

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

1. การตรวจสอบลักษณะพื้นฐานและคุณสมบัติทางชีวเคมีของแบคทีเรียทดสอบ พบว่าทุกไอโซเลตเป็นแบคทีเรียสายพันธุ์ *Staphylococcus aureus* เมื่อทดสอบความไวของแบคทีเรียทดสอบต่อยา Oxacillin พบว่าแบคทีเรียทดสอบ *S. aureus* เป็นสายพันธุ์ที่ไวต่อยาเมทิซิลลิน (Methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) จำนวน 17 ไอโซเลต และสายพันธุ์ที่ดื้อยาเมทิซิลลิน (Methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) จำนวน 1 ไอโซเลต และทดสอบความไวต่อยา Vancomycin พบว่าแบคทีเรียกลุ่ม MRSA จำนวน 1 ไอโซเลต คือต่อยา Vancomycin
2. ทดสอบการสร้าง β -lactamase enzyme พบว่าแบคทีเรียกลุ่ม MRSA (17 ไอโซเลต) ให้ผลการทดสอบเป็นบวก 16 ไอโซเลต คิดเป็นร้อยละ 94.1 และเป็นลบ 1 ไอโซเลต คิดเป็นร้อยละ 5.9 ส่วนกลุ่ม MSSA ทั้งหมดให้ผลการทดสอบเป็นลบ
3. การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นของสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิก ทั้ง 12 ชนิด ณ ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อดิสก์ พบว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *S. aureus* ได้ดีกว่าสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกชนิดอื่น ๆ ที่นำมาทดสอบ
4. ค่า MIC ที่นำไปใช้ในการ Induction ของ *S. aureus* ATCC43300 สำหรับยา Oxacillin คือ 128 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร และสารสังเคราะห์ IMC1026 คือ 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร
5. การทดสอบปฏิสัมพันธ์ระหว่างสารสังเคราะห์ IMC1026 กับยาปฏิชีวนะ 3 ชนิด (Oxacillin, Vancomycin และ Cefoxitin) ด้วยวิธี Double disk diffusion synergy พบว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 เกิดการเสริมฤทธิ์ (Synergistic) กับยา Vancomycin ในแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA จำนวน 6 ไอโซเลต ได้แก่ MRSA10, MRSA11, MRSA12, MRSA13, MRSA15 และ MRSA16 และกลุ่ม MSSA 1 ไอโซเลต ได้แก่ *S. aureus* ATCC25923 และเกิดการเสริมฤทธิ์กับยา Oxacillin ในแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA จำนวน 2 ไอโซเลต ได้แก่ MSSA 8 และ MSSA13
6. การศึกษาการเหนี่ยวนำ ด้วยวิธี Induction และ Agar dilution ของ *S. aureus* ATCC43300 ให้มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้นด้วยสารสังเคราะห์ IMC1026 โดยทำการศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาที่ใช้ในการเหนี่ยวนำ คือ 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง และความเข้มข้นของ

สารสังเคราะห์ IMC1026 ที่เหนียวน้ำ คือ 0.5, 0.2, 0.1 และ 0.05 MIC พบว่าไม่สามารถเหนียวน้ำให้ *S. aureus* ATCC43300 มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้นได้

ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกชนิดใหม่นั้น ให้ผลการยับยั้งการเจริญของ *S. aureus* ได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับสารสังเคราะห์ตัวอื่น ๆ และสามารถเกิดการเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะที่ไม่สามารถยับยั้งการเจริญของ MRSA ได้ คือ ยา Oxacillin แต่เมื่อนำสารสังเคราะห์ IMC1026 มาเหนียวน้ำ *S. aureus* ATCC43300 ปรากฏว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 ไม่สามารถเหนียวน้ำให้แบคทีเรียทดสอบมีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้นได้ ซึ่งการจะนำสารสังเคราะห์ IMC1026 ไปใช้เป็นสารทดแทนหรือเป็นสารที่ใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจาก MRSA และ MSSA ได้ควรมีการศึกษาต่อไป

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาดูฤทธิ์ด้านแบคทีเรียของสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกชนิดใหม่เป็นการศึกษาตั้งแต่ขั้นตอนของการทดสอบฤทธิ์ด้านแบคทีเรียเบื้องต้นไปจนถึงการนำสารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดไปประยุกต์ใช้ เพื่อเป็นแนวทางการศึกษาในการนำสารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดมาใช้เป็นสารทดแทน หรือเป็นสารที่สามารถใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อใช้ในการรักษาโรคที่มีสาเหตุมาจาก *S. aureus* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคทางการแพทย์ที่สำคัญที่สุดชนิดหนึ่งได้ จากผลการตรวจสอบลักษณะพื้นฐานและคุณสมบัติทางชีวเคมีพื้นฐานของแบคทีเรียทดสอบที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยจำนวน 34 ไอโซเลท พบว่าแบคทีเรียทดสอบทุกไอโซเลทเป็นแบคทีเรียสายพันธุ์ *S. aureus*

การศึกษานี้ได้ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *S. aureus* โดยใช้ Oxacillin disk (OX 1 ไมโครกรัมต่อดิสก์) ในการทดสอบเพื่อใช้ในการวิเคราะห์แยกแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ออกจากแบคทีเรียทดสอบทั้งหมด และ Vancomycin disk (VA 30 ไมโครกรัมต่อดิสก์) ในการวิเคราะห์เพื่อแยกแบคทีเรียกลุ่ม Vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) ออกจากแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ผลการทดสอบพบว่าแบคทีเรียทดสอบ *S. aureus* เป็นสายพันธุ์ที่ไวต่อยาเมทิซิลลิน (Methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) จำนวน 17 ไอโซเลท ซึ่งมีความไวต่อยา Oxacillin ที่เป็นยาในกลุ่ม β -lactam และยา Vancomycin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Glycopeptides ร้อยละ 100 และเป็นสายพันธุ์ที่ดื้อยาเมทิซิลลิน (Methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) จำนวน 17 ไอโซเลท ซึ่งมีความไวต่อยา Oxacillin ร้อยละ 0 และมีความไวต่อยา Vancomycin ร้อยละ 94.1 ผลการทดสอบความไวในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Savas และคณะ (2005) ซึ่ง

ได้ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA จำนวน 187 ไอโซเลท กับยา Vancomycin (30 ไมโครกรัมต่อดิสก์) ด้วยวิธี Disk diffusion พบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ที่ได้ทำการทดสอบร้อยละ 100 มีความไวต่อยา Vancomycin เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Akpaka และคณะ (2006) ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA จำนวน 244 ไอโซเลท และแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA จำนวน 1,168 ไอโซเลท พบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ร้อยละ 0 มีความไวต่อยา Oxacillin และร้อยละ 100 มีความไวต่อ ยา Vancomycin และแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA ร้อยละ 100 มีความไวต่อยา Oxacillin และ ยา Vancomycin ตามลำดับ และยังสอดคล้องกับรายงานของ Hamdad และคณะ (2006) ซึ่งทำการทดสอบความไวของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA จำนวน 73 ไอโซเลท พบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ร้อยละ 0 มีความไวต่อยา Oxacillin และยา Cefoxitin และร้อยละ 100 มีความไวต่อ ยา Vancomycin

ผลการทดสอบในครั้งนี้ พบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA จำนวน 1 ไอโซเลท ไม่เกิด บริเวณยับยั้งของยา Vancomycin หรือเรียกว่าเป็นแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา Vancomycin ซึ่งตาม มาตรฐาน Clinical and Laboratory Standards Institute 2007 (CLSI, 2007) ได้กำหนดไว้ว่าการ ทดสอบความไวด้วยวิธี Disk diffusion ถ้าบริเวณยับยั้งของยา Vancomycin ต่อแบคทีเรียทดสอบมี คำน้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 มิลลิเมตร ดังนั้นจึงควรมีการตรวจสอบยืนยัน MRSA จำนวน 1 ไอโซเลท ในการศึกษาครั้งนี้ที่ไม่เกิดบริเวณยับยั้งของยา Vancomycin เพื่อวินิจฉัยว่าเป็นแบคทีเรีย กลุ่ม Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) หรือไม่ ซึ่งสามารถทำการ ทดสอบด้วย Reference MIC method หรือตรวจสอบด้วยวิธี Vancomycin Agar screen plate โดยใช้ Brain-heart infusion agar plates ที่มีการเติมยา Vancomycin ปริมาณ 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร และทำการตรวจยืนยันอีกครั้งหนึ่งด้วย Broth-dilution method (Lowy, 1998; พรหมทิพย์ ฉายากุล, 2544)

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการทดสอบความสามารถในการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ของแบคทีเรียทดสอบ พบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA มีการสร้างเอนไซม์ β -lactamase สูงถึงร้อยละ 94.1 ส่วนแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA ร้อยละ 100 ไม่พบการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ribas และคณะ (2003) ที่ได้ทำการทดสอบ ความสามารถในการสร้างเอนไซม์ β -lactamase กับแบคทีเรียกลุ่ม MRSA จำนวน 24 ไอโซเลท พบว่าสามารถสร้างเอนไซม์ β -lactamase ได้จำนวน 19 ไอโซเลท คิดเป็นร้อยละ 79.2 และ Araj และคณะ (1999) ทำการศึกษาและทดสอบความสามารถในการสร้างเอนไซม์ β -lactamase กับ แบคทีเรีย MRSA จำนวน 31 ไอโซเลท เช่นเดียวกัน พบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA สร้าง

เอนไซม์ β -lactamase ได้จำนวน 28 ไอโซเลท คิดเป็นร้อยละ 90.3 ในการทดสอบการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ในการศึกษาที่ใช้ Lyophilized nitrocefin SR00112 (Oxiod Ltd.) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Pitkälä และคณะ (2007) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการปฏิบัติและการหาวิธีการที่เหมาะสมสำหรับการตรวจหาการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ใน Staphylococci 175 ไอโซเลท จากการศึกษาพบว่าการทดสอบด้วยวิธี PathoProof Mastitis PCR, Nitrocefin SR00112 broth และ Nitrocefin disk เป็นวิธีการที่เหมาะสมสำหรับการทดสอบความสามารถในการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ดังนั้นจากผลของความไวต่อยาปฏิชีวนะของ MRSA ในครั้งนี้อาจจะสรุปได้ว่า MRSA สายพันธุ์ที่ทำการศึกษามีกลไกการดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam (ยา Oxacillin) ในรูปแบบของการยับยั้งการทำงานของยาในกลุ่ม β -lactam โดยทำลายส่วน β -lactam ring ด้วยเอนไซม์ β -lactamase ที่แบคทีเรียทดสอบ MRSA สร้างขึ้น ส่งผลทำให้ยาในกลุ่ม β -lactam เสื่อมสภาพและไม่สามารถยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียทดสอบ MRSA ได้ (เกษรเทพเป่ง, 2547; Neu & Gootz, n.d.; Layon & Skurray, 1987)

และเนื่องจากพบว่าแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ที่แยกได้จากการศึกษาครั้งนี้มีความสามารถในการผลิตเอนไซม์ β -lactamase ถึงร้อยละ 94.1 แต่อย่างไรก็ตามพบว่าแบคทีเรียทดสอบ MRSA จำนวน 1 ไอโซเลท ตรวจไม่พบการสร้างเอนไซม์ β -lactamase และดื้อต่อยากลุ่ม β -lactam ดังนั้นกลไกการดื้อต่อยาปฏิชีวนะอาจเกิดจากกลไกการสร้างเอนไซม์ Staphylococcal penicillinase ปริมาณมาก ๆ ของ *S. aureus* ในสายพันธุ์ Borderline resistant ซึ่งกำกับโดยพลาสมิด จึงทำให้สามารถทำลายยา Methicillin และยา Oxacillin อย่างช้า ๆ ได้ และในสายพันธุ์ Intermediate resistant มีกลไกในการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยการเปลี่ยนแปลง Penicillin-binding proteins (PBPs) ซึ่งเป็นโครงสร้างของผนังเซลล์และเป็นโครงสร้างที่ทำหน้าที่จับกับยาในกลุ่ม β -lactam ดังนั้นการที่ PBPs มีการเปลี่ยนแปลงไปจึงทำให้ยาในกลุ่ม β -lactam ไม่สามารถจับกับ PBPs ได้หรือจับได้น้อยลง ทำให้ยาไม่สามารถเข้าไปทำลายแบคทีเรียได้ จึงเรียกแบคทีเรียสายพันธุ์นี้ว่า Modified *S. aureus* (MODSA; อธิยา จันทรวินยานุชิต และวัชรินทร์ รังสีกานูรัตน์, 2551)

ดังนั้นการที่แบคทีเรีย MRSA บางสายพันธุ์ที่ไม่มีความสามารถในการสร้างเอนไซม์ β -lactamase แต่สามารถดื้อต่อยาในกลุ่ม β -lactam ได้ น่าจะเกิดจากกลไกการดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น โดยปกติเชื้อแบคทีเรียทั่วไปมีกลไกในการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ 4 กลไก คือ 1) Drug inactivation หรือ Modification เป็นกลไกที่พบมากที่สุดซึ่งเกิดจากการที่แบคทีเรียสร้างเอนไซม์มาทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยาปฏิชีวนะ ได้แก่ เอนไซม์ Penicillinases, β -lactamases, Cephalosporinases 2) เปลี่ยนแปลง Target site วิธีนี้ยาปฏิชีวนะจะสามารถเข้าไปในผนังเซลล์ไปจนถึง Target site ได้แต่ไม่สามารถจับกับ Target site ได้ เพราะมี

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจึงทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ 3) Bypass pathway แบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะสามารถสร้าง Alternative target ขึ้นมาใหม่จึงทำให้ยาปฏิชีวนะมาจับกับ Target ใหม่ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นมาแทน เช่น การที่แบคทีเรียกลุ่ม MRSA สามารถสร้าง PBP2a มาแทน PBP2 และ 4) Decreased uptake เป็นกลไกที่ป้องกันไม่ให้ยาปฏิชีวนะเข้าไปในเซลล์ หรือมีการใช้ Energy-requiring membrane efflux pump นำยาปฏิชีวนะออกนอกตัวเซลล์ (Hawkey, 2000)

สารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกทั้ง 12 ชนิด เป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นโดยวิธีการทางเคมีและเป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ จึงยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงทำการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นของสารสังเคราะห์ด้วยวิธี Disk diffusion ต่อแบคทีเรียทดสอบในกลุ่ม *S. aureus* ผลการทดสอบพบว่าเมื่อเปรียบเทียบขนาดของบริเวณยับยั้งของสารสังเคราะห์ที่นำมาทดสอบทั้งหมดนั้น สารสังเคราะห์ IMC1026 ($C_9H_9NO_4$) ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อดิสก์ สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ได้ร้อยละ 83.3 และยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA ร้อยละ 100 ซึ่งสอดคล้องกับการทดสอบของ Yingyongnarongkul และคณะ (2006) ศึกษาฤทธิ์ด้านแบคทีเรียของสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิก คือ Hydroxycinnamic acid amides (HCAAs) และอนุพันธ์ ด้วยวิธี Disk diffusion ต่อแบคทีเรียกลุ่ม MRSA จำนวน 11 ไอโซเลท และกลุ่ม VRSA จำนวน 4 ไอโซเลท โดยใช้ยา Vancomycin และยา Oxacillin เป็นยามาตรฐานเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบ พบว่าสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์กับ Cinnamoyl (Cinnamoyl analogues) และมี Sub-group แตกต่างกันเป็น OH^- , OMe^- , Cl^- และ NO_2^- ที่ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ไม่สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA และกลุ่ม VRSA ได้

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Evans และ Furneaux (2000) ซึ่งทำการสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ด้านแบคทีเรียของอนุพันธ์ของ Totarol กับแบคทีเรียกลุ่ม MRSA และแบคทีเรียกลุ่มอื่น ๆ พบว่าสารสังเคราะห์ 2a มี Side chain ด้าน R เป็น NO_2^- เมื่อนำมาหาค่า MIC พบว่าสารสังเคราะห์ 2a มีค่า MIC ต่อแบคทีเรียกลุ่ม MRSA มากกว่า 32 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ซึ่งเท่ากับแบคทีเรียทดสอบกลุ่มอื่น ๆ และใกล้เคียงกับสารสังเคราะห์อื่น ๆ ยกเว้น สารสังเคราะห์ 1, 6a, 7a และ 8a การที่สารสังเคราะห์ 2a ซึ่งมี Side chain เป็น NO_2^- สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ได้ ซึ่งเกิดจากส่วน Nitro-substituent ของสารสังเคราะห์ 2a มีการดึงอิเล็กตรอนที่บริเวณ C-12 ทำให้เกิดการลดการทำงานของกิจกรรมภายในเซลล์อย่างมากส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ได้ ดังนั้นการที่สารสังเคราะห์ IMC1026 มีส่วนของ Sub-group ที่เป็น NO_2^- เช่นเดียวกันก็อาจจะไปลดการทำงานของกิจกรรมภายในเซลล์ได้

จึงทำให้สารสังเคราะห์ IMC1026 สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบทั้งกลุ่ม MRSA และ MSSA ได้ และจากการที่สารสังเคราะห์ IMC1026 ไม่มีองค์ประกอบของ β -lactam ring ในโครงสร้าง จึงทำให้เอนไซม์ β -lactamase ที่แบคทีเรียกลุ่ม MRSA สร้างขึ้นไม่สามารถทำให้โครงสร้างของสารสังเคราะห์ IMC1026 เสียสภาพได้ ดังนั้นสารสังเคราะห์ IMC1026 อาจจะเข้าไปจับกับ PBPs ปกติได้ และส่งผลทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ทำให้เซลล์แตกและตายได้ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาในกรณีของแบคทีเรียกลุ่ม MSSA ซึ่งสารสังเคราะห์ IMC1026 สามารถยับยั้งการเจริญได้ กลไกการสร้างเอนไซม์มาทำลายยาที่ไม่เกี่ยวข้องกับเนื่องจากแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA นั้นไม่สามารถสร้างเอนไซม์ β -lactamase ได้ ดังนั้นสารสังเคราะห์ IMC1026 อาจจะมีกลไกอื่น ๆ ที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบซึ่งต้องทำการทดสอบต่อไป

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการทดสอบหาค่า MIC ของสารสังเคราะห์ IMC1026 และยา Oxacillin เพื่อนำค่า MIC ที่ได้ไปใช้ในการ Induction ในขั้นตอนต่อไป พบว่าสารสังเคราะห์ IMC 1026 มีค่า MIC ต่อแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA อยู่ในช่วง 32 – 512 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร และกลุ่ม MSSA อยู่ในช่วง 128 – 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร และยา Oxacillin มีค่า MIC ต่อแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ค่อนข้างสูง คือ อยู่ในช่วง 128 – 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ซึ่งตามมาตรฐาน CLSI (2007) กำหนดไว้ว่าค่า MIC ของแบคทีเรียที่ไวต่อยา Oxacillin จะต้องมีความมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ส่วนค่า MIC ของยา Oxacillin ต่อแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA คือ อยู่ในช่วง 0.5 – 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร มีค่าอยู่ในเกณฑ์ตามที่มาตรฐาน CLSI (2007) กำหนดไว้ว่าค่า MIC ของแบคทีเรียที่ไวต่อยา Oxacillin มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างค่า MIC ต่อสารสังเคราะห์ IMC1026 และค่า MIC ต่อยา Oxacillin ในแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r^2) เท่ากับ 0.02 และในแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r^2) เท่ากับ 0.11 แสดงว่าความสัมพันธ์ระหว่างค่า MIC ต่อสารสังเคราะห์ IMC1026 และค่า MIC ต่อยา Oxacillin ไปในทิศทางตรงกันข้ามกัน อาจเป็นการยืนยันได้ว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 มีกลไกในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบแตกต่างจากกลไกการยับยั้งการเจริญของยา Oxacillin

จากการศึกษาการทำงานร่วมกันระหว่างสารสังเคราะห์ IMC1026 กับยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด คือ ยา Oxacillin และยา Vancomycin พบว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 เกิดการเสริมฤทธิ์กับยา Vancomycin ในแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA จำนวน 6 ไอโซเลต (MRSA10, MRSA11, MRSA12, MRSA13, MRSA15 และ MRSA16) และกลุ่ม MSSA จำนวน 1 ไอโซเลต (*S. aureus*

ATCC25923) นอกจากนั้นสารสังเคราะห์ IMC1026 เกิดการเสริมฤทธิ์กับยา Oxacillin ในแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA จำนวน 2 ไอโซเลท (MSSA 8 และ MSSA13) ซึ่งการที่สารสังเคราะห์ IMC1026 สามารถเกิดการเสริมฤทธิ์กับยา Oxacillin ได้เป็นสิ่งที่น่าสนใจ เนื่องจากยา Oxacillin เป็นยาปฏิชีวนะที่ไม่สามารถใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA ได้ ดังนั้นจึงทำการศึกษาคือเนื่องในส่วนของการเหนี่ยวนำ MRSA ด้วยสารสังเคราะห์ IMC1026 เพื่อให้มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้น

การเหนี่ยวนำให้ MRSA มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้น ด้วยสารสังเคราะห์ IMC1026 ในการศึกษานี้ทำการศึกษากับแบคทีเรียมาตรฐาน คือ *S. aureus* ATCC43300 ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการเหนี่ยวนำ คือ ชั่วโมงที่ 24, 48, 72 และ 96 และความเข้มข้นของสารสังเคราะห์ IMC1026 ที่ใช้ในการเหนี่ยวนำ คือ 0.5, 0.2, 0.1 และ 0.05 MIC ไม่สามารถเหนี่ยวนำให้ *S. aureus* ATCC43300 มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้นได้ ซึ่งจากการศึกษาของ Hatano และคณะ (2000) พบว่ามีสารประกอบฟีนอลิกชนิดใหม่ 2 ชนิด ที่แยกได้จากชะเอม (Commercial licorice) คือ Glicophenone และ glycoisoflavanone ซึ่งเป็นสารจากธรรมชาติที่ไม่สามารถยับยั้งการสังเคราะห์และไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของ PBP2' ใน MRSA ได้ ซึ่งกลไกการคือ Oxacillin ของ MRSA จะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโปรตีน Penicillin-binding protein (PBP) โดยยีน *mecA* สร้างเป็น PBP2a (PBP2') แทนจึงทำให้ไม่สามารถจับกับยาในกลุ่ม β -lactam ได้ ดังนั้นสารสังเคราะห์ IMC1026 ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกเช่นเดียวกันจึงไม่สามารถเหนี่ยวนำให้ *S. aureus* ATCC43300 มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้นได้ และน่าจะไม่เกี่ยวข้องกับกลไกการคือต่อยาในกลุ่ม β -lactam ของ MRSA ที่กล่าวมาข้างต้นได้ ซึ่งต้องมีการศึกษาต่อไป

จากการศึกษาในครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่าสารสังเคราะห์ IMC1026 มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ได้เกือบทุกไอโซเลท และกลุ่ม MSSA ได้ทุกไอโซเลท และน่าจะมีกลไกการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียกลุ่มดังกล่าวแตกต่างจากยา Oxacillin และยา Vancomycin ดังนั้นในอนาคตสารสังเคราะห์ IMC1026 น่าจะนำมาใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาโรคที่มีสาเหตุมาจากแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ได้

ข้อเสนอแนะ

หลังจากที่เหนี่ยวนำแบคทีเรียทดสอบแล้วจะนำแบคทีเรียดังกล่าวไปศึกษาผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ นอกจากยาในกลุ่ม β -lactam ซึ่งไม่สามารถใช้รักษาโรคที่มีสาเหตุมาจากแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ได้