ฤทธิ์ปกป้องความเป็นพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอลของสารสกัดผลยอในหนูขาวใหญ่

Hepatoprotective Activity of *Morinda citrifolia* Fruit Extract on the Liver Toxicity from Paracetamol in Rats

ทัศนีย์ ปัญจานนท์* วันทิกา เครือน้ำคำ กัญ อนันตสมบูรณ์

ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ตำบลหลักหก อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี 12000

E-mail: tadsanee@rsu.ac.th

บทคัดย่อ

ยอ เป็นผักและพืชสมุนไพรที่มีสารสำคัญหลายชนิด เช่น ไบโอฟลาโวนอยด์ คาโรทีนอยด์ วิตามินซี วิตามินอี เป็นต้น คุณสมบัติทางยาของสารเหล่านี้อาจช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากยาหรือสารเคมีต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอล ซึ่งเป็นยาแก้ปวดและลดไข้ ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดผลยอต่อการปกป้องความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากการเหนี่ยวนำโดยการป้อนยาพาราเซตามอลขนาด 500 มก./กก. วันละครั้งต่อเนื่องกัน 7 วันในหนูขาวใหญ่ โดยกลุ่มทดลองจะได้รับสารสกัดผลยอ ขนาด 100, 500, 1000 มก./กก. ร่วมด้วยโดยป้อนให้วันละครั้งหลังจากได้รับยาพาราเซตามอลแล้ว 30 นาที ใช้ N-acetyl cysteine (NAC) ซึ่งเป็นสารต้านพิษจากยาพาราเซตามอลในกลุ่มควบคุมที่ให้ผลบวก ผลการวิจัยพบว่าหนูที่ได้รับยาพาราเซตามอลมีระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT สูงกว่าหนูปกติประมาณ 2 และ 3 เท่าตามลำดับ ส่วนหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดผลยอขนาด 500 และ 1000 มก./กก. หรือ NAC ร่วมด้วย ระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในเลือดต่ำกว่าหนูที่ได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \leq 0.05$, $n = 5$) และลดลงจนไม่แตกต่างจากหนูปกติ สรุปได้ว่าสารสกัดผลยอมีฤทธิ์ปกป้องความเป็นพิษต่อตับซึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระจากสารสำคัญหลายชนิดในผลยอ

คำสำคัญ: *ผลยอ ฤทธิ์ปกป้องความเป็นพิษต่อตับ ยาพาราเซตามอล*

Abstract

Morinda citrifolia (Yor in Thai), is a medicinal plant, composes of many active substances such as bioflavonoids, carotenoids, vitamin C, vitamin E, etc. The medicinal properties of these compounds may help prevent liver toxicity caused by drugs or chemicals, especially hepatotoxicity of paracetamol which is widely used as analgesic and antipyretic drug. The objective of this study was to evaluate the hepatoprotective effect of the methanolic extract of *Morinda citrifolia* fruits (MCE) on the subacute exposure of paracetamol in the rats. Each

group of rats received paracetamol at the dose of 500 mg/kgBW/day, for 7 days by oral administration to induce hepatic damage. The experimental groups received MCE at the doses of 100, 500, 1000 mg/kgBW/day, respectively by oral administration, 30 minutes after paracetamol administration. N-acetyl cysteine (NAC), a specific antidote for paracetamol toxicity was used in the positive control group. The results showed that enzyme aspartate transaminase (SGOT) and alanine transaminase (SGPT) levels in the rats given paracetamol were higher than those of normal rats, approximately two and three times, respectively. Enzyme SGOT and SGPT levels in the rats that received MCE at the dose of 500 and 1000 mg/kgBW or NAC after paracetamol administration were significantly lower than the rats that received only paracetamol ($P \leq 0.05$, $n = 5$). The results suggested that the MCE possesses hepatoprotective activity which might be due to its antioxidant activity.

Keywords: *Morinda citrifolia fruit, hepatoprotective activity, Paracetamol*

---

1. บทนำ

ตับเป็นอวัยวะสำคัญ มีหน้าที่หลายประการ เช่น ผลิตน้ำดีซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการย่อยอาหาร สังเคราะห์โปรตีนผลิตสารที่เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด สร้างฮอร์โมนบางชนิด เป็นแหล่งสะสมน้ำตาลของร่างกาย กำจัดสารพิษและของเสียต่างๆ และช่วยสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานโรค ถ้าตับสูญเสียการทำงานจะส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติต่างๆ ขึ้น ที่สำคัญคือ อาการทางสมอง อาการเลือดออกง่าย ตัวตาเหลืองดีซ่าน มีน้ำในท้อง และการติดเชื้อรุนแรงของร่างกาย สาเหตุที่ทำให้เซลล์ตับบาดเจ็บเสียหาย มีได้หลายประการ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ การติดเชื้อ พิษของสุรา พิษในอาหาร พิษของโลหะหนัก พิษของยาที่พบได้บ่อย คือ การกินยาแก้ปวดพาราเซตามอล (Paracetamol) เกินขนาดหรือใช้ยาต่อเนื่องนานเกินไป (D'Agata et al., 1999)

ยาพาราเซตามอล หรือ อะเซตามีโนเฟน (Acetaminophen) เป็นยาพื้นฐานที่ใช้เพื่อบรรเทาไข้และลดอาการ ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและใช้มากเป็นอันดับหนึ่ง เป็นยาที่สามารถจำหน่ายได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ (OTC drug) หาซื้อได้ง่าย ในขนาดรักษายาพาราเซตามอลกว่าร้อยละ 95 จะถูกเมตาโบไลซ์ที่ตับด้วยกระบวนการ conjugation กลายเป็นสารที่ไม่เป็นพิษแล้วถูกขับออกจากร่างกาย อีกร้อยละ 5 จะถูกเมตาโบไลซ์ โดยเอนไซม์ Cytochrome P-450 ได้เป็นเมตาโบไลต์ที่มีพิษ คือ *N*-acetyl-*p*-Benzoquinoneimine (NAPQI) แต่จะถูกกำจัดโดยกลูตาไธโอน (Glutathione) ซึ่งทำหน้าที่เป็น Reducing Agent จะจับกับสารพิษนี้และขับออกทางปัสสาวะ แต่ในภาวะที่ได้รับพาราเซตามอลเกินขนาด NAPQI จะมีปริมาณมากเกินความสามารถของ กลูตาไธโอน ที่จะกำจัดได้ จึงเกิดความเป็นพิษต่ออวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น ตับและไต (Daly et al., 2008) จากข้อมูลการใช้ยาพาราเซตามอลของคนไทย พบว่า ส่วนใหญ่ใช้ยาพาราเซตามอลเกินกว่าปริมาณที่กำหนด เนื่องจากมองว่าเป็นยาพื้นฐาน มีความปลอดภัย และเข้าใจว่าสามารถรักษาได้ทุกอาการปวด ซึ่งในความเป็นจริง ยาพาราเซตามอลมีฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้ เท่านั้น และไม่ควรใช้ติดต่อกันนาน ๆ เพราะอาจจะนำไปสู่การเกิดพิษต่อตับ จนนำไปสู่ภาวะตับวายและเสียชีวิตในที่สุด

ยอ มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Morinda citrifolia* เป็นสมุนไพรพื้นบ้านและเป็นยาอายุวัฒนะที่

คนไทยทั่วทุกภาครู้จัก และ บริโภคเป็นอาหารมานาน เพราะนอกจากจะมีคุณค่าทางอาหารสูงแล้ว ยังเป็นปัจจัยที่จะทำให้ร่างกายเป็นปกติ โดยไม่เสียสมดุล ทั้งในส่วนของใบและผลของยอมีสารสำคัญที่มีฤทธิ์ต่างๆ ทางเภสัชวิทยาอยู่มากมาย เช่น สารโพรเซอโรนีน (Proxeronine) ช่วยในการป้องกันการอักเสบปวดบวม สารสโคโปเลติน (Scopoletin) มีผลขยายตัวของหลอดเลือด รวมทั้งยังช่วยให้มีพลังงานและขจัดความรู้สึกอ่อนเพลียลงได้ นอกจากนี้ยังมีสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด ซึ่งมีผลเสริมฤทธิ์กันในการขจัดอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น ไบโอฟลาโวนอยด์ (Bioflavonoids) คาโรธีนอยด์ (Carotenoids) วิตามินซี (Vitamin C) และวิตามินอี (Vitamin E) เป็นต้น (Wang et al., 2002)

จากปัญหาการใช้ยาพาราเซตามอลเกินกว่าปริมาณที่กำหนดหรือใช้ต่อเนื่องกันนานเกินไปของคนไทย จนทำให้เกิดอันตรายต่อตับ การศึกษาวิจัยหาพืชสมุนไพรไทยที่ออกฤทธิ์ป้องกันโรคตับ มีสรรพคุณในการบำรุงและป้องกันพิษต่อตับ จึงนับว่าเป็นทางเลือกสำหรับการใช้สมุนไพรในการป้องกันหรือช่วยลดการถูกทำลายของตับอย่างมีประสิทธิผลและมีความปลอดภัยสูง การวิจัยนี้จึงสนใจนำสารสกัดหยาบจากผลยอมาทดสอบฤทธิ์ในการป้องกันการทำลายเซลล์ตับที่ถูกเหนี่ยวนำโดยยาพาราเซตามอลแบบกึ่งเฉียบพลันในหนูขาวใหญ่

2. วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาฤทธิ์และขนาดของสารสกัดผลยอในการปกป้องความเป็นพิษต่อตับจากการเหนี่ยวนำด้วยยาพาราเซตามอลแบบกึ่งเฉียบพลันในหนูขาวใหญ่

3. อุปกรณ์และวิธีการ

3.1 การคัดเลือกและสกัดสารจากผลยอ

ใช้ผลยอที่มีคุณภาพดี ผลแก่ใกล้สุก มีสีเหลืองปนเขียว เก็บจากสวนในจังหวัดสมุทรสงคราม ที่ไม่มีการใช้ยาฆ่าแมลง นำมาผ่าและอบให้แห้ง แยกเอาเมล็ดออก และป่นให้เป็นผงแห้ง ชั่งน้ำหนักแห้งเทียบกับน้ำหนักสดตั้งต้น นำผงยอแห้งมาสกัดสารหยาบโดยใช้ Methanol เป็นตัวทำละลาย ในอัตราส่วน 1:10 กรองแยกเอาส่วนน้ำ นำไปเข้า Rotation Evaporator แยกเอาเฉพาะสารสกัดเก็บไว้ที่ 4 องศาเซลเซียส บันทึกน้ำหนักสารสกัดในรูปของผงแห้งเทียบกับน้ำหนักของผลอบแห้ง ชั่งและละลายในน้ำกลั่นในความเข้มข้นที่เหมาะสมก่อนใช้

3.2 การเตรียมสัตว์ทดลอง

หนูขาวเพศผู้สายพันธุ์ Wistar น้ำหนักประมาณ 180-200 ก. จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ วิทยาเขตศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดล จำนวน 30 ตัว เลี้ยงในกรงสัตว์ทดลองที่ได้มาตรฐาน ให้อาหารและน้ำตามปกติ ปรับอุณหภูมิประมาณ 25 องศาเซลเซียส แสงมืด-สว่างสลับทุกๆ 12 ชม. ให้หนูปรับตัวเข้ากับสิ่งแวดล้อมใหม่ 7 วัน ก่อนการทดลอง แบ่งหนูแบบสุ่มออกเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว ปฏิบัติตามจริยธรรมการใช้สัตว์ทดลอง

3.3 การให้สารแก่สัตว์ทดลอง

กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุมปกติ หนูได้รับอาหารและน้ำตามปกติ (Distilled Water, DW) เป็นระยะเวลา 7 วัน กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาพาราเซตามอลเพื่อให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ โดยป้อนยาพาราเซตามอลขนาด 500 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน กลุ่มที่ 3, 4 และ 5 เป็นกลุ่มทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอลและสารสกัดผลยอ โดยป้อนยาพาราเซตามอลขนาด 500 มก./กก./วัน 30 นาที ก่อนป้อนสารสกัดผลยอขนาด 100, 500 และ 1,000 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ตามลำดับ กลุ่มที่ 6 เป็นกลุ่มควบคุมที่ให้ผลบวกโดย

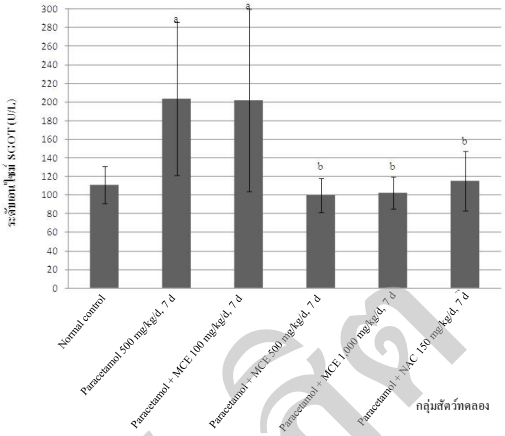
ได้รับยาพาราเซตามอล และ NAC โดยป้อนพาราเซตามอล ขนาด 500 มก./กก./วัน ก่อนฉีด N-Acetyl Cysteine (NAC) ขนาด 150 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน (หมายเหตุ: การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้สารสกัดยอขนาด 1,000 มก./กก./วัน, 7 วัน ไม่มีผลในการทำลายเซลล์ตับ)

3.4 การประเมินความเป็นพิษต่อตับ

เมื่อครบ 7 วันหลังจากให้น้ำหรือพาราเซตามอล 12 ชม. อดอาหาร 1 คืนและชั่งน้ำหนักสัตว์ทดลอง Terminate สัตว์ทดลอง เก็บเลือดจาก Abdominal vein แยกซีรั่ม (Serum) สำหรับการตรวจวิเคราะห์ Marker enzymes ที่บ่งบอกถึงหน้าที่ของตับ ได้แก่ เอนไซม์ Aspartate Transaminase (SGOT หรือ AST) และ Alanine Transaminase (SGPT หรือ ALT) ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD, n = 5 ต่อกลุ่ม) สถิติที่ใช้เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดย ANOVA ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่ค่า $p \leq 0.05$

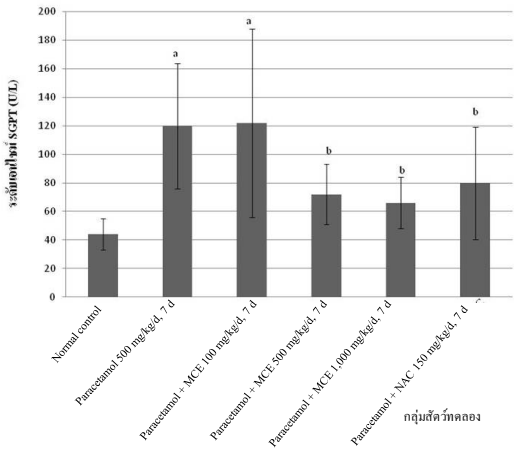
4. ผลการวิจัยและข้อวิจารณ์

การสกัดสารสกัดหยาบจากผลยอด้วย Methanol ได้สารสกัดหยาบที่มีลักษณะข้นหนืด สีน้ำตาล น้ำหนักของสารสกัดคิดเป็นร้อยละ 19.4% ของน้ำหนักผงยอแห้ง รูปที่ 1 และ 2 แสดงผลของสารสกัดยอต่อระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับด้วยการป้อนยาพาราเซตามอลขนาด 500 มก./กก. วันละครั้ง 7 วัน ตามลำดับ



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับเอนไซม์ SGOT ในหนูขาวใหญ่ที่ได้รับสารสกัดยอขนาด 100, 500 และ 1,000 มก./กก./วัน 7 วัน หลังได้รับยาพาราเซตามอล (MCE = สารสกัดผลยอ, a = แตกต่างจากกลุ่มควบคุมปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, b = แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p \leq 0.05$)

ผลจากการศึกษาพบว่าระดับเอนไซม์ SGOT เฉลี่ยในหนูขาวใหญ่กลุ่มควบคุมปกติเท่ากับ 110.80 $\pm$ 19.942 U/L การให้ยาพาราเซตามอลในขนาด 500 มก./กก. วันละครั้ง 7 วัน ทำให้ระดับเอนไซม์ SGOT สูงขึ้นประมาณ 2 เท่า (204.00 $\pm$ 82.216 U/L) แสดงถึงเซลล์ตับถูกทำลาย การให้สารสกัดผลยอในขนาด 100 มก./กก. ร่วมด้วยพบว่าระดับเอนไซม์ SGOT ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลเพียงอย่างเดียว โดยมีค่าเท่ากับ 202.00 $\pm$ 98.254 U/L แต่การให้สารสกัดผลยอในขนาดสูงขึ้นเป็น 500 และ 1,000 มก./กก. ระดับเอนไซม์ SGOT ลดลงเป็น 72.60 $\pm$ 21.489 และ 102.40 $\pm$ 17.157 U/L ซึ่งไม่แตกต่างจากหนูปกติ และต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, n = 5) ในหนูกลุ่มควบคุมที่ให้ผลบวกที่ได้รับ NAC ขนาด 150 มก./กก. ร่วมด้วย พบว่าระดับของเอนไซม์ SGOT ลดลงเป็น 115.40 $\pm$ 31.958 U/L ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมปกติ



รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับเอนไซม์ SGPT ในหนูขาวใหญ่ที่ได้รับสารสกัดยอขนาด 100, 500 และ 1,000 มก./กก./วัน 7 วัน หลังได้รับยาพาราเซตามอล (MCE = สารสกัดผลยอ, a = แตกต่างจากกลุ่มควบคุมปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, b = แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p \leq 0.05$)

ระดับเอนไซม์ SGPT เฉลี่ยมีการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางเดียวกับเอนไซม์ SGOT พบว่าเอนไซม์ SGPT เฉลี่ยในหนูขาวใหญ่กลุ่มควบคุมปกติเท่ากับ 44.00 ± 11.554 U/L และเพิ่มเป็น 3 เท่า (120.80 ± 42.774 U/L) ในหนูกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอล ซึ่งแสดงถึงเซลล์ตับถูกทำลาย การให้สารสกัดผลยอในขนาด 100 มก./กก. ระดับเอนไซม์ SGPT ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลเพียงอย่างเดียว โดยมีค่าเท่ากับ 122.80 ± 66.668 U/L แต่การให้สารสกัดผลยอในขนาดสูงขึ้นเป็น 500 และ 1,000 มก./กก. พบว่าระดับเอนไซม์ SGPT ลดลงเป็น 72.60 ± 21.489 และ 66.00 ± 17.994 U/L ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากหนูปกติ และต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, n = 5) ในหนูกลุ่มควบคุมที่ให้ผลบวกที่ได้รับ NAC ขนาด 150 มก./กก. ร่วมด้วย พบว่าระดับของเอนไซม์ SGPT ลดลงเป็น 79.80 ± 39.493 U/L ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมปกติ

5. การอภิปรายผล

ผลจากการวิจัยแสดงว่าการป้อนยาพาราเซตามอลขนาด 500 มก./กก. วันละครั้ง 7 วัน ให้แก่หนูขาวใหญ่มีขนาดสูงและเวลานานเพียงพอที่จะเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับแบบกึ่งเรื้อรัง โดยระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT สูงขึ้นกว่าหนูปกติประมาณ 2 และ 3 เท่า ตามลำดับ ซึ่งเกิดจาก NAPQI มีปริมาณมากเกินความสามารถของกลูตาไธโอน ที่จะกำจัดได้ การให้สารสกัดผลยอที่สกัดด้วย Methanol ขนาด 500 และ 1,000 มก./กก./วัน 7 วัน หลังได้รับยาพาราเซตามอล 30 นาที สามารถปกป้องความเป็นพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอลได้ โดยระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ลดลงจนไม่แตกต่างจากกลุ่มหนูปกติ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานวิจัยที่แสดงถึงฤทธิ์ปกป้องความเป็นพิษต่อตับของสารสกัดยอ คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาก่อนหน้านี้โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับด้วยพาราเซตามอลแบบเฉียบพลันในขนาดสูง 800 มก./กก. เพียงครั้งเดียว พบว่าสารสกัดยอสามารถลดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติป้องกันพยาธิสภาพของเซลล์และเนื้อเยื่อตับหนูโดยวิธีการตรวจสอบเนื้อเยื่อผ่านกล้องจุลทรรศน์ทั้งแบบธรรมดาและกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนแบบแสงส่องผ่าน (Somanawat et al., 2010) การป้อนน้ำลูกยอให้แก่หนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดเบาหวาน มีผลต่อการลดน้ำตาลในเลือด และลดการเกิดไขมันสะสมในเซลล์ตับลงได้ (Nayak et al., 2011) น้ำลูกยอมีฤทธิ์ปกป้องความเป็นพิษต่อตับที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (CCl_4) แบบเรื้อรังในหนู Sprague Dawley โดยลดระดับเอนไซม์ SGOT, SGPT, ALP และผลการตรวจพยาธิสภาพของเซลล์ตับไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มปกติ (Bhawna et al., 2009)

6. บทสรุป

ผลจากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการปกป้องความเป็นพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอลของสารสกัดผลยอ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสารเคมีเฉพาะและกลไกการออกฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับ ทั้งนี้ในสารสกัดหยาบจากผลยอมีสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด เช่น Phenolic Compounds, Vitamin C, Vitamin A (Yang et al., 2011; Pal et al., 2011; Su et al., 2005) ซึ่งอาจเป็นกลไกสำคัญในการปกป้องเซลล์ตับหรืออาจเกิดจากการ Detoxification ด้วยกระบวนการอื่นๆ ซึ่งเป็นสิ่งที่ควรศึกษาต่อไป

7. กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ที่อำนวยความสะดวกในเรื่องสถานที่และอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณคุณวราภรณ์ จำปาสด เจ้าหน้าที่หมวดวิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ที่ให้การดูแลสัตว์ทดลองเป็นอย่างดียิ่ง

8. เอกสารอ้างอิง

Bhawna, S. and Kumar, S.P. (2009). Hepatoprotective activity of some indigenous plants. International Journal of PharmTech Research. 1(4): 1330-1334.

D'Agata, I.D., and Balistreri, W.F. (1999). Evaluation of Liver Disease in the Pediatric Patient. Pediatrics in Review. 20(11): 376-389.

Daly, F.F., Fountain, J.S., Murray, L., Graudins, A., and Buckley, N.A. (2008). Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand — explanation and elaboration. Med J Aust. 188(5): 296-302.

Nayak, B.S., Marshall, J.R., Isitor, G., and Adogwa, A. (2011). Hypoglycemic and Hepatoprotective Activity of Fermented Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in Diabetic Rats. Evid Based Complement Alternat Med. DOI:10.1155/2011/875293

Pal, R., Girhepunje, K., Shrivastav, N., Hussain, M.M., and Thirumoorthy, N. (2011). Antioxidant and free radical scavenging activity of ethanolic extract of Morinda citrifolia. Annals of Biological Research. 2(1): 127-131.

Somanawat, K., Pakdeethai, S., Anantasomboon G., Kruanamkhum, W., Pongteerat, T., and Punjanon, T. (2010). The Study of Hepatoprotective Effect of *Morinda citrifolia* Against Paracetamol Induced Histopathologic Change in Rats. Proceedings of the Anatomy Association of Thailand. April 28-30: 121-124.

Su, B.N., Pawlus, A.D., Jung, H.A., Keller, W.J., McLaughlin, J.L., and Kinghorn AD. (2005). Chemical constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their antioxidant activity. J Nat Prod. 68(4): 592-595.

Wang, M.Y., West, B.J., Jensen, C.J., Nowicki, D., Chen, S., Palu, A., and Anderson, G. (2002). *Morinda citrifolia* (Noni): A literature review and recent advances in Noni research1. Acta Pharmacol Sin. 23(12): 1127-1141.

Yang, J., and Gadi, R. (2011). Antioxidant capacity, total phenols, and ascorbic acid content of noni fruits and leaves at various stages of maturity. Micronesica. 42: 167-176.