

ผลของยาโอมิพราโซลต่อการขับกรดจากไตสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำให้
เกิดภาวะ โปแทสเซียมต่ำในเลือด



นางสาวพิมพ์ วงศ์สุลธรรม

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชา สรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

ISBN 974-578-183-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effects of Omeprazole on Acid Excretion in the Kidneys
of Hypokalemic Dogs.

Miss Pimpa Wongkusoltham

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A thesis Submitted in Partial Fullfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Inter-Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-578-183-5

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Effects of Omeprazole on Acid Excretion in the
 Kidneys of Hypokalemic Dogs.
By Miss Pimpa Wongkusoltham
Inter-Department Physiology
Thesis Advisor Associate Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.
 Professor Visith Sitprija, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fullfillment of the Requirements for Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya
..... Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

Prapa Loypetjra
..... Chairman
(Associate Professor Prapa Loypetjra, DVM.)

Narongsak Chaiyabutr
..... Member
(Associate Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.)

Visith Sitprija
..... Member
(Professor Visith Sitprija, Ph.D.)

Bungorn Chomdej
..... Member
(Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมเพียงแผ่นเดียว



พิมพ์ ว่างศ์คุณธรรม : ผลของยาโอมีพราโซลต่อการขับกรดจากไตสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือด (EFFECTS OF OMEPRAZOLE ON ACID EXCRETION IN THE KIDNEYS OF HYPOKALEMIC DOGS.) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร และศ.ดร.วิศิษฐ์ สัตบริษา, 57 หน้า.

การวิจัยครั้งนี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของยาโอมีพราโซลต่อการขับกรดทางปัสสาวะในสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือด โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกลไกการคัดหลั่งไฮโดรเจนและการดูดกลับของโพแทสเซียมไอออนจากไต ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ไฮโดรเจน-โพแทสเซียม เอทีพีเอส

ผลการวิจัยในสุนัขทดลอง 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ให้ฟูโรซีไมด์แบบเลียบพลัน (กลุ่ม 1) กลุ่มที่ให้ฟูโรซีไมด์ติดต่อกันเป็นเวลานาน (กลุ่ม 2) และอินซูลิน (กลุ่ม 3) ซึ่งทั้ง 3 กลุ่มทำให้มีการลดลงของค่าความเข้มข้นของโพแทสเซียมในพลาสมา สำหรับค่าการขับออกของกรดไตเตรเตเบิลและแอมโมเนียทางปัสสาวะในกลุ่มที่ 1 เพิ่มขึ้น ส่วนกลุ่ม 2 และ 3 พบว่าลดลง ค่าการขับออกของโพแทสเซียมทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่ม 1 และ 2 ส่วนในกลุ่ม 3 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง หลังจากให้ยาโอมีพราโซลพบว่ายาไม่มีผลไปเปลี่ยนแปลงค่าการขับออกของโพแทสเซียม กรดไตเตรเตเบิล และแอมโมเนียทางปัสสาวะ ซึ่งค่าทั้ง 3 นี้ใช้เป็นตัวที่จะแสดงถึงการทำงานของเอนไซม์ ไฮโดรเจน-โพแทสเซียม เอทีพีเอส

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า โอมีพราโซลไม่มีผลต่อการขับกรดทางปัสสาวะ ในสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือด และไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลไกการคัดหลั่งไฮโดรเจนและการดูดกลับของโพแทสเซียมไอออนจากไตกับการทำงานของเอนไซม์ ไฮโดรเจน-โพแทสเซียม เอทีพีเอส ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากว่า: 1) กลไกการคัดหลั่งไฮโดรเจนไอออนไม่ได้เกิดขึ้นเพียงที่เซลล์ของหน่วยไตส่วนปลาย แต่ยังเกิดขึ้นที่เซลล์ของหน่วยไตส่วนต้นด้วย 2) ค่าความเป็นกรดต่างของเซลล์ของหน่วยไตอาจจะแตกต่างจากเซลล์ในกระเพาะอาหาร 3) ขนาดของยาโอมีพราโซลที่ใช้อาจจะน้อยไป 4) ปริมาณของโพแทสเซียมที่ผ่านมาที่หน่วยไตส่วนปลายอาจจะน้อยไป

ภาควิชา สัตวแพทยศาสตร์วิเทศ
สาขาวิชา สัตวแพทยศาสตร์วิเทศ
ปีการศึกษา 2533

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



PIMPA WONGKUSOLTHAM: EFFECTS OF OMEPRAZOLE ON ACID EXCRETION IN THE KIDNEYS OF HYPOKALEMIC DOGS. THESIS ADVISOR: ASSO. PROF. NARONGSAK CHAIYABUTR AND PROF. VISITH SITPRIJA, Ed. D. 57 PP.

This experiments were performed to study the effects of omeprazole on acid excretion in the kidneys of hypokalemic dogs. The relationship of the mechamisms of renal hydrogen ion secretion and potassium ion reabsorption by the activity of H-K ATPase was also carried out.

The results of experiments in animals pretreated with acute furosemide infusion (group 1), prolonged furosemide administration (group 2), and insulin infusion group (group 3) showed a marked decrease in plasma potassium concentration. The animals in group 1 pretreated with furosemide caused an increase in urinary titratable acid ($U_{TA}V$) and ammonium ($U_{NH_3}V$) excretion while it was not apparent in group 2 and group 3. Urinary potassium excretion (U_KV) in group 1 and group 2 was shown to increase. In group 3, animal given insulin did not alter U_KV . After omeprazole injection, U_KV , $U_{TA}V$, and $U_{NH_3}V$ of all groups did not show a significant changes. During experiments, omeprazole did not affect to either general circulation or renal hemodynamics in all groups. These results indicate that omeprazole has no effect on acid excretion and potassium reabsorption in the kidneys of hypokalemic dogs without correlation to the activity of H-K ATPase. Many factors are expected to involve the activity of omeprazole including urinary acidification, the pH of renal tubular cell, the dosage of omeprazole using during experiments and the quantity of K^+ delivery in the distal nephron.

ภาควิชา คณะวิทยาศาสตร์
สาขาวิชา คณะวิทยาศาสตร์
ปีการศึกษา 25๖๖

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
.....



ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my deep gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Narongsak Chaiyabute, and my co-advisor, Professor Dr. Visith Sitprija for their kind advice, guidance, critical reading of manuscript and their constant encouragement throughout this study.

I am also deeply grateful to Associate Professor Prapa Loypetjra, and staffs of the department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University for providing the facilities used in experimental work.

It is a pleasure to acknowledge the kind assistance of Mr. Smarn Kwakpatoon and Mr. Pongsak Pansin in laboratory technique involving chemistry. I am grateful, too, to Assistant Prof. Miss Chollada Buranakarl for her help, sincerity and friendship.

I am also indebted to all experimental dogs for their sacrifice which brought me to succeed in my study.

Finally, I am extremely grateful to my parent for their love, encouragement and everything given to me.

There is no doubt that my study could not have been completed without the support from the Somdej Pharmahittalhathibeth Research Fund.



TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	IV
ENGLISH ABSTRACT	V
ACKNOWLEDGEMENT	VI
TABLE OF CONTENTS	VII
LIST OF TABLES	X
LIST OF FIGURES	XII
SYMBOLS AND ABBREVIATION	XIII
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II BACKGROUND INFORMATION	
1. H-K ATPase inhibitor: omeprazole	3
- Mechanism of action of omeprazole	3
2. The regulation of potassium	4
3. Substances-induced hypokalemia	5
- Effect of insulin on renal potassium Metabolism	5
- Diuretics-induced hypokalemia and effect on acid and electrolyte excretion	6
4. H-K ATPase activity	8
III MATERIALS AND METHOD	
1. Animal preparation	9
2. Experimental protocols	10
3. The calculation	11

IV RESULTS

1. Effects of omeprazole on general circulation in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion 18
2. Effects of omeprazole on plasma electrolytes in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion 18
3. Effects of omeprazole on renal hemodynamics in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion 19
4. Effects of omeprazole on urinary electrolyte excretions in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion 19
5. Effects of omeprazole on general circulation in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration 20
6. Effects of omeprazole on plasma electrolyte in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration 21
7. Effects of omeprazole on renal hemodynamics in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration 21
8. Effects of omeprazole on urinary electrolyte excretions in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration 21

9. Effects of omeprazole on general circulation in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	22
10. Effects of omeprazole on plasma electrolytes in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	22
11. Effects of omeprazole on renal hemodynamics in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	23
12. Effects of omeprazole on urinary electrolyte excretions in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	23
V DISCUSSION	43
BIBLIOGRAPHY	50
BIOGRAPHY	57

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



LIST OF TABLES

Table	Page
1. Effects of omeprazole on general circulation in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion	25
2. Effects of omeprazole on plasma electrolytes in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion	26
3. Effects of omeprazole on renal hemodynamics in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion	27
4. Effects of omeprazole on urinary electrolyte excretions in the acute hypokalemic dogs induced by furosemide infusion	28
5. Effects of omeprazole on general circulation in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration	29
6. Effects of omeprazole on plasma electrolyte in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration	30
7. Effects of omeprazole on renal hemodynamics in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration	31
8. Effects of omeprazole on urinary electrolyte excretions in the chronic hypokalemic dogs induced by prolonged furosemide administration	32

9. Effects of omeprazole on general circulation in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	33
10. Effects of omeprazole on plasma electrolytes in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	34
11. Effects of omeprazole on renal hemodynamics in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	35
12. Effects of omeprazole on urinary electrolyte excretions in the acute hypokalemic dogs induced by insulin infusion	36

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



LIST OF FIGURES

Figure		Page
2.1	A Scheme for acid induced transformation of omeprazole into an active inhibitor of acid secretion within the parietal cell	4
3.1	Scheme of experiment	14
3.2	Diagrammatic illustration of experimental protocols .	15
3.3	Diagrammatic illustration of experimental protocols .	16
4.1	Percentage change of urinary titratable acid excretion ($U_{TA}V$) in hypokalemic dogs injection with PEG or PEG + omeprazole and pretreated with furosemide (Gr. 1 and 2) and insulin (Gr. 3) infusion	37
4.2	Percentage change of urinary ammonium excretion ($U_{NH_3}V$) in hypokalemic dogs injection with PEG or PEG + omeprazole and pretreated with furosemide (Gr. 1 and 2) and insulin (Gr. 3) infusion	38
4.3	Percentage change of urinary potassium excretion (U_KV) in hypokalemic dogs injection with PEG or PEG + omeprazole and pretreated with furosemide (Gr. 1 and 2) and insulin (Gr. 3) infusion	39
4.4	Effects of omeprazole on $U_{TA}V$, $U_{NH_3}V$, and U_KV in the hypokalemic dogs induced by furosemide infusion ...	40
4.5	Effects of omeprazole on $U_{TA}V$, $U_{NH_3}V$, and U_KV in the hypokalemic dogs induced by prolonged oral furosemide	41
4.6	Effects of omeprazole on $U_{TA}V$, $U_{NH_3}V$, and U_KV in the hypokalemic dogs induced by insulin infusion	42

ABBREVIATION

ERBF	=	Effective renal blood flow
ERPF	=	Effective renal plasma flow
FE	=	Fractional excretion
GFR	=	Glaomerular filtration rate
HR	=	Heart rate
MAP	=	Mean arterial pressure
BP	=	Blood pressure
Hct	=	Hematocrit
mEq	=	Milliequivalent
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mm.Hg	=	millimeter mercury
PAH	=	Para-amino-hippurate
P_e	=	Plasma contentration of electrolytes
P_{in}	=	Plasma concentration of insulin
P_{PAH}	=	Plasma concentration of PAH
PCV	=	Packed cell volume
PEG	=	Polyethylene-glycol
μ Eq	=	microequivalent
μ mole	=	micromole
mū	=	milliunit
kg.bw.	=	kilogram of body weight
L	=	Litre
Na	=	Sodium
K	=	Potassium
Cl	=	Chloride

U_{TAV}	=	Urinary titratable acid excretion
U_{NH_3}	=	Urinary ammonium excretion
U_{in}	=	Urinary concentration of inulin
U_{PAH}	=	Urinary concentration of PAH
UV	=	Urinary electrolytes excretion
V	=	Urine flow rate



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย