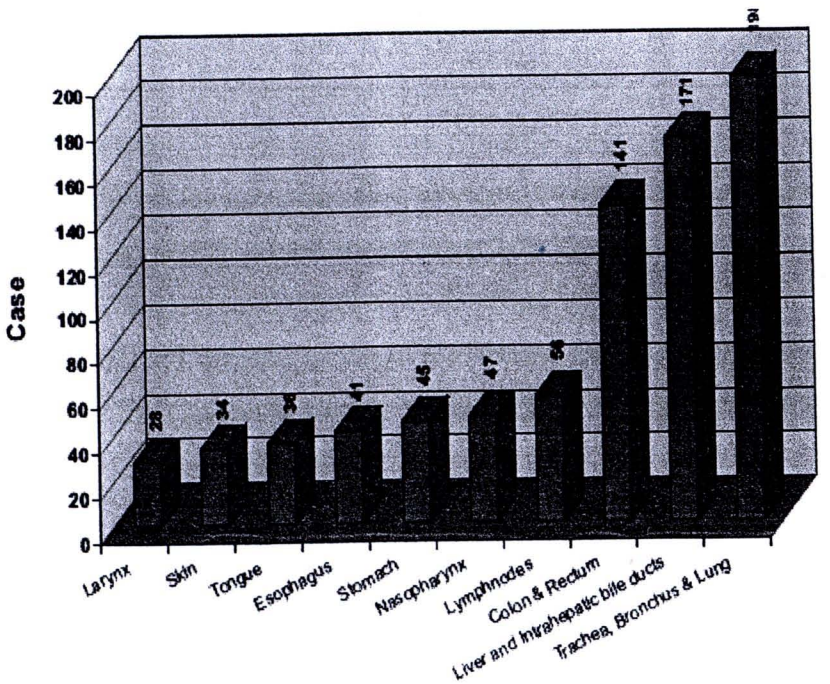
บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญทั่วโลกรวมทั้งของประเทศไทย โรคมะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายที่เป็นอันดับ 1 ของชายไทยรองลงมาคือ มะเร็งตับและท่อน้ำดี และมะเร็งลำไส้ตามลำดับ ดังรูปที่ 1 สำหรับในหญิงไทยพบว่ามะเร็งเต้านม เป็นสาเหตุการตายที่เป็นอันดับ 1 รองลงมาคือ มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ ตามลำดับดังรูปที่ 2 สาเหตุการเกิดมะเร็งที่สำคัญในคน เกิดจากสิ่งแวดล้อมในชีวิตประจำวัน เช่น อาหารและสิ่งปนเปื้อนหรือสารก่อมะเร็งที่เกิดขึ้นในระหว่างประกอบอาหาร แอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ ดังตารางที่ 1

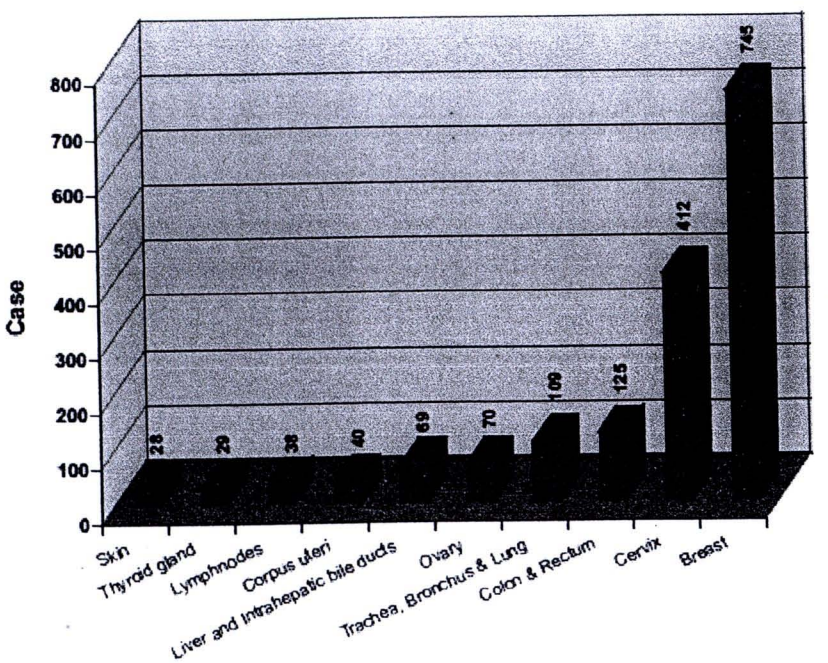
ตารางที่ 1 สาเหตุการเกิดมะเร็ง

ปัจจัย	ร้อยละโดยประมาณของการตายจากโรคมะเร็ง
อาหาร	35
การสูบบุหรี่	30
การติดเชื้อ	10
เพศสัมพันธ์	7
อาชีพ	4
แอลกอฮอล์	3
สภาพภูมิประเทศ	3
มลพิษ	2
ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับอุตสาหกรรม	1
ยาและอุปกรณ์ทางการแพทย์	1
สารปนเปื้อนในอาหาร	<1

ดัดแปลงและแปลจาก Doll & Peto (1981)

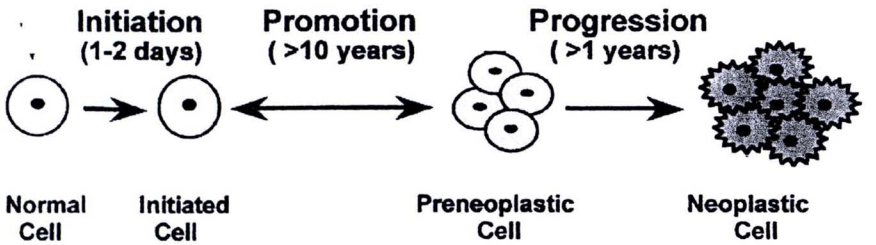


รูปที่ 1 ชนิดของโรคมะเร็งที่พบในชายไทย



รูปที่ 2 ชนิดของโรคมะเร็งที่พบในหญิงไทย

การเกิดมะเร็งจากสารเคมี เกิดขึ้นได้จากหลายๆขั้นตอนร่วมกัน ได้แก่ ระยะเริ่มต้น (Initiation) ระยะส่งเสริม(Promotion) และระยะลุกลาม (Progression) ดังรูปที่ 3 ส่งผลให้เกิดการกลาย(Mutation) ของดีเอ็นเอในส่วน Somatic cells และเป็นผลให้ Tumor suppressor genes และ/หรือProto-oncogenes มีความผิดปกติของการถอดรหัส(Encode)โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ การส่งสัญญาณภายในเซลล์ (Signal transduction) และการควบคุมการ Transcription ของยีนอื่น เป็นต้น ทำให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่มากเกินปกติ ซึ่งเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของเซลล์จากลักษณะ (Phenotype) ปกติ เป็น Hyperplastic และ Dysplasia จนกระทั่งเป็นเซลล์มะเร็ง (Malignant)ในที่สุด



รูปที่ 3 ขั้นตอนการเกิดมะเร็งจากสารเคมี

Cancer Chemoprevention เป็นการป้องกันมะเร็งโดยใช้สารเคมีที่พบในผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติหรือจากสารสังเคราะห์เลียนแบบสารจากธรรมชาติ มีจุดประสงค์หลักคือ หยุดยั้งขบวนการเกิดมะเร็งหรือทำให้ขบวนการเกิดมะเร็งนั้นถดถอยกลับ Cancer Chemoprevention สามารถใช้ได้ทั้งในคนที่มีสุขภาพดีและผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง รวมทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งเพื่อป้องกันการลุกลามของโรคมะเร็งเพิ่มมากขึ้น

กลไกป้องกันมะเร็งโดยสารเคมีแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. **Primary prevention** สำหรับคนที่มีสุขภาพดี สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้มีบทบาทในระยะเริ่มต้นการเกิดมะเร็งและยับยั้งการกลาย โดยสารเหล่านี้จะกระตุ้นกลไกปกป้องทั้งในภายในและนอกเซลล์ โดยส่งผลต่อ การขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ เมตาบอลิสม์ของสารก่อมะเร็ง ขัดขวางอนุมูลอิสระ การเพิ่มจำนวนเซลล์ รักษาสภาพโครงสร้างของดีเอ็นเอ เมตาบอลิสม์และการซ่อมแซมดีเอ็นเอ และควบคุมการแสดงออกของยีนและยังมีผลต่อระยะส่งเสริมการเกิดมะเร็ง สารเหล่านี้มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ ยับยั้งเอนไซม์

Proteases และ cell proliferation กระตุ้น Cell differentiation และ Apoptosis รวมทั้งมีผลต่อ Signal transduction pathways และปกป้องการสื่อสารระหว่างเซลล์ (Intercellular communications)

2. **Secondary prevention** ในกรณีที่พบรอยโรคก่อนเกิดมะเร็ง (Premalignant lesion) สารเคมีในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งการลุกลามและความรุนแรงของมะเร็งโดยกลไกที่เหมือนกับกลุ่มแรก และนอกจากนั้นยังมีผลต่อระบบฮอร์โมนและภูมิคุ้มกัน และยับยั้ง Tumor angiogenesis

3. **Tertiary prevention** สำหรับใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังการรักษา นอกจากสารเคมีในกลุ่มนี้มีผลเหมือนกับกลุ่มแรกและสองแล้วยังมีผลต่อ Cell-adhesion molecules กระตุ้น Antimetastasis genes และยับยั้งเอนไซม์ Proteases ที่เกี่ยวข้องกับการสลาย Basement membrane •

อนุมูลอิสระ (free radicals) คือ อะตอมหรือโมเลกุลที่ไม่เสถียรเนื่องจากโครงสร้างมีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวจึงทำให้สามารถไปทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับโมเลกุลอื่นๆ เพื่อให้ตัวมันเสถียรขึ้น โมเลกุลเหล่านั้นอาจเป็น กรดไขมัน กรดนิวคลิอิก โปรตีน ซึ่งปฏิกิริยาออกซิเดชันนี้มีผลทำให้เซลล์ภายในร่างกายถูกทำลายหรือได้รับบาดเจ็บแล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในโครงสร้างหรือหน้าที่ของเซลล์เหล่านั้นซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคต่างๆรวมทั้งโรคมะเร็ง

อนุมูลอิสระในทางชีววิทยาสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ

1. กลุ่มที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ(Reactive oxygen species : ROS) เช่น Superoxide anion($O_2^{\cdot-}$), Hydroxyl radical($^{\cdot}OH$), Hydrogen peroxide(H_2O_2) และ Peroxide radical($ROO^{\cdot}$) เป็นต้น
2. กลุ่มที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ(Reactive nitrogen species : RNS) เช่น Nitric oxide($NO^{\cdot}$), Nitrogen dioxide($NO_2^{\cdot}$) และ Nitrate radical($NO_3^{\cdot}$) เป็นต้น
3. กลุ่มที่มีคลอรีนเป็นองค์ประกอบ(Reactive chlorine species : RCS) เช่น Atomic chlorine และ Hypochlorite(OCl^{-}) เป็นต้น

อนุมูลอิสระเกิดได้ทั้งภายในร่างกายและภายนอกร่างกาย ซึ่งอนุมูลอิสระภายในร่างกายเกิดจากกระบวนการเผาผลาญอาหารที่ใช้ออกซิเจน ก่อให้เกิดออกซิเจนที่มีประจุลบ (O^{-}) นั่นคืออนุมูลอิสระ สำหรับอนุมูลอิสระภายนอกร่างกายเกิดจากการติดเชื้อทั้งจากแบคทีเรียและไวรัส การอักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ (autoimmune diseses) เช่น ข้ออักเสบ รูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ เป็นต้น รังสี สิ่งแวดล้อมที่เป็นมลพิษ เช่น โอโซน โลหะหนัก ควันบุหรี่ หรือจากสิ่งแวดล้อม เช่น แสงอาทิตย์ซึ่งมีรังสีอุลตร้าไวโอเล็ต (ultraviolet) การแผ่รังสี (radiation) รังสี x-ray ก๊าซจากท่อไอเสียรถยนต์ เป็นต้น ในภาวะที่ผิดปกติ เช่น ภาวะของโรค หรือภาวะที่

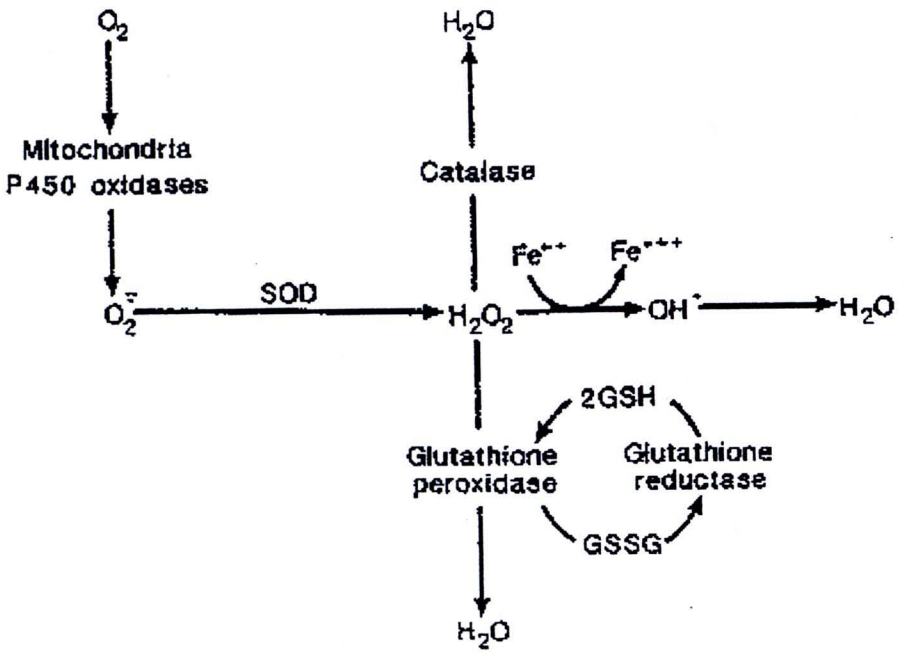
ร่างกายแวดล้อมด้วยมลพิษโดยในภาวะที่ผิดปกติจะส่งผลให้ร่างกาย เกิดการสะสมของอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจำเป็นที่ร่างกายต้องหาทางป้องกันการโดนทำลายจากอนุมูลอิสระเหล่านั้น สิ่งที่ร่างกายสร้างขึ้นเพื่อปกป้องตัวเอง คือ ระบบต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ซึ่งประกอบไปด้วยสารหรือเอนไซม์ต่างๆ ที่ความเข้มข้นต่ำๆ สามารถชะลอหรือป้องกันปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต ดีเอ็นเอ เป็นต้น ภาวะที่ปริมาณอนุมูลอิสระมีมากเกินกว่าที่ระบบต้านอนุมูลอิสระจะสามารถต้านทานได้ จะเกิดภาวะที่เรียกว่าภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress) ขึ้นมา ซึ่งจะส่งผลกระทบต่างๆ ต่อเซลล์สิ่งมีชีวิต เช่น การทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของดีเอ็นเอ โปรตีน คาร์โบไฮเดรต และเกิดการทำลายของกลุ่มโมเลกุลที่มีพันธะไธออล และเยื่อหุ้มเซลล์ ก่อให้เกิดผลเสียต่อเซลล์และการทำลายเซลล์

ปกติร่างกายมีระบบควบคุมสมดุลของระดับอนุมูลอิสระ สารต้านอนุมูลอิสระพบได้จากทั้งที่เกิดขึ้นภายในร่างกายและได้รับจากอาหาร สามารถจำแนกชนิดของสารต้านอนุมูลอิสระตามกลไกการทำงานของมันได้ดังนี้

1. สารที่มีคุณสมบัติจับอนุมูลอิสระที่ได้รับมาจากภายนอกร่างกาย เช่น Tocopherol, Carotenoids, Ascorbic acid, Ubiquinones, Thiols, InosineและFlavonoid เป็นต้น
2. สารต้านอนุมูลอิสระที่พบในร่างกายมีทั้งชนิดที่เป็นเอนไซม์และไม่เป็นเอนไซม์

2.1 ชนิดที่จัดเป็นเอนไซม์ เป็นสารชีวโมเลกุลที่เมตาบอไลท์สารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นให้มีความเป็นพิษลดลงหรือปราศจากพิษ(non-reactive products) ได้แก่ Antioxidant enzymes ต่างๆ เช่น Superoxide dismutase(SOD), Catalase(CAT), Glutathione peroxidase(GPx), Glutathione reductase(GR) และ Glutathione-*S*-transferase เป็นต้น ดังรูปที่ 4 นอกจากนี้ยังรวมถึงเอนไซม์ที่ซ่อมแซมดีเอ็นอที่เสียหายจากอนุมูลอิสระ (Oxidative DNA damage) ได้แก่ DNA repairing enzymes ต่างๆ เช่น 8-Oxoguanine DNA glycosylase (OGG) Formamidopyrimidine glycosylase (MutM/fpg) N-methylpurine-DNA glycosylase (MPG) และ AP endonuclease (APE1) เป็นต้น

2.2 ชนิดที่ไม่ได้จัดเป็นเอนไซม์ เช่น Glutathione, Bilirubin, Cysteine, Uric acid, Transferrin, Albumin และ Haptoglobin เป็นต้น



รูปที่ 4 กลไกการกำจัดอนุมูลอิสระโดยเอนไซม์ภายในร่างกาย

ในสภาวะที่ร่างกายเกิดความไม่สมดุลย์ระหว่างอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นกับระบบต่อต้านอนุมูลอิสระ จะก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกาย โดยสารอนุมูลอิสระที่มีมากกว่าปกติเหล่านี้ จะส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ(DNA oxidative damage) ซึ่งนำไปสู่การกลายของดีเอ็นเอภายในเซลล์ ถ้าส่วนของดีเอ็นเอที่ผิด ปกตินั้น เป็นยีนที่ควบคุมต่อการเจริญของเซลล์และ/หรือยีนที่ควบคุมกลไกการฆ่าตัวตายของเซลล์ จะส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลย์ในระดับเซลล์และก่อให้เกิดมะเร็งได้ในที่สุด ดังนั้นอนุมูลอิสระจึงอาจเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการป้องกันมะเร็งด้วยสารจากผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ

จากการศึกษาทดลองในครั้งที่ได้ทำการศึกษาสารต้านอนุมูลอิสระและเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญ คือ Glutathione, Glutathione-*S*-transferase, Glutathione peroxidase และ Heme oxygenase

Glutathione

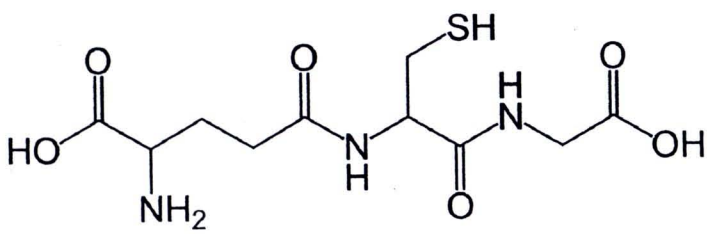
ร่างกายสามารถสร้างกลูตาไธโอนได้เองในตับ จากการที่เรารับประทานเนื้อสัตว์หรือโปรตีนเข้าไปในร่างกาย โดยกลูตาไธโอน ดังรูปที่ 5 เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนที่มีอยู่ในเนื้อสัตว์ ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 ชนิด ได้แก่ ซิสทีอีน (Cysteine) ไกลซีน (Glycine)และ กรดกลูตามิค (Glutamic Acid) โดยสารดังกล่าวช่วยสร้างเอ็นไซม์ชนิดต่างๆ เพื่อขจัดสารพิษออกจากร่างกาย ทั้งยาฆ่าแมลง โลหะหนัก เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่ร่างกายได้รับ นอกจากนี้ยังช่วยในการสร้างเอ็นไซม์ต้านอนุมูลอิสระ โดยทำหน้าที่ร่วมกับวิตามินซี ซึ่งได้ร่วมกันซ่อมแซมสารพันธุกรรมที่อาจเปลี่ยนแปลงการเป็นมะเร็งได้ และยังช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย

หน้าที่ของกลูตาไธโอน ประกอบด้วย

1. **Detoxification** กลูตาไธโอนช่วยสร้างเอ็นไซม์ชนิดต่าง ๆ ในร่างกายโดยเฉพาะ Glutathione-S-transferase ที่ช่วยในการกำจัดพิษออกจากร่างกายโดยไปเปลี่ยนสารพิษชนิดไม่ละลายในน้ำ (ละลายในน้ำมัน) เช่น พวกโลหะหนัก สารระเหย ยาฆ่าแมลง แม้แต่ยาบางชนิดให้เป็นสารที่ละลายน้ำได้ดีขึ้นและง่ายต่อการกำจัดออกจากร่างกาย นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันตับจากการถูกทำลายโดย แอลกอฮอล์ สารพิษจากบุหรี่ ยาพาราเซตามอลเกินขนาด (Overdose) เป็นต้น

2. **Antioxidant** กลูตาไธโอนมีคุณสมบัติเป็นสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชั่น (Antioxidant) ที่มีความสำคัญตัวหนึ่งในร่างกาย และหากขาดไป วิตามินซีและอี อาจจะทำงานได้ไม่เต็มที่

3. **Immune Enhancer** ช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกาย โดยกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์หลายชนิดเพื่อให้ร่างกายต่อต้านสิ่งแปลกปลอมรวมถึงเชื้อแบคทีเรียและไวรัส นอกจากนี้ กลูตาไธโอนยังช่วยสร้างและซ่อมแซม DNA สร้างโปรตีนและprostaglandin

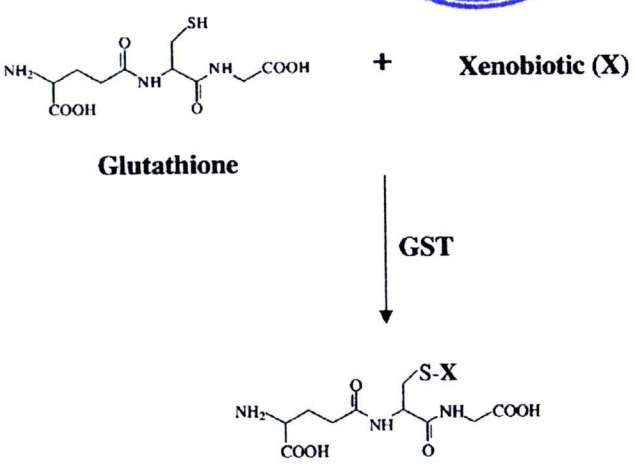


รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างโมเลกุลของ Glutathione

Glutathione-*S*-transferase

Glutathione-*S*-transferase เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม Glutathione สามารถพบได้ทั้งในไซโตพลาสซึมและไมโตครอนเดรีย โดยจะไปทำปฏิกิริยากับสารเคมีที่พบทั้งในร่างกายและสารแปลกปลอม หน้าที่สำคัญของ Glutathione-*S*-transferase คือช่วยในการ conjugate ของ Glutathione ผ่านหมู่ sulfhydryl กับสารแปลกปลอมดังรูปที่ 6 ซึ่งหน้าที่นี้มีประโยชน์ในการกำจัดสารพิษและสารอนุมูลอิสระต่าง ๆ เช่น ลดการเกิด lipid peroxidation ช่วยในการ metabolite สารแปลกปลอม เป็นต้น

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ห้องสมุดงานวิจัย

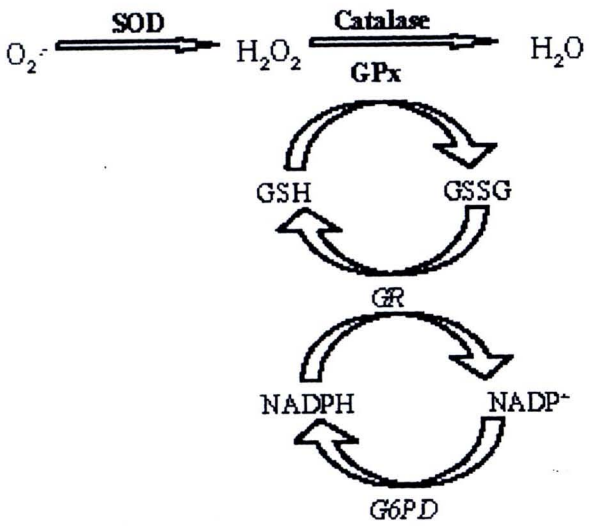


รูปที่ 6 หน้าที่การทำงานของ Glutathione-*S*-transferase ต่อสารแปลกปลอม

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
ห้องสมุดงานวิจัย
วันที่ - 5 ก.ย. 2555
เลขทะเบียน 246882
เลขเรียกหนังสือ

Glutathione peroxidase

เอนไซม์ Glutathione peroxidase มีธาตุซิลิเนียมเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอยู่ในโครงสร้างของเอนไซม์ หน้าที่สำคัญของ Glutathione peroxidase คือทำหน้าที่ในการเร่งปฏิกิริยารีดักชันสารประกอบไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ดังรูปที่ 7 ได้แก่ ลิปิดเปอร์ออกไซด์ (ROOH) และไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ โดยมีกลูตาไธโอนร่วมในปฏิกิริยาด้วย เอนไซม์นี้ปกป้องเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่ให้ทำลายหรือเสียหายจากภาวะที่ร่างกายถูกออซิไดซ์หรือมีอนุมูลอิสระมากเกินไป

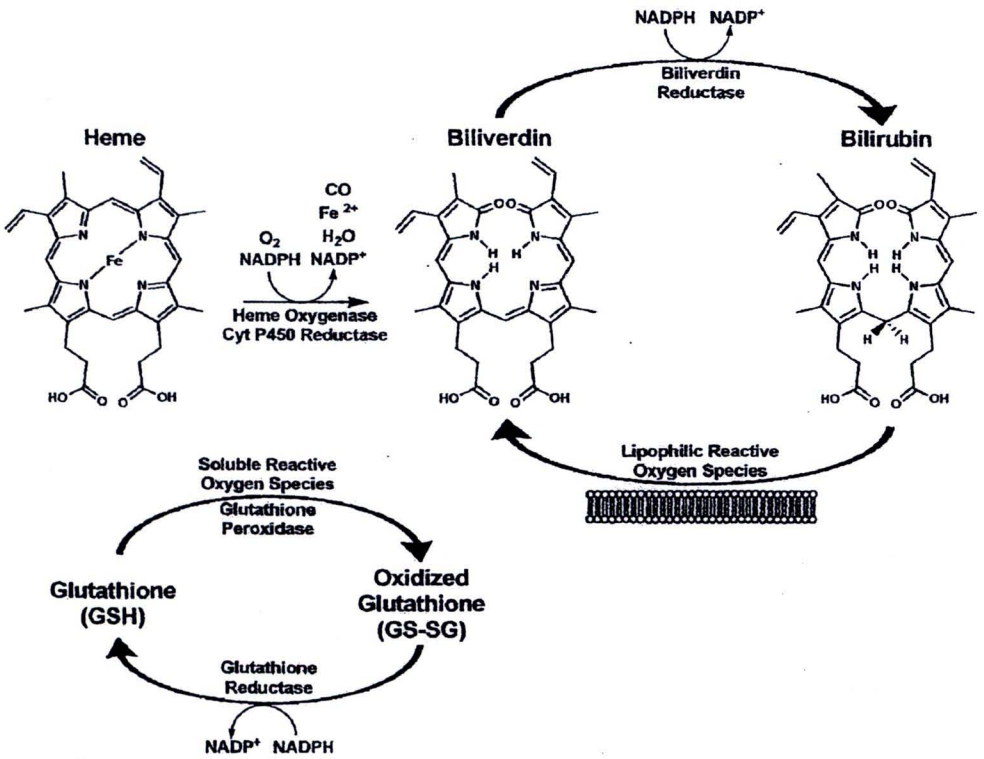


รูปที่ 7 หน้าที่การทำงานของ Glutathione peroxidase ในร่างกาย

Heme oxygenase

บิลิรูบินเกิดจากการสลายเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุโดย reticuloendothelial system ที่ตับ ม้าม ไขกระดูก และ ต่อมน้ำเหลือง การสลายฮีม (heme) เป็นบิลิรูบินเกิดได้ในเนื้อเยื่อทุกชนิดในร่างกาย เมื่อมีการสลายโปรตีนที่มีฮีมเป็นส่วนประกอบ (hemoprotein) ฮีมที่ถูกปล่อยออกมาจะถูกสลายโดยเอนไซม์ heme oxygenase ทำให้ porphyrin ring แตกออกที่ alpha-methene bridge (-CH=) ระหว่าง pyrrole ring A และ B ได้เป็น biliverdin ซึ่งมีสีเขียว จากนั้น biliverdin ถูกรีดิวซ์ต่อไปโดยเอนไซม์ biliverdin reductase ได้เป็น unconjugated bilirubin

บิลิรูบินจากเนื้อเยื่อต่างๆจะถูกส่งไปที่ตับ เพื่อเปลี่ยนเป็น bilirubin glucuronide และถูกส่งออกทางน้ำดี โดยบิลิรูบินทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ



รูปที่ 6 หน้าที่การทำงานของ Heme oxygenaseในร่างกาย

อาหาร จัดได้ว่าเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญโดยมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคต่างๆ ซึ่งผลการศึกษาจากงานวิจัยทางคลินิกและระบาดวิทยาจำนวนมากได้ยืนยันว่าการบริโภคผัก ผลไม้ ธัญพืชที่ไม่ผ่านการขัดสีและพืชสมุนไพรต่างๆ ซึ่งเป็นแหล่งอาหารสำคัญของสารต้านอนุมูลอิสระนั้นช่วยลดความเสี่ยงและเพิ่มอัตราการป้องกันการเกิดโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระได้ ซึ่งในพืชผักผลไม้ดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสารประเภท วิตามินซี เบต้า-แคโรทีน แคโรทีนอยด์ รวมถึงกลุ่มโพลีฟีนอลิก เช่น ฟลาโวนอยด์ ฟีนิลโปรพานอยด์ เป็นต้น ซึ่งโดยปัจจุบันพบว่าสารประกอบในกลุ่มโพลีฟีนอลิกนี้เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระ

สารประกอบฟีนอลิก(Phenolic compounds) คือสารที่สูตรโครงสร้างมีหมู่ไฮดรอกซิลเป็นองค์ประกอบในวงแหวนเบนซีนตั้งแต่ 1 กลุ่มขึ้นไป สารในกลุ่มนี้จึงมีคุณสมบัติที่จะละลายน้ำได้ดี พบได้ในพืช ผักและ ผลไม้ทั่วไป อาจแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. Simple phenols หรือ phenolic acid และอนุพันธ์เช่น gallic acid, ellagic acid, tannic acid, vanillin, catechol, resorcinol และ salicylic acid เป็นต้น สารกลุ่มนี้พบได้ในผลไม้หลายชนิด เช่น ราสเบอรี่ และ แบล็คเบอรี่ เป็นต้น

2. Phenylpropanoids ได้แก่ สารประกอบฟีนอลิกที่วงแหวนเบนซีนของมันมีโซ่แขนงข้างเป็นคาร์บอน 3 หมู่ ได้แก่ กลุ่ม hydroxycinnamic acids เช่น ferulic acid, caffeic acid และ coumaric acid เป็นต้น กลุ่ม coumarins เช่น umbelliferone, scopoletin, aesculetin และ psoralen เป็นต้น และ กลุ่ม lignans เช่น pinoresinol, eugenol และ myristicin เป็นต้น พบได้ใน แอปเปิล แพร์ และ กาแฟ

3. Flavonoids เป็นกลุ่มสำคัญของ phenolic compounds เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างเป็น C6-C3-C6 แยกย่อยออกได้เป็นหลายกลุ่มได้แก่ catechins, proanthocyanins, anthocyanidins, flavones, flavonols, flavonones และ isoflavones จากการที่พบ flavonoids ได้อย่างกว้างขวางทั้งพืช ผัก ผลไม้รวมทั้งเครื่องดื่มที่เตรียมมาจากพืช เช่น ชา ซึ่งพบว่าในใบชาจะมี catechins อยู่ถึง 30%ของน้ำหนักแห้งและเชื่อว่าเป็นสาระสำคัญในการออกฤทธิ์เป็นแอนติออกซิแดนซ์ และสารป้องกันมะเร็ง สำหรับแอนโธไซยานิน(Anthocyanins) เป็นสารที่มีสีในพืช ส่วนกลุ่ม flavones, flavonols และ isoflavones จะพบได้ทั่วไปและเชื่อว่าเป็นสารที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย

แทนนิน (Tannins) เป็นสารประกอบจำพวกโพลีฟีนอลที่มีหมู่ hydroxyl เป็นจำนวนมาก และโมเลกุลมีโครงสร้างที่ซับซ้อน น้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 500-3,000 นอกจากนี้สารกลุ่มนี้ยังสามารถแสดงคุณสมบัติของการเกิดปฏิกริยาที่เฉพาะเจาะจงของฟีนอลได้ เช่น สามารถตกตะกอนกับโปรตีน, อัลคาลอยด์ รวมทั้งสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น เซลลูโลส(cellulose) และ เพคติน(pectin) ได้ สารประกอบแทนนินสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. Hydrolyzable tannins เป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างประกอบด้วย 2 ส่วนใหญ่ๆ คือ ส่วนที่หนึ่งเป็นส่วนของน้ำตาล มักเป็นน้ำตาลกลูโคสเป็นส่วนใหญ่หรือสารประกอบ polyols อื่นๆ ส่วนที่สองเป็น phenolic acid เช่น gallic acid หรือ hexahydroxydiphenic acid(HHDP) หรือ อนุพันธ์ของ HHDP ที่มักอยู่ในรูปออกซิไดซ์ โดยส่วนที่เป็น phenolic acid จะมากกว่าส่วนของน้ำตาลหรือ polyols มาเชื่อมโยงกันด้วยพันธะเอสเตอร์ (ester linkage) ที่เรียกว่า depside linkage ซึ่งพันธะเอสเตอร์จะถูก ไฮโดรไลซ์ในสภาวะที่มีน้ำและถูกเร่งปฏิกิริยาด้วยกรด ด่าง หรือเอ็นไซม์ tannase ให้ phenolic acids และ น้ำตาลหรือ polyols เมื่อนำไปกลั่นแบบ dry distillation สารประกอบ phenolic acid จะเปลี่ยนเป็น pyrogallol ดังนั้น hydrolyzable tannins จึงเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า pyrogallol tannins มี free hydroxy group 3 หมู่ เมื่อทำปฏิกริยากับสารละลาย ferric chloride จะให้สีน้ำเงิน

สารประกอบกลุ่ม hydrolyzable tannins แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยดังนี้

1 Gallotannins

Gallotannins เป็นสารประกอบที่ประกอบด้วย gallic acid เชื่อมต่อกับน้ำตาลกลูโคส ด้วยพันธะเอสเตอร์ เมื่อสลายตัว acid hydrolysis จะได้ gallic acid และน้ำตาลกลูโคส ตัวอย่างของ Gallotannins ได้แก่ tannic acid(chinese gallotannin) และ tara gallotannin พืชที่ใช้เป็นยาที่ใช้เป็นแหล่งของ gallotannins ได้แก่ โกฐน้ำเต้า กานพลู กลีบกุหลาบแดง ใบเมเปิล เหลือก (hamamelis) เป็นต้น

2 Ellagitannin

Ellagitannins เป็นสารประกอบโพลี่ฟีนอล ที่ประกอบด้วย hexahydroxy diphenic acid หรือ modified form เช่น chebulic acid, dehydrohexahydroxydiphenic acid เป็นต้น อยู่รวมกับน้ำตาล ellagitannins เมื่อสลายตัวแบบ acid hydrolysis ส่วนของhexahydroxydiphenic acid จะแยกออกและเกิดปฏิกริยา lactonization ให้ ellagic acid ตัวอย่างของ Ellagitanins ได้แก่ pedunculagin, chebulagic acid ตัวอย่างพืชที่ใช้เป็นยาที่เป็นแหล่งของ Ellagitannins ได้แก่ เปลือกผลทับทิม ผลสมอไทย เปลือกต้นโอ๊ค และใบยูคาลิปตัส

2. Condensed tannins (Proanthocyanidins) เป็นสารประกอบโพลีฟีนอลที่มีความซับซ้อน การสลายตัวด้วยน้ำยากกว่ากลุ่ม Hydrolyzable tannins โครงสร้างโพลีฟีนอล นั้นเป็นอนุพันธ์ของสารประกอบกลุ่มฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) อยู่ในรูปโพลีเมอร์หรือโอลิโกเมอร์ ที่โครงสร้างโมโนเมอร์ ในรูป flavan-3-ols เช่น (+)–catechin และ (-)-Epicatechin สารประกอบกลุ่มนี้เมื่อนำมาต้มกับกรดเจือจางหรือนำมาทำปฏิกริยากับเอ็นไซม์ จะได้สารประกอบที่เป็น polymer รูปอสัณฐานสีแดงไม่ละลายน้ำ ซึ่งเรียกว่า phobaphenes หรือ tannin red จึงเรียกสารกลุ่มนี้ว่า phobatannins เมื่อนำสารประกอบกลุ่มนี้มากลั่นแบบ dry distillation จะได้สารประกอบที่เป็น catechol tannins สารประกอบกลุ่มนี้จึงถูกเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า catechol tannins ทั้ง catechol tannins หรือ Condensed tannins มี free hydroxy group อยู่ 2 หมู่ เมื่อทำปฏิกริยากับสารละลาย ferric cholride จะให้สีเขียว พืชที่เป็นแหล่งของ Condensed tannins ได้แก่ เปลือกอบเชย เปลือกชินโคนา เปลือกหลิว เปลือกโอ๊ค เปลือกและใบของ hamamelis ราก krameria ราก male fern เปลือกโกโก้ ใบชา ส่วนสารประกอบเชิงซ้อนโอลิโกเมอริค โปรแอนโทรซัยยานิดินจากพืช โดยเฉพาะเมล็ดองุ่น เป็นสารที่มีการศึกษากันมากเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant)และยังพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนโอลิโกเมอริค โปรแอนโทรซัยยานิดิน มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียและไวรัส ต้านการอักเสบและการแพ้ รวมทั้งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ป้องกันการแตกหักของหลอดเลือดฝอยและมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ Phospholipase A2, Cycloxygenase และ Lipoxygenase

มะขาม มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Tamarindus indica* L. จัดอยู่ในตระกูล Leguminosae เป็นพืชเมืองร้อนชนิดไม้ยืนต้นขนาดกลางจนถึงขนาดใหญ่แตกกิ่งก้านสาขามาก เปลือกต้นขรุขระและหนา สีน้ำตาลอ่อน ใบ เป็นใบประกอบ ใบเล็กออกตามกิ่งก้านใบเป็นคู่ ใบย่อยเป็นรูปขอบขนาน ปลายใบและโคนใบมน ดอก ออกเป็น ช่อเล็กๆ ตามปลายกิ่ง หนึ่งช่อมี 10-15 ดอก ดอกย่อยขนาดเล็ก กลีบดอกสีเหลืองและมีจุดประสีแดงอยู่กลางดอก ผล เป็นฝักยาว รูปร่างยาวหรือโค้ง ยาว 3-20 ซม. ฝักอ่อนมีเปลือกสีเขียวอมเทา สีน้ำตาลเกรียม เนื้อในติดกับเปลือก เมื่อแก่ฝักเปลี่ยนเป็นเปลือกแข็งกรอบหักง่าย สีน้ำตาล เนื้อในกลายเป็นสีน้ำตาลหุ้มเมล็ด เนื้อมีรสเปรี้ยว และหวาน มะขามขึ้นได้กับดินทุกชนิด เจริญเติบโตได้ดีในดินร่วนในดินเหนียวทนแล้งได้ดี เหมาะที่จะปลูกในฤดูฝน ใช้กิ่งพันธุ์ปลูกโดยการขุดหลุมและใส่ปุ๋ยที่ก้นหลุมก่อน ดูแลรักษาเหมือนกับพืชโดยทั่วไป นิยมขยายพันธุ์โดยการทาบกิ่ง ติดตาหรือต่อกิ่ง เพราะได้ผลเร็วและไม่ทำให้กลายพันธุ์

สำหรับในประเทศไทยมีมะขาม 2 ชนิดหลัก ได้แก่ มะขามเปรี้ยวและมะขามหวาน มะขามเป็นพืชกินได้ที่สำคัญของประชากรไทย ส่วนเนื้อหุ้มเมล็ด ดอก และใบ สามารถใช้รับประทานได้ มะขามถูกใช้เป็นยาระบาย แก้อาการท้องผูก ยาขับพยาธิไส้เดือน และยาขับ

เสมหะ คุณค่าทางโภชนาการของมะขามพบว่า ยอดอ่อนและฝักอ่อนมีวิตามิน เอ มาก มะขามเปียกรสเปรี้ยว ทำให้ชุ่มคอ ลดความร้อนของร่างกายได้ดี ส่วนเนื้อหุ้มเมล็ดที่เป็นเนื้อในฝักของมะขามที่แก่จัด เรียกว่า มะขามเปียกประกอบด้วยกรดอินทรีย์หลายตัว เช่น กรดทาร์ทาริค กรดซิตริค เป็นต้น ทำให้ออกฤทธิ์ ระบายและลดความร้อนของร่างกายลงได้ แพทย์ไทยเชื่อว่า รสเปรี้ยวนี้จะกัดเสมหะให้ละลายได้ด้วยและยังถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมการทำอาหาร

นอกจากนี้ มีรายงานพบว่าสารสกัดจากเมล็ดมะขาม มีฤทธิ์สารต้านอนุมูลอิสระ โดยลดการเกิด Lipid peroxidation และ ยับยั้งการเกิดไนตริกออกไซด์ทั้งในหลอดทดลองและหนูถีบจักร (Mouse) และมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ นอกจากนี้ยังลดระดับน้ำตาลและลิปิดที่สูงในเลือดของหนูที่เบาหวานจากการเหนี่ยวนำด้วย Streptozotocin และไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายใน Salmonella typhimurium TA98, TA100 และ TA102

นอกจากนี้ยังพบว่า สารสำคัญในเปลือกหุ้มเมล็ดมะขามที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระจากการทดสอบในหลอดทดลอง คือ Polymeric Tannins และ Oligomeric Procyanidins จากการศึกษาเปรียบเทียบชนิดของโปรซัยยานิดิน (Proanthrocyanidin) ที่พบในเมล็ดและเปลือกหุ้มเมล็ดของมะขามพื้นเมืองนั้น มีความใกล้เคียงกับที่พบในเมล็ดองุ่น พลัม และ Pinto Bean ด้วยเหตุนี้ ส่วนเมล็ดและเปลือกหุ้มเมล็ดของมะขามอาจมีบทบาทสูงต่อสุขภาพโดยมีฤทธิ์ป้องกันการเกิดมะเร็ง) จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Sudjareon และคณะ พบว่า การสกัดสารประกอบฟีนอลิกที่มีอยู่ในมะขามด้วยเมธานอล ส่วนเมล็ดมีปริมาณสารประกอบฟีนอลิก (6.54 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักแห้ง) มากกว่า ในส่วนของเปลือกหุ้มเมล็ด (2.82 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักแห้ง) แต่ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในเปลือกหุ้มเมล็ดมะขามมีมากกว่าในเมล็ดของมัน ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งเน้นศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของเปลือกหุ้มเมล็ดมะขาม

การทดสอบมะเร็งฤทธิ์ก่อมะเร็งแบบระยะกลาง (Medium-term Carcinogenicity Test) หรือ Ito Model ที่ทำการทดสอบฤทธิ์ก่อมะเร็งและ/หรือฤทธิ์ต้านมะเร็งตับของหนูขาว (Rat) ซึ่งใช้เวลาในการทดลองเพียง 8 สัปดาห์ โดยมี Glutathione-S-transferase placental form(GST-P) positive foci เป็น End point marker ของโมเดลนี้ พบว่า GST-P positive foci เป็นรอยโรคก่อนการเกิดมะเร็งตับ(Preneoplastic lesion)หนูขาวที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ ทำให้ Ito Model เป็นวิธีการทดสอบที่สามารถบ่งบอกคุณสมบัติความเป็นสารก่อมะเร็งและต้านมะเร็งของสารทดลองได้โดยไม่แตกต่างจากการศึกษาฤทธิ์ก่อมะเร็งจากการทดสอบระยะยาว 2 ปี (Long Term Carcinogenicity Test) ดังนั้นเพื่อเป็นการลดต้นทุนและระยะเวลาในการทดสอบฤทธิ์ก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง Ito model จึงเป็นที่ยอมรับในวงการศึกษาสารก่อมะเร็งในปัจจุบัน

มะขามเป็นพืชที่พบมากในประเทศไทย ส่วนเมล็ดมะขามเป็นส่วนที่เหลือทิ้งจากอุตสาหกรรมแปรรูปทางการเกษตรในประเทศ ส่วนที่เหลือทิ้งเหล่านี้อาจมีคุณสมบัติป้องกันการเกิดโรค ผลงานวิจัยและองค์ความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้ จะเป็นแนวทางในการช่วยเพิ่มมูลค่าของผลผลิตทางการเกษตรที่เหลือใช้ อีกทั้งยังสามารถช่วยลดดุลการค้าจากการซื้อผลิตภัณฑ์อาหารเสริมจากต่างประเทศได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระจากสารสกัดเปลือกหุ้มเมล็ดนั้น ยังอยู่ในช่วงการทดสอบในหลอดทดลองเกือบทั้งสิ้น ดังนั้นการศึกษาในสัตว์ทดลองจึงจำเป็นอย่างยิ่งในการช่วยยืนยันผลการทดสอบที่ได้ศึกษาผ่านมาก่อนการนำไปศึกษาในมนุษย์ต่อไป