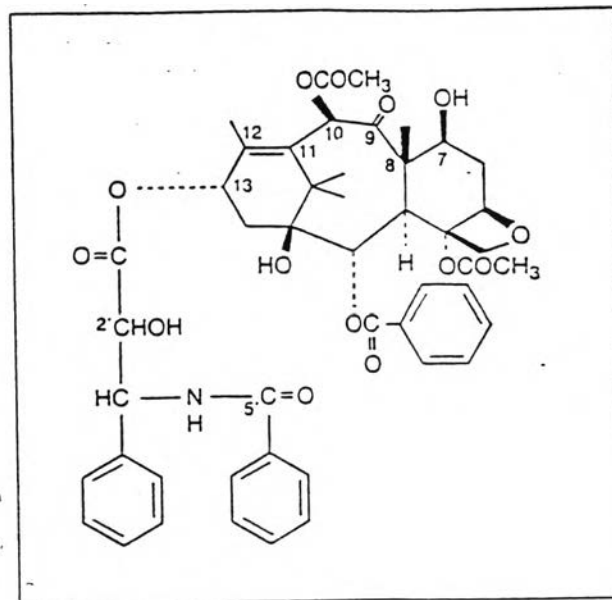


บทที่ 2

วารสารปริทัศน์

2.1 พาคลิแทกเซล หรือ แทกซอล (Paclitaxel หรือ Taxol)

พาคลิแทกเซล เป็นยาที่ใช้รักษามะเร็งที่ดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในปัจจุบันมีการใช้ ยาพาคลิแทกเซล รักษา มะเร็งหลายชนิด เช่น ovarian cancer , breast cancer , germ cell cancer , esophageal cancer และ malignant melanoma เป็นต้น⁸ The National Cancer Institute Progame เป็นผู้ค้นพบ ยาพาคลิแทกเซล จากการสกัดเปลือกไม้ของต้น *Taxus brevifolia* และสกัดแยกองค์ประกอบของ ยาพาคลิแทกเซล เพื่อพิสูจน์ว่าองค์ประกอบใดของยาที่มีผลต่อการเกิด มะเร็ง⁹ (รูปที่ 1) มีการนำ ยาพาคลิแทกเซล ไปใช้อย่างกว้างขวาง แต่กลับมีการพัฒนาการใช้ ยาพาคลิแทกเซล ซ้ำ



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ ยาพาคลิแทกเซล

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของ ยาพาคลิแทกเซล (Mechanism of action of paclitaxel)

ใน ค.ศ. 1979 Schiff และคณะ¹⁰ พิสูจน์กลไกการออกฤทธิ์ของ ยาพาคลิแทกเซล โดยยาพาคลิแทกเซล จะส่งเสริม tubulin subunits ให้เกิดขบวนการโพลีเมอไรเซชัน^{11,12} และเข้าจับที่ปลายทางด้าน N - terminal ของ β - tubulin subunits¹³ ตามปกติการเกิดสาย microtubules (Mts) ต้องมีความเข้มข้นของ tubulin subunits ระดับหนึ่ง หากปริมาณของ tubulin subunits น้อยกว่าปกติจะไม่เกิดสาย Mts ขึ้น แต่ถ้าในภาวะที่ได้รับ ยาพาคลิแทกเซล จะเกิดสาย Mts ขึ้นได้ เนื่องจาก ยาพาคลิแทกเซล ช่วยลดสมดุขการเกิดขบวนการโพลีเมอไรเซชัน ทำให้ขบวนการโพลีเมอไรเซชันเกิดได้เร็วและง่ายขึ้น^{2,8}

Mts ที่ได้จากการส่งเสริมของ ยาพาคลิแทกเซล มีรูปร่างผิดปกติ คือ มีขนาดสั้นคงที่ และมีความยืดหยุ่นมากกว่า Mts ที่เกิดจากขบวนการโพลีเมอไรเซชันตามปกติ¹⁴ การที่มีความยืดหยุ่นมากกว่าปกติ บางครั้ง Mts เหล่านี้อาจรวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อน หรือมี Mts ขนาดสั้นๆ เป็นจำนวนมาก และจากลักษณะของ Mts ดังกล่าว มีผลยับยั้งการทำงานของ mitotic spindle fibers^{15, 16} ในระหว่างที่เซลล์เกิดการแบ่งตัว (cellular replication) ยาพาคลิแทกเซล ออกฤทธิ์ทำให้ mitotic spindle fibers หยุดการยืดยาว (paralysis) โครโมโซมจึงไม่สามารถแยกออกจากกันได้ ทำให้ภายในเซลล์มีนิวเคลียสจำนวนมาก จึงไม่สามารถเข้าสู่ระยะ G₁ ได้¹⁷ เซลล์จึงพักตัวอยู่ในระยะ metaphase หรือระยะ anaphase¹⁸ เซลล์จึงแบ่งตัวต่อไปไม่ได้และตายในที่สุด การที่มีนิวเคลียสจำนวนมากในเซลล์จะเกิดภาวะไม่สมดุลภายในเซลล์ขึ้น และเซลล์จะตายในที่สุดทำให้ ยาพาคลิแทกเซล สามารถหยุดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้

การศึกษา ยาพาคลิแทกเซล ในด้านการยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนเนื้ออก⁸ ศึกษาโดยการปลูกถ่ายก้อนเนื้ออก (human tumour xerografts) ในหนูถีบจักร พบว่า การเจริญเติบโตของก้อนเนื้ออกข้าง ปริมาตรและน้ำหนักของก้อนเนื้ออก ในกลุ่มหนูถีบจักรที่เป็น glioblastoma ลดลง 9 - 20 % กลุ่มที่เป็นมะเร็งเต้านมลดลง 80 % กลุ่มที่เป็นมะเร็งที่ลิ้นลดลง 17 % และกลุ่มที่เป็นมะเร็งที่ปอดลดลง 14 % เป็นต้น

2.1.2 ผลของยาพาคลิแทกเซล ต่อเซลล์ประสาท

(Effects of paclitaxel on nerve cell)

เซลล์ประสาทประกอบด้วย Mts¹⁹ จำนวนมาก ซึ่ง Mts เหล่านี้มีผลต่อขบวนการขนส่งสารภายใน แอคซอน และการเจริญของ neuronal process ยาพาคลิแทกเซล ออกฤทธิ์ที่ Mts ทั้งในส่วนที่อยู่ในแอคซอนและในเซลล์ Schwann²⁰ การยับยั้งขบวนการขนส่งสารนี้เองเป็นผลให้เกิดพยาธิสภาพของ เส้นประสาทง่ายขึ้น^{12, 21 - 26}

การเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท เกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ที่เพิ่งเริ่มรับยาพาคลิแทกเซล หรือรับยามาไม่นาน แม้แต่ในผู้ที่ได้รับ ยาพาคลิแทกเซล ร่วมกับ granulocyte – colony stimulating factor (G-CSF) ก็เกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท และยังพบว่าในผู้ที่รับ ยาพาคลิแทกเซล ร่วมกับสารอื่นๆ (neurotoxic agents) จะเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทเช่นกัน การเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทจัดเป็น dose-dependent และจะแสดงอาการเมื่อได้รับยามากกว่า 200 มก. / ตร.ม.

การศึกษาของ Lipton และคณะ²⁷ พบ มีอาการพยาธิสภาพของเส้นประสาทถึง 62.5 % (symmetrical sensory neuropathy) และมีอาการ

1. มีอาการชาตามปลายมือปลายเท้า (stocking and glove `s)
2. มีอาการปวดแสบปวดร้อน (burning) dysaesthesias และ paresthesis การรับรู้ความรู้สึกต่างๆลดลง (vibration , proprioception , pinprick , temperature sensation และ ankle reflex)

ในกรณีผู้ที่มีการรับรู้ความรู้สึกต่างๆผิดปกติ หากมีอาการของ ไตวาช หรือ เบาหวาน ร่วมด้วย จะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงด้วย (motor abnormalities)²⁷

การเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทส่วนปลายพบได้บ่อยมากในผู้ที่เป็น เบาหวาน²⁸ หรือในผู้ที่รับยาต้านมะเร็งชนิดต่างๆ^{2, 8, 25} นอกจากนี้ Lipton และคณะ²⁷ พบว่า เกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ^{27, 29} ร่วมด้วยจำนวน 4 ราย ทำให้ร่างกายอ่อนแรงเป็นลมง่าย (orthostatic hypotension) เกิดการทำลายเส้นประสาท optic³⁰ ในบางรายอาจทำให้การมองเห็น (vision) เสียไป

ต่อมาเมื่อผู้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเส้นประสาทโดยการฉีดยาพาคลิแทคเซล เข้าสู่เส้นประสาท sciatic ของหนูแรทโดยตรง^{8, 21} พบว่าเกิด Wallerian degeneration เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งในส่วนของแอกซอนและเชลล์ Schwann^{12, 21, 26} ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับ แอกซอน ในระยะ 3 สัปดาห์แรก คือ จะเกิด axonal neuropathy เชลล์ Schwann หดตัวเล็กลง และแอกซอนกับเชลล์ Schwann ไม่สามารถติดต่อกันได้ อีก 3 สัปดาห์ต่อมา เริ่มมีการแตกของแอกซอน และเริ่มขาดเป็นช่วงๆ โดยเฉพาะบริเวณที่ฉีด ยาพาคลิแทคเซล เข้าโดยตรง ทำให้เกิดการอุดตันการขนส่งสารภายใน แอกซอน การอุดตันนี้เกิดจากการที่องค์ประกอบต่างๆภายในเชลล์ของแอกซอน มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะ Mts ที่ได้จากการส่งเสริมของ ยาพาคลิแทคเซล ที่มีลักษณะเป็นกลุ่มก้อน ประกอบกับการที่ แอกซอนขาดเป็นช่วงๆ ทำให้การขนส่งสารต่างๆภายใน แอกซอนนั้นเสียไป

2. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับเชลล์ Schwann คือ cell body ของเชลล์ Schwann จะบวมและมีขนาดใหญ่ขึ้น องค์ประกอบต่างๆ ภายในเชลล์มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะ Mts ที่ได้จากการส่งเสริมของ ยาพาคลิแทคเซล และเกิดการสลายตัวของ มัยอีลิน (demyelination) ตามมา

3. หลังจากได้รับ ยาพาคลิแทคเซล ครั้งสุดท้ายประมาณ 5 เดือน เริ่มมี recovery ของเชลล์ประสาทอย่างช้าๆ แต่เป็นการ recovery ที่ไม่สมบูรณ์ เส้นผ่าศูนย์กลางของ แอกซอน มีขนาดเล็กลง มีการงอกใหม่ของมัยอีลินและประมาณอย่างต่ำ 6 เดือน หลังจากได้รับ พาคลิแทคเซล ครั้งสุดท้ายพบว่า แอกซอน เชลล์ Schwann และเชลล์ endoneurium สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้แต่ไม่สมบูรณ์ แต่ในรายที่เกิดมีภาวะ พหุวิสภาพของเส้นประสาทที่รุนแรง จำเป็นต้องลดปริมาณ ยาพาคลิแทคเซล ลงถึง 20 % เพื่อให้ผู้รับ ยาพาคลิแทคเซล ทนต่อ ภาวะการมีพหุวิสภาพของเส้นประสาทได้

จากการศึกษาของ Sahenk และคณะ³¹ พบความผิดปกติในผู้ที่ได้รับ ยาพาคลิแทคเซล ดังนี้

1. มี ankle reflex ลดลง และในบางราย ankle reflex หายไปถึง 90 %
2. มีระดับการรับการสั่นเพิ่มขึ้น (vibration threshold)
3. มี sensory - motor evoked amplitude ลดลง (วัดจาก bilateral sural nerve)
4. จากการวัด electromyography ของ sural nerve พบว่ามี compound action potential หายไป เนื่องจากมีการเสื่อมสลายของแอกซอนจำนวน 3 ราย มีการเสื่อมสลายของเส้นใยประสาทจำนวน 1 ราย และมีการทำหน้าที่ของประสาทสั่งการผิดปกติจำนวน 1 ราย
5. จากการทำ sural nerve biopsy ในผู้ที่ได้รับ ยาพาคลิแทคเซล นานกว่า 12 เดือน พบว่ามี แอกซอนหายไปเป็นจำนวนมาก มีการฝ่อของแอกซอน (axonal atrophy) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเสื่อมสลายชั้นที่สองของมัยอีลิน (secondary demyelination) ร่วมเกิดขึ้นด้วย

2.1.3 ผลของยาพาคลิแทกเซลต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว

(Effects of paclitaxel on leucocytes)

ยาพาคลิแทกเซลมีผลทำให้เกิดภาวะ hematological toxicities ภาวะดังกล่าวนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของ ยาพาคลิแทกเซล ที่ร่างกายรับเข้าไป พบว่า ยาพาคลิแทกเซล จะกีดการทำงานของ เซลล์เม็ดเลือดขาว (hematopoietic cell) และระบบ cell - mediated immune ในร่างกายทำให้เกิดภาวะ hematological toxicities ได้ง่าย เช่น เกิด neutropenia ประมาณวันที่ 8 - 10 หลังจากได้รับ ยาพาคลิแทกเซล และเกิดอาการอย่าง รุนแรง ประมาณวันที่ 15 - 21 หลังจากได้รับ ยาพาคลิแทกเซล ในปริมาณที่มาก เมื่อตรวจนับ neutrophil พบว่ามีค่าต่ำกว่า $500 / \mu\text{l}$ และพบการเกิด neutropenia , leucopenia หรือ granulocytopenia ที่รุนแรงถึง 14 - 100 % ในผู้ที่รับยาพาคลิแทกเซล ปริมาณ 135 - 250 มก.ต่อ ตร.ม.⁸ แต่ถ้าให้ G - CSF³² ร่วมด้วย จะสามารถลดอาการดังกล่าวได้ และยังคงยับยั้งการเกิดภาวะ hematological toxicities ที่รุนแรงได้

Schiller และคณะ³² ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการให้ G - CSF พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ ยาพาคลิแทกเซล เพียงอย่างเดียว ตรวจนับ neutrophil ได้ $840 / \mu\text{l}$ แต่ในกลุ่มที่ได้รับ G - CSF ร่วมด้วยตรวจนับ neutrophil ได้ $4500 / \mu\text{l}$ ถ้าให้ ยาพาคลิแทกเซล ร่วมกับยาต้านมะเร็งตัวอื่นๆ และให้ G - CSF ร่วมด้วยเกิด neutropenia ได้ แต่อาการไม่รุนแรง การให้ยาต้านมะเร็งพร้อมกันหลายๆชนิดจะทำให้เกิด neutropenia ที่รุนแรงมากขึ้น ดังนั้นจึงควรให้ immunotherapeutic agents เช่น G - CSF ร่วมด้วยเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ hematological toxicities จากการมี myelosuppression ที่ทำให้ค่า white blood cell ลดต่ำลง

ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับ ยาพาคลิแทกเซล ถ้าพบภาวะต่อไปนี้ควรลดปริมาณยาลง 20 % คือ มี neutrophil cell count น้อยกว่า $1,500 / \mu\text{l}$ หรือมี platelet count น้อยกว่า $100,000 / \mu\text{l}$ หรือในรายที่เคยมี neutropenia หรือ มีพยาธิสภาพของเส้นประสาทส่วนปลาย ที่รุนแรงมาก่อน

2.1.4 ผลข้างเคียงด้านอื่นๆ ของยาพาคลิแทกเซล

(Other adverse effects of paclitaxel)

1. การเกิดภาวะ hypersensitivity reaction^{8,33,34} จัดเป็นปฏิกิริยาการตอบสนองแรกของร่างกายที่เกิดขึ้น โดยอาจเกิดเพียงรอยผื่นแดงจางๆเล็กน้อย จนถึงขั้นเป็นรอยแดงเข้มขนาดใหญ่ ในบางรายอาจมีอาการบวมร่วมด้วย ดังนั้นในผู้ที่แพ้ยาหรือผู้ที่มีประวัติเคยแพ้ยานี้มาก่อน ควรให้ยาที่มีส่วนประกอบของ dexamethazone และ histamine H₁ และ H₂ receptor antagonist ร่วมด้วย เวลาที่เกิดการแพ้ยาจะไม่แน่นอนบางรายเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา 1 นาที หรือในบางรายพบนานถึง 12 ชม. จึงเกิดปฏิกิริยานี้ แต่โดยทั่วไปจะเกิด ปฏิกิริยานี้ภายใน 10 นาที และอาจเกิดในครั้งแรกที่รับ ยาพาคลิแทกเซล หรือเกิดในครั้งที่สองในการรับ ยาพาคลิแทกเซล ก็ได้ สำหรับผู้ที่มีประวัติแพ้ยานี้มาก่อน เมื่อให้ยาพวก steroid และ antihistamine ก่อนให้ ยาพาคลิแทกเซล ในการรักษาครั้งใหม่ พบว่า จะไม่เกิดการแพ้ยาที่รุนแรงอีก แต่อาจพบรอยผื่นแดงเล็กน้อย หรืออาการเจ็บหน้าอกเล็กน้อยได้

2. การเกิดภาวะ cardiac toxicities^{2,35,36} ยาพาคลิแทกเซล ทำให้เกิด cardiac rhythm ผลที่พบบ่อยๆ คือ asymptomatic bradycardia ถึง 29 % bradyarrhythmias ที่เกิดบ่อย คือ mobitz type I , mobitz type II และ third degree heart block ก็ปรากฏให้เห็นได้ โดยพบอุบัติการณ์การเกิด 0.1 % นอกจากนี้อาจพบอาการ myocardial infraction , cardiac ischemia , atrial arrhythmias และ ventricular tachycardia ได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจหรือเคยมีประวัติการทำงานของหัวใจผิดปกติ ขณะให้ ยาพาคลิแทกเซล ควรติด cardiac monitor ร่วมด้วย หากผู้ป่วยเกิดมีอาการผิดปกติ จะได้ให้การช่วยเหลือและรักษาได้ทันที

3. บางรายเกิดผมร่วงอย่างรุนแรงและรวดเร็วภายใน 1 วัน⁸ แต่โดยทั่วไปผมจะร่วงในช่วงวันที่ 14 – 21 และผมจะขึ้นใหม่ประมาณ 6 – 8 สัปดาห์

4. เกิดแผลในปากอย่างรุนแรง ในผู้ที่รับ ยาพาคลิแทกเซล มากกว่า 250 มก. / คร.ม. แต่อาการจะหายไปภายในวันที่ 5 - 8

5. เกิด dermatitis ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีบำบัดร่วมด้วย

6. มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน แสบหน้าอก ปวดศีรษะ หน้ามืดคล้ายเป็นลม อ่อนเพลีย มีไข้ การรับรสของลิ้นผิดปกติ⁸ เป็นต้น

7. กรณีที่ได้รับ ยาพาคลิแทกเซล ร่วมกับ ยาต้านมะเร็งตัวอื่นๆ อาจพบอาการของ กระเพาะปัสสาวะอักเสบและมีเลือดออก หรือ ภาวะความผิดปกติของการได้ยิน (hearing loss)⁸

8. ยาพาคลิแทคเซล มีผลทางอ้อมโดยไปยับยั้งการสร้างฮอร์โมน pregnenolone⁸ ที่ adrenal gland ร่างกายไม่สามารถผลิตฮอร์โมน pregnenolone ได้ เนื่องจากมีการขัดขวางการขนส่ง สาร cholesterol จาก smooth endoplasmic rectaculom หรือจาก lipid droplets ไปยัง mitochondria ได้ ทำให้ไม่มีสาร cholesterol ที่ต้องใช้เป็นตัวเริ่มต้นของการผลิตฮอร์โมน pregnenolone

ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับ ยาพาคลิแทคเซล ถ้าพบว่ามีภาวะดังต่อไปนี้ ควรลดปริมาณยาที่ใช้ รักษา 20 % คือมี

- neutrophil cell count น้อยกว่า 1,500 / μ l
- platelet count น้อยกว่า 100,000 / μ l
- หรือในรายที่เคยมี sever neutropenia หรือ sever peripheral neuropathy

การใช้ G - CSF สามารถป้องกันการเกิด hematological toxicities ได้ แต่ในรายที่เกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทจากการใช้ ยาพาคลิแทคเซล รักษา ยังมีข้อจำกัดการใช้ พาคลิแทคเซล รักษา ดังนั้นจึงสนใจที่จะนำ ยาแกงกลิโอไซด์ มาใช้เป็นยาลดผลการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท หรือ ลดความรุนแรงของการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท ที่เกิดจากการใช้ยาพาคลิแทคเซล ในหนูแรท

2.2 แองกลิโอไซด์ (Exogenous gangliosides)

แองกลิโอไซด์ เป็นยาที่สกัดมาจากสมองวัว (bovine brain) เป็นสารประเภท glycolipids ซึ่งเป็นส่วนประกอบทางธรรมชาติของผนังเซลล์³⁷ และเป็นองค์ประกอบในเยื่อหุ้มเซลล์ทั่วไปมากกว่าในเยื่อหุ้มเซลล์ของระบบประสาท

Rapaport และคณะ³⁸ ได้ศึกษา glycoprotein ในระบบประสาทส่วนปลาย (ในระบบประสาทส่วนกลางพบ glycoprotein น้อยมาก) โดยศึกษา glycoprotein ด้วยการติด [3H] fucose ในเส้นประสาท sciatic ของหนูแรทอายุ 9 วัน น้ำหนักตัว 15-20 กรัม พบว่า ที่ผนังของมัยอีลิน มี glycoprotein ที่ติดด้วย [3H] fucose ดังนั้น glycoprotein จึงจัดเป็นองค์ประกอบหนึ่งของผนังมัยอีลิน

Benjamins และคณะ³⁹ ศึกษา glycoprotein ที่ผนังเยื่อหุ้มของมัยอีลิน พบว่าที่เยื่อหุ้มนี้มีโปรตีน 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. โปรตีนพื้นฐาน (basic protein) จัดเป็นโปรตีนส่วนใหญ่ของผนังเยื่อหุ้มมัยอีลิน และจะปรากฏให้เห็นที่ผนังด้านในทันที หลังจากมีขบวนการสร้างโปรตีน
2. glycoprotein และ proteolipid protein จะปรากฏให้เห็นที่ผนังด้านนอก หลังจากเกิดขบวนการสร้างโปรตีนแล้ว 30 นาที เนื่องจากโปรตีนทั้งสองชนิดนี้ ต้องใช้เวลาในการส่งผ่านและสอดแทรกตัว เพื่อผ่านเข้าไปยังผนังด้านนอกของมัยอีลิน ส่วนใหญ่จะพบ glycoprotein มากกว่า proteolipid protein และโปรตีนกลุ่มนี้มีการเรียงตัวอย่างไม่เป็นระเบียบ

เมื่อมีการยับยั้งขบวนการสร้างโปรตีน จะส่งผลให้ขบวนการส่งผ่านโปรตีนไปยังเยื่อหุ้มผนังของมัยอีลินเปลี่ยนแปลง คือ การส่งผ่านโปรตีนพื้นฐานไปยังผนังด้านในหยุดชะงักหรือล่าช้าลง ส่วนขบวนการส่งผ่าน glycoprotein และ proteolipid protein ล่าช้ามากขึ้น โดยพบ glycoprotein ที่ติดด้วย [3H] fucose ที่ผนังด้านนอกของมัยอีลิน หลังจากมีการยับยั้งขบวนการสร้างโปรตีนแล้ว 60 นาที แสดงว่า ยังมีโปรตีนชนิดหนึ่งที่สามารถสอดแทรกตัวเข้าไปในโปรตีนที่ผ่านขบวนการสร้างโปรตีนแล้วได้ จึงทำให้ยังมีการส่งผ่านโปรตีนไปยังผนังเยื่อหุ้มของมัยอีลินอยู่ แต่ในอัตราการส่งผ่านที่ช้าลง เรียกโปรตีนนี้ว่า extra - myelin pcols ดังนั้นในขบวนการสร้างมัยอีลินจึงจำเป็นต้องมีสารพวก glycoprotein

2.2.1 ผลของ แองกลิโอไซด์ ต่อระบบประสาท

(Effects of gangliosides on nervous system)

แองกลิโอไซด์ เกี่ยวข้องกับขบวนการสร้างมัยอลิน⁴⁰ ที่ผนังของเซลล์ oligodendroglia มีแองกลิโอไซด์ แทรกตัวอยู่ ทำหน้าที่เป็นตัวรับสัญญาณ^{41,42} (membrane receptor) ไปกระตุ้นให้เซลล์ oligodendroglia สร้างมัยอลิน^{37,43} และระดับปริมาณของแองกลิโอไซด์จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วก่อนมีขบวนการสร้าง มัยอลิน

แองกลิโอไซด์ เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของสมอง^{37,44} ระดับปริมาณของแองกลิโอไซด์จะลดลง เมื่อสมองเจริญเติบโตเต็มที่

แองกลิโอไซด์ เกี่ยวข้องกับการแบ่งและการงอกของเส้นประสาท⁴⁵ การเปลี่ยนแปลงระดับปริมาณของแองกลิโอไซด์ ที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท มีผลต่อการเจริญและการงอกยาวของแอกซอน⁴⁶

Gorio และคณะ⁴⁷ พบว่าในกลุ่มกล้ามเนื้อ EDL (extensor digitorum longus) ที่ได้รับแองกลิโอไซด์ จะมีจำนวนเซลล์ประสาท จำนวนแอกซอนเพิ่มมากกว่าในกลุ่มกล้ามเนื้อ EDL ที่ไม่ได้รับแองกลิโอไซด์เพิ่ม นอกจากนี้ Gorio และคณะ⁴⁷ ได้ศึกษาการทำงานของเซลล์ประสาทสั่งการ⁴⁸ ในกล้ามเนื้อ soleus ของหนูแรท โดยตัดเส้นประสาทที่ระดับ L₅ พบว่าในสภาวะที่มีแองกลิโอไซด์เซลล์ประสาทสั่งการสามารถงอกยาวได้มากกว่าในสภาวะที่เซลล์ประสาทสั่งการไม่มีแองกลิโอไซด์ การแบ่งและการงอกของเส้นประสาท จัดเป็นกระบวนการที่สำคัญของระบบประสาท ในการทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ⁴⁹ ยาแองกลิโอไซด์ ทำให้สภาวะการทำงานของระบบประสาทดีขึ้น⁴⁸ การทำงานของเส้นประสาทเสื่อมเนื่องจากปลายประสาทอักเสบจากการเป็นโรคเบาหวาน⁷ ยาแองกลิโอไซด์ ช่วยทำให้อาการดีขึ้น

Gregorio และคณะ⁵⁰ ศึกษาผลของ ยาแองกลิโอไซด์ ต่อการมีพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่เกิดจากการใช้ ยา vincristine ในกระต่ายและหนู พบว่า ยาแองกลิโอไซด์ สามารถช่วยทำให้การนำสัญญาณความรู้สึก ศักดิ์ไฟฟ้าของกระแสประสาท และ latency ดีขึ้น และ ยาแองกลิโอไซด์ไม่รบกวนการออกฤทธิ์ของ ยา vincristine ทำให้ ยา vincristine สามารถยับยั้งการเกิดสลาย mitotic spindle fiber และสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้เหมือนเดิม

2.2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ ยาแกงกลีโอไซด์

(Mechanism of paclitaxel of gangliosides)

กลไกการออกฤทธิ์ของ ยาแกงกลีโอไซด์ เกิดจากการที่โมเลกุลของ ยาแกงกลีโอไซด์ ซึ่งมี glycoprotein เป็นส่วนประกอบ สอดแทรกตัวผ่านเข้าไปจับกับ integral protein ชื่อ myelin associated glycoprotein (MAG)⁴⁵ ในระบบประสาทส่วนกลาง พบ MAG 1 % แต่ในระบบประสาทส่วนปลายพบ MAG เพียง 0.1 % Mag วางตัวอยู่บนผนังของมัยอีลินด้านที่ติดกับผนังของแอกซอน พบว่า Mag เป็น transducer protein ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และจับซ้อน 30 % ของน้ำหนักโมเลกุลเป็น คาร์โบไฮเดรต โดยวางตัวอยู่บนผนังด้านนอกของมัยอีลิน ด้านที่ติดกับผนังด้านนอกของแอกซอน การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางด้านของ คาร์โบไฮเดรต⁵² นี้ ทำให้เกิดโครงสร้างที่คล้ายกันขึ้นและยังสามารถทำปฏิกิริยาต่อไปได้ จึงทำให้ Mag มีหน้าที่หลายอย่าง Mag มี major binding site จับกับ คาร์โบไฮเดรต ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำหน้าที่ยับยั้งการงอกใหม่ของมัยอีลินและแอกซอน ส่วน minor binding site จับกับโมเลกุลของแกงกลีโอไซด์

Yang และคณะ⁴⁵ ศึกษาผลของ แกงกลีโอไซด์ ที่บริเวณรอยต่อระหว่างผนังด้านนอกของแอกซอนกับผนังด้านในของมัยอีลิน พบว่า เมื่อโมเลกุลของ แกงกลีโอไซด์ จับกับโปรตีน MAG ทางด้าน minor binding site จะเกิดสัญญาณให้มัยอีลินการขนส่งสารต่างๆ โดยขนส่งสารต่างๆ รวมทั้ง glycoprotein ไปยัง endoplasmic reticulum และส่งสารต่างๆผ่านไปยัง golgi apparatus จากนั้น glycoprotein จะถูกส่งต่อไปยังผนังของมัยอีลิน เกิดขบวนการสร้างมัยอีลินทำให้มัยอีลินงอกยาวออกไป⁴³ และเกิดขบวนการงอกใหม่ของแอกซอน⁴⁶ ในที่สุด

โมเลกุลของ แกงกลีโอไซด์ นอกจากจะเกี่ยวข้องกับขบวนการงอกใหม่ของมัยอีลินแล้ว ยังเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของ เอนไซม์ที่ผนังเซลล์ คือ (Na⁺, K⁺) ATPase ทำให้โซเดียมและโพแทสเซียมไอออน ไหลผ่านเข้าและออกนอกเซลล์ได้ดี ทำให้เกิด ศิวพราริเซชันได้เร็วขึ้น การนำสัญญาณความรู้สึกไปตามเส้นประสาทจึงเร็วขึ้น ดังนั้นผู้ที่มียาธิสภาพของเส้นประสาท เมื่อได้รับ ยาแกงกลีโอไซด์ จึงมีการรับความรู้สึกดีขึ้น

2.2.3 ผลข้างเคียงของยาแกงกลิโอไซด์

(Adverse effect of gangliosides)

ยาแกงกลิโอไซด์ ไม่มีฤทธิ์ทำให้เกิดผลข้างเคียง และจากการศึกษาไม่พบว่ามี teratogenic effect ต่อการสืบพันธุ์ ไม่พบว่ามีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน และไม่เกิด allergic encephalomyelitis ในสัตว์ทดลอง ขณะที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้ออาจมีอาการปวดเล็กน้อย หรือในบางรายอาจเกิดอาการแพ้ที่ผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาได้

2.3 พยาธิสภาพของเส้นประสาท (Neuropathy)

พยาธิสภาพของเส้นประสาท ในเส้นประสาทส่วนปลาย อาจทำให้เกิดอาการเส้นประสาท ได้รับความรู้สึกถูกทำลาย เช่น การรับสัมผัส การเจ็บปวด อ่อนหภูมิ หรือ proprioception ลดลง หรือ มีอาการเส้นประสาทสั่งการถูกทำลาย ซึ่งมีผลต่อการ เคลื่อนไหว หรือ มีอาการเส้นประสาท อัตโนมันติถูกทำลายร่วมด้วยก็ได้ พยาธิสภาพของเส้นประสาทเกิดเฉพาะเส้นประสาทเส้นใดเส้น หนึ่ง เรียกว่า mononeuropathy หรือถ้าพยาธิสภาพของเส้นประสาทนั้นเกิดกับเส้นประสาททั่วๆ ไป เรียกว่า polyneuropathy ส่วนสาเหตุของการมีพยาธิสภาพของเส้นประสาท อาจเกิดจากการ บาดเจ็บเฉพาะที่ ถูกกดหรือถูกดึง การอักเสบ การติดเชื้อ การขาดวิตามินบางชนิด เป็นโรคเรื้อรัง ต่างๆ หรือแพ้พิษต่างๆ พยาธิสภาพของเส้นประสาทอาจเป็นแบบมัลติฟอรัลถูกทำลาย หรืออาจเป็น แบบมีการสลายตัวของ แอซซอน ก็ได้

2.4 การนำกระแสประสาท (Conduction of nerve impulse)

ศักย์ทำงานแบบผสม (compound action potential) ที่เกิดในเซลล์ประสาท เรียกว่า กระแสประสาท (nerve impulse) ซึ่งเมื่อเกิดที่จุดใดจุดหนึ่งของเซลล์ประสาทแล้ว จะกระจาย กระแสประสาทออกตลอดทั้งเซลล์ประสาท

2.4.1 การนำกระแสประสาทแบบ Orthodromic และ Antidromic

ถ้ากระตุ้นเส้นประสาทหนึ่งจะเกิดศักย์ทำงานบริเวณนั้น ศักย์ทำงานจะกระจายไปได้ทั้งสอง ทิศทางจากจุดกระตุ้น แต่ในร่างกายของคนเราการกระจายของกระแสประสาทจะไปได้ทางเดียว คือ จากจุดรับการกระตุ้นบริเวณ synapse ผ่านเข้าตัวเซลล์ประสาทไปตามแอกซอนจนถึงปลาย ประสาท การเคลื่อนที่แบบนี้ เรียกว่า orthodromic conduction ส่วนการนำกระแสประสาทย้อน ทางกับที่กล่าวมา เรียกว่า antidromic conduction กระแสประสาทที่ย้อนทางไปนี้จะไม่สามารถส่ง ย้อนกลับบริเวณ synapse ได้ และกระแสประสาทจะสลายไป

เส้นประสาทส่วนปลายในสัตว์เลือดอุ่น เป็นเส้นประสาทผสมที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น เส้นประสาท sciatic ประกอบด้วยแอกซอนปนกันเป็นจำนวนมากและมีขนาดต่างๆกัน บางแอกซอนมีมัยอิลินบางแอกซอนไม่มีมัยอิลิน และเมื่อกระตุ้นเส้นใยประสาทเหล่านี้พร้อมกัน แล้ววัดความต่างศักย์ที่จุดหนึ่ง ศักย์ทำงานของเส้นใยประสาทที่มีความเร็วมากที่สุด จะไปถึงขั้ว ไฟฟ้า (record electrodes) ที่ใช้บันทึกก่อนพวกเส้นใยประสาทที่มีความเร็วช้ากว่า ศักย์ทำงานที่ วัดได้เป็นผลรวมทางพีชคณิตของศักย์ทำงานของเส้นประสาททั้งหมดที่ตอบสนองในขณะนั้น เรียกศักย์ทำงานที่วัดได้นี้ว่า ศักย์ทำงานแบบผสม (compound action potential)

2.4.2 การตรวจการนำกระแสประสาทรับความรู้สึก

การกระตุ้นเส้นประสาทและวัดศักย์ทำงานแบบผสมที่ได้ เป็นการตรวจการทำงานของเส้น ใยประสาทขนาดใหญ่ที่มีมัยอิลิน ซึ่งเป็นเส้นใยประสาทที่นำกระแสประสาทได้เร็วที่สุด กระตุ้น เส้นประสาทโดยใช้กระแสไฟฟ้าระดับ supramaximal และให้กระแสไฟฟ้าวิ่งจาก anode ไปยัง cathode ทำให้เกิดศักย์ทำงานแบบผสม จากการที่เส้นประสาทส่งการและเส้นประสาทรับความรู้ สึกเกิดดีโพลาร์ไรเซชันขึ้น

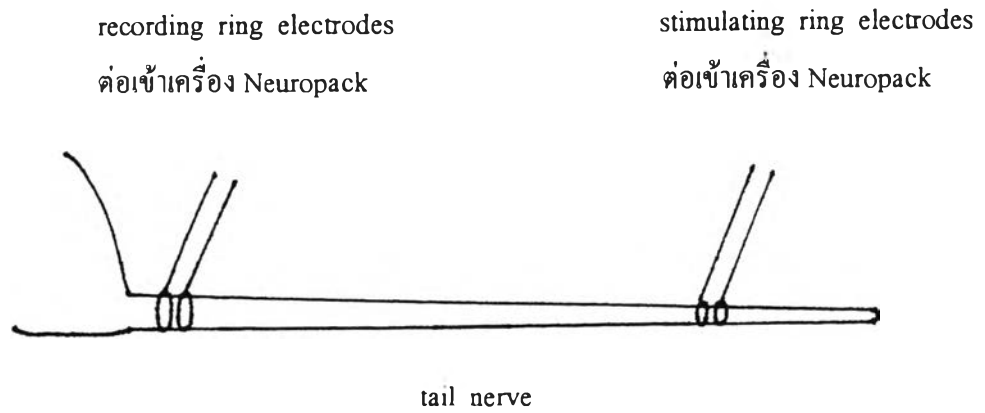
การตรวจการนำกระแสประสาทรับความรู้สึก คือ การบันทึกศักย์ทำงานแบบผสมจากการ กระตุ้นเส้นประสาทรับความรู้สึก ซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธี คือ

1. **Orthodromic stimulation** คือ การกระตุ้นเส้นประสาทจากทางส่วนปลายให้กระแสประสาทวิ่งไปทางส่วนต้น เช่น เส้นประสาท tail ของหนูแรท ซึ่งเป็นเส้นประสาทผสม ดัดขั้วไฟฟ้าที่ใช้กระตุ้นที่ปลายหางหนูแรทและดัดขั้วไฟฟ้าที่ใช้บันทึกค่าศักย์ทำงานแบบผสมที่โคนหางหนูแรท ดังรูปที่ 2

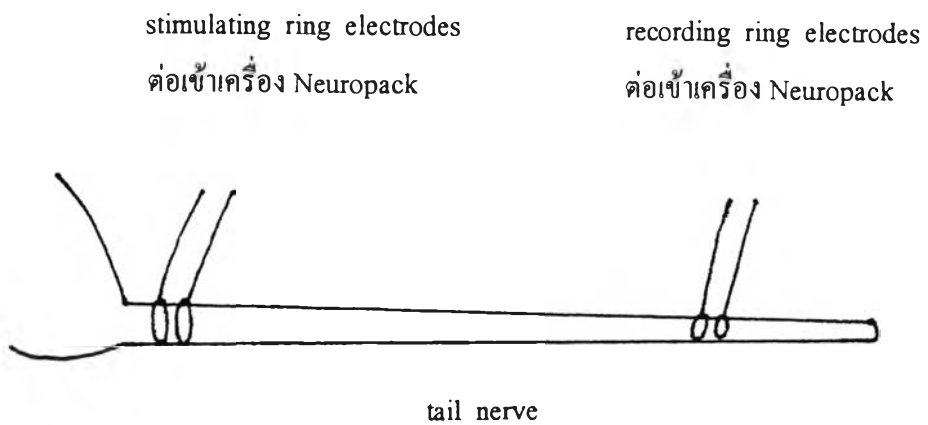
2. **Antidromic stimulation** คือ การกระตุ้นเส้นประสาทจากทางส่วนต้นให้กระแสประสาทวิ่งไปทางส่วนปลาย สวนทางกับแนวทางที่ประสาทรับความรู้สึกใช้ในการส่งผ่านกระแสประสาทไปยังไขสันหลังตามปกติ โดยดัดขั้วไฟฟ้าที่ใช้กระตุ้นที่โคนหางหนูแรทและดัดขั้วไฟฟ้าที่ใช้บันทึกค่าศักย์ทำงานแบบผสมที่ปลายหางหนูแรท ดังรูปที่ 3 ข้อเสียของการกระตุ้นวิธีนี้คือรูปร่างของศักย์ทำงานแบบผสมที่ได้ อาจถูกบิดเบือนโดยศักย์ทำงานของกล้ามเนื้อที่อยู่ใกล้ๆกับตำแหน่งที่กระตุ้นเกิดการกระตุก

	Orthodromic response	Antidromic response
amplitude	ขนาดเล็กกว่า	ขนาดใหญ่กว่า
shape	unipolar	bipolar
Conduction time (Latency)	เท่ากัน	เท่ากัน
Nerve conduction velocity (NCV)	เท่ากัน	เท่ากัน

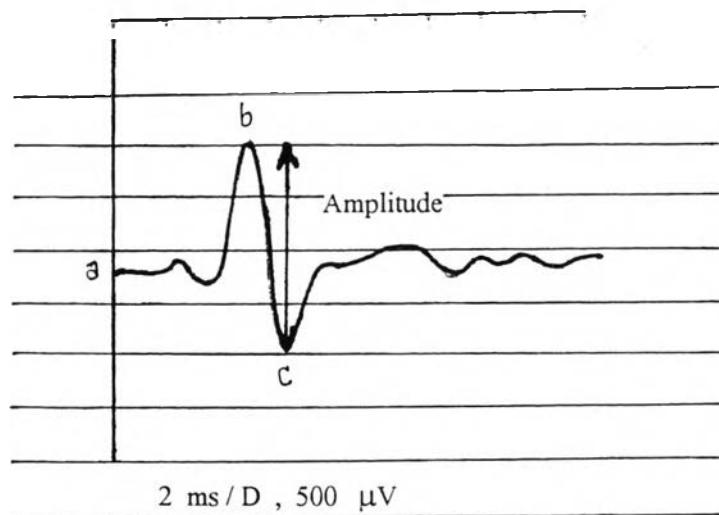
ตารางที่ 1 เปรียบเทียบศักย์ทำงานแบบผสมที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยวิธี orthodromic และ antidromic



รูปที่ 2 ภาพวาดแสดงการกระตุ้นเส้นประสาท tail ของหนูแรทแบบ orthodromic



รูปที่ 3 ภาพวาดแสดงการกระตุ้นเส้นประสาท tail ของหนูแรทแบบ antidromic



รูปที่ 4 แสดงตัวอย่าง tracing ของหนูแรทจากการวัดการนำสัญญาณประสาทด้วยเครื่อง Electromyograph Mem 3202 หรือ Neuropack

ค่าที่วัดได้จากการกระตุ้นเส้นประสาท มีดังนี้คือ

Latency หรือ **Conduction time** หมายถึง เวลาที่ใช้ในการกระตุ้นเส้นประสาทให้เกิด ศักดิ์ทำงานแบบผสม มีหน่วยเป็นมิลลิวินาที เริ่มวัดจากจุดที่เริ่มกระตุ้นถึงจุดสูงสุดของกราฟ จาก รูปที่ 4 เริ่มวัดจากจุด a ถึงจุด b

Amplitude เป็นการวัดความสูงของศักดิ์ทำงานแบบผสมที่เกิดขึ้น (ดูรูปที่ 4) โดยวัดจาก จุดสูงสุดของ negative peak ถึงจุดต่ำสุดของ positive peak ค่า Amplitude แสดงถึง จำนวน เส้นใยประสาทที่มีอยู่ในเส้นประสาท มีหน่วยเป็นไมโครโวลต์ และสามารถคำนวณหาปริมาณ ของเส้นใยประสาทได้โดยการคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟ

Nerve conduction velocity คือ ความเร็วในการนำกระแสประสาทระหว่างจุดกระตุ้นถึง จุดรับ (distance) หาด้วยค่าของ Latency มีหน่วยเป็น เมตร / วินาที

$$\text{NCV} = \text{distance} / \text{Latency}$$

เมตร / วินาที

จากงานวิจัยใช้เส้นประสาท tail ของหนูแรท ซึ่งเป็นเส้นประสาทผสม ในการแปลผลการตรวจการนำกระแสประสาท การแปลผลพิจารณาค่าของ Latency , Amplitude ค่า Latency จะแปรผกผันกับค่า NCV นอกจากนี้ควรคำนึงถึง ปัจจัยทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อการนำกระแสประสาทด้วย เช่น อายุ ความเร็วในการนำกระแสประสาทของหนูแรทที่โตไม่เต็มวัยมีค่าน้อยกว่าในหนูแรทที่โตเต็มวัย ทั้งนี้เนื่องจากเส้นประสาทของหนูแรทที่โตไม่เต็มวัยยังเจริญไม่เต็มที่ ขณะทำการวัดไม่ควรให้อุณหภูมิที่ผิวหนังสูงเกินไปหรือต่ำเกินไป ถ้าอุณหภูมิต่ำเกินไปจะทำให้ distal latency ขาวขึ้น และความเร็วในการนำกระแสประสาทจะช้าลง เส้นใยประสาทที่มีมัยอิลินและมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางโต จะส่งผ่านกระแสประสาทและนำกระแสประสาทได้เร็วกว่า เส้นใยประสาทที่มีมัยอิลินขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่าและเส้นใยประสาทที่ไม่มีมัยอิลิน