

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเก๊าต์ (gout or metabolic arthritis) มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากประชากรมีอายุยืนยาวขึ้น มีโภชนาการทางอาหารที่ดี และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น [1] โดยทั่วไปโรคเก๊าต์เกิดจากการมีกรดยูริกในเลือดสูง พบว่าส่วนหนึ่งมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญอาหาร (Metabolic disorder) ในร่างกายมนุษย์ โดยเฉพาะมีความผิดปกติในกระบวนการเมแทบอลิซึมของเบสพิวรีน ส่วนหนึ่งมีสาเหตุมาจากการบริโภคอาหารที่มีเบสพิวรีน (purine base) สูง เช่น ถั่วแขก เห็ด ผักนึ่ง กาแฟ โกโก้ ตับ ไต ยีสต์ เครื่องในสัตว์ปีก ปลาซาร์ดีน หรือเกิดจากวิถีการดำเนินชีวิตของคนที่ย้ายไปในปัจจุบัน เช่น นิยมบริโภคอาหารที่มีโปรตีนสูง [2] ทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และเปลี่ยนเป็นผลึกโมโนโซเดียมยูเรตอยู่รอบๆ ข้อต่อ และไต ส่งผลให้เกิดการอักเสบของข้อ (gout arthritis) และเกิดนิ่วกรดยูริก (uric acid nephrolithiasis) [3] เมื่อร่างกายมีกรดยูริกซึ่งเป็นของเสียที่ผลิตจากวิถีการสลายพิวรีน (purine catabolism) ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ นิวคลีโอไทด์หรือกรดนิวคลีอิก [4] ปกติกรดยูริกในร่างกายจะถูกขจัดออกจากเลือด โดยการกรองผ่านไตกับการคัดหลั่งทางไต ท่อไตจะดูดกรดยูริกบางส่วนกลับ (reabsorption) สู่กระแสเลือด เนื่องจากกรดยูริกมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ เป็นสาเหตุให้เกิดการสะสมของกรดยูริกตามข้อ และในเนื้อเยื่อต่างๆ ในกรณีที่ร่างกายผลิตกรดยูริกมากกว่าปกติซึ่งสาเหตุมีได้หลายประการ เช่น จากโรคที่ทำให้มีการสร้างและทำลายเซลล์อย่างรวดเร็ว ทำให้มีกรดนิวคลีอิกสูง เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia) ส่งผลทำให้มีการสลายเบสพิวรีนมาก ดังนั้น กรดยูริกจึงถูกสร้างขึ้นมากหรือในกรณีที่ไตมีสภาวะที่ขับกรดยูริกได้น้อยกว่าปกติ [5] ผู้ป่วยโรคเก๊าต์มักจะมีโรคอื่นร่วมด้วยเสมอ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในโลหิตสูงโดยเฉพาะภาวะ ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง โรคเบาหวาน โรคอ้วน และภาวะไตพิการหรือภาวะไตวายร่วมด้วย ในอัตราที่สูงกว่าร้อยละ 70 การให้การรักษารักษาโรคเก๊าต์ มีจุดมุ่งหมายเพื่อกำจัดการอักเสบลดการกลับมาเป็นอีก หรือหยุดสิ่งกระตุ้นที่อาจทำให้เกิดการอักเสบ ผลจากภาวะกรดยูริกสูงในเลือด จะแสดงอาการกำเริบของโรค โดยจะแสดงอาการเป็นแล้วหาย มีการทำลายกระดูกซึ่งเกิดขึ้นทั้งภายในและรอบๆ ข้อ เรียกว่า ก้อนโทฟัส (tophus) อาการทางโรคไตทั้งที่เป็นผลึกยูเรต และโรคนิ่วในไตที่มีสาเหตุมาจากผลึกยูเรต (urate nephrolithiasis) [6]

ปัจจุบันยาที่ใช้รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมี 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มเพิ่มการขับออกของกรดยูริก (uricosuric drugs) เช่น probenecid sulfinpyrazone benzbromarone และกลุ่มลดการสังเคราะห์กรดยูริก (xanthine oxidase inhibitor) เช่น ยาอัลโลพูรินอล (allopurinol) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้าย (analogue) กับไฮโปแซนทีน (hypoxanthine) มีกลไกการทำงานโดยแข่งขัน (competitive) กับไฮโปแซนทีนในการเข้าจับกับบริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนเอนไซม์-ยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor complex) ส่งผลให้ไม่มีเอนไซม์เหลือในการทำให้เกิดปฏิกิริยา ปฏิกิริยาจึงไม่เกิดขึ้น ดังนั้นไฮโปแซนทีนจึงไม่สามารถเปลี่ยนเป็นแซนทีน และแซนทีนไม่สามารถเปลี่ยนเป็นกรดยูริกได้ เป็นผลให้การสร้างกรดยูริกลดลง [7] ผู้ป่วยหลังจากให้ยาอาการจะดีขึ้น แต่เนื่องจากคนไข้โรคเกาต์ต้องได้รับยาเป็นระยะเวลานานหลายปีในการรักษา (ประมาณ 100-300 มิลลิกรัมต่อวัน ในอัตราค่ายาประมาณ 1-2 บาท) หรือคนไข้บางรายต้องรับประทานยาตลอดชีวิต ในระยะแรกที่รับประทานยาอาจเกิดอาการแพ้ยาแบบสตีเวนส์-จอห์นสัน (Steven – Johnson syndrome) ซึ่งจะมีอาการแพ้ยารุนแรง มีผื่นที่เยื่อเมือก mucosa (เยื่อในปาก ช่องคลอด ท่อปัสสาวะ ตา) มีผื่นนูนแดงที่ผิวหนัง และมีการลอกของผิวหนัง ถ้าหากได้รับยาไม่สม่ำเสมอ หรือรับยาแล้วหยุดไปเป็นระยะแล้วกลับมารับประทานยาใหม่ อาจเกิดอาการอัลโลพูรินอลไฮเปอร์เซ็นซิวิตีตีซินโดรม (Allopurinol hypersensitivity syndrome) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากยาอัลโลพูรินอลที่มีความรุนแรงถึงชีวิต ถ้าหากรับประทานยาเป็นระยะเวลานานๆ อาจเกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหาร อาจส่งผลให้เกิดโรคไฮเปอร์เซ็นซิวิตีตีซินโดรม (Hypersensitivity syndrome) และเป็นพิษต่อไต ในปัจจุบันมีการใช้ยาที่เป็นอนุพันธ์ของ probenecid ทดแทนยาอัลโลพูรินอลซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่าแต่ราคายาเพิ่มขึ้นประมาณ 10 เท่าตัว ซึ่งเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่ายให้กับคนไข้มากขึ้น [8] การหายาตัวใหม่ที่มีคุณสมบัติ ยับยั้งการสร้างกรดยูริกเช่นเดียวกับยาอัลโลพูรินอลไม่ใช่เพียงเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคเกาต์เท่านั้นแต่ยังเป็นทางเลือกหนึ่งหรือเป็นการทดแทนยาอัลโลพูรินอล ทั้งยังสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาอัลโลพูรินอลอีกด้วย

ในอดีตที่ผ่านมาได้มีการนำพืช สารสกัดจากพืชหรือสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบของพืชมา รักษาโรคซึ่งถูกค้นพบโดยกลุ่มชนพื้นเมืองของแต่ละประเทศและสืบทอดต่อมาเป็นหลักปฏิบัติเกี่ยวกับการนำพืชสมุนไพรมาใช้ในการรักษาโรค ปัจจุบันเริ่มเป็นที่ยอมรับและนำมาใช้โดยกลุ่มนักวิทยาศาสตร์ จากข้อมูลการสำรวจขององค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ประมาณการว่าประชากร 3 ใน 4 ของโลกนิยมนำพืชสมุนไพรมาใช้ในการรักษา [9] สมุนไพรไทยเป็นทรัพยากรที่มีค่าอย่างยิ่งหนึ่งของประเทศ ได้มีการนำสมุนไพรมาใช้ในการรักษาโรคต่อเนื่องกันมาในหลายช่วงอายุคน

แต่ในช่วงปลายรัชกาลที่ 5 มีการนำการรักษาตามแบบแผนของแพทย์ทางตะวันตก เข้ามาใช้ ทำให้แพทย์แผนไทยและการใช้ยาสมุนไพรในการรักษาเสื่อมความนิยมลงแต่ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาได้เกิดโรคชนิดใหม่ขึ้นหลายโรค และยังคงค้นหายาที่จะใช้รักษาอยู่ เนื่องจากในสมัยก่อนยารักษาโรคมาจากสมุนไพร แต่ปัจจุบันมีการพัฒนายารักษาโรคจากสารเคมี ดังนั้นเมื่อค้นหาจากสารเคมีไม่ได้ทำให้หันกลับไปค้นหาจากธรรมชาติอีกครั้ง

ในปัจจุบันตัวยาซึ่งกำลังได้รับความสนใจในการพัฒนาเพื่อใช้กับผู้ป่วยโดยโรคต่างๆ มักจะต้องมีการศึกษาค้นคว้าไปทางตัวยาที่ได้มาจากสารสกัดพืชสมุนไพร และนำมาศึกษาค้นคว้าให้ทราบลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติที่แน่นอนต่อจากนั้นก็จะเป็นการปรับปรุงคุณสมบัติที่เด่นของสารนั้น ซึ่งเป็นแนวทางหนึ่งในการนำไปสู่การค้นพบตัวยาใหม่ที่อาจนำมารักษาโรคได้วิธีหนึ่ง

ในประเทศไทยมีการนำพืชสมุนไพรหลายชนิดมาใช้ในการบำบัดรักษาโรคเก๊าต์ เช่น หญ้าหนวดแมว ใบตำลึง ใบยอ [10] ผลมะตูม และไหมข้าวโพด [11] ทำให้มีการศึกษาหาสารในกลุ่มยับยั้งการสร้างกรดยูริกในพืชสมุนไพรต่างๆ กันอย่างแพร่หลาย และยังคงดำเนินต่อไปอย่างต่อเนื่อง และจากการศึกษาผลงานวิจัยของประเทศอินเดียได้มีการนำสารสกัดจากพืชสมุนไพรบางชนิดมาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส พบว่าสารสกัดจากใบตำลึงที่ความเข้มข้นต่ำกว่า 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสได้มากกว่าร้อยละ 50 จากนั้น นำสารสกัดใบตำลึงมาทดสอบแบบ *in vivo* โดยทำการป้อนในหนูที่ถูกชักนำด้วยโพแทสเซียมออกซิเจนเพื่อให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง พบว่าสารสกัดจากใบตำลึงสามารถลดระดับกรดยูริกในซีรัมจากค่า 11.42 ± 0.14 mg/dl เหลือเพียง 3.90 ± 0.07 mg/dl โดยให้ผลใกล้เคียงกับการใช้ยาอัลโลพูรินอล (3.89 ± 0.07 mg/dl) [12]

ไหมข้าวโพดหวานหรือส่วนของยอดเกสรตัวเมียมีสรรพคุณทางยาต่างๆ มากมาย เช่น นำไหมข้าวโพดแห้งมา 30 - 60 กรัม มาต้มรับประทานช่วยขับปัสสาวะ ขับน้ำดี รักษาไตอักเสบ รักษาโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินปัสสาวะ และช่วยลดกรดยูริกในร่างกาย [13] แต่คุณสมบัติของไหมข้าวโพดดังกล่าว ยังไม่มีข้อมูลการทดลองทางวิทยาศาสตร์ที่น่าเชื่อถือมาสนับสนุน ในการศึกษาครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากไหมข้าวโพดหวานต่อการยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสเพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษาโรคเก๊าต์ และนำความรู้ที่ได้มาใช้ประโยชน์ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลการยับยั้งของสารสกัดจากไหมข้าวโพดหวานต่อฤทธิ์แซนทีนออกไซด์ และเปรียบเทียบกับสารสกัดจากใบตำลึงและยาอัลโลพูรินอล
2. เพื่อศึกษาชนิดของสารสกัดจากไหมข้าวโพดหวานที่มีผลต่อการยับยั้งแซนทีนออกไซด์

ขอบเขตของการวิจัย

1. ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกไซด์ของสารสกัดจากไหมข้าวโพดหวาน จากจังหวัดพิษณุโลก เปรียบเทียบกับสารสกัดจากใบตำลึงและยาอัลโลพูรินอล
2. ศึกษาโครงสร้างทางเคมีของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกไซด์ จากสารสกัดไหมข้าวโพดหวาน และวิเคราะห์หาสารที่ออกฤทธิ์ด้วยเทคนิคลิควิดโครมาโทกราฟี เทคนิคแมสสเปคโตรเมตรี และเทคนิค NMR

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถทราบถึงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกไซด์จากสารสกัดไหมข้าวโพดหวาน
2. สามารถทราบสมบัติและโครงสร้างทางเคมีของกลุ่มสารที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แซนทีนออกไซด์ จากสารสกัดไหมข้าวโพดหวาน