

ผลของพิษงูแมวเซาต่อการทำงานของไตสุนัขขณะที่ได้รับสารยั้งเอ็นไอเอ็มที่รวมบอกเซน
ซินีทีเลสเข้าหลอดเลือดแดงของไต



นางสาว วรวรรณ กิ่งแก้วกานทอง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคณะสัตวศาสตร์ปริญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาสัตสสาชีวศาสตร์วิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2530

ISBN 974-567-920-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

012869

EFFECT OF RUSSELL'S VIPER VENOM ON RENAL FUNCTIONS DURING INTRARENAL
INFUSION OF THROMBOXANE SYNTHETASE INHIBITOR IN DOGS

Miss Worawan Kingkheawkanthong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Inter-Department of Physiology
Graduate School
Chulalongkorn University

1987

ISBN 974-567-920-8

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Effect of Russell's Viper Venom on Renal Function during Intrarenal Infusion of Thromboxane Synthetase Inhibitor in Dog.

By Miss Worawan Kingkheawkanthong

Inter-Department Physiology

Thesis Advisor Associate Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.



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

Thavorn Vajrabhaya Dean of Graduate School
Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.

Thesis Committee

Twinsri Voravarn Chairman

(Associate Professor Twinsri Voravarn, M.D.)

Prapa Loypetjra Member

(Associate Professor Prapa Loypetjra, DVM.)

Narongsak Chaiyabutr Member

(Associate Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.)

Bungorn Chomdej Member

(Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.)

Choogiart Sucanthapree Member

(Assistant Professor Choogiart Sucanthapree, Ph.D.)

Sopit Thamaree Member

(Associate Professor Sopit Thamaree, M.S.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ — ผลของพิษงูแมวเซาต่อการทำงานของไตสุนัขขณะที่ได้รับสารยับยั้งเอ็นไอเอ็ม
 ทรมอบอกเซน ซินธิเทสเข้าหลอดเลือดแดงของไต
 ชื่อ นิสิต นางสาว วรวรรณ กิ่งแก้วกานทอง
 อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร
 สหสาขาวิชา สรีรวิทยา
 ปีการศึกษา 2529



บทคัดย่อ

ในการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาผลของพิษงูแมวเซาต่อการทำงานของไตสุนัขในขณะที่ได้รับสารยับยั้งเอ็นไอเอ็มทรมอบอกเซน ซินธิเทสทางหลอดเลือดแดงของไต โดยทำการศึกษาในสุนัขพันธุ์ทางเพศผู้ 20 ตัว แบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม สุนัขจะได้รับการฉีดยาพิษงูทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่มที่ 2 หลังจากสุนัขได้รับพิษงูเช่นเดียวกับกลุ่ม 1 แล้ว 40 นาที จะได้รับ อิมิดาโซล ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอ็นไอเอ็มทรมอบอกเซน ซินธิเทส ฉีดเข้าทางหลอดเลือดแดงของไตซ้ำอย่างต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง ด้วยขนาดยา 2 มิลลิกรัม/นาฬิกา/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่มที่ 3 จะได้รับอิมิดาโซลขนาดและทางเดียวกับกลุ่มที่ 2 นาน 20 นาทีก่อนฉีดยาพิษงู และจะให้อย่างต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการทดลอง กลุ่มที่ 4 จะได้รับอิมิดาโซลในขนาด 0.5 มิลลิกรัม/นาฬิกา/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทางหลอดเลือดแดงของไตซ้ำและได้รับพิษงูเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 3 ทุกประการ

จากการทดลองพบว่าภายหลังจากฉีดยาพิษงูนาน 10 นาที ค่าความดันเลือดแดงในกลุ่ม 1 และ 2 ลดลงอย่างรวดเร็ว และต่ำอยู่นาน 30 นาที หลังจากนั้นกลับสู่ระดับเดิม ส่วนกลุ่มที่ 3 การให้อิมิดาโซลมีผลให้ความดันเลือดแดงเพิ่มขึ้นและป้องกันความดันเลือดต่ำจากพิษงูได้ ส่วนกลุ่มที่ 4 ซึ่งได้รับอิมิดาโซลในขนาดที่น้อยกว่าไม่สามารถป้องกันความดันเลือดต่ำจากพิษงูได้ใน 10 นาทีแรก แต่ภายใน 30 นาทีความดันเลือดจะสูงกว่าช่วงก่อนให้พิษงู หลังจาก 50 นาทีไปแล้วความดันเลือดในกลุ่มที่ได้รับอิมิดาโซลทุกกลุ่มจะสูงกว่าช่วงก่อนให้พิษงูอย่างชัดเจน ผลของพิษงูแมวเซาต่อปริมาตรเม็ดเลือดอ็อกซิเจนในทุกกลุ่มเพิ่มขึ้นทันทีภายใน 10 นาที หลังจากนั้นจะลดลงภายใน 30 นาทีในกลุ่มที่ 1 ส่วนกลุ่มที่ได้รับอิมิดาโซลทั้ง 3 กลุ่มค่าปริมาตรเม็ดเลือดอ็อกซิเจนจะ

สูงตลอดการทดลอง ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการไหลของเลือดผ่านไต และการกรองของไตในทุกกลุ่มลดลงชัดเจนสอดคล้องกับความดันเลือดแดงที่ลดลง แต่ในกลุ่มที่ได้ อิมิตาโซลค่าทั้งสองนี้ยังต่ำตลอดจนสิ้นสุดการทดลอง แม้ว่าความดันเลือดจะกลับคืนสู่ปกติแล้วก็ตาม ค่าที่ลดลงนี้มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ในช่วงสุดท้ายของการทดลองโดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตข้างซ้าย ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในไตข้างซ้ายของกลุ่ม 3 และ 4 อัตราการไหลของปัสสาวะลดลงในทุกกลุ่ม และจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นเมื่อ 30 นาทีหลังให้พิษงูในกลุ่มที่ 1 เมื่อสิ้นสุดการทดลองอัตราการไหลของปัสสาวะมากกว่าช่วงก่อนให้พิษงู ในทางตรงกันข้ามกลุ่มที่ได้รับอิมิตาโซลค่านี้จะต่ำตลอดไปจนสิ้นสุดการทดลอง และพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม 2 และ 3 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 1 ออสโมลาร์เคลียแรนซ์มีการตอบสนองต่อพิษงูคล้ายกับอัตราการไหลของปัสสาวะ ค่าพลาสมาออสโมลาร์ตีในกลุ่มที่ได้รับอิมิตาโซลมีค่าสูงเกินขีดมาก และมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญหลังได้พิษงู 70 นาที ส่วนค่าพลาสมาอิเล็กโทรลัยท์อื่นๆ มีค่าเปลี่ยนแปลงน้อย การขับทิ้งของสารออสโมลาร์ และอิเล็กโทรลัยท์เป็นไปในรูปแบบเดียวกันทั้งสิ้นคือ ในกลุ่มที่ได้รับอิมิตาโซลการขับสารดังกล่าวทิ้งมีค่าลดลงตลอดการทดลอง และค่าที่ลดลงนี้มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในไตข้างซ้าย ค่าแฟรคชันการขับทิ้งของอิเล็กโทรลัยท์ทุกตัวสูงขึ้นชัดเจนในไตข้างซ้ายของกลุ่ม 3 แฟรคชันการขับทิ้งของอนินทรีย์ฟอสฟอรัสที่สูงขึ้นในไตข้างซ้ายของกลุ่มที่ได้ อิมิตาโซลพบว่าในกลุ่มควบคุมที่ได้รับพิษงูอย่างเฉียบพลันด้วย

จากผลของการทดลองชี้ให้เห็นว่า การฉีดอิมิตาโซลเข้าทางหลอดเลือดแดงของไตต่อเนื่องตลอดเวลาในสุนัขที่ได้รับพิษงูแมว เขาจะทำให้การทำงานของไตลดลง เนื่องจากการเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดในไตเป็นสาเหตุใหญ่ อิมิตาโซลอาจเสริมฤทธิ์ของพิษงูแมว เขามีผลรบกวนการทำงานของเซลล์ในทิวบูลของไต ผลอื่นๆ ของอิมิตาโซลที่นอกเหนือจากการเป็นสารยับยั้งเอ็นไอเอ็มที่รอมบอก เช่น ซินธิ์ ธิสแล้ว การเป็นสารยับยั้งเอ็นไอเอ็ม ไซีโคลออกซิเจนเนส และฤทธิ์เลียนแบบซิมพาทิติก อาจบังคับประโยชน์ที่จะได้รับจากยาในค่านของการยับยั้งการสร้างรอมบอก เช่น

Thesis Title Effect of Russell's viper venom on renal function during intrarenal infusion of thromboxane synthetase inhibitor in dog.

Name Miss Worawan Kingkheawkanthong

Thesis Advisor Associate Professor Dr. Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.

Inter-Department Physiology

Academic Year 1986



ABSTRACT

This investigation was performed to study the effect of Russell's viper venom on renal function during intrarenal arterial infusion of thromboxane synthetase inhibitor in dog. Twenty adult male mongrel dogs were divided into four groups. Group I, control group received an intravenous injection of 0.05 mg/kg of Russell's viper venom. Group II, after 0.05 mg/kg of the venom was injected 40 min, continuous infusion of imidazole (thromboxane synthetase inhibitor) 2 mg/kg/min was administered via left renal artery throughout the experiment. Group III, animals received 2 mg/kg/min of imidazole by intrarenal arterial infusion. After 20 min of the infusion they were envenomated as same as group I while the infusion of imidazole was sustained throughout the experiment. Group IV the animals received 0.5 mg/kg/min of imidazole, and treated in the same manner of group III. Envenomation produced profound hypotension promptly in both group I and II for 30 min then gradually increased to approach pre-envenomation level. Group III, imidazole alone increased mean arterial blood pressure and antagonized hypotensive effect of envenomation which was not apparent in group IV. After envenomation

50 min, mean arterial pressure in all imidazole-treated groups rose above pre-venomation level markedly. Venom injection induced a prompt increase in packed cell volume in all groups. This elevation was persistently significant throughout the experiment in imidazole-treated groups while an increase in group I was transient. Effective renal blood flow and glomerular filtration rate decreased in all groups associated with a fall in blood pressure. In imidazole-treated group exhibited the deterioration of renal blood flow and glomerular filtration rate throughout the experiment in spite of recovery of blood pressure. These declines were significantly different from control group (group I), especially the prominent was seen in the left kidney. Renal vascular resistance was markedly increased in left kidney of group III and IV. Urine flow rate decreased by venomation in all groups. After 30 min of venom injection it gradually increased in group I and became above the control level. In contrast with imidazole-treated group, urine flow rate remained at the low level throughout the experiment. This difference compared to control group was significant in group II and III. The response of osmolar clearance to Russell's viper venom was similar urine flow rate. While plasma osmolarity in imidazole-treated group was elevated which was significantly different from group I in 70 min period of venomation. Plasma electrolyte concentration for sodium, potassium, chloride, calcium and inorganic phosphorus showed no significant change. In imidazole-treated groups all electrolytes excretion of the left kidney were significantly decreased in comparison to group I. Fractional excretion of all electrolytes were strikingly elevated in left kidney of group III. In addition,

fractional excretion of inorganic phosphorus also increased in left kidney of group I and II at 30 min period which imidazole infusion did not start. These results suggest that intrarenal arterial continuous infusion of imidazole aggravated renal function of envenomated dogs which correlated to an increase in renal vascular resistance. Imidazole may enhance effect of Russell's viper venom by interfering tubular cell function. Effects of imidazole other than thromboxane synthetase inhibitor, such as cyclooxygenase inhibitor and sympathomimetic activity may mask the beneficial effect of thromboxane synthesis blocker.



ACKNOWLEDGMENT

I would like to express my deep gratitude to my advisors, Associate Professor Dr. Narongsak Chaiyabutr for his kind advice, guidance, frank and constant encouragement throughout this study.

My sincere and warm appreciation is also express to Professor Dr. Ayus Pichaichanarong, Associated Professor Prapa Loypetjra and all the staffs of Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University for their kindness and provission the facilities used in experimental work. In addition I would like to extend my thanks to the Science Division of the Thai Red Cross Society for the donation of Russell's viper venom, and to Chulalongkorn University for offering Somdej Phramahittahlathibeth Reserch Fund for this study.

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

Finally, I am extremely grateful to my parent for their love, encouragement and everything given to me.



TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	vi
ACKNOWLEDGEMENT	ix
TABLE OF CONTENTS	x
LIST OF TABLES	xi
LIST OF FIGURES	xii
ABBREVIATION	xv
CHAPTER	
I. INTRODUCTION AND AIMS	1
II. BACKGROUND INFORMATION	
1. Prostaglandins and acute renal failure.....	4
2. Renal effects of Russel's viper venom.....	6
III. MATERIALS AND METHODS	
1. Animal preparation.....	9
2. Experimental protocols.....	11
IV. RESULTS	
1. General circulation.....	16
2. Renal hemodynamic.....	22
3. Renal function.....	32
V. DISCUSSION	68
BIBLIOGRAPHY	75
BIOGRAPHY	84

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Effect of Russell's viper venom on general circulation in dogs.....	20
2	Effect of Russell's viper venom on renal hemodynamic of the right and the left kidney in dogs.....	31
3	Effect of Russell's viper venom on renal function of the right and the left kidney in dogs.....	38
4	Effect of Russell's viper venom on plasma osmolarity and electrolytes in dogs.....	45
5	Effect of Russell's viper venom on urinary osmolar and electrolytes excretion of the right and the left kidney in dogs.....	54
6	Effect of Russell's viper venom on fractional electrolytes excretion of the right and the left kidney in dogs.....	67

LIST OF FIGURES

Figure		Page
A	Scheme of experiment	10
B	Diagrammatic illustration of experimental protocol...	12
1	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on mean arterial pressure (MAP) (upper panel) and packed cell volume (PCV) (lower panel) in dogs...	18
2	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on heart rate (HR) in dogs.	19
3	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on effective renal plasma flow (ERPF) in dogs..	26
4	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on effective renal blood flow (ERBF) in dogs...	27
5	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on glomerular filtration rate (GFR) in dogs....	28
6	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on filtration fraction (FF) in dogs.	29
7	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on renal vascular resistance (RVR) in dogs. ...	30
8	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urine volume (V) in dogs.	34
9	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on free water clearance (C_{H_2O}) in dogs.....	35

Figure		Page
10	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary osmolality (U_{Osm}) in dogs.....	36
11	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on osmolar clearance (C_{Osm}) in dogs.....	37
12	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on plasma osmolality (P_{Osm}) in dogs.....	42
13	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on plasma sodium (P_{Na}), plasma potassium (P_K) and plasma chloride (P_{Cl}) in dogs.....	43
14	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on plasma calcium (P_{Ca}) and plasma inorganic phosphorus (P_{Pi}) in dogs.....	44
15	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary osmolar excretion ($U_{Osm}V$) in dogs...	48
16	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary excretion of sodium ($U_{Na}V$) in dogs..	49
17	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary excretion of potassium (U_KV) in dogs.	50
18	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary excretion of chloride ($U_{Cl}V$) in dogs.	51
19	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary excretion of calcium ($U_{Ca}V$) in dogs.	52
20	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on urinary excretion of inorganic phosphorus ($U_{Pi}V$) in dogs.....	53

Figure		Page
21	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on fractional excretion of sodium (FE_{Na}) in dogs.	62
22	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on fractional excretion of potassium (FE_K) in dogs.....	63
23	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on fractional excretion of chloride (FE_{Cl}) in dogs.....	64
24	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on fractional excretion of calcium (FE_{Ca}) in dogs.....	65
25	Effects of intravenous injection of Russell's viper venom on fractional excretion of inorganic phosphorus (FE_{Pi}) in dogs.....	66

ABBREVIATION



AA	=	Arachidonic acid
ARF	=	Acute renal failure
ATN	=	Acute tubular necrosis
c-AMP	=	Cyclic adenosine monophosphate
Ca	=	Calcium
CEI	=	Converting enzyme inhibitor
C_{H_2O}	=	Free water clearance
Cl	=	Chloride
C_{Osm}	=	Osmolar clearance
ERBF	=	Effective renal blood flow
ERPF	=	Effective renal plasma flow
FE	=	Fractional excretion
FF	=	Filtration fraction
GFR	=	Glomerular filtration rate
HR	=	Heart rate
IMID	=	Imidazole
In	=	Inulin
K	=	Potassium
kg bw	=	Kilogram of body weight
L	=	Litre
mEq	=	Milliequivalent
mg	=	Milligram
ml	=	Millilitre
mmHg	=	Millimeter mercury

mOsm	=	Milliosmole
Na	=	Sodium
NSS	=	Normal saline solution
P	=	Plasma
PAH	=	Para-amino-hippurate
PCV	=	Packed cell volume
P _D	=	Diastolic blood pressure
PGs	=	Prostaglandins
PGI ₂	=	Prostacyclin
Pi	=	Inorganic phosphorus
P _S	=	Systolic blood pressure
RAS	=	Renin angiotensin system
RVR	=	Renal vascular resistance
RVV	=	Russell's viper venom
TSI	=	Thromboxane synthetase inhibitor
TXA ₂	=	Thromboxane A ₂
μEq	=	microequivalent
μg	=	microgram
μl	=	microlitre
μOsm	=	microsmole
V	=	Urine flow rate