

การศึกษาพิษจนศาสตร์ของฟูซารีนอนเอกซ์ในลูกสุกร

Toxicokinetic Studies of Fusarenon-X in piglets

ธนิต แสงเทียนชัย^{1*} ศรีญญา พัวพลเทพ² สุภาภรณ์ อีสริโยดม⁴ อักษร แสงเทียนชัย²

Yoshinori Ikenaka³ Mayumi Ishizuka³ และ อำนาจ พัวพลเทพ²

Thanit Saengtienchai^{1*}, Saranya Poapolathep², Supaporn Isariyodom⁴, Aksorn Saengtienchai²,

Yoshinori Ikenaka³, Mayumi Ishizuka³ and Amnart Poapolathep²

¹นิสิตระดับบัณฑิตศึกษา สาขาเภสัชและพิษวิทยาทางสัตวแพทย์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ เขตจตุจักร กทม 10900

²ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ แขวงลาดยาว เขตจตุจักร กทม 10900

³Laboratory of Toxicology, Department of Environmental Sciences, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060-0818, JAPAN

⁴คณะเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ แขวงลาดยาว เขตจตุจักร กทม 10900

*Corresponding author, E-mail: kkc_andrew@hotmail.com

บทคัดย่อ

ฟูซารีนอนเอกซ์เป็นสารพิษจากเชื้อราในกลุ่มไตรโคเทรีซีน ชนิดบี ซึ่งผลิตจากเชื้อรา *Fusarium crookwellense* พบได้โดยทั่วไปในผลิตภัณฑ์ทางการเกษตรโดยธรรมชาติเช่น ข้าวสาลี และข้าวบาร์เลย์ และมีผลกระทบต่อสุขภาพของคนและสัตว์ อย่างไรก็ตามข้อมูลทางพิษจนศาสตร์ของฟูซารีนอนเอกซ์ยังคงมีข้อมูลค่อนข้างน้อยโดยเฉพาะในปศุสัตว์ ดังนั้นงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงพิษจนศาสตร์ของสารฟูซารีนอนเอกซ์ในลูกสุกร โดยการป้อนสารฟูซารีนอนเอกซ์ ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้กับลูกสุกรจำนวน 5 ตัว เก็บเลือดเป็นระยะที่ 0, 5, 10, 30, 45 นาที และ 1, 2, 4, 8, 12, 24, และ 48 ชั่วโมงตามลำดับ หลังจากนั้นทำการเก็บพลาสมาแล้วทำการวิเคราะห์หาระดับของสารฟูซารีนอนเอกซ์ ด้วยเครื่อง liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) ผลการวิจัยพบว่าสามารถตรวจหาปริมาณฟูซารีนอนเอกซ์ในพลาสมาได้จนถึง 48 ชั่วโมงหลังได้รับสาร ระดับความเข้มข้นสูงสุดของสารพิษในพลาสมามีปริมาณ 72.31 ± 8.30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรที่เวลา 1 ชั่วโมงภายหลังจากลูกสุกรได้รับสาร ค่าการกระจายตัว และ ค่าครึ่งชีวิตของก้างจัดออก มีค่า 0.18 ± 0.82 มิลลิลิตร และ 19.72 ± 3.81 ชั่วโมง ตามลำดับ

คำสำคัญ: ฟูซารีนอนเอกซ์ พิษจนศาสตร์ ลูกสุกร

Abstract

Fusarenon-X (FX), a type B trichothecene mycotoxin, is mainly produced by *Fusarium crookwellense*, which occurs naturally in agricultural commodities such as wheat and barley. FX has been reported to induce adverse health effects in humans and animals. FX toxicokinetics research is necessary because only limited animal pharmacokinetics food producing data are available. Therefore, this research aims to investigate the toxicokinetic properties of FX. FX is administered orally (po) to piglets at a dosage of 1 mg/kg body weight. Blood samples are collected at 0, 5, 10, 30, 45 min and 1, 2, 4, 8, 12, 24, and 48 h, respectively. The concentration of FX in the plasma is measured using LC-ESI-MS/MS. The plasma concentrations of FX in the piglets are determined up to 48 h after po administration. The peak plasma concentration of FX was 72.31 ± 8.30 ng/ml at 1 h after po administration. The values of the volume of distribution at steady state and elimination half-life were 0.18 ± 0.82 ml and 19.72 ± 3.81 h, respectively.

Keywords: Fusarenon-X, Toxicokinetics, Piglets

1. บทนำ

สารพิษจากเชื้อรา (mycotoxin) เป็นสารจำพวก toxic secondary metabolites ที่สร้างขึ้นโดยเชื้อราบางชนิดเมื่อมีอากาศและสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมทั้งในแปลงปลูก และระหว่างการเก็บรักษา จะมีการเจริญเติบโตดีและรวดเร็วมาก และจะสร้างสารพิษ (toxin) ที่เรียกว่า mycotoxin ขึ้นมา เมื่อคนหรือสัตว์ได้รับเข้าไป แม้ในปริมาณเพียงเล็กน้อย จะทำให้เกิดอาการพิษได้ แต่ไม่สามารถถ่ายทอดจากคนหรือสัตว์หนึ่งไปสู่คนหรือสัตว์อื่นได้ โดยการเกิดอาการพิษนี้มักเกิดจากการรับประทานอาหารที่มีการปนเปื้อนของเชื้อรา และสารพิษจากเชื้อราเข้าไป

ฟูซารินอนเอกซ์ (FX; 3, 7, 15-trihydroxy-4-acetoxy-12, 13 epoxytrichothec-9-e-8-on) เป็นสารพิษจากเชื้อราในกลุ่มไตรโคทีซีนชนิด B ที่มีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย 12, 13-epoxytrichothecenes ผลิตจากเชื้อรา *Fusarium crookwellense* ซึ่งเชื้อรานี้สามารถพบได้โดยทั่วไปในผลิตภัณฑ์ทางการเกษตรเช่น ข้าวสาลี และข้าวบาร์เลย์ (IARC, 1993; Poapolathep et al., 2008)

นับถึงปัจจุบันมีข้อมูลยืนยันว่าฟูซารินอนเอกซ์สามารถทำให้เกิดการตายของเซลล์ (Apoptosis) ที่ลำไส้เล็ก ต่อมไทมัส ม้าม ไชกระดูก อัมชะ และเรติคูลูไลโซต์ นอกจากนี้ยังสามารถให้เกิดการกลายพันธุ์ในเม็ดเลือดขาวได้อีกด้วย (Ohta et al., 1978; Forsell & Pestka, 1985; Miura et al., 1998; Poapolathep et al., 2002 and Miura et al., 1998) รายงานว่า ฟูซารินอนเอกซ์สามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ของสัตว์เลี้ยงโดยเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ (Apoptosis) ในเนื้อเยื่อที่สร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายหนูทดลอง อย่างไรก็ตามปัจจุบันข้อมูลทางพิษจลนศาสตร์ของฟูซารินอนเอกซ์ในปศุสัตว์ยังคงมีข้อมูลค่อนข้างน้อย Poapolathep et al., (2002, 2003, 2004) ได้รายงานถึงคุณสมบัติทางพิษจลนศาสตร์และการตกค้างของฟูซารินอนเอกซ์ โดยได้ทำการทดลองป้อนฟูซารินอนเอกซ์ให้กับหนูทดลอง พบว่าสารพิษชนิดนี้สามารถเปลี่ยนรูปไปเป็น นิวาลินอล (NIV) ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ที่ยังคงความเป็นพิษอยู่ในร่างกายสัตว์ และจากการศึกษายังพบว่า ฟูซารินอนเอกซ์สามารถถูกดูดซึมได้รวดเร็วใน

ทางเดินอาหาร และสามารถแพร่ผ่านรก ทั้งยังขับออกทางน้ำนมได้อีกด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า พูซารินอนเอกซ์สามารถเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมเป็นนิวาลินอลได้ในโคกระทงและเป็ด (Poapolathep et al., 2008)

ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยมีความเห็นว่า ควรมีการศึกษาข้อมูลทางพิษจนศาสตร์ การดูดซึมของพูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกรเพิ่มเติม เนื่องจากยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย และมีขีดจำกัดในการวิเคราะห์สารพิษ โดยเฉพาะใน biological fluid

2. วัตถุประสงค์

การศึกษาวิจัยครั้งนี้มีจุดประสงค์ดังนี้

1. เพื่อศึกษาถึงคุณสมบัติทางพิษจนศาสตร์ และการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของสารพิษจากเชื้อราพูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกร
2. เพื่อศึกษาค่าทางพิษจนศาสตร์ของสารพูซารินอนเอกซ์เมื่อให้โดยการป้อนในลูกสุกร

3. อุปกรณ์และวิธีการ

ลูกสุกรอายุ 4 สัปดาห์ น้ำหนักเฉลี่ย 7.44 ± 0.76 กิโลกรัม จำนวน 5 ตัว นำมาจากฟาร์มเกษตรกรในจังหวัดชลบุรี ลูกสุกรทั้งหมดถูกนำมาเลี้ยงและเตรียมความพร้อมของร่างกาย ณ คอกเลี้ยงสัตว์ หน่วยสัตวทดลอง คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนทำการทดลอง ภายใต้การควบคุมของคณะกรรมการจริยธรรมการใช้สัตว์ทดลอง คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ลูกสุกรถูกงดอาหารก่อนการทดลอง 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการป้อนสารละลายพูซารินอนเอกซ์ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เมื่อทำการป้อนสารพิษแล้วจึงทำการเจาะเก็บตัวอย่างเลือด

ปริมาณ 5 มิลลิตรจากลูกสุกรแต่ละตัว ทางเส้นหลอดเลือดคอ (jugular vein) ด้วยกระบอกเก็บหลอดเลือดที่มีสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด ตามช่วงเวลา ดังนี้ 0, 5, 10, 30 และ 45 นาที และ 1, 2, 4, 8, 12, 24 และ 48 ชั่วโมงหลังการป้อนสารพิษ นำตัวอย่างเลือดที่เก็บมาได้ มาทำการปั่นเหวี่ยงเพื่อทำการแยกพลาสมา ด้วยเครื่อง centrifuge ในระดับความเร็วที่ 1,912 g เป็นเวลา 15 นาที พลาสมาที่ได้ทั้งหมดถูกเก็บไว้ภายใต้อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส ก่อนทำการทดลองขั้นต่อไป ขั้นตอนของการสกัดและทำให้บริสุทธิ์ โดยประยุกต์มาจากวิธีของ Poapolathep et al., 2008 พลาสมาปริมาณ 1 มิลลิตร ถูกนำมาสกัดด้วยสารละลายผสมระหว่าง acetonitrile กับน้ำในอัตราส่วน 3:1 และ ammonium acetate 2 กรัม จากนั้นทำให้สารสกัดมีความบริสุทธิ์โดยใช้ C₁₈ Sep-pak silica cartridge (Water®) และนำสารสกัด (elute) ที่ได้มาระเหยโดยใช้ก๊าซไนโตรเจน ที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส จากนั้นเติมสารละลายผสมระหว่างเมทานอลและน้ำในปริมาตร 500 ไมโครลิตร ก่อนนำสารละลายที่ได้ไปทำการวิเคราะห์หาปริมาณสารพิษจากเชื้อราพูซารินอนเอกซ์ด้วยเครื่องมือ liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) ต่อไป

วิธีการวิเคราะห์ประยุกต์มาจากวิธีของ Berthiller et al., 2005 and Kadota et al., 2011 อธิบายโดยสรุปดังนี้ เครื่องมือที่ใช้คือ LC-ESI-MS/MS รุ่น LCMS8030 (Shimadzu, Japan) คอลัมน์ที่มีการัดคอลัมน์เป็นชนิด Synergi 4 μ m Polar-RP 80A° (ขนาด 150 มิลลิเมตร x 4 มิลลิเมตร, เส้นผ่าศูนย์กลาง 4 ไมครอน) ของบริษัท Phenomenax ประเทศสหรัฐอเมริกา คอลัมน์ถูกควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ 45 องศาเซลเซียส ปริมาณสารที่ใช้ในการฉีดเข้าเครื่องเพื่อทำการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ไมโครลิตร มีอัตราการไหลของสารอยู่ที่ 0.4 ไมโครลิตรต่อนาที ใช้ โดยมี Mobile

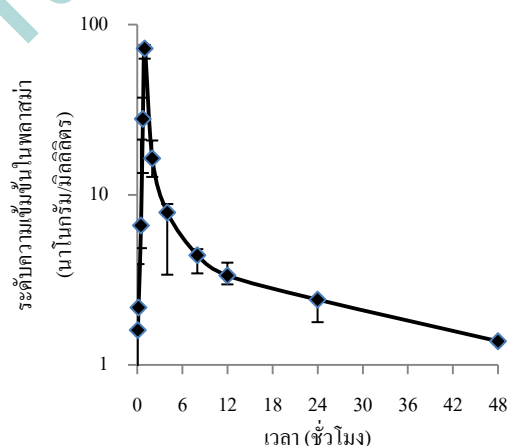
phase ประกอบด้วย สารละลาย 10 มิลลิโมลาร์ของ ammonium acetate ในน้ำกลั่น เป็น Mobile phase A และ Mobile phase B คือ เมทานอล (ระบบเป็น Gradient system ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2) ในส่วนของ MS condition มีดังนี้ LCMS 8030 เป็นแบบ triple quadrupole ที่มี electrospray เป็นส่วนประกอบ วิธีการวิเคราะห์เป็นแบบ multiple reaction monitoring (MRM) negative ion mode ผลการวิเคราะห์ที่ได้นำมาเข้าโปรแกรมสำเร็จรูป Winnonlin® เวอร์ชัน 6.3 (Pharsight Corporation) เพื่อคำนวณหารูปแบบจำลองการกระจายตัวของสารพิษ และหาค่าพารามิเตอร์เพื่อใช้ในการอภิปรายผลการทดลองโดยแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (n=5)

4. ผลการวิจัยและข้อวิจารณ์

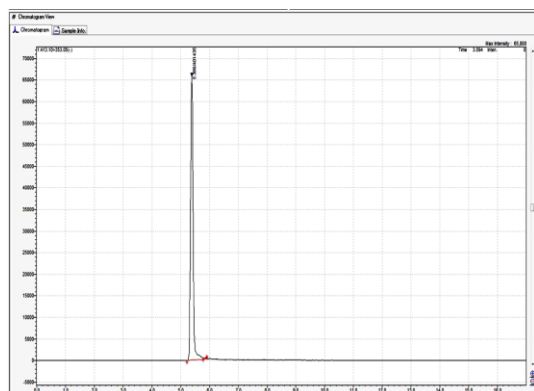
รูปที่ 1 แสดงถึงค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นของฟูซารินอนเอกซ์ ในพลาสมาของลูกสุกร หลังจากป้อนสารพิษในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว จากผลการทดลองสามารถตรวจพบฟูซารินอนเอกซ์ในพลาสมาลูกสุกรได้ตั้งแต่วันที่ 5 ไปจนถึงชั่วโมงที่ 48 หลังจากการป้อนสารพิษ โดยระดับความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) มีค่า 72.31 ± 8.30 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม และช่วงเวลาที่ตรวจพบระดับความเข้มข้นสูงสุด (T_{max}) มีค่า 59 นาที หลังจากการป้อนฟูซารินอนเอกซ์ ซึ่งแบบจำลองการกระจายตัวของสารพิษ (compartmental model) ที่ได้จากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของฟูซารินอนเอกซ์ในพลาสมา กับ เวลา ที่ จะ เป็น แบบ two-compartmental pharmacokinetic model โดยมีค่าร้อยละการคืนกลับ (% recovery) ของฟูซารินอนเอกซ์ในพลาสมา 99.41 ± 0.91 % ค่า limit of quantification (LOQ) ในพลาสมา 1.84 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ค่า limit of detection (LOD) ในพลาสมา 1.11 นาโนกรัมต่อ

มิลลิกรัม และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient; r^2) 0.9995 รูปที่ 2 แสดงถึงโครมาโตแกรมของฟูซารินอนเอกซ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย LC-ESI-MS/MS และมีค่า Retention time อยู่ที่ 5.48 นาที

นอกจากนี้ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดออก (Elimination half-life) มีค่า 19.72 ± 3.81 ชั่วโมง ความสามารถในการกำจัดออก (Total body clearance) มีค่า 0.01 ± 0.01 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง และปริมาตรการกระจายตัว (Volume of distribution) มีค่า 0.18 ± 0.82 มิลลิกรัม หลังจากให้สารพิษฟูซารินอนเอกซ์โดยการป้อนเข้าปากโดยตรงด้วยขนาด 1 มิลลิกรัมต่อ 1 กิโลกรัม น้ำหนักตัว ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางพิษจลนศาสตร์ของฟูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกรแสดงไว้ในตารางที่ 1



รูปที่ 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นในพลาสมา (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, n=5) และเวลา ในลูกสุกรหลังจากการป้อน ฟูซารินอนเอกซ์ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว



รูปที่ 2 แสดงโครมาโตแกรมของฟูซารินอนเอกซ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี LC-ESI-MS/MS

ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, n=5) ทางพิษจลนศาสตร์ของฟูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกร หลังจากการป้อนสารพิษในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว

Toxicokinetic parameter	Mean $\pm$ SD
AUC (hr*ng/ml)	219.31 $\pm$ 155.10
K_{el} (h)	0.33 $\pm$ 2.20
K_{12} (h ⁻¹)	1.42 $\pm$ 1.16
K_{21} (h ⁻¹)	0.13 $\pm$ 0.17
$t_{1/2ab}$ (h)	2.04 $\pm$ 1.42
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.34 $\pm$ 2.27
$t_{1/2\beta}$ (h)	19.72 $\pm$ 3.81
Cl (ml/h)	0.01 $\pm$ 0.01
V_d (ml)	0.18 $\pm$ 0.82
C_{max} (ng/ml)	72.31 $\pm$ 8.30
T_{max} (h)	0.98 $\pm$ 0.26

AUC = area under the curve, $t_{1/2ab}$ = absorption half-life,

$t_{1/2\alpha}$ = distribution half-life, $t_{1/2\beta}$ = elimination half-life

K_{12} , K_{21} = micro-rate constants, Cl = body clearance

K_{el} = elimination rate constant, V_d = volume of distribution

ตารางที่ 2 แสดงถึง Gradient system ที่ใช้สำหรับ Mobile phase A และ B เพื่อทำการวิเคราะห์ด้วย LC-ESI-MS/MS

เวลา (นาที)	% A	% B
0.00	100	0
0.30	95	5
2.00	5	95
15.00	5	95
15.01	95	5

5. การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่าฟูซารินอนเอกซ์มีความสามารถในการถูกดูดซึมและกระจายตัวได้ดี โดยการวิเคราะห์จากค่าพารามิเตอร์ทางพิษจลนศาสตร์พบว่าค่า K_{el} หรือค่าคงที่ในการกำจัดสารพิษของลูกสุกร (0.33 ± 2.20 ชั่วโมง) มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในเป็ด (0.30 ± 0.07 ชั่วโมง) แต่มีค่าน้อยกว่าไก่กระທ (0.54 $\pm$ 0.13 ชั่วโมง) นอกจากนี้ค่าครึ่งชีวิตการขับออกของฟูซารินอนเอกซ์ ($t_{1/2\beta}$) พบว่าในลูกสุกร (19.72 ± 3.81 ชั่วโมง) มีค่ามากกว่าในไก่กระທ (1.22 ± 0.1 ชั่วโมง) เป็ด (2.23 ± 0.06 ชั่วโมง) และเมื่อเทียบกับหนูทดลอง (37.63 ชั่วโมง) พบว่าในลูกสุกรมีค่าน้อยกว่า (Poapolathep et al., 2003, 2008) กอปรกับไก่กระທและเป็ดยังมีความสามารถในการกำจัดสารพิษออกในปริมาณที่สูงกว่าลูกสุกร ดังนั้นมีความเป็นไปได้ว่าลูกสุกรสามารถกำจัดฟูซารินอนเอกซ์ออกจากร่างกายได้ในปริมาณที่น้อยกว่าไก่กระທ เป็ดแต่น้อยกว่าหนูทดลอง จึงทำให้ระดับความเป็นพิษของฟูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกรอาจจะมากกว่าในไก่กระທ เป็ด แต่ยังคงน้อยกว่าหนูทดลอง ภายหลังจากการป้อนฟูซารินอนเอกซ์โดยการกิน ซึ่งการศึกษาพิษจลนศาสตร์ของฟูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกรนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์การปนเปื้อนของสารพิษจากเชื้อราในห่วงโซ่อาหาร โดยเฉพาะอาหารที่

มนุษย์นำมาบริโภค และเพื่อความปลอดภัยของสุขภาพของมนุษย์และสัตว์ต่อไป

นอกจากนี้การวิเคราะห์หาระดับปริมาณของฟูซารินอนเอกซ์ในพลาสมาของลูกสุกรด้วยวิธี LC-ESI-MS/MS นั้นพบว่ามีค่าที่ตรง แม่นยำและมีความจำเพาะเจาะจงต่อสารที่ทำการศึกษาคือเป็นอย่างดียิ่ง ดังนั้นผู้วิจัยมีความเห็นว่า LC-ESI-MS/MS นี้เป็นอีกหนึ่งวิธีที่สามารถนำมาใช้วิเคราะห์หาปริมาณสารพิษจากเชื้อราในพลาสมา และในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

6. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ได้อธิบายถึงลักษณะทางพิษจลนศาสตร์ของฟูซารินอนเอกซ์ในลูกสุกร โดยพบว่าฟูซารินอนเอกซ์สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ใน พลาสมา หลังจากทำการป้อนเข้าทางปากลูกสุกร ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และจากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า ฟูซารินอนเอกซ์มีประสิทธิภาพในการดูดซึมและกระจายตัวที่ดีเมื่อวิเคราะห์ค่าทางพิษจลนศาสตร์เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่ผ่านมา ทั้งในสัตว์ทดลอง (หนู) และสัตว์ปีก (ไก่กระต๊อ และเป็ด) ซึ่งการศึกษานี้สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานทางพิษจลนศาสตร์ของฟูซารินอนเอกซ์ในสัตว์ที่นำมาบริโภคอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อราฟูซาริอานอกจากนี้ LC-ESI-MS/MS สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการตรวจวิเคราะห์หาระดับปริมาณของฟูซารินอนเอกซ์ในพลาสมาได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางพิษจลนศาสตร์จากสารพิษจากเชื้อราที่ได้นี้สามารถนำมาใช้เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการกำหนดค่าปริมาณมาตรฐานค่าสูงสุดของสารพิษที่คนและสัตว์ที่ได้รับ โดยทางผู้วิจัยมีความเห็นว่า การศึกษาพิษจลนศาสตร์ของสารพิษจากเชื้อราโดยเฉพาะกลุ่มไตรโครทีซีนนี้มีความสำคัญต่อผู้บริโภคเป็นอย่างมาก จึง

ควรได้รับการพัฒนาวิธีการสกัด วิธีการตรวจสอบวิธีการวิเคราะห์ ที่มีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น เพื่อที่จะได้นำข้อมูลดังกล่าวมากำหนดค่ามาตรฐานการปนเปื้อนค่าสูงสุด และเพื่อสุขภาพอนามัยที่ดีของคนและสัตว์ในอนาคต

7. กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

8. บรรณานุกรม

- Berthiller, F., Schuhmacher, R., Buttinger, G., Krska, R. (2005). Rapid simultaneous determination of major type A- and B-trichothecenes as well as zearalenone in maize by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 1062, 209–216.
- Forsell, J. H., Pestka, J.J. (1985). Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen- induced human lymphocyte blastogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 1304–1307.
- IARC. (1993.) Toxins derived from *Fusarium graminearum*, *F.culmorum* and *F. crookwellense*: Zearalenone, deoxynivalenol, nivalenol and fusarenon-X. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research of Cancer, Lyon. 56, 397–444.
- Kadota, T., Kimura, M., Hirano, S., Tajima, O., Nakajima, T., Kamata, Y., Sugita-Konishi Y. (2011). Development of a simultaneous liquid chromatography/tandem mass spectrometric

- method for the determination of type B trichothecenes, their derivatives, and precursors in wheat. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 25, 3481–3490.
- Miura, K, Nakajima, Y., Yamanaka, N., Terao, K., Shibato, T., Ishino, S. (1998). Induction of apoptosis with fusarenol-X in mouse thymocytes. *Toxicol.* 127, 195-206.
- Ohta, M., H. Matsumoto, K. Ishii, and Y. Ueno. (1978). Metabolism of trichothecene mycotoxins II. Substrate specificity of microsomal deacetylation of trichothecenes. *J. Biochem.* 84: 697–706.
- Poapolathep, A., Ohtsuka, R., Kiatipattanasakul, W., Ishigami, N., Nakayama, H., Doi, K. (2002). Nivalenol-induced apoptosis in thymus, spleen and Peyer's patches of mice. *Exp. Toxicol. Pathol.* 53, 441–446.
- Poapolathep, A, Sugita-Konishi, Y., Doi, K., Kumagai, S. (2003). The fates of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenol-X, in mice. *Toxicon.* 41, 1047-1054.
- Poapolathep, A, Sugita-Konishi, Y., Phitsanu, T., Doi, K., Kumagai, S. (2004). Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenol-X, in mice. *Toxicon.* 44, 111-113.
- Poapolathep, A., Poapolathep, S., Sugita-Konishi, Y., Imsilp, K., Tassanawat, T., Sinthusing, C., Itoh, Y. and Kumagai, S. (2008) Fate of Fusarenol-X in Broilers and Ducks. *Poul. Sci.* 87, 1510-1515.
- Qinghua, W., Vlastimil, D., Lingli, H., Kamil, K., and Zonghui, Y. (2010). Metabolic pathways of trichothecenes: A review. *Drug Metabolism Reviews.* 42(2): 250 – 267.