

รายงานวิจัย

การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของขลุ้ (Pluchea indica)

นันทพร นิลวิเศษ วัลลา วามนัฐจินดา บุญสม วรรณวีรกุล
และ พรธณี พิเดช*

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และ ภาควิชาเคมีคลินิก*
คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Diuretic Effect of Pluchea indica

Nuntaporn Nilvises, Valla Vamnatjinda, Boonsom Vanveerakul and
Punnee Pidech.

Abstract

The study of diuretic effect of *Pluchea indica* was divided into three parts. The first part was performed on water-loaded rats under ethanol anesthesia. The rats were injected intravenously with 0.2, 0.4 and 0.8 ml. of 5 and 10% Infusion of *Pluchea indica*. The amplitudes of response, i.e. the percentages of increment of urine output, were dose-related. Potassium constituent of the Infusion was not the causative agent of this diuresis, since much higher concentration of potassium than the level found in the Infusion did not cause equivalent effect. The other active substances should play the role.

The acute toxicities of the Infusion were studied in rats. The LD₅₀ value was higher than 5 g/kg. body weight. No pathological change was detectable after this very high doses. Thus, The "Infusion" may be classified as "non-toxic".

The third part of the experiment was performed on normal human subjects. Thirty volunteers were assigned to drink 250 ml. of 5% Infusion of *Pluchea indica* and urine of those volunteers were collected consequently for 5 hours. The result was compared to the response exerted by 50 mg. of hydrochlorothiazide plus 250 ml. of drinking water. The diuretic action of the Infusion was greater than that of hydrochlorothiazide; the values of which were 1.952 and 1.255 respectively. The saluretic action of hydrochlorothiazide was conversely higher than that of the Infusion and the values of which were 2.256 and 1.207 respectively.

Thus, the Infusion of *Pluchea indica* can exert its diuretic action in both animal and human subjects. The Infusion is non-toxic and may be employed as a potent diuretic agent.

ขลุ้เป็นพืชสมุนไพรที่หมอไทยโบราณนิยมใช้ให้ผู้ป่วยชงน้ำรับประทาน ลดอาการบวมและลดน้ำหนักตัว⁽¹⁻³⁾ ผู้รายงานจึงสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของขลุ้ในสัตว์ทดลองพร้อมทั้งศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูขาว หากมีความปลอดภัยพอจึงศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในคนปรกติต่อไปด้วย

วัสดุและวิธีการ

นำพืชขลุ้ทั้งต้นและใบมาทำความสะอาดและผึ่งให้แห้ง ทำในรูปยาขง 5% และ 10% น้ำยาขงขลุ้เป็นน้ำละลายของสารสำคัญจากขลุ้ที่ละลายได้ในน้ำ ทำได้โดยขังขลุ้ 5 กรัม ใส่ลงในภาชนะแก้วหรือเคลือบที่ทนความร้อนได้ รินน้ำเดือดลงไปประมาณ 100 มิลลิลิตร ปิดฝาตั้งไว้ประมาณครึ่งชั่วโมง จึงรินและคั้นน้ำออกกรอง ให้ได้ยาขงครบ 100 มิลลิลิตร (น้ำยาขง 5%)

วิธีการทดลองศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในสัตว์ทดลอง

ใช้วิธีการศึกษาในหนูที่กรอกน้ำและแอลกอฮอล์ (water-loaded under ethanol anesthesia) ตามวิธีของ Bisset⁽⁴⁾ โดยใช้หนูขาวเพศผู้ น้ำหนัก 200 - 250 กรัม ทำให้สงบด้วยการกรอกเอธิลแอลกอฮอล์ 12% จำนวน 5% ของน้ำหนักตัว รอให้มีการขับปัสสาวะออกมาภายใน 30 - 40 นาทีหลังกรอก จึงเลือกใช้หนูนั้น ขึ้นต่อไปทำ water load โดยกรอกน้ำเปล่าจำนวน 3% ของน้ำหนักตัว แล้วทำให้สลบด้วยอีเธอร์ จากนั้นผ่าตัดเปิด external jugular vein สอด cannula (internal diameter 0.4 มม.) ไว้สำหรับฉีดน้ำยาทดสอบเข้าร่างกาย ตลอดเวลาทดลอง infuse น้ำละลายซึ่งประกอบด้วย ethanol 3%, glucose 2.2% และ sodium chloride 0.18% ต่อเนื่องกันเพื่อรักษาอุณหภูมิของร่างกาย

- cannulate common carotid artery เพื่อบันทึกแรงดันเลือดแดง

- ทำ suprapubic cystostomy โดยสอด

cannula (internal diameter 1.77 มม.) เข้ากระเพาะปัสสาวะแล้ว ให้ปัสสาวะออกทางปลายท่อหยดผ่าน photoelectric lamp ทำให้เกิดภาพบันทึกหยดปัสสาวะบน potentiometric recorder (Servoscribe) ที่ละหยดไปจนครบ 1 นาที เข็มบันทึกจะมาตั้งต้นที่ 0 ไม่มีความสูงของเส้นตั้งในภาพบันทึกเป็นจำนวนหยดของปัสสาวะต่อนาที ยาใดที่ทำให้มีการขับปัสสาวะออกมา เส้นตั้งของภาพบันทึกจะสูงขึ้นมาก

ในการทดลองศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในหนูขาวที่เตรียมบันทึกจำนวนปัสสาวะต่อนาทีที่ฉีดน้ำยาขงขลุ้ 5% และ 10% ด้วยปริมาตร 0.2, 0.4 และ 0.8 มล. วัดผลเป็นร้อยละของปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น และหาค่าจำนวนโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ในน้ำยาทุกครั้งที่ใช้เตรียม.

การศึกษาพิษเฉียบพลันของน้ำยาขงขลุ้ในหนูทดลอง

ใช้หนูขาวทดลองหาค่า LD 50 ของน้ำยาขงขลุ้ ใช้หนูทั้งหมด 40 ตัว น้ำหนักตัว 250 กรัม แบ่งกลุ่มละ 10 ตัว เพศผู้ 5 ตัว เพศเมีย 5 ตัว อุดอาหารก่อนกรอกน้ำยาเป็นเวลาอย่างน้อย 16 ชั่วโมง ให้น้ำเพียงครั้งเดียว และเฝ้าดูอาการ 1, 2, 4 ชั่วโมง และทุก 24 ชั่วโมง จนครบ 14 วัน

บันทึก น้ำหนักตัว และจำนวนหนูตาย หนูที่ตายและหนูที่ฆ่าเมื่อครบ 14 วัน ตัดอวัยวะภายในทั้งหมดตรวจดู histopathology

กลุ่มที่ 1 กรอกน้ำเปล่า 12.5 มล.

กลุ่มที่ 2 กรอกน้ำยาขงขลุ้ 10%, 12.5 มล. (5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว)

กลุ่มที่ 3 กรอกน้ำยาขงขลุ้ 5%, 2.5 มล. (0.5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว)

กลุ่มที่ 4 กรอกน้ำยาขงขลุ้ 5%, 1.0 มล. (0.2 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว)

การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในคนปกติ

ให้อาสาสมัครอดอาหารเข้า 7.00 น. ถ่ายปัสสาวะทิ้งจนหมดแล้วดื่มน้ำกลั่น 250 มล. ภายหลังดื่มน้ำแล้ว 45 นาที เก็บปัสสาวะวัดปริมาตรต้องได้ปัสสาวะไม่น้อยกว่า 40% ของจำนวนน้ำที่ดื่ม นั่นคือต้องได้ปัสสาวะไม่น้อยกว่า 100 มล. จึงจัดไว้เป็นผู้ถูกทดลองแบ่งกลุ่มทำการทดลองต่อไปนี้โดยให้ดื่ม

ก. น้ำกลั่น 250 มล.

ข. น้ำยาขงขลุ 5% จำนวน 250 มล. (12.5 กรัม)

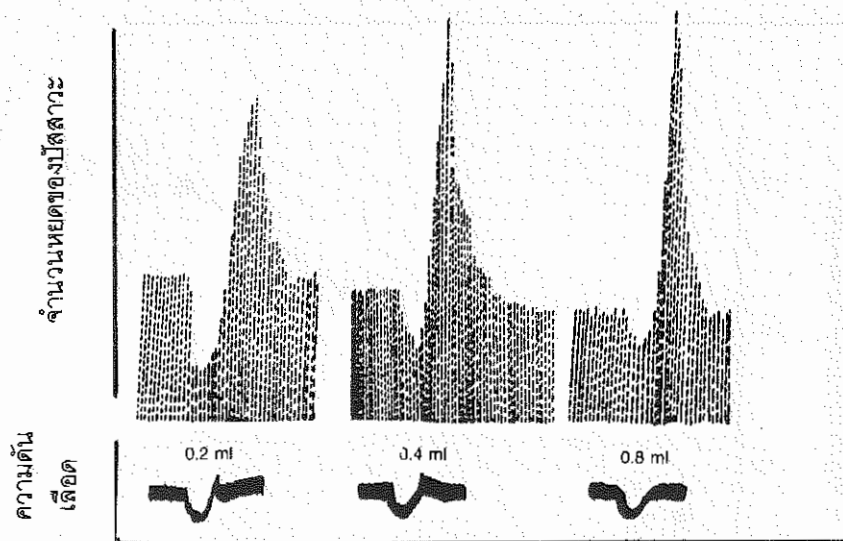
ค. Hydrochlorothiazide 50 มก. + น้ำกลั่น 250 มล.

หลังจากนี้เก็บปัสสาวะทุก 45 นาที จนครบ 5 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา

บันทึกปริมาตรและความเป็นกรดต่าง (pH) ของปัสสาวะ วัดความดันเลือดและนับชีพจร นำปัสสาวะที่เก็บรวมได้หาค่า Na^+ และ K^+

ผลการศึกษาและวิจารณ์

การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในหนูขาว โดยการทดลองฉีดน้ำยาขงขลุ 5% และ 10% ด้วยปริมาตร 0.2, 0.4 และ 0.8 มล. จากภาพบันทึกที่ได้ (รูปที่ 1) คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น จากการทดลองใช้หนูขาว จำนวน 10 ตัว ต่อการฉีดน้ำยาขงแต่ละความเข้มข้น ได้ค่าเฉลี่ยจากค่าพิสัยของจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นทุกปริมาตรของน้ำยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 1) ผลที่ได้พบว่าการฉีดน้ำยาขงขลุถ้าเพิ่มจำนวนปริมาตร หรือเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาจะให้ผลมีจำนวนการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น นำค่าของผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะและค่า log ของปริมาตรของน้ำยาที่ฉีด มาทำเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์กันใน Log-dose response curve ซึ่งได้เป็นเส้นตรง (รูปที่ 2) แสดงว่าถ้าเพิ่มจำนวนพิษที่ร่างกายได้รับจะให้ผลมีการขับปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น



5% Infusion of the Pluchea indica Less

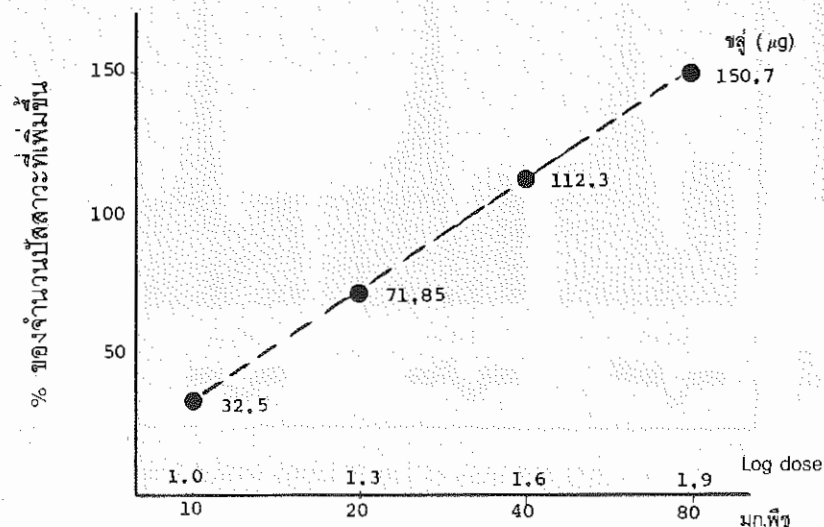
รูปที่ 1 ผลของการฉีดน้ำยาขงขลุ 5% ต่อจำนวนหน่วยของปัสสาวะต่อนาทีและแรงดันเลือดหนูขาว ที่ได้ทำ water-loaded under ethanol anesthesia

ตารางที่ 1 ผลของการฉีดน้ำยาขงขลุในหนูขาว

ความเข้มข้น	ปริมาณที่ ฉีด (มล.)	ผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะเป็น% ค่าเฉลี่ยและค่าพิสัย	ผลเพิ่ม หลังฉีดยา (นาท)	เทียบเป็น น้ำหนักพืช (มก.)	คิดเป็น K ⁺ ประกอบ อยู่ (μg)
5%	0.2	32.5 (29.6-34.4)	7-10	10	7.8
	0.4	70.9 (67.8-73.2)	7-10	20	15.6
	0.8	108.5 (104.7-112.9)	5-7	40	31.2
10%	0.2	72.8 (69.3-76.1)	7-10	20	15.6
	0.4	116.2 (119.1-118.8)	5-7	40	31.2
	0.8	150.7 (147.3-156.9)	5-7	80	62.4

ตารางที่ 2 ผลของการฉีดน้ำละลายไปแดสเซียมคลอไรด์

ความเข้มข้น	ปริมาตรที่ ฉีด (มล.)	ผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะเป็น% ค่าเฉลี่ยและค่าพิสัย	คิดเป็น K ⁺ (มก.)
3.73%	0.2	13.3 (11.8-13.6)	3.91
	0.4	21.2 (20.5-22.3)	7.82
	0.8	28.8 (27.2-29.5)	15.64

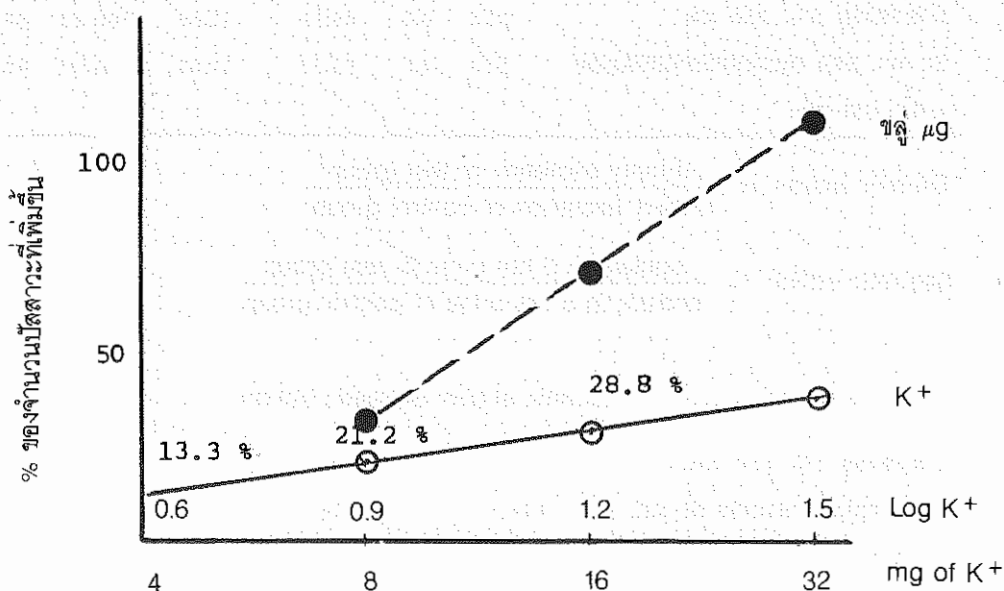


รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นกับจำนวนพืชในน้ำยา

เนื่องจากน้ำยาขงขลุเป็นน้ำยา crude จากพืช เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำจึงให้ผลมีแรงดันเลือดแดงตกทันที ทำให้จำนวนเลือดไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ลดลงเมื่อรีเซพเตอร์ได้รับสารกระตุ้นได้มากพอ จึงมีการเพิ่มจำนวนปัสสาวะขึ้นอย่างชัดเจน น้ำยาขงขลุได้ตรวจหาปริมาณโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ด้วย พบว่ามีประกอบอยู่เป็นจำนวนน้อยมาก เพื่อความแน่ใจทำการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุได้เนื่องจากมาจากจำนวนโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ จึงได้ฉีดน้ำละลายโปแตสเซียมคลอไรด์ให้มีค่าโปแตสเซียมประกอบอยู่ด้วยในปริมาณที่ให้ผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะที่ขับออก นำมาทำกราฟเปรียบเทียบกับจำนวนโปแตสเซียมที่ประกอบในน้ำยาขงขลุ (รูปที่ 3) จากกราฟน้ำละลายโปแตสเซียมคลอไรด์ที่มีโปแตสเซียมไอออนประกอบอยู่ 15.6 มก. จะทำให้มีการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น 28.8% (ตารางที่ 2) ส่วนน้ำยาขงขลุมีโปแตสเซียมไอออนประกอบอยู่ 15.6 ไมโครกรัม ให้ผลการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น 71.85% (70.9, 72.8) แสดงว่า น้ำยาขงขลุให้ผลเพิ่มการขับปัสสาวะมิใช่จากฤทธิ์ของโปแตสเซียม

ที่ประกอบอยู่ มีสารสำคัญอื่นที่ออกฤทธิ์ขับปัสสาวะประกอบอยู่ในขลุ น้ำยาขงขลุได้ทดสอบสารสำคัญพบว่าประกอบด้วยกลัยโคไซด์และแอลคาลอยด์

เมื่อการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในสัตว์ทดลอง ให้ผลว่ามีฤทธิ์ขับปัสสาวะเพิ่มขึ้นได้จริงเนื่องจากสารสำคัญอื่นนอกเหนือจากโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ จึงทำการศึกษาฤทธิ์เฉียบพลันในหนูขาว โดยหาค่า LD 50 จากผลการทดลองหนูที่ได้รับน้ำยาขงขลุขนาดสูงเตรียมจากพืชจำนวน 5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว จำนวน 10 ตัว ไม่มีหนูตายเลย แสดงว่าการให้พืชจำนวน 5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัวเป็นค่าที่น้อยกว่า LD 50 โดยค่า LD 50 (mg/kg) ในหนูขาวจะบอกความเป็นพิษของสารทดสอบได้ จากการจำแนกสารพิษ ซึ่งองค์การอนามัยโลกแนะนำไว้สารซึ่งเมื่อให้ทางปากในหนูขาว มีค่า LD 50 มากกว่า 5 กรัม/กิโลกรัม ถือว่าเป็นสารที่ไม่มีพิษ จึงอาจถือว่าน้ำยาขงจากขลุเป็นสารไม่มีพิษก็ได้



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นกับจำนวนโปแตสเซียมไอออนในน้ำยา

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูขาว (LD 50)*

กลุ่มทดลอง	จำนวนหนูตาย/ จำนวนหนูที่ใช้ทดลอง เมื่อให้ยาครบ 14 วัน		น้ำหนักตัว
			(กรัม)
กลุ่มที่ 1 กรอกน้ำเปล่า	0/10		310.8
กลุ่มที่ 2 กรอกน้ำยาขงขลุ 5 กรัม/กิโลกรัม	0/10		309.7
กลุ่มที่ 3 กรอกน้ำยาขงขลุ 0.5 กรัม/กิโลกรัม	0/10		311.1
กลุ่มที่ 4 กรอกน้ำยาขงขลุ 0.2 กรัม/กิโลกรัม	0/10		310.5

* ครบ 14 วัน ปรากฏว่าไม่มีหนูตาย ซึ่งน้ำหนักตัวหนู ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ซึ่งกรอกน้ำอย่างมีนัยสำคัญ ฝานูติดอวัยวะภายในตรวจพยาธิสภาพ พบว่าไม่พบการเปลี่ยนแปลงไปจากกลุ่มควบคุม ไม่พบพยาธิสภาพใดๆ

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในคนปกติ*

กลุ่มทดลอง	ปัสสาวะ 5 ชั่วโมง					
	จำนวน 30 คนทุกกลุ่ม	ปริมาตร	pH	Na ⁺	K ⁺	BP HR
น้ำกลั่น 250 มล.		438	5.9	41.38	10.12	110/70 70
น้ำยาขงขลุ 5%, 250 มล.		855	6.0	49.95	12.64	100/62 68
50 มก. ของ hydrochlorothiazide		550	6.0	93.34	19.82	110/70 70
+ น้ำ 250 มล.						

$$* \text{Diuretic action} = \frac{\text{urinary excretion of test group}}{\text{urinary excretion of control group}}$$

$$\text{Saluretic action} = \frac{\text{sodium in 5 hrs urine of test group}}{\text{sodium in 5 hrs urine of control group}}$$

Diuretic action Saluretic action

น้ำยาขงขลุ 5%, 250 มล.	1.95	1.2
Hydrochlorothiazide 50 มก.	1.26	2.26

เมื่อผลทดสอบพิษเฉียบพลันในหนูขาวพบว่า น้ำยาขงจากขลุ 5 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัวไม่ทำให้เกิดพิษ (ตารางที่ 3) จึงนำมาศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในคนปกติ โดยทั่วไปหมอบุราณให้ผู้ใหญ่ได้รับ น้ำยาขงขลุ 5% จำนวน 250 มล. ต่อวัน ซึ่งเท่ากับ จำนวนขลุ 12.5 กรัมต่อน้ำหนักตัวคน (50 กิโลกรัม) ได้ทดสอบอาสาสมัครแล้วว่าร่างกายอยู่ในภาวะปกติ ไม่ขาดน้ำ ผลที่ได้ น้ำยาขงขลุ 5% ให้ค่า diuretic action 1.95 มากกว่า hydrochlorothiazide 50 mg. ซึ่งมีค่า diuretic action 1.26 ส่วนการขับเกลือ saluretic action นั้น hydrochlorothiazide 50 mg. ให้ผลมากกว่าและมีการสูญเสียโปแตสเซียมมากกว่า น้ำยาขงขลุ 5% ผู้ถูกทดลองได้รับน้ำยาขงขลุ 5% จำนวน 250 มล. จะมีโปแตสเซียมประกอบอยู่ในน้ำยา 9.75 มก. เมื่อเก็บปัสสาวะ 5 ชั่วโมง มีโปแตสเซียมขับออกมา 12.64 m.mol ต่อลิตร (ตารางที่ 4) ดังนั้นปัสสาวะ 5 ชั่วโมง ที่ทำการศึกษามีจำนวน 855 มล. จะมีโปแตสเซียมขับออกมา 421.48 มก. กลุ่มที่ดื่มน้ำกลั่นซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมจำนวนปัสสาวะใน 5 ชั่วโมง เท่ากับ 438 มล. มีโปแตสเซียมขับออกมา 10.12 m.mol ต่อลิตร ซึ่งเท่ากับ 172.86 มก. ดังนั้น การให้น้ำยาขงขลุ 5% แม้จะมีการสูญเสียโปแตสเซียมน้อยกว่า hydrochlorothiazide แต่ก็ไม่ได้ทำให้มีการคั่งของโปแตสเซียมในร่างกาย

เมื่อเทียบจำนวนการขับโปแตสเซียมออกมาในปัสสาวะ 5 ชั่วโมงกับกลุ่มควบคุม ส่วนแรงดันเลือดแดงและชีพจรไม่เปลี่ยนแปลงคงจะเนื่องจากการให้ยาเพียงครั้งเดียว

ข้อพึงระวังในการนำสมุนไพรไปใช้ ควรจะให้ ในรูปของยาให้ถูกต้องและด้วยขนาดที่เคยใช้กันมา หากมีการดัดแปลงรูปยา หรือขนาดที่ใช้ควรทำการศึกษาทดลองให้ละเอียดตามขั้นตอนให้แน่ใจก่อนใช้

เอกสารอ้างอิง

1. ลำลี ใจดี และคณะการใช้สมุนไพรเล่ม 2 โครงการพัฒนาเทคนิคการทำยาสมุนไพร, บริษัทสารมวลชน จำกัด 2524 : 34
2. วันทนา งามวัฒน์ การตรวจเบื้องต้นเพื่อหาฤทธิ์ขับปัสสาวะของสมุนไพรไทย, ศูนย์ข้อมูลสมุนไพรและการแพทย์ไทยเดิม มหาวิทยาลัยมหิดล 2525
3. Ferry LM. Medicinal plants of East and Sountheast Asia, Attributed properties and uses 1980 :96
4. Bisset GW. Rat urine flow Br J Pharmacol Chemother 1962 ; 18 : 405 - 420.

แก๊โซเฟียเดีย

หน้า 95-127 ของวารสาร เมดิซินา ปีที่ 10, 2531 (Vol. 10, 1988) เรื่อง "ยาแก๊โซ" โดย ปราโมทย์ จีระพงษ์ และ เสรี จีระพงษ์
ขอแก๊โซโดย เพิ่มเติมตารางที่ 3 (ตามข้างล่างนี้) ลงในหน้า 104

ตารางที่ 3 การแบ่งกลุ่มยาขึ้นตามระดับความปลอดภัย โดย องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา

Monograph Conditions		Nonmonograph Conditions	
Category I	Category II	Category III	
None	Antimony potassium tartrate	Ammonium chloride	Potassium guaiacolsulfonate
	chloroform	Beechwood creosote	Sodium citrate
	Iodides	Guaifenesin	Terpin hydrate
	Ipecac fluidextract	Ipecac syrup	Tolu
	Squill preparations	Pine tar preparations	
	Turpentine oil (oral)		

Category I = generally recognized as safe and effective

Category II = not generally recognized as safe and effective

Category III = insufficient data to classify as safe and effective (however, FDA proposal to change guaifenesin to Category I)