

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการค้นคว้าแบ่งเป็น 5 ตอน คือ

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรที่ใช้ในการศึกษา

แบบที่เรียกใช้ทดสอบ

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ทดสอบ

รายงานการวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพร

รายงานการวิจัยเกี่ยวกับการเสริมฤทธิ์ร่วมกันของสารในการยับยั้งจุลินทรีย์

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรที่ใช้ในการศึกษา

ข้อมูลทางพฤกษศาสตร์

ชื่ออันดับ	Ericales
ชื่อวงศ์	Ebenaceae
ชื่อสกุล	<i>Diospyros</i>
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Diospyros curranii</i> Merr.
ชื่อสามัญอังกฤษ	Malagaitmon, Malam
ชื่อสามัญไทย	รักดำ
ชื่อท้องถิ่น	กล้วย (ปัตตานี), นังจ๊อบ (นครราชสีมา)

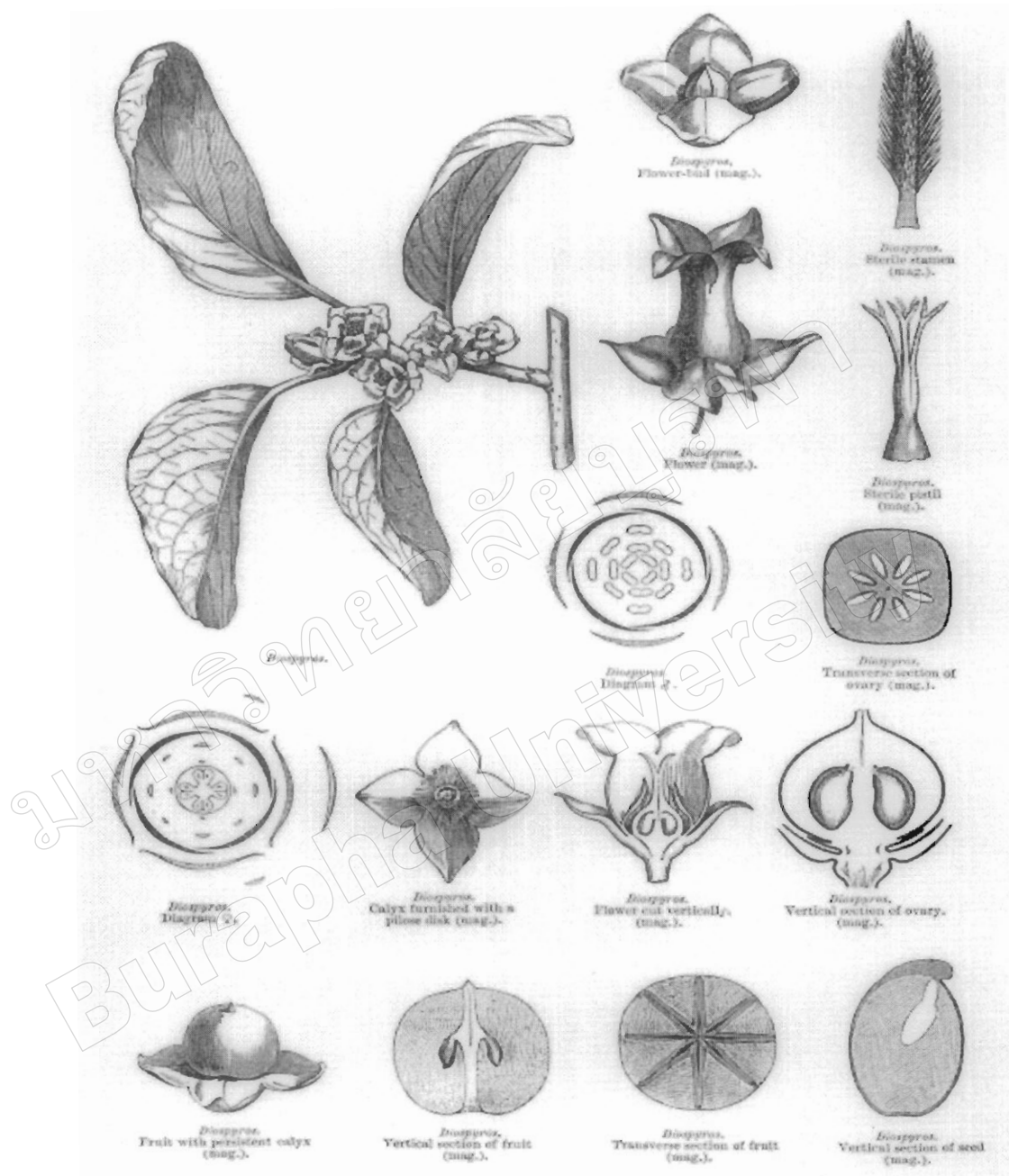
ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชในวงศ์ Ebenaceae (วงศ์ไม้ตะโก) มี 7 สกุล ได้แก่ *Diospyros*, *Euclea*, *Maba*, *Onothea*, *Rhaphidanthe*, *Royena* และ *Tetracelis* มีชนิดพืชรวมกันประมาณ 500 ชนิด ต่อมาถูกจัดแบ่งใหม่ออกเป็น 3 สกุล ได้แก่ *Diospyros*, *Euclea* และ *Lassiocarpa* สำหรับสกุล *Maba*, *Rhaphidanthe*, *Royena* และ *Tetracelis* ถูกรวมเข้าไปอยู่ในสกุล *Diospyros* ส่วนสกุล *Onothea* ถูกแยกออกมาเป็นอีกวงศ์หนึ่ง (Willis, 1973) พบกระจายทั่วไปในภูมิภาคเขตร้อนและภูมิภาคกึ่งเขตร้อน สำหรับในประเทศไทย พบ 1 สกุล คือ *Diospyros* ประมาณ 60 ชนิด เป็นไม้ยืนต้นหรือไม้พุ่ม เปลือกมักเป็นสีดำ ใบเดี่ยว เรียงสลับ ไม่มีหูใบ ดอกส่วนใหญ่แยกเพศ อยู่คนละต้นดอกตัวผู้มักออกเป็นช่อแบบ cymose ดอกตัวเมียมักเป็นดอกเดี่ยว กลีบเลี้ยง 3-5 กลีบ ส่วนใหญ่มี 4 กลีบ เชื่อมติดกัน ปลายแยกเป็นแฉก (lobe) กลีบเลี้ยงในดอกตัวเมียจะคงอยู่และขยายขนาดเมื่อติดผล กลีบ

ดอก 3-5 กลีบ ส่วนใหญ่มี 4 กลีบ เชื่อมติดกัน ปลายแยกเป็นแฉก เกสรตัวผู้มีจำนวน 1-3 เท่าของ กลีบดอก อยู่เป็นอิสระหรือเชื่อมติดกันที่ส่วน filament เป็นคู่ ๆ ดอกตัวเมียอาจพบเกสรตัวผู้ที่ไม่ สมบูรณ์หลงเหลืออยู่ เกสรตัวเมีย 1 อัน ประกอบด้วย 3-5 carpel มี 3-5 ห้อง แต่ละห้องมีออวูล 1-2 อัน ติดกับรังไข่ axile ชนิดแขวน (pendulous) ตำแหน่งของรังไข่อยู่เหนือวงกลีบ (superior ovary) ก้านชูยอดเกสรตัวเมียแยกเป็นแฉก ในดอกตัวผู้อาจพบร่องรอยของเกสรตัวเมียหลงเหลืออยู่ ผล เป็นแบบ berry เมล็ดมีเปลือกหุ้มเมล็ด (testa) บาง เอน โคสเปิร์มส่วนใหญ่ ruminant ตัวอย่างพืช ชนิดอื่นที่อยู่ในวงศ์เดียวกัน เช่น *D. areolata* King & Gamble (มะพลับ), *D. bejardii* Lec. (พลับ ดง), *D. dasyphylla* Kurz (จันทา), *D. kaki* Linn. (พลับจีน), *D. malabarica* Kostel. (ตะโกสวน), *D. mollis* Griff. (มะเกลือ), *D. pubicalyx* Bakh. (อิน), *D. rhodocalyx* Kurz (ตะโกนา) เป็นต้น (สมภพ ประธานธรรักษ์, 2539)

สารประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่พบในพืชสมุนไพร

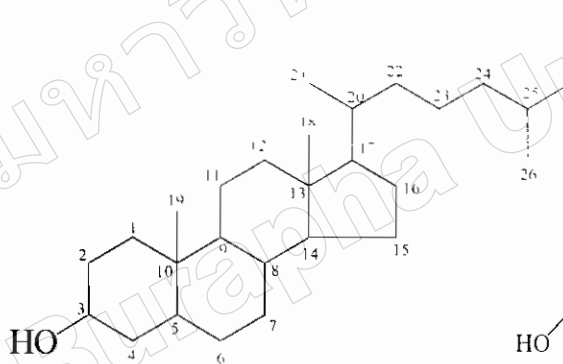
พืชในวงศ์ Ebenaceae มีสารประเภท alkaloids, delphinidin, cyanidin, delphinidin สะสมอยู่บ้าง นอกจากนี้ยังพบ arbutin, saponins สารประเภท flavonols ได้แก่ kaempferol, quercetin และ myricetin ส่วน ellagic acid อาจพบได้ในพืชสกุล *Diospyros* การขนส่งน้ำตาลอยู่ในรูป sucrose หรือ sucrose ร่วมกับ sugar alcohols และ oligosaccharides ซึ่งแตกต่างกันออกไป แล้วแต่ชนิดของพืชในสกุล *Diospyros* (Watson & Dallwitz, 1992) การใช้ประโยชน์จากคุณสมบัติทางยาและสารประกอบทางเคมีของพืชในสกุล *Diospyros* ได้ถูกนำมาตรวจสอบ พบสารอินทรีย์ที่ถูกสกัดออกมาและระบุชนิดแล้วประมาณ 300 ชนิด เอกลักษณ์ของสกุลนี้ คือ การมีโครงสร้าง pentacyclic triterpenes จำนวนมาก พืชในสกุล *Diospyros* มีสารประกอบสำคัญที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจำนวนมาก ได้แก่ แคโรทีนอยด์ (carotenoids) พบในผล แทนนิน (tannin) พบในผลและใบ น้ำตาล (sugar) พบในผล เมล็ด ราก ไฮโดรคาร์บอน (Hydrocarbons) พบในผล เมล็ด ใบ ลิพิด (Lipids) พบในผล เมล็ด เปลือกไม้ อะโรมาติก (Aromatics) พบในผล ราก เปลือกไม้ ฟลาโวนอยด์/คูมาริน (flavonoids/ coumarins) พบในผล ใบ ราก กระพี้ไม้ เทอร์พีนอยด์ (terpenoids) พบในผล ใบ กลีบเลี้ยง เมล็ด ราก เปลือกไม้ แก่นไม้ สเตียรอยด์ (steroids) พบในใบ ราก เปลือกไม้ แก่นไม้ และแนฟโทควิโนน (naphthoquinones) พบในผล ใบ ราก เปลือกไม้ แก่นไม้ โดยพบ triterpenes (กลุ่มเทอร์พีนอยด์) มากกว่า 90 เบอร์เซนด์ของพืชทั้งหมดในสกุล *Diospyros* ซึ่งพบได้ในทุกส่วนของพืช แต่พบมากที่สุดที่ใบและแก่นไม้ ตามลำดับ triterpenes ที่พบใน *D. curranii* ได้แก่ Lupeol, Betulin และ Betulinic acid (Mallavadhani et al., 1998)



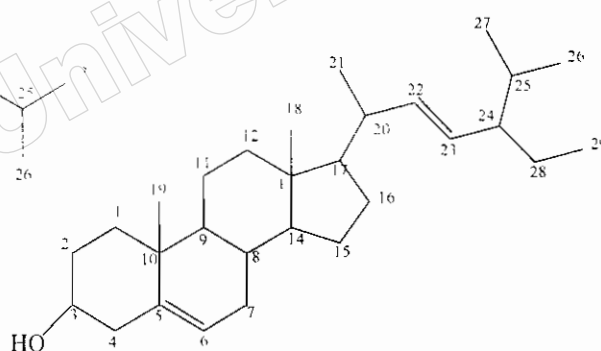
ภาพที่ 2-1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของ *Diospyros* spp. (Watson & Dallwitz, 1992)

สารบริสุทธิ์ที่พบจากรากของ *D. curranii* คือ cholestanol, stigmasterol และ friedelin (ภาพที่ 2-2, 2-3, 2-4) มีรายงานว่า cholestanol ที่คอนจูเกตกับ tetrasaccharide (PG545) มีฤทธิ์ในการยับยั้งกิจกรรมของ respiratory syncytial virus (RSV) ในเซลล์เพาะเลี้ยง (Lundin et al., 2011) cholestanol ช่วยในการดูดซึม sterol จากพืชในลำไส้เล็กของมนุษย์และช่วยลดการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล (Miettinen, Tilvis, & Kesaniemi, 1989)

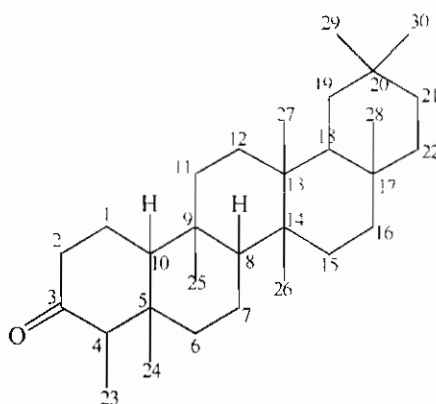
stigmasterol ช่วยลดระดับคอเลสเตอรอลในน้ำเลือด ช่วยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลในลำไส้ของหนู (Batta, Xu, Honda, Miyazaki, & Salen, 2005) stigmasterol ที่แยกได้จากเปลือกลำต้นทองกวาว (*Butea monosperma*) มีฤทธิ์ในการลดฮอร์โมนไทรอกซิน ช่วยยับยั้งการเกิดโรคไทรอยด์ ช่วยยับยั้งกระบวนการออกซิเดทีฟ และช่วยควบคุมสมดุลกลูโคสในเลือดของหนูอย่างมีประสิทธิภาพ (Panda et al., 2008) friedelin ที่สกัดจาก *C. brasiliense* ในป่าดงดิบของทวีปอเมริกา มีฤทธิ์ด้านการเป็นพิษของเซลล์มะเร็งสายพันธุ์ PC3 และ U251 และสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus*, *S. epidermidis* และ *B. subtilis* (Reyes-Chilpa et al., 2004) friedelin จากเปลือกลำต้น *Commiphora berryi* ที่ศึกษาด้วยวิธี *in vitro* soybean lipoxygenase (SBL) มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ สามารถยับยั้ง SBL ได้อย่างมีนัยสำคัญ ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ $35.8 \mu M$ (Kumari, Meyyappan, Selvamani, Mukherjee, & Jaisankar, 2011) friedelin จาก *J. tanjorensis* สามารถยับยั้งเชื้อ *B. cereus*, *K. pneumoniae* และ *A. fumigatus* คีที่สูงสุดในแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และฟังไจที่นำมาศึกษา ตามลำดับ (Viswanathan et al., 2012)



ภาพที่ 2-2 สูตรโครงสร้าง cholestanol



ภาพที่ 2-3 สูตรโครงสร้าง stigmasterol



ภาพที่ 2-4 สูตรโครงสร้าง friedelin

ฤทธิ์ของสารประกอบชนิดอื่นที่ได้จากพืชสมุนไพรในวงศ์เดียวกัน พบว่า catechol จากรากของ *D. kaki* Thunb. ที่ระดับความเข้มข้น 5.0 มิลลิกรัมต่อดิस्क สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ATCC 11775 ได้เมื่อทดสอบด้วยวิธี Paper disc agar diffusion (Jeong, Jeon, Lee, & Lee, 2009) ผลและใบของ *D. kaki* ถูกนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรพื้นบ้านของเกาหลีในการรักษาอาการไอ อัมพาตเนื่องจากเส้นโลหิตในสมองแตก และการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง รวมถึงฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสารประกอบฟีนอลิก และอาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเรื้อรัง (Özen, Colack, Dincer, & Guner, 2004)

แบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ

แบคทีเรียที่ใช้ทดสอบทั้ง 3 ชนิด เป็นแบคทีเรียแกรมลบฉวยโอกาส มีความแตกต่างที่สำคัญจากแบคทีเรียแกรมบวก คือ มีเยื่อหุ้มชั้นนอกล้อมรอบชั้นของเพปทิโดไกลแคนไว้ เยื่อหุ้มชั้นนอกทำหน้าที่เป็นเครื่องกั้นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการเจริญของผนังเซลล์ไม่ให้ออกจากช่องว่างเพอริพลาสมิก (periplasmic space) และยังกั้นสารเคมีและเอนไซม์จากภายนอกไม่ให้เข้าไปทำลายเซลล์ ดังนั้นผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบจึงถูกทำลายด้วยเอนไซม์ไลโซไซม์ (lysozyme) ได้ง่ายกว่าของแบคทีเรียแกรมลบ (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544)

Escherichia coli ATCC 25913

E. coli เป็นแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง แฟล็กเทลีฟแอนแอโรบัส (gram-negative facultative anaerobic bacilli) อยู่ในวงศ์ Enterobacteriaceae เชื้อในวงศ์นี้ส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในระบบทางเดินอาหารของคนและสัตว์ สามารถหมักย่อยน้ำตาลกลูโคสได้ มีทั้งเคลื่อนที่ได้และไม่เคลื่อนที่ เชื้อจะมีพิลิ (pili) หรือฟิมเบรีย (fimbriae) ช่วยในการเกาะติดกับผิวเซลล์ เชื้อที่สำคัญ ได้แก่ *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Yersinia* และ *Enterobacter* สำหรับ *Escherichia* เป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ของคนและสัตว์ เชื้อสำคัญได้แก่ *E. coli* เป็นสมาชิกในกลุ่มโคลิฟอร์มแบคทีเรีย (coliform bacteria) หรือแบคทีเรียที่สามารถหมักย่อยน้ำตาลแล็กโทสแล้วได้กรดและก๊าซภายในเวลา 48 ชั่วโมง จึงถูกนำมาใช้เป็นดัชนีสุขาภิบาล (sanitation index) สำหรับบ่งบอกการปนเปื้อนของอุจจาระในอาหาร เครื่องดื่ม เครื่องสำอาง และเวชภัณฑ์ต่าง ๆ (อิสยา จันทรวิทย์านูชิต และวัชรินทร์ รังสิภาณุรัตน์, 2553) เชื้อสร้างแคปซูลได้ ให้โคโลนีเรียบ ไม่มีสี มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-3 มิลลิเมตร ในเวลา 18 ชั่วโมง แต่ถ้าเลี้ยงในอาหารที่แสดงความแตกต่าง (differential media) เช่น MacConkey agar โคโลนีมีสีแดงชมพู ขนาดใหญ่ เนื่องจากเลี้ยงในอาหาร Eosin methylene blue agar (EMB) และ Endo agar โคโลนีมีสีมันวาวคล้ายโลหะ ถ้าเลี้ยงบนอาหารผสมเลือดบางสายพันธุ์ เกิดการย่อยสลายเม็ดเลือดแดง เชื้อนี้เจริญได้ในอุณหภูมิ

ช่วงกว้าง (15-45 °C) บางสายพันธุ์ทนความร้อน 60 °C 15 นาที หรือ 55 °C 60 นาที (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2547) บางสายพันธุ์ของเชื้อสามารถสร้างเอนเทอโรทอกซิน (enterotoxin) ได้ ก่อให้เกิดโรคอุจจาระร่วงในคนเดินทาง โรคกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกคลอด โรคติดเชื้อในกระแสโลหิต (อิสยา จันทรวิธานุชิต และวัชรินทร์ รังสิภาณรัตน์, 2553) โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) ซึ่งพบบ่อยในสตรี ผู้ที่ใส่สายสวนปัสสาวะนานกว่า 5 วัน และนำไปสู่การติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งมีการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ซ้ำ (จินตนา อาจสันเทียะ, 2552) ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคของ *E. coli* เนื่องจากมีไวรัสเลนซ์แฟกเตอร์ (virulence factors) หลายชนิดที่ไม่พบใน *E. coli* ที่เป็นเชื้อประจำถิ่น อย่างน้อยที่สุดจะต้องมีปัจจัยอย่างใดอย่างหนึ่งคือ สามารถเกาะติดกับเซลล์บางชนิดของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นก รุกและเข้าไปเจริญในเซลล์ของเยื่อบุผิวลำไส้ สร้างเอนเทอโรทอกซินที่ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำและของเหลว จึงเกิดอาการท้องร่วง สร้างไซโตทอกซิน (cytotoxin) ที่ไปขัดขวางการสังเคราะห์โปรตีน ทำให้เกิดการตกเลือดที่ลำไส้ (hemorrhagic colitis) การมีแคปซูลที่ป้องกันไม่ให้ถูกเม็ดเลือดขาวจับกิน ไวรัสเลนซ์แฟกเตอร์ที่ทำให้เกิดโรคท้องร่วงนี้เกิดจากยีนในพลาสมิดสามารถถ่ายทอดยีนนี้ไปยัง *E. coli* สายพันธุ์อื่นโดยวิธีทรานสดักชัน (transduction) หรือวิธีรีคอมบิเนชัน (recombination) (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2547)

E. coli เป็นแบคทีเรียประจำถิ่น ชนิดแฟลคเททีฟแอนแอโรบส์ที่พบมากที่สุดในการลำไส้ของคนและสัตว์ ซึ่งในลำไส้คนจะพบเสมอ (Permanent normal flora) ในทารกจะพบ *E. coli* ในอุจจาระช่วง 1-2 วันหลังคลอด *E. coli* ที่อาศัยอยู่ในลำไส้มีหลายซีโรไทป์และเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอ แต่จะมี 1-2 ซีโรไทป์ที่พบเป็นประจำและเป็นเวลานาน บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก ช่องคลอด ปาก พบได้บ้าง แต่มีปริมาณไม่มากและพบในบางคนเท่านั้น ตามปกติเมื่อแบคทีเรียอยู่ในลำไส้จะไม่ก่อโรคและยังให้ประโยชน์แก่ผู้ให้อาศัย โดยช่วยสังเคราะห์วิตามินบีและวิตามินเค แต่ถ้าเจริญอยู่นอกลำไส้ จะทำให้เกิดโรคในอวัยวะเหล่านั้น ดังนั้น จึงถือว่า *E. coli* เป็นแบคทีเรียฉวยโอกาส คือ สามารถก่อโรคเมื่อผู้ให้อาศัยมีภูมิคุ้มกันลดลง การติดเชื้อนี้ ส่วนใหญ่จะเป็นการติดเชื้อภายในอวัยวะ (Endogenous infection) เช่น ระบบทางเดินปัสสาวะ ช่องท้อง ถุงน้ำดี บาดแผล เป็นต้น เนื่องจาก *E. coli* เป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ของคนและสัตว์ จึงทำให้สภาพแวดล้อมที่มีการปนเปื้อนของอุจจาระสามารถพบ *E. coli* ได้ เพราะเมื่อเชื้อนี้ออกนอกร่างกายจะไม่ตายทันที แต่สามารถมีชีวิตรอดอยู่ได้นาน 1-2 สัปดาห์โดยไม่แบ่งเซลล์ ดังนั้นจึงพบการติดเชื้อภายนอกในร่างกาย (Exogenous infection) ได้ (สุบัตินิต นิมรัตน์, 2552)

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas จัดอยู่ในวงศ์ Pseudomonadaceae เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปแท่ง ขนาดประมาณ $0.5-1 \times 1.5-5.0$ ไมโครเมตร จัดอยู่ในกลุ่มแอโรบัส มักเป็นเชื้อฉวยโอกาสที่ทำให้เกิดโรคในคนไข้ที่ภูมิคุ้มกันผิดปกติ และเกิดอาการรุนแรงในคนไข้ที่มีแผลไฟไหม้ และคนไข้ที่สวนท่อปัสสาวะ โรคที่เกิดขึ้นในคนพบว่าเกิดจากเชื้อ *P. cepacia*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. pseudomallei*, *P. stutzeri* และ *P. maltophilia* แต่เชื้อที่พบว่าเกิดโรคกับคนมากที่สุด คือเชื้อ *P. aeruginosa* (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2547) เคลื่อนที่ได้โดยมีแฟลกเจลลาชนิดโมโนแทรคส์ จัดอยู่ในกลุ่มที่สามารถผลิตรงควัตถุเรืองแสงสีเขียวเหลือง (yellow-green fluorescent) เมื่อส่องด้วยแสงอัลตราไวโอเลต ความยาวคลื่น 400 นาโนเมตร บางสายพันธุ์สร้างชั้นเมือกอยู่ภายนอกเซลล์ มีลักษณะคล้ายแคลปซูล เรียกว่า surface slime เชื้อสร้างพลังงานโดยผ่านกระบวนการออกซิเดชัน เจริญเติบโตได้ซ้ำในสภาวะที่ไม่มีก๊าซออกซิเจน โดยใช้ไนโตรเจนเป็นตัวรับอิเล็กตรอนตัวสุดท้าย แทนก๊าซออกซิเจน เชื้อสามารถมีชีวิตและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ในสภาวะแวดล้อมที่มีสารอาหารเพียงเล็กน้อย สามารถมีชีวิตและเพิ่มจำนวนในช่วงอุณหภูมิกว้าง $20-40^{\circ}\text{C}$ จึงพบเชื้อได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อมตามธรรมชาติและในโรงพยาบาล เป็นเชื้อก่อโรคแบบฉวยโอกาส ก่อโรคแผลฝีหนอง โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นสาเหตุสำคัญอันดับหนึ่งของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล แหล่งของเชื้ออาจมาจากสิ่งแวดล้อมภายในโรงพยาบาล เช่น น้ำยาและอุปกรณ์ทางการแพทย์ โดยเฉพาะบริเวณที่มีความชื้น เช่น อ่างล้างมือ น้ำกลั่น น้ำเกลือที่ใช้ทำความสะอาดแผล สบู่เหลว ยาหยอดตา รวมถึงน้ำยาฆ่าเชื้อบางชนิด หรือจากผู้ป่วยคนอื่น หรือจากเชื้อภายในร่างกายผู้ป่วยเอง โดยพบว่าผู้ที่มีสุขภาพดี ร้อยละ 5-10 สามารถตรวจพบเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ในระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจตอนบน และจะมีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ปัจจัยที่ก่อให้เกิดความรุนแรงของโรค ได้แก่ เอกซิโทกซิน เอเอนโดโทกซิน เอนไซม์ต่าง ๆ พิไล อัลจินต (alginate) ไพโอไซยานิน และการดื้อต่อสารต้านจุลินทรีย์หลายชนิด โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบบ่อย เช่น การติดเชื้อบริเวณบาดแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก การติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัด ปอดบวม (hospital acquired pneumonia) การติดเชื้อในกระแสโลหิต การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่มีการใส่สายสวน การติดเชื้อบริเวณแผลกดทับ (bedsore) ส่วนโรคที่พบบ่อยในคนปกติทั่วไป คือ หูชั้นนอกอักเสบ (otitis externa) ซึ่งมักจะพบในนักว่ายน้ำ เรียกว่า swimmer's ear กระเจกตาอักเสบในผู้ที่ใส่คอนแทกต์เลนส์ และการอักเสบบริเวณบาดแผล เป็นต้น (อิสยา จันทรวิทยานุชิต และวัชรินทร์ รังสีภาณุรัตน์, 2553)

P. aeruginosa มีกลไกการดื้อต่อสารต้านจุลินทรีย์หลายกลไก ได้แก่ การมี surface slime ที่เชื้อสร้างขึ้นเป็นด่านป้องกันการซึมผ่านของสารต้านจุลินทรีย์เข้าสู่เซลล์ การเปลี่ยนแปลง

ช่องพอริน (porin channel) ในเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอกของผนังเซลล์ที่คัดค้านอิมิพีเนม การป้องกันการถูกกลืนกินโดยเม็ดเลือดขาว การมีพลาสมิดที่มียีนควบคุมการดื้อยาหรือการกลายพันธุ์ ทำให้ผนังเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงจนทำให้ยาบางชนิดผ่านเข้าสู่เซลล์ไม่ได้ การสร้างเอนไซม์ทำลายสารต้านจุลินทรีย์ เช่น การสร้างเอนไซม์บีตา-แล็กแทเมส (β -lactamase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลายพันธะเอไมด์ในวงแหวนบีตา-แล็กแทม ในสารต้านจุลินทรีย์กลุ่มบีตา-แล็กแทม ทำให้โครงสร้างมีการเปลี่ยนแปลงจนไม่สามารถจับกับโปรตีนที่รับของเชื้อได้ ทำให้ไม่สามารถรักษาโรคที่เกิดจากติดเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ด้วยยาปฏิชีวนะเกือบทั้งหมดที่มีผลในการรักษาการติดเชื้อตัวอื่น เช่น เพนิซิลลิน แอมพิซิลลิน เซฟาโลทิน เตตราซัยคลิน คลอแรมเฟนิคอล ซัลโฟนาไมด์ มาโครไลด์ เมโทรไนดาโซล ไกลโคเพปไทด์ และยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์รุ่นแรก ได้แก่ สเตรปโตไมซิน คานาไมซิน เนื่องจากพบว่า *P. aeruginosa* ทุกสายพันธุ์มีโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ซับซ้อน ทำให้เกิดการจำกัดการผ่าน (penetration) ของยาปฏิชีวนะเข้าไปในเซลล์ แบคทีเรียเหล่านี้จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มเชื้อดื้อยาโดยตัวของมันเองมาตั้งแต่ต้น (intrinsic resistance) (ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม, 2547; อิศยา จันทร์วิทย์วิชิต และวัชรินทร์ รังสีภาณุรัตน์, 2553)

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter จัดอยู่ในวงศ์ Moraxellaceae เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างค็อกคาบาซิลโล ขนาด 0.9-1.6 x 1.5-2.5 ไมโครเมตร มีรูปร่างกลมในการเจริญระยะ stationary phase เรียงตัวเป็นคู่ (in pair) คล้าย *Neisseria* และ *Moraxella* ไม่สร้างสปอร์ ไม่เคลื่อนที่ แต่อาจพบลักษณะการบิดตัวแบบ twitching ในอาหารเหลว เนื่องจากเชื้อมีฟิมเบรียหรือพิไล ไม่มีเอนไซม์ออกซิเดส แต่มีเอนไซม์คาทาเลส เชื้อไม่สามารถวิวัฒนาการให้เป็นไนโทรดักได้ เจริญได้บนอาหารเลี้ยงเชื้อทั่วไป โคโลนีบน 5 % sheep blood agar มีลักษณะกลม นูน ขอบเรียบ มีสีขาวครีมหรือสีเทา เป็นมันวาว ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-3 มิลลิเมตร คล้ายโคโลนีของแบคทีเรียวงศ์ Enterobacteriaceae เชื้อบางสายพันธุ์สลายเม็ดเลือดแดงแบบบีตา-ฮีโมไลซิส *A. baumannii* จัดอยู่ในกลุ่มที่ออกซิไดซ์น้ำตาลกลูโคสและไม่สลายเม็ดเลือดแดงแบบบีตา-ฮีโมไลซิส เชื้อเจริญได้ดีบน MacConkey agar โคโลนีไม่มีสีหรือสีชมพูอ่อนภายในเวลา 24 ชั่วโมง และชมพูเข้มขึ้นภายในเวลา 48 ชั่วโมง เชื้อทุกสายพันธุ์ดื้อยาเพนิซิลลิน *Acinetobacter* เป็นแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบรูปแท่งที่ไม่หมักย่อยน้ำตาล (nonfermentative gram-negative bacilli; NFB) พบได้ในสิ่งแวดล้อมทั่วไปตามธรรมชาติและในโรงพยาบาล เนื่องจากเป็น NFB ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจเป็นอันดับสองรองจาก *P. aeruginosa* และดื้อต่อสารต้านจุลินทรีย์หลายชนิด ก่อให้เกิดการติดเชื้อในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ บาดแผลไฟไหม้ แผลกดทับ และในกระแสโลหิต นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในชุมชน เช่น ลิ้นหัวใจอักเสบ และ

ปอดบวม เป็นต้น อย่างไรก็ตาม อาจพบเชื้อในสิ่งส่งตรวจได้โดยไม่เป็นสาเหตุของโรค (อิสยา จันทรวิธานุชิต และวัชรินทร์ รังสีภาณุรัตน์, 2553)

เชื้อ *A. baumannii* สายพันธุ์ดื้อยา เป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อจากโรงพยาบาล เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก เนื่องจากส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายที่ค่อนข้างสูงจากการที่เชื้อสามารถดื้อต่อยาต้านจุลินทรีย์หลายชนิดได้อย่างรวดเร็ว *Acinetobacter* spp. เป็นสาเหตุของโรคปอดบวมชนิด ventilator-associated ที่พบบ่อยที่สุดในหอผู้ป่วยหนักของโรงพยาบาลรามารับดี ใน พ.ศ. 2542 นอกจากนี้ ยังมีรายงานการพบเชื้อมากขึ้นในหลายประเทศ โดยส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล แม้ว่าจะมีรายงานการติดเชื้อ *Acinetobacter* จากชุมชน แต่ก็ไม่มากนักเมื่อเทียบกับการติดเชื้อในโรงพยาบาล ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ในระบบทางเดินปัสสาวะ กระแสเลือด ปอด เยื่อหุ้มสมอง แผลผ่าตัด และเยื่อหัวใจชั้นใน เป็นต้น โดยปกติแล้ว *A. baumannii* เป็นแบคทีเรียที่อาศัยตามดินหรือน้ำจึงไม่เป็นอันตรายในคนที่สุขภาพแข็งแรงดี แต่ในผู้ป่วยหรือผู้มีภูมิคุ้มกันร่างกายต่ำอาจอันตรายถึงชีวิตได้ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1963-2002 เป็นต้นมา (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2547)

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ทดสอบ

ยาต้านจุลินทรีย์ หมายถึง สารประกอบเคมีที่มีผลต่อต้าน หรือทำลายเชื้อจุลินทรีย์ชนิดอื่น ๆ แหล่งกำเนิดของยาต้านจุลินทรีย์มีทั้งจากธรรมชาติ และจากการสังเคราะห์ทางเคมี โดยสารจากธรรมชาติเป็นสารที่ได้จากเชื้อจุลินทรีย์ ได้แก่ แบคทีเรีย และเชื้อรา มีชื่อเรียกเฉพาะว่า ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics) ตัวอย่างเช่น เพนิซิลลิน ผลิตจากเชื้อรา *Penicillium notatum* คานาไมซิน ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces kanamyceticus* เตตราซัยคลิน ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย *S. aureofaciens* เป็นต้น (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544) ตัวอย่างยาที่ได้จากการสังเคราะห์ขึ้นมา เช่น ยาซัลฟา ยาต้านจุลินทรีย์กึ่งสังเคราะห์ (หรือที่เรียกว่ายาปฏิชีวนะกึ่งสังเคราะห์) เช่น แอมพิซิลลิน (กมลชัย ตรวงานิชนาม, 2547) ยาปฏิชีวนะที่ดีควรออกฤทธิ์ต่อเชื้อจุลินทรีย์เท่านั้น ไม่ควรมีผลต่อเซลล์ของร่างกายผู้ป่วย มีขอบเขตการออกฤทธิ์หลายแบบ สำหรับขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) สามารถทำลายหรือยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ได้หลายชนิด เช่น เตตราซัยคลิน มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทั้งแกรมบวก แกรมลบ คลาไมเดีย และริกเก็ตเซีย ขอบเขตการออกฤทธิ์แคบ (narrow spectrum) มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญหรือทำลายเชื้อเฉพาะกลุ่ม เช่น เพนิซิลลิน และอีริโทรไมซิน มีฤทธิ์ทำลายเฉพาะแบคทีเรียแกรมบวกบางกลุ่ม เป็นต้น (อิสยา จันทรวิธานุชิต และวัชรินทร์ รังสีภาณุรัตน์, 2553)

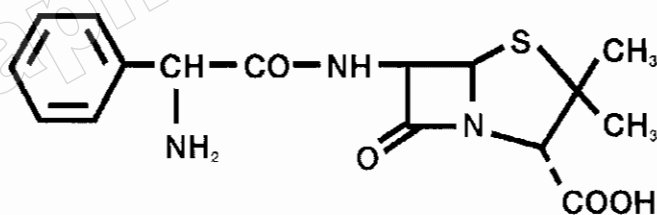
หลักการเลือกชนิดของสารต้านจุลินทรีย์ พิจารณาเลือกตามข้อเสนอแนะขององค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration: FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกาที่กำหนดใน CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (ชื่อเดิม National Committee for Clinical Laboratory Standards : NCCLS) และนโยบายการใช้สารต้านจุลินทรีย์ของแต่ละโรงพยาบาล โดยจำแนกสารต้านจุลินทรีย์ตามการทดสอบและการรายงานผล เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม A, กลุ่ม B, กลุ่ม C และกลุ่ม U ซึ่งกลุ่ม A เป็นกลุ่มสารต้านจุลินทรีย์ที่จะต้องใช้ทดสอบในเบื้องต้น และจะต้องรายงานผลของสารต้านจุลินทรีย์ทุกชนิด (primary test and report) เช่น Enterobacteriaceae จะต้องทดสอบกับแอมพิซิลลิน เซฟาโลทิน เซฟาโซลิน เจนทาไมซิน เป็นต้น แต่ในปัจจุบันมีสารต้านจุลินทรีย์จำนวนมากหลายชนิด ทำให้ทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาไม่สามารถทำการทดสอบความไวกับสารต้านจุลินทรีย์ทุกชนิดได้ จึงนิยมใช้แนวทางตามข้อเสนอแนะขององค์การอาหารและยาใน CLSI นโยบายของโรงพยาบาลร่วมกับการเลือกตัวแทนของกลุ่มยาที่มีความไวน้อยที่สุดในกลุ่มมาทดสอบ เช่น กลุ่มเพนิซิลลิน ใช้แอมพิซิลลิน ทดสอบกับเชื้อวงศ์ Enterobacteriaceae กลุ่มเตตราไซคลิน จะทดสอบกับเตตราไซคลิน ซึ่งเป็นตัวแทนของ doxycycline และ minocycline (อิสยา จันทรวิธานุชิต และวัชรินทร์ รังสีภาณุรัตน์, 2553)

แอมพิซิลลิน (Ampicillin)

แอมพิซิลลิน เป็นยาในกลุ่ม β -lactams มีโครงสร้างหลักเป็นวงแหวนบีตา-แล็กแทม จัดอยู่ในกลุ่มย่อยเพนิซิลลิน แบบอะมิโนเพนิซิลลิน (aminopenicillin) (อิสยา จันทรวิธานุชิต และวัชรินทร์ รังสีภาณุรัตน์, 2553) เป็นเพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic penicillin) ซึ่งมีข้อดีกว่าเพนิซิลลินธรรมชาติ (เช่น เพนิซิลลินจี เพนิซิลลินวี เพนิซิลลินเอฟ) คือ มีความคงทนมากกว่า จึงมีการผลิตเพนิซิลลินแบบนี้โดยใช้เชื้อ *Penicillium chrysogenum* สร้างเพนิซิลลินจี และตัดส่วน side chain ออก ก็จะมีส่วนที่เหมือน ๆ กันในเพนิซิลลินทุกตัว คือ 6-aminopenicillanic acid (6-APA) หลังจากนั้นจะมีการเติม side chain เข้าไปใหม่ก็จะได้ยาเพนิซิลลินชนิดใหม่ เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่ใช้กัน ได้แก่ เฟนิซิซิลลิน (phenethicillin) เมธิซิลลิน (methicillin) แอมพิซิลลิน ซึ่งใช้มาจุลินทรีย์ได้หลายชนิดและไม่มีพิษ แต่ไม่ทนต่อเพนิซิลลินเนส (penicillinase) ก่อนข้างทนต่อน้ำย่อยในอาหาร จึงให้โดยการกินได้ (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544) โครงสร้าง thiazolidine ring เชื่อมต่อกับ β -lactam จะเรียกว่า 6-APA ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรีย ส่วน side chain จะเป็นตัวกำหนดคุณสมบัติทางเคมี ขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา และคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของยา เช่น การดูดซึม เสถียรภาพของยา การทนต่อกรด และการละลายตัว ที่ส่วน β -lactam ถูกทำให้แตกออกด้วยเอนไซม์เพนิซิลลินเนส (หรือเรียกว่า β -lactamase) ได้เป็น penicillonic acid ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย เอนไซม์ชนิดนี้สร้างขึ้นโดยเชื้อแบคทีเรีย

บางชนิด มีผลทำให้เชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นคือต่อเพนิซิลลิน นอกจากนี้ยังพบว่าเอนไซม์ amidase ซึ่งสร้างโดยเชื้อแบคทีเรียเช่นเดียวกัน จะแยก side chain ออกมาได้ 6-APA เอนไซม์ชนิดนี้จึงมีประโยชน์ในการแยก 6-APA จากเพนิซิลลินที่ผลิตโดยเชื้อราเพื่อนำมาต่อกับ side chain ชนิดต่าง ๆ ทำให้ได้เพนิซิลลินถึงสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติต่าง ๆ (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547)

ยากลุ่มเพนิซิลลินมีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ (inhibition of cell wall synthesis) ออกฤทธิ์ได้ดีในระหว่างการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในช่วง log phase โดยจับกับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเพนทาเพปไทด์ (penta peptide) ในเพปติโดไกลแคน ทำให้ผนังเซลล์ไม่สมบูรณ์ เซลล์แตกง่ายและตายในที่สุด (อิสยา จันทรวินัยานุชิต และวัชรินทร์ รังสิภาณรัตน์, 2553) ยานี้จะไม่มีผลต่อเซลล์ร่างกายสัตว์และคน เพราะเซลล์ร่างกายสัตว์และคนไม่ได้ประกอบไปด้วยชั้นเพปติโดไกลแคนเหมือนกับเซลล์แบคทีเรีย ในปัจจุบันมีการจัดแบ่งเพนิซิลลินออกเป็น 4 กลุ่มตามคุณสมบัติ ได้แก่ 1) natural penicillins 2) acid-resistant penicillins 3) penicillinase-resistant penicillins และ 4) broad-spectrum penicillins ซึ่งแอมพิซิลลินถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้ คือ เป็นเพนิซิลลินที่ออกฤทธิ์กว้างขึ้น มีฤทธิ์ทำลายทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และแกรมลบ ทั้งนี้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีในส่วน acyl portion ของ amide side chain ตัวอย่างเพิ่มเติมของยาในกลุ่มนี้ เช่น hetacillin amoxicillin เป็นต้น (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547; ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม, 2547)

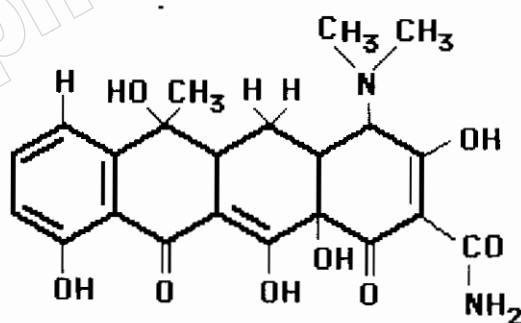


ภาพที่ 2-5 สูตรโครงสร้างของแอมพิซิลลิน (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547)

เตตราซัยคลิน (Tetracycline)

เตตราซัยคลิน จัดอยู่ในกลุ่ม tetracyclines ยาทุกตัวในกลุ่มนี้ มีโครงสร้างหลักเหมือนกัน คือ hydronaphthacene skeleton หรือเรียกว่า tetracycline nucleus ยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้จะแตกต่างกันตรงสูตรเคมีที่เข้าไปแทนที่ในตำแหน่งต่าง ๆ บน tetracycline nucleus การดูดซึมของยาในกลุ่มนี้จะถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารร้อยละ 80 และมีการดูดซึมลดลงร้อยละ 81, 65 และ 46 เมื่อให้ยาพร้อมธาตุเหล็ก นม และอาหาร ตามลำดับ (ปรีชา มณฑกานดิกุล, 2547) ดังนั้น จะเห็น

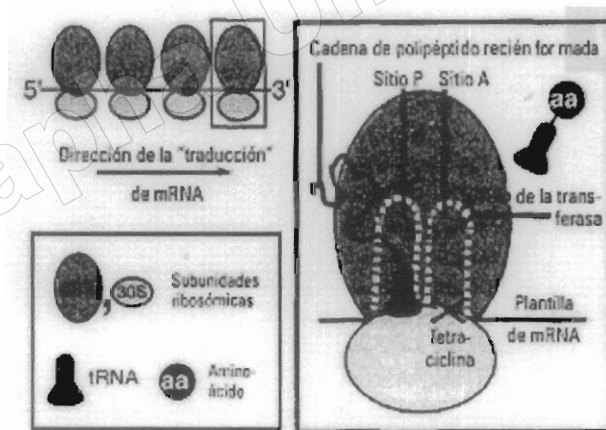
ได้ว่าการดูดซึมลดลงอย่างมากเมื่อรับประทานพร้อมธาตุโลหะหนักที่มีประจุ เช่น Ca^{2+} , Al^{3+} , Mg^{2+} และ Fe^{2+} ในยาลดกรด นมและผลิตภัณฑ์จากนม เช่น เนย ไอศกรีม หรือยาอื่น ๆ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถจับกับธาตุโลหะหนัก เกิดเป็น chelate complex ซึ่งเป็นสารประกอบที่ไม่ละลายน้ำและไม่ดูดซึมในทางเดินอาหาร ดังนั้นฤทธิ์ของยาที่ให้กินจึงขึ้นอยู่กับยาส่วนที่ไม่เกิดเป็น chelate complex กับไอออนของโลหะ เพราะยาส่วนนี้จะดูดซึมเข้าไปได้ในร่างกายโดยตรง จึงไม่ควรให้กินยาก่อนรับประทานนมและอาหาร และควรให้ห่างจากธาตุโลหะหนักเหล่านี้อย่างน้อย 2 ชั่วโมง (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547; ปรีชา มณฑานติกุล, 2547) เมื่อแบ่งกลุ่มตามวิธีการสังเคราะห์ เตตราซัยคลินถูกจัดอยู่ในกลุ่ม semisynthetic tetracyclines ซึ่งเป็นยาที่มีส่วนหนึ่งแยกได้จากเชื้อ *Streptomyces* spp. อีกส่วนหนึ่งสังเคราะห์ขึ้นทางเคมี และจัดอยู่ในกลุ่ม short-acting เมื่อแบ่งตามระยะเวลาออกฤทธิ์ ในการกระจายตัวของยา ยาจะเกาะกับโปรตีนในพลาสมาแบบไม่ถาวร (reversible) และแพร่กระจายไปได้ทั่วร่างกาย โดยพบความเข้มข้นสูงสุดที่ไต ตับ ม้าม และปอด ตามลำดับ ยากลุ่มนี้จะจับถ่ายออกจากร่างกายได้หลายทาง เช่น ทางปัสสาวะโดยผ่านไต ทางอุจจาระ ทางน้ำนม เป็นต้น (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547) ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์ เพราะยาจะมีผลทำให้การทำงานของตับผิดปกติ อาจมีผลทำให้การเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ผิดปกติไปด้วย (กำพล ศรีวัฒนกุล, 2534) นอกจากนี้ไม่ควรให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากมักตกตะกอนเกล็ดของแคลเซียม ทำให้ปวดบริเวณที่ฉีด (ปรีชา มณฑานติกุล, 2547)



ภาพที่ 2-6 สูตรโครงสร้างของเตตราซัยคลิน (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547)

ยาปฏิชีวนะเตตราซัยคลินมีประสิทธิภาพในการใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวาง เช่น กรณีของการติดเชื้อหนองใน โรคติดเชื้อในปาก เหงือกและฟัน ไข้แบบอื่นซึ่งเกิดจากเห็บหรือหมัด รวมถึงโรคไทม์ โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ เช่น ปอดบวม หรือหลอดลมอักเสบ ตลอดจนใช้แทนยาเพนิซิลลินได้เมื่อคนไข้แพ้ยาเพนิซิลลิน ซึ่งยาเหล่านี้เคยใช้ได้ดีในการรักษาโรคติดเชื้อของผิวหนังมาแล้ว แต่ปัจจุบันถือว่าเป็นยาที่ไม่ควร

เลือกใช้เป็นอันดับแรก ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับไตหรือทางเดินปัสสาวะ นอกจากนี้แล้วยาปฏิชีวนะเตตราซัยคลินยังออกฤทธิ์ต้านวงจรการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียขยายพันธุ์ไม่ได้ (ประภัสสร จุลกะรัตน์ และคณะ, 2532) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ คือ การยับยั้งระบบเอนไซม์ที่จำเป็น (inhibition of essential enzyme system) โดย chlortetracycline จะยับยั้งเอนไซม์ organic nitroreductase ของเซลล์แบคทีเรีย และเอนไซม์ดังกล่าวยังถูกยับยั้งโดยส่วนของแบคทีเรียที่ถูกทำลายแล้วด้วย นอกจากนี้ ยังยับยั้งการสร้างโปรตีนของเซลล์แบคทีเรียที่กำลังเจริญเติบโตและแบ่งเซลล์ ซึ่งจัดเป็นการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้ (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547) โดยยาในกลุ่ม tetracyclines จะออกฤทธิ์โดยการแพร่แบบไม่ใช้พลังงานผ่าน porin ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบหรือขนส่งโดยใช้พลังงานผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยยาจะไปจับกับ 30S ไรโบโซม (หน่วยย่อยของ 70S ไรโบโซม) ของเซลล์แบบย้อนกลับได้ (reversible) จึงป้องกันไม่ให้ aminoacyl-tRNA ไปเกาะที่ acceptor (A) site บน mRNA-ribosome complex (ภาพที่ 2-7) จึงขัดขวางการขนย้ายของกรดอะมิโนจาก aminoacyl-tRNA ไปยังสายพอลิเพปไทด์ ทำให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโตและแบ่งเซลล์ (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547; ปรีชา มณฑานติกุล, 2547)



ภาพที่ 2-7 กลไกการยับยั้งการสร้างโปรตีนของเซลล์แบคทีเรียโดยเตตราซัยคลิน

(Kapusnik-Uner, Sande, & Chambers, 1996)

สำหรับขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มเตตราซัยคลิน *E. coli* จะไวต่อยาในระดับปานกลาง ในขณะที่ *Pseudomonas* จัดอยู่ในกลุ่มเชื้อดื้อยา (กมลชัย ตรงวานิชนาม, 2547) ซึ่งการดื้อต่อเตตราซัยคลิน นอกจากจะมีกลไกที่มีผลยับยั้งการนำยาเข้าสู่เซลล์แล้ว อีกกลไกหนึ่งของการดื้อยาก็คือ การเพิ่มการขับออกจากเซลล์ โดยแบคทีเรียจะสังเคราะห์โปรตีนที่มีผลต่อการเคลื่อนย้ายสาร

ผ่านผนังเซลล์ตัวใหม่ (new transport proteins) ทำให้มีการขับเตตราไซคลินออกจากเซลล์อย่างรวดเร็วด้วยกระบวนการ active transport จนกระทั่งยาที่ถูกนำเข้าเซลล์ถูกขับออกจากเซลล์เกือบจะทันที ทำให้ปริมาณยาภายในเซลล์ไม่ถึงระดับที่จะออกฤทธิ์ได้ (ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม, 2547)

รายงานการวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพร

Chen et al. (2002) พบว่า สารประกอบฟลาโวนอยด์ 5 ชนิด ได้แก่ kaempferol 3-O- β -D-galactopyranoside (TR), kaempferol 3-O- β -D-glucopyranoside (AS), isorhamnetin 3-O- β -D-glucopyranoside (IS), quercetin 3-O- β -D-galactopyranoside (HY) และ quercetin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(6 $\rightarrow$ 1)- α -L-rhamnopyranoside (RU) ซึ่งแยกได้จากใบของ *D. kaki* มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการฟอสโฟริเลชันของไทโรซีน (tyrosine) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่พบในนิวโทรฟิลของมนุษย์ โดยสารทั้ง 5 ชนิดสามารถยับยั้ง N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) ในขณะที่ TR, AS, HY และ RU สามารถยับยั้ง arachidonic acid (AA) ส่วน TR, IS, HY และ RU สามารถยับยั้ง phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) ซึ่งทั้งหมดนี้มีผลไปยับยั้งสารชนิดต่าง ๆ ที่เป็นตัวกระตุ้นกระบวนการสร้าง superoxide ทำให้ไม่เกิดการสร้าง superoxide ขึ้น จึงไม่ส่งผลต่อการแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือด

Tanaka, Kinouchi, Wada, and Tokuda (2004) ศึกษาฤทธิ์ของ lupane-type triterpenoids 4 ชนิด คือ glochidonol, glochidiol, lup-20(29)-ene-1beta,3beta-diol และ glochidone ที่สกัดได้จากเปลือกลำต้นของ *Glochidion zeylanicum* และ lupeol, lup-20(29)-ene-3beta,24-diol และ betulin ที่สกัดได้จากเปลือกลำต้นของ *Phyllanthus flexuosus* พบว่า glochidiol มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งผิวหนังในหนูทดลอง

Puapairoj et al. (2005) ศึกษาฤทธิ์ของ lupane-type triterpenes 6 ชนิด คือ lupenone, 3-epi-lupeol, glochidone, glochidonol, glochidiol และ lup-20(29)-ene-1beta,3beta-diol ที่สกัดได้จากรากและเนื้อไม้ของ *Glochidion eriocarpum* และอีก 3 ชนิดที่สกัดได้จากรากและเนื้อไม้ของ *G. sphaerogynum* คือ glochidonol, glochidiol และ lup-20(29)ene-3alpha,23-diol พบว่า lup-20(29)ene-3alpha,23-diol, glochidonol และ glochidiol สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง MCF-7, NCI-H-460 และ SF-268 นอกจากนี้ ยังพบว่า glochidonol และ glochidiol สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง (antiproliferative) และกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็ง (apoptosis)

Ganapaty, Thiomus, Karagianis, Waterman, and Brun (2006) ค้นพบอนุพันธ์ของสารแนฟทาลิน 6 ชนิด จากรากของ *D. assimillis* ซึ่งอนุพันธ์เหล่านี้มีฤทธิ์ต้านโปรโตซัวและต้านเซลล์มะเร็ง

Kooy, Meyer, and Lall (2006) ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัด naphthoquinones จากรากของ *Euclea natalensis* ซึ่งเป็นพืชสมุนไพรของคนแอฟริกัน มีคุณสมบัติในการต้านการติดเชื้อของแบคทีเรีย สารที่สกัดได้ คือ neodiospyrin, diospyrin, isodiospyrin, shinanolone, mamegakinone และ 7-methyljuglone โดยสารทั้ง 6 ชนิด มีคุณสมบัติในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ซึ่ง isodiospyrin, neodiospyrin และ mamegakinone สามารถต้านเชื้อได้ที่ค่า MIC ตั้งแต่ 0.8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

Nareeboon et al. (2006) ค้นพบอนุพันธ์ของสาร triterpene จากเปลือกลำต้นของ *D. decandra* พบว่า มีฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*) โดยมีค่า MIC ตั้งแต่ 20-25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

Tangmouo et al. (2006) ค้นพบ naphthoquinone ชนิดใหม่จากเปลือกลำต้นของ *D. crassiflora* ซึ่งมีฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์และยีสต์

Borges-Argaez, Canche-Chay, Pena-Rodriguez, Said-Fernandez, and Molina-Salinas (2007) พบสาร naphthoquinone ที่สกัดจากใบ ราก และเปลือกลำต้นของ *D. anisandra* ซึ่งมีฤทธิ์ต่อ *M. tuberculosis* 2 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์คียา และสายพันธุ์ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยวิธี microplate Alamar blue assay พบว่า ส่วนสกัดเฮกเซนจากรากและเปลือกไม้ สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทั้ง 2 สายพันธุ์ โดยส่วนสกัดเฮกเซนจากเปลือกไม้มีฤทธิ์ยับยั้งได้ที่ค่า MIC 6.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ต้านเชื้อวัณโรค (*M. tuberculosis* H37Rv และ *M. tuberculosis* BICIN/UMF 15:99) สายพันธุ์คียา

Awanchiri et al. (2009) ศึกษาฤทธิ์ของสารกลุ่ม Triterpenoids จากลำต้นแห้งและผลสุกของ *Drypetes inaequalis* Hutch ซึ่งเป็นพืชในวงศ์ Euphorbiaceae พบว่า อนุพันธ์ของไตรเทอพีน 4 ชนิดที่แยกได้จากลำต้นแห้ง คือ lup-20(29)-en-3beta,6alpha-diol, 3beta-acetoxylup-20(29)-en-6alpha-ol, 3beta-caffeoyloxylup-20(29)-en-6alpha-ol และ 28-beta d-glucopyranosyl-30-methyl 3beta-hydroxyolean-12-en-28,30-dioate และไตรเทอพีนที่แยกได้จากผลสุก คือ 3alpha-hydroxy friedelan-25-al มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบบางชนิด

Jeong et al. (2009) ศึกษาการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียจากส่วนสกัดเมทานอลของ catechol จากรากของมะพลับจีน (*D. kaki* Thunb) ด้วยวิธี paper disc agar diffusion ในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับลำไส้ ได้แก่ *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *E. coli* และ *Lactobacillus casei* พบว่า สารสกัด catechol สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *C. perfringens* ที่ระดับความเข้มข้น 2.0 มิลลิกรัมต่อดิสก์ และสามารถยับยั้งได้ปานกลางที่ระดับความเข้มข้น 0.25 มิลลิกรัมต่อดิสก์ และยังสามารถยับยั้งการเจริญของ

C. difficile ที่ระดับความเข้มข้น 5.0 มิลลิกรัมต่อดิสก์ และพยับยั้งการเจริญเติบโตของ *E. coli* ได้บ้าง แต่สารสกัด catechol ไม่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ *B. breve*, *B. longum* และ *L. casei* Kuete, Tangmouo, Meyer, and Lall (2009) ศึกษาฤทธิ์ด้านแบคทีเรียของส่วนสกัดเมทานอลของ *D. canaliculata* และ *D. crassiflora* พบว่า สมุนไพรทั้งสองชนิดมีค่า MIC เท่ากับ 9.76 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย *M. tuberculosis* และ *Neisseria gonorrhoeae* และยังสามารถยับยั้งเชื้อ *M. smegmatis* โดย *D. canaliculata* มีค่า MIC เท่ากับ 19.53 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ *D. crassiflora* เท่ากับ 39.06 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร นอกจากนี้ ยังได้นำสารสกัดบริสุทธิ์ diospyrone, plumbagin และ crassiflorone ที่แยกได้จากสมุนไพรทั้งสองชนิดนี้ มาทดสอบด้วย พบว่า diospyrone สามารถยับยั้งเชื้อทั้งสามชนิดได้ดีที่สุด ซึ่งมีระดับความเข้มข้นต่ำสุด เท่ากับ 1.22 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

Kumari et al. (2011) ศึกษาฤทธิ์ของ friedelin จากเปลือกลำต้น *C. berryi* ด้วยวิธี *in vitro* soybean lipoxygenase (SBL) พบว่า มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ สามารถยับยั้ง SBL ได้อย่างมีนัยสำคัญ ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 35.8 μ M

Viswanathan et al. (2012) ศึกษาฤทธิ์ด้านจุลินทรีย์ของสารสกัดจากใบ *J. tanjorensis* ความเข้มข้น 50, 25 และ 12.5 mg/ml รวมทั้งสาร 4 ชนิดที่แยกได้จากพืชดังกล่าว (friedelin, β -amyrin, stigmasterol และ R (+) 4-hydroxy-2-pyrrolidinone) ความเข้มข้น 10, 5 และ 2.5 mg/ml ในการยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และฟังไจ โดยเทคนิค agar-well diffusion และ disk diffusion method พบว่า ส่วนสกัดเมทานอลออกฤทธิ์ด้านจุลินทรีย์ในช่วงกว้างกว่าส่วนสกัดคลอโรฟอร์มและส่วนสกัดเฮกเซน โดยให้ค่าเส้นผ่านศูนย์กลางการยับยั้งมากที่สุดใน *B. cereus* ในแบคทีเรียแกรมบวก ใน *K. pneumoniae* ในแบคทีเรียแกรมลบ และใน *A. fumigatus* ในฟังไจ โดย R (+) 4-hydroxy-2-pyrrolidinone ให้ผลดีที่สุด รองลงมา คือ friedelin และส่วนสกัดเมทานอล

รายงานการวิจัยเกี่ยวกับการเสริมฤทธิ์ร่วมกันของสารในการยับยั้งจุลินทรีย์

อุมาพร ทาไรสง และสิทธิเดช แสงนวล (2011) ศึกษาฤทธิ์ร่วมกันของสารแอลฟาแมงโกสติน (alpha-mangostin) ที่แยกได้จากเปลือกผลมังคุด กับยาเจนตามัยซิน (gentamicin) ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของ *S. aureus* ที่ดื้อต่อยาเมธิซิลลิน (MRSA) จำนวน 16 ไอโซเลท และ *S. aureus* ที่ไวต่อยาเมธิซิลลิน (methicillin-susceptible *S. aureus* : MSSA) จำนวน 1 ไอโซเลท ที่แยกได้จากโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช พบว่า ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของแอลฟาแมงโกสติน และยาเจนตามัยซินต่อเชื้อทดสอบ มีค่าตั้งแต่ 6.25-12.5 µg/ml และ 0.25-256 µg/ml ตามลำดับ โดยมีค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วมของสารแอลฟาแมงโกสตินร่วมกับยาเจนตามัยซินต่อ MRSA ทุก ไอโซเลท และ MSSA เท่ากับ 0.625-1.0 และ 0.5 ตามลำดับ การวิเคราะห์ฤทธิ์ร่วมกันของสารทั้งสองชนิดเมื่อเทียบกับสารเพียงชนิดเดียว พบว่า ผลการยับยั้ง MRSA เป็นแบบไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และเมื่อทดสอบกับ MSSA พบว่ามีฤทธิ์แบบเสริมกัน

Yang, Wang, Yang, Wang, and Ran (2005) ศึกษาประสิทธิภาพการเสริมฤทธิ์ด้านแบคทีเรียร่วมกันระหว่างยาปฏิชีวนะและสมุนไพรพื้นบ้านของจีนในการยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* สายพันธุ์มาตรฐานและสายพันธุ์ดื้อยา พบว่า ให้ผลแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มผสม โดยส่วนสกัดเอทานอลของ *Isatis tinctoria*, *Scutellaria baicalensis* และ *Rheum palmatum* มีการเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะทั้งสี่ชนิดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย

Betoni, Mantovani, Barbosa, Di Stasi, and Fernandes Junior (2006) ศึกษาประสิทธิภาพการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่างสารสกัดจากพืช 8 ชนิด ได้แก่ guaco (*Mikania glomerata*), carqueja (*Baccharis trimera*) ฝรั่ง กานพลู กระเทียม ตะไคร้ จิง และสะระแหน่ฝรั่ง กับยาปฏิชีวนะ 13 ชนิด ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อ *S. aureus* ด้วยวิธี disk method พบว่า กานพลู ฝรั่ง และตะไคร้ ให้ผลการเสริมฤทธิ์ร่วมกับยาปฏิชีวนะมากกว่าพืชชนิดอื่นที่นำมาศึกษา

Hemaiswarya, Kruthiventi, and Doble (2008) ศึกษาประสิทธิภาพการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่างสารสกัดจากผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติร่วมกับยาปฏิชีวนะในการต้านโรคติดเชื้อ โดยอาศัยกลไกการใช้ยาร่วมกันเพื่อต่อสู้กับกลไกดื้อยา เช่น การใช้ยาในกลุ่ม β -lactams ร่วมกับตัวยับยั้งเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งสารสกัดจากพืชหลายชนิดแสดงให้เห็นการเสริมฤทธิ์ด้านจุลินทรีย์ร่วมกันอย่างมีประสิทธิภาพ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรีย ฟังไจ และไมโคแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ ผลการเสริมฤทธิ์ให้ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Hemaiswarya and Doble (2009) ศึกษาประสิทธิภาพการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่าง ยูจีนอล (eugenol) ซึ่งเป็นสารที่พบในน้ำมันกานพลู ร่วมกับยาปฏิชีวนะในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ พบว่ายูจีนอลสามารถเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะแอมพิซิลลิน เตตราซัยคลิน เพนิซิลลิน ออกซาซิลลิน อิริโทรมัยซิน นอร์ฟลอกซาซิน คลอแรมเฟนิคอล แวนโคมัยซิน ริแฟมพิน และ โพลีมัยซิน บี โดยไปเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของยาปฏิชีวนะในการรบกวนหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ที่เกี่ยวกับการผ่านเข้าออกของสาร ทำให้การเจริญเติบโตของแบคทีเรียลดลงเนื่องจากสูญเสียสารสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า น้ำมันยูจีนอลที่มีความเข้มข้นระหว่าง 5-10 มิลลิโมลาร์ สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเชื้อ *E. coli* ได้

Shi et al. (2010) ศึกษาการเสริมฤทธิ์กันระหว่าง minocycline (ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม เตตราซัยคลิน) และ fluconazole (ยาด้านเชื้อรากลุ่มเอโซล) ในการยับยั้ง *Candida albicans* สายพันธุ์คือยา fluconazole ซึ่งเป็นยีสต์ที่เป็นเชื้อก่อโรคประเภทเชื้อฉวยโอกาสในคน โดยวิธี spectrophotometric ใน checkerboard assay พบว่า การทำงานร่วมกันระหว่าง minocycline และ fluconazole สามารถยับยั้ง *C. albicans* สายพันธุ์คือยา fluconazole ได้ ซึ่งมีกลไก คือ ขณะที่ fluconazole จับกับใบโอฟิล์มของยีสต์ minocycline ที่เข้าไปจะกระตุ้นให้เซลล์ยีสต์ปลดปล่อย แคลเซียมออกมา ทำให้รบกวนสมดุลของแคลเซียมในเซลล์

Wang et al. (2010) ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัด 4 ชนิด ที่ได้จากไรโซมของขิง *Zingiber officinale* ได้แก่ dehydrogingerdione, gingerol, shogaol และ gingerol ต่อเชื้อคือยา *A. baumannii* พบว่า สารสกัดทุกชนิดมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และมีประสิทธิภาพสูงขึ้นเมื่อนำสารสกัดทั้ง 4 ชนิด ไปเสริมฤทธิ์กับ tetracycline

Betts, Kelly, and Haswell (2011) ศึกษาฤทธิ์ของ theaflavin และการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่าง theaflavin และ epicatechin ในการต้านแบคทีเรีย *A. baumannii* และ *Stenotrophomonas maltophilia* โดยวิธี disk diffusion พบว่า theaflavin สามารถต้านเชื้อ *S. maltophilia* และเชื้อ *A. baumannii* ได้ 8 สายพันธุ์ ในขณะที่การเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่าง theaflavin และ epicatechin สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียที่นำมาศึกษาได้ทุกสายพันธุ์

Chung, Navaratnam, and Chung (2011) ศึกษาการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่าง pentacyclic triterpenoids ได้แก่ α -amyrin, betulinic acid และ betulinaldehyde ร่วมกับยาปฏิชีวนะเมธิซิลลิน และแวนโคมัยซิน พบว่า pentacyclic triterpenoids สามารถเสริมฤทธิ์กับเมธิซิลลิน ยับยั้งเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์คือยาเมธิซิลลินและสายพันธุ์ไวต่อยาเมธิซิลลิน อาจเป็นเพราะสารทั้งสองมีกลไกร่วมกันในการยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย หรืออาจเพราะ pentacyclic triterpenoids ไปทำงานที่เป้าหมายอื่นเสริมกับกลไกยับยั้งของยาเมธิซิลลิน

Dey et al. (2012) ศึกษาการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่างสารสกัดจาก pericarp ทับทิม และยา ciprofloxacin ที่มีฤทธิ์ในการต้าน extended-spectrum β -lactamase (ESBL) ของแบคทีเรีย *E. coli* และ *K. pneumoniae* และยา fluoroquinolone ที่มีฤทธิ์ในการต้าน metallo- β -lactamase (MBL) ของแบคทีเรีย *P. aeruginosa* โดยเปรียบเทียบระหว่างค่า MIC ของยา ciprofloxacin อย่างเดียว ค่า MIC ของสารสกัดจาก pericarp ทับทิม อย่างเดียว และการเสริมฤทธิ์ร่วมกันจากสารทั้งสอง โดยวิธี checkerboard และค่า FIC พบว่า แบคทีเรีย 19 สายพันธุ์จาก 49 สายพันธุ์ที่นำมาศึกษาถูกยับยั้งด้วยการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่างสารสกัดจาก pericarp ทับทิม และยา ciprofloxacin (ค่า FIC เท่ากับ 0.125-0.5) และถูกนำไปตรวจสอบความถูกต้องเพิ่มเติมโดยวิธี agar-well สาเหตุของผลการทดลองที่ได้ อาจเป็นเพราะสารโพลีฟีนอลิกที่เป็นส่วนประกอบของ pericarp ทับทิม ทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งกิจกรรมนำยาออกจากเซลล์แบคทีเรีย (efflux pump inhibitor; EPI)

Ncube, Finnie, and Van Staden (2012) ศึกษาประสิทธิภาพการเสริมฤทธิ์ร่วมกันระหว่างสารสกัดจากหัวกลีบ (bulb) ของพืช 3 ชนิด คือ *Tulbaghia violacea*, *Merwillia plumbea* และ *Hypoxis hemerocallidea* ซึ่งเป็นพืชสมุนไพรท้องถิ่นของแอฟริกาใต้ที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคติดเชื้อ โดยศึกษาในแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และยีสต์ *C. albicans* ด้วยวิธี microdilution method พบว่า การผสมระหว่างคู่สารสกัดแต่ละคู่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้แตกต่างกัน โดยส่วนสกัดของหัวกลีบ *M. plumbea* ใน PE (Polyethylene) และ DCM (Dichloromethane) มีประสิทธิภาพการเสริมฤทธิ์ร่วมกันดีที่สุดในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* (ค่า FIC เท่ากับ 0.1)