

ผลของเตตราคลอเตคาออกไซด์ ในขณะที่เกิดไคววายเฉียบพลันจากการ
เหนี่ยวนำ โดยนอร์อีปีเนพรีนในสุนัข

นางสาวยอควารี่ ทองบริสุทธ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาสหสาขาวิชาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016335

112/115105

EFFECTS OF TETRACHLORDECAOXIDE (TCDO) IN NOREPINEPHRINE-INDUCED
ACUTE RENAL FAILURE IN DOGS

MISS YODWAREE THONGBORISUTE

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Inter-department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-577-813-3

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University



Thesis Title Effects of Tetrachlordecaoxyde (TCDO) in Norepinephrine-induced Acute Renal Failure in Dogs.

By Miss Yodwaree Thongborisute

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 fulfillment 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, D.V.M.)

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

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

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



ยอควารี ทองบริสุทธิ : ผลของเตตราคลอเตคาออกไซด์ ในขณะที่เกิดไตวายเฉียบพลัน
จากการเหนี่ยวนำโดยนอร์อีปีเนฟรินในสุนัข (EFFECTS OF TETRACHLORDECAOXIDE (TCDO)
IN NOREPINEPHRINE INDUCED ACUTE RENAL FAILURE IN DOGS)

อ.ที่ปรึกษา รศ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร, ศ.นพ.วิศิษฎ์ สิตปรีชา, 68 หน้า

ISBN 974-577-813-3

การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของ เตตราคลอเตคาออกไซด์ ต่อการทำงานของระบบไหลเวียน
เลือดและหน้าที่ของไต ในขณะที่เกิดไตวายเฉียบพลันจากการเหนี่ยวนำโดยนอร์อีปีเนฟรินโดยใช้สุนัขตัวผู้
น้ำหนักเฉลี่ย ๑๒ กิโลกรัม แบ่งเป็น ๔ กลุ่ม กลุ่มละ ๔ ตัว สุนัขแต่ละตัวได้รับนอร์อีปีเนฟรินขนาด ๐.๗๕
ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัมต่อนาที ฉีดเข้าทางหลอดเลือดแดงของไต ด้วยอัตรา ๑ มิลลิลิตรต่อ
นาที เป็นเวลา ๔๐ นาที ในขณะที่ให้นอร์อีปีเนฟรินพบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและอัตราการเต้น
ของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากนั้นในกลุ่มควบคุมค่าความดันโลหิตจะกลับลดลงสู่ระดับปกติ แต่
อัตราการเต้นของหัวใจจะกลับเพิ่มขึ้นมากกว่าระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งพบว่าเมื่อให้เตตราคลอเตคา-
ออกไซด์ ขนาด ๐.๐๐๕ และ ๐.๐๑ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม ในสุนัขกลุ่มที่ ๒ และ ๓ ตามลำดับ
ความเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือด ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มควบคุม ส่วนในสุนัขกลุ่มที่ ๔ ซึ่งให้
ฟูโรซีไมด์ ขนาด ๑๐ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ พบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิต
และอัตราการเต้นของหัวใจ กลับเข้าสู่ระดับปกติหลังจากให้นอร์อีปีเนฟริน ผลการให้นอร์อีปีเนฟรินในไต
ข้างซ้าย ทำให้ปัสสาวะหยุดไหล และมีการลดลงของอัตราการกรองของไต, อัตราการไหลของพลาสมา
ผ่านไต, อัตราการไหลของเลือดผ่านไตอย่างมีนัยสำคัญ และหลังจากนั้น ภายใน ๔ ชั่วโมง พบว่าผลของ
เตตราคลอเตคาออกไซด์ทั้ง ๒ ขนาด ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลของปัสสาวะ, อัตราการกรอง
ของไต, อัตราการไหลของพลาสมาผ่านไต, อัตราการไหลของเลือดผ่านไต และความต้านทานของหลอดเลือด
ไต ในปริมาณใกล้เคียงกับการเพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุม และมีการเพิ่มของการขับโซเดียม โปตัสเซียม
และคลอไรด์ที่ขับออกทางปัสสาวะมากกว่าในกลุ่มควบคุม เพียง เล็กน้อย

จากผลดังกล่าว เปรียบ เทียบกับผลทั้งหมดที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ให้ฟูโรซีไมด์ซึ่งสามารถ เพิ่มการทำงานของ
ของไตที่ลดลงจากผลของนอร์อีปีเนฟรินได้ พบว่าเตตราคลอเตคาออกไซด์ทั้งสองขนาดมีส่วนช่วยให้ไต
ทำงานดีขึ้นบ้างแต่ไม่เด่นชัด อย่างไรก็ตาม ผลที่น่าสนใจของการทดลองนี้ คือ เตตราคลอเตคาออกไซด์
ทำให้มีการ เพิ่มปริมาณ เมแทบอลิซึมของไตมากกว่าในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ให้ฟูโรซีไมด์ อย่างมีนัยสำคัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา
สาขาวิชา
ปีการศึกษา

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



YODWAREE THONGBORISUTE : EFFECTS OF TETRACHLORDECAOXIDE (TCDO) IN NOREPINEPHRINE-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE IN DOGS. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF.NARONGSAK CHAIYABUTR, Ph.D. AND PROF.VISITH SITPRIJA Ph.D. 68 pp.

This investigation was performed to study the effect of tetrachlordecaoxide (TCDO) on general circulation and renal function of norepinephrine-induced acute renal failure animals. Experiments were carried out on sixteen anesthetized male dogs. Animals were divided into 4 groups for four dogs in each group. Each dog received intravenous infusion of norepinephrine (NE) 0.75 ug/kg.bw./min at the rate of 1 ml/min for 40 minutes. During NE infusion, there was a significant increase in mean arterial blood pressure (MAP), while heart rate (HR) decreased. After that in the control group, MAP reduced to normal level but it showed significant increase of HR more than the control value. When administered of TCDO 0.005 and 0.01 mg/kg.bw. in group II and group III, respectively, the changes of general circulation were not significantly different from the control group. In group IV which infused furosemide 10 mg/kg.bw. intravenously, the MAP and HR were found to return to control value after NE infusion. After NE infusion, it was no flow of urine significant decrement of GFR, ERPF and ERBF. During 4 hours after NE infusion there were no significant difference of the increments of GFR, ERPF, ERBF and renal vascular resistance (RVR) from the control group whereas the urinary excretion of sodium, potassium and chloride ions slightly increased when those compared to the control group.

In comparison to the effect of furosemide which could inhibit the effect of norepinephrine on renal functions, but not for the action of TCDO. However, changes of renal metabolism were affected by the action of TCDO which were not apparent in furosemide treated animals.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา สันดาน
สาขาวิชา ศัลยกรรม
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิติต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



Acknowledgement

I would like to express my deep gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Narongsak Chaiyabutr for his kind interest, suggestions, critical reading of the manuscript and constant encouragement throughout the preparation of this thesis.

I am especially indebted to Professor Dr. Visith Sitiprija for his suggestions and donation of Tetrachlordecaoxide and my sincere and warm appreciation is also express to Associate Professor Prapa Loypetjra for provision the facilities used in experimental work.

It is a pleasure to acknowledge the very kind assistance I have requested and received from Assistant Professor Chollada Buranakarl in laboratory technique and her suggestions. I am grateful, too, to all staffs of Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University for their kindness and friendship. In addition I would like to thank the Chulalongkorn Hospital for analysis of blood gas and electrolytes.

There is no doubt that my research could not have been completed with out the support from the Graduate School Chulalongkorn University Fund.

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

TABLE OF CONTENTS



	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
TABLE OF CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xi
ABBREVIATION.....	xiii
CHAPTER.	
I. INTRODUCTION AND AIMS.....	1
II. BACKGROUND INFORMATION.	
1. Renal functional abnormalities in clinical Acute Renal Failure.....	4
2. Ischemic Acute Renal Failure.....	5
3. Reversible of Acute Renal Failure.....	6
4. Reactive Oxygen Species.....	7
5. Cellular defenses against ROS.....	9
6. Role of ROS in Ischemic Acute Renal Failure.....	10
7. In vitro effects of ROS on the kidney.....	12
8. Toxic effects of ROS.....	13
9. Tetrachlordecaoxide (TCDO).....	14
III. MATERIALS AND METHODS.	
1. Animals preparation.....	17
2. Surgical and Experimental procedure.....	17
3. Experimental protocols.....	19

IV. RESULTS	
1. Effects on general circulation.....	24
2. Effects on renal hemodynamics	30
3. Effects on urinary electrolytes excretion.....	38
4. Effects on oxygen uptake, respiratory quotient and oxygen extraction ratio.....	41
V. DISCUSSION:.....	55
BIOLOGRAPHY.....	61
BIOGRAPHY.....	68



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



LIST OF TABLES

Table		Page
1	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on mean arterial blood pressure, heart rate, packed cell volume, plasma constituents and plasma osmolality in three normal dogs.....	26
2	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on mean arterial blood pressure, heart rate, packed cell volume, plasma constituents and plasma osmolality in four dogs treated with TCDO 0.005 mg/kg.bw.....	27
3	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on mean arterial blood pressure, heart rate, packed cell volume, plasma constituents and plasma osmolality in four dogs treated with TCDO 0.01 mg/kg.bw.....	28
4	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on mean arterial blood pressure, heart rate, packed cell volume, plasma constituents and plasma osmolality in four dogs treated with furosemide 10 mg/kg.bw.....	29
5	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on renal hemodynamics in three normal dogs..	34
6	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on renal hemodynamic in four dogs treated with TCDO 0.005 mg/kg.bw.....	35

Table

Page

7	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on renal hemodynamic in four dogs treated with TCDO 0.01 mg/kg.bw.....	36
8	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on renal hemodynamic in four dogs treated with furosemide 10 mg/kg.bw.....	37
9	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on urinary and fractional excretion of electrolytes (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , P), osmolar clearance and free water clearance in three normal dogs.....	43
10	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on urinary and fractional excretion of electrolytes (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , P), osmolar clearance and free water clearance in four dogs treated with TCDO 0.005 mg/kg.....	44
11	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on urinary and fractional excretion of electrolytes (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , P), osmolar clearance and free water clearance in four dogs treated with TCDO 0.01 mg/kg.....	45
12	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine on urinary and fractional excretion of electrolytes (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , P), osmolar clearance and free water clearance in four dogs treated with furosemide 10 mg/kg.....	46
13	Effects of intrarenal arterial infusion of norepinephrine infusion on oxygen uptake, respiratory quotient (RQ) and oxygen extraction ratio in dogs.....	47



LIST OF FIGURES

Figure		Page
A	Proposed Mechanism for Ischemia-Induced Production of Superoxide.....	12
B	Structural Formula Tetrachlordecaoxide.....	14
C	The scheme of hemcatalyzed activity of TCDO.....	15
D	A diagrammatic illustration of the technique used for studying renal hemodynamics and renal functions.....	18
E	Diagrammatic illustration of experimental protocol of group I.....	20
F	Diagrammatic illustration of experimental protocol of group II, III and IV.....	20
1	Percentage changes in urine flow rate in left kidney as compared to control period of each group in four groups of animals.....	48
2	Percentage changes in urine flow rate in right kidney as compared to control period of each group in four groups of animals.....	49
3	Percentage changes in effective renal plasma flow in left kidney as compared to control period of each group in four groups of animals.....	50
4	Percentage changes in effective renal plasma flow in right kidney as compared to control period of each group in four groups of animals.....	51
5	Percentage changes in effective renal blood flow in left kidney as compared to control period of each group in four groups of animals.....	52

Figure

Page

- 6 Percentage changes in effective renal blood flow in right kidney as compared to control period of each group in four groups of animals..... 53
- 7 Percentage changes in glomerular filtration rate in left kidney as compared to control period of each group in four groups of animals..... 54



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATION

MAP	=	Mean arterial blood pressure (mmHg)
HR	=	Heart rate (beat/min)
PCV	=	Packed Cell Volume (%)
V	=	Urine flow rate (ml/min)
P _s	=	Systolic blood pressure (mm.Hg)
P _d	=	Diastolic blood pressure (mm.Hg)
P _{in}	=	Plasma concentration of inulin (mg/ml)
U _{in}	=	Urinary concentration of inulin (mg/ml)
P _{PAH}	=	Plasma concentration of PAH (ug/ml)
U _{PAH}	=	Urinary concentration of PAH (ug/ml)
P _{osm}	=	Plasma osmolality (mOsm/kg)
U _{osm}	=	Urinary osmolality (mOsm/kg)
C _{osm}	=	Osmolar Clearance (ul/min)
C _{H₂O}	=	Free water clearance (ul/min)
P _e	=	Plasma concentration of electrolytes (mEq/L)
U _e	=	Urinary concentration of electrolytes (mEq/L)
U _{eV}	=	Urinary electrolytes excretion (uEq/min)
RVR	=	Renal vascular resistance)
Na	=	Sodium
K	=	Potassium
Cl	=	Chloride
P _i	=	Inorganic phosphorus
FE	=	Fractional excretion
ERPF	=	Effective renal plasma flow (ml/min)
ERBF	=	Effective renal blood flow (ml/min)
GFR	=	Glomerular filtration rate (ml/min)
RQ	=	Respiratory quotient

PAH	=	Para-aminohippuric acid
ATP	=	Adenosine triphosphate
AMP	=	Adenosine monophosphate
ARF	=	Acute renal failure
TCDO	=	Tetrachlordecaoxide
mg	=	Milligram
ug	=	Minute
mmole	=	Millimole
mm.Hg	=	Millimeter mercury
mEq	=	Milliequivalent
L	=	Litre
/	=	Per
Fig	=	Figure



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย