

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ผลของยาขับปัสสาวะฟูโรซีไมด์ ต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ของหนูถีบจักร

The effects of furosemide on intestinal motility in mice

คณะนักวิจัย

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1. นางสาวพิศเรศ คุ่มถ้วน | หัวหน้าโครงการวิจัย |
| 2. นางสุภาพ นวลพลับ | ผู้ช่วยวิจัย (นักวิทยาศาสตร์) |
| 3. นางสาวกานต์นรี แก้วสระโร | ผู้ช่วยวิจัย (นักศึกษาปริญญาตรี) |
| 4. รศ. ศิริพันธุ์ หิรัญญะชาติธาดา | ที่ปรึกษาโครงการวิจัย |

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก เงินรายได้มหาวิทยาลัย

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประจำปีงบประมาณ....2558.....รหัสโครงการ*SCI580768S.....

*เป็นรหัส 10 ตัวตามที่ระบุในสัญญาเงินทุน ตัวอย่างเช่น ENG560001S

ส่วนที่ 2 เนื้อหา ประกอบด้วย

- 1.ชื่อชุดโครงการ (ระบุกรณีเป็นโครงการย่อยภายใต้ชุดโครงการ) -
- 2.ชื่อโครงการเดี่ยว หรือโครงการย่อยทุกโครงการ ผลของยาขับปัสสาวะฟูโรซีไมด์ ต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ของหนูขาวใหญ่ (The effects of furosemide on intestinal motility in rats)

3.คณบดี/นักวิจัย และหน่วยงานต้นสังกัด (คณะ/ภาควิชา หรือหน่วยงาน)

- 3.1 นางสาวพิศเรศ คุ่มถ้วน หัวหน้าโครงการวิจัย
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. สงขลานครินทร์
- 3.2 นางสุภาพ นวลพลับ ผู้ช่วยวิจัย (นักวิทยาศาสตร์)
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. สงขลานครินทร์
- 3.3 นางสาวกานต์นรี แก้วสะโร ผู้ช่วยวิจัย (นักศึกษาปริญญาตรี)
ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. สงขลานครินทร์
- 3.4 รศ. ศิริพันธ์ ธีรบุญชาติธาดา ที่ปรึกษาโครงการวิจัย
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. สงขลานครินทร์

4.กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความกรุณาอย่างสูงจาก รองศาสตราจารย์ ดร.ศิริพันธ์ ธีรบุญชาติธาดา อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย ที่คอยให้คำปรึกษา คำแนะนำ และข้อเสนอแนะต่าง ๆ ในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ภาควิชาสรีรวิทยาและบุคลากรเรือนเลี้ยงสัตว์ทดลองทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่เครื่องมือ และอุปกรณ์ต่าง ๆ ตลอดระยะเวลาในการทำโครงการวิจัย และที่สำคัญที่สุดขอขอบคุณกองทุนวิจัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้อนุมัติเงินอุดหนุนการวิจัย ประเภทพัฒนานักวิจัย ประจำปีงบประมาณ 2558 ให้แก่โครงการวิจัยนี้ (สัญญาเลขที่ SCI580768S)

5.บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

ฟูโรซีไมด์ (furosemide) เป็นยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ co-transporter ซึ่งอยู่ที่หน่วยไตส่วน thick ascending ของ Henle's loop ทำให้เกลือแร่และน้ำถูกขับทิ้งออกจากร่างกายทางปัสสาวะมากขึ้น นอกจากนี้ furosemide ยังมีผลต่ออวัยวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการขับถ่ายปัสสาวะ โดยสามารถจับกับตัวรับของ GABA ชนิด A (GABA-A receptor) ซึ่งพบตัวรับชนิดนี้ได้ในระบบประสาทของทางเดินอาหาร ดังนั้นวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือเพื่อศึกษาผลของ furosemide ต่อการหด

ตัวของกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) และลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (proximal colon) ในหนูถีบจักร หลังจากสัตว์ทดลองสลบแล้ว ทำการผ่าตัดเปิดช่องท้อง นำชิ้นส่วนของลำไส้มาแขวนไว้ใน organ bath ผูกปลายลำไส้ด้านหนึ่งไว้กับ force transducer เพื่อแปลงสัญญาณการหดตัวให้เป็นสัญญาณไฟฟ้า โดยสัญญาณที่ได้จะถูกส่งต่อไปให้กับ PowerLab System ใน organ bath ลำไส้จะได้รับ furosemide, GABA, muscimol (GABA receptor agonist) และ atropine (muscarinic receptor antagonist) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ จากการทดลองพบว่า furosemide ที่ความเข้มข้น 50 100 และ 500 $\mu\text{mol/L}$ มีผลลด amplitude ของการหดตัวของ ileum และ colon โดยตรง GABA ที่ความเข้มข้น 1 mmol/L และ muscimol ที่ความเข้มข้น 10-60 $\mu\text{mol/L}$ มีผลเพิ่ม amplitude ของการหดตัวของ ileum ในขณะที่ GABA ที่ความเข้มข้นสูง (50-100 mmol/L) และ muscimol ที่ความเข้มข้น 60 $\mu\text{mol/L}$ มีผลลดการหดตัวของ colon อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การหดตัวของ ileum และ colon ยังถูกยับยั้งด้วย atropine เพื่อที่จะศึกษากลไกการทำงานของ furosemide ลำไส้จะได้รับ muscimol หรือ atropine หลังจากได้รับ furosemide พบว่าการหดตัวของลำไส้ส่วน ileum ที่ได้รับ furosemide ร่วมกับ muscimol หรือ atropine ไม่แตกต่างจากลำไส้ที่ได้รับ furosemide เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามขนาด amplitude ของลำไส้ส่วน colon ที่ได้รับสารทั้งสองชนิดมีค่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับลำไส้ที่ได้รับ furosemide เพียงอย่างเดียว จากผลการทดลองจึงสรุปได้ว่า furosemide สามารถลดการหดตัวของลำไส้ส่วน ileum และ proximal colon ได้โดยตรงโดยผ่านการยับยั้งและกระตุ้นการทำงานของ GABA-A receptor ตามลำดับ ส่งผลให้ลดการหลั่ง acetylcholine

The loop diuretic furosemide has an action to inhibit $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ co-transporter at the thick ascending limb of Henle's loop resulting in diuresis. Furosemide also has the non-diuretic effects by binding to GABA-A receptor which may involve the gastrointestinal tract. The aim of this study was to investigate the effects of furosemide on smooth muscle contractions in mice ileum and proximal colon. Each intestinal segment suspended in an organ bath was connected to a force transducer. Signal output of mechanical activity was amplified and recorded for analysis using PowerLab System. After equilibration, the intestine was directly exposed to furosemide, GABA, GABA-A receptor agonist (muscimol), or muscarinic receptor antagonist (atropine). Furosemide (50, 100 and 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$) acutely reduced the amplitude of ileal and colonic contraction. In the ileum, 1 mmol L^{-1} GABA and 10-60 $\mu\text{mol L}^{-1}$ muscimol significantly increased the amplitude, whereas in the colon, 50-100 mmol L^{-1} GABA and 60 $\mu\text{mol L}^{-1}$ muscimol decreased the contractions. The contractions were also significantly suppressed by

atropine. To investigate the mechanisms underlying the inhibiting effect of furosemide, furosemide was added to the organ bath prior to the addition of muscimol or atropine. A comparison of furosemide combined with muscimol or atropine group and furosemide group showed no significant difference of the ileal contraction, but the amplitude of colonic contraction significantly decreased when compared to adding furosemide alone. These results suggest that furosemide can reduce the ileal and proximal colonic contraction mediated by blocking and supporting of GABA-A receptor, respectively, resulting in decreased acetylcholine release.

6.บทสรุปผู้บริหาร (Executive Summary) ประกอบด้วย

6.1 บทนา (เขียนสั้น ๆ ถึงปัญหาและที่มาของการทาวิจัยเรื่องนี้ เหมือนการเขียน Introduction ของ Manuscript)

Furosemide เป็นยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ในการรักษาโรคหัวใจ ล้มเหลว ตับแข็ง ความดันโลหิตสูง และ โรคไต โดยจะออกฤทธิ์ที่ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ co-transporter ซึ่งอยู่ที่หน่วยไต ส่วน thick ascending of Henle's loop มีผลยับยั้งการดูดกลับเกลือแร่จากท่อไตเข้าสู่กระแสเลือด ส่งผลให้ เกลือแร่และน้ำถูกขับทิ้งออกจากร่างกายทางปัสสาวะมากขึ้น ปัจจุบันได้มีการศึกษาผลของ furosemide ต่อ อวัยวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการขับถ่ายปัสสาวะ (non-diuretic effects) เช่น ผลต่อทางเดินหายใจ ทำให้ การแลกเปลี่ยนแก๊สและการทำงานของปอดดีขึ้นในเด็กแรกเกิดที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวหรือปอดเรื้อรัง ผลต่อ กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้มีการคลายตัวมากขึ้น และอาจมีผลต่อทางเดินอาหารได้ด้วย (Cotton et al., 2012) เนื่องจากมีการศึกษาภายในสมองของสัตว์ทดลองพบว่า furosemide สามารถยับยั้งการทำงานของ gamma-aminobutyric acid (GABA) โดยจับกับตัวรับของ GABA ชนิด A (GABA-A receptor) (Minier and Sigel, 2004) โดยนอกจากพบ GABA และ GABA receptor ในระบบประสาทส่วนกลางแล้ว ยังสามารถพบสาร สื่อประสาทและตัวรับของสารสื่อประสาทชนิดนี้ในระบบประสาทของทางเดินอาหารได้อีกด้วย และได้มีการ ทดลองให้ GABA แก่ลำไส้ใหญ่ของหนูถีบจักร พบว่า GABA มีผลเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ (Auteri et al., 2014) จึงเป็นไปได้ว่า furosemide อาจมีผลต่อทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งการหดตัวของ ลำไส้ผ่านทาง GABA receptor

อย่างไรก็ตามผล GABA receptor antagonist ของ furosemide ยังมีการศึกษาเฉพาะในระบบประสาท ส่วนกลาง และยังไม่มีการศึกษาใดแสดงความสัมพันธ์ของ furosemide กับ GABA receptor ในทางเดินอาหาร เลย นอกจากนี้ยังมีผลสำรวจของผู้ป่วยที่ได้รับยา furosemide พบว่าในบางรายมีอาการอุจจาระเป็นเลือด ท้องผูก หรือท้องเสีย (Fosnes et al., 2011) จึงเป็นไปได้ว่าการได้รับยา furosemide มากเกินไปอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงของยา โดยมีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เช่น ลำไส้ได้