บทที่ 23
สารปฏิชีวนะและสารเคมีอย่างอื่นที่ใช้เป็นยารักษาโรค

การรักษาโรคด้วยสารเคมีถูกเรียกว่า chemotherapy และสารเคมีนั้นจะถูกเรียกว่า chemotherapeutic agent หรือยารักษาโรค การรักษาโรคด้วยสารเคมีได้ปฏิบัติกันมาเป็นเวลาช้านานหลายศตวรรษ แต่เมื่อเริ่มต้นศตวรรษนี้เอง (ประมาณปี 1930) เป็นต้นมา) ที่การรักษาโรคแบบนี้ได้ทำให้เกิดปฏิวัติในทางการแพทย์ การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเนื่องจากการค้นพบสองอย่าง อย่างแรกคือ การพบว่าสารประกอบพวก sulfonamide หรือยาซัลฟา (sulfa drug) ใช้รักษาโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากแบคทีเรียได้ผลดี อย่างที่สองคือ การค้นพบกลุ่มของสารเคมีต่อต้านแบคทีเรียที่ใช้เป็นยารักษาโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งเรียกว่าสารปฏิชีวนะ (antibiotic) ในบทนี้จะได้กล่าวถึงประวัติการรักษาโรคด้วยสารเคมีอย่างย่อและบรรยายถึงสารที่ใช้เป็นยารักษาโรคแผนปัจจุบัน โดยเน้นเฉพาะสารปฏิชีวนะและพฤติกรรมในการยับยั้งหรือฆ่าทำลายเซลล์ของจุลินทรีย์

1. สารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคและการรักษาโรคด้วยสารเคมี

Chemotherapeutic agent คือ สารเคมีซึ่งใช้รักษาโรคเนื่องจากการติดเชื้อ (Infectious diseáse) หรือโรคอันเนื่องมาจากการเจริญเติบโตของเซลล์ที่เป็นอันตรายร้ายแรง (malignant cell) สารนี้อาจเตรียมได้จากห้องปฏิบัติการเคมีหรือได้รับจากจุลินทรีย์และพืชหรือสัตว์บางชนิด โดยทั่วไปสารซึ่งได้จากธรรมชาติหรือจุลินทรีย์จะถูกเรียกให้แตกต่างจากสารที่สังเคราะห์ขึ้นโดยมนุษย์ว่าสารปฏิชีวนะ (antibiotic) สำหรับสารปฏิชีวนะบางอย่างก็ถูกเตรียมขึ้นจากการสังเคราะห์ทางเคมีธรรมดาแต่ส่วนใหญ่ถูกเตรียมขึ้นเป็นการค้าโดยการสังเคราะห์ทางชีววิทยาของจุลินทรีย์ Antitoxin และสารอื่นซึ่งผลิตขึ้นในร่างกายของสัตว์ที่ติดเชื้อไม่ถือว่าเป็นยารักษาโรค (chemotherapeutic agent) สาร

ประกอบต่าง ๆ ที่กล่าวไว้ในบทที่ 22 ซึ่งใช้ฆ่าทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์นอกร่างกาย (in vitro) ไม่จัดว่าเป็นยารักษาโรคแต่ถูกจัดเป็น disinfectant, antiseptic หรือ germicide

สารซึ่งใช้เป็นยารักษาโรคที่มีประโยชน์จะต้องเลือกเป็นพิษ (selective toxicity) ต่อพาราไซต์ ซึ่งหมายความว่าเป็นพิษน้อยต่อเซลล์เจ้าบ้านแต่เป็นพิษมากต่อพาราไซต์ หรือด้วยคำพูดอีกอย่างหนึ่งก็คือ สารนั้นจะต้องทำให้เกิดความเสียหายต่อพาราไซต์แต่ทำให้เกิดความเสียหายน้อยหรือไม่ทำให้เกิดความเสียหายแก่เซลล์เจ้าของบ้าน ด้วยเหตุผลนี้และด้วยปัญหาอื่น ๆ antiseptic และ germicide เช่น ฟีนอล สารประกอบอนุพันธ์จากน้ำมันถ่านหิน และสารประกอบของปรอทหลายชนิดจึงไม่เหมาะที่จะใช้เป็นยารักษาโรค Germicide ต่าง ๆ ไม่มีการเลือกกระทำต่อเซลล์และยังรบกวนกลไกต่อต้านเชื้อโรคตามธรรมชาติของร่างกาย เช่น ขบวนการ phagocytosis เนื่องจาก germicide แทรกซึมเข้าไปในเซลล์และเนื้อเยื่อได้ไม่ดีนัก ดังนั้นจึงไม่อาจเข้าไปสัมผัสกับพาราไซต์ นอกจากนี้ยังเสื่อมคุณสมบัติโดยโปรตีน ดังนั้นจึงถูกทำลายโดยของเหลวในร่างกายซึ่งอุดมไปด้วยโปรตีน และในที่สุดเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายโดย germicide หรือ antiseptic ยังเป็นอาหารที่ดีสำหรับการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

ด้วยเหตุผลต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นจึงทำให้สารประกอบเคมีบางอย่างไม่มีประโยชน์ในการใช้รักษาโรค สารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคจะต้องมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ทำลายหรือป้องกันกิจกรรมของพาราไซต์โดยไม่ทำอันตรายต่อเซลล์ของเจ้าบ้านหรือเป็นอันตรายต่อเซลล์เจ้าบ้านเพียงเล็กน้อย

2. สามารถเข้าไปสัมผัสกับพาราไซต์โดยแทรกซึมเข้าไปในเซลล์หรือเนื้อเยื่อของเจ้าบ้านด้วยความเข้มข้นซึ่งมีประสิทธิภาพ

3. ไม่เปลี่ยนแปลงกลไกต่อต้านเชื้อโรคตามธรรมชาติของเจ้าบ้านเช่น ขบวนการ phagocytosis และการสร้าง antibody

2. ประวัติความเป็นมาของสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรค

2.1 ควินินและมาเลเรีย

ชาวยุโรปได้ใช้ควินินธรรมชาติจากเปลือกของต้นซินโคนาเพื่อรักษาโรคมาเลเรียเมื่อต้นปี 1630 และถูกใช้มาก่อนหน้านี้แล้วโดยชาวอินเดียนแดงในอเมริกาใต้ เพื่อรักษาอาการไข้มาเลเรียโดยเคี้ยวเปลือกของต้นซินโคนา

2.2 Ehrlich, Salvarsan and Syphilis

ซิฟิลิสเป็นโรคแรกซึ่งได้รับการบำบัดด้วยสารเคมีที่เป็นยารักษาโรค ปรอทได้ถูกใช้เพื่อบำบัดโรคซิฟิลิสตั้งแต่ปี 1495 จนกระทั่งถึงประมาณปี 1910 สารประกอบของสารหนู (arsenical compound) ที่มีชื่อเรียกว่า salvarsan ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดย Paul Ehrlich (รูปที่ 23-1) ซึ่งเป็นยาเฉพาะใช้รักษาโรคนี้ได้โดยไม่มีอันตรายมากมายต่อคนไข้ งานของ Ehrlich มีความสำคัญเป็นอย่างมากเนื่องจากเป็นครั้งแรกที่มีระบบและความรอบคอบสุขุมในการค้นหาสารประกอบที่มีคุณสมบัติในการฆ่าทำลายจุลินทรีย์แต่มีพิษน้อยต่อคนหรือสัตว์ และเป็นสารเคมีซึ่งคงทน จากการค้นพบซึ่งมีความสำคัญเช่นนี้ทำให้เขาได้รับรางวัลโนเบลร่วมกับ Elie Metchnikoff ในปี 1980 สาขาสรีรวิทยาและการแพทย์ สารประกอบของ Ehrlich ปัจจุบันได้ถูกแทนที่ใช้รักษาโรคซิฟิลิสโดย arsphenamine neoarsphenamine และสารประกอบสารหนูตัวอื่น ๆ และสารปฏิชีวนะ

รูปที่ 23-1 Paul Ehrlich is generally regarded as having established chemotherapy as a science. His research in the early 1900s resulted in the synthesis of an arsenical compound (Salvarsan) for the treatment of syphilis. His research represented a major contribution to the systematic search for new drugs.

2.3 Domagk, Sulfonamides and Bacterial Infections

หลังจากความสัมฤทธิ์ผลด้วยยาของ Ehrlich ก็เป็นที่น่าประหลาดใจว่าไม่มีการปรับปรุงสังเคราะห์สารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคอย่างมีนัยสำคัญเกิดขึ้น จนกระทั่งในปี 1935 Domagk ได้แสดงคุณค่าในการเป็นยารักษาโรคของสารประกอบหมู่หนึ่ง ซึ่งเป็นที่รู้จักกันว่าพวกซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide) สารประกอบเหล่านี้ไม่มีความเฉพาะเจาะจง

ในการยับยั้งจุลินทรีย์พวกใดพวกหนึ่งเป็นพิเศษเหมือนดัง arsphenamine ซึ่งเฉพาะต่อ *Treponema* แต่ให้ผลสัมฤทธิ์ในการต่อต้านจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรคได้หลายชนิด Sulfanilamide เป็นสารประกอบอย่างแรกในกลุ่มนี้ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดย Gelmo ในปี 1908 และในปี 1913 Eisenbery ได้ศึกษาคุณสมบัติในการฆ่าทำลายแบคทีเรียของ azo **dye** ซึ่งก็เป็นสารประกอบอย่างหนึ่งในหมู่ซัลโฟนาไมด์ ความก้าวหน้าซึ่งเป็นไปได้ในการใช้สารนี้ถูกชะลอลงเนื่องจากความลังเลของบรรดาแพทย์ที่จะยอมรับการรักษาด้วยยานี้ ซึ่ง **Ehrlich** กล่าวว่าเป็น "มีดผ่าตัดทางเคมี" เนื่องจากเป็นการตัดจุลินทรีย์ออกจากเนื้อเยื่อ Ehrlich กล่าวเช่นนี้เนื่องจากคิดว่าการใช้ยาเหล่านี้ทำให้คนไข้เสี่ยงอันตรายพอ ๆ กันกับการผ่าตัด แต่เป็นที่โชคดีที่สารเคมีซึ่งใช้เป็นยารักษาโรคชนิดใหม่นี้ไม่ได้เป็นยาซึ่งอันตรายหลังจากที่ได้ทำการศึกษาอย่างระมัดระวังในห้องปฏิบัติการและในโรงพยาบาล การอธิบายซึ่งตรงกับความเป็นจริงมากขึ้นอันเป็นเหตุทำให้ไม่ยอมรับความคิดของ Ehrlich เกี่ยวกับการรักษาโรคด้วยสารเคมีก็คือ การต่อสู้ระหว่างเจ้าบ้านกับพาราไซต์นั้นซับซ้อนเกินกว่าที่จะถือว่าเป็นการจู่โจมโดยตรงเหมือนการผ่าตัด แต่การใช้สารเคมีเพื่อรักษาโรคเป็นการกระตุ้นการป้องกันตนเองของเจ้าบ้าน

ภายหลังจากที่ Domagk รายงานในปี 1935 ในประเทศเยอรมันนีและได้รับการยืนยันจากนักค้นคว้าอื่น ๆ ในต่างประเทศโดยเฉพาะอังกฤษ ฝรั่งเศส และสหรัฐอเมริกา ทำให้ความสนใจเกี่ยวกับการรักษาโรคด้วยสารเคมีถึงจุดสุดยอดตลอดมา สารประกอบซึ่ง Domagk รายงานได้เป็นที่รู้จักกันโดยทั่วไปว่า Prontosil นักเคมีชาวฝรั่งเศสที่สถาบันพาสเจอร์ผู้ได้ศึกษาการกระทำของมันต่อแบคทีเรียได้พยายามพิสูจน์ว่ากิจกรรมต่อต้านแบคทีเรียของมันขึ้นอยู่กับส่วนที่เป็นซัลฟานิลาไมด์ (sulfanilamide) ซึ่งถูกสังเคราะห์ขึ้นและรายงานมาก่อนหน้านี้แล้วโดย Gelmo ในปี 1908 ข้อสังเกตนี้ได้จุดชนวนระเบิดการค้นหาสารประกอบต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องซึ่งมีคุณค่าในการเป็นยารักษาโรค ประมาณกันว่าในปี 1945 อนุพันธุ์ของซัลฟานิลาไมด์หลายพันชนิดได้ถูกสังเคราะห์ขึ้น

ผลประโยชน์สำคัญในการค้นหาซัลโฟนาไมด์ชนิดใหม่ ๆ ก็คือ ทำให้เกิดการปรับปรุงยาที่มีกิจกรรมต่อต้านแบคทีเรียเพิ่มมากขึ้นและมีปฏิกิริยาซึ่งไม่เป็นที่ต้องการแก่ร่างกายสัตว์เจ้าบ้านเพียงเล็กน้อย บางชนิดก็มีประโยชน์เฉพาะในการรักษาโรคบางชนิดแต่ Sulfadiazine และ sulfamerazine ถูกใช้ประโยชน์เป็นอย่างมากเนื่องจากให้ผลสัมฤทธิ์ในการต่อต้าน

แบคทีเรียเพื่อรักษาโรคได้อย่างกว้างขวางและมีปฏิกิริยาซึ่งเป็นพิษน้อยต่อคนไข้

สารประกอบพวกซัลโฟนาไมด์ มีประโยชน์มากในการรักษาโรคเนื่องจากการบุกรุกโดย meningococci และ *Shigilla* โรคทางเดินหายใจเนื่องจาก streptococci และ staphylococci และโรคทางเดินปัสสาวะเนื่องจากแบคทีเรียแกรมลบ นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการป้องกันโรครูมาติก โรคติดเชื้อทางแผล และโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหลังการผ่าตัด

2.4 Antibiotics, Flaming and Penicillin

สารปฏิชีวนะ (antibiotic) เป็นชนิดพิเศษของสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคซึ่งปกติได้มาจากสิ่งมีชีวิต คำว่าสารปฏิชีวนะหมายถึง ผลผลิตทางเมตาโบลิซึ่มของจุลินทรีย์หนึ่ง ซึ่งด้วยจำนวนเพียงเล็กน้อยก็สามารถฆ่าทำลายหรือยับยั้งจุลินทรีย์อื่นได้ เป็นที่ทราบกันมาหลายปีแล้วว่าการขัดขวางกัน (antagonism) อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างจุลินทรีย์ที่เจริญเติบโตอยู่ด้วยกัน คำว่า antibiosis ได้ถูกกำหนดขึ้นเป็นครั้งแรกโดย Vuillemin ในปี 1889 หมายถึงสภาวะซึ่ง "สิ่งมีชีวิตหนึ่งทำลายชีวิตของสิ่งมีชีวิตอื่นเพื่อการยังชีพของตนเอง โดยสิ่งมีชีวิตสิ่งแรกเป็นผู้กระทำทั้งหมดและสิ่งมีชีวิตที่สองเป็นผู้ถูกกระทำตลอด และการต่อต้านก็ไม่จำกัดอาจกระทำต่อชีวิตอื่นได้อีกด้วย" อย่างไรก็ตามคำจำกัดความนี้ไม่อาจเทียบกันได้ทั้งหมดกับคำจำกัดความที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันคือคำว่า "antibiotic" ซึ่งเสนอโดย Waksman ในปี 1945 หมายถึงสารเคมีที่มีแหล่งกำเนิดมาจากเชื้อจุลินทรีย์และมีกิจกรรมต่อต้านจุลินทรีย์ด้วยปริมาณเพียงเล็กน้อย

กิจกรรมของสารปฏิชีวนะได้เป็นที่รู้จักกันมาช้านานก่อนที่จะได้มีการตั้งชื่อให้มัน หลายปีมาแล้วชาวจีนได้ใช้เต้าหู้ที่ขึ้นรารักษาแผลฝี และควบคุมโรคติดเชื้อที่เท้าโดยการสวมรองเท้าแตะที่มีเชื้อราขึ้นปกคลุมอยู่ ในปี 1881 Tyndall รายงานว่าอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีแบคทีเรียขึ้นเจริญเติบโตปกคลุมอยู่อย่างหนาแน่น กลับใสขึ้นมาเมื่อมีเชื้อราขึ้นเจริญเติบโตอยู่บนพื้นผิว Pasteur และ Joubert พบว่าเชื้อบริสุทธิ์ของแอนแทรกซ์บาซิลไลเจริญเติบโตได้ดีในน้ำปัสสาวะ แต่เมื่อมีจุลินทรีย์อื่นบางชนิดปรากฏอยู่ด้วยเชื้อแอนแทรกซ์บาซิลไลก็จะหายไป ข้อสังเกตนี้มีความสัมพันธ์กับการทดลองของ Emmirich และ Low ซึ่งได้แสดงในปี 1901 ให้เห็นว่าเมื่อเชื้อเหลวของ ***Psudomonas aeruginosa*** ถูกฉีดเข้าไปในกระต่ายจะช่วยป้องกันกระต่ายให้พ้นอันตรายจากโรคแอนแทรกซ์ เขาได้เรียกชื่อเชื้อเหลวนี้ว่า pyocyanase เพราะคิดว่ากิจกรรมของมันเป็นผลเนื่องมาจากเอนไซม์ของ ***Bacillus pyocyaneus*** ซึ่งต่อมาถูกเรียกว่า ***Ps.aeruginosa***

การใช้ประโยชน์จากการขัดขวางกันของแบคทีเรียในทางการแพทย์ในระยะแรกก็คือ การใช้เชื้อแลคโตบาซิลไลรักษาโรคบิดซึ่งถูกเสนอโดย Metchnikoff ในปี 1899 สิ่งนี้เป็นตัวอย่างการรักษาโรคแบบทดแทนคือจุลินทรีย์ซึ่งไม่มีอันตรายสามารถกำจัดและทดแทนจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรคได้ ส่วน antibiosis แบบใหม่นั้นไม่ได้ตั้งอยู่บนรากฐานการแทนที่ของจุลินทรีย์แต่เป็นการใช้สิ่งซึ่งมีกิจกรรมในการยับยั้งโดยตรง ซึ่งได้รับมาจากจุลินทรีย์ที่สร้างสารปฏิชีวนะ

การวิจัยอย่างมีระบบเพื่อศึกษาสารปฏิชีวนะถูกจัดทำขึ้นเป็นครั้งแรกโดย Gratia และ Dath เมื่อประมาณปี 1924 ทำให้มีการค้นพบสารปฏิชีวนะ actinomycetin จากสายพันธุ์หนึ่งของ actinomycetes ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ในดินและจุลินทรีย์ในกลุ่มนี้ได้ให้สารปฏิชีวนะอีกหลายชนิดนับตั้งแต่ปี 1940 เป็นต้นมา Actinomycetin ไม่เคยถูกใช้ในการรักษาคนไข้แต่ถูกใช้ในการย่อยเชื้อแบคทีเรียเพื่อผลิตวัคซีน

A B

รูปที่ 23-2 (A) Sir Alexander Fleming discovered the bacterial inhibitory properties of a metabolic product of *Penicillium notatum*. He called the substance penicillin. This discovery, in 1929, opened the era of antibiotics. For his contributions Fleming was knighted and shared the Nobel prize in physiology and medicine for 1945 with Ernst B. Chain, a chemist, and Sir Howard W. Florey, a physician. (B) Fleming's original plate demonstrated the inhibition of *Staphylococcus* (colonies at bottom) by a colony of *Penicillium notatum* (large white circle at top). This led to the discovery of penicillin. (*Courtesy of Robert Cruickshank.*)

ในปี 1929 **Alexander** Fleming (รูปที่ 23-2A) ได้สังเกตเห็นจานเพาะเลี้ยงเชื้อ ***Staphylococcus aureus*** ที่ถูกปนเปื้อน (contamination) ด้วยเชื้อรามีบริเวณใส ๆ (clear zone) รอบโคโลนีของเชื้อรา แสดงว่ามีการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย หรือทำให้เซลล์แบคทีเรียแตก (รูปที่ 23-2B) เขาจึงถูกกระตุ้นให้ทำการคัดแยกและชันสูตรเชื้อรานั้นพร้อมทั้งศึกษากิจกรรมของมัน ต่อมาจนกระทั่งมีความจำเป็นต้องใช้สิ่งซึ่งช่วยป้องกันการตายอันเนื่องมาจากการติดเชื้อในบาดแผลโดยสงครามอย่างรีบด่วน จึงได้ตระหนักถึงความสำคัญจากข้อสังเกตของ Fleming ด้วยความช่วยเหลือของนักค้นคว้าหลายท่านในประเทศอังกฤษและสหรัฐอเมริการวมทั้งค่าใช้จ่ายอย่างมหาศาล สารยับยั้งจากเชื้อราปนเปื้อนของ Fleming จึงได้กลายเป็นยามหัศจรรย์ขึ้นมา เนื่องจากเชื้อรานี้ถูกจำแนกได้ว่าอยู่ในจีนัส ***Penicillium sp.*** จึงเรียกชื่อสารปฏิชีวนะนี้ว่า penicillin

รูปที่ 23-3 In 1939, René Dubos isolated two antibiotics, gramicidin and tryocidine, from a soil bacterium, *Bacillus brevis*. (*Courtesy of National Library of Medicine.*)

ในปี 1939 Rene Dubos (รูปที่ 23-3) ได้คัดแยกเชื้อ ***Bacillus brevis*** จากดินในรัฐนิวเจอซี่ ซึ่งผลิตสารที่สามารถฆ่าทำลายแบคทีเรียแกรมบวกได้หลายชนิด สิ่งสกัดปราศจากเซลล์ที่ผลิตได้จากเชื้อ ***B.brevis*** ของ Dubos ถูกพบว่ามีสารปฏิกิริยาสองชนิด ซึ่งปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแล้วว่าคือ gramicidin และ tyrocidine สารปฏิชีวนะที่ถูกค้นพบต่อมาคือ streptomycin โดย Waksman และผู้ร่วมงาน

ตั้งแต่ปี 1940 เป็นต้นมา สารปฏิชีวนะหลายพันชนิดได้ถูกคัดแยกและชันสูตรหลายชนิดก็ยังไม่พบความสำคัญในการเป็นยาแต่บางชนิดก็สามารถนำมาใช้เป็นยารักษา

โรคได้ ความนิยมในสารปฏิชีวนะเป็นผลเนื่องจากว่าสามารถทำลายเชื้อโรคได้หลายชนิด และค่อนข้างไม่เป็นพิษต่อเจ้าบ้านเมื่อใช้อย่างมีระบบ ความเจริญในวงการแพทย์ได้รับการส่งเสริมเป็นอย่างมากจากการมีสารปฏิชีวนะเพื่อใช้รักษาโรคเนื่องจากการติดเชื้อจุลินทรีย์

3. ลักษณะของสารปฏิชีวนะที่สามารถนำมาใช้เป็นยารักษาโรคได้

สารปฏิชีวนะที่อาจนำมาใช้ประโยชน์เป็นยารักษาโรคได้นั้นจะต้องมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. สามารถฆ่าทำลายหรือยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นเชื้อโรคได้หลายสายพันธุ์แตกต่างกัน ซึ่งหมายถึงเป็นสารปฏิชีวนะครอบจักรวาล (broad-spectrum antibiotic)
2. ไม่ทำให้เกิดการปรับปรุงตัวเป็นรูปแบบที่ทนทาน หรือดื้อต่อยาของพาราไซต์ได้ง่าย
3. ไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียง (side effect) ซึ่งไม่เป็นที่ต้องการแก่ร่างกายเจ้าบ้าน เช่น ปฏิกิริยาการอ่อนไหวต่อยาหรือแพ้ยา ทำให้เกิดอาการประสาทเสื่อมหรือระคายเคืองต่อไตและทางเดินอาหาร
4. ไม่จำกัดจุลินทรีย์ประจำถิ่น (normal microbial flora) ที่อาศัยอยู่ในร่างกายเจ้าบ้านตามปกติ เนื่องจากถ้ากำจัดจุลินทรีย์ดังกล่าวอาจทำให้เสียสมดุลย์ทางธรรมชาติ และอาจเป็นเหตุทำให้จุลินทรีย์ซึ่งปกติไม่เป็นเชื้อโรคหรือจุลินทรีย์ที่เป็นเชื้อโรคอยู่แล้วแต่ถูกยับยั้งด้วยจุลินทรีย์ดังกล่าวทำให้เกิดการเป็นโรคติดเชื้ออย่างใหม่ขึ้นมา สารปฏิชีวนะครอบจักรวาลมักกำจัดแบคทีเรียที่อาศัยอยู่เป็นปกติในร่างกายเจ้าบ้านแต่ไม่จำกัด ***Monilia*** ซึ่งเป็นเชื้อราในลำไส้ ภายใต้สภาพเช่นนี้ ***Monolia*** อาจทำให้เกิดโรคที่ไม่อาจควบคุมได้โดยใช้ยาปฏิชีวนะ

4. สารปฏิชีวนะและกลไกในการกระทำของสารปฏิชีวนะ

สารปฏิชีวนะอาจถูกจัดแบ่งเป็นหมวดหมู่ได้หลายวิถีทาง ตัวอย่างเช่น บางพวกก็ฆ่าทำลายแบคทีเรีย และบางพวกก็ทำให้เกิดสภาวะหยุดนิ่งไม่มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย การจัดแบ่งหมวดหมู่อาจตั้งอยู่บนพื้นฐานโครงสร้างทางเคมี หรืออาจตั้งอยู่บนพื้นฐานของกลไกในการกระทำ (mode of action) คือลักษณะที่สารปฏิชีวนะทำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ของจุลินทรีย์ การบรรยายในบทนี้จะได้ใช้วิธีการจัดแบ่งหมวดหมู่สารปฏิชีวนะตามแบบที่สามคือ จัดแบ่งตามกลไกในการกระทำ

จุดสำคัญในการโจมตีของสารปฏิชีวนะต่อจุลินทรีย์อาจถูกแบ่งออกได้ดังต่อไปนี้

1. ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์
2. ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ได้รับความเสียหาย

3. ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและกรดนูคลีอิก

4. ยับยั้งระบบเอนไซม์เฉพาะต่าง ๆ

ต่อไปนี้จะได้กล่าวถึงสารปฏิชีวนะบางอย่างที่ถูกจัดแบ่งให้อยู่ในหมวดหมู่ดังกล่าวข้างต้นนี้

4.1 พวกที่ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์

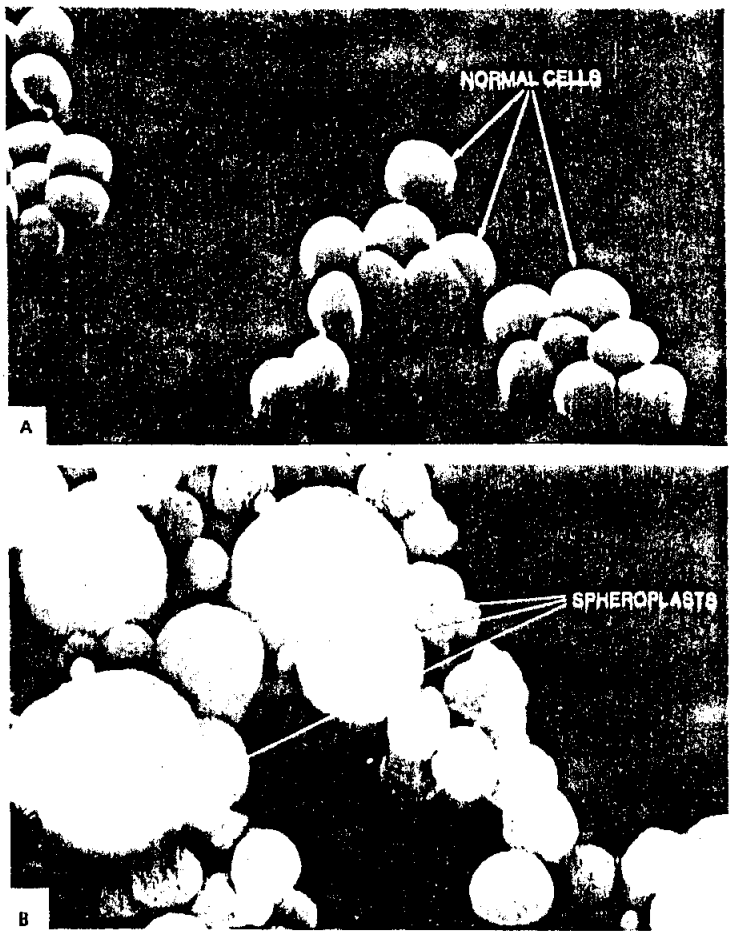
ในบรรดาสารปฏิชีวนะที่แสดงกิจกรรมต่อต้านจุลินทรีย์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์เพ็บทิโดไกลแคน (peptidoglycan) ซึ่งเป็นโครงสร้างของผนังเซลล์คือ **penicillin, cephalosporin,** cycloserine, vancomycin, และ bacitracin เป็นต้น

ดังได้กล่าวมาแล้วในบทที่ 11 ว่า สารซึ่งทำให้ผนังเซลล์แบคทีเรียแข็งแกร่งคือ เพ็บทิโดไกลแคน โครงสร้างที่สำคัญของสารประกอบนี้คือ เส้นโพลิเมอร์ซึ่งประกอบด้วยหน่วยซ้ำ ๆ กันของ N-acetylglucosamine และ N-acetylmuramic acid เส้นโพลิเมอร์นี้จะเรียงขนานกันเป็นลำดับ และระหว่างเส้นจะถูกเชื่อมต่อกันด้วยเพ็บไทด์สั้น ๆ เป็นระยะ ๆ ด้วยความถี่ซึ่งทำให้เกิดความแข็งแกร่งของผนังเซลล์ ร่างแหของเส้นโพลีเมอร์นี้จะปกคลุมและช่วยป้องกันเซลล์แบคทีเรีย

ถ้าสังเกตจากการบรรยายเกี่ยวกับการสังเคราะห์เพ็บทิโดไกลแคนในบทที่ 11 จะเห็นว่ากระบวนการประกอบด้วยหลายขั้นตอน ถ้ามีการรบกวนที่ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งก็จะมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์และมีผลต่อความอยู่รอดของแบคทีเรียเนื่องจากปราศจากผนังเซลล์ช่วยปกคลุมป้องกัน

จากหลักฐานการทดลองขั้นต้นเสนอว่า สารปฏิชีวนะบางอย่างแสดงการต่อต้านแบคทีเรียโดยมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์เพ็บทิโดไกลแคนโพลีเมอร์ จึงมีผลในการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ การวิจัยต่อมาได้มีการชันสูตรลำดับปฏิกิริยาในเส้นทางสังเคราะห์เพ็บทิโดไกลแคนและแสดงให้เห็นว่าสารปฏิชีวนะเช่น เพ็นนิซิลลิน ยับยั้งการสังเคราะห์โพลิเมอร์นี้ จากการทดลองต่าง ๆ อาจสรุปได้ดังนี้

1. เซลล์แบคทีเรียที่ถูกกระทำโดยเพ็นนิซิลลิน อาจได้รับการป้องกันไม่ให้ถูกทำลายได้ถ้าสื่อกลางที่เซลล์อาศัยอยู่มีแรงดันออสโมซิสสูง เนื่องจากแรงดันออสโมซิสสูงช่วยป้องกันเซลล์ไม่ให้แตก เซลล์ที่มีรูปร่างเป็นท่อนจะกลายเป็นรูปทรงกลมเนื่องจากขาดโครงสร้างซึ่งช่วยควบคุมให้มีรูปทรงตามสายพันธุ์ เซลล์ที่ปราศจากผนังเซลล์เหล่านี้จะถูกเรียกว่า spheroplast ดังรูปที่ 23-4



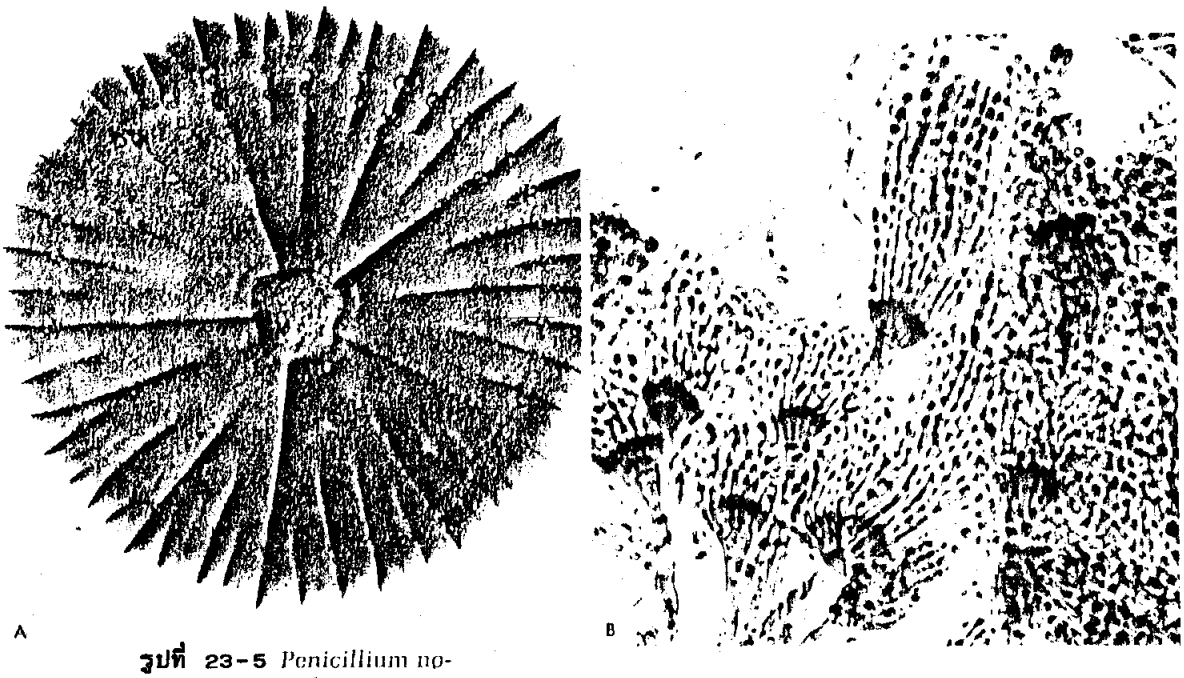
รูปที่ 23-4 The morphologic changes, which occur in *Escherichia coli* as a result of exposure to penicillin, shown in this illustration, provide visual evidence that this antibiotic acts upon the cell wall. (A) Normal cells of *E. coli*. (B) *E. coli* cells after exposure to penicillin. Enlarged (bulged) defect indicates alteration of cell wall. (*Courtesy of Lilly Research Laboratories, Division of Eli Lilly and Company.*)

2. แบคทีเรียบางสายพันธุ์ เช่น พวกไมโครพลาสมาส์ไม่มีเพ็บทิโดไกลแคนเป็นโครงร่างจึงไม่ถูกยับยั้งด้วยเพ็นนิซิลลิน

3. ความเข้มข้นของเพ็นนิซิลลินที่ต่ำกว่าระดับซึ่งอาจฆ่าทำลายแบคทีเรียที่อ่อนไหวมีผลทำให้เกิดการสะสมสารประกอบที่จะถูกใช้สร้างเป็นเพ็บทิโดไกลแคน

4.1.1. Penicillins

เพ็นนิซิลลิน เป็นสารปฏิชีวะยุคใหม่อย่างแรกที่ยังคงมีประโยชน์มากในปัจจุบัน เพ็นนิซิลลินถูกผลิตขึ้นโดยเชื้อรา *Penicillium notatum* (รูปที่ 23-5), *Penicillium chrysogenum* และโดยสารพันธุ์อื่น ๆ ของเชื้อรา ดังได้กล่าวมาแล้วว่าถูกคัดแยกเป็นครั้งแรกโดย Fleming ในปี 1929 เมื่อเขาพบว่ามันเป็นเชื้อราปนเปื้อนอยู่บนวุ้นอาหาร Florey กับผู้ร่วมงานที่มหาวิทยา



รูปที่ 23-5 *Penicillium notatum*. (A) A colony on agar-plate culture; magnification X3. (B) A microscopic view showing spores and mycelia; magnification X400.

ลัยอ๊อกฟอร์ดได้คัดแยกส่วนประกอบซึ่งมีปฏิกิริยาและได้ใช้ส่วนประกอบที่ยังไม่ใช่สารบริสุทธิ์นี้เป็นยารักษาโรคในปี 1940 เพ็นนิซิลลินเลือกทำลายเฉพาะแบคทีเรียแกรมบวก spirochete บางชนิดและ Gram-negative diplococci *(Neiseria)* ถึงแม้ว่าเพ็นนิซิลลินจะไม่ค่อยเป็นพิษต่อมนุษย์แต่ก็อาจทำให้ร่างกายเกิดปฏิกิริยาอ่อนไหวได้ตั้งแต่ปฏิกิริยาที่ผิวหนังจนถึงอาการแพ้ (anaphylaxis) อย่างรุนแรง

Penicillin : เป็นกลุ่มหนึ่งของ β-lactam antibiotic ซึ่งมีโครงสร้างสัมพันธ์กัน แต่มีคุณสมบัติและกิจกรรมแตกต่างกันเล็กน้อย เพ็นนิซิลลินทุกชนิดมีนิวเคลียสเหมือนกันคือเป็นวงแหวนของ β-lactam-thiazolidine ต่อกับแขนงโครงสร้าง (side chain) ต่าง ๆ ทำให้มีคุณสมบัติบางอย่างแตกต่างกัน (รูปที่ 23-6) เพ็นนิซิลลินต่างชนิดกันทางเคมีอาจถูกผลิตขึ้นได้โดยวิธีชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) จากการหมักเพียงครั้งเดียว

เพ็นนิซิลลินธรรมชาติอาจถูกเตรียมให้อยู่ในรูปของเกลือโซเดียม โปแตสเซียม procaine

และเกลือของเบสอื่น ๆ ผลึกเกลือโซเดียมหรือโปแตสเซียมของเพ็นนิซิลลินละลายได้ดีในน้ำ อีธิลแอลกอฮอล์ อีเธอร์ เอสเทอร์ และไดอ๊อกเซน แต่ละลายได้เล็กน้อยในคลอโรฟอร์ม และเบนซีน เพ็นนิซิลลินในรูปที่เป็นผลึกบริสุทธิ์จะไม่มีสี เพ็นนิซิลลินธรรมชาติถูกทำให้เสื่อมคุณภาพได้ด้วยความร้อน cysteine, โซเดียมไฮดรอกไซด์, penicillinase และกรดไฮโดร-คลอริค แต่ไม่ได้รับผลกระทบจากการกระทำของน้ำลายหรือน้ำดี เพ็นนิซิลลิน-วี มีความทนทานต่อกรดมากกว่าเพ็นนิซิลลินอย่างอื่น เพ็นนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic) ชนิดใหม่บางอย่างอาจมีความคงทนมากกว่าพวกที่ถูกผลิตโดยวิธีชีวสังเคราะห์หรือเพ็นนิซิลลินธรรมชาติ

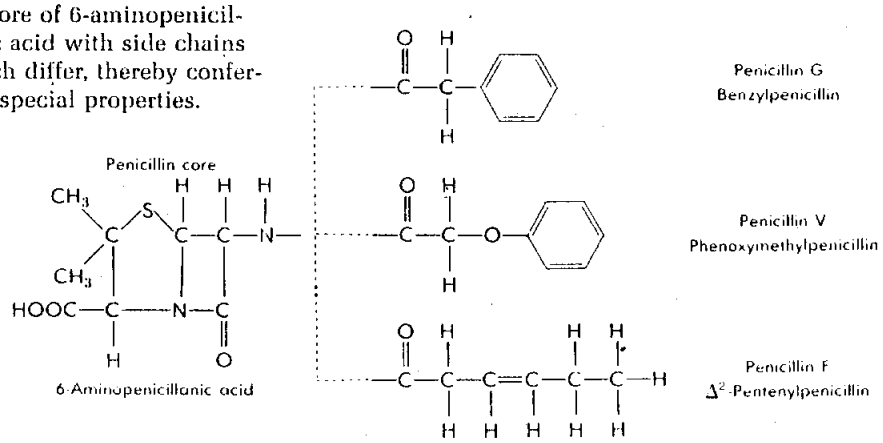
การผลิตเพ็นนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ชนิดใหม่เริ่มขึ้นเมื่อพบว่านิวเคลียสพื้นฐานในโมเลกุลของเพ็นนิซิลลินทุกชนิดนั้นเหมือนกันคือ เป็น 6-aminopenicillanic acid ขั้นตอนต่อมาคือ การผลิตให้มี 6-aminopenicillanic acid ในปริมาณมากพอเพื่อนำมาติดด้วยแขนงโครงสร้างที่เหมาะสมตามต้องการ การทำให้มีในปริมาณมากนั้นยากมากแต่ต่อมาพบว่าภายใต้สภาวะซึ่งเหมาะสม *P.chrysogenum* จะผลิตนิวเคลียสพื้นฐานดังกล่าวได้ในปริมาณมาก โดยทำการรบกวนขบวนการชีวสังเคราะห์ และแขนงโครงสร้างของเพ็นนิซิลลิน-จี ซึ่งเป็นเพ็นนิซิลลินธรรมชาติอาจถูกกำจัดออกได้โดย amidase enzyme ปล่อยไว้ให้เหลือแต่ 6-aminopenicillanic acid อิสระจึงถูกนำมาติดด้วยแขนงโครงสร้างชนิดใหม่ตามต้องการต่อไปได้

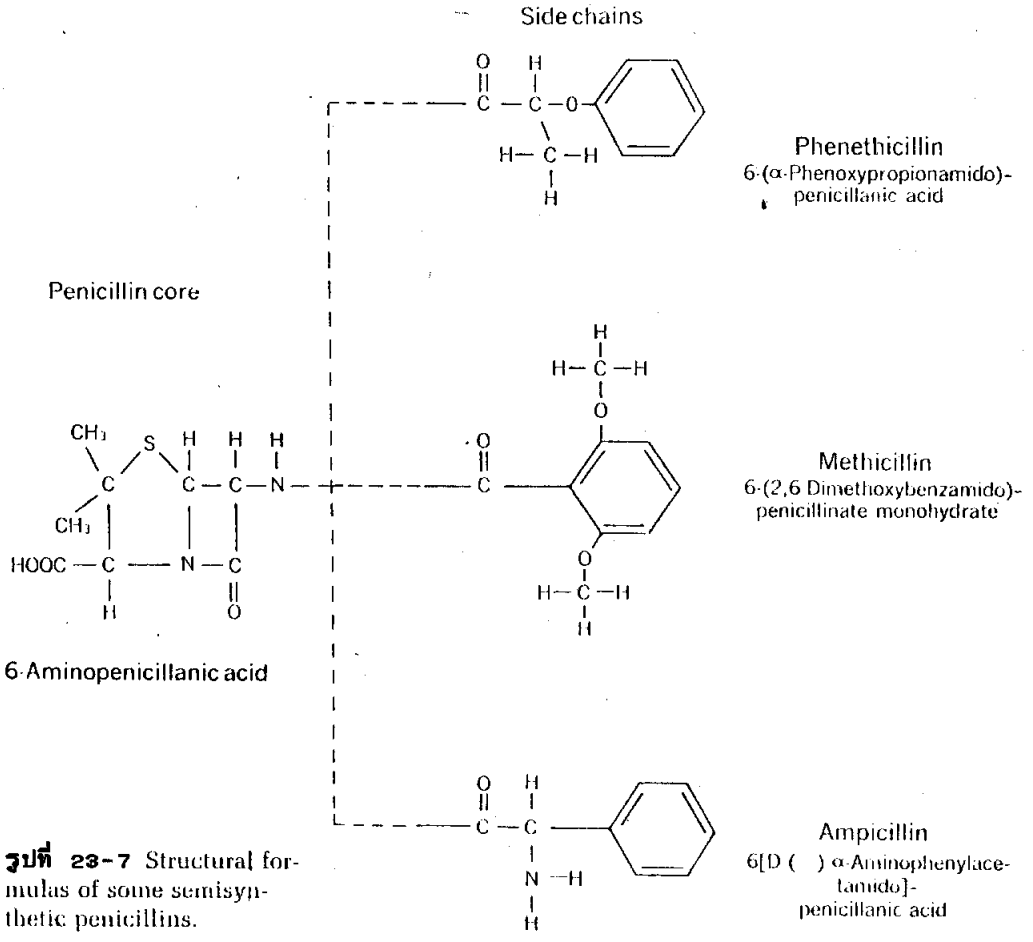
เพ็นนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ชนิดแรกที่ถูกผลิตขึ้นเพื่อใช้ในทางการแพทย์คือ phene-thicillin ซึ่งถูกดูดซึมได้ง่ายกว่าเพ็นนิซิลลิน-วี และมีประสิทธิภาพพอ ๆ กันกับเพ็นนิซิลลิน-จี เพ็นนิซิลลีนกึ่งสังเคราะห์อย่างอื่น ได้แก่ methicillin มีความทนทานต่อเอนไซม์ penicillinase และถูกทำให้เสื่อมสภาพได้ยาก

Ampicillin : เป็นเพ็นนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์อีกอย่างหนึ่งซึ่งต่อต้านแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวาง แบบครอบจักรวาล มีความรุนแรงในการฆ่าทำลายแบคทีเรียและไม่เป็นพิษต่อมนุษย์หรือสัตว์แต่ไม่ทนทานต่อเอนไซม์ penicillinase ค่อนข้างทนทานต่อกรดในกระเพาะ ดังนั้นจึงสามารถกินเข้าไปทางปาก โครงสร้างทางเคมีของเพ็นนิซิลลินสามชนิดได้แสดงไว้ในรูปที่ 23-7 เพ็นนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ชนิดใหม่ ๆ ได้ถูกผลิตและปรับปรุงเพิ่มมากขึ้นเพื่อใช้เป็นยารักษาโรค

เพ็นนิซิลลินต่าง ๆ รบกวนกระบวนการชีวสังเคราะห์ของเพ็บทิโดไกลแคนในขั้นสุดท้าย เพ็นนิซิลลินยับยั้งปฏิกิริยาของเอนไซม์ transpeptidase ที่ทำให้เกิดการเชื่อมต่อระหว่างโพลิเมอร์สองเส้น เพ็นนิซิลลินฆ่าทำลายเซลล์แบคทีเรียในขณะที่กำลังเจริญเติบโต

รูปที่ 23-6 Some "natural" penicillins showing the basic core of 6-aminopenicillanic acid with side chains which differ, thereby conferring special properties.



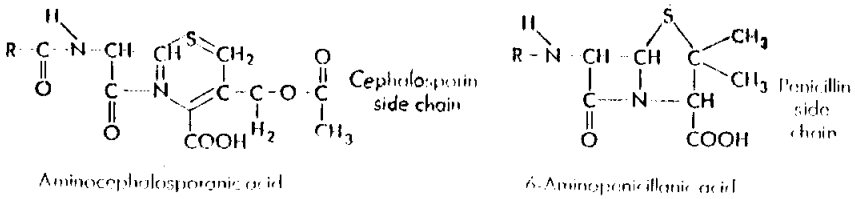


รูปที่ 23-7 Structural formulas of some semisynthetic penicillins.

4.1.2 Cephalosporins

ซีฟาโลสปอรินเป็นหมู่หนึ่งของสารปฏิชีวะซึ่งถูกผลิตโดยสายพันธุ์หนึ่งของฟังไจในน้ำทะเลคือ *Cephalosporium acremonium* มีลักษณะคล้ายคลึงกันกับ *Penicillium spp.* ซีฟาโลสปอรินมีผลในการต่อต้านแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ มีคุณสมบัติในการต่อต้านแบคทีเรียคล้ายกันกับเพ็นนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ ใช้เป็นยารักษาโรคได้โดยมีพิษน้อยต่อคนไข้ นิวเคลียสของซีฟาโลสปอริน (รูปที่ 23-8) คล้ายกันกับเพ็นนิซิลลิน ดังนั้นเพ็นนิซิลลินและซีฟาโลสปอรินกึ่งสังเคราะห์หลายชนิดจึงถูกผลิตขึ้นเป็นการค้าเพื่อใช้เป็นยารักษาโรค ความคล้ายคลึงกันในโครงสร้างของเพ็นนิซิลลินกับซีฟาโลสปอรินทำให้มีกลไกในการต่อต้านแบคทีเรียคล้ายคลึงกันคือ ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ transpeptidase และฆ่าทำลายแบคทีเรียในขณะที่กำลังเจริญเติบโตได้ดังกล่าวมาแล้วในเรื่องเพ็นนิซิลลิน

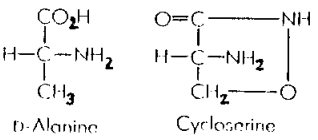
รูปที่ 23-8 A comparison of the nucleus of cephalosporin (aminocephalosporanic acid) with the nucleus of penicillin (6-aminopenicillanic acid).



Cycloserine

ไซโคลซีรีน เป็นสารประกอบค่อนข้างง่ายมีโครงสร้างคล้ายคลึงกันกับอลานีน (รูปที่ 23-9) เมื่อพบในครั้งแรกนั้นเป็นสารปฏิชีวนะที่ถูกผลิตขึ้นโดยเชื้อ streptomyces แต่ในปัจจุบันถูกผลิตโดยการสังเคราะห์ทางเคมีธรรมดา สารปฏิชีวนะนี้ถูกใช้ประโยชน์ส่วนใหญ่ในการรักษาโรควัณโรค แต่เนื่องจากมีปฏิกิริยาข้างเคียงซึ่งไม่ต้องการหลายอย่างจึงทำให้การใช้ถูกจำกัด

รูปที่ 23-9 The chemical structures of D-alanine and the antibiotic cycloserine.



ไซโคลซีรีนมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์เพ็บทิโดไกลแคนโดยรบกวนการสังเคราะห์เพ็บไทด์ส่วนหนึ่งของเพ็บทิโดไกลแคน โดยเฉพาะยับยั้งทั้งเอนไซม์ alanine racemase และ D-alany-D-alanine synthetase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์แขนงโครงสร้างเพ็นตะเพ็บไทด์

4.1.4 Bacitracin

บาซิทราซิน เป็นสารโพลีเพ็บไทด์ที่ผลิตขึ้นโดยเชื้อ *Bacillus subtilis* เนื่องจากเป็นพิษต่อเซลล์ของคนและสัตว์ จึงไม่สามารถใช้เป็นยารักษาโรคในร่างกายได้ แต่ใช้เป็นยาสำหรับร่างกายภายนอกรักษาโรคเนื่องจากการบุกรุกของแบคทีเรียแกรมบวก

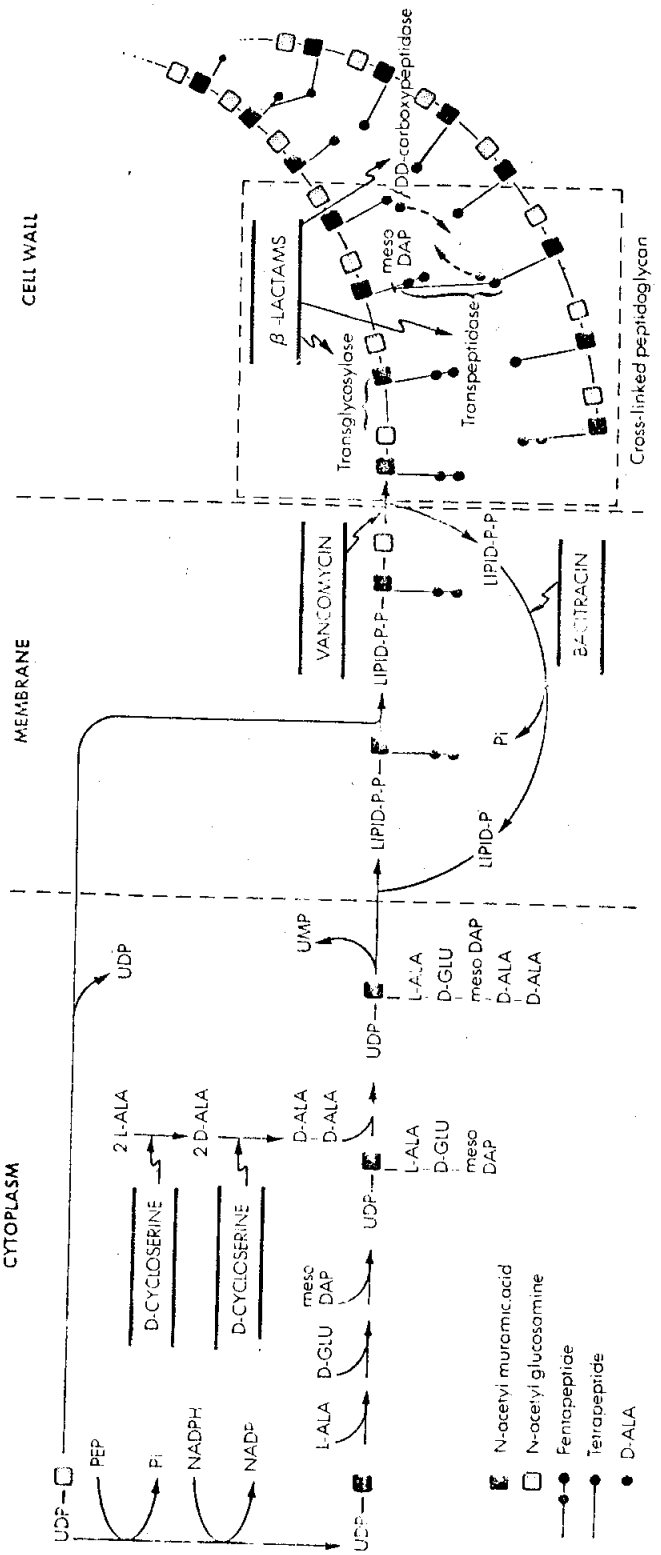
บาซิทราซินรบกวนการผลิต monophosphate form ของ bactoprenol จาก pyrophosphate form (lipid-p-p ในรูปที่ 23-10)

4.1.5 Vancomycin

แวนโคไมซิน เป็นสารปฏิชีวนะที่ผลิตโดย *Streptomyces orientalis* มีโครงสร้างทางเคมีซึ่งซับซ้อนประกอบด้วยกรดแอมิโน และน้ำตาลต่าง ๆ

แวนโคไมซินยับยั้งการสังเคราะห์เพ็บทิโดไกลแคนโดยรวมตัวกับหมู่ D-alanyl-D-alanine บนแขนงโครงสร้างเพ็บไทด์ที่ยังฝังอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์

แผนภูมิสรุปกลไกในการกระทำของสารปฏิชีวนะบางอย่างซึ่งมีผลในการต่อต้านแบคทีเรียโดยการรบกวนการสังเคราะห์ผนังเซลล์ได้แสดงไว้ในรูปที่ 23-10



รูปที่ 23-10 Schematic illustration of sites of attack of antibiotics on cell-wall synthesis (formation). (*Erwin F. Lassel, illustrator.*)

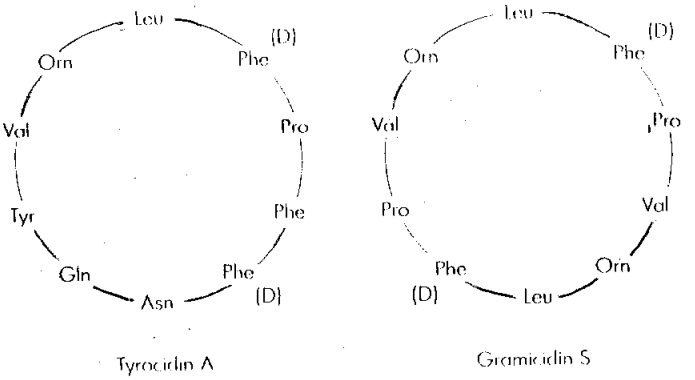
4.2 พวกที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เสียหาย

สารปฏิชีวนะจำพวกโพลีเพ็บไทด์หลายชนิดที่ผลิตโดย *Bacillus spp.* สามารถทำให้โครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เสียหาย สารปฏิชีวะพวกนี้มีผลกระทบซึ่งเป็นภัยต่อลักษณะการซึมซับปกติของเยื่อหุ้มเซลล์ สารปฏิชีวนะในกลุ่มนี้คือพวก polymyxin, gramicidin. และ tyrocidine ต่าง ๆ (ดูรูปที่ 23-11)

พวกโพลีมิกซินมีผลเฉพาะในการต่อต้านแบคทีเรียแกรมลบ ส่วนพวกไทโรซิดีนและแกรมมิซิดินต่าง ๆ มีผลในการต่อต้านแบคทีเรียแกรมบวกมากกว่า

สารเคมีเหล่านี้ฆ่าทำลายแบคทีเรียโดยทำให้เกิดการฉีกขาดของเยื่อหุ้มเซลล์ แต่เนื่องจากเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อของคนและสัตว์ จึงนำมาใช้เป็นยารักษาโรคได้อย่างจำกัด

สารปฏิชีวนะนอกจากนี้คือ พวก polyene มีโครงสร้างเป็นวงแหวนขนาดใหญ่และมีหลายดับเบิลบอนด์ ตัวอย่างได้แก่ nystatin ซึ่งผลิตโดย *Streptomyces noursei* และ amphotericin ซึ่งผลิตโดย *Streptomyces nodosus* สารปฏิชีวนะพวกนี้กระทำต่อเซลล์ที่มีสเตอรอล (sterol) ต่าง ๆ อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ ดังนั้นจึงกระทำต่อฟังไจรวมทั้งยีสต์และเซลล์สัตว์แต่ไม่มีผลกระทบต่อแบคทีเรีย การกระทำต่อต้านจุลินทรีย์เกิดขึ้นเนื่องจากสามารถเพิ่มการซึมซับของเซลล์



รูปที่ 23-11 The structural formulas of tyrocidine A and gramicidin S, polypeptide antibiotics which exert their antibacterial action through binding with the cytoplasmic membrane. (Amino acid configuration is L except for those marked D.)

4.3 พวกที่ยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีน

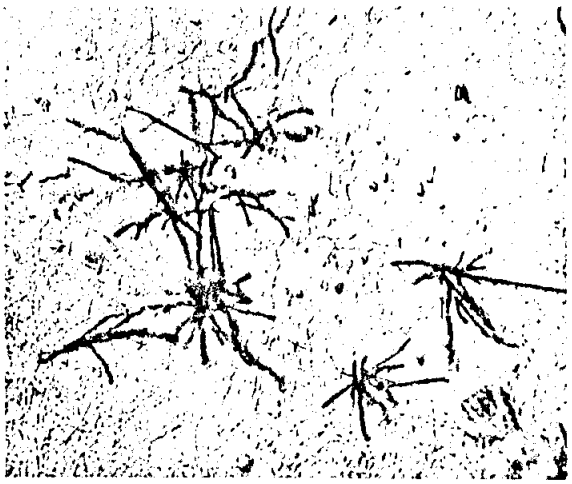
ขบวนการที่เซลล์สังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีนได้ถูกกล่าวถึงมาแล้วในบทที่ 11 การสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้ประกอบด้วยปฏิกิริยาทางชีวเคมีซึ่งยุ่งยากสับสน ดังนั้น

เพื่อช่วยให้เข้าใจกลไกในการกระทำของสารปฏิชีวนะเหล่านี้ จึงควรศึกษากลไกในการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีนเสียก่อน

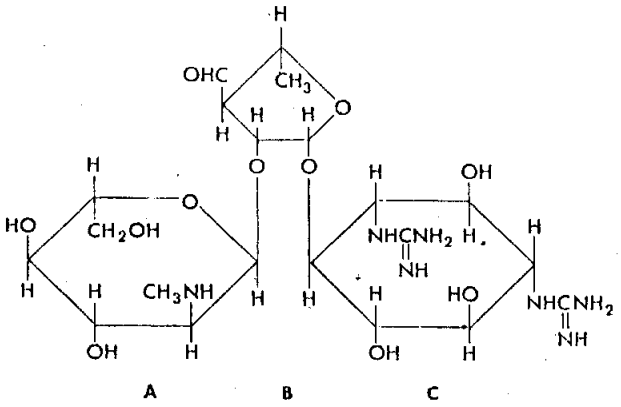
ตัวอย่างของสารปฏิชีวนะที่มีผลกระทบต่อการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีนจะได้บรรยายต่อไปนี้

4.3.1 Streptomycin

สเตร็พโตไมซินผลิตโดยเชื้อ ***Streptomyces griseus*** (รูปที่ 23-12) เป็นจุลินทรีย์ในดินที่ถูกคัดแยกโดย Schatz, Bugie และ Waksman ซึ่งได้รายงานกิจกรรมในการเป็นสารปฏิชีวนะของสารนี้เมื่อปี 1944 สเตร็พโตไมซินมีความสำคัญโดยเฉพาะเนื่องจากสามารถยับยั้งจุลินทรีย์ที่ทนทานต่อซัลโฟนาไมด์และเพ็นนิซิลลินต่าง ๆ ความครอบคลุมในการต่อต้านแบคทีเรียรวมไปถึงแบคทีเรียแกรมลบหลายชนิดเช่น ***Francisella tularensis***



รูปที่ 23-12 *Streptomyces griseus*, the organism that produces streptomycin. This antibiotic inhibits the growth of certain Gram-negative pathogens and *Mycobacterium tuberculosis*. (*Courtesy of the Institute of Microbiology, Rutgers University.*)



รูปที่ 23-13 Streptomycin. This antibiotic consists of three components, linked glycosidically: (A) N-methyl-L-glycosamine, (B) streptose, and (C) streptidine.

และจุลินทรีย์บางชนิดในกลุ่ม **samonella** สามารถยับยั้งเชื้อ ***Mycobacterium*** ได้หลายสปีชี่รวมทั้ง ***Mycobacterium tuberculosis*** สเตร็พโตไมซินที่บริสุทธิ์มาก ๆ จะไม่เป็นพิษต่อคนหรือสัตว์ถ้าได้รับเข้าไปในร่างกายในปริมาณน้อยแต่จะปรากฏเป็นอันตรายอย่างสะสมต่อส่วนหนึ่งส่วนใดโดยเฉพาะของระบบประสาทเมื่อได้รับเข้าไปในร่างกายเป็นเวลานาน

สเตร็พโตไมซินมีลักษณะทางเคมีเป็นสารปฏิชีวนะพวกแอมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside) มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 23-13 สารปฏิชีวนะพวกแอมิโนไกลโคไซด์อย่างอื่นได้แก่ kanamycin ถูกผลิตโดยเชื้อ ***Streptomyces kanamyceticus*** และ neomycin ถูกผลิตโดย ***Streptomyces fradiae*** และสายพันธุ์อื่นของ Streptomyces

สเตร็พโตไมซินและสารปฏิชีวนะพวกแอมิโนไกลโคไซด์หลายอย่างจะยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน โดยรวมตัวอย่างไม่อาจกลับคืนสู่สภาพเดิมได้กับ 30 S หน่วยย่อยของไรโบโซมที่เกาะติดอยู่กับ mRNA ดังนั้นจึงทำให้ขั้นตอนการสังเคราะห์โปรตีนตามปกติหยุดชะงักลง

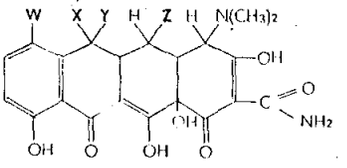
4.3.2 Tetracyclines

คลอร์เตตร้าไซคลีน (chlortetracycline), อ๊อกซีเตตร้าไซคลีน (oxytetracycline), เตตร้าไซคลีน (tetracycline), ด๊อกซีไซคลีน (doxycycline) และมิโนไซคลีน (minocycline) เป็นชื่อเรียกโดยทั่วไปสำหรับสารปฏิชีวนะห้าชนิด ซึ่งมีคุณสมบัติทางชีววิทยาและทางเคมีเหมือนกัน สารปฏิชีวนะกลุ่มนี้มักถูกเรียกว่าพวก tetracyclines มีสูตรโครงสร้างดังแสดงไว้ในรูปที่ 23-14 คลอร์เตตร้าไซคลีนเป็นสารปฏิชีวนะที่ผลิตโดยเชื้อ ***Streptomyces aureofaciens*** ดังนั้นจึงมีอีกชื่อหนึ่งเรียกว่าออรีโอไมซิน (aureomycin) ส่วนอ๊อกซีเตตร้าไซคลีนหรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าเทอร์ราไมซิน (terramycin) ถูกผลิตโดยเชื้อ ***Streptomyces rimosus*** สารเหล่านี้เป็นสารปฏิชีวนะครอบจักรวาลมีความครอบคลุมในการต่อต้านแบคทีเรียคล้ายกัน

เตตร้าไซคลีนต่าง ๆ ที่อยู่ในรูปของไฮโดรคลอไรด์และเบสมีความคงตัวสูงในสภาพที่เป็นผงแห้ง แต่ในสภาพที่เป็นสารละลายเตตร้าไซคลีนจะรักษากิจกรรมไว้ได้เพียงระยะเวลา 3 สัปดาห์หรือกว่านั้น ส่วนคลอร์เตตร้าไซคลีนและอ๊อกซีเตตร้าไซคลีนมีความคงทนน้อยกว่า เตตร้าไซคลีน, อ๊อกซิเตตร้าไซคลีน, คลอร์เตตร้าไซคลีน, มิโนไซคลีน และด๊อกซีไซคลีนมีความคล้ายคลึงกันมากทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 23-14 ดังนั้นจึงไม่เป็นที่สงสัยเลยว่าไม่มีความแตกต่างกันมากนักในกิจกรรมของสารปฏิชีวนะเหล่านี้ ความครอบคลุมในการต่อต้านจุลินทรีย์ก็คล้ายคลึงกันและทั้งหมดมีการกระทำเพื่อป้องกันไม่ให้มีการเจริญเติบโต

ของแบคทีเรีย (bacteriostatic) จุลินทรีย์ที่มีความทนทานต่อสารปฏิชีวนะหนึ่งในกลุ่มนี้ก็จะทนทานต่อสารปฏิชีวนะอื่นในกลุ่มนี้ด้วย เตตร้าไซคลีนมีความเป็นพิษต่ำต่อสัตว์ทดลองถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายทางลำไส้ ดังนั้นจึงมีประสิทธิภาพเมื่อรับประทานเข้าไปทางปาก

เตตร้าไซคลีนต่าง ๆ ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยรบกวนการรวมตัวกันระหว่าง aminoacyl-tRAN กับ 30S หน่วยย่อยของไรโบโซม



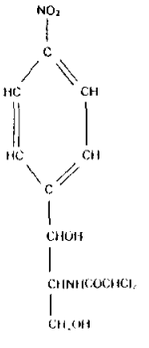
รูปที่ 23-14 Tetracyclines, broad-spectrum antibiotics produced from *Streptomyces*, differ slightly in chemical structure as shown in the positions labeled "w," "x," "y," and "z" in the above molecule.

Antibiotic	Position on molecule			
	W	X	Y	Z
Tetracycline	-H	$-CH_3$	-OH	-H
Oxytetracycline	-H	$-CH_3$	-OH	-OH
Chlortetracycline	-Cl	$-CH_3$	-OH	-H
Minocycline	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	-H
Doxycycline	-H	$-CH_3$	-H	-OH

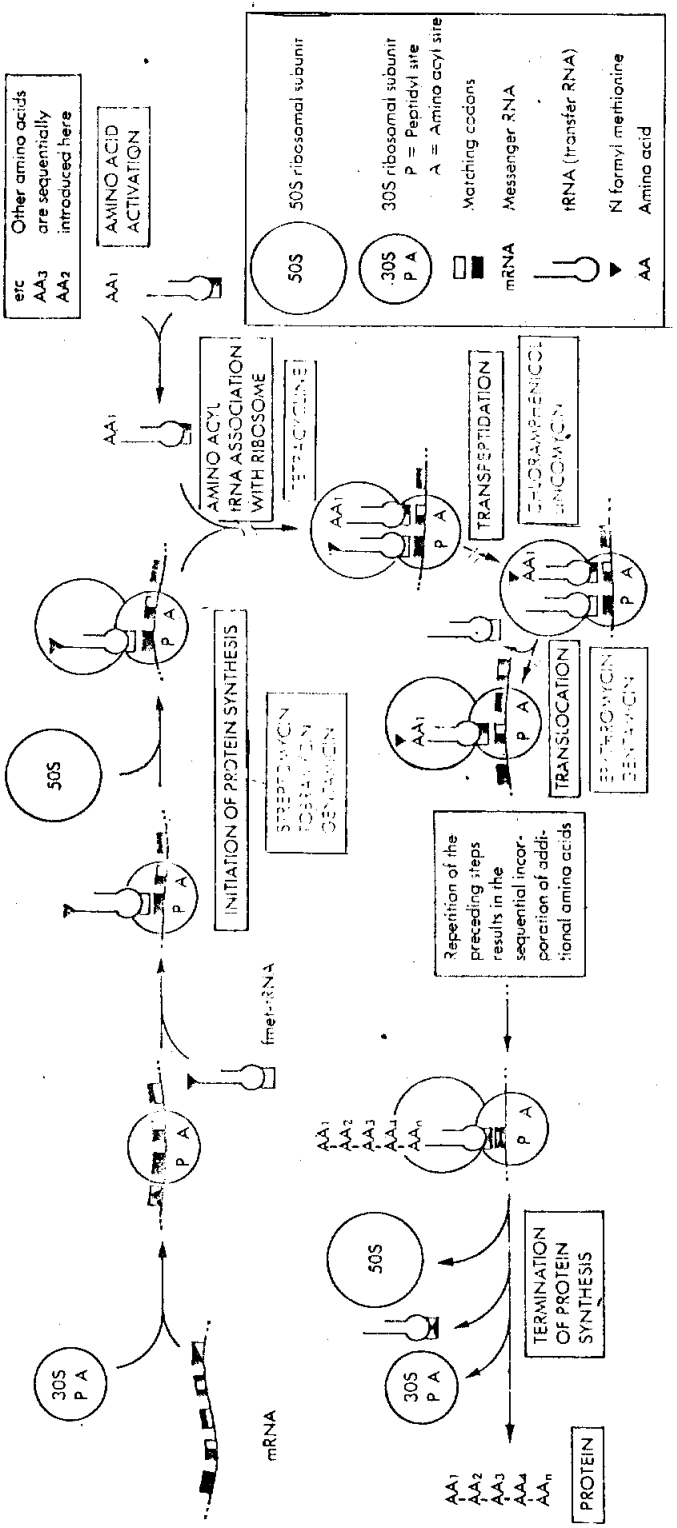
4.3.3 Chloramphenicol

คลอแรมฟีนิคอล เป็นสารปฏิชีวนะครอบจักรวาลมีกิจกรรมต่อต้านแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบหลายชนิด ความครอบคลุมในการต่อต้านจุลินทรีย์ของสารปฏิชีวนะนี้ก็คล้ายกันกับเตตร้าไซคลีน และยังเป็นสารที่ทำให้เกิดสภาวะซึ่งป้องกันไม่ให้มีการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์อีกด้วย มีลักษณะทางเคมีเป็นวงแหวนของ nitrobenzine กับ nonionic chlorine (ดังรูปที่ 23-15) ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงที่เป็นปัญหามากเช่นทำให้เกิดอาการโลหิตจาง ดังนั้นจึงถูกใช้เป็นยารักษาโรคได้อย่างจำกัด

คลอแรมฟีนิคอลยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยรวมตัวกับ 50S หน่วยย่อยของไรโบโซม จึงทำให้กลไกการ traspeptidation และ translocation ซึ่งเกี่ยวข้องกับไรโบโซมหน่วยนี้ถูกตรึงอยู่กับที่



รูปที่ 23-15 Structure of chloramphenicol, a broad-spectrum antibiotic from *Streptomyces venezuelae*.



รูปที่ 23-16 Schematic illustration of sites of action of antibiotics on the sequence of protein synthesis. (*Erwin F. Lessel, illustrator.*)

4.3.4 Erythromycin

อีรีโธรไมซิน ถูกผลิตโดยสายพันธุ์ของ ***Streptomyces erythraeus*** คัดแยกได้จากดินในประเทศฟิลิปปินส์ อีรีโธรไมซินมีกิจกรรมต่อต้านแบคทีเรียแกรมบวกแบคทีเรียแกรมลบบางชนิดและ spirochete ที่ทำให้เกิดโรค มีคุณประโยชน์ในทางการแพทย์และมีความครอบคลุมในการต่อต้านจุลินทรีย์คล้ายกันกับเพ็นนิซิลลิน แต่ยังมีกิจกรรมในการต่อต้านจุลินทรีย์ที่เปลี่ยนแปลงกลายเป็นพวกที่ทนทานต่อเพ็นนิซิลลินและสเตร็พโตไมซิน นอกจากนี้ยังนำมาใช้กับคนไข้ที่แพ้ต่อยาเพ็นนิซิลลิน

อีรีโธรไมซินถูกจัดอยู่ในหมวดหมู่ทางเคมีของสารปฏิชีวนะพวก macrolide มีโครงสร้างประกอบด้วยวงแหวน lactone ขนาดใหญ่เชื่อมต่อกับ amino suger ด้วย glycosidic bond อีรีโธรไมซินยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนเนื่องจากรวมตัวกับ 50S หน่วยย่อยของไรโบโซม ดังนั้นขั้นตอนการ transpeptidation และ translocation ในการสังเคราะห์โปรตีนจึงถูกตรึง

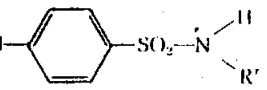
ขั้นตอนเฉพาะในการสังเคราะห์โปรตีนซึ่งถูกรบกวนโดยสารปฏิชีวนะต่าง ๆ ได้สรุปไว้ในรูปที่ 23-16

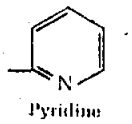
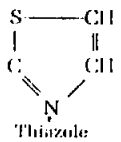
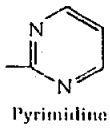
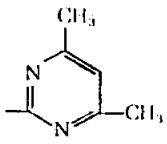
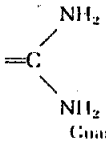
4.4 พวกที่ยับยั้งระบบเอนไซม์เฉพาะ

สารประกอบพวกซัลโฟนาไมด์ดังกล่าวมาแล้วเมื่อเริ่มต้นบทนี้ เป็นตัวอย่างของสารประกอบซึ่งมีบทบาทในการต่อต้านแบคทีเรียโดยกระทำต่อเอนไซม์สำคัญอย่างเฉพาะเจาะจง สารประกอบพวกซัลโฟนาไมด์มีอยู่อย่างมากมายหลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 23-1 และทั้งหมดมีโครงสร้างพื้นฐานเหมือนกัน โครงสร้างนี้มีความใกล้เคียงกันกับสารประกอบ p-amino benzoic acid (PABA) แบคทีเรียหลายชนิดต้องการ PABA เป็นสื่อกลางในการสังเคราะห์โคเอนไซม์ที่จำเป็น คือ tetrahydofolic acid (THFA) PABA เป็นโครงสร้างส่วนหนึ่งของ THFA โมเลกุล การเลือกกระทำของสารประกอบซัลโฟนาไมด์อาจอธิบายได้โดยความจริงซึ่งว่าโมเลกุลของ PABA กับซัลโฟนาไมด์มีความคล้ายคลึงกันมากจนกระทั่งซัลโฟนาไมด์อาจเข้ากระทำปฏิกิริยาแทน PABA และยับยั้งการสังเคราะห์ THFA ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นสำหรับเซลล์ดังแสดงในรูปที่ 23-17 หน้าที่ที่สำคัญของโคเอนไซม์ THFA เกี่ยวกับเซลล์ คือมีส่วนร่วมในการสังเคราะห์กรดแอมิโน สังเคราะห์ thymidine และอื่น ๆ การขาดโคเอนไซม์นี้จะทำให้กิจกรรมปกติของเซลล์หยุดชะงักอย่างเห็นได้ชัด ซัลโฟนาไมด์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ซึ่งสังเคราะห์ THFA จาก PABA แต่ไม่รบ

กวนการเจริญเติบโตของเซลล์ซึ่งต้องการกรดโฟลิกเป็นอาหารแล้วรีดิวซ์โดยตรงเป็น THFA เช่น เซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่เป็นเจ้าบ้าน จึงถือได้ว่าเป็นการเลือกต่อต้านเฉพาะต่อแบคทีเรียของสารประกอบพวกซัลโฟนาไมด์และมีประโยชน์ใช้ในการรักษาโรคเนื่องจากการติดเชื้อได้หลายชนิด

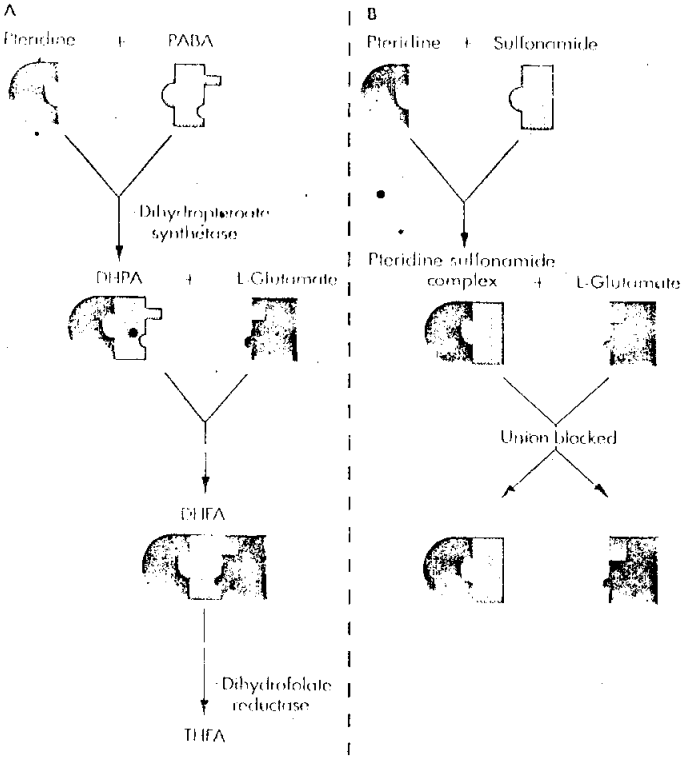
ตารางที่ 23-1 Some Examples of Sulfonamides

The basic structure for the sulfonamides is  which is a *p*-aminobenzenesulfonamide. The sulfonamides differ primarily by virtue of the different substituents in the R′ position, as indicated.

Name	R
Sulfanilamide	H
Sulfapyridine (*N*′-2-Pyridylsulfanilamide)	 Pyridine
Sulfathiazole (*N*′-2-Thiazolysulfanilamide)	 Thiazole
Sulfadiazine (*N*′-2-Sulfanilamidopyrimidine)	 Pyrimidine
Sulfamerazine [*N*′-(4-Methyl-2-pyrimidyl)-sulfanilamide]	4-Methylpyrimidine
Sulfamethazine [*N*′-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl)-sulfanilamide]	 4,6-Dimethylpyrimidine
Sulfaguanidine (*N*′-Guanylsulfanilamide)	 Guanidyl

* The common name is followed by the systematic name.

กลไกในการกระทำเช่นนี้เป็นตัวอย่างของการยับยั้งแบบแข่งขันระหว่างสารเมแทบอไลต์ที่สำคัญคือ PABA กับสารที่เสมือนกันทางเมแทบอลิซึม (matabolic analog) คือซัลโฟนาไมด์ หลังจากการค้นพบกิจกรรมในการต่อต้านจุลินทรีย์ของสารประกอบพวกซัลโฟนาไมด์ D.D.Woods นักจุลชีววิทยาชาวอังกฤษได้สังเกตว่าการยับยั้งอาจถูกทำให้หายไปได้โดยการเติม PABA ลงไปในอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อจุลินทรีย์ ทั้งที่ในปี 1940 PABA ยังไม่ได้เป็นที่รู้จักกันว่าเป็นสารเมแทบอไลต์อย่างหนึ่งของแบคทีเรีย แต่ Woods ก็ได้ทำนายไว้แล้วดังกล่าวข้างต้น



รูปที่ 23-17 The mode of action of sulfonamides in inhibition of tetrahydrofolic acid synthesis. (*Erwin F. Lessel, illustrator.*)

5. สารปฏิชีวนะต่อต้านฟังไจ

5.1.1 Nystatin

ไนสแตติน (nystatin) เป็นสารต่อต้านฟังไจซึ่งมีประโยชน์ในการรักษาโรคเนื่องจากการติดเชื้อฟังไจแบบไม่แพร่กระจายไปทั่วร่างกาย (nonsystemic) ถูกผลิตขึ้นจากการหมักด้วยเชื้อ ***Streptomyces noursei*** สารปฏิชีวนะนี้ถูกค้นพบในปี 1950 โดย Elizabeth Hazen และ Rachel Brown (รูปที่ 23-18)

รูปที่ 23-18 Elizabeth Hazen (left) and Rachel Brown examine early samples of the first antifungal antibiotic, nystatin. (*Courtesy of Research Corporation.*)

กิจกรรมต่อต้านจุลินทรีย์ของไนสแตตินมีขอบเขตจำกัดเฉพาะต่อยีสต์และฟังไจ เช่น ***Candida, Aspergillus, Penicillium*** และ ***Botrytis*** มีการกระทำโดยฆ่าทำลายฟังไจ ลักษณะทางเคมีของไนสแตตินเป็นสารประกอบพวกโพลีอีน (polyene) มีสูตรโดยทั่วไปคือ $C_{46}H_{75}NO_{18}$

5.2 Griseofulvin

กริสีโอฟูลวินได้จากเชื้อ ***Penicillium griseofulvin*** ใช้ในการรักษาโรคเนื่องจากการติดเชื้อฟังไจภายนอกร่างกายเช่นที่ผิวหนังและผิวนอกร่างกาย และยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเนื่องจากเชื้อราบางอย่างที่บุกรุกเข้าไปในร่างกายโดยกินเข้าไปทางปาก

6. สารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคเนื่องจากไวรัส

สารปฏิชีวนะเช่นที่กล่าวมาแล้วข้างต้นโดยทั่วไปจะไม่มีผลในการต่อต้านไวรัส ยังคงจำกันได้ว่าไวรัสเป็นพาราไซต์ที่อาศัยอยู่ในเซลล์เจ้าบ้าน ดังนั้นสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคเนื่องจากไวรัสจะต้องเข้าไปในเซลล์เจ้าบ้านเพื่อสัมผัสกับไวรัส อีกทั้งยังต้องไม่เป็นพิษต่อเซลล์เจ้าบ้านแต่ยับยั้งการกระทำของไวรัสได้ ลักษณะการเลือกเป็นพิษเช่นนี้เป็นความ

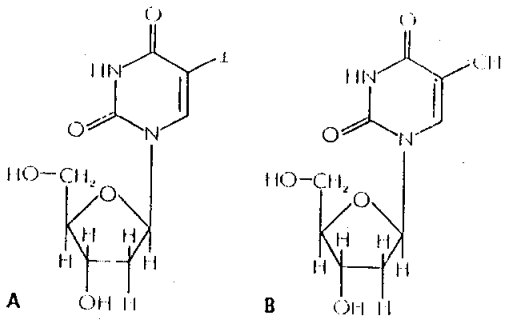
ต้องการที่มีอยู่ในระดับสูงมากสำหรับยาที่ใช้ในการรักษาโรคเนื่องจากไวรัสเพราะ มีขบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์เจ้าบ้านหลายอย่างที่พลอยถูกรบกวนไปพร้อมกันกับไวรัสด้วย ในกรณีที่เป็นโรคติดเชื้อเนื่องจากแบคทีเรีย ฟังใจ หรือโปรตัวซัว สิ่งที่เป็นโรคจะกระทำต่อร่างกายภายนอกเซลล์เจ้าบ้าน

ในบรรดาสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคเนื่องจากไวรัสสิ่งที่ให้ความหวังมากที่สุดก็คือ อินเทอร์ฟีรอน (Interferon) อินเทอร์ฟีรอนเป็นสารประกอบ glycoprotein ขนาดเล็ก แบ่งออกเป็นสองประเภทคือ leukocytic interferon และ fibroblast interfreon เซลล์เมื่อสัมผัสกับอินเตอร์ฟีรอนจะมีคุณสมบัติต่อต้านไวรัส การกระทำต่อต้านไวรัสของอินเทอร์ฟีรอนคือ ทำให้เกิดการรบกวนการสังเคราะห์โปรตีน

อินเทอร์ฟีรอนที่ผลิตขึ้นโดยธรรมชาตินั้นมีน้อยมากและมีราคาแพง ด้วยความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์เมื่อไม่นานมานี้จึงได้ใช้เทคนิคในการรวม DNA ซึ่งเรียกว่าวิศวกรรมพันธุ์ศาสตร์ทำให้แบคทีเรียเช่น *Escherichia coli* ผลิตอินเทอร์ฟีรอนขึ้นมาเป็นจำนวนมาก ในเชิงการค้าทำให้สามารถจัดหาอินเทอร์ฟีรอนนำมาใช้เป็นยารักษาและใช้ในการทดลองได้

Acycloguanosine เป็นสารหนึ่งซึ่งเสมือนนูคลีโอไซด์ (nucleoside analog) มีกิจกรรมต่อต้านไวรัสโรคเริม (herpes virus) ในสัตว์ กลไกในการกระทำของสารนี้ปรากฏว่ายับยั้งการใช้นูคลีโอไทด์ (nucleotide) 5-iododeoxyuridine (รูปที่ 23-19) เป็นสารเสมือนนูคลีโอไทด์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นและแสดงกิจกรรมต่อต้านไวรัส สารนี้ได้ให้ความหวังว่าอาจใช้เป็นยารักษาโรคเนื่องจากไวรัสได้ กลไลในการกระทำของสารนี้คือยับยั้งการสังเคราะห์กรดนูคลีอิกโดยการป้องกัน thymidine ไม่ให้ร่วมเข้าไปอยู่ในโมเลกุลของดีเอนเอ

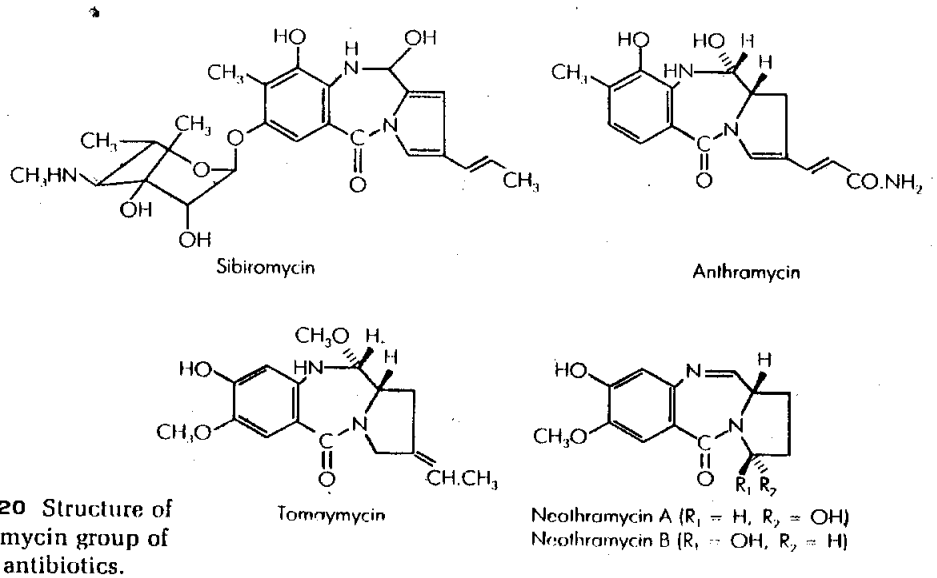
รูปที่ 23-19 (A) The pyrimidine analogue 5′-iododeoxyuridine. (B) Thymidine, the pyrimidine which the analog resembles. This pyrimidine analog exhibits antiviral activity.



Amantadine เป็นสารประกอบที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำมีประสิทธิภาพมากในการต่อต้าน influenza A virus แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการต่อต้าน influenza B โรคติดเชื้อที่เกิดจาก influenza A จะลดความรุนแรงเป็นอย่างมากเมื่อใช้ยานี้ กลไกในการกระทำของ amantadine คือรบกวนการลอกเอาเปลือกออกและการปลดปล่อยกรดนูคลีอิกออกจากธุลีไวรัส

7. สารปฏิชีวนะต่อต้านเนื้องอก

สารปฏิชีวนะบางอย่างถูกพบว่ามีกิจกรรมต่อต้านเนื้องอก (tumor) สารปฏิชีวนะพวก anthramycin (anthramycin, sibromycin, tomaymycin and neothramycin) เป็นตัวอย่างของสารซึ่งมีศักยภาพในการต่อต้านเนื้องอก (รูปที่ 23-20) สิ่งหนึ่งซึ่งยุ่งยากซับซ้อนในการใช้สารเหล่านี้ต่อต้านโรคมะเร็ง คือ สารเหล่านี้เป็นพิษต่อหัวใจ (cardiotoxic) ด้วย กลไกต่อต้านเนื้องอกของสารปฏิชีวนะนี้กระทำโดยตรงต่อโครงสร้างและการทำงานของดีเอนเอ ปัญหาหนึ่งซึ่งต้องศึกษาก็คือ การจัดเปลี่ยนโครงสร้างของสารปฏิชีวนะเช่น anthramycin เพื่อทำให้หมดคุณสมบัติที่เป็นพิษต่อหัวใจ แต่ยังคงมีคุณสมบัติต่อต้านเนื้องอกอยู่



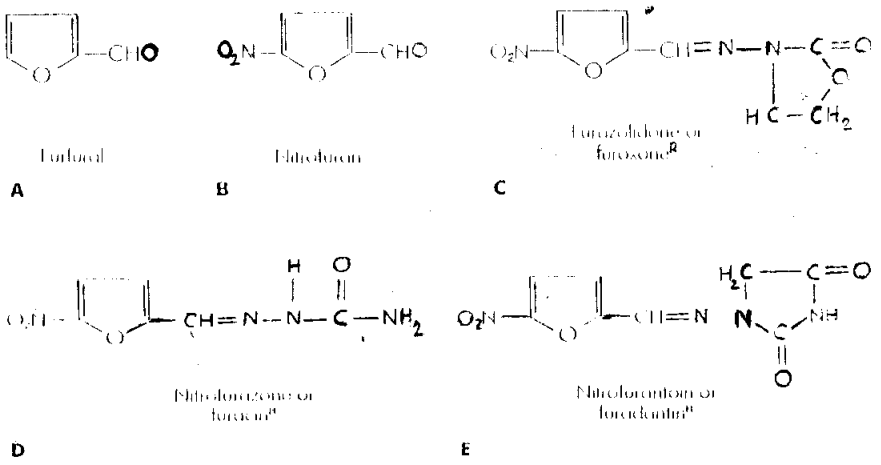
รูปที่ 23-20 Structure of the anthramycin group of antitumor antibiotics.

8. ยารักษาโรคที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นทางเคมี

8.1 Nitrofurans

สารประกอบพวกไนโตรฟูแรนเป็นยาต่อต้านจุลินทรีย์ซึ่งแตกต่างจากสารปฏิชีวนะคือไม่ได้ปรากฏขึ้นเองตามธรรมชาติ สารพื้นฐานของอนุพันธุ์ไนโตรฟูแรนต่าง ๆ คือ เฟอร์ฟูแรล (furfural) ซึ่งเตรียมได้จากซังข้าวโพด ต้นข้าวโพด เปลือกข้าวโอ๊ต เยื่อหรือกากจากหัวบีทและผลิตผลพลอยได้จากพืชผักอื่น ๆ เฟอร์ฟูแรลเป็นอนุพันธ์อัลดีไฮด์ของฟูแรน (furan) ซึ่งมีชื่อทางเคมีว่า 2-furaldehyde และได้ถูกค้นพบโดยบังเอิญในปี 1832 ในขณะทำการศึกษาเกี่ยวกับการกลั่นน้ำตาล

อย่างไรก็ตามจนกระทั่งในปี 1944 Dodd และ Stillman ชาวอเมริกันได้รายงานการค้นพบคุณสมบัติในการต่อต้านจุลินทรีย์ของอนุพันธุ์ฟูแรนต่าง ๆ ที่ถูกไนเตรชั่น และได้พบคุณสมบัติในการต่อต้านแบคทีเรียที่สูงมากอย่างน่าประหลาดใจกับฟูแรนต่าง ๆ ที่เติมหมู่ไนโตรเข้าไปตรงตำแหน่งที่ 5 ของวงแหวนฟูแรน การเปลี่ยนแปลงแขนงโครงสร้างในตำแหน่งที่ 2 ของ 5-nitrofuran ทำให้มีสารประกอบในหมู่นี้เป็นจำนวนมาก สารประกอบในหมู่นี้มากกว่า 1,000 ชนิดได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นและศึกษา

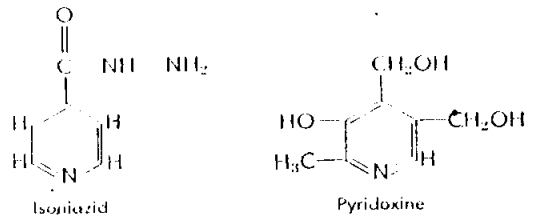


รูปที่ 23-21 Furfural (A) is the prototype of nitrofuran compounds, and (B), (C), (D), and (E) are chemotherapeutic derivatives of furfural.

โครงสร้างทางเคมีของไนโตรฟูแรนบางอย่างที่ใช้เป็นยารักษาโรคได้จัดแสดงไว้ในรูปที่ 23-21 ไนโตรฟูแรนมีผลในการต่อต้านแบบครอบจักรวาลทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ โปรโตซัวที่เป็นเชื้อโรคหลายชนิด และฟังไจบางอย่างที่บุกรุกผิวนอกร่างกายทั้งในคนและสัตว์

8.2 Isonicotinic Acid Hydrazide (Isoniazid)

ไอโซไนเอซิด มีความสำคัญอย่างจำกัดในการรักษาโรค เป็นสารประกอบตัวอย่างอย่างหนึ่งที่มีผลในการยับยั้งแบบแข่งขันสำหรับจุลินทรีย์ซึ่งจำกัดอยู่ในหมวดของ mycobacteria มีประโยชน์มากในการควบคุมโรควัณโรคในมนุษย์และจะมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นเมื่อใช้สลับกับสเตร็พโตไมซิน เนื่องจากมีโครงสร้างเสมือนกับไพริด็อกซีน (pyridoxine) หรือวิตามินบี 6 (รูปที่ 23-22) และนิโคตินาไมด์ (nicotinamide) ไอโซไนเอซิดสามารถหยุดยั้งปฏิกิริยา pyridoxine-และ nicotinamide-catalyzed reaction ดังนั้นจึงถือได้ว่าเป็นกิจกรรมต่อต้านจุลินทรีย์

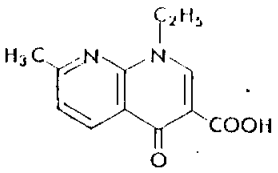


รูปที่ 23-22 Isoniazid, a structural analog of pyridoxine (vitamin B_6), may prevent the growth of microorganisms by blocking pyridoxine-catalyzed reactions in the microbial cell.

8.3 Nalidixic acid

กรดนาลิดิซิก เป็นสารเคมีสังเคราะห์ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 23-23 มีประโยชน์ใช้เป็นยารักษาโรคติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะอันเนื่องมาจากแบคทีเรียแกรมลบ กิจกรรมในการต่อต้านจุลินทรีย์ถูกทำให้เกิดขึ้นโดยการยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอนเอ

รูปที่ 23-23 Nalidixic acid is a synthetic antibacterial drug with a selective action against bacterial DNA synthesis.



9. การดื้อยา

การดื้อยาเป็นขบวนการธรรมชาติอย่างหนึ่งที่ไม่มีวันจบสิ้น ทั้งนี้เนื่องจากสิ่งมีชีวิตปรับปรุงความทนทานต่อสภาวะแวดล้อมใหม่อยู่เสมอ การดื้อยาอาจเกิดเนื่องจากปัจจัยที่เตรียมไว้ให้มีอยู่แล้วในจุลินทรีย์ หรืออาจเกิดขึ้นเนื่องจากปัจจัยที่ถูกเตรียมให้มีขึ้นภายหลัง ตัวอย่างเช่นการดื้อต่อเพ็นนิซิลลินอาจเป็นผลเนื่องจากการผลิตเอนไซม์เพ็นนิซิลลินเนส (penicillinase)

โดยจุลินทรีย์พวกที่มีความทนทานอยู่แล้วเปลี่ยนเพ็นนิซิลลินให้กลายเป็นกรดเพ็นนิซิลโลอิก (penicilloic acid) ซึ่งไม่เป็นอันตราย หรือในอีกทางหนึ่งแบคทีเรียบางสายพันธุ์ ซึ่งปกติเป็นสายพันธุ์อ่อนไหวต่อเพ็นนิซิลลินแต่ต่อมาอาจจัดเตรียมสร้างความทนทานต่อเพ็นนิซิลลินขึ้นมาได้ ความทนทานที่จัดเตรียมขึ้นมานี้เกิดขึ้นโดยพันธุกรรมซึ่งทำให้จุลินทรีย์สามารถปรับปรุงตัวสร้างเอนไซม์เพ็นนิซิลลินเนสได้ ในประชากรเซลล์แบคทีเรียที่อ่อนไหวต่อเพ็นนิซิลลินอาจจะมีเซลล์หนึ่งในร้อยล้านเซลล์เป็นตัวผ่าเหล่าซึ่งทนทานต่อเพ็นนิซิลลิน ปกติสัดส่วนจำนวนระหว่างจุลินทรีย์พวกที่อ่อนไหวกับพวกที่ทนทานในประชากรหนึ่งมักถูกรักษาไว้ให้คงที่ เมื่อมีเพ็นนิซิลลินปรากฏอยู่พวกที่อ่อนไหวจะไม่มีการสืบพันธุ์เจริญเติบโต แต่พวกผ่าเหล่าซึ่งทนทานจะยังคงดำเนินต่อไป แล้วท้ายที่สุดก็จะกลายเป็นประชากรส่วนใหญ่ ปรากฏการณ์นี้มีความสำคัญในทางการแพทย์และเป็นเหตุผลหนึ่งซึ่งว่าทำไมถึงต้องมีการวิจัยสังเคราะห์เพ็นนิซิลชนิดใหม่ ๆ ที่มีความทนทานต่อการกระทำของเอนไซม์เพ็นนิซิลลินเนสขึ้นมา

มีจุลินทรีย์หลายชนิดที่ไม่ผลิตเอนไซม์เพ็นนิซิลลินเนสแต่ก็มีความทนทานต่อเพ็นนิซิลลิน สิ่งนี้แสดงว่าจุลินทรีย์ใช้แนวทางการเมแทบอลิซึมอื่นหรือปฏิกิริยาของเอนไซม์อื่นที่ไม่อ่อนไหวต่อการยับยั้งโดยเพ็นนิซิลลิน

กลไกในการดื้อยาหรือสารปฏิชีวนะนอกจากโดยวิธีการดังที่กล่าวมาแล้วก็อาจจะเกิดขึ้นได้โดย

(1) การยับยั้งแบบแข็งขันระหว่างเมแทบอไลต์ที่จำเป็นกับยาชนิดที่เป็นสารเสมือน (analog) กับเมแทบอไลต์นั้น

(2) ปรับปรุงเปลี่ยนแปลงแนวทางการเมแทบอลิซึมทำให้ไม่ต้องใช้บางปฏิกิริยาซึ่งปกติถูกยับยั้งได้ด้วยยา

(3) เปลี่ยนแปลงเอนไซม์ที่ผลิตขึ้นให้มีการทำงานเพื่อเซลล์แต่ไม่ได้รับผลกระทบจากยา

(4) สังเคราะห์เอนไซม์ให้มีจำนวนมากเกินกว่าจำนวนที่ถูกยับยั้งด้วยยาหรือสารปฏิชีวนะ

(5) ทำให้ยาไม่สามารถซึมซับเข้าไปในเซลล์โดยเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์

(6) เปลี่ยนแปลงโปรตีนโครงสร้างของไรโบโซม

แบบฉบับความทนทานของแบคทีเรียต่อสารปฏิชีวนะในช่วงสามปีได้แสดงไว้ในตาราง ที่ 23-2

ตารางที่ 23-2 Occurrence of Single and Multiple Resistance in S. aureus in Hospitalized Patients during the Period 1977-1980

Resistance Pattern	Resistant, %	Resistance Pattern*	Resistant, %
XX	91	XX CT	3.6
CT	4	XX CX	4.6
TC	44	XX EM FU LM	0.012
EM	10	XX EM FU LM GM	0.00083
SU	94	XX LM	0.91
CX	5	CX LM	0.05
FU	13	CX GM	0.35
LM	1	CT EM	0.40
GM	7	TC EM	4.4
XX TC EM	4	TC EM SU	4.1
XX TC CX	1.9	TC GM	3.1
XX TC EM CX	0.20	TC FU	5.7
XX TC EM CX FU	0.026	EM CX	0.5
XX EM	9.1	EM LM	0.10
XX TC	40	FU LM	0.13

* XX = β-lactamase production; CT = cephalothin; TC = oxytetracycline; EM = erythromycin; SU = sulfadimidine; CX = isoxazolylpenicillins (and methicillin); FU = fusidic acid; LM = lincomycin; GM = gentamicin; CL = chloramphenicol.

SOURCE: T. Bergan and J. Lernestedt, "Antibiotic Resistance in Staphylococci from a Hospital Environment," *Chemotherapy*, 29:28–36, 1983.

9.1 การถ่ายทอดความดื้อยา

เมื่อสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรค เช่น ซัลโฟนาไมด์และสารปฏิชีวนะถูกใช้เป็นครั้งแรกการเกิดแบคทีเรียดื้อจะมีขึ้นไม่บ่อยนัก การดื้อยาของแบคทีเรียเริ่มเป็นปัญหาเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีการใช้สารปฏิชีวนะกันอย่างแพร่หลายทำให้เป็นการกำจัดจุลินทรีย์ที่อ่อนไหวออกจากประชากรแล้วทำให้จำนวนจุลินทรีย์ที่ทนทานเพิ่มมากขึ้น

ปรากฏการณ์เริ่มต้นของการดื้อยาโดยแบคทีเรียถูกคิดว่าเป็นผลเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงในยีนใดยีนหนึ่งซึ่งทำให้แบคทีเรียมีความทนทาน หลักฐานซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการใช้ซัลโฟนาไมด์เป็นยารักษาโรคเป็นสิ่งที่ทำให้แน่ใจในปรากฏการณ์ดังกล่าว คำอธิบายเกี่ยวกับความทนทานซึ่งมีขึ้นเมื่อไม่นานมานี้อ้างถึงแบคทีเรียแกรมลบพวกที่ดื้อยาว่ามียีนหนึ่งเพิ่มขึ้นมาทำหน้าที่ช่วยป้องกันแบคทีเรียจากการกระทำของยาและสารปฏิชีวนะ ตัวอย่างเช่น ยีนหนึ่งทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์เพ็นนิซิลลินเนสสำหรับ staphylococci พวกที่มีความทนทานต่อเพ็นนิซิลลิน บางกรณีแบคทีเรียก็ได้รับยีนทนทานในขณะบุกรุกอยู่ในร่างกาย (infection) และการเพิ่มจำนวนของแบคทีเรียเหล่านี้ถูกส่งเสริมให้มีมากขึ้นเนื่องจากแบคทีเรียพวกที่อ่อนไหวถูกยับยั้งหรือถูกฆ่าทำลาย และยีนซึ่งทนทานอาจถูกถ่ายทอดไปยังแบคทีเรียอื่นโดย

การเชื่อมต่อผสมพันธุ์กัน (conjugation) ในขณะทำการรักษาโรค

การถ่ายทอดยีนระหว่างเซลล์ได้อธิบายมาแล้วในบทที่ 12 ซึ่งอาจกระทำโดยวิธีการรับเอายีนเข้ามาโดยตรง (transformation) การนำมาโดยไวรัส (transduction) และการเชื่อมต่อผสมพันธุ์กัน (conjugation) ที่น่าสนใจในกรณีนี้คือการถ่ายทอดความทนทานต่อสารปฏิชีวนะโดยวิธีการเชื่อมต่อผสมพันธุ์กัน ปรากฏการณ์นี้ได้ถูกรายงานเป็นครั้งแรกในปี 1958 โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่นสองคนซึ่งทำงานเป็นอิสระแก่กัน คือ Akiba และ Ochiai เขาทั้งสองได้คัดแยกจุลินทรีย์สายพันธุ์ที่อ่อนไหวต่อสารปฏิชีวนะและสายพันธุ์ที่ทนทานต่อสารปฏิชีวนะซึ่งอยู่ในหมวดหมู่ทางน้ำเหลืองวิทยา (serotype) เดียวกันจากคนไข้ที่เป็นโรคติดเชื้อทางเดินอาหารซึ่งได้รับการรักษาด้วยซัลโฟนาไมด์, เตตร้าไซคลีน, สเตร็พโตไมซิน หรือคลอแรมฟีนีคอล แล้วได้แสดงให้เห็นว่าเป็นเพราะยีนทนทานซึ่งสะสมไว้โดย ***Escherichia coli*** ในทางเดินอาหารถูกถ่ายทอดไปยังเชื้อ ***Shigella dysenteriae*** ซึ่งทำให้เกิดโรค นับตั้งแต่นั้นมาการถ่ายทอดความทนทานต่อสารปฏิชีวนะ โดยการเชื่อมต่อผสมพันธุ์กันของแบคทีเรียอื่น ก็ได้ถูกค้นพบอยู่เสมอ

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าปัจจัยความทนทานหรือ R factor นั้นมีอยู่ในพลาสมิด (plasmid) ซึ่งเป็นชิ้นโครโมโซมส่วนเกินขนาดเล็กที่สามารถจำลองเพิ่มจำนวนตัวเองได้ ชิ้นไมโครโซมนี้อยู่นอกเหนือดีเอนเอที่เป็นนิวเคลียสของเซลล์ (บทที่ 12) การถ่ายทอดปัจจัยความทนทานในโรคติดเชื้อเกี่ยวกับทางเดินอาหารมีความสำคัญโดยเฉพาะในกรณีที่เป็นการติดเชื้อหลายเชื้อร่วมกัน จุลินทรีย์ที่เป็นผู้รับ R-factor จาก ***E.coli*** ซึ่งเป็นผู้ให้ที่ดีนั้นประกอบด้วยสปีชี่ต่าง ๆ ของ ***Enterobacter, Klebsiella, Salmonnella*** และ ***Shigella*** แต่พวกที่เป็นผู้รับได้อย่างอ่อนนั้นได้แก่ สปีชี่ต่าง ๆ ของ ***Pasteurella, Proteus*** และ ***Serratia***

ความทนทานต่อสารปฏิชีวนะก่อให้เกิดปัญหาต่อคนไข้เป็นอย่างมาก แพทย์จะต้องพยายามทำความเข้าใจถึงกลไกที่เกี่ยวข้องและป้องกันไม่ให้เกิดขึ้น การเกิดความต้านทานอาจถูกทำให้ลดน้อยลงได้โดย (1) หลีกเลี่ยงการใช้สารปฏิชีวนะอย่างยุ่งเหยิงเมื่อสารปฏิชีวนะนั้นไม่มีคุณค่าในการรักษาอย่างแท้จริง (2) ละเว้นการใช้สารปฏิชีวนะรักษาโรคสามัญต่าง ๆ แต่เก็บเอาไว้เพื่อรักษาโรคที่สำคัญเฉพาะ (3) ใช้สารปฏิชีวนะด้วยจำนวนครั้งและปริมาณอย่างเหมาะสมเพื่อเอาชนะจุลินทรีย์ที่เป็นเชื้อโรคอย่างรวดเร็ว (4) ใช้สารปฏิชีวนะหลายอย่างร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ และ (5) ใช้สารปฏิชีวนะที่ต่างออกไปเมื่อจุลินทรีย์

เริ่มแสดงความต้านทานต่อสารปฏิชีวนะที่เริ่มใช้ครั้งก่อน

10. การตรวจสอบปริมาณและคุณภาพของสารปฏิชีวนะด้วยเชื้อจุลินทรีย์

การตรวจสอบปริมาณหรือคุณภาพของสารเคมีด้วยเชื้อจุลินทรีย์ถูกเรียกว่า Microbiological Assay อำนาจและปริมาณของสารปฏิชีวนะที่มีอยู่ในวัตถุตัวอย่างต่าง ๆ อาจถูกตรวจสอบโดยวิธีทางเคมี ทางกายภาพ และทางชีววิทยา การทดสอบทางชีววิทยา (Biological test) เป็นวิธีการที่สะดวกและเหมาะสมที่สุดในการตรวจสอบ (Assay) ความสามารถของสารปฏิชีวนะในการฆ่าทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ที่มีชีวิต

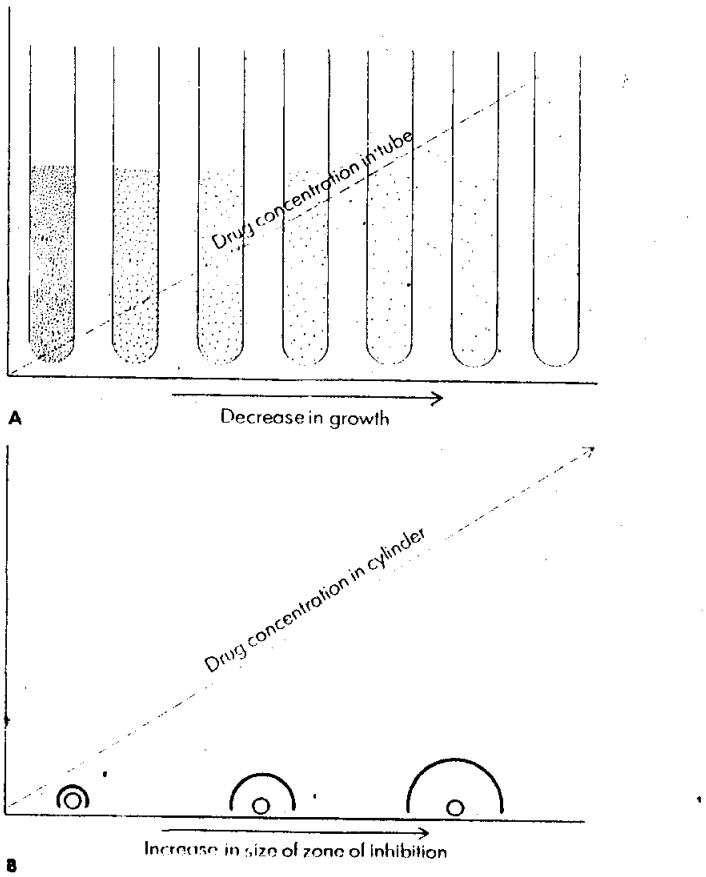
10.1 Chemical Assay

เมื่อสารปฏิชีวนะอยู่ในสภาพที่เป็นสารเคมีบริสุทธิ์ ความเข้มข้นของสารอาจถูกตรวจสอบเป็นจำนวนไมโครกรัมของสารเคมีบริสุทธิ์ต่อมิลลิกรัมของวัตถุตัวอย่าง เพื่อประเมินค่าการตรวจสอบเช่นนี้จะต้องให้ผลซึ่งมีความสัมพันธ์กันดีกับการตรวจสอบทางชีววิทยา (Biological assay) วิธีการตรวจสอบทางเคมี (chemical assay) โดยทั่วไปมีความแม่นยำกว่าและใช้เวลาน้อยกว่า แต่จะต้องระมัดระวังไม่ให้ส่วนที่เสื่อมสลายตัวไปจนไม่มีกิจกรรมทางชีววิทยามีผลกระทบการตรวจสอบทำให้อ่านค่าได้อย่างผิดพลาด

10.2 Biological Assay

อำนาจทางชีววิทยาของสารปฏิชีวนะที่มีอยู่ในวัตถุสิ่งใดสิ่งหนึ่งถูกแสดงออกเป็นจำนวนไมโครกรัมหรือหน่วย (unit) ซึ่งตรวจสอบโดยนำวัตถุมาทดสอบการฆ่าหรือหยุดยั้งจุลินทรีย์ที่นำมาทดสอบ (test organism) เปรียบเทียบกับการฆ่าหรือหยุดยั้งด้วยสารปฏิชีวนะที่เตรียมไว้เป็นมาตรฐาน ภายใต้สภาวะต่าง ๆ ซึ่งถูกควบคุมไว้ให้คงที่ (รูปที่ 23-24)

ถึงแม้ว่าหน่วย (unit) ของสารปฏิชีวนะบางอย่างจะถูกจัดตั้งขึ้นอย่างไม่มีกฎเกณฑ์ แต่สารปฏิชีวนะบางอย่างก็ถูกกำหนดขึ้นโดยข้อตกลงระหว่างชาติ และโดยองค์การอาหารและยา (FDA) ตัวอย่างเช่น หน่วยสากลของเพ็นนิซิลลิน คือ จำนวน 0.5988 ไมโครกรัม (μg) ของเพ็นนิซิลลิน ซึ่งแสดงกิจกรรมได้ภายใต้สภาวะกำหนดตามมาตรฐานสากลโดยมี benzyl-penicillin เป็นตัวอย่าง (1 mg = 1,667 units) การดัดแปลงบางอย่างเกี่ยวกับวิธีการดังกล่าวข้างต้น คือการวัดการรบกวนของสารปฏิชีวนะต่อการผลิตสารซึ่งเป็นลักษณะการเมแทบอลิซึมอย่างหนึ่งของจุลินทรีย์ที่นำมาทดสอบ เช่น กรด ฮีโมไลซิน (hemolysin) หรือเอนไซม์รีดักเตส (reductase) เป็นต้น



รูปที่ 23-24 Microbiological assay of antibiotics and some other chemotherapeutic agents is accomplished by either the tube-dilution or the cylinder-plate method (a variation of the paper-disk-plate technique). (A) In the tube-dilution technique, the inhibition of growth (decrease in turbidity) produced by the unknown sample is compared with that produced by the known or standard sample. The amount of antibiotic present in the unknown sample can then be calculated. (B) The cylinder-plate technique follows much the same procedure for determining antibiotic potency, except that inhibition of growth is measured in terms of the size of the zones of inhibition.

การตรวจสอบสารปฏิชีวนะในน้ำเหลืองของเลือด ในปัสสาวะ ในเนื้อเยื่อ และในวัตถุสิ่งอื่นซึ่งคล้ายกันนี้มักก่อให้เกิดปัญหาเนื่องจาก (1) จำนวนที่มีอยู่น้อยมากเมื่อเทียบกับในวัตถุสิ่งอื่น (2) สารปฏิชีวนะอาจรวมอยู่กับสารประกอบพวกโปรตีนในวัตถุตัวอย่าง (3) สารยับยั้งตามธรรมชาติอาจปรากฏมีอยู่ในเลือดหรือในของเหลวหล่อเลี้ยงร่างกายอยู่แล้ว ดังนั้นเทคนิคดังกล่าวข้างต้นจึงต้องถูกดัดแปลงให้มีความอ่อนไหวมากยิ่งขึ้นสำหรับวัตถุตัวอย่างเหล่านี้

11. ความอ่อนไหวของจุลินทรีย์ต่อสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรค

สปีชี่และสเตรน (strain) ของจุลินทรีย์มีระดับความอ่อนไหว (susceptibility) ต่อสารปฏิชีวนะแตกต่างกัน นอกจากนี้ความอ่อนไหวของจุลินทรีย์ต่อสารปฏิชีวนะหนึ่งอาจเปลี่ยนแปลงได้โดยเฉพาะในระหว่างการรักษาโรค ดังนั้นจึงมีความสำคัญสำหรับแพทย์ซึ่งต้องรู้เอกลักษณ์ของจุลินทรีย์และสารปฏิชีวนะเฉพาะที่อาจได้รับการคาดคะเนว่าให้ผลใน

การรักษาเป็นที่น่าพอใจ (ตารางที่ 23-3) สำหรับรายละเอียดนั้นนักจุลชีววิทยามักถูกร้องขอให้จัดทำการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาอย่างแม่นยำและตรวจสอบดูความอ่อนไหวของจุลินทรีย์ต่อสารปฏิชีวนะต่าง ๆ เป็นบางครั้งบางคราวตลอดช่วงการรักษาโรค นักจุลชีววิทยาอาจเป็นที่ต้องการเพื่อตรวจสอบดูการเปลี่ยนแปลงความอ่อนไหวของเชื้อโรคต่อยาและตรวจสอบ (assy) ความเข้มข้นของสารปฏิชีวนะในของเหลวหล่อเลี้ยงร่างกาย

ตารางที่ 23-3 Basic Sets of Antimicrobial Agents to be Tested Routinely Against Rapidly Growing Aerobic and Facultatively Anaerobic Bacteria*

Antimicrobics	Staphylococci and Streptococci	Enterococci	Enteric Gram Negative Bacilli Other than *P. aeruginosa*		*P. aeruginosa*
			Urinary	Other	
Penicillins					
Ampicillin		1	1	1	
Carbenicillin			1	1	1
Nafcillin, oxacillin, or methicillin†	1				
Penicillin G	1	1			
Cephalosporins					
Cefamandole	2		1‡	1‡	
Cefoxitin	2		1‡	1‡	
Cephalothin	1		1	1	
Chloramphenicol	2	2		2	
Clindamycin	1				
Erythromycin	1	1			
Aminoglycosides					
Amikacin			1	1	1
Gentamicin	2		1	1	1
Kanamycin	2		1	1	
Tobramycin			1	1	1
Polymyxin B or E			2	2	1
Tetracycline	2	2	1	1	
Vancomycin	2				
Urinary tract agents					
Nalidixic acid			1		
Nitrofurantoin			1		
Sulfonamides			1		
Sulfamethoxazole/trimethoprim			1		

* 1 = primary set; 2 = secondary drugs.

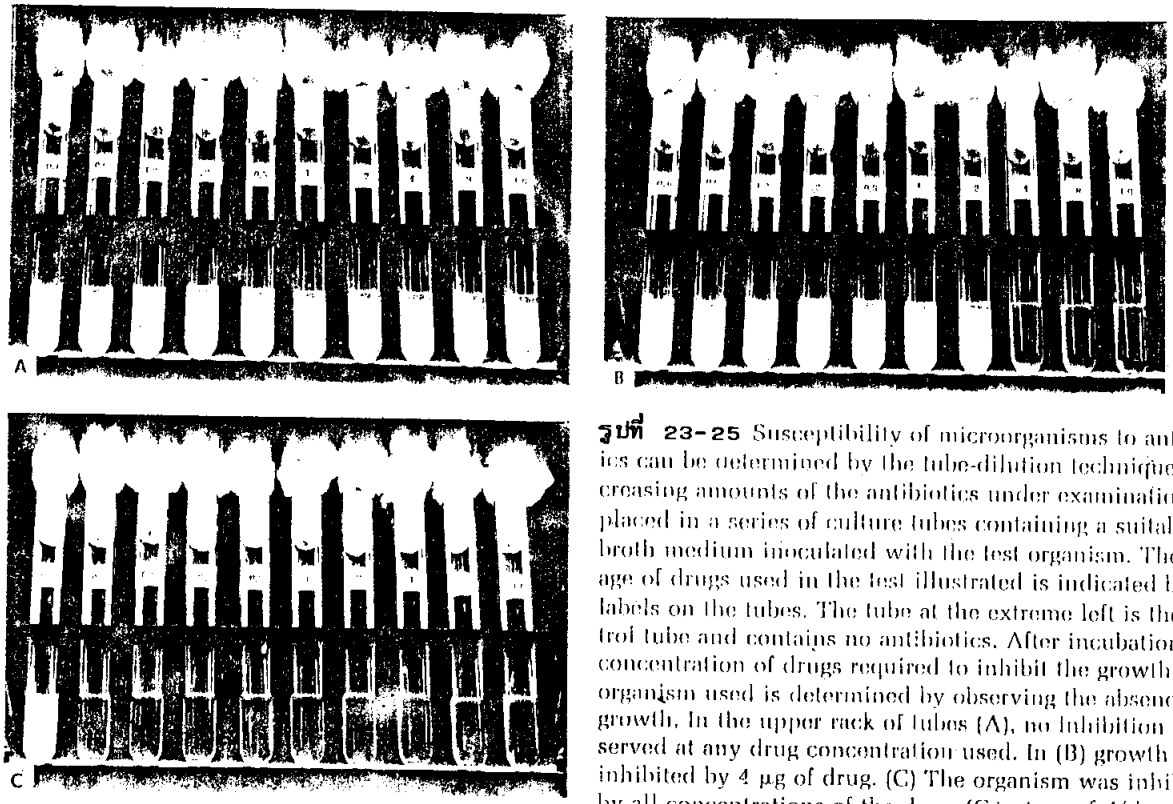
† Oxacillin or nafcillin is preferable for detecting heteroresistant methicillin-resistant *S. aureus*.

‡ Cefamandole and cefoxitin may be reserved for testing cephalothin-resistant organisms only.

SOURCE: E. H. Lennette, A. Balows, W. J. Hausler, Jr., and J. P. Truant (eds.): *Manual of Clinical Microbiology*, 3d ed., American Society for Microbiology, Washington, 1980.

11.1 เทคนิคการเจือจางในหลอด

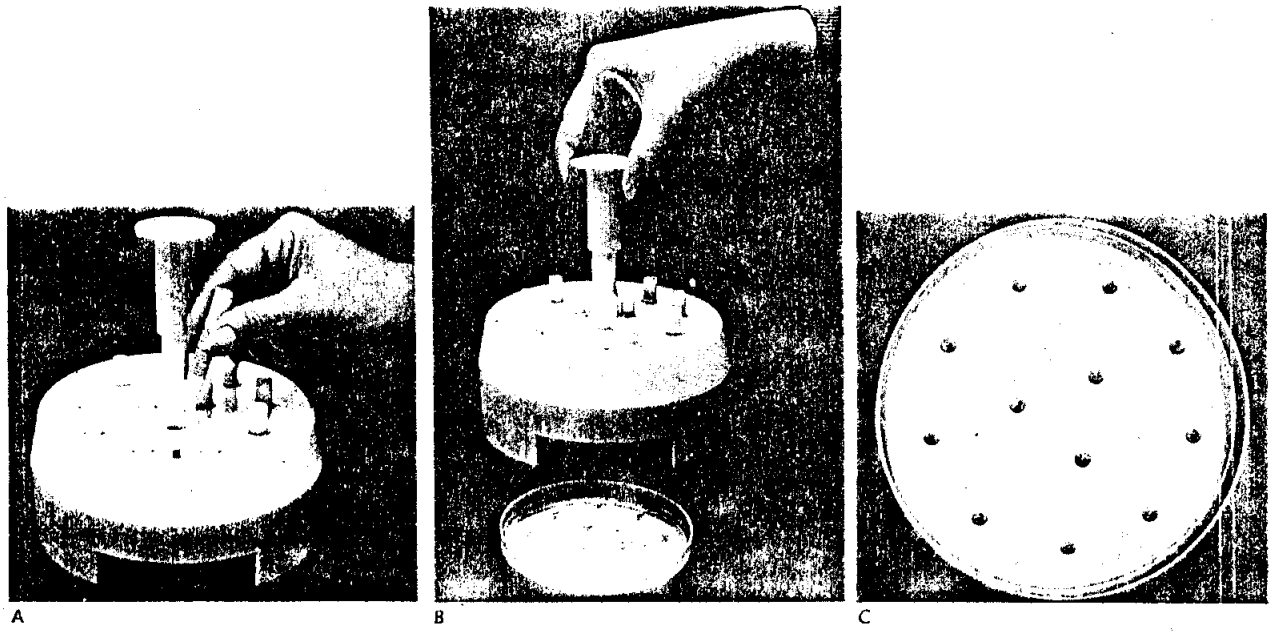
ความอ่อนไหวของจุลินทรีย์ต่อสารปฏิชีวนะหรือสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคอาจถูกตรวจสอบได้ทั้งโดยเทคนิคการเจือจางในหลอด (tube-dilution technique) หรือโดยเทคนิคแผ่นกระดาษในจานเลี้ยงเชื้อ (paper-dish-plate technique) โดยเทคนิคการเจือจางในหลอดเป็นการตรวจสอบจำนวนซึ่งน้อยที่สุดของยาที่ต้องใช้เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์นอกร่างกาย (in vitro) เจ้าบ้าน (รูปที่ 23-25) จำนวนที่ตรวจสอบได้นี้ถูกถือว่าเป็น MIC (minimal inhibitory concentration)



รูปที่ 23-25 Susceptibility of microorganisms to antibiotics can be determined by the tube-dilution technique. Increasing amounts of the antibiotics under examination are placed in a series of culture tubes containing a suitable broth medium inoculated with the test organism. The dosage of drugs used in the test illustrated is indicated by the labels on the tubes. The tube at the extreme left is the control tube and contains no antibiotics. After incubation, the concentration of drugs required to inhibit the growth of the organism used is determined by observing the absence of growth. In the upper rack of tubes (A), no inhibition is observed at any drug concentration used. In (B) growth was inhibited by 4 μg of drug. (C) The organism was inhibited by all concentrations of the drug. (*Courtesy of Abbot Laboratories.*)

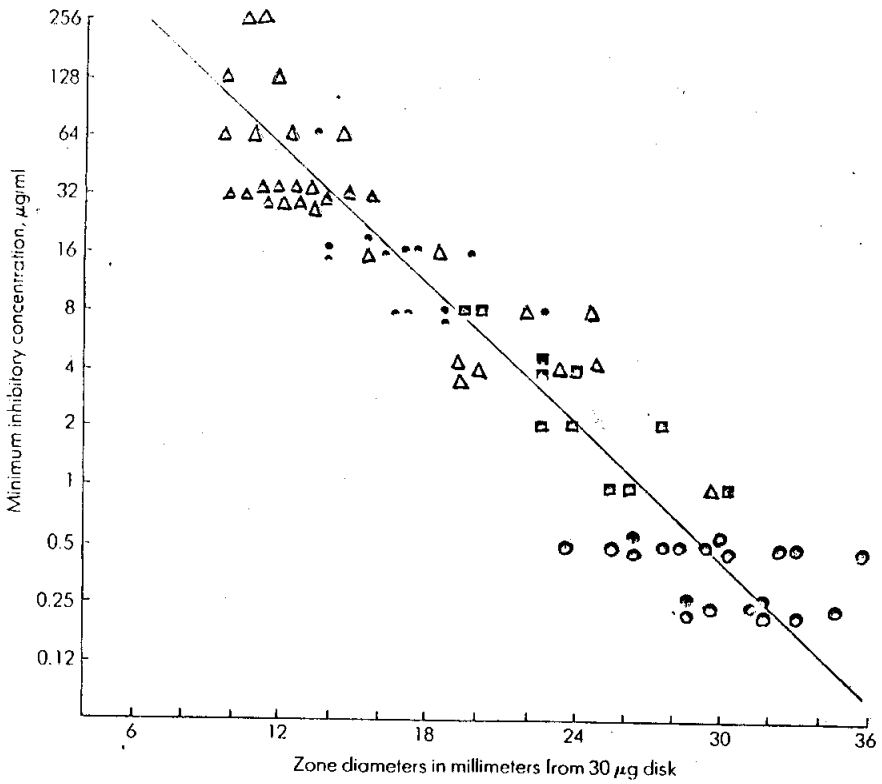
11.2 เทคนิคแผ่นกระดาษในจานเลี้ยงเชื้อ

วิธีการใช้แผ่นกระดาษในจานเลี้ยงเชื้อเป็นเทคนิคที่นิยมใช้กันมากที่สุด เพื่อตรวจสอบดูความอ่อนไหวของจุลินทรีย์ต่อสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรค แผ่นกระดาษขนาดเล็กซึ่งมีสารเคมีที่ใช้เป็นยารักษาโรคแทรกอยู่เนื้อกระดาษด้วยจำนวนซึ่งทราบค่าแน่นอนถูกวางบนผิววุ้นอาหารที่ได้รับการใส่เชื้อแล้วทั่วผิววุ้น ภายหลังจากการบ่มจานเลี้ยงเชื้อจะถูกสังเกตดูบริเวณซึ่งถูกยับยั้ง (zone of inhibition) รอบแผ่นกระดาษ (รูปที่ 23-26) บริเวณซึ่งถูกยับยั้ง (บริเวณโปร่งใส) รอบแผ่นกระดาษชี้แสดงว่าจุลินทรีย์ถูกยับยั้งด้วยยาซึ่งแพร่กระจายออกจากแผ่นกระดาษเข้าไปในเนื้อวุ้นอาหาร



รูปที่ 23-26 The paper-disk-plate method for determining the susceptibility of microorganisms to antibiotics. (A) Automatic dispenser of paper disks impregnated with antibiotics. (B) Disks positioned on inoculated Petri dish before incubation. (C) Zones of inhibition develop after incubation around each disk that contains an antibiotic that inhibits growth of microoganisms. (*Courtesy of Becton-Dickinson, BBL Microbiology Systems.*)

วิธีการใช้แผ่นกระดาษแผ่นเพื่อตรวจสอบดูความอ่อนไหว ปัจจุบันได้เป็นที่ยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) และเป็นวิธีการซึ่งได้รับการปรับปรุงมาจากวิธีการของ Bauer, Kirby, Sherris and Turck ในปี 1966 วิธีการนี้ใช้เทคนิคซึ่งมีมาตรฐานสูงมาก มีการกำหนดปริมาณสารต่อต้านจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในเนื้อกระดาษ รวมทั้งกำหนดชนิดและส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเชื้อที่ทำมาทดสอบ กำหนดขนาดของแหล่งเชื้อ (inoculum) กำหนดสภาวะที่ใช้ในการบ่มและรายละเอียดอื่น ๆ เมื่อการทดสอบความอ่อนไหวถูกจัดทำอย่างถูกต้องตามวิธีการของ FDA จะสามารถคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างความกว้างของบริเวณที่ถูกยับยั้งกับ MIC ของยาสำหรับจุลินทรีย์ที่นำมาทดสอบด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ นอกจากนี้ยังสามารถตรวจสอบได้ว่าจุลินทรีย์มีความทนทานหรืออ่อนไหวต่อสารต่อต้านจุลินทรีย์นั้นหรือไม่ ความสัมพันธ์ระหว่าง MIC กับเส้นผ่าศูนย์กลางของบริเวณที่ถูกยับยั้งสำหรับสารปฏิชีวนะซีฟาโลธินในการต่อต้านแบคทีเรียต่าง ๆ ได้แสดงไว้ในรูปที่ 23-27



รูปที่ 23-27 The relationship between the dilution and diffusion methods of testing the ability of an antibiotic to inhibit bacterial growth is demonstrated here for cephalothin. The size of the inhibition zone produced by an antibiotic disk goes up as the MIC goes down. All test conditions must be held constant. ▲ Enterococci, ● *Staphylococcus aureus*, • *Escherichia coli*, △ *Enterobacter-Klebsiella*, ■ *Haemophilus*. (Courtesy of K. J. Ryan, F. D. Schoenknecht, and W. M. M. Kirby, *Hosp Pract*, p. 99, 1970.)

12.1 การใช้สารปฏิชีวนะในกิจการนอกเหนือจากการแพทย์

สารปฏิชีวนะถูกใช้เพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตของสัตว์ปีกและปศุสัตว์โดยผสมลงไปในอาหารสัตว์ ภายหลังจากการค้นพบว่าสัตว์เลี้ยงต่าง ๆ ที่ถูกผลิตเป็นอาหารต้องการวิตามินบี-12 เพื่อการเจริญเติบโตอย่างเหมาะสมเมื่อให้อาหารที่มีโปรตีนจากพืชประกอบอยู่ ต่อมาได้มีการเติมวัสดุเหลือทิ้งซึ่งเป็นผลิตผลพลอยได้จากการหมักลงไปในอาหารสัตว์พบว่าการเจริญเติบโตถูกกระตุ้นรวดเร็วกว่าการเติมวิตามินบี-12 แต่เพียงอย่างเดียว ถึงแม้ว่าในอาหารสัตว์จะมีวิตามินบี-12 อยู่อย่างเพียงพอแล้วก็ยังพบว่าการเจริญเติบโตจะรวดเร็วขึ้นไปอีกเมื่อเติมสิ่งที่ได้จากการหมักสารปฏิชีวนะลงไป และการเติมสารปฏิชีวนะบริสุทธิ์โดยตรงลงไปในอาหารสัตว์ก็ได้ผลอย่างเดียวกัน ในเชิงการค้าจึงได้มีการเติมออรีโอไมซิน เทอร์ราไมซินหรือเพ็นนิซิลลินลงในอาหารสุกร หรือเป็ดไก่ ด้วยอัตรา 5 ถึง 20 กรัมต่ออาหารสัตว์หนึ่งตัน ทำให้อัตราความเร็วในการเจริญเติบโตของสัตว์อ่อนเพิ่มขึ้นได้อย่างน้อย 10 เปอร์เซ็นต์ และบางครั้งอาจสูงถึง 50 เปอร์เซ็นต์

การกระตุ้นการเจริญเติบโตของสัตว์เลี้ยงโดยสารปฏิชีวนะอาจถูกอธิบายได้ในหลายลักษณะ

1. สารปฏิชีวนะอาจทำลายแบคทีเรียและพาราไซต์อื่นในลำไส้ซึ่งทำให้เกิดโรคอย่างไม่รุนแรงแต่ชะงักการเจริญเติบโตและการพัฒนาร่างกาย ตัวอย่างเช่นสุกรตอบสนองต่ออ๊อกซีเตตร้าไซคลีนที่เติมลงไปในอาหารอย่างเห็นได้ชัด เนื่องจากยับยั้งการเจริญเติบโตของ ***Clostridium perfringens*** ในลำไส้และป้องกันหรือลดอาการเรื้อรังเนื่องจากพิษของเชื้อ

2. กำจัดแบคทีเรียที่เป็นแซโพรไฟต์ซึ่งอาจแย่งสารอาหารในลำไส้ของสัตว์

3. สเตร็พโตไมซินอาจมีผลทำให้เกิดการสำรองหรือจำกัดการสูญเสียวิตามินบี-12 ในอาหาร ทำให้มีวิตามินบี-12 ซึ่งร่างกายสัตว์สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ในปริมาณมากขึ้น

การเติมสารปฏิชีวนะลงในอาหารสัตว์ก่อให้เกิดการพัฒนาของแบคทีเรียที่ทนทานกว้างขวางยิ่งขึ้น เนื่องจากจุลินทรีย์มีโอกาสสัมผัสกับการปฏิชีวนะอย่างกว้างขวาง ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงต้องกำจัดหรือหลีกเลี่ยงการใช้สารปฏิชีวนะเติมลงไปในอาหาร

เนื่องจากสารปฏิชีวนะยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียบางชนิดแต่ไม่มีผลกระทบต่อชนิดอื่น สารปฏิชีวนะจึงถูกใช้อย่างกว้างขวางเพื่อป้องกันการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในเนื้อเยื่อที่ต้องการเพาะเลี้ยงในของเหลวเพาะเลี้ยงเซลล์ และในตัวอ่อนของลูกไก่เพื่อเพาะ

เลี้ยงไวรัส Fleming เป็นบุคคลแรกที่ใช้เพ็นนิซิลลินซึ่งได้จากการกรองสิ่งที่ใช้เพาะเลี้ยงเชื้อรา ***Penicillium*** ผสมลงในอาหารเพื่อการคัดแยกเชื้อ ***Haemophilus influenzae*** จากจมูกและลำคอ เพ็นนิซิลลินยับยั้งค๊อกไซแกรมบวกแต่ยอมให้ ***H.influnezae*** เจริญเติบโตได้

สารปฏิชีวนะบางอย่างมีผลในการต่อต้านโรคพืช จึงเป็นที่สนใจเพื่อจะนำมาใช้ในการรักษาโรคพืช แต่ในทางปฏิบัติก็ถูกใช้อย่างจำกัดเนื่องจากปัญหาทางเศรษฐกิจคือสารปฏิชีวนะมีราคาแพง