บทวิจารณ์

การสอดแทรกยีน renin ในหนู m(Ren-2)27 (TG) จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบ local renin-angiotensin ทำให้มี Angiotensin II (Ang II) ในหัวใจเพิ่มขึ้น (Campbell *et al*, 1995) และจากการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ AT_1 receptorsทั้งใน SA และ AV node ในทุกช่วงอายุที่ศึกษาเมื่อเทียบกับกลุ่ม SD การที่หนู TG มีปริมาณ Ang II และ AT_1 receptors เพิ่มขึ้นนั้นอาจเป็นสาเหตุทำให้มีการเกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis เพิ่มขึ้น ซึ่งในการวิจัยนี้พบว่าหนูกลุ่ม TG มีจำนวน apoptic nuclei/mm^2 มากกว่าหนูกลุ่ม SD ทั้งใน SA และ AV node ในทุกช่วงอายุ (2 วัน, 1 สัปดาห์ และ 2 สัปดาห์) สอดคล้องกับการศึกษาของ Lie *et al* (2000) ซึ่งพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ apoptosis ในหัวใจของหนู spontaneously hypertensive rat (SHR) Ang II โดยผ่านการทำงานของ AT_1 receptors มีผลในการชักนำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Kajstura *et al*, 1997 และ Cigola *et al*, 1997) โดย Ang II จะทำให้มีปริมาณของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ (cytosolic free calcium) เพิ่มขึ้นโดยการกระตุ้นให้ Ca^{2+} ผ่านเข้ามาในเซลล์โดยผ่าน voltage – gated L – type calcium chanels ซึ่งจะไปมีผลกระตุ้น calcium-dependent DNase enzymes เนื่องจาก calcium เป็น cofactor ของ Ca^{2+}-dependent DNase I ซึ่งจะไปทำให้เกิดการแตกหักของ DNA (double strand clevage of DNA) (Cigola *et al*, 1997) ดังนั้นอาจจะกล่าวได้ว่า Ang II โดยผ่านการทำงานของ AT_1 receptors มีส่วนชักนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ใน SA และ AV node เช่นเดียวกับในกล้ามเนื้อหัวใจ

จากการศึกษาพบว่า apoptosis ใน SA และ AV node ทั้งในหนู SD และ TG มีจำนวนลดลงเมื่อหนูมีอายุมากขึ้น สอดคล้องกับงานวิจัยของ Kajstura *et al*, (1995) ซึ่งศึกษาปริมาณของ apoptosis ของหัวใจหนูหลังคลอด โดยพบว่า apoptosis เกิดขึ้นทันทีหลังคลอดและจะมีปริมาณลดลงมากเมื่อหนูอายุ 11 วันและหลังจากนั้นไม่พบ apoptosis เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าช่วงเวลา 1-2 อาทิตย์ ภายหลังคลอดเป็นช่วงเวลาสำคัญของขบวนการ morphogenesis ของ conduction system (James, 1994) และ apoptosis เป็นขบวนการที่มีบทบาทสำคัญของการ morphogenesis ปริมาณของ apoptosis ที่มากเกินไปจะมี ผลทำให้เกิดการพัฒนาการที่ผิดปกติของระบบนำสัญญาณไฟฟ้า พบว่า apoptosis เป็นสาเหตุที่สำคัญในการทำให้เกิดการพัฒนาที่ผิดปกติของ AV node, SA node และ internodal pathway ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะกีดกัน AV อย่างสมบูรณ์ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (James *et al*, 1996)ซึ่งแนวคิดของ apoptosis นี้เป็นการอธิบายภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในเด็กซึ่งเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะตั้งแต่แรกเกิดและอาจสัมพันธ์กับระบบ renin-angiotensin ที่ผิดปกติ แต่แนวคิดของ apoptosis นี้ไม่สามารถอธิบายการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดขึ้นในผู้สูงอายุได้

นอกจากนี้ Ang II โดยผ่านการทำงานของ AT_1 receptors นั้นพบว่ามีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยการศึกษาของ Kass *et al*, (1981) พบว่าการกระตุ้น AT_1 receptors บน SA node และ AV node นั้น มีผลทำให้เกิดการสร้าง spontaneous electrical activity หรือเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อ electric stimulation Mello (2001) อธิบายว่าการกระตุ้น ระบบ renin – angiotensin จะไปมีผลทำให้เกิดการกระตุ้นที่ AT_1 receptors ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นของ protein

kinase C เช่นกัน แต่จะไปมีผลทำให้เกิดขบวนการ phosphorylation ของ junctional proteins ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการลดลงของ junctional conductance ทำให้เกิดการลดลงของความเร็วของการนำกระแสประสาท (conduction velocity) หรือขัดขวางการนำกระแสประสาท (block of conduction) ส่งผลให้เกิด reentrant rhythms นำไปสู่การอธิบายว่า Ang II โดยการทำงานของ AT_1 receptors เป็นเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

จากการศึกษานี้พบว่า AT_1 receptors ภายใน SA node ของหนูทั้ง SD และ TG นั้นมีปริมาณลดลง ในขณะที่ใน AV node นั้น AT_1 receptors มีปริมาณหนาแน่นมากเมื่ออายุมากขึ้น แต่ในการศึกษาครั้งนี้ศึกษาไปจนถึงหนูอายุ 2 สัปดาห์ ขณะที่การศึกษาของ Sechi *et al* (1990) ซึ่งศึกษาในหนูอายุ 10 และ 14 สัปดาห์ พบว่ามี AT_1 receptors ใน AV node ในปริมาณสูงในขณะที่ใน SA มีปริมาณน้อยกว่ามาก (Sechi *et al.*,1990) อาจอธิบายว่า AT_1 receptors ในอายุน้อยน่าจะมีผลต่อ SA node มากกว่าขณะที่อายุเพิ่มขึ้น AT_1 receptors จะมีผลต่อ AV node มากกว่า ซึ่งสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ AT_1 receptor ทั้งใน SA และ AV นั้นยังต้องการศึกษาต่อไป

นอกจากนี้ยังพบว่าหนู TG มีปริมาณ AT_1 receptors ทั้งใน SA และ AV node ทุกช่วงอายุมากกว่าหนู SD ซึ่งการมีปริมาณที่มากเกิน (overexpression) ของ AT_1 receptors นั้นพบว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิด bradycardia ร่วมกับ heart block ซึ่งทำให้เสียชีวิตภายใน 1 สัปดาห์แรก ในหนู MHC – AT_1 transgenic mice (Hein *el al.*, 1997) นอกจากนี้พบว่าการให้ AT_1 receptor antagonist, CV-11974 สามารถป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะใน wild-type mice (Harade *et al*, 1998) ได้มีการนำ AT_1 receptor antagonist (losartan) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่สูงอายุที่ป่วยด้วยโรคหัวใจล้มเหลว พบว่าสามารถลดอัตราการตายจากการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันได้ถึง 46% ซึ่งเชื่อว่าการสกัดกั้น AT_1 receptors อย่างสมบูรณ์ (complete blockade of AT_1 receptors) จะส่งผลในการป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Pitt *et al.*, 1997) ซึ่งสนับสนุนบทบาทของ Ang II ที่เกี่ยวข้องกับการชักนำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยผ่านการทำงานของ AT_1 receptors อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้สอดคล้องกับงานวิจัยอื่นที่กล่าวมาในเบื้องต้นว่า Ang II โดยการทำงานผ่าน AT_1 receptors อาจจะมีส่วนทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หากแต่อธิบายภาวะทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเสนอในแง่มุมของ Ang II อาจจะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ใน SA และ AV node ปริมาณ apoptosis ที่มากเกินไปจะส่งผลทำให้เกิดการพัฒนาการที่ผิดปกติของ SA และ AV node และจะส่งผลให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติ ซึ่งจะมีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในที่สุด ดังนั้นการศึกษาในอนาคตถึงผลของ AT_1 receptors antagonist ในการลดปริมาณของ apoptosis ใน SA และ AV node ในหนูที่มีความดันโลหิตสูง จึงมีความจำเป็น เพื่อเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ