

ฤทธิ์ต้านแคนดิดา อัลบิแคนส์ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก

ลัดดาวัลย์ ยืนยาว¹, สุภัตสร วันสุทะ¹

¹สาขาการแพทย์แผนไทย มหาวิทยาลัยราชภัฏอุดรธานี

ผู้พิมพ์ที่ให้การติดต่อ E-mail: Laddawan.yu.59@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

จุลินทรีย์โพรไบโอติกเป็นที่รู้จักกันดีว่ามีประโยชน์ต่อสุขภาพอย่างมากมาย ซึ่งโพรไบโอติกส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในลำไส้ที่มีความสำคัญต่อร่างกาย เช่น ผลิตสารต่าง ๆ และป้องกันการติดเชื้อก่อโรคในลำไส้ รายงานนี้จึงมีความสนใจที่จะทบทวนเกี่ยวกับโพรไบโอติกที่มีคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระและการส่งเสริมสุขภาพ ซึ่งการบริโภคโพรไบโอติกอาจลดความเสียหายจากการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ โดยภาวะความเครียดออกซิเดชันเป็นสาเหตุของโรคเรื้อรังต่าง ๆ ของมนุษย์ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระที่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยได้มีการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นว่าโพรไบโอติกมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ ดังนั้น การศึกษาเกี่ยวกับสารต้านอนุมูลอิสระที่ได้จากธรรมชาติและมีความปลอดภัยเพื่อทดแทนสารต้านอนุมูลอิสระที่ได้จากการสังเคราะห์จึงได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก ซึ่งในรายงานนี้ได้ทบทวนเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระและกลไกต้านอนุมูลอิสระของโพรไบโอติกเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระของจุลินทรีย์โพรไบโอติกต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ : โพรไบโอติก, แคนดิดา อัลบิแคนส์, Candidiasis

Anti-*Candida albicans* of Probiotic

Laddawan Yuenyaow¹, Supasson Wansutha¹

¹ Division of Thai Traditional Medicine, Udonthani Ratchaphat University

Corresponding Author E-mail: Laddawan.yu.59@ubu.ac.th

Abstract

Candida albicans is the most common opportunistic pathogen. Which causes candidiasis infection, commoning found in patients with viral infection human immunodeficiency virus (HIV), Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), patients receiving medication antibiotic, patients who underwent surgery and patients undergoing chemotherapy. These patients may experience oral infections that may spread into the blood stream affecting the functioning of the brain, bones and respiratory system. In addition, *C. albicans* also have resistance to antifungal drugs. Which makes it difficult to treat infections from *C. albicans*. However, the best way to control resistance is to choose the appropriate antimicrobial drug. Including finding new ways to treat infectious diseases such as the use of probiotics to inhibit pathogenic microorganisms. We collect the efficacy of probiotics on inhibition of growth and biofilm formation of *C. albicans in vitro* and *in vivo*. To be a guideline for the study, research and development of bioactive compounds to replace the use of synthetic chemicals or further development into probiotic products for the prevention and treatment of Candida in the future.

Keyword: Probiotics, Anti-*Candida albicans*, Candidiasis

บทนำ

C. albicans ทำให้เกิดภาวะการติดเชื้อ candidiasis ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด และผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งภาวะ candidiasis ที่มีสาเหตุเนื่องจาก *C. albicans*⁽¹⁾ ส่วนใหญ่จะพบการติดเชื้อที่บริเวณช่องปาก⁽²⁾ และสามารถแพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือด ส่งผลต่อการทำงานของระบบสมอง ระบบกระดูก และระบบหายใจ เป็นต้น⁽³⁾ ในปี ค.ศ. 2016 ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมีย้อนดูการรายงานการดื้อยาของเชื้อรา *C. albicans*⁽⁴⁾ โดยเฉพาะการดื้อยาในกลุ่ม azoles, echinocandins และ amphotericin B⁽⁵⁾ ในอนาคตอาจพบการรายงานเกี่ยวกับปัญหาการดื้อยาต้านเชื้อราเพิ่มสูงขึ้นที่จะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาภาวะ candidiasis⁽⁶⁾ แม้จะมีการพัฒนายาใหม่ชนิดต่าง ๆ เพื่อใช้ในการรักษาโรค แต่มีรายงานการดื้อยาของ *C. albicans* ทำให้มีความจำเป็นต้องศึกษาวิจัยเพื่อคิดค้นและพัฒนายาต้านเชื้อราชนิดใหม่ในการรักษา อย่างไรก็ตามวิธีควบคุมการดื้อยาที่ดีที่สุดคือการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม รวมทั้งการหาทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคติดเชื้อ เช่น การใช้โพรไบโอติกที่สามารถสร้างสารต้านจุลชีพ⁽⁷⁾ ดังนั้นบทความฉบับนี้จึงมุ่งเน้นในการรวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับคุณสมบัติการยับยั้ง *C. albicans* ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก เพื่อเป็นแนวทางในการนำไปศึกษาวิจัยและพัฒนาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพทดแทนการใช้สารเคมีสังเคราะห์และยาปฏิชีวนะหรือการพัฒนาต่อยอดเป็นผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกเพื่อการต้านเชื้อราแคนดิดาในอนาคตต่อไป

2. แคนดิดา อัลบิแคนส์ (*C. albicans*)

C. albicans เป็นเชื้อราประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหาร และเยื่อต่าง ๆ ของมนุษย์⁽⁸⁾ ส่วน *Candida* spp. ชนิดอื่น ๆ มักจะพบตามผิวหนังของมนุษย์ โดยเฉพาะบริเวณระหว่างนิ้วเท้า ใต้เล็บเท้า สะดือ อย่างไรก็ตาม เชื้อนี้ไม่สามารถเจริญอยู่ในธรรมชาติได้ โดยจำนวนเชื้อที่อยู่ในช่องปากจะมากขึ้นถ้าไม่รักษาความสะอาดในช่องปาก ส่วนเชื้อที่อยู่ในลำไส้ขึ้นอยู่กับจุลินทรีย์ชนิดอื่นที่คอยแย่งอาหารหรือปล่อยสารยับยั้งต่าง ๆ ออกมา ทำให้ *C. albicans* ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้⁽⁸⁾

2.1 โรคติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก (Candidiasis of oral cavity)

ภายในช่องปากมีสภาพเปียกชื้นและเป็นแหล่งรวมของจุลินทรีย์หลายชนิด เมื่อเนื้อเยื่อภายในช่องปากมีภูมิคุ้มกันต่ำลง เชื้อต่าง ๆ โดยเฉพาะ *C. albicans* จะสามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้เป็นจำนวนมาก ลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อแคนดิดาในปากมีหลายแบบที่พบบ่อย คือ ฝ้าขาว (oral thrush) มักพบในทารก เนื่องจากภูมิคุ้มกันต่อเชื้อยังไม่เพียงพอ โดยอาจติดเชื้อจากหัวนม ขวดนม และน้ำนมที่ใช้เลี้ยงทารก ติดเชื้อจากช่องคลอดมารดาที่เป็นโรคตกขาวจากเชื้อแคนดิดา นอกจากนี้ยังพบในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยาจำพวกสเตียรอยด์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะแบบออกฤทธิ์กว้าง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) เป็นต้น⁽⁹⁾ ลักษณะอาการของโรคคือ เป็นแผ่นฝ้าสีขาวหนาพองประมาณบริเวณกระพุ้งแก้ม ลิ้น เหงือก เพดานปาก ตลอดจนทอนซิล ลักษณะจะอ่อนนุ่มคล้ายฝ้าน้ำนม ขูดออกได้ง่ายโดยเลือดไม่ออก อีกแบบหนึ่งคือ

ปากนกกระจอก (angular cheilitis) ผิวหนังตรงมุมปากที่เป็นโรคข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้ง 2 ข้าง มีลักษณะเปื่อยยุ่ย เป็นคราบสีขาวและเห็นรอยปริ อาจพบน้ำเหลืองจับเป็นสะเก็ดสีเหลืองอยู่ที่ขอบ ในสภาวะที่ภูมิต้านทานต่ำมาก ๆ อาจกลายเป็น candida granuloma ได้ คือ มีลักษณะเป็นก้อนนูนแข็งสีแดง มีสะเก็ดสีเหลืองปกคลุมผู้ที่ใส่ฟันปลอม อาจทำให้เกิดแผลขึ้นก่อนแล้วเชื้อแคนดิดาที่มีอยู่ในช่องปากจะลุกลามก่อโรคขึ้น เรียกว่า denture stomatitis มีการอักเสบของเนื้อเยื่อชั้นใต้เยื่อบุเกิดแผลอักเสบเรื้อรังที่รอยต่อของเหงือกกับฟันปลอม⁽⁹⁾

2.2 โรคติดเชื้อแคนดิดาบริเวณผิวหนัง (Cutaneous candidiasis)

บริเวณรอยพับ เช่น ขาหนีบ รักแร้ ซอกนิ้วมือ นิ้วเท้า โดยเฉพาะในเด็ก คนอ้วน ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์จะติดเชื้อแคนดิดาได้ง่าย นอกจากนั้นมักพบการติดเชื้อแคนดิดาในเล็บมือ เล็บเท้า ลักษณะทางคลินิกจะเห็นเป็นตุ่มอักเสบสีแดงบริเวณผิวหนังที่ติดเชื้อ ต่อมาตุ่มเหล่านี้จะกลายเป็นหนองและแตกออกเป็นแผล ตื้น ๆ และมีฝ้าขาวของผิวหนังที่ตายติดอยู่ ตุ่มเหล่านี้จะขยายตัวรวมกันเป็นแผ่นฝ้าขนาดใหญ่ มีอาการคันและแสบ ในผู้ป่วยที่เป็นอยู่นานแผ่นฝ้าจะค่อย ๆ จางหายไปเอง แต่ผิวหนังบริเวณที่เป็นโรคจะหนาขึ้นมีสีคล้ำพบรอยปริปรากฏอยู่ตรงซอกหลังรอยพับ ลักษณะของโรคชนิดนี้เรียกว่า candida intertrigo ในกรณีเป็นที่เล็บ เนื้อข้างเล็บจะบวมแดง มีอาการอักเสบร่วมด้วยต่างจากโรคกลากที่เล็บ ซึ่งจะพบโรคที่เล็บเท่านั้น เล็บที่เกิดโรคมักมีสีเหลือง ผิวของแผ่นเล็บจะกลายเป็นระลอกคลื่นในแนวขวาง⁽⁹⁾

2.3 โรคติดเชื้อแคนดิดาบริเวณผิวหนังและเยื่อเมือกเรื้อรัง (Chronic mucocutaneous)

มักเกิดที่ผิวหนังชั้นนอกสุดและเยื่อเมือกเท่านั้น และพบที่ผิวหนังรอยพับในผู้ป่วยบางรายที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ เช่น โรคต่อมไร้ท่อ เชื้อแคนดิดาจะลุกลามไปได้ทั่วร่างกาย เช่น ลำตัว ศีรษะ ปาก ซอกปาก ลิ้น อวัยวะเพศ และเล็บ ซึ่งพบได้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปี และในผู้ป่วยบางรายโรคมีอาการรุนแรงมากจนทำให้เสียชีวิต ได้เริ่มแรกลักษณะทางคลินิกจะเป็นตุ่มน้ำหนองเม็ดเล็ก ๆ สีแดงเกิดขึ้นหลายตุ่มรวมกันเป็นกลุ่ม มีอาการเจ็บ ๆ คัน ๆ ต่อมาตุ่มเหล่านี้จะแตกออกแล้วรวมกันเป็นแผ่นฝ้าปนกับสะเก็ดสีเหลือง ผิวหนังรอบ ๆ แผ่นฝ้าจะมีอาการอักเสบ และค่อย ๆ ขยายตัวออกไปโดยรอบ เกิดโรคขนาดเล็กขึ้นที่ขอบเดิมของผิวหนังยกตัวเป็นแผ่นแข็งนูนขึ้น และมีสะเก็ดสีเหลืองปิดอยู่คล้ายเปลือกเรียกว่า Crusty granuloma ถ้าโรคนี้เกิดที่หนังศีรษะสามารถทำให้ผมร่วงได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีไข้ เบื่ออาหาร ผอมแห้ง มีอาการขาดอาหารและโลหิตจาง ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลืองขยายใหญ่ เม็ดเลือดขาวมีจำนวนสูงขึ้น เป็นต้น⁽⁹⁾

2.4 โรคติดเชื้อแคนดิดาบริเวณอวัยวะเพศ (Candidiasis of the genitalia)

ในผู้หญิงเรียกว่าการเกิดตกขาวซึ่งเกิดจากเชื้อแคนดิดา (vaginal thrush) พบได้บ่อยและมีอาการคันรุนแรง มีสาเหตุหลายประการ เช่น การมีครรภ์ การมีเพศสัมพันธ์ จะมีลักษณะเป็นเมือกข้นสีขาว มีกลิ่นเปรี้ยวภายในช่องคลอด เยื่อผิวหนังช่องคลอดมีลักษณะเป็นฝ้าสีขาว บางครั้งลุกลามบริเวณอื่นได้เช่นขาหนีบและทวารหนัก ผู้ชายที่ติดเชื้อแคนดิดาเรียกว่า Candida balanitis เริ่มแรกพบจุดสีแดงขนาดเล็กที่ปลายองคชาติ ต่อมาตุ่มแดงจะแตกออกแล้วกลายเป็นฝ้าสีขาวอยู่เต็มผิวหนังบริเวณที่เป็นโรค เมื่อฝ้าเหล่านี้หลุดออกไปผิวหนังจะมีสีแดงสดและมีอาการแสบคัน⁽⁹⁾

2.5 การติดเชื้อแคนดิดาในระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย (Systemic candidiasis)

ในสภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยโรคมะเร็ง อาจเกิดโรคติดเชื้อแคนดิดาได้ และอาจเกิดร่วมกับโรคอื่น ๆ ระบบอวัยวะต่าง ๆ ที่มักเกิดการติดเชื้อแคนดิดา ได้แก่ 1) ระบบทางเดินปัสสาวะ พบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยติดเชื้อแคนดิดาตามระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย มักพบในผู้ป่วยที่ใช้สายสวนท่อปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ แล้วเชื้อลุกลามขึ้นไปก่อโรคที่ไตบางรายเชื้อกระจายไปตามหลอดเลือดทำให้มีอาการไข้และหนาวสั่น 2) ระบบหัวใจ เกิดการอักเสบที่กล้ามเนื้อหัวใจ ผนังหรือเยื่อหุ้มหัวใจ มีอาการคล้ายกับที่เกิดจากแบคทีเรีย เช่น มีไข้ เสียงหัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจล้มเหลว ม้ามโต มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ โดยเฉพาะการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยที่มีสายสวนหรือได้รับน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน ผู้ป่วยติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3) ระบบประสาท อาจก่อให้เกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เกิดฝี ขนาดต่าง ๆ ขึ้นในสมอง ซึ่งเกิดจากการกระจายของเชื้อตามหลอดเลือดหรือเชื้อเข้าโดยตรง เช่น ในการเจาะหลังหรือได้รับการผ่าตัดระบบประสาท⁽⁹⁾

2.6 การสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans*

C. albicans สามารถสร้างไบโอฟิล์ม โดยไปยึดเกาะกับผิวพื้นหรือเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) ระยะการสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans* ประกอบด้วย 4 ระยะ คือ 1) ระยะยึดเกาะ (adhesion) เป็นระยะที่เซลล์อิสระยึดเกาะกับพื้นผิวต่าง ๆ ทั้งสิ่งมีชีวิตและไม่มีชีวิต เช่น พื้นผิวหนังของมนุษย์ สายสวนปัสสาวะที่ใช้ในทางการแพทย์ เป็นต้น 2) ระยะเริ่มตั้งรกราก (initial colonization) เป็นระยะที่เซลล์เริ่มมีการสร้างไบโอฟิล์ม ซึ่งจะเพิ่มจำนวนเซลล์ เกิดการรวมกันของเซลล์ และเริ่มสร้างเส้นใย 3) ระยะการเจริญเติบโตเต็มที่ (maturation) เป็นระยะที่เซลล์และเส้นใยเจริญเต็มที่และถูกห่อหุ้มด้วย แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix) ซึ่งทำให้ไบโอฟิล์มมีโครงสร้างที่แข็งแรงและช่วยป้องกันการทำลายจากสารเคมี 4) ระยะการแพร่กระจาย (dispersion) เป็นระยะแพร่กระจาย ซึ่งเซลล์จะกระจายออกจากไบโอฟิล์มที่เจริญเต็มที่และไปยึดเกาะบริเวณพื้นผิวใหม่^(10,11) การก่อโรคของ *C. albicans* เกี่ยวข้องกับการเจริญเป็นไบโอฟิล์มของเชื้อ⁽¹²⁾ การสร้างไบโอฟิล์มจัดเป็นปัจจัยความรุนแรงในการก่อโรคชนิดหนึ่งของการติดเชื้อรา เนื่องจากไบโอฟิล์มห่อหุ้มเซลล์และป้องกันอันตรายจากภายนอก เช่น ยาต้านเชื้อรา ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ เช่น amphotericin B, fluconazole, itraconazole และ ketoconazole⁽¹³⁾

3. โพรไบโอติก (Probiotic)

ใน ค.ศ. 1965 Lilly ได้กล่าวว่า “โพรไบโอติก (Probiotic)” เป็นสารที่หลั่งออกมาจากสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กชนิดหนึ่งสามารถไปกระตุ้นการเจริญของสิ่งมีชีวิตอื่นได้ ซึ่งมีความหมายตรงข้ามกับคำว่ายาปฏิชีวนะ (antibiotics)⁽¹⁴⁾ ต่อมา Parker (1974) ได้ให้คำนิยาม “โพรไบโอติก” ว่าเป็นสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กและเป็นสารที่มีส่วนทำให้เกิดความสมดุลของเชื้อประจำถิ่นในลำไส้ ซึ่งคำว่า “สาร” ได้ให้ความหมายรวมไปถึงยาปฏิชีวนะด้วย⁽¹⁵⁾ ต่อมาใน ค.ศ. 1989 Fuller ได้อธิบายคำนิยามของ Parker เพิ่มเติมโดยกล่าวว่า “โพรไบโอติก” เป็นอาหารเสริมที่เป็นจุลินทรีย์มีชีวิต สามารถก่อประโยชน์ต่อสิ่งมีชีวิตที่อาศัยอยู่ โดยการปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร⁽¹⁶⁾ ใน ค.ศ. 1992 Havenaar และคณะ⁽¹⁷⁾ ขยายคำจำกัดความของ “โพรไบโอติก” ว่าเป็นสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กชนิดเดียวหรือเป็นส่วนผสมของจุลินทรีย์หลายชนิดที่เจริญได้ ซึ่งก่อให้เกิดประโยชน์ต่อสัตว์และมนุษย์ ในภาวะที่ปกติจุลินทรีย์โพร

ไบโอติกจะรักษาสสมดุล โดยควบคุมปริมาณจุลินทรีย์ซึ่งกันและกันให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม แต่ถ้าเมื่อใดร่างกายมนุษย์อยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะสมหรือทำให้เกิดการสูญเสียสมดุลของปริมาณจุลินทรีย์ในลำไส้ จะก่อให้เกิดปริมาณของแบคทีเรียกรดแลคติกลดลงหรือมีจุลินทรีย์ก่อโรคมกขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น ท้องผูก ภูมิแพ้ เบื่ออาหาร ท้องอืด ท้องเฟ้อ และระบบการทำงานในร่างกายผิดปกติ ซึ่งแบคทีเรียกรดแลคติกก็จะรักษาสสมดุลโดยควบคุมปริมาณจุลินทรีย์ซึ่งกันและกันให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม⁽¹⁷⁾ ต่อมาใน ค.ศ. 1998 Ryan และคณะ ให้คำนิยามต่อว่าเป็นการปรับปรุงสมบัติของจุลินทรีย์ประจำถิ่นที่อาศัยอยู่ในสิ่งมีชีวิตนั้น⁽¹⁸⁾ ต่อมา Salminen และคณะ (1998) จำกัดความของ “โพรไบโอติก” ว่าเป็นส่วนผสมอาหารจากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ซึ่งมีประโยชน์ต่อสุขภาพของมนุษย์⁽¹⁹⁾ และในปัจจุบันองค์การอาหารและเกษตรและองค์การอนามัยโลก (The Food Agricultural Organization/World Health Organization; FAO/WHO) ให้คำนิยาม “โพรไบโอติก” คือสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก ซึ่งเมื่อได้รับอย่างเหมาะสมจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อสุขภาพของสิ่งมีชีวิตที่มันอาศัยอยู่⁽²⁰⁾ ดังนั้นการที่จุลินทรีย์โพรไบโอติกสามารถเจริญและผ่านไปในทางเดินอาหารโดยยังสามารถมีชีวิตรอดในลำไส้ได้จึงต้องมีคุณสมบัติหลายประการ เพื่อให้สามารถทนต่อสภาวะในทางเดินอาหารตั้งแต่ช่องปาก หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น ส่วนกลาง ส่วนปลาย และผ่านลงไปเจริญในลำไส้ใหญ่ได้

โพรไบโอติกสามารถเกิดการเกาะติดของเซลล์แบคทีเรีย โดยเกิดขึ้นระหว่างเซลล์ภายในสายพันธุ์เดียวกัน (auto-aggregation) หรือต่างสายพันธุ์กัน (co-aggregation)⁽²¹⁾ การเกิด auto-aggregation ของโพรไบโอติกทำให้เชื้อสามารถไปยึดเกาะกับเซลล์บริเวณพื้นผิวได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถแย่งพื้นที่บริเวณพื้นผิวในการจับของเชื้อโรคได้อีกด้วย อีกทั้งยังมีคุณสมบัติเป็น surface hydrophobicity โดยเชื้อจะเข้าไปยึดเกาะกับเซลล์พื้นผิวแล้วสร้างไบโอฟิล์มขึ้นมาเคลือบบริเวณพื้นผิวดังกล่าว ส่งผลให้เชื้อก่อโรคไม่สามารถยึดเกาะบริเวณพื้นผิวได้ ส่วนการเกิด co-aggregation โดยโพรไบโอติกจะไปจับกับเชื้อก่อโรคไม่ใช่เชื้อก่อโรคยึดเกาะบริเวณพื้นผิว ซึ่งเป็นกลไกที่ยับยั้งเชื้อก่อโรคส่งผลให้เชื้อไม่สามารถเจริญเติบโตได้ โดยโพรไบโอติกมีความสามารถด้านการยึดเกาะของเชื้อก่อโรคบนพื้นผิว โดยกระบวนการที่เรียกว่า competitive exclusion ซึ่งเป็นกลไกการต่อต้านการยึดเกาะโดยจุลินทรีย์โพรไบโอติก นอกจากจะขัดขวางการยึดเกาะของเชื้อโรคบริเวณพื้นผิวโดยตรงแล้ว เชื้อโพรไบโอติกยังสามารถสร้างสารซึ่งเป็นพิษต่อเชื้อก่อโรคได้ เช่น ก๊าซไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) กรดแลคติก (lactic acid) สารลดแรงตึงผิวชีวภาพ (biosurfactants) และสารจำพวกแบคทีริโอซิน (bacteriocins) เป็นต้น⁽²²⁾ ตัวอย่างเช่น แบคทีริโอซิน L23 ที่สร้างจาก *L. fermentum* สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ *C. albicans*⁽²³⁾

4. ฤทธิ์ยับยั้ง *Candida albicans* ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก

Candidiasis เกิดจากการติดเชื้อ *Candida* spp. โดยเฉพาะ *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* และ *C. parapsilosis*⁽²⁴⁾ ยีสต์เหล่านี้เป็นเชื้อโรคฉวยโอกาสที่มีการก่อให้เกิดการแพร่เชื้อได้⁽²⁵⁾ *C. albicans* เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของการติดเชื้อแบบฉวยโอกาส อาทิ ในเด็กทารก ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยหลังผ่าตัด *Candida* spp. จะต้องอาศัยด้านเชื้อราที่ใช้ในการรักษา

Candida spp. สามารถสร้างไบโอฟิล์มบนพื้นผิวของอุปกรณ์ทางการแพทย์ เช่น สายสวนปัสสาวะ⁽²⁶⁾ ถ้า *Candida* spp. ไปยึดเกาะและเพิ่มจำนวนในเยื่อและสามารถเข้าสู่กระแสเลือดได้⁽²⁷⁾ การสร้างไบโอฟิล์มของ *Candida* spp. ก่อให้เกิดปัญหาต่อต่อต้านเชื้อราและยากต่อการวินิจฉัยมากกว่าส่วนที่ไม่สร้างไบโอฟิล์ม (planktonic)⁽²⁸⁾ ยาที่ใช้ในการต้านเชื้อราและมีประสิทธิภาพต่อการรักษาโรคส่วนใหญ่ เช่น fluconazole, nystatin และ amphotericin B⁽²⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีรายงานอุบัติการณ์อัตราการดื้อยาต่อ *Candida* เพิ่มขึ้น⁽³⁰⁾ ซึ่งในปัจจุบันมีการนำแบคทีเรียโพรไบโอติกมาใช้ในการยับยั้ง *Candida* spp.^(31,32) และมีการศึกษาในระดับคลินิกพบว่าโพรไบโอติกสามารถลดการยึดเกาะบริเวณพื้นผิวภายในช่องปาก ระบบทางเดินปัสสาวะ และระบบทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อรา *Candida* spp. ได้^(33,34)

ในอดีตมีนักวิจัยหลายท่านศึกษาคุณสมบัติของโพรไบโอติกต่อการยับยั้งการเจริญและการสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans* มีรายงานว่า *Pediococcus* sp. มีฤทธิ์ยับยั้งต่อ *C. albicans* ATCC 10231 และ *C. parapsilosis* ATCC 22019 แต่มีฤทธิ์ยับยั้งน้อยต่อ *C. tropicalis* ATCC 13803 และ *C. kefir* ATCC 46764⁽³⁵⁾ และมีการศึกษาพบว่าโพรไบโอติกสายพันธุ์ *L. paracasei* sub sp. *paracasei* M3 แยกจากเนยแข็ง (Bulgarian yellow cheese) สามารถยับยั้ง *Candida* spp. ได้แก่ *C. albicans*, *C. pseudointermedia* และ *C. blankii*⁽³⁶⁾ และยังมีการศึกษาพบว่าแบคทีเรียกรดแลคติกที่แยกจากแหล่งต่างๆ สามารถยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ *Candida* spp.⁽³⁷⁾ และมีการศึกษาพบว่าโพรไบโอติก *L. acidophilus* และ *L. paracasei* ssp. *paracasei* A20 ยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans*⁽³⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า *Lactobacillus* CV8LAC ที่แยกจากกระท่อมลำไส้สามารถยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans* CA 2894 และ *C. albicans* DSMZ 11225⁽³⁹⁾ มีรายงานว่า lactobacilli มีคุณสมบัติยึดเกาะเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณช่องคลอด (vaginal epithelial cells line) ซึ่งแย่งการยึดเกาะบริเวณพื้นผิวและมีการสร้างสาร hydrogen peroxide (H_2O_2) ในการยับยั้งการเจริญของ *C. albicans*⁽⁴⁰⁾ ผลการศึกษาสภาวะการบ่มร่วมกัน (Co-culture) ของ *L. rhamnosus* IMC 501[®], *L. paracasei* IMC 502[®] และ SYN BIO[®] ต่อ *C. albicans* ATCC 10261 ผลการทดลองพบว่า *L. rhamnosus* IMC 501[®] มีฤทธิ์ยับยั้งมากกว่าร้อยละ 10 ส่วน *L. paracasei* IMC 502[®] และ SYN BIO[®] มีฤทธิ์ยับยั้งมากกว่าร้อยละ 30⁽⁴¹⁾ และมีรายงานพบว่าโพรไบโอติกสายพันธุ์ *L. rhamnosus* (Lcr35) เมื่อบ่มร่วมกับ *C. albicans* พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง *C. albicans* ได้ตั้งแต่เวลา 8 ชั่วโมงเป็นต้นไปจนสิ้นสุดระยะเวลาในการบ่มที่ 24 ชั่วโมง⁽⁴²⁾ นอกจากนี้มีรายงานการนำโพรไบโอติกมาเสริมการรักษาต่อผู้ป่วยที่เป็นภาวะ Bacterial vaginosis (BV) และ Vulvovaginal candidiasis (VVC) จากการติดเชื้อ *C. albicans* โดยใช้โพรไบโอติก *P. acidilactici* LN23, *L. gasseri* LN40, *L. fermentum* LN99 และ *L. casei* subsp. *rhamnosus* LN113 โดยทำเป็นแคปซูล (capsules) พบว่าหลังจากให้โพรไบโอติกเป็นเวลา 5 วัน ทำให้ลดการยึดเกาะบริเวณพื้นผิวของ *C. albicans* ได้ดีกว่ายาหลอก (placebo group)⁽⁴³⁾ และในปัจจุบันยังคงมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องของจุลินทรีย์โพรไบโอติกที่มีคุณสมบัติการยับยั้งการเจริญและการสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans* ดังแสดงในตารางที่ 1

การศึกษาเกี่ยวกับแบคทีเรียแลคโตบาซิลลัสหลายสายพันธุ์ที่สามารถยับยั้งการเจริญของ *C. albicans* ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อราที่ก่อให้เกิดโรค Candidiasis โดยแบคทีเรียไปขัดขวางการเจริญของเชื้อรา Candida ในระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งแลคโตบาซิลลัสจะขัดขวางการเกาะติดและลดจำนวนยีสต์ลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อรับประทานร่วมกับยาด้านเชื้อรา⁽⁵⁸⁾ มีการศึกษาทางคลินิกว่าเมื่อได้รับแลคโตบาซิลลัส พบว่าแลคโตบาซิลลัสมีการเพิ่มจำนวนขึ้น อีกทั้งยังช่วยให้ปรับความสมดุลของเชื้อประจำถิ่นที่อยู่ในช่องคลอด⁽⁵⁹⁾ ในการบ่มร่วมกันในอาหารเหลวทำให้เชื้อมีการแพร่กระจายได้อย่างรวดเร็ว ได้แก่ กรดอินทรีย์ และ co-aggregation ซึ่งกรดอินทรีย์ (organic acid) ที่สร้างจากแบคทีเรียกรดแลคติก ได้แก่ กรดแลคติก และกรดอะซิติก เกิดจากกระบวนการหมักคาร์โบไฮเดรต มีผลทำให้ค่า pH ของอาหารลดลง ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียได้ กรดอะซิติกมีความสามารถในการยับยั้งจุลินทรีย์ได้ดีกว่ากรดแลคติก⁽⁵⁸⁾ กรดอื่น ๆ ได้แก่ กรดฟอร์มิก (formic acid) กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) แอมโมเนีย (ammonia) และเอทานอล (ethanol) เหล่านี้มีผลทำให้เซลล์แบคทีเรียแตก ซึ่งนักวิจัยชี้ให้เห็นว่าแลคโตบาซิลโลสร้างกรดอินทรีย์ที่ทำให้อาหารมีระดับ pH ลดต่ำลง⁽⁶⁰⁾ ทั้งนี้สภาวะในการบ่มอาจเป็นปัจจัยต่อการเจริญของเชื้อได้ด้วย⁽⁶¹⁾ นอกจากนั้นสามารถสร้างสารสารแบคทีเรียโอซินมายับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ก่อโรคที่เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มนุษย์มีความเจ็บป่วย⁽¹⁷⁾ เห็นได้ว่าโพรไบโอติกมีคุณสมบัติในการยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ *C. albicans* ได้ ซึ่งเป็นผลมาจากการสัมผัสเซลล์โดยตรงหรือจากส่วนใสของแบคทีเรียกรดแลคติก และแบคทีเรียกรดแลคติกอาจจะยับยั้งกระบวนการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไบโอฟิล์ม เช่น การจำลองดีเอ็นเอ (DNA replication) การแปลรหัส (translation) ไกลโคไลซิส (glycolysis) และไกลโคเจโนไลซิส (gluconeogenesis) เป็นต้น^(62,63)

บทสรุป

Candidiasis มีการรักษาโดยใช้ยาด้านเชื้อราและในปัจจุบันพบว่า *C. albicans* มียีนที่ดื้อต่อยาด้านเชื้อรา ซึ่งทำให้ยากต่อการรักษาโรคให้หาย ดังนั้นจึงต้องใช้ในการป้องกันหลายวิธีประกอบกันเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด โพรไบโอติกถูกเสนอให้เป็นวิธีเสริมอีกวิธีหนึ่ง เนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์โดยการเข้าจับและแข่งขันกับเชื้อที่ก่อให้เกิดโรค Candidiasis และช่วยปรับสมดุลการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน จากการรวบรวมข้อมูลดังกล่าวมาข้างต้น ชี้ให้เห็นว่าจุลินทรีย์โพรไบโอติกส่วนใหญ่มีฤทธิ์ยับยั้ง *C. albicans* และ *Candida* spp. ซึ่งมีแนวโน้มว่าสามารถนำจุลินทรีย์โพรไบโอติกมาใช้เพื่อป้องกันหรือยับยั้งการเกิดโรค Candidiasis ได้ดี แต่ฤทธิ์คงจะอยู่ในระยะเวลาสั้นๆ จึงแนะนำรับประทานเป็นประจำทุกวัน อย่างไรก็ตามผลการยับยั้งยังไม่แน่นอนและขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ดังนั้นหากจะนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก อาจจะต้องอาศัยข้อมูลเพิ่มเติมจากการรักษาระยะยาว เพื่อเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกต่อไป

ตาราง ภาพและแผนภาพ

ตารางที่ 1ฤทธิ์ยับยั้ง *Candida* spp. ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
แบคทีเรียกรดแลคติก	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i>	- แยกแบคทีเรียกรดแลคติกและ <i>Candida</i> spp. จากช่องคลอด - agar diffusion technique	- แบคทีเรียกรดแลคติกสายพันธุ์ <i>L. crispatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. pentosus</i> , <i>L. paracesei</i> subsp. <i>paracesei</i> , และ <i>L. plantarum</i> มีฤทธิ์ยับยั้งต่อการเจริญของ <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> และ <i>C. tropicalis</i>	- แบคทีเรียกรดแลคติกที่มีคุณสมบัติเป็นโพรไบโอติก ซึ่งต้องมีคุณสมบัติหลากหลาย เช่น มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อรา ดี ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อแคนดิดา (candidiasis)	Er and et al., 2019 ⁽⁴⁴⁾
<i>P. acidilactici</i> HW01	<i>C. albicans</i>	- ส่วนใสของ <i>P. acidilactici</i> HW01 บ่มร่วมกับ <i>C. albicans</i> เป็นเวลา 24 ชั่วโมง - ทดลอง 3 วิธี คือ 1) บ่ม <i>P. acidilactici</i> HW01 ใน microtiter plate ก่อน ต่อมาเติม <i>C. albicans</i> ลงไปภายหลัง (Pre-treatment) 2) บ่มพร้อมกันในเวลาเดียวกันระหว่าง <i>P. acidilactici</i> HW01 และ <i>C. albicans</i> (Simultaneous treatment) 3) บ่ม <i>C. albicans</i> ก่อน หลังจากการบ่มเติม	- วิธี Pre-treatment และ simultaneous treatment มีฤทธิ์ยับยั้งต่อการสร้างไบโอฟิล์มของ <i>C. albicans</i> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - วิธี post-treatment ไม่พบการยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์ม ในระยะเวลาการบ่ม 3 ชั่วโมง แต่จะมีฤทธิ์ยับยั้งการในระยะเวลาการบ่ม 6 ชั่วโมง	- ชี้ให้เห็นว่าส่วนใสของ <i>P. acidilactici</i> HW01 มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญของ <i>C. albicans</i> และยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ <i>C. albicans</i>	Kim and Kang, 2019 ⁽⁴⁵⁾

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
		<i>P. acidilactici</i> HW01 (post-treatment) - ประเมินการสร้างไบโอฟิล์ม โดย crystal violet และ scanning electron microscope - หาปริมาณไบโอฟิล์มโดยวิธี 2, 3-Bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide (XTT) assay			
<i>L. casei</i>	<i>C. albicans</i>	- สร้างสายพันธุ์ใหม่โดยการตัดต่อยีนของ <i>Lactobacillus casei</i> โดยการเติม Bovine lactoferrin (BLF) เข้าไปในเวกเตอร์พลาสมิด pPG612.1 (<i>L.casei</i> / pPG612.1-BLF) - ประเมินผลโดย agar plate และ murine VVC (Vulvovaginal candidiasis) model	- <i>C. albicans</i> มีจำนวนชีวิตลดลงและลักษณะโคโลนีมีขนาดเล็กกว่าปกติ - murine VVC model: ให้ <i>L. casei</i>/pPG612.1-BLF ก่อนที่จะเหนี่ยวนำให้หนูมีการติดเชื้อ <i>Candida albicans</i> ในช่องคลอด ผลการทดลองพบว่าหนูมีการติดเชื้อต่ำกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ในการรักษาเป็นระยะเวลา 5 วัน ทำให้สภาวะ Vulvovaginal candidiasis (VVC) ลดลงอย่างต่อเนื่อง	- ชี้ให้เห็นว่า <i>Lactobacillus casei</i> ที่มีการตัดต่อยีน เป็นสายพันธุ์ใหม่ คือ <i>L. casei</i> / pPG612.1-BLF สามารถป้องกันและรักษาโรค VVC - โดยโพรไบโอติก <i>L. casei</i> สามารถใช้ในการรักษาโรคทางชีวภาพในระบบสืบพันธุ์เพศหญิง และใช้เป็นทางเลือกใหม่ในการต้านเชื้อรา	Liao and et al., 2018 ⁽⁴⁶⁾

ตารางที่ 1 (ต่อ) ฤทธิ์ยับยั้ง *Candida* spp. ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
<i>L. pentosus</i> LAP1	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> .	- ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของ <i>Candida</i> spp. ด้วยวิธี agar well diffusion assay - ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ <i>Candida</i> spp. ด้วยวิธี ELISA - ตรวจสอบการมีชีวิตด้วยวิธี colony count assay.	- ส่วนใสของ <i>L. pentosus</i> LAP1 สามารถยับยั้ง <i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, และ <i>C. krusei</i> ที่ 150 ± 4.34, 200 ± 5.21 และ 130 ± 5.13 AU/ml ตามลำดับ - <i>L. pentosus</i> ไอโซเลต LAP1 ยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มอย่างเห็นได้ชัดเจน - สามารถเกิด co-aggregate กับ <i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i> และ <i>C. krusei</i> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	- <i>L. pentosus</i> LAP1 มีคุณสมบัติเป็นโพรไบโอติกที่ดี โดยมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญและยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ <i>Candida</i> spp. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	Aarti and et al., 2018 ⁽⁴⁷⁾
<i>Lactobacillus</i>	<i>C. albicans</i> ATCC 18804	- ศึกษาใน <i>Caenorhabditis elegans</i> model - scanning electron microscopy analysis.	- <i>Lactobacillus</i> ลดการสร้างเส้นใยของ <i>C. albicans</i> ในหลอดทดลอง - <i>L. paracasei</i> ไอโซเลต 28.4 มีฤทธิ์ลดการสร้างเส้นใยได้ดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - พบว่ายีนที่เกี่ยวข้องกับการลดลงของการสร้างเส้นใยของ <i>C. albicans</i> คือ TEC1 และ UME6 - การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า <i>L. paracasei</i> ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของ <i>Caenorhabditis elegans</i> ได้ 29% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	- <i>L. paracasei</i> 28.4 ป้องกันการติดเชื้อราในร่างกายของ <i>Caenorhabditis elegans</i> - <i>L. paracasei</i> 28.4 มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรค candidiasis	de Barros and et al., 2018 ⁽⁴⁸⁾

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
Lactobacilli	<i>C. albicans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>T. mentagrophytes</i>	agar-well diffusion	- Lactobacilli มีฤทธิ์ยับยั้ง <i>S. aureus</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>C. albicans</i> และ <i>S. typhi</i> ที่ 37.5, 35.5, 34.5, 27.5, 25 and 23.5 mm ตามลำดับ	- ชี้ให้เห็นว่า Lactobacilli มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ก่อโรค อาทิ แบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบและเชื้อรา	Elbanna and et al., 2018 ⁽⁴⁹⁾
<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>C. albicans</i> ATCC 90028, <i>C. albicans</i> ATCC 10231, <i>C. albicans</i> ที่แยกจากผู้ป่วย	- Minimum Inhibitory Concentration (MIC) - MTT assay	- <i>Lactobacillus</i> spp. สามารถยับยั้งการเจริญของ <i>C. albicans</i> ได้ - มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์ม <i>C. albicans</i> ได้ดี	- ใช้เป็นจุลินทรีย์โพรไบโอติกในการรักษาร่วมกับยาด้านเชื้อราในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ภายในช่องคลอด (dysbiosis)	Fuochi and et al., 2018 ⁽⁵⁰⁾

ตารางที่ 1 (ต่อ)ฤทธิ์ยับยั้ง *Candida* spp. ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
<i>L. salivarius</i> MG 242	<i>Candida albicans</i>	- spot overlay assay - co-culture	- <i>L. salivarius</i> MG 242 มีคุณสมบัติยับยั้ง <i>C. albicans</i> ที่ 99.99±0.01%	- <i>L. salivarius</i> MG242 มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นสูตรโพรไบโอติกเพื่อรักษาหรือป้องกัน VVC	Kang and et al., 2018 ⁽⁵¹⁾
<i>L. fermentum</i> MG 901, <i>L. plantarum</i> MG 989	<i>C. albicans</i> <i>E. coli</i>	- co-culture - HT 29 cell-line	- <i>L. fermentum</i> MG 901, <i>L. plantarum</i> MG 989 มีคุณสมบัติป้องกันการจับกันระหว่างเซลล์และยับยั้งการเจริญของ <i>E. coli</i> และ <i>C. albicans</i> บนเซลล์เยื่อบุผิวในลำไส้ - จากการให้เซลล์ที่มีชีวิตของ <i>L. fermentum</i> MG901 และ <i>L. plantarum</i> จำนวน 10 ⁸ CFU/ml แก่เซลล์ลำไส้ของสัตว์ทดลอง พบว่าจุลินทรีย์โพรไบโอติกยังคงอยู่ในเซลล์ได้นานถึง 6 วัน	- <i>L. fermentum</i> MG901 และ <i>L. plantarum</i> MG989 มีศักยภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของยีสต์ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญในการช่วยรักษา VVC ในร่างกาย	Kang and et al., 2018 ⁽⁵²⁾
<i>S. cerevisiae</i> KTP, <i>I. occidentalis</i> ApC, <i>S. boulardii</i> NCDC 363	<i>C. albicans</i> 183, <i>C. albicans</i> 1151	- Caco-2 cell line adhesion assay	- <i>S. cerevisiae</i> KTP มีศักยภาพลดการสร้างเส้นใยและลดการยดเกาะพื้นผิวของ <i>C. albicans</i> . ได้ดีเมื่อเทียบกับ <i>I. occidentalis</i> ApC และ <i>S. boulardii</i>	- <i>Saccharomyces</i> และ non- <i>Saccharomyces</i> ซึ่งเป็นยีสต์โพรไบโอติกที่มีศักยภาพยับยั้งปัจจัยความรุนแรงของ	(Lohith and Anu-Appaiah, 2018) ⁽⁷⁴⁾

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
			NCDC 363 - <i>S. cerevisiae</i> KTP ลดการสร้างเส้นใยในการบ่มร่วมกัน (co-cultivated) กับ <i>C. albicans</i> 183 <i>C. albicans</i> 1151. ที่ 93% and 94% ตามลำดับ ส่วนในวิธี pre-existing hyphae ลดการสร้างเส้นใยได้ (54% and 68% ตามลำดับ - นากจากนั้นไอโซเลต KTP and ApC ช่วยลดการยึดเกาะ (adhesion) บริเวณพื้นผิวได้	<i>Candida albicans</i>	
Lactobacillus ที่แยกจากผู้ป่วย 3 สายพันธุ์ คือ <i>L. rhamnosus</i> 5.2, <i>L. paracasei</i> 20.3, <i>L. fermentum</i> 20.4	<i>C. albicans</i> ATCC 18804	- เหนียวนำไปให้ <i>Galleria mellonella</i> เป็นโรค candidiasis - filamentation assay - survival curve assay	- Lactobacillus ทั้ง 3 สายพันธุ์ ลดการสร้างเส้นใยของ <i>C. albicans</i> ที่ 57% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - หลังจากที่ได้รับตัวอ่อนของ <i>Galleria mellonella</i> ได้รับ Lactobacillus พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น	- Lactobacillus มีอิทธิพลต่อการเจริญและการแสดงออกของปัจจัยความรุนแรง ของ <i>C. albicans</i> ซึ่งอาจรบกวนการเกิดโรคของจุลินทรีย์เหล่านี้	Rossoni and et al., 2018 ⁽⁵⁴⁾
<i>L. paracasei</i> 28.4, <i>L. rhamnosus</i> 5.2, <i>L. fermentum</i> 20.4	<i>C. albicans</i>	- co-incubation - การวิเคราะห์การแสดงออกของยีน <i>C. albicans</i> โดยใช้ RT-PCR	- <i>L. paracasei</i> 28.4, <i>L. rhamnosus</i> 5.2 และ <i>L. fermentum</i> 20.4 มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์มของ <i>C. albicans</i> ดีที่สุด อย่างมีนัยสำคัญทาง	- แสดงให้เห็นว่าโพรไบโอติกมีคุณสมบัติยับยั้ง <i>C. albicans</i>	Rossoni and et al., 2018 ⁽⁵⁵⁾

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
			สถิติ - Lactobacillus ทั้ง 3 สายพันธุ์ ควบคุมการ แสดงออกของ ยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไบโอฟิล์ม เช่น ยีน ALS3, HWP1, EFG1 และ CPH1		

ตารางที่ 1 (ต่อ) ฤทธิ์ยับยั้ง *Candida* spp. ของจุลินทรีย์โพรไบโอติก

โพรไบโอติก	เชื้อก่อโรค	วิธีการได้มา	ผลการทดลอง	ความคิดเห็น	อ้างอิง
<i>L. paracasei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. rhamnosus</i>	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i>	- <i>Galleria mellonella</i> model. - prophylaxis assays	- วิธีการป้องกันโรคแสดงอัตราการผลิตของ <i>G. mellonella</i> สูงกว่าวิธีที่ทำการรักษา	- การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า <i>Lactobacillus</i> สายพันธุ์ต่าง ๆ มี ศักยภาพในการป้องกันโรคที่ติด เชื้อ <i>Candida</i>	Santos and et al., 2018 ⁽⁵⁶⁾
<i>L. gasseri</i> , <i>L.</i> <i>rhamnosus</i>	<i>C. albican</i> , non- <i>albicans</i> <i>Candida</i>	- crystal violet assay - cell counting kit-8 - scanning electron microscopy - confocal laser scanning microscopy	- ส่วนใสของ lactobacilli มีประสิทธิภาพทำลาย ไบโอฟิล์มของ <i>C. albicans</i> ที่เจริญเต็มที่ ใน ระยะเวลา 24 ชั่วโมง	- โพรไบโอติก <i>Lactobacilli</i> มี คุณสมบัติทำลายไบโอฟิล์มของ <i>Candida</i> และใช้เป็นแนวทาง ใน การใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ (adjuvan) เพื่อป้องกันการติด เชื้อ แคนดิดา	Tan and et al., 2018 ⁽⁵⁷⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Berdal, JE and et al. (2014). Nosocomial Candidemia; Risk Factors and Prognosis Revisited; 11 Years Experience from a Norwegian Secondary Hospital. **PLOS ONE**. 9(7), 103916.
2. James, KM and et al. (2016). Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation and modulation of gene expression by probiotic cells and supernatant. **Journal of Medical Microbiology**. 65(4), 328-336.
3. Grohskopf, LA and Andriole, VT. (1996) Systemic Candida infections. **The Yale Journal of Biology and Medicine**. 69(6), 505-515.
4. Centers for Disease Control and Prevention. (2016). **Candidiasis**. 24 july 2017, www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/index.html.
5. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (2560). **แนวทางการตรวจรักษาและป้องกัน การติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560**. กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
6. Kalantar, E and et al. (2015). First experience of *Candida non-albicans* isolates with high antibiotic resistance pattern caused oropharyngeal candidiasis among cancer patients. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**. 11(2), 388-390.
7. Yenisehirli, G and et al. (2015). In Vitro Susceptibilities of *Candida albicans* Isolates to Antifungal Agents in Tokat, Turkey. **Jundishapur Journal of Microbiology**. 8(9), 28057.
8. [พรรณกร อิมวิทยา](#). (2535). **เชื้อราก่อโรคในคน**. กรุงเทพฯ: สารมวลชน.
9. Dupont, PF. (1995). *Candida albicans*, the opportunist. A cellular and molecular perspective”, **Journal of the American Podiatric Medical Association**. 85(2), 104-115.
10. Lohse, MB and et al. (2017). Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. **Nature Reviews Microbiology**. 16(1), 19-31.
11. Gulati, M and Nobile, CJ. (2016). *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes and Infection / Institut Pasteur**. 18(5), 310-321.
12. Douglas, LJ. (2003). *Candida* biofilms and their role in infection. **Trends in Microbiology**. 11(1), 30-36.
13. Seneviratne CJ, Jin L and Samaranayake LP. (2008). Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. **Oral Diseases**. 14(7), 582-590.
14. Lilly, DM and Stillwell, RH. (1965). Probiotic: Growth-Promoting factors produced by microorganisms. **Science**. 147(3659), 747-.
15. Parker, RB. (1974). Probiotics the other half of the antibiotic story. **Animal Nutrition and Health**. 29, 4-8.
16. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. **The Journal of Applied Bacteriology**. 66(5), 365-378.

17. Havenaar, R and Huisint Veld, JHJ. (1992). **Probiotics: A General View**. Wood BJB Editor. Boston: MA: Springer US, 1992.
18. Ryan, MP and et al. (1998). Evaluation of Lacticin 3147 and a Teat Seal Containing This Bacteriocin for Inhibition of Mastitis Pathogens. **Applied and Environmental Microbiology**. 64(6), 2287-2290.
19. Salminen, S and et al. (1998). Functional food science and gastrointestinal physiology and function. **The British Journal of Nutrition**. 80(Suppl 1), S147-171.
20. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Food Organization. (2002). **Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food**. London: Ontario.
21. Balakrishna A. (2013). *In vitro* evaluation of adhesion and aggregation abilities of four potential probiotic strains isolated from guppy (*Poecilia reticulata*). **Brazilian Archives of Biology and Technology**. 56, 793-800.
22. Borges S, Silva J and Teixeira P. (2014). The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. 289(3), 479-89.
23. Pascual, LM and et al. (2008). Purification and partial characterization of novel bacteriocin L23 produced by *Lactobacillus fermentum* L23. **Current Microbiology**. 56(4), 397-402.
24. Newman, SL and et al. (2005). Enhanced Killing of *Candida albicans* by Human Macrophages Adherent to Type 1 Collagen Matrices via Induction of Phagolysosomal Fusion. **Infection and Immunity**. 73(2), 770-777.
25. Chandra J and et al. (2001). Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. **Journal of Bacteriology**. 183(18), 5385-5394.
26. Ramage HR, Connolly LE and Cox JS. (2009). Comprehensive Functional Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Toxin-Antitoxin Systems: Implications for Pathogenesis, Stress Responses, and Evolution. **PLOS Genetics**. 5(12), e1000767.
27. Douglas, LJ. (2002) Medical importance of biofilms in *Candida* infections. **Revista Iberoamericana de Micología**. 19(3), 139-143.
28. Taff, HT and et al. (2013). Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. **Future Microbiology**. 8(10), 1325-1337.
29. Ericson, JK and Benjamin, D. (2014). Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. **Current Opinion in Pediatrics**. 26(2), 151-156.
30. Sanguinetti M, Posteraro B and Lass-Flörl C. (2015). Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. **Mycoses**. 58(Suppl 2), 2-13.
31. Matsubara VH and et al. (2016). Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**. 62(9), 1143-1153.

32. Meurman, JH. (2005). Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry?. **European Journal of Oral Sciences**. 113(3), 188-196.
33. Kovachev SM and Vatcheva-Dobrevska RS. (2015). Local probiotic therapy for vaginal *Candida albicans* infections. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. 7(1), 38–44.
34. Roy, A and et al. (2014). Role of enteric supplementation of probiotics on late-onset sepsis by *Candida* species in preterm low birth weight neonates: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **North American Journal of Medicine & Science**. 6(1), 50-57.
35. Jin, L and et al. (2007). Species diversity and relative abundance of vaginal lactic acid bacteria from women in Uganda and Korea. **Journal of Applied Microbiology**. 102(4), 1107-1115.
36. Atanassova, M and et al. (2003). Isolation and partial biochemical characterization of a proteinaceous anti-bacteria and anti-yeast compound produced by *Lactobacillus paracasei* sub sp. *paracasei* strain M3”, **International Journal of Food Microbiology**. 87(1-2), 63-73.
37. Ogunshe AAO, Omotoso MA and Bello VB. (2011). The In Vitro Antimicrobial Activities of Metabolites from *Lactobacillus* Strains on *Candida* Species Implicated in Candida Vaginitis. **The Malaysian Journal of Medical Sciences**. 18(4), 13-25.
38. Gudina, EJ and et al. (2010). Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from *Lactobacillus paracasei* ssp. *Paracasei* A20. **Letters in Applied Microbiology**. 50(4), 419-424.
39. Fracchia, L and et al. (2010). A *Lactobacillus*-derived biosurfactant inhibits biofilm formation of human pathogenic *Candida albicans* biofilm producers. **Current research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology**. Mendez-Vilas (ed.), 827-37.
40. Strus, M and et al. (2005). The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties against *Candida*. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**. 13(2), 69-75.
41. Coman, MM and et al. (2014). In vitro evaluation of antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501[®], *Lactobacillus paracasei* IMC 502[®] and SYN BIO[®] against pathogens. **Journal of Applied Microbiology**. 117(2), 518-527.
42. Coudeyras, S and et al. (2008). Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**. 2008, 1-5.
43. Ehrström, S and et al. (2010). Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. **Microbes and Infection**. 12(10) 691-699.

44. Er, S and et al. (2019). Anticandidal activities of lactic acid bacteria isolated from the vagina. **Turkish journal of medical sciences.** 49(1), 375-383.
45. Kim, H and Kang, SS. (2019). Antifungal activities against *Candida albicans*, of cell-free supernatants obtained from probiotic *Pediococcus acidilactici* HW01. **Archives of Oral Biology.** 99, 113-119.
46. Liao, H and et al. (2019). Enhanced antifungal activity of bovine lactoferrin-producing probiotic *Lactobacillus casei* in the murine model of vulvovaginal candidiasis. **BMC microbiology.** 19(1),7.
47. Aarti, C and et al. (2018). In vitro investigation on probiotic, anti-*Candida*, and antibiofilm properties of *Lactobacillus pentosus* strain LAP1. **Archives of Oral Biology.** 89,99-106.
48. de Barros, PP and et al. (2018). *Lactobacillus paracasei* 28.4 reduces in vitro hyphae formation of *Candida albicans* and prevents the filamentation in an experimental model of *Caenorhabditis elegans*. **Microbial Pathogenesis.** 117, 80-87.
49. Elbanna, K and et al. (2018). In vitro and in vivo evidences for innate immune stimulators lactic acid bacterial starters isolated from fermented camel dairy products. **Scientific reports.** 8(1), 12553.
50. Fuochi, V and et al. (2019). Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* spp. strains from human vagina. **Journal of applied microbiology.** 126(5), 1541-1550.
51. Kang, CH and et al. (2018). In Vitro Probiotic Properties of *Lactobacillus salivarius* MG242 Isolated from Human Vagina. **Probiotics and antimicrobial proteins.** 10(2), 343-349.
52. Kan, CH and et al. (2018). In vitro probiotic properties of vaginal *Lactobacillus fermentum* MG901 and *Lactobacillus plantarum* MG989 against *Candida albicans*. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.** 228, 232-237.
53. Lohith, K and Anu-Appaiah, KA. (2018). Antagonistic effect of *Saccharomyces cerevisiae* KTP and *Issatchenkia occidentalis* ApC on hyphal development and adhesion of *Candida albicans*. **Medical mycology.** 56(8), 1023-1032.
54. Rossoni, RD and et al. (2018). Clinical strains of *Lactobacillus* reduce the filamentation of *Candida albicans* and protect *Galleria mellonella* against experimental candidiasis. **Folia microbiologica.** 63(3), 307-314.
55. Rossoni, RD and et al. (2018). Antifungal activity of clinical *Lactobacillus* strains against *Candida albicans* biofilms: identification of potential probiotic candidates to prevent oral candidiasis. **Biofouling.** 34(2), 212-225.

56. Santos, RB and et al. (2018). *Lactobacillus* species increase the survival of *Galleria mellonella* infected with *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* clinical isolates. **Medical mycology**. 57(3), 391-394.
57. Tan, Y and et al. (2018). Inhibitory effect of probiotic lactobacilli supernatants on single and mixed non-*albicans* *Candida* species biofilm. **Archives of oral biology**. 85, 40-45.
58. Blom, H and Mortvedt, C. (1991). Anti-microbial substances produced by food associated micro-organisms. *Biochemical Society Transactions*. 19(3), 694-698.
59. Falagas, M and et al. (2007). Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis”, **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. 13(7), 657-664.
60. Ouwehand, AC and Vesterlund, S. (2004). **Antimicrobial components from lactic acid bacteria**. Salminen S, Ouwehand A. and von Wright A (ed.). New York: Marcel Dekker.
61. Polak-Berecka, M and et al. (2009). Comparison of different methods for detection of antimicrobial activity of probiotic strains of *Lactobacillus rhamnosus* against some food spoilage microorganisms”, **Annales UMCS, Biologia**. 64, 15-24.
62. Chew, SY and et al. (2015). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. **Journal of Applied Microbiology**. 118(5), 1180-1190.
63. Kohler, GA and et al. (2012). Probiotic interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**. 2012: 1-1