ผลของพิษงูแมวเซาต่อหน้าที่ของไตในหนูแรทที่ชักนำให้อยู่ในภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์และฮัยโปธัยรอยด์

นางสุภัทรา อมาตยกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สหสาขาวิชา สรีรวิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2531

ISBN 974-569-629-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016125
1030079X

EFFECT OF RUSSELL'S VIPER VENOM ON KIDNEY FUNCTIONS OF HYPERTHYROID AND HYPOTHYROID RATS

Mrs. Supathra Amatyakul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Inter Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

ISBN 974-569-629-3

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Effect of Russell's Viper Venom on Kidney Functions of Hyperthyroid and Hypothyroid Rats.

By Mrs. Supathra Amatyakul

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 Vajravhbhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Associate Professor Twinsri Worawan, MD.)

..... Member

(Associate Professor Prapa Loypetjra, DVM.)

..... Member

(Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.)

..... Member

(Assistant Professor Choogiart Sucanthapree, Ph.D.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

สุภัทรา อมาตยกุล : ผลของพิษงูแมวเซาต่อหน้าที่ของไตในหนูแรทที่ชักนำให้อยู่ในภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์และฮัยโปธัยรอยด์ (EFFECT OF RUSSELL'S VIPER VENOM ON KIDNEY FUNCTIONS OF HYPERTHYROID AND HYPOTHYROID RATS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. นรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร, 90 หน้า

การวิจัยครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาผลของพิษงูแมวเซาต่อการทำงานของระบบหลอดเลือดในร่างกาย ระบบไหลเวียนเลือดในไต และหน้าที่ของไตในสัตว์ทดลองที่ชักนำให้อยู่ในภาวะฮัยเปอร์-ธัยรอยด์และฮัยโปธัยรอยด์

ผลการวิจัยพบว่าหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา 1 วัน สัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่มมีค่าปริมาณเม็ดเลือดแดงอัดแน่นลดลง กลุ่มฮัย.ปอร์ธัยรอยด์มีอัตราการเต้นของหัวใจและค่าเฉลี่ยความดันเลือดในหลอดเลือดแดงลดลง ขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ทั้งสองในกลุ่มควบคุมและกลุ่มฮัยโปธัยรอยด์

กลุ่มควบคุมและกลุ่มฮัยโปธัยรอยด์ พบอัตราการไหลของเลือดผ่านไตและอัตราการกรองผ่านกลอเมอรูลัสลดลง ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตเพิ่มขึ้น การขับออกของโปตัสเซียม คลอไรด์ และแคลเซียมลดลง การขับออกของโซเดียมไม่เปลี่ยนแปลง ค่าแฟรกชั่นของการขับออกของอิเลคโทรไลท์ทั้ง 4 ตัวเพิ่มขึ้น โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าความเข้มข้นในพลาสมา ความเข้มข้นของครีเอทีนีน และยูเรียในพลาสมาเพิ่มขึ้น กลุ่มฮัยเปอร์ธัยรอยด์พบอัตราการไหลของปัสสาวะและค่าเคลียแรนซ์ของน้ำอิสระเพิ่มขึ้น ระดับความเข้มข้นของคลอไรด์และแคลเซียมในพลาสมามีค่าสูงขึ้น โดยพารามิเตอร์อื่นๆไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลง

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าการชักนำให้สัตว์ทดลองเกิดภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ จะลดผลของพิษงูแมวเซาต่อระบบไหลเวียนเลือดในไตและหน้าที่ของไต เชื่อว่าน่าจะเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในพลาสมาซึ่งไปมีผลยับยั้งการสร้างและหลั่งเรนิน มีรายงานว่าระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินทำให้เกิดการหดตัวของระบบหลอดเลือดในไตอันเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาควิชา สัตวศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา สัตวบาล ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2531

SUPATHRA AMATYAKUL : EFFECT OF RUSSELL"S VIPER VENOM ON KIDNEY FUNCTIONS OF HYPERTHYROID AND HYPOTHYROID RATS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF.NARONGSAK CHAIYABUTR,Ph.D. 90 PP.

The present investigation aims to study whether change in renal function of either hyperthyroid or hypothyroid rats is affected by Russell's viper venom.

Decrease in hematocrit value was observed in all three groups of rats given the venom. Heart rate and mean arterial blood pressure decreased in hyperthyroid rats while changes of these two parameters were not found in normal and hypothyroid rats. Renal blood flow and glomerular filtration rate decreased while renal vascular resistance increased in normal and hypothyroid rats. Urinary excretion of potassium , chloride and calcium decreased while no change in urinary excretion of sodium was observed in these two groups. Plasma concentration of the electrolytes did not change but the increase of plasma creatinine and urea were observed. The study in hyperthyroid rats found that urine flow rate , free water clearance , plasma concentration of chloride and calcium increased while the other parameters did not change.

These results indicate that L-thyroxine alleviated the effect of Russell's viper venom. The protective effect of L-thyroxine against the venom nephrotoxicity may be due to the beneficial effect of hypercalcemia which inhibits renin secretion. Renin-angiotensin system has been suggested to induce renal vasoconstriction after envenomation. The renal vasoconstriction may play some roles in the initial pathogenesis of acute renal failure.

ภาควิชา สรีรวิทยา ..... ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา ชีวเวชศาสตร์ .....

ปีการศึกษา ๒๕๓๑ ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my deepest gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Narongsak Chaiyabutr for his immeasurable help during preparation of this thesis, without which the thesis would not have been possible.

My deep appreciation is expressed to Professor Dr. Ayus Pichaichanarong, Associated Professor Prapa Loypetjra and all the staff of the Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, for their interest, kindness and provision the facilities used in experimental work.

I am especially indebted to Associate Professor Dr. Ted Tesprateep of the Department of Pathology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, for his kind advice in pathological study.

I am also indebted to Assistant Professor Dr. Tirasakdi Thavornthon, the head of the Department of Physiology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, for his encouragement throughout my study.

Pleased acknowledgement is given to Mr. Prasert Meeratana for his suggestion of some surgical techniques and his friendliness.

Finally, I would like to extend my thanks to the Graduate School, Chulalongkorn University for funding supports.

TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
TABLE OF CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
SYMBOLS AND ABBREVIATION.....	x iii
CHAPTER	
I. INTRODUCTION AND AIMS.....	1
II. BACKGROUND INFORMATION	
1. Thyroid hormone.....	4
2. Russell's viper venom.....	6
III. MATERIAL AND METHOD	
1. Animals and procedures.....	13
2. The calculation.....	17
IV. RESULTS	
1. Changes in plasma thyroxine concentration and the weight of kidneys in normal, hyperthyroid and hypothyroid rats given Russell's viper venom.....	19
2. Changes in general circulation in normal, hyperthyroid and hypothyroid rats given Russell's viper venom.....	23

3. Changes in renal hemodynamic and renal function in normal, hyperthyroid and hypothyroid rats given Russell's viper venom..... 27

4. Changes in renal pathology in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats given Russell's viper venom..... 47

V. DISCUSSION..... 55

BIBLIOGRAPHY..... 62

BIOGRAPHY..... 73

LIST OF TABLES

Table | Page

1. Effect of subcutaneous injection of Russell's viper venom on plasma thyroxine concentration and the weight of kidneys in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats..... 20

2. Effect of subcutaneous injection of Russell's viper venom on general circulation in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats..... 24

3. Effect of subcutaneous injection of Russell's viper venom on renal hemodynamic in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats..... 28

4. Effect of subcutaneous injection of Russell's viper venom on the rate of urine flow , urinary excretion of electrolytes , osmolar clearance and free water clearance in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats..... 33

5. Effect of subcutaneous injection of Russell's viper venom on plasma osmolality, plasma electrolytes , plasma creatinine and urea concentration in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats..... 39

6. Effect of subcutaneous injection of Russell's viper venom on fractional excretion of electrolytes in normal, hyperthyroid and hypothyroid rats..... 44

LIST OF FIGURES

Figure Page

1. Diagrammatic illustration of experimental protocols.... 14
2. Percent changes of plasma thyroxine concentration and the weight of kidneys in hyperthyroid (T_4) and hypothyroid (TX) rats in comparison to normal (N) rats..... 21
3. Percent changes of plasma thyroxine concentration and the weight of kidneys in nornal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration 22
4. Percent changes of general circulation in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to normal rats ... 25
5. Percent changes of general circulation in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration 26
6. Percent changes of renal hemodynamic in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to normal rats ... 29
7. Percent changes of renal hemodynamic in normal hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration 30
8. Percent changes of the rate of urine flow , osmolar clearance and free water clearance in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to normal rats 34
9. Percent changes of the rate of urine flow , osmolar

Figure Page

clerance and free water clearance in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration 35

10. Percent changes of urinary excretion of electrolytes in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to normal rats 36

11. Percent changes of urinary excretion of electrolytes in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration .. 37

12. Percent changes of plasma osmolality and plasma electrolytes concentration in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to normal rats 40

13. Percent changes of plasma osmolality and plasma electrolytes concentration in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration 41

14. Percent changes of plasma creatinine and urea concentration in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to normal rats 42

15. Percent changes of plasma creatinine and urea concentration in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell's viper venom administration 43

16. Percent changes of fractional excretion of electrolytes in hyperthyroid and hypothyroid rats in comparison to

Figure Page

normal rats 45

17. Percent changes of fractional excretion of electrolytes in normal , hyperthyroid and hypothyroid rats with and without the Russell s viper venom administration 46

18 Microphotograph of the glomeruli , proximal and distal convoluted tubules of normal rats..... 49

19 Focal hemorrhage in intertubular area and hyalin droplets in epithelial cells of normal and thyroidectomized rats received the Russell's viper venom injection..... 50

20 Hyalin casts in the lumen of convoluted tubule of normal and thyroidectomized rats received the Russell' viper venom injection..... 51

21 Hyalin casts in lumen of Henle's loop and collecting tubule in medulla of normal and thyroidectomized rats received the Russell's viper venom injection..... 52

22 Focal thrombophlebitis in thyroidectomized rats received the Russell's viper venom injection..... 53

23 Hyalin casts in which greenish stained hemoglobin could be demonstrable by Puchtler's method..... 54

SYMBOLS AND ABBREVIATIONS

ATP	=	Adenosine triphosphate
BW	=	Body weight
C_{H_2O}	=	Free water clearance
C_{osm}	=	Osmolar clearance
cm	=	Centimetre
dl	=	Decilitre
DNP	=	2 - 4 Dinitrophenol
ERBF	=	Effective renal blood flow
ERPF	=	Effective renal plasma flow
FE_{-}	=	Fractional excretion of electrolyte
FF	=	Filtration fraction
Fig	=	Figure
g	=	Gram
GFR	=	Glomerular filtration rate
Hct	=	Hematocrit
HR	=	Heart rate
kg	=	Kilogram
kid wt	=	Kidney weight
MABP	=	Mean arterial blood pressure
mEq	=	Milliequivalent
µEq	=	Microequivalent
mg	=	Milligram
µg	=	Microgram
min	=	Minute

ml	=	Millilitre
mmHg	=	Millimetre mercury
PAH	=	Para - aminohippuric acid
P_{cr}	=	Plasma concentration of creatinine
P_{e}	=	Plasma concentration of electrolyte
P_{in}	=	Plasma concentration of inulin
P_{osm}	=	Plasma concentration of osmolarity
P_{urea}	=	Plasma concentration of urea
PP	=	Pulse pressure
RVR	=	Renal vascular resistance
sec	=	Second
T_3	=	3,5,3′ - Triiodothyronine
T_4	=	Thyroxine
U_e V	=	Urinary electrolyte excretion
V	=	Urine flow rate