



การศึกษาพิษเฉียบพลันและพิษเรื้อรังของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ

ทรงพล ชีวะพัฒน์*
พรชัย สินเจริญโกโคย*
ปราณี ชวลิตธำรง†

บทคัดย่อ

ยาเบญจทิพย์โอสถเป็นตำรับยาที่มีฤทธิ์ลดความดันโลหิต ประกอบด้วยเครื่องยาสมุนไพร 10 ชนิด ผู้รายงานได้ศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถโดยป้อนสารสกัดทางปากแก่หนูถีบจักรกลุ่มทดลอง 3 กลุ่มในขนาด 2.5, 5.0 และ 10.0 ก./กก.พบว่า สารสกัดไม่ทำให้หนูแสดงอาการผิดปกติใด ๆ หนูทุกตัวมีชีวิตรอดและไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในทางมหัพยาธิวิทยา ขนาดของสารสกัดที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 มีค่ามากกว่า 10.0 ก./กก.ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ใช้ในคน ประมาณ 1,000 เท่า ในการศึกษาพิษเรื้อรังระยะเวลา 6 เดือนโดยป้อนสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถทางปากแก่หนูแรดพันธุ์วีสตาร์จำนวน 144 ตัว แบ่งออกเป็น 6 กลุ่ม ๆ ละ 24 ตัว (เพศผู้ 12 และ เพศเมีย 12 ตัว) ดังนี้ กลุ่มที่ 1 และ 2 เป็นกลุ่มควบคุมด้วยน้ำและ 1% tragacanth กลุ่มที่ 3 ถึง 6 เป็นกลุ่มทดลองที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 10, 100, 500 และ 500 มก./กก./วันตามลำดับโดยกลุ่มสุดท้ายเป็นกลุ่มศึกษาภาวะฟื้นตัว (500-R) ภายหลังหยุดให้สารสกัดเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ผลการทดลองพบว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถไม่มีผลต่อการเจริญเติบโต การกินอาหาร สุขภาพ พฤติกรรมของหนูแรด และไม่ทำให้ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูกลุ่มทดลองแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มควบคุม ผลการวิเคราะห์ค่าชีวเคมีคลินิกต่าง ๆ ของหนูกลุ่มทดลอง พบว่า ระดับโปรตีนรวมในซีรัมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในหนูเพศเมียกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 500 มก./กก. ซึ่งยังคงอยู่ในช่วงค่าอ้างอิงของหนูปกติ ส่วนค่าพารามิเตอร์อื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผลการตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยาพบว่า หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาด 100 มก./กก./วัน มีอุบัติการณ์ของเซลล์ตับเสื่อมแบบมีไขมันสูงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้หนูกลุ่มดังกล่าวและกลุ่ม 500-R ยังมีอุบัติการณ์ของการคงเลือดที่ไตสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่พบความผิดปกติของไกลเมอรูลัสและท่อไตแต่อย่างใด การเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ ที่พบได้ในบางอวัยวะนั้นไม่สัมพันธ์กับขนาดที่ได้รับจึงคาดว่ามิได้เกิดจากสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ สรุปได้ว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถไม่ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันและพิษเรื้อรังที่รุนแรงต่อสัตว์ทดลอง

คำสำคัญ : ยาเบญจทิพย์โอสถ, พิษเฉียบพลัน, พิษเรื้อรัง

ภูมิหลังและเหตุผล

ยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นตำรับยาหอมที่กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกเห็นควรสนับสนุนและส่งเสริมให้มีการใช้ในด้านารดูแลสุขภาพของผู้ป่วยโรคความ

*สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, †สำนักวิชาการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ดันโลหิต เนื่องจากมีผลการศึกษาทางเภสัชวิทยาว่า ยาตำรับนี้มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยาหอมชนิดอื่น¹ ตำรับยาเบญจทิพย์โอสถประกอบด้วยเครื่องยาสมุนไพร 10 ชนิด ได้แก่ กฤษณา กานพลู ลูกกระวาน จันทน์เทศ ชะเอม และเกสรทั้ง 5 ได้แก่ มะลิ สารภี บัวหลวง พิกุล และ บุนนาค โดยสมุนไพรแต่ละชนิดมีสรรพคุณตามตำราแผน

โบราณพอบประมวลได้ดังนี้ กฤษณา บำรุงโลหิต ใช้ปรุงเป็นยาบำรุงและรักษาโรคหัวใจ กานพลูแก้เสมหะเหนียว แก้หืด แก้พิษโลหิต แก้ท้องขึ้น ลูกกระวานใช้ขับเสมหะขับโลหิต ขับลม บำรุงธาตุและกระจายเลือด จันทน์เทศแก้ท้องร่วง แก้วร้อนใน แก้ปวดมดลูก ขับลมและบำรุงโลหิต ชะเอม แก้โรคในคอ ช่วยย่อยอาหาร แก้เลือดออกตามไรฟัน บำรุงธาตุ ขับเสมหะ มะลิบำรุงหัวใจ ดับพิษร้อน บำรุงครรภ์ แก้ไข้ สารภีใช้แก้ไข้ บัวหลวงแก้ไข้รากสาด แก้ไข้มีพิษร้อน พิкулแก้ลม บำรุงโลหิต บุนนาคใช้แก้ไข้²

จากรายงานการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรต่าง ๆ ที่ใช้เป็นเครื่องยาในตำรับยาเบญจทิพย์โอสถ พบว่า มีผลต่อระบบต่าง ๆ ของประมวลได้ดังนี้ ฤทธิ์ลดการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ ได้แก่ กระวาน³ และกานพลู⁴ ฤทธิ์ต้านการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ได้แก่ กานพลู^{5,6} ฤทธิ์ลดความดันโลหิต ได้แก่ พิкул⁷ ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง ได้แก่ กฤษณา⁸, ชะเอม⁹ และสารภี¹⁰ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ได้แก่ กฤษณา¹¹ ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียและไวรัส ได้แก่ ชะเอมซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก, เชื้อวัณโรค และเชื้อไวรัสริม⁹ สมุนไพรที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางจะมีฤทธิ์เสริมระยะเวลาหลับของยา pentobarbital ให้ยาวนานขึ้น ได้แก่ ดอกบุนนาค¹¹ ฤทธิ์บรรเทาอาการปวด ได้แก่ ดอกบุนนาค¹² และจันทน์เทศ¹³ ฤทธิ์สงบประสาท ได้แก่ จันทน์เทศ¹⁴ ดังนั้น จะเห็นได้ว่า ยาเบญจทิพย์โอสถเป็นตำรับยาที่ประกอบด้วยเครื่องยาสมุนไพรต่าง ๆ ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลายต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย แต่ยังคงขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาตำรับนี้ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ร่วมกับกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยฯ จึงได้ศึกษาความเป็นพิษทั้งระยะเฉียบพลันและเรื้อรังของสารสกัดตำรับยาเบญจทิพย์โอสถในสัตว์ทดลอง เพื่อให้ได้ข้อมูลทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนการใช้ยาเบญจทิพย์โอสถได้อย่างมั่นใจในความปลอดภัยต่อไป

ระเบียบวิธีศึกษา

สารสกัดยาตำรับเบญจทิพย์โอสถ

สารสกัดของตำรับยาเบญจทิพย์โอสถเตรียมโดย รศ. ดร. อรุณพร อธิรัตน์และคณะ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย

ธรรมศาสตร์ มีวิธีการเตรียมโดยสรุป ดังนี้ บดสมุนไพรแต่ละชนิดที่เป็นส่วนประกอบของตำรับยาให้เป็นผงละเอียด ซึ่งผงสมุนไพรตามสัดส่วนได้แก่ กฤษณา กานพลู ลูกกระวาน จันทน์เทศ และชะเอม ร้อยละ 10.42, 10.42, 16.67, 20.83 และ 20.83 ตามลำดับ ส่วนเกสรทั้งห้า ได้แก่ มะลิ สารภี บัวหลวง พิкул บุนนาค อย่างละ 1 ส่วนรวมกันได้ร้อยละ 20.83 นำส่วนผสมทั้งหมดมาคลุกเคล้าให้เข้ากันในขวดโหลที่มีฝาปิดและหมักด้วย 95% เอทานอลพอท่วม เป็นเวลา 72 ชั่วโมง นำส่วนของเหลวที่ได้มากรองแล้วระเหยที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียสและค่อย ๆ ลดความดันลงมาถึง 50 มิลลิบาร์ เพื่อระเหยแอลกอฮอล์ออกให้หมด ทำการหมักและกรองจนครบ 3 ครั้ง รวมสารสกัดที่ได้จากการระเหยทั้งหมด พบว่า ผลผลิตที่ได้ (%yield) คิดเป็นร้อยละ 11.2

การเตรียมยาให้สัตว์ทดลอง

นำสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถมาแขวนตะกอนใน 1% tragacanth ปรับให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ ตามต้องการ เพื่อใช้ทดสอบพิษในสัตว์ทดลอง

สัตว์ทดลอง

หนูถีบจักรพันธุ์โอซีอาร์ น้ำหนักตัวระหว่าง 20 ถึง 25 กรัม จำนวน 50 ตัว (เพศละ 25 ตัว) และหนูแรดพันธุ์วิสตาจำนวน 144 ตัว เพศผู้จำนวน 72 ตัว น้ำหนักระหว่าง 140 ถึง 160 กรัม เพศเมียจำนวน 72 ตัว น้ำหนักระหว่าง 130 ถึง 150 กรัม ซึ่งจากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดลเลี้ยงในห้องสัตว์ทดลองระดับ strict conventional hygienic ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 25±1 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 60 ได้รับแสงสว่างวันละ 12 ชั่วโมง ให้อาหารสำเร็จรูปของบริษัทเจริญโภคภัณฑ์ จำกัดและให้น้ำประปาที่ไม่จำกัดปริมาณ ก่อนดำเนินการทดสอบพิษเฉียบพลันทำการอดอาหารหนูถีบจักรเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และพักหนูแรดก่อนการทดลองพิษเรื้อรังเพื่อให้คุ้นเคยกับสภาวะแวดล้อมเป็นเวลา 2 สัปดาห์ โครงการศึกษาพิษของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถในสัตว์ทดลองครั้งนี้ ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและการใช้สัตว์ทดลองของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เอกสารควบคุมโครงการหมายเลข 53-002

การทดสอบพิษเฉียบพลัน

แบ่งกลุ่มหนูถีบจักรโดยวิธีสุ่มออกเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 10 ตัว (เพศผู้ 5 ตัว และเพศเมีย 5 ตัว) ดังนี้ กลุ่มทดลอง 3 กลุ่มได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถทางปากเพียงครั้งเดียว ในขนาด 2.5, 5.0 และ 10.0 ก./กก. ตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมสองกลุ่มได้รับน้ำกลั่นและสารละลาย 1% tragacanth ทางปากในปริมาณ 20 มล./กก. สังเกตอาการและการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ อย่างใกล้ชิดใน 5 ชั่วโมงแรกและต่อไปทุกวันจนครบ 14 วัน พร้อมบันทึกจำนวนหนูตายเพื่อคำนวณหาขนาดที่ทำให้ตายร้อยละ 50 (LD₅₀) เมื่อครบกำหนด 14 วัน ทำการุณยฆาต (Euthanasia) หนูถีบจักรโดยใช้เครื่องดมก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ผ่านชั้นสุตรตรวจหาความผิดปกติของอวัยวะภายในทางมหาวิทยาลัย

การทดสอบพิษเรื้อรัง

แบ่งหนูแรตโดยวิธีสุ่มออกเป็น 6 กลุ่ม ๆ ละ 24 ตัว (เพศผู้ 12 ตัว และเพศเมีย 12 ตัว) ดังนี้ กลุ่มที่ 1 และ 2 เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำกลั่นและสารละลาย 1% tragacanth ทางปากในปริมาณ 10 มล./กก./วัน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3 ถึง 5 เป็นกลุ่มทดลองที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจทิพย์โอสถทางปากในขนาด 10, 100 และ 500 มก./กก./วัน ตามลำดับ ติดต่อกันทุกวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน และกลุ่มที่ 6 เป็นกลุ่มศึกษาภาวะฟื้นตัว (500-R) ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 500 มก./กก./วัน จนครบ 6 เดือนจึงหยุดให้สารสกัดและเลี้ยงต่อไปจนครบ 14 วัน ในระหว่างการทดลอง สังเกตอาการผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ (physical appearance) ทุกวัน ซึ่งน้ำหนักตัวและบันทึกปริมาณอาหารที่หนูกินสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ถ้ามีหนูตายหรืออยู่ในสภาวะใกล้ตาย (moribund) จะทำการผ่าซากชั้นสุตรทันที เมื่อครบกำหนด 6 เดือนอดอาหารหนูเป็นระยะเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นดมสลบหนูด้วยไดเอทิลอีเทอร์ เปิดผ่าช่องท้อง เจาะเลือดจากหลอดเลือด posterior vena cava เพื่อนำไปตรวจด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Cell-Dyn[®] รุ่น 3500 เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาต่อไปนี้ ฮีมาโตคริต ฮีโมโกลบิน ปริมาณเม็ดเลือดแดง ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง ได้แก่ mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) และ mean corpuscular hemoglobin con-

centration (MCHC) จำนวนเม็ดเลือดขาว ร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล อีโอสิโนฟิล ลิมโฟไซต์ โมโนไซต์ เบโซฟิล และปริมาณเกล็ดเลือด ส่วนซีรัมนำไปตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์เคมีในเลือดอัตโนมัติ Cobas Integra[®] รุ่น 400 plus เพื่อวัดค่าเอนไซม์อะลาไมนแอมิโนทรานสเฟอเรส (ALT) แอสพาเทตแอมิโนทรานสเฟอเรส (AST) และแอลคาไลน์ฟอสฟาเตส (ALP) ยูเรียไนโตรเจน (BUN) ครีอาตินีน โปรตีนรวม อัลบูมิน บิลิรูบินรวม กลูโคส กรดยูริก ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเทอรอล โคลเลียม โพแทสเซียม และคลอไรด์

จากนั้นผ่าซากชั้นสุตรสัตว์ทดลองเพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงทางมหัพยาธิวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ ดังนี้ สมอง หัวใจ ปอด ตับ ไต หลอดลม หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ม้าม ลำไส้ส่วนต่าง ๆ ตับอ่อน อัณฑะ ต่อมลูกหมาก ถุงเก็บน้ำเชื้อ รังไข่ มดลูก ต่อมม้าม ต่อมไทรอยด์ ต่อมต่อมหมวกไต บันทึกน้ำหนักอวัยวะที่สามารถชั่งได้ด้วยเครื่องชั่งละเอียดเทคนิค 3 ตำแหน่ง Mettler Toledo[®] รุ่น PB153 เพื่อคำนวณหาน้ำหนักอวัยวะสัมพันธ์ (ก./น้ำหนักตัว 1,000 ก.) จากนั้นเก็บอวัยวะแช่น้ำยาบัฟเฟอร์ฟอร์มาลิน ความเข้มข้นร้อยละ 10 แล้วนำไปผ่านกระบวนการเตรียมสไลด์เนื้อเยื่อทางจุลกายวิภาคศาสตร์ (histology) เพื่อตรวจหาความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์แสงสว่าง

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลของน้ำหนักตัว การกินอาหาร ค่าทางโลหิตวิทยา ค่าทางเคมีคลินิก น้ำหนักอวัยวะสัมพันธ์ วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา การทดสอบสมมติฐานใช้ one-way ANOVA แล้วเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้ Bonferoni test โดยโปรแกรม SPSS/PC version 15 ส่วนผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาใช้ Fisher exact test ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

ผล

การทดสอบพิษเฉียบพลัน

หนูถีบจักรกลุ่มทดลองที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 2.5, 5.0 และ 10 ก./กก. ไม่แสดงอาการหรือพฤติกรรมที่ผิดปกติใด ๆ ภายหลังได้รับสารสกัด และหนูทุก

ตัวมีชีวิตรอดจนครบกำหนด ผลการผ่าซากชันสูตรไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในทางมหาวิทยาลัยในหนูกลุ่มทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมทั้งสอง ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ขนาดของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถที่ทำให้หนูถึงจากรตายร้อยละ 50 (LD₅₀) มีค่ามากกว่า 10 ก./กก.

การทดสอบพิษเรื้อรัง

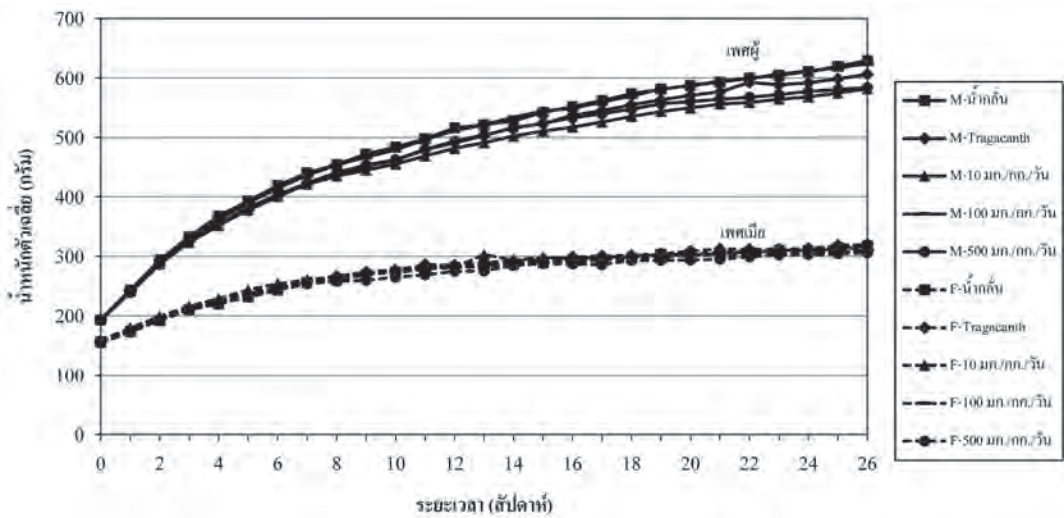
ผลของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถต่อน้ำหนักตัว การกินอาหาร และสุขภาพของสัตว์ทดลอง

หนูเพศผู้และเพศเมียที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 10, 100, 500 มก./กก./วันและกลุ่ม 500-R มีน้ำหนัก

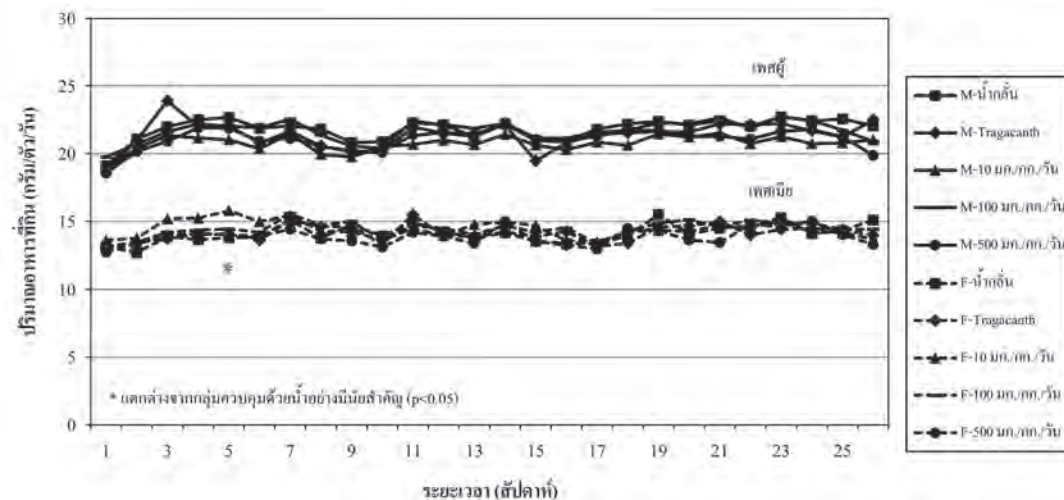
ตัวเฉลี่ยไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (รูปที่ 1) หนูทั้งสองเพศที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถกินอาหารได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ยกเว้นสัปดาห์ที่ 5 หนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาด 10 มก./กก./วัน กินอาหารได้มากกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้าอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 2) ตลอดระยะเวลาการทดลองไม่พบอาการหรือพฤติกรรมที่ผิดปกติของหนูกลุ่มทดลองทุกกลุ่มแต่อย่างใด

ผลของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถต่อน้ำหนักอวัยวะสัมพันธ์

ในหนูเพศผู้พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 500 มก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพันธ์ของตับสูงกว่ากลุ่ม



รูปที่ 1 น้ำหนักตัวเฉลี่ยของหนูเพศผู้ (M) และเพศเมีย (F) ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถเป็นเวลา 6 เดือน



รูปที่ 2 ปริมาณอาหารที่กินของหนูเพศผู้ (M) และเพศเมีย (F) ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถเป็นเวลา 6 เดือน

ควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ และมีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตและต่อมหมวกไตข้างซ้ายสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่ม 500-R มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของไตข้างซ้ายขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 1) หนูเพศเมียกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 500 มก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญและกลุ่ม 500-R มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2)

ผลของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถต่อค่าทางโลหิตวิทยา

หนูเพศผู้และเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทุกขนาดมีค่าทางโลหิตวิทยาทั้งหมดไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำและ tragacanth ยกเว้นหนูเพศผู้กลุ่ม 500-R มีค่า MCHC ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 3 และ 4)

ผลของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถต่อค่าทางเคมีคลินิก

หนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถทุกขนาดมีค่าทางเคมีคลินิกเกือบทั้งหมดไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำและ tragacanth อย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 500 มก./กก./วัน มีระดับโปรตีนรวมในซีรัมสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 5 และ 6)

ผลของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถต่อการเปลี่ยนแปลงอวัยวะทางพยาธิวิทยา

จากการผ่าซากชันสูตรไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะใด ๆ ทางมหพยาธิวิทยาในหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถและกลุ่มควบคุม ผลการตรวจอวัยวะทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 10 มก./กก./วัน มีอุบัติการณ์ของการเพิ่มจำนวนหย่อมลิมโฟซัยต์เซลล์บริเวณรอบหลอดเลือดขนาดเล็กในปอด

ตารางที่ 1 น้ำหนักตัว (ก.) และน้ำหนักอวัยวะสัมพันธ์ (ก./1,000 ก.) ของหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	tragacanth	10	100	500	500-R
สมอง	3.62 ± 0.32	3.69 ± 0.32	3.81 ± 0.19	3.62 ± 0.41	3.80 ± 0.38	3.93 ± 0.33
หัวใจ	2.54 ± 0.16	2.59 ± 0.26	2.59 ± 0.17	2.58 ± 0.12	2.78 ± 0.42	2.62 ± 0.21
ปอด	2.89 ± 0.33	3.22 ± 0.51	3.26 ± 0.24	3.05 ± 0.40	3.24 ± 0.40	3.17 ± 0.22
ตับ	23.58 ± 2.19	23.25 ± 1.50	24.71 ± 1.20	26.23 ± 2.11	27.68 ± 3.21* #	25.81 ± 2.14
กระเพาะอาหาร	3.69 ± 0.47	3.78 ± 0.38	4.02 ± 0.47	3.79 ± 0.36	4.15 ± 0.34	4.22 ± 0.56
ม้าม	1.53 ± 0.17	1.46 ± 0.13	1.63 ± 0.24	1.61 ± 0.16	1.63 ± 0.20	1.61 ± 0.24
ไตขวา	2.25 ± 0.23	2.22 ± 0.16	2.35 ± 0.19	2.29 ± 0.27	2.48 ± 0.36	2.47 ± 0.18
ไตซ้าย	2.10 ± 0.22	2.06 ± 0.13	2.17 ± 0.12	2.14 ± 0.17	2.39 ± 0.33*	2.39 ± 0.27*
อวัยวะเพศชาย	4.78 ± 0.70	5.39 ± 0.63	5.13 ± 0.56	4.62 ± 0.84	5.01 ± 0.96	5.09 ± 0.78
อวัยวะเพศหญิง	4.87 ± 0.85	5.29 ± 0.55	5.24 ± 0.46	4.72 ± 0.85	5.38 ± 1.30	5.26 ± 0.79
ต่อมหมวกไตขวา	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01
ต่อมหมวกไตซ้าย	0.065 ± 0.012	0.077 ± 0.016	0.073 ± 0.010	0.075 ± 0.017	0.082 ± 0.012*	0.078 ± 0.010
กระเพาะปัสสาวะ	0.30 ± 0.06	0.29 ± 0.06	0.31 ± 0.05	0.29 ± 0.06	0.32 ± 0.07	0.28 ± 0.05
น้ำหนักเริ่มต้น	192.70 ± 7.97	192.12 ± 13.13	193.54 ± 13.79	193.56 ± 12.89	192.08 ± 17.59	193.70 ± 11.80
น้ำหนักสิ้นสุด	605.67 ± 52.13	587.36 ± 60.48	562.03 ± 35.39	604.97 ± 63.88	566.34 ± 59.05	558.63 ± 42.92

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 2 น้ำหนักตัว (ก) และน้ำหนักอวัยวะสัมพันธ์ (ก./1000ก) ของหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	tragacanth	10	100	500	500-R
สมอง	6.38 ± 0.68	6.37 ± 0.46	6.48 ± 0.52	6.86 ± 0.70	6.84 ± 0.54	6.57 ± 0.65
หัวใจ	3.20 ± 0.30	3.14 ± 0.18	3.23 ± 0.35	3.32 ± 0.39	3.29 ± 0.20	3.42 ± 0.33
ปอด	4.22 ± 0.55	4.17 ± 0.24	4.15 ± 0.34	4.52 ± 0.45	4.43 ± 0.43	4.39 ± 0.33
ตับ	23.41 ± 5.03	24.26 ± 1.69	25.44 ± 3.69	26.11 ± 2.83	30.09 ± 1.79*#	28.24 ± 2.98*
กระเพาะอาหาร	5.19 ± 0.74	5.03 ± 0.36	5.74 ± 0.75	5.50 ± 0.51	5.96 ± 0.55	5.90 ± 0.91
ม้าม	2.07 ± 0.22	2.05 ± 0.18	2.13 ± 0.36	2.12 ± 0.21	2.17 ± 0.30	2.16 ± 0.37
ไตขวา	2.77 ± 0.33	2.74 ± 0.21	2.75 ± 0.26	2.89 ± 0.25	3.00 ± 0.31	3.03 ± 0.28
ไตซ้าย	2.64 ± 0.24	2.65 ± 0.19	2.61 ± 0.27	2.76 ± 0.18	2.78 ± 0.23	2.88 ± 0.30
ต่อมหมวกไตขวา	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.03
ต่อมหมวกไตซ้าย	0.16 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.04
กระเพาะปัสสาวะ	0.32 ± 0.06	0.29 ± 0.05	0.28 ± 0.07	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.04	0.31 ± 0.06
มดลูก	2.12 ± 0.69	2.12 ± 0.34	2.40 ± 0.61	2.13 ± 0.62	2.76 ± 0.85	2.41 ± 0.70
รังไข่ขวา	0.26 ± 0.07	0.27 ± 0.05	0.24 ± 0.07	0.28 ± 0.05	0.26 ± 0.08	0.28 ± 0.07
รังไข่ซ้าย	0.27 ± 0.07	0.28 ± 0.04	0.24 ± 0.11	0.26 ± 0.06	0.28 ± 0.07	0.29 ± 0.07
น้ำหนักเริ่มต้น	156.26±5.87	156.98±9.27	157.77±9.53	157.72±6.87	154.00±8.14	161.69±8.87
น้ำหนักสิ้นสุด	304.08±23.91	307.03±18.86	301.09±26.56	295.77±18.69	290.48±21.29	309.43±40.37

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.05)

แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth อย่างมีนัยสำคัญ (p<0.05)

ตารางที่ 3 ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	tragacanth	10	100	500	500-R
ฮีมาโตคริต (%)	30.01 ± 1.10	30.33 ± 1.33	30.42 ± 1.34	30.15 ± 1.33	29.64 ± 1.01	30.72 ± 1.83
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	15.79 ± 0.53	15.94 ± 0.75	15.96 ± 0.66	15.78 ± 0.72	15.55 ± 0.45	15.93 ± 0.93
เม็ดเลือดแดง (X10 ⁶ เซลล์/มม ³)	9.08 ± 0.35	9.15 ± 0.43	9.08 ± 0.58	9.14 ± 0.41	8.88 ± 0.32	9.24 ± 0.48
MCV (fL/red cell)	33.08 ± 0.64	33.15 ± 0.39	33.56 ± 0.97	33.00 ± 1.09	33.40 ± 0.62	33.25 ± 1.02
MCH (pg/red cell)	17.40 ± 0.40	17.43 ± 0.29	17.64 ± 0.56	17.27 ± 0.66	17.51 ± 0.30	17.24 ± 0.48
MCHC (ก./ดล. เม็ดเลือดแดง)	52.59 ± 0.67	52.56 ± 0.42	52.52 ± 0.40	52.37 ± 0.42	52.44 ± 0.51	51.87 ± 0.66*#
เม็ดเลือดขาว (X10 ³ เซลล์/มม ³)	3.17 ± 0.71	3.16 ± 0.72	3.19 ± 0.73	3.25 ± 0.75	3.20 ± 0.97	2.95 ± 0.44
นิวโทรฟิล (%)	34.41 ± 6.91	32.65 ± 5.73	37.02 ± 9.68	35.29 ± 11.37	37.48 ± 8.90	29.97 ± 7.54
อีโอสิโนฟิล (%)	1.85 ± 0.50	2.35 ± 0.92	1.60 ± 0.63	1.52 ± 0.66	1.45 ± 0.55	1.61 ± 0.39
ลิมโฟไซต์ (%)	59.43 ± 7.66	62.69 ± 5.78	59.72 ± 9.21	60.19 ± 11.61	59.23 ± 8.10	65.71 ± 8.61
โมโนไซต์ (%)	3.03 ± 3.82	1.51 ± 1.17	1.25 ± 0.80	2.03 ± 2.41	1.14 ± 0.89	2.00 ± 2.75
เบโซฟิล (%)	1.28 ± 1.28	0.81 ± 0.51	0.42 ± 0.21	0.96 ± 0.46	0.70 ± 0.34	0.71 ± 0.77
เกล็ดเลือด (X10 ³ เซลล์/มม ³)	878.17 ± 65.32	865.91 ± 40.15	863.64 ± 85.69	912.71 ± 85.34	893.25 ± 132.39	881.13 ± 87.29

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

ตารางที่ 4 ค่าทางโลหิตวิทยาของหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	tragacanth	10	100	500	500-R
ฮีมาโตคริต (%)	29.93 ± 0.99	29.23 ± 1.05	29.52 ± 1.54	29.18 ± 1.40	30.37 ± 1.12	29.38 ± 1.29
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	15.89 ± 0.62	15.63 ± 0.56	15.70 ± 0.77	15.45 ± 0.72	16.03 ± 0.64	15.61 ± 0.65
เม็ดเลือดแดง ($\times 10^6$ เซลล์/มม. ³)	8.46 ± 0.25	8.24 ± 0.35	8.40 ± 0.48	8.27 ± 0.55	8.58 ± 0.48	8.28 ± 0.47
MCV (fL/red cell)	35.38 ± 0.50	35.46 ± 0.74	35.16 ± 0.49	35.33 ± 1.06	35.46 ± 0.89	35.53 ± 1.07
MCH (pg/red cell)	18.78 ± 0.35	18.95 ± 0.46	18.70 ± 0.31	18.73 ± 0.49	18.70 ± 0.48	18.88 ± 0.70
MCHC (ก./ดล. เม็ดเลือดแดง)	53.10 ± 0.71	53.47 ± 0.72	53.16 ± 0.42	53.00 ± 0.53	52.76 ± 0.60	53.15 ± 0.74
เม็ดเลือดขาว ($\times 10^3$ เซลล์/มม. ³)	1.57 ± 0.42	1.68 ± 0.39	1.52 ± 0.36	1.73 ± 0.47	1.80 ± 0.46	1.59 ± 0.47
นิวโทรฟิล (%)	30.08 ± 5.51	31.45 ± 8.41	29.29 ± 8.25	29.74 ± 7.99	28.40 ± 5.71	31.36 ± 8.41
อีโอสิโนฟิล (%)	2.31 ± 0.77	1.97 ± 1.08	1.74 ± 0.65	1.74 ± 0.69	1.49 ± 0.46	1.83 ± 0.88
ลิมโฟไซต์ (%)	64.19 ± 6.70	64.87 ± 9.05	67.04 ± 7.88	66.50 ± 8.90	68.10 ± 6.03	63.09 ± 9.22
โมโนไซต์ (%)	2.52 ± 3.10	0.91 ± 0.57	1.11 ± 0.80	1.11 ± 1.62	1.25 ± 0.98	2.48 ± 2.88
เบโซฟิล (%)	0.92 ± 0.65	0.80 ± 0.44	0.81 ± 0.35	0.91 ± 0.44	0.77 ± 0.33	1.24 ± 1.19
เกล็ดเลือด ($\times 10^3$ เซลล์/มม. ³)	846.50 ± 57.34	867.00 ± 66.59	867.79 ± 64.09	865.54 ± 85.03	917.67 ± 86.45	877.08 ± 95.01

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 5 ค่าทางเคมีคลินิกของหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	tragacanth	10	100	500	500-R
ALT(U/L)	37.58 ± 15.22	37.45 ± 12.81	31.00 ± 7.33	31.75 ± 5.08	35.50 ± 5.57	34.17 ± 6.42
AST(U/L)	87.33 ± 20.98	78.55 ± 6.88	80.73 ± 10.06	78.58 ± 13.20	85.17 ± 20.89	76.08 ± 8.88
ALP(U/L)	48.17 ± 6.24	42.73 ± 4.56	44.91 ± 7.38	45.50 ± 5.63	45.67 ± 10.08	41.83 ± 5.22
BUN (มก./ดล.)	18.36 ± 1.35	17.91 ± 2.89	18.02 ± 3.13	18.90 ± 2.63	17.74 ± 2.23	16.93 ± 1.81
ครีเอตินีน (มก./ดล.)	0.56 ± 0.07	0.53 ± 0.08	0.54 ± 0.08	0.57 ± 0.07	0.53 ± 0.07	0.49 ± 0.04
อัลบูมิน (ก./ดล.)	4.55 ± 0.15	4.52 ± 0.23	4.52 ± 0.14	4.53 ± 0.15	4.48 ± 0.33	4.44 ± 0.14
บิลิรูบิน (มก./ดล.)	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.07 ± 0.02
โปรตีนรวม(ก./ดล.)	6.73 ± 0.31	6.61 ± 0.25	6.54 ± 0.20	6.65 ± 0.24	6.50 ± 0.53	6.38 ± 0.17
กลูโคส(มก./ดล.)	250.46 ± 32.00	238.89 ± 24.85	240.66 ± 42.71	252.78 ± 45.78	220.69 ± 45.07	217.01 ± 27.80
กรดยูริก(มก./ดล.)	5.43 ± 1.02	5.03 ± 1.12	5.78 ± 1.34	6.15 ± 1.63	5.58 ± 1.41	4.59 ± 1.06
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	92.34 ± 27.93	81.50 ± 30.14	69.43 ± 15.44	87.86 ± 23.38	82.31 ± 20.67	88.11 ± 28.52
คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	73.52 ± 7.44	70.47 ± 13.50	65.98 ± 10.37	74.48 ± 24.62	68.61 ± 20.96	77.24 ± 14.75
Na ⁺ (mmol/l)	144.50 ± 1.17	144.27 ± 1.74	144.73 ± 1.49	145.42 ± 1.44	144.50 ± 1.62	144.33 ± 1.23
K ⁺ (mmol/l)	7.57 ± 0.63	7.66 ± 0.56	7.37 ± 0.55	7.34 ± 0.57	7.38 ± 0.77	7.40 ± 0.58
Cl ⁻ (mmol/l)	104.67 ± 0.98	105.27 ± 1.19	105.55 ± 1.51	105.50 ± 1.51	104.92 ± 1.56	104.42 ± 1.16

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 6 ค่าทางเคมีคลินิกของหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ เป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
	น้ำกลั่น	tragacanth	10	100	500	500-R
ALT(U/L)	27.25 ± 7.69	26.33 ± 7.75	27.42 ± 10.92	24.50 ± 7.28	23.50 ± 3.45	25.33 ± 7.20
AST(U/L)	81.83 ± 12.03	83.17 ± 14.12	84.92 ± 17.72	83.33 ± 8.32	69.25 ± 4.97	74.00 ± 7.35
ALP(U/L)	19.83 ± 3.35	19.67 ± 4.46	19.75 ± 5.01	19.58 ± 5.16	19.25 ± 7.70	19.00 ± 3.67
BUN (มก./ดล.)	21.29 ± 4.22	21.09 ± 3.84	20.81 ± 2.78	21.51 ± 3.46	21.08 ± 3.05	20.95 ± 3.56
ครีเอตินิน (มก./ดล.)	0.53 ± 0.15	0.50 ± 0.09	0.51 ± 0.06	0.51 ± 0.12	0.50 ± 0.07	0.49 ± 0.08
โปรตีนรวม(ก./ดล.)	6.33 ± 0.25	6.62 ± 0.40	6.58 ± 0.35	6.43 ± 0.36	6.74 ± 0.28*	6.52 ± 0.25
อัลบูมิน (ก./ดล.)	4.82 ± 0.19	5.03 ± 0.30	4.96 ± 0.34	4.80 ± 0.29	5.05 ± 0.26	4.88 ± 0.17
บิลิรูบิน (มก./ดล.)	0.09 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.02
กลูโคส(มก./ดล.)	122.42 ± 19.84	114.73 ± 19.98	109.79 ± 11.49	115.27 ± 24.95	119.90 ± 12.82	137.38 ± 28.06
กรดยูริก(มก./ดล.)	2.28 ± 0.69	2.18 ± 0.63	2.51 ± 0.96	2.15 ± 1.04	2.22 ± 0.67	2.32 ± 0.61
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	38.70 ± 8.68	48.62 ± 19.38	42.58 ± 6.05	36.24 ± 6.47	32.96 ± 5.16	53.31 ± 36.86
คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	58.98 ± 11.03	66.15 ± 18.72	65.94 ± 16.06	61.26 ± 23.29	72.95 ± 12.98	78.78 ± 21.05
Na ⁺ (mmol/l)	142.42 ± 1.00	143.00 ± 1.28	144.00 ± 1.65	143.58 ± 1.73	143.83 ± 1.80	142.83 ± 0.94
K ⁺ (mmol/l)	7.01 ± 1.28	6.60 ± 1.09	6.85 ± 1.75	6.04 ± 1.35	6.43 ± 1.20	6.48 ± 1.01
Cl ⁻ (mmol/l)	107.25 ± 1.42	108.08 ± 1.62	108.17 ± 1.40	107.00 ± 1.86	106.58 ± 1.31	106.00 ± 1.41

ค่าในตารางแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำและ tragacanth อย่างมีนัยสำคัญ หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 100 มก./กก./วัน มีอุบัติการณ์ของเซลล์ตับเสื่อมแบบมีไขมันสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีอุบัติการณ์ของการสะสมไขมันที่ต่อมหมวกไตชั้นนอกต่ำกว่ากลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาด 500 มก./กก./วันและกลุ่ม 500-R มีอุบัติการณ์การคั่งของเลือดในหลอดเลือดดำที่บริเวณรอยต่อของเนื้อไตส่วนนอกและส่วนในสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 100 มก./กก./วัน มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ป้อน tragacanth อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาอื่น ๆ ที่พบในการศึกษาครั้งนี้ มีอุบัติการณ์ที่ไม่ได้เพิ่มหรือลดลงตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (ตารางที่ 7 และ 8)

วิจารณ์

ผลการทดสอบพิษเฉียบพลันโดยป้อนสารสกัดยาเบญจ

ทิพย์โอสถแก่หนูถีบจักรทางปากในขนาด 2.5, 5.0 และ 10.0 ก./กก. แสดงให้เห็นว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถในขนาดที่ทดสอบไม่ทำให้เกิดอาการพิษเฉียบพลันและไม่ทำให้สัตว์ทดลองตาย นอกจากนี้สารสกัดไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของอวัยวะสำคัญในระดับมหาวิทยาลัย (gross pathology) ขนาดที่ทำให้หนูถีบจักรตายครึ่งหนึ่ง (LD₅₀) มีค่ามากกว่า 10.0 ก./กก. ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ใช้ในคนประมาณ 1,000 เท่า

ผลการศึกษาพิษเรื้อรังแสดงให้เห็นว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถไม่มีผลต่อการเจริญเติบโต การกินอาหารและสุขภาพทั่วไปของหนูแรต หนูเพศผู้และเพศเมียกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 500 มก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความผิดปกติของค่าเคมีคลินิกที่เกี่ยวข้องรวมทั้งรอยโรคทางจุลพยาธิวิทยาที่ตับ ดังนั้น อาจเกิดจากน้ำหนักตัวที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมทำให้ได้ค่าสัมพัทธ์เพิ่มขึ้น หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 500 มก./กก./วัน และกลุ่ม 500-R มีน้ำหนักสัมพัทธ์

ตารางที่ 7 ผลการตรวจเนื้อเยื่ออวัยวะทางจุลพยาธิวิทยาของหนูแรทเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถเป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	การเปลี่ยนแปลงที่พบ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
		น้ำกลั่น	Tragacanth	10	100	500	500-R
ปอด	BALT proliferation	8/12	7/11	2/11*.#	6/12	7/12	10/12
หัวใจ	Myocardiosis	2/12	3/11	1/11	1/12	1/12	1/11
ตับ	Centrilobular fatty degeneration	2/12	2/11	2/11	7/12*.#	2/12	6/12
	Centrilobular hydropic degeneration	4/12	1/11	0/11	3/12	1/12	0/12
ไต	Congestion	1/12	0/12	0/12	4/12#	9/12*.#	7/12*.#
	Hydronephrosis	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	1/12
ลำไส้เล็ก	GALT proliferation in submucosa	2/12	1/11	1/11	1/12	2/12	2/12
ลำไส้ใหญ่ใหญ่	GALT proliferation in submucosa	2/12	1/11	1/11	1/12	2/12	2/12
ต่อมหมวกไต	Cortical fatty infiltration	6/12	6/11	2/11	1/12*.#	7/12	10/12

ตัวเลขในตารางแสดงในรูปของจำนวนหนูที่ตรวจพบการเปลี่ยนแปลง/จำนวนหนูทั้งหมดในกลุ่ม

*แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วยน้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

แตกต่างจากกลุ่มควบคุมด้วย tragacanth อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

BALT: Bronchiole-associated lymphoid tissue

GALT: Gut-associated lymphoid tissue

ตารางที่ 8 ผลการตรวจเนื้อเยื่ออวัยวะทางจุลพยาธิวิทยาของหนูแรทเพศเมียที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถเป็นเวลา 6 เดือน

อวัยวะ	การเปลี่ยนแปลงที่พบ	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง-ขนาดสารสกัด (มก./กก./วัน)			
		น้ำกลั่น	Tragacanth	10	100	500	500-R
ปอด	BALT proliferation	4/12	3/12	4/12	6/12	2/12	3/12
ตับ	Centrilobular fatty degeneration	0/12	1/12	0/12	0/12	1/12	2/12
	Centrilobular hydropic degeneration	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	1/12
ไต	Hydronephrosis	2/12	2/12	0/12	1/12	1/12	2/12
ลำไส้เล็ก	GALT proliferation	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
ลำไส้ใหญ่	GALT proliferation	2/12	2/12	2/12	0/12	1/12	2/12

ตัวเลขในตารางแสดงในรูปของจำนวนหนูที่ตรวจพบการเปลี่ยนแปลง/จำนวนหนูทั้งหมดในกลุ่ม

BALT: Bronchiole-associated lymphoid tissue

GALT : Gut-associated lymphoid tissue

ของไตข้างซ้ายสูงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยน้ำอาจเกิดจากน้ำหนักตัวที่น้อยกว่า นอกจากนี้อาจเกิดจากการมีภาวะคั่งเลือดที่ไตร่วมด้วยซึ่งส่งผลต่อมวลน้ำหนักของอวัยวะ การตรวจค่าทางโลหิตวิทยาแสดงให้เห็นว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าทางโลหิตวิทยาของหนูทุกกลุ่มที่สัมพันธ์กับขนาดสารที่ได้รับ ผลการตรวจวิเคราะห์ค่าเคมีคลินิกต่าง ๆ พบว่าหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาด 500 มก./กก./วัน มีเพียงระดับโปรตีนรวมในซีรัมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญแต่การเปลี่ยนแปลงนี้ยังอยู่ในช่วงค่าอ้างอิงของหนูแรท

ปกติ¹⁵ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถในขนาดที่ทดลองไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของค่าเคมีคลินิก

ผลการตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า หนูเพศผู้กลุ่มที่ได้รับสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถขนาด 10 มก./กก./วัน มีอุบัติการณ์การเพิ่มหย่อมลิมโฟยด์เซลล์ที่ปอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญไม่อาจกล่าวได้ว่าเกิดจากสารสกัดเนื่องจากการลดลงอย่างไม่สัมพันธ์กับขนาด ภาวะเลือดคั่งที่ไต (kidney congestion) ในหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาด 100 และ

500 มก./กก./วัน มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ และยังคงพบได้คงในกลุ่ม 500-R ภายหลังจากให้สารสกัด ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงนี้อาจเกิดจากสารสกัดยาเบญจทิพย์ โอสถส่งผลเพิ่มปริมาณเลือดจากหัวใจและไปยังไตมากขึ้น จึงตรวจพบการคั่งของเลือดในหลอดเลือดดำบริเวณรอยต่อของเนื้อไตส่วนนอกและส่วนใน (cortico-medullary junction congestion) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามไม่พบพยาธิสภาพในส่วนของไกลเมอรูลัสและท่อไตส่วนต่าง ๆ ในขณะที่หนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาดเท่ากันไม่พบภาวะเลือดคั่งที่ไต ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงนี้อาจเป็นการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างระหว่างเพศ (gender difference) เช่นเดียวกับการให้ยาหอมในขนาดที่เท่ากันแก่หนูทั้งสองเพศ พบว่า ยาหอมลดความดันโลหิตในหนูเพศผู้ได้ดีกว่าเพศเมีย¹ ในสารสกัดตำรับยาเบญจทิพย์โอสถอาจมีสารยูจีนอล (eugenol) ซึ่งพบได้ในกานพลู สารชนิดนี้มีคุณสมบัติขยายหลอดเลือด (vasorelaxant) ทำให้อัตราการไหลของเลือดเพิ่มขึ้นและความดันโลหิตลดลง^{16,17} นอกจากนี้มีรายงานว่า eugenol สามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไตของหนูแรด¹⁸ จึงอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดคั่งที่ไตแต่ไม่ทำให้โครงสร้างของไตเสียหาย ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในด้านสารออกฤทธิ์ต่าง ๆ ที่จะมีผลต่อการเพิ่มปริมาณการไหลเวียนของเลือดหรือความดันเลือด การเปลี่ยนแปลงที่พบในอวัยวะอื่น ๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดที่ได้รับจึงไม่อาจกล่าวได้ว่า เกิดจากสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถไม่ทำให้เกิดพิษเรื้อรังที่รุนแรงต่อสัตว์ทดลอง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาเบญจทิพย์โอสถขนาดสูงเป็นเวลานานติดต่อกันอาจเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและการไหลเวียนเลือดที่ไตจึงไม่ควรใช้ในผู้ที่มีความดันโลหิตต่ำและผู้ป่วยโรคไต

สรุป

การทดสอบพิษเฉียบพลันของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถ โดยวิธีบ่อนทางปากแก่หนูถีบจักรครั้งเดียวในขนาด 2.5, 5.0 และ 10.0 ก./กก.พบว่า ไม่ทำให้เกิดพิษเฉียบพลันและความผิดปกติทางมหัพยาศวิทยาของอวัยวะภายใน นอกจากนี้พบว่า สารสกัดมีค่า LD₅₀ > 10.0 ก./กก. ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ใช้ในคนประมาณ 1,000 เท่า ผลการศึกษาพิษเรื้อรังของสารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถในหนูแรดพันธุ์วีสตาร์โดยบ่อนทางปากในขนาด

10, 100, 500 มก./กก./วันหรือเทียบเท่าประมาณ 1, 10 และ 50 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า สารสกัดไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว การกินอาหาร สุขภาพ พฤติกรรม ค่าทางโลหิตวิทยา สารสกัดไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของค่าเคมีคลินิก ผลการตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยาพบว่า หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาด 500 มก./กก./วันมีอุบัติการณ์ของภาวะเลือดคั่งที่หลอดเลือดดำบริเวณรอยต่อของเนื้อไตส่วนนอกและส่วนในสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาอื่น ๆ ที่พบในบางอวัยวะมีอุบัติการณ์ที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดของสารสกัด จึงคาดว่ามิได้เกิดจากสารสกัด ดังนั้นสรุปได้ว่า สารสกัดยาเบญจทิพย์โอสถไม่ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันและพิษเรื้อรังที่รุนแรงต่อสัตว์ทดลอง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ที่สนับสนุนทุนโครงการวิจัย "การศึกษาพิษของยาตำรับเบญจทิพย์โอสถ" ภาณุ. นลินัทส์ คักดีดียสุนทร ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยสมุนไพรที่ให้คำแนะนำและอำนวยความสะดวกในการดำเนินงาน รศ.น.สพ. ดร.อนุเทพ รังสีพิพัฒน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยช่วยตรวจสอบสไลด์อวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยา และภาณุ. ดร.อัญชลี จูชะพุทธิ กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกที่ช่วยตรวจแก้ไขต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

- มนัส หวังหมัด กัลยา, อนุลักขณาภรณ์, กมล สวัสดิ์มงคล. การศึกษาฤทธิ์ในการบำรุงหัวใจของยาหอม. ว. กรมวิทย์.พ. 2529; 28(4): 427-35.
- วุฒิ วุฒิธรรมเวช. สารานุกรมสมุนไพร รวมหลักเภสัชกรรมไทย. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์โอเดียนสโตร์; 2540. 620 หน้า.
- Hajiniwa J, Harada M and Morishita I. Properties of essential oil components of aromatics and their pharmacological effect on mouse intestine. Pharmacological studies in crude drugs. VII. Yakugaku Zasshi 1963;83:624.
- Aphisariyakul A. Pharmacological study of some medicinal plants on rat ileums. Chiang Mai Pharm 1987;3(1):8.
- Hollander F, Lauber FU and Stein JJ. The pH of gastric mucous secretion. Am J Physiol 1948;152:645-51.

6. Hollander F and Lauber Fu. Eugenol as a stimulus for gastric mucous secretion. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1948;67(1):34-7.
7. Dar A, Behbahanian S, Malik A and Jahan N. Hypotensive effect of the methanolic extract of *Mimusops elengi* in normotensive rats. *Phytomedicine* 1999;6(5):373-8.
8. Gunasekera SP, Kinghorn AD, Cordell GA and Farnsworth NR. Plant anticancer agents. XIX Constituents of *Aquilaria malaccensis*. *J Nat Prod* 1981;44:569-72.
9. Soonthornchareonnon N, Ubonopas L, Kaewsuwan S and Wuttiudomlert M. Lupinifolin, a bioactive flavanone from *Myriopterion extensum* (Wight) K. Schum. stem. *Thai J Phytopharm* 2004;11(2):19-28.
10. Reutrakul V, Leewanich P, Tuchinda P, Pohmakotr M, Jaipetch T, Sophasan S and Santisuk T. Cytotoxic coumarins from *Mammea harmandii*. *Planta Med.* 2003; 69(11):1048-51.
11. Kumphune S, Prompunt E, Phaebuaw K, Sriudwong P, Pankla R, Thongyoo P. Anti-inflammatory effects of the ethyl acetate extract of *Aquilaria crassna* inhibits LPS-induced tumour necrosis factor- α production by attenuating P38 MAPK activation. *Int J Green Pharm* 2011;5(1):43-8.
12. Chen SW, Min L, Li WJ, Kong WX, Li JF and Zhang YJ. The effects of angelica essential oil in three murine tests of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;79:377-82.
13. Taufiq Hassan Md, Shawkat Ali M, Alimuzzaman Md and Zahir Raihan S. Analgesic Activity of *Mesua ferrea* Linn. *Dhaka Univ J Pharm Sci* 2006;5(1-2):73-5.
14. Grover JK, Khandkar S, Vats V, Dhunoo Y and Das D. Pharmacological studies on *Myristica fragrans*-antidiarrheal, hypnotic, analgesic. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24(10):675-80.
15. Gad SC. The rat: pathology. In: Gad SC, Chengellis CP, editors. *Animal Models in Toxicology*. New York: Marcel Dekker; 1982. p. 78-81.
16. Nolf Diamiani CE, Rossoni LV, Vassallo DV. Vasorelaxant effects of eugenol on rat thoracic aorta. *Vascul Pharmacol* 2003;40(1):59-66.
17. Lahlou S, IL, Leal Interaminense LF, Caldas Magalhães PJ, Leal-cordoso JH, et al. Cardiovascular effects of eugenol, a phenolic compound present in many plant essential oils, in normotensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43(2):250-5.
18. Said MM. The protective effect of eugenol against gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Fundam Clin Pharmacol* 2010 (original article).

Abstract**Acute and Chronic Toxicity Study of Benjathiposoth Extract**

Songpol Chivapat*, Pornchai Sincharoenpokai*, Pranee Chavalittumrong†

**Medicinal Plant Research Institute, †Senior Technical Office, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi*

A Thai traditional medicine called Benjathiposoth has been reported to possess hypotensive activity. The recipe for preparing medication contains 10 types of herbal materials. An acute toxicity study in mice by gavaging the ethanolic extract of Benjathiposoth at single doses of 2.5, 5.0 and 10.0 g/kg showed that the extract produced neither abnormal signs nor mortality and its LD₅₀ value was more than 10.0 g/kg, which is approximately 1,000 times greater than the human therapeutic dose. The oral six-month chronic toxicity study of the extract was investigated in 144 Wistar rats divided into six groups (each of 12 per sex). Groups 1 and 2 were control groups given with distilled water orally and 1.0% tragacanth solution respectively. Groups 3 to 6 were experimental groups administered orally extract of Benjathiposoth at doses of 10, 100, 500 and 500 mg/kg/day. After six months, the last group (500-R) was further raised without the extract for two weeks in order to assess reversibility of any adverse effects. The results revealed that the Benjathiposoth extract did not affect growth, food intake, health and behaviors of the test animals. The extract at the doses given caused no significant differences in any hematological parameters between the treatment and control groups. Clinical chemistry assays revealed a significant increase in total serum protein in the female group treated with the highest dose of the extract, which was still within the reference interval of normal rats, whereas other parameters showed no significant deviation from the controls. Histopathology of various visceral organs showed that the male groups receiving the extract at 100 mg/kg and higher have a higher incidence of fatty liver. Moreover, these male groups as well as the 500-R group, had higher incidence of kidney congestion when compared with their corresponding control groups. Nevertheless, no pathological change was found in glomerular and tubular kidneys. The incidence of histopathological findings in some organs did not show any dose dependency; therefore, it was considered as not having been contributed by the extract. In summary, the extract of Benjathiposoth produced no serious acute or chronic toxicity in experimental animals.

Key words: Benjathiposoth, acute toxicity, chronic toxicity