

1-1-1987

Toxicity of the stomachic preparation "That-bun-job"(ความเป็นพิษของยาธาตุขจรจรด)

วันทนา งามวิวัฒน์

ปราณี ชาลิตจ่าง

เอมมณีส อัมพรประภา

จรินทร์ จันทน์ฉายะ

รังสรรค์ ชัยญาชัยยะ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

งามวิวัฒน์, วันทนา; ชาลิตจ่าง, ปราณี; อัมพรประภา, เอมมณีส; จันทน์ฉายะ, จรินทร์; and ชัยญาชัยยะ, รังสรรค์ (1987) "Toxicity of the stomachic preparation "That-bun-job"(ความเป็นพิษของยาธาตุขจรจรด)," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 12: Iss. 4, Article 3.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol12/iss4/3>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

650/712 วิชาเภสัชวิทยา
690/11 วิชาเภสัชวิทยา

45



ปฐมนิพนธ์

ORIGINAL ARTICLE

63007194

ความเป็นพิษของยาธาตุน้ำขาว

วันทนา งามวัฒน์* ปราณี ขวดีดำรง* เอมมนัส อัมพรประภา*
จรินทร์ จันทร์ฉาย** และรังสรรค์ ปัญญาัญญะ***

บทคัดย่อ

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

* กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

** หัวหน้าฝ่ายชีวเคมี กองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

*** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาพยาธิวิทยา ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ยาธาตุบรรจบเป็นยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ ที่ประชาชนนิยมใช้ แก้อาการท้องอืด ท้องเฟ้อ และเป็นยา 1 ใน 16 ตำรับ ที่ทางกระทรวงสาธารณสุขได้พิจารณาคัดเลือกและอนุญาตให้ใช้เป็นยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ (1) ปรากฏการใช้อย่างแพร่หลายในตำราและวงการแพทย์แผนโบราณ (2-6) การใช้ยาสมุนไพรในการรักษาเกี่ยวกับอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ อาการนี้ ประชาชนทั่วประเทศรวมทั้งในกรุงเทพมหานคร นิยมใช้กันมากและกล่าวอ้างว่าได้ผลดี และมีราคาถูกกว่ายาแผนปัจจุบัน (7) ในสมัยก่อนสงครามโลกครั้งที่ 2 กองโอสถศาลาซึ่งเป็นสถานที่ราชการได้ผลิตยา ทั้ง 2 ประเภท คือ ยาแผนโบราณ และยาแผนปัจจุบัน ยาแผนโบราณมี 10 ชนิด ซึ่งมียาธาตุบรรจบรวมอยู่ด้วย (8) ยาธาตุบรรจบเมื่อนำมารับประทานโดยใช้น้ำกระสายยาจากการต้มเปลือกแค เปลือกสะเดา หรือเปลือกลูกทับทิมกับน้ำปูนใส แก้อาการท้องอืด และเมื่อรับประทานกับน้ำกระสายยาที่มีหัวกระเทียม 3 กลีบทุบขงน้าร้อน หรือใช้กระเพราแดงต้ม แก้อาการท้องอืด ท้องเฟ้อ ผงยาธาตุบรรจบรับประทานครั้งละครึ่งถึงหนึ่งกรัมเช้า และเย็น กองวิจัยทางแพทย์เห็นว่ายานานนี้ได้รับความนิยม และมีประสิทธิภาพในการรักษา จึงเลือกมาศึกษาเรื่องพิษระยะยาวอย่างละเอียดเพื่อจะพิสูจน์และศึกษาว่าเมื่อให้ในสัตว์ทดลองเป็นเวลานานติดต่อกันแล้ว จะมีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่ชี้ให้เห็นถึงความเป็นพิษ โดยใช้หนูถีบจักร และหนูขาวเป็นสัตว์ทดลอง

วัตถุประสงค์และวิธีการทดลอง

1. ส่วนประกอบของยาธาตุบรรจบ วิธีเตรียมยาและอาหารผสมกับยา

ชื่อไทย	สัดส่วน	ชื่อวิทยาศาสตร์	สรรพคุณ
1. ขิงแห้ง	1	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	แก้จิบใช้ แก้พรดิก แก้ลม แก้แน่นในอก แก้เสียดแทง แก้นอนไม่หลับ แก้คลื่นไส้ อาเจียน
2. โกฎสอ	1	<i>Angelica anomala</i> Lalleman.	แก้ไข้ แก้หืด แก้ไอ ทำให้หัวใจชุ่มชื้น
3. โกฎเขมา	1	<i>Atractylodes lyrata</i> (Thunb.)	แก้เสียด แก้โรคในปากในคอ เป็นแผลเน่าเปื่อย ระวังอาการหอบ
4. โกฎเชียง	1	<i>Lavisticum officinale</i> Koch.	แก้ไข้ แก้สะอึก แก้ไอ แก้เสียดแทง
5. โกฎพุงปลา	1	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	เป็นยาฝาดสมาน แก้บิดมูกเลือด
6. เทียนดำ	1	<i>Nigella sativa</i> Linn.	ขับเสมหะในร่างกาย ขับลมในลำไส้ แก้ อาเจียน บำรุงโลหิตให้สมบูรณ์
7. เทียนขาว	1	<i>Cuminum cyminum</i> Linn.	แก้ลม แก้ดีพิการ ขับเสมหะ แก้นิว ขับระดูขาว
8. เทียนสัตต-บุษย์	1	<i>Pimpinella anisum</i> Linn.	แก้ลม ครรภ์รักษา แก้อาการสำร่อย แก้ไข้ที่ทำให้หอบและสะอึก

ชื่อไทย	สัดส่วน	ชื่อวิทยาศาสตร์	สรรพคุณ
9. เทียนยาว ภาณี	1	<i>Petroselinum crispum</i> Mill.	กระจายเสมหะ กระจายลมในท้อง แก้ก คลื่นเหียน แก้กुकเสียด ขับลม
10. เทียนแดง	1	<i>Lepidium sativum</i> Linn.	แก้เสมหะ แก้กลม แก้กน้ำดีพิการ แก้กลม เสียดแทง แก้กคลื่นเหียนอาเจียน
11. ลูกจันทน์	1	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	บำรุงประสาท บำรุงเนื้อหนังให้สดชื่น แก้กร้อนในกระหายน้ำ
12. ดอกจันทน์	1	<i>M. fragrans</i> Houtt.	บำรุงโลหิต บำรุงเนื้อหนังให้เจริญ
13. กระวาน	1	<i>Amomum krervanh</i> Pierre	ขับลมในลำไส้ แก้กคลื่นเหียนอาเจียน บำรุง ธาตุ แก้กลมและโลหิต
14. กานพลู	1	<i>Eugenia caryophyllus</i> (Sprengel) Bullock et Harrison	แก้ปวดท้องทำให้อุจจาระเป็นปกติ
15. ลูกผักชี	1	<i>Coriandrum sativum</i> Linn.	ขับลม
16. สมุลแว้ง	1	<i>Podocarpus neriifolia</i> D. Don	ขับลมในลำไส้ แก้กธาตุพิการ แก้กลมวิงเวียน
17. การบูร	1	<i>Cinnamomum camphora</i> Th. Fries	บำรุงธาตุ ขับเสมหะ ขับลม กระจายลม แก้ปวดท้อง ท้องร่วง แก้กูกแน่นเพื่อ
18. ใบพิมเสน	1	<i>Pogostemon cablin</i> Benth.	แก้ใช้ทุกชนิด ทำให้ความร้อนในร่างกาย ลดลง ดับพิษร้อนถอนพิษไข้
19. รากไคร้ เครือ	1	<i>Jasminum</i> sp.	ชูกำลัง เจริญอาหาร แก้ใช้จับสัน แก้กเพ้อคลั่ง
20. ดีปลี	1	<i>Piper retrofractum</i> Vahl.	แก้ธาตุพิการ แก้กท้องเสีย บำรุงธาตุ
21. เปราะ หอม	1	<i>Kaempferia galanga</i> Linn.	ขับลม แก้กท้อง เจริญไฟธาตุ แก้เสมหะ
22. ชะมดเข็ด	1	<i>Viverra civetta</i> Schreber	บำรุงกำลัง แก้กลมวิงเวียน แก้กคลื่นเหียน
23. โกงูก้าน พรวัว	2	<i>Picrorhiza kurroa</i> Royle	แก้ใช้ซึ่งมีอาการให้สะอึก แก้กหอบ แก้ก เสมหะเป็นพิษ
24. ลูกสมอไทย	4	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	ระบายท้อง รู้ถ่ายรู้ปิด บำรุงธาตุ

เมื่อได้สมุนไพรมานี้ได้ตรวจสอบทางพฤกษศาสตร์และเภสัชเวทถูกต้องแล้ว ทำความสะอาดด้วยยา
ทุกตัว ที่ล้างได้ก็ล้าง แล้วอบใหม่ที่อุณหภูมิไม่เกิน 60°ซ. เมื่อแห้งดีแล้วนำยาบดให้ละเอียดทีละอย่าง
แยกกันไว้ ซึ่งผงยาแต่ละชนิดให้ได้ น.น. ตามต้องการ ผสมผงยาเข้าด้วยกัน โดยใช้เครื่องผสม (mixer)
เก็บใส่ภาชนะปิดสนิท

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

การเตรียมยาสำหรับทดลองพิษระยะยาว (sub-chronic toxicity) ใช้อาหารสำเร็จรูปสำหรับเลี้ยงหนูขาว มาบดให้ละเอียดผสมกับผงยาธาตุดิบที่เตรียมได้ในอัตราส่วน 0.5, 3.0 และ 18.0% ของยาในอาหาร ใช้เป็นยาที่จะทดลองพิษระยะยาว (6 เดือน) เป็น 3 ระดับ เมื่อผสมผงยาลงในอาหารดีแล้ว เติมน้ำเล็กน้อย คลุกเคล้าให้เข้ากันโดยใช้เครื่องผสมเปียก แล้วนำไปรีดด้วยเครื่องรีดอาหารออกมาเป็นเส้นยาว ๆ นำไปอบที่อุณหภูมิ 55-60°ซ. จนแห้งสนิท กินเวลาประมาณ 2 วัน ใช้อาหารนี้เลี้ยงสัตว์ทดลองตลอดเวลา 6 เดือน ส่วนอาหารที่ใช้เลี้ยงหนูกลุ่ม control นั้นใช้อาหารสำเร็จรูปธรรมดาบดให้ละเอียด ผสม และรีดออกมา นำไปอบเช่นเดียวกัน

2. การทดลองพิษระยะสั้น (acute toxicity) และ LD₅₀ (lethal dose)

ใช้หนูถีบจักรพันธุ์ Swiss ไม่จำกัดเพศ น.น. 18-24 ก. แบ่งเป็น 10 พวก พวกละ 10 ตัว ให้สารสกัดของยาธาตุดิบรอกทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และฉีดเข้าช่องท้องในขนาดต่าง ๆ กันคือ 1, 3 และ 10 ก./กก. รวมเป็น 9 พวก อีกพวกหนึ่งให้น้ำธรรมดา เป็นกลุ่ม control สังเกตอาการของสัตว์ทดลองในระยะ 5 ชม. แรกอย่างใกล้ชิด และเช็คน้ำหนักสัตว์ทดลองที่ตายในระยะเวลา 72 ชม.

การทำ LD₅₀ ตามวิธีของ Weil(9) ใช้สัตว์ทดลองประเภทเดียวกับการทดลองพิษระยะสั้น แบ่งสัตว์ทดลองเป็น 4 พวก ๆ ละ 4 ตัว สำหรับการให้ยาแต่ละวิธี คือ ทางปาก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และฉีดเข้าช่องท้อง ให้ยาโดยเลือกขนาดยาเป็น 4 ระดับ ตาม geometric factor นับจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายภายใน 72 ชม. แล้วคำนวณหา LD₅₀

3. การทดลองพิษระยะยาว (sub-chronic toxicity)

ใช้หนูขาว (rat) พันธุ์ Wistar ที่เพิ่งหย่านมาจากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล น.น. 40-50 ก. ทั้ง 2 เพศ แบ่งสัตว์ทดลองตามวิธีคละกัน (randomize) แบ่งเป็น 8 พวก ๆ ละ 16 ตัว ยกเว้นกลุ่มเพศผู้ที่ให้อาหารธรรมดามี 15 ตัว ดังต่อไปนี้ :-

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

แบ่งหนูแต่ละกลุ่มเป็น 2 คอก เพื่อไม่ให้แออัดกันจนเกินไป ให้อาหารและน้ำอย่างสม่ำเสมอและเพียงพอตลอดระยะเวลา 6 เดือน ชั่งน้ำหนักหนูทุกตัวตั้งแต่เริ่มทดลองและทุก ๆ สัปดาห์ ตลอดระยะเวลาจนครบ 6 เดือน บันทึกจำนวนอาหารที่กินทุก ๆ สัปดาห์ และสังเกตอาการของสัตว์ทดลองอย่างละเอียด

ตลอดเวลา เมื่อครบ 6 เดือนแล้ว ฆ่าสัตว์ทดลองโดยทำให้สลบด้วยอีเทอร์ ทำการผ่าตัด (autopsy) ตรวจสอบอวัยวะภายใน สังเกตลักษณะของอวัยวะต่าง 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) ก่อนฆ่าสัตว์ทดลองนำสัตว์ทดลองใส่ใน metabolic cage โดยแยกกรง ๆ ละ 2 ตัว เก็บปัสสาวะตลอดเวลา 5 ชม. (pooled urine) นำไปตรวจสอบปริมาณ สี pH ปริมาณ กลูโคส 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 ชับด้วยกระดาษซับแล้วซัง น.น. นำอวัยวะเหล่านี้ไปดองในน้ำยาฟอร์มอลิน (neutral formalin) แล้วนำชิ้นส่วนของอวัยวะนี้ผ่านขั้นตอนของการศึกษาทาง tissue microprocessing technique ตัดเซกชันและย้อมสีด้วย hematoxylin และ eosin นำไปศึกษาทางฮิสโตวิทยาเพื่อดูว่า tissue ของอวัยวะต่าง ๆ นั้นมีพยาธิสภาพแตกต่างไปจากกลุ่ม control โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ตรวจสอบอย่างละเอียด

ผลการทดลอง

1. การเตรียมยาชุดบรรจุและอาหารผสมกับยา

- ยาชุดบรรจุที่ได้เป็นผงละเอียด สีน้ำตาลแกมเขียว มีกลิ่นหอมเฉพาะ
- น้ำยาสกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ เป็นน้ำยาสีน้ำตาลแกมเขียวขุ่นมีกลิ่นเฉพาะ
- อาหารผสมยาชุดบรรจุ มีสีต่าง ๆ กันตามขนาดของยา

2. การทดสอบพิษระยะสั้น ยาชุดบรรจุไม่ทำให้เกิดพิษระยะสั้น ในหนูถีบจักร เมื่อให้ยาโดยทางปาก ในขนาดสูง ๆ จะมีอาการซึมเล็กน้อย เมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและฉีดเข้าช่องท้อง ในขนาดสูงจะทำให้สัตว์ทดลองมีอาการหายใจถี่ ชัก ในเวลาประมาณ 1 ชม. หลังฉีดยา

มี $LD_{50}(s.c.)$ 5.82 ก./กก.

$LD_{50}(i.p.)$ 4.12 ก./กก.

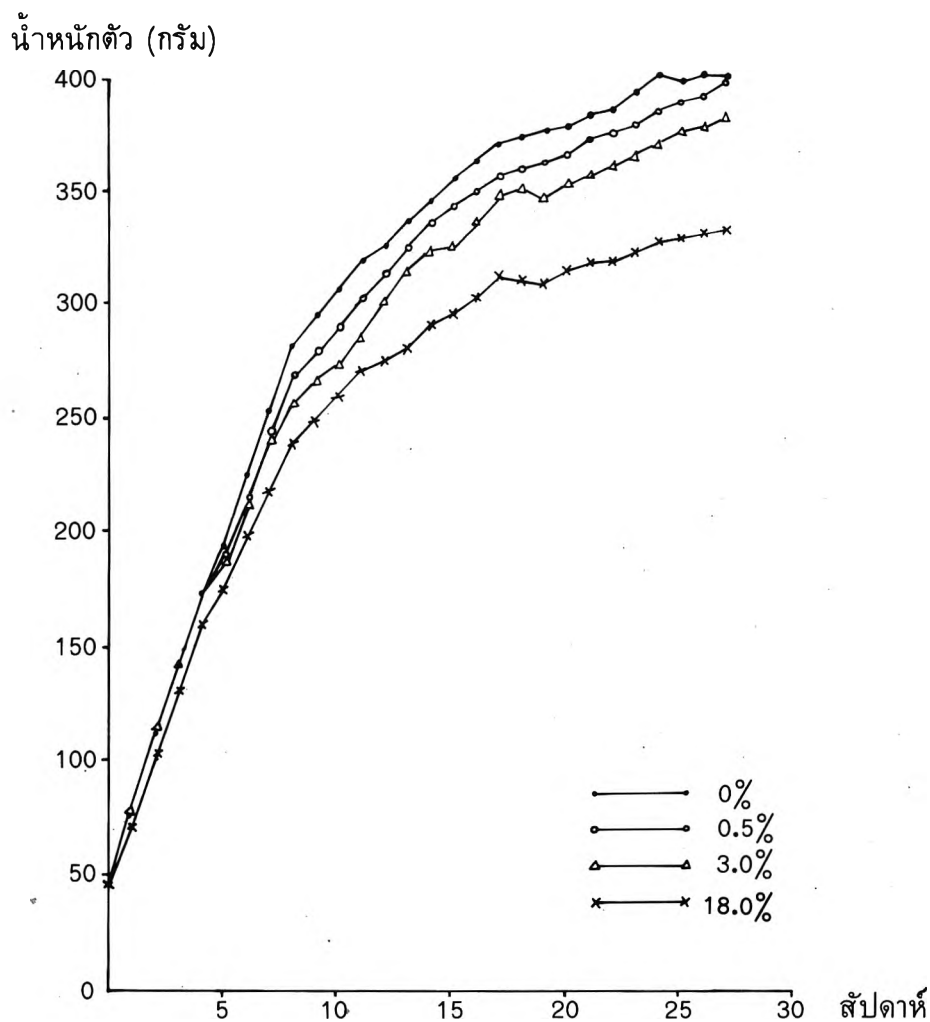
3. การทดลองพิษระยะยาว สัตว์ทดลองทุกตัวมีชีวิตอยู่ตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ และไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น การเจริญเติบโต (growth rate) ของหนูเพศผู้ แสดงไว้ในรูปที่ 1 ของเพศเมียในรูปที่ 2 หนูเพศผู้โตเร็วกว่าเพศเมีย น.น.ของหนูเพศผู้ทุก ๆ ขนาดของยาสูงสุดในสัปดาห์ที่ 24 เช่นเดียวกับกลุ่ม control ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา 18% มีการยับยั้งการเจริญเติบโตมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ คือ ต่างกันประมาณ

60 ก. (maximum inhibition) ที่สัปดาห์สุดท้าย (27 สัปดาห์) ส่วนกลุ่มที่ให้ยา 0.5%, 3.0% มีการยับยั้งเพียงเล็กน้อย การเจริญเติบโตของสัตว์ทดลองในเพศเมียที่ได้รับยาในระดับต่าง ๆ มีผลเช่นเดียวกับเพศผู้ หนูทั้งเพศผู้และเพศเมียได้รับยาเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ยาให้ในระดับต่าง 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 "

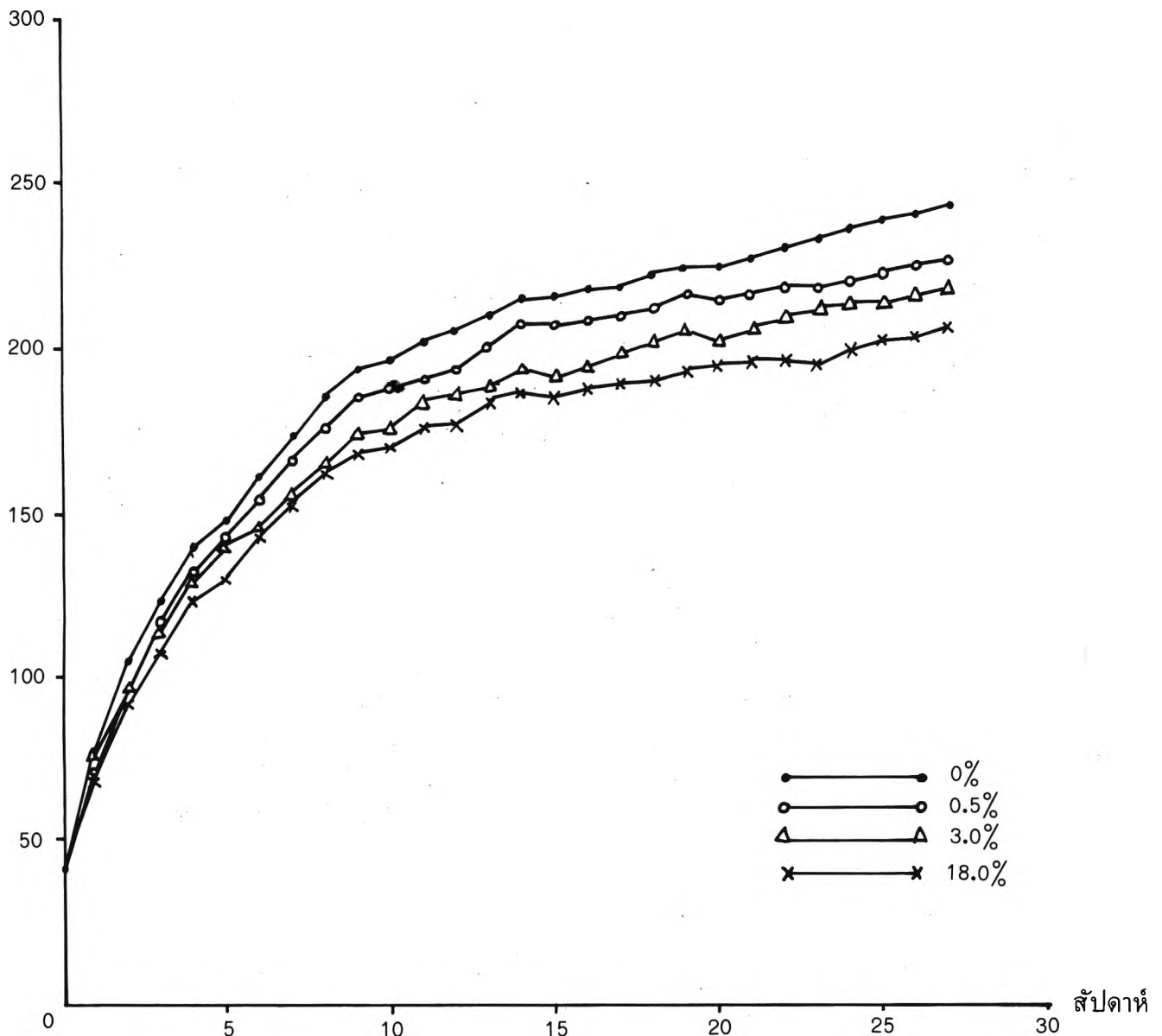
เพศเมียได้รับยามากกว่าเพศผู้เล็กน้อย

หนูทุกตัวมีอาการปกติ อวัยวะภายในทุก ๆ อวัยวะไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น ไม่มีหนูตายตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ น.น.ของอวัยวะของสัตว์ทดลองแสดงไว้ในตาราง 2 น.น.ของอวัยวะต่าง ๆ คิดเป็นกรัมต่อ น.น. ตัวสัตว์ทดลอง 100 กรัม สัตว์เพศผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูง 18% อวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต และกระเพาะอาหาร มี น.น.สูงกว่าในกลุ่ม control เพศเมีย สมอง ตับ และกระเพาะอาหาร มี น.น. เพิ่มขึ้น ในขนาดยา 3% เพศผู้ สมอง และปอด เท่านั้นที่มี น.น. เพิ่มขึ้น



รูปที่ 1 กราฟแสดงการเจริญเติบโตของหนูตัวผู้ใน 27 สัปดาห์

น้ำหนักตัว (กรัม)



รูปที่ 2 กราฟแสดงการเจริญเติบโตของหนูตัวเมียใน 28 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ปริมาณยาที่รับประทาน (กรัม) ที่หนูได้รับต่อน้ำหนัก (ก.ก.) ใน 25 สัปดาห์ และต่อวัน

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

1 st row number = mean value

2 nd row number = standard deviation

* = significant difference from control at $p < 0.05^{10}$

4. การตรวจเลือดทางโลหิตวิทยา WBC เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทั้งในเพศผู้และเพศเมีย เฉพาะขนาด 3% และ 0.5% ตามลำดับ hematecrit สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญในเพศผู้ที่ระดับ 3% แต่กลับต่ำลงใน 18% platelets เพิ่มขึ้นทั้งในเพศเมีย และเพศผู้เล็กน้อย แต่ที่ 0.5% ของเพศผู้ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 3)

5. การตรวจปัสสาวะ ปัสสาวะของหนูขาว มีสีปกติ pH ปกติ ไม่มีกลูโคสออกมาในปัสสาวะ โปรตีน นับว่าปกติเพราะว่าในกลุ่ม control ก็มีโปรตีน ไม่มี occult blood ketone นับว่าปกติ urobilinogen นับว่าปกติ ตาราง 4 ปริมาตรของปัสสาวะไม่ได้บันทึกไว้เนื่องจากหมุดดื่มไม่เท่ากันและการวัดปริมาตรไม่แน่นอนพอ

6. การตรวจเลือดทางชีวเคมี BUN สูงขึ้นเล็กน้อยในเพศเมียที่ขนาด 0.5 และ 3.0% แต่ในเพศผู้กลับต่ำลง creatinine ในเพศเมียที่ขนาด 0.5% สูงขึ้นเล็กน้อย ส่วนในเพศผู้สูงขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจำนวน total protein ในเพศผู้และเมียลดลงเล็กน้อย แต่ในเพศเมียที่ระดับ 0.5 และ 18% ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ albumin ลดลงในเพศเมีย ทั้ง 3 ระดับ อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในเพศผู้กลับเพิ่มขึ้น และในขนาด 0.5% เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ globulin สูงขึ้นเล็กน้อย ในเพศเมียที่ระดับ 3% อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 ผลทางโลหิตวิทยาของหนูหลังจาก 27 และ 28 สัปดาห์

dose level %	No.of rats /sex	WBC (x 10) cell/cm ³	Hemoglobin g%	Hematocrit %	Platelet (x 10 ³) cell/cm ³
0	15 M	700.71 (152.98)	14.26 (2.39)	46.18 (2.95)	384.36 (88.67)
0.5	16 M	718.33 (184.83)	16.03* (1.34)	46.13 (3.70)	537.73* (181.03)
3.0	16 M	763.13 (159.55)	15.13 (1.09)	48.44* (2.76)	418.36 (173.18)
18.0	16 M	766.72 (285.52)	12.12 (3.87)	37.03* (8.54)	471.00 (188.62)
0	16 F	533.00 (156.63)	14.55 (1.19)	43.80 (1.71)	329.29 (80.89)
0.5	16 F	570.31 (124.87)	15.30 (1.04)	44.47 (2.78)	343.94 (138.74)
3.0	16 F	680.00* (176.15)	15.66* (1.25)	45.25 (2.46)	355.44 (139.23)
18.0	16 F	585.94 (203.06)	14.59 (1.69)	43.25 (2.91)	389.60 (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 Count

ตารางที่ 4 ผลของการตรวจปัสสาวะของหนูในสัปดาห์ที่ 27 และ 28

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

ทางสถิติ ส่วนในเพศผู้ ต่ำลงในขนาด 0.5% และ 18% ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ cholesterol ปกติในเพศเมีย เพศผู้ ต่ำลงเล็กน้อยในขนาด 3% ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ SGOT ลดลงเล็กน้อย แต่นับว่าปกติ SGPT ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในเพศผู้ ในกลุ่มที่ได้รับยา 3% alkaline phosphatas สูงขึ้นเฉพาะในเพศผู้ที่ได้รับยาทั้ง 3 ระดับ และในระดับ 18.0% สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 5)

ตารางที่ 5 ผลทางชีวเคมีของเลือดหนูในสัปดาห์ที่ 27 และ 28

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

7. การศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา ได้ทำการศึกษาทางฮีสโตวิทยาของชิ้นส่วนอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ทดลองที่ให้ยาทุก ๆ ขนาดจนครบ 27 สัปดาห์ คือ สมอง หัวใจ ปอด ตับ ม้าม ไต และกระเพาะอาหาร ไม่พบพยาธิสภาพผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญในอวัยวะทุกชนิดทั้งเพศผู้ และเพศเมียที่ระดับยา ตั้งแต่ 0.5, 3.0 และ 18.0%

อภิปรายผล

ยาราคูบรจพบเมื่อให้ทางปากไม่แสดงอาการของพิษระยะสั้น $LD_{50}(s.c.) = 5.82$ ก./กก. $LD_{50}(i.p.) = 4.12$ ก./กก. ผลจากการทดลองพิษระยะยาว ไม่มีสัตว์ทดลองตายตลอดระยะเวลา 6 เดือน แม้ว่าจะมีการยับยั้ง การเจริญเติบโตของหนูขาวที่ได้รับยาในระดับต่าง ๆ กันเกิดขึ้นเนื่องจาก อาหารที่หนูได้รับมี

nutrition ไม่ถูกต้อง มียาที่ต้องการทดลองเพิ่มเติมแทนที่อาหารที่ร่างกายต้องการ และจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตามระดับยาที่ผสมเข้าไป 0.5, 3.0 และ 18.0% อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่หนูได้รับเมื่อคิดเปรียบเทียบกับขนาดที่ให้ในคนก็นับว่าสูง คือ 7, 40 และ 300 เท่าขนาดที่ให้ในคน ตามลำดับ ผลจากการศึกษาทางโลหิตวิทยา มี WBC hemoglobin hematocrit และ platelets สูงขึ้นเล็กน้อย แต่ยังคงอยู่ในระดับปกติ ผลการตรวจปัสสาวะปกติ ค่าต่าง ๆ จากการตรวจเลือดทางชีวเคมีนับว่าปกติ การเปลี่ยนแปลงมีเพียงเล็กน้อย อาจเนื่องจาก variation และยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติประกอบกับการศึกษาทางพยาธิวิทยาไม่มีการบ่งชี้ถึงการเกิดพยาธิสภาพใด ๆ ในอวัยวะที่สำคัญ ๆ ของร่างกายหนู

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ได้อนุมัติทุนในการวิจัยนี้ ขอขอบคุณแพทย์หญิง นาทิรัตน์ สังขวิภา อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และ น.ส.พนิดา กาญจนภี อดีตผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ ที่ให้การสนับสนุน ขอขอบคุณนายจรุณ เพชรพลาย ที่ได้ทำการตรวจเอกลักษณ์สมุนไพร และให้ชื่อทางวิทยาศาสตร์ ขอขอบคุณ น.ส.ทวีผล เตชะติวงศ์ ณ อยุรยา ที่ได้ทำการสกัดยาธาตุดับรรจบ สำหรับใช้ในการทดลองนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ไสสดี รักกุศล และธนารัตน์ รักกุศล พระราชบัญญัติยานับบบสมบูรณ์ สำนักงาน เอส. อาร์. เคมีเกล็ดแลบ 61/1 ตลาดพลู ธนบุรี กรุงเทพฯ 2522 หน้า 155
2. พระยาพิศณุประสาธเวช เวชศึกษา เล่ม 1 สมาคม ร.ร.แพทย์แผนโบราณในประเทศไทย สำนักวัดพระเชตุพน กรุงเทพฯ 2452 หน้า 43
3. แพทยศาสตร์สงเคราะห์ เล่ม 1 โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ โรงพิมพ์ประเสริฐศิริ กรุงเทพฯ 2504 หน้า 241, หน้า 263
4. ตำราประมวลหลักเภสัช โรงเรียนแพทย์แผนโบราณ ไพศาลศิลป์การพิมพ์ กรุงเทพฯ 2521 หน้า 166
5. ชุนโสภิตบรรณรักษ์ คัมภีร์แพทย์ไทยแผนโบราณ เล่ม 1 โรงพิมพ์สำนักทำเนียบนายกรัฐมนตรี กรุงเทพฯ 2513 หน้า 122
6. เซาว์ กสิพันธ์ ตำราเภสัชศึกษา สุรยุทธการพิมพ์ กรุงเทพฯ 2511 หน้า 320
7. Muangman, D., Klasunthorn, R., Hiranrak, A., Sangpetchsong, V., Sivaborvorn, K., Vungthombongvong, P. and Suthienkul, O. A Report on the Nation-Wide Servey on the Utilization of Medicinal Herbs in Thailand. 1983, p 34.
8. โสภิต ธรรมจारी และมณฑิรา ตันต์เกยูร 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. เต็มศรี ชำนิจารกิจ ยุกา อ่วมท้วม สถิติวิเคราะห์ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การทดสอบสมมติฐานโดยวิธี unpaired t-test 2523, 64-83

Toxicity of the stomachic preparation "That-bun-job"

Wantana Ngamwat, Pranee Chavalittumrong,* Emmanasa Umpornprapa,*
Charin Chuntarachaya,** Rungsun Punyatunya,****

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 drug 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 doses. 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., Vol. 12 No. 4, 315-326 (1987))

* Division of Medical Research, Department of Medical Sciences

** Division of Clinicalpathology, Department of Medical Sciences

*** Department of Pathology Siriraj Hospital