

ผลของยาสมุนไพรแก้ปวดต่อค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ที่มีภาวะความเครียด

ปิยะพร ทรจักร์¹ จินตนา จุลทัศน์¹ อนุชิตา วงษ์จันทร์¹ อรอนงค์ หล้าสา¹ ศิริประภา มุลลา²

¹สาขาวิชาการแพทย์แผนไทย คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี

²โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลดอนกลอย อำเภอเมือง จังหวัดยโสธร

Received: June 8, 2021

Revised: October 6, 2021

Accepted: November 13, 2021

บทคัดย่อ

ความเครียดเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดความไม่สมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติ การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของตำรับยาสมุนไพรแก้ปวดต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในสภาวะที่มีความเครียดโดยการตรวจวัดความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ในอาสาสมัครที่มีความเครียดระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง โดยมีอาสาสมัครจำนวน 60 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม จำนวนกลุ่มละ 30 คน ประกอบด้วยกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับการสุ่มยาสมุนไพรแก้ปวด อาสาสมัครในแต่ละกลุ่มจะได้รับการสุ่มยาเป็นเวลา 30 นาที ร่วมกับการได้รับการกระตุ้นความเครียดด้วยวิธี mental arithmetic task จากนั้นเปรียบเทียบค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงก่อนการสุ่มยา หลังการสุ่มยาทันที และหลังการสุ่มยา 10 นาที จากการศึกษาพบว่า หลังจากอาสาสมัครได้รับการสุ่มยาสมุนไพรแก้ปวดมีค่า low frequency (LF) ลดลงและแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) เช่นเดียวกับค่าสัดส่วน low frequency/high frequency ratio (LF/HF ratio) ที่ลดลงทั้งภายหลังจากการสุ่มยาทันทีและหลังการสุ่มยา 10 นาที (p -value < 0.05) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่า LF และค่า LF/HF ratio ระหว่างการวัดผลทันทีและหลังการสุ่มยา 10 นาที (p -value > 0.05) การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่า ตำรับยาสมุนไพรแก้ปวดมีผลในการเปลี่ยนแปลงค่าความแปรปรวนของอัตราเต้นของหัวใจในผู้ที่มีสภาวะความเครียด โดยลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกซึ่งเป็นระบบประสาทอัตโนมัติที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วเมื่อร่างกายมีความเครียดหรือความตื่นตัว

คำสำคัญ: ตำรับยาสมุนไพรแก้ปวด ความเครียด ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ การสุ่มด้วยไอน้ำ

ผู้นิพนธ์ประสานงาน:

ปิยะพร ทรจักร์

สาขาวิชาการแพทย์แผนไทย

คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี

2 ถนนราชธานี ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี 34000

อีเมล: piyaporn.t@ubru.ac.th

Effects of Lom-Pa-Kang Steam Inhalation on heart rate variability in people with stress

Piyaporn Thorajake¹, Jintana Junlatat¹, Anuchita Wongjun¹, Onanong Lasa¹, Siriprapa Moonta²

¹Program of Thai Traditional Medicine, Faculty of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ubon Ratchathani Rajabhat University

²Don Kloi of Tambon Health Promoting Hospital, Mueang Yasothon, Yasothon

Abstract

Stress is one of the factors that cause imbalances in the autonomic nervous system. The purpose of this research was to study the effects of Lom-Pa-Kang Steam Inhalation (LPKSI) on the autonomic nervous system function in stressful conditions by measuring heart rate variability among participants with moderate to severe stress levels. The 60 participants were divided into two groups of 30 people, consisting of control and LPKSI groups. The participants in each group received 30-minute of treatments combined with stress stimulation by using mental arithmetic tasks. The heart rate variability was measured and compared during the period of pre-treatment, immediately after treatment, and after 10 minutes of treatment. The study found that after the participants inhaled LPKSI, the low frequency (LF) value decreased and significantly different from the control group (p -value < 0.05). In addition, the low frequency/high frequency ratio (LF/HF ratio) decreased immediately after treatment and 10 minutes after the treatment group (p -value < 0.05). However, no difference was found in LF value and LF/HF ratio between immediate results and 10 minutes after treatment (p -value > 0.05). This study demonstrated that LPKSI was effective in altering the heart rate variability of the participants under stressful conditions. It decreased the activity of the sympathetic nervous system, and the autonomic nervous system was involved in stimulating the heart to beat faster when the body is stressed or excited.

Keywords: Lom-Pa-Kang Steam Inhalation, stress, heart rate variability, steam inhalation

Corresponding Author:

Piyaporn Thorajake

Program of Thai Traditional Medicine, Faculty of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ubon Ratchathani Rajabhat University, 2 Ratchathani Road, Mueang Ubon Ratchathani District, Ubon Ratchathani, 34000, Thailand.

E-mail: piyaporn.t@ubru.ac.th

บทนำ

ความเครียดและความวิตกกังวลเป็นภาวะความกดดันที่เกิดขึ้นกับบุคคล และเกิดจากสภาวะแวดล้อมภายนอก ส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อความเครียดทางด้านจิตใจ เช่น คิดมาก สับสน ขาดสมาธิ และทำให้มีความสนใจลดลง เป็นต้น ส่งผลต่อด้านร่างกาย เช่น ทำให้ความถี่ของคลื่นสมองเพิ่มขึ้น ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อตึงตัวมากกว่าปกติ อัตราการใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น การหายใจถี่ขึ้น ความดันโลหิตสูงขึ้น และอัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้น เป็นต้น ซึ่งการทำงานทั้งทางด้านจิตใจและร่างกายไม่สามารถแยกออกจากกันได้เรียกว่า จิตสรีรวิทยา (psychophysiology) ความเครียดเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางด้านสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับสมดุลของ autonomic nervous system (ระบบประสาทอัตโนมัติ) 2 ระบบ คือ sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system ในภาวะปกติ sympathetic nervous system จะทำงานเมื่อเข้าสู่ภาวะเคร่งเครียดเป็นการเตรียมความพร้อมของร่างกาย เมื่อรับรู้ถึงภาวะอันตรายที่เข้ามา sympathetic nervous system จะหลั่งสารสื่อประสาท epinephrine และสารสื่อประสาท norepinephrine ออกมากระตุ้นการทำงานของหัวใจให้เต้นเร็วและแรงขึ้นเมื่อร่างกายมีความเครียดหรือตื่นเต้น และเมื่อรับรู้ถึงอันตรายผ่านพ้นไปแล้ว parasympathetic nervous system จะหลั่งสารสื่อประสาท acetylcholine ออกมาเพื่อลดอัตราการเต้นของหัวใจลง¹

ในปัจจุบันมีวิธีการประเมินการทำงานของ autonomic nervous system ด้วยการวัดค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability: HRV) ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและมีประสิทธิภาพในการประเมินปัจจัยทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ² HRV เป็นค่าที่บ่งบอกถึงสภาวะการทำงานของ sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system ต่อช่วงระยะเวลาระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจในแต่ละครั้ง

(R-R interval) การวิเคราะห์ HRV ในรูปแบบความถี่ (frequency domain) ใช้หลักการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจที่แตกต่างกันในด้านความเร็วและความถี่ของ sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system โดย sympathetic nervous system มีกระบวนการทำงานช้าทำให้ความถี่ที่วัดได้อยู่ในช่วงความถี่ต่ำ (low frequency: LF) 0.04 ถึง 0.15 เฮิรตซ์ parasympathetic nervous system มีกระบวนการทำงานที่เร็วทำให้ความถี่ที่วัดได้อยู่ในช่วงที่สูง (high frequency: HF) 0.15 ถึง 0.4 เฮิรตซ์ และค่าสัดส่วนความถี่ต่ำ/ความถี่สูง (LH/HF ratio) แสดงถึงความสมดุลของ sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system หาก LH/HF ratio มีค่าต่ำแสดงถึงภาวะการทำงานของ parasympathetic nervous system ที่มีมากกว่า sympathetic nervous system และหาก LH/HF ratio มีค่าสูง แสดงถึงภาวะการทำงานของ sympathetic nervous system ที่มีมากกว่า parasympathetic nervous system จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ที่มีความเครียดสะสมเป็นประจำจะทำให้การทำงานของ sympathetic nervous system มีค่ามากกว่า parasympathetic nervous system ตลอดเวลา และนำไปสู่ปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตสูง ไมเกรน และอาการปวดศีรษะจากความเครียด เป็นต้น³

ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะจากความเครียด (tension-type headache) จะมีอาการปวดบริเวณขมับ หน้าผาก กลางศีรษะหรือท้ายทอยทั้ง 2 ข้าง อาจมีอาการในช่วงหลังตื่นนอนตอนเช้า และอาจมีอาการปวดศีรษะข้างเดียว ปวดตุบๆ ที่ขมับคล้ายไมเกรน ซึ่งอาจพบร่วมกันได้⁴ ทางการแพทย์แผนไทยได้อธิบายสาเหตุของการเกิดโรคไมเกรนและอาการปวดศีรษะจากความเครียดว่าเกิดจากความผิดปกติของธาตุลมในร่างกาย เรียกว่า “โรคลมปะกัง หรือ

สันนิบาตลมปะกัง” เป็นลมชนิดหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะมาก อาจปวดข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ บางตำรากล่าวไว้ว่ามีเป็นเวลาเช้า ผู้ป่วยอาจมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น ตาพร่า วิงเวียน อาเจียน⁵ การรักษาโรคลมปะกังตามคัมภีร์ชวดาร มีตำรับยาที่ใช้ในการรักษาโรคลมปะกังคือ ยาสุมลมปะกัง กล่าวไว้ว่า “ยานัตถุลมปะกัง พระตำราหลวงเป็นยาสุมเอาชิงสด 1 พลูแก่ 1 ผักเสี้ยนผี 1 กายาน 1 อบเชย 1 สมุแก่ปวดศีรษะ”⁶ การบริหารยาด้วยการสูมทาง การแพทย์แผนไทย เป็นหลักการใช้น้ำร้อนในการ กระตุ้นให้น้ำมันหอมระเหยที่อยู่ในสมุนไพรระเหย ออกมา และอาศัยไอร้อนขึ้นที่ได้จากไอน้ำร้อน เป็นตัวพาน้ำมันหอมระเหยจากสมุนไพรเข้าสู่ระบบ ทางเดินหายใจผ่านทางเยื่อบุโพรงจมูกสู่ประสาทรับกลิ่น และเข้าสู่สมอง หรือซึมผ่านถุงลมปอด สู่หลอดเลือดฝอย และเข้าสู่ระบบเลือดไหลเวียน ซึ่งเป็นวิธีการบริหารยา ที่ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าการบริหารยาทางการแพทย์แผนไทย ในการรักษาโรคลมปะกังด้วยวิธีการอื่น⁷

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นพบว่า จึง มีฤทธิ์ต้านการอาเจียนในสัตว์ทดลอง⁸ และหลังจาก รับประทานขิงปริมาณ 100 mg/Kg เป็นเวลา 2 ชั่วโมง สามารถลดความดันโลหิต รวมทั้งสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate: HR)⁹ พลู มีฤทธิ์ในการ ลด HR และค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (mean arterial pressure) ในหนูแรท¹⁰ ผักเสี้ยนผี รสร้อนขม เมล็ด และรากมีสรรพคุณขับน้ำเหลืองเสีย แก้เลือดออก ตามไรฟัน กระตุ้นหัวใจ แก้ลมอัมพฤกษ์ กายาน รสหอมสุขุม บำรุงดวงจิต แก้อ่อนเพลีย บำรุงธาตุ ใช้ปรุงยานัตถุ แก้วปวดศีรษะ ใช้เป็นยาแก้ลมประสาท ช่วยให้ผ่อนคลาย บรรเทาความเครียด ความวิตกกังวล และความกังวลใจ ทาง การแพทย์แผนไทยใช้ในการรักษา อาการปวดท้อง ปวดศีรษะ และแก้คลื่นไส้ อาเจียน¹¹

การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ผลของตำรับยาสุมลมปะกังต่อความแปรปรวนของ อัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ที่มีภาวะความเครียดอยู่ใน ระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ที่ได้รับการประเมิน

จากแบบประเมินระดับความเครียดสวนปรุง (Suanprung stress test-20: SPST-20)¹² จำนวน 60 คน เพื่อเป็นแนวทางการลดภาวะความเครียด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่นำไปสู่อาการปวดศีรษะจาก ความเครียดด้วยศาสตร์การแพทย์แผนไทย และเป็น แนวทางในการเลือกใช้ตำรับยาการแพทย์แผนไทย ในการดูแลสุขภาพต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของตำรับยาสุมลมปะกังต่อผู้ที่มี ภาวะความเครียดในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ต่อความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ

วิธีการศึกษา

การวิจัยในครั้งนี้แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม จำนวนกลุ่มละ 30 คน ประกอบด้วยกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่มที่ได้รับตำรับยา สุมลมปะกัง โดยการแบ่งกลุ่มเป็นการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง แบบชั้นภูมิ (stratified random sampling) จากผู้ที่มี อายุอยู่ในช่วง 20-25 ปี มีภาวะความเครียดในระดับ ปานกลางถึงระดับรุนแรงที่ได้รับการประเมินจาก แบบประเมิน SPST-20 ไม่มีโรคประจำตัว และ มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาในครั้งนี้อ้างอิงขนาดตัวอย่างจาก สูตรการคำนวณที่อิงการกระจายตัวของข้อมูลแบบ noncentral t-distribution โดยกำหนดค่าระดับ ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (standardized difference) อยู่ในระดับน้อย ($0.1 < \delta < 0.3$) และค่าอำนาจจำแนก (power) ที่ 90% กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างที่กลุ่มละ 30 คน^{13,14}

ข้อพิจารณาจริยธรรม

การศึกษานี้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์

มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี เลขที่ HE621007
ลงวันที่ 3 มีนาคม 2563

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าศึกษา (inclusion criteria)

มีอายุอยู่ในช่วง 20-25 ปี ไม่จำกัดเพศ มีความเครียดอยู่ในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง จากการประเมินด้วย SPST-20 และยินดีเข้าร่วมโครงการ ไม่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการรับกลิ่น ไม่มีประวัติการแพ้กลิ่นหรือแพ้สมุนไพร ไม่มีโรคประจำตัว ไม่ได้รับประทานยาที่ส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง หรือระบบประสาทอัตโนมัติ หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด ค่าความดันโลหิตค่าบนไม่เกินกว่า 140 mmHg และค่าความดันโลหิตค่าล่างไม่เกินกว่า 90 mmHg

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

อาสาสมัครแสดงความประสงค์ขอลงตัว ออกจากการวิจัย มีปัญหาในการสูดดมกลิ่นระหว่างการทดลอง มีอาการคัดจมูก หรือติดเชื้ทางเดินหายใจ หรืออักเสบของโพรงจมูก มีค่าความดันโลหิตค่าบนมากกว่า 140 mmHg และค่าความดันโลหิตค่าล่างมากกว่า 90 mmHg

การกระตุ้นให้เกิดความเครียดโดยใช้คณิตศาสตร์ทางจิต (mental arithmetic task: MAT)¹⁵

อาสาสมัครจะได้รับการกระตุ้นความเครียด โดยการใช้ MAT ด้วยโปรแกรม Kraepelin Test (version NES-Studio 1.5.7) โดยให้อาสาสมัครทำการบวกเลขที่แสดงในโปรแกรมและเลือกตอบ เฉพาะตัวเลขในหลักหน่วยไปเรื่อยๆ เป็นเวลา 30 นาที

การเตรียมวัสดุและวิธีการสูดดมตำรับยาลมประก้ง

1. จัดเตรียมห้องสำหรับการสูดดมยา ขนาด กว้าง 3 เมตร ยาว 3 เมตร และควบคุมอุณหภูมิห้องที่ 24-26 องศาเซลเซียส
2. วางหม้อสุมยาบนโต๊ะที่มีความสูง 75 เซนติเมตร และห่างตัวอาสาสมัคร 30 เซนติเมตร
3. เติมน้ำกลั่นปริมาณ 500 มิลลิลิตร ลงในหม้อสุมยา และต้มน้ำอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที
4. นำใส่สมุนไพรในตำรับยาสุมลมประก้ง ประกอบด้วย ชิงสด (*Zingiber officinale* Roscoe) 5 กรัม พลูสด (*Piper betle* L.) 5 กรัม ผักเสี้ยนผีแห้ง (*Cleome viscosa* L.) 5 กรัม กำยาน (*Styrax tonkinensis* Craib ex Hartwich) 4 กรัม และอบเชย (*Cinnamomum iners* Reinw. Ex Blume) 5 กรัม ลงในหม้อสุมยา และให้อาสาสมัครสูดดมด้วยวิธีการหายใจแบบปกติ

การเตรียมอาสาสมัครก่อนการทดลอง

อาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการนัดมาที่ห้องวิจัยทางคลินิกคณะแพทยศาสตร์และแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี คณะผู้วิจัยชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย บันทึกข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ประเมินภาวะความเครียด จากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการทดสอบการแพ้สมุนไพรเบื้องต้นโดยการสูดดม เป็นเวลา 30 นาที และประเมินอาการแพ้เบื้องต้น ได้แก่ ปวดศีรษะ วิงเวียน หน้ามืด หายใจลำบาก คัน การเปลี่ยนแปลงของสีผิว และการเกิดผื่น หากไม่มีอาการดังกล่าวอาสาสมัครจะได้รับการนัดหมายเพื่อเข้ารับการสูดดมครั้งต่อไป โดยเว้นระยะเวลาน้อยกว่า 7 วัน และแนะนำวิธีการเตรียมตัวก่อนการทดลองคือ พักผ่อนให้เพียงพอก่อนการทดลองอย่างน้อย 6 ชั่วโมง รับประทานอาหารให้เรียบร้อยก่อนการทดลองอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน เช่น ชา กาแฟ

เครื่องตีมีชูกำลังก่อนทำการทดลองอย่างน้อย 3 ชั่วโมง
ไม่ตีมีเครื่องตีที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ก่อน
ทำการทดลองอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ไม่ใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี
ส่วนผสมของน้ำหอมในวันที่ทำการทดลอง เช่น
น้ำหอม โลชั่น ครีม และสเปรย์ฉีดผม เป็นต้น

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบประเมินระดับความเครียดสวนปรงู (SPST-20)¹² เป็นการประเมินเกี่ยวกับเหตุการณ์
ที่ผ่านมาในระยะเวลา 6 เดือน ที่เกิดขึ้นกับอาสาสมัคร
และอาสาสมัครมีความรู้สึกอย่างไรกับเหตุการณ์นั้น
จำนวน 20 ข้อ รวม 100 คะแนน โดยคะแนนรวมที่ได้
จะถูกนำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง
ในการศึกษาเมื่อมีคะแนนรวมดังนี้ คะแนนรวมมีค่า
อยู่ระหว่าง 24-41 หมายถึง มีความเครียดในระดับ
ปานกลาง คะแนนรวมมีค่าอยู่ระหว่าง 42-61 หมายถึง
มีความเครียดในระดับสูง และคะแนนรวมมีค่ามากกว่า
62 ขึ้นไป หมายถึง มีความเครียดอยู่ในระดับรุนแรง

2. การวัดความดันโลหิต (blood pressure)
โดยใช้เครื่อง automatic blood pressure monitor
รุ่น Omron HEM-7121 (Omron Healthcare Co.
Ltd., Japan) ในการบันทึกค่าความดันโลหิตขณะ
หัวใจบีบตัว (systolic blood pressure: SBP) และ
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood
pressure: DBP)

3. การวัดการทำงานของระบบประสาท
อัตโนมัติและสภาวะความเครียด โดยการตรวจวัด
ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจด้วยเครื่อง
autonomic nervous system function assessment
รุ่น SA-3000P (Medicore Inc., Korea) ในการบันทึก
ค่า LF, HF และ LF/HF ratio

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ก่อนทำการทดลองอาสาสมัครจะได้รับการ
การตรวจวัดความดันโลหิต และการซักประวัติ (อาการ
ผิดปกติเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ ประวัติการตีมี

เครื่องตีมีคาเฟอีนเป็นส่วนประกอบ ประวัติการตีมี
เครื่องตีมีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ การใช้ผลิตภัณฑ์
ที่มีส่วนผสมของน้ำหอม)

2. อาสาสมัครจะได้รับการนั่งพัก 10 นาที
จากนั้นจะได้รับการตรวจวัดความดันโลหิตและวัด
ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจก่อนการ
ทดลอง (T1)

3. หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการสุ่มยา
โดยให้อาสาสมัครนั่งบนเก้าอี้ที่มีพนักพิง อยู่ในท่าที่สบาย
และสูดลมหายใจตามปกติ กลุ่มที่ 1 (กลุ่มควบคุม)
อาสาสมัครจะได้รับการสุ่มด้วยน้ำกลั่นร่วมกับการ
กระตุ้นความเครียดด้วยโปรแกรม Kraepelin Test
เป็นเวลา 30 นาที กลุ่มที่ 2 (กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา)
อาสาสมัครจะได้รับการสุ่มยาดาร์ยามลปะกั้ง ร่วมกับ
การกระตุ้นความเครียดด้วยโปรแกรม Kraepelin
Test เป็นเวลา 30 นาที

4. หลังจากอาสาสมัครได้รับการสุ่มยา
ร่วมกับการกระตุ้นความเครียดด้วยด้วยโปรแกรม
Kraepelin Test เป็นเวลา 30 นาทีแล้ว อาสาสมัคร
จะได้รับการตรวจวัดความดันโลหิต และการวัดความ
แปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจหลังการทดลอง
ทันที (T2)

5. อาสาสมัครจะได้รับการนั่งพักอีก 10 นาที
จากนั้นจะได้รับการตรวจวัดความดันโลหิต และการวัด
ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (T3) อีกครั้ง

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. สถิติพรรณนาได้ถูกนำมาใช้ในการ
วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ
อายุ โดยนำเสนอในรูปแบบของร้อยละ

2. สถิติเชิงอนุมานจะถูกนำมาวิเคราะห์ด้วย
โปรแกรม IBM SPSS Statistics Base Version 20
ได้แก่ ค่า SBP, DBP, LF, HF และ LF/HF ratio
โดยนำเสนอในรูปแบบของ mean±SD และทำการ
เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ paired sample t-test
เปรียบเทียบค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของ

หัวใจภายในกลุ่ม และ independent t-test เปรียบเทียบค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสุ่มลปะกักับกลุ่มควบคุม โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐาน	เพศ	จำนวน	(ร้อยละ)	อายุ	จำนวน	(ร้อยละ)
กลุ่มควบคุม (n=30)	เพศหญิง	26 คน	(86.67)	อายุ 20 ปี	3 คน	(10.00)
	เพศชาย	4 คน	(13.33)	อายุ 21 ปี	13 คน	(43.33)
				อายุ 22 ปี	14 คน	(46.67)
กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา (n=30)	เพศหญิง	26 คน	(86.67)	อายุ 20 ปี	6 คน	(20.00)
	เพศชาย	4 คน	(13.33)	อายุ 21 ปี	14 คน	(46.67)
				อายุ 22 ปี	9 คน	(30.00)
				อายุ 23 ปี	1 คน	(3.33)
อาสาสมัครทั้งหมด (n=60)	เพศหญิง	52 คน	(86.67)	อายุ 20 ปี	9 คน	(15.00)
	เพศชาย	8 คน	(13.33)	อายุ 21 ปี	27 คน	(45.00)
				อายุ 22 ปี	23 คน	(38.33)
				อายุ 23 ปี	1 คน	(1.67)

2. ผลของตำรับยาสุ่มลปะกัต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตและค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ

จากการศึกษาผลของตำรับยาสุ่มลปะกัต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตพบว่า ตำรับยาสุ่มลปะกัไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (p -value > 0.05) ทั้งในค่า SBP และค่า DBP เมื่อเปรียบเทียบกันภายในกลุ่ม และระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา และผลของตำรับยาสุ่มลปะกัต่อค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ จากการประเมินด้วยค่า HF, LF และ LF/HF ratio มีการเปลี่ยนแปลงดังนี้

ผลตำรับยาสุ่มลปะกัต่อค่า LF พบว่า ก่อนการสุ่มยามีค่า LF เท่ากับ 6.38 ± 0.80 หลังจากได้รับการสุ่มยามีค่า LF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.95 ± 0.89 , p -value < 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการสุ่มยา นอกจากนี้ ยังพบว่าหลังจากได้รับการสุ่มยามีค่า LF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(p -value < 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา

ผลของตำรับยาสุ่มลปะกัต่อค่า LF/HF ratio พบว่า ก่อนการสุ่มยามีค่า LF/HF ratio เท่ากับ 2.77 ± 2.08 หลังจากได้รับการสุ่มยามีค่า LF/HF ratio ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.77 ± 1.55 , p -value < 0.05) และหลังจากได้รับการสุ่มยา 10 นาที มีค่า LF/HF ratio ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.06 ± 1.68 , p -value < 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการสุ่มยา นอกจากนี้ ยังพบว่าหลังจากได้รับการสุ่มยามีค่า LF/HF ratio ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของค่า HF (p -value > 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกันภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิต (blood pressure) คือ systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) และค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (frequency domain analysis) คือ low frequency (LF), high frequency (HF) และ low frequency/high frequency ratio (LF/HF ratio) ก่อนได้รับการสุ่มยา (T1) หลังได้รับการสุ่มยา (T2) และหลังได้รับการสุ่มยา 10 นาที (T3)

ผลลัพธ์	กลุ่ม	ก่อนการสุ่มยาลมปะกัง	หลังสุ่มยาลมปะกัง	หลังสุ่มยาลมปะกัง
		(T1)	(T2)	10 นาที (T3)
		mean±SD	mean±SD	mean±SD
ความดันโลหิต				
SBP (mmHg)	กลุ่มควบคุม (n=30)	99.10±8.55	98.53±12.53	98.33±10.42
	กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา (n=30)	99.76±8.97	98.80±11.57	98.10±8.54
DBP (mmHg)	กลุ่มควบคุม (n=30)	64.83±7.11	65.20±11.13	65.80±9.50
	กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา (n=30)	66.00±6.91	64.60±7.76	66.90±9.82
ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ				
LF (ms ²)	กลุ่มควบคุม (n=30)	6.52±0.64	6.79±0.72	6.65±0.93
	กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา (n=30)	6.38±0.80	5.95±0.89**	6.23±0.73
HF (ms ²)	กลุ่มควบคุม (n=30)	5.98±0.77	6.03±0.67	5.93±0.77
	กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา (n=30)	5.63±0.95	5.69±1.07	5.79±0.82
LF/HF ratio	กลุ่มควบคุม (n=30)	2.15±1.38	2.69±1.51	2.49±1.85
	กลุ่มที่ได้รับการสุ่มยา (n=30)	2.77±2.08	1.77±1.55**	2.06±1.68*

หมายเหตุ * คือ *p-value* < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกันภายในกลุ่มกับก่อนการสุ่มยาลมปะกัง และ ** คือ *p-value* < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับการสุ่มยาลมปะกัง

อภิปรายผล

ความเครียดเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งที่นำไปสู่อาการปวดศีรษะแบบ tension-type headache ซึ่งประมาณร้อยละ 80 - 90 ของผู้ที่มีอาการปวดศีรษะ มีสาเหตุมาจากความเครียด และมักเริ่มอาการครั้งแรกในช่วงวัยรุ่น⁴ ความเครียดเป็นภาวะทางจิตใจ ที่ส่งผลต่อการทำงานของ autonomic nervous system ทำให้ sympathetic nervous system ทำงานเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท norepinephrine ไปจับกับตัวรับสารสื่อประสาท β_1 adrenergic receptor บริเวณเซลล์ที่กำเนิดกระแสไฟฟ้าของหัวใจ ทำให้เกิด diastolic depolarization เร็วขึ้น และกระตุ้นการเปิดช่องช่อง

Ca²⁺ channel เกิดช่วงการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าอย่างรวดเร็ว ทำให้ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ และสัดส่วนความถี่ LF/HF ratio ระหว่าง R-R interval มีค่าสูงขึ้น ส่งผลให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น¹⁶

ผลของตำรับยาสุ่มลมปะกังต่อความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่มีภาวะความเครียดอยู่ในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ที่ได้รับการประเมินจากแบบประเมิน SPST-20 เมื่อวิเคราะห์ค่า HRV ในรูปแบบความถี่พบว่า ตำรับยาสุ่มลมปะกังมีผลต่อการลดลงของค่า LF และ LF/HF ratio แสดงให้เห็นว่ายาสุ่มลมปะกังมีผลในการลดการทำงานของ sympathetic nervous system ดังจะเห็นได้จากค่า

LF ที่ลดลง สอดคล้องกับผลของตำรับยาสุมลมปะกั้ง ต่อค่าสัดส่วนความถี่ LH/HF ratio ที่ลดลง สัมพันธ์กับภาวะการทำงานของ parasympathetic nervous system ที่มีมากกว่า sympathetic nervous system¹⁷ โดย parasympathetic nervous system จะหลั่งสารสื่อประสาท acetylcholine จับกับตัวรับ muscarinic receptor บริเวณเซลล์ที่กำเนิดกระแสไฟฟ้าของหัวใจ ปรับให้ความแรงของการเต้นของหัวใจลดลง และลดช่วงเวลาของกลไกการเกิด action potential ทำให้การเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าช้าลง และอัตราการเต้นของหัวใจลดลงต่อไป¹⁸

ตำรับยาสุมลมปะกั้ง มีส่วนประกอบของ ชิงพลู กายาน และอบเชย ซึ่งมีลักษณะกลิ่นเฉพาะ มีสารในกลุ่มน้ำมันหอมระเหยซึ่งเป็นสารที่มีขนาดเล็กเป็นองค์ประกอบ น้ำมันหอมระเหยเมื่อได้รับการสูดดมเข้าไปจะผ่านเซลล์ประสาทรับกลิ่นใน olfactory nerve ผ่าน blood-brain barrier เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และแปลงสัญญาณเป็นสื่อเคมีไฟฟ้าหรือสารสื่อประสาท ส่งไปยังสมองส่วน limbic ซึ่งเป็นสมองที่เกี่ยวข้องกับจิตสรีรวิทยาในด้านอารมณ์และความรู้สึก โดยไปจับกับตัวรับหรือทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท¹⁹ และน้ำมันหอมระเหยยังสามารถผ่านเข้าสู่กระแสเลือดทางเยื่อบุจมูกหรือเยื่อปอดได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อระบบหายใจ หัวใจและหลอดเลือดได้²⁰ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า benzoin น้ำมันหอมระเหยจากกายาน สามารถลดความวิตกกังวลของผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งก่อนและหลังผ่าตัดได้²¹ cinnamaldehyde เป็นสารในกลุ่มน้ำมันหอมระเหยหลักในอบเชย มีฤทธิ์ในการยับยั้ง endogenous ที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือด²² สารสำคัญในน้ำมันหอมระเหยจากชิงสามารถลดความเครียดและลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่ได้รับการกระตุ้นความเครียดด้วยวิธี MAT²³ รวมทั้งมีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดผ่านการยับยั้งการจับของสารสื่อประสาทกับ β adrenergic receptor²⁴ ซึ่งการยับยั้งการทำงานของ β adrenergic receptor

มีผลทำให้การทำงานของ sympathetic nervous system ลดลง น้ำมันหอมระเหยที่ได้จากพลูมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ทำให้สารสื่อประสาท acetylcholine มีมากขึ้น²⁵ ส่งผลในการเพิ่มการทำงานของ parasympathetic nervous system ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง²⁶ จากข้อมูลสารสำคัญและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบในตำรับยาสุมลมปะกั้งแสดงให้เห็นว่าสมุนไพรในตำรับยาสุมลมปะกั้งมีผลในการลดการทำงานของ sympathetic nervous system และเพิ่มการทำงานของ parasympathetic nervous system มีความสอดคล้องกับผลการเปลี่ยนแปลงของ sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system ที่ได้จากการประเมินจากความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในการศึกษาครั้งนี้จัดเป็นข้อมูลทางวิทยาศาสตร์เบื้องต้นที่ยืนยันประสิทธิผลของตำรับยาสุมลมปะกั้งต่อผู้ที่มีภาวะความเครียด เป็นข้อมูลสนับสนุนการใช้ตำรับยาสุมลมปะกั้งที่เป็นศาสตร์การแพทย์แผนไทย ซึ่งเคยมีการใช้ในการรักษามาก่อน รวมทั้งเป็นแนวทางทางเลือกให้ผู้ที่มีความเครียดสามารถใช้ในการดูแลการป้องกัน และรักษาโรคที่เกิดขึ้นจากความเครียดต่อไปได้

สรุปผล

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ตำรับยาสุมลมปะกั้งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้ค่า LF ซึ่งเป็นค่าที่แสดงผลการทำงานของ sympathetic nervous system ลดลง ส่งผลให้ค่าสัดส่วนความถี่ LH/HF ratio ลดลงตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าตำรับยาสุมลมปะกั้งมีผลในการลดการกระตุ้นการทำงานของ sympathetic nervous system ซึ่งเป็น autonomic nervous system ที่ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของหัวใจให้เต้นเร็วขึ้นเมื่อร่างกายมีความเครียดหรือวิตกกังวล

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือ การนำเสนอข้อมูล HRV ผู้วิจัยนำเสนอเพียงข้อมูลเฉพาะด้านความถี่ (frequency domain) เพียงด้านเดียว ดังนั้น การศึกษาในอนาคตควรนำเสนอข้อมูลให้ครอบคลุมไปถึงตัวแปรเกี่ยวกับเวลา (time domain) และตัวแปรอื่นๆ ร่วมด้วย และการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาผลเบื้องต้นจึงมีข้อจำกัดคือ จำนวนอาสาสมัครค่อนข้างน้อย ดังนั้น การศึกษาในอนาคตควรมีการศึกษาในอาสาสมัครขนาดใหญ่ขึ้น ความหลากหลายทางด้านเพศ อาชีพ การศึกษา การศึกษากลุ่มสาระสำคัญ และกลไกการออกฤทธิ์ของยาในตำรับยาสมุทรมปะกัง การศึกษาในอาสาสมัครกลุ่มที่มีอาการปวดศีรษะจากความเครียด และกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคไมเกรนต่อไปเพิ่มเติม

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนอุดหนุนการวิจัยสำหรับคณาจารย์และบุคลากร นักวิจัยรุ่นใหม่ ประจำปีงบประมาณ 2563 จากสถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี การสนับสนุนเครื่องมือและสถานที่ในการศึกษาจากคณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี และขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่สละเวลาและให้ความร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Lovallo WR, Buchanan TW. Stress hormones in psychophysiological research: Emotional, behavioral, and cognitive implications. In Berntson GG, Cacioppo JT, Tassinary LG, editor. Cambridge handbooks in psychology. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2017. p.465-94.
2. Khrisanapant W, Sengmeuang P, Pasurivong O, et al. Modulation of cardiac autonomic control in children and adolescents with obesity. Srinagarind Medical Journal 2011;26:136-43. (In Thai)
3. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly 2004;134:514-22.
4. Achanupap S. Textbook of treatment for general diseases Vol.2:350 diseases, care and prevention. 4th ed. Bangkok: Holistic Publishing; 2551. p.916. (In Thai)
5. Royal Institute. Thai medical and Pharmaceutical dictionary Royal Institute edition. 3rd ed. Bangkok: Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine; 2556. p.566. (In Thai)
6. Foundation for the rehabilitation of Traditional Thai Medicine. Textbook of traditional Thai medicine (Medical aid, Conservation edition). Bangkok: Supawanit Printing; 2550. p.485. (In Thai)
7. Luang-In V. Aromatherapy from essential oils. Burapha Science Journal 2018;23:61-78.
8. Kawai T, Kinoshita K, Koyama K, et al. Anti-emetic principles of Magnolia obovata bark and Zingiber officinale rhizome. Planta med 1994;60:17-20.
9. Sheriff O, Olatubosun T, Okesina K, et al. The effect of Zingiber Officinale (Ginger) extract on blood pressure and heart rate in healthy humans. IOSR JDMS 2014;13.

10. Arya DS, Arora S, Malik S, et al. Effect of Piper betle on cardiac function, marker enzymes, and oxidative stress in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Toxico Mech Methods* 2010;20: 564-71.
11. Wuthithammawet W. Encyclopedia of Thai herbs and medicinal plants for therapeutic use. Bangkok: Odeon Store; 1997. (In Thai)
12. Thongpila S, Sompee P. The effectiveness of mental development program to stress-reduction in nursing students when preparing for the nursing license examination of thailand nursing and mid wife council. *JONAE* 2014:64-77.
13. Pitisutitham P, Pichiensunthorn CH, editors. Textbook of clinical research (fourth edition revised and expanded). 4th ed. Bankkok: Amarin Printing & Publishing; 2018. p.660. (In Thai)
14. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, et al. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res* 2016;25:1057-73. doi: <https://doi.org/10.1177/0962280215588241>.
15. Vella EJ, Friedman BH. Hostility and anger in: Cardiovascular reactivity and recovery to mental arithmetic stress. *Int J Psychophysiol* 2009;72:253-9.
16. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:747-56.
17. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, et al. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127: 1376-81.
18. Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, et al. Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker. *Circulation* 2009; 119:1562-75.
19. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, et al. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J* 2017;16:1057-72.
20. Moss M, Oliver L. Plasma 1,8-cineole correlates with cognitive performance following exposure to rosemary essential oil aroma. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:103-13.
21. Kitamoto T, Kosuge T, Suzuki Y, et al. Effects of ginger aroma under stress conditions: A biometric perspective. *Proceedings of International Forum on Medical Imaging in Asia*. 2019; 27 March; Singapore. 110500J. doi: <https://doi.org/10.1117/12.2519704>.
22. Singh V. *Ethnobotany and Medicinal Plants of India and Nepal Vol.3*. Scientific Publishers; 2009. p.315.

23. Karak S, Acharya J, Begum S, et al. Essential oil of Piper betle L. leaves: Chemical composition, anti-acetylcholinesterase, anti- β -glucuronidase and cytotoxic properties. *J Appl Res Med Aromat Plants* 2018;10:85-92.
24. Fink G. *Stress Science: Neuroendocrinology*. Academic Press; 2010. p.811.
25. Raffai G, Kim B, Park S, et al. Cinnamaldehyde and cinnamaldehyde-containing micelles induce relaxation of isolated porcine coronary arteries: role of nitric oxide and calcium. *Int J Nanomedicine* 2014;9: 2557-66.
26. Dobetsberger C, Buchbauer G. Actions of essential oils on the central nervous system: An updated review. *Flavour Fragr J* 2011;26:300-16.