

รายงานผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์ (ฉบับปรับปรุง)

SCI5603025

ผลของงาดำคั่วต่อความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากการชักนำด้วยพาราเซตามอลในหนู

Effects of Roasted Sesame Seed on Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rat

นางสถาพร พฤทธิพรฉาย<sup>1</sup>, นางสาว เบญจมาศ จันทร์ฉวี<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา 90112 โทรศัพท์ 074-446678 โทรสาร 074-446678

## สารบัญ

หน้า

สารบัญตาราง	1
สารบัญภาพ	2
กิตติกรรมประกาศ	3
บทคัดย่อ	4
บทนำ	6
การตรวจเอกสาร	8
วิธีการทดลอง	27
ผลการทดลอง	43
วิจารณ์ผลการทดลอง	72
สรุปผลการทดลอง	77
เอกสารอ้างอิง	78
ภาคผนวก	88



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.1 การใช้งานในทางด้านอุตสาหกรรม ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและ ในทางยา	11
ตารางที่ 1.2 ขนาดและวิธีใช้ยา paracetamol	14
ตารางที่ 1.3 ยา สารเคมีหรืออาหารบางชนิดที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ paracetamol	19
ตารางที่ 2.1 สารเคมีที่ใช้ในการศึกษาผลของงาดำคั่วต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ paracetamol ในหนู	27
ตารางที่ 2.2 สารเคมีที่ใช้ในการศึกษาผลของงาดำคั่วในการป้องกันการเกิดพิษ ต่อตับที่ถูกชักนำด้วย paracetamol ในหนู	28
ตารางที่ 2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง	31
ตารางที่ 3.1 ค่าความแม่นยำและความถูกต้องภายในวันเดียวกัน และระหว่างวันของวิธี สำหรับตรวจวัด paracetamol ในพลาสมา	46
ตารางที่ 3.2 ร้อยละของการคืนกลับของสารมาตรฐาน paracetamol ในพลาสมา	47
ตารางที่ 3.3 ค่า LLOQ ของสารมาตรฐาน paracetamol ในพลาสมา	48
ตารางที่ 3.4 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ paracetamol ในหนูกลุ่มที่ได้รับ paracetamol 25 mg/kg BW, 30% gum acacia และ paracetamol 25 mg/kg BW และกลุ่มที่ได้รับงาดำคั่ว 1 g/kg BW และ paracetamol 25 mg/kg BW	50
ตารางที่ 3.5 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ paracetamol ในหนู กลุ่มที่ได้รับ paracetamol 1.5 g/kg BW, กลุ่มที่ได้รับ 30% gum acacia paracetamol 1.5 g/kg BW และกลุ่มที่ได้รับงาดำคั่ว 1 g/kg BW paracetamol 1.5 g/kg BW	53
ตารางที่ 3.6 ผลของระดับ AST และ ALT ในเซรัมของหนูขาว	55
ตารางที่ 3.7 ผลการทำงานของเอนไซม์ GST ในตับของหนูขาว	58
ตารางที่ 3.8 ผลของระดับ total glutathione, reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione(GSSG) และอัตราส่วนระหว่าง GSH/GSSG ในตับของหนูขาว	59

## สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปที่ 1.1	โครงสร้างทางเคมีของ paracetamol	15
รูปที่ 1.2	แสดงกระบวนการเมแทบอลิซึมของ paracetamol	17
รูปที่ 1.3	วิธีการกำจัดสาร NAPQI โดยการทำปฏิกิริยากับ glutathione และ glutathione-s- transferase	24
รูปที่ 3.1	โครมาโทแกรมของ paracetamol และ theophylline (internal standard) ในตัวอย่าง	44
รูปที่ 3.2	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าเฉลี่ยของ peak area ratio (mean±SD) ของ paracetamol ในพลาสมา	45
รูปที่ 3.3	กราฟแสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของ paracetamol 25 mg/kg ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ	49
รูปที่ 3.4	กราฟแสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของ paracetamol 1.5 g/kg ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ	52
รูปที่ 3.5	ผลของงาดำคั่วต่อระดับ AST และ ALT ในซีรัมของหนูขาวภายหลังจากการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม	56
รูปที่ 3.6	ผลของงาดำคั่วต่อการทำงานของเอนไซม์ GST ในตับของหนูขาวภายหลังจากการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม	58
รูปที่ 3.7	ผลของงาดำคั่วต่อระดับของกลูตาไทโอนโดยรวมในตับของหนูขาวภายหลังจากการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม	60
รูปที่ 3.8	ผลของงาดำคั่วต่อระดับของกลูตาไทโอนรูปรีดิวซ์ในตับของหนูขาวภายหลังจากการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม	62
รูปที่ 3.9	ผลของงาดำคั่วต่อระดับของกลูตาไทโอนรูปออกซิไดซ์ในตับของหนูขาวภายหลังจากการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม	63
รูปที่ 3.10	ผลของงาดำคั่วต่อสัดส่วนระหว่าง GSH/GSSG ในตับของหนูขาวภายหลังจากการบริหารยาที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม	64
รูปที่ 3.11	การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของเซลล์ตับในแต่ละกลุ่ม	66

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยเรื่องนี้สำเร็จลงได้ เพราะได้รับความกรุณาจากบุคคลหลายท่านและจากหลายหน่วยงาน ข้าพเจ้าจึงขอขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้ ดังนี้

ขอขอบคุณ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ด้านสถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ต่างๆ สำหรับการศึกษ และการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ด้านสถานที่ และเครื่องมือวิเคราะห์สำหรับการศึกษา และการทำวิจัย

ขอขอบคุณ สถานสัตว์ทดลองภาคใต้ และเจ้าหน้าที่ทุกคนที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้สถานที่สำหรับการทำวิจัยในสัตว์ทดลอง และให้ความช่วยเหลือในการเบิกสัตว์ทดลอง

และขอขอบคุณมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ได้ให้ทุนวิจัยในครั้งนี้

สถาพร พงษ์พิพรรลยา

เบญจมาศ จันทร์ฉวี

## บทคัดย่อภาษาไทย

มีการศึกษาว่าเมล็ดงาและน้ำมันงามีผลในการลดความเครียดออกซิเดชันที่เกิดจากอนุมูลอิสระ และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครม P450 ชนิด CYP1A1, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 และ CYP 2E1 ในการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของงาดำต่อความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากการชักนำด้วยพาราเซตามอล (paracetamol) ในหนู โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ส่วน ส่วนที่ 1 ศึกษาผลของงาดำต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ paracetamol ในขนาดที่ใช้ในการรักษา (25 mg/kg BW) และในขนาดที่เป็นพิษต่อตับ (1.5 g/kg BW) ในหนูขาว ส่วนที่ 2 ศึกษาผลของงาดำในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่เกิดจากการชักนำด้วยพาราเซตามอล เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน การศึกษาผลของงาดำต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพาราเซตามอล พบว่างาดำขนาด 1 g/kg BW ทางปากครั้งเดียวไม่มีผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของพาราเซตามอลในหนูที่ได้รับในขนาดที่ใช้ในการรักษาทางปากครั้งเดียว (25 mg/kg BW) และขนาดสูงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับทางปากครั้งเดียว (1.5 g/kg BW)

การศึกษาผลในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่เกิดจากการชักนำด้วยพาราเซตามอลในขนาด 1.5 g/kg BW ในหนูขาวใหญ่ เปรียบเทียบกับ N-acetylcysteine (NAC) พบว่างาดำขนาด 1 g/kg BW ทำให้ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ลดลงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ NAC ขนาด 2.4 mmolar/kg BW งาดำและ NAC ไม่มีผลต่อการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ glutathione S-transferase (GST) นอกจากนี้การวัดระดับ glutathione (GSH) พบว่าหนูที่ได้รับงาดำตามด้วยพาราเซตามอลมีระดับ total glutathione (GSH) และ ระดับ reduced glutathione (GSH) เพิ่มขึ้น ระดับ oxidized glutathione (GSSG) ลดลง สอดคล้องกับหนูที่ได้ NAC

ดังนั้นกล่าวได้ว่างาดำสามารถป้องกันการบาดเจ็บของตับ ที่เกิดจากการชักนำด้วยพาราเซตามอลไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของพาราเซตามอล แต่เกิดจากงาดำมีผลไปลดระดับเอนไซม์ AST และ ALT และเพิ่มระดับ GSH ภายในเซลล์ ซึ่งเป็นสารสำคัญในการกำจัดสารพิษ และสารอนุมูลอิสระ ที่ก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ตับ

## บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Sesame seed and oil has been documented to inhibit free radical that cause oxidative stress and inhibit CYP1A1, CYP2C9 CYP2D6, CYP3A4 and CYP 2E1. This study was aimed to investigate the effect of roasted sesame seed on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. This study was divided into 2 parts consisting of the effects of roasted sesame seeds on pharmacokinetics of therapeutic and toxic doses of paracetamol and protective effects of roasted sesame seeds on paracetamol induced-hepatotoxicity in rats. In part I, roasted sesame seeds (1 g/kg BW) did not affect the pharmacokinetics of paracetamol in rats during given the therapeutic dose (25 mg/kg BW) and toxic dose of paracetamol (1.5 g/kg BW).

In part II, the protective effects of roasted sesame seeds on paracetamol (1.5 g/kg BW) induced-hepatotoxicity have been studied and compared with the effects of N-acetylcysteine (NAC) in rats. The results showed that the level of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in rats receiving roasted sesame seeds (1g/kg BW) followed with paracetamol (1.5 g/kg BW) was significantly decreased ( $p<0.05$ ) when compared with paracetamol treated alone. The levels of both enzymes were not significantly different when compared with NAC followed with paracetamol treated group. The activity of glutathione s transferase (GST) in roasted sesame seeds or NAC followed with paracetamol treated groups was not significantly different when compared with paracetamol treated alone. In addition, the levels of total glutathione (GSH and GSSG) and reduced glutathione (GSH) in roasted sesame seeds or NAC followed with paracetamol treated group were significantly increased ( $p<0.05$ ) when compared with paracetamol treated alone. The level of oxidized glutathione (GSSG) was trended downward when compared with paracetamol treated alone. However, the redox ratio of GSH/GSSG of roasted sesame seeds or NAC followed with paracetamol treated group were significantly increased ( $p<0.05$ ) as compared with paracetamol treated group. It's suggested that the mechanism of hepatoprotective effects of roasted sesame seeds was due to increase GSH level and increase redox ratio not by alter pharmacokinetic parameters of paracetamol.