

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

แบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบจួយโอกาสก่อโรคมีความสำคัญทางการแพทย์ โดยสามารถก่อโรคเมื่อร่างกายอ่อนแอในหลาย ๆ ระบบของร่างกาย เช่น ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบหมุนเวียนโลหิต ระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อที่บาดแผล เชื้อหุ้มหัวใจอักเสบ ไชกระดูกอักเสบ การติดเชื้อจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ และการสอดใส่เครื่องมือทางการแพทย์ (เนงลักษ์ณ์ สุวรรณพินิจ, 2547) เป็นต้น ปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น เนื่องจากแบคทีเรียกลุ่มดังกล่าวมีความไวต่อยาปฏิชีวนะน้อยลง ซึ่งแบคทีเรียก่อโรคที่ดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน นับเป็นปัญหาสาธารณสุขที่เกิดขึ้นเกือบทุกประเทศทั่วโลก (Weber et al., 2007; พรรพิศ สุวรรณกุล, ชุขณา สวณกระต่าย และธีรพงษ์ ตันทวีเชียร, 2549) ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้เกิดปัญหาเหล่านี้คือ การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างพร่ำเพรื่อทางการเกษตรและปศุสัตว์ ทำให้มีการปนเปื้อนของเชื้อดื้อยาในสัตว์และมนุษย์ และเมื่อเกิดการเจ็บป่วยแล้วไปรักษาในโรงพยาบาล ทำให้สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมต่างๆ ซึ่งเชื้อเหล่านี้สามารถถ่ายทอดยีนดื้อยาให้กับแบคทีเรียชนิดอื่นได้อย่างง่าย และรวดเร็ว โดยกระบวนการ คอนจูเกชัน (Conjugation) ทรานส์ดักชัน (Transduction) และทรานส์ฟอร์มชัน (Transformation) ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสมส่งผลให้เชื้อพัฒนาการดื้อยาอย่างต่อเนื่อง (Crossley et al., 2009) จากปัญหาดังกล่าวจึงจำเป็นต้องค้นคว้าหาหนทางใหม่เพื่อใช้ยับยั้งแบคทีเรียดื้อยาที่มีกลไกยับยั้งการทำงานของยาปฏิชีวนะหลายชนิด (Aleksun & Levy, 2007; David, Slack, & Peutherer, 2002; Kumar & Schweizer, 2005; Mahady et al., 2008; Tenover, Biddle, & Lancaster, 2001) โดยกลไกการดื้อยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ การทำลายฤทธิ์ของยาด้วยเอนไซม์ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายการออกฤทธิ์ยา ลดการผ่านของยาเข้าเซลล์ การเพิ่มปริมาณการผลิตสารและเอนไซม์เพื่อแข่งกับปริมาณยา (มาลิน จุลศิริ, 2532) ปัจจุบันจึงทำให้มีทางเลือกในการใช้ยาปฏิชีวนะน้อยลงทุกขณะ เพื่อลดการนำเข้ายาชนิดใหม่ ๆ จากต่างประเทศซึ่งมีราคาแพงส่งผลต่อค่าใช้จ่ายในการรักษา การนำสมุนไพรมาใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยา เนื่องจากสมุนไพรเป็นทรัพยากรธรรมชาติ ที่หาง่ายราคาถูก ร่างกายสามารถกำจัดออกได้ง่าย และลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยาแผนปัจจุบัน

ปัจจุบันพบรายงานการศึกษาการออกฤทธิ์ร่วมของส่วนสกัดจากสมุนไพรร่วมกับยาปฏิชีวนะมีมากมาย เช่น การใช้ส่วนสกัดเมทานอลจากผลทับทิม (PGME) ร่วมกับยาปฏิชีวนะ Ciprofloxacin ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง Extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBL) ที่ผลิตโดย *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* และ metallo-beta-lactamase (MBL) ที่ผลิตโดย *Pseudomonas aeruginosa* (Dey et al., 2012) หรือการใช้ส่วนสกัดจากชาเขียวร่วมกับยาปฏิชีวนะ imipenem พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Aboulmagd, Mohammed and Al-Badry, 2011) Deepak และ Kamat (2010) ได้ศึกษาการใช้ส่วนสกัดจากลูกสมอไทยร่วมกับยาปฏิชีวนะ Cefotaxime พบว่าส่วนสกัดสามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Pseudomonas spp.* และ *Acinetobacter sp.* สายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ Metallo-beta-lactamase (MBL) และ Extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBL) ได้ตามลำดับ

เพกา (*Oroxylum indicum*) เป็นไม้ต้นผลัดใบ อยู่ในวงศ์ Bignoniaceae พบได้ทั่วไปในประเทศไทย อินเดีย พม่า ลาว จีน มาเลเซีย และอินโดนีเซีย เพกานั้นมีประโยชน์หลายด้าน เช่น รักษาอาการปวดท้อง ท้องเสีย แก้บิด ปวดข้อ เป็นชาสมานแผล แก้พิษแมงป่อง แก้ร้อนใน เป็นยาบำรุง แก้ไขข้ออักเสบชนิดเฉียบพลัน และทำให้เจริญอาหาร (อุดมการ อินทสุ และปรีชาดิ ทะนานแก้ว, 2549) มีรายงานพบว่าส่วนสกัดชนิดต่าง ๆ จากเพกามีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย เช่น *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus mutans* และ *Klebsiella aerogenes* เป็นต้น (Rasadah & Houghton, 1998; Babu et al., 2006; Thatoi, Panda, Rath, & Dutta, 2008; Vinod & Kamlesh, 2009) ยีสต์ เช่น *Candida albicans* เป็นต้น (Rasadah & Houghton, 1998; Vinod & Kamlesh, 2009) และรา เช่น *Aspergillus niger* (Vinod & Kamlesh, 2009) ในส่วนของเปลือกลำต้นและรากเพกาพบว่ามีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Maitreyi & Bhavita, 2011) จึงได้ มีการทดลองนำเพกามาสกัดหาลำดับประกอบทางเคมีพบว่า เพกาประกอบด้วยสารกลุ่ม Flavones, Glycosides, Baicalein (5,6,7-trihydroxy flavone) ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญและเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (Roy et al., 2007) ดังนั้นเพกาจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียฉวยโอกาสและแบคทีเรียดื้อยา และงานวิจัยนี้จึงนำส่วนสกัดจากเพกามาศึกษาฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และนำส่วนสกัดจากเพกามาใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะและช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษา

ผลการศึกษานี้จะเป็นแนวทางในการศึกษาสภาวะการออกฤทธิ์ร่วมของส่วนสกัดเมทานอลจากเพกากับยาปฏิชีวนะในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียฉวยโอกาสและแบคทีเรียสายพันธุ์ดื้อยา และเพื่อเป็นทางเลือกให้แพทย์สามารถใช้ส่วนสกัดจากเพกามาทดแทนยาปฏิชีวนะที่ใช้ไม่ได้ผล

รวมทั้งยังเป็นส่วนสกัดจากธรรมชาติซึ่งน่าจะเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยาสังเคราะห์ ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยในระยาว

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของส่วนสกัดเมทานอลจากผลและใบเพกา ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบฉวยโอกาสก่อโรค

1.2.2 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ร่วมกันของส่วนสกัดเมทานอลจากผลและใบเพกากับยาปฏิชีวนะเตตราซัยคลินและแอมพิซิลินในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียสายพันธุ์ดื้อยา คือ *A. baumannii*, *P. aeruginosa* และ MRSA

1.2.3 เพื่อศึกษาเวลาที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อเมื่อใช้ส่วนสกัดเมทานอล จากผลและใบเพการ่วมกับยาปฏิชีวนะ (Time-Kill Assay)

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

1.3.1 ส่วนสกัดเมทานอลจากผลและใบเพกา มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบฉวยโอกาสก่อโรค

1.3.2 เมื่อใช้ส่วนสกัดเมทานอลจากผลและใบเพการ่วมกับยาปฏิชีวนะเตตราซัยคลินและแอมพิซิลิน สามารถเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียดื้อยา *A. baumannii*, *P. aeruginosa* และ MRSA ได้

1.3.3 เมื่อใช้ส่วนสกัดเมทานอลจากผลและใบเพการ่วมกับยาปฏิชีวนะเตตราซัยคลินและแอมพิซิลิน สามารถลดระยะของการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะให้สั้นลงกว่าเดิม และส่งเสริมให้ยาปฏิชีวนะทำงานได้ดียิ่งขึ้น

1.4 ขอบเขตการวิจัย

1.4.1 เชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ แบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *A. baumannii* ดื้อยาและไม่ดื้อยา *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ดื้อยาและไม่ดื้อยา และ *Serratia marcescens* แบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus* และ MRSA

1.4.2 สารที่ใช้ทดสอบคือ ส่วนสกัดเมทานอลจากผลและใบเพกา ละลายใน Dimethyl sulfoxide 100 เปอร์เซ็นต์ (DMSO) ความเข้มข้น 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25 และ 0.625 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

1.4.3 ยาปฏิชีวนะที่ใช้ทดสอบร่วมกับส่วนสกัดจากเพกา คือ เตตราซัยคลินและแอมพิซิลลินความเข้มข้น 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

- 1.5.1 ทราบถึงประสิทธิภาพของส่วนสกัดจากผลและใบเพกาในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย
- 1.5.2 ลดการใช้ยาปฏิชีวนะและช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษา
- 1.5.3 เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาโครงสร้างของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในเพกา
- 1.5.4 เพื่อเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษากลไกการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวกฉวยโอกาส
- 1.5.5 นำไปสู่การพัฒนาใช้สารบริสุทธิ์ จากผลและใบเพกาแทนหรือใช้ควบคู่กับยาปฏิชีวนะที่ใช้ไม่ได้ผลในปัจจุบัน ส่งผลต่อการลดปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในปัจจุบัน

1.6 สถานที่ปฏิบัติการทดลองงานวิจัย

ห้องปฏิบัติการชีววิทยาโมเลกุล และห้องปฏิบัติการสรีรวิทยาของพืช ภาควิชาชีววิทยา และห้องปฏิบัติการ โครงการบัณฑิตศึกษา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี