บทที่ 2
แนวคิด ทฤษฎี เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทฤษฎี เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ลองกอง (Longkong)

1.1 ข้อมูลทั่วไป

ลองกอง (Longkong) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Lansium domesticum* Corr. ชื่อพ้อง *Aglaia dookkoo* Griff.cv. ชื่อพื้นเมือง ลองกอง (สุราษฎร์ธานี), ลังสาดเขา (นครศรีธรรมราช) จัดอยู่ในวงศ์ Maliaceae ลองกองเป็นไม้ผลเศรษฐกิจเขตร้อนชื้น ในเขตภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประเทศไทยเป็นประเทศที่สามารถผลิตลองกองที่มีคุณภาพดีที่สุด เนื่องจากลองกองมีความต้องการสภาพพื้นที่ที่มีความชุ่มชื้น มีความชื้นในอากาศสูง มีถิ่นกำเนิดในหมู่เกาะชวา เกาะมลายู อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์ และภาคใต้ของประเทศไทย (ฐานข้อมูลงานวิจัย (ลองกอง), 2558 และมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ มกอช. 11, 2549)

1.2 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

1.2.1 ราก

โดยทั่วไปลองกองมีระบบราก ดังนี้ รากแขนงของลองกองจะมีขนาดค่อนข้างใหญ่และหยาบ เจริญแผ่ไปทางแนวราบบริเวณผิวหน้าดินเป็นส่วนใหญ่ เมื่อต้นลองกองมีอายุมากขึ้นจะมองเห็นรากส่วนนี้แยกจากโคนต้นที่ติดดินได้ชัดเจนขึ้น ต่อจากรากแขนงจะมีรากที่แยกออกมาอีกเรียกว่า รากฝอยรากนี้จะทำหน้าที่ดูดซับน้ำ อาหาร มีลักษณะนิสัยที่เจริญแผ่ไปตามหน้าดินตื้นๆ คล้ายรากตะขาบของทุเรียน การดูดซับน้ำ อาหารจึงอยู่เพียงตื้นๆไม่ลึกจนเกินไปนัก ด้วยเหตุนี้ลองกองจึงเป็นต้นไม้ที่ชอบอยู่ในร่มเงาของต้นไม้อื่น เพราะได้บรรยากาศที่ชุ่มชื้นและสภาพดินบริเวณนั้น จะไม่แห้งแล้งจนเกินไป แสงแดดจะไม่ทำลายรากที่หากินอยู่ในหน้าดินที่ตื้นๆ และยังได้ประโยชน์จากการนำเศษซากใบไม้ที่ร่วงหล่นมาคลุมโคนต้นอีกด้วย ดังนั้น จึงต้องระมัดระวังในการปฏิบัติต่อต้นลองกอง ที่จะไม่ทำลายระบบรากที่ตื้นของลองกอง เช่น การพรวนดิน การให้น้ำ การกำจัดวัชพืช (Tilaar, Wong, Ranti, Wasitaatmadja, Suryaningsih., Junardy, Maily, 2008)

1.2.2 ลำต้น

ลำต้นลองกองไม่จัดว่ากลมนัก มักมีสันนูน และรอยเว้าอยู่บ้าง ผิวเปลือกไม่เรียบค่อนข้างหยาบ กิ่งแขนงภายในทรงพุ่มไม่กลมตรง มีแอ่งเว้าไปตามรอยง่ามกิ่ง และตามลำต้นให้เห็น

เป็นระยะๆ เป็นลักษณะรอยสูงต่ำ เป็นคลื่น อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมที่ปลูก ถ้าปลูกอยู่ภายใต้ร่มเงาค่อนข้างทึบ มีไม้อื่นมาก ลำต้นจะสูงชะลูด ผิวเปลือกก็ค่อนข้างเรียบ แต่ถ้าปลูกที่มีร่มเงาไม่มากนักต้นก็จะแผ่เป็นพุ่มกว้าง ผิวเปลือกก็จะหยาบ (Tilaar, 2008)

1.2.3 ใบ

ใบลองกองเป็นใบรวม 5-9 ใบย่อย กว้าง 2-6 นิ้ว ยาว 4-8 นิ้ว มีก้านใบย่อย ใบแก่ของลองกองมีสีเขียวเข้ม ดำเป็นมันมีรอยหยักเป็นคลื่นหนากว่าใบลางสาด ใบมีลักษณะแบบ elliptical ปลายใบรูป acuminate ฐานใบแบบ acute ขอบใบแบบ entire ผิวใบด้านบนเป็นมันสีเขียวเข้มกว่าด้านใต้ของใบ เส้นใบแยกออกจากเส้นกลางใบมีลักษณะเหมือนร่างแห เมื่อสังเกตให้เส้นใบที่ด้านใต้ใบของลองกอง จะเรียวเล็กนูน คมชัดมากกว่าเส้นด้านใต้ใบของลูกูน้ำ/ดูกูน้ำ (Tilaar, 2008)

1.2.4 ดอก

ตาดอกลองกองมีลักษณะเป็นตุ่มแข็ง สีน้ำตาลอมเขียว ยาวประมาณ 1.5 เซนติเมตร ซึ่งส่วนนี้จะเจริญเป็น ช่อดอกยาวเรียก Spike อาจพบช่อดอกเดี่ยวๆ หรือเป็นกลุ่มประมาณ 2-10 ช่อดอก โดยแตกออกตามลำต้น หรือกิ่งที่สมบูรณ์ ดอกบานเป็นสีเหลืองนวล กลีบเลี้ยงมีลักษณะอวบ สีเขียว และติดอยู่จนกระทั่งผลแก่ เกสรตัวผู้เป็นท่อสั้นๆ 10 อัน ฐานหลอมรวมกัน การบานของดอกส่วนใหญ่ จะเริ่มบริเวณ 2 ใน 3 ของช่อดอกจากปลายช่อบานลงมาถึงโคนช่อ (basipetally) จากนั้นจึงเริ่มบานขึ้นไปถึงปลายช่อ (acropetally) (Tilaar, 2008)

1.2.5 ผล

ผลลองกองเป็นช่อแน่นติดกับก้านช่อ มีทั้งผลกลมและยาวรี เปลือกหนากว่าลางสาดมาก เนื้อมีรสหวานหอม การที่ลองกองมีผลในช่อแน่น อาจทำให้รูปทรงของผลแตกต่างกันได้ (Tilaar, 2008)

1.2.6 เมล็ด

ในลองกองผลหนึ่งจะมีเมล็ดน้อยมาก เพียง 1-2 เมล็ดเท่านั้น เมล็ดที่สมบูรณ์ค่อนข้างใหญ่ มีลักษณะรูปไข่สีเขียวอมเหลือง เมล็ดมีรอยแตกร้าวเป็นส่วนมาก รสชาติของเมล็ดไม่ขม เมื่อเพาะจะขึ้นหลายต้นจากเมล็ดเดียว ภายในผลลองกองส่วนใหญ่ มี 5 locule และเมล็ดมักจะลีบ เริ่มมองเห็นเมล็ดชัดเจนในสัปดาห์ที่ 5 และเมล็ดที่ไม่มีการพัฒนา ตามการเจริญเติบโตของผลนั้นจะพบเป็นเพียงรอยสีน้ำตาล ซึ่งมีมากถึง 77.9% (Tilaar, 2008)

ภาพที่ 2.1 ลักษณะของใบ และผลของลองกอง

ที่มา: Tilaar (2008)

1.3 สรรพคุณทางยา

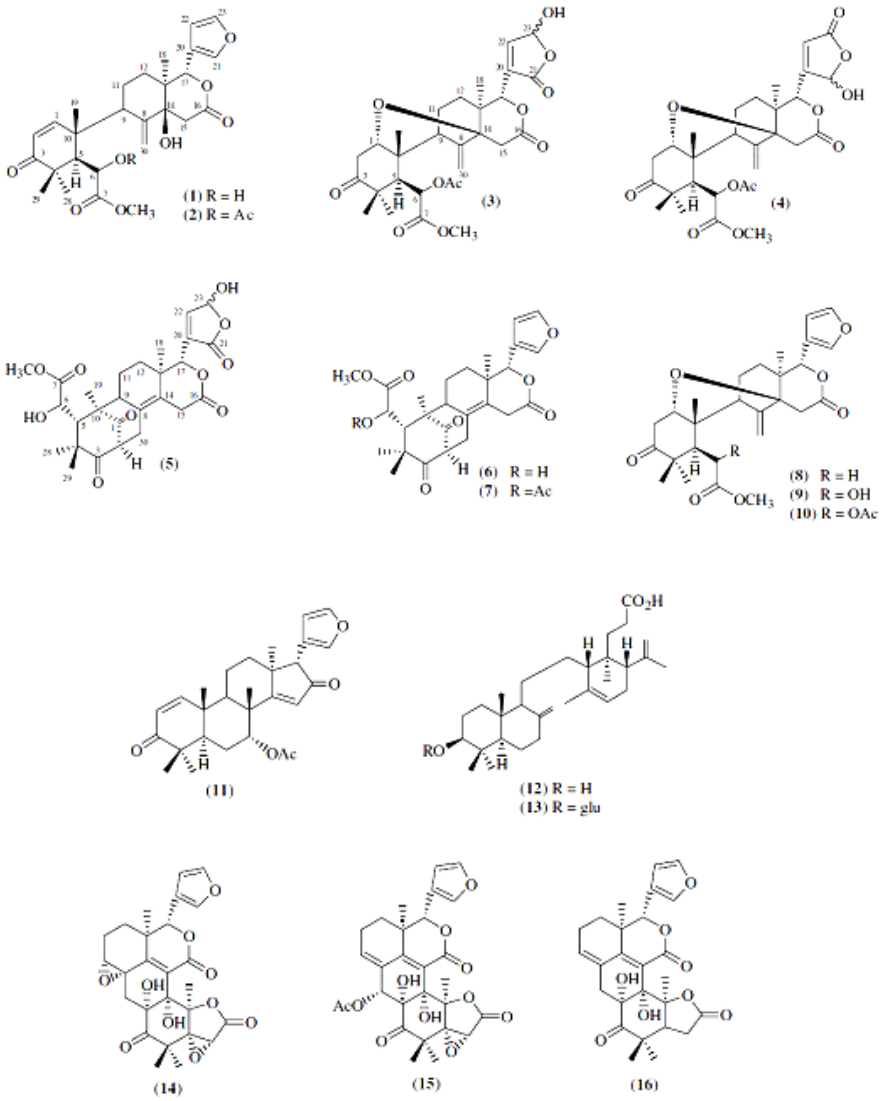
นอกจากลองกองจะมีคุณค่าทางโภชนาการแล้ว ยังมีสรรพคุณทางยาอีกด้วย ซึ่งมีตามส่วนต่างๆของลองกองดังนี้ เนื้อลองกอง ลดความร้อนในร่างกาย เมื่อรับประทานเป็นประจำจะช่วยป้องกันไม่ให้เป็นไข้ตัวร้อน และลดอาการร้อนในช่องปาก เปลือกผล (fruits peel) ในเปลือกมีสารประเภท oleoresin เป็นจำนวนมาก จึงมีการนำมาใช้รักษาโรคท้องร่วง (diarrhea) และอาการปวดท้อง นอกจากนี้ยังมีการนำเปลือกแห้งมาเผาเพื่อให้ได้กลิ่นน้ำมันหอมระเหยเพื่อใช้ไล่ยุง (Heyne, 1987) เมล็ด (seeds) ใช้เป็นยาขับพยาธิ รักษาอาการไข้ เป็นยาฤทธิ์ฝาดสมาน และมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อมาลาเรีย Plasmodium falciparum ได้ 50% (IC_{50}) เท่ากับ 2.4-9.7 µg/ml (Saewan, Sutherland, Chantrapromma, 2006) ซึ่งใช้ในการรักษาอาการท้องเสียและอาการลำไส้เกร็งได้ เปลือกต้น (bark) ใช้เป็นยาต้มกินรักษาเกี่ยวกับโรคลำไส้และมีการนำมาสกัดเพื่อใช้รักษาโรคมาลาเรียและแก้พิษแมงป่อง (Verheij and Coronel, 1992) และเป็นยาสมานแผล ใบ (leaves) มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (Yapp and Yap, 2003)

1.4 สารสำคัญที่พบในลองกอง

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับลองกองพบว่า ในการสกัดจะได้ปริมาณสารสกัด 68% ของน้ำหนักผลไม้ ซึ่งในสารสกัดหยาบ (crude extract) จำนวน 100 กรัม ประกอบด้วยน้ำ 84 กรัม โปรตีน ไขมัน และคาร์โบไฮเดรท 14.2 กรัม โดยมีน้ำตาล reducing (กลูโคส ไฟเบอร์ แคลเซียม โพแทสเซียม วิตามินบี 1 และ 2 และวิตามินซี) และให้ค่าพลังงานเท่ากับ 238 kJ/100g

ในเปลือกของผลสด ประกอบด้วย 0.2% ของน้ำมันหอมระเหยสีเหลืองใส และ resin สีน้ำตาล ถ้าเป็นเปลือกแห้ง จะได้สารประเภท oleoresins ที่ประกอบด้วย 0.17% ของน้ำมันหอมระเหย และ 22% ของ resin (Heyne, 1987, Verheij and Coronel 1992)

สารสกัดจากเมล็ดลองกอง (*L. domesticum*) ที่สกัดด้วย dichloromethane ได้ถูกแยกด้วยการละลายล้าง (eluting system) ทำให้ได้สารสำคัญใหม่ ซึ่งเป็นสารสำคัญในกลุ่ม tetranortriterpenoids (1-5) ซึ่งได้แก่ domesticulide A (1), domesticulide B (2), domesticulide C (3), domesticulide D (4), domesticulide E (5) และสารสำคัญที่เคยพบมาแล้วอีก 11 ชนิด คือ 6-hydroxymexicanolide (6),6-acetoxymexicanolide (7), methyl angolensate (8), methyl 6-hydroxyangolensate (9), methyl 6-acetoxyangolensate (10), azadiradione (11), lansiolic acid (12), lansioside B (13), dukunolide B (14), dukinolide C (15), and dukunolide D (16) (Tanaka et al., 2002, Kiang et al., 1967, Habaguchi et al., 1968, Mayanti et al., 2009, Nishizawa et al., 1988, 1989) โครงสร้างทางเคมีดังแสดงในภาพที่ 2.2

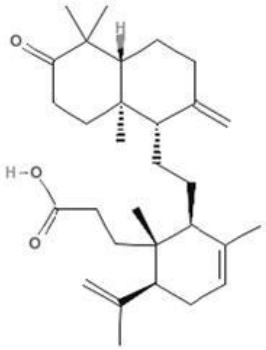


ภาพที่ 2.2 โครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญที่แยกได้จากสารสกัดเมล็ดลองกอง (1) domesticulide A, (2) domesticulide B, (3) domesticulide C, (4) domesticulide D, (5) domesticulide E (6) hydroxymexicanolide, (7) 6-acetoxymexicanolide, (8) methyl angolensate, (9) methyl 6-hydroxyangolensate, (10) methyl 6-acetoxyangolensate, (11) azadiradione, (12) lansiolic acid, (13) lansioside B, (14) dukunolide B, (15) dukinolide C, (16) dukunolide D

ที่มา: Tilaar (2008)

ในเปลือกมีสารประเภท oleoresin เป็นจำนวนมาก จึงมีการนำมาใช้รักษาโรคท้องร่วง (diarrhea) และอาการปวดท้อง นอกจากนี้ยังมีการนำเปลือกแห้งมาเผาเพื่อให้ได้กลิ่นน้ำมันหอมระเหยเพื่อใช้ไล่ยุง (Heyne, 1987)

ภาพที่ 2.3 แสดงโครงสร้างเคมีของ Lansionic acid เป็นองค์ประกอบสำคัญในใบและเปลือกผลลองกอง (Nishizawa et al., 1989, Tanaka et al., 2002)



ภาพที่ 2.3 โครงสร้างของ Lansionic acid

ที่มา: Nishizawa (1989)

1.5 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดลองกอง

Saewan และคณะ (2006) ทดสอบฤทธิ์ต้านมาลาเรียของสารสกัดเมล็ดลองกองโดยตรวจสอบสามารถยับยั้งการเจริญของ *P. falciparum* ในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าสารสารสกัดสามารถยับยั้งการเจริญ ของปาราสิตมาลาเรีย (*Plasmodium falciparum*) โดยตรวจสอบจากการ uptake สาร [^{3}H]-hypoxanthine ของปาราสิตมาลาเรีย และหาปริมาณด้วยเทคนิค microculture radioisotope โดยสารสำคัญตัวที่มีฤทธิ์ต้านมาลาเรียได้ปานกลาง คือ 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11 และ 15 (ภาพที่ 2.2) ซึ่งมีค่า IC_{50} อยู่ในช่วง 2.4-9.7 µg/ml และเมื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของสารสำคัญตัวที่ 8

และ 9 (ภาพที่ 2.2) พบว่า เมื่อมีหมู่ฟังก์ชัน hydroxyl เพิ่มขึ้นที่ตำแหน่ง C-6 จะทำให้ลดฤทธิ์ต้านมาลาเรีย ในทางตรงกันข้าม เมื่อแทนหมู่ hydroxyl ด้วย acetoxyl ที่ตำแหน่งเดียวกัน กลับสามารถเพิ่มฤทธิ์ต้านมาลาเรีย เมื่อเปรียบเทียบสารสำคัญ 2, 7, และ 10 กับสารสำคัญ 1, 6, และ 9 ตามลำดับ ผลงานวิจัยนี้ทำให้ทราบว่าสารสกัดจากเมล็ดลองกองที่มีส่วนประกอบของ limonoids สามารถยับยั้งการเจริญของปาราสิต *P. falciparum* ที่ทำให้เกิดโรคไข้มาลาเรียได้

1.6 ฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องสำอาง

Tachakittirungrod และคณะ (2007) ศึกษาฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (antioxidant activity) ของสารสกัดจากเปลือกผลลองกองที่สกัดด้วยเอทานอล ทดสอบด้วยวิธี ABTS free radical decolorization assay เปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน BHT และ quercetin พบว่าสารสกัดมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน 0.507±0.002 mM/mgTEAC (mM trolox equivalents/extract mg)

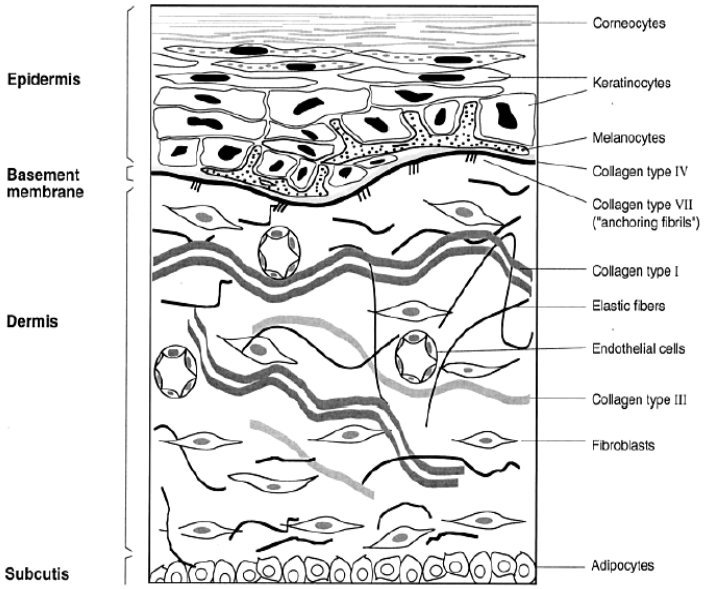
นอกจากนี้ยังมีผลงานวิจัยที่กล่าวถึงการทดสอบคุณสมบัติของสารสกัดเนื้อลองกองที่สกัดด้วย hydroethanol ซึ่งสารสกัดดังกล่าวสามารถละลายได้ดีใน propylene glycol นำไปประยุกต์ใช้ในเครื่องสำอางบำรุงผิว ประเภทลดความหมองคล้ำของผิวหนังและเพิ่มความชุ่มชื้นได้ ซึ่งปริมาตรของสารสกัดเหลวที่แนะนำให้ใช้ คือ 2-5% (Tilaar et al., 2007b)

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibition assay) ของสารสกัดใบลองกอง เทียบกับ Kojic acid พบว่า สารสกัดสามารถยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ให้ค่า IC_{50} เท่ากับ 0.49±0.23 mg/ml เมื่อเทียบกับ kojic acid พบว่ามีค่า IC_{50} น้อยกว่าประมาณ 16 เท่า (Manosroi et al., 2012)

การทดสอบความเข้มข้นของสารสกัดที่ปลอดภัยในการใช้ โดยการทดสอบประเมินความปลอดภัยทางผิวหนัง ด้วยวิธี repeated opened patch test (ROPT) และ single closed patch test (SCPT) พบว่าสารสกัดลองกองไม่ก่อให้เกิดความระคายเคืองและการแพ้ ซึ่งจากการทดสอบ SCPT พบว่าที่ความเข้มข้น 1% (w/w) และ 3% (w/w) ของสารสกัดไม่ก่อให้เกิดความระคายเคืองหรือการแพ้ต่อผิวหนังอาสาสมัครทุกคน ในขณะที่สารสกัดที่ความเข้มข้น 5% (w/w) ก่อให้เกิดความระคายเคืองต่ออาสาสมัคร 1.9% จากอาสาสมัครทั้งหมด (Yapp and Yap, 2003, SCCNFP, 2000) การทดสอบทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับความชุ่มชื้นและความสว่างของผิว โดยทดสอบกับอาสาสมัครผู้หญิงช่วงอายุ 32–52 ปี เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ วัดปริมาตรความชุ่มชื้น ด้วยเครื่อง Corneometer CM 820 และวัดประสิทธิภาพความสว่างของผิวด้วยเครื่อง Mexameter MX 16 ซึ่งจากผลการทดสอบพบว่าสารสกัดลองกองเพิ่มความชุ่มชื้นในผิวหนัง และมีผลให้ปริมาณเมลานินลดลง (Tialar et al., 2007b; Serup and Jemec 1995, Anonymous, 1998a)

2. โครงสร้างของผิวหนัง (skin structure)

ผิวหนังคนเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ผิวมากที่สุดในร่างกาย ทำหน้าที่สำคัญในการปกป้อง ควบคุมอุณหภูมิ และการสูญเสียน้ำออกจากร่างกาย และยังทำหน้าที่ในการป้องกันไม่ให้สารแปลกปลอม เช่น สารเคมี และจุลินทรีย์จากภายนอกเข้าสู่ร่างกาย (Sinko, 2006) โดยทั่วไปผิวหนังประกอบด้วย สตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) (10-20 ไมโครเมตร) ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ที่มีชีวิต (ประมาณ 100 ไมโครเมตร) ชั้นหนังแท้ (dermis) (0.1-0.5 เซนติเมตร) และเนื้อเยื่อไขมัน (subcutis) ซึ่งติดอยู่กับชั้นของกล้ามเนื้อ (วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ, 2552) ตามที่แสดงในภาพที่ 2.4



ภาพที่ 2.4 แสดงโครงสร้างของผิวหนัง

ที่มา: Scharffetter–Kochanek (2000)

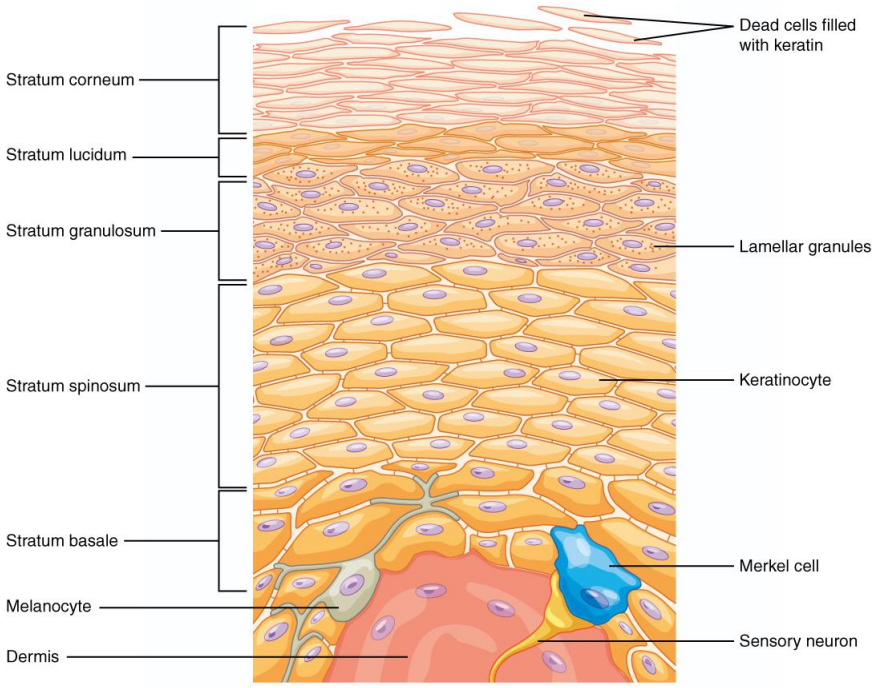
2.1 ชั้นหนังกำพร้า (epidermis layer)

ส่วนของชั้นหนังกำพร้าประกอบด้วยชั้นต่างๆ ดังนี้ สตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum หรือ honey layers) สตราตัมลูซิดัม (stratum lucidum) สตราตัมแกรนูโลซัม (stratum granulosum) สตราตัมสไปโนซัม (stratum spinosum) และสตราตัมบาเซล (stratum basale) ดังแสดงในภาพที่ 2.5

ชั้นสตราตัมคอร์เนียม หรือ honey layers เป็นเซลล์หนังชั้นนอกที่ไม่มีชีวิต ทำหน้าที่สำคัญในการเป็นตัวกั้นการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนัง ชั้นนี้ประกอบด้วยเซลล์คอร์นีโอไซต์ (corneocyte cells) ซึ่งเป็นเซลล์หกเหลี่ยม มีลักษณะแบน เรียงตัวซ้อนกัน 15-35 เซลล์ โดยมีโครงสร้างแบบอิฐและปูน (brick and mortar model) คือเซลล์เรียงต่อกันเหมือนก้อนอิฐ โดยมี

ไขมันระหว่างเซลล์ทำหน้าที่เป็นปูนยึดเซลล์ให้ติดกัน แต่ละเซลล์ประกอบด้วยมัดของเคราติน (keratin) (ประมาณ 70%) และไขมัน (ประมาณ 20%) ที่ถูกห่อหุ้มด้วยผนังเซลล์ ระหว่างเซลล์เป็นไขมันและเดสโมโซม (desmosomes) ซึ่งทำให้เซลล์ยึดติดกัน การจัดเรียงโครงสร้างเช่นนี้ทำให้เนื้อเยื่อส่วนนี้ทนต่อแรงเฉือนที่มากระทำ (Walters และ Roberts, 2002) ส่วนของไขมันระหว่างเซลล์ประกอบด้วยคอเลสเตอรอล (cholesterol) ประมาณ 27% เซราไมด์ (ceramides) ประมาณ 4% กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ประมาณ 9% คอเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) ประมาณ 10% และคอเลสเตอรอลซัลเฟต (cholesterol sulfate) ประมาณ 2% ซึ่งสัดส่วนของสารประกอบเหล่านี้มีปริมาณที่แตกต่างกันขึ้นกับตำแหน่งบนร่างกาย (Barry, 1983)

ชั้นสตราตัมบาเซล (stratum basale) ประกอบด้วยเซลล์เมลาโนไซต์ (melanocytes cells) เซลล์แลงเกออานส์ (Langerhans cells) เซลล์เมอเคิล (merkel cells) และเซลล์คีราติโนไซต์ (keratinocyte cells) 2 ชนิด ที่ทำหน้าที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) และยึดผิวหนังชั้นนอกให้ติดกับเมมเบรนชั้นพื้น (basement membrane)



ภาพที่ 2.5 ส่วนประกอบของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis layer)

ที่มา: Open Stax College (2015)

2.2 ชั้นหนังแท้ (dermis layer)

ชั้นหนังแท้มีความหนาประมาณ 0.1-0.5 เซนติเมตร ประกอบด้วยชั้นร่างแหของคอลลาเจน (collagen) เซลล์ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) ซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ที่ประกอบด้วยคอลลาเจน (collagen) ลามินิน (laminin) ไฟโบรอิน

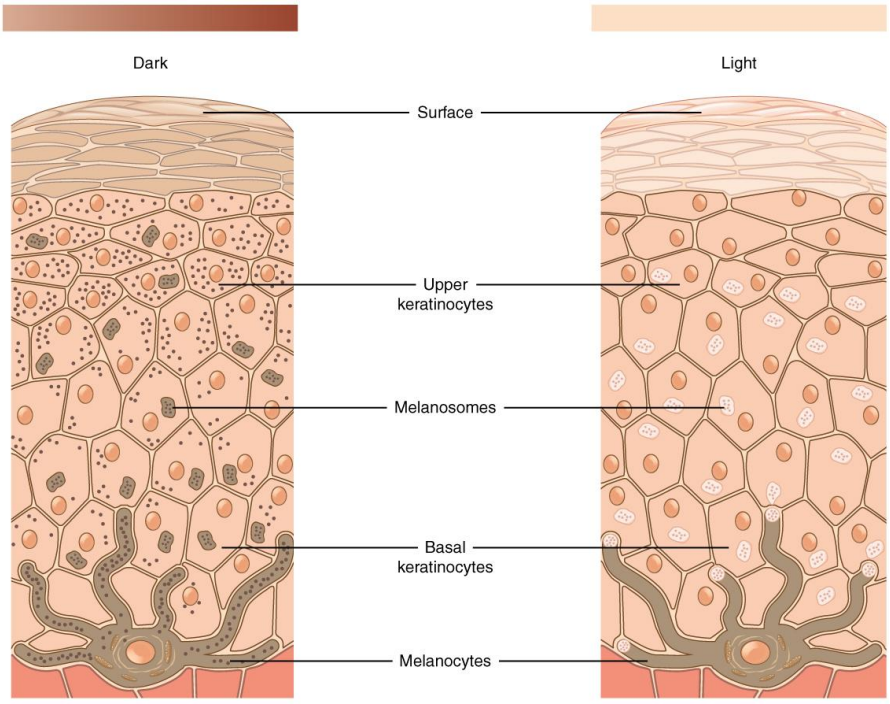
(fibroin) และไฟโบรเนคติน (fibronectin) (ภาพที่ 2.4) ชั้นหนังแท้เป็นแหล่งสารอาหาร ระบบคุ้มกัน และระบบค้ำจุนชั้นหนังกำพร้า รวมทั้งเกี่ยวข้องในการควบคุมอุณหภูมิ ความดัน และความเจ็บปวด ชั้นหนังแท้ติดต่อกับเส้นเลือดแดง ต่อมน้ำเหลือง ปลายประสาท ต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อ ร่างแห ของเส้นเลือดจำนวนมากทำหน้าที่ในการเป็นแหล่งสารอาหาร ออกซิเจน ซ่อมแซม และการ ตอบสนองภูมิคุ้มกันให้กับผิวหนัง

2.3 ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat layer)

ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง หรือไฮโปเดอร์มิส (hypodermis) เป็นผิวหนังชั้นลึกที่สุด ประกอบด้วยเซลล์ไขมัน (fat cells) ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) และแมคโคฟาจ (macrophage) ซึ่งทำหน้าที่เป็นฉนวนร่างกาย และปกป้องผิวหนังจากปรงกระแทกภายนอก (William, 2003)

3. เมลานิน (melanins)

เมลานิน (melanins) เป็นเม็ดสีที่สร้างจากเซลล์ผิวหนังที่เรียกว่าเซลล์เมลาโนไซต์ (melanocytes cells) ซึ่งเป็นเซลล์อยู่ที่ผิวหนัง ในผิวหนังชั้นนอก (epidermis layer), ในรูขุมขน (hair follicle) และในผิวหนังชั้นใน (dermis layer) โดยแทรกอยู่ระหว่าง เซลล์ชั้นบาเซล (basal cells) โดยประมาณ 8-10 เซลล์บาเซล (basal cells) จะพบเซลล์เมลาโนไซต์ (melanocyte cell) อยู่ 1 ตัว ภายในเซลล์เมลาโนไซต์ มีเม็ดสี (melanins) อยู่ในถุงหุ้มที่เรียกว่า เมลาโนโซม (melanosome) เมื่อสร้างเมลานินเสร็จแล้วเมลาโนไซต์ จะส่งเมลานินไปให้เซลล์คีราติโนไซต์ (keratinocytes cells) ที่อยู่ชั้นบนกว่าผ่านไปทางแขนงเป็นร่างแหเล็กๆ ยื่นไปสัมผัสเซลล์ผิวหนัง (dendritic processes) ทำให้เกิดเป็นสีผิวหนังขึ้น (skin color) ซึ่งจะพบว่าจำนวนของเมลานินในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ของเซลล์คีราติโนไซต์ (keratinocytes cells) มีปริมาณมากกว่าจำนวน เมลานินในเมลาโนไซต์ข้างเคียง ดังแสดงในภาพที่ 2.6



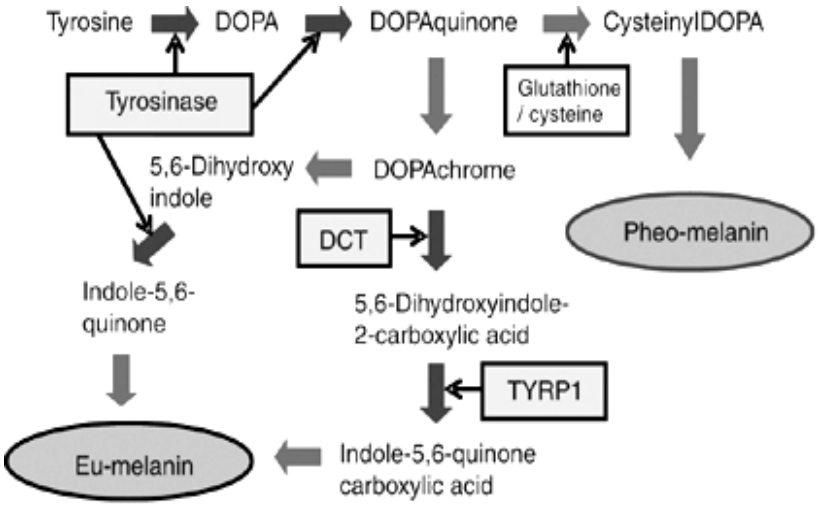
ภาพที่ 2.6 แสดงการขนส่งเมลานิน (melanin) ที่สร้างจากเซลล์เมลาโนไซต์ (melanocyte cells) สู่เซลล์คีราติโนไซต์ (keratinocytes cells) ในคนผิวคล้ำและคนผิวกระจ่างใส

ที่มา: Open Stax College (2015)

สารเมลานิน (melanins) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ยูเมลานิน (eumelanins) ได้แก่เม็ดสีดำ เพราะมีเมลานินบรรจุอยู่ในแคปซูลมาก พบในคนเอเชีย และคนที่ผิวคล้ำ ปริมาณที่มากกว่าคนผิวขาว และฟีโอเมลานิน (pheo-melanins) ได้แก่เม็ดสีแดง (oxyhemoglobin) หรือสีเหลือง (carotene) ซึ่งจะพบในคนที่ผิวขาวมากกว่าคนที่ผิวคล้ำ

กระบวนการสร้างเมลานินเกิดขึ้นโดยเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญที่สุดและมีบทบาทมากสุดในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน เปลี่ยนสารตั้งต้นไทโรซีน (tyrosine) ไปเป็นสาร 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) และเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น DOPA aquinone ตามลำดับ ซึ่งสาร DOPA aquinone นี้จะทำปฏิกิริยากับสารเอนไซม์กลูตาไทโอน (glutathione) หรือซิสเทอีน (cysteine) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทรองลงมา แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นสาร cysteinyl DOPA เกิดเป็นเม็ดสีเหลือง/แดงฟีโอเมลานิน (pheo-melanins) นอกจากนี้ในสภาวะที่ขาดซิสเทอีน (cysteine) สาร DOPA aquinone จะเปลี่ยนไปเป็น DOPA achrome ได้ ซึ่งจะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) เกิดเป็นเม็ดสีดำของยูเมลานิน (eumelanins) นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ chrome tautomerase (DCT) ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนสาร DOPA chrome เป็นสาร 5,6-dihydroxy indole-2-carboxylic acid (DHICA) และ ต่อจากนั้นเอนไซม์ tyrosinase-related protein 1 (TYRP1) จะเร่งปฏิกิริยาของสาร DHICA ไปเป็นสาร

Indole-5,6-quinone carboxylic acid (IDQCA) เกิดเป็นเม็ดสีดำของยูเมลานิน (eumelanins) ดังแสดงในภาพที่ 2.7



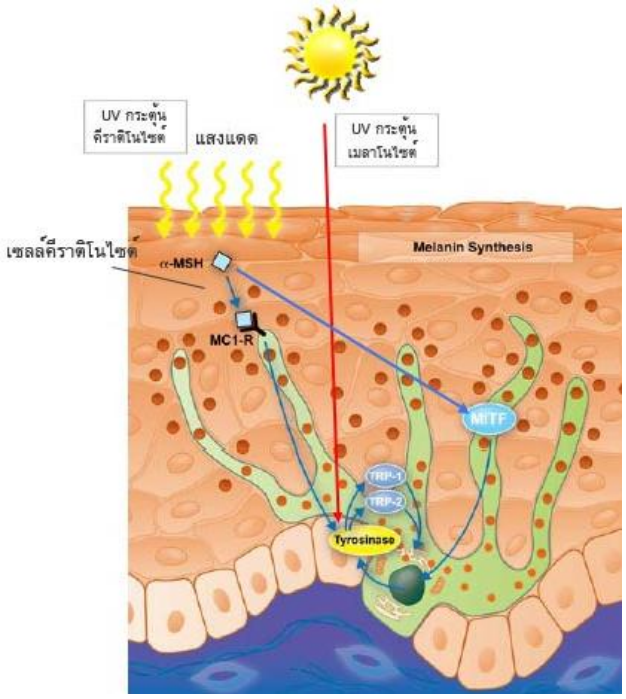
ภาพที่ 2.7 แสดงกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin pigment)

ที่มา: Ando (2007)

ปัจจัยที่ส่งผลให้มีการผลิตเม็ดสีเมลานิน เป็นผลจาก 2 ปัจจัยหลักได้แก่ รังสีอัลตราไวโอเลต (UV radiations) เป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้มีการสร้างเมลานิน และพันธุกรรมเป็นตัวที่กำหนดสีผิวของแต่ละเชื้อชาติ จะเป็นตัวกำหนดขนาดของเมลาโนโซม (melanosome) และคนผิวดำจะมีเมลาโนโซมขนาดใหญ่กว่าคนผิวขาว รังสีอัลตราไวโอเลต สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีเมลานินได้ 2 วิธี

1. กระตุ้นเซลล์เมลาโนไซต์ โดยตรง โดยจะกระตุ้นให้เอนไซม์ไทโรซิเนส ทำงานมากขึ้น ทำให้มีการสร้างเม็ดสีเมลานินมากขึ้น

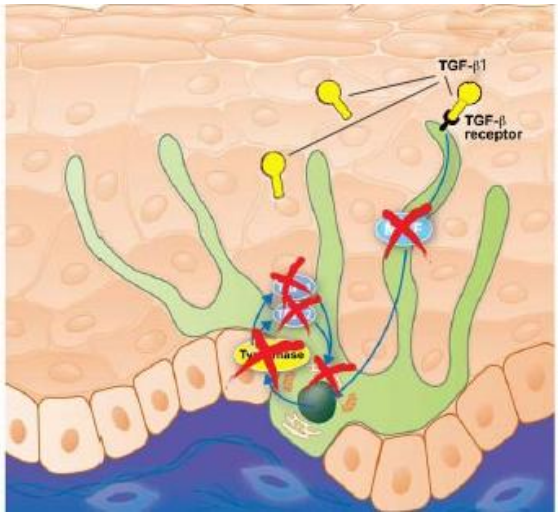
2. กระตุ้นเซลล์คีราติโนไซต์ให้หลั่งสารหลายตัวออกมา ตัวที่สำคัญคือ alpha-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) ซึ่งสารตัวนี้จะไปกระตุ้นให้ microphthalmia-associated transcription factor (MITF) ทำงาน ซึ่งมีบทบาททำให้เอ็นไซม์ไทโรซิเนสทำงานมากขึ้น ส่งผลให้เม็ดสีเมลานินผลิตมากขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 2.8



ภาพที่ 2.8 รังสีอัลตราไวโอเลตกระตุ้นการสร้างเม็ดสีเมลานิน

ที่มา: เบรคอสเมติกแลบ (2556)

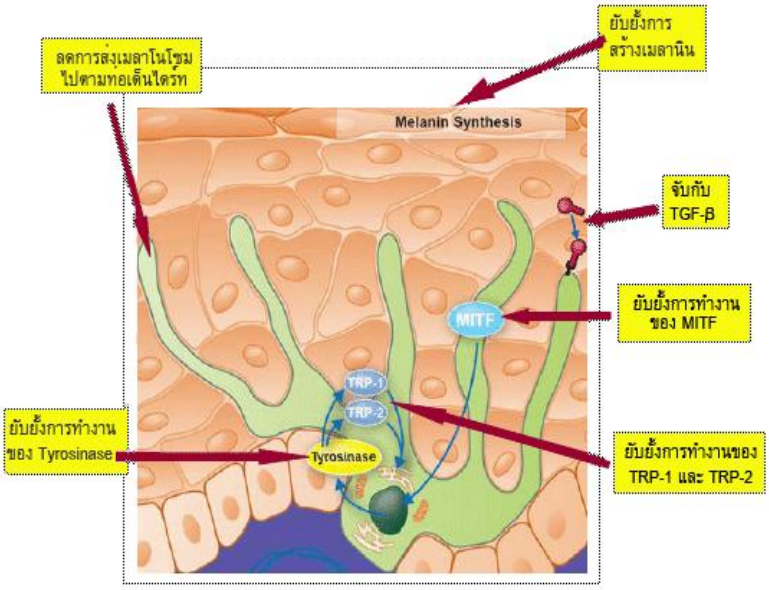
ในธรรมชาติ เมื่อมีการกระตุ้นการสร้างเมลานินก็ต้องมีการยับยั้งการสร้างควบคู่กันไปด้วย จากการศึกษาพบว่า transformimg growth factor-β1 (TGF- β1) ซึ่งโดยปกติแล้วสารตัวนี้มีความสำคัญต่อกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ แต่จากงานวิจัยพบว่า TGF- β1 สามารถยับยั้งการสร้างเมาลานินได้อีกด้วย ดังแสดงในภาพที่ 2.9



ภาพที่ 2.9 แสดงการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินของ TGF- β1

ที่มา: เบรคอสเมติกแลบ (2556)

จากภาพที่ 2.9 จะเห็นได้ว่า TGF- β1 จะไปจับกับ TGF- β1 receptor ที่ผนังของเซลล์เมลาโนไซต์ ซึ่งส่งให้การสร้างเม็ดสีเมลานินลดลง เนื่องจากลดการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส, ลดการผลิต และลดการทำงานของ microphthalmia-associated transcription factor (MITF) ดังแสดงในภาพที่ 2.10



ภาพที่ 2.10 แสดงการยับยั้งการผลิตเมลานิน
ที่มา: เบรคอสเมติกแลบ (2556)

นอกจากแสงแดดจะเป็นสาเหตุของรอยหมองคล้ำแล้ว ยังมีสาเหตุที่มาจากฮอร์โมน ซึ่งมักพบในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิดบางชนิด ยารับประทานบางชนิดก็เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดฝ้าได้ เช่น diphenylhydantoin (ยากันชัก) รอยด่างดำบางชนิดเกิดจากการใช้เครื่องสำอาง (pigmented cosmetic dermatitis) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีผื่นคันสีดำปนแดง และอาจมีอาการอักเสบร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมีความเชื่อว่าพันธุกรรมและภาวะทุพโภชนาการอาจเป็นสาเหตุของฝ้าได้ ความผิดปกติของสีผิวชนิดเข้มขึ้นมีสาเหตุมาจากจำนวนเมลานินมากผิดปกติ การกระจายของเมลานินในชั้นหนังแท้ การสะสมของสารบางชนิดในผิวหนัง เช่น โลหะหนัก ยาบางชนิด หรือ porphyrin ที่ทำให้เซลล์เมลาโนไซต์ (melanocytes cells) สร้างเมลานินมากขึ้น และความผิดปกติจากการหนาตัวของหนังกำพร้า ทำให้การผ่านของแสงและการกระจายของแสงเปลี่ยนแปลงไปรวมทั้งมีการดูดซับแสงเพิ่มมากขึ้นด้วย

4. ตัวอย่างสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้งการผลิตเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase)

ปัจจุบันมีการใช้กลุ่มสารทำให้ผิวขาว (skin whitening agent) อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางบำรุงผิวพรรณหลากหลายชนิดทั้งสำหรับผิวหน้าและผิวกาย คำว่า“skin whitening agent” มีความหมายใกล้เคียงกับคำศัพท์ skin lightening agent; depigmenting agent; skin bleaching agent ซึ่งในบทความวิจัยต่างประเทศมักใช้ในความหมายที่เทียบเคียงกันหรือแทนกันได้ (Parvez, Kang, Chung, Cho, Hong, Shin, Bae, 2006) โดยนิยามสารทำให้ผิวขาว หมายถึง กลุ่มสารที่มีกระบวนการออกฤทธิ์ทำให้ผิวขาวกระจ่างขึ้น หรือทำให้สีผิวเข้มน้อยลง หรือสีผิวอ่อนลง เมื่อเทียบกับสีผิวเดิม โดยทั่วไปแบ่งประเภทสารกลุ่มนี้ตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่ม (มานิตา หาญพานิชเจริญ, 2556) ได้แก่

1. สารยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) ได้แก่สารธรรมชาติหลายชนิด ซึ่งมักมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันร่วมด้วย เช่น วิตามินซี อาร์บูติน สารสกัดรากชะเอม กรดโคจิก สารสกัดใบหม่อน เป็นต้น

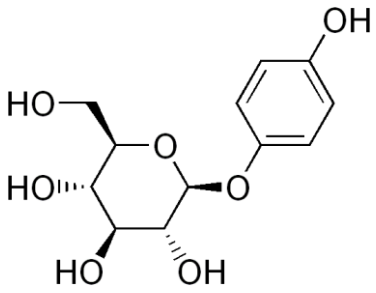
2. สารทำให้เกิดการหลุดลอกเป็นแผ่น (exfoliation) ได้แก่ สารที่ทำให้เซลล์ผิวหนังชั้นนอกหลุดลอกออกเร็วขึ้นโดยการสลายคีราทิน (keratolytic) จึงกระตุ้นการผลัดเซลล์ผิวหนังสีคล้ำชั้นนอกสุดจึงลอกหลุดออกได้เร็วขึ้นสีผิวใหม่จึงดูขาวและอ่อนเยาว์ ตัวอย่างสารกลุ่มนี้เช่น กรดผลไม้ กรดซาลิไซลิก กรดเรทิโนอิก หรือกรดวิตามินเอ

3. สารป้องกันแสงแดด ได้แก่ กลุ่มสารที่สามารถดูดซับหรือสะท้อนรังสียูวีจัดเป็นการปกป้องผิวโดยวิธีทางกายภาพ

การใช้ผลิตภัณฑ์ซึ่งผสมสารขจัดสีผิว หรือทำให้ขาว โดยการยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานิน โดยไม่ทำให้เซลล์สร้างสีผิวตาย เป็นหลักการที่ถูกต้อง และนิยมใช้ในปัจจุบันพบว่าสารยับยั้งการผลิตเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitors) จะเป็นที่นิยมสูงสุด และมีการวิจยัค้นคว้าเพื่อหาสารใหม่ๆ เพื่อใช้แทน hydroquinone สารยับยั้งการผลิตเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitors) ที่มีการศึกษาวิจัย และนำมาใช้ในปัจจุบัน มีดังนี้

4.1 อาร์บูติน (arbutin หรือ 4-hydroxyphenyl-beta-D-glucopyranoside)

อาร์บูติน เป็น hydroquinone glycoside มีสูตรโครงสร้างดังในภาพที่ 2.11 ซึ่งแต่เดิมสกัดจากใบของพืชชื่อ *Bergenia crassifolia* และพืชชื่อ bearberry plant (*Artostaphylos uvauris*) แต่ปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ได้ ทำให้ราคาถูกลง มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) โดยไม่ทำลายเซลล์สร้างสี มีความระคายเคืองน้อยกว่า และคงตัวกว่า hydroquinone มาก สารนี้คงตัวที่พีเอช 5-6 นิยมใช้ในความเข้มข้น 3-7% ในตำรับเครื่องสำอาง

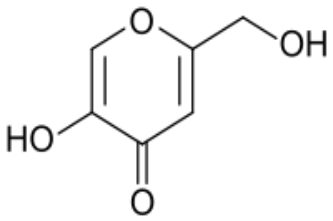


ภาพที่ 2.11 โครงสร้างของอาร์บูติน (arbutin)

ที่มา: Edgar181 (2007)

4.2 กรดโคจิก (kojic acid)

กรดโคจิก เป็นสารที่สกัดได้จากเชื้อรา ซึ่งใช้หมักถั่ว และข้าวในการทำมิโซะ ค้นพบโดยชาวญี่ปุ่น สารนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) โดยจับกับ copper ซึ่งเป็น coenzyme ในกระบวนการสร้างสีผิว นอกจากนี้ยังพบในราหลายชนิด เช่น Aspergillus, penicillium และ acetobacter สารนี้มีสีเหลือง ละลายน้ำได้ ซึ่งไม่ค่อยคงตัวจะเปลี่ยนเป็นสีเข้มขึ้นได้ จะต้องทำให้ตำรับมีพีเอช 4-5 จึงจะคงตัว สารนี้อาจทำให้ระคายเคือง แพ้ และคันได้ นิยมใช้ในความเข้มข้น 1-4% ในตำรับ



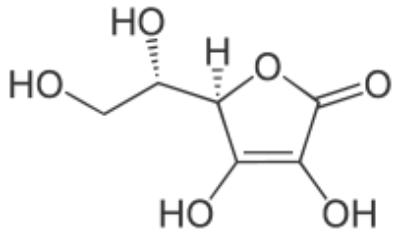
ภาพที่ 2.12 โครงสร้างของกรดโคจิก (kojic acid)

ที่มา: Bkchem and Inkscape (2009)

4.3 วิตามินซี (L-ascorbic acid) และอนุพันธ์

วิตามินซีและอนุพันธ์ ใช้กันอย่างแพร่หลายในเครื่องสำอางที่ทำให้ผิวขาว กลไกการออกฤทธิ์ ของวิตามินซี และอนุพันธ์ ออกฤทธิ์โดยเป็น reducing agents ของ melanin intermediates และกั้น oxidative chain reaction จาก tyrosine/dihydroxyphenylalanine (DOPA) ไปสู่ melanin ที่หลายตำแหน่ง. วิตามินซีเป็น antioxidant ที่ดี แต่จะถูก oxidized ได้ง่ายเมื่อถูกแสง ทำให้ความสามารถในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินลดลงไปด้วย จึงมีการพัฒนาอนุพันธุ์ของวิตามินซีให้มีฤทธิ์เทียบเท่ากับมันคือ มีความสามารถทำให้ผิวขาวขึ้น และแพร่ผ่านผิวหนังได้ แต่มีความคงตัว มีอนุพันธ์วิตามินซีที่นำมาใช้หลายตัว ทั้งที่ละลายในน้ำ และในน้ำมัน อนุพันธ์ที่ละลายน้ำ ได้แก่ magnesium ascorbyl phosphate (VC-PMG) แต่ที่นิยมใช้มากที่สุด คือ sodium ascorbyl phosphate และ sodium ascorbyl sulfate ส่วนอนุพันธ์ที่ละลายในน้ำมัน ได้แก่ ascorbyl

dipalmitate, ascorbyl glucosamine เป็นต้น อนุพันธ์วิตามินซีจะถูกเปลี่ยนเป็น γ-ascorbic acid โดยเอนไซม์ phosphatase ในผิวหนังเพื่อออกฤทธิ์



ภาพที่ 2.13 โครงสร้างทางเคมีวิตามินซี (L-ascorbic acid) และ

ที่มา: Yikrazuul (2009)

4.4 สารสกัดจากชะเอม (Licorice extract)

สารสกัดจากชะเอม ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) 2 ชนิด คือ polyol soluble licorice extract (P-T40) เป็นผงสีเหลืองถึงน้ำตาลอ่อน ละลายในเอทานอล (ethanol) และ บิวทิวลีนไกลคอล (1,3-butylene glycol) ไม่ละลายน้ำ มีองค์ประกอบสำคัญคือ glabridin และ glabrene นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ อีกชนิดเป็น polyol soluble licorice extract (P-U) เป็นผงสีเหลืองถึงน้ำตาลอ่อน ละลายในเอทานอล (ethanol) และ บิวทิวลีนไกลคอล (1,3-butylene glycol) ไม่ละลายน้ำ มีองค์ประกอบสำคัญคือ licochalcone A สาร P-T40 มีความคงตัวที่พีเอช 5-7 มีประสิทธิภาพดีมากใช้ในความเข้มข้นต่ำเพียง 0.01-0.1%

4.5 สารสกัดจากหม่อน (Mulberry)

สารสกัดจากใบหม่อน ในตัวทำละลายเอทานอล 85% มีงานวิจัยแสดงว่าสารสกัดจากใบหม่อนออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ได้ สามารถสกัด phenolic flavonoids หลายตัว เช่น gallic acid และ quercetin และกรดไขมัน เช่น linoleic acid และ palmitic acid จากใบหม่อน สารสำคัญที่เป็นองค์ประกอบหลักที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) คือ mulberroside F (moracin M-6, 3'-di-O-beta-D-glucopyranoside) (Katsube, Imawaka, Kawano, Yamazaki, Shiwaku, Yamane, 2006)

4.6 สารสกัดรูเม็กซ์ (rumex extract)

เป็นสารสกัดที่ได้จากพืชวงศ์ Polygonaceae จำนวน 4 ชนิด คือ *Rumex occidentalis* (Western dock), *Rumex maritimus* (golden dock), *Rumex pseudonatronatus* และ *Rumex stenophyllus* กลไกในการทำให้ผิวขาวขึ้นมาจากฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับกรดโคจิก และมีฤทธิ์ดีกว่าไฮโดรควิโนน (hydroquinone) และอาร์บูทิน (Parvez, 2006)

แนวคิดของการวิจัย