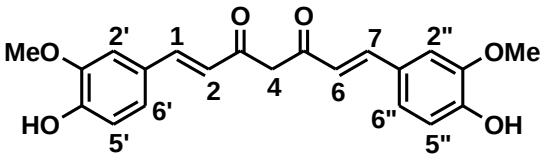
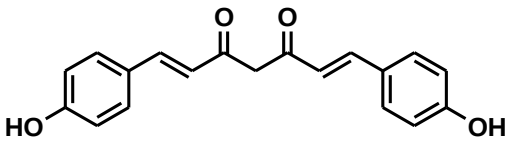
บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความเป็นมา และความสำคัญของปัญหาการวิจัย

เคอร์คิวมินอยด์เป็นสารประกอบหลักสีเหลืองที่สกัดได้จากเหง้าของขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) ซึ่งเป็นสมุนไพรที่นิยมใช้มาตั้งแต่อดีต เช่น ใช้เป็นยาพื้นบ้านรักษาโรค ปวดท้อง ท้องอืด จุกเสียด ผดผื่นคัน สมานแผล ลดการอักเสบ ใช้เป็นสีผสมในอาหาร ใช้เป็นสีย้อม และในปัจจุบันได้มีการนำส่วนสกัดจากขมิ้นชันมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ มากมาย เช่น ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ผลิตภัณฑ์ยาจากสมุนไพร แคปซูลต้านมะเร็ง รักษาอาการจุกเสียด ยาเตรียมในรูปแบบเจลรักษาโรคเรื้อนของสัตว์เลี้ยง เป็นต้น สารเคอร์คิวมินอยด์ที่พบในขมิ้นชันมี 3 ชนิดคือ เคอร์คิวมิน (curcumin, 1) ดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน (demethoxycurcumin, 2) และ บิสดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน (bisdemethoxycurcumin, 3) โครงสร้างดังภาพที่ 1



Curcumin (1) **Demethoxycurcumin (2)**



Bisdemethoxycurcumin (3)

ภาพที่ 1 โครงสร้างสารเคอร์คิวมินอยด์

มีรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ทางชีวภาพของสารเคอร์คิวมินอยด์ที่น่าสนใจ เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์ต้านโปรโตซัว ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และ ฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ จากสรรพคุณของขมิ้นชันและสารสกัดเคอร์คิวมินอยด์ ที่มีประโยชน์หลากหลายเหล่านี้ จึงเป็นเหตุให้นักวิจัยทั้งในประเทศและต่างประเทศให้ความสนใจในการนำสารเคอร์คิวมินอยด์มาศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ และทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีอย่างกว้างขวางและเพิ่มมากขึ้น

จุลินทรีย์มีทั้งชนิดที่เป็นประโยชน์ เช่น ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร ด้านการเกษตรควบคุมโรคพืช และจุลินทรีย์ชนิดที่ก่อให้เกิดโรค เช่น เมื่อปลายปี ค.ศ. 1950 เชื้อ *Staphylococcus aureus* ได้ก่อให้เกิดโรคกับมนุษย์เป็นจำนวนมาก และเชื้อเกิดการดื้อต่อยาเพนิซิลิน (penicillin) ทำให้ผู้ที่ได้รับ

เชื้อนี้เสียชีวิตในที่สุด ปัจจุบันจุลินทรีย์เกิดการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญมาก และพบอย่างกว้างขวางแล้วทั่วโลก (Guzeldemirci และคณะ. 2010) จึงมีการค้นหายาปฏิชีวนะขึ้นมาใหม่อยู่เรื่อย ๆ แต่การระบาดของโรคก็เพิ่มมากขึ้นเช่นกัน อีกทั้งยาบางชนิดยังแสดงผลข้างเคียง (side effects) ต่อผู้ป่วยด้วย เช่น Amphotericin B ซึ่งเป็นยาต้านเชื้อราได้หลายชนิดแต่มีความเป็นพิษต่อไตทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง (Barret. 2002) ดังนั้นจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องเร่งหายาชนิดใหม่ที่มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างไปจากเดิมที่มีรายงานแล้ว ให้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคและมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

สมุนไพรขมิ้นชันมีการใช้รักษาโรคผดผื่นคัน รักษาแผลในกระเพาะอาหารที่มีสาเหตุจากเชื้อจุลินทรีย์มาตั้งแต่โบราณ และยังไม่มีการรายงานถึงความเป็นพิษต่อผู้บริโภค จากการทดสอบฤทธิ์เบื้องต้นของสารเคอร์คิวมินอยด์พบว่าแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งจุลินทรีย์ได้ในระดับที่ต่ำ และจากรายงานส่วนใหญ่เป็นการนำเอาเฉพาะเคอร์คิวมินเท่านั้นมาปรับเปลี่ยนโครงสร้างและศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ ส่วนสารดีเมทอกซีเคอร์คิวมินและบิสดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน ยังมีการนำมาศึกษาในจำนวนน้อย เพราะฉะนั้นงานวิจัยนี้จึงสนใจนำสารเคอร์คิวมินอยด์ทั้งสามชนิดมาปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมี ให้เป็นแอนาลอกต่าง ๆ เพื่อพัฒนาและปรับปรุงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาตินี้ให้มีประสิทธิภาพในการต้านจุลินทรีย์ในระดับที่สูงขึ้น และพัฒนาไปเป็นยารักษาโรคในอนาคตต่อไป

1.2 **วัตถุประสงค์ของการวิจัย**

1. ทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารเคอร์คิวมินอยด์จากธรรมชาติให้เป็น แอนาลอกต่าง ๆ
2. ศึกษาฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ของสารเคอร์คิวมินอยด์และแอนาลอกต่าง ๆ ที่สังเคราะห์ได้

1.3 **ขอบเขตของการวิจัย**

ศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารเคอร์คิวมินอยด์โดยวิธีทางเคมี และหาฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ของสารเคอร์คิวมินอยด์และแอนาลอกต่าง ๆ ที่สังเคราะห์ได้

1.4 **นิยามศัพท์เฉพาะ**

เคอร์คิวมินอยด์ (Curcuminoid) เป็นสารประกอบหลักที่พบในเหง้าของพืชขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) มีสีเหลือง-ส้ม ซึ่งประกอบไปด้วยสาร เคอร์คิวมิน ดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน และบิสดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน

การปรับเปลี่ยนโครงสร้าง (Structural modification) คือการเปลี่ยนแปลงบางตำแหน่งในโครงสร้างโมเลกุลของสารประกอบทางเคมีจากหมู่หนึ่งให้เป็นอีกหมู่หนึ่งโดยใช้วิธีทางเคมีหรือวิธีการอื่น ๆ

จุลินทรีย์ (Microorganism) เป็นสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าจึงจำเป็นต้องใช้กล้องจุลทรรศน์ ได้แก่ แบคทีเรีย รา และยีสต์ เป็นต้น

ฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ (Antimicrobial activity) คือฤทธิ์ของสารที่สามารถฆ่าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ เช่น แบคทีเรีย รา หรือ โปรโตซัว

แอนาลอก (Analogues) เป็นสารที่ได้จากการปรับเปลี่ยนสารตั้งต้น (ในที่นี้คือเคอร์คิวมินอยด์ทั้ง 3 ชนิด) ให้เป็นสารที่มีหมู่ฟังก์ชันและ/หรือโครงสร้างบางส่วนแตกต่างไป เช่น เป็น demethyl analogues เป็นแอนาลอกสายโซ่ยาว หรือมีหมู่ที่มีขั้วมากขึ้น หรือมีวงเฮตเทอโรไซคลิก เป็นต้น

1.5 **สมมติฐานของการวิจัย**

แอนาลอกของเคอร์คิวมินอยด์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพได้หลากหลายและแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งจุลินทรีย์ในระดับที่สูงขึ้นมากกว่าสารเคอร์คิวมินอยด์เริ่มต้นจากธรรมชาติ

1.6 **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ** (Expected Benefits)

1. ได้ทราบวิธีในการสังเคราะห์ทางเคมี แอนาลอกของเคอร์คิวมินอยด์
2. ได้ทราบฤทธิ์ทางชีวภาพของเคอร์คิวมินอยด์และแอนาลอกที่สังเคราะห์ได้
3. ได้ความรู้พื้นฐานที่จะนำสารออกฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ไปพัฒนาเป็นยารักษาโรคในอนาคต
4. แอนาลอกของเคอร์คิวมินอยด์ที่สังเคราะห์ได้สามารถนำไปทดสอบฤทธิ์อื่น ๆ ได้