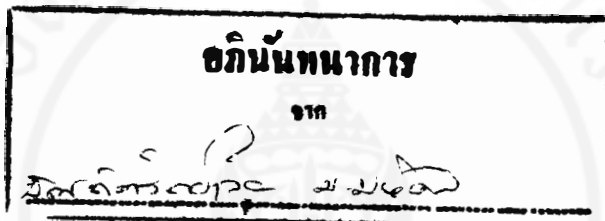




130 JAN 1991

THE SEARCH FOR THE EFFECTIVE
PARAQUAT ANTIDOTE COMBINATIONS

WILAI PETHANAKUL



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

16511

ฉีดพาราคิวทผ่านทางช่องท้องนาน 2 ชั่วโมง วันละ 3 ครั้ง ทุกวัน โดยให้ติดกันนาน 7 วันสามารถทำให้การตายของหนูขาวข้างลงไปจากเดิมตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 6ของการทดลอง แต่หลังจากนั้นพบว่าในวันที่ 7 เเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองจะไม่ต่างจากกลุ่มทดลอง ในขณะที่หนูถีบจักรพบว่า หนูเสดจากว่านหางจระเข้ขนาด 0.25 ซีซี คอตัว ภายหลังจากได้รับพาราคิวททางปากนาน 6 และ 24 ชั่วโมงป้อนวันละ 2 ครั้ง ทุกวันนานติดกัน 7 วัน ทำให้อัตราการตายในวันที่ 7 ลดลง จาก 60% เป็น 26% และ 60% เป็น 33% ตามลำดับ ต่อมาทำการศึกษถึงอุลตราคาร์บอน (ผงถ่านของเมอร์ค) ในการยับยั้งการดูดซึมของพาราคิวทที่ระบบทางเดินอาหาร พบว่า ขนาดของอุลตราคาร์บอนที่ให้ผลสูงที่สุดในการรักษา คือ 2500 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม โดยให้ภายหลังจากที่รับพาราคิวทโดยวิธีให้ทางปากนาน 30 นาที ผลการรักษาครั้งนี้ทำให้อัตราการตายลดลงในหนูขาวจาก 90% เป็น 10% ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้มีการนำไตรคอร์ติน ซึ่งประกอบด้วยสารจำพวกฟอสโฟไลปิดสกัดจากสมอง ส่วนหน้าของวัว ร่วมกับวิตามิน บี12 มา รักษาพิษจากพาราคิวท โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อซ่อมแซมส่วนที่ได้รับความเสียหายของผนังเซลล์ พบว่าเมื่อฉีดไตรคอร์ติน เข้ากล้ามเนื้อขนาด 645 ไมโครกรัมต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว หลังได้รับพาราคิวท โดยวิธีให้ทางปากนาน 24 ชั่วโมง ฉีดวันละ 2 ครั้ง ทุกวันติดกันนาน 7 วัน สามารถลดอัตราการตายในหนูขาวและหนูถีบจักรจาก 60% เป็น 20% และ 40% เป็น 10% ตามลำดับ และเมื่อทำการศึกษาโดยใช้อุลตราคาร์บอนขนาด 1200 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ป้อนสัตว์ทดลองหลังได้รับพาราคิวท นาน 30 นาที ร่วมกับการใช้ไตรคอร์ติน 645 ไมโครกรัม ต่อ กิโลกรัม หลังจากได้รับพาราคิวทมานาน 24 ชั่วโมง โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ 2 ครั้ง ทุกวันติดกันนาน 7 วัน จากแผนงานรักษาครั้งนี้ สามารถลดอัตราการตายของสัตว์ทดลองจาก 100% เป็น 0% ขณะที่การใช้ยาอย่างใดอย่างหนึ่งให้ผลในการรักษาค่ากว่าโดยพบว่าถ้าได้รับอุลตราคาร์บอนอย่างเดียว ขนาด

1200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว จะลดอัตราการตายจาก 100% เป็น 60% ส่วนไตรคอร์ติคสเตียรอยด์ขนาด 645 ไมโครกรัม ต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว จะลดการตายจาก 100% เป็น 80% ส่วนการใช้วันสดจากवानทางจรเข้ ร่วมกับอุลตราคาร์บอน การวิจัยเบื้องต้นพบว่า ยาทั้งสองชนิดนั้นนอกจากไม่เสริมฤทธิ์กันในการถอนพิษพาราควอทแล้ว ประสิทธิภาพยังน้อยกว่าการให้อุลตราคาร์บอนอย่างเดียว จากผลการทดลองครั้งนี้ เชื่อว่าเมื่อมีการแก้ไขพิษจากพาราควอท วิธีที่น่าจะดีที่สุดคือ การพยายามลดการดูดซึมของสารพิษนี้ที่ระบบทางเดินอาหารให้ได้มากที่สุดและเร็วที่สุด จากนั้นทำการรักษา ร่วมกับการใช้ยาที่เสริมสร้างเนื้อเยื่อส่วนที่ถูกทำลายไป ในการทดลองครั้งนี้ไตรคอร์ติค สเตียรอยด์ สามารถลดความรุนแรงของสารพิษจากพาราควอท ได้ แต่กลไกของการใช้ไตรคอร์ติคสเตียรอยด์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาคต่อไป

Thesis Title THE SEARCH FOR THE EFFECTIVE PARAQUAT
ANTIDOTE COMBINATIONS

Name Wilai Pethanakul

Degree Master of Science (toxicology)

Thesis Supervisor Committee

Jutamaad Satayavivad, Ph.D.
Udom Chantharaksri, Ph.D.
Yupin Sanvarinda, Ph.D.

Date of Graduation 14 March B.E.2533 (1990)

ABSTRACT

Paraquat toxicity had been studied by using the commercial product available in the market known as Gramoxone 27.6%. It was found that paraquat caused many pathophysiological changes probably due to the consequence of free radical (O_2^-) that was generated. Dose depended weight loss, increased haematocrit, and elevated blood glucose in serum were detected. It is interesting to observe that the paraquat treated animals would have poor prognosis, if their blood glucose levels were more than 260 mg% . There were also generalized inflammation, especially in brain, heart, lung, liver, and kidney. Attempts have been made to search for the effective paraquat antidote combinations. Fresh Aloe vera gel was used for the

anti-inflammatory purpose. In rats, fresh Aloe vera gel 1 cc/rat, following paraquat intraperitoneal administration for 2 hr., three times daily for 7 days can delay the percent death during 2nd - 6th days of experiments but on the 7th day the percent death of animals was equal to that of control while in mice fresh Aloe vera gel 0.25 cc/mice following paraquat oral administration for 6 and 24 hr., twice daily for 7 days can decrease the percent death on day 7 from 60% to 26% and 60% to 33%, respectively. Ultracarbon was used for the prevention of paraquat absorption through the gastrointestinal tract. The maximum effective dose of Ultracarbon was found by varying doses and time intervals of administration following paraquat challenge. It was found that the maximum effective dose of Ultracarbon was 2500 mg/kg BW. of rats administered 30 minutes following paraquat oral administration. At this dose and time interval, Ultracarbon can reduce the percent death from 90% to 10%. Tricortin a phospholipid preparation extracted from bovine cerebral cortex combined with B12 was used to improve the repairment of the damaged cell . It was found that Tricortin at the dose of 645 mcg/kg BW., injected intramuscularly 24 hr. after paraquat oral administration, and it was given twice daily for 7 days can reduce the percent death both in rats and mice from

60% to 20% and 40% to 10%, respectively. In this study, drug combination has been evaluated by giving Ultracarbon 1200 mg/kg after paraquat administration for 0.5 hr followed by Tricortin injected after paraquat administration for 24 hr., every day for 7 days. It was found that at this treatment schedule the percent death can be reduced from 100% to 0%. The combination of fresh Aloe vera gel and Ultracarbon was less effective than using Ultracarbon alone. The results from this preliminary study suggested that the most effective treatment should be the combination of Ultracarbon with Tricortin, because when Ultracarbon or Tricortin was given alone, the reductions in percent death were 100% to 60%, and 100% to 80%, respectively. Though, Tricortin can reduce the mortality of paraquat treated animals, its mechanism of protective effect is not known, further studies are needed to elucidate its precise mechanism of action.