วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine
ปีที่ ๗ ฉบับที่ ๒-๓ พฤษภาคม-ธันวาคม ๒๕๕๒ Vol. 7 No. 2-3 May-December 2009

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความเป็นพิษของสารลูปินิโฟลิน จากลำต้นชะเอมเหนือ

ทรงพล ชีวะพัฒน์*
ปราณี ชวลิตธำรง†
เอมมนัส อัตตวิชญ์*
นพมาศ สุนทรเจริญนนท์‡

บทคัดย่อ

สารลูปินิโฟลินเป็นสารกลุ่มฟลาโวโนนชนิดหนึ่งซึ่งมีฤทธิ์ดีในการต้านเชื้อเริม (Hepes Simplex Virus 1). การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาพิษของสารลูปินิโฟลินจากต้นชะเอมเหนือ (*Derris reticulata* Craib) ในการศึกษาพิษเฉียบพลันโดยป้อนสารลูปินิโฟลินทางปากแก่หนูถีบจักรในขนาด ๕ ก./กก.ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ใช้รักษาประมาณ ๘,๓๐๐ เท่าพบว่าไม่มีพิษเฉียบพลัน. จากการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันระยะเวลา ๒๘ วันในหนูแรตพันธุ์วิสทาร์ ๖ กลุ่ม: กลุ่มที่ ๑ กลุ่มควบคุมได้รับน้ำกลั่น. กลุ่มที่ ๒ กลุ่มควบคุมด้วย tragacanth ๑% และกลุ่มที่ ๓ ถึง ๖ ได้รับสารลูปินิโฟลินแขวนตะกอนใน tragacanth ๑% ทางปากในขนาดวันละ ๐.๖, ๖.๐, ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. หรือเทียบเท่า ๑, ๑๐, ๕๐ และ ๑๐๐ เท่าของขนาดที่ใช้รักษา พบว่า สารลูปินิโฟลินไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว, สุขภาพและการกินอาหารของหนูแรต. หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๖๐ มก./กก. มีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นและมีนิวโตรฟิลลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่อยู่ในช่วงค่าปรกติ. หนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. และหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๖๐ มก./กก. มีระดับโซเดียมสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่อยู่ในช่วงค่าปรกติ. ระดับโปแตสเซียมในหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ. การตรวจอวัยวะทางจุลพยาธิวิทยาพบการเปลี่ยนแปลงที่มีอุบัติการไม่สัมพันธ์กับขนาดของลูปินิโฟลินจึงไม่อาจกล่าวได้ว่าเกิดจากสารลูปินิโฟลิน. ดังนั้นสรุปได้ว่า สารลูปินิโฟลินมีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาแผลเริมที่ดี.

คำสำคัญ : **ลูปินิโฟลิน, ชะเอมเหนือ, ความเป็นพิษ**

ภูมิหลังและเหตุผล

สารลูปินิโฟลินมีชื่อทางเคมี (2S)-4′,5-dihydroxy-8-(3‴-methyl-2‴-butenyl)-2″,2″-dimethylpyrano [5″,6″-g]flavanone เป็นสารกลุ่มฟลาโวโนนที่มีสูตรโครงสร้าง $C_{25}H_{26}O_5$ มีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีเหลือง สกัดได้ครั้งแรกจากรากของพืช *Tephrosia lupinifolia* Burch (DC) ในปริมาณร้อยละ ๐.๒๗[๑], ในส่วนรากของ *Derris laxiflora* Benth. ในปริมาณร้อยละ ๐.๒๘[๒], ส่วนรากของ *Sophora tetraptera* J. F. Mill. ในปริมาณร้อยละ ๐.๐๐๐๒[๓] และส่วนลำต้นของชะเอมเหนือ (*Derris reticulate* Craib) ในปริมาณร้อยละ ๐.๕๕[๔].

*สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี ๑๑๐๐๐
†สำนักวิชาการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี ๑๑๐๐๐
‡ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐

ในการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารลูปินิโฟลินที่แยกได้จากลำต้นชะเอม *(Myriopteron extensum)* โดย นพมาศ สุนทรเจริญนนท์ และคณะ[๕] พบว่า มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคได้ปานกลางแสดงค่าความเข้มข้นน้อยที่สุดที่ยับยั้งได้ที่ ๑๒.๕ ไมโครกรัม/มล. มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งที่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเต้านมที่ IC_{50} เท่ากับ ๓.๓ ไมโครกรัม/มล. มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ปานกลาง และมีฤทธิ์ต้านเชื้อเริม (Herpes Simplex Virus 1, HSV-1) ที่ดีมากโดยแสดงค่ายับยั้งเชื้อที่ IC_{50} เท่ากับ ๐.๓ ไมโครกรัม/มล. แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา *Candida albicans* หรือ dermatophytes.

เนื่องจากสารลูปินิโฟลินมีฤทธิ์ที่ดีในการต้านไวรัสเริมและแยกได้ในปริมาณสูงจากลำต้นของชะเอมเหนือจึงได้มีการนำสารลูปินิโฟลินจากชะเอมเหนือไปพัฒนาในรูปแบบครีมและเจลที่มีความเข้มข้นของสารลูปินิโฟลินประมาณร้อยละ ๑-๕ เพื่อใช้เป็นผลิตภัณฑ์ต้านเชื้อเริมชนิด HSV-1 ซึ่งเป็นเริมที่ทำให้เกิดแผลที่มีอาการปวดแสบปวดร้อนบริเวณริมฝีปาก พบว่าครีมที่มีลูปินิโฟลินมีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อเริมดีกว่ายาแผนปัจจุบัน acyclovir cream ในหลอดทดลองที่ค่าร้อยละของสารออกฤทธิ์เท่ากัน[๖]. อย่างไรก็ตามการนำสารลูปินิโฟลินไปใช้เป็นยาทาแผลเริมที่บริเวณริมฝีปากหรือเยื่อบุช่องปาก ผู้ป่วยอาจกินยาเข้าสู่ร่างกายได้. ดังนั้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความเป็นพิษของสารลูปินิโฟลินจากชะเอมเหนือในสัตว์ทดลองเพื่อให้มั่นใจในความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ของสารลูปินิโฟลินที่จะนำไปใช้ในคนต่อไป.

ระเบียบวิธีศึกษา

สมุนไพรชะเอมเหนือ

สมุนไพรชะเอมเหนือเก็บจากพื้นที่จังหวัดยโสธร และตรวจระบุชนิดพืชตามหลักอนุกรมวิธาน พบว่า คือ *Derris reticulata* Craib (วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล ภาควิชาพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล). ตัวอย่างพืชเก็บรักษาไว้ที่พิพิธภัณฑ์พืชคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล (Voucher specimen PBM 02384).

สารลูปินิโฟลิน

การเตรียมสารลูปินิโฟลินโดย นพมาศ สุนทรเจริญนนท์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล โดยสกัดลำต้นชะเอมเหนือด้วยตัวทำละลายเฮกเซน วิธี soxhlet extraction นำสารสกัดที่ได้ไประเหยเอาตัวทำละลายออกเพื่อให้เข้มข้นขึ้นจะได้ตะกอนแขวนลอยสีเหลือง กรองตะกอนที่ได้ และนำมาแยกให้บริสุทธิ์โดยการตกผลึกซ้ำด้วย acetone-n-hexane จะได้สารลูปินิโฟลินที่มีลักษณะเป็นผลึกรูปแผ่นสีเหลืองร้อยละ ๑ (โดยน้ำหนัก) สำหรับใช้ในการศึกษาพิษในสัตว์ทดลองต่อไป.

สัตว์ทดลอง

หนูถีบจักรพันธุ์ไอซีอาร์ น้ำหนักตัวระหว่าง ๒๐ ถึง ๒๒ กรัม จำนวน ๑๖ ตัว (เพศละ ๘ ตัว) และ หนูแรตพันธุ์วิสทาร์ จำนวน ๑๔๔ ตัว (เพศละ ๗๒ ตัว) น้ำหนักตัว ๑๓๐ ถึง ๑๕๐ กรัม ซื้อจากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ ศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดล นำมาเลี้ยงไว้ในห้องสัตว์ทดลองระดับ conventional hygienic ของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ ๒๕±๑ องศาเซลเซียส, ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ ๖๐ ได้รับแสงสว่างวันละ ๑๒ ชั่วโมง ให้อาหารสำเร็จรูปของบริษัทเจริญโภคภัณฑ์ จำกัด และน้ำประปาไม่จำกัดปริมาณ. ก่อนการศึกษาพิษเฉียบพลันอดอาหารหนูถีบจักรเป็นเวลา ๒ ชั่วโมง และพักหนูแรตเป็นเวลา ๒ สัปดาห์ก่อนการทดลองพิษกึ่งเฉียบพลันเพื่อให้คุ้นเคยต่อสภาวะแวดล้อม. โครงการศึกษาพิษของสารลูปินิโฟลินจากชะเอมเหนือครั้งนี้ ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลองของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เอกสารควบคุมโครงการหมายเลข ๔๙-๐๐๗.

การเตรียมยาให้สัตว์ทดลอง

นำสารลูปินิโฟลินมาแขวนตะกอนในสารละลาย tragacanth ๑% แล้วปรับให้ได้น้ำยาแขวนตะกอนที่มีความเข้มข้นของสารลูปินิโฟลินต่าง ๆ เพื่อใช้ในการทดสอบพิษต่อไป

การทดสอบพิษเฉียบพลันของสารลูปินิโฟลิน

ทำการทดสอบพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักรจำนวน ๑๖ ตัว แบ่งโดยวิธีสุ่มออกเป็น ๒ กลุ่ม ประกอบด้วยกลุ่มทดลองจำนวน ๑๐ ตัว (เพศละ ๕ ตัว)ได้รับสารลูปินิโฟลินที่แขวนตะกอนใน tragacanth ๑% ทางปาก เป็นจำนวน ๒ ครั้ง ครั้งละ ๒.๕ ก./

กก. ห่างกัน ๖ ชั่วโมง. ส่วนกลุ่มควบคุมจำนวน ๖ ตัว (เพศละ ๓ ตัว) ได้รับสารละลาย tragacanth ๑% ทางปากในปริมาณ ๑๐ มล./กก เป็นจำนวน ๒ ครั้งเช่นกัน. สังเกตอาการและการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิดใน ๕ ชั่วโมงแรกและทุกวัน พร้อมบันทึกจำนวนหนูที่ตาย. เมื่อครบกำหนด ๑๔ วันทำการุณยฆาตหนูโดยใช้เครื่องดมแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์. จากนั้นผ่าชากชันสูตรตรวจหาความผิดปรกติทางมหพยาธิวิทยาของอวัยวะภายใน.

การศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของสารลูปินิโฟลิน

แบ่งหนูแรตโดยวิธีสุ่มออกเป็น ๖ กลุ่ม กลุ่มละ ๒๔ ตัว (เพศผู้ ๑๒ ตัว และเพศเมีย ๑๒ ตัว). กลุ่มที่ ๑ เป็นกลุ่มควบคุมได้รับน้ำกลั่นทางปากในปริมาณวันละ ๑๐ มล./กก. กลุ่มที่ ๒ เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับสารละลาย tragacanth ๑% ทางปากขนาดวันละ ๑๐ มล./กก. กลุ่มที่ ๓ ถึง ๖ เป็นกลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๐.๖, ๖.๐, ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. ติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลา ๒๘ วัน. ขนาดที่ให้แก่หนูทดลองคิดเป็น ๑, ๑๐, ๕๐ และ ๑๐๐ เท่าของขนาดที่ใช้ในคน (โดยกำหนดว่า คนมีน้ำหนัก ๕๐ กก.ใช้ครีมลูปินิโฟลิน ๓% ปริมาณ ๑ กรัมทาเยื่อบุช่องปากเท่ากับได้รับสารลูปินิโฟลินปริมาณ ๓๐ มก. ดังนั้น ขนาดรักษาของสารลูปินิโฟลิน (therapeutic dose, TD) 1TD คือ ๓๐ มก./๕๐ กก. ซึ่งเท่ากับ ๐.๖ มก./กก.). ในระหว่างการทดลองสังเกตอาการ พฤติกรรมและการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของหนูทุกวัน, บันทึกน้ำหนักตัว และปริมาณอาหารที่หนูกินสัปดาห์ละ ๓ ครั้ง (จันทร์, พุธ, ศุกร์). ถ้ามีหนูตายหรืออยู่ในภาวะใกล้ตายจะผ่าชากชันสูตรทันที. เมื่อหนูทดลองได้รับสารสกัดครบ ๒๘ วัน อดอาหารหนูเป็นเวลา ๑๖ ชั่วโมง. จากนั้นดมสลบหนูด้วยอีเทอร์ เปิดผ่าช่องท้องเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ posterior vena cava นำไปตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ (Cell-Dyn® รุ่น ๓๕๐๐) เพื่อหาค่าทางโลหิตวิทยาได้แก่ ฮีมาโตคริต ฮีโมโกลบิน ปริมาณเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ค่าร้อยละเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล อิโอซิโนฟิล ลิมโฟไซต์ โมโนไซต์ และเบโซฟิล ปริมาณเกล็ดเลือด ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง ได้แก่ mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) และ mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC). ส่วนซีรัมนำไปตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์เคมีเลือดอัตโนมัติ Hitachi® รุ่น 912 เพื่อวัดค่าเอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (ALT), แอสปาเทตอะมิโนทรานสเฟอเรส (AST), อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (ALP), โปรตีนรวม, อัลบูมิน, บิลิรูบินรวม, ยูเรียไนโตรเจน, ครีอาตินีน, กลูโคส, กรดยูริก, ไตรกลีเซอไรด์, คอเลสเตอรอล, โซเดียม, โปแตสเซียม และคลอไรด์.

จากนั้นผ่าชากหนูแรตเพื่อตรวจการเปลี่ยนแปลงทางมหพยาธิวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ สมอง หัวใจ ปอด ตับ ไต หลอดลม หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ม้าม ลำไส้ส่วนต่าง ๆ ตับอ่อน อัณฑะ ต่อมลูกหมาก ถุงเก็บน้ำเชื้อ รังไข่ มดลูก ต่อมน้ำนม ต่อมน้ำลาย ต่อมน้ำตา ต่อมไทรอยด์ ต่อมหมวกไต และกระเพาะปัสสาวะ. บันทึกน้ำหนักอวัยวะที่สามารถชั่งได้ด้วยเครื่อง Mettler Toledo® รุ่น PB 153 เพื่อคำนวณหาน้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (ก./น้ำหนักตัว ๑,๐๐๐ ก.). จากนั้นเก็บอวัยวะแช่ในน้ำยาบัฟเฟอร์ฟอร์มาลินความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ แล้วนำไปผ่านกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อทางมิญชวิทยาเพื่อตรวจหาความผิดปรกติโดยพยาธิสัตวแพทย์. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติของน้ำหนักตัว, การกินอาหาร, ค่าทางโลหิตวิทยา, ค่าสารเคมีคลินิก, และน้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ ใช้วิธีสถิติเชิงพรรณนา. การทดสอบสมมติฐานใช้ one-way ANOVA แล้วเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้ Bonferoni test โดยโปรแกรม SPSS/PC version 11.5. ส่วนผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาใช้ Fisher exact test.

ผลการศึกษา

พิษเฉียบพลัน

การป้อนสารลูปินิโฟลินทางปากแก่หนูถีบจักรสองครั้งในขนาดครั้งละ ๒.๕ ก./กก.ห่างกัน ๖ ชั่วโมง พบว่า ภายหลังจากได้รับสารลูปินิโฟลินครั้งที่ ๑ และครั้งที่ ๒ หนูถีบจักรไม่แสดงอาการและพฤติกรรมที่ผิดปรกติใด ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ได้รับสารละลาย tragacanth ๑% เมื่อครบกำหนด ๑๔ วัน พบว่า ไม่มีหนูตัวใดเสียชีวิตระหว่างการทดสอบ. ผลการผ่าชากชันสูตรตรวจอวัยวะทางมหพยาธิวิทยาของหนูกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่พบความผิดปรกติใด ๆ.

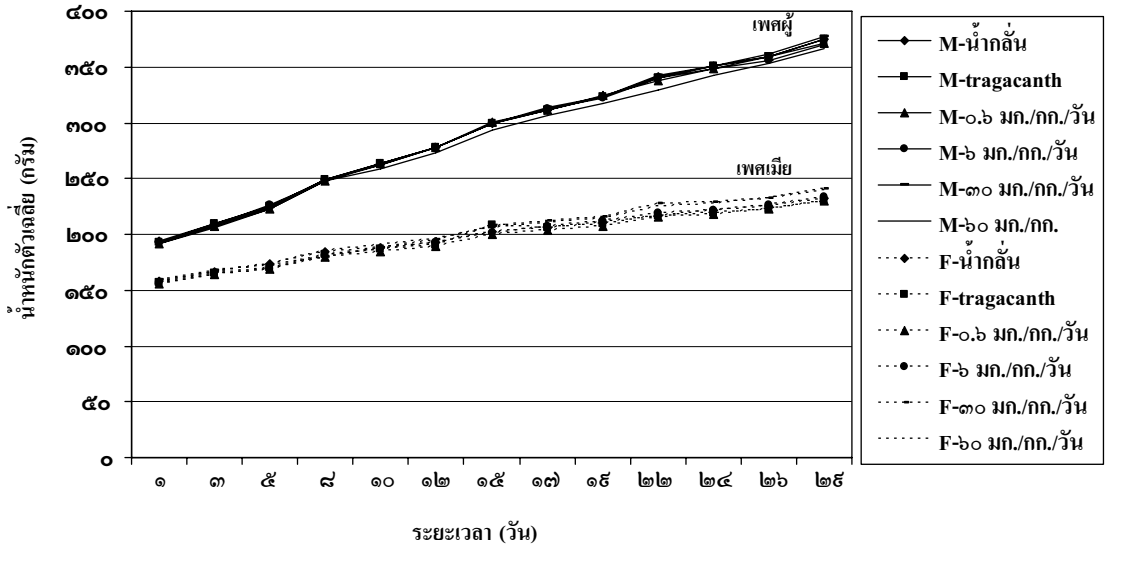
พิษกึ่งเฉียบพลัน

ผลต่อสุขภาพทั่วไป น้ำหนักตัวและ น้ำหนักอาหารที่กินของหนูแรต

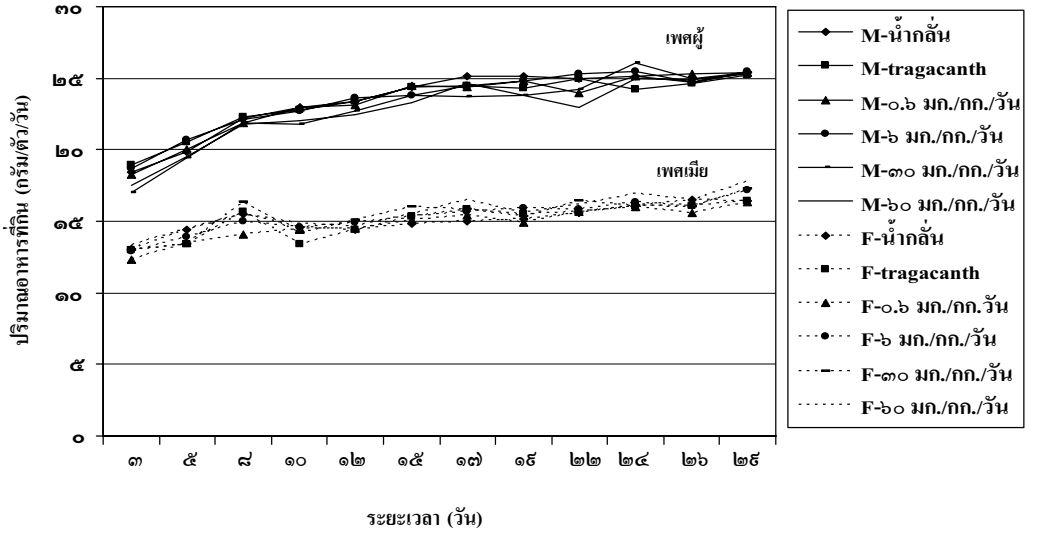
หนูแรตที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๐.๖, ๖.๐, ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. เป็นเวลา ๒๘ วันมีสุขภาพ อาการและพฤติกรรมเป็นปรกติไม่ต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำและกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth และพบว่า มีค่าน้ำหนักตัวเฉลี่ยและการกินอาหารไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ ๑ และรูปที่ ๒).

น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์

หนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖ และ ๖๐ มก./กก./วัน มีค่าน้ำหนักสัมพัทธ์ของม้ามสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth (ตารางที่ ๑). หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินทุกกลุ่มมีค่าน้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ ๒).



รูปที่ ๑ น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูทั้งสองเพศ



รูปที่ ๒ ปริมาณอาหารที่กินของหนูทั้งสองเพศ

ตารางที่ ๑ น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (ก./นน.ตัว ๑๐๐๐ ก.) และน้ำหนักตัว (ก.) ของหนูแรตเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

อวัยวะ/น้ำหนักตัว	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
สมอง	๕.๖๙±๐.๓๓	๕.๖๒±๐.๔๒	๕.๖๓±๐.๔๕	๕.๗๓±๐.๔๐	๕.๖๓±๐.๓๒	๕.๗๒±๐.๒๗
หัวใจ	๓.๓๑±๐.๑๘	๓.๒๗±๐.๒๒	๓.๑๕±๐.๒๒	๓.๒๕±๐.๒๔	๓.๒๘±๐.๒๙	๓.๓๐±๐.๒๘
ปอด	๔.๑๖±๐.๒๔	๓.๙๕±๐.๒๒	๓.๙๕±๐.๓๐	๔.๐๙±๐.๓๑	๓.๙๔±๐.๓๕	๔.๑๕±๐.๓๔
กระเพาะอาหาร	๔.๙๐±๐.๓๕	๔.๖๓±๐.๒๗	๔.๖๙±๐.๓๗	๔.๙๕±๐.๔๑	๔.๗๘±๐.๓๘	๔.๙๘±๐.๕๑
ตับ	๓๑.๙๖±๒.๐๓	๓๑.๑๗±๒.๖๔	๓๒.๐๘±๑.๓๖	๓๒.๓๒±๑.๘๖	๓๑.๗๓±๑.๙๘	๓๔.๐๑±๒.๖๔
ไตซ้าย	๒.๙๘±๐.๑๑	๓.๐๓±๐.๑๖	๓.๐๑±๐.๑๓	๓.๐๙±๐.๑๘	๓.๐๕±๐.๑๔	๓.๐๓±๐.๑๒
ไตขวา	๓.๑๒±๐.๑๒	๓.๐๖±๐.๒๒	๓.๒๐±๐.๑๗	๓.๒๑±๐.๑๗	๓.๑๗±๐.๑๖	๓.๑๒±๐.๒๑
ม้าม	๑.๙๖±๐.๒๑	๒.๐๓±๐.๑๖	๑.๙๙±๐.๒๑	๒.๒๔±๐.๒๐*	๒.๑๒±๐.๒๔	๒.๓๓±๐.๓๑*
กระเพาะปัสสาวะ	๐.๓๕±๐.๐๗	๐.๓๔±๐.๐๖	๐.๓๕±๐.๐๖	๐.๓๕±๐.๐๔	๐.๓๔±๐.๐๖	๐.๓๕±๐.๐๖
อัณฑะซ้าย	๗.๐๖±๐.๖๓	๗.๐๕±๐.๙๕	๗.๔๐±๑.๐๕	๗.๒๔±๐.๗๔	๖.๙๒±๐.๖๗	๗.๒๕±๐.๖๗
อัณฑะขวา	๖.๘๕±๐.๓๑	๖.๘๘±๐.๗๘	๗.๐๓±๐.๗๑	๗.๓๑±๐.๖๖	๖.๘๕±๐.๗๙	๗.๑๖±๐.๕๒
ต่อมหมวกไตซ้าย	๐.๑๒±๐.๐๒	๐.๑๒±๐.๐๒	๐.๑๒±๐.๐๒	๐.๑๒±๐.๐๒	๐.๑๑±๐.๐๑	๐.๑๔±๐.๐๒
ต่อมหมวกไตขวา	๐.๑๑±๐.๐๒	๐.๑๐±๐.๐๒	๐.๑๑±๐.๐๒	๐.๑๑±๐.๐๒	๐.๑๐±๐.๐๒	๐.๑๒±๐.๐๒
น้ำหนักตัวเริ่มต้น	๑๙๔.๔๒±๓.๘๔	๑๙๓.๐๙±๕.๕๖	๑๙๑.๒๔±๒.๓๗	๑๙๓.๒๑±๗.๙๗	๑๙๒.๔๓±๘.๘๕	๑๙๑.๓๘±๗.๒๔
น้ำหนักตัวสิ้นสุดการทดลอง	๓๕๘.๔๓±๒๑.๕๐	๓๕๘.๔๒±๒๖.๗๐	๓๕๗.๖๘±๒๓.๐๔	๓๕๓.๕๑±๒๑.๔๓	๓๖๑.๔๐±๒๐.๑๗	๓๔๙.๕๐±๑๘.๔๕

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (๑๒ ตัว/กลุ่ม)
***แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)**

ตารางที่ ๒ น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (ก./ นน.ตัว ๑๐๐๐ ก.) และน้ำหนักตัว (ก.) ของหนูแรตเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

อวัยวะ/น้ำหนักตัว	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
สมอง	๘.๖๑±๐.๓๖	๘.๖๒±๐.๕๔	๘.๕๓±๐.๔๐	๘.๓๘±๐.๔๘	๘.๒๕±๐.๕๗	๘.๓๔±๐.๕๓
หัวใจ	๓.๕๘±๐.๒๑	๓.๕๓±๐.๒๑	๓.๕๓±๐.๒๖	๓.๕๐±๐.๒๕	๓.๕๔±๐.๒๔	๓.๔๑±๐.๒๐
ปอด	๔.๙๕±๐.๓๓	๔.๘๓±๐.๓๘	๕.๐๐±๐.๔๕	๕.๐๐±๐.๓๕	๕.๐๒±๐.๓๑	๔.๙๑±๐.๔๕
กระเพาะอาหาร	๕.๙๑±๐.๔๘	๕.๘๐±๐.๕๙	๕.๘๙±๐.๗๒	๕.๘๔±๐.๔๒	๕.๗๑±๐.๔๗	๖.๐๙±๐.๖๐
ตับ	๓๑.๘๔±๒.๑๘	๓๑.๐๙±๑.๖๗	๓๐.๕๕±๑.๘๑	๓๐.๗๔±๒.๐๐	๓๐.๑๐±๑.๖๗	๓๑.๘๐±๒.๓๒
ไตซ้าย	๓.๓๔±๐.๒๗	๓.๒๕±๐.๒๑	๓.๒๕±๐.๒๓	๓.๑๘±๐.๑๗	๓.๒๓±๐.๒๗	๓.๑๘±๐.๒๒
ไตขวา	๓.๕๔±๐.๒๘	๓.๔๖±๐.๒๕	๓.๓๘±๐.๒๓	๓.๓๔±๐.๑๙	๓.๓๕±๐.๒๓	๓.๓๔±๐.๒๘
ม้าม	๒.๔๔±๐.๒๔	๒.๔๕±๐.๒๑	๒.๔๐±๐.๓๕	๒.๔๓±๐.๓๒	๒.๔๗±๐.๒๔	๒.๕๐±๐.๒๗
กระเพาะปัสสาวะ	๐.๓๖±๐.๐๔	๐.๓๖±๐.๐๕	๐.๓๕±๐.๐๕	๐.๓๖±๐.๐๗	๐.๓๕±๐.๐๕	๐.๓๙±๐.๐๖
รังไข่ซ้าย	๐.๓๖±๐.๐๗	๐.๓๗±๐.๐๘	๐.๓๙±๐.๐๘	๐.๓๗±๐.๑๑	๐.๓๗±๐.๐๗	๐.๔๑±๐.๑๒
รังไข่ขวา	๐.๓๓±๐.๐๖	๐.๓๗±๐.๑๓	๐.๓๖±๐.๐๗	๐.๓๖±๐.๐๘	๐.๓๖±๐.๐๗	๐.๓๗±๐.๑๐
มดลูก	๒.๔๑±๐.๖๕	๒.๔๐±๐.๗๙	๒.๒๙±๐.๘๘	๒.๔๐±๐.๗๘	๒.๒๓±๐.๖๗	๒.๐๓±๐.๓๖
ต่อมหมวกไตซ้าย	๐.๒๑±๐.๐๔	๐.๒๑±๐.๐๕	๐.๒๐±๐.๐๓	๐.๒๑±๐.๐๔	๐.๒๑±๐.๐๖	๐.๒๓±๐.๐๓
ต่อมหมวกไตขวา	๐.๑๙±๐.๐๔	๐.๒๐±๐.๐๓	๐.๒๐±๐.๐๔	๐.๑๙±๐.๐๔	๐.๑๙±๐.๐๕	๐.๒๒±๐.๐๔
น้ำหนักตัวเริ่มต้น	๑๕๘.๒๗±๗.๖๕	๑๕๖.๙๗±๘.๙๔	๑๕๖.๑๑±๕.๙๓	๑๕๖.๐๕±๖.๓๐	๑๕๘.๗๘±๗.๖๐	๑๕๗.๗๓±๖.๖๓
น้ำหนักตัวสิ้นสุดการทดลอง	๒๒๐.๖๗±๑๒.๗๘	๒๑๗.๐๗±๑๕.๓๕	๒๑๗.๑๒±๑๑.๓๕	๒๒๐.๕๒±๑๐.๐๖	๒๒๗.๙๐±๑๕.๖๓	๒๒๕.๓๙±๙.๐๕

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (๑๒ ตัว/กลุ่ม)

ค่าทางโลหิตวิทยา

หนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินทุกกลุ่ม มีค่าทางโลหิตวิทยาไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ ๓). หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖๐ มก./กก./วัน มีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีค่าร้อยละนิวโตรฟิลต่ำกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ.หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖, ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน รวมทั้งกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth มีค่าร้อยละลิมโฟไซต์สูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ ๔).

ตารางที่ ๓ ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูแรตเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
พารามิเตอร์	น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
ฮีมาโทคริต (%)	๔๗.๗๗±๒.๙๘	๔๖.๒๖±๑.๖๓	๔๖.๕๖±๒.๖๒	๔๗.๒๓±๒.๐๐	๔๗.๕๘±๒.๓๘	๔๗.๓๒±๒.๔๑
ฮีโมโกลบิน (g/dl)	๑๕.๓๙±๐.๗๓	๑๔.๙๗±๐.๔๕	๑๕.๑๐±๐.๘๔	๑๕.๒๔±๐.๖๐	๑๕.๓๕±๐.๖๒	๑๕.๒๕±๐.๖๗
เม็ดเลือดแดง (×๑๐^{๖} cells/µl)	๘.๑๗±๐.๕๓	๗.๙๕±๐.๔๓	๗.๙๔±๐.๔๔	๘.๐๕±๐.๔๐	๘.๐๑±๐.๓๖	๘.๐๗±๐.๔๖
MCV(fl/red cell)	๕๘.๔๔±๑.๖๒	๕๘.๒๘±๒.๓๗	๕๘.๖๔±๒.๓๓	๕๘.๗๐±๑.๓๒	๕๙.๔๐±๒.๑๐	๕๘.๖๓±๑.๔๐
MCH (pg/red cell)	๑๘.๘๕±๐.๕๘	๑๘.๘๗±๐.๘๓	๑๙.๐๐±๐.๗๔	๑๘.๙๕±๐.๔๐	๑๙.๑๘±๐.๖๙	๑๘.๘๙±๐.๓๗
MCHC (g/dl RBC)	๓๒.๒๖±๐.๕๖	๓๒.๓๙±๐.๓๑	๓๒.๔๒±๐.๓๓	๓๒.๓๐±๐.๒๙	๓๒.๒๙±๐.๔๑	๓๒.๒๔±๐.๓๙
เม็ดเลือดขาว (K/µL)	๓.๗๘±๐.๗๔	๓.๔๕±๐.๔๘	๓.๓๔±๑.๐๗	๓.๔๐±๐.๗๙	๓.๓๓±๐.๔๗	๓.๘๕±๐.๘๓
นิวโตรฟิล (%)	๑๓.๐๘±๒.๒๑	๑๔.๙๕±๓.๒๖	๑๗.๔๔±๕.๑๘	๑๖.๖๓±๓.๙๔	๑๕.๕๕±๓.๕๓	๑๘.๐๐±๕.๒๖
อีโอซิโนฟิล (%)	๑.๓๗±๐.๓๙	๑.๕๖±๐.๕๙	๑.๔๒±๐.๕๔	๑.๓๑±๐.๔๖	๑.๕๒±๐.๖๕	๑.๒๕±๐.๕๑
ลิมโฟไซต์ (%)	๘๒.๔๑±๓.๑๕	๘๐.๓๕±๓.๗๙	๗๗.๘๕±๕.๐๓	๗๙.๖๙±๔.๗๕	๗๘.๕๙±๓.๘๑	๗๘.๖๖±๕.๖๒
โมโนไซต์ (%)	๒.๐๑±๑.๕๑	๒.๐๕±๐.๙๕	๒.๑๗±๑.๘๑	๑.๕๑±๑.๑๘	๒.๙๙±๓.๑๑	๑.๑๖±๐.๖๕
เบโซฟิล (%)	๑.๑๒±๐.๕๙	๑.๐๘±๐.๔๒	๑.๑๒±๐.๔๑	๐.๘๕±๐.๒๓	๑.๓๔±๐.๖๖	๐.๙๔±๐.๒๔
เกล็ดเลือด (K/µL)	๑๒๔๒.๓๗±๑๓๙.๙๐	๑๑๓๕.๗๕±๑๑๐.๙๒	๑๑๕๕.๗๙±๑๒๙.๔๖	๑๑๗๗.๑๗±๗๐.๖๗	๑๑๘๖.๔๐±๑๑๘.๔๖	๑๑๙๑.๗๒±๑๐๖.๙๘

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (๑๒ ตัว/กลุ่ม)

ตารางที่ ๔ ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูแรทเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
พารามิเตอร์	น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
ฮีมาโตคริต (%)	๔๖.๗๐±๒.๔๗	๔๕.๘๗±๑.๘๐	๔๕.๕๗±๕.๕๙	๔๗.๔๗±๒.๖๖	๔๗.๓๐±๒.๒๔	๔๗.๙๑±๒.๗๖
ฮีโมโกลบิน (g/dl)	๑๔.๙๓±๐.๘๑	๑๔.๘๘±๐.๖๕	๑๔.๙๓±๑.๐๐	๑๕.๑๓±๐.๗๘	๑๕.๒๐±๐.๗๖	๑๕.๓๓±๐.๙๗
เม็ดเลือดแดง (×๑๐^{๖} cells/µl)	๗.๙๘±๐.๔๕	๗.๗๒±๐.๑๘	๗.๗๘±๑.๐๐	๘.๐๖±๐.๕๐	๗.๙๗±๐.๓๔	๘.๐๓±๐.๒๙
MCV(fl/red cell)	๕๘.๕๗±๐.๙๗	๕๙.๔๕±๒.๓๗	๕๘.๖๑±๒.๑๕	๕๘.๘๙±๑.๒๓	๕๙.๓๕±๒.๖๖	๕๙.๖๕±๒.๘๕
MCH (pg/red cell)	๑๘.๗๒±๐.๓๓	๑๙.๒๙±๐.๘๕	๒๐.๖๑±๖.๕๘	๑๘.๗๗±๐.๕๑	๑๙.๐๖±๑.๐๐	๑๙.๐๖±๐.๙๙
MCHC (g/dl RBC)	๓๑.๙๗±๐.๒๖	๓๒.๔๓±๐.๖๑	๓๕.๒๒±๑๑.๒๗	๓๑.๘๖±๐.๓๙	๓๒.๑๒±๐.๕๐	๓๑.๙๕±๐.๔๑
เม็ดเลือดขาว (K/µL)	๒.๔๓±๐.๗๖	๒.๖๖±๑.๐๔	๒.๙๔±๐.๙๑	๒.๗๓±๐.๗๓	๓.๐๒±๐.๖๓	๓.๗๑±๑.๑๓*
นิวโตรฟิล (%)	๒๑.๒๙±๘.๕๒	๑๓.๙๔±๔.๑๖	๑๖.๗๐±๔.๗๔	๑๓.๒๓±๓.๖๓	๑๒.๖๙±๒.๖๒	๑๑.๔๕±๒.๖๔*
อีโอซิโนฟิล (%)	๑.๔๐±๐.๖๙	๑.๒๙±๐.๔๗	๑.๓๔±๐.๕๑	๑.๑๒±๐.๓๗	๑.๓๑±๐.๔๖	๑.๑๕±๐.๕๕
ลิมโฟไซต์ (%)	๗๓.๕๘±๘.๗๙	๘๒.๑๙±๓.๗๙*	๗๘.๗๐±๕.๕๔	๘๓.๓๐±๓.๗๖*	๘๓.๕๗±๒.๘๔*	๘๕.๐๐±๓.๘๕*
โมโนไซต์ (%)	๒.๗๑±๑.๗๑	๑.๕๘±๑.๐๗	๒.๑๒±๑.๒๔	๑.๔๐±๐.๕๖	๑.๔๘±๐.๗๘	๑.๓๗±๑.๐๘
เบโซฟิล (%)	๑.๐๔±๐.๓๙	๐.๙๘±๐.๓๕	๑.๑๒±๐.๔๐	๐.๙๖±๐.๒๗	๐.๙๖±๐.๓๖	๑.๐๒±๐.๒๒
เกล็ดเลือด (K/µL)	๑๑๗๕.๒๕±๕๘.๕๑	๑๐๙๔.๑๘±๙๙.๗๙	๑๑๒๗.๕๐±๑๕๘.๑๓	๑๑๗๔.๗๙±๒๐๕.๕๐	๑๑๙๖.๔๕±๒๐๗.๔๐	๑๒๕๐.๑๔±๑๓๕.๘๑

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (๑๒ ตัว/กลุ่ม)

*__แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)__

ตารางที่ ๕ ผลการตรวจค่าทางเคมีคลินิกของหนูแรทเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

พารามิเตอร์	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
ALT (U/L)	๒๗.๐๘±๒.๒๓	๒๙.๓๔±๗.๘๗	๒๖.๕๐±๔.๔๘	๒๙.๕๘±๗.๗๓	๒๗.๑๗±๓.๔๙	๒๘.๔๒±๓.๔๐
AST (U/L)	๙๙.๓๔±๑๑.๙๖	๑๑๒.๒๕±๒๖.๘๓	๑๐๑.๙๒±๑๗.๙๘	๑๐๑.๕๘±๑๑.๖๓	๑๐๖.๐๘±๑๓.๘๐	๑๐๐.๐๘±๘.๙๒
ALP (U/L)	๙๘.๐๘±๑๖.๒๐	๙๘.๘๓±๑๕.๙๒	๙๙.๒๕±๑๖.๙๑	๑๐๕.๐๘±๓๔.๔๑	๑๐๔.๖๗±๑๐.๓๗	๙๕.๓๔±๑๕.๗๔
BUN (mg/dl)	๑๗.๓๖±๒.๑๙	๑๘.๐๗±๑.๖๐	๑๙.๑๕±๒.๑๙	๑๗.๒๘±๒.๒๐	๑๘.๑๗±๑.๙๔	๑๗.๖๕±๒.๓๘
ครีอาทินีน (mg/dl)	๐.๔๘±๐.๐๕	๐.๔๗±๐.๐๕	๐.๔๔±๐.๐๔	๐.๔๖±๐.๐๗	๐.๔๖±๐.๐๘	๐.๔๕±๐.๐๗
โปรตีนรวม (g/dl)	๖.๓๙±๐.๒๐	๖.๒๒±๐.๑๔	๖.๒๓±๐.๑๖	๖.๒๗±๐.๒๖	๖.๓๖±๐.๒๕	๖.๓๕±๐.๒๕
อัลบูมิน (g/dl	๔.๔๖±๐.๑๘	๔.๔๓±๐.๑๙	๔.๔๕±๐.๑๔	๔.๕๐±๐.๒๐	๔.๕๐±๐.๑๓	๔.๕๕±๐.๑๗
บิลิรูบินรวม (mg/dl)	๐.๐๘±๐.๐๒	๐.๐๘±๐.๐๓	๐.๐๗±๐.๐๒	๐.๐๙±๐.๐๒	๐.๑๐±๐.๐๓	๐.๑๑±๐.๐๒
กลูโคส (mg/dl)	๒๐๑.๒๗±๕๒.๒๔	๑๘๓.๙๓±๓๘.๗๖	๑๘๓.๗๑±๓๔.๒๗	๑๘๘.๒๗±๒๘.๒๙	๑๘๓.๔๓±๒๔.๖๔	๑๗๒.๖๔±๑๙.๑๖
กรดยูริค (mg/dl)	๒.๗๐±๑.๓๓	๑.๖๗±๐.๕๔	๑.๙๘±๑.๐๔	๑.๙๙±๐.๘๙	๒.๐๗±๐.๘๘	๑.๕๕±๐.๕๗*
ไตรกลีเซอไรด์ (mg/dl)	๙๒.๓๒±๒๕.๐๔	๘๐.๕๘±๒๓.๒๖	๙๘.๒๒±๒๗.๓๕	๖๗.๘๖±๑๕.๓๙	๖๙.๗๘±๑๙.๔๘	๗๒.๙๓±๒๖.๙๐
คอเลสเตอรอล (mg/dl)	๕๖.๖๕±๗.๙๘	๕๖.๕๒±๖.๐๖	๕๐.๕๑±๘.๓๔	๕๒.๘๔±๗.๗๓	๕๑.๐๔±๙.๘๑	๕๓.๙๕±๖.๓๔
โซเดียม (mmol/l)	๑๔๔.๙๒±๐.๙๐	๑๔๕.๑๗±๑.๑๑	๑๔๖.๐๘±๑.๑๖	๑๔๖.๒๕±๑.๑๔	๑๔๖.๕๘±๑.๘๘*	๑๔๖.๘๔±๑.๑๙*
โปแตสเซียม (mmol/l)	๕.๕๕±๐.๖๗	๕.๑๖±๐.๘๑	๔.๙๘±๐.๗๘	๕.๔๔±๐.๘๗	๕.๔๒±๐.๙๘	๔.๗๑±๐.๘๔
คลอไรด์ (mmol/l)	๑๐๓.๖๒±๑.๕๐	๑๐๔.๕๘±๑.๓๘	๑๐๕.๓๔±๑.๓๗	๑๐๕.๗๕±๑.๔๘*	๑๐๕.๕๐±๑.๒๔	๑๐๕.๐๘±๑.๔๔

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (๑๒ ตัว/กลุ่ม)

***แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)**

ตารางที่ ๖ ผลการตรวจค่าทางเคมีคลินิกของหนูแรทเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

พารามิเตอร์	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
ALT (U/L)	๒๒.๖๗±๓.๘๒	๑๙.๐๐±๑.๗๑	๒๐.๕๐±๓.๘๕	๒๑.๒๗±๓.๑๖	๒๒.๔๕±๑๐.๐๗	๒๐.๐๘±๓.๘๕
AST (U/L)	๙๑.๐๐±๑๖.๔๓	๑๐๐.๕๘±๑๙.๓๙	๙๙.๒๕±๒๘.๕๘	๙๙.๐๐±๒๑.๑๐	๙๐.๒๗±๑๙.๒๖	๘๙.๓๔±๑๐.๙๑
ALP (U/L)	๕๕.๐๐±๙.๒๗	๕๖.๔๒±๑๓.๕๑	๕๓.๕๐±๗.๙๓	๕๘.๖๔±๑๔.๐๙	๖๐.๘๒±๒๖.๐๐	๕๔.๕๘±๗.๒๕
BUN (mg/dl)	๒๓.๐๗±๕.๘๐	๒๒.๒๔±๓.๖๐	๒๑.๓๗±๕.๐๑	๒๒.๖๘±๓.๔๕	๒๓.๗๙±๓.๙๒	๒๑.๘๖±๓.๐๗
ครีอะตินีน (mg/dl)	๐.๕๒±๐.๑๓	๐.๕๐±๐.๐๘	๐.๔๙±๐.๐๘	๐.๕๒±๐.๑๐	๐.๕๓±๐.๑๕	๐.๕๐±๐.๐๙
โปรตีนรวม (g/dl)	๖.๓๖±๐.๒๖	๖.๒๖±๐.๒๕	๖.๓๙±๐.๒๖	๖.๔๘±๐.๒๘	๖.๔๔±๐.๒๕	๖.๔๕±๐.๒๘
อัลบูมิน(g/dl)	๔.๗๓±๐.๒๒	๔.๖๕±๐.๓๐	๔.๗๓±๐.๒๐	๔.๘๕±๐.๒๓	๔.๗๗±๐.๒๑	๔.๗๓±๐.๒๒
บิลิรูบินรวม (mg/dl)	๐.๑๑±๐.๐๔	๐.๑๑±๐.๐๓	๐.๑๐±๐.๐๓	๐.๑๒±๐.๐๓	๐.๑๓±๐.๐๓	๐.๑๒±๐.๐๓
กลูโคส (mg/dl)	๑๓๒.๘๖±๒๒.๔๙	๑๓๒.๔๓±๒๔.๒๕	๑๒๙.๙๖±๑๖.๕๑	๑๓๐.๓๘±๑๑.๗๒	๑๒๘.๙๐±๑๓.๓๖	๑๓๗.๔๘±๒๕.๓๑
กรดยูริก (mg/dl)	๒.๐๕±๐.๗๖	๑.๘๒±๐.๕๖	๑.๖๗±๐.๓๗	๑.๗๘±๐.๗๖	๑.๕๔±๐.๕๔	๑.๕๗±๐.๗๙
ไตรกลีเซอไรด์ (mg/dl)	๓๑.๕๗±๔.๒๐	๓๓.๒๓±๘.๓๑	๓๒.๖๘±๓.๓๙	๓๓.๘๓±๖.๙๑	๓๖.๖๕±๑๐.๓๙	๓๔.๕๕±๑๑.๙๓
คอเลสเตอรอล (mg/dl)	๕๐.๐๖±๗.๔๑	๔๕.๙๘±๘.๗๑	๔๘.๐๑±๙.๑๗	๔๕.๘๑±๙.๓๒	๔๗.๕๖±๑๐.๐๒	๕๔.๑๘±๑๔.๕๖
โซเดียม (mmol/l)	๑๔๕.๓๔±๑.๘๓	๑๔๕.๕๘±๑.๖๘	๑๔๖.๖๗±๑.๘๓	๑๔๖.๒๗±๑.๔๒	๑๔๖.๘๒±๑.๒๕	๑๔๗.๒๕±๐.๗๕*
โปแตสเซียม (mmol/l)	๕.๖๗±๐.๗๙	๔.๘๒±๐.๕๕	๔.๗๒±๐.๘๘	๔.๙๕±๐.๗๘	๔.๓๘±๐.๘๔*	๔.๓๕±๐.๖๒*
คลอไรด์ (mmol/l)	๑๐๗.๓๔±๑.๑๕	๑๐๗.๙๒±๑.๕๐	๑๐๘.๑๗±๑.๗๕	๑๐๗.๕๔±๑.๖๙	๑๐๗.๗๓±๑.๒๗	๑๐๗.๕๐±๑.๐๙

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (๑๒ ตัว/กลุ่ม)

***แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<๐.๐๕)**

ค่าเคมีคลินิก

หนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖๐ มก./กก./วัน มีระดับกรดยูริกต่ำกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ. หนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน มีระดับโซเดียมสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าระดับคลอไรด์ของหนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖ มก./กก./วัน สูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ ๕). หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖๐ มก./กก./วัน มีระดับโซเดียมสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ. ระดับโปแตสเซียมของหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth (ตารางที่ ๖).

การตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยา

หนูเพศผู้และเพศเมียกลุ่มที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๓๐ มก./กก./วัน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth มีอุบัติการณ์ของเซลล์ตับเสื่อมแบบมีไขมันระดับอ่อนสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ. หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth มีอุบัติการณ์ของการพบหย่อมเซลล์ลิมฟอยด์ ในปอดสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ. การเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ ที่พบในหนูที่ได้รับสารลูปินิโฟลินมีอุบัติการณ์ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ ๗

ตารางที่ ๗ อุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่ออวัยวะทางจุลพยาธิวิทยาของหนูแรทเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

อวัยวะ	การเปลี่ยนแปลงที่พบ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
		น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
ปอด	Lymphoid proliferated bronchioles	๐/๑๒	๐/๑๒	๓/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒
ตับ	Fatty degeneration (+๑)	๐/๑๒	๗/๑๒*	๒/๑๒**	๑/๑๒**	๖/๑๒*	๐/๑๒**
ลำไส้เล็ก	GALT proliferation	๐/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒	๒/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒
ลำไส้ใหญ่	GALT proliferation	๐/๑๒	๔/๑๒*	๑/๑๒	๒/๑๒	๑/๑๒	๐/๑๒

ตัวเลขในตารางแสดงในรูปของจำนวนหนูที่ตรวจพบการเปลี่ยนแปลง/จำนวนหนูทั้งหมดในกลุ่ม
***แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)**
****แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)**
+๑= mild degree

ตารางที่ ๘ อุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่ออวัยวะทางจุลพยาธิวิทยาของหนูแรทเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน ๒๘ วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

อวัยวะ	การเปลี่ยนแปลงที่พบ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลองที่ได้รับสารลูปินิโฟลิน (มก./กก./วัน)			
		น้ำกลั่น	Tragacanth	๐.๖	๖	๓๐	๖๐
ปอด	Lymphoid proliferated bronchioles	๐/๑๒	๔/๑๒	๑/๑๒	๐/๑๒	๖/๑๒	๔/๑๒
ตับ	Fatty degeneration (+๑)	๐/๑๒	๘/๑๒*	๒/๑๒**	๒/๑๒**	๑๑/๑๒*	๑/๑๒**
ไต	Hydronephrosis	๐/๑๒	๑/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒	๑/๑๒	๐/๑๒
ลำไส้เล็ก	GALT proliferation	๐/๑๒	๑/๑๒	๑/๑๒	๑/๑๒	๒/๑๒	๒/๑๒
ลำไส้ใหญ่	GALT proliferation	๑/๑๒	๑/๑๒	๑/๑๒	๑/๑๒	๒/๑๒	๒/๑๒
ต่อมน้ำลาย	Lymphocytic adenitis	๐/๑๒	๑/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒	๐/๑๒

ตัวเลขในตารางแสดงในรูปของจำนวนหนูที่ตรวจพบการเปลี่ยนแปลง/จำนวนหนูทั้งหมดในกลุ่ม
***แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)**
****แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี <๐.๐๕)**
+๑ = mild degree

และ ๘).

วิจารณ์

ผลการทดสอบพิษเฉียบพลันของสารลูปินิโฟลินในหนูถีบจักรโดยป้อนทางปากในขนาด ๒.๕ ก./กก. จำนวน ๒ ครั้ง ห่างกัน ๖ ชั่วโมง คิดเป็นขนาดสารลูปินิโฟลินที่ได้รับภายในหนึ่งวัน คือ ๕.๐ ก./กก.ไม่ทำให้เกิดอาการพิษเฉียบพลันหรือความผิดปรกติของอวัยวะทางมหพยาธิวิทยา รวมทั้งไม่มีหนูเสียชีวิต. ดังนั้นขนาดของสารลูปินิโฟลินที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ ๕๐ (LD_{50}) ควรมีค่ามากกว่า ๕.๐ ก./กก. และขนาดที่ทดสอบพิษเฉียบพลันครั้งนี้สูงกว่าขนาดที่ใช้รักษา (๐.๖ มก./กก.) ประมาณ ๘,๓๐๐ เท่า.

การศึกษากึ่งพิษเฉียบพลันของสารลูปินิโฟลินในหนูแรตพันธุ์วิสทาร์โดยวิธีกรอกทางปาก ในขนาด ๐.๖, ๖, ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน เป็นเวลา ๒๘ วัน พบว่า สารลูปินิโฟลินไม่ทำให้หนูมีอาการ สุขภาพ และพฤติกรรม ค่าน้ำหนักตัวเฉลี่ยและการกินอาหารแตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุมทั้งสองกลุ่ม น้ำหนักสัมพัทธ์ของม้ามมีค่าสูงขึ้นในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดลูปินิโฟลินขนาด ๖ และ ๖๐ มก./กก./วัน แต่ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของม้ามก็ไม่พบความผิดปรกติแต่อย่างใด. จากการตรวจค่าทางโลหิตวิทยาในหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖๐ มก./กก./วัน พบปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญนั้น ยังคงอยู่ในช่วงค่าอ้างอิงของหนูเพศเมีย[๗]. ส่วนการลดลงของนิวโตรฟิลอย่างมีนัยสำคัญยังอยู่ในช่วงค่าปรกติของหนูแรต[๘]. การเพิ่มขึ้นของลิมโฟไซต์ในหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดตั้งแต่ ๖ มก./กก./วัน ขึ้นไปอยู่ในช่วงค่าปรกติ[๘] อีกทั้งยังพบได้ในหนูกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth ด้วย ดังนั้นจึงไม่น่าจะเกิดจากสารลูปินิโฟลิน. หนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖๐ มก./กก./วัน มีระดับกรดยูริกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังคงอยู่ในช่วงค่าปรกติของหนูแรต[๘]. ระดับโซเดียมที่เพิ่มขึ้นในหนูเพศผู้กลุ่มที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน รวมทั้งในหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖๐ มก./กก./วัน นั้นอยู่ในช่วงค่าปรกติ[๘] และเป็นการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่ไม่มีนัยทางพยาธิวิทยาคลินิก. ระดับคลอไรด์ของหนูเพศผู้ที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๖.๐ ก./กก./วัน สูงขึ้นเพียงกลุ่มเดียวอย่างไม่สัมพันธ์กับขนาดและอยู่ในช่วงค่าปรกติ[๘] จึงไม่อาจกล่าวว่าเกิดจากสารลูปินิโฟลิน. ระดับโปแตสเซียมที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด วันละ ๓๐ และ ๖๐ มก./กก./วัน มีค่าต่ำกว่าช่วงค่าปรกติของหนูแรต[๘]. การลดลงของโปแตสเซียมในเลือดอาจเกิดจากสาเหตุบางประการ เช่น มีการสูญเสียทางไตเพิ่มขึ้น, เมแทบอลิกอัลคาโลซิส, การสูญเสียจากอาเจียน และท้องเสีย[๙]. ในการทดลองครั้งนี้ไม่ได้ตรวจหาโปแตสเซียมในปัสสาวะและค่าไบคาร์บอเนต จึงขาดหลักฐานสนับสนุน. อย่างไรก็ตาม หนูทั้งสองกลุ่มดังกล่าวไม่แสดงอาการผิดปรกติใด ๆ ที่สอดคล้องกับภาวะโปแตสเซียมต่ำ.

การเสื่อมของเซลล์ตับมีอุบัติการณ์สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหนูที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาด ๓๐ มก./กก./วัน เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่สัมพันธ์กับขนาด และยังพบอุบัติการณ์นี้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหนูกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth. ในทำนองเดียวกันกับการเพิ่มเซลล์ลิมฟอยด์ที่ปอดของหนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. มีอุบัติการณ์และระดับการเปลี่ยนแปลงที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดอีกทั้งพบได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มควบคุมที่ได้รับ tragacanth. ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่ตับและปอดจึงไม่น่าเกิดจากสารลูปินิโฟลิน. ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของไต ลำไส้ และต่อมน้ำลาย มีอุบัติการณ์ที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำและ tragacanth จึงไม่ได้เกิดจากสารลูปินิโฟลิน.

สรุป

การศึกษาพิษของสารลูปินิโฟลินจากชะเอมเหนือ พบว่าเมื่อให้สารลูปินิโฟลินแก่หนูถีบจักรทางปากในขนาด ๕.๐ ก./กก. (โดยแบ่งให้สองครั้ง ครั้งละ ๒.๕ ก./กก.) ไม่ทำให้เกิดพิษเฉียบพลันและการเปลี่ยนแปลงทางมหพยาธิวิทยาของอวัยวะ. ผลการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันในหนูแรต โดยป้อนสารลูปินิโฟลินทางปากขนาดวันละ ๐.๖, ๖.๐, ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. (หรือเทียบเท่ากับ ๑, ๑๐, ๕๐ และ ๑๐๐ เท่าของขนาดที่ใช้รักษา) เป็นระยะเวลา ๒๘ วัน พบว่าสารลูปินิโฟลินไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว สุขภาพ พฤติกรรมและการกินอาหารของหนู. หนูเพศเมียที่ได้รับสารลูปินิโฟลินขนาดวันละ ๖๐ มก./กก. มีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น ส่วนนิวโตรฟิลลดลงแต่อยู่ในช่วงค่าปรกติ. สารลูปินิโฟลินที่ขนาดวันละ ๓๐ และ ๖๐ มก./กก. มีแนว

โน้มทำให้ระดับโปแตสเซียมของหนูเพศเมียลดลง แต่เนื่องจากสารลูปินิโฟลินใช้เป็นยาทาแผลเริมและขนาดที่ใช้ต่ำกว่าที่ป้อนทางปากให้แก่หนูทดลอง ดังนั้น โอกาสที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เป็นไปได้น้อยมาก. นอกจากนี้ สารลูปินิโฟลินไม่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของอวัยวะภายใน. สรุปได้ว่าสารลูปินิโฟลินจากลำต้นชะเอมเหนือมีความปลอดภัยเหมาะที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาแผลเริม.

กิตติกรรมประกาศ

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติให้ทุนอุดหนุนวิจัยประจำปีงบประมาณ ๒๕๔๙. รศ.นสพ.ดร. อนุเทพ รังสีพิพัฒน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ช่วยตรวจสไลด์อวัยวะทางจุลพยาธิวิทยา.

เอกสารอ้างอิง

๑. Smalberger TM, Vleggaar R, Weber JC. Flavonoids from *Tephrosia*-VII. The constitution and absolute configuration of lupinifolin and lupinifolinol, two flavanones from *Tephrosia lupinifolia*. Tetrahedron 1974;30:3927-31.

๒. Lin YL, Chen YL, Kuo YH. Three new flavonoids, 3'-methoxylupinifolin, laxifolin, and isolaxifolin from the roots of *Derris laxiflora* Benth. Chem Pharm Bull 1991;39:3132-5.

๓. Shirataki Y, Matsuoka S, Komatsu M, Ohyama M, Tanaka T, Iinuma M. Four isoflavanones from roots of *Sophora tetraptera*. Phytochemistry 1999;50:695-701.

๔. Mahidol C, Prawat H, Ruchirawat S, Likhitwitayawuid K, Lin LZ, Cordell GA. Prenylated flavanones from *Derris reticulata*. Phytochemistry 1997;45:825-9.

๕. Soonthornchareonnon N, Ubonopas L, Kaewsuwan S, Wuthi-Udomlert M. Lupinifolin, a bioactive flavonone from *Myriopteron extensum* (Wight) K. Schum. Stem. Thai Journal of Phytopharmacy 2004;11:19-28.

๖. วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ. การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาต้านเริมจากสารลูปินิโฟลิน. ใน: สุนันทา สมพงษ์, นิตยา พุทธโกษา, สุภาพร โชคเฉลิมวงศ์, พรวันอาสา บำรุงไทย, อุมารินทร์ เฉิดโฉม (บรรณาธิการ). การเผยแพร่ผลงานวิจัยด้านการพัฒนาสมุนไพรเพื่ออุตสาหกรรม; ๒๘-๒๙ กันยายน ๒๕๔๙; ณ โรงแรมมิราเคิล แกรนด์ คอนเวนชั่น กรุงเทพมหานคร: ภารกิจโครงการและประสานงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ; ๒๕๔๑ หน้า ๔๒๖-๔๓๐.

๗. เยาวลักษณ์ พิมายนอก, อังสนา โยธินารักษ์, พศวัต จรเกตุ. ค่าอ้างอิงทางโลหิตวิทยาและเคมีคลินิกในเลือดหนูแรทสายพันธุ์วิสตาร์ วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ๒๕๔๖;๔๕(๑):๒๗-๓๖.

๘. Gad SC. The rat. In: Gad SC, Chengellis CP, editors. Animal models in toxicology. New York: Marcel Dekker, 1992. p.81.

๙. Stockham SL, Scott MA. Fundamentals of veterinary clinical pathology. Ames: Iowa State Press; 2002.

Abstract

Toxicity Study of Lupinifolin from Stem of *Derris reticulata* Craib

Songpol Chivapat*[‡], Pranee Chavalittumrong[†], Aimmanas Attawish*, Noppamas Soonthornchareonnon[#]

**Medicinal Plant Research Institute, [†]Senior Technical Office, Department of Medical Sciences*

[‡]Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, [#]Corresponding author

Lupinifolin is a flavonone compound expressing high efficacy against Herpes simplex virus 1 (HSV-1). The objective of this study was to investigate the toxicity of lupinifolin from the stem of *Derris reticulata* Craib. Oral administration of lupinifolin in mice at the dose of 5 mg/kg, which was equivalent to an 8,300-fold therapeutic dose, showed no acute toxicity. A subacute toxicity study was performed on six groups of Wistar rats for 28 days. Groups 1 and 2 were control groups given distilled water and 1 percent tragacanth, respectively. Groups 3 to 6 were administered lupinifolin orally at doses of 0.6, 6.0, 3.0 and 60 mg/kg/day, which were equivalent to 1, 10, 50 and 100 times the therapeutic dose, respectively. The results revealed that lupinifolin did not affect body weight, food consumption or the animals' health. Female rats receiving lupinifolin at the dose of 60 mg/kg/day had a significant increase in WBC and a significant decrease in neutrophils when compared with the water control group, but these changes were within normal ranges. Male rats receiving lupinifolin at doses of 30 and 60 mg/kg/day and female rats receiving lupinifolin at 60 mg/kg/day had a significantly higher sodium level than the water control groups; nevertheless, the increase was within the normal range. The potassium level in female rats receiving lupinifolin at doses of 30 and 60 mg/kg/day was significantly lower than that of the water control group. Histopathological results of some visceral organs in the lupinifolin-treated groups showed no dose-dependent alterations; therefore, lupinifolin from *D. reticulata* should be considered safe for the treatment of HSV1-infected wounds.

Key words: **Lupinifolin, *Derris reticulata*, toxicity**