

STUDY ON ACUTE TOXICITY AND TREATMENT DIARRHEA OF EXTRACT *ANACARDIUM OCCIDENTALE* L., ANACARDIACEAE

Nguyen Thi Thuy Trang*, Le Thi Thao Truc, Nguyen Thi Minh, Mai Huynh Thao Nhi, Nguyen Yen Thao
 Nguyen Tat Thanh University

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 01/12/2023	Diarrhea and intestinal hyperactivity are common gastrointestinal motility disorders. They can cause morbidity and mortality, especially in children under 5 years old in developing countries. <i>Anacardium occidentale</i> (Ao) – is a popular tree in Vietnam, especially in the Southeast. In folklore, it is one of the medicinal herbs used to control diarrhea in Africa, especially in Nigeria. However, the studies were mainly carried out on leaves, gum, stem bark, and kernel, but no research on the fruit. The study investigated the acute toxicity and therapeutic effects of the cashew fruit extract on the model of causing diarrhea with castor oil. The results of the study showed that cashew fruit extract is classified into category 6. At the same time, extracts of 250 mg/kg and 500 mg/kg inhibit diarrhea, reducing the number of bowel movements, reducing the number of wet stools, and limiting weight loss equivalent to loperamide at a dose of 4 mg/kg. Cashew fruit extracts 250 mg/kg and 500 mg/kg have therapeutic effects on diarrhea equivalent to loperamide at a dose of 4 mg/kg.
Revised: 05/3/2024	
Published: 11/3/2024	
KEYWORDS	
Extract	
Cashew fruit	
Acute toxicity	
Diarrhea	
Castor	

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC ĐỘNG TRỊ TIÊU CHẢY TỪ CAO CHIẾT NƯỚC QUẢ ĐIỀU *Anacardium Occidentale* L., Anacardiaceae

Nguyễn Thị Thùy Trang*, Lê Thị Thảo Trúc, Nguyễn Thị Minh, Mai Huỳnh Thảo Nhi, Nguyễn Yên Thảo
 Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 01/12/2023	Tiêu chảy và tăng hoạt động ruột là các rối loạn nhu động thường gặp ở đường tiêu hóa, gây ra bệnh tật và tử vong, đặc biệt ở trẻ em dưới 5 tuổi tại các nước đang phát triển. <i>Anacardium occidentale</i> (Ao) – cây điều là cây trồng phổ biến Việt Nam, đặc biệt là các tỉnh vùng Đông Nam Bộ. Trong dân gian, điều là một trong những loại dược liệu được sử dụng để kiểm soát bệnh tiêu chảy ở Châu Phi, đặc biệt là ở Nigeria. Tuy nhiên, các công trình công bố về đặc tính chống tiêu chảy của điều đều chủ yếu trên các bộ phận như lá, gôm, vỏ thân và nhân chứ chưa có công trình nghiên cứu trên quả. Nghiên cứu khảo sát độc tính cấp và tác động điều trị tiêu chảy của dịch chiết quả điều trên mô hình gây tiêu chảy bằng dầu thầu dầu. Kết quả nghiên cứu cho thấy cao chiết nước quả điều được xếp vào phân loại 6 – chất gần như không có độc tính. Đồng thời, dịch chiết nước quả điều liều 250 mg/kg và 500 mg/kg giảm số lần đi đại tiện, giảm số lần đi phân ướt, hạn chế giảm khối lượng tương đương với loperamid liều 4 mg/kg. Cao chiết nước quả điều liều 250 mg/kg và 500 mg/kg có tác động ức chế tiêu chảy tương đương với loperamid 4 mg/kg.
Ngày hoàn thiện: 05/3/2024	
Ngày đăng: 11/3/2024	
TỪ KHÓA	
Dịch chiết nước	
Quả điều	
Độc tính cấp	
Tiêu chảy	
Thầu dầu	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.9327>

* Corresponding author. Email: nttrang@ntt.edu.vn

1. Giới thiệu

Tiêu chảy và tăng hoạt động ruột là các rối loạn nhu động thường gặp ở đường tiêu hóa, gây ra bệnh tật và tử vong, đặc biệt ở trẻ em dưới 5 tuổi tại các nước đang phát triển [1]. Đây là một vấn đề tiêu hóa phổ biến, đặc trưng bởi sự thay đổi nhu động ruột bình thường, tăng hàm lượng nước, khối lượng hoặc tần suất của phân [2], rối loạn chức năng tế bào biểu mô ruột, làm giảm hấp thu Na^+ và tăng tiết Cl^- . Do đó, nước và chất điện giải bị xuất tiết vào trong ruột nhiều hơn bình thường [3]. Các loại thuốc hiện đang được sử dụng rất quan trọng trong việc kiểm soát bệnh tiêu chảy, bên cạnh đó chúng vẫn tồn tại nhiều tác dụng phụ và chống chỉ định. Ví dụ, racecadotril và loperamid được sử dụng để điều trị tiêu chảy do bài tiết nhưng chúng lại gây co thắt phế quản, nôn mửa và sốt [1]. Do đó, mối quan tâm lớn về sức khỏe cộng đồng hiện tại là phải có những lựa chọn thay thế tốt hơn cho các loại thuốc hiện tại. Cây điều *Anacardium occidentale* là cây trồng phổ biến Việt Nam, đặc biệt là tại các tỉnh vùng Đông Nam Bộ. Đây là cây trồng cho giá trị kinh tế cao, giúp xóa đói giảm nghèo. Nhân hạt điều là đối tượng được thu hái và xuất khẩu, trong khi quả điều thì hầu như không được sử dụng và không có giá trị kinh tế. Trong dân gian, điều là một trong những loại dược liệu được sử dụng để kiểm soát bệnh tiêu chảy ở châu Phi, đặc biệt là ở Nigeria. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy cao chiết từ các bộ phận của điều có tác động chống oxy hóa, kháng khuẩn [4], kháng viêm [5], trị đái tháo đường [6], tăng huyết áp [7]. Tuy nhiên, các công trình công bố về đặc tính chống tiêu chảy của điều đều chủ yếu nghiên cứu trên các bộ phận như lá, gôm, vỏ thân và nhân chứ chưa có công trình nghiên cứu trên quả. Dựa trên cơ sở này, tiến hành thử nghiệm độc tính cấp và tác động trị tiêu chảy từ cao chiết nước quả điều.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng và vật liệu

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt đực trắng chủng *Swiss albino* khỏe mạnh, không dị tật, nặng 20-25 g, 4-6 tuần tuổi do Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế Nha Trang cung cấp. Chuột được nuôi ổn định ở môi trường nhiệt độ 22°C 5 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm.

Quả điều được thu hái tại Bình Phước, Việt Nam. Quả tươi được thu hái tự nhiên, rửa sạch, phơi và sấy ở nhiệt độ 70°C. Mẫu sau sấy được xay nhỏ thành bột có kích cỡ phù hợp. Sau đó, đem xay thành bột kích thước thích hợp để túi kín để tránh ảnh hưởng bởi hơi nước trong không khí.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chiết xuất dược liệu: Cao quả điều được chiết từ bột dược liệu bằng phương pháp chiết nóng 400 g bột dược liệu với nước cất (theo tỉ lệ 1g: 10 mL) trên bếp cách thủy 85°C, chiết 2 lần, 30 phút/lần. Dịch chiết thu được sẽ mang bốc hơi trên bếp cách thủy ở nhiệt độ 70°C, thu được cao chiết toàn phần, bảo quản tủ lạnh khi chưa sử dụng.

Khảo sát độc tính cấp đường uống

Thí nghiệm độc tính cấp được tiến hành theo mô hình liều cố định có hiệu chỉnh [8]. Cho chuột nhin đói ít nhất 12 giờ trước khi tiến hành thí nghiệm.

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 2 lô, mỗi lô gồm 06 con chuột. Thí nghiệm được bố trí như sau:

Lô sinh lý (SL): Uống nước cất.

Lô thử nghiệm: Uống cao nước quả điều liều 5000 mg/kg.

Chuột uống với thể tích tối đa 50 ml/kg trọng lượng chuột [8]. Theo dõi và ghi nhận cử động tổng quát, biểu hiện về hành vi, trạng thái lông, ăn uống, tiêu tiểu và số lượng chết của chuột trong vòng 72 giờ đầu sau khi uống cao thử.

Khảo sát tác động chống tiêu chảy trên mô hình gây tiêu chảy bằng dầu thầu dầu

Thực hiện: Trước khi tiến hành thử nghiệm phân lô chuột thành 4 lô và nuôi ổn định ít nhất 2 ngày. Sau đó đánh dấu chuột vào mỗi lô bằng acid picric và bút acetone để phân biệt chuột. Tất cả chuột nhin đói 14 – 18 tiếng. Sau khi uống 1 giờ thì cho tất cả các lô uống dầu thầu dầu 0,5 ml.

- Lô chứng bệnh (CB): Uống nước cất.
- Lô chứng dương (CD): Uống loperamide 4 mg/kg.
- Lô thử nghiệm 1 (liều 250 mg): Uống cao quả điều liều 250 mg/kg.
- Lô thử nghiệm 2 (liều 500 mg): Uống cao quả điều liều 500 mg/kg.

Sau đó chúng được đặt riêng lẻ trong bocal thủy tinh, được phủ bằng màng giấy photocopy khô (giấy trong suốt không thấm nước). Một giờ sau khi uống dầu thầu dầu thì quan sát tiêu chảy, cân lại trọng lượng chuột và giấy lót. Sau đó thay giấy lót và quan sát thêm 1 giờ nữa, cân lại trọng lượng chuột và giấy lót.

Dữ liệu được thu thập và tính toán sau khi dùng dầu thầu dầu: Tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy (số chuột bị tiêu chảy/tổng số chuột được thử nghiệm), giảm trọng lượng cơ thể (g) và trọng lượng bài tiết phân, theo dõi biểu hiện chuột, tính chất phân (có thành khuôn không/ có kèm nước không), số lần đi tiêu và thời gian bắt đầu đi tiêu sau khi uống dầu thầu dầu [9].

$$\% \text{ ức chế tiêu chảy} = \frac{\text{Số lần đại tiện ướt trung bình lô chứng bệnh} - \text{lô thử nghiệm}}{\text{số lần đại tiện ướt trung bình lô chứng bệnh}} \times 100\%$$

2.3. Phương pháp thống kê

Các số liệu về tác động giảm đau được trình bày ở dạng số trung bình $\pm$ SEM (Standard error of mean – sai số chuẩn của số trung bình). Sự khác biệt giữa các lô thử, lô đối chứng so với lô chứng được kiểm tra, phân tích bằng phép kiểm Mann-Whitney với phần mềm Minitab 18.0, $p < 0,05$ được cho là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Biểu đồ được vẽ bằng phần mềm excel 2019.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Chiết xuất dược liệu

Sau khi chiết bằng dung môi nước, khối lượng cao toàn phần thu được từ 300 g dược liệu quả điều là 130,11 g. Cao thu được có màu nâu đen, đặc sệt, mùi thơm nhẹ của dược liệu. Hiệu suất chiết thu được là 43,37%. Hàm lượng ẩm của cao chiết là 11,08% được xếp vào dạng cao đặc.

3.2. Kết quả khảo sát độc tính cấp

Sau 72 giờ, tất cả chuột ở các lô đều khỏe mạnh, cử động bình thường, nhanh nhẹn, không có biểu hiện xù lông, tiêu chảy, co giật hay bất kì dấu hiệu bất thường nào khác. Sau đó, trong vòng 14 ngày tất cả chuột đều được ăn uống, hoạt động bình thường và không tìm thấy bất kì hoại tử, bất kì tổn thương mô bệnh học trên các cơ quan của chuột.

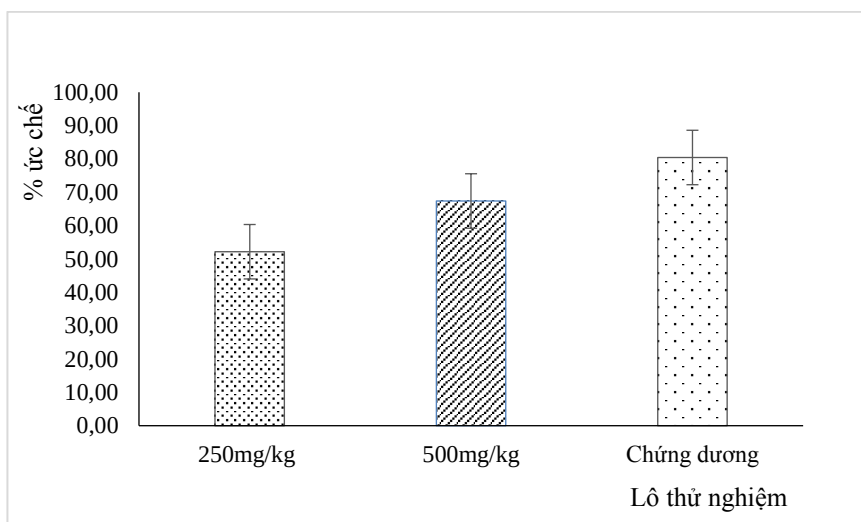
Kết quả nghiên cứu cho thấy cao quả điều ở liều 5000 mg/kg không gây chết chuột thử nghiệm, có nghĩa là giá trị LD50 của cao chiết ở khoảng cao hơn 5000 mg/kg. So với bảng phân loại cấp độ độc của Bộ Y Tế, LD50 của cao được xếp vào phân loại 6 – chất gần như không có độc tính. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tử vong và các triệu chứng của hành vi rõ rệt chỉ được ghi nhận sau 14 ngày theo dõi. Chuột không bị xù lông hay tím tái và hoạt động bình thường. Các nghiên cứu công bố trước đây đã xác định tính an toàn và hiệu quả của các bộ phận khác của cây điều như lá [10], vỏ hạt [11], bộ phận quả giả chưa từng được nghiên cứu trong và ngoài nước. Vì vậy, kết quả nghiên cứu là công bố đầu tiên về tính an toàn của bộ phận quả giả và là tiền đề cho các thử nghiệm dược lý tiếp theo.

3.3. Kết quả khảo sát hoạt tính điều trị tiêu chảy của cao chiết nước quả điều

Sau 1 giờ gây tiêu chảy bằng 0,5 ml dầu thầu dầu, chuột bắt đầu đi tiêu chảy và hạn chế đi chuyển. Tác động gây tiêu chảy kéo dài đến hết thử nghiệm. Qua đó, ta thấy được dầu thầu dầu có tác động gây tiêu chảy.

Kết quả phân trăm ức chế tiêu chảy của cao chiết nước quả điều

Phân trăm ức chế tiêu chảy được thể hiện trên hình 1.



Hình 1. Phần trăm ức chế tiêu chảy của lô CD, 250 mg/kg và 500 mg/kg

Nhận xét:

Lô chuột sử dụng chứng dương loperamide có % ức chế tiêu chảy ở các thời điểm lần lượt là 84,61%, 78,79% và tổng sau 2 giờ là 80,43%. Điều này chứng tỏ loperamide có tác dụng điều trị tiêu chảy và được chọn làm chứng dương cho mô hình.

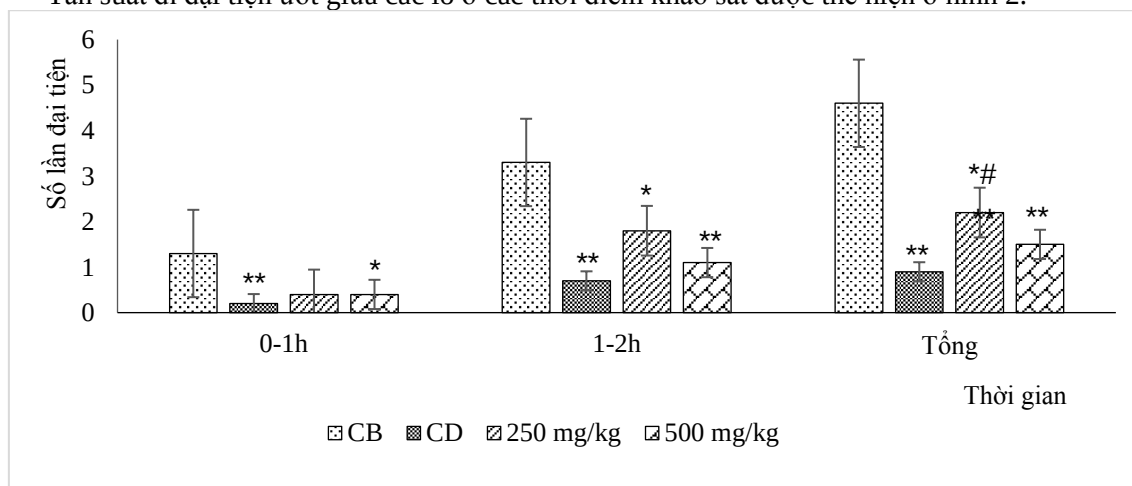
Lô chuột sử dụng cao chiết liều 250 mg/kg có % ức chế tiêu chảy ở các thời điểm lần lượt là 69,23%, 45,45% và tổng sau 2 giờ là 52,17%.

Lô chuột sử dụng cao chiết liều 500 mg/kg có % ức chế tiêu chảy ở các thời điểm lần lượt là 69,23%, 67,67% và tổng sau 2 giờ là 67,39%.

Vậy cao chiết liều 250 mg/kg và 500 mg/kg có tác động ức chế tiêu chảy trên động vật thử nghiệm. Khả năng ức chế tiêu chảy của cao chiết liều 500 mg/kg cao hơn cao chiết liều 250 mg/kg và thấp hơn loperamid.

Kết quả khảo sát số lần đại tiện ướt

Tần suất đi đại tiện ướt giữa các lô ở các thời điểm khảo sát được thể hiện ở hình 2.



Hình 2. Tần suất đi đại tiện ướt giữa các lô

(*): p – value $< 0,05$, (**): p – value $< 0,01$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm.

(#): p – value $< 0,05$, (##): p – value $< 0,01$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng dương ở cùng thời điểm.

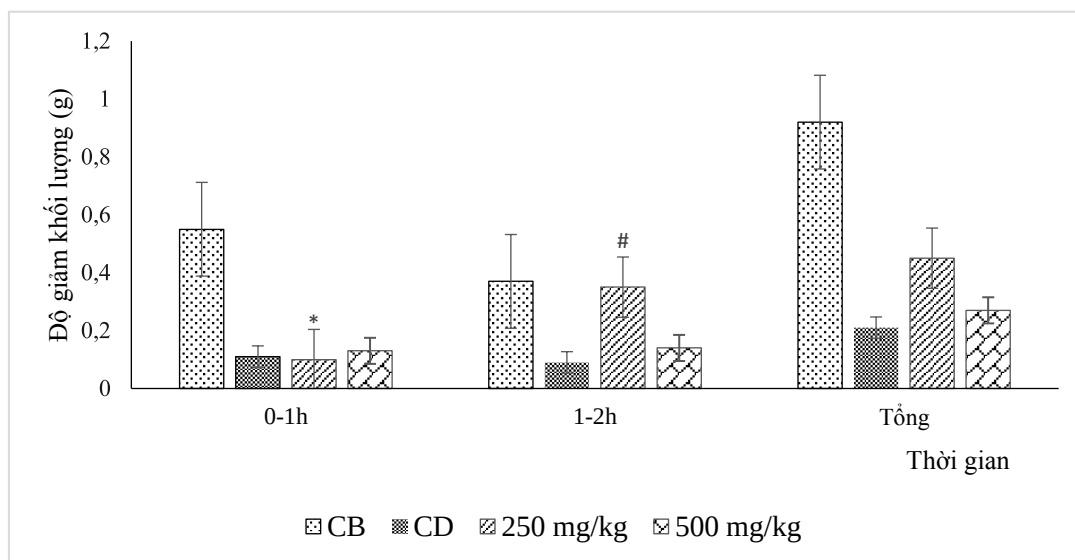
Lô chuột sử dụng chứng dương lopepramide 4 mg/kg có tần suất đi đại tiện ướt là $0,2 \pm 0,2$ lần, thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với lô chứng bệnh ở tất cả các thời điểm khảo sát. Vậy loperamid có tác động làm giảm số lần đi đại tiện của chuột.

Lô chuột sử dụng cao chiết 250 mg/kg có tần suất đi đại tiện ướt là $2,2 \pm 0,5$ lần, thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô chứng bệnh ở tất cả các thời điểm khảo sát. So với lô chứng dương, lô chuột ở liều 250 mg/kg có tần suất đại tiện khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 0 - 1h và 1 - 2h. Vậy cao chiết 250 mg/kg có tác động làm giảm số lần đi đại tiện ướt tương đương với loperamid liều 4 mg/kg.

Lô chuột sử dụng cao chiết 500 mg/kg có tần suất đi đại tiện ướt là $1,5 \pm 0,5$ lần, thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với lô chứng bệnh ở tất cả các thời điểm khảo sát. So với lô chứng dương và cao chiết liều 250 mg/kg, liều 500 mg/kg có tần suất đại tiện khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm khảo sát. Vậy cao chiết 500 mg/kg có tác động làm giảm số lần đi đại tiện ướt của chuột tương đương với cao chiết liều 250 mg/kg và loperamid liều 4 mg/kg.

Kết quả khảo sát độ giảm khối lượng chuột

Độ giảm khối lượng chuột giữa các lô ở các thời điểm khảo sát được thể hiện ở hình 3.



Hình 3. Độ giảm khối lượng chuột ở các lô

(*): p - value $< 0,05$, (**): p - value $< 0,01$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm.

(#): p - value $< 0,05$, (##): p - value $< 0,01$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng dương ở cùng thời điểm.

Lô chuột sử dụng loperamide 4 mg/kg có độ giảm khối lượng chuột thấp hơn lô chứng bệnh ở các thời điểm khảo sát. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

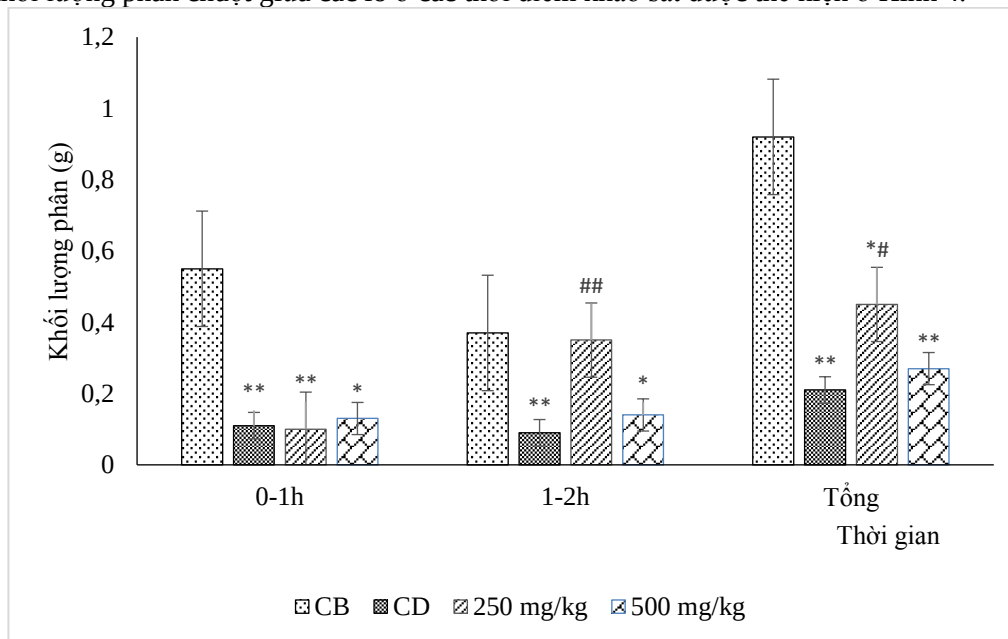
Lô chuột sử dụng liều cao 250 mg/kg có độ giảm khối lượng chuột thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô chứng bệnh ở thời điểm 0 - 1h. Ở thời điểm 1 - 2h, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. So với lô chứng dương lopepramid, độ giảm khối lượng chuột khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 0 - 1h. Ở thời điểm 1 - 2h, độ giảm khối lượng của chuột ở lô cao chiết 250 mg/kg khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Vậy cao chiết liều 250 mg/kg có tác động làm giảm sự giảm khối lượng chuột so với lô bệnh, thấp hơn so với loperamid 4 mg/kg.

Lô chuột sử dụng liều cao 500 mg/kg có độ giảm khối lượng chuột thấp hơn lô chứng bệnh ở hầu hết thời điểm khảo sát. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. So với lô chứng dương, chuột ở lô cao chiết 500 mg/kg có độ giảm khối lượng chuột khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm khảo sát. Vậy cao chiết 500 mg/kg có tác động làm giảm sự giảm khối lượng chuột tương đương với loperamide liều 4 mg/kg.

Vậy cao chiết quả điều và chứng dương lopepramid có tác động yếu trong việc làm giảm sự giảm khối lượng chuột thử nghiệm trong mô hình gây tiêu chảy.

Kết quả khảo sát khối lượng phân

Khối lượng phân chuột giữa các lô ở các thời điểm khảo sát được thể hiện ở Hình 4.



Hình 4. Khối lượng phân giữa các lô thử nghiệm

(*) : p – value < 0,05, (**) : p – value < 0,01 thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm.

(#) : p – value < 0,05, (##) : p – value < 0,01 thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng dương ở cùng thời điểm.

Lô chuột sử dụng loperamide 4 mg/kg có khối lượng phân thấp hơn có ý nghĩa thống kê đặc biệt ($p < 0,01$) so với lô chứng bệnh ở tất cả các thời điểm khảo sát. Vậy loperamide có tác động làm giảm khối lượng phân ở chuột trong điều trị tiêu chảy.

Lô chuột sử dụng cao chiết 250 mg/kg có khối lượng phân thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở thời điểm khảo sát 0 - 1h và sau 2h. So với lô chứng dương, liều 250 mg/kg có khối lượng phân lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở thời điểm 1 - 2h và sau 2h. Vậy cao chiết liều 250 mg/kg có tác động làm giảm khối lượng phân ở chuột, tác động này thấp hơn loperamide 4 mg/kg.

Lô chuột sử dụng cao chiết 500 mg/kg có khối lượng phân thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô chứng bệnh ở các thời điểm khảo sát. So với lô chứng dương, liều 500 mg/kg có khối lượng phân lớn hơn không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Vậy cao chiết liều 500 mg/kg có tác động giảm khối lượng phân tương đương loperamid 4 mg/kg.

Tác động điều trị tiêu chảy đã được công bố trên một số bộ phận khác nhau của điều như vỏ cây [12], lá [13], gôm [14]. Qua kết quả thử nghiệm cho thấy cao chiết nước quả điều có tác động giảm tiêu chảy thông qua khả năng ức chế tiêu chảy, giảm số lần đi tiêu, giảm khối lượng phân, hạn chế giảm khối lượng chuột. Kết quả thử nghiệm cho thấy cao chiết quả điều có tiềm năng trong việc điều trị tiêu chảy, đồng thời đây cũng là tiền đề cho các thí nghiệm tiếp theo về cơ chế tác động điều trị tiêu chảy và định hướng tạo ra sản phẩm điều trị tiêu chảy tốt, ít tác dụng phụ.

4. Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất cao chiết nóng của cao chiết quả điều đạt 43,37% với hàm lượng độ ẩm cao chiết là 11,08%. Cao thu được có màu nâu đen, đặc sệt, mùi thơm nhẹ của

được liệu. Cao chiết nước quả điều an toàn, không gây ra độc tính ở liều 5000 mg/kg trọng lượng chuột. Theo GHS (Globally Harmonised System for Classification of Chemicals), LD50 của cao quả điều được xếp vào phân loại 6 – chất gần như không có độc tính. Cao chiết nước quả điều có tác động điều trị tiêu chảy tương đương với loperamid liều 4 mg/kg. Vì vậy, cao chiết quả điều là dược liệu có tiềm năng lớn trong điều trị tiêu chảy cấp. Kết quả nghiên cứu là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo để xác định cơ chế chống tiêu chảy, bào chế sản phẩm điều trị tiêu chảy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Md Ahsanul, *et al.*, "Evaluation of anti-diarrheal and anti-diabetic activities of the stem, barks and leaves of the plant *Vernonia cinerea* (Family: Asteraceae)," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 3, no.1, pp. 069-072, 2013.
- [2] T. M. Yigzaw, M. Abdulwuhab, and J. S. Yesuf, "Evaluation of in vivo antidiarrheal activity of 80% methanolic leaf extract of *Osyris quadripartita* Decne (Santalaceae) in Swiss Albino Mice," *Journal of evidence-based integrative medicine*, vol. 24, 2019, Art. no. 2515690X19833340.
- [3] T. K. H. Hoang and J. R. B. J. Brouwers, *Clinical pharmacology – Basic principles and use of drugs in treatment*. Medical publisher, pp. 42-60, 2014.
- [4] Y. Sudjaroen, "Antioxidant, antibacterial, and cytotoxicity activities of cashew (*Anacardium occidentale*) nut shell waste," *International Journal of Green Pharmacy*, vol. 12, no. 01, pp. 16-25, 2018.
- [5] G. Rajeswaramma and D. Jayasree, "Invitro Anti-Inflammatory Activity of *Anacardium Occidentale* Seed Extract," *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, vol. 17, no. 01, pp. 18-22, 2018.
- [6] C. Tshiamia *et al.*, "Antidiabetic, antisickling and antibacterial activities of *Anacardium occidentale* L.(Anacardiaceae) and *Zanthoxylum rubescens* Planch. Ex Hook (Rutaceae) from DRC," *Int J Diabet Endocrinol*, vol. 3, pp. 7-14, 2018.
- [7] E. A. Herculano *et al.*, "Hypotensive, vasorelaxant and antihypertensive activities of the hexane extract of *Anacardium occidentale* Linn," *Archives of Biological Sciences*, vol. 70, no. 3, pp. 459-468, 2018.
- [8] Ministry of Health, *Guidelines for non-clinical and clinical trials of oriental medicines and herbal medicines*, pp. 9-20, 2015.
- [9] M. Y. Teferi, M. Abdulwuhab, and J. S. Yesuf, "Evaluation of in vivo antidiarrheal activity of 80% methanolic leaf extract of *Osyris quadripartita* Decne (Santalaceae) in Swiss Albino Mice," *Journal of evidence-based integrative medicine*, vol. 24, 2019, Art. no. 2515690X19833340.
- [10] W. Jintanaporn, *et al.*, "Toxicity Evaluation of *Anacardium occidentale*, the Potential Aphrodisiac Herb," *BioMed research international*, vol. 2019, 2019, Art. no. 1459141.
- [11] N. N. Satuti, M. Sagi, and P. Astuti, "Acute Toxicity of Cashew Nut Shell Extract (*Anacardium occidentale* L.) In Albino Rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769)," *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, vol. 19, no. 2, pp. 89-94, 2016.
- [12] B. O. Omolaso, F. S. Oluwole, O. A. Odukanmi, J. K. Adesanwo, A. A. Ishola, and K. E. Adewole, "Evaluation of the gastrointestinal anti-motility effect of *Anacardium occidentale* stem bark extract: A mechanistic study of antidiarrheal activity," *Journal of Pharmaceutical Analysis*, vol. 11, no. 6, pp. 776-782, 2021.
- [13] T. S. Araújo, D. S. Costa, N. A. Sousa, L. K. Souza, S. de Araújo, A. P. Oliveira, and J. V. R. Medeiros, "Antidiarrheal activity of cashew GUM, a complex heteropolysaccharide extracted from exudate of *Anacardium occidentale* L. in rodents," *Journal of ethnopharmacology*, vol. 174, pp. 299-307, 2015.
- [14] J. L. S. Gonçalves, R. C. Lopes, D. B. Oliveira, S. S. Costa, M. M. F. S. Miranda, M. T. V. Romanos, and M. D. Wigg, "In vitro anti-rotavirus activity of some medicinal plants used in Brazil against diarrhea," *Journal of ethnopharmacology*, vol. 99, no. 3, pp. 403-407, 2015.