

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญ

การใช้เคมีบำบัด (Chemotherapy) มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็ง การรักษาด้วยวิธีนี้มีผลข้างเคียงและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เพื่อลดผลเสียของการรักษาและให้การรักษามีประสิทธิภาพถูกต้องตามลักษณะและชนิดของโรคมะเร็งนั้น ๆ จึงได้มีการแบ่งประเภทของยาต้านมะเร็งออกเป็นหลายประเภท ปัจจุบันการแบ่งประเภทของยาต้านมะเร็งอาศัยตำแหน่งการออกฤทธิ์หรือเป้าหมาย สามารถแบ่งได้ 3 กลุ่ม ได้แก่ 1. กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ที่เซลล์เอ็นเอรวมไปถึงยาที่รบกวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอหรือรบกวนคุณสมบัติของดีเอ็นเอหรือยาที่มีผลต่อการแสดงออกของยีน 2. กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ที่อาร์เอ็นเอ 3. กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ที่โปรตีน (กิตติศักดิ์ ศรีภา และคณะ, 2551, หน้า 362)

ยาต้านมะเร็งในกลุ่มสารแอนทราซัยคลินเป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งเป็นยาที่ได้รับความนิยมในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) โรคความบกพร่องเกี่ยวกับน้ำเหลือง (Acute lymphatic) มะเร็งเต้านม (Breast cancer) มะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer) และ มะเร็งเนื้อเยื่อ (Tumors) เป็นต้น ซึ่งสารกลุ่มแอนทราซัยคลินสกัดได้จากเชื้อกลุ่ม *Streptomyces* โครงสร้างหลักของแอนทราซัยคลิน ประกอบด้วยหมู่แอนทราควิโนน ซึ่งเป็นส่วนอะโรมาติกเชื่อมต่อกับน้ำตาลเดาโนซามีน (Daunosamine) สารที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้แก่ ไดโนรูบิซิน (Daunorubicin; DNR) ไอดาโรบิซิน (Idarubicin; IDA) และดอกโซรูบิซิน (Doxorubicin; DXR) ยาที่ได้รับความนิยมอีกประเภทคือกลุ่มยาแอนติเมแทบอลิต์ประกอบด้วยสารที่คล้ายโฟเลตหรือแอนาล็อกโฟเลต ได้แก่ เมทโทเทรกเซท (Methotrexate; MTX) ฯลฯ เป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อทางผิวหนังเรื้อรัง หรือมะเร็งผิวหนัง (Psoriasis) ผิวหนังบวมและแข็ง (Sclerodema) โรคที่มีลักษณะพยาธิสภาพของผิวหนังที่ถูกทำลายแบบเรื้อรังเป็นกลุ่ม เช่น จากวัณโรคผิวหนัง (Lupus) หรือ Lupus Vulgaris และโรคภาวะไขข้ออักเสบ (Rheumatoid arthritis) เป็นต้น

ยากกลุ่มแอนทราซัยคลินจัดเป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งที่ระดับดีเอ็นเอส่วนใหญ่ ทำให้เกิดความเสียหายต่อสายดีเอ็นเอ โดยทำให้สายดีเอ็นเอแตกหรือขาด ส่วนเมทโทเทรกเซทเป็นยาแอนาล็อกโฟเลต ที่อยู่ในกลุ่มยาแอนติเมแทบอลิต์ ออกฤทธิ์โดยการขัดขวางการสังเคราะห์สารเมแทบอลิต์ของเซลล์ที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิต

เนื่องจากยากลุ่มแอนทราซัยคลินเป็นพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) มีลักษณะอาการที่พบได้แก่ การเต้นของหัวใจไม่เป็นจังหวะ (dysrhythmia) การหายใจเร็วมาก (tachypnea) หัวใจขยาย (cardiac dilatation) ปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) และ ภาวะช็อกที่มีสาเหตุจากหัวใจสูบน้ำได้น้อย (cardiogenic shock) เป็นต้น ระดับสะสมของยา Doxorubicin (Total cumulative dose) ที่ให้ต้องไม่เกิน 450-500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (Lipigomgason, 2007)

เมทโทเทรกเซทเป็นยาที่นิยมใช้รักษามะเร็งมะเร็งเนื้อเยื่อต่าง ๆ เป็นพิษต่อร่างกาย ทำให้เซลล์เนื้อเยื่อของร่างกายถูกทำลาย เมื่อสะสมอยู่ในร่างกายมาก ๆ จะเป็นอันตรายต่อไตและทำให้ไตวายเสียชีวิตในที่สุด (Rodríguez Flores, Castañeda Peñalvo, Espinosa Mansilla, & Rodríguez Gómez, 2005, pp. 141-147)

จากอดีตถึงปัจจุบันมีงานวิจัยที่วิเคราะห์สารแอนทราซัยคลินและเมทโทเทรกเซท ถูกตีพิมพ์ออกมาหลายฉบับและใช้เทคนิคการวิเคราะห์ที่แตกต่างกันออกไปยกตัวอย่างเช่น เทคนิคทางสเปกโตรโฟโตเมทรี (Nakao, Yamazaki, Tominaga, & Fujita, 2006, pp. 313-316) (Cai, Chen, & Gong, 2009, pp. 46-49) เทคนิคอิเล็กโทรเคมีสทรี (Jiang & Wang, 2009, pp. 126-129) เทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนลิควิดโครมาโทกราฟี (HPLC) (Ahmed et al., 2009, pp. 94-100) (Li et al., 2007, pp. 164-168) (Chen, Fawcett, Mikov, & Tucker, 2009, pp. 262-266) (Vijayanathan, Smith, Zebara, Kamen, & Cole, 2007, pp. 367-373) (Zhou & Chowbay, 2002, pp. 1063-1074) เทคนิคแคปิลารีอิเล็กโทรโฟรีซิส (CE) (Sczensy, Hempel, Boos, & Blaschke, 1998, pp. 177-185) (Kuo et al., 2003, pp. 93-101) (Pérez-Ruiz, Martínez-Lozano, Sanz, & Bravo, 2001, pp. 134-138) (Whitaker et al., 2008, pp. 1828-1833) (Anderson, Gergen, & Arriaga, 2002, pp. 97-106) และเทคนิคไมโครชิพแคปิลารี อิเล็กโทรโฟรีซิส (Lu, Yuan, He, & Chen, 2009, pp. 170-173) (Vickers, Caulum, & Henry, 2006, pp. 7446-7452)

การตรวจวิเคราะห์สารต้านมะเร็งมีความสำคัญเป็นอย่างมาก ทำให้ทราบถึงปริมาณความเข้มข้นที่แน่นอนเพื่อที่จะใช้รักษากันใช้โรคมะเร็ง หรือวิเคราะห์หาสารต้านมะเร็งหลังจากคนไข้ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งแล้ว โดยการตรวจผ่านทางพลาสมาและน้ำปัสสาวะ งานวิจัยนี้ได้นำเทคนิคแคปิลารีอิเล็กโทรโฟรีซิส มาวิเคราะห์สารต้านมะเร็งเนื่องจากว่าเป็นเทคนิคที่ง่าย ไม่ซับซ้อน มีความแม่นยำและความเที่ยง ข้อดีอีกอย่างหนึ่งของเทคนิคนี้คือการวิเคราะห์สารในแต่ละครั้ง ของเสียที่เกิดขึ้นมีปริมาณน้อย ทำให้เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับแยกสารต้านมะเร็งได้แก่ เคาโนรูบิซิน ไอคารูบิซิน คีอิกโซรูบิซิน และเมทโทเทรกเซท โดยเทคนิคแคปิลารีอิเล็กโตรโฟรีซิส
2. เพื่อศึกษาความน่าเชื่อถือของการวิเคราะห์สารต้านมะเร็งโดยเทคนิคแคปิลารีอิเล็กโตรโฟรีซิส

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. ได้สภาวะที่เหมาะสมสำหรับแยกสารต้านมะเร็งได้แก่ เคาโนรูบิซิน ไอคารูบิซิน คีอิกโซรูบิซิน และเมทโทเทรกเซท โดยเทคนิคแคปิลารีอิเล็กโตรโฟรีซิส
2. นำมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์และเภสัชกรรม

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

1. สารที่ทำการวิเคราะห์ได้แก่ เคาโนรูบิซิน ไอคารูบิซิน คีอิกโซรูบิซิน และเมทโทเทรกเซท
2. หาสภาวะที่เหมาะสมเพื่อวิเคราะห์สารต้านมะเร็งโดยเทคนิคแคปิลารีอิเล็กโตรโฟรีซิส ตัวแปรที่ศึกษาคือ พีเอชของสารละลายบัฟเฟอร์ ชนิดของสารละลายบัฟเฟอร์ ความเข้มข้นของสารละลายบัฟเฟอร์ ความเข้มข้นของอะซิโดไนไตรล์ในสารละลายบัฟเฟอร์ ศักย์ไฟฟ้า และอุณหภูมิของแคปิลารี
3. ตรวจสอบความน่าเชื่อถือของการวิเคราะห์ (Method Validation) ได้แก่ ขีดจำกัดของการตรวจวัด (Limit of Detection; LOD) ขีดจำกัดของการวิเคราะห์ปริมาณ (Limit of Quantitation; LOQ) ความเป็นเส้นตรง (Linearity) ความเที่ยง (Precision) ความแม่นยำ (Accuracy) และความเฉพาะของสาร (Specificity)
4. ตัวอย่างที่ศึกษาคือ ปัสสาวะ และตัวอย่างยาเม็ดของเมทโทเทรกเซท