พลู

1. ชื่อสมุนไพร

ชื่อสามัญ (ไทย) พลู[1]

(อังกฤษ) Betel pepper[1], Betel vine[1]

ชื่อวิทยาศาสตร์ : *Piper betle* L.[1]

ชื่อวงศ์: Piperaceae[1]

ชื่อท้องถิ่น: พลูจีน พลูเหลือง พลูทอง พลูทองหลาง ล่ะบรู่ (ปะหล่อง) ปูเหละ ใบพลู เปล้าอ้วน ซีเก๊าะหรือซีเก๊ะ ปู ดิ่อเจี่ย จวี้เจี้ยง[1]

2. ส่วนที่ใช้และสารออกฤทธิ์

ส่วนที่ใช้ ใบสด[2]

สารออกฤทธิ์ สารกลุ่ม triterpenes ที่แยกจากพลูมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ[3] ซึ่งพบว่าน้ำมันหอมระเหยในใบจะมีอยู่ประมาณร้อยละ 0.22-2.5[4] และพบกลุ่มสารอื่น ๆ เช่น keto-acid[5], phenolic compound[6], hydroxychavicol[7] allyporocathecol[10]

องค์ประกอบทางเคมีอื่น ๆ pyruvic acid, α–ketoglitaric acid, ascorbic acid, β-ketobutyric acid, levulinic acid, phenly pyruvic acid, glyoxylic acid[5], eugenaol[8-10], 1,3–benzodioxole (5)-2-propenyl, anethole, *cis*-caryophyllene, α-thujene, trans-β-ocimene, terpinolene, allo-ocimene, Δ-cadinene, terpinen-1-ol, α-costol, Δ-cadinol, methyl-2-hexadecan-1-ol, geraniol, hexadeconic acid[8], safrole[9-11], 3β acetyl ursolic acid, ursolic acid, β-sitosterol[3], β-carotene, β-tocopherol[6], 4-allyl resorcinol, stigmast-4-en-3,6-dione[12], β -caryophyllene[4], chlorophyll, carotenoid[13, 14], allylpyrocatechol diacetate, eugenyl acetate[10], iso-eugenol, chavicol isomer-I, chavicol isomer-II, methylchavicol, eugenyl acetate, (*E*)-caryophyllene[15], (2S, 3S, 4R)-2-N-[(2R)-2- hydroxypentacosanoylamino]-nonacosane-1, 3, 4-triol, (2S, 3S, 4R, 8E)-2-N-[(2R)-2-hydroxytetracosanoylamino]-8-eicosylene-1, 3, 4-triol[16], γ-amino-butyric acid[17], fluoride[18], catechin, epicatechin, quercetin, myricetin, kaempferol, naringenin[19]

3. ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการผิวหนังอักเสบ อาการอักเสบจากแมลง กัด ต่อย[2]

4. รูปแบบ

ยาทิงเจอร์ ที่มีสารสกัดเอทิลแอลกอฮอล์จากใบพลูสด (*Piper betle* L.) ร้อยละ 50 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (w/v)[2]

5 . ขนาดและวิธีใช้

ทาบริเวณที่มีอาการ วันละ 2 ครั้ง เช้า – เย็น[2]

6. ข้อห้ามใช้

- ห้ามทาบริเวณขอบตาและเนื้อเยื่ออ่อน[2]
- ห้ามทาบริเวณผิวหนังที่มีบาดแผลหรือมีแผลเปิด[2]

7. คำเตือน

อาจเกิดอาการแสบเนื่องจากมี alcohol ปริมาณมากเป็นส่วนประกอบ[20]

8. ข้อควรระวัง

หากทาติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจทำให้ผิวหนังเป็นสีดำ แต่เมื่อหยุดยาแล้วอาการจะหายไป[2]

จากการศึกษาพบว่าใบพลูนึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดสีของผิว (leukomelanosis) ทั้งสีผิวขาวซีดลง (hypopigmentation) หรือเข้มขึ้น (hyperpigmentation)[21] ดังนั้นหากทายาแล้วพบความผิดปกติเกี่ยวกับสีผิวดังกล่าว ควรหยุดใช้และหากสีผิวไม่กลับมาเป็นดังเดิมควรปรึกษาแพทย์ผิวหนัง

9. อันตรกิริยาของยา

ไม่มีข้อมูล

10. ผลการวิจัยทางคลินิก

10.1 ผลการวิจัยทางคลินิก ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

10.1.1 ฤทธิ์แก้อาการคันจากผิวหนังอักเสบเรื้อรัง

การศึกษาประสิทธิภาพของเจลพลู ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรัง โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาอาการคันตามบริเวณส่วนต่าง ๆ ของร่างกายของเจลพลู กับยาทาแก้คัน 2 ชนิด คือ calamine lotion และ betamethasone cream ในผู้ป่วย 75 คน โดยให้ผู้ป่วยทายาเป็นเวลา 7 วัน พบว่าเจลพลูมีฤทธิ์แก้คันได้ดีกว่า calamine lotion อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีฤทธิ์แก้คันได้ใกล้เคียงกับ betamethasone cream[22]

10.2 ผลการวิจัยทางคลินิก อื่น ๆ

10.2.1 ประสิทธิผลในการรักษาโรคกลาก

การศึกษาตำรับยาขี้ผึ้งพลูร้อยละ 4 ซึ่งใช้สารสกัดใบพลูด้วย ether และใช้ base เป็น modified polyethylene glycol มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Epidermophyton floccosum* และ *Microsposum gypseum* พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่ายาต้านเชื้อรา 4

ชนิด (tolnaftate, isoconazole, oxiconazole และ miconazole) เมื่อทดลองทางคลินิกในคนไข้โรคกลาก 15 ราย ทายาบริเวณที่เป็นโรค วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าสามารถรักษาโรคกลากหาย 6 ราย (ร้อยละ 40) ดีขึ้น 4 ราย (ร้อยละ 26) และไม่หาย 5 ราย (ร้อยละ 33) โดยมีอาการข้างเคียงคือ อาการคันและผื่นขึ้นตรงบริเวณที่ทา[23]

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาโรคกลากที่ลำตัวและขาหนีบด้วยเจลพลู เปรียบเทียบกับครีม tolnaftate ในผู้ป่วย 40 ราย โดยให้ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าเจลพลูมีผลในการรักษาด้อยกว่าครีม tolnaftate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงของเจลพลูคือ อาการแสบคัน และมีกลิ่นฉุน[20]

การทดสอบทางคลินิกของครีมใบพลู ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อกลาก *Tinea corporis* และ *T. cruris* เทียบกับยา clotrimazole พบว่า ให้ผลไม่ค่อยดีและผู้ป่วยบางรายไม่มาติดตามการรักษาตามกำหนด[24]

11. เภสัชวิทยา

11.1 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

11.1.1 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

สารสกัดเมทานอลจากใบพลู ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีฤทธิ์ต้านการทำงานของเอนไซม์ lipoxygenase มากกว่าร้อยละ 90 [25] เมื่อนำสารสกัดเมทานอลมาแยกเป็นส่วนสกัดต่างๆ คือ เฮกเซน ไดคลอโลมีเทน และเอทิลแอซิเทต พบว่าส่วนสกัดต่างๆมีฤทธิ์ต้านการต้านการจับคู่ระหว่างตัวรับชนิด [3H]-platelet-activating factor (PAF) ในเกล็ดเลือดกระต่าย และพบว่าสารประกอบหลักที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านการอักเสบดังกล่าว คือ hydroxychavicol[26]

เมื่อนำสารสกัดเอทานอลของใบพลูขนาด 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มาทดสอบฤทธิ์การต้านการอักเสบชนิดเฉียบพลัน ด้วยวิธี carrageenan and dextran model และฤทธิ์การต้านการอักเสบชนิดเรื้อรังด้วยวิธี cotton pellet-induced granuloma แล้วเปรียบเทียบผลกับยามาตรฐานคือ diclofenac sodium ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่า สารสกัดเอทานอล มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบชนิดเรื้อรังดีกว่ายามาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนฤทธิ์การต้านอักเสบชนิดเฉียบพลัน พบว่าสารสกัดจากใบพลูแสดงฤทธิ์ยับยั้ง pro-inflammatory[27]

เมื่อทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดไดคลอโรมีเทนจากใบพลูในสัตว์ทดลองด้วยวิธี TPA-induced mouse ear edema พบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบร้อยละ 83 ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อใบหู และ วิธี carrageenan-induced rat paw edema พบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบร้อยละ 37 ในขนาด 1 กรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักสัตว์ทดลอง[25] สารสกัดเฮกเซนจากใบพลู พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-I (COX-I) ที่ความเข้มข้น 26 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 76±6 แต่มี

ประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 5-Lipoxygenase (5-LOX) ที่ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 30±3[28]

สารที่สกัดได้จากใบพลู ได้แก่ ursonic acid, 3*ß* acetyl ursolic acid และ *ß*-sitosterol มีฤทธิ์ต้านการเกาะตัวของเกล็ดเลือดผ่านกลไกการเหนี่ยวนำจาก arachidonic acid ซึ่งสาร ursonic acid และ β-sitosterol มีฤทธิ์ต้านการเกาะตัวของเกร็ดเลือดผ่านกลไกการเหนี่ยวนำจาก PAF ด้วย แต่สาร β-sitosterol ชนิดเดียวเท่านั้นที่มีฤทธิ์ต้านการเกาะตัวของเกร็ดเลือดผ่านกลไกการเหนี่ยวนำจาก ADP อีกด้วย จากการทดลองยังพบอีกว่าฤทธิ์ต้านการอักเสบของ ursonic acid แปรผันตรงกับความเข้มข้นในช่วง 25-100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม[3]

สาร hydroxychavicol ซึ่งแยกได้จากสารสกัดด้วยน้ำต้มของใบพลู ในขนาด 2-4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สามารถลดการทำงานของสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ คือ interleukin-1ß, PGE_2, LTB_4 และยังลดระดับของ nitric oxide (NO) อีกทั้งยังช่วยเพิ่มระดับของ $CD4^+$ T cell ซึ่งจำเพาะกับ interferon-γ ใน splenocytes ของสัตว์ทดลองที่เป็นโรคข้ออักเสบ[7] สาร allylpyrocatechol จากสารสกัดเอทานอลของใบพลู เมื่อนำมาทดสอบฤทธิ์ต้านอักเสบด้วยวิธีกระตุ้นการสร้างสาร NO และ PGE_2 ด้วย lipopolysaccaride ใน murine macrophage cell line, RAW 264.7 พบว่าสารกลุ่ม allylpyrocatechol ช่วยลดการตอบสนองต่อการอักเสบของ macrophage โดยการยับยั้ง inducible nitric oxide synthase (iNOS), COX-2 และ IL-12 p40 ผ่านกระบวนการลดอัตราของ NF-$_\kappa$B pathway[29]

11.2 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ

11.2.1 ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย

เมื่อสกัดใบพลูสดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ เบนซีน คลอโรฟอร์ม เอทิลแอซิเตท เอทานอล และน้ำ เมื่อทำการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด คือ *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* และ *Bacillus* spp. ด้วยวิธีทดสอบแบบ disc diffusion เปรียบเทียบกับ penicillin พบว่าสารสกัดทุกชนิดมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *S. aureus* โดยที่สารสกัดปิโตรเลียมอีเทอร์ เอทิลแอซิเตท เอทานอล และน้ำ มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ penicillin ส่วนสารสกัดจากน้ำมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *E. coli, P. aeruginosa* และ *Bacillus* spp. อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ penicillin[30]

สารสกัดด้วยเมทานอลของใบพลู มีฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ *Bacillus cereus* ATCC 11778 และเชื้อ *Klebsiella pneumonia* ATCC 27853 ที่ inhibition zone 1.0±0 เซนติเมตร เมื่อเทียบกับยามาตรฐานคือ cefotaxime sodium ที่ inhibition zone 1.25±0.02 เซนติเมตร และ 2.85±0.02 เซนติเมตร ตามลำดับ[27] นอกจากนี้สารสกัดเอทานอลของใบพลู และน้ำมันพลูที่ได้จากการกลั่นใบพลูด้วยไอน้ำ เมื่อศึกษาเทียบกับยามาตรฐานคือ erythromycin ในการยับยั้งและฆ่าเชื้อ *S. aurues* และ *S. epidermidis* มีฤทธิ์การยับยั้งเชื้อดังนี้[31]

ตาราง เปรียบเทียบฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดจากพลูและ erythromycin

สารทดสอบ	*Stapyhlococcus aureus*		*Stapyhlococcus epidermidis*	
	MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)	MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)
สารสกัดใบพลู	256	512	16	16
น้ำมันจากพลู	512	1024	256	512
Erythromycin	8	32	1	1

สารสกัดอีเทอร์ของใบพลู มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ β-*Streptococci* group A และ *Staphylococcus aurues*[22]

สาร hydroxychavicol ในใบพลู มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียในช่องปาก ได้แก่ *Streptococcus mutans* ATCC 25175 และมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและการเจริญของ biofilm ที่เกิดจากเชื้อ *S. mutans* และ *Actinomyces viscosus*[32]

11.2.2 ฤทธิ์ต้านเชื้อรา

สารสกัดเอทานอลของใบพลู และน้ำมันพลูที่ได้จากการกลั่นใบพลูด้วยไอน้ำ เมื่อศึกษาเทียบกับยามาตรฐานคือ amphotericin B ในการยับยั้งและฆ่าเชื้อรา *T. metagrophytes* และ *T. rubrum* ดังตาราง[31]

ตาราง เปรียบเทียบฤทธิ์การยับยั้งเชื้อราของสารสกัดจากพลูและ amphotericin B

สารทดสอบ	*Trichophyton mentagrophytes*		*Trichophyton rubrum*	
	MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)	MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)
สารสกัดใบพลู	128	128	256	>1024
น้ำมันจากพลู	256	256	512	>1024
Amphotericin B	8	8	1024	>1024

สารสกัดเอทานอลของใบพลูมีฤทธิ์ในการต้านการเจริญเติบโตของเชื้อกลาก กลุ่มที่มีการติดต่อสู่กันระหว่างคนและสัตว์ คือ *T. mentagophyte, Microsporum canis* และ *M. gypseum* แต่มีความแรงน้อยกว่ายา ketoconazole และ griseofulvin[33] สารสกัดจากพลูที่ได้จากตัวทำละลาย คือ เอทานอล ไดคลอโลมีเทน และเฮกเซน มีผลในการยับยั้งการเจริญของเชื้อราที่ก่อให้เกิดโรคผิวหนัง คือ *E. floccosum*, *M. gypseum*, *T. metagrophytes* และ *T. rubrum* ดังกล่าว[34]

สารสกัดอีเทอร์ของใบพลู มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ *E. floccosum, T. metagrophytes* และ *T. rubrum* โดยความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อราได้ (MIC) เท่ากับ 1:1400, 1:100 และ 1:100 ตามลำดับ[22] มีการนำสารสกัดอีเทอร์ของใบพลูมาทำเป็นยาเตรียมในรูปแบบของขี้ผึ้งพลูพบว่า ตำรับที่ดีที่สุด คือ ตำรับที่ใช้ polyethylene glycol ointment เป็นเนื้อครีมเบส และเมื่อนำไปทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้

เกิดหนอง คือ β-*Streptococci* group A, *Staphylococcus aureus* และเชื้อราที่ทำให้เกิดโรคกลากได้ คือ *T. mentagophyte*, *T. rubrum*, *E. floccosum* พบว่า สามารถต้านเชื้อราได้[23]

มีการศึกษาฤทธิ์ของสาร hydroxychavicol ซึ่งแยกจากส่วนสกัดคลอโรฟอร์มของสารสกัดน้ำจากใบพลู โดยศึกษาค่า MIC และปริมาณสารต่ำสุดที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อรา (minimum fungicidal concentration, MFC) ในเชื้อราจำนวน 124 strain พบว่าสาร hydroxychavicol ออกฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรากลุ่มที่มีความสำคัญทางคลินิก โดยค่า MIC ในการยับยั้งเชื้อรากลุ่ม *Aspergillus* ในช่วง 125 ถึง 500 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เชื้อกลากกลุ่ม dermatophytes ในช่วง 7.81 ถึง 62.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร[35] ครีมพลูที่เตรียมจากสารสกัดเอทานอลในขนาดความเข้มข้นร้อยละ 10 ในปริมาณ 80 ไมโครกรัม มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อ *T. mentagophyte, M. canis* และ *M. gypseum* ใกล้เคียงกับยา ketoconazole ขนาด 80 ไมโครกรัม[36]

11.2.3 ฤทธิ์ต้านเชื้อยีสต์

สารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำของใบพลูมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *Candida albicans* โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ต้านเชื้อได้ (MIC) เท่ากับ 9.3 และ 18.7 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ[37] และพบว่ายาขี้ผึ้งพลูที่เตรียมจากสารสกัดอีเทอร์ในขนาดร้อยละ 4 ใน modified polyethylene glycol มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida albicans* ได้[22]

11.2.4 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

สารสกัดเมทานอลของพลูมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งมีฤทธิ์ใกล้เคียงกับ catechin และ α-tocopherol โดยปริมาณของสารฟีนอลิกที่สกัดจากพลู เท่ากับ 227.48 มิลลิกรัมของกรด gallic ต่อปริมาณสารสกัด 1 กรัม พบสารกลุ่ม flavonoid, catechin, epicatechin, quercetin, myricetin, kaempferol, naringenin และมีค่าในการต้านอนุมูลอิสระที่ใช้วิธี 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl assay (DPPH) มีค่า IC_{50} เท่ากับ 23.00 ± 0.18 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร[19] สารสกัดเอทานอลจากพลู มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระได้อยู่ในกลุ่มร้อยละ 90-100 ด้วยวิธี DPPH assay และพบว่าสารสกัดเอทานอลจากพลูยังมีฤทธิ์ในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง[38] จากการศึกษาฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของสารสกัดเอทานอลของใบพลูโดยดูจากระดับของอนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species (ROS) และความสามารถในการยับยั้งอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นโดยใช้วิธี geometric mean fluorescence channel (GMFC) ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรค HbE-beta thalassemia พบว่าเมื่อเติมสารสกัดเอทานอลในปริมาณ 0.5 และ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่า ปริมาณ ROS ลดลงร้อยละ 37.99 และ 44.70 ตามลำดับ และสารสกัดนี้ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งอนุมูลอิสระในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรค HbE-beta thalassemia ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย H_2O_2 [39] เมื่อนำสารสกัดน้ำของใบพลู จากการนำใบสดมาเติมน้ำกลั่นแล้วแยกกากมาทดสอบฤทธิ์ต้านการเกิดออกซิเดชันของ low density lipoprotein (LDL) พบว่าสารสกัดน้ำมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดออกซิเดชันของ LDL และลดการสะสมของไขมันที่เซลล์ของ macrophage โดยกลไกมาจากการ up regulate ของ class A and class B scavenger receptor[40] สารสกัดน้ำมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระด้วยวิธีการ DPPH assay โดยวัดค่า IC_{50} ของพลูสูงที่สุดคือ 5.56 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าในเมื่อทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดในเซลล์ชนิด

HeLa cell พบว่ามีค่า IC_{50} เท่ากับ 7.13 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ โดยใช้ในขนาด 12.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับยา cisplatin คือ 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร[41]

12. พิษวิทยา

12.1 การศึกษาพิษเฉียบพลัน

การทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดจากใบพลูด้วยอีเทอร์และยาเตรียมรูปแบบขี้ผึ้งสารสกัดจากใบพลู พบว่า สารสกัดใบพลูมีค่า LD_{50} ในหนูถีบจักรเท่ากับ 3.22 กรัมต่อกิโลกรัม และยาขี้ผึ้งที่มี base เป็น hydrophilic petrolatum เป็นพิษต่อผิวหนังหนูตะเภาเมื่อฉายแสง ส่วนยาขี้ผึ้งที่มี base เป็น modified polyethylene glycol ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และระคายเคือง[22]

12.2 การศึกษาพิษก่อกลายพันธุ์

สารสกัดอะซีโตนและสารสกัดน้ำจากใบ ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัม/จานเพาะเชื้อ ไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อเชื้อ *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 และ TA1538 [42]

สารสกัดคลอโรฟอร์ม สารสกัดเอทานอลร้อยละ 50 สารสกัดเอทานอลร้อยละ 95 และสารสกัดน้ำจากใบ ความเข้มข้น 1.41, 37.5, 50 และ 153.8 ไมโครกรัม/จานเพาะเชื้อ ตามลำดับ ไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อเชื้อ *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 [43]

13. เอกสารอ้างอิง

1. เต็ม สมิตินันทน์, ส่วนพฤกษศาสตร์ป่าไม้ สำนักวิชาการป่าไม้ กรมป่าไม้. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย (ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2544). กรุงเทพฯ : บริษัทประชาชน จำกัด. 2544. หน้า 416.
2. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๘. กรุงเทพฯ: คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ; ๒๕๕๘.
3. Saeed SA, Farnaz S, Simjee RU, et al. Triterpenes and β-sitosterol from *Piper betle*: isolation, antiplatelet and anti-inflammatory effect. Biochem Soc Trans 1993;21(4):462S.
4. Chieng, TC, Assim ZB, Fasihuddin BA. The essential oil composition of the leaves of five *Piper* species for taxonomic purposes. ACGC Chemical Research Communications. 2005;19:6-12.
5. Sujata K and Misra PK. Keto acids mpresent in *Piper betle* (L). Acta Cienc Indica Chem. 1997;23(3):123-4.
6. Lahiri M, Bhide SV. Effect of four plant phenols, β-carotene and β-tocopherol on 3(H)benzopyrene-DMA interaction *in vitro* in the presence of rat and mouse liver postmitrichondial function. Cancer Lett.1993;73(1):35-9.
7. Pandey A, et al. Modulation of Th1/Th2 cytokines and inflammatory mediators by hydroxychavicol in adjuvant induced arthritic tissues. Cytokine. 2010;49:114-21.

8. Rawat AKS,Tripathi RD, Khan AJ, et al. Essential oil components as markers for identification of *Piper betle* L. cultivars. Biochem Syst Ecol. 1989;17(1):35-8.
9. Arif MM, Shafi PM, Clery RA. *Piper betel* – composition of leaf oil in three varieties from Kerala. Indian Perfumer. 2003;47(3):255-7.
10. Mohottalage S, Tabacchi R, Guerin PM. Components from Sri Lankan *Piper betel* L. leaf oil and their analogues showing toxicity against the housefly, *Musca domestica*. Flavour and Fragrance Journal. 2007;22(2):130-38.
11. Kun WC, Sun HL. Separation of safrole from *Piper betle* flower. Zhongguo Nongye Huaxue Huizhi. 1993;31(4):566-9.
12. Ghosh K, Bhattacharya TK. Chemical constituents of *Piper betle* Linn. (Piperaceae) roots. Molecules. 2005;10(7):798-802.
13. Kumar N, Gupta S, Tripathi AN. Gender-specific responses of *Piper betle* L. to low temperature stress: changes in chlorophyllase activity. Biologia Plantarum. 2006;50(4):705-8.
14. Raju M,Krishnakantha TP, Baskaran V. Determination of vitamin A value of familiar and less familiar Indian green leafy vegetables. Journal of Rural Technology. 2006;3(1):22-7.
15. Kumar R, Singh S, Kulshrestha R, et al. Volatile constituents of essential oil of betel leaf (*Piper betle*, Linn) Cv. Meetha. Indian Perfumer. 2007;51(4):55-7.
16. Huang XZ, Yin Y,Dai JH, et al. Two new ceramides from the stems of *Piper betle* L. Chinese Chemical Letters. 2010;21(4):433-6.
17. Airan Jw, Sheth AR. Chemical composition of the leaves of *Piper betle*. Jour Univ Bombay Sect A. 1957;26(3)1-6.
18. Nanda RS, Krishna K. Fluoride content of *Piper betle* its constituents. Indian J Med. 1971;59(12):1968-70.
19. Mustafa RA, Hamid AA, Mohamed S, et al. Total phenolic compounds, flavonoids, and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants. Journal of Food Science. 2010;75(1):28-35.
20. ก่อเกียรติ กุลกลการ. การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาโรคกลากที่ลำตัวและขาหนีบของเจลพลู. วิทยานิพนธ์ วทม. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2537:63 หน้า.
21. Liu HN, Liu TY, Chen CC, Lee DD, Chang YT. Insight into mechanism of *Piper betle* leaf-induce contact leukomelanosis using C57BL/6 mice as the animal model and tyrosinase assays. Australas J Dermatol. 2011;52:172-8.
22. ลัดดาวัลย์ บุญรัตนกรกิจ และคณะ. ฤทธิ์ของสมุนไพรพลูต่อโรคผิวหนัง. การประชุมนำเสนอผลงานวิจัยคณะเภสัชศาสตร์ครั้งที่ 3 คณะเภสัชศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 14 พฤศจิกายน 2527.

23. ลัดดาวัลย์ บุญรัตนกรกิจ และคณะ. ฤทธิ์ของขี้ผึ้งพลูต่อโรคผิวหนัง. การประชุมวิชาการ เรื่อง การพัฒนาเภสัชภัณฑ์จากสมุนไพร ยาภายนอก จัดโดย ฝ่ายการศึกษาต่อเนื่อง คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 7-8 กรกฎาคม 2535.

24. ประนอม โพธิยานนท์ และคณะ. การวิจัยและพัฒนาประสิทธิภาพครีมจากสารสกัดใบพลู. คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2533.

25. Khozirah S, Ling SK, Nik M. Evaluation of the anti-inflammatory properties of *Piper betel* L. Herba Polanica 2000;46(4):308-18.

26. Pisar MM, Nuziah H, Mat AR, Sui KL. Evaluation of *Piper betel* on platelet activating factor (PAF) receptor binding activites. J Sci 2007;26(1):79-83.

27. Vaghasiya Y, Nair R, Chanda S. Investigation of some *Piper* Species for anti-bacterial and anti-inflammatory property. Int J Pharmacol. 2007;3(5):400-5.

28. StÖhr JR, Xiao PG, Beaur R. Constituents of Chinese *Piper* and their inhibitory activity on prostaglandin and leukotriene biosynthesis *in vitro*. J Ethanopharmacol. 2001;75:133-9.

29. Sarkar D, Saha P, Bhattacharjee S, Hariharan C, et al. Anti-inflammatory effect of allylpyrocatechol in LPS-induced macrophages in mediated by suppression of iNOS and COX-2 *via* the NF-ĸB pathway. Int Immunopharmacol. 2008;8:1264-71.

30. Shukla R, Satish V, Singh VK, Kumar S, Gupta S, Gavani U. Antibacterial Activity of Fresh leaves of "*Piper betel* Linn.". The Pharma Res. 2009;1:110-3.

31. อุดมลักษณ์ สุขอัตตะ, อุไรวรรณ ดิลกคุณนันท์, ณิชากร เจริญกุล และคณะ. ประสิทธิภาพของสารสกัดพลูและน้ำมันพลูในการยับยั้งจุลินทรีย์ก่อโรคผิวหนังบางชนิด. ใน: เรื่องเต็มการประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ครั้งที่ 42: สาขาวิทยาศาสตร์ สาขาการจัดการทรัพยากรและสิ่งแวดล้อม. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, 2547.

32. Sharma S, et al. Evaluation of the antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of hydroxychavicol for its potential use as an oral care agent. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009:216-22.

33. Trakranrungsie N et al. Susceptibility of zoonotic dermatophytes to ethanolicextract of *Piper betle* leaves. Thai J Pharmacol. 2003;25(1):84.

34. ดำรง พงศ์พุทธชาติ. ผลยับยั้งของพืชสมุนไพรบางชนิดต่อเชื้อราที่ทำให้เกิดโรคผิวหนัง. รวมบทคัดย่องานวิจัย การแพทย์แผนไทยและทิศทางการวิจัยในอนาคต. สถาบันการแพทย์แผนไทย 2543 หน้า 184.

35. Ali I, Khan FG, Suri KA, Gupta BP, Satti NK, Dutt P, et al. *In vitro* antifungal activity of hydroxychavicol isolate from *Piper betle* L. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2010;9:7.

36. Trakranrungsie N, Chatchawanchonteera A, Khunkiti W. Antidermatophytic activity of *Piper betle* cream. Thai J Pharmacol 2006;28(3):16-20.

37. Vaijayanthimala J, Anandi C, Udhaya V, Pugalendi KV. Anticandidal activity of certain south Indian medicinal plants. Phytother Res. 2000;14(3):207-9.

38. Tejada M, Arzadon AD, Guzman MTG, et al. Cancer chemoprevention property of ethanol extracts of selected edible in the Philippines. The sixth Princess Chulabhorn International Science Congress. Nov 25-29, 2007; Bangkok, Thailand.

39. Srimani P, Mandal G, Ganguly S, et al. Antioxidant effect of ethanolic extract of *Piper betle* Linn. (Paan) on erythrocytesfrom patients with HbE-beta thalassemia. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics. 2009;46:241-6.

40. Ma GC, Wu PF, Tseng HC, et al. Inhibitory effect of *Piper betel* leaf extracts on copper-mediated LDL oxidation and oxLDL-induced lipid accumulation via inducing reverse cholesterol transport in macrophages. Food Chemistry. 2013;141:3703–13.

41. Widowati W, Wijaya L, Laksmitawati DR, et al. Antioxidant, anticancer and apoptotic inducer activities of piperaceae extracts on Hela cells line. Planta Med. 2012;78:PD122.

42. Nagabhushan M, Amonka AJ, D'souza AV, Bhide SV. Nonmutagenicity of betel leaf and its antimutagenic action against environmental mutagens. Neoplasma. 1987;34(2):159-67.

43. Bagwe AN, Ganu UK, Gokhale SV, Bhisey RA. Evaluation of the mutagenicity of “Pan masala”. A chewing substitute widely used in india. Mutat Res. 1990;241(4):349-54.