บทที่ 3

ผลการทดลอง

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในงานวิจัยครั้งนี้ จะนำข้อมูลที่ได้จากการทดลองซ้ำ 2 ครั้งมารวมกัน (n = 8-10 ตัว) แล้วหาค่าเฉลี่ยของข้อมูลรวมในแต่ละกลุ่มที่ทำการทดลอง

1. ผลการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟน ที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับได้มากกว่า 50% โดยมีระดับเอนไซม์ transaminase (SGOT และ SGPT) ในซีรั่มและผลการตรวจทาง histopathology เป็นพารามิเตอร์ในการบ่งชี้พยาธิสภาพของเซลล์ตับ

1.1 ผลการศึกษาระดับเอนไซม์ transaminase ในซีรั่ม

จากการทดลองพบว่า ระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ sucrose 3 มิลลิลิตรที่เวลาต่าง ๆ แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 18) ในการเปรียบเทียบระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาเริ่มต้น พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 19)

ระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (900, 1200 และ 1500 $mg.kg^{-1}$) เริ่มเพิ่มขึ้น ($p < 0.05$) ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ต่อมาที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนขนาด 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมลดลงสู่ระดับปกติ ($p > 0.05$) แต่หนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนขนาด 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมและ 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ระดับเอนไซม์ยังคงเพิ่มสูงอยู่ จนถึงเวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวทั้งสองกลุ่มจึงกลับสู่สภาวะปกติ (รูปภาพที่ 20)

สำหรับระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนทุกกลุ่มเริ่มเพิ่มขึ้นโดยแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ระดับเอนไซม์ SGPT เพิ่มขึ้นสูงสุดที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน และกลับลงสู่ระดับปกติที่เวลา 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน แต่หนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนขนาด 1200

มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และ 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะมีระดับเอนไซม์ SGPT เพิ่มขึ้นสูงสุดที่เวลา 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน และระดับเอนไซม์ลดลงจนแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ที่เวลา 60 และ 72 ชั่วโมงตามลำดับ (รูปภาพที่ 21)

เมื่อพิจารณาจากระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT แล้วจะเห็นว่า อะเซตามิโนเฟนขนาด 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทำให้ระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวเพิ่มขึ้น (82.81 ± 5.99 SFunits/ml) ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ($p < 0.05$) จากนั้นจึงลงสู่สภาวะปกติ (62.82 ± 2.04 SFunits/ml) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (57.30 ± 2.35 SFunits/ml) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน สำหรับระดับเอนไซม์ SGPT เพิ่มขึ้นที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟนเช่นเดียวกัน (33.98 ± 5.83 SFunits/ml) และจะยังคงสูงอยู่จนกระทั่งเวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (22.73 ± 2.84 SFunits/ml) จากนั้นจึงกลับสู่สภาวะปกติในเวลา 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (16.42 ± 2.66 SFunits/ml)

หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนขนาด 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า ระดับเอนไซม์ SGOT เพิ่มขึ้นที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (78.34 ± 4.71 SFunits/ml) และยังคงดำเนินอยู่ต่อไปจนกระทั่งเวลา 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (78.55 ± 3.49 SFunits/ml) จากนั้นจึงลดลงสู่สภาวะปกติที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (68.18 ± 4.57 SFunits/ml) สำหรับระดับเอนไซม์ SGPT เพิ่มขึ้นสูงสุด ที่เวลา 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (39.61 ± 1.96 SFunits/ml) โดยระดับเอนไซม์เริ่มเพิ่มขึ้นที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (32.20 ± 6.50 SFunits/ml) ($p < 0.05$) และยังคงสูงอยู่จนถึง 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (29.00 ± 2.33 SFunits/ml) จากนั้นระดับเอนไซม์ SGPT จึงลดลงสู่สภาวะปกติที่เวลา 72 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (19.63 ± 1.89 SFunits/ml)

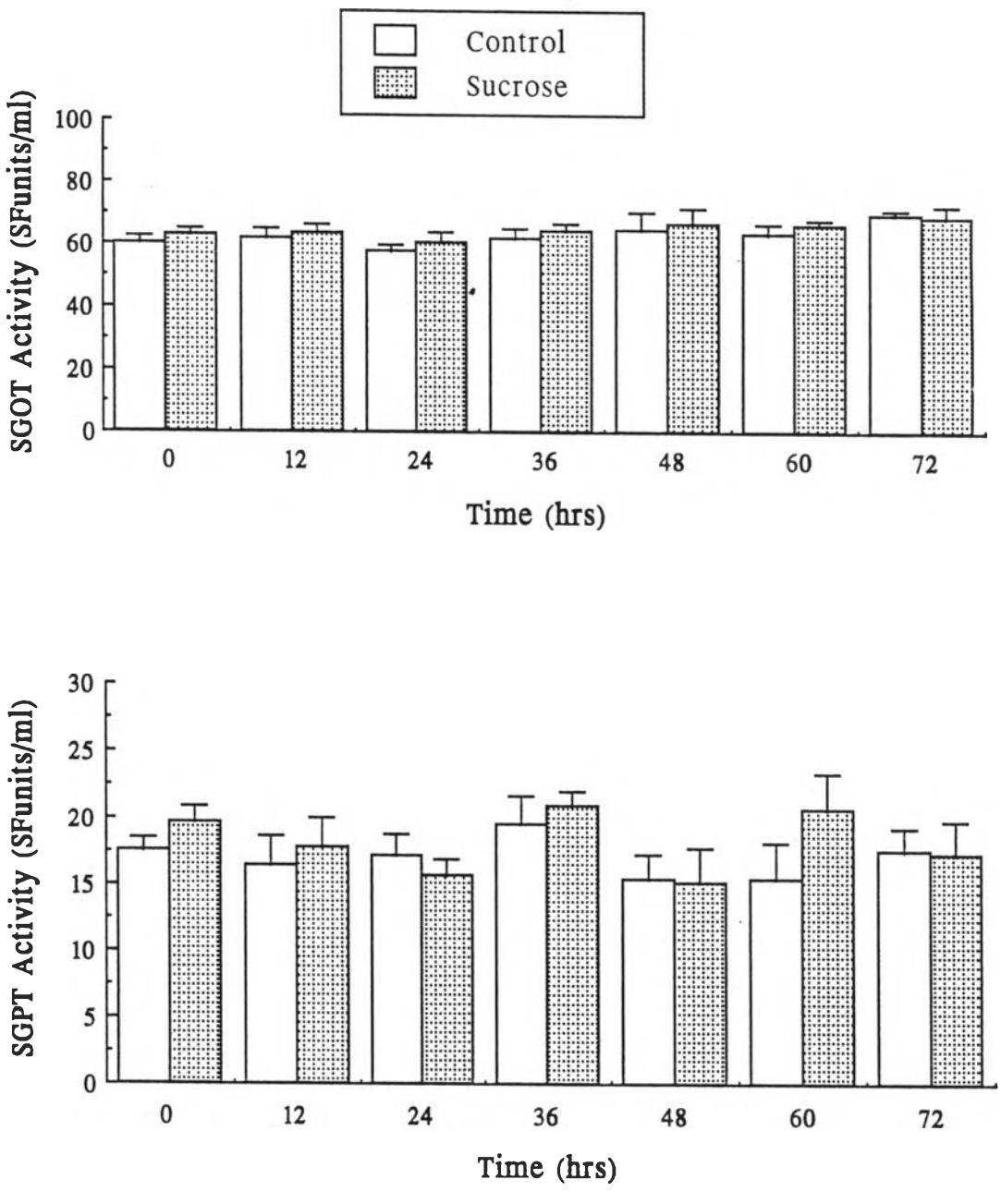
สำหรับอะเซตามิโนเฟนขนาด 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นขนาดที่เหมาะสมในการนำไปเป็นสารก่อพิษต่อตับ เนื่องจากพบว่าลักษณะการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มของหนูกลุ่มนี้ ไม่แตกต่างจากการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มของหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนขนาด 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม คือ ระดับเอนไซม์ SGOT เพิ่มขึ้นที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (76.74 ± 4.24 SFunits/ml) ($p < 0.05$) ระดับเอนไซม์ SGOT เพิ่มขึ้นสูงสุดที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (79.81 ± 4.60 SFunits/ml)

จากนั้นจึงเริ่มลดลงจนแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (64.40 ± 5.45 SFunits/ml) สำหรับระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเพิ่มขึ้นสูงสุด 2 ช่วงคือ ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (34.23 ± 5.62 SFunits/ml) และ 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (34.90 ± 2.65 SFunits/ml) จากนั้นระดับเอนไซม์ SGPT จึงลดลงสู่ระดับปกติที่เวลา 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (22.38 ± 3.16 SFunits/ml) (รูปภาพที่ 22 และรูปภาพที่ 23)

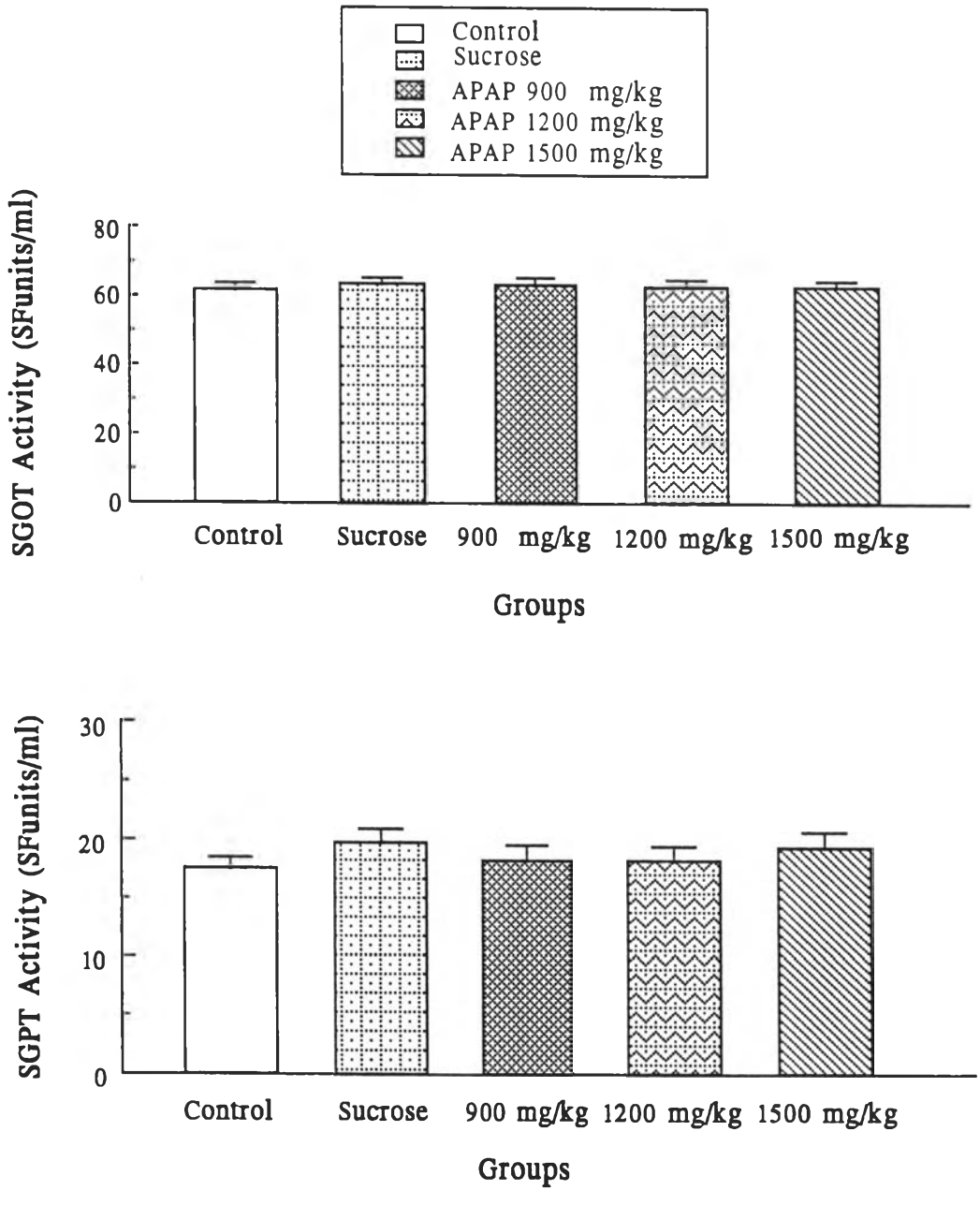
1.2 ผลการตรวจสอบชิ้นเนื้อตับทาง histopathology

จากการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับได้มากกว่า 50 % โดยมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทาง histopathology เป็นพารามิเตอร์ในการบ่งชี้ พบว่า ลักษณะทาง histopathology ของเซลล์ตับหนูขาวในกลุ่มควบคุมและกลุ่ม sucrose ไม่แตกต่างกัน (รูปภาพที่ 24) โดยเซลล์มีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ เป็นรัศมีออกจาก central vein นิวเคลียสกลมมีนิวคลีโอลัสชัดเจนอยู่กลางเซลล์ ขอบเขตของเซลล์และนิวเคลียสชัดเจน cytoplasm ติดสีสม่ำเสมอ

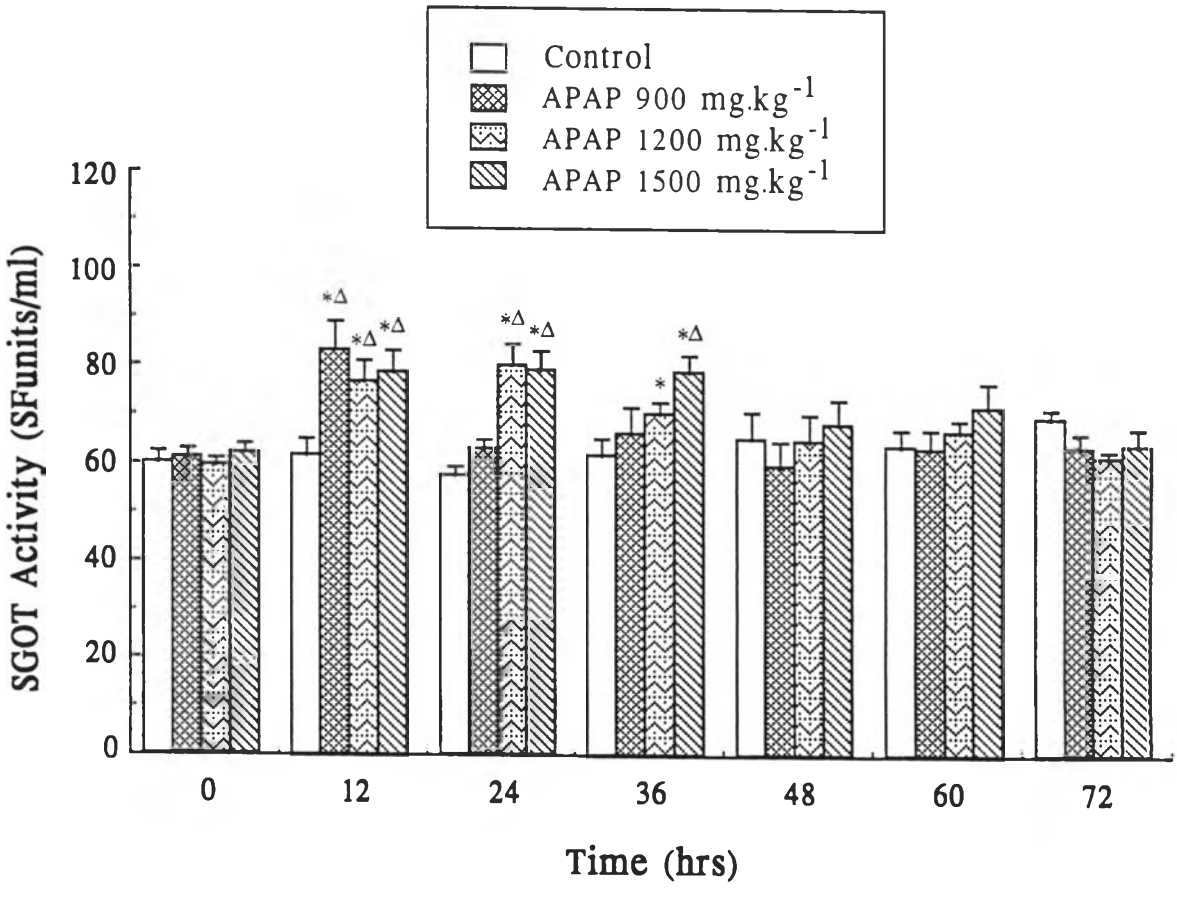
ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน พบว่า เซลล์ตับของหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ยังคงมีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบและเป็นรัศมีออกจาก central vein มีการคั่งของเลือดใน central vein และ sinusoid รอบ ๆ central vein การติดสี H & E ของ cytoplasm ไม่สม่ำเสมอ ขอบเขตของเซลล์ไม่ชัดเจน ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +1 (รูปภาพที่ 25) ในหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า เซลล์ตับหนูขาวที่อยู่รอบ ๆ central vein ยังคงมีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบและเป็นรัศมีออกจาก central vein มีการบวมน้ำ (hydropic degeneration) ของเซลล์ตับที่อยู่รอบ ๆ central vein และมี vacuolar degeneration ของเซลล์ตับบริเวณ midzone นอกจากนี้ยังมีการคั่งของเลือดใน central vein และ sinusoid เช่นกัน ระดับการถูกทำลายของเซลล์ตับเท่ากับ +2 หรือประมาณ 50 % (รูปภาพที่ 26) สำหรับหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมพบว่า มีการทำลายของเซลล์ตับเป็นวงกว้าง การเรียงตัวของเซลล์ตับไม่เป็นระเบียบ cytoplasm ติดสี H & E ไม่สม่ำเสมอ มีการตายของเซลล์รอบ ๆ central vein (centrilobular necrosis) และ midzone จะเหลือเซลล์ปกติอยู่ระหว่างบริเวณที่มี centrilobular necrosis และ midzone น้อยมาก ระดับการถูกทำลายของเซลล์ตับเท่ากับ +3 หรือมากกว่า 50 % (รูปภาพที่ 27)



รูปภาพที่ 18 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มหนูขาวกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ 60% sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร ที่เวลาต่าง ๆ (Mean ± SEM)



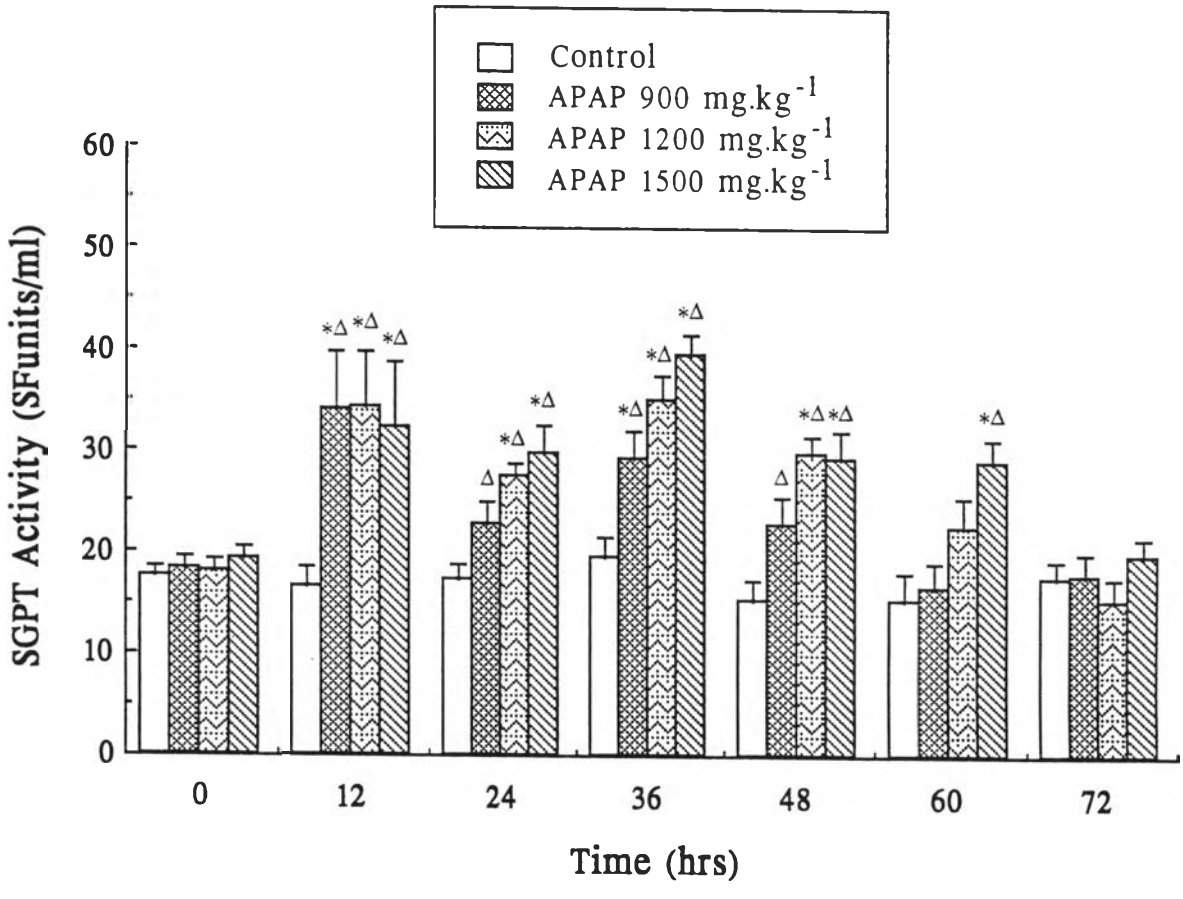
รูปภาพที่ 19 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาเริ่มต้น ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)



รูปภาพที่ 20 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เวลาต่าง ๆ ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

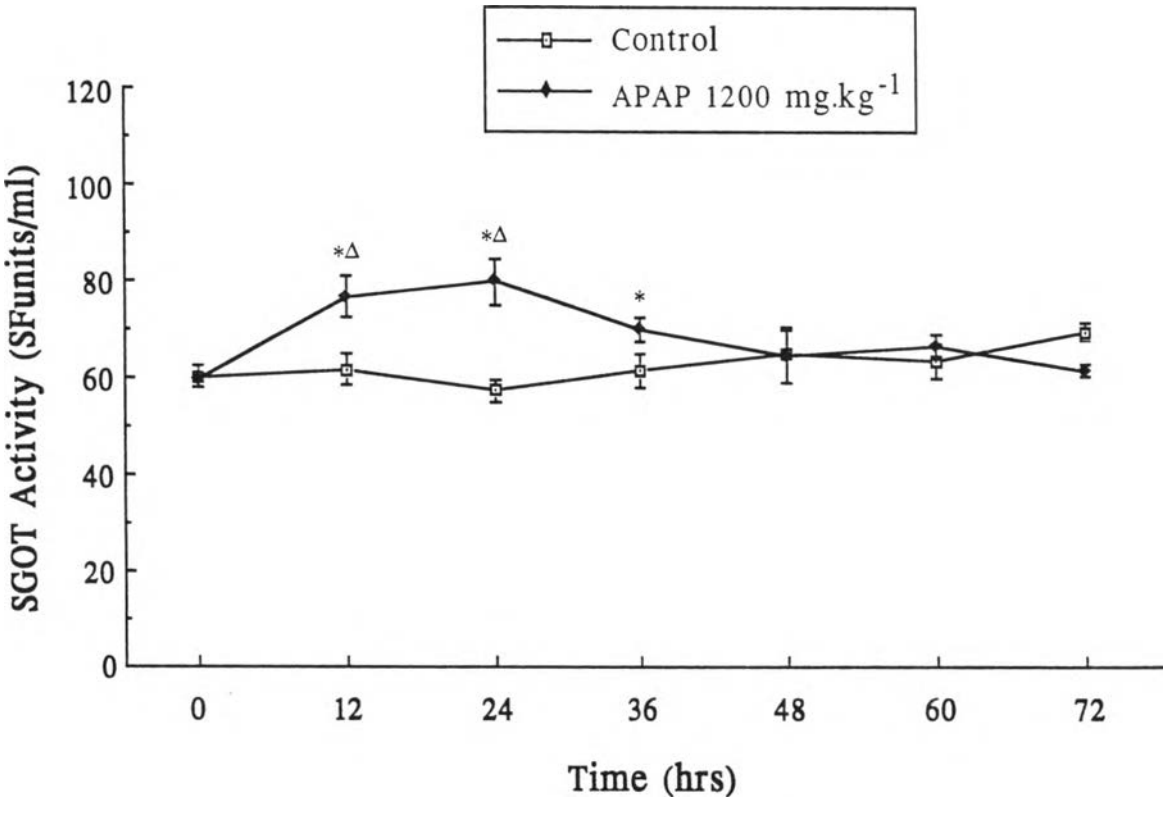
$^{\Delta}$ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 21 แสดงระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เวลาต่าง ๆ ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

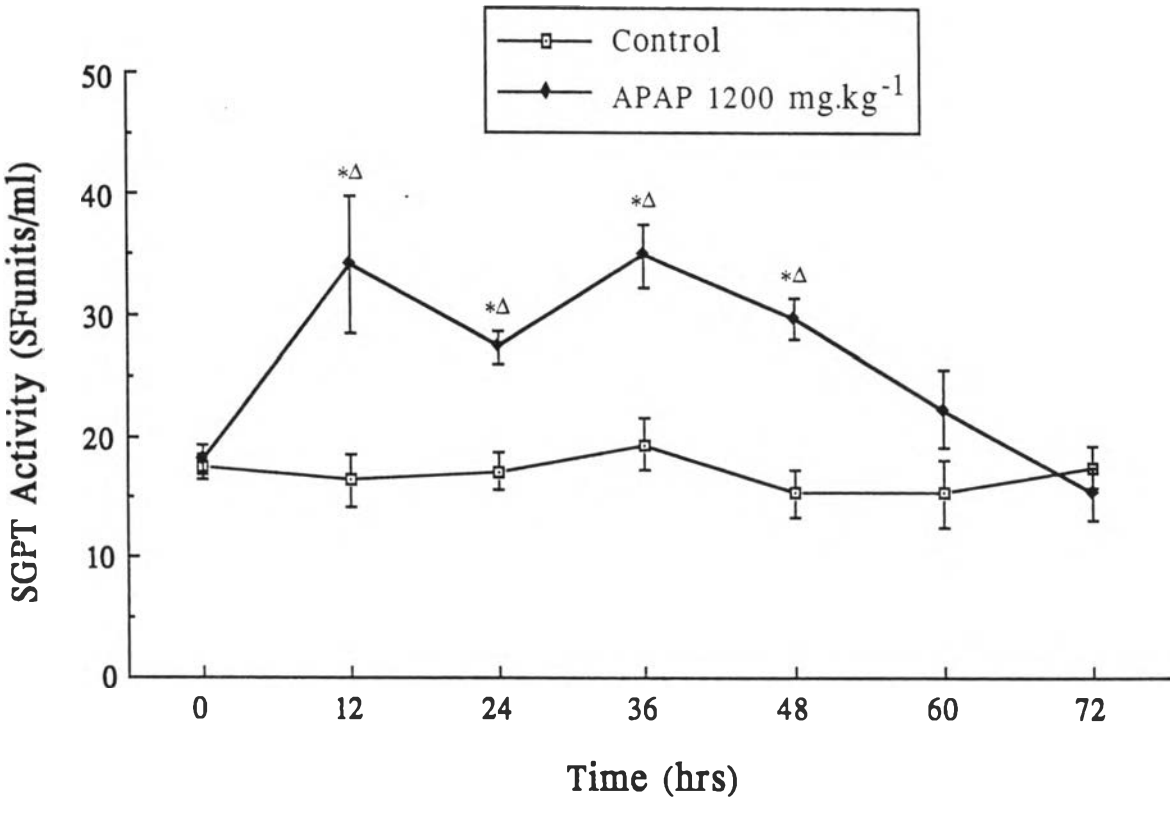
$^{\Delta}$ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 22 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เวลาต่าง ๆ ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

$^{\Delta}$ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

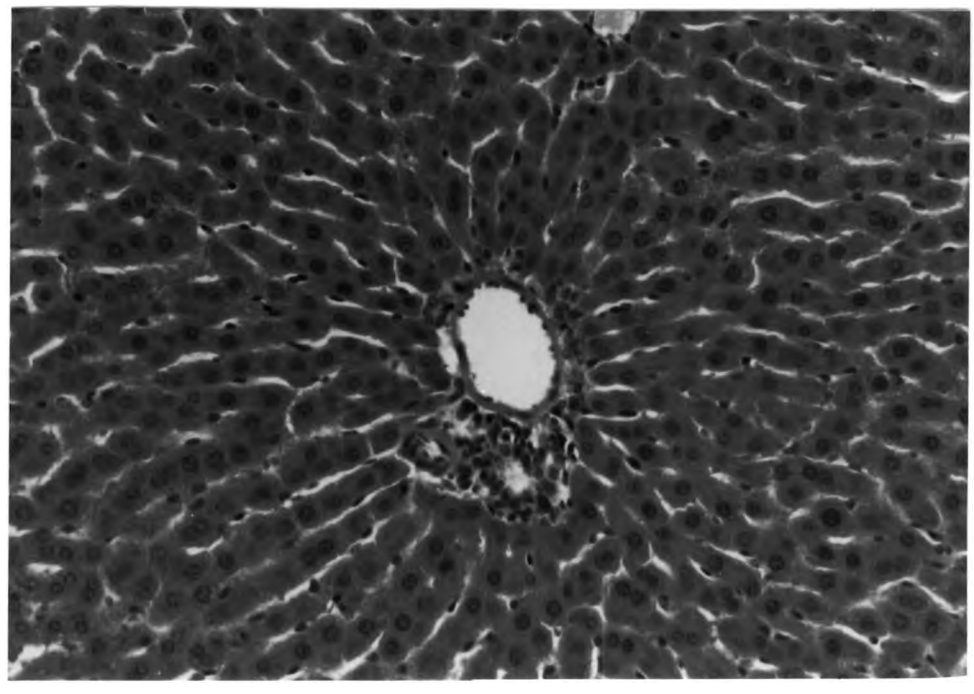


รูปภาพที่ 23 แสดงระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ที่เวลาต่าง ๆ ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

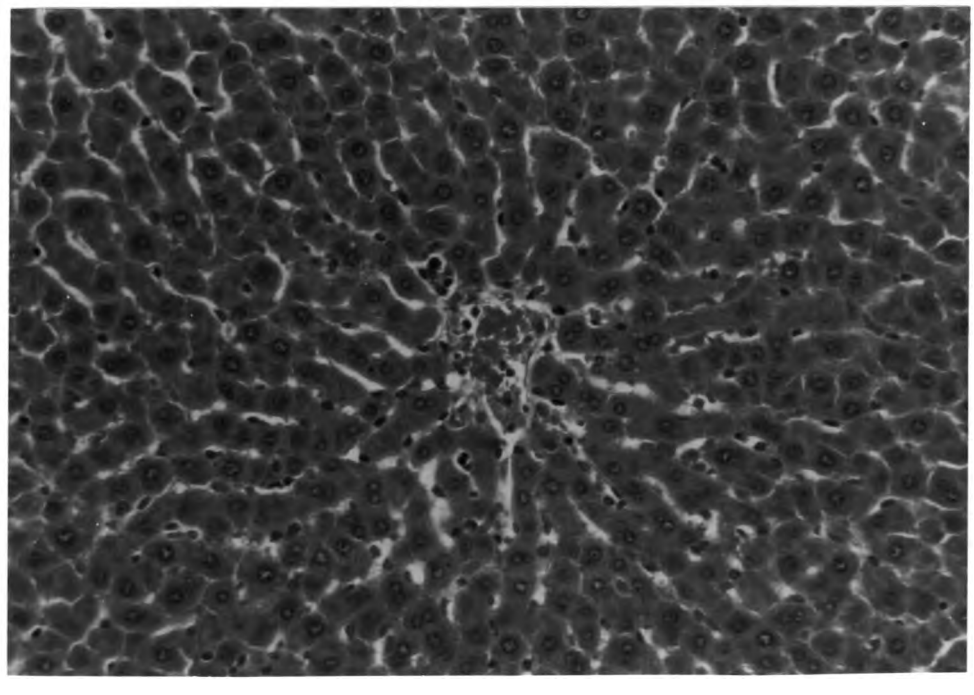
* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

$^{\Delta}$ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ก.



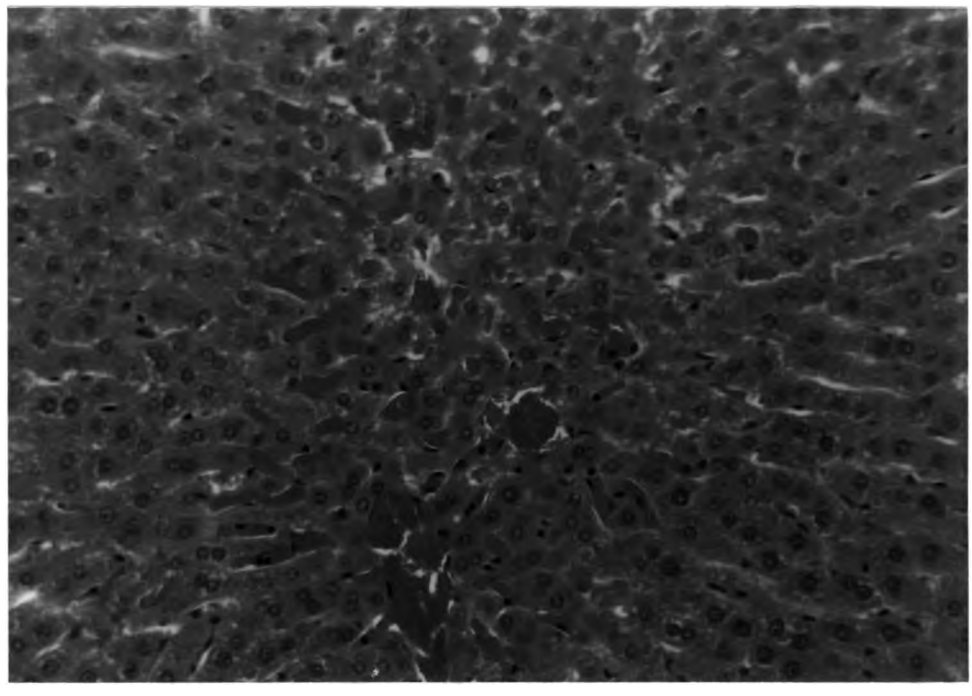
ข.



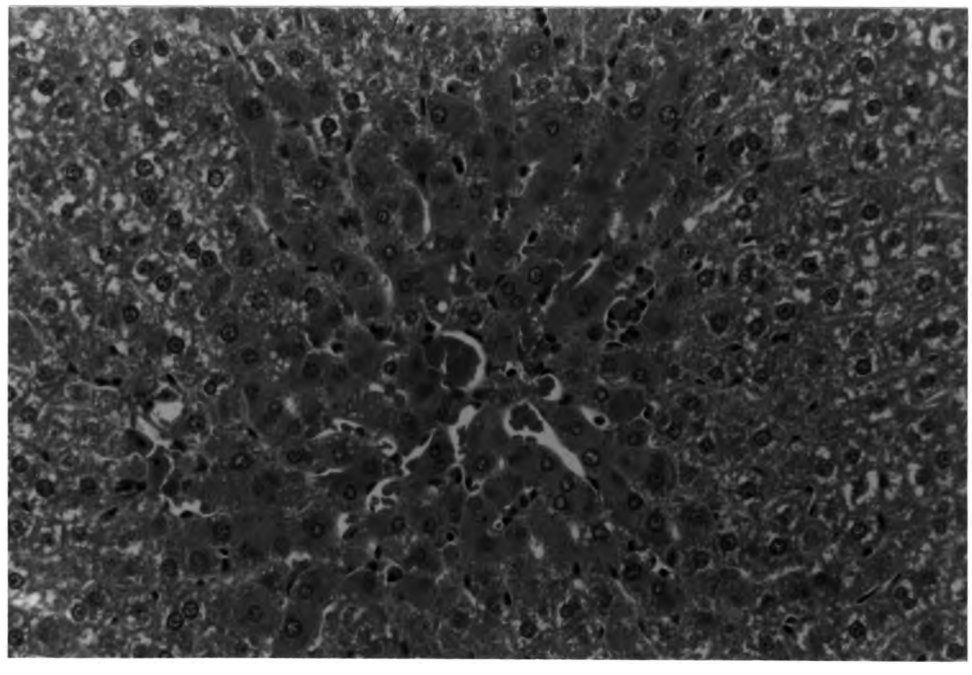
รูปภาพที่ 24 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาวปกติ

ก. เซลล์ตับของหนูขาวในกลุ่มควบคุม (H & E X 200)

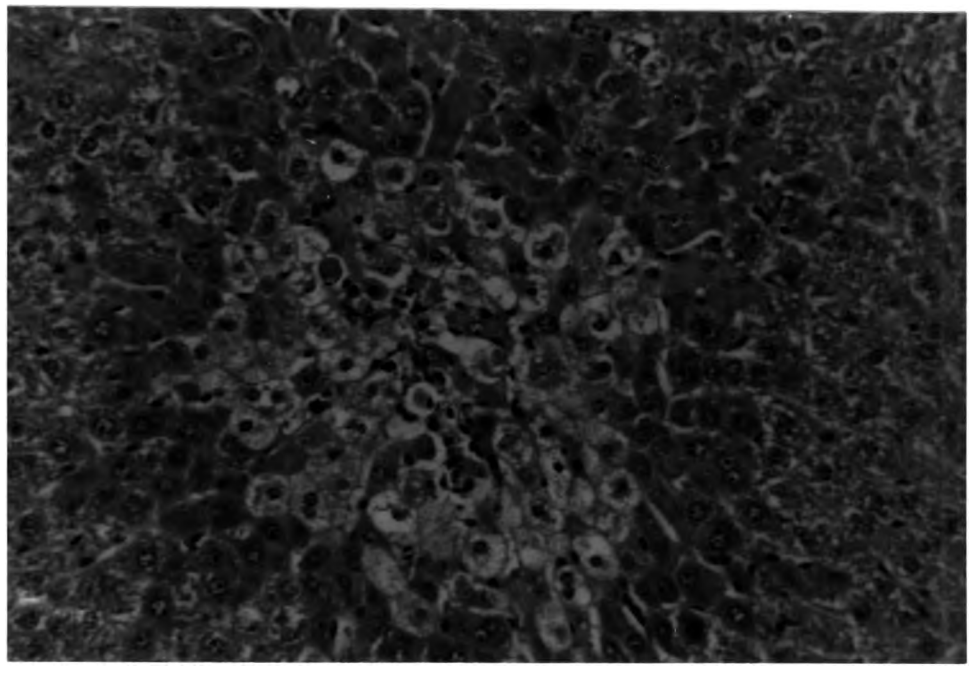
ข. เซลล์ตับของหนูขาวในกลุ่มที่ได้รับ 60% Sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร 1 ครั้งทางปาก (H & E X 200)



รูปภาพที่ 25 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาวที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม : มีการคั่งของเลือดที่ central vein และ sinusoids รอบ ๆ central vein ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +1 (H & E X 200)



รูปภาพที่ 26 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาวที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม : มีการบวมน้ำ (hydropic degeneration) ของเซลล์ตับรอบ ๆ central vein และ vacuolar degeneration ของเซลล์ตับบริเวณ midzone ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +2
(H & E X 200)



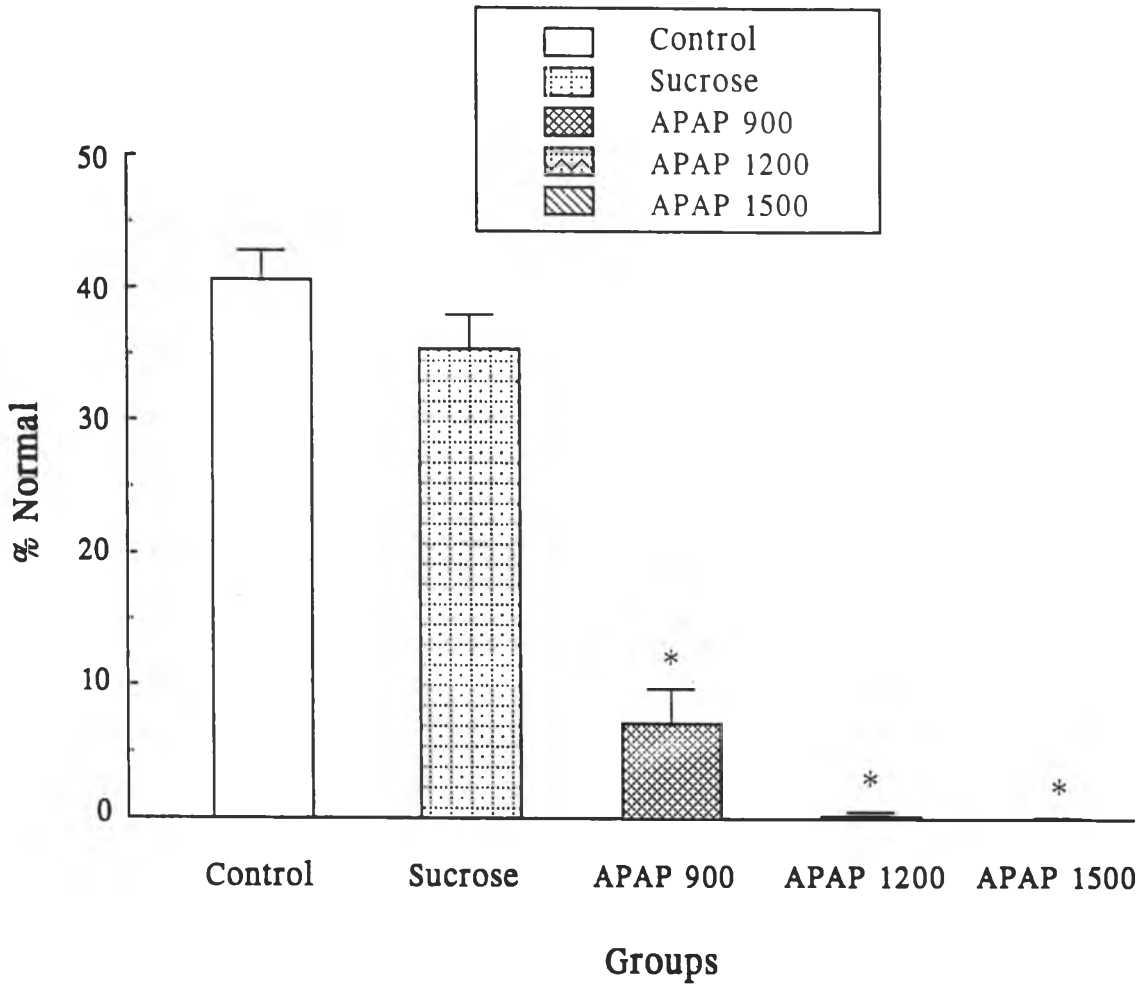
รูปภาพที่ 27 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาวที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม : เกิดการตายของเซลล์ตับรอบ ๆ central vein (centrilobular necrosis) และ midzone จะเหลือเซลล์ปกติอยู่ระหว่างบริเวณ centrilobular necrosis และ midzone น้อยมาก ระดับการถูกทำลายเท่ากับ +3 (H & E X 200)

เมื่อมีการตรวจนับเซลล์จากชิ้นเนื้อตับของหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน พบว่า เซลล์ตับปกติ (normal cells) ในหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตรแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (40.53 $\pm$ 2.39 และ 35.33 $\pm$ 2.77% ตามลำดับ) ส่วนหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนทุกกลุ่มมีเซลล์ปกติลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 28)

เซลล์ตับที่มีการเสื่อม (degeneration) ในหนูขาวกลุ่มควบคุม (38.20 $\pm$ 2.44%) และกลุ่ม sucrose (39.77 $\pm$ 1.36%) แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนเซลล์ตับที่เสื่อมในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (45.27 $\pm$ 2.02%) และ 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (44.52 $\pm$ 4.80%) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) แต่เซลล์เสื่อมในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (40.77 $\pm$ 1.15%) แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (38.20 $\pm$ 2.44%) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 29)

เมื่อประเมินสภาวะการตาย (necrosis) ของเซลล์ตับพบว่า หนูขาวทุกกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนมีเซลล์ตับที่ตายเพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) โดยร้อยละของเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (58.63 $\pm$ 1.27%) และ 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (55.04 $\pm$ 4.70%) มีมากกว่า 50% สำหรับเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (46.53 $\pm$ 2.24%) นั้นพบว่ามีไม่ถึง 50% ส่วนเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวกลุ่มควบคุม (20.33 $\pm$ 0.75%) และกลุ่ม sucrose (23.97 $\pm$ 2.18%) แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 30)

นอกจากนี้ยังพบว่า ร้อยละของเซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลาย (mitosis) ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (0.04 $\pm$ 0.04%) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (0.96 $\pm$ 0.38%) ($p < 0.05$) แต่หนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (1.03 $\pm$ 0.41%) และ 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (0.30 $\pm$ 0.19%) พบว่า มีร้อยละของเซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 31)



รูปภาพที่ 28 แสดงร้อยละของเซลล์ตับปกติในหนูขาวแต่ละกลุ่มที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

Control หมายถึง หนูขาวกลุ่มควบคุม ที่ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

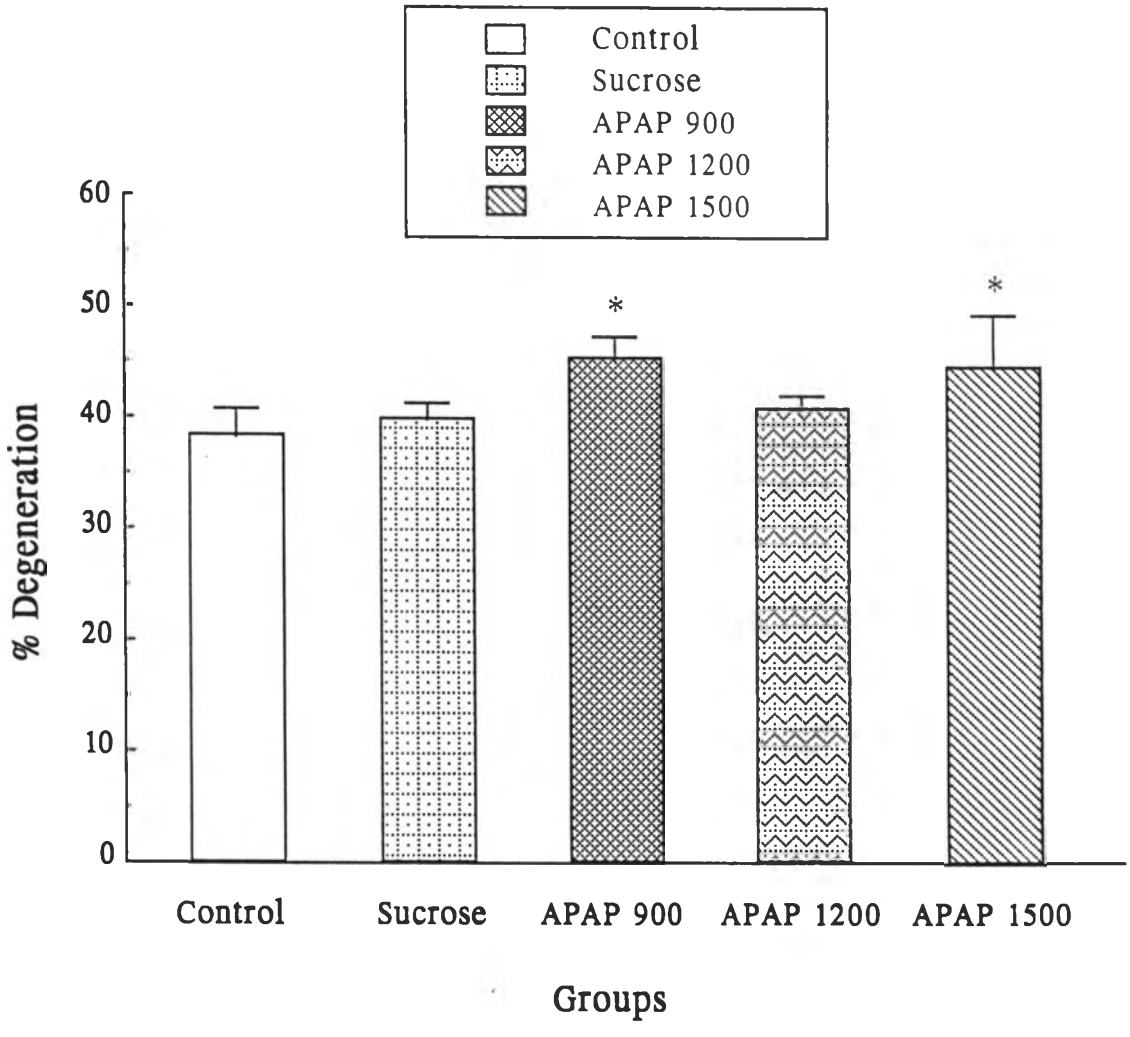
Sucrose หมายถึง หนูขาวที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร

APAP 900 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1200 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1500 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 29 แสดงร้อยละของเซลล์ตับที่เสื่อมในหนูขาวแต่ละกลุ่มที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

Control หมายถึง หนูขาวกลุ่มควบคุม ที่ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

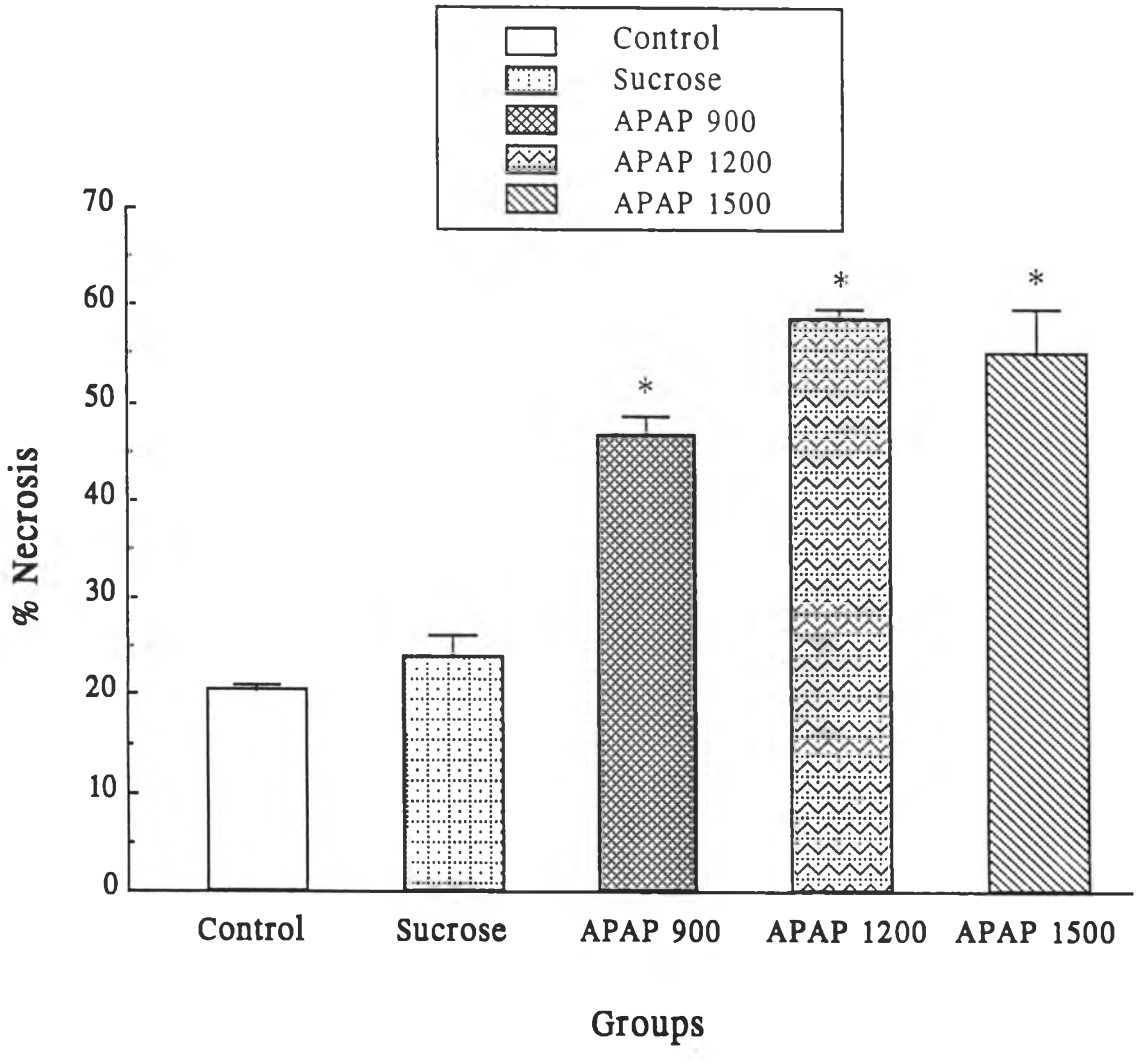
Sucrose หมายถึง หนูขาวที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร

APAP 900 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1200 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1500 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 30 แสดงร้อยละของเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวแต่ละกลุ่มที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

Control หมายถึง หนูขาวกลุ่มควบคุม ที่ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

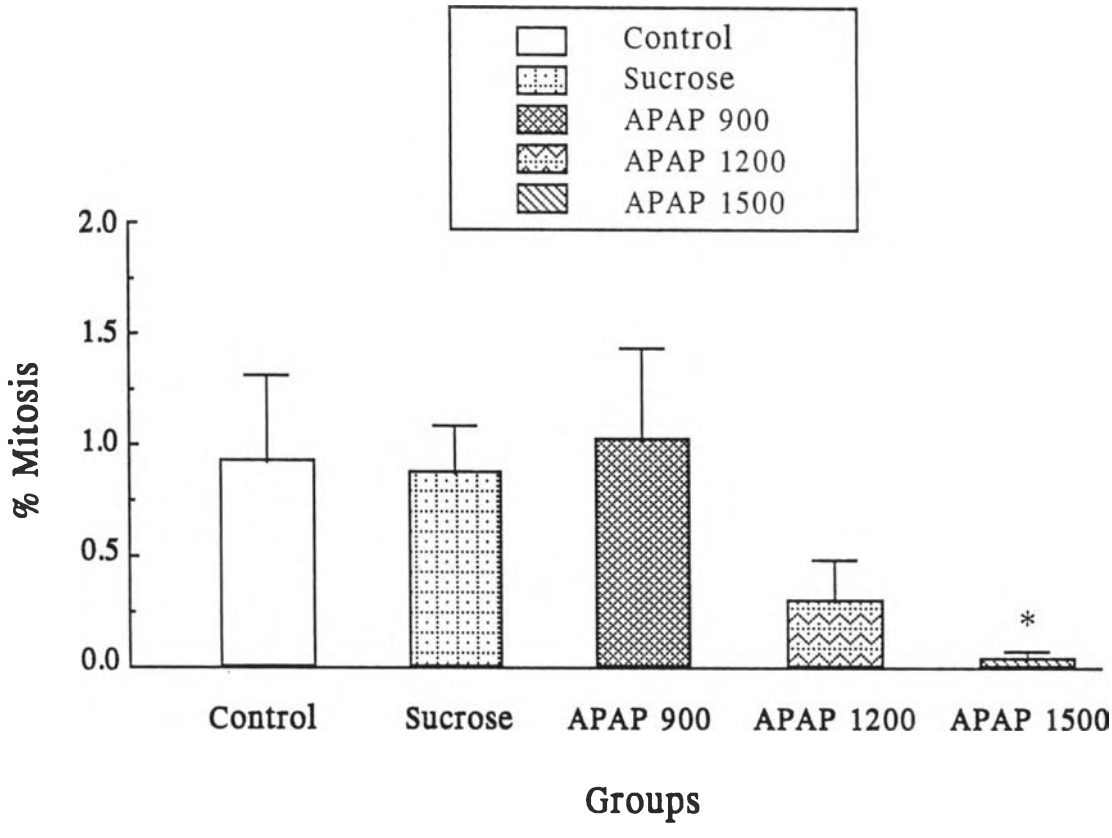
Sucrose หมายถึงหนูขาวที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร

APAP 900 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1200 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1500 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 31 แสดงร้อยละของเซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวของหนูขาวแต่ละกลุ่มที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาขนาดของอะเซตามิโนเฟนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (Mean ± SEM)

Control หมายถึง หนูขาวกลุ่มควบคุม ที่ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

Sucrose หมายถึง หนูขาวที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร

APAP 900 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 900 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1200 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

APAP 1500 หมายถึง หนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1500 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

2. ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการทดแทนเซลล์เก่าของตับที่ถูกทำลายด้วยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟนขนาด 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยมีระดับเอนไซม์ transaminase (SGOT และ SGPT) ในซีรั่มและผลการตรวจทาง histopathology เป็นพารามิเตอร์ในการบ่งชี้พยาธิสภาพของเซลล์ตับ

2.1 ผลการศึกษาระดับเอนไซม์ transaminase ในซีรั่ม

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาเริ่มต้นแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 32)

ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) (75.20 ± 5.01 SFunits/ml) และกลุ่มที่ได้รับแอนโตรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) (72.09 ± 3.05 SFunits/ml) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (61.42 ± 1.94 SFunits/ml) ที่เวลาเดียวกันและเปรียบเทียบกับจุดเริ่มต้นภายในกลุ่มเดียวกัน (59.54 ± 0.47 และ 63.32 ± 2.91 SFunits/ml ตามลำดับ) ($p < 0.05$) สำหรับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีระดับเอนไซม์ SGOT (69.78 ± 3.24 SFunits/ml) แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (61.42 ± 1.94 SFunits/ml) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่เพิ่มขึ้นจากเวลาเริ่มต้น (61.28 ± 2.64 SFunits/ml) เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกัน ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 33)

ที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ลดลงสู่ระดับปกติ (60.32 ± 3.11 SFunits/ml) แต่หนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว ยังคงมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ SGOT อยู่ จนกระทั่งที่เวลา 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ระดับเอนไซม์ SGOT จึงลดลงจนแตกต่างจากเวลาเริ่มต้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันและแตกต่างจากเวลาเริ่มต้นและกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน สำหรับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียวมีระดับเอนไซม์ SGOT (43.99 ± 3.07 SFunits/ml) ลดลงต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (63.28 ± 2.89 SFunits/ml) ($p < 0.05$) จนกระทั่งที่เวลา 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน

(36.74 ± 1.37 SFunits/ml) ระดับเอนไซม์ยังไม่กลับสู่สภาวะปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ลดลงจนต่ำกว่ากลุ่มควบคุมและเวลาเริ่มต้นที่ 36, 48 และ 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 33)

สำหรับระดับเอนไซม์ SGPT ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน พบว่าหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว มีระดับเอนไซม์ SGPT (40.47 ± 3.28 Sfunits/ml) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (19.33 ± 1.45 SFunits/ml) และเวลาเริ่มต้น (17.36 ± 3.32 SFunits/ml) ($p < 0.05$) ส่วนหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน(1200 $mg.kg^{-1}$) มีระดับเอนไซม์ SGPT (26.89 ± 2.34 SFunits/ml) เพิ่มขึ้นจากเวลาเริ่มต้น ($p < 0.05$) แต่หนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว มีระดับเอนไซม์ SGPT (19.54 ± 4.54 SFunits/ml) แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (19.33 ± 1.45 SFunits/ml) และเวลาเริ่มต้น (17.55 ± 2.04 SFunits/ml) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน หนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีระดับเอนไซม์ SGPT (22.14 ± 1.90 SFunits/ml) แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (19.01 ± 2.59 SFunits/ml) และเวลาเริ่มต้น (19.49 ± 0.75 SFunits/ml) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) หนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว ยังคงมีระดับเอนไซม์ SGPT (31.60 ± 3.97 SFunits/ml) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เวลาเดียวกัน ($p < 0.05$) โดยระดับเอนไซม์ SGPT ลดลงจนแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (24.74 ± 2.48 SFunits/ml) สำหรับหนูขาวที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว มีระดับเอนไซม์ SGPT (10.17 ± 0.70 SFunits/ml) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (18.78 ± 2.32 SFunits/ml) ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (96 ชั่วโมงหลังได้รับแอนโดรกราโฟไลด์) ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 34)

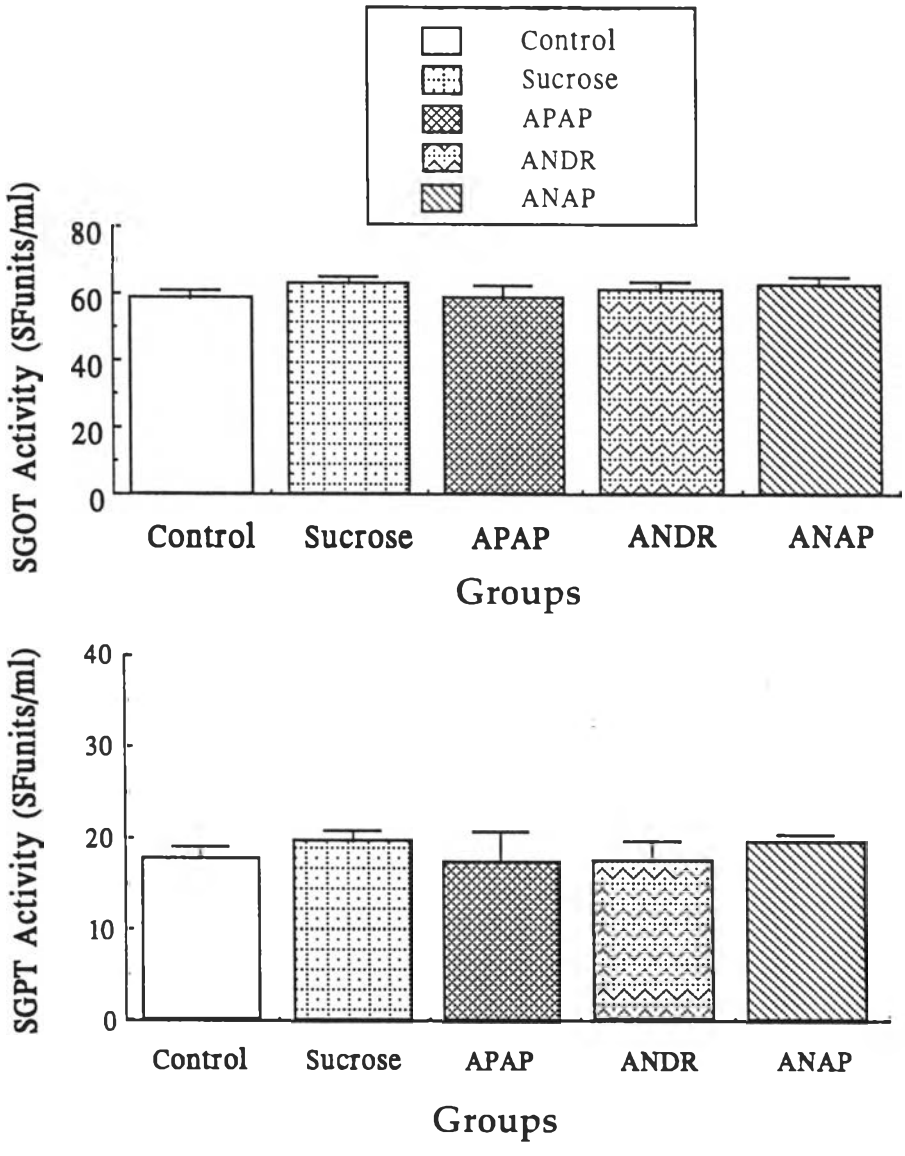
2.2 ผลการตรวจสอบชิ้นเนื้อตับทาง histopathology

จากการประเมินพยาธิสภาพทาง histopathology ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ต่อการทดแทนเซลล์เก่าของตับที่ถูกทำลายด้วยพิษต่อตับจาก

อะเซตามิโนเฟน พบว่า ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน เซลล์ตับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีการเจริญขึ้นมาแทนเซลล์เก่าที่ตายไปแล้ว (restoration) ของเซลล์ที่อยู่รอบๆ portal vein และ midzone มีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ ลักษณะของเซลล์เล็กและติดสีเข้มของ H & E ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +1 (รูปภาพที่ 36) ในขณะที่เซลล์ตับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว มีการทำลายของเซลล์รอบๆ central vein และ midzone พร้อมทั้งมี lymphoid aggregation รอบ ๆ central vein ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +2 (รูปภาพที่ 35)

จากการตรวจนับเซลล์จากชิ้นเนื้อตับที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน พบว่า ร้อยละของเซลล์ตับปกติในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (11.45 $\pm$ 2.84%) และกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) (11.60 $\pm$ 3.48%) ลดลง ($p < 0.05$) ส่วนเซลล์ตับที่เสื่อมในหนูขาวทุกกลุ่ม แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) สำหรับร้อยละของเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (52.45 $\pm$ 4.56 %) และกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) (50.48 $\pm$ 3.51 %) มีเพิ่มมากขึ้น ($p < 0.05$) แต่เซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (1.45 $\pm$ 0.41%) และกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) (1.02 $\pm$ 0.21%) แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 37)

จะเห็นว่า แอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) มีผลทำให้การทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายในเซลล์ตับหนูขาวที่ได้รับพิษจากอะเซตามิโนเฟนเกิดเร็วขึ้น แต่ในขณะเดียวกันก็มีผลทำลายเซลล์ตับได้เช่นกัน โดยระดับ SGOT ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์อย่างเดียว สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (60 ชั่วโมงหลังได้รับแอนโดรกราโฟไลด์) ($p < 0.05$) และต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่เวลา 24, 36, 48 และ 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (72, 84, 96 และ 108 ชั่วโมงหลังได้รับแอนโดรกราโฟไลด์) (รูปภาพที่ 33) คาดว่าเกิดจากแอนโดรกราโฟไลด์ที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นขนาดที่สูงเกินไป ดังนั้นจึงได้ทำการทดลองซ้ำโดยวิธีการทดลองเหมือนเดิมแต่ลดขนาดของแอนโดรกราโฟไลด์ลงเหลือ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม



รูปภาพที่ 32 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในซีรั่มหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาเริ่มต้นในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้ง ทางปาก ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

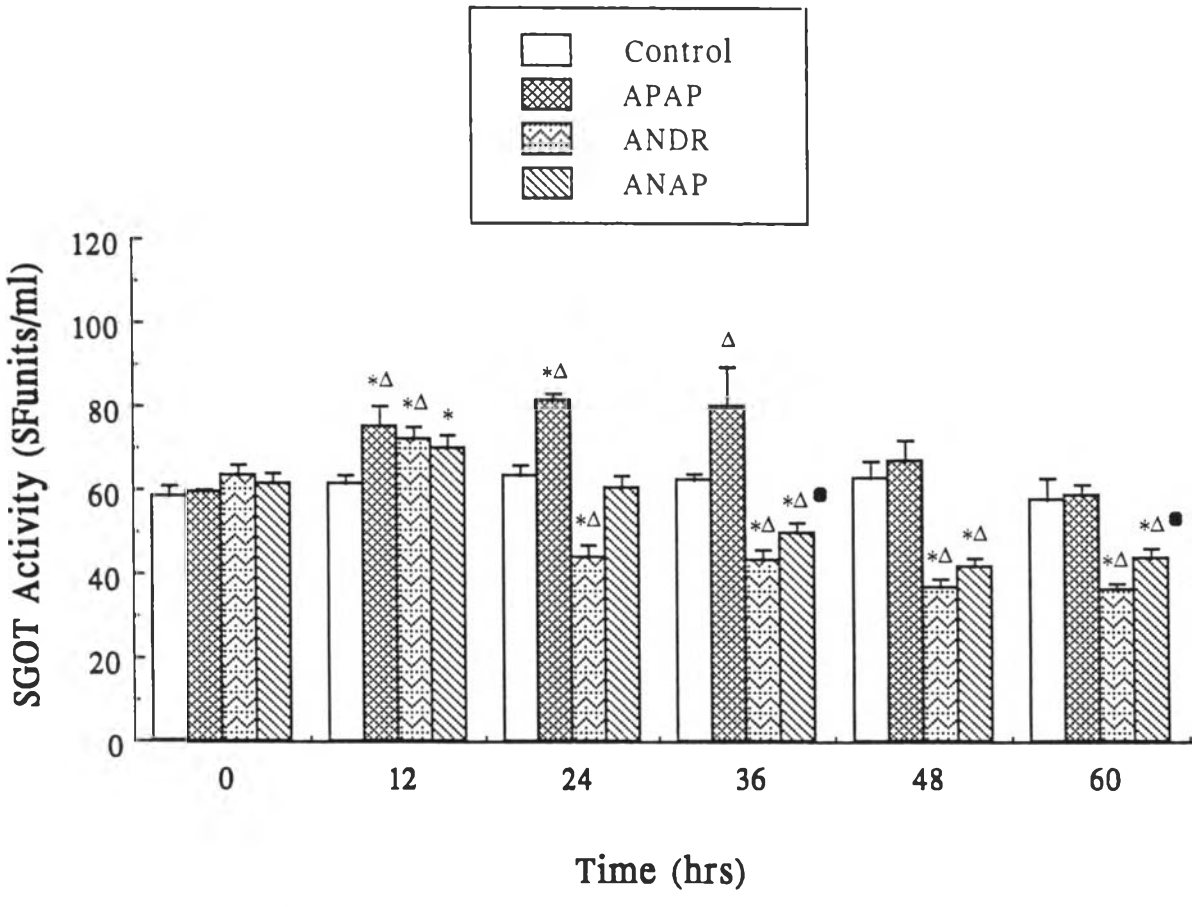
Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

Sucrose หมายถึง กลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร 1 ครั้ง ทางปาก

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) 1 ครั้ง ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) 1 ครั้งทางปาก

ANAP หมายถึงกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนให้อะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) 1 ครั้ง ทางปาก



รูปภาพที่ 33 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SE)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

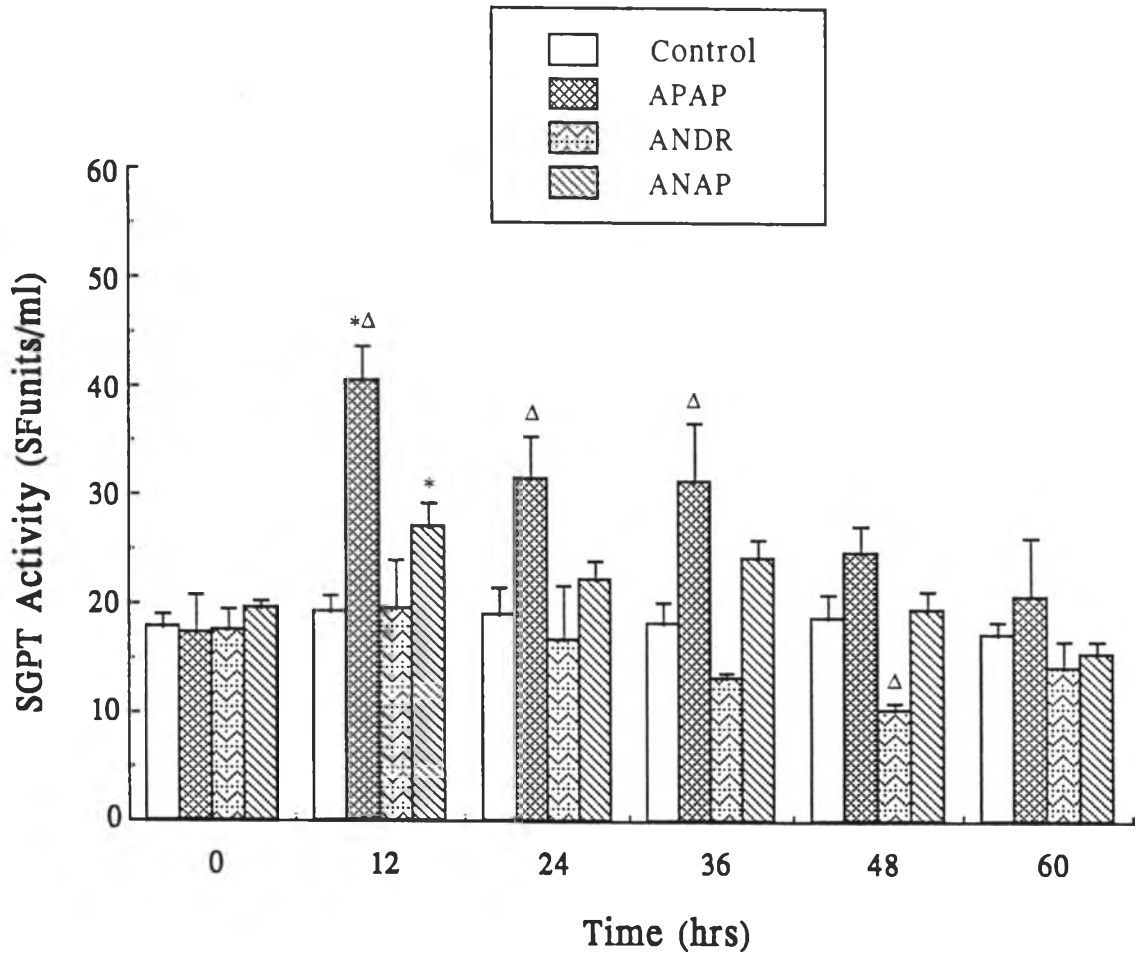
ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนให้อะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

$^{\Delta}$ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

● ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 34 แสดงระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

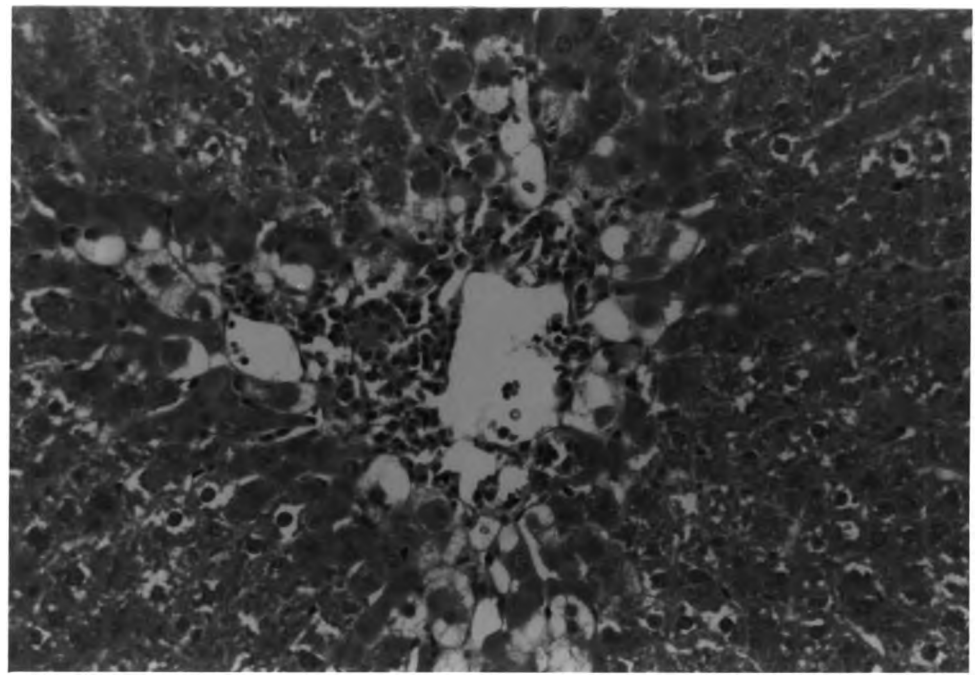
APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

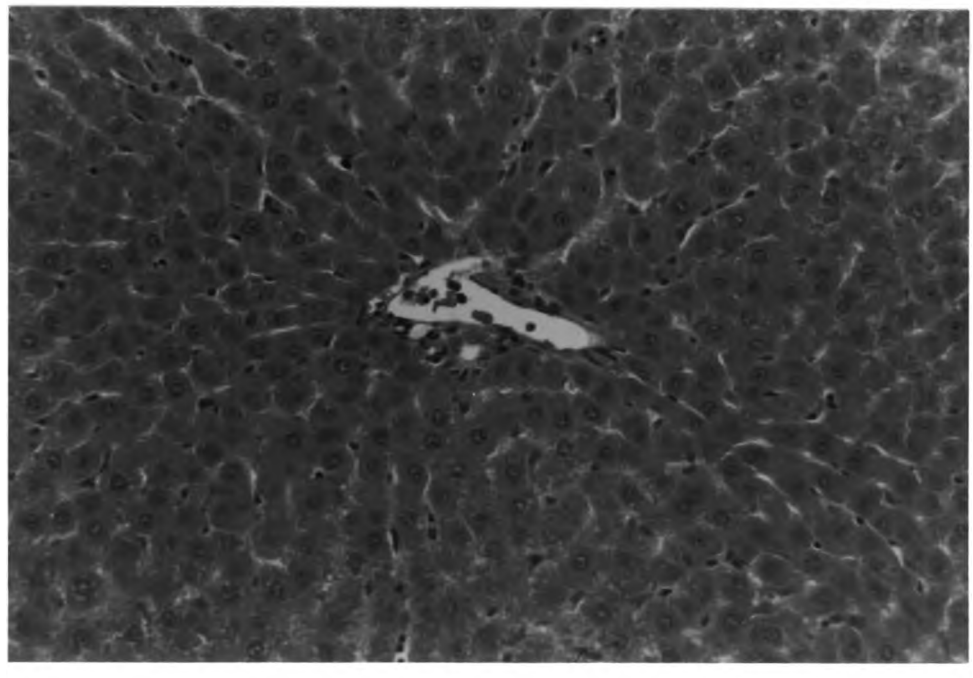
ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนให้อะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

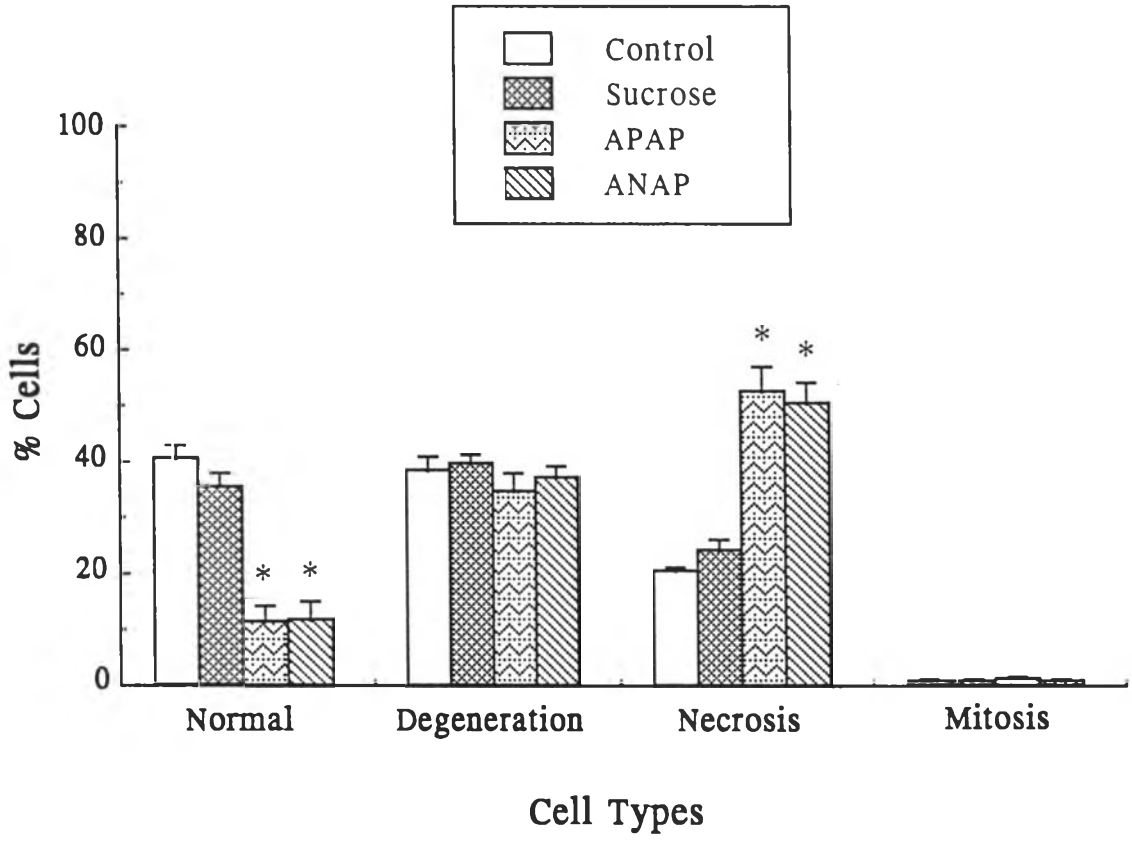
Δ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 35 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาวที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้ง ทางปาก
: มีการทำลายเซลล์รอบ ๆ central vein และ midzone พร้อมทั้งมี lymphoid aggregation รอบ ๆ central vein ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +2 (H & E X 200)



รูปภาพที่ 36 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาวที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนให้อะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) 1 ครั้ง ทางปาก
: มีการเจริญขึ้นมาแทนเซลล์เก่าที่ตายไปแล้ว (restoration) ของเซลล์ที่อยู่รอบๆ portal vein และ midzone ลักษณะของเซลล์เล็กติดสีเข้ม เรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +1 (H & E X 200)



รูปภาพที่ 37 แสดงร้อยละของเซลล์ตับหนูขาวที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SE)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

Sucrose หมายถึง กลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร 1 ครั้ง ทางปาก

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) 1 ครั้ง ทางปาก

ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (100 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) 1 ครั้ง ทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

3. ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการทดแทนเซลล์เก่าของตับที่ถูกทำลายด้วยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟนขนาด 1200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยมีระดับเอนไซม์ transaminase (SGOT และ SGPT) ในซีรั่มและผลการตรวจทาง histopathology เป็นพารามิเตอร์ในการบ่งชี้พยาธิสภาพของเซลล์ตับ

3.1 ผลการศึกษาระดับเอนไซม์ transaminase ในซีรั่ม

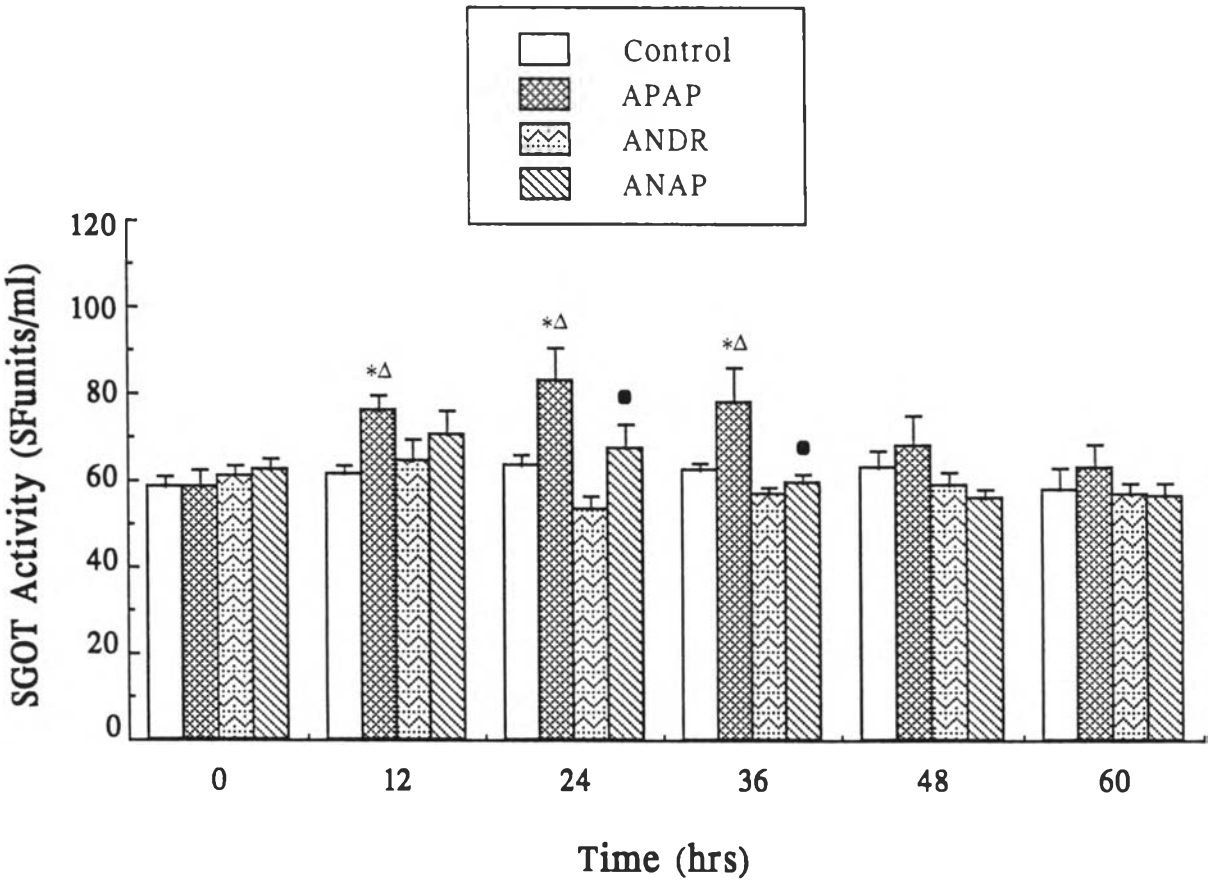
ระดับ SGOT ในซีรั่มหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียวเพิ่มขึ้นที่เวลา 12, 24 และ 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (76.04 $\pm$ 3.45, 83.06 $\pm$ 7.44 และ 77.91 $\pm$ 8.27 SFunits/ml ตามลำดับ) ($p < 0.05$) และลดลงสู่ระดับปกติที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (67.97 $\pm$ 7.26 SFunits/ml) สำหรับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีระดับเอนไซม์ SGOT แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่าที่เวลา 24 และ 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน หนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีระดับเอนไซม์ SGOT (67.67 $\pm$ 5.24 และ 69.39 $\pm$ 2.31 SFunits/ml ตามลำดับ) ต่ำกว่าหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (83.06 $\pm$ 7.44 และ 77.91 $\pm$ 8.27 SFunits/ml ตามลำดับ) ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 38)

ระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียวเพิ่มขึ้นที่เวลา 12, 24, 36 และ 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (28.40 $\pm$ 3.12, 30.24 $\pm$ 3.46, 34.47 $\pm$ 5.35 และ 27.76 $\pm$ 3.44 SFunits/ml ตามลำดับ) ($p < 0.05$) และลดลงสู่ระดับปกติที่เวลา 60 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (20.46 $\pm$ 2.35 SFunits/ml) สำหรับหนูขาวที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว มีระดับเอนไซม์ SGPT แตกต่างจากกลุ่มควบคุมและเวลาเริ่มต้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) หนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีระดับ SGPT เพิ่มขึ้น (26.30 $\pm$ 3.72 SFunits/ml) เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (19.44 $\pm$ 1.04 SFunits/ml) ที่ 12 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ($p < 0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่าเพิ่มขึ้นจากเวลาเริ่มต้นและกลุ่มควบคุมที่เวลา 36 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน (29.01 $\pm$ 2.03 SFunits/ml) ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 39)

3.2 ผลการตรวจสอบชิ้นเนื้อตับทาง histopathology

ผลการตรวจสอบทาง histopathology ของแอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าของตับที่ถูกทำลายด้วยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน พบว่า ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน หนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีการเรียงตัวของเซลล์ตับอย่างเป็นระเบียบ cytoplasm ติดสี H & E สม่ำเสมอ นิวเคลียสอยู่กลางเซลล์ ขอบเขตของเซลล์ชัดเจน ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +1/2 (รูปภาพที่ 41) นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวของหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) มีเพิ่มมากขึ้น (รูปภาพที่ 40 และรูปภาพที่ 41)

จากการตรวจนับเซลล์ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟนพบว่า ร้อยละของเซลล์ตับปกติในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (11.45 $\pm$ 2.84%) และกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) (28.55 $\pm$ 1.64%) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เวลาเดียวกัน ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 42) ร้อยละของเซลล์ตับที่เสื่อมในหนูขาวทุกกลุ่มแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (รูปภาพที่ 43) และร้อยละของเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (52.45 $\pm$ 4.56%) กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว (31.60 $\pm$ 1.53%) และกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) (35.00 $\pm$ 1.26%) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (20.33 $\pm$ 0.75 %) ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 44) สำหรับร้อยละของเซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลาย พบว่า เพิ่มขึ้นในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) กลุ่มเดียว (2.90 $\pm$ 0.56%) ($p < 0.05$) (รูปภาพที่ 45)



รูปภาพที่ 38 แสดงระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

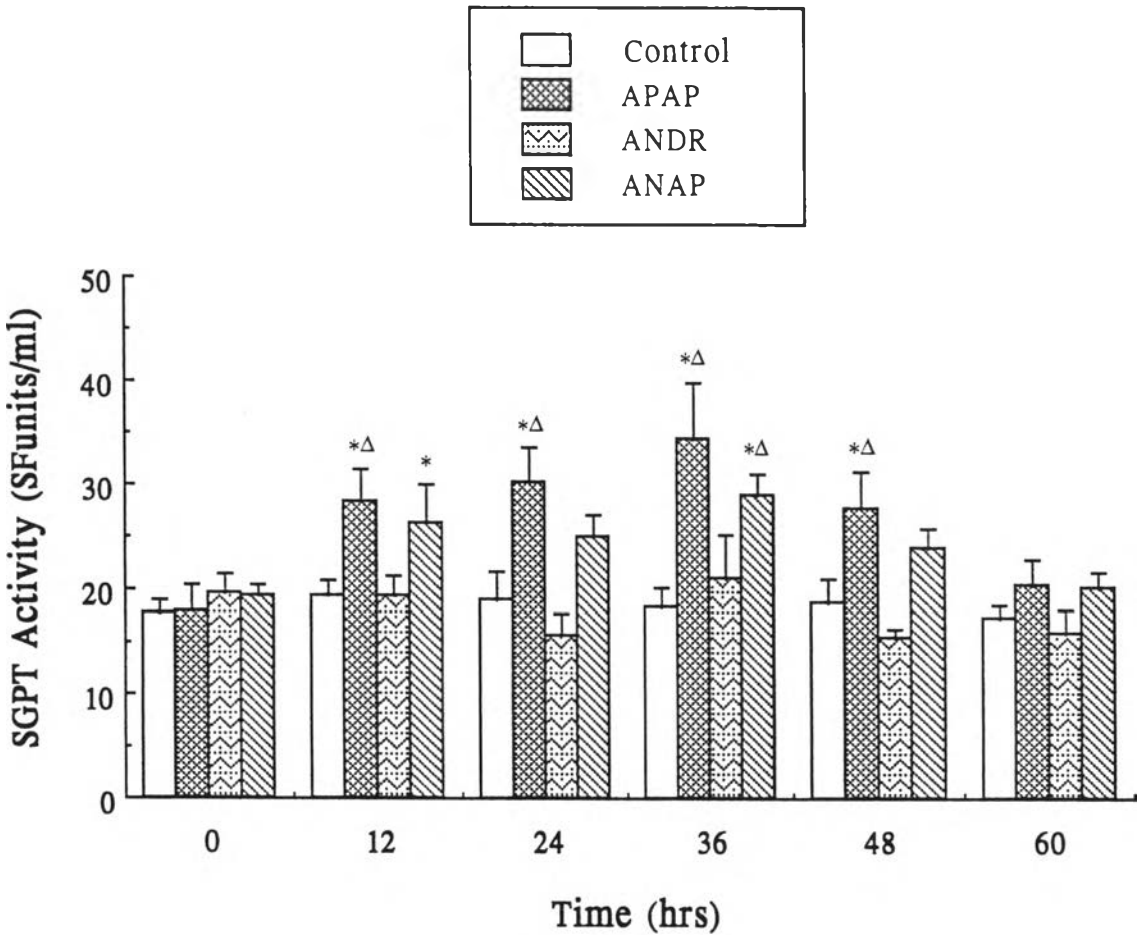
ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANAP หมายถึงกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนให้อะเซตามิโนเฟน)ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน(1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* ในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p < 0.05$)

Δ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p < 0.05$)

● ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 39 แสดงระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวทุกกลุ่มที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

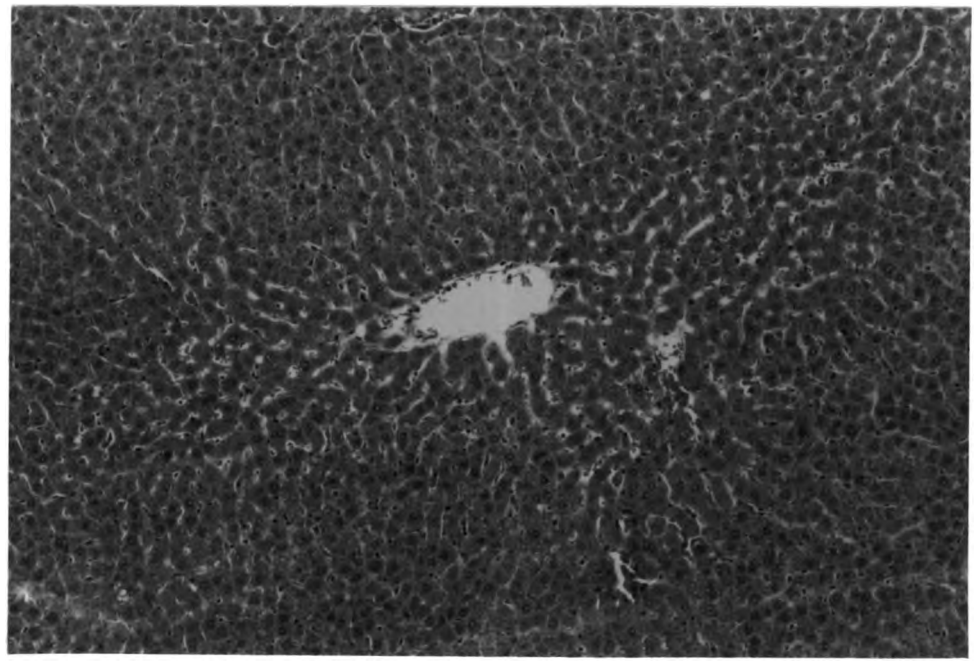
APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

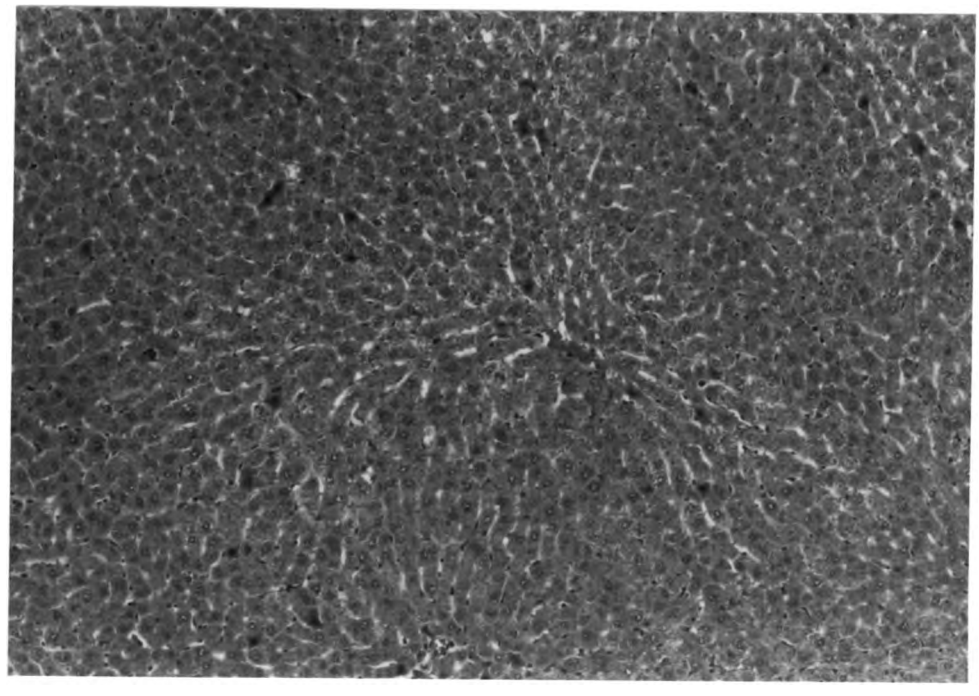
ANAP หมายถึงกลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนให้อะเซตามิโนเฟน)ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน(1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* ภายในกลุ่มเดียวกัน : แตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

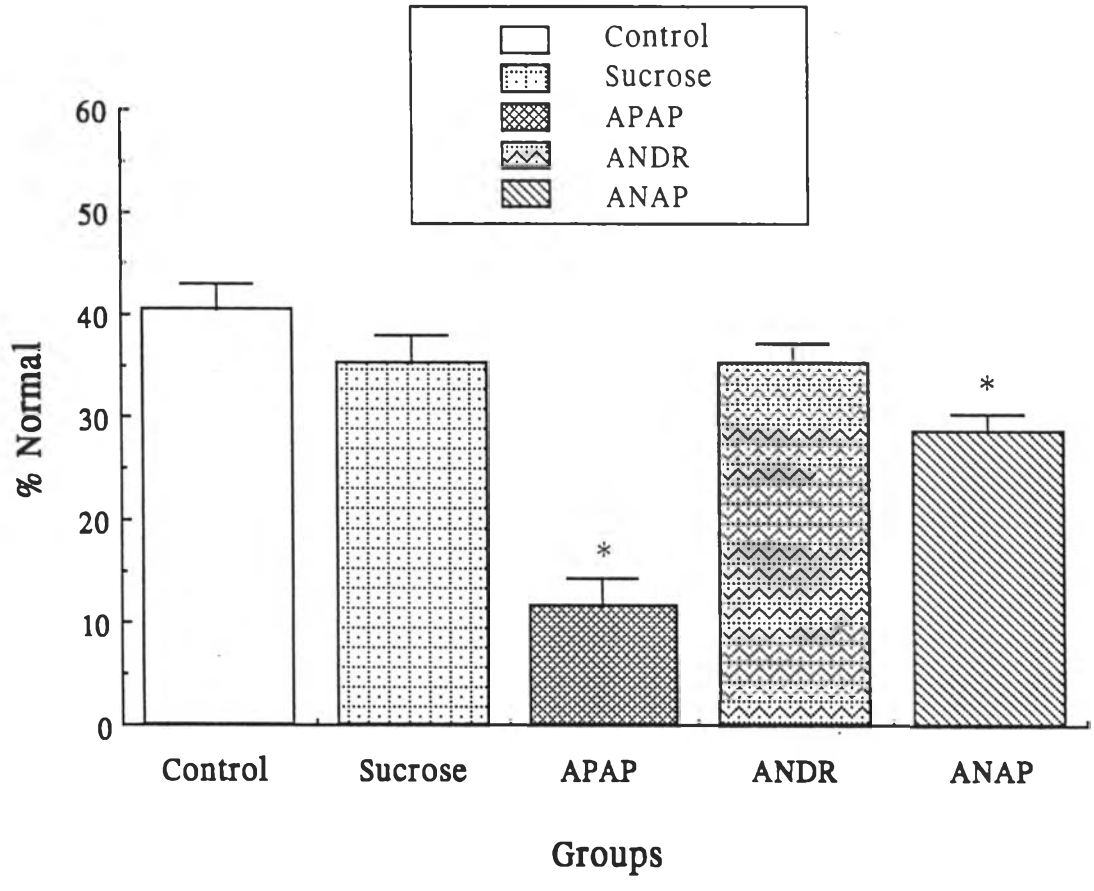
Δ ที่เวลาเดียวกัน : แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 40 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาว กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ ($50\ mg.kg^{-1}$) อย่างเดียว ที่เวลา 96 ชั่วโมง
: เซลล์มีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ การติดสี H & E สม่ำเสมอ พบเซลล์ที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ 0 (-) (H & E X 100)



รูปภาพที่ 41 แสดงลักษณะของเซลล์ตับหนูขาว กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ ($50\ mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนอะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน ($1200\ mg.kg^{-1}$) ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน : เซลล์มีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ การติดสี H & E สม่ำเสมอ ระดับการถูกทำลายของเซลล์เท่ากับ +1/2 (H & E X 100)



รูปภาพที่ 42 แสดงร้อยละของเซลล์ตับปกติในหนูขาวแต่ละกลุ่มที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

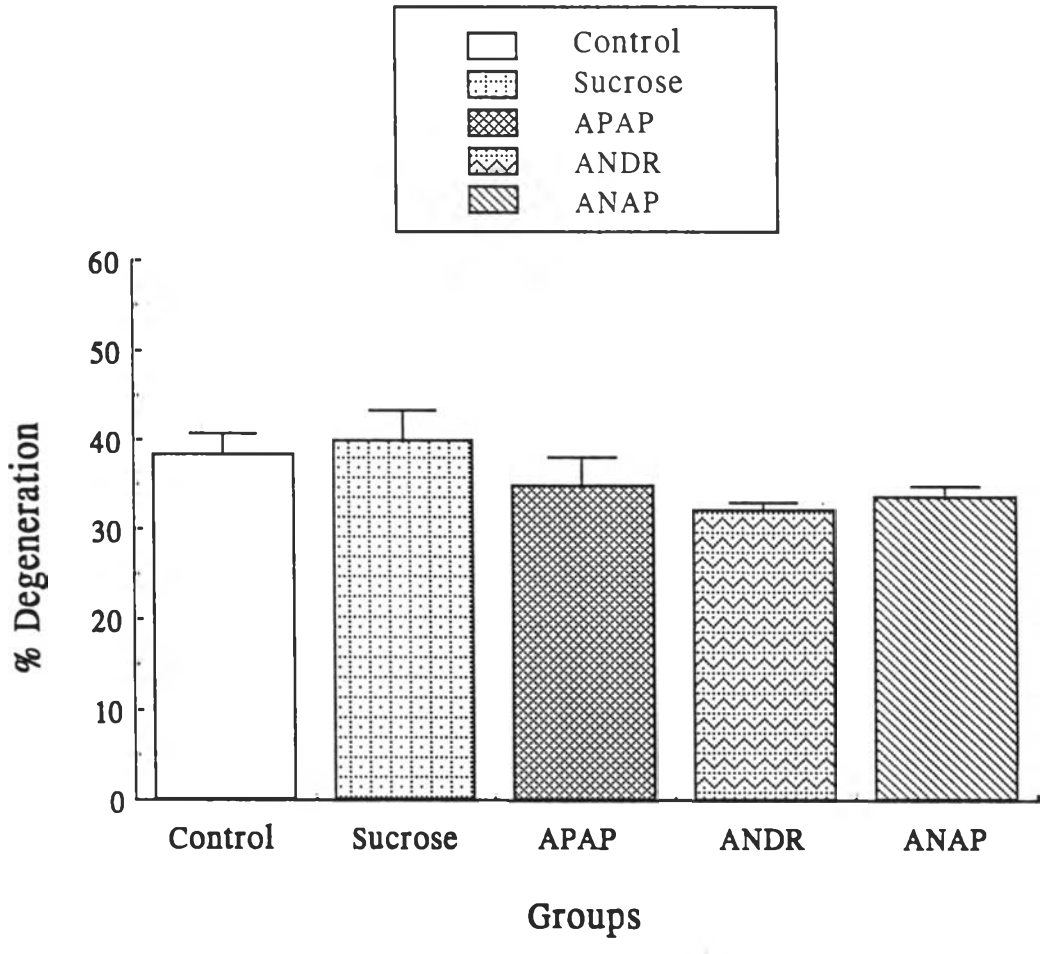
Sucrose หมายถึง กลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร ทางปาก

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนอะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 43 แสดงร้อยละของเซลล์ตับที่เสื่อมในหนูขาวแต่ละกลุ่ม ที่เวลา 48 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

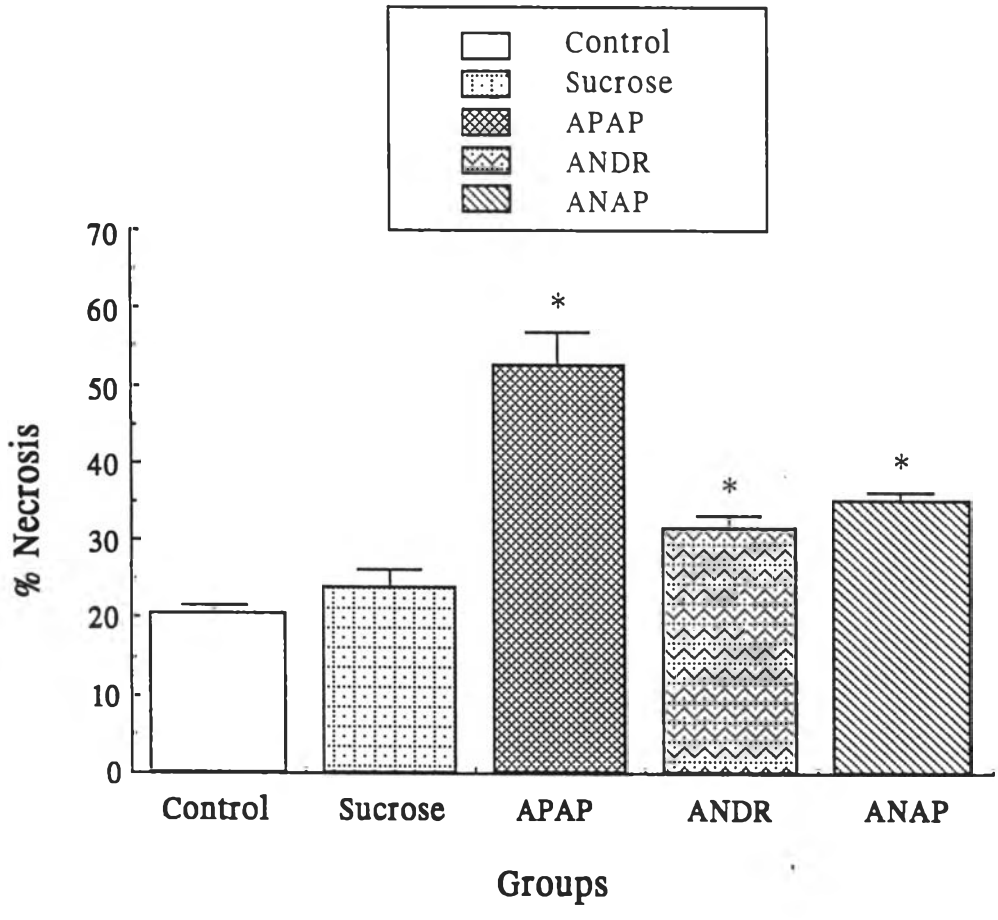
Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

Sucrose หมายถึง กลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร ทางปาก

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมง ก่อนอะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก



รูปภาพที่ 44 แสดงร้อยละของเซลล์ตับที่ตายในหนูขาวกลุ่มต่าง ๆ ที่เวลา 48 ชั่วโมง หลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

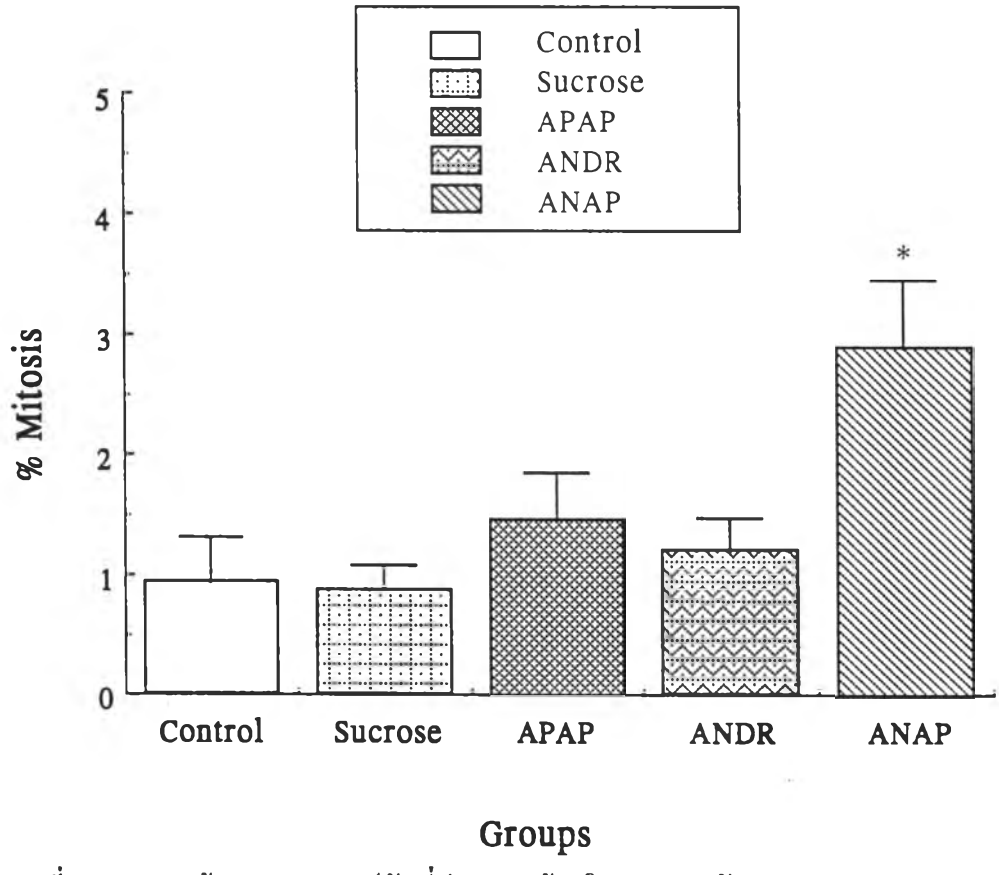
Sucrose หมายถึง กลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร ทางปาก

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมง ก่อนอะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 45 แสดงร้อยละของเซลล์ตับที่มีความพร้อมในการแบ่งตัวของหนูขาวแต่ละกลุ่ม ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับอะเซตามิโนเฟน ในการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อการทดแทนเซลล์เก่าที่ถูกทำลายโดยพิษต่อตับจากอะเซตามิโนเฟน (Mean ± SEM)

Control หมายถึง กลุ่มควบคุม ไม่ได้รับ intervention หรือ treatment ใด ๆ

Sucrose หมายถึง กลุ่มที่ได้รับ sucrose ตัวละ 3 มิลลิลิตร ทางปาก

APAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANDR หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

ANAP หมายถึง กลุ่มที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ (50 $mg.kg^{-1}$, 48 ชั่วโมงก่อนอะเซตามิโนเฟน) ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (1200 $mg.kg^{-1}$) ทางปาก

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)