tetracycline	118.74 ± 5.33*	109.62 ± 4.44	4	97.54 ± 3.91	93.66 ± 5.17	8	94.00 ± 2.74	88.37 ± 1.45*	5

	Spontaneous		<i>n</i>	Oxytocin		<i>n</i>	PGF _{2α}		<i>n</i>
	300 นาโนโมลาร์	500 นาโนโมลาร์		300 นาโนโมลาร์	500 นาโนโมลาร์		300 นาโนโมลาร์	500 นาโนโมลาร์	
Trimethoprim	83.96 ± 6.81*	76.39 ± 6.72*	3	99.11 ± 5.98	99.38 ± 7.57	4	92.77 ± 2.79*	85.86 ± 4.68*	6

ค่าที่แสดง คือ mean ± S.E.M เทียบกับ 100% control; * หมายถึงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ control; *n* คือจำนวนสุกร

บทที่ 4

บทสรุป

สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญในระบบสืบพันธุ์สุกร และผลของยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้เป็นส่วนผสมของสารละลายน้ำเชื้อ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในกระบวนการผลิตน้ำเชื้อสดและน้ำเชื้อแช่แข็ง ต่อการหลุดตัวของมดลูกสุกร จากการวิจัยสรุปได้ดังนี้ คือ

การหลุดตัวของมดลูกสุกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ

1. ยาต้านจุลชีพทุกชนิดมีผลไปลดความถี่ในการหลุดตัวของมดลูกสุกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดความถี่ของการหลุดตัว เป็นดังนี้ ไตรเมโทพริม ($P < 0.05$) เจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$) สเตรปโตมัยซิน ($P < 0.05$) เพนนิซิลิน ($P > 0.05$) และเตตราซัยคลิน ($P > 0.05$)
2. ยาต้านจุลชีพมีผลทั้งไปเพิ่มและไปลดความถี่ในการหลุดตัวของมดลูกสุกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปเพิ่มความถี่ของการหลุดตัว เป็นดังนี้ ไตรเมโทพริม ($P > 0.05$) เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) และเตตราซัยคลิน ($P < 0.05$) ส่วนยาต้านจุลชีพมีผลไปลดความถี่ในการหลุดตัวของมดลูก เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดความถี่ของการหลุดตัว เป็นดังนี้ สเตรปโตมัยซิน ($P > 0.05$) เจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$)
3. ยาต้านจุลชีพมีผลทั้งไปเพิ่มและไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหลุดตัวของมดลูกสุกรที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟการหลุดตัว เป็นดังนี้ เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) และเตตราซัยคลิน ($P < 0.05$) ส่วนยาต้านจุลชีพมีผลทั้งไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหลุดตัวของมดลูกสุกร เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหลุดตัว เป็นดังนี้ สเตรปโตมัยซิน ($P < 0.05$) ไตรเมโทพริม ($P < 0.05$) และเจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$)

การหลุดตัวที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน

1. ยาต้านจุลชีพมีผลทั้งไปเพิ่มและไปลดความถี่ในการหลุดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปเพิ่มความถี่ของการหลุดตัว เป็นดังนี้ เพนนิซิลิน ($P > 0.05$) และสเตรปโตมัยซิน ($P > 0.05$) ส่วนยาต้านจุลชีพมีผลทั้งไปลดความถี่ของการหลุดตัว เป็นดังนี้ ไตรเมโทพริม ($P > 0.05$) เตตราซัยคลิน ($P > 0.05$) และเจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$)
2. ยาต้านจุลชีพทุกชนิดมีผลไปลดความถี่ในการหลุดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซิน ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดความถี่ของการหลุดตัว เป็นดังนี้ เจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$) เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) สเตรปโตมัยซิน ($P < 0.05$) ไตรเมโทพริม ($P > 0.05$) และเตตราซัยคลิน ($P > 0.05$)

3. ยาท้านจุลชีพทุกชนิดมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยออกซิโทซิน ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยออกซิโทซิน เป็นดังนี้ เจนตามัยซินซัลเฟต ($P < 0.05$) เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) สเตรบโทมัยซิน ($P < 0.05$) เตตราซัยคลิน ($P > 0.05$) และไตรเมโทพริม ($P > 0.05$)

การหดตัวที่กระตุ้นด้วยพรอสต้าแกลนดิน

1. ยาท้านจุลชีพทุกชนิดมีผลไปลดความถี่ในการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยพรอสต้าแกลนดิน ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดความถี่ของการหดตัว เป็นดังนี้ ไตรเมโทพริม ($P > 0.05$) เจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$) เตตราซัยคลิน ($P > 0.05$) เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) และสเตรบโทมัยซิน ($P < 0.05$)
2. ยาท้านจุลชีพมีผลทั้งไปเพิ่มและไปลดความแรงในการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยพรอสต้าแกลนดิน ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปเพิ่มความแรงของการหดตัว เป็นดังนี้ เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) และเตตราซัยคลิน ($P > 0.05$) ส่วนยาท้านจุลชีพมีผลทั้งไปลดความแรงของการหดตัว เป็นดังนี้ ไตรเมโทพริม ($P > 0.05$) สเตรบโทมัยซิน ($P > 0.05$) และเจนตามัยซินซัลเฟต ($P > 0.05$)
3. ยาท้านจุลชีพทุกชนิดมีผลไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยพรอสต้าแกลนดิน ในรูปแบบที่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อเรียงลำดับฤทธิ์ในการไปลดพื้นที่ใต้กราฟการหดตัวของมดลูกสุกรที่กระตุ้นด้วยพรอสต้าแกลนดิน เป็นดังนี้ เจนตามัยซินซัลเฟต ($P < 0.05$) ไตรเมโทพริม ($P < 0.05$) เตตราซัยคลิน ($P < 0.05$) เพนนิซิลิน ($P < 0.05$) และสเตรบโทมัยซิน ($P > 0.05$)

4.1 พฤติกรรมในการหดตัวของมดลูกสุกร

จากผลการวิจัยสรุปได้ว่า กล้ามเนื้อเรียบมดลูกสุกร จะมีความตึงตัวอยู่ตลอดเวลา สามารถหดตัวได้เองเป็นจังหวะ เมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม (เช่น ใน physiological saline solution หรือ Krebs' solution) แม้ว่าจะถูกแยกออกจากร่างกายแล้วก็ตาม (ดังแสดงใน รูปที่ 3.1.1) การหดตัวที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาตินี้ เนื่องมาจากการที่เซลล์บางเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ (ใน strip) มี resting membrane potential ไม่คงที่ แต่จะมีการ depolarization สลับกับ repolarization เป็นจังหวะเรียกว่า slow wave potential ซึ่ง slow wave potential นี้เกิดขึ้นเองโดยไม่อาศัยสิ่งกระตุ้นจากภายนอก การเกิด slow wave potential ไม่สามารถถ่ายทอดผ่าน gap junction ให้เซลล์ข้างเคียงได้ และไม่สามารถทำให้กล้ามเนื้อหดตัวได้ แต่หากการ depolarization ถึงค่า threshold potential (ประมาณ -35 มิลลิโวลต์) จะเกิด action potential บนยอดคลื่นของ slow wave potential ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์และจะมีการหดตัวตามมา action potential ที่เกิดขึ้นนี้จะถ่ายทอดให้กับเซลล์ข้างเคียง (ใน strip) ผ่านทาง gap junction เซลล์ที่สร้าง slow wave potential นี้เรียกว่า pacemaker cell ด้วยเหตุนี้แม้จะขาดเส้นประสาทไปเลย อย่างเช่น การแยก strip ของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกออกจากร่างกายก็ยังคงหดตัวเป็นจังหวะได้ในสภาวะที่เหมาะสม (Wray, 1993)

4.1.1 กลไกการหดตัวโดยธรรมชาติของมดลูกสุกร

เช่นเดียวกับกล้ามเนื้อเรียบมดลูกของมนุษย์และสัตว์ทดลอง การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกสุกร จะขึ้นอยู่กับ การเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมทางประตูแคลเซียม (L-type Ca channels) แคลเซียมที่เข้าสู่เซลล์นี้ จะรวมตัวกับโปรตีน calmodulin ภายในเซลล์ เป็นผลให้ myosin light chain kinase enzyme เคลื่อนย้าย ฟอสเฟตจาก ATP ไปให้ light myosin ทำให้ไมโอซินอยู่ในสถานะที่สามารถจับกับแอคตินได้ และกล้ามเนื้อ เกิดการหดตัวตามมา ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าระดับของแคลเซียมจะเป็นตัวกำหนดความแรงในการหดตัว หากไม่มีแคลเซียมภายนอกเซลล์แล้ว (เช่น การป้องกันไม่ให้แคลเซียมเข้าเซลล์โดยใช้สาร nifedipine) การหดตัว แทบจะไม่เกิดขึ้น (ดังแสดงใน รูปที่ 3.1.2)

ผลการวิจัยที่ได้แสดงให้เห็นถึง ความสำคัญของแคลเซียมต่อการหดตัวของมดลูกสุกร ใน *in vitro* นี้ แม้จะยังไม่มียารายงานในสุกร แต่มีรายงานวิจัยในสัตว์ใหญ่ เช่น โคมน (Ocal et al., 2004) ที่พบว่าภาวะขาด แคลเซียมในกระแสเลือดจะนำมาซึ่งปัญหาของการคลอดยาก รกค้าง มดลูกอักเสบ ปัญหาหมดลูกเข้าอู้งา หรือ ระยะเวลาของการกลับสัดหลังคลอดยาวนาน ทั้งนี้เนื่องจากให้การบีบตัวของมดลูกน้อยลง

4.1.2 การหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยฮอร์โมนออกซิโตซินและพรอสตาแกลนดิน

ออกซิโตซินและพรอสตาแกลนดินสามารถกระตุ้นให้มดลูกสุกรหดตัวเพิ่มขึ้นได้ โดยทั้งออกซิโตซิน และพรอสตาแกลนดิน มีผลไปเพิ่มความแรง ความถี่ และพื้นที่ใต้กราฟการหดตัว สำหรับกลไกในการเพิ่มการ หดตัวของมดลูกนั้น มาจากการที่ฮอร์โมนทั้งสองชนิดไปกระตุ้นการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมจากภายนอกเซลล์ ให้เข้าสู่เซลล์ทางประตูแคลเซียม (L-type Ca channels) (ดังแสดงใน รูปที่ 3.1.3) และกระตุ้นให้มีการหลั่ง แคลเซียมออกจากแหล่งเก็บภายในเซลล์ (ดังแสดงใน รูปที่ 3.1.4) นอกจากนี้แล้วฮอร์โมนทั้งสองชนิดยังอาจ ไปกระตุ้นให้เกิดสื่อสัญญาณภายในเซลล์ที่ก่อให้เกิดการหดตัวผ่านทาง Rho Kinase A หรือสัญญาณอื่นๆ เช่น ที่มีรายงานไว้ในมดลูกมนุษย์และสัตว์ทดลอง

4.2 ผลของยาต้านจุลชีพต่อการหดตัวของมดลูกสุกร

4.2.1 เจนตามัยซินซัลเฟต

เจนตามัยซินซัลเฟตจัดเป็นยาต้านจุลชีพที่จัดอยู่ในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ซึ่งเป็นกลุ่มของยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ด้านแบคทีเรีย กลไกการออกฤทธิ์ของอะมิโนไกลโคไซด์คือการไปเชื่อมต่อกับไรโบโซม (ribosome) 30 เอส ของแบคทีเรียทำให้เกิดความผิดพลาดในการอ่านรหัส ที-อาร์เอ็นเอ (t-RNA) และแบคทีเรียไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนเพื่อการเจริญเติบโตได้ นอกจากนี้เจนตามัยซินซัลเฟตแล้ว มียาต้านจุลชีพอีกหลายชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ได้แก่ อะมิคาซิน (amikacin) เจนตามิซิน (gentamicin) กานามัยซิน (kanamycin) นีโอมัยซิน (neomycin) เนติลมิซิน (netilmicin) พาโรโมมัยซิน (paromomycin) สเตรปโตมัยซิน (streptomycin) โทบรามัยซิน (tobramycin)

เจนตามัยซินซัลเฟตจัดเป็นยาตัวเลือกที่มีผลต่อโรคแบคทีเรียที่ทำให้เกิดท้องเสียในสุกร (โรคบิดสุกร, 2553) และเป็นยาตัวเลือกที่นิยมใช้ฉีดให้แก่แม่สุกรก่อนคลอดและหลังคลอดเพื่อป้องกันการป่วยเนื่องจากการติดเชื้อของแม่สุกรที่เข้าคลอดจะสามารถช่วยป้องกันปัญหาเต้านมอักเสบและมดลูกอักเสบ (กระดานข่าว ศูนย์วิจัยและบำรุงพันธุ์สัตว์นครราชสีมา, 2549)

จากการวิจัย พบว่าเจนตามัยซินซัลเฟตมีผลไปลดการหดตัวของมดลูก ทั้งชนิดที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ และที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมนออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดิน การค้นพบจากงานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาผลของเจนตามัยซินซัลเฟตต่อการหดตัวในมดลูกโค ซึ่งรายงานไว้ว่าเจนตามัยซินซัลเฟตมีผลไปลดการหดตัวทั้งชนิดที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติและที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมนออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดิน (Ocal et al., 2004) จึงสามารถสรุปได้ว่าเจนตามัยซินซัลเฟตออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูก การรักษามดลูกอักเสบ ในทางปฏิบัตินิยมให้พรอสตาแกลนดินเพื่อสลายคอร์ปัสลูเตียม และทำให้มดลูกบีบตัวขับหนอง (การสุขาภิบาลและโรคสุกร, 2553) จึงเป็นที่น่าสนใจว่าเจนตามัยซินซัลเฟตอาจมีผลไปลดฤทธิ์ในการให้มดลูกบีบตัวเพื่อขับหนองในทางปฏิบัติได้

เป็นที่ทราบกันดีว่า กลไกพื้นฐานที่คล้ายคลึงกันของการหดตัวของมดลูกไม่ว่าจะเกิดโดยธรรมชาติ หรือได้รับการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดิน คือการที่แคลเซียมจากนอกเซลล์มีการเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์มดลูกผ่านทาง L-type Ca channels กลไกที่แตกต่างกันในการก่อให้เกิดการหดตัวของมดลูกโดยทั้งสองวิธีคือ ฮอร์โมนออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดินสามารถออกฤทธิ์โดยอาศัยการสร้างสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์แล้วกระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อยแคลเซียมที่เก็บสะสมอยู่ภายในเซลล์ร่วมด้วย ก่อให้เกิดการหดตัวที่มากกว่าการหดตัวแบบที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ นอกจากนี้สารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ดังกล่าวยังสามารถกระตุ้นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวบางชนิด เช่น แคลโปนิน แคลเดสมอน ซึ่งมีผลทำให้เกิดการหดตัวที่มากกว่าการหดตัวแบบที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติได้เช่นกัน (Wray et al., 2003)

จากการทดลอง ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเจนตามัยซินซัลเฟตไปยับยั้งการหดตัวด้วยกลไกใด เนื่องจากยาต้านจุลชีพดังกล่าวมีผลไปลดการหดตัวทั้งที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติและที่กระตุ้นด้วยฮอร์โมน จึงคาดว่าน่าจะมาจากการที่เจนตามัยซินซัลเฟตไปยับยั้ง L-type Ca channels ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์มดลูกได้น้อยลง อย่างไรก็ตามยังต้องมีการทดลองในขั้นต่อไปในอนาคต

4.2.2 สเตอโรอิดมัชชิน

เช่นเดียวกับเจนตามัชชินซัลเฟต สเตอโรอิดมัชชินจัดอยู่ในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ การทดลองนี้ได้ศึกษาผลของสเตอโรอิดมัชชินต่อการหดตัวของมดลูกเพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบผลของเจนตามัชชินซัลเฟต จากผลการทดลองจะเห็นว่าสเตอโรอิดมัชชินยับยั้งการหดตัวของมดลูกเช่นเดียวกับเจนตามัชชินซัลเฟต

ในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาผลของสเตอโรอิดมัชชินต่อการหดตัวของมดลูก แต่มีรายงานผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบชนิดอื่น คือ เส้นเลือดแดงของสมองหรือ cerebral artery ในหนูทดลอง (Miller และ Langton, 1998) ซึ่งงานวิจัยดังกล่าวได้แสดงให้เห็นว่าสเตอโรอิดมัชชินมีผลไปลดการหดตัวของมดลูกโดยยับยั้ง L-type Ca channels

4.2.3 เพนนิซิลิน

เพนนิซิลินคือกลุ่มของยาที่อยู่ในกลุ่มหลักที่เรียกว่า เบต้า-แลคแทม (B-lactam) ถือเป็นยาที่ใช้รักษาในการติดเชื้อจากแบคทีเรียอีกกลุ่มหนึ่ง เพนนิซิลินออกฤทธิ์โดยการขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียตายในที่สุด แต่ปัจจุบันนี้พบการดื้อยาของแบคทีเรียที่มีต่อยาเพนนิซิลิน ผ่านกลไกที่ตัวของแบคทีเรียสร้างสารเคมีมาทำลายส่วนประกอบของยา ทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ จึงต้องใช้ยาอื่นในการรักษาแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาเหล่านี้ ยาต้านจุลชีพอีกหลายชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่มเพนนิซิลิน ได้แก่ Ampicillin, Azlocillin, Carbenicillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, เมทิซิลิน Mezlocillin, Nafcillin, Penicillin, Piperacillin, Ticarcillin

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของเพนนิซิลินต่อการหดตัวของมดลูกหรือการเนื้อเรียบชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาผลของยาที่อยู่ในกลุ่มเบต้า-แลคแทม เช่น Ampicillin ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้ส่วนไอเลียมของหนูตะเภา ซึ่งพบว่า Ampicillin ไม่มีผลไปยับยั้งการหดตัวของลำไส้ (Ceran et al., 2006) แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษาดังกล่าว เป็นการทดสอบผลต่อการหดตัวที่เกิดจากการเหนี่ยวนำให้เกิดดีโพลาริเซชันของเนื้อเยื่อด้วยการให้สารละลายที่มีโปตัสเซียมสูง ซึ่งเทียบได้กับการหดตัวแบบที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติเท่านั้น ไม่ได้ทำการทดสอบฤทธิ์ต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำโดยฮอร์โมนแต่อย่างใด ซึ่งสอดคล้องกับผลงานวิจัยนี้ ที่เพนนิซิลินไม่มีผลต่อการหดตัวของมดลูกที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (ภาพรวมการหดตัวโดยดูผลจากพื้นที่ใต้กราฟของการหดตัว) อย่างไรก็ตาม เมื่อทดสอบผลต่อการหดตัวที่เหนี่ยวนำด้วยฮอร์โมนไม่ว่าจะเป็นออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดินจะเห็นว่า เพนนิซิลินมีผลไปลดการหดตัวที่กระตุ้นด้วยฮอร์โมนทั้งสองชนิดอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเป็นเนื่องจากเพนนิซิลินไปยับยั้งกลไกในการหดตัวที่ไม่ได้ขึ้นกับการดีโพลาริเซชันหรือแคลเซียมภายนอกเซลล์ แต่ไปยับยั้งกลไกการหดตัวที่กระตุ้นด้วยสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์เช่นที่กล่าวมาก่อนหน้านี้ก็เป็นได้

4.2.4 เตตราไซคลิน

เป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ในการระงับการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย นิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อในท่อนางเดินปัสสาวะรักษาลำไส้อักเสบ หลอดลมอักเสบ รักษาโรคบิดมีเชื้อ รักษาแผล ฝี หนอง อากาอักเสบ

ต่าง ๆ เนื่องจากการติดเชื้อ ยาท้านจุลชีพอีกหลายชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่มเพนนิซิลิน ได้แก่ Demeclocycline, Doxycycline, Minocycline, Oxytetracycline และ Tetracycline

ได้มีการศึกษาผลของยาในกลุ่มเตตราไซคลิกทั้ง 5 ชนิดต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้ส่วน ไอลีียม โดยพบว่าเตตราไซคลิกทุกชนิดยกเว้น Oxytetracycline มีผลยับยั้งการหดตัวที่เกิดขึ้นโดยการ กระตุ้นให้เกิดดีโพลาไรซ์เซชันของเนื้อเยื่อด้วยการใช้ไฟฟ้ากระตุ้น (Anadon et al., 1987) อย่างไรก็ตาม ผล จากการทดลองดังกล่าวมีความแตกต่างจากการวิจัยนี้ซึ่งเป็นการทดสอบผลของเตตราไซคลิกต่อเนื้อเยื่อมดลูก ซึ่งพบว่าเตตราไซคลิกไม่มีผลต่อการหดตัวในภาพรวม (พื้นที่ใต้กราฟของการหดตัว) ตรงกันข้ามกับไปมีผลในเชิงเพิ่มการหดตัว ส่วนผลต่อการหดตัวของมดลูกที่กระตุ้นด้วยฮอร์โมนนั้น พบว่าเตตราไซคลิก ไปยับยั้งการ หดตัวทั้งที่กระตุ้นด้วยออกซิโตซินและพรอสตาแกลนดินอย่างมีนัยสำคัญ

4.2.5 ไตรเมโทพริม

ยากุ่มซัลโฟนาไมด์หรือซัลฟาเป็นสารประกอบอินทรีย์กำมะถัน ที่มีเอไมด์ของกรดซัลโฟนิก [(the amides of sulfonic acids (-SO₂NH₂)] อยู่ในโครงสร้างทางเคมี สำหรับยากุ่มซัลโฟนาไมด์หรือซัลฟาที่เป็น ยาท้านเชื้อจุลชีพใช้สำหรับรักษาและป้องกันการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียในทางปัสสาวะ ลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรังเป็นแผลเปื่อย นอกจากนี้อาจใช้รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือใช้ร่วมกับยาอื่นในการ รักษาโรคมาลาเรีย เป็นต้น ยาในยากุ่มซัลโฟนาไมด์มีหลายชนิด ได้แก่ Mafenide, Sulfacetamide, Sulfamethizole, Sulfamethoxazole, Sulfasalazine, Sulfisoxazole, Trimethoprim-Sulfamethoxazole แต่ละชนิดใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่ต่างกัน ยาตัวหนึ่ง ๆ ในกลุ่มนี้อาจใช้ทดแทนตัว อื่นๆ ในกลุ่มเดียวกันไม่ได้ บางครั้งอาจให้ร่วมกับยาฆ่าปรสิตตัวอื่น ๆ

สำหรับไตรเมโทพริมนั้นจะออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ที่จำเป็นต่อ การสร้างกรดนิวคลีอิก ของเชื้อ ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียต่าง ๆ ที่ไวต่อยา เช่น โรคติดเชื้อระบบทางเดิน ปัสสาวะ หูชั้นกลางอักเสบแบบเฉียบพลัน อาการกำเริบเฉียบพลันของหลอดลมอักเสบแบบเรื้อรัง และยังใช้ ร่วมกับยาอื่นในการรักษาการติดเชื้อ toxoplasmosis การติดเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* เป็นต้น

ได้มีงานวิจัยซึ่งรายงานไว้อย่างแพร่หลายเกี่ยวกับฤทธิ์ของอนุพันธ์ของซัลโฟนาไมด์ คือ Isoquinolinesulfonamide หรือชื่อการค้าคือ fusadil ว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอด เลือดโดยไปยับยั้งการทำงานของ Rho Kinase A (Breitenlechner et al., 2003) สำหรับในมดลูกนั้น มี รายงานว่า Rho Kinase A มีบทบาทในการหดตัวทั้งโดยธรรมชาติ (แม้จะน้อย) และจะมีบทบาทมากเมื่อ มดลูกถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมน เช่น ออกซิโตซิน (Kupittayanant et al., 2001) เป็นที่น่าสนใจว่าไตรเมโทพริม สามารถยับยั้งการหดตัวในมดลูกทั้งที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติและที่เกิดจากฮอร์โมน ซึ่งอาจแสดงให้เห็นว่า ไตรเมโทพริมอาจไปยับยั้ง Rho Kinase A เช่นที่มีรายงานข้างต้น

ข้อเสนอแนะ

กล้ามเนื้อเรียบมดลูกสุกร จะมีความตึงตัวอยู่ตลอดเวลา สามารถทำงานหรือหดตัวได้เองเป็นจังหวะติดต่อกันตลอดเวลา เมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม แม้ว่าจะถูกตัดออกจากร่างกายแล้วก็ตามการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกสุกร จะขึ้นอยู่กับ การเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียม ทางประตูแคลเซียม (L-type Ca channels) ฮอร์โมน เช่น ออกซิโทซินและพรอสตาแกลนดิน สามารถกระตุ้นให้มดลูกสุกรหดตัวแรงขึ้นได้ด้วยการเปิดประตูแคลเซียม ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้น นอกจากนี้ฮอร์โมนยังไปกระตุ้น sarcoplasmic reticulum ให้ปล่อยแคลเซียมออกมา เป็นผลให้มดลูกหดตัวได้แรงและถี่ขึ้น

จากงานวิจัยจะเห็นว่ายาต้านจุลชีพไม่ได้มีผลต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียเท่านั้น แต่มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกทั้งในรูปแบบที่เพิ่มและลดการหดตัว ซึ่งขึ้นอยู่กับกลุ่มและชนิดของยาต้านจุลชีพ ผลที่ได้จากการวิจัยในครั้งนี้จึงน่าจะมีประโยชน์ในการตัดสินใจเรื่องใช้ยาต้านจุลชีพในสุกร

บรรณานุกรม

การสุขาภิบาลและโรคสุกร. (2553). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก :

http://www.dld.go.th/lcna_nak/modules.php?name=Forums&file=viewtopic&t=352.

(วันที่ค้นข้อมูล : 2 กุมภาพันธ์ 2553).

โรคบิดสุกร. (2553). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก :

<http://www.thaimarketcenter.com/ecommerce/vetinter/ArticleDisplay.asp?urlID=45>.

(วันที่ค้นข้อมูล : 2 กุมภาพันธ์ 2553).

อรรถนพ คุณวาทย์กฤษ. (2537). วิทยาการสืบพันธุ์สุกร. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย: กรุงเทพมหานคร.

Anadon A and Martinez-Larrañaga M. R. (1987). An Inhibitory Action of Tetracyclines on Guinea-Pig Myenteric Plexus. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 335(2):200-203.

Breitenlechner C, Gassel M, Hidaka H, Kinzel V, Huber R, Engh RA and Bossemeyer D. (2003). Protein Kinase A in Complex with Rho-Kinase Inhibitors Y-27632, Fasudil, and H-1152P: Structural Basis of Selectivity; Isoquinolinesulfonamide: A Specific Inhibitor of Rho-Kinase and the Clinical Aspect of Anti-Rho-Kinase Therapy. *Structure*. 11(12):1595-1607.

Celik H, Ayar A, Baltaci A, Tug N. (2002). Erythromycin inhibits prostaglandin F₂α-induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant rats. *BJOG*. 109: 1036-40.

Celik H, Ayar A, Sapmaz E. (2001). Effects of erythromycin on stretch-induced contractile activity of isolated myometrium from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 80: 697-701.

Ceran C, Karadas B, Kaya T, Arpacik M, Bağcivan I and Sarac B. (2006). Do Antibiotics Contribute to Postoperative Ileus? Contractile Responses of Ileum Smooth Muscle in Guinea Pigs to Long-Term Parenteral Ceftriaxone and Ampicillin. *ANZ Journal of Surgery*. 76:1023-1026.

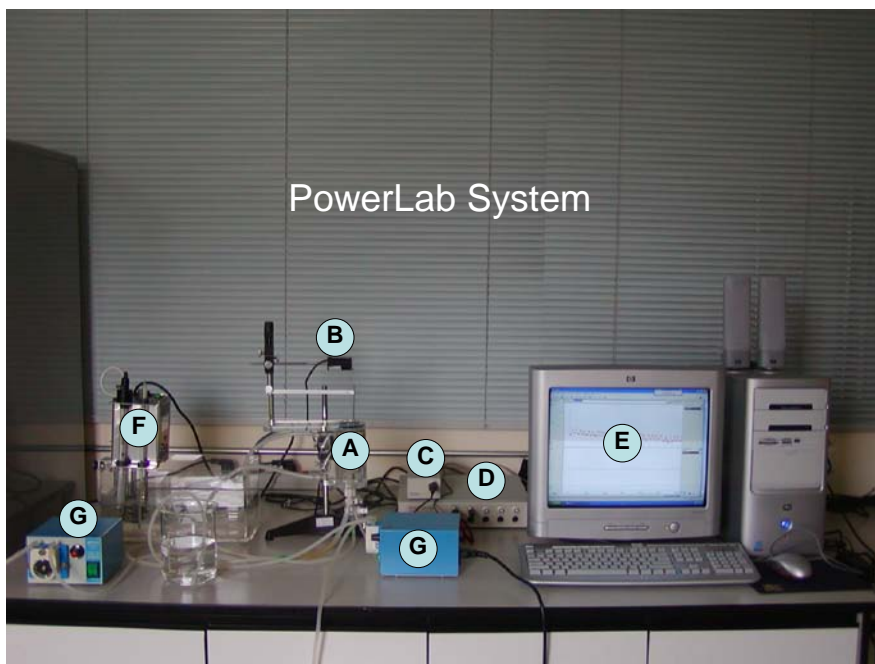
Granovsky-Grisaru S, Ilan D, Grisaru D, Lavie O, Abouafia I, Diamant YZ, Hanani M. (1998). Effects of erythromycin on contractility of isolated myometrium from pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol*. 178: 171-4.

Kitazawa T, Yamada Y, Iwano H, Yokota H, Yuasa A, Taneike T. (2000). Smooth muscle layer-dependent distribution of 5-hydroxytryptamine(7) receptor in the porcine myometrium. *Br J Pharmacol*. 130: 79-89.

- Kupittayanant S, Lukas MJM and Wray S.** (2002). Effect of inhibiting the sarcoplasmic reticulum on spontaneous and oxytocin-induced contractions of human myometrium. *BJOG*. 109: 289-296.
- Kupittayanant S, Burdyga T and Wray S.** (2001). The effects of inhibiting Rho-associated kinase with Y-27632 on force and intracellular calcium in human myometrium; Effect of an oxytocin receptor antagonist and rho kinase inhibitor on the $[Ca^{++}]_i$ sensitivity of human myometrium. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 443(1):112-114.
- Miller AL and Langton PD.** (1998). Streptomycin Inhibition of Myogenic Tone, K^+ -Induced Force and Block of L-Type Calcium Current in Rat Cerebral Arteries. *Journal of Physiology*. 508(3):793-800.
- Ocal H, Yuksel M, Ayar A.** (2004). Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. *Anim Reprod Sci*. 84: 269-77.
- Phillippe M.** (1994). Neomycin inhibition of hormone-stimulated smooth muscle contractions in myometrial tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 205: 245-50.
- Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, Noble K, Pierce SJ, Quenby S and Shmygol AV.** (2003). Calcium Signaling and Uterine Contractility. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 10(5):252-264.
- Wray, S.** (1993). Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol*. 264: C1-18.

ภาคผนวก ก

แสดงเครื่องมือที่ใช้วัดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก



A, Organ bath chamber

B, Transducer

C, Bridge Amp

D, PowerLab

E, Computer Set

F, Water bath chamber with temperature controller

G, Peristaltic pumps

ภาคผนวก ข

วิธีเตรียมสารละลาย Physiological Saline Solution

	mM		1 L
NaCl	154	9	g/L
KCl	5.6	0.42	g/L
Mg.SO ₄ .7H ₂ O	0.12	0.29	g/L
HEPES	10.9	2.6	g/L
Glucose	11.7	2.1	g/L
CaCl ₂	2	2	g/L

ประวัติผู้วิจัย

นางศจีรา คุปพิทยานันท์ ตำแหน่งอาจารย์ เกิดวันเสาร์ที่ 7 มีนาคม พุทธศักราช 2513 ที่อำเภอ บัวใหญ่ จังหวัดนครราชสีมา สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีสัตวแพทยศาสตร์บัณฑิตเกียรตินิยม จากมหาวิทยาลัยขอนแก่นในปีพุทธศักราช 2537 จากนั้นได้รับทุนจากบริติสเคาน์ซิลและรัฐบาลไทยให้ไป ศึกษาต่อระดับมหาบัณฑิตและดุษฎีบัณฑิตในสาขาสรีรวิทยา ที่มหาวิทยาลัยลิเวอร์พูล ประเทศอังกฤษ สำเร็จการศึกษาในปีพุทธศักราช 2546 ขณะกำลังศึกษา ณ สถานศึกษาดังกล่าวได้รับทุนนักสรีรวิทยารุ่นเยาว์ (Young Physiologist) จากมหาวิทยาลัยฯ เพื่อนำเสนอผลงานวิจัย ปีละ 1,000 ปอนด์ตลอดระยะเวลา การศึกษา ปัจจุบันปฏิบัติงานที่ สาขาวิชาชีววิทยา สำนักกีชีววิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี 111 ถนนมหาวิทยาลัย ตำบลสุรนารี อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา รหัสไปรษณีย์ 30000 มีประสบการณ์ในการวิจัยและผลงานทางวิชาการทางด้านสรีรวิทยาระบบสืบพันธุ์ที่ได้รับการตีพิมพ์ในช่วงปี 2543-2552 ผลงานฉบับเต็มในวารสารนานาชาติจำนวน 12 เรื่อง วารสารไทยจำนวน 3 เรื่อง และ บทความย่อในวารสารระดับชาติ 5 เรื่องและวารสารระดับนานาชาติจำนวน 14 เรื่อง