

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและความปลอดภัยของยาห้าาราก

โดย รองศาสตราจารย์สมศักดิ์ นวลแก้ว

ยาห้าารากเป็นตำรับยาแผนโบราณ ประกอบด้วย รากชิงชี (*Capparis micracantha* DC.) รากย่านาง (*Tiliacora triandra* (Colebr.) Diels) รากเท้าชายม่อม (*Clerodendrum indicum* (L.) Kuntze) รากคนทา (*Harrisonia perforata* (Blanco) Merr.) และรากมะเดื่อชุมพร (*Ficus racemosa* L.) สรรพคุณใช้กระทุ้งพิษไข้ต่าง ๆ หรือถอนพิษต่าง ๆ แก้ไข้ต้นมือ แก้ไข้พิษ ไข้กาฬ ไข้หัว แก้ไข้เพื่อดีและโลหิต (กองการประกอบโรคศิลปะ, 2542a) ใช้รักษาอาการไข้มาเป็นระยะเวลาช้านานแล้ว โดยมีชื่อเรียกตำรับยานี้หลายชื่อ ได้แก่ ยาเบญจโลกวิเชียร ยาแก้วห้าดวง และยาเพชรสว่าง (กองการประกอบโรคศิลปะ, 2542) ในหนังสือแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ ซึ่งเป็นตำรายาแผนไทยที่ได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐาน ได้กล่าวถึงสรรพคุณของยาห้าารากในการรักษาอาการไข้ไว้ในคัมภีร์ตักศิลา โดยให้ใช้ตำรับยานี้เพื่อกระทุ้งพิษไข้ (การทำให้พิษไข้ถูกขับออกมาภายนอก) ให้ออกมาก่อนเป็นลำดับแรก แล้วจึงใช้ยาตำรับอื่น ๆ ต่อไป โดยใช้กับไข้พิษ ได้แก่ ไข้รากสาด ไข้ดำอืดแดง ไข้มาลาเรีย ไข้หามาเมฆ ไข้หานิล เป็นต้น อาการทั่วไปของพิษไข้ คือปวดศีรษะ ตัวร้อน จิตประจวบเปลวไฟ ปากแห้ง ฟันแห้ง น้ำลายเหนียว ตาแดงคล้ายสายเลือด ร้อนใน กระหายน้ำ มือเท้าเย็น มีเม็ดขึ้นตามร่างกาย เม็ดนั้นเล็กบ้าง ใหญ่บ้าง สีต่าง ๆ กัน ดำก็มี แดงก็มี เขียวก็มี เป็นต้น (กองการประกอบโรคศิลปะ, 2542b และ บุชบา, 2542)

ยาห้าาราก เป็นตำรับยารักษาอาการไข้ที่บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีส่วนประกอบและวิธีใช้ดังนี้
สูตรตำรับ ในผงยา 100 กรัม ประกอบด้วย รากย่านาง รากคนทา รากมะเดื่อชุมพร รากชิงชี รากไม้เท้าชายม่อม หนักสิ่งละ 20 กรัม

ข้อบ่งใช้ บรรเทาอาการไข้

ขนาดและวิธีใช้

ชนิดผง

ผู้ใหญ่ รับประทานครั้งละ 1 – 1.5 กรัม ละลายน้ำสุก วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เมื่อมีอาการ

เด็ก อายุ 6 -12 ปี รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม – 1 กรัม ละลายน้ำสุก วันละ 3 ครั้ง ก่อน

อาหาร เมื่อมีอาการ

ชนิดแคปซูลและชนิดเม็ด

ผู้ใหญ่ รับประทานครั้งละ 1 – 1.5 กรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เมื่อมีอาการ

เด็ก อายุ 6 -12 ปี รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม – 1 กรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เมื่อมีอาการ

ข้อควรระวัง

- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่สงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก เนื่องจากอาจบดบังอาการของไข้เลือดออก

- หากใช้ยาเป็นเวลานานเกิน 3 วัน แล้วอาการไม่ดีขึ้น ควรปรึกษาแพทย์

- ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงที่มีไข้ประจำหรือใช้ระหว่างมีประจำเดือน (คณะกรรมการพัฒนาระบบยา

แห่งชาติ, 2559

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของตำรับยาห้าารากที่สัมพันธ์กับการรักษาไข้

ฤทธิ์ทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับการรักษาไข้ของตำรับยาห้าาราก อาทิเช่น ไข้หวัด ไข้หวัดใหญ่ รวมถึงไข้มาลาเรีย นอกจากนี้การมีไข้ยังเกี่ยวข้องข้องกับการอักเสบ ที่อาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ตัวร้อน ปวดศีรษะ

ปวดกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ผื่นแพ้ที่ผิวหนัง ที่อาจเกิดร่วมกับการมีไข้ ซึ่งเกิดจากการหลั่งฮิสตามีน ทำให้เกิดอาการแพ้ต่าง ๆ หลายประการ เช่น น้ำมูกไหล จาม คัดจมูก อักเสบ และเพิ่มการหลั่งไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (Juckmeta, et al., 2014) อาการภูมิแพ้จึงสัมพันธ์กับการอักเสบและอาการไข้ด้วย นอกจากนี้อนุโมลติสระยะที่มีในเนื้อเยื่อร่างกายมากเกินไป สามารถเกิดเป็นอนุโมลติสที่อ้วนได้ โดยจับกับไนโตริกออกไซด์ ที่หลั่งจากขบวนการอักเสบ และ ทำลายเซลล์ปกติของร่างกายได้ (Juckmeta and Itharat, 2012) การศึกษาวิจัยผลของยาต้านการอักเสบจึงมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องหลายด้าน ได้แก่ (สุดารัตน์, 2560)

1) ฤทธิ์ลดไข้

การทดสอบฤทธิ์ลดไข้ของตำรับยาหาราก และสมุนไพรวัดด้วยวิธีการเหนี่ยวนำให้หนูแรทเป็นไข้ด้วย lipopolysaccharide (LPS) ขนาด 50 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (มคก./กก.) เข้าทางกล้ามเนื้อ หลังจากป้อน 2% Tween 80, แอสไพรินขนาด 300 มก./กก. หรือสารสกัดเอทานอลตำรับยาและสมุนไพรวัดขนาด 25, 50, 100, 200 และ 400 มก./กก. ไปแล้ว 1 ชั่วโมง โดยจะวัดอุณหภูมิของหนูทางทวารหนัก ก่อนให้สารและหลังฉีด LPS ทุกชั่วโมง เป็นเวลา 7 ชั่วโมง พบว่าสารสกัดจากตำรับยาและสมุนไพรวัดขนาดที่ใช้สามารถลดอุณหภูมิของหนูที่เพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หลังจากฉีด LPS และสารสกัดจากตำรับยาหาราก ขนาด 400 มก./กก. มีประสิทธิภาพในการลดไข้สูงสุด (Jongchanapong et al., 2010)

การศึกษาฤทธิ์ลดไข้โดยใช้หนูขาวเพศผู้วัดอุณหภูมิกายทางทวารหนักจนได้ค่าคงที่ เป็นอุณหภูมิกาย ชั่วโมงที่ 0 (To) ซึ่งเป็นเวลาเริ่มต้นของการทดลอง จากนั้นฉีด Baker's yeast เข้าในช่องท้องขนาด 0.135 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จากนั้น แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 5-8 ตัว ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ป้อนน้ำเกลือ กลุ่มที่ 2 ป้อนยาแอสไพริน กลุ่มที่ 3 ป้อนยาหาราก ขนาด 100 มก./กก. กลุ่มที่ 4 ป้อนยาหาราก ขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ 5 ป้อนยาหาราก ขนาด 400 มก./กก. วัดอุณหภูมิกาย ต่อไปทุก 1 ชั่วโมง จนถึงชั่วโมงที่ 8 หลังให้ยาหาราก จากนั้นเปรียบเทียบอุณหภูมิกาย ณ ชั่วโมงต่าง ๆ กับอุณหภูมิกาย เริ่มต้น To เพื่อประเมินฤทธิ์ลดไข้ จากนั้นศึกษาฤทธิ์ลดไข้ของยาสมุนไพรวัดแต่ละชนิดในขนาดที่ประกอบเป็นขนาดของยาหารากที่ลดไข้ได้อย่างชัดเจน เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของยาสมุนไพรวัดแต่ละชนิด ผลการศึกษาพบว่า หนูกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือร่วมกับ Baker's yeast (กลุ่มควบคุม) มีระดับอุณหภูมิกายสูงตลอดการทดลอง ส่วนหนูที่ได้รับยาหาราก ขนาด 100, 200 และ 400 มก./กก. ร่วมกับ Baker's yeast มีอุณหภูมิกายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะยาหารากขนาด 200 มก./กก. สามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหารากในขนาดอื่นๆ การศึกษาฤทธิ์ลดไข้ของยาสมุนไพรวัดแต่ละชนิดในขนาด 40 มก./กก. (ขนาดของสมุนไพรวัดแต่ละชนิดที่ประกอบเป็นยาหาราก 200 มก./กก.) พบว่า รากย่านาง รากมะเดื่อชุมพร รากคนทา และรากชิงซี่ สามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หลังจากได้รับยา และยังคงแสดงผลต่อเนื่องไปอีก 7 ชั่วโมง ส่วนรากไม้เท้ายายม่อมนั้นลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้ในชั่วโมงที่ 7 และ 8 หลังจาก ได้รับยา หรือชั่วโมงที่ 5 และ 6 หลังการฉีดยีสต์ จากการศึกษาสรุปได้ว่า ยาหารากสามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวที่เหนี่ยวนำให้เกิดไข้โดย Baker's yeast ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเครื่องยา 5 ชนิดในตำรับยาหาราก ยกเว้นรากเท้ายายม่อม มีผลลดอุณหภูมิกายของหนูขาว ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หลังได้รับยา (อาภา และคณะ, 2551)

การศึกษาฤทธิ์แก้ไอของสารสกัดเอทานอลจากรากมะเดื่อชุมพร เปรียบเทียบกับยาแอสไพริน

(acetylsalicylic acid) โดยใช้ lipopolysaccharide (LPS) และ brewer's yeast ในการกระตุ้นให้หนูขาวสายพันธุ์วิสตาที่มีไข้ (เมื่อให้ brewer's yeast และ LPS อุณหภูมิที่ทวารหนักของหนูขาวจะเพิ่มขึ้น 2.24 °C และ 1.84°C ตามลำดับ) เมื่อฉีด LPS ในขนาด 50 µg/kg ที่กล้ามเนื้อใต้ผิวหนัง หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ป้อนสารสกัดรากมะเดื่อชุมพรในขนาด 50-400 mg/kg หรือยาแอสไพริน 300 mg/kg ในหนูแต่ละกลุ่ม วัดอุณหภูมิทวารหนักก่อนการทดลอง 1 ชั่วโมง และวัดอีกครั้งหลังจากที่หนูได้รับการฉีด LPS ไปแล้ว 7 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดรากมะเดื่อชุมพรทุกขนาดสามารถลดอุณหภูมิทวารหนักของหนูได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยมีฤทธิ์ลดไข้ได้เทียบเท่ากับยาแอสไพริน และเมื่อฉีด 20% brewer's yeast ขนาด 10 ml/kg ทางชั้นใต้ผิวหนังของหนู หลังจากนั้น 18 ชั่วโมงผ่านไป ป้อนสารสกัดรากมะเดื่อชุมพรในขนาด 50-400 mg/kg หรือยามาตรฐานแอสไพรินในหนูแต่ละกลุ่ม อุณหภูมิที่ทวารหนักจะถูกวัดหลังจากที่ให้สารสกัดรากมะเดื่อชุมพรไปแล้ว 7 ชั่วโมง พบว่าสารสกัดจากรากมะเดื่อชุมพรทุกขนาดสามารถลดอุณหภูมิทวารหนักของหนูได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$ และสารสกัดจากรากมะเดื่อชุมพรขนาด 200 และ 400 mg/kg มีฤทธิ์ลดไข้เทียบเท่ากับยาแอสไพริน (Chomchuen et al, 2010)

2) ฤทธิ์ลดปวด

ฤทธิ์ระงับปวดของสารสกัดเอทานอลของตำรับยาห้าราก และสมุนไพรวัดเดียวของตำรับ ในขนาดต่าง ๆ ด้วยวิธี hot-plate โดยจับเวลาที่หนูเม้าส์เพศผู้สายพันธุ์ ICR สามารถทนอยู่บนแผ่นความร้อน (hot-plate latencies) ได้ก่อนให้น้ำเกลือทางช่องท้อง หรือมอร์ฟีนขนาด 10 มก./กก. ทางช่องท้อง 2% Tween 80 โดยการป้อนสารทดสอบ ในขนาด 25, 50, 100, 200 และ 400 มก./กก. และจับเวลาที่หนูสามารถทนอยู่บนแผ่นความร้อนได้ที่เวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 240 นาที หลังได้รับสารทดสอบ พบว่าเกือบทุกขนาดของสารสกัดรากชิงซี่ คนทา ย่านาง และมะเดื่อชุมพร มีฤทธิ์ระงับปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนสารสกัดตำรับยาห้ารากและรากเท้ายายม่อม ในขนาด 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เท่านั้นที่จะมีฤทธิ์ระงับปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าฤทธิ์ระงับปวดของชิงซี่ ขนาด 200 มก./กก. และ คนทา, ย่านาง, เท้ายายม่อม และมะเดื่อชุมพร ขนาด 400 มก./กก. ถูกยับยั้งได้ด้วยยานาลอกโซน (opioid antagonist) แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดของสมุนไพรวัดเดียวในตำรับน่าจะเกี่ยวข้องกับตัวรับ opioid (Jongchanapong et al., 2010)

การทดสอบด้วยวิธี tail-flick ทำการจับเวลาที่หนูเม้าส์ทนต่อรังสีความร้อนได้โดยไม่กระดกหางหนี (tail-flick latencies) ก่อนให้น้ำเกลือทางช่องท้อง มอร์ฟีนขนาด 10 มก./กก. ทางช่องท้อง หรือ 2% ทวิน 80 โดยการป้อนสารสกัดตำรับยาห้ารากและสมุนไพรวัดเดียวในขนาด 25-400 มก./กก. โดยการป้อนและทำการทดสอบหลังได้รับสารทดสอบอีก 7 ครั้งในช่วง เวลา 4 ชั่วโมง พบว่า สารสกัดตำรับยาและสมุนไพรวัดเดียว ได้แก่ เท้ายายม่อม คนทา ย่านาง และมะเดื่อชุมพร มีฤทธิ์ระงับปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ชิงซี่ ทุกขนาดที่ให้ไม่มีฤทธิ์ระงับปวดในการทดสอบนี้ (Jongchanapong et al., 2010)

การทดสอบฤทธิ์ระงับปวดโดยเหนี่ยวนำให้หนูเม้าส์เกิดความเจ็บปวดจนเกิดอาการบิดงอลำตัว (writhing) ด้วยกรดแอสซิติค จะทำการฉีดกรดแอสซิติค 0.6% ในขนาด 10 มก./กก. เข้าทางช่องท้องของสัตว์ทดลองที่เวลา 30 นาที หลังจาก ป้อน 2% Tween 80, อินโดเมทาซิน หรือสารสกัดตำรับยาห้าราก และสมุนไพรวัดเดียวของตำรับ ขนาด 25-400 มก./กก. แล้วนับจำนวนครั้งที่หนูเกิดการบิดงอลำตัวเป็นเวลา 30 นาที

พบว่าเกือบทุกขนาดของสารสกัดพืชเดี่ยว และตำรับยา สามารถลดจำนวนครั้งของการบิดงอลำตัวของหนูได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Jongchanapong et al., 2010)

3)ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

การทดสอบในหลอดทดลอง พบว่าสารสกัดเอทานอลของตำรับยาห้าราก ยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งหลังจาก macrophage ของหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS พบว่าสารสกัดจากตำรับยายับยั้งการสร้าง NO โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 40.36 ± 1.99 มก./มล. (ยามาตราฐาน Indomethacin IC_{50} เท่ากับ 20.32 ± 3.23 มก./มล.) (Juckmeta and Itharat, 2012)

การทดสอบยาจากสมุนไพรตำรับอายุรเวทศิริราชห้ารากในหลอดทดลองในเซลล์ พบว่าที่ความเข้มข้น 1 และ 10 มก./มล. มีผลต้านการอักเสบของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วย IL-1 β ผ่านการยับยั้ง cox-2 ในขั้นตอนก่อนการแปลรหัสโปรตีน (pretranslation level) (พินภัทร, 2553)

การทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบในหลอดทดลองของสารสกัดเอทานอลจากรากย่านางและรากชิงชี่ใน RAW 264.7 macrophage cell lines ที่ถูกเหนี่ยวนำให้อักเสบด้วย lipopolysaccharide (LPS) ด้วยการสร้าง Nitric oxide (NO) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ที่หลังจาก macrophage ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดมีฤทธิ์ในการยับยั้ง NO มีค่า IC_{50} เท่ากับ 54.65 ± 5.34 และ 61.35 ± 4.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ตามลำดับ (Juckmeta et al, 2012)

การศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดเอทานอลจากรากคนทา แบ่งเป็นการทดสอบในสัตว์ทดลองและทดสอบในหลอดทดลอง การศึกษาในสัตว์ทดลอง ทำการศึกษาฤทธิ์ลดการบวมเฉียบพลันที่อุ้งเท้าหนูขาว หลังจากฉีด carrageenan ที่เวลา 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 ชั่วโมง โดยใช้หนูเพศผู้สายพันธุ์วิสตาร์ ให้สารสกัดคนทาในขนาด 5-400 mg/kg เปรียบเทียบกับยามาตราฐาน indomethacin 5 mg/kg การทดสอบในหลอดทดลอง ดูผลการแสดงออกของ mRNA expression ของสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ได้แก่ TNF- α , IL-6 และ IL-1 β ศึกษาในเซลล์แมคโครฟาจ J774A.1 ของหนู ที่ถูกเหนี่ยวนำการอักเสบด้วย Lipopolysaccharide (LPS) โดยให้สารสกัดจากรากคนทาในขนาด 12.5-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ วิเคราะห์ผลด้วยเครื่อง real-time RT-PCR ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดขนาด 50, 100, 200 และ 400 mg/kg สามารถลดการอักเสบได้ที่เวลา 2 ชม. หลังฉีดสารจี้แนน โดยลดการบวมที่อุ้งเท้าหนูได้ 28.49, 31.18, 47.85 และ 65.05% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับยามาตราฐาน Indomethacin ขนาด 5 mg/kg ลดการบวมได้ 37.10% และผลลดการแสดงออกของ mRNA ของสารในกระบวนการอักเสบ หรือ proinflammatory cytokines พบว่าสารสกัดขนาด 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ สามารถยับยั้ง TNF- α และ IL-1 β ได้เท่ากับ 49.83 ± 3.77 และ $47.27 \pm 3.77\%$ ตามลำดับ แต่การยับยั้ง IL-6 จะใช้สารสกัดขนาด 12.5 และ 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ยับยั้งได้ $43.93 \pm 5.65\%$ เมื่อเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน dexamethasone ขนาด 10 μM ยับยั้ง TNF- α , IL-1 β และ IL-6 mRNA expression ได้เท่ากับ $30.06 \pm 4.09\%$, $77.96 \pm 2.09\%$ และ $89.44 \pm 0.54\%$ ตามลำดับ จึงสรุปได้ว่าสารสกัดเอทานอลจากรากคนทามีฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยลดการแสดงออกของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (Somsil et al, 2012)

สารบริสุทธิ์ที่แยกได้จากผลและรากคนทา คือ harperfolide ออกฤทธิ์แรงในการต้านการอักเสบในหลอดทดลอง โดยยับยั้งการสร้าง nitric oxide (NO) เมื่อทดสอบโดยใช้เซลล์แมคโครฟาจของหนูที่ถูกกระตุ้นการอักเสบด้วย LPS โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 6.51 ± 2.10 μM โดยมีผลลดการแสดงออกของ iNOS protein ที่

ทำหน้าที่สร้างสารในกระบวนการอักเสบ คือไนตริกออกไซด์ โดยเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน indomethacin ค่า IC₅₀ เท่ากับ 28.42 ± 3.51 µM (Choodej et al, 2013)

4)ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

การทดสอบในหลอดทดลอง สารสกัดเอทานอลของตำรับยาห้าาราก สามารถยับยั้งอนุมูลอิสระ DPPH (2, 2- diphenyl-1-picrylhydrazyl) ซึ่งเป็น chemical free radical ได้ในระดับปานกลาง โดยมีค่า EC₅₀ เท่ากับ 40.93±1.25 มคก./ มล. (สารมาตรฐาน BHT ค่า EC₅₀ เท่ากับ 12.75±0.46 มคก./มล.) (Juckmeta and ltharat, 2012)

การทดสอบสารสกัดเอทานอลของตำรับยาห้าาราก และสมุนไพรวัดเดี่ยวในตำรับ ในการยับยั้งอนุมูลอิสระ DPPH พบว่า สารสกัดเอทานอลของตำรับยาห้าาราก, สารสกัดเอทานอลคนทา, สารสกัดเอทานอลย่านาง, สารสกัดน้ำมะเดื่อชุมพร, สารสกัดเอทานอลมะเดื่อชุมพร, สารสกัดเอทานอลเห่ายายม่อม และสารสกัดน้ำคนทา มีค่า EC₅₀ เท่ากับ 83.53, 71.46, 83.64, 93.15, 111.87, 249.10 และ 404.64 มคก./มล. (สารมาตรฐาน quercetin และ BHT ค่า EC₅₀ เท่ากับ 0.45 และ 3.47 มคก./มล. ตามลำดับ) (Singharachai, et al., 2011)

การศึกษาผลของสารสกัดจากตำรับยาอายุรเวทศิริราชห้าาราก ซึ่งมีการนำมาใช้เพื่อลดการเพิ่มขึ้นของสีผิว โดยศึกษาบทบาทต่อการต้านอนุมูลอิสระ และความสามารถในการยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเม็ดสี

การศึกษาฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระ และปริมาณของสารประกอบ phenolic ในสารสกัดของตำรับยาอายุรเวทศิริราชห้าารากและองค์ประกอบทั้ง 5 โดยวิธี DPPH และ Folin- Ciocalteau ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่าสารสกัดจากตำรับยาห้าารากและองค์ประกอบมีความสามารถกำจัด DPPH radical และประกอบไปด้วย phenolic compound การศึกษาผลของสมุนไพรวัดต่อภาวะ oxidative stress ของเซลล์ และผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่มีผลต่อการต้านอนุมูลอิสระ คือ catalase และ glutathione peroxidase รวมทั้งศึกษาปริมาณของ glutathione ภายในเซลล์โดยใช้ caffeic acid เป็นสารมาตรฐาน พบว่าสารสกัดจากตำรับยา และ caffeic acid สามารถป้องกันการลดลงของปริมาณของ glutathione และการทำงานของเอนไซม์ catalase และ glutathione peroxidase

ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสในหลอดทดลองโดยใช้ mushroom tyrosinase พบว่ามีเพียงสารสกัดจากตำรับยาห้าาราก, มะเดื่อชุมพร, ย่านาง และ caffeic acid ที่สามารถยับยั้ง mushroom tyrosinase ได้ นอกจากนี้ได้ ทำการศึกษาบทบาทของการยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีที่เหนี่ยวนำโดยรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ โดยใช้เซลล์ melanoma และทำการประเมินพิษของสารสกัดต่อเซลล์โดยวิธี 3-[4,5-dimethylthiazol-2yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide (MTT), เมื่อทำการศึกษาความสามารถในการยับยั้งผลของรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ ต่อการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีพบว่า ทั้งสารสกัดจากตำรับยาห้าาราก และ caffeic acid ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ไทโรซิเนส และปริมาณของเมลานินภายในเซลล์แต่สามารถลดภาวะ oxidative stress ในเซลล์ melanoma ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า สารสกัดจากตำรับยาห้าาราก และ caffeic acid มีความสามารถในการปรับปรุงระบบการต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์อันเนื่องมาจากองค์ประกอบของสารต้านอนุมูลอิสระในตำรับยา ทำให้สามารถป้องกันการเกิดภาวะ oxidatives stress ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอได้ (กมลรัตน์, 2553)

5) ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย

การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดเอทานอลของตำรับยาห้ารากและสมุนไพรในตำรับต่อเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ได้แก่ *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* และ *C. albicans* โดยใช้วิธี disc diffusion จากการศึกษาพบว่ารากย่านางออกฤทธิ์สูงสุดในการยับยั้ง *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* และ *C. albicans* (โดยมี clear zone เท่ากับ 11.12, 13.80, 9.50 และ 20.50 มิลลิเมตร ตามลำดับ) รากคนทา และรากชิงชี มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียเฉพาะแบคทีเรียแกรมบวก

การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดเอทานอลและน้ำของตำรับยาห้ารากและสมุนไพรในตำรับ โดยใช้วิธี disc diffusion พบว่าสารสกัดเอทานอลของตำรับ, สารสกัดเอทานอลของย่านาง และสารสกัดน้ำของชิงชี และยามาตรฐาน gentamicin มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก *Streptococcus pyogenes* โดยมี clear zone เท่ากับ 13.0 ± 1.4 , 16.3 ± 0.6 , 14.7 ± 0.6 และ 16.0 ± 1.2 มิลลิเมตร ตามลำดับ (Nuaeissara et al., 2011)

6) ฤทธิ์ต้านเชื้อไข้มาลาเรีย

การทดสอบในหลอดทดลอง ต่อเชื้อ *P. falciparum* โดยตรวจวัดด้วยเครื่อง flow cytometer ทดสอบความเป็นพิษ ใช้ peripheral blood mononuclear cells ด้วยวิธีทดสอบ Water soluble tetrazolium salts assay (WST-assay) โดยการ หาค่า safety index หรือ SI ($SI = TC_{50} \text{ cytotoxicity} / IC_{50} \text{ antiplasmodial activity}$) พบว่าตำรับยาห้ารากที่สกัดด้วยไดคลอโรมีเทนออกฤทธิ์ในระดับดีโดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 2.58 ± 0.39 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (มคก./มล.) ($SI = 5.60$) สารสกัดเมทานอลออกฤทธิ์ในระดับปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 8.84 ± 1.03 มคก./มล. ส่วนผลการทดสอบต่อเชื้อ *P. falciparum* ชนิดที่ดื้อต่อยา chloroquine (ยาป้องกันและรักษามาลาเรีย) พบว่าสารสกัดไดคลอโรมีเทนออกฤทธิ์ยับยั้งได้ในระดับปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 6.72 ± 1.46 มคก./มล. (Nutmakul et al., 2016) ตำรับยาห้ารากที่ใช้ส่วนผสมเป็นลำต้นทั้งหมดแทนราก พบว่าสารสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน ออกฤทธิ์ในระดับดี ต่อ เชื้อ *P. falciparum* โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 4.02 ± 1.57 มคก./มล. ($SI = 6.32$) สารสกัดเมทานอลออกฤทธิ์ปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 8.30 ± 3.26 มคก./มล. ส่วนผลการทดสอบต่อเชื้อ *P. falciparum* ชนิดที่ดื้อต่อยา chloroquine พบว่าสารสกัดไดคลอโรมีเทนออกฤทธิ์ยับยั้งได้ในระดับปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 6.58 ± 1.92 มคก./มล. ทั้งการทดสอบตำรับที่ใช้ราก และตำรับที่ใช้ ลำต้น ในตัวทำละลายทั้งหมดข้างต้น มีค่า SI อยู่ระหว่าง 3.55–19.74 (Nutmakul et al., 2016) จากผลการทดสอบตำรับยาที่ใช้รากกับตำรับที่ใช้ลำต้นเป็นส่วนประกอบในตำรับ พบว่าออกฤทธิ์ได้ใกล้เคียงกัน จึงสามารถใช้ส่วนลำต้นทดแทนรากได้ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการสูญเสียพันธุ์ของพืช

7) ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์ชนิดที่ 1

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) สายพันธุ์ KOS ของสารสกัด 95 % เอทานอลของยาห้ารากและสารสกัดน้ำ พบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์ขนาด 0.5 มก/มล สามารถยับยั้งไวรัส HSV-1 ทั้งในระยะก่อนเข้าสู่เซลล์และระยะหลังเข้าสู่เซลล์ได้ร้อยละ 95 ส่วนสารสกัดน้ำขนาด 0.625 มก/มล สามารถยับยั้งไวรัส HSV-1 ได้ร้อยละ 95 เฉพาะในระยะก่อนเข้าสู่เซลล์เท่านั้น

8) ฤทธิ์ต้านภูมิแพ้

การทดสอบในหลอดทดลอง สารสกัดเอทานอลของตำรับยาหาราก เมื่อศึกษาฤทธิ์ต้านภูมิแพ้ โดยวัดการยับยั้งการหลั่งเอนไซม์ที่ชี้วัดการเกิดภูมิแพ้ คือเอนไซม์ β -hexosaminidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่หลั่งมาจาก RBL-2H3 basophilic leukemia cell line ของหนู พบว่าสามารถยับยั้งโดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 39.8 ± 1.3 มคก./มล. เมื่อทำการแยกสารบริสุทธิ์จากตำรับยา พบสารต้านภูมิแพ้ 2 ชนิด ที่ออกฤทธิ์ต้านการแพ้ได้ดีกว่า สารสกัดรวมของตำรับ ได้แก่ Pectolarigenin และ O-methylalloptaeroxylin สารทั้งสองมีค่า IC_{50} เท่ากับ 6.3 ± 0.7 มคก./มล. และ 14.2 ± 0.9 มคก./มล. ตามลำดับ ซึ่งออกฤทธิ์ได้ดีกว่ายามาตรฐานคลอเฟนิรามีน (IC_{50} เท่ากับ 16.2 ± 2.5 มคก./มล.) (Juckmeta et al., 2014)

การศึกษาตำรับยาหารากพบว่ามีการนำมาใช้แก้แพ้ ในกรณีมีผื่นคันตามผิวหนังโดยการนำผงยามาละลายกับน้ำต้มสุกทาบริเวณที่มีอาการคัน จึงได้มีการศึกษาฤทธิ์ก่อการแพ้แบบปฏิกิริยาอิมมูนโดยดูผลการยับยั้งการหลั่งเอนไซม์ β -hexosaminidase (คือเอนไซม์ที่ปลดปล่อยออกมาจาก mast cell เมื่อเกิดการแพ้แบบทันทีทันใดภายหลังได้รับแอนติเจน) และทดสอบการก่อการระคายเคืองต่อผิวหนังด้วยการปิดสารทดสอบบนผิวหนัง ผลการทดสอบความปลอดภัยต่อผิวหนังในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน เป็นเพศชาย 4 คน เพศหญิง 6 คน อายุระหว่าง 21-28 ปี อายุเฉลี่ย (mean \pm SDI) = 24.9 ± 2.024 ปี ทดสอบความปลอดภัยต่อผิวหนังด้วยวิธีการปิดสารทดสอบ พบว่าสารสกัดเอทานอลของตำรับยาที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 และ 20 ไม่พบปฏิกิริยาการระคายเคืองของสารสกัดตำรับยาและสมุนไพรวัดทุกชนิด ผลการทดสอบการก่อการแพ้แบบปฏิกิริยาอิมมูนสารสกัดตำรับยาหาราก ให้ผลเป็นลบในอาสาสมัครทุกคน พบผลการทดสอบเป็นบวกใน รากคนทา (ความถี่ 3/10) และรากชิงซี่ (ความถี่ 1/10) ให้ผลบวกไม่ชัดเจนในรากมะเดื่อชุมพร (ความถี่ 2/10) ราก เพ้ายายม่อมและรากย่านาง (ความถี่ชนิดละ 1/10) ผลการทดสอบของชุดสารทดสอบมาตรฐานสำเร็จรูป (TRUE test®) ไม่พบการระคายเคือง แต่พบการแพ้แบบปฏิกิริยาอิมมูน สารที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกคือ thiomersal (ความถี่ 5/10), nickel sulphate (ความถี่ 3/10) และ colophony, cobalt chloride, mercaptobenzothiazole และ thiuram mix (ความถี่ชนิดละ 1/10) สารที่ให้ผลบวกไม่ชัดเจนคือ quaternium-15 (ความถี่ 2/10) neomycin sulphate, wool alcohol, carba mix, fragrance mix, thiomersal, ethylenediamine dihydrochloride (ความถี่ชนิดละ 1/10) โดยสรุปสารสกัดตำรับยาหาราก และสารสกัดสมุนไพรวัดที่เป็นส่วนประกอบของตำรับมีฤทธิ์ต้านการแพ้แบบปฏิกิริยาอิมมูน ไม่พบปฏิกิริยาการก่อการระคายเคืองต่อผิวหนังคน จึงมีความปลอดภัยในการใช้เตรียมยาใช้ภายนอกกับผิวหนัง ยกเว้นรากคนทามีโอกาสก่อการแพ้แบบปฏิกิริยาอิมมูนสูง เพราะให้ผลบวกโดยมีความถี่กับโลหะนิกเกิล (3/10) ซึ่ง เป็นสารที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของโรคผิวหนังอักเสบชนิดผื่นแพ้สัมผัส จึงไม่เหมาะสมในการใช้เฉพาะที่กับผิวหนัง (Suwannarat et al., 2012)

9) ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง

การศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอด (COR-L23), มะเร็งเต้านม (MCF-7) และเซลล์ปกติ (MRC-5) ของสารสกัดเอทานอลของตำรับยาหารากและสมุนไพรวัดในตำรับ โดยใช้วิธีทดสอบ SRB assay จากการศึกษาพบว่ารากย่านางและรากคนทามีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) สูง โดยมีค่า $IC_{50} = 7.90$ และ 27.70 มคก./มล. ตามลำดับ มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอด (CORL-23) ที่ค่า $IC_{50} = 5.50$

และ 32.07 มคก./มล. ตามลำดับ แต่ไม่พบฤทธิ์ทำลายเซลล์ปอดปกติ (MRC-5) โดยพบว่าค่า $IC_{50} > 50.00$ มคก./มล. (Nuaeissara et al., 2011)

10) ผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

การทดสอบยาจากสมุนไพรตำรับอายุรเวทศิริราชห้าราก ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า 32 ชั่วโมง หลังการกินยาในขนาด 1,500 มก. สามครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง พบว่าไม่มีผลต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วย ADP หรือ adrenaline ภายใน 1 สัปดาห์หลังกินยา และมีผลลดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วยคอลลาเจนเพียงเล็กน้อย (พินภัทร, 2553)

11) การศึกษาความเป็นพิษ

การทดสอบยาจากสมุนไพรตำรับอายุรเวทศิริราชห้าราก (300, 1000, 3000 มก./กก.) เป็นเวลา 14 วันในหนูขาววิสตาร์ ไม่พบความเป็นพิษของอวัยวะ (พินภัทร, 2553)

การศึกษาความปลอดภัยของตำรับยาห้ารากและสมุนไพรแต่ละชนิดในตำรับ โดยการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยวิธีทดสอบการตายของไรทะเล (*Artemia salina* L.) ทดสอบการก่อกลายพันธุ์ด้วยการทดสอบเอมส์ (Ames mutagenicity assay) โดยใช้ *Salmonella typhimurium* และการก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอด้วยวิธีโคเมต ตามลำดับ สารตัวอย่างโดยส่วนใหญ่ไม่มีความเป็นพิษต่อไรทะเล ยกเว้น สารสกัดเอทานอลจากรากย่านางและคนทา ซึ่งมีค่า LC_{50} เท่ากับ 44, 600 มคก./มล. ตามลำดับ ($LC_{50} > 1000$ มคก./มล., ไม่เป็นพิษ และไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์โดยตรง แต่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ทางอ้อมหลังจากการเกิดปฏิกิริยาไนโตรเซชัน ดังนั้นผู้บริโภครควรพิจารณาถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาตำรับนี้ร่วมกับ nitrite ซึ่งเจือปนอยู่ในอาหาร แต่อย่างไรก็ตามสารสกัดจากรากห้าราก และสารสกัดจากรากสมุนไพรแต่ละชนิด แสดงฤทธิ์ยับยั้งการก่อกลายพันธุ์ต่อผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาของอามิโนปัยรีนทำปฏิกิริยากับไนโตรท และมีเพียงสารสกัดด้วยน้ำและเอทานอลจากรากชิงชี่ และสารสกัดด้วยน้ำจากรากย่านางที่แสดงฤทธิ์ที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอในระดับสูง เทียบเท่ากับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ซึ่งถูกใช้เป็นตัวควบคุมบวก ในกรณีของการทดสอบฤทธิ์ต่อการแบ่งตัวของเซลล์ พบว่าสารสกัดตัวอย่างเกือบทั้งหมดมีความเข้มข้นที่ทำให้เกิดเซลล์ตายร้อยละ 50 (LD_{50}) มากกว่า 2,000 มคก./มล ในขณะที่สารสกัดจากรากเบญจโลกวิเชียร แสดงค่า LD_{50} มากกว่า 20,000 มคก./มล จึงเป็นหลักฐานที่สนับสนุนข้อมูลทางด้านความปลอดภัย (Singharachai et al., 2011)

ฤทธิ์ทางชีวภาพที่เกี่ยวกับการรักษาไข้	ยาห้าราก	มะเดื่อชุมพร	ย่านาง	ชิงชี่	คนทา	เท้ายายม่อม
แก้ไข้ (25-400 มก/กก) เทียบเท่าแอสไพริน	+++	+++	+++	+++	+++	+
ลดปวด (hot-plate)	++	+++	+++	+++	+++	++
ลดปวด (tail-flick)	+++	+++	+++	-	+++	+++
ลดปวด (writhing)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ต้านการอักเสบ (NO/COX/Cytok)	+++	n/a	+++	+++	+++	n/a
ต้านอนุมูลอิสระ	++	++	++	++	++	++

ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย	++	n/a	+++	++	++	n/a
ฤทธิ์ต้านเชื้อไข้มาลาเรีย	+++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสเฮอร์ปีสซิมเพล็กซ์	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ฤทธิ์ต้านภูมิแพ้	+++	+++	+++	+++	++	+++
ผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	-	-	-	-	-	-
ความเป็นพิษ	-	-	-	-	-	-
ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์	-	-	-	-	-	-

เอกสารอ้างอิง

- กมลรัตน์ กองตาพันธุ์. การศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสารสกัดจากตำรับยาห้าารากและคาเฟอิกแอซิด ต่อการยับยั้ง ผลของรังสีอัลตราไวโอเล็ตชนิดเอ ในการกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีผิว. วิทยานิพนธ์ วท.ม. (เภสัชวิทยา) มหาวิทยาลัยมหิดล. 2553.
- กองการประกอบโรคศิลปะ. ตำราแพทย์แผนโบราณทั่วไป สาขาเภสัชกรรม. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี; 2542a.
- กองการประกอบโรคศิลปะ. ตำราแพทย์แผนโบราณทั่วไป สาขาเวชกรรม เล่ม 1. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี; 2542b.
- คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องบัญชียาจากสมุนไพร แนบท้ายประกาศบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2559. ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 133 ตอนพิเศษ 86 ง., หน้า 11 , ลงวันที่ 12 เมษายน 2559. งานบริการข้อมูลสุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. [cited 2016 May 4]. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
- ดวงหทัย อรุณประเสริฐกุล, ฤทธิ์ในการต้านเชื้อไวรัสเฮอร์ปีสซิมเพล็กซ์ชนิดที่ 1 ของสารสกัดยาห้าาราก. วารสารวิจัย มข. (ฉบับบัณฑิตศึกษา) 2565 (รอกการตีพิมพ์)
- บุษบา ประภาสพงศ์. แพทย์ศาสตร์สงเคราะห์: ภูมิปัญญาทางการแพทย์ และมรดกทางวัฒนธรรมของชาติ. โรงพิมพ์คุรุสภาลาดพร้าว กรุงเทพมหานคร; 2542.
- พินภัทร ไตรภัทร. รายงานวิจัยเรื่องการศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรห้าารากอายุรเวทศิริราช ในการต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบและต้านเกล็ดเลือด. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย; 2553.
- สุดารัตน์ หอมหวล. ตำรับยาห้าาราก จากบัญชียาหลักแห่งชาติ. หน่วยการศึกษาต่อเนื่องคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี; 2560.
- สุรเกียรติ์ อาชานานุภาพ. ตำราการตรวจรักษาโรคทั่วไป 1 แนวทางการตรวจรักษาโรค และการใช้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 5 พิมพ์ที่กรุงเทพมหานคร; 2553.
- อาภา คนชื้อ, ชยันต์ พิเชียรสุนทร, จินตนา สัตยาศัย, ประภาวดี พัวไพโรจน์, ศุภชัย ดิยวรรณนท์. การศึกษาฤทธิ์ลดไข้ของยาเบญจโลกวิเชียรในสัตว์ทดลอง. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (ฉบับเสริม) 2551; 6(2):41.
- Chomchuen S, Singharachai C, Ruangrunsi N, Towiwat P. Antipyretic effect of the ethanolic extract of *Ficus racemosa* root in rats. J Health Res. 2010; 24(1): 23-28.

- Choodej S, Sommit D, Pudhom K. Rearranged limonoids and chromones from *Harrisonia perforata* and their anti-inflammatory activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013; 23: 3896-3900.
- Itharat A, Reuangnoo S, Panthong S, et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of five Thai plants used as antipyretic drug. *Planta Med*. 2010;76(12):1215-1219.
- Jongchanapong A, Singharachai C, Palanuvej C, Ruangrunsi N, Towiwat P. Antipyretic and antinociceptive effects of Ben-cha-lo-ka-wi-chian remedy. *J Health Res*. 2010;24(1):15-22.
- Juckmeta T, Itharat A. Anti-inflammatory and antioxidant activities of Thai traditional remedy called "Ya-ha-rak". *J Health Res*. 2012;26(4): 205-210.
- Juckmeta T, Thongdeeying P, Itharat A. Inhibitory Effect on β -Hexosaminidase Release from RBL-2H3 Cells of Extracts and Some Pure Constituents of Benchalokawichian, a Thai Herbal Remedy, Used for Allergic Disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:1-8.
- Lin JT, Juliano JJ, Wongsrichanalai C. Drug-resistant malaria: the era of ACT. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:165–173
- Nuaeissara S, Kondo S, Itharat A. Antimicrobial Activity of the Extracts from Benchalokawichian Remedy and Its Components. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(Suppl.7): S172-S177.
- Nutmakul T, Pattanapanyasat K, Soonthornchareonnon N, Shiomi K, Mori M, Prathanturarug S. Antiplasmodial activities of a Thai traditional antipyretic formulation, Bencha-Loga-Wichian: A comparative study between the roots and their substitutes, the stems. *J Ethnopharmacology* 2016;193: 125-132.
- Singharachai C, Palanuvej C, Kiyohara H, Yamada H, Ruangrunsi N. Safety evaluation of Thai traditional medicine remedy: Ben-cha-lo-ka-wi-chian. *J Health Res*. 2011;25(2):83-90.
- Somsil P, Itthipanichpong C, Ruangrunsi N, Limpanasithikul W. Inhibitory effect of *Harrisonia perforata* root extract on macrophage activation. *Thai J Pharmacol*. 2010; 32(1): 168-171.
- Somsil P, Ruangrunsi N, Limpanasithikul W, Itthipanichpong C. *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity of *Harrisonia perforata* root extract. *Phcog J*. 2012; 4(32): 38-44.
- Suwannarat w, Achariyakul M, Itharat A, Somboon Kiettinun. A clinical study phase I on safety of Thai medicinal formula "Benjalokawichien (Ha-Rak)" and each plant component extract. *Thammasat Medical Journal* 2012;12(4): 767-776