

측뇌실내로 투여한 Thiopental Sodium의 가토 신장기능에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 생리학교실

홍 기 방 · 조 경 우

= Abstract =

Influence of Intracerebroventricular Thiopental Sodium on the Renal Function in Conscious Rabbit

Ki B. Hong and Kyung W. Cho

Department of Physiology, Jeonbuk National University Medical School

One of most frequently used anesthetic agents is barbiturate derivatives. Pentobarbital or thiopental sodium have been used most frequently in the laboratory or clinical practice. There have been reports on the renal effects of barbiturate anesthesia in human and laboratory animals. Renal effects of thiopental sodium anesthesia, however, are still controversial. One of the discrepancies may be derived from the doses used. It has been reported that subanesthetic small dose of thiopental sodium influences the renal function directly.

To clarify possible central effects of very small amounts of thiopental sodium on the renal function, experiments have been done in conscious rabbits. Thiopental sodium was infused into the lateral cerebroventricle for 10 minutes.

Intracerebroventricular thiopental sodium induced increased urinary volume, glomerular filtration rate and renal plasma flow by doses of 0.1~1.0 mg/10 min/rabbit. Filtration fractions were not changed.

Sodium, chloride and potassium excretions were increased by 0.065 mg/10 min/rabbit of thiopental sodium without significant changes of renal hemodynamics.

Higher doses of thiopental sodium(0.1~1.0 mg/10 min/rabbit) induced greater increases of electrolytes excretion and renal hemodynamics.

Free water clearance was not changed by thiopental sodium, but the fractional excretion of free water showed a tendency of decrease.

Fractional excretion of sodium was increased by doses of 0.065 to 1.0 mg of thiopental sodium.

Highly significant correlation between the changes of glomerular filtration rate and the changes of sodium excretion were found in the higher doses.

Plasma renin concentration (activity) was not changed by the centrally administered thiopental sodium.

Intravenous thiopental sodium, 1.0 mg/rabbit, induced no changes of renal function in conscious rabbit.

These data suggest that intracerebroventricular thiopental sodium can increase urinary sodium excretion directly by inhibition of sodium reabsorption in the renal tubules and/or indirectly by increasing the renal hemodynamics.

서 론

Ether 마취후 노량의 감소를 관찰함으로써 ether 마취가 신장기능을 억제할 것이라는 Pringle 등(1905)의 보고 이래, 여러 종류의 마취제의 신장기능에 미치는 영향에 관하여 많은 관심을 끌었다.

의과적 수술후에 오는 노량의 감소, 체액의 체내저류 및 전해질 대사의 이상, 일부 마취제에 의한 신장질환의 유발등에 관한 관심은 그 대상의 일부분이다.

전신마취로 인하여 노량의 감소를 보이는 바(Silvete, 1942; De Bodo 및 Prescott, 1945; Habif et al., 1951; Smith, 1951), 이는 항이노 호르몬을 경유하여 나타난다고 암시되어 왔으며(De Bodo 및 Prescott, 1945; Habif et al., 1951; Smith, 1951), 일반적으로 전신마취제에 의하여 신장기능이 억제된다는 사실은 잘 알려져 있다(Coller, et al., 1943; Burnett et al., 1949; Boba, 1965; Wesson, 1969; 金, 1982).

그러나 전신마취제에 의한 항이노 호르몬의 분비에 관하여서는 그 결과가 일치하고 있지 않으며, radioimmunoassay에 의하여 측정된 혈장 항이노 호르몬 농도는 전신마취에 의하여 증가한다는 보고(Ishihara et al., 1978)도 있고, 변화가 없다는 보고(Leighton et al., 1982)도 있다.

실험실에서나 임상에서 가장 널리 사용되고 있는(Kim 및 Cho, 1983) 정맥내 투여 마취제인 barbiturate 계 마취제는 많은 관심을 끌었다. 마취량의 pentobarbital sodium은 신혈류역동학, 노량 및 노중 전해질 배설량을 감소시킨다는 보고도 있고(De Bodo 및 Prescott, 1945; Warren 및 Ledingham, 1975; Koeppen et al, 1979; Linas et al, 1979), 노중 전해질 배설량을 증가(Kim 및 Cho, 1978; Blake, 1957)시킨다는 보고도 있으며, 신혈류역동학, 노량 및 노중 전해질 배설량에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다(Kim 및 Cho, 1983; Corcoran 및 Page, 1943; Selkurt 및 Glauser, 1951).

Thiopental sodium의 신장효과도 보고자에 따라 상이한 결과를 보이는 바, 신혈류역동학, 노량 및 노중 전해질 배설량의 감소(Silvett, 1942; Habif et al, 1951; Kim 및 Cho, 1983; Maloney et al 1950; Gagnon et al 1982; Cohn 및 Capelli, 1967)를 나타낸다는 보고가 있는 반면 노량 및 노중 전해질 배설량의 증가(Gagnon et al 1982; Aprahamian et al, 1959)를 나타낸다는 보고도 있다.

마취량이 아닌 소량의 thiopental sodium에 의하여서도 노량과 노중 전해질 배설량의 증가(Blake, 1957; Kim, 1982; Song, 1982)를 보인다는 보고가 있는데, 이는 barbiturate 계 마취제의 신장에 대한 직접 작용임이 시사되었다(Kim, 1982).

중추신경계는 신장기능을 조절하는 중요한 장소임이 알려져지고 있다. Barbiturate 계 마취제는 쉽게 blood-brain-barrier를 통과할 수(Brodie et al, 1950) 있을 뿐아니라, 중추로부터의 호르몬 분비에 영향을 미치고 있음(Kaniaries et al 1981)이 보고되어 있다. 따라서 오랫동안 보고자에 따라 상이한 barbiturate 계 마취제의 신장기능에 대한 영향이 신장에 대한 직접작용과 중추를 경유한 간접적인 작용 및 마취 자체의 영향등 다양한 작용기전을 가짐으로 인해 나타날 수 있기 때문에 barbiturate 계 마취제인 thiopental sodium (monsodium, 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-thiobarbiturate)을 무마취 가토에서, 직접 중추에 소량 투여함으로써 barbiturate 계 마취제의 중추를 통한 신장효과를 구명코자 하였다.

실험 방법

실험동물은 체중 2 kg 정도의 백색가토를 암수 구별 없이 사용하였으며, 실험전 최소 일주일 간은 물과 사료를 충분히 주어 안정시킨후 사용하였다. 집뇨는 Foley catheter Fr. No 8을 넣어 방광에서 하였으며, 무마취 실험용 고정대에 자유로이 움직일 수 있을 정도로 목을 고정시켜 운동을 제한하였으며, 가토 귀의 중심동맥을 통하여 혈압의 변화를 계속 관찰하였다. Lidocaine 2%액으로 국소마취후 24G PE tubing을 귀 중심동맥에 삽입하여, 이를 pressure transducer에 연결하여 multichannel recording system에 혈압의 변화를 계속 기록하였다. 체혈은 pressure transducer와 귀 중심동맥 사이에 삼방향 coke를 두어, 이로부터 약물 투여전 90분, 30분에 그리고 약물 투여후 40분, 70분 및 100분에 실시하여, 혈장 renin활성도(plasma renin concentration 또는 activity)를 측정하거나, 화학적 분석에 사용하였다.

실험은 비군으로 나누어 실시하였다.

I 군 : Thiopental sodium의 측뇌실내투여군

Thiopental sodium 10mg·kg⁻¹을 정맥내 투여하여 가벼운 마취를 한 후 두개부의 수술부위에 lidocaine, 2%으로 국소마취하였다.

약물투여를 위한 측뇌실내 카놀의 삽입은 Moon

(1964)의 방법을 변용하였다. 즉 두피의 정중선을 절개하여 두정골을 노출시킨 다음 bregma로 부터 후방 1.5 cm, 측방으로 0.5 cm 되는 부위에 19 G 주사바늘을 45°의 각도로 전내방으로 약 3 mm 전진시켜 두정골에 구멍을 뚫었다.

생리적 식염수가 들어있는 1 ml 주사기에 23 G PE tubing을 연결하고 측뇌실을 향하여 전진시키면서 infusion pump를 사용하여 $0.036 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 의 속도로 주입하였다. PE tubing과 주사기 사이에 작은 삼방향 cock를 장치한 후 pressor transducer를 연결하여 압력의 변화를 계속 관찰할 수 있도록 하였다. PE tubing을 두정골에 만든 구멍을 통하여 서서히 전진시키면서 압력의 변화를 관찰하였다. PE tubing이 전진함에 따라 infusion pump의 주입에 의하여 압력이 서서히 증가하다가 측뇌실에 다다르면 갑자기 압력이 떨어지게 되므로, 이 위치에서 PE tubing을 강력한 접착제로 고정시키고 주입속도를 $0.006 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 변경시켜 주입하였다. 마취에서 깨어나기를 기다려, 귀정맥에 23 G needle을 꽂아 용액을 주입하였다. 사용한 주입용액의 조성은 glucose 3%, NaCl 0.3%, creatinine 0.3%, 그리고 para-amino-hippuric acid 0.04%이었으며, Sage syringe pump를 사용하여 $30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ 의 속도로 주입하였다. 90~100분 동안 주입하여 hydration이 충분히 된 후에 10분 간격으로 2~3회 집노하여 대조기간치로 사용하였으며, 측뇌실내로 10분간 약물을 주입한 후 8~9회 집노하여, 이를 대조군과 비교 분석하였다.

약물은 투여 직전 생리적 식염수에 녹혀 투여하되, 카늘의 dead space를 고려하여 주사기의 교환을 미리 하였고, 10분 후에 다시 생리적 식염수가 들어있는 주사기로 미리 바꾸어서 실험이 끝날때까지 주입하였다.

실험 후에는 소량의 0.5% methylene blue 용액을 측뇌실내로 주입한 다음, 곧 동물을 희생시켜 관찰용함을 따라 두개골을 제거한 후 뇌실을 절개하여 methylene blue가 측뇌실내에 있는 것으로 카늘의 위치를 확인하였다.

II 군 : 대조군 ; 측뇌실내 생리적 식염수 투여군

I 군과 동일한 처치를 하여 측뇌실내로 생리적 식염수를 주입하였다. Hydration 90~110분 후에 10분 간격으로 10~11회 집노하였으며, 일부의 실험 예에서는 측뇌실내 투여하는 thiopental sodium 용액의 pH에 상응하는 alkaline saline을 만들어 측뇌실내로 투여하여 I 군의 대조군으로 하였다.

III 군 : Thiopental sodium의 정맥내 투여군

상술한 바와 동일한 방법으로 hydration 용액 주입 90~110분 후부터 10분 간격으로 2~3회 집노하고, thiopental sodium 1.0 mg을 1분간에 걸쳐 귀정맥을 통하여 주입한 후 8~9회 집노하였다.

IV 군 : 정맥내 생리적 식염수 투여군

상술한 바와 동일한 방법으로 용액을 주입한 후 10분 간격으로 2~3회 집노하고, 생리적 식염수 1 ml를 1분간에 걸쳐 주입한 후 8~9회 집노하여, III 군의 대조군으로 사용하였다.

Radioimmunoassay : Exogenous substrate를 가하여 renin concentration을 측정하였으며, 일부 예에서는 exogenous substrate를 가하지 않고, endogenous substrate로만 측정된 renin activity로 표현하였다. Renin substrate의 제조는 Cho 및 Malvin (1979)의 방법에 따라 만들었다. Renin 활성도의 측정을 위한 angiotensin I의 측정은 Sealey 및 Laragh (1973)의 방법을 변용한 Cho 및 Kim (1982 a, 1982 b)의 방법에 의하였다. Angiotensin I 및 angiotensinases의 억제제로는 EDTA ($5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ of blood), phenylmethylsulfonyl fluoride (375 mM) 및 8-hydroxyquinoline (3.4 mM)을 사용하였다.

Angiotensin I의 항체는 Goodfriend 등 (1964)의 carbodiimide 방법에 따라 angiotensin I (5-Ile)을 가토의 혈청 albumin에 conjugation시켜 동량의 Freund's complete adjuvant와 잘 섞어 6주간 매주 1회씩 여러 부위에 주사하였다.

체혈은 2주 후부터 하여 그 titer를 측정하였으며, 혈청은 56°C 30분 동안 incubation시킨 후 사용하였다. Titer가 결정된 angiotensin I 항혈청은 사용에 편리하도록 일단계 희석하여 소량씩 나누어 -70°C 하에 보관하였으며, 사용 후 남은 부분은 다시 사용하지 않았다.

상업적인 회사에서 구입한 I-125 angiotensin I [angiotensin I, (5-L-Ile), (tyrosyl-125-I)-monoiodinated: specific activity $1550 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$]은 그 radioactivity에 따라 소량으로 나누어 사용할 때까지 -20°C 하에 보관하였으며, tube 당 10,000 cpm이 되도록 사용하였다.

Angiotensin I의 radioimmunoassay는 소혈청 albumin을 포함한 Tris-acetate buffer (pH 7.40, 0.1 M)을 사용하는 일반적인 방법에 따랐다. 4°C 하에서 18~30시간 incubation한 후, charcoal suspension (activated Norit A charcoal, 6.0 gm; Dextran T₇₀, 0.625 gm; phenylmercuric acetate, 34 mg; Tris-a-

Table 1. Effects of intracerebroventricular (icv) infusion of physiological saline on the renal function in conscious rabbits

	CI	CII	EI	EII	EIII	EIV	EV	EVI	EVII
Vol	0.51 ±0.05	0.47 ±0.04	0.47 ±0.04	0.54 ±0.05	0.48 ±0.04	0.47 ±0.04	0.47 ±0.05	0.49 ±0.03	0.49 ±0.03
C _{Cr}	4.98 ±0.29	5.09 ±0.44	5.13 ±0.34	5.05 ±0.23	5.00 ±0.38	5.08 ±0.34	4.67 ±0.30	5.20 ±0.38	4.80 ±0.33
C _{PAH}	27.49 ±2.70	24.49 ±2.39	23.82 ±2.11	24.02 ±2.21	22.36 ±1.58	21.81 ±1.80	20.21 ±1.70	22.37 ±2.04	21.02 ±2.20
F/F×100	18.64 ±1.30	20.53 ±1.35	21.56 ±1.13	21.22 ±1.45	21.89 ±1.37	22.25 ±1.53	23.41 ±1.85	22.92 ±1.81	23.38 ±1.88
U _{NaV}	15.54 ±2.91	14.59 ±2.16	15.48 ±1.99	16.88 ±2.43	16.15 ±2.81	15.40 ±2.59	14.24 ±2.56	15.33 ±2.85	15.90 ±2.93
U _{ClV}	17.76 ±3.29	17.30 ±2.92	17.88 ±2.50	19.43 ±3.08	18.53 ±3.29	17.89 ±3.24	16.79 ±3.19	17.56 ±3.41	17.72 ±3.60
U _{KV}	4.24 ±0.51	4.02 ±0.42	4.33 ±0.49	4.43 ±0.63	3.92 ±0.41	3.92 ±0.46	3.92 ±0.50	4.22 ±0.52	3.86 ±0.45
C _{H₂O}	0.28 ±0.05	0.26 ±0.05	0.25 ±0.03	0.29 ±0.04	0.27 ±0.03	0.25 ±0.03	0.26 ±0.04	0.24 ±0.03	0.26 ±0.01
FE _{Na}	2.12 ±0.94	2.47 ±0.73	2.67 ±0.73	2.65 ±0.52	2.66 ±0.60	2.45 ±0.70	2.57 ±0.67	2.18 ±0.66	2.52 ±0.75
FE _{H₂O}	5.25 ±0.96	5.47 ±1.09	5.50 ±0.89	5.25 ±0.74	5.16 ±0.82	4.95 ±0.80	5.36 ±0.62	5.26 ±0.74	6.18 ±0.87

Numerals are mean±SEM of 10 experiments. CI,CII, two control periods of 10 minutes; EI-EVII, experimental periods of 10 minutes; Volume, C_{Cr} and C_{PAH}, urine volume, clearance of creatinine and clearance of para-aminohippuric acid respectively, in ml·min⁻¹·kg⁻¹ of body weight; F/F×100, filtration in percent; U_{NaV}, U_{ClV} and U_{KV}, excreted amount of sodium, chloride and potassium respectively, in uEq·min⁻¹·kg⁻¹ of body weight; C_{H₂O}; free water clearance, in ml·min⁻¹·min⁻¹·kg⁻¹ of body weight; FE_{Na} and FE_{H₂O}; fractional excretion of sodium and free water in percent.

cetate buffer(pH 7.40, 0.1 M 1 liter 되게 함)으로 bound form 과 free form 을 분리하였으며, gamma counter 를 사용하여 radioactivity 를 측정하였다.

화학적 분석 : 신혈류량의 측정을 위하여 사용한 노 및 혈장내의 para-amino-hippuric acid 는 Smith 등 (1945)의 방법으로, 사구체여과율의 측정을 위하여 사용한 creatinine 은 Phillips(1944)의 방법으로 측정하였으며, sodium 과 potassium 은 flame photometry 에 의하였다. Chloride 의 측정은 chloridometer 를 사용하였으며, 노 및 혈장의 osmolarity 는 freezing point depression 원리를 이용한 Advanced Instrument 회사제의 osmometer 를 사용하여 측정하였다.

사용한 약물중 angiotensin I (5-Ile), 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl) carbodiimide hydrochloride, 토끼 및 소혈청 albumin, creatinine, para-amino-hippuric acid 등은 Sigma 회사제, Dextran T₇₀은 Pharmacia 회사제, I-125-angiotensin I 은 New England Nuclear 회사제, Freund's complete

adjuvant 는 Difco 회사제, thiopental sodium 은 대한약품제를 그리고 기타의 시약은 특급을 사용하였다.

실험결과의 통계적인 처리는 Student unpaired t-test (Snedecor 및 Cochran, 1967)에 의하였으며, P-value 가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다.

실 험 성 적

1) 측뇌실내 투여한 thiopental sodium 의 효과

(1) 대조실험군의 시간경과에 따른 신장기능의 변화 (Table 1): Thiopental 대신 생리적 식염수를 측뇌실내로 투여한 군에 있어서 노량은 대조기간 때의 평균 0.51~0.47 ml·kg⁻¹·min⁻¹(10예 평균)에서 실험기간 70분동안 평균 0.47~0.54 ml·kg⁻¹·min⁻¹로 큰 변화없이 일정한 값을 보였다.

사구체 여과율(Ccr) 또한 대조기간동안 및 실험기간 동안 큰 변화를 보이지 않았다.

Table 2. Effects of icv infusion of thiopental, 0.065 mg/10 min/rabbit, on the renal function

	CI	CII	EI	EII	EIII	EIV	EV	EVI	EVII	EVIII
Vol	0.59 ±0.03	0.49 ±0.07	0.58 ±0.06	0.51 ±0.05	0.54 ±0.05	0.57 ±0.07	0.67 ±0.10	0.67 ±0.11	0.54 ±0.10	0.61 ±0.11
CCr	4.80 ±0.48	4.51 ±0.36	5.04 ±0.52	4.69 ±0.24	4.65 ±0.36	4.92 ±0.36	5.45 ±0.58	5.42 ±0.53	4.57 ±0.60	0.05 ±0.28
C _{PAH}	24.24 ±3.69	24.68 ±3.82	25.47 ±3.36	23.61 ±2.71	24.38 ±2.61	24.22 ±1.56	27.18 ±2.99	27.13 ±3.00	21.65 ±2.02	24.39 ±3.27
F/F×100	20.40 ±1.20	19.20 ±1.80	21.50 ±3.60	21.10 ±2.90	19.60 ±1.70	20.60 ±1.90	20.40 ±1.50	20.50 ±1.80	21.10 ±1.80	21.30 ±1.60
U _{Na} V	11.06 ±0.51	8.14 ±1.94	11.62 ±2.46	11.20 ±2.41	14.25 ±2.37	19.78 ±4.22	23.73 ±2.61	25.36 ±3.21	20.10 ±3.36	21.95 ±1.36
U _{Cl} V	12.30 ±2.07	10.28 ±1.98	14.34 ±3.33	13.34 ±2.64	17.97 ±3.15	25.35 ±5.83	29.01 ±4.50	30.24 ±4.65	23.07 ±4.16	25.73 ±2.32
U _K V	2.96 ±0.36	3.00 ±0.67	3.72 ±0.56	3.45 ±3.86	3.86 ±0.79	4.31 ±0.67	5.75 ±1.74	5.20 ±1.25	3.95 ±0.72	4.63 ±1.26
C _{H₂O}	0.35 ±0.03	0.29 ±0.05	0.34 ±0.05	0.29 ±0.04	0.28 ±0.02	0.25 ±0.04	0.29 ±0.04	0.30 ±0.05	0.26 ±0.05	0.28 ±0.07
FE _{Na}	1.81 ±0.27	1.35 ±0.28	1.61 ±0.38	1.76 ±0.33	2.43 ±0.49	3.05 ±0.62	3.39 ±0.51	3.55 ±0.52	3.30 ±0.35	3.36 ±0.39
FE _{H₂O}	7.45 ±0.75	6.54 ±1.18	7.27 ±1.85	6.30 ±1.02	6.18 ±0.91	4.98 ±0.76	5.82 ±0.62	5.76 ±0.82	6.10 ±1.51	5.64 ±1.22

Numerals are mean±SEM of 5 experiments. Other legends are same as in Table 1.

신혈류량(CPAH)은 그러나 사구체여과율과는 달리 실험기간동안 약간의 감소의 경향을 보였으며, 여과분획(FF)은 실험기간동안 약간의 증가의 경향을 보였다.

Sodium, chloride 및 potassium의 뇨중 배설량은 시간경과에 따른 변화를 보이지 않았다.

유리수분배설(CH₂O) 및 sodium의 fractional excretion도 시간경과에 따른 변화를 보이지 않았다.

생리적 식염수 대신 thiopental sodium 수용액의 pH에 해당하는 NaOH-saline(pH 9.4)을 측내실내에 투여한 실험에 있어서도 신장기능의 변화에 있어 대조실험군과 차이를 보이지 않았다.

(2) Thiopental sodium 투여군의 신장기능의 변화 (Table 2, 3 및 4): Thiopental 0.065 mg/10 min/rabbit를 투여한 군에 있어서 뇨량 및 신혈류량은 변하지 않았다. 사구체 여과율은 약간의 증가를 보였으나 대조군과의 유의한 차이는 보이지 않았다.

Sodium 배설량은 대조기간동안 평균 8.14~11.06 μEq·kg⁻¹·min⁻¹에서 투여후 시간경과에 따라 서서히 증가하기 시작하여 60분 때에는 평균 25.36 μEq·kg⁻¹·min⁻¹로 최고치에 이르렀으며, chloride 및 potassium도 이와 비슷한 반응을 보여 현저한 증가를 나타냈다. 유리수분배설 및 여과분획은 변화를 보이지 않았다.

Thiopental 양을 올려 0.1 mg/10 min/rabbit를 투

여하면, 0.065 mg 투여때와는 달리 뇨량이 대조기간 동안의 0.52 ml·kg⁻¹·min⁻¹에서 투여후 60분때 평균 0.66 ml·kg⁻¹·min⁻¹로 현저한 증가를 보였다.

Sodium, Chloride 및 potassium의 뇨중 배설량 역시 현저한 증가를 보였으며, 유리수분배설 및 여과분획에는 큰 변화를 보이지 않았다.

Thiopental 양을 1.0 mg/10 min/rabbit로 올려 투여한 실험군에서 전해질 배설량의 현저한 증가를 보였으며, 뇨량은 증가의 경향만을 보였다. 사구체 여과율 및 신혈류량은 대조기간에 비하여 증가를 보였다.

Thiopental 측내실내 투여는 사용한 양의 범위 내에서 전신혈압에는 변화를 일으키지 않았다.

Fig. 1, 2 및 3은 상술한 바의 신장기능의 여러 변화들을 대조기간 동안과의 차이(Δchanges)로서 표현한 것이다. 즉 대조기간 10분간의 2기간 동안의 평균과 약물투여 시작후 매 10분 동안의 7~8회 기간의 값의 차이로써 그 변화를 표현한 것이다.

뇨량은 대조군에 있어서는 거의 변화를 보이지 않고 있으며, thiopental 0.065, 0.1, 1.0 mg/10 min/rabbit의 양으로 현저한 증가를 보였으며, 0.1 mg 투여군에서는 투여시작 후 20분부터 대조군과 비교하여 유의한 증가를 보였다.

사구체 여과율의 변화는 thiopental 0.065 mg 투여

Table 3. Effects of icv infusion of thiopental, 0.1 mg/10 min/rabbit, on the renal function

	CI	CII	EI	EII	EIII	EIV	EV	EVI	EVII	EVIII
Vol	0.52 ±0.06	0.52 ±0.06	0.57 ±0.06	0.61 ±0.05	0.62 ±0.07	0.63 ±0.08	0.64 ±0.08	0.66 ±0.09	0.63 ±0.07	0.59 ±0.06
C _{Cr}	4.23 ±0.40	4.38 ±0.38	4.50 ±0.37	4.44 ±0.43	4.81 ±0.37	4.66 ±0.37	4.82 ±0.37	4.72 ±0.26	4.83 ±0.29	4.90 ±0.32
C _{PAH}	20.50 ±1.49	21.26 ±1.52	22.07 ±1.60	20.25 ±1.46	20.63 ±1.50	21.00 ±1.35	21.33 ±1.67	21.33 ±1.64	21.33 ±1.63	21.06 ±1.42
F/F×100	18.60 ±1.50	20.00 ±1.70	19.50 ±1.50	20.20 ±1.70	21.10 ±1.70	22.00 ±1.90	23.00 ±1.80	22.90 ±1.90	23.40 ±2.10	23.70 ±2.30
U _{Na} V	8.10 ±2.83	7.76 ±2.77	9.02 ±3.34	11.74 ±3.67	12.81 ±3.40	14.90 ±3.03	15.33 ±3.72	16.06 ±3.76	17.76 ±3.69	18.70 ±3.42
U _{Cl} V	8.85 ±3.51	8.50 ±3.09	10.57 ±3.69	13.32 ±4.19	15.20 ±3.95	16.58 ±3.46	18.25 ±4.20	19.95 ±4.58	21.19 ±4.31	22.58 ±4.01
U _K V	2.72 ±0.42	2.78 ±0.47	3.02 ±0.48	3.40 ±0.41	3.43 ±0.49	3.53 ±0.45	3.73 ±0.52	4.08 ±0.56	4.06 ±0.40	4.18 ±0.33
C _{H₂O}	0.31 ±0.06	0.31 ±0.06	0.34 ±0.06	0.35 ±0.06	0.35 ±0.07	0.35 ±0.07	0.34 ±0.07	0.34 ±0.07	0.30 ±0.06	0.27 ±0.06
FE _{Na}	1.72 ±0.74	1.62 ±0.74	1.76 ±0.84	2.42 ±0.90	2.31 ±0.80	2.72 ±0.69	2.70 ±0.71	2.80 ±0.71	3.07 ±0.69	3.21 ±0.67
FE _{H₂O}	8.02 ±0.73	7.83 ±0.93	7.71 ±1.06	8.55 ±1.20	7.60 ±1.41	7.58 ±1.62	7.56 ±1.60	7.37 ±1.39	6.83 ±1.25	6.73 ±1.16

Numerals are mean±SEM of 9 experiments. Other legends are same as in Table 1.

Table 4. Effects of icv infusion of thiopental, 1.0 mg/10 min/rabbit, on the renal function

	CI	CII	EI	EII	EIII	EIV	EV	EVI	EVII	EVIII
Vol	0.50 ±0.04	0.48 ±0.05	0.53 ±0.04	0.57 ±0.07	0.59 ±0.07	0.57 ±0.07	0.62 ±0.07	0.55 ±0.07	0.56 ±0.04	0.56 ±0.05
C _{Cr}	4.42 ±0.51	4.05 ±0.51	4.50 ±0.41	4.84 ±0.54	4.96 ±0.48	4.77 ±0.41	5.27 ±0.49	4.84 ±0.43	5.11 ±0.49	5.06 ±0.47
C _{PAH}	24.40 ±2.44	21.22 ±2.26	23.40 ±2.80	24.67 ±3.72	24.35 ±2.63	22.48 ±2.27	24.64 ±2.68	21.86 ±2.16	23.45 ±2.91	22.96 ±3.00
F/F×100	18.30 ±1.40	19.30 ±1.60	20.20 ±1.70	20.40 ±1.60	20.90 ±1.50	22.10 ±2.00	22.10 ±1.90	22.80 ±2.00	23.00 ±2.10	23.20 ±2.00
U _{Na} V	10.04 ±2.91	9.93 ±2.73	11.79 ±2.48	14.75 ±3.09	18.87 ±2.95	17.64 ±3.19	19.65 ±3.62	18.47 ±3.50	19.30 ±3.55	18.30 ±3.60
U _{Cl} V	11.05 ±3.55	11.96 ±3.34	14.55 ±3.09	18.21 ±3.70	20.93 ±3.68	22.20 ±4.14	24.93 ±4.99	24.10 ±5.21	24.43 ±4.77	23.36 ±4.53
U _K V	4.19 ±0.39	3.84 ±0.36	4.48 ±0.33	4.99 ±0.46	5.16 ±0.41	5.13 ±0.55	5.78 ±0.71	5.32 ±0.73	5.28 ±0.46	4.98 ±0.35
C _{H₂O}	0.26 ±0.06	0.27 ±0.06	0.31 ±0.05	0.36 ±0.05	0.38 ±0.06	0.33 ±0.06	0.35 ±0.05	0.30 ±0.06	0.27 ±0.02	0.24 ±0.03
FE _{Na}	1.66 ±0.57	2.22 ±0.96	2.24 ±0.63	2.50 ±0.63	2.74 ±0.64	2.84 ±0.83	2.64 ±0.72	2.84 ±0.75	2.76 ±0.87	2.62 ±0.74
FE _{H₂O}	7.13 ±0.84	6.66 ±1.20	6.82 ±1.29	7.36 ±0.91	7.43 ±1.20	6.76 ±1.16	6.38 ±0.81	5.98 ±0.98	5.64 ±0.78	5.20 ±0.84

Numerals are mean±SEM of 8 experiments. Other legends are same as in Table 1.

군에서는 증가를 보이나, 대조군과 비교할 때 유의한 차이는 아니었으며, 양을 올려 0.1, 1.0 mg 투여군에

서는 약물투여 50분 후에는 유의한 증가를 보였다. 신혈류량은 대조군에 있어서는 시간경과에 따라 약

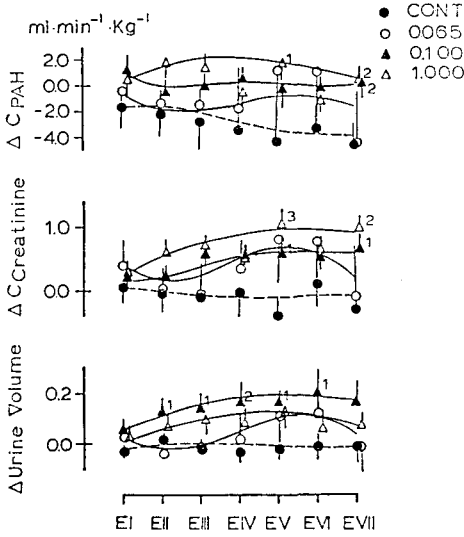


Fig. 1. Effects of intracerebroventricular thiopental, in the doses of 0.065 to 1.0 mg/10 min/rabbit, on the urinary flow and hemodynamics in the conscious rabbit. Each point is mean differences from the changes of the control period and SEM. 1, Significantly different from the changes of the control with P-value less than 0.05; 2, P-value less than 0.05; 2, P-value less than 0.01; 3, P-value less than 0.001; EI-EVII, periods of 10 minutes after thiopental.

간의 감소의 경향을 보였다.

Thiopental 0.065 mg 투여군에서는 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았으나, 0.1, 1.0 mg 투여군에서는 유의한 증가를 보였다.

여과분획은 thiopental 투여에 의하여 변화받지 않았다.

Sodium의 뇨중 배설량은 thiopental 0.01 mg/10 min/rabbit 투여로, 투여후 50분 때에 약간의 증가의 경향은 보였으나, 대조군과 비교할 때 유의한 차이를 보이지 않았다. Thiopental 0.065 mg 투여군에서는 투여시작후 30분부터 증가하기 시작하여 40분 때에는 대조군에 비하여 유의한 차이를 보이는 증가를 일으켰는 바, 대조기간에 비하여 평균 $11.00 \sim 16.57 \mu\text{Eq} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 의 현저한 증가를 보였다. 약물의 양을 올려 0.1, 1.0 mg을 투여하면 적은 양에 비하여 비례적으로 더욱 증가하지는 않았으나, 투여시작후 20분부터 증가하기 시작하여 30분 때에는 유의한 차이를 일으켜 약물투여 시작후 80분 때까지도 지속되었다.

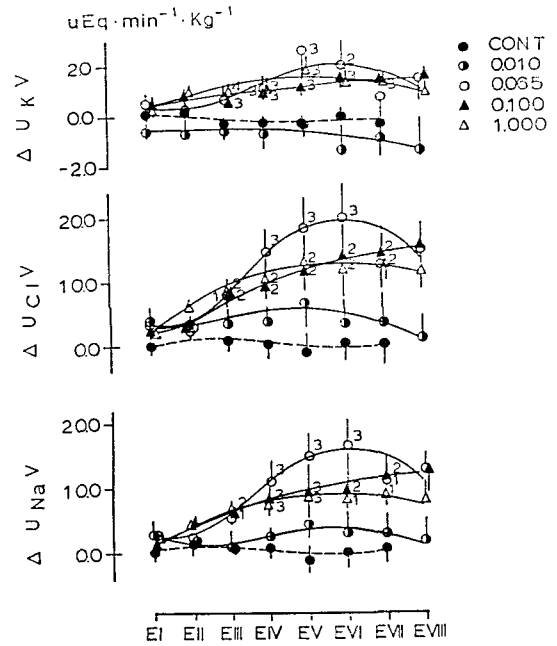


Fig. 2. Effects of intracerebroventricular thiopental on the excretion of sodium, chloride and potassium in the conscious rabbit. Other legends are same as Fig. 1.

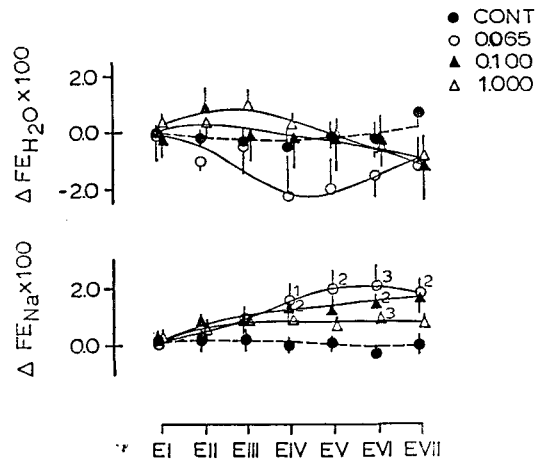


Fig. 3. Effects of intracerebroventricular thiopental on the fractional excretion of sodium and free water in the conscious rabbit. Other legends are same as in Fig. 1.

Chloride의 뇨중 배설량 역시 가장 적은 양을 투여한 0.01 mg 투여군에서는 약물투여 후 50분 때에 증가

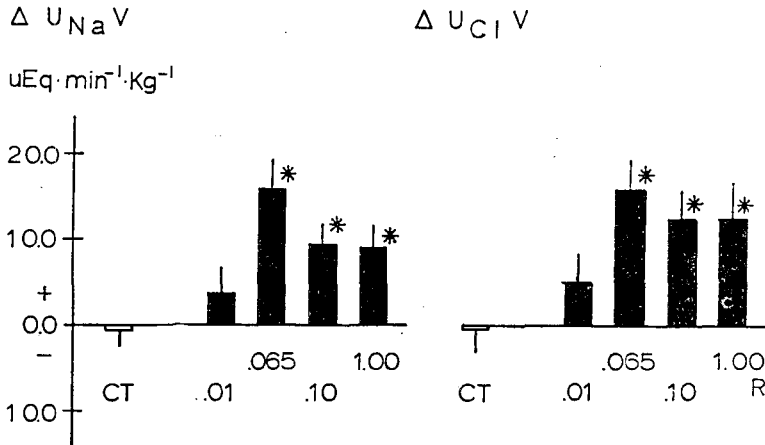


Fig. 4. Dose-response relation of intracerebroventricular thiopental in doses from 0.01 to 1.0 mg/10 min/rabbit in the conscious rabbit. ΔU_{NaV} , ΔU_{ClV} , Mean differences of the response from control period. Each column is the mean value of two periods of 50 to 60 minutes after thiopental. *, Significantly different from the control; CT, control.

ICV, THIOFENTAL 0.065mg/Rabbit

ICV, THIOFENTAL 0.1mg/Rabbit

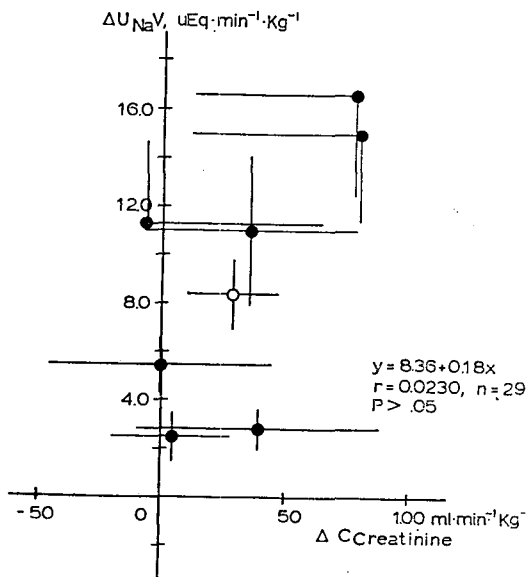


Fig. 5. Relation between the changes of sodium excretion and glomerular filtration rate after intracerebroventricular thiopental, 0.065 mg/10min/rabbit. Black dots, mean of the differences from the control period and SEM; white dots, mean of the total differences from the control period for 70 minutes.

의 경향을 보였다. 0.065~1.0 mg 투여군에서는 투여 시작후 20~30분부터 증가하기 시작하여 30분 때부터

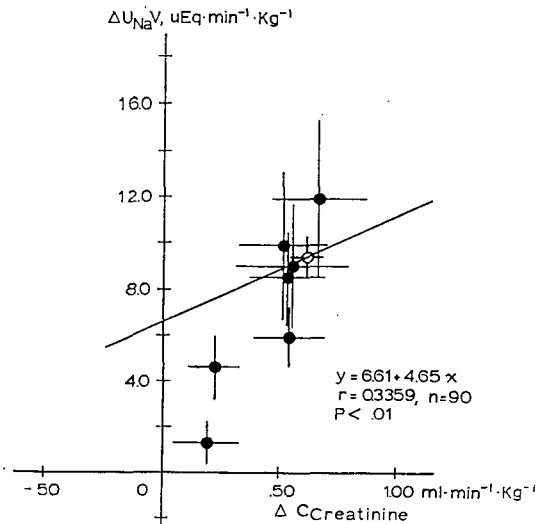


Fig. 6. Relation between the changes of sodium excretion and of glomerular filtration rate after intracerebroventricular thiopental, 0.1 mg/10 min/rabbit. Other legends are same as in Fig. 5.

는 대조군과 유의한 차이를 나타냈으며, 약물투여 시작 후 80분 때까지도 계속되었다.

potassium의 뇨중 배설량은 thiopental 투여시작 후 20~30분 부터 증가하기 시작하여 유의한 변화를 보였다.

유리수분배설 및 유리수분의 fractional excretior

은 thiopental 0.065 mg 투여군에서 감소의 경향을, 1.0 mg 투여군에서는 초기 증가의 경향은 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.

ICV, THIOENTAL 1.0 mg/Rabbit

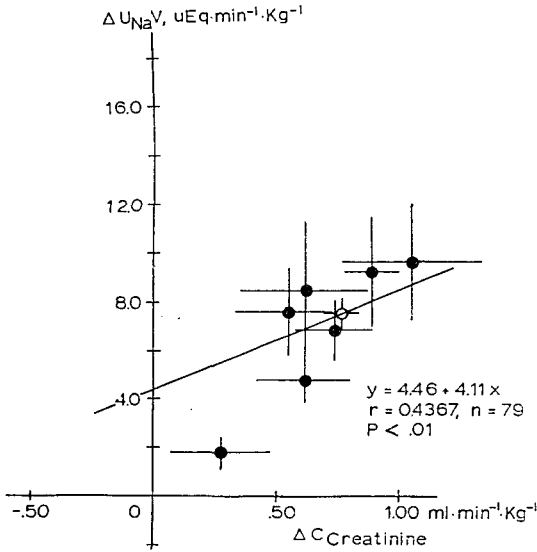


Fig. 7. Relation between the changes of sodium excretion and of glomerular filtration rate after intracerebroventricular thiopental, 1.0 mg/10 min/rabbit. Other legends are same as in Fig. 5.

Sodium의 fractional excretion은 thiopental 0.065 및 0.1 mg 투여군에서 투여시작 40분후부터 모두 유의한 증가를 보였으며, 1.0 mg 투여군에서도 투여후 60분때 유의한 증가를 보였다.

Fig. 4는 사용한 thiopental 양의 증가와 이에 따른 sodium 및 chloride 배설량의 변화와의 관계를 보여주는 바로, 낮은 양의 범위에서는 dose-dependent 한 관계를 보여주었다.

Thiopental 투여에 의하여 나타나는 뇨중 sodium 배설량의 증가와 사구체여과율과의 관계를 보여주는 Fig. 5, 6 및 7은 0.1 및 1.0 mg 투여군에서는 유의한 상관관계를 보여주나, 0.065 mg 투여군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

(3) 측뇌실내 투여 thiopental sodium의 혈장 renin 활성화도에 미치는 효과(Table 5): Renin-angiotensin 계는 신장내 여러 변화와 직접적인 관계를 가질 수 있기 때문에, 측뇌실내 thiopental 투여의 신장효과가 이와 관계가 있는지 구명하고자 하였다.

대조군의 혈장 renin 활성화도는 시간경과에 따른 변화를 보이지 않았다.

측뇌실내 투여한 thiopental, 0.1~1.0 mg/10 min/rabbit는 혈장 renin 활성화도의 유의한 변화를 일으키지 않았다.

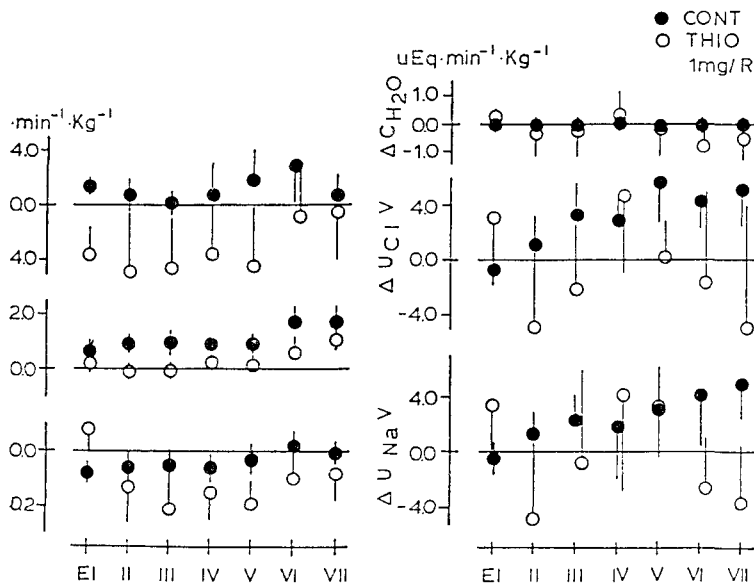


Fig. 8. Effects of intravenous thiopental, 1.0 mg/rabbit, on the renal function of the conscious rabbit. Black dots, control; white dots, experimental group, mean differences from control period and SEM.

Table 5. Effect of icv and iv infusion of thiopental on the plasma renin concentration or activity.

		Plasma Renin Concentration (ngAI·ml ⁻¹ ·hr ⁻¹)				
		Control		Expreiment		
		-90 min	-30 min	40 min	70 min	100 min
ICV	Control(n=8)	17.98± 3.01	17.63±4.63	18.58±5.08	17.08±4.70	14.93±3.45
	Experiment* [*] (n=7)	9.18± 2.01	9.00±1.98	10.41±2.89	10.06±2.37	10.51±2.20
IV	Control(n=6)	32.73± 4.43	24.07±3.93	21.40±3.93	18.13±1.73	17.13±1.73
	Experiment** [*] (n=4)	37.00±13.76	26.27±8.73	22.43±7.72	23.73±7.68	17.20±5.18

Numerals are mean±SEM. ^{*}, plasma renin activity; ^{*}, thiopental, 0.1 mg/10 min/rabbit; ^{**}, thiopental 1.0 mg/rabbit.

2) 정맥내 투여 thiopental sodium 의 신장기능에 미치는 효과(Fig. 8)

Thiopental 의 정맥내 또는 동맥내 투여에 의한 신장기능 변화에 대하여서는 이미 보고된 바 있다(Kim, 1982; Song, 1982).

Thiopental 은 쉽게 blood-brain-barrier 를 통과할 수 있기 때문에(Brodie et al 1950), 중추에 투여한 thiopental 이 전신혈류로 이행하여 신장에 영향을 미칠 수 있을 것이므로 이 효과를 구분하고자 사용한 용량중 가장 많은 1.0 mg/rabbit 를 귀정맥을 통하여 주입하였다. 대조군과 비교하여 사구체여과율 및 유리수분배설은 약간의 감소의 경향을 보일뿐 신장기능의 항진은 발견할 수 없었다.

고 안

마취제가 중추신경계를 통하여 신장에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 직접적인 연구결과는 아직 보고된 바 없는 것 같다.

본 실험의 결과는 소량의 thiopental 에 의하여 사구체여과율, 뇨중 전해질배설량등의 증가를 보이며, 이러한 효과는 어느정도 dose-dependent 하게 나타나고 있음을 보여주고 있다.

Fig. 5,6 및 7은 thiopental sodium 에 의한 뇨중 전해질 배설량의 증가가 사구체여과율의 증가에 기인하고 있음을 암시하고 있다. 즉 중추를 통하여 사구체여과율의 증가를 일으키고, 이 요인에 의하여 뇨중 전해질 배설량이 증가함을 보여주고 있다. 그러나 0.065 mg 투여군에서 사구체여과율의 변화와 뇨중 전해질배설량의 변화간에 하등의 상관관계가 없음은 소량 투여

시에는 사구체여과율의 변화가 아닌 다른 경로 즉 아마도 뇨세관으로 부터의 sodium 재흡수 기능의 변화를 통하여 나타날 수 있음을 암시하고 있다. Sodium 의 fractional excretion 이 사구체여과율의 변화를 일으키고 있는 1.0 mg 에서 보다는 0.065 mg 에서 훨씬 높다는 결과는 thiopental 에 의한 뇨중 sodium 배설량의 증가는 최소한 부분적으로 라도 뇨세관으로 부터의 sodium 재흡수의 억제를 통하여 나타나고 있음을 시사한다.

만일 뇨세관에서 sodium 재흡수의 억제가 일어난다면 장소가 어느 곳인가에 대하여서는 확실하지 않다. 유리수분배설의 변화로서는 그 장소를 정하는 데 어려움이 있으리라 생각된다. Thiopental 0.065 mg 투여시에는 유의하지는 않으나 대조군에 비하여 감소의 경향을 보이는 데 비하여 0.1, 1.0 mg 투여시에는 대조군과는 전혀 차이를 보이지 않고 있다. 1.0 mg 투여후 초기에 유리수분배설이 약간 증가의 경향을 보이는데, 이때에는 아직 sodium 배설량이 증가하기 전이기 때문에 그 상관관계는 의심스럽다. 사구체여과율의 변화없이 sodium 배설량의 증가를 보여준 0.065 mg 군에서는 sodium 재흡수의 억제와 더불어, 만일 항이뇨 hormone 이 유리된다면 유리수분배설을 측정함으로써 sodium 재흡수 장소를 결정하기는 쉽지 않을 것이다(Suki et al, 1965). 이러한 가정은, 사구체여과율이 동시에 변화하고 있는 0.1, 10 mg 군에서는 더욱 어려울게 될 것이다.

사구체여과율의 변화를 보정한 유리수분의 fractional excretion 이 0.065 mg 투여군에서 감소하고 있는 것은 Henle's loop 이후 부분에서의 sodium 재흡수의 억제라기 보다는 thiopental 이 직접적으로 항이뇨 hormone 을 유리시킴으로써 나타나는 현상으로 생각

된다. 그러나 이러한 문제는 혈장내 항이노 hormone을 측정할 연후라야 정확히 알 수 있을 것으로 생각한다.

Thiopental 투여 후 지속적으로 나타나는 사구체여과율의 증가는 전신혈압의 변화에 의한 것으로 생각되지 않는다. Thiopental 투여는 전신혈압에는 하등의 영향을 미치지 않았다. 사구체여과율의 증가와 함께 신혈류량의 증가도 보임으로서 여과분획에는 영향을 미치지 않았다. 이 점은 어떠한 영향에 의하여 신혈류량의 증가 또는 afferent glomerular vessel의 저항성의 감소로 인하여 나타날 수 있을 것이다. 전신마취에 의하여 나타나는 신혈류량 및 사구체여과율의 감소(Cohn 및 Capelli, 1967)가 교감신경계 기능 항진으로 생각(Wesson, 1969; Pitts, 1963)되고 있으나, 본 실험에서와 같은 마취를 일으키지 않는 극히 소량의 thiopental 투여시의 효과는 달리 해석되어야 할 것이다. 마취를 일으키지 않는 범위내에서 중추에 대한 thiopental의 효과가 synapse에서 자극의 전달, 특히 noradrenergic component의 보다 더 선택적인 억제(Harvey, 1980) 및 교감신경 말단으로 부터의 catecholamine 유리의 억제(Roizen et al., 1978)를 일으킨다는 점에서는 중추를 통한 thiopental sodium의 사구체여과율의 증가는 아마도 신장신경과 관련된 교감신경 tone의 억제에 의한 것으로 생각된다. 즉 중추로 투여한 thiopental은 신장신경으로의 교감신경 tone을 억제함으로써 afferent glomerular vessel의 저항성을 저하시키고 이로 인하여 사구체여과율과 신혈류량의 증가를 일으키는 것으로 생각된다. 신장내 혈관(McCenna 및 Angelakos, 1968), 사구체 관련부위 및 근위노세관(Barjas 및 Müller, 1973; Müller 및 Barajas, 1972)은 풍부한 교감신경의 지배를 받고 있으며, 근위노세관으로 부터의 sodium 및 수분의 재흡수는 이 교감신경의 직접적인 영향하에 있음이 여러 학자에 의하여 밝혀지고 있다(slick et al. 1975; Bello-Reuss et al. 1975; Kim et al. 1980). 따라서 신장신경의 기능억제는 근위노세관으로 부터의 sodium 재흡수가 억제됨으로 노중 sodium 배설량의 증가를 일으킬 수 있을 것이다. 이러한 해석은 중추에 투여한 교감신경계 차단제가 노중 sodium 배설량의 증가를 일으킨 Lee(1980)의 연구결과와 일치하고 있으며, 사구체여과율의 증가를 보인 본 실험결과와는 차이를 보이고 있다. 중추에 있어서의 thiopental의 이러한 sodium 재흡수 억제는 투여시작후 80분까지도 지속되고 있어 중추신경에 대한 억제가 오랫동안 지속됨을 시사하고

있다.

그러나 상술한 바와는 다른 해석도 가능하리라 본다. 즉 thiopental은 뇌하수체에 영향을 미쳐 호르몬 분비를 촉진(kaniaris, 1981)시킬 수 있기 때문에 아마도 이와 유사한 기전에 의하여 hypothalamus에 존재하는 natriuretic factor(Cort, 1968), 또는 이와 유사한 호르몬을 분비시킴으로써 신장효과를 나타낼 수도 있을 것이다.

신장내 직접 투여한 소량의 thiopental은 노중 sodium 배설량 및 노량의 증가를 일으킬 수 있기 때문에(Kim, 1982), 중추에 투여한 thiopental이 말초에 이행되어 영향을 미칠 수 있을 것이다. 그러나 중추에 사용된 가장 많은 양인 1.0 mg/rabbit의 정맥내 투여로서는 신혈류역동학 및 노중 sodium 배설량의 증가를 발견할 수 없었다. 즉 사용한 용량 범위내에서 thiopental의 측뇌실내 투여는 중추신경계를 통하여 신장에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다.

측뇌실내 투여한 thiopental이 혈장 renin 활성도에 하등의 영향을 미치지 않고 있음은 thiopental의 신장작용은 renin-angiotensin 제를 경유하지 않고 있음을 알 수 있었다.

본 실험결과로부터 구조가 비슷한 pentobarbital 마취에 의하여 혈장 renin 활성도의 증가를 보고한 Johnson 및 Malvin(1975), 그리고 Yun 등(1979)의 결과와 비교할 때 마취를 일으키지 않는 소량의 barbiturate계 약물은 renin-angiotensin 제의 기능을 항진시키지 않음을 추측할 수 있었다.

결 론

마취량의 정맥내 투여로 신장기능의 전반적인 억제를 일으키며, 소량의 용량에서 직접 신장기능에 영향을 미쳐 노중 sodium 배설량의 증가를 일으킬 수 있는 thiopental sodium의 중추를 경유한 신장기능에 대한 영향을 구명하고자, 소량의 thiopental sodium을 무마취 가토의 측뇌실내로 투여하여 신장기능에 나타나는 변화를 관찰하였다.

Thiopental 0.065 mg/10 min/rabbit 투여로 노량, 사구체여과율, 신혈류량은 증가의 경향을 보였으나 유의한 변화는 아니었다.

Thiopental 0.1~1.0 mg/10 min/rabbit의 측뇌실내 투여로 사구체여과율 및 신혈류량의 증가를 보였다. 이때 여과분획은 0.065 mg 투여때에만 약간 감소의 경향을 보였으며, 전반적으로는 큰 변화를 보이지 않았다.

Sodium, Chloride 및 potassium 의 뇨중 배설량은 thiopental 의 측뇌실내 투여로 현저한 증가를 보였으며, 이는 dose-dependent 하였다.

유리수분의 배설은 thiopental 의 측뇌실내 투여후 큰 변화를 보이지 않았다. 유리수분의 fractional excretion 은 thiopental 의 0.065 mg 투여때에만 감소의 경향을 보였다.

Sodium 의 fractional excretion 은 사구체여과율의 증가가 현저하지 않은 thiopental 0.065 mg/10 min/rabbit 의 양에서 보다 현저한 증가를 보였다.

측뇌실내 thiopental 의 투여로 renin-angiotensin 계의 변화를 보이지 않았다.

Thiopental 1.0 mg/rattit 의 정맥내 투여는 혈류역동학 및 뇨중 전해질 배설에 영향을 미치지 않았다.

이상의 실험결과는 측뇌실내 thiopental 은 신장노세판으로부터의 sodium 및 chloride 의 재흡수의 억제 및 사구체여과율의 증가를 경유한 sodium 및 chloride 의 뇨중 배설량의 증가를 일으키며, 이러한 효과는 thiopental 의 중추신경계내의 교감신경 tone 의 억제를 통하여 나타날 것이라 추론하였다.

Acknowledgment

실험의 완성을 위하여 도와주시고 충고하여 주신 김선희, 고규영 선생께 감사의 뜻을 여기에 표하고자 합니다.

REFERENCES

- 1) Aprahamian, H.A., J.L. Vanderveeu, J.P. Bunker, A.J. Murphy, and J.D. Crawford: *The influence of general anesthetics in water and solute excretion in man. Ann. Surg.* 150: 122-130, 1959.
- 2) Barajas, L. and J. Muller: *The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: A quantitative analysis by serial section electron microscopy. J. Ultrastruct. Res.* 43:107-132, 1973.
- 3) Bello-Reuss, E., R.E. Colindres, E. Pastoriza-Munoz, R.A. Mueller, and C.W. Gottschalk: *Effect of acute unilateral renal denervation in the rat. J. Clin. Invest.* 56:203-217, 1975.
- 4) Blake, W.D.: *Some effects of pentobarbital*

- anesthesia on renal hemodynamics, water and electrolyte excretion in the dog. Am. J. Physiol.* 191:393-398, 1957.
- 5) Boba, A.: *The effects of methoxyflurane on the renal blood flow of the dog. Anesthesiol.* 26:240-241, 1965.
- 6) De Bodo, R.C., and K.F. Prescott: *The anti-diuretic action of barbiturates(phenobarbital, amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in this action. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 85-222-232, 1945.
- 7) Brodie, B.B., L.C. Mark, E.M. Papper, P.A. Lief, E. Bernstein, and E.A. Rovenstine: *The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 98:85-96, 1950.
- 8) Burnett, C.H., E.L. Bloomberg, G. Shortz, D. W. Compton, and H.K. Beecher: *A comparison of the effects of ether and cyclopropane anesthesia on the renal function of man. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96:380-387, 1949.
- 9) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Measurement of plasma renin activity by radioimmunoassay in microscale in small laboratory animals. Jeonbug National University Thesis Collection: 24 (Natural Sciences):355-359, 1982a.*
- 10) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Fatcors affecting the relationship between renal renin activity and plasma renin activity. Kor. J. Physiol.* 16:564-569, 1982b.
- 11) Cho, K.W. and R.L. Malvin: *Renin inactivation during in vitro experiments. Am. J. Physiol.* 236:F501-F504, 1979.
- 12) Cohn, H.E., and J.P. Capelli: *The diagnosis and management of oliguria in the postoperative period. Surg. Clin. of North Amer.* 47: 1187-1206, 1967.
- 13) Coller, F.A., V.L. Rees, K.N. Campbell, and V.L. Iob: *Effects of ether and cyclopropane anesthesia upon the renal function in man. Ann. Surg.* 118:717-727, 1943.
- 14) Corcoran, A.C., and I.H. Page: *Effects of anesthetic dosage of pentobarbital sodium on renal function and blood pressure in dogs.*

- Am. J. Physiol.* 140:234-239, 1943.
- 15) Cort, J.H: *The source and chemical nature of the natriuretic activity of plasma evoked by saluretic "volume reflexes". Can. J. Physiol. Pharmacol.* 46:325-333, 1968.
 - 16) Gagnon, J.A., I. Felipe, L.D. Nelson, and D.E. Butkus: *Influence of thiopental anesthesia on renal sodium and water excretion in the dog. Am. J. Physiol.* 243:F265-F270, 1982.
 - 17) Goodfriend, T.L., L. Levine, and G.D. Fasman: *Antibodies to bradykinin and angiotensin: A use of carbodiimide in immunology. Science* 144:1344-1346, 1964.
 - 18) Habif, D.V., E.M. Papper, H.F. Fitzpatrick, P. Lawrence, C.M. Smythe, and S.E. Bradley: *The renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate and urinary output and electrolytes during cyclopropane, ether and thiopental anesthesia, operation and the immediate postoperative period. Surg.* 30:241-255, 1951.
 - 19) Harvey, S.C: *Hypnotics and Sedatives, In The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Gilman, A.G., L.S. Goodman and A. Gilman. McMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980, p339.*
 - 20) Ishihara, H., K. Ishida, T. Kudo and M. Kudo: *Effects of general anesthesia and surgery on renal function and plasma antidiuretic hormone levels. Can. Anaesth. Soc. J.* 25:312-318, 1978.
 - 21) Johnson, M.D., and R.L. Malvin: *Plasma renin activity during pentobarbital anesthesia and graded hemorrhage in dogs. Am. J. Physiol.* 22:1098-1101, 1975.
 - 22) Kaniaris, P., M. Batrinos, D. Varonos, and A. Fassoulaki: *Cholinergic action of thiopental on the hypothalamohypophysial axis. Anesth. Analg.* 60:310-312, 1981.
 - 23) Kim, J.H: *Effects of inhalation anesthetics on renal function in rabbits. J. Kor. Soc. Anesthesiol.* 15:131-138, 1982.
 - 24) Kim, J.K., S.L. Linas, and R.W. Schrier: *Catecholamines and sodium transport in the kidney. Pharmacol. Rev.* 31:169-178, 1980.
 - 25) Kim, S.H: *On the site of action of action of thiopental sodium in the renal functions. Jeonbug National University Graduate School, Thesis, 1982.*
 - 26) Kim, S.H., K.W. Cho, and H.S. Song: *Effects of general anesthetic agents on the renal function of rabbits. Kor. J. Physiol.* 17:29-35, 1983.
 - 27) Koeppen, B.M., A.I. Katz, and M.D. Lindheimer: *Effect of general anesthesia on renal hemodynamics in the rat. Clin. Sci.* 57:469-471, 1979.
 - 28) Kook, Y.J., Y.H. Lee, and B.K. Choi: *Influences of intracerebroventricular clonidine on the rabbit renal function. Kor. J. Pharmacol.* 20II:59-71, 1984.
 - 29) Leighton, K.M., S.L. Lim, and N. Wilson: *Arginine vasopressin response to anaesthesia produced by halothane, enflurane and isoflurane. Can. Anaesth. Soc. J.* 29:563-566, 1982.
 - 30) Linas, S.L., T. Berl, G.A. Aisenbrey, O.S. Better, and R.J. Andersen: *The effect of anesthetics on hemodynamics and renal function in the rat. Pflüegers Arch.* 384:135-141, 1980.
 - 31) Maloney, A.H., W.M. Brooker, J.R. Tureman and C.M. Ratiff: *Studies on renal function during various stages of anesthesia produced by thiopental in dogs. Fed. Proc.* 9:299, 1950.
 - 32) McCenna, O.C., and E.T. Angelakos: *Adrenergic innervation of the canine kidney. Circ. Res.* 22:345-354, 1968.
 - 33) Moon, Y.B.: *Influence of intraventricular phenoxybenzamine on some actions of 5-hydroxytryptamine. Chonnam Med. J.* 1:131-142, 1964.
 - 34) Müller, J. and L. Barajas: *Electronmicroscopic and histochemical evidence for a tubular innervation of the renal cortex of the monkey. J. Ultrastruct. Res.* 41:533-549, 1972.

- 35) Phillips, R.A.: *In Quantitative Clinical Chemistry. Vol 2. Methods*, Edited by J.P. Peter and D.D. Vanslyke, Williams and Wilkins, 1944.
- 36) Pitts, R.F.: *Renal Circulation. In Physiology of the Kidney and Body Fluids. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1963, p158.*
- 37) Pringle, H., R.C.B. Maunsell, and S. Pringle: *Clinical effects of ether anesthesia in renal activity. Br. Med. J. 2:542-543, 1905.*
- 38) Roizen, M.F., J. Moss, D.P. Henry, V. Weiss, and I.J. Kopin: *Effects of general anesthetics on handling and decapitation-induced increase in symptho-adrenal discharge. J. Pharg. J. Pharmacol. Exp. Ther. 204:11-18, 1978.*
- 39) Sealey, J.E., and J.H. Laragh: *Searching out of low renin patient: Limitations of some commonly used methods. Am. J. Med. 55:303-314, 1973.*
- 40) Selkurt, E.E., and K.F. Glauser: *Renal sodium handling under prolong pentobarbital anesthesia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76:257-258, 1951.*
- 41) Silvette, H: *Mechanism of pentothal sodium antidiuresis. Arch. Int. Med. 70:567-584, 1942.*
- 42) Slick, G.L., A.J. Aguilera, E. Zambraski, G.F. Dibona, and G.F. Kaloyanides: *Renal neuroadrenergic trasmission. Am. J. Physiol. 229: 60-65, 1975.*
- 43) Smith, H.W.: *Effects of anesthesia on the neurohypophysis. In The Kidney. Oxford University Press, Inc., New York, 1951, p282.*
- 44) Smith, H.W., N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford, and B. Graber: *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest. 24:388-404, 1945.*
- 45) Snedecor, G.W., and W.G. Cochran: *Statistical Methods, 6th Ed., Ames: Iowa State Univ., 1967.*
- 46) Song, Y.S: *Effects of barbiturate anesthetics on renal function in rabbits. J. Kor. Soc. Anesthesiol. 15:125-130, 1982.*
- 47) Suki, W., F.C. Rector, Jr., and D.W. Seldin: *The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. J. Clin. Invest. 44:1458-1469, 1965.*
- 48) Warren, D.J., and J.G.G. Ledingham: *Renal circulatory responses to general anesthesia in the rabbit: Studies using radioactive microspheres. Clin. Sci. 48:61-66, 1975.*
- 49) Wesson, L.G. Jr: *Renal hemodynamics in pathological states. In Physiology of the Human Kidney. Grune and Stratton, New York, 1969, p109.*
- 50) Yun, J.C.H., J.J. Donahue, F.C. Bartter, and G.D. Kelly: *Effect of pentobarbital anesthesia and laparatomy on plasma renin activity in the dog. Can. J. Physiol. Pharmacol. 57:412-416, 1979.*