ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของไตที่ตอบสนองต่อสารนอร์อิพิเนฟรินในสุนัข

นางสาว พนิดา ลัดดาอาชชวะ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสรีรวิทยาการสัตว์ ภาควิชาสรีรวิทยา

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-333-664-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

12 พ.ย. 2546

I 19262449

EFFECTS OF THYROID HORMONE ON RENAL RESPONSE TO NOREPINEPHRINE INFUSION IN DOGS

Miss Panida Laddaachawa

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Animal Physiology

Department of Physiology

Faculty of Veterinary Science

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

ISBN 974-333-664-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของไตที่ตอบสนองต่อสารนอร์อิพิเนฟรินในสุนัข
โดย	นางสาว พนิดา ลัดดาอาชชวะ
ภาควิชา	สรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร. ชลลดา บูรณกาล

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะสัตวแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี)

.... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ชลลดา บูรณกาล)

....กรรมการ
(ศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร)

....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.วรา พานิชเกรียงไกร)

....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.กฤษ อังคนาพร)

พนิดา ลัคดาอาชชวะ : ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของไตที่ตอบสนองต่อสารนอร์อิพิเนฟรินในสุนัข. (EFFECTS OF THYROID HORMONE ON RENAL FUNCTION RESPONSE TO NOREPINEPHRINE INFUSION IN DOGS) อ. ที่ปรึกษา : รศ.สพ.ญ.ดร. ชลลดา บูรณกาล, 83หน้า. ISBN 974-333-664-8.

ทำการศึกษาในสุนัขเพศผู้ จำนวน 14 ตัว น้ำหนักระหว่าง 11-15 กิโลกรัม แบ่งสุนัขเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 7 ตัว คือ กลุ่มควบคุม (euthyroid) และกลุ่มทดลอง ซึ่งกินแอลธัยร็อกซิน 3 มก. ต่อตัว ต่อวัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (hyperthyroid) ในวันที่ทำการทดลองสุนัขแต่ละตัวจะถูกวางยาสลบและได้รับสารนอร์อิพิเนฟริน (NE) ในขนาด 0.1, 0.2,0.4, 0.8 และ 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ฉีดเข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายด้วยอัตรา 0.2 มิลลิลิตรต่อนาทีจนกว่าปัสสาวะจะหยุดไหล ทำการศึกษาการทำงานของไต ความดันเลือดและปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นในช่วงควบคุมและภายหลังจากการฉีดสาร NE เมื่อสิ้นสุดการทดลองสุนัขจะถูกฉีดยาให้เสียชีวิต นำไตออกมาวัดการทำงานของเอนไซม์ Na- K ATPase และการใช้ออกซิเจนที่ไต ผลการทดลองพบว่าสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) มีแนวโน้มลดลง ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสุนัขกลุ่ม euthyroid ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบว่าอัตราการไหลของปัสสาวะ (V) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย สำหรับอัตราการกรอง (GFR), อัตราการไหลของพลาสมา (ERPF), อัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต (ERBF) และอัตราการขับทิ้งโพแทสเซียม (U_KV) และคลอไรด์ ($U_{Cl}V$) ลดลงเมื่อเทียบกับสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างไรก็ตามในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบการลดลงของอัตราการขับทิ้งโซเดียม ($U_{Na}V$) มากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) เมื่อฉีดสาร NE พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ MAP ในขณะที่ HR, V, GFR, ERPF และ ERBF มีค่าลดลงจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) พบการลดลงของ $U_{Na}V$, U_KV และ $U_{Cl}V$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($P<0.05$) ในสุนัขทั้งสองกลุ่ม แต่สุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีการลดลงของ GFR และ $U_{Na}V$ มากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) นอกจากนี้พบการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียม (FE_{Na}) และคลอไรด์ (FE_{Cl}) ทางปัสสาวะในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) การศึกษาความไวของสาร NE ที่ทำให้อัตราการกรองและอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตลดลง 50% (ED_{50}) พบว่าสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มี ED_{50} น้อยกว่าแสดงว่าหลอดเลือดมีความไวมากกว่า จากการศึกษาการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase และการใช้ออกซิเจนที่ไต พบการเพิ่มขึ้นของการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ที่ไตข้างที่ฉีด (ซ้าย) มากกว่าไตข้างที่ไม่ได้ฉีด (ขวา) ในสุนัขทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม การทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ที่บริเวณ outer medulla ข้างซ้ายในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีค่ามากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ภายหลังจากการได้รับสาร NE 40 นาที พบว่า สุนัขกลุ่ม euthyroid มีการใช้ออกซิเจนที่ไตลดลงจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ในขณะที่ O_2 extraction ratio มีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($P< 0.05$) สำหรับสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบว่าการใช้ออกซิเจนที่ไตและค่า O_2 extraction ratio มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสุนัขทั้งสองกลุ่มหลังจากฉีดสาร NE พบว่า สุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีการใช้ออกซิเจนที่ไต และ O_2 extraction ratio มากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid

จากผลการทดลองทั้งหมดสรุปได้ว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนออกฤทธิ์ร่วมกับสาร NE จะเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่ไตและกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ O_2 extraction ratio ผลที่ได้คือ การขับทิ้งโซเดียมทางไตลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลน้อยต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตโดยตรง ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนเลือดที่มีต่อการขับทิ้งโซเดียม การใช้ออกซิเจนและการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ยังไม่ทราบแน่ชัดและยังต้องมีการศึกษาต่อไป

ภาควิชา สรีรวิทยา	ลายมือชื่อนิสิต ....
สาขาวิชา สรีรวิทยาการสัตว์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ....
ปีการศึกษา 2542	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ....

3971115931 : MAJOR ANIMAL PHYSIOLOGY
KEYWORD : THYROID HORMONE / RENAL FUNCTION / RENAL SYMPATHETIC NERVE ACTIVITY

PANIDA LADDAACHAWA : EFFECTS OF THYROID HORMONE ON RENAL RESPONSE TO NOREPINEPHRINE INFUSION IN DOGS. THESIS ADVISOR: ASSOC.PROF.DR.CHOLLADA BURANAKARL, 83 pp.
ISBN 974-333-664-8.

The study was carried out in fourteen male mongrel dogs weighing between 11-15 kg. The dogs were divided into 2 groups of seven dogs each, the control (euthyroid) and the experimental hyperthyroid groups (receiving L-thyroxine 3 mg/dog/day for 2 weeks). On the day of the experiment, the dog was anesthetized. Norepinephrine (NE) was infused into the left renal artery at the dose of 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 and 1 μg/kg/minute until the urine flow stopped. Renal function, blood pressure and packed cell volume were measured before and after NE infusion. After renal function study, the dog was euthanized. Both kidneys were removed, Na-K ATPase enzyme activity, O_2 uptake and O_2 extraction ratio were determined.

The results show that mean arterial blood pressure (MAP) had tended to decrease while the heart rate (HR) increase in the hyperthyroid compared to the euthyroid dogs. In hyperthyroid dogs, the urine flow rate (V) slightly increased while the glomerular filtration rate (GFR), the effective renal plasma flow (ERPF), the effective renal blood flow (ERBF) and the urinary excretion of K (U_KV) and chloride ($U_{Cl}V$) decreased. The urinary excretion of Na ($U_{Na}V$) decreased significantly ($P<0.05$) in the hyperthyroid compared to the euthyroid dogs.

During NE infusion, MAP increased while HR, V, GFR, ERPF and ERBF decreased significantly ($P<0.05$) compared to the pre-infusion period. The $U_{Na}V$, U_KV and $U_{Cl}V$ decreased significantly ($P<0.05$) in both groups. The GFR and the $U_{Na}V$ in the hyperthyroid dogs decreased more than those of the euthyroid dogs in response to NE infusion ($P<0.05$). The fractional excretion of both Na (FE_{Na}) and chloride (FE_{Cl}) were also increased ($P<0.05$). The study of the effective dose of NE that decreased the GFR and the ERBF by 50 % (ED_{50}) showed that the ED_{50} in hyperthyroid dogs was less than that of the euthyroid dogs suggesting the higher sensitivity of the renal vasculature.

The studies of renal Na-K ATPase activity and renal O_2 uptake showed that the enzyme activity was higher in the infused kidney (left) more than that of the non-infused kidney (right) in both groups. The activity at the outer medulla of the left kidney in the hyperthyroid dogs was significantly higher than that of the euthyroids ($P<0.05$). After 40 minute NE infusion, the renal O_2 uptake in euthyroid dogs decreased significantly ($P<0.05$) while the O_2 extraction ratio increased ($P<0.05$). In the hyperthyroid dogs the changes were not pronounce. After NE infusion, the hyperthyroid dogs had more O_2 uptake and O_2 extraction ratio than those of the euthyroid dogs.

From these results, it can be concluded that thyroid hormone acted synergistically with the NE to affect renal hemodynamic and stimulate the Na-K ATPase activity combined with increased O_2 extraction ratio resulting in decreasing in the urinary sodium excretion. However, thyroid hormone slightly affected direct renal hemodynamic. Changes of the general circulation, which affected urinary sodium excretion, the O_2 uptake and Na-K ATPase activtiy in hyperthyroidism, are not clear.

ภาควิชา สรีรวิทยา	ลายมือชื่อนิสิต พนิดา ลัดดาชาวะ
สาขาวิชา สรีรวิทยาการสัตว์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ....
ปีการศึกษา 2542	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ด้วยความกรุณาเป็นอย่างยิ่งของ รศ. สพ.ญ. ดร. ชลลดา บูรณกาล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และรศ. สพ.ญ. ดร. ดวงนฤมล ประชัญคดี อาจารย์หัวหน้าภาควิชาสรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ ที่ได้ให้ความรู้และคำแนะนำต่างๆในระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งความกรุณาตรวจสอบและแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงไปอย่างสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ภาควิชาสรีรวิทยาทุกท่านที่ช่วยเหลือทุกด้านมาโดยตลอด

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ อ.นสพ. อนุศักดิ์ กิจถาวรรัตน์ ที่ช่วยเหลือในเรื่องการผ่าตัด ขอขอบพระคุณ คุณศิริเพ็ญ โกมลวานิช, คุณสมชาย ผลดีนานา ที่ช่วยแนะนำและสอนเทคนิคต่างๆเกี่ยวกับการเตรียมสารเคมีที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการภาคสรีรวิทยาทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือ ขอขอบพระคุณ คุณหทัยทิพย์ ภาคอินทรีย์ ที่ได้ช่วยตรวจทานแก้ไขต้นฉบับจนเรียบร้อย ขอขอบพระคุณ คุณมาเรียม คงอยู่สวัสดิ์ นักวิทยาศาสตร์ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ และขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตเด็ก ที่ได้ให้ความสะดวกในการใช้เครื่องวัด blood gas ขอขอบพระคุณบริษัทดีวนิค จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์น้ำยาสำหรับใช้วัด blood gas ขอขอบพระคุณ คุณจันทร์เพ็ญ พันธ์สิน เจ้าหน้าที่โครงการการใช้นิวเคลียร์ ที่เอื้อเฟื้ออุปกรณ์ที่จำเป็นต้องใช้ในการวัดเอนไซม์ ทำให้การวิจัยสะดวกยิ่งขึ้น ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ท้ายสุดนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ญาติพี่น้อง ที่ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจ ขอขอบพระคุณพี่ๆเพื่อนๆ และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้กำลังใจตลอดจนให้ความช่วยเหลือด้วยดีตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พนิดา ลัดดาอาชชวะ

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย...ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.. จ

กิตติกรรมประกาศ.. ฉ

สารบัญ...ช

สารบัญตาราง..ซ

สารบัญรูป... ฌ

บทที่

1. บทนำ...1

2. ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง..5

3. วิธีดำเนินการวิจัย...15

- การเตรียมสัตว์ทดลอง...16
- การเตรียมเอนไซม์ Na- K ATPaseจากไต 19
- การวัดการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase 20
- การวัดปริมาณโปรตีนที่ไต..21
- การตรวจวัดตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ..22
- สถิติวิเคราะห์...23

4. ผลการศึกษา...26

- ผลของ NE ต่อระบบการไหลเวียนเลือดที่ไต...27
- ผลของ NE ต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะความไวของการไหลเวียนเลือดที่ไต...34
- ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนของเลือดที่ไต..............................36
- ผลของ NE ต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกาย...36
- ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกาย...........................40
- ผลของ NE ต่ออัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์, osmolar clearance และ free water clearance.. 42
- ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ออัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์, osmolar clearance และ free water clearance...49
- ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase หลังฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย....................................49

หน้า

- ผลของ NE ต่อการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake) และ O_2 extraction ratio.....54
- ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการใช้ออกซิเจนที่ไต(O_2 uptake) และ O_2 extraction ratio.....57

5. วิจารณ์ และสรุป..... 58

รายการอ้างอิง..... 64

ภาคผนวก.....73

ประวัติผู้เขียน..... 82

สารบัญตาราง

ตาราง หน้า

1. ผลของระดับ free thyroxine (free T_4) ในกระแสเลือดของสุนัขกลุ่ม euthyroid และ สุนัขกลุ่ม hyperthyroid.....26
2. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการไหลเวียนเลือดที่ไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid.....28
3. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการไหลเวียนเลือดในร่างกายในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid.....37
4. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่ออัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ต่างๆ ทั้ง 3 ชนิดและต่อ osmolar clearance และ free water clearance ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid.....43
5. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase หลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย.....53
6. ผลการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake)และ O_2 extraction เปรียบเทียบ ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid หลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย.....53
7. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายต่อการไหลเวียนเลือด ที่ไตและการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ทางปัสสาวะในสุนัขกลุ่ม euthyroid..... 74
8. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายต่อการไหลเวียน เลือดที่ไตและการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ทางปัสสาวะในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid..... 75
9. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการไหลเวียนเลือดในร่างกายในสุนัขกลุ่ม euthyroid.....76
10. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการไหลเวียนเลือดในร่างกายในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid.....77
11. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) ต่อการเปลี่ยนแปลงการตอบสนอง ของอัตราการกรอง และอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต.....78
12. ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่บริเวณ cortex และ outer medulla ของไตทั้งสอง ข้างในสุนัขกลุ่ม euthyroid.....79

ตาราง หน้า

13. ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่บริเวณ cortex และ outer medulla ของไตทั้งสอง ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid........80

14. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) ต่อการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake , O_2 extraction ratio) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid........81

15. ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) ต่อการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake , O_2 extraction ratio) ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid........82

สารบัญรูป

รูปประกอบ หน้า

1. แผนภาพการทดลอง..18
2. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของปัสสาวะและอัตราการกรองในสุนัขกลุ่ม euthyroid และกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย........................29
3. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไตและอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย..31
4. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาผ่านเข้าไตและค่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย...32
5. สภาวะความไวของการลดลงของอัตราการกรองและการลดลงของอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตเมื่อฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid.............................35
6. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดที่ไตเปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย........................38
7. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ย, อัตราการเต้นของหัวใจและปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดที่ไตข้างซ้าย..39
8. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกายเปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับ norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย........................41
9. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการขับทิ้งโซเดียม, โพแทสเซียม และคลอไรด์ทางปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม

หน้า

hyperthyroid ขณะได้รับ norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย......44

10. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียม, โพแทสเซียม และคลอไรด์ทางปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับ norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย......46
11. ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของ osmolar clearance และ free water clearance ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ขณะได้รับ norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย......47
12. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ออัตราการขับทิ้งโซเดียม,โพแทสเซียม และคลอไรด์ทางปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายในช่วงควบคุม......50
13. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ออัตราการขับทิ้งโซเดียม,โพแทสเซียม และคลอไรด์ทางปัสสาวะเปรียบเทียบในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายในช่วงควบคุม......51
14. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อ osmolar clearance และ free water clearance เปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (NE)เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย......52
15. ผลการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ Na –K ATPase ที่บริเวณ renal cortex และ renal outer medulla ของไตทั้งสองข้างในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid หลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย......55
16. ผลการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake) และ O_2 extraction ratio ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroidหลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย......56

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ธัยรอยด์ฮอร์โมน (Thyroid hormone) เป็นฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเมตาบอลิซึม (metabolic process) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโต, พัฒนาการของร่างกายและมีอิทธิพลต่อการทำงานของร่างกายในระบบต่าง ๆ เช่น ระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือด (cardiovascular system) เมื่อระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไปร่างกายจะมีเมตาบอลิซึม (metabolism) เพิ่มขึ้น เมตาบอไลท์ (metabolite) ที่ได้จากขบวนการเมตาบอลิซึมจะเกิดขึ้นมาก ทำให้หลอดเลือดทั่วไปเกิดขยายตัว (vasodilation) เลือดจะไหลผ่านผิวหนังเพิ่มขึ้นเพื่อระบายความร้อนออกจากร่างกาย (Guyton and Hall, 1996a)

นอกจากนี้ ธัยรอยด์ฮอร์โมนยังมีผลโดยตรงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่าเมื่อระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนมากกว่าปกติ (hyperthyroidism) อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) จะเพิ่มขึ้น ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจต่อการเต้นของหัวใจหนึ่งครั้ง (stroke volume) เพิ่มขึ้น ซึ่งเนื่องมาจากปริมาณเลือดห้อง ventricle ซ้ายขณะหัวใจคลายตัว (left ventricular end diastolic volume) เพิ่มขึ้น ในขณะที่ความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (systemic vascular resistance) จะลดลง (Klein and Levey, 1996) ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบอื่นๆในร่างกายโดยเฉพาะการทำงานของไต (renal function) ซึ่งเป็นอวัยวะที่มีเลือดไหลผ่าน 20-25% ของปริมาตรเลือดทั้งหมดที่ออกจากหัวใจ (Arendshorst and Navar, 1996)

บทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อการทำงานของไต จะเกี่ยวข้องกับการทำงานที่ท่อไต (tubular function) และการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดที่ไต (renal hemodynamic) สำหรับการทำงานที่ท่อไต ธัยรอยด์ฮอร์โมนสามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Na –K ATPase (Ismail- Begi and Edelman, 1970) ซึ่งทำหน้าที่ในการขนส่งโซเดียม (Na^+) และน้ำที่ท่อไต Na -K ATPase เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในเซลล์ทั่วร่างกาย ทำหน้าที่ขับ Na^+ ออกจากเซลล์และนำโพแทสเซียม (K^+) เข้าสู่เซลล์ สำหรับเซลล์ที่มีลักษณะเป็น polarized cell เช่น เซลล์ของท่อไต เอนไซม์ Na -K ATPase จะอยู่แต่เฉพาะด้าน basolateral membrane เอนไซม์ Na -K ATPase ทำหน้าที่ขับ Na^+ ออกจากเซลล์ท่อไตเข้าสู่กระแสเลือดในส่วน peritubular circulation และนำ K^+ เข้าสู่เซลล์ ทำให้ระดับ Na^+ ภายในเซลล์ไตต่ำอยู่ตลอดเวลา ผลที่ตามมาคือ มีการดูดซึม Na^+ จาก luminal fluid เข้าสู่ภายในเซลล์ท่อไตได้ตลอดเวลา จะพบการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ที่ท่อไตได้มากที่สุดที่บริเวณ outer medulla โดยเฉพาะที่ thick ascending limb ของ Henle's loops (Hendler et al., 1971) ธัยรอยด์ฮอร์โมนยังสามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ในเนื้อเยื่อต่างๆเช่น หัวใจ, ตับ (Ismail – Begi and Edelman, 1971) ด้วย

ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อการเปลี่ยนแปลง renal hemodynamic โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ glomerulus และการไหลเวียนเลือดไปที่ไต ในผู้ป่วยที่มีธัยรอยด์ฮอร์โมนน้อยกว่าปกติ (hypothyroidism) มีอาการ myxedema จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างที่ glomerulus ทำให้อัตราการกรอง (glomerular filtration rate, GFR) ลดลง (Salomon et al., 1967) ในภาวะ hyperthyroidism ระบบการไหลเวียนเลือดที่ไต เพิ่มขึ้น คาดว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจเพิ่มขึ้น,ความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) ลดลง นอกจากนี้การไหลเวียนเลือดที่เพิ่มขึ้นที่

ไตในภาวะ hyperthyroidism อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการลดลงของสาร endothelin ที่ไตซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดที่ไตขยายตัว (Singh et al., 1994)

ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ที่ไตและการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic อาจเกิดขึ้นผ่านการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) ที่ไต เนื่องจากพบว่าระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไตจะมีผลควบคุม renal hemodynamic โดยจะมีกลไกผ่านการทำงานของ α-adrenergic receptor ของหลอดเลือดที่ไต (Holldess and Dibona, 1984) นอกจากนี้ระบบประสาทซิมพาเทติก ยังมีผลโดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงของ tubular function (Bello – Reus , 1980) ทำให้มีการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ผ่านการทำงานของ α -adrenergic receptor ที่บริเวณ proximal tubule และเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ calcineurin ด้วย (Beach et al., 1987 , Aperia et al., 1992)

ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทสำคัญต่อระบบประสาทซิมพาเทติก โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism จะมีอาการทางคลินิกคล้ายกับมีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น (Silva, 1996) การรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ โดยการให้ยาจำพวก β-adrenergic antagonist เช่น propranolol สามารถลดอาการของผู้ป่วยเหล่านี้ลงได้ (Wilkinson and Burr,1984) อย่างไรก็ตาม บทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมน ที่มีต่อระบบประสาทซิมพาเทติก อาจไม่เกี่ยวข้องกับระดับ catecholamines ในกระแสเลือด เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism จะมีระดับของ norepinephrine (NE) และ epinephrine (E) ในพลาสมาและปัสสาวะปกติ (Coulombe et al.,1976 and Coulombe et al.,1977) การศึกษาถึงการตอบสนองของ NE ต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของเลือดทั่วร่างกาย ในผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism พบว่า ระบบการไหลเวียนเลือดก็ไม่แตกต่างจากคนปกติเช่นกัน (Aoki et al.,1967) แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าธัยรอยด์ฮอร์โมน

มีอิทธิพลต่อการตอบสนองของ adrenergic receptor ในระบบประสาทซิมพาเทติกซึ่งศึกษาในคน (Wilkinson and Burr,1984) และใน adipose tissue ของคน (Warenberg et al., 1994) และยังสามารถเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มจำนวนของ β -adrenergic receptor ในเนื้อเยื่อและในเซลล์ต่าง ๆ กัน เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) (Williams and Lefkowitz, 1977) และที่บริเวณเนื้อไตส่วนนอก (renal cortex) (Haro et al.,1992)

จากที่กล่าวข้างต้น จะเห็นว่า การทำงานของไต สามารถถูกควบคุมได้จากระบบประสาทซิมพาเทติกและการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกสามารถเปลี่ยนแปลงได้เมื่อระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนเปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงการทำงานที่ไตจากผลของธัยรอยด์ฮอร์โมน อาจเกิดขึ้นผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก โดยมีการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ไตต่อระบบประสาทซิมพาเทติก หรืออาจเป็นผลจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase

ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการทำงานของไตต่อการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไต และการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ในสุนัขที่เหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของธัยรอยด์ฮอร์โมน เมื่อมีการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกโดยการฉีดสาร NE ที่ไตโดยตรง

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

ธัยรอยด์ฮอร์โมน เป็นฮอร์โมนที่ถูกสร้างขึ้นจากต่อมธัยรอยด์ (thyroid gland) ซึ่งมีลักษณะเป็นพู 2 พู อยู่ 2 ข้างของคอหอย โดยปกติแล้วต่อมธัยรอยด์จะผลิตฮอร์โมนสองกลุ่ม คือ กลุ่มแรกจะเป็นพวกอนุพันธ์ไอโอดีนของกรดอะมิโน tyrosine ได้แก่ thyroxine (T_4) และ triiodothyronine (T_3) ซึ่งจะมีฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึม ในร่างกาย กลุ่มที่สองเป็นโปรตีนขนาดเล็กได้แก่ calcitonin มีฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียม (Ca^{2+}) และฟอสเฟส (PO_4^{2-}) ธัยรอยด์ฮอร์โมน มีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโต การพัฒนาของร่างกายและการทำงานของร่างกายในระบบต่าง ๆ เช่น ในระบบกล้ามเนื้อพบว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนทำให้เกิดการสั่นของกล้ามเนื้อ (muscle tremor) และประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อลดลง ธัยรอยด์ฮอร์โมนสามารถเพิ่มเมตาบอลิซึมของร่างกายทำให้มีการใช้ออกซิเจน (oxygen) เพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้การหายใจเร็วและแรงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมน เพิ่มอัตราการดูดซึมของกลูโคส (glucose) จากลำไส้ เพิ่มการหลั่งน้ำย่อย และการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ช่วยเร่งการเคลื่อนที่ของอาหารในกระเพาะอาหารโดยทำให้มีคลื่นบีบไล่เพิ่มขึ้น (Guyton and Hall, 1996 a)

ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือด พบการไหลเวียนเลือดออกจากหัวใจเพิ่มขึ้นได้ในภาวะ hyperthyroidism หรือ hypothyroidism ในภาวะ hyperthyroidism จะพบการลดลงของ systemic vascular resistance และการเพิ่มขึ้นของ cardiac output, ความดันสูงสุดขณะที่หัวใจหดตัว (systolic blood pressure), ปริมาตรของเลือด

(blood volume), อัตราการเต้นของหัวใจ (Degroot and Leonard, 1970), สัดส่วนของปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจห้องซ้าย (left ventricular ejection fraction) (Merillon et al., 1981), และความแรงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle contractility) (Grossman et al., 1971) ธัยรอยด์ฮอร์โมน มีบทบาททั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการลดลงของ systemic vascular resistance Ojamaa และคณะ (1993) กล่าวว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนเป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว (vasodilator) ซึ่งจะมีบทบาทโดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell) นอกจากนี้ Theilen และ Wilson (1967) ได้รายงานว่า ผู้ป่วยที่เป็น thyrotoxicosis และได้รับยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstrictor) พบว่า systemic vascular resistance เพิ่มขึ้นและ cardiac output ลดลง การตอบสนองที่เกิดขึ้นนี้คาดว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีการทำงานผ่าน adrenergic receptor การลดลงของ systemic vascular resistance ที่พบในภาวะ hyperthyroidism ส่งผลทำให้การไหลเวียนเลือดไปที่ผิวหนัง,หัวใจและไตเพิ่มขึ้น (Guyton and Hall, 1996 b)

บทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมน ต่อการทำงานของไต

ธัยรอยด์ฮอร์โมน มีบทบาทต่อการทำหน้าที่และโครงสร้างของไต โดยจะพบการเปลี่ยนแปลงของ การไหลเวียนเลือดที่ไต การขนส่งที่ท่อไต และเมตาบอลิซึมของโซเดียมและน้ำ ได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางทั้งในคน และในสัตว์ทดลองที่อยู่ในสภาวะ hyperthyroidism และ hypothyroidism

1. การเปลี่ยนแปลงของ Renal Hemodynamic

1.1 ภาวะ Hyperthyroidism

ภาวะ hyperthyroidism เป็นภาวะที่พบว่ามีการไหลเวียนเลือดมากกว่าปกติ ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของหลอดเลือดที่ไต พบว่า ปริมาณพลาสม่าที่ไหลผ่านไต (effective renal plasma flow, ERPF) และ GFR เพิ่มขึ้นจากการศึกษา PAH clearance และ inulin clearance ตามลำดับ (Ford et al., 1961) การเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ผ่านไต (effective renal blood flow, ERBF) เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และการลดลงของ systemic vascular resistance นอกจากนี้อาจเนื่องมาจากการลดลงของสาร endothelin ที่ไต ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดที่ไตขยายตัว (Singh et al., 1994)

1.2 ภาวะ Hypothyroidism

ในผู้ป่วยที่เป็น hypothyroidism จะพบว่า systemic vascular resistance เพิ่มขึ้น ปริมาตรเลือดไปที่ไตลดลง เกิดการลดลงของ renal perfusion pressure และ GFR จากการทดลองของ Chaiyabutr (1981) ซึ่งศึกษาผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลง renal function ในสุนัขกลุ่มที่เป็น hypothyroidism โดยให้ propylthiouracil (PTU) ในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับ T_4 ใน serum ลดลงจาก 13.3 nmol/L เป็น 6.31 nmol/L มีการลดลงของ ERPF และ GFR ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของ renal vascular resistance ที่บริเวณ afferent และ efferent arteriole นอกจากนี้ ปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของ GFR คือ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ glomerulus Salomon และคณะ (1967) รายงานการลดลงของ GFR

ในผู้ป่วยที่มีอาการ myxedema โดยศึกษาทาง electron microscopy พบว่า การลดลงที่เกิดขึ้นนี้เป็นผลมาจากชั้นของ basement membrane มีความหนากว่าปกติ 2-3 เท่า และมีการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix

2. การเปลี่ยนแปลงการทำงานที่ท่อไต

ธัยรอยด์ฮอร์โมน มีผลต่อการสร้างความร้อนในร่างกาย ซึ่งจะพบได้ในเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น หัวใจ, ไต, ตับ และกล้ามเนื้อลาย โดยพบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมนมีอิทธิพลต่อการเพิ่ม oxygen consumption (Barker and Klitgard, 1952) นอกจากนี้ธัยรอยด์ฮอร์โมนยังมีบทบาทต่อการขนส่งโซเดียมแบบใช้พลังงาน (active Na^+ transport) ในเนื้อเยื่อของร่างกาย Green และ Matty (1963) ศึกษาการออกฤทธิ์ของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อการขนส่ง Na^+ แบบใช้พลังงานที่บริเวณผิวหนังและ bladder ของคางคก พบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมน สามารถเพิ่ม permeability ต่อน้ำที่บริเวณผิวหนังและ bladder ของคางคก และเพิ่มการใช้พลังงานในการแลกเปลี่ยน Na^+ และ K^+ ระหว่างภายในและภายนอกเซลล์ ของเนื้อเยื่อเหล่านี้ ต่อมา Lin และ Akera (1978) รายงานว่า การขนส่งที่เกิดขึ้นนี้ เป็นเพราะธัยรอยด์ฮอร์โมน มีอิทธิพลต่อการทำงานของ Na^+ pump โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ที่บริเวณไต,ตับและกล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะผลต่อการทำงานที่ท่อไต พบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่ท่อไต ซึ่งมีความสำคัญต่อการดูดกลับและขับทิ้งสารต่าง ๆ ที่ท่อไต เช่น น้ำและอิเลคโตรไลท์ สามารถพบการทำงานของเอนไซม์นี้ได้มากที่บริเวณ outer medulla โดยเฉพาะที่ thick ascending limb ของ Henle's loops (Hendler et al., 1971)

2.1 ภาวะ Hyperthyroidism

ในภาวะ hyperthyroidism พบว่าการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase เพิ่มขึ้น Lo และ Edelman (1976) ได้รายงานถึงการทดลองในหนูที่ตัดต่อมธัยรอยด์และฉีด T_3 เข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ด้วยขนาด 50 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 100 กรัมอย่างต่อเนื่อง พบว่าการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ที่ไตเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากอิทธิพลของ T_3 ที่มีต่อการเพิ่มความสามารถสูงสุด (V_{max}) ของเอนไซม์ Na – K ATPase ในการเร่งปฏิกิริยา phosphorylation เพื่อสลาย ATP และ T_3 มีผลโดยตรงต่อการเพิ่ม phospholylated intermediates สำหรับบทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ที่ไต Garg และ Tisher (1985) ทดลองในหนูที่ให้กิน aminotriazol 0.05% เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า T_3 เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ที่ไตและจะพบมากที่บริเวณ proximal tubule และ Henle's loops นอกจากนี้กลไกที่ทำให้การดูดกลับโซเดียมเพิ่มขึ้นในภาวะ hyperthyroidism อาจเนื่องมาจากมีการขนส่ง Cl^- ที่ distal tubule ลดลง ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับกลไกของ tubuloglomerular feedback ด้วย (Shirota et al., 1992)

2.2 ภาวะ Hypothyroidism

จากการศึกษา renal clearance และ micropuncture ของหนูที่เป็น hypothyroidism Michael และคณะ (1972) พบว่า มีการดูดกลับ Na^+ ลดลงที่บริเวณ proximal tubule ต่อมา Katz และ Lindheimer (1973) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase กับการดูดกลับ Na^+ ในหนูที่เป็น hypothyroidism พบว่า ในภาวะที่ขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนจะมีผลทำให้การทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ลดลง ส่งผลให้การดูดกลับ Na^+ ลดลงด้วย อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทาง *In vivo* ในสุนัขที่เป็น hypothyroidism โดย

Rosenbaun และ DiScala (1982) กล่าวว่า การดูดกลับโซเดียมที่ลดลงในภาวะนี้ เป็นผลของชัย-รอยด์ฮอร์โมนโดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงของ GFR และส่งผลทำให้การทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ที่ไตลดลง โดยไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต

ผลของระบบประสาทซิมพาเทติกต่อการทำงานของไต

ระบบประสาทซิมพาเทติกมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของไตหลายประการ คือ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง renal hemodynamic โดยมีการทำงานผ่านทาง α_1- adrenergic receptor ที่บริเวณหลอดเลือดที่ไต มีผลต่อการดูดกลับของ Na^+ และน้ำที่ท่อไตโดยมีกลไกผ่านทาง α_1-adrenergic receptor ที่ท่อไตโดยตรงและมีผลต่อการหลั่ง renin โดยผ่านทาง β_1-adrenergic receptor

1. ผลต่อการไหลเวียนเลือดที่ไต

ในสภาวะปกติที่มีการควบคุม renal perfusion pressure ระบบประสาทซิมพาเทติกจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic เพียงเล็กน้อย เนื่องจากมีการควบคุมการไหลเวียนเลือดภายในไตได้เอง (autoregulation) แต่จะพบว่ามีบทบาทต่อการหลั่ง renin และการดูดกลับ Na^+ ที่ท่อไตเพิ่มขึ้น (Osborn, et al., 1982) อย่างไรก็ตาม ERBF และ GFR จะลดลงถ้ามีการกระตุ้นเส้นประสาทซิมพาเทติกที่ไต (renal nerve) โดยตรง จากการศึกษาการกระตุ้น renal nerve โดยตรงด้วยกระแสไฟฟ้าที่ความถี่ 20 Hzs. ในสุนัขที่ถูกวางยาสลบ พบว่า renal hemodynamic ลดลง (Slick et al., 1975) นอกจากนี้ การทดลองโดยให้มีการหายใจเอาออกซิเจนเข้าไปในระดับต่างๆ 4 ระดับ เพื่อเหนี่ยวนำให้มีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไตเพิ่มขึ้น ในกระต่ายที่ยังรู้สึกตัว (concious) Malpas และคณะ (1996) พบว่ามีการลดลง

ของ ERBF และ GFR เช่นกัน สำหรับกลไกการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic ศึกษาโดย Holldass และ Dibona (1984) โดยทำการทดลองในสุนัขถึงการตอบสนองของ prazosin ซึ่งเป็น α_1- adrenergic antagonist ที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต เมื่อกระตุ้น renal nerve ด้วยความถี่มากกว่า 2 Hzs. และจากการให้ NE ขนาด 1.5 ไมโครกรัมต่อนาที เข้าสู่ renal artery พบว่า การหดตัวของหลอดเลือดที่ไตเพิ่มขึ้น เมื่อมีการกระตุ้น renal nerve และมีการให้ NE หลังจากที่ให้ prazosin แล้วพบว่า การหดตัวของหลอดเลือดที่ไตลดลง การตอบสนองที่ลดลงนี้ สามารถบ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic โดยมีผลผ่านการทำงานของ α_1 -adrenergic receptor ที่บริเวณหลอดเลือดที่ไต

2. ผลต่อการทำงานที่ท่อไต

ระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไต มีความสำคัญต่อการขับทิ้ง Na^+ และน้ำ โดยจะมีผลเกี่ยวข้องกับการดูดกลับ Na^+ ที่ท่อไต จากการทดลองโดยใช้ micropuncture เพื่อศึกษาการดูดกลับน้ำและอิเลคโตรไลท์ที่ท่อไต Bencsàth และคณะ (1985) ได้ทำการทดลอง ในหนูที่ตัดเส้นประสาทที่ไต (renal denervation) พบว่า การดูดกลับน้ำ, Na^+และ K^+ ที่บริเวณ Henle's loop และที่ distal convoluted tubule ลดลง นอกจากนี้ Wang และ Chan (1989) ได้ทำการทดลอง *In situ* โดยใช้ microperfusion ในหนูที่ตัด renal nerve พบว่า นอกจากระบบประสาทซิมพาเทติกจะมีผลต่อการดูดกลับ Na^+ และน้ำที่บริเวณ distal convoluted tubule แล้วยังมีผลต่อการดูดกลับของไบคาร์บอเนต (HCO_3^-) ที่บริเวณนี้เช่นกัน ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าระบบประสาทซิมพาเทติก จะมีผลต่อการดูดกลับมากที่สุดที่ส่วนของ thick ascending limb ของ Henle's loop และ distal convoluted tubule (Dibona and Kopp, 1997)

กลไกการดูดกลับของ Na^+ ที่ท่อไตจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไตอาจมีการทำงานผ่านทาง β_1 -adrenergic receptor ที่ juxtaglomerular apparatus cell (J-G cell) (Osborn et al., 1981) โดยมีผลกระตุ้นการหลั่ง renin ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ angiotensin และ aldosterone ส่งผลทำให้การขับทิ้ง Na^+ ทางปัสสาวะลดลง นอกจากนี้อาจมีผลผ่านทาง α - adrenergic receptor ที่ท่อไตโดยตรง Hesse และ John (1985) ทำการทดลองฉีด NE เข้าทาง renal artery ของกระต่าย และยับยั้งผลของ NE โดยใช้ selective α_1 -adrenergic antagonist, prazosin พบว่าอัตราการขับทิ้ง Na^+ ทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ดังนั้นผลที่เกิดขึ้นผ่านทาง α_1 -adrenergic receptor ที่ท่อไตโดยตรง Beach และคณะ (1987) ศึกษาผลของ NE ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase บริเวณ proximal tubule ของกระต่าย พบว่า NE สามารถเพิ่มการ transport ของ solute ใน proximal tubule โดยผ่านการทำงานของเอนไซม์นี้ Ohtomo และคณะ (1994) ได้ทำการทดลองสนับสนุนผลของ NE ที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ที่ท่อไต โดยให้สาร neuropeptide Y (NPY) ซึ่งมีการทำงานคล้ายกับ NE และถูกหลั่งมาจากระบบประสาทซิมพาเทติกเหมือนกัน พบว่า NPY สามารถควบคุมการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ที่บริเวณ proximal tubule เช่นกัน

สำหรับกลไกการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase Aperia และคณะ (1992) ได้ทดลองในหนูที่ตัดส่วน proximal tubule และ incubate ด้วย α - adrenergic agonist ,oxymetazoline พบว่าสารนี้จะเพิ่มการทำงานของ Na - K ATPase โดยกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ calcineurin ซึ่งจะมีการทำงานผ่านทาง α - adrenergic receptor ที่บริเวณ proximal tubule รายงานของ Bello – Reuss (1980) กล่าวว่า NE จะออกฤทธิ์โดยตรงบริเวณ proximal tubule โดยเพิ่มการดูดกลับของ Na^+ ที่บริเวณ lumen โดยขบวนการ sodium proton exchange หรืออาจมีผลไปกระตุ้นการ transport ของ Na^+ ที่บริเวณ basolateral โดยตรง (Chan.,1980)

บทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก

อาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism พบว่าคล้ายกับภาวะที่มีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมากเกินไป เช่นมีอัตราการเต้นหัวใจเร็ว (tachycardia) การเพิ่มของ cadiac output (Silva, 1996) Wilkinson และ Burr (1984) รายงานว่าการให้ยาที่ยับยั้งการทำงานของ β -adrenergic receptor เช่น propranolol จะทำให้อาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นลดลง อย่างไรก็ตามมีรายงานที่ขัดแย้งเกี่ยวกับบทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมน ที่มีต่อระบบประสาทซิมพาเทติก โดยเชื่อว่าอาการที่แสดงออกไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ catecholamines คือ NE และ E ในเลือด ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ catecholamines ในกระแสเลือดของผู้ป่วยเหล่านี้ Coulombe และคณะ (1976, 1977) วัดระดับ catecholamines ในพลาสมาและปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism และ hypothyroidism จากการทดลองพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism จะมีระดับของ NE และ E ในพลาสมาและปัสสาวะปกติ ส่วนในผู้ป่วยที่เป็น hypothyroidism พบว่าระดับ NE ในพลาสมาและปัสสาวะสูงกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาถึงการตอบสนองของ NE เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือด ในผู้ป่วยที่เหนี่ยวนำให้เกิด hyperthyroidism จากการได้รับ T_3 (400-500ไมโครกรัมต่อวัน) เป็นเวลา 14วัน พบว่าหลังจากที่มีการฉีด NE ที่ขนาด 0.075-0.3ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดดำจะไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดเมื่อเทียบกับคนปกติ (euthyroid) (Aoki et al,. 1967) ดังนั้นบทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อระบบประสาทซิมพาเทติกอาจไม่เกี่ยวข้องกับระดับ catecholamines ในกระแสเลือด และไม่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อ endogenous catecholamines อย่างไรก็ตามมีรายงานเกี่ยวกับการทำงานของ adrenergic receptor ที่มากขึ้น (hyperadrenergic state) ในผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism และผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกนี้ เมื่อได้รับการรักษาโดยการให้ยาจำพวก β -adrenergic antagonist เช่น propranolol อาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นจะลดลง และในทางกลับกันในภาวะ hypothyroidism ก็

พบว่า จะเกี่ยวข้องกับการทำงานที่ลดลงของ adrenergic receptor เช่นกัน (Wilkinson and Burr, 1984) นอกจากนี้พบว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มการตอบสนองของ β -adrenergic receptor ใน adipose tissue โดยมีผลต่อขบวนการ lipolysis จากการศึกษาของ Wahraenberg และคณะ (1994) ถึงผลของ NE และ isoprenaline ที่มีต่อ adipose tissue ของผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism พบว่า ขบวนการ lipolysis จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นผลมาจาก β -adrenergic receptor เกิดการตอบสนองมากขึ้น

เมื่อศึกษาเกี่ยวกับจำนวน (number) และ affinity ของ β -adrenergic receptor ในเนื้อเยื่อหลายชนิด Williams และ Lefkowitz (1977) รายงานว่าในหนูที่ได้รับ exogenous thyroid hormones (T_3,T_4) เข้าไป เมื่อศึกษาจำนวนและ affinity ของ β -adrenergic receptor ที่มีต่อ catecholamines ของกล้ามเนื้อหัวใจพบว่า จำนวนของ β -adrenergic receptor เพิ่มขึ้น แต่ affinity ของ [^{3}H] dihydroalprenolol;([^{3}H]DHA) ไม่เปลี่ยนแปลง

นอกจากนี้ จากการทดลองของ Haro และคณะ (1992) พบว่าจำนวนของ β -adrenergic receptor ที่บริเวณ renal cortex เพิ่มขึ้นในหนูที่ฉีดด้วย T_4 ขนาด 200ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 3 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม

ดังนั้นจะพบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมนอาจจะมีบทบาทต่อการทำงานของระบบประสาทซิมพา-เทติกโดยการเพิ่มขึ้นของสาร catecholamines การเพิ่มการตอบสนองของ adrenergic receptor หรือการเพิ่มจำนวนของ adrenergic receptor

บทที่ 3

อุปกรณ์และวิธีการทำวิจัย

สัตว์ทดลอง

สุนัขพันธุ์ผสม เพศผู้น้ำหนัก 11-20 กิโลกรัม จำนวน 14 ตัว ก่อนทำการทดลองนำมาเลี้ยงเป็นเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อให้สุนัขคุ้นเคยกับอาหารและสภาพแวดล้อม และให้ได้รับอาหารและน้ำอย่างเพียงพอ

วิธีการทดลอง

แบ่งการทดลองออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 7 ตัว กลุ่มทดลองที่ 1 เป็นกลุ่มสุนัขปกติ (euthyroid) และกลุ่มทดลองที่ 2 เป็นกลุ่มสุนัขที่ทำให้เกิดภาวะ hyperthyroidism โดยให้กิน L-thyroxine (sigma,Co.Ltd,USA) ในขนาด 3 มิลลิกรัมต่อตัวต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ทำการเจาะเลือดเพื่อหาระดับ free thyroxine (free T_4) ใน serum โดยในกลุ่ม euthyroid จะทำการตรวจวัดระดับ free T_4 ในวันที่ทำการทดลอง สำหรับกลุ่ม hyperthyroid จะทำการตรวจวัดระดับ free T_4 ก่อนได้รับ L-thyroxine และหลังได้รับ L-thyroxine 2 สัปดาห์

การเตรียมสัตว์ในวันที่ทำการทดลอง

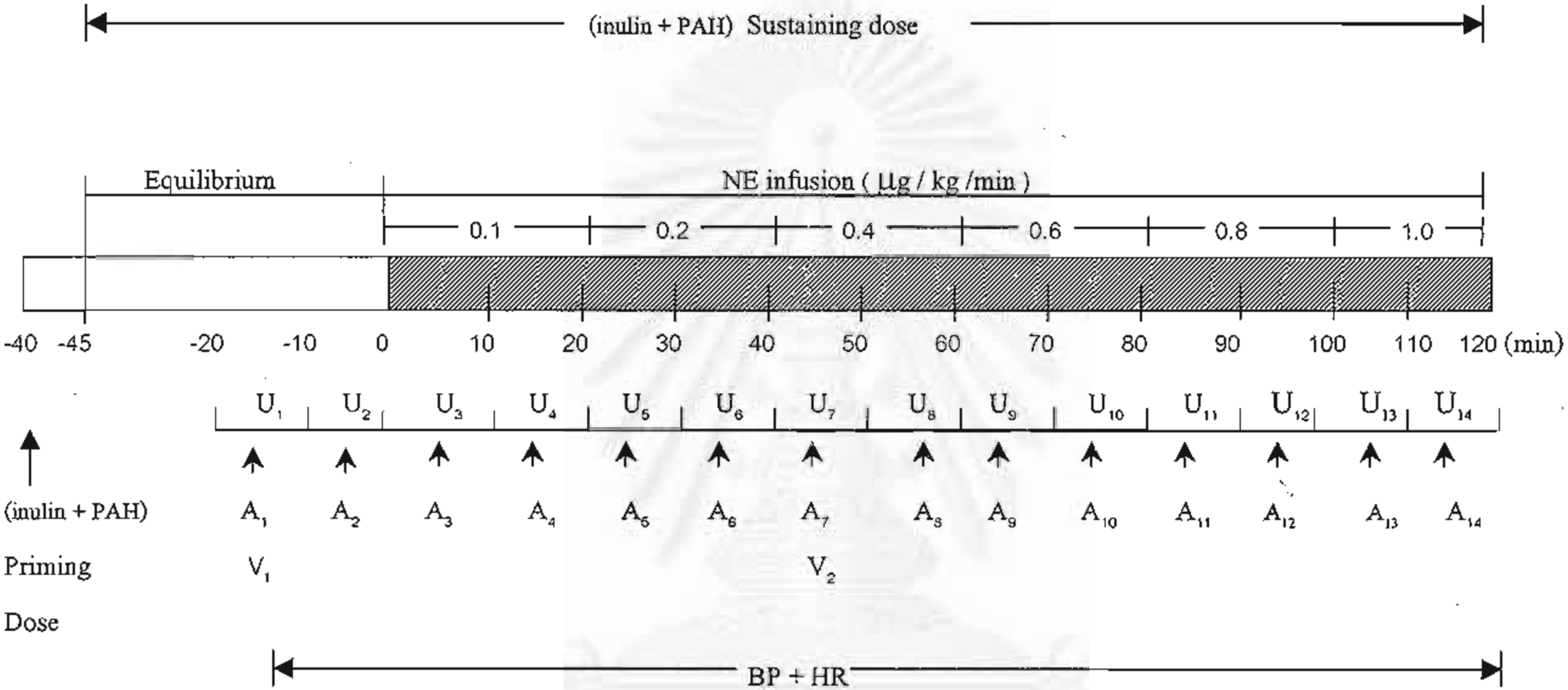
ศึกษาการตอบสนองของไตต่อสาร NE และศึกษาการทำงานของเอนไซม์ Na- K ATPase ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่มทดลองที่ได้รับ L-Thyroxine ในวันที่ 14 หลังจากได้รับธัยรอยด์ฮอร์โมน สุนัขจะถูกงดอาหารและน้ำเป็นเวลา 12 ชั่วโมงก่อนวันทำการทดลอง นำสุนัขมาวางยาสลบโดยฉีด pentobarbital sodium (Nembutal) ในขนาด 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าหลอดเลือดดำ หลังจากที่สุนัขสลบ จัดสุนัขให้นอนในท่าหงาย ทำการผ่าตัดเพื่อสอดท่อหายใจ (endotracheal tube) เข้าสู่หลอดลม สอดท่อ polyethylene (PE 180) เข้าหลอดเลือดแดง (carotid artery) และต่อเข้ากับเครื่องแปลงสัญญาณความดันเป็นไฟฟ้า (pressure transducer) (P23 ID, Gould Electronics) และต่อเข้ากับเครื่องขยายสัญญาณ (polygraph) (Grass Model 7) เพื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจ และเป็นที่เก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดแดง สอดท่อ polyethylene (PE 200) เข้าหลอดเลือดดำ (femoral vein) ที่บริเวณโคนขาหลังด้านในเพื่อใช้เป็นที่ฉีดสาร inulin และ PAH เพื่อศึกษาการทำหน้าที่ของไต

ตัดเปิดบริเวณสีข้าง (paracostal incision) สอดท่อ polyethylene (PE 160) เข้าท่อไต (ureter) ด้านซ้าย เพื่อเก็บปัสสาวะ สอดท่อเข้า spermatic vein ด้านซ้ายโดยให้ปลายท่ออยู่ที่บริเวณ renal vein หรืออาจเก็บเลือดจาก renal vein โดยการแทง renal vein โดยตรง (hook) ด้วยเข็มเบอร์ 24 ต่อกับท่อ polyethylene (PE 50) เพื่อนำไปหาปริมาณออกซิเจน (oxygen) และ PAH extraction ทำการ hook renal artery ข้างซ้ายด้วยเข็มเบอร์ 24 ต่อกับท่อ polyethylene (PE 50) เพื่อให้สาร NE

การดำเนินการทดลอง

ศึกษาหน้าที่ของไตโดยการศึกษาเคลียรานซ์ของ inulin และ PAH โดยให้สารละลายซึ่งประกอบด้วย Inulin 0.8 กรัม, PAH 0.16 กรัม, mannitol 25% 25 มิลลิลิตรในน้ำเกลือ (0.9% NaCl) 30 มิลลิลิตรโดยให้ครั้งเดียว (bolus) แล้วให้สารละลาย inulin 2 กรัม, PAH 2 กรัม, mannitol 125 มิลลิลิตร ในน้ำเกลืออย่างต่อเนื่อง ในอัตรา 3.82 มิลลิลิตรต่อนาที

ในช่วงควบคุม ทำการฉีด 0.9% NaCl เข้าสู่ renal artery ในอัตรา 0.2 มิลลิลิตรต่อนาที ก่อนทำการฉีดสาร NE ที่ขนาดต่างๆ ฉีดสารละลาย inulin และ PAH เข้าหลอดเลือดรอเวลาสมดุลเป็นเวลา 25 นาที จึงวัดความดันโลหิต และการทำงานของหัวใจ และเริ่มเก็บตัวอย่างปัสสาวะนานช่วงละ 10 นาที โดยทำติดต่อกัน 2 ครั้ง เก็บตัวอย่างเลือดจาก carotid artery และ renal vein กึ่งกลางช่วงเวลาที่เก็บปัสสาวะ (ดังแผนภาพ) โดยใส่ heparin เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดในตัวอย่างเลือด จากนั้นจึงเริ่มให้สาร norepinephrine bitartrate เข้าสู่ renal artery ในขนาด 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 และ 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที จนกว่าปัสสาวะจะหยุดไหล โดยใช้เครื่อง infusion pump ด้วยอัตรา 0.2 มิลลิลิตรต่อนาที โดยเก็บตัวอย่างปัสสาวะนานช่วงละ 10 นาที ติดต่อกันสองช่วงในแต่ละขนาดของ NE ที่ฉีด หยุดทำการทดลองเมื่อปัสสาวะหยุดไหล เก็บตัวอย่างเลือดกึ่งกลางช่วงเวลาที่เก็บปัสสาวะ (ดังแผนภาพ) นำตัวอย่างเลือดที่เก็บจาก carotid artery มาหาค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (PCV) ภายหลังสิ้นสุดการทดลอง ส่วนเลือดที่เหลือนำไปปั่นแยกพลาสมา โดยจะเก็บพลาสมาและปัสสาวะไว้ที่ –20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปวิเคราะห์หา inulin และ PAH



A = blood จาก carotid artery		BP = blood pressure	
V = blood จาก renal vein		HR = heart rate	
U = Urine			

เมื่อสิ้นสุดการทดลอง ฉีดสารละลาย $MgSO_4$ อิ่มตัวเข้าทางหลอดเลือดดำ จนกว่าสุนัขจะเสียชีวิต ตัดไตทั้ง 2 ข้างเพื่อนำไปวัดการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase

การเตรียมเอนไซม์ Na - K ATPase จากไต

ล้างไตที่ตัดออกด้วย 0.9% NaCl ที่มีอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ลอก capsule ที่ไตออก ใช้กรรไกรตัดเนื้อไตส่วนนอก (cortex) แยกจากเนื้อไตส่วนในด้านนอก (outer medulla) โดยตัดเนื้อไตแต่ละส่วนให้มีขนาดส่วนละประมาณ 1 กรัม และตัดเป็นชิ้นเล็กๆ ใส่ไว้ใน buffer A ซึ่งประกอบด้วย (0.25M sucrose และ0.03M histidine, pH7.2) ที่มีอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นำชิ้นส่วนไตดังกล่าวไปบดให้ละเอียดด้วยเครื่อง homogenizer ความเร็ว 1,500 รอบ (10 stroke) จนเป็นเนื้อเดียวกัน แยกส่วนที่เป็นน้ำด้านบน (supernatant) และเนื้อออกจากกัน โดยใช้เครื่องปั่นเหวี่ยงที่ควบคุมอุณหภูมิ (refrigerated centrifuge) ด้วยความเร็ว 9,000 รอบ เป็นเวลา 15 นาทีที่ 4 องศาเซลเซียส โดยใช้เครื่อง Sorvall super T21 (roter SL-50T) เก็บส่วนน้ำไว้ นำตะกอนที่ได้มาละลายด้วย buffer A 10 มิลลิลิตร นำไปปั่นที่ความเร็ว 9,000 รอบ เป็นเวลา 15 นาทีที่ 4 องศาเซลเซียส อีกครั้ง จากนั้นนำส่วนที่เป็นน้ำด้านบนที่ได้จากการปั่นทั้ง 2 ครั้ง เทรวมกันแล้วนำไปปั่นที่ 17,000 รอบเป็นเวลา 45 นาที ที่ 4 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นเทส่วนที่เป็นน้ำด้านบนทิ้งคงเหลือแต่ส่วนที่เป็นเนื้อเท่านั้น โดยส่วนที่เป็นเนื้อนี้แบ่งได้เป็น 2 ชั้นคือชั้นบนและชั้นล่าง ชั้นบนจะมีลักษณะเป็นแผ่นสีขาวบาง ใส่ buffer A 100 ไมโครลิตร เพื่อล้างส่วนบนออกและเก็บส่วนล่างไว้ เรียกส่วนนี้ว่า "crude membrane" จากนั้นละลายส่วนของ crude membrane กับ buffer C (25 mM imidazole และ 1mM EDTA, pH 7.5) เก็บไว้ที่ -70 องศาเซลเซียส เพื่อนำไปวัดการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase และวัดปริมาณโปรตีน

การวัดการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase

ศึกษาการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase โดยวิธีของ Liang และ Witer (1976) ซึ่งดัดแปลงมาจากวิธีของ Jorgenson (1974)

ในการวิเคราะห์เอนไซม์ Na - K ATPase ใช้ส่วนของ crude membrane ที่เจือจางด้วย buffer C 40 ไมโครลิตร (ประมาณ 3.26 ไมโครกรัม /ปริมาณโปรตีนในเอนไซม์) ผสมกับสารละลาย assay mixture 500 ไมโครลิตร ซึ่งประกอบด้วย EGTA, 0.05; NaCl, 130; KCl, 120; $MgCl_2$, 8; ATP, 3; imidazole, 50 และBSA 0.3 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (20 องศาเซลเซียส) pH 7.2 ในหลอดทดลอง การวิเคราะห์แต่ละตัวอย่างจะทำควบคู่กันสองครั้ง โดยนำหลอดทดลองมา incubate ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 นาที เพื่อให้มีการสลาย inorganic P_i ออกมาแล้วนำมาตรวจโดยวิธีของ Brotherus และคณะ (1981) ปฏิกิริยาการสลาย ATP จะถูกหยุดโดยใช้สารละลาย stopping reagent ที่เย็น 1 มิลลิลิตร ซึ่งประกอบด้วย 0.46N HCl , ascorbic acid 27.9 มิลลิกรัม, ammonium molybdate 4.6 มิลลิกรัม และ sodium dodecyl sulfate 14.3 มิลลิกรัม หลังจากใส่ stopping reagent แล้วนำหลอดทดลองมาแช่น้ำแข็งเป็นเวลา 10 นาที ในการทำให้เกิดสี ใส่สารละลาย ACG (30 mg sodium meta - arsenite, 30 mg sodium citrate และ 30 μg acetic acid) 1.5 มิลลิลิตร จากนั้นนำหลอดทดลองแต่ละหลอดมา incubute อีกครั้งที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที และทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 20 นาที

นำตัวอย่างที่ผ่านปฏิกิริยาข้างต้นมาแล้วไปหาความเข้มข้นของ P_i โดยวัดค่าดูดกลืนแสง (absorbance) โดยใช้เครื่อง spectrophotometer (Model 340) ที่ความยาวคลื่น 850 นาโนเมตร และใช้ P_i ความเข้มข้นต่างๆเป็นมาตรฐาน ซึ่งสามารถคำนวณการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ได้จากผลต่างระหว่างการสลาย ATP ในขณะที่ใส่และไม่ใส่ ouabain (5×10^{-4} M) เนื่องจาก

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ouabain มีหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase จากนั้นทำการคำนวณค่า ouabain –sensitive Na - K ATPase activity ใน renal cortex และ outer medulla

การวัดปริมาณโปรตีนที่ไต

การวัดปริมาณโปรตีนที่ไต ใช้วิธีของ Lowry และคณะ (1951) โดย

แบ่งส่วนของ crude membrane ที่ได้จากการเจือจางด้วย buffer C มา 100 ไมโครลิตร ผสมสารละลาย 2 มิลลิลิตร ที่ประกอบด้วย (2% Na_2CO_3 ใน 0.1M NaOH, 50 มิลลิลิตร; 1%Cu_2SO_4, $5H_2O$, 0.5 มิลลิลิตร; และ 2% sodium tartrate 20.5 มิลลิลิตร) incubate ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที แล้วเติมสาร Folin & Ciocalteu's phenol reagent 300 ไมโครลิตร ทิ้งไว้ 30 นาที นำไปวัดค่าดูดกลืนแสง ที่ความยาวคลื่น 650 นาโนเมตร ใช้ bovine serum albumin 100, 50, 25 มิลลิกรัม% เป็นค่ามาตรฐานในการวัด

การหา specific activity ของเอนไซม์ Na -K ATPase คำนวณได้จากผลหารของ Na - K ATPase activity ต่อปริมาณโปรตีนโดยมีหน่วยเป็น ไมโครโมลฟอสเฟส / มิลลิกรัมโปรตีน / ชั่วโมง (μmol P_i / mg Protein / hour)

$$\underset{(\mu\text{mol } P_i \text{ / mg protein / hour})}{\text{Na – K ATPase specific activity}} = \frac{\text{Na-K ATPase activity}}{\text{kidney protein}}$$

การตรวจวัดตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ

นำพลาสมาที่ปั่นแยกเก็บไว้จากตัวอย่างเลือดและปัสสาวะไปตรวจหาความเข้มข้นของ inulin โดยวิธี Anthrone (Young and Raisz, 1952) เพื่อนำค่า inulin clearance ไปใช้แทนอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส ตรวจหาความเข้มของ PAH โดยวิธี ethylenediamine เพื่อนำค่า PAH clearance ไปใช้แทนปริมาณพลาสมาที่ไหลผ่านไต (effective renal plasma flow)

ตรวจหาความเข้มข้นของโซเดียมและโพแทสเซียม โดยใช้ flame photometry (Chemical flame photometer 410 C, Corning Ltd.), ตรวจหาความเข้มข้นของคลอไรด์ โดยวิธี titration โดยใช้เครื่อง chloride analyzer (Chloride Analyzer 925, Corning Ltd.)

ตรวจหาออสโมลาลิตี้ (osmolality) โดยวิธี freezing point depression (Advanced Digi Matic Osmometer Model 3 D_2)

วัดค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (hematocrit) โดยวิธี microcapillary method

ตรวจวัดระดับ free thyroxine ในซีรั่มโดยวิธี radioimmunoassay

ตรวจวัดค่าออกซิเจนในเลือดโดยใช้เครื่องวัด blood gas analyzer (model 165/2, Corning Ltd.)

สถิติวิเคราะห์

แสดงการเปลี่ยนแปลงของ ERBF และ GFR ที่ 50% (effective dose fifty ; ED_{50}) เมื่อฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไต โดยใช้ linear regression ของข้อมูลจากสุนัขแต่ละตัว (Wolff et al., 1984)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยต่างๆที่ได้จากการศึกษาการทำหน้าที่ของไตและการตอบสนองของไตต่อสาร NE ก่อน และหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆโดยใช้ parametric (Student's paired -t-test) หรือ non-parametric (Wilcoxon Rank Sum test)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยต่างๆที่ศึกษาในสุนัขกลุ่ม euthyroid และกลุ่ม hyperthyroid โดยใช้ parametric (Student's unpaired- t -test) หรือ non- parametric (Mann-Whitney Rank Sum test)

นำค่าเฉลี่ยที่ได้จากการวัดการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ที่ทำควบคู่กันสองครั้ง มาเปรียบเทียบการทำงานของเอนไซม์นี้ระหว่างไตข้างซ้ายกับข้างขวา โดยใช้ Student's paired – t – test และระหว่างไตข้างเดียวกันของกลุ่ม euthyroid และกลุ่ม hyperthyroid โดยใช้ Student's unpaired- t -test

แสดงค่าเฉลี่ย ($\overline{X}$) $\pm$ ความคลาดเคลื่อนของค่าเฉลี่ย (standard error of the mean, S.E.M) ค่าที่ได้จะมีความแตกต่างถ้าค่า $P<0.05$

พารามิเตอร์ (Parameter)

1. Systolic and diastolic blood pressure (SP, DP)
2. Mean arterial blood pressure (MAP)
3. Heart rate (HR)
4. Hematocrit (Hct)
5. Effective renal blood flow (ERBF)
6. Effective renal plasma flow (ERPF)
7. Renal vascular resistance (RVR)
8. Glomerular filtration rate (GFR)
9. Filtration fraction (FF)
10. Urine flow rate (V)
11. Plasma sodium, potassium and chloride(P_{Na},P_K,P_{Cl})
12. Urinary excretion of sodium, potassium and chloride ($U_{Na}V$, U_KV, $U_{Cl}V$)
13. Fractional excretion of sodium, potassium and chloride (FE_{Na} , FE_K, FE_{Cl})
14. Osmolar clearance (C_{osm})
15. Free water clearance (C_{H2O})
16. Urinary osmolaity (U_{osm})
17. Renal oxygen uptake
18. Renal oxygen extraction
19. Specific activity of Na - K ATPase

Calculation

Mean arterial blood pressure (MAP) = Diastolic pressure + 1/3 pulse pressure

Glomerular filtration rate (GFR) = $\frac{U_{In} V}{P_{In}}$

Effective renal plasma flow (ERPF) = $\frac{U_{PAH} V}{P_{PAH}}$

Effective renal blood flow (ERBF) = $\frac{ERPF \times 100}{(100-PCV)}$

Filtration fraction (FF) = $\frac{GFR \times 100}{ERPF}$

Renal vascular resistance (RVR) = $\frac{MAP}{ERBF}$

Urinary electrolyte excretion = $U_e \times V$

Fractional excretion of electrolyte (FEe) = $\frac{U_e V}{P_e/GFR}$

Renal oxygen uptake = ERBFx (renal A-V oxygen difference)

Renal oxygen extraction = $\frac{AO_2 Sat(\%) - VO_2 Sat(\%)}{AO_2 Sat (\%)}$

Specific activity Na - K ATPase = $\frac{\text{Na - K ATPase activity}}{\text{kidney protein}}$

Osmolar clearance (C_{osm}) = $\frac{U_{osm} V}{P_{osm}}$

Free water clearance (C_{H2O}) = $V - C_{osm}$

บทที่ 4

ผลการทดลอง

จากตารางที่1 แสดงระดับ free T_4 ใน serum ของสุนัขทดลองทั้งสองกลุ่ม ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ก่อนการให้กิน T_4 พบว่าระดับ free T_4 มีค่าเฉลี่ย 0.9 ± 0.095 ng% (mean ± S.E.) หลังจากการให้กิน T_4 เป็นเวลา 14 วัน พบว่าระดับ free T_4 มีค่าเฉลี่ย 7.41 ± 1.07 ng % ซึ่งสูงกว่าช่วงที่ยังไม่ให้กินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P< 0.05) และเมื่อเปรียบเทียบกับสุนัขกลุ่ม euthyroid ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 0.64 ± 0.03 ng % พบว่าสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีระดับ free T_4 สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P< 0.05)

<u>ตารางที่ 1</u> ระดับ free thyroxine (free T_4, ng%) ในกระแสเลือดของสุนัขกลุ่ม euthyroid (N = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid (N = 7) (means ± S.E.)

ฮอร์โมน (ng%)	Euthyroid	Hyperthyroid	
		Pre-treatment	Post-treatment
Free T_4	0.64 ± 0.03	0.9 ± 0.095	7.41 ± 1.07 *†

เปรียบเทียบค่าระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired – t – test; P < 0.05 = †

เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired – t – test ; P< 0.05 = *

1. ผลของการฉีดสาร NE ต่อการไหลเวียนเลือดที่ไต (ตารางที่ 2 รูปที่ 2, 3 และ4)

เนื่องจากการให้สาร NE เข้าสู่หลอดเลือดแดง renal artery จะให้จนกว่าปัสสาวะหยุดไหล แต่เนื่องจากการหยุดไหลของปัสสาวะของสุนัขแต่ละตัว จะตอบสนองต่อสาร NE ในแต่ละขนาดที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม สุนัขทุกตัวจะตอบสนองต่อสาร NE ที่ขนาด 0.1,0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที แต่เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.6 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ในสุนัขบางตัวอัตราการไหลของปัสสาวะจะหยุดไหล ดังนั้นจากผลการทดลองนี้ จึงได้รายงานถึงผลของการให้สาร NE สามขนาดด้วยกัน คือ 0.1,0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ตามลำดับ

<u>ในสุนัขกลุ่ม euthyroid</u> ตารางที่ 2 แสดงถึงผลของการให้สาร NE สามขนาด คือ 0.1, 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย พบว่าอัตราการไหลของปัสสาวะจะลดลงจนหยุดไหลเมื่อเพิ่มขนาดสาร NE มากขึ้น ซึ่งมีค่าลดลงดังนี้ คือ 7.96%, 38.83% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ 0.2ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) 75.34% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 2 ก) จากการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที มีผลทำให้อัตราการกรองลดลง 5.07% และจะลดลงอย่างเห็นได้ชัด ($P<0.05$) 46.72% และ 83.10% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ตามลำดับ (รูปที่ 2 ข) นอกจากนี้เมื่อฉีดสาร NE ทั้งสามขนาด พบว่า อัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต มีค่าลดลงจากช่วงควบคุม 26.18% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) โดยลดลง 54.42% ที่ NE ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และลดลง 92.34% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ที่ขนาดสาร NE 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 3 ก) รวมถึงอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต พบว่ามีค่าลดลงจากช่วง

<u>ตารางที่ 2</u> ผลการฉีดสาร noreinephrine (NE) เข้าหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายด้วยขนาด 0.1, 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีต่อการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือด ที่ไต(อัตราการไหลของปัสสาวะ,V; อัตราการกรอง, GFR; อัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต, ERPF; อัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต,ERBF; สัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต, FF; และค่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไต, RVR)ในสุนัขกลุ่ม euthyroid (n =7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid(n =7) (means ± S.E.)

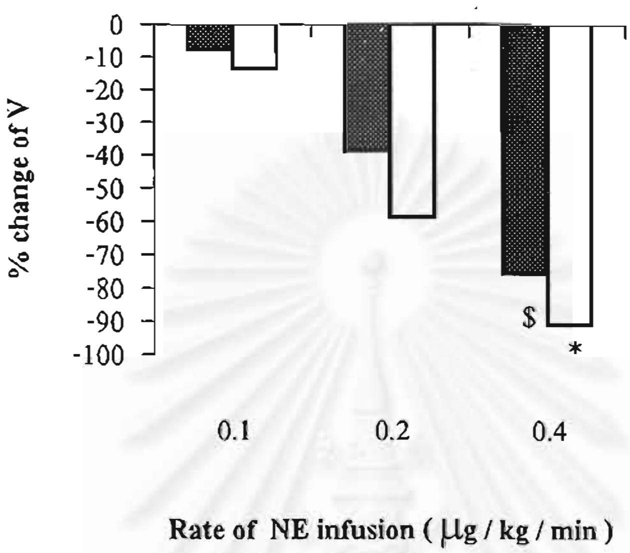
Parameter	Euthyroid				Hyperthyroid			
	Control	Rate of NE Infusion (μg / kg / min)			Control	Rate of NE Infusion (μg / kg / min)		
		0.1	0.2	0.4		0.1	0.2	0.4
V (ml / min)	1.030 ± 0.294	0.952 ± 0.199	0.630 ± 0.097	0.254 ± 0.118 $	1.167 ± 0.413	1.007 ± 0.247	0.481 ± 0.145	0.090 ± 0.061*
GFR (ml / min / kg.bw)	1.006 ± 0.051	0.955 ± 0.134	0.536 ± 0.109 *	0.165 ± 0.079*	0.953 ± 0.114	0.596 ± 0.081*†	0.321 ± 0.088*	0.049 ± 0.035*
ERPF(ml / min / kg.bw)	5.09 ± 0.46	3.75 ± 1.33	2.32 ± 0.95*	0.39 ± 0.18*	4.06 ± 0.46	2.53 ± 0.34*	1.28 ± 0.37*	0.18 ± 0.13*
ERBF (ml / min / kg.bw)	7.43 ± 0.68	5.62 ± 1.92	3.37 ± 1.29 *	0.43 ± 0.26*	6.73 ± 0.90	4.32 ± 0.79*	2.14 ± 0.66*	0.35 ± 0.25*
FF (%)	20.35 ± 0.92	34.76 ± 5.89	33.90 ± 7.04	38.6 ± 1.581 (n=3)	23.96 ± 1.78	24.47 ± 1.46	31.33 ± 5.65	28.707 ± 1.146 (n=2)
RVR(mmHg.min.ml^{-1})	18.22 ± 1.28	39.44 ± 8.91 $	113.2 ± 59.43 $	1699.83 ± 1603.35 (n=3)	17.68 ± 1.26	33.11 ± 7.79 $	155.3 ± 70.5 $	193.042 ± 115.158 (n=2)

เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆ โดยใช้ paired - t - test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P < 0.05) = * และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P < 0.05) = $ ตามลำดับ

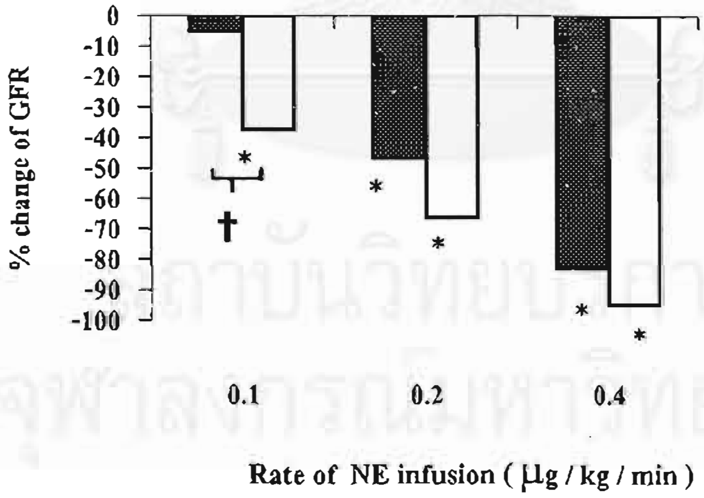
เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired - t - test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (P < 0.05) = †

<u>รูปที่ 2</u> ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของปัสสาวะ (V, 2 ก) และอัตราการกรอง (GFR, 2 ข) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■(n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n= 7) ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 ,0.2 และ0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว1กิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

2 ก)



2 ข)



เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆ โดยใช้ paired - t -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ($P < 0.05$) = * และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) = $ ตามลำดับ

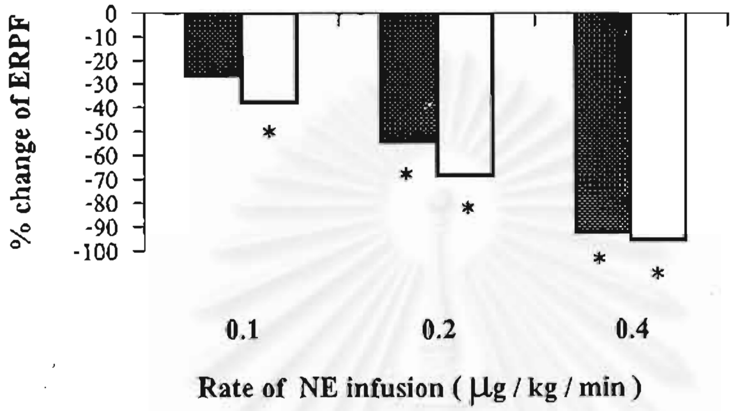
เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired - t -test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P< 0.05$) = †

ควบคุมเช่นกัน โดยลดลง 24.36% ที่ขนาดสาร NE 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีและจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) โดยลดลง 54.64% และ 94.21% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ตามลำดับของขนาดสาร NE ที่ให้ (รูปที่ 3 ข) สำหรับสัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น 70.81% และ 66.58% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 4 ก) และเมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าในสุนัขสี่ตัว สัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไตไม่สามารถหาค่าได้เนื่องจากปัสสาวะหยุดไหล ในทำนองเดียวกัน ค่าความต้านทานหลอดเลือดแดงที่ไต จะเพิ่มจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที โดยเพิ่มขึ้น 116.46% และ 521.29% ตามลำดับ (รูปที่ 4 ข) และจะเพิ่มขึ้นจนไม่สามารถหาค่าได้ในสุนัขสี่ตัวเมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที

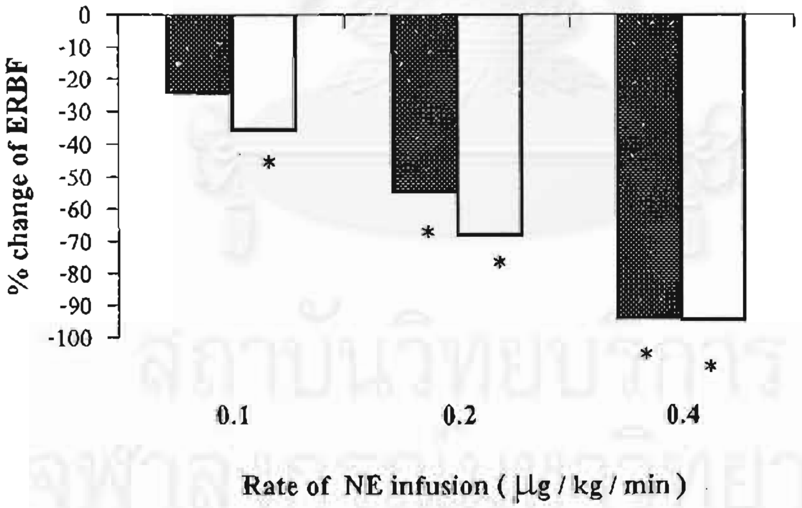
<u>ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid</u> จากตารางที่ 2 แสดงถึงผลของการฉีดสาร NE สามขนาด คือ 0.1, 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ภายหลังจากการฉีดสาร NE ทั้งสามขนาด พบว่าอัตราการไหลของปัสสาวะจะลดลงจากช่วงควบคุม 13.64%, 58.75% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีและจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) โดยลดลง 92.28% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 2 ก) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการกรองจะมีค่าลดลงจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) เช่นกัน โดยมีค่าลดลง 37.46% , 66.32% และ 94.85% ตามลำดับของขนาดการให้สาร NE ทั้งสามขนาด (รูปที่ 2 ข) และอัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไตจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) เช่นกัน

<u>รูปที่ 3</u> ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต (ERPF, 3 ก) และอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต (ERBF, 3 ข)ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n=7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n = 7) ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 ,0.2 และ0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว1กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

3 ก)



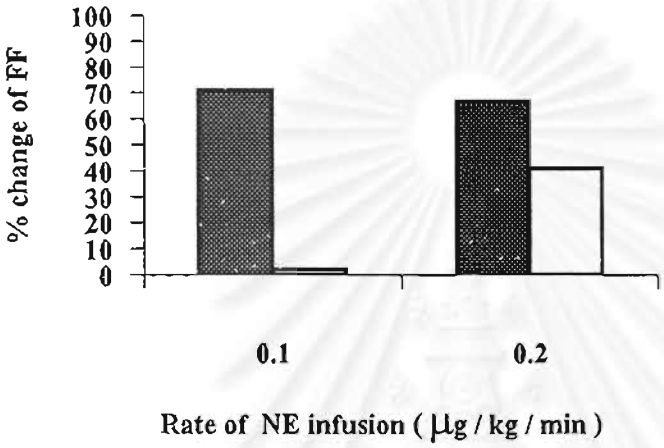
3 ข)



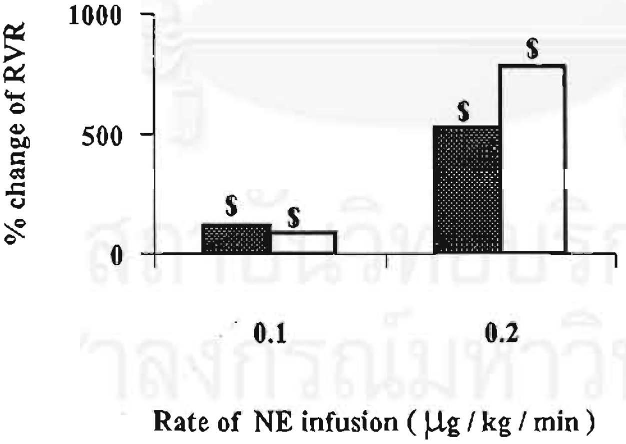
เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆ โดยใช้ paired - t -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ(P < 0.05) = *

<u>รูปที่ 4</u> ค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต (FF, 4 ก) และค่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไต (RVR, 4 ข) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ▩ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n = 7) ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

4 ก)



4 ข)



เปรียบเทียบค่าต่าง ๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่าง ๆ โดยใช้ Wilcoxon rank sum test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = $

เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงควบคุมหลังจากฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1, 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที โดยมีค่าลดลงดังนี้ 37.68% , 68.47% และ 95.56% (รูปที่ 3 ก) และในทำนองเดียวกัน อัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต มีค่าลดลงจากช่วงควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) โดยมีค่าลดลง 35.81%, 68.20% และ 94.79% ตามขนาดของสาร NE ที่ให้ (รูปที่ 3 ข) สำหรับสัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ภายหลังจากการให้สาร NE ที่ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และพบว่าในสุนัขห้าตัว ไม่สามารถหาค่าของสัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาได้ เนื่องจากปัสสาวะหยุดไหลเมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ส่วนความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไต พบว่าสาร NE มีผลทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(P<0.05) โดยเพิ่มขึ้น 87.24% และ 778.39% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 4 ข) และจะเพิ่มขึ้นจนไม่สามารถหาค่าได้ เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของปัสสาวะ, อัตราการกรอง, อัตราการไหลของพลาสมาและอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบว่าภายหลังจากการเพิ่มขนาดของสาร NE มากขึ้นในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid อัตราการไหลของปัสสาวะจะมีค่าลดลงมากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid สำหรับอัตราการกรองโดยเฉพาะการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที สุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่าลดลงมากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะเดียวกันอัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไตมีค่าลดลงเช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไตในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของ

ความต้านทานหลอดเลือดแดงที่ไตระหว่างสุนัขกลุ่ม hyperthyroid และสุนัขกลุ่ม euthyroid ภายหลังจากการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีการเพิ่มขึ้นของความต้านทานหลอดเลือดแดงที่ไตมากกว่ากลุ่ม euthyroid แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

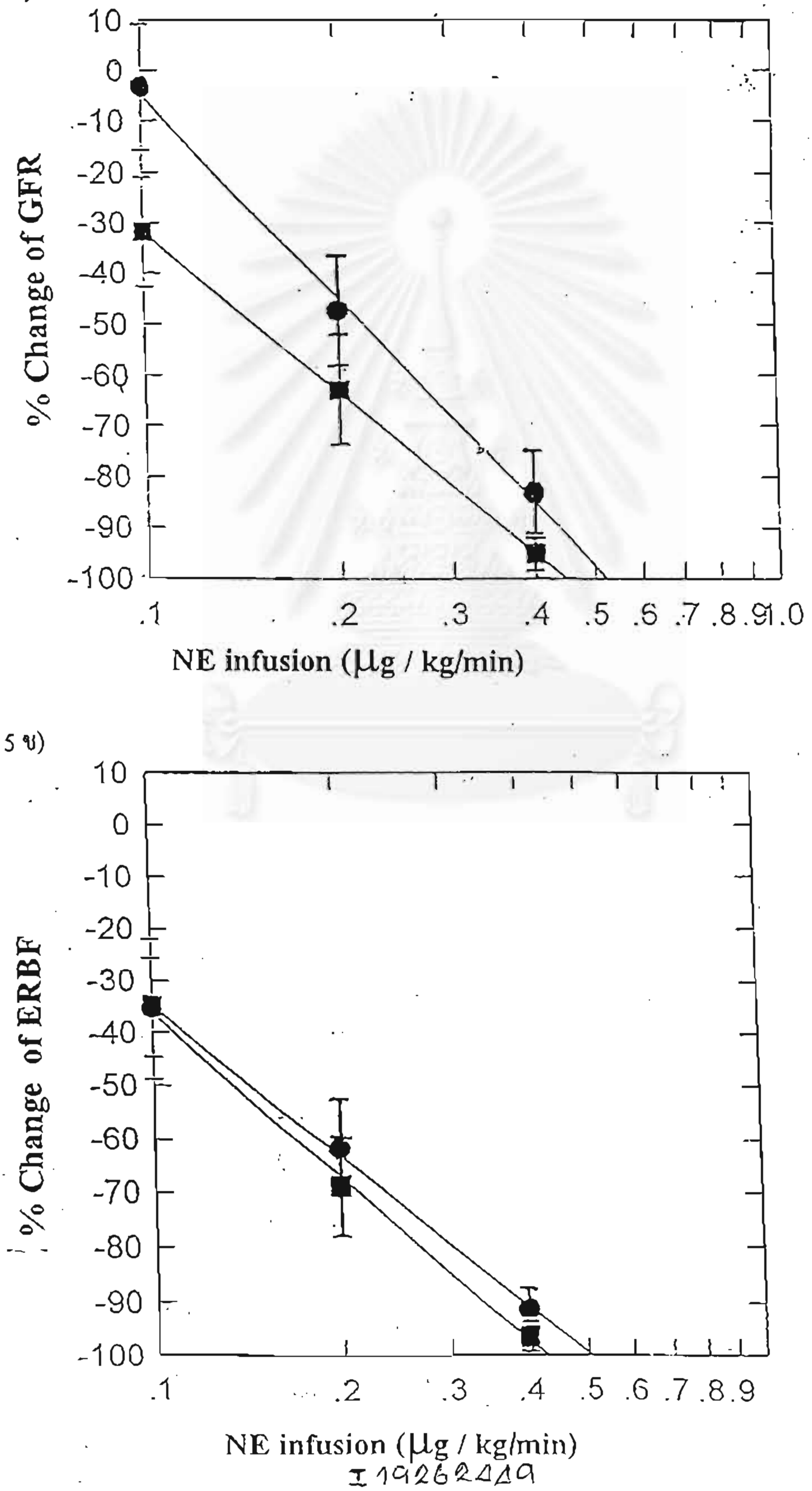
2. ผลของการฉีดสาร NE ต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะความไวของการไหลเวียนเลือดที่ไต

จากรูปที่ 5 แสดงถึงการศึกษาสภาวะความไวของการลดลงของอัตราการกรอง และการลดลงของอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตต่อการฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid และในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จากสมการ linear regression ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสาร NE ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรอง ได้สมการ y = -137.3-132.7x ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ค่าความเข้มข้นของสาร NE ที่ทำให้เกิดการลดลงของอัตราการกรอง 50% (effective dose fifty; ED_{50}) มีค่า = 0.233 $\pm$ 0.048 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ส่วนสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบว่าสมการ regression คือ y = -136.6-104.9x ค่า ED_{50} มีค่า = 0.098 $\pm$ 0.082 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 5 ก) รูปที่ 5 ข แสดงความไวของการลดลงของอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต เมื่อสุนัขได้รับสาร NE ในขนาดต่างๆ คือ สุนัขกลุ่ม euthyroid มีสมการ regression y = -127.4 - 92.66x มีการลดลงของค่าอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต 50% เมื่อได้รับสาร NE ที่ขนาด 0.10 $\pm$ 0.057 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที สุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีสมการ regression y = -137.4 - 101.21x ค่า ED_{50} มีค่า = 0.091 $\pm$ .074 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อนาที ตามลำดับ จากการเปรียบเทียบสภาวะความไวของสาร NE ที่มีผลทำให้อัตราการกรอง และอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตลดลง 50% ในสุนัขทั้งสองกลุ่ม พบว่าแนวโน้มความไวของสาร NE ทำให้

รูปที่5 สภาวะความไวของการลดลงของอัตราการกรอง (GFR) (5 ก) และการลดลงของอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต (ERBF) (5 ข) เมื่อฉีดสาร norepinephrine (NE) ด้วยขนาด 0.1, 0.2 และ 0.4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายในสุนัขกลุ่ม euthyroid● (n = 7) และในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid■ (n = 7)

5 ก)

5 ข)



I 19262449

อัตราการกรอง และอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตลดลง 50 % ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

3. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการไหลเวียนเลือดที่ไต (ตารางที่ 2, รูปที่ 6)

เมื่อเปรียบเทียบการทำงานของการไหลเวียนเลือดที่ไตในช่วงควบคุมระหว่างสุนัขทั้งสองกลุ่ม พบว่า สุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีอัตราการไหลของปัสสาวะสูงกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid เพียงเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 6 ก) ในขณะที่อัตราการกรอง, อัตราการไหลของพลาสมาและอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไตในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (รูปที่ 6 ข, ค และง) สำหรับสัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมา พบว่าในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid เพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของค่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไตระหว่างสุนัข hyperthyroid และสุนัขกลุ่ม euthyroid

4. ผลของการฉีดสาร NE ต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกาย (ตารางที่ 3 รูปที่ 7)

<u>สุนัขกลุ่ม euthyroid</u> ผลการฉีดสาร NE สองขนาดคือ 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย จากตารางที่ 3 พบว่าเมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยมีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุม 5.43% อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยมีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุม 14.72% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) (รูปที่ 7 ก) อย่างไรก็ตามเมื่อฉีดสาร NE ทั้งสองขนาดคือ 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลด

<u>ตารางที่ 3</u> ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ด้วยขนาด 0.1 และ0.2 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกาย (ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย, MAP; อัตราการเต้นของหัวใจ, HR; ปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น, Hct) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid (n = 7) (means ± S.E.)

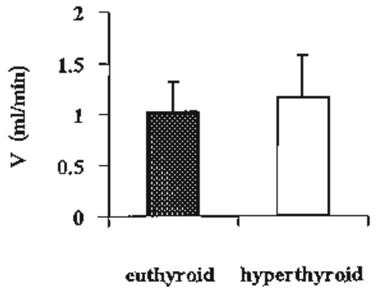
Parameter	Euthyroid			Hyperthyroid		
	Control	Rate of NE Infusion (μg / kg / min)		Control	Rate of NE Infusion (μg / kg / min)	
		0.1	**0.2**		**0.1**	**0.2**
MAP (mmHg)	129 ± 5	136 ± 8	148 ± 9*	111 ± 9	113 ± 11	123 ± 10*
HR (beats / min)	166 ± 7	151 ± 11*	141 ± 12*	176 ± 16	163 ± 14*	151 ± 13 *
Hct (%)	31.36 ± 2.31	32.86 ± 2.96	33.14 ± 3.10	38.43 ± 3.49	38.36 ± 3.75	38.43 ± 2.93

เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆ โดยใช้ paired -t- test

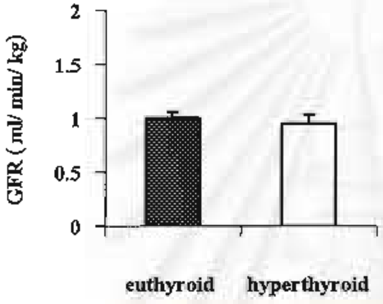
แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P < 0.05) = *

รูปที่6 ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดที่ไต(อัตราการไหลของปัสสาวะ, V, 6 ก; อัตราการกรอง, GFR, 6 ข; อัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต, ERPF,6 ค; อัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต, ERBF,6 ง; สัดส่วนของอัตราการกรองต่ออัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต, FF,7 จ;และค่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไต, RVR; 7 ฉ) เปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n=7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid□(n=7) ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (control period)

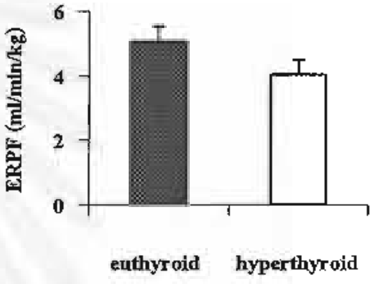
6 ก)



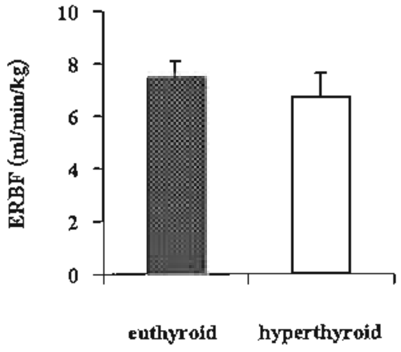
6 ข)



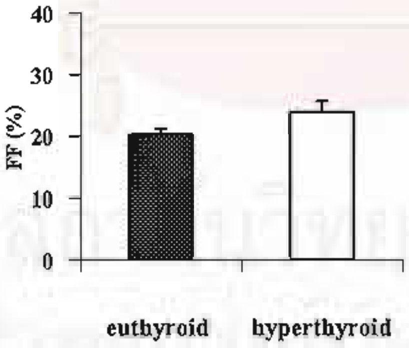
6 ค)



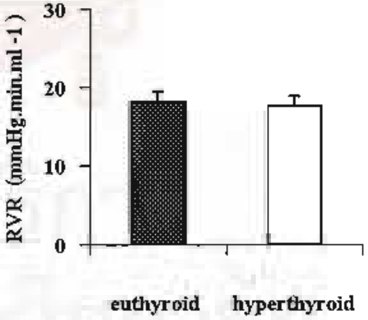
6 ง)



6 จ)

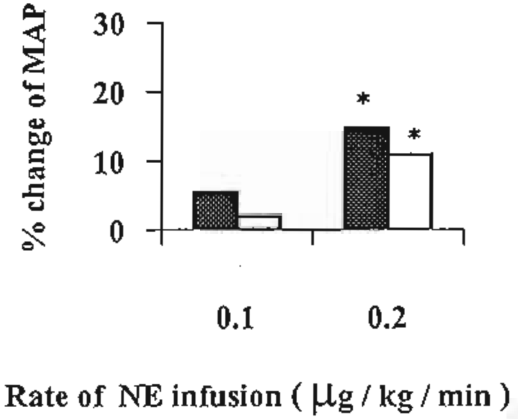


6 ฉ)

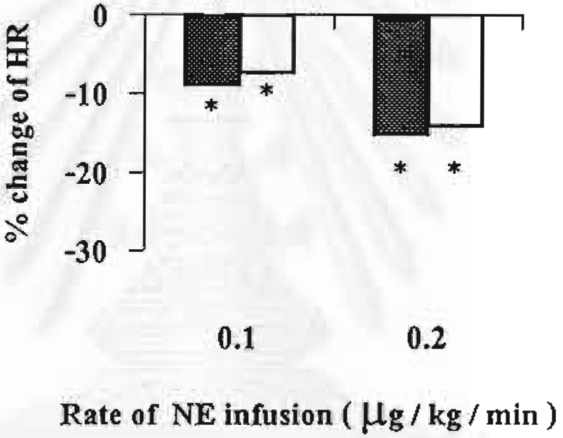


<u>รูปที่7</u> ค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การเปลี่ยนแปลงระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ย(MAP, 7 ก), อัตราการเต้นของหัวใจ(HR, 7 ข) และปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (Hct, 7 ค ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n = 7) ขณะได้รับ norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่ เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

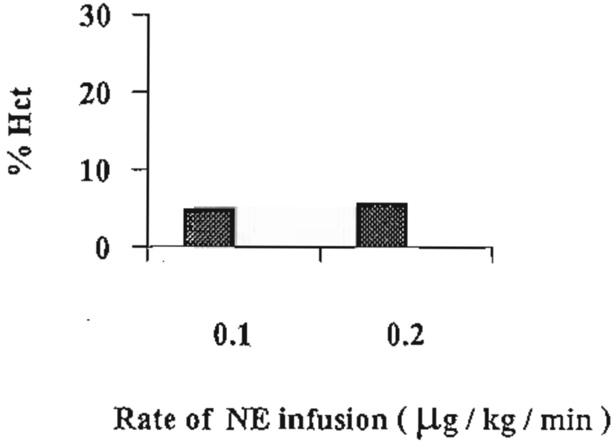
7 ก)



7 ข)



7 ค)



เปรียบเทียบค่าต่าง ๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ขนาดต่าง ๆ โดยใช้ paired - t - test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = *

ลงจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) โดยลดลง 9.03% และ 15.06% ตามลำดับ (รูปที่ 7 ข) สำหรับปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น พบว่าเมื่อฉีดสาร NE ทั้งสองขนาดจะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุมเพียงเล็กน้อย ดังนี้คือ 4.78% และ 5.6% ตามลำดับแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 7 ค)

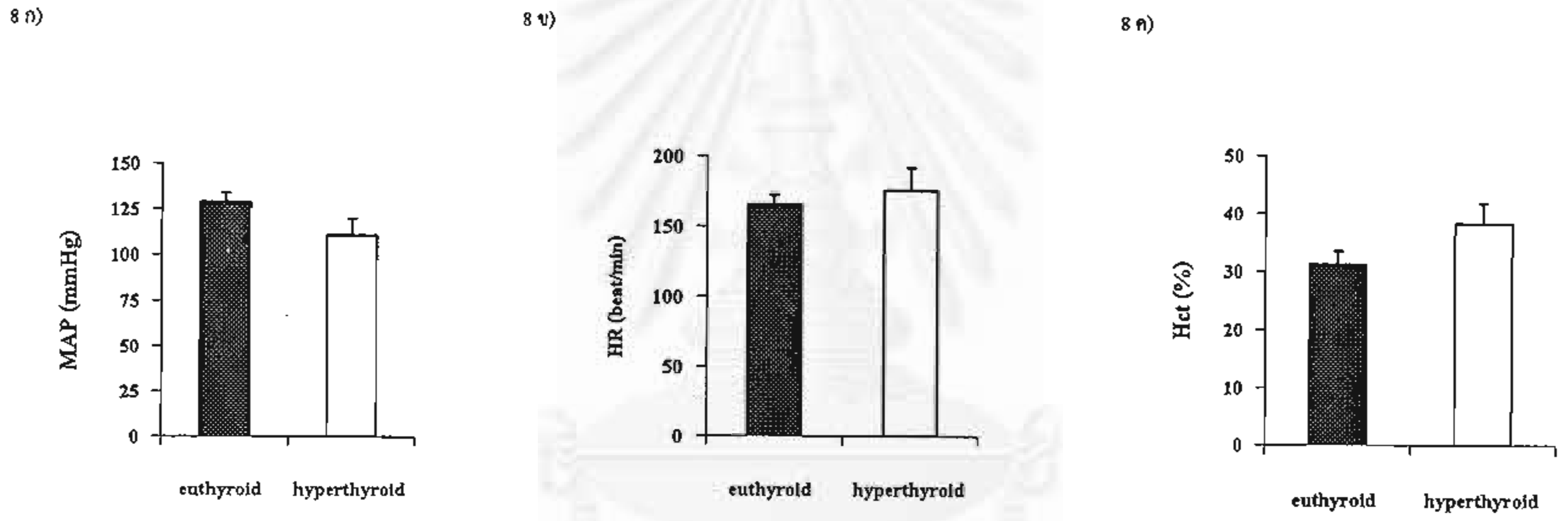
<u>สุนัขกลุ่ม hyperthyroid</u> ผลของการฉีดสาร NE ทั้งสองขนาด คือ 0.1 และ0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย จากตารางที่ 3 พบว่าค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.93% จากช่วงควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที แต่จะเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุมอย่างเห็นได้ชัด เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที 10.92% (P<0.05) (รูปที่ 7 ก) สำหรับอัตราการเต้นของหัวใจ เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจในสุนัขกลุ่มนี้ จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) โดยลดลง 7.38% และ 14.20% ตามลำดับ (รูปที่ 7 ข) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น เมื่อฉีด NE ทั้งสองขนาด

เมื่อเปรียบเทียบค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย, อัตราการเต้นของหัวใจและปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และ สุนัขกลุ่ม hyperthyroid ในขณะที่ได้รับสาร NE พบว่า มีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางเดียวกัน คือ ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจและปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นลดลง

5. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกาย (ตารางที่ 3 รูปที่ 8)

เมื่อเปรียบเทียบค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย, อัตราการเต้นของหัวใจและปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นระหว่างสุนัขทั้งสองกลุ่มในช่วงควบคุมพบว่าสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่าความดัน

<u>รูปที่ 8</u> ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกาย (ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย, MAP, 8ก; อัตราการเต้นของหัวใจ, HR, 8ข; และปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น, PCV, 8ค) เปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n= 7) ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (control period)



เลือดแดงเฉลี่ยน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid (รูปที่ 8 ก) ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจมีค่ามากกว่ากลุ่ม euthyroid และพบว่าปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นมีแนวโน้มสูงกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid เพียงเล็กน้อย (รูปที่ 8 ข และ ค)

6. ผลของการฉีดสาร NE ต่ออัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ osmolar clearance และ free water clearance (ตารางที่ 4 รูปที่ 9, 10 และ11)

<u>สุนัขกลุ่ม euthyroid</u> จากตารางที่ 4 แสดงผลของการฉีดสาร NE สองขนาดคือ 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ภายหลังจากการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าอัตราการขับทิ้งโซเดียม,โพแทสเซียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะมีแนวโน้มลดลงจากช่วงควบคุม 14.29%, 8.54% และ 15.59% ตามลำดับ หลังฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที อัตราการขับทิ้งโซเดียม,โพแทสเซียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะ จะมีค่าลดลงจากช่วงควบคุม โดยมีแนวโน้มลดลง 46.55% , 31.80% และ 34.92% อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ตามลำดับ (รูปที่ 9 ก, ข และ ค) เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที สัดส่วนการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะ มีค่าลดลง 9.39% และจะมีค่าเพิ่มขึ้น 7.38% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ หลังฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที จะพบว่าสัดส่วนการขับทิ้งโพแทสเซียมทางปัสสาวะมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงลดลง 10.76% แต่มีค่าเพิ่มขึ้นหลังฉีด สาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 17.13% อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติตามลำดับ สำหรับสัดส่วนการขับทิ้งคลอไรด์ทางปัสสาวะ หลังฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที จะพบว่ามีค่าลดลงเพียงเล็กน้อย แต่เมื่อฉีดสาร

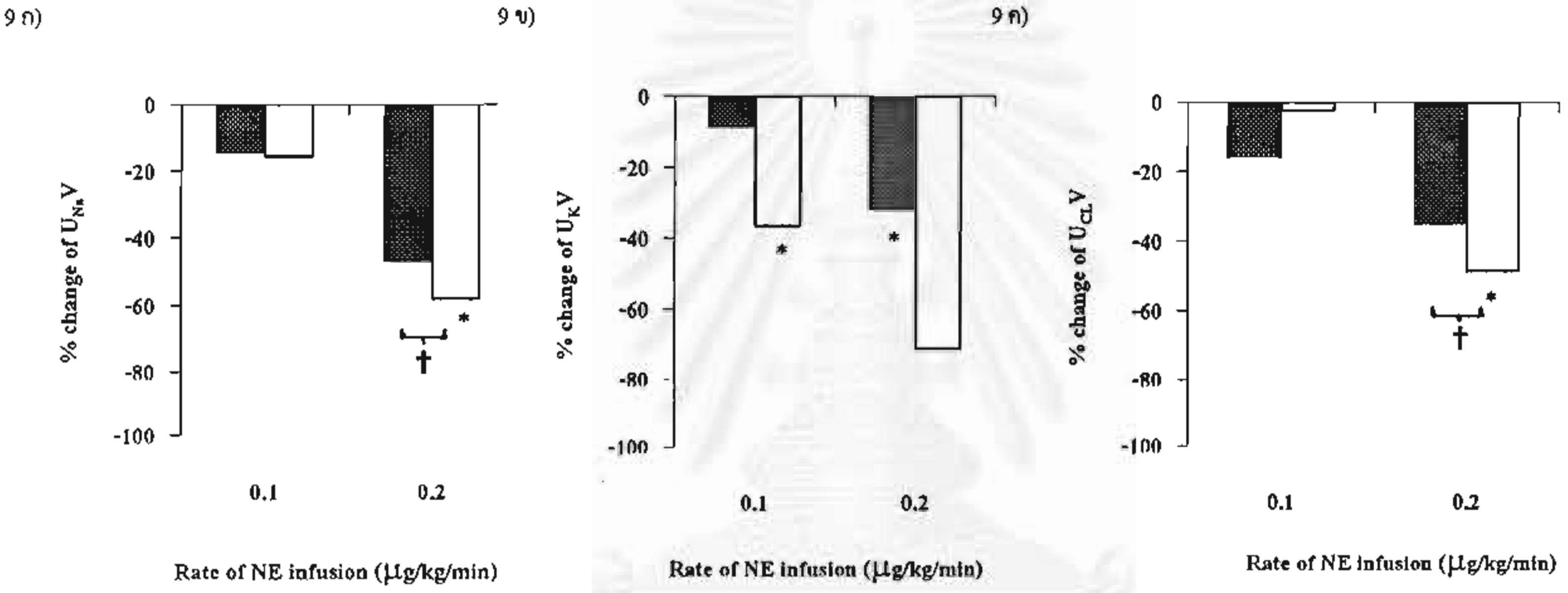
ตารางที่ 4 ผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ด้วยขนาด 0.1 และ0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที ต่ออัตราการขับทิ้งโซเดียม ($U_{Na}V$), โพแทสเซียม (U_KV) และคลอไรด์ ($U_{Cl}V$) และสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียม (FE_{Na}), โพแทสเซียม (FE_K), คลอไรด์ (FE_{Cl}) ทางปัสสาวะและต่อ osmolar clearance (C_{osm}) และ free water clearance (C_{H_2O}) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid (n =7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid (n =7)(means ± S.E.)

Parameters	Euthyroid			Hyperthyroid		
	Control	Rate of NE Infusion (μg / kg / min)		Control	Rate of NE Infusion (μg / kg / min)	
		0.1	0.2		0.1	0.2
$U_{Na}V$ (mEq / min/kg.bw)	5.95 ± 1.12	5.10 ± 1.15	3.18 ± 0.59	3.03 ± 0.57†	2.56 ± 0.59	1.27 ± 0.37*†
U_kV (mEq / min/kg.bw)	1.698 ± 0.264	1.553 ± 0.450	1.158 ± 0.427	1.233 ± 0.139	0.781 ± 0.115*	0.356 ± 0.092*
$U_{cl}V$ (mEq / min/kg.bw)	3.296 ± 1.153	2.782 ± 0.629	2.145 ± 0.463	1.197 ± 0.308	1.168 ± 0.409	0.616 ± 0.217*†
FE_{Na} (%)	4.47 ± 1.05	4.05 ± 0.84	4.80 ± 0.71	2.25 ± 0.29	3.02 ± 0.38 $	2.92 ± 0.38†
FE_k (%)	40.88 ± 4.41	36.48 ± 5.67	47.91 ± 12.27	40.37 ± 3.54	40.42 ± 2.53	35.74 ± 2.14
FE_{cl} (%)	2.74 ± 1.19	2.54 ± 0.69	3.80 ± 0.67	1.07 ± 0.22	1.47 ± 0.43	1.48 ± 0.34†
C_{osm} (ml /min)	1.340 ± 0.136	1.158 ± 0.195	0.716 ± 0.111*	1.791 ± 1.000	1.089 ± 0.426	0.483 ± 0.136 $
C_{H_2O} (ml/min)	-0.310 ± 0.224	-0.205 ± 0.146 $	-0.086 ± 0.074	-0.625 ± 0.619	-0.082 ± 0.298 $	-0.001 ± 0.077

เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆ โดยใช้ paired - t - test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = $ ตามลำดับ

เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired - t - test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = †

รูปที่ 9 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการขับทิ้งโซเดียม ($U_{Na}V$,รูปที่ 9 ก) โพแทสเซียม ($U_{K}V$,รูปที่ 9 ข) และคลอไรด์ ($U_{Cl}V$,รูปที่ 9 ค) ทางปัสสาวะ
ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □(n=7)ขณะได้รับ norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย



เปรียบเทียบค่าต่าง ๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่าง ๆ โดยใช้ paired - t -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = *
เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired - t - test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) = †

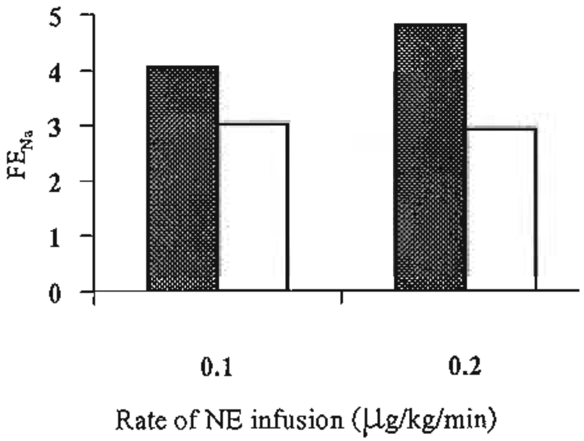
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีจะพบว่าสัดส่วนการขับทิ้งคลอไรด์ทางปัสสาวะมีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุม 38.57% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ(รูปที่ 10 ก, ข และ ค) สำหรับค่า osmolar clearance มีแนวโน้มลดลง 13.58% จากช่วงควบคุม เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และจะลดลง 46.57% จากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 11 ก) ค่า free water clearance เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 33.87% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และเพิ่มขึ้น 72.25% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 11 ข)

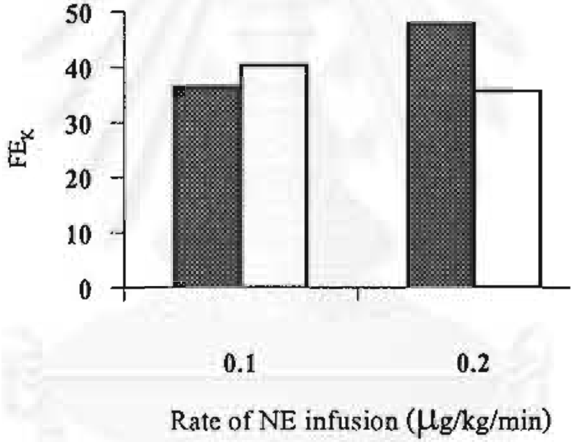
<u>สุนัขกลุ่ม hyperthyroid</u> จากตารางที่ 4 แสดงผลของการฉีดสาร NE สองขนาด คือ 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย พบว่า หลังฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว1กิโลกรัมต่อนาที อัตราการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะมีแนวโน้มลดลงจากช่วงควบคุม 15.51% อัตราการขับทิ้งโพแทสเซียมทางปัสสาวะจะลดลงจากช่วงควบคุม 36.65% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) สำหรับอัตราการขับทิ้งคลอไรด์ทางปัสสาวะไม่พบการเปลี่ยนแปลง เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที อัตราการขับทิ้งโซเดียม,โพแทสเซียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะจะลดลงอย่างเห็นได้ชัด ($P<0.05$) โดยมีค่าลดลง 58.08% ,71.13% และ 48.53% ตามลำดับ (รูปที่ 9 ก, ข และ ค) สำหรับสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะ เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที มีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุม 34.22% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) และจะมีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 29.91% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 10 ก) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนการขับทิ้งโพแทสเซียมทางปัสสาวะ

รูปที่ 10 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียม (FE_{Na} , รูปที่ 10 ก) โพแทสเซียม (FE_K , รูปที่ 10 ข)และคลอไรด์ (FE_{Cl} , รูปที่ 10 ค) ทางปัสสาวะ ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ▩ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyproid □ (n=7) ขณะที่ได้รับสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

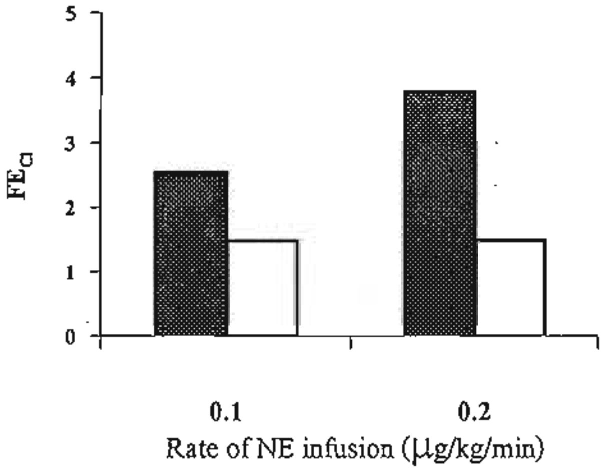
10 ก)



10 ข)

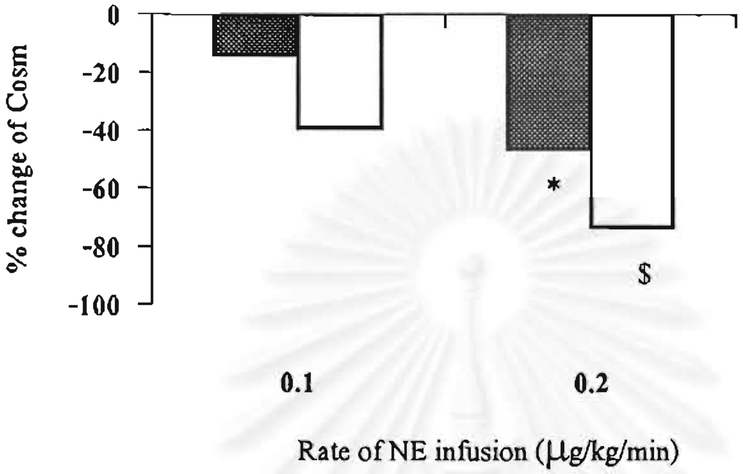


10 ค)

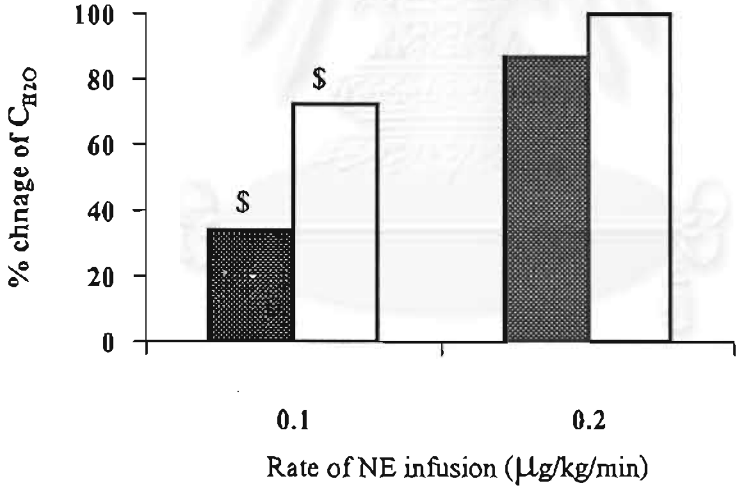


<u>รูปที่ 11</u> ค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การเปลี่ยนแปลงของ osmolar clearance (11 ก) และ free water clearance (11 ข) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n=7)และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n=7) ขณะได้รับสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

11 ก)



11 ข)



เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE ที่ขนาดต่างๆ โดยใช้ paired - t -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * ; และใช้ Wilcoxon rank sum test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = $ ตามลำดับ

เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 10 ข) แต่จะมีแนวโน้มลดลง 11.48% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที หลังจากการฉีดสาร NE ทั้งสองขนาด คือ 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าสัดส่วนการขับทิ้งคลอไรด์ทางปัสสาวะ มีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุม 37.38% และ 38.37% ตามลำดับ (รูปที่ 10 ค) สำหรับ osmolar clearance ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีค่าลดลง 39.16% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 73.02% ($P<0.05$) เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 11 ก) free water clearance มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) 72.25% เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที และจะเพิ่มขึ้น 99.83% % เมื่อฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที (รูปที่ 11 ข) เมื่อเปรียบเทียบอัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ต่างๆทางปัสสาวะระหว่างสุนัขทั้งสองกลุ่ม พบว่าหลังจากฉีด NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที อัตราการขับทิ้งโซเดียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะ ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) และมีสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) สำหรับค่า osmolar clearance และ free water clearance หลังฉีดสาร NE ระหว่างสุนัขทั้งสองกลุ่ม พบว่า ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีค่า osmolar clearance น้อยกว่ากลุ่ม euthyroid ในขณะที่ free water clearance มีค่ามากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

7. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ออัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์,สัดส่วนการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์, osmolar clearance และ free water clearance (ตารางที่ 4 รูปที่ 12, 13 และ 14)

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ต่างๆทางปัสสาวะระหว่างสุนัขทั้งสองกลุ่มในช่วงควบคุมพบว่าในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid อัตราการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะมีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการขับทิ้งโพแทสเซียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะมีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid เช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 12 ก, ข และ ค) ตามลำดับ ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะลดลงมากกว่ากลุ่ม euthyroid สัดส่วนการขับทิ้งโพแทสเซียมทางปัสสาวะไม่แตกต่าง และสัดส่วนการขับทิ้งคลอไรด์ลดลงมากกว่าเช่นกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 13 ก, ข และค) ตามลำดับ สุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่า osmolar clearance สูงกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid สำหรับ free water clearance จะมีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 14 ก และ ข) ตามลำดับ

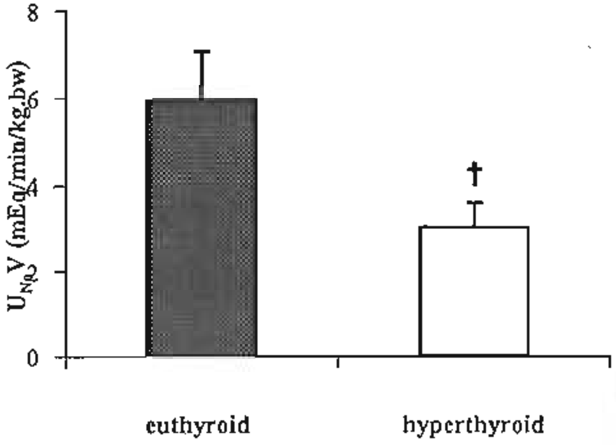
8. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase หลังการฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

จากตารางที่ 5 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid หลังการได้รับสาร NE

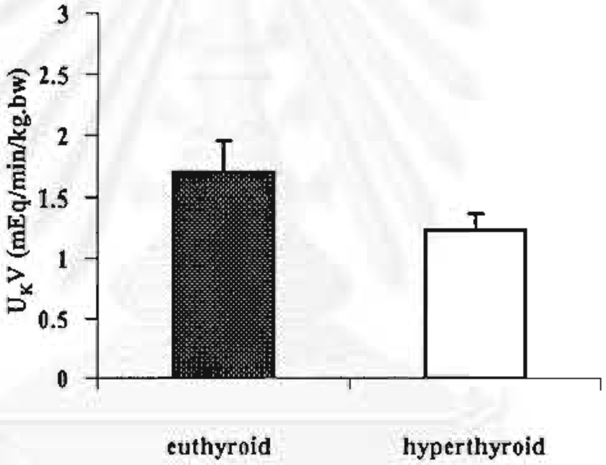
จากการฉีดสาร NE ขนาดต่าง ๆ เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ในสุนัขกลุ่ม euthyroid และ สุนัขกลุ่ม hyperthyroid ในสุนัขกลุ่ม euthyroid จะพบว่าการทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ที่ได้จากไตข้างซ้ายมากกว่าไตข้างขวาโดยเฉพาะที่บริเวณ cortex นอกจากนี้ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบว่าที่ไตข้างซ้ายจะมีการทำงานของ เอนไซม์ Na -K ATPase มากกว่า

<u>รูปที่ 12</u> ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ออัตราการขับทิ้งโซเดียม ($U_{Na}V$, รูปที่ 12 ก), โพแทสเซียม ($U_{K}V$, รูปที่ 12 ข)และคลอไรด์ ($U_{Cl}V$, รูปที่12 ค) ทางปัสสาวะ ในสุนัขกลุ่ม euthyroid■ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n=7) ในช่วงควบคุมก่อนการฉีดสาร norepinephrine (control period)

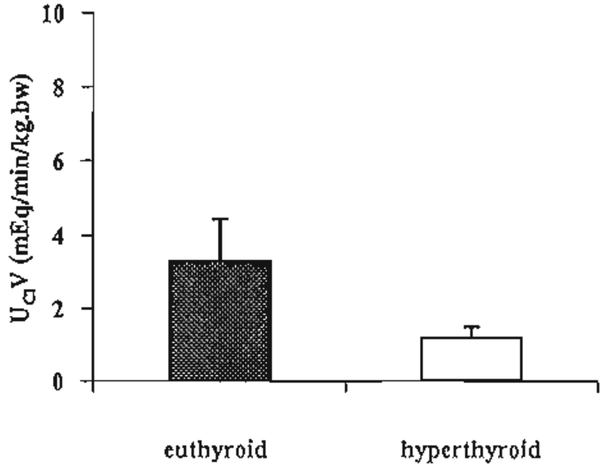
12 ก)



12 ข)



12 ค)



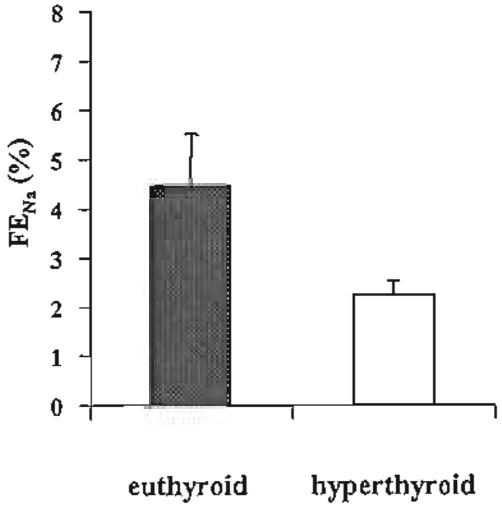
เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired - t - test

แสดงค่าที่แตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) = †

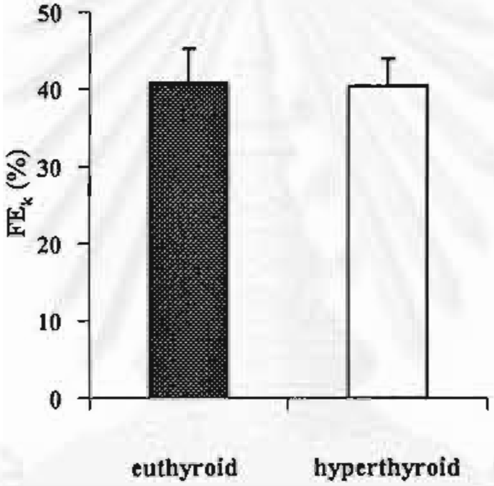
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 13 ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียม (FE_{Na} , รูปที่ 13 ก), โพแทสเซียม (FE_K รูปที่ 13 ข) และคลอไรด์ (FE_{Cl} รูปที่ 13 ค) ทางปัสสาวะ เปรียบเทียบในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n = 7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n = 7) ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (control period)

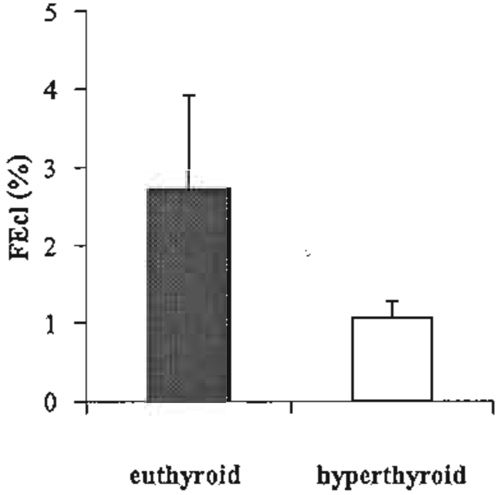
13 ก)



13 ข)

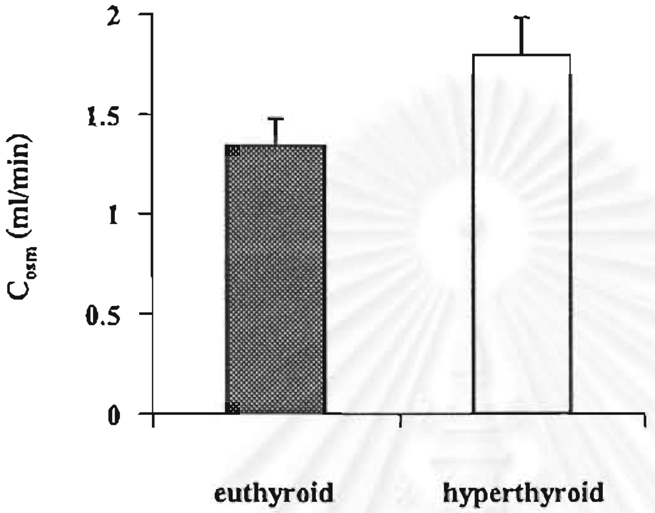


13 ค)

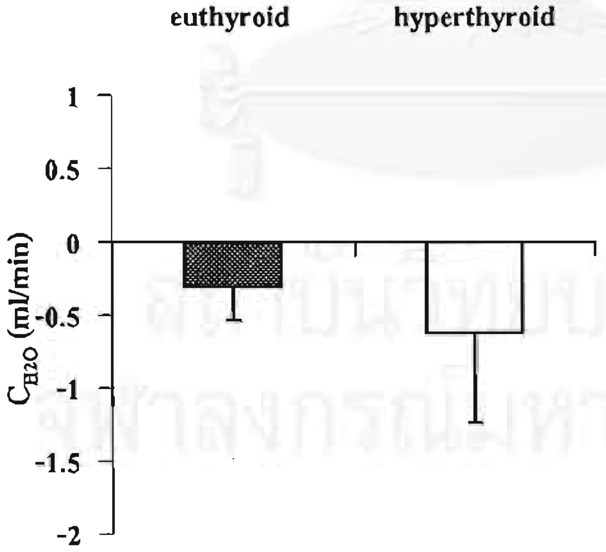


รูปที่14 ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อ osmolar clearance (14 ก) และ free water clearance (14 ข) เปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n=7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n=7) ก่อนการฉีดสาร norepinephrine (control period)

14 ก)



14 ข)



<u>ตารางที่ 5</u> ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ของไตทั้งสองข้าง ในสุนัขกลุ่ม euthyroid (n =7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid (n =7) หลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย

Na - K ATPase Activity (μmol P_i /Prot/ hr)

	Euthyroid	**Hyperthyroid**
Cortex left	4.25 ± 0.70	4.31 ± 1.40
Cortex Right	3.22 ± 0.28	3.81 ± 0.66
Outer medulla left	5.28 ± 0.56	10.66 ± 0.86 †
Outer medulla Right	5.21 ± 0.77	8.23 ± 1.47

เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired - t - test

แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = †

<u>ตารางที่ 6</u> ผลการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake และO_2 extraction ratio) เปรียบเทียบในสุนัขกลุ่ม euthyroid (N=7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid (N=7) หลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย 40 นาที

	control period		หลังฉีดสาร NE 40นาที	
	Euthyroid	Hyperthyroid	Euthyroid	Hyperthyroid
O_2 uptake (ml/min/kg)	0.080 ± 0.01	0.073 ± 0.020	0.047 ± 0.009 *	0.068 ± 0.04
O_2 extraction ratio (%)	10.02 ± 1.56	8.63 ± 1.92	13.96 ± 1.93 *	18.41 ± 5.25

เปรียบเทียบค่าต่าง ๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE โดยใช้ paired - t- test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = *

ไตข้างขวาเช่นกัน ทั้งที่บริเวณ cortex และ outer medulla อย่างไรก็ตามการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่บริเวณ outer medulla ทั้งข้างซ้ายและข้างขวาในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่ามากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid โดยข้างซ้ายมีค่า 10.66 ± 0.86 และ 5.28 ± 0.56 $\mu molP_i$ / Protein / hr. ($P<0.05$) ตามลำดับ ส่วนที่บริเวณ outer medulla ข้างขวา ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะพบว่าการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase มีแนวโน้มสูงกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid โดยมีค่า 8.23 ± 1.47 และ 5.21 ± 0.77 $\mu molP_i$ / Protein / hr. ตามลำดับ (รูปที่ 15 ข)

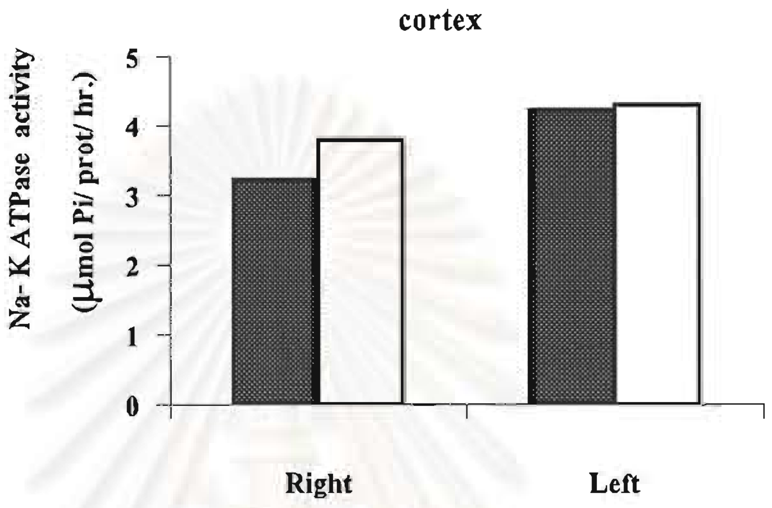
9. ผลของการฉีดสาร NE ต่อการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake และ O_2 extraction ratio, ตารางที่ 6 และ รูปที่ 16)

<u>สุนัขกลุ่ม euthyroid</u> จากตารางที่ 6 แสดงถึงผลการให้สาร NE ขนาดต่าง ๆ เป็นเวลา 40 นาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย พบว่า การใช้ออกซิเจนที่ไตมีค่าลดลงจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) โดยมีค่า O_2 uptake 0.080 ± 0.01 และ 0.047 ± 0.009 ml/min/kg ตามลำดับ สำหรับค่า O_2 extraction ratio จะมีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เช่นกันโดยมีค่า 10.02 ± 1.56 และ13.96 ± 1.93% (รูปที่ 16 ก และ ข) ตามลำดับ

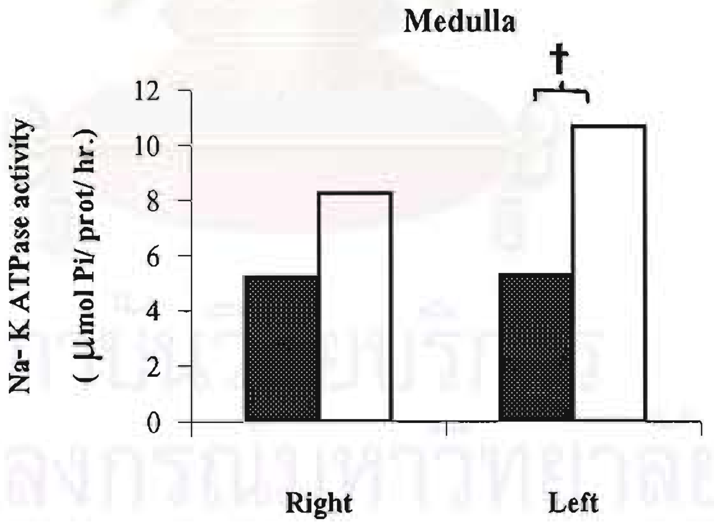
<u>สุนัขกลุ่ม hyperthyroid</u> จากตารางที่ 6 แสดงถึงผลการให้สาร NE ขนาดต่างๆเป็นเวลา 40 นาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย พบว่าการใช้ออกซิเจนที่ไตมีค่าไม่แตกต่างจากช่วงควบคุม โดยมีค่า O_2 uptake 0.073 ± 0.020 และ 0.068 ± 0.04 ml / min / kg สำหรับค่า O_2 extraction ratio จะมีค่าเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุม 8.63 ± 1.92 และ 18.41 ± 5.25 % อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 16 ก และ ข) ตามลำดับ

<u>รูปที่15</u> ผลการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ที่บริเวณ renal cortex (รูปที่ 15 ก) และ renal outer medulla (รูปที่ 15 ข) ของไตทั้งสองข้างในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n=7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n=7) หลังการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดที่ไตข้างซ้าย

15 ก)



15 ข)

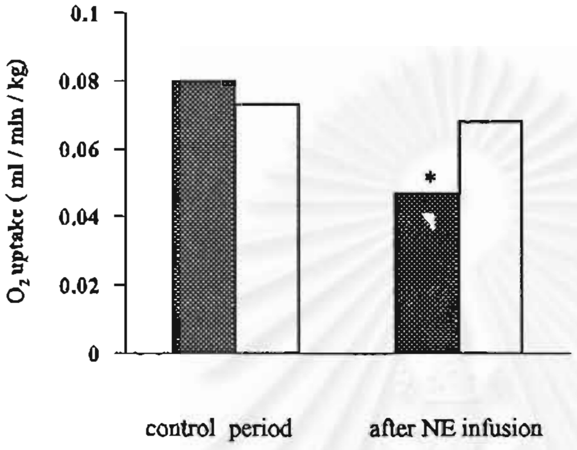


เปรียบเทียบค่าระหว่างกลุ่มโดยใช้ Unpaired - t - test

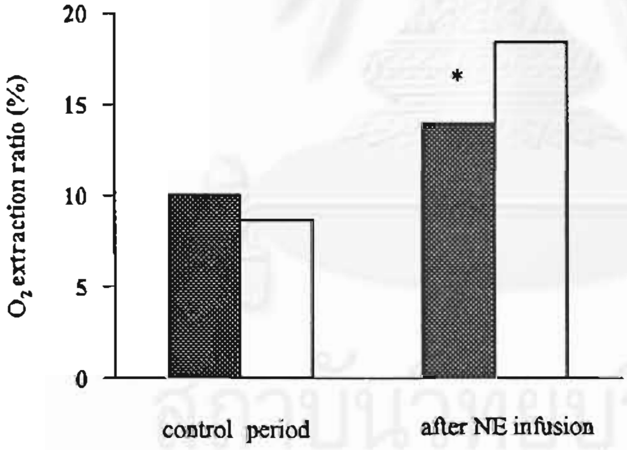
แสดงค่าที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = †

<u>รูปที่ 16</u> ผลการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake, รูปที่ 16 ก และ O_2 extraction ratio ,รูปที่ 16 ข) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid ■ (n=7) และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid □ (n=7) หลังการได้รับสาร norepinephrine (NE) ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อนาที เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไต ข้างซ้าย 40 นาที

16 ก)



16 ข)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เปรียบเทียบค่าต่างๆ ก่อนและหลังการให้สาร NE โดยใช้ paired - t - test

แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = *

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ออกซิเจนที่ไตระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และ สุนัขกลุ่ม hyperthyroid หลังจากได้รับสาร NE ขนาดต่างๆเป็นเวลา 40 นาที พบว่ามีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางเดียวกัน คือ ค่า O_2 uptake เพิ่มขึ้น 0.047 $\pm$ 0.009 และ 0.068 $\pm$ 0.04 ml/min/kg และค่า O_2 extraction ratio เพิ่มขึ้น 13.96 $\pm$ 1.93 และ 18.41 $\pm$ 5.25 % ตามลำดับ (รูปที่ 16 ก และ ข) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

10. ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake และ O_2 extraction ratio ตารางที่6)

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ออกซิเจนที่ไตในสุนัขทั้งสองกลุ่มพบว่าในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีการใช้ออกซิเจนที่ไตน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid โดยมีค่า O_2 uptake 0.073 $\pm$ 0.020 และ 0.080 $\pm$ 0.01 ml / min / kg ตามลำดับ สำหรับค่า O_2 extraction ratio ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid จะมีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยมีค่า 8.63 $\pm$ 1.92 และ 10.02 $\pm$ 1.56% ตามลำดับ

บทที่ 5

วิจารณ์ผลการทดลอง

การทดลองครั้งนี้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในขณะที่ฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตโดยตรง ในสุนัขที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ hyperthyroidism ว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ไตต่อระบบประสาทซิมพาเทติกและศึกษาผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนร่วมกับระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase

การเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของไต ผลการฉีดสาร NE ในสุนัขกลุ่ม euthyroid พบว่า อัตราการกรองผ่านไต, อัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านเข้าไต และอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P< 0.05$) ซึ่งผลดังกล่าวเป็นผลจากการออกฤทธิ์ ของ NE โดยตรง Chen และ Fleming (1993) รายงานว่า NE เป็น neurotransmitter ที่มีผลต่อการหดตัวของ afferent arteriole เช่นเดียวกับ Holldass และ Dibona (1984) ซึ่งทำการทดลองในสุนัขถึงการตอบสนองของการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่ไต จากการฉีดสาร NE และให้ prazosin เข้าไป เพื่อยับยั้งการทำงานของ α_1- adrenergic receptor ที่บริเวณหลอดเลือดที่ไต พบว่า การหดตัวของหลอดเลือดแดงที่ไตลดลง ดังนั้นกล่าวได้ว่า การกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก โดยเฉพาะการฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไต มีการทำงานผ่านทาง α_1-adrenergic receptor จากผลการทดลองนี้เมื่อฉีดสาร NE เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid พบว่ามีการลดลงของการไหลเวียนเลือดที่ไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P< 0.05$) แนวโน้มของการตอบสนองต่อ NE ที่หลอดเลือดแดงที่ไตในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid แสดงว่าธัยรอยด์ฮอร์โมนออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์ NE เนื่องจากธัยรอยด์ฮอร์โมน มีบทบาทต่อการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก จากรายงานต่าง ๆ ที่ศึกษาผลของธัยรอยด์

ฮอร์โมนต่อระบบประสาทซิมพาเทติกจะพบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมนออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์ NE ที่บริเวณเนื้อเยื่อต่างๆเช่นกล้ามเนื้อหัวใจ (Williams and Lefhowitz , 1977) และที่บริเวณเนื้อไตส่วนนอก (Haro et al., 1992) ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อ endogenous catecholamines สำหรับที่บริเวณหลอดเลือดแดงที่ไตจากการทดลองนี้พบว่า เมื่อศึกษาถึงสภาวะความไวของการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ไตจากการฉีดสาร NE โดยเปรียบเทียบระหว่างสุนัขกลุ่ม euthyroid และสุนัขกลุ่ม hyperthyroid อาจกล่าวได้ว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีแนวโน้มเพิ่มการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ไตมากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid เมื่อมีการเสริมฤทธิ์การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไต

ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทต่อระบบการไหลเวียนเลือด ซึ่งอาจจะเป็นผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อหัวใจดังมีรายงานในภาวะ hyperthyroidism Degroot and Leonard (1970) ได้รายงานถึงบทบาทของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism โดยจะพบการลดลงของความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย สำหรับในสุนัขที่เหนี่ยวนำให้เกิด hyperthyroidism พบว่า ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (Chaiyabutr, 1981) และการศึกษาของสุวรรณา (1984) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output ในสุนัขที่เหนี่ยวนำให้เกิด hyperthyroidism จากผลการทดลองดังกล่าวบ่งชี้ได้ว่าปริมาณเลือดไปที่ไตอาจเพิ่มขึ้น เนื่องจากการเพิ่ม cardiac output อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีแนวโน้มน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid ซึ่งอาจเป็นผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ทำให้มีการลดลงของแคลเซียมในเซล (Hanson et al., 1993)

ถึงแม้จะมีรายงานว่า ภาวะ hyperthyroidism มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดที่ไตมากกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid (Chaiyabutr, 1981 ; สุวรรณา, 2527) แต่จากการทดลองนี้

พบว่า GFR, ERBF และ ERPF ของสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ที่วัดขณะที่ยังไม่ได้ฉีดสาร NE ไม่แตกต่างจากสุนัขกลุ่ม euthyroid ซึ่งอาจเป็นผลมาจากขบวนการควบคุมโดยตนเองที่ไต (renal autoregulation) (Guyton,1996) นอกจากนี้อาจเป็นผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อการลดลงของสาร endothelin ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดที่ไตขยายตัว (Singh et al., 1994)

ภายหลังจากการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.1 และ 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาทีทั้งในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid และสุนัขกลุ่ม euthyroid พบว่าค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($P< 0.05$) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการออกฤทธิ์ของ NE ซึ่งถึงแม้จะฉีดเข้าสู่หลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย แต่มีผลเข้าสู่ระบบการไหลเวียนเลือดทั่วร่างกาย ทำให้มีผลเพิ่มความต้านทานหลอดเลือดทั่วร่างกายเมื่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของ baroreceptor จึงทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง โดยจะพบว่าหลังจากฉีด NE ทั้งสองขนาด อัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า ในช่วงควบคุมอัตราการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะของสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีค่าน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ร่วมกับการขับทิ้งน้ำอิสระ ลดลง ผลที่เกิดขึ้นนี้อาจเป็นผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase Lin และ Akera (1978) รายงานถึงผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อการดูดกลับโซเดียมและน้ำที่ท่อไต โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ที่ไต โดยสามารถพบการทำงานของเอนไซม์นี้ได้มากที่บริเวณ outer medulla โดยเฉพาะที่ thick ascending limb ของ Henle's loop (Hendler et al., 1971)

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการทำงานของเอนไซม์ Na – K-ATPase โดยพบว่าไตข้างที่ไม่ได้ฉีดสาร NE การทำงานของเอนไซม์ Na -K ATPase ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีแนวโน้มสูงกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid

ภายหลังการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที พบว่าอัตราการขับทิ้งโซเดียม, โพแทสเซียม และคลอไรด์ทางปัสสาวะในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีค่าลดลงจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P< 0.05) ผลการลดลงนี้อาจเนื่องมาจากอัตราการกรองและอัตราการไหลของปัสสาวะที่ลดลงเมื่อมีการเพิ่มขนาด NE มากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนการขับทิ้งโซเดียมภายหลังจากการฉีดสาร NE และการลดลงของอัตราการกรองในการศึกษานี้

เมื่อเปรียบเทียบผลของการฉีดสาร NE ระหว่างสุนัขกลุ่ม hyperthyroid และสุนัขกลุ่ม euthyroid พบว่าภายหลังการฉีดสาร NE ที่ขนาด 0.2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อนาที สุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีอัตราการขับทิ้งโซเดียมและคลอไรด์ทางปัสสาวะน้อยกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) ผลที่เกิดขึ้นนี้เนื่องจากการทำงานของธัยรอยด์ฮอร์โมนร่วมกับสาร NE ที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ซึ่งจะสอดคล้องกับผลการทดลองที่ได้จากการวัดการทำงานของเอนไซม์ Na – K ATPase ที่บริเวณ cortex และ outer medulla ของไตข้างซ้าย โดยที่บริเวณ outer medulla ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid มีการทำงานของเอนไซม์นี้สูงกว่าสุนัขกลุ่ม euthyroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) ผลของสาร NE ต่อการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase มีรายงานว่าการกระตุ้นเกิดผ่านการทำงานของเอนไซม์ calcineurin ซึ่งจะมีการทำงานผ่านทาง α- adrenergic receptor ที่บริเวณหลอดไตส่วนต้น (Beach et al., 1987 ; Aperia et al., 1992) นอกจากนี้การขับทิ้งโซเดียมที่ลดลง

ในขณะที่ได้รับทั้งธัยรอยด์ฮอร์โมนและสาร NE อาจมีผลเพิ่มการหลั่ง renin โดยผ่านการทำงานของ β- adrenergic receptor ที่ J -G cell (Hauger-Klevene et al., 1972)

เมื่อศึกษาการใช้ออกซิเจนที่ไตจากการทดลองพบว่า การใช้ออกซิเจนที่ไตในสุนัขกลุ่ม euthyroid ที่ได้รับสาร NE มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) และถ้าคำนวณหา O_2 extraction ratio ก็พบว่า มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ทั้งนี้สอดคล้องกับผลของสาร NE ในการกระตุ้นเอนไซม์ Na - K ATPase เนื่องจากพบว่าหลังจากฉีดสาร NE อัตราการไหลเวียนเลือดไปที่ไตลดลงจึงทำให้การใช้ออกซิเจนที่ไตลดลง แต่ไตก็พยายามรักษาปริมาณออกซิเจนโดยการเพิ่ม O_2 extraction ratio ส่วนผลของการใช้ออกซิเจนที่ไตในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid ที่ได้รับสาร NE กลับพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงจากช่วงควบคุม นอกจากนี้พบว่า O_2 extraction ratio มีค่าเพิ่มขึ้น ดังนั้นกล่าวได้ว่า สุนัขกลุ่ม hyperthyroid ที่ได้รับสาร NE ถึงแม้ว่าอัตราการไหลของเลือดที่เข้าสู่ไตจะลดลงอย่างมาก แต่ไตก็มีความสามารถในการดึงออกซิเจนไปใช้ในขบวนการ active transport ของโซเดียม โดยพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ Na - K ATPase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจากการทดลองนี้ พบว่าธัยรอยด์ฮอร์โมนสามารถกระตุ้นให้มีการใช้ออกซิเจนที่ไตเพิ่มขึ้นโดยสนับสนุนจากการศึกษาของ Rosenbaum และคณะ (1982) ในสุนัขที่เหนี่ยวนำให้เกิด hypothyroid ซึ่งรายงานว่าธัยรอยด์ฮอร์โมน มีผลต่อการใช้ออกซิเจนที่ไต โดยพบว่า สุนัขที่เหนี่ยวนำให้เกิด hypothyroid จะมีการใช้ออกซิเจนที่ไตลดลง

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการใช้ออกซิเจนที่ไตและการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase จากการทดลองพบว่าปริมาณการใช้ออกซิเจนจะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นกับการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ผลการทดลองนี้ขัดแย้งกับการศึกษาของ Silva และคณะ (1976) ซึ่งทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของเอนไซม์ Na - K ATPase และการใช้ออกซิเจนที่ไตของหนู โดยพบว่า การทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase มีผลต่อการดูดกลับ

โซเดียม แต่ไม่สัมพันธ์กับการใช้ออกซิเจนที่ไต และยังมีการศึกษาทาง *In vitro* ถึงผลของ NE ต่อการใช้ออกซิเจนที่ไตและการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase โดย Jacob และ Chan (1987) พบว่า NE สามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase โดยไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ออกซิเจนที่ไต จากความขัดแย้งในรายงานต่าง ๆ ที่กล่าวข้างต้น ต้องมีการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ออกซิเจนกับการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ร่วมกับการดูดกลับของโซเดียมที่ไต

จากผลการทดลองนี้สรุปได้ว่า ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลน้อยต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตโดยตรง แต่เมื่อธัยรอยด์ฮอร์โมนออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์ร่วมกับ NE จะมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่ไตและกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ Na - K ATPase ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ O_2 extraction ratio ผลที่ได้คือ มีการลดลงอย่างมากของการขับทิ้งโซเดียมทางไต อย่างไรก็ตามผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อระบบการไหลเวียนเลือดที่มีต่อการขับทิ้งโซเดียม การใช้ออกซิเจนและการทำงานของเอนไซม์ Na- K ATPase ยังไม่ทราบแน่ชัดและยังต้องมีการศึกษาต่อไป

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

สุวรรณา ทรงสัตย์. 2527. ผลของการฉีดสารละลายเกลือไฮเปอร์โทนิคและไฮโปโทนิคต่อการทำงานของไตสุนัขที่ชักนำให้อยู่ในภาวะไฮเปอร์ธัยรอยด์และไฮโปธัยรอยด์ วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต สหสาขาวิชาสรีรวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

ภาษาอังกฤษ

Aoki, V.S., Willson, W.R., Theilen, E.O., Lukensmeyer, W.W. and Leaverton, P.E. 1967. The effects of triiodothyronine on hemodynamic responses to epinephrine and norepinephrine in man. J. Pharmacol. Exp. Therap.157: 62-68.

Aperia, A., Ibarra, F., Svensson, L.B., Klee, C., and Greengard, P. 1992. Calcineurin mediates α-adrenergic stimulation of Na^+, K^+-ATPase activity in renal tubule cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 89: 7394-7397.

Arner, P., Wennlund, A., and Ostman, J. 1979. Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 415-419.

Arendshorst, W.J., and Navar, L.G. 1996. Renal circulation and glomerular hemodynamic. In R. W. Schrrier; and C. W. Gottchalk (eds.), Diseases of the Kidney, pp. 56-106. USA:

Barker, S.B. and Klitgaard, H.M., 1952. Metabolism of tissues excised from thyroxine injected rats. AM. J. Physiol. 170: 81-86.

Beach R.E., Schwab, S.J., Brazy, P.C., and Dennis, V.W. 1987. Norepinephrine increases Na^+, K^+-ATPase and solute transport in rabbit proximal tubule. Am. J. Physiol. 252: F215-F220.

Bello-Reuss, E. 1980. Effect of cathecolamine on fluid reabsorption by the isolated proximal convoluted tubule Am. J. Physiol. 238: F347-F352.

Bencsáth, P., Szénási, G., and Takács, L. 1985. Water and electrolyte transport in henle's loop and distal tubule after renal sympathectomy in the rat. Am. J. Physiol. 249: F308-F314.

Brotherus, J.R., Moller, J.V., and Jorgensen, P.L. 1981. Soluble and active renal Na,K-ATPase with maximal protein molecular mass 170,000±9,000 daltous; formation of larger units by secondary aggregation. 100: 146-154.

Chaiyabutr, N. 1981. Changes of renal functions in experimental hyperthyroid and hypothyroid dogs. Acta. Vet. 31: 251-258.

Chan, Y.L. 1980. The role of norepinephrine in the regulation by the isolated proximal convuluted tubules J. Phrmacol. Exp. There. 215: 65-70.

Chen, J. and Fleming, J.T. 1993. Juxtamedullary afferent and efferent arterioles constrict to renal nerve stimulation. Kidney. Inter. 44: 684-691.

Coulombe, P., Dussault, J.H., Letarte, J., and Simard, S.J. 1976. Catecholamines metabolism in thyroid diseases: epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 125-131.

Coulombe, P., Dussault, J.H., and Walker, P. 1977. Catecholamines metabolism in thyroid diseases: norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 1185-1189.

Degroot, W.J. and Leonard, J.J. 1970. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. Am. Heart. J. 79: 265-275.

Dibona, G.F. and Kopp, U.C. 1997. Neural control of renal function. Physiol. Rev. 77:75-197.

Ford, R.V., Owens, J.C., Curd, G.W., Moyer, J.H., and Spurr, C.L. 1961. Kidney function in various thyroid states. J. Clin. Endocr. Metab. 21: 548-553.

Garg, L.C. and Tisher, C.C. 1985. Effects of thyroid hormone on Na-K adenosine triphosphatase activity along the rat nephron. J. Lab. Clin. Med. 106: 568-572.

Green, K. and Matty, A.J. 1963. Action of thyroxine on active transport in isolated membranes of Bufo bufo. Gen. Comp. Endocr. 3: 244-252.

Grossman, W., Rubin, N.L., Johnson, L.W., Brooks, H.L., Selenkow, H.A., and Dexter, L. 1971. The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis. Ann. Intern. Med. 74: 869-874.

Guyton, G.F., and Hall, J.E. 1996a. The thyroid metabolic hormones. Textbook of Medical Physiology, pp. 945-954. USA.: W. B. Saunders.

Guyton, G.F., and Hall, J.E. 1996b. Urine formation by the kidneys: Glomerular filtration, renal blood flow, and their control. Textbook of Medical Physiology, pp. 315-365. 954. USA.: W. B. Saunders.

Hanson, G.L., Schilling, W.P., and Michael, L.H.1993. Sodium-calcium exchange in adult and neonatal canine cardiac sarcolemma. AM. J. Physiol. 264: H320-6.

Haro, J.M., Sabio, J.M., and Vargas, F. 1992. Renal β-adrenoceptors in thyroxine – treated Rats. J. Endocr. Invest. 15: 605-608.

Hauger-Klevene, J.H., Brown, H., and Zavaleta, J. 1972. Plasma renin activity in hyper-and hypothyroidism: Effect of adrenergic blocking agent. J. Clin. Endocr. 34: 625-629.

Hesse, I.F.A., and Johns, E.J. 1985. The role of α adrenoceptors in the regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion in the rabbit. Br. J. Pharmac. 84: 715-724.

Hendler, E.D., Torretti, J., and Epstein F.H. 1971. The distribution of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase in medulla and cortex of the kidney J.Clin.Invest. 50:1329-1337.

Holldess, H., and Dibona, G.F. 1984. On the existence of renal vasodilator nerves (41893). Proc. Exper. Biol. Med. 176: 426-433.

Ismail-Biegi, F., and Edelman, I.S. 1970. The mechanisim of thyroid calorigenesis: role of active sodium transport. Proc. Natr. Acad. Sci. 67: 1071-1078.

Ismail-Riegi, F., and Edelman, I.S. 1971. The mechanisim of the calorigenic action of thyroid hormone (stimulation of Na^{+}+K^{+} - activated adenosine triphosphatase activity). J.Gen.Physiol. 57: 710-722.

Jacobs, W.R., and Chan, Y.L. 1987. Effect of norepinephrine on renal tubular Na-K ATPase and oxygen consumption. Life Sci. 40:1571-1578.

Jorgensen, P.L. 1974. Purification and characterization of (Na^{+}+K^{+}) - ATPase purification from the outer medulla of mammalian kidney after selective removal of membrane components by sodium dodecylsulphate. Biochem. Biophys. Acta. 356: 36-52

Katz, AI., and Lindheimer, M.D. 1973. Renal sodium – and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. J. Clin. Invest. 52: 796-804.

Klein, I., and Levey, G.S. 1996.The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In L.E. Braverman; and R.D. Utiger (eds.), Werner and Ingbar's the Thyroid. pp. 607-615. USA: Lippinocott – Raven Publishers.

Liang, S.M., and Winter, C.G. 1976. The measurement of ouabain binding and some related properties of digitonin-treated Na^{+},K^{+} - ATPase. Biochem. Biophys. Acta. 452: 552-565.

Lin, M.H., and Akera, T. 1978. Increased (Na^+, K^+) - ATPase concentrations in various tissues of rats caused by thyroid hormone treatment. J. Br. Chem. 253: 723-726.

Lo, C.S., and Edelman I.S. 1976. Effect of triiodothyronine on the synthesis and degradation of renal cortical (Na^-, K^+) - adenosine triphosphatase. J. Biol. Chem. 251: 7834-7840.

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., and Randall, R.J. 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem 193: 265-275.

Malpas, S.C., Shweta, A., Anderson, W.P., and Head, G.A. 1996. Functional response to graded increases in renal nerve activity during hypoxia in conscious rabbits. Am. J. Physiol. 271: R1489-R1499.

Merillon, JP., Passa, P., Chastre, J., Wolf A., and Gourgon, R. 1981. Left ventricular function and hyperthyroidism. Br. Heart. J. 46: 137-143.

Michael, U.F., Baremberg, R.L., Chavez. R., Vaamonde, C.A., and Papper, S. 1972. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. J. Clin. Invest. 51:1405-1412.

Ohtomo, Y., Meister, B., HÖkfelt, T., and Aperia, A. 1994. Coexisting NPY and NE synergistically regulate renal tubular Na^+, K^+ - ATPase activity. Kidney Int. 45: 1606-1613.

Ojamaa, K., Balkman, C. and Klein, I.L. 1993. Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. Ann. Thorac. Surg. 56: s61-7.

Osborn, J.L., Dibona, G.F., and Thames, M.D. 1981. Beta-1 receptor mediation of renin secretion elicited by low- frequency renal nerve stimulation. J. Phamacol. Exp. Ther. 216: 265-269.

Osborn, J.L., Thames, M.D., and Dibona, G.F. 1982. Renal nerve modulate renin secretion during autoregulation (41371). Proc. Exper. Biol. Med. 169: 432-437.

Rosenbaum, B. and DiScala, V.A. 1982. Renal tubular sodium reabsorption and oxygen consumption in the hypothyroid dog. Metabolism. 31:247-251.

Salomon, M.I., Scala, V.Di., Grishman, E., Brener, J., and Churg, J. 1967. Renal lesion in hypothyroidism: A study based on kidney biopsies. Metabolism. 16: 846-852.

Shirota, T., Shinoda, T., Yamada, T., and Aizawa, T. 1992. Alteration of renal function in hyperthyroidism increased tubular secretion of creatinine and decreased distal tubule delivery of chloride. Metabolism. 41:402-405.

Silva, J.E. 1996. Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis. In L. E. Braverman and R. D. Vtiger (eds.), Werner and Ingbar's the Thyroid, pp. 661-666. USA: Lippinocott-Raven Publishers.

Silva, P., Torretti, J., Hayslett, J.P., and Epstein, F.H. 1976. Relation between Na-K ATPase activity and respiratory rate in the rat kidney. Amer. J. Physiol. 230:1432-1437.

Singh, G., Sharma, A.C., Thompson, E.B., and Gulati, A. 1994. Renal endothelin mechanism in altered thyroid states. Life. Sci. 54: 1901-1908.

Slick, G.L., Aguilera, A.J., Zambraski, E.J., Dibona, G.F., and Kaloyanides, G.J. 1975. Renal neuroadrenergic transmission. Am. J. Physiol. 229: 60-65.

Theilen, E.O., and Wilson, W.R. 1967. Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. J. Appl. Physiol. 22: 207-210.

Wang, T., and Chan, Y.L. 1989. Neural control of distal tubular bicarbonate and fluid transport. Am. J. Physiol. 257: F72-F76.

Williams, L.T., and Lefkowitz, R.J. 1977. Thyroid hormone regulation of β-adrenergic receptor number. J. Biol. Chem. 252: 2787-2789.

Wilkinson, R., and Burr, W.A. 1984. A comparison of propanolol and nadolol pharmacokinetics and clinical effects in thyrotoxicosis. Am. Heart. J. 108: 1160-1166.

Wolff, D.W., Buckalew, V.M., Jr., and Strandhoy, J.W. 1984. Renal α_1- and α_2-adrenoceptor mediated vasoconstriction in dogs: comparison of phenylephrine, clonidine, and guanabenz. J. Cardio. Pharmaco. 6: s793-s798.

Young, M.K., and Raisz, I.G. 1952. An anthrone procedure for determination of inulin in biological fluids. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 80: 711-774.

ภาคผนวก

Group1

ตารางที่ 7 ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายต่อการไหลเวียนเลือดที่ไตและการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ทางปัสสาวะในสุนัขกลุ่ม euthyroid

	Dog No.1	Body mass 16.5 kgs.		Dog No.2	Body mass14 kgs.		Dog No.3	Body mass13 kgs.		Dog No.4	Body mass15 kgs.		
Parameter	control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2	dose 0.4
V (ml/min)	0.64	0.49	0.12	0.67	0.62	0.52	0.61	0.75	0.59	1.3	1.76	0.81	0.64
ERPF (ml/min/kg)	4.403	1.501	0.24	5.399	2.11	1.854	7.495	11.24	7.835	5.532	4.834	1.426	0.808
ERBF (ml/min/kg)	6.201	2.114	0.344	7.427	3.078	2.721	10.862	15.83	10.882	8.644	8.869	2.567	
GFR (ml/min/kg)	0.944	0.434	0.075	1.068	0.654	0.481	1.246	1.39	0.594	0.96	1.309	0.417	
FF (%)	21.708	30.316	31.556	19.833	30.778	25.972	17.206	12.377	7.901	17.352	27.085	29.372	35.459
RVR (mm.Hg./ml.min-1)	22.372	67.113	465.879	16.399	40.954	49.449	14.135	9.656	19.444	15.058	14.904	56.714	108.784
$U_{Na}V$ (mEq/min/kg)	3.926	1.689	0.451	6.472	5.602	4.716	4.486	5.63	4.177	8.103	10.267	4.137	3.128
$U_{K}V$ (mEq/min/kg)	2.343	0.628	0.152	2.498	1.951	1.238	1.809	3.799	3.168	1.118	1.056	0.3	0.214
$U_{Cl}V$(mEq/min/kg)	0.743	0.594	0.258	2.724	2.746	3.274	3.764	3.017	3.449	4.42	4.635	2.895	1.788
fractional Na	2.883	2.716	4.163	4.109	6.085	7.101	2.594	2.948	5.089	6.234	5.81	7.143	8.064
excretion (%) K	57.443	28.746	41.189	40.34	49.91	43.119	27.31	49.299	105.76	37.026	23.578	19.198	23.017
Cl	0.705	1.163	2.892	1.822	3.579	5.638	2.076	1.418	4.88	3.107	2.551	5.82	4.731
C_{osm} (ml/min)	0.983	0.496	0.11	1.313	1.032	0.85	1.298	1.499	0.909	1.922	2.099	0.787	0.63
C_{H2O} (ml/min)	-0.343	-0.006	0.01	-0.643	-0.412	-0.33	-0.688	-0.749	-0.319	-0.622	-0.339	0.023	0.01
U_{osm} (mEq/ml)	461	311	281.5	589	503.5	493	632.5	597	460.5	459	371.5	308.5	307.5

	Dog No.5	Body mass15 kgs.			Dog No.6	Body mass13 kgs.			Dog No.7	Body mass14 kgs.	
Parameter	control	dose 0.1	dose 0.2	dose 0.4	control	dose 0.1	dose 0.2	dose 0.4	control	dose 0.1	dose 0.2
V (ml/min)	2.68	1.625	0.75	0.018	0.445	0.515	0.73	0.52	0.865	0.905	0.89
ERPF (ml/min/kg)	4.11	1.668	1.595	0.022	4.624	3.222	2.126	1.07	4.031	1.649	1.151
ERBF (ml/min/kg)	5.792	2.344	2.247	0.03	6.085	4.239	2.781	1.38	7.01	2.839	2.074
GFR (ml/min/kg)	0.836	0.759	0.432	0.009	1.078	1.129	0.983	0.431	0.911	1.012	0.772
FF (%)	20.343	45.9	27.947	40.05	23.395	35.058	47.537	40.345	22.597	61.805	67.002
RVR (mm.Hg./ml.min-1)	22.567	59.27	68.809	4906.5	17.225	23.825	39.675	84.21	19.789	60.354	92.371
$U_{Na}V$ (mEq/min/kg)	11.216	6.995	2.22	-	2.312	1.728	2.29	2.105	5.128	3.791	4.264
$U_{K}V$ (mEq/min/kg)	0.729	0.434	0.262	-	1.155	0.811	0.845	0.381	2.233	2.191	2.139
$U_{Cl}V$(mEq/min/kg)	9.336	5.018	1.678	-	0.407	0.988	0.918	1.2	1.677	2.479	2.543
fractional Na	9.757	6.97	4.03	-	1.538	1.062	1.79	3.71	4.194	2.79	4.172
excretion (%) K	34.168	26.18	23.854	-	33.484	20.605	23.958	26.07	56.419	57.066	78.29
Cl	9.581	6.065	3.495	-	0.321	0.79	0.833	2.595	1.574	2.19	3.023
C_{osm} (ml/min)	1.673	1.196	0.569	-	0.903	0.909	0.922	0.504	1.275	0.873	0.865
C_{H2O} (ml/min)	1.007	0.429	0.181	-	-0.458	-0.394	-0.192	0.016	-0.41	0.032	0.025
U_{osm} (mEq/ml)	209.5	231	248.5	-	597	518.5	379	294	448	297.5	300

Group2

ตารางที่ 8 ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายต่อการไหลเวียนเลือดที่ไตและการขับทิ้งอิเลคโตรไลท์ทางปัสสาวะในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid

Parameter		Dog No.1	Body mass11 kgs.		Dog No.2	Body mass16 kgs.		Dog No.3	Body mass16 kgs.		Dog No.4	Body mass16 kgs.	
		control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2
V (ml/min)		0.405	0.565	0.18	0.745	0.635	0.405	0.645	0.8	0.67	0.535	0.19	0.045
ERPF (ml/min/kg)		2.201	2.364	0.449	4.207	2.517	1.575	3.84	2.583	2.6	3.313	0.799	0.126
ERBF (ml/min/kg)		3.735	3.785	0.746	5.685	3.311	2.129	5.686	3.855	3.998	4.838	1.182	0.197
GFR (ml/min/kg)		0.522	0.535	0.147	0.984	0.537	0.301	0.717	0.644	0.642	1.129	0.251	0.08
FF (%)		23.681	22.686	32.55	23.549	21.102	19.039	18.793	25.763	24.333	33.884	31.79	63.965
RVR (mm.Hg./ml.min-1)		19.87	19.9	138.2	19.11	32.04	58.1	17.86	28.43	27.54	18.97	78.04	561.3
$U_{Na}V$ (mEq/min/kg)		1.996	3.442	0.965	2.769	1.929	1.324	1.595	1.703	1.508	3.01	0.974	0.188
U_KV (mEq/min/kg)		1.148	0.616	0.183	1.004	0.739	0.396	0.71	0.609	0.42	1.556	0.403	0.087
$U_{cl}V$(mEq/min/kg)		0.814	0.9	0.303	0.598	0.414	0.304	0.664	0.599	0.673	0.335	0.112	0.032
fractional	Na	2.609	4.6	4.46	1.993	2.6	3.255	1.59	1.89	1.722	1.966	2.741	1.729
excretion (%)	K	58.04	29.76	35.43	27.56	39.94	38.34	40.23	36.44	26.8	42.8	47.1	31.15
	Cl	1.28	1.358	1.526	0.498	0.641	0.879	0.821	0.808	0.853	0.263	0.389	0.364
C_{osm} (ml/min)		0.151	0.254	0.097	1.141	0.96	0.55	0.783	0.684	0.553	0.62	0.207	0.052
C_{H2O} (ml/min)		0.254	0.311	0.083	-0.396	-0.325	-0.145	-0.138	0.116	0.117	-0.085	-0.017	-0.007
U_{osm} (mEq/ml)		116.5	146.5	181	477.5	488	449.5	365.5	266.5	255	383	379.5	385.5

Parameter		Dog No.5	Body mass15 kgs.			Dog No.6	Body mass15 kgs.		Dog No.7	Body mass20.5 kgs.		
		control	dose 0.1	dose 0.2	dose 0.4	control	dose 0.1	dose 0.2	control	dose 0.1	dose 0.2	dose 0.4
V (ml/min)		0.61	1.135	0.42	0.225	3.4	1.725	0.425	1.825	2	1.225	0.4
ERPF (ml/min/kg)		3.971	2.826	1.012	0.354	6.086	2.745	0.646	4.769	3.839	2.528	0.884
ERBF (ml/min/kg)		7.885	5.768	1.946	0.722	9.816	4.534	1.009	9.54	7.834	4.862	1.699
GFR (ml/min/kg)		0.806	0.576	0.265	0.099	1.441	0.657	0.166	1.074	0.973	0.649	0.244
FF (%)		21.609	20.149	27.227	29.854	23.672	24.365	26.519	22.517	25.432	25.702	27.561
RVR (mm.Hg./ml.min-1)		21.57	28.24	128.2	308.2	13.31	28.92	148	12.78	16.04	26.47	77.884
$U_{Na}V$ (mEq/min/kg)		1.677	1.816	0.952	0.565	4.767	2.413	0.675	5.38	5.651	3.273	0.936
U_KV (mEq/min/kg)		1.001	0.768	0.313	0.151	1.744	0.999	0.25	1.467	1.333	0.844	0.224
$U_{cl}V$(mEq/min/kg)		1.426	2.346	0.981	0.24	2.047	0.803	0.307	2.489	3.015	1.712	0.546
fractional	Na	1.511	2.304	2.803	4.206	2.353	2.768	2.838	3.766	4.242	3.651	2.7
excretion (%)	K	39.1	42.79	36.48	38.84	33.97	49.39	44.75	40.92	37.5	37.22	27
	Cl	1.525	3.529	3.003	2.164	1.193	1.064	1.523	1.901	2.463	2.231	1.945
C_{osm} (ml/min)		0.624	0.596	0.297	0.159	7.699	3.454	0.813	1.52	1.472	1.019	0.381
C_{H2O} (ml/min)		-0.014	0.539	0.123	0.066	-4.299	-1.729	-0.388	0.305	0.528	0.206	0.019
U_{osm} (mEq/ml)		315.5	170	224.5	237.5	688	622	610	274.5	242.5	271.5	290

Group I

ตารางที่ 9 ผลของการฉีดสาร norepinephrine(NE)เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายต่อการไหลเวียนเลือดในร่างกายในสุนัขกลุ่ม euthyroid

Parameter	Dog No.1			Dog No.2			Dog No.3		
	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.	dose0.2
P_{osm} (mEq/ml)	300	305	307.5	301	302.5	301.5	298.5	298.5	298.5
Pna (mEq/min)	147.5	144.5	146	147.5	144.5	139	138	137.5	139.5
P_K (mEq/min)	4.4	5.05	4.95	5.7	6.2	6	5.3	5.55	5.05
P_{Cl} (mEq/min)	113.5	118.5	120	139	123	122.5	145.5	152.5	126
Hct(%)	29	29	30.5	27.5	31.5	32	31	29	28
MAP(mmHg)	134	133.05	158.15	119.3	124.65	133.8	146.8	152.55	162.3
HR(beat/min)	146	126	88	188	180	171	166	168	170

Parameter	Dog No.4				Dog No.5		
	control	dose0.1	dose0.	dose0.4	control	dose0.1	dose0.2
P_{osm} (mEq/ml)	310.5	311.5	317	315	336	314	319.5
Pna (mEq/min)	135.5	135	138.5	133	137.5	135	132
P_K (mEq/min)	3.15	3.4	4	3.3	2.55	2.25	2.6
P_{Cl} (mEq/min)	147	145.5	119	133	116.5	115	114.5
Hct(%)	36	45.5	44.5	44.5	29	29	29
MAP(mmHg)	130.15	132.2	144.95	153.35	130.75	135.6	136.85
HR(beat/min)	168	148	160	158	194	190	166

Parameter	Dog No.6				Dog No.7		
	control	dose0.1	dose0.2	dose0.4	control	dose0.1	dose0.2
P_{osm} (mEq/ml)	294	293.5	298	299.5	302.5	309	308.5
Pna (mEq/min)	139	143.5	131.5	131	134	134	132.5
P_K (mEq/min)	3.2	3.5	3.6	3.45	4.4	3.8	3.55
P_{Cl} (mEq/min)	118	111	112.5	108.5	119	112	109.5
Hct(%)	24	24	23.5	22.5	42.5	42	44.5
MAP(mmHg)	104.83	101	108.08	111.95	138.73	170.58	190.83
HR(beat/min)	150	130	120	112	152	118	114

Group2

ตารางที่ 10 ผลของการฉีดสาร norepinephrine(NE)เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้ายต่อการไหลเวียนเลือดในร่างกายในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid

	Dog No.1			Dog No.2			Dog No.3			Dog No.4		
Parameter	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2
P_{osm} (mEq/ml)	313.5	326.5	334	312	322	329.5	302	310.5	313.5	331	348.5	339.5
P_{Na} (mEq/min)	143.5	140.5	141.5	141	142	135.5	140	140.5	143	138.5	139	137
P_K (mEq/min)	3.8	3.9	3.35	3.7	3.55	3.45	2.45	2.6	2.55	3.3	3.35	3.55
P_{Cl} (mEq/min)	122.5	123.5	123	122	124.5	120	113.5	114.5	120	114	114.5	113.5
Hct(%)	41	37.5	39.5	26	24	26	32.5	33	35	31.5	32.5	36.5
MAP(mmHg)	73.95	74.65	82.75	107.8	105.7	121.8	101.3	106.6	109.9	91.5	89.75	105.1
HR(beat/min)	184	162	162	134	130	128	132	122	120	138	122	112

	Dog No.5				Dog No.6			Dog No.7			
Parameter	control	dose 0.1	dose 0.2	dose 0.4	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	dose 0.4
P_{osm} (mEq/ml)	311	316	320.5	332	304	310.5	319	329.5	329	326	304
P_{Na} (mEq/min)	137	134	139	140	140.5	136	142.5	133.5	137	139	138
P_K (mEq/min)	3.15	3.15	3.5	3.95	3.6	3.15	3.35	3.35	3.65	3.5	3.4
P_{Cl} (mEq/min)	114	113	113.5	123.5	118.5	119	121	123	125.5	119	115
Hct(%)	50	51	48	51	38	39.5	36	50	51	48	48
MAP(mmHg)	148.8	158.6	170.1	179	130.3	130.5	142.2	121.9	124.8	128.6	132.33
HR(beat/min)	230	204	168	166	218	208	184	196	190	184	196

ตารางที่ 11 แสดงผลการฉีดสาร norepinephrine (NE) ต่อการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของอัตราการกรองและอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านเข้าไต

Euthyroid group	%change of GFR		%change of ERBF	
	Linear regression	ED_{50} (μg/kg/min)	Linear regression	ED_{50}(μg/kg/min)
Dog 1	y = -137.3x - 50.026	0.00019	y = -101.34x - 63.151	-0.13
Dog 2	y = -210.58x - 13.949	0.171	y = -144.68x - 40.198	0.068
Dog 3	y = -224.07x - 3.997	0.205	y = -412.3x + 65.489	0.28
Dog 4	y = -312.12x + 42.707	0.297	y = -254.44x + 9.054	0.232
Dog 5	y = -290.63x + 15.076	0.224	y = -140.57x - 41.002	0.064
Dog 6	y = -222.8x + 30.555	0.362	y = -151.03x - 18.675	0.207
Dog 7	y = -252.75x + 45.055	0.376	y = -59.966x - 55.456	-0.091
X ± SE		0.233 ± 0.048		0.10 ± 0.057

Hyperthyroid group	%change of GFR		%change of ERBF	
	Linear regression	ED_{50} (μg/kg/min)	Linear regression	ED_{50}(μg/kg/min)
Dog 1	y = -313.88x - 16.825	0.213	y = -303.79x + 11.312	0.202
Dog 2	y = -177.3x - 30.203	0.112	y = -193.11x - 23.042	0.14
Dog 3	y = -321.09x + 34.85	0.264	y = -246.9x + 4.672	0.221
Dog 4	y = -68.815x - 74.086	-0.35	y = -72.748x - 73.526	-0.323
Dog 5	y = -183.52x - 18.275	0.172	y = -193.47x - 19.178	0.159
Dog 6	y = -138.14x - 48.785	0.008	y = -139.31x - 48.685	0.0094
Dog 7	y = -222.36x + 9.815	0.269	y = -207.43x - 1.284	0.235
X ± SE		0.098 ± 0.082		0.091 ± 0.074

Group 1

<u>ตารางที่ 12</u> ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่บริเวณ cortex และ outer medullaของไตทั้งสองข้าง ในสุนัขกลุ่ม euthyroid

	Dog No.1				Dog No.2				Dog No.3			
	Left		Right		Left		Right		Left		Right	
Parameter	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
activity enzyme	2.898	2.563	1.593	2.994	1.317	2.119	1.257	2.526	2.215	1.892	1.149	2.706
Protein (mg prot / hr.)	0.536	0.418	0.413	0.414	0.463	0.36	0.369	0.375	0.643	0.287	0.488	0.368
specific activity of Na-K ATPase (µmolPi/ mg prot/hr.)	5.406	6.131	3.857	7.231	2.844	5.886	3.406	6.736	3.444	6.592	2.354	7.353

	Dog No.4				Dog No.5				Dog No.6				Dog No.7			
	Left		Right		Left		Right		Left		Right		Left		Right	
Parameter	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
activity enzyme	1.423	1.885	2.769	1.91	1.497	2.846	1.928	3.615	1.821	2.023	1.321	1.726	1.941	4.112	1.754	3.345
Protein (mg prot /hr.)	0.508	0.49	0.896	0.622	1.08	0.765	0.877	0.862	0.411	0.554	0.411	0.392	0.362	0.562	0.552	0.456
specific activity of Na-K ATPase (µmolPi/ mg prot/hr.)	2.801	3.846	3.09	3.07	1.386	3.72	2.198	4.193	4.43	3.651	3.214	4.403	5.361	7.316	3.177	7,335

Group 2

ตารางที่ 13 ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ไตข้างซ้าย ต่อการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่บริเวณ cortex และ outer medullaของไตทั้งสองข้าง ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid

	Dog No.1				Dog No.2				Dog No.3			
	Left		Right		Left		Right		Left		Right	
Parameter	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
activity enzyme	0.613	3.226	1.186	3.4	3.602	6.794	2.516	3.019	1.189	3.453	1.487	5.158
Protein (mg prot / hr.)	0.394	0.367	0.319	0.312	0.54	0.539	0.462	0.521	0.489	0.372	0.52	0.377
specific activity of Na-K ATPase (µmolPi/ mg prot/hr.)	1.555	8.79	3.717	10.897	6.67	12.604	5.445	5.794	2.431	9.282	2.859	13.681

	Dog No.4				Dog No.5				Dog No.6				Dog No.7			
	Left		Right		Left		Right		Left		Right		Left		Right	
Parameter	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
activity enzyme	0.736	4.818	0.912	6.093	1.676	5.389	3.305	6.526	1.66	4.745	2.619	3.017	1.178	3.468	1.671	2.492
Protein (mg prot / hr.)	0.37	0.363	0.527	0.504	0.472	0.408	0.481	0.554	0.688	0.565	0.897	0.551	0.342	0.385	0.47	0.401
specific activity of Na-K ATPase (µmolPi/ mg prot/hr.)	1.989	13.272	1.73	12.089	3.55	13.208	6.871	11.779	2.412	8.398	2.919	5.475	3.444	9.007	3.555	6.214

Group 1

<u>ตารางที่ 14</u> ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) ต่อการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake และ O_2 extaction ratio) ในสุนัขกลุ่ม euthyroid

	Dog No.1			Dog No.2			Dog No.3			Dog No.4		
parameter	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2
AO_2 Sat (%)	98.2	98.4	97.9	93.5	92	96.3	98	98	98	85.7	98.1	98.1
VO_2 Sat (%)	89.6	87.3	84.1	86.9	85.2	85.5	91.9	86.6	88.1	78.8	87.7	87.3
ERBF (ml/min/kg)	5.2	2.11	0.34	7.425	3.08	2.722	10.862	15.83	10.881	8.644	8.869	2.567
Hemoglobin (mg%)	7.6	7.6	7.6	7.8	7.8	0.78	7.3	7.3	7.3	9.6	9.6	9.6
%extraction	8.757	11.28	14.096	7.058	7.391	10.283	6.224	11.632	10.102	8.051	10.601	11.009
Renal oxygen uptake (ml/min/kg)	0.054	0.024	0.005	0.051	0.022	0.028	0.065	0.177	0.105	0.077	0.119	0.035

	Dog No.5			Dog No.6			Dog No.7		
parameter	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2
AO_2 Sat (%)	97.7	98.4	98.1	94.5	98.7	95.1	97.3	95.8	93.1
VO_2 Sat (%)	86.7	89.3	86.2	77	73.7	71.7	87.3	83.5	78.7
ERBF (ml/min/kg)	5.792	2.344	2.247	6.085	4.24	2.78	7.01	2.84	2.074
Hemoglobin (mg%)	8.4	8.4	8.4	8	8	8	13.6	13.6	13.6
%extraction	11.258	9.247	12.13	18.518	25.329	24.605	10.277	12.839	15.467
Renal oxygen uptake (ml/min/kg)	0.072	0.024	0.03	0.114	0.114	0.07	0.128	0.064	0.054

Group 2

<u>ตารางที่ 15</u> ผลของการฉีดสาร norepinephrine (NE) ต่อการเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนที่ไต (O_2 uptake และ O_2 extaction ratio) ในสุนัขกลุ่ม hyperthyroid

	Dog No.1			Dog No.2			Dog No.3			Dog No.4		
parameter	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2
AO_2 Sat (%)	89	88.2	86.2	91.7	88.4	88.4	90.1	91	93.9	91.3	94.3	87.9
VO_2 Sat (%)	77	84.9	77	78.4	70.4	73.3	86	84.1	82.6	88.2	72.3	81.5
ERBF (ml/min/kg)	3.74	3.79	0.75	5.69	3.31	2.13	5.6	3.82	4.09	4.84	1.18	0.2
Hemoglobin (mg%)	11.5	11.5	11.5	6.8	6.8	6.8	9.5	9.5	9.5	9.3	9.3	9.3
%extraction	13.483	3.741	10.672	14.503	20.361	17.081	4.55	7.582	12.034	3.395	23.329	7.281
Renal oxygen uptake (ml/min/kg)	0.069	0.019	0.011	0.069	0.054	0.029	0.029	0.034	0.059	0.019	0.032	0.002

	Dog No.5			Dog No.6			Dog No.7		
parameter	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2	control	dose0.1	dose0.2
AO_2 Sat (%)	96.9	97.6	96	95.2	92.7	92.1	97.2	97.9	96.4
VO_2 Sat (%)	92.5	90.8	85	81.9	91.3	72	91.4	90.4	50.1
ERBF (ml/min/kg)	7.89	5.77	1.95	9.82	4.53	1.01	9.54	7.84	4.87
Hemoglobin (mg%)	14.7	14.7	14.7	10.5	10.5	10.5	10.1	10.1	10.1
%extraction	4.54	6.967	11.917	13.97	12.297	21.824	5.967	7.66	48.029
Renal oxygen uptake (ml/min/kg)	0.068	0.077	0.044	0.184	0.073	0.029	0.075	0.08	0.305

ประวัติผู้เขียน

นางสาว พนิดา ลัดดาอาชชวะ เกิดเมื่อวันที่ 19 ตุลาคม 2516 ได้รับปริญญาวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาสัตวศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เมื่อปีการศึกษา 2539

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย