

บทความวิจัย (Research Article)

การศึกษาหาผลของยาพอกลมปะกังต่อการลดอาการปวดไมเกรนในผู้ป่วยไมเกรนแบบครั้งคราว

ปิยะพร ทธจักร¹, พิชชานันท์ เขียวทองอินทร์¹, รัชฎาพร พิสัยพันธุ์¹, จิตตราพร วงศ์ศรีแก้ว¹ และ
อนัญญา เดชะคำภู^{1*}

A pilot study of the effect of Lom-Pa-Kang poultice on the pain relief in episodic migraine patients

Piyaporn Thorajake¹, Pitchanan Thiantongin¹, Ratchadaphorn Pisaipan¹, Jittraphorn Wongsrikaew¹
and Ananya Dechakhamphu^{1*}

¹ Program of Thai Traditional Medicine, Faculty of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ubon Ratchathani Rajabhat University, Ubon Ratchathani, 34000

*Correspondence author : ananya.d@ubru.ac.th

Naresuan Phayao J. 2021;14(3):43-53.

Received; 23 January 2021; Revised: 13 May 2021; Accepted: 7 September 2021

บทคัดย่อ

อาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบบ่อยและมีความเกี่ยวข้องกับคุณภาพชีวิตที่ลดลงอย่างมากของผู้ป่วย การรักษาไมเกรนในปัจจุบันคือการใช้ยากลุ่มแก้ปวด ยากลุ่มทริปแทน และยากลุ่มเออร์กอต ซึ่งผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจในผู้ป่วยเนื่องจากผลข้างเคียงจากการใช้ยา การแพทย์ทางเลือกจึงเป็นวิธีการที่น่าสนใจในการรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายจากการใช้ยา ในอดีตการแพทย์แผนไทยมีการใช้ตำรับยาพอกลมปะกังในการรักษาโรคไมเกรน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีงานวิจัยที่พิสูจน์ยืนยันประสิทธิผลของยาดังกล่าว ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อประเมินผลเบื้องต้นของยาพอกลมปะกังต่อการบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยไมเกรนแบบครั้งคราวในอาสาสมัครจำนวน 10 ราย อาสาสมัครจะได้รับการพอกยาพอกลมปะกังที่บริเวณขมับจำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (30 นาทีต่อครั้ง) เป็นระยะเวลา 2 เดือน ประเมินผลการรักษาโดยการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความถี่ของความเจ็บปวด ความรุนแรงของอาการปวด และระยะเวลาของความเจ็บปวด หลังจากได้รับยาพอกลมปะกัง 1 เดือน และ 2 เดือน ผลการวิจัยพบว่า ความถี่ของความเจ็บปวด ระดับความรุนแรงของอาการปวด และระยะเวลาในการปวด หลังการรักษา 1 เดือน และ 2 เดือน มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p\text{-value} < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าความถี่ของความเจ็บปวดและระดับความรุนแรงของอาการปวด หลังการรักษา 2 เดือน มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p\text{-value} < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับหลังการรักษา 1 เดือน อย่างไรก็ตามภายหลังจากได้รับยาพอกลมปะกัง 2 เดือน มีแนวโน้มในการลดระยะเวลาการปวดลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับหลังการรักษา 1 เดือน ดังนั้นการศึกษานี้จึงสามารถสรุปได้ว่ายาพอกลมปะกังมีผลต่อการลดความถี่ของอาการปวด ระดับความรุนแรงของอาการปวด และระยะเวลาในการปวดในผู้ป่วยไมเกรนแบบครั้งคราวได้

คำสำคัญ: ลมปะกัง, ยาพอก, ไมเกรน, ปวดศีรษะ, ความเจ็บปวด

¹ สาขาวิชาการแพทย์แผนไทย คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี 34000

Abstract

Migraine headache is a common and highly disabling neurological disorder associated with a significant reduction in patient quality. The current migraine treatment is analgesics, triptans, and ergot is often unsatisfactory in patients because of drugs' side effects. Alternative medicine is an interesting method of treatment to avoid the adverse effects of drug use. In the past, Thai traditional medicine has used Lom-Pa-Kang Poultice (LPKP) to treat migraines. However, there is no research to prove the effectiveness of the drug. Therefore, this pilot study aimed to evaluate the effect of LPKP on pain relief in ten episodic migraine patients. The subjects were given LPKP on temples 3 times per week (30 min per time) over 2 months. Evaluate treatment results by comparing changes in pain frequency, pain intensity, and pain duration at 1 and 2 months after treatment. The results showed that the pain frequency, pain intensity, and pain duration were significantly decreased (p -value <0.05) after 1 and 2 months of treatment compared to the before treatment. The pain frequency and pain intensity on the treatment after 2 months were significantly decreased (p -value <0.05) compared to the treatment after 1 month. However, the treatment after 2 months of the LPKP showed promising results in reducing pain duration, but not significantly when compared to the treatment after 1 month. This pilot study can be concluded that LPKP affected reducing pain frequency, pain intensity, and pain duration in episodic migraine patients.

Keywords: Lom-pa-kang, Poultice, Migraine, Headache, Pain

บทนำ

ไมเกรน (Migraines) เป็นโรคทางประสาทที่พบบ่อยและทำให้เกิดอาการปวดศีรษะรุนแรงชนิดหนึ่ง มีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว ส่วนใหญ่จะมีการปวดแบบตื้อ ๆ เข้ากับจังหวะการเต้นของหัวใจ ที่บริเวณขมับด้านใดด้านหนึ่ง หรือปวดด้านเดียวก่อนแล้วจึงปวดทั้ง 2 ด้าน ในบางรายอาจมีอาการปวดกระบอกตา คลื่นไส้หรืออาเจียนร่วมด้วย โดยมีระยะเวลาในการปวดศีรษะนาน 4-72 ชั่วโมง และปวดมากขึ้นเมื่อมีการเคลื่อนไหวร่างกาย สัมผัสแสง เสียง หรือกลิ่น [1] ซึ่งกลไกการเกิดโรคไมเกรนยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ในปัจจุบันยอมรับแนวคิดตามทฤษฎีเกี่ยวกับเซลล์ประสาทหลอดเลือด และสารสื่อประสาท (neurovascular theory) และเกิดจากการอักเสบบางชนิด (inflammation hypothesis) ทำให้เกิดภาวะ neurogenic inflammation โดยเชื่อว่าอาการปวดศีรษะเกิดจากการทำงานมากผิดปกติของสัญญาณสมองที่เรียกว่า cortical spreading depression (CSD) โดย CSD เป็นสัญญาณกระแสประสาทอย่างช้า ๆ บริเวณ occipital lobe หลังจากเกิดสัญญาณ CSD สัญญาณจะเดินทางไปที่ thalamus

แล้วส่งสัญญาณผ่าน trigeminal nerve ซึ่งเป็นปลายประสาทที่เชื่อมต่อกับหลอดเลือดในสมองให้หลั่งสารสื่อประสาทชนิดต่าง ๆ ออกมา เช่น calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (Sub P), neurokinin A (NKA), prostaglandin, glutamate, serotonin, nitric oxide และ inflammatory cytokines ซึ่งเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดเกิดการอักเสบและทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) เมื่อเกิด vasodilation ระบบรับรู้สื่กับบริเวณเยื่อหุ้มสมองรวมทั้งหลอดเลือดขนาดกลาง และ venous sinuses บริเวณศีรษะจะส่งสัญญาณประสาทกลับเข้าสู่ trigeminal nerve และนำเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางบริเวณ trigeminal nucleus caudalis ที่ก้านสมองและส่งสัญญาณต่อไปที่สมองส่วน thalamus และ somatosensory cortex ซึ่งทำหน้าที่รับรู้ความรู้สึกและความเจ็บปวด [2], [3] ไมเกรนอาจเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ฮอร์โมน อารมณ์ ร่างกาย การรับประทานอาหาร สิ่งแวดล้อม และการใช้ยา

ไมเกรนรักษาโดยใช้ยาบรรเทาอาการปวด ได้แก่ แอสไพริน (Aspirin) ยาพาราเซตามอล (Paracetamol) หรือยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

เช่น ไอบูโพรเฟน (Ibuprofen) โดยหากใช้ยาประเภทนี้บ่อย ๆ และเป็นเวลานาน สามารถทำให้เกิดแผลเปื่อยหรือแผลอักเสบ อาจเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ [4], [5] และยา Aspirin ยังมีผลต่อการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด [6] ในรายที่เป็นรุนแรงอาจใช้ยากลุ่มเออร์กอตแอลคาลอยด์ (Ergot alkaloids) ซึ่งมีผลข้างเคียงคืออาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูง ปลายมือ ปลายเท้าเย็น ใจสั่น เจ็บหน้าอก และหากใช้ติดต่อกันมากจนเกินไปอาจทำให้เป็นโรคปวดศีรษะจากการใช้ยาแก้ปวดติดต่อกันเป็นเวลานาน [7] ยากลุ่มทริปแทน (Triptans) ยาชนิดนี้นิยมใช้ในการบรรเทาอาการปวดไมเกรนได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่มีผลข้างเคียงคือคลื่นไส้ เวียนศีรษะ ซึ่งไม่แนะนำให้ใช้ยาในคนไข้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจ [1] จากผลข้างเคียงดังกล่าวแพทย์และผู้ป่วยไมเกรนจึงหันมาให้ความสนใจการแพทย์ทางเลือกในการป้องกันและรักษาโรคไมเกรนโดยไม่ใช้ยามากขึ้น เช่น การฝังเข็ม การนวด และการฝึกการทำงานของร่างกาย (biofeedback) [8], [9], [10], [11]

ศาสตร์การแพทย์แผนไทยได้อธิบายสาเหตุของการเกิดโรคไมเกรนว่าเกิดจากธาตุไฟและธาตุลมในร่างกายผิดปกติ หรือที่เรียกว่าโรคลมปะกำ หรือสันนิบาตลมปะกำ เป็นลมชนิดหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะมาก อาจปวดข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ บางตำรากล่าวไว้ว่ามักเป็นเวลาเช้า ผู้ป่วยอาจมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น ตาพร่า วิงเวียน อาเจียน [12] และในคัมภีร์ชวดารมีตำรายาที่ใช้และวิธีที่ใช้ในการรักษาโรคลมปะกำคือ “ยาแก้ลมปะกำ 1 พริกไทยหนัก 2 สลึง ขิงสด 1 บาท ผิวมะกรูดสด 6 สลึง หนุ้าแพรก 3 บาท สารส้ม 8 บาท รวบรวมสรรพยา 5 สิ่ง ตำพอกแก้ลมปะกำและลมเข้าข้อ ยาแก้ลมปะกำ 2 ยอดมะกรูด ยอดมะนาว ขิง พริกไทย หนุ้าแพรก รวบรวมสรรพยาทั้ง 5 สิ่งเสมอมาก ตำเอาน้ำนวดแก้ลมปะกำ ยาแก้ลมปะกำ 3 เอาขิงสด พลุแก ผักเสี้ยนผิ กายาน อบเชย รวบรวมสรรพยาทั้ง 5 สิ่งเสมอมาก สุมแก้ปวดศีรษะยาแก้ลมปะกำ 4 ดินรังหมาล่า หนุ้ารังกา ผักเสี้ยนทั้งสอง มุลนกพิราบคั่ว พริกไทยล่อน ขิง รวบรวมสรรพยา 7 สิ่งเสมอมาก” โดยทางศาสตร์การแพทย์แผนไทยการ

พอกยาตามตำรับยาแก้ลมปะกำ 1 ประกอบด้วยตัวยาที่มีรสขมเย็นและหอมร้อน มีสรรพคุณช่วยลดธาตุไฟที่กำเริบ กระจ่ายลม และช่วยในการปรับความสมดุลของธาตุลม เมื่อเปรียบเทียบกับด้านการบริหารยา และตัวยาที่ใช้กับตำรับอื่น ๆ ในคัมภีร์ พบว่า เครื่องยาที่ใช้เป็นเครื่องยาที่สามารถหาได้ง่าย มีความปลอดภัย ก่อให้เกิดอันตรายและผลข้างเคียงต่อผู้ใช้น้อยกว่าตำรับอื่น [13] จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นพบว่าตำรับยาพอกลมปะกำแก้ลมปะกำ 1 มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความผันแปรของอัตราเต้นของหัวใจในผู้ที่มีสภาวะความเครียด โดยส่งผลต่อการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเธติกซึ่งเป็นระบบประสาทอัตโนมัติที่เกี่ยวข้องกับการผ่อนคลายและช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่มีสภาวะความเครียด [14] สมุนไพรแต่ละชนิดที่เป็นส่วนประกอบของตำรับนั้นมีสารออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการลดอาการปวดศีรษะ เช่น สาร piperine ที่แยกได้จากผลพริกไทยสามารถออกฤทธิ์ต้านอาการเจ็บปวดในหนูทดลอง [15] ซึ่งสามารถบรรเทาความเจ็บปวดในผู้สูงอายุที่เป็นโรคข้อเสื่อมด้วยแผ่นแปะที่มีสารสกัดขิงเป็นส่วนประกอบแปะลงบริเวณเข้า [16] มะกรูดมีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต บรรเทาภาวะซึมเศร้าและความเครียดในมนุษย์ [17] แต่อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลวิจัยที่เพียงพอในการพิสูจน์ว่ายาตำรับดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคไมเกรน ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษานำร่อง (Pilot study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาพอกลมปะกำต่อการลดอาการปวดศีรษะจากไมเกรนในผู้ป่วยไมเกรนแบบครึ่งคราว จำนวน 10 ราย โดยทำการเปรียบเทียบความถี่ของความเจ็บปวด ความรุนแรงของอาการปวด และระยะเวลาของความเจ็บปวดระหว่างก่อนได้รับการพอกยาแก้ลมปะกำ หลังจากได้รับยาพอกลมปะกำ 1 เดือน และหลังจากได้รับยาพอกลมปะกำ 2 เดือน เพื่อเป็นการพัฒนาแนวทางการรักษาโรคไมเกรนด้วยศาสตร์การแพทย์แผนไทยที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้ง่ายขึ้น สามารถปฏิบัติด้วยตนเองได้ และเพื่อเป็นเวชปฏิบัติทางเลือกในการรักษาโรคไมเกรนต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ Pilot study จำนวน 1 กลุ่ม โดยการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) จากผู้ป่วยไมเกรนแบบครึ่งคราวตามเกณฑ์วินิจฉัยไมเกรนของ The International Classification of Headache Disorders และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัย โดยการศึกษาผ่านการรับรองด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี เลขที่ HE611012

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครที่มีอายุระหว่าง 25-45 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไมเกรนแบบครึ่งคราวตามเกณฑ์วินิจฉัยไมเกรนของ The International Classification of Headache Disorders

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ Pilot study โดยอ้างอิงขนาดตัวอย่างจากสูตรการคำนวณที่อิงการกระจายตัวของข้อมูลแบบ noncentral t-distribution โดยกำหนดค่าระดับความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (standardised difference) อยู่ในระดับน้อย ($0.3 < \delta < 0.7$) และค่าอำนาจจำแนก (power) ที่ 80% กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ 10 ราย [18], [19]

เกณฑ์การคัดเข้า

อาสาสมัครทั้งเพศชายและหญิง สัญชาติไทย มีอายุระหว่าง 25-45 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไมเกรนแบบครึ่งคราวตามเกณฑ์วินิจฉัยไมเกรนของ The International Classification of Headache Disorders [20] ไม่มีประวัติแพ้สมุนไพร (อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจะได้รับการทดสอบอาการระคายเคืองต่อผิวหนัง (skin irritation) อีกครั้งเพื่อยืนยันว่าไม่มีการแพ้สมุนไพรที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้) ไม่ได้รับการรักษาโดยการฉายยาในระยะเวลา 2 เดือนก่อนการทดลอง มีความถี่ของการปวดไมเกรนในช่วง 1-15 ครั้งต่อเดือน สามารถอ่านและเขียนภาษาไทยได้ และมีความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการ

เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยเป็นโรคเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง มีอาการปวดศีรษะชนิดทุติยภูมิ มีประวัติแพ้สมุนไพร

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ สถานภาพ อาชีพ และระดับการศึกษา

2. แบบประเมินคัดกรองผู้ป่วยไมเกรนอ้างอิงจากงานวิจัยของ พัชร ภาระโช ปรับปรุงมาจากแบบประเมินเพื่อคัดกรองผู้ป่วยไมเกรนตามเกณฑ์ข้อวินิจฉัยของ International Headache Society [20], [21]

3. แบบประเมินและติดตามผลการรักษา ประกอบด้วย การประเมินความถี่ของการปวดจากจำนวนครั้งของการปวด ประเมินความรุนแรงของการปวดจากมาตรวัดความปวดแบบ Visual Analog Scale (VAS) และระยะเวลาของการปวดไมเกรนในแต่ละครั้ง

การเตรียมตำรับยาผสมปะกั

เตรียมจากขิงสด (*Zingiber officinale* Roscoe.) ปริมาณ 15.0 กรัม พริกไทยอ่อน (*Piper nigrum* Linn.) ปริมาณ 7.5 กรัม ผิวมะกรูดสด (*Citrus hystrix* DC.) ปริมาณ 22.5 กรัม หญ้าแพรกสด (*Cynodon dactylon* (L.) pers.) ปริมาณ 45 กรัม และสารส้มสะตุ (Aluminium Sulphate) ปริมาณ 120 กรัม นำสมุนไพรแต่ละชนิดมาบดหยาบ ผสมให้เข้ากันและบรรจุใส่ซองขนาดบรรจุซองละ 3 กรัม แล้วติดลงบน fixomull stretch (BSN medical GmbH, Germany) ขนาด 5X5 เซนติเมตร เพื่อช่วยในยึดติดบริเวณขมับขณะพอกยาพอกผสมปะกั

วิธีการดำเนินการทดลอง

1. การพบอาสาสมัครครั้งที่ 1 คือวันที่ 1 ของการวิจัย อาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการนัดมาที่คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี เพื่อชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย และบันทึกข้อมูลของอาสาสมัคร หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการทดสอบการแพ้สมุนไพรเบื้องต้นและการทดสอบ

อาการระคายเคืองต่อผิวหนัง โดยการแปะแผ่นยาพอก แก้มปะกังบริเวณใต้ท้องแขนเป็นเวลา 30 นาที และ ประเมินอาการแพ้เบื้องต้น ตามเกณฑ์ประเมิน International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของสีผิว การเกิดผื่น การเกิดตุ่มน้ำ และอาการคันร่วมด้วย หากไม่เกิด อาการอาสาสมัครจะได้รับการแนะนำเกี่ยวกับการพอก ยาด้วยตนเองโดยให้อาสาสมัครทำการพอกยาบริเวณ ขมับทั้ง 2 ข้างครั้งละ 15 นาที ในช่วงเวลา 18.00-21.00 น.จำนวน 3 ครั้ง/ สัปดาห์ ในวันจันทร์ พุธ และ ศุกร์ ต่อเนื่อง 2 เดือน โดยผู้วิจัยกำกับติดตามการพอก ยาของอาสาสมัครตามวันและเวลาที่กำหนดให้ทำการ พอกยา ผ่านทางโปรแกรมสนทนาบนสมาร์ทโฟน หาก อาสาสมัครมีอาการปวดศีรษะจากไมเกรน ให้บันทึก อาการลงในแบบประเมินและติดตามผลการรักษาทุก ครั้งที่มีอาการ

2. การพบอาสาสมัครครั้งที่ 2 คือวันที่ 30 ของการวิจัย อาสาสมัครจะได้รับการนัดมาเพื่อ ติดตามผลการรักษา หลังจากได้รับการพอกยาลม ปะกักรับ 1 เดือน

3. การพบอาสาสมัครครั้งที่ 3 คือวันที่ 60 ของการวิจัย อาสาสมัครจะได้รับการนัดมาเพื่อติดตาม ผลการรักษา หลังจากได้รับการพอกยาลมปะกักรับ 2 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูลและการใช้สถิติ

1. สถิติพรรณนาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ สถานภาพ และการศึกษา โดยนำเสนอในรูปแบบ ความถี่และร้อยละ

2. สถิติเชิงอนุมานวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม IBM SPSS Statistics Base Version 20.0 ในการ เปรียบเทียบความถี่ของความเจ็บปวด ความรุนแรง ของอาการปวด และระยะเวลาของความเจ็บปวด เปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับการพอกยาลมปะกักรับ หลังจากได้รับการพอกยาลมปะกักรับ 1 เดือน และ หลังจากได้รับการพอกยาลมปะกักรับ 2 เดือน ด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Rank Test กำหนดระดับนัยสำคัญ ทางสถิติ (α) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 และนำเสนอ

ในรูปแบบค่ามัธยฐานและค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% CI)

ผลการศึกษา

การศึกษานี้อาสาสมัครทั้งหมดยินดีเข้าร่วมวิจัยจำนวน 10 ราย มีอาสาสมัครถอนตัวระหว่าง จากการศึกษาจำนวน 1 ราย จากการศึกษาด้านข้อมูล ทั่วไปของอาสาสมัคร (n=10) พบว่า อาสาสมัครเป็น เพศหญิงทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 มีอายุระหว่าง 25-30 ปี จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 30) 31-35 ปี จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 30) 36-40 ปี จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 30) และ 41-45 ปี จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 10) ด้านสถานภาพพบว่า อาสาสมัครมีสถานภาพ โสดจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 40) และสถานภาพสมรส จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 60) ด้านอาชีพพบว่า อาสาสมัครมีอาชีพรับราชการ จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 90) และรับจ้างจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 10) และด้าน การศึกษาอาสาสมัครทุกคนมีการศึกษาในระดับ ปริญญาตรีขึ้นไปคิดเป็นร้อยละ 100 ดังแสดงในตาราง ที่ 1 ซึ่งจากข้อมูลทั่วไปดังกล่าว บ่งชี้ที่อาจมีผลต่อ การศึกษาในครั้งนี้คือ เพศ ระดับการศึกษา และอาชีพ โดยอาสาสมัครทั้งหมดเป็นเพศหญิง และมีวุฒิ การศึกษาระดับปริญญาตรีขึ้นไป และส่วนมากมีอาชีพ รับราชการ ส่วนด้านอายุและสถานภาพ อาจไม่มีผลต่อ การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ จากการทดสอบผลเบื้องต้นของ ตำรับยาพอกลมปะกักรับต่ออาการระคายเคืองต่อผิวหนังใน อาสาสมัครพบว่า ให้ผลลบ (Negative reaction) คือ ไม่มีอาการใด ๆ เกิดขึ้นที่ตำแหน่งของผิวหนังเลย จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 70) และ ให้ผลเคลือบแคลง (Doubtful reaction) คือ มีเพียงรอยแดงจางๆ น้อยมาก จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 30) โดยอาสาสมัครทั้งหมด ไม่มีผลการระคายเคืองต่อผิวหนังเป็นบวก (Positive reaction)

ผลของตำรับยาพอกลมปะกักรับต่อความถี่ของ การปวดไมเกรนในผู้ป่วยไมเกรนแบบครึ่งคราว ก่อน ได้รับการพอกยาลมปะกักรับ มีค่า Median เท่ากับ 3.00 (95% CI=2.80-4.52) หลังจากได้รับการพอกยาลม ปะกักรับ 1 เดือน พบว่าความถี่ของความปวดลดลงอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (n=9, Median=4.00, 95%

CI=1.98-4.01, p -value <0.05) และหลังการพอกยาลมปะกังเป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่าความถี่ของความปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median=2.00, 95% CI=1.39-2.82, p -value <0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการพอกยาลมปะกัง นอกจากนี้ยังพบว่าหลังการพอกยาลมปะกังเป็นระยะเวลา 2 เดือน มีค่าความถี่ของความปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับหลังจากได้รับการพอกยาลมปะกัง 1 เดือน

ผลของตำรับยาพอกยาลมปะกังต่อระดับความรุนแรงของความเจ็บปวดในอาสาสมัครก่อนได้รับการพอกยาลมปะกังมีค่า Median เท่ากับ 7.00 (95% CI=5.98-8.01) หลังจากได้รับการพอกยาลมปะกัง 1 เดือน พบว่าระดับความรุนแรงของความปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median 6.00, 95% CI=3.84-6.84, p -value <0.05) และหลังการพอกยาลมปะกังเป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่าระดับความรุนแรงของความปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median=3.00, 95% CI=2.29-3.67, p -value <0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการพอกยาลมปะกัง นอกจากนี้ยังพบว่า

หลังการพอกยาลมปะกังเป็นระยะเวลา 2 เดือนมีระดับความรุนแรงของความเจ็บปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับหลังจากได้รับการพอกยาลมปะกัง 1 เดือน

ผลของตำรับยาพอกยาลมปะกังต่อระยะเวลาในการปวดศีรษะไมเกรนของอาสาสมัครก่อนได้รับการพอกยาลมปะกังมีค่า Median เท่ากับ 4.00 (95% CI=3.64-5.68) หลังจากได้รับการพอกยาลมปะกัง 1 เดือน พบว่าระยะเวลาในการปวดศีรษะไมเกรนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median 4.00, 95% CI=2.27-4.19, p -value <0.05) และหลังการพอกยาลมปะกังเป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่าระยะเวลาในการปวดศีรษะไมเกรนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median=3.00, 95% CI=1.67-4.39, p -value <0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการพอกยาลมปะกัง อย่างไรก็ตามหลังการพอกยาลมปะกังเป็นระยะเวลา 2 เดือนพบว่า ระยะเวลาในการปวดศีรษะไมเกรนมีแนวโน้มที่ลดลงแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 2 และรูป 1

ตาราง 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา (n=10)

ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	0 (0%)
หญิง	10 (100%)
อายุ (ปี)	
25-30	3 (30%)
31-35	3 (30%)
36-40	3 (30%)
41-45	1 (10%)
สถานภาพ	
คู่	4 (40%)
โสด	6 (60%)
อาชีพ	
รับราชการ	9 (90%)
ลูกจ้าง	1 (10%)
การศึกษา	
ปริญญาตรีขึ้นไป	10 (100%)

ตาราง 2 แสดงผลของยาพอกลมปะกัต่อการลดอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยไมเกรนแบบครึ่งคราว (n=9)

ผลลัพธ์	ก่อนการพอกยา		1 เดือน		2 เดือน	
	Median± IQR	95% CI	Median± IQR (p-value)	95% CI	Median± IQR (p-value)	95% CI
ความถี่ของการปวดศีรษะไมเกรน	3.00±2.00	(2.80-4.52)	4.00±2.50	(1.98-4.01)	2.00±2.00 (p=0.02) * (p=0.03) †	(1.39-2.82)
ระดับความเจ็บปวดจากอาการปวดศีรษะไมเกรน	7.00±1.50	(5.98-8.01)	6.00±2.50 (p=0.02) *	(3.84-6.84)	3.00±1.67 (p=0.01) * (p=0.01) †	(2.29-3.67)
ระยะเวลาของการปวดศีรษะไมเกรน	4.00±2.50	(3.64-5.68)	4.00±1.75 (p=0.01) *	(2.27-4.19)	3.00±3.42 (p=0.01) *	(1.67-4.39)

หมายเหตุ * คือ $p\text{-value} < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบ ก่อนการรักษาด้วยยาพอกลมปะกั และ † คือ $p\text{-value} < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างหลังการรักษาด้วยยาพอกลมปะกั 1 เดือน และหลังการรักษาด้วยยาพอกลมปะกั 2 เดือน โดยใช้สถิติ Wilcoxon Signed Rank Test

วิจารณ์

ไมเกรนเป็นกลุ่มอาการปวดศีรษะที่เป็น ๆ หาย ๆ มีความชุกทั่วโลกประมาณร้อยละ 3–12 ในเพศชาย และ 6–29 ในเพศหญิง จากการสำรวจความชุกของกรุงเทพมหานครพบว่า โรคไมเกรนมีความชุกสูงถึงร้อยละ 29.1 โดยพบความชุกในเพศหญิงร้อยละ 35.3 ในเพศชายร้อยละ 10.4 ซึ่งพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 3.5 เท่า [22] ไมเกรนเป็นโรคเรื้อรังที่อยู่กับผู้ป่วยเป็นเวลานานซึ่งส่งผลกระทบต่อสุขภาพจิตและสุขภาพกายโดยผลกระทบที่สำคัญและเห็นได้ชัดคืออาการปวดศีรษะของผู้ป่วยที่มีความทุกข์ทรมานและมีระยะเวลาในการปวดนาน จากผลการสำรวจพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ที่มีอาการไมเกรนจะไม่สามารถทำงานได้ในช่วงที่อาการกำเริบ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตและอาจก่อให้เกิดปัญหาทางเศรษฐกิจ และสังคมได้ [23] การป้องกันและรักษาไมเกรนเป็นสิ่งจำเป็นในการเพิ่มคุณภาพชีวิต ซึ่งการรักษาในทางแพทย์แผนปัจจุบันรักษาโดยใช้ยากลุ่มลดอาการปวด แต่หากได้รับติดต่อกันนานอาจมีอันตรายต่อดับและไตของตัวผู้ป่วยในระยะยาว รวมทั้งผู้ป่วยไมเกรนบางรายมีข้อห้ามหรือมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยารักษาไมเกรน ในปัจจุบันจึงเริ่มมีการ

รักษาด้วยการแพทย์ทางเลือก หรือการประยุกต์ใช้ศาสตร์และวิธีการต่าง ๆ ที่มากขึ้น เพื่อลดความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยจากการรับประทานยาต่อเนื่อง หรือรับประทานยามากจนเกินไป

การรักษาอาการปวดไมเกรนด้วยการแพทย์ทางเลือกเป็นอีกหนึ่งวิธีที่กำลังได้รับความสนใจเนื่องจากยารักษาไมเกรนที่มีในปัจจุบันส่งผลข้างเคียงที่ค่อนข้างอันตรายหากมีการใช้เป็นระยะเวลานาน การรักษาด้วยการพอกยาที่มีบันทึกการใช้ในคัมภีร์การแพทย์แผนไทยเป็นอีกหนึ่งวิธีที่น่าสนใจเนื่องจากการใช้ยาภายนอกและสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของตำรับสามารถหาได้ง่าย และมีความปลอดภัยสูง เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นพืชอาหาร ซึ่งผลการศึกษานำร่องผลเบื้องต้นของตำรับยาพอกลมปะกัต่อความถี่ของการปวด ความรุนแรงของความปวด และระยะเวลาของการปวดไมเกรน ในผู้ป่วยไมเกรนแบบครึ่งคราวโดยเปรียบเทียบระหว่าง ก่อนได้รับการพอกยาลมปะกั หลังได้รับการพอกยาลมปะกั 1 เดือน กับหลังจากได้รับการพอกยาลมปะกั 2 เดือน พบว่าตำรับยาพอกลมปะกัสามารถลดความถี่ของการปวดศีรษะจากไมเกรน ($p\text{-value} < 0.05$) ลดระดับความรุนแรงของความปวด และลดระยะเวลา

การปวดศีรษะไมเกรนของอาสาสมัครที่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยาพอกนั้นอาจเป็นผลมาจากสารสำคัญที่เป็นส่วนประกอบของสมุนไพร ซึ่งประกอบด้วยพริกไทย ขิง ผิวมะกรูด หนุ่ยแพรง และสารส้ม จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าขิงและพริกไทยมีการใช้ในการแพทย์พื้นบ้านของประเทศอินเดียและเนปาลด้วยการนำมาบดแล้วสูดดมหรือวางไว้ในบริเวณที่มีอาการปวดและใช้รักษาโรคไมเกรนได้ [24] พริกไทย ขิง ผิวมะกรูด มีสารในกลุ่มน้ำมันหอมระเหยขนาดเล็กและสามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสื่อประสาทโดยไปจับกับตัวรับหรือทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท และสามารถผ่านเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางเยื่อหุ้มหรือเยื่อปอดได้ [25] จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า linalool ซึ่งพบในน้ำมันหอมระเหยพริกไทย ขิง และมะกรูด สามารถลดอาการปวดผ่านทาง opioid receptor ในระบบประสาท รับความรู้สึกส่วนปลายได้ [26] และสาร linalool ยังสามารถลดการขนส่ง glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการนำ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ประสาทที่มีความสัมพันธ์กับกลไกการปวด [27] โดย linalool มีฤทธิ์ต่อต้านการจับกันของ glutamate กับ NMDA receptor [28], [29] และ $\beta\text{-caryophyllene}$ ที่พบมากในน้ำมันของระเหยจากพริกไทยเป็นสารชนิด agonist สามารถจับกับตัวรับของ cannabinoid receptor 2 ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งของ cytokine ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยที่พบว่าน้ำมันหอมระเหยที่ได้จากพริกไทยเมื่อให้ด้วยการสูดดมสามารถลดความรุนแรงของอาการปวดในมนุษย์ได้ [26,30,31] รายงานการศึกษาน้ำมันหอมระเหยจากขิงพบว่ามีฤทธิ์ด้านการเจ็บปวด (antinociception) ด้วยการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ arachidonic acid ลดการสร้าง cyclooxygenase [32] และ prostaglandins ที่เกี่ยวข้องกับการปวดและอักเสบ นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยที่พบว่าน้ำมันหอมระเหยจากขิงสามารถลดการอักเสบและอาการปวดในสัตว์ทดลอง

[33,34] ลดการอักเสบของข้อจากโรครูมาตอยด์ [35] และขิงยังใช้เป็นส่วนประกอบของยาพอกเข้าซึ่งสามารถลดอาการปวดในผู้สูงอายุที่เป็นโรคข้อเสื่อมได้ [16] หนุ่ยแพรงที่สกัดด้วยน้ำซึ่งมีสารสำคัญในกลุ่มฟลาโวนอยด์และไกลโคไซด์ สามารถลดไข้และอาการปวดในระบบประสาทส่วนกลางระบบประสาทส่วนปลายของสัตว์ทดลองได้ [36] นอกจากนี้ยังพบว่าหนุ่ยแพรงที่สกัดด้วยน้ำและคลอโรฟอร์ม สามารถลดกระบวนการอักเสบซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการปวดขึ้น [37], [38]

จากผลการศึกษาในการวิจัยครั้งนี้กับข้อมูลของรายงานการวิจัยของการศึกษาที่ผ่านมาจึงสามารถสรุปได้ว่าสารสำคัญที่เป็นส่วนประกอบของสมุนไพรตำรับยาพอกลมปะกังสามารถออกฤทธิ์ลดความถี่ของการปวดระดับความรุนแรงของปวดศีรษะ และระยะเวลาในการปวดในอาสาสมัครที่มีอาการปวดไมเกรนแบบครึ่งคร่าวได้ โดยที่อาสาสมัครทั้งหมดที่เข้าร่วมการวิจัยไม่มีอาการข้างเคียงจากการพอกยา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาผลเบื้องต้นจึงมีข้อจำกัดคือ จำนวนอาสาสมัครค่อนข้างน้อย และขาดการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ดังนั้นการศึกษานในอนาคตควรมีการศึกษาในอาสาสมัครขนาดใหญ่ขึ้น ความหลายหลายทางด้านเพศ อาชีพ การศึกษา ควรมีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมรวมถึงกลุ่มที่ได้รับยาแผนปัจจุบันร่วมด้วย ซึ่งข้อมูลการศึกษานี้สามารถใช้เป็นข้อมูลทางคลินิกในการทำการศึกษแบบทดลองในกลุ่มอาสาสมัครขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อให้ผลการวิจัยมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้นและเพื่อเป็นการยืนยันผลการลดอาการปวดจึงควรมีการศึกษา VAS ร่วมกับการตรวจปริมาณตัวชี้วัดทางชีวภาพของการปวด (Pain biomarkers) อย่างอื่นร่วมด้วย เช่น Calcitonin gene-related peptide (CGRP) และ C reactive protein (CRP) เป็นต้น นอกจากนี้ควรมีการวิเคราะห์สารสำคัญ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การดูดซึมและการกระจายยา ในตำรับยาพอกลมปะกังเพิ่มเติม เพื่อพัฒนาเป็นเวชปฏิบัติในการป้องกันและรักษาอาการปวดไมเกรนต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณทุนสนับสนุนการวิจัย เครื่องมือ และสถานที่ในการศึกษาจาก คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี และอาสาสมัครทุกท่านที่สละเวลา และให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- Achanupap S. Textbook of treatment for general diseases Vol. 2: 350 diseases care and prevention, 4th ed. Bangkok: Holistic Publishing; 2551. p. 916. (In Thai)
- Suprongsinchai W, Storer RJ, Srikiatkachorn A. Pathogenesis of migraine. J Med Health Sci. 2014;21(2):25–31.
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. J Neurosci. 2015;35(17):6619–29.
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. Toxicol Appl Pharmacol. 1969;15(2):310–30.
- Busson M. Update on Ibuprofen: Review Article. J Int Med Res. 1986;14(2):53–62.
- MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet. 2003;361(9357):573–4.
- Meyler W. Side Effects of Ergotamine. Cephalalgia. 1996;16(1):5–10.
- Hernandez-reif M, Dieter J, Field T, Swerdlow B, Diego M. Migraine Headaches are Reduced by Massage Therapy. Int. J. Neurosci. 1998;96(1–2):1–11.
- Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. Ann Behav Med. 2006;32(1):50–9.
- Ca V. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. Clin J Pain. 1989;5(4):305–12.
- Holmes DS, Burish TG. Effectiveness of biofeedback for treating migraine and tension headaches: A review of the evidence. J Psychosom Res. 1983;27(6):515–32.
- Royal Institute. Thai medical and Pharmaceutical dictionary Royal Institute edition. 3rd ed. Bangkok: Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine; 2556. p. 566. (In Thai)
- Foundation for the rehabilitation of Traditional Thai Medicine. Textbook of Traditional Thai Medicine (Medical aid, Conservation edition). Bangkok: Supawanit Printing; 2550. p. 485. (In Thai)
- Thorajake P, Thiantongin P, Phochaisri W, Moonta S, Saisri S. A Pilot Study of the Effect of Lom-Pa-Kang Poultice on Stress: Evaluation of Heart Rate Variability. J Thai Trad Alt Med. 2020;18(3):616–24. (In Thai)
- Tasleem F, Azhar I, Ali SN, Perveen S, Mahmood ZA. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. Asian Pac. J. Trop. Med. 2014;7:461–8.
- Promsungwong P, Khotchompoo S, Ungsamran W, Srihamongkol T. The effect of Gel Patches from Ginger and Turmeric Relieving Knee joint Pain In The Elderly In The Area of Khlong Nueng Subdistrict Klong Luang Distinct Pathum Thani Province. The 11th National and International Conference; 2020 Mar 27; Suan Sunandha Rajabhat University. Bangkok: The Graduate School Suan Sunandha Rajabhat University;2020. 1039-48. (In Thai)

17. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Chemical composition and stimulating effect of *Citrus hystrix* oil on humans. *Flavour Fragr J*. 2007;22(5):443–9.
18. Pitisutitham P, Pichiensunthorn CH, editors. Textbook of clinical research (fourth edition revised and expanded). 4th ed. Bangkok: Amarin Printing & Publishing; 2018. p.660. (In Thai)
19. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(3):1057–73.
20. Olesen J, Steiner TJ. The international classification of headache disorders, 2nd ed (ICDH- II). *J Neurol Neurosurg PS*. 2004;75(6):808–11.
21. Parakho P. A feasibility of yoga and self control intervention on headache and sleep quality among migraine patients at Mahasarakham Hospital [dissertation]. Khonkaen: Khon Kaen University; 2551. (In Thai)
22. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Thinkhamrop B, Auvichayapat N. Transcranial Direct Current Stimulation on Prophylactic Treatment in Migraine Patients, an Open-Label Pilot Study. *Srinagarind Med J*. 2012;27(1):49–58.
23. Lordongbung P, Decha R, Suntara W, Nunklang S, Hanrinth R, Suttiruksa S. Effects of Pharmaceutical Care Based on the Clinical Practice Guideline of Migraine in a University Pharmacy: a Pilot Study. *Thai J Pharm Prac*. 2016;8(2):249–60. (In Thai)
24. Singh V. Ethnobotany and Medicinal Plants of India and Nepal Vol.3. Scientific Publishers; 2009. p.315.
25. Moss M, Oliver L. Plasma 1,8- cineole correlates with cognitive performance following exposure to rosemary essential oil aroma. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012;2(3):103–13.
26. Costaa R, Machaab J, Abreuc C. Evaluation of Analgesic Properties of Piper Nigrum Essential Oil: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *World J Tradit Chin Med*. 2016; 2(2):60–64.
27. Bernardi M, Bertolini A, Szczawinska K, Genedani S. Blockade of the polyamine site of NMDA receptors produces antinociception and enhances the effect of morphine, in mice. *J. Pharmacol*. 1996;298(1):51–5.
28. Elisabetsky E, Brum LF, Souza DO. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine*. 1999;6(2):107–13.
29. Corasaniti MT, Maiuolo J, Maida S, Fratto V, Navarra M, Russo R, et al. Cell signaling pathways in the mechanisms of neuroprotection afforded by bergamot essential oil against NMDA- induced cell death in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;151(4):518–29.
30. Katsuyama S, Mizoguchi H, Kuwahata H, Komatsu T, Nagaoka K, Nakamura H, et al. Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in β -caryophyllene-induced antinociception. *Eur J Pain*. 2013;17(5):664–75.
31. Klauke A- L, Racz I, Pradier B, Markert A, Zimmer AM, Gertsch J, et al. The cannabinoid CB₂ receptor- selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(4):608–20.

32. Sarmento-Neto JF, Do Nascimento LG, Felipe CFB, De Sousa DP. Analgesic Potential of Essential Oils. *Molecules*. 2016;21(1):20.
33. Akinyemi AJ, Adeniyi PA. Effect of Essential Oils from Ginger (*Zingiber officinale*) and Turmeric (*Curcuma longa*) Rhizomes on Some Inflammatory Biomarkers in Cadmium Induced Neurotoxicity in Rats. *J Toxicol*. 2018:1-7.
34. K J, Vb L, R K. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of essential oil from ginger. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2013;57(1):51–62.
35. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Timmermann BN. Comparative effects of two gingerol-containing *Zingiber officinale* extracts on experimental rheumatoid arthritis. *J Nat Prod*. 2009;72(3):403–7.
36. Garg VK, Khosa RL. Analgesic and anti-pyretic activity of aqueous extract of *Cynodon dactylon*. *Pharmacologyonline*. 2008;3:12–8.
37. Garg VK, Paliwal SK. Anti-inflammatory activity of aqueous extract of *Cynodon dactylon*. *Int J Pharmacol*. 2011;7(3):370–5.
38. Yogesh HS, Kichadi SC, Muchandi IS, Gopalakrishna B. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Cynodon dactylon* Pers. on carrageenan induced paw edema in rats. *Indian J Nat Prod Resour*. 2013;4:151–4.