บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 มะม่วงหาวมะนาวโห่

มะม่วงหาวมะนาวโห่ มีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Carissa carandas* L. อยู่ในวงศ์ Apocynaceae มีชื่อสามัญคือ Karandas, Caranda, Christ's thorn และมีชื่อเรียกอื่น ๆ เช่น หนามขี้แฮด (เชียงใหม่) หนามแดง (กรุงเทพ ฯ) มะนาวไม่รู้โห่ (ภาคกลาง) และมะนาวโห่ (ภาคใต้) เป็นต้น มะม่วงหาวมะนาวโห่มีลักษณะทางพฤกษศาสตร์คือ เป็นไม้พุ่มยืนต้นสูงราว 2-3 เมตร ตามลำต้น และกิ่งก้านมียางสีขาว มีหนามแหลมยาว ใบเป็นใบเดี่ยวสีเขียวเข้มเป็นมัน มีหนามสีแดงตามกิ่ง ใบรูปไข่ เรียงตรงข้าม ขอบใบเรียว ผิวใบมัน ดอกช่อสั้น ๆ ที่ปลายกิ่ง กลีบดอกสีขาว กลีบเลี้ยง 5 กลีบ มีขนโคนกลีบเชื่อมติดกันเป็นหลอดยาวสีชมพูแกมแดง ดอกมีกลิ่นหอมอ่อน ๆ ออกดอกทั้งปี ผลเป็นรูปทรงกลมรี ผิวเรียบ ผลอ่อนสีขาว พอแก่เป็นสีชมพูจนเป็นสีแดงเข้มจนเกือบดำ เมล็ดแบนมี 6 เมล็ด มะนาวหาวมะนาวโห่เป็นผลไม้ประเภทเบอร์รี่สามารถนำมาแปรรูปได้หลายอย่าง เช่น ดอง เยลลี่ แยม และน้ำผลไม้เข้มข้น สามารถพบในประเทศอินเดีย อินโดนีเซีย มาเลเซีย ศรีลังกา พม่า จีน และไทย (Siritrakulsak, P. et al. 2016 : pp 33-39) ลักษณะต้นและผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ แสดงดังภาพที่ 2.1

(ก) (ข)

ภาพที่ 2.1 ลักษณะต้น (ก) และผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ (ข)

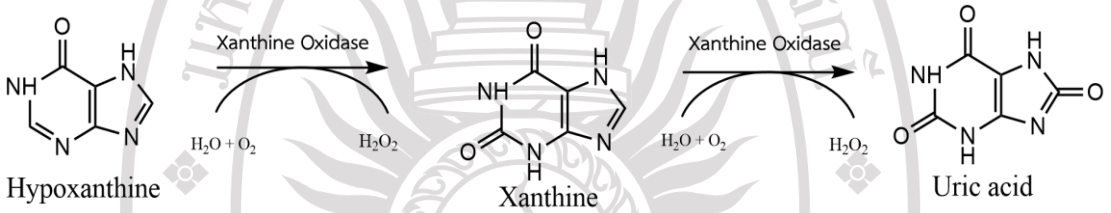
ในผลมะม่วงหาวมะนาวโห่มีข้อมูลรายงานเกี่ยวกับการรักษาโรคได้หลายชนิดรวมทั้งอาการปวดตามข้อ แต่มีเอกสารวิชาการที่ระบุว่ามะม่วงหาวมะนาวโห่สามารถยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสที่เป็นสาเหตุของโรคเกาต์น้อยมาก ส่วนใหญ่มีเพียงการรายงานการพบสารสำคัญในส่วนต่าง ๆ ของมะม่วงหาวมะนาวโห่ เช่น วิตามินซี สารประกอบฟีนอลิก แอนโทไซยานิน รวมถึงฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ (Devmurari, Shivanand, & Jivani, 2010 : pp 81-87, Pewlong, W. et al. 2013 : pp 337-340) นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์การต้านการอักเสบ ลดอาการปวด (Sharma, R. et al. 2017 : pp 6-10, Bhaskar & Balakrishnan, 2009 : pp 168-174) ลดไขมัน (Sumbul & Ahmed, 2012 : pp 124-134) ช่วยรักษาโรคมะเร็ง (Begum, S. et al. 2013 : pp 91-95, Islam, M.R. et al. 2012 : pp. 1313-1318) และโรคเบาหวาน (Itankar, P.R. et al. 2011 : pp 430-433) เป็นต้น

2.2 โรคเกาต์

โรคเกาต์ (Gout) เป็นโรคที่เกิดจากการที่ร่างกายมีกรดยูริกในเลือดสูงอยู่เป็นเวลานานจนเกิดการตกผลึกของเกลือยูเรตตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ข้อ (ทำให้เกิดข้ออักเสบ) ไต (ทำให้เกิดนิ่วในไตและไตวาย) สาเหตุที่ทำให้กรดยูริกในเลือดสูงเนื่องจากร่างกายสร้างกรดยูริกมากกว่าปริมาณที่ขับออกหรือเกิดจากการที่ร่างกายขาดยีนในการสลายกรดยูริก แล้วยังพบว่าอาจเป็นผลมาจากอาหารที่รับประทานเข้าไปโดยเฉพาะอาหารที่มีสารพิวรีนสูง และจากขบวนการสลายสารพิวรีนในร่างกายโดยการสลายโปรตีน และได้สารพิวรีนออกมา ซึ่งกรดยูริกในร่างกายส่วนใหญ่จะเกิดกระบวนการนี้ หรือเกิดจากการที่ร่างกายสร้างยูริกเป็นปกติแต่ปริมาณที่ขับออกจากร่างกายน้อยกว่า โดยกรดยูริกที่สร้างขึ้นจะมีการขับออกจากร่างกาย 2 ทางหลัก คือขับออกทางระบบทางเดินอาหารซึ่งจะขับออกได้ปริมาณ 1 ใน 3 ส่วนที่เหลือจะขับออกทางไตได้ประมาณ 2 ใน 3 ของปริมาณกรดยูริกที่ร่างกายสร้างได้ในแต่ละวัน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์จะมีความผิดปกติในการขับกรดยูริกออกทางไต ส่วนสาเหตุอื่น ๆ หรือสาเหตุที่ทำให้ข้ออักเสบเป็นซ้ำใหม่ คือ การดื่มแอลกอฮอล์ เช่น เหล้า เบียร์ ไวน์ โดยเฉพาะเบียร์เพราะมีแอลกอฮอล์ที่มีฤทธิ์ลดการขับกรดยูริกออกทางไต หรือทางปัสสาวะ และในการรับประทานอาหารที่ให้กรดยูริก และสารพิวรีนสูงอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ หรือการรับประทานอาหารที่หมักด้วยยีสต์ (Yeast) ซึ่งเป็นเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้ในการหมักอาหาร และเครื่องดื่ม เพราะเป็นสาเหตุทำให้มีกรดยูริกในเลือดสูง เป็นต้น (ยุวดี หุนมาตรา, 2560 : หน้า 4-15)

2.3 เอนไซม์แซนทีนออกซิเดส

เอนไซม์แซนทีนออกซิเดส (Xanthine oxidase) เป็นฟลาโวโปรตีน (Flavoprotein) (โปรตีนที่ประกอบด้วยฟลาโววิน) ซึ่งเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidation) ของไฮโปแซนทีน (Hypoxanthine) ซึ่งเป็นสารในกลุ่มพิวรีนเบสไปเป็นแซนทีน (Xanthine) และเปลี่ยนแซนทีนเป็นกรดยูริกและซูเปอร์-ออกไซด์ (Superoxide) การขาดหรือมีมากไปของเอนไซม์นี้จะมีผลต่อกระบวนเมทาบอลิซึมภายในร่างกาย เช่น เมื่อมีเอนไซม์นี้มากเกินไปจะส่งผลให้เกิดการสร้างกรดยูริกปริมาณมากอาจส่งผลทำให้เกิดโรคเกาต์ได้ เอนไซม์แซนทีนออกซิเดสจึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคเกาต์ และเป็นสาเหตุหลักทำให้เกิดความเสียหายจากกระบวนการออกซิเดชัน (Oxidation) ในเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต โดยกลไกการทำงานของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส แสดงดังภาพที่ 2.2 (สุกัญญา เขียวสะอาด, 2555 : หน้า 54-65)



ภาพที่ 2.2 ปฏิกิริยาการเกิดกรดยูริกจากการทำงานของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส

2.4 สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส

2.4.1 อัลโลพิวรินอล

อัลโลพิวรินอล (Allopurinol) จัดเป็นยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออก-ซิเดส การออกฤทธิ์ของยาอัลโลพิวรินอลเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เป็นคะตะลิสต์ (Catalyst) เปลี่ยนสารไฮโปแซนทีนเป็นแซนทีน และจากแซนทีนเป็นกรดยูริก ซึ่งเป็นสารสุดท้ายของกระบวนการเมทาบอลิซึมของสารพิวรีน ในร่างกายมนุษย์ยาอัลโลพิวรินอลจะลดความเข้มของกรดยูริกในพลาสมาและน้ำปัสสาวะ โดยการยับยั้งการสังเคราะห์กรดยูริกจึงทำให้การเกาะตัวของกรดยูริกต่อเนื้อเยื่อ เช่น นิ่วในข้อค่อย ๆ ลดลง ซึ่งยาอัลโลพิวรินอลแตกต่างจากยาพวกเร่งการขับกรดยูริกในกระเพาะปัสสาวะ คือ ยาอัลโลพิวรินอลไม่ได้ออกฤทธิ์ไปเร่งให้การขับกรดยูริกออกมาทางไตเพิ่มขึ้น แต่จะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เพื่อไม่ให้เกิดการเปลี่ยนสารไฮโปแซนทีนไปเป็นแซนทีนและเปลี่ยนแซนทีนกลายเป็นยูริก อย่างไรก็ตามพบว่ายาดังกล่าวมีผลข้างเคียง คือ เกิดความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เป็นผื่นที่ผิวหนัง ทำให้ไตทำงานผิดปกติ และเป็นพิษต่อไต

โดยเฉพาะผู้สูงอายุ เนื่องจากการทำงานของไตลดลงตามวัย ทำให้ความสามารถในการขับยาและของเสียออกมาทางปัสสาวะน้อยลง (Pacher, Nivorozhkin & Szabo, 2006 : pp 87-114)

2.4.2 ยาฟีบัคโซสตัต

ยาฟีบัคโซสตัต (Febuxostat) คือ ตัวยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส เหมือนกับตัวยาอัลโลพิวรินอล จึงทำให้ปริมาณของกรดยูริกในกระแสเลือดกลับมาอยู่ในระดับปกติ จึงไม่ก่อให้เกิดอาการของโรคเกาต์ ซึ่งผลข้างเคียงของยาฟีบัคโซสตัตทำให้การทำงานของตับผิดปกติ เกิดการคลื่นไส้ ปวดข้อ และมีผื่น ในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ (อภัย ราษฎรวิจิตร, 2011)

2.4.3 สารประกอบฟีนอลิก

สารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compound) เป็นสารต้านออกซิเดชันที่พบมากในอาหาร ในธรรมชาติพบมากกว่า 8,000 ชนิด เป็นสารทุติยภูมิที่สร้างขึ้นโดยพืช โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวนที่เป็นอนุพันธ์ของเบนซีน มีหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) อย่างน้อยหนึ่งหมู่ต่ออยู่ สารฟีนอลิกพื้นฐาน คือ ฟีนอล (Phenol) ประกอบด้วยวงแหวนเบนซีน 1 วง และหมู่ไฮดรอกซิล 1 หมู่ สารประกอบฟีนอลิกที่พบในธรรมชาติมีลักษณะสูตรโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกัน ตั้งแต่กลุ่มที่มีโครงสร้างอย่างง่าย เช่น กรดฟีนอลิก (Phenolic acids) ไปจนถึงกลุ่มที่มีโครงสร้างเป็นพอลิเมอร์ เช่น ลิกนิน (Lignin) และสารกลุ่มใหญ่ที่พบมากที่สุด คือ สารประกอบพวกฟลาโวนอยด์ (Flavonoid) สารประกอบฟีนอลิกที่พบในพืชมักจะรวมอยู่ในโมเลกุลของน้ำตาลในรูปของสารประกอบไกลโคไซด์ (Glycoside) น้ำตาลชนิดที่พบมากที่สุดในโมเลกุลของสารประกอบฟีนอลิก คือ น้ำตาลกลูโคส (Glucose) และพบว่าอาจมีการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบฟีนอลด้วยกันเองหรือสารประกอบฟีนอลกับสารประกอบอื่น ๆ เช่น กรดอินทรีย์ (Organic acid) รวมอยู่ในโมเลกุลของโปรตีนอัลคาลอยด์ (Alkaloid) และเทอร์พีนอยด์ (Terpenoid) เป็นต้น (ลือชัย บุตคุป, 2555 : หน้า 443-455)

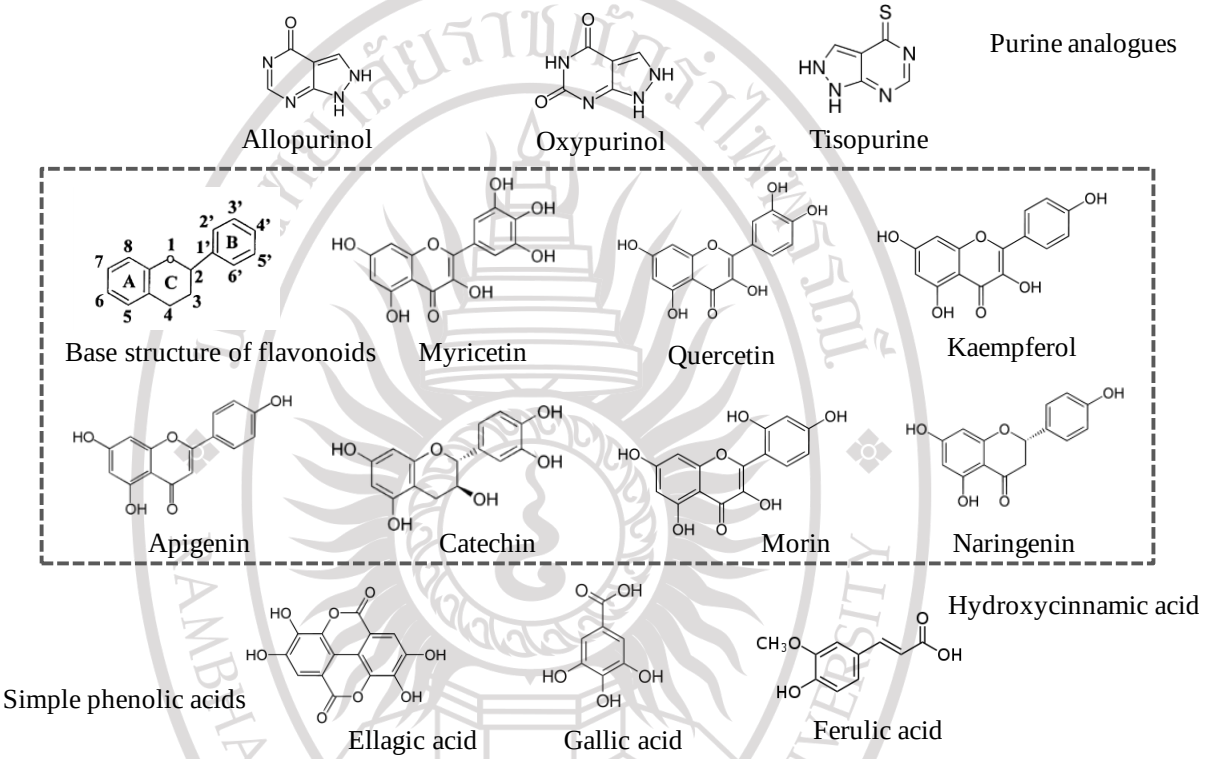
2.4.4 สารประกอบฟลาโวนอยด์

ฟลาโวนอยด์ เป็นสารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compound) ประเภทโพลีฟีนอล (Polyphenol) มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวนอะโรมาติก (Aromatic ring) ที่มีจำนวนหมู่ไฮดรอกซิล (Hydroxyl group) รวมอยู่ในโมเลกุลตั้งแต่ 2 วงขึ้นไป ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ ส่วนใหญ่มักพบอยู่รวมกับน้ำตาลในรูปของสารประกอบไกลโคไซด์ (Glycoside) สารประกอบฟลาโวนอยด์ ได้แก่ Flavonol, Flavonone, Isoflavone, Isoflavone, Flavonol, Catechin, Anthocyanins และ Flavone สารในกลุ่มฟลาโวนอยด์จัดเป็นโภชนเภสัช (Nutraceutical) เป็นสารที่สามารถใช้เป็นยาได้ โดยมีสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) มีหน้าที่หน้าที่ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน จึงช่วยหยุดปฏิกิริยาลูกโซ่ของอนุมูลอิสระได้ ฟลาโวนอยด์เป็นสารประกอบฟีโนลิกที่พบมากที่สุด โดย

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี

ในธรรมชาติพบฟลาโวนอยด์มากกว่า 4,000 ชนิด พบได้ทั่วไปในอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งในพืช เช่น ผัก และผลไม้ (ลือชัย บุตคุป, 2555 : หน้า 443-455)

ตัวอย่างโครงสร้างของสารในกลุ่มยา กรดฟีนอลิก และฟลาโวนอยด์บางชนิดที่สามารถยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสได้ แสดงดังภาพที่ 2.3



ภาพที่ 2.3 ตัวอย่างโครงสร้างของสารที่สามารถยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสได้

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จันทนา กาญจน์กมล ได้รายงานปริมาณสารประกอบฟีนอลิก ฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยการใช้สารสกัดที่แตกต่างกัน คือการสกัดด้วยเมทานอล เอทิลอะซิเทต และเฮกเซน จากผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ พบว่าประสิทธิภาพของสารสกัดด้วยเมทานอลมีปริมาณสารประกอบฟีนอลิกทั้งหมด และการกำจัดอนุมูลอิสระสูงที่สุด รวมถึงให้ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสดีที่สุด รองลงมาคือเป็นสารสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยเอทิลอะซิเทต จากผลการวิจัยจึงเป็นแนวทางในการพัฒนาต่อยอดเพื่อใช้ประโยชน์ต่าง ๆ เช่น การนำมาแปรรูปเป็นอาหารเสริมสุขภาพ การนำไปใช้ทำเป็นส่วนผสมของเครื่องสำอาง เป็นต้น (จันทนา กาญจน์กมล, 2559 : หน้า 225-234)

สกุลกานต์ สิมลา สุรศักดิ์ บุญแต่ง และพัชรี สิริตระกูลศักดิ์ ได้รายงานปริมาณสารพฤกษเคมีบางประการที่มีความสำคัญต่อสุขภาพและกิจกรรมของสารต้านอนุมูลอิสระในผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ พบว่าปริมาณฟีนอลิกทั้งหมด ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระแบบ DPPH ในผลสุกมีปริมาณสารพฤกษเคมีและกิจกรรมของสารต้านอนุมูลอิสระมากที่สุด ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงให้แนวทางได้ว่าการเลือกนำผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ไปใช้ประโยชน์ควรพิจารณาที่ระยะการสุกของผลด้วย เพื่อให้สามารถใช้ประโยชน์จากผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ได้อย่างสูงสุด (สกุลกานต์ สิมลา สุรศักดิ์ บุญแต่ง และพัชรี สิริตระกูลศักดิ์, 2559 : หน้า 602-606)

วชิราภรณ์ ผิวล่อง และคณะ ได้ศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพของผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ใน 3 ระยะ คือ ดิบ กึ่งสุก และสุก พบว่าผลสุกให้ฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระ ปริมาณฟีนอลิกทั้งหมด และปริมาณแอนโธไซยานินทั้งหมดสูงที่สุด รองลงมาคือระยะกึ่งสุก ส่วนระยะดิบมีปริมาณน้อย (วชิราภรณ์ ผิวล่อง และคณะ, 2556 : หน้า 337-340)

นอกจากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น ในต่างประเทศได้มีการศึกษาการใช้ประโยชน์ของผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ในด้านการรักษาโรคเบาหวาน (Itankar, P. R. et al. 2011 : pp 430-433) และโรคมะเร็ง (Begum, et al. 2013 : pp 91-95) เป็นต้น มากไปกว่านั้น ในปัจจุบันได้มีการนำตัวอย่างพืชหลากหลายชนิดทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศมาทำการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีน-ออกซิเดส โดยตัวอย่างพืชที่มีรายงานการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส แสดงในตารางที่ 2.1

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏราไพพรรณี

ตารางที่ 2.1 การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสในตัวอย่างพืชต่าง ๆ

ตัวอย่าง	ตัวทำละลายในการสกัด	ผลการทดลอง	ผู้วิจัย
มะละกอ	น้ำ เมทานอล และเอทานอล	- ใบแก่ของมะละกอมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิ-เดส - สารสกัดด้วยน้ำมีฤทธิ์ยับยั้งร้อยละ 75.68 ± 0.1 - สารสกัดด้วยเมทานอลมีฤทธิ์ยับยั้งร้อยละ 79.28 ± 0.3 - สารสกัดด้วยเอทานอลมีฤทธิ์ยับยั้งร้อยละ 78.3 ± 0.1	Azmi, Jamal, & Amid, 2012 : pp. 159-165.
สละ	เอทานอล	- สารสกัดปริมาณ 200 mg/kg สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ - สารปริมาณ 100 mg/Kg ไม่สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้	Priyatno L. H. A. et al. 2012 : pp 271-276
พืชสมุนไพร 41 ชนิด	เมทานอล	ว่านหมาว้อและอบเชยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิ-เดส ส่วนสมุนไพรอื่น ๆ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิ-เดสได้น้อย	เมที บัวสายและคณะ, 2554
ผักชีฝรั่ง พาร์สลีย์ โมโลเคีย กระเทียมหอม	น้ำ และเอทานอล	สารสกัดโมโลเคียด้วยน้ำและเอทานอลมีฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสสูงสุด เท่ากับร้อยละ 63.638 และ 82.5663 ตามลำดับ	Hanaa & Nasra, 2015 : pp. 40-50

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี

ตารางที่ 2.1 (ต่อ)

ตัวอย่าง	ตัวทำละลายในการสกัด	ผลการทดลอง	ผู้วิจัย
พืชสมุนไพร 10 ชนิด	เอทานอล	หัวหญ้าแห้วหมูและเปลือกทิ้งถ่อนมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสดีที่สุดโดยให้ค่า IC_{50} เท่ากับ 45.1 µg/ml และ 49.4 µg/ml ตามลำดับ ส่วนสารสกัดจากสมุนไพรอื่น ๆ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีน-ออกซิเดสได้น้อย โดยให้ค่า $IC_{50} \geq 90.5$ µg/ml	นฤมล ศิรินทราเวช และคณะ, 2552

จากตารางที่ 2.1 จะพบว่ามีพืชหลากหลายชนิดที่ให้ฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิ-เดสได้ดี แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีงานวิจัยใดรายงานผลการยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสด้วยผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ มีเพียงรายงานผลฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และการยับยั้งเอนไซม์บางชนิดเท่านั้น ดังนั้นในโครงการวิจัยนี้จึงได้สนใจที่จะศึกษาพฤกษเคมีบางชนิดและประเมินฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์-แซนทีนออกซิเดสของสารสกัดจากผลมะม่วงหาวมะนาวโห่ เพื่อที่จะได้ข้อมูลสำหรับเป็นแนวทางในการพัฒนายาสมุนไพรในการรักษาโรคเกาต์ต่อไปได้

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี