



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

ก.ก.-ก.ย. 2526

ปีที่ 5 เล่มที่ 3

JUL. - SEP. 1983

VOL. 5 NO. 3



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

ที่ปรึกษา

รศ. ดร. จีรวัดก์ สดawangศ์วิวัฒน์
รศ. นพ. บุญเจือ ธรรมินทร์
พ.อ. สุรินทร์ ไรจนวิภาค
รศ. พญ. พาณี เตชะเสน
พลตรี กิตติพล เทพสิทธิ์
ศจ. ประสม บูรณมานัส

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม
ดร. อุดม จันทราชกษศรี
อุปนายก
รศ. นพ. ไพโรจน์ ศิริวงษ์
ผู้ริ่งตำแหน่งนายก
พ.ท. ดร. ทศนัย สุริยจันทร์
เลขาธิการ
ผศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
ผู้ช่วยเลขาธิการ
ผศ. ยุพิน สังวรินทร์
เหรัญญิก
ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน
ปฏิคม
รศ. น.สพ. ดาวิศ ทวีดิยานนท์
นายทะเบียน
ผศ. มยุรี หาญตระกูล
ประธานฝ่ายวิชาการ
รศ. ดร. อำนวย ธิธาพันธ์
บรรณาธิการวารสาร
พ.ด. ดร. บัณฑิต กลางกลยา
กรรมการ
ดร. ภัคดี โพธิศิริ
รศ. ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ
ผศ. ดร. ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ

ADVISORY COMMITTEE

Chiravat Sadavongvivat
Boonchua Dhorranintra
Sunan Rojanavipat
Panee Tejasen
Pisarn Tapesitha
Prasob Buranamas

EXECUTIVE COMMITTEE

President
Udom Chantharaksri
Vice-President
Pairojana Sirivongs
President Elect
Dhasanai Suriyachan
Secretary-General
Jutamaad Satayavivad
Deputy Secretary-General
Yupin Sanvarinda
Treasurer
Pornpen Pramyothin
Reception Secretary & Public Relation
Danis Davitiyananta
Registrar
Mayuree Hantrakul
Chairman of Scientific Section
Amnuay Thithapandha
Editor
Borpit Klangkalya
Members
Pakdee Pothisiri
Oraphan Matangkasombat
Prasert Songkittiguna

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 5 เล่มที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2526

Vol. 5 No. 3 Jul.-Sep. 1983

สารบัญ CONTENTS

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 107 Effects of High Doses of Contraceptive Drugs and Their Hormonal Components on Brain Monoamines and Physiological Parameters in Rats
Thyon Chentanez, Suwadee Kraipon, Chatchai Trakulrungsi and Chutcharin Ungsuparkorn
- 123 การเปรียบเทียบผลของยาที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน ต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับ
ประพีร์ เศรษฐรักษ์, กรองทอง เชาวลิต และ อำนวย ถิฐาพันธ์
Comparative Effects of Diabetogens on Liver Morphology
Prapee Sretarugsa, Krongtong Chawalit and Amnuay Thithapandha
- 139 การพัฒนาสมุนไพรไทยด้านสาธารณสุขสมัยกรุงรัตนโกสินทร์ (ตอนที่ 1)
โสภิต ธรรมอารี และ มณฑิรา ตันท์เกยูร
The Development of Thai Herbal Medicine During Rattanakosin Era (Part 1)
Sopit Tham-aree and Monthira Tankeyoon

บทความวิชาการ EDITORIAL

- 157 Monosodium Glutamate as Flavor Enhancer:
Questions on Its Safety
Borpit Klangkalya

๒๕๓๕ ๒๕๓๕ ๒๕๓๕

๒๕๓๕ ๒๕๓๕ ๒๕๓๕

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า _____

ที่อยู่ _____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ _____ ฉบับที่ _____ เป็นต้นไป รวม _____ ปี _____ ฉบับ
 พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคารติด ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"
 ส่งจ่าย ณ ป.ณ. ส่นามเป้า หรือ _____

เป็นจำนวนเงิน _____ บาท หากเป็นค่าชำระด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____
 () ()

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

- สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
- สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา อัตราบอกรับปีละ 60 บาท
- นิสิต/นักศึกษา อัตราบอกรับปีละ 30 บาท
- ต่างประเทศ(รวมค่าส่ง) อัตราบอกรับปีละ US \$ 20.00
 หรือ US \$ 35.00/ 2 ปี

25-26 ☐ ☐ ☐ ☐

26-27 ☐ ☐ ☐ ☐

27-28 ☐ ☐ ☐ ☐

28-29 ☐ ☐ ☐ ☐

29-30 ☐ ☐ ☐ ☐

หมายเลข _____

ORIGINAL ARTICLE

EFFECTS OF HIGH DOSES OF CONTRACEPTIVE DRUGS AND THEIR HORMONAL COMPONENTS ON BRAIN MONOAMINES AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN RATS

Thyon Chentanez*, Suwadee Kraipon*, Chatchai Trakulrungsi**
and Chutcharin Ungsuparkorn***

Departments of *Physiology and **Anatomy, Faculty of Science, and
***Department of Nursing, Ramathibodi Faculty of Medicine,
Mahidol University, Bangkok 10400

SUMMARY

Brain monoamine (5-hydroxytryptamine, 5-HT; dopamine, DA; norepinephrine, NE) concentrations and several physiological parameters were determined in normal diestrous control female rats, ovariectomized rats and female rats treated with high doses of contraceptive drugs or sex steroids for 14 days. Progesterone alone (8 mg/kg/d) or estrogen (0.4 mg/kg/d) plus progesterone (8 mg/kg/d) caused a significant increase in the brain NE concentration. High dose of Neogynon (ethinyl estradiol 20 µg/kg/d, d-norgestrel 100 µg/kg/d) caused a significant decrease in the brain 5-HT but not in the brain DA and NE. There was no significant alteration in the brain 5-HT, DA and NE concentration by Microgynon 30 (12 µg/kg/d ethinyl estradiol, 60 µg/kg/d d-norgestrel). The uterine weights were reduced in ovariectomized rats. The ovarian and uterine weights in the ovary-intact rats were increased by high doses of estrogen or estrogen plus progesterone treatment but not with progesterone alone. Neogynon in high dose increased the uterine weight but not the ovarian weight. On the other hand, Depo-provera (60 mg/kg, I.M. single dose) decreased the ovarian weight but not the uterine weight. Combined treatment of estrogen plus progesterone caused significant decrease in rat hematocrit. Ovariectomy for 2 weeks caused significant decrease in the brain protein concentration. Body weight gain was reduced by high doses of estrogen plus progesterone administration but not by other contraceptive drugs used. High dose of estrogen induced mostly estrous appearance of the vaginal smear. Depo-provera, progesterone and Neogynon induced mostly diestrous whereas Microgynon-30 induced mostly metestrous appearance. Effects of treatments used may be both direct and indirect by modifying the hypothalamo-hypophyseal-gonadal axis of the intact animals and differences in effects may be caused by differences in dosages and mechanisms of actions of various components in the drugs used.

The actions of contraceptive drugs on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis are well documented (1-4). Many of their side effects have also been reported (4-7). In spite of the increasing use of the contraceptive drugs (8), a limited number of studies on effects of high dose contraceptive drugs as well as their steroid hormone components on brain neurotransmitters such as 5-hydroxytryptamine (5-HT) (9, 10), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) (11) had been reported. The major goal of the present work was to compare the effects of high doses of Neogynon, Microgynon-30 and Depo-provera as well as estrogen and progesterone on the levels of brain neurotransmitters and on several physiological parameters in female rats.

MATERIALS AND METHODS

A. Animals and chemicals:

Female Fischer rats about 45-55 days of age (100-130 g) were used. O-Phthaldehyde, Folin reagent and serotonin creatinine sulfate were purchased from Sigma Chemical Co., U.S.A. Dopamine hydrochloride and 1-norepinephrine bitartrate were from Pfaltz & Bauer, N.Y. Neogynon and Microgynon were purchased from Schering Co., Thailand and Depo-provera was from Korea Upjohn Ltd. Estradiol benzoate was from Nutrition Biochemicals Corp., Ohio, and progesterone was from Sigma Chemical Co.

B. Experimental Designs

At the onset of the drugs treatments only diestrous rats were used. They were divided into ten groups, 6-8 animals per group, namely:

Group 1: Ovariectomized rats. Rats were ovariectomized using procedure described by Zarrow et al (12) and they were used in measurements 14 days later.

Group 2: Sham operated control for group 1. They were used in measurements 14 days later.

Group 3: Original diestrous rats were fed daily via stomach tube for 14 consecutive days with Neogynon at the dose equivalent to 20 times of that used in human (see the dosage in the result).

Group 4: Original diestrous rats were fed daily via stomach tube for 14 consecutive days with Microgynon 30 at the dose equivalent to 20 times of that used in human (see dosage in the result).

Group 5: Original diestrous rats were injected once with Depo-provera (I.M.) which is equivalent to 20 times of that used in human (see dosage in the result)

Group 6: Diestrous control rats for group 3-5. They were fed daily via stomach tube for 14 consecutive days with distilled water equal in volume to that in group 3-4.

Group 7: Diestrous rats were injected (s.c.) daily for 14 days with 0.4 mg estradiol benzoate/kg/d which was equal in effectiveness to ethinyl estradiol in group 3 (see reference 13 for equipotent doses).

Group 8: Diestrous rats were injected (s.c.) daily for 14 days with 8 mg progesterone/kg/d which was equal in effectiveness to d-norgestrel in group 3 (see reference 13 for equipotent doses).

Group 9: Diestrous rats were injected (s.c.) daily with 0.4 mg estradiol/kg/d and 8 mg progesterone/kg/d

Group 10: Diestrous control (for group 7-9) were injected (s.c.) daily with equal volume of alcoholic corn oil used as solvent in group 7-9.

On the 14th day of treatments of group 1-10, vaginal smears were determined for the appearance stages of estrous cycle of all rats. Rats were then decapitated (9-noon), trunk blood was collected, brains, ovaries and uteri were dissected and kept on ice. Hematocrit, serum protein, body weight, ovarian and uterine weights were then determined. Brain neurotransmitters were measured using combined methods of several investigators (14-18.) Protein concentration was determined using Lowry et al's technique (19).

C. Statistical Analysis

The mean ($\bar{X}$) and standard error of the mean (S.E.M.) for each set of data were calculated. Student's t-test was employed to test the difference between the control and the treated groups. Finally, all the significantly changed data were calculated as percentage of appropriate control and shown in Table I.

RESULTS

A. Effects of Ovariectomy

No significant changes in brain 5-HT, DA and NE concentrations were observed 14 days following ovariectomy (Table I). Fourteen days following the operation, the brain weight, and body weight gain in the ovariectomized rats were the same as that in the sham controls (Table I). The brain protein concentration, but not the serum protein level, in the ovariectomized group was significantly less than in the sham controls. Furthermore, the uterine weight of the ovariectomized rats was significantly less than that of the sham controls.

B. Effects of High Doses of Contraceptive Drugs

1. Microgynon 30

As show in Table I, the levels of brain 5-HT, DA and NE concentrations in rats treated with Microgynon at doses equivalent to 20 times of that used in man (containing 12 μ g ethinyl estradiol/kg/d and 60 μ g d-norgestrel/kg/d) were not statistically different from the diestrous control levels.

The body weight gain, brain weight, hematocrit, brain and serum proteins of the Microgynon-treated rats were not significantly different from those of the diestrous control rats treated with distilled water (Table I). Similarly, no differences in ovarian and uterine weights of the two groups were observed.

Table I. Summary of results on effects of contraceptive drugs and their derivative components on physiological parameters of rats. The value of appropriate control was set as 100%. Changes with numbers included are the results which have significant differences and are means $\pm$ S.E.M.

Group of rats	Body weight gain	Brain weight	Brain protein concentration	Serum protein concentration	Hemato-crit	Uterine weight	Ovarian weight	Brain 5-HT concentration	Brain DA concentration	Brain NE concentration
1. Ovariectomy	-	-	69.9 $\pm$ 3.0%	-	ND	45.5 $\pm$ 4.6%	ND	-	-	-
2. Microgynon 30 (20x)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Neogynon (20x)	-	-	-	-	-	133.3 $\pm$ 10.4%	-	84.4 $\pm$ 4.5%	-	-
4. Depo-provera (60 mg/kg)	-	-	-	-	-	-	78.6 $\pm$ 6.3%	-	-	-
5. Estrogen (0.4 mg/kg/d)	37.5 $\pm$ 3.0%	-	-	-	-	202.2 $\pm$ 12.2%	146.5 $\pm$ 17.6%	-	-	-
6. Progesterone (8 mg/kg/d)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	117.2 $\pm$ 6.9%
7. Estrogen Progesterone	68.4 $\pm$ 4.9%	-	-	-	90.0 $\pm$ 2.0%	193.3 $\pm$ 11.1%	152.1 $\pm$ 7.1%	-	-	117.2 $\pm$ 6.9%

ND = not detected., - = not significantly changed, + = significant decrease

+ = significant increase when compared to the respective controls. Microgynon 20x = ethinyl estradiol 12 μ g/kg/d, d-norgestrel 60 μ g/kg/d. Neogynon 20x = ethinyl estradiol 20 μ g/kg/d, d-norgestrel 100 μ g/kg/d.

At the end of experiment, 50%, 38%, and 12% of the Microgynon-treated rats were, respectively, in the metestrus, diestrus and estrus.

2. Neogynon

Brain DA and NE concentrations in the Neogynon-treated rats were not statistically different from the diestrous control; but Neogynon at this dose (20 $\mu\text{g/kg/d}$ ethinyl estradiol and 100 $\mu\text{g/kg/d}$ d-norgestrel) caused a significant decrease in brain 5-HT concentration after 14 days of treatment (Table I).

The ovarian weight (Table I), body weight gain, hematocrit, brain weight, and brain and serum proteins of the Neogynon-treated rats were not significantly different from the control group. However, the uterine weight of the drug-treated group was significantly heavier than the control, the Microgynon-treated, and the Depo-provera-treated groups.

At the end of the experiment, 12%, 63% and 25% of the Neogynon-treated rats were, respectively, in the stages of metestrus, diestrus, and estrus.

3. Depo-provera

It was found that at 14 days after a single injection of 60 mg/kg of Depo-provera, brain DA, 5-HT and NE concentrations in the drug-treated rats were not significantly different from the control levels (Table I). There was a significant decrease in ovarian weight 14 days after a single I.M. Depo-provera injection. However, no significant changes in the uterine weight, body weight gain, brain weight, hematocrit, and brain and serum protein concentrations were observed.

At the termination of this experiment, all Depo-provera treated rats were in the diestrus stage.

C. Effects of High Doses of Pure Sex Hormones

1. Estrogen

As shown in Table I, daily injections of 0.4 mg of estrogen/

kg for 14 days produced no significant changes in brain 5-HT, DA or NE concentrations. Similarly, brain weight, and brain and serum protein concentrations of the estrogen-treated rats were similar to their diestrous controls. Estrogen significantly decreased the body weight gain of the animals. The estrogen-treated rats had a significantly greater uterine and ovarian weights than did the controls.

At the termination of the experiment, 82% of the estrogen-treated rats were in the estrous stage and the rest 18% were in proestrus.

2. Progesterone

As show in Table I, injections of progesterone at the dose of 8 mg/kg/d for 14 days significantly increased the brain NE concentration above the control level but it caused no significant change on either brain 5-HT or DA concentrations. Injections of progesterone alone had no significant effect on either the uterine or ovarian weights. Furthermore, progesterone injections produced no significant alterations in body weight gain, brain weight, hematocrit, and brain and brain and serum protein concentration.

At autopsy, 50%, 33%, and 17% of the progesterone-treated rats were respectively, in the diestrus, metestrus and estrus.

3. Estrogen and Progesterone in Combination

Combined injections of estrogen with progesterone significantly increased brain NE concentration but had no marked effects on brain 5-HT and DA levels which were similar to those produced by progesterone injections alone (Table I). Contrastly, the effects on uterine and ovarian weights of the rats receiving combined injections of estrogen and progesterone were similar to those receiving estrogen alone (i.e. they significantly increased both the uterine and ovarian weights above the control levels). Moreover, combined injections of estrogen and progesterone caused significant reduction in hematocrit and body weight gain as compared to the normal control values. However,

brain weight, and brain and serum protein levels were not affected by combined injections of these two hormones.

At the end of this experiment, 50%, 17%, and 33% of rats treated with both estrogen and progesterone were, respectively, in the estrus, proestrus and metestrus.

DISCUSSION

Various effects produced by the contraceptive drugs and sex steroids observed in the present study could be both the direct effects on the body functions detected and the indirect ones, since there have been ample evidence supporting that the hypothalamo-hypophysial-gonadal axis can be modified by some of these drugs. For example, it has been shown in human that ethinyl estradiol (20 $\mu\text{g/d}$, orally) can reduce the follicular stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the serum (20); consequently, estrogen and progesterone synthesis by the ovary is reduced in both human and rats (21). Franchimont (20) also shows that unlike ethinyl estradiol, progesterone does not reduce serum FSH and LH. Enovid (98.5% norethylnodrel and 1.5% mestranol) treatment for 10-20 days causes a reduction in the ovarian weight and also inhibits ovulation in rats. It is thought that enovid works through the hypothalamus to reduce gonadotropin releasing hormone and then to reduce the FSH and LH production by the anterior pituitary gland, since this effect of Enovid on the ovaries was not seen in the hypophysectomized rats (21). It was also shown that Depo-provera (medroxyprogesterone acetate) decreased the ovarian weight by reducing estrogen receptor of the ovary and therefore reduce its responses to estrogen (22).

It has been shown that brain contains receptors for several steroids distribute unevenly in the brain (23-25). The presence of sex steroid receptors in the brain could partly explain why steroid treatment or ovariectomy can alter the brain chemistry. For instance, ovariectomy for 12 weeks caused an increase in the DA and NE concentrations in the median eminence (26-28), and a reduction in the midbrain

5-HT concentration (6 weeks post-operatively) in rats (10). Progesterone (0.8 mg) with ethinyl estradiol (5 µg) administered daily for 4-32 days decreased the midbrain and forebrain NE and 5-HT and forebrain DA concentrations (8 days) in rats (11). The action of hormones on steroid receptors in the brain could also partly responsible for the findings in this study that whole brain NE concentration was increased by progesterone and progesterone plus estrogen; brain 5-HT was decreased by Neogynon and brain protein concentration was decreased by ovariectomy. However, not all sex steroids and contraceptive drugs used in this report alter concentrations of brain substances measured. Therefore, such differences in effects may be due to differences in actions of these drug component other than simple interactions of these drugs to steroid receptors in the brain.

The reduction in brain 5-HT concentration by high dose of Neogynon could be partly due to two major mechanisms which were suggested by several investigators (5, 9). Firstly, by the vitamin B₆ (pyridoxal phosphate) deficiency of the brain, since many contraceptive drugs containing estrogen-progesterone derivatives were shown to stimulate vitamin B₆ uses by many organs and may cause a physiological deficit of vitamin B₆ which is a coenzyme essential for the brain 5-HT synthesis (5). Secondly, by the reduction of tryptophan (which is a precursor of 5-HT) uptake by the brain as shown by Nistico et al (9), therefore reductions in brain 5-HT synthesis may be resulted.

The decrease in the brain 5-HT concentration and increase in the uterine weight by Neogynon but not by Microgynon-30 could be due to the 1.5 times higher dosage of the ethinyl estradiol and/or d-norgestrel in Neogynon than in Microgynon-30. It is also difficult to explain why Depo-provera (60 mg/kg medroxyprogesterone, I.M., single injection) decreased the ovarian weight while progesterone (8 mg/kg/day, s.c. 14 days), which is a similar compound, did not show such effect. These differences could be partly due to differences in dosage, schedule and route of the treatments.

The decrease in the body weight gain, increase in the uterine and ovarian weight and induced estrous-like vaginal smear by estrogen plus progesterone should be due to the estrogen component since such effects were similar to those of the estrogen but not to the progesterone. It has been shown that estradiol (2.5 μ g, s.c. for 3 days) may have direct effect on stimulation of ovarian growth (increase in weight) since the effect is still seen in hypophysectomized rats (22), whereas the progesterone (1 mg) does not have such effect. It has also been shown that the decrease in body growth rate in rats by estrogen treatment may be partly due to the reduction in food consumption (29, 30). This supports the above statements that the estrogen component was the major cause of the reduction of body weight gain.

The increase in the uterine weight by Neogynon, estrogen and estrogen plus progesterone could be due to the estrogenic action since the effect was similar to the estrogen but not the progesterone alone. In addition, it has been shown that uterus contains estrogen receptors (31) and that estrogen increases the uterine protein synthesis and myometrial cell division (32-34). The decrease in the ovarian weight by Depo-provera (60 mg/kg medroxy-progesterone, I.M., single dose) indicates that the drug may have ovarian suppressive effect possibly by reducing the number of estrogen receptor in the in the ovary and consequently the response of the ovary to estrogen was suppressed (22).

The unseeing change in the uterine weight by Depo-provera and progesterone treatments in this study does not mean that there was no histological or biochemical changes in the uterus since it has been shown that progesterone administration at appropriate time after estrogen treatment can increase the number and size of the uterine stromal cells (32). In addition, the 100% and 50% diestrous vaginal smear appearance by Depo-provera and progesterone treatments, respectively, indicate histological changes of the uterus.

The finding that Neogynon and Depo-provera induced majority of diestrous appearance of vaginal smear could be due to dominant progesterone-like effects since it was similar to the effect of progesterone alone. The majority of estrous-like vaginal smear by estrogen plus progesterone treatment should be due to the dominant of the estrogen component since it behaved like the estrogen not the progesterone. The majority of metestrous-like vaginal smear induced by Microgynon 30 but diestrous-like by Neogynon eventhough the two drugs have identical components (ethinyl estradiol and d-norgestrel), may be due to the differences in dosage of their components since the components of the Neogynon were 1.5 times more than those of the Microgynon 30.

The increase in the brain NE concentration by estrogen plus progesterone treatment should be caused by the progesterone component since such effect was similar to that of progesterone treatment alone but not to the estrogen treatment. The significant decrease in hematocrit by estrogen plus progesterone treatment may be due to synergistic effects of the two steroids since estrogen or progesterone alone did not show such effect. The decrease in hematocrit may be due to either decrease in red blood cell production by bone marrow or increase in plasma volume or both. The above change in hematocrit may or may not be comparable to the decrease in hematocrit in human using contraceptive drugs since in the latter case the period of drug administration was given for 5 years (7). It has been shown by another group of investigators that there was no significant change in the hematocrit and the blood viscosity in 70% of the women using contraceptive drugs for 2-10 months (34). Only 17% of the women in the above study (34) showed increase in the two parameters.

The decrease in brain protein concentration by ovariectomy may be due to reduction in endogenous circulation of sex steroid levels. Many steroid receptors have been found in brain areas and sex hormones have been shown to modify brain protein synthesis mediating through these receptors (23, 25). However, it is difficult to explain why sex

steroids and contraceptive drugs used failed to alter brain protein concentration. It is possible that some brain proteins may be increased in accompany with decreases in some other brain proteins therefore no net change in whole brain protein concentration could be observed. No net change in total serum protein concentration by the above treatments could be similarly explained. It has been previously shown that Microgynon and d-norgestrel treatment (for 6 months) in human caused increase in hormone binding proteins, plasminogen, and prealbumin, however, Depo-provera and progesterone did not have significant effects (6).

In conclusion, effects of treatments with high dose of two oral and one injectible contraceptive drugs, along with pure sex hormones were studied. Several significant changes in physiological and biochemical parameters in female rats were observed. Effects of contraceptive drugs were discussed basing on effects of pure sex hormones used and on lights of existing experimental results.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Mrs. Kosoom Vongthai of the Physiology Department and Mrs. Laddawan Junseat of the Anatomy Department (both of the Faculty of Science, Mahidol University) for their secretarial helps.

REFERENCES

1. Cargille, C.M. and Ross, G.T. Oral contraceptives and follicle stimulating hormone. Lancet 1: 924, 1968.
2. Shearman, R.P. and Sydney, M.B. Ovarian function during and after longterm treatment with ovulation inhibitors. Lancet 2: 557-558, 1964.

3. Scott, A.J., Brenner, F.P., Kletzky, A.O. and Mischell, R.O. Factors affecting pituitary gonadotropin function in users of oral contraceptive steroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130: 817-821, 1978.
4. Diczfalusy, E. Gregory Pincus and steroidal contraception, A new departure in the histology of mankind. *J. Steroid Biochem.* 11: 3-11, 1979.
5. Adams, P.W., Wynn, V., Seed, M. and Folkard, J. Vitamin B₆, Depression, and oral contraception. *Lancet* 2: 516-517, 1974.
6. Briggs, H.M. and Briggs, M. Oral contraceptives and plasma protein metabolism. *J. Steroid Biochem.* 11: 425-428, 1979.
7. Fisch, R.I. and Freedman, H.S. Oral contraceptives and the red blood cell. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14: 245-249, 1973.
8. Leo, M., Garry, L., Dorian, L.P. Contraceptive prevalence surveys: A new source of family planning data. *Population Reports* 5: Series M, 1981.
9. Nistico, G., Scapagnini, U. and Preziosi, P. Metabolic changes in depression. *Lancet* 2: 159, 1969.
10. Fludder, J.M. and Tonge, S.R. Modification by ethinylestradiol and progesterone of the effects of imipramine on 5-hydroxytryptamine metabolism in discrete areas of rat brain. *Proceedings of the B.P.S.* 30th-31st March: p. 309, 1977.
11. Greengrass, M.P. and Tonge, R.S. Some effects of the acute and chronic administration of sex hormone on brain monoamine concentrations. *Br. J. Pharmacol.* 47: 660P-661P, 1973.
12. Zarrow, M.W., Yochim, J.M., McCarthy, J.L. and Sanborn, R.C. *Experimental Endocrinology*. Academic Press, New York and London, pp. 1-108, 1965.
13. Wilson, C.O., Gisvold, O. and Dorge, R.F. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, Toronto, Sixth edition. 1971.
14. Barchas, J., Erdelyi, E. and Angwin, P. Simultaneous determination of indole and catecholamines in tissue using a weak cation-exchange

- resin. Anal. Biochem. 50: 1-17, 1972.
15. Chang, C.C. A sensitive method for spectrophotofluorometric assay of catecholamines. Int. J. Neuropharmacol, 3: 643-649, 1964.
 16. Shellenberger, K.M. and Gordon, J.H. A rapid, simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine from discrete brain areas. Anal. Biochem. 39: 356-372, 1971.
 17. Snyder, H.S., Axelrod, J. and Zweig, M. A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin. Biochem. Pharmacol. 14: 831-835, 1965.
 18. Ansell, G.B. and Beeson, M.F. A rapid and sensitive procedure for the combined assay of noradrenaline, dopamine, and serotonin in a single brain sample. Anal. Biochem. 23: 196-206, 1968.
 19. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193: 265-275, 1951.
 20. Franchimont, P. The regulation of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone secretion in humans. In: Frontiers in Neuroendocrinology. Edited by Martini, L. and Ganong, W.F. pp.331-358, Oxford university press. London, Toronto, 1971.
 21. Minaguchi, H. and Meites, J. Effects of a norethynodrel-mestranol combination (Enovid) on hypothalamic and pituitary hormones in rats. Endocrinology 81: 826-833, 1967.
 22. Saiduddin, S. and Zassenhaus, P.H. Effect to testosterone and progesterone on the estradiol-R in the immature rat ovary. Endocrinology 102: 1069-1076, 1978.
 23. McEwen, S.B. Interactions between hormones and nerve tissue. Sci. Am. 235: 48-58, 1976.
 24. Stumpf, W.E. and Sar, M. Steroid hormone target cells in the extrahypothalamic brain stem and cervical spinal cord: Neuroendocrine significance. J. Steroid Biochem. 11: 801-807, 1979.

25. Greenstein, B.D. Steroid hormone receptors in the brain. *Trends in Neurosciences*, 1: 4-6, 1978.
26. Fuxe, K. and Hokfelt, J. Catecholamines in the hypothalamus and pituitary glands. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. Ganong, W.F. and Martini, L. (Eds.) Oxford University Press, New York, p. 47, 1969.
27. Gudelsky, A.G., Aununziato, L. and Moore, K.E. Increase in dopamine content of the rat median eminence after long-term ovariectomy and its reversal by estrogen replacement. *Endocrinology* 101: 1894-1899, 1977.
28. Donoso, A.D. and Stefano, F.J.E. Sex hormones and concentration of noradrenaline and dopamine in the anterior hypothalamus of castrated rats. *Experientia* 23: 665-666, 1967.
29. Tarttelin, F.M. and Gorski, A.R. The effect of ovarian steroid on food and water intake and body weight in female rat. *Acta Endocrinologica* . 72: 551-568, 1973.
30. Wurtman, J.J. and Baum, J.M. Estrogen reduces total food and carbohydrate intake, but not protein intake, in female rats. *Physiol. Behav.* 24: 823-827, 1980.
31. Kopp, F., Martin, M.P., Rolland, H.P. and Bertrand, F.M. A Preliminary report on the use of immunoperoxidase to study binding of estrogen in rat uteri. *J. Steroid Biochem.* 11: 1081-1090, 1979.
32. Surani, M.A.H. and Buring, A. Uterine growth and differentiation in response to ovarian steroid in the hamster. *Biol. Reprod.* 21: 657-666, 1979.
33. Dorner, G. The hypothalamic-hypophyseal gonadal system. In: *Hormones and brain differentiation*. Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam. Chapter I, pp. 1-57, 1976.
34. Aronson, B.H., Magora, F. and Schenker, G.I. Effect of oral contraceptives on blood viscosity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110: 997-1001, 1971.

อภิธานศัพท์

จาก

ทางหัวส่วนจำกัด โสภ

๒๑๑๕ ถนนรามคำแหง กรุงเทพฯ ๗

โทร. ๓๑๔๗๐๓๘

๓๑๔๖๒๕๘

ORIGINAL ARTICLE

การเปรียบเทียบผลของยาที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน ต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับ

ประพีร์ เศรษฐรักษ์,* กรองทอง เชาวลิต** และ อำนวย ธิธาพันธุ์**

*ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ และ **ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

COMPARATIVE EFFECTS OF DIABETOGENS ON LIVER MORPHOLOGY

Prapee Sretarugsa*, Krongtong Chawalit** and Amnuay Thithapandha**

**Department of Anatomy and **Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400.*

SUMMARY

The morphological alterations in hepatocytes from rats treated with four diabetogens were compared : alloxan (120 mg/kg, SC), 6-aminonicotinamide (35 mg/kg, IP), N-methylacetamide (6.25 ml/kg, P.O.) and streptozotocin (55 mg/kg, IP). It was found that these diabetogens were all able to cause hyperglycemia (blood sugar greater than 200 mg%) in the animals together with some changes in liver morphology and functions. Only N-methylacetamide could produce a significant increase in liver enzymes, SGPT and SGOT. Liver cells from alloxan and streptozotocin treated animals displayed similar appearance : depleted hepatic glycogen, decreased RER and increased SER, and the presence of lipid droplets, which were more prominent in cells from streptozotocin treatment. The parallel pattern of ER normally seen in control hepatocytes disappeared after treatment with 6-aminonicotinamide and N-methylacetamide. It was also found that glycogen granules in these cells were diminished, an effect which was confirmed by chemical measurement. Some degree of cell damage was observed only in liver cells from N-methylacetamide treated rats. It was concluded that the hepatocytes were also the site of attack by these four diabetogens though the degree of their severity might be different.

ตับเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่สำคัญหลายอย่างในร่างกาย เช่นสะสมพลังงานจากสารอาหารในรูปของ glycogen การทำลายสารพิษ (detoxification) และเมตาบอลิซึม ขบวนการเหล่านี้อาศัยเอนไซม์ ที่อยู่ในส่วน Cytoplasm และใน Microsome ของเซลล์ เมื่อร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงจากสภาวะปกติ เช่น เกิดโรค หรือได้รับสารเคมีจากภายนอก อาจจะมีผลให้การทำงานของตับดังกล่าวข้างต้นมีการเปลี่ยนแปลงได้

การทดลองทำให้เกิดโรคเบาหวานโดยใช้สารเคมีในสัตว์ทดลองเพื่อใช้เป็นแบบ ได้กระทำมานานแล้ว (1) โดยใช้สารบางชนิดที่ไปทำลายเฉพาะ β -Cell ของตับอ่อนทำให้สัตว์ทดลองขาดฮอร์โมน Insulin โดยเฉียบพลัน (2) หรือสารบางชนิดทำให้เกิดสภาวะ Insulin resistant ผลของสภาวะโรคเบาหวานในสัตว์ทดลองคือตับได้มีการศึกษามาพอสมควรในหลายๆด้าน ทั้ง In vivo และ In vitro เช่น การรายงานผลของเบาหวานต่อการทำงานของเอนไซม์ Glycogen synthetase และ Glycogen phosphorylase (3) ต่อการสร้างโปรตีน (4), ต่อการสร้างไขมัน (5) และต่อโครงสร้างโดยละเอียดของตับ (6)

ผลของการทดลองเหล่านี้ ใช้สารที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานต่างชนิดกัน และใช้สารในขนาดต่างกันด้วย ระยะเวลาของการเป็นเบาหวานก็แตกต่างกันออกไป จึงทำให้เห็นผลขัดแย้งกัน ในบางส่วน เช่น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตับ บางรายงานกล่าวว่า มี Rough endoplasmic reticulum เปลี่ยนแปลงไป และมี Smooth endoplasmic reticulum เพิ่มขึ้น (7,8) บางรายงานพบว่าการเสียรูปแบบของ Rough endoplasmic reticulum พร้อมทั้งการเปลี่ยนแปลงของ Mitochondria (9) ในด้านการทดลองทางชีวเคมีก็มีผลที่ขัดแย้งกันมากมาย เช่น การเปลี่ยนแปลงของ Glycogen ในตับ การเปลี่ยนแปลงของ Lipid metabolism (5) เนื่องจากมีผู้เสนอว่าอาจมีการเกี่ยวข้องกันระหว่างระดับ Glycogen โครงสร้างของเซลล์และหน้าที่ของเซลล์ตับ (10) ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาว่า 3 สิ่งนี้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร

สารเคมีที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ มี 4 ตัว ได้แก่ Alloxan ซึ่งเป็นสารพวก Mesoxalylurea มีพิษโดยตรงต่อ β -Cell ของตับอ่อน และทำให้ β -Cell ตาย หรือหยุดการทำงาน สัตว์ทดลองเกิดสภาวะขาด Insulin โดยเฉียบพลัน (11,12) ตัวที่สอง คือ 6-Aminonicotinamide มีคุณสมบัติเป็น Antimetabolite ของ การสร้าง NADP มีผลไปหยุดยั้งการหลั่ง Insulin จาก β -Cell (13) มีข้อเสีย คือมีพิษต่อระบบอื่นของร่างกายด้วย เช่นประสาทและกล้ามเนื้อ (14) สารตัวที่ 3 คือ N-Methylacetamide เป็นของเหลวที่มีคุณสมบัติทำให้สัตว์ทดลองเกิดสภาวะไม่สนองตอบต่อ Insulin มีผู้พบว่า Metabolite ของมันมีพิษและอยู่ในสัตว์ทดลองได้นาน (15) สารตัวที่สี่ คือ Streptozotocin เป็น Broad spectrum antibiotic สกัดจากรา Streptomyces achromogenase (1)

มีรายงานว่าสารนี้มีพิษโดยเฉพาะเจาะจงต่อ β -Cell ของตับอ่อน (16) และสามารถทำให้เกิดสภาวะขาด Insulin โดยเฉียบพลันเหมือน Alloxan แต่โดยการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน สารนี้ปัจจุบันใช้รักษามะเร็งของ β -Cell ของตับอ่อน หลังให้ยาทั้งสี่ตัวนี้ สัตว์ทดลองจะมีอาการ Hyperglycemia, Glucosuria, Polydipsia, Hyperlipemia และ Ketonuria (17) ซึ่งเป็นอาการเช่นเดียวกับคนที่เป็นเบาหวาน อาการที่แสดงออกมามีทั้งภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและผลการทดลองด้านอื่นๆ ยังมีข้อขัดแย้งกันอยู่ ซึ่งน่าจะเกิดจากสภาพของการทดลองที่แตกต่างกัน

การทดลองครั้งนี้มุ่งจะศึกษาเปรียบเทียบผลของการทำให้เกิดเบาหวานในสัตว์ทดลอง โดยใช้สารเคมีชนิดต่างๆกัน 4 ตัว โดยใช้ระยะเวลาสั้น (Acute effect) ต่อโครงสร้าง โดยละเอียดของเซลล์ตับ ระดับ Glycogen ในตับ และทดสอบสภาพของตับด้วย เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ที่อาจเป็นไปได้ของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น โดยมีขั้นตอนการศึกษาดังนี้

- 1) ศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงลักษณะโดยละเอียดของเซลล์ตับ หลังจากสัตว์ทดลองถูกทำให้เป็นโรคเบาหวาน โดยเฉียบพลัน จากการได้รับสารเคมีชนิดต่างๆ
- 2) วัดระดับของ กลัยโคเจน ที่สะสมในตับ เพื่อดูผลของโรคเบาหวานต่อ Carbohydrate metabolism และความสัมพันธ์ที่อาจเป็นไปได้กับการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบของเซลล์ส่วนที่มีหน้าที่ทำลายสารพิษ
- 3) ทดสอบสภาพของตับ โดยวัดระดับของเอนไซม์ Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) และ Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) เพื่อศึกษาถึงความเสียหายของเซลล์ตับ ว่าเกิดขึ้นหรือไม่ จากการให้สารเคมีต่างๆ

วัสดุ และวิธีการ

ใช้หนูตัวผู้ (Male Fischer rats) อายุ 60-75 วัน น้ำหนักประมาณ 160-200 กรัม โดยให้หนูทั้งหมดอดอาหารตลอดคืน ประมาณ 16 ชั่วโมง ก่อนที่จะนำมาทำการทดลอง ภาวะเป็นเบาหวานของหนู ถ้าวัดปริมาณน้ำตาลในเลือดได้เกินกว่า 200 มก.% แสดงว่าหนูเป็นเบาหวาน นำมาศึกษาเปรียบเทียบกับหนูทดลองปกติกลุ่ม Control ซึ่งให้อาหารมาตลอดคืน เช่นเดียวกัน สารเคมีที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานที่ใช้ ได้แก่

- ก. Alloxan ใช้ 120 มก./กก. ของน้ำหนักตัว ฉีดเข้าใต้ผิวหนังของหนูปล่อยให้หนูเป็นเบาหวาน 72 ชั่วโมง
- ข. 6-Aminonicotinamide ใช้ 35 มก./กก. ของน้ำหนักตัว ฉีดเข้าช่องท้องปล่อยให้หนูเป็นเบาหวาน 24 ชั่วโมง
- ค. N-Methylacetamide ใช้ 6.25 มล./กก. ของน้ำหนักตัวโดยให้หนูกินปล่อยให้หนูเป็นเบาหวาน 24 ชั่วโมง

ง. Streptozotocin ใช้ 55 มก./กก. ของน้ำหนักตัวฉีดเข้าช่องท้อง ปล่อยให้หนูเป็นเบาหวาน 24 ชั่วโมง

เมื่อครบเวลาที่ปล่อยให้หนูกลุ่มต่างๆ เป็นเบาหวานแล้วจึงฆ่าโดยการตัดคอและนำตับมาศึกษา ดังต่อไปนี้

การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนและ light microscope ทำโดยตัดชิ้นของตับให้มีขนาดเล็กประมาณ 1 มม.³ ใน Fixative ที่เย็น (2.5% Glutaraldehyde in 0.1 M Phosphate buffer pH 7.4) เป็นเวลา 1½ ชั่วโมง ล้างด้วย 0.1 M Phosphate buffer pH 7.4 2 ครั้ง และ Post fix ใน 1 % OsO₄ in 0.1 M Phosphate buffer pH 7.4 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ล้างด้วย Phosphate buffer 2 ครั้ง แล้ว Dehydrated ด้วยแอลกอฮอล์ Infiltrated ด้วย Propylene oxide, Propylene oxide ผสมกับ Plastic (Araldite) และ Embed ใน Plastic polymerized ที่ 30°C 45°C และ 60°C เป็นเวลา 1, 2 และ 2 วัน ตามลำดับ นำ Polymerized blocks มาตัดให้ได้ Sections บางๆ ด้วย Ultramicrotome MT-2 ด้วยมีดแก้ว เก็บ Sections ด้วย Copper grid ขนาด 200-300 Mesh ย้อมสีด้วย Uranyl acetate และ Lead citrate อย่างละ 15 นาที ตามลำดับ ส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน HU-11-C ใช้ 75 KV หรือดูจาก Light microscope โดยตัด Section หนา 1 ไมครอน ย้อมด้วย Methylene blue

การหาปริมาณ กลัยโคเจน ใช้วิธีของ Montgomery (18)

การวัดระดับ Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) และ Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) ใช้วิธีซึ่งได้อธิบายไว้โดย Reitman และ Frankel (19)

Plates 1 ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับหลังจากได้รับสารที่ทำให้เกิดเบาหวานชนิดต่างๆ โดย Light microscope

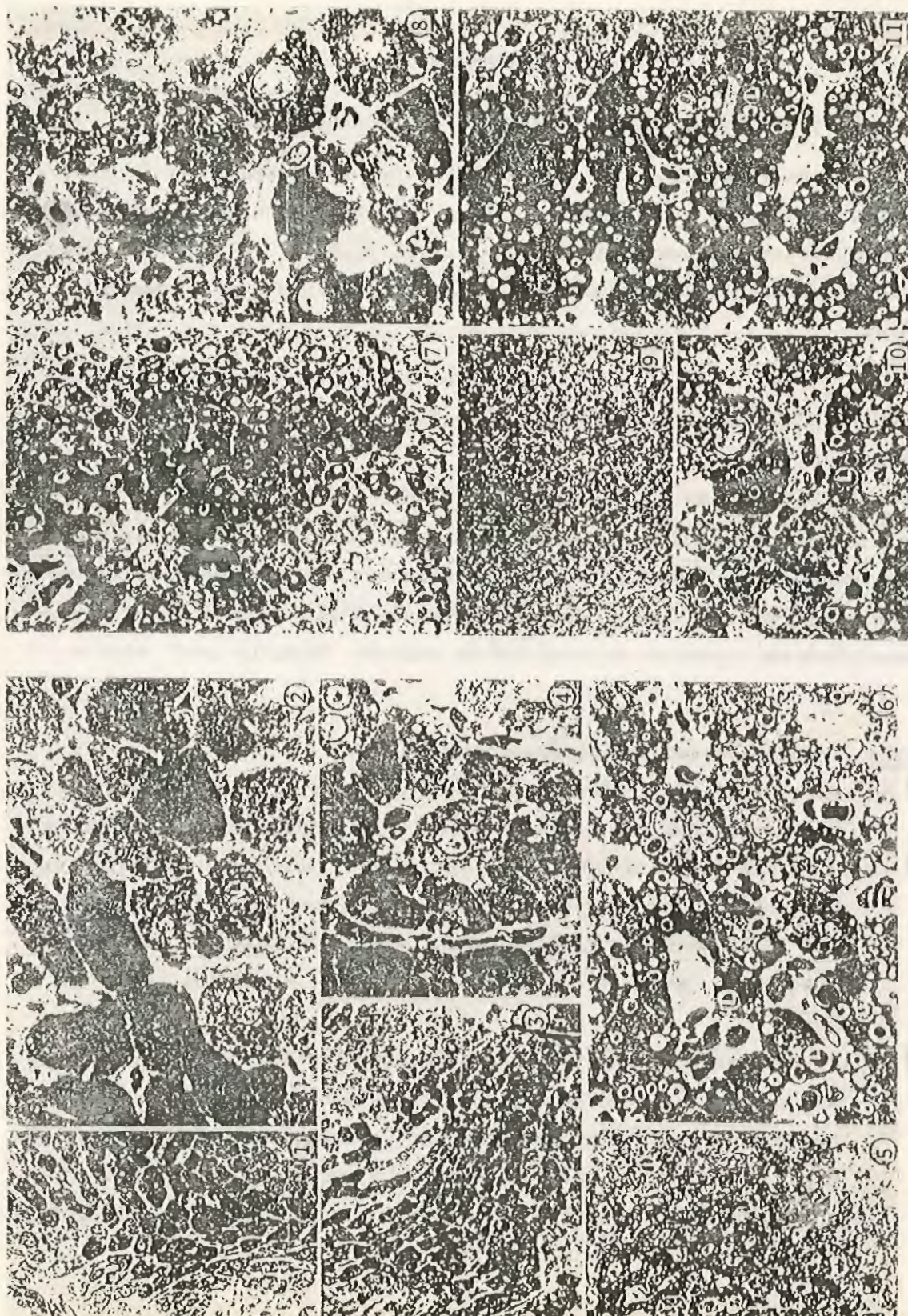
รูปที่ 1,2 แสดงเซลล์ตับของหนูปกติในกำลังขยายต่ำและกำลังขยายสูง มีหยดไขมัน (L) น้อยมาก

รูปที่ 3,4 แสดงเซลล์ตับหนูหลังจากที่ได้รับ Alloxan มาแล้ว 72 ชม. เห็นหยดไขมัน (L) เพิ่มขึ้น

รูปที่ 5,6 แสดงเซลล์ตับของหนูที่ได้รับ 6-Aminonicotinamide เห็นหยดไขมัน (L และครี) มากมายกระจายโดยทั่วไป

รูปที่ 7,8 แสดงเซลล์ตับหนูที่ได้รับ N-Methylacetamide พบว่า Nucleus (N) คัดสีอ่อนมาก และมีหยดไขมัน (L) กระจายทั่วไปในบางเซลล์

รูปที่ 9,10,11 แสดงเซลล์ตับหนูที่ได้รับ Streptozotocin มีหยดไขมัน (L และครี) กระจายมากมายทั่วตับ และภายในเซลล์



ผลการทดลอง

1. การศึกษาโครงสร้างของเซลล์ตับ โดยกล้อง Light Microscope

เซลล์ตับของหนูปกติ (รูปที่ 1) จากกำลังขยายต่ำ เห็นเซลล์ตับติดสีเข้มเป็นปกติ มีหยดไขมันน้อยมากในเซลล์ ภาพกำลังขยายสูง (รูปที่ 2) เห็นเซลล์ตับลักษณะปกติ และแทบไม่เห็นหยดไขมันอยู่เลย เซลล์ตับของหนูที่ได้รับ Alloxan (รูปที่ 3 และ 4) เห็น Hepatic cord ลักษณะปกติ แต่ที่เห็นได้ชัด คือมีหยดไขมันมากกว่าปกติ และกระจายเป็นหย่อม หยดไขมันมีขนาดต่างๆ กัน

ในรูปที่ 5 และ 6 เซลล์ตับของหนูที่ได้รับ 6-Aminonicotinamide มีลักษณะที่เห็นเด่นชัด คือมีหยดไขมันขนาดใหญ่ บางที่มีขนาดใกล้เคียงกับ Nucleus กระจายอยู่ทั่วไปค่อนข้างจะสม่ำเสมอทั่วทั้งตับ

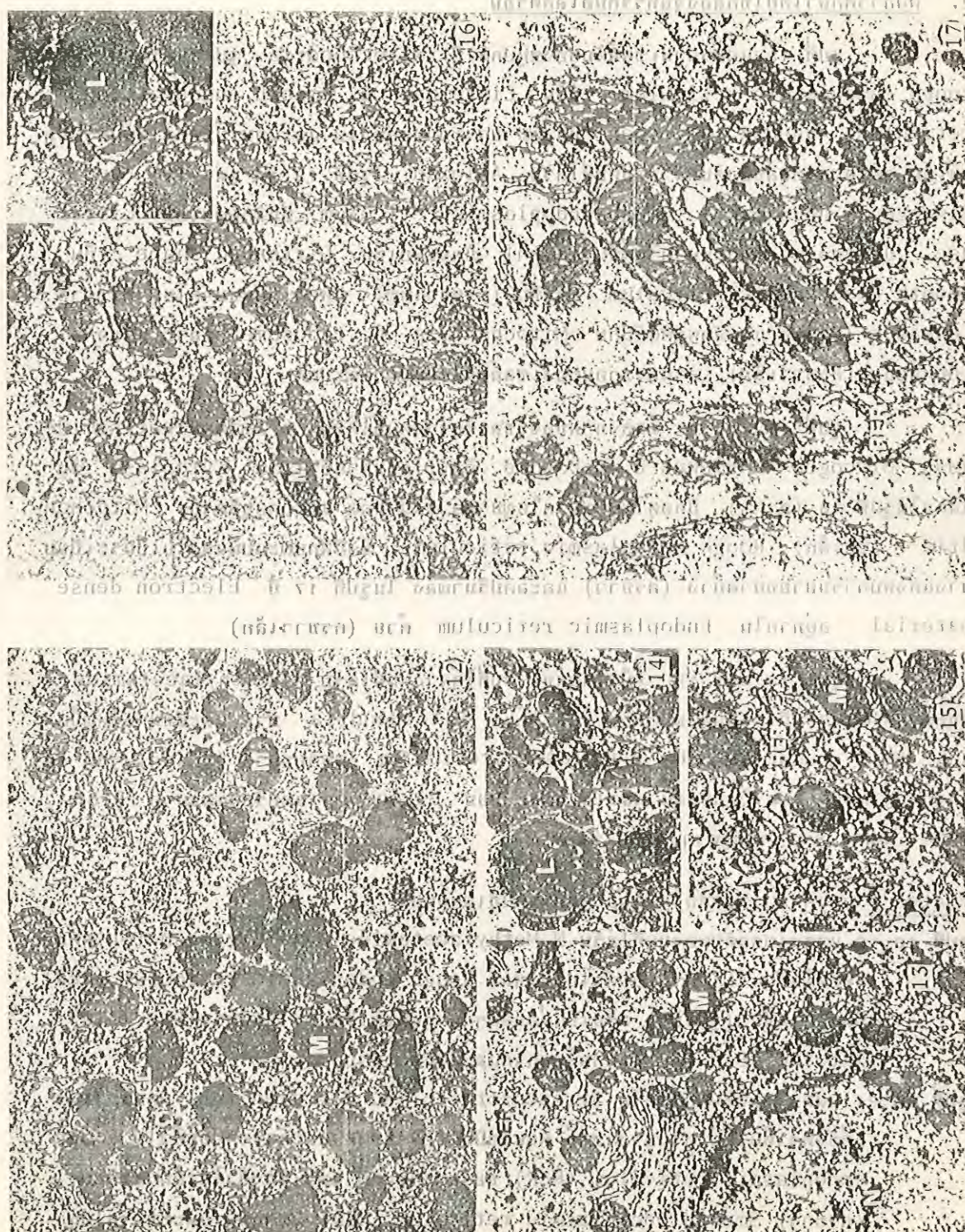
ในรูปที่ 7 และ 8 แสดงเซลล์ตับจากหนูที่ได้รับ N-Methylacetamide มีหยดไขมันขนาดเล็กกระจายอยู่ทั่วไปในเซลล์บางส่วนของตับ และ Nucleus ติดสีอ่อนมากเมื่อเทียบกับ Cytoplasm Nucleus ของบางเซลล์ เห็นเป็นช่องว่างขาวขอบของเซลล์บางเซลล์ดูไม่ชัดเจน เมื่อเทียบกับรูปที่ 9, 10 และ 11 ซึ่งแสดงเซลล์ตับจากหนูที่ได้รับ Streptozotocin จะเห็นหยดไขมันขนาดต่างๆ มากมาย กระจายทั่วไปทั้งตับ แต่ลักษณะ Hepatic cord ค่อนข้างปกติ

Plates 2 การศึกษาโครงสร้างตับโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

รูปที่ 12 แสดงเซลล์ตับของหนูปกติโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน มี Glycogen granule (GL) กระจายอยู่ทั่วเซลล์ และ Rough endoplasmic reticulum (RER) เรียงกันมากมาย

รูปที่ 13, 14, 15 แสดงเซลล์ตับของหนูที่ได้รับ Alloxan แสดงว่า Glycogen (GL) ลดปริมาณลง มีหยดไขมันเพิ่มมากขึ้น และกระจายอยู่ทั่วไปในเซลล์ Rough endoplasmic reticulum (RER) ขยายขนาด และมีปริมาณลดลง (สีดำ) เห็น Polysome กระจายเป็นกลุ่มๆ เพิ่มขึ้น (สีขาวเล็ก) มี Smooth endoplasmic reticulum (RER) เพิ่มขึ้นด้วย

รูปที่ 16, 17 แสดงเซลล์ตับของหนูที่ได้รับ 6-Aminonicotinamide พบว่า Glycogen ลดปริมาณลงมาก แทบไม่เห็นเลย มีหยดไขมัน (L) กระจายทั่วไปในเซลล์ (รูปเล็ก) Rough endoplasmic reticulum (RER) มีลักษณะเป็นท่อนสั้นๆ และไม่เป็นระเบียบ บางแห่งมีขนาด และรูปร่างขยาย (สีขาวใหญ่) และมีจำนวนน้อยลง Mitochondria (M) ลักษณะเหมือนปกติ มี ribosome อิสระ (สีดำ) กระจายทั่วไป และเห็น Electron dense material อยู่ภายใน RER (สีขาวเล็ก)



(Electron micrographs) of liver cells

2. ผลการศึกษาโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

รูปที่ 12 แสดงภาพเซลล์ตับของหนูปกติ มี Mitochondria รูปไข่และกลม เห็น Rough endoplasmic reticulum เป็น Cisternae มี Smooth endoplasmic reticulum น้อยมาก Glycogen มีมากมายกระจายอยู่ทั่วไป และแทบไม่มีหยดไขมันปรากฏให้เห็นเลย ส่วนเซลล์ของตับที่มาจากหนูที่ได้รับ Alloxan (รูปที่ 13, 14 และ 15) พบว่า Glycogen มีปริมาณลดลง Rough endoplasmic reticulum ที่มีลักษณะเป็น Cisternae มีน้อยลง และขยายขนาดใหญ่อขึ้น (ศรดำ) มักจะพบเป็น Distended shape เห็น Smooth endoplasmic reticulum เพิ่มขึ้น (ศรขาวใหญ่) มีหยดไขมันขนาดใหญ่ กระจายเป็นหย่อมๆ ในเซลล์ และมักพบติดกันกับ Mitochondria มี ribosome อิสระ กระจายเป็นหย่อมๆ (ศรขาวเล็ก) ส่วนประกอบของเซลล์อย่างอื่นมีลักษณะปกติ

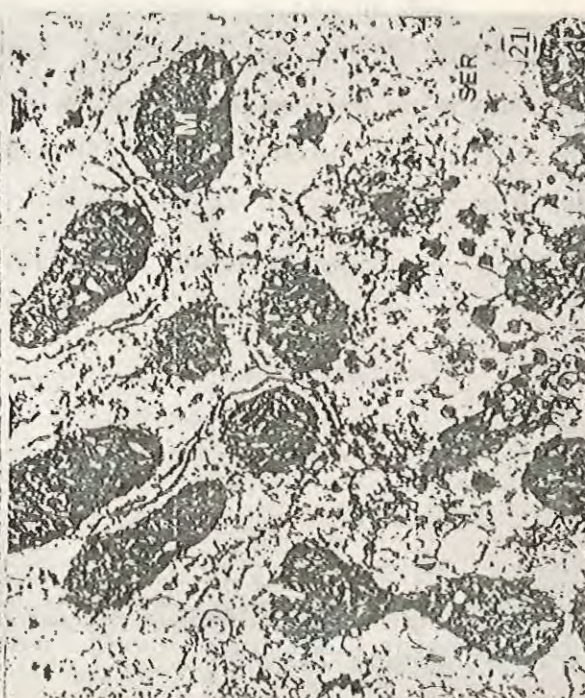
รูปที่ 16 และ 17 แสดงภาพของเซลล์ตับจากหนูที่ได้รับ 6-Aminonicotinamide พบว่า Glycogen หายไปหมด มี ribosome อิสระ กระจายทั่วไปใน Cytoplasm ดังแสดงในรูปที่ 18 (ศรดำ) มีหยดไขมันขนาดใหญ่มากมายในเซลล์ และมักอยู่ติดๆกับ Mitochondria (รูปเล็ก) Rough endoplasmic reticulum ยังมีลักษณะแบนและไม่เป็นระเบียบ บางแห่งพบการขยายขนาดบ้าง (ศรขาว) และลดปริมาณลง ในรูปที่ 17 มี Electron dense material อยู่ภายใน Endoplasmic reticulum ด้วย (ศรขาวเล็ก)

รูปที่ 18 และ 19 เป็นเซลล์ของตับที่ได้จากหนูที่ได้รับ N-Methylacetamide ลักษณะทั่วไป แสดงถึงความผิดปกติของเซลล์ ได้แก่ Mitochondria บวม และมีขนาดใหญ่อขึ้นมาก Rough และ Smooth endoplasmic reticulum ขยายขนาด (รูปเล็กในรูปที่ 18) และบางส่วน มีลักษณะเป็นท่อนสั้น และไม่เป็นระเบียบ Glycogen ลดปริมาณลงมาก Ribosome อิสระ กระจายอยู่ทั่วไป ในเซลล์

Plates 3 การศึกษาเซลล์ตับโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

รูปที่ 18, 19 แสดงเซลล์ตับของหนูที่ได้รับ N-Methylacetamide พบว่า Glycogen (GL) ลดลง มีหยดไขมัน (L) กระจายทั่วไปในเซลล์ Rough endoplasmic reticulum (RER) มีขนาดโตขึ้น (รูปเล็ก) หรือเป็นท่อนสั้นๆ บางแห่งก็เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ (ศรดำ) Mitochondria (M) มีขนาดใหญ่มากและมีลักษณะบวม

รูปที่ 20, 21 แสดงเซลล์ตับหนูที่ได้รับ Streptozotocin เห็น Glycogen (GL) ลดปริมาณลง แต่ยังคงเห็นได้บ้างในบางเซลล์ หยดไขมัน (L) มีมาก และกระจายอยู่ทั่วไป Rough endoplasmic reticulum (RER) ขยายขนาดมาก และเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ (ศรขาว) Smooth endoplasmic reticulum (SER) มีมากขึ้น และมีขนาดใหญ่ Gol (Golgi complex), BC (Bile canaliculi)



Treatment	Hepatic Glycogen (mg %)
Control	2.17± 0.17
Alloxan	1.09± 0.12*
6-Aminonicotinamide	1.36± 0.14*
N-Methylacetamide	0.69± 0.11*
Streptozotocin	0.74± 0.13*

ตารางที่ 2 ผลกระทบของสารเคมีที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน ต่อระดับของ Transaminase ในซีรัม

Pretreatment	Time after Dosing (hr)	SGPT (Sigma Frankel Unit)	SGOT
Control	24	19.07± 1.16	38.87± 2.19
	72	19.63± 1.27	37.92± 2.90
Alloxan	24	19.50± 1.62	42.00± 5.84
	72	23.64± 2.87	48.43± 2.89
6-Aminonicotinamide	24	23.00± 2.88	48.67± 6.52
N-Methylacetamide	24	48.00± 5.99*	107.50± 11.64*
Streptozotocin	24	18.00± 1.95	45.17± 6.63

* $p < 0.05$ (from control ; Newman-Keuls' test)

3. การศึกษาโดยวัดปริมาณ Glycogen ในตับ และการทดสอบสภาพของตับ

เมื่อวัดปริมาณของ Glycogen โดยวิธีของ Montgomery (18) พบว่าปริมาณ Glycogen ในตับจากหนูที่เป็นเบาหวานจากสารเคมีทุกตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เป็นการสนับสนุนข้อมูลจากภาพซึ่งได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนว่าการสะสมกลัยโคเจนในเซลล์ของตับลดลงมากใน Diabetic state (ตารางที่ 1) และเมื่อศึกษาผลกระทบของการทำให้เกิดโรคเบาหวานในสัตว์ทดลองต่อตับ โดยทดสอบสภาพของตับ (ตารางที่ 2) พบว่า ระดับของเอนไซม์ SGPT และ SGOT มีค่าอยู่ในระดับปกติ หรือ อยู่ที่ Border line ในหนูที่ได้รับ Alloxan, 6-aminocotininamide, และ Streptozotocin แต่ระดับของ SGPT และ SGOT ในซีรัมของหนูที่ได้รับ N-Methylacetamide สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างโดยละเอียดของตับทั้งจากการเปลี่ยนแปลงของการเก็บ Carbohydrate ในรูป Glycogen และปริมาณของหยดไขมัน Hepatic glycogen ปกติจะเก็บในลักษณะของ β -Rosette ซึ่งเป็นการจับกลุ่มของกลัยโค β -Rosette เล็กๆ (20) แต่ในหนูที่เป็นเบาหวาน Glycogen ที่เก็บมีปริมาณน้อยลงมาก และมักพบ เป็น β -Granule มากกว่า ปริมาณของ Glycogen ในตับจะขึ้นกับการตอบสนองของเซลล์ ต่อ Glucagon และ Insulin และการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ที่มีหน้าที่สร้าง หรือ ทำลาย Glycogen (21) การลดปริมาณ Glycogen ในตับลงหลังจากเป็นเบาหวานแสดงถึงว่าต้องมีการเปลี่ยนแปลง ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ Metabolism ของ Carbohydrate ในเซลล์อย่างแน่นอน (6) ผลจากการวัดปริมาณกลัยโคเจนในตับ ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สนับสนุนผลที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน การเปลี่ยนแปลงของระดับกลัยโคเจนในตับของหนูที่เป็นเบาหวานที่มีผู้ศึกษาในระดับเอนไซม์หลายกลุ่ม บางกลุ่มคิดว่าเกิดจากตับสูญเสียการทำงานของ Glycogen synthetase ไปเลย (22) บางกลุ่มคิดว่าหนูขาดความสามารถในการเก็บกลัยโคเจนไว้ได้ (23) แต่ Miller (3) เสนอว่าการลดของ Glycogen น่าจะเกิดจากการสลายไปของการสนองตอบของ Glycogen synthetase และ Glycogen phosphorylase ต่อการกระตุ้นของ Glucose แม้จะมี Glucose อยู่มากมายเนื่องจากสภาวะขาด Insulin

จากการศึกษาลักษณะของเซลล์ตับ มีผู้สังเกตว่า Glycogen มักจะสะสมใน เซลล์ บริเวณที่มี Smooth endoplasmic reticulum อยู่มาก (10) จึงมีผู้เสนอแนะว่า Glycogen อาจมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับหน้าที่ต่างๆของ Smooth endoplasmic reticulum

เช่น ขบวนการเมตาบอลิซึม และการทำลายสารพิษก็ได้ (10,24) ในกรณีที่สัตว์ทดลองเป็นเบาหวาน การลดลงของ Glycogen ไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างหรือปริมาณของ Smooth endoplasmic reticulum ที่เห็นได้ชัดเจน แต่ในทางด้านการทำงานของเอ็นไซม์ใน Smooth endoplasmic reticulum จะเปลี่ยนแปลงหรือไม่อย่างไร ก็เป็นปัญหาที่น่าสนใจในการศึกษาต่อไป

หยดไขมันที่พบปรากฏมากมายจากการศึกษาโดยใช้ Light microscope และ กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ซึ่งให้เห็ว่าน่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของไขมัน จนทำให้เกิดสภาวะการสะสมไขมันในตับ หรือเกิด Fatty infiltration ขึ้นในเซลล์ตับจากหนูที่ได้รับ Alloxan, 6-Aminonicotinamide และ Streptozotocin ซึ่งทำให้เกิดการขาด Insulin และไม่แสดงพิษต่อส่วนประกอบอื่นๆของเซลล์ การเพิ่มของไขมันอาจอธิบายโดยใช้ผลการทดลองทางชีวเคมีที่พบว่า ในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานจะมีไขมันสูงขึ้นทั้งในเลือดและในเซลล์ตับ (5) ในขณะที่เดียวกันความสามารถในการหลั่งไขมันจากตับในรูป Very low density Lipid-Triglyceride กลับเปลี่ยนแปลงน้อยมาก (5,25) จึงทำให้เกิดสภาวะนี้ขึ้นได้ ส่วนเซลล์ตับของหนูที่ได้รับ N-Methylacetamide มีลักษณะของเซลล์บางส่วนถูกทำลาย และ Mitochondria บวมมาก เป็นไปได้ว่าขบวนการเมตาบอลิซึมหลายอย่างได้สูญเสียไปโดยไม่เฉพาะเจาะจง

ผลจากภาพถ่ายของกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนอีกอย่างหนึ่งที่น่าสนใจสนับสนุนอธิบายการเพิ่มของไขมันได้ คือ การลดของ Rough endoplasmic reticulum และการเพิ่มของ ribosome อีสาระ ผลอันนี้ชี้แนะว่าการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์น่าจะลดลงด้วย ซึ่งตรงกับผลการรายงานของ Pain และ Garlic (26) และอีกหลายกลุ่ม (4,27) และผลอันนี้จะกระทบความสามารถของเซลล์ในการหลั่งไขมันในรูป Lipoprotein ด้วย นอกจากนี้ยังอาจคาดได้ว่าผลจากการลดการสร้างโปรตีนอาจมีผลต่อการทำงานอย่างอื่นในเซลล์ ซึ่งต้องอาศัยโปรตีนอีกด้วย (26) ความแตกต่างของลักษณะและจำนวนของไขมันในเซลล์ตับที่พบในการทดลองนี้น่าจะขึ้นกับความรุนแรง และระยะเวลาของการเกิดโรคเบาหวาน เนื่องจากยาแต่ละตัว (1)

ลักษณะอีกอย่างหนึ่งที่พบในเซลล์ของตับที่ได้รับ Alloxan และ Streptozotocin คือจะมี Smooth endoplasmic reticulum มากขึ้น เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า ส่วนประกอบของเซลล์นี้มีหน้าที่หลายอย่าง เช่น เกี่ยวกับการทำลายสารพิษ Lipid metabolism และ Biotransformation ของสารทั้งที่ร่างกายสร้างขึ้นและได้รับจากภายนอก (20) ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ Smooth endoplasmic reticulum น่าจะมีผลกระทบกับขบวนการดังกล่าวบ้างไม่มากนักน้อย ซึ่งเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาต่อไปทั้งทางด้านเภสัชวิทยา และชีวเคมี

เมื่อเปรียบเทียบผลการทดลองที่ได้นี้ กับรายงานอื่นๆ ที่มีข้อขัดแย้งกันอยู่บ้าง (9,28) สรุปได้ว่าแม้จะให้สารที่ทำให้เกิดเบาหวานในระยะอันสั้น (6-Aminonicotinamide, N-Methylacetamide และ Streptozotocin) เพียง 24 ชม. การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น เห็นได้ชัดเจนมากที่ Endoplasmic reticulum และจำนวนหยดไขมัน และ Glycogen แต่ การเพิ่มของ Smooth endoplasmic reticulum ไม่มากเท่าที่มีรายงานมาก่อน (9) แม้ ในกรณีของ Alloxan จะรอถึง 72 ชม. ก็ตาม ความแตกต่างนี้น่าจะเกิดจากความรุนแรงของ การเป็นเบาหวานในสัตว์ทดลอง รวมทั้งขนาดของยาที่ใช้ และวิธีให้ยาอีกด้วย (1) ขนาดยาที่สูง มากไปจะก่อให้เกิดการเป็นพิษอย่างไม่เฉพาะเจาะจง ซึ่งอาจมีอิทธิพลมาเปลี่ยนแปลงลักษณะของ ข้อมูลที่ควรจะได้รับด้วย

โดยสรุป การทดลองเปรียบเทียบทำให้สัตว์เป็นเบาหวาน โดยใช้สารเคมีต่าง ๆ กัน 4 ตัว คือ Alloxan, 6-Aminonicotinamide, N-Methylacetamide และ Streptozotocin มีผลต่าง ๆ กัน ต่อระดับ Glycogen และโครงสร้างของตับ และพบลักษณะของเซลล์ที่ เปลี่ยนแปลงมากหลังจากการให้ N-Methylacetamide โดยพิจารณาจากค่า SGPT และ SGOT ที่เพิ่มขึ้น การทดลองนี้ชี้แนะว่าสารที่เหมาะสมที่จะทำให้เกิดโรคเบาหวานในสัตว์ทดลอง คือ Alloxan, และ Streptozotocin เพราะออกฤทธิ์เร็วและเฉพาะเจาะจง ทั้งยังไม่ พบพิษโดยตรงต่อเซลล์ตับอีกด้วย การทดลองที่ควรทำต่อไปคือการศึกษาว่าสภาวะโรคเบาหวานนี้ สามารถเปลี่ยนให้กลับเป็นปกติโดยใช้ Insulin ได้หรือไม่ ทั้งด้านโครงสร้างและการทำงานของ เซลล์ตับ และอาจศึกษาต่อถึงกลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของการเปลี่ยนแปลงด้วย เพื่อจะ เป็นประโยชน์ในการนำมาใช้ประกอบความรู้ทั้งชั้นพื้นฐานทางด้านวิทยาศาสตร์ชีวภาพ และในการ นำมาใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานอีกด้วย

นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังทำให้ทราบว่าสารเคมีทั้ง 4 ชนิด สามารถทำให้เกิดโรค เบาหวาน มีพิษไม่ใช่เฉพาะต่อตับอ่อนดังที่เข้าใจกันเท่านั้น แต่ยังมีพิษต่อเซลล์ของตับอีกด้วย ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบกันว่าสารเคมีเหล่านี้มีพิษต่อเซลล์ชนิดอื่นๆอีกหรือไม่ สารเหล่านี้อาจจะมีผลต่อ เซลล์ของระบบสืบพันธุ์ หรือเซลล์ของไตด้วยก็ได้ รายละเอียดของข้อมูลดังกล่าวยังต้องการการ การศึกษาต่อไปอีกมาก

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Rerup, C.C. Drug producing diabetes through damage of insulin secreting cell. *Pharm. Rev.* 22:485-518, 1970.
2. Lukens, F.D.W. Alloxan diabetes. *Physiol. Rev.* 28:304-330, 1948.
3. Miller, T.B. Effect of diabetes on glucose regulation of enzymes involved in hepatic glycogen metabolism. *Am. J. Physiol.* 3:E13-E19, 1978.
4. Tarachand, V. and Eapan, J. Effect of streptozotocin diabetes on in vivo protein synthesis by placenta and liver of mice. *Horm. Metab. Res.* 6:280-283, 1974.
5. Tamasi, G. and Borsi, J. Effect of compounds decreasing the free fatty acid concentration on rats with alloxan diabetes. *Kiserl. Orvostud.* 21:259-263, 1969.
6. Garfield, S.A. and Cardell, R.R. Hepatic glucose-6-phosphatase activities and ultrastructural alterations of diabetic rats. *Diabetes* 28:664-679, 1979.
7. Alford, E.P., Miller, M.E., Reavan, E.P., Shorestein, R.G. and Reaven, G.M. Effect of duration of insulin deficiency on membrane-bound and free ribosomes from livers of diabetic rats. *Diabetologia* 11:191-200, 1975.
8. Jakobson, S.V. and Dallner, G. Nature of the increase in liver microsomal glucose 6-phosphatase activity during the early stages of alloxan-induced diabetes. *Biochem. Biophys. Acta* 165:380-392, 1968.
9. Reaven, E.P., Peterson, D.T. and Reaven, G.M. The effect of experimental diabetes mellitus and insulin replacement on hepatic ultrastructure and protein synthesis. *J. Clin. Invest.* 52:248-262, 1973.

10. Porter, K.R. and Bruni, C. An electron microscope study of the early effect of 3-MeDAB on rat liver cells. *Cancer Res.* 19:997-1005, 1969.
11. Bruckmann, G. and Wertheimer, E. Alloxan studies. The action of alloxan homologues and related compounds. *J.Biol. Chem.* 168:241-256, 1947.
12. Dunn, J.S. and McLetchie, N.G.B. Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet* 2:384-387, 1943.
13. Ammon, H.P.T. and Steinke, J. 6-Aminonicotinamide (6-AN) as diabetogenic agent. *Diabetes* 21:143-148, 1972.
14. Mano, Y., Mano, K. and Mayer, R.F. Effects of paraplegia produced by intrathecal 6-aminonicotinamide on motor unit in the rat. *Exp. Neurol.* 65:435-456, 1979.
15. Peter, G.V., Guidoux, R. and Grassi, L. Die diabetogene wirkung von N-monomethylacetamide, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm.* 252:58, 1966.
16. Ganda, O.P., Rossini, A.A. and Like, A.A. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 25:595-603, 1976.
17. Hoftiezer, V. and Carpenter, A.M. Comparison of streptozotocin and alloxan induced diabetes in rat, including volumetric quantitative of the pancreatic islets. *Diabetologia* 9:178-184, 1973.
18. Montgomery, R. Determination of glycogen. *Arch. Biochem. Biophys.* 67:378-386, 1957.
19. Reitman, S. and Frankel, S. A colorimetric method for the determinations of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Path.* 28:56-63, 1957.
20. Ham, A.H. and Cormack, D.H. Cytoplasm and its organelles. In: *Histology.* edited by H.H. Ham and D.H. Cormack. Chap. 5, pp. 121-159, J.B. Lippincott. Co., Philadelphia, 1979.

21. Madison, L.L. Role of insulin in hepatic handling of glucose. Arch. Intern. Med. 123:284-292, 1969.
22. Gold, A.H. The effect of diabetes and insulin on liver glycogen synthetase activation. J. Biol. Chem. 245:903-905, 1970.
23. Hornbrook, K.R. Synthesis of liver glycogen in starved alloxan diabetic rats. Diabetes 19:916-923, 1970.
24. Dixon, R.L., Hart, L.G. and Fouts, J.R. The metabolism of drugs by liver microsomes from alloxan-diabetic rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 133:7-11, 1961.
25. Hogberg, J. Alloxan induced fatty degeneration in rat. Its effect on the microsomal lipids. Exp. Molec. 22:20-28, 1975.
26. Pain, V.M. and Garlick, P.J. Effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on the rate of protein synthesis in tissues of the rat in vivo. J. Biol. Chem. 249:4510-4514, 1974.
27. Arnquist, H.J. and Dahlkvist, H.H. Effect of experimental diabetes on the incorporation of amino acids into protein in rat aorta. Horm. Metab. Res. 11:384-388, 1979.
28. Stearns, S.B. and Benzo, C.A. Structural and chemical alterations associated with hepatic glycogen metabolism in genetically diabetic (DB) and in streptozotocin-induced diabetic mice. Lab. Invest. 37:180-187, 1977.

ORIGINAL ARTICLE

การพัฒนาสมุนไพรไทยด้านสาธารณสุข
สมัยกรุงรัตนโกสินทร์ (ตอนที่ 1)

โสภิต ธรรมอารี และ มณฑิรา ตันท์เกยูร

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10500

THE DEVELOPMENT OF THAI HERBAL MEDICINE
DURING RATTANAKOSIN ERA (PART 1)

Sopit Tham-aree and Monthira Tankeyoon

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
Bangkok 10500.*

SUMMARY

The Thai traditional medicine handed down from the Sukhotai period through the Kingdom of Ayudhya till the contemporary Rattanakosin Era has mainly used herbs in the therapy. Although being preserved and restored under the glory of various kingdoms over a long period of nearly seven hundred years, the Thai herbal medicine lacks a favourable development in proportion to the advances in other fields. The major reason for this lagging improvement is the insufficient knowledge of the traditional herbalists in science, chemistry, taxonomy and English. They empirically used the herbal remedies according to what they had learned from the previous generation without any scientific evidences to confirm the efficacy and effectiveness of the drugs. There was some confusion of synonymous names of the plants. Sometimes the plants were unidentified and no individual was able to establish the correct identity of those plants possessing the therapeutic values. The symptoms and the names of the diseases were not well understood in terms of modern medicine.

The herbal remedy itself has many weak points that require amendment: for instance, the drugs were not palatable, difficult to administer, of slow action and to be taken in large amount at one single dose. Furthermore, it took long time to prepare for each treatment. Some preparations had complicated formulations consisting of too many kinds of unnecessary ingredients.

Because of all the above disadvantages, the herbal medicine was gradually dying out when people were offered a better choice of treatment, i.e. the modern medicine, which was first introduced into the country in the reign of King Rama the Fifth (A.D. 1868-1910). Being strongly supported by the royal courts, it was accepted by the public with gradually increasing popularity.

Severe shortages of imported medicines during the Second World War made the people turn to the medicinal herbs again. One striking suggestion about an effective and rapid measure against the acute deficiencies of modern medicines was to launch a nationwide campaign to encourage the people to raise household gardens growing some important medicinal plants. Unfortunately, the idea was not carried out as intended due to lack of earnest cooperation from the government and the public.

However, this marks the beginning of the developing period for the Thai herbal medicine. Medicinal herb gardens have been set up. The physical, chemical as well as healing properties of these plants have been investigated. During the past decade scientists have paid more attention to boost the use of herbal medicine. It has been further studied in wider aspects such as botany, phytochemistry, pharmacognosy and pharmacology. But those works were separated and independent. The results were hardly ever made known to the public, and so was the use to the benefit of the patients.

For the sake of unity, a collaborative project was initiated a few years ago to systematically develop the medicinal plants, so as to eventually and effectively make clinical use of the results obtained. The future of the Thai herbal medicine is not showing a good visibility, notwithstanding there has been an upward tendency in research in medicinal plants. As one senior physician put it "The distance of the herbal medicine from the experimental room to the patient's bed is so far apart".

เราอาจกล่าวได้ว่าการแพทย์มีมาแต่ศักราชและทุกประเทศมีการแพทย์ประจำชาติอยู่แล้ว การแพทย์ไทยที่ใช้กันมาตั้งแต่ครั้งดั้งเดิมเรียกการแพทย์แผนไทยเดิมมีรากฐานมาจากการแพทย์แผนอายุรเวทของอินเดียผสมผสานกับความเชื่อดั้งเดิมของท้องถิ่น ในคัมภีร์แพทย์ของไทยมักจะมีคำกล่าวสรรเสริญหรือบูชาท่านชีวกโกมารภัจจ์ในฐานะครูแพทย์ แบบแผนการรักษาของการแพทย์แผนไทยเดิม เน้นการใช้สมุนไพรเป็นยารักษาโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะใช้สมุนไพรที่ได้จากพืชเป็นหลักและยึดถือว่าพืชทุกชนิดมีสรรพคุณเป็นยาทั้งสิ้น ส่วนสัตว์วัตถุและธาตุวัตถุมีใช้น้อย นอกจากนี้จะใช้วิธีไสยศาสตร์ร่วมด้วยเสมอ ในสมัยโบราณวิชาแพทย์ได้รับการถ่ายทอดโดยการบอกเล่าและใช้สืบทอดกันมา จวบจนกระทั่งถึงสมัยที่มีตัวอักษรใช้จึงได้มีการจดบันทึกและจารึกไว้ในที่ต่างๆ ทำให้วิชาแพทย์คงทนถาวรมีเสื่อมสูญและแพร่หลายมาจนถึงสมัยพระคัมภีร์ไบเบิลและสมัยอยุธยาหรือ

สมุนไพรในการรักษาโรคมานี้ตั้งแต่ครั้งอดีตจนถึงปัจจุบัน ถึงแม้แนวโน้มการใช้จะลดลงก็ตาม และเมื่อพิจารณาต้นทุนการผลิตยาแผนปัจจุบันซึ่งมีแต่จะยิ่งเพิ่มขึ้นทุกวันแล้วจึงเห็นควรที่จะนำสมุนไพรมาใช้ในการกระจายงานสาธารณสุขมูลฐาน ดังนั้นปัจจุบันและอนาคตจึงมีแนวโน้มที่จะมีผู้ให้ความสนใจศึกษารวบรวมเกี่ยวกับสมุนไพรมากขึ้น เพื่อให้งานวิจัยสมุนไพรที่จะทำในอนาคตได้เกิดประโยชน์อย่างจริงจังและรวดเร็ว ควรมีการรวบรวมข้อมูลอย่างสมบูรณ์เพื่ออำนวยความสะดวกให้แก่นักวิจัยได้ใช้ศึกษาเป็นแนวทางให้เกิดความสอดคล้องกับผลงานที่มีอยู่เดิม เพื่อขจัดปัญหาการสูญเสียทรัพยากรโดยไม่จำเป็น แต่ก่อนที่จะถึงยุคที่มีการศึกษาสมุนไพรตามหลักวิทยาศาสตร์นั้น นักวิจัยก็ได้อาศัยข้อมูลเกี่ยวกับสรรพคุณยาสมุนไพรจากตำรายาแผนไทยเดิมของอาจารย์แพทย์หลายท่าน ตลอดจนสอบถามจากท่านผู้รู้หรือชาวบ้านที่มีประสบการณ์ด้วยตนเอง ดังนั้นในตอนต้น 1 ของงานวิจัยเรื่อง การพัฒนามุนไพรรไทยด้านสาธารณสุขสมัยกรุงรัตนโกสินทร์ ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะรวบรวมข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการพัฒนามุนไพรรของไทยในช่วงเวลาที่ยังไม่มีการศึกษาค้นคว้าตามวิชาการทางวิทยาศาสตร์ และรวบรวมสรรพคุณของยาแผนไทยเดิม ซึ่งจะมีส่วนที่เป็นพืชแต่เพียงอย่างเดียว เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับค้นคว้า เป็นแนวทางในการศึกษาพืชสมุนไพรตามวิชาการทางวิทยาศาสตร์ต่อไปในโอกาสหน้า รายงานนี้สรุปจากรายงานค้นคว้าฉบับสมบูรณ์ ซึ่งได้ตีพิมพ์แล้ว (1)

วิธีการศึกษา

ตอนที่ 1 ของงานวิจัยเรื่องการพัฒนามุนไพรรไทยด้านสาธารณสุขสมัยกรุงรัตนโกสินทร์ จะประกอบด้วยประวัติการแพทย์แผนไทยเดิม การพัฒนาพืชสมุนไพรในยุคต่างๆ และสรรพคุณของพืชสมุนไพรอย่างละเอียดและกว้างขวางจากตำรายาตั้งเดิมและหนังสือเกี่ยวกับพืชสมุนไพรที่มีการเผยแพร่ในปัจจุบัน ดังนั้นวิธีการศึกษาจึงเป็นการค้นคว้าเอกสาร ได้แก่ประวัติศาสตร์ พงศาวดาร ตำรายาโบราณ ตำรายาไทย ตำรายาแผนไทยเดิม ซึ่งบางเล่มเป็นฉบับแปลจากสมุดไทยหรือสมุดข่อยและฉบับโบราณมาเป็นภาษาไทยอย่างปัจจุบันแล้ว เอกสารเหล่านี้ค้นคว้าและรวบรวมจากแหล่งต่างๆ ได้แก่การจัดซื้อและค้นคว้าในห้องสมุดของคณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ และคณะอื่นๆ ในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และหอสมุดแห่งชาติ

การรวบรวมสรรพคุณของพืชสมุนไพรแต่ละชนิดจะประกอบด้วยรายละเอียดของหนังสือที่ใช้ค้นคว้าได้แก่ชื่อผู้แต่ง ชื่อหนังสือหรือชื่อเรื่องในหนังสือนั้น ชื่อสำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ หน้าและจำนวนหน้า ภาษาที่ใช้ เลขเรียกหนังสือ แหล่งที่เก็บหนังสือ ลักษณะของเอกสาร ส่วนรายละเอียดของพืชสมุนไพรจะมีชื่อทั้งชื่อไทย ชื่อวิทยาศาสตร์ และชื่ออื่นๆ ส่วนของพืชที่ใช้ประโยชน์และมีประโยชน์อะไรบ้าง ในตอนท้ายซึ่งเป็นหมายเหตุจะมีข้อมูลเกี่ยวกับพืชนั้นๆ ที่มีกล่าวไว้ในหนังสือหรือเอกสารอื่นๆ ซึ่งมีทั้งข้อมูลที่คล้ายคลึงและขัดแย้งกับข้างต้น

ผลการศึกษา

ในสมัยสุโขทัยถึงแม้จะไม่พบตำรายาหรือหลักฐานทางด้านการแพทย์โดยตรง แต่คาดว่าจะมีการใช้ยาจำพวกสมุนไพรในการรักษาโรค วิธีการใช้อาจนำมาบดเป็นผงหรือคั้นรับประทานและทาหรือพอกแผล เพราะพบหินบดยาซึ่งเป็นของสมัยทวารวดียุคก่อนสุโขทัย และมีหลักฐานว่าพ่อขุนรามคำแหงทรงสร้างสวนสมุนไพรขึ้น เขาหลวงหรือ เขาสรพยาอำเภอสวรรคโลก จังหวัดสุโขทัย ปัจจุบันมีการสำรวจ ณ เขาแห่งนี้ได้พบพระแท่นของพ่อขุนรามคำแหง 3 แท่น และเบื้องล่างเต็มไปด้วยสมุนไพรหลายร้อยชนิด

สมัยอยุธยา (พ.ศ.1893-2325) มีตำรายาบางเล่มที่ได้ค้นพบในสมัยรัตนโกสินทร์ เช่นตำราพระโอสถพระนารายณ์ เพราะมีตำราพระโอสถหลายขนานปรากฏชื่อหมอหลวงและวันเวลาที่ตั้งซึ่งตรงกับรัชกาลสมเด็จพระนารายณ์มหาราช แต่รวบรวมเข้าคัมภีร์ในสมัยพระเพทราชา เนื่องจากคัมภีร์แพทย์ถือว่าเป็นสิ่งศักดิ์สิทธิ์จึงไม่ค่อยมีการตัดแปลงแก้ไข ดังนั้นวิธีการบดกินและรักษาโรคจึงเป็นไปในรูปเดิม ถึงแม้จะมีชาวยุโรปเช่นฝรั่งเศสเข้ามาติดต่อกับไทยแล้วก็ตามแต่พระมหากษัตริย์ไทยมิได้ทรงสนับสนุน เนื่องจากขัดกับธรรมเนียมของไทย และชาวต่างประเทศเข้ามาติดต่อกับไทยไม่นานเพียงพอที่จะวางรากฐานการแพทย์แผนตะวันตกในสมัยนั้นได้ แต่ก็ยังพบตำรายาที่รักษาบาดแผลซึ่งหมอฝรั่งประกอบถวายในครั้งนั้นมีปรากฏอยู่ในตำราพระโอสถพระนารายณ์ด้วยการบำบัดรักษาโรคด้วยยาเป็นวิธีหลัก พิษที่นำมาทำยาเรียกรวบๆ ว่าเครื่องสมุนไพรซึ่งมีทั้งของในประเทศ และที่สั่งเข้ามาจากต่างประเทศเช่นจำพวกโกฐ เทียนและโสม การปรุงยามีตั้งแต่ตำรับง่ายๆ ประกอบด้วยสมุนไพร 2-3 อย่างซึ่งเป็นที่รู้จักกันทั่วไปในระดับชาวบ้าน จนถึงการปรุงยาดำรับยากๆ ประกอบด้วยสมุนไพรถึง 50 อย่าง ซึ่งต้องอาศัยตำรับยาที่กำหนดส่วนผสมไว้แน่นอน ยาที่ปรุงใช้มีหลายรูปแบบได้แก่ยาลูกกลอน ยาผงละลายน้ำกิน ยาหม้อ ยาต้ม ยาคอง ในสมัยอยุธยาปรากฏว่ามีสถานที่ขายยาซึ่งเป็นเครื่องสมุนไพรให้แก่ชาวบ้านทั่วไป และมีโรงพระโอสถ ซึ่งปรุงยาสำหรับใช้ในพระราชวังและในกองทัพ โรงพระโอสถนี้คงมีตำรายา เรียกว่า ตำรายาในโรงพระโอสถซึ่งตกทอดมาถึงสมัยรัตนโกสินทร์ เมื่อครั้งสิ้นกรุงศรีอยุธยาเข้าใจว่าตำรายาเป็นจำนวนมากถูกเผาผลาญสูญหายไปพร้อมกับตำราต่างๆ และวัดวาอารามบ้านเรือนที่หลงเหลืออยู่ตลอดจนบรรดาครูแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิที่ยังมีชีวิตอยู่มีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยสืบทอดวัฒนธรรมทางการแพทย์แผนไทยเดิม ให้คงอยู่สืบมาจนถึงสมัยรัตนโกสินทร์

ในสมัยรัตนโกสินทร์ (พ.ศ.2325 เป็นต้นมา) พบหลักฐานทางประวัติศาสตร์ที่กล่าวถึงการแพทย์แผนไทยเดิมมากขึ้น มีการรวบรวมตำรายาเพื่อเก็บรักษาและจารึกไว้เป็นหลักฐานอย่างถาวร การดำเนินงานนับว่าต่อเนื่องกันไป เริ่มตั้งแต่รัชกาลที่ 1 ทรงปฏิสังขรณ์วัดโพธาราม (วัดโพธิ์) ซึ่งสร้างตั้งแต่สมัยอยุธยาและเป็นพระอารามหลวงในสมัยธนบุรี ได้ยกฐานะขึ้นเป็นพระอารามหลวงชั้นเอกให้ชื่อว่า วัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม เป็นวัดหลวงที่ใหญ่โตที่สุดในประเทศไทยที่มีบริเวณกว้างขวางร่มรื่น

ต่อมาในสมัยรัชกาลที่ 2 (พ.ศ.2355) ทรงพระดำริว่าภายหลังเสียกรุงศรีอยุธยา คัมภีร์แพทย์คงถูกเผาผลาญและกระจัดกระจายไปเป็นอันมาก อึ้งเหล้าแพทย์ผู้เฒ่าที่ชำนาญใน ลักษณะโรคและสรรพคุณยาที่มีอยู่น้อยคน ลูกหลานก็จะไม่มีไว้ศึกษาในภายหน้า จึงมีพระบรมราช ใ้สืบเสาะแสวงหาตำรายาลักษณะโรคทั้งปวงในข้าทูลละอองธุลีพระบาท ราษฎร และพระราชคณาทุกอาราม ได้มีการจัดส่งตำรายาต่างๆ หลายฉบับมาทูลเกล้าถวาย เมื่อได้รับ การตรวจสอบคัดเลือกที่เชื่อว่าจริงแล้วก็มีการจดลงเป็นตำราหลวงสำหรับโรงพระโอสถ ซึ่ง ประกอบด้วย 2 เรื่องต่อเนื่องกัน เรื่องหนึ่งคือตำรายาในโรงพระโอสถ อีกเรื่องหนึ่งคือตำรา พระโอสถซึ่งเป็นพระโอสถที่เคยประกอบถวายจริง ตำราพระโอสถนี้ต้นฉบับ เป็นสมุดไทยขนาดกลาง 3 เล่ม แต่เล่มหนึ่งมีบางส่วนชำรุดเสียหายจึงยกเลิกไปทั้งเล่มเหลือใช้ได้เพียง 2 เล่ม สมัยรัช กาลที่ 2 นับว่าเป็นสมัยแห่งการฟื้นฟูเรื่องตำราแพทย์

รัชกาลที่ 3 (พ.ศ.2374) ถึงสมัยที่จะทรงทะนุบำรุงความเจริญส่วนจรรยาและวิชา ความรู้อันอาศัยวัดเป็นสถานที่ศึกษา ทรงโปรดให้ปฏิสังขรณ์วัดพระเชตุพนฯ และมีพระราชปณิธาน พิเศษที่จะให้พระอารามนี้เป็นมหาวิทยาลัยแห่งการศึกษาสำหรับพสกนิกรทั่วไป เพื่อขยายขอบเขต ของวิสามัญศึกษาซึ่งเป็นวิชาชีพให้กว้างขวางออกไปไม่ใช่ศึกษากันแต่เฉพาะในราชสกุล จึงทรง พระกรุณาโปรดเกล้าให้เสาะหาเลือกสรรสรรพศิลปวิทยาการอัน เป็นวิชาชีพชั้นสูงมา เป็นต้นฉบับจารึก ลงแผ่นศิลาประดับไว้ในบริเวณวัดพระเชตุพนฯ (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 ตำรายาศิลาจารึก
วัดพระเชตุพนฯ

ในกระบวนการเรื่องที่จารึกไว้มีหลายแขนงรวมทั้งคำรายาต่างๆ และวิชาเภสัชเรื่องสมุนไพรอย่างพร้อมมูล ตลอดจนนำต้นไม้ที่เป็นยาสมุนไพรที่หายากมาปลูกไว้เป็นอันมาก เวลาว่างมาร้อยกว่าปีการพิมพ์หนังสือแพร่หลายขึ้น ความรู้ด้านต่างๆ ถูกพิมพ์ไว้ให้สะดวกในการที่จะหยิบอ่านได้และเป็นการรักษาต้นฉบับซึ่งนับวันจะชำรุดแตกหักไป ดังนั้นคำรายาที่สำคัญมีต้นกำเนิดมาจากครั้งรัชกาลที่ 3 คือคำรายาศิลาจารึกในวัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม (คัดลอกและพิมพ์เมื่อ พ.ศ.2505) และตั้งแต่ปี 2500 ได้มีการจัดตั้งโรงเรียนแพทย์แผนโบราณขึ้นในบริเวณพระมหาเจดีย์ประจำรัชกาล 4 พระองค์ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 ส่วนหนึ่งในวัดพระเชตุพนฯ ปัจจุบัน เป็นที่
จัดตั้งสมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ

ในรัชกาลนี้ยังมีวัดที่สำคัญอีกแห่งหนึ่งคือวัดราชโอรสาราม (วัดจอมทอง) ซึ่งได้ทรงบูรณะปฏิสังขรณ์ตั้งแต่เมื่อครั้งดำรงพระยศพระเจ้าลูกยาเธอกรมหมื่นเจษฎาบดินทร์ (พ.ศ.2464) ได้ทรงพระกรุณาโปรดเกล้าฯ ให้จารึกคำรายาไทยบนแผ่นหินอ่อนประดับบนกำแพงพระวิหารพุทธไสยาสน์ และที่ศาลารายเล็ก (ภาพที่ 4 และ 5) วัดนี้จึงเป็นแหล่งอนุรักษ์คำรายาแผนไทยเดิม และเข้าใจว่าน่าจะทำได้ก่อนจารึกวัดพระเชตุพนฯ ปัจจุบันศาสตราจารย์ นายแพทย์สำราญ วั่งศุภัท ได้คัดลอกคำรายาจารึกวัดราชโอรสไว้อย่างครบถ้วน เท่าที่แผ่นศิลาจารึกยังเหลืออยู่ (พ.ศ.2522)

รัชกาลที่ 4 เป็นยุคแห่งการเปิดประเทศค้าขายกับประเทศตะวันตกครั้งใหญ่คราวแรก เข้าใจว่าการแพทย์แผนตะวันตกที่เข้ามาเผยแพร่ตั้งแต่ปลายรัชกาลที่ 3 ก็ได้รับการสนับสนุนในรัชกาลที่ 4 นี้เช่นด้านการสุติกรรมแบบตะวันตก แต่ประชาชนยังยึดถือตามวิธีของแพทย์แผนไทยเดิมจึงไม่ยอมรับการแพทย์แผนตะวันตก อีกทั้งในเรื่องการรักษาพยาบาลรัฐยังไม่ได้เข้าไปจัดการให้ประชาชน ในรัชกาลที่ 4 นี้ มีตำนานว่ามียาฝรั่งควินินใช้ได้ผลดี แต่คนไทยไม่คุ้นเคยจึงไม่ยอมใช้ หมอฝรั่งจึงแนะนำพระเจ้าบรมวงศ์เธอกรมหลวงวงษาธิราชสนิท แพทย์ประจำพระองค์ในรัชกาลที่ 4 ให้สั่งเปลือกชินโคนาเข้ามาดัดเป็นผงใช้แบบยาไทย



ภาพที่ 4 ระเบียงวิหารคดภายในวัดราชโอรสาราม จะสังเกตเห็น
คำรายาจารึกตามผนังโดยรอบ



รัชกาลที่ 5 ทรงทะนุบำรุงคัมภีร์แพทย์คล้ายคลึงกับในสมัยรัชกาลที่ 2-3 โดยทรงพระกรุณาโปรดเกล้าแต่งตั้งแพทย์หลวงให้ทำการตรวจสอบพระคัมภีร์แพทย์จากที่ต่างๆ การอัญเชิญประวัติคัมภีร์แพทย์อันเป็นคำร่ายยาไทยหลายสมัยใช้ต่อๆ กันมาซึ่งสถิติ ๗ สถานที่ต่างๆ กันมาขมุนมนับว่าเป็นความยากลำบากอย่างมากที่จะหาชื่อพระคัมภีร์ หาหลักฐานที่เกิด ผู้เรียบเรียง ตลอดจนคำราเล่โต เกิดก่อนหลัง ภายหลังที่ได้จัดการสอบชำระพระคัมภีร์แพทย์ทั้งมวลให้เป็นที่ยกต้องแล้วก็ได้อดบันทึกไว้ในหอสมุดหลวง แต่โดยมากก็ยังคงใช้กันในหมู่แพทย์หลวง ในสมัยรัชกาลที่ 5 ยังเป็นยุคที่พระเจ้าอยู่หัวทรงทะนุบำรุงบ้าน เมืองในทุกด้านรวมทั้งการแพทย์และถือว่า เป็นการเริ่มศักราชใหม่ทางการแพทย์แผนปัจจุบันในประเทศไทย ถึงแม้เป็นระยะเวลาที่การแพทย์แผนตะวันตกได้รับการสนับสนุนอย่างจริงจัง มีการก่อตั้งโรงพยาบาลศิริราช (พ.ศ. 2431) และโรงพยาบาล

อื่นๆ มีการจัดตั้งกรมพยาบาล (พ.ศ.2431) มีการก่อตั้งโรงเรียนราชแพทยาลัย (พ.ศ.2432) แต่พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวก็ยังคงทรงพระดำริว่าถึงหมอฝรั่งนั้นดีจริง แต่ก็ไม่ควรให้ยาไทยสูญไป ดังนั้นในหลักสูตรเดิมของนักเรียนแพทย์ที่เรียนเฉพาะวิชาแพทย์ฝรั่งก็ได้เพิ่มหลักสูตรวิชาแพทย์ไทยเพิ่มเติมอีกตั้งแต่ พ.ศ.2436 โดยเป็นหลักสูตรเลือก แพทย์แผนไทยเดิมหลายท่านได้เป็นอาจารย์สอนวิชาแพทย์ไทย จนกระทั่ง พ.ศ.2450 จึงกำหนดให้วิชาแพทย์ไทยเดิม เป็นวิชาบังคับที่นักเรียนต้องสอบผ่าน

ในเรื่องของตำราแพทย์ที่ใช้เรียนนั้น เล่มแรกชื่อแพทยศาสตร์สังเคราะห์ (พิมพ์ พ.ศ. 2438) กล่าวถึงวิชาแพทย์แผนไทยเดิมและวิชาแพทย์ฝรั่ง ออกมา 3 เล่มก็เลิกกันไป ตำราเล่มต่อมาท่านเจ้าคุณพิษณุประศาสตร์เวช (อาจารย์คง) ขอรุณอนุญาตพิมพ์คัมภีร์ฉบับหลวงให้ชื่อว่าแพทยศาสตร์สังเคราะห์ฉบับหลวงมี 2 เล่มจบ เป็นตำราแพทย์ไทยแท้ๆ (พ.ศ.2450) ต่อมาจัดพิมพ์ตำราแพทยศาสตร์ฉบับสังเขป 3 เล่มจบ (พ.ศ.2451) ตำราทั้ง 5 เล่มของพระยาพิษณุประศาสตร์เวชนี้ ทางราชการประกาศให้เป็นตำราหลวงสำหรับแพทย์และเภสัชแผนไทยเดิม ซึ่งเป็นมรดกตกทอดใช้มาจนถึงปัจจุบัน ส่วนตำราแพทย์ศาสตร์ที่จัดพิมพ์ในระยะหลังๆ สำหรับสอนในโรงเรียนแพทย์ จะกล่าวถึงวิชาแพทย์ฝรั่งเกือบหมดทั้งเล่ม มียาไทยแทรกบ้างเฉพาะที่ไม่มียาฝรั่งใช้ จนในที่สุดไม่มีตำราใดๆ ของแพทย์แผนใหม่ ที่จะกล่าวถึงการแพทย์แผนไทยเดิมและตำรายาไทย

เนื่องจากในระบอบนั้นการแพทย์แผนตะวันตกยังไม่เป็นที่ยอมรับของประชาชนอย่างกว้างขวาง ดังนั้นด้านการรักษาพยาบาลในโรงพยาบาลต่างๆ จะใช้การแพทย์แผนไทยเดิม ยกเว้นโรงพยาบาลบางรักจะใช้วิธีของหมอฝรั่ง และโรงพยาบาลศิริราชในระยะแรกอนุญาตให้คนไข้เลือกวิธีรักษาตามใจชอบว่าจะใช้แผนไทยหรือแผนตะวันตก ยาที่ใช้ในโรงพยาบาลศิริราชจึงมีทั้งยาไทยและยาฝรั่ง ยาไทยที่ใช้จะประกอบเองในโรงพยาบาลศิริราช แล้วแจกจ่ายไปตามโรงพยาบาลอื่นๆ ของกรมพยาบาล ยาที่ใช้มีทั้งยาผงและยาต้ม ยาต้มที่ใช้เป็นหลักมี 9 หม้อ เช่น ใช้แก้ไอ แก้ลมเจริญอาหารบำรุงโลหิต แก้บิดท้องร่วงเป็นต้น น่าเสียดายที่ไม่อาจสืบหาตัวยาในยาหม้อทั้ง 9 ขนานได้

กรมพยาบาลได้ตั้งร้านขายยาเรียกโอสถศาลาในปี พ.ศ.2444 ขายยาไทยและยาฝรั่ง และมีโอสถศาลาตามหัวเมือง แต่ได้เลิกไปในปี 2445 และจัดการปรับปรุงตั้งขึ้นใหม่ เรียกโอสถศาลารัฐบาลขายแต่ยาฝรั่ง และการผลิตยาตามพระราชประสงค์โดยโอสถศาลาก็ทำแต่ยาฝรั่ง

ในสมัยรัชกาลที่ 5 นี้ มีตำนานกล่าวถึงการนำต้นยูคาลิปตัสจากต่างประเทศเข้ามาเมืองไทย เป็นครั้งแรก เพื่อใช้ไถ่ยุง

รัชกาลที่ 6 (พ.ศ.2453-2468) มีการประกาศพระราชบัญญัติการรักษาพยาบาล เพราะประชาชนเริ่มคุ้นเคยและเห็นผลการรักษาพยาบาลแบบแผนตะวันตกแล้วว่า ออกฤทธิ์เร็ว ง่าย ใช้ได้หลายวิธี จึงมีผู้นิยมมากขึ้น แต่ประชาชนโดยเฉพาะตามหัวเมืองก็ยังนิยมใช้การแพทย์แผนไทยเดิม ดังนั้นประชาชนจึงไม่ค่อยรู้สึกเดือดร้อน เรื่องการขาดแคลนยาฝรั่งเท่าไรนัก เมื่อต้องเผชิญกับสงครามโลกครั้งที่ 1 ซึ่งผิดกับระยะสงครามโลกครั้งที่ 2 ที่ประสบกับปัญหาการขาดแคลนยาฝรั่งเป็นอย่างมาก

ในสมัยรัชกาลที่ 6 กรมพยาบาลมีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับชื่อและสังกัด จนกระทั่งมาเป็นกรมสาธารณสุข สังกัดกระทรวงมหาดไทย แบ่งกิจการเป็น 13 กอง กองเวชวัตถุนั้นเปลี่ยนชื่อมาจากโอสถศาลารัฐบาล ภายหลังเรียกกองโอสถศาลารัฐบาลอีก และเมื่อถึงรัชกาลที่ 7 ก็เปลี่ยนชื่อเป็นกองโอสถศาลา (พ.ศ.2469)

ในครั้งนั้นกองโอสถศาลารัฐบาลผลิตยา 2 ประเภท คือแผนไทยเดิมและยาแผนปัจจุบัน ยาแผนไทยเดิมมี 10 ชนิดได้แก่ยาหอมอินทจักร ยาหอมนวโกฏ ยาเทพจิตรามย์ ยานารายณ์ดอนจึก ยากำลักราชสีห์ ยาอุทัย ยาสุขไสยาสน์ ยาภักวีธาคฤการ ยาจันทร์ลีลา และยาธาตุบรรจบ กองโอสถศาลาภายหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 สงบลงก็ยกเลิกการผลิตยาแผนไทยเดิมเสียโดยไม่ทราบเหตุผล ทั้งๆ ที่ต้องประสบปัญหาขาดแคลนยาฝรั่งในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2

ภายหลังการเปลี่ยนแปลงการปกครองมาเป็นระบอบประชาธิปไตย พ.ศ.2475 แล้วก็มีคณะรัฐบาลขึ้นบริหารประเทศมีการวางนโยบายของรัฐบาลในด้านต่างๆ สำหรับด้านสาธารณสุขนั้นส่วนมากเป็นการขยายการบำบัดโรคและการอนามัยให้แพร่หลายยิ่งขึ้น เพื่อให้ราษฎรมีอนามัยดี อายุยืน มีกำลังแข็งแรง จนถึงคณะรัฐบาลชุดที่ 10 โดยการนำของจอมพล ป.พิบูลสงคราม จึงได้จัดตั้งกระทรวงสาธารณสุขขึ้น (พ.ศ.2485) นอกจากนโยบายส่งเสริมอนามัยและจัดสถานพยาบาลเพิ่มขึ้นแล้ว ยังมีนโยบายที่เด่นชัดเกี่ยวกับสมุนไพร กล่าวคือจะจัดให้มีการตรวจค้นคว้าหาความรู้ในเรื่องสรรพคุณยาสมุนไพร เพื่อนำมาดัดแปลงเป็นยาแผนปัจจุบัน ทั้งนี้ในความรับผิดชอบของกรมวิทยาศาสตร์ โดยกองเภสัชกรรมซึ่งมี 6 แผนก แต่แผนกที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรมี 3 แผนกคือ แผนกพฤกษเคมี แผนกสมุนไพรและแผนกโรงงานเภสัชกรรม เข้ามาเกี่ยวข้องดำเนินงานการสร้างสวนสมุนไพร ที่จังหวัดจันทบุรีและเชียงใหม่

ในระหว่าง พ.ศ.2485-2486 ที่เกิดสงครามในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้นั้น นายแพทย์อวย เกตุสิงห์ ได้ไปช่วยทำวิจัยที่โรงพยาบาลสัตตบพาลยาภิบาลมาเลเซียและบิด อาจจะได้ว่าเป็นงานวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพรครั้งแรกในประเทศไทย

ในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 นั้นเป็นยุคที่ประเทศชาติเผชิญกับปัญหาหลายด้าน รวมทั้งการขาดแคลนยาแผนปัจจุบัน ดังนั้นในปี 2488 ซึ่งเป็นระยะหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 สิ้นสุดลงไม่นานนักก็เกิดการตื่นตัวในการค้นคว้าสมุนไพรไทย (แต่ก่อนหน้านั้น เกสซกรเชอร์มันชื่อ Dr. Rudolph Schaller ผู้เชี่ยวชาญสมุนไพรที่เข้ามาประกอบอาชีพในประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2474 และภายหลังรับราชการกรมวิทยาศาสตร์ กระทรวงอุตสาหกรรม ได้สำรวจสมุนไพรไทย หลายจังหวัดของประเทศไทย ตลอดจนทำการวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพรไทย แต่พิมพ์เผยแพร่เฉพาะ ในประเทศเยอรมันเท่านั้น) มีบทความเรื่อง "การค้นคว้าสมุนไพรไทย" โดยนายแพทย์อวย เกตุสิงห์ เสนอแนะวิธีการแก้ไขการขาดแคลนยาด้วยเวลาอันสั้น แต่น่าเสียดายที่ไม่มีผู้ใดดำเนินการอย่างจริงจัง จน 4 ปีต่อมาพวกชาวต่างประเทศก็ได้เข้ามาแสวงหาดำรายาไทย และสมุนไพรไทยไปใช้เป็นจำนวนมาก

พ.ศ.2495 เป็นรัฐบาลคณะที่ 25 มีการเปลี่ยนแปลงในกระทรวงสาธารณสุข การศึกษาเกี่ยวกับยาสมุนไพรแต่เดิม เป็นหน้าที่ของกอง เกสซกรรมต่อมา เป็นหน้าที่ของกองวิจัยทางแพทย์ ที่จัดตั้งขึ้นใหม่แทนกอง เกสซกรรม และโรงงาน เกสซกรรมก็แยกออกไป เป็นหน่วยงาน เอกเทศแต่สังกัดกระทรวงสาธารณสุข

กองวิจัยทางแพทย์ได้ทำการค้นคว้าหลายเรื่อง ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรนั้นได้ แก่การทดลองปลูกต้นชินโชนา ที่จังหวัดเชียงใหม่ ก่อนหน้านั้น (พ.ศ.2480) เคยมีการสั่งพันธุ์ เมล็ดชินโชนาซึ่งแหงมาจากอเมริกาเข้ามาทดลองปลูก แต่มีงอกงามที่จังหวัด เชียงแสน เพียงต้นเดียวภายหลังก็ตายไป และพันธุ์จากชิลอนซึ่งราคาถูกกว่าก็หาจะไม่ขึ้น กองวิจัยทางแพทย์ได้ทดลองปลูกสมุนไพรชนิดต่างๆ ที่สวนสมุนไพรจังหวัดจันทบุรี และนำมาศึกษาทั้งรูปลักษณะ คุณสมบัติ และสรรพคุณยา ผลงานของกรมฯ ได้รายงานครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ.2501 จากรายงานนี้ทราบว่า มีสมุนไพร 246 ชนิด จำนวน 2465 ต้น ปัจจุบันมีสวนสมุนไพรหลายแห่งซึ่งเป็นของส่วนราชการ สมาคม วัด และโรงเรียน เช่นสวนสมุนไพรของกรมป่าไม้ กระทรวงเกษตร สวนสมุนไพรของ สมาคมสมุนไพรแห่งประเทศไทย และสวนสมุนไพรเล็กๆ ตามสถานศึกษาบางแห่ง

ในปี พ.ศ.2498 คณะกรรมการควบคุมการขายยาได้พิจารณาตำรับยาไทยเดิม ซึ่งอนุญาตให้เป็นยาสามัญประจำบ้านได้รวม 16 ขนาน มีส่วนประกอบตามตำราแพทย์ศาสตร์ สงเคราะห์ดมยหลวงของพระยาพิชัยบุรุษศาสตราจารย์เวชทุกประการ ได้แก่ยามหานิลแห่งทอง ยาเทพมงคล ยาเขียว ยาประสะกะเพรา ยาเหลืองปิดสมุทร ยาอำมฤควาที ยาประสะมะแว้ง ยาตรีหอม ยาจันทร์ลีลา ยาประสะจันทร์แดง ยาหอมอินทจักร์ ยาหอมนวโกฏ ยาวิลิ้มพยาใหญ่ ยาประสะไหล ยาธาตุบรรจบและยาประสะกานพลู ยา 16 ขนานนี้ใช้รักษาอาการของโรค แยกได้ 7 จำพวก คือ แก้ไข้ แก้ท้องเสีย ขับโลหิต แก้ไอ แก้ท้องขึ้นอืดเฟ้อ แก้ลม แก้กษาม

ในระยะ 10 ปี ที่ผ่านมาได้มีการให้ความสนใจศึกษาสมุนไพรมากขึ้นเรื่อยๆ ในทุกสาขา:

ได้แก่พฤกษศาสตร์ พฤกษเคมี เภสัชเวท และเภสัชวิทยา การศึกษาเจริญขึ้นตามวิวัฒนาการทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ปัจจุบันสามารถใช้สมุนไพรมากมาย สกัดด้วยยาสมุนไพรแล้วนำมาแยกสาร เพื่อหาส่วนประกอบว่ามีสารสำคัญอะไร นำมาศึกษาทางเภสัชวิทยา ว่าสารนั้นให้สรรพคุณตามคำรายาแผนไทยเดิมหรือไม่ และศึกษาศีษวิทยา เพื่อยืนยันว่าไม่มีอันตรายต่อผู้ใช้ ผลงานการศึกษาเหล่านั้นเป็นเพียงการศึกษาและอยู่อย่างกระจัดกระจาย ต่างฝ่ายต่างทำกันไป แต่ในระยะหลังๆ นี้มีการค้นคว้าเรื่องสมุนไพรร่วมกันอย่างมาก จึงเกิดการร่วมมือกันหลายๆ ฝ่ายเพื่อศึกษาให้ได้ผลรวดเร็วและสมบูรณ์นำไปใช้ในการรักษาโรคได้ ดังเช่นโครงการพัฒนาสมุนไพรที่กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กำลังดำเนินการร่วมกับมหาวิทยาลัยมหิดล รายงานผลการวิจัยส่วนหนึ่งของโครงการฯ ได้ถูกนำไปประกอบการวางแผนทาง การพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติฉบับที่ 5 (พ.ศ.2525-2529)

นอกจากงานวิจัยสมุนไพรในสาขาวิทยาศาสตร์แล้วยังมีงานวิจัยสมุนไพรในสาขาสังคม ศาสตร์ เป็นโครงการศึกษาร่วมกันระหว่างคณะสังคมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่กับศึศิถภัฒท์ แห่งชาติ โอชากา ญี่ปุ่น คือการศึกษาวิจัยคัมภีร์โบลานซึ่งเป็นตำราสมุนไพรลานนา เริ่มทำตั้งแต่ พ.ศ.2516 เป็นโครงการระยะยาวเนื่องจากมีตำรายาล้านโบลานที่สำรวจและถ่ายไมโครฟิล์มไว้ ถึง 300 ผูก

สำหรับสรรพคุณของพืชสมุนไพรที่รวบรวมไว้ในตอน 1 ของงานวิจัยนี้มี 741 ชนิด มีทั้งสมุนไพรของไทยและของต่างประเทศ ได้ข้อมูลหลักมาจากหนังสือเกี่ยวกับสมุนไพร เพราะ มีรายละเอียดของพืชนั้นๆ มากกว่าการกล่าวถึงสรรพคุณแต่เพียงอย่างเดียวดังเช่น ในคำรายาไทย ทั่วๆ ไป

วิจารณ์

การพัฒนาสมุนไพรไทยในยุคแรกของกรุงรัตนโกสินทร์คือตั้งแต่รัชกาลที่ 1 ถึง 3 นั้น เป็นเพียงการอนุรักษ์ และฟื้นฟูเรื่องตำรายาซึ่งอยู่กระจัดกระจายในที่ต่างๆ ทำการตรวจสอบคัด เลือกที่เชื่อว่ามีสรรพคุณจริง แล้วคัดลอกลงไว้เป็นตำราหลวง จารึกไว้บนแผ่นศิลา ตำรายา เหล่านั้นเข้าใจว่าใช้สืบทอดกันมาตั้งแต่ครั้งตั้ง เดิมแล้วตกทอดมาถึงสมัยอยุธยาและรัตนโกสินทร์ จนถึงปัจจุบัน เนื่องจากคัมภีร์แพทย์ยึดถือว่าเป็นสิ่งศักดิ์สิทธิ์ จึงไม่มีใครคิดคัดแปลงแก้ไข

ในยุคที่ 2 ของกรุงรัตนโกสินทร์คือ ตั้งแต่รัชกาลที่ 4 ถึง 6 เป็นยุคที่เริ่มนำเอา การแพทย์แผนตะวันตกหรือแผนปัจจุบัน เข้ามาใช้ในการรักษาพยาบาล โดยเฉพาะรัชกาลที่ 5 นับว่าเป็นจุดเริ่มต้นในการเปลี่ยนแปลงการแพทย์ของไทย จากการแพทย์แผนไทยเดิมที่ใช้กันมาช้านาน

นานมาเป็นการแพทย์แผนปัจจุบันอย่างจริงจัง คือมีการก่อตั้งโรงพยาบาล ผลกระทบที่มีต่อการแพทย์แผนไทยเดิมในระยะนั้นยังคงเป็นค่อยไป เพราะประชาชนยังกลัวและยังไม่ยอมรับการรักษาพยาบาลตามแผนปัจจุบัน และรัฐยังมีการผ่อนปรนไปตามความพอใจของประชาชน โดยให้โอกาสเลือกวิธีรักษาพยาบาลได้ เช่น โรงพยาบาลศิริราช ในระยะแรกก่อตั้งจะมีวิธีรักษาพยาบาล ทั้ง 2 แผนให้เลือกใช้ แต่ผลกระทบในระยะยาวนั้นมากมายนัก เพราะประชาชนเกิดความคุ้นเคยและเห็นผลว่าออกฤทธิ์เร็ว กินง่าย และใช้ได้หลายวิธี จึงเกิดความนิยมเพิ่มขึ้น เท้ากับการแพทย์แผนปัจจุบันได้เริ่มหึงรากลึกลงไปในชีวิตของประชาชนคนไทย นับว่าเป็นการปลูกฝังอย่างมั่นคงจนถึงปัจจุบัน แต่กระนั้นก็ตามการแพทย์แผนไทยเดิมก็มิได้ถูกทอดทิ้ง เพราะรัชกาลที่ 5 ยังได้ทรงทะนุบำรุงการแพทย์แผนไทยเดิมมิให้สูญสิ้นไป โดยทรงโปรดให้รวบรวม พื้นฟู ตรวจสอบชำระพระคัมภีร์แพทย์ และมีการจัดหลักสูตรวิชาแพทย์ไทยเพิ่มเติมให้แก่นักเรียนแพทย์ของราชแพทยาลัย เหตุผลหนึ่งคงเนื่องมาจากประชาชนตามหัวเมืองยังนิยมการแพทย์แผนไทยเดิม เมื่อแพทย์ที่ศึกษาตามแผนตะวันตกสำเร็จออกไปปฏิบัติงานจึงพบปัญหาการไม่ยอมรับของประชาชน การขาดแคลนยาฝรั่ง อีกทั้งไม่รู้จักด้วยยาพิษสมุนไพรจึงไม่อาจเสาะแสวงหายาสมุนไพรมาทดแทนได้ในคราวจำเป็น ผลประโยชน์แห่งการไม่ทอดทิ้งการแพทย์แผนไทยเดิมในระยะนั้น เห็นได้จากในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 (รัชกาลที่ 6) ประชาชนคนไทยไม่เคียดร้อนมากมายนักในเรื่องขาดแคลนยาฝรั่ง

ยุคที่ 3 ตั้งแต่รัชกาลที่ 7 จนถึงปัจจุบัน เป็นระยะเวลาที่การแพทย์แผนปัจจุบันได้ฝังรากลึกลงในชีวิตประจำวันของคนไทยอย่างมั่นคงแล้ว จนเกิดความเคยชินและจะขาดเสียมิได้ จึงทำให้ต้องประสบกับความเคียดร้อนในช่วงเวลาที่เกิดสงครามโลกครั้งที่ 2 เพราะขาดแคลนยาฝรั่ง ราษฎรไทยซึ่งมีฐานะยากจนไม่มีเงินซื้อยาฝรั่งที่แพงเกินไปนั้นได้ ประชาชนจำนวนไม่น้อยต้องหันกลับไปพึ่งยาไทยอีกครั้งหนึ่ง เมื่อสงครามโลกครั้งที่ 2 สงบลง จากประสบการณ์ดังกล่าวก็เกิดการตื่นตัวในการค้นคว้าสมุนไพรไทยกันเป็นใหญ่ การตื่นตัวนี้มีลักษณะเหมือนไฟไหม้ฟาง คือไหม้กันพักหนึ่งก็สงบลง แต่ก็นับได้ว่าระหว่างหรือหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 เป็นยุคของการเริ่มต้นงานวิจัยพืชสมุนไพรตามขบวนการทางวิทยาศาสตร์ งานวิจัยค่านี้นักวิจัยได้อาศัยข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับสรรพคุณของพืชสมุนไพรจากตำรายาแผนไทยเดิมหรือหมอแผนไทยเดิม ตลอดจนสอบถามจากชาวบ้านที่มีประสบการณ์การใช้แล้วเห็นผล

จากตำรายาแผนไทยเดิมที่ได้ค้นคว้า ส่วนมากจะมีการกล่าวถึงยาเป็นตำรับหรือเป็นขนาน แต่ละขนานอาจมีตัวยาดังแต่ 1 อย่างจนถึง 80 กว่าอย่าง สรรพคุณของยาบางตำรับมีลักษณะครอบจักรวาล ลักษณะของโรคต่างๆ ยังไม่เป็นที่เข้าใจแจ่มแจ้งว่าตรงกับโรคใดของการแพทย์แผนปัจจุบันเช่น ลมบิดชาฎอัมพฤก ลมกล่อน กล่อนแห้ง ลงผัก หรืออย่างในตำรายา พญาแดง (พ.ศ. 2464) กล่าวถึงโรคภาคและสุนัขบ้าก็ตรวจทั้งวิธีรักษา โดยเฉพาะโรคภาค

กล่าวว่า เป็นโรคร้ายแรงตายได้ภายใน 12 ชั่วโมง ถึง 7 วัน แต่ยังไม่มีความรู้ที่ศึกษาว่าโรคภาคนี้ตรงกับโรคใดในทางการแพทย์แผนปัจจุบัน ส่วนวิธีการรักษาโรคที่มีอันตรายร้ายแรงถึงชีวิต เช่น ภูมิแพ้ หรือโรคพิษสุนัขบ้าที่มีการกล่าวอ้างกันก็ยังไม่มีความรู้ที่สนับสนุนตามหลักวิทยาศาสตร์หรือประกาศตักเตือนให้ประชาชนอย่าหลงเชื่อเสี่ยงต่อชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจุบันมีการปล่อยให้เขียนเผยแพร่ไปทั่วประเทศทางสื่อมวลชนหนังสือพิมพ์ หรือนิตยสาร โดยไม่มีสถาบันหรือกระทรวงสาธารณสุข เข้ามามีบทบาทควบคุมและชี้แจงข้อเท็จจริงให้แก่ประชาชน

เนื่องจากยาแต่ละขนานในตำรายาไทยมีตัวยามากมาย บางชนิดก็อาจเกินจำเป็นไป ทำให้ยากแก่การชี้ชัดลงไปว่ายาตัวใดให้ประโยชน์การรักษาตรงกับโรคอย่างแท้จริง อาจจะใช้หลักพิจารณาอย่างกว้างๆ ว่า ตัวยาที่มีส่วนผสมหลักคือขี้ผึ้งมากที่สุดน่าจะเป็นตัวยาสำคัญของยานั้น เช่น ยาประสะโหลจะมีโหลเป็นตัวยาหลัก ยาแก้โรคสรพหลทั้งปวงจากตำรายาโรงพระโสมภี 3 ขนาน ทั้ง 3 ขนานมียาหลักเป็นพริกไทยเหมือนกันแต่ส่วนประกอบอื่นๆ แตกต่างกันไป การที่มีตัวยาหลายๆ ชนิดในยา 1 ขนานอาจจะมีการต้านฤทธิ์กันได้ แต่มีผู้ให้ความเห็นว่าท่านอาจารย์แพทย์แต่ดั้งเดิมท่านรู้จักการลดและป้องกันพิษของยา โดยการผสมตัวยาหลายๆ ชนิดให้ควบคุมพิษของกันและกัน ฉะนั้นยึดถือตามแผนเดิมเอาไว้ก็ได้อยู่แล้ว ถ้าตัดแปลงหรือออกนอกกลุ่มออกทางก็จะผิดพลาดได้ ความคิดเห็นเช่นนี้มีเหตุผลอันเกินไป เพราะนำมาใช้ทุกกรณีไม่ได้ ขอดังข้อสังเกตไว้ประการหนึ่งว่าหมอแผนไทยเดิมในสมัยก่อนพยายามปกปิดสูตรยาของตนเองไว้และเมื่อต้องเปิดเผยก็อาจเติมตัวยาอื่นๆ ลงไปเพื่อให้ยานั้นมีความสลับซับซ้อน และจะทำให้เกิดความเลื่อมใสว่าศักดิ์สิทธิ์น่าเชื่อถือ

ตำรายาบางเล่มอาจกล่าวถึงพืชสมุนไพรเดี่ยวๆ ว่ามีสรรพคุณเป็นอย่างไร ใช้ส่วนไหนของพืช แต่ก็มีเรื่องที่น่าเป็นห่วงคือสรรพคุณของสมุนไพรบางอย่างมีมากมายจนอาจเกินความจริงและเหลือเชื่อ เช่น ตำรายาวิเศษมีประวัติว่าเขียนด้วยใบลานพบฝังไว้ในเมืองพิษณุโลก ตำรายาที่มีชื่อว่า "ตำรายาต้นเหืองปลาหมอ" กล่าวถึงคุณอันวิเศษมากมายหลายอย่างของต้นเหืองปลาหมอถึง 21 ประการ เช่น แก้กาเจ็บ คาแดง แก้งูกัด แก้ไขหนวสั่น แก้เจ็บตามตัวปวดเมื่อย เป็นยาเจริญอายุ ช่วยประสานเนื้อให้สนิท

จากการรวบรวมของงานวิจัยที่ได้พืช 741 ชนิดทั้งสมุนไพรไทยและต่างประเทศ คาดว่ายังมีพืชสมุนไพรอีกจำนวนมากที่มีได้นำมารวมไว้ ณ ที่นี้ เพราะไม่มีข้อมูลที่เชื่อถือได้เช่นไม่ทราบชื่อวิทยาศาสตร์ และไม่มีรายละเอียดของพืชตามข้อกำหนดที่วางไว้ เป็นที่น่าเสียดายที่ได้รวบรวมรายชื่อพืชสมุนไพรเหล่านั้นไว้ สรรพคุณของพืชสมุนไพรทั้ง 741 ชนิดนั้นมีบางชนิดซึ่งเป็นส่วนน้อยที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยัน และมีการนำไปใช้กับคนไข้แล้วซึ่งมีรายงานทั้งในประเทศและในต่างประเทศ ผู้ที่สนใจสามารถศึกษาเปรียบเทียบกับตอนที่ 2 ของงานวิจัยนี้ได้ อาจพบว่าพืชสมุนไพรบางชนิดที่ไม่พบสรรพคุณปรากฏในตำราแต่ก็มีผู้นำนามาศึกษาวิจัยและรายงาน

ผลไว้ ปัญหาที่สำคัญมีใช้น้อยของพืชสมุนไพรคือเรื่องชื่อพืช เพราะพืชสมุนไพรบางชนิดมีชื่อท้องถิ่น แต่เป็นพืชต่างชนิดกัน เช่น ข่าคัน มีชื่ออื่นๆ ว่าตะไคร้คัน หรือเทพธำโร แต่ก็มีพืชสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งชื่อตะไคร้คัน และพืชสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งชื่อ เทพธำโร ต้องอาศัยคู่มือวิทยาศาสตร์เพื่อแยก 3 ต้นนี้ พืชบางชนิดมีความเห็นขัดแย้งกันในเรื่องต้นและชื่อ เช่น เสดคังพอน (*Barleria lupulina*) ของนักวิทยาศาสตร์ทั้งพฤกษศาสตร์และเภสัชศาสตร์ว่ามีกิ่งก้านแดงมีหนาม ดอกสีเหลือง ส่วนนักสมุนไพรว่าเป็นอีกต้นหนึ่งที่มีก้านเขียวไม่มีหนาม ต้นหลังนี้นักวิทยาศาสตร์เรียกชื่อระอาหรือทองระอา หรืออังกาบแดง (*Barleria cristata*) จนบัดนี้ก็ยังไม่มีการชี้ขาดอย่างเป็นทางการ

บทสรุป

การที่การแพทย์แผนไทยเดิมซึ่งใช้พืชสมุนไพรเป็นยาหลักในการรักษาพยาบาลมีการใช้ต่อเนื่องกันมาตั้งแต่สมัยสุโขทัย อยุธยา จนถึงสมัยรัตนโกสินทร์นั้น ไม่มีการพัฒนาให้ได้สัดส่วนกับการพัฒนาทางด้านอื่นๆ และเกิดขาดช่วงไป เมื่อการแพทย์แผนปัจจุบันถูกนำเข้ามาเผยแพร่ในประเทศไทย มีเหตุผลหลายประการดังต่อไปนี้

1. หมอไทยเดิมขาดความรู้ในเรื่องวิทยาศาสตร์ ความรู้ทางเคมี ภาษาอังกฤษ และชื่อต้นไม้ จึงไม่สามารถพูดกับหมอฝรั่งให้เข้าใจกันได้
2. มักหวงวิชา เพราะจะถ่ายทอดวิชาความรู้ให้เฉพาะลูกหลานในวงศ์ตระกูลเสีย กัน ทำให้วิชาการไม่แพร่หลาย หรือมีการถ่ายทอดวิชาให้แบบถูกๆ ผิดๆ มีการปิดบังหวงตำราที่แท้จริง
3. ขาดสื่อเชื่อมโยงที่จะแปลงถ้อยคำจากหมอแผนไทยเดิมมาเป็นแผนปัจจุบันและขาดการแปลชื่อโรคจากแผนไทยเดิมเป็นแผนปัจจุบัน มักคลาดเคลื่อนและไม่ค่อยตรงกันมีอาการของโรคที่ปรากฏในตำรายาไทยเดิมซึ่งยังไม่ทราบว่าตรงกับโรคอะไรในแผนปัจจุบัน
4. การจัดการศึกษาเมื่อครั้งที่บรรจุเข้าในหลักสูตรแพทยศาสตรในโรงเรียนราชแพทยาลัยนั้น เข้าใจว่านักเรียนไม่มีพื้นความรู้วิชาพฤกษศาสตร์และเคมี นักเรียนไม่รู้จักชื่อต้นไม้ (ความรู้ทาง Taxonomy เพิ่งเข้ามาราวๆ รัชกาลที่ 7) ทำให้การเรียนวิชาแพทย์แผนไทยเดิมได้รับความยากลำบาก
5. ขาดการพัฒนาจะเห็นได้ว่า เดิมใช้กันมาเป็นแบบยาคัมซึ่งมีกลิ่นรสไม่น่ารับประทาน ต่อมาก็ไม่ได้มีการปรับปรุงให้ใช้ในรูปแบบอื่นๆ ที่กลบกลิ่นรสของยา เพื่อให้รับประทานง่ายขึ้น ผิดกับประเทศเยอรมันมีการพัฒนาทางด้านนี้มาก จึงนิยมใช้สมุนไพรมาก

6. ขาดการสนับสนุนจากทั้งประชาชนและรัฐบาล เพราะประชาชนหันไปนิยมการรักษาตามแผนปัจจุบัน และการวิจัยสมุนไพรจากต้นจนได้มาเป็นยาสำเร็จรูปรักษาโรคนั้นต้องใช้ เวลาและงบประมาณสูงมาก รัฐบาลไม่อาจสนับสนุนได้

7. จะมีการพัฒนาสมุนไพรเมื่อถึงคราวจำเป็นเท่านั้น ซึ่งเป็นแบบบังคับหรือจำใจทำ เช่นระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 ประสบปัญหาขาดแคลนยารักษาโรคอย่างมาก ภายหลังสงคราม สงบลงจึงหันมาสนใจศึกษาสมุนไพรกันอีก แต่ก็ยังไม่ก้าวหน้าไปมากมายนัก จนถึงปี พ.ศ.2524 องค์การอนามัยโลกวางเป้าหมายไว้ว่า "Health For All by the Year 2000" และสนับสนุนการวิจัยสมุนไพร ประเทศไทยซึ่งเป็นสมาชิกของ WHO จึงกลับมาสนใจพืชสมุนไพรอีกครั้งหนึ่ง

ปัจจุบันการพัฒนาสมุนไพรนอกจากประสบปัญหาคล้ายคลึงข้างต้นแล้ว ยังมีปัญหาป่าไม้ ถูกทำลายไปมาก ทำให้พืชสมุนไพรสาบสูญไป เป็นจำนวนมากหลายชนิด และคนเก็บสมุนไพรรุ่นใหม่ ๆ ไม่ค่อยรู้จักสมุนไพรดีพอ จึงเก็บผิดๆ ถูกๆ ก็มาก แนวโน้มของการพัฒนาสมุนไพรในอนาคต ยังไม่ค่อยแจ่มใสนัก เพราะประการสำคัญที่สุดนั่นคือแพทย์แผนปัจจุบันจะยินยอมร่วมมือนำยาสมุนไพร ไปใช้หรือไม่นั่นเอง

คำขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้จัดสรร เงินอุดหนุน เพื่อเพิ่มทุนและพัฒนาประสิทธิภาพทางวิชาการ สนับสนุนโครงการนี้และขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. พยอม ดันติวัฒน์ หัวหน้าภาควิชาพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กรุงไกร เจนพาณิชย์ อาจารย์ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้กรุณาวิจารณ์และแก้ไขข้อบกพร่อง ตลอดจนช่วยเพิ่มเติม ในสิ่งสำคัญที่นำรู้ ในการสัมมนาทางวิชาการเรื่องพัฒนาการด้านวิชาการสาขาวิทยาศาสตร์ และ เทคโนโลยี ในรอบ 200 ปี แห่งกรุงรัตนโกสินทร์ ณ ห้องประชุมสารนิเทศ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 13-14 ธันวาคม 2525

เอกสารอ้างอิง

1. ไสภิต ธรรมอารี, มณฑิรา คัทธเกียร. รายงานต้นฉบับสมบูรณ์ การวิจัยเรื่อง การพัฒนาสมุนไพรด้านสาธารณสุขสมัยกรุงรัตนโกสินทร์. เล่ม 1:1 - 916, 2524 (เอกสารอ้างอิง 96 เรื่อง)

อภินันทนาการ

จาก

 ห้างหุ้นส่วนจำกัด ชัยรีย

จำหน่าย เคมีภัณฑ์ เครื่องแก้วและอุปกรณ์วิทยาศาสตร์

รับสั่ง เคมีภัณฑ์สำหรับงานวิจัยของ SIGMA CHEMICAL CO. U.S.A.

45/58 ถนนสุขาภิบาล 1 คลองกุ่ม บางกะปิ กทม. 10240

โทร. 3777048

EDITORIAL

MONOSODIUM GLUTAMATE AS FLAVOR ENHANCER QUESTIONS ON ITS SAFETY

The studies on physiological and toxicological aspects of glutamate have received much interest in the past several years, and many books entirely devoted to glutamate have been recently published (1-3). These studies can be basically divided into 3 major areas.

1. The study on glutamate as a neurotransmitter and/or as other physiological regulators. This is probably the most extensively studied area, and the evidence obtained can be considered as established. Glutamate biosynthetic pathways, release and reuptake mechanisms, and receptor characteristics are all compatible with a neurotransmitter role. The association of these properties to specific neuronal pathways in the brain has been well demonstrated. Possible functional roles of these glutamate pathways and their alterations in certain brain disorders have been suggested, although from mostly indirect evidence. For example, cortico-striatal glutamate fibers may be involved in basal ganglion psychomotor regulation and glutamate- or kainate-induced lesions of cell bodies in the striatum are used as animal models of human brain disorders such as Huntington's chorea, whereas glutamate pathways in the hippocampus may be related to several functions of this brain region ranging from mental processes to epilepsy. Comparing to enormous number of literatures on the properties of glutamate regulatory processes, less study has been focused on elucidating their functional roles. The available information, many of which are very recent, may encourage much more study in this aspect in the near future.

2. Animal study on neurotoxic effects of glutamate. The early reports of this line of studies are of Lucas and Newhouse(4) and Olney(5) who injected monosodium glutamate (MSG) subcutaneously to neonate mice and observed necrosis of the retina and the hypothalamic neurons respectively. Since then, there have been numerous attempts to assess MSG toxicity in variety of animal species. With the use of different strains as well as

species, and with varying experimental conditions, some interlaboratory discrepancies, especially in the interpretation of the data, are not uncommon. Factors influencing the observed toxic effects include animal species and strain, age, route of administration, dosage and duration of MSG given. Furthermore, the metabolism, blood brain barrier transport, placental transfer, excretion in milk, and the plasma versus brain levels of glutamate are not fully understood; these factors determine whether there will be adverse effect of MSG in the different experimental conditions. With these complexities, the data must be carefully presented and interpreted. Hundreds of studies in this aspect had been recently reviewed by several authors (see 6-9, for example) and some of the confirmed observations will be summarized here.

The retinal degeneration in mice, rats, rabbits, and the hypothalamic nerve cell destructions in mice, rats, guinea pigs, hamsters, chicks, and Rhesus monkeys are among the established observations when MSG was given systemically to neonatal animals. Glutamate-induced brain damage has also been demonstrated following oral administration of MSG to mice, rats, guinea pigs and monkeys (see 7) but discrepancies were reported by other investigators (see 8). Other toxic manifestations associated with systemic administration of MSG include convulsions and vomiting in animal species. Consequent to the hypothalamic lesion, several neuroendocrine disturbances after neonatal exposure to MSG have been reported; these include normophagic obesity, skeletal stunting, impaired reproductive capacity, reduced mass of the anterior pituitary and gonads, and reduced pituitary contents of growth hormone, prolactin and luteinizing hormone (LH). Lower dose of MSG which is not sufficient to cause hypothalamic lesion was found to stimulate LH release and to enhance serum LH levels in rats (9). Interestingly, long-term behavioral and somatic alterations in rats after neonatal exposure to MSG have been reported by several investigators (see 10, 11, for example); these alterations include irritability, decreases in incidence of tail-automutilation and spontaneous motor activity, and deficits in learning ability.

Animal ages and routes of MSG administration are among the important factors to be considered in extrapolating animal toxicological

data to human. It has been widely recognized that newborn animals of all species are more sensitive than weanlings or adults to the neurotoxicity of MSG; thus, hypothalamic lesion in adult animals can be induced by MSG administration with several folds higher doses than the toxic doses in neonatal animals. Higher doses of MSG are required when given by gavage comparing to subcutaneous administration to cause the same extent of neurotoxic effects. The important pitfalls in extrapolation of animal studies to human is that MSG administration in most of these studies, where neurotoxic effects are observed, are not compatible to human consumption and, moreover, in several chronic studies where MSG is mixed with food, none have reported evidence of CNS damage (6,8).

3. Toxicological studies in human. Several anecdotal observations of "Chinese Restaurant Syndrome" have been reported since 1968 (12-15) and it has been recognized that the symptoms are associated to consumption of food containing MSG. In addition to several subsequent anecdotal reports, number of other studies were directed to either a) metabolism and kinetics of glutamate in man, b) human reactions to oral MSG and c) a questionnaire study.

Metabolic and kinetic studies were reviewed by Garattini (8) and concluded that "in adults doses of MSG manyfold greater than those likely to be eaten with a meal even under extreme conditions do not cause marked elevations of plasma GA, particularly if the MSG is consumed with a meal." Since plasma levels of glutamate in human vary widely from individual to individual and from season to season in a year, probably up to a factor of 10, so it is difficult to correlate glutamate plasma levels to food consumptions and to adverse effects.

The double blind studies on human reactions to oral MSG reported agreeable results that the appearance and severity of adverse effects are dose related (14,16-18), although there are differences in minimal dose to produce the responses. These differences can be due to either subject variations or different food contents in which MSG was added or both. Certain volunteers demonstrated higher sensitivity and responded to less than 3 g of MSG, whereas the 25 g dose did not produce

the reaction in nonsusceptible persons.

The questionnaire studies on the prevalence of adverse effect of MSG consumption (Chinese restaurant syndrome) had reported different results varied from 25% (19) to 1-2% (20) of general adult public. These are mainly due to methodological variances.

With the available information, it may not be accurate to conclude as in the recent symposium (21) that "glutamate ingestion is free of toxic hazard to man." It would be more agreeable to state that, to date, there is no convincing evidence that human consumption of MSG will cause brain damage and several consequent responses as have been reported in animals. This statement is based on the observations that: a) oral intake of MSG, with food, is not found to induce hypothalamic lesion and marked elevation in plasma glutamate level as is observed after MSG given parenterally or by gavage, b) primates may be less sensitive (not insensitive) to MSG than experimental rodents (it is still equivocal whether MSG-induced hypothalamic lesion can be demonstrated in Rhesus monkey). The fact that brain lesion may not occur does not imply that there will be "no toxic hazard (21)" or "no effects on the brain (22)." Eventhough little amount of MSG can cross the blood brain barrier, circumventricular organ such as arcuate nucleus and area postrema (the main sites of lesions in animal studies) may be affected by small increase in plasma glutamate and complicate functional roles of these brain regions may be altered. Recent suggestion that there may be psychiatric reactions to MSG (23) supports this notion.

Conclusion from the controlled studies of human reactions to MSG is even more difficult; individual variations are among major problems. Thus, symptom experience may not relate to the plasma concentration of glutamate and several symptoms may not specific to MSG (21). The normal volunteers in these studies may not include susceptible persons and thus may underestimate adverse effects. We cannot simply reject anecdotal case reports and non-scientific complaint of layman and conclude that MSG is non-toxic to human and that Chinese restaurant

syndrome is not related to MSG, or is idiosyncratic experiences. We have to admit that many people have those discomfort experiences after consuming food with added MSG. Whether there is any defect of glutamate metabolism in these persons is not known to date. While keeping in mind that scientists should not frighten people by over-emphasizing toxic hazard of any agent, one should not over-stating for its safety when evidence is not conclusive and, especially, when the compound has very little usefulness to mankind.

Borpit Klangkalya
Department of Pharmacology
Pramongkutklao College of Medicine
Bangkok 10400.

References

1. Filer Jr., L.J., Garattini, S., Kare, M.R., Reynolds W.A. and Wurtman, R.J. Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology. Raven Press, New York, 1979.
2. Roberts, P.J., Storm-Mathisen, J. and Johnston, G.A.R. Glutamate: Transmitter in the Central Nervous System. John Wiley & Sons Ltd. New York, 1981.
3. Chiara, G.D. and Gessa G.L. Glutamate as a Neurotransmitter. Raven Press, New York, 1981.
4. Lucas, D.R. and Newhouse, J.P. The toxic effects of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. Arch. Ophthalmol. 58:193-201, 1957.
5. Olney, J.W. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. Science 164:719-721, 1969.
6. Heywood, R. and Worden, AN. Glutamate toxicity in laboratory animals In: Ref. 1, pp.203-215.
7. Olney, J.W. Excitotoxic amino acid: Research applications and safety implications. In: Ref. 1, pp.287-319.
8. Garattini, S. Evaluation of the neurotoxic effects of glutamic acid. In: Nutrition and the Brain Vol.4 edited by R.J. Wurtman and J.J. Wurtman. pp.79-124, Raven Press, New York, 1979.
9. Olney, J.W. and Price, M.T. Neuroendocrine effects of excitotoxic amino acids. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 27:423-432, 1981.

10. Iwata, S., Ichimura, M., Matsuzawa, Y., Takasaki, Y. and Sasaoka, M. Behavioral studies in rats injected with monosodium L-glutamate during the early stages of life. *Toxicol.Lett.* 4:345-57, 1979.
11. Squibb, R.E., Tilson, H.A., Meyer, D.A. and Lamartiniere, C.A. Neonatal exposure to monosodium glutamate alters the neurobehavioral performance of adult rats. *Neurotoxicology* 2:471-484, 1981.
12. Kwok, R.H.M. Chinese-restaurant syndrome. *N. Engl.J.Med.* 278:796, 1968.
13. Gordon, M.E. Chinese restaurant syndrome. *N. Engl.J. Med.* 278:1122, 1968.
14. Schaumberg, H.N. and Byck, R. Sin-Cib-Syn: Accent on glutamate. *N. Engl. J. Med.* 279:105, 1968.
15. Ambos, M., Leavitt, N., Marmorek, L., et al. Sin-Cib-Syn: Accent on glutamate. *N. Engl. J. Med.* 279:105, 1968.
16. Schaumberg, H.H., Byck, R., Gerstl, R., et al. Monosodium L-glutamate: its pharmacology and role in Chinese restaurant syndrome. *Science.* 163:826-828, 1969.
17. Ghadimi, H., Kumar, S. and Abaci, F. Studies on monosodium glutamate ingestion. I. Biochemical explanation of Chinese-restaurant syndrome. *Biochem. Med.* 5:447-456, 1971.
18. Kenny, R.A. Placebo-controlled studies of human reaction to oral monosodium L-glutamate. In: Ref. 1, pp. 363-373.
19. Reif-Lehrer, L. A questionnaire study of the prevalence of Chinese restaurant syndrome. *Fed. Proc.* 36:1617-1623, 1977.
20. Kerr, G.R., Wu-Lee, M., El-Lozy, M., Mc Gandy, R. and Stares F.J. Food-symptomatology questionnaire: risk of demand-bias questions and population-biased surveys. In: Ref. 1, pp. 375-387.
21. Kenney, R.A. The physiology of glutamate and its safety as a food additive. Abstract, The International Symposium on MSG as Flavor Enhancer. December 8, 1983. Bangkok, Thailand.
22. Wurtman, R.J. Glutamate; review of safety evaluation. Abstract, The International Symposium on MSG as Flavor Enhancer. December 8, 1983. Bangkok, Thailand.
23. Colman, A.D. Possible psychiatric reactions to monosodium glutamate. *N. Engl. J. Med.* 300:902, 1978.

Tranxene®

Dipotassium Clorazepate



en. Spellbound x
en. Takigushi
ยย.-ป.โคราช 4กย. 25)

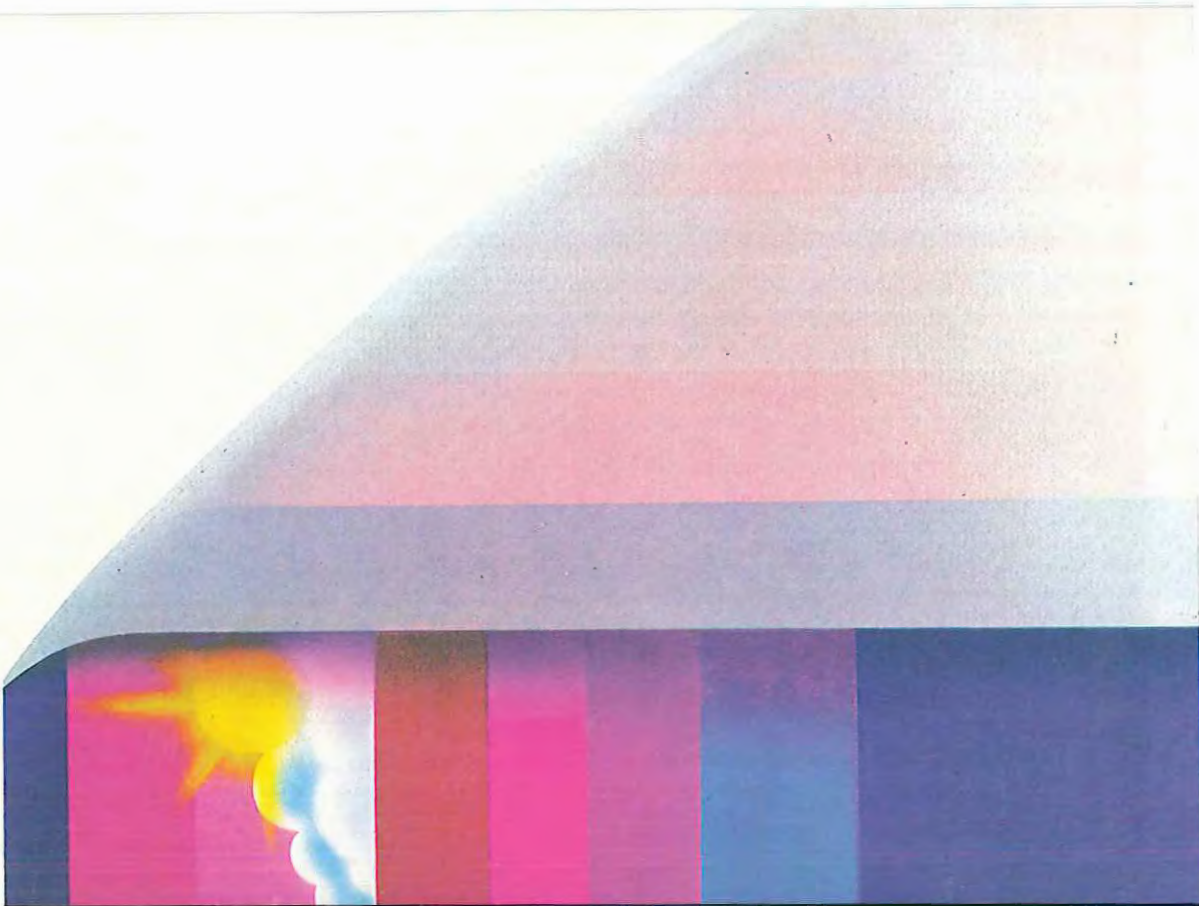
B-DEP/TRX-01-40-83

Pure Anxiolytic Optimum Alertness



LABORATOIRES CLIN-MIDY

Sanofi Pharma International 20, Rue des Fossés Saint-Jacques 75240 PARIS Cedex 05



DEPAKINE®

The original sodium valproate from LABAZ

a major first line antiepileptic drug

อภิธานทนาการ

จาก

บริษัท เบ็ทเทอร์ฟาร์มา จำกัด

ผู้ผลิต และ จำหน่าย

ยาสัตว์ อาหารเสริม พรีเม็กซ์ วัคซีน สำหรับสัตว์เลี้ยงทุกชนิด

สำนักงาน : 1-7 ถนนยุค 2 (สวนมะลิ) กรุงเทพฯ 10100

โทร. 2231371-9

โรงงาน : 41/3 ถนนเพชรพิงส์ ต.บางยอ อ.พระประแดง

จ.สมุทรปราการ โทร. 4626586-7, 4627886-7



ธนาคารนครหลวงไทย จำกัด พบใครไม่เข้าใจ...ถามพวกเรา

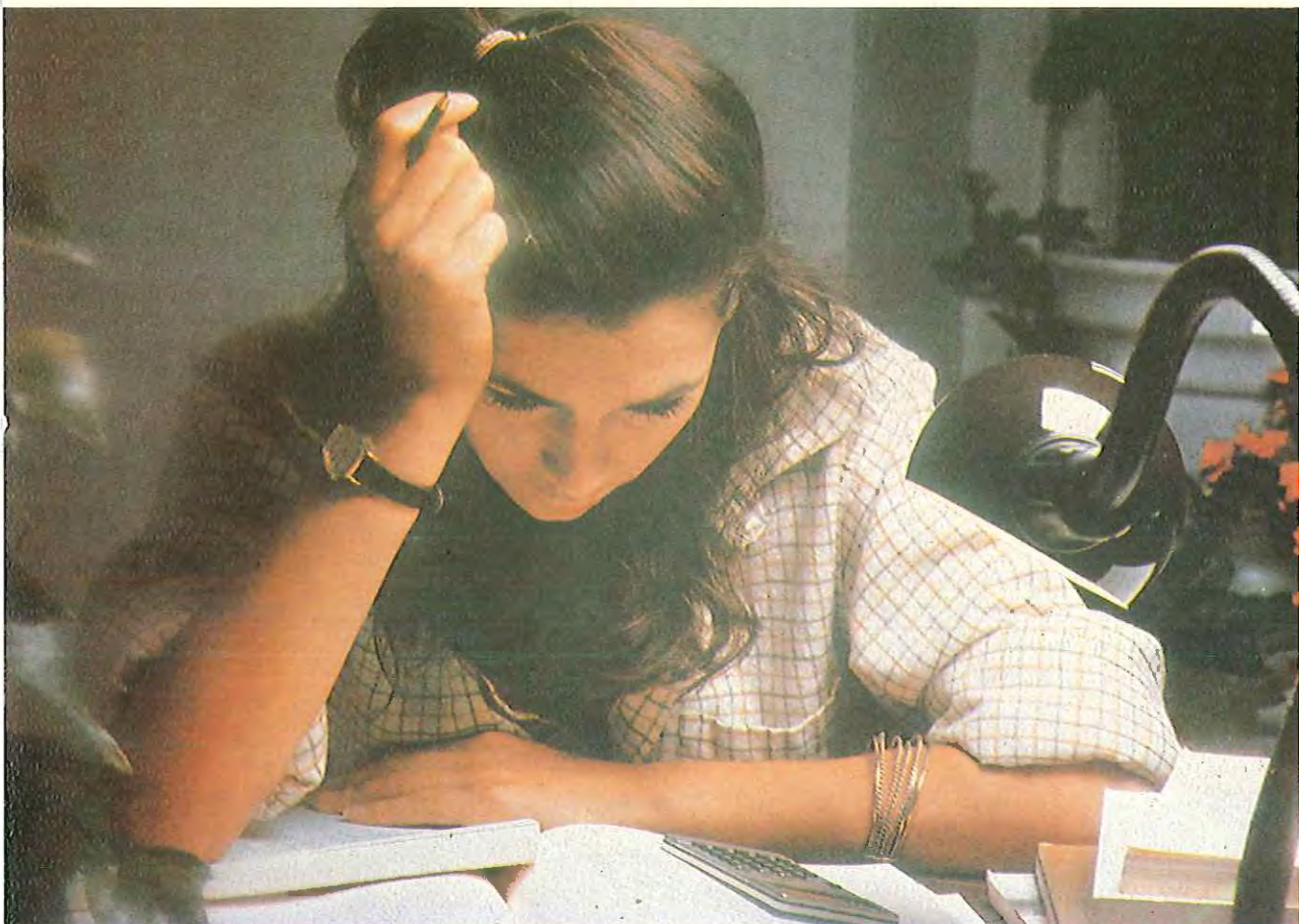
รับทำกิจการธนาคารพาณิชย์ทุกประเภท
สำนักงานใหญ่

๑๑๐๑ ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ พญาไท กรุงเทพฯ ๑๐๕๐๐ โทร ๒๕๒๔๔๒๕

Frisium® ฟรีเซียม

(Clobazam)

Cuts out anxiety not performance.



ความวิตกกังวลและตึงเครียด เป็นสาเหตุให้เกิดอาการต่างๆ เช่น ปวดศีรษะ อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง มึนงง นอนไม่หลับ ซึมเศร้า กระวนกระวาย

ฟรีเซียม เป็นยาคลายวิตกกังวล และตึงเครียด

ฟรีเซียมออกฤทธิ์เร็ว ช่วยให้นอนหลับสบาย และตื่นนอนด้วยความแจ่มใส

ส่วนประกอบ : ใน 1 เม็ดประกอบด้วย clobazam (โคลบาแซม) 5 มก. และ 10 มก.

ขนาดยาและวิธีใช้ : ผู้ใหญ่ วันละ 10-30 มก.ตามแต่ความรุนแรงของโรค เด็กอายุสูงกว่า 3 ขวบ และผู้ใหญ่ในวัยชราควรลดขนาดยาลง

(ใช้เฉพาะผู้ประกอบโรคศิลป์)

Hoechst Thai Ltd. Pharmaceutical Dept.
302 Silom Rd. Bangkok Tel. 233-2981-9

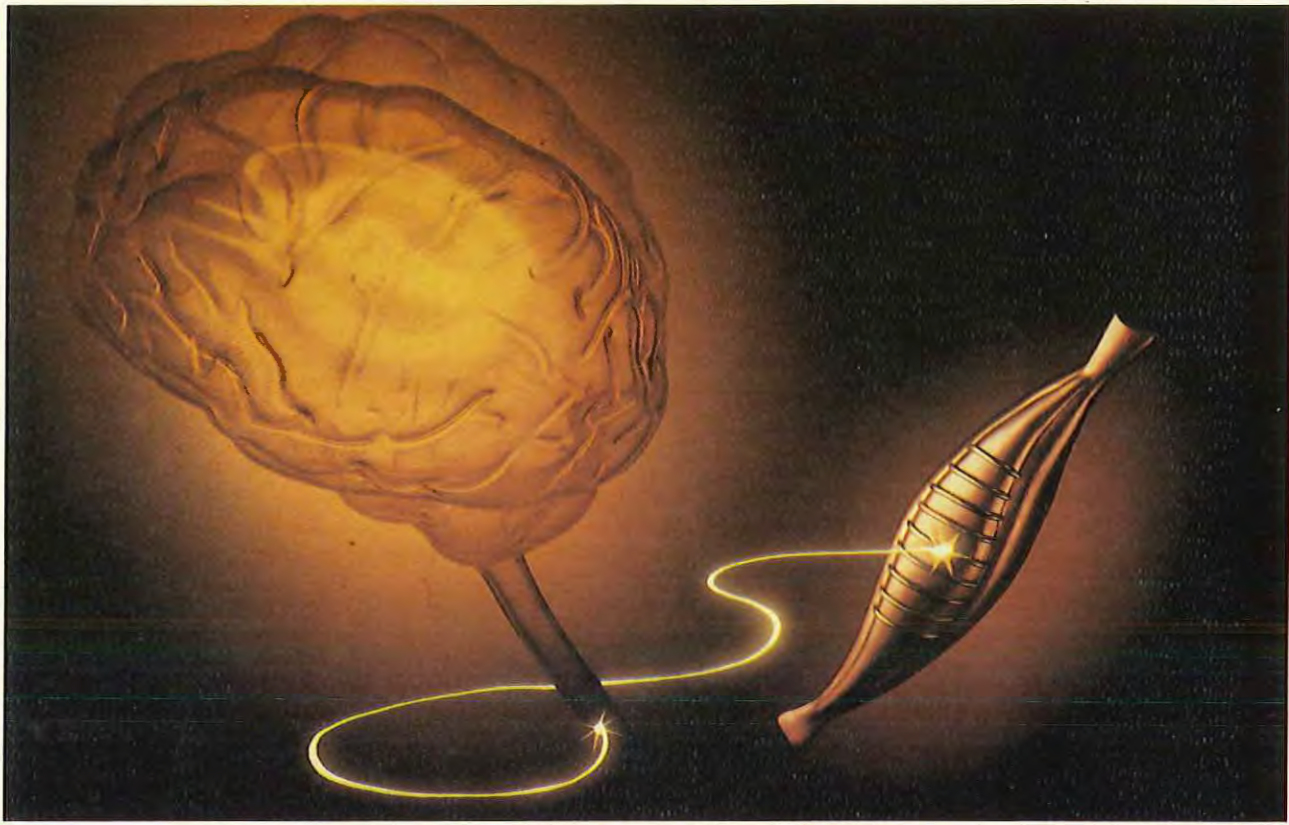
Hoechst





Baralgan® บาราลแกน

ยาบรรเทาปวดประจำเดือน ปวดท้อง ของเอ็กซ์



บาราลแกน เป็นยาที่มีทั้งตัวยาบรรเทาปวดคล้ายอาการเกร็ง และตัวยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท ช่วยบรรเทาอาการปวดอย่างรุนแรงได้ผลในเวลารวดเร็ว อาทิ อาการปวดประจำเดือน กระเพาะอาหาร ปวดท้อง ปวดนิ้วในถุงน้ำดีและท่อน้ำดี และปวดบริเวณหัวใจ ถ้าใส่ สามารถใช้ฉีดได้โดยไม่ทำให้เสพติด ไม่กดประสาทและไม่ทำให้ผู้ป่วยอ่อนเพลีย

ส่วนประกอบ

ชนิดเม็ด ประกอบด้วย

METAMIZOL	500 mg.
PITOPHENONE HYDRO-CHLORIDE	5 mg.
FENPIVERINIUM BROMIDE	0.1 mg.

ชนิดฉีด 1 cc. ประกอบด้วย

METAMIZOL	500 mg.
PITOPHENONE HYDRO-CHLORIDE	2 mg.
FENPIVERINIUM BROMIDE	0.02 mg.

ขนาดและวิธีใช้

ชนิดฉีด ฉีดเข้าเส้นเลือด สำหรับผู้ป่วยรุนแรงให้ฉีดยา 5 ซี.ซี. เข้าหลอดเลือดซ้ำๆ ราว 2-3 นาที ยางจะออกฤทธิ์ทันทีและคงอยู่นาน 6-8 ชม. จึงควรฉีดยาซ้ำภายหลัง 8 ชม. ไปแล้ว ทางที่ควรฉีดยาทั้งสองทางพร้อมกันคือฉีดเข้าหลอดเลือด 2½ ซี.ซี. กล้ามเนื้อ 2½ ซี.ซี.

ชนิดเม็ด ผู้ใหญ่ รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 3 เวลา เด็กโต รับประทานวันละ 3 ครั้งๆ ละ 1/2-1 เม็ด

(ใช้เฉพาะผู้ประกอบโรคศิลป์)

Hoechst Thai Ltd. Pharmaceutical Dept.
302 Siam Rd. Bangkok Tel. 233-2981-9

Hoechst



คุณหมอจะแน่ใจว่า ได้วิตามินที่ครบถ้วน
ตั้งแต่ระบุไว้ในฉลาก ถ้าคุณหมอใช้
วิตามินรวม ของลีสมการแพทย์ เพราะมี
วันหมดอายุยาแจ้งไว้ทุกรุ่น

รสหวาน กลิ่นผิวส้ม รับประทานง่าย

Mulvitin Syrup

วิตามินรวมสำหรับเด็กชนิดน้ำ

Mulvitin Drop

วิตามินรวมชนิดหยด
สำหรับเด็กเล็ก

Mulvitin Tablet

วิตามินรวมสำหรับเด็ก
ชนิดเคี้ยว รสหวาน กลิ่นหอม



บริษัท ลีสมการแพทย์ จำกัด

27/2 ถนนพญาไท กรุงเทพมหานคร
โทร. 2453391-3, 2454579, 2454589

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท **ไทยแจแปน** ดิสทริบิวเตอร์ จำกัด

อาคาร D.T.C.

176 ซอยพงษ์เวชอนุสรณ์ ถนนสุขุมวิท (64) พระโขนง กทม.

โทร 3111371-6



Calfermin-c

*Anti Anemic Agent
with Ferrous Fumarate*

DISTRIBUTED BY
THAI JAPAN DISTRIBUTORS CO.,LTD.

176 Soi 64 (Pongvej Anusorn) Sukhumvit Rd.,
Bangchak, Phrakhanong, Bangkok. Tel. 3111371-6