

Abstract

Project Code: TRG6080009

Project Title: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the myotoxic/nephrotoxic venom of *Daboia siamensis* (Russell's viper) in the anesthetized rat

Investigator: Lt. Col. Assistant professor Janeyuth Chaisakul

Background: Snakebite is a life threatening neglected tropical disease that predominately affects impoverished individuals that inhabit rural regions of the tropics, particularly sub-Saharan Africa and South and Southeast Asia. *Daboia siamensis* (the Eastern Russell's Viper) is a medically important snake species that is widely distributed in Southeast Asia, including China and Taiwan. Envenomings by this species can result in systemic bleeding disorders, local tissue injury and/or renal failure.

Objective: To investigate the time course of myotoxicity and nephrotoxicity following envenoming of *D. siamensis* venom and to determine the effectiveness of antivenoms against nephrotoxicity.

Methods: Anesthetized rats were administered *D. siamensis* venom (Russell's viper) either through i.v., i.m. or s.d. route, including a range of dose (250-700 µg/kg). Serial blood samples were collected for measurement of creatine kinase, blood urea nitrogen and creatinine. Antivenom was administered before and 1 h after venom administration to investigate its effect on renal and muscle injuries.

Findings: There was a significant dose-dependent increase in BUN and serum creatinine, but not for creatine kinase. The intramuscular administration of *D. siamensis* venom (700 µg/kg) significantly increased plasma creatinine and BUN levels ($p < 0.05$) in anaesthetised rats, consistent with the early signs of venom-induced nephrotoxicity. The intravenous administration of *D. siamensis* monovalent antivenom at three times higher than the recommended scaled

therapeutic dose, prior to and 1 h after the injection of venom, resulted in reduced levels of markers of nephrotoxicity, although lower doses had no therapeutic effect. Histological examination of kidney displayed extensive tubular injury with glomerular and interstitial congestion. However, indication of muscle injury was not observed.

Conclusions: This finding indicates that nephrotoxicity following envenoming by *D. siamensis* can be prevented by the early administration of high concentration of monospecific antivenom.

Keywords: venom; snake; antivenom; Russell's viper; nephrotoxicity

E-mail Address: jchaisakul@gmail.com

Project Period: April 2017-May 2019

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG6080009

ชื่อโครงการ: เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของพิษต่อกล้ามเนื้อและพิษต่อไตจากงูแมวเซาในหนูขาวที่หมดสติ

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน : พ.ท. ผศ.เจนยุทธ ไชยสกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทนำ การถูกงูกัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่ถูกละเลยอย่างหนึ่ง ซึ่งมักพบในถิ่นทุรกันดารในแถบประเทศเขตร้อน เช่น ในทวีปแอฟริกา เอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ งูแมวเซาเป็นงูพิษชนิดหนึ่งที่เป็นสาเหตุของการบาดเจ็บและเสียชีวิตในหลายประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งจีนและไต้หวัน การบาดเจ็บที่พบหลังถูกงูชนิดนี้กัดได้แก่ การแข็งตัวและการเกาะกลุ่มกันของเลือดผิดปกติ มีการทำลายของเนื้อเยื่อ และภาวะไตวายฉับพลัน

วัตถุประสงค์งานวิจัย ศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อกล้ามเนื้อลายและไตหลังการฉีดพิษเข้าไปในหนูขาวที่หมดสติ รวมถึงการทดสอบประสิทธิภาพของเซรุ่มต้านพิษงูแมวเซาในการป้องกันภาวะไตวายฉับพลัน

วิธีการศึกษา หลังฉีดพิษงูแมวเซาขนาด 250 และ 700 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมไปยังหนูขาวที่หมดสติ จะทำการเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงเวลาที่กำหนดเพื่อทำการตรวจวัดระดับ blood urea nitrogen: creatine kinase และ creatinine หนูทดลองบางกลุ่มจะได้รับการฉีดเซรุ่มต้านพิษงูก่อนการฉีดพิษและหลังการฉีดพิษเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลาการศึกษาจึงทำการเก็บกล้ามเนื้อลายและเนื้อเยื่อไตสำหรับการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาต่อไป

ผลการทดลอง หนูขาวที่ได้รับการฉีดพิษขนาด 700 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางกล้ามเนื้อ จะมีระดับ BUN และ plasma creatinine เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ถึงการเกิดภาวะไตวายฉับพลัน อย่างไรก็ตามพบว่า การฉีดพิษงูแมวเซาเข้าทางกล้ามเนื้อลายของหนูขาวจะไม่ส่งผลถึงการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine kinase ในพาสมาอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ การฉีดเซรุ่มต้านพิษงูแมวเซาในปริมาณที่มากกว่าปริมาณที่ผู้ผลิตแนะนำสามเท่าสามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของระดับ blood urea nitrogen และ creatinine หลังการฉีดพิษงูแมวเซาได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) การศึกษาทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อไตพบการบาดเจ็บและจุดตันของท่อไตหลังการฉีดพิษงู อย่างไรก็ตามไม่พบว่าการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อลายจากการฉีดพิษงูแมวเซาซึ่งจากผลการศึกษาทางพยาธิวิทยานี้มีความสอดคล้องกับผลตรวจระดับเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงหลังการได้รับพิษงูแมวเซา

สรุปผลการทดลอง พืชแมวเซามีผลต่อการเกิดภาวะไตวายฉับพลันอย่างชัดเจน แต่ทำให้เกิดพิษต่อกล้ามเนื้อลายได้น้อยกว่า การรักษาภาวะไตวายฉับพลันสามารถรักษาได้โดยการฉีดเซรุ่มต้านพิษแมวเซาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ผู้ผลิตได้ระบุ (3 เท่า) และต้องได้รับการฉีดเซรุ่มอย่างรวดเร็วหลังถูกงูกัด จึงสามารถลดการเกิดการบาดเจ็บได้อย่างมีประสิทธิภาพ

E-mail Address: jchaisakul@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: เมษายน 2560 ถึง พฤษภาคม 2562

คำหลัก : พืช ูง เซรุ่ม แมวเซา พิษต่อไต