

ผลของการให้ ไพริดิล (1,2 เอ) อิมิดาโซล (เอส ซี เอช 28080) ต่อการทำหน้าที่ของไต  
ในสุนัขที่ขาดโปรตีนซีรัม

นางสาว วัลลีย์ บำรุงถิ่น



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสัตววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2539

ISBN 974-633-919-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**EFFECTS OF PYRIDYL (1,2a) IMIDAZOLE (SCH28080) ON RENAL FUNCTION  
IN HYPOKALEMIC DOGS**

**MISS WALLEE BUMRUNGTIN**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS**

**FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE**

**INTER-DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY**

**GRADUATE SCHOOL**

**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

**1996**

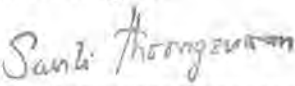
**ISBN 974-633-919-2**

**(COPYRIGHT OF THE GRADUATE SCHOOL, CHULALONGKORN UNIVERSITY)**

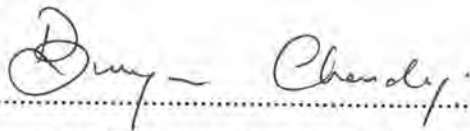
Thesis Title	Effects of Pyridyl (1,2a) imidazole (Sch28080) on renal function in hypokalemic dogs.
By	Miss Wallee Bumrungrtin
Inter-department	Physiology
Thesis Advisor	Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Professor Visith Sitprijja, Ph.D.

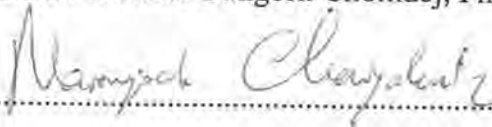
---

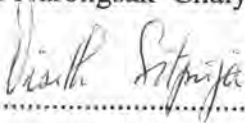
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

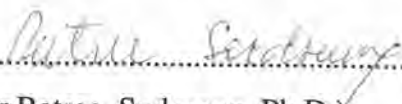
.....Dean of Graduate School  
(Associate Professor Sunti Thoongsuwan, Ph.D.)

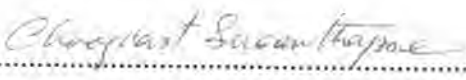
Thesis Committee

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

.....Thesis Advisor  
(Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.)

.....Thesis Co-Advisor  
(Professor Visith Sitprijja, Ph.D.)

.....Member  
(Professor Ratre Sudsuang, Ph.D.)

.....Member  
(Assistant Professor Choogiart Sucanthapree, Ph.D.)



วลีสัย บำรุงถิ่น : ผลของการให้ ไพริดีล (1,2 เอ) อิมิดาโซล (เอส ซี เอช 28080) ต่อการทำงานของไตในสุนัขที่ขาดโปตัสเซียม (EFFECTS OF PYRIDYL (1,2a) IMIDAZOLE (Sch 28080) ON RENAL FUNCTION IN HYPOKALEMIC DOGS) อ.ที่ปรึกษา : ศ.น.สพ.ดร. ฌรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร และ ศ.นพ.ดร.วิศิษฎ์ สิตปรีชา, 49หน้า. ISBN 974-633-919-2

การวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้ไพริดีล (1,2 เอ)อิมิดาโซล (เอส ซี เอช 28080) ต่อการทำงานของไตในสุนัขที่ขาดโปตัสเซียม แบ่งสัตว์ทดลองเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุม (โปตัสเซียมในพลาสมา  $3.4 \pm 0.5$  มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่ให้ฟูโรซีไมด์เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ(โปตัสเซียมในพลาสมา  $1.7 \pm 0.5$  มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) กลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มที่ทำการผ่าตัดเอาต่อมหมวกไตออกทั้ง 2 ข้าง (โปตัสเซียมในพลาสมา  $3.6 \pm 0.2$  มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) และกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มที่ทำการผ่าตัดเอาต่อมหมวกไตออกทั้ง 2 ข้าง พร้อมทั้งให้ฟูโรซีไมด์เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (โปตัสเซียมในพลาสมา  $2.2 \pm 0.5$  มิลลิอิ-ควิวาเลนซ์ต่อลิตร) สัตว์ทดลองทุกกลุ่มได้รับ เอส ซี เอช 28080 ปริมาณ 10 ไมโครโมลต่อ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดแดงของไต

พบว่าภายใน 40 นาที หลังฉีด เอส ซี เอช 28080 เข้าทางหลอดเลือดแดงของไตมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการกรองของไต ในกลุ่มที่ 1,2 และ 3 คือ 26%,34% และ 38% อัตราการไหลของพลาสมาผ่านไต 26%, 40% และ 51% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ เอส ซี เอช 28080 อัตราส่วนการกรองของพลาสมาในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในขณะที่แรงต้านทานในหลอดเลือดไตเพิ่มขึ้น 43%, 124% และ 215% ตามลำดับ อัตราการไหลของปัสสาวะลดลง 25%, 25% และ 32% พร้อมทั้งมีการขับกรดลดลง 18%, 24% และ 51% ตามลำดับ ในกลุ่มที่ 4 ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรอง, อัตราการไหลของปัสสาวะ และการขับกรด หลังจากฉีด เอส ซี เอช 28080 ส่วนอัตราการไหลของพลาสมาในไต และอัตราส่วนการกรองของพลาสมาไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน 20 นาทีหลังฉีด เอส ซี เอช 28080 แต่ภายหลังฉีด 40 นาทีพบว่าอัตราการไหลของพลาสมาลดลง 28% ในขณะที่อัตราส่วนการกรองของพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญคือ 62%

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ยับยั้งไฮโดรเจน-โปตัสเซียม เอทีพีเอส ของ เอส ซี เอช 28080 นั้นขึ้นกับความเข้มข้นของโปตัสเซียมในพลาสมาหรือ/และฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต โดยเฉพาะอัลโดสเตอโรน ทำให้เกิดมีการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตและอัตราการขับกรดลดลง

ภาควิชา...สภามหาวิทยาลัยราชภัฏสกลนคร.....  
สาขาวิชา...สรีรวิทยา.....  
ปีการศึกษา.....2538.....

ลายมือชื่อนิติ.....วลีสัย บำรุงถิ่น.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## C545560 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEY WORD :

WALLEE BUMRUNGTIN : EFFECTS OF PYRIDYL (1,2 a) IMIDAZOLE (Sch 28080) ON RENAL FUNCTION IN HYPOKALEMIC DOGS. THESIS ADVISOR : PROF.NARONGSAK CHAIYABUTR, D.V.M., Ph.D. PROF.VISITH SITPRIJA, Ph.D. 49 pp. ISBN 974-633-919-2

Experiments were conducted to study the effect of  $H^+ - K^+$ ATPase inhibitor (Sch 28080) on renal function in hypokalemic dogs. Four groups of animals were used. Group I (n=5), the control dogs (plasma K,  $3.4 \pm 0.5$  mEq/L) received Sch 28080 ( $10 \mu\text{mol/kg.BW}$ ) by intrarenal arterial injection. Group II (n=5), furosemide-induced hypokalemic dogs (plasma K,  $1.7 \pm 0.5$  mEq/L) received Sch 28080 as in the control group. Group III (n=5), adrenalectomized dogs (plasma K,  $3.6 \pm 0.2$  mEq/L) received Sch 28080 as in the control group. Group IV (n=5), furosemide-induced hypokalemic adrenalectomized dogs (plasma K,  $2.2 \pm 0.5$  mEq/L) were used prior to Sch 28080 administration. It was found that within 40 min of intrarenal arterial injection of Sch 28080 in group I, II and III exhibited significant reductions of the glomerular filtration rate (GFR) by 26%, 34% and 38% respectively and renal plasma flow (ERPF) by 26%, 40% and 51% respectively when compared to the pretreated periods. Filtration fraction (FF) of animals in group I, II and III showed no alterations, while renal vascular resistance (RVR) significantly increased by 43%, 124% and 215% respectively. Urine flow rate (V) significantly decreased by 25%, 25% and 32% which coincided with significant decreases of urinary acid excretion by 18%, 24% and 51% in group I, II and III respectively. There were no significant changes of GFR, V and urinary acid excretion in group IV dogs (hypokalemic adrenalectomized dogs) after Sch 28080 administration. The ERPF and FF of groups IV dogs showed no significant changes at the first 20 min but at 40 min, ERPF decreased by 28% while FF significantly increased by 62% after given Sch 28080.

These results suggest that the inhibitory action of Sch 28080 on  $H^+ - K^+$ ATPase depends on either plasma K concentration or adrenal hormone levels (e.g. aldosterone), leading to renal vasoconstricting effect and decrease of urinary acid excretion.

ภาควิชา..... สหสาขาวิชา สรีรวิทยา.....  
สาขาวิชา..... สรีรวิทยา.....  
ปีการศึกษา..... 2538.....

ลายมือชื่อนิสิต..... *Wallee Bumrungtin*.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *Narongsak Chaiyabutr*.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Visith Sitprija*.....

## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my deep gratitude to my advisor , Dr. Narongsak Chaiyabutr , and my co-advisor , Dr Visith Sitprija for their kind advice, valuable guidance, keen interest and constant encouragement of this study.

My grateful appreciation are submitted to my lab-mates, Mrs. Urai Sangprasit ,teachers and all the staffs for their help, sincerity and friendship. I am also deeply grateful to Miss Hathaitip Parkinsee for her assistance in preparing the manuscript.

I would like to thank Dr. Sophon Napathon and Schering Plough for kindly providing Sch 28080.

Special thank are given to Miss Siripen Komolvanich for her supports, valuable suggestion and assistance with unending patience.

I would like also to thank my sisters and all of my friends for their understanding and support.

Finally, my heartfelt dedications are given to my aunt for her patience,her sacrifice and especially for her love.

## TABLE OF CONTENTS

	<b>Page</b>
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
TABLE OF CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
ABBREVIATION.....	xi
CHAPTER	
I. INTRODUCTION AND AIMS.....	1
II. BACKGROUND INFORMATION	
1. Potassium homeostasis.....	3
2. Renal potassium excretion.....	4
3. Potassium transport in the collecting ducts.....	4
4. Hormonal regulation of potassium transport in the collecting duct.....	5
5. Potassium depletion.....	6
6. Renal changes in potassium depletion .....	6
7. Functional evidence for a renal H-K ATPase.....	7
8. Functional evidence for a renal H-K ATPase on distal acidification.....	8
9. Role of aldosterone on distal urinary acidification.....	9
10. Effect of specific gastric H-K ATPase inhibitor on renal H-K ATPase.....	10

CHAPTER	Page
III. MATERIALS AND METHODS	
1. Animal Preparation .....	12
2. Experimental Design .....	14
3. Determination of Blood and Urine Samples .....	15
4. Calculation .....	17
5. Statistical Analysis .....	18
IV. RESULTS	
1. Effects of intrarenal arterial administration of Sch28080 on general circulation.....	19
2. Effects of intrarenal arterial administration of Sch28080 on renal hemodynamic.....	19
3. Effects of intrarenal arterial administration of Sch28080 on urinary electrolyte excretion.....	20
4. Effects of intrarenal arterial administration of Sch28080 on urinary acid-base excretion.....	21
5. Effects of intrarenal arterial administration of Sch28080 on urinary water excretion.....	21
V. DISCUSSION.....	39
REFERENCES.....	45
BIOGRAPHY.....	50



## LIST OF TABLES

Table	Page
1. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on mean arterial pressure (MAP), heartrate (HR) and hematocrit (Hct).....	23
2. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on glomerular filtration rate (GFR), effective renal plasma flow (ERPF) and effective renal blood flow (ERBF).....	24
3. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on urine flow rate (V), filtration fraction (FF) and renal vascular resistance (RVR).....	25
4. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on plasma sodium concentration (plasma Na) , filterload of sodium, urinary sodium excretion ( $U_{Na}V$ ) and fractional sodium excretion ( $FE_{Na}$ ).....	26
5. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on plasma potassium concentration(plasma K) , filterload of potassium, urinary potassium excretion ( $U_KV$ ) and fractional potassium excretion ( $FE_K$ ).....	27
6. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on plasma chloride concentration (plasma Cl), filterload of chloride, urinary chloride excretion ( $U_{Cl}V$ ) and fractional chloride excretion ( $FE_{Cl}$ ) .....	28
7. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on blood pH, plasma bicarbonate (plasma $HCO_3^-$ ) and base excess (BE).....	29
8. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on urinary titratable acid excretion ( $U_{TA}V$ ), urinary ammonium excretion ( $U_{NH_4}$ ) and urinary acid excretion (UAE).....	30
9. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on plasma osmolality (Posm),urine osmolality (Uosm) and osmolar clearance (Cosm)..	31
10. The effects of intrarenal arterial injection of Sch28080 on fractional excretion ( $FE_{H_2O}$ ), free water clearance ( $C_{H_2O}$ ) and free water reabsorption...	32

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
A Scheme of experiment.....	13
1. Percentage of changes of mean arterial pressure, heart rate and hematocrit after intrarenal arterial injection of Sch28080 in the control group, hypokalemic group, adrenalectomized group and hypokalemic adrenalectomized group.....	33
2. Percentage of changes of the glomerular filtration rate (GFR) and the renal vascular resistance (RVR) within 40 min in the control group, hypokalemic group, adrenalectomized group and hypokalemic adrenalectomized group.....	34
3. Percentage of changes of the effective renal plasma flow (ERPF) and effective renal blood flow within 40 min in the control group, hypokalemic group, adrenalectomized group and hypokalemic adrenalectomized group.....	35
4. Percentage of changes of urine flow rate (V) and filtration fraction (FF) within 40 min in the control group, hypokalemic group, adrenalectomized group and hypokalemic adrenalectomized group.....	36
5. Percentage of changes of the fractional sodium excretion ( $FE_{Na}$ ), fractional potassium excretion ( $FE_K$ ) and fractional chloride excretion ( $FE_{Cl}$ ) within 40 min in the control group, hypokalemic group, adrenalectomized group and hypokalemic adrenalectomized group.....	37
6. Percentage of changes of the urinary titratable acid excretion ( $U_{TA}V$ ), urinary ammonium excretion ( $U_{NH_4}V$ ) and urinary acid excretion (UAE) within 40 min in the control group, hypokalemic group, adrenalectomized group and hypokalemic adrenalectomized group.....	38

## ABBREVIATION

ADX	=	Adrenalectomized dogs
BE	=	Base excess
$C_{H_2O}$	=	Free water clearance
Cl	=	Chloride
Cosm	=	Osmolar clearance
DMSO	=	Dimethyl sulfoxide
ERBF	=	Effective renal blood flow
ERPF	=	Effective renal plasma flow
FE	=	Fractional excretion
FF	=	Filtration fraction
GFR	=	Glomerular filtration rate
H-ATPase	=	Proton adenosine triphosphatase
H-K ATPase	=	Proton-potassium adenosine triphosphatase
$HCO_3$	=	Plasma bicarbonate
Hct	=	Hematocrit
HR	=	Heart rate
Hypo K	=	Hypokalemic dogs
Hypo K + ADX	=	Hypokalemic adrenalectomized dogs
IM	=	Intramuscular injection
In	=	Inulin
K	=	Potassium
kg.bw	=	kilogram of body weight
Na-H exchanger	=	Sodium -hydrogen exchanger
MAP	=	Mean arterial pressure
mEq	=	milliequivalent
mg	=	milligram
ml	=	millilitre

mmHg	=	millimeter mercury
$\mu\text{mole}$	=	micromole
Na	=	Sodium
NSS	=	Normal saline solution
Osm	=	Osmolality
PAH	=	Para-amino-hippurate
RVR	=	Renal vascular resistance
Sch28080	=	Pyridyl (1,2a) imidazole
$U_{\text{NH}_4}\text{V}$	=	Urinary ammonium excretion
$U_{\text{TA}}\text{V}$	=	Urinary titratable acid excretion
UV	=	Urinary excretion
V	=	Urine flow rate