



METABOLIC RESPONSE OF
DIACETOXYSCIRPENOL
TREATED MICE TO VITAMIN A

TADSANEE PUNJANON

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(TOXICOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1990

Copyright by Mahidol University

บันทึกงานการ

จาก

บัณฑิตวิทยาลัย ม.มหิดล

ชื่อวิทยานิพนธ์ : ผลของการให้วิตามินเอในหนูถีบจักรที่ได้รับสาร
ไดอะซิโทกซีเซอ์พินอล

ผู้วิจัย ศศินีย์ บัญจามนต์

ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

วรรณัท สุภพิพัฒน์, Ph.D.

ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์, D.Sc.

ธงธวัช อนุकरะหามนต์, M.D., Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 17 ธันวาคม พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

ไดอะซิโทกซีเซอ์พินอล (Diacetoxycirpenol, DAS, Anguidine) เป็นสารพิษจากเชื้อราพวกฟูซาเรียม ซึ่งก่ออันตรายร้ายแก่มนุษย์และสัตว์ ดีเอเอสจะออกฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์สร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก, เซลล์บุผิวในลำไส้เล็ก, และเซลล์ที่มีหน้าที่สร้างอสุจิในอัณฑะ เป็นต้น

วิตามินเอ เป็นสารที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อต่างๆ และซีสเตอีนมีประโยชน์ในการลดพิษของสารบางชนิดได้ ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ศึกษาพิษของดีเอเอสในหนูถีบจักร และผลของการให้วิตามินเอ หรือวิตามินเอร่วมกับซีสเตอีน ก่อนที่หนูจะได้รับดีเอเอส

จากการศึกษาพบว่า ปริมาณซีโมโกลบิน, ค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น, จำนวนเม็ดเลือดแดง, เเรดิคูลอซัย และ จำนวนเซลล์ในไขกระดูก ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มหนูปกติ กับกลุ่มหนูที่ได้รับดีเอเอส 5 และ 10

มีผลร่วมกันต่อน้ำหนักหัวหนึ่งกิโลกรัม (มก/กก) ในเวลา 1 และ 6 ชั่วโมง จะปรากฏเฉพาะปริมาณเมล็ดเลือดขาวจะเพิ่มขึ้นทั้งชนิดนิวโทรฟิล และลิมโฟไซต์ ในหนูที่ได้รับดีเอเอสขนาด 10 มก/กก น้ำหนักหัว

การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาจะปรากฏเด่นชัด หลังจากที่ได้รับ ดีเอเอสขนาด 10 มก/กก เป็นเวลา 48-72 ชั่วโมง น้ำหนักของ ม้าม, ต่อมไทมัส และอวัยวะ ลดลงในช่วง 4 วันแรก และกลับสู่ภาวะปกติใน 7 วัน ผลทางพยาธิวิทยา พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์บุผิวในลำไส้เล็ก, เซลล์ที่มีหน้าที่ในการสร้างอสุจิ และเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนในอวัยวะ

หนูที่ได้รับดีเอเอสขนาด 20 มก/กก จะมีปริมาณดีเอ็นเอ, อาร์เอ็นเอ ในอวัยวะลดลง รวมทั้งปริมาณเซลล์ในไขกระดูก, เเรดิคูโลซัย, จำนวนเม็ดเลือดแดงลดลง และพบว่าหนูตัวเมียจะไวต่อพิษของดีเอเอสมากกว่า หนูตัวผู้

พบว่าหนูที่ได้รับดีเอเอสขนาด 15 มก/กก ในเวลา 48 ชั่วโมง มีผลทำให้จำนวนเรดิคูโลซัย, เม็ดเลือดขาว ลดลง น้ำหนักของอวัยวะ, ต่อม ไทมัสและม้ามลดลง, ปริมาณดีเอ็นเอ, อาร์เอ็นเอ, โปรตีน รวมทั้งระดับ ฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนลดลงอย่างมาก แต่ปริมาณแอซิกฟอสฟาเตสที่มาจาก ต่อมลูกหมากไม่ต่างจากกลุ่มปกติ

การศึกษาผลของการทำลายโครโมโซม โดยวิธีไมโครนิวเคลียส เทสต์ ของดีเอเอสขนาด 10 มก/กก ในเวลา 48 ชั่วโมง โดยมีไซโค ฟอสฟามายขนาด 40 มก/กก เป็นตัวเปรียบเทียบที่ให้ผลบวก พบว่า ดีเอเอสขนาด 10 มก/กก เป็นสาเหตุให้มีการลดลงของเซลล์ในไขกระดูก อย่างมาก จึงไม่สามารถแสดงผลของการทำลายโครโมโซม ของดีเอเอสด้วย วิธีนี้ได้

ผลของการให้วิตามินเอ ชนิด เรตินิว อะซิเตด ขนาด 1,000

ไม่โครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน ก่อนที่หนูจะได้รับดีเอเอสขนาด 5 มก/กก มีผลให้ปริมาณฮีโมโกลบิน, เม็ดเลือดแดง เเร็ดคูลอยซ์ และจำนวนเซลล์ในไขกระดูกเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับหนูก่อนที่ไม่ได้รับวิตามินเอมาก่อน โดยเซลล์ที่เพิ่มขึ้นเป็นชนิด ไมอีลอยด์, ลิมโฟพลาส และไมอีโลไซท์ หนูที่ได้รับดีเอเอส 10 มก/กก จะมีเซลล์แมคโครฟาจ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเพียง 5 มก/กก ลักษณะของเซลล์สเปอร์มาโตไซ ของกลุ่มที่ได้รับวิตามินเอก่อนดีเอเอส จะมีการแบ่งตัว และไม่ถูกทำลายมากเท่าพวกที่ได้รับดีเอเอสอย่างเดียว

การที่หนูได้รับซิสเตอีน 1211.6 มก/กก และวิตามินเอ 1,000 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน ก่อนได้รับดีเอเอส 5 มก/กก ทำให้ปริมาณฮีโมโกลบิน, ค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น, ปริมาณเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว มีปริมาณเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มหนูที่ไม่ได้รับซิสเตอีนมาก่อน เมคกะคาริโอไซของหนูที่ได้รับวิตามินเอหรือซิสเตอีน มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับดีเอเอส

ผลของการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการให้วิตามินเอ หรือวิตามินเอร่วมกับซิสเตอีน ก่อนที่หนูจะได้รับ ดีเอเอสอาจช่วยให้ค่าทางโลหิตวิทยาบางค่าดีขึ้นได้

Thesis Title METABOLIC RESPONSE OF DIACETOXYSCIRPENOL
TREATED MICE TO VITAMIN A

Name Tadsanee Punjanon

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Supervisory Committee

Voranunt Suphiphat, Ph.D.

Thirayudh Glinsukon, D.Sc.

Tongtavuch Anukarahanonta, M.D., Ph.D.

Date of Graduation 17 December B.E. 2533 (1990)

ABSTRACT

Diacetoxyscirpenol (DAS) is a trichothecene produced by Fusarium species. DAS is cytotoxic to the rapid dividing cells. Vitamin A is essential for cell growth and cysteine has been used to antagonize effect of some chemicals.

This study is conducted to determine the effect of DAS in Swiss mice and to see whether vitamin A pretreatment or cysteine plus vitamin A pretreatment has

any influences on the effect of DAS.

There were no difference in hemoglobin, hematocrit, red blood cell, reticulocyte, platelet and bone marrow cell count of control and DAS treated at 5, 10 mg/KgBW IP for 1,6 hr. White blood cell particularly neutrophil and lymphocyte were elevated in DAS 10 mg/kgBW while the spleen weight was reduced.

The hematological change after one dose of DAS 10 mg/KgBW IP were more obvious at 48-72 hr. Spleen, thymus and testes weight were reduced during the first 4 days and back to normal in 7 days. Alterations were observed in the germinal and interstitial cells of testes.

DAS 20 mg/KgBW IP caused a decrease in DNA and RNA of testes. Hemoglobin, hematocrit, white blood cell, red blood cell count, bone marrow cell, reticulocyte were lower than control. Female was more sensitive than male mice.

DAS 15 mg/KgBW IP 48 hr did reduce reticulocyte, white blood cell, testes, thymus and spleen weight, DNA, RNA, protein content of testes, and serum testosterone. No change in prostatic acid phosphatase was observed.

DAS 10 mg/KgBW IP 24 hr was set up to study chromosomal damage due to DAS by using cyclophosphamide 40 mg/KgBW as a positive control. It was found that DAS caused changes on the proliferation of bone marrow cellular, therefore it was impossible to demonstrate the

alteration on the chromosome by using micronucleus test.

Retinyl acetate 1,000 µg/day P.O. for three consecutive days prior to DAS 5 mg/KgBW increased the hemoglobin content, red blood cell, reticulocyte and bone marrow cell count when compared to the non vit A pretreated groups. Vitamin A improve the myeloid cell especially lymphoblast and myelocyte in bone marrow smear. Macrophage was increase more obvious in DAS 10 mg/KgBW than DAS 5 mg/KgBW. The morphology of spermatocyte in vitamin A pretreated mice was well differentiated than in DAS alone.

Treatment of cysteine 1211.6 mg/KgBW 3 days before vitamin A 1,000 µg/day and DAS 5 mg/KgBW had slightly higher hemoglobin, hematocrit, red blood cell count, and white blood cell count than vitamin A plus DAS at 24 hr after administration. Magakaryocyte in mice treated vitamin A or cysteine was higher than DAS.

Therefore, it is suggested that vitamin A pretreatment alone or cysteine plus vitamin A may give a better picture than DAS in some parameters.