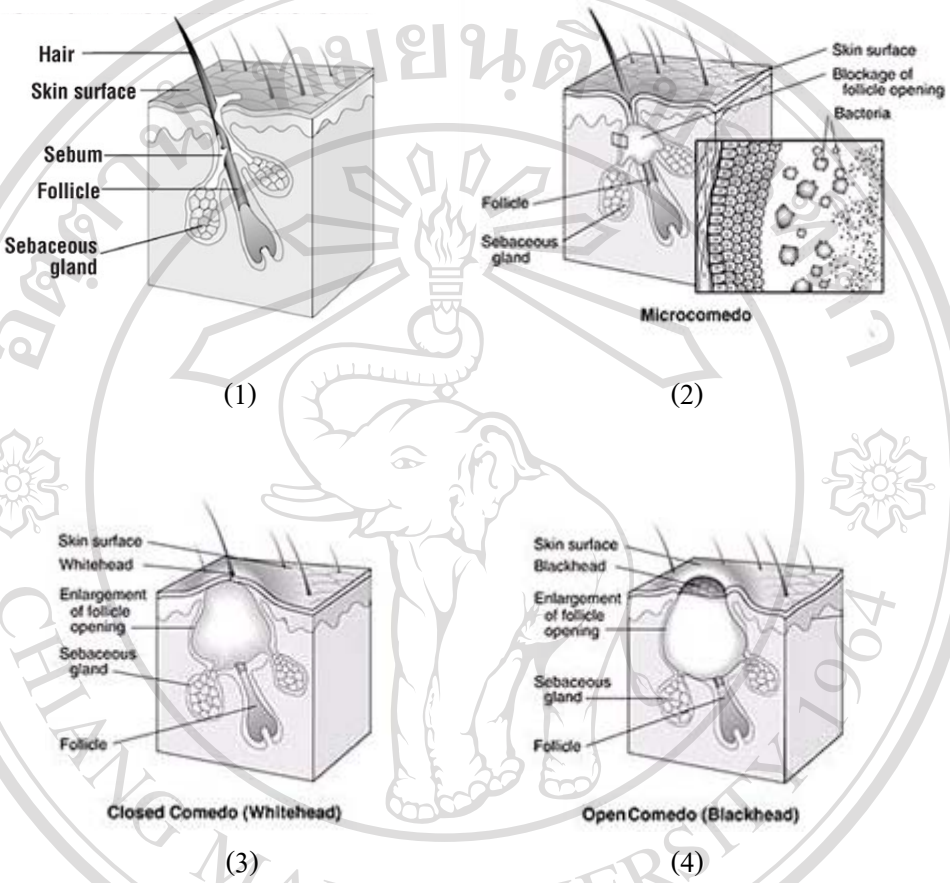
บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

สิว เป็นโรคอักเสบเรื้อรังที่ขุมขน-ต่อมไขมัน พบได้บ่อยโดยเฉพาะที่บริเวณใบหน้าและส่วนบนของลำตัว สิวที่เป็นตามธรรมชาติ (acne vulgaris) เกิดขึ้นในระยะวัยรุ่น สิวเป็นความผิดปกติของ pilosebaceous units ซึ่งประกอบด้วยต่อมไขมัน (sebaceous gland), เส้นขน (hair) และ infundibulum ซึ่งเป็นเซลล์บุล้อมรอบเส้นขนและเปิดออกสู่ผิวส่วนนอก สิวเกิดขึ้นเนื่องจากการเพิ่มการผลิตไขผิวหนัง (sebum) ของต่อมไขมันร่วมกับการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเคราติน (keratin) ภายใน pilosebaceous unit การรวมตัวกันของเซลล์ผิวชั้น stratum corneum ซึ่งอยู่บริเวณรูเปิดของท่อไขมัน ทำให้เกิดการอุดตันแน่น จนโป่งเป็นตุ่มนูนที่เรียกว่า ไมโครคอมิโดน (microcomedones) ถ้าปล่อยทิ้งไว้จะมีขนาดใหญ่ขึ้น เพิ่มมากขึ้นและอัดแน่น ก่อให้เกิดสภาพเป็นสิวหัวปิด (closed comedones หรือ white head) ถ้าสภาพนี้ยังคงดำเนินต่อไปจะเกิดการดันและแตกของปลายเปิดของท่อต่อมไขมันสู่ผิวหนังส่วนนอก กลายเป็นสิวหัวเปิด (opened comedones) เซลล์เยื่อบุภายในท่อเมื่อถูกแสงจะทำให้สารเมลานิน มีสีคล้ำลง เห็นเป็นสิวหัวดำ (blackhead) [21] และพบเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* ได้ตามปกติภายในต่อมไขมัน โดยจะสร้างเอนไซม์ไลเปส (lipase) ไปทำลายไทรกลีเซอไรด์ (triglycerides) ในไขผิวหนังเกิดเป็นกรดไขมัน นอกจากนี้ *P. acnes* ยังหลั่งเอนไซม์ protease, hyaluronidase และ low molecular weight chemotactic factor ซึ่งทำให้ต่อมระคายเคืองและเกิดกระบวนการอักเสบขึ้น หากเกิดการอุดแน่นของท่อต่อมไขมันผนังของ pilosebaceous unit แตกออก ปล่อยกรดไขมันสู่เนื้อเยื่อรอบๆ ทำให้บวมและมีเซลล์เม็ดเลือดขาวสะสม เกิดเป็นสิวอักเสบ เป็นตุ่มแดง (papules), ตุ่มหนอง (pustules), สิวหัวช้าง (nodulocystic acne) และ cyst หรือฝี (absecess) การติดเชื้อระหว่างที่ยังเป็นสิวหัวปิดอยู่ และผนังของคอมิโดนแตกลงสู่ชั้นหนังกำพร้าด้านล่างและหนังแท้เกิดเป็นกระเปาะนูนใหญ่ที่เรียกว่า สิวหัวช้าง (nodulocystic acne) และหากสิวมีการอักเสบรุนแรงมากขึ้น เช่น มีการบีบเค้นสิว สิวที่อักเสบจะเกิดเป็นหนองขึ้น หัวสิวทำให้เกิดการอักเสบได้ไม่เท่ากันในแต่ละคน การรักษามีความจำเป็นในรายที่มีความกังวลหรือเป็นสิวอักเสบรุนแรง ส่วนใหญ่สิวจะหายขาดเมื่อพ้นวัยรุ่น แต่ถ้าเคยเป็นมากจะทิ้งรอยแผลเป็นไว้ให้เห็นได้ การรักษามักจะต้องใช้เวลานาน ประมาณ 6 เดือน กว่าจะ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

เห็นผลดีชัดเจน ผู้ที่เป็นสิวเพียงเล็กน้อยอาจจะใช้เพียงยาทาก็เพียงพอสำหรับสิวที่พบในผู้ใหญ่มักจะเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น เครื่องสำอาง ยา หรือความผิดปกติของฮอร์โมน เป็นต้น [22-23]



รูปที่ 2.1 แสดงลำดับการเกิดสิว :
pilosebaceous units ที่ปกติ (1) และ เมื่อเกิดสิวลักษณะต่างๆ (2-4) [24,25]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

พยาธิกำเนิดของสิว มีสาเหตุสำคัญร่วมกัน 4 ประการซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของสิว คือ

1. ต่อมไขมันสร้าง sebum เพิ่มขึ้น การที่ระดับของ sebum สูงขึ้นกว่าปกติ อาจเนื่องจากเหตุผลดังนี้

ก. มีการสร้างฮอร์โมน androgen เพิ่มขึ้น ซึ่งมีการหลั่งเพิ่มขึ้นในระยะวัยรุ่นกระตุ้นต่อมไขมันให้มีการสร้างไขมันเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปความรุนแรงของสิวจะแปรตามอัตราการสร้างไขมันที่ผิวหนัง

ข. Androgen อิสระเพิ่มขึ้นเพราะการขาด sex-hormone-binding globulin (SHBG)

ค. ต่อมไขมันมีความไวต่อการกระตุ้นเพิ่มขึ้นโดยระดับปกติของฮอร์โมนในเลือด โดยอาศัยการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ 5 alpha-reductase ซึ่งเปลี่ยน testosterone ไปเป็นสารที่มีฤทธิ์มากกว่า คือ 5 alpha-dihydrotestosterone ภายในเซลล์ของต่อมไขมัน

ง. เป็นความสามารถของ receptor ภายในเซลล์ที่จะจับฮอร์โมน

2. มีความผิดปกติในการสร้างเคราตินภายในท่อขุมขน-ต่อมไขมัน (pilosebaceous follicle) ภายในท่อขุมขน-ต่อมไขมันของผู้ที่เป็นสิวมีการสร้างสารเคราตินเพิ่มขึ้นและอัดกันแน่นเกิดเป็นสิวหัวขาว (comedones ชนิดปิด) และสิวหัวดำ (comedones ชนิดเปิด) มีหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้มีการสร้างเคราตินเพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น

ก. มีความผิดปกติตามกำเนิดในอัตราการสร้างเคราติน

ข. ผลโดยตรงของฮอร์โมน androgen ต่อ corneocyte

ค. เมื่อต่อมไขมันสร้าง sebum เพิ่มมากขึ้น เปอร์เซ็นต์ของกรด linoleic ซึ่งเป็นกรดไขมันจำเป็นในส่วนประกอบของไขมันในขุมขนจะลดลง ก่อให้เกิด hyperkeratosis ได้ และหน้าที่ในการปกป้องของหนังกำพร้าก็ลดลง ทำให้สารก่อการอักเสบสามารถซึมผ่านผนังของ comedoones ได้ง่ายขึ้น

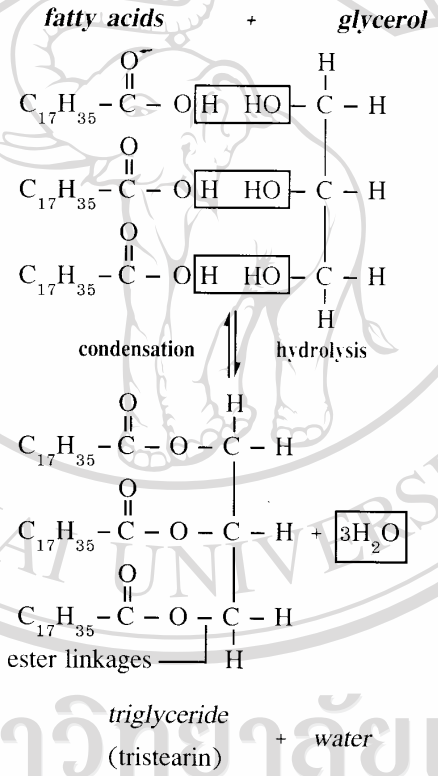
3. บทบาทของเชื้อจุลินทรีย์ซึ่งอาศัยอยู่ที่ผิวหนังและภายในท่อขุมขน เชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบได้ส่วนใหญ่มีดังนี้

ก. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) เป็น anaerobic pleomorphic diphtheroid ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของสิว 2 ประการ คือ

1. เชื้อ *P. acnes* ก่อการอักเสบ โดย *P. acnes* ในท่อต่อมไขมันจะหลั่งเอนไซม์ lipase และสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ซึ่งมีคุณสมบัติกระตุ้นการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล เอนไซม์ lipase มีคุณสมบัติย่อยไขมันกลายเป็นกรดไขมันอิสระ กรดไขมันอิสระและสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำนี้สามารถซึมผ่านท่อต่อมไขมันไปสู่หนังกำพร้าใกล้เคียงได้ แล้วจะร่วมกับแอนติบอดีและคอมพลีเมนต์จากน้ำเหลือง ทำให้เกิดปฏิกิริยาแล้วมีเอนไซม์ hydrolytic เกิดขึ้นใหม่ ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูง สามารถกระตุ้นเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดนิวโทรฟิลและมาโครฟาจได้โดยตรง โดยไม่ต้องมีแอนติบอดี หรือคอมพลีเมนต์ เอนไซม์ที่เกิดขึ้นใหม่นี้จะย่อยเคราตินและเส้นขน ทำให้เกิดการอักเสบที่ไม่เกี่ยวกับภูมิต้านทานบริเวณดังกล่าว

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

2. เชื้อ *P. acnes* ผลิตเอนไซม์ไลเปส (lipase) ซึ่งสามารถสลายไทรกลีเซอไรด์ (triglycerides) ในไขผิวหนัง ให้เป็นกรดไขมันอิสระ ดังรูปที่ 2.2 กรดไขมัน เช่น linoleic acid ซึ่งมีฤทธิ์ระคายก่อให้เกิด comedones และการอักเสบ เชื้อ *P. acnes* เป็นแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน ดังนั้นจึงชอบอยู่ในที่ที่มีความดันออกซิเจนต่ำ คือ ส่วนลึกของต่อมไขมัน ซึ่งเป็นที่อยู่รวมของแบคทีเรียบนผิวหนัง ในสิวหัวขาวจะพบ *P. acnes* ประมาณร้อยละ 77 ในสิวหัวดำพบร้อยละ 72 ในคนเป็นสิวจะพบแอนติบอดีต่อ *P. acnes* สูงกว่าปกติ และเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้มีการอักเสบเกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม จำนวน *P. acnes* บนผิวหนังไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของสิว แต่จำนวนของ *P. acnes* ในท่อต่อมไขมันจะเกี่ยวข้องโดยตรงกับความรุนแรงของสิวโดยการหลั่งสารชีวเคมีที่ทำให้เกิดการอักเสบ



รูปที่ 2.2 แสดงการสลายไขมันเป็นกรดไขมันกับกลีเซอรอล โดยกระบวนการ hydrolysis และการเกิดไขมันไตรกลีเซอไรด์ โดยกระบวนการดีไฮเดรชัน หรือ condensation

พบว่าระดับของกรด linoleic ใน comedone ต่ำกว่าในขุมขนปกติ และกรด linoleic สามารถกด phagocytosis และ oxygen metabolism ของ neutrophil ได้ ดังนั้นการที่พบว่าระดับของกรด linoleic ต่ำลงเฉพาะที่ใน comedone น่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดการอักเสบในโรคสิวด้วย

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

กลไกที่ทำให้เกิดสิวโดย *P. acnes* เนื่องมาจากการหลั่งเอนไซม์ชนิดต่างๆ ได้แก่ lipase, phosphatase, lecithinase, deoxyribonuclease, hyaluronidase, protease, neuraminidase และสารที่ไม่ใช่เอนไซม์ ซึ่งเป็นสารแอนติเจนหรือสารเคมีที่กระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้มารวมตัวกันมากขึ้น

ข. *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) และ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

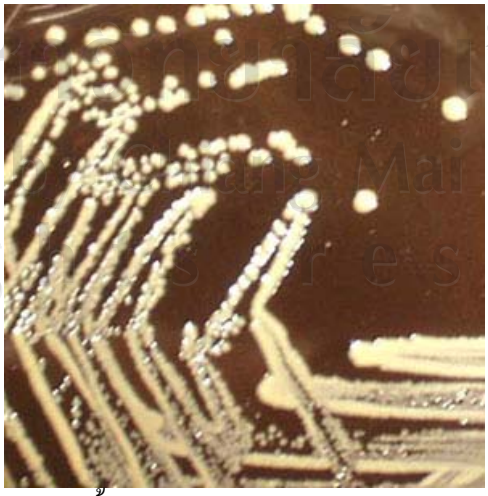
ค. *Malassezia furfur* (Pityrosporum)

4. การเกิดปฏิกิริยาการอักเสบ เป็นผลของ mediator ต่างๆ ซึ่งเกิดจากเชื้อ *P. acnes* ที่อยู่ภายใน ขุมขนกระจาย ผ่านรู (gap) ที่ผนังของขุมขนออกมาทำให้เกิดปฏิกิริยาอักเสบขึ้น ดังกล่าวมาแล้วข้างต้น [23, 26]

แบคทีเรียที่ใช้ในการศึกษาที่เป็นสาเหตุของการเกิดสิว

1. *Propionibacterium acnes* [27-29]

เชื้อ *P. acnes* เจริญเติบโตช้า ใช้เวลาในการเพาะเลี้ยงอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ต้องใช้อาหารพิเศษเพื่อช่วยให้เชื้อเจริญรวดเร็วขึ้น การเพาะเชื้อต้องนำไปใส่ในภาชนะที่มีบรรยากาศที่ปราศจากออกซิเจน เช่น ตู้ไร้ออกซิเจน (anaerobic chamber) และ/หรือกระป๋องไร้ออกซิเจน (anaerobic jar) การเตรียม anaerobic jar ให้อยู่ในสภาพที่ไม่มีออกซิเจนทำได้หลายทาง วิธีหนึ่งที่ทำได้ คือใช้ hydrogen-carbon dioxide generator (GasPak Anaerobic jar) หรือโดยการแทนที่อากาศด้วย N_2 85%, H_2 10% และ CO_2 5% ซึ่งเป็นวิธีที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการใช้ gas generator และยังทำให้เกิดสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเพิ่มจำนวนของแอนแอโรปส์ได้รวดเร็วกว่า



รูปที่ 2.3 แสดงลักษณะโคโลนีของเชื้อ *Propionibacterium acnes* บนอาหารเลี้ยงเชื้อ chocolate agar

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

<u>ลักษณะรูปพรรณ</u>

เป็น obligate anaerobic แบคทีเรียแกรมบวก มีลักษณะ pleomorphism อาจพบเป็นรูปไข่แท่งสั้น หัวท้ายโตไม่เท่ากัน (club shaped) มีรูปร่างเปลี่ยนแปลงหลายแบบ ไม่เคลื่อนที่ ส่วนใหญ่มีรูปร่างและการเรียงตัวคล้ายพวก Corynebacterium นอกจากนี้อาจจะพบเป็นรูปง่าม (bifid) เชื้อกลุ่มนี้ทนออกซิเจนได้นานหลายชั่วโมง แต่การเจริญใช้เวลา 5-7 วัน โดยเฉพาะสำหรับการเพาะแยกเชื้อครั้งแรก แต่เมื่อเพาะเชื้อครั้งต่อๆ ไป การเจริญจะเห็นได้ภายใน 3 วัน เจริญในสภาวะไม่มีออกซิเจน สลายน้ำตาลส่วนใหญ่จะได้กรดโพรพิโอนิคและกรดอะซิติค เป็นผลผลิตหลัก มีการผลิตเอนไซม์ catalase

<u>คุณสมบัติ</u>

คุณสมบัติต่างๆ ของ *P. acnes* ซึ่งเป็นแบคทีเรียแกรมบวกไม่สร้างสปอร์

- โคโลนีบน blood agar : เรียบ
- Nitrate reduction : positive reaction
- Catalase : positive
- Indole production : positive
- Esculin Hydrolysis : negative
- Urease : non detect
- Red colony : non detect
- Oxygen tolerance : Anaerobic ; microaerophilic
- Fermentation ของ
    - Glucose : most strains positive, reaction helpful if positive
    - Mannitol : non detect
    - Raffinose : non detect
    - Ribose : non detect
    - Trehalose : non detect
    - Arabinose : negative
    - Erythritol : most strains negative, reaction helpful if negative
    - Maltose : negative
- Fatty acids จาก peptone yeast glucose broth : Acetic, Propionic, isovaleric, lactic, succinic

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

<u>การทำให้เกิดโรค</u>

พบเชื้อนี้ตามผิวหนัง เป็นเชื้อประจำถิ่นที่บริเวณผิวหนัง รูขุมขน ต่อมเหงื่อ สามารถสร้างเอนไซม์ lipase และ hyaluronidase เป็นสาเหตุให้เกิดโรค จึงเป็นแบคทีเรียสำคัญที่ก่อให้เกิดสิว

P. acnes ผลิตกรดโพรพิโอนิคชอบอาศัยอยู่บริเวณจมูก สามารถใช้น้ำตาลกลูโคสแบบไม่ใช้ออกซิเจน เป็นต้นเหตุสำคัญของสิว และบางครั้งอาจทำให้เกิดเยื่อบุหัวใจอักเสบ

ต้นเหตุของสิว เริ่มต้นเนื่องจากมีการอุดตันของรูขุมขนที่เชื่อว่าเกิดจากผิวหนังที่ตายแล้วไม่ยอมหลุดลอกออกไป จับตัวกันแน่นอยู่ในรูขุมขน เมื่อรวมตัวกับเชื้อสาเหตุ โดยเฉพาะ *P. acnes* และไขมันที่ต่อมไขมันบริเวณรูขุมขนขับออกมา จะกลายเป็นก้อนอุดตันขึ้น เรียกว่า คอมิโดน (comedone) ซึ่งจะเห็นเป็นหัวขาวๆ อยู่ที่ผิวหนัง ต่อมาเชื้อ *P. acnes* จะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและสามารถย่อยไขมันดังกล่าว (ซึ่งปกติไขมันเหล่านี้ไม่มีปฏิกิริยาต่อผิวหนัง) ให้กลายเป็นกรดไขมัน (fatty acid) ซึ่งจะไปรบกวนผิวหนัง ทำให้เกิดการอักเสบและมีผื่นแดง เมื่อมีการอักเสบขึ้นมากๆ จะเกิดเป็นตุ่มหนอง เกิดเป็นลักษณะสิวหัวหนอง ถ้าแตกออกมาจะหายเป็นรอยดำและถ้าเป็นหัวหนองใหญ่ จะมีแผลเป็นร่วมด้วย

2. *Staphylococcus aureus* [27,29]

Staphylococcus มาจากภาษากรีก “Staphyle” แปลว่าพวงองุ่น ส่วน aureus มาจากคำว่า “aurum” แปลว่าทอง เป็นแบคทีเรียที่มีความสำคัญในทางการแพทย์ เป็นต้นเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการติดเชื้อแบคทีเรียในคนและทำให้เกิดโรคได้เกือบทุกระบบของร่างกาย ส่วนใหญ่มักเกี่ยวกับทางผิวหนัง ได้แก่ ฝี หนอง สิว รวมถึงการติดเชื้อที่แผลหลังการผ่าตัด สามารถปรับตัวในภาวะแวดล้อมต่างๆ ได้ดีและรวดเร็ว การทำให้เกิดโรคเป็นเพราะ *S. aureus* สร้างสารพิษและเอนไซม์ได้หลายชนิด ซึ่งสารเหล่านี้จะช่วยให้แบคทีเรียสามารถต่อสู้กับกลไกต่างๆ ที่ร่างกายใช้ในการกำจัดจุลชีพ ทำให้เชื้อสามารถแบ่งตัวเจริญเติบโตและก่อให้เกิดพยาธิสภาพแก่ร่างกายของมนุษย์ได้

รูปที่ 2.4 แสดงลักษณะโคโลนีของเชื้อ *Staphylococcus aureus*
บนอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller Hinton Broth (MHB)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

<u>รูปพรรณและคุณสมบัติทั่วไป</u>

เป็นแบคทีเรียที่มีรูปร่างทรงกลมติดสีแกรมบวก มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1 ไมโครเมตร เรียงตัวเป็นกลุ่มๆ ทำให้ดูเหมือนพวงองุ่น แต่จะพบเป็นเซลล์เดี่ยว เป็นคู่ และเป็นสายสั้นๆ (โดยมากมักไม่เกิน 4 เซลล์) อยู่ปะปนด้วยเสมอ เชื้อนี้ไม่สร้างสปอร์ ไม่เคลื่อนไหว ส่วนใหญ่ไม่มีแคปซูล ให้ผลบวกในการทดสอบ catalase และในภาวะที่ไม่มีออกซิเจนจะสลายน้ำตาลกลูโคสให้กรด

<u>ลักษณะของโคโลนีและคุณสมบัติทางชีวเคมี</u>

เนื่องจากเป็นเชื้อที่เจริญเติบโตได้ง่ายจึงไม่ต้องการอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษ สามารถขึ้นได้ดีแม้บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดธรรมดาที่สุด จัดเป็นแบคทีเรียที่มีความทนทานมาก เป็นพวก facultative เจริญเติบโตได้ดีที่ 37 ๐ซ แต่สามารถเจริญเติบโตได้ในอุณหภูมิระหว่าง 8-48 ๐ซ สร้าง pigment ได้ดีที่ 25 ๐ซ

โคโลนีขนาดปานกลาง โดยมีเส้นผ่าศูนย์กลาง 2-4 มม. กลม ขอบเรียบ ทึบ ผิวหน้าเป็นมันและเมื่อเขี่ยดูจะมีลักษณะคล้ายเนย สีของโคโลนีมีสีเหลืองทองแต่บางครั้งอาจพบเป็นสีครีมได้ โดยเฉพาะเมื่อเพาะเลี้ยงผ่านอาหารเลี้ยงเชื้อไปหลายๆ ครั้ง สีเกิดจากสารพวก carotenoid สามารถสลายน้ำตาลแมนนิทอลได้ ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่แตกต่างจาก *S. epidermidis*

<u>ความทนทาน</u>

คุณสมบัติเด่นอีกประการของ Staphylococcus คือทนทานที่สุดในจำพวกแบคทีเรียที่ไม่สร้างสปอร์ ทนต่อความแห้งได้ดีและสามารถมีชีวิตอยู่ในหนองหรือเสมหะแห้งๆ ที่ปนเปื้อนตามสิ่งแวดล้อมได้นานเป็นเดือนๆ โดยทั่วไปนั้นแบคทีเรียอื่นๆ จะถูกทำลายที่อุณหภูมิ 60 ๐ซ ในเวลา 30 นาที แต่ Staphylococcus ไม่ตายที่อุณหภูมินี้และในระยะเวลานี้ และพบได้บ่อยที่สามารถทนความร้อน 60 ๐ซ ได้นานถึง 1 ชั่วโมง แต่จะตายที่ 100 ๐ซ ในเวลา 2-3 นาที นอกจากนี้ยังมีความทนทานพิเศษในความเข้มข้นของเกลือขนาดสูงมาก สามารถเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีความเข้มข้นของ NaCl ร้อยละ 7.5-10 เนื่องจากคุณสมบัตินี้จึงพบเชื้อนี้ได้แม้ในอาหารประเภททำเค็มตากแห้ง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ลักษณะโรคสิวทางคลินิก มีหลายลักษณะ อาจแบ่งความรุนแรงของสิวอย่างคร่าวๆ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาคือ

ระดับ 1 มีสิวหัวขาว, สิวหัวดำ และมีตุ่มอักเสบนูนแดงจำนวนไม่มาก อาจมีตุ่มหนองตื้นๆ

ระดับ 2 มีทั้งสิวหัวขาว หัวดำ และตุ่มนูนแดง ตุ่มหนองและจำนวนสิวทั้งหมดมากกว่าระดับ 1 และมีรอยของแผลเป็นตื้นๆ

ระดับ 3 มีตุ่มหนองเป็นจำนวนมากและพบโพรงหนองขนาดเล็กประปราย
ระดับ 4 มีการอักเสบมากขึ้น พบโพรงหนองขนาดใหญ่ [30]

สิวที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ [23]

สิวที่เกิดจากยา (Drug-induced acne)

ตารางที่ 2.1 ยาที่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิดสิวหรือผื่นคล้ายสิว

กลุ่มยา	**ชื่อยา**
ฮอร์โมนและสเตียรอยด์ (Hormone and Steroid)	Gonadotropins Androgens Anabolic steroids Oral and topical steroids
กลุ่มฮาโลเจน (Halogens)	Bromides Iodides Halothane
ยารักษาโรคลมชัก	Diphenylhydantoin Phenobarbitone Troxidone
ยารักษาวัณโรค	Isoniazid Rifampicin
ยากลุ่มอื่นๆ	Chloral hydrate Cyanocobalamine Disulfiram Lithium Psoralens (ร่วมกับ UVA) Quinine Sulphur Thiouracil Thiourea

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

สิวที่เกิดจากการรักษาด้วยรังสี การเกิดสิวภายหลังได้รับการรักษาด้วยรังสี อาจเป็นผลเนื่องจากมี hypercornification ภายในขุมขน นอกจากนี้การเสื่อมสลายของเนื้อเยื่อภายในชั้นหนังแท้ก็มีบทบาทเกี่ยวข้อง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมักพบได้เสมอในผู้ป่วยที่เป็นสิวภายหลังการรักษาด้วยรังสี

Acne excoriée สิวชนิดนี้มักเกิดในผู้หญิง และเกิดบริเวณใบหน้า บางรายมีสิวเล็กๆ น้อยๆ อยู่ก่อน บางรายไม่มีสิวอยู่ก่อน แต่เมื่อผู้ป่วยพบจุดเล็กจุดน้อยบนใบหน้าก็จะแกะจนเกิดอักเสบเป็นบริเวณกว้างขึ้นและมีสะเก็ด ผู้ป่วยที่เป็น acne excoriée เกือบทุกคนมีปัญหาด้านจิตใจ

Endocrine acne ใช้เรียกเฉพาะในกรณีที่เป็นสิวร่วมกับอาการแสดงออกทางคลินิกว่า มีความผิดปกติของระบบ endocrine เท่านั้น เช่น รายที่เป็น Cushing's disease, adrenogenital syndrome และ polycystic ovarian syndrome

สิวที่เกิดจากสาเหตุภายนอก (Externally induced acne)

Cosmetic acne (acne cosmetica) สารเคมีในเครื่องสำอางซึ่งมีฤทธิ์ก่อให้เกิด comedo (โดยการทดสอบในรูหูชั้นนอกของกระต่าย) ได้แก่ lanolin, petrolatum, น้ำมันพืชบางชนิด, butylstearate, lauryl alcohol และ oleic acid

Pomade acne ลักษณะคล้าย cosmetic acne แต่มีรอยโรคในบริเวณหน้าผาก หรือบริเวณอื่นที่ขี้ผึ้งซึ่งมีลักษณะเป็นมันเยิ้มไหลจากเส้นผมบนศีรษะลงมาสัมผัสได้ เป็นภาวะที่เกิดในกลุ่มคนอาฟริกาผิวดำที่ใช้ขี้ผึ้งเพื่อเหยียดผม

Occupational acne due to oils and tars สิวที่เกิดจากการประกอบอาชีพ มักพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ตุ่มสิวจะปรากฏในบริเวณผิวหนังส่วนที่สัมผัสกับน้ำมันหรือ crude tars น้ำมันซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ paraffin mixtures ที่ไม่บริสุทธิ์ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรมเครื่องจักรกล, crude petroleum ในโรงกลั่นน้ำมัน สารอื่นๆ ที่ก่อสิว ได้แก่ heavy coal tar distillates โดยเฉพาะ pitch และ creosote นอกจากนี้ยังมี DDT, asbestos และ heavy-water distillate

Chloracne เป็นสิวที่เกิดเนื่องจากการสัมผัสกับสารพิษจำพวก chlorinated hydrocarbons ได้แก่ chlornaphthalenes, polychlorbiphenyls, polychlorinated dibenzofurans, chlorophenol contaminants, chlorobenzenes

Mechanical acne คือ สิวที่เกิดในบริเวณผิวหนังที่มี physical trauma เช่น นักสีไวโอลินจะเกิดสิวบริเวณมุมระหว่างคอและขากรรไกร, นักกีฬาอาจเกิดสิวในบริเวณหน้าผากที่คาดผ้าหรือเกิดบริเวณขอบเสื้อยกทรงที่ค่อนข้างคับของผู้หญิง ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีความโน้มเอียงต่อการเกิดสิวอยู่ก่อนแล้ว, Immobility acne พบในผู้ป่วยวัยรุ่นที่ต้องนอนนิ่งๆ อยู่บนเตียงเป็นเวลานาน อาจพบการ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved

เห่อของสิว อาจเนื่องมาจากภาวะแวดล้อมของผิวหนังเปลี่ยนแปลงไป เชื้อแบคทีเรียในท่อขุมขนเพิ่มมากขึ้น

Detergent acne การล้างหน้าฟอกสบู่บ่อยๆ อาจเป็นเหตุให้เกิดสิวได้ โดยเฉพาะการใช้สบู่กำจัดเชื้อบางชนิดที่มีสาร hexachlorophene อาจมีฤทธิ์เป็น acnegenic อย่างอ่อน

Tropical acne (hydration acne) อาชีพบางอย่างอาจก่อให้เกิดการเห่อของโรคสิว โดยเฉพาะการทำงานในที่ที่มีอากาศร้อนและชื้น เช่น ทำงานในครัว และ ทหารที่ต้องออกสงครามในเขตร้อน สาเหตุของการเกิดสิวอาจเพราะความชื้นทำให้มี hydration บริเวณปากท่อขุมขน-ต่อมไขมัน เกิดการอุดตันและการอักเสบตามมา [23]

การป้องกันการเกิดสิว หลีกเลี่ยงปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดสิว เช่น สารสัมผัสจำพวก chlorinated, hydrocarbon, corticosteroid, mineral oils, เครื่องสำอาง, ยารับประทานบางชนิดอาจทำให้เกิดผื่นแบบสิว เช่น phenobarbital, tuberculostatic drugs เป็นต้น, ความเครียด, การแกะ เกาทำให้สิวแตก เกิดหัวสิวใหม่เล็กๆ เป็น secondary comedone [27]

การรักษาสิว ควรป้องกันและแก้ไขที่สาเหตุ เช่น การรักษาด้วยยา เพื่อกำจัดและป้องกันการเกิด comedone และรักษาการอักเสบ การใช้ยารับประทาน(ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ, เอสโตรเจน, สเตอรอยด์, วิตามินเอ และเรตินอยด์ เป็นต้น) , ยาเฉพาะที่(ได้แก่ สารยับยั้งไขผิวหนัง, สารขจัดคอมิโดน, สารทำให้เกิดการหลุดลอกของผิวหนัง และสารระงับน้ำหรือเหงื่อ), การบำบัดทางกายภาพ (ได้แก่ การผ่าตัด, การฉายรังสี และการฉายแสงอัลตราไวโอเลต), การรักษาด้วยการกดหัวสิวโดยใช้เครื่องมือ การผ่าหรือดูดเอาหนองออก และการรักษาแผลเป็น นอกจากนี้ยังมีการรักษาทางเลือก (ได้แก่ การกดจุด, อาหาร, สุคนธบำบัด และธรรมชาติบำบัด) [21] ตัวอย่างสมุนไพรที่ได้มีการศึกษาและนำมาใช้ในการรักษาสิว ได้แก่ กระเทียม หัวหอมแดง ขมิ้นชัน ว่านหางจระเข้ ส่วนผสมจาก chamomile และใบของ horsechestnut (ลิขสิทธิ์ของฮังการี) สารสกัด propolis น้ำมันกานพลู และสารสกัดจาก blue gum eucalyptus [5], สารสกัดโรสแมรี [6-7], สารสกัดแคลรี เสจ [7] สารสกัดมังคุด [8-13] นอกจากนี้ยังมีน้ำมันหอมระเหยจากพืชอีกหลายชนิด เช่น น้ำมันทีทรี [14], Lemon myrtle oil (*Backhousia citriodora)* [15], Black pepper, Clove, Geranium, Nutmeg, Oregano, Thyme [16-18], น้ำมันดอกคำฝอย, น้ำมันโจโจ้บา, น้ำมันฮาเซลนัท, Petitgrain, Australian eucalyptusและ Juniper twig [19-20]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

มังคุด (Mangosteen)

รูปที่ 2.5 แสดงลักษณะต้น, ดอกและผลของมังคุด (*Garcinia mangostana Linn.*)

ชื่อพฤกษศาสตร์ : *Garcinia mangostana* Linn.

ชื่อพ้อง : *Mangostana garcinia* Gaertner (1790)

ชื่อทั่วไป : อังกฤษ: mangosteen. ฝรั่งเศส: mangoustan. อินโดนีเซีย, มาเลเซีย: manggis. ฟิลิปปินส์: manggustan, manggis. กัมพูชา: mangkhut. ลาว: mangkhud. ไทย: มังคุด. เวียดนาม: cay mang cut.

วงศ์ : Guttiferae

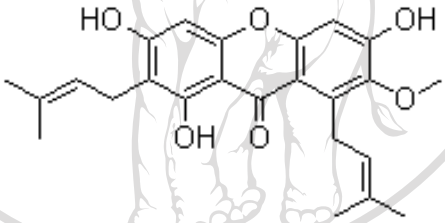
ลักษณะทั่วไป เป็นไม้ยืนต้น สูง 10-12 เมตร ทรงพุ่มเป็นรูปเจดีย์ เปลือกสีน้ำตาลดำ ทุกส่วนมียางสีเหลือง ใบเดี่ยว ออกตรงข้าม รูปรีแกมขอบขนาน ปลายใบแหลมหรือเป็นติ่ง โคนใบมนหรือแหลม ขอบในเรียบ เนื้อใบหนา สีเขียวเข้มเป็นมัน มีเส้นใบจำนวนมาก ดอกออกเดี่ยวหรือเป็นคู่ตามปลายกิ่ง ดอกสมบูรณ์เพศหรือแยกเพศ ดอกเมื่อบานกว้างประมาณ 5 ซม. กลีบเลี้ยงสีเขียวอมเหลือง มี 4 กลีบ หนา งอเป็นกระพุ้ง กลีบดอกสีแดงฉ่ำน้ำ ขอบสีชมพู มี 4 กลีบ มีเกสรเพศผู้จำนวนมาก ก้านเกสรเล็ก อับเรณูรูปไข่แกมขอบขนาน มี 2 พู รังไข่รูปไข่ ผิวเรียบ เกสรเพศเมียไม่มีก้าน ผลกลม เมื่ออ่อนเปลือกสีเขียวอ่อน เมื่อแก่หรือสุกจะเปลี่ยนเป็นสีม่วง หนา มียางสีเหลือง ที่ปลายผลมียอดเกสรเพศเมียติดอยู่ แยกเป็น 4-7 แฉกที่ขั้ว ผลมีกลีบเลี้ยง 4 กลีบติดอยู่ ภายในมีเนื้อสีขาว 4-7 กลีบ มีเมล็ด 0-5 เมล็ด ส่วนใหญ่เมล็ดลีบ มังคุดปลูกมากทางภาคใต้และภาคตะวันออก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved

ของประเทศไทย ชอบอากาศร้อนชื้น [31-33] นอกจากมังคุดจะได้ชื่อว่าเป็นราชินีแห่งผลไม้ของโลก เนื่องจากมีรสชาติที่อร่อยแล้วยังมีสรรพคุณทางยาต่างๆ มากมาย ผลมังคุดประกอบด้วยเปลือกเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงมีเปลือกผลที่ต้องกำจัดทิ้งจำนวนมาก สมัยก่อนคนไทยใช้เปลือกมังคุดฝนกับน้ำปูนใสทาแผล ช่วยสมานแผล ระงับการอักเสบและยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโรค ในเปลือกผลมังคุดมีสาระสำคัญกลุ่มแซนโทน (Xanthones) คือ แมงโกสติน (Mangostin) อยู่ในปริมาณค่อนข้างมาก ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของสิวอักเสบ นอกจากนี้ยังมีสารแทนนิน (Tannin) ซึ่งเป็นสารฝาดสมาน มีฤทธิ์ช่วยสมานผิว ทำให้รูขุมขนกระชับ ทำให้เชื้อโรคหรือสารพิษจะแทรกเข้าผิวหนังผ่านรูขุมขนยากขึ้น [9,10,33]

สรรพคุณของเปลือกผลมังคุด ใช้แก้แผลเป็นหนอง แก้แผลเปื่อย แก้ท้องร่วง แก้บิด เป็นยาคุมธาตุ รักษาน้ำกัดเท้า สมานแผล มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราบางชนิด [8,32,34]

องค์ประกอบสำคัญและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา



รูปที่ 2.6 แสดงสูตรโครงสร้างของสารแมงโกสติน

สูตรโครงสร้าง : 1,3,6-trihydroxy-7-methoxy-2,8-bis-(3-methyl-2-butenyl)-9H-xanthone

สูตรโมเลกุล : $C_{24}H_{26}O_6$ (C 70.23%, H 6.38%, O 23.39%)

มวลโมเลกุล : 410.47 กรัม

จุดหลอมเหลว : 181.6-182.6 °ซ

การละลาย : ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์, อีเทอร์, อะซีโตน, เอทิล อะซีเตท และคลอโรฟอร์ม [35,36]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Sundaram BM และคณะ ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพของสารสำคัญ mangostin และอนุพันธ์ของ mangostin 4 ตัว คือ3-O-methyl mangostin, 3-6-di-O-methyl mangostin, 1-isomangostin และ mangostin triacetate แยกได้จากมังคุดที่เติบโตบนภูเขา Courtallam ทางตอนใต้ของประเทศอินเดีย ทดสอบต่อเชื้อแบคทีเรีย 8 สายพันธุ์ และเชื้อรา 14 สายพันธุ์ โดยวิธีเพาะเชื้อลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ

(streak plate method) ผลต่อเชื้อแบคทีเรีย พบว่า mangostin ฤทธิ์ดีที่สุดมีความไวต่อเชื้อ 7 สายพันธุ์ (มีความไวสูงสุดต่อเชื้อ *S. aureus, P. aeruginosa S. typhimurium* และ *B. subtilis*) ส่วนเชื้อรามีความไวต่อเชื้อ 13 สายพันธุ์ (มีความไวสูงต่อเชื้อ *Epidermophyton floccosum, Alternaria solani, Mucor* sp., *Rhizopus* sp. และ *Cunninghamella echinulata*) mangostin triacetate ไม่สามารถยับยั้งทั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราได้ และหาค่า MIC โดยวิธี tube dilution method พบว่า mangostin มีค่า MIC ต่อเชื้อแบคทีเรียอยู่ในช่วง 12.5 – 50 μg/ml และเชื้อราอยู่ในช่วง 1 – 5 mg/ml [8]

Mahabusarakam W และคณะ ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ *S. aureus* สายพันธุ์ปกติ (ATCC 25923) และสายพันธุ์ที่ดื้อต่อเพนิซิลลินของสารเคมีที่สกัดจากเปลือกผลมังคุดที่แห้งและบดละเอียด โดยใช้เบนซินเป็นตัวทำละลาย สารเคมีที่สกัดได้เป็นสารประกอบประเภท xanthones ดังนี้ mangostin, gartanin, γ-mangostin, 1-isomangostin และ 3-isomangostin หาค่า MIC โดย broth dilution method ทดสอบต่อเชื้อ *S. aureus* (ATCC 25923) เปรียบเทียบกับ methicillin ซึ่งใช้เป็นยารักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย ได้ค่าดังนี้methicillin 3.9 μg/ml, mangostin 15.6 μg/ml, γ-mangostin 31.2 μg/ml, 1-isomangostin 62.5 μg/ml, 3-isomangostin 125 μg/ml และ gartanin 250 μg/ml เมื่อทดสอบต่อเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อเพนิซิลลิน โดยวิธี agar dilution method ได้ค่า MIC ดังนี้ methicillin 1.56-12.5 μg/ml, mangostin 1.56-12.5 μg/ml, 1-isomangostin 125 μg/ml, 3-isomangostin 250 μg/ml, γ-mangostin 250 μg/ml และ gartanin 250 μg/ml สาร mangostin แสดงฤทธิ์ดีที่สุด และให้ค่า MIC ใกล้เคียงกับยา methicillin [9]

Phongpaichit S และคณะ ศึกษาถึงสาร mangostin, γ-mangostin และ mixture mangostin จากเปลือกมังคุด ต่อเชื้อ MRSA 49 สายพันธุ์ โดยวิธีเจือจางยาในอาหารเหลว และเชื้อ MRSA 50 สายพันธุ์ และ *Enterococcus* spp. 13 สายพันธุ์ โดยวิธีเจือจางสารในวุ้นอาหาร พบค่า MIC_{90} ของ mangostin ต่อเชื้อ MRSA ทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน คือ 3.125 และ 3.7 μg/ml ตามลำดับ สาร mixture mangostin มีประสิทธิภาพดีที่สุดมีค่า 1.48 μg/ml และมีประสิทธิภาพเท่ากับ vancomycin สำหรับเชื้อ *Enterococcus* spp. ไวต่อ mangostin มีค่า MIC_{100} เท่ากับ 1 μg/ml [10]

Iinuma M และคณะ ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ของ α-mangostin (เป็น xanthone derivative) ซึ่งแยกได้จากสารสกัดเปลือกมังคุด มีค่า minimal inhibitory concentration (MIC) เท่ากับ 1.57-12.5 μg/ml หาโดยวิธี Broth dilution method ขณะที่ยาปฏิชีวนะ vancomycin มีค่าเป็น 3.13-6.25 μg/ml เมื่อนำ vancomycin มารวมกับ mangostin จะได้ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ MRSA มากขึ้นกว่าเดิม [11]

วัลลภา คงฉันท์มิตรกุล ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดหยาบจากเปลือกผลมังคุดซึ่งสกัดด้วย 95% เอทานอล การทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อด้วยวิธีเจือจางสารสกัดในวุ้นเลี้ยงเชื้อ (Agar dilution method)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

พบสารสกัดหยาบมีประสิทธิภาพสูงในการต้านเชื้อ *Streptococcus pyogenes* และ *Staphylococcus aureus* มีค่า Inhibition Titer ในช่วง 51,200-102,400 และ 25,600-51,200 ตามลำดับ ทดสอบเวลาในการฆ่าเชื้อของสารสกัดโดยใช้สารสกัดเข้มข้น ¼ เท่าของ Inhibition Titer พบว่าสารสกัดสามารถลดจำนวนเชื้อ *S. aureus* ATCC 29213 ได้มากกว่ายาเจนตามัยซินที่เวลา 10 นาที และฆ่าเชื้อได้หมดภายในเวลา 30 นาที เท่ากับเวลาที่ยาเจนตามัยซินสามารถฆ่าเชื้อได้ [12]

Chomnaswang MT และคณะ ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919) และ *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990) ของสารสกัดพืชสมุนไพร 13 ชนิด ผลพบว่า สารสกัดมังคุดให้ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดีที่สุด คือให้ค่า MIC 0.039 mg/ml โดยวิธีเจือจางในอาหารเหลว และให้ค่า MBC เป็น 0.039 และ 0.156 mg/ml ต่อเชื้อ *P. acnes* และ *S. epidermidis* ตามลำดับ [13]

นอกจากมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อราทั้งที่เกิดโรคในคนและที่ก่อโรคพืช, ยับยั้งเอนไซม์ viral reverse transcriptase, HIV protease, ต้านเชื้อมาลาเรีย, ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเซลล์, แก้ท้องเดิน, ต้านฮีสตามีน, ลดการอักเสบ, ลดการเกิดแผลในทางเดินอาหาร [32]

ข้อมูลพิษวิทยาเบื้องต้น เมื่อให้สาร mangostin แก่หนูขาวในขนาดสูง 200 มก.ต่อน้ำหนัก 1 กก. โดยฉีดเข้าทางช่องท้อง ทำให้ความว่องไว (activities) ของเอนไซม์ serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT) และ serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) เพิ่มขึ้นและเพิ่มขึ้นสูงสุดหลังจากหนูได้รับสารนี้แล้ว 12 ชั่วโมง ความว่องไวของเอนไซม์นี้จะแปรผันโดยตรงกับขนาดของสารที่ได้รับ เมื่อเปรียบเทียบผลของ mangostin และพาราเซทตามอล โดยให้สารเหล่านี้ขนาด 1.5 กรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กก. ทางปาก พบว่าพาราเซทตามอลมีผลทำให้ความว่องไวของเอนไซม์ทั้งสองเพิ่มขึ้นมากกว่าของ mangostin และปริมาณโปรตีนรวมในตับหนูที่ได้รับพาราเซทตามอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญในขณะที่สาร mangostin ขนาดสูงไม่มีผลต่อปริมาณโปรตีนรวมในตับ [37] นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงสารในเปลือกมังคุดไม่ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลัน [38]

การพัฒนาสารสกัดจากเปลือกผลมังคุดไปเป็นตำรับยารักษา อรวรรณ ทิตย์วรรณและคณะ เตรียมสารสกัดมังคุดในรูปยาน้ำเข้มข้น 1% ให้ผลในการฆ่าเชื้อ *S. aureus* ATCC 25923 ขอบเขตการยับยั้งเชื้อได้ 23.25 มิลลิเมตร เมื่อทดสอบการระคายเคืองในอาสาสมัครและในกระต่ายไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง และตำรับมีความคงตัวดีในสภาวะเร่ง สามารถยับยั้งเชื้อได้ [39] วัฒนีย์ ปานจินดาได้นำครีมเปลือกมังคุด 1.5% มาศึกษาการหายของแผลเรื้อรัง ในผู้ป่วยแผนกผู้ป่วยนอกศัลยกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า จำนวน 30 ราย พบว่าแผลหายได้โดยไม่พบผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย โดยแผลด้านลึกหายเร็วที่สุด ภายในเวลา 3 สัปดาห์ และตำแหน่งที่ลำตัวหายเร็วที่สุด [40]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved

การพัฒนาวิธีการวิเคราะห์สารสกัดเปลือกมังคุด กฤษณา ภูตะคามและคณะ วิเคราะห์หาปริมาณแมงโกสตินในสารสกัดเปลือกมังคุดและยาพ่นคอรักษาคอหอยอักเสบ โดยวิธีโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงเพื่อการพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้อง สภาวะที่เหมาะสมสำหรับการหาปริมาณแมงโกสติน ใช้วัฏภาคคงที่เป็นคอลัมภ์ Alltech® RP-C18 ที่อุณหภูมิห้อง วัฏภาคเคลื่อนที่เป็นส่วนผสมของ เมธานอลและน้ำ ในอัตราส่วน 97.5 : 2.5 อัตราเร็วการไหล 1.5 มล.ต่อนาที ทำการตรวจวัดโดยใช้เครื่องตรวจวัดการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 319 นาโนเมตร ใช้สารแซนโทนเป็น internal standard จากโครมาโตแกรมสามารถแยกตัวอย่างได้ดี (R = 3.02) รีเทนชันไทม์สั้น 3.94 นาที ให้ความเป็นเส้นตรง R-square > 0.998 เปอร์เซ็นต์การคืนกลับวัดที่ 4 ระดับของการเติม สำหรับตัวอย่างที่เตรียมขึ้น เติม 20, 40, 60 และ 80 พีพีเอ็ม เฉลี่ยที่ 93.37 ± 1.82 % และหาค่า repeatability ได้ % RSD < 1.2 % และค่า reproducibility วิเคราะห์ด้วย สถิติ one way ANOVA ไม่พบความแตกต่างระหว่างวัน และขีดจำกัดต่ำสุดที่ตรวจวัด(LOD) ได้คือ 0.00156 ppm และ ปริมาณต่ำสุดที่วิเคราะห์ได้ (LOQ) 0.00625 ppm นำวิธีการวิเคราะห์ที่ได้พัฒนาขึ้นไปวิเคราะห์ปริมาณแมงโกสตินในตัวอย่างสารสกัด 2 ตัวอย่าง ได้ความเข้มข้น 2 เท่ากับ 6.27% , 11.43 %w/w และยาพ่นคอรักษาคอหอยอักเสบจากเปลือกมังคุด 1 ตัวอย่าง ความเข้มข้นของแมงโกสตินเท่ากับ ความเข้มข้นสารสกัด 0.5 % w/w มีแมงโกสติน 204.73 ppm วิธีที่ได้นี้เป็นวิธีที่ง่าย รวดเร็ว และเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการควบคุณคุณภาพสารสกัดและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดเปลือกมังคุด [41]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

โรสแมรี (Rosemary)

รูปที่ 2.7 แสดงลักษณะของต้นสมุนไพรโรสแมรี (*Rosemarinus officinalis* Linn.) [42]

ชื่อพฤกษศาสตร์ : *Rosemarinus officinalis* Linn.
ชื่อพ้อง : *R. coronarium* หรือ *R. laxiflorus* de Noé.
ชื่อทั่วไป : Rosmarin(Fr.),Rosmarin(Ger.),Romero(Sp.),Rosmarino(It.)
วงศ์ : Lamiaceae

ลักษณะทั่วไป เป็นไม้พุ่มขนาดเล็ก สูง 4-6 ฟุต (1.2-1.8 เมตร) กว้าง 4 ฟุต (1.2 เมตร) ใบมีลักษณะแคบรูปเข็มยาวประมาณ 2.5 ซม. ใบออกแบบตรงข้าม เป็นแบบ leathery บริเวณปลายใบมีสีเขียวเข้ม ส่วนบริเวณฐานใบมีสีเขียวอ่อน ดอกช่อ (axillary) ดอกมีสีฟ้าอ่อน บางครั้งอาจมีสีชมพูหรือสีม่วง-น้ำเงิน ออกตามซอกใบ ประกอบด้วยเกสรตัวผู้ 2 อัน ยื่นออกไปจากใต้กลุ่มกลีบดอก รูปดอกเป็นหลอดสั้น ด้านบนมี 2 กลีบ ด้านล่างมี 3 กลีบ ดอกจะบานในช่วงเดือนพฤษภาคมถึงกรกฎาคม ลำต้นตั้งตรงสูงประมาณ 1-2.5 เมตร

โรสแมรีมีแหล่งกำเนิดอยู่ในแถบเมดิเตอร์เรเนียน (Mediterranean) ปัจจุบันมีการเพาะปลูกอย่างแพร่หลายในแคลิฟอร์เนีย, รัสเซีย, ตะวันออกกลาง, อังกฤษ, ฝรั่งเศส, สเปน, โปรตุเกส, ยูโกสลาเวีย, โมร็อคโค, อิตาลี, จีน และอื่น ๆ โดยส่วนใหญ่น้ำมันหอมระเหยโรสแมรีจะผลิตมาจากประเทศสเปน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

น้ำมันหอมระเหยโรสแมรีกลั่นได้จากส่วนยอด (flowering tops) โดยวิธี steam distillation หรือ hydrodistillation น้ำมันหอมระเหยที่ได้มีลักษณะใสหรือมีสีเหลืองอ่อน มีกลิ่นเฉพาะตัว

องค์ประกอบสำคัญและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

น้ำมันหอมระเหยโรสแมรีมีองค์ประกอบหลักคือ camphor, cineol, α-pinene, borneol, camphene (โดยปริมาณของสารแต่ละชนิดแตกต่างกัน ขึ้นกับแหล่งที่เพาะปลูกและระยะของการเจริญเติบโต) องค์ประกอบอื่น ๆ เช่น linalool, verbenol, diosmin, rosemarinic acids, terpinene, terpineol, bornyl acetate, limonene, citral

น้ำมันหอมระเหยโรสแมรีมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็น antibacterial, antifungal

ประโยชน์ทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรม : โรสแมรีมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งน้ำดีจากตับ (choleretic), ขับปัสสาวะ, กระตุ้นระบบย่อยอาหาร, ยับยั้งการเกิดนิ่วที่ไตและกระเพาะปัสสาวะ, antioxidant, spasmolytic และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อจึงมีการนำมาใช้ในการทำยาบ้วนปาก

- ใบของโรสแมรีช่วยกระตุ้นระบบไหลเวียนโลหิต, ลดอาการปวดศีรษะ, มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

- rosemary extract สามารถใช้ผสมกับไวน์ขาวดื่มเพื่อกระตุ้นการไหลเวียนโลหิตในผู้ที่มีอาการเจ็บป่วยหรือผู้ที่ขาดการออกกำลังกาย

- rosmarinic acid มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยยับยั้งการเกิด complement factorC3 และใช้รักษา septic shock ได้

- diosmin (สารที่มีอยู่ในโรสแมรี)สามารถช่วยเพิ่มความแข็งแรงให้กับหลอดเลือดที่เปราะแตกง่าย

นอกจากนี้ยังมีการใช้โรสแมรีในรูปยาขี้ผึ้ง (ointment) เพื่อทาผิวหนังบริเวณที่มีอาการปวด

ประโยชน์ทางด้านอาหาร : ใช้เป็นสารแต่งกลิ่นรส และพบว่าการใช้โรสแมรีที่มีความเข้มข้น 0.02% สามารถใช้เป็นสารกันเสียและสารต้านออกซิเดชันได้ โดยที่ความเป็นพิษของโรสแมรีน้อยกว่า BHA และ BHT

ประโยชน์ทางด้านสุคนธบำบัด : น้ำมันหอมระเหยโรสแมรีสามารถใช้ผสมน้ำเพื่ออาบหรือใช้ผสมในยาทาถูนวด (liniment) เพื่อกระตุ้นผิวหนังและผ่อนคลายกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังใช้ผสมในน้ำหอมหรือ eau de cologne เพื่อช่วยป้องกันการฝันร้ายและบรรเทาอาการอ่อนล้าของสมอง

ประโยชน์ทางด้านเครื่องสำอาง : ใช้ผสมในแชมพู คอนดิชันเนอร์ เพื่อช่วยขจัดรังแคและบำรุงสภาพเส้นผม, แต่งกลิ่นในผงขัดฟัน ยาสีฟันและอื่น ๆ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ประโยชน์อื่น ๆ : ใช้ขับไล่แมลง

ในปัจจุบันพืชโรสแมรีและน้ำมันหอมระเหยโรสแมรีที่บริโภคอยู่ในประเทศไทยเกือบทั้งหมดต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ส่วนน้ำมันหอมระเหยที่ผลิตจากพืชโรสแมรีที่เพาะปลูกในภาคเหนือของประเทศไทย ยังนับว่ามีการศึกษาและการนำมาใช้ในปริมาณที่น้อยมาก [45-46]

Campo DJ และคณะ ศึกษาฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพที่ก่อให้เกิดอาหารบูดของสารสกัดโรสแมรี พบว่าสารสกัดโรสแมรีให้ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมีค่า MIC (%v/v) ในสารละลายเอธานอล โดยวิธี dilution method ดังนี้คือ *Leuconostoc mesenteroides* 1%, *Listeria monocytogenes* 0.5%, *S. aureus* 0.5%, *Streptococcus mutans* 0.13% และ *Bacillus cereus* 0.06% พบว่าไม่มีฤทธิ์ (มีค่าเกิน 1%) ต่อแบคทีเรียแกรมลบ *Escherichia coli, Salmonella enteritidis* และ *Erwinia carotovorai* และ ยีสต์ *Rhodotorula glutinis* และ *Cryptococcus laurentii* หากมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะ เช่น ที่ค่าพีเอชต่ำ (ปรับความเป็นกรดด่างด้วย 1N hydrochloric acid) และความเข้มข้นของ sodium chloride (NaCl) สูง มีผลเพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งและการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดโรสแมรี พบผลต่อเชื้อ *S. aureus* ที่ 30 องศาเซลเซียส ที่ความเข้มข้น 10%NaCl และ 0.13%ของสารสกัด โรสแมรี เพียงพอที่จะฆ่าเชื้อ *S. aureus* ได้ ขณะที่ ในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลวปกติ TSB ซึ่งมี NaCl 0.5% ต้องใช้สารสกัดโรสแมรีความเข้มข้น 1% จึงจะฆ่าเชื้อได้ และค่า minimum lethal concentration (MLC) ที่ pH 6 และ 2%NaCl มีค่าต่ำกว่า 4 เท่า และ ที่ pH 5 และ 3%NaCl มีค่าต่ำกว่า 16 เท่าเมื่อเทียบกับในอาหารเลี้ยงเชื้อ TSB ปกติ และได้ทำการแยกองค์ประกอบในสารสกัดโรสแมรีด้วย hexane แยกโดยใช้ RP-HPLC เทียบกับสารมาตรฐาน rosmarinic acid แยกได้ 2 fraction คือ F1 (สกัดโดย hexane ส่วนใหญ่เป็น apolar phenolic compound มี retention times นานกว่า 80 นาที) และ F2 (ได้หลังจากการสกัดด้วย hexane เป็น polar phenolic compound ค่า retention times ต่ำกว่า 80 นาที) Fraction F1 มีค่า MIC ต่อเชื้อ *S. aureus* เท่ากับ 79 μg/ml ส่วน fraction F2 ไม่มีฤทธิ์ในความเข้มข้นที่ทดสอบ (MIC > 129 μg/ml) องค์ประกอบของสารสกัดโรสแมรีประกอบด้วย phenolic 3 กลุ่ม คือ phenolic acid เช่น ferrulic acid, cafeic acid และ rosmarinic acid; flavonoids เช่น apigenin และ rutin; และ phenolic diterpenoids เช่น carnosic acid และ carnosol พบว่า Phenolic diterpenoids เป็นองค์ประกอบหลักของ apolar fraction [6]

จากการศึกษาของผู้วิจัยเอง เกี่ยวกับฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดสิวของสารสกัดสมุนไพรหลายๆ ชนิดในตัวทำละลาย 96%Denature ethanol โดยวิธี well diffusion พบว่าโรสแมรีและแคลรีเสจที่ 1% ยังให้ Inhibition zone และค่า MIC สารสกัดทั้งสองอยู่ที่ 0.3125 mg/ml และ 0.1562 mg/ml ตามลำดับ และ MBC ของสารสกัดทั้งสองมีค่าเท่ากันเป็น 0.3125 mg/ml [7]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

แคลรี เสจ (Clary sage)

รูปที่ 2.8 แสดงลักษณะของต้นสมุนไพรแคลรี เสจ (*Salvia sclarea* L.) [43,44]

ชื่อพฤกษศาสตร์ : *Salvia sclarea* L.

ชื่อทั่วไป : Clary sage, clary wort, muscatel sage, cleareye, see bright, common clary, clarry, eye-bright (อังกฤษ), sauge sclarée, orvale (ฝรั่งเศส), Muskatellersalbei (เยอรมัน), Salvia muscatel, Salvia silvestre (สเปนิช), Salvia sclarea, Erba moscatella (อิตาเลียน), Gorgógianni (กรีก), Shalfeimuskati (รัสเซียน) และ musky sage

วงศ์ : Lamiaceae

ลักษณะทั่วไป ไม้ล้มลุก อายุมากกว่า 2 ปี ลำต้นมีขนและตั้งชัน สูงประมาณ 1 เมตร ใบออกตรงข้าม รูปไข่ มีขนาดใหญ่และยาว อาจยาวถึง 23 ซม. ก้านใบสั้นมากหรือเกือบไม่มี เส้นกลางใบลึก ขอบใบหยักเป็นฟันปลาแต่ไม่ลึก สีเขียวปนเทา ผิวใบมีรอยย่นและมีขน ดอกเกิดจากลำต้น มีขนาดเล็ก สีขาว ม่วงหรือชมพู กลีบดอกมี 2 กลีบ กลีบบนแคบและโค้งยื่นออกมา กลีบล่างม้วนเข้าเป็น 2 lobes กลีบประดับแหลม ออกดอกประมาณเดือน มิถุนายน-กรกฎาคม และกันยายน

แหล่งเพาะปลูกและผลิต : มีแหล่งกำเนิดแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน และเพาะปลูกในประเทศฝรั่งเศสทางตอนใต้ รัสเซีย ซีเรีย อังกฤษ อิตาลี บัลกาเรีย สเปน โมร็อกโก แอฟริกาเหนือ และจีน [46]

องค์ประกอบสำคัญและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

องค์ประกอบ : Pinene, cineol, linalol, sclareol, myrcene, phellandrene และ pinene Yields ที่ได้จากน้ำมันมีกลิ่นแรง มีสีอำพัน ในทางอุตสาหกรรมเรียก clary oil หรือ muscatel sage

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

จาก French oil มีค่า specific gravity เท่ากับ 0.895 – 0.930 ละลายใน 2 volume ของ 80% แอลกอฮอล์ และจาก German oil มีค่า specific gravity เท่ากับ 0.910 – 0.960 ละลายใน 2 volume ของ 90% แอลกอฮอล์

ผู้ทำวิจัยได้ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) และ *Propionibacterium acnes* ด้วยวิธี Agar well diffusion โดยดูผลจากความกว้าง (mm) ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้น พบว่าในสารสกัดโรสแมรีและสารสกัดแคลรี เสจ ให้ zone ต่อเชื้อทั้งสองที่กว้างกว่า เมื่อเทียบกับสารสกัดคาโมมาย, สารสกัดเจอราเนียม, สารสกัดลาเวนเดอร์ และสารสกัดไทม์ และค่า MIC ของสารสกัดทั้งสองอยู่ที่ 0.3125 mg/ml และ 0.1562 mg/ml ตามลำดับ และ minimal bactericidal concentratin (MBC) ของสารสกัดทั้งสองมีค่าเท่ากันเป็น 0.3125 mg/ml ต่อเชื้อทั้งสอง [7]

การทดสอบความไวของเชื้อจุลินทรีย์ต่อยาต้านจุลชีพ [47-50]

การทดสอบความไวของเชื้อจุลินทรีย์ต่อยาต้านจุลชีพ เป็นการวัดหรือทดสอบความสามารถของยาต้านจุลชีพว่าสามารถยับยั้งการเจริญหรือฆ่าเชื้อจุลชีพนั้นได้หรือไม่ โดยทั่วไปศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) มีวิธีการหลักทำได้ 2 วิธี คือ Dilution method และ Diffusion method ซึ่งในการทดสอบจำเป็นต้องคำนึงถึงผลกระทบจากสิ่งต่อไปนี้ คือ การเลือกใช้อาหารเลี้ยงเชื้อ จำนวนของ inoculum ระยะเวลาในการเพาะเลี้ยง อุณหภูมิ และชนิดของเชื้อที่ต้องการทดสอบ

1. Dilution method

เป็นการทดสอบหาปริมาณ เนื่องจากสามารถหาความเข้มข้นของยาที่ทำลายเชื้อได้ นิยมใช้ทดสอบเชื้อที่เจริญได้ช้า ใช้ทดสอบยืนยันผลวิธี Diffusion ที่ให้ผลความไวปานกลางหรือดื้อยา และใช้ทดสอบความไวของเชื้อแอนแอโรปส์

มีหลักการสำคัญคือ เจือจางยาต้านจุลชีพให้มีความเข้มข้นต่างๆ กัน ช่วงความเข้มข้นที่ใช้จะต่างกันไปขึ้นกับชนิดของยา เชื้อที่ใช้ทดสอบและบริเวณที่ติดเชื้อ โดยเลือกช่วงความเข้มข้นให้ใกล้เคียงกับระดับความเข้มข้นของยาที่พบในกระแสเลือดหลังจากได้รับยาขนาดปกติ ทำการเจือจางยาแบบ two-fold serial dilution ถ้าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้ออยู่ในช่วงที่พบได้โดยเฉลี่ยในเลือดภายหลังการให้ยาขนาดธรรมดา ถือว่าเชื้อไวต่อยา ผลการทดสอบประเมินได้ 2 ทาง คือ ผลเชิงประสิทธิภาพ (qualitative) เช่น เชื้อที่ทดสอบมีความไวต่อยา (susceptible) ไวต่อยาปานกลาง (intermediate) หรือดื้อต่อยา (resistant) และผลเชิงปริมาณ (quantitative) เช่น ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (MIC) การทดสอบวิธีนี้แบ่งออกเป็น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

1.1 *Agar dilution method*

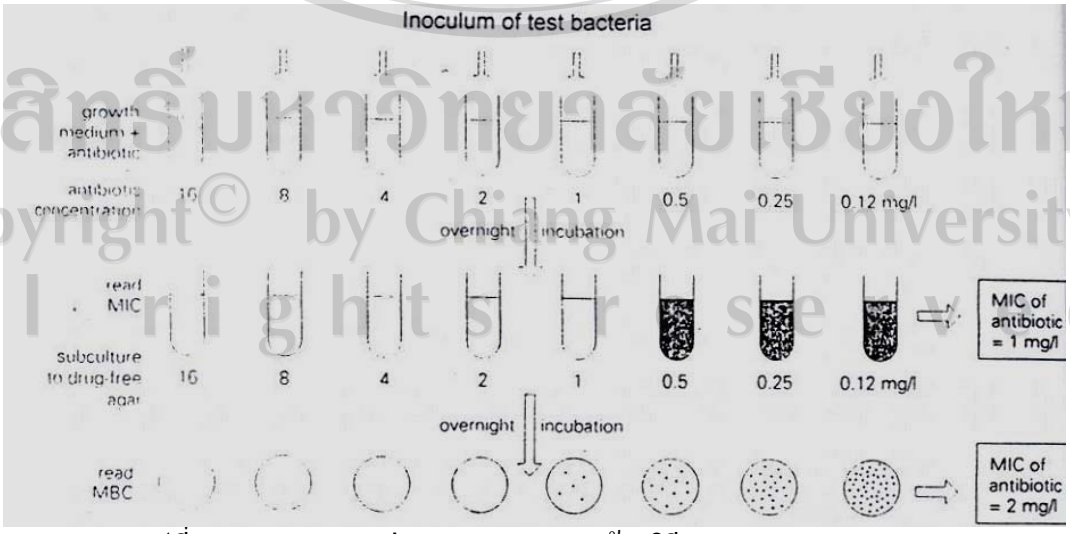
ทำโดยการเจือจางยาให้มีความเข้มข้นต่างๆ กันแล้วผสมกับอาหารวุ้นขณะที่หลอมเหลวที่อุณหภูมิ 45-55 °ซ แล้วเทลงจานแก้วให้ยาและวุ้นผสมเข้าด้วยกัน (ใช้วุ้น 20 มล./จานแก้วขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 10 ซม.) สามารถผสมยากับอาหารเลี้ยงเชื้อให้มีความเข้มข้นตามต้องการ เมื่อวุ้นแข็งแล้วนำเชื้อที่ต้องการทดสอบมาแตะเป็นจุดๆ โดยใช้ loop หรือ multipoint inoculator ขนาดความจุ 1-2 ไมโครลิตร ให้เริ่มเพาะเชื้อจานที่มีความเข้มข้นของยาต่ำก่อน

ข้อดี คือ สามารถทำการทดสอบเชื้อหลายชนิดบนจานอาหารเดียวกันได้ และถ้ามีเชื้ออื่นๆ ปนเปื้อนหรือผ่าเหล่าดื้อยาสามารถมองเห็นได้

ข้อเสีย คือ ไม่สามารถหาค่า MBC ได้

1.2 *Broth dilution method*

ทำโดยการเจือจางยาในอาหารเหลว ให้ความเข้มข้นของยาลดลงทีละครึ่งตามลำดับ จนมีความเข้มข้นสุดท้ายเท่าที่ต้องการ แล้วเติมเชื้อที่ต้องการทดสอบลงไปเท่าๆ กันทุกหลอด (ปริมาณเชื้อประมาณ 10^5-10^6 เซลล์/มล.) นำไปเพาะเลี้ยงในตู้บ่ม 35-37 °ซ นาน 18-24 ชั่วโมง (ระยะเวลาขึ้นกับชนิดของเชื้อ) แล้วนำมาหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย (Minimal Inhibitory Concentration : MIC) โดยดูจากหลอดที่มีความเข้มข้นต่ำสุดที่เชื้อไม่เจริญ เมื่อดูด้วยตาเปล่า การหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ฆ่าเชื้อได้ (Minimal Bactericidal Concentration : MBC) สามารถใช้การทดลองในชุดเดียวกัน นำน้ำเลี้ยงเชื้อในหลอด MIC และในทุกหลอดที่มีความเข้มข้นของยาสูงกว่า (หลายหลอด) มาเพาะเชื้อ เพื่อดูว่าหลอดใดที่ไม่มีเชื้อขึ้น ปริมาณยาในหลอดที่มียาเข้มข้นน้อยที่สุดที่ไม่มีเชื้อขึ้น คือค่า MBC



รูปที่ 2.9 แสดงการหาค่า MIC และ MBC ด้วยวิธี Broth dilution method

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ข้อดี คือ สามารอ่านค่าได้ละเอียด ให้ผลเชื่อถือได้ เหมาะกับงานวิจัย ใช้ทดสอบฤทธิ์ฆ่าเชื้อของสารได้ ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อจะมีค่า MIC และ MBC ใกล้เคียงกัน ส่วนยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อมักมีค่า MIC และ MBC แตกต่างกัน

ข้อเสีย คือ การทดสอบวิธีนี้สิ้นเปลือง ใช้เวลามาก ไม่สามารถดูการปนเปื้อนจากเชื้ออื่นได้ และการทดสอบในแต่ละชุดสามารถทดสอบเชื้อได้เพียงชนิดเดียวเท่านั้น

1.2.1 Macrobroth dilution

วิธีนี้จะทำการเจือจางยาในอาหารเหลวให้มีความเข้มข้นต่างๆ กัน โดยทำในหลอดทดลอง ปริมาตรสุดท้ายเท่ากับ 1-2 มล.

1.2.2 Microbroth dilution

วิธีนี้จะทำการเจือจางยาในอาหารเหลวให้มีความเข้มข้นต่างๆ กัน โดยทำใน microtiter tray ปริมาตรสุดท้ายเท่ากับ 0.1-0.2 มล.

2. Diffusion method

เป็นวิธีที่ใช้กันแพร่หลายมากที่สุด คือ disc diffusion method (Kirby-bauer) เป็นวิธีทดสอบเชิงคุณภาพเท่านั้น บอกผลได้เพียงว่าเชื้อมีความไวต่อยา มีความไวปานกลางหรือดื้อยา ไม่อาจทราบค่า MIC หรือ MBC ได้ ไม่เหมาะในการทดสอบเชื้อที่เจริญช้า แต่อย่างไรก็ตามเป็นวิธีการทดสอบประจำห้องปฏิบัติการที่ดีที่สุด และอาจใช้วิธี Dilution method ร่วมด้วยเมื่อจำเป็น

หลักการทั่วไป โดยการทำให้ตัวยาซึมไปในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ได้กระจายเชื้อแบคทีเรียจำนวนพอเหมาะไว้ อาศัยหลักการแพร่ของยาจากภาชนะบรรจุยา เช่น หลุม (well) ที่เจาะลงในเนื้อของอาหารวุ้น ถ้วยทรงกระบอก (cylinder cup) เม็ดยา (tablet) หรือกระดาษซับวงกลม (filter paper disc) เข้าไปในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีเชื้อที่ต้องการทดสอบอยู่ แล้วนำไปเพาะเลี้ยงให้เชื้อเจริญเติบโต ในขณะที่ยาแพร่เข้าไปในอาหารวุ้น แบคทีเรียที่อยู่ในอาหารวุ้นและไม่ถูกยับยั้งโดยยา จะแบ่งตัวจนทำให้เห็นเชื้อขึ้นเต็มพื้นที่ อ่านผลการทดสอบโดยวัดขนาดของ zone of inhibition ซึ่งจะเห็นเป็นวงใสรอบ disc ซึ่งเป็นบริเวณที่ถูกยับยั้งโดยยา จะไม่มีการเจริญและเกิดเป็นวงใสรอบภาชนะบรรจุยา ขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางวงใสที่ได้จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยา

ขนาดของ zone of inhibition นอกจากจะขึ้นอยู่กับความไวของเชื้อต่อยาแล้ว ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ขนาดโมเลกุลของยาต้านจุลชีพ ปริมาณและอัตราการเจริญของเชื้อ ภาวะความเป็นกรดด่างและส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อ ตลอดจนระยะเวลาในการเพาะเชื้อเหล่านี้ เป็นต้น ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ บนอาหารชนิดเดียวกัน โดยอาศัยการเปรียบเทียบจากขนาดของ zone of inhibition เพียงอย่างเดียว ต้องอาศัย

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved

เปรียบเทียบขนาดของ zone of inhibition กับค่า MIC ของยา ซึ่งจะสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นโดยเฉลี่ยของยาที่พบในเลือด เพื่อตัดสินว่า zone of inhibition ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดควรมีขนาดเท่าใดจึงจะหมายความว่า เชื้อนั้นไว ปานกลาง หรือดื้อยา

ข้อดี คือ ค่าใช้จ่ายน้อย ทำง่าย ไม่ต้องอาศัยเครื่องมือพิเศษ สะดวกรวดเร็วเนื่องจากความแรงของยาที่ใช้ในการทดสอบนั้นสามารถใช้เพียงความเข้มข้นเดียว สามารถปรับใช้ได้กับยาหลายๆ ตัว

ข้อเสีย คือ ผลการทดสอบที่ได้เป็นเพียงผลการทดสอบในเบื้องต้นเท่านั้น ไม่สามารถหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ ดังนั้นจึงนิยมใช้ในงานที่ต้องการความรวดเร็ว และไม่ต้องการผลที่ละเอียดมากนัก เช่น การทดสอบเบื้องต้นในการหาความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพตัวใหม่

การศึกษาฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยการหาเวลาในการฆ่าเชื้อ (Time killing assy) [51-54]

เป็นการศึกษาเวลาในการฆ่าเชื้อหลังจากเชื้อสัมผัสกับยาหรือสารทดสอบ นิยมใช้เปรียบเทียบยาเดิมกับยาใหม่ การศึกษานี้ช่วยบอกได้ว่ายาหรือสารทดสอบนั้นมีฤทธิ์ฆ่าหรือยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย โดยการนำตัวอย่างที่มีความเข้มข้นที่ต้องการศึกษา หรือความเข้มข้นของยาที่พบในกระแสเลือด หรือความเข้มข้นเป็น 1, 4 หรือ 8 เท่าของความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ ซึ่งความเข้มข้นที่เลือกสามารถเป็นตัวแทนของระดับยาที่ใช้ทางคลินิกได้ นำมาผสมร่วมกับเชื้อที่ต้องการทดสอบ เลี้ยงในสภาวะที่เหมาะสม ในระยะเวลาต่างๆ ในช่วงเวลา 0-24 ชั่วโมง หรือ 0-48 ชั่วโมง หลังจากเชื้อสัมผัสกับยา นำตัวอย่างมาเจือจางลง 10 เท่าหลายๆ dilution แล้วหยดลงบนอาหารวุ้นที่มีพื้นผิวแห้ง นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 35-37 $^{\circ}$ซ เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง เพื่อนับโคโลนีของเชื้อที่เกิดขึ้น ซึ่งความเร็วในการฆ่าเชื้อจะขึ้นอยู่กับชนิดและความเข้มข้นของยา

การตั้งตำรับผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอกสำหรับผิวหนัง [55-56]

การตั้งตำรับผลิตภัณฑ์สำหรับผิวหนังมีวัตถุประสงค์หลายประการ โดยหลักเพื่อใช้บำบัดอาการอักเสบและทำลายเชื้อจุลินทรีย์, บำบัดอาการปวด, บำรุงรักษาและป้องกันผิวหนังจากสิ่งแวดล้อมภายนอก จากสารเคมี จากเชื้อจุลินทรีย์, ช่วยทำความสะอาดผิวหนัง และช่วยหล่อลื่นและเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง ซึ่งผลิตภัณฑ์ทางผิวหนังมีข้อดี คือ สะดวกในการใช้ สามารถหยุดใช้ได้ทันทีเมื่อต้องการ ไม่เกิดปัญหา stomach emptying ผลของค่าความเป็นกรด-ด่าง ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ในทางเดินอาหาร และไม่ถูกทำลายโดยตับจากขบวนการ first-pass metabolism

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนัง [56]

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนัง มีหลายรูปแบบ รูปแบบที่นิยม คือ ครีม เจล ขี้ผึ้ง และยาน้ำใส ผลิตภัณฑ์ที่ดี ควรมีลักษณะภายนอกสวยงามน่าใช้เป็นเนื้อเดียวกัน ไม่มีกลิ่น ทาแล้วไม่ติดสี ใช้ง่าย ยาพื้น (base) ของผลิตภัณฑ์ควรเข้ากันได้กับสาระสำคัญในตำรับ เข้าได้กับผิวหนัง ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองหรือทำให้ต่อมไขมันอุดตัน

เจล (gels , jell หรือ jelly) [55, 57-61]

เจลเป็นระบบการกระจายตัวของสารก่อเจล (gelling agent) ในตัวกลางของเหลว โดยสารก่อเจลจะเกิดเป็นโครงสร้างตาข่าย (network) และกักเก็บโมเลกุลของตัวกลางของเหลวไว้ เจลเป็นยาเตรียมที่มีลักษณะกึ่งแข็ง มีของเหลวเป็นองค์ประกอบเป็นส่วนใหญ่และมีสารที่ทำหน้าที่เพิ่มความเหนียวหรือกึ่งแข็ง ได้แก่ สารประเภทโพลีเมอร์ เช่น ทรากาคานท์ (tragacanth), เพคติน (pectin), กรดอัลจินิค (alginic acid), เมทิลเซลลูโลส (methylcellulose), ไฮดรอกซีเมทิลเซลลูโลส (hydroxymethylcellulose), ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropylcellulose) และคาร์โบพอล (carbopol) เป็นต้น โพลีเมอร์เหล่านี้บางชนิดละลายน้ำได้ดี บางชนิดไม่ละลายน้ำแต่พองตัวในน้ำทำให้สารละลายมีความหนืดสูงและกึ่งแข็งคล้ายเยลลี การใช้สารเพิ่มความหนืดเป็นกัม (gums) สามารถควบคุมความสม่ำเสมอของเจล โดยปรับความเข้มข้นของกัมที่ใช้ในตำรับ แต่กรณีที่สารเพิ่มความหนืดสังเคราะห์อื่นที่ไม่ใช่กัม ความสม่ำเสมอของเจลขึ้นกับขนาดและชนิดของโมเลกุลของสารเพิ่มความหนืดที่เลือกใช้ หรือขึ้นกับกระบวนการทำให้เป็นกลาง (neutralization) ในการเตรียมเจล ข้อดีของเจล คือ ทาง่าย เมื่อน้ำระเหยออกไปจะทำให้รู้สึกเย็น ทิ้งแผ่นฟิล์มบางๆ ที่ล้างออกง่าย และมักปลดปล่อยตัวยาได้เร็ว

<u>ชนิดของเจล แบ่งตามวัฏภาค</u> ได้ 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. เจลชนิดวัฏภาคเดียว (single phase gel)

ประกอบด้วยอนุภาคของสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่หรือคอลลอยด์ (colloid) ของสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ กระจายอย่างสม่ำเสมอในของเหลว ไม่สามารถแบ่งแยกระหว่างโมเลกุลที่กระจายตัวอยู่กับวัฏภาคตัวกลาง (dispersion medium) จะมีลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลว โปร่งใส โดยประกอบไปด้วย synthetic macromolecule เช่น คาร์โบพอล หรือ กัม เช่น ทรากาคานท์เจล หรือ คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสเจล หรืออาจเรียกว่า mucilage

2. เจลชนิดสองวัฏภาค (two phase system)

เป็นเจลที่เตรียมจากคอลลอยด์อนินทรีย์ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กๆ กระจายตัวอยู่ สารก่อเจลมีการกระจายตัวไม่สม่ำเสมอ เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดการตกตะกอน เช่น อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์เจล ถ้าอนุภาคมีขนาดค่อนข้างใหญ่หรืออนุภาคขนาดเล็กมารวมกลุ่มกันเป็นฟลอคคูล (floccules) มักเรียก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ระบบนี้ว่า magma หรือ milk เช่น Bentonite magma หรือ Magnesia magma ซึ่งเจลในระบบนี้มีความคงตัวไม่ค่อยดีนัก แต่สามารถกระจายตัวได้ใหม่ และมีคุณสมบัติเป็น thixotropic คือ เมื่อตั้งทิ้งไว้จะมีลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลว แต่ถ้ามีแรงไปกระทำหรือเกิดการเขย่าจะเกิดเป็นของเหลวซึ่งจำเป็นจะต้องเขย่าก่อนนำไปใช้ เพื่อให้ได้เจลที่มีความสม่ำเสมอเป็นเนื้อเดียวกัน (homogenicity)

<u>ชนิดของเจล แบ่งตามชนิดของตัวกลางของเหลวที่ใช้</u> แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. Hydrogel (Hydrophillic gel)

เจลชนิดนี้นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม มีตัวกลางของเหลวเป็นน้ำ สารก่อเจลที่ใช้ ได้แก่ สารก่อเจลธรรมชาติ เช่น กัม, ทรากาคานท์, คาราจีแนน (carrageenan), เพกติน, ไคโตซาน (chitosan) สารก่อเจลกึ่งสังเคราะห์ ได้แก่ อนุพันธ์ต่างๆ ของเซลลูโลส เช่น คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส, เมทิลเซลลูโลส และสารก่อเจลสังเคราะห์ เช่น คาร์โบเมอร์ (carbomer)

เจลชนิดนี้นอกจากจะประกอบได้ด้วยสารก่อเจลและน้ำ ยังอาจเติมสารอื่นๆ เพื่อให้เจลมีคุณสมบัติตามต้องการ เช่น

- สารเก็บความชื้นหรือน้ำ เพื่อป้องกันน้ำระเหยเร็วเกินไป เช่น โพรพิลีนกลัยคอล กลีเซอรีน
- สารเพิ่มความคงตัวในตำรับ เช่น สารต้านออกซิเดชัน สารจับโลหะหนัก สารกันเสีย เป็นต้น

2. Oleogels (Hydrophobic gel)

เจลชนิดนี้ประกอบด้วย colloidal silica หรือ metallic soap กับตัวกลางของเหลวที่ไม่ชอบน้ำ เช่น น้ำมันแร่ ตัวอย่างของเจลชนิดนี้ เช่น Plastibase ซึ่งเป็น polyethylene ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ กระจายในน้ำมันแร่ และ aluminium stearate ร่วมกับน้ำมันแร่ เป็นต้น

ยาน้ำใส (solution) [56, 59, 62]

เป็นยาเตรียมในรูปแบบของเหลวที่มีส่วนผสมของสารตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โดยมีสารที่เป็นผงยาหรือของแข็งซึ่งมีขนาดอนุภาคเพียงโมเลกุลเล็กๆ ละลายในตัวทำละลาย (solvent) หรือส่วนผสมของตัวทำละลาย ประกอบด้วยตัวทำละลายมากกว่า 1 ชนิด ตัวทำละลายตัวที่ 2 หรือ 3 เรียกว่า ตัวทำละลายร่วม (cosolvents) โดยละลายมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน

<u>ระบบตัวทำละลายร่วม</u> (Cosolvent system)

ยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา สามารถใช้ระบบตัวทำละลายร่วมที่ประกอบไปด้วยตัวทำละลายมากกว่า 1 ชนิดเข้ามาช่วยในการละลายยาได้ ซึ่งมักใช้สารที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ที่เข้ากับน้ำได้ สามารถเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย หรือ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

สามารถเพิ่มความคงตัวทางเคมีของยาได้ ข้อดีของระบบตัวทำละลายร่วม คือ ผลต่ออัตราเร็วและลำดับในการเกิดปฏิกิริยาการสลายตัวของยาลดลง ยาคงตัวมากขึ้น แต่มีข้อจำกัด คือ ต้องไม่ก่อให้เกิดพิษ การระคายเคืองหรือการแพ้ มีความสามารถเข้ากันได้ (compatability) และต้องมีความคงตัวทั้งทางกายภาพและทางเคมี

<u>ตัวทำละลายที่นิยมใช้ทางเภสัชกรรม</u> ได้แก่

<u>น้ำ</u> เป็นตัวทำละลายที่นิยมใช้มากที่สุด ราคาถูก หาได้ง่าย น้ำที่ใช้เตรียมต้องเป็นน้ำบริสุทธิ์ (purified water) เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาความไม่เข้ากันของสารเจือปนในน้ำกับสารในยาเตรียม

<u>เอทานอล</u> เป็นตัวทำละลายที่สำคัญรองจากน้ำ ข้อดีของเอทานอล คือ ยาเตรียมที่เตรียมสามารถเก็บไว้ได้นานกว่าการใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย เนื่องจากเอทานอลไม่เกิดการสลายตัวเนื่องจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส และสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ต่างๆ ได้

<u>กลีเซอรีน</u> เป็นตัวทำละลายที่สามารถเข้าได้กับน้ำและแอลกอฮอล์ ในความเข้มข้นสูงจะมีคุณสมบัติเป็นสารกันบูดได้ กลีเซอรีนเป็นของเหลวที่มีลักษณะหนืด จึงช่วยยาเตรียมหนืดติดผิวได้ดีและสะดวกน่าใช้

<u>โพรพิลีนกลัยคอล</u> เป็นตัวทำละลายที่สามารถใช้เป็นตัวทำละลายร่วมแทนกลีเซอรีนได้ เข้าได้กับตัวทำละลายอื่นๆ ได้แก่ น้ำ แอลกอฮอล์ อะซีโตน และคลอโรฟอร์ม ละลายได้ดีในอีเทอร์ แต่ไม่ละลายใน fixed oils สามารถใช้เป็นสารเพิ่มความชุ่มชื้น (humectant), เป็นตัวทำละลาย และเป็น plasticizer นอกจากนี้ยังใช้ยับยั้งการเจริญของเชื้อรา และเป็นสารที่ช่วยให้วิตามินต่างๆ คงตัว

การทดสอบความคงสภาพของยาเตรียม [63-71]

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพ หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้มาตรฐานด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการบำบัดรักษา ตั้งแต่แรกผลิตจนถึงมือผู้ใช้ แต่การที่ผลิตภัณฑ์ยาต่าง ๆ ถูกเก็บรักษาในสภาวะที่ไม่เหมาะสม และผ่านระบบการกระจายผลิตภัณฑ์ยา (Distribution chain) ในสภาวะภูมิอากาศต่างๆ สามารถส่งผลให้เกิดการเสื่อมสลายทั้งทางกายภาพและทางเคมีทำให้ประสิทธิภาพทางการรักษาลดลง และอาจเกิดสารเสื่อมสลายที่เป็นพิษต่อร่างกาย ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับความคงสภาพของยาเป็นสิ่งจำเป็น เนื่องจากยาที่เตรียมขึ้นควรมีความปลอดภัย เข้ามาตรฐาน มีปริมาณของตัวยาในผลิตภัณฑ์สม่ำเสมอตลอดระยะเวลาตามอายุของผลิตภัณฑ์ หากเกิดการสลายตัว สารที่ได้ต้องไม่มีพิษต่อร่างกาย

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ความคงสภาพของยาอาจประเมินได้หลายทาง ดังนี้

1. ความคงสภาพทางกายภาพ หมายถึง ความคงสภาพในลักษณะต่างๆ ที่สัมผัสได้ด้วยประสาทสัมผัส ได้แก่ สี กลิ่น รส ความหนืด ค่าความเป็นกรดด่าง และคุณสมบัติการไหล เป็นต้น

2. ความคงสภาพทางเคมี หมายถึง ความคงสภาพในคุณสมบัติทางเคมีของตัวยาสำคัญ การที่จะทราบได้ว่าเกิดการเสื่อมสลาย ทำได้โดยการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในยาเตรียม

3. ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา หมายถึง ความคงสภาพของวัตถุกันเสียในตำรับ ซึ่งอาจวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางเคมี ยาเตรียมที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบอาจเกิดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ ซึ่งอาจทำให้ตัวยาเสื่อมสลายหรือยาเตรียมแยกชั้นได้ จึงควรมีการเติมสารกันเสียลงในตำรับ ยาเตรียมที่ไม่ใส่วัตถุกันเสียต้องควบคุมปริมาณเชื้อตามระยะเวลา

4. ความคงสภาพทางการรักษา หมายถึง ตัวยายังคงฤทธิ์ทางการรักษาตลอดอายุของยา

5. ความคงสภาพทางด้านความเป็นพิษ หมายถึง ความเป็นพิษไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตลอดอายุของยา

<u>วิธีทดสอบความคงสภาพ</u>

วิธีวิเคราะห์ความคงสภาพของตัวยา คือ การทดสอบความคงสภาพในสภาวะแบบเร่ง แล้วนำมาวิเคราะห์ความเข้มข้นของตัวยาที่เหลือในระยะเวลาต่างๆ เช่น 2, 4, 6, 8, 10, 12 สัปดาห์ เป็นต้น จากนั้นนำค่าที่ได้มาคำนวณหา shelf life (expiration dating period) คือ ช่วงเวลาคาดการณ์ว่าผลิตภัณฑ์จะยังคงสภาพตามข้อกำหนดมาตรฐานเมื่อเก็บตามสภาวะที่ระบุ หรือคำนวณหาระยะเวลาที่มีการสลายตัวของยาร้อยละ 10 โดยใช้สมการของ Arrhenius

การทดสอบแบบเร่ง (Accelerated testing) หมายถึง การศึกษาในสภาวะที่จะเร่งให้เกิดปฏิกิริยาการสลายตัวหรือการเปลี่ยนแปลงทางเคมีหรือฟิสิกส์ของตัวยาหรือผลิตภัณฑ์ยา โดยการเก็บตัวอย่างที่ต้องการทดสอบในสภาวะที่รุนแรงมากกว่าความเป็นจริง ข้อมูลที่ได้เมื่อพิจารณาประกอบกับข้อมูลการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวจะใช้ประเมินระยะเวลาของการสิ้นอายุการใช้ของยาโดยประมาณ ข้อมูลการทดสอบแบบเร่งยังใช้ประเมินผลกระทบในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงช่วงสั้นๆ ของสภาวะการเก็บที่แตกต่างจากการเก็บปกติ เช่น การขนส่ง การทดสอบความคงสภาพแบบเร่งทำได้หลายวิธีได้แก่

1. เก็บที่อุณหภูมิ 40 °ซ ± 2 °ซ ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์(RH) 75% ± 5% เป็นเวลา 6 เดือน ทำการทดสอบที่เดือน 0, 1, 3 และ 6

2. เก็บที่อุณหภูมิ 45 °ซ ± 2 °ซ ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ 75% ± 5% เป็นเวลา 4 เดือน ทำการทดสอบที่เดือน 0, 1, 2, 3 และ 4

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

3. เก็บที่อุณหภูมิ 50 °ซ ± 2 °ซ ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ 75% ± 5% เป็นเวลา 3 เดือน ทำการทดสอบที่เดือน 0, 1, 2 และ 3

ทั้งสามวิธีข้างต้นเทียบได้กับการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ปี

4. ทำ Freeze-thaw cycle หรือ Heating-cooling cycle จำนวน 6-8 รอบโดยใน 1 รอบจะเก็บระหว่างอุณหภูมิ 4 °ซ และ 45 °ซ แต่ละอุณหภูมิใช้เวลาไม่น้อยกว่า 48 ชั่วโมง ทำการทดสอบที่จุดเริ่มต้นและจุดสุดท้าย

5. การปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็ว 3750 rpm รัศมี 10 ซม. นาน 5 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งเทียบได้กับการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ปี

6. การเขย่าในอัตรา 60 ครั้งต่อนาทีที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง

โดยหลักการ การทดสอบความคงสภาพของยาแบบระยะยาว (long term testing) หมายถึง การศึกษาความคงสภาพที่สภาวะการเก็บยาตามที่แจ้งบนฉลาก หากฉลากไม่แจ้งสภาวะการเก็บให้เก็บตามภูมิอากาศของประเทศนั้น เช่น กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2547 กำหนดสภาวะการทดสอบแบบระยะยาวเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา เก็บที่ อุณหภูมิ 30 °ซ ± 2 °ซ ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ 75% ± 5% เป็นเวลา 6 เดือน (สำหรับยารูปแบบทั่วไป) หรือ อุณหภูมิ 25 °ซ ± 2 °ซ ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ 60% ± 5% เป็นเวลา 12 เดือน (สำหรับยาใหม่ หรือ ยารูปแบบพิเศษ)

การทดสอบการระคายเคืองผิวหนัง (primary dermal irritation test) [72]

การทดสอบการระคายเคืองของผลิตภัณฑ์ใหม่หรือสารใหม่ ถือว่าเป็นการทดสอบที่สำคัญและจำเป็นที่จะต้องกระทำเพื่อป้องกันการเกิดอันตรายต่อผู้ใช้ ผู้ผลิตจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ส่วนประกอบที่อาจจะไม่ปลอดภัยต่อร่างกาย โดยใช้วัตถุดิบที่มีคุณภาพดีที่สุด และถ้ามีการใช้วัตถุดิบที่ค้นพบใหม่จะต้องทำการศึกษาให้ละเอียดก่อนนำมาผสมในผลิตภัณฑ์ว่ามีหลักฐานการทดลองว่าปลอดภัยต่อการใช้ ซึ่งในการทดสอบการระคายเคืองเบื้องต้นของสารจะทำในสัตว์ทดลองก่อนที่จะทำการทดสอบการระคายเคืองจริงในคน (อาสาสมัคร) สัตว์ทดลองที่นิยมใช้คือ กระต่ายสีขาว (albino rabbit) เพราะว่ากระต่ายค่อนข้างไวต่อการกระตุ้น มีขนาดพอเหมาะสะดวกต่อการหยิบจับ มีรูปแบบของการตอบสนองคล้ายคลึงกันในแต่ละครั้งที่ทดสอบ และมีประวัติการการทดสอบค่อนข้างมาก นอกจากนี้ยังสามารถใช้สัตว์ทดลองอื่น เช่น หนูตะเภา หนูขาว หรือ เซลล์เพาะเลี้ยง มาใช้ทดสอบการระคายเคืองเบื้องต้นได้

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อเตรียมและประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เจล และยาน้ำใสจากสารสกัดพืชสมุนไพรต่อเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุการเกิดสิว

2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการเกิดสิวระหว่างผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นกับผลิตภัณฑ์รูปแบบคล้ายกันที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

3. ทดสอบการระคายเคืองผิวหนังเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้น

4. ทดสอบความพึงพอใจของผลิตภัณฑ์ในอาสาสมัคร

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved