ประมวลผลงานวิจัยด้าน
พิษวิทยา
ของสถาบันวิจัยสมุนไพร เล่ม ๑

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข
ISBN 974-7549-43-3

20 ก.ค. 2547

ห้องสมุดสถาบันวิจัยสมุนไพร
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ประมวลผลงานวิจัยด้าน

พิษวิทยา

ของสถาบันวิจัยสมุนไพร

เล่ม ๑

ห้องสมุดสถาบันวิจัยสมุนไพร
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข
ISBN 974-7549-43-3

ประมวลผลงานวิจัยด้านพิษวิทยาของสถาบันวิจัยสมุนไพร เล่ม 1

โดย

สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ.2546

ISBN 974-7549-43-3

ที่ปรึกษา

น.พ.สมทรง รักษ์เผ่า	อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
น.พ.ศิริวัฒน์ ทิพธราดล	รองอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
น.พ.สุพรรณ ศรีธรรมมา	รองอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
น.พ.บุญชัย สมบูรณ์สุข	รองอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
พ.ญ.มยุรา กุสุมภ์	หัวหน้าสำนักวิชาการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

คณะบรรณาธิการ

ปราณี ชวลิตธำรง	ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยสมุนไพร
ทรงพล ชีวะพัฒน์	นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ 8ว.
เอมมนัส อัตตวิชญ์	นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ 8ว.

พิสูจน์อักษร

ทรงพล ชีวะพัฒน์, เอมมนัส อัตตวิชญ์, ปัทมาวดี เสตะกัณฑะ
รัตติพร วสุนันต์, ยุทธนา ข่าขันมะลี

ถ่ายภาพ

ทรงพล ชีวะพัฒน์, ฐตินภา นุ่มใส
บริษัท 1241 มิราคูลัส จำกัด

ขอขอบคุณ

ห้องปฏิบัติการเภสัชเวท สถาบันวิจัยสมุนไพร เอื้อเฟื้อวัตถุดิบสมุนไพรแห้ง
ห้องปฏิบัติการพฤษเคมี

พิมพ์ครั้งที่ 1

ตุลาคม 2546 280 หน้า จำนวน 2,000 เล่ม

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์การศาสนา

ออกแบบ

บริษัท 1241 มิราคูลัส จำกัด โทรศัพท์ 0-2962-7466-7

ออกแบบรูปเล่ม

ทรงพล ชีวะพัฒน์, ฐตินภา นุ่มใส

เจ้าของลิขสิทธิ์

สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ประสานงานการจัดพิมพ์

สุธิดา ไชยราช, ฐตินภา นุ่มใส

คำนำ

การวิจัยและพัฒนาสมุนไพรเพื่อนำมาใช้ให้เกิดประโยชน์ โดยพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรต่าง ๆ นั้น จำเป็นต้องมีการวิจัยเพื่อหาข้อมูลสนับสนุนด้วยวิธีทางวิทยาศาสตร์ ทั้งด้านสรรพคุณและความปลอดภัยของสมุนไพร และในปัจจุบัน รัฐบาลได้ให้ความสำคัญในการพัฒนาอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อสนับสนุนให้ประชาชนใช้ทดแทนการนำเข้าผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากต่างประเทศ และหากพัฒนาให้มีคุณภาพได้มาตรฐานสากล ก็สามารถส่งออกไปยังต่างประเทศได้ ดั้งนั้นข้อมูลที่จำเป็นอย่างยิ่ง คือ ข้อมูลด้านพิษวิทยาของสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ มีความพร้อมในการดำเนินการทดสอบความปลอดภัยของสมุนไพรในสัตว์ทดลอง ทั้งสมุนไพรเดี่ยวและยาตำรับ มีรายงานผลการวิจัยด้านพิษวิทยาของสมุนไพรอยู่เป็นจำนวนมาก ซึ่งได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารวิชาการหลายฉบับและเพื่อเป็นการรวบรวมผลงานดังกล่าวให้เป็นรูปเล่ม จึงได้นำตีพิมพ์ในหนังสือ “รวบรวมงานวิจัยด้านพิษวิทยาของสถาบันวิจัยสมุนไพร เล่ม 1 และ เล่ม 2” เพื่อความสะดวกในการนำไปใช้อ้างอิง กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์หวังว่า ผลงานวิจัยในหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ในการนำไปพิจารณาร่วมกับข้อมูลด้านอื่น ๆ ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีคุณภาพได้มาตรฐานต่อไป

(นายแพทย์สมทรง รักษ์เผ่า)
อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

คำขอบคุณ

สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ขอขอบคุณบรรณาธิการวารสารไทยเภสัชสาร วารสารกรมการแพทย์ วารสารสงขลานครินทร์ สารศิริราช และวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่อนุญาตให้นำนิพนธ์ต้นฉบับ ซึ่งได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารวิชาการนั้น ๆ เพื่อนำมารวบรวมและพิมพ์เผยแพร่ใหม่อีกครั้งหนึ่ง เพื่อความสะดวกในการสืบค้นข้อมูลการทดสอบความปลอดภัยในการอ้างอิง

ขอขอบคุณห้องปฏิบัติการเภสัชเวทที่ให้ความอนุเคราะห์สมุนไพรเพื่อถ่ายภาพประกอบรูปเล่ม ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาที่ให้ความอนุเคราะห์ถ่ายภาพในห้องปฏิบัติการพิษวิทยา และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการจัดพิมพ์และตรวจต้นฉบับหนังสือเล่มนี้

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

บทนำ	2
การศึกษาพิษของผักหวานป่า	7
การศึกษาพิษของสมุนไพรไทย	17
I. Study On Toxicity Of Ma-Klua (Diospyros mollis Griff)	43
II. Study On The Toxicity Of Ma-Klua	53
พิษของมะเกลือในกระต่าย	67
การศึกษาความเป็นพิษของไพลในหนู*	79
ความเป็นพิษของยาธาตุบรรจบ	85
ความเป็นพิษของยาแก้ไข้จันทลีลา ในสัตว์ทดลอง	99
พิษเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรัง ของฟ้าทะลายโจร	109
การศึกษาพิษของไพล	119

สารบัญ

Acute and Subchronic Toxicity of Turmeric	125
พิษของใบชุมเห็ดเทศ	139
พิษเรื้อรังของหญ้าหนวดแมว	149
พิษของยาสมุนไพรตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน)	163
การศึกษาพิษของใบฝรั่ง	177
การศึกษาพิษของสารสกัด จากใบพญายอ	193
พิษกึ่งเฉียบพลัน ของยาแผนโบราณเบญจกูล	209
พิษของยาแผนโบราณตรีสาร. ตอนที่ 2 ตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐาน	225
ดรรชนี (ชื่อไทย)	239
ดรรชนี (ชื่อวิทยาศาสตร์)	246

บทนำ

บทนำ

ภ.ญ.ปราณี ชวลิตธำรง
นายสัตวแพทย์ทรงพล ชีวะพัฒน์
สถาบันวิจัยสมุนไพร

การศึกษาวิจัยทางพิษวิทยาของสมุนไพรหรือสารสกัดสมุนไพรที่ดำเนินการโดยสถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์นั้น ใช้หลักเกณฑ์เช่นเดียวกับการวิจัยทดสอบพิษของยาใหม่ที่ได้จากการสังเคราะห์ (synthetic drugs) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะให้ทราบถึงความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ ยาสมุนไพรในระยะเวลาสั้น หรือเพื่อตรวจหาความเป็นพิษที่เกิดขึ้น ภายหลังจากการใช้ยาเป็นเวลานานต่อเนื่องหรือพิษที่เกิดขึ้นภายหลังจากการหยุดใช้ยาสมุนไพร

การศึกษาพิษเฉียบพลันของยาหรือสมุนไพรในสัตว์ทดลองนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อดูอาการเป็นพิษที่แสดงออกเมื่อสัตว์ทดลอง ได้รับสมุนไพรหรือสารที่ทดสอบจำนวน 1 ครั้งหรือมากกว่า ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง รูปแบบของยาสมุนไพรที่ให้แก่สัตว์ทดลองนั้นก็จะเตรียมให้ใกล้เคียงกับรูปแบบที่คนรับประทานมากที่สุด เช่น ถ้ารับประทานด้วยการดองเหล้าก็จะสกัดด้วยแอลกอฮอล์แล้วระเหยเอาตัวทำละลายออกให้หมด แต่บางกรณีเป็นยาตำรับที่มีส่วนผสมของสมุนไพรหลายชนิด ซึ่งไม่อาจนำมาป้อนให้แก่หนูทดลองได้เพราะปริมาณมาก อาจต้องนำมาสกัดด้วยตัวทำละลายก่อนแล้วจึงให้สิ่งสกัดแทนยาตำรับ สัตว์ทดลองที่นำมาใช้ทดสอบมีอย่างน้อย 2 ชนิด คือ พวกฟันแทะ (Rodent) เช่น หนูถีบจักร (Mice), หนูแรท (Rats) ส่วนอีกชนิดหนึ่งเป็นพวก non-rodent

การทดสอบพิษในหนูนั้นจะใช้กลุ่มละ 5 ตัวต่อเพศ โดยจัดให้มีจำนวนกลุ่มเพียงพอที่จะหาขนาดที่ทำให้ตายครึ่งหนึ่ง (LD50) ภายหลังจากให้ยาต้องเฝ้าสังเกตอาการพิษต่างๆ เป็นช่วงระยะเวลา โดยติดตามดูจนครบ 7 วัน หรือ 14 วัน หนูที่ตายระหว่างการทดลองหรืออยู่รอดจนครบกำหนดจะต้องถูกผ่าซากชันสูตรเพื่อหาความผิดปกติของอวัยวะภายใน ถ้าพบการเปลี่ยน แปลงที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่าก็ควรที่จะมีการตรวจหาความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยาเพิ่มเติมซึ่งจะทำให้ทราบถึงอวัยวะเป้าหมาย ของการเกิดพิษได้

ในการศึกษาพิษระยะยาว (Long-term toxicity test) ของยาสมุนไพรนั้น ระยะเวลาที่ให้ยาแก่สัตว์ทดลองขึ้นอยู่กับระยะเวลาของการใช้ยาในทางคลินิก เช่น คนรับประทานยาเป็นเวลานานตั้งแต่ 1ถึง 4 สัปดาห์ ก็ต้องดำเนินการทดลองให้ยาแก่สัตว์ทดลองเป็นเวลา 4 สัปดาห์จนถึง 3 เดือน ถ้าใช้ยานาน 1 เดือนจนถึง 6 เดือน ต้องทดลองในสัตว์นาน 3 ถึง 6 เดือน เป็นต้น ซึ่งเกณฑ์ของระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาพิษนี้ก็ยังแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ

ขั้นตอนดำเนินการศึกษาพิษระยะยาวโดยสรุปมีดังนี้

1. การกำหนดขนาดยาให้สัตว์ทดลอง ควรแบ่งให้มีกลุ่มทดลองยา 3 ระดับ คือกลุ่มที่ได้รับยา

ในขนาดที่ไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่บ่งชี้ความเป็นพิษ (no-effect dose) กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดที่ก่อให้เกิดพิษอย่างชัดเจนและกลุ่มที่ได้รับยาอยู่ในช่วงขนาดยา 2 ระดับดังกล่าว เพื่อดูการตอบสนองต่อยาแบบ dose-response relationship นอกจากนี้อาจต้องจัดให้มีกลุ่ม recovery เพื่อติดตามดูว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาจะกลับคืนสู่ปกติหรือไม่เมื่อหยุดให้ยาในช่วงเวลาที่กำหนดให้

2. การสังเกตอาการและการตรวจหาการเปลี่ยนแปลง ต่าง ๆ (Observations and examinations)

2.1 อาการทั่วไป น้ำหนักตัวและน้ำหนักอาหาร

2.2 การตรวจทางโลหิตวิทยา ในหนูทดลองมักเก็บตัวอย่างเลือดก่อนการผ่าชันสูตร

2.3 การตรวจค่าเคมีในเลือด เพื่อดูค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ เช่น การทำงานหน้าที่ของตับ และไต ใน rodents อาจทำการตรวจวิเคราะห์น้ำปัสสาวะ (Urinalysis) ร่วมด้วยโดยตรวจปัสสาวะก่อนให้ยาและในระหว่างให้ยา

3. การผ่าชากชันสูตรเมื่อครบกำหนดของการบริหารยา สัตว์ทดลองที่อยู่รอดจนครบกำหนดต้องนำมาผ่าชาก เพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (macroscopic lesions) ชั่งน้ำหนักอวัยวะภายใน และนำอวัยวะภายในมาตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อทางจุลพยาธิวิทยา (Histopathological study)

4. การตรวจอื่น ๆ เช่น การตรวจตา ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (อาจกระทำได้ตามความเหมาะสมของห้องปฏิบัติการ) เพื่อให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติม

5. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษาพิษระยะยาวในสัตว์ทดลอง ได้แก่พิษกึ่งเรื้อรัง (subchronic toxicity) และพิษเรื้อรัง (chronic toxicity) จะนำไปสู่การประเมินความเสี่ยงต่อสุขภาพของคน (Human risk assessment) โดยทำให้ทราบถึงขนาดของยาหรือสารที่ไม่ทำให้เกิดผลอันไม่พึงปรารถนาที่พบจากการทดลอง หรือหมายถึงขนาดสูงสุดของยาที่ให้แล้วไม่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เรียกว่า NOAEL (no-observed-adverse-effect-level)

ค่า NOAEL จะมีประโยชน์ในการใช้ในการคำนวณ (Extrapolation) หาขนาดของยาที่เหมาะสมต่อคน ซึ่งเรียกเป็นคำรวม ๆว่า Human limit values (HLV)

สมการที่ใช้หาค่า HLV = NOAEL/ AF_{tot}

โดยที่ $AF_{tot} = AF_1 \cdot AF_2 \ldots\ldots AF_n$

ตัวอย่างของ HLV ที่รู้จักกันดีได้แก่ Acceptable Daily Intake (ADI) และ Reference Dose (RfD) เป็นต้น

ค่า ADI ได้จากการคำนวณโดยนำค่า NOAEL ที่ได้จากสัตว์ทดลองหาร

ด้วย safety factors หรือ assessment factors ซึ่งโดยทั่วไปมักใช้ค่าตัวเลข 100 เป็นตัวหาร (default factor) เพราะมีความไม่แน่นอน (Uncertainty) หลายประการได้แก่

- ความหลากหลายภายใน species เดียวกันเอง
- ความแตกต่างของการไวต่อยาระหว่างสัตว์และคน
- ความผันแปรของการไวต่อยาในกลุ่มประชากรคน
- จำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบน้อยมากเมื่อเทียบกับขนาดของประชากรมนุษย์ที่จะได้รับยาหรือสารเคมี
- ความลำบากในการประมาณค่าที่คนได้รับ
- ความเป็นไปได้ในการเกิดการเสริมฤทธิ์ของสารเคมีต่างๆ หลายชนิดที่มีอยู่ในอาหาร

องค์การอาหารและยาของสหรัฐยังได้กำหนดให้หารเพิ่มด้วยตัวเลข 10 (additional factor) เมื่อต้องประเมินค่าของ ADI จากข้อมูลการทดสอบพิษระยะสั้น (short-term toxicity data) นอกจากวิธีดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีการหาค่า HLV โดยใช้ค่า NOAEL หารด้วยค่า assessment factors ที่คำนวณจากวิธี probabilistic multiplication

การวิจัยพิษเรื้อรังของสมุนไพรในหนูแรทของการวิจัยและพัฒนาสมุนไพรแต่เดิมนั้น ได้ใช้เวลาในการกรอกยานาน 9 เดือนขึ้นไปถึง 1 ปี ในขณะที่การศึกษาพิษกึ่งเรื้อรัง จะให้ยานาน 6 เดือน แต่ในปัจจุบันจาก ICH guidelines ได้กำหนดไว้ว่าการศึกษาพิษเรื้อรังของยาในหนูแรท ให้กรอกยาแก่หนูอย่างน้อย 6 เดือนก็เพียงพอ เพราะการใช้ยานานกว่านี้อาจมีการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะภายในเนื่องจากอายุที่เพิ่มขึ้น(Age-related disease) เกิดขึ้นด้วย ทำให้มีปัญหากับการแปลผลการศึกษาความผิดปกติของเซลล์อวัยวะภายในที่ตรวจพบนั้นว่าเกิดจากความเป็นพิษของตัวยาหรือเนื่องจากอายุที่เพิ่มขึ้น เช่น มะเร็ง หรือ เนื้องอกบางอย่างจะมีอุบัติการสูงขึ้นในหนูที่อายุมาก

ดังนั้นในระยะหลังงานวิจัยพิษเรื้อรังของสมุนไพรในหนูแรทของสถาบันวิจัยสมุนไพร จึงใช้เวลาในการให้ยานาน 6 เดือน ส่วนรายงานการวิจัยความเป็นพิษของสมุนไพรที่ใช้เวลาศึกษา 6 เดือน โดยกล่าวว่าเป็นการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังนั้น ตามมาตรฐาน ICH guideline อาจถือว่าเป็นการศึกษาพิษเรื้อรังได้

หนังสือเล่มนี้ได้รวบรวมผลงานวิจัยการศึกษาพิษของพืชสมุนไพร สารสกัดและยาตำรับต่างๆ ที่มีสรรพคุณกล่าวอ้างไว้ในตำรายาแผนโบราณหรือที่มีรายงานการศึกษาว่ามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ตั้งแต่ครั้งยังเป็นกองวิจัยทางแพทย์ (พ.ศ. 2495-2533) และกองวิจัยพัฒนาสมุนไพร (พ.ศ. 2533 - 2540) จนกระทั่งเป็นสถาบันวิจัยสมุนไพรตั้งแต่ปี พ.ศ.2540 เพื่อใช้เป็นประโยชน์ในการนำยาสมุนไพรไปใช้ในการรักษาโรคหรือบรรเทาอาการต่างๆ ได้อย่างปลอดภัย รวมทั้งเป็นข้อมูลทางด้านพิษวิทยาอันจะเป็นประโยชน์สำหรับการค้นคว้าวิจัย อ้างอิงและเป็นแนวทางในการพัฒนาสมุนไพรต่อไป ●

16/3

LEICA

การศึกษาพิษของผักหวานป่า

น.ส. ถนอมหวัง อมาตยกุล
น.พ. มงคล โมกขะสมิต
กองวิจัยทางแพทย์

ลักษณะและชื่อทางพฤกษศาสตร์

ผักหวานหรือผักหวานป่าเป็นชื่อพื้นเมืองที่ใช้เรียกกันอยู่ในเมืองเรา ตรงกับชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า "*Melientha suavis*, Pierre" เป็นต้นไม้ยืนต้นอยู่ในตระกูล Opiliaceae ชอบขึ้นอยู่ตามป่าราบและป่าเชิงเขา ซึ่งมีดินปนทราย โดยเฉพาะในป่าไม้เต็งรัง มีอยู่ทุกภาคในประเทศไทย ผักหวานจะแตกยอดอ่อนในฤดูแล้ง ระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนมีนาคม

ประโยชน์และพิษของยอดผักหวาน

เนื่องจากใบผักหวานมีรสหวานอร่อยมาก ชาวบ้านจึงนิยมเก็บมาประกอบอาหารรับประทาน โดยนำมาทำเป็นแกงจืด แกงเลียง แต่ในบางครั้งเราก็มักจะได้ยินอยู่เนืองๆ ว่าใบผักหวานที่รับประทานเข้าไปเกิดเป็นพิษ ทำให้มีอาการมึนเมา คลื่นไส้ และมีอาการอาเจียนเป็นอาการสำคัญ นอกจากนั้นก็มีอาการกระหายน้ำ ทุรนทุราย บางรายมีอาการมาก เจ็บในลำคอและเจ็บในท้อง หมดสติ และถึงแก่ความตายในที่สุด ยังไม่มีผู้ใดทราบว่า ใบผักหวานนี้เกิดเป็นพิษเพราะอะไร ทั้งๆ ที่ผักหวานต้นเดียวกันนั้นเคยมีผู้เก็บใบอ่อนมารับประทานทุกปีไม่มีพิษ แต่บางปีเกิดมีพิษขึ้น ชาวพื้นเมืองกล่าวกันว่าเป็นเพราะสารลง มีลักษณะเป็นละอองฝ้าสีขาวจับตามใบทำให้เกิดเป็นพิษ

A.F.G. Kerr-1931 ได้รายงานลักษณะของผักหวานที่มีผู้นำยอดอ่อนไปบริโภคแล้วถึงแก่ความตายไว้ว่ายอดอ่อนเป็นโรค กล่าวคือมีลักษณะผิดไปจากปกติ ไม่เจริญ เป็นยอดสั้นๆ ไม่ใคร่มีใบ และมีรูเล็กๆ ซึ่งเข้าใจว่าถูกติดเชื้อด้วยตัวอ่อนของเชื้อราบางชนิด

ประดิษฐ์ กาญจนพันธ์ พ.บ.-1957 ได้รายงานอาการเป็นพิษเนื่องจากรับประทานผักหวานในผู้ป่วยทั้งหมด 10 ราย พบว่าเกิดอาการรุนแรงขึ้นหลังจากรับประทานผักหวานอย่างเร็ว 3 วัน ได้ให้การรักษาตามอาการ ผลปรากฏว่าผู้ป่วยได้ถึงแก่กรรมเพราะพิษผักหวาน 3 ราย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้เขียนได้ไปทำการสำรวจต้นผักหวานป่าที่มีผู้บริโภคเข้าไปแล้วถึงแก่ความตายที่จังหวัดเพชรบูรณ์ ทั้งนี้ก็เพื่อที่จะให้แน่ใจว่า เป็นต้นผักหวานจริง และก็พบว่าเป็นต้นผักหวานจริงๆ ขึ้นอยู่ใกล้เคียงกันทั้ง 4 ต้น บนยอดเขาในป่าแดงอยู่ห่างไกลจากหมู่บ้านมาก ได้นำใบผักหวานป่ามาศึกษาทางพฤกษวิทยาและพิษวิทยา

ในการไปสำรวจเพื่อนำตัวอย่างมาศึกษาได้กระทำ 2 ครั้ง

ครั้งแรก ในเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2505 ระยะนี้ผักหวานทั้ง 4 ต้นไม่มียอดอ่อน จึงนำแต่ใบแก่มาศึกษา

ครั้งที่สอง ในเดือนมีนาคม พ.ศ.2506 เป็นระยะที่ผักหวานกำลังแตกยอดอ่อน และมีฝนเริ่มลงก่อนที่ผู้เขียนจะขึ้นไปถึงแล้วหลายวัน ฉะนั้นจึงพบว่าตามกิ่งยอดอ่อนของผักหวานมีสารสีนวล ล่อนเป็นเกล็ดบางๆ เข้าใจว่าเป็นเชื้อราจับอยู่ทั่วไป และใบผักหวานของกิ่งนั้นมักจะหนาและมีสีเขียวคล้ำกว่าปกติ

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 6 ฉบับที่ 1 มกราคม 2507 หน้า 11 - 21

การทดลองหาพิษ ใช้หนูตะเภาและหนูขาว เป็นสัตว์ทดลอง ได้ทำ 2 วิธี คือ

วิธีที่ 1 นำผักหวานมาทำเป็น infusion แบบที่ชาวบ้านทำเป็นแกงเลียงรับประทานกัน เอาน้ำผักหวานกรอกให้หนูกิน

วิธีที่ 2 เอาใบผักหวานและดอกที่ทำ infusion แล้ว มาผึ่งให้แห้งแล้วบดให้ละเอียดผสมในอาหารให้หนูกิน

ผลการศึกษาทางพฤกษวิทยาได้ผลดังนี้ :-

ลักษณะของต้นผักหวานป่า เป็นไม้ยืนต้น ใบเรียงสลับกัน ใบมีลักษณะเป็นรูปไข่ ปลายใบแหลมป้าน โคนใบเรียว ขอบใบเรียบ ใบเกลี้ยงไม่มีขน เส้นใบมี 4-9 คู่ มีดอกสีโศก เป็น polygamous คือบางดอกมีทั้งสองเพศ บางดอกมีเพศเดียว กลีบชั้นนอกมี 4-5 กลีบ กลีบชั้นในไม่มี เกสรตัวผู้มี 4-5 อัน มีต่อม 4-5 ต่อม เกสรตัวเมียเป็นกระจุกไม่มีก้าน ผลกลมเล็กเมื่อสุกเป็นสีแดง ได้ศึกษาลักษณะของโครงร่างภายในของใบผักหวานซึ่งเก็บมาจากจังหวัดเพชรบูรณ์ทั้งอย่างที่เข้าใจว่าจะเป็นพิษและไม่เป็นพิษ และใบผักหวานซึ่งขายตามตลาดในกรุงเทพฯ ปรากฏว่ามีลักษณะโครงร่างภายในเหมือนกัน และไม่พบเชื้อราในเซลล์

ลักษณะโครงร่างภายในของกระดูกกลางใบตัดตามขวาง

ก. เยื่อหุ้มชั้นนอกด้านบน (upper epidermis) ประกอบด้วยเซลล์เรียงกันชั้นเดียว ผนังเซลล์ตรงปากใบ (stomata) มีรูปรี เซลล์ข้างเคียง (subsidiary cells) ขนานกับปากใบมีสองเซลล์ ผนังเซลล์ด้านนอกเคลือบด้วยคิวติน (cutin) ไม่มีขน

ข. เยื่อหุ้มชั้นล่าง (lower epidermis) เหมือนกับเยื่อหุ้มชั้นบน แต่จำนวนปากใบมีมากกว่า

ค. คอร์เท็กซ์ (cortex) มี hypodermal collenchyma 2-3 แถว ทั้งบนและล่างของกระดูกกลางใบ มีผนังหนามากตรงมุมด้านในต่อจาก collenchyma เป็น parenchyma และมี cystolith ใน parenchyma ซึ่งจะให้ฟองอากาศกับกรดเกลือ

ง. pericyclic fibres เป็นเซลล์ซึ่งมีผนังหนามาก ช่องว่างตรงกลาง (lumen) มีรูปต่าง ๆ กัน เป็นรูปกลมรีหรือเป็นเหลี่ยมเรียงกันตอนบนและล่างของ vascular bundles ซึ่งประกอบด้วย phloem, xylem และ medullary rays ซึ่งอยู่ระหว่าง phloem กว้าง 1-2 เซลล์

ลักษณะของใบ (lamina) ตัดตามขวาง

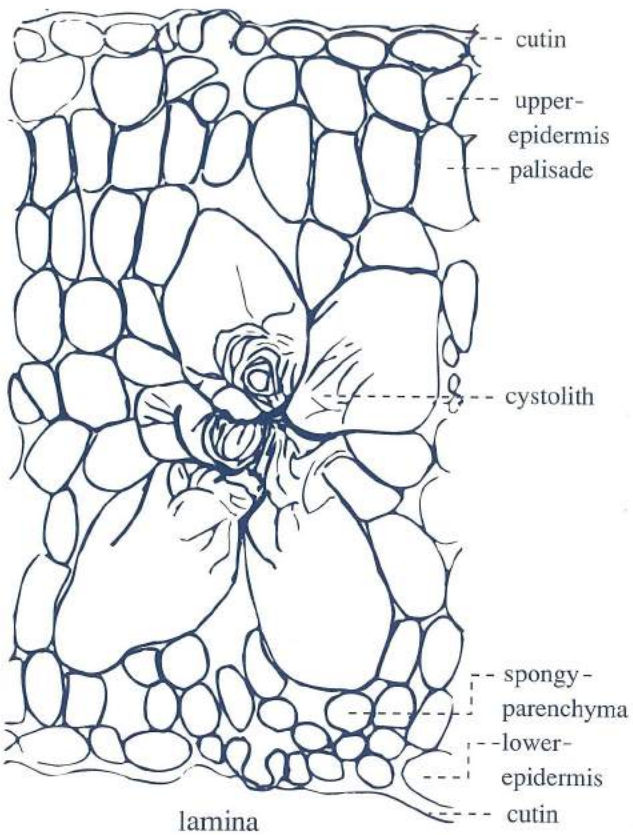
เยื่อหุ้มชั้นบนและชั้นล่าง (epidermis) เป็นเซลล์เรียงกันชั้นเดียว ผนังเซลล์ตรงด้านนอกเคลือบด้วย cutin ปากใบรูปรี เซลล์ข้างเคียงขนานกับปากใบ 2 เซลล์ ด้านล่างมีปากใบมากกว่าด้านบน ต่อจากเอปิเดอร์มิสเป็นพาลิเสดพาเรงฆีย์มา (palisade parenchyma) ซึ่งเป็นเซลล์รูปยาวมี 2-3 ชั้น ด่านล่างของใบเป็นสปันจีพาเรงฆีย์มา (spongy parenchyma) ประกอบด้วยเซลล์รูปกลมเรียงกันอยู่หลวม ๆรอบช่องอากาศระหว่างพาลิเสดและสปันจีพาเรงฆีย์มา มีไอดิโอบลาสท์ (idioblast) ซึ่งมีซิสโตลิท (cystolith)

การศึกษาเพื่อหาพิษของผักหวาน

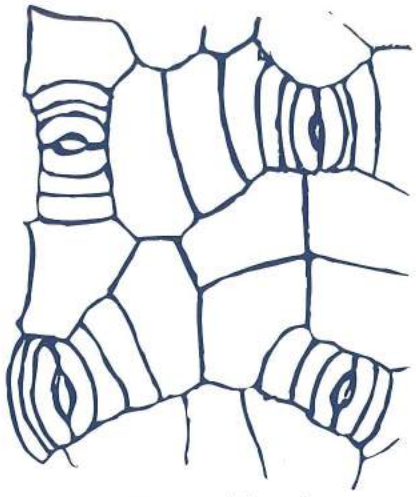
ได้แบ่งทำเป็น 2 ระยะ คือ :-

การศึกษาระยะที่ 1 ศึกษากับผักหวานในระยะที่ไม่มียอดอ่อน และใบมีลักษณะปกติ เป็นผักหวานที่เก็บมาในเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2505 เป็นระยะที่ยอดมีแต่ใบแก่ ได้นำเอามาทำเป็น infusion กรอกหนูตะเภา ผักหวานต้นหนึ่งใช้หนู 1 ชุด ๆ ละ 4 ตัว ผักหวานทั้งหมดมี 4 ต้น จึงใช้หนู รวม 4 ชุด ได้กรอกให้หนูตะเภากินติดต่อกันเป็นเวลานานประมาณ 1 เดือน

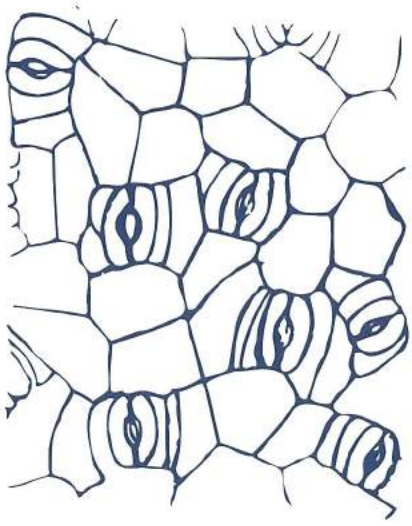
ผล ไม่พบว่าหนูตะเภามีอาการผิดปกติหรือตายด้วยพิษผักหวานแต่อย่างใด



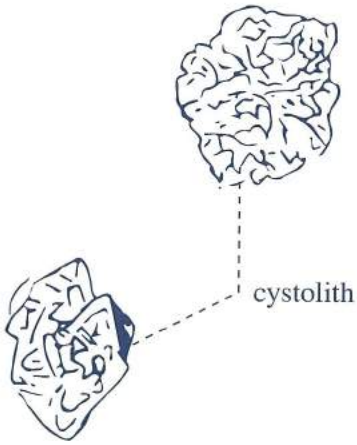
lamina



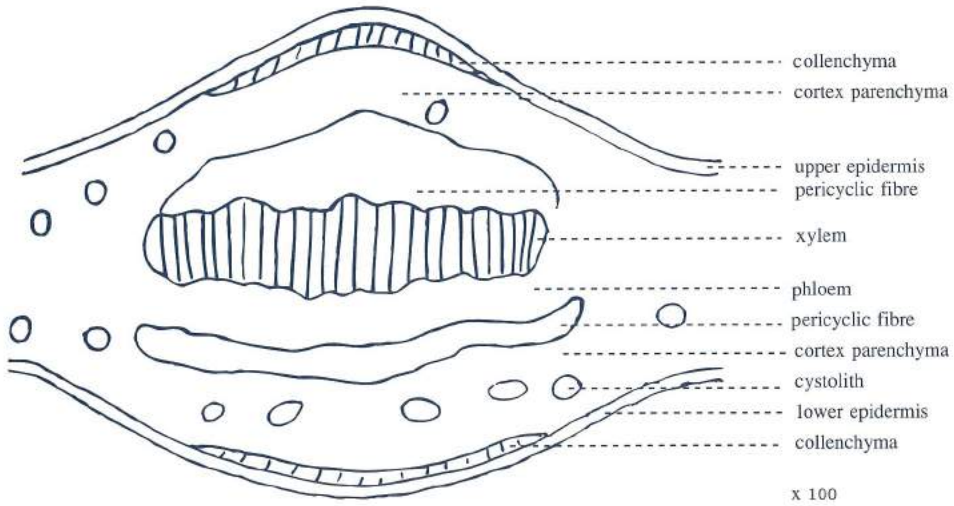
upper epidermis



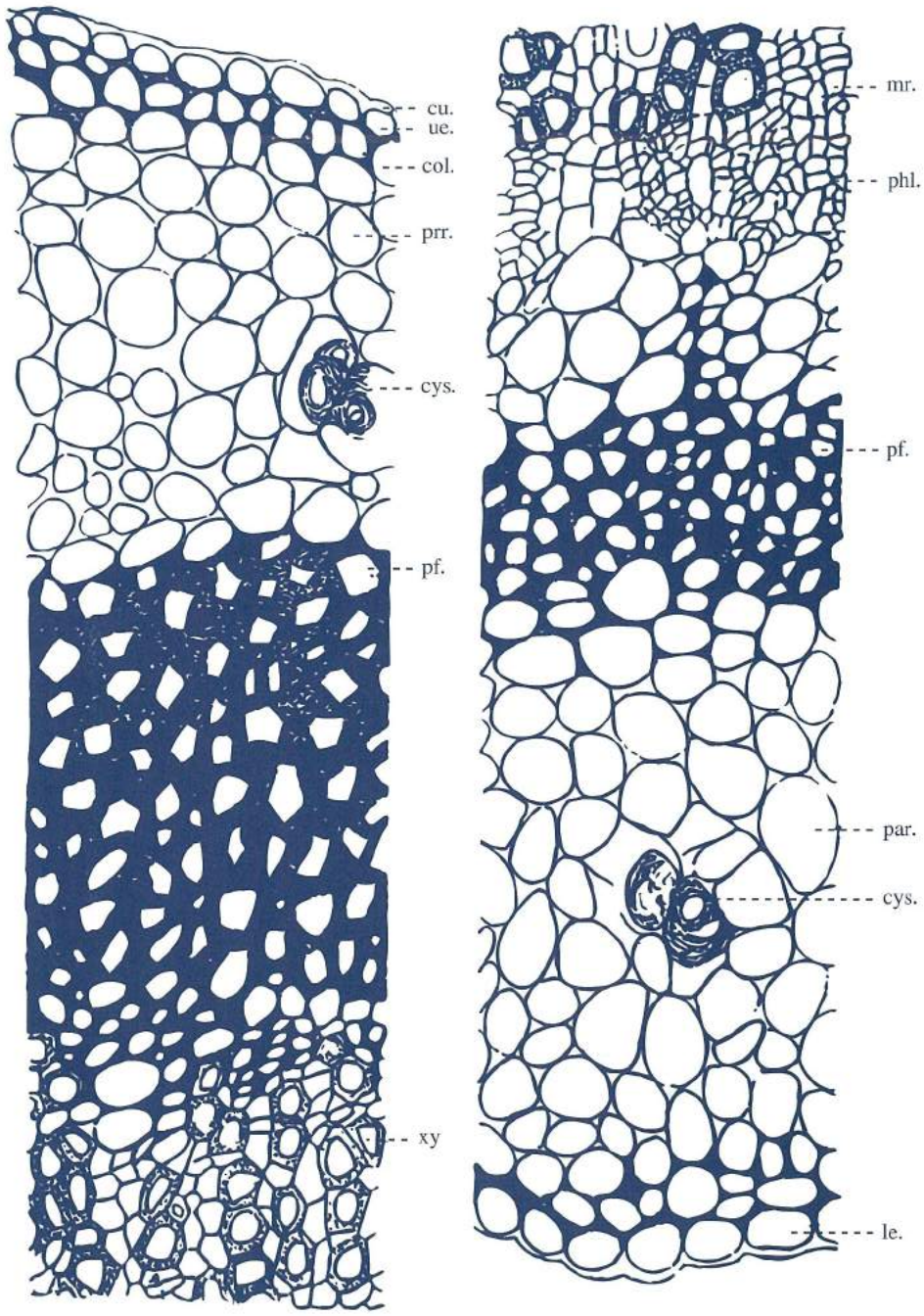
lower epidermis



X 450



กระดูกกลางใบตัดตามขวาง



กระดูกกลางใบตัดตามขวาง x 450

cu.	cutin	pf.	pericyclic fibre
ue.	upper epidermis	xy.	xylem
col.	dollenchymr	mr.	medullary rays
prr.	parenchyma	phl.	phloem
cys	cytstolith	le.	lower epidermis

การศึกษาระยะที่ 2

ก.ศึกษากับยอดอ่อนของผักหวานซึ่งมีสารสีนวลคล้ายเชื้อราจับอยู่ตามบริเวณกิ่งและใบของยอดอ่อนทั่วไปทั้ง 4 ต้น เป็นผักหวานที่เก็บมาในเดือนมีนาคม พ.ศ.2506

การทดลองครั้งที่ 1 ใช้ยอดผักหวานสดชั่งได้ 51 กรัม ใส่ลงไปในน้ำกลั่น 300 ซี.ซี. ซึ่งต้มกำลังเดือด ปิดฝาไว้ 2 นาที แล้วยกลงจากเตา เปิดฝาออกนำมาปั่นด้วย waring blender จนละเอียด ผลที่ได้กลับทำให้น้ำมีลักษณะเป็นเมือก ไม่สามารถดูดเข้า syringe เพื่อกรอกหนูขาวได้ จึงนำไปปั่นด้วยเครื่อง centrifuge โดยใช้ speed 3000 รอบ/นาที เป็นเวลา 5 นาที เอาน้ำส่วนบนซึ่งมีลักษณะขุ่นเขียวมากรอกหนูขาวทั้งหมด 20 ตัว การกรอกในวันต่อๆ มา เอาน้ำผักหวานมาอุ่นให้เดือดก่อน แล้วทิ้งไว้ให้เย็นจึงกรอกภายหลัง กรอกเสร็จแล้วก็นำไปอุ่นจนเดือดอีก แล้วทิ้งไว้ให้เย็นปิดฝา เก็บใส่ตู้เย็น ที่ทำเช่นนี้ก็เพื่อป้องกันเชื้อ bacteria ที่อาจเกิดจากการบูดเน่าของผักหวานทำให้หนูตายได้

การทดลองได้แบ่งหนูออกเป็น 2 ชุด ชุดแรกใช้หนู 4 ตัว กรอกให้ตัวละ 2 ซี.ซี. ชุดที่ 2 ใช้หนู 16 ตัว กรอกให้ตัวละ 3 ซี.ซี. ทั้ง 2 ชุด กรอกน้ำผักหวานให้ติดต่อกัน 4 วัน

ผล ไม่ปรากฏว่าหนูขาวทั้งหมด มีอาการผิดปกติแต่อย่างใด

การทดลองครั้งที่ 2 กระทำห่างจากการทดลองครั้งแรก 2 วัน โดยใช้หนูชุดเดิมทั้งหมด ทั้งนี้เป็นเพราะเรามีหนูที่จะทดลองจำนวนจำกัด

ใช้ยอดและดอกผักหวานที่ยังสดนำมาผสมกัน ชั่งน้ำหนักได้ 37.4 กรัม ใส่ลงในน้ำกลั่นซึ่งต้มกำลังเดือด 200 ซี.ซี. ทิ้งไว้ให้เย็น กรองแยกเอาส่วนน้ำออกไว้สำหรับกรอกหนู ส่วนกากนำมาผึ่งให้แห้ง แล้วบดผสมอาหารให้หนูกิน ในการทดลองได้แบ่งหนูออกเป็น 2 ชุด

ชุดที่ 1 ให้หนู 15 ตัว กรอกน้ำผักหวานให้ตัวละ 3 ซี.ซี./วัน กรอกติดต่อเป็นเวลา 3 วัน ได้

วันที่ทำการทดลอง	วันที่กรอกน้ำผักหวาน*	จำนวนหนูที่มีอาการปกติ	จำนวนหนูที่มีอาการผิดปกติ			รวมยอดคงเหลือ
			ซึมและกินแฉะ	ซึมมากและชา paralyse	ตาย	
1	*	15	-	-	-	15
2	*	15	-	-	-	15
3	*	5	5	1	4	11
4	-	3	4	1	3	8
5	-	3	3	-	2	6

ผลดังนี้ :-

รวมยังคงเหลือหนู 6 ตัว ตายไป 9 ตัว หนูตัวที่มีอาการซึมทั้ง 3 ตัว ภายหลังที่หยุดกรอก ก็มีอาการ

ดีขึ้นตามลำดับ

ชุดที่ 2 ใช้หนู 5 ตัว ใช้กากที่เป็นยอด + ดอกผักหวานในการทดลองครั้งที่ 2 มาทำให้แห้ง แล้วคลุกผสมในอาหารให้หนูกินได้ผลตามตารางนี้:-

วันที่ทำการทดลอง	วันที่ให้กินอาหารผสมผักหวาน*	จำนวนหนูที่มีอาการปกติ	จำนวนหนูที่มีอาการผิดปกติ			รวมยอดคงเหลือ
			ซึม	ซึมมากและชา paralyse	ตาย	
1	*	5	-	-	-	5
2	*	5	-	-	-	5
3	*	-	1	1	3	2
4	-	-	1	1	-	2

รวมยังคงเหลือหนู 2 ตัว ตายไป 3 ตัว ภายหลังที่หยุดให้กิน หนูที่มีอาการซึมทั้ง 2 ตัว ก็ค่อยมีอาการดีขึ้นเป็นลำดับ

ข. ศึกษากับยอดอ่อนของผักหวานซึ่งมีสารสีนวลจับอยู่บริเวณกิ่ง และใบประปราย น้อยกว่า ก. มาก เป็นผักหวานที่นายแพทย์ประดิษฐ์ กาญจนพันธ์ ส่งมาให้ในเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2506 การศึกษาครั้งนี้เพื่อ confirm ข้อ ก.

ใช้ยอดผักหวาน หนัก 36.7 กรัม ใส่ลงในน้ำกลั่นที่ต้มเดือด 150 ซี.ซี. ทิ้งไว้ 2 นาที แล้วยกขึ้นจากเตา ภายหลังที่เย็นแล้ว นำมากรอกหนูขาวตัวละ 3 ซี.ซี. รวม 6 ตัว หนูที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ก็เป็นหนูที่เหลือจากการทดลองครั้งที่แล้ว แต่มี

วันที่ทำการทดลอง	วันที่กรอกน้ำผักหวาน*	จำนวนหนูที่มีอาการปกติ	จำนวนหนูที่มีอาการผิดปกติ			รวมยอดคงเหลือ
			ซึม	ซึมมากและชา paralyse	ตาย	
1	*	6	-	-	-	6
2	*	6	-	-	-	6
3	-	6	-	-	-	6
4	-	6	-	-	-	6
5	*	6	-	-	-	6
6	*	6	-	-	-	6
7	*	5	-	1	-	6
8	*	5	-	-	1	5
9	-	2	3	-	-	5
10	-	2	3	-	-	5
11	-	2	-	-	3	2

สุขภาพสมบูรณ์ดีแล้ว ได้ผลดังตารางข้างล่างนี้ :-

อาการผิดปกติในหนูขาวที่ทดลองผักหวาน เริ่มด้วยอาการน้อยที่สุดคือ อาการซึม ถ้าอาการมากขึ้นจะเห็นขนตามใต้ท้องเปียก ก้นแฉะ มี paralysis ของขาทั้ง 2 ข้าง หายใจหอบ และตายในที่สุด

จากการตรวจศพหนูขาวที่ตาย พบว่าทุกตัว กระเพาะอาหารมี dilatation มาก และยังคงมีเศษหรือน้ำผักหวาน ค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร มีเลือดคั่งมากในปอดและตับ

วิจารณ์ผล

จากการทดลองครั้งนี้ได้พิสูจน์ให้เห็นแล้วว่าผักหวานถ้าปกติไม่เป็นโรคไม่ทำให้เกิดพิษในสัตว์ทดลองเลย ส่วนผักหวานที่เป็นโรค ซึ่งเราสังเกตจะพบว่าที่ยอดมีสารสีนวลจับอยู่นั้น ถ้าบริโภคเข้าไปจะเป็นพิษถึงตายได้ ดังผลที่ได้จากการศึกษาหาพิษในระยะที่ 2 ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าพิษที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดในทันทีทันใด อย่างเร็วที่สุดพบว่าทำให้หนูตายในวันที่ 8 โดยเฉลี่ยพบว่าอาการเป็นพิษถึงตายอยู่ประมาณวันที่ 8-9

ด้วยเหตุนี้จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาโรคของผักหวานนี้กันต่อไป เพื่อให้ทราบว่าสารสีนวลที่จับอยู่ตามยอดผักหวานและทำให้ผู้บริโภคเข้าไปมีอาการเป็นพิษถึงตายนั้น เป็นเชื้อราชนิดหนึ่งหรืออะไร ผู้เขียนจึงขอฝากความคิดอันนี้ ให้ผู้ที่เกี่ยวข้องและมีความเชี่ยวชาญในโรคของพืชช่วยกันขจัดปัญหานี้ในโอกาสต่อไปด้วย

สรุป

1. ผักหวานป่าและผักหวานที่มีขายในท้องตลาด มีลักษณะโครงร่างภายในเหมือนกัน

2. ผักหวานที่ใบปกติไม่เป็นพิษ ส่วนผักหวานที่เป็นโรค ถ้าสังเกตจะเห็นมีสารสีนวลล่อนเป็นเกล็ดบางๆ จับอยู่ตามยอด ใบผักหวานมักจะหนาและมีสีเขียวคล้ำกว่าปกติ ถ้าบริโภคเข้าไปแล้ว เป็นพิษทำให้ตายได้

เอกสารอ้างอิง

1. A.F.G. Kerr, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and HygineVol., xxv No.2, 1931, 141-3

2. ประดิษฐ์ กาญจนพันธ์ และ ม.ร.ว.เฉลิมสุข บุญ-ไทย, เวชสาร ปีที่ 6 เล่มที่ 2, 2500, 242-50

มะตูม

จันทน์เทศ

ทองพันชั่ง

มะยม

สะเดา

มะกรูด

เถาย่านาง

การศึกษาพิษของสมุนไพรไทย

มงคล โมกขะสมิต
กมล สวัสดีมงคล
ประยุทธ สาตราวาหะ
กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ประเทศไทยเราเป็นประเทศที่ตั้งอยู่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีอากาศชุ่มชื้นเหมาะแก่การเพาะปลูก ด้วยเหตุนี้เราจึงพบว่าในบ้านเรามีสมุนไพรขึ้นอยู่ตามธรรมชาติมากมาย ทั้งตามป่า ตามเขา เกือบทั่วประเทศ สมุนไพรที่แพทย์แผนโบราณและที่ประชาชนนิยมใช้กันอยู่โดยทั่วไป โดยเฉพาะในถิ่นที่ยังห่างไกลจากความเจริญนั้นมีมากมายประมาณพันกว่าชนิด การใช้สมุนไพรต่างๆ รักษาโรคนั้นก็ใช้โดยอาศัยจากความเชื่อถือของคนรุ่นเก่าๆ ที่เคยใช้กันมาแล้วได้ผลดี บอกเล่าสืบต่อๆ กันมาโดยไม่ได้มีการพิสูจน์ตามหลักวิทยาศาสตร์สากลที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ว่ามีฤทธิ์หรือมีพิษอย่างใดเลย ด้วยเหตุนี้แผนกเภสัชวิทยาและพิษวิทยา กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จึงหยิบยกปัญหานี้ขึ้นมาเพื่อศึกษาฤทธิ์และพิษต่างๆ ของสมุนไพรเหล่านั้น ว่าจะมีมากน้อยเพียงใดจากผลของการศึกษานี้จะได้เป็นเครื่องกระตุ้นเตือนให้ประชาชนที่ยังนิยมสมุนไพรในการรักษาโรคให้เพิ่มความระมัดระวังตัว เพื่อความปลอดภัยต่อชีวิตอันเนื่องมาจากพิษของสมุนไพรนั้นๆ ยิ่งขึ้น

สมุนไพรที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ได้คัดเลือกเอาแต่สมุนไพรที่มีผู้นิยมใส่กันมากในตำรับยาไทยแผนโบราณ ที่ขึ้นทะเบียนไว้ที่กระทรวงสาธารณสุข โดยได้รับความร่วมมือจากกองควบคุมอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ตำรับยาแผนโบราณเหล่านี้ ส่วนมากนิยมใช้น้ำหรือน้ำเจือสุราเป็นน้ำกระสายยา ฉะนั้นในการศึกษาแผนกเภสัชเวทและพฤกษเคมี จึงสกัดสารสำคัญจากสมุนไพรนั้นๆ ด้วยแอลกอฮอล์ 50% จากนั้นก็ระเหยเอาแอลกอฮอล์ออก คงเหลืออยู่แต่ส่วนที่เป็นน้ำ จนได้น้ำยาสกัดมีความเข้มข้น 1:1 หรือ 1 มิลลิลิตร ของน้ำยาสกัดได้จากสมุนไพร 1 กรัม สมุนไพรที่นำมาทดลองส่วนใหญ่ซื้อมาจากท้องตลาดในกรุงเทพฯ ส่วนน้อยได้มาจากสวนสมุนไพร ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่จังหวัดจันทบุรี

วิธี

ได้ทำการศึกษา ตรวจสอบพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity test) โดยใช้หนูถีบจักรพันธุ์ Yenken Denken Tokyo (YDT) จากประเทศญี่ปุ่น ให้น้ำยาสกัดด้วยวิธีกรอกเข้าทางปากและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ในขนาดต่างๆ กัน คือ 1,000 ม.ก./ก.ก., 3,000 ม.ก/ก.ก. และ 10,000 ม.ก./ก.ก. ยาแต่ละขนาดใช้หนูพวกละ 3 ตัว หนูที่ใช้ไม่จำกัดเพศ มีน้ำหนักระหว่าง 18-25 กรัม น้ำยาสกัดที่ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังนั้นนำมาปั่นเพื่อตกตะกอนก่อนด้วยอัตรา 4,000 รอบ/นาที เป็นเวลา 20

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 12 ฉบับที่ 2-4 2513 ปีที่ 13 ฉบับที่ 1 2514

นาทีจากนั้นจึงนำน้ำยาส่วนบนมาใช้สำหรับขนาดต่ำๆ เช่น 1,000 ม.ก./ก.ก. และ 3,000ม.ก./ก.ก. ต้องเอาน้ำยาสกัด มาทำให้เจือจางลงโดยใช้น้ำเกลือ ความเข้มข้น 0.85% ในอัตราส่วน 1:10 และ 1 : 3.3 ตามลำดับ

ภายหลังให้ยาแก่สัตว์ทดลองแล้ว ต้องเฝ้าดูอาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นแก่สัตว์ทดลองในระยะ 3 ชั่วโมงแรกอย่างใกล้ชิด ต่อจากนั้นคือ ในระยะ 12 ชั่วโมง 24 ชั่วโมง และ 72 ชั่วโมง ภายหลังให้ยาจะต้องมาตรวจสอบจำนวนสัตว์ที่ตายเนื่องจากพิษยาอีกครั้งหนึ่ง

จากการทดลองตรวจสอบพิษเฉียบพลันดังกล่าวข้างต้นนี้แล้ว หากพบว่าสมุนไพรชนิดใดก่อให้เกิดพิษแก่สัตว์ทดลองจนถึงตายได้ จะต้องทำการทดลองตรวจสอบซ้ำอีกครั้งหนึ่ง โดยใช้สัตว์ทดลองเพิ่มมากขึ้นกว่าเดิม อย่างน้อยใช้สัตว์ทดลองพวกละ 5 ตัว และจัดขนาดของยาที่จะให้กับหนูใหม่ เพื่อคำนวณหาขนาดพิษที่ทำให้สัตว์ตาย 50% (LD_{50}) ตามวิธีของ Spearman and Kaerber มีสมุนไพรบางชนิดที่เราไม่สามารถทำการทดลองซ้ำได้ เราก็หา LD_{50} โดยวิธีของ Weil and Carrol ซึ่งวิธีนี้ใช้สำหรับในรายที่ใช้สัตว์ทดลองน้อย และมีสมุนไพรอยู่บางชนิดที่หา LD_{50} โดยวิธี plot curve

ในการศึกษาครั้งนี้ผู้รายงานได้พยายามเปรียบเทียบขนาดที่ไม่เป็นพิษต่อสัตว์ทดลองกับขนาดที่ใช้รักษาในคนเท่าที่ค้นพบในตำรับยาแผนโบราณให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้

ผลการศึกษา

ปรากฏอยู่ในตารางข้างท้ายนี้คือ :

ตารางที่ 1 เป็นสมุนไพรที่นิยมใส่กันมากในตำรับยาไทยแผนโบราณประเภทลดไข้ มีอยู่ด้วยกันทั้งหมด 79 ชนิด

ตารางที่ 2 เป็นสมุนไพรที่นิยมใส่กันมากในตำรับยาไทยแผนโบราณ ประเภทแก้ลมบำรุงหัวใจ มีอยู่ทั้งหมด 52 ชนิด

ตารางที่ 3 เป็นสมุนไพรที่อ้างในตำรับยาไทยแผนโบราณ ว่ามีฤทธิ์ต่างๆ กัน และเท่าที่นำมาศึกษาพิษนั้นมีอยู่ทั้งหมด 44 ชนิด

ตารางที่ 1 สมุนไพรในตำรับยาไทยแผนโบราณประเภทลดไข้

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
1.	บัวผัน	*Nymphaea stellata* Willd.	ดอก 0.01	2	50,000	1	
2.	บัวขม	*Nymphaea lotus* Linn. var. *pubescens* Hook. f. & Th	ดอก 0.01	3	15,000	1	
3.	อบเชย	*Cinnamomum loureirii* Nees	เปลือก 0.015, 0.27, 0.04	5	926	5	
4.	จันทน์เทศ	*Santalum album* Linne	เนื้อไม้ 0.05, 0.15, 0.28, 0.45, 0.64, 0.94	10	532	10	
5.	จันทน์แดง	*Dracaena laurieri* Gagnep	เนื้อไม้ 0.01, 0.05, 0.14, 0.28, 0.31, 0.45	10	1,111	10	
6.	พิมเสน	*Pogostemon petchouly* Pellet. var. Suavis	ใบ 0.01, 0.03, 0.05, 0.15, 0.23, 0.80, 1.35	10	370	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
7.	หญ้าใต้ใบ	*Phyllanthus niruri* Linn	ทั้งต้น 0.005, 0.08, 0.10, 0.50	10	1,000	10	
8.	มะปราง	*Bouea burmanica* Griff.	ราก 0.045, 0.05, 0.09	10	5,556	10	
9.	ไคร้เครือ	-	ราก 0.008, 0.05, 0.09, 0.15, 0.50, 0.94	10	532	10	
10.	ฝ้ายแดง	*Gossypium arboreum* Linn.	ใบ 0.05, 0.30, 0.11, 0.27, 0.40, 1.00	10	500	10	
11.	มวกขาว	*Parameria barbata* K. Schum.	ลำต้น 0.01	10	50,000	10	
12.	พรมมิ	*Herpestis monieri* H.B.K.	ทั้งต้น 0.11, 0.21, 0.45, 1.00	27	1,350	LD_{50}=15.59*1	ไม่พบ
13.	งิ้ว	*Bombax malabaricum* DC.	ดอก 0.01	10	50,000	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
14.	สารภี	*Ochrocarpus siamensis* T.And	ดอก 0.05, 0.15, 0.27, 0.01, 0.40	10	1,250	10	
15.	คนทา	*Harrisonia perforata* Merr.	รากและลำต้น 0.01	10	50,000	10	
16.	ใบทอง	*Graptophyllum pictum* Griff.	ใบ 0.11, 0.27	10	1,852	10	
17.	บัวหลวง	*Nelumbo nucifera* Gaertn.	เกสร 0.05, 0.40, 0.28, 0.27, 0.035	10	1,250	10	
18.	เสนียด	*Adhatoda vasica* Nees	ใบ 0.11, 0.27	10	1,852	10	
19.	ใบเงิน	*Graptophyllum pictum* Griff.	ใบ 0.11, 0.27	10	1,852	10	
20.	ท้าวยายม่อม	*Clerodendron indicum* Kuntze.	รากและลำต้น 0.01	10	50,000	10	
21.	มะตูม	*Aegle marmelos* Corr.	ใบ 0.11, 0.07, 0.27, 0.45	10	1,111	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
22.	ทองกวาว	*Butea superba* Roxb.	ดอก 0.01	10	50,000	10	
23.	มะนาว	*Citrus aurantifolia* Swingle.	ใบ 0.09, 0.27, 0.05	10	1,852	10	
24.	ชิงชี่	*Capparis micracantha* DC.	รากและลำต้น 0.01	10	50,000	10	
25.	มะลิ	*Jasminum sambac* Ait.	ดอก 0.1371	10	3,650	10	
26.	มะกรูด	*Citrus hystrix* Dc.	ใบ 1.4, 0.27	10	357	10	
27.	ชะลูด	*Alyxia reinwardtii* Blume.	เปลือก 0.31, 0.07, 0.05, 0.01	10	1,613	10	
28.	พิษนาศน์	*Artemisia indica* Willd, *var.heyneana* Pampan.	เง่า 0.001, 0.35, 0.5, 0.9	10	556	6.8 LD_{50}=8.245*1	นอนพังพาบ, หายใจลึก,ขาหลังชักกระตุก แล้วเปลี่ยนเป็นชักเหยียด

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
29.	ฟักข้าว	*Momordica cochinchinensis* Spreng.	ใบ 0.15, 0.08, 0.11, 0.08	10	3,333	10	
30.	มวกแดง	*Wrightea cambodiensis* Pierre.	เนื้อไม้และเปลือก 0.035, 0.008, 0.05	10	10,000	10	
31.	หญ้านาง	*Tiliacora triandra* Diels.	ใบ 0.05, 0.08	10	6,250	10	
32.	มะเดื่อชุมพร	*Ficus glomerata* Roxb.	ราก 0.01	10	50,000	10	
33.	ขี้เหล็ก	*Cassia siamea* Lamk	ใบ 0.1	10	5,000	10	
34.	กะเพรา	*Ocimum sanctum* Linn.	ใบ 0.01, 0.014	10	35,714	10	
35.	แค	*Sesbania grandiflora* Pers.	ใบ 0.035, 0.11	10	4,545	10	
36.	ชุมเห็ดใหญ่	*Cassia alata* Linn	ใบ 0.15	10	3,333	10	
37.	สะเดา	*Azadirachta indica* A. Juss. *var. siamensis* Valeton	ใบ 0.1, 0.11	10	4,545	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
38.	สันพร้าหอม	*Eupatorium stoechadosum* Hance.	ใบ 0.1, 0.5, 0.8	10	500	10	
39.	ชะเอมเทศ	*Glycyrrhiza spp.*	ราก 0.01, 0.05, 0.6, 08	10	625	10	
40.	บัวหลวง	*Nelumbo nucifera* Gaertn.	ราก 0.027, 0.27	10	1,852	10	
41.	สันพร้ามอญ	*Justicia gendarussa* Linn.	ใบ 0.005, 0.05, 0.11	10	4,545	10	
42.	โกฐสอ	*Angelica anamola* Lnllem	เง่า 0.27, 0.14, 0.04	10	1,852	10	
43.	โกฐเขมา	*Atratylis ovata* Th.	เง่า 0.04, 0.14, 0.2, 0.28	10	1,786	10	
44.	ขี้หนอน	*Zollingeria dongnaiensis* Pierre.	ใบ 0.05	10	10,000	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
45.	เนระพุสี	*Platycerium quereifolia* Linn	เง่า 0.008, 0.05, 0.40	10	1,250	10	
46.	จันทน์ขาว	*Tarenna hoanensis* Pitard.	เนื้อไม้ 0.01, 0.07, 0.14, 0.31	10	1,613	10	
47.	ผักกะโฉม	*Limnophilia rugosa* Druce.	ทั้งต้น 1.0, 0.27, 0.05	16 LD_{50} >32*1	-	LD_{50} =12.7*1	ไม่พบ
48.	โกฐหัวบัว	*Cnidium officinale* Makiev.	เง่า 0.4, 0.09, 0.008	10	1,250	10	
49.	มะเฟือง	*Averrhoa carambola* Linn.	ใบ 0.11, 0.08, 0.08	13	5,909	4	ไม่พบ
50.	ขมิ้นอ้อย	*Curcuma zedoaria* Rocs.	เง่า 0.07, 0.10, 0.40	10	1,250	10	
51.	ตำลึง	*Cocinia indica* W & A	ทั้งต้น 0.09	10	5,556	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
52.	มะยม	*Phyllanthus distichus* Muell.	เนื้อไม้ 0.08, 0.40	8.1	1,013	2.7	ไม่พบ
53.	กระลำพัก	*Euphorbia antiquorum* Linn (Diseased Wood)	เนื้อไม้ 0.04, 0.05, 0.09	10	5,556	10	
54.	ลูกจันทน์เทศ	*Myristica fragrans* Houtt.	เมล็ด 0.01, 0.04	10	12,500	10	
55.	กล้วยตีบ	*Musa sp.*	ราก 0.027	12.5	23,148	LD_{50}=7.907*1	ไม่พบ
56.	ขอนดอก	*Mimmusop clengi* Linn (Diseased wood)	ราก 0.015, 0.04, 0.05	32	32,000	LD_{50}=7.111*1	ไม่พบ
57.	มะปรางหวาน	*Bouea burmanica* Griff.	ราก 0.05, 0.045, 0.09	10	5,556	10	
58.	มะระ	*Momordica charantia* Linn.	ทั้งต้น 0.03, 0.08	10	6,250	20	
59.	ปลาไหลเผือก	*Eurycoma longifolia* Jack.	ราก 0.008, 0.07, 0.14, 0.28	10	1,786	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
60.	สารพัดพิษ	*Sophora tomentosa* Linn	เมล็ด 1.27	10	394	LD_{50}=2.000*1	นอนพังพาบ, หายใจลึก และชักกระตุก (clonic convulsion)
61.	จันทน์ชะมด	*Mansonia gagei* Drumm.	เนื้อไม้ 0.05, 0.015, 0.28, 0.05	8 LD_{50}=17.97*1	1,429	LD_{50}=5.039*1	นอนพังพาบ, หายใจลึก ชักก่อนตาย ผ่าศพตรวจพบหัวใจหยุดในท่าบีบตัว
62.	กระวาน	*Amomum krewanh* Pierre.	ผล 0.01, 0.014, 0.015, 0.03	10	16,667	10	
63.	ดอกจันทน์	*Myristica fragrans* Houtt.	ราก 0.015, 0.04,	10	12,500	10	
64.	หญ้าแพรก	*Cynodon dactylon* Pers.	ทั้งต้น	10	–	10	
65.	ประคำดีควาย	*Sapindus mukorossi* Gaertn	ผล 0.08, 0.10, 0.24	10	2,083	LD_{50}=2.0*2	ไม่พบ
			เมล็ด	10	–	10	
66.	บอระเพ็ด	*Tinospora tuberculata* Beumee.	ลำต้น 0.01, 0.07, 0.025, 0.035, 0.12, 0.28, 0.13	10	1,786	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
67.	หมากเมีย	*Areca catechu* Linn.	ใบ 0.05, 0.11	10	4,545	10	
68.	น้ำเต้า	*Lagenaria vulgaris* Ser.	ใบ 0.27, 0.45 0.03	10	1,111	10	
69.	ระงับพิษ	*Breynea glauca* Craib.	ใบ 0.08, 0.27	10	1,852	10	
70.	โกฐก้านพร้าว	*Picrorhiza kurrooa* Benth.	เง่า 0.008, 0.035, 0.04, 0.04	10	12,500	10	
71.	กานพลู	*Eugenia aromatica* Kuntxe	ดอก 0.003, 0.01, 0.014, 0.03	10	16,667	LD_{50}=6.184*1	ไม่พบ
72.	โกฐพุงปลา	*Dischidia rafflesiana* Wall.	gall 0.008, 0.04	1 LD_{50}=6.000	1,250	0.2 LD_{50}=0.399*2	ไม่พบ
73.	หมากผู้	*Cordyline fruticosa* Goeppert	ใบ 0.05, 0.11	10	4,545	10	
74.	โกฐจุฬาลัมพา	*Artemisia spp.*	เง่า 0.28, 0.14, 0.008	10	1,786	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
75.	ทองพันชั่ง	*Rhinacanthus communis* Nees.	ทั้งต้น 0.15, 008, 0.05	10	3,333	10	
76.	ว่านกีบแรด	*Angiopteris evecta* Hoffn.	เง่า 0.008, 0.05, 0.45	10	1,111	10	
77.	มะกอก	*Spondias pinnata* Kurz.	เมล็ด 0.03, 0.08, 0.3	10	1,667	10	
78.	กระดอม	*Gymnopetalum chochinchinense* Kurz.	ผล 0.07, 0.14, 0.30	10	1,667	10	
79.	ว่านร่อนทอง	*Globba malaccensis* Ridl.	เง่า 0.008, 0.21, 0.45	10	1,111	10	

ตารางที่ 2 สมุนไพรในตำรับยาไทยแผนโบราณประเภทแก้ลม บำรุงหัวใจ

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
1.	สมุลแว้ง	*Cinnamomum sp.*	เปลือก 0.125, 0.05	10	4,000	10	
2.	กฤษณา	*Aquilaria agallocha* Roxb.	เนื้อไม้ 0.15, 0.14, 0.05, 0.17	10	2,941	10	
3.	เปราะหอม	*Kaempferia galanga* Linn.	เง่า 0.04, 0.05, 0.07, 0.15, 0.33	10	1,515	10	
4.	เทียนสัตบุตย์	*Foeniculum vulgare* Miller	ผล 0.01, 0.04, 0.05	10	10,000	10	
5.	แฝกหอม	*Vetiveria zizanioides* Stapt.	ราก 0.02, 0.05, 0.08, 0.07	10	7,143	10	
6.	เทียนเยาวพานี	*Trachyspermum ammi* Linn.	ผล 0.005, 0.007, 0.04, 0.05	10	10,000	10	
7.	สมอเทศ	*Terminalia sp.*	ผล	10 LD_{50}=32.0*1	-	LD_{50}=0.2829*1	วิ่งพล่านรอบขวดโหลแล้วนอนฟุบหายใจลึก

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
8.	กระดังงา	*Canangium odoratum* Baill.	เปลือก 0.10	10	5,000	10	
9.	กุ่มบก	*Crataeva erythrocarpa* Gagnep.	เปลือก 0.008, 0.005	10	62,500	10	
10.	ผักชีล้อม	*Carum roxburghianum* Benth.	เมล็ด 0.008, 0.0025	10	62,500	10	
11.	ตีนเป็ด	*Alstonia scholaris* R. Br.	เปลือก 0.008, 0.005,	10	62,500	3	นอนพังพาบ มีอัมพาตขาหลัง และหายใจลึก
12.	สังกรณี	*Baleria strigosa* Willd.	ราก	10	–	10	
13.	สน	*Pinus merkusii* Jungh.	แก่น 0.033, 0.04	10	12,500	10	
14.	คนทีสอ	*Vitex trifolia* Linn.	ใบ 0.33	10	1,515	10	
15.	ข่าใหญ่	*Alpinia siamensis* K. Schum.	เง่า 0.05	10	10,000	10	
16.	ตะโก	*Diospyros rhodocalyx* Kurz.	เปลือก10		–	10	
17.	พญารากขาว	*Albizzia lucida* Benth.	ราก 0.0007, 0.0025	10	200,000	10	
18.	คาง	*Albizzia lebbekiodes* Benth.	เปลือก 0.0007, 0.0025	10	200,000	10	
19.	ถั่วพู	*Psophocarpus tetragonolobus* D.C.	ราก	10	–	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
20.	พญารากดำ	*Diospyros variegata* Kurz.	ราก 0.0007, 0.0025	10	200,000	10	
21.	จำปา	*Michellia champaca* Linn.	ดอก 0.011	10	45,455	10	
22.	สักขี	*Cudrania obovata* Trecul.	แก่น 0.033	10	15,152	10	
23.	กุ่มน้ำ	*Crataeva religiosa* Forst.	เปลือก	10	–	10	
24.	เต่าเกียด	*Homalomena aromatica* Schott.	เง่า 0.0007, 0.0025	10	200,000	10	
25.	ตองแตก	*Baliospermum axillare* Blume.	ราก	10	–	10	
26.	น้ำนมราชสีห์	*Euporbia hirta* Linn.	ทั้งต้น 0.3	10	1,667	10	
27.	หว้า	*Eugenia cumini* Druce.	เปลือก 0.001, 0.005	10	100,000	10	
28.	กรุงเขมา	*Cissampelos pareira* Linn.	ราก 0.04	10	12,500	1	นอนพังพาบ, หายใจลึก, ชักกระตุก
29.	ครอบจักรวาล	*Abutilon indicum* G. Don.	ทั้งต้น	10	–	10	
30.	ผักแพวแดง	*Iresine herbstii* Hook	ราก	10	–	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และ ขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษ ที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบ กับขนาดรักษา ในคน (เท่า)		
31.	บัวบก	*Centella asiatica* Urb.	ใบ	10	–	10	
32.	จุกโรหินี	*Aristolochia reticulata* Nuttall.	ราก 0.01	10	50,000	10	
33.	พิลังกาสา	*Ardisia humilis Vahl.*	ผล	10	–	10	
34.	เทียนลวด	*Vernonia anthelmintica* Willd.	เมล็ด 0.01	10	50,000	10	
35.	คัดเค้า	*Randia siamensis* Craib	ราก	10	–	10	
36.	ตาเสือ	*Amoora polystachya* Hook. f.& Jackson.	เปลือก	10	–	10	
37.	เฉียงพร้านางแอ	*Carallia brachiata* Merrill.	เปลือก	10	–	10	
38.	ขนุน	*Arthocarpus integrifolia* Linn.	แก่น	10	–	10	
39.	ข่าลิง	*Globba schomburgkii* Hk. f.	เง่า 0.10	10	5,000	10	
40.	ตะเคียน	*Hopea odorata* Roxb.	เปลือก	10	–	3	ไม่พบ
41.	มะรุม	*Moringa oleifera* Lamk.	ราก	10	–	10	
42.	อ้อยสามสาน	*Myriopteron extensum* K. Schum.	ราก	10	–	10	
43.	ผักเสี้ยนผี	*Cleome viscosa* Linn.	ทั้งต้น	10	–	10	
44.	ลูกเอ็น	*Elettaria cardamomum* Maton.	ผล 0.33	10	1,515	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ส่วนที่ใช้ และขนาดที่ใช้ใน ตำรับยา (ก.)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
				โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
				ก. / ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
45.	ขอ	*Morinda citrifolia* Linn.	ผล	10	–	10	
46.	เลี่ยน	*Melia azedarach* Linn.	เปลือก	10	–	10	
47.	พริกหาง	*Piper cubeba* Linne.f.	ผล	10	–	10	
48.	ลำพันหางหมู	–	เง่า	10	–	10	
49.	พญามือเหล็ก	*Strychnos roborans* A.W.Hill	เนื้อไม้	10	–	10	
50.	ประคำไก่	*Putrangiva roxburghii* Wall.	ราก	10	–	10	
51.	มะเกลือ	*Diospyros mollis* Linn.	เนื้อไม้	10	–	10	
52.	ส้มกุ้ง	*Aporosa roxburghii* Baill.	ราก	10	–	1 LD_{50}=3.2*3	ไม่พบ

ตารางที่ 3 สมุนไพรในตำรับยาไทยแผนโบราณประเภทอื่น ๆ

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ฤทธิ์ที่อ้างในตำรับยาไทย	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (กรัม)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
					โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
					ก. /ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
1.	สัก	*Tectona grandis* Linn. f.	บำรุงเลือด, ขับปัสสาวะ, ขับลม	ใบ	10	–	10	
2.	พิกุล	*Mimosops elengi* Linn.	แต่งกลิ่น, ยาบำรุง	ดอก 0.1371	10	3,650	10	
3.	หมาตายทากลาก	*Cnestis palala* Merr.	–	ราก	10	–	10	
4.	เจตมูลเพลิงขาว	*Plumbago zeylanica* Linn	แก้อาการแพ้, บีบมดลูก	ราก	10	–	10	
5.	เจตพังคี	*Cladogynos orientalis* Zipp.	แก้อาการแพ้	ใบ	10	–	10	
6.	เทียนดำ	*Abroma augusta* Linn.	บีบมดลูก	เมล็ด 0.09	10	5,556	10	
7.	สะค้าน	*Piper sp.*	บำรุงธาตุ	ลำต้น 0.33, 0.20, 0.50, 0.06, 0.10	10	1,000	10	
8.	เทียนขาว	*Cuminum cyminum* Linn.	บำรุงธาตุ	ผล 0.08, 0.07, 0.10	10	5,000	10	
9.	ชะพลู	*Piper sarmentosum* Roxb.	บำรุงธาตุ	ทั้งต้น 0.33, 0.20, 1.0, 0.03, 0.06, 0.10	10	500	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ฤทธิ์ที่อ้างในตำรับยาไทย	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (กรัม)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
					โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
					ก. /ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
10.	ดีปลี	*Piper chaba* Hunter.	บีบมดลูก	ดอก 0.01, 0.17, 0.08, 0.30, 2.0, 0.14	10	250	10	
11.	ไพล	*Zingiber carsumuna* Roxb.	บีบมดลูก	เง่า 0.01, 0.09, 0.08, 2.0	10	250	10	
12.	ข่า	*Alpinia galanga* Swartz	บีบมดลูก	เง่า 0.01, 0.08, 2.0, 0.14, 0.07	10	250	10	
13.	เทียนแดง	*Lepidium sativum* Linn.	บำรุงธาตุ	ผล 0.08, 0.07, 0.10	10	5,000	10	
14.	ผักชี	*Coriandrum sativum* Linn.	บำรุงธาตุ	ผล 0.01, 0.08, 0.06, 0.03, 0.04	10	6,250	10	
15.	คำฝอย	*Carthamus tinctorius* Linn	แก้ปวด	ดอกย่อย 0.02, 0.20	10	2,500	10	
16.	โกฐกระดูก	*Saussurea lappa* Clarke.	แก้ปวด	ราก 0.15, 0.01, 0.06, 0.05	10	3,333	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ฤทธิ์ที่อ้างในตำรับยาไทย	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (กรัม)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
					โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
					ก. /ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
17.	กะทือ	*Zingiber zerumbet* Smith.	บีบมดลูก	เง่า 0.01, 0.09, 0.08, 0.15, 0.07, 2.0	10	250	10	
18.	สมอไทย	*Terminalia chebula* Retz	บำรุงธาตุ	ผล 0.35, 0.15, 0.50, 0.10, 0.04	10	1,000	10	
19.	เถาวัลย์เปรียง	*Derris scandens* Benth.	แก้ปวด	ลำต้น 0.08	10	6,250	10	
20.	มะขามป้อม	*Phyllanthus emblica* Linn.	ขับเสมหะ	ผล	10	–	LD_{50}=4.8*3	ไม่พบ
21.	ส้มป่อย	*Acacia concinna*, D.C.	ขับเสมหะ	ใบและลำต้น	10	–	10	
22.	มะแว้งเครือ	*Solanum snitwongsei* Craib	ขับเสมหะ	ลำต้น	10	–	10	
23.	คำไทย	*Bixa orellana* Linn.	บำรุงเลือด	ดอก 0.14, 0.075, 0.045, 0.026	10	3,571	LD_{50} = 3.8*3	ไม่พบ
24.	ว่านชักมดลูก	*Curcuma sp.*	บำรุงเลือด	หัว 0.375, 0.35, 0.75, 0.37, 0.01, 0.075	10	667	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ฤทธิ์ที่อ้างในตำรับยาไทย	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (กรัม)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
					โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
					ก./ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
25.	เทียนข้าวเปลือก	*Foeniculum vulgare* Miller.	แก้ปวด	ผล 0.02, 0.05, 0.20, 0.012	16	2,500	10	
26.	เทียนตาตั๊กแตน	*Anethum graveolens* Linn.	แก้ปวด	ผล 0.012, 0.04, 0.05, 0.20	10	2,500	10	
27.	กำลังวัวเถลิง	*Anaxagorea luzonensis* A. Grey	–	เนื้อไม้ 0.015, 0.01, 0.10, 0.60 0.026	10	833	10	
28.	เปล้าน้อย	*Croton joufra* Roxb.	บำรุงเลือด	ลำต้น 0.08, 0.25, 0.028, 0.007, 0.004	16	3,200	16	
29.	เปล้าใหญ่	*Croton oblongifolius* Roxb.	บำรุงเลือด	ลำต้น 0.08, 0.25, 0.028, 0.007, 0.004	10	2,000	10	
30.	มวกแดง	*Wrightia cambodiensis* Pierre.	บำรุงเลือด	ลำต้น 0.15, 0.026	10	3,333	10	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ฤทธิ์ที่อ้างในตำรับยาไทย	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (กรัม)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
					โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
					ก. /ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
31.	มวกขาว	*Parameria barbata* K.Schum	บำรุงเลือด	ลำต้น 0.15, 0.026	32	10,667	10	
32.	โมกมัน	*Wrightia tomentosa* Roem & Schult.	บำรุงเลือด	เปลือก 0.60, 0.007, 0.28, 0.07	10	833	3 LD_{50}=8.065*1	ไม่พบ
33.	แสมทะเล	*Avicennia officinalis* Linn.	บำรุงเลือด	เนื้อไม้ 0.07, 0.75, 0.86, 0.225	10	581	3	ไม่พบ
34	แกแค	*Cudrania javanensis* Trecul	บำรุงเลือด	แก่น 0.075, 0.22, 0.45, 0.75	16	667	10	
35.	ผักเป็ดแดง	*Alternanthera sessilis* Br	บำรุงเลือด	ทั้งต้น 0.07, 0.15, 0.70, 0.45	32	2,286	16	
36.	สมอพิเภก	*Terminalia bellerica* Roxb.	บำรุงเลือด	ผล 0.33, 0.18	10	1,515	1 LD_{50}=6.156*1	ไม่พบ
37.	แสมสาน	*Cassia garrettiana* Craib.	บำรุงเลือด	แก่น 0.07, 0.75, 0.225	10	667	10.1	

เลขที่	ชื่อไทย	ชื่อพฤกษศาสตร์	ฤทธิ์ที่อ้างในตำรับยาไทย	ส่วนที่ใช้และขนาดที่ใช้ในตำรับยา (กรัม)	ขนาดที่ไม่แสดงอาการเป็นพิษในหนูถีบจักร			อาการเป็นพิษที่ตรวจพบ
					โดยการกรอก		โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก. / ก.ก.	
					ก. /ก.ก.	เปรียบเทียบกับขนาดรักษาในคน (เท่า)		
38.	แห้วหมู	*Cyperus rotundus* Linn.	บำรุงเลือด	หัว 0.48, 0.01, 0.45, 0.25, 0.06, 1.20	10	417	10	
39.	ว่านน้ำ	*Acorus calamus* Linn.	บำรุงเลือด	ราก 0.07, 0.125, 0.028, 0.45, 0.007	10	1,111	10	
40.	หัศคุณเทศ	*Kleinhovia hospita* Linn.	บำรุงเลือด	ลำต้น 0.07, 0.11, 0.026	16	7,272	1.6	ไม่พบ
41.	เร่ว	*Amomum xanthioides* Wall.	บำรุงเลือด	ผล 0.07, 0.10	32	16,000	1 LD_{50}=34.3*1	ไม่พบ
42.	หางไหลแดง	*Derris elliptica* Benth.	บำรุงเลือด	ราก 0.24, 0.08, 0.026	16	3,333	16	
43.	โรกแดง	*Gardenia erythroclada* Kurz.	บำรุงเลือด	เปลือก 0.30, 0.28, 0.1, 0.56, 0.07	10	893	10	
44.	เจตมูลเพลิงแดง	*Plumbago indica* Linn.	แก้อาการแพ้, บีบมดลูก	ราก	10	–	10	

* 1. ค่า LD หาโดยวิธี Spearman and Kaerber 2. ค่า LD หาโดยวิธี Weil and Carrol 3. ค่า LD หาโดยวิธี plot curve

วิจารณ์ผล

สมุนไพรที่นำมาทดลองนี้เป็นสมุนไพรที่มีอยู่ในตำรับยาไทยแผนโบราณ รวมทั้งสิ้น 175 ชนิดด้วยกัน การศึกษาพิษเฉียบพลันเป็นการเริ่มต้นของการศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรนั้นๆ โดยเป็นเครื่องชี้แนวทางว่าสมุนไพรนั้นๆ น่าจะมีฤทธิ์ไปทางใดด้วย

ในระยะเริ่มแรกของการศึกษาพิษเฉียบพลันขนาดของสารสกัดของสมุนไพรที่ใช้เราเริ่มให้ในขนาดที่ต่ำมาก ดังตารางที่ 1 เลขที่ 1-3 ขนาดสูงสุดที่ให้กับสัตว์ทดลองทั้งทางปากและฉีดเข้าใต้ผิวหนังอยู่ระหว่าง 1-5 ก./ก.ก. เท่านั้น ฉะนั้นจึงไม่ได้หมายความว่า สมุนไพรทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมาแล้วนี้ หากใช้ขนาดสูงกว่านี้จะทำให้เกิดพิษต่อสัตว์ทดลองแต่อย่างใด

การให้สารสกัดของสมุนไพรโดยการกรอกเข้าทางปาก พบว่าส่วนใหญ่ถึงแม้จะให้ขนาดถึง 10 ก./ก.ก. ก็ไม่ทำให้เกิดพิษต่อสัตว์ทดลอง แต่มีสมุนไพรอยู่ 3 ชนิดด้วยกันคือ โกฏพุงปลา, มะยม และจันทน์ชะมด ทำให้เกิดพิษในขนาดที่ต่ำกว่า 10 ก./ก.ก. แต่ขนาดสูงสุดของโกฏพุงปลาที่ไม่ทำให้เกิดพิษต่อสัตว์ทดลองเท่ากับ 1 ก./ก.ก. ซึ่งคิดแล้วเทียบเท่ากับ 1,250 เท่า ของขนาดที่ใช้รักษาในคน สำหรับขนาดสูงสุดของมะยม และจันทน์ชะมดที่ไม่ทำให้เกิดพิษต่อสัตว์ทดลองนั้นเท่ากับ 8.1 และ 8 ก./ก.ก. หรือเทียบเท่ากับ 1,013 เท่า และ 1,429 เท่า ของขนาดที่ใช้รักษาในคน ตามลำดับ จึงจัดว่าพิษที่เกิดขึ้นนี้นับว่าน้อยมาก

สมุนไพรที่ให้โดยการกรอกเข้าทางปากในขนาด 10 ก./ก.ก. แล้วไม่ทำให้เกิดพิษต่อสัตว์ทดลองนั้น พบว่า ขนาดที่ให้ที่จัดว่าห่างจากขนาดที่ใช้รักษาในคนมากที่สุด คือ 200,000 เท่า มีอยู่ 4 ชนิดด้วยกันคือ พญารากขาว, พญารากดำ, คาง, และเต่าเกียด ส่วนขนาดที่ให้ที่จัดว่าใกล้กับขนาดที่ใช้รักษาในคนมากที่สุดคือ 250 เท่า ก็มีอยู่ 4 ชนิดด้วยกันคือ กะทือ, ดีปลี, ไพล และข่า

การให้สารสกัดของสมุนไพรโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าทำให้เกิดพิษมากกว่าให้อย่างชนิดแรกมาก ทั้งนี้เนื่องจากยาถูกดูดซึมเข้าร่างกายได้เร็วกว่า พบว่ามีสมุนไพรถึง 21 ชนิดด้วยกัน ที่ทำให้เกิดพิษในขนาดต่ำกว่า 10 ก./ก.ก. สมุนไพรในตารางที่ 1 ได้แก่ พรมมิ, พิษนาศน์, ผักกะโฉม, มะยม, กล้วยตีบ, ขอนดอก, สารพัดพิษ, จันทน์ชะมด, ประคำดีควาย, กานพลู, โกฏพุงปลา สมุนไพรในตารางที่ 2 ได้แก่ สมอเทศ, กรุงเขมา, ตะเคียน, และส้มกุ้ง สมุนไพรในตารางที่ 3 ได้แก่ มะขามป้อม, คำไทย, โมกมัน, สมอพิเภก, หัศคุณเทศ และเร่ว สมุนไพรที่ก่อให้เกิดพิษต่อสัตว์ทดลองนี้บางตัวไม่ได้หาค่าขนาดพิษที่ทำให้สัตว์ตาย 50% ไว้ ทั้งนี้เนื่องจากในระยะนั้นขาดสัตว์ทดลอง และประกอบกับมีงานที่ต้องศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรอื่นๆ อยู่ด้วย

คำขอบคุณ

ผู้รายงานขอขอบพระคุณ นายแพทย์โกมล เพ็งศรีทอง ปลัดกระทรวงสาธารณสุข นายแพทย์ประกอบ ตู้จินดา อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ Prof. H. Friebel Dr.B. Müller Örlinghausen ผู้เชี่ยวชาญเยอรมัน ที่ช่วยสนับสนุนและวางแผนการวิจัยสมุนไพรครั้งนี้ให้ดำเนินลุล่วงไปด้วยดีขอขอบคุณ น.ส.ถนอมหวัง อมาตยกุล ที่ช่วยในการ identification สมุนไพรและหาชื่อทางพฤกษศาสตร์ ขอขอบคุณ นางเรณู โกยสุขโข และ น.ส.ทวีผล เดชาติวงศ์ ที่ช่วยในการทำสารสกัดสมุนไพรมาให้ทดลอง

ท้ายที่สุดขอบคุณนายบุญส่ง เหล็กคง พนักงานวิทยาศาสตร์ที่ช่วยในการทดลองครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Irwin. S. : Gordon Res. Conference on Medicinal Chem. 1959 p. 133 (as quoted in

Turner, Robert A . : Screening Methods in Pharmacology. Academic Press, New York, 1965. p. 33-34)

2. ตำราแพทยศาสตร์สงเคราะห์ฉบับหลวง ของกระทรวงสาธารณสุข ฉบับพิมพ์ครั้งแรก ธนบุรี พ.ศ. 2497

3. ไม้เทศเมืองไทย ของ หมอเสงี่ยม พงษ์บุญรอด พิมพ์ที่โรงพิมพ์ไทยเทอดธรรม ธนบุรี พ.ศ. 2508

4. ตำราหลักวิชาเภสัชกรรมแผนโบราณ ของโรงเรียนสมาคมแพทย์แผนโบราณ วัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม พิมพ์ที่โรงพิมพ์วัฒนาพานิชพระนคร พ.ศ. 2500

5. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทยฉบับชื่อพื้นเมืองชื่อพฤกษศาสตร์ โดยพระยาวินิจวนันดร (วินิจ โตโกเมศ) พิมพ์โดยกรมป่าไม้ พ.ศ. 2508

6. Weil, Carrol S. : Table for Convenient Calculation of Median Effective Dose and Instructions in Their Use .Biometrics., Sept : 1952 p. 249-263.

I. Study On Toxicity Of Ma-Klua (*Diospyros mollis* Griff) Used As a Traditional Anthelmintic In Thailand

*Manasvi Unhanand *, Wantana Ngamwat * , Uriwan Permpipat * , Orose Leelakulthanit **

*Charin Chantarachaya * , Chaleoy Sivasomboon * , and Rungsun Punyathunya***

* Department of madical Sciences, Ministry of Public Health.

** Associate Professor in Histopathology, Siriraj Hospital, Mahidol University.

Abstract

Seven different preparations of ma-klua berry were conducted in three experimental animals, mice, rats, and rabbits. The acute toxicity was not showed in all kinds of animals even after 16 time of therapeutic dose (T.D.) 800 mg/kg = 40 g. of fresh berry/kg. The fresh ma-klua juice exhibited the lowest LD_{50}, which is equal to 2.56 g/kg (yellowish extract), =128.0 g of fresh berry/ kg or 64 time of T.D. in man. Quite contrary to the general belief that toxicity may be caused by the oxidized form of diospyrol.

The subchronic toxicity was carried out in the total of 128 rabbits, 57 males and 71 females, there was no mortality in the lower doses of various kind of ma-klua preparations. The mortality, however, was equally increased in high and average doses. The group of fresh ma-klua juice mixed with coconut milk, the mortality is otherwise 100 % . The histopathology examination showed no pathological changes up to the dose of 20 T.D. We interprete ma-klua no difinite anatomic pathological changer in retina, optic nerves, brains and the other organs.

มะเกลือไม่มีพิษเฉียบพลันแม้จะให้ถึง 16 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน ซึ่งคิดเป็นน้ำหนักผงมะเกลือที่สกัดด้วยแอลกอฮอลเท่ากับ 800 มก./กก. หรือเท่ากับ 40 กรัมของน้ำหนักผลมะเกลือสด/กก. น้ำคั้นมะเกลือสดมี LD_{50} น้อยที่สุด คือ เท่ากับ 2.56 ก. ของผงมะเกลือที่สกัดด้วยแอลกอฮอล/กก. หรือเท่ากับ 128.0 ก. ของผลมะเกลือสด/กก. หรือเท่ากับ 64 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน ซึ่งตรงกันข้ามกับความเข้าใจที่ว่าพิษของมะเกลือเกิดขึ้นเนื่องจากส่วนที่ถูกออกซิไดส์ในอากาศจนเป็นสีดำ และได้ทำการวิจัย subchronic toxicity ในกระต่ายจำนวน 128 ตัว พบว่าในขนาดต่ำ ๆ จะไม่ทำให้สัตว์ทดลองตาย ในขนาดสูงมาก ๆ อาจทำให้ตายได้ และพวกที่กรอกด้วยมะเกลือผสมกะทิ สัตว์ทดลองตายมากที่สุด การศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาไม่ปรากฏความผิดปกติในอวัยวะหนึ่งอวัยวะใดหลังให้มะเกลือที่เตรียมด้วยวิธีต่าง ๆ จนถึงขนาด 20 เท่า โดยเฉพาะที่เรตินา ประสาทตา และสมอง กระต่ายเหล่านี้ sacrified หลังให้มะเกลือ 14 วัน

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2525 ; 24 (4) : ต.ค. - ธ.ค. 227-236.....

I Introduction

Ma-klua (*Diospyros mollis* Griff) berry juice has been widely used in Thailand as an anthelmintic.[1] The active component extracted from the ma-klua berry was found to be diospyrol (tetrahydroxy dimethyl binaphthalene). No serious untoward effects had been observed until recently when several cases of visual impairment and permanent blindness following the administration of ma-klua berry juice were reported. [2] Among approximately 2 million people given ma-klua berry juice during the past 5 years, 13 cases of optic neuritis have occurred. Of these, 3 have suffered complete blindness. Virtually all of the cases were young children who were given ma-klua berry juice by their parents several hours after the juice was prepared. It was thought that over-dosage, chemical change of the preparation during storage and individual hypersensitivity may be the causes of this serious complication. The Ministry of Public Health is greatly concerned about this unfortunate incident and it is felt that a careful study on toxicity of ma-klua should be undertaken.

II Objective

To fully investigate toxicity of ma-klua berry juice and alcoholic extract of ma-klua in experimental animals.

III Materials and methods

Seven different preparations of ma-klua berry juice were used in this study:

No.1 Freshly crushed ma-klua berry juice mixed with tap water.

No.2 Freshly crushed ma-klua berry juice mixed with lime solution. (This is a standard preparation currently used by the Parasite Control Project of the Department of Communicable Disease Control).

No.3 Freshly crushed ma-klua berry juice mixed with coconut milk.(This is a traditional preparation popularly used by Thai people).

No.4 Aged ma-klua berry juice. This is the No.1 preparation which had been left at room temperature for 48 hours prior to administration. The colour of the juice turned black .

No.5 Boiled ma-klua berry juice. This is the No.1 preparation which had been boiled for 15 minutes and then cooled to room temparature before administration. This preparation was previously used by the Parasite Control Project in the belief that the boiling greatly reduces the unpleasant taste of ma-klua and that the boiled juice can be kept in the refrigerator for a few days without losing its efficacy.

No.6 Alcoholic extract of ma-klua kept in sealed vacuum ampoules to prevent oxidation. The colour of the powder was yellowish.

No.7 Oxidized ma-klua extract. This

is the alcoholic extract which was taken out of the vacuum ampoule and had been exposed to the air at room temperature for 6 weeks prior to administration. The colour of the powder was black.

A. Acute toxicity Test Mice, rats and rabbits were used for the acute toxicity test. The animals were given varying doses of different ma-klua preparations by a single oral administration. The animals were observed for 72 hours and sacrificed for the examination of internal organs.

B. Determination of LD_{50} The LD_{50} of various ma-klua preparations was determined in mice. Five different preparations of ma-klua were given to five groups of 24-40 mice. The dosage for each group of mice was divided into 4 levels. The dosage schedules and the calculation of median effective dose were determined by the method described by Weil.[3]

C. Subchronic Toxicity Tests The tests were conducted in young albino, red-eye rabbits. Varying doses of different ma-klua preparations were given to experimental animals by a single oral administration. The animals were observed for toxic symptoms and any abnormal behaviours for 14 days during which blood samples were taken for biochemical and hematological examinations for urea nitrogen, creatinine, albumin, globulin, cholesterol, alkaline phosphatase, SGOT, SGPT, glucose, erythrocyte count, leukocyte count, hemoglobin and platelets. After 14 days the animals were sacrificed and examined for pathological changes of internal organs. The eye-balls, the brain, the heart, the lung, the liver, the spleen, the kidneys and the intestines were fixed in formalin or Carnoy 's Solution, the sections made and submitted to histopathological examination.

IV Results

A. Acute Toxicity (Table 1)

Various preparations of ma-klua used in this study did not cause any symptoms and signs of acute toxicity in experimental animals, even after 16 times of therapeutic doses (16 T.D.) was given. Not a single animal died within one week after the administration of ma-klua preparations. Examination of internal organs of the sacrificed animals revealed normal appearance, except that the intestines of some animals exhibited dark colour resulting from the oxidized ma-klua preparation which were orally given in excessive amount.

B. Determination of LD_{50} (Table 2)

It was found that freshly prepared ma-klua berry juice exhibited the lowest LD_{50}, i.e., 128.0 g of the berry per kg body weight or 64 times therapeutic dose in man. It is interesting to note that the completely oxidized form of ma-klua extract (black powder) was not lethal for mice even in highly excessive doses. These findings indicate broad margin of safety in the medical use of ma-klua.

Table 1 The results of the acute toxicity test performed in mice, rats and rabbits

Group No .	Preparation	Dose	Mortality		
			Mice	Rats	Rabbits
1	Control (water)	10 ml/kg	0/10	0/3	0/6
2	Fresh juice	400 mg/kg (8 T.D.)	0/10	_	0/3
3	Aged juice	400 mg/kg (8 T.D.)	0/100	0/3	0/10
4	Boiled juice	400 mg/kg (8 T.D.)	0/100	0/3	0/13
5	Fresh extract (yellowish powder)	a) 400 mg/kg (8 T.D.)	0/10	_	0/3
		b) 800 mg/kg (16 T.D.)	0/10	_	0/3
6	Oxidized extract (black powder)	a) 400 mg/kg (8 T.D.)	0/10	_	0/3
		b) 800 mg/kg (16 T.D.)	0/10	_	0/3

Note T.D. = Therapeutic dose in man

C. **Subchronic Toxicity** (Table 3)

With an exception of heavy doses of crushed ma-klua berry mixed with coconut milk, virtually all rabbits given varying doses of different ma-klua preparations survived through the experiment. No symtoms nor sings of subchronic toxicity were observed during the period of 14 days, except loose stool, weakness, loss of weight and cloudy urine. The results of biochemical and hematological

Table 2 LD_{50} of various ma-klua preparations in mice

Group No.	Preparation	LD_{50} wt. of alc. ext. in g per kg body wt. (Confidence Interval)	Wt. of fresh ma-klua berry (g per kg body wt.)	No. of times of therapeutic dose in man
1	Fresh juice	2.56 (1.81 - 3.62)	128.0	64.0
2	Aged juice	3.45 (2.68 - 4.42)	172.5	86.2
3	Fresh yellowish extract	3.20 (2.57 - 3.98)	160.0	80.0
4	Gray color extract (partially oxidized)	3.58 (2.11 - 6.05)	179.0	89.5
5	Black color extract (completely oxidized)	0	0	-

examinations of blood samples drawn from 121 rabbits were within normal range.

After two weeks of observation all the survived rabbits were sacrificed. Gross and microscopic examinations of eye- balls, optic nerve, brain, heart, lung, liver, spleen, kidneys and intestines showed no pathological changes.

It is interesting to note that the administration of 5 T.D. and 10 T.D. of ma-klua berry mixed with coconut milk caused death in all rabbits.

V Discussion

Study on acute and subchronic toxicity of various forms of ma-klua berry preparation in mice, rats and rabbits showed negative results. The experimental animals seemed to tolerate very well the heavy doses of all forms of ma-klua preparation. The LD_{50} of freshly prepared ma-klua berry juice in mice was found to be 64 times of therapeutic dose in man. Quite contrary to the general belief that toxicity occasionally observed in man may be caused by the oxidized forms of diospyrol after boiling or after exposure to atmospheric oxygen, it apperared that boiled ma-klua juice or ma-klua preparations exposed to atmospheric oxygen were better tolerated by experimental animals as compared with the freshly prepared berry juice or the yellowish ma-klua extract powder taken from a newly opened ampoule.

In subchronic toxicity, there was apparently no mortality in the lower doses of various kinds of ma-klua preparations. The mortality, however, was equally increased in high and average doses. The group of fresh berry juice mixed with coconut milk the mortality is otherwise 100 % . It is possible that coconut milk may promote absorption of an active compound in ma-klua through gastro-intestinal mucosa. Since the number of rabbits used in this experiment was too small, further investigation is necessary to confirm this finding. This may be because of the individual variation of the rabbits supplied.

Judging from the high anthelmintic efficacy of ma-klua and the extremely rare occurrence of its serious untoward reactions in man (perhaps 1 in 100,000), it is justified to use ma-klua as broad - spectrum anthelmintic in Thailand. However, special precaution should be taken when given to young children. The pathogenesis of optic atrophy caused by ma-klua in certain individuals still needs to be elucidated. Individual hypersensitivity, the presence of hydroquinones , quinones, naphthol and other toxic substances released from diospyrol,[4] the increased absorption through defective gastrointestinal mucosa etc. should be further investigated in order to identity the possible factor or factors contributing to untoward effects ma-klua.

Acknowledgement

The authors wish to express their sincere appreciation to the Japanese Organization

Table 3 The results of the subchronic toxicity test in rabbits

No.	Preparation	No. of rabbits	No. dead	Mortality (percent)
1	Control(water)	19	1	5.3
2	Fresh juice with water			
	1 T.D.	8	0	0
	5 T.D.(4 successive days)	2	0	0
	10 T.D.	15	1	6.7
	20 T.D.	8	0	0
3	Fresh juice with lime solution			
	1 T.D.	2	0	0
	5 T.D. (4 successive days)	2	0	0
	10 T.D.	2	0	0
4	Fresh juice with coconut milk			
	1 T.D.	2	0	0
	5 T.D. (4 successive days)	2	2	100
	10 T.D.	4	4	100
5	Aged juice (20 T.D.)	8	0	0
6	Boiled juice			
	1 T.D.	2	0	0
	5 T.D. (4 successive days)	2	0	0
	10 T.D.	8	2	25.0
	20 T.D.	8	0	0
7	Fresh (yellowish) extract			
	1 T.D.	10	1	10.0
	10 T.D.	11	3	27.3
8	Oxidized (black) extract			
	10 T.D.	10	2	20.0
9	Naphthalene on olive oil			
	0.5 g/kg	3	1	33.3

for International Cooperation in Family Planning, Inc. (JOICFP) for its support in this study.

REFERENCES

1. Mokkhasmit, M. & Pengsritong, K. Anthelmintic Effects of *Diospyros mollis* extract in man and dog. A publication printed at the Government Press, Colombo, Ceylon (1967).

2. Limpapayom, P. *et al.* Optic Atrophy from Ma-klua : A Case Report. Siriraj Hospital Gazzette, Vol.29 : 4 :454-457 (1977).

3. Weil, S.C. Tables for Convenient Calculation of Median Effective Dose. Biometrics, 249-263 (1952).

4. Sadavongvivad , C. Chemistry of the Berry of *Diospyros mollis*. A paper presented at the Asian Meeting on Parasitic Infection, Bangkok, February 26-28, 1980

มะเกลือ

II. Study On The Toxicity Of Ma-Klua

Berry Juice Mixed With Coconut Milk

Manasvi Unhanand *, *Wantana Ngamwat* *, *Uraiwan Permpipat* *
Pranee Chavalittumrong *, *Charin Chantarachaya* *
and Lek Ousavaplangchai **

* Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health.
** Assistant Professor in Pathology, Faculty of Veterinary Science,
Chulalongkorn University.

Abstract

Ma-klua mixed with water and ma-klua mixed with coconut milk produced diarrhea in rabbits which lasted 1-3 days. The blood urea nitrogen (BUN) and cholesterol levels were shown to increase, while there was no significant change in the levels of creatinine, albumin, globulin, alkaline phosphatase and transaminase. Histopathological study of internal organs revealed the deposition of brown pigments in collecting tubules of the kidney of rabbits given the aforesaid ma-klua preparations. No pathological change was observed in the eye and the optic nerve of rabbits sacrificed 3 days and 7 days after ma-klua preparations were given. It is concluded that coconut milk dose not enhance the untoward effects of ma-klua when used as a vehicle for the latter.

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2525 ; 24(4) : 237-252

In the recent study on toxicity of ma-klua preparations,[1] it was interesting to note that all of the rabbits given orally 5 T.D. (Therapeutic Doses) and 10 T.D. of fresh ma-klua berry juice mixed with coconut milk succumbed within 48 hours after the administration. The cause of death could not be definitely determined. One possibility is that the coconut milk may promote the absorption of an active compound in ma-klua through gastro-intestinal mucosa of the rabbits.

The purpose of this study is to determine the cause of death in the rabbits given ma-klua mixed with coconut milk and to investigate further the toxicity of ma-klua.

I Materials and Methods

Ten T.D. were used throughout the experiment. This dose was high enough to demonstrate the side effects and toxicity, but low enough to save animals from the risk of death so that histopathological examination could be performed. In addition, in using 10 T.D. shorter time was required for the signs and symptoms of toxicity to develop.

Six groups, each of 8 rabbits, were used in this study. Three groups (Groups 1, 3 and 5) were young rabbits, aged 2 months and each weighing 1.0-1.7 kg. The other 3 groups (Group 2, 4 and 6) were adult rabbits, aged approximately 4 months and each weighing 2.0-2.6 kg. The rabbits feces were carefully checked to ensure that it was free from *coccidia* the common cause of diarrhea in rabbits. For the control groups (Groups 1 and 2) only coconut milk was given. In Groups 3 and 4, crushed fresh ma-klua berries mixed with water was given. Crushed fresh ma-klua berries mixed with coconut milk was given to Groups 5 and 6.

Fresh coconut was used, and coconut flesh scrapings were prepared in the laboratory. This was to prevent the possible contamination with pathogenic bacteria from the market. To the flesh scrapings from one coconut, 300 ml. of water was added, mixed and then squeezed out the coconut milk. Approximately 300 ml. of coconut milk would be finally obtained.

One kilogram (approximately 150 fruits) of fresh ma-klua berry with petals removed was soaked with water, drained, crushed in the stone mortar, mixed with 200 ml. of coconut milk for 5 minutes, and squeezed out the juice through the gauze. Some amount of water was added and the mixture was squeezed through the gauze again to get most of the active ingredients. The water was added until the final volume of 500 ml. was obtained. This mixture will be called *'ma-klua + coconut milk'*.

'Ma-klua+water' was prepared in the same way except that only water was used as a vehicle. For the control groups the coconut milk prepared by the above described method

was used, but 100 ml. of coconut milk was diluted with water to make 250 ml.

When 14 ml. of either *'ma-klua + coconut milk'* or *'ma-klua+water'* were orally administered per kilogram body weight, it would be equivalent to 10 T.D. The blood was drawn from the ear vein of the rabbits before and 24 hours and 72 hours after administration of the preparations for biochemical studies. On the first day and the second day after administration the specimens of urine were collected for the determination of pH, quantity, colour, occulted blood, glucose, protein, acetone bodies, uro-bilinogen and bilirubin. The characteristics of feces and body weight of the animals were also observed and recorded.

The animals were closely watched for 3 days. If any animal died during the aforesaid period the body was immediately wrapped in a plastic bag and kept at 4° C until the autopsy was performed. The organs (brain, heart, lung , liver, kidney, stomach, intestine, spleen and pancreas) were fixed in the neutral formalin solution and the eyeballs were fixed in Carnoy 's Solution for histopathological examination.

Half of the number of the survived animals in each group were sacrificed after three days. The rest were sacrificed after seven days of observation. The autopsy was performed and the organs were preserved for histopathological examination.

II Results

One rabbit in Group 1 and another rabbit in Group 6 were dropped from the experiment because of serious accidental injury. Therefore only 7 rabbits remained in each of these two groups. None of the rabbits succumbed during the observation period.

Changes in weight, characteristics of urine and feces, and autopsy findings in rabbits given various preparations are presented in Table1, 2 and 3. Comparison between the young rabbits and the adult rabbits are also shown in the aforesaid tables.

1. **Urine** The pH of urines 24 hours and 48 hours after the administration of coconut milk only (control group) was slightly alkaline, while it was almost neutral in *'ma-klua+water'* groups. In *'ma-klua+coconut milk'* groups the pH was slightly acidic at first but later became slightly alkaline.There was no difference between the young rabbits and the adult rabbits.

The colour of urine of rabbits in *'ma-klua + water'* and *'ma-klua + coconut milk'* groups appeared to be darker than that observed in the control group. With regard to the volume of urine, it seemed that the administration of *'ma-klua+water'* and *'ma-klua + coconut milk'* resulted in the marked reduction of the amount of urine excreted by the young rabbits as compared with the control group. In some animals the urine was dark brown or black in colour and

was jelly-like in appearance, especially in those animals whose urine was scanty in amount.

2. **Feces** Diarrhea was most frequently observed in both young and adult rabbits in *'ma-klua + coconut milk'* groups. In *'ma-klua+water'* groups diarrhea was observed in half of adult rabbits, but only two young rabbits had mild diarrhea. Diarrhea usually lasted 1-3 days.

3. **Weight Loss** From Table 4 it can be summarized that the loss of weight was greatest (12.04 percent) in young rabbits given *'ma-klua + coconut milk'*. Weight loss in other groups was not marked.

4. **Blood Biochemistry** Tables 5 and 6 showed the results of blood biochemistry before and after the administration of ma-klua preparations. Blood urea nitrogen (BUN) increased significantly in both young and adult rabbits given *'ma-klua+water'* and *'ma-klua + coconut milk'* . It is interesting to note that the cholesterol level increased after the administration of all preparations including *'ma-klua+water'*. The increase of cholesterol was observed in both young rabbits and adults rabbits and the cholesterol level still remained high 72 hours after the administration of ma-klua preparations.

The levels of creatinine, albumin, globulin, alkaline phosphatase, SGOT and SGPT were not affected and remained within normal ranges throughout the experiment.

5. **Autopsy Findings** As previously mentioned, none of the rabbits succumbed during the observation period. Gross appearances of the internal organs of the rabbits sacrificed on the third day and the seventh day after the administration of coconut milk and ma-klua preparations did not show any significant pathological changes except for the congestion of liver and lung.

6. **Histopathological Findings** Microscopic examination of various organs including heart, lung, liver, intestine, brain with optic chlasma and eyeball with optic nerve did not show any significant histopathological changes. However, there was deposition of brown pigments in collecting tubules in medullary area of the kidney of rabbits given *'ma-klua+water'* and *'ma-klua + coconut milk'*. Deposition of brown pigments in renal tissue was not found in the kidney of rabbits given coconut milk alone (the control group).

Except for the deposition of brown pigments, the renal parenchyma showed no evidence of morphological change that might be attributable to toxicity of ma-klua.

No histopathological changes were observed on serial sections of the eyeball with optic nerve and the brain with optic chiasma. The sclera, cornea, lens, choroid, retina and optic nerve of the eye of all the rabbits given ma-klua preparations appeared normal.

III Discussion

The volume of urine in rabbits given

ma-klua preparations was markedly reduced, resulting in dark brown colour and jelly-like appearance of urine, particularly in young rabbits. The state of renal insufficiency observed in rabbits given ma-klua preparations is believed to be caused by the deposition of brown pigments in renal tubules. It is unclear how brown pigments were formed and deposited in the collecting tubules. It is possible that when ma-klua is orally administered to the active compounds in ma-klua may be absorbed through intestinal mucosa into the blood stream and then excreted through the kidney in a changed form which may crystallize in urine.

The increase of blood urea nitrogen (BUN) in all rabbits given ma-klua preparations can be explained by the impairment of renal function which was caused by the deposition of brown pigments in collecting tubules of the kidney. This was also confirmed by the experiment of B. Keittivuti.[2] Higher concentration of blood resulting from the loss of fluid through diarrhea in rabbits given ma-klua preparations may also contribute to the increase of blood urea nitrogen. Diarrhea was also the common side effects in the patients who were received fresh ma-klua juice. [3,4,5]

The increase of cholesterol was resulted from the intake of coconut milk in excessive amount. However, it was found that the cholesterol level also increased in adult rabbits given *'ma-klua+water'*. The increase of cholesterol in this case was attributed to the increased concentration of blood due to the loss of fluid through diarrhea.

As none of the rabbits given *'ma-klua + coconut milk'* succumbed during the experiment and there was no evidence of toxicity that might be caused by the aforesaid preparation, it may be concluded that coconut milk does not enhance the toxicity of ma-klua. The death of all six rabbits given *'ma-klua + coconut milk'* in the previous experiment, therefore, must be attributed to other causes. The most probable cause may be some kind of infection coincidentally occurring in that particular batch of rabbits

Acknowledgements

The authors wish to express their sincere appreciation to the Japanese Organization for International Cooperation in Family Planning, Inc, (JOICFP) for its support in this study.

References

1. Unhanand, M., Ngamwat, W., Permpipat, U., Leelakulthanit, O., Chantrachaya, C., Sivasomboon, C., and Punyathunya, R. Study on the Toxicity of Ma-Klua (*Diospyros mollis*, Griff) used as a Traditional Anthelmintic in Thailand. A report presented at the Third Parasitologist 's Meeting, Tokyo, Japan, July 1981.

2. Kiettivuti, B., Kiettivuti, A., Ousavaplangchi L., and Srisajjalerdvaja, L. Study on the Toxic Effect induced by Ma-Klua (*Diospyros mollis*)

in Mice. A paper presented at the Seventh Asian Parasite Control, Family Planning Conference, Manila, Philippines, October 1980.

3. Chotibutr, S., Rasmidatta, S., Lawtiantong, T. and Kanchanaranya, C. Toxic Effect of a Local Anthelmintic (Ma-Klua). J. Med. Ass. of Thailand Vol. 64 : 11, 574-579 (1981).

4. Kicharoen P. and Wiriyaluppa, C. Blindness due to Ma-Klua Berry Juice. A Report of Two Cases. Chiangmai University Medical Bulletin, Vol. 19 : 1, 5-10 (1980).

5. Limpaphayom, P.,Wangspah, S.,and Lilapatana , P. Optic Atrophy from Ma-Klua. A Case Report. Siriraj Hospital Gazette, Vol. 29 : 4, 454-457 (1977).

Table 1. Comparison of the effects of oral administration of **coconut milk alone** (control group) on young rabbits and adult rabbits.

Group 1 Young rabbits							**Group 2** Adult rabbits						
No.	Urine			Diarrhea	Day of sacrifice	Autopsy findings	No.	Urine			Diarrhea	Day of sacrifice	Autopsy findings
	pH	colour	Vol. (ml.)					pH	colour	Vol. (ml.)			
35	7-9	yellow	122.5	-	3rd	NS	15	6-6	yellow	25.0	-	3rd	NS
57	9-9	light brown	22.5	-	3rd	NS	16	8-8	yellow	30.0	-	3rd	NS
34	7-9	yellow	57.5	-	7th	NS	48	5-5	light brown	1.0	-	3rd	NS
22	9-9	light brown	6.5	-	7th		59	8-9	yellow	38.0	-	3rd	NS
50	8-9	light brown	7.0	-	7th	NS	17	9-7	yellow	35.0	-	7th	NS
51	6-8	light brown	5.5	-	7th	NS	18	9-9	yellow	5.0	-	7th	NS
52	6-9	light brown	37.5	-	7th	NS	53	8-9	light brown	10.0	-	7th	
							55	9-9	dark brown	5.0	-	7th	NS

NS=Not Significant

Table 2. Comparison of the effects of oral administration of '**ma-klua+water**' on young rabbits and adult rabbits.

Group 3 Young rabbits							**Group 4** Adult rabbits						
No.	Urine			Diarrhea	Day of sacrifice	Autopsy findings	No.	Urine			Diarrhea	Day of sacrifice	Autopsy findings
	pH	colour	Vol. (ml.)					pH	colour	Vol. (ml.)			
21	6-9	brown black	29.0	+	3rd	NS	3	5-3	brown	2.0	+	3rd	NS
23	9-9	brown black	17.0	+	3rd	NS	8	5-5	yellow	27.5	+	3rd	NS
24	9-9	brown black	10.0	-	3rd	NS	45	8-9	brown	1.5	-	3rd	NS
49	6-6	brown	1.0	-	3rd	NS	47	9-6	brown	36.0	-	3rd	NS
25	7-9	reddish brown black	22.5	-	7th	NS	9	9-10	yellow	10	+	7th	NS
26	6-5	brown black*	4.5	-	7th	NS	11	5-9	yellow*	2.5	+	7th	NS
27	9-11	brown black*	7.5	-	7th	NS	41	9-9	dark brown	12.0	-	7th	NS
44	8-8	brown	20.0	-	7th	NS	46	7-7	light brown	33.5	-	7th	NS

* Jelly-like urine

Table 3. Comparison of the effects of oral administration of '**ma-klua+coconut milk**' on young rabbits and adult rabbits.

Group 5 Young rabbits							**Group 6** Adult rabbits						
No.	Urine			Diarrhea	Day of sacrifice	Autopsy findings	No.	Urine			Diarrhea	Day of sacrifice	Autopsy findings
	pH	colour	Vol. (ml.)					pH	colour	Vol. (ml.)			
28	5-6	reddish brown	3.0	-	3rd	NS	1	5-3	yellow	20.0	+	3rd	NS
29	6-7	orange brown	22.5	+	3rd	NS	4	6-9	yellow	20.0	+	3rd	NS
32	6-6	red brown	5.0	+	3rd	NS	7	-	yellow	22.0	+	3rd	NS
43	8-9	dark brown	10.0	-	3rd	NS	5	9-9	yellow	15.0	+	7th	NS
30	5-9	dark brown	20.0	+	7th	NS	10	9-9	yellow	10.0	+	7th	NS
31	6-9	yellow	6.5	+	7th	NS	13	4-9	yellow brown	1.0	-	7th	NS
33	6-6	yellow	12.0	+	7th	NS	14	4-9	yellow	1.0	-	7th	NS
42	8-9	light	31.4	-	7th	NS							

*Jelly-like urine

NS=Not Significant

Table 4 Change of weight of rabbits after the administration of Ma-klua preparations.

Preparations given	Dose	Percentage of weight lost or gained	
		Young rabbits	Adult rabbits
Coconut milk only	14 ml/kg	-9.81% (n = 7)	+ 1.39% (n = 8)
Ma-klua + water	10 T.D. (14 ml/kg)	-5.19% (n = 8)	-6.68% (n = 8)
Ma-klua + coconut Milk	10 T.D. (14 ml/kg)	-12.02% (n = 8)	-8.10% (n = 7)

- Weight lost

+ Weight gained

Table 5. Results of biochemical analysis of blood of **young rabbits** before and after administration of ma-klua preparations.

Preparations given	No. of rabbits	BUN mg%	Creatinine mg%	Total protein g%	Albumin g%	Globulin g%	Choles-terol mg%	Alk. phosphatase (sig./ml)	SGOT (sigma frankel unit)	SGPT (sigma frankel unit)
A. Before administration										
1. Coconut milk only	8	13.39	2.54	5.24	3.39	1.86	73.20	4.60	66.6	53.4
2. Ma-klua+water (10 T.D.)	8	14.01	1.88	4.73	3.54	1.19	77.29	5.00	39.29	41.00
3. Ma-klua+coconut milk (10 T.D.)	8	15.61	1.86	4.63	3.44	1.21	75.43	5.80	34.33	32.67
B. 24 hours after administration										
1. Coconut milk only	8	19.11	1.62*	4.99	3.38	1.61	123.88*	3.77	39.12	39.88
2. Ma-klua+water (10 T.D.)	8	27.54*	1.58	5.08	3.64	1.44*	111.17	3.29	28.54	35.43
3. Ma-klua+coconut milk (10 T.D.)	8	26.33*	1.77	5.08*	3.32	1.76*	105.25*	4.71	35.25	39.13
C. 72 hours after administration										
1. Coconut milk only	7	19.53	1.64	5.31	3.62*	1.69	115.71	4.31	36.71*	36.57
2. Ma-klua+water (10 T.D.)	8	20.34	1.65	5.00*	3.75	1.29	106.17	4.26	29.25	27.28*
3. Ma-klua+coconut milk (10 T.D.)	8	20.26	1.40	4.83	3.38	1.45*	114.14	4.00*	39.10	30.13

* $p < 0.05$

Table 6. Results of biochemical analysis of blood of **adult rabbits** before and after administration of ma-klua preparations.

Preparations given	No. of rabbits	BUN mg%	Creatinine mg%	Total protein g%	Albumin g%	Globulin g%	Choles-terol mg%	Alk. phosphatase (sig./ml)	SGOT (sigma frankel unit)	SGPT (sigma frankel unit)
A. Before administration										
1. Coconut milk only	8	15.02	2.62	5.73	3.45	2.24	59.25	2.58	51.75	37.50
2. Ma-klua+water (10 T.D.)	8	15.99	2.01	5.05	3.12	1.93	59.50	3.31	45.50	46.71
3. Ma-klua+coconut milk (10 T.D.)	8	15.94	1.89	5.60	3.45	2.15	46.22	2.01	62.60	42.40
B. 24 hours after administration										
1. Coconut milk only	8	17.72	1.90*	5.39	3.40	1.98*	71.63*	2.00*	28.43	34.88
2. Ma-klua+water (10 T.D.)	8	28.76*	1.99	5.89*	3.41*	2.49*	87.25	2.06*	30.75*	52.00
3. Ma-klua+coconut milk (10 T.D.)	7	28.03*	1.90	5.79	3.12	2.67	64.43*	1.37	29.29*	36.29
C. 72 hours after administration										
1. Coconut milk only	8	14.44	1.83*	5.45	3.44	2.00*	66.75	2.27	28.50*	31.50
2. Ma-klua+water (10 T.D.)	8	22.03	1.94	5.62	3.57*	2.05	100.87*	1.89*	30.63*	35.25
3. Ma-klua+coconut milk (10 T.D.)	7	34.88	2.55	5.17	3.20	1.97	97.83*	2.22	34.83*	27.83

* $p < 0.05$

Table 7. Relationship between BUN values and the deposition of brown pigments in the collecting tubules of the kidney of **young rabbits.**

Rabbit No.	preparation given	Day of sacrifice	24hr BUN value mg%	Deposition of brown pigments
35	Coconut milk only	3rd	8.0	-
57	Coconut milk only	3rd	30.8	-
22	Coconut milk only	7th	11.0	-
34	Coconut milk only	7th	8.7	-
50	Coconut milk only	7th	14.4	-
51	Coconut milk only	7th	31.2	-
52	Coconut milk only	7th	13.9	-
21	Ma-klua+water	3rd	21.3	++
24	Ma-klua+water	3rd	18.4	+
49	Ma-klua+water	3rd	51.9	+
25	Ma-klua+water	7th	17.6	-
26	Ma-klua+water	7th	39.7	++
27	Ma-klua+water	7th	23.2	-
44	Ma-klua+water	7th	20.7	-
28	Ma-klua+coconut milk	3rd	31.7	++
29	Ma-klua+coconut milk	3rd	21.1	++
32	Ma-klua+coconut milk	3rd	31.0	++
43	Ma-klua+coconut milk	3rd	36.1	+
30	Ma-klua+coconut milk	7th	18.9	+
31	Ma-klua+coconut milk	7th	21.1	-
33	Ma-klua+coconut milk	7th	25.0	+
42	Ma-klua+coconut milk	7th	25.7	-

Table 8. Relationship between BUN values and the deposition of brown pigments in the collecting tubules of the kidney of **adult rabbits.**

Rabbit No.	Preparations given	Day of sacrifice	24hr BUN value mg%	Deposition of brown pigments
15	Coconut milk only	3rd	13.7	-
16	Coconut milk only	3rd	13.7	-
48	Coconut milk only	3rd	20.2	-
59	Coconut milk only	3rd	23.8	-
17	Coconut milk only	7th	15.8	-
18	Coconut milk only	7th	9.9	-
53	Coconut milk only	7th	26.0	-
55	Coconut milk only	7th	19.0	-
3	Ma-klua+water	3rd	20.6	+
8	Ma-klua+water	3rd	24.6	+
45	Ma-klua+water	3rd	36.5	-
47	Ma-klua+water	3rd	22.1	+
9	Ma-klua+water	7th	41.4	+
11	Ma-klua+water	7th	30.5	+
41	Ma-klua+water	7th	19.2	-
46	Ma-klua+water	7th	35.2	-
1	Ma-klua+coconut milk	3rd	46.0	++
4	Ma-klua+coconut milk	3rd	22.8	++
7	Ma-klua+coconut milk	3rd	23.6	++
5	Ma-klua+coconut milk	7th	23.0	-
10	Ma-klua+coconut milk	7th	26.4	+++
13	Ma-klua+coconut milk	7th	32.6	-
14	Ma-klua+coconut milk	7th	21.8	-

พิษของมะเกลือในกระต่าย

รังสรรค์ ปัญญาธัญญะ *
มนัสวี อุณหนันท์ **, *วันทนา งามวัฒน์* **, *อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์* **
โอรส ลีลากุลธนิต **, *จรินทร์ จันทรฉายะ* **, *ฉลวย ศิวสมบูรณ์* **
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
กิจเกษม จินดา *
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เรื่องย่อ

คณะผู้รายงานได้ศึกษาพิษของมะเกลือต่อกระต่าย, โดยใช้มะเกลือตำรับต่างๆ และขนาดต่างๆกัน, ใช้วิธีบริหารยาทางปาก ใช้กระต่ายจำนวนทั้งสิ้น 125 ตัว (ใช้ทดลอง 106 ตัว, คอนโทรล 19 ตัว) ได้เจาะเลือดเพื่อตรวจหา ยูเรีย ไนโตรเจน, ครีอะตินีน, แอลบูมิน, โกลบูลิน, โฆเลสเตอรอล, แอลคาไล ฟอสฟาเทส, เอสจีโอที, เอสจีพีที, จำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเกล็ดเลือด และฮีมาโตคริต, ภายหลังบริหารยา 14 วัน จากนั้นได้ฆ่ากระต่าย, นำลูกนัยน์ตา, ประสาท อ็อพติค, สมอง, ตับ, ไต, หัวใจ, ม้าม และลำไส้ มาตรวจทางพยาธิวิทยา ผลของการศึกษาไม่พบสิ่งผิดปกติที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

The study of toxicity of maklau in rabbits was undertaken. The toxicity to retinas, optic nerves and brains was emphasis. One hundred and six experimental rabbits were given various preparations and various doses of maklau and 19 rabbits were given distilled water as control. After 14 days of administration of maklau blood for determination of urea nitrogen, creatinine, albumin, globulin, cholesteral, alkaline phosphatase, SGOT, SGPT, leukocyte count, platelet count and haematrocrit were carried out. Then the animals were sacrificed for pathological examination. The results of study were negative.

ได้รับทุนอุดหนุนจาก Japanese Organization International Co-operation in Family Planning Inc.

มะเกลือ *(Diospyros mollis)* เป็นผลไม้ที่พบได้เกือบทุกแห่งในประเทศไทย.ผลของมะเกลือได้ถูกนำมาใช้เป็นยาถ่ายพยาธิ, โดยเฉพาะพยาธิปากขอมาเป็นเวลานาน, โดยหมอแผนโบราณและชาวบ้าน. เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าผลของมะเกลือที่ใช้รักษาโรคพยาธิ โดยเฉพาะพยาธิปากขอนั้นอยู่ในขั้นดีมาก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2476 ก็ได้มีแพทย์แผนปัจจุบันนำมะเกลือมาใช้ในการรักษาโรคพยาธิปากขอ[1] มะเกลือเป็นผลไม้ของไทย, หาได้ง่าย, ราคาถูก, การใช้ก็ง่าย, โดยไม่ต้องใช้ยาระบายตาม, ฉะนั้นน่าจะเป็นยาที่เหมาะที่จะใช้ในการรักษาโรคพยาธิ, โดยเฉพาะพยาธิปากขอที่มีอยู่อย่างชุกชุมในประเทศไทย ยานี้ถูกใช้มาเป็นเวลายาวนาน โดยที่ยังไม่ปรากฏรายงานว่าทำให้มีพิษร้ายแรงต่อร่างกาย จนกระทั่งปี พ.ศ. 2520 ผิว ลิมปพยอม และคณะได้รายงานหญิงอายุ 43 ปี, ได้กินมะเกลือ 20 ผล, ผสมกับน้ำกะทิ, หลังจากนั้นได้เกิดอาการท้องเดินและอ่อนเพลีย, ต้องรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล โดยให้น้ำเกลือเข้าหลอดเลือด ขณะที่ให้น้ำเกลืออยู่นั้น, ผู้ป่วยมีอาการตามัว, จนกระทั่งบอด รวมระยะเวลาตั้งแต่กินยาจนตาบอด เป็นระยะเวลาเพียง 17 ชั่วโมง คณะผู้รายงานลงความเห็นว่า สาเหตุของตาบอดของผู้ป่วยรายนี้น่าจะมาจากมะเกลือ โดยทำให้ประสาท อ็อพติค ฝ่อลีบ (optic atrophy)[2] หลังจากนั้นเป็นต้นมา ก็ได้มีรายงานประปรายเกี่ยวกับพิษของมะเกลือต่อสายตา, แต่มิได้มีการรายงานเป็นแบบวิทยาศาสตร์ไว้ในวารสารทางการแพทย์เป็นหลักฐาน[3-4] เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาเรื่องพิษของมะเกลือ, กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล จึงได้ร่วมทำการศึกษาพิษของมะเกลือในสัตว์ทดลอง

วัตถุและวิธีการ

ได้ศึกษาใช้มะเกลือในรูปแบบต่าง ๆ ดังนี้

1. น้ำมะเกลือสดคั้น, ผสมกับน้ำประปา.

2. น้ำมะเกลือสดคั้น, ผสมกับน้ำปูน (เป็นตำรับที่ใช้โดยโครงการควบคุม ปาราสิต, กรมควบคุมโรคติดต่อ)

3. น้ำมะเกลือสดคั้น, ผสมกับน้ำกะทิ (เป็นตำหรับที่นิยมใช้กันของชาวบ้าน)

4. น้ำมะเกลือคั้นที่เก็บทิ้งไว้ในอุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ก่อนที่จะใช้ทดลอง สีของน้ำมะเกลือจะเป็นสีเทา

5. น้ำมะเกลือคั้นที่ต้มเป็นเวลา 15 นาที แล้วตั้งทิ้งไว้ในอุณหภูมิของห้อง ตำรับนี้โครงการควบคุม ปาราสิต กรมควบคุมโรคติดต่อ เคยนำมาใช้ จุดประสงค์เพื่อต้องการลดรสชาดอันไม่พึงประสงค์ของมะเกลือ และสามารถเก็บไว้ในตู้เย็นได้โดยไม่สูญเสียคุณภาพ

6. มะเกลือผงที่ได้จากการสกัดโดยแอลกอฮอล์แล้วบรรจุในหลอดสุญญากาศ เป็นผงสีเหลือง

7. มะเกลือผงที่ได้จากการสกัดโดยแอลกอฮอล์บรรจุในหลอดสุญญากาศ,แล้วนำออกทิ้งไว้ในบรรยากาศ 6 สัปดาห์ก่อนใช้ทดลอง, ผงมะเกลือจะเป็นสีดำ

สัตว์ทดลองที่ใช้เป็นกระต่ายรุ่น (young albino, red-eye rabbits). ทั้งหมด 125 ตัว เป็นตัวผู้ 57 ตัว, ตัวเมีย 68 ตัว, น้ำหนักระหว่าง 1-1.4 กิโลกรัม ได้ให้มะเกลือแก่กระต่ายโดยทางกินขนาดและตำหรับต่างๆกัน (ตารางที่ 1) ได้สังเกตความผิดปกติต่างๆ ของกระต่ายเป็นระยะเวลา 14 วัน เจาะเลือดเพื่อส่งตรวจหาค่า ยูเรีย ไนโตรเจน, ครีอะตินีน, แอลบูมิน, โกลบูลิน, โฆเลสเตอรอล, แอลคาไลฟอสฟาเทส, เอสจีโอที, เอสจีพีที, ฮีโมโกลบิน,

จำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเกล็ดเลือดและฮีมาโตรคริต ได้ฆ่าสัตว์โดยวิธีทุบหัวเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา, อวัยวะที่ตรวจมีลูกนัยน์ตา, ประสาทอ็อพติค สมอง, ตับ, ไต, หัวใจ, ม้าม และลำไส้ ทั้งทางมหาและจุลพยาธิวิทยา

ผล

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

เรตินา (retina) ได้พบมีการผิดปรกติในชั้น แกงเกลียน (ganglion cell layer) ของเรตินาในกระต่ายที่ให้กินมะเกลือ 6 ตัวใน 106 ตัว (มะเกลือสด 5 T.D. 1 ตัว, มะเกลือต้ม 1 T.D. 1 ตัว, มะเกลือต้ม 5 T.D. 1 ตัว มะเกลือต้ม 5 T.D. 1 ตัว, มะเกลือสด 10 T.D. 1 ตัว และมะเกลือผสมกะทิ 1 T.D. 1 ตัว) แต่ในขณะเดียวกันก็พบความผิดปกติในกระต่ายที่ไม่ได้ให้กินมะเกลือ (คอนโทรล) 3 ใน 19 ตัว ความผิดปกติดังกล่าวคือลักษณะเสื่อมสลายของ แกงเกลียน เซลล์, บางแห่งก็ดูเหมือนหายไปเลย บางทีพบมีสารน้ำคล้ายทรานซูเดทที่ผิวของเรตินา, จึงได้แปลผลว่าเป็นสิ่งที่คนทำให้เกิดขึ้น (artifact) หรือเป็นการเปลี่ยนแปลงภายหลังสัตว์ตายแล้ว

ประสาท อ็อพติค พบมีเลือดคั่งของ

ตารางที่ 1

กลุ่ม	การเตรียม	จำนวนกระจ่าย
	คอนโทรล (น้ำ)	19
1.	น้ำผลไม้	
	a) 1 T.D.	8
	b) 5 T.D. (4 วัน ติดต่อกัน)	2
	c) 10 T.D.	15
	d) 20 T.D.	8
2.	Fresh juice with line solution	
	a) 1 T.D.	2
	b) 5 T.D. (4 วันติดต่อกัน)	2
	c) 10 T.D.	2
3.	Fresh juice with coconut milk	
	a) 1 T.D.	2
	b) 5 T.D.	2
	c) 10 T.D.	4
4.	Aged juice (20T.D.)*	8
5.	Boiled juice	
	a) 1 T.D.	2
	b) 5 T.D. (4 วันติดต่อกัน)	2
	c) 10 T.D.	8
	d) 20 T.D.	8
6.	Alcoholic extract (yellowish powder)	
	a) 1 T.D.	10
	b) 10 T.D.	11
7	Oxidized alcoholic extract (black powder)	10

* **Divided the preparation in equal amount and gave to the rabbits 2 times at 4-hour interval.**

ตารางที่ 2 ก. ผลการวิเคราะห์เคมีเลือดกระต่าย 14 วัน หลังบริหารมะเกลือโดยการกิน

Male rabbits

การรักษา	ขนาด มก./กก.	จำนวน กระต่าย	ยูเรีย ไนโตรเจน (oxalated) (มก./100 มล.)	โปรเทอิน รวม	โปรเทอิน แอลบูมิน	โปรเทอิน โกลบูลิน	รวม โมเลสเตอร์อล (มก./100 มล.)	ครีอะตินีน (มก./ 100มล.)	แอลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (sigma/ml)	ทรานสอะมิเนส SGOT (sigma frankel unit)	ทรานสอะมิเนส SGPT (sigma frankel unit)
Control (water)	10 ml/kg	6	17.03	5.47	3.74	1.73	79.80	2.23	4.40	56.40	53.80
			(5.12)	(1.53)	(0.61)	(0.99)	(28.84)	(0.34)	(1.86)	(15.90)	(12.30)
Fresh juice with water											
1 T.D.	50	4	14.98	5.83	3.55	2.28	84.00	2.44	4.39	62.33	54.67
			(2.76)	(0.24)	(0.86)	(0.62)	(18.38)	(0.35)	(0.86)	(12.08)	(10.79)
10 T.D.	500	6	14.07	5.60	3.83	1.77	81.83	2.30	5.02	53.00	42.67
			(1.60)	(0.64)	(0.27)	(0.56)	(12.75)	(0.28)	(1.56)	(11.70)	(6.35)
Boiled juice											
10 T.D.	500	3	13.23	5.54	3.88	1.66	96.00	2.28	6.00	58.67	47.67
			(1.97)	(0.46)	(0.13)	(0.44)	(12.17)	(0.28)	(1.13)	(19.66)	(9.71)
Alc. ext. (yellowwish)											
1 T.D.	50	3	14.03	5.20	3.91	1.29	59.67	2.03	4.36	30.33	44.67
			(2.12)	(0.58)	(0.15)	(0.49)	(13.32)	(0.35)	(0.25)	(5.51)	(6.81)
10 T.D.	500	4	13.75	5.20	3.63	1.57	65.25	2.17	4.63	59.50	45.00
			(2.81)	(0.47)	(0.14)	(0.38)	(15.11)	(0.17)	(0.94)	(23.00)	(5.60)
Oxidized alc. ext.(black)											
10 T.D.	500	4	17.80	5.78	4.02	1.36	83.00	2.14	5.05	50.75	57.00
			(2.95)	(1.04)	(0.35)	(0.73)	(27.84)	(0.36)	(1.30)	(12.37)	(21.85)

1 st row number = mean

number in parenthesis = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05$

ตารางที่ 2 ข. ผลการวิเคราะห์เคมีเลือดกระต่าย 14 วัน หลังบริหารมะเกลือโดยการกิน

Female rabbits

การรักษา	ขนาด มก./กก.	จำนวน กระต่าย	ยูเรีย ไนโตรเจน (oxalated) (มก./100 มล.)	โปรเทอิน รวม	โปรเทอิน แอลบูมิน	โปรเทอิน โกลบูลิน	รวม โมเลสเตอร์อล (มก./100 มล.)	ครีอะตินีน (มก./ 100มล.)	แอลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (sigma/ml)	ทรานสอะมิเนส SGOT (sigma frankel unit)	ทรานสอะมิเนส SGPT (sigma frankel unit)
Fresh juice with water											
20 T.D.	1000	4	15.4	4.17	2.83	1.33	70.33	1.78	3.32*	68.33	32.67
			(3.59)	(0.48)	(0.42)	(0.08)	(5.03)	(0.15)	(0.31)	(11.55)	(5.13)
Aged juice											
20 T.D.	1000	4	12.08*	4.49	2.97	1.52	72.5	1.74	5.35	118.0	48.75
			(1.40)	(0.31)	(0.28)	(0.37)	(4.43)	(0.14)	(1.05)	(71.73)	(8.69)
Boiled juice											
20 T.D.	1000	4	18.03	4.48	3.13	1.35	86.00	2.01	4.25	64.75	44.75
			(1.67)	(0.52)	(0.38)	(0.24)	(23.34)	(0.18)	(0.88)	(15.76)	(12.58)

1 st row number = mean

number in parenthesis = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05$

ตารางที่ 3 ก. ผลการวิเคราะห์เคมีเลือดกระต่าย 14 วัน หลังบริหารมะเกลือโดยการกิน

Male rabbits

การรักษา	ขนาด มก./กก.	จำนวน กระต่าย	ยูเรีย ไนโตรเจน (oxalated) (มก./100 มล.)	โปรเทอิน รวม	โปรเทอิน แอลบูมิน	โปรเทอิน โกลบูลิน	รวม โฆเลสเตอร์อล (มก./100 มล.)	ครีอะตินีน (มก./ 100มล.)	แอลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (sigma / ml)	ทรานสอะมิเนส SGOT (sigma frankel unit)	ทรานสอะมิเนส SGPT (sigma frankel unit)
Control (water)	10 ml/kg	4	18.25 (0.07)	5.43 (0.49)	4.02 (0.08)	1.41 (0.41)	47.00 (14.14)	1.84 (0.23)	2.02 (0.87)	44.00 (15.56)	44.00 (29.70)
Fresh juice with water											
1 T.D.	50	2	11.20 (2.40)	4.92 (0.08)	3.44* (0.33)	1.49 (0.42)	77.00 (0)	2.28 (0)	3.27 (0.16)	74.00 (16.97)	42.00 (4.24)
10 T.D.	500	6	14.95 (2.78)	5.37 (0.29)	4.04 (0.33)	1.33 (0.46)	64.83 (26.68)	1.83 (0.20)	3.09 (1.05)	55.00 (14.60)	56.00 (25.21)
Boiled juice											
10 T.D.	500	2	14.60 (1.70)	4.34 (0.08)	3.24* (0.13)	1.09 (0.23)	71.50 (4.95)	1.92 (0)	3.74 (0.84)	64.00 (43.84)	43.51 (20.51)
Alc. ext. (yellowwish)											
1 T.D.	50	6	17.07 (3.71)	5.45 (0.62)	3.79 (0.16)	1.66 (0.65)	66.00 (14.85)	1.55 (0.25)	2.20 (0.73)	36.50 (5.86)	53.67 (22.00)
10 T.D.	500	4	19.83 (16.52)	4.80 (0.48)	3.32* (0.13)	1.48 (0.54)	134.00 (79.08)	1.81 (0.20)	2.98 (1.62)	55.00 (26.04)	42.75 (12.12)
Oxidized alc. ext.(black)											
10 T.D.	500	5	13.71 (4.96)	4.90 (1.15)	3.49* (0.30)	1.41 (0.89)	105.13 (35.79)	1.67 (0.19)	6.14 (6.51)	62.60 (18.58)	45.00 (9.67)

1 st row number = mean

number in parenthesis = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05$

ตารางที่ 3 ข. ผลการวิเคราะห์เคมีเลือดกระต่าย 14 วัน หลังบริหารมะเกลือโดยการกิน

Female rabbits

การรักษา	ขนาด มก./กก.	จำนวน กระต่าย	ยูเรีย ไนโตรเจน (oxalated) (มก./100 มล.)	โปรเทอิน รวม	โปรเทอิน แอลบูมิน	โปรเทอิน โกลบูลิน	รวม โฆเลสเตอร์อล (มก./100 มล.)	ครีอะตินีน (มก./ 100มล.)	แอลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (sigma / ml)	ทรานสอะมิเนส SGOT (sigma frankel unit)	ทรานสอะมิเนส SGPT (sigma frankel unit)
Fresh juice with water											
20 T.D.	1000	4	17.65* (2.31)	4.11 (0.25)	2.75 (0.23)	1.36 (0.16)	56.50* (4.80)	2.22 (0.18)	3.52 (0.65)	41.00 (3.83)	28.25 (1.50)
Aged juice											
20 T.D.	1000	4	11.15 (2.07)	4.49 (0.43)	2.78 (0.37)	1.70 (0.21)	67.25 (8.42)	1.92* (0.17)	5.03 (1.61)	92.50 (23.00)	44.50* (6.56)
Boiled juice											
20 T.D.	1000	4	11.18 (2.60)	4.29 (0.53)	2.81 (0.21)	1.48 (0.38)	57.50* (15.72)	2.26 (0.17)	5.27 (1.45)	52.75 (42.99)	31.75 (10.56)

N.B. Specimens of berry juice in coconut milk and line were not obtained due to some technical errors.

1 st row number = mean

number in parenthesis = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05$

ตารางที่ 4. สรุปผลการตรวจเลือดกระต่าย 14 วัน หลังให้กินมะเกลือ

Female rabbits

การรักษา	ขนาด มก./กก.	จำนวน กระต่าย	ฮีโมโกลบิน (มก./100 มล.)	ฮีมาโตคริต (ร้อยละ)	w b c (x 10) cell/cmm	platelet (x 10^3) cell/cmm
Control (water)	10 ml/kg	4	14.40 (1.70)	35.50 (9.19)	630.00 (42.43)	497.50 (20.51)
Fresh juice with water						
1 T.D.	50	2	12.90 (0.57)	45.00 (0)	552.50 (109.60)	555.00 (9.90)
10 T.D.	500	6	14.47 (0.85)	43.67 (3.56)	813.33 (222.24)	371.33 (110.82)
Boiled juice						
10 T.D.	500	2	13.00 (0.71)	43.50 (4.95)	535.00 (134.35)	305.00* (1.41)
Alcoholic ext.(yellowish)						
1 T.D.	50	6	11.52* (1.58)	38.50 (3.21)	539.17 (95.05)	417.5 (106.43)
10 T.D.	500	4	10.93* (2.35)	36.00 (5.48)	513.75 (77.93)	318.75 (154.06)
Oxidized alc. ext. (black)						
10 T.D.	500	5	12.08 (0.87)	40.00 (4.53)	506.00 (91.47)	239.40* (100.64)
Fresh juice with water						
20 T.D.	1000	4	9.2 (2.28)	34.50 (1.73)	497.50 (132.57)	275.25* (88.93)
Aged juice						
20 T.D.	1000	4	6.75* (0.84)	39.88 (4.27)	382.50 (196.75)	76.75* (25.40)
Boiled juice						
20 T.D.	1000	4	10.1 (1.22)	38.67 (1.53)	445.00 (95.39)	216.75* (49.26)

1 st row number = mean

number in parenthesis = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05$

ตารางที่ 5. สรุปผลการตรวจเลือดกระต่าย 14 วัน หลังให้กินมะเกลือ

Male rabbits

การรักษา	ขนาด มก./กก.	จำนวน กระต่าย	ฮีโมโกลบิน (มก./100 มล.)	ฮีมาโตคริต (ร้อยละ)	w b c (x 10) cell/cmm	platelet (x 10^3) cell/cmm
Control (water)	10 ml/kg	6	11.87 (1.71)	36.83 (4.17)	608.33 (236.97)	381.50 (62.93)
Fresh juice with water						
1 T.D.	50	4	9.35 (2.97)	39.50 (3.11)	600.00 (140.77)	-
10 T.D.	500	6	12.72 (12.78)	41.67 (4.63)	743.33 (139.09)	336.00 (43.97)
Boiled juice						
10 T.D.	500	3	8.37 (3.35)	38.00 (4.36)	823.33 (198.14)	-
Alc. exf.(yellowish)						
1 T.D.	50	3	12.73 (3.80)	38.50 (5.63)	448.33 (193.80)	-
10 T.D.	500	4	11.03 (2.24)	36.00 (3.16)	603.75 (246.42)	315.50 (68.55)
Oxidized alc. ext. (black)						
10 T.D.	500	4	7.85* (1.50)	37.50 (5.57)	437.50 (74.00)	-
Fresh juice with water						
20 T.D.	1000	4	11.18 (1.13)	37.00 (2.45)	577.50 (146.60)	257.50 (78.81)
Aged juice						
20 T.D.	1000	4	11.35 (0.31)	35.75 (2.22)	457.50 (157.08)	256.75 (62.86)
Boiled juice						
20 T.D.	1000	4	10.48 (2.18)	36.50 (3.32)	530.00 (94.43)	248.50 (57.26)

1 st row number = mean

number in parenthesis = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05$

หลอดเลือดรอบๆ ประสาทอ็อพติค, แต่ความผิดปกติเช่นนี้พบได้ทั้งในสัตว์ทดลองและสัตว์คอนโทรลเช่นกัน จึงให้ข้อสรุปไม่ได้

สมอง พบมีเลือดออกที่ผิว (petechial haemorrhage) ในเนื้อสมองและไต อะรัฆนอยด์ ในสัตว์หลายตัว, รวมทั้งในกลุ่ม คอนโทรล, ส่วนใหญ่จะเป็นการเลือดออกที่ชั้นใต้ อะรัฆนอยด์ ผู้รายงานแปลผลว่า เลือดที่ออกไม่น่าจะเป็นผลจากยา,น่าจะเป็นผลจากการฆ่าสัตว์โดยวิธีทุบหัวมากกว่า

ปอด พบมีเลือดออกที่ผิวในสัตว์ทดลอง 36 ตัว จากทั้งหมด 106 ตัว ในสัตว์กลุ่มคอนโทรล 5 ใน 19 ตัว จึงแปลผลไม่ได้ว่า เลือดออกจากผลของการใช้ยา

นอกจากนี้ยังพบมีการคั่งเลือด และบวมน้ำของปอดเกือบทุกตัว, ผู้รายงานแปลผลว่าน่าจะเป็นผลจากความกระทบกระเทือนของสมอง (neurogenic pulmonary oedema)[5-6]

หัวใจ พบมีเลือดออกที่กล้ามเนื้อและเยื่อหุ้มหัวใจทั้งในสัตว์ทดลอง (18 ใน 106 ตัว) และสัตว์ คอนโทรล (1 ใน 19 ตัว) แม้ว่าอัตราส่วนที่พบในสัตว์ทดลองสูงกว่าในสัตว์ คอนโทรล ผู้รายงานมีความเห็นว่า ความผิดปกตินี้น่าจะมาจากผลการฆ่าสัตว์มากกว่าผลของยา

กระเพาะอาหาร ลำไส้ ไต และตับ ไม่พบสิ่งผิดปรกติ

ผลการตรวจทางเลือด

ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2-5 ถึงแม้จะมีบางค่ามีความแตกต่างกับค่าปรกติไปบ้าง, ผู้รายงานแปลผลว่าอยู่ในเกณฑ์ปรกติ

อนึ่ง ผลการตรวจทางเลือดในกระต่ายกลุ่มที่บริหารมะเกลือผสมด่าง, กับมะเกลือผสมน้ำกะทิไม่มี

วิจารณ์

ภาวะสายตาเสียจากพิษยา (toxic amblyopia) หมายถึง ภาวะที่สายตาเสื่อมหรือบอดจากสารพิษ ซึ่งอาจมีฤทธิ์รบกวนต่อการทำงานของ เรตินา, ประสาทอ็อพติค หรือสมอง ตำแหน่งของทางเดินของการเห็น (visual pathway) ที่ไวต่อสารเป็นพิษมากที่สุดนั้นในปัจจุบันยังไม่ทราบ[7] พิษของมะเกลือที่มีต่อสายตา,น่าจะจัดอยู่ในกลุ่มของตาบอดจากพิษยา, ความรู้เรื่องพิษของสารต่อสายตา, ในแง่ทางคลินิคนั้นมีมากพอสมควร, แต่ในแง่ของพยาธิวิทยานั้นมีน้อยมาก มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้ความรู้ด้านนี้ไม่ก้าวหน้าเท่าที่ควร เช่น การศึกษาจากสัตว์ทดลอง มีความแตกต่างในความไวต่อสารของสัตว์ต่างชนิดกัน (species variation) การศึกษาจากคนก็ยากมากเพราะว่าโดยมากผู้ป่วยเหล่านี้ไม่เสียชีวิต ถึงแม้จะเสียชีวิตมีโอกาสตรวจศพอวัยวะที่ได้มามักไวต่อการเปลี่ยนแปลงภายหลังผู้ป่วยถึงแก่กรรมทำให้การแปลผลลำบาก[8]

ผลของการศึกษาของคณะผู้รายงานตรงกับผลการศึกษาของ บุญเยี่ยม เกียรติวัฒน์ และคณะ[9] โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์[10],การศึกษาของบุญเยี่ยม เกียรติวัฒน์และคณะ ใช้หนูถีบจักรเป็นสัตว์ทดลอง การศึกษาของโกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์ใช้กระต่ายเป็นสัตว์ทดลองเช่นกับการศึกษาของคณะผู้รายงาน,แต่ใช้จำนวนสัตว์ทดลองน้อยกว่าของคณะผู้รายงาน (เพียง 4 ตัว) อย่างไรก็ตาม, แม้ว่าการศึกษาจะออกมาเป็นลบเหมือนกัน ความเป็นไปได้ที่มะเกลือมีผลต่อสายตานั้นยังคงเป็นสิ่งที่ไม่สามารถหักล้างไปได้ ด้วยเหตุผลหลายประการกล่าวคือ

1. อาจจะเป็นไปได้ว่ารอยโรคของมะเกลือต่อสายตานั้นไม่ใช่เป็นแบบเป็นพิษ แต่เป็นแบบแพ้หรือภูมิเกินไวซึ่งเกิดเฉพาะเป็นรายตัวเท่านั้น

2. ได้เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่า สัตว์ทดลองแต่ละชนิดมีความไวต่อความเป็นพิษของสารต่างกัน อาจเป็นไปได้ว่ากระต่ายอาจมีความทนต่อการเป็นพิษของมะเกลือสูงกว่าคนก็ได้

3. สารพิษที่อาจมีผลต่อสายตาที่เรตินา, ประสาท อ็อพติค, หรือสมองส่วนกลางแบบ functional changes ; แต่ไม่มีรอยโรคปรากฏ (organic changes) หรือถ้ามีรอยโรคอาจปรากฏในระดับ ultrastructure

4. ภาวะทุพโภชนาการอาจเป็นเหตุของการอักเสบของประสาท อ็อพติค[12] ได้ นอกจากนั้น ตาบอดที่เกิดโดยบุหรี่-สุรา อาจสามารถป้องกันและรักษาโดยวิตามินบีรวมได้ เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า ประชากรของประเทศไทยโดยเฉพาะประชากรที่อยู่ในชนบท มีจำนวนมากที่อยู่ในภาวะทุพโภชนาการ ความเป็นไปได้ที่ภาวะทุพโภชนาเป็นปัจจัยช่วยเสริมให้การตาบอดโดยมะเกลือ เป็นสิ่งที่ต้องคิดถึง ตามรายงานผู้เป็นเหยื่อของความเป็นพิษจากมะเกลือนั้นล้วนเป็นประชากรในชนบทโดยเฉพาะในเด็ก[3] ซึ่งเป็นประชากรที่อยู่ในภาวะทุพโภชนาการในอัตราที่สูง

การศึกษาของผู้รายงานนี้เป็นเพียงการศึกษาส่วนหนึ่งของการศึกษาเรื่องมะเกลือเท่านั้น การจะนำมะเกลือมาใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาโรคพยาธิในลำไส้นั้น จะต้องมีการศึกษาที่กว้างขวางกว่านี้ ทั้งนี้ต้องได้รับความร่วมมืออย่างจริงจังจากหลายฝ่ายด้วยกัน เช่น นักเภสัชวิทยา นักเภสัชศาสตร์, นักเคมี, นักปาราสิต, จักษุแพทย์, อายุรแพทย์, พยาธิแพทย์และเจ้าหน้าที่สาธารณสุข, เป็นต้น ผู้รายงานมีความเห็นว่า พยาธิปากขอเป็นโรคที่พบมากในประเทศไทย มะเกลือเป็นของพื้นเมืองของไทย พบได้เกือบทุกแห่งของประเทศ ราคาก็ถูก ใช้ง่าย ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดีมาก การลงทุนเพื่อการศึกษานี้จึงเป็นสิ่งคุ้มค่าอย่างยิ่ง

บทขอบคุณ

คณะผู้รายงานขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงต่อองค์การร่วมมือทางสากล, เรื่องการวางแผนครอบครัวของประเทศญี่ปุ่น (Japanese Organization International Cooperation in Family Planning Inc.) ที่ให้ทุนอุดหนุนการวิจัย นายแพทย์วิมล โนตานนท์, อดีตอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และคุณพนิดา กาญจนภี ผู้อำนวยการกองวิจัยทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ให้คำแนะนำและสนับสนุน คุณเชาวลิต จีระดิษฐ์, คุณทวีศักดิ์ สีดลรัศมี และคุณทองอินทร์ ประภาสิทธิ์ ที่จัดหามะเกลือสดให้จากสระบุรี คุณไพพรรณ พิทยานนท์, สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยคำนวณตัวเลขทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Sadun EH, Vajresthira S. The effect of maklau (*Diospyros mollis*) in the Treatment of Human Hookworm. J Parasit 1954, 40:49-53

2. ลาวัณย์ เมืองมณี, นลินี อัศวโภคี, บุญ วนาสิน. แคพิลลาเรีย ในลำไส้. สารศิริราช 2520; 29:445-8.

3. ประเสริฐศักดิ์ ตู้จินดา, กรุงไกร เจนพาณิชย์. มะเกลือ แนพธาลิน และสารคล้าย แนพธาลิน "ดาบสองคม". แพทยสภาสาร 2522 : 8 : 649-65.

4. พาณี เตชะเสน. ความรู้เรื่อง "มะเกลือ" ในทางประยุกต์. แพทยสภาสาร 2522 : 8 : 667-70.

5. Hunley JV. Current views on the mechanism of pulmonary edema. J Pathol 1978 ; 125 : 59-79.

6. Wray NP, Nicotra MB. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. Amer Rev

Resp Dis 1978 ; 118 : 783-6.

7. Laties AM. Neuro-ophthalmology. In adler's textbook of ophthalmology Scheir HC, Albert DM (Eds) 8th ed Philadelphia: WB Saunders Co, 1969:309.

8. Hogan MJ, Zimmerman LE. Ophthalmic Pathology (2nd ed). Philadelphia : WB Sauders Co., 1968:605-6.

9. Keittivivuti B, Srisajjalerdvaja L, Ausavaplangchai L, Keittivivuti A. Study of the toxic effect induced by Maklau *(Disopyros mollis)* in experimental mice. The seventh Asian Parasite Control/Family Planning Conference, Manila, 1980.

10.โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์. ติดต่อส่วนตัว (2524).

11. Carral FD. Toxic amblyopia. Tran Amer Acad Ophth Otolaryng 1956 ; 60 : 74-82.

12. Carral FD. Nutritional retrobulbar neuritis. Am J Ophthal 1974; 30:172-76.

13. Carral FD. Recurrence of tobacco-alcohol amblyopia.Am J Ophthal 1945 ;28:636-9.

ไพล

ไพล

การศึกษาความเป็นพิษของไพลในหนู*

รังสรรค์ ปัญญาธัญญะ *

* ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วันทนา งามวัฒน์ **, *ปราณี ชวลิตธำรง* **, *อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์* **,

โอรส ลีลากุลธนิต ** *และ จรินทร์ จันทรฉายะ* **

** กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

เรื่องย่อ

ได้ทำการศึกษาพิษของไพลทั้งในระยะปัจจุบันและระยะยาว.

พิษระยะปัจจุบัน ไพลที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์และ เฮ็กเซน มี LD_{50} (lethal dose 50) เท่ากับ 20 กรัม และ 80 กรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมตามลำดับ (ในขณะที่ขนาดรักษาในคนเป็น 10-20 มก./กก.)

พิษของการใช้ระยะยาว ได้ใช้หนูทั้งหมด 112 ตัว, 28 ตัว ใช้เป็นที่เปรียบเทียบ, หนูที่เหลือแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม, โดยให้กินอาหารที่ผสมกับไพลทุกวันในขนาด 0.5, 3 และร้อยละ 18 ของน้ำหนักของอาหาร ซึ่งจะเป็นขนาด 23, 150 และ 1,200 เท่าของขนาดของยาที่ใช้รักษาในคน ถ้าให้ในขนาดร้อยละ 18 หนูจะมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติอย่างเห็นได้ชัด กลุ่มอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้ทำการตรวจปัสสาวะ เลือด ชีวะเคมีของเลือด และ การตรวจทางพยาธิวิทยาของสัตว์ที่ทดลองทั้งหมด ไม่พบสิ่งผิดปกติที่มีความสำคัญ

ผู้วิจัยสรุปว่า ในขนาดที่รักษาปกติ ไพลไม่ปรากฏความเป็นพิษทั้งระยะปัจจุบัน และระยะยาว

The study was carried out to evaluate the possible acute and chronic toxicity of Plai in rats. The study was divided into two parts.

The acute toxicity test. LD_{50} (lethal dose 50) of alcohol and hexane extract Plai were 20 grams and 80 grams per kilogram body weight of mice respectively, while the therapeutic dose of the Plai was 10 to 20 mgs per kilogram body weight per day only.

The chronic toxicity test (6 months). The total number of rats was 112. Twenty eight out of 112 were selected for control. The remainer animals were divided into 3 groups given the Plai at the level of 0.5, 3 and 18% of the weight of the food feeded which is represented 23, 150 and 1,200 times of human therapeutic dose. At the 18% level the animals showed retardation of growth; the other were in normal limit. Urinalysis, haematological, biochemical and pathological examination were performed. No any significant abnormal urinary, haematological and biochemical findings and definite pathological changes were found.

We concluded that at the therapeutic dose Plai shows neither acute nor chronic toxicity.

สารศิริราช, 2529 ; 38(6) : 413-416. * ได้รับทุนอุดหนุนจากสภาวิจัยแห่งชาติ

ไพล เป็นสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบสำคัญในยาแก้หืด ไพลตามตำราทางการแพทย์แผนโบราณ[1-2] จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่าไพลมีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมและลำไส้ของหนูทดลองคลายการหดตัวได้ [3,4]ซึ่งเป็นคุณสมบัติอย่างหนึ่งของยารักษาหืดของยาแผนปัจจุบัน โดยที่ไพลเป็นสมุนไพรที่มีในประเทศไทย, ราคาถูก, ประกอบกับโรคหืดเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นโรคเรื้อรัง น่าที่จะมีการศึกษาเพื่อนำไพลมารักษาหืดในประเทศไทย การศึกษาความเป็นพิษของไพลในสัตว์ทดลองเคยมีผู้ทำไว้แต่ทำไว้ค่อนข้างน้อยและรายงานยังไม่ค่อยสมบูรณ์ [3] ผู้รายงานจึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมพิษของไพลในหนูอย่างละเอียด

วัตถุและวิธีการ

ใช้ตำรายาแก้หืดไพลประกอบด้วยไพลแห้ง 4 ส่วน ยาดำ 1 ส่วน ใบมะขามแห้ง 4 ส่วน เกลือ 4 ส่วน บดให้ละเอียด ผสมและเคล้ากับน้ำผึ้งแล้วปั้นเป็นลูกกลอน ยานี้ขนาดที่ใช้ในคน ครั้งละ 250 มก. วันละ 3 ครั้ง, ขนาดที่ใช้ต่อคน/วัน จะเป็น 750 มก.

1.การทดลองพิษระยะสั้น (ปัจจุบัน) เนื่องจากการให้ยาในขนาดสูงๆ แก่สัตว์ทดลอง ไม่สามารถใช้ยาที่เตรียมได้โดยวิธีนี้ ต้องนำมาสกัดด้วยแอลกอฮอล์และ เฮ็กเซน (hexane)

ใช้หนูถีบจักรไม่จำกัดเพศ น้ำหนัก 18-24 กรัม แบ่งเป็น 11 กลุ่ม,กลุ่มละ 6 ตัว, ให้ยาที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์ 4 กลุ่ม ให้ยาตามขนาดดังนี้ : 5, 10, 20 และ 40 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักสัตว์ทดลอง และให้ยาที่สกัดด้วยเฮ็กเซน 6 กลุ่ม ให้ยาตามขนาดดังนี้ : 5, 10, 20, 40, 80 และ 160 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลอง; อีกกลุ่มเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วสังเกตอาการต่างๆ ของสัตว์ทดลองประมาณ 3 ชม. บันทึกจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายภายใน 72 ชั่วโมง การหา LD_{50} (lethal dose 50) ใช้วิธีของ Weil [5]

2. การทดสอบพิษระยะยาว ใช้หนูขาวที่เพิ่งหย่านมจากศูนย์สัตว์ทดลอง มหาวิทยาลัยมหิดล น้ำหนัก 40-50 กรัม ทั้ง 2 เพศ. แบ่งสัตว์ทดลองตามวิธีคละกัน

เพศผู้ แบ่งเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 14 ตัว

กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ให้อาหารธรรมดา

กลุ่มที่ 2 ให้อาหารที่มียาผสมร้อยละ 0.5 เท่ากับ 23.33 เท่าที่ใช้ในคน

กลุ่มที่ 3 ให้อาหารที่มียาผสมร้อยละ 3.0 เท่ากับ 150 เท่าที่ใช้ในคน

กลุ่มที่ 4 ให้อาหารที่มียาผสมร้อยละ 18 เท่ากับ 1202 เท่าที่ใช้ในคน

เพศเมีย แบ่งเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 14 ตัว

กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ให้อาหารธรรมดา

กลุ่มที่ 2 ให้อาหารที่มียาผสมร้อยละ 0.5 เท่ากับ 23.33 เท่าที่ใช้ในคน

กลุ่มที่ 3 ให้อาหารที่มียาผสมร้อยละ 3 เท่ากับ 154 เท่าที่ใช้ในคน

กลุ่มที่ 4 ให้อาหารที่มียาผสมร้อยละ 18 เท่ากับ 1168 เท่าที่ใช้ในคน

ทุกกลุ่มแยกออกมาเป็น 2 คอก, ให้อาหารและน้ำอย่างสม่ำเสมอ และเพียงพอตลอดเวลา 6 เดือน ; ชั่งน้ำหนักหนูทุกตัวทุกสัปดาห์ และสังเกตอาการของสัตว์ทดลองอย่างละเอียด, เมื่อครบกำหนด ฆ่าสัตว์ทดลองด้วยการดมยาสลบด้วยอีเธอร์

ก. การตรวจทางโลหิตวิทยา ก่อนฆ่าสัตว์ทดลองได้เจาะเลือดจาก เออออร์ตา เพื่อตรวจหา ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริท, จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด

ข. การตรวจเลือดทางชีวเคมี ได้นำเลือดที่เจาะได้เช่น ข้อ ก. มาตรวจหา ยูเรียไนโตรเจน ครีอะตินีน แอลบูบิน โฆเลสเตอรอล แอลคาไลฟอสฟาเทส และ SGPT.

ค. การตรวจปัสสาวะ ก่อนฆ่าสัตว์ทดลองนำสัตว์ทดลองใส่ไว้ใน metabolic cage, โดยแยกกรงๆ ละ 1 ตัว, เก็บปัสสาวะตลอดเวลา 5 ชั่วโมง นำไปตรวจสอบปริมาตร, สี , pH, กลูโคส, โปรตีน, occult blood, คีโตน บอดีย์ และ ยูโรบิลิโนเจน โดยใช้ reagent strip-W - Multistix ของ Amess, Mile Laboratory Inc. U.S.A

ง. การตรวจทางพยาธิวิทยา หลังฆ่าสัตว์นำสมอง, ตับ, ไต, หัวใจ, ตับอ่อน, ลำไส้, แช่ในฟอร์มาลิน ร้อยละ 10 หลังจากนั้นตรวจดูชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าแล้วตัดชิ้นเนื้อนำมาย้อมสี haemotoxylin และ eosin เพื่อศึกษาทางกล้องจุลทรรศน์

ผลการทดลอง

1. การทดสอบพิษระยะปัจจุบัน

ก. ไพลที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์ ในขนาด 5 และ 10 กรัมต่อกิโลกรัม สัตว์ทั้งหมดปกติไม่มีอาการพิษให้เห็นตลอด 72 ชั่วโมง, ยกเว้นบางตัวมีอาการถ่ายเหลวเล็กน้อย ยาในขนาด 20 และ 40 กรัม จะมีอาการถ่ายเหลวมาก,อ่อนเพลีย, ซึม ตาหรี่ อัตราการตายปรากฏในตารางที่ 1. LD_{50} (ทางปาก) = 20 กรัม/กิโลกรัม

ข. ไพลที่สกัดด้วย เฮ็กเซน ยาในขนาด 5, 10, 20 และ 40 กรัมต่อกิโลกรัม ไม่มีลักษณะความเป็นพิษให้เห็นตลอดเวลา 72 ชั่วโมง เมื่อเพิ่มยาในขนาด 80 และ 160 กรัม สัตว์ทดลองมีอาการอ่อนเปลี้ย นอนราบ หายใจถี่ ถ่ายอุจจาระเหลว อัตราการตายปรากฏในตารางที่ 2. LD_{50} (ทางปาก) เท่ากับ 80 กรัมต่อกิโลกรัม

ตารางที่ 1 แสดงอัตราการตายของหนูที่กินไพลที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์

Dose gm/kg body weight \ Time in hour	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	48	72
5	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
10	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
20	0/6	1/6	0/6	0/6	1/6	376	3/6
40	3/6	3/6	4/6	4/6	6/6	6/6	6/6

ตารางที่ 2 แสดงอัตราตายของหนูที่กินไพลสกัดด้วยเฮ็กเซน

Dose gm/kg body weight \ Time in hour	6	24	48	72
5	0/6	0/6	0/6	0/6
10	0/6	0/6	0/6	0/6
20	0/6	0/6	0/6	0/6
40	0/6	0/6	0/6	0/6

Dose gm/kg body weight \ Time in hour	4	5	7	24	72
80	0/6	0/6	1/6	1/6	3/6
160	3/6	4/6	5/6	6/6	6/6

2. การทดลองพิษระยะยาว

ก. หนูที่ได้รับยาขนาด 0.5 และร้อยละ 3 ของน้ำหนักของอาหารไม่มีความแตกต่างต่อการเจริญเติบโต เมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ เมื่อหนู

ได้รับยาในขนาดร้อยละ 18 น้ำหนักของหนูจะน้อยกว่าปกติอย่างเห็นได้ชัด (รูปที่ 1 และ 2)

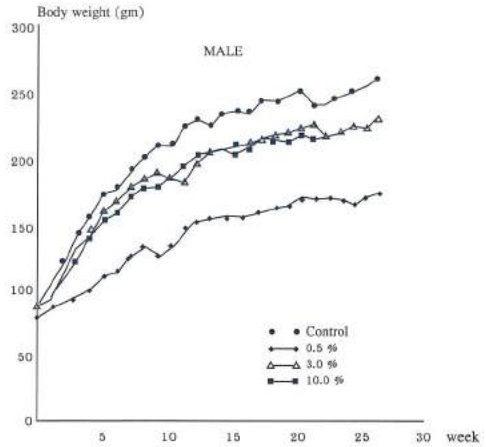


FIG 1 GROWTH CURVE OF MALE RATS FED DIET CONTAINING ANTI-ASTHMATIC PLAI PREPARATION FOR 25 WEEKS

รูปที่ 1

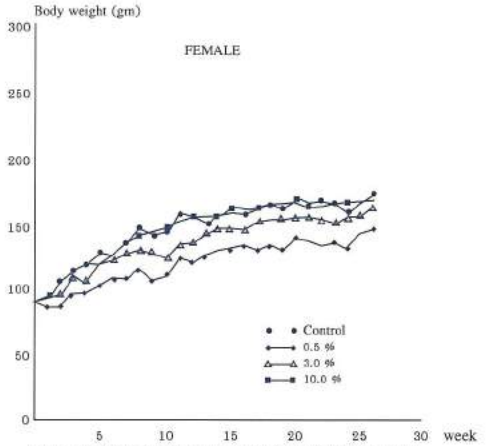


FIG 2 GROWTH CURVE OF FEMALE RATS FED DIET CONTAINING ANTI-ASTHMATIC PLAI PREPARATION FOR 25 WEEKS

รูปที่ 2

ข. การตรวจทางโลหิตวิทยา, ชีวเคมีทางเลือด, ปัสสาวะ และพยาธิวิทยา ไม่พบมีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ จึงไม่ได้นำผลมาแสดง

วิจารณ์

การศึกษาความเป็นพิษในระยะปัจจุบันปรากฏว่าไพลเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ; คือมี LD_{50} เท่ากับ 20 กรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว (ที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์) และ LD_{50} เท่ากับ 80 กรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว (ที่สกัดด้วย เฮ็กเซน) ; ในขณะที่ขนาดการรักษาในคนเป็น 0.01-0.02 กรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว

การศึกษาความเป็นพิษในระยะยาว ไม่ปรากฏมีพิษสะสม ; ยกเว้นในรายที่ให้ขนาดสูงมาก ๆ (ประมาณ 1,200 เท่าของขนาดรักษา) หนูจะมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ เข้าใจว่าสาเหตุที่ทำให้หนูมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ เนื่องมาจากหนูได้รับอาหารน้อยกว่าปกติ เพราะว่ายาขนาดสูงทำให้อาหารมีกลิ่นและรสชาดเผ็ดร้อน

อาการถ่ายอุจจาระเหลวเนื่องมาจาก "ยาดำ"ที่เติมลงไปในส่วนผสมของยานี้ แต่อาการไม่รุนแรงนัก จึงไม่น่าจะเป็นอุปสรรคในการใช้ยานี้รักษาผู้ป่วย[6,7]

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ได้อนุมัติทุนในการวิจัยนี้ ขอขอบคุณ แพทย์หญิงนาทีรัตน์ สังขวิภา อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, น.ส.พนิดา กาญจนภี อดีตผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์, ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเสริฐ ปาจรีย์ อดีตหัวหน้าภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ได้ให้การสนับสนุน ขอขอบคุณ คุณดรุณ เพชรพลาย ผู้ได้ทำการตรวจสอบเอกลักษณ์สมุนไพร และให้ชื่อทางวิทยาศาสตร์; ขอบคุณ คุณทวีผล เดชาติวงศ์ ณ อยุธยา ที่ได้ทำการสกัดยานี้ เพื่อใช้ในการทดลอง

เอกสารอ้างอิง

1. เสงี่ยม พงษ์บุญรอด ; ไม้เทศเมืองไทย, กรุงเทพฯ :โรงพิมพ์เฟื่องอักษร, 2514;273,435-7.

2. คล้อย ทรงบัณฑิต. คัมภีร์สรรพคุณยาไทยจากใบลาน. กรุงเทพฯ : บรรณศิลป์, 2516 ; 19 : 257,

263-266

3. นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี, มนัส หวังหมัด, กมล สวัสดิมงคล, มงคล โมกขสมิต. การศึกษาทางเภสัชวิทยาของสารสำคัญในไพล. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2522 ; 21 : 13-25

4. วัลภา อนันตศาสน. การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำสกัดไพล (ฟูเลย) ต่อกล้ามเนื้อเรียบในหนูขาว ตอนที่ 2. วารสารสำนักงาน กรรมการวิจัยแห่งชาติ 2525 ; 14 : 1-27

5. Weil SC. Table for convenient calculation of effective dose, Biometric 1952 : 249-63

6. ประพาพ ยงใจยุทธ, ประเวศ วะสี, ทัศนีย สุธรรมสมัย และคณะ, ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดด้วยไพล. สารศิริราช 2528 ; 37 : 435-40

7. มนตรี ตู้จินดา, นวลอนงค์ ศรีมารุต, สุปรีดา ทัพนานนท์, และคณะ. การใช้ไพลรักษาหืดในวัยเด็ก. สารศิริราช 2527, 36 : 1-6

ความเป็นพิษของยาธาตุบรรจบ

*วันทนา งามวัฒน์ * , ปราณี ชวลิตธำรง * , เอมมนัส อัมพรประภา * ,*
*จรินทร์ จันทร์ฉายะ ** และ รังสรรค์ ปัญญาธัญญะ ****

* กองวิจัยทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** กองพยาธิวิทยาคลินิค กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาธาตุบรรจบไม่ทำให้เกิดอาการพิษระยะสั้น เมื่อให้ยาทางปาก LD_{50} (s.c.) = 5.82 ก./กก. LD_{50} (i.p.) = 4.12 ก./กก. การทดลองพิษยาวใช้เวลาประมาณ 6 เดือน ใช้หนูขาวรวมทั้งสิ้น 127 ตัว แบ่งเป็นเพศผู้ 63 ตัว เพศเมีย 64 ตัว ไม่มีสัตว์ทดลองตาย ตลอดระยะเวลา 6 เดือน ยาธาตุบรรจบในขนาด 0.3, 5.0 และ 18.0 % คิดเป็นขนาดที่ให้ในคน เท่ากับ 7, 40 และ 300 เท่า โดยประมาณตามลำดับ ในขนาด 7 เท่า จะยับยั้งการเจริญเติบโตของหนูได้เพียงเล็กน้อย และจะเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ได้รับ ค่าต่าง ๆ ทางโลหิตวิทยา การตรวจปัสสาวะ การตรวจเลือดทางชีวเคมีนับว่าปกติ และการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาไม่แสดงว่าก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะต่าง ๆ เช่น สมอง หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต และ กระเพาะอาหาร (ไทยเภสัชสาร 2530 ปีที่ 12 (4) : หน้า 315-326)

Abstract

Research on the toxicity of the stomachic preparation "That-bun-job". It was shown that that-bun-job had no acute toxicity in mice by oral administration, having LD_{50} (s.c.) = 5.82 g/kg and LD_{50} (i.p.) = 4.12 g/kg. This study was carried out the sub-chronic toxicity (6 months) in the total of 127 rats, 63 males and 64 females, no animal died during a period of 6 months. The drung were given in the level of 0.3, 5.0 and 18.0% which were represented 7, 40 and 300 times (approx.) of the human therapeutic dose. The slightly inhibition of growth rate was shown at 0.3 % level of drug and it was increased of inhibition with the higher doses .The histopathological examination showed no pathological changes in brain, heart, lung, liver, spleen and stomach. (Th. J. Pharm. Sci. 1987 Vol.12 No.4 ,315-326)

ไทยเภสัชสาร 2530 ; 12 (4) : 315-326

บทนำ

ยาธาตุบรรจบเป็นยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ ที่ประชาชนนิยมใช้ แก้ธาตุพิการ แก้ท้องเดิน ท้องอืด ท้องเฟ้อ เป็นยา 1 ใน 16 ตำรับที่ทางกระทรวงสาธารณสุขได้พิจารณาคัดเลือกและอนุญาตให้ใช้เป็นยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ (1) ปรากฏการใช้อย่างแพร่หลายในตำราและวงการแพทย์แผนโบราณ (2-6) การใช้ยาสมุนไพรในการรักษาเกี่ยวกับอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ ธาตุพิการนี้ ประชาชนทั่วประเทศรวมทั้งในกรุงเทพมหานครนิยมใช้กันมากและกล่าวอ้างว่าได้ผลดี และมีราคาถูกกว่ายาแผนปัจจุบัน(7)ในสมัยก่อนสงครามโลกครั้งที่ 2 กองโอสถศาลาซึ่งเป็นสถานที่ราชการได้ผลิตยาทั้ง 2 ประเภท คือยาแผนโบราณ และยาแผนปัจจุบัน ยาแผนโบราณมี 10 ขนาน ซึ่งมียาธาตุบรรจบรวมอยู่ด้วย (8) ยาธาตุบรรจบเมื่อนำมารับประทานโดยใช้น้ำกระสายยาจากการต้มเปลือกแค เปลือกสะเดา หรือเปลือกลูกทับทิม กับน้ำปูนใส แก้ธาตุพิการท้องเดิน และเมื่อรับประทานกับน้ำกระสายยาที่มีหัวกระเทียม 3 กลีบ ทุบชงน้ำร้อน หรือใช้กระเพราแดงต้ม แก้ท้องขึ้น ท้องเฟ้อ ผงยาธาตุบรรจบรับประทานครั้งละครึ่งถึงหนึ่งกรัม เช้าและเย็น กองวิจัยทางแพทย์เห็นว่ายานี้ได้รับความนิยม และมีประสิทธิภาพในการรักษา จึงเลือกมาศึกษาพิษระยะยาวอย่างละเอียดเพื่อจะพิสูจน์และศึกษาว่าเมื่อให้ในสัตว์ทดลองเป็นเวลานานติดต่อกันแล้ว จะมีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่ชี้ให้เห็นถึงความเป็นพิษ โดยใช้หนูถีบจักร และหนูขาวเป็นสัตว์ทดลอง

วัสดุและวิธีการทดลอง

1.ส่วนประกอบของยาธาตุบรรจบ วิธีเตรียมยาและอาหารผสมกับยา

ชื่อไทย	สัดส่วน	ชื่อวิทยาศาสตร์	สรรพคุณ
1. ขิงแห้ง	1	*Zingiber officinale* Rosc.	แก้จับไข้ แก้พรรดึก แก้ลม แก้แน่นในอก แก้เสียดแทง แก้นอนไม่หลับ แก้คลื่นไส้ อาเจียน
2. โกฐสอ	1	*Angelica anomala* Lalleman.	แก้ไข้ แก้หืด แก้ไอ ทำให้หัวใจชุ่มชื่น
3. โกฐเขมา	1	*Atractylodes lyrata* Thunb.	แก้เสียด แก้โรคในปากในคอ เป็นแผลเน่าเปื่อย ระงับอาการหอบ
4. โกฐเชียง	1	*Lavisticum officinale* Koch.	แก้ไข้ แก้สะอึก แก้ไอ แก้เสียดแทง
5. โกฐพุงปลา	1	*Terminalia chebula* Retz.	เป็นยาฝาดสมาน แก้บิดมูกเลือด
6. เทียนดำ	1	*Nigella sativa* Linn.	ขับเสมหะในร่างกาย ขับลมในลำไส้ แก้อาเจียน บำรุงโลหิตให้สมบูรณ์
7. เทียนขาว	1	*Cuminum cyminum* Linn.	แก้ลม แก้ดีพิการ ขับเสมหะ แก้นิ่ว ขับระดูขาว
8. เทียนสัตตบุษย์	1	*Pimpinella anisum* Linn.	แก้ลม ครรภ์รักษา แก้พิษระส่ำระสาย แก้ไข้ที่ทำให้หอบและสะอึก

ชื่อไทย	สัดส่วน	ชื่อวิทยาศาสตร์	สรรพคุณ
9. เทียน เยาวภานี	1	*Petroselinum crispum* Mill.	กระจายเสมหะ กระจายลมในท้อง แก้คลื่นเหียน แก้จุกเสียด ขับลม
10. เทียนแดง	1	*Lepidium sativum* Linn.	แก้เสมหะ แก้ลม แก้น้ำดีพิการ แก้ลมเสียดแทง แก้คลื่นเหียน อาเจียน
11. ลูกจันทน์	1	*Myristica fragrans* Houtt.	บำรุงประสาท บำรุงเนื้อหนังให้สดชื่น แก้ร้อนในกระหายน้ำ
12. ดอกจันทน์	1	*M. fragrans* Houtt.	บำรุงโลหิต บำรุงเนื้อหนังให้เจริญ
13. กระวาน	1	*Amomum krervanh* Pierre	ขับลมในลำไส้ แก้คลื่นเหียน อาเจียน บำรุงธาตุ แก้ลม และโลหิต
14. กานพลู	1	*Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Bullock et Harrison.	แก้ปวดท้องทำให้อุจจาระปกติ
15. ลูกผักชี	1	*Coriandrum sativum* Linn.	ขับลม
16. สมุลแว้ง	1	*Podocarpas neriifolia* D. Don.	ขับลมในลำไส้ แก้ธาตุพิการ แก้ลมวิงวิงเวียน
17. การบูร	1	*Cinnamomum camphora* Th. Fries	บำรุงธาตุ ขับเสมหะ ขับลม กระจายลม แก้ปวดท้อง ท้องร่วง แก้จุกแน่นเฟ้อ
18. ใบพิมเสน	1	*Pogostemon cablin* Benth.	แก้ไข้ทุกชนิด ทำให้ความร้อนในร่างกายลดลง ดับพิษร้อน ถอนพิษไข้
19. รากไคร้เครือ	1	Jasminum sp.	ชูกำลัง เจริญอาหาร แก้ไข้จับสั่น แก้เพ้อคลั่ง
20. ดีปลี	1	*Piper retrofractum* Vahl.	แก้ธาตุพิการ แก้ท้องเสีย บำรุงธาตุ
21. เปราะหอม	1	*Kaempferia galanga* Linn	ขับลม แก้ลงท้อง เจริญไฟธาตุ แก้เสมหะ
22. ชะมดเช็ด	1	*Viverra civetta* Schreber	บำรุงกำลัง แก้ลมวิงเวียน แก้คลื่นเหียน
23. โกฐก้านพร้าว	2	*Picrorhiza kurroa* Royle	แก้ไข้ซึ่งมีอาการให้สะอึก แก้หอบ แก้เสมหะเป็นพิษ
24. ลูกสมอไทย	4	*Terminalia chebula* Retz.	ระบายท้อง รู้ถ่าย รู้ปิด บำรุงธาตุ

เมื่อได้สมุนไพรที่ได้รับการตรวจสอบทางพฤกษศาสตร์และเภสัชเวทถูกต้องแล้ว ทำความสะอาดตัวยาทุกตัว ที่ล้างได้ก็ล้าง แล้วอบใหม่ที่อุณหภูมิไม่เกิน 60° เซลเซียส เมื่อแห้งดีแล้วนำยาบดให้ละเอียดที่ละอย่างแยกกันไว้ ชั่งผงยาแต่ละชนิดให้ได้น้ำหนักตามต้องการ ผสมผงยาเข้าด้วยกันโดยใช้เครื่องผสม (mixer) เก็บใส่ภาชนะปิดฝาให้สนิท

การเตรียมยาสำหรับทดลองพิษระยะสั้น (acute toxicity) นำผงยาที่เตรียมได้ 100 ก. มาสกัดด้วย 50% เอทิลแอลกอฮอลแล้วระเหยเอาแอลกอฮอลออกโดยกลั่นภายใต้สุญญากาศ เมื่อได้สารสกัดแล้วนำมาปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นให้ได้ความเข้มข้นของยา 1:1

การเตรียมยาสำหรับทดลองพิษระยะยาว(sub-chronic toxicity) ใช้อาหารสำเร็จรูปสำหรับเลี้ยงหนูขาวมาบดให้ละเอียดผสมกับผงยาธาตุบรรจบที่เตรียมได้ในอัตราส่วน 0.5, 3.0 และ 18.0% ของยาในอาหารที่จะทดลองพิษระยะยาว (6 เดือน) เป็น 3 ระดับ เมื่อผสมผงยาลงในอาหารดีแล้วเติมน้ำเล็กน้อยคลุกเคล้าให้เข้ากันโดยใช้เครื่องผสมเปียก แล้วนำไปรีดด้วยเครื่องรีดอาหารออกมาเป็นเส้นยาวๆ นำไปอบที่อุณหภูมิ 55-60°ซ. จนแห้งสนิท กินเวลาประมาณ 2 วัน ใช้อาหารนี้เลี้ยงสัตว์ทดลองตลอดเวลา 6 เดือน ส่วนอาหารที่ใช้เลี้ยงหนูกลุ่ม control นั้นใช้อาหารสำเร็จรูปธรรมดาบดให้ละเอียด ผสม และรีดออกมา นำไปอบเช่นเดียวกัน

2. การทดลองพิษระยะสั้น (acute toxicity)และ LD_{50} (lethal dose)

ใช้หนูถีบจักรพันธุ์ Swiss ไม่จำกัดเพศ น้ำหนัก 18-24 ก. แบ่งเป็น 10 พวก พวกละ 10 ตัว ให้สารสกัดของยาธาตุบรรจบกรอกทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และ ฉีดเข้าช่องท้องในขนาดต่าง ๆ กัน คือ 1, 3 และ 10 ก./กก. รวมเป็น 9 พวก อีกพวกหนึ่งให้น้ำธรรมดา เป็นกลุ่ม control สังเกตอาการของสัตว์ทดลองในระยะ 5 ชั่วโมงแรกอย่างใกล้ชิด และเช็คจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายในระยะเวลา 72 ชั่วโมง

การหา LD_{50} ตามวิธีของ Weil (9) ใช้สัตว์ทดลองประเภทเดียวกับการทดลองพิษระยะสั้น แบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 4 พวกๆ ละ 4 ตัว สำหรับการใช้ยาแต่ละวิธี คือทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และฉีดเข้าช่องท้อง ให้ยาโดยเลือกขนาดยาเป็น 4 ระดับ ตาม geometric factor นับจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายภายใน 72 ชั่วโมง แล้วคำนวณหา LD_{50}

3. การทดลองพิษระยะยาว (sub-chronic toxicity)

ใช้หนูขาว (rat) พันธ์ Wistar ที่เพิ่งหย่านมจากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล น้ำหนัก 40 - 50 ก. ทั้ง 2 เพศ แบ่งสัตว์ทดลองตามวิธีคละกัน (randomize) แบ่งเป็น 8 พวกๆ ละ 16 ตัว ยกเว้นกลุ่มเพศผู้ที่ให้อาหารธรรมดามี 15 ตัวดังต่อไปนี้

พวกที่ 1 เพศผู้ ให้อาหารธรรมดา เป็นกลุ่ม control
พวกที่ 2 เพศผู้ ให้อาหารผสมยาธาตุบรรจบ 0.5%
พวกที่ 3 เพศผู้ ให้อาหารผสมยาธาตุบรรจบ 3.0%
พวกที่ 4 เพศผู้ ให้อาหารผสมยาธาตุบรรจบ 18.0%
พวกที่ 5 เพศเมีย ให้อาหารธรรมดา เป็นกลุ่ม control
พวกที่ 6 เพศเมีย ให้อาหารผสมยาธาตุบรรจบ 0.5%
พวกที่ 7 เพศเมีย ให้อาหารผสมยาธาตุบรรจบ 3.0%
พวกที่ 8 เพศเมีย ให้อาหารผสมยาธาตุบรรจบ 18.0%

แบ่งหนูแต่ละกลุ่มเป็น 2 คอก เพื่อไม่ให้แออัดกันจนเกินไป ให้อาหารและน้ำอย่างสม่ำเสมอและเพียงพอตลอดระยะเวลา 6 เดือน ชั่งน้ำหนักหนูทุกตัวตั้งแต่เริ่มทดลองและทุก ๆ สัปดาห์ ตลอด

ระยะเวลาจนครบ 6 เดือน บันทึกจำนวนอาหารที่กินทุก ๆ สัปดาห์ และสังเกตอาการของสัตว์ทดลองอย่างละเอียดตลอดเวลา เมื่อครบ 6 เดือน แล้ว ฆ่าสัตว์ทดลองโดยทำให้สลบด้วยอีเทอร์ ทำการผ่าตัด (autopsy) ตรวจสอบอวัยวะภายใน สังเกตลักษณะอวัยวะต่าง ๆ โดยใช้ตาเปล่า

4.การตรวจเลือดทางโลหิตวิทยา (hematology) ก่อนฆ่าสัตว์ทดลอง เจาะเลือดจาก aorta โดยใช้ capillary tube ส่วนหนึ่งและ smear เลือดบน microscope slide อีกส่วนหนึ่ง แล้วนำไปอ่านผลเพื่อหาปริมาณ WBC, hemoglobin, hematocrit และ platelets.

5.ตรวจปัสสาวะ(urine analysis) ก่อนฆ่าสัตว์ทดลอง นำสัตว์ทดลองใส่ใน metabolic cage โดยแยกกรง ๆ ละ 2 ตัว เก็บปัสสาวะตลอดเวลา 5 ชั่วโมง (pooled urine) นำไปตรวจสอบปริมาตร สี pH ปริมาณกลูโคส โปรตีน occult blood, ketone body และ urobilinogen โดยใช้กระดาษ reagent strip # 2829 A ของ Ames, Miles Laboratory Inc. U.S.A.

6.การตรวจเลือดทางชีวเคมี (Blood biochemistry) ก่อนฆ่าสัตว์ทดลอง ใช้เข็มฉีดยาเจาะเลือดจาก aorta ออกมาจนได้ปริมาตรอย่างน้อย 5 มล. นำไปปั่นใน centrifuge ด้วยความเร็วสูง นำซีรัมที่ได้ไปหา blood urea nitrogen (BUN) , total protein, albumin, globulin, total cholesterol, creatinine, alkaline phosphatase, SGOT และ SGPT

7.การศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา (Histopathological study) ตรวจอวัยวะภายในของสัตว์ทดลอง ตัดอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ สมอง หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต ทั้ง 2 ข้าง และกระเพาะอาหาร ซับด้วยกระดาษซับแล้วชั่งน้ำหนัก นำอวัยวะเหล่านี้ไปดองในน้ำยาฟอร์มาลิน (neutral formalin) แล้วนำชิ้นส่วนของอวัยวะนี้ผ่านขั้นตอนของการศึกษาทาง tissue microprosessing technique ตัดเซคชันและย้อมสีด้วย hematoxylin และ eosin นำไปศึกษาทางฮีสโตวิทยาเพื่อดูว่า tissue ของอวัยวะต่าง ๆนั้นมีพยาธิสภาพแตกต่างไปจากกลุ่ม control โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ตรวจสอบอย่างละเอียด

ผลการทดลอง

1.การเตรียมยาธาตุบรรจบและอาหารผสมกับยา

- ยาธาตุบรรจบที่ได้เป็นผงละเอียด สีน้ำตาลแกมเขียว มีกลิ่นหอมเฉพาะ
- น้ำยาสกัดด้วย50% แอลกอฮอล์เป็นน้ำยาสีน้ำตาลแกมเขียวข้นมีกลิ่นเฉพาะ
- อาหารผสมยาธาตุบรรจบ มีสีต่าง ๆ กันตามขนาดของยา

2. การทดสอบพิษระยะสั้น ยาธาตุบรรจบไม่ทำให้เกิดพิษระยะสั้น ในหนูถีบจักร เมื่อให้ยาโดยทางปากในขนาดสูง ๆ มีอาการซึมเล็กน้อย เมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและฉีดเข้าช่องท้องในขนาดสูงจะทำให้สัตว์ทดลองมีอาการหายใจถี่ ชักในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง หลังฉีดยา

มี LD_{50} (s.c.) 5.82 ก./กก.

LD_{50} (i.p.) 4.12 ก./กก.

3. การทดลองพิษระยะยาว สัตว์ทดลองทุกตัวมีชีวิตอยู่ตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์และไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น การเจริญเติบโต (growth rate) ของหนูเพศผู้ แสดงไว้ในรูปที่ 1 ของเพศเมีย ในรูปที่ 2 หนูเพศผู้โตเร็วกว่าหนูเพศเมีย น้ำหนักของหนูเพศผู้ทุก ๆ ขนาดของยาสูงสุดในสัปดาห์ที่ 24 เช่นเดียวกับกลุ่ม control ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา 18 % มีการยับยั้งการเจริญเติบโตมากกว่า

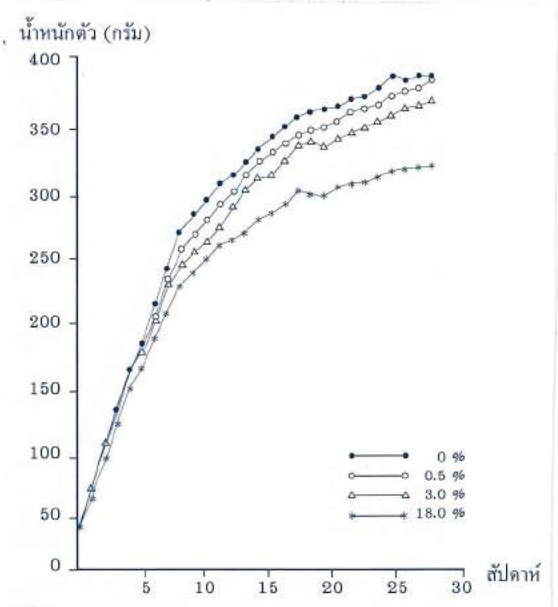
กลุ่มอื่น ๆ คือ ต่างกันประมาณ 60 กรัม (maximum inhibition) ที่สัปดาห์สุดท้าย (27 สัปดาห์)ส่วนกลุ่มที่ให้ยา 0.5%, 3.0% มีการยับยั้งเพียงเล็กน้อย การเจริญเติบโตของสัตว์ทดลองในเพศเมียที่ได้รับยาระดับต่าง ๆ มีผลเช่นเดียวกับเพศผู้ หนูทั้งเพศผู้และเพศเมียได้รับยาเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ให้ในระดับต่าง ๆ ตาราง 1 แสดงให้เห็นว่า

หนูกลุ่มที่ให้ยา	0.5 %	ได้รับยาเป็น	7 เท่า	ของขนาดในคนในเพศผู้	7.5 เท่าในเพศเมีย
หนูกลุ่มที่ให้ยา	3.0 %	”	44 เท่า	”	47.25 ”
หนูกลุ่มที่ให้ยา	18.0 %	”	307 เท่า	”	316.00 ”

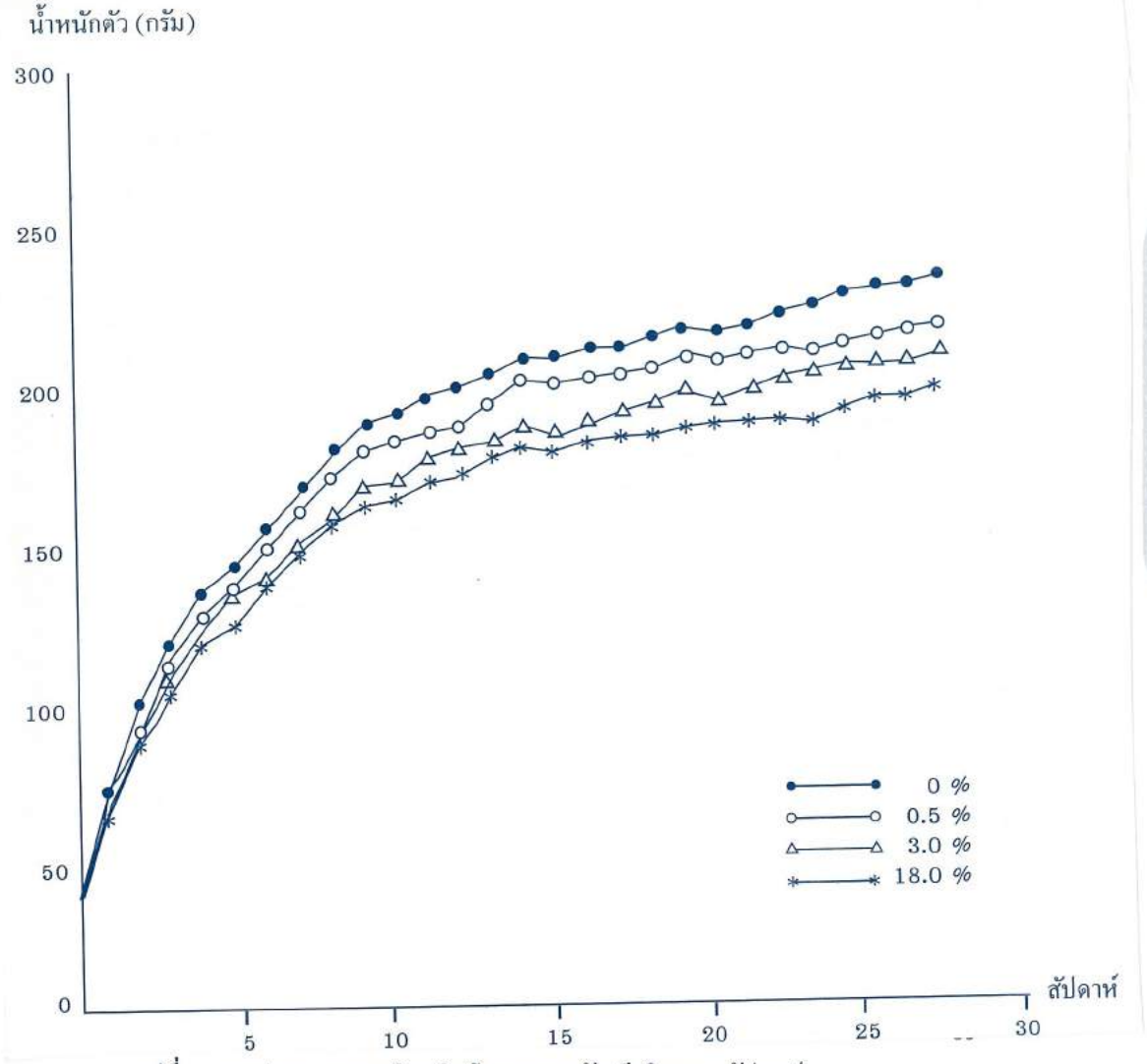
เพศเมียได้รับยามากกว่าเพศผู้เล็กน้อย

หนูทุกตัวมีอาการปกติ อวัยวะภายในทุก ๆ อวัยวะไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น ไม่มีหนูตายตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ น้ำหนักของอวัยวะของสัตว์ทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 2 น้ำหนักของอวัยวะต่าง ๆ คิดเป็นกรัมต่อน้ำหนักตัวสัตว์ทดลอง 100 กรัม สัตว์เพศผู้ที่ได้รับยาในขนาดที่สูง 18 % อวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต และกระเพาะอาหาร มีน้ำหนักสูงกว่าในกลุ่ม control เพศเมีย สมอง ตับ และกระเพาะอาหาร มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นในขนาดยา 3 % เพศผู้ สมอง และปอดเท่านั้นที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น

4. การตรวจเลือดทางโลหิตวิทยา WBC เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทั้งในเพศผู้และเพศเมีย เฉพาะขนาด 3% และ 0.5% ตามลำดับ hematocrit สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญในเพศผู้ ที่ระดับ 3% แต่กลับต่ำลงใน 18%



รูปที่ 1 กราฟแสดงการเจริญเติบโตของหนูตัวผู้ใน 27 สัปดาห์



รูปที่ 2 กราฟแสดงการเจริญเติบโตของหนูตัวเมียใน 28 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ปริมาณยาธาตุบรรจบ (กรัม) ที่หนูได้รับต่อน้ำหนักหนู (ก.ก.) ใน 25 สัปดาห์ และต่อวัน

No.	% of drug in feed	male wt. of drug received			female wt. of drug received		
		g/kg/189d	g/kg/d	xTD	g/kg/189d	g/kg/d	xTD
1.	0	0	0	0	0	0	0
2.	0.5	52.74	0.28	7.00	57.25	0.30	7.50
3.	3.0	332.30	1.76	44.00	357.91	1.89	47.25
4.	18.0	2,320.25	12.28	307.00	2,389.64	12.64	316.00

1 TD = Therapeutic dose 40 mg/kg

ตารางที่ 2 น้ำหนักของอวัยวะต่อน้ำหนักตัวของหนูใน 27 สัปดาห์

Relative organ weight (g/100 body weight)									
dose level %	No. of rats /sex	Brain	Heart	Lung	Liver	Spleen	Rt. Kidney	Lt. Kidney	Stomach
0	15 M	0.42	0.21	0.40	3.40	0.14	0.20	0.21	0.37
		(0.06)	(0.01)	(0.07)	(0.25)	(0.05)	(0.02)	(0.02)	(0.04)
0.5	16 M	0.43	0.21	0.39	3.28	0.12	0.20	0.20	0.38
		(0.04)	(0.03)	(0.07)	(0.26)	(0.04)	(0.02)	(0.02)	(0.04)
3.0	16 M	0.49*	0.23	0.47*	3.62	0.13	0.22	0.23	0.39
		(0.06)	(0.04)	(0.06)	(0.36)	(0.02)	(0.03)	(0.03)	(0.05)
18.0	16 M	0.51*	0.26*	0.51*	4.75 *	0.22*	0.25*	0.26*	0.52*
		(0.04)	(0.03)	(0.12)	(0.47)	(0.11)	(0.02)	(0.03)	(0.06)
0	16 F	0.80	0.26	0.61	3.70	0.17	0.22	0.22	0.51
		(0.10)	(0.04)	(0.08)	(0.37)	(0.06)	(0.05)	(0.05)	(0.09)
0.5	16 F	0.84	0.24	0.56	3.45*	0.15	0.21	0.20	0.50
		(0.08)	(0.03)	(0.10)	(0.26)	(0.05)	(0.04)	(0.04)	(0.06)
3.0	16 F	0.82	0.28	0.70	3.60	0.18	0.25	0.22	0.57*
		(0.09)	(0.05)	(0.22)	(0.39)	(0.06)	(0.05)	(0.04)	(0.10)
18.0	16 F	0.91*	0.24	0.57	4.36*	0.16	0.21	0.21	0.66*
		(0.13)	(0.07)	(0.12)	(0.44)	(0.07)	(0.06)	(0.06)	(0.08)

1 st row number = mean value
2 nd row number = standard deviation
* = significant difference from control at $p < 0.05$[10]

platelets เพิ่มขึ้นทั้งในเพศเมีย และเพศผู้เล็กน้อย แต่ที่ 0.5 % ของเพศผู้ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 3)

5. การตรวจปัสสาวะ ปัสสาวะของหนูขาวมีสีปกติ pH ปกติ ไม่มีกลูโคสออกมาในปัสสาวะ โปรตีนนับว่าปกติเพราะว่ากลุ่ม control ก็มีโปรตีน ไม่มี occult blood ketone นับว่าปกติ urobilinogen นับว่าปกติ ตาราง 4 ปริมาตรของปัสสาวะไม่ได้บันทึกไว้เนื่องจากหนูดื่มน้ำไม่เท่ากันและการวัดปริมาตร ไม่แน่นอนพอ

6. การตรวจเลือดทางชีวเคมี BUN สูงขึ้นเล็กน้อยในเพศเมียที่ขนาด 0.5 และ 3.0% แต่ในเพศผู้กลับต่ำลง creatinine ในเพศเมียที่ขนาด 0.5% สูงขึ้นเล็กน้อย ส่วนในเพศผู้สูงขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน total protein ในเพศผู้และเพศเมียลดลงเล็กน้อย ในเพศเมียที่ระดับ 0.5 และ

18 % ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ albumin ลดลงในเพศเมีย ทั้ง 3 ระดับ อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในเพศผู้กลับเพิ่มขึ้น และในขนาด 0.5% เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ globulin สูงขึ้นเล็กน้อย ในเพศเมียที่ระดับ 3 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในเพศผู้ต่ำลงในขนาด 0.5 % และ 18% ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ cholesterol ปกติในเพศเมีย เพศผู้ต่ำลงเล็กน้อย ในขนาด 3% ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ SGOT ลดลงเล็กน้อยแต่นับว่าปกติ SGPT ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในเพศผู้ ในกลุ่มที่ได้รับยา 3% alkaline phosphatase สูงขึ้นเฉพาะในเพศผู้ที่ได้รับยาทั้ง 3 ระดับ และในระดับ

ตารางที่ 3 ผลทางโลหิตวิทยาของหนูหลังจาก 27 และ 28 สัปดาห์

dose level %	No. of rats /sex	WBC (x10) cell/cm^3	Hemoglobin g%	Hematocrit %	Platelet (x10^3) cell/cm^3
0	15 M	700.71	14.26	46.18	384.36
		(152.98)	(2.39)	(2.95)	(88.67)
0.5	16 M	718.33	16.03*	46.13	537.73*
		(184.83)	(1.34)	(3.70)	(181.03)
3.0	16 M	763.13	15.13	48.44*	418.36
		(159.55)	(1.09)	(2.76)	(173.18)
18.0	16 M	766.72	12.12	37.03*	471.00
		(285.52)	(3.87)	(8.54)	(188.62)
0	16 F	533.00	14.55	43.80	329.29
		(156.63)	(1.19)	(1.71)	(80.89)
0.5	16 F	570.31	15.30	44.47	343.94
		(124.87)	(1.04)	(2.78)	(138.74)
3.0	16 F	680.00*	15.66*	45.25	355.44
		(176.15)	(1.25)	(2.46)	(139.23)
18.0	16 F	585.94	14.59	43.25	389.60
		(203.06)	(1.69)	(2.91)	(119.60)

1 st row number = mean value

2 nd row number = standard deviation

* = significant difference from the control at $p < 0.05$[10]

WBC = White Blood Cell

ตารางที่ 4 ผลของการตรวจปัสสาวะของหนูในสัปดาห์ที่ 27 และ 28

dose level	No. of rats	color	pH	glucose	protine	occult	ketone	urobilinogen
%	/sex	y y-b b	6 7 8 9	n s m l	- ± + + +	n s m	n s m	- ± + + +
0	16 M	16--	2 5 4 5	16---	-1 9 6	16--	12 4-	- 16--
0.5	16 M	16--	-4 4 8	16---	-1 11 4	15 1-	16--	- 16--
3.0	16 M	16--	1 2 2 11	16---	--7 9	16--	16--	- 16--
18.0	16 M	15 1-	2 7 5 2	16---	-1 11 4	16--	16--	- 16--
0	16 F	16--	6 4 4 2	16---	2 7 7-	16--	16--	- 16--
0.5	16 F	16--	5 3 3 5	16---	- 3 11 2	16--	16--	- 15 1-
3.0	16 F	16--	5 5 2 4	16---	1 2 8 5	16--	15 1-	- 16--
18.0	16 F	16--	2 6 7 1	16---	-5 9 2	15 1-	14 2-	- 16--

18.0 % สูงขึ้น อย่างมีนัยที่สำคัญทางสถิติ (ตาราง 5)

7. **การศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา** ได้ทำการศึกษาทางฮีสโตวิทยาของชิ้นส่วนอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ทดลองที่ให้ยาทุกๆ ขนาดจนครบ 27 สัปดาห์ คือ สมอง หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต และกระเพาะอาหาร ไม่พบพยาธิสภาพผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญในอวัยวะทุกชนิดทั้งเพศผู้และเพศเมีย ที่ระดับยาตั้งแต่ 0.5, 3.0 และ 18.0%

ตารางที่ 5 ผลทางชีวเคมีของเลือดหนูในสัปดาห์ที่ 27 และ 28

dose	No. of	BUN	creatinine	Protine			total	transaminase		alkaline
level	rats	mg%	mg%	total	albumin	globulin	cholesteral	SGOT	SGPT	phosphatase
%	/sex			g%	g%	g%	mg%	sigma frankel unit		sigma/ml
0	15 M	23.36	1.44	6.45	3.79	2.66	66.36	125.00	48.33	1.69
		(2.61)	(0.17)	(0.48)	(0.22)	(0.40)	(6.87)	(42.52)	(34.88)	(0.37)
0.5	16 M	22.93	1.50	6.23	4.12*	2.12*	66.60	109.25	45.19	1.86
		(1.86)	(0.28)	(0.30)	(0.37)	(0.40)	(9.37)	(49.57)	(29.68)	(0.41)
3.0	16 M	23.31	1.49	6.33	3.82	2.51	57.38*	114.50	32.50*	1.97
		(2.65)	(0.24)	(0.27)	(0.28)	(0.32)	(11.82)	(33.72)	(15.03)	(0.53)
18.0	16 M	21.20	1.47	6.18	3.90	2.25*	65.07	111.31	40.53	2.32*
		(3.83)	(0.20)	(0.52)	(0.43)	(0.64)	(8.82)	(42.05)	(11.60)	(0.75)
0	16 F	20.91	1.46	6.74	4.95	1.77	71.86	149.75	44.33	1.06
		(2.43)	(0.19)	(0.35)	(0.26)	(0.19)	(9.69)	(34.14)	(20.06)	(0.79)
0.5	16 F	23.44*	1.18*	6.28*	4.55*	1.73	72.94	147.19	46.94	1.25
		(2.55)	(0.09)	(0.24)	(0.16)	(0.19)	(11.45)	(40.93)	(30.95)	(0.55)
3.0	16 F	23.35*	1.33	6.65	4.58	2.07*	73.00	165.06	60.50	1.07
		(2.61)	(0.21)	(0.29)	(0.20)	(0.28)	(12.32)	(41.16)	(33.06)	(0.53)
18.0	16 F	21.50	1.56	6.30*	4.43*	1.87	71.00	135.94	37.25	1.05
		(2.53)	(0.23)	(0.43)	(0.34)	(0.27)	(13.38)	(20.98)	(7.90)	(0.62)

1 st row number = mean value

2 nd row number = standard deviation

* = significant difference from the control at $p < 0.05$[10]

BUN= blood urea nitrogen

SGOT= serum glutamine oxaloacetic transaminase

SGPT= serum glutamine pyruvic transaminase

อภิปรายผล

ยาธาตุบรรจบเมื่อให้ทางปากไม่แสดงอาการของพิษระยะสั้น LD_{50} (s.c.) = 5.82 ก./กก. LD_{50}(i.p.) = 4.12 ก./กก. ผลจากการทดลองพิษระยะยาว ไม่มีสัตว์ทดลองตายตลอดระยะเวลา 6 เดือน แม้ว่าจะมีการยั้บยั้ง การเจริญเติบโตของหนูขาวที่ได้รับยาในระดับต่างๆ กันเกิดขึ้นเนื่องจากอาหารที่หนูได้รับมี nutrition ไม่ถูกต้อง มียาที่ต้องการทดลองเพิ่มแทนที่อาหารที่ร่างกายต้องการและจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามระดับยาที่ผสมเข้าไป 0.5, 3.0 และ 18.0% อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่หนูได้รับเมื่อคิดเปรียบเทียบกับขนาดที่ให้คนก็นับว่าสูง คือ 7, 40 และ 300 เท่าของขนาดที่ให้ในคน ตามลำดับ ผลจากการศึกษาทางโลหิตวิทยามี WBC hemoglobin hematocrit และ platelets สูงขึ้นเล็กน้อย แต่ยังอยู่ในระดับปกติ ผลการตรวจปัสสาวะ ปกติ ค่าต่างๆ จากการตรวจเลือดทางชีวเคมีนับว่าปกติ การเปลี่ยนแปลงมีเพียงเล็กน้อย อาจเนื่องจาก variation และยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ประกอบกับการศึกษาทางพยาธิวิทยาไม่มีการบ่งชี้ถึงการเกิดพยาธิสภาพใดๆ ในอวัยวะที่สำคัญๆ ของร่างกายหนู

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ได้อนุมัติทุนในการวิจัยนี้ ขอขอบคุณแพทย์หญิงนาทีรัตน์ สังขวิภา อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และ น.ส.พนิดา กาญจนภี อดีตผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ ที่ให้การสนับสนุน ขอบคุณนายดรุณ เพชรพลาย ที่ได้ทำการตรวจเอกลักษณ์สมุนไพรและให้ชื่อทางวิทยาศาสตร์ ขอบคุณ น.ส.ทวีผล เดชาติวงค์ ณ อยุธยา ที่ได้ทำการสกัดยาธาตุบรรจบสำหรับใช้ในการทดลองนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ใสสด รักกุศล และธนารัตน์ รักกุศล พระราชบัญญัติยาฉบับสมบูรณ์ สำนักงาน เอส. อาร์. เคมิเกิล แลบ 61/1 ตลาดพลู ธนบุรี กรุงเทพฯ 2522 หน้า 155

2. พระยาพิศณุประสาทเวช เวชศึกษา เล่ม 1 สมาคม ร.ร.แพทย์แผนโบราณ ประเทศไทย สำนักวัดพระเชตพุน กรุงเทพฯ 2542 หน้า 43

3. แพทยศาสตร์สงเคราะห์ เล่ม 1 โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ โรงพิมพ์ประเสริฐศิริ กรุงเทพฯ 2504 หน้า 241, หน้า 263

4. ตำราประมวลหลักเภสัช โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ ไพศาลศิลป์การพิมพ์ กรุงเทพฯ 2521 หน้า 166

5. ขุนโสภิตบรรณารักษ์ คัมภีร์แพทย์แผนโบราณ เล่ม 1 โรงพิมพ์สำนักทำเนียบนายกรัฐมนตรี กรุงเทพฯ 2513 หน้า 122

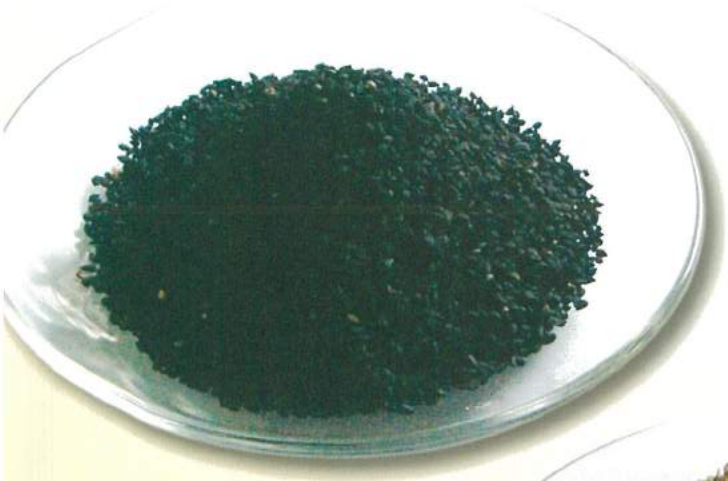
6. เชาว์ กสิพันธุ์ ตำราเภสัชศึกษา สุรยุทธการพิมพ์ กรุงเทพฯ 2511 หน้า 320

7. Muangman, D., Klasunthorn, R., Hiranrak, A., Sangpetchsong, V., Sivaborvorn, K., Vungthumbongvong, P. and Suthienkul, O. A Report on the Nation-Wide survay on the Utilization of Medicinal Herbs in Thailand. 1983, p 34

8. โสภิต ธรรมจารี และมนฑิรา ตัณฑ์เกยูร การพัฒนาสมุนไพรไทยด้านสาธารณสุขสมัยกรุงรัตนโกสินทร์ (ตอนที่ 1) วารสารเภสัชวิทยา 2526 5(3),149,150.

9. Weil, S.C. Table for Convenient Calculation of Median Effective Dose. Biometric 1952, 249-263

10. เดิมศรี ชำนิจารกิจ ยุพา อ่วมท้วม สถิติวิเคราะห์ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การทดสอบสมมุติฐานโดยใช้ unpaired t-test 2523,64-83



เทียนดำ

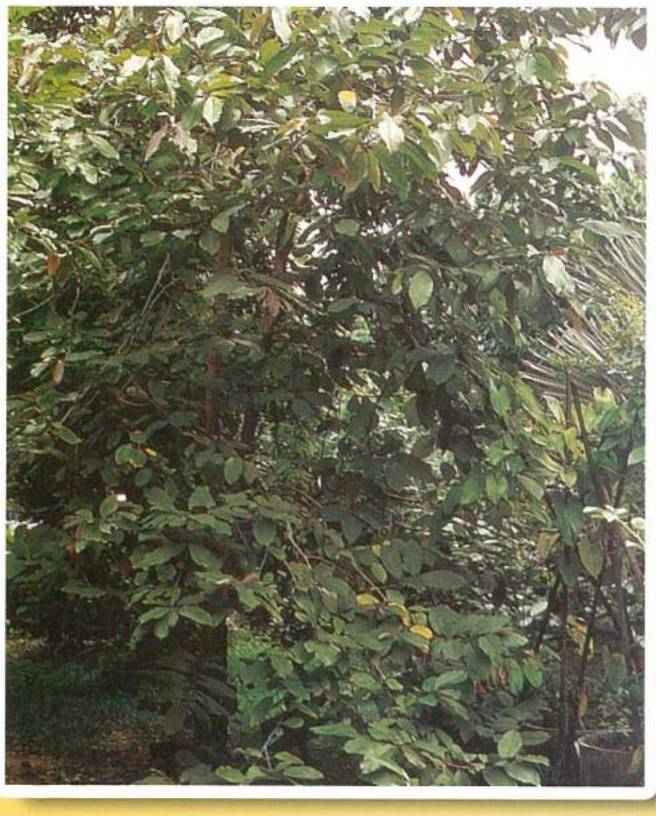
เทียนขาว

โกฏเขมา

เหง้าขิง

กานพลู

การบูร



สมอไทย

กระวาน

ความเป็นพิษของยาแก้ไข้จันทลีลา ในสัตว์ทดลอง

*วันทนา งามวัฒน์ *, ปราณี ชวลิตธำรง *, อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์ *, โอรส ลีลากุลธนิต **
*เอมมนัส อัมพรประภา *, จรินทร์ จันทรฉายะ ** และ รังสรรค์ ปัญญาธัญญะ ****

* กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
*** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาพิษของยาจันทลีลาทั้งพิษระยะสั้นในหนูถีบจักร และพิษกึ่งระยะยาวในหนูขาว พบว่า ยาจันทลีลาที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์ มีค่า LD_{50} = 13.22 ก. /กก. เมื่อฉีดเข้าช่องท้อง พิษกึ่งระยะยาว ใช้หนูขาวทั้งหมด 110 ตัว เพศผู้ 55 ตัว เพศเมีย 55 ตัว แบ่งสัตว์ทดลอง (แต่ละเพศ) เป็น 4 กลุ่ม กลุ่มควบคุมใช้หนูเพศผู้และเพศเมีย กลุ่มละ 7 ตัวหนูที่เหลือแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ตัว โดยให้กินอาหารที่ผสมยาจันทลีลาในขนาด 0.5, 5.0 และ 10.0% ของ น.น.อาหาร ซึ่งคิดเป็น 4, 40 และ 80 เท่าของขนาดของยาที่ใช้รักษาในคน ตลอดระยะเวลา 6 เดือน ยาจันทลีลาแม้จะให้จนถึงขนาดสูงสุด ไม่มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของหนูขาว ได้ทำการตรวจปัสสาวะ เลือด ชีวเคมีของเลือด และการตรวจทางพยาธิวิทยาของสัตว์ทดลองทั้งหมด ไม่พบสิ่งผิดปกติเกิดขึ้นและไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง

Abstract

The study was carried out to evaluate the possible acute and sub-chronic toxicity of Chan-ta-lee-la in animals. The study was divided into two parts. The acute toxicity test was performed in Swiss mice and the LD_{50} of alcoholic extract of this drug was found to be 13.22 g/kg (i.p.). The sub-chronic toxicity test was also studied in the albino rats. The total number of rats was 110 for both sexes. Fourteen out of 110 were the control male and female levels did not cause inhibition on growth rate. There were no abnormality in urinary, haematological, biochemical and

Key words : Chan-ta-lee-la, Traditional anti-pyretic drug, Acute toxicity, Sub-chronic toxicity.

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ พ.2530; 29 (4) : 299-305.

บทนำ

ยาจันทลีลาเป็นยาแผนโบราณที่ประชาชนและแพทย์แผนโบราณ นิยมใช้รักษาอาการไข้ และปวดหัว กล่าวอ้างว่าได้ผลและมีราคาถูกกว่ายาแผนปัจจุบัน[1] ยานี้ทางกระทรวงสาธารณสุขได้คัดเลือกและอนุญาตให้ใช้เป็นยาสามัญประจำบ้าน[2] และปรากฏการใช้อย่างแพร่หลายในตำราการแพทย์แผนโบราณ[3-6] ในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 กองโอสถศาลาได้คัดเลือกยานี้ และผลิตขายให้กับประชาชน[7] จึงเห็นว่าน่าจะมีการศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลองโดยละเอียด

วัตถุและวิธีการ

ยาจันทลีลาประกอบด้วย โกฐสอ โกฐเขมา โกฐจุฬาลัมพา จันทน์แดง จันทน์ขาว ลูกกระดอม เถาบอระเพ็ด และรากปลาไหลเผือก อย่างละ 1 ส่วนเท่ากัน สมุนไพรที่ใช้นี้ได้ผ่านการตรวจสอบชื่อทางพฤกษศาสตร์ เภสัชเวท ทำความสะอาด อบที่อุณหภูมิไม่เกิน 60 องศาเซลเซียส เมื่อแห้งดีแล้วบดให้ละเอียด ชั่ง ผสมให้เข้ากัน เก็บใส่ภาชนะปิดสนิทเพื่อใช้ตลอดการทดลอง

1. การทดลองพิษระยะสั้น เนื่องจากการให้ยาในขนาดสูงๆ แก่หนูถีบจักรไม่สามารถให้ยาที่เตรียมขึ้นได้ ต้องนำไปสกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ (vol/vol) ใช้หนูถีบจักรพันธุ์ Swiss ไม่จำกัดเพศ น.น. 18-24 ก. แบ่งเป็น 10 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ตัว ให้สารสกัดของยาจันทลีลากรอกทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังและฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 1, 3 และ 10 ก./กก. รวมเป็น 9 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้น้ำธรรมดาเป็นกลุ่มควบคุม สังเกตอาการของสัตว์อย่างใกล้ชิดตลอดเวลา 5 ชม. บันทึกจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายในระยะเวลา 72 ชม. การหาค่า LD_{50} ใช้วิธีของ Weil[8]

2. **การทดสอบพิษกึ่งระยะยาว** ใช้หนูขาวพันธุ์ Wistar เพิ่งหย่านมจากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล น.น 40-50 ก. ทั้ง 2 เพศๆ ละ 55 ตัว แบ่งสัตว์ทดลองโดยวิธีคละกันออกเป็น เพศผู้ และเพศเมียอย่างละ 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1-3 กลุ่มละ 16 ตัว ให้อาหารที่ผสมยา 0.5, 5.0 และ 10.0% ตามลำดับ กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม จำนวนเพศละ 7 ตัว ให้อาหารธรรมดา

ทุกกลุ่มแยกออกเป็น 2 คอก ยกเว้นกลุ่มควบคุมให้อาหารอย่างสม่ำเสมอ และเพียงพอตลอดเวลา 6 เดือน ชั่ง น.น. หนูทุกตัวทุกสัปดาห์ และสังเกตอาการของสัตว์ทดลองอย่างละเอียด เมื่อครบกำหนด ฆ่าสัตว์ทดลองด้วยการดมยาสลบด้วยอีเทอร์

ก. การตรวจทางโลหิตวิทยา ก่อนฆ่าสัตว์ทดลองได้เจาะเลือดจาก aorta เพื่อตรวจหาฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด

ข. การตรวจเลือดทางชีวเคมี ได้นำเลือดที่เจาะได้จากข้อ ก. มาตรวจหายูเรียไนโตรเจน โปรตีน อัลบูมิน โกลบูลิน โฆเลสเตอรอล ครีเอทีนิน แอลคาไลฟอสฟาเทส SGOT และ SGPT

ค. การตรวจปัสสาวะ ก่อนฆ่าสัตว์ทดลองนำสัตว์ทดลองใส่ไว้ใน metabolic cage โดยแยกกรงๆ ละ 1 ตัว เก็บปัสสาวะตลอด 5 ชม. นำไปตรวจสอบปริมาตร สี pH กลูโคส โปรตีน occult blood คีโตน และยูโรบิลิโนเจน โดยใช้ reagent strip N-Multistix # 2829 A ของ Ames, Miles Laboratory Inc. USA

ง. การตรวจทางพยาธิวิทยา หลังฆ่าสัตว์นำสมอง ตับ ไต หัวใจ ปอด กระเพาะ ลำไส้ ชั่งน้ำหนักแล้วแช่ในฟอร์มาลิน 10% หลังจากนั้นตรวจดูชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า แล้วตัดชิ้นเนื้อนำมาย้อมสี hematoxylin และ eosin เพื่อศึกษาทางกล้องจุลทรรศน์

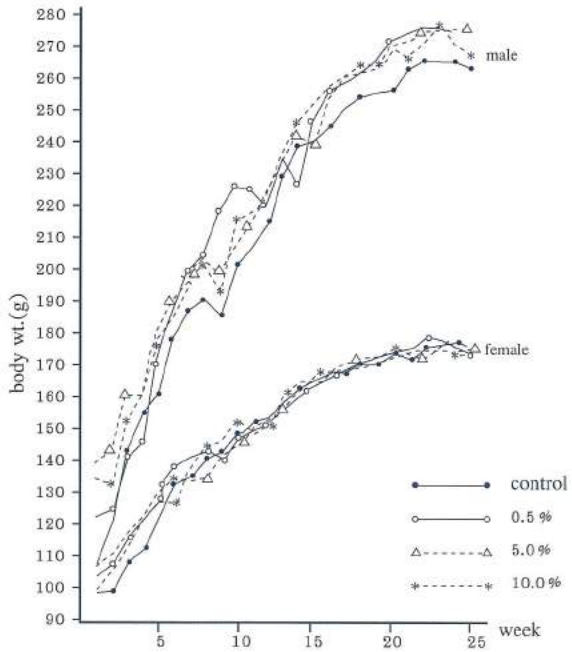
การคำนวณผลเพื่อหาค่าทางสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้วิธี unpaired t-test[9]

ผล

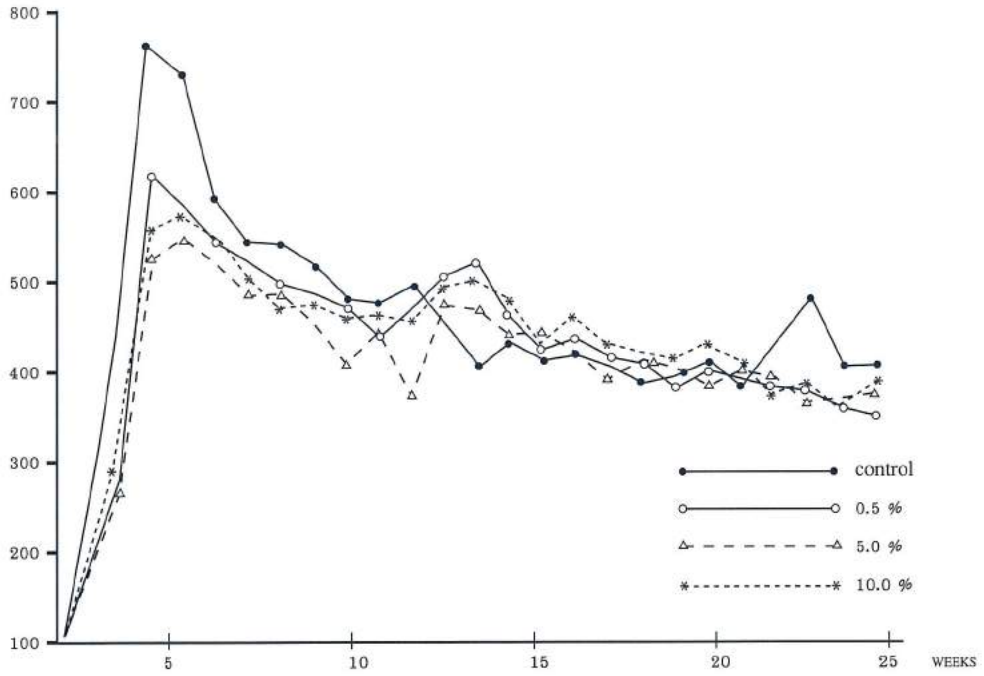
1. การทดสอบพิษระยะสั้น ยาจันทลีลาไม่แสดงอาการพิษระยะสั้นในหนูถีบจักรเมื่อให้ทางปากในขนาดตั้งแต่ 1-10 ก./กก. แต่เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และเข้าช่องท้องในขนาดสูงๆ คือ 10 ก./กก. สัตว์ทดลองมีอาการซึมเล็กน้อยในระยะเวลา 2 ชม. หลังฉีด มี Wrighting effect (อาการยืดตัวไปมาเนื่องจากมีการระคายเคืองในช่องท้อง) เล็กน้อยเมื่อฉีดเข้าช่องท้อง หลังจากนั้นสัตว์ทดลองมีอาการปกติทุกตัว หนูทุกตัวรอดตายในเวลา 72 ชม. LD_{50} (i.p.) = 13.22 ก. ของส่วนสกัดด้วย 50 % แอลกอฮอล์/น.น.หนู 1 กก.

2. การทดสอบพิษกึ่งระยะยาว สัตว์ทดลองทุกตัวมีชีวิตอยู่ตลอด 25 สัปดาห์ ไม่พบความผิดปกติอย่างใดเกิดขึ้น การเจริญเติบโตของหนูที่ได้รับยาทุกขนาดความเข้มข้นไม่ทำให้การเจริญเติบโตของสัตว์ทั้ง 2 เพศเปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ถึงแม้จะมีการ catch up growth เล็กน้อยในช่วงสัปดาห์ที่ 10 และ 15 (รูปที่ 1) ในหนูเพศผู้จะเห็นได้ชัดกว่าในเพศเมีย ในหนูเพศผู้ที่ได้รับยาขนาด 0.5% การเจริญเติบโตในช่วงปลายๆ สัปดาห์ที่ 15-25 ถูกยับยั้งเล็กน้อย

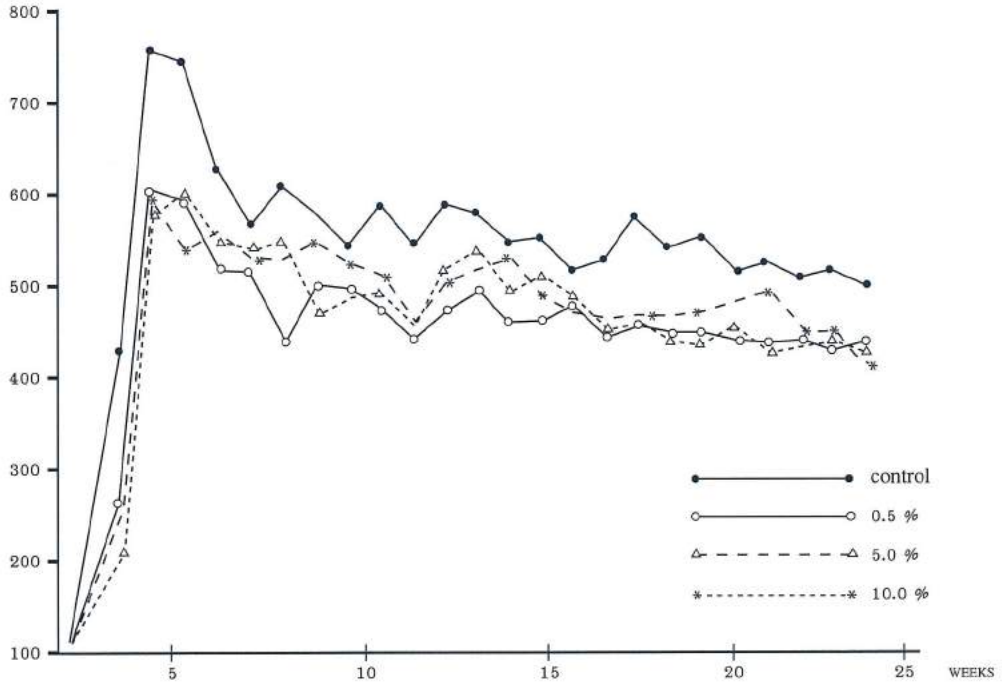
การกินอาหารของหนู พบว่า เพศเมียกินอาหาร (food consumption) มากกว่าเพศผู้ โดยเฉพาะในกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ให้ยาทั้ง 3 ระดับ กินอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุม หนูทั้ง 2 เพศ (รูปที่ 2 และ 3) ในสัปดาห์แรกทุกกลุ่มไม่ยอมกินอาหาร หรือกินได้น้อย ต่อมาในสัปดาห์ที่ 3 จะกินได้มากที่สุด และจะลดลงในสัปดาห์ที่ 4 เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 5 และต่อๆ ไปกินอาหาร โดยเฉลี่ยเกือบสม่ำเสมอจนครบ 25 สัปดาห์ (ผลที่กล่าวมานี้ไม่ได้คำนวณทางสถิติ)



รูปที่ 1 Growth curve of male and female rats fed diet containing Anti-pyretic drug (Chan-ta-lee-la) for 25 weeks



รูปที่ 2 Food consumption (g/kg) by male rats given diet containing 0.5, 5.0 and 10.0% of Chan-ta-lee-la comparing to the control for 25 weeks.



รูปที่ 3 Food consumption (g/kg) by female rats given diet containing 0.5, 5.0 and 10.0% of Chan-ta-lee-la comparing to the control for 25 weeks.

ตารางที่ 1 หนูเพศผู้กินอาหารตลอด 25 สัปดาห์ ที่ระดับยา 0.5% = 10.66 กก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ในขณะที่กลุ่มควบคุมกินอาหาร 11.70 กก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. หนูเพศเมีย กินอาหาร 11.66 กก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ในขณะที่หนูกลุ่มควบคุมกินอาหาร 13.48 กก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. และเป็นไปในทำนองเดียวกันทุกระดับความเข้มข้นของยา (5.0 และ 10.0 %)

หนูทุกตัวมีอาการปกติ หลังทำการผ่าตัดตรวจดูอวัยวะภายในทุกๆ อวัยวะไม่มีความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น ส่วนการตรวจทางโลหิตวิทยา ชีวเคมี ปัสสาวะ และพยาธิวิทยา ไม่พบความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังให้ยาจันทลีลาตั้งแต่ระดับ 0.5, 5.0 และ 10.0% จึงไม่นำผลมาแสดง

	Male			Female		
% of drug in food	wt. of food consumed kg/kg/25w.	wt. of drug received g/kg/25w.	g/kg/d.	wt. of food consumed g/kg/25w.	wt. of drug received g/kg/25w.	g/kg/d.
0	11.70	0	0	13.48	0	0
0.5	10.66	53.29	0.32	11.66	55.53	0.34
5.0	10.03	501.57	3.12	11.39	569.39	3.43
10.0	10.85	1,085.43	6.54	11.60	1,159.54	6.99

ตารางที่ 1 The whole amount of food consumption and the amount of Chan-ta-lee-la received per kg body weight in 25 weeks, and per day comparing between male and female rats.

วิจารณ์

ยาจันทลีลาไม่แสดงพิษระยะสั้น เมื่อให้ทางปากแม้จะกรอกยาถึง 10 ก. ของส่วนสกัดด้วยแอลกอฮอล์/น้ำหนักตัวหนู 1 กก. LD_{50} (ฉีดเข้าช่องท้อง) = 13.22 ก. ของส่วนสกัดด้วยแอลกอฮอล์/น้ำหนักตัวหนู 1 กก. ในขณะที่ขนาดการใช้รักษา (1 dose) ในคนเป็น 0.08 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. การให้น้ำในกลุ่มควบคุมแทน 50% แอลกอฮอล์ เนื่องจากตัวอย่างที่สกัดได้ระเหยแอลกอฮอล์ออกไปหมดแล้ว และการให้ยาตัวอย่างใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย การศึกษาพิษกึ่งระยะยาวความเข้มข้นของยาที่ผสมในอาหารให้สัตว์ทดลองที่ระดับ 0.5, 5.0 และ 10% คิดเป็น 4, 40 และ 80 เท่า ของขนาดที่ใช้ในคน จะเห็นว่าจำนวนยาที่สัตว์ทดลองได้รับสูงสุดมากถึง 80 เท่า ที่คนได้รับยังไม่มีอาการพิษปรากฏ แม้จะมีบางระยะที่มีการ Catch up growth เล็กน้อย อาการดังกล่าวนี้เกิดขึ้นในกลุ่มควบคุมเช่นเดียวกัน การกินอาหารของสัตว์ทดลองในระยะแรกๆ กินได้น้อย เนื่องจากสภาวะเปลี่ยนแปลง คือเมื่อนำสัตว์ทดลองเข้ามาอยู่ในห้องปฏิบัติการ หนูต้องการปรับสภาพเพราะไม่คุ้นเคยกับอาหารประเภทนี้ เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 4-5 ก็จะสู่สภาพ ในหนูเพศผู้และเพศเมียการกินอาหารนับว่ากินได้เท่าๆ กันทุกระดับความเข้มข้นของยา สัตว์เพศเมียกินอาหารได้มากกว่าสัตว์เพศผู้ยาจันทลีลาไม่ทำให้เกิดพิษแต่ประการใดในสัตว์ทดลองแม้จะให้จนถึง 80 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาโรคในคน ตลอดระยะเวลา 6 เดือน ส่วนประกอบของเลือดปกติ หน้าที่ของ ตับ ไต ปกติ และไม่ก่อพยาธิสภาพใดๆ แก่อวัยวะต่างๆ ของร่างกาย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ได้อนุมัติทุนในการวิจัยนี้ ขอขอบคุณอดีตอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ แพทย์หญิงนาทีรัตน์ สังขวิภา และ น.ส. พนิดา กาญจนภี อดีตผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ที่ได้ให้การสนับสนุน ขอขอบคุณ คุณดรุณ เพ็ชรพลาย ผู้ได้ทำการตรวจสอบเอกลักษณ์และจัดซื้อสมุนไพรที่ได้มาตรฐานจากแหล่งต่างๆ จนครบถ้วน พร้อมทั้งตรวจสอบชื่อทางวิทยาศาสตร์ ขอบคุณ คุณทวีผล เดชาติวงศ์ ณ อยุธยา ที่ได้ทำการสกัดยานี้เพื่อใช้ทดลอง

เอกสารอ้างอิง

1. Muangman, D. Klausunthorn, R. Hiranrak, A. *et al.* 1983. A report on the nation-wide survey on the utilization of medicinal herbs in Thailand, Fac. of Public Health, Mahidol University. p. 32.

2. สดใส รักกุศล และธนารัตน์ รักกุศล 2522 พระราชบัญญัติยาฉบับสมบูรณ์ สำนักงาน เอส. อาร์. เคมิเกิลแลบ 61/1 ตลาดพลู ธนบุรี กรุงเทพฯ หน้า 155.

3. ขุนโสภิตบรรณลักษณ์ 2531 คัมภีร์แพทย์ไทยแผนโบราณ เล่ม 1, 2, 3 โรงพิมพ์สำนักทำเนียบนายกรัฐมนตรี กรุงเทพฯ หน้า 246.

4. พระยาพิษณุประสาทเวช เวชศึกษา เล่ม 1 2545 สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ ในประเทศไทย สำนักวัดพระเชตุพน กรุงเทพฯ หน้า 39.

5. โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ 2521 ตำราประมวลหลักเภสัช ไพศาลศิลป์การพิมพ์ กรุงเทพฯ หน้า 164.

6. เชาว์ กสิพันธ์ 2511 ตำราเภสัชศึกษา สรยุทธการพิมพ์ กรุงเทพฯ หน้า 318.

7. โสภิต ธรรมอารีย์ และมณฑิรา ดัณฑ์เกยูร 2526 การพัฒนาสมุนไพรไทยด้านสาธารณสุข สมัยกรุงรัตนโกสินทร์ (ตอนที่ 1) วารสารเภสัชวิทยา

5(3) : 149-150.

8. Weil, S.C. 1952 Table for convenient calculation of median effective dose. Biometrics pp. 249-263.

9. เติมศรี ชำนิจารกิจ และยุพา อ่อนท้วม 2523 สถิติวิเคราะห์ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การทดสอบสมมุติใช้วิธี unpaired t-test 64-83.

ฟ้าทะลายโจร

ฟ้าทะลายโจร

พิษเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรังของฟ้าทะลายโจร

*นาถฤดี สิทธิสมวงศ์ *, เจษฎา เพ็งชะตา *, ทรงพล ชีวะพัฒน์ **
*เอมมนัส หวังหมัด *, พัชรินทร์ รักษามั่น *, จรินทร์ จันทรฉายะ ***
*และ ปรียา สุวรรณคีรี ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ในการทดสอบพิษเฉียบพลันของสารสกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ของฟ้าทะลายโจร พบว่า ไม่ปรากฏอาการพิษใด ๆ ในหนูถีบจักร เมื่อให้ทางปากในขนาด 15 ก./กก. ขนาดของสารสกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ ของฟ้าทะลายโจรที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 (LD_{50}) พบว่าขนาดที่ให้ทางปากและใต้ผิวหนัง > 15 ก./กก. และทางช่องท้อง = 14.98 ก./กก.

การทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังของผงฟ้าทะลายโจรในหนูขาว (wistar) 4 กลุ่ม ๆ ละ 24 ตัว (เพศผู้ 12, เพศเมีย 12) ระยะเวลา 6 เดือน ประกอบด้วย กลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.12, 1.2 และ 2.4 ก./กก./วัน ซึ่งเทียบเท่ากับ 1, 10 และ 20 เท่าของขนาดที่ ใช้ในการรักษาในคน คือ 6 กรัม/วัน/คน (หนัก 50 กิโลกรัม) ผลปรากฏว่าหนูขาวทั้งเพศผู้และเพศเมียทุกกลุ่ม มีการเจริญเติบโตปกติ การตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและชีวเคมี ไม่ปรากฏความผิดปกติ หรือแสดงให้เห็นถึงพยาธิสภาพในระบบต่างๆ ของร่างกายสัตว์ทดลอง การตรวจสอบอวัยวะภายในต่าง ๆ จากลักษณะภายนอกและน้ำหนัก ไม่พบความผิดปกติ การตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา พบพยาธิสภาพบางอย่างที่ไม่มีความจำเพาะ และพบในกลุ่มทดลองอย่างไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ หนูขาวทุกตัวมีการเจริญของอัณฑะ และรังไข่เป็นปกติ

Abstract

Acute toxicity test of 50 % alcoholic extract of *Andrographis paniculata* Wall. ex Nees. revealed no evidence of toxicity in mice when given 15 gm/kg body weight. LD_{50} of the extract administered per os and subcutaneous are more than 15 gm/kg and intraperitoneal is 14.98 gm/kg.

Subchronic toxicity test of *A.paniculata* powder was evaluated for 6 months in 96 wistar rats divided into four groups consisting of control, 0.12, 1.2 and 2.4 gm/kg/day equivalent to 1, 10 and 20 times of human therapeutic dose (6 gm/day/man 50 kg). Toxicity effect of *A. paniculata* was determined by growth rate (body weight), food consumption, clinical sign, hematological, serum biochemical values and histopathological changes. No evidence of abnormalities has been shown. (Th. J. Pharm. Sci., Vol. 14 No. 2, 109-118 (1989))

Key words : Toxicity, *A. paniculata*

ไทยเภสัชสาร ปีที่ 14(2) : หน้า 109-118. (2532)

บทนำ

ฟ้าทะลายโจร ฟ้าทะลาย หญ้ากันงู หรือ น้ำลายพังพอน จีนเรียกว่า ชวนชินเหลียน หรือ ชวนชิมน้อย มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* Wall. ex Nees วงศ์ Acanthaceae เป็นไม้ล้มลุก สูง 30-100 เซนติเมตร ลำต้นตั้งตรง เป็นสี่เหลี่ยม แตกกิ่งก้านสาขามาก ใบออกตรงกันข้ามเป็นคู่ๆ ก้านใบสั้นมาก แผ่นใบรูปขาวรี ดอกสีขาวถึงม่วงอ่อน ออกเป็นช่อที่ยอดและตามง่ามใบ ผลเป็นฝัก ฝักแก่จะแตกเป็น 2 ซีก ภายในมีหลายเมล็ด เมล็ดรูปค่อนข้างจะสี่เหลี่ยมแข็ง ขยายพันธุ์ได้โดยการเพาะเมล็ด ปลูกได้ทุกฤดูกาล พบขึ้นตามป่า ริมถนน และมีปลูกตามบ้านหรือที่ชุ่มชื้นทั่วไป (1) มีสรรพคุณกล่าวอ้างไว้หลายด้าน ในบังคลาเทศ และอินเดียใช้เป็นยาขมเจริญอาหาร แก้ท้องร่วง แก้ไข้ และขับพยาธิในท้อง (2) ประเทศจีนนิยมใช้กันมาแต่โบราณ รักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เจ็บคอ ทอนซิลอักเสบ หลอดลมอักเสบ มีสรรพคุณในตำราไทย ใช้ทั้งต้นขับเสมหะหลังผ่าตัดทอนซิลอักเสบ(3) หลอดลมอักเสบ กระเพาะและลำไส้อักเสบ มีหนองในปอด แผลมีหนองบวมอักเสบ ใบแก้ไข้ แก้บิด แก้ท้องเสีย เป็นยาบำรุง แก้งูสวัด แก้เริม (3,4)

เนื่องจากประชาชนไทยเป็นโรคท้องร่วงกันมาก และยังเป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ รวมทั้งโรคติดเชื้อทางเดินต่างๆ ทำให้ประเทศไทยต้องนำเข้าตัวยาประเภทต้านเชื้อสูงมาก ในปี 2528 มีมูลค่าการนำเข้าถึง 294,965 ล้านบาท(5) ดังนั้น ถ้าสามารถนำสมุนไพรมาใช้ประโยชน์ในด้านนี้ได้ก็จะเป็นการสงวนเงินตรานำเข้าจากต่างประเทศได้

การที่จะนำสมุนไพรมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคได้อย่างแท้จริงนั้นต้องศึกษาวิจัยในรูปของสหสาขาวิชา เริ่มตั้งแต่การตรวจสอบชื่อ ชนิดของสมุนไพร ที่จะนำมาศึกษาให้ถูกต้อง ตรวจสอบเอกลักษณ์ ศึกษาสารสำคัญทางเคมี ทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา สำหรับสมุนไพรฟ้าทะลายโจรนี้ได้มีการศึกษาวิจัยไว้บ้างแล้ว ทั้งในประเทศและต่างประเทศ(6-16) แต่ก็ยังขาดข้อมูลที่สำคัญอีกหลายด้าน โดยเฉพาะเกี่ยวกับเรื่องความปลอดภัยในการที่จะนำมาใช้ ควรจะทำการศึกษาให้แน่ใจ และสมควรจะได้ดำเนินการก่อน ถึงแม้จะมีการศึกษาพิษระยะสั้นมาบ้างแล้ว(6,7) อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานการศึกษาพิษระยะยาว คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษา เพื่อนำมาเป็นข้อมูลในการที่จะตัดสินใจดำเนินการด้านอื่นๆ ต่อไป

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในสัตว์ทดลอง เพื่อให้ได้รับข้อมูลส่วนหนึ่งว่าสมควรจะนำมาผลิตเป็นยาที่มีความปลอดภัยหรือไม่ มีอาการข้างเคียงอย่างใด

วัตถุและวิธีดำเนินการวิจัย

วัตถุ

1. สัตว์ทดลอง

- หนูถีบจักร (Swiss albino) 240 ตัว (เพศผู้ 120 ตัว, เพศเมีย 120 ตัว) น้ำหนักตัว 20 $\pm$ 2 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองมหาวิทยาลัยมหิดล

- ลูกหนูขาว (Wistar) เพิ่งหย่านม 96 ตัว (เพศผู้ 48 ตัว, เพศเมีย 48 ตัว) น้ำหนักตัวประมาณ 40 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองมหาวิทยาลัยมหิดล

2. สมุนไพรฟ้าทะลายโจร สำหรับทดสอบพิษเฉียบพลัน ได้รับจากอายุรเวทวิทยาลัย สมุนไพรสำหรับทดสอบพิษกึ่งเรื้อรัง ได้รับจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สงขลา โดยนำมาล้างให้สะอาด อบให้แห้งที่ 50 องศาเซลเซียส บด ร่อนผ่านแร่งเบอร์ 100 และควบคุมคุณภาพของสารสำคัญ (total lactone) ตรวจหาสารพิษตกค้าง เช่น โลหะ

หนัก ยาฆ่าแมลง ตลอดจนจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรค

3. น้ำยาและเคมีภัณฑ์ที่ใช้ในการตรวจสอบทางโลหิตวิทยา ชีวเคมี และจุลพยาธิวิทยา เป็น Analytical grade

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การทดสอบพิษเฉียบพลัน และหาขนาดที่ทำให้หนูตายร้อยละ 50 (LD_{50}) ของสารสกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ของฟ้าทะลายโจร ใช้หนูถีบจักรนำมาเลี้ยงและดูแลสุขภาพก่อนทำการทดลอง 4, 5 วัน

1.1 การทดสอบพิษเฉียบพลัน แบ่งหนูถีบจักร 3 กลุ่มๆ ละ 10 ตัว (เพศผู้ 5 ตัว, เพศเมีย 5 ตัว) กรอกน้ำยาฟ้าทะลายโจรขนาด 1, 5, 10 ก./กก. โดยให้ทางปาก ใต้ผิวหนัง และช่องท้องของหนูถีบจักรแต่ละกลุ่ม สังเกตพฤติกรรม อาการพิษหรือความผิดปกติต่างๆ เช่น การทรงตัว การหายใจ ซึม ตื่นเต้น ชัก ขาลาก รวมทั้งน้ำลาย ปัสสาวะ อุจจาระของสัตว์ทดลอง บันทึกอาการพิษที่ปรากฏอย่างละเอียดตลอดระยะเวลา 5 ชั่วโมงแรก บันทึกจำนวนหนูที่ตาย ในเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง ตามลำดับ และผ่าซากดูความผิดปกติของอวัยวะภายใน

1.2 การหาขนาดของยาที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 ใช้วิธีของ Weil (17) แบ่งหนูเป็น 3 ชุดๆ ละ 50 ตัว โดยให้ยาทางปาก, ใต้ผิวหนัง และช่องท้อง ในแต่ละชุดแบ่งเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ตัว โดยเลือกขนาดของยาเป็น 5 ระดับ ตาม geometric factor นับจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายภายใน 72 ชั่วโมง แล้วคำนวณหาค่า LD_{50}

2. วิธีทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังในหนูขาว (Subchronic toxicity test in rats)

ใช้ลูกหนูขาว 96 ตัว แบ่งเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 24 ตัว (เพศผู้ 12 ตัว, เพศเมีย 12 ตัว) โดยวิธีสุ่มและคละกัน แยกเพศใส่กรงๆ ละ 4 ตัว ทำเครื่องหมายเบอร์ 1 ถึง 4 บนหนูขาว หนูทั้ง 4 กลุ่ม ประกอบด้วยกลุ่มควบคุมซึ่งกรอกน้ำยา 1% tragacanth และกลุ่มศึกษาโดยกรอกน้ำยาแขวนตะกอนฟ้าทะลายโจร 0.12, 1.2 และ 2.4 ก./กก./วัน โดยกรอกน้ำยาทางปาก จำนวนปริมาตร 1 มิลลิลิตร/น้ำหนักหนู 50 กรัม ที่เวลาใกล้เคียงกันทุกๆ วันจันทร์ถึงวันศุกร์ วันละ 1 ครั้ง

บันทึกน้ำหนักหนูขาวแต่ละตัว อาหารที่หนูขาวกินแต่ละกรง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ดูแลสุขภาพ การเจริญเติบโต พฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไป ตลอดระยะเวลา 6 เดือน เมื่อครบกำหนดเวลา ทำการสลบหนูขาวด้วยอีเธอร์ เจาะเลือดจากหัวใจหนูขาวตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและชีวเคมี แล้วทำการผ่าซาก ตรวจสอบอวัยวะภายใน พร้อมทั้งชั่งน้ำหนัก แล้วดองในน้ำยา 10% buffered formalin เพื่อทำการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาต่อไป

การตรวจทางโลหิตวิทยา ใช้ Hematocrit centrifuge และ Counting chamber หาค่าเฮมาโตคริต (Hct) จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC) และเกล็ดเลือด (blood platelet)

การตรวจทางชีวเคมีใช้ Diacetyl monoxime tiosemicarbaside method, Precipitation by modified Klung Soyr method, Jaffe's reaction, Biuret method, Dye binding (brom cresal green) method, globulin = total protein-albumin, Kinetic and end point method 30°c ตรวจหาปริมาณ blood urea nitrogen (BUN), cholesterol, creatinine, total protein, albumin, globulin และใช้วิธีสุดท้ายตรวจหาเอนไซม์ alkaline phosphatase, serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) กับ serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)

การศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา นำชิ้นเนื้อที่ดองไว้มาฝังในพาราฟิน ตัดเป็นแผ่นบางๆ ด้วยไมโครโตม แล้ว fix บนสไลด์ ย้อมสี Hematoxylin และ Eosin ตามขั้นตอนของวิธี tissue processing technique แล้วตรวจสอบโดยกล้องจุลทรรศน์

การประเมินผลข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความแปรปรวน และสถิติเชิงอนุมาน โดยตรวจสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของตัวอย่างด้วย F-test (analysis of variance) และตรวจสอบความแตกต่างของแต่ละกลุ่มด้วย Duncan method

ผลของการวิจัย

1. ผลการทดสอบพิษเฉียบพลัน พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใดๆ ในหนูถีบจักร เมื่อให้สารสกัดของฟ้าทะลายโจร (50% alc.) 15 ก./กก.

ขนาดของสารสกัดด้วย 50% alc. ของฟ้าทะลายโจร ที่ทำให้หนูถีบจักรตาย ร้อยละ 50 (LD_{50}) ทางปากและใต้ผิวหนัง > 15 ก./กก. และทางช่องท้อง 14.98 ก./กก.

2. ผลการทดลองพิษกึ่งเรื้อรังในหนูขาว

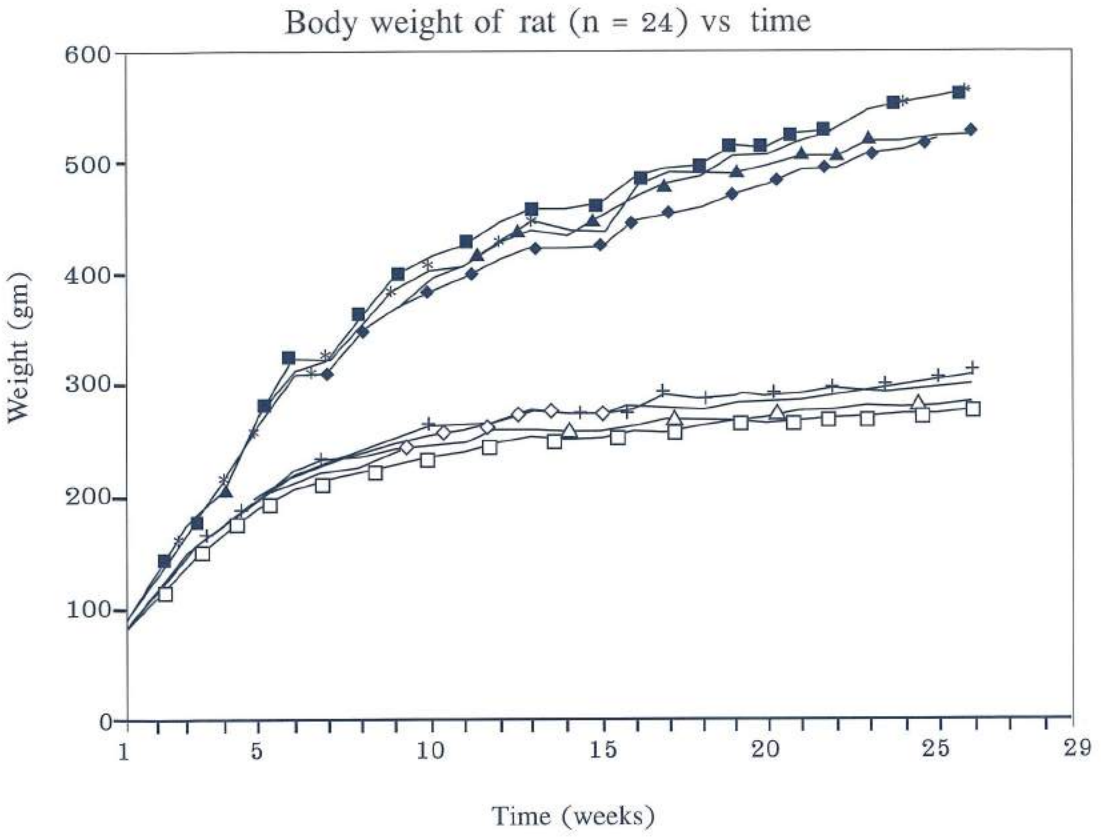
หนูขาวกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจร 0.12, 1.2 และ 2.4 ก./กก./วัน ตลอดระยะเวลา 6 เดือน พบว่าหนูขาวทุกกลุ่มมีการเจริญเติบโตปกติทั้งสองเพศ (แผนภูมิที่หนึ่ง) กินอาหารได้ไม่แตกต่างกันมากนัก (ตารางที่ 1) หนูมีชีวิตรอดเกือบทั้งหมด อาการทุกอย่างปกติจนสิ้นสุดการทดลอง ผลการตรวจสอบเลือดทางโลหิตวิทยา ทั้งเฮมาโตคริต เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดของหนูขาวทุกกลุ่มอยู่ในช่วงปกติ ส่วนการตรวจสอบทางชีวเคมี ไม่ปรากฏความผิดปกติ หรือแสดงให้เห็นถึงพยาธิสภาพในระบบต่างๆ ของร่างกายสัตว์ทดลอง(ตารางที่ 2,3) ผลการตรวจสอบน้ำหนักของอวัยวะภายใน และจุลพยาธิสภาพของอวัยวะภายใน เช่น สมอง หลอดลม หลอดอาหาร หัวใจ ตับ ไต ม้าม ตับอ่อน กระเพาะอาหาร กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ส่วนบน ลำไส้ส่วนล่าง และอวัยวะสืบพันธุ์ พบพยาธิสภาพบางอย่างที่ไม่มีความจำเพาะ หนูทุกตัวมีการเจริญของอัณฑะและรังไข่เป็นปกติ

วิจารณ์ผลการวิจัย

การทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังของฟ้าทะลายโจรในหนูขาวซึ่งได้รับฟ้าทะลายโจรในขนาด 0.12, 1.2 และ 2.4 ก./กก./ วัน เทียบได้เท่ากับ 1, 10 และ 20 เท่าของขนาดที่ใช้ในการรักษา การเจริญเติบโตของหนูขาวทั้งสองเพศเป็นปกติและเท่ากับกลุ่มควบคุมรวมทั้งกลุ่มที่ได้รับยาฟ้าทะลายโจรเป็น 10 และ 20 เท่า ซึ่งเป็นผงยาที่มีจำนวนและปริมาตรมาก แต่หนูขาวทั้งสองกลุ่มยังสามารถกินอาหารได้เกือบเท่ากับกลุ่มควบคุม การเจริญเติบโตไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของ Choudhury, B. Roy; Poddar, M.K. (9) ซึ่งกล่าวว่า สารสกัดจากฟ้าทะลายโจร และสารสำคัญกระตุ้นการย่อย และการดูดซึมคาร์โบไฮเดรตที่ลำไส้ของหนูขาว สำหรับการตรวจสอบเลือดของหนูขาวทางโลหิตวิทยา มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานและความแปรปรวนซึ่งขึ้นกับสภาวะแวดล้อมหลายอย่าง ค่าต่างๆ ทางโลหิตวิทยาของหนูขาวทุกกลุ่มอยู่ในช่วงปกติ ส่วนการตรวจสอบค่าต่างๆ ทางชีวเคมีจากซีรัม ได้แสดงค่าความแตกต่างทางสถิติไว้ (ตารางที่ 2, 3) และมีเครื่องหมายแสดงให้เห็นว่าบางกลุ่มมีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะ SGOT และ SGPT ของกลุ่มที่ได้รับยาฟ้าทะลายโจรมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุม และมีค่าลดลงไปตามลำดับของกลุ่มที่ได้รับยาเพิ่มขึ้น มิได้แสดงให้เห็นว่าเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ในร่างกายสัตว์ทดลองซึ่งสอดคล้องกับผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิสภาพของอวัยวะภายในต่างๆ

แผนภูมิที่ 1

SUBCHRONIC TOXICITY IN RAT - *Andrographis paniculata*



Subchronic toxicity of *Andrographis paniculata* in rat (6 months)

Table 1 Summary of food ad libitum (g/week/rat)

Group n = 24	Weight of food (g/week/rat)	
	Male, n = 12	Female, n = 12
Control	142.9 ± 26.1	87.1 ± 15.8
0.12 g/kg/day	138.8 ± 26.1	93.8 ± 17.1
1.2 g/kg/day	136.5 ± 25.4	91.8 ± 17.4
2.4 g/kg/day	134.1 ± 29.5	88.8 ± 19.0

Subchronic toxicity of *Andrographis paniculata* in rat (6 months)

Table 2 Biochemical values of female rats

Group	BUN mg%	Choles-terol mg%	Creati-nine mg%	Total Protein g%	Albumin g%	Globulin g%	Alkaline Phos-phatase U/L	SGOT U/L	SGPT U/L
Control									
n=12 Mean	25.67	117.00	0.54	7.70	4.64	3.06	63.75	64.83	14.00
S.D.	3.87	32.32	0.05	0.83	0.32	0.59	23.81	14.10	3.44
S.E.	1.12	9.33	0.01	0.24	0.09	0.17	6.87	4.07	0.99
% C.V.	15.07	27.62	0.10	10.80	6.90	19.28	37.35	21.75	24.57
0.12 g/kg/day									
n=11 Mean	25.73	101.73	0.49	7.28	4.39*	2.89	41.54*	60.27	11.54
S.D	1.84	13.81	0.08	0.44	0.14	0.38	8.04	14.35	3.20
S.E.	0.56	4.16	0.02	0.13	0.04	0.11	2.42	4.33	0.97
% C.V.	7.19	13.57	16.93	6.07	3.19	13.15	19.35	23.81	27.73
1.2 g/kg/day									
n=12 Mean	24.83	▲95.82	0.50	▲7.06*	▲4.39*	▲ 2.67	47.75*	48.25*	9.50*
▲ n=11 S.D	3.13	21.31	0.06	0.67	0.35	0.40	14.24	11.92	3.90
S.E.	0.90	6.42	0.02	0.20	0.10	0.12	4.11	3.44	1.12
% C.V.	12.60	22.24	12.06	9.44	7.97	14.98	29.82	24.70	41.05
2.4 g/kg/day									
n=12 Mean	25.25	98.08	0.53	8.03+-	4.77+-	3.27-	42.0*	64.75-	8.83*
S.D.	2.53	18.79	0.05	0.71	0.28	0.53	14.18	17.08	2.89
S.E.	0.73	5.42	0.01	0.20	0.08	0.15	4.09	4.93	0.83
% C.V.	10.01	19.16	9.23	8.87	5.87	16.21	33.70	26.38	32.73

* compared with control $p < 0.05$

\+ compared with 0.12 g/kg/day $p < 0.05$

\- compared with 1.20 g/kg/day $p < 0.05$

Subchronic toxicity of *Andrographis paniculata* in rat (6 months)

Table 3 Biochemical values of male rats

Group	BUN mg%	Cholesterol mg%	Creatinine mg%	Total Protein g%	Albumin g%	Globulin g%	Alkaline Phosphatase U/L	SGOT U/L	SGPT U/L
Control									
n=11 Mean	23.00	101.54	0.64	6.89	4.07	2.82	97.82	65.64	12.82
S.D.	1.90	19.24	0.05	0.37	0.18	0.26	13.72	8.71	2.56
S.E.	0.57	5.80	0.02	0.11	0.05	0.08	4.14	2.62	0.77
% C.V.	8.25	18.94	7.93	5.37	4.42	9.22	14.02	13.27	19.97
0.12 g/kg/day									
n=10 Mean	26.50*	129.00*	0.55*	7.09	4.02	3.07	84.90	62.20	13.10
S.D	2.12	17.32	0.07	1.00	0.39	0.62	29.21	7.74	3.60
S.E.	0.67	5.48	0.02	0.32	0.12	0.20	9.24	2.45	1.14
% C.V.	8.00	13.43	12.86	0.14	9.70	20.20	34.40	12.44	27.48
1.2 g/kg/day									
n=10 Mean	24.90*	92.60+	0.53*	6.52*	3.96	2.56	85.10	51.40*+	11.30
S.D	1.20	10.86	0.07	0.32	0.21	0.24	9.98	10.31	2.54
S.E.	0.38	3.43	0.02	0.10	0.07	0.07	3.16	3.26	0.80
% C.V.	4.81	11.79	12.73	5.00	5.30	9.38	11.73	20.06	22.48
2.4 g/kg/day									
n=5 Mean	24.20+	91.20+	0.52*	6.96	4.10	2.86	109.40	38.40*+-	9.60
S.D.	2.17	16.57	0.04	1.16	0.56	0.66	48.88	16.41	2.51
S.E.	0.97	7.41	0.02	0.52	0.25	1.28	21.86	7.34	1.12
% C.V.	8.96	18.17	8.60	16.68	13.66	23.08	44.68	42.73	26.14

* compared with control $p < 0.05$
\+ compared with 0.12 g/kg/day $p < 0.05$
\- compared with 1.20 g/kg/day $p < 0.05$

สรุป

จากผลการทดสอบพิษของฟ้าทะลายโจร ไม่ว่าจะเป็นการทดสอบพิษระยะสั้นหรือพิษระยะยาว ไม่พบความเป็นพิษหรืออาการข้างเคียงใดๆ ในสัตว์ทดลอง จึงสรุปได้ว่า ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่ไม่ปรากฏอาการพิษถึงแม้หนูขาวได้รับยาฟ้าทะลายโจร ถึง 10 และ 20 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาในคน (6 ก./วัน/คน) มีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้ ผลจากการทดลองนี้เป็นเครื่องสนับสนุนการนำฟ้าทะลายโจรมาผลิตเป็นยาในรูปแบบที่เหมาะสม ทั้งนี้ต้องคำนึงประสิทธิภาพ คุณภาพ และมาตรฐานของยาที่ผลิตด้วย

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยพิษกึ่งเรื้อรังของฟ้าทะลายโจรนี้ ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากองค์การเภสัชกรรม เป็นเงิน 50,480 บาท และประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมัน (GTZ) ซึ่งสนับสนุนโดยให้กรงสัตว์ทดลอง พร้อมอุปกรณ์ 100 ชุด คณะผู้Cienc.

วิจัยขอขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณ น.พ.อุลิต ลียะวณิช อดีตอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, ศาสตราจารย์ ดร.สสี ปันยารชุน ที่ปรึกษาด้านสมุนไพรของกองวิจัยทางแพทย์, นางสาวพนิดา กาญจนภี ที่ปรึกษาโครงการพัฒนาพืชสมุนไพรขององค์การเภสัชกรรม, นางวันทนา งามวัฒน์ รักษาการตำแหน่งผู้เชี่ยวชาญพิเศษด้านอาหาร ยา เครื่องสำอาง และวัตถุมีพิษ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, พ.ญ.สมภพ อหันทริก ผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ ที่ได้กรุณาอำนวยความสะดวก และให้คำแนะนำเป็นอย่างดียิ่ง

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ม.ร.ว.พุฒิพงศ์ วรวุฒิ ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความร่วมมือในการทำสไลด์เนื้อเยื่ออวัยวะภายในของสัตว์ทดลอง, รองศาสตราจารย์ ยุพา อ่อนท้วม และคณะ ที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งให้คำแนะนำและคำนวณค่าทางสถิติ

เอกสารอ้างอิงและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล, กรมป่าไม้และโครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1 หน้า 173 ธรรมกมลการพิมพ์ กรุงเทพมหานคร.

2. สมาคมสมุนไพรแห่งประเทศไทย (2519) เอกสารงานนิทรรศการสมุนไพร ครั้งที่ 2.

3. โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง (2527) มารู้จัก "ฟ้าทะลายโจร" ข่าวสารสมุนไพร ฉบับที่ 20, 10-15.

4. โครงการพัฒนาเทคนิคการทำยาสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (2525) การใช้สมุนไพรเล่ม 1, 124, อมร ทองพาหุสัจจะ กรุงเทพมหานคร.

5. ข้อมูลจากกองวิชาการ กระทรวงสาธารณสุข

6. Shamsuzzoha, M., Rahman, M.S. and Ahmed, M.M. (1979) "Antifertility Activity of A Medicinal Plant of the Genus *Androgarphis* Wall. (Family Acanthaceae) Part II." Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. 5(1) : 14-18.

7. Dutta, A. and Sukul, N.C. (1982) "Filaricidal Properties of A Wild Herb, *Andrographis paniculata*." J. Helminthol. 56 : 81-84.

8. Choudhury, B.R. and Poddar, M.K. (1984) "Andrographolide and Kalmegh Extract : *In Vivo* and *In Vitro* Effect on Hepatic Lipid Peroxidation." Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 6(9) : 481-5.

9. Choudhury, B.R. and Poddar, M.K. (1985) "Andrographolide and Kalmegh (*Andrographis paniculata*) Extract : Effect on Intestinal Brush-Border Membrane-Bound Hydrolysases." Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 7(12) : 617-21.

10. Choudhury, B.R. and Poddar, M.K. (1984) "Andrographolide and Kalmegh(*Andrographis paniculata*) Extract : Effect on Rat Liver and Serum Transaminases." IRCS Med. Sci. 12(6) : 466-7.

11. Moktader, A. and Guha-Sircar, S.S. (1939) "on the Bitter Principle from *Andrographis paniculata* Nees. Part I." J. Indian Chem. Soc. 16 : 333-7.

12. Joha, T.N. (1983) "Chemical Constituents of *Andrographis paniculata* Nees. Part II." Acta

Indica, (Ser.) Chem. 9(1-4) : 239-40.

13. Bhatnagar, S.S. *et al* (1961) " Biological Activity of Indian Medicinal Plants. Part I. Antibacterial, Antitubercular and Antifungal Action." Ind. Jour. Med. Res. 49 : 799-809.

14. Nakanichi, K. *et al* (1965) "Phytochemical Survey of Malaysian Plants Preliminary Chemical and Pharmacological Screening." Chem. Pharm. Bull. 13(7) : 882-90.

15. Garcia, L.L. *et al* (1980) " Pharmacologic Studies on the Leaves of *Andrographis paniculata* Nees Plant Grown in the Philippines." Acta Medica Philippina 16(2) : 59-68.

16. ปัญจางค์ ธนังกูล, ชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ. (2528) "การศึกษาทางคลินิกของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในโรคอุจจาระร่วงและบิดแบคทีเรีย" รามาธิบดีเวชสารปีที่ 8 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2528 หน้า 57-61.

17. Weil, S.C. (1952) "Table for Convenient Calculation of Median Effective Dose (LD_{50} or ED_{50}) and Instructions in Theirs Use." Biometrics 8 : 249-263.

การศึกษาพิษของไพล

TOXICITY EVALUATION OF PLAI (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

รายงานการวิจัย ในโครงการพัฒนายาไพลเพื่อใช้รักษาโรคหืด

DEVELOPMENT OF PLAI (*Zingiber cassumunar* Roxb.)
FOR TREATMENT OF ASTHMA

*นาถฤดี สิทธิสมวงศ์ * , วิเชียร ลีลาสง่าลักษณ์ *,*
*เจษฎา เพ็งชะตา * , ทรงพล ชีวะพัฒน์ *,*
*เอมมนัส หวังหมัด * , พัชรินทร์ รักษามั่น *,*
*จรินทร์ จันทรฉายะ ** และ เล็ก อัศวพลังชัย ****

* กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
*** คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
(ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ)
(มกราคม 2529 - กุมภาพันธ์ 2533)

บทคัดย่อ

จากการศึกษาพิษเฉียบพลันและพิษเรื้อรังของไพลในหนูถีบจักร หนูขาวและลิงแสม พบว่าหนูถีบจักรไม่แสดงอาการพิษเฉียบพลันใดๆ เมื่อกรอกผงไพลจำนวน 10 ก./กก. LD_{50} ของสารสกัดไพลที่ให้ทางปากหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังมากกว่า 20 ก./กก. แต่เมื่อฉีดเข้าทางช่องท้องเท่ากับ 14.8 ก./กก.

การศึกษาพิษเรื้อรังของไพลในหนูขาว 192 ตัว ซึ่งแบ่งเป็น 8 กลุ่มๆ ละ 24 ตัว แต่ละกลุ่มมีทั้งเพศผู้และเพศเมียอย่างละ 12 ตัว หนูขาวสี่กลุ่มแรกให้กินอาหารผสมไพล 0.033, 0.5 และ 5.0% เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่กินอาหารปกติ และอีกสี่กลุ่มที่เหลือให้กินอาหารปกติ แต่กรอกยาไพล 0.02, 0.3 และ 3.0 ก./กก./วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่กรอก 1.0% tragacanth เมื่อครบกำหนดหนึ่งปี ตรวจสอบเลือดทางโลหิตวิทยาและชีวเคมี แล้วผ่าซากชันสูตรอวัยวะภายในทุกอย่าง และตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา ผลการศึกษาพบว่า หนูขาวทั้งสองเพศ กลุ่มกินอาหารผสมไพล 5.0% ตายก่อนเสร็จสิ้นการทดลอง หนูเพศผู้กินอาหารผสมไพลได้น้อยกว่ากลุ่มที่กินอาหารปกติ 5, 10 และ 43% จึงเจริญเติบโตช้าลงตามลำดับ ผลการตรวจสอบทางโลหิตวิทยาอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกกลุ่ม การตรวจสอบทางชีวเคมีพบว่าหนูที่กินอาหารผสมไพลมีระดับโปรตีนรวมและโกลบูลินสูง ($P<0.05$) สำหรับหนูขาวที่กรอกยาไพล 3 กลุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่า หนูเพศผู้ที่กรอกยาไพล 3.0 ก./กก./วัน กินอาหารได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม 12% จึงเจริญเติบโตช้า ผลการตรวจสอบทางโลหิตวิทยาอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกกลุ่ม การตรวจสอบทางชีวเคมี พบว่าหนูที่กรอกยาไพลมีระดับอัลบูมินต่ำ SGOT และ SGPT สูง ($P<0.05$) ผลการชันสูตรซากของหนูขาวทั้งหมด พบว่า หนูขาวที่ได้รับไพลติดต่อกัน 1 ปี มีตับผิด

รายงานการวิจัย : ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (มกราคม 2529-กุมภาพันธ์ 2533)

ปกติ เช่น ตับแข็ง เนื้อตับเป็นปุ่มปม บางตัวมีเนื้องอกที่ตับ ตับและม้ามของหนูกลุ่มกรอกยาไพลมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นตามขนาดของไพลที่ได้รับ ส่วนผลการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาพบว่า เซลล์ของตับหนูผิดปกติและจะเพิ่มจำนวนขึ้นตามขนาดของไพลที่ได้รับ ความผิดปกติที่ตรวจพบได้แก่ ตับแข็ง และเกิดการก่อมะเร็งที่เซลล์ของตับ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เซลล์ของอวัยวะอื่น

การศึกษาพิษเรื้อรังของไพลในลิงแสม 16 ตัว (เพศผู้ 8 ตัว เพศเมีย 8 ตัว) แบ่งเป็น 4 กลุ่ม แต่ละกลุ่มกรอกยาไพลจำนวน 0.02, 0.2 และ 1.0 ก./กก./วัน และกลุ่มควบคุมกรอกด้วย 0.3% sodium carboxy methyl cellulose แล้วเจาะเลือดตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและชีวเคมีทุกสองสัปดาห์ ปฏิบัติต่อเนื่องตลอดระยะเวลาสองปี จึงผ่าชากชันสูตรอวัยวะภายในและตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา ผลการศึกษาพบว่า ลิงกลุ่มกรอกยาไพล 0.02 ก./กก./วัน เจริญเติบโตเร็วและมีค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (Hct) สูงกว่ากลุ่มอื่นๆ กลุ่มลิงที่กรอกด้วยยาไพล 1.0 ก./กก./วัน ครั้งแรกเกิดการเป็นพิษต่อตับอย่างเฉียบพลันคือระดับ SGOT และ SGPT สูงขึ้นมากแล้วลดลงสลับกันไป แต่โดยเฉลี่ยมีระดับสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ หลังจากลิงกลุ่มนี้ได้รับยาไพล 3 เดือนมีการเจริญเติบโตช้าลงสุขภาพไม่ค่อยแข็งแรง ในเดือนที่ 5 และเดือนที่ 9 พบว่าตับเสื่อมสมรรถภาพในการสร้างโปรตีน ผลการชันสูตรซากและตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในของลิงทุกกลุ่ม ไม่พบความผิดปกติใดๆ

จากผลการศึกษานี้ สรุปได้ว่า ไพลเป็นพิษต่อตับ และยังไม่มีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาโรคหืด นอกจากจะมีการขจัดสารที่เป็นพิษต่อตับออกจากไพลเสียก่อน

Abstract

This study was conducted to evaluate the acute and chronic toxicity of Plai on the following experimental animals mice, wistar rats, and *Macaca fasicularis* monkeys.

Acute toxicity test of Plai revealed no evidence of toxicity in mice when given 10 gm/kg body weight. The LD_{50} of 50% alcoholic extract administered per os or subcutaneous are more than 20 gm/kg or intraperitoneal is 14.8 gm/kg.

For chronic toxicity test during 12 months in 192 wistar rats. They were divided into 8 groups of 24, each consisted of equal 12 male and female rats. The test was conducted in two methods. The first method was Plai mixed in food ad libitum consisting of control, 0.033, 0.5 and 5.0% groups. The second method was Plai orally forced fed consisting of control, 0.02, 0.3 and 3.0 gm/kg/day groups. After the two methods were conducted over a period of 12 months and under went hematological, biochemical and pathological examination. The results of the first method showed the toxicity effects of Plai treated male rats presented supression of body weight gain and consumed less food than the control group 5, 10 and 43% respectively. For the female rats no difference in appetite and body weight gain, except the 5.0% Plai ad libitum group, showed no appetite and suppression of body weight gain. Both

male and female rats of this 5.0% Plai ad libitum group were dead during investigation. Hematological examination suggested all groups were normal. Biochemical examination indicated total protein and globulin levels were significantly higher ($P<0.05$). The second method, Plai forced fed 3.0 gm/kg/day male rats consumed less food than the control by 12% therefore less body weight gained. Hematological examination also suggested all group were normal. Biochemical examination indicated lower albumin but higher SGOT and SGPT levels ($P<0.05$). There is a positive corelations between Plai's concentration to the weight of liver and spleen. No pathological changes in other organs were observed except the liver of Plai treated rats, strong evidence of hepatic cirrhosis and hepatocarcinogenesis. The number of the rats possessing abnormal livers were increased with the dose.

The chronic toxicity test was continuously evaluated for 24 months in 16 *Macaca fasicularis* monkeys. They were divided into four groups of 4, each consisted of equal 2 male and female monkeys. Three groups were forced fed with Plai at 0.02, 0.2 and 1.0 gm/kg/day compared to a control group force fed with 0.3 % sodium carboxy methyl cellulose. Every 2 weeks all group under went hematological and biochemical examinations until the 2 year period was completed before the final pathological examination. Results showed that the 0.02 gm/kg/day group significantly increasing of body weight gain with higher hematocrit value. Acute hepatotoxic incurred in the 1.0 gm/kg/day with high fluctuation SGOT and SGPT level. The supression of body weight gain was observed after 3 months. The impairment of liver protein production was found at the fifth and ninth month. Pathological examination of different organs showed no evidence of abnormality.

Overall conclusion, Plai is a hepatotoxic plant and not safe for internal usage untill such time the hepatotoxic substances can be eliminated

Key words : toxicity, *Z. cassumunar*, mice, rat, monkey

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยการศึกษาพิษของไพลส่วนนี้ ได้รับทุนอุดหนุนจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประเภทการวิจัยเพื่อพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมด้วยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ตั้งแต่เดือนกันยายน 2528 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ 2533 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ได้อนุมัติทุนสำหรับการวิจัยนี้ ขอขอบพระคุณ นางวันทนา งามวัฒน์ อดีตผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ นางเรณู โกยสุโข หัวหน้าโครงการพัฒนายาไพลเพื่อใช้รักษาโรคหืด ที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนเป็นอย่างดี ศาสตราจารย์ ม.ร.ว.พุฒิพงศ์ วรวุฒิ รองศาสตราจารย์วิทยา ยศยิ่งยวด ภาควิชา

ชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการศึกษาเกี่ยวกับลิงแสม รองศาสตราจารย์ยุพา อ่อนท้วม และคณะที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำและคำนวณค่าทางสถิติ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุทธิพันธ์ สาระสมบัติ สาขาวิชาอิมมูนโนวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจสอบ alpha-fetoprotein ในเลือดลิงแสม ขอขอบคุณ กองพิษวิทยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ให้ความร่วมมือตรวจหาปริมาณโลหะหนักที่เป็นพิษและปริมาณสารเคมีกำจัดแมลง กองพยาธิวิทยาคลินิกที่ให้ความร่วมมือในการตรวจหาเชื้อจุลินทรีย์จากหนองฝี และสภาวะแวดล้อมในการทดลอง กองวิเคราะห์อาหารที่ให้ความร่วมมือตรวจหาอัลฟ่าทอกซินในวัตถุดิบไพล ฝ่ายพฤกษเคมี กองวิจัยทางแพทย์ที่ให้ความร่วมมือตรวจหาปริมาณสาร D ในวัตถุดิบไพล นายธนวัฒน์ นันทมิ่งเจริญ และนางสาวเรณู คงมิยา ที่ได้ให้ความช่วยเหลือต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. ก้าวไปกับสมุนไพร, เล่ม 2 โดยศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล กรมป่าไม้ โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง หน้า 130.

2. สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณในประเทศไทย สำนักวัดพระเชตุพนฯ พระนคร, 2510, ประมวลสรรพคุณยาไทย (ภาคที่ 2) โรงพิมพ์อำพลพิทยา 126 ถนนข้าวสาร พระนคร หน้า 311.

3. สมคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ โรงพิมพ์พิชญการพิมพ์ 126 ถนนข้าวสาร พระนคร หน้า 51 และหน้า 310.

4. คล้อย ทรงบัณฑิต, 2514, คัมภีร์สรรพคุณยาไทยจากฉบับใบลาน, สำนักพิมพ์ศิลปาบรรณาการ พระนคร หน้า 318.

5. ทวีผล เตชาติวงค์ ณ อยุทธยา, 2519, การแยกสารประกอบจากไพล วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 18 ฉบับที่ 3 หน้า 75 - 79.

6. T. Amatayakul et al, 1979, Chemistry and crystal structures of some constituents of Zingiber cassumunar Roxb., Aust. J. Chem. 32, 71 - 78.

7. P. Tuntiwachwuttikul et al, 1980, Synthesis of some constituents of Zingiber cassumunar Roxb., Aust. J. Chem. 33, 913 - 916.

8. มงคล โมกขะสมิต, กมล สวัสดีมงคล และประยุทธ สาตราวาหะ, 2513, 2514, การศึกษาพิษของสมุนไพรไทย, วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 12 ฉบับที่ 2 - 4 หน้า 36 - 66.

9. นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี และคณะ, 2522, การศึกษาทางเภสัชวิทยาของสารสำคัญจากไพล, วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 21 ฉบับที่ 1 หน้า 13 - 24.

10. เรณุ โกยสุโข, มิ่งเมือง วรวัฒนะกุล และธีรวุฒ ปิ่นทอง, 2529, การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารสำคัญจากไพลที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 28 ฉบับที่ 1 หน้า 65 -73..

11. S. Wasuwat et al, 1984, The pharmacological study on nam man plai, Zingiber cassumunar Roxb., In : Tenth Conference of science and Technology of Thailand. Thailand, Chiang Mai, Chiang Mai University, 25 - 27 October, p. 218.

12. ตำรับของตระกูลอมาตยกุล, โดยนางสาว

ถนอมหวัง อมาตยกุล อดีตผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

13. รายงานโครงการวิจัย, 2525ม ความเป็นพิษของยาแผนโบราณ ของกองวิจัยทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข หน้า 26 - 44.

14. มนตรี ตู้จินดา และคณะ, 2527, การใช้ไพลรักษาโรคหอบหืดในวัยเด็ก, สารศิริราช ปีที่ 36 ฉบับที่ 1 หน้า 1-5.

15. ประพาฬ ยงใจยุทธ และคณะ, 2528, ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดด้วยไพล, , สารศิริราช ปีที่ 36 ฉบับที่ 6 หน้า 435 - 440.

16. Mitruka, B.M.,Rawnsley H.M., and Vadehra .V. 1977, Clinical Biochemical and Hematological Reference USA, Inc. p. 76, 100.

17. Benjamin, M.M.,1978, Outline of Veterinary clinical Pathology 3 edition, the lowa Stage University Press, p. 113 - 114.

Acute and Subchronic Toxicity of Turmeric

Nathrudee Sittisomwong * , *Vichien Leelasangaluk* * , *Songpol Chivapat* *
Aimmanas Wangmad * , *Patcharin Ragsaman* * *and Charin Chuntarachaya* **

* **Division of Medicinal Plant Research and Development**

** **Division of Clinical Pathology**

Department of Medical Sciences.

ABSTRACT

Turmeric powder *(Curcuma longa* Linn.*)* produced no acute toxicity in mice when given at the dose of 10 g/kg body weight. LD_{50} of ethanolic extract in mice was more than 15 g/kg either by p.o., s.c. or i.p. administration. Subchronic toxicity of turmeric powder at 0.03, 2.5 and 5.0 g/kg/day was investigated for 6 months in 96 wistar rats. Body weight, food consumption, clinical signs, blood chemistry, hematological and histopathological changes were determined. Male rats treated with 2.5 and 5.0 g/kg/day of turmeric powder had a reduction in food consumption and growth rate as compared to the control animals or those treated with 0.03 g/kg/day of the drug. No evidence of other abnormalities has been observed.

Key words : Subchronic toxicity, *Curcuma longa*, Turmeric

บทคัดย่อ

จากการทดสอบพบว่า เมื่อให้ผงขมิ้นชันแก่หนูถีบจักรทางปาก ขนาด 10 กรัม/น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม ไม่พบอาการผิดปกติใด ๆ และสารสกัดจากขมิ้นชันที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์ 50% เมื่อให้แก่หนูถีบจักรทางปาก ใต้ผิวหนัง หรือช่องท้อง มีค่า LD_{50} มากกว่า 15 กรัม/น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม ผลการทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังของผงขมิ้นชันในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ จำนวน 96 ตัว แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ๆ ละ 24 ตัว (เพศผู้ 12, เพศเมีย 12) ระยะเวลา 6 เดือน โดยมีกลุ่มควบคุมและกลุ่มได้รับผงขมิ้นชัน ขนาด 0.03, 2.5 และ 5.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน หรือเทียบเท่ากับ 1, 83 และ 166 เท่าของขนาดที่ใช้ในการรักษา (1.5 กรัม/วัน/คน) ปรากฏว่าหนูขาวเพศผู้ กลุ่มที่ได้รับขมิ้นชัน 0.03 กรัม/กิโลกรัม/วัน กินอาหารและเจริญเติบโตไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุม หนูขาวเพศผู้กลุ่มที่ได้รับขมิ้นชัน 2.5 และ 5.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน กินอาหารได้น้อยกว่าสองกลุ่มแรกถึง 8 และ 12% ตามลำดับ และมีการเจริญเติบโตช้ากว่าสองกลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนหนูขาวเพศเมีย กินอาหารและเจริญเติบโตเท่ากันทุกกลุ่ม จากการตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและทางชีวเคมี ไม่แสดงให้เห็นถึงพยาธิสภาพในระบบต่าง ๆ ของสัตว์ทดลอง การตรวจสอบลักษณะและน้ำหนักของอวัยวะภายในของหนูขาวไม่พบความผิดปกติใด ๆ ในแต่ละกลุ่ม และผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่บ่งชี้ถึงพยาธิสภาพที่เด่นชัดอันเนื่องมาจากผงขมิ้นชัน

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2533 ; 32(3) : 101-111.

Introduction

Turmeric, Curcuma or Indian saffron is the dried *rhizome* of *Curcuma longa* Linn. (Synonym *C. domestica* Val.), a perennial herb of the family Zingiberaceae. This herb is a native of southern Asia and the East Indies[1]. Turmeric contains curcumin (0.3-5.4%), volatile oil (usually 4-5%), starch and resin. It is used principally as a constituent of curry powders and other condiments. The major compound, curcumin, provides yellow colour in food. The temporary acceptable daily intake (ADI) of curcumin has been estimated to be up to 100 /μg/kg while temporary ADI of turmeric oleoresin is up to 300 /μg/kg.[2]

Eventhough this plant has been used for a very long time and has been suggested for use in the Primary Health Care program of the Ministry of Public Health Thailand, there appears to be only a few published articles on its toxicity, and adverse effects were not reported.[3,4,5] The preparations used in those studies were turmeric extract, turmeric oleoresin, or curcumin. Therefore,the present studies were conducted to determine the toxicity of turmeric powder in rats in order to obtain scientific information about its safety. The result of this study can then be used to promote the utilization of the drug for the treatment dyspepsia in The Primary Health Care.

Materials and Methods

Preparation of crude drug

Turmeric rhizomes were purchased from the local market. They were washed, dried at 50-60 °C, powdered to 100 mesh and determined the quantity of volatile oil, curcuminoid, toxic residues such as insecticides, heavy metals and the quantity of contaminated microorganisms.

Animals

Swiss albino mice weighing 18-22 g and weaning Wistar rats weighing 35-45 g were purchased from National Laboratory Animal Centre, Mahidol University. They were maintained in rodent experimental room, four animals of the same sex were housed in separate cages with sterile bedding at 24$\pm$ 2°C and 50-60% relative humidity. The artificial light was provided from 9.00 to 16.00 hr.

The diets were purchased from Pokphand Animal Feed Co., Ltd. Tap water was provided *ad libitum*

Acute toxicity study

Procedures for toxicity study of Carrol and Weil were followed. Groups of eight mice (4 males and 4 females) were treated orally with 2.96, 4.44, 6.67, 10.0 or 15.0 g/kg of turmeric powder. In addition, acute toxicity of 50% ethanolic extract were also determined. Group of six mice were administered orally, subcutaneously or intraperitoneally with the suspension of ethanolic extract at the doses of 10.4, 12.5, 15.0 ,18.0 or 21.6 g/kg. The animals were closely observed for any signs of toxicity during the first 5 hours, and the number of dead animals were recorded at 24,

48 and 72 hours and LD_{50} were determined.

Subchronic toxicity study

Six-month subchronic toxicity study was performed in weaning wistar rats. Prior to the study, the animal were acclimatized to the new environment for one week. The experimental animals were then divided into 4 groups, each group consisted of 12 males and 12 females. One group was forced fed with 0.5% tragacanth solution and served as control and the others were forced fed daily with 0.03, 2.5 or 5.0 g/kg of turmeric suspension which was equivalent to 1, 83 and 166 folds of therapeutic dose (1.5 g/man (50 kg)/day) respectively. The animals were inspected daily and weighed weekly during 6 months.

At the end of six-month period, the animals were anesthetized with ether and the blood was drawn from the heart of each animal for hematological and biochemical examinations. Hematocrit centrifuge was used for the determination of hematocrit value. Counting chamber was used for determination of blood platelets and total white blood cell count. The following methods were employed to determine blood chemistry. 1) diacetyl monoxime thiosemi-carbazied method for blood urea nitrogen (BUN), 2) modified klung soyr precipitation method for cholesterol, 3) Jaffe 's reaction for creatinine, 4) biuret method for total protein, 5) dye binding (bromcresol green) method for albumin, 6) kinetic method 30°c and end point method for blood enzymes.

Autopsy was also performed to examine the variation in physical appearance and the weight of the brain, heart, kidneys, liver, spleen, stomach and lungs. The internal organs were later fixed in 10% neutral buffered formalin, embedded in paraffin, sliced at 4 microns thick, stained with haematoxylin and eosin and histopathological changes were examined microscopically.

Descriptive statistics, one-way analysis of variance and Duncan's method were used for data analysis.

Result

Acute toxicity study in mice indicated that oral administration of turmeric powder at the dose of 10 g/kg body weight produced no toxic effects. LD_{50} of 50% ethanolic extract administered orally, subcutaneously or intraperitoneally were more than 15 g/kg body weight.

During subchronic treatment with turmeric powder, subcutaneous abscesses were found in all treated groups, and the number of rats that developed abscess increased as the dose increased (Table 1). Only one in the control group developed abscess at the end of the experiment. Growth rate and food intake in male rats receiving 2.5 and 5.0 g/kg/day of turmeric powder were significantly lower than those of the control group (Figure 2). However, these differences were not observed in female animals (Figure 1 and Table 2) As

shown in Table 3, hematological examinations showed no significant changes from normal values. The blood chemistry values of turmeric treated group such as BUN, globulin and SGOT were significantly lower. Moreover, SGPT and creatinine values of the female treated rats were significantly different from each another group (Table 4 and Table 5).

The weights of the brain, heart, kidneys, liver, spleen, stomach and lungs of the treated animals and their physical appearance showed no significant changes from the control group (Table 6). No abnormality of internal organs was observed upon gross examination. The results of histopathological examination of internal organs are shown in Table 7.

Discussion

Our acute toxicity study in mice revealed that turmeric powder or its alcoholic extract consumption was not toxic. Similarly, Shanker *et al* (1980) found no acute toxic effects of turmeric in rats, guinea pigs and monkeys.[3]

For the subchronic toxicity of turmeric 0.03, 2.5 and 5.0 g/kg/day forced feeding in rats. Our finding that male rats receiving high doses of turmeric powder had a reduction in food intake and growth rate was supported by the study of Bill *et al* (1985)[6] in which a reduction in weight gain and food conversion efficiency was found in pig fed for 102-109 days with 60-1551 mg/kg/day of turmeric oleoresin.[6] The hematological values (Table 3) showed no statistically significant difference. While blood chemistry values (Table 4 & 5), the higher doses showed some statistically significant differences. Histopathological examination showed some common changes with no definite pattern in all experimental groups. The severity of these changes did not relate to the increasing dose of turmeric. (Table 7). From the study of Sambaiah *et al* (1982),[4] they found no influence of turmeric and curcumin on blood constituents or serum enzyme in rats. Therefore our study was agreed with theirs. The techniques of turmeric intake and preparation of crude drug for rats were similar to those being used in the Public Health Service centers as a remedy for dyspepsia. It is concluded that turmeric powder 1.5 g/day/man is safe to use.

Conclusion

The results of this study suggest that turmeric powder at the dose of 1.5 g/day is safe for the treatment of dyspepsia in the Primary Health Care.

Acknowledgements

The authors wish to thank German Agency of Technical Cooperation (GTZ) for providing laboratory animal cages, Prof. Dr. S. Punyarajun for consultation Mrs. U. Onthuam and staffs of The Institute of Medical Sciences Research for statistical advice.

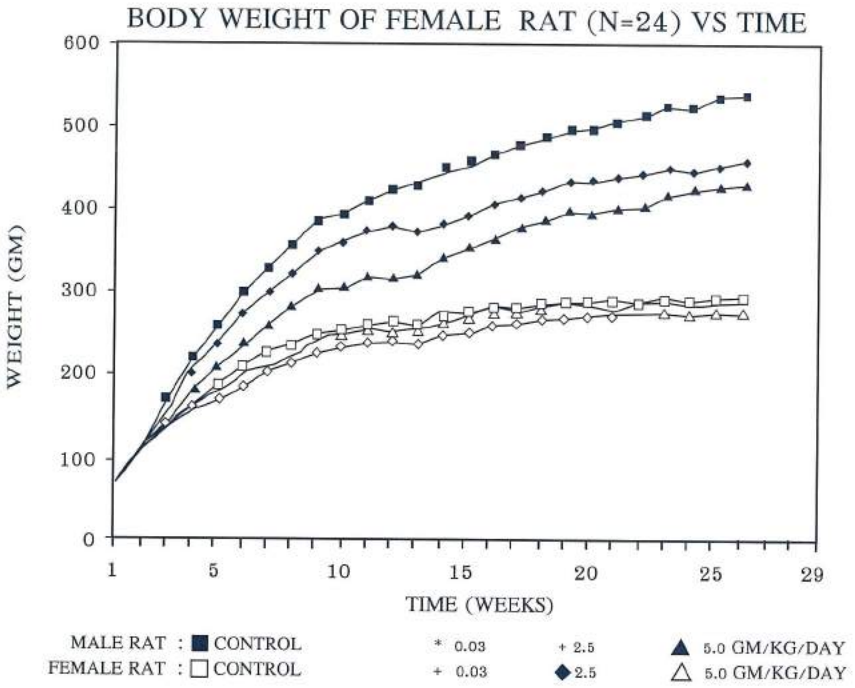


Figure 1. Growth curve of subchronic toxicity in rat-*Curcuma longa* No.1

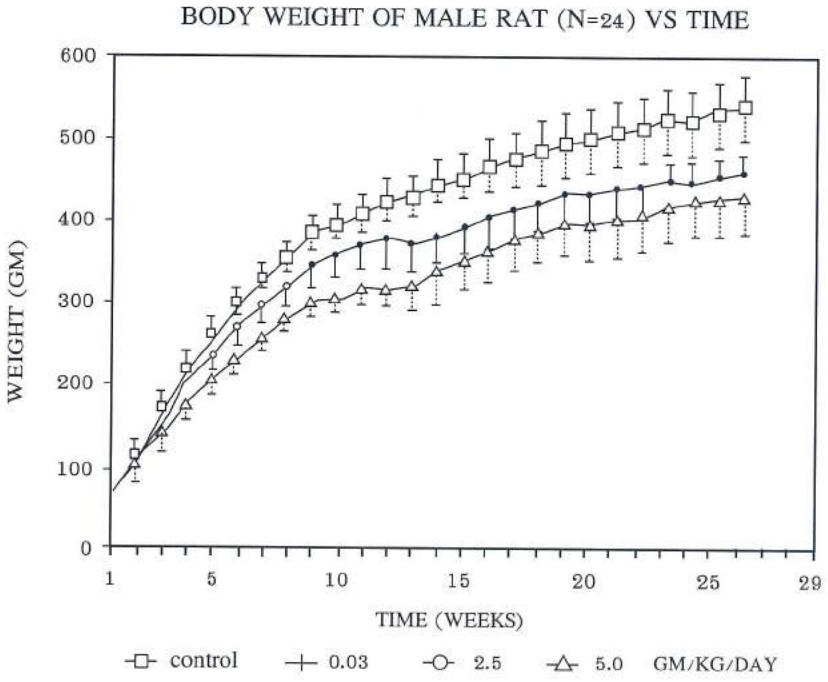


Figure 2. Growth curve of subchronic toxicity in rat-*Curcuma longa* No.2

Table 1 Development of subcutaneous abscess in Wistar rats during the subchronic toxicity test of turmeric

Turmeric given 24 rats/group	The day of development of abscess	Number of the rats developed abscess
- control	162	1
0.03 g/kg/day	127, 134, 176	3
2.5 g/kg/day	50, 78, 113, 120 (2 rats), 127, 134	7
5.0 g/kg/day	113 (4 rats), 120 (3 rats) 127 (1 rat), 134 (4 rats)	12

Table 2 Summary of food ad-libitum

Turmeric given 24 rats/group	Amount of food intake (g/week/rat) ± S.D.	
	Male n = 12	Female n = 12
- control	128.28 ± 16.50	86.82 ± 12.21
0.03 g/kg/day	128.05 ± 17.05	86.75 ± 12.90
2.5 g/kg/day	117.68 ± 16.77	88.56 ± 14.51
5.0 g/kg/day	112.69 ± 19.03	91.67 ± 15.88

Table 3 Hematological values of Wistar rats treated subchronically with turmeric

Hematological Values	Turmeric given 24 rats/group	Male			Female		
		Range	mean	SD	Range	mean	SD
Hematocrit (%)	- Control	40-49	45.5	2.55	40-45	42.5	1.36
	0.03 g/kg/day	43-50	46.2	2.1	40-47	43.4	2.2
	2.5 g/kg/day	42-47	45.0	2.0	41-45	43.3	1.8
	5.0 g/kg/day	45-48	46.0	1.2	41-45	43.3	1.3
WBC (10^2cell/mm^3)	- Control	17-78	34.20	19.66	13-34	23.90	6.31
	0.03 g/kg/day	22-81	44.77	20.59	13-38	25.30	7.36
	2.5 g/kg/day	21-57	39.83	12.62	18-48	27.72	9.79
	5.0 g/kg/day	29-65	39.33	13.24	18-48	32.40	12.40
Blood Platelet (10^3 cell/mm^3)	- Control	165-395	244.5	64.1	190-290	223.6	33.0
	0.03 g/kg/day	185-330	260.0	64.2	155-290	216.5	45.6
	2.5 g/kg/day	250-360	310.8	44.7	165-270	214.1	35.8
	5.0 g/kg/day	180-335	224.2	56.3	185-310	242.0	44.6

Table 4 Biochemical values of male Wistar rats treated subchronically with turmeric

Sex	Group		BUN	Choles terol	Creati- nine	Total Protein	Albu- min	Globu- lin	Alkaline phospha tase	SGOT	SGPT
			mg%	mg%	mg%	g%	g%	g%	U/L	U/L	U/L
Male	Control										
	n = 11■	Range	23-36	75-129	0.6-0.8	5.7-6.6	2.7-3.3	2.6-3.2	75-164	51-101	6-12
		Mean	27.27	103.18	0.7	6.2	3.15	3.05	111.27	76.4	8.40
		S.D.	3.98	16.92	0.06	0.27	0.16	0.23	30.96	12.86	2.17
		S.E.	1.20	5.10	0.02	0.08	0.05	0.07	9.35	4.29	0.72
		% C.V.	14.59	16.39	8.57	4.35	5.07	7.50	27.82	16.83	25.83
	0.03 g/kg/day										
	n=10	Range	19-27	63-105	0.5-0.8	5.7-6.4	2.7-3.4	2.7-3.3	79-138	38-89	4-8
		Mean	23.0*	82.2	0.65	6.2	3.18	3.02	97.8	56.6	6.0*
		S.D.	2.58	13.93	0.11	0.23	0.26	0.15	16.62	16.44	1.25
		S.E.	0.83	4.46	0.04	0.07	0.08	0.05	5.32	5.26	0.4
		% C.V.	11.22	16.95	16.93	3.71	8.18	4.97	16.99	29.05	20.83
	2.5 g/kg/day										
	n=6	Range	20-28	86-115	0.5-0.7	5.8-6.4	3.3-3.6	2.3-2.87	72-121	45-61	7-11
		Mean	23.33	99.67	0.63	6.03	3.48	2.55*⊙	99.83	50.83*	9.17
		S.D.	3.44	11.27	0.10	0.23	0.10	0.18	20.57	6.91	1.33
		S.E.	1.40	4.59	0.04	0.09	0.04	0.07	8.39	2.82	0.54
		% C.V.	14.74	11.31	15.87	3.81	2.87	7.05	20.60	13.59	14.50
	5 g/kg/day										
	n=5	Range	16-31	69-142	0.6-0.7	5.4-6.6	3.1-3.8	2.3-2.8	69-82	34-53	8-10
		Mean	22.2*	97	0.62	6.04	3.50*	2.54*⊙	74.8	43.2*	9.0⊙
		S.D.	5.72	27.05	0.04	0.48	0.30	0.19	7.98	7.66	0.71
		S.E.	2.56	12.09	0.02	0.21	0.13	0.08	3.57	3.42	0.32
		% C.V.	25.77	27.89	6.45	7.94	8.57	7.48	10.67	17.73	7.8

■ n = 10 for SGOT, SGPT

* statistically different from control group $p < 0.05$

⊙ statistically different from 0.03 g/kg/day group $p < 0.05$

Table 5 Biochemical values of female Wistar rats treated subchronically with turmeric

Sex	Group		BUN	Cholesterol	Creatinine	Total Protein	Albumin	Globulin	Alkaline phosphatase	SGOT	SGPT
			mg%	mg%	mg%	g%	g%	g%	U/L	U/L	U/L
Female											
	Control										
	n = 10❑	Range	22-34	65-153	0.4-0.6	5.9-7.7	3.5-4.3	2.4-3.4	48-89	44-89	5-7
		Mean	27.9	104.6	0.54	6.65	3.93	2.72	63.4	66.6	6.33
		S.D	3.93	25.82	0.07	0.48	0.27	0.29	13.75	16.48	0.87
		S.E.	1.26	8.26	0.02	0.15	0.09	0.09	4.40	5.27	0.29
		% C.V.	14.09	24.68	12.96	7.22	6.87	10.66	21.69	24.71	13.74
	0.03 g/kg/day										
	n=10■	Range	19-25	60-136	0.6-0.8	5.4-7.0	3.3-4.2	1.9-3.2	36-79	38-66	5-13
		Mean	22.22*	88.0	0.65*	6.36	3.81	2.65	55.1	51.7*	7.4
		S.D.	2.28	23.14	0.07	0.47	0.28	0.39	13.63	9.39	2.27
		S.E.	0.76	7.40	0.02	0.15	0.08	0.12	4.36	3.00	0.73
		% C.V.	10.26	26.29	10.77	7.39	7.35	13.58	24.74	18.16	30.67
	2.5 g/kg/day										
	n=11	Range	22-31	83-137	0.5-0.6	5.8-7.0	3.5-4.3	1.8-3.6	36-92	32-69	7-14
		Mean	25.82⊙	109.09	0.56⊙	6.38	3.97	2.77	51.55	51.91*	8.64*
		S.D.	3.49	17.6	0.05	0.39	0.26	0.51	18.53	11.65	2.11
		S.E.	1.05	5.28	0.02	0.12	0.08	0.15	5.56	3.49	0.63
		% C.V.	13.52	16.01	8.93	6.11	6.55	18.41	35.95	22.44	24.42
	5 g/kg/day										
	n=10	Range	14-25	75-165	0.6-0.8	5.8-7.0	3.5-4.3	2.2-2.9	26-66	30-53	5-8
		Mean	21.7*⊙	118.9	0.71*⊙▲	6.42	3.87	2.55	40.4*⊙	35.0*⊙▲	6.2▲
		S.D.	3.80	26.69	0.06	0.32	0.28	0.21	14.37	7.02	0.92
		S.E.	1.22	8.54	0.02	0.10	0.09	0.07	4.59	2.25	0.29
		% C.V.	17.51	22.45	8.45	4.98	7.24	8.24	35.56	20.06	14.83

■ n = 10 for SGOT, SGPT

❑ n = 9 for SGPT

* statistically different from control group

⊙ statistically different from 0.03 g/kg/day group

▲ statistically different from 2.5 g/kg/day group

} $p < 0.05$

Table 6 Summary weight of internal organs (g) of Wistar rats treated Subchronically with turmeric

Group	Sex	Brain	Heart	Kidney left	Kidney right	Liver	Spleen	Stomach	Lung
Control	Male	2.09	1.43	1.31	1.31	16.22	0.84	2.32	2.51
	n = 11	±.10	±.08	±.12	±.11	±1.89	±.09	±.18	±.47
	Female	1.99	0.97	0.84	0.85	8.68	0.67	1.84	1.76
	n = 11	±.08	±.11	±.09	±.10	±.95	±.08	±.26	±.38
0.03	Male	2.17	1.13	1.38	1.41	17.33	1.11	2.51	2.30
g/kg/day	n = 10	±.09	±.16	±.13	±.14	±2.15	±.27	±.23	±.20
	Female	2.04	0.93	0.91	0.93	8.95	0.67	1.80	1.60
	n = 12	±.06	±.08	±.06	±.07	±.78	±.12	±.28	±.18
2.5	Male	2.09	1.35	1.22	1.27	17.45	0.84	2.25	2.11
g/kg/day	n = 7	±.10	±.10	±.12	±.15	±1.64	±.11	±.19	±.31
	Female	1.99	0.93	0.84	0.87	9.77	0.64	1.80	1.43
	n = 11	±.05	±.14	±.09	±.12	±1.66	±.15	±.28	±.23
5.0	Male	2.11	1.35	1.30	1.34	16.81	0.89	2.18	1.86
g/kg/day	n = 6	±.13	±.11	±.17	±.15	±2.49	±.12	±.16	±.30
	Female	1.96	1.03	0.85	0.87	9.48	0.73	1.79	1.62
	n = 10	±.08	±.09	±.06	±.05	±. 98	±.12	±.15	±.29

Table 7 Summary of histological examination of Wistar rat treated subchronically with turmeric

Organ/Indication	Control (Rats)	0.03 g/kg/day (Rats)	2.5 g/kg/day (Rats)	5.0 g/kg/day (Rats)
KIDNEY				
- focal calcification of renal medulla	5	9	10	8
- old hemorrhage	-	-	3	3
- focal chronic pyelonephritis	-	-	-	1
- acute tubular necrosis	1	-	-	1
LIVER				
- focal mild fatty change	-	2	-	-
- fatty change	-	-	-	1
LUNG				
- interstitial fibrous	-	-	-	1
THYROID GLAND				
- immature	-	-	-	1
OVARY				
- absence of oogenesis	2	-	-	-

No remarkable lesion in various organs, brain, esophagus, heart, pancreas, spleen, stomach, intestines and testis.

References

1. Albert, Y. Leung. 1980. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics. New York. p. 313

2. Martindale.1989 .The Extra Pharmacopoeia. 29th ed., The Pharmaceutical Press, London. p. 860

3. Shankar, T.N. Bhavani *et al.* 1980. Toxicity Studies on turmeric : acute toxicity studies in rats, guinea pigs and monkeys. Indian J. Exp. Biol. 18 : 73-75.

4. Sambaiah, K. *et al.* 1982. Influence of turmeric and curcumin on growth, blood constituents and serum enzymes in rats. J of Food Science and Technology, 19 (Sept./Oct.) : 188-189.

5. Vijayalaxmi. 1980. Genetic effects of turmeric and curcumin in mice and rats. Mutation Research 79 : 125-132.

6. Bille, N. *et al.* 1985. Subchronic oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs. Food Chem. Toxicol. 23 (11) : 967-973.

ขมิ้นชัน

ชุมเห็ดเทศ

พิษของใบชุมเห็ดเทศ

Toxicity of *Cassia alata*

*นาถฤดี สิทธิสมวงศ์ * , ทรงพล ชีวะพัฒน์ * , เอมมนัส หวังหมัด * , สุธิดา ไชยราช **

*พัชรินทร์ รักษามั่น * และ จรินทร์ จันทรฉายะ ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

เมื่อให้สารสกัดจากใบชุมเห็ดเทศที่สกัดด้วย 50 % แอลกอฮอล์ แก่หนูถีบจักรทางปาก ขนาด 15 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไม่พบอาการผิดปกติ ใด ๆ ขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 เมื่อให้ทางปากและใต้ผิวหนังมีค่ามากกว่า 15 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และทางช่องท้องเท่ากับ 8.03 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ผลการทดสอบ พิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ 240 ตัว แบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 60 ตัว (เพศผู้ 30, เพศเมีย 30) ระยะเวลา 6 เดือน โดยมีกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.03, 0.15 และ 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน หรือเทียบเท่ากับ 1, 5 และ 25 เท่า ของขนาดที่ใช้ในการรักษา (1.5 กรัม/วัน/คน) ปรากฏว่าหนูขาวทั้งเพศผู้และเพศเมียทุกกลุ่ม มีการเจริญเติบโตปกติ การตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและทางชีวเคมี ไม่ปรากฏความผิดปกติหรือการเปลี่ยนแปลงที่แสดงให้เห็นถึงพยาธิสภาพในระบบต่าง ๆ ของสัตว์ทดลอง การตรวจสอบลักษณะและน้ำหนักของอวัยวะภายในของหนูขาวไม่พบความผิดปกติใด ๆ ในแต่ละกลุ่ม และผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในไม่พบพยาธิสภาพอันเนื่องจากการได้รับผงใบชุมเห็ดเทศในขนาดต่าง ๆ

ABSTRACT

The 50% ethanolic extract of *Cassia alata* 's leaf produced no acute toxicity in mice when given orally at the dose of 15 g/kg . LD_{50} of the extract in mice was more then 15 g/kg when administered either by p.o. or s.c. but was 8.03 g/kg when given i.p. Chronic toxicity of the leaf powder at 0.03, 0.15 and 0.75 g/kg/day was investigated for 6 months in 240 Wistar rats divided into four groups, 60 rats (males 30, females 30) in each group. Body weight, food consumption, hematology, blood chemistry, visceral organs both gross and histopathological changes were determined. No evidence of abnormalities has been observed.

Key words: Toxicity, *Cassia alata*

บทนำ

ชุมเห็ดเทศ ชุมเห็ดใหญ่ ส้มเห็ด หรือจุมเห็ด มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Cassia alata* Linn. วงศ์ Leguminosae เป็นไม้พุ่ม ใบประกอบด้วยใบย่อย 8-20 คู่รูปไข่มีดอกเป็นช่อสีเหลือง ผลเป็นฝักแบนยาว ภายในมีเมล็ดรูปสามเหลี่ยม 50-70 เมล็ด พบขึ้นทั่วไปในประเทศไทย

ชุมเห็ดเทศนิยมใช้กันมาแต่โบราณ ในตำรับยาแก้ตานขโมย[1,2]นอกจากนี้ยังมีสรรพคุณในตำราไทยแจ้งว่าใบตำทาแก้กลากเกลื้อน โรคผิวหนัง ดอกและใบต้มรับประทานแก้ท้องผูกและขับพยาธิ[3,4,5,6]การศึกษาทางวิทยาศาสตร์เท่าที่มีอยู่ พบว่าศึกษาเกี่ยวกับสารสำคัญ[7,8,9]อันได้แก่ แอนทราควิโนน ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา โรคกลาก[10,11,12,13]และมีฤทธิ์เป็นยาระบาย[14,15]นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดจากใบชุมเห็ดเทศ[16]ส่วนการศึกษาทางเคมี เภสัชวิทยา และพิษวิทยาของชุมเห็ดเทศยังไม่สมบูรณ์ซึ่งควรจะมีการศึกษาอย่างละเอียดต่อไป สำหรับการใช้เป็นยาระบาย มักใช้ติดต่อกันเป็นประจำ จึงควรมีการศึกษาความเป็นพิษหรืออาการแทรกซ้อน หลังจากได้รับยาชุมเห็ดเทศติดต่อกันเป็นระยะเวลาหนึ่งอย่างละเอียดเช่นกัน

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความเป็นพิษและอาการข้างเคียงต่าง ๆ ให้ได้ข้อมูลทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนการนำใบชุมเห็ดเทศมาใช้เป็นยาระบาย หากพบว่ายานี้มีพิษหรืออาการข้างเคียงใด ๆ จะได้เผยแพร่และเตือนประชาชนผู้ใช้ยาต่อไป ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคือเป็นการสนับสนุนการนำใบชุมเห็ดเทศมาใช้อย่างมั่นใจว่ามีความปลอดภัย ส่งเสริมให้มีการใช้สมุนไพรไทยและทดแทนยาแผนปัจจุบันที่ต้องสั่งนำเข้าจากต่างประเทศ

วัตถุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

หนูถีบจักร (Swiss albino) 120 ตัว น้ำหนัก 18-22 กรัม

หนูขาว(Wistar)เพิ่งหย่านม 240 ตัว น้ำหนัก 50 - 60 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ๆ ละ 60 ตัว (เพศผู้ 30 ตัว เพศเมีย 30 ตัว) แยกเพศและจัดให้อยู่ในกรงที่มีวัสดุรองนอนที่ปลอดเชื้อ กรงละ 4 ตัว ในห้องสัตว์ทดลองที่ควบคุมการติดเชื้อ อุณหภูมิ 24±2 องศาเซลเซียส ความชื้น 50 - 60 % เปิดแสงสว่างจากหลอดไฟฟ้าวันละ 7 ชั่วโมง

อาหารหนู จากบริษัท เจริญโภคภัณฑ์อาหารสัตว์ จำกัด ให้กินโดยไม่จำกัดแต่บันทึกจำนวนที่กิน

น้ำสำหรับสัตว์ทดลอง เป็นน้ำประปาที่สะอาด ให้โดยไม่จำกัดปริมาณ

วัตถุ

ใบชุมเห็ดเทศใช้ใบเพสลาดจากต้นที่มีอายุประมาณ 6 - 7 เดือนขึ้นไป ได้จากฝ่ายพฤกษศาสตร์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ล้าง อบ บด และร่อนเป็นผงละเอียด (100 mesh) ผ่านการตรวจสอบปริมาณสารสำคัญ สารเคมีกำจัดแมลง โลหะหนัก และปริมาณจุลินทรีย์ปนเปื้อน

สารสกัดใบชุมเห็ดเทศใช้ผงใบชุมเห็ดเทศ 100 กรัม สกัดด้วย 50 % เอทธานอล ครั้งละหนึ่งชั่วโมงสองครั้ง กรองแล้วระเหยเอทธานอลออกให้หมดด้วยเครื่องระเหยระบบสุญญากาศเดิมน้ำกลั่น 100 มิลลิลิตร แล้วเตรียมเป็นน้ำยาที่มีความเข้มข้นตามต้องการ

ยาชุมเห็ดเทศ ใช้ผงใบชุมเห็ดเทศเตรียมในรูปยาน้ำแขวนตะกอน ความเข้มข้น 0.3, 1.5 และ 7.5% ใน 0.5% tragacanth

น้ำยาและเคมีภัณฑ์ต่าง ๆ เป็น analytical grade เครื่องแก้ว และวัสดุสำหรับกรอกยา ทำความสะอาดและอบก่อนนำมาใช้ทุกครั้ง

วิธีการ

1.การทดสอบพิษเฉียบพลันและหาขนาดของยาที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50

ดำเนินตามวิธี Carrol and Weil การให้ยาแก่หนูถีบจักรแต่ละทางแบ่งเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 8 ตัว (เพศผู้ 4 ตัว เพศเมีย 4 ตัว) ให้สารสกัดจากใบชุมเห็ดเทศที่สกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ โดยการกรอกทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังและฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 0.94, 1.88, 3.76, 7.52 และ 15.04 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เฝ้าดูอาการที่เปลี่ยนแปลงหรือผิดปกติต่าง ๆ ในระยะ 5 ชั่วโมงแรก อย่างใกล้ชิด พร้อมทั้งบันทึกจำนวนหนูถีบจักรที่ตายในระยะเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมงแล้วคำนวณหาขนาดของยาที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50

2. การทดสอบพิษเรื้อรังในหนูขาว

ในกลุ่มควบคุมกรอก 0.5 % tragacanth และกลุ่มทดลองกรอกน้ำยาแขวนตะกอนชุมเห็ดเทศขนาด 0.03, 0.15 และ 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน เทียบเท่ากับ 1, 5, 25 เท่าของขนาดที่ใช้ในการรักษา (1.5 กรัม/วัน/คน) โดยกรอกยาวันละ 1 ครั้งทุกวันจันทร์ถึงศุกร์ ดูแลสุขภาพสัตว์ บันทึกน้ำหนักตัวหนูและจำนวนอาหารที่หนูขาวกินสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และความผิดปกติต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทดลอง เมื่อครบกำหนด 1, 2, 3, 4, 5 เดือน ทำการสุ่มหนูขาวกลุ่มละ 6 ตัว (เพศผู้ 3 ตัว เพศเมีย 3 ตัว)จากกรงละ 1 ตัว เรียงไปเรื่อย ๆ ทุกเดือน (จำนวนหนูจะลดลงทุกกรง) แล้วทำให้หนูสลบด้วยอีเธอร์ เจาะเลือดจากหัวใจ นำไปตรวจสอบหาค่าทางโลหิตวิทยาได้แก่ ค่าฮีมาโตคริต โดย hematocrit centrifuge เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดโดยใช้ counting chamber และตรวจสอบซีรั่มโดยการหาค่าทางชีวเคมี ได้แก่

1. Blood urea nitrogen (BUN)โดยใช้วิธี diacetyl monoxime thiosemi - carbazide
2. Cholesterol โดยใช้วิธี modified Klung Soyr precipitation
3. Creatinine โดยใช้วิธี Jaffe 's reaction
4. Total protein โดยใช้วิธี biuret method
5. Albumin โดยใช้วิธี dye binding (bromcresol green)
6. Blood enzymes โดยใช้ kinetic method 30° C and end point method.

หลังจากนั้นทำการผ่าชาก ชั่งน้ำหนักและตรวจสอบพยาธิสภาพต่าง ๆ ของอวัยวะภายในด้วยตาเปล่า เก็บอวัยวะต่าง ๆ ในน้ำยา 10% buffered formalin เตรียมสไลด์เนื้อเยื่อของสมอง หลอดลม หลอดอาหาร หัวใจ ไต ม้าม ตับ ตับอ่อน กระเพาะอาหาร ลำไส้ ปอด และ อวัยวะสืบพันธุ์ โดยฝังชิ้นเนื้อในพาราฟิน ตัดด้วยไมโครโตมหนา 4 ไมครอน วาง (fixed) บนสไลด์ย้อมด้วยสีเฮมาทอกไซลิน และอีโอซิน ตรวจสอบโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพยาธิวิทยา

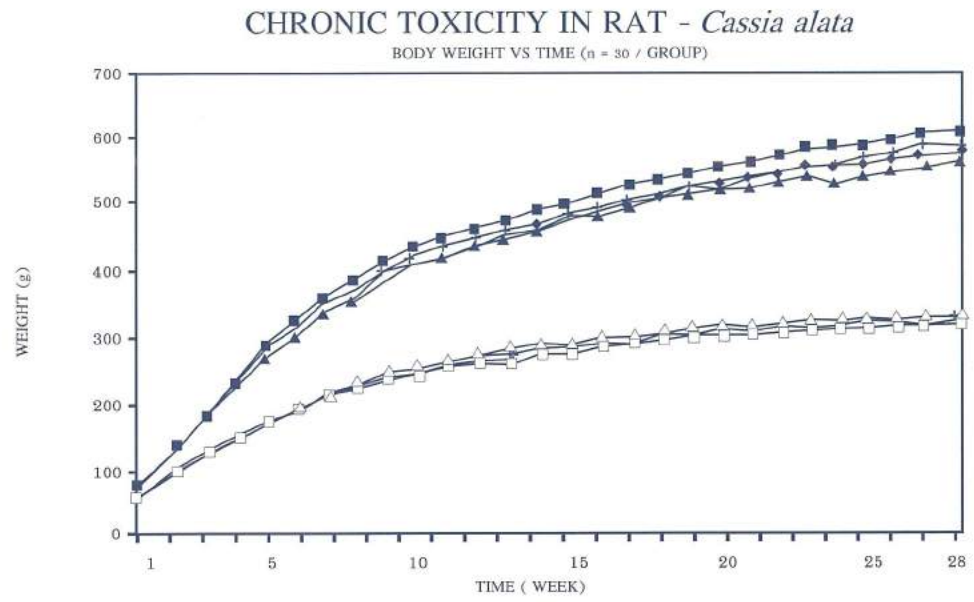
3. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนาหาค่าเฉลี่ยมัชฌิมเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตราฐานและสถิติเชิงอนุมานโดยการวิเคราะห์หาความแตกต่างของความแปรปรวนระหว่างกลุ่ม ทดสอบด้วย F-test (analysis of variance) แล้วจับคู่หาความแตกต่างของแต่ละกลุ่มด้วย Duncan 's test

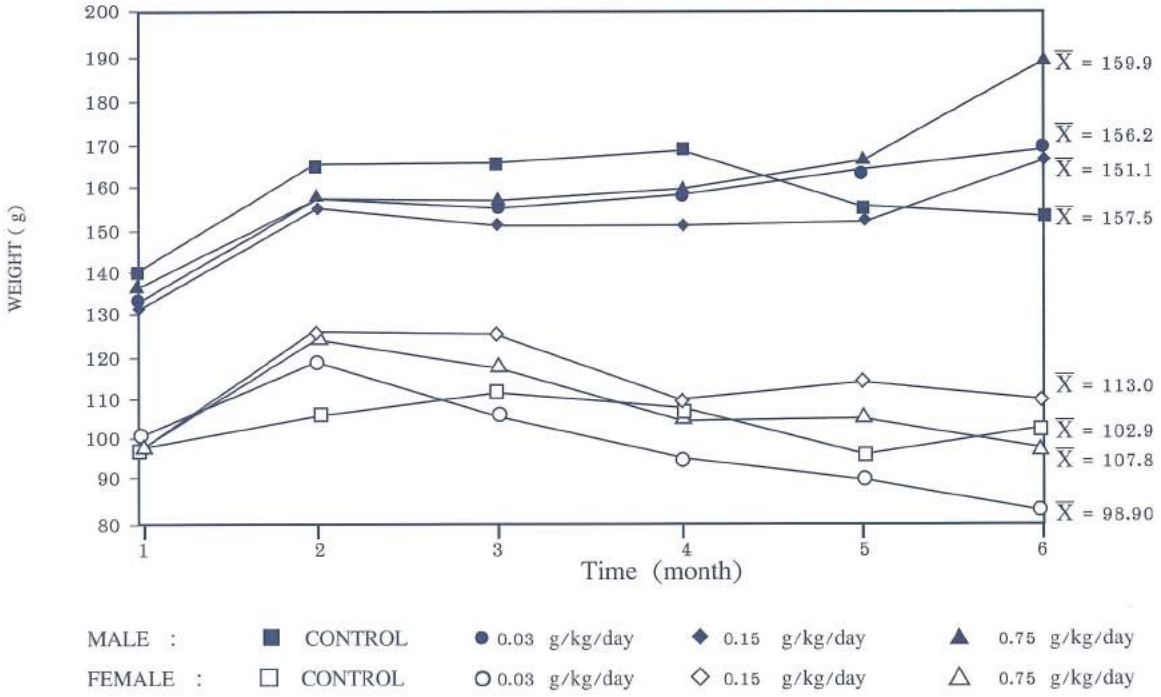
ผล

1. ผลการทดสอบพิษเฉียบพลันและขนาดของยาที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50

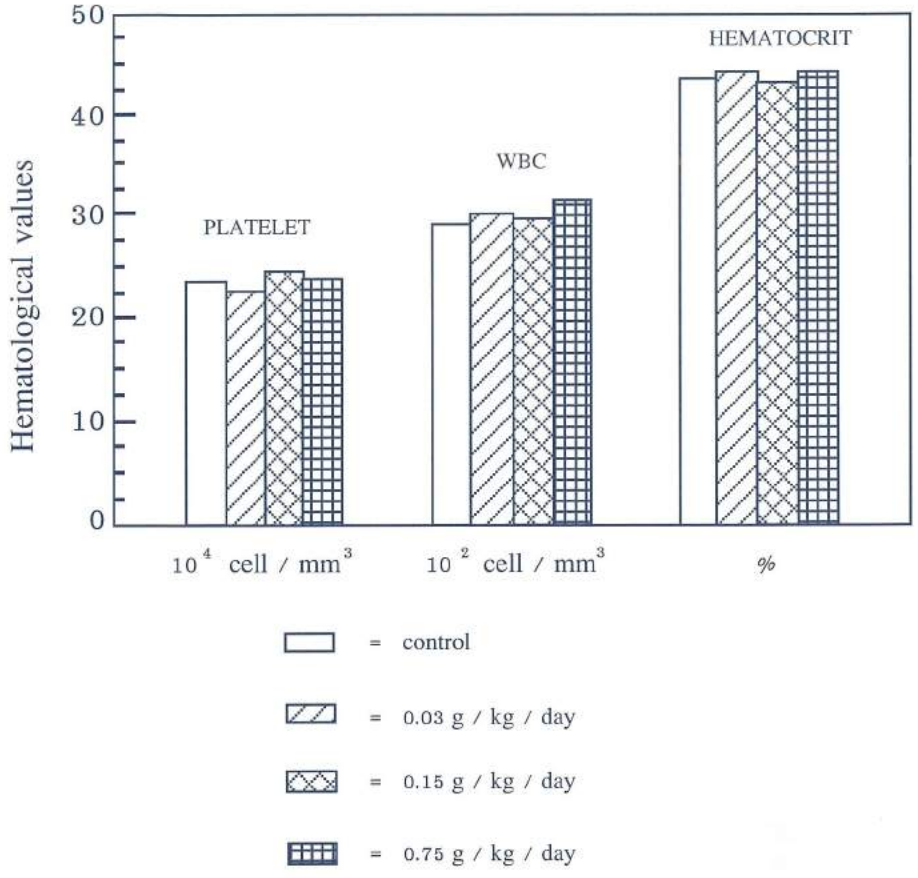
ปรากฏว่าเมื่อให้สารสกัดจากใบชุมเห็ดเทศที่สกัดด้วย 50 % แอลกอฮอล์ แก่หนูถีบจักรทางปาก



ภาพที่ 1 Chronic Toxicity in rat - *Cassia alata* Body weight vs time (n=30 / group)



ภาพที่ 2 ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักอาหารที่หนูขาวกินในการทดสอบพิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศ ระยะเวลา 6 เดือน (n=30 / group)



ภาพที่ 3 ค่าเฉลี่ยทางโลหิตวิทยาของเลือดหนูขาวที่ทดสอบพิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศ ระยะเวลา 6 เดือน(n = 60 / group)

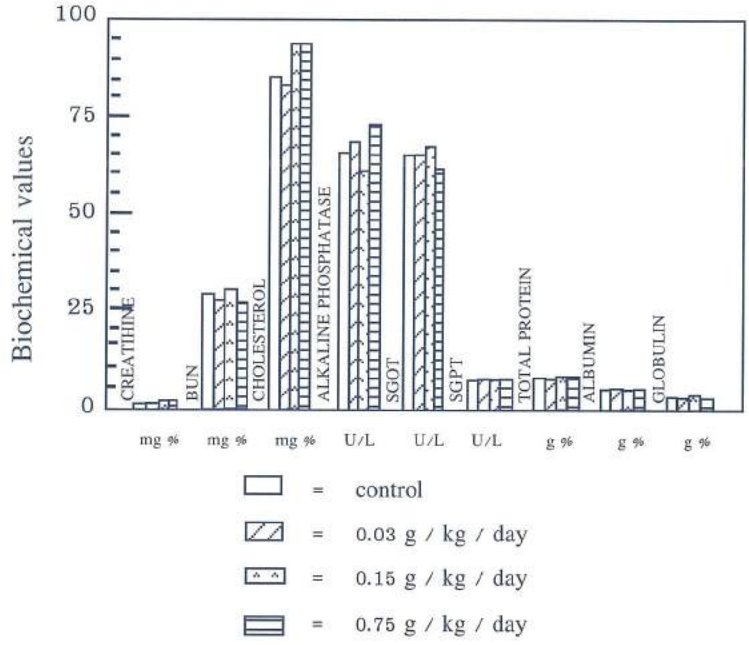
ขนาด 15 กรัม/น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม ไม่พบอาการพิษเฉียบพลันหรือความผิดปกติใดๆ ขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 เมื่อให้ทางปากและใต้ผิวหนัง มีค่ามากกว่า 15 กรัม/น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม และทางช่องท้องเท่ากับ 8.03 กรัม/ น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม

2. ผลการทดสอบพิษเรื้อรังในหนูขาว

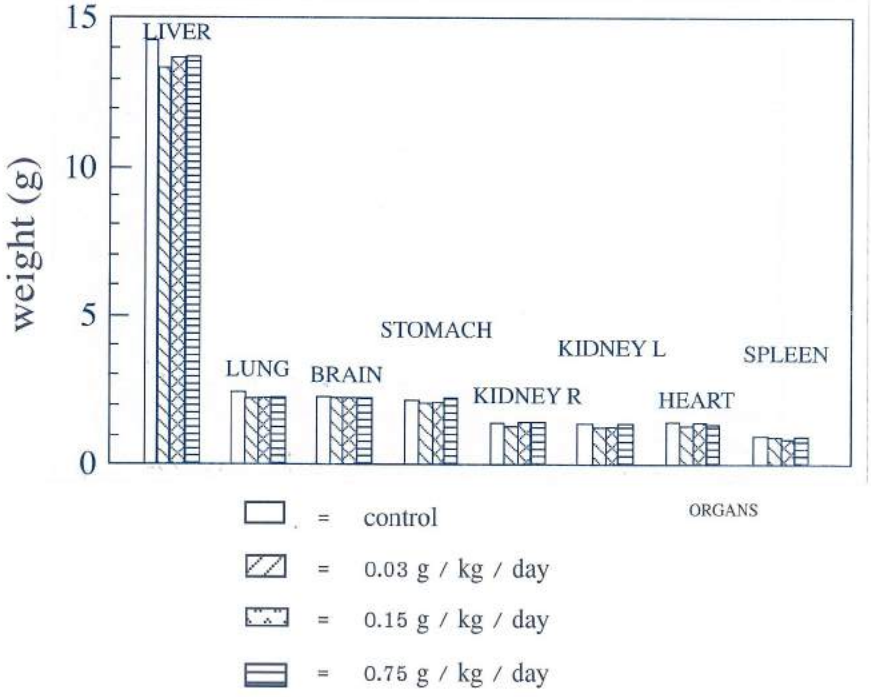
2.1 การเจริญเติบโตและการกินอาหาร

ระยะ 4 เดือนแรก พบว่าหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับยาชุมเห็ดเทศทั้ง 3 กลุ่ม มีการเจริญเติบโตใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุม ประมาณเดือนที่ 5 และเดือนที่ 6 หนูเพศผู้กลุ่ม 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน เติบโตช้ากว่ากลุ่มควบคุมและหนูที่ได้รับยาสองกลุ่มแรกแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติส่วนหนูเพศเมียทุกกลุ่มมีการเจริญเติบโตไม่แตกต่างกันดังภาพที่ 1 สำหรับการกินอาหารนั้น ระยะ 4 เดือนแรก หนูเพศผู้ที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม กินอาหารได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 5% เดือนที่ 5 และเดือนที่ 6 หนูทั้ง 3 กลุ่มนี้กินอาหารได้เพิ่มมากขึ้น ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักอาหารที่หนูเพศผู้ทุกกลุ่มกินอยู่ในปริมาณใกล้เคียงกัน การกินอาหารของหนูเพศเมียทุกกลุ่มไม่แตกต่างกันตลอดระยะเวลาการทดลอง ดังภาพที่ 2

2.2 การตรวจสอบเลือดทางโลหิตวิทยา



ภาพที่ 4 ค่าเฉลี่ยทางชีวเคมีของเซรุ่มหนูขาวที่ทดสอบพิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศ ระยะเวลา 6 เดือน (n = 60 / group)



ภาพที่ 5 ค่าเฉลี่ยน้ำหนักอวัยวะภายในของหนูขาวในการทดสอบพิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศ ระยะเวลา 6 เดือน (n = 60 / group)

จากการเจาะเลือดตรวจสอบเมื่อครบกำหนดเวลา 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 เดือน พบว่าจำนวนเกล็ดเลือดและเฮมาโตคริต ไม่แตกต่างกันและอยู่ในช่วงปกติ[17] สำหรับจำนวนเม็ดโลหิตขาวของหนูทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกันแต่มีค่าต่ำกว่าช่วงปกติ[17] ค่าเฉลี่ยทางโลหิตวิทยาของหนูขาว 4 กลุ่ม รวมทั้ง 6 เดือน แสดงไว้ในภาพที่ 3

2.3 การตรวจสอบเซรุ่มทางชีวเคมี

แต่ละเดือนพบว่าค่าเฉลี่ยของตัวแปรต่าง ๆ ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น cholesterol ของหนูกลุ่มได้รับยา 0.15 และ 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน มีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มได้รับยา 0.03 กรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ค่าเฉลี่ยต่าง ๆ ทางชีวเคมีของหนูขาว 4 กลุ่มรวมทั้ง 6 เดือน แสดงไว้ในภาพที่ 4

2.4 การตรวจสอบทางพยาธิวิทยา

2.4.1 การชันสูตรซาก ไม่พบพยาธิสภาพของอวัยวะภายใน น้ำหนักเฉลี่ยของอวัยวะภายในต่าง ๆ ของหนูขาวทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน และแสดงไว้ในภาพที่ 5

2.4.2 การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ พบการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวทุกกลุ่มที่ตับ ไต ปอด และหัวใจ เป็นอัตราส่วนที่เท่ากัน ดังตารางที่1 อวัยวะอื่น ๆ ได้แก่สมอง หลอดลม หลอดอาหาร ม้าม ตับอ่อน กระเพาะอาหาร ลำไส้ส่วนต่าง ๆ และอวัยวะสืบพันธุ์ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใด ๆ

วิจารณ์

การทดสอบพิษเฉียบพลันของสารสกัดจากใบชุมเห็ดเทศ พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใด ๆ ในหนูถีบจักรถึงแม้จะให้ยาในขนาดสูงถึง 15 กรัม/น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม การศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาพิษของสมุนไพรไทยโดย มงคล โมกขะสมิต และคณะ[16]

ส่วนการทดสอบพิษเรื้อรังของผงใบชุมเห็ดเทศซึ่งเป็นยาระบายนั้น ระหว่างที่สัตว์ทดลองได้รับยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานานถึง 6 เดือน ระบบต่าง ๆ อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงหรือมีความผิดปกติเกิดขึ้น จึงมีการสุ่มหนูขาวแต่ละกลุ่มในแต่ละเดือน ๆ ละ 6 ตัวมาตรวจสอบอย่างละเอียดทุก ๆ ด้าน รวม 5 เดือน (มีการตรวจสอบหนูขาวกลุ่มละ 30 ตัว) ส่วนเดือนสุดท้าย (เดือนที่ 6) ทำการตรวจสอบหนูขาวที่เหลืออีกกลุ่มละ 30 ตัว เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลของแต่ละเดือนอย่างละเอียดแล้วจะเห็นได้ว่าหนูขาวเพศผู้กลุ่มที่ได้รับยาชุมเห็ดเทศกินอาหารได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมในระยะ 4 เดือนแรก ต่อมากินได้มากขึ้น ทำให้ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักอาหารที่หนูเพศผู้กินใกล้เคียงกันทั้ง 4 กลุ่ม และไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตอย่างเด่นชัด ยกเว้นหนูเพศผู้กลุ่มที่ได้รับยาชุมเห็ดเทศขนาดสูงจะเติบโตช้ากว่ากลุ่มอื่นๆ ในระยะ 2 เดือนสุดท้าย แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันกับผลการตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและชีวเคมีพบว่าจำนวนเม็ดโลหิตขาวของหนูขาวทุกกลุ่มมีค่าต่ำกว่าช่วงปกติ ซึ่งเป็นการตรวจสอบหนูขาวพันธุ์วิสตาร์น้ำหนัก 180-250 กรัม ในสหรัฐอเมริกา ทั้งนี้อาจเนื่องจากน้ำหนักของหนูขาวที่ทดสอบอยู่คนละช่วง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่คณะผู้วิจัยตรวจสอบได้นี้เป็นตัวแทนของค่าที่ตรวจพบเสมอของหนูขาวพันธุ์วิสตาร์น้ำหนัก 250-500 กรัม ในประเทศไทย ทุกค่าอยู่ในช่วงใกล้เคียงกันทั้ง 4 กลุ่ม จึงกล่าวได้ว่าเป็นค่าปกติ

สำหรับค่า Cholesterol ของหนูขาวกลุ่มที่ได้รับยาชุมเห็ดเทศ 0.15 และ 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน มีค่าสูงและแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะหนูขาวที่เปลี่ยนแปลงไปในการทดสอบพิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศ

Group	Month	liver fatty change (mild) (Rats)	kidney nephrocalcinosis (Rats)	Lung foriegn body granuloma (Rats)	Heart focalmyocarditis (Rats)
Control	1	3	2	-	-
	2	3	3	1	1
	3	3	3	1	1
	4	3	3	2	1
	5	-	-	-	-
	6	10	14	3	4
	total	22 ♂ 11 ♀ 11	25 ♀ 25	7 ♂ 2 ♀ 5	7 ♂ 3 ♀ 4
0.03	1	2	3	1	-
g/kg/day	2	-	3	-	1
	3	2	2	-	1
	4	3	2	-	1
	5	-	-	-	-
	6	15	13	3	1
	total	22 ♂ 14 ♀ 8	23 ♂ 1 ♀ 22	4 ♂ 2 ♀ 2	4 ♂ 4
0.15	1	1	3	-	-
g/kg/day	2	-	3	-	-
	3	1	3	1	2
	4	-	3	-	-
	5	1	3	-	-
	6	15	11	5	2
	total	18 ♂ 8 ♀ 10	26 ♀ 26	6 ♂ 3 ♀ 3	4 ♂ 2 ♀ 2
0.75	1	1	1	1	-
g/kg/day	2	-	1	-	-
	3	-	3	-	-
	4	1	2	-	-
	5	-	2	-	-
	6	6	12	2	1
	total	8 ♂ 4 ♀ 4	21 ♀ 21	3 ♂ 1 ♀ 2	1 ♂ 1

เดือนที่ 1 ถึง 5 n = 6, เดือนที่ 6 n = 30

จากหนูกลุ่มควบคุมและกลุ่มได้รับยา 0.03 กรัม/กิโลกรัม/วัน ไม่ใช่ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่หนูขาวได้รับยาชุมเห็ดเทศ เป็นเพียงค่าที่ตรวจสอบได้ในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 จากการทดลองที่เคยศึกษามาแล้วพบว่า ค่าของ Cholesterol มีช่วงปกติที่กว้างมาก ระหว่าง 65-153 mg%[18] ซึ่งพอที่จะกล่าวได้ว่าความแตกต่างของ Cholesterol นี้ยังอยู่ในช่วงปกติ การตรวจชันสูตรซากด้วยการดูลักษณะผิดปกติของอวัยวะภายใน น้ำหนักของอวัยวะต่าง ๆไม่พบความผิดปกติใดๆ ส่วนการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่ออวัยวะเหล่านั้นพยาธิสภาพที่พบเห็นได้ค่อนข้างมากคือ ตับหนูขาวมีเซลล์ไขมันเกาะ ซึ่งพบทั้งสองเพศ ในทุกกลุ่ม สำหรับการสะสมของแคลเซี่ยมในเนื้อไต มักพบในหนูทุกกลุ่มเฉพาะเพศเมียเท่านั้น ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในปอด (granuloma) อาจเนื่องจากการกรอกยาพลาดเข้าสู่หลอดลม พยาธิสภาพที่พบและกล่าวมานี้ มิได้เกิดจากพิษของยาชุมเห็ดเทศ มีข้อที่น่าสังเกตคือ หนูขาวทั้งสองเพศทุกกลุ่มที่ได้รับยาชุมเห็ดเทศ อุจจาระไม่เหลว ไม่แสดงอาการอ่อนเพลีย รวมทั้งกลุ่มที่ได้รับยาระบายชุมเห็ดเทศถึง 25 เท่าของขนาดที่ใช้ในการรักษา ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ จนสิ้นสุดการทดลอง

สรุป

จากผลการทดสอบพิษเฉียบพลันของสารสกัดจากใบชุมเห็ดเทศ และผลการทดสอบพิษเรื้อรังของใบชุมเห็ดเทศ เมื่อให้ยาทางปากแก่หนูขาวในขนาด 0.03, 0.15 และ 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานถึง 6 เดือน ไม่พบความเป็นพิษหรืออาการข้างเคียงใด ๆ ในสัตว์ทดลอง ถึงแม้ว่าหนูขาวจะได้รับผงใบชุมเห็ดเทศถึง 5 และ 25 เท่าของขนาดที่ใช้ในการรักษา พอสรุปได้ว่า การรับประทานใบชุมเห็ดเทศในขนาดที่กล่าวถึงนี้ไม่เป็นพิษ มีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้ และได้ข้อมูลวิทยาศาสตร์สนับสนุนการนำใบชุมเห็ดเทศมาใช้เป็นยาได้

ผู้วิจัยใคร่เสนอแนะว่า หากสมุนไพรนี้มีประสิทธิภาพสามารถผลิตเป็นยาที่มีคุณภาพได้มาตรฐานแล้ว น่าจะมีการสนับสนุนนำมาใช้ทดแทนยาแผนปัจจุบันที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ เป็นการประหยัด มีประโยชน์ด้านสาธารณสุขมูลฐาน และอาจนำเข้าสู่ภาคอุตสาหกรรมได้ต่อไป

คำขอบคุณ

โครงการวิจัยพิษของใบชุมเห็ดเทศได้รับทุนสนับสนุนจาก GTZ ประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมัน โดยให้กรงสัตว์ทดลองพร้อมอุปกรณ์จำนวน 100 ชุด และได้รับความอนุเคราะห์จาก กองพิษวิทยาตรวจหาปริมาณโลหะหนักที่เป็นพิษและปริมาณสารเคมีกำจัดแมลง กองวิเคราะห์ยาตรวจหาปริมาณจุลินทรีย์กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร โดยฝ่ายพฤกษเคมี ตรวจหาปริมาณสารสำคัญและฝ่ายพฤกษศาสตร์จัดหาใบชุมเห็ดเทศสำหรับการทดลองครั้งนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมแพทย์แผนโบราณ. 2515. ตำราหลักวิชาเภสัชกรรมแผนโบราณ ปราโมทย์การพิมพ์. นครหลวง กรุงเทพธนบุรี หน้า 117

2. โครงการเผยแพร่เอกลักษณ์ของไทยฯ ของกระทรวงศึกษาธิการ. 2523 ตำรายาจารึกวัดราชโอรสและพระโอสถพระนารายณ์. โรงพิมพ์สำนักเลขาธิการ คณะรัฐมนตรี, กรุงเทพมหานคร หน้า 17.

3. สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน สำนักงานปลัดกระทรวง กระทรวงสาธารณสุข 2530.สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐานสำหรับ

บุคลากรสาธารณสุข. โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, กรุงเทพมหานคร หน้า 74

4. พระเทพวิมลโมลี. 2524. ตำรายากลางบ้าน. โรงพิมพ์มหามกุฏราชวิทยาลัย, กรุงเทพมหานคร. หน้า 140.

5. เสงี่ยม พงษ์บุญรอด. 2519. ไม้เทศเมืองไทย. การพิมพ์ไชยวัฒน์, กรุงเทพมหานคร. หน้า 194.

6. โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ. 2524. ตำราประมวลหลักเภสัช วัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม ราชวรมหาวิหาร. กรุงเทพมหานคร. หน้า 102

7. Rao, J.V.L.N. Seshagiri, Sartry, P.S.R., Rar, R.V. Krishna and Vinaladevi, M. 1975. Occurence of kaempferol and aloe-emodin in the leaves of *Cassia alata*. Curr. Sci. 44 (20): 736-737.

8. Harrison, J. and Garro, C.V. 1977. Study on anthraquinone derivatives from *Cassia alata* L.(Leguminosae) Rev. Peru Bioquim 1 (1) : 31-32.

9. Rai ; P.P. 1978. Anthracene derivatives in leaves and fruits of *Cassia alata* Curr. Sci. 47 : 271-272.

10. Benjamin, T.V. and Lamikanra, A. 1981 . Investigation of *Cassia alata* a plant used in Nigeria in the treatment of skin diseases. Q.J. Crude Drug Res. 19 (2-3) : 93-96.

11. เจริญ อัจฉราฤทธ์, วรเทพ ปัญยายงค์ และเอกชัย รัชตโกมุท. 2526-2527. การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อราของสมุนไพรไทยบางชนิด. โครงการปัญหาพิเศษ คณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยมหิดล.

12. Fuzellier, M.C., Mortier, F. and Lectard, P. 1982. Active antifongigue de *Cassia alata* L. Ann. Pharm. Fr. 40 (4) : 357- 363.

13. ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล, ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1, ธรรกมลการพิมพ์, กรุงเทพฯ, หน้า 120.

14. Villaroya, M.L.E. and Bernal-Santos, R. 1976. A chemical investigation of *Cassia alata* L. (fam. leguminosae). Asian J.Pharm. 3 (1) : 10-12.

15. Hauptmann, H. and Nazario, L.L. 1950. Some constituents of the leaves of *Cassia alata*. J. Am Chem. Soc. 72 : 1492- 95.

16. มงคล โมกขะสมิต,กมล สวัสดีมงคล และประยุทธ สาตราวาหะ, 2513. การศึกษาพิษของสมุนไพรไทย. ว. กรมวิทย์. พ. 12 (2-3-4) : 36-66.

17. Mitruka, B. M., Rawnsley, H.M. and Vadehra, B.V. 1977. Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals. Masson Publishing U.S.A Inc. p. 76.

18. นาถฤดี สิทธิสมวงศ์ , วิเชียร ลีลาสง่าลักษณ์ ทรงพล ชีวะพัฒน์,เอมมนัส หวังหมัด, พัชรินทร์ รักษามั่น และ จรินทร์ จันทรฉายะ. 2533. พิษของขมิ้นชัน. ว. กรมวิทย์ พ.32 (3) : 101-111.

พิษเรื้อรังของหญ้าหนวดแมว

*ทรงพล ชีวะพัฒน์ * , เอมมนัส หวังหมัด * , พัช รักษามั่น * , วิสุทธิ์ อ่อนเถื่อน * และ ปราณี จันทเพ็ชร ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร

** กองพยาธิวิทยาคลินิก

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

หญ้าหนวดแมวเป็นยาสมุนไพร ที่ใช้รักษาโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะร่วมกับการรักษาแผนปัจจุบัน อย่างไรก็ตามข้อมูลด้านพิษวิทยาของสมุนไพรชนิดนี้ยังไม่สมบูรณ์ จึงได้ศึกษาความเป็นพิษระยะยาวของหญ้าหนวดแมวในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ 120 ตัว แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมป้อนน้ำและกลุ่มทดลอง 3 กลุ่ม ป้อนยาหญ้าหนวดแมวขนาด 0.9, 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน (เทียบเท่ากับ 11.25, 112.5 และ 225 เท่าของขนาดที่ใช้ในคนไข้โรคนิ่วในท่อไต) เป็นเวลา 6 เดือน จากการศึกษาพบว่าการเจริญเติบโตและการกินอาหารของหนูทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน อาการทางคลินิกของหนูทุกกลุ่มเป็นปกติ จำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) ที่ขนาดยา 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน ระดับซีรั่มโซเดียมในกลุ่มทดลองทุกกลุ่มต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ผลการตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เด่นชัด อันเนื่องมาจาก ความเป็นพิษของหญ้าหนวดแมว

ABSTRACT

Orthosiphon aristatus Miq. has been used in combination with modern drugs for the treatment of urinary stone diseases. However, currently available toxicological data of this herb are not complete. Therefore, chronic toxicity study of *O. aristatus* Miq. was performed in 120 Wistar rats. The animals were divided into four groups: the treatment groups received infusion of the plant at the doses of 0.9, 9.0 and 18.0 g/kg/day and the control group received water 5 days/week for 6 months. There was no difference in growth and food consumption between groups throughout the study. Clinical signs revealed no abnormalities. Platelet number increased at the dose of 18.0 g/kg/day ($P<0.05$). Serum sodium levels decreased in all treatment groups ($P<0.05$). Histopathological findings showed no evidence of lesions related to the drug toxicity.

Key words : *Orthosiphon aristatus* Miq., Toxicity.

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. 2536; 35 (4) : 213-225.

บทนำ

หญ้าหนวดแมว (*Orthosiphon aristatus* Miq.) เป็นสมุนไพรที่ได้ชื่อว่ามีฤทธิ์ขับปัสสาวะ[1] หลายประเทศในแถบเอเชียใช้ยาชงจากใบเป็นยาขับปัสสาวะ[2] ตำรายาไทยระบุว่า ใช้ทั้งต้นรับประทานเป็นยาแก้ไตพิการ ขับปัสสาวะ[3]และรักษาโรคนิ่ว[4] ในทางการแพทย์หญ้าหนวดแมวสามารถนำมาใช้รักษาโรคนิ่วทางเดินปัสสาวะร่วมกับการรักษาแผนปัจจุบัน จากการศึกษาของนายแพทย์วีระสิงห์ เมืองมั่น ซึ่งได้ทดลองใช้หญ้าหนวดแมวรักษาคนไข้โรคนิ่วในท่อไตจำนวน 23 คน พบว่าปัสสาวะคล่องขึ้นอาการปวดทุเลาลง และนิ่วหลุด 9 ราย หรือร้อยละ 40 ขนาดของนิ่วที่หลุดส่วนมากมีเส้นผ่าศูนย์กลางส่วนแคบน้อยกว่า 0.5 ซม. และนิ่วมักจะหลุดภายใน 3 เดือน[5]

กลไกการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะของหญ้าหนวดแมวนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเนื่องจากสารเคมีที่มีอยู่บางอย่างได้แก่Glycoside orthosiphonin[6], myoinositol[7] และโปแตสเซี่ยมปริมาณสูงที่มีอยู่ในใบ[1]เป็นสารออกฤทธิ์ สัตว์ทดลองที่ได้รับหญ้าหนวดแมว เช่น หนูขาว และสุนัข มี urine output เพิ่มขึ้น[8] ในคนปกติที่ดื่มชาหญ้าหนวดแมวเข้มข้น 0.53 กรัมเปอร์เซ็นต์ พบว่าปัสสาวะในช่วงแรกเป็นด่างเพิ่มขึ้น จึงอาจใช้เป็นตัวลดความเสี่ยงของการเกิดนิ่วชนิดกรดยูริค[9]

สำหรับข้อมูลด้านพิษวิทยานั้น กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้ศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร พบว่าไม่มีพิษ[10] ยุวดีและคณะได้รายงานพิษของหญ้าหนวดแมวว่า มีพิษเฉียบพลันน้อยมากและสัตว์ทดลองทนต่อยาได้ดีเมื่อป้อนสารสกัดวันละ 0.5, 1.0 และ 2.0 กรัม/กิโลกรัม นาน 30 วัน[11] ในการใช้สมุนไพรชนิดนี้เพื่อรักษาโรคนิ่วและป้องกันการเกิดนิ่วซ้ำ จำเป็นต้องรับประทานยานานต่อเนื่อง[5] ถ้าได้รับยามากเกินไปหรือเข้มข้นเกินไป จะมีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ[11] และมีรายงานว่าการดื่มชาหญ้าหนวดแมวมีแนวโน้มส่งเสริมให้มีความเสี่ยงของการเกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลทในคนปกติ[9]

เนื่องจากยังไม่มีผู้ใดทำการศึกษาถึงพิษระยะยาวในสัตว์ทดลองมาก่อน คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาพิษเรื้อรังของหญ้าหนวดแมวในสัตว์ทดลอง เพื่อให้ทราบถึงความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นต่อระบบต่างๆ ของร่างกายและเป็นข้อมูลสนับสนุนการใช้หญ้าหนวดแมวอย่างปลอดภัย

วัตถุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

หนูขาวพันธุ์วิสตาร์ จากสำนักงานสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล น้ำหนัก 50 ถึง 60 กรัม จำนวน 120 ตัว เพศละ 60 ตัว เลี้ยงในห้องสัตว์ทดลองที่มีอุณหภูมิ 25 $\pm$ 1 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ได้รับแสงสว่างวันละ 12 ชั่วโมง ให้อาหารสำเร็จรูป จากบริษัทเจริญโภคภัณฑ์อาหารสัตว์จำกัด และน้ำประปาที่สะอาดไม่จำกัดปริมาณ

สมุนไพร

หญ้าหนวดแมวเก็บในช่วงมีดอก เนื่องจากมีคำแนะนำว่าเป็นระยะเวลาที่พืชให้สารสำคัญสูงสุด[1] จัดหาโดย ฝ่ายพฤกษศาสตร์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร นำมาล้างให้สะอาด ผึ่งและอบแห้งที่ 50 องศาเซลเซียส บดเป็นผงหยาบเพื่อใช้เตรียมยาให้สัตว์ทดลอง

วิธีการศึกษา

การเตรียมยาสำหรับสัตว์ทดลอง

น้ำยาหญ้าหนวดแมวเข้มข้น 9% เตรียมโดยวิธีชง (Infusion) [12] ผงหญ้าหนวดแมวด้วยน้ำร้อน

น้ำยาหญ้าหนวดแมวเข้มข้น 90% เตรียมโดย การระเหยน้ำยา 9% บนหม้ออังไอน้ำ (waterbath) ให้มีปริมาตรลดลง เหลือ 1/10 ของปริมาตรเดิม

การทดสอบพิษเรื้อรัง

สุ่มแบ่งหนูขาวออกเป็น 4 กลุ่ม ประกอบด้วย กลุ่มควบคุม จำนวน 24 ตัว (เพศละ 12 ตัว) ป้อนน้ำปริมาณ 10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม และกลุ่มทดลอง 3 กลุ่มๆ ละ 32 ตัว (เพศละ 16 ตัว) ป้อนน้ำยาหญ้าหนวดแมวขนาด 0.9 กรัม/กิโลกรัม/วัน (ใช้น้ำยา 9 %), 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน (ใช้น้ำยา 90 %) ทุกวันจันทร์ถึงศุกร์ เป็นเวลานาน 6 เดือน ขนาดยาที่ให้หนูขาวคิดเป็น 1, 10 และ 20 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน คือวันละ 45 กรัม[13] โดยคิดว่าคนหนัก 50 กิโลกรัม ขนาดยาสูงสุดถูกกำหนดเป็น 20 เท่า เนื่องจากน้ำยา 90% นับว่ามีความเข้มข้นสูงมากแล้ว ถ้าจะให้ยาขนาดสูงกว่า 20 เท่า ต้องป้อนยามากเกินกว่าปริมาณที่สัตว์ทดลองควรจะได้รับหรือต้องใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นสูงมากจนไม่อาจป้อนยาได้

ในระหว่างดำเนินการทดลองบันทึกน้ำหนักตัว ปริมาณอาหารที่หนูกินสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และสังเกตการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ดังนี้ ลักษณะของขนและผิวหนัง ตา จมูก รูทวาร สีของเยื่อเมือก (mucous membrane) อุจจาระ การหายใจ การเดิน การทรงตัวและพฤติกรรม (หนูที่ตายระหว่างทดลองจะถูกผ่าซากชันสูตร)

เมื่อครบกำหนด ทำการดมสลบหนูด้วยอีเธอร์เจาะเลือดจากหัวใจเพื่อนำไปตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยา ได้แก่ เปอร์เซ็นต์ฮีมาโตคริต, จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดโดยนับจาก counting chamber ค่าทางชีวเคมีคลินิกได้แก่ ระดับของซีรั่มโซเดียมและโปแตสเซียมโดยวิธี Ion Selective Electrode Method [14] โดยใช้เครื่อง NOVA 1, เอนไซม์ 3 ชนิด คือ Alkaline phosphatase (ALP) โดยวิธีของ Bowers และ คณะ [15], Glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) และ Glutamic pyruvic transaminase (SGPT) โดยวิธีของ Henry และคณะ[16], โคเลสเตอรอลรวมโดยวิธี Enzymatic reaction, BUN โดยวิธี Diacetylmonoxime, Creatinine โดยวิธี Jaffe's reaction, Total protein ใช้วิธี Biuret, Albumin ใช้วิธี Dye binding กับ BCG, Globulin โดยหักค่าของอัลบูมินออกจากค่าของโปรตีนรวม และ Total bilirubin ใช้วิธีของ Jendrassik and Grof [14]

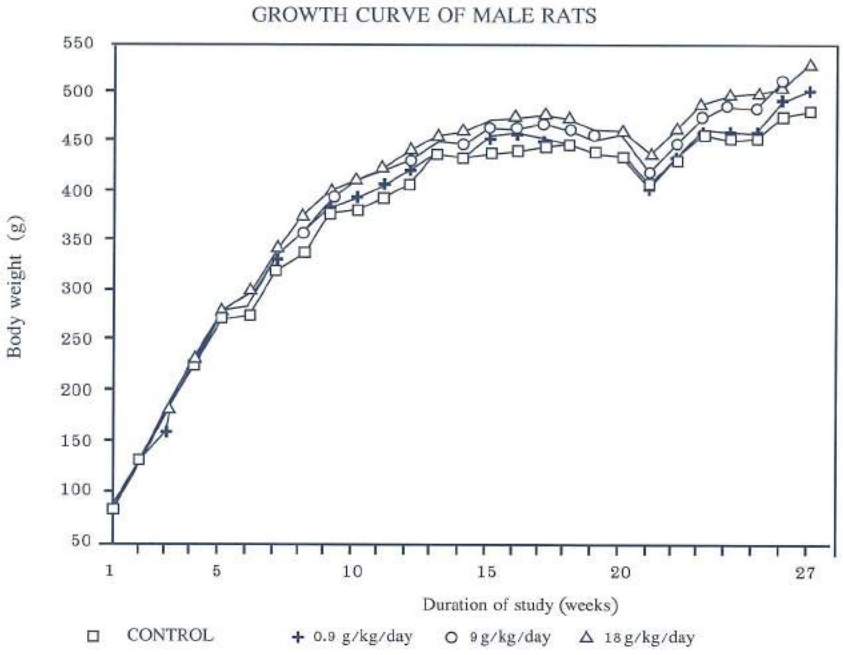
จากนั้นทำการผ่าซากชันสูตร ตรวจหาพยาธิวิการที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (Gross lesions) ของอวัยวะภายในได้แก่ สมอง หัวใจ ปอด หลอดลม ต่อมธัยรอยด์ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ตับ ตับอ่อน ลำไส้ ไต ม้าม กระเพาะปัสสาวะ รังไข่ มดลูกและอัณฑะ โดยพิจารณาจาก ตำแหน่ง รูปร่าง ขนาด สี ลักษณะผิว ลักษณะหน้าตัด และองค์ประกอบ (Texture) ของอวัยวะ ชั่งน้ำหนักสมอง หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต และกระเพาะอาหารเพื่อนำไปคำนวณหาน้ำหนักสัมพัทธ์ จากนั้นเก็บอวัยวะภายใน 10% บัฟเฟอร์ฟอร์มาลิน นำไปผ่านขบวนการเตรียมสไลด์เนื้อเยื่อทางจุลกายวิภาคศาสตร์ ย้อมด้วยสี Hematoxylin และ Eosin เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา โดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา การทดสอบสมมุติฐานใช้ ANOVA และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยวิธี Duncan's New Multiple Range Test ที่ $P<0.05$

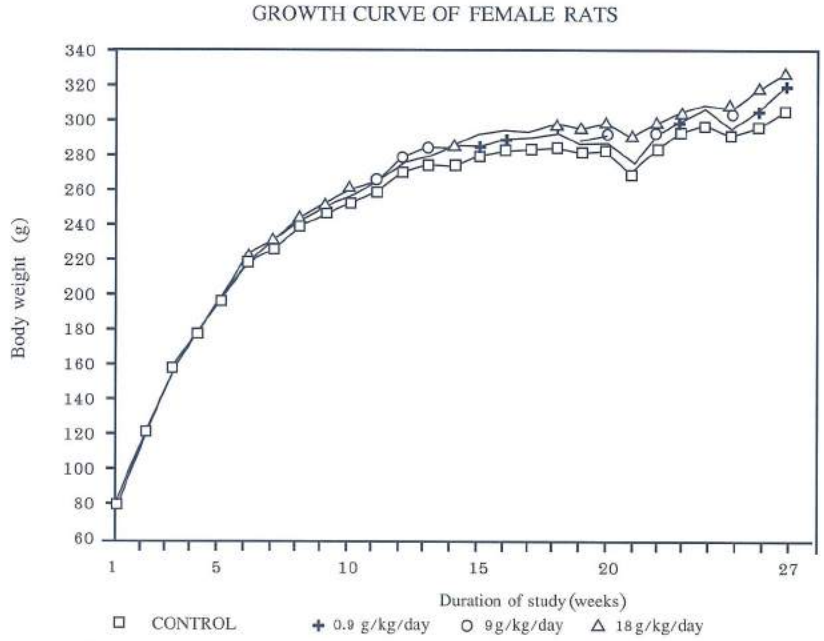
ผล

การเจริญเติบโตและการกินอาหารของหนูขาวเพศผู้และเพศเมียที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6

เดือน ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ภาพที่ 1, 2 และตารางที่ 1) ตลอดการทดลองไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของลักษณะ ขน ผิวหนัง ตา จมูก รูทวาร สีของเยื่อเมือก (mucous membrane) อุจจาระ การหายใจ การเดิน การทรงตัว และพฤติกรรมของหนูทุกกลุ่ม



ภาพที่ 1 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน



ภาพที่ 2 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวและการกินอาหารของหนูขาวที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน

Dose of *O. aristatus* (g/kg/day)	n/sex	Final body weight (g) Mean ± SD	% Difference from control	Food consumption (g/rat/day) Mean ± SD	% Difference from control
Control	12 M	484.7 ± 48.2 NS		18.9 ± 2.5 NS	
0.9	16 M	506.3 ± 45.2 NS	4.1	19.0 ± 3.2 NS	0.5
9.0	12 M	530.3 ± 68.3 NS	9.3	19.0 ± 2.8 NS	0.5
18.0	12 M	531.1 ± 33.5 NS	9.5	19.8 ± 2.9 NS	4.5
Control	12 F	305.2 ± 21.1 NS		13.0 ± 2.3 NS	
0.9	15 F	320.1 ± 38.2 NS	4.9	13.3 ± 2.1 NS	2.3
9.0	14 F	327.5 ± 24.1 NS	7.2	13.9 ± 2.1 NS	6.5
18.0	14 F	326.6 ± 27.4 NS	7.2	14.4 ± 1.9 NS	9.7

NS = No significant difference (P>0.05)

ตารางที่ 2 ผลทางโลหิตวิทยาของหนูขาวที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน

Dose of *O. aristatus* (g/kg/day)	n/sex	Hematocrit % Mean ± SD	White blood cells x 10^2 cells/mm^3 Mean ± SD	Platelet x 10^3 cells/mm^3 Mean ± SD
Control	12 M	48.7 ± 1.6	43.6 ± 4.5	275.8 ± 60.8
0.9	16 M	49.4 ± 1.6	48.7 ± 8.1	263.1 ± 33.0
9.0	12 M	49.3 ± 1.6	49.6 ± 8.7	346.7 ± 50.1
18.0	12 M	49.4 ± 2.0	49.1 ± 10.5	352.2 ± 91.5*
Control	12 F	46.6 ± 2.0	45.1 ± 6.8	277.9 ± 39.9
0.9	15 F	45.8 ± 1.6	40.3 ± 6.4	246.0 ± 49.7
9.0	14 F	47.5 ± 2.0	48.0 ± 9.3	286.8 ± 39.9
18.0	13 F	45.5 ± 1.3	45.8 ± 6.3	345.0 ± 49.7*

*** significantly different from control (P<0.05)**

ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 2) พบว่าหนูทุกกลุ่มมีค่าฮีมาโตคริตและจำนวนเม็ดโลหิตขาวไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม จำนวนเกล็ดเลือดของหนูทั้งสองเพศที่ได้รับยาขนาด 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน สูงกว่าของกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$)

ผลการตรวจซีรั่มชีวเคมี พบว่า ระดับของโปแตสเซียม (เฉพาะเพศผู้), เอนไซม์ ALP, SGOT, SGPT, Cholesterol (เฉพาะเพศเมีย), BUN, Creatinine, Globulin, และ Total bilirubin ในหนูกลุ่มทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) ระดับโซเดียมของหนูกลุ่มทดลองทั้งหมดลดลงจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ซีรั่ม โปแตสเซียมในเพศเมียที่ขนาดยา 0.9 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน ลดลงจากกลุ่มควบคุม ($p<0.05$) ระดับโคเลสเตอรอลในกลุ่มทดลองเพศผู้ลดลงและมีนัยสำคัญที่ขนาดยา 0.9 และ 9.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน ($p<0.05$) ระดับโปรตีนรวมและอัลบูมินในกลุ่มทดลองเพศผู้สูงขึ้นและมีนัยสำคัญที่ขนาดยา 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน ($p<0.05$) รายละเอียดดังปรากฏในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 ผลทางชีวเคมีของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน

Parameters		Dose of *O. aristatus* (g/kg/day)			
		Control	0.9	9.0	18.0
		n = 12	n = 16	n = 12	n = 12
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Sodium	(mmol/l)	158.9 ± 3.1	151.4 ± 1.8*	151.5 ± 1.3*	151.2 ± 1.3*
Potassium	(mmol/l)	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.5	4.8 ± 0.6	4.9 ± 0.5
ALP	(U/l)	111.0 ± 33.5	94.9 ± 39.2	103.7 ± 27.9	110.2 ± 28.3
SGOT	(U/l)	148.6 ± 22.4	157.9 ± 48.4	135.2 ± 36.8	129.5 ± 13.2
SGPT	(U/l)	19.2 ± 4.2	20.1 ± 3.9	19.9 ± 4.3	18.8 ± 12.5
Cholesterol	(mg%)	117.2 ± 18.3	93.6 ± 12.6*	90.7± 23.4*	102.7± 22.4
BUN	(mg%)	23.0 ± 3.5	23.5 ± 3.2	26.8 ± 2.5	26.2 ± 3.0
Creatinine	(mg%)	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1
Total protein	(g%)	6.7 ± 0.2	6.8 ± 0.2	7.0 ± 0.3*	7.1 ± 0.2*
Albumin	(g%)	3.6 ± 0.1	3.8 ± 0.3	4.1 ± 0.1*	4.1 ± 0.1*
Globulin	(g%)	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.4	2.9 ± 0.3	3.0 ± 0.2
Bilirubin	(mg%)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1

* **significantly different from control ($P<0.05$)**

ตารางที่ 4 ผลทางชีวเคมีของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน

Parameters		Dose of *O. aristatus* (g/kg/day)			
		Control	0.9	9.0	18.0
		n = 12	n = 15	n = 14	n = 14
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Sodium	(mmol/l)	168.9 ± 6.9	154.1 ± 5.0*	154.0 ± 4.6*	153.2 ± 2.2*
Potassium	(mmol/l)	4.8 ± 1.2	3.9 ± 0.5*	5.1 ± 1.0	4.0 ± 0.3*
ALP	(U/l)	50.2 ± 12.9	48.8 ± 11.1	56.6 ± 16.3	65.7 ± 24.7
SGOT	(U/l)	162.8 ± 42.8	132.9 ± 16.9	149.1 ± 30.2	133.5 ± 28.5
SGPT	(U/l)	22.6 ± 7.4	19.4 ± 3.8	18.6 ± 7.8	22.4 ± 7.2
Cholesterol	(mg%)	102.6 ± 17.3	109.9 ± 18.8	95.5 ± 8.5	100.8 ± 26.2
BUN	(mg%)	23.7 ± 2.9	24.9 ± 3.6	24.4 ± 3.1	26.9 ± 3.6
Creatinine	(mg%)	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1
Total protein	(g%)	7.2 ± 0.3	7.1 ± 0.3	7.5 ± 0.3	7.4 ± 0.4
Albumin	(g%)	4.2 ± 0.2	4.1 ± 0.2	4.6 ± 0.2*	4.5 ± 0.5
Globulin	(g%)	3.0 ± 0.3	3.0 ± 0.2	2.9 ± 0.2	2.9 ± 0.4
Bilirubin	(mg%)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1

* **significantly different from control (P<0.05)**

ผลการผ่าซากชันสูตรตรวจอวัยวะภายในของหนูกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่มีชีวิตอยู่รอดจนสิ้นสุดการทดลองปรากฏว่า ไม่พบวิการที่มองเห็นด้วยตาเปล่า หนูกลุ่มทดลองที่ตายระหว่างการทดลองก็ไม่พบความผิดปกติใด ๆ ยกเว้นลักษณะปอดอักเสบแบบเนื้อตายที่เกิดจากการสำลักยา หนูเพศเมียกลุ่มทดลองทุกกลุ่มมีน้ำหนักสมองลดลงและมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ที่ขนาดยา 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน ส่วนน้ำหนักม้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทุกขนาดยา ($p<0.05$) น้ำหนักของอวัยวะคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักสัมพัทธ์แสดงไว้ในตารางที่ 5 และ 6

ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา อวัยวะที่ตรวจพบพยาธิสภาพ ได้แก่ ตับ หัวใจ และไต แสดงไว้ในตารางที่ 7 คือ ตับเกิดการเปลี่ยนแปลงแบบไขมัน (fatty change) หัวใจพบกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเป็นหย่อม (focal myocarditis) ไตพบการตกตะกอนของเกลือแคลเซี่ยมในท่อไต (nephrocalcinosis), กรวยไตโป่งพอง (hydronephrosis) และกรวยไตอักเสบเรื้อรัง (chronic pyelonephritis)

ตารางที่ 5 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 100 กรัม) ของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับหญ้าหนวดแมว นาน 6 เดือน

Organs	Dose of *O. aristatus* (g/kg/day)			
	Control	0.9	9.0	18.0
	n = 12	n = 16	n = 12	n = 12
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Brain	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.41 ± 0.05
Heart	0.30 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.29 ± 0.03
Lung	0.39 ± 0.07	0.41 ± 0.06	0.39 ± 0.02	0.42 ± 0.09
Liver	3.38 ± 0.09	3.08 ± 0.38*	3.29 ± 0.17	3.39 ± 0.21
Spleen	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.02
Rt.Kidney	0.29 ± 0.02	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.03	0.29 ± 0.03
Lt.Kidney	0.29 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.29 ± 0.02
Stomach	0.45 ± 0.02	0.46 ± 0.05	0.42 ± 0.05	0.49 ± 0.03

* **significantly different from control (P<0.05)**

ตารางที่ 6 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 100 กรัม) ของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับหญ้าหนวดแมวนาน 6 เดือน

Organs	Dose of *O. aristatus* (g/kg/day)			
	Control	0.9	9.0	18.0
	n = 12	n = 15	n = 14	n = 14
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Brain	0.66 ± 0.04	0.62 ± 0.07	0.60 ± 0.07*	0.61 ± 0.01*
Heart	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.03
Lung	0.49 ± 0.08	0.45 ± 0.01	0.44 ± 0.05	0.43 ± 0.05
Liver	3.36 ± 0.53	3.15 ± 0.29	3.42 ± 0.32	3.24 ± 0.36*
Spleen	0.26 ± 0.03	0.22 ± 0.02*	0.22 ± 0.03*	0.22 ± 0.03*
Rt.Kindney	0.30 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.28 ± 0.06	0.28 ± 0.02
Lt.Kindney	0.37 ± 0.07	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.03	0.28 ± 0.02
Stomach	0.55 ± 0.05	0.53 ± 0.01	0.53 ± 0.08	0.55 ± 0.09

* **significantly different from control (P<0.05)**

ตารางที่ 7 ผลทางจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวที่ได้รับหญ้าหนวดแมว นาน 6 เดือน

Site and Lesions	Dose of *O.aristatus* g/kg/day	Male				Female			
		control	0.9	9.0	18.0	Control	0.9	9.0	18.0
Liver									
- Fatty change (mild degree)		0/12	1/16 (6.2%)	1/12 (8.3%)	3/12 (25%)	0/12	0/15	0/14	0/14
Heart									
- Focal myocarditis		5/12 (41.6%)	2/16 (12.5%)	3/12 (25%)	1/12 (8.3%)	0/12	0/15	0/14	0/13
Kidney									
- Nephrocalcinosis		0/12	0/16	0/12	0/12	1/12 (8.3%)	2/15 (13.3%)	2/14 (7.1%)	3/14 (21.4%)
- Hydronephrosis		2/12 (16.7%)	0/16	0/12	3/12 (25%)	1/12 (8.3%)	2/15 (13.3%)	1/14 (7.1%)	0/14
- Chronic pyelonephritis		0/12	0/16	0/12	0/12	0/12	1/15 (6.7%)	1/14 (7.1%)	1/14 (7.1%)

วิจารณ์

จากการศึกษาพิษเรื้อรังของหญ้าหนวดแมวในหนูขาวเป็นเวลา 6 เดือน โดยป้อนยาขนาด 0.9, 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน เทียบเท่ากับ 1, 10 และ 20 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน[13] หรือคิดเป็น 11.25, 112.5, และ 225 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาคนไข้โรคนิ่วในท่อไต (0.08 กรัม/กิโลกรัม/วัน)[6] พบว่า หญ้าหนวดแมวไม่มีผลยับยั้งหรือกดการเจริญเติบโตและการกินอาหารของหนูขาว ไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติใดๆ หนูกลุ่มทดลองยามีสุขภาพและพฤติกรรมเป็นปกติเช่นเดียวกับหนูกลุ่มควบคุม ผลของหญ้าหนวดแมวต่อค่าทางโลหิตวิทยานั้น พบว่าไม่มีผลรบกวนต่อค่าฮีมาโตคริตและจำนวนเม็ดเลือดขาว แต่เห็นได้ชัดว่ายาขนาด 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน มีผลทำให้จำนวนเกล็ดเลือดของหนูทั้งสองเพศเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุที่ทำให้มีจำนวนเกล็ดเลือดสูง อาจเนื่องมาจากสารสกัดด้วยน้ำร้อนของหญ้าหนวดแมวมีสาร rosmarinic acid[17] ซึ่งมีผู้ทำการศึกษาพบว่าสารตัวนี้มีผลเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดอิสระในกระแสโลหิต (free circulating platelets)[18] ดังนั้นการให้ยาแก่หนูในขนาดสูง 225 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน อาจจะทำให้สัตว์ทดลองได้รับ rosmarinic acid ในขนาดที่มีผลทำให้จำนวนเกล็ดเลือดในกระแสโลหิต

เพิ่มขึ้น

ผลการตรวจค่าพารามิเตอร์ทางชีวเคมีของหนูทุกกลุ่มได้แก่ SGOT, SGPT, ALP, Total protein, Albumin, Globulin และ Total bilirubin บ่งชี้ว่า ตับมีสมรรถภาพในการทำงานปกติไม่มีพยาธิสภาพ ระดับซีรั่มโปรตีนรวมและอัลบูมินที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหนูเพศผู้ที่ขนาดยา 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน อาจเนื่องจากยาหญ้าหนวดแมวในขนาดดังกล่าวทำให้หนูปัสสาวะมากขึ้นจนอาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ ดังนั้นความเข้มข้นของโปรตีนในเลือดจึงเพิ่มขึ้นเพราะมี relative water deficiency ค่า BUN และ Creatinine แสดงให้เห็นว่าไตขับของเสียออกได้ตามปกติ ระดับโคเลสเตอรอลอยู่ในภาวะปกติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับซีรั่มโซเดียมในหนูกลุ่มทดลองลดลงจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญนั้นอาจเนื่องมาจากหญ้าหนวดแมวเป็นยาขับปัสสาวะ ดังนั้นอาจทำให้โซเดียมอิออนถูกขับออกมาในน้ำปัสสาวะมากขึ้น แต่ทั้งนี้ยังขาดข้อมูลสนับสนุนเนื่องจากไม่ได้เก็บปัสสาวะของหนูมาตรวจหาความเข้มข้นของโซเดียมและอิออนต่าง ๆ ระดับซีรั่มโปแตสเซี่ยมที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในหนูเพศเมียกลุ่ม 0.9 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วันนั้นอาจเนื่องจาก variations โปแตสเซียมเป็นอิเลคโตรไลท์ที่มีมากในเซลล์ การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโปแตสเซียมในซีรั่มไม่ได้แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปแตสเซียมทั้งหมดในร่างกาย ในคนพบว่าภาวะโปแตสเซียมต่ำในเลือดจะพบระดับซีรั่มโปแตสเซียมน้อยกว่า 3.5 mmol/l และพบอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเบื่ออาหาร หายใจลำบากและลำไส้เป็นอัมพาต[19,20] แต่ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบอาการเหล่านี้ในหนูทั้งสองกลุ่มดังกล่าว

ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายใน (ตารางที่ 7) พบพยาธิสภาพต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ตับเกิดการเปลี่ยนแปลงแบบไขมัน (fatty change) ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ ส่วนในเพศเมียไม่พบลักษณะ fatty change ที่ตรวจพบครั้งนี้พบเป็นเพียงหย่อมเล็ก (focal) ไม่กระจายทั่ว lobules ของตับ จัดว่าเป็น mild degree ซึ่งไม่รุนแรงจนถึงขั้นที่จะบ่งชี้ว่ายาเป็นพิษต่อตับ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบแบบเป็นหย่อม (Focal myocarditis) ที่พบไม่แตกต่างกันในหนูเพศผู้ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองและพยาธิสภาพนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ[21] การตกตะกอนของเกลือแคลเซี่ยมในท่อไต (nephrocalcinosis) พบได้ในไตของหนูเพศเมียทุกกลุ่ม โดยมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับอาหาร และจัดเป็นความผิดปกติที่เกี่ยวเนื่องจากอายุ (age-related disease)ชนิดหนึ่งที่มีอุบัติการสูงในหนูเพศเมียหลายสายพันธุ์[22] กรวยไตโป่งพอง (hydronephrosis) พบได้ทั้งในหนูกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองบางกลุ่มซึ่งพยาธิสภาพนี้มีโอกาสเกิดขึ้นเองตามธรรมชาติในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ ตั้งแต่ 0 ถึง 61 เปอร์เซ็นต์ สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบ[23] ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาที่พบครั้งนี้ ยังไม่อาจสรุปได้ว่าหญ้าหนวดแมวทำให้เกิดความเป็นพิษ

สรุป

จากการศึกษาพิษเรื้อรังของหญ้าหนวดแมวโดยวิธีป้อนยาแก่หนูขาวในขนาด 0.9, 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน หรือเทียบเท่ากับ 11.25 , 112.5 และ 225 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาคนไข้โรคนิ่วติดต่อกันนาน 6 เดือน แสดงให้เห็นว่า หญ้าหนวดแมวมีแนวโน้มทำให้ส่วนประกอบของเลือดเปลี่ยนแปลงไปจากกลุ่มควบคุมคือ มีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นที่ขนาดยา 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน ค่า

ของโปรตีนรวม อัลบูมินสูงขึ้นในเพศผู้ที่ได้รับยา 9.0 และ 18.0 กรัม/กิโลกรัม/วัน และ โซเดียมอิออน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทุกขนาดยา นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำหนักสมองและม้ามลดลงในหนูเพศเมียที่ได้รับยา แม้ว่าการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองก็ตาม ข้อมูลที่ได้ชี้แนะให้เห็นว่าการรับประทานยาหญ้าหนวดแมวเป็นเวลานานต่อเนื่องอาจมีผลกระทบต่อดุลย์ของอิเลคโตรไลท์และจำนวนเกล็ดเลือด ดังนั้นควรมีการตรวจเลือดทางโลหิตวิทยาและชีวเคมีเพื่อหาความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการใช้ยาหญ้าหนวดแมว

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นางนาถฤดี สิทธิสมวงศ์ หัวหน้าฝ่ายทดลองผลิตและทดสอบความปลอดภัย ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับรูปแบบและขนาดยาที่ใช้ในการทดลอง นายดรุณ เพ็ชรพลาย หัวหน้าฝ่ายพฤกษศาสตร์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ในการจัดหา และตรวจสอบสมุนไพร ที่ใช้ในการทดลอง นายแพทย์สมนึก เจษฎาภัทรกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ช่วยตรวจสอบสไลด์เนื้อเยื่อของหนูทดลอง และนายกมล สวัสดีมงคล ผู้เชี่ยวชาญพิเศษด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (สาขาสมุนไพร) ที่กรุณาตรวจ แก้ไขและให้คำแนะนำในการเขียนรายงาน

เอกสารอ้างอิง

1. ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 2534. ยาและผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพมหานคร. หน้า 22, 308.

2. Perry, LM. And Metzger, J. 1980. Medical plant of East and Southeast Asia : attributed properties and uses. The MIT Press. London. p. 190-191.

3. สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณฯ สำนักวัดพระเชตุพน. 2510. ประมวลสรรพคุณยาไทย(ภาคสอง) โรงพิมพ์อำพลวิทยา กรุงเทพมหานคร หน้า 48.

4. ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 2. ธรรกมลการพิมพ์ กรุงเทพมหานคร. หน้า 204-206.

5. วีระสิงห์ เมืองมั่น และ กฤษฎา รัตนโอฬาร. 2527. การใช้สมุนไพรในโรคระบบปัสสาวะ, วารสารยูโร 8(8) : 7-12.

6. สันติ สุรัชนัติ และอานุภาพ ธรรมพิพิธ. 2514. รายงานการศึกษาเพื่อปริญญาวิทยาศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล.

7. Takumori, F. and Yoshisuke, T. 1972. Isolation of myoinositol Kumis Kutjing. Yakugaku Zasshi 92(8) : 1060-1. through Chemical Abstract 77 : 156304 c (1972).

8. Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health 1990. Manual for cultivation production and utilization of herbal medicines in primary health care. The War Veterans Org. Press. Bangkok. P. 99-101.

9. มยุรี เนิดน้อย และวีระสิงห์ เมืองมั่น 2534. ผลของหญ้าหนวดแมวต่อระดับของสารที่เป็นตัวส่งเสริมและยับยั้งการเกาะกลุ่มรวมตัวของผลึกในปัสสาวะของคนปกติ จดหมายเหตุทางแพทย์ 74(6) : 319-320.

10. รายงานประจำปี 2527 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. หน้า 189.

11. ยุวดี วงษ์กระจ่าง และคณะ 2533. พิษวิทยา

ของหญ้าหนวดแมว วารสารเภสัชวิทยา 12 : 63-69.

12. Martin, E.W., Cook, E.F., Leuallen, E.E., Osol, A. Tice, L.F. and Van Meter, C.T. eds. 1961. Remington 's Practice of Pharmacy. Mack Publishing Company. Pennsylvania. p. 24.

13. กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2533. สมุนไพรพื้นบ้านฉบับรวม. บริษัทเทคซ์แอนด์เจอแน็ล จำกัด. กรุงเทพมหานคร. หน้า 174.

14. ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 2529. หลักวิเคราะห์และปฏิบัติการเคมีคลินิก. พาณิชย์การพิมพ์ กรุงเทพมหานคร. หน้า 121-122, 128-130, 134-138, 143-144, 162-163, 240-243, 250-251.

15. Bowers, G.N., Mc Comb, Jr. and R.B. 1975. Measurement of Total Alkaline Phosphatase Activity in Human Serum. Clin. Chem. 21 (13) : 1988-1995.

16. Henry, R.J., Chiamori, N., Golub, O.J. and Berkman, S. 1960. Revised spectrophotometric methods for the determination of Glutamic Oxalacetic Transaminase, Glutamic Pyruvic Transaminase and Lactic Acid Dehydrogenase. Am. J. Clin. Pathol. of 34(4) : 381-398.

17. Sumaryono W., Proksch P., Wray V., Witte L., and Hartman T. 1991. Qualitative and Quantitative Analysis of the Phenolic Constituents from *Orthosiphon aristatus*, Planta Med. 57 : 176-180.

18. Bult H., Herman A.G. and Rampart M. 1985. Modification of endotoxin-induced haemodynamic and haematological changes in rabbit by methylprednisolone, F (ab') 2 fragments and rosmarinic acid. Br. J. Pharmacol. 84(2) : 317-327.

19. วีกูล วีรานุวัติ และกนกนาถ ชูปัญญา 2525. เคมีคลินิก. พิมพ์ครั้งที่สอง คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร.หน้า 286-292.

20. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล 2529. พยาธิวิทยาคลินิก. โรงพิมพ์เรือนแก้ว กรุงเทพมหานคร. หน้า 178.

21. Thomas, C. 1984. Myocarditis. In : Richter, G.W., eds. Sandritter's color atlas and text book of histophathology 7th ed. Year book medical publishers, Inc. Chicago. p. 69.

22. Kohn, D.F. and Barthold, S.W. 1984. Biology and diseases of rats. In : Fox, J.G., Cohen, B.J. and Loew, F.M., eds. Laboratory Animal Medicine. Academic Press Inc. Orlando p. 118-119.

23. Burton, D.S., Maronpot, R.R. and Howard III, F.L. 1979. Frequency of Hydronephrosis in Wistar Rats. Laboratory Animal Science 29 (5) : 642-644.

ช้าพลู

เจตมูลเพลิงแดง

สะค้าน

หญ้าหนวดแมว

พิษของยาสมุนไพรตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน)

*ปราณี ชวลิตธำรง * , เอมมนัส อัตตวิชญ์ * , พัช รักษามั่น * และ ปราณี จันทเพ็ชร ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ยาแผนโบราณตรีสารประกอบด้วยสมุนไพร 3 ชนิดคือ รากเจตมูลเพลิงแดง รากช้าพลู และเถาสะค้าน ในอัตราส่วนที่ต่างกันแล้วแต่สมุฏฐาน (ปิตตะ วาตะ หรือเสมหะ) จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดด้วย 50% เอธานอล ของสมุนไพรที่เป็นส่วนผสมของยาแผนโบราณตรีสารในหนูถีบจักรพบว่า สารสกัดเจตมูลเพลิงแดงเมื่อให้ทางปาก และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง มีค่า LD_{50} เทียบเท่าผงยาแห้งเท่ากับ 23.2 และ 17.8 ก./กก. ตามลำดับ ส่วนสารสกัดสะค้านและสารสกัดช้าพลูเมื่อให้ทางปากหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีค่า LD_{50} มากกว่า 40 ก./กก. จากการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณตรีสารแก้ปิตตะสมุฏฐาน (สำหรับรักษาอาการป่วยด้วยธาตุไฟในฤดูหนาว) ซึ่งประกอบด้วยรากเจตมูลเพลิงแดง 12 ส่วน รากช้าพลู 4 ส่วน และเถาสะค้าน 8 ส่วน ในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ โดยป้อนยาในขนาด 0.36, 2.88, และ 23.04 ก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 10 วัน หรือคิดเป็น 1, 8 และ 64 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน พบว่าในหนูทั้งสองเพศทุกกลุ่มที่ได้รับยามีการเจริญเติบโตและค่าทางโลหิตวิทยาคือค่าฮีมาโตคริต ค่าจำนวนเม็ดเลือดขาว ค่าจำนวนเกล็ดเลือด ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ส่วนค่าทางชีวเคมีของหนูขาวทุกกลุ่มที่ได้รับยาพบว่ามีค่าครีอาตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญจากการตรวจพยาธิสภาพจากภายนอกของอวัยวะต่าง ๆ และจุลพยาธิวิทยาของตับและไตไม่พบความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากยาตรีสารแก้ปิตตะสมุฏฐาน

กุญแจคำ : ยาสมุนไพร, ตรีสาร

Abstract :

Trisan, a Thai traditional medicine, is composed of three constituents, namely *Plumbago indiga, Piper sarmentosum* and Piper sp. locally called Sa-Karn, at different ratios based on traditional diagnosis of patients. Pitta formula of Trisan, used for the enhancement of the fire element in winter, consists of 12 parts of *Plumbago indica*, 4 part of *Piper sarmentosum* and 8 parts of Piper sp. Acute toxicity study of 50% ethanolic extract of each plant in mice showed that LD_{50} of *Plumbago indica* when given orazlly (p.o.) and subcutaneously (s.c.) were 23.8 and 17.8 g of crude drug/kg of body weight (g/kg), respectively. For both *Piper sarmentosum* and Piper sp., the LD_{50} were more than 40 g / kg p.o. and s.c. In subacute toxicity study of water extract of Pitta formula of Trisan in Wistar rats, the extract was given orally for 10 days at the doses of 0.36, 2.88 and 23.04 g /kg / day, equivalent to, 1, 8 and 64 folds of therapeutic dose, respectively. It was found that the growth rate and hematological

ไทยเภสัชสาร ปีที่ 9 ฉบับที่ 2, 2538, หน้า 93 - 104

parameters, i.e. hematocrits, white blood cell and platelet counts of both male and female rats were not different from those of the controls. Blood chemistry evaluation showed that serum creatinine levels of all Trisan treated groups were significantly higher than that of control group. Gross pathological examination of internal organs and histopathological examination of livers and kidneys showed no abnormalities that could be due to Trisan.

Key words : Traditional medicine, toxicity

บทนำ

ตรีสารเป็นยาแผนโบราณมหาพิกัดซึ่งใช้ในเหมันตฤดู (ฤดูหนาว) มีส่วนประกอบของสมุนไพร 3 ชนิด คือ รากเจตมูลเพลิงแดง รากช้าพลู และเถาสะค้าน อัตราส่วนของสมุนไพรทั้ง 3 ชนิด จะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับกองสมุฏฐานโรค ในกรณีเสมหะสมุฏฐาน (ป่วยด้วยโรคธาตุน้ำในฤดูหนาว) จะมีอัตราส่วนของสมุนไพรดังนี้ รากเจตมูลเพลิงแดง 8 ส่วน รากช้าพลู 12 ส่วน และเถาสะค้าน 4 ส่วน สำหรับตรีสารตำรับแก้วาตะสมุฏฐาน (ป่วยด้วยธาตุลมในฤดูหนาว) มีอัตราส่วนของสมุนไพรดังนี้ รากเจตมูลเพลิงแดง 4 ส่วน รากช้าพลู 8 ส่วนและเถาสะค้าน 12 ส่วน และตำรับแก้ปิตตะสมุฏฐาน (ป่วยด้วยธาตุไฟในฤดูหนาว) จะมีอัตราส่วนของสมุนไพรคือ รากเจตมูลเพลิงแดง 12 ส่วน รากช้าพลู 4 ส่วน และเถาสะค้าน 8 ส่วน[1]

เจตมูลเพลิงแดงหรือไฟใต้ดิน มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Plumbago indica* Linn. เป็นพืชในวงศ์ Plumbaginaceae [2] จากคัมภีร์สรรพคุณรากแก้จตุรกาลเดโชให้บริบูรณ์ ดอกแก้พัทธะปิตตะสมุฏฐาน ใบแก้อพัทธะปิตตะสมุฏฐาน ต้นแก้โลหิตอันบังเกิดแต่กองกำเดา[3] สรรพคุณยาไทย รากใช้เป็นยาบำรุงธาตุและบำรุงโลหิต ขับลมในลำไส้และกระเพาะอาหารให้ผายและเรอ แก้ท้องอืด ท้องเฟ้อ ปวดเสียด แน่นอก ทำให้ร่างกายเกิดความอบอุ่นขึ้น รับประทานมากทำให้แท้งลูก[4] หลายประเทศในเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้ใช้รากเจตมูลเพลิงแดงรับประทานให้แท้งลูก[5] ในรากมีสารสำคัญคือ Plumbagin (5-hydroxy, 2- methy, 1,4-naphthaquinone) ซึ่งมีกลิ่นฉุนและมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อเยื่อเมือก ถ้าถูกผิวหนังจะทำให้ไหม้และเป็นผื่นแดงนอกจากนี้ยังพบว่าสารอนุพันธ์ของ 1,4-naphthaquinone ที่ได้จากการสกัดรากเจตมูลเพลิงแดงด้วยไอน้ำมีฤทธิ์เพิ่มจังหวะและความถี่ในการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของมดลูกหนูขาวที่ได้รับ diethylstilbestrol ก่อนนำมาทดลอง 2 วันและยังมีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน jejunum ของกระต่าย นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กดการทำงานของกล้ามเนื้อห้องบนของหัวใจหนูขาวทำให้เกิด paralized ได้ [6] นอกจากนี้พบว่า plumbagin มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อเยื่อเมือกระบบทางเดินหายใจของหนูขาว หนูตะเภาและกบ[7] มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา เชื้อแบคทีเรีย ทั้งแกรมบวกและแกรมลบได้[8] และมีฤทธิ์เป็น antineoplastic, antimutagen โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่กระตุ้นให้เกิดสารก่อกลายพันธุ์ (mutagen) กับก่อมะเร็ง (carcinogen)[9-11]

ช้าพลู มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Piper sarmentosum* Roxb. สรรพคุณในตำรายาไทย รากแก้คูดเสมหะ ขับเสมหะให้ตกทางทวารหนัก บำรุง

ธาตุขับลมในลำไส้ ทำให้เสมหะแห้ง ต้นแก้อุระเสมหะ แก้เสมหะในทรวงอก ขับเสมหะ ใบทำให้เสมหะงวด ขับเสมหะ ทำให้ เลือดลมซ่าน ดอก ลูก แก้คอเสมหะ ทำให้เสมหะแห้ง ช่วยย่อยอาหาร ขับลมในลำไส้ [3, 12, 13] ในประเทศอินเดียใช้รากในการขับปัสสาวะ [14] จากการศึกษาทางพฤกษเคมีของผลช้าพลูพบว่ามี x -asarone, asaronaldehyde [15], 1-3,4-methylenedioxyphenyl-1E-tetradecene,N-(3-phenylpropanoyl)pyrrole, sarmentine, sarmentosine, β-sitosterol และ pellitorine [16] ในสารสกัดจากใบของช้าพลูด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์พบว่ามี hydrocinnamic acid และ β-sitosterol [17] จากการศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาพบว่าช้าพลู (ไม่ได้ระบุส่วนที่ใช้) สามารถลดการบีบตัวของ ileum ที่ตอบสนองต่อยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น 4 ชนิดคือ acetylcholine, barium chloride, histamine และ dimethyl-4-phenyl-piperazinium iodide [18]

สะค้าน มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ Piper sp. ในตำรายาแผนโบราณ เถาใช้แก้ลมอันบังเกิดในกองธาตุและกองสมุฏฐาน ใบแก้ลมในกองเสมหะโลหิต ผลแก้ลมอันบังเกิดในทรวงอก รากแก้ไข้อันประกอบด้วยอืด ดอกทำลายลมอันมีพิษคือ พิษอัมพฤกษ์แลปัตคาดอันเกิดแก่กองพรรดึก [3]

การศึกษาครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาพิษเฉียบพลันของสมุนไพรซึ่งเป็นองค์ประกอบของตรีสารในหนูถีบจักร และศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของมหาพิกัดตรีสารแก้ปิตตะสมุฏฐานในหนูขาว โดยคิดเป็นส่วนละ 1 สลึงซึ่งเป็นขนาดที่ใช้ในคน (therapeutic dose) และน้ำหนัก 1 สลึงเท่ากับ 3.75 กรัม เนื่องจากการใช้ยาตรีสารนั้นใช้ในรูปของยาต้ม ซึ่งเตรียมโดยต้มยา 1 ชุดแล้วรับประทานติดต่อกัน 5 - 7 วัน ดังนั้นในการทดลอง จึงนำสมุนไพรมาบดเป็นผงหยาบ นำมา reflux แล้วระเหยให้เข้มข้น ขึ้นผลการทดลองครั้งนี้จะทำให้เกิดความมั่นใจในการใช้ยาแผนโบราณตรีสารและทำให้ทราบข้อควรระวังในการใช้ยา

วัสดุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

- การทดสอบพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร (Swiss albino) 300 ตัว (เพศผู้ 150 ตัว เพศเมีย 150 ตัว) น้ำหนักตัว 20±2 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล

- การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลัน ใช้หนูขาว (Wistar rat) 80 ตัว (เพศผู้ 40 ตัวน้ำหนักตัว 230±20 กรัม เพศเมีย 40 ตัว น้ำหนักตัว 200±20 กรัม) จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล นำมาเลี้ยงในห้องทดลองที่อุณหภูมิ 25±1° C ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัทเจริญโภคภัณฑ์อาหารสัตว์ จำกัด และน้ำประปาที่สะอาดไม่จำกัดปริมาณ

สมุนไพร

ซื้อจากร้านขายสมุนไพรและตรวจสอบโดยฝ่ายเภสัชเวท กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร มาล้างให้สะอาด อบแห้งที่ 50° C บดเป็นผงหยาบเพื่อเตรียมสกัดให้สัตว์ทดลอง

วิธีดำเนินการวิจัย

การเตรียมยาสกัดสำหรับการทดลองพิษเฉียบพลัน

นำเจตมูลเพลิงแดง ช้าพลู และสะค้าน ที่บดหยาบ มาแยกสกัดด้วย 50%เอธานอล โดยวิธี reflux นำสารสกัดที่ได้ไประเหยให้เข้มข้นและกำจัดเอธานอลในสารสกัดให้หมดไปโดยใช้เครื่องระเหยภายใต้สุญญากาศ ก่อนการทดลองนำสารสกัดเข้มข้นที่ได้นำมาทำให้เจือจางในความเข้มข้นที่ต้องการโดยใช้น้ำ

การเตรียมยาสกัดสำหรับการทดลองพิษกึ่งเฉียบพลัน

นำเจตมูลเพลิงแดง 12 ส่วน ช้าพลู 4 ส่วน และสะค้าน 8 ส่วน ที่บดหยาบมาต้มสกัดด้วยน้ำ โดยวิธี reflux นำสารสกัดที่ได้ไประเหยให้เข้มข้น โดยใช้เครื่องระเหยภายใต้สุญญากาศ ก่อนทำการทดลองนำสารสกัดเข้มข้นที่ได้มาทำให้เจือจางในความเข้มข้นที่ต้องการโดยใช้น้ำ

การทดสอบพิษเฉียบพลันและหาขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูตายครึ่งหนึ่ง

การหาขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูตายครึ่งหนึ่ง (LD_{50}) ใช้วิธีของ Weil[19] สำหรับสมุนไพรแต่ละชนิดใช้หนู 2 ชุด ๆ ละ 50 ตัว คือ ชุดที่ได้รับสารสกัดทางปาก และชุดที่ได้รับสารสกัดทางใต้ผิวหนังในแต่ละชุด แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 10 ตัว โดยเลือกขนาดของยาเทียบเท่าผงยาแห้งดังนี้ เจตมูลเพลิงแดงให้สารสกัดขนาด 0, 7.90, 11.80, 17.70 และ 26.60 ก./กก. ส่วนช้าพลูและสะค้าน ให้สารสกัดขนาด 0, 11.80, 17.70, 26.60 และ 40.00 ก./กก.

การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลัน

แบ่งหนูขาวออกเป็นกลุ่มโดยวิธีสุ่ม แต่ละกลุ่มประกอบด้วยหนูเพศละ 10 ตัว จำนวน 4 กลุ่ม ขนาดของสารสกัดเทียบเท่าผงยาแห้งที่แต่ละกลุ่มได้รับโดยการป้อนทางปากทุกวันเป็นเวลา 10 วัน คือกลุ่มที่ 1 ขนาด 0.36 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม ต่อวัน (ก./กก./วัน) กลุ่มที่ 2 ขนาด 2.88 ก./กก./วัน กลุ่มที่ 3 ขนาด 23.04 ก./กก./วัน และกลุ่มที่ 4 เป็น กลุ่มควบคุม ป้อนน้ำ 10 มล./กก. ในระหว่างการทดลอง บันทึกน้ำหนักตัว และปริมาณอาหารที่หนูรับประทานทุก 2 วัน และสังเกตการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของสัตว์ทดลอง

เมื่อครบกำหนดเวลาทำการทดสอบ 10 วัน แล้วทำการสลบหนูขาวด้วยอีเธอร์ เจาะเลือดที่เส้นเลือด inferior vena cava เพื่อนำไปตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยา ได้แก่ ค่าร้อยละฮีมาโตคริต จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดโดยนับจาก counting chamber และหาค่าทางชีวเคมี ได้แก่ serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) และค่า serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) โดยวิธีของ Henry และคณะ [20] ค่า alkaline phosphatase (ALP) โดยวิธีของ Bowers และคณะ[21] ค่า creatinine (CR) โดยวิธี Jaffe's reaction ค่า blood urea nitrogen (BUN) โดยวิธี diacetylmonoxime ค่า cholesterol (CHOL) โดยวิธี enzymatic reaction ค่า total protein (TP) โดยวิธี Biuret ค่า albumin (ALB) โดยวิธี dye binding กับ bromcresol green ค่า globulin (GLB) โดยหักค่าของอัลบูมินออกจากโปรตีนรวม [22]

นอกจากนั้นทำการผ่าชากชันสูตรตรวจหาพยาธิสภาพที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (gross lesions) ของอวัยวะภายใน ได้แก่ หัวใจ ไต ปอด หลอดลม ต่อมธัยรอยด์ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ตับ ตับอ่อน ลำไส้ ม้าม กระเพาะปัสสาวะ และอัณฑะ (หรือรังไข่และมดลูก) โดยพิจารณาตำแหน่ง รูปร่าง สี ขนาดของอวัยวะต่าง ๆ นี้ แล้วนำไปชั่งเพื่อคำนวณหาน้ำหนักสัมพัทธ์ จากนั้นเก็บอวัยวะภายในต่าง ๆ ใน 10 % บัฟเฟอร์ฟอร์มาลิน แล้วนำตับและไต ไปเตรียมสไลด์ของเนื้อเยื่อโดยย้อมสี hematoxylin และ eosin เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยสถิติเชิงพรรณนา ทดสอบสมมุติฐานโดยใช้วิธี one-way ANOVA และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยวิธี Duncan Multiple Range test ที่ $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS/PC

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวและการกินอาหารของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
น้ำหนักตัว (ก.)	299.50±16.08	285.20±14.95*	307.90±11.77	293±13.83	207.80±14.26	212.50±13.32	236.10±9.77*	225.20±9.96*
น้ำหนักเปลี่ยนแปลง (ก.)	70.50± 3.34	70.20± 8.85	66.00±5.87	64.40±8.07	21.10±5.84	27.60±9.29	22.10± 6.59	15.50±4.95
อาหารที่หนูขาวกิน (ก./ตัว/วัน)	21.08±0.19	20.27±0.98*	20.13±1.21*	19.84±0.32*	13.36±0.73	13.90±0.81	13.69±0.45	12.23±0.42*

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 2 ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
Hematocrit (%)	45.20±2.82	44.20± 2.39	43.40± 2.63	44.11± 1.17	44.0±1.49	45.60±2.72	44.44± 1.51	44.00± 0.82
White blood Cells $X10^2$ cells/mm^3	43.90±6.40	39.40 ±4.99	46.00±10.92	44.33±11.90	41.9±5.28	40.60± 3.10	40.67± 9.04	39.43 ±10.36
Platelet $X10^2$ cells/mm^3	272.00±34.25	284.00±38.64	273.00±18.29	253.33± 25.50	273.00 ±42.44	270.00± 28.67	256.67 ±31.22	260.00±37.42

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 3 ค่าทางชีวเคมีของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
SGOT (U/I)	79.30± 8.56	134.20±33.95*	85.30± 7.73	87.56±13.56	78.00± 7.45	113.20± 9.75*	76.00± 6.69	78.14±10.33
SGPT (U/I)	23.20± 3.26	37.10± 5.67*	20.70± 3.47	21.67± 0.71	20.90± 4.77	35.40± 3.60*	19.67± 3.28	20.71± 4.82
ALP (U/I)	267.00±82.84	362.80±120.19	355.50±85.73	260.44±114.71	129.90±38.33	170.90±48.45	170.11±43.83	123.14±43.94
Creatinine (mg%)	1.30± 0.16	1.53± 0.21*	1.71± 0.29*	1.71± 0.24*	1.02± 0.11	1.28± 0.16*	1.34± 0.15*	1.54± 0.17*
BUN (mg%)	23.00± 1.56	21.50± 2.17	25.30± 1.77*	23.44± 3.57	23.60± 3.86	25.90± 2.96	29.00± 4.00*	24.29± 5.38
Cholesterol (g%)	71.10± 7.90	79.50±13.04	72.70±14.58	86.22±15.50*	71.90±11.95	63.40± 8.62*	59.11± 4.04	67.29± 7.04
Total protein (g%)	6.12± 0.23	6.25± 0.19	6.06± 0.25	6.33± 0.38	6.17± 0.29	6.22± 0.19	6.49± 0.35	6.69± 0.50*
Albumin (g%)	3.82± 0.16	3.75± 0.09	4.15± 0.15*	4.14± 0.24*	4.01± 0.14	4.05± 0.27	4.45± 0.22*	4.64± 0.39*
Globulin (g%)	2.30± 0.20	2.50± 0.22	1.91± 0.17*	2.19± 0.30	2.15± 0.21	2.16± 0.22	2.04± 0.25	2.05± 0.37

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ผลการวิจัย

1. **ผลการทดสอบพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร** พบว่าค่า LD_{50} ขนาดเทียบเท่าผงยาแห้งของแต่ละสมุนไพรเป็นดังนี้

เจตมูลเพลิงแดง เมื่อให้สารสกัดทางปาก LD_{50} เท่ากับ 23.2 ก./กก. (20.4-26.4 ก./กก.) และ 17.8 ก./กก. (14.8-21.3 ก./กก.) เมื่อฉีดสารสกัดทางใต้ผิวหนัง

ช้าพลู และสะค้าน LD_{50} มากกว่า 40.0 ก./กก. ทั้งเมื่อให้สารสกัดทางปากและฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง

2. **ผลการทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันในหนูขาว** พบว่า

การเจริญเติบโตและการกินอาหาร (ตารางที่ 1)

พบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาด 0.3 ก./กก./วัน มีน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำในเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาด 23.04 และ 2.88 ก./กก./วัน มีน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำ

ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยา(ตารางที่ 2)

พบว่าในหนูเพศผู้และเพศเมีย ทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าฮีมาโตคริต จำนวนเม็ดเลือดขาว และจำนวนเกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำ

ผลการตรวจชีรั้มทางชีวเคมี (ตารางที่ 3)

พบว่าในหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 0.36 ก./กก./วัน มีค่า SGOT และ SGPT สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม มีค่าครีอาตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีค่า BUN สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่าอัลบูมินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีค่าโคเลสเตอรอลสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีค่ากลอบูลินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน และ 0.36 ก./กก./ วันมีค่าโคเลสเตอรอลต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และหนูที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีค่าโปรตีนรวมสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการผ่าซากชันสูตรของหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่มีชีวิตรอดจนสิ้นสุดการทดลอง

พบว่าไม่ปรากฏความผิดปกติใด ๆ ที่มองเห็นด้วยตาเปล่าในหนูทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดและกลุ่มควบคุม ส่วนอวัยวะภายในเมื่อคำนวณเป็นน้ำหนักสัมพัทธ์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม (ตารางที่ 4) พบว่าน้ำหนักสัมพัทธ์ของหัวใจและไตข้างซ้ายของหนูขาวทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก.วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะปัสสาวะมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนหนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตข้างขวา กระเพาะอาหารและปอด น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 23.04 และ 0.36

ตารางที่ 4 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) ของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
หัวใจ	3.50 ± 0.20	3.59 ± 0.34	3.25 ± 0.21*	3.47 ± 0.20	3.43 ± 0.18	3.49 ± 0.17	3.17 ± 0.12*	3.57 ± 0.20
ไตข้างขวา	3.84 ± 0.28	4.11 ± 0.22	3.70 ± 0.32	3.88 ± 0.41	3.66 ± 0.32	3.77 ± 0.33	3.39 ± 0.22*	3.67 ± 0.17
ไตข้างซ้าย	3.69 ± 0.17	3.84 ± 0.20	3.35 ± 0.15*	3.64 ± 0.25	3.42 ± 0.28	3.53 ± 0.19	3.17 ± 0.21*	3.46 ± 0.16
กระเพาะปัสสาวะ	0.35 ± 0.12	0.30 ± 0.40	0.42 ± 0.07	0.50 ± 0.13*	0.13 ± 0.07	0.41 ± 0.10*	0.38 ± 0.06	0.42 ± 0.10*
ตับ	44.01 ± 2.16	46.75 ± 2.22*	41.27 ± 1.40*	44.02 ± 2.72	39.79 ± 1.50	40.96 ± 3.19	37.95 ± 1.97	39.80 ± 2.69
ม้าม	3.04 ± 0.25	3.36 ± 0.30	3.15 ± 0.41	3.23 ± 0.38	2.87 ± 0.23	3.01 ± 0.29	2.69 ± 0.28	3.19 ± 0.54
กระเพาะอาหาร	5.39 ± 0.34	5.30 ± 0.40	5.11 ± 0.34	5.56 ± 0.43	6.33 ± 0.52	5.96 ± 0.63	5.09 ± 0.41*	6.46 ± 0.87
ปอด	5.31 ± 1.35	5.34 ± 0.33	4.80 ± 0.48	5.23 ± 0.86	5.73 ± 0.54	6.16 ± 0.22	4.93 ± 0.52*	5.52 ± 0.73

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์ทางด้านจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

		เพศผู้				เพศเมีย			
		ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
organ	**lession**	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
Liver	Fatty change	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 10%	2/10 20%	0/10	0/10
Kidney	Nephrocalcinosis	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10 60%	6/10 60%	8/10 80%	5/10 50%
	Hydrocalyx	0/10	0/10	2/10 20%	3/10 30%	0/10	0/10	0/10	0/10
	Chronic pyelonephritis	1/10 10%	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

ก./กก./วันมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะปัสสาวะมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา (ตารางที่ 5)

พบว่าในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน ปรากฏ hydrocalyx ที่ไต 20% และ 30% ตามลำดับ ในหนูเพศเมียกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัด 0.36, 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน ปรากฏ Nephrocalcinosis ที่ไต 60%, 60%, 80% และ 50% ตามลำดับ

วิจารณ์และสรุป

หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.36, 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน กินอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการเจริญเติบโตของหนูขาวทั้งสองเพศโดยพิจารณาจากค่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น พบว่าไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม การตรวจค่าทางโลหิตวิทยาพบว่า ในหนูทั้งสองเพศทุกกลุ่มที่ได้รับยามีค่า ฮีมาโตคริต จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม การตรวจซีรั่มทางชีวเคมีพบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่าครีอาตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ อาจเกิดจากการขับถ่ายครีอาตินินทางปัสสาวะลดลงเนื่องจากสารสกัดมีผลต่อไต [22] ในหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่าอัลบูมิน สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญอาจเกิดจากการสังเคราะห์ในตับเพิ่มมากขึ้น

ส่วนการเปลี่ยนแปลงของระดับ SGOT, SGPT, BUN, cholesterol, โปรตีนรวม และกลอบูลินที่พบในหนูบางกลุ่มที่ได้รับสารสกัดนั้นเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เป็นไปตาม dose response คือไม่เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับเพิ่มขึ้น แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นดังกล่าวไม่น่าจะเกิดเนื่องจากผลของสารสกัด

ในหนูทั้งสองเพศไม่พบสิ่งผิดปกติของอวัยวะภายในต่าง ๆ การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับและไต พบว่าในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน มีโอกาสเกิด hydrocalyx ได้ 20% และ 30% การใช้ยาแผนโบราณตรีสารเป็นการใช้เพื่อปรับธาตุในระยะที่เปลี่ยนฤดูเท่านั้น และใช้เพียงยาต้มหม้อเดียว ดังนั้นการใช้ในระยะสั้นจึงไม่น่าเกิดพิษได้ และนอกจากนี้หากนำยาตรีสารไปใช้ประกอบยาแผนโบราณสูตรอื่น ๆ ปริมาณยาตรีสารก็จะน้อย ดังนั้นโอกาสเกิดพิษก็จะมีน้อย อย่างไรก็ตามหากใช้ยาตรีสารติดต่อกันเป็นระยะเวลานานควรมีการตรวจดูการทำงานของตับและไตด้วย

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายเภสัชเวท กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ในการจัดซื้อและตรวจสอบสมุนไพร **นายแพทย์สมนึก เจษฎาภัทรกุล** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในการตรวจสอบสไลด์เนื้อเยื่อของหนูทดลอง **นางสาวอัญชลี จูฑะพุทธิ** ฝ่ายเภสัชวิทยา ในการตรวจสอบและแก้ไขเอกสาร **นายดรุณ เพ็ชรพลาย** ผู้อำนวยการกองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรที่สนับสนุนให้คำแนะนำ

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์ไทยเดิม (2535) ตำราการแพทย์แผนไทยเดิม ฉบับที่ 1 หน้า 412 มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์ไทยเดิม อายุรเวทวิทยาลัย (ชีวกโกมารภัจจ์) โรงพิมพ์สามเจริญพาณิช
2. เต็ม สมิตินันท์ (2523) ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย (ชื่อพฤกษศาสตร์ ชื่อพื้นเมือง) หน้า 265, 268 ฟันนี่พับลิชชิ่ง, กรุงเทพฯ
3. โรงเรียนแพทย์แผนไทย วัดพระเชตุพนวิมล

มังคลารามราชวรมหาวิหาร พระนคร (2504) แพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ เล่ม 1 หน้า 428-429 โรงพิมพ์มหามกุฏราชวิทยาลัย, กรุงเทพฯ

4. ผล แพทย์ธเนศวร (2507) ประมวลสรรพคุณยาไทย ภาค 1 สมาคม ร.ร. แพทย์แผนไทย สำนักวัดพระเชตุพนฯ (วัดโพธิ์) ท่าเตียน พระนคร

5. Perry, L.M. (1980) Medicinal Plant of East and Southeast Asia p 317 MIT Press, Massachusetts.

6. Jaiarg, P., Jindavijuksna, B. and Cheunkunakorn, N. (1977) Effect of jetamulpleungdaeng *(Plumbago indica* L. *)* on the isolated smooth muscle and cardiac muscle. *Mahidol Annual Abstract* 1977 p. 337 Mahidol University , Bangkok, Thailand.

7. Tummin Katti, M.C. and Patwardhan,V.N. (1932) Chemical examination of the root bark of *Plumbago rosea* Linn. *J. Indian Inst. Sci.* 15A, 9-16. Through Chemical Abstract 26: 48215.

8. Tojirakran, T. and Chumsri, P. (1986) The antimicrobial activity of 'Plumbagin' from root of *Plumbago rosea* : I in vivo activity against standard strains of micro-organisms, clinical isolates of common pathogenic bacteria and *Neisseria gonorrhoea. Mahidol Annual Abstract* p 310 Mahidol University, Bangkok. Thailand.

9. Tepsuwan, A., Siripong, P. and Rojanapo, W.(1989) Plumbagin : A study of mutagenicity, antimutagenicity and its mechanism of action. *Research Abstracts in Genetic Toxicology.* The 2nd Southeast Asian workshop on short term assays for detecting environmental mutagens, carcinogen and teratogens. Feb 6-17 1989. p. 12 Bangkok-Chiang Mai, Thailand

10. Siripong, P. *et al.* (1989) Search for antineoplastic, mutagenic and antimutagenic constituents from Thai medicinal plants. *Research Abstracts in Genetic Toxicology.* The 2nd Southeast Asian workshop on short term assays for detecting environmental mutagens, carcinogen and teratogens. Feb 6-17, Bangkok- Chiang Mai, Thailand

11. Rojanapo, W., Tepsuwan, A. and Siripong, P. (1989) Mutagenicity and antimutagenicity of Thai medicinal plants. *Research Abstracts in Genetic Toxicology.* The 2nd Southeast Asian workshop on short term assays for detecting environmental mutagens, carcinogen and teratogens. Feb 6-17, p 10 Bangkok-Chiang Mai, Thailand

12. แพทย์ศาสตร์สังเคราะห์ เล่มที่ 2 (2505) หน้า 333 พิมพ์ที่ โรงพิมพ์เลี่ยงเซียง จงเจริญ, พระนคร

13. วุฒิ วุฒิธรรมเวช (2537) เภสัชกรรมไทย รวมสมุนไพร หน้า 113-114 พิมพ์ที่ โอ.เอส พริ้นติ้งเฮ้าส์, กรุงเทพฯ

14. Chopra, R.N., Nayar, S.L., and, Chopra, I.C. (1956) Glossary of Indian Medicinal Plants p 194. Council of Scientific & Industrial Reseasch, New Delhi.

15. Likhitwitayawuid, K. *et al.* (1988) x-Asarone and asaronaldehyae *in Piper sarmentosum. J. Sci. Soc.* Thailand. 44, 77-79.

16. Likhitwitayawuid, K. *et al.* (1987) Studies on Thai medicinal Plants. Part V. Structural

elucidation and synthesis of new components isolated from *Piper sarrmentosum* (Piperaceae). *Tetrahedron*, 43(16), 3689-93.

17. Niamsa, N. and Chantrapromma, K. (1983) Chemical constituents of *Piper sarmentosum*, Roxb. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 5 (2), 151-2.

18. โสภิต ธรรมอารี และคณะ (2528) ฤทธิ์ของยาสมุนไพร 30 ชนิดที่มีสรรพคุณในการรักษาโรคท้องร่วงและบิดต่อการบีบตัวของลำไส้เล็กของหนูตะเภา จุฬาลงกรณ์เวชสาร 29(1) น. 39-51

19. Weil, S.C. (1952) Tables for convenient calculation of Median Effective Dose (LD_{50} or ED_{50}) and instructions in theirs use. *Biometrics*. 8, 249-263.

20. Henry, R.J., Chaimori, N., Golug, O.J. and Berkman, S. (1960) Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase and lactic acid dehydrogenase. *Am. J. Clin. Path.* 34 (4), 381-398

21. Bowers, G.N., Mc Comb Jr. and R.B. (1975) Measurement of total alkaline phosphatase activity in hunman serum. *Clin. Chem.* 21 (3), 1988-1995.

22. วีกูล วีรานุวัติ และ กนกนาถ ชูปัญญา (2525) เคมีคลินิก หน้า 226, 229, 263, 441, 451 พิมพ์ครั้งที่ 2 คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

การศึกษาพิษของใบฝรั่ง

Toxicity Study of *Psidium guajava* Linn. Leaves.

*เอมมนัส อัตตวิชญ์ * , ปราณี ชวลิตธำรง * , พัช รักษามั่น * และ ปราณี จันทเพ็ชร ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร

** กองพยาธิวิทยาคลินิก

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ใบฝรั่งเป็นพืชสมุนไพรที่ใช้เป็นยารักษาอาการท้องเสีย ปัจจุบันยังไม่เคยมีการรายงานด้านพิษวิทยาของยาสมุนไพรชนิดนี้ คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร และพิษเรื้อรังในหนูขาว โดยให้สารสกัดใบฝรั่งในหนูถีบจักรทางปาก คำนวณหาขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 (LD_{50}) พบว่า มากกว่า 20.0 ก./กก. การศึกษาพิษเรื้อรังใช้หนูขาว 128 ตัวทั้งสองเพศ แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุมป้อนน้ำกลั่นและกลุ่มทดลอง 3 กลุ่ม ป้อนสารสกัดใบฝรั่งขนาด 0.2, 2.0 และ 20.0 ก./กก./วัน (เทียบเท่ากับ 1, 10 และ 100 เท่า ของขนาดที่ใช้รักษาคนไข้ท้องเสีย) ตามลำดับ เป็นเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าหนูเพศผู้กลุ่มได้รับยามีน้ำหนักตัวลดลง การกินอาหารของหนูทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน ไม่พบพฤติกรรมที่ผิดปกติของหนูทุกกลุ่ม ในหนูเพศผู้พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาว, ระดับเอ็นไซม์ ALP, SGPT และซีรั่ม BUN เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) ระดับซีรั่มโซเดียม และ Cholesterol ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) ซึ่งบ่งชี้ถึงความเป็นพิษต่อตับ ในหนูเพศเมียพบว่าระดับซีรั่มโซเดียม โปแตสเซียม และ อัลบูมินเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) ส่วนจำนวนเกล็ดเลือดและซีรั่มโกลบูลินลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองทุกกลุ่มมีน้ำหนักตับและม้ามเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) ผลการตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยาของหนูเพศผู้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงแบบไขมันของตับและกรวยไตโป่งพอง พบได้ทั้งในหนูกลุ่มควบคุมและหนูกลุ่มทดลอง ในหนูเพศเมียกลุ่มทดลองพบการเปลี่ยนแปลงของไต 2 ลักษณะคือ การตกตะกอนของเกลือแคลเซียมในท่อไตและกรวยไตอักเสบเรื้อรัง จากผลการศึกษาชี้แนะให้เห็นว่าควรใช้ใบฝรั่งในปริมาณและเวลาที่กำหนด เพื่อเป็นการใช้ใบฝรั่งเป็นยาสมุนไพรรักษาโรคท้องเสียได้อย่างปลอดภัย

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. 2538; 37(4) : 289-305.

ABSTRACT

Guava leaf is traditionally used as an antidiarrheal drug. Since toxicological data have not been reported, acute toxicity study in mice and chronic toxicity study in rats were performed. In acute toxicity study, LD_{50} of water extract of guava leaves given orally in mice was more than 20.0 g/kg.

For chronic toxicity study, 128 rats of both sexes were divided into four groups. The control group received distilled water orally and the three treatment groups received the extract of guava leaves at the dose of 0.2, 2.0 and 20.0 g/kg/day (equivalent to 1, 10 and 100 times of usual therapeutic dose for the treatment of diarrhea) for 6 months. Body weight gains of male rats in all guava-treated groups were significantly lower than that of the control group while there was no difference in food consumption among all groups. Behavior and symptom were normal. There were significant increase ($P<0.05$) in WBC, ALP, SGPT levels and serum level of BUN in male rats whereas serum sodium and cholesterol levels were reduced ($P<0.05$) indicating signs of hepatotoxicity. In guava-treated female rats, however, serum sodium, potassium and albumin levels were significantly increased ($P<0.05$) whereas platelets and serum globulin levels were significantly decreased. In male rats, liver weights and spleen weights of the treated groups were increased significantly ($P<0.05$). Histopathological determinations showed mild degree of fatty change and hydronephrosis in both control and treated groups of male rats but nephrocalcinosis and chronic pyelonephritis were observed in some guava-treated female rats.

The results of this toxicity study suggested that for the safe use of guava leaves as an antidiarrheal drug, the recommended dose and duration of treatment should not be exceeded.

Key words : *Psidium guajava* Linn., Toxicity.

บทนำ

ฝรั่ง (*Psidium guajava* Linn.) หรือ มะมั่น, มะก้วยกา (ภาคเหนือ), บักสีดา (ภาคอิสาน), ย่าหมู, ยามู (ใต้), มะมุ่น (สุโขทัย, ตาก), มะแกว (แพร่) เป็นพืชสมุนไพรวงศ์ Myrtaceae ใบและผลดิบมีสารแทนนินที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ ใช้รักษาอาการท้องเสีย[1] ประเทศเขตร้อนหลายประเทศได้ศึกษาวิจัยพบว่า สารสกัดของใบฝรั่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคระบบทางเดินอาหารในคน[2] ได้แก่ *Salmonella typhi, Sal. enteritidis, Shigella dysenteriae, Shig. flexneri* และ *Escherichia coli*[3] และยังพบว่ามีฤทธิ์ลดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาอีกด้วย[4][5] สำหรับในบ้านเรานิยมใช้ใบฝรั่งเป็นสมุนไพรพื้นบ้านรักษาอาการท้องเสีย โดยตำรายาไทยกล่าวถึงสรรพคุณว่าใช้ใบหรือผลดิบโขลกพอแหลกต้มน้ำดื่มแทนชา แก้อาการท้องเสีย[6]

ใบฝรั่งมีส่วนประกอบทางเคมี เช่น psidiolic acid, guajavolic acid,[7] β -sitosterol,[8] quercetin, guajaverin, leucocyanidine,

amritoside, [9] sesquiguavaene, [10] catechol, pyrocatechol, tannin, [11] amino acids[12] และน้ำมันหอมระเหย[13] กลไกการออกฤทธิ์แก้อาการท้องเสียอย่างหนึ่งของสารสกัดใบฝรั่ง อาจเกิดจากสาร quercetin ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ในระบบทางเดินอาหารทำให้ลดการบีบตัวของลำไส้เล็ก[5][14]และลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่[15]นอกจากนี้สารแทนนินยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดอาการท้องเสีย[1][2]อาจช่วยเสริมฤทธิ์กันในการรักษาอาการท้องเสียในคนของสารสกัดใบฝรั่งได้อีกด้วย

ฝรั่งเป็นพืชที่ขึ้นได้ทั่วไปทุกภาคของประเทศไทย จึงหาง่ายและราคาถูก นอกจากนี้สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน (สสม.) ยังสนับสนุนให้ใช้ฝรั่งเป็นหนึ่งในพืชสมุนไพรจำนวน 66 ชนิด[1] เป็นยาสมุนไพรพื้นบ้านเพื่อการพึ่งตนเองโดยใช้สำหรับแก้อาการท้องเสีย แต่เนื่องจากยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาหาความเป็นพิษของสารสกัดใบฝรั่ง ซึ่งจะเป็นข้อมูลสำคัญในการที่จะสนับสนุนให้ใช้ใบฝรั่งมาเป็นยาต่อไป คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาพิษของสารสกัดใบฝรั่งในสัตว์ทดลองเพื่อให้ทราบถึงพิษเฉียบพลันและพิษระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย และเป็นข้อมูลสนับสนุนการใช้ใบฝรั่งเป็นยาได้อย่างปลอดภัยต่อไป

วัตถุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

หนูถีบจักรพันธุ์ ICR จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล น้ำหนัก 20 ± 2 กรัม จำนวน 60 ตัว เพศละ 30 ตัว หนูขาวพันธุ์วิสตาร์ จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล น้ำหนัก 120 ± 10 กรัม จำนวน 128 ตัว เพศละ 64 ตัว เลี้ยงในห้องสัตว์ทดลองที่มีอุณหภูมิ 25 ± 1 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ได้รับแสงสว่างวันละ 12 ชั่วโมง ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัทเจริญโภคภัณฑ์อาหารสัตว์จำกัด และน้ำประปาที่สะอาดไม่จำกัดปริมาณ

สมุนไพร

ใบฝรั่งเก็บในช่วงใบแก่ เนื่องจากมีคำแนะนำว่าเป็นระยะเวลาที่พืชให้สารแทนนินสูงสุด[1] จัดหาโดยฝ่ายพฤกษศาสตร์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร นำมาล้างให้สะอาด ผึ่งและอบแห้งที่ 50 องศาเซลเซียส บดเป็นผงหยาบเพื่อใช้เตรียมสารสกัดให้สัตว์ทดลอง

วิธีการศึกษา

การเตรียมสารสกัดใบฝรั่งสำหรับสัตว์ทดลอง

นำใบฝรั่งที่บดเป็นผงหยาบมาต้มสกัด (reflux) ด้วยน้ำกลั่นนาน 2 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง นำสารสกัดที่ได้ทั้งหมดมาระเหยแห้งด้วยเครื่องระเหยแห้งภายใต้สุญญากาศ (rotary evaporator) และ ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นเป็น 1:1 จากการตรวจหาสารสำคัญทางพฤกษเคมี พบว่ามีสารแทนนิน 10.44% (w/w)

การทดสอบพิษเฉียบพลัน

ทดสอบพิษเฉียบพลันตามวิธี Weil[16] โดยทดสอบพิษของสารสกัดทางปาก ใช้หนูถีบจักรเพศละ 30 ตัว ทั้งสองเพศ ขนาดที่ให้ คือ 3.9, 5.9, 8.9, 13.3 และ 20.0 กรัมของผงสารสกัด/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม (ก./กก.) สำหรับกลุ่มควบคุมให้น้ำกลั่น เฝ้าดูอาการที่เปลี่ยนแปลงในระยะ 5 ชั่วโมงแรกอย่างใกล้ชิด บันทึกอาการผิดปกติและจำนวนหนูที่ตายในระยะเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง และคำนวณหาขนาดของยาที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 (LD_{50})

การทดสอบพิษเรื้อรัง

สุ่มแบ่งหนูขาวออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 32 ตัว (เพศละ 16 ตัว) ประกอบด้วย กลุ่มควบคุม ป้อนน้ำกลั่นปริมาณ 10.0 มล./กก./วัน และกลุ่มทดลอง 3 กลุ่ม ป้อนสารสกัดใบฝรั่งเทียบเท่าผงยา 0.2, 2.0 และ 20.0 ก./กก./วัน ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลานาน 6 เดือน ขนาดของยาที่ให้หนูขาวคิดเป็น 1, 10 และ 100 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน ซึ่งระบุให้ใช้ใบฝรั่งวันละ 10 กรัม[1] โดยคิดว่าคนหนัก 50 กิโลกรัม

ในระหว่างดำเนินการทดลอง บันทึกน้ำหนักตัวและปริมาณอาหารที่หนูกินสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และสังเกตการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ดังนี้ ลักษณะของขนและผิวหนัง ตา จมูก รูทวาร สีของเยื่อเมือก (mucous membrane) อุจจาระ การหายใจ การเดิน การทรงตัว และพฤติกรรม (หนูที่ตายระหว่างการทดลองจะถูกนำมาผ่าชากชันสูตร) เมื่อครบกำหนดทำการดมสลบหนูด้วยอีเธอร์ เจาะเลือดจากหัวใจเพื่อนำไปตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยา ได้แก่ เปอร์เซ็นต์เม็ดเลือดแดงอัดแน่น (Hematocrit), จำนวนเม็ดเลือดขาว (White blood cells) และ เกล็ดเลือด (Platelets) โดยนับจาก counting chamber ค่าทางชีวเคมีคลินิคได้แก่ ระดับของซีรั่มโซเดียมและโปแตสเซียม โดยวิธี Ion Selective Electrode Method[17] โดยใช้เครื่อง Automated Sodium/Potassium Analyzer รุ่น NOVA1 (ของ NOVABIOMEDICAL, USA) เอนไซม์ 3 ชนิด คือ Alkaline phosphatase (ALP) โดยวิธีของ Bowers และคณะ[18] , Glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) และ Glutamic pyruvic transaminase (SGPT) โดยวิธีของ Henry และคณะ[19] , Total cholesterol โดยวิธี Enzymatic reaction, BUN โดยวิธี Diacetylmonoxime, Creatinine โดยวิธี Jaffe's reaction, โปรตีนรวม ใช้วิธี Biuret, อัลบูมิน ใช้วิธี Dye binding กับ BCG, โกลบูลิน ได้จากการหักค่าของอัลบูมิน ออกจากค่าของโปรตีนรวม[17]

จากนั้นทำการผ่าชากชันสูตร ตรวจหาพยาธิวิการที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (Gross lesions) ของอวัยวะภายในได้แก่ สมอง หัวใจ ปอด หลอดลม ต่อมธัยรอยด์ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ตับ ตับอ่อน ลำไส้ ไต ม้าม กระเพาะปัสสาวะ รังไข่ มดลูก และอัณฑะ โดยพิจารณาจาก ตำแหน่ง รูปร่าง ขนาด สี ลักษณะผิว ลักษณะหน้าตัดและองค์ประกอบ (Texture) ของอวัยวะ ชั่งน้ำหนักอวัยวะต่างๆ และเก็บอวัยวะใน 10% Phosphate buffer formalin นำไปผ่านขบวนการเตรียมสไลด์เนื้อเยื่อทางจุลกายวิภาคศาสตร์ เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา การทดสอบสมมติฐานใช้ one-way ANOVA และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย โดยวิธี Duncan 's New Multiple Range Test ที่ $p<0.05$

ผล

การทดสอบพิษเฉียบพลัน

พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใดๆ เมื่อให้สารสกัดใบฝรั่งทางปากหนูถีบจักร ขนาดของสารสกัดใบฝรั่งที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 (LD_{50}) มากกว่า 20 ก./กก.

การทดสอบพิษเรื้อรัง

ผลต่อการเจริญเติบโตและการกินอาหารของหนูขาว (ภาพที่ 1, 2 และตารางที่ 1) เมื่อหนูขาวได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน พบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (body weight gain) ของหนูขาวเพศผู้กลุ่มได้รับยา 2.0 และ 20.0 ก./กก./วัน ลดลงแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวและการกินอาหารของหนูที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Dose of *P. guajava* (g/kg/day)	n/sex	Body weight gain (g)		Food consumption (g/rat/day)	
		Mean ± SD	%Difference from control	Mean ± SD	%Difference from control
0	16 M	464.2 ± 73.9		20.6 ± 1.0	
0.2	16 M	463.9 ± 63.8	-0.1	20.6 ± 1.0	0.0
2.0	16 M	411.0 ± 33.6	-11.5*	19.3 ± 1.2	-6.3
20.0	10 M	393.2 ± 44.9	-16.3*	18.5 ± 1.8	-10.2
0	15 F	181.5 ± 36.8		13.4 ± 1.3	
0.2	14 F	170.8 ± 29.2	-5.9	13.2 ± 1.2	-1.5
2.0	13 F	160.7 ± 21.7	-11.5	13.0 ± 1.4	-3.0
20.0	13 F	167.5 ± 30.5	-7.8	13.3 ± 1.1	-0.7

M = Male, F = Female

* significantly different from control ($P<0.05$)

ตารางที่ 2 ผลทางโลหิตวิทยาของหนูขาวที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Dose of *P. guajava* (g/kg/day)	n/sex	Hematocrit %	White blood cells X 10^2 cells/mm^3	Platelet X 10^4 cells/mm^3
0	16 M	49.2 ± 1.8	33.9 ± 5.1	21.4 ± 2.6
0.2	16 M	48.6 ± 2.2	37.9 ± 8.4	22.1 ± 3.5
2.0	16 M	48.7 ± 1.8	36.8 ± 4.8	22.3 ± 2.0
20.0	10 M	49.1 ± 1.4	43.0 ± 9.4*	22.3 ± 3.2
0	15 F	44.7 ± 2.4	28.5 ± 6.9	25.2 ± 2.9
0.2	14 F	45.1 ± 1.3	31.4 ± 7.5	22.1 ± 3.1*
2.0	13 F	44.6 ± 2.1	31.5 ± 6.3	19.6 ± 2.4*
20.0	13 F	45.6 ± 1.1	31.9 ± 5.6	20.8 ± 2.1*

The results are expressed as Mean ± SD

* significantly different from control ($P<0.05$)

ตารางที่ 3 ผลทางชีวเคมีของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Parameters		Dose of *P. guajava* (g/kg/day)			
		0 n=16	0.2 n=16	2.0 n=16	20.0 n=10
Sodium	(mmol/l)	151.5 ± 1.5	150.3 ± 1.3*	150.2 ± 1.5*	150.2 ± 1.1*
Potassium	(mmol/l)	5.3 ± 0.8	5.6 ± 0.6	5.2 ± 0.7	5.8 ± 0.6
ALP	(U/l)	38.7 ± 11.3	98.6 ± 29.6*	97.2 ± 18.6*	96.7 ± 29.3*
SGOT	(U/l)	102.7 ± 16.1	102.7 ± 21.9	104.7 ± 22.4	111.6 ± 23.7
SGPT	(U/l)	16.0 ± 6.1	22.2 ± 7.0*	22.4 ± 8.2*	23.0 ± 5.0*
Cholesterol	(mg%)	98.2 ± 30.6	95.7 ± 20.2	88.2 ± 10.8	73.1 ± 16.1*
BUN	(mg%)	19.2 ± 2.8	21.6 ± 2.0*	23.9 ± 2.0*	21.1 ± 2.2*
Creatinine	(mg%)	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2*	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.1
Total Protein	(g%)	6.8 ± 0.3	6.6 ± 0.3*	6.7 ± 0.1	6.8 ± 0.3
Albumin	(g%)	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	3.1 ± 0.1*	3.0 ± 0.1
Globulin	(g%)	3.8 ± 0.3	3.6 ± 0.3*	3.5 ± 0.1*	3.8 ± 0.2

The results are expressed as Mean ± SD

* significantly different from control ($P<0.05$)

ตารางที่ 4 ผลทางชีวเคมีของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Parameters		Dose of *P. guajava* (g/kg/day)			
		0 n=15	0.2 n=14	2.0 n=13	20.0 n=13
Sodium	(mmol/l)	149.9 ± 1.1	150.5 ± 1.1	150.0 ± 1.3	151.8 ± 1.1*
Potassium	(mmol/l)	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.7	4.8 ± 0.2*
ALP	(U/l)	59.6 ± 31.5	76.1 ± 30.0	61.8 ± 29.5	55.7 ± 15.0
SGOT	(U/l)	102.3 ± 26.6	91.8 ± 16.3	111.8 ± 33.0	101.1 ± 31.4
SGPT	(U/l)	19.3 ± 10.2	15.5 ± 4.3	25.2 ± 6.1*	21.1 ± 4.7
Cholesterol	(mg%)	96.4 ± 16.6	102.1 ± 21.1	99.5 ± 23.5	95.1 ± 25.7
BUN	(mg%)	21.4 ± 3.0	22.8 ± 1.6	24.4 ± 3.8*	22.2 ± 2.6
Creatinine	(mg%)	1.3 ± 0.1	1.0 ± 0.2*	1.1 ± 0.2*	1.4 ± 0.2
Total Protein	(g%)	7.4 ± 0.2	7.0 ± 0.4*	7.0 ± 0.4*	7.2 ± 0.7
Albumin	(g%)	3.3 ± 0.2	3.7 ± 0.2*	3.7 ± 0.3*	3.8 ± 0.3*
Globulin	(g%)	4.1 ± 0.2	3.3 ± 0.3*	3.2 ± 0.3*	3.4 ± 0.4*

The results are expressed as Mean ± SD

* significantly different from control ($P<0.05$)

ตารางที่ 5 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 100 กรัม) ของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Relative organ weight (g/100 g BW)	Dose of *P.guajava* (g/kg/day)			
	0 n = 16	0.2 n = 16	2.0 n = 16	20.0 n = 10
Brain	0.36 ± 0.04	0.36 ± 0.04	0.38 ± 0.02*	0.38 ± 0.03*
Heart	0.24 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.25 ± 0.02
Lung	0.35 ± 0.04	0.36 ± 0.06	0.37 ± 0.07	0.38 ± 0.06
Liver	2.61 ± 0.20	2.93 ± 0.20*	2.96 ± 0.17*	3.11 ± 0.25*
Spleen	0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.02*	0.18 ± 0.02*	0.19 ± 0.01*
Rt.Kidney	0.24 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.28 ± 0.03*
Lt.Kidney	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.01	0.26 ± 0.02*
Stomach	0.39 ± 0.03	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.03	0.44 ± 0.04*

The results are expressed as Mean + SD

* signifncantly different frpm control (P<0.05)

ตารางที่ 6 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 100 กรัม) ของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Relative organ weight (g/100 g BW)	Dose of *P.guajava* (g/kg/day)			
	0 n = 15	0.2 n = 14	2.0 n = 13	20.0 n = 13
Brain	0.63 ± 0.07	0.65 ± 0.07	0.66 ± 0.06	0.63 ± 0.07
Heart	0.29 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.03
Lung	0.44 ± 0.07	0.44 ± 0.04	0.54 ± 0.08*	0.47 ± 0.06
Liver	2.98 ± 0.26	3.08 ± 0.64	2.87 ± 0.33	3.19 ± 0.38
Spleen	0.25 ± 0.04	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.03
Rt.Kidney	0.29 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.04
Lt.Kidney	0.27 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.28 ± 0.03
Stomach	0.53 ± 0.05	0.57 ± 0.07	0.61 ± 0.08*	0.58 ± 0.06

The results are expressed as Mean + SD

* signifncantly different frpm control (P<0.05)

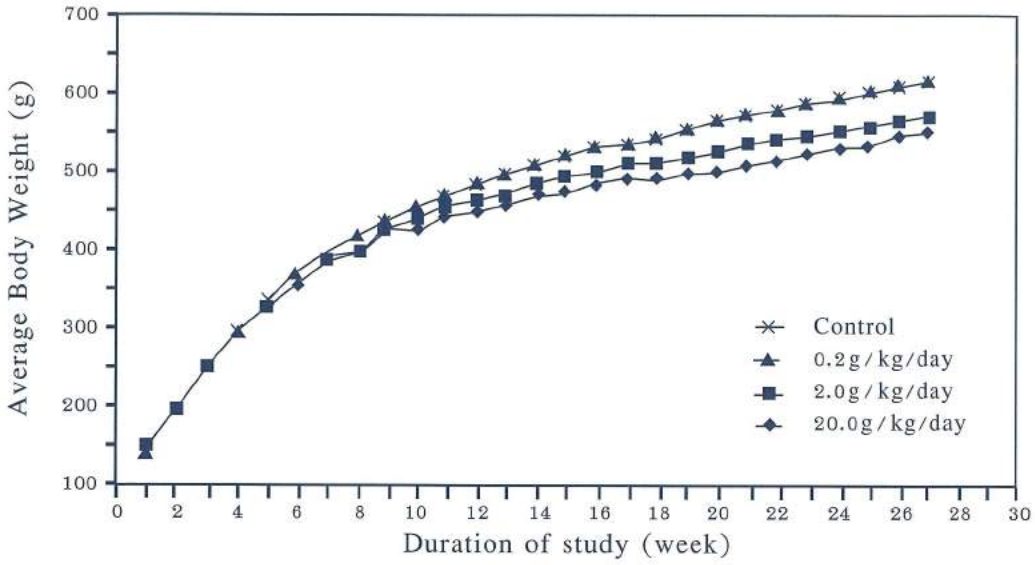
ตารางที่ 7 ผลทางจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

Site and lesions	Dose of *P.guajava* (g/kg/day)							
	Male				Female			
	0	0.2	2.0	20.0	0	0.2	2.0	20.0
Liver - fatty change (mild degree)	5/16 (31.2%)	7/16 (43.7%)	5/16 (31.2%)	1/10 (10.0%)	1/15 (6.6%)	1/14 (7.1%)	0/13	0/13
Heart - focal myocarditis	3/16 (18.7%)	3/16 (18.7%)	3/16 (18.7%)	0/10	0/15	0/14	0/13	0/13
Kidney - nephrocalcinosis	0/16	0/16	0/16	0/10	0/15	1/14 (7.1%)	1/13 (7.5%)	4/13 (30.7%)
- hydronephrosis	2/16 (12.5%)	2/16 (12.5%)	1/16 (6.2%)	1/10 (10.0%)	0/15	0/14	0/13	0/13
- chronic pyelonephritis	0/16	0/16	0/16	0/10	0/15	7/14 (7.1%)	2/13 (15.3%)	3/13 (23.0%)

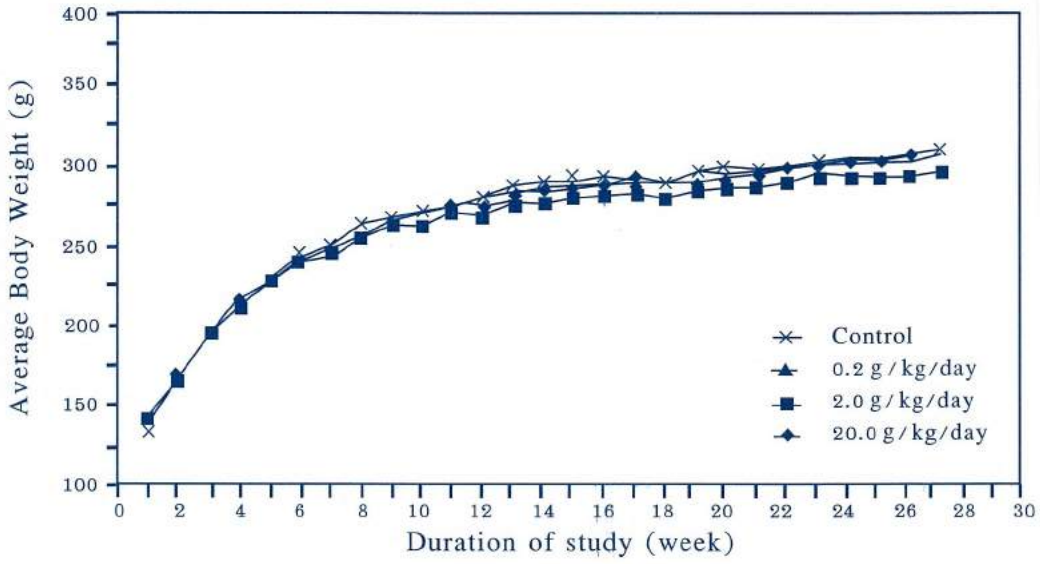
The results are expressed as the ratios of animals with pathological findings to the number of animals in each group and as the percentages of animals with pathological findings.

($P<0.05$) ส่วนน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของหนูขาวเพศเมียไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม การกินอาหารของหนูขาวกลุ่มทดลองทุกกลุ่มไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมตลอดจนการทดลองไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของลักษณะขน ผิวหนัง ตา จมูก รูทวาร สีของเยื่อเมือก อุจจาระ การหายใจ การเดิน การทรงตัวและพฤติกรรมของหนูขาวทุกกลุ่ม ในระหว่างการทดลองมีหนูขาวตายเนื่องจากการกรอกยาเข้าปอดจำนวน 15 ตัว

ผลการตรวจทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 2) พบว่าหนูกลุ่มทดลองทุกกลุ่มมีค่าเปอร์เซนต์เม็ดเลือดแดงอัดแน่นไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมจำนวนเม็ดเลือดขาวของหนูเพศผู้ที่ได้รับยาขนาด 20.0 ก./กก./วัน เพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ



ภาพที่ 1 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน



ภาพที่ 2 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งนาน 6 เดือน

(P<0.05) และจำนวนเกล็ดเลือดของหนูขาวเพศเมียในกลุ่มทดลองทุกกลุ่มลดลงจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ผลการตรวจชีรั่มชีวเคมี (ตารางที่ 3 และ 4) พบว่าค่าทางชีวเคมีที่มีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ได้แก่ ระดับเอนไซม์ ALP, SGPT และ BUN ในหนูเพศผู้ทุกขนาดยา ระดับโซเดียม, โปแตสเซียมในหนูเพศเมียที่ขนาดยา 20.0 ก./กก. และระดับอัลบูมินในหนูเพศเมียทุกขนาดยา ส่วนค่าทางชีวเคมีที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ได้แก่ ระดับโซเดียมและโคเลสเตอรอลในหนูเพศผู้ทุกขนาดยาและที่ขนาดยา 20.0 ก./กก. ตามลำดับ และระดับโกลบูลินในหนูเพศเมียทุกขนาดยา

น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ต่อน้ำหนักตัว 100 กรัม (ตารางที่ 5 และ 6) ของหนูเพศผู้และเพศเมียตามลำดับ พบว่าน้ำหนักอวัยวะที่เพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ได้แก่ น้ำหนักสมองในหนูเพศผู้ที่ขนาดยา 2.0 และ 20.0 ก./กก. น้ำหนักไตทั้งสองข้าง และกระเพาะอาหารในหนูเพศผู้ที่ขนาดยา 20.0 ก./กก. น้ำหนักตับและม้ามในหนูเพศผู้ทุกขนาดยา น้ำหนักปอดและกระเพาะอาหารในหนูเพศเมียที่ขนาดยา 2.0 ก./กก.

ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา อวัยวะที่ตรวจพบพยาธิสภาพได้แก่ ตับ หัวใจ และไต แสดงไว้ในตารางที่ 7 คือ ตับเกิดการเปลี่ยนแปลงแบบไขมัน (fatty change) หัวใจพบว่ากล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเป็นหย่อม (focal myocarditis) ไตพบการตกตะกอนของเกลือแคลเซียมในท่อไต (nephrocalcinosis), กรวยไตโป่งพอง (hydronephrosis) และกรวยไตอักเสบเรื้อรัง (chronic pyelonephrosis) ซึ่งพบทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

วิจารณ์

จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดใบฝรั่งในหนูถีบจักร พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใดๆ ถึงแม้จะให้สารสกัดแก่หนูถีบจักรทางปากขนาด 20.0 ก./กก. ซึ่งเทียบเท่ากับ 100 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาคนไข้ท้องเสียก็ตาม แสดงว่าใบฝรั่งเป็นพืชสมุนไพรที่ใช้รักษาอาการท้องเสียในระยะเวลาสั้นๆ ได้อย่างปลอดภัย และจากการศึกษาพิษเรื้อรังของสารสกัดใบฝรั่ง ในหนูขาวเป็นเวลา 6 เดือน โดยป้อนยาขนาด 0.2, 2.0 และ 20.0 ก./กก./วัน เทียบเท่ากับ 1, 10 และ 100 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน[1] จากผลการทดลองพบว่าการเพิ่มของน้ำหนักตัว (body weight gain) ของหนูเพศผู้ กลุ่มทดลองที่ขนาดยา 2.0 และ 20.0 ก./กก./วัน น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งที่ปริมาณการกินอาหารไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม น่าจะเกิดเนื่องจากแทนนินยึดจับกับโปรตีนในอาหาร และลำไส้ลดการดูดซึมอาหาร[20] ผลของสารสกัดใบฝรั่งต่อค่าทางโลหิตวิทยานั้นพบว่าไม่มีผลรบกวนต่อค่าเปอร์เซนต์เม็ดเลือดแดงอัดแน่น แต่จำนวนเม็ดเลือดขาวในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองที่ขนาดยา 20.0 ก./กก./วัน เพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุมอาจมีสาเหตุการติดเชื้อจากจุลินทรีย์[21] การเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวอาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มน้ำหนักของม้าม และพบว่าจำนวนเกล็ดเลือดในหนูเพศเมียกลุ่มทดลองทุกขนาดยามีจำนวนลดลงจากกลุ่มควบคุม อาจมีสาเหตุการใช้เกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอันเนื่องมาจากเซลล์ที่หน่วยไต (nephron) ถูกทำลาย จึงทำให้มีเกล็ดเลือดในกระแสเลือดลดน้อยลง[22]

ผลการตรวจชีรั่มทางชีวเคมีของหนูขาวกลุ่มทดลองพบว่า ระดับโซเดียมของหนูเพศผู้กลุ่มทดลองทุกขนาดยาลดลงต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ระดับโซเดียมและ

โปแตสเซียมในหนูเพศเมียกลุ่มที่ได้รับยา 20 ก./กก. เพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นดังกล่าวไม่น่าจะมีความสำคัญหรือมีผลต่อระบบสรีระหรือระบบชีวเคมีของร่างกายสัตว์ทดลอง เนื่องจากเป็นการลดลงหรือเพิ่มขึ้นที่น้อยมากแม้ว่าจะมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับ BUN ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองทุกกลุ่มเพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุมในปริมาณเล็กน้อย อาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อหรือมีเลือดออกในกระเพาะลำไส้ [23] ระดับเอ็นไซม์ ALP และ SGPT ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองทุกขนาดยาเพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุมอย่างเด่นชัด โดยเฉพาะระดับเอ็นไซม์ ALP ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมประมาณเกือบ 3 เท่า การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบฝรั่งเมื่อให้เป็นเวลานานมีพิษต่อตับ ทั้งนี้อาจเนื่องจากแทนนิน โดยแทนนินจะไม่ถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร แต่ถ้ามีแผลเกิดขึ้นในทางเดินอาหารแทนนินจะถูกดูดซึมและทำให้เกิดพิษต่อตับได้[24] อาการพิษที่เกิดต่อตับมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักของตับที่เพิ่มขึ้นในหนูกลุ่มทดลองเพศผู้ทุกกลุ่ม นอกจากนี้ระดับ Cholesterol ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองที่ขนาดยา 20.0 ก./กก. ที่ลดลงจากกลุ่มควบคุม อาจมีสาเหตุจากการลดการสร้าง Cholesterol ที่ตับเนื่องจากเซลล์ตับถูกทำลาย[23] จากผลการทดลองดังกล่าวข้างต้น น่าจะเป็นข้อมูลบ่งชี้ว่าการทำงานของตับหนูเพศผู้กลุ่มทดลองมีแนวโน้มเสื่อมสมรรถภาพลง มีรายงานว่าสารแทนนินส่วนที่ละลายน้ำได้ ซึ่งเป็นส่วนประกอบในใบของพืชสมุนไพรชนิดหนึ่งของอินโดนีเซียมีพิษต่อตับ ไต และกระเพาะอักเสบร่วมด้วยในแพะ[25] เป็นที่น่าสังเกตจากผลการทดลองในหนูเพศเมียกลุ่มทดลองทุกกลุ่ม ไม่พบข้อบ่งชี้หรือแนวโน้มว่าตับทำงานผิดปกติ ทั้งที่ได้รับยาขนาดที่เท่ากันและสภาพแวดล้อมเดียวกันทุกอย่าง ฮอร์โมนเพศอาจจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของสาร ทำให้สารบางชนิดอาจแสดงพิษต่อเพศชายและหญิงไม่เท่ากัน เช่น alcohol จะพบอุบัติการแสดงความเป็นพิษต่อตับ ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง[26] ระดับซีรั่มอัลบูมิน ที่เพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุมและระดับซีรั่มโกลบูลินที่ลดลงจากกลุ่มควบคุมในหนูเพศเมียทุกขนาดยาเป็นการเพิ่มขึ้นและลดลงในปริมาณที่เล็กน้อยไม่น่าจะมีผลต่อระบบสรีระหรือชีวเคมีของร่างกายสัตว์ทดลอง

จากผลการทดลองพบว่าน้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ต่างๆ ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลอง ได้แก่ สมอง ตับ ม้าม ไตทั้งสองข้าง และกระเพาะอาหาร มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุม อาจจะเนื่องมาจากน้ำหนักตัวของหนูที่ลดลงทำให้ผลการเปรียบเทียบน้ำหนักอวัยวะต่อน้ำหนักตัวหนู 100 กรัม เพิ่มเป็นสัดส่วนกันด้วย น้ำหนักตับและม้ามที่เพิ่มอย่างเด่นชัดในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองทุกกลุ่มน่าจะบ่งชี้ถึงแนวโน้มการทำงานของตับที่ลดประสิทธิภาพลงสาเหตุดังกล่าวมาแล้วข้างต้น

ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในพบพยาธิสภาพต่างๆ ดังต่อไปนี้ ตับเกิดการเปลี่ยนแปลงแบบไขมัน (fatty change) ในหนูเพศผู้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในเพศเมียพบการเปลี่ยนแปลงนี้สำหรับกลุ่มได้รับยา 0.2 ก./กก. และกลุ่มควบคุม ลักษณะ fatty change ที่ตรวจพบครั้งนี้พบเป็นเพียงหย่อมเล็ก (focal) ไม่กระจายทั่ว lobules ของตับ จัดว่าเป็น mild degree ซึ่งไม่รุนแรงจนถึงขั้นที่จะบ่งชี้ว่ายาเป็นพิษต่อตับ เนื่องจากผลทางชีวเคมีบ่งชี้แนวโน้มการทำงานของตับหนูเพศผู้กลุ่มทดลองลดประสิทธิภาพลง ในขณะที่ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของตับไม่พบความผิดปกติของเซลล์เด่นชัด

อาจเพราะเซลล์ตับสามารถซ่อมแซมหรือฟื้นฟูใหม่ได้ (regenerate) [27] กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเป็นหย่อม (Focal myocarditis) พบในหนูเพศผู้ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง และพยาธิสภาพนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ[28] การตกตะกอนของเกลือแคลเซียมในท่อไต (nephrocalcinosis) พบในหนูเพศเมียกลุ่มทดลองทุกกลุ่ม สาเหตุคือมีปริมาณแคลเซียมในเลือดสูงอาจเนื่องมาจากภาวะไตวายเรื้อรัง โดยจะพบตะกอนแคลเซียมใน collecting duct และ Henle's loop รวมทั้งตามหลอดเลือดฝอยของไตส่วนอื่นๆ[29] กรวยไตโป่งพอง (hydronephrosis) ที่พบในหนูเพศผู้ทุกกลุ่มเป็นพยาธิสภาพที่มีโอกาสเกิดขึ้นเองตามธรรมชาติในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์ตั้งแต่ 0-61 เปอร์เซ็นต์[30] สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบ กรวยไตอักเสบเรื้อรัง (chronic pyelonephritis) พบในหนูเพศเมียกลุ่มทดลองทุกกลุ่ม มักเกิดได้ง่ายในกรณีทางเดินปัสสาวะถูกอุดกั้น[29] ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาที่พบครั้งนี้ บ่งชี้ว่าหนูเพศเมียกลุ่มทดลองมีแนวโน้มไตลดประสิทธิภาพลง ถึงแม้ว่าผลทางชีวเคมีจะไม่ชี้ชัดว่าไตทำงานผิดปกติก็ตาม แต่ผลทางชีวเคมีที่ระดับสูงกว่าปกติของ Creatinine และBUN จะพบในผู้ป่วยโรคไตทุกชนิดที่ร้อยละ 50 ของหน่วยไต (nephron) ถูกทำลาย[23]

เนื่องจากผลการทดลองดังกล่าวมาแล้วข้างต้นแสดงให้เห็นว่า สารสกัดของใบฝรั่งอาจเป็นอันตรายต่อผู้บริโภคได้ เพราะฉะนั้นในการใช้สารสกัดใบฝรั่งเพื่อการรักษาโรคท้องเสีย ควรใช้ในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด ไม่ใช้ในปริมาณที่มากเกินไปและติดต่อกันนานเกินไปก็จะเป็นการใช้ใบฝรั่งเป็นยาสมุนไพรรักษาโรคท้องเสียได้อย่างปลอดภัย

สรุป

จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดใบฝรั่งในหนูถีบจักร พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใดๆ ในหนูถีบจักรที่ได้รับสารสกัดใบฝรั่งทางปากขนาด 20.0 ก./กก. และจากการศึกษาพิษเรื้อรังของสารสกัดใบฝรั่งโดยวิธีป้อนยาแก่หนูขาวในขนาด 0.2, 2.0 และ 20.0 ก./กก./วัน หรือเทียบเท่ากับ 1, 10 หรือ 100 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาคนไข้ท้องเสียติดต่อกันนาน 6 เดือน แสดงให้เห็นว่าสารสกัดใบฝรั่งมีแนวโน้มทำให้น้ำหนักตัวลดลงในหนูเพศผู้ที่ได้รับยา 2.0 และ 20.0 ก./กก. และส่วนประกอบของเลือดเปลี่ยนแปลงไปจากกลุ่มควบคุม คือมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นในหนูเพศผู้ที่ได้รับยา 20.0 ก./กก. และมีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงในหนูเพศเมียทุกขนาดยา ค่าของโซเดียมอิออนและ cholesterol ลดลง ขณะที่ค่าเอ็นไซม์ ALP, SGPT และ BUN เพิ่มขึ้นในหนูเพศผู้ทุกขนาดยา ในหนูเพศเมียพบว่าโซเดียมและโปแตสเซียมอิออนเพิ่มขึ้นที่ขนาดยา 20.0 ก./กก. และค่าอัลบูมินเพิ่มขึ้นในขณะที่โกลบูลินลดลงทุกขนาดยา นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำหนักตับและม้ามที่เพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัดในหนูเพศผู้ที่ได้รับยา แม้ว่าการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองก็ตาม ข้อมูลที่ได้ชี้แนะให้เห็นว่าสารสกัดใบฝรั่งเป็นยาสมุนไพรที่ใช้รักษาอาการท้องเสียได้ในระยะเวลาสั้นๆ แต่การรับประทานสารสกัดใบฝรั่งเป็นเวลานานต่อเนื่องอาจมีผลกระทบต่อการทำงานของตับและไต สารสกัดใบฝรั่งใช้เป็นยารักษาอาการท้องเสีย ซึ่งใช้เฉพาะช่วงระยะเวลาสั้นๆ ดังนั้นถ้าใช้ยานี้ต่อเนื่องกันนานๆ ควรมีการตรวจเลือดทางโลหิตวิทยา และชีวเคมี และตรวจปัสสาวะ เพื่อหาความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นายตรุณ เพ็ชรพลาย ผู้อำนวยการกองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ที่ให้การสนับสนุนและส่งเสริมงานวิจัยครั้งนี้ นางจารีย์ บันสิทธิ์ ฝ่ายพฤกษศาสตร์ ในการจัดหาและตรวจสอบสมุนไพรที่ใช้ในการวิจัย นางสาวทวีผล เดชาติวงศ์ ณ อยุธยา ฝ่ายพฤกษเคมี ในการตรวจสอบสารสำคัญของสมุนไพร นายสมนึก เจษฎาภัทรกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ความอนุเคราะห์ตรวจสอบสไลด์เนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง และ นางสาวอัญชลี จูฑะพุทธิ ที่ให้คำแนะนำและตรวจแก้ไขการเขียนรายงานการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน กระทรวงสาธารณสุข. สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐานสำหรับบุคลากรสาธารณสุข. หน้า 98.

2. Le Grand A. 1989. Anti-infective phytotherapies of the tree-savannah, Senegal (Occidental Africa). III : A review of phytochemical substances and the antimicrobial activity of 43 species. J. Ethanopharmacol. 25(2) : 315-38.

3. Caceres A, Cano O., Samayoa B., Aguilar L. 1990 Plants used in Guatamala for the treatment of gastrointestinal disorders. I. Screening of 84 plants against enterobacteria. J. Ethnopharmacol. 30(1) : 55-73.

4. Lutterodt GD. 1989. Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease. J. Ethanopharmacol. 25(3) : 235-47.

5. Xavier Lozoya, Gloria Becerril and Migual Martinez. 1990. Intraluminal perfusion model of in vitro guinea-pig's ileum as a model of study of the antidiarrheal properties of the guava (*Psidium guajava*). Arch. Invest. Med. (Mex) 21 : 155-62.

6. ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. ก้าวไปกับสมุนไพร 2. หน้า 107.

7. Arthur, H.R. and Hui, W.H., 1954. Triterpene acid from the leaves of *Psidium guajava* J. Chem. Soc. : 1403-6.

8. Varshney, I.P. and Shamsuddin K.M., 1962. The chemical constituents of the leaves of *Psidium guajava* Linn. Vijnara Parishad Anusandkan Patrika. 5(2) : 77-81.

9. Sesshadri, T.R. and Vasishta, K. 1965. Polyphenol of the leaves of *Psidium guajava*. Phytochemistry. 4(6) : 989-92.

10. Bhati, A., 1967. Terpene chemistry. A preliminary study of the new sesquiterpene isolated from the leaves of guava, *Psidium guajava*. Perfum. Escent. Oil Rec. 58(10) : 707-9.

11. Pande, G.D. and Kumar, M., 1960. Study of *Psidium guajava* leaves as vegetable tanning material. J. Indian Leather Technologists, Assoc. 8 : 139-42.

12. Winchester, R.V. 1975. Leaf amino acids of *Psidium guajava*. N.Z.J.Sci. 18(2) : 239-42.

13. Smith, R.M. and Suvatibau, S., 1975. Sesquiterpene hydrocarbons of Fi jian

guavas. Phytochemistry. 14(9) : 2013-5.

14. Raemonkoe, Daoroek, *et al.* 1986. The study on the effect on smooth muscle of selected medicinal plants. Thai National Documentation Centre "Medicinal Plants in Thailand No.2" Bangkok : 101.

15. Amphawan C. Apisariyakul, *et al.* 1987. Pharmacological screening of Thai Natural products. Chulabhorn Foundation and Mahidol University " Pricess Congress I" Bangkok : 27.

16. Carrol S. Weil. 1952. Calculation of Median effective dose. Biometrics : 240-63.

17. ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 2529. หลักวิเคราะห์และปฏิบัติการเคมีคลินิก. หน้า 121-251.

18. Bower, G.N., Jr. & McComb, R.B. 1975. Measurement of total alkaline phosphatase activity in human serum. Clin. Chem. 21(3) : 1988-95.

19. Henry, R. J. Chaimori, N. Golub, O.J. and Berkman, S. 1960 Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase and lactic acid dehydrogenase. Am. J. Clin. Path. 34(4) : 381-98.

20. Reynolds, J.E.F. 1989. Martindale the extra pharmacopoeia, 29th ed. The pharmaceutical press, London : 779.

21. Barbara A. Brown, 1984. Hematology, 4th ed., Lea& Febiger : Philadelphia : 33.

22. สุภินันท์ สเป็ค-สายเชื้อ, คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, โลหิตวิทยา, หน้า 162-4.

23. พรทิพย์ โล่ห์เลขา, 2533. คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, เคมีคลินิกประยุกต์, หน้า 197-218.

24. A. Wallace Hayes, Principles and Methods of Toxicology 2nd, Raven press : 74-5.

25. Murdiati T.B.; McSweeney C.S.; Campbell R.S.; Stoltz D.S. 1990. Prevention of hydrolysable tannin toxicity in goats fed *Clidemia hirta* by calcium hydroxide supplementation. J. Appl. Toxicol. 10(5) : 325-31.

26. ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว, ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์, ปัญญา เต็มเจริญ, 2535, หลักการทางพิษวิทยา หน้า 75-6.

27. Zakim D., Boyer T.D., 1982. Hepatology. W. B. Saunders Company : 427.

28.Thomas, C. 1984. Myocarditis. In : Richter, G. W., eds. Sandritter 's color atlas and textbook of histopathology 7th ed., Year book medical publishers, Inc. Chicago; 69.

29. สง่า นิลวรางกูล, 2526, โครงการตำราศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, น้ำและอิเล็คโทรลัยต์, หน้า 134,166.

30. Burton, D.S., Maronpot, R.R. and Howard III, F.L. 1979. Frequency of hydronephrosis in wistar rats. Laboratory animal science. 29(5) : 642-4.

ฟรั่ง

OBLFJM

การศึกษาพิษของสารสกัดจากใบพญายอ

*ปราณี ชวลิตธำรง *, เอมมนัส อัตตวิชญ์ *, พัช รักษามั่น * และ ปราณี จันทเพ็ชร ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร

** กองพยาธิวิทยาคลินิก

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดด้วยเอธานอลของใบพญายอในหนูถีบจักรพบว่า สารสกัดขนาด 1.3 กรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (ก./กก.) หรือเทียบเท่ากับใบแห้ง 5.44 ก./กก. ซึ่งเป็นขนาดสูงสุดที่กรอกได้เมื่อให้ทั้งทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และทางช่องท้อง ไม่ทำให้เกิดอาการพิษใด ๆ และจากการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์โดยป้อนสารสกัดในขนาด 0.01, 0.1 และ 1.0 ก./กก. หรือเทียบเท่ากับใบแห้ง 0.042, 0.42 และ 4.18 ก./กก. เป็นเวลา 90 วัน พบว่าน้ำหนักของหนูเพศผู้ได้รับสารสกัด 1.0 ก./ กก. มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ส่วนการกินอาหารของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัดไม่แตกต่างกัน การตรวจสอบทางโลหิตวิทยาและทางชีวเคมีพบว่าเกล็ดเลือดของหนูขาวทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 1.0 ก./กก. สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) และหนูขาวทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ส่วนการตรวจสอบทางด้านจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในต่าง ๆ และพยาธิสภาพภายนอกไม่พบความผิดปกติที่เกิดจากการได้รับสารสกัดใบพญายอ

ABSTRACT

Acute toxicity study of ethanolic extract of *Chinacanthus nutans* (Burm.f.) Lindau. leaves in mice showed that the extract at the highest dose of 1.3 g/kg of body weight (g/kg BW) which is equivalent to 5.44 g/kg BW of dried powdered leaves given orally, subcutaneously or intraperitoneally, did not produce any sings of toxicity in the animals. Subchronic toxicity study was performed in rats by giving the extract daily for 90 days at the oral doses of 0.01, 0.1 and 1.0 g/kg BW, equivalent to dried leaves 0.042, 0.42 and 4.18 g/kg BW, respectively. It was found that the body weights of male rats receiving 1.0 g/kg BW of the extract were significantly lower than those of the control group ($p<0.05$) whereas the food consumptions of the control groups and the extract-treated groups were not different. Hema-

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2538. 37 (4) : 323-338

tological and blood chemistry studies indicated that platelet counts of the animals of both sexes receiving 1.0 g/kg BW of the extract were significantly higher than the control group ($p<0.05$) and all extract - treated groups had creatinine levels lower than the control group ($p<0.05$). However, histopathological examination of internal organs did not show any abnormalities that could be due to the effect of the extract.

Key words : ***Clinacanthus nutans*** **(Burm.f.) Lindau. Toxicity**

บทนำ

พญายอ หรือ พญาปล้องทอง หรือ เสถดพังพอนตัวเมีย มีชื่อวิทยาศาสตร์ ว่า *Clinacanthus nutans* (Burm.f.) Lindau. เป็นพืชล้มลุกอยู่ในวงศ์ Acanthaceae [1] สมุนไพรชนิดนี้มีรายงานว่าชาวชนบทใช้รับประทาน และทาเป็นยาภายนอกในการรักษาพิษงู แมลงสัตว์กัดต่อย พิษตะขาบ แมงป่อง แมงกระพรุนไฟ นอกจากนี้ยังรักษาโรคผิวหนังบางชนิด เช่นหัวลำลอก เริม งูสวัด ฝีฝักบัว ลมพิษ สิว หัวช้าง และฝี รวมทั้งแผลเรื้อรังและแผลจากไฟไหม้น้ำร้อนลวก [2]

จากการศึกษาทางเคมีพบว่ารากของพญายอมีสารประกอบ lupeol, betulin และ β-sitosterol[3] และการศึกษาทางฤทธิ์เภสัชวิทยาพบว่าสารสกัดด้วยบิวทานอลของพญายอมีฤทธิ์ต้านการอักเสบในหนูขาวที่ได้รับสาร carrageenan ได้ดี ดังนั้นพญายอจึงเป็นสมุนไพร 1 ใน 66 ชนิดที่สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐานคัดเลือกไว้เพื่อส่งเสริมและสนับสนุนให้ประชาชนปลูกไว้เพื่อใช้รักษาอาการอักเสบของผิวหนังเนื่องจากแมลงสัตว์กัดต่อย [4]

กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรร่วมกับสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้ศึกษาฤทธิ์ของพญายอในหลอดทดลองต่อเชื้อ Herpes Simplex Virus type 2 (HSV2) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคเริมและต่อเชื้อ Varicella Zoster Virus (VZV) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคอีสุกอีใสและงูสวัดพบว่าสารสกัดด้วยเอธานอลของใบพญายอมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ HSV2 [5] และฆ่าเชื้อ VZV โดยตรง[6] และเมื่อทดสอบประสิทธิภาพของครีมพญายอในการรักษาผู้ป่วยโรคเริมที่อวัยวะเพศพบว่าครีมพญายอช่วยให้อาการหายเร็วขึ้น ลดความเจ็บปวด และไม่ทำให้เกิดอาการอักเสบ ระคายเคือง [7]จากผลการศึกษาดังกล่าวปัจจุบันองค์การเภสัชกรรมจึงได้ผลิตครีมพญายอขึ้นเพื่อให้ประชาชนได้ใช้ในการรักษาโรคเริมและงูสวัด เพื่อใช้ทดแทนยาแผนปัจจุบัน acyclovir ที่มีราคาแพง

นอกจากนี้สถาบันเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำชายฝั่งจังหวัดสงขลา กรมประมง ร่วมกับฝ่ายเคมีสังเคราะห์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ยังได้ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากใบพญายอต่อเชื้อไวรัส Yellow Head Virus (YHV) ที่ทำให้เกิดโรคหัวเหลืองในกุ้งกุลาดำ พบว่าสารสกัดด้วยเอธานอลสามารถยับยั้งเชื้อไวรัส YHV ได้และมีฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยเพิ่ม phagocytic activity ของกุ้งกุลาดำอีกด้วย[8]ดังนั้นสารสกัดด้วยเอธานอลจากใบพญายอจึงเป็นทางเลือกใหม่ของผู้เพาะเลี้ยงกุ้งที่จะได้มีสมุนไพรซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งไวรัส YHV ไว้ใช้แทนยาปฏิชีวนะเตตร้าซัยคลินที่ใช้ไม่ได้ผลดี และยัง

ก่อให้เกิดปัญหาสารตกค้างในกุ้งกุลาดำทำให้ต่างประเทศไม่ยอมรับซื้อและนำความเดือดร้อนมาสู่ผู้เลี้ยงกุ้งในที่สุด

จากการค้นพบว่าสมุนไพรพญายอสามารถยับยั้งไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคเริมและงูสวัดและไวรัสโรคหัวเหลืองในกุ้งกุลาดำได้ จึงมีแนวโน้มว่าสมุนไพรนี้มีบทบาทเพิ่มขึ้นทั้งในด้านอุตสาหกรรมยาและอาหารของประเทศไทยในอนาคต และประชาชนจะมีโอกาสใช้หรือได้รับสารสกัดของสมุนไพรเพิ่มขึ้นทั้งทางตรงในรูปของยาและทางอ้อมในกรณีที่อาจมีสารตกค้างในกุ้งที่บริโภค เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลทางด้านพิษวิทยาในระยะยาวของสมุนไพรนี้ในสัตว์ทดลอง ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาพิษเฉียบพลันและพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดด้วยเอธานอลของใบพญายอในหนูขาวเพื่อให้ทราบถึงความเป็นพิษในระยะสั้นและระยะยาวของสารสกัดนี้ที่อาจมีต่อระบบการทำงานหรือต่อเซลล์ของอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ทดลอง ข้อมูลที่ได้นอกจากจะช่วยยืนยันความปลอดภัยของสมุนไพรพญายอแล้ว ยังเป็นประโยชน์ในการคุ้มครองผู้บริโภคอันจะช่วยในการพัฒนาและส่งเสริมการใช้สมุนไพรนี้ให้แพร่หลายต่อไป

วัตถุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

การทดสอบพิษเฉียบพลัน ใช้หนูถีบจักร (Swiss albino) 180 ตัว (เพศผู้ 90 ตัว เพศเมีย 90 ตัว)น้ำหนักตัว 20 ± 2 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล

การทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังใช้หนูขาว (Wistar rat) 160 ตัว(เพศผู้ 80 ตัว น้ำหนัก 160 ± 20 กรัม เพศเมีย 80 ตัว น้ำหนัก 120 ± 20 กรัม) จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล นำมาเลี้ยงในห้องสัตว์ทดลองที่มีอุณหภูมิ 25 ± 1°C ความชื้นสัมพัทธ์ 60 % ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัทเจริญโภคภัณฑ์อาหารสัตว์จำกัด และน้ำประปาที่สะอาดไม่จำกัดปริมาณ

สมุนไพร

นำใบพญายอที่ได้รับและตรวจสอบแล้วจากฝ่ายพฤกษศาสตร์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร มาล้างให้สะอาด อบที่ 50°C จนกว่าจะแห้ง บดเป็นผงหยาบเพื่อเตรียมสารสกัดให้สัตว์ทดลอง

วิธีดำเนินการวิจัย

การเตรียมสารสกัดสำหรับสัตว์ทดลอง

นำใบพญายอที่บดหยาบมาสกัดด้วยเอธานอลโดยใช้ซอกห์เลท (soxhlet) นำสารสกัดที่ได้ไประเหยแห้งโดยใช้เครื่องระเหยภายใต้สุญญากาศ (rotary evaporator) ได้สารสกัดคิดเป็นร้อยละ 15 ของใบพญายอแห้ง แล้วนำสารสกัดที่ได้ไปเตรียมให้อยู่ในรูปแบบที่ละลายน้ำได้โดยผสมกับ Polyvinylpyrrolidone (PVP) ในอัตราส่วน 1: 4 สำหรับใช้ทดลองพิษเฉียบพลัน หาขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูตายครึ่งหนึ่ง (Ld_{50})และการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรัง

การทดสอบพิษเฉียบพลัน

การทดสอบพิษเฉียบพลันและการหาขนาดที่ทำให้หนูตายครึ่งหนึ่งใช้วิธีของ Weil[9] โดยแบ่งหนูถีบจักรออกเป็น 3 ชุด ๆ ละ 50 ตัว เพื่อใช้ทดสอบพิษของสารสกัดเมื่อให้ทางปาก ใต้ผิวหนังและทางช่องท้อง หนูแต่ละชุดแบ่งเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 10 ตัวเป็นเพศผู้ 5 ตัว เพศเมีย 5 ตัว แต่ละกลุ่มได้รับสารสกัดแต่ละขนาดดังนี้ 0, 0.39, 0.58, 0.87 และ 1.3 ก./กก. คิดเป็นน้ำหนักของใบแห้ง 0, 1.63, 2.42, 3.64 และ 5.44 ก./กก. ตามลำดับ โดยที่ขนาดของสารสกัด 1.3 ก./กก. เป็นขนาดที่สูงสุด

ที่สามารถให้แก่สัตว์ทดลองได้

การทดสอบพิษกึ่งเรื้อรัง

แบ่งหนูขาวออกเป็นกลุ่มโดยวิธีสุ่ม แต่ละกลุ่มประกอบด้วยหนูเพศละ 16 ตัวจำนวน 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 และ 2 เป็นกลุ่มควบคุมโดยกลุ่มที่ 1 ป้อนน้ำปริมาตร 10 มิลลิลิตร/น้ำหนักหนูหนึ่งกิโลกรัม (มล./กก.) และกลุ่มที่ 2 ป้อนสารละลาย 20 % PVP ปริมาตร 10 มล./กก. ซึ่งเป็นปริมาณ PVP ที่มีอยู่ในสารสกัดขนาดสูงสุด ส่วนกลุ่มที่ 3, 4 และ 5 ป้อนน้ำยาสารสกัด 0.01, 0.1 และ 1.0 กรัม ต่อน้ำหนักหนูหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน (ก./กก./วัน) เทียบเท่าใบพญายอแห้ง 0.04, 0.42 และ 4.18 ก./กก./วัน ตามลำดับ ทุกวันเป็นเวลา 3 เดือน ในระหว่างการทดลองบันทึกน้ำหนักตัวปริมาณอาหารที่หนูขาวรับประทานสัปดาห์ละครั้งและสังเกตการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เช่น ผิวหนัง ตา อุจจาระ การหายใจ การทรงตัวและพฤติกรรมอื่น ๆ ตลอดการทดลอง

เมื่อครบกำหนดเวลาทดสอบ 3 เดือนแล้ว ทำการสลบหนูขาวด้วยอีเธอร์แล้วเจาะเลือดที่เส้นเลือด inferior vena cava เพื่อนำไปตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยาได้แก่ค่าร้อยละฮีมาโตคริท (hematocrit) จำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cell) และเกล็ดเลือด (platelet) โดยนับจาก counting chamber และค่าทางชีวเคมีได้แก่ค่า alkaline phosphatase (ALP) โดยวิธี Bowers และคณะ[10] serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) และ serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) โดยวิธี Henry และคณะ[11] ค่าครีอาตินิน (creatinine, Cr)โดยวิธี Jaffe's reaction ค่า blood urea nitrogen (BUN) โดยวิธี diacetylmonoxime ค่า Cholesterol (CHOL)โดยวิธี enzymatic reaction ค่าโปรตีนรวม (total protein, TP) โดยวิธี Biuret ค่าอัลบูมิน (albumin, ALB)โดยวิธี dye binding กับ bromcresol green ค่ากลอบูลิน (globulin, GLB) โดยหักค่าของ ALB ออกจากค่า TP[12]

นอกจากนั้นทำการผ่าชากชันสูตรตรวจหาพยาธิวิการที่มองเห็นด้วยตาเปล่า (gross lesions) ของอวัยวะภายในได้แก่สมอง หัวใจ ไต ปอด หลอดลม หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ตับ ตับอ่อน ลำไส้ ม้าม กระเพาะปัสสาวะ และอัณฑะในหนูเพศผู้ หรือรังไข่และมดลูกในหนูเพศเมีย โดยพิจารณา ตำแหน่ง รูปร่าง สี ขนาดอวัยวะต่างๆ นี้แล้วชั่งน้ำหนักเพื่อคำนวณหาน้ำหนักสัมพัทธ์ จากนั้นเก็บอวัยวะต่าง ๆ ใน 10 % บัฟเฟอร์ฟอร์มาลินก่อนนำไปเตรียมสไลด์ของเนื้อเยื่อ โดยย้อมสี hematoxylin และ eosin เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยสถิติเชิงพรรณนา ทดสอบสมมุติฐานโดยใช้วิธี one-way ANOVA และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยวิธี Student-Newman-Keuls Multipel Range test ที่ $p<0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS/PC

ผลการวิจัย

1.ผลการทดสอบพิษเฉียบพลัน พบว่าหนูถีบจักรไม่แสดงอาการพิษใดๆเมื่อให้สารสกัดของใบพญายอในขนาดสูงสุด 1.3 ก./ก.ก. หรือเทียบเท่าใบพญายอแห้ง 5.44 ก./กก. ไม่ว่าจะเป็นการให้ทางปากฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าทางช่องท้อง

2. ผลการทดสอบพิษกึ่งเรื้อรังในหนูขาว

การเจริญเติบโตและการกินอาหารของหนู (ตารางที่ 1 - 2 และแผนภาพที่ 1 - 4) พบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 1.0 ก./ก.ก./วัน มีน้ำหนักน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญส่วน

การเจริญเติบโตของหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอทุกขนาดไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำหรือพีวีพี ส่วนการกินอาหารของหนูทั้งสองเพศนั้นไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำหรือพีวีพี การเจริญเติบโตและการกินอาหารของกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันในหนูทั้งสองเพศ

ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 3-4) พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดพญายอทุกกลุ่มมีค่าฮีมาโตคริทไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม จำนวนเกล็ดเลือดของหนูขาวทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอ 1.0 ก./กก./วัน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ จำนวนเกล็ดเลือดของหนูเพศผู้กลุ่มที่ได้รับพีวีพีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ และในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจาก ใบพญายอ 0.01 ก./กก./วัน มีค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน และในหนูเพศเมียทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีจำนวนเม็ดเลือดขาวไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำหรือพีวีพี

ผลการตรวจชีรั่มทางชีวเคมี (ตารางที่ 5-6) พบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอทุกกลุ่มมีค่าครีอาตินิน อัลบูมิน ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ได้รับพีวีพีมีค่าครีอาตินิน ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัดขนาด 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน มีค่าโปรตีนรวม และกลอบูลินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ และหนูที่ได้รับสารสกัด 0.01 ก./กก./วัน มีค่า BUN ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัดขนาด 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน มีค่าโคเลสเตอรอลสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำหรือกลุ่มที่ได้รับพีวีพี แต่มีค่าอัลบูมินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำหรือกลุ่มที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัดขนาด 1.0 ก./กก./วัน มีค่า SGPT สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำและมีค่าโปรตีนรวมต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำหรือกลุ่มที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญและหนูที่ได้รับสารสกัด 0.01 และ 0.1 ก./กก./วัน มีค่า SGOT ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการผ่าชากชัณสูตรของหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่มีชีวิตรอดจนสิ้นสุดการทดลอง พบว่าไม่ปรากฏความผิดปกติใดๆ ที่มองเห็นด้วยตาเปล่าในหนูที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอทุกกลุ่มและกลุ่มที่ได้รับน้ำหรือกลุ่มที่ได้รับพีวีพี ส่วนอวัยวะภายในเมื่อคำนวณเป็นน้ำหนักสัมพัทธ์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (ตารางที่ 1-2) พบว่าน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตซ้ายของหนูขาวทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 1.0 ก./กก./วัน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ ในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.01 ก./กก./วัน จะมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของม้ามมากกว่า แต่ของปอดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญและกลุ่มที่ได้รับสารสกัด 0.01 และ 0.1 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 1.0 ก./กก./วัน จะมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของสมองและตับหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ และกลุ่มที่ได้รับพีวีพีมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของสมองและปอดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ

หนูขาวที่ตายไปก่อนสิ้นสุดการทดลองเนื่องจากการกรอกสารสกัดที่มีความเข้มข้นทำให้กรอกเข้าช่องทางเดินหายใจทำให้สัตว์ทดลองตายไป

ผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา (ตารางที่ 7) พบว่าไม่ปรากฏความผิดปกติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัดทุกขนาด

วิจารณ์

จากการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดจากใบพญายอเป็นเวลา 3 เดือน โดยป้อนขนาด 0.01, 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน หรือเทียบเท่ากับใบพญายอแห้ง 0.042, 0.42 และ 4.18 ก./กก./วัน เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำและที่ได้รับพีวีพี พบว่าอาหารที่หนูกินในทุกกลุ่มไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำหรือพีวีพีทั้งสองเพศ แต่หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอขนาด 1.0 ก./กก./วัน มีน้ำหนักตัวน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องจากสารสกัดที่ให้หนูมีความข้นหนืดมาก ทำให้รบกวนการดูดซึมอาหารได้ การตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยาพบว่าหนูทั้งสองเพศได้รับสารสกัด 1.0 ก./กก./วัน และเพศผู้กลุ่มที่ได้รับพีวีพี มีค่าจำนวนเกล็ดเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในขนาด 0.01 และ 0.1 ก./กก./วัน เกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำและไม่เพิ่มตามขนาดของสารสกัด ดังนั้นค่าที่สูงในกลุ่มที่ได้รับสารสกัด1.0 ก./กก./วัน อาจเกิดจากสารพีวีพีที่ผสมกันในสารสกัดหรือเกิดจากค่าเบี่ยงเบนในสัตว์ทดลองตามปกติอยู่แล้ว การตรวจซีรั่มทางชีวเคมีของหนูขาวพบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 0.01, 0.1และ1.0 ก./กก./วัน มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในกลุ่มที่ได้รับพีวีพีเพศผู้ก็มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญจึงยังไม่อาจสรุปได้แน่นอนว่าการทำงานผิดปกติของไตนั้นเกิดเนื่องจากสารสกัดพีวีพีในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.1 และ 1.0 ก./กก./วันและในหนูเพศเมียที่ได้สารสกัด 1.0 ก./กก./วัน มีค่าโปรตีนรวมลดลงซึ่งอาจเกิดจากการสูญเสียโปรตีนโดยเฉพาะอัลบูมินทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นหรืออาจเกิดจากการสังเคราะห์โปรตีนลดลง[12] หรืออาจเกิดจากการดูดซึมที่ลำไส้ผิดปกติ[13] ในหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน มีค่าโคเลสเตอรอลสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของตับและไตหรือจากอาหารที่กิน

จากผลการทดลองข้างต้นจะเห็นได้ว่าสารสกัดจากใบพญายอในขนาดที่สูงทำให้ค่าทางชีวเคมีของซีรั่มเช่น ค่าครีอาตินิน และโปรตีนรวม ลดลง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารสกัดขนาดสูงอาจมีผลให้การทำงานของตับและไตเปลี่ยนแปลงไปได้ อย่างไรก็ตามไม่พบว่าสารสกัดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของตับหรือไต ดังนั้นการใช้สารสกัดจากใบพญายอหากใช้ในปริมาณมากเป็นเวลานานอาจมีผลกระทบต่อการทำงานของตับและไตได้

การใช้สารสกัดจากใบพญายอในปัจจุบันมีการใช้ในรูปของครีมพญายอเพื่อรักษาโรคเริมโดยมีความเข้มข้นของสารสกัดเพียง 5 % ดังนั้นหากผู้ป่วยใช้ครีมวันละ 1 กรัมโดยการทาแผลในปากก็จะได้รับสารสกัดในขนาด 0.001 ก./กก. เท่านั้นซึ่งน้อยกว่าขนาดต่ำสุดที่ทดลองคือ 0.01 ก./กก.ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่แสดงอาการที่เป็นพิษหรืออาการผิดปกติถึง 10 เท่า และการใช้ครีมก็ไม่ได้ใช้เป็นเวลานาน ดังนั้นจึงไม่น่าทำให้เกิดอาการพิษได้ ขนาดที่ใช้ในการทำลายเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดโรคหัวเหลืองในกุ้งนั้นใช้ในความเข้มข้น 1ng/ml เท่านั้นและกุ้งน้ำหนัก 1 กิโลกรัมจะสัมผัสกับสารสกัดพญายอในบ่อเลี้ยงกุ้งเพียง 0.002 กรัมเท่านั้น ซึ่งสารสกัดจากใบพญายอที่ถูกกุ้งดูดซึมหรือติดไปกับตัวกุ้งก็จะน้อยกว่านี้และน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดที่ทำการทดลอง ดังนั้นโอกาสที่ผู้บริโภคกุ้งกุลาดำจะได้รับผลต่อสุขภาพเนื่องการใช้สารสกัดจากใบ

ตารางที่ 1 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) ของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

	ขนาดของสารสกัดจากใบพญายอ (ก./ กก./วัน)				
	กลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ	กลุ่มควบคุมที่ได้รับ พีวีพี	0.01 ก./กก. /วัน	0.1 ก./กก. /วัน	1.0 ก./ กก./วัน
	n = 16	n = 16	n = 16	n = 15	n = 15
น้ำหนักตัว (กรัม)	485.19 ± 25.73	461.19 + 30.10	479.81 ± 32.02	465.93 ± 49.05	442.13 + 29.12*
สมอง	4.40 ± 0.28	4.65 ± 0.42	4.46 ± 0.32	4.54 ± 0.40	4.66 ± 0.33
หัวใจ	2.82 ± 0.20	2.86 ± 0.24	2.71 ± 0.17	2.89 ± 0.38	2.88 ± 0.25
ไตข้างขวา	2.96 ± 0.25	2.93 ± 0.24	2.98 ± 0.22	2.95 ± 0.22	3.15 ± 0.18
ไตข้างซ้าย	2.78 ± 0.18	2.75 ± 0.20	2.79 ± 0.19	2.80 ± 0.18	2.97 ± 0.19***
กระเพาะปัสสาวะ	0.34 ± 0.09	0.31 ± 0.09	0.33 ± 0.08	0.32 ± 0.10	0.37 ± 0.09
ตับ	35.03 ± 2.40	35.33 ± 1.43	35.31 ± 2.55	36.01 ± 2.68	35.48 ± 1.88
ม้าม	1.97 ± 0.36	2.09 ± 0.16	2.24 ± 0.31*	2.17 ± 0.26	2.08 ± 0.16
กระเพาะ	4.13 ± 0.57	3.83 ± 0.40	3.67 ± 0.21*	3.83 ± 0.04*	4.23 ± 0.32**
ปอด	3.91 ± 0.54	3.83 ± 0.25	3.50 ± 0.22***	3.73 ± 0.38	3.99 ± 0.45

ค่าในตารางแสดง mean ± SD

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ตารางที่ 2 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) ของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

	ขนาดของสารสกัดจากใบพญายอ (ก./ กก./วัน)				
	กลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ	กลุ่มควบคุมที่ได้รับ พีวีพี	0.01 ก./ กก./วัน	0.1 ก./กก. /วัน	1.0 ก./ กก./วัน
	n = 16	n = 16	n = 16	n = 15	n = 15
น้ำหนักตัว (กรัม)	297.69 ± 18.10	280.00 ± 18.44	298.00 ± 30.52	286.86 ± 21.65	284.00 ± 14.01
สมอง	6.54 ± 0.49	7.13 ± 0.34*	6.87 ± 0.60	6.92 ± 0.53	7.06 ± 0.50*
หัวใจ	3.07 ± 0.25	3.16 ± 0.27	3.11 ± 0.23	2.93 ± 0.17	3.17 ± 0.39
ไตข้างขวา	2.97 ± 0.21	3.06 ± 0.13	3.07 ± 0.30	2.95 ± 0.22	3.15 ± 0.18
ไตข้างซ้าย	2.72 ± 0.17	2.90 ± 0.19	2.82 ± 0.24	2.84 ± 0.20	2.95 ± 0.15*
กระเพาะปัสสาวะ	0.35 ± 0.09	0.36 ± 0.09	0.40 ± 0.08	0.33 ± 0.09	0.30 ± 0.06
ตับ	34.25 ± 2.61	34.74 ± 2.48	34.77 ± 2.04	33.65 ± 3.27	37.18 ± 2.86*
ม้าม	2.49 ± 0.27	2.39 ± 0.22	2.53 ± 0.24	2.38 ± 0.26	2.39 ± 0.31
กระเพาะ	5.22 ± 0.74	4.95 ± 0.45	5.08 ± 0.81	4.76 ± 0.56	5.37 ± 0.61
ปอด	4.81 ± 0.46	5.20 ± 0.56*	4.77 ± 0.55	4.69 ± 0.50**	4.69 ± 0.37

ค่าในตารางแสดง mean ± SD

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ตารางที่ 3 ผลทางโลหิตวิทยาของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

	ขนาดของสารสกัดจากใบพญายอ (ก./ กก./วัน)				
	กลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ	กลุ่มควบคุมที่ได้รับ พีวีพี	0.01 ก./ กก. /วัน	0.1 ก./ กก. /วัน	1.0 ก./ กก. /วัน
	n = 16	n = 16	n = 16	n =15	n = 14
Hematocrit (%)	48.75 ± 2.49	47.88 ± 1.78	48.38 ± 2.03	48.67 ± 1.59	49.00 ± 1.57
White blood cells ($x\ 10^2$ cells/mm^3)	50.75 ± 8.18	47.00 ± 9.38	41.50 ± 9.20*	46.20 ± 4.07	45.36 ± 5.88
Platelets ($x\ 10^3$ cells/mm^3)	266.88 ± 31.98	299.38 ± 37.32*	280.00 ± 35.96	268.67 ± 37.96**	307.14 ± 24.63*

ค่าในตารางแสดง mean ± SD
* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ตารางที่ 4 ผลทางโลหิตวิทยาของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

	ขนาดของสารสกัดจากใบพญายอ (ก./ กก./วัน)				
	กลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ	กลุ่มควบคุมที่ได้รับ พีวีพี	0.01 ก./ กก./วัน	0.1 ก./ กก./วัน	1.0 ก./กก. /วัน
	n = 14	n = 15	n = 10	n = 13	n = 11
Hematocrit (%)	46.43 ± 1.87	45.67 ± 2.64	45.70 ± 1.34	46.69 ± 2.36	46.82 ± 1.54
White blood cells ($x\ 10^2$ cells/mm^3)	47.00 ± 5.02	45.40 ± 6.64	42.90 ± 7.04	40.62 ± 4.61	41.55 ± 8.09
Platelets ($x\ 10^3$ cells/mm^3)	265.71 ± 21.38	276.00 ± 29.95	285.00 ± 19.00	260.0 ± 38.08	304.55 ± 24.64***

ค่าในตารางแสดง mean ± SD
* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ตารางที่ 5 ผลทางชีวเคมีของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

	ขนาดของสารสกัดจากใบพญายอ (ก./ กก./วัน)				
	กลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ	กลุ่มควบคุมที่ได้รับ พีวีพี	0.01 ก./ กก./วัน	0.1 ก./ กก./วัน	1.0 ก./ กก./วัน
	n = 16	n = 16	n = 16	n = 15	n = 15
SGOT (U/L)	92.44 ± 17.11	86.75 ± 11.90	85.63 ± 13.25	85.20 ± 8.33	91.71 ± 12.63
SGPT (U/L)	23.75 ± 5.43	21.13 ± 6.24	20.25 ± 4.17	22.07 ± 5.82	27.57 ± 5.49**
Alkaline phosphatase (U/L)	137.88 ± 27.21	151.81 ± 41.10	150.75 ± 43.01	127.20 ± 41.37	120.29 ± 27.44
Creatininc (mg%)	2.83 ± 0.50	1.69 ± 0.27*	1.52 ± 0.15*	1.47 ± 0.21*	1.57 ± 0.23*
Blood urea nitrogen (mg%)	22.44 ± 1.86	24.25 ± 2.52*	20.19 ± 1.64***	21.87 ± 2.56**	22.14 ± 2.14**
Cholesterol (mg%)	85.56 ± 8.59	80.38 ± 15.29	80.69 ± 14.22	86.40 ± 15.17	96.29 ± 12.08**
Total proteins (g%)	7.48 ± 0.39	7.77 ± 0.29	7.48 ± 0.26**	6.83 ± 0.44***	6.52 ± 0.34***
Albumin (g%)	4.62 ± 0.16	4.67 ± 0.14	4.39 ± 0.15***	4.25 ± 0.17***	4.04 ± 0.17***
Globulin (g%)	2.86 ± 0.35	3.10 ± 0.31*	3.10 ± 0.23	2.58 ± 0.42***	2.48 ± 0.34***

ค่าในตารางแสดง mean ± SD

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ตารางที่ 6 ผลทางชีวเคมีของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

	ขนาดของสารสกัดจากใบพญายอ (ก./กก./วัน)				
	กลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ	กลุ่มควบคุมที่ได้รับ พีวีพี	0.01 ก./กก./วัน	0.1 ก./กก./วัน	1.0 ก./กก./วัน
	n = 16	n = 16	n = 16	n = 15	n = 15
SGOT (U/L)	94.00 ± 14.61	81.36 ± 11.58	76.11 ± 4.78*	80.42 ± 9.15*	104.18 ± 22.60**
SGPT (U/L)	20.29 ± 3.50	22.00 ± 5.64	21.22 ± 4.15	27.50 ± 5.87	29.00 ± 13.35*
Alkaline phosphatase (U/L)	91.79 ± 25.51	90.21 ± 28.42	86.33 ± 30.22	84.67 ± 25.85	90.27 ± 36.57
Creatinine (mg%)	2.80 ± 1.07	2.73 ± 0.86	1.62 ± 0.12***	1.31 ± 0.17***	1.43 ± 0.10***
Blood urea nitrogen (mg%)	23.07 ± 4.94	24.86 ± 5.07	23.67 ± 2.60	23.33 ± 5.74	21.73 ± 3.07
Cholesterol (mg%)	76.50 ± 8.54	74.64 ± 11.30	77.67 ± 14.08	91.50 ± 16.67***	106.45 ± 23.92***
Total proteins (g%)	7.56 ± 0.58	7.73 ± 0.54	7.76 ± 0.48	7.77 ± 0.35	6.81 ± 0.25***
Albumin (g%)	5.09 ± 0.46	5.27 ± 0.46	5.10 ± 0.33	4.73 ± 0.33***	4.46 ± 0.25***
Globulin (g%)	2.47 ± 0.39	2.46 ± 0.47	2.67 ± 0.30	3.04 ± 0.18***	2.36 ± 0.33

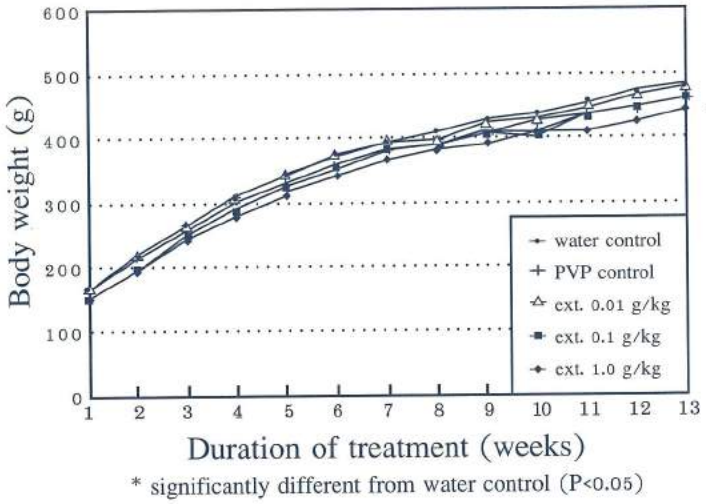
ค่าในตารางแสดง mean ± SD

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) ** แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพีวีพีอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

ตารางที่ 7 ผลการวิเคราะห์ทางด้านจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวเพศผู้และเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน *

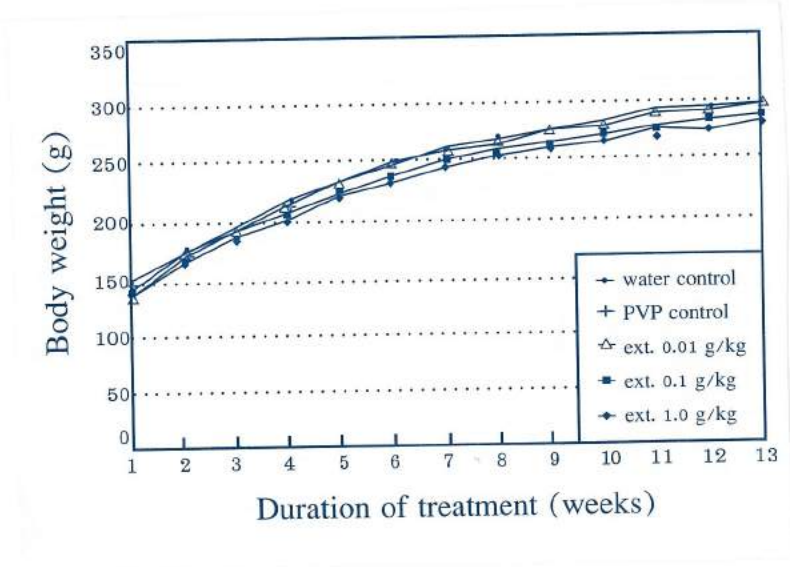
		MALE					FEMALE				
		Dose of *C. nutans* extract (g/kg/day)					Dose of *C. nutans* extract (g/kg/day)				
Organ	Lesion	water control	PVP control	0.01	0.1	1.00	water control	PVP control	0.01	0.1	1.00
Liver	Fatty change	0/16	0/16	0/16	1/15 6.67%	0/15	0/16	0/16	0/13	0/14	0/12
Heart	Focal myocarditis	4/16 25%	0/16	1/16 6.25%	0/15	0/15	0/16	0/16	0/13	0/14	0/12
Kidney	Nephrocalcinosis	0/16	0/16	0/16	0/15	0/15	3/16 18.75%	8/16 50%	7/13 53.85%	8/14 57.14%	7/12 53.33%
	Hydrocalyx	1/16 6.25%	2/16 12.5%	1/16 6.25%	2/15 13.33%	2/15 13.33%	0/16	0/16	0/13	0/14	0/12
	Chronic pyelonephritis	0/16	0/16	0/16	0/15	0/15	0/16	0/16	1/13 7.69%	0/14	0/12
Testis	Spermatic atrophy	0/16	0/16	2/16 12.5%	0/15	0/15	0/16	0/16	0/13	0/14	0/12
Bladder	Cystitis	0/16	0/16	0/16	0/15	0/15	0/16	2/16 12.5%	1/13 7.69%	0/14	0/12

* ตัวเลขในตารางแสดงจำนวนหนูที่มีความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยา/จำนวนหนูทั้งหมดในกลุ่ม และร้อยละของสัตว์ทดลองที่มีความผิดปกติ

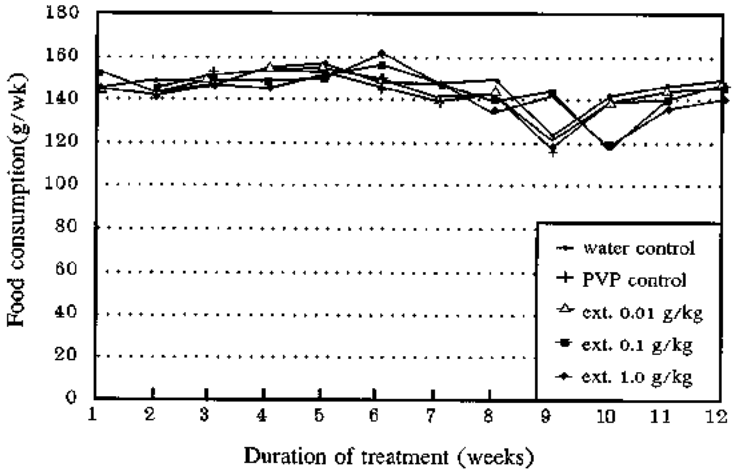


* significantly different from water control ($P<0.05$)

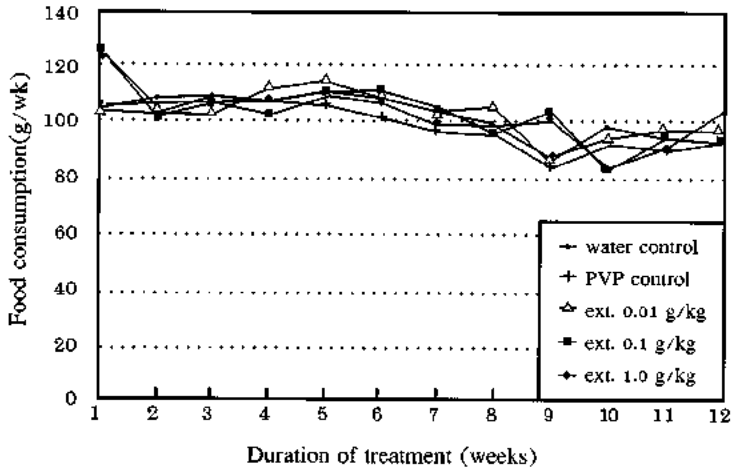
ภาพที่ 1 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน



ภาพที่ 2 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน



ภาพที่ 3 น้ำหนักอาหารเฉลี่ยต่อสัปดาห์ของหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน



ภาพที่ 4 น้ำหนักอาหารเฉลี่ยต่อสัปดาห์ของหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดจากใบพญายอนาน 3 เดือน

พญายอในการรักษาโรคหัวเหลืองจะน้อยมาก

สรุป

จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดใบพญายอด้วยเอธานอลในหนูถีบจักร พบว่าสารสกัดขนาดสูงสุดที่กรอกได้ 1.3 ก./กก. หรือเทียบเท่ากับใบพญายอแห้ง 5.44 ก./กก. เมื่อให้ทางปากฉีดเข้าได้ผิวหนัง และฉีดเข้าช่องท้อง ไม่ปรากฏอาการพิษใด ๆ และจากการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดในหนูขาวโดยการป้อนสารสกัดรูปแบบที่ละลายน้ำในขนาด 0.01, 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน หรือเทียบเท่ากับใบพญายอแห้ง 0.042, 0.42 และ 4.18 ก./กก. พบว่าการกินอาหารของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัดทุกขนาดไม่แตกต่างกันแต่น้ำหนักของหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 1.0 ก./กก. มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญอาจเนื่องมาจากความขันหนืดของสารสกัดทำให้รบกวนการดูดซึมอาหาร การตรวจสอบทางโลหิตวิทยาพบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 1.0 ก./กก./วัน และเพศผู้กลุ่มที่ได้รับพีวีพี มีค่าจำนวนเกล็ดเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาดอื่น ๆ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ดังนั้นค่าเกล็ดเลือดที่สูงขึ้นในขนาด 1.0 ก./กก./วัน อาจเกิดจากพีวีพีหรือค่าที่เบี่ยงเบนในสัตว์ทดลองตามปกติอยู่แล้ว การตรวจชีรั่มทางชีวเคมีของหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัด 0.01, 0.1 และ 1.0 ก./กก./วัน มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในเพศผู้ที่ได้รับพีวีพีก็มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอยู่แล้ว ดังนั้นไม่อาจสรุปได้ว่าการทำงานผิดปกติของไตเกิดจากสารสกัดหรือจากพีวีพีที่ผสมอยู่ในสารสกัด การตรวจสอบทางด้านจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในต่าง ๆ และพยาธิสภาพภายนอกไม่พบความผิดปกติที่เกิดจากการได้รับสารสกัดพญายอ

การใช้สารสกัดจากใบพญายอในปัจจุบันใช้เป็นยาทาภายนอกและใช้ในความเข้มข้นต่ำกว่าขนาดต่ำสุดของที่ทดลองและใช้รักษาระยะสั้น ดังนั้นไม่น่าเกิดอาการพิษได้และในการรักษาโรคหัวเหลืองในกุ้งกุลาดำนั้นสารสกัดจากใบพญายอถูกกุ้งดูดซึมหรือติดไปกับตัวกุ้งจะน้อยมากเมื่อเทียบกับขนาดทดลองที่ต่ำสุด ดังนั้นโอกาสที่ผู้บริโภคกุ้งกุลาดำจะได้รับผลกระทบต่อสุขภาพเนื่องจากการใช้สารสกัดใบพญายอในการรักษาโรคหัวเหลืองจะน้อยมาก

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายพฤกษศาสตร์ กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ในการจัดหาและตรวจสอบสมุนไพร นางอังคณา หิรัญสาลี ฝ่ายเคมีสังเคราะห์ในการสกัดสารใบพญายอสำหรับสัตว์ทดลอง นายแพทย์สมนึก เจษฎาภัทรกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในการตรวจสอบสไลด์เนื้อเยื่อของหนูทดลอง ฝ่ายเภสัชวิทยา และนายครุณ เพ็ชรพลาย ผู้อำนวยการกองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรที่สนับสนุนและให้คำแนะนำ

เอกสารอ้างอิง

1. เต็ม สมิตินันท์. 1980. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย (ชื่อพฤกษศาสตร์ ชื่อพื้นเมือง) ฟันนี่พับบลิชชิ่ง ; กรุงเทพฯ. หน้า 88.

2. พ.ต.อ.ชะลอ อุทกภาชน์. 2510. การใช้เสลดพังพอน. นิตยสารเภสัช อายุรเวช. 3(4): หน้า 10 : 37.

3. Lin, Jitian; Li. Huimin; Yu, Jingguang. Zhongcaoyao 1983. Studies on the chemical constituent of Nic Xu Hua (*Clinacanthus nutans*) 14 (/8), 337 : 8, 340 (Ch). Through Chemical Abstract 99: 209828 q (1983).

4. Kittisiripornkul S. 1984, The antiinflam

matory action and toxicological studies of extracts from *Clinacanthus nutans*. M.S. Thesis: Faculty of Science, Mahidol University,: 135 pp.

5. ชื่นฤดี ไชยสวุ และคณะ. 1992. การศึกษาฤทธิ์ของสารสสกัดจากใบพญายอต่อเชื้อ Herpes Simplex Type-2 ในหลอดทดลอง.วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. 34(4): 153 : 158.

6. เดือนถนอม ถาวรนันท์ และคณะ 2535, ฤทธิ์ของสารสกัดใบพญายอต่อเชื้อไวรัสอีสุกอีใสและงูสวัด. สารศิริราช. 44 (4) : 285 : 291.

7. ชื่นฤดี ไชยวสุ และคณะ. 2535. การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดใบพญายอต่อเชื้อไวรัสทดลองในคนการรักษาผู้ป่วยโรคเริม Herpes Simplex Virus type2 อวัยวะสืบพันธุ์ด้วยยาจากสารสกัดจากใบพญายอ วารสารโรคติดต่อ. 18(3) : 152 : 161.

8. สถาพร ดิเรกบุษราคม และคณะ การศึกษาต่อเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดโรคหัวเหลืองในกุ้งกุลาดำ. เอกสารวิชาการ ฉบับที่ 8/2536 สถาบันเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำชายฝั่ง จังหวัดสงขลา กรมประมง

9. Will, S.C. 1952. Tables for Convenient Calculation of Median Effective Dose (LD) or ED) and Instructions in Theirs Use. Biometrics. 8 : 249 - 263.

10. Bowers, G.N., Mc Comb, Jr. and R.B. 1975. Measurement of Total Alkaline Phosphatase Activity in Human Serum. Clin. Chem. 21 (3) หน้า 1988 - 95.

11. Henry, R.J., Chaimori, N., Golub, O.J. and Berkman,S.1960. Revised spechophometric methods for the determination of Glutamic Oxaloacetic Transaminsae, Glutamic Pyruvic Transaminase and Lactic Acid Dethydrogenase Am. J. Clin. Path. 34(4): 381- 398

12. วีกูล วีรานุวัติ และกนกนาถ ชูปัญญา. 2525.เคมีคลินิก. พิมพ์ครั้งที่สอง คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร หน้า 226, 229, 263, 441, 451.

13. พรทิพย์ โล่ห์เลขา. 2533. เคมีคลินิกประยุกต์. สำนักพิมพ์ชัยเจริญกรุงเทพ. หน้า 198.

พิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณเบญจกูล

*ปราณี ชวลิตธำรง * , เอมมนัส อัตตวิชญ์ * , พัช รักษามั่น * และ ปราณี จันทเพ็ชร ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ยาแผนโบราณเบญจกูลประกอบด้วยสมุนไพร 5 ชนิด คือเหง้าขิงแห้ง ผลดีปลี รากเจตมูลเพลิงสะค้าน และช้าพลู ในอัตราส่วนต่าง ๆ กันแล้วแต่สมุฏฐานของโรค จากการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณทศเบญจกูลซึ่งประกอบด้วยสมุนไพรอย่างละ 10 ส่วน ในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์โดยป้อนสารสกัดด้วยน้ำในขนาด 0.75, 4.5 และ 27 ก./กก./วัน หรือคิดเป็น 1, 6 และ 36 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน พบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาดสูงมีน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจเกิดจากการกินอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยาพบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดบางกลุ่มมีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกขนาดและหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.75 และ 4.5 ก./กก./วัน มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ จากการตรวจสอบอวัยวะภายในด้วยตาเปล่าไม่พบความผิดปกติที่เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับสารสกัด หนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดขนาดสูงมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับและไตมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ค่าทางชีวเคมีไม่แสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของตับและไต และการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับและไตก็ไม่พบความผิดปกติที่แตกต่างกันระหว่างหนูที่ได้รับสารสกัดกับหนูกลุ่มควบคุม

กุญแจคำ : ยาแผนโบราณ, พิษกึ่งเฉียบพลัน, หนู, ดีปลี, เหง้าขิงแห้ง, เจตมูลเพลิงแดง, ไฟใต้ดิน, ช้าพลู, สะค้าน

Abstract

Benjakul, a Thai traditional medicine, is composed of five constituents, namely *Zingiber officinale* rhizomes, *Piper retrofractum* fruits, *Plumbago indica* root, *Piper sarmentosum* and *Piper sp.* locally called Sa-karn, at different ratios on traditional examination of patients. Subacute toxicity study of Tosa Benjakul, wich is consisted of 10 parts of each herbs was performed in wistar rats. The water extract was given orally for 10 days at doses of 0.75, 4.5, and 27 g/kg/day, equivalent to 1, 6 and 36 folds of therapeutic dose, respectively. It was found that the growth rate and food consumption of rats in high-dose groups were significantly lower than control groups. White blood cell counts of some extract-treated groups were

ไทยเภสัชสาร , 2539 ; 20 (1) : 39-51

significantly lower than those of the control groups. Blood chemistry evaluation showed that serum creatinine levels of female rats in all extract-treated groups and those of male rats receiving extract at the doses of 0.75 and 4.5 g/kg/day were significantly lower than their own controls. Gross pathological examination of internal organs and histopathological examination of livers and kidneys showed no abnormalities that could be due to Benjakul.

Key words : Traditional medicine, Subacute Toxicity, Rat, *Zinginber officinale, Piper retrofractum, Plumbago indica, Piper sarmentosum* and *Piper sp.*

บทนำ

ยาแผนโบราณเบญจกูลประกอบด้วยสมุนไพร 5 ชนิด คือเหง้าขิงแห้ง ผลดีปลี รากเจตมูลเพลิงแดง สะค้าน และช้าพลู ในอัตราส่วนต่าง ๆ กันแล้วแต่สมุฏฐานของโรค และยาแผนโบราณทศเบญจกูล ประกอบด้วยสมุนไพรแต่ละชนิด อย่างละ 10 ส่วน[1] ยาแผนโบราณตำรับนี้ใช้เป็นยาระงับโรคอันบังเกิดแต่ทวดึงสาการ (โรคที่เกิดกับอวัยวะต่าง ๆ ในอวัยวะทั้ง 32 อย่าง) และบำรุงธาตุทั้ง 4 ให้บริบูรณ์ แก้ธาตุทั้ง 5 คือปถวีธาตุ อาโปธาตุ วาโยธาตุ เตโชธาตุ และอากาศธาตุ[1]

เหง้าขิงแห้ง มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Zingiber officinale* Roscoe เป็นพืชวงศ์ Zingiberaceae[2] จากประมวลสรรพคุณยาไทย ขิงแห้งมีรสหวานเผ็ดร้อน แก้ไข้แก้ลมพรรดึก แก้ลมพานไส้ แก้แน่น แก้เสียดแทง แก้นอนไม่หลับ แก้คลื่นเหียนอาเจียน ขิงสดมีรสหวานเผ็ดร้อน เจ่าเจริญอากาศธาตุ ดอกแก้โรคเกิดจากหัวใจ ใบทำให้เกิดกำเดา ต้นสกดลมลงสู่กูชทวาร รากทำให้คอโปร่งเจริญอาหาร หัวต้มรับประทานแก้ปวดท้อง บำรุงธาตุขับลมในลำไส้ให้ผายลมและเรอ[3] จากการศึกษาทางพฤกษเคมีพบว่าในเหง้ามีส่วนประกอบของ β-sesquiphellandrene[4], ar-curcumene[4], essential oil (geranyl acetate, α-carene, α-terpinene, α-terpinol, 1,8-cineol, neral, geranial, garaniol, zigiberene) [5], terpinolene[6], β-thujene[6], p-cymene[6], dihydrocarveol[6], N-heneicosane[6], N-nonadecane[6], paradol[6], sparagine[7], shogoal[8,9], gingerol[9,10,11], sabinene[12], hexahydrocurcumin[13], sesquithujene[13], zingibernol[13], sesquisabinene[13], β-citral[14], D-β-phellandrene[14], bisabolene[15], fatty and fatty acid[16], digalactosyl diglyceride[16], phosphatidylcholine[16], lysophosphatidylcholine[16] จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่าสาร zingiberene, 6-gingerol และสารพวก terpenoids ซึ่งพบในเหง้าขิงมีฤทธิ์ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร เมื่อทดลองในหนูขาวโดยใช้วิธีกระตุ้นให้เกิดแผลด้วยกรดเกลือหรือเอธานอล[17] จากการทดลองเปรียบเทียบระหว่าง ขิงผง และ dimenhydrinate ที่ใช้ลดอาการเมารถเมาเรือ (motion sickness) โดยทำการทดลองให้อาสาสมัครนั่งบนเก้าอี้หมุน พบว่าขิงผงใช้ลดอาการเมารถเมาเรือได้ดีกว่า dimenhydrinate[18] และพบว่าน้ำคั้นขิงสามารถเพิ่มแรงบีบตัวของลำไส้สุนัขได้[19]

ดีปลี มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Piper retrofractum* Vahl หรือ *Piper chaba* Hunter[2]

ตามสรรพคุณยาโบราณใช้ดอกดีปลีซึ่งทางวิทยาศาสตร์หมายถึงส่วนของผลดีปลี ใช้ปรุงเป็นยาประจำปถวีธาตุ และแก้ธาตุพิการ ขับลมในลำไส้ แก้ท้องร่วง หรือรับประทานเป็นยาขับรกให้ออกง่ายภายหลังจากการคลอดบุตรและใช้เวลาโลหิตตกมากมาย แก้ปถวีพิการ บำรุงธาตุ[20] จากการศึกษาทางเคมีพบว่าผลของดีปลีมี pipernonaline, piperundecalidine[21], dehydropipernonaline ซึ่งสามารถขยายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ (coronary vasorelaxant activity)[22] piperine สามารถระงับอาการชักในหนูถีบจักร ลดการเคลื่อนไหวแบบ spontaneous และลดอุณหภูมิของร่างกายหนู[23] น้ำมันจากผลดีปลีขนาด 0.002 % มีผลยับยั้งการเคลื่อนไหวของพยาธิไส้เดือน(*Ascaris lumbricoides*) ภายใน 15 นาทีโดยให้ผลต่ำกว่า tetramisole-HCl แต่ให้ผลดีกว่า piperazine[24]

เจตมูลเพลิงแดงหรือไฟใต้ดิน มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Plumbago indica* Linn. เป็นพืชในวงศ์ Plumbaginaceae[2] จากคัมภีร์สรรพคุณ รากแก้จตุรกาลเตโชให้บริบูรณ์ดอกแก้พัทธะปิตตะสมุฏฐาน ใบแก้อพัทธะปิตตะสมุฏฐาน ต้นแก้โลหิตอันบังเกิดแต่กองกำเดา[25] สรรพคุณยาไทย รากใช้เป็นยาบำรุงธาตุและบำรุงโลหิต ขับลมในลำไส้และกระเพาะอาหารให้ผายและเรอ แก้ท้องอืด ท้องเฟ้อ ปวดเสียด แน่นอก ทำให้ร่างกายเกิดความอบอุ่นขึ้น รับประทานมากทำให้แท้งลูก[26] หลายประเทศในเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้ใช้รากเจตมูลเพลิงแดงรับประทานให้แท้งลูก[27] ในรากมีสารสำคัญคือ plumbagin (5-hydroxy, 2-methyl, 1, 4 -naphthaquinone) ซึ่งมีกลิ่นฉุนและมีฤทธิ์ที่ระคายเคืองต่อเยื่อเมือก ถ้าถูกผิวหนังจะทำให้ไหม้เป็นผื่นแดง นอกจากนี้ยังพบว่าสารอนุพันธ์ของ 1, 4 - naphthaquinone ที่ได้จากสารสกัดรากเจตมูลเพลิงแดงด้วยไอน้ำ มีฤทธิ์เพิ่มจังหวะและความถี่ในการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของมดลูกหนูขาวที่ได้รับ diethylstilbestrol ก่อนนำมาทดลอง 2 วัน และยังมีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน jejunum ของกระต่าย กดการทำงานของกล้ามเนื้อห้องบนของหัวใจหนูขาวทำให้เกิด paralized ได้[28] นอกจากนี้ยังพบว่า plumbagin มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อเยื่อเมือกระบบทางเดินหายใจของหนูขาว หนูตะเภา และกบ [29] มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา เชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบได้[30] และมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anti-neoplastic) และต้านการก่อกลายพันธุ์ (antimutagen) โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่กระตุ้นให้เกิดสารก่อกลายพันธุ์ (mutagen) กับสารก่อมะเร็ง(carcinogen)[31-33]

ช้าพลู มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Piper sarmentosum* Roxb. สรรพคุณในตำรายาไทย รากแก้คูถ เสมหะ ขับเสมหะให้ตกทางทวารหนัก บำรุงธาตุ ขับลมในลำไส้ ทำให้เสมหะแห้ง ต้นแก้อุระเสมหะ แก้เสมหะในทรวงอก ขับเสมหะ ใบทำให้เสมหะงวด ขับเสมหะ ทำให้เลือดลมซ่าน ดอก ลูก แก้ศอเสมหะ ทำให้เสมหะแห้ง ช่วยย่อยอาหาร ขับลมในลำไส้[26, 34, 35] ในประเทศอินเดียใช้รากในการขับปัสสาวะ[36] จากการศึกษาทางพฤกษเคมีของผลช้าพลูพบว่ามี β-asarone, asaronaldehyde[37], 1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-1E-tetradecene, N-(3-phenylpropanoyl) pyrrole, sarmentine, sarmentosine, β-sitosterol และ pellitorine[38] ในสารสกัดจากใบของช้าพลูด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์พบว่ามี hydrocinnamic acid และ β-sitosterol[39] จากการศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาพบว่า ช้าพลู(ไม่ได้ระบุส่วนที่ใช้) สามารถลดการบีบตัวของลำไส้เล็กส่วน ileum ในการตอบสนองต่อการกระตุ้น 4 ชนิดคือ acetylcholine, barium

chloride, histamine และ dimethyl-4-phenyl-piperazinium iodide[40]

สะค้านมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Piper sp.* ในตำรายาแผนโบราณเถาใช้แก้ลมอันบังเกิดในกองธาตุและกองสมุฏฐาน ใบแก้ลมในกองเสมหะโลหิต ผลแก้ลมอันบังเกิดในทรวงอก รากแก้ไข้อันประกอบด้วยหืด ดอกทำลายลมอันมีพิษคือพิษอัมพฤกษ์แลปัตคาดอันเกิดแก่กองพรรดึก [26]

การศึกษาครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของยาเบญจกูลในหนูขาว คิดขนาดของสมุนไพรที่จะป้อนหนูขาว โดยเทียบจากขนาดที่ใช้ในคน (therapeutic dose, TD) โดยที่สมุนไพรแต่ละส่วนมีน้ำหนัก 1 สลึงหรือเท่ากับ 3.75 กรัม และคิดว่าคนน้ำหนักเฉลี่ย 50 กิโลกรัมใช้ยาต้มเบญจกูล 1 ชุดหนัก 187.5 กรัม รับประทานติดต่อกัน 5 วัน คิดเป็นขนาดที่ใช้ในคน (1TD) 0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน ผลการทดลองครั้งนี้จะทำให้ทราบถึงความเป็นพิษหรือความปลอดภัยของยาเบญจกูล เกิดความมั่นใจในการใช้ยา และทำให้ทราบข้อควรระวังในการใช้ยา

วัตถุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันของสารสกัดยาเบญจกูลในหนูขาว (Wistar rat) 80 ตัว (เพศผู้ 40 ตัว น้ำหนักตัว 230±20 กรัม เพศเมีย 40 ตัว น้ำหนักตัว 200±20 กรัม) จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล นำมาเลี้ยงในห้องทดลองที่มีอุณหภูมิ 25±1° C ความชื้นสัมพัทธ์ 60 % ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัท เจริญโภคภัณฑ์อาหาร สัตว์ จำกัด และน้ำประปาที่สะอาดไม่จำกัดปริมาณ

สมุนไพร

ซื้อจากร้านขายสมุนไพรและตรวจสอบโดยฝ่ายเภสัชเวท กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร มาล้างให้สะอาด อบแห้งที่ 50° C บดเป็นผงหยาบเพื่อเตรียมสกัดให้สัตว์ทดลอง

การเตรียมน้ำยาสกัดสำหรับการทดลองพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณเบญจกูล

นำสมุนไพรที่บดหยาบมาต้มสกัดด้วยน้ำโดยวิธี reflux นำสารสกัดที่ได้ไประเหยให้เข้มข้นโดยใช้เครื่องระเหยภายใต้สุญญากาศ ก่อนทำการทดลองนำสารสกัดเข้มข้นที่ได้มาทำให้เจือจางในความเข้มข้นที่ต้องการโดยใช้น้ำ

การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันของยาสมุนไพรเบญจกูล

แบ่งหนูขาวออกเป็นกลุ่มโดยวิธีสุ่ม แต่ละกลุ่มประกอบด้วยหนูเพศละ 10 ตัว จำนวน 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ป้อนน้ำยาสารสกัด 0.75 กรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมต่อวัน (ก./กก./วัน) กลุ่มที่ 2 ป้อนน้ำยาสารสกัด 4.50 ก./กก./วัน กลุ่มที่ 3 ป้อนน้ำยาสารสกัด 27 ก./กก./วัน หรือเทียบเท่า 1 ,6 และ 36 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม โดยป้อนน้ำ 10 มล./กก. ทุกวันเป็นเวลา 10 วัน ในระหว่างการทดลอง บันทึกน้ำหนักตัว และปริมาณอาหารที่หนูขาวกิน ทุก 2 วัน และสังเกตการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ

เมื่อครบกำหนดเวลาทำการทดสอบ 10 วัน แล้วทำการสลบหนูขาวด้วยอีเธอร์ เจาะเลือดที่เส้นเลือด Inferior vena cava เพื่อนำไปตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยา ได้แก่ค่าร้อยละฮีมาโตคริต จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด โดยนับจาก counting chamber และค่าทางชีวเคมี ได้แก่ serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) และหาค่า serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)

โดยวิธี Henry และคณะ [41] ค่า alkaline phosphatase (ALP) โดยวิธีของ Bowers และคณะ [42] ค่า creatinine (CR) โดยวิธี Jaffe 's reaction ค่า blood urea nitrogen (BUN) โดยวิธี diacetylmonoxime ค่า cholesterol (CHOL) โดยวิธี enzymatic reaction ค่าโปรตีนรวม (TP) โดยวิธี Biuret ค่าอัลบูมิน (ALB) โดยวิธี dye binding กับ bromcresol green ค่ากลอบูลิน (GLB) โดยหักค่าของอัลบูมินออกจากค่าโปรตีนรวม[43]

นอกจากนั้นทำการผ่าชากชันสูตรตรวจหาพยาธิสภาพที่มองเห็นด้วยตาเปล่า (Gross lesions) ของอวัยวะภายในได้แก่ หัวใจ ไต ปอด หลอดลม ต่อมธัยรอยด์ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ตับ ตับอ่อน ลำไส้ ม้าม กระเพาะปัสสาวะ และอัณฑะ (หรือรังไข่และมดลูก) โดยพิจารณาจากตำแหน่ง รูปร่าง สี และขนาดของอวัยวะต่าง ๆ นี้ แล้วนำไปชั่งเพื่อคำนวณหาน้ำหนักสัมพัทธ์ จากนั้นเก็บอวัยวะภายในต่างๆ ใน 10 % บัฟเฟอร์ฟอร์มาลิน และนำตับและไตไปเตรียมสไลด์ของเนื้อเยื่อโดยย้อมสี hematoxylin และ eosin เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยสถิติเชิงพรรณนา ทดสอบสมมุติฐานโดยใช้วิธี one - way ANOVA และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยวิธี Duncan Multiple Range test ที่ $p<0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS/PC

ผลการทดลอง

การเจริญเติบโตและการกินอาหาร (ตารางที่ 1)

หนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 27 ก./กก./วัน มีน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ และหนูที่ได้รับยาทุกกลุ่มกินอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

หนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 0.75 และ 4.50 ก./กก./วัน มีน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายและกินอาหารได้มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่หนูที่ได้รับสารสกัด 27 ก./กก./วัน กินอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 2)

หนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 27 ก./กก./วัน และหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 0.75 และ 4.50 ก./กก./วัน มีจำนวนเม็ดเลือดขาว ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ จำนวนเกล็ดเลือดของหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุม

ผลการตรวจชีรั่มทางชีวเคมี (ตารางที่ 3)

หนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.75 ก./กก./วัน มีค่า SGOT และ SGPT สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และหนูขาวที่ได้รับสารสกัด 0.75 และ 4.50 ก./กก./วัน มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

หนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 27 ก./กก./วัน มีค่า SGPT สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และที่ได้รับสารสกัด 4.50 ก./กก./วัน มีค่าอัลบูมินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และในหนูขาวที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการผ่าชากชันสูตรของหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่มีชีวิตรอดจนสิ้นสุดการทดลอง

พบว่าไม่ปรากฏความผิดปกติใดๆ ที่มองเห็นด้วยตาเปล่าในหนูขาวทุกกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม ส่วนอวัยวะภายในเมื่อคำนวณเป็นน้ำหนักสัมพัทธ์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม (ตารางที่ 4) พบว่าในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 27 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตข้างซ้าย ตับ และกระเพาะอาหาร สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวและการกินอาหารของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณเบญจกูล เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.75	4.50	27.00	0.00	0.75	4.50	27.00
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 9	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
น้ำหนักตัว(ก.)	305.40±13.44	303.00 ± 9.94	298.50±14.32	279.44 ±11.64*	228.00 ±15.15	241.80 ±12.93*	249.40 ±5.50*	226.40±7.95
น้ำหนักเปลี่ยนแปลง (ก.)	74.30±6.93	68.50 ± 5.17	77.40± 8.36	70.00 ± 6.38	20.67 ± 6.76	17.50± 5.84	20.80 ± 5.71	19.00± 3.80
อาหารที่หนูขาวกิน (ก./ตัว/วัน)	21.23 ± 0.53	20.02 ±0.35*	20.41 ± 0.69*	18.17 ± 0.61*	13.29 ± 1.06	14.78 ± 0.82*	14.75 ± 0.60*	12.52 ±0.45*

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ($P<0.05$)

ตารางที่ 2 ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณเบญจกูล เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.75	4.50	27.00	0.00	0.75	4.50	27.00
	n = 9	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9	n = 9	n = 7	n = 8
Hematocrit (%)	43.56 ± 2.19	43.90 ± 1.45	43.00 ± 1.63	42.89 ± 3.02	44.78 ± 2.33	43.89 ± 1.76	43.71 ± 3.35	44.50 ± 1.77
White blood cells $x 10^2$ cells/mm^3	49.67 ± 4.80	45.80 ± 6.18	48.90 ± 4.65	43.22 ± 7.26*	45.22 ± 4.89	39.78 ± 5.21*	37.71 ± 4.75*	42.38 ± 6.44
Platelet $x 10^3$ cells/mm^3	297.78 ±28.63	290.00 ±17.64	289.00 ±21.83	295.56 ±30.05	286.67 ± 30.00	274.44 ± 24.04	294.29 ±31.01	295.00 ± 26.73

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ($P<0.05$)

ตารางที่ 3 ค่าทางชีวเคมีของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณเบญจกูล เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.75	4.50	27.00	0.00	0.75	4.50	27.00
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 9	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
SGOT (U/L)	92.20 ±16.50	111.40 ±21.87*	98.20 ±12.55	95.56 ±10.67	81.80 ± 14.05	81.50 ±10.07	90.80 ± 11.72	85.80 ± 22.28
SGPT (U/L)	22.50 ± 3.75	30.10 ± 6.21*	19.20 ± 4.57	21.11 ± 2.20	17.60 ± 4.79	19.10 ± 5.80	20.80 ± 2.74	23.40 ± 4.48*
ALP (U/L)	299.60 ±63.94	279.40 ± 77.18	317.20 ± 50.88	296.11 ± 80.46	141.50 ± 40.94	159.90 ± 42.99	154.70 ± 56.13	146.10 ± 44.98
Creatinine (mg%)	1.50 ± 0.14	1.16 ± 0.16*	1.26 ± 0.14*	1.37 ± 0.15	1.39 ± 0.17	1.12 ± 0.07*	1.08 ± 0.12*	1.20 ± 0.19*
BUN (mg%)	25.20 ± 1.99	24.50 ± 2.22	23.90 ± 2.38	23.44 ± 1.88	24.90 ± 3.87	23.90 ± 3.11	24.40 ± 3.06	25.00 ± 4.29
Cholesterol (mg%)	67.50 ±10.23	71.60 ± 10.57	71.90± 7.14	68.33 ± 6.42	58.60 ± 17.68	62.60 ± 11.68	58.70 ± 12.18	62.60 ± 6.88
Total protein (g%)	5.96 ± 0.27	6.02 ± 0.20	5.95 ± 0.22	5.79 ± 0.13	6.08 ± 0.37	6.04 ± 0.20	6.08 ± 0.24	6.06 ± 0.26
Albumin (g%)	2.94 ± 0.16	3.01 ± 0.15	3.00 ± 0.16	2.91 ± 0.13	3.03 ± 0.30	3.12 ± 0.12	3.26 ± 0.10*	3.21 ± 0.17
Globulin (g%)	3.02 ± 0.26	3.02 ± 0.17	2.96 ± 0.15	2.88 ± 0.13	3.05 ± 0.30	2.92 ± 0.15	2.83 ± 0.21	2.85 ± 0.23

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ($P<0.05$)

ตารางที่ 4 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) ของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณเบญจกูล เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.75	4.50	27.00	0.00	0.75	4.50	27.00
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 9	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
หัวใจ	3.25 ± 0.14	3.15 ± 0.15	3.38 ± 0.14	3.37 ± 0.14	3.35 ± 0.30	3.51 ± 0.28	3.35 ± 0.27	3.35 ± 0.28
ไตข้างขวา	3.73 ± 0.28	3.80± 0.27	3.98 ± 0.38	3.91 ± 0.23	3.35 ± 0.33	3.74 ±0.37*	3.55 ± 0.20	3.72 ± 0.22*
ไตข้างซ้าย	3.48 ± 0.24	3.61 ± 0.10	3.67 ± 0.28	3.76 ± 0.22*	3.27 ± 0.33	3.54 ±0.22*	3.38 ± 0.14	3.59 ± 0.22*
กระเพาะปัสสาวะ	0.28 ± 0.04	0.25 ± 0.02	0.28 ± 0.05	0.32 ± 0.05	0.34 ± 0.07	0.33 ± 0.08	0.34 ± 0.08	0.34 ± 0.07
ตับ	44.27 ± 1.87	45.45 ± 1.17	45.70 ± 1.81	49.05 ± 1.89*	38.56 ± 3.71	40.80 ± 3.23	41.00 ± 3.61	44.38 ± 3.02*
ม้าม	3.10 ± 0.21	2.93 ± 0.24	3.31 ± 0.38	3.30 ± 0.33	2.71 ± 0.33	2.85 ± 0.26	3.05 ± 0.36	2.95 ± 0.42
กระเพาะอาหาร	5.22 ± 0.16	5.13 ± 0.36	5.38 ± 0.42	6.07 ± 0.33*	5.95 ± 1.16	5.90 ± 0.58	5.61 ± 0.59	6.52 ± 0.46
ปอด	5.02 ± 0.36	5.01 ± 0.38	4.85 ± 0.32	5.00 ± 0.26	5.51 ± 0.83	5.58 ± 0.44	5.65 ± 0.36	5.60 ± 0.31

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ($P<0.05$)

ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์ทางด้านจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณเบญจกูล เป็นเวลา 10 วัน

		เพศผู้				เพศเมีย			
		ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
Organ	Lesion	0.00	0.75	4.50	27.00	0.00	0.75	4.50	27.00
Liver	Fatty change	0/10	0/10	0/10	0/9	2/10	0/10	0/10	0/10
Kidney	Nephrocalcinosis	0/10	0/10	0/10	0/9	7/10 70%	7/10 70%	2/10 20%	5/10 50%
	Hydrocalyx	2/10 20%	2/10 20%	2/10 20%	0/9	0/10	1/10 10%	1/10 10%	2/10 20%
	Chronic pyelonephritis			1/10 10%	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10

หนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 0.75 และ 27 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ ของไตทั้งสองข้างสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และในหนูขาวที่ได้รับสารสกัด 27 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา (ตารางที่ 5)

หนูขาวเพศผู้กลุ่มที่ได้รับน้ำและกลุ่มที่ได้รับสารสกัด 0.75 และ 4.50 ก./กก./วัน ปรากฏ hydrocalyx ที่ไต 20% , 20% และ 20% ตามลำดับ หนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัด 4.50 ก./กก./วัน ปรากฏ chronic pyelonephritis ที่ไต 10% ซึ่งจากผลการทดลองพบว่า สารสกัดไม่มีผลต่อจุลพยาธิของตับและไตของสัตว์ทดลอง

หนูเพศเมียกลุ่มควบคุมปรากฏ fatty change ที่ตับ 20 % หนูเพศเมียกลุ่มควบคุมและที่ได้รับสารสกัด 0.75, 4.50 และ 27 ก./กก./วัน ปรากฏ nephrocalcinosis ที่ไต 70%, 70% ,20% และ 50% ตามลำดับ หนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 0.75, 4.50 และ 27 ก./กก./วัน ปรากฏ hydrocalyx ที่ไต 10%, 10% และ 20% ตามลำดับ ซึ่งจากผลการทดลองพบว่าสารสกัดไม่มีผลต่อจุลพยาธิสภาพของตับ และไตของสัตว์ทดลอง

วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของสารสกัดด้วยน้ำของเบญจกูลในขนาด 0.75, 4.50 และ 27 ก./กก./วัน ในหนูขาวเป็นเวลา 10 วัน พบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดทุกขนาดกินอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ อาจเกิดจากผลของสารสกัดที่มีรสเผ็ดร้อนและขันทำให้กินอาหารได้น้อยลง การตรวจค่าทางโลหิตวิทยาพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในหนูบางกลุ่มที่ได้รับสารสกัด แต่เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่ได้เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามขนาดของสารสกัดที่ให้ ดังนั้นจึงไม่น่าเกิดจากผลของสารสกัด ในทำนองเดียวกันการตรวจชีรั่มทางชีวเคมีพบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า SGOT, SGPT และอัลบูมินที่เกิดในหนูที่ได้รับสารสกัดบางกลุ่มเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่ได้เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ ดังนั้นจึงไม่น่าจะเกิดจากผลของสารสกัดที่ได้รับ ในหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกขนาดและเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.75, 4.50 ก./กก./วัน มีค่าครีอาตินินต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ จากการตรวจสอบอวัยวะภายในด้วยตาเปล่าไม่พบความผิดปกติที่เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับสารสกัด ในหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดขนาดสูงมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับและไตมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ค่าทางชีวเคมีไม่แสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของตับและไต และการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับและไตก็ไม่พบความผิดปกติที่แตกต่างกันระหว่างหนูที่ได้รับสารสกัดกับกลุ่มควบคุม

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายเภสัชเวท กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ในการจัดซื้อและตรวจสอบสมุนไพร นายแพทย์สมนึก เจษฎาภัทรกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในการตรวจสอบสไลด์เนื้อเยื่อของหนูทดลอง นางสาวอัญชลี จูฑะพุทธิ ฝ่ายเภสัชวิทยา ในการตรวจสอบและแก้ไขเอกสาร และนายดรุณ เพ็ชรพลาย ผู้อำนวยการกองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรที่สนับสนุนและให้คำแนะนำ รวมถึงขอขอบคุณสถาบันการแพทย์แผนไทยผู้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์แผนไทยเดิม. ตำราการแพทย์ไทยเดิม ฉบับที่ 1. มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์ไทยเดิมอายุรเวทวิทยาลัย (ชีวกโกมารภัจจ์).

พิมพ์ที่โรงพิมพ์สามเจริญพาณิช. 2535. หน้า 383, 400.

2. เต็ม สมิตินันท์. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย (ชื่อพฤกษศาสตร์ ชื่อพื้นเมือง). ฟันนี่พับพลิชชิ่ง กรุงเทพฯ .2523. หน้า 265, 268, 355

3. สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ "ประมวลสรรพคุณยาไทย ภาค 1" สำนักวัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม ราชวรมหาวิหาร พระนคร พ.ศ. 2510 หน้า 187-188.

4. Gopalam, A. and Ratnambal, M.J. "Essential oil of ginger." India. Perfum. 1989, 33(1): 63-9. Through CA 112 : 234117b, 1990.

5. Fukiko, S. *et al.*, "Studies on constituents of essential oil from *Zingiber officinale* Roscoe. Part I. Constituents of essential oil from rhizomes of *Zingiber officinale* Roscoe" Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1978, 52 (5): 207-11. Through CA 89;152563m, 1978.

6. Handa, K.L. *et al.*, Perfume Kosmetik, 1963, 44 (9): 233.

7. Murakami, T. *et al.*, Yakugaku zasshi, 1965, 85 (9): 945.

8. Osman, J. Perfumery Essent. Oil Record, 1952,43: 336.

9. Connell, D.W. *et al.*, Audt. J. Chem., 1970, 23 (2) : 369.

10. Connell, D.W. *et al.*, J. Chromatogr. 1972, 67 (1) : 29.

11. Connell, D.W. *et al.*, Aust. J. Chem., 1969, 22 (5): 1033.

12. Maarse , H. *et al.*, Naharung, 1980, 24 (1) : 29

13. Harvey , D.J., J. Chromatogr. 1981, 212 (1) : 75.

14. Salzer, U.T., Int. Flavours Food Addit., 1975, 6 (4) : 206.

15. Connell, D.W. *et al.*, J. Sci. Food Agr., 1971, 22(2) : 93.

16. Jogi, B.S., *et al* ., Indian J. Agric Sci., 1972, 42 (11):1011.

17. Yamamura, J. *et al.*, "The anti-ulcer effect in rats of ginger constituents." J. Ethnopharmacol. 1988, 23 (2-3) : 299- 304 .

18. Mowrey, D.b. "Motion sickness, ginger, and psychophysic." The Lancet, 1982, March 20, 655-657.

19. Panthong, A. and Taechasen, P. Study of the effects and the mechanism of action of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on motility of the intact intestine in dogs. Chieng- Mai Medical Bulletin, 1974, 13 (1) : 41-54.

20. สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ"ประมวลสรรพคุณยาไทยภาค 2" สำนักวัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม ราชวรมหาวิหาร พระนคร พ.ศ. 2510 หน้า 63, 324

21. Tabuneng, Wnanbyr ; Bando, Hideo and Amiya, Takashi., Studies on the constituents of the crude drug "Piperis Longi Fructus." On the alkaloids of fruits of *Piper longum* L., Chem. Pharm. Bull., 1983, 31 (10), 3562-5. Through CA 100 : 99873c, 1984.

22. Shoji, Noboru ; Umeyama, Akemi ; Saito, Nobuaki; Takemoto,Tsunematsu; Kajiwara, Akiko and Ohizumi,Yasushi., Dehydro pipernonaline, an amide posscssing coronary

vasodilating activity, isolated from *Piper longum* L., J Pharm. Sci., 1986, 75 (12), 1188-99. Through CA 106 : 149163v, 1987.

23. Shin, kuk Hyun; Yun Hye Sook; Woo, Won Sick and Lee, Chung Kyu., Pharmacologically active principle of *Piper retrofractum.*, Soul Taehakkyo Saengyak Yonguso Opjukijip, 1973, 18, 87 - 9. Through CA 93 : 215484s, 1980

24. D 'Cruz, J. L., Nimbkar, A.Y. and Kokate, C.K., Evaluation of fruits of *Piper longum* Linn. and leaves of *Adhaoda vasica* Nees. for anthelmintic activity. Indian Drugs, 1980,7(4) 99-101.Through CA 92: 140486n, 1980.

25. โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ วัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม ราชวรมหาวิหาร พระนคร แพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ เล่ม 1 โรงพิมพ์มหามกุฎราชวิทยาลัย, กรุงเทพฯ. 2504 หน้า 428-429.

26. ผล แพทย์ธเนศวร ประมวลสรรพคุณยาไทย ภาค 1 สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ สำนักวัดพระเชตุพนฯ (วัดโพธิ์) ท่าเตียน, พระนคร. 2507. หน้า 305.

27. Perry, L.M., Medicinal Plants of East and Southeast Asia, MIT Press, Massa-chusetts, 1980, p. 317.

28. Jaiarj, P., Jindavijuksna, B. and Cheunkunakunakorn, N. Effect of Jetamulpleungdaeng (*Plumbago indica* L.) on the isolated smooth muscle and cardiac muscle. Mahidol Annual Abstract 1977 Mahidol University Bangkok, Thailand. 1977, p 337.

29. Tummin Katti, M.C. and Patwardhan, V.N., Chemical examination of the root bark of *Plumbago rosea* Linn. J. India Inst. Sci. 15A, 1932, 9-16. Through Chemical Abstract 26 : 48215.

30. Tojirakarn, T. and Chumsri, P., The antimicrobial activity of 'Plumbagin' from root of *Plumbago rosea* : I in vivo activity against standard strains of microorganisma, clinical isolates of common pathogenic bacteria and *Neisseria gonorrhoea* . Mahidol Annual Abstract, Mahidol University, Bangkok, Thailand 1986, p 310.

31. Tepsuwan, A., Siripong, P. and Rojanapo, W., Plumbagin : A Study of Mutagenicity, Antimutagenicity and its Mechanism of Action. Research Abstracts in Genetic Toxicology. The 2 nd Southeast Asian Workshop on Short Term Assays for Detecting Environmental mutagens, Carcinogen and Teratogens. Feb 6-17 1989. Bangkok-Chieng Mai, Thailand. 1989, p12.

32. Siripong, P. *et al.*, Search for Antineoplastic, Mutagenic and Antimutagenic Constituents from Thai Medicinal Plants. Research Abstracts in Genetic Toxicology. The 2 nd Southeast Asian Workshop on Short Term Assays for Detecting Environmental Mutagens, Carcinogen and Teratogens. Feb 6-17 , Bangkok-Chieng Mai, Thailand. 1989, p 11.

33. Rojanapo, E., Tepsuwan, A. and Siripong, P., Mutagenicity and Antimutagenicity of Thai Medicinal Plants. . Research Abstracts in Genetic Toxicology. The 2 nd Southeast Asian Workshop on Short Term Assays for Detect-

ing Environmental Mutagens, Carcinogen and Teratogens Feb 6-17 , Bangkok-Chieng Mai, Thailand. 1989, p10.

34. แพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ เล่มที่ 2 พิมพ์ที่โรงพิมพ์เลี่ยงเชียง จงเจริญ, พระนคร. 2505 หน้า 333.

35. วุฒิ วุฒิธรรมเวช, เภสัชกรรมไทยรวมสมุนไพร พิมพ์ที่ โอ.เอส. พริ้นติ้งเฮ้าส์ , กรุงเทพฯ, 2537. หน้า 113-114.

36. Chopra, R.N., Nayar, S.L., Chopra, I.C., Glossary of Indian Medicinal Plants. Council of Scientific & Industrial Research, New Delhi. 1956, p 194

37. Likhitwitayawuid, Kittisak; Ruangrungsi, Nijsiri; Lange, Gordon L; Decicco, Carl P., β-Asarone and Asaronaldehyde in *Piper sarmentosum*. J. Sci. Soc. Thailand. 1988, 44, 77-79.

38. Likhitwitayawuid, Kittisak; Ruangrungsi, Nijsiri; Lange, Gordon L. ; Decicco, Carl P., Studies on Thai Medicinal Plants. Part V. Structural elucidation and synthesis of new components insolated from *Piper sarmentosum* Piperaceae. Tetrahedron. 1987, 43(16), 3689-93.

39. Niamsa, N. and Chantrapromma, K., Chemical Constituents of *Piper sarmentosum* , Roxb. Songklanakarin J. Sci. Technol. 1983, 5 (2), 151-2.

40. โสภิต ธรรมอารี และคณะ, ฤทธิ์ของยาสมุนไพร 30 ชนิด ที่มีสรรพคุณในการรักษาโรคท้องร่วงและบิดต่อการบีบตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภา. จุฬาลงกรณ์เวชสาร. 2528, 29 (1), 39(1) 39-51.

41. Henry, R. J., Chaimori, N., Golub, O.J. and Berkman, S.; Revised Spectrophotometric Methods for the Determination of Glutamic Oxaloacetic Transaminase, Glutamic Pyruvic Transaminase and Lactic Acid Dehydrogenase. Am. J. Clin. Path. 1960, 34(4), 381-398.

42. Bowers, G.N., Mc Comb Jr. and R.B. ; Measurement of Total Alkaline Phosphatase Activity in Human Serum. Clin. Chem. 1975, 21(3), 1988-1995

43. วีกูล วีรานุวัติ และ กนกนาถ ชูปัญญา ; เคมีคลินิก. พิมพ์ครั้งที่สอง คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร. 2525 หน้า 226, 229, 263, 441, 451.

ดีปลีแห้ง

ขิงแห้ง

ช้าพลู

พิษของยาแผนโบราณตรีสาร. ตอนที่ 2 ตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐาน

*ปราณี ชวลิตธำรง * , เอมมนัส อัตตวิชญ์ * , พัช รักษามั่น * และ ปราณี จันทเพ็ชร ***

* กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ยาแผนโบราณตรีสารประกอบด้วยสมุนไพร 3 ชนิดคือ รากเจตมูลเพลิงแดง รากช้าพลู และเถาสะค้าน ในอัตราส่วนที่ต่างกันแล้วแต่สมุฏฐาน (ปิตตะ วาตะ หรือเสมหะ) รายงานนี้เป็นการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณตรีสารตำรับวาตะสมุฏฐาน (สำหรับรักษาอาการป่วยด้วยธาตุลมในฤดูหนาว) ซึ่งมีส่วนประกอบในอัตราส่วนสมุนไพร 4 : 8 : 12 และพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณตรีสารตำรับเสมหะสมุฏฐาน (สำหรับรักษาอาการป่วยด้วยธาตุน้ำในฤดูหนาว) ซึ่งมีส่วนประกอบในอัตราส่วนสมุนไพร 8 : 12 :4 ในการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของยาตรีสารทั้งสองตำรับในหนูขาวได้นำสมุนไพรทั้งสามชนิดในอัตราส่วนข้างต้นมาบดหยาบแล้วต้มสกัดด้วยน้ำ โดยวิธี reflux นำสารสกัดที่ได้ไประเหยให้เข้มข้นโดยใช้เครื่องระเหยภายใต้สุญญากาศ ก่อนทำการทดลองนำสารสกัดนี้มาทำให้เจือจางในความเข้มข้นที่ต้องการโดยใช้น้ำ แล้วจึงนำไปป้อนให้หนูขาวพันธุ์วิสตาร์ในขนาด 0.36, 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 10 วัน หรือคิดเป็น 1, 8 และ 64 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดตำรับวาตะสมุฏฐานและหนูที่ได้รับสารสกัดตำรับเสมหะสมุฏฐานมีค่าฮีมาโตคริต ค่าเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดแตกต่างจากกลุ่มควบคุมบ้างเป็นบางกลุ่ม แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังอยู่ในช่วงของค่าปกติ ส่วนค่าทางชีวเคมีของหนูขาวทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดตรีสารตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐานพบว่ามีค่าครีอาตินินและ SGPT สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ขึ้นกับขนาดของสารสกัดที่ได้รับ จากการตรวจพยาธิสภาพภายนอกของอวัยวะต่าง ๆ และจุลพยาธิวิทยาของตับและไตไม่พบความผิดปกติที่เกิดจากยาตรีสารตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐาน จากผลการทดลองสรุปได้ว่าสารสกัดด้วยน้ำของตรีสารตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐานเมื่อให้ในขนาด 0.36, 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน ติดต่อกัน 10 วัน ไม่ทำให้เกิดพิษต่อหนูขาว

คุณแจคำ : ยาแผนโบราณ, ตรีสาร, วาตะสมุฏฐาน, เสมหะสมุฏฐาน, พิษในหนูขาว, รากเจตมูลเพลิงแดง, ราก ช้าพลู, เถาสะค้าน

ไทยเภสัชสาร, ปีที่ 20 ฉบับที่ 2 , 2539 หน้า 127-138

Abstract

Trisan, a Thai traditional medicine, is composed of three constituents, namely *Plumbago indica, Piper sarmentosum and Piper sp.* locally called Sa-Karn, at different ratios based on traditional diagnosis of patients. Vata formula of Trisan, used for the enhancement of the wind element in winter, consists of 4 parts of *Plumbago indica*, 8 parts of *Piper sarmentosum* and 12 parts of *Piper sp.* Semha formular of Trisan, used for the enhancement of the water element in winter, consists of 8 parts of *Plumbago indica*, 12 parts of *Piper sarmentosum* and 4 parts of *Piper sp.* In subacute toxicity study of water extract of Vata and Semha formula of Trisan in Wistar rats, the extract was given orally for 10 days at the doses of 0.36, 2.88 and 23.04 g/kg/day, equivalent to 1, 8 and 64 folds of therapeutic dose respectively. It was found that in some groups of animals treated with Trisan extracts, the levels of hematocrit, white blood cells and platelets were significantly different from those of the controls. However, these changes were within normal values. Even though blood chemistry evaluation showed that serum creatinine levels and serum SGPT of all Trisan-treated groups were significantly higher than that of the control groups, the increase were not dose-dependent. Gross pathological examination of internal organs and histopathological examination of livers and kidneys showed no abnormalities that could be due to Trisan.

Key words : Traditional medicine, Trisan, Vata formula, Semha formula, Toxicity, Rat, *Plumbago indica*, *Piper sarmentosum* and *Piper sp.* (Sa-Karn).

บทนำ

ตรีสารเป็นยาแผนโบราณมหาพิกัดซึ่งใช้ในเหมันตฤดู (ฤดูหนาว) มีส่วนประกอบของสมุนไพร 3 ชนิด คือ รากเจตมูลเพลิงแดง รากช้าพลู และเถาสะค้าน อัตราส่วนของสมุนไพรทั้ง 3 ชนิด จะแตกต่างกันขึ้นกับกองสมุฏฐานโรค ในกรณีตำรับวาตะสมุฏฐาน (ป่วยด้วยโรคธาตุลมในฤดูหนาว) จะมีอัตราส่วนของสมุนไพร 4 : 8 : 12 ส่วนในกรณีตำรับเสมหะสมุฏฐาน (ป่วยด้วยโรคธาตุน้ำในฤดูหนาว) จะมีอัตราส่วนของสมุนไพร 8 : 12 : 4 [1] ส่วนประกอบของสมุนไพรทั้งสามชนิดนี้ได้กล่าวรายละเอียดแล้วในเรื่องพิษของยาสมุนไพรตรีสารตำรับปิตตะสมุฏฐาน [2] การศึกษาครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของมหาพิกัดตรีสารตำรับวาตะ และเสมหะสมุฏฐานในหนูขาว โดยคำนวณขนาดที่ให้แก่สัตว์ทดลองจากขนาดที่ใช้ในคน (therapeutic dose) ซึ่งเท่ากับสมุนไพร 24 ส่วน น้ำหนักส่วนละ 1 สลึง หรือ 3.75 กรัม เนื่องจากการใช้ยาตรีสารนั้นใช้ในรูปของยาต้มซึ่งเตรียมโดยต้มยา 1 ชุด แล้วรับประทานติดต่อกัน 5-7 วัน ดังนั้นในการทดลอง จึงนำสมุนไพรมาบดเป็นผงหยาบนำมาเตรียมเป็นส่วนสกัดน้ำโดยวิธี reflux แล้วระเหยให้เข้มข้นขึ้น ผลการทดลองครั้งนี้จะทำให้เกิดความมั่นใจในการใช้ยาแผนโบราณตรีสารและทำให้ทราบข้อควรระวังในการใช้ยา

วัตถุและวิธีการ

สัตว์ทดลอง

การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันใช้หนูขาว (Wistar rat)140 ตัว(เพศผู้ 70 ตัว น้ำหนักตัว 230

± 20 กรัม เพศเมีย 70 ตัว น้ำหนักตัว 200±20 กรัม) จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล นำมาเลี้ยงในห้องทดลองที่มีอุณหภูมิ 25±1°C ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัทเจริญโภคภัณฑ์อาหารสัตว์ จำกัด และน้ำประปาที่สะอาดไม่จำกัดปริมาณ

สมุนไพร

ซื้อจากร้านขายสมุนไพรและตรวจสอบโดยฝ่ายเภสัชเวท กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรมาล้างให้สะอาด อบแห้งที่ 50°C บดเป็นผงหยาบ เพื่อเตรียมสกัดให้สัตว์ทดลอง

วิธีดำเนินการวิจัย

การเตรียมยาสกัดสำหรับการทดลองพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณตรีสาร

นำสมุนไพรทั้งสามชนิดในอัตราส่วนที่ต่างกันแล้วแต่สมุฏฐานที่บดหยาบมาต้มสกัดด้วยน้ำโดยวิธี reflux นำสารสกัดที่ได้ไประเหยให้เข้มข้นโดยใช้เครื่องระเหยภายใต้สุญญากาศก่อนทำการทดลองนำสารสกัดเข้มข้นที่ได้มาทำให้เจือจางในความเข้มข้นที่ต้องการโดยใช้น้ำ

การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลัน

การทดลองแบ่งหนูขาวออกเป็นกลุ่มโดยวิธีสุ่ม แต่ละกลุ่มประกอบด้วยหนูเพศละ 10 ตัว จำนวน 4 กลุ่ม ขนาดของสารสกัดเทียบเท่าผงยาแห้งที่แต่ละกลุ่มได้รับโดยการป้อนทางปากทุกวันเป็นเวลา 10 วัน คือ กลุ่มที่ 1 ขนาด 0.36 กรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม ต่อวัน (ก./กก./วัน) กลุ่มที่ 2 ขนาด 2.88 ก./กก./วัน กลุ่มที่ 3 ขนาด 23.04 ก./กก./วัน และ กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ป้อนน้ำ 10 มล./กก. สังเกตการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของสัตว์ทดลองในระหว่างการทดลอง เมื่อครบกำหนดเวลาทำการทดสอบ 10 วัน แล้วทำการสลบหนูขาวด้วยอีเธอร์ เจาะเลือดที่เส้นเลือด inferior vena cava เพื่อนำไปตรวจหาค่าทางโลหิตวิทยา ได้แก่ ค่าร้อยละฮีมาโตคริต จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด โดยนับจาก counting chamber และหาค่าทางชีวเคมี ได้แก่ค่า serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) และค่า serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) โดยวิธีของ Henry และคณะ[3] ค่า alkaline phosphatase (ALP) โดยวิธีของ Bowers และคณะ [4] ค่า creatinine โดยวิธี Jaffe 's reaction ค่า blood urea nitrogen (BUN) โดยวิธี diacetylmonoxime ค่า chloesterol โดยวิธี enzymatic reaction ค่า total protein โดยวิธี Biuret ค่า albumin โดยวิธี dye binding กับ bromcresol green ค่า globulin โดยหักค่าของอัลบูมินออกจากค่าโปรตีนรวม [5] นอกจากนั้นทำการผ่าชากชันสูตรตรวจหาพยาธิสภาพที่มองเห็นด้วยตาเปล่า (gross lesions) ของอวัยวะภายในได้แก่ หัวใจ ไต ปอด หลอดลม ต่อมธัยรอยด์ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ตับ ตับอ่อน ลำไส้ ม้าม กระเพาะปัสสาวะ และอัณฑะ (หรือรังไข่และมดลูก) โดยพิจารณาตำแหน่ง รูปร่าง สี ขนาดของอวัยวะต่างๆ นี้ แล้วนำไปชั่งเพื่อคำนวณหาน้ำหนักสัมพัทธ์ จากนั้นเก็บอวัยวะภายในต่างๆ ใน 10% บัฟเฟอร์ฟอร์มาลิน แล้วนำตับและไต ไปเตรียมสไลด์ของเนื้อเยื่อโดยย้อมสี hematoxylin และ eosin เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยสถิติเชิงพรรณนา ทดสอบสมมติฐานโดยใช้วิธี one-way ANOVA และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยวิธี Duncan multiple range test ที่ $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS/PC

ผลการทดลอง

ผลการทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณตรีสาร (ตำรับวาตะสมุฏฐาน) ใน

หนูขาว

ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 1) พบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีค่าฮีมาโตคริตมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าจำนวนเม็ดเลือดขาว และจำนวนเกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำ

หนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่การลดลงไม่แปรผันตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (ไม่มี dose-response relationship) หนูทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าฮีมาโตคริตและจำนวนเกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำ

ผลการตรวจชีรั่มทางชีวเคมี (ตารางที่ 2)

พบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่า SGPT และค่าโปรตีนรวมสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่เพิ่มขึ้นตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ

หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่าครีอาตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 2.88 ก./กก./วัน มีค่า SGOT และค่ากลอบูลิน สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่าอัลบูมินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้นไม่แปรผันตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่า ALP, BUN และโคเลสเตอรอลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่าอัลบูมินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่า SGOT สูงกว่ากลุ่มควบคุม หนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 2.88 ก./กก./วัน มีค่าครีอาตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และหนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีค่าโคเลสเตอรอลสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงข้างต้นไม่แปรตามขนาดที่ได้รับ นอกจากนี้พบว่า หนูที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีค่า ALP และ BUN สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนค่ากลอบูลินในหนูเพศเมียทุกกลุ่มไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

ผลการผ่าชากชันสูตรของหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่มีชีวิตรอดจนสิ้นสุดการทดลอง

พบว่าไม่ปรากฏพยาธิสภาพของอวัยวะภายในที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าในหนูทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดและกลุ่มควบคุม ส่วนอวัยวะภายในเมื่อคำนวณเป็นน้ำหนักสัมพัทธ์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม (ตารางที่ 4) พบว่าน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับ ม้าม กระเพาะอาหาร และปอดของหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

ในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 23.04 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของหัวใจน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตทั้งสองข้างน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักสัมพัทธ์ของหัวใจและไตนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดสารสกัด ส่วนหนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะปัสสาวะไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 23.04 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะ กระเพาะปัสสาวะมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดสารสกัด หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของหัวใจและไตทั้งสองข้างไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

ผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา (ตารางที่ 6)

พบว่าในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดทุกขนาดปรากฏ hydrocalyx ที่ไต 10% ในหนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 2.88 ก./กก./วัน ปรากฏ fatty change ที่ตับ 10% และ 20% ตามลำดับ ในกลุ่มควบคุมเกิด chronic pyelonephritis 10%

ในหนูเพศเมียกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน ปรากฏ fatty change ที่ตับ 10%, 20% และ 22.22% ตามลำดับ กลุ่มควบคุมและที่ได้รับสารสกัด 0.36, 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน ปรากฏ nephrocalcinosis ที่ไต 60%, 70%, และ 55.55% ตามลำดับ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน เกิด chronic pyelonephritis 10% สำหรับ hydrocalyx ที่ไตไม่ปรากฏในหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม

ผลการทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณตรีสาร (แก้เสมหะสมุฏฐาน) ในหนูขาว

การตรวจค่าทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 1)

พบว่าในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าฮีมาโตคริตและจำนวนเกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับน้ำ

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูเพศเมียทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าฮีมาโตคริตไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

การตรวจชีรั่มทางชีวเคมี (ตารางที่ 3)

พบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม SGPT และค่าครีอาตินินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่าโปรตีนรวมสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีค่า BUN สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่ากลอบูลินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงข้างต้นไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดสารสกัด หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่ม มีค่า SGOT, ALP, โคเลสเตรอลและอัลบูมิน ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีค่า SGOT สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 ก./กก./วัน มีค่า BUN ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 23.04 ก./กก./วัน มีค่าโปรตีนรวม และค่ากลอบูลินสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงข้างต้นไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดสารสกัด หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่า ALP โคเลสเตอรอล และค่าอัลบูมินไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

ผลการผ่าซากชันสูตรของหนูขาวกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่มีชีวิตรอดจนสิ้นสุดการทดลอง

พบว่าไม่ปรากฏพยาธิสภาพของอวัยวะภายในที่เห็นด้วยตาเปล่าในหนูทุกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดและกลุ่มควบคุม ส่วนอวัยวะภายในเมื่อคำนวณเป็นน้ำหนักสัมพัทธ์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม (ตารางที่ 5) พบว่า ในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของหัวใจน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตข้างซ้ายน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่น้ำหนักสัมพัทธ์ของตับและปอดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะอาหารน้อยกว่า

ตารางที่ 1 ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (ตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
วาตะสมุฏฐาน	n = 10	n = 10	n = 7	n = 10	n = 10	n = 9	n = 10	n = 6
Hematocrit (%)	45.20 ± 2.82	46.00 ± 1.63	48.00 ± 1.00 *	46.20 ± 2.39	44.00 ± 1.49	43.44 ± 2.19	44.90 ± 0.99	42.33 ± 2.07
White blood cells x 10^2 cells/mm^3	43.90 ± 6.40	39.80 ± 4.61	40.71 ± 4.61	47.50 ± 6.65	41.90 ± 5.28	42.22 ± 3.46	33.40 ± 5.23*	34.83 ± 4.92*
Platelet x 10^3 cells/mm^3	272.00 ± 34.25	287.00 ± 26.27	268.57 ± 35.32	256.00 ± 35.02	273.00 ± 42.44	301.11 ± 37.23	291.00 ± 24.70	285.00 ± 42.31
เสมหะสมุฏฐาน	n = 10	n = 10	n = 10	n = 8	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
Hematocrit (%)	45.20 ± 2.82	45.50 ± 2.42	46.80 ± 2.15	45.25 ± 3.58	44.00 ± 1.49	44.50 ± 2.64	44.40 ± 1.51	43.70 ± 1.77
White blood cells x 10^2 cells/mm^3	43.90 ± 6.40	45.30 ± 4.14	44.30 ± 4.72	37.00 ± 3.30*	41.90 ± 5.28	43.90 ± 5.04	39.70 ± 2.50	35.30 ± 4.00**
Platelet x 10^3 cells/mm^3	272.00 ± 34.25	276.00 ± 35.02	291.00 ± 33.81	285.00 ± 31.62	273.00 ± 42.44	269.00 ± 33.48	293.00 ± 20.58	310.00 ± 33.00*

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 2 ค่าทางชีวเคมีของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (ตำรับวาตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n = 10	n = 10	n = 7	n = 9	n = 10	n = 9	n = 10	n = 6
SGOT (U/L)	79.30 ± 8.56	136.60 ± 53.17*	123.00 ± 33.80*	102.60 ± 30.50	78.00 ± 7.45	146.00 ± 29.21*	95.00 ± 17.80	118.33 ± 22.61*
SGPT (U/L)	23.20 ± 3.26	36.30 ± 5.77*	31.71 ± 4.35*	39.00 ± 2.26*	20.90 ± 4.77	31.33 ± 2.50*	27.40 ± 3.57*	30.83 ± 2.93*
ALP (U/L)	267.00 ± 82.84	242.30 ± 59.57	194.29 ± 32.98	300.40 ± 79.80	129.90 ± 38.33	138.33 ± 30.94	163.30 ± 45.78	195.83 ± 72.99*
Creatinine (mg%)	1.30 ± 0.16	3.17 ± 0.76*	2.67 ± 0.58*	1.83 ± 0.26*	1.02 ± 0.11	3.16 ± 0.74*	3.34 ± 0.95	1.70 ± 0.30
BUN (mg%)	23.00 ± 1.56	20.80 ± 3.26	22.29 ± 1.60	22.50 ± 3.31	23.60 ± 3.86	26.44 ± 4.72	23.80 ± 6.12	31.67 ± 8.41
Cholesterol (mg%)	71.70 ± 7.90	74.30 ± 17.80	80.43 ± 12.27	68.10 ± 9.28	71.90 ± 11.95	66.22 ± 9.18	82.80 ± 13.68*	65.17 ± 7.91
Total protein (g%)	6.12 ± 0.23	6.77 ± 0.30*	7.27 ± 0.61*	6.61 ± 0.39*	6.17 ± 0.29	6.80 ± 0.42*	7.27 ± 0.39*	7.19 ± 0.55*
Albumin (g%)	3.82 ± 0.16	4.00 ± 0.25	4.52 ± 0.29*	4.24 ± 0.45*	4.01 ± 0.14	4.52 ± 0.53*	4.83 ± 0.58*	4.65 ± 0.28*
Globulin (g%)	2.30 ± 0.20	2.77 ± 0.42*	2.75 ± 0.52*	2.37 ± 0.50	2.15 ± 0.21	2.28 ± 0.37	2.45 ± 0.60	2.54 ± 0.33

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 3 ค่าทางชีวเคมีของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณ (ตำรับเสมหะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 9	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
SGOT (U/L)	79.30 ± 8.56	80.90 ± 8.50	85.30 ± 8.23	84.38 ± 8.25	78.00 ± 7.45	77.10 ± 8.41	75.00 ± 6.58	89.00 ± 11.08*
SGPT (U/L)	23.20 ± 3.26	37.10 ± 5.69*	39.70 ± 6.36*	33.38 ± 7.19*	20.90 ± 4.77	30.40 ± 2.95*	28.00 ± 3.62*	26.10 ± 3.14*
ALP (U/L)	267.00 ± 82.84	272.40 ± 90.32	235.90 ± 37.60	242.12 ± 49.55	129.90 ± 38.33	141.80 ± 23.40	141.40 ± 38.18	112.60 ± 24.72
Creatinine (mg%)	1.30 ± 0.16	1.60 ± 0.19*	1.70 ± 0.22*	1.71 ± 0.24*	1.02 ± 0.11	1.55 ± 0.22*	1.41 ± 0.19*	1.58 ± 0.26*
BUN (mg%)	23.00 ± 1.56	21.40 ± 2.80	22.50 ± 1.78	25.00 ± 1.69*	23.60 ± 3.86	19.30 ± 3.16*	20.70 ± 2.91	24.50 ± 3.57
Cholesterol (mg%)	71.70 ± 7.90	77.00 ± 12.88	78.10 ± 13.43	77.62 ± 7.42	71.90 ± 11.95	73.90 ± 12.71	82.70 ± 14.83	72.90 ± 11.63
Total protein (g%)	6.12 ± 0.23	6.43 ± 0.20*	6.49 ± 0.23*	6.52 ± 0.28*	6.17 ± 0.29	6.73 ± 0.28*	6.30 ± 0.34	6.93 ± 0.28*
Albumin (g%)	3.82 ± 0.16	3.94 ± 0.17	3.94 ± 0.30	3.85 ± 0.15	4.01 ± 0.14	4.24 ± 0.23	4.00 ± 0.38	4.05 ± 0.19
Globulin (g%)	2.30 ± 0.20	2.49 ± 0.19	2.55 ± 0.36*	2.67 ± 0.21*	21.5 ± 0.21	2.49 ± 0.32*	2.30 ± 0.15	2.88 ± 0.16*

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 4 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) ของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (ตำรับวาตะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
หัวใจ	3.50 ± 0.20	3.17 ± 0.18*	3.62 ± 0.34	3.26 ± 0.18*	3.43 ± 0.18	3.24 ± 0.19	3.41 ± 0.47	3.35 ± 0.26
ไตข้างขวา	3.84 ± 0.28	3.58 ± 0.20*	3.88 ± 0.30	3.82 ± 0.24	3.66 ± 0.32	3.46 ± 0.25	3.57 ± 0.26	3.82 ± 0.26
ไตข้างซ้าย	3.69 ± 0.17	3.32 ± 0.19*	3.68 ± 0.24	3.53 ± 0.30	3.42 ± 0.28	3.22 ± 0.20	3.32 ± 0.35	3.60 ± 0.24
กระเพาะปัสสาวะ	0.35 ± 0.12	0.39 ± 0.11	0.38 ± 0.09	0.46 ± 0.13	0.31 ± 0.07	0.38 ± 0.05*	0.36 ± 0.07	0.46 ± 0.08*
ตับ	44.01 ± 2.16	42.65 ± 3.39	43.22 ± 1.94	45.56 ± 2.12	39.79 ± 1.50	38.18 ± 2.24	40.24 ± 5.25	42.99 ± 3.34
ม้าม	3.04 ± 0.25	2.85 ± 0.37	2.91 ± 0.46	2.98 ± 0.34	2.87 ± 0.23	2.57 ± 0.28	2.86 ± 0.38	3.00 ± 0.52
กระเพาะอาหาร	5.39 ± 0.34	5.04 ± 0.40	5.27 ± 0.47	5.54 ± 0.42	6.33 ± 0.52	5.72 ± 0.62	5.97 ± 0.56	6.48 ± 0.94
ปอด	5.31 ± 1.35	4.87 ± 0.49	5.41 ± 0.93	5.12 ± 0.41	5.73 ± 0.54	5.64 ± 0.57	5.24 ± 0.64	6.13 ± 0.54

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 5 น้ำหนักอวัยวะสัมพัทธ์ (กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) ของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (ตำรับเสมหะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

	เพศผู้				เพศเมีย			
	ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
หัวใจ	3.50 ± 0.20	3.35 ± 0.19	3.34 ± 0.15	3.31 ± 0.14*	3.43 ± 0.18	3.35 ± 0.30	3.33 ± 0.21	3.55 ± 0.21
ไตข้างขวา	3.84 ± 0.28	3.63 ± 0.20	3.69 ± 0.16	3.82 ± 0.37	3.66 ± 0.32	3.41 ± 0.20	3.54 ± 0.26	3.53 ± 0.25
ไตข้างซ้าย	3.69 ± 0.17	3.51 ± 0.26	3.44 ± 0.22*	3.65 ± 0.32	3.42 ± 0.28	3.28 ± 0.28	3.35 ± 0.24	3.36 ± 0.26
กระเพาะปัสสาวะ	0.35 ± 0.12	0.35 ± 0.07	0.37 ± 0.10	0.38 ± 0.13	0.31 ± 0.07	0.38 ± 0.08*	0.44 ± 0.09*	0.39 ± 0.07*
ตับ	44.01 ± 2.16	45.99 ± 3.25	47.02 ± 2.35*	46.50 ± 2.92	39.79 ± 1.50	38.99 ± 2.83	40.90 ± 1.88	41.44 ± 3.23
ม้าม	3.04 ± 0.25	2.90 ± 0.26	2.70 ± 0.33*	2.75 ± 0.26*	2.87 ± 0.23	2.87 ± 0.21	3.13 ± 0.42	2.90 ± 0.27
กระเพาะอาหาร	5.39 ± 0.34	4.87 ± 0.43*	4.54 ± 0.40*	4.98 ± 0.30*	6.33 ± 0.52	5.57 ± 0.48*	5.23 ± 0.29*	5.94 ± 0.75
ปอด	5.31 ± 1.35	4.87 ± 0.56	7.26 ± 0.68*	4.92 ± 0.48	5.73 ± 0.54	5.59 ± 0.72	5.83 ± 0.47	5.59 ± 0.61

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$)

ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ทางด้นจุลพยาธิวิทยาของหนูขาวที่ป้อนยาแผนโบราณตรีสาร (ตำรับวาตะและเสมหะสมุฏฐาน) เป็นเวลา 10 วัน

		เพศผู้				เพศเมีย			
วาตะสมุฏฐาน		ขนาดของยา (ก./กก./วัน)				ขนาดของยา (ก./กก./วัน)			
Organ	Lesion	0.00	0.36	2.88	23.04	0.00	0.36	2.88	23.04
Liver	Fatty change	0/10	1/10	2/10	0/10	1/10	0/10	2/10	2/9
Kidney	Nephrocalcinosis	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10	7/10	7/10	5/9
	Hydrocalyx	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9
	Chronic pyelonephritis	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9
เสมหะสมุฏฐาน									
Liver	Fatty change	0/10	0/10	0/10	0/9	1/10	0/10	0/10	0/10
Kidney	Nephrocalcinosis	0/10	0/10	0/10	0/9	6/10	7/10	0/10	3/10
	Hydrocalyx	0/10	0/10	1/10	2/9	0/10	0/10	4/10	0/10
	Chronic pyelonephritis	1/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	1/10	0/10

กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้นไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของสารสกัด หนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตข้างขวา และกระเพาะปัสสาวะไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

สำหรับหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะปัสสาวะ มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของหัวใจ ไตทั้งสองข้าง ตับ ม้าม และปอด ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม หนูที่ได้รับสารสกัดขนาด 0.36 และ 2.88 ก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะอาหารน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญแต่การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักสัมพัทธ์ของกระเพาะปัสสาวะและกระเพาะอาหารในหนูเพศเมียนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดสารสกัดที่ได้รับ

ผลการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยา (ตารางที่ 6)

พบว่าในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน ปรากฏ hydrocalyx ที่ไต 10% และ 22.22% ตามลำดับ กลุ่มควบคุมเกิด chronic pyelonephritis 10% ในหนูเพศเมียกลุ่มควบคุมปรากฏ fatty change ที่ตับ 10% กลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับสารสกัด 0.36 และ 23.04 ก./กก./วัน ปรากฏ nephrocalcinosis ที่ไต 60%, 70% และ 30% ตามลำดับ หนูที่ได้รับสารสกัด 2.88 ก./กก./วัน เกิด hydrocalyx และ chronic pyelonephritis 40% และ 10% ตามลำดับ

วิจารณ์และสรุป

การศึกษาผลของสารสกัดด้วยน้ำของยาแผนโบราณตรีสารตำรับวาตะสมุฏฐานต่อค่าทางโลหิตวิทยา พบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดมีระดับเกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ส่วนการเปลี่ยนแปลงของค่าฮีมาโตคริตและเม็ดเลือดขาวที่พบในหนูที่ได้รับสารสกัดบางกลุ่มพบว่ายังอยู่ในช่วงของค่าปกติ [8]

ผลการตรวจซีรั่มทางชีวเคมี พบว่าหนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่า SGPT สูงกว่ากลุ่มควบคุม ส่วน SGOT มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในบางกลุ่มที่ได้รับสารสกัด แต่ความเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของสารสกัดที่ให้ สำหรับค่า ALP นั้นพบว่ามีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมเฉพาะในหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาด 23.04 ก./กก./วัน เท่านั้น อย่างไรก็ตามไม่พบความผิดปกติใด ๆ ของตับที่อาจกล่าวได้ว่าเนื่องมาจากพิษของสารสกัด ไม่ว่าจะดูด้วยตาเปล่า หรือจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การให้สารสกัดด้วยน้ำของตรีสารตำรับวาตะสมุฏฐานในหนูขาวติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน ไม่น่าจะมีผลต่อตับ หนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่า BUN ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่มีค่าครีอาตินินมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นในหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 23.04 ก./กก./วัน แต่การเพิ่มขึ้นของครีอาตินินนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของสารสกัด และจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบว่าความผิดปกติประเภทต่างๆ ของไตที่ตรวจพบไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ดังนั้นสารสกัดตรีสารตำรับวาตะสมุฏฐานจึงไม่น่ามีผลต่อไต หนูทั้งสองเพศที่ได้สารสกัดตำรับวาตะสมุฏฐานมีค่าโปรตีนรวมและอัลบูมินสูงกว่ากลุ่มควบคุมแต่อยู่ในช่วงค่าปกติและไม่แปรผันตามขนาดของสารสกัดที่ให้ ส่วนการเปลี่ยนแปลงของค่าโคเลสเตอรอลและกลอบูลินเกิดขึ้นในหนูบางกลุ่มเท่านั้น และไม่พบในหนูทั้งสองเพศ จึงไม่อาจสรุปได้ว่าเกิดเนื่องจากสารสกัด

สำหรับการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของสารสกัดยาตรีสารตำรับเสมหะสมุฏฐานพบว่าหนูที่ได้

รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่าฮีมาโตคริตไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ในหนูที่ได้รับสารสกัดสูงสุดมีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองเพศ และมีระดับเกล็ดเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุมในเพศเมีย แต่อย่างไรก็ตามค่าที่เปลี่ยนแปลงไป ยังอยู่ในช่วงของค่าปกติ[6] ผลการตรวจซีรั่มทางชีวเคมีพบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดทุกกลุ่มมีค่า ALP, โคเลสเตอรอล และอัลบูมิน ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมแต่มี SGPT และครีอาตินิน สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามค่าที่เพิ่มขึ้นนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดที่ให้ นอกจากนี้การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับและไตไม่พบความผิดปกติที่อาจกล่าวได้ว่าเนื่องมาจากสารสกัด จากผลการทดลองแสดงว่าสารสกัดตำรับเสมหะสมุฏฐานในขนาดและระยะเวลาที่ให้ไม่มีผลต่อตับหรือไตของหนูขาว ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ SGOT, BUN, โปรตีนรวม และกลอบูลินเกิดในหนูบางกลุ่มเท่านั้น ไม่เปลี่ยนแปลงตามขนาดของสารสกัดที่ให้ จึงไม่น่าจะเกิดจากผลของสารสกัด

จากผลการทดลองสรุปได้ว่าการให้สารสกัดด้วยน้ำของยาตรีสารตำรับวาตะสมุฏฐานและเสมหะสมุฏฐานในขนาด 0.36, 2.88 และ 23.04 ก./กก./วัน แก่หนูขาวเป็นเวลา 10 วัน ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของค่าทางโลหิตวิทยา ทางชีวเคมีของเลือด หรือทางจุลพยาธิวิทยาของตับหรือไตที่สามารถกล่าวได้ว่าเกิดจากพิษของสารสกัด

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายเภสัชเวท กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ในการจัดซื้อและตรวจสอบสมุนไพร นายแพทย์สมนึก เจษฎากัทรกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในการตรวจสอบสไลด์เนื้อเยื่อของหนูทดลอง นางสาวอัญชลี จูฑะพุทธิ ในการตรวจสอบและแก้ไขเอกสาร ฝ่ายเภสัชวิทยา และนายครุณ เพ็ชรพลาย ผู้อำนวยการกองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรที่สนับสนุนและให้คำแนะนำ สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์ ที่ให้ทุนสนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์ไทยเดิม. *ตำรวการแพทย์ไทยเดิม ฉบับที่ 1*, มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์ไทยเดิม อายุรเวทวิทยาลัย (ชีวก โกมารภัจจ์), โรงพิมพ์สามเจริญพานิช กรุงเทพมหานคร, 2535, หน้า 412.

2. ปราณี ชวลิตธำรง, เอมมนัส อัตตวิชญ์, พัช รักษามั่น และปราณี จันทเพ็ชร, พิษของยาสมุนไพรตรีสาร (แก้ปิตตะสมุฏฐาน), *ไทยเภสัชสาร*, 19 (2) : 93-94 (2538).

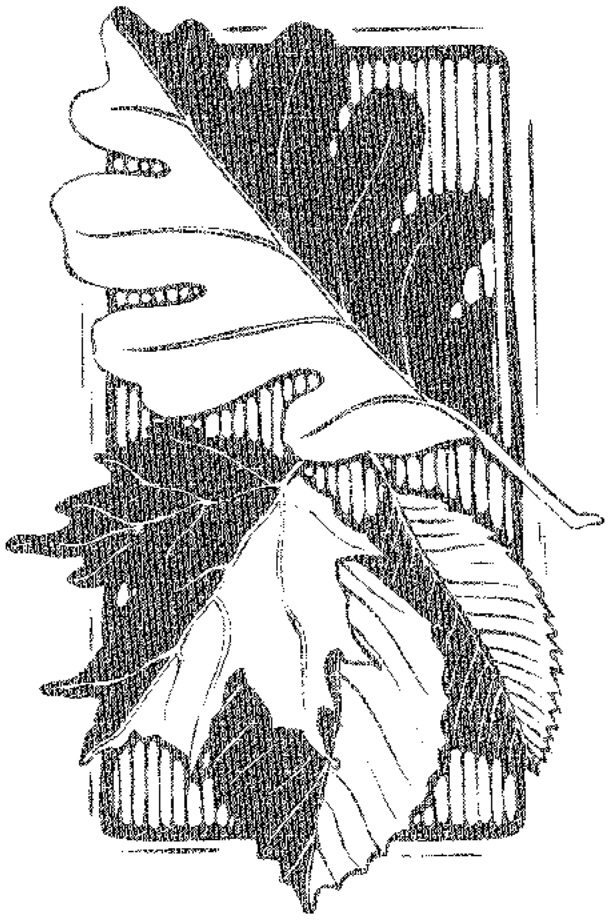
3. R.J., Henry, N., Chaimori, O.J. Golub, and S. Berkman. Revised Spectrophotometric Methods for the Determination of Glutamic Oxaloacetic Transaminase, Glutamic Pyruvic Transaminase and Lactic Acid Dehydrogenase. *Am. J. Clin. Path.* 34(4), 381-398, (1960).

4. G.N., Bowers Jr. and R.B. McComb Measurement of Total Alkaline Phosphatase Activity in Human Serum. *Clin. Chem.* 21(3), 1988-1995, (1975).

5. วีกูล วีรานุวัติ และ กนกนาถ ชูปัญญา *เคมีคลินิก* พิมพ์ครั้งที่สอง คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร, 2525, หน้า 226, 229, 263, 441, 451.

6. J.W. William, B. Ernest. J.E. Allan, and A.L. Marshall. *Hematology*, 3rd Edition, McGraw-Hill Book Company, 1983, p.119.

สารบัญ



INDEX

กระดอม (*Gyinnopetalum chochinchinense* Kurz.) 29
กระลำพัก (*Euphorbia antiquorum*, Linn) 26
กระวาน (*Amomum krewanh* Pierre.) 27
กรุงเขมา (*Cissampelos pareira*, Linn.) 32
กฤษณา (*Aquilaria agallocha* Roxb.) 30
กล้วยตีบ (*Musa* sp.) 26
กะดังงา (*Canangium odoratum* Baill.) 31
กะทือ (*Zingiber zerumbet*, Smith.) 37
กะเพรา (*Ocimum sanctum Linn.*Thai basil) 23
กานพลู (*Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Bullock ex) 28
การบูร (*Cinnamomum camphora* Th. Fries.) 87
กำลังวัวเถลิง (*Anaxagorea Inzonensis*, A. Grey) 38
กุ่มน้ำ (*Crataeva religiosa*, Forest.) 32
กุ่มบก (*Crataeva erythrocarpa* Gagnep.) 31
แกแล (*Cudrania javanensis*, Trecul) 39
โกฐกระดูก (*Saussurea lappa*, Clarke.) 36
โกฐก้านพร้าว (*Pierorhiza kurrooa* Benth.) 28
โกฐเขมา (*Atractylodes lancea* (thung.) DC.) 24,86
โกฐจุฬาลัมพา (*Artemisia spp.*) 28
โกฐเชียง (*Lavisticun officinale* Koch.) 86
โกฐพุงปลา (*Terminalia chebula* Retz.) 28,86
โกฐสอ (*Angelica dahurica* Benth) 24,86
โกฐหัวบัว (Cnidium officinale Makiev.) 25
ขนุน (*Arthocarpus integrifolia*,Linn.) 33
ขมิ้นชัน (*Curcuma longa* Linn.) 125
ขมิ้นอ้อย (*Curcuma zedoaria* Rocs) 25
ขอนดอก (*Mimmusop clengi* Linn) 26
ข่า (*Alpinia galanga*, Swartz) 36
ข่าลิง (*Globba schomburgkii*, Hk. f.) 33
ข่าใหญ่ (*Alpinia siamensis* K. Schum.) 31
ขิง (*Zingiber officinale* Roscoe) 86
ขี้หนอน (*Zollingeria dongnaien*, Pierre.) 24

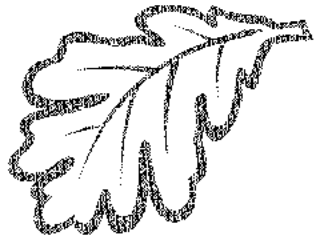
ขี้เหล็ก (*Cassia siamea* Lamk) 23
คนทา (*Harrisonia perforata* Merr.) 21
คนทีสอ (*Vitex trifolia* Linn.) 31
ครอบจักรวาล (*Alutilon indicum*, G. Don.) 32
คัดเค้า (*Randia siamensis*, Craib) 33
คาง (*Albizzia lebbekiodes*, Benth,) 31
คำไทย (*Bixa orellana*, Linn.) 37
คำฝอย (*Carthamus tinctorius*, Linn) 36
แค (*Sesbania grandiflora* Pers.) 23
ไคร้เครือ 20
งิ้ว (*Bombax malabaricum* DC.) 20
จันทน์ขาว (*Tarenna hoanensis*, Pitard.) 28
จันทน์ชะมด (*Mansonia gagei*, Drumm.) 27
จันทน์แดง (*Dracaena laurieri* Gagnep?) 19
จันทน์เทศ (ลูก , ใบ) (*Santalum album* Linne) 19
จันทน์เทศ (ลูก ,ดอก) (*Myristica fragrans* Houtt.) 19
จำปา (*Michellia champaca*, Linn.) 32
จุกโรหินี (*Aristolochia reticulata*, Nuttall.) 33
เจตพังคี (*Cladogynos orientalis*, Zipp.) 35
เจตมูลเพลิงขาว (*Plumbago zeylanica*, Linn) 35
เจตมูลเพลิงแดง (*Plumbago indica*. Linn.) 40
เฉียงพร้านางแอ (*Carallia brachiata*, Merrill.) 33
ชะพลู (*Piper sarmentosum*, Roxb.) 35
ชะมดเช็ด (*Viverra civetta* Schreber) 87
ชะลูด (*Alyxia reinwardtii* blume.) 22
ชะเอมเทศ (*Glycyrrhiza* spp.) 24
ชิงชี่ (*Capparis micracantha* DC.) 22
ชุมเห็ดเทศ (*Cassia alata.*) 139
ชุมเห็ดใหญ่ (*Cassia alata* Linn) 23
ดีปลี (*Piper chaba*, Hunter.) 36
ตองแตก (*Baiospermum axillare*, Blume.) 32
ตะโก (*Diospyros rhodocalyx*, Kurz.) 31

ตะเคียน (*Hopea odorata*, Roxb.) 33
ตาเสือ (*Amoora polystachya*, Hook.) 33
ตำลึง (*Cocinia indica* W & A) 25
ตีนเป็ด (*Alstonia scholaris* R. Br.) 31
เต่าเกียด (*Homalomena aromatica, Schott.*) 32
ถั่วพู (*Psophocarpus tetragonolobus*, D.C.) 31
เถาวัลย์เปรียง (*Derris scandens*, Benth.) 37
ทองกวาว (*Butea superba* Roxb.) 22
ทองพันชั่ง (*Rhinacanthus communis* Nees.) 29
ท้าวยายม่อม (*Clerodendron indicum* Kuntze.) 21
เทียนขาว (*Cuminum cyminum*, Linn.) 35,86
เทียนข้าวเปลือก (*Foeniculum vulgare*, Miller 38
เทียนดำ (*Abroma augusta*, Linn.) 35,86
เทียนแดง (*Lepidium sativum*, Linn.) 36
เทียนตาตั๊กแตน (*Anethum graveolens*, Linn.) 38
เทียนเยาวพานี (*Trachyspermum ammi, Linn.*) 30
เทียนเยาวภานี (*Petroselinum crispum* Mill.) 87
เทียนลวด (*Vernonia anthelmintica*,Willd.) 33
เทียนสัตบุตย์ (*Pimpinella anisum* Linn.) 86
น้ำเต้า (*Lagenaria vulgaris* Ser.) 28
น้ำนมราชสีห์ (*Euphorbia hirta*, Linn.) 32
เนระพูสี (*Platyeerium quereifolia* Linn) 25
บอระเพ็ด (*Tinospora tuberculata* Beumee.) 27
บัวขม (*Nymphaea lotus* Linn.) 19
บัวบก (*Centella asiatica*, Urb.) 33
บัวผัน (*Nymphaea stellata* Willd.) 19
บัวหลวง (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) 21
ใบเงิน (*Graptophyllum pictum* Griff.) 21
ใบทอง (Graptophyllum pictum Griff.) 21
ประคำไก่ (*Putrangiva roxburghii*, Wall.) 34
ประคำดีควาย (*Sapindus mukorossi* Gaerth) 27
ปลาไหลเผือก (*Eurycoma longifolia* Jack,) 26

เปราะหอม (*Kaempferia galanga* Linn.) 30,87
เปล้าน้อย (*Croton jourfra*, Roxb.) 38
เปล้าใหญ่ (*Croton oblongifolius*, Roxb.) 20
ผักกะโฉม (*Limnophilia rugosa* Druce.) 25
ผักชี (*Coriandrum sativum*, Linn.) 36
ผักชีล้อม (*Carum roxburghianum*, Benth.) 31
ผักเป็ดแดง (*Alternanthera sessilis*, Br) 39
ผักแพวแดง (*Iresine herbstii*, Hook) 32
ผักเสี้ยนผี (*Cleome viscosa*, Linn.) 33
ผักหวานป่า (*Melientha suavis* Pierre) 7
ฝรั่ง (*Psidium guajava* Linn.) 177
ฝ้ายแดง (*Gossypium arboreum* Linn.) 20
แฝกหอม (*Vetiveria zizanioides* Stapt.) 30
พญามือเหล็ก (*Strychnos roborans* A.W.Hill) 34
พญายอ (*Clinacanthus nutans* (Burm. f.) Lindau.) 193
พญารากขาว (*Albizza lucida*, Benth.) 31
พญารากดำ (*Diospyros variegata*, Kurz.) 32
พรมมิ (*Herpestis monieri* H.B.K.) 20
พริกหาง (*Piper cubeba*, Linne.f.) 34
พิกุล (*Mimosops elengi*, Linn.) 35
พิมเสน (*Pogostemon patschuli*, Pelletier var. Suavis) 19
พิลังกาสา (*Ardisia humilis*, Vahi.) 33
พิษนาศน์ (*Artemisia indica* willd, var.*heyneana* Pampan) 22
ไพล (*Zingiber carsumuna*, Roxb.) 36,79,119
ฟักข้าว (*Momordica cochinchinensis*) 23
ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata* Wall.) 109
มวกขาว (*Parameria barbata*, K.Sehum) 39
มวกแดง (*Wrightia cambodiensis*,Pierre.) 38
มะกรูด (*Citrus hystrix* Dc.) 22
มะกอก (*Spondias pinnata* Kurz.) 29
มะเกลือ (*Diospyros mollis*, Linn.) 34,43,53
มะขามป้อม (*Phyllanthus emblica*, Linn.) 37

มะเดื่อชุมพร (*Ficus glomerata* Roxb.chumphon) 23
มะตูม (*Aegle marmelos* Corr$_2$) 21
มะนาว (*Citrus aurantifolia* Swingle.) 22
มะปราง (*Bouea burmanica* Griff,) 20
มะเฟือง (*Averrhoa carambola* Linn.) 25
มะยม (*Phyllanthus distichus* Muell.) 26
มะระ (*Momordica charantia* Linn.) 26
มะรุม (*Moringa oleifera*, Lamk) 33
มะลิ (*Jasminum sambac* Ait.) 22
มะแว้งเครือ (*Solanum snitwongsei*, Craib) 37
โมกมัน (*Wrightia tomentosa*, Roem) 39
ยอ (*Morinda citrifolia*. Linn.) 34
ระงับพิษ (*Breynea glauca* Craib.) 28
เร่ว (*Amomum xanthioides*, Wall.) 40
โรกแดง (*Cardenia crythroclada*. Kurz.) 40
ลำพันหางหมู 34
เลี่ยน (*Melia azedarach* Linn.) 34
ว่านกีบแรด (*Angiopteris evecia* Hoffn.) 29
ว่านชักมดลูก (*Cureuma* sp.) 37
ว่านน้ำ (*Acorus calamus*, Linn) 40
ว่านร่อนทอง (*Globba malaccensis* Ridl.) 29
สน (*Pinus merkusii* Jungh.) 31
สัมกุ้ง (*Aporosa roxburghii*, Baill.) 34
สัมป่อย (*Acacia concinna*, D.C.) 37
สมอเทศ (*Terminalia* sp.) 30
สมอไทย (*Terminalia chebula*, Retz) 37,87
สมอพิเภก (*Terminalia bellerica*, Roxb.) 39
สมุลแว้ง (*Cinnamomum* sp.) 30
สะค้าน (*Piper* sp.) 165
สะค้าน (*Piper interruptum* Opiz) 35
สะเดา (*Azadirachta indica* A. Juss, var.*siamensis* Valeton) 23
สัก (*Tectona grandis*, Linn. f.) 35

สักขี (*Cudrania obovata*, Trecul.) 32
สังกรณี (*Baleria strigosa* Willd.) 31
สันพร้ามอญ (*Justicia gendarussa* Linn.) 24
สันพร้าหอม (*Eupatorium stoechadosum)* 24
สารพัดพิษ (*Sophora tomentosa* Linn) 27
สารภี (*Ochrocarpus siamensis* T.A.nd) 21
เสนียด (*Adhatoda vasica* Nees) 21
แสมทะเล (*Avicennia officinalis*, Linn.) 39
แสมสาน (*Cassia garrettiana*, Craib,) 39
หญ้าใต้ใบ (*Phyllanthus niruri* Linn) 20
หญ้านาง (*Tiliacora triandra* Diels.) 23
หญ้าแพรก (*Cynodon dactylon* Pers.) 27
หญ้าหนวดแมว (*Orthosiphon aristatus* Miq.) 149
หมากผู้ (*Cordyline fruticosa* Goeppert) 28
หมากเมีย (*Areca catechu* Linn.) 27
หมาตายทากลาก (*Cnestis palala*, Merr.) 35
หว้า (*Eugenia cumini*, Druce.) 32
หัศคุณเทศ (*Kleinhovia hospita* Linn.) 40
หางไหลแดง (*Derris elliptica*, Benth.) 40
แห้วหมู (*Cyperus rotundus*, Linn.) 40
อบเชย (*Cinnamomum loureirii*, Nees) 19
อ้อยสามสาน (*Myriopteron extensum*, K.Sehum.) 33
เอ็น (*Elttaria cardamomum*,Maton?) 33



Abroma augusta, Linn. (เทียนดำ) 35,86
Acacia concinna, D.C. (สัมป่อย) 37
Acorus calamus, Linn (ว่านน้ำ) 40
Adhatoda vasica Nees (เสนียด) 21
Aegle marmelos Corr2 (มะตูม) 21
Albizza lucida, Benth. (พญารากขาว) 31
Albizzia lebbekiodes, Benth, (คาง) 31
Alpinia galanga, Swartz (ข่า) 36
Alpinia siamense K. Schum. (ข่าใหญ่) 31
Alstonia scholaris R. Br. (ตีนเป็ด) 31
Alternanthera sessilis, Br (ผักเป็ดแดง) 39
Alutilon indicum, G. Don. (ครอบจักรวาล) 32
Alyxia reinwardtii blume. (ชะลูด) 22
Amomum krevanh Pierre. (กระวาน) 27
Amomum xanthioides, Wall. (เร่ว) 40
Amoora polystachya, Hook. (ตาเสือ) 33
Anaxagorea Inzonensis A. Grey (กำลังวัวเถลิง) 38
Andrographis paniculata Wall. (ฟ้าทะลายโจร) 109
Anethum graveolens Linn. (เทียนตาตั๊กแตน) 38
Angelica dahurica Benth (โกฐสอ) 24,86
Angiopteris evecia Hoffn. (ว่านกีบแรด) 29
Aporosa roxburghii Baill. (ส้มกุ้ง) 34
Aquilaria agallocha Roxb. (กฤษณา) 30
Ardisia humilis, Vahl. (พิลังกาสา) 33
Areca catechu Linn. (หมากเมีย) 27
Aristolochia reticulata, (จุกโรหินี) 33
Artemisia indica willd, var.*heyneana* Pampan (พิษนาศน์) 22
Artemisia spp. (โกฐจุฬาลัมพา) 28
Arthocarpus integrifolia,Linn. (ขนุน) 33
Atractylodes lancea (thung.) DC. (โกฐเขมา) 24,86
Averrhoa carambola Linn. (มะเฟือง) 25
Avicennia of ficinalis, Linn. (แสมทะเล) 39

Azadirachta indica A. Juss, var.*siamensis* Valeton (สะเดา) 23
Baiospermum axillare, (ตองแตก) 32
Baleria strigosa Willd. (สังกรณี) 31
Bixa orellana Linn. (คำไทย) 37
Bombax malabaricum DC. (งิ้ว) 20
Bouea burmanica Griff, (มะปราง) 20
Breynea glauca Craib. (ระงับพิษ) 28
Butea superba Roxb. (ทองกวาว) 22
Canangium odoratum Baill. (กระดังงา) 31
Capparis micracantha DC. (ชิงชี่) 22
Carallia brachiata, Merrill. (เฉียงพร้านางแอ) 33
Cardenia crythroclada. Kurz. (โรคแดง) 40
Carthamus tinctorius, Linn (คำฝอย) 36
Carum roxburghianum, Benth. (ผักชีล้อม) 31
Cassia alata Linn (ชุมเห็ดใหญ่) 23
Cassia alata. (ชุมเห็ดเทศ) 139
Cassia garrettiana, Craib, (แสมสาน) 39
Cassia siamea Lamk (ขี้เหล็ก) 23
Centella asiatica, Urb. (บัวบก) 33
Cinnamomum camphora Th. Fries. (การบูร) 87
Cinnamomum loureirii, Nees (อบเชย) 19
Cinnamomum sp. (สมุลแว้ง) 30
Cissampelos pareira, Linn. (กรุงเขมา) 32
Citrus aurantifolia Swingle. (มะนาว) 22
Citrus hystrix Dc. (มะกรูด) 22
Cladogynos orientalis, Zipp. (เจตพังคี) 35
Cleome viscosa, Linn. (ผักเสี้ยนผี) 33
Clerodendron indicum Kuntze. (ท้าวยายม่อม) 21
Clinacanthus nutans (Burm. f.) Lindau. (พญายอ) 193
Cnestis palala, Merr. (หมาตายทากลาก) 35
Cnidium officinale Makiev. (โกฐหัวบัว) 25
Cocinia indica W & A (ตำลึง) 25

Cordyline fruticosa Goeppert (หมากผู้) 28
Coriandrum sativum Linn. (ผักชี) 36
Crataeva erythrocarpa Gagnep. (กุ่มบก) 31
Crataeva religiosa, Forest. (กุ่มน้ำ) 32
Croton jourfra, Roxb. (เปล้าน้อย) 38
Croton oblongifolius, Roxb. (เปล้าใหญ่) 20
Cudrania javanensis, Trecul (แกแล) 39
Cudrania obovata, Trecul. (สักขี) 32
Cuminum cyminum, Linn. (เทียนขาว) 35,86
Curcuma longa Linn. (ขมิ้นชัน) 125
Curcuma zedoaria Rocs (ขมิ้นอ้อย) 25
Curcuma sp. (ว่านชักมดลูก) 37
Cynodon dactylon Pers. (หญ้าแพรก) 27
Cyperus rotundus, Linn. (แห้วหมู) 30
Derris elliptica, Benth. (หางไหลแดง) 40
Derris scandens, Benth. (เถาวัลย์เปรียง) 37
Diospyros mollis, Linn. (มะเกลือ) 34,43,53
Diospyros rhodocalyx, Kurz. (ตะโก) 31
Diospyros variegata, Kurz. (พญารากดำ) 32
Dischidia rafflesiana, Wall. (โกฐพุงปลา) 28,86
Dracaena laurieri Gagnep? (จันทน์แดง) 19
Elttaria cardamomum,Maton? (เอ็น) 33
Eugenia caryophyllus (Sprengel) Bullock ex (กานพลู) 28
Eugenia cumini, Druce. (หว้า) 32
Eupatorium stoechadosum (สันพร้าหอม) 24
Euphorbia antiquorum Linn (กระลำพัก) 26
Euporbia hirta, Linn. (น้ำนมราชสีห์) 32
Eurycoma longifolia Jack, (ปลาไหลเผือก) 26
Ficus glomerata Roxb.chumphon (มะเดื่อชุมพร) 23
Foeniculum vulgare Miller (เทียนข้าวเปลือก) 38
Globba malaccensis Ridl. (ว่านร่อนทอง) 29
Globba schomburgkii, Hk. f. (ข่าลิง) 33

Glycyrrhiza spp. (ชะเอมเทศ) 24

Gossypium arboreum Linn. (ฝ้ายแดง) 20

Graptophyllum pictum Griff. (ใบทอง) 21

Gyinnopetalum chochinchinense Kurz. (กระดอม) 29

Harrisonia perforata Merr. (คนทา) 21

Herpestis monieri H.B.K. (พรมมิ) 20

Homalomena aromatica, Schott (เต่าเกียด) 32

Hopea odorata, Roxb. (ตะเคียน) 33

Iresine herbstii, Hook (ผักแพวแดง) 32

Jasminum sambac Ait. (มะลิ) 22

Justicia gendarussa Linn. (สันพร้ามอญ) 24

Kaempferia galanga Linn. (เปราะหอม) 30,87

Kleinhovia hospita Linn. (หัศคุณเทศ) 40

Lagenaria vulgaris Ser. (น้ำเต้า) 28

Lavisticm officinle Koch. (โกฐเชียง) 86

Lepidium sativum, Linn. (เทียนแดง) 36

Limnophilia rugosa Druce. (ผักกะโฉม) 25

Mansonia gagei Drumm. (จันทน์ชะมด) 27

Melia azedarach Linn. (เลี่ยน) 34

Melientha suavis Pierre (ผักหวานป่า) 7

Michellia champaca, Linn. (จำปา) 32

Mimmusop clengi Linn (ขอนดอก) 26

Mimosops elengi, Linn. (พิกุล) 35

Momordica charantia Linn. (มะระ) 26

Momordica cochinchinensis (ฟักข้าว) 23

Morinda citrifolia, Linn. (ยอ) 34

Moringa oleifera, Lamk (มะรุม) 33

Musa sp. (กล้วยตีบ) 26

Myriopteron extensunt, K.Sehum. (อ้อยสามสาน) 33

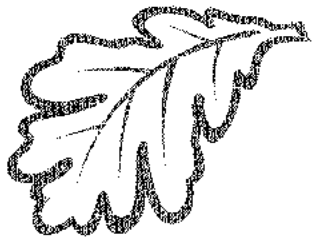
Myristica fragrans Houtt. (จันทร์เทศ- ลูก ,ดอก) 19

Nelumbo nucifera Gaertn. (บัวหลวง) 21

Nymphaea lotus Linn. (บัวขม) 19

Nymphaea stellata Willd. (บัวผัน) 19
Ochrocarpus siamensis T.A.nd (สารภี) 21
*Ocimum sanctum Linn.*Thai basil (กะเพรา) 23
Orthosiphon aristatus Miq. (หญ้าหนวดแมว) 149
Parameria barbata, K.Sehum (มวกขาว) 39
Petroselinum crispum Mill. (เทียนเยาวภานี) 87
Phyllanthus distichus Muell. (มะยม) 26
Phyllanthus emblica, Linn. (มะขามป้อม) 37
Phyllanthus niruri Linn (หญ้าใต้ใบ) 20
Pierorhiza kurrooa Benth. (โกฐก้านพร้าว) 28
Pimpinella anisum Linn. (เทียนสัตบุตย์) 86
Pinus merkusii Jungh. (สน) 31
Piper chaba, Hunter. (ดีปลี) 36
Piper cubeba, Linne.f. (พริกหาง) 34
Piper interruptum Opiz (สะค้าน) 35
Piper sarmentosum, Roxb. (ชะพลู) 35
Piper sp. (สะค้าน) 165
Platyeerium quereifolia Linn (เนระพูสี) 25
Plumbago indica Linn. (เจตมูลเพลิงแดง) 40
Plumbago zeylanica, Linn (เจตมูลเพลิงขาว) 35
Pogostemon patschuli, Pelletier var. Suavis (พิมเสน) 19
Psidium guajava Linn. (ฝรั่ง) 177
Psophocarpus tetragouolobus, (ถั่วพู) 31
Putrangiva roxburghii, Wall. (ประดำไก่) 34
Randia siamensis, Craib (คัดเค้า) 33
Rhinacanthus communis Nees. (ทองพันชั่ง) 29
Santalum album Linne (จันทร์เทศ - ลูก,ใบ) 19
Sapindus mukorossi Gaerth (ประดำดีควาย) 27
Saussurea lappa, Clarke. (โกฐกระดูก) 36
Sesbania grandiflora Pers. (แค) 23
Solanum snitwongsei, Craib (มะแว้งเครือ) 37
Sophora tomentosa Linn (สารพัดพิษ) 27

Spondias pinnata Kurz. (มะกอก) 29
Strychnos roborans A.W.Hill (พญามือเหล็ก) 34
Tarenna hoanensis Pitard. (จันทน์ขาว) 28
Tectona grandis, Linn. f. (สัก) 35
Terminalia belerica, Roxb. (สมอพิเภก) 39
Terminalia sp. (สมอเทศ) 30
Tiliacora triandra Diels. (หญ้านาง) 23
Tinospora tuberculata Beumee. (บอระเพ็ด) 27
Trachyspermum ammi Linn. (เทียนเยาวพานี) 30
Vernonia anthelmintica,Willd. (เทียนลวด) 33
Vetiveria zizanioides Stapt. (แฝกหอม) 30
Vitex trifolia Linn. (คนทีสอ) 31
Viverra civetta Schreeber (ชะมดเช็ด) 87
Wrightia cambodiensis,Pierre. (มวกแดง) 38
Wrightia tomentosa, Roem (โมกมัน) 39
Zingiber carsumuna, Roxb. (ไพล) 36,79,119
Zingiber officinale Roscoe (ขิง) 86
Zingiber zerumbet, Smith. (กะทือ) 37
Zollingeria dongnaiensis Pierre. (ขี้หนอน) 24



บันทึก

www.dmsc.moph.go.th