

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันปัญหาทางด้านสังคมและสุขภาพของประชาชนมีอัตราส่วนเพิ่มขึ้น จึงมีการศึกษาถึงผลกระทบของปัจจัยต่าง ๆ รวมทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ที่มีต่อพัฒนาการของมนุษย์ในวัยต่าง ๆ มีรายงานว่าสิ่งแวดล้อมภายในร่างกายของมารดาและลูกในระหว่างตั้งครรภ์และช่วงให้นมบุตร มีอิทธิพลในระยะยาวต่อการทำงานของระบบร่างกาย และพฤติกรรมของลูกในช่วงโตเต็มวัย (26;43;57;102) โดยเฉพาะความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ได้รับการศึกษากันอย่างกว้างขวางในสัตว์ทดลองหลายชนิด (94;139;173) แม่หนูที่ได้รับอาหารเต็มในระหว่างตั้งครรภ์หรือระยะให้นม จะทำให้ลูกหนูมีภาวะไวต่อเกลือและความดันเลือดสูงกว่าหนูในกลุ่มควบคุม (35;161) นอกจากนี้การขาดระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินในช่วงแรกของชีวิต ก็ให้ผลในทำนองเดียวกัน (47) ความเครียดในระยะให้นมโดยการแยกแม่ออกไป ส่งผลในระยะยาว คือ ลูกมีความเสี่ยงต่อการเกิดความดันเลือดสูง และมีความไวต่อความเครียดมากในช่วงโตเต็มวัย (140) นอกจากนี้ ภาวะทุพโภชนาการในช่วงตั้งครรภ์ยังทำให้ลูกหนูโตเต็มวัยมีความดันเลือดสูงขึ้น (126;175) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ความไวต่อเกลือและความดันเลือดสูงในวัยโตเต็มที่ เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ผิดปกติ โดยพบว่าสัตว์ทดลองที่มีความดันเลือดสูงมีภาวะประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้น (sympathetic hyperactivity) (66;126;140;146) ซึ่งสัมพันธ์กับความสามารถของไตในการขับน้ำและเกลือลดลง (66)

ในปัจจุบันอาหารเพื่อสุขภาพและอาหารเสริมต่าง ๆ ได้รับการสนใจมาก และมีการใช้อาหารเสริมเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ และเด็กที่กำลังเจริญเติบโต ในบรรดาอาหารเสริมสำหรับทารกและหญิงตั้งครรภ์มีส่วนประกอบที่สำคัญหนึ่ง คือ ทอรีน (taurine) (159) ทอรีน (2-aminoethane sulfonic acid) คือ กรดอะมิโนชนิดบีตาที่มีซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบที่สำคัญ จัดเป็นกรดอะมิโนชนิดไม่จำเป็นเพราะสังเคราะห์ขึ้นภายในร่างกายได้บางส่วนโดยมี methionine หรือ cysteine เป็นสารตั้งต้น แต่เนื่องจากร่างกายไม่สามารถสร้างได้เพียงพอต่อความต้องการ ดังนั้นเราจึงจำเป็นต้องได้รับทอรีนจากอาหารเพิ่มเติม ในภาวะปกติร่างกายได้รับทอรีนจากอาหาร โดยเฉพาะจากอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ และส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูปของเกลือน้ำดี และในรูปของทอรีนอิสระที่ไต (79) ทอรีนมีบทบาทในร่างกายมากมาย ได้แก่ ช่วยในการเจริญเติบโตของสมอง เป็นสารออสโมไลต์ในเซลล์ทั่วไป (89) ยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน (12;152) และมีฤทธิ์เป็นสารแอนติออกซิแดนซ์ (11;101;120;163) ในช่วงตั้งครรภ์และหลังคลอด ทารกได้รับทอรีนจากนมมารดา เพราะการสร้างกรดอะมิโนในทารกยังน้อย โดยปกติจะพบทอรีนมากในเนื้อเยื่อสมอง หัวใจ ไต และในเลือด (37;79) ปริมาณทอรีนจะสูงมากในทารก และพบว่าระดับทอรีนในเนื้อเยื่อของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ลดลงตามอายุ เนื่องจากอัตราการสร้างลดลง ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของระบบด้านอนุโมลิอิสระ การควบคุมแคลเซียม และ membrane integrity (159) มนุษย์จึงจำเป็นต้องได้รับทอรีนจากอาหารเพื่อชดเชย ซึ่งทอรีนมีเฉพาะในเนื้อสัตว์ โดยเฉพาะในอาหารทะเล ดังนั้นผู้ที่รับประทานเฉพาะอาหารที่ทำจากพืช อาทิ อาหารเจ อาหารชีวจิต และ

อาหารมังสวิรัต จึงมีแนวโน้มที่จะขาดทอรีน ซึ่งถ้าหญิงที่ตั้งครรภ์รับประทานอาหารดังกล่าวเป็นเวลานาน จะมีผลอย่างมากต่อการพัฒนาการของเด็ก

ในสัตว์ทดลองที่ขาดทอรีนในระยะตั้งครรภ์ ลูกที่คลอดออกมาจะมีความผิดปกติของสมอง และมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ (159) การได้รับทอรีนเสริมสามารถลดอัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในหนูทดลอง และลดอัตราการเกิด apoptosis ของเซลล์ตับอ่อน (10;18;100) อย่างไรก็ตามผลของการขาดทอรีนหรือได้รับทอรีนเสริมมากเกินไป มีผลระยะยาวในวัยโตเต็มที่ ต่อระบบควบคุมความดันเลือดโดยเฉพาะระบบประสาทอัตโนมัติอย่างไร ยังไม่มีรายงานที่แน่ชัด การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้บ่งชี้ว่า การได้รับทอรีนเสริมหรือการขาดทอรีนในระยะตั้งครรภ์หรือระยะให้นม ทำให้ลูกหนูเพศผู้วัยโตเต็มที่ที่มีการไหลเวียนเลือดภายในไตที่ผิดปกติไปจากหนูปกติ และมีแนวโน้มที่ความดันเลือดแดงจะสูงกว่ากลุ่มควบคุม แม้ว่าค่าความดันเลือดจะอยู่ในช่วงปกติก็ตาม (145) โดยกลไกในการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดภายในไต และการเพิ่มความดันเลือดของการขาดหรือได้รับทอรีนเสริมนี้ยังไม่เป็นที่ทราบ นอกจากนี้ความผิดปกตินี้อาจเป็นปัจจัยเสริมบทบาทของการได้รับเกลือหรือคาร์โบไฮเดรตมากต่อการควบคุมความดันเลือดในวัยโตเต็มที่หรือไม่ยังไม่มีรายงาน

ทอรีนมีฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน (152;177) ซึ่งสามารถลดอิทธิพลของระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินต่อร่างกายได้ โดยเฉพาะภาวะหัวใจโต (20) และความดันเลือดสูง (79) การศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีความดันเลือดปกติพบว่า การยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินในระยะแรกของชีวิต ทำให้หนูโตเต็มวัยมีการทำงานของไตผิดปกติ (96) และหนูเหล่านี้จะมีความดันเลือดสูงขึ้นเมื่อกินอาหารที่มีเกลือมาก (47) ซึ่งส่วนหนึ่งเนื่องจากประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้น (177) อย่างไรก็ตามการได้รับทอรีนเสริมในระยะแรกของชีวิต มีผลระยะยาวคล้ายการขาดระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินหรือไม่ ยังไม่มีรายงาน ยิ่งไปกว่านั้นการขาดระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน มีผลต่อระบบควบคุมความดันเลือดโดยระบบประสาทอัตโนมัติ และรีเฟล็กซ์บาริเรเซพเตอร์ในรายละเอียดอย่างไรยังไม่มีรายงาน

ผลการได้รับคาร์โบไฮเดรตมากในภาวะที่ขาดหรือได้รับทอรีนเสริมในช่วงแรกของชีวิต ได้รับความสนใจในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากในปัจจุบันการบริโภคอาหารที่มีแป้งและน้ำตาลมีปริมาณมากขึ้น ทั้งในประเทศไทย และประเทศแถบตะวันตก โดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่น ซึ่งสาเหตุหนึ่งมาจากการบริโภคขนมขบเคี้ยวมากเกินไปจนเป็นประจำ ในประเทศไทยพบว่าเด็ก หรือเยาวชนอายุ 6-25 ปี ร้อยละ 90 กินขนมขบเคี้ยวอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1-2 วัน ขนมขบเคี้ยวที่นิยม ได้แก่ มันฝรั่งทอด ลูกอม ช็อกโกแลต ข้าวเกรียบกุ้ง (188) อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตมากเกี่ยวข้องกับโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ และโรคหลอดเลือดหัวใจต่าง ๆ (42;131) ซึ่งความผิดปกตินี้มีความสัมพันธ์กับระบบประสาทอัตโนมัติที่ผิดปกติไป ถ้าสามารถทราบผลกระทบของสารทอรีนและอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตมาก ต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือด โดยเฉพาะหัวใจ และหลอดเลือด จะช่วยป้องกันและรักษาความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากความไม่พอดี ของการใช้อาหารเสริมหรืออาหารเพื่อสุขภาพในช่วงตั้งครรภ์ และในวัยเจริญเติบโต รวมทั้งการได้รับอาหารจำพวกแป้ง และน้ำตาลมากเกินไปในช่วงวัยหนุ่มสาว

หนูที่ได้รับคาร์โบไฮเดรตมากในรูปของแป้งหรือน้ำตาลที่นานพอเหมาะ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคอ้วน เบาหวาน และความดันเลือดสูงได้ (131;132;138) ความผิดปกตินี้เกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ

ระบบประสาทซิมพาเทติก ระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน และไตทำงานผิดปกติ โดยอาจเหนี่ยวนำผ่านภาวะด้านทานอินสุลิน (99;132;138;168) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้พบว่า หนูตัวผู้หลังหย่านมที่ได้รับกลูโคสทางน้ำดื่ม (5%glucose) นานสามสัปดาห์ จะทำให้ความสามารถของไตในการขับน้ำและเกลือลดลง โดยไม่มีผลต่อความดันเลือดและภาวะด้านทานอินสุลิน ซึ่งความผิดปกตินี้สามารถแก้ไขได้โดยการยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน (146) แต่ผลต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือด โดยเฉพาะการวัดสัญญาณประสาทโดยตรงยังไม่มีรายงาน ATII สามารถกระตุ้นประสาทซิมพาเทติกได้ ทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทรอบนอก (124) ในทางกลับกันประสาทซิมพาเทติกสามารถ กระตุ้นการทำงานของระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินได้ด้วยการกระตุ้นการคัดหลั่งเรนินที่ไต (170)

การศึกษาลักษณะนี้มีเป้าหมายเพื่ออธิบายผลของการได้รับฮอร์โมนมากเกินไป ในผู้ที่ให้ฮอร์โมนเสริมในระยะตั้งครรภ์ หรือ การขาดฮอร์โมนสำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่รับประทานเฉพาะอาหารที่ทำจากพืช อาทิ อาหารเจ อาหารชีวจิต และอาหารมังสวิรัต ต่อระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดในวัยโตเต็มที่ และทดสอบสมมติฐานที่ว่า สถานะของฮอร์โมนในช่วงแรกของชีวิตที่ต่างไปจากปกติ จะเสริมฤทธิ์ของอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตมากต่อระบบประสาทอัตโนมัติ ที่ควบคุมความดันเลือดในวัยโตเต็มที่

สมมติฐานการวิจัย

การขาดหรือได้รับฮอร์โมนเสริมในช่วงแรกของชีวิตทำให้ระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดทำงานผิดปกติ และเปลี่ยนแปลงผลการได้รับคาร์โบไฮเดรตมากต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดในหนูโตเต็มที่

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลของการขาดหรือการได้รับฮอร์โมนเสริมในช่วงแรกของชีวิต ต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดในหนูโตเต็มที่
2. เพื่อศึกษาผลของการขาดหรือการได้รับฮอร์โมนเสริมในช่วงแรกของชีวิต ต่อผลการได้รับคาร์โบไฮเดรตมากต่อระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดในหนูโตเต็มที่

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาบทบาทของฮอร์โมนในระยะที่ร่างกายกำลังเจริญเติบโต ต่อการควบคุมความดันเลือดโดยระบบประสาท ในหนูวัยโตเต็มที่ที่ได้รับอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง ทดสอบในหนูทดลองพันธุ์ Sprague-Dawley (SD) เพศผู้ อายุ 7-8 สัปดาห์ การศึกษาลักษณะนี้ใช้ทั้งหนูเพศผู้และเพศเมีย โดยการทดลองจะแบ่งหนูเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มละประมาณ 8-10 ตัว ดังนี้ กลุ่มควบคุม กลุ่มได้รับคาร์โบไฮเดรตมาก กลุ่มขาดฮอร์โมนในช่วงแรกของชีวิต กลุ่มขาดฮอร์โมนในช่วงแรกของชีวิตและได้รับคาร์โบไฮเดรตมาก กลุ่มได้รับฮอร์โมนในช่วงแรกของชีวิต กลุ่มได้รับฮอร์โมนในช่วงแรกของชีวิตและได้รับคาร์โบไฮเดรตมาก โดยหนูในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนแม่หนูได้รับฮอร์โมนผสมทางน้ำดื่มตั้งแต่เริ่มตั้งครรถ์จนคลอดลูก และตลอดระยะให้นม หนูในกลุ่มที่ขาดฮอร์โมน แม่หนูได้รับบีตาอะลานีนผสมทางน้ำดื่มตั้งแต่เริ่มตั้งครรถ์จนคลอดลูก และตลอดระยะ

ให้นม หนูในกลุ่มที่ได้รับคาร์โบไฮเดรตสูงจะได้รับกลูโคสผสมในน้ำดื่ม (5% glucose) เมื่อถูกหนูเพศผู้อายุ 7-8 สัปดาห์ จึงศึกษาการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดแดง การผ่าตัดใส่หลอดสวน หลอดเลือดกระทำในภาวะที่วางยาสลบด้วย thiopenthal ด้วยขนาดมาตรฐานที่ใช้กันทั่วไป การวัดตัวแปรต่าง ๆ กระทำหลังการผ่าตัดแล้วอย่างน้อย 48 ชั่วโมงซึ่งเป็นระยะที่เพียงพอสำหรับการพักฟื้น ของสัตว์ทดลอง จึงทำการเก็บเลือดและวัดความทนต่อกลูโคสด้วยวิธีการ และเครื่องมือที่เป็นที่ยอมรับแพร่หลาย โดยสัตว์ทดลองจะได้รับเลือดทดแทนจากหนู (donor rat) ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน ในปริมาณเท่ากับตัวอย่างเลือดที่เสียไป เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการเสียเลือด การศึกษาการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดแดง ในภาวะที่มีสติ กระทำในสภาพแวดล้อมเงียบสงบ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะเครียด และให้หนูทดลองได้พักหลังจากต่อหลอดสวนหลอดเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที หรือจนความดันเลือดแดงคงที่อย่างน้อย 20 นาที การทดสอบความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ ใช้วิธีที่ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่แล้วและเป็นที่ยอมรับ การวัดการทำงานของประสาท ซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงไตกระทำในภาวะที่วางยาสลบด้วย thiopenthal ในการศึกษาครั้งนี้ เครื่องมือที่ใช้เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้กันแพร่หลาย (Biopac system, CA, USA)

เมื่อสิ้นสุดการทดลองหนูจะถูกฆ่าด้วยการให้ยาสลบในปริมาณสูง ตัดหัวใจและไตซึ่งน้ำหนักทันที การวิเคราะห์ข้อมูลจัดทำโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์และใช้สถิติ One-way ANOVA และ Post Hoc test นอกจากนี้สัตว์ทดลองถูกเลี้ยงในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิ ($25 \pm 1^{\circ}\text{C}$) ควบคุมเวลากลางวัน/กลางคืน อาหารและน้ำถูกตรวจสอบ และเพิ่มเติมให้พอเพียงทุกวันจนสิ้นสุดการทดลอง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงบทบาทของทอรีนในระหว่างที่ร่างกายกำลังเจริญเติบโต ต่อการควบคุมความดันเลือดแดงโดยระบบประสาท รวมทั้งอิทธิพลของปัจจัยดังกล่าวในหนูวัยโตเต็มที่ที่ได้รับอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษาวิจัยครั้งนี้คือ

1. สามารถบอกอิทธิพลของการได้รับทอรีนเสริม หรือการขาดทอรีนในช่วงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร ต่อการควบคุมความดันเลือดแดงโดยระบบประสาทอัตโนมัติ
2. สามารถบอกถึงความสัมพันธ์ของสถานะของทอรีนในช่วงแรกของชีวิต และผลของการได้รับอาหารที่มีน้ำตาลสูง ต่อระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดแดงในหนูโตเต็มวัย
3. สามารถนำความรู้ที่ได้ไปใช้แนะนำในมารดาที่ตั้งครรภ์ และกำลังให้นมบุตร
4. อธิบายข้อจำกัดของการใช้ทอรีนในอาหารเสริมได้
5. อธิบายบทบาทของทอรีนในช่วงแรกของชีวิต ที่มีต่อการทำงานของร่างกายในระยะยาวได้