

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาและเปรียบเทียบผลไม่พึงประสงค์ของกรดโทลเฟนามิก และยาวิดาโพรเฟนที่มีต่อการทำงานของไตในแมวปกติสุขภาพดีจำนวน 19 ตัว โดยแบ่งเป็นกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาใดๆ จำนวน 6 ตัว และกลุ่มทดลอง 2 กลุ่มจำนวนกลุ่มละ 7 และ 6 ตัวโดยแต่ละกลุ่มได้รับกรดโทลเฟนามิกหรือยาวิดาโพรเฟนเป็นเวลา 14 วันตามลำดับ ประเมินผลการทำงานของไตด้วยวิธี scintigraphy นั่นคือศึกษาค่าร้อยละของสารเภสัชรังสี<sup>99m</sup>Tc-DTPA ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างว่ามีการเปลี่ยนแปลงลดลงหรือไม่ ร่วมกับการประเมินค่าทางเคมีโลหิตที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไต (BUN และ creatinine) ก่อนและหลังป้อนยาเป็นเวลา 4, 10 และ 14 วัน รวมทั้งหลังหยุดยาเป็นเวลา 30 วันร่วมด้วย ซึ่งในระหว่างทำการวิจัยสัตว์ทุกตัวจะได้รับการตรวจลักษณะทางกายภาพทั่วไป รวมทั้งการสังเกตพฤติกรรมการขับถ่ายเป็นประจำทุกวัน

จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มแมวที่ได้รับกรดโทลเฟนามิกค่าร้อยละของ<sup>99m</sup>Tc-DTPA ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างของแมวภายหลังได้รับยาที่วันต่างๆ เท่ากับ  $5.37 \pm 1.83$ ,  $6.38 \pm 1.21$ ,  $4.86 \pm 0.97$ ,  $4.65 \pm 0.89$  ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเทียบกับก่อนให้ยาในกลุ่มเดียวกัน ( $5.17 \pm 1.45$ ) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น และ/หรือลดลงเล็กน้อยโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเช่นเดียวกันกลุ่มที่ได้รับยาวิดาโพรเฟน พบว่าค่าร้อยละของ<sup>99m</sup>Tc-DTPA ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้าง ณ วันต่างๆ ของการทดลองมีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงเล็กน้อยเท่ากับ  $5.58 \pm 1.07$ ,  $5.48 \pm 1.76$ ,  $4.49 \pm 0.71$  และ  $5.14 \pm 0.90$  เมื่อเทียบกับก่อนให้ยาในกลุ่มเดียวกัน ( $4.32 \pm 1.11$ ) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างวันภายในกลุ่มเดียวกันของทั้ง 2 กลุ่ม และศึกษาความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิด ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาใดๆ ก็มีแนวโน้มของค่าร้อยละของ<sup>99m</sup>Tc-DTPA ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้าง ที่ระยะเวลา 0-45 วันภายหลังการป้อนยาเช่นเดียวกับกลุ่มทดลองคือมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นและ/หรือลดลงเล็กน้อย โดยเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติระหว่างวันภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มทั้ง 3 กลุ่มแต่อย่างใด

สำหรับค่าเคมีโลหิตที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไตคือระดับของ creatinine และ BUN นั้นพบว่าแมวทั้ง 19 ตัว ในวันที่ 0 - 45 ของการทดลอง ค่า creatinine มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงเล็กน้อย โดยค่าเฉลี่ยสูงสุดของแมวกุ่มที่ได้รับกรดโทลเฟนามิกอยู่ในวันที่ 15 คือ  $1.57 \pm 0.26$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร กลุ่มที่ได้รับยาวิดาโพรเฟนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในวันที่ 45 อยู่ที่  $1.55 \pm 0.20$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร และกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในวันที่ 45 เช่นกัน คือ  $1.48 \pm 0.04$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยพบว่าค่า creatinine ของแมวทั้ง 3 กลุ่ม ยังอยู่ในช่วงปกติแม้จะมีแนวโน้มสูงขึ้นเล็กน้อยในช่วงท้ายของการทดลอง แต่ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของแมวทั้งภายในกลุ่มเดียวกันและระหว่าง 3 กลุ่มทดลอง ซึ่งความแตกต่างที่พบเป็นผลจากความแตกต่างทางสรีรวิทยาของสัตว์ทดลองแต่ละตัวและความคลาดเคลื่อนทางห้องปฏิบัติการ สำหรับค่า BUN มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางเดียวกันกับ creatinine คือมีค่าเพิ่มขึ้นหรือลดลงเล็กน้อย แต่ยังคงอยู่ในช่วงไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นค่าปกติในแมว (Sodikoff, 2001) และเมื่อประกอบกับการสังเกตอาการและพฤติกรรมการแสดงออกประจำวันในแมวแต่ละตัว ตั้งแต่เริ่มให้ยาจนกระทั่ง 1 เดือนหลังหยุดยา ไม่พบผลข้างเคียงหรือความผิดปกติใดๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไต นอกจากนี้ยังไม่พบความผิดปกติอื่นๆ ในทางคลินิกอีกด้วย

การที่แมวสุขภาพดีที่ได้รับยาวิดาโพรเฟน หรือกรดโทลเฟนามิกติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน มีค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างที่ศึกษาด้วยวิธี scintigraphy ไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา รวมทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าทางเคมีโลหิตที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไต อาการทางคลินิกและพฤติกรรมต่างๆ จึงสรุปได้ว่าการให้ยาวิดาโพรเฟนหรือกรดโทลเฟนามิกในแมวสุขภาพดี ในระยะเวลาดังกล่าว ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตที่วัดได้จากค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างด้วยเทคนิคทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์

#### อภิปรายผลการวิจัย

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าผลไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยากุ่ม NSAIDs ที่สำคัญได้แก่ การเกิดแผลในระบบทางเดินอาหาร ผลต่อระบบเลือดและผลต่อการทำงานของไต ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงการปรากฏตัว และการกระจายตัวของ isoforms ต่างๆ ของเอนไซม์ COX ที่บริเวณของไตแมว จึงไม่สามารถที่จะระบุชัดเจนไปได้ว่ายาในกลุ่ม NSAIDs กลุ่มใดที่จะมีผลรบกวนการทำงานของไตน้อยที่สุด ดังนั้นแม้ว่าจะเป็นยาที่มีการศึกษาแล้วว่า มีผลต่อ constitutive isoform ของเอนไซม์ COX น้อยแต่ก็ไม่ได้หมายความว่า จะไม่มี

ผลกระทบต่อการทำงานของไต ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ ทางผู้วิจัยนี้ได้ทำการเปรียบเทียบผลของการให้ยา NSAIDs ชนิดกินวันละครั้ง 2 ชนิดนั่นคือ วิตามินโพเฟน และกรดโทลเฟนามิก โดยให้กินต่อเนื่องกันเป็นเวลา 14 วัน จากนั้นศึกษาผลของยาต่อการทำงานของไตก่อน และหลังการให้ยาในแมวสุขภาพดี รวมถึงภายหลังจากหยุดยาไปแล้ว 30 วัน ซึ่งงานวิจัยนี้มีสมมุติฐานว่าการให้ยาวิตามินโพเฟน หรือกรดโทลเฟนามิกเป็นเวลาติดต่อกัน 2 สัปดาห์ในแมวปกติสุขภาพดี ไม่น่ามีผลเปลี่ยนแปลงหรือรบกวนการทำงานของไต แม้ว่าระยะเวลาที่ให้นานกว่าเวลาที่แนะนำให้ใช้ในฉลากยา และหากเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตที่วัดได้ระหว่างแมวกลุ่มที่ได้รับยาวิตามินโพเฟน และกรดโทลเฟนามิก ยาวิตามินโพเฟนซึ่งมีระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้ในแมวได้นานกว่า คือ ประมาณ 10 วัน น่าจะมีผลกระทบต่อค่าการทำงานของไตที่วัดด้วยวิธี scintigraphy น้อยกว่ากรดโทลเฟนามิกซึ่งมีระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้เพียง 3-5 วัน

ก่อนเริ่มทำการทดลองผู้วิจัยร่วมมือกับภาควิชาสัตวศาสตร์และหน่วยพยาธิวิทยาของคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการตรวจวินิจฉัยหาความผิดปกติทางกายวิภาครวมถึงหน้าที่การทำงานของไตสัตว์ทดลองทั้ง 19 ตัว ด้วยการตรวจวิเคราะห์ค่าเลือดและค่าเคมีโลหิต การถ่ายภาพรังสี การอัลตราซาวด์ช่องท้อง การฉีดสารทึบรังสีร่วมกับการใช้เทคนิค Fluoroscopy (Kneller, 1974) และการตรวจวิเคราะห์น้ำปัสสาวะ เจาะเก็บตัวอย่างผ่านทางผนังช่องท้อง (cystocentesis) ถือว่าเป็นวิธีที่จะทำให้ได้ตัวอย่างน้ำปัสสาวะโดยตรงจากการกระเพาะปัสสาวะ (Taylor et al., 2000) เทคนิคเหล่านี้สามารถใช้ในการตรวจหาความผิดปกติต่างๆ ของไตได้ (Foster and Smith, 1997; Novartis Animal Health, 2006) ซึ่งหลังจากได้ทำการตรวจสอบจนแน่ใจแล้วว่าแมวทั้ง 19 ตัวไม่มีความผิดปกติใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับกายวิภาคและการทำงานของไต ทางผู้วิจัยจึงจะเริ่มให้ยากับแมวในกลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่ม และทำการประเมินค่าการทำงานของไตโดยหาค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างด้วยวิธี scintigraphy ในวันที่ 0 และเริ่มป้อนยาในวันถัดมา

ในการศึกษาค่าการทำงานของไต อาจประเมินได้จากอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสหรือ GFR ซึ่งการจะหาค่า GFR นี้สามารถกระทำได้หลายวิธีดังที่กล่าวมาแล้ว ซึ่งแต่ละวิธีก็มีข้อดีข้อด้อยแตกต่างกันไป เทคนิค scintigraphy ก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ได้รับการยอมรับกันอย่างกว้างขวางในการใช้หาค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสโดยการฉีดสารเภสัชรังสีที่มีความจำเพาะเข้าสู่หลอดเลือดดำ แล้วถ่ายภาพไว้ด้วย gamma camera (Uribe et al., 1992; King et al., 2006) ซึ่งสามารถหาค่า GFR ได้โดยนำค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างที่ได้จากเทคนิค scintigraphy ในช่วง 1-3 นาทีแรก มาคำนวณในสมการที่สร้างจาก

ความสัมพันธ์ระหว่างค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตและค่า GFR ที่หาได้จากค่าเคลียร์เรนซ์ของสารต่างๆ หรือสารเภสัชรังสีนั้น จากการศึกษาทั้งในสุนัขและแมวที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าค่า percent renal uptake มีความสัมพันธ์กับค่า GFR ที่ได้จาก creatinine, inulin clearance โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญและมีความสัมพันธ์อยู่ในเกณฑ์ที่ดีสามารถนำมาใช้ประเมินค่าการทำงานของไตได้ (Uribe et al., 1992; Bartez et al., 1998) สำหรับการศึกษาในทางผู้วิจัยประเมินค่าการทำงานของไตจากค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตโดยมิได้นำมาคำนวณหาค่า GFR จากความสัมพันธ์ระหว่างค่าเคลียร์เรนซ์ของสารเภสัชรังสีกับค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตแต่อย่างใด เนื่องจากขั้นตอนดังกล่าวมีข้อจำกัดคือ ต้องมีการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนข้างบ้อย คือทุก 10 นาทีในช่วงครึ่งชั่วโมงแรก หลังจากนั้นเก็บตัวอย่างทุกชั่วโมงติดต่อกันอย่างน้อย 3 ชั่วโมง และจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ต้องสูง จึงจะสามารถสร้างสมการที่มีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ที่ดีเพียงพอ แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาในแมวพบว่าค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไต มีความสัมพันธ์กับค่า GFR ที่วัดได้จาก inulin clearance รวมทั้งยังมีรายงานการนำเอาค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้าง มาใช้ประเมินค่าการทำงานของไตเช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ด้วย (Uribe et al., 1992) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าค่าการประเมินค่าการทำงานของไต ด้วยเทคนิค scintigraphy ในสุนัข คำนับวัดที่ได้จากบริเวณไตนั้นจำเป็นต้องได้รับการแก้ไข depth collection ก่อน (Flemming et al., 1991; Kerl and Cook, 2005) เนื่องจากตำแหน่งของไตและความลึกของไตจากผิวหนังอาจมีความแตกต่างกันในสุนัขต่างสายพันธุ์ แต่จากการศึกษาในแมว (Uribe et al., 1992) พบว่าไม่มีความจำเป็นที่จะต้องแก้ไข depth collection ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ยิ่งไปกว่านั้นแมวที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ทุกตัวมีขนาดใกล้เคียงกัน โดยไม่พบว่ามีน้ำหนักตัวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ปัจจัยสำคัญอีกอันหนึ่งที่จะทำให้เทคนิค scintigraphy นั้นประสบความสำเร็จก็คือ สัตว์หรือวัตถุที่ต้องการจะถ่ายภาพต้องอยู่นิ่งและมีการเคลื่อนไหวน้อยที่สุด ที่ผ่านมามีการศึกษาค่าการใช้ยาระงับความรู้สึกหลากหลายชนิดในสุนัขและแมว โดยยาแต่ละตัวออกฤทธิ์ตั้งแต่ในระดับแค่สงบประสาทไปจนถึงการระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย

Newell และคณะ (1997) ได้ศึกษาถึงชนิดของยาระงับความรู้สึกหลายๆ ตัวไม่ว่าจะเป็น acepromazine, butophanol, diazepam และ ketamine เปรียบเทียบกับสุนัขกลุ่มที่ไม่ได้รับยาใดๆ ผลที่ได้พบว่าการใช้ acepromazine แม้ว่าจะก่อให้เกิดภาวะความดันเลือดลดต่ำลง แต่ก็ไม่ได้รับผลลด GFR ในสุนัขแต่อย่างใด

สำหรับการศึกษาคั้งนี้ผู้วิจัยเลือกใช้ยาระงับความรู้สึกชนิดสูดดม isoflurane ซึ่งเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย หาได้ง่าย และนิยมใช้กันมากในทางคลินิก แม้ว่าจากการศึกษาของ Mitchell และคณะ (1998) จะพบว่ายาอาจมีผลเปลี่ยนแปลงค่า resistive index และ pulsatility index และการทำงานของไตโดยเพิ่มระยะเวลาในการเคลียร์สารต่างๆ ออกจากร่างกาย (excretory phase) เมื่อเทียบกับสัตว์ที่ตื่นอยู่ ซึ่ง Mitchell ได้อธิบายว่าอาจเป็นผลจากการที่ยา isoflurane ไปเพิ่ม intrarenal vascular resistance และสัตว์มีความดันโลหิตลดต่ำลงในขณะสลบซึ่งในการศึกษาของ Mitchell ใช้ระยะเวลาในการวางยานานถึง 3 ชั่วโมงและใช้สารเภสัชรังสีชนิด  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> ซึ่งเป็นสารที่ส่วนมากจะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทาง tubular secretion เป็นหลักมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาคั้งนี้ที่ผู้วิจัยใช้ระยะเวลาในการดำเนินการสลบทั้งหมดประมาณไม่เกิน 10 นาทีและใช้สารเภสัชรังสี  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA เพื่อวัตถุประสงค์ในการประเมินค่าการทำงานของโกลเมอรูลัสและหาค่า GFR ซึ่งเป็นการศึกษาในช่วงของ parenchymal/uptake phase เนื่องจาก  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA จะถูกขับออกจากร่างกายด้วยกระบวนการกรองผ่านโกลเมอรูลัสเท่านั้น และแม้ว่าปัจจุบันจะมีรายงานการศึกษามาโดยตรงและโดยอ้อมของ isoflurane ต่อไตออกมาบ้างแต่ก็ยังไม่อย่างกระจ่างชัดนัก เมื่อปี 2006 ที่ผ่านมามีรายงานว่าการศึกษาที่สุนัขได้รับการระงับความรู้สึกด้วย medetomidine-propofol-isoflurane นั้นจะไปมีผลเปลี่ยนแปลง renal blood flow และกระทบต่อค่าการทำงานของไต (Frendin et al., 2006) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาคั้งนี้ แม้ว่าสัตว์ทดลองจะได้รับ isoflurane ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อค่าการทำงานของไตดังที่กล่าวมาแล้ว แต่ระหว่างการศึกษาสัตว์ทุกตัวทุกกลุ่ม ก็ได้รับการระงับความรู้สึกแบบเดียวกัน และก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตแต่อย่างใด ซึ่งอาจอธิบายด้วยเหตุผลที่ว่าร่างกายของสัตว์เองจะมีกลไกควบคุมอัตโนมัติที่เรียกว่า autoregulation เพื่อให้มีเลือดที่ไปเลี้ยงที่ไตในปริมาณที่สม่ำเสมอแม้ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตอยู่ในช่วง 60-150 มิลลิเมตรปรอทก็ตาม (Guyton and Hall, 2000) การศึกษามาของการใช้ยา NSAIDs คั้งนี้ได้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Fusellier และคณะ (2005) ที่พบว่าการใช้ tepoxalin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs นั้นไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไต และค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตที่วัดด้วยเทคนิค scintigraphy แม้ว่าสุนัขจะได้รับยาลดความดันในกลุ่ม ACE inhibitors และในปีต่อมา Bostrom และคณะ (2006) ก็ได้รายงานผลจากการให้ยา meloxicam ว่าไม่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของไตเช่นกัน แม้ว่าสัตว์จะอยู่ในภาวะความดันเลือดต่ำจากฤทธิ์ของยา acepromazine, thiopental และ isoflurane โดยประเมินค่าการทำงานของไตจาก GFR ที่วัดด้วยเทคนิค scintigraphy

ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งในการนำเอาสารเภสัชรังสีมาใช้ในการศึกษาวิจัยก็คือคุณภาพของสารเภสัชรังสีโดยเฉพาะอย่างยิ่งคุณสมบัติในการรวมตัวกันของสาร radiopharmaceutical substance กับสารกัมมันตภาพรังสี ซึ่งคุณสมบัตินี้จะทำให้สารเภสัชรังสีสามารถไปยังอวัยวะเป้าหมายตามที่ต้องการได้ สำหรับในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ พบมีการเสื่อมคุณภาพในการรวมตัวของสารเภสัชรังสีเพียง 1 ครั้ง ในแมว 1 ตัว โดยสังเกตได้จากการมีภาพถ่ายรังสีแกมมา บริเวณกระเพาะอาหาร และต่อมไทรอยด์ของสัตว์ ซึ่งเป็นการแพร่กระจายไปตามการไหลเวียนของเลือดและตามคุณสมบัติของสาร  $^{99m}\text{Tc}$  ซึ่งทางผู้วิจัยก็ได้กำหนดปัจจัยนี้เป็นหนึ่งใน exclusion criteria และคัดสัตว์ทดลองตัวดังกล่าวออกจากการศึกษาครั้งนี้ด้วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงปัจจัยต่างๆ ของสัตว์ที่จะมีผลต่อการประเมินค่าการทำงานของไต เช่น Kampa (2007) ได้การศึกษามูลของการให้สารน้ำต่อการวัด GFR ด้วยเทคนิค scintigraphy ในสุนัขโดย ได้ทำการให้สารน้ำเข้าทางหลอดเลือดดำก่อนทำการประเมินค่าการทำงานของไต พบว่าค่า GFR รวมของไตทั้งสองข้างมีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ภายหลังจากได้รับสารน้ำ จึงได้ให้ข้อแนะนำว่า สุนัขที่ได้รับการตรวจวัดค่า GFR โดยวิธี scintigraphy ควรจะต้องได้รับสารน้ำเพื่อให้ร่างกายมีสภาวะสมดุลเพียงพอเสมอ (Tabaru et al., 1993) และแม้ว่าจะมีการรายงานถึงสภาวะของน้ำในร่างกายส่งผลกระทบต่อค่า GFR ในคน (Bagga, 2001) แต่สำหรับการศึกษานี้ ผู้วิจัยไม่ได้ให้สารน้ำแก่แมวทั้ง 3 กลุ่มก่อนทำการวัดค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไต แต่ทางผู้วิจัยไม่ได้ดื่มน้ำและอาหารแมวทดลองก่อนการทำ scintigraphy รวมทั้งผู้วิจัยได้ตรวจสภาพร่างกายโดยทั่วไปทุกครั้งก่อนทำการศึกษา เพื่อประเมินว่าสัตว์ไม่อยู่ในภาวะแห้งน้ำ นอกจากนี้ค่า total protein ที่วัดได้จากตัวอย่างเลือดแต่ละครั้งของการทดลองอยู่ในช่วงปกติ จึงแสดงให้เห็นว่าสัตว์มี hydration status ที่ใกล้เคียงกับภาวะปกติ แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงขั้นตอนต่างๆ ที่ใช้ในกระบวนการประเมิน และปัจจุบันยังไม่มีการรายงานค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตในแมวที่ใช้เครื่องมือ และอุปกรณ์ชนิดเดียวกันนี้ ผู้วิจัยจึงไม่สามารถที่จะเปรียบเทียบค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตที่ได้กับการศึกษาก่อนหน้านี้ได้ นอกเสียจากการเปรียบเทียบกันเองระหว่างกลุ่มในงานวิจัย ซึ่งมีสภาวะที่ศึกษาคลายคลึงกัน โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตของแมวทั้ง 2 กลุ่มการทดลอง ก่อนและภายหลังจากได้รับยาที่วันต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งไม่มีความแตกต่างทางสถิติกับกลุ่มควบคุมแต่อย่างใด

มีรายงานว่า การเพิ่มขึ้นและลดลงเล็กน้อยของค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตนั้น อาจเกิดขึ้นได้จากความแปรผันของสัตว์แต่ละตัวและเทคนิคในการปฏิบัติการ แต่หากเป็น

การเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงในทางลดลงของค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตนั้น อาจเป็นตัวบ่งชี้ว่าเกิดภาวะความเป็นพิษต่อไตขึ้น แต่ในทางตรงกันข้ามหากพบว่าค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ที่เข้าสู่ไตมีค่าเพิ่มขึ้นจะไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้ถึงความผิดปกติของไตอย่างมีนัยสำคัญ (Marshall et al., 2003)

จากการป้อนยานาน 14 วันพบว่ารูปแบบยาเตรียมนั้นมีผลต่อความยากง่ายในการป้อนยาให้แก่แมว โดยพบว่าแมวในกลุ่มที่ได้รับยาเจานั้นสามารถป้อนยาได้ง่ายกว่าและมีการดิ้นรนในการจับป้อนน้อยกว่าแมวในกลุ่มที่ได้รับยาเตรียมชนิดเม็ดและเนื่องจากยาทั้ง 2 ตัว ที่ใช้ในงานวิจัยมีรูปแบบยาเตรียมที่ไม่เหมือนกันจึงไม่สามารถกระทำตามเทคนิค blind technique ได้ และจากผลการศึกษาของ Kampa และคณะ (2002) ที่ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่อาจเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตที่วัดได้จากเทคนิคนี้ เช่นผู้ทำการลาก ROI และชนิดของการกำหนด ROI จึงทำให้ผู้วิจัยพยายามตัดปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลในการศึกษาครั้งนี้ โดยการให้มีผู้ทำการกำหนด ROI เพียงคนเดียว และผู้วิจัยจะไม่ทราบว่ามีแมวตัวใดได้รับยาชนิดใดขณะทำการประเมิน

สำหรับค่าเคมีโลหิตอื่นๆ ในระหว่างวันที่ 0-45 พบว่าอยู่ในช่วงที่ปกติมีการเพิ่มขึ้นและหรือลดลงเล็กน้อย แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญและค่าทั้งหมดอยู่ในช่วงปกติ ซึ่งการขยับขึ้นลงเล็กน้อยนี้อาจเป็นผลจากห้องปฏิบัติการไม่ใช่ความผิดปกติที่ตัวสัตว์แต่อย่างใด และเมื่อดูจากผลการตรวจนับเม็ดเลือด แมวทั้ง 3 กลุ่มมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบภาวะ leukocytosis หรือ leukopenia ซึ่งแสดงถึงภาวะการติดเชื้อแทรกซ้อนของเชื้อแบคทีเรีย/ไวรัสแต่อย่างใด แต่ในส่วนของจำนวนเม็ดเลือดแดง พบว่าแมวทั้ง 3 กลุ่มมีแนวโน้มค่าเม็ดเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาวิดาโพรเฟนแม้ว่าจะมีการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดแดงแต่ค่าดังกล่าวก็ยังคงอยู่ในระดับปกติ และแมวไม่มีอาการทางคลินิกที่ผิดปกติแต่อย่างใด แต่สำหรับแมวในกลุ่มที่ได้รับกรดโทลเฟนามิกค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดแดงที่นับได้ในวันต่างๆ ของการทดลองมีแนวโน้มลดลงอย่างมาก ถึงแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่จำนวนเม็ดเลือดแดงเฉลี่ยที่นับได้ในวันที่ 45 ของการทดลองนั้นต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานปกติ ซึ่งเป็นผลมาจากแมวจำนวน 2 ตัวจาก 7 ตัวในกลุ่ม มีจำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่าปกติ โดยมีแนวโน้มของจำนวนเม็ดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงภายหลังวันที่ 15 ของการทดลองซึ่งเป็นระยะเวลาภายหลังได้รับยานานเป็นเวลา 14 วัน เป็นไปได้ว่าการให้ยาในระยะเวลาที่ยาวนานกว่าเวลาที่แนะนำทำให้เกิดความผิดปกติของระบบเลือดดังกล่าว ซึ่งการลดลงนี้อาจเกิดกับแมวบางตัวที่ไวต่อผลของยาในกลุ่มที่เป็นอนุพันธ์ของ fenamate ซึ่งเป็นกลุ่มเดียวกันกับยา aspirin ที่เคยมีรายงานว่ากรใช้ยาอาจทำให้เกิดภาวะ

blood dyscrasia ได้โดยกลไกที่ก่อให้เกิดความผิดปกตินี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ข้อสังเกตอีกประการก็คือการให้ aspirin ในคนและสุนัข เพื่อควบคุมอาการปวดและอักเสบนั้น สามารถก่อให้เกิดภาวะ anemia ได้ (Stanton and Bright, 1989; The Health Central Network, 2005) โดยอาจเป็นผลจากการมี internal bleeding ที่อวัยวะต่างๆ เช่นระบบทางเดินอาหารและการขาดธาตุเหล็กเป็นต้น กลไกการมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารนั้นเป็นที่ทราบกันดีว่าเกิดจากฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-1 ของยาในกลุ่ม NSAIDs ทำให้เกิด ทำให้เกิดแผลหลุมในทางเดินอาหาร ร่วมกับการที่ยาไปมีผลลดการสร้าง thromboxane ซึ่งเป็นสารที่ช่วยให้เกิดการรวมตัวกันของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดนั้นแข็งตัวเมื่อเกิดบาดแผลจึงส่งผลให้เกิดภาวะ anemia ดังกล่าว แม้ว่าในการศึกษาครั้งนี้จะได้ทำการสังเกตสีเยื่อเมือกและลักษณะของอุจจาระและปัสสาวะเป็นประจำทุกวัน ซึ่งไม่พบความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น แต่ผู้วิจัยไม่ได้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยการส่องกล้อง endoscope เพื่อยืนยันการเกิดแผลและเลือดออกของอวัยวะภายในต่างๆ แต่อย่างไรก็ดี จึงยังไม่สามารถสรุปสาเหตุของการผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่เกิดขึ้นนี้ได้ แต่เมื่อดูในส่วนของค่า Hb และ Hct ของแมวทั้ง 3 กลุ่มนั้นพบว่าอยู่ในช่วงปกติ แม้จะมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยในช่วงท้ายของการทดลองแต่ก็ไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดแดงซ้ำภายหลังจากเสร็จสิ้นการทดลองในแมวทั้ง 2 ตัวที่มีค่าเม็ดเลือดแดงลดลง โดยพบว่าภายหลังจากหยุดยาเป็นเวลา 45 วัน จำนวนเม็ดเลือดแดงสามารถกลับมาอยู่ในช่วงปกติ (มากกว่า 5 ล้านเซลล์/ มิลลิลิตร)

ผลการทดลองที่ได้จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการให้ยาทั้งวิตามินโพเฟนและกรดโทลเฟนามิกในแมวทั้ง 2 กลุ่มติดต่อกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์นั้นไม่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตทั้ง 2 ข้างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา (ซึ่งแมวทุกตัวนั้นถือว่ามีการทำงานของไตเป็นปกติ) และนอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อทำการเปรียบเทียบค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไต ภายหลังจากได้รับยา 4, 10 และ 14 วันก็ไม่มีความแตกต่างระหว่างวันอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย การประเมินค่าการทำงานของไต รวมถึงสุขภาพโดยทั่วไป ในวันที่ 45 ของการทดลองนั้นกระทำเพื่อพิสูจน์ว่าหลังจากหยุดให้ยาแล้ว แมวได้รับผลการทบทองการทำงานของไตจากยาหรือไม่อย่างไร ซึ่งผลที่ได้ก็ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด นั้นเท่ากับว่ายาทั้ง 2 ตัวไม่น่าจะมีผลรบกวนหรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต ยิ่งไปกว่านั้น ค่าร้อยละของ  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ที่เข้าสู่ไตของแมวกลุ่มที่ได้รับยาวิตามินโพเฟนก็ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับกรดโทลเฟนามิก และเพื่อเป็นการตรวจสอบวิธีการวัดค่าการทำงานของไต ทางผู้วิจัยจึงได้แบ่งแมวกอีกจำนวน 6 ตัวเพื่อเป็นกลุ่มควบคุมที่แมวจะไม่ได้รับยาใดๆ ผลที่ได้ก็สอดคล้องกับกลุ่มทดลองทั้ง 2



กลุ่ม ซึ่งเป็นการยืนยันว่าการที่แมวปกติสุขภาพดีได้รับยาวิตามินโพรเฟนหรือกรดโทลเฟนามิกเป็นเวลา 14 วันไม่มีผลรบกวนการทำงานของไต

### ข้อเสนอแนะ

ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ทำให้ทราบว่าสามารถให้ยาวิตามินโพรเฟน หรือกรดโทลเฟนามิกในขนาดและระยะเวลาที่แนะนำได้อย่างปลอดภัย โดยเฉพาะในแง่ของการเกิดพิษต่อไต และยังสามารถให้ยาต่อเนื่องในระยะเวลาที่นานขึ้น โดยอาจให้ได้ถึง 14 วันในกรณีที่มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับยาระงับปวดบรรเทาอาการอย่างแท้จริง เช่น ในภาวะเนื้องอกหรือ โรคของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อดั่งที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งแมวที่จะได้รับยานานถึง 14 วันนั้นจะต้องได้รับการตรวจประเมินแล้วว่ามีความการทำงานของไตอยู่ในช่วงปกติ โดยทั้งนี้ควรคำนึงผลของยาที่อาจเกิดขึ้นกับจำนวนเม็ดเลือดแดงของสัตว์ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลานานกว่าปกติด้วยเช่นกัน

เนื่องจากเทคนิค scintigraphy นี้เป็นเทคนิคใหม่ที่เพิ่งมีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์ในประเทศไทย แม้ว่าในต่างประเทศและในทางการแพทย์จะมีการพัฒนามาเป็นเวลานานแล้วก็ตาม สำหรับประเทศไทยการนำมาใช้ก็ยังจำกัดอยู่แต่ในงานวิจัยสัตว์ทดลองเท่านั้น สำหรับทางผู้วิจัยจึงถือว่ายังค่อนข้างใหม่ สำหรับเทคนิคและอุปกรณ์ที่ใช้ และในการศึกษาครั้งนี้ก็เป็นการศึกษาในแมวปกติที่มีสุขภาพดี ในอนาคตจึงควรมีการนำเอาเทคนิค scintigraphy นี้มาประยุกต์ใช้จริงในทางคลินิก และใช้ตรวจประเมินค่าการทำงานของไตในแมวที่มีความผิดปกติจริงในทางคลินิก รวมถึงทำการศึกษามาจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ต่อการทำงานของไตในสัตว์ที่มีความจำเป็นจะต้องได้รับยาระงับปวดบรรเทาอาการเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ควรมีการศึกษาถึงปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลกับค่าการทำงานของไตเพิ่มเติม ไม่ว่าจะเป็นความดันเลือดระหว่างขั้นตอนการทำให้สัตว์สงบและ hydration status ของสัตว์ระหว่างการถ่ายภาพด้วย gamma camera รวมทั้งเฝ้าระวังผลของยา ต่อระบบต่างๆ ของร่างกายไม่ว่าจะเป็นระบบทางเดินอาหารและระบบเลือด นอกจากนี้ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการให้ยาร่วมกับยาชนิดอื่นๆ