LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY

5 NOV 1992

EFFECT OF PIPERINE ON CARBON TETRACHLORIDE INDUCED HEPATOTOXICITY

SAROCHA KINGKAEOHOI

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(TOXICOLOGY)

ภัณฑนาการ
จาก
.....

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1992

Copyright by Mahidol University

20240

ชื่อวิทยานิพนธ์ ผลของไปเปอรีนต่อพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ที่ตับ

ผู้วิจัย สโรชา กิ่งแก้วห้อย

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์, ปร.ด.

ชัยวัฒน์ ค่อสกุลแก้ว, ปร.ด.

ไก่ออน ชินธเนศ, Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 27 สิงหาคม พ.ศ. 2535

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาผลของไปเปอรีนต่อการเกิดพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ที่ตับในหนูพุกขาว โดยทำการป้อนไปเปอรีนขนาด 100 mg/kg BW แก่หนูเป็นเวลา 4 ชั่วโมงก่อนที่จะฉีดคาร์บอนเตตราคลอไรด์ขนาด 0.1 ml/kg BW เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 24 ชั่วโมงทำการสำรวจความเป็นพิษที่เกิดขึ้นที่ตับ พบว่าไปเปอรีนขนาดดังกล่าวออกฤทธิ์เสริมความเป็นพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ที่ตับได้อย่างเด่นชัด ทำให้ระดับของเอ็นซัยม์ glutamic pyruvic transaminase และ glutamic oxaloacetic transaminase ในกระแสโลหิต มีค่าเพิ่มขึ้นประมาณ 70-80 เปอร์เซนต์ ในขณะเดียวกันระดับไตรกลีเซอไรด์ในตับสูงขึ้นและระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมีค่าลดลงในปริมาณที่สอดคล้องกัน นอกจากนี้ยังพบว่าการออกฤทธิ์ของไปเปอรีนในการเสริมความเป็นพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์จะขึ้นกับความเข้มข้นของสารที่ให้ ความเข้มข้นที่เหมาะสมคือไปเปอรีนขนาด 100 mg/kg BW ให้ไป 4 ชั่วโมงก่อนให้คาร์บอนเตตราคลอไรด์

จากการศึกษากลไกของการออกฤทธิ์ของไปเปอรีนในการเสริมความเป็นพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ที่ตับ พบว่าเมื่อป้อนไปเปอรีนขนาด 100 mg/kg BW เป็นเวลา 4 ชั่วโมงก่อนฉีดคาร์บอนเตตราคลอไรด์ขนาด 0.1 ml/kg BWเข้าหน้าท้องหนู ไปเปอรีนมีผลเสริมฤทธิ์การกระตุ้นการเกิดไลปิดเปอร์ออกซิเดชั่นของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ที่ตับ และยังพบว่าไปเปอรีนมีฤทธิ์เสริม

Copyright by Mahidol University

การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการเปลี่ยนแปลงคาร์บอนเตตราคลอไรด์ให้เป็นเมทาบอไลท์ที่เป็นพิษต่อตับคือเอนไซม์ NADPH-cytochrome c reductase

เมื่อเปลี่ยนวิธีการให้ไปเปอรีนและคาร์บอนเตตราคลอไรด์แก่สัตว์ทดลองโดยการป้อนไปเปอรีนให้หนู และที่ 4 ชั่วโมงต่อมานำตับของหนูดังกล่าวมาศึกษาโดยใส่คาร์บอนเตตราคลอไรด์ลงในหลอดทดลองโดยตรง พบว่าไปเปอรีนมีผลกระตุ้นการเกิดไลปิดเปอร์ออกซิเดชั่นและการทำงานของเอนไซม์NADPH-cytochrome c reductase ได้บ้าง ผลต่อค่าทั้งสองนี้คล้อยตามกัน นอกจากนี้เมื่อให้ไปเปอรีนพร้อมกับคาร์บอนเตตราคลอไรด์แก่ตับในหลอดทดลอง 30 นาทีต่อมา พบว่าก็ให้ผลเสริมฤทธิ์การกระตุ้นในลักษณะเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตาม การให้ไปเปอรีนและคาร์บอนเตตราคลอไรด์ในสัตว์ทดลองให้ฤทธิ์เสริมสูงกว่าอย่างมาก ซึ่งจากผลการทดลองนี้น่าจะแสดงว่าตัวไปเปอรีนเองมิใช่ไปเปอรีนต้องไปผ่านขบวนการเปลี่ยนแปลงในตับก่อนที่มีผลกระตุ้นการเกิดพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ในตับให้เพิ่มขึ้น โดยไปเปอรีนอาจจะไปจับที่ผนังเซลล์ของตับ (liver membrane) แล้วมีผลทำให้เกิดการทำลายของเซลล์ตับมากขึ้นเมื่อได้รับคาร์บอนเตตราคลอไรด์ซึ่งเป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับ

จากการทดลองนี้อาจสรุปได้ว่าไปเปอรีนออกฤทธิ์เสริมพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ได้ โดยออกฤทธิ์เกี่ยวกับการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่มีบทบาทในการเปลี่ยนคาร์บอนเตตราคลอไรด์ให้เป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับ จึงทำให้เซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้นและเกิดพิษต่อตับมากขึ้น

Copyright by Mahidol University

Thesis Title Effect of Piperine on Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity

Name Sarocha Kingkaeohoi

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Supervisory Committee

Pawinee Piyachaturawat, Ph.D.

Chaivat Toskulkao, Ph.D.

Thyon Chentanez, Ph.D.

Date of Graduation 27 August B.E. 2535 (1992)

ABSTRACT

The effect of piperine on CCl_4-induced hepatotoxicity was investigated in male Wistar rats. The hepatotoxicity was assessed by measuring plasma glutamic pyruvic transaminase (PGPT) and glutamic oxaloacetic transminase (PGOT) levels at 24 h following the CCl_4 administration (0.1 ml/kg BW, i.p.). Piperine had ability to potentiate the hepatotoxicity of CCl_4 whereas piperine itself had no hepatotoxic effect. The maximum potentiation occurred when piperine (100 mg/kg BW) was orally administered 4 h prior to CCl_4 at which the activities of PGPT and PGOT were elevated by 70-80%. Concurrent to the rise in PGPT and PGOT levels, an accumulation of hepatic triglycerides was increased and plasma triglycerides level was decreased. The potentiating effect of piperine on these action of CCl_4

Copyright by Mahidol University

showed a dose-dependent pattern and the maximum dose in producing effect was 100 mg/kg BW, p.o.

The potentiating mechanism of piperine was investigated. Piperine also potentiated the stimulating action of CCl_4 on lipid peroxidation and on NADPH-cytochrome c reductase activity. The extent of potentiation on these two parameters were similar and correlated well with the elevation of plasma transaminase activities.

The effect and mechanism of piperine on CCl_4-induced hepatotoxicity were further explored by modifying schedule of treatment. Piperine pretreatment for 4 h slightly enhanced the *in vitro* effect of CCl_4 in stimulating lipid peroxidation and activity of NADPH-cytochrome c reductase but there was a statistical difference ($P<0.05$). A similar enhancing effect of piperine on both CCl_4-stimulated lipid peroxidation and NADPH-cytochrome c reductase also significantly occurred when the liver microsomes were exposed to both piperine and CCl_4. The potentiating effect was increased with the concentration of piperine and the presence of piperine in the incubation mixture before adding CCl_4 was essential for producing potentiation. However, the potentiating action of piperine on CCl_4-induced hepatotoxicity *in vitro* was very much lower than that of *in vivo* system. From these *in vitro* studies, it suggests that piperine itself, not its metabolite, exerts the potentiating action. And as the degree of potentiation on various concentrations of

Copyright by Mahidol University

CCl_4 was similar, piperine probably affected the liver function by binding to the liver membrane non-competitively.

Therefore, it is concluded that piperine potentiates CCl_4-induced hepatotoxicity by directly interacting with liver cell. Its mechanism associates with the increase in activity of NADPH-cytochrome c reductase which accelerates biotransformation of CCl_4 to the highly reactive metabolite, thereby increasing lipid peroxidation and enhancing its hepatotoxicity.

Copyright by Mahidol University