การศึกษาประสิทธิผลของยาสมุนไพรไทยตำรับตรีผลาในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

The effectiveness of TRIPHALA (Thai traditional medicine) on lowering blood lipid level in Hyperlipidemic subject

PHETKASET WICHIANSAEN

เพ็ชรเกษตร วิเชียรแสน[1] , ศ.ดร.นพ. วิจิตร บุณยะโหตระ[2]

[1]นักศึกษาปริญญาโท [2]อาจารย์

นักศึกษาระดับปริญญาโท สาขาวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

ที่มาและความสำคัญ ภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ของภาวะหลอดเลือดแข็งตีบตัน นำมาซึ่งภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดต่างๆมากมาย ความทุพลภาพ และเสียชีวิต เป็นปัญหาทั้งทางการแพทย์ และทางการสาธารณสุขทั่วโลก สูญเสียทางสังคมและเศรษฐกิจมหาศาล ตรีผลาเป็นตำรับยาสมุนไพรไทยแท้ที่ใช้บ่อย ประกอบด้วย ผลสมอไทย ผลสมอภิเภก และผลมะขามป้อม ปัจจุบันกำลังได้รับสนใจอย่างมากทั่วโลก เนื่องจากมีรายงานการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ถึงฤทธิ์ในการลดไขมันในเลือด ฤทธิ์ต้านและยับยั้งเซลมะเร็ง ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือด เป็นต้น แต่การศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมามักเป็นการศึกษาสมุนไพรเชิงเดี่ยว การศึกษาเชิงตำรับทางคลินิกอย่างเป็นระบบยังไม่มีปรากฏ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาไทยตำรับตรีผลาในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ที่มีไขมันในเลือดสูง

วิธีการ เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก แบบดำเนินไปข้างหน้า โดยคัดเลือกอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด 40 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษา 20 คนและกลุ่มควบคุม 20 คน โดยการสุ่มอย่างเป็นระบบตามวิธีการทางสถิติ ปิดทั้งสองด้านทั้งผู้วิจัยและอาสาสมัคร รับประทานยาตรีผลา 500 มิลลิกรัม 2 เวลา เช้า และเย็นหลังอาหาร เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือด ค่าเคมีคลินิก ค่าโลหิตวิทยา ก่อนและหลังการศึกษา รวมถึงผลข้างเคียงและความพึงพอใจของอาสาสมัครหลังเสร็จสิ้นโครงการ

ผลการศึกษา

ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และไขมันโคเลสเตอรอล แอลดีแอล หลังเสร็จสิ้นโครงการ ในกลุ่มศึกษาลดลงแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับค่าเคมีคลินิก (การทำงานของตับ การทำงานของไต) ค่าโลหิตวิทยา น้ำหนักตัว ก่อนและหลังการทดลอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงในกลุ่มศึกษาพบ การถ่ายเหลวขึ้นเล็กน้อย และสามารถหายได้เองหลังหยุดรับประทานยา ความพึงพอใจไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

สรุปผล

ยาสมุนไพรไทยตำรับตรีผลา สามารถลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และไขมันโคเลสเตอรอล แอลดีแอลได้จริง โดยลดระดับไขมันในเลือดได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีผลกระทบต่อค่าเคมีคลินิก ค่าโลหิตวิทยา มีอาการข้างเคียงเล็กน้อย คือ ถ่ายเหลวขึ้นเล็กน้อย ความพึงพอใจไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ ยาสมุนไพรไทยตรีผลา ไขมันไตรกลีเซอไรด์ ไขมันโคเลสเตอรอล-แอลดีแอล

ABTRACT

CONTEXT : Dyslipidemia is a major factor contributing to atherosclerosis which lead to cardiovascular diseases. It is still remain an important issue on medical and public health and also cause enormous social and economic loss. Triphala , the combination of Terminalia chebula Retz. Terminalia bellerica Roxb. And Phyllanthus emblica , frequently appear in many Thai medicinal plant recipes and Ayuravedic remedy . It is currently high popular as numerous in vitro and in vivo scientific studies show its property of whole body cleansing, anti-cancer ,anti-inflammation, anti-oxidant ,hypoglycemic effect etc. However, most studies only focused on single herb. Clinical systematically study on the combination of recipe on hypolipidemic effect have never been reported.

OBJECTIVE : To explore the effectiveness of TRIPHALA (Thai traditional medicine) on lowering blood lipid level in Hyperlipidemic subject.

MATERIAL AND METHOD : A total of 40 volunteers both male and female that pass inclusion criteria were systematically randomize into 2 groups , 20 persons is study group take Triphala for a period of 4 weeks. The other group 20 persons is control group take placebo for 4 weeks. Then

compare and analyze Triglyceride , LDL-c, blood chemistry (BUN Cr AST ALT ALP CBC) before and after study and also side effect & global satisfaction.

RESULT : In study group Triglyceride decrease by 14.39 % (before 183.70 ±10.93, after 157.25 ±12.52) LDL-c decrease by 10.89 % (before 146.80 ±8.01 , after 130.80±8.83) blood chemistry and CBC no significantly change , body weight decrease by 0.65 kg. No drug allergy presented ,yet mild degree of side effect (loose stool , frequent urination) also occur. In control group Triglyceride decrease by 2.27 % (before 178.00 ± 13.69 , after173.95 ± 16.36) LDL-c decrease by 1.41% (before 145.00 ± 6.58, after 142.95 ± 7.09) body weight decrease by 0.5 kg blood chemistry and CBC no significant change . When compare study and control group on Triglyceride lowering effect , study group can significantly lower Triglyceride better than control group (P= 0.001) . When compare study and control group on LDL-c lowering effect , study group can significantly lower LDL-c better than control group (P< 0.001)

CONCLUSION: This study has confirmed the traditionally use of Triphala in many Thai medicinal plant recipes . Triphala can significantly decrease Triglyceride and LDL-c level in hyperlipidemic subject which will be beneficial for development of hypolipidemic option

Key word : Triphala / Hyperlipidemia / LDL-c / Triglyceride

บทนำ

ภาวะหลอดเลือดแข็งตีบตัน ยังคงเป็นปัญหาสำคัญทั้งทางการแพทย์และทางการสาธารณสุขของไทยและทั่วโลกอย่างต่อเนื่อง ยังมาซึ่งภาวะแทรกซ้อนต่างๆมากมาย จนอาจถึงขั้นทุพลภาพหรือเสียชีวิตได้ อีกทั้งก่อความสูญเสีย ทั้งทางสังคมและเศรษฐกิจ โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ภาวะไขมันในเลือดสูง (Framingham Heart Study 1960)

ตรีผลา เป็นชื่อของตำรับสมุนไพรไทยแต่ดั้งเดิม ประกอบด้วยผลไม้พื้นเมืองของไทย 3 ชนิด ได้แก่ ผลสมอไทย ผลสมอภิเภก และผลมะขามป้อม สามารถเพาะปลูก พัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ และพึ่งพาตนเองได้อย่างเบ็ดเสร็จครบวงจรในประเทศไทย คนไทยทั่วทุกภาคมีความคุ้นเคยเป็นอย่างดี และ ยังปรากฏการใช้กันอย่างแพร่หลาย ในระบบการแพทย์อายุรเวทของอินเดีย ที่มีประวัติการใช้มาอย่างยาวนาน ปัจจุบัน

กำลังได้รับความสนใจเป็นอันมาก ทั้งในยุโรปและสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีรายงานการศึกษาทั้งในประเทศและต่างประเทศ ยืนยันถึงฤทธิ์ในการต่อต้านอนุมูลอิสระ (Naik GH. 2005) ฤทธิ์ในการต่อต้านการอักเสบ (Rasool M. et al 2007) ฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย (Madani A. et al 2008) ฤทธิ์ต่อต้านการกลายพันธุ์ (Kaur S. et al 2002) ฤทธิ์ต้านและยับยั้งเซลมะเร็ง (Sandhya T. et al 2006) ฤทธิ์ในการลดระดับไขมันในเลือด (Maruthappan V. et al 2010) ฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด (Rajan SS and Antony S. 2008) เป็นต้น ในอดีตการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาสมุนไพรเชิงเดี่ยว เช่น ผลสมอไทยอย่างเดียว ผลมะขามป้อมอย่างเดียว หรือ ผลสมอภิเภกอย่างเดียว เป็นต้น แต่ในทางปฏิบัติจริงของวงการแพทย์แผนไทยและอายุรเวทอินเดียนั้น การใช้สมุนไพรไทยเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดนั้น ส่วนใหญ่มักใช้สมุนไพรหลากหลายชนิดปรุงร่วมกัน เรียกอย่างเป็นทางการว่า การตั้งตำรับยา ซึ่งจะจัดตำรับยาตามหลักการทฤษฎีทางการแพทย์แผนไทย จุดประสงค์คือ เพื่อให้สมุนไพรแต่ละชนิดเสริมฤทธิ์กันและกัน เป็นการควบคุมพิษและผลข้างเคียงของกันและกัน อีกทั้ง เป็นการแต่งสี แต่งกลิ่น แต่งรส โดยวิธีแบบธรรมชาติ ให้ง่ายต่อการรับประทาน ซึ่งเป็นเสน่ห์และ ความสุขุมลุ่มลึกของภูมิปัญญาบรรพบุรุษไทย แต่การศึกษาในเชิงตำรับทางคลินิกอย่างเป็นระบบ โดยเฉพาะฤทธิ์ในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้มีภาวะไขมันในเลือดสูง ยังมิได้มีการศึกษาที่ชัดเจน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาไทยตำรับตรีผลาในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

วิธีการศึกษาและขั้นตอนการวิจัย

คัดเลือกอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์กำหนด จำนวน 40 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่มอย่างเป็นระบบตามวิธีการทางสถิติ ปิดทั้งสองด้าน กลุ่มแรก คือกลุ่มศึกษา รับประทานยาไทยตำรับตรีผลา และอีกกลุ่มคือกลุ่มควบคุม รับประทานยาหลอก ทั้งสองกลุ่มรับประทานเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือด (Triglyceride และ LDL-c) ก่อนและหลัง ภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม รวมถึงค่าเคมีคลินิก ค่าทางโลหิตวิทยา เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียง รวมถึงประเมินความพึงพอใจ โดยใช้แบบสอบถามหลังเสร็จสิ้นโครงการ

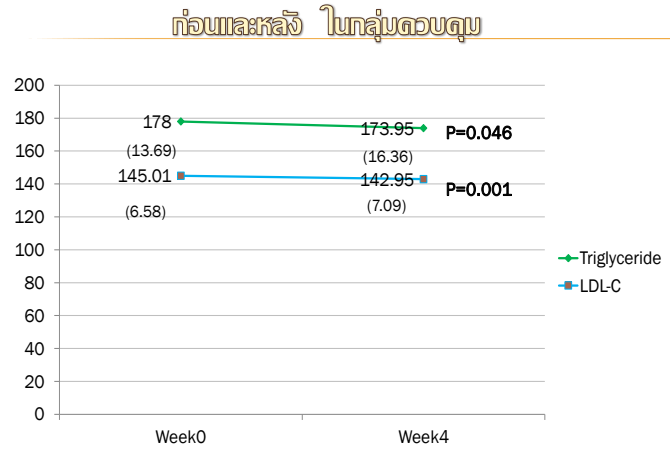
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของประชากร ใช้สถิติเชิงพรรณนา จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลภายในแต่ละกลุ่ม ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติใช้สถิติ Pair T-test ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Wilcoxon Match- Pair Sign-Rank test

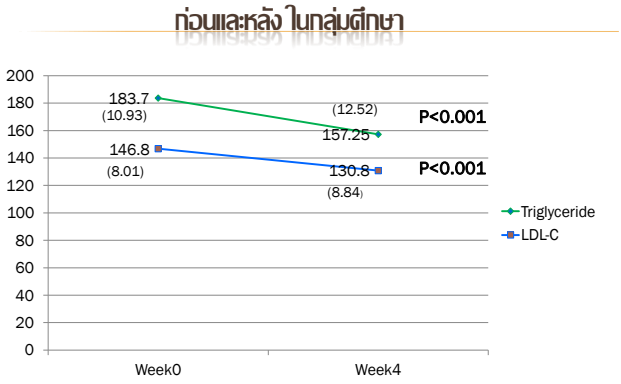
การวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างกลุ่ม ถ้าถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Independent T-test ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Manwhitney U test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95 % (p-value 0.05 %)

ผลการวิจัย

อาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม มีระดับไขมันในเลือด(Triglyceride , LDL-c) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มควบคุม ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ลดลง 2.27 % (ก่อน 178.00 ±13.69 , หลัง 173.95± 16.36) ระดับไขมันโคเลสเตอรอล-แอลดีแอลลดลง 1.41 % (ก่อน 145.00± 6.58 , หลัง 142.95± 7.09) ส่วนในกลุ่มศึกษา ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ลดลง 14.39 % (ก่อน 183.70 ±10.93 , หลัง 157.25 ±12.52) ระดับไขมันโคเลสเตอรอล-แอลดีแอล ลดลง 10.89 % (ก่อน 146.80 ±8.01 , หลัง 130.80± 8.83) แต่เมื่อเปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่มพบว่า กลุ่มศึกษาซึ่งรับประทานยาไทยตรีผลา สามารถลดระดับไขมันในเลือด(Triglyceride , LDL-c) ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P< 0.001) ค่าเคมีคลินิก (AST ALT ALP BUN Cr) และค่าทางโลหิตวิทยา CBC ในกลุ่มศึกษาก่อนและหลังการวิจัยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P > 0.05) ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจ ของผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (P =0.30) สำหรับผลข้างเคียงจากการรักษาทั้งสองกลุ่ม กลุ่มศึกษาพบผลข้างเคียงมากกว่าเล็กน้อย คือ ถ่ายเหลวขึ้น ปัสสาวะบ่อยขึ้น ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และสามารถหายได้เองเมื่อหยุดยา



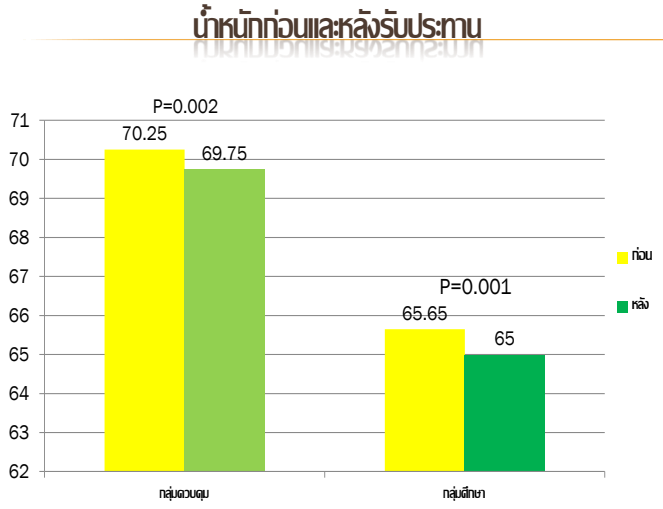
รูปที่1 เปรียบเทียบระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และ แอลดีแอลโคเลสเตอรอล ก่อนและหลัง รับประทานยาหลอก (กลุ่มควบคุม)



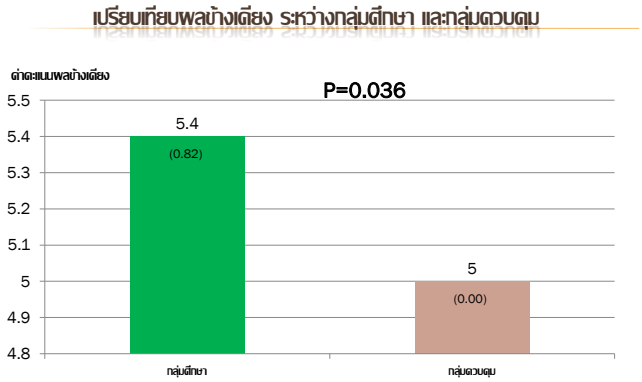
รูปที่2 เปรียบเทียบระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และ แอลดีแอลโคเลสเตอรอล ก่อนและหลัง ในกลุ่มศึกษา (รับประทานยาตรีผลา)

กลุ่ม	Triglyceride	LDL-C
ควบคุม	ก่อน 178.00 (13.69) หลัง 173.95 (16.36) ลดลง 4.05 = 2.27%	ก่อน 145.00 (6.58) หลัง 142.95 (7.09) ลดลง 2.05 = 1.41%
ศึกษา	ก่อน 183.70 (10.93) หลัง 157.25 (12.52) ลดลง 26.45 = 14.39%	ก่อน 146.80 (8.01) หลัง 130.80 (8.83) ลดลง 16.00 = 10.89%
	P value < 0.001	P value < 0.001

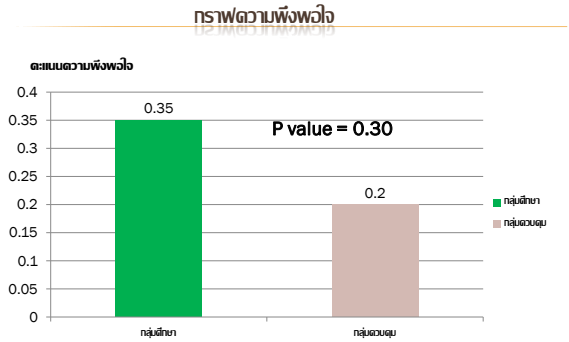
รูปที่ 3 ตารางเปรียบเทียบ ผลต่างของระดับไขมัน ไตรกลีเซอไรด์ และ แอลดีแอลโคเลสเตอรอล ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม



รูปที่ 4 เปรียบเทียบน้ำหนัก ก่อนและหลังการทดลองในแต่ละกลุ่ม



รูปที่ 5 เปรียบเทียบคะแนนผลข้างเคียงระหว่างกลุ่ม



รูปที่ 6 เปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจระหว่างกลุ่ม

อภิปรายผลการทดลอง

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาสมุนไพรไทยตรีผลา ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงตำรับในทางคลินิกอย่างเป็นระบบครั้งแรก โดยการรับประทานยาตรีผลา 1,000 มิลลิกรัม ต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และโคเลสเตอรอลชนิด แอลดีแอล ได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาสมุนไพรเชิงเดี่ยว ของมะขามป้อม (B. Antony and M. Benny 2008) พบว่าสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และโคเลสเตอรอลแอลดีแอลได้เช่นกัน หรือการศึกษาสมุนไพรเชิงเดี่ยวของสมอไทย ในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (V. Maruthappan and K. Sakthi Shree 2010) พบว่า สมอไทย สามารถลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และโคเลสเตอรอลรวมได้จริง และการศึกษาเชิงตำรับของตรีผลา ในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (Saravanan S. and Srikumar R. 2007) พบว่าสามารถ ลดระดับไขมัน โคเลสเตอรอลรวม โคเลสเตอรอลแอลดีแอล และโคเลสเตอรอลวีแอลดีแอล ได้จริงเช่นกัน ไม่พบการแพ้ยา มีเพียงผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง คือ ถ่ายเหลวขึ้นเล็กน้อย (B. Antony and M. Benny 2008) ซึ่งสามารถหายได้เองหลังหยุดยา ส่วนในด้านความพึงพอใจนั้น ค่อนข้างประเมินได้ลำบาก เนื่องจากผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการผิดปกติ และระยะเวลาการศึกษาค่อนข้างสั้นคือ 4 สัปดาห์ หลังรับประทานคะแนนความพึงพอใจจึงไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

สรุปผล

ยาสมุนไพรไทยตำรับตรีผลา สามารถลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และไขมันโคเลสเตอรอล แอลดีแอล ได้จริง โดยลดระดับไขมันในเลือดได้มากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีผลกระทบต่อค่าเคมีคลินิก ค่าโลหิตวิทยา และ น้ำหนักตัว มีอาการข้างเคียงเล็กน้อย คือ ถ่ายเหลวขึ้นเล็กน้อย ด้านความพึงพอใจไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัย ราคาประหยัด ใช้ทรัพยากรหาง่ายในท้องถิ่น สะดวก เทคโนโลยีไม่ซับซ้อน จึงอาจใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการดูแลผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ที่เหมาะสมกับบริบทประเทศไทยได้

คำสำคัญ ตรีผลา / ไตรกลีเซอไรด์ / โคเลสเตอรอล

เอกสารอ้างอิง

Maruthappan V, Shree KS. (2010). Hypolipidemic activity of haritaki (Terminalia chebula) in atherogenic diet induced hyperlipidemic rats. *Advanced Pharmaco Technol Research.* Apr ;1(2):229-35

Saravanan S, Srikumar R, Manikandan S, Jeya Parthasarathy N, Sheela Devi R.(2007) Hypolipidemic effect of Triphala in experimentally induced hypercholesteremic rats. *Yakugaku Zasshi*. Feb;127(2):385-8.

Madani A, Jain SK (2008) . Anti-Salmonella activity of Terminalia belerica: in vitro and in vivo studies. *Indian Journal Exp Biology.* Dec;46(12):817-21.

Rajan SS, Antony S (2008). Hypoglycemic effect of Triphala on selected non insulin dependent Diabetes mellitus subjects. *Anc Sci Life*. Jan;27(3):45-9.

Rasool M, Sabina EP(2007). Anti inflammatory effect of the Indian Ayurvedic herbal formulation Triphala on adjuvant-induced arthritis in mice. *EP.Phytother Res*. Sep;21(9):889-94.

Naik GH, Priyadarsini KI, Bhagirathi RG, Mishra B, Mishra KP, Banavalikar MM, Mohan H(2005). In vitro antioxidant studies and free radical reactions of triphala, an ayurvedic formulation and its constituents. *Phytother Research*. Jul;19(7):582-6.

Mishra KP(2006). Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 and T 47 D to Triphala and its modification by antioxidants. *Cancer Lett.* Jul 18;238(2):304-13.

Kaur S, Arora S, Kaur K, Kumar S(2002). The in vitro antimutagenic activity of Triphala an Indian herbal drug. *Food Chem Toxic Res*. Apr;40(4):527-3

Kaur S, Michael H, Arora S, Härkönen PL, Kumar S(2005). The in vitro cytotoxic and apoptotic activity of Triphala an Indian herbal drug. *Journal of Ethnopharmacoogy.* Feb 10;97(1):15-20.

Russell LH Jr, Mazzio E, Badisa RB, Zhu ZP, Agharahimi M, Millington DJ, Goodman CB(2011). Differential cytotoxicity of triphala and its phenolic constituent gallic acid on human prostate cancer LNCap and normal cells. *Anticancer Research*. Nov;31(11):3739-45.

Shi Y, Sahu RP, Srivastava SK(2008). Triphala inhibits both in vitro and in vivo xenograft growth of pancreatic tumor cells by inducing apoptosis. *BMC Cancer*. Oct 10;8:29

Sandhya T, Lathika KM, Pandey BN, Mishra KP(2006). Potential of traditional ayurvedic formulation, Triphala, as a novel anticancer drug. *Cancer Lett*. Jan 18;231(2):206-14.

Baliga MS (2010). Triphala, Ayurvedic formulation for treating and preventing cancer: a review. *Journal of Alternative Complement Medicine*. Dec;16(12):1301-8.

Deep G, Dhiman M, Rao AR, Kale RK (2005). Chemopreventive potential of Triphala (a composite Indian drug) on benzo(a)pyrene induced forestomach tumorigenesis in murine tumor model system. *Journal of Exp Clinical Cancer Research.* Dec;24(4):555-63.

B. Antony, M. Benny A PILOT CLINICAL STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF EMBLICA OFFICINALIS EXTRACT (AMLAMAXTM) ON MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND DYSLIPIDEMIA. *Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2008 / 23 (4) 378-381*