

ชื่อพืช	ยอ
ชื่ออื่นๆ	มะตาเสือ ยอบ้าน แยมใหญ่ Indian mulberry, noni
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Morinda citrifolia</i> L.
ชื่อพ้อง	-
ชื่อวงศ์	RUBIACEAE

### ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ยืนต้นสูง 2-6 ม. ใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม รูปวงรี กว้าง 8-15 ซม. ยาว 10-20 ซม. หูใบอยู่ระหว่างโคนก้านใบ ดอกช่อ ออกที่ซอกใบ ฐานดอกอัดกันแน่นเป็นรูปทรงกลม กลีบดอกสีขาว ผลเป็นผลสด เชื่อมติดกันเป็นผลรวม ผิวเป็นตุ่มพอง (1)

### อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

#### 1. ผลของยอต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

##### 1.1 ผลต่อเอนไซม์ Cytochrome P450

น้ำผลยอเมื่อนำมาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ในหลอดทดลอง พบว่า  $IC_{25}$  และ  $IC_{50}$  มีค่าเท่ากับ  $7,717 \pm 50$  และ  $>10,000$  มก./มล. ตามลำดับ ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนมากในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 (2) การศึกษาในหนูแรทต่อการเกิดอันตรกิริยาของน้ำผลยอกับยา phenytoin โดยแบ่งหนูออกเป็น 3 กลุ่มๆ ละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ป้อนน้ำผลยอ ขนาด 5 มล./กก. นาน 7 วัน กลุ่มที่ 3 ป้อน rifampicin ขนาด 50 มก./กก. ซึ่งเป็นยาเพิ่มเอนไซม์ CYP2C9 นาน 7 วัน ในวันที่ 8 ทุกกลุ่มได้รับเหมือนเดิมแต่เพิ่ม phenytoin ขนาด 20 มก./กก. ในทุกกลุ่ม โดยมีระยะเวลาห่างของยาที่ป้อนกับยา phenytoin นาน 30 นาที และเจาะเลือดที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชม. พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำผลยอและตามด้วยยา phenytoin ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (maximum plasma concentration;  $C_{max}$ ), ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the curve; AUC), ค่าครึ่งชีวิตของยา ( $t_{1/2}$ ), และระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time; MRT) ลดลง 3.0, 2.81, 2.86 และ 1.47 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา rifampicin ค่า  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  และ MRT ลดลง 3.02, 2.81, 2.63 และ 2.44 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าผลของน้ำผลยอและ rifampicin เป็นไปในทิศทางเดียวกัน สรุปได้ว่าน้ำผลยออาจมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ในหนูแรท (3)

##### 1.2 ผลยับยั้งเอนไซม์ Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)

การศึกษาแบบสุ่มในหนูแรทเพศผู้และเมียที่มีความดันโลหิตสูง แบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ป้อนน้ำเกลือขนาด 10 มล./กก. กลุ่มที่ 2, 3 และ 4 ป้อน น้ำผลยอขนาด 2.1, 21 และ 210 มก./กก./วัน นาน 1 และ 14 วัน พบว่าน้ำผลยอขนาด 21 มก./กก./วัน ในการศึกษา 1 วัน และขนาด 2.1, 21 มก./กก./วัน ในการศึกษา 14 วัน สามารถยับยั้งเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ซึ่งมีหน้าที่เร่งปฏิกิริยา glucuronidation ในกระบวนการกำจัดยา ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (4)

## 2. ผลของยอต่อยาแผนปัจจุบัน

### 2.1 ผลต่อยาด้านการแข็งตัวของเลือด

#### warfarin

สารสกัดน้ำผลยอโดยการแช่สกัด (maceration) เมื่อนำมาทดสอบในหนูเม้าส์ แบ่งหนูออกเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 8 ตัว กลุ่มที่ 1 ได้รับสารสกัดน้ำผลยอ ขนาด 100 มก./กก. นน.ตัว กลุ่มที่ 2 ได้รับ warfarin 1 มก./กก. นน.ตัว กลุ่มที่ 3 ได้รับสารสกัดน้ำผลยอ ขนาด 100 มก./กก. นน.ตัว ร่วมกับ warfarin 1 มก./กก. นน.ตัว วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน และทำการตรวจวัด bleeding time ด้วยวิธี tail bleeding method และวัด coagulation time ด้วยวิธี capillary pipe method พบว่า กลุ่มที่ 1 bleeding time เพิ่มขึ้นจาก  $52.75 \pm 1.60$  วินาที เป็น  $111.00 \pm 4.45$  วินาที และ coagulation time จาก  $60.00 \pm 4.01$  วินาที เป็น  $101.25 \pm 3.75$  วินาที กลุ่มที่ 2 bleeding time เพิ่มขึ้นจาก  $56.62 \pm 1.71$  วินาที เป็น  $152.88 \pm 5.86$  วินาที และ coagulation time จาก  $60.00 \pm 4.01$  วินาที เป็น  $136.88 \pm 4.43$  วินาที กลุ่มที่ 3 bleeding time เพิ่มขึ้นจาก  $56.00 \pm 1.43$  วินาที เป็น  $236.38 \pm 4.24$  วินาที และ coagulation time จาก  $63.75 \pm 3.75$  วินาที เป็น  $213.75 \pm 8.85$  วินาที จากการศึกษาสรุปได้ว่าการให้สารสกัดน้ำผลยอ ขนาด 100 มก./กก. นน.ตัว ร่วมกับ warfarin 1 มก./กก. นน.ตัว วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน มีผลเสริมฤทธิ์ของยา warfarin โดยเพิ่มระยะเวลาของ bleeding time และ coagulation time ในหนูเม้าส์ ซึ่งจะมีผลให้ระยะเวลาที่เลือดออกนานมากขึ้น และการแข็งตัวของเลือดช้าลง (5)

### 2.2 ผลต่อยากันชัก

#### phenytoin

การศึกษาในหนูแรทต่อการเกิดอันตรกิริยาของน้ำผลยอกับยา phenytoin โดยแบ่งหนูออกเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ป้อนน้ำผลยอ ขนาด 5 มล./กก. นาน 7 วัน กลุ่มที่ 3 ป้อน rifampicin ขนาด 50 มก./กก. ซึ่งเป็นยาเพิ่มเอนไซม์ CYP2C9 นาน 7 วัน ในวันที่ 8 ทุกกลุ่มได้รับเหมือนเดิมแต่เพิ่ม phenytoin ขนาด 20 มก./กก. ละลายร่วมกับ 0.5% sodium carboxymethyl cellulose ในทุกกลุ่ม โดยมีระยะเวลาห่างของยาที่ป้อนกับยา phenytoin นาน 30 นาที และเจาะเลือดที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชม. พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำผลยอและตามด้วยยา phenytoin ค่า  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  และ MRT ลดลง 3.0, 2.81, 2.86 และ 1.47 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา rifampicin ค่า  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  และ MRT ลดลง 3.02, 2.81, 2.63 และ 2.44 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม จากการศึกษาสรุปได้ว่าน้ำผลยอมีผลทำให้ระดับยา phenytoin ในเลือดลดลง (3)

รายงานกรณีศึกษาในเพศชายอายุ 49 ปี ที่เป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุ 27 ปี ได้รับยา phenytoin 600 - 700 มก./วัน มาตลอด ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ ช่วง 2 ปี หลัง ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพราะเริ่มมีอาการชัก ชักประวัตินี้เพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยดื่มน้ำผลยอ 80 - 90 ซีซี วันละ 2 ครั้ง มาตลอด แพทย์ให้ผู้ป่วยงดดื่มน้ำผลยอ นาน 7 วัน รักษาด้วย phenytoin 600 มก./วัน พบว่าระดับยา phenytoin ในกระแสเลือด มีค่าเท่ากับ 25.34 มก./ล. และเมื่องดน้ำผลยอนาน 11 วัน รักษาด้วย phenytoin 500 มก./วัน ระดับยา phenytoin ในกระแสเลือด เพิ่มขึ้นเป็น 33.26 มก./

ล. แพทย์รักษาด้วย phenytoin 500 มก./วัน ต่อมาอีก 2 สัปดาห์ พบว่าระดับยา phenytoin ในกระแสเลือดลดลงเหลือเพียง 17.82 มก./ล. เริ่มมีอาการเดินเซ และมีอาการชัก แพทย์รักษาด้วย phenytoin 500 มก./วัน ร่วมกับ lamotrigene 400 มก./วัน และ lorazepam 3 มก. เมื่อจำเป็น และแพทย์ขอให้ผู้ป่วยงดดื่มน้ำผลไม้ แต่ผู้ป่วยดื่มน้ำผลไม้ลดลง แพทย์จึงต้องรักษาผู้ป่วยด้วยยา phenytoin 500 มก./วัน ร่วมกับ lamotrigene 400 มก./วัน และให้ยากันชัก clobazam (ไม่ได้ระบุขนาด) เพิ่มเติม นาน 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น สามารถควบคุมอาการชักได้จากการศึกษาสรุปได้ว่าน้ำผลไม้มีผลลดระดับยา phenytoin ในเลือด (6)

### 2.3 ผลต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

#### diclofenac

การศึกษาผลของน้ำผลยอต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา diclofenac ในหนูแรทเพศผู้ แบ่งหนูออกเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม (ไม่ได้ป้อนสารใด ๆ) กลุ่มที่ 2 ป้อนน้ำผลยอขนาด 5 มล./กก. นาน 7 วัน ในวันที่ 8 ของการศึกษา กลุ่มที่ 1 ป้อนยาต้านการอักเสบ diclofenac ขนาด 50 มก./กก. กลุ่มที่ 2 ป้อนน้ำผลยอขนาด 5 มล./กก. หลังจากนั้น 30 นาที ตามด้วย diclofenac ขนาด 50 มก./กก. ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากให้ยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำผลยอมีผลทำให้  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  และ MRT ลดลง 1.81, 2.92, 3.80 และ 2.21 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ตามลำดับ จากการศึกษาสรุปได้ว่าน้ำผลยอมีผลทำให้ระดับยา diclofenac ในเลือดลดลง (3)

### 2.4 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

#### methotrexate

การศึกษาผลการต้านเซลล์มะเร็งของสารสกัดผลยอ และยาต้านมะเร็ง methotrexate (MTX) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa cancer cell line) ด้วยวิธี MTT assay และ clonogenic assay พบว่าค่า  $IC_{50}$  ต่อ HeLa cells ของสารสกัดผลยอ และ MTX มีค่าเท่ากับ 8 มก./มล. และ 4.45 มก./มล. ( $IC_{50}$ ) ตามลำดับ และเมื่อทดสอบโดยใช้สารสกัดผลยอความเข้มข้นต่าง ๆ 1.5-30 มก./มล. ร่วมกับ MTX ขนาด 4.45 มก./มล. พบว่าฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งขึ้นกับขนาดความเข้มข้นของสารสกัดผลยอ นอกจากนี้ เมื่อใช้สารสกัดผลยอความเข้มข้น 8 มก./มล. ร่วมกับ MTX ขนาด 4.45 มก./มล. พบว่าการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ คือ เซลล์เกิดการหดตัว มีขนาดเล็กลง และมีรูปร่างกลม ซึ่งแสดงถึงการเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) และความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic) จากการศึกษาสรุปได้ว่าสารสกัดผลยอเสริมฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูกเมื่อใช้ร่วมกับยา MTX และการใช้สารสกัดผลยอร่วมกับยา MTX จะช่วยลดขนาดของยา และความเป็นพิษของยาได้ (7)

#### doxorubicin

การศึกษาในหนูเม้าส์ที่เป็นเนื้องอกในช่องท้อง (Ehrlich ascites tumor) และเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งแบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ป้อนน้ำเกลือ (0.9% NaCl) ขนาด 0.5 มล./หน.ตัว ทางสายยางให้อาหาร กลุ่มที่ 2 ป้อนน้ำผลยอขนาด 0.5 มล./หน.ตัว ทางสายยางให้อาหาร กลุ่มที่ 3 ฉีดยา doxorubicin ขนาด 3 มก./กก เข้าทางช่องท้อง 3 ครั้ง กลุ่มที่ 4 ป้อนน้ำผลยอขนาด 0.5 มล./หน.ตัว ร่วมกับฉีดยา doxorubicin ขนาด 3 มก./กก เข้าทางช่องท้อง 3 ครั้ง นาน 14 วัน และใช้ดัชนีการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferating index) เป็นตัวชี้วัด

พบว่า กลุ่มควบคุม, กลุ่มได้น้ำผลยอ, กลุ่มที่ได้รับยา doxorubicin และ กลุ่มที่ได้น้ำผลยอร่วมกับยา doxorubicin ดัชนีการเพิ่มจำนวนเซลล์เท่ากับ 68, 43, 34 และ 24% ตามลำดับ และขนาดของเซลล์มะเร็งในช่องท้อง มีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ  $30.30 \pm 2.31$ ,  $16.41 \pm 2.38$ ,  $20.29 \pm 1.18$  และ  $17.00 \pm 1.25$  มม. ตามลำดับ จากการศึกษาสรุปได้น้ำผลยอสามารถเสริมฤทธิ์ของยา doxorubicin โดยไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และทำให้ขนาดของเซลล์มะเร็งลดลง (8)

### บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์ CYP3A4 ในการเมแทบอลิทยา
- ควรระมัดระวังในการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ขับออกจากร่างกายโดยปฏิกิริยา glucuronidation ที่เร่งโดยเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase เนื่องจากยามีผลยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว
- ควรระมัดระวังการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือด warfarin เพราะจะไปเสริมฤทธิ์ของยา ทำให้เพิ่มระยะเวลาของ bleeding time และ coagulation time ซึ่งมีผลทำให้เลือดหยุดช้าลง
- ควรระมัดระวังการใช้น้ำผลยอร่วมกับยากันชัก phenytoin เพราะยามีผลทำให้ระดับยาในเลือดลดลง
- ควรระมัดระวังการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาด้านการอักเสบ diclofenac เพราะยามีผลทำให้ระดับยาในเลือดลดลง
- ควรระมัดระวังการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาด้านมะเร็ง methotrexate เพราะยออาจจะเสริมฤทธิ์ยาดังกล่าว
- ควรระมัดระวังการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาด้านมะเร็ง doxorubicin เพราะยออาจจะเสริมฤทธิ์ยาดังกล่าว
- ควรระมัดระวังการใช้น้ำผลยอร่วมกับยาลดความดันโลหิตสูง เพราะน้ำผลยอมีโปแตสเซียมสูง และยาลดความดันโลหิตมีผลข้างเคียงทำให้โปแตสเซียมสูง ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายได้หากใช้ร่วมกัน และไม่ควรรีใช้น้ำผลยอในผู้ป่วยโรคไต (9)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของน้ำผลยอตอเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	น้ำผลยอ	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (2) IC <sub>25</sub> และ IC <sub>50</sub> มีค่าเท่ากับ 7,717 ± 50 และ >10,000 มก./มล. ตามลำดับ
CYP2C9	น้ำผลยอ	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	7 วัน	อาจเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 เนื่องจากมีผลลดระดับยา phenytoin ในเลือดหนูแรท (3)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของน้ำผลยอตอเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
UDP-glucuronosyl-transferase	น้ำคั้นผลยอ ขนาด 21 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	1 วัน	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (4)
	น้ำคั้นผลยอ ขนาด 2.1 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	14 วัน	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (4)
	น้ำคั้นผลยอ ขนาด 21 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	14 วัน	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (4)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของน้ำผลยต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาใน การศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาด้านการแข็งตัวของ เลือด - warfarin	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	สารสกัดน้ำผลย ขนาด 100 มก./กก. นน.ตัว ร่วมกับ warfarin 1 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง	7 วัน	เสริมฤทธิ์ของยา (5)
2. ยากันชัก - phenytoin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	น้ำผลยขนาด 5 มล./ กก. นาน 7 วัน พอ วันที่ 8 ป้อน น้ำผลยขนาด 5 มล./ กก. หลังจากนั้น 30 นาที ตามด้วย phenytoin ขนาด 20 มก./กก.	7 วัน	ลดระดับยา phenytoin ในเลือด (3)
	การศึกษาทางคลินิก case report	น้ำผลย วันละ 80 - 90 มล./ วัน ร่วมกับยา phenytoin 600 - 700 มก./วัน	-	ลดระดับยา phenytoin ในเลือด (6)
3. ยาด้านการอักเสบ - diclofenac	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	น้ำผลยขนาด 5 มล./ กก. นาน 7 วัน วันที่ 8 ป้อนน้ำผลยขนาด 5 มล./กก. หลังจาก นั้น 30 นาที ตามด้วย diclofenac ขนาด 50 มก./กก.	7 วัน	ลดระดับยา diclofenac ในเลือด (3)
4. ยาด้านมะเร็ง - methotrexate (MTX)	หลอดทดลอง เซลล์มะเร็งปาก มดลูก (HeLa cancer cell line)	สารสกัดผลยความ เข้มข้น 8 มก./มล. และ MTX ความ เข้มข้น 4.45 มคก./ มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา methotrexate (7)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาน้ำผลยอตต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาใน การศึกษา	ผลการศึกษา
4. ยาด้านมะเร็ง (ต่อ) - doxorubicin	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	น้ำผลยอนขนาด 0.5 มล./หน.ตัว ร่วมกับฉีด ยา doxorubicin ขนาด 3 มก./กก เข้าทางช่อง ท้อง 3 ครั้ง	14 วัน	เสริมฤทธิ์ของยา doxorubicin (8)

หมายเหตุ: สามารถดูรายละเอียดของยาที่เป็น enzyme substrate-inhibitor-inducer ได้ตาม Link ด้านล่าง  
CYP450 Drug Interactions.(รอฟ้า Link)

ที่มา: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Clinical-Table.aspx>  
<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/main-table.aspx>

#### เอกสารอ้างอิง

1. พร้อมจิต ศรีลัมพ์ รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัท อมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด, 2535:257 หน้า.
2. Engdal S, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res.* 2009;23:906-12. doi: 10.1002/ptr.2750.
3. Chandra H, Veeresham C. Herb - drug interaction of noni juice and *Ginkgo biloba* with phenytoin. *Pharmacogn J.* 2011;2(18):33-41.
4. Mahfoudh AM, Ismail N, Ismail S, Hussin AH. In vitro, ex vivo assessment of *Morinda citrifolia* on drug metabolizing enzymes in spontaneously hypertensive rats. *Pharma Biol.* 2009;47(12):1108-16. doi: 10.3109/13880200903008658.
5. Astuti KW, Larasanty LPF. Combined effects of noni fruit extract (*Morinda citrifolia* L.) and warfarin on bleeding and coagulation time of mice. *Int J Pharm Teach Pract.* 2013;4(4):863-6.
6. Kang Y, Chen M, Lai S. Potentially unsafe herb-drug interactions between a commercial product of noni juice and phenytoin - A case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2015;24:43-6.
7. Bhakti M, Thankamani M. In vitro studies on the synergistic effect of *Morinda citrifolia* L. (noni) and methotrexate on cytotoxicity of Hela cell lines. *Asian J Pharm Clin Res.* 2019;12(4):173-82. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i4.31290.

8. Taşkin EI, Akgün-Dar K, Kapucu A, Osañç E, Doğruman H, Hakan Eraltan H, et al. . Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:542-6. doi: 10.1002/cbf.1604.
9. Mueller BA, Scott MK, Sowinski KM, Prag KA. Noni juice (*Morinda citrifolia*) : Hidden potential for hyperkalemia? *Am J Kidney Dis.* 2000;35(2):310-2.