

นิพนธ์ฉบับ

ผลของการทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีต่อการทำงานของไตในสุนัข*

บังอร ชมเดช**

ทวินศรี วรารณ**

พงศ์ศักดิ์ พันธุ์สิน***

Chomdej B, Voravarn T, Pansin P. The effect of experimental biliary obstruction on renal functions in dogs. Chula Med J 1984 May; 28 (5) : 521-530

Jaundiced patients have a greater tendency to develop renal failure after surgery or episode of hypotension than do nonjaundiced patients. Different mechanisms have been suggested to explain this phenomenon including anoxia, hypotension, toxic effect of bilirubin and endotoxin from intestinal flora. The present study was undertaken to investigate the renal function changes after inducing obstructive jaundice in dogs.

In fifteen mongrel dogs, weight 9-15 kilograms, obstructive jaundice were produced by ligating the common bile duct. After operation, the liver and renal functions were determined once a week. In three dogs, these functions (20%) were essentially unchanged. Significant decreases of renal and liver functions were noted in 12 dogs (80%). Nine of these developed severe symptoms and died during fourth to eighth week after operation. The remaining three dogs recovered after fifth week. Pathological finding of two severely ill dogs showed acute congestion with cholestasis and proliferation of Kupffer's cell. Acute and severe tubular necrosis were found in the kidney.

From this study, it appears that obstructive jaundice play an important part in causing death in animals. Renal failure may develop by retraction of blood volume. Laboratory findings do not show serious changes in renal functions. Bilirubin and endotoxin may have little or no effect on producing renal failure.

* ได้รับการสนับสนุนจากทุนไชนาเมดิคัลบอร์ด คณะแพทยศาสตร์ (CMB 75-345) ประจำปี 2521

** ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Helwig และ Schultz ในปี 1932 ได้รายงานผู้ป่วยไตวายอย่างเฉียบพลันภายหลังผ่าตัดแก้ไขการอุดตันของท่อน้ำดี และได้เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า "A Liver kidney syndrome"⁽¹⁾ เนื่องจากเขาพบว่าเซลล์ตับของผู้ป่วยถูกทำลายทั่ว ๆ ไปและมีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นและกระจุกกระจายในตับ การเปลี่ยนแปลงนี้พบมากบริเวณใกล้ ๆ ท่อน้ำดี ที่ไตพบว่าไตมีขนาดโตขึ้น เซลล์ของทубูลตาย ไม่มีลักษณะของการอักเสบหรือ bile nephrosis ให้เห็น แต่พบมีเลือดออกใต้แคปซูลของไต นอกจากนี้ยังพบมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารด้วย เขาให้ข้อคิดที่น่าจะเป็นผลของพิษจากตับ หรือเกิดจากมีภาวะเลือดออกได้ง่าย หรือมีความผิดปกติของการเผาผลาญอาหารของเซลล์ตัวเอง ต่อมาภายหลังได้มีผู้ทำการศึกษาอีกมาก มีรายงานเพิ่มเติมที่น่าจะเป็นผลของการที่มีความดันเลือดต่ำ แล้วไปมีผลต่อไต เนื่องจากว่าร่างกายมีปริมาณน้ำลดลง^(2,3,4) ผู้ป่วยเหล่านี้มีความไวต่อการขาดออกซิเจน^(5,6) ซึ่งสามารถป้องกันได้⁽⁶⁾ Zollinger และพวกเชื่อว่าการให้เลือดและวิตามินเคก่อนและในขณะที่ทำการผ่าตัดในผู้ป่วยเหล่านี้จะลดอัตราการตายลง⁽⁴⁾ เพราะมีการเสียเลือดขณะทำการผ่าตัดตามมาด้วยความดันโลหิตต่ำแล้วเกิดอาการข้างเคียงจนถึงแก่กรรมไป Cattel ไม่พบความ

สำคัญของการเสียเลือดเลยจากผลของการศึกษาทั้งในผู้ป่วยและสัตว์ทดลอง⁽⁷⁾ เขาพบเพียงอัตราการกรองของไตและปริมาณเลือดที่เข้าสู่ไตลดลงเท่านั้น⁽⁸⁾ ยังมีผู้เสนอแนะว่าน่าจะเนื่องจาก bile acid⁽⁹⁾ หรือบิลิรูบินเองไปมีผลโดยตรงต่อไต^(5,10) ซึ่งอาจจะเกิดจากบิลิรูบินทำให้ไตขับน้ำและเกลือโซเดียมออกมากจนทำให้ร่างกายขาดน้ำ⁽²⁾ มีรายงานขัดแย้งเนื่องจากพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายได้ทั้ง ๆ ที่บิลิรูบินเพียง 2 มิลลิกรัมในเลือด 100 มิลลิลิตร ในทางตรงกันข้ามในขณะที่บิลิรูบินในเลือดเพิ่มขึ้นถ้าไม่ทำให้ไตขาดออกซิเจนร่วมไปด้วยแล้วไม่จำเป็นต้องเกิดภาวะไตวายร่วมด้วย⁽¹¹⁾ มีรายงานเสริมอีกว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตวายกับความเข้มข้นของบิลิรูบินในเลือด⁽¹²⁾ นักวิจัยหลายคนเชื่อว่าเป็นผลของสารพิษภายในร่างกายโดยอธิบายว่าเนื่องจากเซลล์ตับถูกทำลาย ความสามารถในการทำลายพิษต่าง ๆ ลดลง สารพิษที่เหลือค้างอยู่ถูกขับออกทางไตทำให้ไปมีพิษต่อไต⁽¹⁾ ถ้าป้องกันผลของพิษนี้ต่อร่างกายได้จะป้องกันการเกิดไตวายได้^(13,14,15,16) อย่างไรก็ตามมีผู้เสนอว่าการที่ตับเสียทำให้เกิดภาวะโปรตีน ในเลือดต่ำ จึงไปมีผลต่อการดูดซึมสารของไต ทำให้ร่างกายเสียสมดุลย์ แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา⁽¹⁷⁾ หรืออาจจะผ่านทางอัลโดสเตอโรนก็ได้⁽¹⁸⁾ ข้อเสนอนี้ไม่ค่อยมีคนเห็นด้วย⁽¹⁹⁾

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ใช้สุนัขเป็นสัตว์ทดลองเลือกที่เป็นเพศผู้สุขภาพดี ขนาดโตเต็มที่น้ำหนักประมาณ 9-15 กิโลกรัม เริ่มด้วยนำสุนัขมาเลี้ยงไว้ 2 สัปดาห์เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการเจ็บป่วยหรือติดเชื้อมาจากข้างนอก ต่อมาเจาะเลือดและเก็บบัสสาวะ 24 ชั่วโมง หากค่าต่าง ๆ ดังนี้ คือ total bilirubin (T.B), direct bilirubin (D.B), serum glutamic oxaloacetic transminase (SGOT), serum glutamic phosphatase transminase (SGPT), alkali phosphatase (A.P), ความเข้มข้นของ creatinine, BUN, sodium, potassium, osmolality ในพลาสมา ตลอดจนตรวจหาความเข้มข้นของ creatinine, sodium, potassium และ osmolality ในบัสสาวะ ขณะเดียวกันตรวจหาค่าปริมาณเลือดที่เข้าสู่ไต (RBF) โดยวิธี radio isotope technique⁽²⁰⁾ การวัดค่าควบคุมจะทำ 2 ครั้ง ก่อนการทดลอง

เมื่อได้ค่าควบคุมแล้วทำให้สุนัขสลบโดยฉีด sodium barbital 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยวิธีการปราศจากเชื้อโรคผ่าตัดทางหน้าท้อง แยกท่อน้ำดีรวมให้เห็นชัดเจน ผูกท่อน้ำดีรวม 2 แห่ง ห่างกันเล็กน้อยให้แน่น ตัดตรงกลางระหว่างรอยผูก เพื่อไม่ให้ น้ำดีจากตับไหลเข้า

สู่ถุงน้ำดี เย็บปิดหน้าท้อง ต่อจากนั้นทุกสัปดาห์ทำการเก็บบัสสาวะและเจาะเลือดมาตรวจหาค่าต่าง ๆ เหมือนค่าควบคุม สุนัขที่ป่วยมากและเสียชีวิตไป ได้ตัดเอาตับและไตไปทำการตรวจทางพยาธิวิทยา

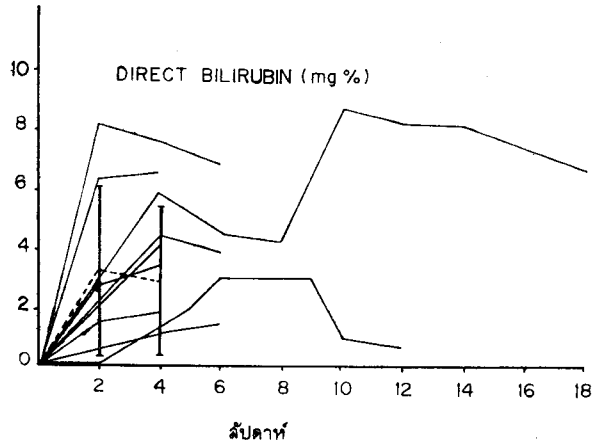
ผลการทดลอง

ทำการทดลองตัดแยกท่อน้ำดีในสุนัข 15 ตัว สุนัข 3 ตัว (20%) ไม่พบสมรรถภาพของตับและไตลดลง จึงไม่ได้นำผลการทดลองมาวิเคราะห์ ทั้งนี้อาจจะเนื่องจากการผ่าตัดผูกท่อน้ำดีรวมไม่หมดก็ได้ ได้นำเอาข้อมูลจากสุนัขที่มีอาการป่วยและสมรรถภาพของตับลดลงมาวิเคราะห์ทั้งหมด 12 ตัว (80%) พบว่าเสียชีวิต 9 ตัว อีก 3 ตัวอาการต่าง ๆ ค่อย ๆ ดีขึ้นภายหลังสัปดาห์ที่ 5 แล้วหายเป็นปกติในที่สุด ในจำนวนสุนัข 9 ตัวที่เสียชีวิตมีเพียง 3 ตัวเท่านั้นที่พบว่าสมรรถภาพของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

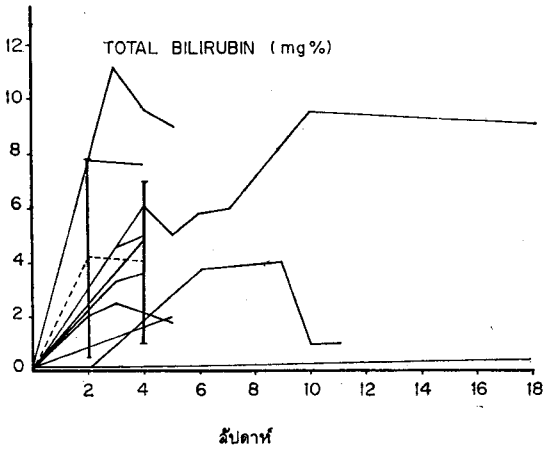
นำข้อมูลจากสุนัข 9 ตัว ที่เสียชีวิตมาวิเคราะห์พบว่าสมรรถภาพของตับลดลงอย่างเห็นได้ชัด ดังแสดงในรูปที่ 1 ถึงรูปที่ 5 สมรรถภาพของไตลดลงไม่มากนักดังแสดงในรูปที่ 6 ถึงรูปที่ 10

ตรวจสอบสุนัขที่มีสมรรถภาพของไตลดลงทางพยาธิวิทยาพบว่าเซลล์ตับถูกทำลาย มีน้ำดี

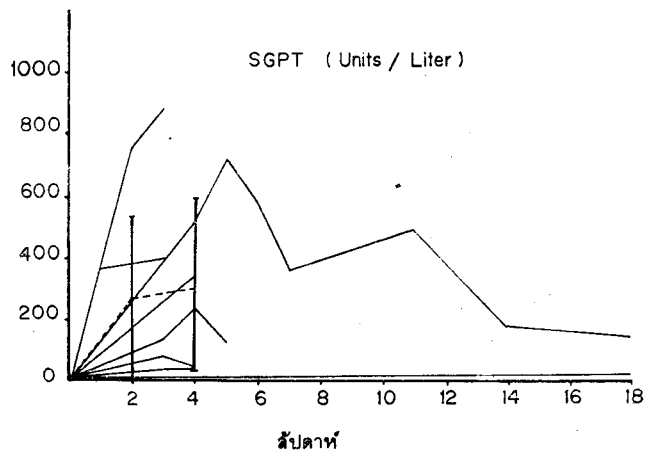
1. สมรรถภาพของตับ ดังแสดงในรูปที่ 1-5



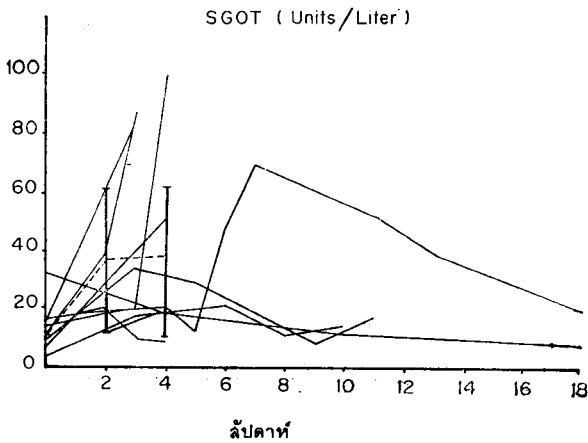
รูปที่ 1



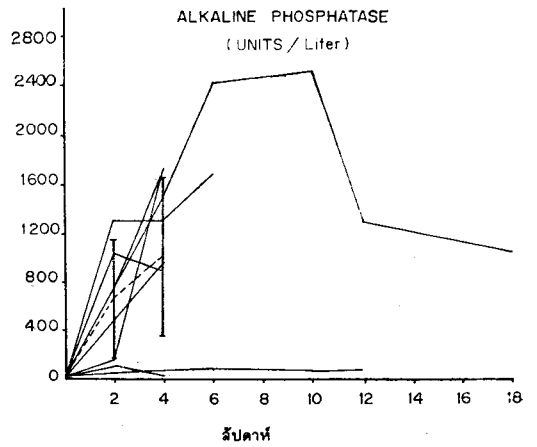
รูปที่ 2



รูปที่ 3

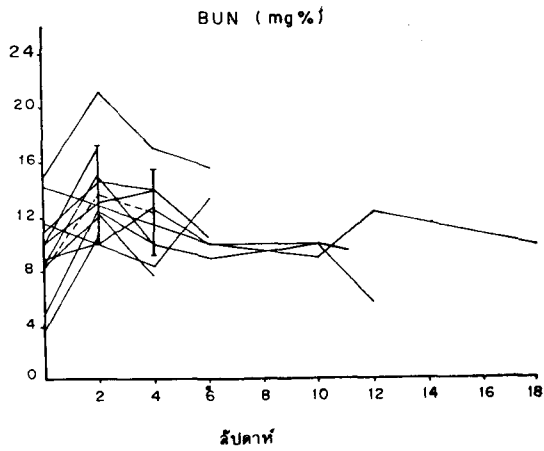


รูปที่ 4

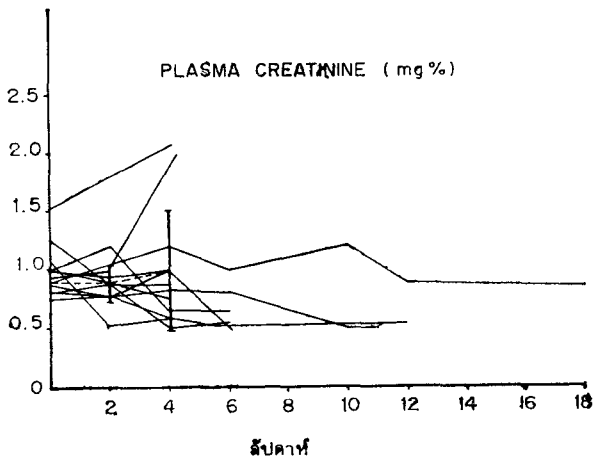


รูปที่ 5

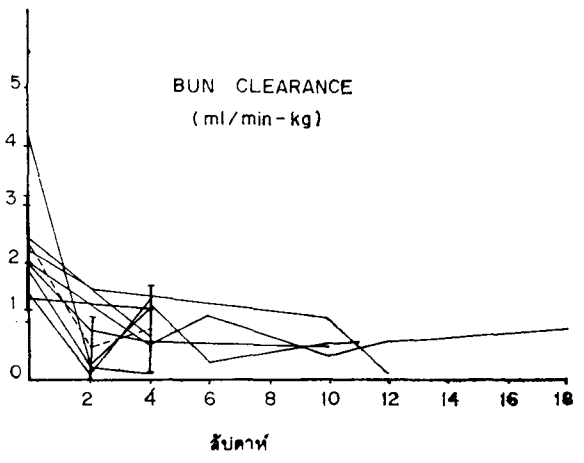
2. สมรรถภาพของไต ดังแสดงในรูปที่ 6-10



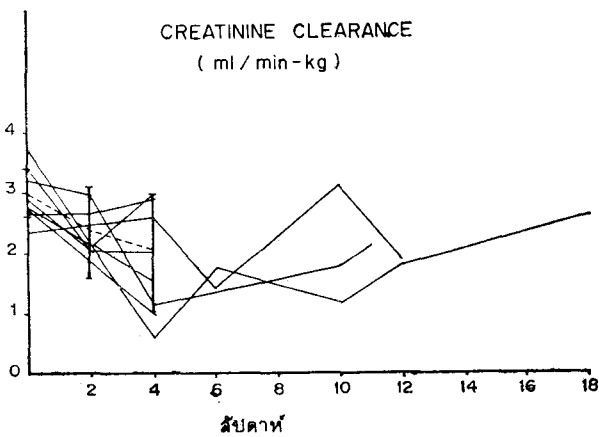
รูปที่ 6



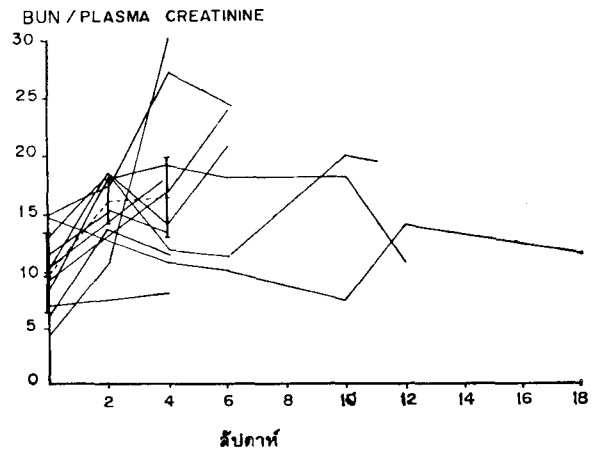
รูปที่ 7



รูปที่ 8



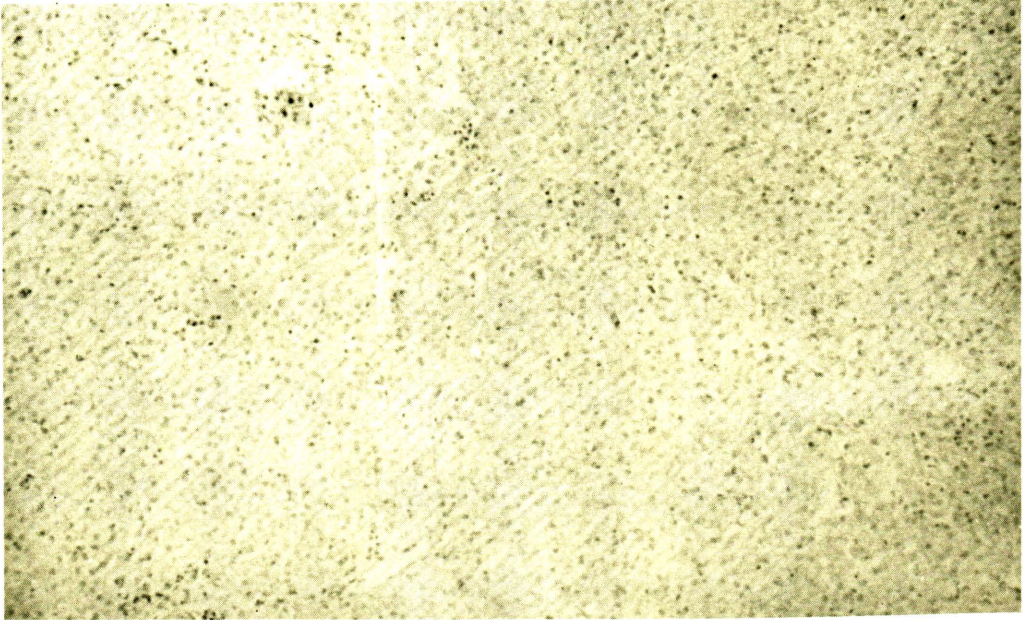
รูปที่ 9



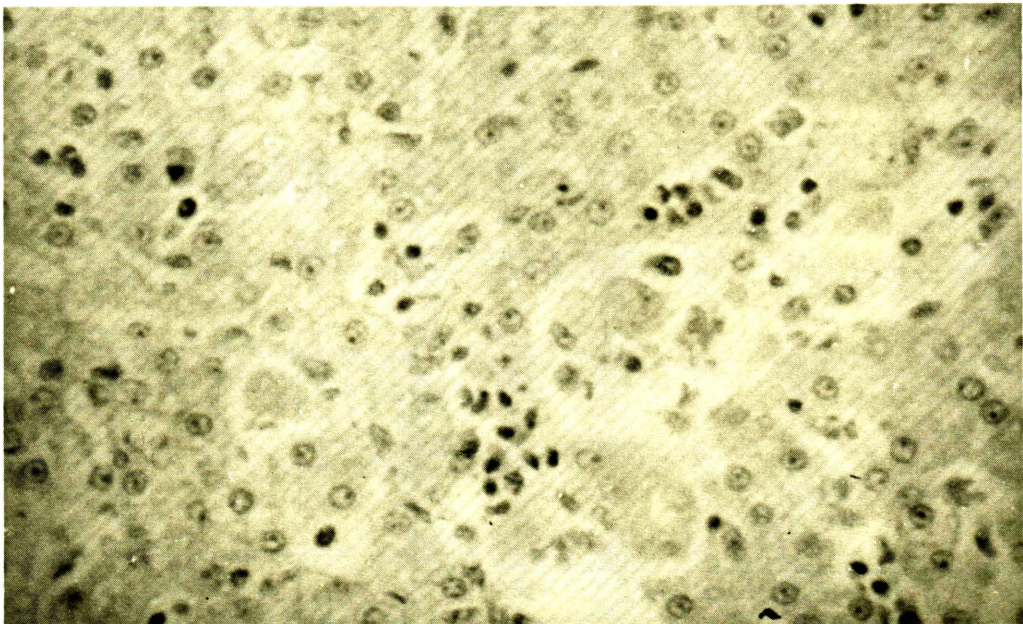
รูปที่ 10

คั่ง โดยทั่ว ๆ ไป และมีคิวเฟอร์เซลล์เพิ่ม เซลล์ของทิวบูลถูกทำลายอย่างมาก คั่งแสดงใน
ชั้น คั่งแสดงในรูปที่ 11 และ 12 ในไตพบว่า รูปที่ 13 และ 14

3. พยาธิสภาพของตับ คั่งแสดงในรูปที่ 11 และ 12

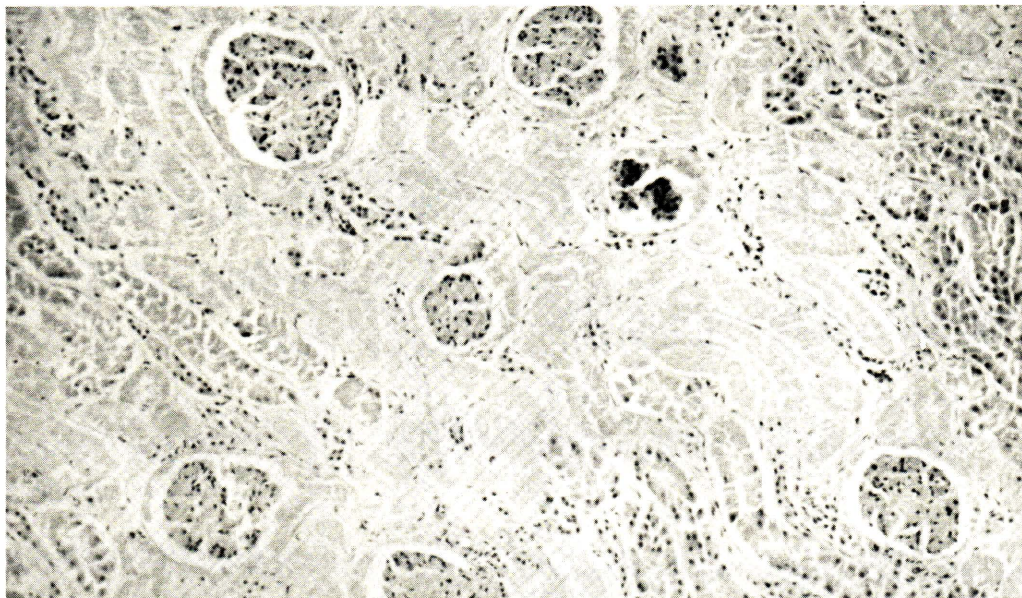


รูปที่ 11

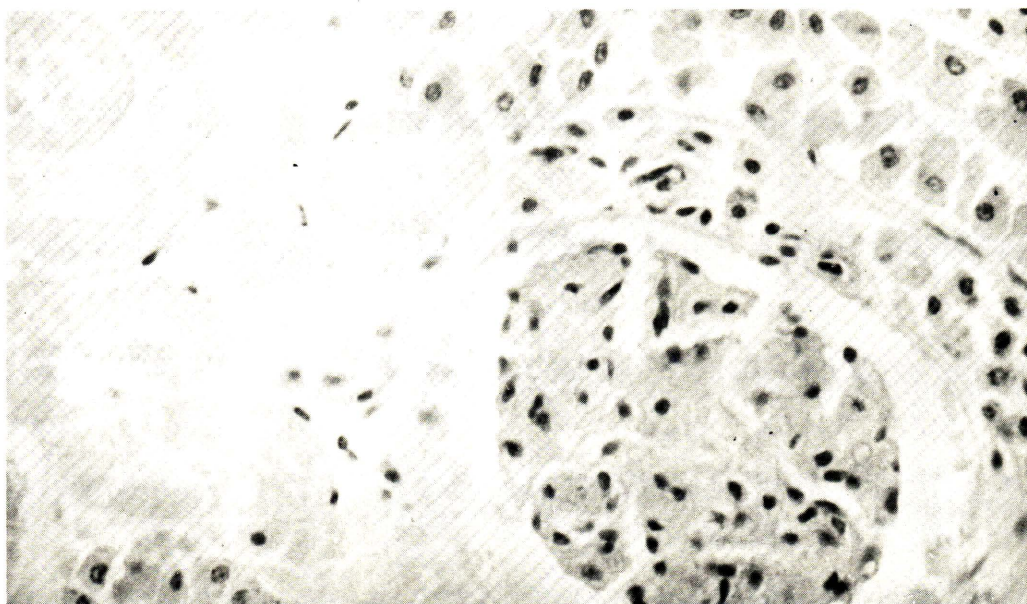


รูปที่ 12

4. พยาธิสภาพของไต ดังแสดงในรูปที่ 13 และ 14



รูปที่ 13



รูปที่ 14

วิจารณ์ผล

สาเหตุของการเกิดไตวายในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของท่อน้ำดีนั้น มีผู้ทำการศึกษากันมาก จากการสังเกตในสุนัขที่ทดลองพบมีอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ผอมเหลือง มีน้ำในช่องท้อง สุนัขบางตัวมีขาบวม ซีด ทั้ง ๆ ที่อาการแสดงเห็นได้ชัดเจนแต่ตรวจพบบิลิรูบินสูงสุดเพียง 11 มิลลิกรัม ในพลาสมา 100 มิลลิลิตร เท่านั้น ค่าที่ตรวจได้สูง คือ SGPT เท่ากับ 890 และ A.P. เท่ากับ 2520 Units ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าเซลล์ตับถูกทำลายตับบวมทั่ว ๆ ไป มีน้ำดีคั่งและมีคูปเฟอร์เซลล์มากขึ้น แสดงถึงว่าตับมีการเสียสมรรถภาพไป

สมรรถภาพของไตลดลงไม่มากนัก ความเข้มข้นของครีอาตินิน ในเลือดเพิ่มขึ้นเล็กน้อยวัดได้ค่าสูงสุดเพียง 2.10 มิลลิกรัม ในพลาสมา 100 มิลลิลิตร ค่า BUN เพิ่มขึ้นมากกว่าครีอาตินิน และพบว่ามึระดับสูงขึ้นในสุนัขทุกตัว อย่างไรก็ตามค่า plasma clearance ของครีอาตินิน และ BUN ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แสดงถึงว่าสมรรถภาพของไตลดลงแต่ไม่มากนัก เปรียบเทียบระหว่างบิลิรูบินและสมรรถภาพของไตแล้วไม่พบมีความสัมพันธ์กันเลย การเกิดภาวะไตวายจึงไม่น่าจะเป็นผลโดยตรงของ

บิลิรูบินดังมีผู้กล่าวไว้^(5,10) สมรรถภาพของไตลดลงน่าจะเกิดจากการลดลงของปริมาณน้ำในร่างกาย ไปทำให้เลือดเข้าสู่ไตน้อยลง ดังมีผู้รายงานมาแล้ว⁽²¹⁾ จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าปริมาณเลือดเข้าสู่ไตลดลงเช่นกันแต่เนื่องจากได้ข้อมูลน้อยเกินไปจึงทำให้ค่าที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป

จากการศึกษาทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีในสุนัข 15 ตัว ตรวจและวัดสมรรถภาพของตับและไตเป็นระยะ ๆ ไปพร้อมกันพบว่าสุนัข 3 ตัว (20%) ไม่แสดงถึงว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นเลย อีก 12 ตัว (80%) มีการเปลี่ยนแปลงให้เห็น ทั้งอาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการชี้บ่งว่าสมรรถภาพของตับและไตลดลง สุนัข 9 ตัวใน 12 ตัวมีอาการมากขึ้นเรื่อย ๆ และเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 4 ถึง 8 หลังการผ่าตัด อีก 3 ตัวที่เหลือมีอาการดีขึ้นจนในที่สุดหายเป็นปกติ ตรวจสุนัขที่เสียชีวิต 2 ตัวทางพยาธิวิทยา พบว่า เซลล์ของตับบวม มีการคั่งของน้ำดีในตับ มีคูปเฟอร์เซลล์มากกว่าปกติ เซลล์ทูปของไตตาย จากผลของการทดลองยังสรุปกลไกการเกิดไตวายในภาวะนี้ไม่ได้ อาจเนื่องจากสัตว์

ทดลองบวดยมาก กินอาหารและดื่มน้ำได้น้อย ร่างกายขาดน้ำ เลือดผ่านเข้าไตน้อยลง และมีการเปลี่ยนแปลงของไตตามมา บิลิรูบินไม่น่าจะเป็นสาเหตุใหญ่ต้องมีผู้เสนอแนะไว้เนื่องจากความเข้มข้นในพลาสมาไม่มากนัก ส่วนสาเหตุจากพิษของแบคทีเรียนั้นยังบอกได้ไม่แน่ชัด อย่างไรก็ตามการตายของสัตว์ทดลองน่าจะเกิดจากภาวะตัวบวดยมากกว่า

กิตติกรรมประกาศ

ได้รับการสนับสนุนจากทุนไชน่าเมดิคัลบอร์ด คณะแพทยศาสตร์ (CMB 75-345) ประจำปี 2521 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร.ราตรี สุกทรวง ที่ให้ความช่วยเหลือแนะนำต่าง ๆ และขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์พงษ์พีระ สุวรรณกุล ที่กรุณาคุณผลทางพยาธิวิทยา

อ้างอิง

1. Helwig FC, Schutz CB. A liver kidney syndrome : clinical, pathological and experimental studies. Surgs. Gynecol Obstet 1932;55 : 570-580
2. Topuzlu C, Stahl WM. Effect of bile infusion on the dog kidney. N Engl J Med 1966 Apr 7 ; 274 (14):760-763
3. Williams RD, Elliott DW, Zollinger RM. The effect of hypotension in obstructive jaundice. Arch Surg 1960 ; 81 : 334-340
4. Zollinger RM, Williams RD. Surgical aspects of jaundice: appraisal of progress in surgical therapy. Surgery 1956 Nov; 39 (5) : 1016-1030
5. Baum M, Stirling GA, Dawson JL. Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage. Br Med J 1969 Apr 26; 2 (5651) : 229-231
6. Dawson JL. Jaundice and anoxic renal damage: protective effect of mannitol. Br Med J 1964 Mar 28 ; 1 (5386) : 810-811
7. Cattel WR, Birnstingl MA. Blood-volume and hypotension in obstructive jaundice. Br J Surg 1967 Apr; 54 (4) : 272-278
8. Cattel WR, Martin Birnstingl. ST. Bartholomew's Hospital : Renal function in obstructive jaundice. Br J Surg 1964 Jan; 51 (1) : 72
9. Palmer RH, Glickman PB, Kappas A. Pyrogenic and inflammatory properties of certain bile acids in man. J Clin Invest 1962 Aug; 41 (8) : 1573-1577
10. Fulop M, Brazeau P. Impaired renal function exaggerates hyperbilirubinemia in bile duct-ligated dogs. Dig Dis 1970 ; 15 : 1067-1072

11. Aoyogi T, Lowenstein LM. The effect of bile acids and renal ischemia on renal function. *J Lab Clin Med* 1968 Apr; 71 (4) : 686-692
12. Bismuth H, Kuntziger H, Corlette MB. Cholangitis with acute renal failure : priorities in therapeutics. *Ann. Surg* 1975 Jan; 18 (6) : 881-887
13. Bailey ME. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice *Br J Surg* 1976 Oct; 63 (10) : 774-778
14. Cavanagh D, Rao PS, Sutton DMC, Bhagat BD, Bachmann F. Pathophysiology of endotoxin shock in the primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970 Nov 1; 108 (5) : 705-722
15. Palmer JD, Rifkind D. Neutralization of the hemodynamic effects of endotoxin by Polymyxin. *B Surg Gynecol Obstet* 1974 May; 138 (3) : 755-759
16. Wardle EN, Wright NA. Endotoxin and acute renal failure associated with obstructive jaundice. *Br Med J* 1970 Nov 21; 4 (5733) : 472-474
17. Brenner BM, Falchuk KH, Keimowitz RI, Berliner RW. The relationship between peritubular capillary protein concentration by the renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1969 Aug; 48 (8) : 1519-1531
18. Gliedman ML, Ryzoff RI, Mullane JF, Lerner B, Fox L, Karlson KE. Effect of experimental biliary obstruction on the juxtaglomerular apparatus, peripheral plasma aldosterone, and ascites. *Am J Surg* 1966 Jan; 111 (1) : 138-146
19. Better OS, Massry SG. Effect of chronic bile duct obstruction on renal handling of salt and water. *J Clin Invest* 1972 Feb; 51 (2) : 402-411
20. Tauxe WN, Maher FT, Taylor WF. Effective renal plasma flow; estimation from theoretical volumes of distribution of intravenously injected I-131 orthiodohippurate. *Mayo Clin Proc* 1971 Aug; 46 (8) : 524-531
21. Yarger WE, Schrader NW, Boyd MA. Intrarenal mechanisms of salt retention after bile duct ligation in rats. *J Clin Invest* 1976 Feb; 57 (2) : 408-418