

ชื่อวิทยานิพนธ์

ผลของสารตัวทำลายอินทรีย์ต่อระดับกรดน้ำดีในปลาสม้า และการขนส่ง
ขับถ่ายสารเคมีโดยตับ

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์

นางสาวสุธันนี สิมะจารีก

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

..... รณน คุ้มวงศ์..... ประธานกรรมการ
(รศ.ดร.วีรพล คุ้มวงศ์วิทย์)

..... ก...... กรรมการ
(รศ.พิศมัย เหล่าภัทรเกษม)

..... กรรมการ
(ผศ.ดร.ยุพา คุ้มวงศ์วิทย์)

บทคัดย่อ

สารตัวทำลายอินทรีย์เข้ากับธาตุคลอรีนเมื่อได้รับในขนาดต่ำ มีรายงานว่าทำให้ตับมีเพียงภาวะบกพร่องหน้าที่การทำงานโดยที่เซลล์ตับยังไม่ถูกทำลาย การตรวจวัดการทำงานตับโดยวิธีปฏิบัติปกติจึงไม่สามารถตรวจพบได้ ในการศึกษาครั้งนี้ ทำการหาผลของการได้รับสารตัวทำลายในขนาดต่ำ ต่อระดับกรดน้ำดีในปลาสม้า และวิเคราะห์ว่าผลต่อระดับกรดน้ำดีจะเป็นตัวชี้ถึงความบกพร่องหน้าที่ของตับได้หรือไม่ โดยทำการศึกษาหน้าที่การขนส่งขับถ่ายสารบางอย่างโดยตับ การศึกษาได้ทำในสัตว์ทดลอง โดยเลือกใช้สาร 1,1,1-trichloroethane (TRI) และ trichloroethylene (TCY) เป็นตัวแทนของสารตัวทำลายอินทรีย์ เนื่องจากมีพิษต่ำ และมีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในโรงงานอุตสาหกรรม และเลือกใช้สาร sulfobromophthalein (BSP) และ indocyanine green (ICG) เป็นสารต้นแบบในการศึกษาหน้าที่ในการขนส่งขับถ่ายสาร การทดลองทำในหนูขาวพันธุ์ Sprague-Dawley เพศผู้ น้ำหนักประมาณ 300-400 กรัม โดยฉีด TRI หรือ TCY ซึ่งละลายในน้ำมันข้าวโพด ในขนาดต่าง ๆ เข้าทางช่องท้องวันละครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 3 วัน หลังจากนั้นแล้ว ยังทำการศึกษาพิษสะสมในระยะกึ่งเฉียบพลันของสารเคมีในขนาดต่ำ โดยให้สัตว์ทดลองได้รับสารเคมีติดต่อกันนาน

14 วัน หลังจากได้รับสารครั้งสุดท้ายนาน 4 ชั่วโมง ทำการเก็บตัวอย่างพลาสมา นำไปวิเคราะห์หาระดับของ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase และ gamma-glutamyl transpeptidase ตลอดจนวัดระดับ total bilirubin และ ระดับกรดยูริก ส่วนการศึกษาหน้าที่การขนส่งขับถ่ายสาร ทำการทดลองโดยฉีด BSP (25 mg/kg) หรือ ICG (5 mg/kg) ทางเส้นเลือดดำ ทำการเก็บตัวอย่างเลือด และนำดีตามเวลาที่กำหนด แล้วนำไปวิเคราะห์หาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์

ผลการศึกษาพบว่า ระดับกรดยูริก จะเพิ่มขึ้นในหนูกลุ่มที่ได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์ในขนาดที่ไม่ทำให้ค่าเคมีคลินิกตัวอื่นเปลี่ยนแปลง และพบว่า ทั้ง TRI และ TCY ในขนาดต่ำที่ไม่เพิ่มระดับกรดยูริกในเลือดจะ ไม่มีพิษสะสมตักค้างต่อตับในระยะกึ่งเฉียบพลัน ส่วนการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า สารตัวทำลายอินทรีย์ในขนาดที่ไม่ทำลายเซลล์ตับ จะไปรบกวนกระบวนการขนส่งสาร BSP แต่ไม่มีผลต่อการขนส่งสาร ICG อย่างไรก็ตาม พบว่า สารตัวทำลายอินทรีย์ทั้งสองมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการขับถ่าย BSP และ ICG ตลอดจนอัตราการไหลของน้ำดี

โดยสรุป สารตัวทำลายอินทรีย์ แม้ว่าจะได้รับในขนาดที่ยังไม่ทำให้เกิดการทำลายของเซลล์ตับ ก็อาจไปรบกวนหน้าที่การขนส่งสารของตับได้ และพบว่า การวัดระดับกรดยูริกในพลาสมา อาจนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดที่ดีในการวัดความบกพร่องของหน้าที่ตับในระยะเริ่มแรกจากการได้รับสารเคมีเหล่านี้

THESIS TITLE : EFFECTS OF ORGANIC SOLVENT EXPOSURE ON PLASMA BILE ACID
LEVELS AND HEPATOBILIARY TRANSPORT OF THE SUBSTRATE

AUTHOR : MISS SUTHANNEE SIMAJAREUK

THESIS ADVISORY COMMITTEE :

..... *Veerapol Kukongviriyapan* Chairman

(Associate Professor Dr.Veerapol Kukongviriyapan)

..... *Pisamai* Member

(Associate Professor Pisamai Luapatarakasem)

..... *Upa Kukongviriyapan* Member

(Assistant Professor Dr.Upa Kukongviriyapan)

ABSTRACT

It has been reported that low level exposure of chlorinated solvents may lead to liver dysfunction without necessary associate with cytotoxicity. The purpose of this study was to evaluate the effects of organic solvent exposure on plasma bile acid levels and hepatobiliary transport of the substrate. 1,1,1-Trichloroethane (TRI) and trichloroethylene (TCY), the relatively less toxic and widely used solvents in many industries were representatives in our study. Sulfobromophthalein (BSP) and indocyanine green (ICG) were used as model substrate of hepatobiliary transport. Male Sprague-Dawley rats (300-400 g) were intraperitoneally injected with various doses of TRI or TCY dissolved in corn oil daily for 3 days and with low doses for 14 days in subacute exposure study. Plasma samples were obtained at 4 hours after the last dose and assayed for alanine aminotransferase,

aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase activities and total bilirubin and primary bile acid levels. Pharmacokinetics of BSP (25 mg/kg) and ICG (5 mg/kg) in rats were studied by intravenous administration. Plasma and bile samples were collected at appropriate times and analyzed for pharmacokinetic parameters.

It is shown that bile acid levels are elevated at dose of solvents that clearly do not alter other biochemical parameters. Subacute low dose exposure of TRI and TCY do not show any signs of cumulative toxicity. Pharmacokinetic analysis indicates that exposure to subcytotoxic doses of the solvents causes impairments of hepatic transport of BSP but without an effect on ICG, however, there is only slight effects on biliary excretion of BSP and ICG and bile flow.

It is concluded that subcytotoxic level exposure of the solvent may lead to dysfunction of hepatic transport of some substrates and plasma bile acid levels may be useful as early indicator of chemical-induced hepatic dysfunction.