

ชื่อพืช	มะละกอ
ชื่ออื่น ๆ	ก้วยลา แต้ตั้น มะก้วยเทศ มะเต๊ะ ลอกอ สะกฤษ์ หมักหุ้ง หมากซางพอ melom tree, papaya, pawpaw, tree melon (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Carica papaya</i> L. (2)
ชื่อพ้อง	<i>Carica citriformis</i> Hook.f. <i>Carica citriformis</i> J.Jacq. ex Spreng. <i>Carica citriformis</i> Jacq. <i>Carica cubensis</i> Solms <i>Carica hermaphrodita</i> Blanco <i>Carica jamaicensis</i> Urb. <i>Carica jimenezii</i> Bertoni <i>Carica mamaya</i> Vell. <i>Carica papaya</i> f. <i>correae</i> Solms <i>Carica papaya</i> f. <i>ernstii</i> Solms <i>Carica papaya</i> f. <i>mamaya</i> (Vell.) Stellfeld <i>Carica papaya</i> f. <i>portoricensis</i> Solms <i>Carica papaya</i> var. <i>bady</i> Aké Assi <i>Carica papaya</i> var. <i>jimenezii</i> Bertoni <i>Carica peltata</i> Hook. & Arn. <i>Carica pinnatifida</i> Heilborn <i>Carica portoricensis</i> Urb. <i>Carica posoposa</i> L. <i>Carica pyriformis</i> Willd. <i>Carica rochefortii</i> Solms <i>Carica sativa</i> Tussac <i>Papaya carica</i> Gaertn. <i>Papaya cimarrona</i> Sint. ex Kuntze <i>Papaya citriformis</i> A.DC. <i>Papaya communis</i> Noronha <i>Papaya cubensis</i> Kuntze <i>Papaya cucumerina</i> Noronha <i>Papaya edulis</i> Bojer <i>Papaya edulis</i> var. <i>macrocarpa</i> Bojer

Papaya edulis var. pyriformis Bojer

Papaya hermaphrodita Blanco

Papaya peltata Kuntze

Papaya posoposa DC.

Papaya pyriformis Baill.

Papaya rochefortii Kuntze

Papaya sativa Tuss.

Papaya vulgaris DC.

Vasconcellea peltata A.DC. (2)

ชื่อวงศ์

CARICACEAE (2)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ยืนต้น สูง 3-6 เมตร ไม่มีแกน ต้นอวบน้ำ มียางขาว ใบเดี่ยว เรียงสลับรอบต้นบริเวณยอด ใบรูปฝ่ามือเว้าเป็นแฉกลึก 7 แฉก ขนาดใหญ่ ดอก มีหลายประเภท คือดอกตัวผู้ ดอกตัวเมีย และดอกสมบูรณ์เพศ ดอกตัวผู้ออกเป็นช่อ ดอกตัวเมีย และดอกสมบูรณ์เพศเป็นดอกเดี่ยวหรือช่อ 2-3 ดอก สีน้ำตาล ผลเป็นผลสด รูปยาวรี ทรงกระบอก หรือกลม เมล็ดสีดำ (3)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของมะละกอต่อกะบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

การทดสอบฤทธิ์ของน้ำคั้นมะละกอสุก (พันธุ์แขกดำ) พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A1, CYP2E1 และ CYP3A11 มีค่า IC_{50} เท่ากับ 6.27 ± 0.13 , 76.98 ± 2.06 และ 877.79 ± 1.02 มก./มล. (4)

2. ผลของมะละกอต่อดีเอ็นเอที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ผลต่อ P-glycoprotein

การทดสอบในเซลล์ Caco-2 ของการใช้สารสกัดน้ำจากใบมะละกอกับการเกิดอันตรกิริยากับสารตั้งต้นของ p-glycoprotein (digoxin) พบว่าการใช้สารสกัดน้ำจากใบมะละกอ 0.02, 0.2, 1, 2, 5, 10 และ 20 มก./มล. มีผลต่อการยับยั้ง P-glycoprotein (5)

3. ผลของมะละกอต่อยาแผนปัจจุบัน

ผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด

warfarin

มีรายงานผู้ป่วย atrial fibrillation (AF) จำนวน 250 คน อายุเฉลี่ย 69 ± 10 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin และจากการทำแบบสอบถามเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา พบว่า 50% ของผู้ป่วย มีการรับประทานอาหารที่มีสมุนไพรต่าง ๆ ได้แก่ กระเทียม (80.4%) ขิง (74.8%) ชาเขียว (50.4%)

และมะละกอ (55.2%) ตังเซียม (1.2%) ตังกุย (0.8%) ลูกชัด (1.2%) เทียนเกล็ดหอย (0.4%) และโลสม (4%) และผู้ป่วยที่ใช้สมุนไพรเหล่านี้ไม่บ่อย (ใช้ 1 ชนิด น้อยกว่า 4 ครั้ง/สัปดาห์ หรือไม่ใช้) พบว่าผู้ที่ใช้ warfarin แต่ไม่ค่อยได้ใช้สมุนไพร หรือไม่ได้ใช้สมุนไพร มีค่า international normalized ratio (INR) จากการตรวจวัดในทุก ๆ 8-12 สัปดาห์ อยู่ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับ (2.0-3.0) มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้สมุนไพรเหล่านี้บ่อย (ใช้มากกว่า 1 ชนิด และมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้ง/สัปดาห์) (58.1% vs 51.1%, $P = 0.046$) นักวิจัยระบุว่าการใช้สมุนไพรเหล่านี้อย่างน้อย 4 ครั้ง/สัปดาห์ อาจส่งผลต่อยา warfarin ต่อการต้านการแข็งตัวของเลือด โดยมะละกามีรายงานผลเพิ่มค่า INR เมื่อใช้ร่วมกับ warfarin (6-7)

ผลต่อยารักษาภาวะไทรอยด์ต่ำ

levothyroxine

มีรายงานผู้ป่วยอายุ 37 ปี ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy) และไม่มีอาการไทรอยด์เป็นพิษในระยะแรก (nontoxic multinodular goiter) เป็นเวลา 5 ปี ตั้งแต่ได้รับการผ่าตัดผู้ป่วยมีค่า thyrotropin หรือ thyroid-stimulating hormone (TSH) คงที่อยู่ในช่วง 1.2 - 1.9 mIU/L (milli-international units per liter) และค่า free thyroxine (FT_4) และ free triiodothyronine (FT_3) ในระดับปกติ โดยผู้ป่วยได้รับ levothyroxine เพื่อทดแทนหรือเสริมในการรักษาภาวะไทรอยด์ต่ำ ขนาด 1.6 มก./กก.น.ตัว/วัน แต่จากการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ครั้งล่าสุดพบว่าค่า TSH เท่ากับ 25 mIU/L จากการซักประวัติผู้ป่วยไม่มีการใช้ยาชนิดอื่น ไม่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยมาตรวจ TSH ครั้งสุดท้าย ในช่วง 7 วัน หลังจากได้เดินทางไปประเทศแถบแคริบเบียน เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และในระหว่างนั้นได้รับประทานมะละกอเป็นจำนวนมาก 5 - 6 ผล ทุก ๆ วัน และพบว่าเมื่อหยุดรับประทานมะละกอเป็นเวลา 45 วัน ค่า TSH กลับสู่ค่าช่วงปกติ 1.4 mIU/L โดยไม่ได้ปรับขนาดของ levothyroxine ใดๆก็ตามเป็นเพียงรายงานผู้ป่วย และไม่มีหลักฐานงานวิจัยโดยตรง (8-10)

ผลต่อยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

amiodarone

การทดสอบในหนูแรท ให้สารสกัดมาตรฐานของผลมะละกอ 1,230 มก./กก./วัน ทางปาก เป็นระยะเวลา 14 วัน และในวันที่ 15 ให้ amiodarone 50 มก./กก. ทางปาก ทำการตรวจเลือดช่วงก่อน และช่วง 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 หลังให้ amiodarone และหลัง 24 ชม. ทำการแยกอวัยวะ (หัวใจ ตับ ไต และปอด) ออกมาวิเคราะห์สาร amiodarone และสารเมตาบอไลต์หลัก mono-N-desethylamiodarone ทั้งในพลาสมาและเนื้อเยื่อของอวัยวะเหล่านั้น ด้วยเทคนิค high performance liquid chromatography-diode array ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดมะละกามีผลเพิ่ม T_{max} , AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ เพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา (drug bioavailability) (11)

ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด

glimepiride

การทดสอบฤทธิ์ของการใช้สารสกัดเอทานอลจากใบมะละกร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือดในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย alloxan พบว่าการใช้สารสกัดใบมะละกอ 5 มก./กก. ร่วมกับยา

glimepiride ขนาด 0.2 มก./กก. (low-low), การใช้สารสกัดใบมะละกอ 5 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 0.4 มก./กก. (low-high), การใช้สารสกัดใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 0.2 มก./กก. (high-low) และ การใช้สารสกัดใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 0.4 มก./กก. (high-high) ทางปาก เป็นระยะเวลา 7 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา glimepiride ขนาด 0.2 หรือ 0.4 มก./กก. เพียงอย่างเดียว ประเมินผลด้วยการวัดระดับน้ำตาลในเลือดช่วง 2, 12, 24, 72 และ 168 ชม. หลังทดสอบ พบว่าการใช้สารสกัดเอทานอลจากใบมะละกอในขนาดสูงร่วมกับยา glimepiride ทุกขนาด มีผลต่อการเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (12)

metformin

การทดสอบฤทธิ์ของการใช้สารสกัดเอทานอลจากใบมะละกร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือดในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย alloxan พบว่าการใช้สารสกัดใบมะละกอ 5 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก. (low-low), การใช้สารสกัดใบมะละกอ 5 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 100 มก./กก. (low-high), การใช้สารสกัดใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก. (high-low) และ การใช้สารสกัดใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 100 มก./กก. (high-high) ทางปาก เป็นระยะเวลา 7 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metformin ขนาด 50 หรือ 100 มก./กก. เพียงอย่างเดียว ประเมินผลด้วยการวัดระดับน้ำตาลในเลือดช่วง 2, 12, 24, 72 และ 168 ชม. หลังทดสอบ พบว่าการใช้สารสกัดเอทานอลจากใบมะละกอทุกขนาดร่วมกับยา metformin ทุกขนาด มีผลทำให้การลดระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น (12)

ผลต่อยาด้านมาลาเรีย

artemisinin

การทดสอบในหลอดทดลอง ใช้สารสกัดน้ำจากใบมะละกอ 100 หรือ 150 มก./มล. และ artemisinin 0.625 - 40 นาโนโมลาร์ มีผลต่อการเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ *P. falciparum* (13-14)

artesunate (artemisinin derivative)

การทดสอบผลของการใช้สารสกัดเมทานอลของใบมะละกร่วมกับยาด้านมาลาเรีย artesunate ในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้ติดเชื้อมาลาเรีย *P. berghei* แบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุมปกติ กลุ่มที่ 2-5 ถูกเหนี่ยวนำให้ติดเชื้อมาลาเรีย โดยกลุ่มที่ 2 ไม่ให้การรักษาใด ๆ กลุ่มที่ 3 ให้สารสกัดใบมะละกอ 400 มก./กก. กลุ่มที่ 4 ให้ artesunate ขนาด 5 มก./กก. และกลุ่มที่ 5 ให้สารสกัดใบมะละกอ 400 มก./กก. ร่วมกับ artesunate ขนาด 5 มก./กก. โดยให้สารทางปาก ต่อเนื่องติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 วัน ในแต่ละวันทำการตรวจปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (packed cell volume) และตรวจเชื้อมาลาเรีย วันสุดท้ายของการรักษาทำให้หนูตายและตรวจทางลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของตับและไตและระดับของสถานะเครียดออกซิเดชัน ผลการทดสอบพบว่าการใช้สารสกัดใบมะละกร่วมกับ artesunate มีผลช่วยลดปริมาณของเชื้อมาลาเรีย บรรเทาการลดลงของ packed cell volume จำนวนเซลล์เม็ดเลือดแดง และระดับของฮีโมโกลบิน ลดการเกิดสถานะเครียดออกซิเดชัน และไม่เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อเม็ดเลือดขาว ตัวชี้วัดการทำงานของตับและไต จากการทดสอบครั้งนี้นักวิจัยระบุว่าการใช้สารสกัดเมทานอลของใบมะละกร่วมกับยา

ต้านมาลาเรีย artesunate มีผลเสริมฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อมาลาเรีย *P. berghei* ในหนูเม้าส์ (15)

การทดสอบให้สารสกัดน้ำของใบมะละกอ 50, 100 และ 200 มก./กก. ร่วมกับ artesunic acid (an orthodox drug) 15 มก./กก. แก่หนูเม้าส์ ผ่านทางปาก ที่ 4, 24, 48 และ 72 ชม. หลังจากถูกเหนี่ยวนำให้ติดเชื้อมาลาเรีย *P. berghei* และทำการย้อมสเมียร์เลือดเพื่อตรวจวัดปริมาณเชื้อมาลาเรียภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ในวันที่ 4 และ 7 ผลการทดสอบพบว่าการให้สารสกัดน้ำของใบมะละกอ 50 มก./กก. ร่วมกับ artesunic acid 15 มก./กก. มีผลยับยั้งเชื้อมาลาเรีย *P. Berghei* ในหนูเม้าส์ได้ 81.25% การให้สารสกัดน้ำของใบมะละกอ 50 และ 100 มก./กก. ร่วมกับ artesunic acid 15 มก./กก. มีค่าเฉลี่ยการมีชีวิตรอดของหนูทดลองเพิ่มขึ้น (16)

ผลต่อยาต้านแบคทีเรีย

ciprofloxacin

การทดสอบในกระต่ายที่ให้อาหาร 12 ชม. และให้ ciprofloxacin 20 มก./กก. (กลุ่มควบคุม) ทางท่อผ่านกระเพาะอาหาร ตรวจวิเคราะห์เลือดในช่วง 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชม. หลังจากให้สาร หลังจากนั้น 3 สัปดาห์ (crossover period) ให้สารสกัดน้ำจากใบมะละกอขนาด 500 มก./กก. ผ่านทางปาก หลังจากให้ ciprofloxacin 20 มก./กก. 30 นาที (กลุ่มทดสอบ) ทำการตรวจวิเคราะห์เลือดเช่นเดียวกัน ผลการทดสอบพบว่ากลุ่มทดสอบมีค่า T_{max} และ clearance (CL/F) ของ ciprofloxacin สูงขึ้นในกลุ่มทดสอบ อัตราการกำจัดสารของ ciprofloxacin ช้าลงในกลุ่มควบคุม เมื่อเทียบกับกลุ่มทดสอบ โดยไม่เกี่ยวกับความบกพร่องของไตเนื่องจากค่าการทำงานของไตอยู่ในช่วงปกติ จากผลการทดสอบครั้งนี้ นักวิจัยระบุว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ ciprofloxacin อย่างน้อย 3 ชม. ก่อนใช้สารสกัดจากใบมะละกอ เพื่อป้องกันการเกิดอันตรกิริยาจากการใช้ร่วมกัน (17)

ผลต่อยาต้านเชื้อรา

fluconazole

การทดสอบในหลอดทดลองพบว่าการใช้ยางมะละกอ 0.41 มก. โปรตีน/มล. ร่วมกับ fluconazole 2 มก./มล. มีผลต่อการเสริมฤทธิ์การยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida albicans* (18)

บทสรุป

จากข้อมูลการศึกษา มะละกามีรายงานฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A1, CYP3A11 และ CYP2E1 และโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา P-glycoprotein และรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาต้านการแข็งตัวของเลือด warfarin ยารักษาภาวะไทรอยด์ต่ำ levothyroxine ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ amiodarone ยาลดน้ำตาลในเลือด glimepiride และ metformin ยาต้านมาลาเรีย artemisinin, artesunate และ artesunic acid ยาต้านแบคทีเรีย ciprofloxacin และยาต้านเชื้อรา fluconazole แต่เป็นเพียงการทดสอบในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง หรือรายงานผู้ป่วยเท่านั้น มะละกอเป็นพืชที่นำมารับประทานเป็นอาหาร มีความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการรับประทานในปริมาณที่สูงจนเกินไป หรือการใช้ในรูปแบบสารสกัด

การใช้ในปริมาณสูงหรือติดต่อกันเป็นเวลานาน ควรระมัดระวัง และควรมีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดอันตราย
กิริยากับยาแผนปัจจุบันเพิ่มเติม

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของมะละกอต่อกะบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A1	น้ำคั้นผลมะละกอสุก	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC ₅₀ เท่ากับ 6.27±0.13 มก./มล. (4)
CYP3A11	น้ำคั้นผลมะละกอสุก	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC ₅₀ เท่ากับ 76.98±2.06 มก./มล. (4)
CYP2E1	น้ำคั้นผลมะละกอสุก	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC ₅₀ เท่ากับ 877.79±1.02 มก./มล. (4)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของมะละกอต่โปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	น้ำคั้นผลมะละกอสุก	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (5)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของมะละกอต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
ยายับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด				
warfarin	รายงานผู้ป่วย	ใช้สมุนไพร ได้แก่ กระเทียม ชิง ขา เขียว มะละกอ ตังเขียม ตังกุย ลูกขัด เทียนเกล็ดหอย และโสม (ใช้มากกว่า 1 ชนิด และมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้ง/สัปดาห์)	12 เดือน	มีผลทำให้ค่า international normalized ratio (INR) เพิ่มขึ้น (6-7)
ยารักษาภาวะไทรอยด์ต่ำ				
levothyroxine	รายงานผู้ป่วย	รับประทานมะละกอเป็นจำนวนมาก 5 - 6 ผล ทุก ๆ วัน	2 สัปดาห์	ค่า TSH สูงผิดปกติ (8-10)
ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ				
amiodarone	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ให้สารสกัดมาตรฐานของผลมะละกอ 1,230 มก./กก./วัน ทางปาก เป็นระยะเวลา 14 วัน และในวันที่ 15 ให้ amiodarone 50 มก./กก. ทางปาก	24 ชม.	เพิ่ม T _{max} , AUC _{0-t} และ AUC _{0-∞} เพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา (drug bioavailability) (11)
ยาลดน้ำตาลในเลือด				
glimpiride	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัดเอทานอลใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 0.2 มก./กก. ทางปาก - สารสกัดเอทานอลใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 0.4 มก./กก. ทางปาก	7 วัน	ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (12)
ยาลดน้ำตาลในเลือด				

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
metformin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัดเอทานอลใบมะละกอ 5 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก. ทางปาก - สารสกัดเอทานอลใบมะละกอ 5 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 100 มก./กก. ทางปาก - สารสกัดเอทานอลใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก. ทางปาก - สารสกัดเอทานอลใบมะละกอ 10 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก. ทางปาก	7 วัน	การลดระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น (12)
ยาด้านมาลาเรีย				
artemisinin	หลอดทดลอง	สารสกัดน้ำจากใบมะละกอ 100 หรือ 150 มก./มล. และ artemisinin 0.625 - 40 นาโนโมลาร์	-	เสริมฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อมาลาเรีย <i>P. falciparum</i> (13-14)
artesunate	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัดเมทานอลใบมะละกอ 400 มก./กก. ร่วมกับ artesunate ขนาด 5 มก./กก. ทางปาก	5 วัน	เสริมฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อมาลาเรีย <i>P. berghei</i> (15)
artesunic acid	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัดน้ำของใบมะละกอ 50 มก./กก. ร่วมกับ artesunic acid 15 มก./กก. ทางปาก	72 ชม.	ยับยั้งเชื้อมาลาเรีย <i>P. Berghei</i> ในหนูเม้าส์ได้ 81.25% (16)
artesunic acid	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัดน้ำของใบมะละกอ 50 และ 100 มก./กก. ร่วมกับ artesunic acid 15 มก./กก. ทางปาก	72 ชม.	ค่าเฉลี่ยการมีชีวิตรอดของหนูทดลองเพิ่มขึ้น (16)
ยาด้านแบคทีเรีย				
ciprofloxacin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	สารสกัดน้ำของใบมะละกอ 500 มก./กก. หลังจากให้ ciprofloxacin 20 มก./กก. ทางปาก 30 นาที	24 ชม.	ค่า T_{max} และ clearance (CL/F) ของ ciprofloxacin สูงขึ้น (17)
ยาด้านเชื้อรา				
fluconazole	หลอดทดลอง	ยางมะละกอ 0.41 มก. โปรตีน/มล. ร่วมกับ fluconazole 2 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์การยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ <i>Candida albicans</i> (18)

1. เต็ม สมิตินันท์. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. *Carica papaya* L. The world flora online [Internet]. 2023 [cited 2023 June 28]. Available from: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000588009>
3. พร้อมจิต ศรีลัมพ์, รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล, วงศ์สถิต ฉั่วกุล และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัททอมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด; 2535.
4. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Impact of six fruits--banana, guava, mangosteen, pineapple, ripe mango and ripe papaya--on murine hepatic cytochrome P450 activities. *J Appl Toxicol*. 2012;32(12):994-1001. doi: 10.1002/jat.2740.
5. Oga EF, Sekine S, Shitara Y, Horie T. P-glycoprotein mediated efflux in Caco-2 cell monolayers: the influence of herbals on digoxin transport. *J Ethnopharmacol*. 2012;144(3):612-7. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.001.
6. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):1-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.06.039.
7. Chan HT, So LT, Li SW, Siu CW, Lau CP, Tse HF. Effect of herbal consumption on time in therapeutic range of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58(1):87-90. doi: 10.1097/FJC.0b013e31821cd888.
8. Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbò S, Franceschi F, Greco AV, et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(4):451-6.
9. Wiesner A, Gajewska D, Paśko P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements-A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):206. doi: 10.3390/ph14030206.
10. Deiana L, Marini S, Mariotti S. Ingestion of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. *Endocr Pract*. 2012;18(1):98-100. doi: 10.4158/EP11233.CO.
11. Rodrigues M, Alves G, Francisco J, Fortuna A, Falcão A. Herb-drug pharmacokinetic interaction between carica papaya extract and amiodarone in rats. *J Pharm Pharm Sci*. 2014;17(3):302-15. doi: 10.18433/j3559n.

12. Fakeye T, Oladipupo T, Showande O, Ogunremi Y. Effects of coadministration of extract of *Carica papaya* Linn (family Cariaceae) on activity of two oral hypoglycemic agents. Trop J Pharm Res. 2007;6(1):671-8.
13. Lim XY, Chan JSW, Japri N, Lee JC, Tan TYC. *Carica papaya* L. Leaf: A systematic scoping review on biological safety and herb-drug interactions. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:5511221. doi: 10.1155/2021/5511221.
14. Sannella AR, Karioti A, Vincieri FF, Messori L, Maiori G, Severini C, et al. Antiplasmodial activity of papaya leaf decoction and its synergistic effects in combination with artemisinin. Planta Med. 2009;75 - PD37. doi: 10.1055/s-0029-1234516.
15. Oraebosi MI, Good GM. *Carica papaya* augments anti-malarial efficacy of artesunate in *Plasmodium berghei* parasitized mice. Ann Parasitol. 2021;67(2):295-303. doi: 10.17420/ap6702.342.
16. Onaku LO, Attama AA, Okore VC, Tijani AY, Ngene AA, Esimone CO. Antagonistic antimalarial properties of pawpaw leaf aqueous extract in combination with artesunic acid in *Plasmodium berghei*-infected mice. J Vector Borne Dis. 2011;48(2):96-100.
17. Grace EU, Mbang AO, Ngozi OA, Oluwafunke OO, Akpobomen JE. Effect of *Carica papaya* (Linn) aqueous leaf extract on pharmacokinetic profile of ciprofloxacin in rabbits. Trop J Pharm Res. 2017;16(1):127-34.
18. Giordani R, Gachon C, Moulin-Traffort J, Régli P. A synergistic effect of *Carica papaya* latex sap and fluconazole on *Candida albicans* growth. Mycoses. 1997;40(11-12):429-37. doi: 10.1111/j.1439-0507.1997.