

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

กว่า 20 ปีที่ผ่านมามนุษย์ต้องเผชิญกับ โรคติดเชื้อทั้งที่อุบัติขึ้นใหม่และอุบัติซ้ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรียก่อโรคที่ดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน ซึ่งพบการแพร่กระจายเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เช่น *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยา Methicillin (Methicillin Resistant *S. aureus*, MRSA) นับเป็นปัญหาสาธารณสุขที่เกิดขึ้นเกือบทุกประเทศทั่วโลก (Weber et al., 2007; พรพิศ สุวรรณกุล, ชุณนา สวนกระต่าย และธีรพงษ์ ตัณฑวิเชียร, 2549) ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้เกิดปัญหาเหล่านี้ คือ การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลายทางด้านการเกษตรและปศุสัตว์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดังคลินิก การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสมส่งผลให้เชื้อได้พัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะอย่างต่อเนื่อง (Crossley, Jefferson, Archer, & Fowler Jr, 2009)

S. aureus เป็นสาเหตุสำคัญของเชื้อก่อโรคในมนุษย์ กลไกในการก่อโรคที่สำคัญของเชื้อ เกิดจากการบุกรุกและทำลายเนื้อเยื่อโดยตรง เมื่อร่างกายได้รับบาดเจ็บแผลหรือเกิดการฉีกขาด เชื้ออาจลุกลามลงสู่ชั้นเนื้อเยื่อทำให้เกิดอาการอักเสบเป็นหนองหรือเกิดฝีหนอง เช่น รูขุมขนอักเสบ (Folliculitis) ซึ่งเมื่อเกิดการอักเสบอย่างรุนแรงมากขึ้นจะก่อให้เกิดเป็น ฝีหนองขนาดใหญ่ เรียกว่า Furuncle และก้อนฝีดังกล่าวอาจขยายขนาดโตขึ้นและลุกลามลงสู่ชั้นเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง เรียกว่า Carbuncle ซึ่งอาจทำให้เชื้อสามารถกระจายเข้าสู่กระแสเลือดไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายและก่อให้เกิดโรคติดเชื้อตามระบบต่าง ๆ ของร่างกายได้ต่อไป (Forbes, Sahma, & Weissfeld, 1998) ในกรณีที่มีการติดเชื้อ *S. aureus* ในระบบไหลเวียนเลือด (Bacteremia) อาจทำให้เกิดโรคแทรกซ้อน คือ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ซึ่งความรุนแรงในการก่อโรค มีผลทำให้เกิดการทำลายลิ้นหัวใจอย่างเฉียบพลันและร้ายแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต นอกจากนั้นยังก่อให้เกิดโรคติดเชื้อของกระดูกและข้อ สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการได้รับเชื้อผ่านทางกระแสเลือดหรือจากบาดแผลที่ลุกลามจากชั้นผิวหนังซึ่งความรุนแรงในการก่อโรคมักก่อให้เกิดความพิการของข้อต่ออย่างถาวร (ภัทรชัย กิริติสิน, 2549) ดังนั้น ในการรักษาโรคติดเชื้อจาก *S. aureus* ที่เกิดขึ้น จึงต้องนำยาปฏิชีวนะมาใช้เพื่อลดอัตราการตาย อย่างไรก็ตาม การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสม ส่งผลให้เชื้อพัฒนาการดื้อยาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้น จึงได้พัฒนาและคิดค้นหายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ๆ ขึ้นเพื่อใช้รักษาโรคติดเชื้อเหล่านี้ (Kim, Yu, Cha, Seo, Choi, & You, 2005) สำหรับการรักษา

โรคติดเชื้อ MRSA เริ่มขึ้นในปี ค.ศ.1940 ยา Penicillin G เป็นยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ทำให้ลดอัตราการตายจากโรคติดเชื้อ *S. aureus* (Sampathkuma, 2007) ต่อมาในปี ค.ศ. 1942 เริ่มพบการดื้อยา Penicillin G ใน *S. aureus* ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา (Rammek & Maxon, 1942) ในปี ค.ศ. 1959 Methicillin เป็นยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้เพื่อรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อยา Penicillin (Waness, 2010) ต่อมาในปี ค.ศ. 1961 มีรายงานการพบเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยา Methicillin (MRSA) ในทวีปยุโรป ทวีปออสเตรเลีย และประเทศสหรัฐอเมริกา (Crossley et al., 2009)

สำหรับในประเทศไทย Danchaivijitr, Judacng, Sripalakij, Naksawas, and Plipat (2007) ได้ศึกษาอัตราการแพร่กระจายของเชื้อในโรงพยาบาลของประเทศไทย ปี ค.ศ. 2006 พบว่าแผนกที่พบผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อ MRSA คือ แผนกหอผู้ป่วยหนักรวม (Intensive Care Unit, ICU) แผนกศัลยกรรม (Surgery) แผนกอายุรกรรม (Medicine) แผนกศัลยกรรมกระดูก (Orthopedics) และแผนกกุมารเวชศาสตร์ (Pediatrics) คิดเป็นร้อยละ 22.60, 6.80, 6.70, 6.70 และ 5.50 ตามลำดับ อีกทั้งผู้ป่วยสูงอายุมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อ MRSA มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยและผู้หญิงมีโอกาสติดเชื้อมากกว่าผู้ชาย ซึ่งบริเวณที่พบการติดเชื้อมากที่สุดคือ ติดเชื้อในกระแสเลือดคิดเป็นร้อยละ 23.10 รองลงมา คือ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง คิดเป็นร้อยละ 21.50 (Graffunder & Venezia, 2002)

ในปี ค.ศ. 1971 ณ โรงพยาบาลรามาชิตีเริ่มมีการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลของประเทศไทยเป็นครั้งแรก (Danchaivijitr, 1993) แต่เริ่มมีแนวทางปฏิบัติอย่างชัดเจนในปี ค.ศ. 1987 (Danchaivijitr, Tangtrakool, Waitayapichet, & Chokloikaew, 1996) อีกทั้งในปี ค.ศ. 1983 พบมีรายงานการสำรวจอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อทั่วโลกในโรงพยาบาลเป็นครั้งแรก คิดเป็นร้อยละ 8.40 (Danchaivijitr, 1993) ซึ่งตลอดกว่าระยะเวลา 40 ปีที่ผ่านมาพบว่า ประเทศไทยมีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเกิดขึ้นในโรงเรียนแพทย์เป็นส่วนใหญ่ ในช่วงปลายเดือนธันวาคมของปี ค.ศ. 1986 มีรายงานการพบอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อ MRSA ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาด 570 เตียง จำนวน 90 ราย (Jamulitrat, Thongpiyapoom, Varindsathien, Ngo, & Promplook, 1988) ในปี ค.ศ. 1988, ค.ศ. 1992, ค.ศ. 2001 และ ค.ศ. 2006 มีรายงานการติดเชื้อ MRSA ในประเทศไทยคิดเป็นร้อยละ 11.70, 7.40, 6.40 และ 6.50 ตามลำดับ (Danchaivijitr et al., 2007)

เชื้อ MRSA ส่วนใหญ่มักดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน เช่น การดื้อยาในกลุ่ม Beta-lactams ของเชื้อ *S. aureus* เกิดจากเชื้อสร้าง Penicillin-Binding Protein (PBPs) ชนิด PBP2 ผิดปกติ เรียกว่า PBP2a โดยมียีน *mecA* ควบคุมการสร้างส่งผลให้ความสามารถในการจับกับยา Beta-lactams ลดลงนอกจากนั้น ยังดื้อต่อยา Macrolides เกิดจากเชื้อเปลี่ยนแปลงบริเวณเป้าหมาย

บนโรโบโซมซึ่งเป็นบริเวณที่ยาเข้ามาจับเพื่อออกฤทธิ์ (Crossley et al., 2009) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมียาปฏิชีวนะบางชนิดที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรค MRSA เช่น Vancomycin, Lincosolid, Quinupristin-Dalfopristin และ Trimetroprim-Sulfamethoxazole (Tenover et al., 2004) ซึ่งยาเหล่านี้ล้วนมีราคาแพง จากการสำรวจขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ที่ผ่านมามีพบว่าการเจ็บป่วยจากการติดเชื้อ MRSA เป็นปัญหาสำคัญซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งทางด้านเศรษฐกิจและสาธารณสุข เนื่องจากต้องสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อทั่วโลกต่อปีสูงถึง 1.58-56.56 ล้านบาท (Kumari, Mohapatra, & Singh, 2008) สำหรับในประเทศไทยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997-1999 มีภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA สูงถึง 55.30 ล้านบาท (Kusuma Na Ayuthya, Matangkasombut, Sirinavin, Malathum, & Sathapatayavongs, 2003) นอกจากนั้น ยาเหล่านี้ยังมีความเป็นพิษสูง ซึ่งมีผลกระทบต่อไตและยาบางชนิดมีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยส่งผลให้เกิดภาวะเลือดจาง เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น (Crossley et al., 2009) ดังนั้น การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA จึงมีความยากลำบากต่อการรักษาและความเป็นพิษของยาอาจอันตรายถึงขั้นเสียชีวิตจึงจำเป็นต้องค้นคว้าหาทางด้านจุลชีพชนิดใหม่ ๆ เพื่อใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อนี้ Shan, Cai, Brooks, and Corke (2007) กล่าวว่า ในสมัยโบราณพืชเครื่องเทศและพืชสมุนไพรไม่เพียงแต่นำมาใช้เพื่อเพิ่มกลิ่นและรสชาติในอาหารเพียงอย่างเดียว แต่สามารถนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรพื้นบ้าน อีกทั้งนำมาใช้เพื่อช่วยในการถนอมอาหารซึ่งมีความปลอดภัยมากกว่าการใช้วัตถุกันเสีย นอกจากนั้นยังนำมาใช้ด้านอนุมูลอิสระและแบคทีเรียก่อโรคในอาหาร จากการรายงานขององค์การอนามัยโลก ในปี ค.ศ. 1993 พบว่า การใช้พืชเครื่องเทศและพืชสมุนไพรมาใช้ในการรักษาโรคและอาการเจ็บป่วยต่าง ๆ เป็นที่ยอมรับของประชาชนทั่วโลกประมาณร้อยละ 80 (Haq, 2004) ดังนั้น พืชที่อยู่ในวงศ์เดียวกับพืชสมุนไพรในครัวเรือน เช่น พืชในวงศ์จิงจิงเป็นแหล่งสารต้านจุลชีพจากธรรมชาติที่น่าสนใจ เพราะมีรายงานว่า ข่าเป็นพืชสมุนไพรในครัวเรือนที่สามารถนำมาใช้รักษาโรคกลากที่เกิดจากเชื้อรา *Microsporum gypseum* และ *Trichophyton rubrum* โดยมีสารสำคัญในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา คือ Acetoxychavicol Acetate และ Acetoxycugenol Acetate (จิตรลดา ชมนุญ, 2549) นอกจากนั้น Shalaby and Hamowich (2010) ได้ศึกษาถึงระดับความเข้มข้นที่เหมาะสมของส่วนสกัดจากขิงเพื่อนำมาใช้กับผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยทดลองในหนู Mice พบว่าเมื่อหนู Mice ได้รับส่วนสกัดขิงที่ระดับความเข้มข้น 150 และ 300 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ช่วยลดอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานได้ร้อยละ 66.67 และ 77.78 ตามลำดับ หากใช้ส่วนสกัดดังกล่าวมากกว่า 5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกาย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิงและขมิ้นมีฤทธิ์ต้าน *S. aureus*

ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่ทำให้เกิดหนองฝีต่าง ๆ (จิตรลดา ชมบุญ, 2549; พิทยา สรวมศิริ, 2551) โดยสารสำคัญที่พบในขมิ้น คือ เคอร์คูมิน (พิทยา สรวมศิริ, 2551)

ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของส่วนสกัดจากเหง้ากระเทียมป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวงในการยับยั้งการเจริญของ *S. aureus* สายพันธุ์มาตรฐานและสายพันธุ์ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย เนื่องจากยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ด้านแบคทีเรียดังกล่าวของส่วนสกัดจากพืชในวงศ์ขิงข่าเหล่านี้ ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้เป็นองค์ความรู้ใหม่และเป็นข้อมูลพื้นฐานที่จะนำไปใช้ในการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ๆ เพื่อใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก *S. aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยา Methicillin ต่อไปในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของส่วนสกัดย่อยชนิดต่าง ๆ ของส่วนสกัดเอทานอล (ส่วนสกัดย่อยเอทิลอะซิเตท ส่วนสกัดย่อยเฮกเซน และส่วนสกัดย่อยน้ำ) จากกระเทียมป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวงในการยับยั้งการเจริญของ MRSA และ MSSA
2. เพื่อศึกษากลุ่มของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นที่มีฤทธิ์ต้าน *S. aureus* ATCC 25923 และ *S. aureus* ATCC 43300 ด้วยเทคนิค Thin Layer Chromatography (TLC) ร่วมกับ Agar Diffusion Bioautography จากส่วนสกัดจากพืชวงศ์ขิงข่า ในวิฎภาคเคลื่อนที่ผสมระหว่างเอทิลอะซิเตทและเฮกเซน
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของส่วนสกัดย่อยของส่วนสกัดเอทานอลจากกระเทียมป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวงต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติความไวต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่าง ๆ ในการยับยั้งการเจริญของ MRSA และ MSSA

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

1. ส่วนสกัดย่อยชนิดต่าง ๆ ของส่วนสกัดเอทานอลจากกระเทียมป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวงมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของ MRSA และ MSSA ไม่แตกต่างกัน
2. ส่วนสกัดย่อยเอทิลอะซิเตทของส่วนสกัดเอทานอลและส่วนสกัดย่อยเฮกเซนของส่วนสกัดเอทานอลจากกระเทียมป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวงประกอบด้วยกลุ่มของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของ MRSA อย่างน้อยหนึ่งกลุ่ม

3. การใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกับส่วนสกัดย่อยชนิดต่าง ๆ ของส่วนสกัดเอทานอลจากกระทือป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวง มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบไม่แตกต่างจากการใช้ยาปฏิชีวนะเพียงชนิดเดียว

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. ในการศึกษาประสิทธิภาพของส่วนสกัดของพืชสมุนไพรวงศ์จิงข่ามาใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการนำไปพัฒนาเป็นยารักษาโรคได้และใช้เป็นข้อมูลที่ช่วยในการสนับสนุนการใช้สมุนไพรในวงศ์ดังกล่าวของแพทย์แผนไทยที่นำมาใช้ในการรักษาโรค ทำให้การใช้สมุนไพรเป็นที่ยอมรับมากขึ้น
2. จากการศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพจากส่วนสกัดของสมุนไพรในวงศ์จิงข่าสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อพัฒนาเป็นยาด้านจุลชีพชนิดใหม่มาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่คือต่อยาปฏิชีวนะ

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาความเป็นไปได้ในการนำสมุนไพรในวงศ์จิงข่ามาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียคือยาปฏิชีวนะ โดยทำการทดสอบเบื้องต้นของส่วนสกัดย่อยเอทิลอะซิเตทของส่วนสกัดเอทานอล ส่วนสกัดย่อยเฮกเซนของส่วนสกัดเอทานอล และส่วนสกัดย่อยน้ำของส่วนสกัดเอทานอลจากกระทือป่า จิงแม่โจง และว่านริดสีดวง ด้วยวิธี Disc Diffusion จากนั้นนำสมุนไพรที่ให้ผลบวกมาทำการทดสอบต่อในเชิงปริมาณเพื่อศึกษาระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้ง (MIC) และฆ่าเชื้อ (MBC) ในกลุ่ม MRSA และ MSSA จากนั้นทำการศึกษาการแยกวิเคราะห์เบื้องต้นเพื่อตรวจสอบหาสารพฤษเคมีที่มีฤทธิ์ต้าน *S. aureus* ATCC 25923 และ *S. aureus* ATCC 43300 ด้วยเทคนิค Thin Layer Chromatography (TLC) ร่วมกับ Agar Diffusion Bioautography สุดท้ายศึกษาผลของส่วนสกัดย่อยของส่วนสกัดเอทานอลจากพืชทั้ง 3 ชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติความไวต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่าง ๆ ของ *S. aureus* ATCC 25923 และ *S. aureus* ATCC 43300