

ชื่อวิทยานิพนธ์ ระบบเรณินร่วมแองจิโอเทนซินและการพัฒนาการทำงานของไตใน
หนูขาวที่มีสติ

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ นางสาวทักษิณี มหาศิริพันธุ์

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. สันตยา ร้อยสมมุติ)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ศุภิต จิรกุลสมโชค)

บทคัดย่อ

หลักฐานจำนวนมากระบุว่า ระบบเรณินร่วมแองจิโอเทนซิน ไม่เพียงแต่มีบทบาทใน การควบคุมความดันเลือด และการทำงานของไตเท่านั้น แต่ยังเป็นปัจจัยที่กระตุ้นการเจริญเติบโต (growth factor) ด้วย การศึกษาครั้งนี้เพื่อสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า ระบบเรณินร่วม แองจิโอเทนซิน สำคัญต่อการเจริญเติบโต และการพัฒนาการทำงานของไตในหนูขาว (Sprague-Dawley rat) ในภาวะรู้สติ หนูทดลองแบ่งเป็น 6 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มควบคุม (control) คือ หนูปกติที่ไม่ได้รับแคลิโทพริลตลอดการทดลอง (n=9) กลุ่มระยะตั้งครรภ์ (lifetime) คือ ให้แคลิโทพริล (400 มก./ลิตร ในน้ำดื่ม) แก่แม่หนูตั้งแต่ตั้งครรภ์จนหย่านม แล้วลูกหนูเพศผู้ได้รับแคลิโทพริลตลอดการทดลอง (n=9) กลุ่มระยะให้นม (lactation) คือ ให้แคลิโทพริลแก่แม่หนูตั้งแต่ตั้งครรภ์จนหย่านม แล้วลูกหนูเพศผู้ได้รับแคลิโทพริลตลอดการทดลอง (n=10) กลุ่มระยะหลังหย่านม (post-lactation) คือ ให้แคลิโทพริลแก่หนูเพศผู้ตั้งแต่หย่านมอย่างต่อเนื่องตลอดการทดลอง (n=11) กลุ่มระยะสั้น (short-term) คือ ให้แคลิโทพริลแก่หนูเพศผู้ (อายุ 7-8 สัปดาห์) ตั้งแต่หลังผ่าตัดจนสิ้นสุดการทดลอง (n=13) และกลุ่มระยะตั้งครรภ์แล้วหยุดยา (discontinuation) คือ ให้แคลิโทพริลแก่แม่หนูตั้งแต่ตั้งครรภ์จนหย่านม แล้วลูกหนูเพศผู้ได้รับแคลิโทพริลจนอายุ 5 สัปดาห์ จึงหยุดยา และให้ดื่มน้ำประปาตลอดการทดลอง (n=9) เมื่อหนูเพศผู้มีอายุ 7-8 สัปดาห์ ทำการผ่าตัดใส่หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำฟีมอรัล (femoral arterial and venous catheters) และหลอดเลือดกระเพาะปัสสาวะ (bladder catheter) แล้วแยกเลี้ยงเดี่ยว

48 ชั่วโมงเพื่อพักฟื้น จากนั้นเก็บข้อมูลขณะที่หนูรู้สึกตัวดี ได้แก่ บันทึกความดันเลือดแดงตลอดการทดลอง เก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะก่อนให้ ขณะกำลังให้ และหลังให้สารละลายน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ (5 % ของน้ำหนักร่างกาย, 0.5 มล./นาฬิกา) จนสิ้นสุดการทดลอง (90 นาที) หนูที่ได้รับแคลิโทพริลทุกกลุ่มมีน้ำหนักร่างกาย หัวใจ และไต ต่ำกว่าปกติ และเฉพาะการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักร่างกายเท่านั้น ที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการได้รับยา ($Y = 1.08X + 218.66$, $r = -0.92$, $P < 0.05$) ในขณะที่พักความดันเลือดแดงเฉลี่ยของหนูที่ได้รับแคลิโทพริลทุกกลุ่มมีแนวโน้มลดต่ำลงกว่าปกติไปในทิศทางเดียวกันกับการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักร่างกาย ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ความดันเลือดแดงเฉลี่ยและอัตราการเต้นของหัวใจของแต่ละกลุ่มก่อนข้างคอกที่แม่ภายหลังให้น้ำเกลือ เมื่อหยุดการยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน ความดันเลือดแดงเฉลี่ยขณะพักของหนูวัยเจริญเต็มที่มีระดับเดียวกับหนูปกติ (กลุ่มตั้งครรภ์แล้วหยุดยา 112.6 ± 2.7 มม.ปรอท และกลุ่มควบคุม 114.6 ± 1.4 มม.ปรอท; $P > 0.05$) น้ำหนักร่างกายกลับคืนสู่ปกติได้เพียงบางส่วน แต่ยังคงต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (กลุ่มตั้งครรภ์แล้วหยุดยา 207.0 ± 4.9 กรัม และกลุ่มควบคุม 221.2 ± 4.0 กรัม; $P < 0.05$) ส่วนน้ำหนักหัวใจไม่ต่างจากปกติ ขณะที่น้ำหนักไตเพิ่มขึ้นเมทกว่าปกติ (กลุ่มตั้งครรภ์แล้วหยุดยา 2.20 ± 0.15 กรัม และกลุ่มควบคุม 1.86 ± 0.04 กรัม; $P < 0.05$) อัตราการขับทิ้งน้ำและอัตราการกรองที่กลอเมอรูลัสเมื่อได้รับน้ำเกลือ ของหนูที่ได้รับแคลิโทพริลอย่างต่อเนื่องทุกกลุ่ม มีค่าลดลงแต่ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาของการได้รับยา และความดันเลือดแดงเฉลี่ยขณะพัก และไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ส่วนอัตราการขับทิ้งโซเดียมไอออนเมื่อได้รับน้ำเกลือ ของหนูกลุ่มระยะตั้งครรภ์ ระยะให้นม และระยะหลังหย่านม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มระยะสั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ความผิดปกติในการทำงานของไตเหล่านี้ยังคงอยู่ แม้หยุดการยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน 2-3 สัปดาห์แล้วก็ตาม สัดส่วนการขับทิ้งน้ำและโซเดียมไอออนไม่แตกต่างกันระหว่างหนูทั้งหกกลุ่ม ในทางตรงกันข้ามกับการขับทิ้งน้ำและโซเดียมไอออน พบว่า อัตราการขับทิ้งโพแทสเซียมไอออนลดต่ำลงเฉพาะเมื่อหยุดให้ยา การศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า ระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินมีความจำเป็นต่อการเจริญเติบโต และการพัฒนาการทำงานของไต การยับยั้งระบบนี้ตั้งแต่ระยะแรกของการเจริญเติบโตต่อเนื่องไป ทำให้หนูวัยเจริญเต็มที่มีความผิดปกติในการเจริญเติบโต การควบคุมความดันเลือด และการทำงานของกลอเมอรูลัสของไต แต่การยับยั้งช่วงเวลาสั้นๆ ในวัยดังกล่าว อาจก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงกว่า