

ชื่อไทย	หญ้าฝรั่น (1)
ชื่ออื่น ๆ	Crocus, Saffron, Spanish saffron, True saffron (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Crocus sativus</i> L. (2)
ชื่อพ้อง	<i>Crocus autumnalis</i> Sm. <i>Crocus colchiciflorus</i> Reut. ex Maw <i>Crocus officinalis</i> Honck. <i>Crocus orsinii</i> Parl. <i>Crocus pendulus</i> Stokes <i>Crocus sativus</i> subsp. <i>orsinii</i> (Parl.) K.Richt. <i>Crocus sativus</i> var. <i>cashmerianus</i> Royle <i>Crocus sativus</i> var. <i>officinalis</i> L. <i>Crocus sativus</i> var. <i>orsinii</i> (Parl.) Maw <i>Crocus serotinus</i> subsp. <i>serotinus</i> <i>Crocus setifolius</i> Stokes <i>Geanthus autumnalis</i> Raf. <i>Safran officinarum</i> Medik. (2)

ชื่อวงศ์ IRIDACEAE (2)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกอายุหลายปี มีลำต้นใต้ดิน มีหัวคล้ายหัวหอมรูปทรงกลม สูง 15-30 ซม. ใบเดี่ยวรูปดาบ เรียงเป็นกระจุกใกล้ราก ดอกช่อก้านโดด กลีบรวม สีม่วงแดง โคนเชื่อมติดกันเป็นหลอด ยาวประมาณ 10 ซม. ปลายแยกเป็น 6 แฉก รูปวงรี ยอดเกสรตัวเมีย 3 อัน สีแดงเข้ม (1)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของหญ้าฝรั่นต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

การทดสอบผลของสาร safranal และ crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากหญ้าฝรั่นต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9 โดยเป็นการศึกษาแบบ *in-silico* ด้วย 3D-QSAR molecular docking และ pharmacophore mapping studies พบว่าสาร safranal และ crocin สามารถเข้าจับกับ CYP2C9 ได้ดี โดยมีค่า predicted activities เท่ากับ 7.120 และ 7.805 ตามลำดับ (ใช้ kNN-MFA model ในการประเมินค่าดังกล่าว) และมีค่า binding affinity เท่ากับ -5.8 และ -9 กิโลแคลอรี/โมล ตามลำดับ ในขณะที่สารมาตรฐาน co-crystallized compound flurbiprofen มีค่า binding affinity เท่ากับ 8.2 กิโลแคลอรี/โมล จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสาร safranal และ crocin อาจมีผลต่อการทำงานของ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9 เนื่องจากสามารถเข้าจับได้ดี แต่ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (3)

การทดสอบผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP2A, CYP2B, CYP3A, และ CYP2C11 ของสาร safranal และ crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรท โดยกรอกสาร safranal เข้าทางกระเพาะอาหารของหนูแรทในขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน ติดต่อกันนาน 10 วัน หรือฉีดสาร crocin เข้าทางช่องท้องของหนูแรทในขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน ติดต่อกันนาน 9 วัน ซึ่งกลุ่มควบคุมจะได้รับน้ำกระสายยาในรูปแบบเดียวกัน จากนั้นจึงทำการแยกตับหนูออกมาวิเคราะห์ผล ซึ่งพบว่าสาร safranal ขนาด 100 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีน (total protein content) และปริมาณผลรวม CYP (total CYP content) ในไมโครโซมของตับหนู (rat liver microsomes; RLM) เพิ่มขึ้น 149% และ 151% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วน safranal ขนาดอื่น ๆ ไม่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในขณะที่สาร crocin ขนาด 4 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP เพิ่มขึ้น 259% และ 280% ตามลำดับ และขนาด 20 มก./กก. ทำให้เพิ่มขึ้น 278% และ 343% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ที่ขนาด 100 มก./กก. ไม่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงใด ๆ และสาร safranal ทำให้การทำงานของ (metabolic activity) ของ CYP2B, CYP3A, และ CYP2C11 เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะที่ขนาด 100 มก./กก. แต่ไม่มีผลกับการทำงานของ CYP2A ในขณะที่สาร crocin ทำให้การทำงานของ CYP2A, CYP2B, CYP3A, และ CYP2C11 ลดลง โดยเฉพาะที่ขนาด 4 และ 20 มก./กก. แสดงให้เห็นว่าสาร safranal และ crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่ง สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาที่ต้องอาศัยเอนไซม์ดังกล่าวในการกำจัดยาได้ (4)

2. ผลของหญ้าฝรั่งต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ยังไม่มีรายงานในขณะนี้

3. ผลของหญ้าฝรั่งต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

Cisplatin

การทดลองในหนูเมาส์ที่ได้รับการฉีดยาต้านมะเร็ง cisplatin เข้าทางช่องท้องในขนาด 2 มก./กก. เป็นเวลานาน 5 วัน พบว่าการให้สารสกัดจากเกสรหญ้าฝรั่ง (ไม่ระบุชนิดของตัวทำละลาย ขนาด และวิธีการให้) สามารถป้องกันการลดลงของน้ำหนักตัว, ระดับ hemoglobin, และจำนวนเม็ดเลือดขาวจากการได้รับยา cisplatin ได้ นอกจากนี้สารสกัดจากเกสรหญ้าฝรั่งยังช่วยให้อายุของหนูยาวนานขึ้น 3 เท่า เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยา cisplatin เพียงอย่างเดียว (5)

การทดสอบผลของการให้สาร crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่ง ร่วมกับยาต้านมะเร็ง cisplatin โดยทำการทดสอบกับเซลล์มะเร็งปอดชนิด A549 และ SPC-A1 ด้วยวิธี 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay, Flow cytometry, และ Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) การทดสอบเบื้องต้นพบว่าสาร crocin เองก็มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งโดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ และค่าความเข้มข้นของสาร crocin และยา cisplatin ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) ต่อเซลล์ A549 เท่ากับ 4.12 มก./มล. และ 2.14 มก./มล. ตามลำดับ และ

ต่อเซลล์ SPC-A1 เท่ากับ 5.28 มก./มล. และ 3.37 มก./มล. ตามลำดับ การทดสอบให้สาร crocin ร่วมกับ ยา cisplatin โดยแบ่งเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ให้สาร crocin ขนาด 4.12 และ 5.28 มก./มล. กับเซลล์ A549 และ SPC-A1 ตามลำดับ กลุ่มที่ 2 ให้ยา cisplatin ขนาด 2.14 และ 3.37 มก./มล. กับเซลล์ A549 และ SPC-A1 ตามลำดับ กลุ่มที่ 3 ให้ยา cisplatin ขนาด 2.14 มก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 4.12 มก./มล. ในเซลล์ A549 และให้ยา cisplatin ขนาด 3.37 มก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 5.28 มก./มล. ในเซลล์ SPC-A1 กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ไม่ได้รับสารทดสอบใด ๆ และกลุ่มที่ 5 ได้รับความเสียหาย พบว่า การให้ สาร crocin ร่วมกับยา cisplatin สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งปอดทั้ง 2 ชนิดได้แบบ additive effect ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ cell cycle arrest รวมทั้งการกระตุ้นการเกิด apoptosis ผ่าน p53 และ Bax up-regulation และ Bcl-2 down-regulation (6)

การทดสอบผลของการให้ยาต้านมะเร็ง cisplatin ร่วมกับสารสกัด 96% เอทานอลจากเกสรหญ้าฝรั่ง ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งปอดของมนุษย์ชนิด A549 และ QU-DB โดยการทดสอบเบื้องต้น พบว่ายา cisplatin มีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ A549 และ QU-DB ได้ครั้งหนึ่ง (IC_{50}) เท่ากับ 30 และ 45 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ จึงให้ยา cisplatin ขนาด 25 และ 40 ไมโครโมลาร์ ใน การศึกษาลำดับต่อไป โดยให้ยา cisplatin ขนาดดังกล่าวร่วมกับสารสกัด 96% เอทานอลจากเกสรหญ้าฝรั่ง ขนาด 500-5,000 มก./มล. ซึ่งพบว่าการใช้ยา cisplatin ขนาด 25 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับสารสกัดหญ้าฝรั่ง ขนาด 2,000 มก./มล. ในเซลล์ A549 และการใช้ยา cisplatin ขนาด 40 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับสารสกัด หญ้าฝรั่งขนาด 3,000 มก./มล. ในเซลล์ QU-DB สามารถออกฤทธิ์เสริมกันแบบ additive effect โดยการ ให้ยา cisplatin ร่วมกับสารสกัดหญ้าฝรั่งมีผลให้ระดับ reactive oxygen species (ROS) ลดลง และช่วยให้ การเกิด apoptosis ของเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ยา cisplatin เพียง อย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า สารสกัด 96% เอทานอลจากเกสรหญ้าฝรั่งอาจเพิ่มการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง ปอดของยา cisplatin (7)

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องไตของสาร crocetin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรทที่ถูก เหนี่ยวนาให้เกิดมะเร็งของเซลล์ไฟโบรซาร์มา (fibrosarcoma bearing rat) และได้รับยาต้านมะเร็ง cisplatin พบว่าการให้ยา cisplatin ขนาด 6 มก./กก. ร่วมกับสาร crocetin ขนาด 1 และ 2 มก./กก. จะทำให้การเกิด ออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) ลดลง และทำให้เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase และ glutathione-S-transferase มีการ ทำงานเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ สาร crocetin ขนาด 2 มก./กก. ยังทำให้ระดับ blood urea, uric acid และ creatinine ที่เพิ่มขึ้นจากการได้รับยา cisplatin ลดลงด้วย แสดงให้เห็นว่าสาร crocetin อาจช่วยต้านความ เป็นพิษต่อไตของยาต้านมะเร็ง cisplatin ด้วยกลไกในการต้านอนุมูลอิสระ (8)

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องไตของสาร crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรทที่ได้รับยา ต้านมะเร็ง cisplatin โดยแบ่งหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 ได้รับความเสียหาย (normal saline) เข้าทางช่องท้องในขนาด 2 มล. วันละครั้ง ติดต่อกัน 4 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับความเสียหาย cisplatin เข้าทางช่อง ท้องในขนาด 5 มก./กก. เพียงครั้งเดียว กลุ่มที่ 3-5 ได้รับความเสียหาย crocin ขนาด 100, 200 และ 400 มก./กก.

ตามลำดับ โดยการฉีดเข้าทางช่องท้องวันละครั้ง ติดต่อกัน 4 วัน โดยในวันแรกหลังจากได้รับสาร crocin แล้ว 1 ชม. หนูจะได้รับการฉีดยา cisplatin เข้าทางช่องท้องในขนาด 5 มก./กก. เพียงครั้งเดียว ทำการวิเคราะห์ผลเลือดและเนื้อเยื่อไตในวันที่ 5 พบว่าหนูที่ได้รับสาร crocin ทุกกลุ่ม มีระดับ urea และ creatinine ในเลือด รวมทั้งระดับ glucose และ protein ในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา cisplatin เพียงอย่างเดียว โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ การวิเคราะห์เนื้อเยื่อไตพบว่าเนื้อเยื่อบริเวณปลายของท่อไตส่วนต้น (S3 segment of proximal tubules) ของหนูที่ได้รับยา cisplatin เพียงอย่างเดียวเกิดความเสียหายอย่างหนัก แต่ไม่พบความผิดปกติดังกล่าวในหนูที่ได้รับสาร crocin นอกจากนี้ สาร crocin ยังทำให้ระดับ malondialdehyde (MDA) ในเนื้อเยื่อไตลดลง รวมทั้งทำให้ผลรวม thiol groups และระดับ glutathione peroxidase ในเนื้อเยื่อไตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ cisplatin เพียงอย่างเดียว โดยประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้ แสดงให้เห็นว่าสาร crocin จากหญ้าฝรั่นมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและช่วยต้านความเป็นพิษต่อไตของยาต้านมะเร็ง cisplatin ได้ (9-10)

Pemetrexed

การทดสอบผลของการให้สาร crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่น ร่วมกับยาต้านมะเร็ง pemetrexed โดยทำการทดสอบกับเซลล์มะเร็งปอดชนิด A549 และ SPC-A1 ด้วยวิธี 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay, Flow cytometry, และ Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) การทดสอบเบื้องต้นพบว่าสาร crocin มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ และค่าความเข้มข้นของสาร crocin และยา pemetrexed ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) ต่อเซลล์ A549 เท่ากับ 4.12 มก./มล. และ 2.63 มก./มล. ตามลำดับ และต่อเซลล์ SPC-A1 เท่ากับ 5.28 มก./มล. และ 4.71 มก./มล. ตามลำดับ การทดสอบให้สาร crocin ร่วมกับยา pemetrexed โดยแบ่งเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ให้สาร crocin ขนาด 4.12 และ 5.28 มก./มล. กับเซลล์ A549 และ SPC-A1 ตามลำดับ กลุ่มที่ 2 ให้ยา pemetrexed ขนาด 2.63 และ 4.71 มก./มล. กับเซลล์ A549 และ SPC-A1 ตามลำดับ กลุ่มที่ 3 ให้ยา pemetrexed ขนาด 2.63 มก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 4.12 มก./มล. ในเซลล์ A549 และให้ยา pemetrexed ขนาด 4.17 มก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 5.28 มก./มล. ในเซลล์ SPC-A1 กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ไม่ได้รับสารทดสอบใดๆ และกลุ่มที่ 5 ใช้น้ำกระสายยา พบว่าการให้สาร crocin ร่วมกับยา pemetrexed สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งปอดทั้ง 2 ชนิดได้แบบ additive effect ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ cell cycle arrest รวมทั้งการกระตุ้นการเกิด apoptosis ผ่าน p53 และ Bax up-regulation และ Bcl-2 down-regulation (6)

Cyclophosphamide

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องระบบสืบพันธุ์เพศชายของสาร crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่นในหนูแรทที่ได้รับยาต้านมะเร็ง cyclophosphamide โดยแบ่งหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับการฉีดน้ำเกลือ (normal saline) ขนาด 1 มล. เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับการกรอกยา cyclophosphamide ขนาด 15 มก./กก. หนูหนักหนู เข้าทางกระเพาะอาหาร สัปดาห์ละ

1 ครั้ง กลุ่มที่ 3 และ 4 ได้รับการกรอกสาร crocin ขนาด 10 และ 20 มก./กก. หนูหนักหนู ตามลำดับ เข้าทางกระเพาะอาหาร สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ร่วมกับการกรอกยา cyclophosphamide ขนาด 15 มก./กก. เข้าทางกระเพาะอาหาร สัปดาห์ละ 1 ครั้ง กลุ่มที่ 5 ได้รับการกรอกสาร crocin ขนาด 20 มก./กก. ตามลำดับ เข้าทางกระเพาะอาหาร สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ทำการทดสอบนาน 8 สัปดาห์ จากนั้นจึงวิเคราะห์ glutathione redox cycle, คุณภาพของตัวอสุจิ (sperm quality), ฮอโมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างตัวอสุจิ (spermatogenic และ steroidogenesis hormonal axis), การทำงานของเอนไซม์ caspase 3 และวิเคราะห์เนื้อเยื่ออัณฑะ พบว่าการได้รับสาร crocin ช่วยให้ glutathione redox cycle, คุณภาพของตัวอสุจิ, และฮอโมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างตัวอสุจิ อยู่ระดับใกล้เคียงกับค่าปกติ รวมทั้งช่วยลดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ภายในอัณฑะ (testicular apoptosis) ซึ่งสังเกตได้จากเอนไซม์ caspase 3 มีการทำงานลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide เพียงอย่างเดียว โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ และสาร crocin ขนาด 20 มก./กก. ไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติใด ๆ แสดงให้เห็นว่าสาร crocin อาจช่วยต้านความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์เพศชายของยาต้านมะเร็ง cyclophosphamide (11)

3.2 ผลต่อยาด้านเชื้อแบคทีเรีย

Gentamicin

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องไตของสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นในหนูแรทที่ได้รับยาด้านเชื้อแบคทีเรีย gentamicin โดยแบ่งหนูเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มละ 8 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับน้ำเกลือ (normal saline) นาน 5 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับการฉีดยา gentamicin เข้าทางช่องท้องในขนาด 80 มก./กก. หนูหนักหนู/วัน นาน 5 วัน กลุ่มที่ 3 และ 4 ได้รับการป้อนสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 40 และ 80 มก./กก. หนูหนักหนู/วัน ตามลำดับ นาน 10 วัน กลุ่มที่ 5 และ 6 ได้รับการป้อนสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 40 และ 80 มก./กก./วัน ตามลำดับ นาน 10 วัน และได้รับการฉีดยา gentamicin เข้าทางช่องท้องในขนาด 80 มก./กก./วัน โดยเริ่มในวันที่ 6 จากนั้นจึงทำการวิเคราะห์ผลเลือด เนื้อเยื่อไต และปัสสาวะ พบว่ายา gentamicin ทำให้เนื้อเยื่อไตถูกทำลายอย่างรุนแรง ระดับ creatinine และ blood urea nitrogen (BUN) ในเลือดเพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ระดับ malondialdehyde (MDA) ในเนื้อเยื่อไตเพิ่มขึ้น โดยสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 40 มก./กก./วัน ช่วยยับยั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ BUN และช่วยลดการทำลายเนื้อเยื่อไตของยา gentamicin ได้ ในขณะที่สารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 80 มก./กก./วัน สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ creatinine, BUN, และ MDA รวมทั้งยับยั้งการทำลายเนื้อเยื่อไตของยา gentamicin ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.05$, และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ สารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 40 และ 80 มก./กก./วัน ยังไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติใด ๆ กับสัตว์ทดลอง จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นสามารถต้านความเป็นพิษต่อไตของยาด้านเชื้อแบคทีเรีย gentamicin ได้ โดยประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้ (12)

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องไตของสารสกัด 80% เอทานอลจากเกสรตัวเมีย กลีบดอก และใบของหญ้าฝรั่นในหนูแรทที่ได้รับยาด้านเชื้อแบคทีเรีย gentamicin โดยแบ่งหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับการฉีดยาเข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 1 ชม. จะได้รับการกรอกน้ำกลั่นเข้าทาง

กระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 2 ได้รับการฉีดยา gentamicin ขนาด 80 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 1 ชม. จะได้รับการกรอกน้ำกลั่นเข้าทางกระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 3 ได้รับการฉีดยา gentamicin ขนาด 80 มก./กก. ใ้หนูหนักหนู เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 1 ชม. จะได้รับการกรอกสารสกัด 80% เอทานอลจากเกสรตัวเมียของหญ้าฝรั่นขนาด 50 มก./กก. ใ้หนูหนักหนู เข้าทางกระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 4 ได้รับการฉีดยา gentamicin ขนาด 80 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 1 ชม. จะได้รับการกรอกสารสกัด 80% เอทานอลจากกลีบดอกของหญ้าฝรั่นขนาด 250 มก./กก. เข้าทางกระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 5 ได้รับการฉีดยา gentamicin ขนาด 80 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 1 ชม. จะได้รับการกรอกสารสกัด 80% เอทานอลจากใบของหญ้าฝรั่นขนาด 250 มก./กก. เข้าทางกระเพาะอาหาร ทำการทดสอบนาน 14 วัน วิเคราะห์น้ำหนักตัว ผลเลือด ปัสสาวะ ทั้งก่อนและหลังทำการทดลอง จากนั้นจึงพิสูจน์ซาก วิเคราะห์ไตและเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้อง พบว่าสารสกัดทุกชนิดสามารถยับยั้งความเป็นพิษต่อไตของยา gentamicin ได้ แต่สารสกัดจากกลีบดอกให้ผลดีที่สุด โดยทำให้น้ำหนักของตับ (relative liver weight; $p < 0.05$), การกินน้ำ (water intake; $p < 0.05$), ระดับ creatinine ในเลือด ($p < 0.01$), ระดับ urea ในเลือด ($p < 0.01$), ระดับ uric acid ในเลือด ($p < 0.05$), ระดับโปรตีนในปัสสาวะ (urinary protein; $p < 0.01$), ระดับ albumin ในปัสสาวะ ($p < 0.001$), และระดับ malondialdehyde (MDA) ในไต ($p < 0.001$) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งทำให้น้ำหนักตัว ($p < 0.05$), ระดับ creatinine ในปัสสาวะ ($p < 0.01$), creatinine clearance ($p < 0.05$), และระดับ urea ในปัสสาวะ ($p < 0.05$) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา gentamicin เพียงอย่างเดียว การวิเคราะห์ไตและเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องพบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดทั้ง 3 ชนิดเนื้อเยื่อไตได้รับความเสียหายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ gentamicin เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่าสารสกัด 80% เอทานอลจากเกสรตัวเมีย กลีบดอก และใบของหญ้าฝรั่นสามารถต้านความเป็นพิษต่อไตของยาด้านเชื้อแบคทีเรีย gentamicin ได้ (13)

Ceftazidime, Cefoperazone, Cefoxitin, Imipenem

การทดสอบประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ *Streptococcus pyogenes* ZUH1 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ ของการให้สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นร่วมกับยาด้านเชื้อแบคทีเรีย ceftazidime, cefoperazone, cefoxitin, และ imipenem พบว่าเมื่อทำการทดสอบด้วยวิธี disc diffusion assay สารสกัดดอกหญ้าฝรั่นขนาด 20 มก./มล. และยาด้านเชื้อแบคทีเรีย ceftazidime ขนาด 30 มก./มล., cefoperazone ขนาด 75 มก./มล., cefoxitin ขนาด 30 มก./มล., และ imipenem ขนาด 10 มก./มล. มีค่าเส้นผ่าศูนย์กลางที่ยับยั้งเชื้อ (inhibition zone diameter; IZD) เท่ากับ 5.00 ± 0.25 , 26.00 ± 0.25 , 25.00 ± 0.23 , 25.00 ± 0.34 , 34.00 ± 0.23 มม. ตามลำดับ และเมื่อให้สารสกัดดอกหญ้าฝรั่นและยาด้านเชื้อแบคทีเรียในขนาดดังกล่าวร่วมกัน พบว่ามีค่า IZD เท่ากับ 30.00 ± 0.16 , 32.00 ± 0.76 , 33.00 ± 0.24 , และ 36.00 ± 0.55 มม. ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าสารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นอาจเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ *S. pyogenes* ของยาด้านเชื้อแบคทีเรีย ceftazidime, cefoperazone, cefoxitin, และ imipenem ได้ (14)

3.3 ผลต่อยาด้านเชื้อไวรัส

Sofosbuvir

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องความเป็นพิษต่อดวงตาของสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรทที่ได้รับยาต้านเชื้อไวรัส sofosbuvir โดยแบ่งหนูเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 7 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุมได้รับน้ำกลั่น 2 มล. ผ่านทาง orogastric tube กลุ่มที่ 2 ได้รับการกรอกยา sofosbuvir ขนาด 41.1 มก./กก./วัน เข้าทางกระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 3 ได้รับได้รับการกรอกยา sofosbuvir ขนาด 41.1 มก./กก./วัน เข้าทางกระเพาะอาหาร ร่วมกับการกรอกสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งขนาด 80 มก./กก./วัน เข้าทางกระเพาะอาหาร ทำการทดสอบนาน 6 สัปดาห์ จากนั้นจึงพิสูจน์ซาก พบว่ายา sofosbuvir ทำให้ระดับ malondialdehyde (MDA), interleukin-6 (IL-6), และ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) ในจอประสาทตา (retinal) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งทำให้ค่าผลรวมระดับความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ (total antioxidant capacity level) ในจอประสาทตาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการวิเคราะห์เนื้อเยื่อพบว่ายาน sofosbuvir ทำให้โครงสร้างของจอประสาทตาผิดปกติ (disturbed retinal architecture), เกิดการถลอกในชั้นเยื่อที่มีสารสีของจอประสาทตา (detached pigment epithelium), และเกิดช่องว่างระหว่างเซลล์รับแสงในจอประสาทตา (vacuolated photoreceptors) นอกจากนี้ยังทำให้ความหนาของ nuclear layers และจำนวนเซลล์ ganglionic ลดลง รวมทั้งทำให้ระดับ caspase-3, cyclooxygenase-2 (COX-2), และ glial fibrillary acid protein (GFAP) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การให้ร่วมกับสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งช่วยให้ความผิดปกติดังกล่าวลดลง แสดงให้เห็นว่าสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งอาจช่วยลดความเป็นพิษต่อดวงตาจากการได้รับยาด้านเชื้อไวรัส sofosbuvir (15)

3.4 ผลต่อยาบรรเทาปวด

Morphine

การทดสอบผลของการให้ยาบรรเทาอาการปวด morphine ร่วมกับสาร crocin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดด้วยวิธี formalin test โดยแบ่งหนูเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 หนูได้รับการฉีดยาบรรเทาปวด morphine ขนาด 1 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนังบริเวณคอ หลังจากนั้น 20 นาที หนูจะถูกฉีดด้วยสาร formalin ความเข้มข้น 1% ขนาด 50 มคล. เข้าบริเวณฝ่าเท้า (intra-plantar) กลุ่มที่ 2 หนูได้รับการฉีดสาร crocin ขนาด 100 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 30 นาที หนูจะถูกฉีดด้วยสาร formalin กลุ่มที่ 3 หนูได้รับการฉีดสาร crocin ขนาด 100 มก./กก. หลังจากนั้น 10 นาที หนูจะได้รับการฉีดยาบรรเทาปวด morphine ขนาด 1 มก./กก. หลังจากนั้น 20 นาที หนูจะถูกฉีดด้วยสาร formalin การทดสอบเบื้องต้นเพื่อทดสอบฤทธิ์บรรเทาปวดของสาร crocin โดยฉีดสาร crocin ขนาด 25, 50, 100, 200, และ 400 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง จากนั้นจึงเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดด้วยวิธี formalin test พบว่าที่ขนาด 100-400 มก./กก. สาร crocin ออกฤทธิ์บรรเทาปวดโดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ แต่ที่ขนาด 200-400 มก./กก. พบว่าทำให้สัตว์ทดลองมีการเคลื่อนไหว (locomotor activity) ที่ผิดปกติ ดังนั้นจึงเลือกใช้ขนาด 100 มก./กก. ในการทำการทดลองต่อไป ซึ่งจากผลการทดลองพบว่าการให้ร่วมกันในขนาดดังกล่าว สาร crocin สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดของยา morphine ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (16)

3.5 ผลต่อยาต้านพิษ

Naloxone

การทดสอบผลของยา naloxone (เป็น opioid antagonist) ต่อการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของสาร crocin โดยฉีดยา naloxone ขนาด 2 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนังบริเวณคอ หลังจากนั้น 10 นาที หนูจะได้รับการฉีดสาร crocin ขนาด 100 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง (เป็นขนาดที่มีฤทธิ์บรรเทาปวด) และหลังจากนั้น 30 นาที หนูจะถูกฉีดด้วยสาร formalin ความเข้มข้น 1% ขนาด 50 มล. เข้าบริเวณฝ่าเท้า (intra-plantar) พบว่ายา naloxone ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของสาร crocin แสดงให้เห็นว่าสาร crocin ออกฤทธิ์บรรเทาปวดโดยไม่ผ่าน opioid analgesic systems (16)

3.6 ผลต่อยาต้านโรคหัวใจ

Isoproterenol

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องหัวใจของสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรทที่ได้รับยากระตุ้นหัวใจ isoproterenol โดยแบ่งหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ได้รับยา isoproterenol และกลุ่มที่ 3-5 ได้รับสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งขนาด 200, 400, และ 800 มก./กก. ตามลำดับ โดยหนูจะได้รับสารสกัดโดยการป้อน เป็นเวลานาน 30 วัน ส่วนที่กลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับน้ำกลั่น ในระยะเวลาเท่ากัน ในวันที่ 28 และ 29 กลุ่มที่ 2-5 จะได้รับการฉีดยา isoproterenol ขนาด 85 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนัง จำนวน 2 ครั้ง ภายในระยะเวลา 24 ชม. ส่วนกลุ่มที่ 1 ได้รับการฉีดน้ำเกลือ (saline) จากนั้นจึงทำการวิเคราะห์ผลเลือด เนื้อเยื่อหัวใจ และพิสูจน์ซากในวันที่ 30 พบว่ายา isoproterenol ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ โครงสร้างของหัวใจถูกทำลาย ระดับ thiobarbituric acid reactive substances เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ระดับเอนไซม์ creatine kinase-MB, lactate dehydrogenase, superoxide dismutase และ catalase ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งสามารถยับยั้งความผิดปกติดังกล่าวได้ โดยสารสกัดขนาด 400 มก./กก. ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด ซึ่งคาดว่าเกิดจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ แสดงให้เห็นว่าสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่งออกฤทธิ์ปกป้องหัวใจจากความเสียหายของยา isoproterenol ด้วยกลไกในการต้านอนุมูลอิสระ (17)

การทดสอบฤทธิ์ปกป้องหัวใจของสารสกัดน้ำ และสาร safranin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่งในหนูแรทที่ได้รับยากระตุ้นหัวใจ isoproterenol โดยแบ่งหนูเป็น 12 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุมได้รับน้ำเกลือ (normal saline) นาน 9 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับน้ำเกลือนาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับการฉีดยา isoproterenol ขนาด 85 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนัง กลุ่มที่ 3-6 จะได้รับการฉีดสารสกัดน้ำขนาด 20, 40, 80, และ 160 มก./กก./วัน เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับยา isoproterenol กลุ่มที่ 7-9 จะได้รับการฉีดสาร safranin ขนาด 0.025, 0.050, และ 0.075 มล./กก./วัน เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับยา isoproterenol กลุ่มที่ 10 จะได้รับการฉีดสารสกัดน้ำขนาด 160 มก./กก./วัน เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับการฉีดน้ำเกลือ ขนาด 0.3 มล. เข้าใต้ผิวหนัง กลุ่มที่ 11 จะได้รับการฉีดสาร safranin ขนาด 0.075 มล./กก./วัน เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับการฉีดน้ำเกลือ กลุ่มที่ 12 จะได้รับการฉีดวิตามินอี (ไม่ระบุ

ขนาด) เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับยา isoproterenol พบว่ายา isoproterenol ทำให้ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) และ creatine kinase-muscle, brain (CK-MB) ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) และทำให้ระดับ thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) ในหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนกลุ่มที่ได้รับสารสกัดน้ำและสาร safranal ทุกกลุ่มมีระดับ LDH และ CK-MB ในเลือดลดลง รวมทั้งมีการเกิด lipid peroxidation ในกล้ามเนื้อหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา isoproterenol เพียงอย่างเดียว และการวิเคราะห์เนื้อเยื่อหัวใจพบว่า ยา isoproterenol ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับความเสียหาย 75% ในขณะที่สารสกัดน้ำและสาร safranal สามารถลดความเสียหายดังกล่าวได้ โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ แสดงให้เห็นว่า สารสกัดน้ำและสาร safranal จากเกสรหญ้าฝรั่นมีฤทธิ์ปกป้องหัวใจจากความเป็นพิษของยา isoproterenol โดยคาดว่ากลไกในการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระ (18)

3.7 ผลต่อยาต้านอาการซึมเศร้า

Amitriptyline

การทดสอบให้สารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นร่วมกับยาต้านอาการซึมเศร้า amitriptyline ซึ่งมีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวด ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดจากภาวะเส้นประสาทไซอาติกตีบแบบเรื้อรัง (sciatic nerve chronic constriction injury; CCI) โดยให้ยา amitriptyline ขนาด 3 มก./กก. (sub-antinociceptive dose) แบบฉีดเข้าช่องท้อง ร่วมกับให้สารสกัดขนาด 25, 50 และ 100 มก./กก. แบบฉีดเข้าช่องท้อง ติดต่อกันนาน 7 วัน ประเมินสถานะความเจ็บปวดแบบ mechanical allodynia, cold allodynia ซึ่งเป็นอาการปวดจากตัวกระตุ้นที่ปกติไม่ทำให้ปวด และความเจ็บปวดมากกว่าปกติแบบ thermal hyperalgesia ด้วย von Frey test, acetone test และ radiant heat tests ตามลำดับ โดยทำการประเมินที่เวลา 1 วันก่อนการทำ CCI, ในวันที่ 3, 5, และ 7 หลังการทำ CCI พบว่าการให้ยา amitriptyline ร่วมกับสารสกัดน้ำหรือสารสกัดเอทานอลขนาด 50 และ 100 มก./กก. มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดแบบ cold allodynia และ thermal hyperalgesia มากกว่าการให้ยาหรือสารสกัดเพียงอย่างเดียว และมีเพียงการให้ยา amitriptyline ร่วมกับสารสกัดน้ำขนาด 100 มก./กก. เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดแบบ mechanical allodynia จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดในระบบประสาทของยา amitriptyline ได้ (19)

3.8 ผลต่อยาต้านภาวะสมองเสื่อม

Memantine

การทดสอบให้สาร crocins ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเกสรหญ้าฝรั่นร่วมกับยาต้านภาวะความจำเสื่อม memantine ในหนูแรท โดยฉีดสาร crocins ขนาด 5 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง ร่วมกับการฉีดยา memantine ขนาด 3 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง และทำการประเมินผลด้วย novel object-recognition task (NORT) การทดสอบเบื้องต้นโดยให้สาร crocins ขนาด 5, 15, และ 30 มก./กก. แก่หนูแรท พบว่าที่

ขนาด 15 และ 30 มก./กก. สามารถลดความเสื่อมของความจำ (delay-dependent deficits) ได้ แต่ที่ขนาด 5 มก./กก. ไม่มีผล จึงเลือกขนาดดังกล่าวซึ่งเป็น subthreshold dose ในการทดสอบต่อไป และพบว่าการใช้สาร crocins ร่วมกับยา memantine ไม่มีผลต่อพฤติกรรม (performance) แต่ทำให้ delay-dependent deficits ลดลง ในขณะที่การใช้สาร crocins หรือยา memantine เพียงอย่างเดียวไม่สามารถลด delay-dependent deficits ได้ แสดงให้เห็นว่าสาร crocins อาจช่วยลดอาการลืมตามธรรมชาติ (natural forgetting) และอาจช่วยเพิ่มความจำระยะสั้น (recognition memory) นอกจากนี้การใช้สาร crocins ร่วมกับยา memantine อาจช่วยในการรักษาภาวะความจำเสื่อมได้ (20)

บทสรุป

การนำหญ้าฝรั่นมาใช้ส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบของอาหาร โดยใช้เกสรตัวเมียเป็นเครื่องเทศในการปรุงแต่งรสชาติของอาหาร แต่การศึกษาในปัจจุบันพบว่าเกสรหญ้าฝรั่นมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจมากมาย จึงมีการนำมาใช้ในรูปแบบของยา เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งมีจำหน่ายอยู่ตามท้องตลาดและสามารถหาซื้อได้ง่าย อย่างไรก็ตาม จากการสืบค้นข้อมูลข้างต้นพบว่า สารสกัดและสารสำคัญจากหญ้าฝรั่นสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันได้หลายชนิด โดยอาจรบกวนการทำงานของ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9, CYP2A, CYP2B, CYP3A, และ CYP2C11 จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่ต้องอาศัยเอนไซม์ดังกล่าวในการกำจัดยา นอกจากนี้หญ้าฝรั่นอาจเสริมการออกฤทธิ์และลดอาการข้างเคียงของยาต้านมะเร็ง cisplatin, pemetrexed, cyclophosphamide, ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย gentamicin, ceftazidime, cefoperazone, cefoxitin, imipenem, ยาต้านเชื้อไวรัส sofosbuvir, ยาบรรเทาปวด morphine, ยาต้านโรคหัวใจ isoproterenol, ยาต้านอาการซึมเศร้า amitriptyline, และยาต้านภาวะสมองเสื่อม memantine ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว ควรระมัดระวังการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของหญ้าฝรั่น

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษายาสมุนไพรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP2C9	สาร safranal	การศึกษาระบบ <i>in-silico</i> ด้วย 3D-QSAR molecular docking และ pharmacophore mapping studies	-	มีค่า predicted activities เท่ากับ 7.120 และมีค่า binding affinity เท่ากับ -5.8 กิโลแคลอรี/โมล จึงอาจมีผลต่อการทำงานของ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9 เนื่องจากสามารถเข้าจับได้ดี	(3)
	สาร crocin	การศึกษาระบบ <i>in-silico</i> ด้วย 3D-QSAR molecular docking และ pharmacophore mapping studies	-	มีค่า predicted activities เท่ากับ 7.805 และมีค่า binding affinity เท่ากับ -9 กิโลแคลอรี/โมล จึงอาจมีผลต่อการทำงานของ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9 เนื่องจากสามารถเข้าจับได้ดี	(3)
CYP2A	สาร safranal ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	กรอกสาร safranal เข้าทางกระเพาะอาหารของหนูแรท	10 วัน	สาร safranal ขนาด 100 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP ไม่มีโครโมโซมของตับหนูเพิ่มขึ้น 149% และ 151% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีผลกับการทำงานของ CYP2A	(4)
	สาร crocin ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	ฉีดสาร crocin เข้าทางช่องท้องของหนูแรท	9 วัน	สาร crocin ขนาด 4-20 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP เพิ่มขึ้น 259-278% และ 280-343% ตามลำดับ แต่ทำให้การทำงานของ CYP2A ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)
CYP2B	สาร safranal ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	กรอกสาร safranal เข้าทางกระเพาะอาหารของหนูแรท	10 วัน	สาร safranal ขนาด 100 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP ไม่มีโครโมโซมของตับหนูเพิ่มขึ้น 149% และ 151% ตามลำดับ และทำให้การทำงานของ CYP2B เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษายาของหนูสำหรับต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP2B	สาร crocin ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	ฉีดสาร crocin เข้าทางช่องท้องของหนูแรก	9 วัน	สาร crocin ขนาด 4-20 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP เพิ่มขึ้น 259-278% และ 280-343% ตามลำดับ แต่ทำให้การทำงานของ CYP2B ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)
CYP3A	สาร safranin ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	กรอกสาร safranin เข้าทางกระเพาะอาหารของหนูแรก	10 วัน	สาร safranin ขนาด 100 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP ในไมโครโซมของตับหนูเพิ่มขึ้น 149% และ 151% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และทำให้การทำงานของ CYP3A เพิ่มขึ้น	(4)
	สาร crocin ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	ฉีดสาร crocin เข้าทางช่องท้องของหนูแรก	9 วัน	สาร crocin ขนาด 4-20 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP เพิ่มขึ้น 259-278% และ 280-343% ตามลำดับ แต่ทำให้การทำงานของ CYP3A ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)
CYP2C11	สาร safranin ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	กรอกสาร safranin เข้าทางกระเพาะอาหารของหนูแรก	10 วัน	สาร safranin ขนาด 100 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP ในไมโครโซมของตับหนูเพิ่มขึ้น 149% และ 151% ตามลำดับ และทำให้การทำงานของ CYP2C11 เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)
	สาร crocin ขนาด 4, 20, และ 100 มก./กก./วัน	ฉีดสาร crocin เข้าทางช่องท้องของหนูแรก	9 วัน	สาร crocin ขนาด 4-20 มก./กก. ทำให้ปริมาณผลรวมโปรตีนและปริมาณผลรวม CYP เพิ่มขึ้น 259-278% และ 280-343% ตามลำดับ แต่ทำให้การทำงานของ CYP2C11 ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษายาต้านมะเร็งปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
1. ผลต่อต้านมะเร็ง					
Cisplatin	หนูเม้าส์	-	-	การให้สารสกัดจากเกสรหญ้าฝรั่งช่วยป้องกันการลดลงของน้ำหนักตัว ระดับ hemoglobin และจำนวนเม็ดเลือดขาวจากการได้รับยา cisplatin รวมทั้งช่วยให้อายุของหนูยาวนานขึ้น 3 เท่า เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยา cisplatin เพียงอย่างเดียว	(5)
	เซลล์มะเร็งปอดชนิด A549 และ SPC-A1	ให้ยา cisplatin ขนาด 2.14 มคก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 4.12 ในเซลล์ A549 และให้ยา cisplatin ขนาด 3.37 มคก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 5.28 มก./มล. ในเซลล์ SPC-A1	-	สาร crocin เสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งปอดทั้ง 2 ชนิดได้แบบ additive effect คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ cell cycle arrest รวมทั้งการกระตุ้นการเกิด apoptosis ผ่าน p53 และ Bax up-regulation และ Bcl-2 down-regulation	(6)
	เซลล์มะเร็งปอดของมนุษย์ ชนิด A549 และ OU-DB	ให้ยา cisplatin ขนาด 25 และ 40 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับสารสกัด 96% เอทานอล จากเกสรหญ้าฝรั่งขนาด 500-5,000 มคก./มล.	-	การให้ยา cisplatin ขนาด 25 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับสารสกัดหญ้าฝรั่งขนาด 2,000 มคก./มล. ในเซลล์ A549 และการให้ยา cisplatin ขนาด 40 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับสารสกัดหญ้าฝรั่งขนาด 3,000 มคก./มล. ในเซลล์ OU-DB สามารถออกฤทธิ์เสริมกันแบบ additive effect โดยมีผลให้ระดับ reactive oxygen species ลดลง และช่วยป้องกันการเกิด apoptosis ของเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ยา cisplatin เพียงอย่างเดียว	(7)
	หนูแรท	ให้ยา cisplatin ขนาด 6 มก./กก. ร่วมกับสาร crocetin ขนาด 1 และ 2 มก./กก.	-	สาร crocetin ช่วยต้านความเป็นพิษต่อไตของยา cisplatin ด้วยกลไกในการต้านอนุมูลอิสระ โดยทำให้การเกิด lipid peroxidation ลดลง และทำให้เอนไซม์ catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase และ glutathione-S-transferase มีการทำงานเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ สาร crocetin ขนาด 2 มก./กก. ยังช่วยลดระดับ blood urea, uric acid และ creatinine ที่เพิ่มขึ้นจากการได้รับยา cisplatin	(8)

ตารางที่ 2 รายงานผลการรักษาของยาต้านมะเร็งปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
1. ผลต่อต้านมะเร็ง (ต่อ)					
Cisplatin (ต่อ)	หนูแรท	ให้สาร crocin ขนาด 100, 200 และ 400 มก./กก. โดยการศึกษาเข้าทางช่องท้องวันละครั้ง ติดต่อกัน 4 วัน โดยในวันแรกหลังจากได้รับสาร crocin แล้ว 1 ชม. หนูจะได้รับการศึกษา cisplatin เข้าทางช่องท้องในขนาด 5 มก./กก. เพียงครั้งเดียว	5 วัน	สาร crocin ช่วยต้านความเป็นพิษต่อไตของยา cisplatin โดยทำให้ระดับ urea และ creatinine ในเลือดลดลง ทำให้ระดับ glucose และ protein ในปัสสาวะลดลง ทำให้ระดับ malondialdehyde ในเนื้อเยื่อไตลดลง ทำให้ผลรวม thiol groups และระดับ glutathione peroxidase ในเนื้อเยื่อไตเพิ่มขึ้น รวมทั้งช่วยลดความเสียหายของเนื้อเยื่อไตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ cisplatin เพียงอย่างเดียว โดยประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้	(9-10)
Pemetrexed	เซลล์มะเร็งปอดชนิด A549 และ SPC-A1	ให้ยา pemetrexed ขนาด 2.63 มคก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 4.12 ในเซลล์ A549 และให้ยา pemetrexed ขนาด 4.17 มคก./มล. ร่วมกับสาร crocin ขนาด 5.28 มก./มล. ในเซลล์ SPC-A1	-	สาร crocin เสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งปอดทั้ง 2 ชนิดได้แบบ additive effect คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ cell cycle arrest รวมทั้งการกระตุ้นการเกิด apoptosis ผ่าน p53 และ Bax up-regulation และ Bcl-2 down-regulation	(6)
Cyclophosphamide	หนูแรท	กรอกสาร crocin ขนาด 10 และ 20 มก./กก. ตามลำดับ เข้าทางกระเพาะอาหาร สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ร่วมกับการกรอกยา cyclophosphamide ขนาด 15 มก./กก. เข้าทางกระเพาะอาหาร สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	8 สัปดาห์	สาร crocin ช่วยต้านความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์เพศชายของยา cyclophosphamide โดยทำให้ glutathione redox cycle, คุณภาพของตัวอสุจิ, และฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างตัวอสุจิ อยู่ระดับใกล้เคียงกับค่าปกติ รวมทั้งช่วยลดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ภายในอวัยวะ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide เพียงอย่างเดียว ซึ่งประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้	(11)
2. ผลต่อต้านเนื้องอกที่ร้าย					
Gentamicin	หนูแรท	ป้อนสารสกัดน้ำจากเกล็ดหอยฝักรั้วขนาด 40 และ 80 มก./กก./วัน นาน 10 วัน และฉีดยา gentamicin เข้าทางช่องท้องในขนาด 80 มก./กก./วัน โดยเริ่มในวันที่ 6	10 วัน	สารสกัดน้ำจากเกล็ดหอยฝักรั้วเป็นพิษต่อไตของยา gentamicin โดยช่วยยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ creatinine, BUN, และ MDA รวมทั้งยังป้องกันการกลายเนื้องอก ซึ่งประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้	(12)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษายาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
2. ผลต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย (ต่อ)					
Gentamicin (ต่อ)	หนูแรท	ฉีดยา gentamicin ขนาด 80 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง หลังจากรัน 1 ชม. กรอกลำไส้ 80% เอทานอลจากเกร็ดตัวเมีย, กลีบดอก, หรือใบของหญ้าฝรั่น ในขนาด 50, 250, หรือ 250 มก./กก. ตามลำดับ เข้าทางกระเพาะอาหาร	14 วัน	สารสกัดทุกชนิดสามารถยับยั้งความเป็นพิษต่อไตของยา gentamicin ได้ โดยทำให้น้ำหนักของตับ, การกินน้ำ, ระดับ creatinine ในเลือด, ระดับ urea ในเลือด, ระดับ uric acid ในเลือด, ระดับโปรตีนในปัสสาวะ, ระดับ albumin ในปัสสาวะ, และระดับ malondialdehyde ในไตลดลง ทำให้น้ำหนักตัว, ระดับ creatinine ในปัสสาวะ, creatinine clearance, และระดับ urea ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้เนื้อเยื่อไตได้รับความเสียหายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ gentamicin เพียงอย่างเดียว ซึ่งสารสกัดจากกลีบดอกให้ผลดีที่สุด	(13)
Ceftazidime	วิธี disc diffusion assay กับเชื้อ <i>Streptococcus pyogenes</i> ZUH1 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นขนาด 20 มคก./มล. และยา ceftazidime ขนาด 30 มคก./มล.	-	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ <i>S. pyogenes</i> ของยา Ceftazidime โดยทำให้ค่าเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยับยั้งเชื้อ (inhibition zone diameter) เพิ่มขึ้น	(14)
Cefoperazone	วิธี disc diffusion assay กับเชื้อ <i>Streptococcus pyogenes</i> ZUH1 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นขนาด 20 มคก./มล. และยา cefoperazone ขนาด 75 มคก./มล.	-	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ <i>S. pyogenes</i> ของยา cefoperazone โดยทำให้ค่าเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยับยั้งเชื้อ (inhibition zone diameter) เพิ่มขึ้น	(14)
Cefoxitin	วิธี disc diffusion assay กับเชื้อ <i>Streptococcus pyogenes</i> ZUH1 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นขนาด 20 มคก./มล. และยา cefoxitin ขนาด 30 มคก./มล.	-	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ <i>S. pyogenes</i> ของยา cefoxitin โดยทำให้ค่าเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยับยั้งเชื้อ (inhibition zone diameter) เพิ่มขึ้น	(14)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษายาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
2. ผลต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย (ต่อ)					
Imipenem	วิธี disc diffusion assay กับเชื้อ <i>Streptococcus pyogenes</i> ZUH1 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นขนาด 20 มคก./มล. และยา imipenem ขนาด 10 มคก./มล.	-	สารสกัดเมทานอลจากดอกหญ้าฝรั่นเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ <i>S. pyogenes</i> ของยา imipenem โดยทำให้ค่าเส้นผ่าศูนย์กลางที่ยับยั้งเชื้อ (inhibition zone diameter) เพิ่มขึ้น	(14)
3. ผลต่อต้านเชื้อไวรัส					
Sofosbuvir	หนูแรท	กรอกยา sofosbuvir ขนาด 41.1 มก./กก./วัน เข้าทางกระเพาะอาหาร ร่วมกับกรอกสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 80 มก./กก./วัน เข้าทางกระเพาะอาหาร	6 สัปดาห์	สารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นช่วยลดความเป็นพิษต่อดวงตาจากการได้รับยา sofosbuvir	(15)
4. ผลต่อยาบรรเทาปวด					
Morphine	หนูแรท	ฉีดสาร crocin ขนาด 100 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 10 นาที ฉีดยาบรรเทาปวด morphine ขนาด 1 มก./กก. เข้าได้ผิวหนังบริเวณคอ และหลังจากนั้น 20 นาที ฉีดด้วยสาร formalin ความเข้มข้น 1% ขนาด 50 มคล. เข้าบริเวณฝ่าเท้า	30 นาที	สาร crocin เพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดของยา morphine เมื่อให้ร่วมกัน	(16)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษายาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
5 ผลต่อต้านพิษ					
Naloxone	หนูแรท	ฉีดยา naloxone ขนาด 2 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนังบริเวณคอ หลังจากนั้น 10 นาที ฉีดสาร crocin ขนาด 100 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง และหลังจากนั้น 30 นาที ฉีดด้วยสาร formalin ความเข้มข้น 1% ขนาด 50 มล. เข้าบริเวณฝ่าเท้า	40 นาที	ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของสาร crocin ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสาร crocin ออกฤทธิ์บรรเทาปวดโดยไม่ผ่าน opioid analgesic systems	(16)
6. ผลต่อยารักษาโรคหัวใจ					
Isoproterenol	หนูแรท	ป้อนสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าผึ้งขนาด 200, 400, และ 800 มก./กก. เป็นเวลานาน 30 วัน และในวันที่ 28 และ 29 จะได้รับการฉีดยา isoproterenol ขนาด 85 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนัง จำนวน 2 ครั้ง ภายในระยะเวลา 24 ชม.	30 วัน	สารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าผึ้งออกฤทธิ์ปกป้องหัวใจจากความเป็นพิษของยา isoproterenol ด้วยกลไกในการต้านอนุมูลอิสระ โดยสารสกัดขนาด 400 มก./กก. ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด	(17)
	หนูแรท	ฉีดสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าผึ้งขนาด 20, 40, 80, และ 160 มก./กก./วัน เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับการฉีดยา isoproterenol ขนาด 85 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนัง	9 วัน	สารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าผึ้งออกฤทธิ์ปกป้องหัวใจจากความเป็นพิษของยา isoproterenol ด้วยกลไกในการต้านอนุมูลอิสระ โดยประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้	(18)
	หนูแรท	ฉีดสาร safirnal ขนาด 0.025, 0.050, และ 0.075 มล./กก./วัน เข้าทางช่อง เป็นเวลานาน 9 วัน โดยในวันที่ 8 และ 9 จะได้รับการฉีดยา isoproterenol ขนาด 85 มก./กก. เข้าใต้ผิวหนัง	9 วัน	สาร safirnal ออกฤทธิ์ปกป้องหัวใจจากความเป็นพิษของยา isoproterenol ด้วยกลไกในการต้านอนุมูลอิสระ โดยประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดที่ให้	(18)

ตารางที่ 2 รายงานผลการรักษาของยาต้านซึมเศร้า (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการรักษา	เอกสารอ้างอิง
7. ผลต่อยาต้านอาการซึมเศร้า					
Amitriptyline	หนูแรท	ฉีดยา amitriptyline ขนาด 3 มก./กก. เข้าช่องท้อง ร่วมกับฉีดสารสกัดเอทานอลหรือสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นขนาด 25, 50 และ 100 มก./กก. เข้าช่องท้อง	7 วัน	สารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำจากเกสรหญ้าฝรั่นเพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดในระบบประสาทของยา amitriptyline โดยสารสกัดขนาด 50 และ 100 มก./กก. มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดแบบ cold allodynia และ thermal hyperalgesia มากกว่าการให้ยาหรือสารสกัดเพียงอย่างเดียว และสารสกัดน้ำขนาด 100 มก./กก. มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดแบบ mechanical allodynia	(19)
8. ผลต่อยาต้านอาการสมองเสื่อม					
Memantine	หนูแรท	ฉีดสาร crocins ขนาด 5 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง ร่วมกับฉีดยา memantine ขนาด 3 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง	-	สาร crocins เพิ่มประสิทธิภาพของยา memantine โดยการใช้สาร crocins ร่วมกับยา memantine ไม่มีผลต่อ performance แต่ทำให้ delay-dependent deficits ลดลง	(20)

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุญยะประภัศร และอรนุช โชคชัยเจริญพร, บรรณาธิการ. สมุนไพร..ไม้พื้นบ้าน (5). กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชนจำกัด; 2543.
2. *Crocus sativus* L. World Flora Online. [Internet]. 2012 [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000788844>.
3. Ganaie MA, Samad A, Ansari MN, Khan TH, Alam P, Ahamad SR. Phytochemical screening and *in-silico* investigation of crocin and safranal, constituents of saffron for their cytochrome P450 2C9 enzyme activity. IJPRAS. 2017;6(1):1-14.
4. Dvořáková G, Nosková K, Juřica J, Turjap M, Zendulka O. Can bioactive compounds of *Crocus sativus* L. influence the metabolic activity of selected CYP enzymes in the rat? *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 4):S453-8. doi: 10.33549/physiolres.933203.
5. Nair SC, Salomi MJ, Panikkar B, Panikkar KR. Modulatory effects of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in mice. *J Ethnopharmacol*. 1991;31(1):75-83. doi: 10.1016/0378-8741(91)90146-5.
6. Chen S, Zhao S, Wang X, Zhang L, Jiang E, Gu Y, et al. Crocin inhibits cell proliferation and enhances cisplatin and pemetrexed chemosensitivity in lung cancer cells. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(6):775-83. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.11.03.
7. Mokhtari Z, Seyedhashemi E, Eftekhari M, Ghasemi S, Sabouri A, Abbaszadeh-Goudarzi K, et al. Enhancement of cisplatin-induced apoptosis by saffron in human lung cancer cells. *J Trace Elem Med Biol*. 2023;79:127229. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127229.
8. Jagadeeswaran R, Thirunavukkarasu C, Babu E, Sakthisekaran D. Effect of crocetin against cisplatin induced nephrotoxicity in fibrosarcoma bearing rats with reference to antioxidant enzymes and lipid peroxidation. *Biomedicine*. 2000;20(4):275-81.
9. Naghizadeh B, Boroushaki MT, Vahdati Mashhadian N, Mansouri MT. Protective effects of crocin against cisplatin-induced acute renal failure and oxidative stress in rats. *Iran Biomed J*. 2008;12(2):93-100.
10. Naghizadeh B, Mansouri SM, Mashhadian NV. Crocin attenuates cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):2650-5. doi: 10.1016/j.fct.2010.06.035.
11. Potnuri AG, Allakonda L, Lahkar M. Crocin attenuates cyclophosphamide induced testicular toxicity by preserving glutathione redox system. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:174-80. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.068.

12. Ajami M, Eghtesadi S, Pazoki-Toroudi H, Habibey R, Ebrahimi SA. Effect of *Crocus sativus* on gentamicin induced nephrotoxicity. *Biol Res.* 2010;43(1):83-90.
13. Ouahhoud S, Bencheikh N, Khoulati A, Kadda S, Mamri S, Ziani A, et al. *Crocus sativus* L. stigmas, tepals, and leaves ameliorate gentamicin-induced renal toxicity: A biochemical and histopathological study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:7127037. doi: 10.1155/2022/7127037.
14. Abdel-Shafi S, Al-Mohammadi AR, Hamdi S, Moustafa AH, Enan G. Biological characterization and inhibition of *Streptococcus pyogenes* ZUH1 causing chronic cystitis by *Crocus sativus* methanol extract, bee honey alone or in combination with antibiotics: An *in vitro* study. *Molecules.* 2019;24(16):2903. doi: 10.3390/molecules24162903.
15. Elseady WS, Keshk WA, Negm WA, Elkhalawany W, Elhanafy H, Ibrahim MAA, et al. Saffron extract attenuates sofosbuvir-induced retinal neurodegeneration in albino rat. *Anat Rec (Hoboken).* 2023;306(2):422-36. doi: 10.1002/ar.24942.
16. Tamaddonfard E, Hamzeh-Gooshchi N. Effect of crocin on the morphine-induced antinociception in the formalin test in rats. *Phytother Res.* 2010;24(3):410-3. doi: 10.1002/ptr.2965.
17. Sachdeva J, Tanwar V, Golechha M, Siddiqui KM, Nag TC, Ray R, et al. *Crocus sativus* L. (saffron) attenuates isoproterenol-induced myocardial injury via preserving cardiac functions and strengthening antioxidant defense system. *Exp Toxicol Pathol.* 2012;64(6):557-64. doi: 10.1016/j.etp.2010.11.013.
18. Mehdizadeh R, Parizadeh MR, Khooei AR, Mehri S, Hosseinzadeh H. Cardioprotective effect of saffron extract and safranal in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(1):56-63.
19. Amin B, Hosseini S, Hosseinzadeh H. Enhancement of antinociceptive effect by co-administration of amitriptyline and *Crocus sativus* in a rat model of neuropathic pain. *Iran J Pharm Res.* 2017;16(1):187-200.
20. Pitsikas N, Tarantilis PA. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L. crocins and their combination with memantine on recognition memory in rats. *Behav Pharmacol.* 2018;29(5):400-12. doi: 10.1097/FBP.0000000000000380.