

บทความพื้นวิชา

Review Article

ผู้ป่วยตัวเหลืองจากการกินยาสมุนไพรจีน

Hepatotoxicity by Cassia Siamea Lamk, Leguminosae

บุษบา ยิ้มขลิบ พ.บ.*

กลุ่มงานผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลราชวิถี

กรุงเทพมหานคร

Busaba Yimkhlib M.D.

Out Patient Department, Rajvithi Hospital

Bangkok, Thailand

บทนำ

การใช้พืชสมุนไพรเป็นยา หรืออาหารเสริมมีมาแต่โบราณทั่วโลก ต่อมาได้มีการค้นพบวิธีสกัดสารที่เป็นตัวออกฤทธิ์ จึงสามารถระบุได้ว่าพืชชนิดใดมีสารที่ออกฤทธิ์รักษาโรคต่าง ๆ ได้ ยาในปัจจุบันหลายขนานมีวิวัฒนาการมาจากสารต้นตอเหล่านั้น ประมาณร้อยละ 80 ของประชากรโลกยังต้องพึ่งยาสมุนไพรเพื่อรักษาอาการเจ็บป่วย และการใช้พืชสมุนไพรรักษาโรคต่าง ๆ เริ่มกลับมาได้รับความนิยมมากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่มีปัญหาสถานภาพทางเศรษฐกิจหรือจากอิทธิพลทางวัฒนธรรม รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรัง เช่น AIDS โรค rheumatoid arthritis โรคมะเร็งเป็นต้น

สารออกฤทธิ์ในพืชสมุนไพรที่ค้นพบในปัจจุบันมีมากมาย เช่น น้ำมันระเหยต่าง ๆ resins alkaloids (มีฤทธิ์กระตุ้นหรือกดประสาทส่วนกลาง) เช่น pyrrolizidine พบว่ามีพิษต่อตับ glycosides เช่น anthroquinones, saponins, cyanophores, lactone glycosides ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นผนังลำไส้ใหญ่พบมี steroid activity อยู่ด้วยและบางรายยังพบว่าทำให้เกิด hemolysis ได้ สมุนไพรหลายชนิดยังพิสูจน์ไม่ได้ว่ามีสารออกฤทธิ์ใดบ้าง จึงอาจพบ

อาการที่เกิดจากผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) ได้ประปราย ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดอาการเหล่านั้นได้แก่ วิธีการผลิตที่แตกต่างกันในแต่ละคราว ท้องถิ่นที่ทำการผลิต ฤดูกาลเพาะปลูก วิธีการเก็บเกี่ยว วิธีการเก็บสะสมวัตถุดิบที่นำมาใช้ผลิต ความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ การปนเปื้อนของสารเคมีอื่น ๆ วิธีการบริหารยา เช่น การทา การกิน การใช้อย่างร่วมกันหลาย ๆ อย่าง เป็นต้น

การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาหรือสารเคมี เป็นได้ตั้งแต่อาการเล็กน้อยจนถึงแก่ชีวิต เกิดได้กับทุกระบบอวัยวะของร่างกาย ได้แก่การแพ้เล็กน้อยจนถึง anaphylactic shock ซึ่งใช้เวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมง อาการที่เกิดอาจใช้เวลาเป็นวันหรือสัปดาห์ เช่น blood dyscrasia, nephrotoxic effects, hepatotoxic effects เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายหายจากอาการต่าง ๆ กลับเป็นปกติได้ บางรายไม่สามารถกลับมาปกติอย่างเดิม การวินิจฉัยที่แน่นอนลงไปทำได้ยาก มักจะสรุปว่าเป็นการตั้งข้อสังเกตที่น่าจะเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านั้น ไม่สามารถพิสูจน์ได้ การวินิจฉัยอาศัยประมวลจากประวัติการใช้ยา อาการที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา อาการ

แสดง การเปลี่ยนแปลงของผลเลือด บัสสาวะจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการตรวจพิเศษอื่น ๆ

อาการที่เกิดจากผลโดยตรงของยาเรียกว่า predictable or dose dependent adverse reactions เกิดจาก overdose, toxicity หรือ side effect ของยาในคนปกติทั่วไป ส่วนที่เกิดในคนบางคนโดยไม่ขึ้นกับขนาดของยาเรียกว่า unpredictable or idiosyncratic or dose independent adverse reactions เนื่องจากปัจจัยหลาย ๆ อย่างเช่น genetic factor การใช้ยาลายชนิดร่วมกัน การตอบสนองที่ไม่ปกติของร่างกายเฉพาะบุคคล familial factor เพศหญิงเป็นมากกว่าเพศชาย สูงอายุเป็นมากกว่าคนทั่วไป โดยมีสมมุติฐานพยาธิกำเนิดจาก immunologic mechanism เกิดการหลั่ง mediators จาก mast cells หลาย ๆ ตัว เช่น histamine, serotonin, leukotriens, interleukins, tumour necrosis factor β (TNF- β) intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) เป็นต้น ทำให้เกิดอาการและพยาธิสภาพของอวัยวะในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย นอกจากนั้น mediators ต่าง ๆ ยังถูกกระตุ้นให้หลั่งจาก mast cells โดยตรงได้จาก nonimmunologic mechanisms

สมุนไพรชนิดหนึ่งอาจทำให้เกิดอาการได้หลายแบบ เช่นอาการทั่วไป ได้แก่ ใช้หนาวสั่น ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ปวดหลัง ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง หรืออาการเฉพาะระบบอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่

อาการทางระบบทางเดินอาหาร ตั้งแต่การระคายเคืองเยื่อในปาก คอเกิดอาการเสียงแหบจากการอักเสบในกล่องเสียง หรือหายใจลำบากในรายที่เป็นรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ถ่ายมีมูกเลือด ปวดท้อง และ systemic toxicity เช่นการเป็นพิษต่อตับ

ระบบทางเดินปัสสาวะ อาจพบการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากการสะสมของสารที่เกิดจาก hemolysis, oxalate crystals จาก metabolite ของสมุนไพรบางชนิด เกิด

ไตวายได้

ระบบทางโลหิต เกิดเนื่องจาก hemolysis hemagglutination ในรายที่รุนแรงมีผลให้เกิดไตวายได้

ระบบหัวใจและหลอดเลือด สมุนไพรบางตัวใช้รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยมีสาร glycosides (digitalis like compounds) ในขนาดที่มากเกินไปจะทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อาการทางหัวใจ เช่น atrioventricular block, bradycardia, hyperkalemia hypotension

ระบบหายใจ มักเกิดจาก hypersensitivity เป็นปฏิกิริยาภูมิแพ้ เกิดอาการจาม ไอ หอบ รายที่รุนแรงเกิด laryngeal edema, pleural effusion, pneumonia, pulmonary edema เป็นต้น

ระบบประสาท สมุนไพรหลายชนิดมีฤทธิ์ระงับประสาท บางชนิดกระตุ้นประสาท จึงนำมาใช้เพื่อช่วยการนอนหลับ ระงับอาการปวด ในขนาดที่มากเกินไปบางรายเกิดอาการชักจาก hypoxia ซึ่งเป็นผลจาก depressive effect ฤทธิ์ของการกระตุ้นประสาทส่วนกลางทำให้เกิดประสาทหลอน การกระตุ้น autonomic nervous system จะพบ tachyarrhythmia, hypertension ใช้สูง dilated pupils ปากแห้ง flushed skin ท้องอืด urinary retention คลื่นไส้ อาเจียน ชักและ hypotension ผลจาก cholinergic stimulation จะเกิดอาการไอ หอบจาก bronchoconstriction hypotonia, weakness, decreased tendon reflexes, fasciculations, motor paralysis

ระบบผิวหนังและตา เกิดการระคายเคืองเฉพาะที่ ผื่นคัน urticaria, angioedema ผิวหนังอักเสบ เนื่องจาก hypersensitivity reactions บางรายรุนแรงเกิด severe hemorrhagic rashes ได้

การรักษา ได้แก่การให้คำแนะนำปรึกษาให้กำลังใจ อธิบายให้เข้าใจถึงอาการข้างเคียงที่เกิดจากผลของสมุนไพร

ไพร่นั้น ๆ ซึ่งเกิดได้ในคนบางคนที่มีการตอบสนองที่แตกต่างกัน ราย acute poisoning ให้การรักษาโดย removal วิธีต่าง ๆ เช่น ล้างท้อง ทำให้อาเจียน หรือการทำให้สารออกฤทธิ์เจือจางลง เช่น การดื่มนม การใช้ antidotes เช่น activated charcoal การเร่งการขับถ่าย เช่น การใช้ยาระบาย ยา diuretics เป็นต้น ส่วนที่สำคัญอีกประการคือ supportive care ที่จะช่วยชีวิตผู้ป่วย เช่น การดูแลเรื่อง air way, ventilation, cardiovascular status, control of seizures, body temperature และการรักษาตามอาการของระบบอวัยวะต่าง ๆ เช่น dialysis ในราย renal failure exchange transfusion ในราย severe hemolysis เป็นต้น

ตัวอย่างผู้ป่วย 1 ราย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 68 ปี อาชีพ แม่บ้าน
อาการสำคัญ ลื่นชา เบื่ออาหาร ปากแห้ง ท้องอืด
ท้องผูก นอนไม่หลับ 2 สัปดาห์

ประวัติปัจจุบัน นอนไม่หลับ ท้องผูก เป็นประจำมานาน จึงซื้อยาสมุนไพรขี้เหล็ก เป็นแคปซูลมารับประทานก่อนนอนวันละ 2 เม็ด ทุกวันประมาณ 2 เดือน เกิดมีอาการลื่นชา เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย จึงหยุดยาประมาณ 2 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล สังเกตมีตัวเหลือง ตาเหลือง มีอาการท้องอืด ท้องผูก ไม่ปวดท้อง ไม่อาเจียน ไม่มีไข้ ไม่คันตามตัวและนอนไม่หลับ

ประวัติอดีต แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ

ประวัติยา ไม่ได้กินยาอื่น ๆ ไม่เคยแพ้ยา

ประวัติส่วนตัว ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่

การตรวจร่างกาย

Vital signs BT 37°C PR 70/min, RR 16/min,
BP 140/90 mm/Hg general appearance good

conscious, look anxious, deep jaundice, not pale, no edema

E, ENT icteric sclera, normal oral mucosa and pharynx, normal thyroid

Lung clear

Heart PMI 5th ICS, MCL, normal S₁, S₂, no murmur

Abdomen no ascites, soft, not tender, no hepatosplenomegaly

Lymph nodes not palpable

Extremities no pitting edema, no purpura or echymosis, no skin lesion

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC Hb 12.0 gm/dl, Hct 35%, WBC 5,200 cells/cumm, N 65%, L 32%, E 3% platelet 320,000/cumm

UA Spgr 1.020, WBC, RBC - negative, protein - negative, sugar - negative, bile 2+, urobilinogen - negative

Renal function normal

LFT total protein 7.4 gm/dl, albumin 4.1 gm/dl, globulin 7.3 gm/dl, total bilirubin 15.05 mg/dl, direct bilirubin 11.55 mg/dl, SGOT 1,420 U/L, SGPT 1,134 U/L, alk phosphatase 196 U/L

Upper abdomen ultrasonography normal liver, gall bladder, pancreas, kidneys

Viral serology HBsAg - negative, AntiHBs negative

Follow up LFT 3 สัปดาห์ต่อมา total bilirubin 2.22 mg/dl, direct bilirubin 1.41 mg/dl, SGOT 48 U/L, SGPT 46 U/L alk phosphatase 92 U/L

LFT 2 เดือนต่อมา total bilirubin 0.7 mg/dl direct

bilirubin 0.24 mg/dl, SGOT 25 U/L, SGPT 13 U/L, alk phosphatase 91 U/L

การวินิจฉัย Acute hepatitis

การดำเนินโรค ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการให้ยา
 ประคับประคองตามอาการ เช่น ยาช่วยบรรเทา
 อาการท้องอืด เบื่ออาหาร ท้องผูก นอนไม่หลับ
 อาการต่าง ๆ ทุเลาลง ผู้ป่วยสบายขึ้น จนกลับ
 เป็นปกติ

Medicinal

Acetaminophen, INH,

CCl₄, Tetracycline,

steroids

II norganic

Metals

Ferrous salts, copper salts

Metalloids

Inorganic arsenicals

Hydrazine derivatives

Methylhydrazine

Iodides

วิจารณ์

สารเคมีหรือยาที่ทำอันตรายต่อตับ ซึ่งเกิดเป็นพิษ
 โดยตรง โดยขึ้นกับขนาดของ toxin เรียกว่า true, pre-
 dictable, intrinsic or dose dependent hepatotoxins
 ถ้าเป็นการตอบสนองที่ไม่ปกติของร่างกายเฉพาะบุคคล
 โดยไม่ขึ้นกับขนาดของยา เรียกว่า Idiosyncrasy depen-
 dent hepatotoxins สารที่พบในสมุนไพรที่มีรายงานเกิด
 เป็นพิษต่อตับ ได้แก่ albitocin, cycasin, lantana, ngai-
 one, nutmeg, pyrrolizidine, alkaloids (ใน cycad nut)
 safole, tannic acid เป็นต้นและพบในพืชเห็ดราอีกหลาย
 ชนิด รวมทั้งแร่ธาตุ สารเคมีต่าง ๆ แบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ
 ดังนี้

Types of agents	Examples
I Organic	
Natural	
Plant products	Tannic acid
Mycotoxins	
Macro	Mushroom toxins
Micro	Aflatoxins
Bacterial	Diphtheria toxin
Animal	Hornet venom
Synthetic	
Nonmedicinal	Tetrachloroethane

การเกิดพิษจากสมุนไพรธรรมชาติ มักจะเกิดจาก
 การใช้เป็นยาพื้นบ้านหรือเป็นวัฒนธรรมบริโภคพืชผัก
 ประจำถิ่น มีบางเหตุการณ์เกิดจากอุบัติเหตุหรือจากการ
 ปนเปื้อนสารพิษในอาหาร ตัวอย่างที่เกิดจากการใช้ยา
 พบได้ประมาณร้อยละ 2 และ 1 ใน 4 ของ fulminant
 hepatic failure มักเกิดในเวลา 3 เดือนหลังเริ่มมีอาการ
 ความรุนแรงของการอักเสบขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างเช่น
 ขนาดของสารพิษ วิธีการใช้ยา ระยะเวลา ประสิทธิภาพ
 ในการดูดซึมยา สารอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม โรคที่เกิดขึ้นในขณะ
 ใช้ยา เช่น hepatitis A, B, C, genetics สภาวะแวดล้อม
 เป็นต้น

การกำจัดยาที่กินเข้าไปโดยขึ้นกับประสิทธิภาพ
 ของ drug metabolising enzymes, intrinsic clearance,
 liver blood flow และ plasma protein binding ca-
 pacity ที่ liver cell มีกระบวนการ drug metabolism
 และเกิด toxic metabolites โดย cytochrome P 450
 systems of haemoproteins ที่ endoplasmic reticulum
 ซึ่ง P 450S ในปัจจุบันพบแล้วมากกว่า 50 ชนิด แต่ละ
 P 450 peotein จะมี gene code อยู่เฉพาะตัวต่างกัน
 และมี substrate binding site ต่อยาแต่ละอย่างต่างกัน
 จึงเป็นสาเหตุของ idiosyncratic reactions ของยาต่าง ๆ
 การเป็นพิษต่อตับมีได้หลายแบบ เช่น cytotoxic,
 cholestatic หรือ vascular injury เป็นต้น cytotoxic in-

jury จะพบพยาธิสภาพในลักษณะ necrosis, steatosis และ degeneration of hepatocytes การเกิดพิษจาก intrinsic toxins มักจะเกิด cytotoxic injury ส่วนพวก drug induced idiosyncratic hepatotoxin มักจะเกิด cholestatic หรือ cytotoxic หรือทั้งสองอย่าง

พยาธิสภาพแบบ necrosis and cell death จะพบการทำลาย cell membrane เกิด debris ส่วน apoptosis เกิดการทำลายที่ nucleus มีการหดตัวของ cell เป็น fragments of cells เกิดการรวมตัวของ chromatin เป็น acidophilic bodies การตายของ cell ดับมี 2 ลักษณะ คือ zonal และ nonzonal ถ้าการตายของ cell กระจายทั่ว ๆ ไปก็เรียก nonzonal necrosis ซึ่งในรายที่เป็นมากก็จะพบการรวมตัวคล้ายกับ zonal necrosis ได้

zonal necrosis ยังแบ่งเป็น peripheral, middle และ central ขึ้นกับตำแหน่งที่อยู่ใกล้หรือไกลจาก sinusoidal vein พวก intrinsic hepatotoxins มักจะพบ zonal necrosis ส่วน idiosyncratic hepatotoxins มักจะเป็น nonzonal necrosis กระจายทั่วไปหรือเป็นหย่อมเล็ก ๆ หรือเป็นบริเวณกว้าง การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิของตับมีความจำเพาะกับสารพิษแต่ละชนิดและ species ของสัตว์ที่ได้รับยา

steatosis หรือ fatty liver เกิดเนื่องจากการสะสม fat droplets ใน cytoplasm ของ hepatocyte มีทั้งขนาด droplets เล็กและใหญ่

cholestatic injury จะพบการเปลี่ยนแปลงที่ตับเกิด bile casts ใน canaliculi โดยเกิด parenchymal injury หรือไม่ก็ได้ หรือมีการอักเสบที่ bile canaliculi จนกระทั่ง bile duct ถูกทำลายไป

chronic hepatic injury เป็นการอักเสบของตับ ซึ่งบางรายเกิดจาก autoimmune response ตรวจพบ serologic markers เช่น antinuclear antibodies, antismooth muscle antibodies และพบ hyperglobulinemia

ผลเลือดอาจพบ aminotransferase สูงตั้งแต่ 5-20 เท่า หรือ 50 เท่าในบางราย พบการเปลี่ยนแปลงที่ตับมี cell lymphocyte, plasma cell, eosinophilsแทรกอยู่บริเวณ portal และ periportal area ซึ่งการอักเสบเรื้อรังมีผลทำให้เกิด cirrhosis ภายหลังได้

นอกจาก parenchymal lesion ยังเกิด vascular injury ได้เช่น blockage of efferent blood flow, hepatic vein thrombosis, hemorrhagic necrosis, veno-occlusive diseases เนื่องจากมีการอักเสบบริเวณรอบ ๆ เส้นเลือดเกิด necrosis และ fibrosis ตามมา

การเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงต่อเนื่องท้ายสุด คือ hepatocellular adenoma, carcinoma, angiosarcoma ซึ่งมีรายงานเกี่ยวเนื่องกับการใช้ contraceptive steroids ในบางราย

ผู้ป่วยรายนี้รับประทานสมุนไพรชื่อเห็ก ซึ่งมีชื่อสามัญว่า Cassod tree, Thai copper pod ชื่อทางพฤกษศาสตร์ Cassia Siamea Lamk, Leguminosae สรรพคุณ ดอก ใช้เป็นยานอนหลับ ลดความดันโลหิต

ใบอ่อน ดอกตูม เป็นยาระบาย ขับปัสสาวะ
แก้ระดูขาว แก้นิ่ว

แก่น แก้ไข้ ทำให้นอนหลับ รักษาการโรค

ใบอ่อนและแก่น มีสาร anthraquinone
หลายชนิด

ผู้ป่วยเกิดอาการตัวเหลือง ตาเหลืองหลังจากรับประทานนานประมาณ 2 เดือน วินิจฉัยจากผลเลือดมี bilirubin สูง aminotransferase สูงเกิน 20 เท่า ไม่พบพยาธิสภาพที่ตับจากการตรวจ ultrasound และไม่ได้ทำ biopsy เพื่อการตรวจทาง histology จึงใช้การประมวลจากประวัติ การตรวจร่างกาย ผลทางห้องปฏิบัติการ ตั้งข้อสังเกตว่าน่าจะเกิดจากการกินสมุนไพร ซึ่งไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามีสารออกฤทธิ์ชนิดใดบ้างและมีพิษต่ออวัยวะใด การรักษาทำโดยให้คำอธิบาย แนะนำ ให้กำลังใจแก่

ผู้ป่วย ให้ยาบรรเทาอาการทั่ว ๆ ไป เช่น ท้องอืด ท้องผูก เบื่ออาหาร นอนไม่หลับและผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นในระยะ เวลาไม่นาน

เอกสารอ้างอิง

1. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA 1992 ; 268, 2845 - 57.
2. Roy P, Leslie C.G, Paul A.G,C. Raymond Z. Allergic diseases Diagnosis and Management 4th ed J.B. Lippincott Company 1993 ; 395 - 421.
3. Lester MH, Michael WS, James FW. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose 3rd ed Winchester W.B. Saunders Company 1998 ; 149 - 74.
4. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System 9th ed Blackwell Scientific Publications 1993 ; 322 - 56.
5. Lewis RG, Neal EF, Neal AL, Richard SW, Mary AH, Robert SH. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 6th ed Appleton & Lange Stanford Connecticut 1998 ; 221 - 41.
6. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver (2nd ed Lippincott) Williams & Wilkins 1999 ; 427 - 56.
7. Eric WM. Hazards of Medications 2nd ed J.B. Lippincott Company 1978 : 297 - 350.
8. สมุนไพรสวนสิริรุกชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล บริษัทบุญรอดบริวเวอรี่ จำกัด จัดพิมพ์ เนื่องในวโรกาสเฉลิมพระชนมพรรษาครบ 5 รอบ สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์พระบรมราชินีนาถ อมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด สิงหาคม 2535.