

บทที่ 2

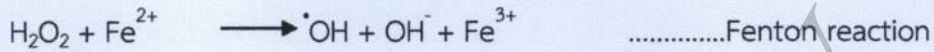
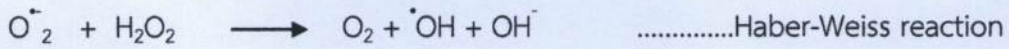
แนวคิดทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคมะเร็งตับ

ตับเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย มีน้ำหนักโดยประมาณ 2% ของน้ำหนักตัว เป็นแหล่งควบคุมสมดุลและเก็บสะสมธาตุเหล็กที่สำคัญ (Deugnier, Brissot et al. 2008) รวมทั้งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับระบบเมตาโบลิสม์ต่างๆ ของสารชีวโมเลกุลในร่างกายได้แก่ การสลาย การสังเคราะห์ การกำจัดสารพิษและการสะสมสารชีวโมเลกุล

โรคมะเร็งตับ (liver cancer) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยทั้งในชายและหญิงไทย และทั่วโลกสามารถพบได้บ่อยในผู้ใหญ่ แต่ก็อาจพบในเด็กได้บ้าง (Phornphutkul 2002) สาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็งอาจเกิดจากสารประกอบออกซิเจนไวต่อปฏิกิริยา (reactive oxygen species, ROS) หรืออนุมูลอิสระ (free radicals) อนุมูลอิสระต่างๆ ที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลที่สำคัญในร่างกาย เช่น ไขมัน โปรตีน ดีเอ็นเอ ทำให้เกิดความเสียหายต่อโมเลกุลดังกล่าว เช่น เมื่ออนุมูลอิสระทำปฏิกิริยากับแอลดีแอล (LDL : low - density lipoprotein) ซึ่งเป็นไลโปโปรตีนที่ขนส่งโคเลสเตอรอลในกระแสเลือด ทำให้เกิดออกซิไดซ์แอลดีแอล (oxidized LDL) โดยมีหลักฐานยืนยันว่า ออกซิไดซ์แอลดีแอล เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดและเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคหัวใจ เป็นต้น (Kita, Kume et al. 2000; Kita, Kume et al. 2001) การเกิดอนุมูลอิสระนั้นสามารถเกิดได้ทั้งภายในและภายนอกในร่างกายสิ่งมีชีวิต โดยปฏิกิริยาอาศัยเอนไซม์และไม่อาศัยเอนไซม์ที่มีไอออนธาตุเหล็กเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งการสะสมของธาตุเหล็กตามส่วนต่างๆ ของร่างกายนั้นจะไปมี

ผลกระตุ้นปฏิกิริยาสร้างอนุมูลอิสระ โดยไอออนธาตุเหล็กทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเฮเบอร์ไวส์ (Haber-Weiss reaction) และปฏิกิริยาเฟนตอน (Fenton reaction) ดังนี้



สารประกอบออกซิเจนต่างๆที่ว่องไวต่อการทำปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นซึ่งได้แก่ อนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide radical, O_2^-) ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide, H_2O_2) และอนุมูลไฮดรอกซิล (hydroxyl radical, $\cdot\text{OH}$) ซึ่งสารอนุมูลอิสระเหล่านี้สามารถออกซิไดซ์และทำลายสารชีวโมเลกุลต่างๆ ได้ โดยเฉพาะอนุมูลไฮดรอกซิลมีศักยภาพทำลายลิพิด (โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรดไขมันที่มีความไม่อิ่มตัวสูง) กรดนิวคลีอิก โปรตีน เอนไซม์และคาร์โบไฮเดรตซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักสำคัญของเซลล์มีชีวิต ส่งผลทำให้หน้าที่และความแข็งแรงของเซลล์บกพร่องไป รวมทั้งมีผลกระทบต่ออวัยวะและระบบต่อมไร้ท่อสำคัญของร่างกาย ทำให้เกิดความผิดปกติและพยาธิสภาพต่างๆ ตามมาได้ เช่น โรคเบาหวาน ชราภาพ การกลายพันธุ์และมะเร็ง หลอดเลือดแดงอุดตัน การพัฒนาลักษณะเพศชั้นทุติยภูมิล่าช้า การเจริญเติบโตและพัฒนาของร่างกายช้า เป็นต้น (Vendemiale, Grattagliano et al. 1999; Valko, Leibfritz et al. 2007)

2.2 สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)

สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ช่วยปกป้องและบรรเทาอันตรายหรือโรคต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นจากฤทธิ์ของอนุมูลอิสระ (Apostolou, Stagos et al. 2013) โดยธรรมชาติ พืชจะสร้างสารพฤกษเคมีหลายชนิดที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระขึ้น (Dai and Mumper 2010; Stankovic, Curcic et al. 2011; Jang, Heo et al. 2012) ได้แก่ วิตามินเอที่อยู่ในรูปของเบต้าแคโรทีน วิตามินซี วิตามินอี แคโรทีนอยด์ สารกลุ่มฟีนอลิก และโพลีฟีนอลิก สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ เป็นต้น

2.3 มะตูม (Bael)

มะตูม (Bael) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Aegle marmelos* Linn. อยู่ในวงศ์ Rutaceae (เต็ม สมิตินันท์ 2544; นิดดา หงส์วิวัฒน์ และทวีทอง หงส์วิวัฒน์ 2550) เป็นไม้ผลยืนต้นพื้นเมืองในพื้นที่ป่าดิบแล้งบนเนินเขาและที่ราบในอินเดียตอนกลางและตอนใต้ จัดเป็นพืชเพียงสปีชีส์เดียวที่อยู่ในจีนัส *Aegle* ลำต้นความสูง 18 เมตร มีหนามแหลมอยู่ทั่วไป ใบเป็นใบประกอบแบบนิ้วมือ ออกเรียงสลับ ใบย่อยรูปวงรีขอบใบจัก ใบมีกลิ่นหอมเฉพาะตัว ดอกมีกลิ่นหอม ผลมีเปลือกแข็งเรียบและมีเส้นผ่านศูนย์กลาง 5-15 เซนติเมตร บางผลมีเปลือกแข็งมากจนต้องกะเทาะเปลือกออกโดยใช้ค้อนทุบ เนื้อผลเหนียวข้น มีกลิ่นหอม และมีเมล็ดจำนวนมาก โดยเมล็ดจะมีขนหยาปกคลุม ผลมะตูมใช้รับประทานได้ทั้งแบบสดและแบบแห้ง น้ำจากผลเมื่อนำไปกรองและเติมน้ำตาลจะได้เครื่องดื่มคล้ายน้ำมะนาว และยังใช้ในการทำ Sharbat ซึ่งเป็นเครื่องดื่มที่ได้จากการนำเนื้อผลมะตูมไปผสมกับมะขาม ใบอ่อนและยอดอ่อนใช้รับประทานเป็นผักสลัด นอกจากนี้ ผลยังใช้เป็นยารักษาอาการท้องร่วง ท้องเดิน โรคลำไส้ ตาแห้ง ใช้หัตถกรรมตา และยังใช้รักษาอาการท้องผูกเรื้อรังได้เป็นอย่างดี

2.3.1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ยืนต้นขนาดเล็กถึงขนาดกลาง ผลัดใบ สูง 10-15 เมตร เรือนยอดรูปไข่ เปลือกต้นสีเทาเรียบหรือแตกเป็นร่องตื้นๆตามยาว เนื้อไม้แข็ง มีสีขาวแกมเหลือง และมีกลิ่นหอม โคนต้นและกิ่งก้านมีหนามแหลม ยาว แข็ง ออกเดี่ยวหรือเป็นคู่ตามกิ่ง ใบ เป็นใบประกอบแบบมีใบย่อย 3 ใบ ออกเรียงสลับ ใบรูปไข่ กว้าง 1-7 เซนติเมตร ยาว 4-13 เซนติเมตร สองใบล่างมีขนาดเล็กและติดตรงข้ามกัน ใบปลายมีขนาดใหญ่ ปลายใบสอบ โคนใบแหลม ขอบใบเรียบหรือมีหยักมนๆ แผ่นใบเรียบเกลี้ยงเป็นมัน ใบอ่อนสีเขียวอ่อนหรือสีชมพู มีขนละเอียด ใบแก่สีเขียวเข้ม เรียบเกลี้ยง เส้นใบข้าง 4-12 คู่ จรดกันที่ขอบใบ ฐานใบด้านบน ก้านใบย่อยที่ปลายยาว 0.5-3 เซนติเมตร ดอก ออกเป็นช่อตามซอกใบและปลายกิ่ง ออกรวมกันเป็นช่อสั้นๆ ดอกสีขาวอมเขียวหรือสีเหลืองอ่อน ขนาด 1.5-2 เซนติเมตร ดอกมักออกพร้อมกับใบอ่อน มีกลิ่นหอม กลีบดอกมี 5 กลีบ กลีบดอกขนาด 6-8 มิลลิเมตร รูปไข่กลับ โคนติดกัน ดอกสมบูรณ์เพศ เกสร

ตัวผู้มี 65-70 อัน อับเรณูสีน้ำตาลอ่อน ก้านเกสรตัวเมียสั้น รังไข่สีเขียวสด หมอนรองดอกเห็นไม่ชัดเจน กลีบฐานดอกกางแผ่เป็นรูปดาวมี 4-5 แฉกแหลมๆ กลีบเลี้ยงแบนมี 4-5 พู ก้านดอกมีขนอ่อนปกคลุม ผล รูปรีกลมหรือรียาว ขนาดกว้าง 8-10 เซนติเมตร ยาวประมาณ 12-18 เซนติเมตร ผิวเรียบเกลี้ยง เปลือกหนา แข็งมาก ไม่แตก ผลอ่อนมีสีเขียวพอสุกมีสีเหลือง เนื้อผลมีสีเหลือง นุ่ม มีกลิ่นหอม และมีเนื้อเยื่อสีส้มที่มียางเหนียวๆ ภายในมี 8-15 ช่อง เมล็ดสีน้ำตาลอ่อน จำนวนมาก มียางใสเหนียวหุ้มเมล็ด อยู่ เมล็ดรูปรีๆ และแบน มีเส้นขนหนาแน่นปกคลุม พบขึ้นทั่วไปตามป่าเบญจพรรณ และป่าแล้งทั่วไป ที่สูงจากระดับน้ำทะเล 50-700 เมตร ออกดอกระหว่างเดือนมีนาคมถึงเดือนพฤษภาคม และติดผลระหว่างเดือนธันวาคมถึงเดือนกุมภาพันธ์



รูปที่ 2.1 ลักษณะของต้นมะตูม



รูปที่ 2.2 ลักษณะของใบและดอกมะตูม



รูปที่ 2.3 ลักษณะของผลมะตูม

2.3.2 สรรพคุณ

ตำรับยาไทย ผล รสฝาด หวานชุ่ม เป็นยาเย็น ออกฤทธิ์ต่อกระเพาะและลำไส้ ใช้เป็นยาแก้ท้องเดิน ท้องเสียเรื้อรัง แก้กิดมูกเลือด บิดเรื้อรัง บำรุงธาตุ เจริญอาหาร แก้กึ่งคอ คออักเสบ ร้อนในปากเปื่อย ขับเสมหะ ขับลม ผลมะตูมยังมีสรรพคุณพิเศษคือมีฤทธิ์ลดความกำหนัด คลายกังวล และช่วยให้สมาธิดีขึ้น ชาวพุทธจึงนิยมใช้ทำเป็น น้ำปานะ ถวายพระสงฆ์ ผลดิบแห้ง ชงน้ำดื่ม แก้ท้องเสีย แก้กิดมูกเลือด รสหวานเย็น เป็นยาระบาย ช่วยย่อยอาหาร บำรุงไฟธาตุ แก้ลมในท้อง แก้กิดเลือด ผลอ่อน รสฝาดร้อนปรา่ขึ้น บดเป็นผง ต้มกินแก้ธาตุพิการ แก้ท้องเสีย แก้กิด แก่โรคกระเพาะอาหาร ทำให้เจริญอาหาร ขับลม บำรุงกำลัง ผลแก่ รสฝาดหวาน ต้มดื่มแก้เสมหะและลม บำรุงไฟธาตุ ช่วยย่อยอาหาร ใบสด รสฝาดมัน คั้นน้ำกินแก้หลอดลมอักเสบ แก้กวม แก่หวัด แก่ผดผื่นคัน แก่ตาบวม แก่ตาอักเสบ เปลือกรากและต้น รักษาไข้มาลาเรีย ขับลมในลำไส้ ราก รสฝาด ข่า ใช้เป็นยาแก้ปากเปื่อย ขับเสมหะ แก่พิษฝี พิษไข้ แก่สติเฟลอ ขับน้ำดี ขับลม เปลือกรากและลำต้น แก้ไข้จับสั่น ขับลมในลำไส้ ใบใช้ในพิธีมงคลต่างๆ ยอดอ่อนใบอ่อน นำมารับประทานสดเป็นผัก เนื่องจากผลสุก รับประทานได้มีรสหวาน ยางจากผลใช้ติดกระดาษแทนกาว (เต็ม สมิตินันท์ 2544; นิดดา หงส์วิวัฒน์ และทวีทอง หงส์วิวัฒน์ 2550)

2.3.3 องค์ประกอบทางเคมี

ผล ใบ และเมล็ด พบน้ำมันระเหยง่าย และสารอื่นๆ เช่น d-limonene, d-phyllandrene, pyrogallol, gallic acid สารอัลคาลอยด์ เช่น O-methylhalfordinol, marmin, marmelide, aegeline, aegelinol (Baliga, Thilakchand et al. 2012)

ใบมะตูมประกอบด้วยสาร skimmianine, aegeline, lupeol, cineol, citral, citronellal, cuminaldehyde, eugenol และ marmesinin (Maity, Hansda et al. 2009; Baliga, Thilakchand et al. 2012) ซึ่งช่วยต้านโรคเบาหวาน มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ยับยั้งการอักเสบ มีฤทธิ์ขัดขวางการสร้างสปอร์ของเชื้อรา ช่วยลดความสามารถในการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิ ช่วยลดระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ รวมทั้งถูกนำไปพัฒนาเป็นยารักษาโรคไทรอยด์ มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและช่วยทำลายสารอนุมูลอิสระ (Maity, Hansda et al. 2009)

2.3.4 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านเชื้อรา ต้านยีสต์ ต้านไวรัส ต้านเชื้อมาลาเรีย ฆ่าไส้เดือน ฆ่าพยาธิ ฆ่าแมลง ยับยั้งการหดเกร็งของลำไส้ ยับยั้งการเคลื่อนไหวของลำไส้ คลายกล้ามเนื้อเรียบ ต้านฮีสตามีน ลดระดับน้ำตาลในเลือด ยับยั้งระดับน้ำตาลในเลือด เพิ่มระดับอินซูลิน (insulin) ลดระดับไขมันในเลือด ลดการอักเสบ รักษาแผลในกระเพาะอาหาร เป็นต้น (Badam, Bedekar et al. 2002; Kamalakkannan and Stanely Mainz Prince 2003) นอกจากนี้ยังมีการวิจัยพบว่าเมื่อนำสารแทนนินซึ่งสกัดจากใบมะตูมไปใช้ทดสอบกับหนูขาวที่เป็นโรคเบาหวาน ทำให้หนูขาวนั้นมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลง เนื่องจากเกิดการหลั่งของอินซูลินหรือฮอร์โมนควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดมากขึ้น การทดสอบความเป็นพิษ พบว่าเมื่อฉีดสารสกัดผลหรือรากด้วย 50% เอทานอล เขาช่องท้องหนูถีบจักร ขนาดสูงสุดที่สัตว์ทดลองทนได้คือ 1 กรัม/กิโลกรัม สารสกัดใบด้วย 50% เอทานอล เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือให้กิน ขนาด 10 กรัม/กิโลกรัม ไม่พบพิษ ให้หนูขาวกินสารสกัดผลด้วยน้ำ ขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 มี ค่ามากกว่า 10 กรัม/กิโลกรัม และเมื่อผสมผลมะตูมในอาหารร้อยละ 25 ให้หนูขาวกินเป็นเวลา 10 วัน พบว่าเกิดพิษต่อตับและไต

ในปี 2007 ได้มีการศึกษาในหนูทดลอง (*in vivo*) ถึงคุณสมบัติของสารสกัดจากใบมะตูม พบว่าใบมะตูมสามารถช่วยปกป้องตับเมื่อกระตุ้นให้เกิดความเป็นพิษด้วยแอลกอฮอล์ได้ (Singanan, Singanan et al. 2007) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยศึกษาพบว่าสารสกัดจากใบมะตูมสามารถช่วยลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด (Bhatti, Singh et al. 2013) การวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้ใช้เซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ได้แก่ เซลล์มะเร็งปอด (A-549), เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (COLO-05), เซลล์มะเร็งรังไข่ (IGROV-1), เซลล์มะเร็งอัณฑะ (PC3), เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (THP-1) และเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) ในการทดสอบถึงประสิทธิภาพในการเป็นสารต้านมะเร็ง โดยใช้สารสกัดใบมะตูมที่ได้จากการสกัดด้วยแอลกอฮอล์, คลอโรฟอร์ม, บีโตรีเลียม อีเทอร์ และเฮกเซน พบว่าสารสกัดใบมะตูมที่ได้จากการสกัดด้วยแอลกอฮอล์ให้ผลในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับการสกัดด้วยตัวทำละลายชนิดอื่นๆ

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันพบว่าการศึกษาถึงผลของสารสกัดจากไบบะตุมในการต้านเซลล์มะเร็ง ตับยังมีอยู่น้อยมากผนวกกับการที่ทางกลุ่มผู้วิจัยจึงเล็งเห็นถึงความสำคัญในการศึกษาเกี่ยวกับ ความสัมพันธ์ระหว่างสารสกัดจากไบบะตุมและความสามารถในการต้านมะเร็งตับ กลุ่มผู้วิจัยจึงได้มี แนวคิดในการนำไบบะตุมมาศึกษาฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งตับ รวมทั้งศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของไบบะตุม ซึ่งถ้าหากสารสกัดจากไบบะตุมสามารถถูกพิสูจน์ได้ว่าสามารถมีฤทธิ์ในการยับยั้งการแบ่งตัวของ เซลล์มะเร็งได้จริงจะเป็นการเพิ่มแนวทาง รวมถึงความเป็นไปได้ในการพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษา โรคมะเร็งตับต่อไป

2.4 กรอบแนวความคิดของการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ มุ่งเน้นศึกษาไบบะตุมซึ่งเป็นพืชสมุนไพรที่พบในประเทศไทยที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูล ออิสระและมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งตับ เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งตับ ทั้งนี้เพื่อช่วย ลดปริมาณการใช้จ่ายรักษาโรคมะเร็ง ลดค่าใช้จ่ายและผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์