

บทบาทของแคลเซียม ซาแนล และ แอลฟา แอดรีเนอร์จิก รีเซพเตอร์  
ต่อการทำงานของระบบหัวใจ หลอดเลือด และ ไต ในสุนัขที่มีระดับความดันโลหิตสูง  
จากภาวะที่เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดอย่างเฉียบพลัน



นางสาว สมจิตร เอี่ยมมอญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชาสัตววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2531

ISBN 974-568-976-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ROLES OF CALCIUM CHANNELS AND ALPHA ADRENERGIC RECEPTORS  
ON CARDIOVASCULAR AND RENAL FUNCTIONS  
OF ACUTE HYPERCALCEMIC HYPERTENSIVE DOGS

Miss. Somchit Eiam - Ong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the degree of Master of Science

Inter Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

ISBN 974-568-976-9

Copyright of Graduate School, Chulalongkorn University



พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยในกรอบสี่เหลี่ยมเพียงแผ่นเดียว



สมจิตร เขียมอ่อง : บทบาทของแคลเซียม ชาแนล และ แอลฟา แอดรีเนอจิก รีเซพเตอร์ ต่อการทำงานของระบบหัวใจ หลอดเลือด และ ไต ในสุนัขที่มีระดับความดันโลหิตสูงจากภาวะที่เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดอย่างเฉียบพลัน (ROLES OF CALCIUM CHANNELS AND ALPHA ADRENERGIC RECEPTORS ON CARDIOVASCULAR AND RENAL FUNCTIONS OF ACUTE HYPERCALCEMIC HYPERTENSIVE DOGS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.น.สพ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศจ.นพ.ดร. วิศิษฎ์ ลิตปรีชา, 130 หน้า

การศึกษาระดับนี้ทำขึ้นเพื่อศึกษากลไกในการตอบสนองของการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต การทำงานของระบบหัวใจ หลอดเลือด และ ไต จากภาวะที่เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดอย่างเฉียบพลัน โดยการใช้ยาปิดกั้นช่องทางเดินของแคลเซียม และ ยาปิดกั้นตัวรับ แอดรีเนอจิก แอลฟา วัน โดยทำการศึกษาในสุนัขพันธุ์ทางเพศผู้ 29 ตัว ในขณะที่ได้รับยาสลบ แบ่งสุนัขออกเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นสุนัขปรกติ ใช้เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับการฉีดยาเกลือทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องตลอดการทดลอง กลุ่มที่ 2-6 ใช้สุนัขกลุ่มละ 5 ตัว โดยกลุ่มที่ 2 สุนัขจะได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 400 มิลลิกรัม-วาเลนซ์ต่อลิตร ทางหลอดเลือดดำในอัตรา 0.025 มิลลิกรัม/นาที/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ตลอดการทดลอง กลุ่มที่ 3 ก่อนให้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 40 นาที สุนัขจะได้รับเวอร่าปามิล ซึ่งเป็นยาปิดกั้นช่องทางเดินของแคลเซียม ในขนาด 6 ไมโครกรัม/นาที/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง จนถึงสิ้นสุดการทดลอง กลุ่มที่ 4 จะได้รับเวอร่าปามิลเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 3 แต่เพิ่มขนาดยาเป็น 12 ไมโคร-กรัม/นาที/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่มที่ 5 ก่อนให้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 40 นาที สุนัขจะได้รับ พราโซซิน ซึ่งเป็นยาปิดกั้นตัวรับ แอดรีเนอจิก แอลฟา วัน ในขนาด 20 ไมโครกรัม/นาที/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องตลอดการทดลอง กลุ่มที่ 6 จะได้รับเวอร่าปามิล ในขนาดของ กลุ่มที่ 4 และ พราโซซิน ในขนาดของกลุ่มที่ 5 พร้อมกันทางหลอดเลือดดำ ก่อนที่จะได้รับสารละลาย แคลเซียมคลอไรด์ 40 นาที และให้ต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง

จากการทดลองพบว่า สุนัขที่ไม่ได้รับยาเวอร่าปามิล หรือ พราโซซิน นั้น มีค่าความดันโลหิต ค่าความต้านทานของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และทำให้ระบบการไหลเวียนเลือดที่ไต ลดลง อย่างเด่นชัด สุนัขที่ได้รับเวอร่าปามิล หรือ พราโซซิน เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถรักษาระดับความดันโลหิตที่ลดลงได้ หลังจากได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ แต่สุนัขที่ได้รับเวอร่าปามิลและพราโซซินร่วมกัน สามารถรักษาระดับความดันโลหิตที่ลดลงได้และช่วยให้ระบบการไหลเวียนเลือดที่ไตดีขึ้น ภาวะที่ระดับแคลเซียมในเลือดสูงทำให้ค่าความเข้มข้นของอินฮอแกนินู ฟอสฟอรัส ในพลาสมา คาร์บอนไดออกไซด์ในพลาสมา แคลเซียมในปัสสาวะของโซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ และ อินฮอแกนินู ฟอสฟอรัส เพิ่มขึ้น โดยอัตราการเต้นของหัวใจ ปริมาณเลือดที่สูดฉีดออกจากหัวใจใน 1 นาที ปริมาณของพลาสมา และ ปริมาณของเลือดในร่างกาย ลดลง ผลการทดลองแสดงว่าในภาวะที่ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นอย่างเฉียบพลันที่ชักนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง เป็นผลของแคลเซียมที่ผ่านกลไกโดยตรงทางแคลเซียม ชาแนล และ โดยอ้อมจากการเพิ่มการทำงานของ แอลฟา วัน แอดรีเนอจิก รีเซพเตอร์ ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญที่ควบคุมความดันโลหิต ภาวะที่ระดับแคลเซียมในเลือดสูงทำให้ระบบการไหลเวียนเลือดที่ไตลดลง และทำให้กลไกของไตในการควบคุมความเข้มข้นของปัสสาวะทำงานผิดปกติ

ภาควิชา ..... สหสาขาสรวิทยา  
สาขาวิชา ..... สรีรวิทยา  
ปีการศึกษา ..... 2530

ลายมือชื่อนิติ .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....



หัวข้อวิทยานิพนธ์	บทบาทของแคลเซียม ชาแนล และ แอลฟา แอดรีเนอร์จิก รีเซพเตอร์ ต่อการทำงานของระบบหัวใจ หลอดเลือด และ ไต ในสุนัขที่มีระดับ ความดันโลหิตสูงจากภาวะที่เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดอย่างเฉียบพลัน
ชื่อนิสิต	นางสาว สมจิตร เอี่ยมมออง
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ น.สพ.ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร
อาจารย์ที่ปรึกษารวม	ศาสตราจารย์ นพ.ดร. วิศิษฎ์ สัตยปรีชา
สหสาขาวิชา	สัตววิทยา
ปีการศึกษา	2530

#### บทคัดย่อ

การศึกษาครั้งนี้ ทำขึ้นเพื่อศึกษากลไกในการตอบสนองของ การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต การทำงานของระบบหัวใจ หลอดเลือด และ ไต จากภาวะที่เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดอย่างเฉียบพลัน โดยการใส่ยาปิดกั้นช่องทางเดินของแคลเซียม และ ยาปิดกั้นตัวรับ แอดรีเนอร์จิก แอลฟา วัน โดยทำการศึกษาในสุนัขพันธุ์ทางเพศผู้ 29 ตัว ในขณะที่ได้รับยาสลบ แบ่งสุนัขออกเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นสุนัขปกติ ใช้เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับการฉีดยาเกลือทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องตลอดการทดลอง กลุ่มที่ 2-6 ใช้สุนัขกลุ่มละ 5 ตัว โดยกลุ่มที่ 2 สุนัขจะได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 400 มิลลิกรัม/วาเลนซ์ต่อลิตร ทางหลอดเลือดดำในอัตรา 0.025 มิลลิกรัม/นาที่/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ตลอดการทดลอง กลุ่มที่ 3 ก่อนให้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 40 นาที่ สุนัขจะได้รับเวอร่าปามิล ซึ่งเป็นยาปิดกั้นช่องทางเดินของแคลเซียม ในขนาด 6 ไมโครกรัม/นาที่/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง กลุ่มที่ 4 จะได้รับเวอร่าปามิลเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 3 แต่เพิ่มขนาดยาเป็น 12 ไมโครกรัม/นาที่/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่มที่ 5 ก่อนให้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 40 นาที่ สุนัขจะได้รับพราโซซิน ซึ่งเป็นยาปิดกั้นตัวรับ แอดรีเนอร์จิก แอลฟา วัน ในขนาดยา 20 ไมโครกรัม/นาที่/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง กลุ่มที่ 6 จะได้รับเวอร่าปามิล ในขนาดของกลุ่มที่ 4 และพราโซซินในขนาดของกลุ่มที่ 5 พร้อมกันทางหลอดเลือดดำ

ก่อนที่จะได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 40 นาที และให้อย่างต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง

จากการทดลองพบว่า ภาวะการเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดอย่างเฉียบพลันในสุนัขกลุ่มที่ 2 ซึ่งไม่ได้รับยาเวโรปามิล หรือ พร่าโซซิน ก่อนที่จะได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์นั้น ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย ค่าความต้านทานของหลอดเลือดหัวใจ ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตเพิ่มสูงขึ้นอย่างเด่นชัด โดยที่อัตราการไหลของพลาสมา อัตราการไหลของเลือดเข้าสู่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดลอง สุนัขในกลุ่มที่ 3, 4 หรือ 5 ที่ได้รับยาเวโรปามิล หรือ พร่าโซซิน เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถรักษาระดับค่าความดันโลหิตที่ลดลง หลังจากเมื่อได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ แต่ในสุนัขกลุ่มที่ 6 ที่ได้รับยาเวโรปามิล และพร่าโซซิน รวมกันนั้น สามารถรักษาระดับค่าความดันโลหิตที่ลดลงได้ตลอดการทดลอง ถึงแม้จะได้รับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ก็ตาม ค่าความต้านทานของหลอดเลือดหัวใจ ในกลุ่มที่ 6 ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า ค่าอัตราการไหลของพลาสมา อัตราการไหลของเลือดเข้าสู่ไต อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส เพิ่มขึ้น โดยที่ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดการทดลอง

ภาวะที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงนั้นพบว่า ทำให้ค่าความเข้มข้นของอินออแกนนิค ฟอสฟอรัส ในพลาสมา เพิ่มขึ้น โดยที่ค่าความเข้มข้นของโซเดียม โพแทสเซียม และ คลอไรด์ ในพลาสมา ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าอัตราการเต้นของหัวใจ ค่าปริมาตรเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจใน 1 นาที ค่าปริมาตรของพลาสมา ค่าปริมาตรของเลือดในร่างกาย ลดลง โดยที่คาร์นิลแฟรคชัน ค่าฟิเตรชันแฟรคชัน ค่าอัตราการไหลของปัสสาวะ ค่าแฟรคชันของอัตราการขับออกทางปัสสาวะของโซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ และ อินออแกนนิค ฟอสฟอรัส เพิ่มขึ้นตลอดการทดลอง รวมทั้ง ค่าออสโมลาแลนซ์ ค่าเคลียแลนซ์ของน้ำ มีค่าเพิ่มขึ้นเช่นกัน

ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ในภาวะที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นอย่างเฉียบพลันที่ชักนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงนั้น เป็นผลของแคลเซียมที่ผ่านกลไกโดยตรง ทางแคลเซียมชาแนล และ โดยอ้อมจากการเพิ่มการทำงานของ แอลฟา วัน แอดรีเนอจิก รีเซพเตอร์ ใต้เป็น

อวัยวะที่สำคัญที่ควบคุมระดับความดันโลหิต ภาวะที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูง มีผลทำให้การทำงานของไตลดลงและทำให้หลอดเลือดของไตในการควบคุมความเข้มข้นของปัสสาวะทำงานผิดปกติ.

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



SOMCHIT EIAM-ONG : ROLES OF CALCIUM CHANNELS AND ALPHA ADRENERGIC RECEPTORS ON CARDIOVASCULAR AND RENAL FUNCTIONS OF ACUTE HYPERCALCEMIC HYPERTENSIVE DOGS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF.NARONGSAK CHAIYABUTR, Ph.D.; THESIS CO-ADVISOR : PROF.VISITH SITPRIJA, Ph.D. 130pp.

This investigation was performed to study the mechanism(s) responsible for alteration on blood pressure, cardiovascular and renal functions following the acute hypercalcemia by using calcium channel blocker (Verapamil) and selective alpha-1 adrenergic blocker (Prazosin). Twenty nine adult mongrel dogs were divided into six groups. Group I, control group, received an intravenous infusion of isotonic saline solution. Group II, animals received an intravenous infusion of 400 mEq/L calcium chloride solution in the rate of 0.025 ml/kg/min. Group III, animals received an intravenous infusion of 400 mEq/L calcium chloride solution which combined with pretreatment of an intravenous infusion of low dose (6 µg/kg/min) of calcium channel blocker (Verapamil). Group IV, animals treated in the same manner as in group III but pretreated with a high dose of Verapamil (12 µg/kg/min). Group V, animals treated in the same manner as in group III but pretreated with selective alpha-1 adrenergic blocker (Prazosin) in the dose of 20 µg/kg/min. Group VI, animals treated in the same manner as in group III but pretreated with the combination both of high dose of Verapamil and Prazosin. General circulation and renal hemodynamics were measured before the CaCl<sub>2</sub> infusion and observed for 3 hours after the CaCl<sub>2</sub> infusion. Acute hypercalcemia of animals in group II without pretreated with Verapamil or Prazosin produced the sharp increases in mean arterial blood pressure and total peripheral vascular resistance. An effective renal plasma flow, renal blood flow and glomerular filtration rate decreased significantly throughout the experimental period. Animals in group III, IV or V pretreated with Verapamil or Prazosin alone could not maintain the hypotensive effect during acute hypercalcemia. But in the same time interval, animals in group VI pretreated with the combination both of high dose of Verapamil and Prazosin could maintain the hypotensive effect. Total peripheral vascular resistance did not alter significantly. The increases of effective renal plasma flow, renal blood flow and glomerular filtration rate were observed while renal vascular resistance declined significantly till the end of the experiment. It was indicated that during hypercalcemia, plasma concentration of inorganic phosphorus increased significantly whereas plasma concentration of sodium, potassium and chloride showed no significant change. All hypercalcemic animals showed decreases in heart rate, cardiac output, plasma volume and blood volume while there were increased in renal fraction, filtration fraction, the rate of urine flow, fractional excretion of sodium, potassium, chloride and inorganic phosphorus. The hypercalcemic animals showed an increase in either osmolar clearance or free water clearance.

These results suggest that acute hypercalcemia induced hypertension could mediate by direct effect of calcium through the calcium channels and indirect effect by increasing the activity of alpha-1 adrenergic receptors. Kidney plays a major role in the control of blood pressure. Hypercalcemia produced the decreases in renal hemodynamics and renal functions as well as the defective in normal concentrating ability of the kidney.

ภาควิชา ..... สหสาขา สรีรวิทยา .....  
สาขากววิชา ..... สรีรวิทยา .....  
ปีการศึกษา ..... 2530 .....

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....





Thesis Title            Roles of Calcium Channels and Alpha Adrenergic Receptors on Cardiovascular and Renal Functions of Acute Hypercalcemic Hypertensive Dogs.

Name                     Miss Somchit Eiam - Ong

Thesis Advisor         Associate Professor Narongsak Chaiyabutr. Ph.D.

Thesis Co-Advisor     Professor Visith Sitprija, Ph.D.

Inter-Department      Physiology

Academic Year         1987

#### ABSTRACT

This investigation was performed to study the mechanism(s) responsible for alteration on blood pressure, cardiovascular and renal functions following the acute hypercalcemia by using calcium channel blocker (Verapamil) and selective alpha-1 adrenergic blocker (Prazosin). Twenty nine adult mongrel dogs were divided into six groups. Group I, control group, received an intravenous infusion of isotonic saline solution. Group II, animals received an intravenous infusion of 400 mEq/L calcium chloride solution in the rate of 0.025 ml/kg/min. Group III, animals received an intravenous infusion of 400 mEq/L calcium chloride solution which combined with pretreatment of an intravenous infusion of low dose (6  $\mu$ g/kg/min) of calcium channel blocker (Verapamil). Group IV, animals treated in the same manner as in group III but pretreated with a high dose of Verapamil (12  $\mu$ g/kg/min). Group V, animals treated in the same manner as in group III but pretreated with selective alpha-1 adrenergic blocker (Prazosin) in the

dose of 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Group VI, animals treated in the same manner as in group III but pretreated with the combination both of high dose of Verapamil and Prazosin. General circulation and renal hemodynamics were measured before the  $\text{CaCl}_2$  infusion and observed for period of 3 hours after the  $\text{CaCl}_2$  infusion. Acute hypercalcemia of animals in group II without pretreated with Verapamil or Prazosin produced the sharp increases in mean arterial blood pressure (MAP) and total peripheral vascular resistance (TPR). An effective renal plasma flow (ERPF), renal blood flow (ERBF) and glomerular filtration rate (GFR) decreased significantly whereas renal vascular resistance (RVR) increased persistently throughout the experimental period. Animals in group III, IV or V pretreated with Verapamil or Prazosin alone could not maintain the hypotensive effect during acute hypercalcemia. But in the same time interval, animals in group VI pretreated with the combination both of high dose of Verapamil and Prazosin could maintain the hypotensive effect. Total peripheral vascular resistance did not alter significantly. The increases of effective renal plasma flow, renal blood flow and glomerular filtration rate were observed while renal vascular resistance declined significantly till the end of the experiment. It was indicated that during hypercalcemia, plasma concentration of inorganic phosphorus ( $P_{\text{Pi}}$ ) increased significantly whereas plasma concentration of sodium ( $P_{\text{Na}}$ ), potassium ( $P_{\text{K}}$ ) and chloride ( $P_{\text{Cl}}$ ) showed no significant change. All hypercalcemic animals showed decreases in heart rate (HR), cardiac output (CO), plasma volume (PV) and blood volume (BV) while there were increased in renal fraction (RF), filtration fraction (FF), the rate of urine flow (V), fractional

excretion of sodium ( $FE_{Na}$ ), potassium ( $FE_K$ ), chloride ( $FE_{Cl}$ ) and inorganic phosphorus ( $FE_{Pi}$ ). The hypercalcemic animals showed an increase in either osmolar clearance ( $C_{Osm}$ ) or free water clearance ( $C_{H_2O}$ ). These results suggest that acute hypercalcemia induced hypertension could mediate by direct effect of calcium through the calcium channels and indirect effect by increasing the activity of alpha-1 adrenergic receptors. Kidney plays a major role in the control of blood pressure. Hypercalcemia produced the decreases in renal hemodynamics and renal functions as well as the defective in normal concentrating ability of the kidney.



## ACKNOWLEDGEMENT

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

My sincere and warm appreciation is also express to Associate Professor Prapa Loypetjra and all the staffs of Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University for their kindness and provision the facilities used in experimental works and analysiss.

My thanks would also express to Division of Nephrology, Department of Medicine Science and Department of Biology, Faculty of Science, Chulalongkorn University for provision the facilities used in experimental works.

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

Finally, I am extremely grateful to my parent for their support and encouragement.

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 .....	VII
ACKNOWLEDGEMENT .....	X
TABLE OF CONTENTS .....	XI
LIST OF TABLES .....	XIII
LIST OF FIGURES .....	XVI
ABBREVIATION .....	XX
CHAPTER	
I. INTRODUCTION .....	1
II. BACKGROUND INFORMATION	
1. Calcium and cell function .....	3
2. The messenger role of calcium .....	3
3. The mechanisms of the increase of cytosolic calcium ions stimulated cell..	4
4. Calcium binding proteins : Calmodulin ..	7
5. Calcium regulate in endo- and exocytosis	8
6. Renal handling of calcium .....	9
7. Effects of hypercalcemia on cardiovascular functions .....	12
8. Effects of hypercalcemia on renal functions .....	12
III. MATERIALS AND METHODS	
1. Animals preparation .....	15
2. Experiment protocols .....	17

	Page
IV. RESULTS	
1. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on general circulation .....	24
2. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal hemodynamics .....	41
3. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal electrolytes excretion .....	65
V. DISCUSSION .....	86
BIBLIOGRAPHY .....	98
BIOGRAPHY .....	112

## LIST OF TABLES

Table	Page
1. Effects of intravenous isotonic saline infusion on general circulations of four control dogs....	25
2. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on general circulations of five dogs .....	26
3. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on general circulations of five dogs pretreated with a low dose of Verapamil .....	28
4. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on general circulations of five dogs pretreated with a high dose of Verapamil .....	30
5. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on general circulations of five dogs pretreated with Prazosin..	32
6. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on general circulations of five dogs pretreated with the combination both of Verapamil and Prazosin.....	34
7. Effects of intravenous isotonic saline infusion on renal hemodynamics in the left kidney of four control dogs .....	42
8. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on renal hemodynamics in the left kidney of five dogs .....	43
9. Effects of intravenous CaCl <sub>2</sub> infusion on renal hemodynamics in the left kidney of five dogs pretreated with a low dose of Verapamil.....	46

Table	Page
10. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal hemodynamics in the left kidney of five dogs pretreated with a high dose of Verapamil.....	48
11. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal hemodynamics in the left kidney of five dogs pretreated with Prazosin.....	50
12. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal hemodynamics in the left kidney of five dogs pretreated with the combination both of Verapamil and Prazosin .....	52
13. Effects of intravenous isotonic saline infusion on renal electrolytes excretion in the left kidney of four control dogs .....	66
14. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal electrolytes excretion in the left kidney of five dogs .....	67
15. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal electrolytes excretion in the left kidney of five dogs pretreated with a low dose of Verapamil..	69
16. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal electrolytes excretion in the left kidney of five dogs pretreated with a high dose of Verapamil .....	71



Table	Page
17. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal electrolytes excretion in the left kidney of five dogs pretreated with Prazosin .....	73
18. Effects of intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion on renal electrolytes excretion in the left kidney of five dogs pretreated with the combination both of Verapamil and Prazosin .....	74

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
A. A diagrammatic illustration of the technique used for study general circulations and renal functions.....	16
B. A diagrammatic illustration of experimental protocols..	18
1. Percentage changes of mean arterial blood pressure (MAP) as compared to control period of each group after $\text{CaCl}_2$ infusion .....	36
2. Changes of pulse pressure (PP) (upper panel) and heart rate (HR) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion..	37
3. Percentage changes of plasma volume (PV) (upper panel) and blood volume (BV) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	38
4. Percentage changes of cardiac output (CO) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	39
5. Percentage changes of total peripheral resistance (TPR) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	40
6. Percentage changes of effective renal plasma flow (ERPF) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	54

Figure	Page
7. Percentage changes of effective renal blood flow (ERBF) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	55
8. Percentage changes of glomerular filtration rate (GFR) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	56
9. Percentage changes of renal vascular resistance (RVR) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	57
10. Percentage changes of renal fraction (RF) (upper panel) and filtration fraction (FF) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	58
11. Percentage changes of urine flow (V) (upper panel) and urine osmolality ( $U_{\text{Osm}}$ ) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	59
12. Percentage changes of urinary osmolar excretion ( $U_{\text{Osm}} V$ ) (upper panel) and osmolar clearance ( $C_{\text{Osm}}$ ) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	60
13. Percentage changes of free water clearance ( $C_{\text{H}_2\text{O}}$ ) as compared to control period of each group after intravenous $\text{CaCl}_2$ infusion .....	61

Figure	Page
14. Percentage changes of plasma osmolality ( $P_{Osm}$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	62
15. Percentage changes of plasma sodium ( $P_{Na}$ ) (upper panel), potassium ( $P_K$ ) (middle panel) and chloride ( $P_{Cl}$ ) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion.....	63
16. Percentage changes of plasma calcium ( $P_{Ca}$ ) (upper panel) and inorganic phosphorus ( $P_{Pi}$ ) (lower panel) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	64
17. Percentage changes of fractional excretion of sodium ( $FE_{Na}$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	76
18. Percentage changes of fractional excretion of potassium ( $FE_K$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	77
19. Percentage changes of fractional excretion of chloride ( $FE_{Cl}$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	78
20. Percentage changes of fractional excretion of calcium ( $FE_{Ca}$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	79

Figure	Page
21. Percentage changes of fractional excretion of inorganic phosphorus ( $FE_{P_i}$ ) as compared to control period of after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	80
22. Percentage changes of urinary excretion of sodium ( $U_{Na}V$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	81
23. Percentage changes of urinary excretion of potassium ( $U_KV$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	82
24. Percentage changes of urinary excretion of chloride ( $U_{Cl}V$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	83
25. Percentage changes of urinary excretion of calcium ( $U_{Ca}V$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	84
26. Percentage changes of urinary excretion of inorganic phosphorus ( $U_{P_i}V$ ) as compared to control period of each group after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	85
27. The relationship between plasma calcium concentration ( $P_{Ca}$ ) and mean arterial blood pressure (MAP) after intravenous $CaCl_2$ infusion .....	87



## ABBREVIATION

BV	=	Blood volume
Ca	=	Calcium
$C_{H_2O}$	=	Free water clearance
Cl	=	Chloride
CO	=	Cardiac output
$C_{Osm}$	=	Osmolar clearance
ERPF	=	Effective renal plasma flow
ERBF	=	Effective renal blood flow
FE	=	Fractional excretion
FF	=	Filtration fraction
Fig.	=	Figure
GFR	=	Glomerular filtration rate
HR	=	Heart rate
In	=	Inulin
K	=	Potassium
kg.bw.	=	Kilogram of body weight
L	=	Litre
MAP	=	Mean arterial blood pressure
mEq	=	Milliequivalent
mg	=	Milligram
ml	=	Millilitre
min	=	Minute
mmHg	=	Millimeter mercury
mOsm	=	Milliosmole

Na	=	Sodium
NSS	=	Normal saline solution
P	=	Plasma
PAH	=	Para-amino-hippurate
PCV	=	Packed cell volume
Pd	=	Diastolic blood pressure
Pi	=	Inorganic phosphorus
PP	=	Pulse pressure
Ps	=	Systolic blood pressure
PV	=	Plasma volume
RF	=	Renal fraction
RVR	=	Renal vascular resistance
sec.	=	Second
TPR	=	Total peripheral resistance
$\mu$ g	=	microgram
V	=	The rate of urine flow