

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อเรื้อรังมีการระบาดแพร่หลายทั่วโลก และยังเป็นหนึ่งในศัตรูสำคัญที่ทำให้เสียชีวิตของมนุษยชาติมากที่สุดโรคหนึ่งมาตั้งแต่สมัยดึกดำบรรพ์ ในระยะเวลา 40 ปีที่ผ่านมา ปัญหาวัณโรคได้ลดลงและดูเหมือนจะถูกกำจัดหมดสิ้นไปในบรรดาประเทศอุตสาหกรรม แต่ยังคงมีอยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ตรงกันข้ามในทศวรรษที่ผ่านมาวัณโรคกลับแพร่ระบาดมากขึ้น ทั้งในสหรัฐอเมริกาและประเทศอุตสาหกรรมอื่นๆตลอดจนประเทศที่กำลังพัฒนาทั่วโลก ประชากรโลกถึงหนึ่งในสามหรือประมาณ 1,900 ล้านคนติดเชื้อวัณโรค และพบว่าทุกๆปีมีผู้ป่วยวัณโรคกรณีใหม่ๆเพิ่มขึ้นถึง 95% ในประเทศกำลังพัฒนา โดยผู้ป่วยวัณโรคใหม่อุบัติขึ้น 7-8 ล้านคน เสียชีวิตรวม 2-3 ล้านคนต่อปีซึ่งสูงกว่าการระบาดใหญ่ในอดีต (Tripathi *et al.*, 2005) โดยส่วนใหญ่เนื่องมาจากการระบาดของการติดเชื้อเอชไอวีและความชุกของสายพันธุ์ที่ดื้อยา (MDR) อันเนื่องมาจากได้รับการรักษาไม่ต่อเนื่องหรือเพียงบางส่วน คาดว่า พ.ศ. 2563 จะมีผู้ติดเชื้อวัณโรคเพิ่มเกือบ 1 พันล้านคนและมีผู้เสียชีวิตประมาณ 70 ล้านคน องค์การอนามัยโลกจัดอันดับประเทศไทยอยู่เป็นลำดับที่ 17 จากกลุ่ม 22 ประเทศที่มีปัญหาด้านวัณโรค 3 อันดับแรก ได้แก่ อินเดีย จีน และอินโดนีเซีย ดังนั้นจึงต้องเร่งที่จะพัฒนายาใหม่ๆที่มีประสิทธิภาพในการต้านวัณโรค โดยเฉพาะสายพันธุ์ดื้อยาเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นที่กังวลกันอย่างมากกับปัญหาโรควัณโรคในปัจจุบัน ซึ่งได้กลายเป็นภัยคุกคามต่อการควบคุมวัณโรคมากกว่า 10 ปีที่ผ่านมา

วัณโรคเกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิด *Mycobacterium* หลายสายพันธุ์ (รวมถึง *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. Africanum*, *M. microti*, *M. avium*) ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่เติบโตภายในเซลล์ (intracellular) เป็นแบคทีเรียแกรมบวก มีรูปร่างแบบแท่ง (rod-shape) ไม่เคลื่อนไหวและเป็นแบคทีเรียที่เจริญได้ในที่มีอากาศ (Chakraborty, 2004) เชื้อวัณโรคเป็นเชื้อที่ทนทานต่อสภาวะแวดล้อมแบบปิดที่มีความชื้น สามารถดำรงชีพได้หลายวัน จะตายเมื่อโดนแสงแดด แม้ว่าวัณโรคจะไม่มีอาการเฉียบพลันเช่นเดียวกับ โรคซาร์ส โรคไข้หวัดนก ฯลฯ แต่ผู้ที่ได้รับเชื้อจะไม่รู้ตัว เพราะภูมิคุ้มกันในร่างกายจะกดเชื้อโรคไว้ที่ต่อมน้ำเหลือง ในขณะที่เดียวกันก็จะแพร่เชื้อด้วยการไอจาม นำเสมหะที่เป็นเชื้อโรคสู่ผู้อื่นมีเพียง 10% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเหล่านี้ที่จะป่วยเป็นวัณโรค อัตราการเกิดวัณโรคกรณีใหม่ๆเกิดขึ้นอย่างกว้างขวาง เห็นได้ชัดจากระบบการดูแลสุขภาพที่แตกต่างกันในแต่ละประเทศ อาการทางคลินิกของโรควัณโรค ได้แก่ อาการเจ็บหน้าอก, ไอเป็นเลือด ไอแห้งๆแบบมีเสมหะ และไอเป็นเวลานานกว่าสามสัปดาห์ ส่วนของอาการทาง Systemic symptoms ได้แก่ มีไข้ หนาวสั่น เหงื่อออกกลางคืน เบื่ออาหารและสูญเสียน้ำหนัก (Duncan & Barry, 2004) การรักษาวัณโรคในปัจจุบันเป็นการจัดยาปฏิชีวนะ 4 ชนิดให้รับประทานประจำทุกวันเป็นระยะเวลาหกเดือนหรือมากกว่า ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีวินัยในการกินยาจะทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาก่อนข้างสูง (เช่น ส่งผลกระทบต่อระบบการได้ยิน (ototoxicity) และเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity)) และระยะเวลา

การรักษาที่ชะงักงัน หรืออาจส่งผลให้เกิดการดื้อยาได้ (Aagaard *et al.*, 2009) เชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ *M. tuberculosis* ไม่เพียงจะทนทานต่อยาที่ใช้รักษาในขั้นแรก ได้แก่ isoniazid และ rifampicin แต่ยังเพิ่มการทนทานต่อยาที่ใช้ในการรักษาขั้นที่สองมากขึ้นอีกด้วย ยาที่ใช้รักษาวัณโรคเกือบทั้งหมดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันซึ่งก่อให้เกิดผลข้างเคียงกับชีวิตของมนุษย์ อีกทั้งในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาการพัฒนาวิทยาใหม่ต้องใช้ค่าใช้จ่ายสูง รวมกับการลดลงของบริษัทผลิตยาที่จะใช้โปรแกรมการค้นหายาสำหรับวัณโรค จึงเป็นผลให้ยาที่ใช้รักษาเชื้อวัณโรคใหม่ๆ เข้าสู่ตลาดน้อย

จากปัญหาของโรควัณโรคที่เป็นในปัจจุบันแสดงให้เห็นชัดถึงความต้องการยาใหม่ที่ดีกว่าเดิม โดยทั่วไปมี 5 เหตุผลที่ต้องการยาใหม่สำหรับ TB ได้แก่ (1) เพื่อปรับปรุงการรักษาในปัจจุบันโดยร่นระยะเวลาของการรักษาให้สั้นกว่า 6 เดือนและ/หรือ โดยให้การรักษาต่อเนื่องที่มีระยะห่างกว้างมากขึ้น (2) เพื่อพัฒนาวิธีการรักษาวัณโรคดื้อยา (MDR-TB) และสายพันธุ์ดื้อยา XDR TB ซึ่งเป็นวัณโรคสายพันธุ์ใหม่นี้ยังไม่มีวิธีการรักษาอย่างชัดเจน (3) เพื่อให้การรักษาสำหรับการติดเชื้อวัณโรคแฝง (LTBI) ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ในโปรแกรมที่สามารถดำเนินการปฏิบัติได้ (4) ผลข้างเคียง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งในบางกรณีส่งผลให้ยุติการรักษาไม่ถูกเวลา และ (5) ตั้งแต่ทศวรรษที่ 1960 มีการพัฒนาการรักษาเพียงเล็กน้อยสำหรับการรักษาวัณโรค ถึงแม้ว่าจะมีการค้นพบ streptomycin โดย Selman Waksman อยู่ในปี 1944 (Sánchez & Kouznetsov, 2010) ความรุนแรงของโรควัณโรคที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้นักวิจัยต้องริบเร่งหายาที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อไม่ให้เกิดการดื้อยาและเพื่อนำไปใช้เป็นต้นแบบในการพัฒนาวิทยาใหม่ๆ

งานวิจัยทางด้านการศึกษาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ ของสารเหล่านั้นได้กระทำกันมาอย่างต่อเนื่อง เพื่อค้นหาสารที่จะนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคต่างๆ นักวิจัยทั่วโลกหันมาค้นหาสารจากสิ่งมีชีวิตในทะเลกันมากขึ้นและหนึ่งในนั้นก็พบว่าสัตว์ทะเลประเภทไม่มีกระดูกสันหลัง เช่น ฟองน้ำ tunicate และ หอย เป็นต้น เป็นแหล่งที่มีศักยภาพของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่ anti-inflammatory, antifeedant, antimalarial, cytotoxic, antiviral, antimicrobial/antifungal, enzyme-inhibitory, anti-tuberculosis, immunosuppressive และอีกหลายด้านที่น่าสนใจ (Bergquist, 1979; Sarma *et al.*, 1993; König & Wright, 1998) และมีสารออกฤทธิ์หลายตัวจากฟองน้ำที่อยู่ในขั้นตอนการทดสอบทางคลินิก (ตารางที่ 1) (Hedner 2007)

ตารางที่ 1. ตัวอย่างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่แยกจากฟองน้ำ ที่อยู่ในขั้นตอน preclinical/clinical trials.

Metabolite	Disease area	Source sponge
Halichondrin B	Cancer	<i>Halichondria okadae</i>
KRN7000	Cancer	<i>Agelas mauritianus</i>
LAF389	Cancer	<i>Jaspis digonoxea</i>
Mycaperoxide B	Cancer	<i>Mycale</i> sp.
Laulimalide	Cancer	<i>Cacospongia mycofijiensis</i>
IPL 512.602	Inflammation	<i>Petrosia contignata</i>
IPL 576.092	Inflammation	<i>Petrosia contignata</i>
Manoalide	Inflammation	<i>Luffariella variabilis</i>

ฟองน้ำทะเลเป็นแหล่งของตัวยาใหม่ ที่แสดงบทบาทสำคัญในการรักษาโรคของมนุษย์ เช่น มะเร็งและวัณโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารต้านเชื้อวัณโรคจากฟองน้ำมีรายงานสารประกอบหลายกลุ่มที่มีความโดดเด่น (Nicholas *et al.*, 2003; Mayer & Hamann, 2004, 2005; Souza, 2006). ได้แก่

สารประกอบกลุ่ม terpenoid และอนุพันธ์ : สาร sesterterpene heteronemin, 12-deacetoxyscalarin 19-acetate, heteronemin acetate และ manoalide 25-acetate (Wonganuchitmeta *et al.*, 2004), agelaside F (Mangalindan *et al.*, 2000) เป็นต้น

สารกลุ่มอัลคาลอยด์ : araguspongine C (Orabi *et al.*, 2002), 22-hydroxy-haliclonacyclamine B, haliclonacyclamine A และ B (Arai *et al.*, 2009), ingenamine G (De Oliveira *et al.*, 2004), manadomanzamines A และ B, xestomanzamine A (Peng *et al.*, 2003) เป็นต้น

ที่ผ่านมาผู้วิจัยพบว่าฟองน้ำทะเลแสดงคุณสมบัติที่น่าสนใจในการยับยั้งเชื้อวัณโรค ทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะทำการค้นหาสารประกอบเคมีที่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคจากฟองน้ำทะเล ขณะทำงานวิจัยทางด้านนี้ของไทยยังมีจำนวนไม่มากนัก จากข้อมูลด้านฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรคที่น่าสนใจ รวมถึงความหลากหลายของฟองน้ำที่จะพบได้ในบริเวณอ่าวไทย ผู้วิจัยจึงได้ค้นหาสารต้านวัณโรคจากฟองน้ำในอ่าวไทย เพื่อที่จะนำไปพัฒนาให้เป็นยารักษาโรควัณโรคได้ในอนาคต