

น้ำต้มใบมะละกอกับศักยภาพในการต้านมะเร็ง: การทบทวนวรรณกรรมเชิงวิพากษ์ ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย

PAPAYA LEAF DECOCTION AND ITS ANTICANCER POTENTIAL: A CRITICAL NARRATIVE REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY

พรเทพ ศิริวนารังสรรค์¹, วีระพันธ์ สุวรรณามัย², ภูติท เตชาติวัฒน์³

Porntep Siriwanarangsun¹, Veerapun Suvannamai², Phudit Tejativaddhana³

สถาบันสุขภาพะพิสิฐ สมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย¹

Sukabhava Pisit Institute of Preventive Medicine and Wellness, Preventive Medicine Association of
Thailand¹

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญประสาทศัลยศาสตร์ และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาเวชศาสตร์ป้องกัน (เวชศาสตร์วิถีชีวิต)²

Neurosurgical Specialist and Preventive Medicine Specialist (Lifestyle Medicine)²

สมาคมโค้ชเวชศาสตร์วิถีชีวิตและเวลเนสไทย³

Thai Association of Lifestyle Medicine and Wellness Coaches³

Email: veerapun.doc@gmail.com²

บทคัดย่อ

บทนำ: น้ำต้มใบมะละกอ (Carica papaya L.) ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในฐานะสมุนไพรที่อาจมีศักยภาพในการต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตาม หลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยังมีความหลากหลายและไม่สม่ำเสมอ โดยเฉพาะในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย

วัตถุประสงค์: เพื่อทบทวนวรรณกรรมเชิงวิพากษ์เกี่ยวกับศักยภาพในการต้านมะเร็งและความปลอดภัยของน้ำต้มใบมะละกอและสารเตรียมจากใบมะละกอ รวมถึงบริบทการใช้ในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก

วิธีการศึกษา: เป็นการทบทวนวรรณกรรมเชิงวิพากษ์ โดยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล PubMed, Scopus และ Web of Science ครอบคลุมช่วงปี ค.ศ. 2000 ถึงปัจจุบัน รวมทั้งเอกสารที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม คัดเลือกงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับใบมะละกอในระดับห้องปฏิบัติการ สัตว์ทดลอง และมนุษย์ พร้อมทั้งวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ

ผลการศึกษา: หลักฐานส่วนใหญ่ในระดับห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าสารจากใบมะละกอมีศักยภาพในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะผ่านกลไกการกระตุ้น apoptosis และการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ อย่างไรก็ตาม ความแรงของฤทธิ์ยังต่ำกว่ามาตรฐาน และผลลัพธ์มีความแตกต่างตามรูปแบบการเตรียมสาร ขณะที่หลักฐานในมนุษย์ยังมีจำกัด และยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials ที่มีคุณภาพสูง ในด้านความปลอดภัย ข้อมูลจากสัตว์ทดลองและการบริโภคในชีวิตจริงบ่งชี้ถึงความปลอดภัยในระดับหนึ่ง แต่ยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับการใช้ในระยะยาวและการใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

สรุป: น้ำต้มใบมะละกอมีศักยภาพในการต้านมะเร็งในระดับก่อนคลินิก แต่หลักฐานเชิงคลินิกยังไม่เพียงพอ การใช้ควรอยู่ในบริบทของการรักษาเสริม และจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัย

คำสำคัญ: ใบมะละกอ; มะเร็ง; การรักษาเสริม; ความปลอดภัย; สมุนไพร

Abstract

Background: Papaya leaf decoction (*Carica papaya* L.) has gained increasing attention as a potential anticancer herbal intervention. However, existing scientific evidence remains heterogeneous and inconclusive, particularly regarding its efficacy and safety.

Objective: To critically review the available evidence on the anticancer potential and safety of papaya leaf decoction and related preparations, including their use in different global contexts.

Methods: This study is a critical narrative review. Literature was retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science databases, covering publications from 2000 to the present, along with relevant supplementary sources. Studies involving papaya leaf in in vitro, in vivo, and human settings were included. Data were synthesized qualitatively with emphasis on consistency, strength of evidence, and clinical applicability.

Results: Preclinical studies consistently demonstrate that papaya leaf exhibits anticancer potential, primarily through apoptosis induction and anti-proliferative effects. However, its cytotoxic potency is generally lower than standard chemotherapeutic agents, and results vary depending on preparation methods. Clinical evidence remains limited, with no high-quality randomized controlled trials available. Safety data suggest relatively low toxicity in experimental models and from dietary exposure, although concerns remain regarding long-term use and potential interactions with conventional cancer therapies.

Conclusion: Papaya leaf decoction shows promising anticancer potential at the preclinical level, but current clinical evidence is insufficient. Its use should be considered as a complementary therapy rather than a primary treatment. Further well-designed clinical studies are required to establish its efficacy and safety.

Keywords: papaya leaf; cancer; complementary therapy; safety; herbal medicine

บทนำ

โรคมะเร็งยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของโลก โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งมากกว่า 10 ล้านรายต่อปี และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง [1] แม้ว่าการรักษามาตรฐาน เช่น การผ่าตัด เคมีบำบัด รังสีรักษา และ targeted therapy จะมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังคงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีข้อจำกัดจากผลข้างเคียงของการรักษา ส่งผลให้เกิดความสนใจในการใช้การแพทย์ทางเลือกและการแพทย์ผสมผสานมากขึ้น [2] มะละกอ (*Carica papaya* L.) เป็นพืชเขตร้อนที่มีการใช้ทั้งในด้านอาหารและการแพทย์พื้นบ้านมาอย่างยาวนาน โดยเฉพาะใบมะละกอ ซึ่งมีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลายกลุ่ม ได้แก่ flavonoids, phenolic compounds, alkaloids และเอนไซม์ proteolytic เช่น papain และ chymopapain ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธิด้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และมีศักยภาพในการต้านมะเร็งจากหลักฐานระดับก่อนคลินิก [3–5]

ในหลายประเทศของเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ไทย อินโดนีเซีย มาเลเซีย เวียดนาม และพม่า ใบมะละกอถูกใช้ทั้งในรูปแบบอาหารและสมุนไพรพื้นบ้านอย่างแพร่หลาย [6] นอกจากนี้ ยังมีการใช้ใบมะละกอในรูปแบบเครื่องดื่มสมุนไพร โดยเฉพาะน้ำต้มใบมะละกอ (papaya leaf decoction) ซึ่งถูกนำมาใช้ในบริบทของการดูแลสุขภาพและมีการกล่าวถึงในผู้ป่วยมะเร็งในบางรายงานเชิงประสบการณ์ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับใบมะละกามีความหลากหลายอย่างมาก ทั้งในด้านรูปแบบการเตรียม เช่น น้ำต้ม (decoction) น้ำคั้นสด (leaf juice) และสารสกัดด้วยตัวทำละลาย ซึ่งอาจมีองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ [7, 8] ความแตกต่างดังกล่าวทำให้การตีความผลการศึกษาและการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกมีความซับซ้อน แม้ว่าจะมีรายงานจากการศึกษาในระดับห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นว่าสารจากใบมะละกอสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งและกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ได้ แต่หลักฐานในมนุษย์ยังมีจำกัด และยังไม่สามารถสรุปประสิทธิผลเชิงคลินิกได้อย่างชัดเจน [5,9] ขณะเดียวกัน ประเด็นด้านความปลอดภัยยังคงเป็นข้อพิจารณาที่สำคัญ โดยเฉพาะการใช้ในระยะยาวและการใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็ง [10]

ดังนั้น บทความนี้จึงมุ่งทบทวนวรรณกรรมเชิงวิพากษ์เกี่ยวกับน้ำต้มใบมะละกอและสารเตรียมจากใบมะละกอ โดยเน้นประเมินศักยภาพในการต้านมะเร็ง ความปลอดภัยของการใช้ ตลอดจนบริบทของการใช้ในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก เพื่อให้ได้ข้อสรุปเชิงวิชาการที่สมดุลและสอดคล้องกับระดับหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบัน

วัตถุประสงค์

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมเชิงวิพากษ์เกี่ยวกับน้ำต้มใบมะละกอ (*Carica papaya* L.) และสารเตรียมจากใบมะละกอในบริบทของโรคมะเร็ง โดยมุ่งประเมินอย่างเป็นระบบในประเด็นต่อไปนี้ ได้แก่

1. เพื่อศึกษาศักยภาพในการต้านมะเร็งของน้ำต้มใบมะละกอและสารสกัดจากใบมะละกอ โดยพิจารณาจากหลักฐานการศึกษาในระดับห้องปฏิบัติการ สัตว์ทดลอง และมนุษย์
2. เพื่อศึกษาความปลอดภัยและผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ใบมะละกอ โดยเฉพาะในรูปแบบน้ำต้มและการใช้ต่อเนื่องในระยะยาว

3. เพื่อศึกษาบริบทของการใช้ใบมะละกอในฐานะอาหาร สมุนไพร และการแพทย์พื้นบ้านในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก
4. เพื่อศึกษาการประเมินเชิงวิพากษ์ถึงข้อจำกัดของหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบัน และช่องว่างขององค์ความรู้ที่ควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

วิธีการศึกษา

1. รูปแบบการศึกษา

บทความนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมเชิงวิพากษ์ (critical narrative review) ซึ่งมุ่งเน้นการสังเคราะห์ วิเคราะห์ และตีความหลักฐานเชิงวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับน้ำต้มใบมะละกอในบริบทของโรคมะเร็ง โดยให้ความสำคัญกับความสอดคล้องของหลักฐาน ความน่าเชื่อถือของงานวิจัย และความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

2. แหล่งข้อมูลและการสืบค้น

ข้อมูลถูกสืบค้นจากฐานข้อมูลทางวิชาการ ได้แก่ PubMed, Scopus และ Web of Science ร่วมกับการทบทวนเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง (reference tracking) และเอกสารประกอบที่ผู้วิจัยรวบรวมเพิ่มเติม

คำค้นหลัก (keywords) ที่ใช้ ได้แก่ Carica papaya leaf, papaya leaf extract, papaya leaf decoction, anticancer, cytotoxicity, apoptosis, toxicity, และ safety

ช่วงเวลาของการสืบค้นครอบคลุมตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 ถึงปัจจุบัน เพื่อให้ครอบคลุมทั้งหลักฐานพื้นฐานและงานวิจัยล่าสุด

3. เกณฑ์การคัดเลือกข้อมูล

Inclusion criteria

- งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับใบมะละกอ (*Carica papaya* leaf)
- การศึกษาในระดับ in vitro, in vivo และ clinical studies
- งานวิจัยที่รายงานผลด้านฤทธิ์ต้านมะเร็ง หรือความปลอดภัย
- บทความที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการที่ผ่านการพิจารณาโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journals)

Exclusion criteria

- บทความที่ไม่มีรายละเอียดวิธีการศึกษาอย่างชัดเจน
- แหล่งข้อมูลเชิงพาณิชย์หรือการโฆษณาผลิตภัณฑ์
- บทความที่ไม่สามารถเข้าถึงเนื้อหาเต็มได้
- บทความที่ไม่ได้เกี่ยวข้องโดยตรงกับใบมะละกอหรือมะเร็ง

4. ขอบเขตของการทบทวน

แม้ว่างานวิจัยเกี่ยวกับใบมะละกอจะมีความหลากหลายทั้งในรูปแบบของสารสกัด เช่น น้ำคั้นสด (leaf juice), สารสกัดด้วยตัวทำละลาย (ethanolic extract) และสารสกัดเชิงอุตสาหกรรม บทความนี้มุ่งเน้นการพิจารณาหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับ น้ำต้มใบมะละกอ (papaya leaf decoction) เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม

เพื่อให้เข้าใจภาพรวมของฤทธิ์ทางชีวภาพและความแตกต่างของวิธีการเตรียม จึงมีการนำข้อมูลจากสารเตรียมรูปแบบอื่นมาประกอบการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบในบางกรณี

5. การสังเคราะห์และวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากการทบทวนถูกจัดหมวดหมู่และวิเคราะห์ตามประเด็นสำคัญ ได้แก่ 1) องค์ประกอบทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์ 2) หลักฐานฤทธิ์ด้านมะเร็งในระดับห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง 3) หลักฐานในมนุษย์ 4) ข้อมูลด้านความปลอดภัยและพิษวิทยา 5) การใช้ในบริบทของอาหารและการแพทย์พื้นบ้าน

การวิเคราะห์เน้นการเปรียบเทียบความสอดคล้องของผลการศึกษา ความแข็งแรงของหลักฐาน และข้อจำกัดของแต่ละงานวิจัย โดยให้ความสำคัญกับการแยกแยะระหว่างหลักฐานระดับก่อนคลินิกและหลักฐานในมนุษย์

6. การประเมินคุณภาพหลักฐาน

แม้ว่าการศึกษานี้ไม่ได้เป็น systematic review อย่างเต็มรูปแบบ แต่มีการประเมินคุณภาพของหลักฐานโดยอาศัยหลักการของ evidence-based medicine โดยพิจารณา รูปแบบการศึกษา ขนาดตัวอย่าง ความสอดคล้องของผลลัพธ์ และ ความเป็นไปได้ในการนำไปใช้ทางคลินิก หลักฐานถูกจำแนกในภาพรวมเป็น 3 ระดับ ได้แก่ หลักฐานระดับก่อนคลินิก (in vitro และสัตว์ทดลอง) หลักฐานเชิงสังเกตในมนุษย์ และหลักฐานเชิงทดลองในมนุษย์ (ถ้ามี)

การทบทวนวรรณกรรม

1. พฤกษศาสตร์ สารสำคัญ และรูปแบบการเตรียมจากใบมะละกอ

มะละกอ (*Carica papaya* L.) เป็นพืชในวงศ์ Caricaceae ที่มีการใช้ทั้งในด้านอาหารและการแพทย์พื้นบ้านมาอย่างยาวนาน โดยเฉพาะใบมะละกอซึ่งเป็นแหล่งของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลายกลุ่มที่มีความสำคัญต่อการศึกษาด้านเภสัชวิทยา [3, 4] สารสำคัญที่พบในใบมะละกอ ได้แก่ flavonoids, phenolic compounds, alkaloids (เช่น carpaine) และเอนไซม์ proteolytic เช่น papain และ chymopapain ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธิต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และมีศักยภาพในการปรับสมดุลของระบบภูมิคุ้มกัน [4,5]

ในบริบทของการต้านมะเร็ง สารกลุ่ม flavonoids และ phenolic compounds มีบทบาทในการลด oxidative stress และยับยั้งกระบวนการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดและการดำเนินโรคของมะเร็ง ขณะที่ alkaloids และเอนไซม์ proteolytic อาจมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมของเนื้องอก (tumor microenvironment) และส่งผลต่อการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง [5, 7] อย่างไรก็ตามรูปแบบการเตรียมสารจากใบมะละกอเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างมีนัยสำคัญ งานวิจัยพบว่าการเตรียมในรูปแบบต่าง ๆ เช่น น้ำต้มใบมะละกอ, น้ำคั้นสด, สารสกัดด้วยตัวทำละลาย (เช่น ethanolic extract) หรือสารสกัดเข้มข้น อาจให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างกันทั้งในด้านความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางชีวภาพ [7,8]

น้ำต้มใบมะละกอ (papaya leaf decoction) ซึ่งเป็นรูปแบบที่ใช้กันในชีวิตประจำวันและการแพทย์พื้นบ้าน มักเตรียมโดยการต้มใบสดในน้ำเป็นระยะเวลาหนึ่ง อย่างไรก็ตาม กระบวนการให้ความร้อนอาจทำให้สารออกฤทธิ์บางชนิดสลายตัวหรือเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้ฤทธิ์ทางชีวภาพแตกต่างจากสารสกัดรูปแบบอื่น เช่น น้ำคั้นสด ซึ่งบางการศึกษาพบว่ามียุทธิต้านอนุมูลอิสระสูงกว่าในบางบริบท [7,9] ความ

หลากหลายของรูปแบบการเตรียมดังกล่าวเป็นข้อจำกัดสำคัญในการตีความผลการศึกษา เนื่องจากงานวิจัยจำนวนมากไม่ได้ใช้น้ำต้มใบมะละกอโดยตรง แต่ใช้สารสกัดรูปแบบอื่นแทน ทำให้การสรุปผลเกี่ยวกับประสิทธิผลของน้ำต้มใบมะละกอในบริบททางคลินิกยังมีความไม่แน่นอน

2. การใช้ใบมะละกอในบริบทของอาหารและการแพทย์พื้นบ้านในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก

ใบมะละกอมิมีบทบาทสำคัญในวิถีชีวิตของประชาชนในหลายภูมิภาคของโลก โดยเฉพาะในเขตร้อน เช่น เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แอฟริกา และลาตินอเมริกา ซึ่งมีการใช้ทั้งในรูปแบบอาหารและสมุนไพรพื้นบ้าน [3] ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ประเทศไทย อินโดนีเซีย มาเลเซีย เวียดนาม และพม่า ใบมะละกอถูกนำมาใช้เป็นผักพื้นบ้านหรือส่วนประกอบของอาหาร เช่น แกง ผัด หรือนำมาต้มน้ำรับประทานเป็นผักลวก รวมถึงใช้ในรูปแบบเครื่องดื่มสมุนไพร [6] การใช้ดังกล่าวสะท้อนถึงการบริโภคในระดับชุมชนและการสัมผัสสารจากใบมะละกอในระยะยาว ซึ่งมีนัยสำคัญต่อการประเมินความปลอดภัยในเชิงระบาดวิทยา

นอกจากการใช้เป็นอาหารแล้ว ใบมะละกอยังถูกใช้ในระบบการแพทย์พื้นบ้านในหลายประเทศ โดยมีการนำมาใช้เพื่อบรรเทาอาการไข้ การติดเชื้อ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ รวมถึงมีรายงานการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งในบางบริบท แม้ว่าหลักฐานส่วนใหญ่จะเป็นเพียงรายงานเชิงประสบการณ์หรือการสังเกต ในบางกรณีมีการกล่าวถึงการใช้ใบมะละกอในรูปแบบเครื่องดื่มสมุนไพร เช่น ชาหรือยาต้มใบมะละกอ ในระบบการแพทย์พื้นบ้านและการแพทย์ทางเลือก โดยเฉพาะในกลุ่มชนพื้นเมืองบางกลุ่ม อย่างไรก็ตาม การใช้ดังกล่าวยังขาดหลักฐานเชิงระบบที่สามารถยืนยันประสิทธิผลทางคลินิกได้อย่างชัดเจน ในช่วงหลัง มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์จากใบมะละกอในเชิงพาณิชย์ เช่น สารสกัดในรูปแบบแคปซูลหรือของเหลว ซึ่งมักอ้างสรรพคุณด้านการเสริมภูมิคุ้มกันหรือเพิ่มเกล็ดเลือด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเหล่านี้ส่วนใหญ่ไม่ได้มาจากการศึกษาแบบควบคุม และมีความเสี่ยงต่อ bias จากแหล่งข้อมูลเชิงการตลาด จึงควรใช้ความระมัดระวังในการตีความ

โดยสรุป แม้ว่าการใช้ใบมะละกอจะมีรากฐานจากการใช้จริงในหลายภูมิภาคของโลก และมีประวัติการใช้ยาวนานในฐานะอาหารและสมุนไพร แต่หลักฐานเชิงวิทยาศาสตร์ที่สนับสนุนการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งยังมีจำกัด และจำเป็นต้องแยกแยะระหว่างการใช้ตามประสบการณ์กับหลักฐานเชิงวิทยาศาสตร์อย่างชัดเจน

3. หลักฐานฤทธิ์ต้านมะเร็ง

หลักฐานเกี่ยวกับศักยภาพในการต้านมะเร็งของใบมะละกอส่วนใหญ่ยังอยู่ในระดับก่อนคลินิก (preclinical evidence) โดยครอบคลุมการศึกษาในระดับเซลล์ (in vitro) และสัตว์ทดลอง (in vivo) ขณะที่หลักฐานในมนุษย์ยังมีจำกัดและยังไม่เพียงพอสำหรับการสรุปเชิงคลินิกอย่างชัดเจน

1) หลักฐานในระดับห้องปฏิบัติการ (In vitro studies) การศึกษาในระดับเซลล์จำนวนมาก รายงานว่าสารสกัดจากใบมะละกอสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งช่องปาก และมะเร็งปอด โดยกลไกที่พบสม่ำเสมอ ได้แก่ การกระตุ้นกระบวนการ apoptosis การยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (anti-proliferative effects) และการรบกวน cell cycle [5,7,8] ในมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่าสารสกัดจากใบมะละกอสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์ชนิด PC-3 และ LNCaP ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีลักษณะเป็น dose-dependent effect และเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นเส้นทาง apoptosis และการลดการยึดเกาะของเซลล์มะเร็ง [7] นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าสารสกัดจากใบมะละกอสามารถลดการแสดงออกของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis-related molecules) ซึ่งบ่งชี้ถึงศักยภาพในการยับยั้งการลุกลามของโรค [8] อย่างไรก็ตาม ความแรงของฤทธิ์ (cytotoxic potency) ของสารสกัดจากใบมะละกอโดยทั่วไปยังต่ำกว่ายาเคมีบำบัดมาตรฐาน เช่น doxorubicin อย่างมีนัยสำคัญ และค่าความเข้มข้นที่ใช้ในการทดลอง (IC50) มักอยู่ในระดับที่ค่อนข้างสูงเมื่อ

เทียบกับยาแผนปัจจุบัน [7] ข้อจำกัดดังกล่าวสะท้อนถึงความท้าทายในการแปลผลจากระดับเซลล์ไปสู่การใช้จริงในผู้ป่วย

อีกประเด็นสำคัญคือ ความแตกต่างของรูปแบบการเตรียมสาร โดยพบว่าสารเตรียมบางชนิด เช่น น้ำคั้นสดจากใบมะละกอ (leaf juice) อาจมีฤทธิ์ต้านมะเร็งสูงกว่าน้ำต้ม (decoction) ในบางการศึกษา ซึ่งอาจเกิดจากการสูญเสียสารออกฤทธิ์บางชนิดจากกระบวนการให้ความร้อน [7,9] ดังนั้น การนำผลจากงานวิจัยที่ใช้สารสกัดรูปแบบต่าง ๆ มาอธิบายผลของน้ำต้มใบมะละกอ โดยตรงจึงต้องทำด้วยความระมัดระวัง

2) หลักฐานในสัตว์ทดลอง (In vivo studies) การศึกษาในสัตว์ทดลองมีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ in vitro studies แต่โดยรวมให้ผลสอดคล้องในทิศทางเดียวกัน โดยพบว่าสารสกัดจากใบมะละกอสามารถลดขนาดของเนื้องอก ชะลอการเจริญของมะเร็ง และเพิ่มการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในบางโมเดลของสัตว์ทดลอง [5] กลไกที่เกี่ยวข้องในระดับสัตว์ทดลอง ได้แก่ การเพิ่มการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น T lymphocytes และ cytokines รวมถึงการลด inflammatory mediators ซึ่งมีบทบาทในการส่งเสริมการเจริญของเนื้องอก [5] อย่างไรก็ตาม การศึกษาในสัตว์ทดลองยังมีความแตกต่างกันในด้านชนิดของสัตว์แบบจำลองมะเร็ง และรูปแบบของสารสกัด ทำให้การสรุปผลในภาพรวมยังต้องใช้ความระมัดระวัง ที่สำคัญงานวิจัยส่วนใหญ่ในสัตว์ทดลองไม่ได้ใช้น้ำต้มใบมะละกอโดยตรง แต่ใช้สารสกัดที่มีความเข้มข้นสูงหรือผ่านกระบวนการสกัดเฉพาะทาง ซึ่งอาจไม่สะท้อนผลของการใช้ในรูปแบบที่พบในชีวิตจริง

3) หลักฐานในมนุษย์ (Clinical evidence) หลักฐานในมนุษย์เกี่ยวกับฤทธิ์ต้านมะเร็งของใบมะละกอยังมีจำกัดอย่างมาก โดยส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วย (case reports) หรือการศึกษาเชิงสังเกต (observational studies) ซึ่งมีข้อจำกัดในด้านการควบคุมตัวแปรและความสามารถในการสรุปเชิงสาเหตุ แม้ว่าจะมีรายงานบางกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งมีอาการดีขึ้นหรือมีการเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ภายหลังจากใช้สารเตรียมจากใบมะละกอ แต่หลักฐานดังกล่าวยังไม่เพียงพอที่จะยืนยันประสิทธิผลในการรักษามะเร็งได้อย่างชัดเจน [9] นอกจากนี้ ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials (RCTs) ที่มีคุณภาพสูงซึ่งประเมินผลของน้ำต้มใบมะละกอในผู้ป่วยมะเร็งโดยตรง จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าสารเตรียมดังกล่าวมีผลต่อการรอดชีวิต (survival), การลดขนาดเนื้องอก (tumor response) หรือการชะลอการดำเนินโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

โดยสรุป หลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันสนับสนุนว่า ใบมะละกามีศักยภาพในการต้านมะเร็ง ในระดับก่อนคลินิก โดยเฉพาะในด้าน apoptosis induction และ anti-proliferative effects อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างของรูปแบบการเตรียมสาร ความเข้มข้นที่ใช้ และแบบจำลองการศึกษา ทำให้ยังไม่สามารถสรุปประสิทธิผลของน้ำต้มใบมะละกอในบริบททางคลินิกได้อย่างชัดเจน

4. ความปลอดภัยและพิษวิทยา

การประเมินความปลอดภัยของใบมะละกอเป็นประเด็นสำคัญ เนื่องจากมีการใช้ทั้งในรูปแบบอาหาร สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่อาจใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

1) หลักฐานจากสัตว์ทดลอง การศึกษาด้านพิษวิทยาหลายฉบับรายงานว่าสารสกัดจากใบมะละกามีความเป็นพิษต่ำในสัตว์ทดลอง โดยค่า LD50 สูงกว่า 5000 mg/kg ซึ่งบ่งชี้ถึงความปลอดภัยในระดับ acute toxicity [10] นอกจากนี้ การศึกษาแบบ sub-chronic toxicity ยังไม่พบความผิดปกติที่มีนัยสำคัญในด้านน้ำหนักตัว อวัยวะภายใน หรือค่าทางโลหิตวิทยาในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตาม มีรายงานบางส่วนที่พบความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ (hepatic enzyme elevation) และผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ เช่น การลดจำนวนและการเคลื่อนไหวของอสุจิ รวมถึงผลต่อการเจริญของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง

[10,11] ซึ่งสะท้อนว่าความปลอดภัยในระยะยาว โดยเฉพาะในด้าน reproductive toxicity ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

2) ความปลอดภัยจากการใช้ในมนุษย์และการบริโภคในชีวิตจริง การใช้ใบมะละกอในรูปแบบอาหารในหลายประเทศเป็นหลักฐานทางอ้อมที่สนับสนุนความปลอดภัยในระดับหนึ่ง โดยประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีการบริโภคใบมะละกอมาเป็นเวลานานโดยไม่พบรายงานอันตรายรุนแรงในระดับประชากร [6] อย่างไรก็ตาม การใช้ในรูปแบบน้ำดื่มเข้มข้นหรือสารสกัด อาจมีความแตกต่างจากการบริโภคในอาหารทั่วไป ทั้งในด้านปริมาณและความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ จึงไม่สามารถสรุปความปลอดภัยได้โดยตรงจากข้อมูลการบริโภคอาหาร ในผู้ป่วยมะเร็ง ประเด็นที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติม ได้แก่ ความเป็นไปได้ของปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-herb interactions) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดหรือ targeted therapy ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของตับและระบบเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยา

3) ข้อจำกัดของข้อมูลด้านความปลอดภัย ข้อจำกัดสำคัญของข้อมูลด้านความปลอดภัย ได้แก่ ขาดการศึกษาในมนุษย์ที่มีการออกแบบที่ดี ความแตกต่างของรูปแบบการเตรียมและขนาดที่ใช้ การขาดข้อมูลการใช้ระยะยาว และการขาดข้อมูลในกลุ่มเปราะบาง เช่น ผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม หญิงตั้งครรภ์ และผู้สูงอายุ

โดยรวม ใบมะละกอมีความปลอดภัยในระดับหนึ่งจากหลักฐานในสัตว์ทดลองและการใช้ในอาหารในชีวิตจริง อย่างไรก็ตาม หลักฐานยังไม่เพียงพอที่จะยืนยันความปลอดภัยในระยะยาว โดยเฉพาะในรูปแบบน้ำดื่มเข้มข้นหรือการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งร่วมกับการรักษามาตรฐาน ดังนั้น การใช้ควรอยู่ภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์ และควรมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความปลอดภัยอย่างเป็นระบบ

อภิปรายผล

บทความนี้ได้ทบทวนและสังเคราะห์หลักฐานเกี่ยวกับน้ำดื่มใบมะละกอและสารเตรียมจากใบมะละกอในบริบทของโรคมะเร็ง โดยพบว่าหลักฐานในปัจจุบันยังอยู่ในระดับก่อนคลินิกเป็นส่วนใหญ่ และมีความหลากหลายทั้งในด้านรูปแบบการเตรียมสาร แบบจำลองการศึกษา และตัวชี้วัดผลลัพธ์ ซึ่งส่งผลกระทบต่อความสามารถในการแปลผลสู่การใช้ทางคลินิก

1. ความแข็งแรงของหลักฐาน

หลักฐานในระดับ in vitro และสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นอย่างสม่ำเสมอว่าสารจากใบมะละกอมีศักยภาพในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะผ่านกลไก apoptosis induction, anti-proliferative effects และ immunomodulation ซึ่งสอดคล้องกับองค์ความรู้ด้าน phytochemicals และ natural products ในการต้านมะเร็ง [4,5] ความสอดคล้องของผลลัพธ์ในหลายการศึกษาบ่งชี้ว่ามี biological plausibility ที่เพียงพอสำหรับการตั้งสมมติฐานว่าใบมะละกออาจมีบทบาทในการต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ความแรงของฤทธิ์ยังค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน และมักต้องใช้ในความเข้มข้นที่สูง ซึ่งเป็นข้อจำกัดสำคัญในการนำไปใช้จริง

2. ความแตกต่างของรูปแบบการเตรียมสาร

หนึ่งในประเด็นสำคัญที่พบจากการทบทวนนี้ คือ ความแตกต่างของฤทธิ์ทางชีวภาพขึ้นอยู่กับรูปแบบการเตรียมสารอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะความแตกต่างระหว่างน้ำดื่มใบมะละกอกับสารเตรียมรูปแบบอื่น เช่น น้ำคั้นสดหรือสารสกัดด้วยตัวทำละลาย กระบวนการให้ความร้อนในการเตรียมน้ำดื่มอาจทำ

ให้สารออกฤทธิ์บางชนิดสลายตัว ส่งผลให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งลดลงเมื่อเทียบกับสารสกัดรูปแบบอื่น ในขณะที่งานวิจัยจำนวนมากไม่ได้ใช้ decoction โดยตรง แต่ใช้สารสกัดเข้มข้น ทำให้การนำผลการศึกษานี้มาอธิบายผลของน้ำต้มใบมะละกอโดยตรงมีข้อจำกัด ประเด็นนี้สะท้อนถึงความจำเป็นในการออกแบบการศึกษาที่ใช้รูปแบบสารเตรียมที่สอดคล้องกับการใช้จริงเพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์

3. ช่องว่างระหว่างหลักฐานก่อนคลินิกและคลินิก

แม้ว่าหลักฐานระดับก่อนคลินิกจะมีแนวโน้มสนับสนุนศักยภาพของใบมะละกอในการต้านมะเร็ง แต่การแปลผลสู่ระดับคลินิกยังมีข้อจำกัดอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การขาด randomized controlled trials การขาดข้อมูลเกี่ยวกับขนาดที่เหมาะสม (optimal dosage) การขาดข้อมูลด้าน pharmacokinetics และ bioavailability และ การขาดข้อมูลเกี่ยวกับผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น survival และ tumor response ช่องว่างดังกล่าวเป็นประเด็นสำคัญที่ทำให้ยังไม่สามารถสรุปบทบาทของน้ำต้มใบมะละกอในทางคลินิกได้อย่างชัดเจน

4. ความปลอดภัยและการประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

จากข้อมูลที่มีอยู่ ใบมะละกามีความปลอดภัยในระดับหนึ่ง โดยเฉพาะจากหลักฐานในสัตว์ทดลอง และการใช้ในรูปแบบอาหารในชีวิตประจำวัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาว และการใช้ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษามาตรฐานยังมีจำกัด ในบริบทของการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง การใช้สารเตรียมจากใบมะละกอควรถูกพิจารณาในฐานะ การรักษาเสริมมากกว่าการใช้แทนการรักษามาตรฐาน โดยอาจมีบทบาทในด้านการสนับสนุนระบบภูมิคุ้มกัน หรือการปรับปรุงคุณภาพชีวิต อย่างไรก็ตาม ควรมีการใช้ด้วยความระมัดระวัง และอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ โดยเฉพาะในกรณีที่มีการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือยาที่มี therapeutic index แคบ

5. ข้อจำกัดของบทความนี้

แม้ว่าบทความนี้จะพยายามสังเคราะห์หลักฐานอย่างครอบคลุม แต่ยังมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ การเป็น narrative review ซึ่งไม่มีการวิเคราะห์เชิงปริมาณความหลากหลายของรูปแบบการศึกษาและรูปแบบการเตรียมสารจากใบมะละกอ (เช่น น้ำต้ม น้ำคั้น หรือสารสกัด) และ ความเป็นไปได้ของ publication bias ในงานวิจัยด้านสมุนไพร

6. ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

เพื่อยืนยันบทบาทของน้ำต้มใบมะละกอในทางคลินิก ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นต่อไปนี้

- 1) การศึกษาแบบ randomized controlled trials ในผู้ป่วยมะเร็ง
- 2) การกำหนดมาตรฐานของวิธีการเตรียมและขนาดที่ใช้
- 3) การศึกษาด้าน pharmacokinetics และ bioavailability
- 4) การประเมินความปลอดภัยในระยะยาวและในกลุ่มประชากรเฉพาะ

สรุป

น้ำต้มใบมะละกอและสารเตรียมจากใบมะละกามีศักยภาพในการต้านมะเร็งจากหลักฐานระดับก่อนคลินิก โดยเฉพาะในด้านการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งและการกระตุ้นกระบวนการ apoptosis อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงคลินิกยังมีจำกัด และยังไม่สามารถยืนยันประสิทธิผลในการรักษามะเร็งได้อย่างชัดเจน ในด้านความปลอดภัย แม้จะมีข้อมูลสนับสนุนความปลอดภัยในระดับหนึ่ง แต่ยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับการใช้ในระยะยาวและการใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ดังนั้น การใช้ควรอยู่ในบริบทของการรักษาเสริมภายใต้การ

ดูแลของบุคลากรทางการแพทย์ ดังนั้น น้ำต้มใบมะละกอก็เป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพทางชีวภาพที่น่าสนใจ แต่ยังคงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกที่มีคุณภาพสูงเพิ่มเติม เพื่อยืนยันทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยก่อนที่จะสามารถนำไปใช้ในการแพทย์อย่างแพร่หลาย

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global cancer statistics 2020*. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
2. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. *Complementary therapies in cancer care*. Onkologie. 2012;35(7-8):364–8.
3. Aravind G, Debjit B, Duraivel S, Harish G. *Traditional and medicinal uses of Carica papaya*. J Med Plants Stud. 2013;1(1):7–15.
4. Nguyen TT, Shaw PN, Parat MO, Hewavitharana AK. Anticancer activity of *Carica papaya*: A review. Mol Nutr Food Res. 2013;57(1):153–64.
5. Otsuki N, Dang NH, Kumagai E, Kondo A, Iwata S, Morimoto C. *Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity*. J Ethnopharmacol. 2010;127(3):760–7.
6. Regional ethnobotanical dietary use of papaya leaves in Southeast Asia (compiled data from multiple sources).
7. Pandey S, Shaw PN, Hewavitharana AK. Anti-proliferative and immunomodulatory properties of *Carica papaya* leaf extracts. Front Pharmacol. 2018;9:1319.
8. Nguyen TT, Parat MO, Shaw PN, Hewavitharana AK. Cytotoxicity of papaya leaf extracts on cancer cells. Toxins (Basel). 2016;8(1):7.
9. Jayawardena R, et al. Effects of *Carica papaya* leaf extract in clinical settings: A systematic review. Nutr Rev. 2020;78(5):404–14.
10. Owoyele BV, Adebukola OM, Funmilayo AA, Soladoye AO. Anti-inflammatory activities of *Carica papaya* leaf extract. J Ethnopharmacol. 2008;118(3):451–5.
11. Somanah J, et al. *Phytochemical and pharmacological properties of papaya leaf*. BMC Complement Altern Med. 2014;14:8.w